

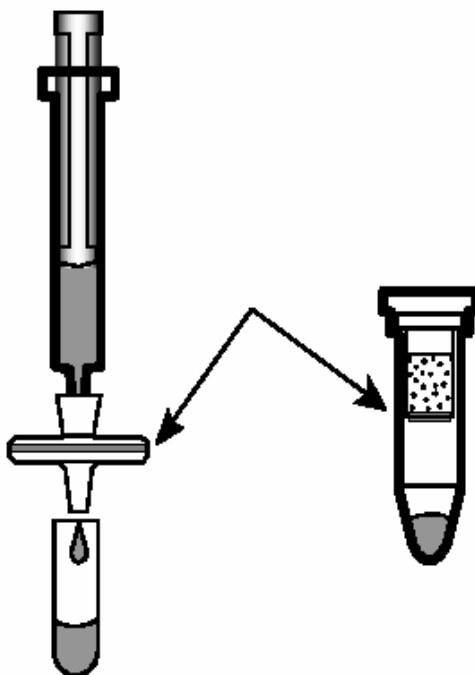
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Д.В. Моисеев, В.А. Куликов

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ

Химические методы анализа лекарственных средств



Витебск 2011

УДК 615.074:543 (075.8)

ББК 35.66-1я73

М 74

Рецензенты:

заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», профессор, доктор фармацевтических наук **Г.Н. Бузук**;

доцент кафедры химии УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова», кандидат фармацевтических наук **В.И. Фадеев**

Д.В. Моисеев

М 74 **Фармакопейный анализ. Химические методы анализа лекарственных средств. Учебное пособие / Д.В. Моисеев, В.А. Куликов .– Витебск: ВГМУ, 2011. – 137с.**

ISBN 978-985-466-260-2

Данное учебное пособие предназначено для студентов ВУЗов, обучающихся по специальности «Фармация», слушателей факультета повышения квалификации, специалистов работающих в области контроля качества лекарственных средств

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебно-методическим советом ВГМУ (протокол № 2 от 25 февраля 2009 г.).

Данная версия предназначена для ознакомления. Копирование и распространение любой из частей данного пособия является нарушением закона об авторских правах.

УДК 615.07(076)

ББК 35.66-1я73

© Моисеев Д.В., Куликов В.А. 2011

© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2011

ISBN 978-985-466-260-2

Предисловие

Фармацевтическая химия представляет собой комплексную дисциплину, включающую контроль качества лекарственных средств, изготовленных на фармацевтических предприятиях (фармакопейный анализ); контроль качества лекарственных средств аптечного производства (экспресс-анализ); изучение взаимосвязи химической структуры веществ и их фармакологической активности (медицинская химия), а также законодательную базу: приказы и постановления по вопросам проведения стандартизации, сертификации, хранения, обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения, биологически активных добавок и косметических средств.

В настоящее время фармацевтические предприятия на постсоветском пространстве активно переходят на международные стандарты производства ЛС. Процесс перехода предусматривает не только модернизацию или полную замену производственных линий, но и схему проведения контроля качества выпускаемой продукции в соответствии с требованиями GMP. В Республике Беларусь сделаны важные шаги по совершенствованию системы контроля качества ЛС, в первую очередь, это издание собственной Государственной Фармакопеи на основе Европейской Фармакопеи (ЕФ) с учетом специфики работы контрольно-аналитических лабораторий и фармацевтических предприятий РБ (дополнительные испытания, отсутствующие в ЕФ, отмечены значком #).

Контроль качества лекарственных средств, изготовленных на фармацевтических предприятиях, можно подразделить на несколько этапов: контроль по показателям «упаковка», «маркировка», «описание»; определение подлинности (IDENTIFICATION); определение чистоты (TESTS); количественное определение действующих веществ (ASSAY). В фармакопейной статье обязательно должен присутствовать графический дизайн-макет упаковки ЛС, с указанием

схемы цветового оформления, особенностей шрифтов, описанием степеней защиты.

В данном учебном пособии описываются методики, используемые при определении подлинности и оценке чистоты лекарственных средств и включенные в ГФ РБ, уравнения протекающих реакций и комментарии к ним. В учебное пособие вошли общие вопросы государственной регистрации ЛС, терминология фармацевтической химии, а также краткая характеристика химических методов (титриметрия и гравиметрия), используемых в количественном анализе ЛС. Во второй части учебника планируется обсуждение наиболее важных инструментальных методов анализа, в частности, спектроскопических методов анализа, хроматографии, определения физических констант лекарственных веществ.

Надеемся, что данное учебное пособие будет полезно студентам при изучении курса фармацевтической химии, а также специалистам, работающим в области контроля качества лекарственных средств.

С уважением авторы

Общие правила работы в химических лабораториях

1. К выполнению лабораторной работы в химических лабораториях допускаются студенты, имеющие спецодежду: хлопчатобумажный халат с рукавами и полами достаточной длины, застегивающийся спереди; в случае воспламенения такой халат можно легко с себя сбросить. Волосы должны быть убраны под хлопчатобумажную шапочку. При отсутствии спецодежды студенты не допускаются к выполнению лабораторной работы!

2. Во время работы в лабораториях должна соблюдаться чистота, тишина, порядок и правила техники безопасности. Беспорядочность, поспешность, неряшливость в работе приводит к повторению работы, а иногда и к несчастным случаям с тяжелыми последствиями. Поэтому запрещается посещение студентов, работающих в лаборатории, посторонними лицами или отвлечение посторонней работой.

3. В химической лаборатории при выполнении работы должно находиться не менее двух человек.

4. Выполняющие работы должны знать правила техники безопасности и пожарной безопасности.

5. Категорически запрещается в лаборатории принимать пищу, курить и пить воду из химической посуды.

6. Каждый работающий должен знать месторасположение средств пожаротушения и уметь ими пользоваться.

7. Прежде чем приступить к работе, необходимо изучить свойства используемых и образующихся веществ, а также правила техники безопасности при работе с ними.

8. Запрещается проводить опыты в грязной посуде. Посуду следует мыть сразу после выполнения работы.

9. Нельзя оставлять работающие лабораторные установки, а также включенные приборы без присмотра.
10. При выполнении работы обязательно следовать указаниям по использованию всех необходимых индивидуальных средств защиты.
11. Запрещается пробовать на вкус, какие бы то ни было вещества.
12. Нельзя наклоняться над сосудом с нагреваемой жидкостью, направлять отверстие таких сосудов на себя и на других работающих.
13. Категорически запрещается использовать вещества из посуды, не имеющей этикетки.
14. Определять запах вещества следует, осторожно направляя пары к себе легким движением руки и не вдыхая их полной грудью.
15. После окончания работы необходимо привести в порядок рабочее место, выключить газ, воду и электроэнергию.
16. Нельзя оставлять зажженные газовые горелки и включенные электроплитки.
17. Запрещается выливать в раковины остатки кислот, щелочей, легко воспламеняющихся и горючих жидкостей, бросать в раковины бумагу, спички, песок и другие твердые вещества.
18. Категорически запрещается нагревать жидкость в закупоренных сосудах и аппаратах, кроме предназначенных для этого автоклавов.
19. Каждый работающий в лаборатории должен знать, где находится аптечка с медикаментами, и уметь оказать первую помощь при различных травмах.
20. В случае возникновения пожара необходимо потушить очаг возгорания огнетушителем, асбестовым одеялом. В случае невозможности самостоятельного тушения пожара покинуть здание согласно плану эвакуации.
21. В лаборатории разрешается работать в присутствии лаборанта, категорически запрещается работать одному.
22. После окончания занятия дежурный выключает свет и сдает лабораторию лаборанту.

Первая помощь при травмах и ожогах

При термических ожогах обожженные места обильно смачивают раствором перманганата калия или этиловым спиртом. При попадании кислот пораженное место промывают проточной водой в течение 10...15 мин, затем смачивают 3% раствором гидрокарбоната натрия и снова промывают водой. При ожогах щелочами после промывания водой кожу смачивают раствором борной кислоты и затем опять промывают водой. Попавшие на тело органические вещества, нерастворимые в воде, смывают большим количеством растворителя данного вещества, а затем промывают спиртом и смазывают кремом.

При ушибах для уменьшения боли и предотвращения подкожного кровоизлияния накладывают давящую повязку, а поверх нее лед. При повреждении тканей, особенно при порезах осколками стеклянной лабораторной посуды, помощь необходимо оказать как можно быстрее. Для этого удаляют, насколько можно полно, осколки, останавливают кровотечение, очищают поверхность кожи вокруг раны от грязи и обрабатывают края раны антисептиком, не допуская попадания этих средств внутрь раны. При кровотечении применяют 3% раствор пероксида водорода, накладывают стерильную салфетку, после чего пострадавшего отправляют в медпункт.

При электротравмах до прихода врача пострадавшему обеспечивают полный покой и приток свежего воздуха. Если нарушены дыхание и сердечная деятельность, то необходимо немедленно прибегнуть к искусственному дыханию и непрямому массажу сердца.

В лаборатории должны постоянно находиться перевязочные материалы, растворы гидрокарбоната натрия и борной кислоты.

Предмет и задачи фармацевтической химии

Фармацевтическая химия — наука, которая, базируясь на общих законах химических наук, исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества и изменения, происходящие при хранении.

Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ.

Фармацевтическая химия занимает центральное место среди других специальных фармацевтических дисциплин — фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармакологии, организации и экономики фармации, токсикологической химии и является своеобразным связующим звеном между ними.

В фармакогнозии и токсикологической химии используются методы анализа из курса фармацевтической химии. В лабораторные и промышленные регламенты производства лекарственных средств (фармацевтическая технология) включаются синтезы лекарственных средств, изучаемые в фармацевтической химии. Вопросы хранения лекарственных средств и организации контрольно-аналитической службы включены в курс организации и экономики фармации. В области исследования взаимосвязи между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм фармацевтическая химия близко примыкает к фармакологии.

Являясь прикладной наукой, фармацевтическая химия базируется на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная химия. В тесной связи с неорганической и органической химией фармацевтическая химия занимается исследованием спо-

способов синтеза лекарственных веществ. Поскольку их действие на организм зависит как от химической структуры, так и от физико-химических свойств, фармацевтическая химия использует законы физической химии.

При разработке способов контроля качества лекарственных веществ и лекарственных форм в фармацевтической химии применяют методы аналитической химии. Однако фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности и включает три обязательных этапа: установление подлинности (идентификация), контроль чистоты и количественное определение действующего вещества.

Развитие фармацевтической химии невозможно и без широкого использования законов таких точных наук, как физика и математика, так как без них нельзя понять физические методы исследования лекарственных веществ и различные способы расчета, применяемые в фармацевтическом анализе.

Основные термины и определения, используемые в фармацевтической химии

Объекты фармацевтической химии чрезвычайно разнообразны по химической структуре, фармакологическому действию, по массе, числу компонентов в смесях, наличию примесей и сопутствующих веществ. К числу таких объектов следует отнести:

Фармацевтическая субстанция (субстанция) — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств.

Лекарственное средство (ЛС) — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения.

Лекарственная форма (ЛФ) — придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.

Субстанции, ЛС и ЛФ могут быть как отечественного, так и зарубежного производства, разрешенные к применению в Республике Беларусь.

К числу объектов фармацевтической химии относятся также исходные продукты, используемые для получения ЛВ, промежуточные и побочные продукты синтеза, остаточные растворители, вспомогательные и другие вещества. Основными объектами фармацевтического анализа являются оригинальные и генерические лекарственные средства.

Оригинальное (исходное) лекарственное средство – лекарственное средство, отличающееся от всех ранее зарегистрированных лекарственных средств фармакологически активным веществом или комбинацией таких веществ.

Генерическое лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, эквивалентное оригинальному лекарственному средству и терапевтически взаимозаменяемое с ним ЛС, Они могут продаваться под международными непатентованными наименованиями (МНН) или под новыми торговыми наименованиями, а также в дозированных формах и/или количестве отличном от оригинальных ЛС.

Международное непатентованное наименование (МНН) - международные непатентованные наименования заключаются в том, что в названии ЛВ ориентировочно дается его групповая принадлежность. Это достигается за счет включения в название частей слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится данное ЛВ. МНН (INN) для зарубежных ЛС приводятся в принятой за рубежом англо-американской транскрипции — с окончанием «е» или без него (*Nifedipine, Neomycin*) и читаются в соответствии с правилами орфографии английского языка. В отечественных справочниках, кроме того, дается МНН в переводе на русский язык (нифедипин, неомицин). В научной и справочной современной литературе, а также в нормативной документации первыми приводятся указанные МНН.

Параметрами характеризующими фармакологические характеристики ЛС являются биодоступность, биоэквивалентность, фармакологическая и терапевтическая эквивалентности.

Биологическая доступность (биодоступность) – скорость и степень поступления активного ЛВ из дозированной ЛФ в системный кровоток, который определяют для этого лекарственного средства с помощью кривой зависимости «время-концентрация» в системном кровотоке или по его выделению в мочу.

Биологическая эквивалентность (биоэквивалентность) – два ЛС биоэквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны и при их введении одному и тому же пациенту в одинаковых дозах и по одинаковой схеме в крови и тканях накапливается активное вещество в одинаковых концентрациях, т.е. их биологические доступности (скорость и степень доступности) после приема в одной и той же молярной дозе, различаются статистически незначимо.

Фармацевтическая эквивалентность – ЛС содержат одинаковое количество одного и того же активного вещества (или нескольких веществ) в одной и той же лекарственной форме, соответствует одним и тем же сопоставимым стандартам и применяются одним и тем же способом. Однако фармацевтическая эквивалентность не всегда подразумевает терапевтическую эквивалентность, так как различия в наполнителях и/или процессе производства могут приводить к различию в эффективности препарата.

Терапевтическая эквивалентность – ЛС фармацевтически эквивалентны и после приема в одной и той же молярной дозе их воздействие с точки зрения эффективности и безопасности, будет в основном одинаковым, о чем свидетельствуют данные соответствующих исследований (биоэквивалентности, фармакодинамических, клинических и исследований *in vitro*).

При осуществлении контроля качества ЛС фармакопейными методами используются следующие термины:

Стандартными образцами называют специально приготовленные материалы, состав и свойства которых достоверно установлены и официально аттестованы специальными государственными метрологическими учреждениями. Некоторые общие и частные фармакопейные статьи предусматривают использование стандартных образцов, стандартных препаратов и эталонных спектров. Они разработаны с учетом их предназначения, и их следует использовать так, как предписывает ГФ РБ. В других обстоятельствах они могут оказаться непригодными. Стандартные образцы, стандартные препараты и эталонные спектры вводятся в действие уполномоченным компетентным органом. Полный перечень может быть получен в указанной организации. Эти стандартные материа-

лы являются официальными в случае арбитража. Рабочие стандартные образцы могут использоваться для проведения текущих анализов при условии, что они откалиброваны по Фармакопейным стандартным образцам (стандартные образцы, введенные в действие уполномоченным компетентным органом Республики Беларусь).

Вся информация, необходимая для правильного использования стандартного образца или стандартного препарата, приводится на упаковке, во вкладыше или в соответствующей документации. Если не указаны условия высушивания, стандарт следует использовать в таком виде, в котором он получен. Ни сертификат анализа, ни какая-либо иная дополнительная информация не предоставляется. Не указывается также дата «Годен до...»: гарантируется стабильность стандартного образца или стандартного препарата в момент отправки и возможность его использования в течение шести месяцев при условии, что не вскрытый контейнер хранится в условиях, указанных в сопроводительной документации.

Точная навеска. «Точная навеска» означает взвешивание на аналитических весах с погрешностью $\pm 0,0002$ г. Если не указано «точная навеска» и точность взвешивания не задана числом десятичных знаков, то навеску следует брать с погрешностью $\pm 0,01$ г. При описании количественного определения или испытания с численно заданными пределами количество вещества, необходимое для проведения испытания может отклоняться в пределах $+10\%$ от указанного количества.

Объем. Объемы отмеривают следующим образом: если после десятичной запятой стоит 0 или число, заканчивающееся 0 (например, 10,0 мл или 0,50 мл), требуемый объем отмеривают с помощью градуированной пипетки, мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку. Микролитры отмеривают с помощью микропипетки или микрошприца.

Оборудование и аналитические операции. Стекломерная посуда должна соответствовать требованиям класса А Международного стандарта, вы-

пущенного Международной организацией по стандартизации (ISO); для испытаний, отмеченных # (национальные дополнительные испытания), национального стандарта Республики Беларусь.

Аналитические операции, если нет других указаний, осуществляются при температуре от 15°C до 25°C.

Контрольный опыт. Под контрольным опытом подразумевают определение, проводимое с теми же количествами реактивов и в тех же условиях, но без испытуемого образца.

Водяная баня. Если нет других указаний, то подразумевается баня с кипящей водой. Можно использовать и другие способы нагревания, если они гарантированно обеспечивают температуру, близкую, но не превосходящую 100°C (или другую указанную температуру).

Ледяная баня. Подразумевается баня с температурой 0°C. Если необходимо охлаждение до более низкой температуры, применяют смесь льда с некоторыми электролитами (соли, кислоты).

Высушивание и прокаливание до постоянной массы. Результаты двух последовательных взвешиваний, проведенных в одинаковых условиях, должны отличаться не более чем на 0,0005 г.

В тех случаях, когда требуется высушивание «в эксикаторе» или «в вакууме», оно осуществляется в соответствии с условиями, описанными в статье «Потеря в массе при высушивании».

Способы выражения концентрации. Выражение «%» может иметь одно из трех значений:

- массовый процент (м/м) – число граммов вещества в 100 граммах конечного продукта;
- объемный процент (об/об) – число миллилитров вещества в 100 миллилитрах конечного продукта;
- массо-объемный процент (м/об) – число граммов вещества в 100 миллилитрах конечного продукта.

Обозначение «ppm» (частей на миллион) подразумевает массовое соотношение.

Если указано, что при приготовлении смеси растворителей их берут в соотношении (a : b), то имеется в виду соотношение объемов. Например, соотношение: гексан-бензол (1:3) означает, что смешивают 1 объем гексана с 3 объемами бензола.

Температура. Кроме конкретного указания температуры при проведении испытаний используют также следующие термины:

- глубокое охлаждение ниже -15°C ;
- в холодильнике от 2°C до 8°C ;
- в холодном или прохладном месте от 8°C до 15°C ;
- при комнатной температуре от 15°C до 25°C .

Кроме терминов, приведенных выше, используются также следующие термины:

- теплый от 40°C до 50°C ;
- горячий от 80°C до 90°C .

Пределы количественного содержания. Указываемые пределы основываются на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики; в них уже учтены обычные аналитические погрешности, допустимый разброс при производстве и приготовлении, а также ухудшение качества в процессе хранения в пределах, которые считаются приемлемыми. При определении соответствия ЛС требованиям фармакопейной статьи к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

Результат, полученный в ходе испытания, округляют до указанного в пределе количества значащих цифр (если нет других указаний). При этом последнюю цифру увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна пяти. Если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше пяти, последнюю цифру оставляют неизменной.

Если в разделе «Количественное определение» для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания, следует считать, что последний

составляет не более 100,5 % определяемого вещества.

В тех случаях, когда содержание вещества в препарате выражается в пересчете на сухое или безводное вещество, следует понимать, что потеря в массе при высушивании или содержание воды определены тем методом, который описан в соответствующей частной фармакопейной статье.

При определении действующих веществ в лекарственном растительном сырье расчет производят на абсолютно сухое сырье.

Защищенное от света место. Продукт должен храниться в контейнере, изготовленном из материала, в достаточной степени поглощающего свет, способный вызвать фотохимические превращения; или контейнер должен быть помещен во внешний контейнер, обеспечивающий такую защиту; или лекарственное средство (вещество) должно храниться в месте, исключающем возможность попадания такого света.

Защищать от влаги. Это означает, что относительная влажность в условиях хранения должна быть не выше 60%. Продукт должен храниться в воздухо непроницаемом контейнере. При вскрытии контейнера во влажной атмосфере необходимо проявлять осторожность. При необходимости низкое содержание влаги можно поддерживать с помощью осушающих веществ, при условии, что их прямой контакт с продуктом будет исключен.

Фильтрование. Если для определения содержания примеси используют фильтрат, то перед фильтрованием фильтр промывают соответствующим растворителем до тех пор, пока не будет установлено, что определяемая примесь не обнаруживается. При промывании подкисленной водой следует для подкисления применять ту кислоту, которая применяется для определения. Если часть фильтрата применяют для дальнейших определений, то для фильтрования применяют сухой фильтр и первую порцию фильтрата отбрасывают. Если не указана марка фильтра, то подразумевают любой бумажный фильтр.

Расчеты. Если при проведении вычислений требуется выполнить пересчет на сухое вещество или безводное вещество или оговорено какое-либо другое условие, то потерю в массе при высушивании, содержание воды или иной

показатель определяют с помощью метода, описанного в частной фармакопейной статье. Слова «сухое вещество» или «безводное вещество» и другие указываются в скобках после результата.

Валидация (оценка пригодности) методики (validation) – экспериментальное обоснованное доказательство ее пригодности для получения результатов, имеющих достаточную точность и прецизионность. Валидации должны подвергаться методики анализа, применяемые при разработке и определении показателей и норм качества фармацевтической продукции, например, при регистрации фармакопейных статей. Ниже приведены основные валидационные параметры методик:

Специфичность (specificity) – способность однозначно (достоверно) определять анализируемое вещество в присутствии всех других компонентов, включая примеси, которые потенциально могут присутствовать в анализируемом веществе.

Прецизионность или воспроизводимость (precision) – характеризует случайное рассеяние результатов анализа относительно среднего значения. Обычно характеризуется стандартным отклонением или относительным стандартным отклонением. Основные виды воспроизводимости: повторяемость (один и тот же химик-аналитик анализирует один и тот же образец); внутрилабораторная (intra-assay) воспроизводимость (разные химики-аналитики в одной лаборатории анализируют один и тот же образец) и межлабораторную воспроизводимость (разные химики-аналитики в разных лабораториях анализируют один и тот же образец).

