

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

ЛЕКЦИЯ № 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭЛЕМЕНТОВ VI ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

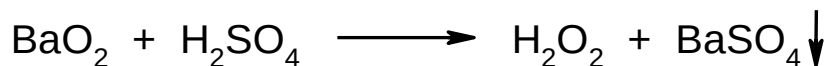
Из элементов VI группы периодической системы для медицины представляют интерес кислород и сера, которые уже сами являются фармацевтическими препаратами, кроме того, имеют значение их различные соединения: перекись водорода, перекись магния, гидроперит, натрия тиосульфат.

ПЕРЕКИСЬ ВОДОРОДА Hydrogenium peroxydatum H₂O₂

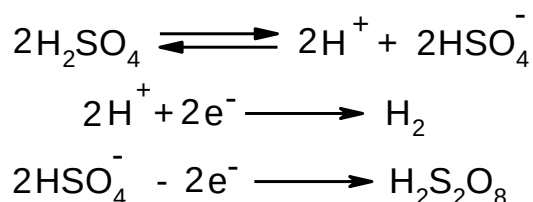
Перекись водорода была впервые открыта в 1818 г. Тенаром, который, изучая действие различных минеральных кислот на перекись бария, обнаружил новое вещество, имеющее состав H₂O₂. Он назвал это вещество «окисленной водой», или «перекисью водорода». В природе перекись водорода образуется в результате различных окислительных процессов. В ничтожных количествах она содержится в атмосферных осадках, в соке некоторых растений.

Получение

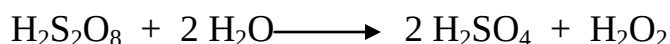
- ✓ Водорода перекись получена впервые Тенаром в 1818 г. при действии серной кислоты на бария перекись:



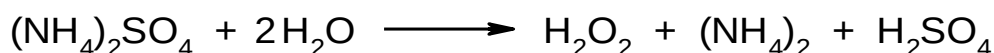
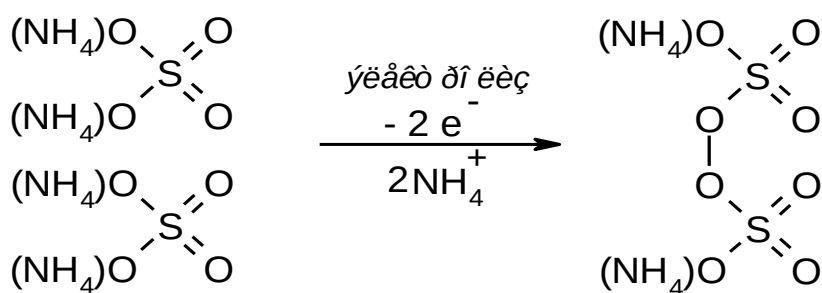
- ✓ С медицинской целью перекись водорода получают синтетически различными методами. Наиболее удобным и современным является электролитический способ. При электролизе концентрированной серной кислоты на катоде выделяется водород, а на аноде два остатка серной кислоты, отдавая 2 электрона, образуют надсерную кислоту:



Надсерная кислота устойчива лишь при очень низких температурах. При более высоких температурах в присутствии воды она разлагается, образуя H_2SO_4 и H_2O_2 :



- ✓ В промышленности перекись водорода получают обычно электролизом кислых растворов сульфата аммония. Образующийся при этом персульфат аммония разлагается водой с образованием H_2O_2 :



Таким способом получают обычно слабые растворы перекиси водорода. Из них можно приготовить более концентрированные путем перегонки в вакууме при обычной температуре.

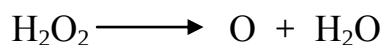
Фармакопейным препаратом перекиси водорода является раствор перекиси водорода (Solutio Hydrogenii peroxydi diluta), содержащий 2,7-3,3% H_2O_2 .

в медицине, представляет собой бесцветную прозрачную жидкость слабо-кислой реакции. Вкус жгучий, вяжущий. Смешивается с водой в любых соотношениях.

Подлинность

Структурная формула перекиси водорода $\text{H}-\text{O}-\text{O}-\text{H}$ показывает, что два атома кислорода непосредственно соединены друг с другом. Связь эта непрочна и обуславливает неустойчивость молекулы.

Разложение перекиси водорода происходит с выделением кислорода:



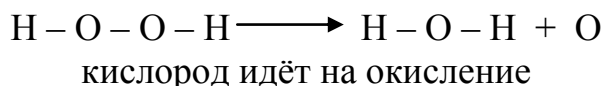
Свет, нагревание, щелочная среда и соприкосновение с окисляющими или восстанавливающими веществами ускоряют процесс разложения перекиси водорода.

Особенно активными катализаторами разложения перекиси водорода являются соли некоторых тяжелых металлов (Cu, Mn и Др.).

