

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

ЛЕКЦИЯ № 3

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ V И IV ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.

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

Элементы VA группы Периодической системы - азот, фосфор, мышьяк, сурьма и висмут - характеризуются меньшей относительной электроотрицательностью, чем галогены или халькогены. Поэтому их неметаллические свойства выражены слабее. С увеличением заряда ядра в группе ПСЭ возрастают металлические свойства элементов, и висмут в ЛС присутствует в катионной форме. Другие элементы входят в состав ЛС в форме анионов. Гидриды рассматриваемых элементов - фосфин PH_3 , арсин AsH_3 , стибин SbH_3 и висмутин BiH_3 - летучи и чрезвычайно токсичны. Это следует иметь в виду при испытаниях на чистоту ЛС, содержащих эти элементы.

Из соединений азота в медицине применяют раствор аммиака в воде, соли аммония, закись азота и натрия нитрит. Два последних ЛС входят в ГФ Х. В МФ натрия нитрит описан только как реагент при фармакопейном анализе.

АММИАК

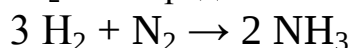
В природе аммиак встречается в незначительных количествах как продукт гниения соединений, содержащих азот. Аммиак в виде соли (NH_4NO_3) был обнаружен в воде, в почве.

Получение

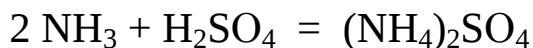
Аммиак:

Получается аммиак синтетически различными способами.

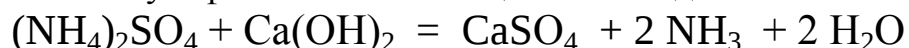
- ✓ Из азота воздуха непосредственным действием водорода (метод разработан Ф. Габером в 1913 г.). Смесь водорода и азота нагревают до 700°C под давлением от 100 до 1000 атм. в присутствии катализаторов - металлического железа с примесью Al_2O_3 и K_2O или редких элементов (рутения, осмия):



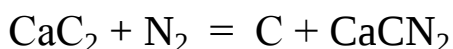
- ✓ Из газовых вод (газовые воды - это воды, оставшиеся после промывания светильного газа; газовые воды одновременно с аммиаком содержат сульфиды и другие примеси) получающихся при коксовании угля на газовых заводах. При нагревании газовых вод до кипения аммиак улетучивается. Его улавливают либо водой, либо серной кислотой. В последнем случае образуется сульфат аммония:



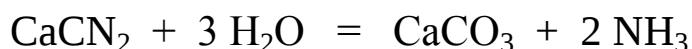
При нагревании сульфата аммония со щелочью выделяется чистый аммиак:



- ✓ В 1904 г. был предложен цианамидный способ получения аммиака, основанный на фиксации атмосферного азота и взаимодействии его с карбидом кальция:



Цианамид кальция разлагают далее с помощью перегретого пара (110-115° С) под давлением в 6 атм.:



Полученный аммиак пропускают через ряд поглотителей для улавливания возможных примесей. В Советском Союзе первый завод синтетического аммиака вступил в эксплуатацию в 1928 г.

В лабораторных условиях аммиак получают разложением аммонийных солей щелочью при нагревании:



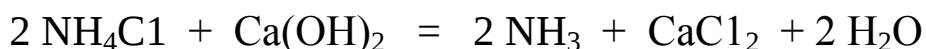
Чистый аммиак представляет собой бесцветный газ с резким характерным запахом. При давлении в 6-7 атм. он сгущается в жидкость, кипящую при 33,5° С; при -75° С аммиак застывает в кристаллическую массу. Аммиак хорошо растворяется в воде.

Аммиака раствор

Solutio ammonii caustici

NH_4OH

Для медицинских целей чистый аммиак получают путем нагревания хлорида аммония с гашеной известью:



Полученный аммиак сушат, пропуская через склянку с натронной известью, а затем поглощают водой. Официальным препаратом является 9,5-10,5% раствор аммиака в воде (нашатырный спирт).