Правильность (accuracy) – это близость экспериментальных результатов, полученных с использованием методики, к истинному значению во всей области действия методики. Результаты представляются в виде разности между принятым как истинное и средним экспериментальным значениями или в виде отношения количества найденного вещества и взятого на анализ (метод «введено-найденно»).

Предел обнаружения (detection limit, LOD) – наименьшая концентрация вещества в образце, которое по данной методике с заданной доверительной вероятностью можно отличить от сигнала контрольного опыта.

Предел определения (quantitation limit, LOQ) - наименьшая концентрация вещества в образце, которое по данной методике можно количественно определить с приемлемой воспроизводимостью и точностью.

Линейность (linearity) – способность методики в диапазоне применения описывать зависимость концентрации вещества от аналитического сигнала линейным уравнением с высоким значением коэффициента корреляции (обычно более 0,999).

Диапазон применения методики (range) – интервал между наибольшей и наименьшей концентрациями включительно, в которых линейность, воспроизводимость и точность методики находятся в пределах допустимых значений.

Робастность (robustness) – устойчивость методики к влиянию небольших изменений параметров, реально возможных на практике (температура, продолжительность экстракции вещества из ЛФ).

Классификация лекарственных средств

Классификация огромного арсенала ЛС (в РБ зарегистрировано свыше 6000 наименований) имеет большое значение не только для создания рациональной системы информации о ЛС, но и проведения исследований по созданию новых ЛВ. Любая классификация не может быть постоянной. Создание новых ЛС, достижения в области фармакологии требуют постоянного совершенствования классификации ЛС.

Существуют два основных типа классификации ЛС: химическая — по химической структуре содержащегося лекарственного вещества и фармакологическая — по характеру действия ЛС на организм. Каждая из этих классификаций имеет свои положительные и отрицательные стороны. Фармакологическая классификация отражает принципы преимущественного действия ЛВ на ту или иную физиологическую систему (сердечно-сосудистую, центральную нервную и т.д.). Однако в одну и ту же группу при этом попадают ЛС, различные по химическому строению.

Химическая классификация позволяет четко распределить все ЛС по группам и классам соединений в соответствии с их химической структурой. Но зачастую в одной и той же группе оказываются ЛС с различным фармакологическим действием. Она также имеет важное значение для проведения исследований в области синтеза, получения ЛС из растительного и животного сырья, установления связи между их химической структурой и фармакологическим действием.

Все ЛВ в соответствии с химической классификацией подразделены на две большие группы: неорганические и органические. Неорганические классифицируются в соответствии с положением элементов в Периодической системе Д.И. Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли,

комплексные соединения. Органические ЛВ классифицируют аналогично тому, как это принято в органической химии. При этом используют два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы. По первому признаку органические ЛВ подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние в свою очередь — на карбоциклические и гетероциклические соединения. Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ — алициклические и ароматические. Органические ЛВ, структура которых включает только атомы углерода и водорода (углеводороды), классифицируют как производные углеводородов, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены на функциональные группы. По второму классификационному признаку в зависимости от наличия в молекуле той или иной функциональной группы алифатические и ароматические углеводороды подразделяют на галогенопроизводные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные (имины, оксимы, гидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны), кетоны, сульфокислоты, карбоновые кислоты и их производные (соли, ангидриды, амиды, гидразиды и др.), нитро- и нитрозосоединения, амины, гидразины и азосоединения. Гетероциклические соединения классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов или характеру конденсированной системы, включающей гетероциклы и ароматические циклы.

Разобраться в применении огромного многообразия арсенала современных ЛС может помочь фармакотерапевтическая классификация. В соответствии с существующими требованиями, ЛС в ней должны распределяться по классам, затем по входящим в каждый из них группам и подгруппам. Каждое ЛС с его основным названием и синонимами должно иметь в подгруппах точную локализацию. В 1996 году ВОЗ опубликовала предложенный вариант «Анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных субстанций» (АТХ). По ней все ЛС классифицируются на 14 групп в зависимости от органа или системы, на который они действуют. Каждая группа включает терапевти-

ческие и фармакологические, а в некоторых случаях химические подгруппы. Каждая субстанция и лекарственная форма имеет свой буквенный и цифровой индекс.

Таким образом, АТХ представляет собой «банк данных», в котором чётко индексировано каждое ЛС. Этот классификационный документ рассчитан, в первую очередь, на использование органами здравоохранения при планировании лекарственного обеспечения населения. Для использования врачами и провизорами АТХ представляет значительную сложность.

Широкое признание у врачей и провизоров получила фармакотерапевтическая классификация, разработанная профессором М.Д. Машковским, в наиболее современном виде представленная в последних изданиях пособия для врачей «Лекарственные средства». Она помогает установить, к какой группе относится ЛС, является ли оно новым или аналогом существующих, каковы его синонимы, состав. По этой классификации ЛС распределены по характеру действия на системы, органы, процессы по 13 основным классам. Эти классы разделены на группы, а последние — на подгруппы, исходя из следующих признаков: основные фармакологические свойства, основные области медицинского применения, сходство в химической структуре. Это даёт представление о существовании связи между химической структурой и фармакологическим действием субстанций. В каждой группе (подгруппе) первыми представлены ЛС — «родовые препараты», характеризующие основные черты данной группы. Описание остальных дополняет и развивает представление о группе в целом.

Менеджеры оптовых фирм-поставщиков ЛС используют алфавитную классификацию. Все ЛС вносятся в прайс-лист по алфавиту под торговыми наименованиями, в прайс-листе присутствует информация о форме выпуска ЛС и его дозировке, производителе, сроке годности, приводится МНН. В контрольно-аналитических лабораториях также используется алфавитный каталог (торговые наименования) нормативной документации по контролю качества ЛС.

Система государственной регистрации и контроля качества лекарственных средств

Государственная регистрация – система учета, допуска к промышленному производству, реализации и медицинскому применению лекарственных средств (ЛС), изделий медицинского назначения и медицинской техники, производимых в Республике Беларусь или поступающих из-за ее пределов, которые признаны соответствующими требованиям по качеству, эффективности и безопасности для человека, установленным в РБ.

Государственная регистрация лекарственных средств и фармацевтических субстанций включает:

- прием РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (РУП «ЦЭИЗ») регистрационного досье, включающего в себя документы, необходимые для проведения государственной регистрации лекарственных средств и фармацевтических субстанций;
- заключение между юридическим лицом, производящим ЛС, либо размещающим заказ на промышленное производство в иной организации, либо входящим в состав объединения, в которое также входит производитель ЛС, и РУП «ЦЭИЗ» договора на оказание услуг по организации и проведению работ для государственной регистрации (перерегистрации) ЛС и фармацевтических субстанций;
- проведение в государственных организациях здравоохранения биоэквивалентных испытаний генерических ЛС, клинических испытаний оригинальных ЛС, впервые заявленных для государственной регистрации в РБ или ранее зарегистрированных ЛС, но предлагаемых для применения по новым медицинским показаниям;

- проведение в государственных организациях здравоохранения апробации методик анализа ЛС и фармацевтических субстанций, впервые заявленных для государственной регистрации в РБ и контроля за качеством ЛС при назначении их клинических испытаний;
- проведение работниками МЗ РБ инспекционной проверки порядка осуществления промышленного производства зарубежным производителем ЛС, который впервые подает заявку для государственной регистрации в РБ;
- принятие МЗ РБ решения о государственной регистрации (отказе в государственной регистрации) ЛС и фармацевтических субстанций.

Комплекс работ по регистрации или перерегистрации ЛС, а также ведение Государственного реестра осуществляется РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Данная организация проводит экспертизу регистрационного досье на ЛС, включающего в себя документы по качеству (фармакопейная статья или другая аналитическая документация), эффективности и безопасности ЛС (данные о проведении клинических испытаний оригинальных ЛС, проведении биоэквивалентных испытаний генерических ЛС). При необходимости методики контроля качества, поданных на регистрацию лекарственных средств, апробируются в Лаборатории Фармакопейного и фармацевтического анализа РУП «ЦЭИЗ» или других государственных организациях Министерства здравоохранения. Документы по эффективности и безопасности ЛС рассматриваются в Республиканской клинико-фармакологической лаборатории РУП «ЦЭИЗ». Вся экспертиза регистрационного досье обычно продолжается не более 30 дней.

В случае государственной регистрации оригинальных ЛС, назначении клинических испытаний ЛС, возникновении разногласий между экспертами или несогласия заявителя с замечаниями экспертов экспертные заключения о регистрации ЛС дополнительно рассматриваются комиссией по лекарственным средствам.

После проведения экспертизы РУП «ЦЭИЗ» представляет проект решения о государственной регистрации ЛС в Министерство здравоохранения, ко-

торое и принимает окончательное решение о государственной регистрации ЛС и внесении его в *Государственный реестр* лекарственных средств, разрешенных к промышленному производству и применению на территории РБ.

Система контроля качества ЛС. Высокое качество производимых и экспортируемых в Республику Беларусь лекарственных средств обеспечивается лабораториями, осуществляющими контролирующие функции.

Данные лаборатории подразделяются на:

- осуществляющие функцию контроля качества ЛС на фармацевтических предприятиях (отделы контроля качества предприятий проверяют качество ЛС по всем показателям, указанным в нормативной документации);
- осуществляющие функции государственного контроля качества ЛС (Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория РУП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» и другие аккредитованные испытательные лаборатории (ИЛ)).

Порядок проведения контроля качества лекарственных средств определяется соответствующими документами. В настоящее время действует Постановление МЗ РБ №20 от 1.03.2010 «Инструкция о порядке проверки качества, зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики». В этом постановлении определен перечень документов по качеству ЛС, представляемым в ИЛ (сертификат качества или аналитический паспорт предприятия-изготовителя); порядок передачи и хранения образцов; объемы и сроки проводимых фармацевтических анализов (например, лекарственные средства для внутреннего употребления с маркировкой на упаковке: «Детское» или при наличии указания в инструкции по медицинскому применению об использовании для детей в возрасте до двух лет проверяются по показателям: «Описание», «Подлинность», «Упаковка», «Маркировка»).

При проведении контроля качества лекарственных средств используются следующие нормативные документы:

- нормативные документы по контролю качества лекарственных средств зарубежного производства, разрешенные для использования Министерством здравоохранения Республики Беларусь;
- Государственная Фармакопея РБ и фармакопейные статьи на лекарственные средства отечественного производства, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Государственная Фармакопея РБ составлена на основе Европейской Фармакопеи, в ее структуру входят следующие разделы: общие сведения; методы анализа; реактивы; общие и частные статьи на лекарственные формы и субстанции; частные статьи на лекарственное растительное сырье и др.

Более подробно организационные вопросы по государственной регистрации и контролю качества ЛС рассматриваются на 5 курсе фармацевтического факультета.

Структура фармакопейной статьи

Государственная фармакопея (ГФ) – сборник общих и частных фармакопейных статей, устанавливающих требования к качеству лекарственных средств, лекарственного растительного сырья, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Основу Государственной фармакопеи составляют общие и частные фармакопейные статьи. Общие фармакопейные статьи описывают принятые в фармакопейном анализе общие положения, методы анализа или включают в себя перечень нормируемых показателей и методов испытаний определенной лекарственной формы. Частные фармакопейные статьи определяют уровень требований к конкретным лекарственным средствам.

Фармакопейная статья (ФС) – **технический** нормативный правовой акт, документ, устанавливающий требования к качеству лекарственных средств, фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья, вспомогательных веществ, реактивов, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении лекарственных средств, к стандартным образцам, используемым при проверке качества ЛС, методам контроля за качеством, их упаковке, условиям и срокам хранения. ФСП – фармакопейная статья предприятия (разрабатывается на лекарственную форму, выпускаемую заводом из субстанций, соответствующим требованиям ФС).

Названия. Кроме названий на русском языке, приводится также латинское название. Это название может использоваться вместо русского названия, равно как и любой другой синоним, который признан эквивалентным компетентным уполномоченным органом.

Относительные атомные и молекулярные массы. Относительная атомная масса (А.м.) или относительная молекулярная масса (М.м.) указывают-

ся, когда это необходимо, в начале частной фармакопейной статьи. Относительную атомную массу, относительную молекулярную массу, молекулярную формулу и графическую формулу приводят как информационный материал.

Вводная часть фармакопейных статей. В вводной части, идущей после названия монографии, приводится официальное определение субстанции, готового лекарственного средства или иного продукта, являющегося предметом частной фармакопейной статьи.

Пределы содержания. Если указаны пределы содержания, то это пределы, полученные с использованием метода, указанного в разделе «Количественное определение».

Лекарственные средства, содержащие лекарственное растительное сырье. В частных статьях на лекарственные средства, содержащие лекарственное растительное сырье, вводная часть включает указание на предмет частной статьи. Это может быть, например, лекарственное растительное сырье в исходном виде или лекарственное растительное сырье, измельченное в порошок. Если частная статья распространяется на несколько вариантов, например, на оба из указанных, то это оговаривается во вводной части.

Производство. Информация в разделе «Производство» призвана привлечь внимание к некоторым важным аспектам процесса производства и не обязательно является исчерпывающей. Содержащиеся в ней инструкции адресованы производителю. Они могут относиться, например, к материалам, к процессу производства, к его валидации и контролю, к постадийному контролю, а также к испытаниям, которые производитель должен проводить перед выпуском для каждой серии продукта или для выбранных серий. Эти положения обязательно должны быть подтверждены посредством анализа конечного продукта. Компетентным уполномоченным органом может быть установлено, что приведенные вышеуказанные аспекты были выполнены. Такое заключение может быть сделано на основании проверки полученных от производителя данных, или при инспектировании производства, или при испытании соответствующих образцов.

Отсутствие раздела «Производство» не означает, что аспекты процесса производства, отмеченные выше, не требуют внимания. Любой описанный в частной фармакопейной статье продукт должен производиться в соответствии с принципами надлежащей производственной практики (GMP) и соответствующими международными соглашениями, а также национальными и наднациональными законами, распространяющимися на продукты, предназначенные для использования в медицине.

В разделе «Производство» в частной фармакопейной статье на вакцину могут быть указаны свойства штамма и тестовые методы для подтверждения этих свойств. Эти методы приводятся для информации в качестве примера.

Описание (свойства). Указывают характеристики физического состояния и цвет лекарственного средства; если необходимо, приводят информацию о запахе и гигроскопичности.

Твердые субстанции могут быть крупнокристаллическими (не более 40% частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм), кристаллическими (не менее 95% частиц порошка должно быть размером менее 0,4 мм и не более 40% – размером менее 0,2 мм), мелкокристаллическими (не менее 95% частиц порошка должно быть размером менее 0,2 мм) или аморфными (при вращении столика микроскопа не наблюдается отражения света).

Характеристики кристалличности и гигроскопичности в описании приводятся для информации и испытанию не подлежат. При необходимости нормирования величины частиц в частной фармакопейной статье приводят специальный раздел.

Цвет характеризуется названиями: белый, желтый, оранжевый, красный и др. При оттеночных цветах на первом месте указывают тот цвет, который содержится в меньшей доле, а затем через дефис - преобладающий цвет (например, красно-коричневый).

Слабоокрашенные образцы имеют оттенок цвета, название которого характеризуют суффиксом «-оват» (например, «желтоватый») или указывают «светло-» (например, «светло-желтый»).

Цвет твердых веществ определяются на матово-белом фоне (белая плотная или фильтровальная бумага) при рассеянном дневном свете в условиях минимального проявления тени. Небольшое количество вещества помещают на белую бумагу и без нажима равномерно распределяют по поверхности бумаги (осторожно разравнивают шпателем или другим приспособлением) так, чтобы поверхность оставалась плоской.

Запах. Запах характеризуется терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым характерным запахом».

В случае легко летучих жидкостей наносят 0,5 мл на фильтровальную бумагу и запах определяют сразу же после нанесения, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Растворимость. Для определения растворимости используют растворители, охватывающие широкую шкалу полярности (вода...спирт...ацетон...гексан). Для характеристики растворимости используют количество (мл) растворителя, необходимое для растворения 1 г вещества

- Очень легко растворим до 1;
- Легко растворим от 1 до 10;
- Растворим от 10 до 30;
- Умеренно растворим от 30 до 100;
- Мало растворим от 100 до 1000;
- Очень мало растворим от 1000 до 10000;
- Практически нерастворим более 10000;
- Частично растворим. Термин используется для характеристики смесей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты;
- Смешивается с.... Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Для определения растворимости навеску вещества вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 минут при температуре $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Предварительно образец может быть растерт. Для медленно растворимых образцов, требующих для своего растворения более 10 минут,

допускается также нагревание на водяной бане до 30°C; наблюдение производят после охлаждения раствора до температуры 20±5°C и энергичного встряхивания в течение 1-2 минут. Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. Для веществ, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной фармакопейной статье. Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

Подлинность (идентификация). Для установления подлинности субстанции обычно используются инструментальные методы анализа (чаще всего ИК-спектроскопия) в сочетании с химическими (качественные реакции на функциональные группы). Обычно для определения подлинности фармакопейная статья предлагает 3-5 испытаний. В некоторых частных фармакопейных статьях имеются подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентификация». Обычно используют только первую идентификацию.

Температура плавления. Испытание обычно применяют для характеристики твердых веществ.

Температура затвердевания; температура кипения (температурные пределы перегонки); плотность; вязкость; показатель преломления. Данные испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

Удельное вращение. Вводят для характеристики оптически активных веществ.

Удельный показатель поглощения. Данный показатель является дополнительной характеристикой подлинности и чистоты субстанции.

Прозрачность и цветность раствора. Данные испытания обязательно проводят для субстанций и лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения. Испытания особенно актуальны для ЛС, изменяющих свой цвет при окислении кислородом воздуха.

pH (кислотность или щелочность). Для проведения данного испытания используется потенциометрическое измерение значения pH. Допустимый ин-

тервал рН обычно должен быть не более 2 (например, значение рН должно быть от 5,5 до 7,5). Испытания проводят для субстанций и лекарственных средств, предназначенных для парентерального введения.

Примеси. Данное испытание предусматривает контроль продуктов деструкции и технологических примесей (полупродуктов и побочных продуктов синтеза), так называемые «сопутствующие примеси». При этом могут контролироваться как «охарактеризованные примеси» (т.е. те, которые ранее были признаны компетентными органами в качестве охарактеризованных; туда могут также быть включены и примеси, которые считаются охарактеризованными другими способами, например, примеси, которые встречаются в виде естественных метаболитов) и «другие определяемые примеси» (например, потенциальные примеси, которые не были определены в каких-либо образцах субстанции во время разработки монографии или которые встречаются в концентрациях менее 0,1%, но содержание которых может ограничиваться с помощью тестов, описываемых в частной фармакопейной статье). Для определения примесей чаще всего используются различные хроматографические методы анализа.

Неорганические анионы (хлориды, сульфаты и др.). Выбор контролируемых анионов определяется технологией получения субстанции. При этом контролируемые анионы могут быть нетоксичными (например, хлориды, сульфаты и т.д.).

Контроль анионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, вещество является гидрохлоридом или сульфатом).

Неорганические катионы (железо, медь и др.). Это испытание вводят, если контроль содержания отдельных катионов является существенным для качества субстанции; их содержание должно быть обосновано.

Контроль катионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, железа лактат).

Сульфатная зола. Как правило, сульфатная зола не должны превышать 0,1%. Отсутствие этого испытания в частной фармакопейной статье или повышенное содержание сульфатной золы требует соответствующего обоснования.

Тяжелые металлы. Содержание тяжелых металлов не должно превышать 0,001 %, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Мышьяк. Данное испытание вводят в том случае, когда или исходное сырье может содержать мышьяк, например, для сырья природного происхождения, или возможно загрязнение им в процессе получения субстанции. Содержание мышьяка, как правило, не должно превышать 0,0001%.

Остаточные органические растворители. Содержание остаточных количеств органических растворителей, использующихся при получении субстанции, должно соответствовать требованиям ФС.

Бактериальные эндотоксины (пирогенность). Данные испытания проводят для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных средств для парентерального применения. Указанные субстанции должны выдерживать тест на бактериальные эндотоксины или пирогенность без проведения предварительной стерилизации.

Микробиологическая чистота. Микробиологическая чистота лекарственных средств должна соответствовать требованиям ГФ РБ т.1 (Раздел 2.6 «Биологические испытания»).

Стерильность. Данное испытание вводят для субстанций, используемых в производстве готовых стерильных лекарственных средств, которые не подвергаются процедуре стерилизации.

Потеря в массе при высушивании. Испытание вводят для контроля содержания летучих веществ и/или влаги в субстанции. Введение одного из этих испытаний в ФС, как правило, обязательно. Отсутствие их должно быть обосновано. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и субстанция не является кристаллогидратом (кристаллосольватом), потеря в массе при высушивании или содержание воды не должно превышать 0,5%.

Если субстанция является кристаллогидратом (кристаллосольватом), регламентируют верхний и нижний пределы.

Количественное определение. Для количественного определения активного вещества субстанции или лекарственной формы используют инструментальные и химические методы анализа.

Хранение. Упаковка и условия хранения должны обеспечивать качество лекарственного средства в течение установленного срока годности.

Ниже приводится расшифровка рекомендуемых температурных условий хранения препаратов:

Рекомендуемые условия	Расшифровка рекомендуемых условий
Хранить при температуре не выше 30 °С	От 2 до 30 °С
Хранить при температуре не выше 25 °С	От 2 до 25 °С
Хранить при температуре не выше 15 °С	От 2 до 15 °С
Хранить при температуре не выше 8 °С	От 2 до 8 °С
Хранить при температуре не ниже 8 °С	От 8 до 25 °С

Маркировка. Маркировка регламентируется компетентным уполномоченным органом с изданием соответствующего нормативного правового акта. Таким образом, информация в разделе «Маркировка» не претендует на полноту. Она ориентирована прежде всего на фармакопейные цели, и обязательными являются только те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия продукта статье. Вся остальная информация носит рекомендательный характер. В тех случаях, когда в Фармакопее употребляется термин «этикетка», соответствующая информация может быть помещена на контейнере, на упаковке или во вкладыше, в зависимости от решения компетентного уполномоченного органа.

Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы лекарственных веществ

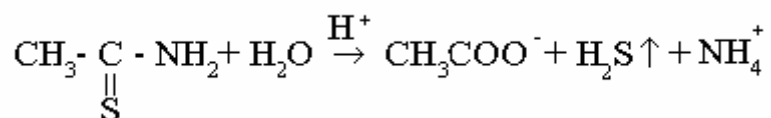
При анализе неорганических веществ в большинстве случаев приходится иметь дело с водными растворами электролитов, поэтому анализ сводится не к определению растворенного вещества в целом, а к обнаружению отдельных ионов (катионов и анионов).

Реакции катионов

Алюминий (Al^{+3})

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или раствору, указанному в частной статье прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной кислоты и около 0,5 мл реактива тиоацетамида, осадок не образуется. Затем прибавляют по каплям раствор натрия гидроксида разведенный, образуется гелеобразный белый осадок, растворяющийся при последующем прибавлении раствора натрия гидроксида разведенного. К полученному раствору постепенно прибавляют раствор аммония хлорида, вновь образуется гелеобразный белый осадок.

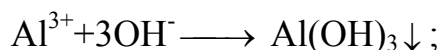
Тиоацетамид в кислой среде гидролизуеться с образованием сульфид ионов (вместо токсичного сероводорода).



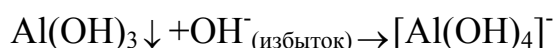
Соль сульфида алюминия имеет высокую степень растворимости и поэтому осадок не образуется, в отличие от ионов (Be^{2+} , Pb^{2+} , Sn^{2+} , Sn^{4+} и Sb^{3+}), взаимодействующих с S^{2-} с образованием осадка. Перечисленные ионы как и

Al^{3+} обладают амфотерными свойствами и с гидроксидом натрия образуют гелеобразные осадки. Для исключения ложноположительных реакций и проводится реакция с тиацетамидом.

После прибавления гидроксида натрия образуется осадок:



при последующем добавлении гидроксида натрия осадок растворяется:

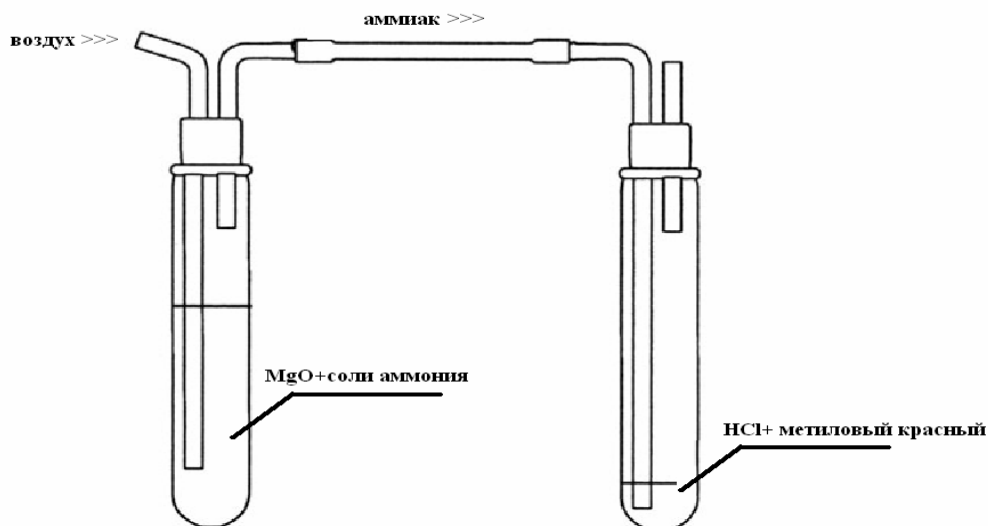


После добавления к полученному раствору аммония хлорида, вновь выпадает гелеобразный осадок:

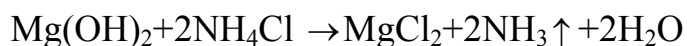
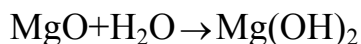


Аммония соли (NH_4^+)

К испытуемому раствору, указанному в частной статье, прибавляют 0,2 г магния оксида. Через жидкость пропускают воздух и выходящий воздух направляют в смесь 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и 0,05 мл раствора метилового красного; окраска индикатора переходит в желтую. Затем прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л натрия кобальтинитрита; образуется желтый осадок.

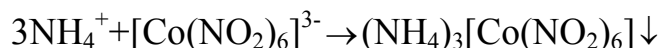


Химизм протекающих процессов можно представить следующим образом:



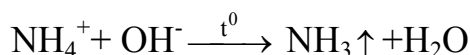
За счет выделяющегося аммиака происходят изменения рН среды и индикатор изменяет свою окраску от красной до желтой. Магния оксид используют потому, что образующийся магния гидроксид обладает слабыми основными свойствами и процессу гидролиза не подвергаются другие соединения, способные выделить аммиак (например, амиды).

На второй стадии анализа во вторую пробирку, содержащую хлорид аммония, добавляют раствор натрия кобальтинитрита. Происходит образование желтого осадка:



Аммония соли и соли летучих оснований

Около 20 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного. При нагревании раствора выделяются пары аммиака, которые обнаруживаются по запаху и щелочной реакции (посинение лакмусовой бумажки).



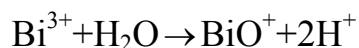
В органических соединениях происходит щелочной гидролиз по амидной группе.

Проведению реакции могут мешать катионы металлов (например, Zn^{2+}), которые связывают часть ионов аммония в водорастворимые комплексные соединения.

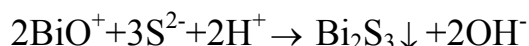
Висмут (Bi^{3+})

а) 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной статье, кипятят в течение 1 минуты, охлаждают и при необходимости фильтруют. К 1 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды; образуется белый или светло-желтый осадок, цвет которого после прибавления от 0,05 мл до 0,1 мл раствора натрия сульфида изменяется на коричневый.

На первом этапе после кипячения с хлористоводородной кислотой происходит образование иона Bi^{3+} , далее после фильтрации, охлаждении раствора и добавлении воды образуется осадок $BiOCl$, однако, при наличии в растворе других анионов (NO_3^- , SO_4^{2-} и др.), могут образовываться осадки и с ними ($(BiO)_2SO_4$, $Bi(OH)_2NO_3$).

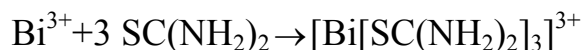


На втором этапе после взаимодействия BiO^+ с сульфидом натрия образуется темно-коричневый осадок:



б) Около 45 мг исследуемого образца растворяют в 10 мл кислоты азотной разведенной. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной статье, кипятят в течение 1 минуты, охлаждают и при необходимости фильтруют. К 5 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора 100 г/л тиомочевины; появляется желтовато-оранжевое окрашивание или образуется оранжевый осадок. Затем прибавляют 4 мл раствора 25 г/л натрия фторида; раствор не обесцвечивается в течении 30 минут.

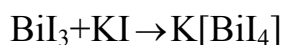
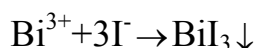
При прибавлении раствора тиомочевины к азотнокислым растворам солей висмута появляется желтое или желто-оранжевое окрашивание вследствие образования комплексных ионов:



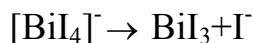
Ионы кадмия, меди, ртути, серебра и олова образуют с тиомочевинной белые осадки, при присутствии в растворах в высоких концентрациях. Желтые осадки с тиомочевинной могут давать антимонаты (III) и ванадаты. Но данные окрашенные комплексы будут разрушаться после добавления натрия фторида на последнем этапе реакции, в отличии от комплекса с висмутом.

с) Навеску испытуемого образца, содержащую около 50 мг иона висмута, взбалтывают с 5 мл кислоты серной разведенной и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 капли раствора калия йодида; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием растворов желтовато-оранжевого цвета.

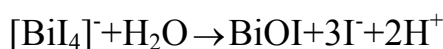
Йодид калия выделяет из достаточно концентрированных подкисленных растворов солей висмута черный осадок BiI_3 , растворимый в избытке калия йодида с образованием комплексного соединения оранжевого цвета:



При умеренном разбавлении водой из этого раствора снова выпадает черный осадок BiI_3 :

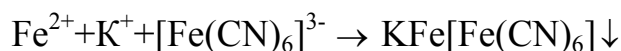


При сильном разбавлении вместо BiI_3 получается оранжевый осадок основной соли:



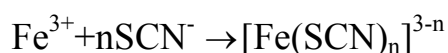
Железо (Fe²⁺) и (Fe³⁺)

а) Навеску испытуемого образца, содержащую около 10 мг железа-иона (Fe²⁺), растворяют в 1 мл воды. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл раствора калия феррицианида; образуется синий осадок, не растворяющийся при прибавлении кислоты хлористоводородной:



Полученный осадок имеет синее окрашивание, в русскоязычной литературе известно, как турнбулева синь (Turnbull's blue), по составу идентичный берлинской лазури (prussian blue) – реакция на железо (III). Цвет осадка будет таким же, как и при проведении **реакции с** на железо (III), хотя ранее считалось, что составы и цвета осадков различны. Следует отметить, что представленная в уравнении реакции формула конечного продукта, на самом деле является более сложной.

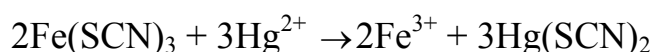
б) Навеску испытуемого образца содержащего около 1 мг железа-иона (Fe³⁺), растворяют в 30 мл воды. К полученному раствору или к 3 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 1 мл раствора калия тиоционата; появляется красное окрашивание. Отбирают две порции полученного раствора по 1 мл каждая. К одной порции прибавляют 5 мл спирта изоамилового или 5 мл эфира, встряхивают и оставляют до расслоения; органический слой окрашивается в розовый цвет. К другой порции прибавляют 2 мл раствора ртути (II) хлорида; красное окрашивание раствора исчезает:



Роданиды щелочных металлов с растворами солей железа (III) дают интенсивное кроваво-красное окрашивание, обусловленное образованием роданидных комплексов железа. Соли железа (II) не образуют окрашенного комплекса, но часто соли двухвалентного железа содержат трехвалентное железо (например, образующегося при окислении кислородом из воздуха).

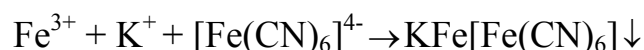
При встряхивании раствора с эфиром или изоамиловым спиртом происходит экстракция окрашенного железо-роданидного комплекса в органический растворитель (растворимость выше в органическом растворителе по сравнению с водой).

При добавлении ко второй части раствора ртути (II) хлорида происходит разрушение окрашенного железо-роданидного комплекса и образование бесцветного ртуть-роданидного комплекса.



В растворе должны отсутствовать восстанавливающие вещества (например, соли Sn^{2+}), восстанавливающие ионы железа (III) до железа (II), а также маскирующие окраску соли меди, хрома, никеля, кобальта (снижают чувствительность реакции). Должны отсутствовать фториды, ацетаты, оксалаты, тарtrato реагирующие с ионами железа (III) и нитриты, образующие с калия тиоцианатом красное окрашивание.

с) Навеску испытуемого образца, содержащую не менее 1 мг железа-иона (Fe^{3+}), растворяют в 1 мл воды. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл раствора калия ферроцианида; образуется синий осадок, не растворяющийся при прибавлении 5 мл кислоты хлористоводородной:

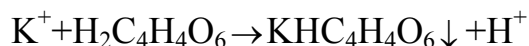


Состав образовавшегося комплекса аналогичен составу, указанному в **реакции а**.

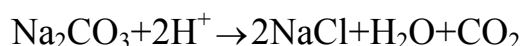
Калий (K^+)

а) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл раствора натрия карбоната и нагревают; осадок не образуется. К горячему раствору прибавляют 0,05 мл раствора натрия сульфида; осадок не образуется.

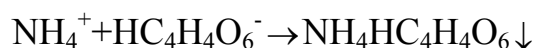
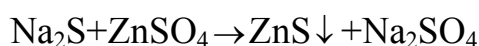
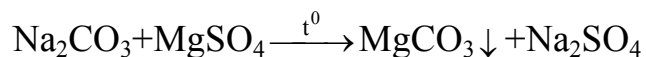
Раствор охлаждают в ледяной воде, прибавляют 2 мл раствора 150 г/л кислоты винной и отстаивают; образуется белый кристаллический осадок.



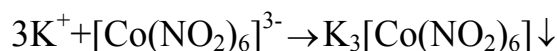
Реакцию проводят в нейтральной или слабокислой среде, температура должна быть не выше комнатной. Осадок растворяется в горячей воде, сильных кислотах и щелочах, не растворяется в уксусной кислоте. Поэтому для нейтрализации кислоты, образующейся в ходе реакции, используют натрия карбонат.



Винная кислота образует нерастворимые соли со многими катионами. Для исключения ложноположительных реакций других катионов с винной кислотой в раствор добавляются карбонат натрия (для исключения ионов кальция и других катионов, образующих нерастворимые оксиды и гидроксиды). Сульфид натрия позволяет исключить наличие ионов свинца и других тяжелых металлов, включая и ион таллия. Единственный катион, который может дать ложноположительную реакцию, это ион аммония.



б) Около 40 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной и 1 мл свежеприготовленного раствора 100г/л натрия кобальтинитрита; тотчас образуется желтый или оранжево-желтый осадок.



Осадок не растворим в разбавленных минеральных кислотах, но растворим в концентрированных.

Щелочи разлагают осадок с выделением темно-бурого осадка кобальта гидроксида $\text{Co}(\text{OH})_3$.

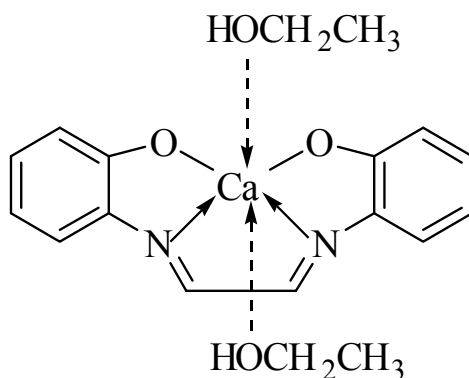
Реакцию проводят в слабокислой среде (рН 4-5) или нейтральной, но не щелочной. Соли аммония, таллия и рубидия дают аналогичный осадок и должны отсутствовать. Нежелательно присутствие в растворе восстановителей.

с) Соль калия внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло – в пурпурно-красный цвет.

Кальций (Ca^{2+})

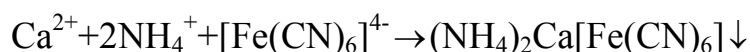
а) К 0,2 мл нейтрального раствора, содержащего испытуемый образец в количестве около 0,2 мг кальций-иона (Ca^{2+}) в 1 мл, или к 0,2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл раствора 2 г/л глиоксальгидроксианила в спирте, 0,2 мл раствора натрия гидроксида разведенного и 0,2 мл раствора натрия карбоната. Смесь встряхивают с 1 мл или 2 мл хлороформа и прибавляют от 1 мл до 2 мл воды; хлороформный слой приобретает красную окраску.

Глиоксальгидроксианил образует с ионами кальция окрашенное комплексное соединение. В свободном состоянии реагент находится в бесцветной бензоксазольной форме, а при образовании хелата переходит в азометиновую форму.



Натрия карбонат добавляется для исключения наличия в растворе солей других щелочно-земельных металлов (бария и стронция). Они могут образовывать с глиоксальгидроксианилом окрашенные комплексы, но осаждаются в виде карбонатов. Кроме щелочно-земельных металлов, положительную реакцию с реактивом дают кадмий, кобальт, медь, марганец, никель, цинк и уран (IV). Но в хлороформный слой может только комплекс с кальцием и ураном (IV). Формирование комплексного соединения затрудняется при наличии в растворе солей ЭДТА, оксалатов, фторидов и фосфатов, других органических анионов, взаимодействующих с кальцием. Присутствие в растворе солей цитратов, карбонатов, тартратов, боратов в высоких концентрациях также затрудняет идентификацию ионов кальция.

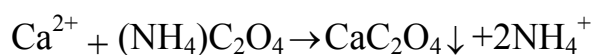
б) Около 20 мг или указанное в частной статье количество испытуемого образца растворяют в 5 мл кислоты уксусной. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл раствора калия ферроцианида (гексацианоферрат (II) калия); раствор остается прозрачным. К раствору добавляют около 50 мг аммония хлорида; образуется белый кристаллический осадок.



При высоких концентрация ионов кальция реакция протекает и без добавления аммония хлорида с образованием белого кристаллического осадка $\text{K}_2\text{Ca}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Аммония хлорид способствует образованию менее растворимой соли $(\text{NH}_4)_2\text{Ca}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

Осадок растворяется в минеральных кислотах, но нерастворим в уксусной кислоте. Ионы бария и магния при высоких концентрациях в растворе могут также образовывать осадок с $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

с) К 1 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве 2-20 мг кальций-иона (Ca^{2+}), прибавляют 1 мл раствора 40 г/л аммония оксалата; образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте уксусной разведенной и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

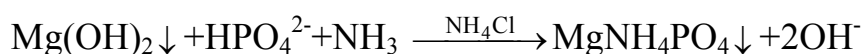
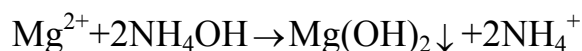


Реакция образования кальция оксалата принадлежит к числу самых чувствительных реакций на ион-кальция. Необходимо заметить, что ионы бария и стронция дают с оксалатом аммония аналогичные осадки.

d) Соль кальция, смоченная кислотой хлористоводородной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в оранжево-красный цвет.

Магний (Mg^{2+})

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл раствора аммиака разведенного; образуется белый осадок, растворяющийся при прибавлении 1 мл раствора аммония хлорида. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора динатрия гидрофосфата; образуется белый кристаллический осадок.



Подобные осадки гидроксидов будут образовывать и ионы цинка, марганца (II), кобальта, никеля.

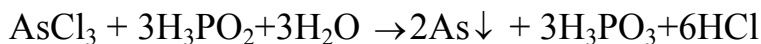
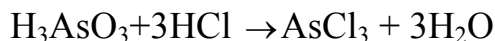
Осадок растворим в минеральных кислотах. Реакцию желательно проводить при $pH \approx 9$ (аммиачный буферный раствор), т.к. в нейтральной среде образуется аморфный осадок $MgHPO_4$, а при pH более 10 – аморфный осадок $Mg_3(PO_4)_2$.

Мышьяк As(III) и (V)

а) 5 мл испытуемого раствора нагревают на водяной бане с равным объемом реактива гипофосфита; образуется коричневый осадок.

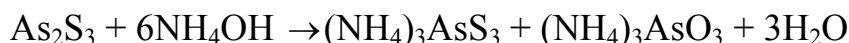
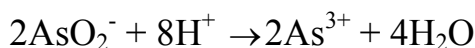
Химическая сущность этого метода основана на использовании восстановительных свойств натриевой соли фосфорноватистой кислоты (гипофосфита натрия). Последняя восстанавливает в кислой среде соединения мышьяка (III) и (V) до свободного мышьяка. Фосфорноватистая кислота при этом окисляется до

фосфористой и, в зависимости от содержания мышьяка, появляется бурое окрашивание или бурый осадок:

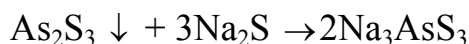


b) Мышьяк (III) (арсениты).

К 0,3 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве около 30 мг арсенит-иона (AsO_3^{3-}), прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 0,1 мл раствора натрия сульфида; образуется желтый осадок, нерастворимый в кислоте хлористоводородной, растворимый в растворе аммиака.

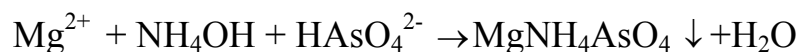


Следует отметить, что As_2S_3 растворяется также и в избытке реактива.



c) Мышьяк (V) (арсенаты)

К 0,3 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве около 1 мг арсенат-иона (AsO_4^{3-}), прибавляют по 1 мл раствора 100 г/л аммония хлорида, раствора аммиака и раствора 100 г/л магния сульфата; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной (отличие от арсенитов).

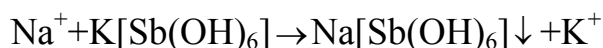


Натрий (Na^+)

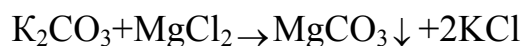
Классическим реактивом для качественного и количественного определения ионов натрия является уранил ацетат, который в присутствии ионов натрия и двухвалентных металлов (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} и др.) дает осадки состава

$\text{NaMe}^{2+}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9$, однако из-за высокой токсичности и радиоактивности данного реактива реакция не находит применения в практике.

а) 0,1г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл 150 г/л калия карбоната и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироантимоната и нагревают до кипения, затем охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета:



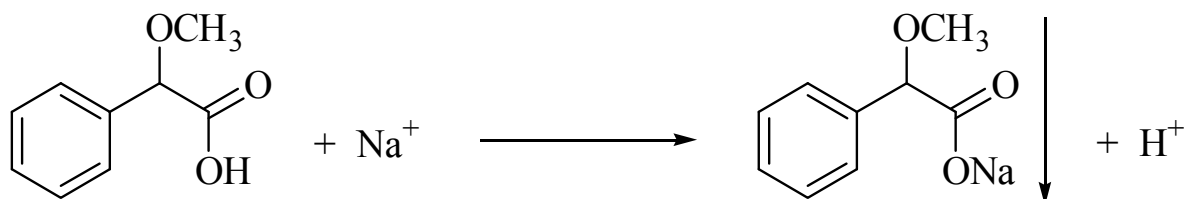
Реакцию проводят в нейтральной или слабощелочной среде. В щелочной среде образуется более растворимая средняя соль Na_3SbO_4 , а в кислой среде разлагается реактив с выделением аморфного осадка метасурьмяной кислоты HSbO_3 . Необходимое значение рН реакции достигается за счет добавления карбоната калия. Калий карбонат также добавляют для доказательства того, что в испытуемом растворе отсутствуют ионы, реагирующие с антимонатом калия (например, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sb^{3+}).