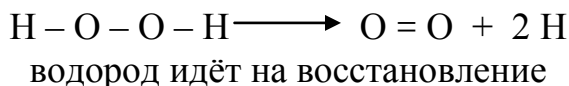
Фармакопейный препарат перекиси водорода в качестве стабилизатора содержит антифебрин.

Одно из основных химических свойств перекиси водорода – ее способность проявлять как окислительные, так и восстановительные свойства.

Восстановительный распад H_2O_2 происходит реже и только под влиянием сильных окислителей по следующей схеме:

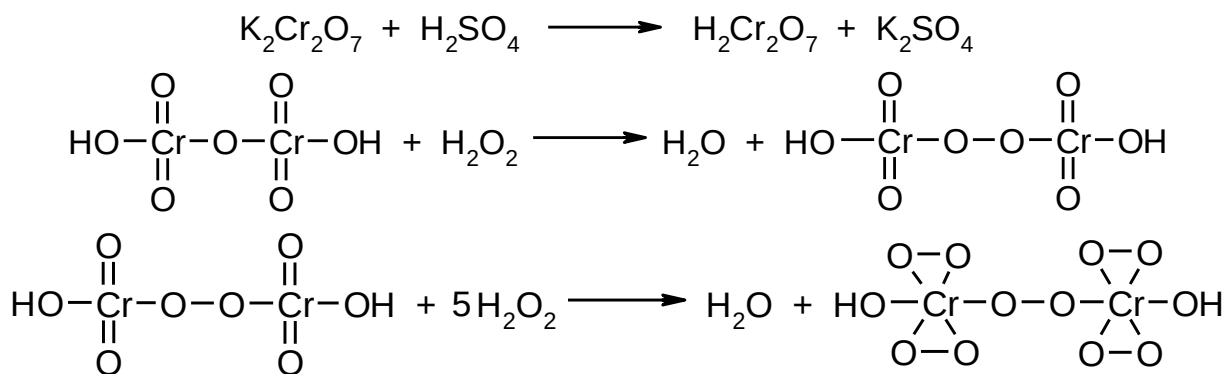


Окислительный распад H_2O_2 схематично можно представить следующим образом:



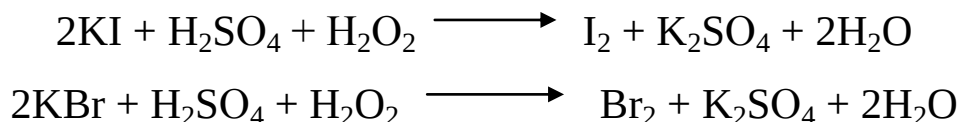
1) Образование надхромовых кислот:

Для установления подлинности перекисных соединений используют реакцию образования надхромовых кислот (фармакопейная реакция), растворимых в эфире и окрашенных в синий цвет:



2) Окисление галогенидов:

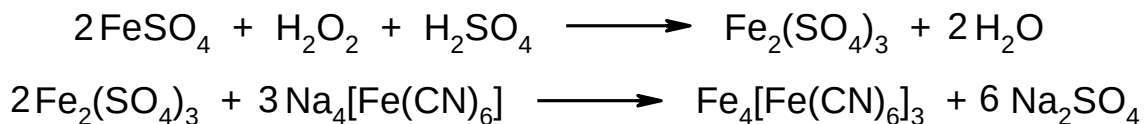
Примером, когда перекись водорода является окислителем, может служить реакция ее с бромиды, йодидами. При этом как окислитель перекись водорода может применяться не только в кислой, но и в щелочной среде, но более отчетливо окислительные свойства ее проявляются в кислой среде:



Выделившиеся свободные галогены можно экстрагировать хлороформом, и тогда хлороформный слой окрасится в фиолетовый (йод) или жёлтый (бром) цвет.

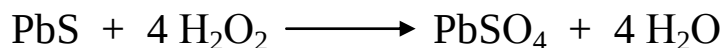
3) Образование Берлинской лазури:

Перекись водорода окисляет соединения Fe^{2+} до Fe^{3+} , которые можно обнаружить по образованию берлинской лазури:



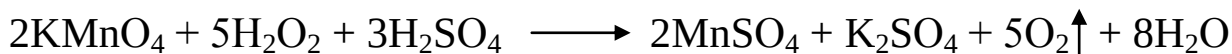
4) Окисление сульфидов:

Существуют и другие реакции, характеризующие окислительные свойства H_2O_2 : черный сульфид свинца (PbS) при действии H_2O_2 превращается в белый сульфат свинца:



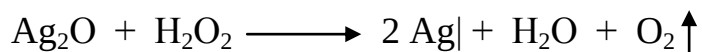
5) Обесцвечивание раствора перманганата калия:

Подкисленный серной кислотой раствор KMnO_4 при добавлении H_2O_2 обесцвечивается. При этом происходит бурное выделение кислорода:



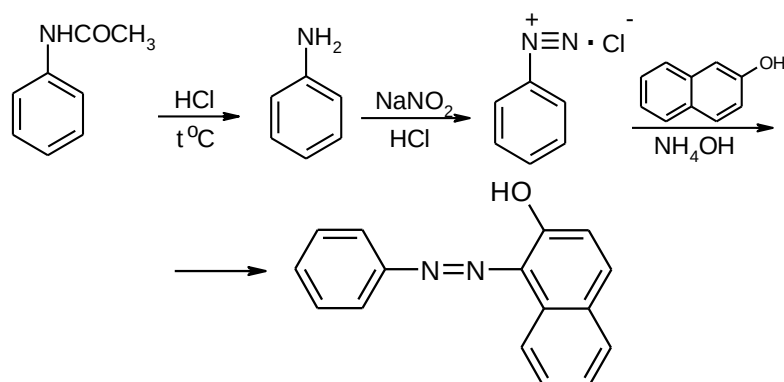
6) Восстановление серебра:

При действии перекиси водорода на окись серебра, осажденную из раствора AgNO_3 раствором аммиака, выделяется свободное серебро (осадок тёмно-серого цвета):



7) Обнаружение антифебрина:

Так как в состав раствора перекиси водорода входит в качестве стабилизатора антифебрин (ацетанилид), ГФ Х требует подтверждения его подлинности (фармакопейная реакция). Для этого определенное количество исследуемого раствора перекиси водорода упаривают, к сухому остатку (антифебрин) прибавляют соляную кислоту и кипятят, после чего проводят реакцию на первичный ароматический амин (реакция образования азокрасителя):



Доброкачествонность

Наличие примесей в перекиси водорода обусловлено способами ее получения.

✓ *Определение солей бария:*

При получении H_2O_2 из перекиси бария в качестве нежелательных примесей могут быть соли бария, из которых наиболее опасны растворимые соли бария.

✓ *Определение предела кислотности:*

В препарате возможна избыточная кислотность, если получение перекиси водорода велось без строгого соблюдения соотношения перекиси металла и кислоты.

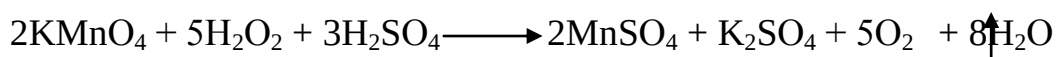
Количественное определение

Из *объемных методов* определения H_2O_2 наиболее широко распространены йодометрический и перманганатометрический. Последний является одним из наиболее точных и надежных способов определения H_2O_2 .

1. Перманганатометрическое титрование:

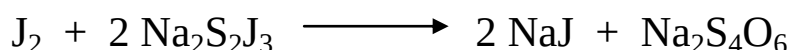
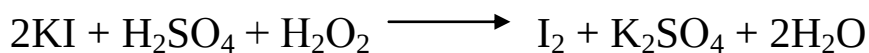
Перманганатометрическое титрование (фармакопейный метод) применимо как для разбавленных, так и для более концентрированных растворов.

Определение ведут непосредственным титрованием подкисленного раствора перекиси водорода раствором KMnO_4 до момента прекращения восстановления KMnO_4 , когда раствор KMnO_4 в эквивалентной точке перестает обесцвечиваться и становится розовым:



2. Йодометрическое титрование:

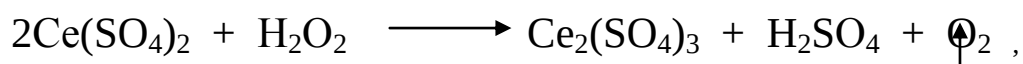
Йодометрическое определение H_2O_2 основано на взаимодействии ее с KI в кислой среде. Выделившийся йод оттитровывается тиосульфатом натрия.



Этот метод несколько менее точен, чем перманганатометрический, но тем не менее находит широкое применение, особенно в интервале концентрации H_2O_2 1 – 6%.

3. Цериметрическое титрование:

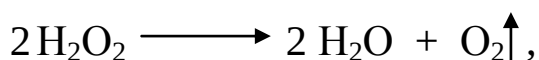
Для определения растворов H_2O_2 , особенно в присутствии органических веществ, можно применить периметрический метод, основанный на восстановлении иона четырехвалентного церия. Можно применять для титрования раствор сульфата четырехвалентного церия, аналогично титрованию перманганатом:



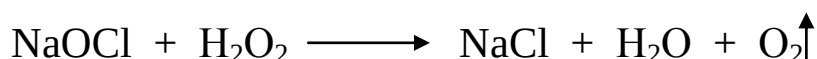
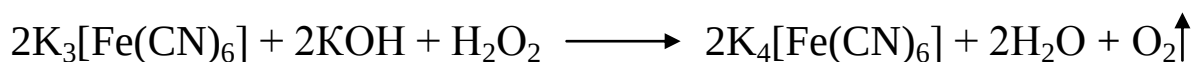
но поскольку желтая окраска в конечной точке титрования хуже различается, чем розовая, от перманганата калия, целесообразно потенциометрическое титрование.