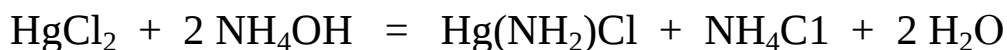


Раствор аммиака представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, легко летучую, с резким запахом, обладающую щелочной реакцией. С водой и спиртом смешивается во всех отношениях.

Подлинность

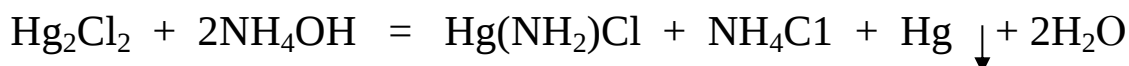
1. Образование амидохлорида ртути:

При взаимодействии с сулемой (хлорид ртути II) образуется белый осадок амидохлорной ртути:



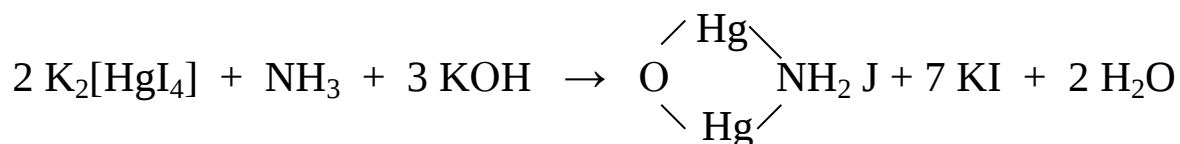
2. Восстановление закиси ртути:

При взаимодействии с закисной солью ртути образуется почернение, обусловленное выделением свободной металлической ртути:



3. Взаимодействие с реактивом Несслера:

Весьма чувствительным реактивом на ион аммония является реактив Несслера - образуется бурый осадок или желтое окрашивание раствора (в зависимости от концентрации иона аммония):

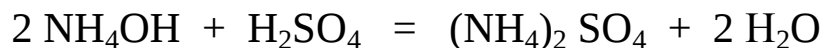


Доброкачественность

В качестве примесей в растворе аммиака могут быть соли угольной и карбаминовой кислот, мышьяк.

Количественное определение

Количественное определение раствора аммиака проводится методом нейтрализации (индикатор метиловый оранжевый):



Хранение

Хранить нашатырный спирт следует в прохладном месте в склянках с притертыми пробками или в бутылках с корковыми пробками, обернутыми станиолем, так как нашатырный спирт разъедает простую корковую пробку и жидкость приобретает бурую окраску.

Применение

Применяется раствор аммиака в основном наружно, а также для вдыхания при обмороках. Внутрь применяется в виде нашатырно-анисовых капель, которые содержат 1,62-1,67% аммиака.

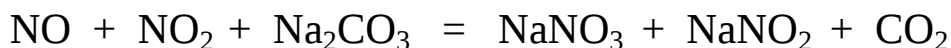
НАТРИЯ НИТРИТ

Natrii nitris

NaNO_2 .

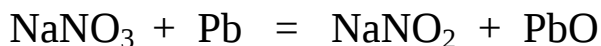
Получение

- ✓ Нитрит натрия образуется из аммиака гниющих органических соединений.
- ✓ Нитрит натрия может быть получен как побочный продукт при производстве азотной кислоты. Нитрозные газы поглощаются щелочью или карбонатом натрия с образованием нитратов и нитритов:



После разделения смеси фракционной перекристаллизацией (первым кристаллизуется нитрит натрия, так как он менее растворим в воде) нитрат натрия можно использовать для получения нитрита натрия путем восстановления его свинцом.

- ✓ Нитрит натрия может быть получен путем восстановления нитрата натрия (селитры):

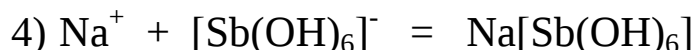


Нитрит натрия это бесцветные или слегка желтоватые кристаллы. Легко растворяются в воде (1:1,2), образуя растворы слабощелочной реакции. Препарат гигроскопичен.