Данная реакция малочувствительная (предельное разбавление 1:2000), поэтому концентрация соли натрия в растворе должна быть достаточно высокой.

б) Навеску испытуемого образца, эквивалентную 2 мг натрий-иона (Na^+), растворяют в 0,5 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1,5 мл метоксифенилуксусной кислоты реактива, охлаждают в ледяной воде в течение 30 минут; образуется объемный белый кристаллический осадок. Смесь помещают в воду при температуре 20°C и перемешивают в течение 5 минут; осадок не исчезает. К смеси прибавляют 1 мл раствора аммиака разведенного; осадок полностью растворяется. К полу-

ченному раствору прибавляют 1 мл раствора аммония карбоната; осадок не образуется.



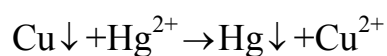
Оптимальное значение pH для проведения данной реакции равно 3-4, а соотношение соли натрия и реактива 1:2. При более низких значениях pH осадок не образуется. Предел обнаружения при данных условиях проведения реакции равен 4 мг/мл ионов натрия. Осадки с метоксифенилуксусной кислотой образуют и другие щелочные, а также и щелочноземельные металлы. Но, при нагревании смеси до 20⁰С и перемешивании в течение 5 минут осадок натриевой соли, в отличие от других щелочных металлов, не растворяется.

При добавлении 1мл раствора аммиака разведенного осадок полностью растворяется. При прибавлении к раствору 1 мл раствора аммония карбоната осадок не образуется, что указывает на отсутствие в исходном растворе катионов щелочноземельных металлов, которые при взаимодействии с аммонием карбонатом образуют осадки карбонатов или гидроксидов).

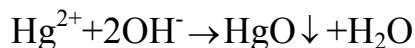
с) Соль натрия, смоченная кислотой хлористоводородной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Ртуть (Hg²⁺)

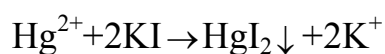
а) Около 0,1 мл раствора испытуемого образца помещают на тщательно очищенную поверхность медной фольги; появляется темно-серое пятно, которое при натирании становится блестящим. Фольгу высушивают и нагревают в пробирке: пятно исчезает:



б) К раствору, указанному в частной статье, прибавляют раствор натрия гидроксида разведенный до сильнощелочной среды: образуется плотный осадок желтого цвета (ртути II соединений):

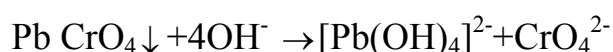
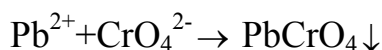


с) К 1 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве, эквивалентном 10-30 мг ртути-иона (Hg^{2+}), прибавляют осторожно по каплям раствор йодида; образуется красный осадок, растворимый в избытке этого реактива:



Свинец (Pb^{2+})

а) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 мл кислоты уксусной. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл раствора калия хромата; образуется желтый осадок, растворяющийся при прибавлении 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного:

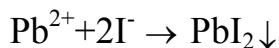


Образование осадка происходит в нейтральной или слабокислой среде, для чего и добавляется уксусная кислота. В сильнокислой среде происходит окисление хромата (CrO_4^{2-}) до бихромата ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) и появляется оранжевое окрашивание раствора.

На второй стадии после добавления избытка натрия гидроксида происходит растворение осадка за счет формирования водорастворимого комплекса. Натрия гидроксид берется в избытке, чтобы избежать осаждения гидроксида свинца в форме ($\text{Pb}(\text{OH})_2 \downarrow$).

б) 50 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл кислоты уксусной. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибав-

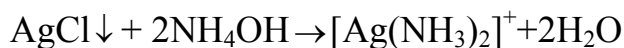
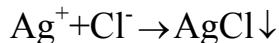
ляют 10 мл воды и 0,2 мл раствора калия йодида, образуется желтый осадок. Смесь кипятят в течение 1-2 минут; осадок растворяется. Раствору дают остыть; вновь образуется осадок в виде блестящих желтых пластинок.



Ион серебра также может давать желтый осадок с йодидами, но в отличие от йодида свинца йодид серебра нерастворим в горячей воде. Эта характерная для Pb^{2+} реакция является в то же время одной из наиболее красивых аналитических реакций.

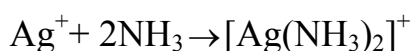
Серебро (Ag^+)

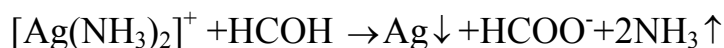
а) Около 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,3 мл кислоты хлористоводородной, образуется белый творожистый осадок, растворяющийся при прибавлении 3 мл раствора аммиака разведенного.



С хлористоводородной кислотой также образуют белые осадки катионы ртути, свинца, таллия. Из перечисленных катионов, хлорид свинца после добавления раствора аммиака растворился бы, но при этом образовал бы новый осадок гидроксида свинца. Хлорид ртути (I) распался бы на хлорид ртути (II) и металлическую ртуть (блестящий черный осадок). И только ион таллия может дать ложноположительную реакцию.

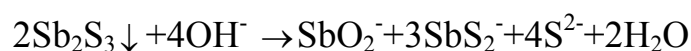
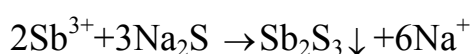
б) К 1 мл раствора испытуемого образца, эквивалентного 5 мг иона серебра, прибавляют раствор аммиака разведенного до растворения образующегося вначале осадка, затем прибавляют 2-3 капли раствора формальдегида и нагревают; на стенках пробирки образуется блестящий налет металлического серебра.





Сурьма (Sb^{3+} и Sb^{5+})

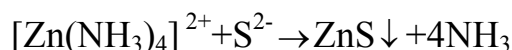
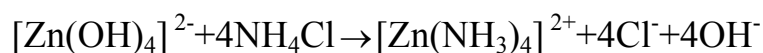
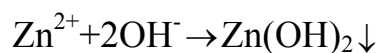
Около 10 мг испытуемого образца растворяют при нагревании в растворе 0,5 г калия-натрия тартрата в 10 мл воды и охлаждают. К 2 мл полученного раствора или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют по каплям раствор натрия сульфида; образуется оранжево-красный осадок, растворяющийся при прибавлении раствора натрия гидроксида разведенного.



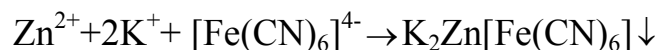
Особенность данной реакции заключается в цвете образующегося осадка (оранжево-красный), что позволяет легко отличить ионы сурьмы от других катионов, взаимодействующих с натрия сульфидом и образующих нерастворимые осадки в щелочных и нейтральных растворах.

Цинк (Zn^{2+})

а) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного; образуется белый осадок. Затем прибавляют еще 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного; осадок растворяется. К полученному раствору прибавляют 10 мл раствора аммония хлорида; раствор остается прозрачным. К раствору прибавляют 0,1 мл раствора натрия сульфида; образуется белый хлопьевидный осадок.



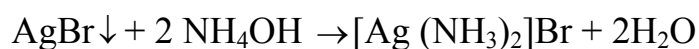
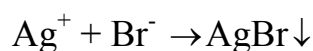
б) К 2 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве 5-20 мг цинк-иона (Zn^{2+}), прибавляют 0,5 раствора калия ферроцианида; образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте хлористоводородной разведенной:



Реакции анионов

Бромиды (Br)

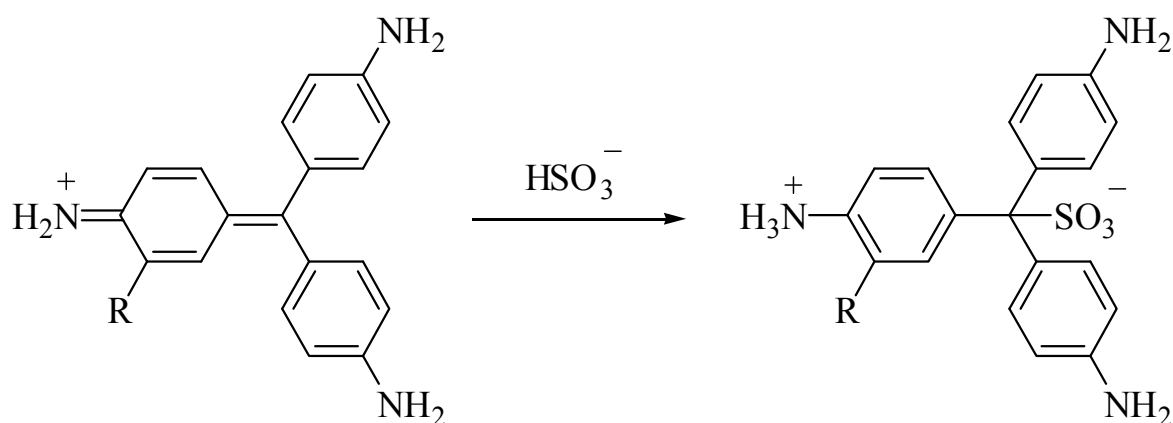
а) Навеску испытуемого образца, содержащую около 3 мг бромид-аниона (Br^{-}) растворяют в 2 мл воды. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье, подкисляют кислотой азотной разведенной, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата, перемешивают и отстаивают; образуется светло-желтый творожистый осадок. Осадок отделяют центрифугированием и промывают тремя порциями воды по 1 мл каждая. Эти операции проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускаются, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Полученный осадок суспендируют в 2 мл воды и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака; осадок медленно растворяется.



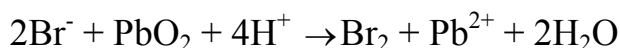
Азотная кислота на первом этапе добавляется для перевода нерастворимых солей серебра, присутствие которых возможно в испытуемом образце, в растворимые нитраты. Отделение осадка проводят быстро и в защищенном от яркого света месте, для предотвращения восстановления ионов серебра (I) до металлического серебра. Комплекс серебра бромида с аммиаком занимает промежуточное положение по растворимости по сравнению с аналогичными комплексами с хлоридом (хорошо растворим в воде) и йодидом (нерастворим).

б) Навеску испытуемого образца, эквивалентную около 5 мг бромид-аниона (Br^-) или количество образца, указанного в частной статье, помещают в небольшую пробирку, прибавляют 0,25 мл воды, около 0,75 мг свинца (IV) оксида, 0,25 мл кислоты уксусной и осторожно встряхивают. Верхнюю внутреннюю часть пробирки высушивают с помощью фильтровальной бумаги и оставляют с помощью фильтровальной бумаги и оставляют на 5 минут. Полоску фильтровальной бумаги необходимого размера пропитывают, помещая ее край в каплю раствора фуксина обесцвеченного, и тотчас помещают пропитанную часть в пробирку. В течение 10 секунд у нижнего края фильтровальной бумаги появляется фиолетовое окрашивание, которое четко отличается от красной окраски фуксина, наблюдаемой в верхней пропитанной части полоски бумаги.

Данная реакция основана на окислительно-восстановительных способностях бромид-аниона и способности брома давать цветную реакцию с обесцвеченным раствором фуксина. Данный реактив известен как малахитовый зеленый или реактив Шиффа и состоит из двух веществ – розалина гидрохлорида ($\text{R}=\text{CH}_3$) и парарозалина гидрохлорида ($\text{R}=\text{H}$). Фуксин обесцвечивают путем добавления натрия сульфита и создания кислой среды:

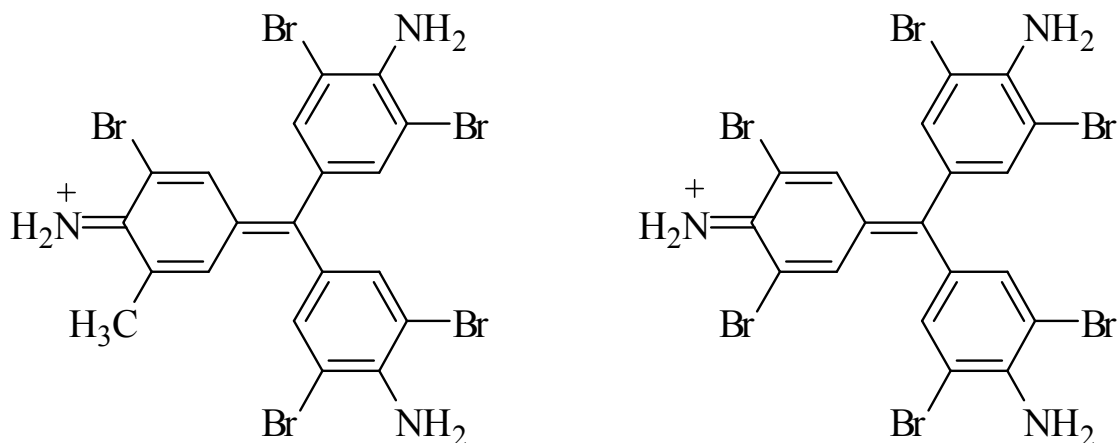


Бромид-ион окисляется оксидом свинца (IV) в кислой среде до брома:

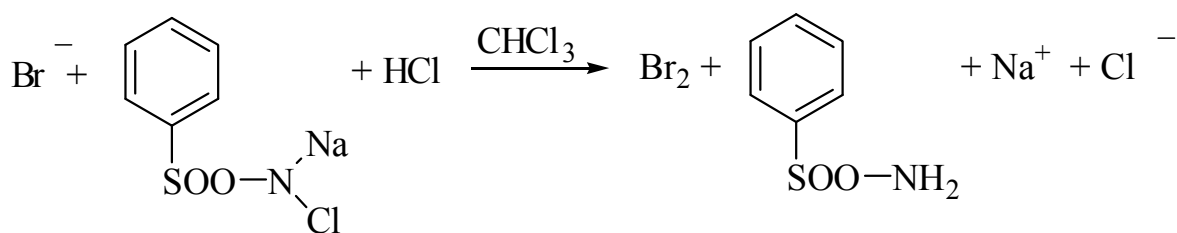


На второй стадии реакции бром взаимодействует с обесцвеченным фуксином с образованием пента- и гексабромпроизводных. Данная реакция является

ся высокоизбирательной и позволяет обнаружить даже небольшие количества бромидов в присутствии хлоридов и йодидов.



с) К 1 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве, эквивалентном около 2-30 мг бромид-иона (Br^-), прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной, 0,5 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой приобретает желто-бурую окраску.

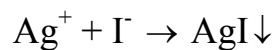


Йодиды (I^-)

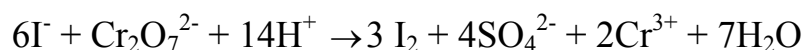
а) Навеску испытуемого образца, содержащего около 4 мг йодид-иона (I^-), растворяют в 2 мл воды. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье подкисляют кислотой азотной разведенной, прибавляют около 0,4 мл раствора серебра нитрата, перемешивают и отстаивают до образования светло-желтого творожистого осадка. Осадок отделяют центрифугированием и промывают 3 порциями воды по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро в защищенном от яркого света месте; при этом допускается, чтобы жидкость над

осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл воды и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака; осадок не растворяется.

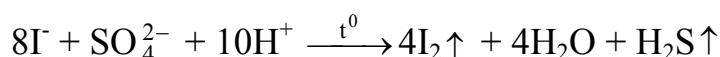
Реакция проводится аналогично реакции на бромиды, отличие состоит в том, что осадок не растворяется в растворе аммиака.



б) К 2 мл раствора испытуемого образца, содержащего около 5 мг йодид-иона (I⁻) в 1 мл, или к 0,2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл кислоты серной разведенной, 0,1 мл раствора калия дихромата, 2 мл воды, 2 мл хлороформа, встряхивают в течение нескольких секунд и оставляют до расслоения; хлороформный слой приобретает фиолетовую или красно-фиолетовую окраску.

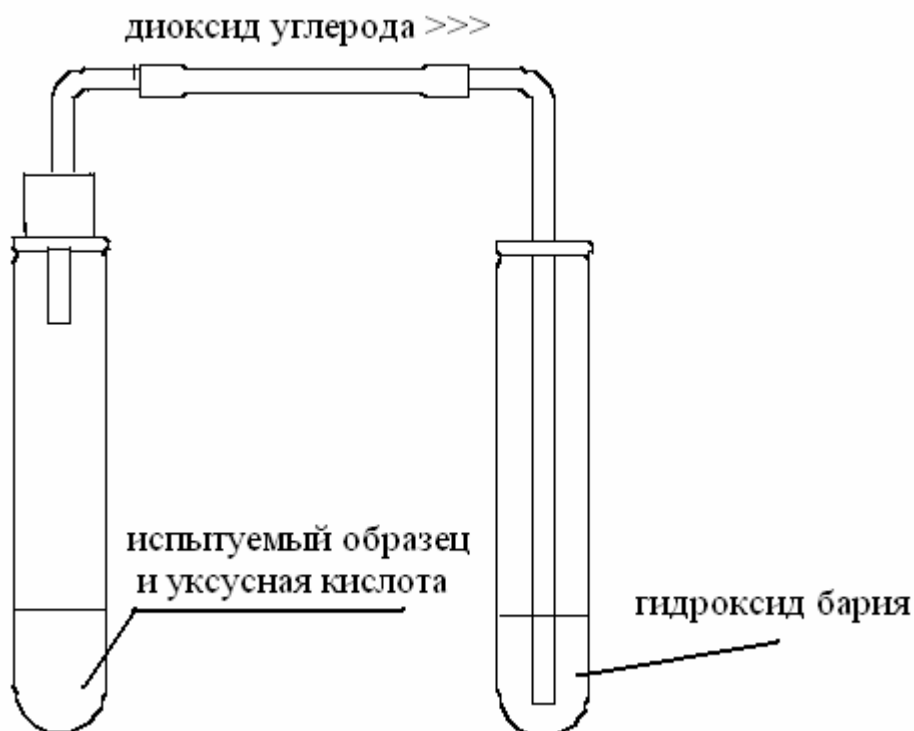


с) При нагревании 0,1 г испытуемого образца с 1 мл кислоты серной выделяются фиолетовые пары йода.

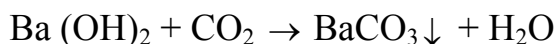
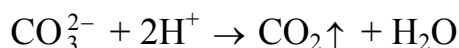


Карбонаты

а) 0,1 г испытуемого образца помещают в пробирку и суспендируют в 2 мл воды. К полученной суспензии или к 2 мл суспензии, указанной в частной статье, прибавляют 3 мл кислоты уксусной разведенной. Пробирку тотчас закрывают притертой пробкой со стеклянной трубкой, дважды изогнутой под прямым углом; наблюдаются бурное выделение пузырьков чаще без цвета и запаха. Пробирку осторожно нагревают и пропускают выделяющийся газ через 5 мл раствора бария гидроксида; образуется белый осадок, растворяющийся при прибавлении избытка кислоты хлористоводородной.

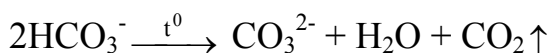
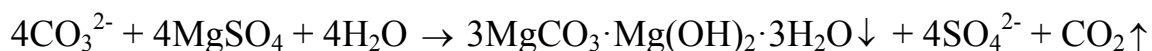


Уравнения реакций можно представить следующим образом:



Ложноположительные реакции могут давать цианаты (SCN^-) – выделяют диоксид углерода и сульфиты – выделяют диоксид серы, образующий с гидроксидом бария белый осадок.

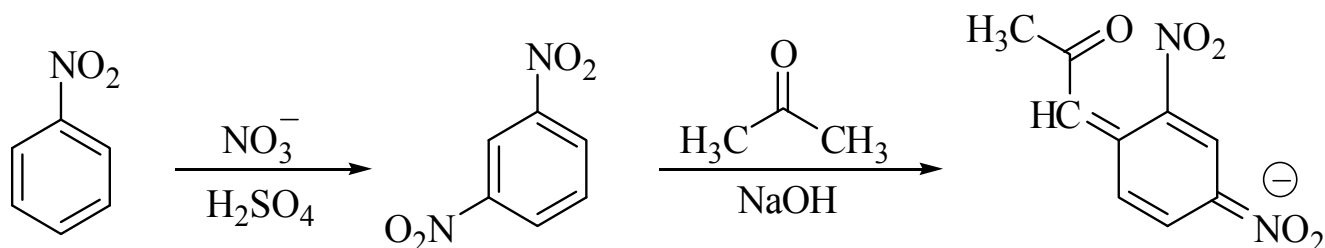
б) 0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (отличие от гидрокарбоната, растворы, которых образуют осадок только при кипячении).



с) 0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина; появляется красное окрашивание (отличие от гидрокарбонатов, растворы которых остаются бесцветными).

Нитраты (NO_3^-)

а) Навеску испытуемого образца, содержащую около 1 мг нитрата-иона (NO_3^-), или количество, указанное в частной статье, прибавляют к смеси 0,1 мл нитробензола и 0,2 мл кислоты серной и через 5 минут охлаждают в ледяной воде. Продолжая охлаждение, медленно при перемешивании прибавляют 5 мл воды, 5 мл раствора натрия гидроксида концентрированного, 5 мл ацетона, взбалтывают и отстаивают; верхний слой приобретает темно-фиолетовую окраску.



