

Дисциплина «Методы фармакопейного анализа»

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ НЕОРГАНИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ I(Б)–II ГРУППЫ ПС
ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА, ПЛАТИНЫ

лекция 5

(лектор: доцент, к.фарм.н. Солодунова Г.Н.)

ПРЕПАРАТЫ II ГРУППЫ ПС

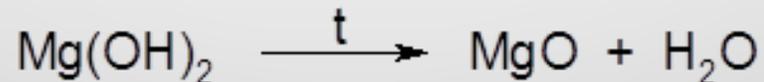
МАГНИЯ СУЛЬФАТ ЦИНКА СУЛЬФАТ

1. Получение

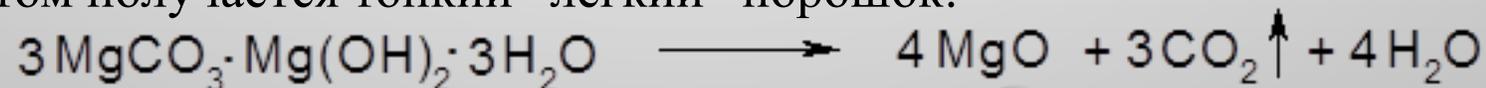
➤ Для получения оксида марганца используют минералы: магнезит, эпсомит, кизерит, доломит, а также природные и искусственные рассолы, содержащие соли магния.

Эти рассолы обрабатывают гидроксидом кальция (известковым молоком) и серной кислотой.

Известковое молоко осаждает в первую очередь примеси железа в виде его гидроокиси, а сульфат-ионы связывают кальций в нерастворимую соль. Осадки удаляют фильтрованием, а дальнейшее добавление известкового молока к маточному раствору приводит к образованию гидроокиси магния, которую превращают в оксид термической обработкой (при 500 °C):



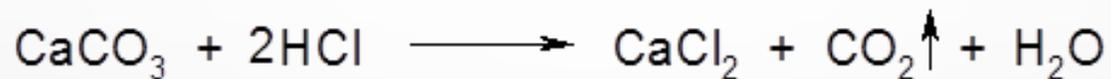
Оксид марганца можно получить термической обработкой основного карбоната магния (900 – 1000 °C), при этом получается тонкий “легкий” порошок:



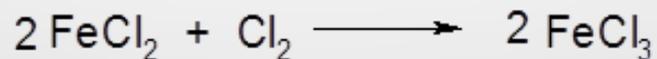
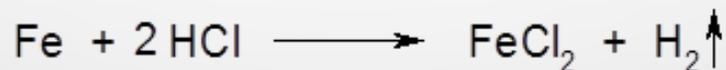
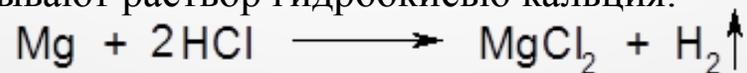
СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ II ГРУППЫ ПС

➤ Получение кальция хлорида

Кристаллический кальция хлорид может быть получен из его растворов, которые образуются в качестве отходов многих химических производств, главным образом при получении соды по методу сольве. Эти растворы очищают путем кипячения с едкой известью; при этом получается технический кальция хлорид. Более чистый кальция хлорид обычно получают в результате обработки карбоната кальция (мрамора) соляной кислотой:



Образующийся углекислый газ улетучивается, а из оставшейся воды выкристаллизовывается чистый $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Чтобы очистить препарат от примесей, насыщают полученный раствор кальция хлорида газообразным хлором (при этом FeCl_2 переходит в FeCl_3) и затем обрабатывают раствором гидроокиси кальция:



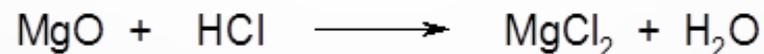
Таким образом, раствор обогащается хлоридом кальция, а примеси выпадают в осадок в виде гидроокисей. Осадок отфильтровывают, а избыток гидроксида кальция переводят в хлорид кальция, действуя соляной кислотой:



СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ II ГРУППЫ ПС

2. Подлинность ионов магния

Нерастворимые в воде препараты, как, например, MgO, предварительно переводят в растворимое состояние обработкой минеральной кислотой:



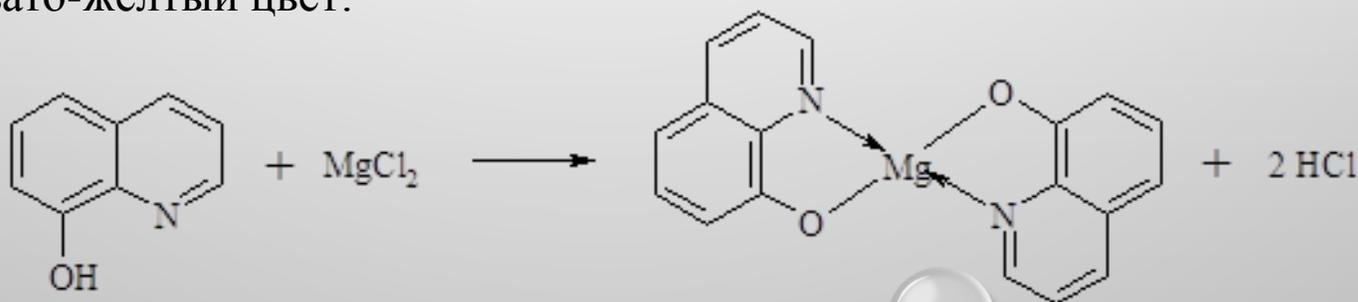
➤ Образование двойного фосфата магния-аммония:

Основной официальной реакцией на Mg²⁺ является образование белого осадка двойного фосфата аммония и магния.



➤ Образование оксихинолята магния:

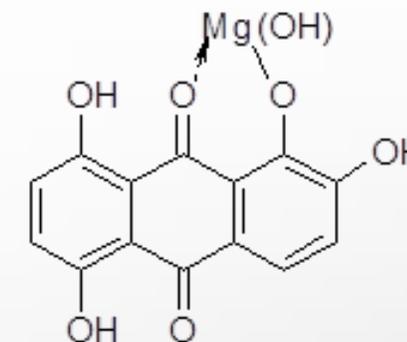
Наиболее распространенным и специфичным реактивом на Mg²⁺, является 8-оксихинолин, который в присутствии аммиака и хлорида аммония образует кристаллический осадок оксихинолята магния, окрашенный в зеленовато-желтый цвет:



СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ II ГРУППЫ ПС

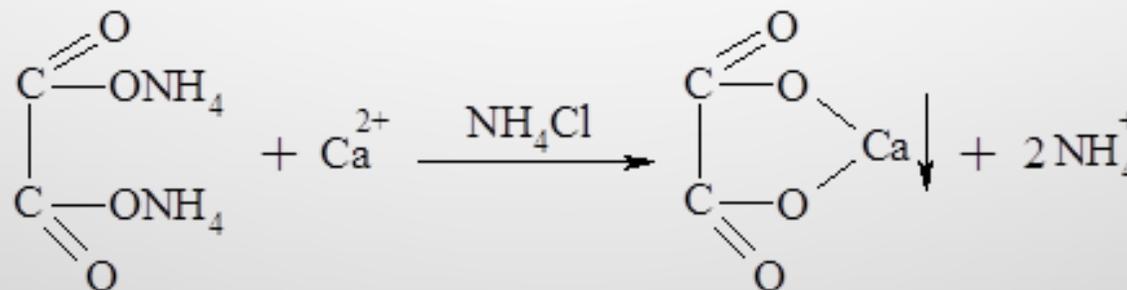
➤ Образование хинализарината магния:

Очень чувствительной реакцией на Mg^{2+} является реакция с хинализарином. Спиртовой раствор реактива при добавлении щелочи окрашивается в сине-фиолетовый цвет. В присутствии Mg^{2+} окраска переходит в васильково-синюю, что соответствует **комплексу** хинализарината магния:



Подлинность ионов кальция

- ионы кальция окрашивают бесцветное пламя в кирпично-красный цвет;
- при взаимодействии ионов кальция с оксалатом аммония, в присутствии хлорида аммония образуется белый мелкокристаллический осадок:



Осадок растворим в минеральных кислотах и нерастворим в уксусной кислоте.

