

ФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СОЕДИНЕНИЙ ЭЛЕМЕНТОВ II ГРУППЫ ПС – СОЕДИНЕНИЙ КАЛЬЦИЯ

Занятие 12

V семестр

Волгоград, 2021

ДИСЦИПЛИНА

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СОЕДИНЕНИЙ ЭЛЕМЕНТОВ II ГРУППЫ ПС – КАЛЬЦИЯ ХЛОРИД, КАЛЬЦИЯ СУЛЬФАТ

Занятие 12

V семестр

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

Из элементов II группы периодической системы для медицины представляют интерес магния оксид, магния сульфат, цинка сульфат, кальция хлорид, кальция сульфат и бария сульфат.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ – СОЕДИНЕНИЯ КАЛЬЦИЯ

Кальций, так же как и магний относится к подгруппе щелочно-земельных элементов и поэтому имеет много общих свойств с соединениями магния и бария. Благодаря высокой химической активности кальций находится в природе лишь в связанном состоянии. Особенно распространены залежи углекислых солей кальция CaCO_3 (мел, известняк, мрамор), доломита $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$, гипса $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ангидрита CaSO_4 , фосфорита $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; апатита $\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3$, плавикового шпата CaF_2 .

Все эти соединения кальция, особенно карбонаты, являются источниками для получения медицинских препаратов кальция, причем чаще используется для этой цели мрамор как наиболее чистый, свободный от примесей материал. Кальций играет важную роль в жизнедеятельности организма. Он входит в состав зубной и нервной тканей, костей, мышц, крови. Ионы кальция усиливают жизнедеятельность клеток, способствуют сокращению скелетных мышц и мышц сердца, они необходимы для формирования костной ткани; свертывание крови происходит только в присутствии ионов кальция.

С уменьшением концентрации ионов кальция в крови повышается возбудимость мышц, что нередко приводит к судорогам. Растворы солей кальция снимают зуд, вызванный аллергическим состоянием, поэтому их относят к антиаллергическим средствам.

Из соединений кальция в медицине применяются кальция оксид (известь жженая), кальция сульфат жженный (гипс жженный), кальция карбонат осажденный (мел осажденный), кальция хлорид и соли органи-

ческих кислот (глицерофосфат кальция, кальция глюконат и др. Фармакопейным препаратом является кальция хлорид.

КАЛЬЦИЯ ХЛОРИД ЖЖЁНЫЙ

Calcii chloridum ustus
 $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

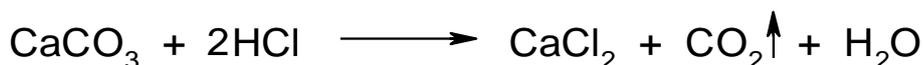
КАЛЬЦИЯ СУЛЬФАТ

Calcii sulfas
 $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

Получение

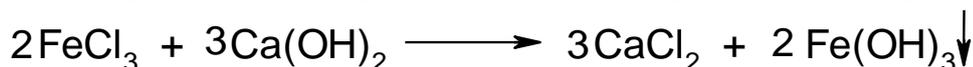
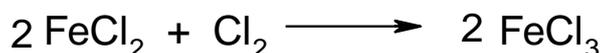
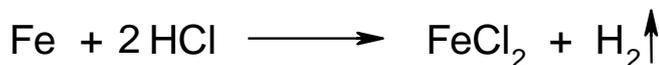
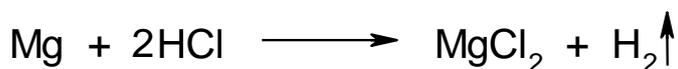
Кальция хлорида

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, предназначенный для медицинских целей, обычно получают в результате обработки карбоната кальция (мрамора) соляной кислотой:

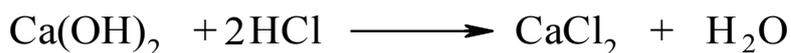


Образующийся углекислый газ улетучивается, а из оставшейся воды выкристаллизовывается чистый $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Часто природный карбонат кальция сопровождается примесями магния и железа, которые при обработке соляной кислотой переходят в MgCl_2 , FeCl_2 . Чтобы очистить препарат от этих солей, насыщают полученный раствор кальция хлорида газообразным хлором (при этом FeCl_2 переходит в FeCl_3) и затем обрабатывают раствор гидроокисью 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:



Раствор кальция хлорида упаривают, в результате выкристаллизуется $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Кальция хлорид $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ представляет собой бесцветные призматические кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горько-соленого вкуса; очень легко растворяется в воде, вызывая при этом сильное охлаждение раствора. Легко растворим в 95% спирте. Препарат очень гигроскопичен, расплывается на воздухе. При 34 °С плавиться в своей кристаллизационной воде. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. При нагревании до 200 °С $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ теряет часть своей кристаллизационной воды и превращается в $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. При нагревании до 800 °С $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ теряет всю кристаллизационную воду и превращается в CaCl_2 , который используется для осушки жидкостей (кроме спирта и сложных эфиров).

Получение

Кальция сульфата

Кальция сульфат широко распространен в природе в виде дигидрата - гипса $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Чистый гипс бесцветен. Различные *примеси* иногда сообщают ему серую, желтоватую или красноватую окраску. При нагревании гипса до 130-150 °С он теряет часть своей кристаллизационной воды и превращается в полугидрат $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$. Такой гипс называется жженым и употребляется в медицине для наложения гипсовых повязок. Смешанный с небольшим количеством воды до кашицеобразной массы, он снова присоединяет воду, превращаясь в гидрат $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, и в таком виде быстро застывает. При нагревании гипса выше 150 °С теряется вся кристаллизационная вода. Такой гипс называется пережженным, он теряет способность «схватываться», т. е. присоединять воду, и по этой причине не может применяться в медицине, так как, сколько бы к нему ни добавляли воды, масса не затвердевает.

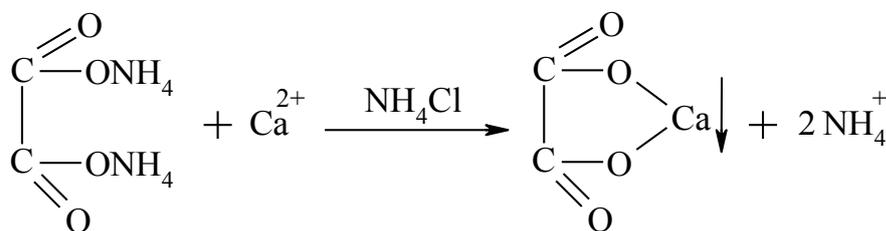
Медицинский гипс (жженный) представляет собой сухой мелкий аморфный порошок белого или слегка сероватого цвета. Плохо растворим в воде. Водный раствор имеет нейтральную реакцию.

Подлинность

1. Обнаружение ионов кальция.

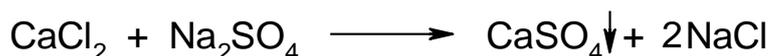
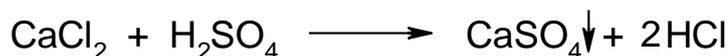
- ✓ ионы кальция окрашивают бесцветное пламя в кирпично-красный цвет;

- ✓ при взаимодействии ионов кальция с оксалатом аммония, в присутствии хлорида аммония образуется белый мелкокристаллический осадок:

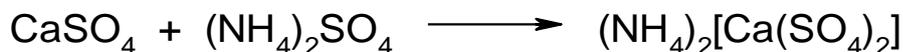


Осадок растворим в минеральных кислотах и нерастворим в уксусной кислоте.