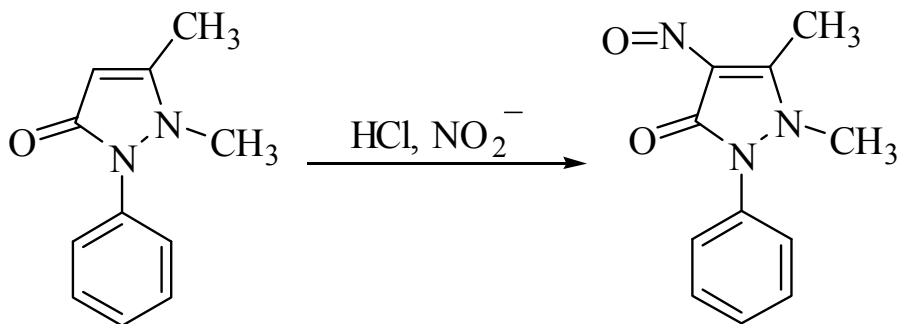
В основе химического процесса лежит реакция Янковского – взаимодействие полинитросоединений с анионной формой кетонов в присутствии оснований, в результате чего образуется окрашенный анионный σ -комплекс. Основной недостаток реакции заключается в достаточно высокой токсичности реагента – нитробензола и возможности ложноположительной реакции из-за загрязнения последнего динитробензолом.

б) Раствор, содержащий испытуемый образец, в количестве около 2 мг нитрат-иона (NO_3^-), не обесцвечивает раствор 1 г/л калия перманганата, подкисленный кислотой серной разведенной (отличие от нитритов).

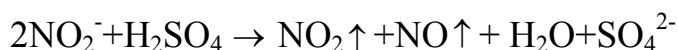


Нитриты (NO_2^-)

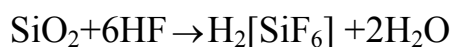
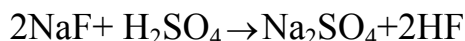
а) Несколько кристаллов антипирина растворяют в фарфоровой чашке в 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, прибавляют 0,1 мл раствора, содержащего около 1 мг нитрит-иона (NO_2^-); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).



б) К навеске испытуемого образца, эквивалентной 30 мг нитрит-иона, прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).

**Силикаты**

Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, смешивают в свинцовом или платиновом тигле с помощью медной проволоки с около 10 мг натрия фторида и несколькими каплями кислоты серной до образования суспензии. Тигель накрывают тонкой прозрачной пластиковой пластинкой с висящей каплей воды и осторожно нагревают; через короткий промежуток времени вокруг капли воды появляется белое кольцо.

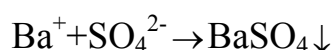


После нагревания комплекс разрушается с выделением SiF_4 (газ), который взаимодействует с каплей воды на пластиковой пластинке:



Сульфаты (SO_4^{2-})

а) Около 45 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 1 мл раствора бария хлорида; образуется белый осадок.

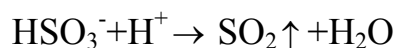


б) К суспензии, полученной в результате **реакции а**, прибавляют 0,1 мл 0,05 М раствора йода; желтая окраска йода не исчезает (отличие от сульфитов и дитионитов), но обеспечивается при прибавлении по каплям раствора олова хлорида (в отличие от йодатов). Смесь кипятят; осадок не окрашивается (отличие от селенатов и вольфраматов).

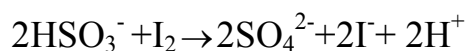
В случае присутствия в растворе сульфитов и дитионитов они восстанавливали бы йод до йодида (происходило бы обесцвечивание раствора). При нагревании селенатов и вольфраматов восстанавливались бы до элементов с окрашиванием осадка (синий цвет).

Сульфиты (SO_3^{2-})

а) К 2 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве 10-30 мг сульфит-иона (SO_3^{2-}), прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.

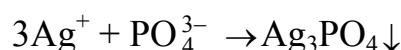


б) К указанному в частной статье раствору, содержащему сульфит-ион (SO_3^{2-}), прибавляют 0,1 мл 0,5 М раствора йода; реактив обесцвечивается.



Фосфаты (ортофосфаты) (PO_4^{3-})

а) К 5 мл раствора, указанного в частной статье, при необходимости нейтрализованного, прибавляют 5 мл раствора серебра нитрата; образуется желтый осадок, цвет которого не изменяется при кипячении и который растворяется при прибавлении раствора аммиака.



Данная реакция позволяет дифференцировать соли ортофосфорной кислоты от солей метафосфорной и пирофосфорной (образуют белые осадки). Путем нагревания удается исключить присутствие солей гипофосфорной и фосфористой кислот (происходило бы восстановление катионов серебра до металла). Растворение осадка в растворе аммиака на втором этапе реакции указывает на отсутствия бромидов и йодидов, так как бромиды и йодиды серебра не растворились бы при данных условиях. Соединения мышьяка (III) могут давать ложноположительные реакции, их присутствие исключается в **реакции б**.

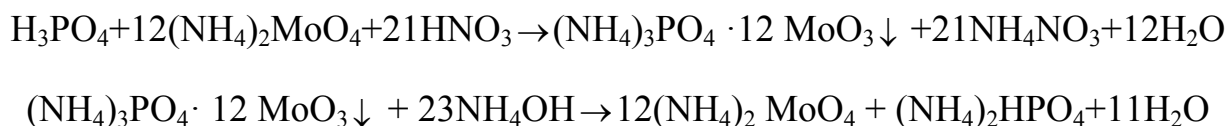
б) К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл молибденованадиевого реактива и перемешивают; появляется желтое окрашивание.

Молибденованадиевый реактив имеет сложный и непостоянный состав: кислота (серная, азотная, хлористоводородная или перхлорная) 0,04-1,0 М, ванадат 0,00008-0,0022 М и молибдат 0,0016-0,057 М.

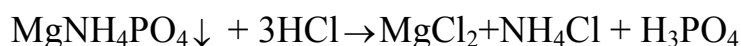
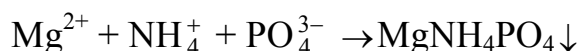
Одна из возможных формул продукта взаимодействия фосфата с молибденованадиевым реактивом имеет вид:



в) К 1 мл раствора испытуемого образца, содержащего 10-30 мг иона фосфата в кислоте азотной разведенной, прибавляют 2 мл раствора аммония молибдата и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака разведенного.

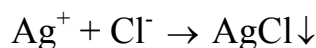


d) К 1 мл раствора испытуемого образца, содержащего 10-30 мг иона фосфата, прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака разведенного и 0,5 мл раствора 100 г/л магния сульфата; образуя белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



Хлориды (Cl⁻)

a) Навеску испытуемого образца, содержащую около 2 мг хлорид-иона (Cl⁻), растворяют в 2 мл воды. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье, подкисляют кислотой азотной разведенной, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями воды по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро, в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл воды и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака; осадок быстро растворяется; допускается наличие нескольких крупных частиц, растворяющихся медленно:

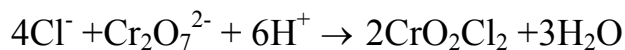


Особенности проведения данной реакции такие же как и у реакций на бромиды и йодиды.

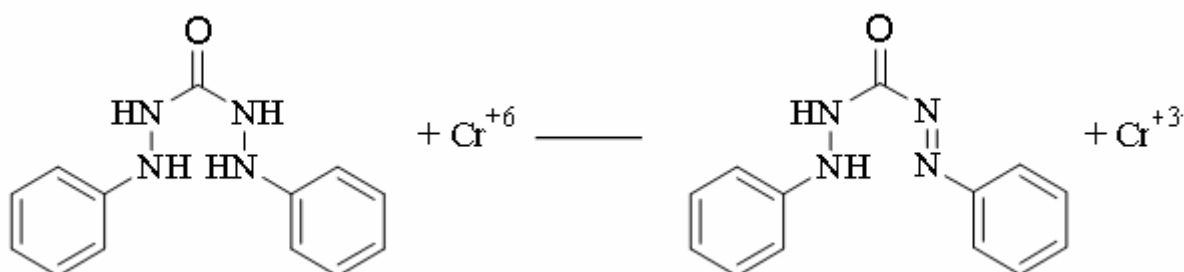
b) Навеску испытуемого образца, содержащую около 15 мг хлорида или количество, указанное в частной статье, помещают в пробирку, прибавляют 0,2 г калия дихромата и 1 мл кислоты серной. У входного отверстия пробирки по-

мещают фильтровальную бумагу, пропитанную 0,1 мл раствора дифенилкарбазида; бумага окрашивается в фиолетово-красный цвет.

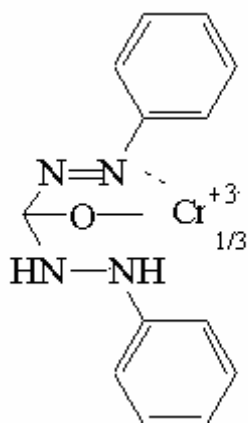
На первом этапе реакции образуется хромил хлорид (жидкость с температурой кипения 116,5°C).



Далее происходит взаимодействие хромил хлорида с дифенилкарбазидом, причем Cr^{+6} восстанавливается до Cr^{+3} , а дифенилкарбазид окисляется до дифенилкарбазона:



На заключительном этапе реакции происходит формирование окрашенного комплекса:



Данная реакция является высокоселективной, только фториды могут давать ложноположительный результат.

Реакции на функциональные группы

Алкалоиды

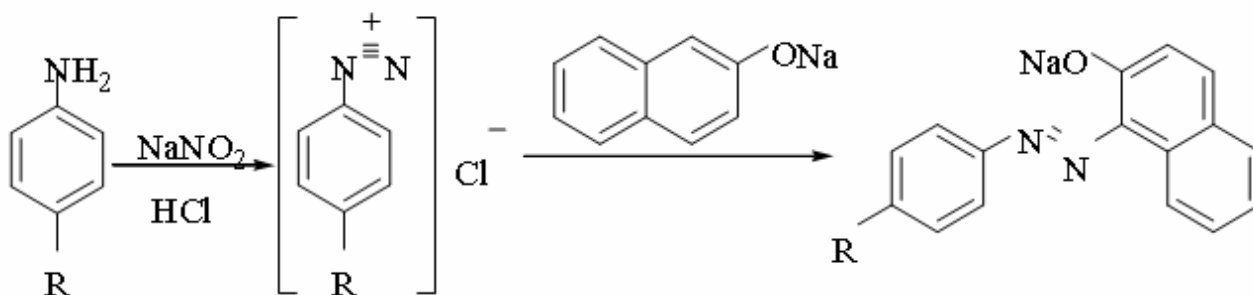
Несколько миллиграммов или указанное в частной статье количество испытуемого образца, растворяют в 5 мл H_2O , прибавляют кислоту хлористоводородную разведенную до кислой реакции раствора, затем 1 мл раствора калия йодвисмутата; тотчас образуется оранжевый или оранжево-красный осадок.

Все алкалоиды являются веществами, содержащими в своем составе третичный или четвертичный атом азота. Следует помнить, что многие органические вещества как природного, так и синтетического происхождения, могут давать окрашивание с калия йодвисмутатом (реактивом Драгендорфа). В ходе реакции образуется соединение с общей формулой:



Амины ароматические первичные

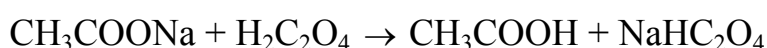
Испытуемый раствор, указанный в частной статье, подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной, или 0,05 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной разведенной, прибавляют 0,2 мл раствора натрия нитрита и через 1-2 минуты прибавляют полученный раствор к 1 мл раствора β -нафтола; появляется интенсивно оранжевое или красное окрашивание и, как правило, образуется осадок такого же цвета.



В данных условиях первичные алифатические амины будут реагировать с образованием гидроксисоединений и азота, вторичные ароматические и алифатические амины с образованием нитрозосоединений желтого цвета.

Ацетаты (CH_3COO^-)

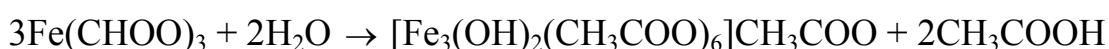
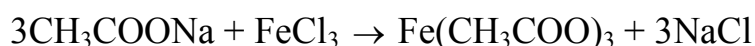
а) Испытуемый образец нагревают с равным количеством кислоты щавелевой; выделяется кислота уксусная, обнаруживаемая по запаху и кислой реакции.



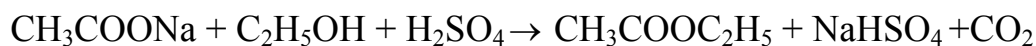
б) Около 30 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл воды. К полученному раствору или к 3 мл раствора, указанного в частной статье, последовательно прибавляют 0,25 мл раствора лантана нитрата, 0,1 мл 0,05 М раствора йода и 0,05 мл раствора аммиака разведенного. Смесь осторожно нагревают до кипения; в течение нескольких минут образуется синий осадок или появляется синее окрашивание.

Механизм образования окрашенного комплекса недостаточно изучен: известно, что структура образующегося комплекса включает йод (по типу йод-крахмального комплекса), а формирование комплекса значительно ускоряется в присутствии ацетата (ацетила). Оптимальное значение рН для формирования комплекса 9-11.

с) К 2 мл нейтрального раствора, содержащего испытуемый образец в количестве, эквивалентном около 20-60 мг ацетат-иона прибавляют 0,2 мл раствора 30 г/л железа (III) хлорида; появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении кислот минеральных разведенных.



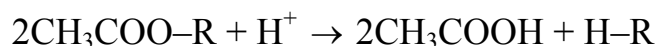
d) 2 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве, эквивалентном около 20-60 мг ацетат-иона, нагревают с равным количеством кислоты серной концентрированной и 0,5 мл спирта; образуется этилацетат, обнаруживаемый по запаху.



Ацетил

Около 15 мг или указанное в частной статье количество испытуемого образца помещают в пробирку длиной около 180 мм и наружным диаметром 18 мм, прибавляют 0,15 мл кислоты фосфорной. Пробирку закрывают пробкой, через которую пропущена небольшая пробирка длиной около 100 мм и наружным диаметром 10 мм, содержащая воду и выполняющая роль холодильника. На внешнюю поверхность меньшей пробирки помещают 1 каплю раствора лантана нитрата. Если субстанция относительно легко гидролизуется, устройство помещают на 5 минут в водяную баню, затем вынимают меньшую пробирку. Для трудно гидролизуемых субстанций смесь медленно нагревают на открытом пламени до кипения. Каплю снимают, сливают на фарфоровой пластинке с 0,05 мл 0,01 М раствора йода. На край капли наносят 0,05 мл раствора аммиака разведенного, через 1-2 минуты в месте соединения двух капель появляется синее окрашивание, которое усиливается и сохраняется в течение короткого промежутка времени.

На первом этапе реакции происходит гидролиз с образованием уксусной кислоты и далее реакция протекает также как и **реакция b** на ацетаты.



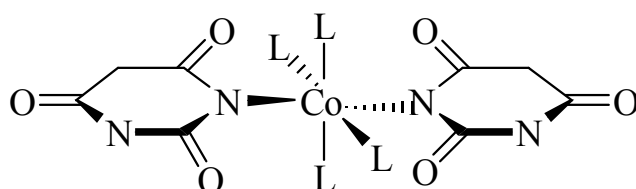
Барбитураты (за исключением N-замещенных)

Около 5 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл метанола, прибавляют 0,1 мл раствора, содержащего 100 г/л кобальта нитрата и 100 г/л кальция хлорида, перемешивают и добавляют при встряхивании 0,1 мл раствора натрия

гидроксида разведенного; появляется фиолетово-синее окрашивание и образуется осадок.

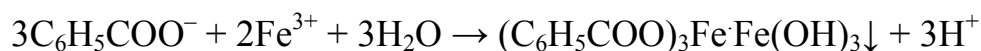
Барбитураты, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов. Реакцию с солями кобальта используют для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопенталнатрия. Испытания проводят в спиртовой среде для предотвращения гидролиза комплексной соли с добавлением кальция хлорида, ответственного за формирование фиолетово-синего окрашивания.

Центральное место в формировании комплекса занимает ион кобальта, связанный с двумя молекулами барбитуратов, в качестве лигандов выступают молекулы органического растворителя.



Бензоаты

а) К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида; образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире.



Реакция проводится в нейтральной среде, так как в кислой выделяется и выпадает в осадок свободная бензойная кислота. Селективность данного испытания невысока – многие органические и неорганические вещества образуют комплексы с железом хлоридом.

б) 0,2 г испытуемого образца, при необходимости измельченного, помещают в пробирку, смачивают 0,2 мл или 0,3 мл кислоты серной, осторожно нагревают дно пробирки; на внутренних стенках пробирки появляется белый налет.

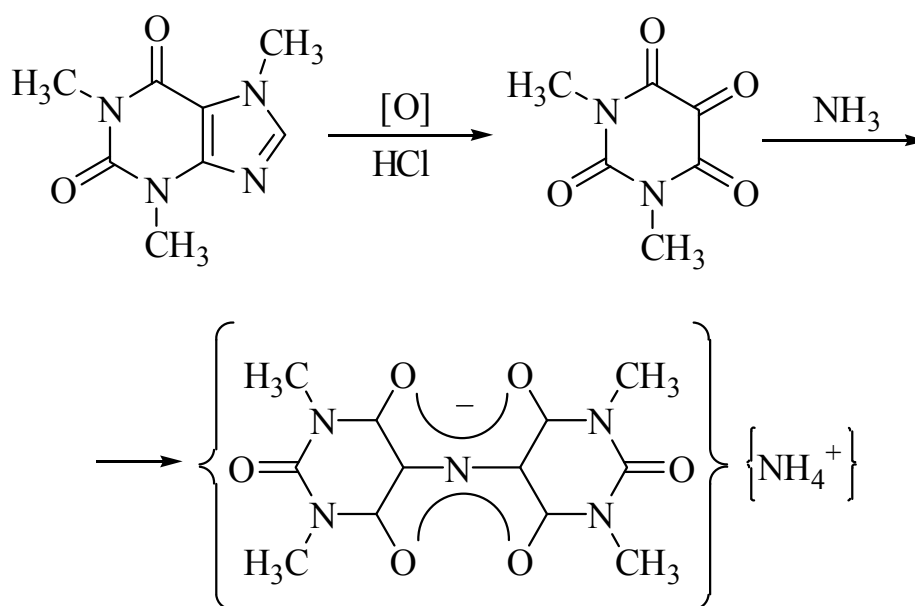
При действии серной кислоты из бензоатов выделяется бензойная кислота, которая при нагревании низа пробирки возгоняется и оседает на более холодных стенках пробирки.

с) 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной; образуется осадок, который после перекристаллизации из теплой воды и высушивания под вакуумом имеет температуру плавления от 120⁰С до 124⁰С.

Из образца выделяется и перекристаллизовывается бензойная кислота, определяется ее температура плавления. Сопутствующие примеси могут увеличивать интервал температуры плавления.

Ксантины

К нескольким миллиграммам или к указанному в частной статье количеству испытуемого образца прибавляют 0,1 мл раствора пероксида водорода концентрированного и упаривают на водяной бане до получения сухого желтовато-красного остатка. К остатку прибавляют 0,1 мл раствора аммиака разведенного; цвет остатка изменяется на фиолетово-красный.

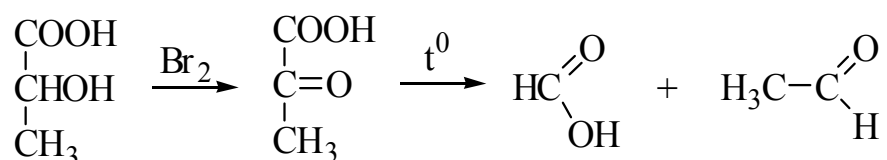


Данная реакция (мурексидная проба) основана на окислении соединений, производных пурина, до аллоксана, взаимодействие которого с раствором аммиака приводит к появлению фиолетово-красного окрашивания.

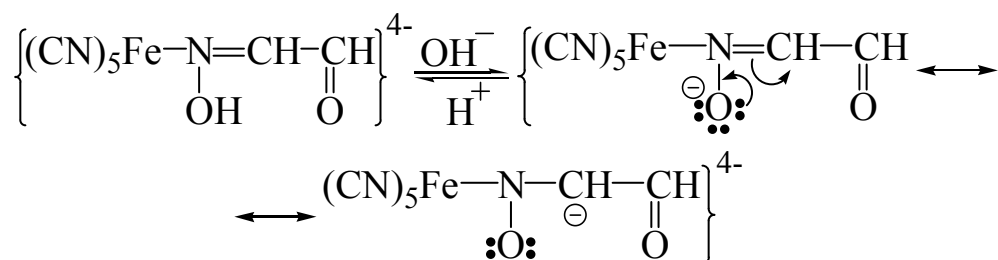
Лактаты

Навеску испытуемого образца, эквивалентную около 0,5 мг кислоты молочной, растворяют в 5 мл воды. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл бромной воды, 0,5 мл кислоты серной разведенной и нагревают на водяной бане, периодически перемешивая стеклянной палочкой, до обесцвечивания раствора. К раствору добавляют 4 г аммония сульфата и перемешивают, добавляя по каплям, не перемешивая, 0,2 мл раствора 100 г/л натрия нитропруссид в кислоте серной разведенной, осторожно прибавляют, также, не перемешивая, 1 мл раствора аммиака концентрированного и отстаивают в течение 30 минут; на границе двух жидкостей образуется темно-зеленое кольцо.

Добавление брома на первом этапе и нагревание приводит к окислению и образованию муравьиной кислоты и уксусного альдегида.



На втором этапе реакции происходит взаимодействие нитропруссид натрия ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$) с уксусным альдегидом, за счет подщелачивания среды окраска становится более интенсивной. Реакция не является селективной: аналитический эффект дают альдегиды и кетоны, а также вторичные амины.



Салицилаты

а) К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида; появляется фиолетовое окрашивание, которое не исчезает после прибавления 0,1 мл кислоты уксусной, но исчезает при прибавлении кислоты хлористоводородной разведенной; при этом образуется белый кристаллический осадок салициловой кислоты.

Фенольные соединения с трехвалентным железом могут образовывать фиолетовые, синие, красные комплексы. При наличии заместителя в феноле в метаположении (метильная, гидроксильная, аминогруппа или галоген) окрашивание от синего до фиолетового, но если заместитель находится в орто- или параположении окрашивания не будет. Заместители (альдегидная, карбоксильная, сложноэфирная, нитро- или сульфогруппа) в мета- и параположениях образуют неустойчивые комплексы, тогда как ортоположение заместителя дает устойчивый комплекс от пурпурного до красного цвета. Цвет и стабильность комплексов будет также зависеть от значения рН и природы растворителя. Фиолетовые или красные комплексы с железом также могут формировать формиаты, ацетаты, бензоаты, антипирин, некоторые стероиды и другие соединения.