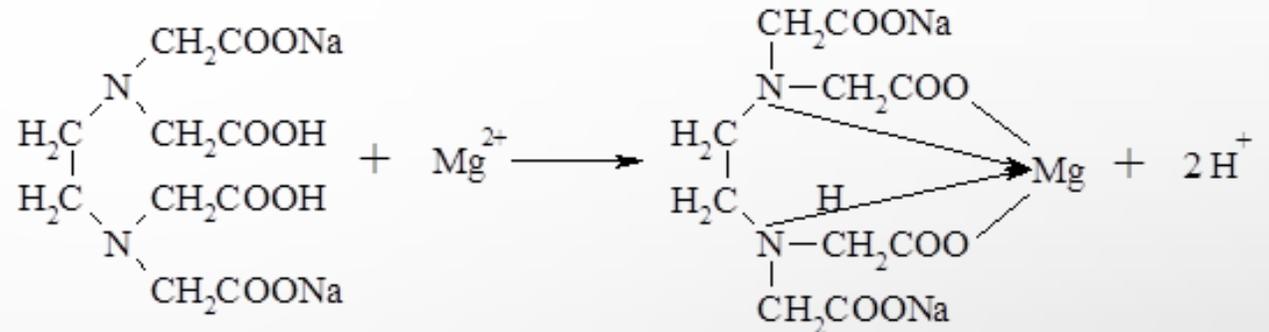
- хлорид-ион можно обнаружить осадочной реакцией с нитратом серебра, образующийся при этом осадок хлорида серебра растворяется в растворе аммиака и карбонате аммония, но не растворим в азотной кислоте.

СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ II ГРУППЫ ПС

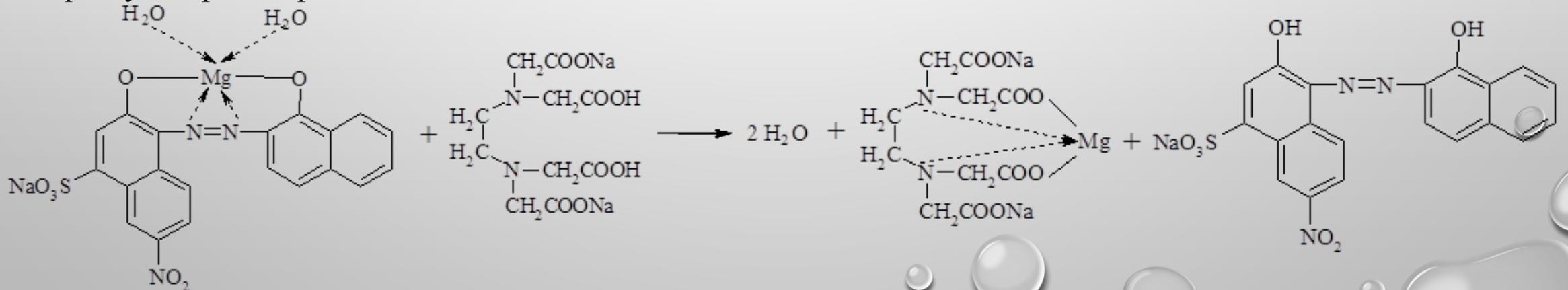
3. Количественное определение

➤ Комплексометрическое титрование.

Официальным методом количественного определения препаратов элементов II группы ПС является комплексометрический. Ведётся прямое титрование с использованием индикатора – эриохром-чёрного специального (эриохром-чёрного Т). Рабочий раствор 0,05 Н раствор трилона Б (ЭДТАNa₂) связывает находящиеся в растворе ионы в комплексное соединение.



Титруют в присутствии аммиачного буферного раствора (на примере солей магния). В точке эквивалентности лишняя капля титранта взаимодействует с индикатором (эриохром чёрного Т), изменяя его окраску от красно-фиолетового до синего:

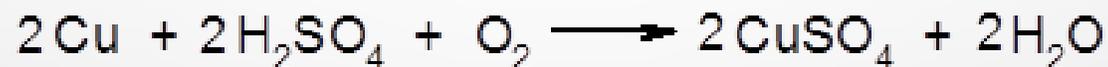


СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ I ГРУППЫ ПС

- Подгруппу меди составляют три элемента: медь, серебро и золото. Эти элементы сходны с элементами главной подгруппы тем, что они в некоторых своих соединениях одновалентны. Однако медь в большинстве соединений двухвалентна и эти соединения меди наиболее устойчивы.