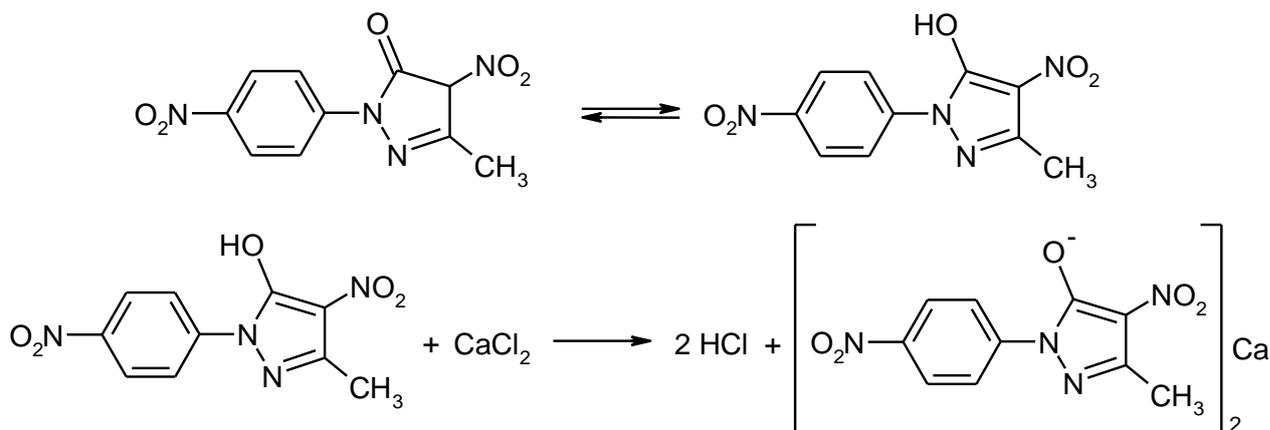
- ✓ В хлориде кальция в качестве неофициальных реакций можно привести следующие: образование белого осадка CaSO_4 при обработке препарата серной кислотой или сульфатами щелочных металлов:



Осадок CaSO_4 растворяется в сульфате аммония с образованием бесцветного комплекса:



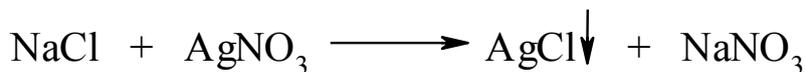
- ✓ Интересна реакция для микрокристаллоскопического обнаружения Ca^{2+} с пикролоновой кислотой, которая выделяет из растворов солей кальция кристаллический осадок внутрикомплексной соли пикролоната кальция красного цвета:



Пикролонат кальция имеет характерные кристаллы, отличные от кристаллов пикролонатов свинца и магния.

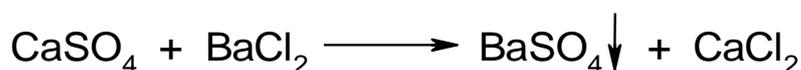
2. Обнаружение хлорид – ионов:

- ✓ 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:



3. Обнаружение сульфат – ионов:

Наличие сульфат - иона в кальция сульфате можно установить действуя раствором хлорида бария. Образуется белый осадок:



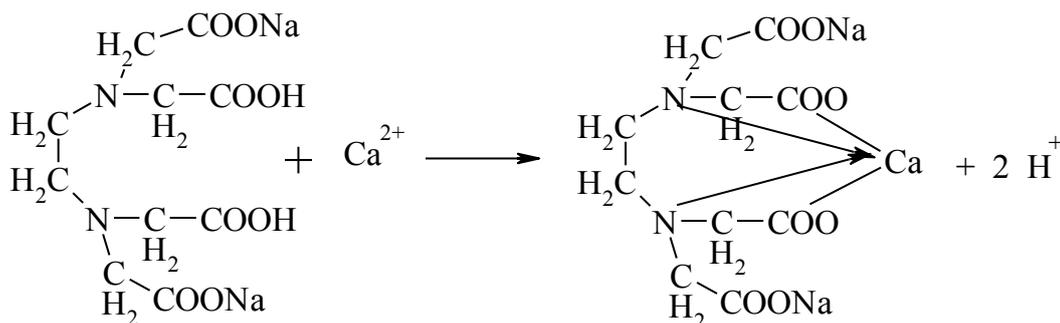
Доброкачественность

В препарате хлориде кальция не допускаются примеси растворимых солей бария, железа, алюминия, фосфатов. Другие возможные примеси, такие, как сульфаты, тяжелые металлы, мышьяк, соли магния, допускаются в пределах установленных эталонами.

Количественное определение

1. Комплексометрическое определение.

Официальным методом количественного определения кальция хлорида в препарате является комплексометрический. Раствор препарата титруется трилоном Б в присутствии аммиачного буферного раствора по индикатору кислотному хром-тёмно-синему. Индикатор реагирует с Ca^{+2} в щелочной среде с образованием вишнево-красного комплексного соединения. При титровании трилоном Б в точке эквивалентности происходит изменение окраски раствора до сине-фиолетового цвета. Чистого кальция хлорида в препарате должно быть не менее 98,0%.



2. Люминисцентные методы.

В последние стали известны фотометрические методы определения кальция с применением специальных органических реактивов, дающих цветные комплексы с солями кальция.