Подлинность

1) Обнаружение ионов натрия:

- 1) Окрашивание пламени горелки в желтый цвет (фармакопейная).
- 2) Микрокристаллическая реакция с цинкуранилацетатом (фармакопейная).
- 3) Микрокристаллическая реакция с гексагидроксостибиатом (V) калия.



Образуется мелкий белый мелкокристаллический осадок.

- 5) Рактив Болла (раствор нитритов висмута и цезия в разбавленной азотной кислоте).

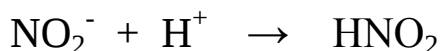
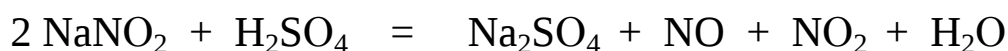
При взаимодействии солей натрия с реактивом Болла образуется осадок - $6\text{NaNO}_2 \cdot 9\text{CsNO}_2 \cdot 5\text{Bi}(\text{NO}_2)_3$.

2) Реакции на нитрит-ион:

Степень окисления азота в натрия нитрите равна +3, поэтому он способен как восстанавливаться (до NO, N₂O, NH₃), так и окисляться (до азотной кислоты и ее солей). Эта окислительно-восстановительная двойственность (амфотерность) натрия нитрита используется в фармацевтическом анализе.

- 1) Реакция с минеральными кислотами (фармакопейная):

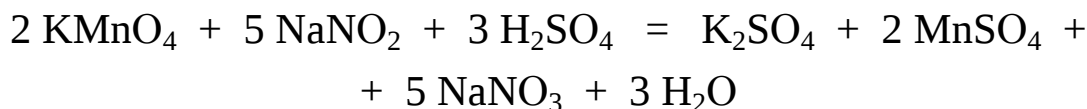
При добавлении к раствору NaNO₂ концентрированной серной кислоты протекает реакция диспропорционирования:



При этом выделяются красно-бурые пары оксида азота (IV) NO₂

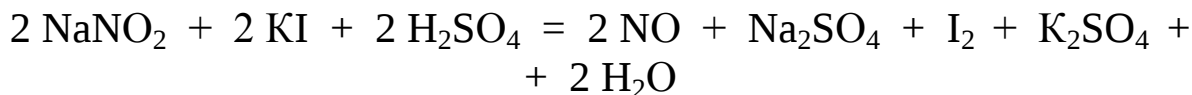
- 2) Реакция с перманганатом калия.

Натрия нитрит, проявляя свойства восстановителя, обесцвечивает раствор калия перманганата:



- 3) Реакция с иодидом калия (фармакопейная).

При взаимодействии с йодидами или бромиды в кислой среде натрия нитрит проявляет свойства окислителя. В результате реакций образуются молекулярные формы йода или брома:



Образующийся йод обнаруживают реакцией с крахмалом (посинение раствора) или экстрагируя его органическим растворителем – бензолом, хлороформом, ЧХУ (C_6H_6 , $CHCl_3$, CCl_4), при этом органический слой окрашивается в фиолетовый цвет.

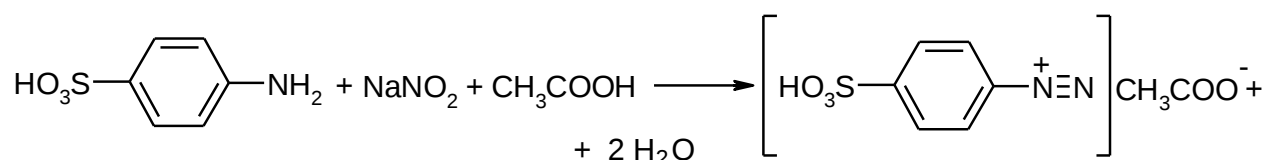
4) Реакция восстановления нитрит-ионов.