1. Получение

- Меди сульфат можно получить, действуя серной кислотой на металлическую медь в присутствии окислителей, например, кислорода воздуха. Металлическую медь растворяют в нагретой разбавленной серной кислоте при продувании воздуха. Полученный раствор выпаривают досуха для удаления воды:



- Получают меди (II) сульфат также растворением оксида (II) меди в серной кислоте:



2. Подлинность

- 1. Подлинность меди сульфата определяется по сульфат-иону с раствором $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ или BaCl_2 - выпадает нерастворимый белый осадок BaSO_4 :



- 2. Восстановление меди:

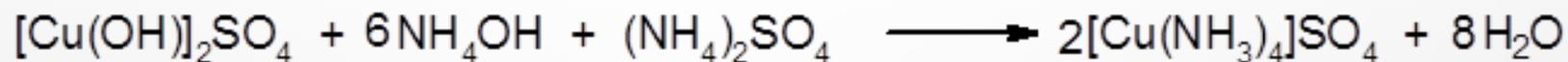
В качестве восстановителя берут железную пластинку или гвоздь, которые при соприкосновении с раствором меди (II) сульфата покрываются красным налетом металлической меди:



СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ I ГРУППЫ ПС

➤ 3. Образование аммиакатов меди:

Характерной реакцией на соли меди является реакция взаимодействия с раствором аммиака. Сначала появляется голубой осадок вследствие образования нерастворимой основной соли, которая растворяется в избытке реактива с образованием комплексной медноаммиачной соли серной кислоты, окрашенной в синий цвет:



➤ 4. Образование сульфидов меди:

При взаимодействии Na_2S или $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ с раствором препарата выпадает черный осадок сернистой меди CuS , нерастворимый в хлороводородной кислоте:



Количественное определение

➤ 1. Йодометрическое титрование:

К навеске препарата добавляют избыток калия йодида в присутствии концентрированной серной кислоты. Выделившийся йод оттитровывают тиосульфатом натрия (индикатор крахмал):



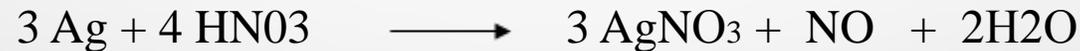
➤ 2. Комплексонометрическое титрование:

Количественное содержание CuSO_4 в препарате можно определить комплексометрически титрованием трилоном Б в присутствии индикаторов пирокатехинового фиолетового или кислотного хром-синего или хром-черного специального.

СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ I ГРУППЫ РС

Серебра нитрат Получение

➤ Серебра нитрат получают путем растворения сплава серебра с медью в азотной кислоте при нагревании. Чтобы очистить полученное азотнокислое серебро от примесей, его осаждают соляной кислотой в виде хлорида серебра. Последний восстанавливают цинком и серебро, освобожденное от примесей, снова растворяют в азотной кислоте:



Полученный раствор концентрируют до кристаллизации. Кристаллы промывают водой и сушат в темноте.

Подлинность

1. Реакция серебряного зеркала:

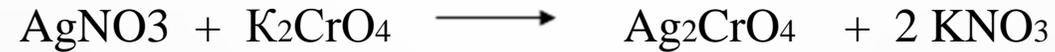
Для испытания подлинности серебра нитрата использованы те же принципы, что и при идентификации меди (II) сульфата: восстановление и способность к комплексообразованию. Серебро восстанавливается из аммиачного раствора серебра нитрата при нагревании с раствором формальдегида:



СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ I ГРУППЫ ПС

➤ 2. Образование хромата серебра:

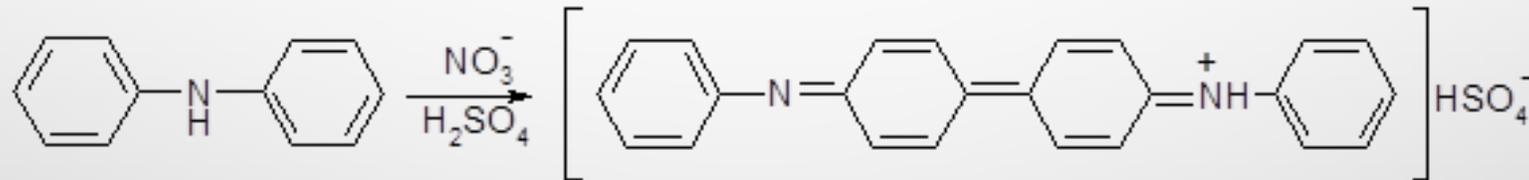
Ион серебра можно обнаружить, используя реакцию осаждения с хроматом калия, по образованию оранжевокрасного осадка хромата серебра:



Осадок растворим в HNO_3 и NH_4OH и трудно растворим в CH_3COOH .