б) 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл кислоты хлористоводородной. Полученный осадок после перекристаллизации из горячей воды и высушивания под вакуумом имеет температуру плавления от 156°C до 161°C.

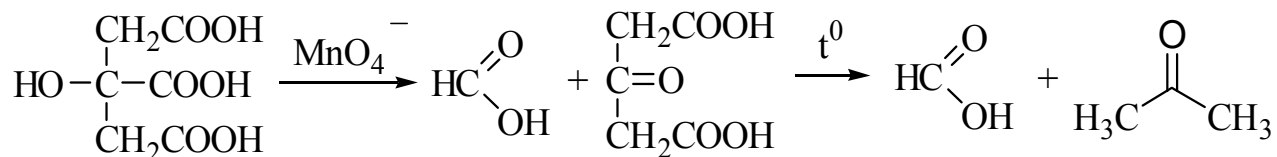
Из образца выделяют и перекристаллизовывают салициловую кислоту, с определением ее температуры плавления.

Цитраты

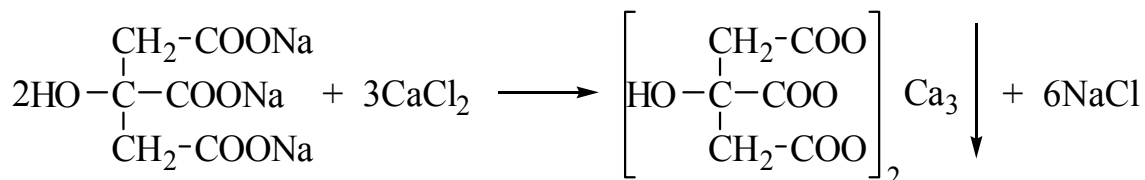
а) Навеску испытуемого образца, содержащую около 50 мг кислоты лимонной, растворяют в 5 мл воды. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл кислоты серной и 1 мл раствора калия перманганата. Раствор нагревают до обесцвечивания, прибавляют 0,5

мл раствора 100 г/л натрия нитропруссид в кислоте серной разведенной, 4 г кислоты сульфаминовой. К смеси прибавляют раствор аммиака концентрированный до щелочной реакции среды, прибавляя его по каплям до полного растворения кислоты сульфаминовой. Прибавление избытка раствора аммиака концентрированного приводит к появлению фиолетового окрашивания, переходящего в фиолетово-синее.

Под действием перманганата калия происходит окисление лимонной кислоты до уксусного альдегида. Далее реакция проходит аналогично **реакции** на лактаты.



б) К 1 мл нейтрального раствора, содержащего испытуемый образец в количестве 2-10 мг цитрат-иона, прибавляют 1 мл раствора 200 г/л кальция хлорида; раствор остаётся прозрачным; при кипячении раствора образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной.

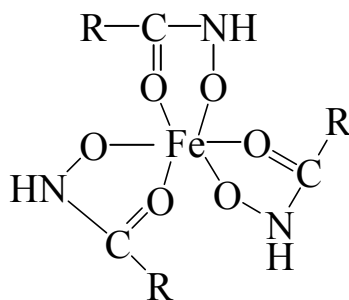
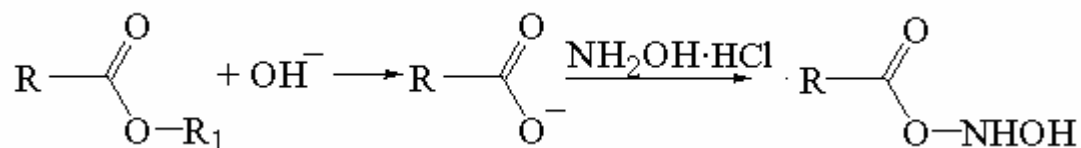


Характерной особенностью этой реакции является уменьшение растворимости осадка при нагревании: т.е. при добавлении хлорида кальция раствор остается прозрачным, а при последующем кипячении выпадает белый осадок.

с) К количеству образца, эквивалентному 1-2 мг цитрат-иона, прибавляют 0,5 мл ангидрида уксусного и нагревают; через 20-40 с появляется красное окрашивание.

Эфиры сложные

К 30 мг или к указанному в частной статье количеству испытуемого образца прибавляют 0,5 мл раствора 70 г/л гидроксилamina гидрохлорида в метаноле, 0,5 мл раствора 100 г/л калия гидроксида в спирте, нагревают при взбалтывании и охлаждают. Полученный раствор подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной, прибавляют 0,2 мл раствора железа (III) хлорида, разбавленного в 10 раз; появляется синевато-красное или красное окрашивание.



Стабильность образующегося комплекса зависит от значения рН и концентрации железа (III). Реакция не является селективной и специфической: положительную реакцию могут давать и другие производные карбоновых кислот (ангидриды, амиды, имиды, лактоны, галогенангидриды).

Нефармакопейные реакции на функциональные группы**Спиртовой гидроксил (C₂H₅OH)**

а) 2 мл этилового спирта смешивают с 0,5 мл кислоты ледяной уксусной и 1 мл кислоты серной концентрированной и нагревают до кипения; обнаруживается характерный запах этилацетата.



Спирты образуют с органическими кислотами в присутствии кислоты серной концентрированной сложные эфиры, многие из которых обладают специфическим запахом. Этилацетат, получаемый в результате реакции, имеет запах свежих яблок.

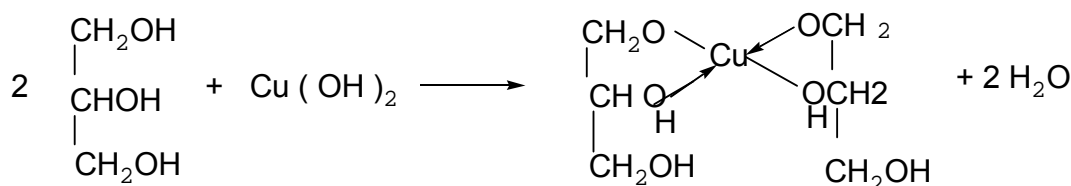
б) 0,5 мл этилового спирта смешивают с 5 мл раствора натрия гидроксида, прибавляют 2 мл 0,1М раствора иода; появляется запах йодоформа и постепенно образуется желтый осадок.



Следует заметить, что эта реакция характерна не только для этилового спирта, но и для соединений, которые содержат этоксильную, альдегидную или ацетогруппу.

Глицерин

К 5 мл 5% раствора меди сульфата добавляют 1-2 мл раствора натрия гидроксида до образования осадка меди (II) гидроксида. Затем добавляют раствор глицерина до растворения осадка. Полученный раствор окрашен в интенсивно синий цвет.



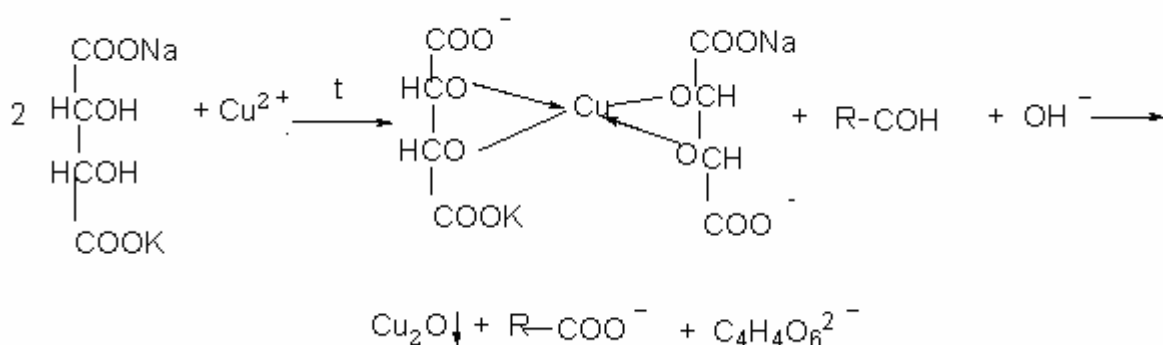
Глицерин как многоатомный спирт проявляет более выраженные кислотные свойства и способен взаимодействовать с меди (II) гидроксидом, образуя комплекс синего цвета.

Альдегиды

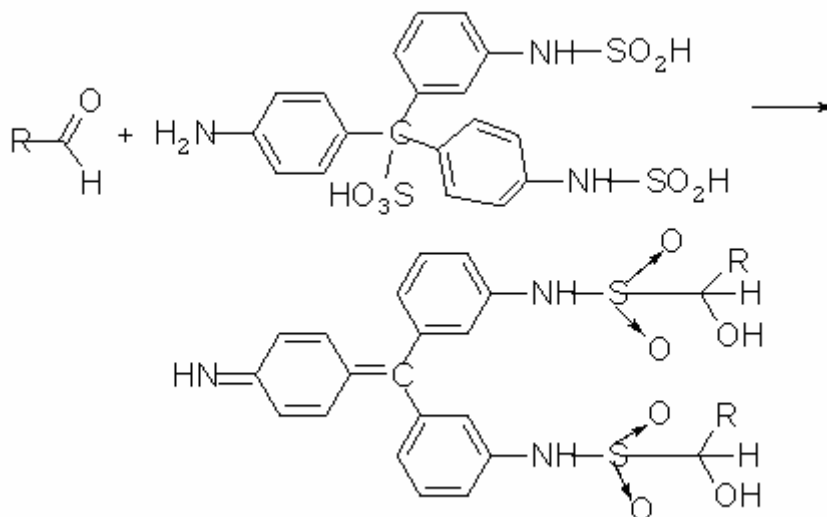
а) В пробирку наливают определенный объем раствора серебра нитрата и добавляют раствор аммиака разведенного. Полученный осадок серебра оксида растворяют, добавляя по каплям раствор аммиака разведенного. К прозрачному раствору добавляют 2-3 капли раствора альдегида и нагревают до кипения. На стенках пробирки восстановленное серебро осаждается в виде зеркала. Химизм см. **реакция b** на Ag^+ .

б) Реакция с Фелинговой жидкостью. Реактив Фелинга состоит из 2-х растворов. Раствор №1 представляет собой водный раствор меди (II) сульфата, подкисленный несколькими каплями кислоты серной разбавленной. Раствор №2 – щелочной раствор калия-натрия тартрата. Реактивом является смесь равных объемов обоих растворов.

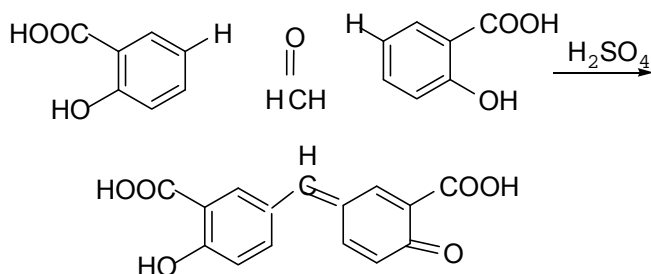
К раствору 0,2 г глюкозы в 5 мл воды прибавляют 10 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения, выпадает кирпично-красный осадок.



с) При взаимодействии альдегидов с бесцветной кислотой фуксинсернистой образуется краситель арилметанового ряда пурпурно-красного цвета. При подкислении минеральной кислотой окраска исчезнет (исключением является формальдегид). Для проведения реакции к нескольким каплям испытуемого раствора добавляют 1-2 мл реактива.



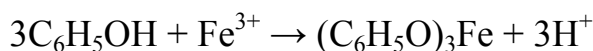
d) Формальдегид легко конденсируется с фенолами в присутствии кислоты серной концентрированной. В результате получается арилметановый краситель красного цвета. К 0,03 г салициловой кислоты добавляют 5 мл кислоты серной концентрированной и 2 капли испытуемого раствора. Смесь нагревают, при этом появляется красное окрашивание.



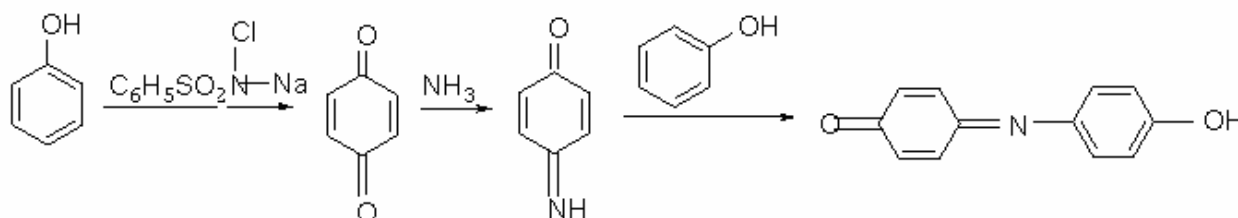
Фенольный гидроксил

а) При взаимодействии исследуемого образца с раствором железа (III) хлоридом наблюдается характерное окрашивание (от фиолетового до зеленого). Эта реакция является характерной на фенолы и их производные, в результате которой образуются окрашенные комплексы. Характер окраски зависит от количества гидроксильных групп, их расположения, наличия других функциональных групп. Образующийся комплекс неустойчив и разрушается при действии на него органических и минеральных кислот.

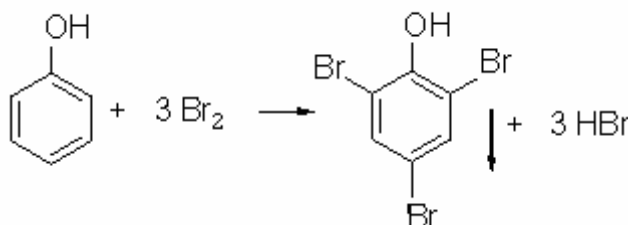
К 1 мл водного или спиртового раствора исследуемого образца определенной концентрации добавляют от 1 до 5 капель раствора железа (III) хлорида появляется характерное окрашивание.



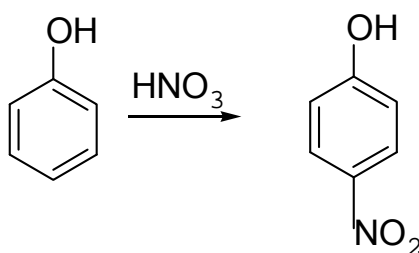
б) 0,05 г исследуемого образца растворяют в 0,5 мл раствора аммиака и добавляют 3-4 капли раствора хлорамина. Нагревают смесь на кипящей водяной бане, через несколько минут наблюдается окрашивание, изменяющееся при добавлении кислоты.



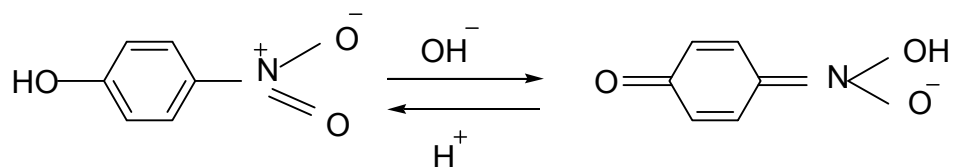
с) К раствору, содержащему испытуемый образец, прибавляют по каплям бромную воду – выпадает осадок белого цвета.



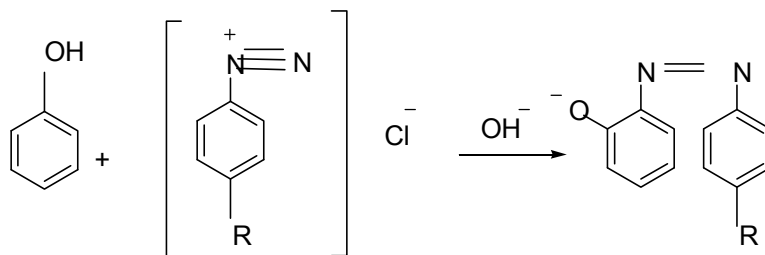
д) К раствору, содержащему испытуемый образец, прибавляют раствор кислоты азотной разведенной и нагревают на водяной бане – постепенно появляется желтое окрашивание раствора.



Добавление раствора натрия гидроксида усиливает окраску вещества вследствие образования хорошо диссоциируемой соли:



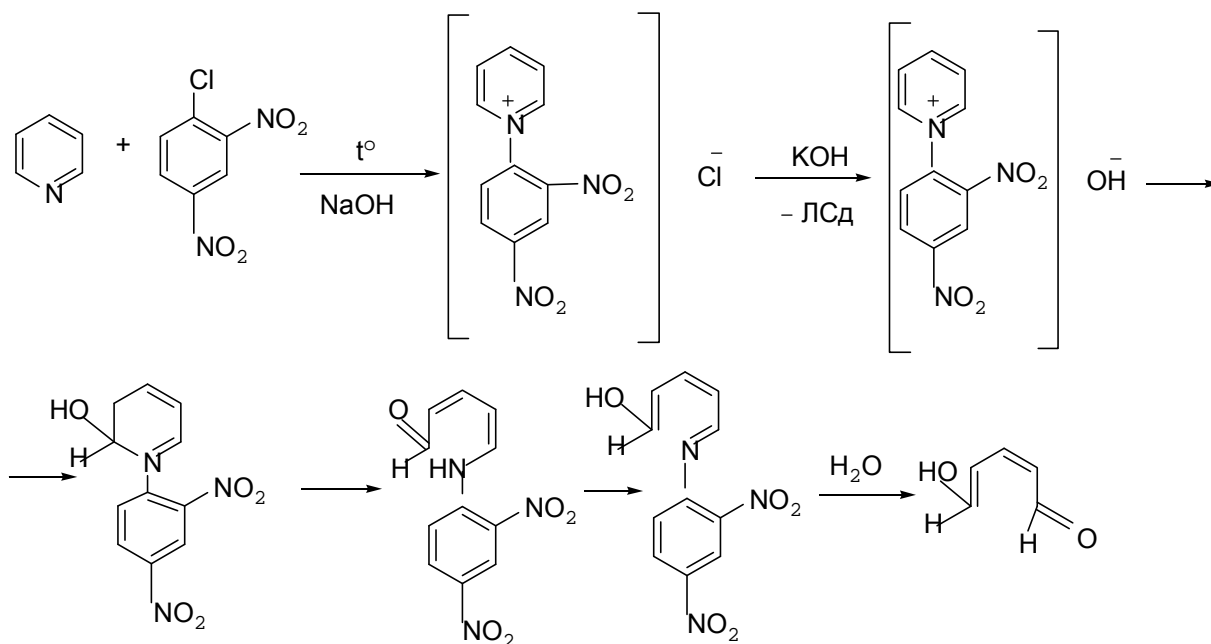
е) К раствору, содержащему испытуемый образец, прибавляют раствор аммиака и диазореактив – наблюдается окрашивание, обусловленное образованием азокрасителя.



Фенолы легко вступают в реакцию замещения с солями диазония в щелочной среде с образованием азокрасителей, имеющих окраску от оранжевой до вишнево-красной. Эту реакцию дают фенолы, не имеющие заместителей в орто-и пара- положениях. При образовании азокрасителя значение рН среды не должно быть выше 9-10, т.к. в сильнощелочной среде соль диазония образует не способный к азосочетанию диазогидрат: Ar-N=N-OH .

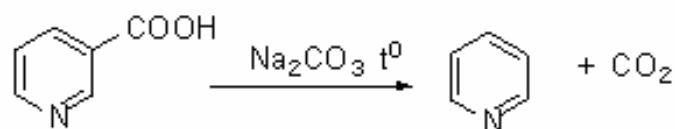
Пиридиновый цикл

а) Наиболее характерной реакцией на пиридиновый цикл является реакция с 2,4-динитрохлорбензолом, в результате чего происходит образование полиметиновых красителей производных глутанового альдегида. К навеске испытуемого образца прибавляют 2,4-динитрохлорбензол, спирт 95% и кипятят в течение 2-3 минут. После охлаждения прибавляют раствор натрия гидроксида – появляется буро-красное окрашивание



Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2-е и 6-е положения относительно атома азота. Суть реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде с образованием глутаконового альдегида.

б) При нагревании кристаллических веществ, производных пиридина с карбонатом натрия, образуется пиридин, обнаруживаемых по характерному неприятному запаху.



с) При нагревании исследуемого образца с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.

Испытания на предельное содержание примесей

Аммония соли

Метод А применяют, если нет других указаний в частной статье.

МЕТОД А

Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в пробирку, растворяют в 14 мл воды, при необходимости подщелачивают раствором натрия гидроксида разведенным и доводят объем раствора водой до 15 мл. Прибавляют 0,3 мл раствора калия тетраодмеркурата щелочного. Эталонный раствор получают путем смешивания 10 мл эталонного раствора аммония (1 ppm NH_4), 5 мл воды и 0,3 мл раствора калия тетраодмеркурата щелочного. Пробирки закрывают. Через 5 мин желтая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

В данной реакции образуется не окрашенный комплекс, а коллоидный раствор желтого цвета высокомолекулярной структуры $[\text{NHg}_2\text{I}]_x$, со временем переходящий в красно-коричневый осадок. Быстрое смешивание образца и реактива приводит к замедлению формирования окрашивания (поэтому необходимо выждать 5 минут). Присутствие в растворе образца галогенов (йодиды, бромиды, хлориды), как и альдегиды, кетоны, органические амины, спирты, сульфиды, соли железа, марганца, магния будет снижать чувствительность реакции.

Для определения примесей аммония в образцах, содержащих **щелочно-земельные и тяжелые металлы (метод С)**, для устранения их влияния прибавляют при охлаждении 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного и 2 мл раствора натрия карбоната. Раствор разводят водой до указанной в частной статье концентрации, взбалтывают и фильтруют. 10 мл полученного фильтрата

помещают в пробирку, доводят объем раствора водой до 15 мл, и далее поступают также как и в методе А.