Восстановление нитрит-иона может происходить более глубоко, до NH_3 , если в качестве восстановителя применять еще более сильные восстановители, чем йодиды, например металлы:

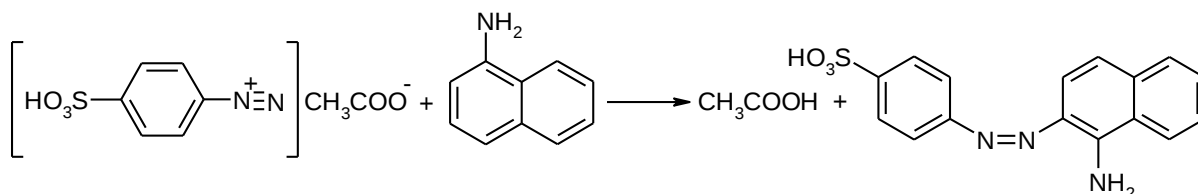


Аммиак определяют по запаху или по посинению лакмусовой бумаги.

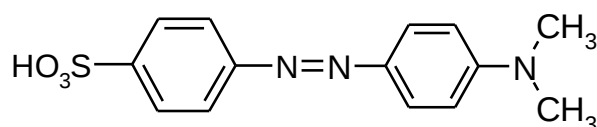
5) Реакция с реактивом Грисса-Илошвая (смесью сульфаниловой кислоты с 1-нафтиламином). Нитрит натрия взаимодействует с сульфаниловой кислотой, давая соль диазония:



Соль диазония вступает в реакцию азосочетания с 1-нафтиламином с образованием азокрасителя – красного цвета:

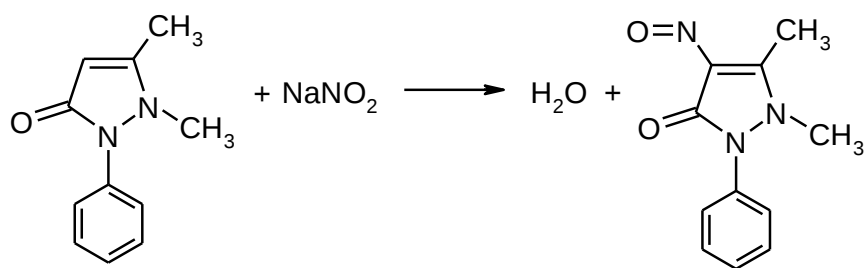


Вместо α -нафтиламина можно использовать диметиланилин; в этом случае образуется азокраситель – метилоранж:



6) Реакция с антипирином (фармакопейная):

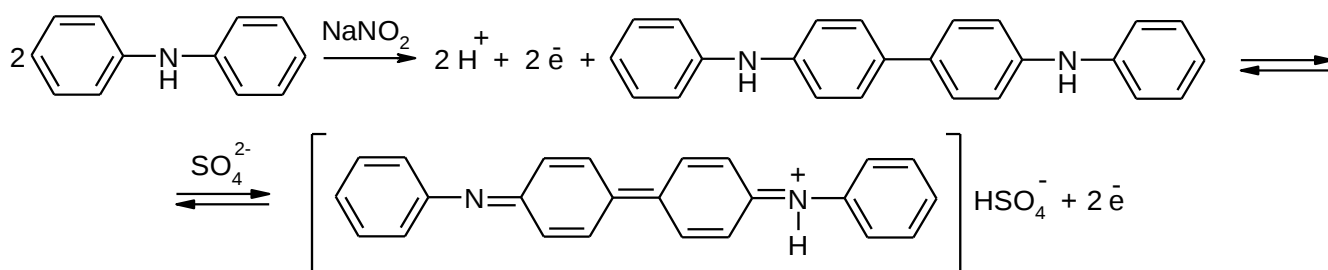
При взаимодействии натрия нитрита с антипирином (препарат группы пиразолона) в кислой среде с образованием нитрозоантипирина, имеющего изумрудно-зеленое окрашивание:



В слабокислой среде NO_3^- -ионы не реагируют с антипирином, а поэтому они не мешают выполнению реакции определения NO_2^- -ионов.