4. Газометрический метод:

Газометрические методы определения H_2O_2 основаны на измерении объема кислорода, выделяющегося из заведомо известного количества H_2O_2 либо при каталитическом разложении:

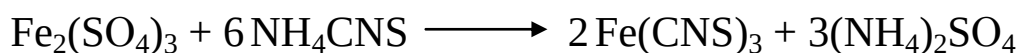
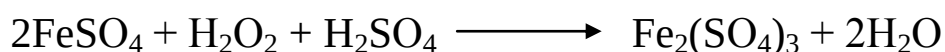


либо при взаимодействии с окислителями, например с кислым раствором KMnO_4 (см. выше), щелочным раствором феррицианида калия или нейтральным раствором натрия гипохлорита:



5. Колориметрический метод:

Колориметрические методы основаны на использовании окраски, образующейся при взаимодействии H_2O_2 с различными реактивами. Например, можно использовать красную окраску роданида железа $\text{Fe}(\text{CNS})_3$ при реакции FeSO_4 с H_2O_2 в присутствии роданида аммония:



Для колориметрического определения перекиси водорода предложены также реактивы: окись меди, фенолфталеин, флюоресцеин, дифениламин и др. Фотоколориметрический метод основан на измерении оптической плотности окрашенного раствора.

6. Рефрактометрия:

Из физических методов для определения концентрации растворов H_2O_2 можно применить рефрактометрию. Определение заключается в определении показателя преломления раствора H_2O_2 , и затем, по соответствующим таблицам, нахождение концентрации H_2O_2 .

Хранение

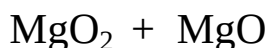
Свойства перекиси водорода определяют и условия ее хранения – в склянках из оранжевого стекла, имеющего отрицательную реакцию на щелочность. Склянки должны быть закупорены парафинированными или стеклянными пробками. Хранить перекись водорода следует в прохладном, защищенном от света месте.

Применение

В медицинской практике H_2O_2 применяется как наружное средство в качестве антисептика. Антисептическое действие H_2O_2 обуславливается ее окислительными свойствами. H_2O_2 выделяет кислород в присутствии ферментов – каталазы крови. Каталаза быстро разлагает H_2O_2 ; при этом бурно выделяется O_2 , что создает видимость пены. Перекись водорода применяется как кровоостанавливающее средство при порезах.

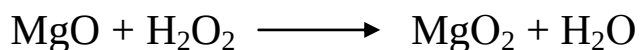
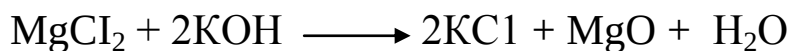
МАГНИЯ ПЕРЕКИСЬ **Magnesii peroxhydum** **MgO_2**

Так как жидкие препараты перекиси водорода трудно транспортировать, в медицинскую практику введен ряд твердых препаратов перекиси, которые при обработке водой или кислотой выделяют свободную перекись водорода. Таким препаратом является, например, смесь окиси и перекиси магния:



Получение

Получается перекись магния действием щелочи на соли магния в присутствии H_2O_2 :



Доброкачественность

Так как препарат применяется внутрь, ГФХ предъявляет определенные требования к его чистоте.

В соответствии с методом получения препарата он может содержать примеси хлоридов, сульфатов (если для получения использовалась MgSO_4 или MgCl_2). Магниево-соли в природе сопровождаются известняками, железными рудами, следовательно могут быть примеси железа, кальция.

Препарат не должен содержать примеси хлоридов, сульфатов, карбонатов, солей железа, кальция, тяжелых металлов, мышьяка в количестве, превышающем эталоны.

Подлинность

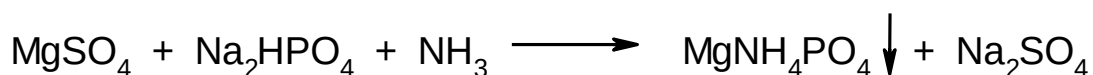
Для идентификации этого препарата Государственная фармакопея рекомендует растворять его в разбавленной соляной или серной кислоте, а образующуюся при этом перекись водорода и ион магния полученной соли определять соответствующими реакциями.

1. Образование надхромовых кислот:

Перекись водорода идентифицируется образованием окрашенных надхромовых кислот (см. перекись водорода)

2. Образование магний-аммоний фосфата:

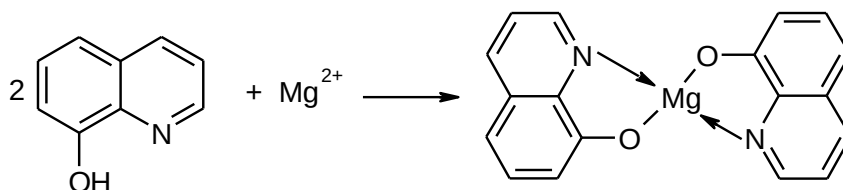
Соли магния взаимодействуя с *магнезиальной смесью* (раствор фосфата натрия (название по ГФ реактива - гидрофосфата натрия Na_2HPO_4) в присутствии хлорида аммония) образуют белый кристаллический магний-аммоний фосфата, растворимый в уксусной кислоте:



Для предупреждения образования осадка гидроксида магния к реакционной смеси добавляется хлорид аммония, избыток которого, однако, следует избегать вследствие образования растворимых комплексных ионов: $[\text{MgCl}_3]^-$ или $[\text{MgCl}_4]^{2-}$.