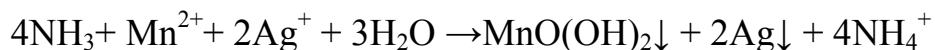
Метод D применяют для образцов, содержащих более 300 ppm примеси железа. Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в пробирку, растворяют в 10 мл воды, прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида разведенного и 3 мл раствора 200 г/л калия-натрия тартрата. Тщательно перемешивают, доводят объем раствора водой до 15 мл, и далее поступают как и в методе А.

МЕТОД В

Количество тщательно растертого испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в сосуд вместимостью 25 мл, снабженный полиэтиленовой пробкой, и растворяют или суспендируют в 1 мл воды. Прибавляют 0,30 г магния оксида тяжелого, помещают в сосуд под пробку полоску серебряно-марганцевой бумаги, смоченную несколькими каплями воды, таким образом, чтобы отрезок бумаги размером 5x5 мм находился ниже нижнего края пробки, после чего сосуд немедленно закрывают пробкой. Перемешивают содержимое сосуда круговыми движениями, не допуская попадания брызг на бумагу, и выдерживают в водяном термостате при температуре 40°C в течение 30 мин. Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон. К указанному в частной статье количеству эталонного раствора аммония (1 ppm NH₄) прибавляют 1 мл воды, 0,30 г магния оксида тяжелого и далее поступают, как с испытуемым раствором. Серая окраска серебряно-марганцевой бумаги, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски серебряно-марганцевой бумаги, полученной в опыте с эталоном.

Метод В используется для определения примесей солей аммония в аминокислотах. Под действием слабощелочной среды, создаваемой магния оксидом тяжелым, выделяется аммиак из солей аммония (при этом не происходит гидролиз аминокислот по аминогруппе). При небольшом нагревании аммиак

улетучивается и оседает на серебряно-марганцевой бумаге, окрашивая ее в серый цвет.



Мышьяк

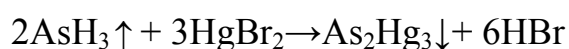
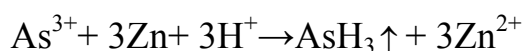
МЕТОД А

Прибор для определения примесей мышьяка состоит из конической колбы вместимостью 100 мл, закрытой стеклянной притертой пробкой, через которую проходит стеклянная трубка длиной около 200 мм, с внутренним диаметром 5 мм. Нижняя часть трубки вытянута до внутреннего диаметра 1,0 мм; на расстоянии 15 мм от кончика трубки расположено боковое отверстие диаметром от 2 мм до 3 мм. Трубка помещена таким образом, чтобы боковое отверстие находилось минимум на 3 мм ниже нижней поверхности пробки. Верхний конец трубки должен иметь совершенно плоскую притертую поверхность, расположенную под прямым углом к оси трубки. Другая стеклянная трубка длиной 30 мм с таким же внутренним диаметром и такой же плоской притертой поверхностью помещается сверху первой и плотно прикрепляется к ней двумя пружинами.

Нижнюю трубку неплотно заполняют 50-60 мг свинцово-ацетатной ваты или помещают небольшой ватный тампон и скрученную в трубочку полоску свинцово-ацетатной бумаги, массой 50-60 мг. Между плоскими поверхностями трубок помещают кусочек ртутно-бромидной бумаги такого размера, чтобы закрыть отверстие трубки (15x15) мм. Указанное количество испытуемого образца помещают в коническую колбу и растворяют в 25 мл воды или указанный объем испытуемого раствора помещают в коническую колбу; доводят объем раствора водой до 25мл. Прибавляют 15 мл кислоты хлористоводородной, 0,1 мл раствора олова (II) хлорида, 5 мл раствора калия йодида, оставляют на 15 мин и затем прибавляют 5 г цинка активированного (шарики цинка покрывают слоем кислоты хлорплатиновой $\text{P} - \text{H}_2\text{Cl}_6\text{Pt} \times 6\text{H}_2\text{O}$). Немедленно соединяют две

части прибора, колбу помещают в водяную баню, температура которой поддерживается такой, чтобы обеспечить равномерное выделение газа (температура водяной бани не должна превышать 40°C). Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях проводят опыт с эталоном, состоящим из 1 мл эталонного раствора мышьяка (1 ppm As) и 24 мл воды. По истечении не менее 2 ч окраска ртутно-бромидной бумаги, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски ртутно-бромидной бумаги, полученной в опыте с эталоном.

На первой стадии реакции образуется арсин (гидрид мышьяка (III)), путем взаимодействия соединений мышьяка (III) и (V) с металлическим цинком в присутствии хлористоводородной кислоты. Причем соединения мышьяка (V) восстанавливаются до соединений мышьяка (III) путем окисления калия йодида. Олова хлорид способствует образованию арсина.



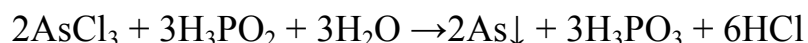
Свинцово-ацетатная бумага необходима для связывания H_2S , который может образовываться при наличии примесей сульфидов, а также связывания фосфинов (PH_3) и стиббинов (SbH_3), которые могут образовываться из-за наличия в образце фосфатов и солей сурьмы. Окраска ртутно-бромидной бумаги может исчезать под действием света и влаги, для ее закрепления можно использовать йодиды.

МЕТОД В

Метод В применяют в случае определения наряду с мышьяком селена и теллура, а также при определении мышьяка в образцах, содержащих сурьму, висмут, ртуть и серебро, а также сульфиды и сульфиты, и в других случаях, указанных в частных статьях.

Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в пробирку, содержащую 4 мл кислоты хлористоводородной и около 5 мг калия

йодида, и прибавляют 3 мл реактива гипофосфита. Смесь нагревают на водяной бане в течение 15 мин, время от времени встряхивая. Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо испытуемого вещества 0,5 мл эталонного раствора мышьяка (10 ppm As). После нагревания на водяной бане окрашивание испытуемого раствора должно быть не интенсивнее окрашивания эталона.



В ходе реакции образуется коллоидный раствор металлического мышьяка. Калия йодид восстанавливает соли железа (III) (интенсивное желтое окрашивание) до солей железа (II), которые имеют менее интенсивное окрашивание.

Кальций

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, должна использоваться вода дистиллированная.

К 0,2 мл эталонного раствора кальция спиртового (100 ppm Ca) прибавляют 1 мл раствора аммония оксалата. Через 1 мин прибавляют смесь 1 мл кислоты уксусной разведенной и 15 мл раствора, содержащего указанное в частной статье количество испытуемого образца, и встряхивают. Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя смесь 1 мл кислоты уксусной разведенной, 10 мл эталонного раствора кальция водного (10 ppm Ca) и 5 мл воды дистиллированной. Через 15 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.

Химизм реакции аналогичен **реакции С** при определении подлинности кальция.

Хлориды

К 15 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной и выливают смесь в один прием в пробирку, содержащую 1 мл раствора серебра нитрата. Параллельно с теми же количествами реактивов

и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо 15 мл испытуемого раствора 10 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) и 5 мл воды. Пробирки помещают в защищенное от света место. Через 5 мин пробирки просматривают на черном фоне горизонтально (перпендикулярно оси пробирок). Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.

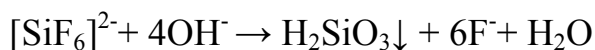
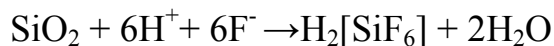
Химизм реакции аналогичен **реакции А** при определении подлинности хлоридов.

Фториды

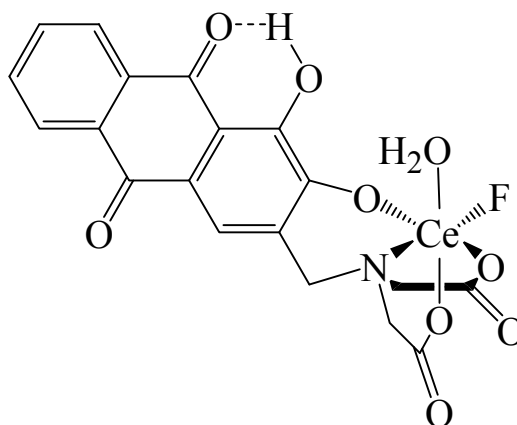
Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, 0,1 г песка, промытого кислотой, и 20 мл смеси равных объемов кислоты серной и воды помещают во внутреннюю пробирку прибора. Рубашку, заполненную тетрахлорэтаном, нагревают до температуры кипения тетрахлорэтана (146°C). Подсоединяют генератор водяного пара и отгоняют содержимое пробирки с перегретым водяным паром, собирая отгон в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 0,1 мл раствора фенолфталеина. Объем раствора в пробирке во время отгонки должен быть постоянным (20 мл). Поддерживают щелочную реакцию содержимого мерной колбы, при необходимости прибавляя по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида. Доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор). Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо испытуемого вещества 5 мл эталонного раствора фторида (10 ppm F). В цилиндр со стеклянной притертой пробкой помещают 20 мл испытуемого раствора, в другой такой же цилиндр – 20 мл эталона, затем в каждый цилиндр прибавляют по 5 мл реактива аминотетракарбиоксиной кислоты. Через 20 мин синяя окраска испытуемого раствора, появившаяся вместо первоначальной красной, должна быть не интенсивнее окраски эталона.

На первом этапе фторид-ионы отделяются от пробы. Образец, содержащий фториды, во внутренней пробирке прибора в кислой среде реагируют с оксидом кремния (песок). При нагревании отгоняется фторид кремния, взаимо-

действующий с натрия гидроксидом с образованием фторид-иона и нерастворимой кремниевой кислоты.



На втором этапе реакции образуется аминометиллизариндиацетатный комплекс с фторид-ионами.



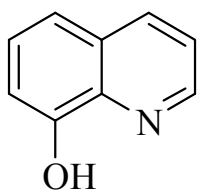
Магний

К 10 мл раствора испытуемого образца, приготовленного, как указано в частной статье, прибавляют 0,1 г динатрия тетрабората Р. Определяют рН раствора и при необходимости доводят до рН 8,8-9,2, используя кислоту хлористоводородную разведенную Р или раствор натрия гидроксида разведенный Р. Раствор помещают в делительную воронку, встряхивают в течение 1 мин с двумя порциями, по 5 мл каждая, раствора 1 г/л гидроксихинолина Р в хлороформе Р, оставляют до расслоения и отбрасывают органический слой. К водному слою прибавляют 0,4 мл бутиламина Р и 0,1 мл триэаноламина Р. Определяют рН раствора и при необходимости доводят до рН 10,5-11,5. Прибавляют 4 мл раствора 1 г/л гидроксихинолина Р в хлороформе Р, встряхивают в течении

1 мин, оставляют до расслоения, нижний слой отбирают и используют для испытания.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо 10 мл раствора испытуемого вещества смесь 1 мл эталонного раствора магния (10 ppm Mg) Р и 9 мл воды Р.

Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.



В зависимости от значения рН раствора с гидроксихинолином образуют комплексы практически все катионы: при значении рН=2...6 (Ag, Al, Cd, Co, Cu, Fe, Ga, Hf, Hg, In, Mo, Nb, Ni, Pd, Ta, Th, Ti, U, W, Zn, Zr), рН=6...10 (Ac, Al, Be, Cd, Cu, Fe, Ga, Hf, Hg, In, La, Mg, Mn, Nb, Sc, Ta, Th, Ti, U, Y, Zn, Zr), рН>10 (Cd, Cu, Fe, Mg, Zn) металлов. Таким образом, на первом этапе избавляются от значительной части катионов (медь, кальций, галлий, алюминий, свинец, висмут, торий, цинк и кадмий).

На втором этапе при значении рН 10,5-11,5 добавляют бутиламин и триэтанолламин и раствор гидроксихинолина в хлороформе. В присутствии бутиламина магний с гидроксихинолином образует комплекс желтого цвета, растворимый в хлороформе. Триэтанолламин используется как катион-маскирующий агент в водной фазе.

Магний и щелочноземельные металлы

К 200 мл воды Р прибавляют 0,1 г гидроксилламина гидрохлорида Р, 10 мл аммиачного буферного раствора рН 10,0 Р, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата и около 15 мг индикаторной смеси протравного черного 11 Р. Нагревают до температуры около 40°C. Полученный раствор титруют 0,01 М раствором натрия эдетата до перехода окраски раствора от фиолетовой к синей. К полученному

раствору прибавляют указанное в частной статье количество испытуемого вещества, растворенное в 100 мл воды Р, или используют указанный в частной статье раствор. Если окраска раствора становится фиолетовой, снова титруют до перехода окраски раствора к синей.

Объем 0,01 М раствора натрия эдетата, израсходованный на второе титрование, не должен превышать объем титранта, указанный в частной статье.

Для того чтобы избежать возможного влияния посторонних катионов (железо, медь, марганец) добавляется гидроксилламин. Для перехода окрашивания индикатора создается оптимальное значение $pH=10$ при помощи аммиачного буферного раствора, который также будет препятствовать выпадению осадка гидроокиси цинка. На первом этапе реакции происходит образование комплекса цинка с ЭДТА. На втором этапе реакции свободные ионы цинка вытесняются из комплекса с ЭДТА ионами магния и щелочноземельных металлов (кальций, барий, стронций).

Тяжелые металлы

МЕТОД А

К 12 мл водного раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл буферного раствора $pH\ 3,5$ Р и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл тиоацетамидного реактива Р и немедленно перемешивают.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо 12 мл испытуемого раствора смесь 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm или 2 ppm Pb) Р, указанного в частной статье, и 2 мл испытуемого раствора.

Готовят контрольный раствор, используя смесь 10 мл воды Р и 2 мл испытуемого раствора. В сравнении с контрольным раствором эталон должен иметь светло-коричневую окраску. Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

Тиоацетамидный реактив используется как источник аниона сульфида (см. идентификация Al^{3+}). Осадок сульфида свинца имеет коричневый цвет,

сульфиды других тяжелых металлов имеют цвет от желтого до черного, однако в данном испытании оценивается их суммарное содержание без необходимости дифференциации.

МЕТОД В

Испытуемый образец растворяют в органическом растворителе с минимально необходимым количеством воды (например, диоксан или ацетон с добавлением 15% воды). К 12 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл тиацетамидного реактива Р и немедленно перемешивают.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо 12 мл испытуемого раствора смесь 10 мл эталонного раствора свинца (1 ppm или 2 ppm Pb), как указано в частной статье, и 2 мл испытуемого раствора. Эталонный раствор свинца (1 ppm или 2 ppm Pb) готовят путем разведения эталонного раствора свинца (100 ppm Pb) Р растворителем, применяемым для растворения испытуемого вещества.

Готовят контрольный раствор, используя смесь 10 мл растворителя, применяемого для растворения испытуемого вещества, и 2 мл испытуемого раствора. В сравнении с контрольным раствором эталон должен иметь светло-коричневую окраску. Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

Аналогичен **методу А**, используется для соединений плохо растворимых в воде.

МЕТОД С

В фарфоровый или кварцевый тигель помещают 4 мл раствора 250 г/л магния сульфата Р в кислоте серной разведенной Р и прибавляют количество испытуемого образца, указанное в частной статье (не более 2 г). Перемешивают тонкой стеклянной палочкой и осторожно нагревают. Если смесь жидкая, осторожно выпаривают на водяной бане до сухого остатка, затем постепенно нагре-

вают до обугливания и продолжают нагревание до получения почти белого или, в крайнем случае, сероватого остатка. Сжигание проводят при температуре не более 800°C. Оставляют до охлаждения, затем остаток в тигле смачивают несколькими каплями кислоты серной разведенной Р. Выпаривают до сухого остатка, вновь сжигают и оставляют до охлаждения. Общее время сжигания не должно превышать 2 ч. Остаток из тигля количественно переносят в пробирку двумя порциями кислоты хлористоводородной разведенной Р, по 5 мл каждая. Прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р, затем нейтрализуют раствором аммиака концентрированным Р до появления розовой окраски. Охлаждают, прибавляют кислоту уксусную ледяную Р до обесцвечивания раствора и прибавляют еще 0,5 мл кислоты уксусной ледяной Р. При необходимости фильтруют и промывают фильтр водой Р. Доводят объем раствора водой Р до 20 мл и перемешивают. 12 мл полученного раствора помещают в пробирку, прибавляют 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл тиацетамидного реактива Р и немедленно перемешивают.

Параллельно готовят эталон, используя 4 мл раствора 250 г/л магния сульфата Р в кислоте серной разведенной Р и указанный объем эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р. Сжигают в тех же условиях, что и испытуемое вещество, количественно переносят кислотой хлористоводородной, прибавляют раствор аммиака и затем кислоту уксусную. Доводят объем раствора до 20 мл водой Р и перемешивают. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора, полученного при обработке испытуемого вещества, и 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1-2 мл тиацетамидного реактива Р и немедленно перемешивают. Готовят контрольный раствор, используя смесь 10 мл воды Р и 2 мл раствора, полученного при обработке испытуемого вещества. В сравнении с контрольным раствором эталон должен иметь светло-коричневую окраску. Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

В методах С и D используется сжигание образца с последующим растворением остатка в смеси уксусной кислоты, хлористоводородной и раствора аммиака. Далее проводится реакция с сульфид-ионами.

МЕТОД D

Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в фарфоровый или кварцевый тигель и тщательно смешивают с 0,5 г магния оксида Р1. Сжигают при слабом красном калении (около 600°C) до образования однородного остатка белого или серовато-белого цвета. Если после 30 мин сжигания смесь остается окрашенной, тигель оставляют до охлаждения, содержимое перемешивают тонкой стеклянной палочкой и повторяют сжигание. При необходимости операцию повторяют. Нагревают при температуре 800°C около 1 ч. Остаток из тигля количественно переносят в пробирку двумя порциями по 5 мл смеси равных объемов раствора кислоты хлористоводородной Р1 и воды Р. Прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р, затем подщелачивают раствором аммиака концентрированным Р до появления розовой окраски. Охлаждают, подкисляют кислотой уксусной ледяной Р до обесцвечивания раствора и прибавляют еще 0,5 мл кислоты уксусной ледяной Р. При необходимости фильтруют и промывают фильтр водой Р. Доводят объем раствора водой Р до 20 мл и перемешивают. 12 мл полученного раствора помещают в пробирку, прибавляют 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл реактива тиоацетамида Р и немедленно перемешивают.

Параллельно готовят эталон следующим образом. К 0,5 г магния оксида Р1 прибавляют указанный в частной статье объем эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р. Высушивают в сушильном шкафу при температуре от 100°C до 105°C, затем сжигают в тех же условиях, что и испытуемое вещество, количественно переносят кислотой хлористоводородной, прибавляют раствор аммиака и затем кислоту уксусную. Доводят объем раствора до 20 мл водой Р и перемешивают. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора, полученного при обработке испытуемого вещества, и 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р и

перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл реактива тиацетамида Р и немедленно перемешивают. Готовят контрольный раствор, используя смесь 10 мл воды Р и 2 мл испытуемого раствора. В сравнении с контрольным раствором эталон должен иметь светло-коричневую окраску. Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

МЕТОД Е

Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, растворяют в 30 мл или в указанном объеме воды Р. В держатель устройства для стерильного фильтрования, на подложку которого помещен мембранный фильтр (размер пор 3 мкм), а сверху него - предфильтр, устанавливают шприц вместимостью 50 мл без поршня. Испытуемый раствор помещают в шприц и вводят поршень, развивая такое давление, чтобы профильтровался весь раствор. Открывают держатель и вынимают предфильтр таким образом, чтобы мембранный фильтр не загрязнился примесями. В противном случае его заменяют другим мембранным фильтром и операцию повторяют в тех же условиях. К фильтрату или к указанному в частной статье объему фильтрата прибавляют 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл реактива тиацетамида Р и перемешивают, оставляют на 10 мин и вновь фильтруют, как описано выше, но расположение фильтров изменяют таким образом, чтобы жидкость проходила вначале через мембранный фильтр, а затем - через предфильтр. Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. После окончания фильтрования держатель открывают, мембранный фильтр вынимают и высушивают при помощи фильтровальной бумаги.

Эталон готовят аналогично, используя указанный в частной статье объем эталонного раствора свинца (1 ppm Pb) Р. Окраска мембранного фильтра, полученная в опыте с испытуемым раствором, должна быть не интенсивнее окраски мембранного фильтра, полученной в опыте с эталоном.

Данный метод имеет более низкий предел обнаружения по сравнению с вышеописанными, что достигается за счет концентрирования примесей на фильтре.

МЕТОД F

Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в чистую, сухую колбу Кьельдаля вместимостью 100 мл (в случае интенсивного пенообразования следует применить колбу вместимостью 300 мл). Колбу закрепляют под углом 45° и прибавляют смесь 8 мл кислоты серной Р и 10 мл кислоты азотной Р в количестве, достаточном для полного смачивания испытуемого вещества. Осторожно нагревают до начала реакции. После прекращения реакции прибавляют дополнительные порции этой же смеси кислот, нагревая после каждого прибавления. Операцию повторяют до тех пор, пока объем прибавленной смеси кислот не достигнет 18 мл. Усиливают нагрев и осторожно кипятят до потемнения раствора. Охлаждают, прибавляют 2 мл кислоты азотной Р и вновь нагревают до потемнения раствора. Продолжают прибавление кислоты азотной Р с последующим нагреванием до тех пор, пока раствор не перестанет темнеть, затем сильно нагревают до появления плотных белых паров. Охлаждают, осторожно прибавляют 5 мл воды Р, кипятят с предосторожностями до появления плотных белых паров и продолжают нагревание до получения остатка объемом от 2 мл до 3 мл. Охлаждают, осторожно прибавляют 5 мл воды Р и определяют окраску раствора. Если раствор имеет желтую окраску, прибавляют по каплям 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р и вновь нагревают до появления плотных белых паров и продолжают нагревание до получения остатка объемом от 2 мл до 3 мл. Если окраска раствора всё ещё остаётся жёлтой, повторяют прибавление 5 мл воды Р и 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р до обесцвечивания раствора. Охлаждают, осторожно доводят объем раствора водой Р до 25 мл. Доводят рН раствора до 3,0-4,0 раствором аммиака концентрированным Р1 (при приближении к указанному значению рН можно применять раствор аммиака разведенный Р1), используя в

качестве внешнего индикатора индикаторную бумагу, действующую в узком интервале рН, затем доводят объем раствора водой Р до 40 мл, перемешивают и прибавляют 2 мл буферного раствора рН 3,5 Р. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл тиоацетамидного реактива Р и немедленно перемешивают. Доводят объем раствора водой Р до 50 мл и перемешивают.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо испытуемого вещества указанный в частной статье объем эталонного раствора свинца (10 ppm Pb) Р. Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

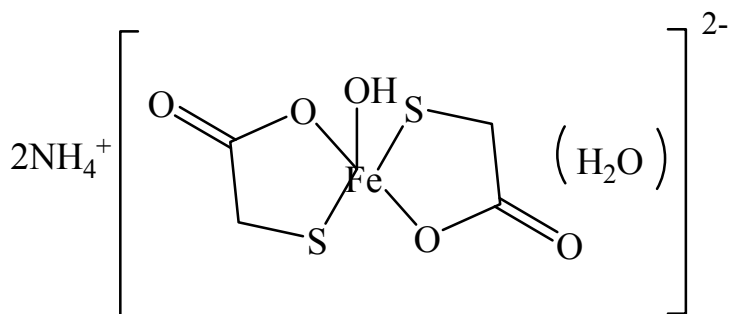
В методе F возможные потери образца менее вероятны по сравнению с методами С и D, однако, проведение анализа очень трудоемко.