7) Реакция с дифениламином (фармакопейная)

Первоначально происходит необратимое окисление дифениламина в дифенилбензидин, затем происходит обратимое окисление бензидина до окрашенного в синий цвет дифенилдифенохинондиимина:



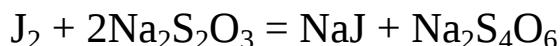
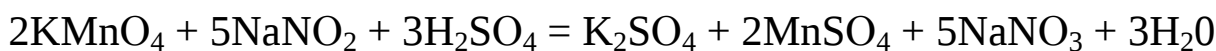
Доброкачественность

В качестве допустимых примесей в ЛС могут присутствовать хлориды, сульфаты, тяжелые металлы, мышьяк.

Количественное определение

1. Йодометрический метод (фармакопейный).

Нитрит натрия окисляется перманганатом калия, избыток которого определяют йодометрически:



Выделившийся йод оттитровывается тиосульфатом натрия в присутствии индикатора – крахмала, который в точке эквивалентности обесцвечивается.

Хранение

Нитриты хранят в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла в сухом темном месте. Для стабилизации (предотвращения гидролиза раствора), на каждый литр раствора прибавляют по 2 мл 0,1N раствора едкого натра.

Применение

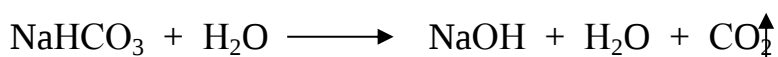
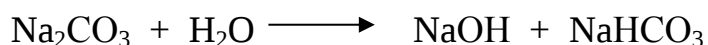
Натрия нитрит - вазодилатирующее средство. Используется при стенокардии, спазме церебральных артерий, интоксикации цианидами. Антидот при отравлениях метгемоглобинообразующими веществами, цианидами. Лекарственная форма: водный раствор в ампулах 1% - 5 мл, порошок – 5 г.

СОЕДИНЕНИЯ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

Углерод, являясь неперменным элементом всех органических соединений, весьма редко встречается в неорганических соединениях.

Угольная кислота – одна из немногих кислот неорганического характера, содержащих в своей молекуле углерод. Сама угольная кислота не представляет интереса для медицины, но ее соли со щелочными металлами, особенно натрия, широко применяются в медицине. Соли калия используются меньше вследствие токсичности иона калия.

Щелочные соли угольной кислоты могут быть нейтральные (карбонаты) Me_2CO_3 и кислые (гидрокарбонаты) – MeHCO_3 . Как нейтральные, так и кислые соли в водных растворах вследствие гидролиза имеют щелочную реакцию, например:



На этом свойстве основано применение карбонатов в медицине. При этом чаще используются гидрокарбонаты, которые имеют в растворе более слабую щелочную реакцию и поэтому не обладают едким действием. Их действие сводится к повышению щелочности крови, они поддерживают «щелочной резерв» в организме. Нейтральные соли, т. е. карбонаты, применяются в медицине как вещества, нейтрализующие кислоты. Гидрокарбонаты щелочных металлов, особенно гидрокарбонаты натрия и лития, входят в состав различных минеральных вод.

Фармакопейным препаратом является натрия гидрокарбонат и карбонат лития.

НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ

Natrii hydrocarbonas

NaHCO_3

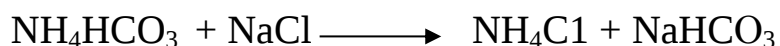
Получение

Натрия гидрокарбонат образуется как промежуточный продукт при получении кальцинированной соды Na_2CO_3 по способу *Сольве*. В давние времена соду добывали главным образом из золы растений. Позднее, с 1791г, ее стали получать из поваренной соли по способу, предложенному французским врачом *Лебланом*. Однако сода, полученная «этим способом», загрязнена хлоридами, сульфидом кальция и требует соответствующей очистки.