3. Образование 8-оксихинолината магния:

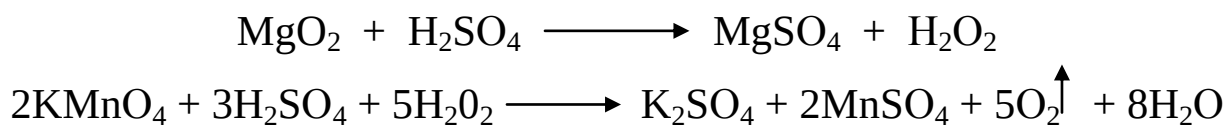
8-оксихинолин обладает кислотными свойствами и в слабощелочной среде (карбонат натрия) образует нерастворимое в воде комплексное соединение белого цвета (координационная связь обеспечивается наличием третичного атома азота хинолинового ядра):



Количественное определение

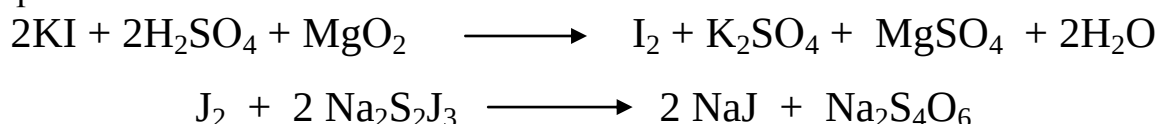
1. Перманганатометрическое титрование:

Количественное содержание MgO_2 в препарате определяется перманганатометрическим методом (фармакопейный метод):



2. Йодометрическое титрование:

Йодометрическое определение MgO_2 основано на взаимодействии ее с KI в кислой среде. Выделившийся йод оттитровывается тиосульфатом натрия.



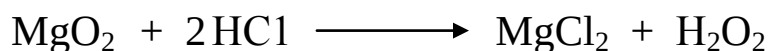
Перекиси магния в препарате должно быть не менее 25%.

Хранение

Хранить препарат следует в хорошо закупоренных склянках в защищённом от света месте.

Применение

Благодаря своему составу ($\text{MgO}_2 + \text{MgO}$) этот препарат оказывает комбинированное действие. MgO является мягкой щелочью и применяется в медицине для нейтрализации повышенной кислотности желудка. Перекись же магния, как и все перекиси металлов, при взаимодействии с кислотой, находящейся в желудке, будет разлагаться с выделением перекиси водорода:



Следовательно, одновременно будет проявляться и антисептическое действие и действие мягкой щелочи.

Назначается внутрь по 0,25—0,5 г при заболеваниях желудка и кишечника как дезинфицирующее средство, препятствующее брожению.

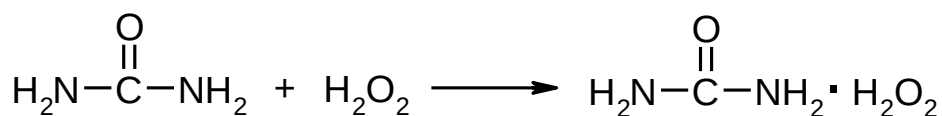
ГИДРОПЕРИТ

Hydroperitum



Получение

Гидроперит представляет собой сольват перекиси водорода с мочевиной. Его получают взаимодействием эквимольных количеств мочевины и перекиси водорода; в качестве консерванта добавляют раствор лимонной кислоты:



Гидроперит – белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, растворимый в этаноле, практически нерастворимый в хлороформе. При растворении препарата в воде образуется раствор перекиси водорода. При нагревании препарата до 60 °С выделяется кислород.

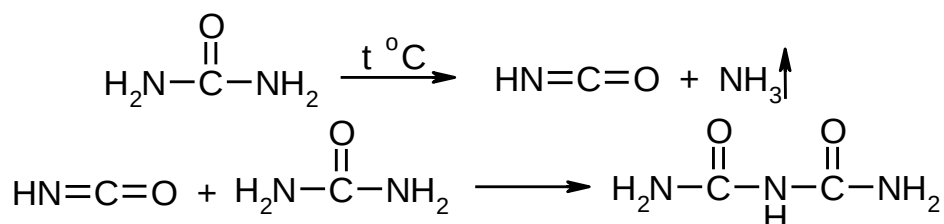
Подлинность

Подлинность гидроперита проводят после растворения в воде.