➤ 3. Обнаружение нитрат-иона:

Нитрат-ион обнаруживают по реакции с дифениламином в присутствии концентрированной серной кислоты. В результате реакции раствор приобретает синее окрашивание:



➤ 4. Взаимодействие с сульфатом железа (II):

Нитрат-ион можно обнаружить по образованию бурого кольца при взаимодействии AgNO_3 с FeSO_4 в концентрированной H_2SO_4 :



СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ I ГРУППЫ ПС

Количественное определение

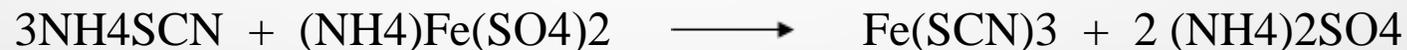
Нитрата серебра

➤ 1. Тиоцианатометрическое (роданометрическое) титрование:

Количественное содержание AgNO_3 в препарате определяется методом осаждения по фольгарду:



Избыток титранта - тиоцианата аммония взаимодействует с индикатором - железоаммониевыми квасцами, окрашивая смесь по окончании титрования в розовый цвет:



Хранение

Все соли серебра ядовиты. Серебра нитрат хранят в хорошо закупоренных банках с притертой пробкой, в защищенном от света месте, чтобы не допустить восстановления серебра нитрата до металлического серебра.

Применение

Применение серебра нитрата в медицине основано на его антисептическом и прижигающем действии. Последнее обусловлено способностью серебра нитрата свертывать белки, превращая их в нерастворимые соединения. Это используется для прижигания ран и язв.

В небольших концентрациях серебра нитрат оказывает вяжущее и противовоспалительное действие.

- Применяют наружно при эрозиях, язвах, остром конъюнктивите, трахоме в виде водных растворов (2, 5 и 10%), а также мазей (1-2%). Внутрь назначают в виде 0,05-0,06% раствора при язвенной болезни желудка и хроническом гастрите.

СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС

Лекарственные препараты железа

Железо является составной частью нашего организма; большая часть его содержится в гемоглобине крови. Использование препаратов железа в медицине основано на их вяжущем и прижигающем действии в зависимости от концентрации. Закисное железо является физиологически более активным и играет более важную роль в организме, чем окисное. Препараты железа применяются главным образом при анемии, малокровии, а также как кровоостанавливающее средство. Фармакопейным препаратом является железа (II) сульфат.

Железа закисного сульфат FeSO_4

Гептагидрат сульфата железа $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ содержит природный минерал мелантерит. Его получают растворяя избыток восстановленного железа в 25-30%-ном растворе серной кислоты, при нагревании до 80°C :



Раствор упаривают до кристаллизации, и полученный железа (II) сульфат сушат при 30°C . Он имеет характерные свойства: прозрачные кристаллы светлого голубовато-зеленого цвета или кристаллический бледно-зеленый порошок.

На воздухе выветривается, легко растворим в воде с образованием растворов слабокислой реакции, растворим в этаноле, глицерине. Железа (II) сульфат проявляет восстановительные свойства, образует двойные соли (соль Мора) и другие комплексы.

СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС

Подлинность

Сульфата железа (II)

➤ 1. Образование турнбулевой сини:

ФС рекомендует для этого реакцию образования синего осадка турнбулевой сини при действии раствором гексацианоферрата (III) калия:



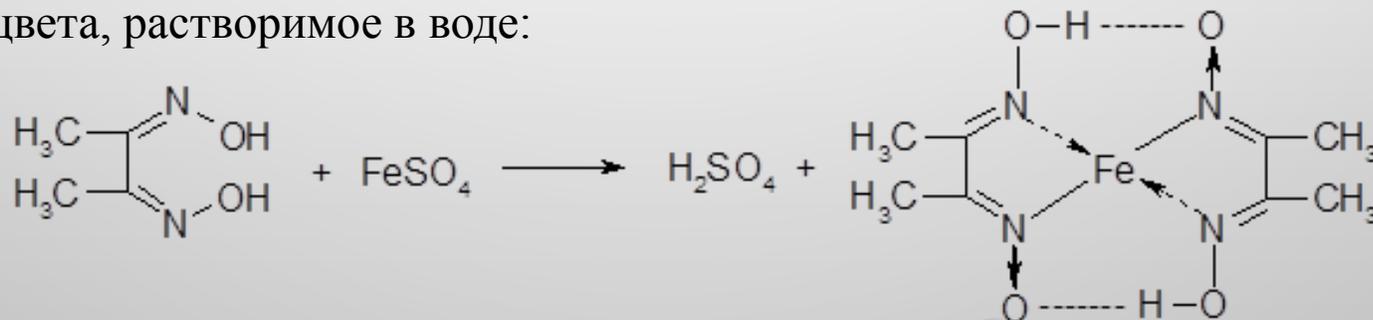
➤ 2. Образование сульфида железа.

При обработке раствора препарата раствором сульфида натрия, образуется осадок чёрного цвета:



➤ 3. Взаимодействие с диметилглиоксимом:

Диметилглиоксим образует с ионами железа (II) в аммиачных растворах устойчивое комплексное соединение красного цвета, растворимое в воде:



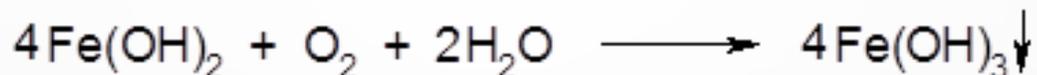
СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС

➤ 4. Образование гидроокиси железа:

С раствором аммиака или щелочей соли железа (II) образуют осадок железа (II) гидроксида светло-зеленого цвета.



Доброкачественность



Недопустимой примесью является примесь солей меди. При определении Cu^{2+} к раствору препарата добавляют раствор аммиака. В присутствии примесей солей меди раствор окрашивается в тёмно-синий цвет за счёт образования комплексного аммиаката меди:



цвета, который на воздухе постепенно превращается в бурого цвета осадок железа (III) гидроксида:

Количественное определение

Сульфата железа (II)

➤ 1. Метод перманганатометрии в кислой среде.

Для количественного определения железа сульфата используют реакцию окисления Fe (II) в Fe (III) с помощью титрованного раствора перманганата калия в присутствии концентрированной серной кислоты:

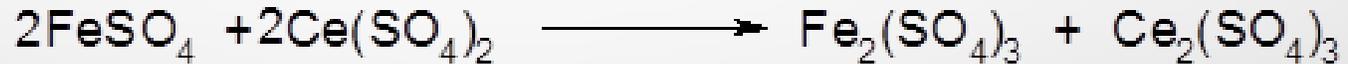
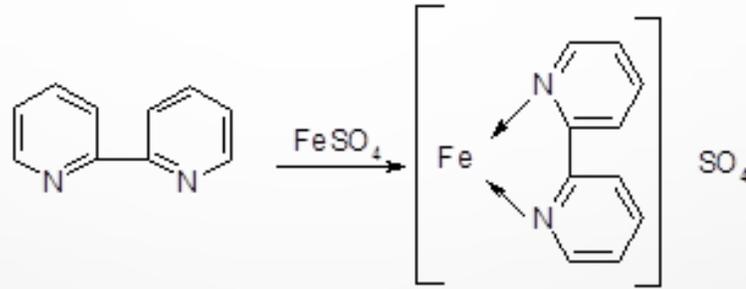


В точке эквивалентности лишняя капля рабочего раствора перманганата калия окрашивает титруемый раствор в розовый цвет. Использование хлороводородной кислоты вместо серной ведёт к перерасходу титранта, т.к. избыток хлоридов взаимодействует с перманганат-ионом.

СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС

➤ 2. Цериметрическое титрование.