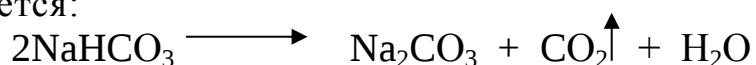
В 1863 г. бельгийский инженер *Сольве* предложил более экономичный способ получения соды – аммиачный. Концентрированный раствор поваренной соли насыщают аммиаком при охлаждении и одновременно под давлением пропускают через него углекислый газ:



Гидрокарбонат аммония реагирует далее с поваренной солью с образованием хлорида аммония и натрия гидрокарбоната:



Трудно растворимый в воде натрия гидрокарбонат выпадает в осадок, который отфильтровывается. Прокаливанием гидрокарбонат переводят в карбонат и освобождаются от примеси хлорида аммония, который улетучивается:



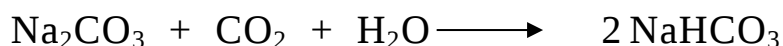
Образующийся CO_2 снова поступает в производство. Из раствора, содержащего NH_4Cl , нагревая его с известью, снова получают аммиак:



который опять используется в производстве. Таким образом, единственным побочным отходом при этом способе производства является хлорид кальция.

Полученная таким способом сода не содержит кристаллизационной воды и называется кальцинированной. После перекристаллизации ее получают гидрат $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$.

При насыщении полученного гидрата соды углекислым газом (карбонизация) образуется натрия гидрокарбонат – питьевая сода. После перекристаллизации из воды, насыщенной углекислотой, получается чистый препарат, применяемый в медицине



Натрия гидрокарбонат – белый кристаллический порошок, растворимый в воде, рН водных растворов его 8,37.

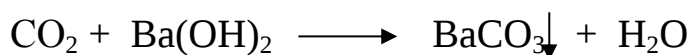
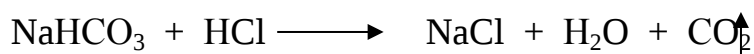
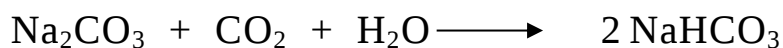
Подлинность

Натрия гидрокарбоната

Подлинность препарата устанавливается по окрашиванию пламени горелки в желтый цвет (Na^+).

1. Разложение минеральными кислотами:

При действии минеральной кислоты, например хлористоводородной, выделяется углекислый газ, который можно обнаружить по помутнению баритовой или известковой воды:

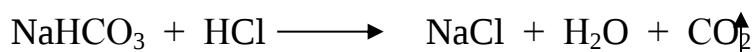


Доброкачествонность

Государственная фармакопея требует отсутствия в препарате примесей солей аммония, тяжелых металлов и допускает содержание хлоридов, сульфатов, железа, калия, мышьяка в соответствии с эталонами.

Количественное определение

Количественное содержание NaHCO_3 в препарате определяется методом нейтрализации. Рабочим раствором является раствор 0,1 N соляной кислоты, индикатор – метиловый оранжевый:



Хранение

Выпускается препарат в порошке, таблетках и растворах. Хранить его следует в сухом и прохладном месте в хорошо закупоренных банках.

Применение

Применяют натрия гидрокарбонат как антацидное средство при повышенной кислотности желудочного сока. Однако при нейтрализации избыточной кислотности происходит выделение углекислоты (CO_2), которая оказывает возбуждающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и вызывает вторичное усиление секреции. Учитывая это, натрия гидрокарбонат часто назначают с обволакивающими, адсорбирующими веществами, которые снижают это побочное действие препарата. Назначают натрия гидрокарбонат внутрь в виде порошка, в минеральных водах, а также в виде микстуры как отхаркивающее средство.