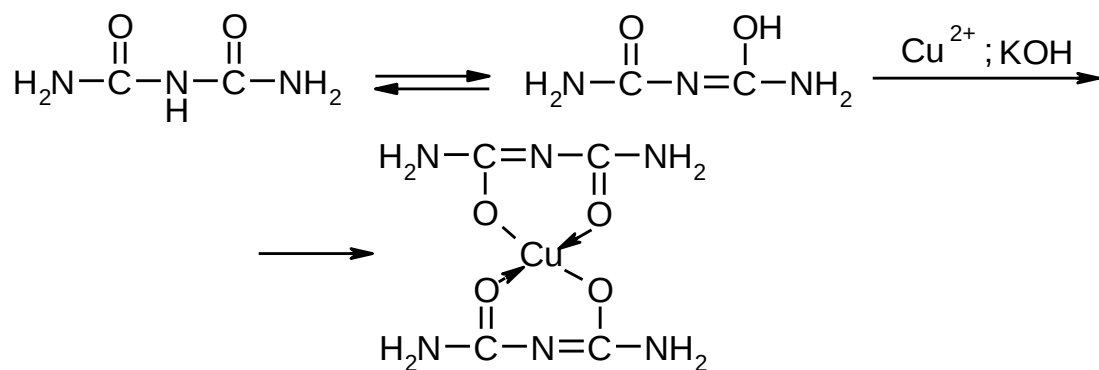
1. Обнаружение перекиси водорода

2. Обнаружение мочевины:

Мочевину в растворах гидроперита идентифицируют по *биуретовой реакции*. Биурет образуется при медленном нагревании мочевины до 150 – 160 °С. Вначале получается изоциановая кислота, которая реагируя с мочевиной образует биурет:

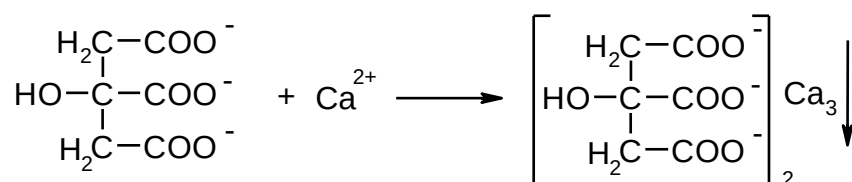


При взаимодействии с солями меди (II) в слабо-щелочной среде биурет образует внутрикомплексное соединение фиолетового цвета:

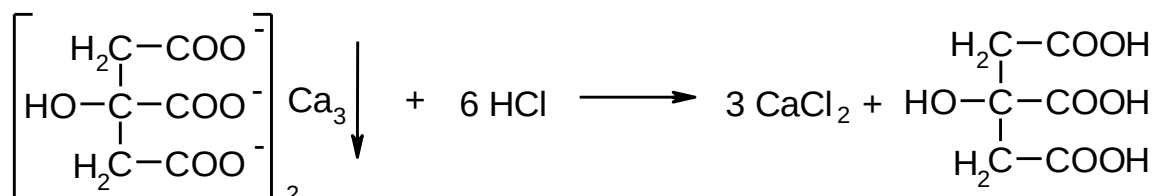


3. Обнаружение стабилизатора:

Наличие стабилизатора – цитрат-иона (аниона лимонной кислоты) в гидроперите обнаруживают по реакции с раствором хлорида кальция. Цитрат-ион образует с ионом кальция соль, растворимую при комнатной температуре и выпадающую в осадок при кипячении:



Осадок растворим в хлороводородной кислоте:



Количественное определение

1. Перманганатометрическое титрование:

Количественное содержание перекиси водорода в гидроперите определяется прямым перманганатометрическим титрованием (см. стр.....). Перекиси водорода в препарате должно быть не менее 35%.

Хранение

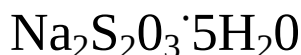
Таблетки гидроперита сохраняют в темном месте в хорошо закупоренных банках при температуре не выше 20 °С.

Применение

Действие гидроперита основано на выделении H_2O_2 после обработки его водой. Применяется как бактерицидное средство. Выпускается в таблетках. Одна таблетка соответствует 15 мл (1 столовой ложке) 3% раствора H_2O_2 . Применяется главным образом для полоскания полости рта и горла.

НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ

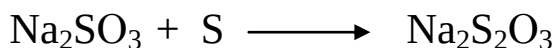
Natrii thiosulfas



Получение

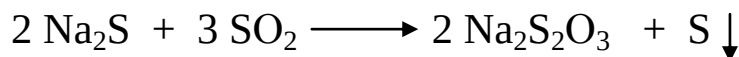
Натрия тиосульфат не является природным продуктом, а получается синтетически. Существует несколько способов его получения.