Простым методом, позволяющим быстро и точно определять содержание железа (II), является цериметрия. Соли железа (II) в присутствии разведенной серной кислоты и $\alpha, \alpha 1$ -дипиридила приобретают интенсивное красное окрашивание:



После добавления лишней капли рабочего раствора сульфата церия (IV) окраска исчезает.

➤ 3. Дихроматометрическое определение.

Титрование сульфата железа (II) можно выполнить бихроматом калия в среде концентрированной серной кислоты. Индикатор – дифениламин.



4. Фотометрическое определение.

Фотометрический метод основан на образовании окрашенного комплекса железа (II) с о-фенантролином. Оптическую плотность измеряют при 508 нм. предел обнаружения 0,13 – 0,15 мкг/мл.

СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ

ПЛАТИН (Platinum) [Pt(NH₂OH)₂Cl₂]
ЦИСПЛАТИН (Cisplatinum) [Pt(NH₃)₂Cl₂]

В медицинской практике применяют лекарственные вещества платин и цисплатин. Они представляют собой комплексные соединения платины (II), обладающие противоопухолевой активностью. Последняя находится в зависимости от изомерии. Эффективными являются цис-изомеры, а транс-изомеры противоопухолевой активности не проявляют.

Получение

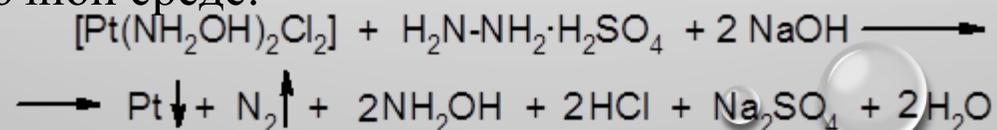
Синтезируют комплексные соединения платины (II), в частности цисплатин, с помощью следующей реакции:

Платин и цисплатин - кристаллические вещества с характерной окраской: платин мелкокристаллический порошок от светло-жёлтого до светло-жёлтого с зеленоватым оттенком цвета; цисплатин - кристаллический порошок от жёлтого до жёлто-оранжевого цвета. При нагревании оба препарата чернеют и разлагаются около 270°С. Платин умеренно растворим в воде и изотоническом растворе натрия хлорида. Цисплатин медленно и очень мало растворим в этих растворителях. Оба препарата практически нерастворимы в этаноле.

Подлинность

2. Восстановление металлической платины.

Оба лекарственных вещества идентифицируют по образованию металлической платины. При испытании на подлинность и количественном определении платина её обнаруживают после нагревания с гидразина сульфатом в щелочной среде:

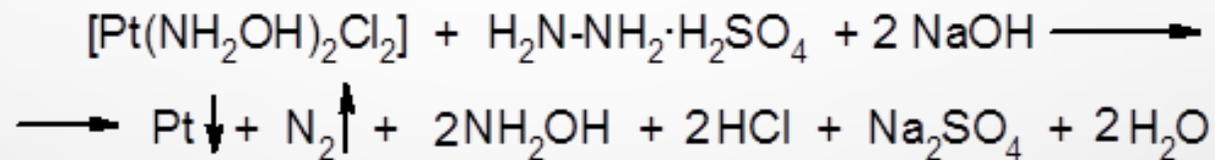


СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ

Подлинность

➤ 1. Восстановление металлической платины.

Оба лекарственных вещества идентифицируют по образованию металлической платины. При испытании на подлинность и количественном определении платина её обнаруживают после нагревания с гидразина сульфатом в щелочной среде:

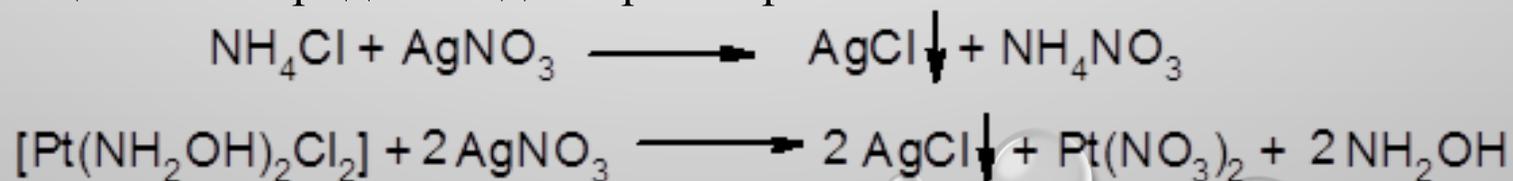


Из цисплатина осадок металлической платины (в виде чёрного порошка или зеркала) образуется после нагревания его водного раствора в присутствии муравьиной кислоты:



➤ 2. Обнаружение хлорид-ионов.