В виде 0,5-2% растворов применяется для полосканий, ингаляций. 2% водный раствор используют для промывания слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей при попадании на них кислот.

ГФ X приводит также таблетки натрия гидрокарбоната - *Tabulettae Natrii hydrocarbonatis* 0,3 aut 0,5.

ЛИТИЯ КАРБОНАТ

Litii carbonas

Li_2CO_3

Получение

Лития карбонат можно получить аммиачным способом, предложенным бельгийским инженером *Сольве* для получения соды (см. натрия гидрокарбонат).

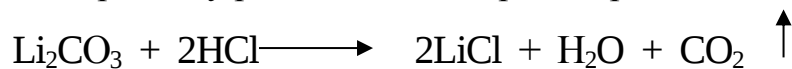
Лития карбонат – белый кристаллический порошок без запаха, умеренно растворимое в воде (1:100), в кипящей воде трудно растворим, насыщенный на холоду раствор мутнеет. В этаноле и других органических растворителях лития карбонат очень мало или практически нерастворим. В водных растворах гидролизует.

Подлинность

Подлинность лития карбоната подтверждают по изменению окраски бесцветного пламени в карминово-красный цвет (ион лития).

1. Разложение минеральными кислотами:

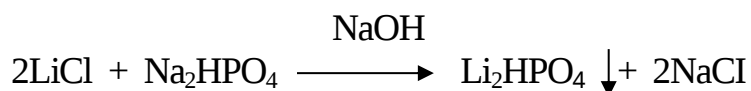
Карбонат-ион обнаруживают по обильному выделению пузырьков газа после добавления к лития карбонату разведенной хлороводородной кислоты:



Выделившийся диоксид углерода можно обнаружить по помутнению баритовой или известковой воды (см. выше).

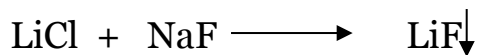
2. Образование гидрофосфата лития:

Растворы солей лития в хлороводородной кислоте после добавления раствора гидрофосфата натрия (натрия фосфата двузамещенного) и гидроксида натрия после кипячения образуют белый осадок:



3. Образование фторида лития:

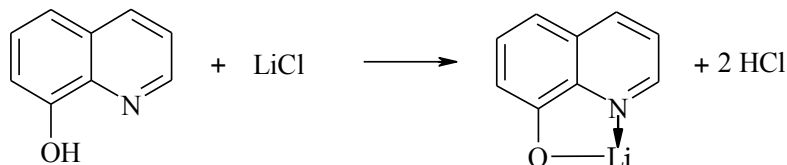
Растворимые фториды щелочных металлов осаждают из водных растворов солей лития белый аморфный осадок мало растворимого в воде фторида лития:



Реакцию выполняют в присутствии аммиака, который уменьшает растворимость осадка.

4. Образование комплексной соли:

С ионами лития в щелочной среде 8-оксихинолин образует соединение, придающее раствору голубовато-зеленую флуоресценцию:



Доброкачественность

При испытаниях на чистоту обнаруживают наличие примесей солей других щелочных и тяжелых металлов, сульфатов, хлоридов, магния, кальция, бария, потерю в массе при высушивании (до 1%). Тщательный контроль отсутствия примесей необходим, учитывая, что суточная доза лития карбоната может достигать 2,0 г.

Количественное определение

Количественное содержание Li_2CO_3 в препарате основано на титровании растворенной в воде навески предварительно высушенного лития карбоната. Определяется методом нейтрализации. Рабочим раствором является раствор 0,1 N соляной кислоты, индикатор – метиловый оранжевый:



Хранение

Хранят лития карбонат в хорошо укупоренной таре.

Применение

Соли лития издавна используют для лечения подагры и растворения почечных камней. Установлено также, что соли лития способны купировать маниакальные и гипоманиакальные состояния различного генеза (особенно при частых приступах) у психических больных. Применяются, также, препараты лития для профилактики и лечения аффективных нарушений у больных хроническим алкоголизмом.