В литературе описаны также **люминесцентные** методы определения кальция. В этом случае применяют сложные органические соединения, например флюорексон, которые с солями кальция в растворах образуют флюоресцирующие комплексы.

Титрование ведут в щелочной среде при pH ~ 12-13 с образованием люминесцирующего комплекса флюорексона с ионами Ca^{2+} . При титровании трилоном Б в эквивалентной точке люминесценция исчезает и раствор окрашивается в розовый цвет.

3. Гравиметрическое определение.

Для количественного определения солей кальция может применяться и весовой метод. Наиболее распространённым методом весового определения кальция является оксалатный метод, где в качестве осадителя используется оксалат аммония (см. подлинность ионов Ca^{2+}).

4. Испытание кальция сульфата жжёного:

Вместо количественного определения гипс (кальция сульфат жжёный) испытывают на затвердение. Для этого смешивают 10 ч. гипса с 5 ч. воды — смесь должна затвердевать в белую твердую плотную массу не ранее чем через 4 мин и не позднее чем через 10 мин.

Хранение

Хранить кальция хлорид следует в небольших, хорошо закупоренных стеклянных банках с пробкой, залитой (!) парафином, в сухом месте. Препарат очень гигроскопичен и на воздухе расплывается. При 34 °С плавиться в своей кристаллизационной воде. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. При нагревании до 200 °С $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ теряет часть своей кристаллизационной воды и превращается в $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, который на воздухе еще более жадно поглощает влагу и расплывается. По внешнему виду $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ отличается от фармакопейного препарата тем, что представляет собой пористые, очень легкие куски. Применяется для осушки газов. При нагревании до 800 °С $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ теряет всю кристаллизационную воду и превращается в CaCl_2 .

Ввиду крайней гигроскопичности препарата $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и способности его под влиянием влаги расплываться состав этой соли непостоянен, что может привести к неточной дозировке при изготовлении лекарства с

хлоридом кальция. Учитывая это, в аптеках готовят 50% раствор его (Calcium chloratum solutum 50%) и из этого концентрата приготавливают необходимые лекарства.

Применение

Кальция хлорид очень широко применяется в медицине:

- ✓ как кровоостанавливающее средство при легочных, желудочно-кишечных, носовых и маточных кровотечениях;
- ✓ в хирургической практике раствор препарата вводится для повышения свертываемости крови;
- ✓ при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, крапивница) для снятия зуда;
- ✓ в качестве противоядия при отравлении солями магния. Препарат назначают внутрь в виде 5 – 10% растворов, внутривенно по 5-10 мл 10% раствора. Выпускается в ампулах по 5-10 мл 10% раствора, а также в небольших хорошо закупоренных стеклянных банках с пробкой, залитой парафином.

Безводный кальций хлорид применяется для осушки жидкостей, кроме сложных эфиров и спирта, с которыми он вступает в соединение, образуя, например, со спиртом комплекс $\text{CaCl}_2 \cdot 3\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Гипс $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ применяется в стоматологической практике для снятия слепков с челюстей при изготовлении искусственных зубов.

Хранить гипс следует в хорошо закупоренных стеклянных и жестяных банках в сухом прохладном месте.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

"Фармакопейный анализ соединений кальция"

Цель работы:

Основываясь на физических и химических свойствах элементов II группы периодической системы Д.И. Менделеева, овладеть способами анализа соединений кальция.

Объекты исследования:

Кальция хлорид, кальция сульфат.

1. Окрашивание пламени:

Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

2. Обнаружение ионов кальция: образование

оксалата кальция:

К 1 мл раствора соли кальция (2 – 20 мг кальций-иона) прибавляют 1 мл аммония оксалата раствора 4 %; образуется белый осадок:

- нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 %
- нерастворимый в аммиака растворе 10 %,
- растворимый в разведенных минеральных кислотах,
- осадок CaSO_4 растворяется в сульфате аммония с образованием бесцветного комплекса.

3. Обнаружение сульфат-иона:

К 0,1 г кальция сульфата добавить 2 мл воды, растворить и прибавить 0,5 мл бария хлорида раствора 5 %; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

4. Обнаружение хлорид-ионов

К 2 мл раствора хлорида (2 – 10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется белый творожистый осадок,

- нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 %;
- растворимый в аммиака растворе 10 %.