В фильтрате, полученном после восстановления платины, обнаруживают хлорид-ионы. Платин даёт характерную реакцию на хлориды в водном растворе.

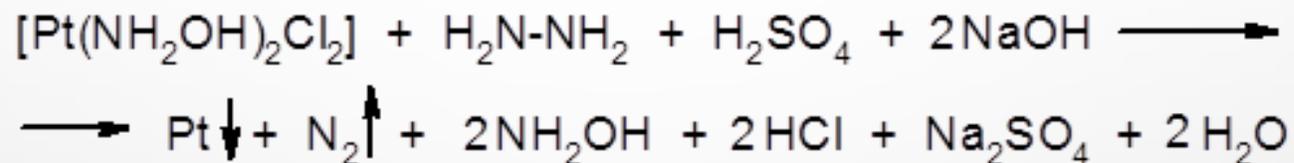


СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ

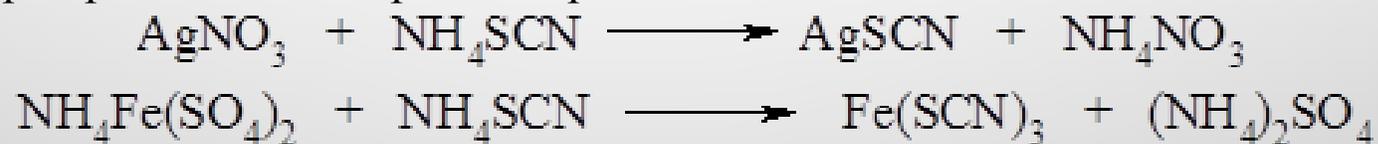
Количественное определение

➤ 2. Аргентометрическое титрование. Метод фольгарда.

Титриметрический метод определения платина основан на его взаимодействии с гидразина сульфатом в присутствии гидроксида натрия.



После нагревания смеси и образования хлорид-ионов их содержание определяют обратным аргентометрическим титрованием: избыток рабочего раствора нитрата серебра оттитровывается рабочим раствором роданида аммония в присутствии индикатора – железоаммонийных квасцов. В точке эквивалентности раствор окрашивается в кроваво-красный цвет:



СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ VIII ГРУППЫ ПС ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ

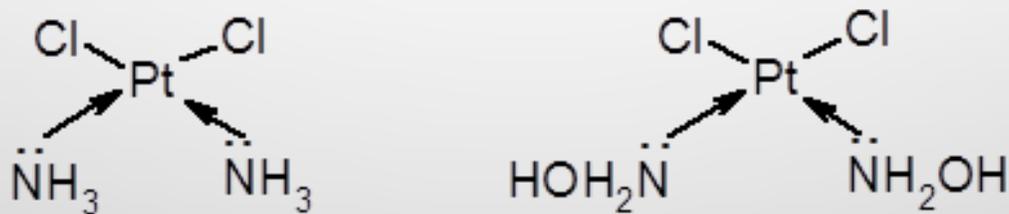
➤ 2. Метод Кьельдаля.

Цисплатин определяют несколько изменённым методом. К растворённой в хлороводородной кислоте навеске (в колбе кьельдаля) прибавляют 0,1 мл 1%-ного раствора платинохлористоводородной кислоты, цинковой пыли и небольшими порциями 25 мл 30% раствора гидроксида натрия. Образующийся аммиак постепенно отгоняют в приёмник. Отгон (около 200 мл) титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты по смешанному индикатору.



Применение

Платина – это d-элемент, который обладает свойствами металла-комплексобразователя:



Комплексные соединения платины обладают способностью к бифункциональному алкилированию нитей ДНК, которое ведёт к подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели опухолевой клетки. Поэтому их применяют в качестве противоопухолевых средств.

Выпускают в виде лиофилизированных порошков в ампулах для инъекций.



**Возникшие вопросы по материалам лекции
просьба направлять на почту**

gn_solodunova@mail.ru

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!