- ✓ Впервые натрия тиосульфат был получен в 1799 г сплавлением сульфита натрия с серой:



Этот способ используют и в настоящее время, однако, он применяется редко, так как тиосульфат в этом случае бывает загрязнен серой.

- ✓ Натрия тиосульфат можно получить путем окисления сульфидов. Для этой цели пропускают сернистый ангидрид в раствор сульфида:

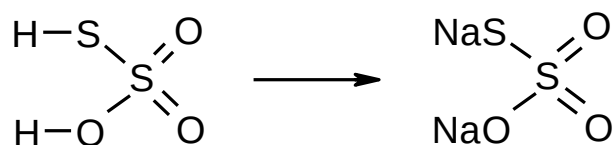


- ✓ В промышленности натрия тиосульфат получают из отходов газового производства. Образующийся при коксовании углей светильный газ всегда содержит примесь сероводорода, который и используется для производства натрия тиосульфата. Натрия тиосульфат представляет собой бесцветные, прозрачные кристаллы солоновато-горького вкуса. При температуре 50 °С кристаллы начинают плавиться в своей кристаллизационной воде. Препарат хорошо растворяется в воде, нерастворим в спирте.

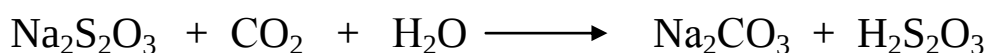
Подлинность

1. Разложение тиосульфата натрия в кислой среде:

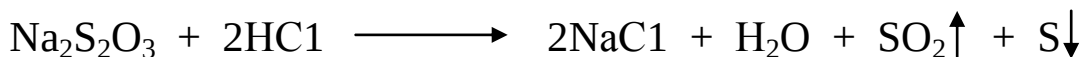
Натрия тиосульфат является солью тиосерной кислоты:



Как и сама тиосерная кислота соли ее не являются прочными соединениями. Даже такая слабая кислота, как угольная, вытесняет тиосерную кислоту из ее солей:

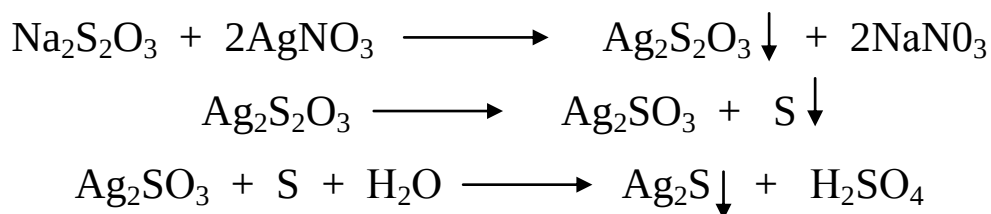


Это свойство натрия тиосульфата разлагаться кислотами с выделением серы используется для идентификации препарата. При добавлении к раствору натрия тиосульфата соляной кислоты наблюдается помутнение раствора вследствие выделения серы (фармакопейная реакция):

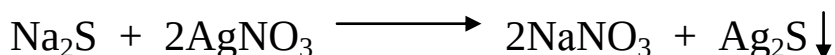


2. Образование и разложение тиосульфата серебра:

Весьма характерна для натрия тиосульфата реакция его с раствором нитрата серебра. При этом выделяется осадок белого цвета ($\text{Ag}_2\text{S}_2\text{O}_3$), который быстро желтеет, вследствие образования серы. При стоянии под влиянием влаги воздуха осадок чернеет – выделяется сульфид серебра (фармакопейная реакция):



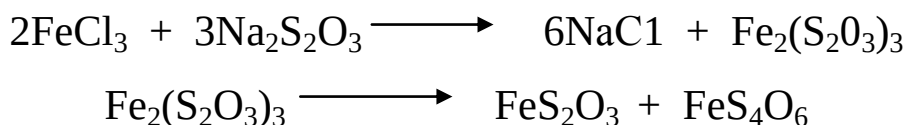
Если при действии на натрия тиосульфат раствором нитрата серебра сразу образуется черный осадок, это указывает на загрязнение препарата сульфидами, которые, взаимодействуя с AgNO_3 , сразу выделяют осадок Ag_2S :



Чистый препарат при действии раствора AgNO_3 темнеет не сразу.

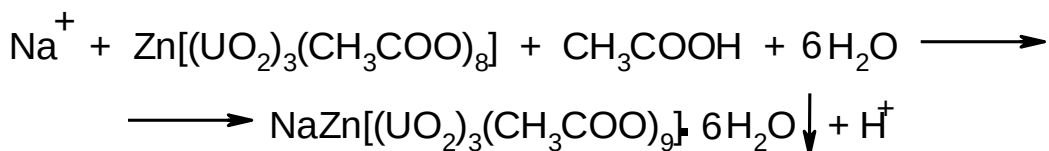
3. Образование тиосульфата окисного железа:

В качестве реакции подлинности может быть использована также реакция взаимодействия натрия тиосульфата с раствором FeCl_3 . При этом образуется тиосульфат окисного железа, окрашенный в фиолетовый цвет. Но окраска быстро исчезает вследствие восстановления этой соли до бесцветных солей закисного железа (FeS_3O_3 и FeS_4O_6):



4. Обнаружение натрия:

- ✓ Соли натрия образуют желтый кристаллический осадок с цинка уранилацетатом. Осадок нерастворим в уксусной кислоте:



- ✓ Соль натрия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Доброкачество

Поскольку натрия тиосульфат применяют в больших дозах, в том числе и для внутреннего введения, его подвергают тщательному испытанию на чистоту. В соответствии с требованием ФС устанавливают прозрачность и цветность 30% раствора, щелочность 10% раствора, допустимое количество примесей хлоридов, железа, солей тяжелых металлов в пределах эталона.

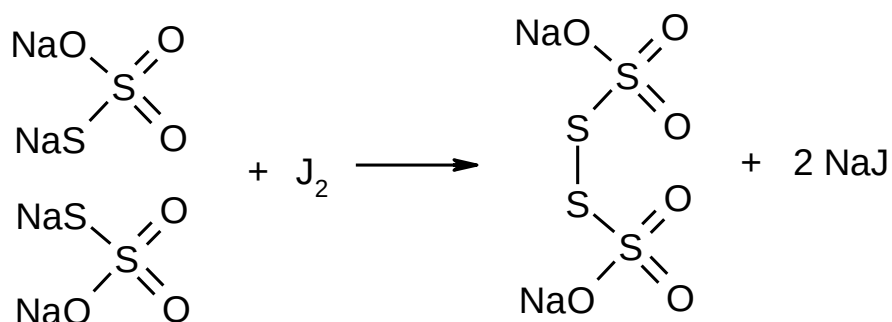
В препарате не допускается наличие примесей мышьяка, селена, карбонатов, сульфатов, сульфитов, сульфидов, солей кальция.

Количественное определение

1. Йодометрическое титрование:

Количественное определение натрия тиосульфата проводят йодометрическим методом (фармакопейный метод), в основу которого положена реакция его взаимодействия с йодом.

Характерно для молекулы натрия тиосульфата наличие одновременно шестивалентной и двухвалентной серы. Последняя обуславливает восстановительные свойства натрия тиосульфата. Так, при взаимодействии его с йодом последний принимает электроны от двухвалентной серы, восстанавливаясь до I^- . В свою очередь натрия тиосульфат окисляется йодом до тетрагидратата натрия:

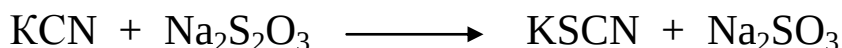
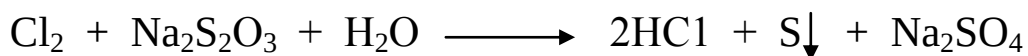


Хранение

Натрия тиосульфат содержит кристаллизационную воду, которая легко выветривается, поэтому хранить его следует в прохладном месте в хорошо закупоренных склянках из темного стекла, так как свет способствует его разложению. Во влажном воздухе препарат расплывается, а при 50°C плавится в кристаллизационной воде. Растворы натрия тиосульфата при стоянии мутнеют от выделяющейся серы. Этот процесс ускоряется в присутствии углекислоты воздуха. Поэтому склянки или бутылки с растворами натрия тиосульфата снабжаются хлоркальциевой трубкой, наполненной натронной известью, которая поглощает углекислоту воздуха.

Применение

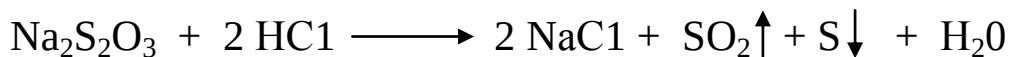
Применение натрия тиосульфата основано на его свойстве выделять серу. Препарат используется в качестве противоядия при отравлениях галогенами, цианидами и синильной кислотой:



Образующийся роданид калия гораздо менее ядовит, чем цианид калия. Поэтому при отравлении синильной кислотой или ее солями в качестве первой помощи следует применить натрия тиосульфат.

Препарат может использоваться также при отравлении соединениями мышьяка, ртути, свинца; при этом образуются малорастворимые сульфиды.

М. П. Демьянович предложил для лечения чесотки пользоваться реакцией тиосульфата натрия с соляной кислотой. Образующаяся при этом мелкодисперсная сера и обладающая высоким противопаразитарным действием двуокись серы прекращают зуд и уничтожают чесоточного клеща:



Натрия тиосульфат применяется также при аллергических заболеваниях, артритах, невралгии внутривенно в виде 30% водного раствора. В связи с этим ГФ Х приводит раствор натрия тиосульфата 30% для инъекций (*Solutio Natrii thiosulfatis 30% pro injectionibus*). Выпускается в порошке и в ампулах по 5, 10, 50 мл 30% раствора.