Задачи по теме:ЛП – соединения кальцияЗадача 1:

При отравлении солями магния в вену капельно вводят раствор, приготовленный из 200 мл 5% глюкозы ($\rho=1,0$ г/мл) и 10 мл 10% раствора CaCl_2 ($\rho=1,05$ г/мл). Рассчитать молярную концентрацию хлорида кальция и глюкозы в полученном растворе ($\rho=1,0$ г/мл).

Задача 2:

Для оказания диуретического эффекта назначается внутривенно раствор CaCl_2 , приготовленный из 8 мл 5% раствора хлорида кальция в 150 мл изотонического раствора. Рассчитать C_M CaCl_2 , и NaCl . Плотности растворов принять равной единице.

Задача 3:

Рассчитать загрузку $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и воды для приготовления 200 мл 10% раствора CaCl_2 ($\rho=1,05$ г/мл) для комплексного лечения аллергии.

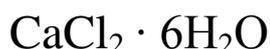
Задача 4:

Сколько воды должен впитать жжёный гипс массой 500 г до полного застывания.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

Кальция хлорид гексагидрат**ФС****Кальция хлорид****Calcii chloridum hexahydricum****Взамен ГФ X, ст. 119**

Кальция хлорид гексагидрат

 $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

М. м. 219,08

Содержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % кальция хлорида гексагидрата $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Описание. Белая или почти белая масса или бесцветные кристаллы.

*Очень гигроскопичен, на воздухе расплывается.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, вызывая при этом сильное охлаждение раствора, легко растворим в 96 % спирте.

Подлинность. 1. *Качественная реакция.* Субстанция дает характерные реакции А и Б на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

2. *Качественная реакция.* Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

****Прозрачность раствора.** Раствор 15 г субстанции в 100 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

****Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y₆ (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Вещества, нерастворимые в 96 % спирте. 1 г субстанции должен полностью растворяться в 10 мл 95 % спирта, образуя прозрачный бесцветный раствор.

Железо. Не более 0,0002 % (ОФС «Железо», метод 1). 30 г субстанции растворяют в 20 мл воды.

Железо, алюминий, фосфаты. 2 г препарата растворяют в 40 мл воды.

К 10 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 10 % раствора аммония хлорида, 1 каплю 1 % раствора фенолфталеина и 10 % раствор аммиака до появления розового окрашивания; в полученном растворе ни при комнатной температуре, ни при кипячении не должно наблюдаться помутнения.

Магний и щелочные металлы. Не более 0,5 %. 2 г субстанции

растворяют в 40 мл воды. 20 мл полученного раствора нагревают до кипения. К горячему раствору прибавляют 0,5 г аммония хлорида, 10 % раствор аммиака до щелочной реакции и 20 мл горячего 4 % раствора аммония оксалата. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают. К 20 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл концентрированной серной кислоты и выпаривают до полного удаления аммонийных солей, остаток прокаливают до постоянной массы.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк»). Для определения используют 0,5 г субстанции.

Сульфаты. Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты», метод 1). 4 г субстанции растворяют в 20 мл воды. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

Цинк. Не более 0,005 % (ОФС «Цинк»). 1 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Тяжелые металлы. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). 1 г субстанции растворяют в 20 мл воды.

Количественное определение. Около 0,8 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

К 25,0 мл приготовленного раствора прибавляют 5 мл аммония хлорида буферный раствор pH 10,0, 0,1 г индикаторной смеси хромового тёмно-синего или 0,15 мл раствора хромового тёмно-синего и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,95 мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Хранение. В плотно закрытой упаковке.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность

Кальций

А. К 1 мл раствора соли кальция (2 – 20 мг кальций-иона) прибавляют 1 мл аммония оксалата раствора 4 %; образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30 % и аммиака растворе 10 %, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Б. Соль кальция, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет

Сульфаты

К 2 мл раствора сульфата (5 – 50 мг сульфат-иона) прибавляют 0,5 мл бария хлорида раствора 5 %; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

Хлориды

К 2 мл раствора хлорида (2 – 10 мг хлорид-иона) прибавляют 0,5 мл азотной кислоты разведенной 16 % и 0,5 мл серебра нитрата раствора 2 %; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте разведенной 16 % и растворимый в аммиака растворе 10 %. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.