Железо

Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, растворяют в воде Р, доводят объем раствора водой Р до 10 мл и перемешивают; или используют 10 мл раствора, указанного в частной статье. Прибавляют 2 мл раствора 200 г/л кислоты лимонной Р и 0,1 мл кислоты тиогликолевой Р. Перемешивают, подщелачивают раствором аммиака Р, доводят объем раствора водой Р до 20 мл.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя 10 мл эталонного раствора железа (III) (1 ppm Fe) Р. Через 5 мин розовая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

На первом этапе реакции образуется бесцветный комплекс железа с тиогликолевой кислотой, который будет окисляться под действием кислорода воздуха, приобретая розовый цвет. Комплекс стабилен при значении рН от 6 до 11, добавление лимонной кислоты для предотвращения возможности образования осадков другими металлами, присутствующими в растворе, в форме оксидов, гидроксидов, карбонатов.

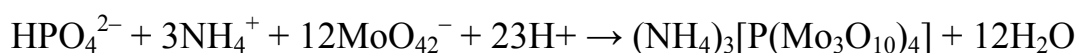


Фосфаты

К 100 мл приготовленного и при необходимости нейтрализованного, как указано в частной статье, раствора прибавляют 4 мл сульфомолибденового реактива РЗ. Встряхивают и прибавляют 0,1 мл раствора олова (II) хлорида Р1.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо 100 мл раствора испытуемого вещества смесь 2 мл эталонного раствора фосфата (5 ppm PO₄) Р и 98 мл воды Р. Через 10 мин сравнивают окраску 20 мл каждого раствора. Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

После добавления сульфомолибденового реактива образуется комплекс желтого цвета:



На втором этапе после добавления олова (II) хлорида образуется аморфное вещество (предполагаемая структура $[\text{MoO}_3]_{154}(\text{H}_2\text{O})_{70}]^{y-3}$), называемое молибденовым синим. Ложноположительные реакции могут давать силикаты (SiO_3^{2-}) и арсенаты (AsO_4^{3-}).

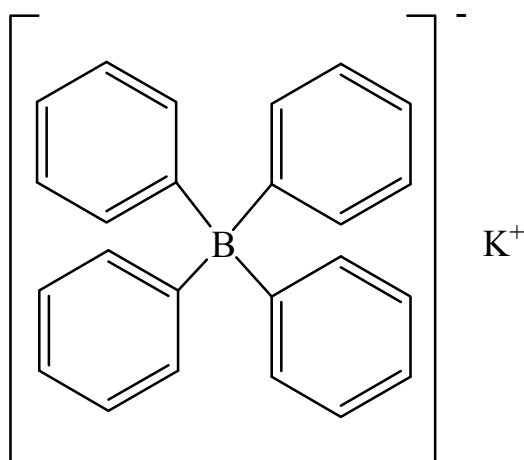
Калий

К 10 мл раствора, приготовленного, как указано в частной статье, прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л натрия тетрафенилбората Р.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо 10 мл раствора испытуемого образца смесь 5 мл

эталонного раствора калия (20 ppm K) Р и 5 мл воды Р. Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.

Калия тетрафенилборат имеет более низкую растворимость по сравнению с натриевой солью. Ложноположительные реакции будут давать соли аммония, рубидия, цезия, таллия, серебра, некоторых азотсодержащих органических соединений. Для маскировки присутствия щелочноземельных металлов, цинка, кобальта, никеля, марганца можно добавить ЭДТА, трехвалентных металлов алюминий, хром, железо – натрия фторид.

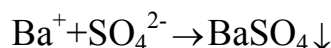


Сульфаты

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, должна использоваться вода дистиллированная Р.

К 1,5 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm SO₄) Р1 прибавляют 1 мл раствора 250 г/л бария хлорида Р. Встряхивают и оставляют на 1 мин, затем прибавляют 15 мл испытуемого раствора, приготовленного как указано в частной статье, и 0,5 мл кислоты уксусной Р.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо испытуемого раствора 15 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm SO₄²⁻) Р. Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.



Сульфатная зола

МЕТОД А

Около 1 г (точная навеска) или указанное в частной статье количество испытуемого образца помещают в предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель, смачивают 1 мл кислоты серной Р, осторожно нагревают на пламени или на песчаной бане до удаления паров кислоты серной и прокаливают при температуре $(600 \pm 25)^\circ\text{C}$ до исчезновения темных частиц. По окончании сжигания тигель охлаждают в эксикаторе, взвешивают и вычисляют содержание зольного остатка в испытуемом веществе. Если содержание золы превышает предел, указанный в частной статье, остаток вновь смачивают 1 мл кислоты серной Р, нагревают и сжигают, как описано выше, и вновь вычисляют содержание золы. Продолжают сжигание до постоянной массы, если нет других указаний в частной статье.

МЕТОД В

Фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель нагревают при красном калении (около 500°C) в течении 30 мин, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Испытуемый образец помещают в тигель и прибавляют 2 мл кислоты серной разведённой Р, нагревают сначала на водяной бане, затем осторожно на пламени. Затем температуру постепенно увеличивают до 600°C и продолжают сжигание до исчезновения темных частиц. Тигель оставляют до охлаждения, прибавляют несколько капель кислоты серной разведенной Р, нагревают и сжигают, как описано выше, затем вновь охлаждают. Прибавляют несколько капель раствора аммония карбоната Р. Выпаривают и осторожно сжигают, охлаждают в эксикаторе, взвешивают и повторяют сжигание по 15 мин до постоянной массы.

МЕТОД С

Около 1 г (точная навеска) или указанное в частной статье количество испытуемого образца помещают в предварительно прокаленный и взвешенный фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель. Осторожно нагревают на пламени или на песчаной бане до полного обугливания вещества, охлаждают и, если нет других указаний в частной статье, смачивают остаток 1 мл кислоты серной Р, осторожно нагревают до удаления паров кислоты серной и сжигают при температуре $(800 \pm 25)^\circ\text{C}$ до исчезновения темных частиц. По окончании сжигания тигель охлаждают в эксикаторе, взвешивают и вычисляют содержание зольного остатка в испытуемом веществе. Если содержание золы превышает предел, указанный в частной статье, остаток вновь смачивают 1 мл кислоты серной Р, нагревают и сжигают, как описано выше, и вновь вычисляют содержание золы. Продолжают сжигание до постоянной массы, если нет других указаний в частной статье.

Общая зола

Фарфоровый, кварцевый или платиновый тигель нагревают при красном калении (около 500°C) в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Если нет других указаний в частной статье, 1,00 г испытуемого вещества или измельченного в порошок лекарственного растительного сырья помещают в тигель и равномерно распределяют по дну тигля. Высушивают при температуре от 100°C до 105°C в течение 1 ч и затем сжигают до постоянной массы в муфельной печи при температуре $(600 \pm 25)^\circ\text{C}$, охлаждая тигель в эксикаторе после каждого сжигания. В продолжение всей процедуры в тигле не должно появляться пламя. Если после длительного сжигания зола всё ещё содержит тёмные частицы, содержимое тигля количественно переносят горячей водой на беззольный фильтр и сжигают остаток на фильтре вместе с фильтровальной бумагой. Фильтрат объединяют с золой, осторожно выпаривают до сухого остатка и сжигают до постоянной массы.

Определение прозрачности и степени мутности жидкостей

Для определения прозрачности и степени мутности жидкостей используют одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного и нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Слой испытуемой жидкости толщиной 40-мм сравнивают с 40-мм слоем свежеприготовленного, как описано ниже, эталона. Сравнение растворов проводят при рассеянном дневном освещении через 5 минут после приготовления эталона, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне.

Прозрачными считаются жидкости, которые по прозрачности не отличаются от воды Р или раствора, который используют при приготовлении жидкости в описанных выше условиях, или которые не превышают по интенсивности мутность эталонной суспензии I.

РЕАКТИВЫ

Исходная суспензия. 25,0 мл 1% водного раствора гидразина сульфата прибавляют к приготовленному 10% водному раствору гексаметилентетрамина, перемешивают и оставляют на 24 часа. Суспензия стабильна в течение 2 месяцев при хранении в стеклянной посуде, которая не имеет дефектов поверхности. Частицы суспензии могут прилипнуть к стеклу, поэтому перед применением суспензию тщательно взбалтывают.

Основная суспензия. 15,0 мл исходной суспензии помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят водой Р до метки. Срок годности основной суспензии 24 часа.

Эталон. Приготовление I, II, III и IV эталонов проводят в соответствии с таблицей ГФ РБ, путем смешивания основной суспензии и воды Р в разных соотношениях непосредственно перед применением. Полученные эталоны суспензии формазина имеют хорошие характеристики светорассеяния, а их приго-

товление является хорошо воспроизводимым процессом. В химическом отношении молекулы формазина являются полимерами, состоящими из цепей различной длины, которые принимают случайные конфигурации, что аналитически соответствует испытуемым образцам.

Для количественной оценки степени мутности используются нефелометрические единицы мутности (NTU – Nephelometric Turbidity Units). При этом исходная суспензия имеет мутность 4000 NTU, а эталоны I, II, III и IV имеют значения 3, 6, 18 и 30 NTU, соответственно.

Степень мутности раствора может быть определена с помощью инструментального измерения поглощения или рассеяния света за счет субмикроскопических неоднородностей оптической плотности опалесцирующих растворов и суспензий. На практике используются два метода: нефелометрия и турбидиметрия. Для измерения мутности окрашенных испытуемых образцов можно использовать методы относительной турбидиметрии и нефелометрии с выбором отношения.

В методе нефелометрии измерение проводят под углом 90° к падающему лучу света. Метод основан на том, что определенная часть светового луча, падающего в мутную жидкость, проходит через нее, другая часть поглощается, а оставшаяся часть рассеивается суспендированными частицами (эффект Тиндаля). Нефелометрические данные более достоверны при низкой мутности суспензий (менее 1750—2000 NTU), когда наблюдается линейная зависимость между значением нефелометрической единицы мутности (NTU) и относительным сигналом детектора.

Метод турбидиметрии основан на зависимости интенсивности прошедшего света от количества твердых частиц в суспензии. Линейная зависимость между мутностью и концентрацией соблюдается только для очень разведенных суспензий, содержащих маленькие гомогенные частицы.

В относительной турбидиметрии находится отношение интенсивности прошедшего света к интенсивности рассеянного света под углом 90° . Проведение такого испытания компенсирует влияние окрашивания испытуемого образ-

ца. Этого эффекта можно добиться также за счет использования инфракрасного светоиспускающего диода при длине волны 860 нм. Фотодиодные детекторы прибора получают и измеряют интенсивность рассеянного света под углом 90° , а также интенсивность рассеяния в прямом направлении (отраженный свет) перед испытуемым образцом и интенсивность света, прошедшего через испытуемый образец. Измеренные результаты в единицах NTU (отношение) рассчитываются делением интенсивности рассеянного света под углом 90° на сумму интенсивности рассеяния в прямом направлении и интенсивности прошедшего света. В относительной турбидиметрии влияние постороннего света становится незначительным. Нефелометры используют для измерения степени мутности бесцветных жидкостей.

Определение степени окрашивания жидкостей

Определение степени окрашивания жидкостей в ряду коричневый-желтый-красный (К-Ж-Кр) проводят визуально путем сравнения с соответствующими эталонами (растворами сравнения) одним из двух описанных ниже методов настоящей статьи. Название цветов эталонов даны по первым буквам английских (русских) названий этих цветов.

Раствор считается бесцветным, если он выдерживает сравнение с водой Р или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем эталон В₉.

МЕТОД I

2,0 мл испытуемой жидкости сравнивают с 2,0 мл воды Р или растворителя, или эталона (см. таблицы эталонов ГФ РБ), используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внешним диаметром 12 мм. Сравнение окраски проводят при рассеянном дневном отраженном освещении, просматривая объекты горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на белом матовом фоне. По методу I обычно проводят сравнение окрашивания жидкостей с эталонами [В(К), ВУ(КЖ), У(Ж), ГУ(ЗЖ), R(Кр)]₁₋₃; эталоны для определения степени окрашивания жидкостей по методу I хранят в защищенном от света месте в запаянных пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внешним диаметром 12 мм, либо используют основные растворы, приготовленные непосредственно перед применением.

МЕТОД II

40-мм слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-мм слоем воды Р или раствора, или эталона (см. Таблицы эталонов ГФ РБ), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сравнение окраски проводят при рассеянном дневном освещении, про-

сматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на белом фоне. По методу II обычно проводят сравнение окрашивания жидкостей с эталонами [В(К), ВУ(КЖ), У(Ж), ГУ(ЗЖ), R(Кр)]₄₋₉; эталоны для определения степени окрашивания жидкостей по методу II приготавливают из основных растворов непосредственно перед применением.

ЭТАЛОНЫ (РАСТВОРЫ СРАВНЕНИЯ)

Исходные растворы

Желтый раствор. Раствор железа (III) хлорида Р в кислоте хлористоводородной Р - воде Р (25:975). Содержание $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл должно быть равно 45,0 мг.

Красный раствор. Раствор кобальта хлорида Р в кислоте хлористоводородной Р - воде Р (25:975). Содержание $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл должно быть равно 59,5 мг.

Синий раствор. Раствор меди сульфата Р в кислоте хлористоводородной Р - воде Р (25:975). Содержание $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл должно быть равно 62,4 мг.

Основные растворы

Пять основных растворов (Коричневый, Коричневато-желтый, Желтый, Зеленовато-желтый, Красный) приготавливают с использованием трех исходных растворов и раствора (10 г/л) кислоты хлористоводородной как указано в таблицах ГФ РБ. Например, для приготовления основного раствора ВУ (КЖ - коричневато-желтый) смешивают 2,4 мл желтого раствора, 1,0 мл красного раствора, 0,4 мл синего раствора и 6,2 мл хлористоводородной кислоты.

Для каждого из пяти приготовленных основных растворов имеется своя шкала (таблицы ГФ РБ): В(К - коричневая); ВУ(КЖ - коричневато-желтая); У(Ж - желтая); ГУ(ЗЖ - зеленовато-желтая); R(Кр - красная). Например, в ФС указано, что окраска раствора не должна превышать окраску эталона R(Кр)₅. Данный эталон готовится следующим образом: смешивается 25,0 мл основного раствора R(Кр) и 75,0 мл раствора (10 г/л) кислоты хлористоводородной.

Срок годности исходных и основных растворов при хранении в защищенном от света месте в штанглазах с притертой пробкой 1 год.

Потеря в массе при высушивании

Определение потери в массе при высушивании проводят одним из приведенных способов и выражают в процентах (*масса/масса*).

Методика. Указанное в частной статье количество испытуемого вещества помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный в условиях, описанных для испытуемого вещества. Вещество сушат до постоянной массы или в течение времени, указанного в частной статье, одним из следующих способов:

а) «в эксикаторе»: высушивание проводят над *фосфора (V) оксидом P* при атмосферном давлении и комнатной температуре;

б) «в вакууме»: высушивание проводят над *фосфора (V) оксидом P* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и комнатной температуре;

в) «в вакууме» в пределах указанного температурного интервала: высушивание над *фосфора (V) оксидом P* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и температуре, указанной в частной статье;

с) «в пределах указанного температурного интервала»: высушивание в сушильном шкафу при температурном интервале, указанном в частной статье;

д) «в глубоком вакууме»: высушивание над *фосфора (V) оксидом P* при давлении не более 0,1 кПа и температуре, указанной в частной статье.

Если указаны иные условия, используемая методика полностью описывается в частной статье.

Химические методы количественного анализа

Для количественного определения действующих веществ в лекарственных формах и субстанциях используют титриметрию и гравиметрию. Далее приведены основные правила приготовления титрованных растворов, классификация титриметрических методов и индикаторов, разбирается пример кривой титрования и основные формулы для проведения расчетов в разных способах титрования.

Титриметрия

Титрованные растворы. Титрованные или стандартные растворы должны готовиться в соответствии с обычными требованиями химического анализа. Проверяют точность используемого оборудования для того, чтобы удостовериться в его пригодности для предполагаемого применения. **Титрованными растворами** называются растворы точно известной концентрации, предназначенные для целей титриметрического анализа. Концентрация титрованного раствора (титранта) обычно выражается его молярностью, титром или титром по определяемому веществу.

Молярность – это выраженное в молях количество растворённого вещества, содержащееся в одном литре раствора. Молярность вычисляется как отношение количества растворённого вещества к объёму раствора. Раствор, содержащий x молей вещества в одном литре раствора, обозначают xM раствором.

Титр титранта по определяемому веществу (титр соответствия) – это выраженная в граммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру данного титранта. Титр по определяемому веществу вычисляют,

исходя из молярности с учётом стехиометрических коэффициентов уравнения химической реакции, протекающей при титровании, и молярных масс реагирующих веществ (размерность – г/мл).

Концентрация титрованных растворов не должна отличаться от указанной более чем на 10%. Для уточнения концентрации титрованного раствора вводят поправочный коэффициент (отношение фактической концентрации раствора к теоретической). Молярность титрованных растворов определяют с точностью до 0,2 %. Титрованные растворы периодически (обычно 1 раз в месяц) перепроверяют и устанавливают новый поправочный коэффициент. Особенно это актуально для титрантов, используемых в окислительно-восстановительном титровании (растворы тиосульфата натрия, йода, перманганата калия и др.).

Титрованные растворы стандартизуют описанными ниже методами. Если титрованный раствор используют в количественном анализе, в котором конечную точку титрования определяют электрометрическим методом (например, методом амперометрии или потенциометрии), раствор стандартизуют тем же методом. Состав среды, в которой стандартизуют титрованный раствор, должен быть таким же, как и тот, в котором он будет использован.

Растворы с молярностью ниже 0,1 М готовят непосредственно перед использованием. Титрованные растворы хранят при комнатной температуре, защищая их, при необходимости, от воздействия углерода диоксида и влаги воздуха и от прямых солнечных лучей.

Стандартные растворы могут быть **первичными и вторичными**. Первичные стандартные растворы готовят путем растворения точной навески вещества в определенном объеме растворителя и тщательного перемешивания. Вторичные стандартные растворы готовят вначале с приблизительной концентрацией (близкой к требуемой), а затем определяют точную концентрацию по стандартному веществу. К этому приему прибегают в том случае, если вещество нельзя получить в достаточно чистом виде или его концентрация изменяется при хранении раствора.

Титрованные растворы также можно приготовить, используя соответствующие фиксаналы. Фиксанал (стандарт-титр, нормадоза) представляет собой запаянную пластиковую или стеклянную ампулу, содержащую в виде порошка или концентрированного раствора точно известное количество вещества, приготовленное и расфасованное в промышленных условиях. Для приготовления стандартного раствора вскрывают ампулу, ее содержимое через воронку переливают (пересыпают) в мерную колбу (обычно объемом 1 л), при этом необходимо чтобы все содержимое ампулы попало в мерную колбу, саму ампулу 3-4 раза промывают растворителем. Содержимое мерной колбы перемешивают до полного растворения и затем доводят до метки растворителем.

Измерение объемов. Как известно, основной единицей емкости в метрической системе является литр, т.е. объем, занимаемый массой воды в 1 кг при температуре наибольшей плотности ($3,98^{\circ}\text{C}$) и нормальном атмосферном давлении (101,3 кПа). Тысячная доля литра называется миллилитром. Эта величина не вполне совпадает с cm^3 , т.е. тысячной долей dm^3 , поскольку масса воды в объеме последнего составляет не 1000,0 г а 1000,028 г.

Для точного измерения объемов в титриметрических методах анализа используют бюретки, градуированные пипетки и мерные колбы. Для проверки точности мерных колб поступают следующим образом: взвешивают пустую мерную колбу, затем добавляют воду очищенную до метки. Рассчитывают разницу, при этом учитывают, что все мерные колбы градуируются при 20°C (масса 1,000 мл очищенной воды при данной температуре составляет 0,998 г, а не 1,000 г, т.е. разница составляет 0,2%). Градуированные и автоматические пипетки проверяются путем взвешивания отмеренных ими объемов воды очищенной на максимальное, среднее и минимальное значение объема пипетки.

Бюретки. Бюретки служат для титрования и представляют собой градуированные цилиндрические трубки с суженным концом, к которому при помощи резиновой трубки присоединяют оттянутую стеклянную трубочку. Бюретка разделена на миллилитры и десятые доли их, причем нулевое деление помещается вверху бюретки.

На свободную часть резиновой трубки надевают металлический зажим, позволяющий при надавливании на него пальцами выпускать жидкость из бюретки. Вместо зажима в резиновую трубку можно вставлять маленький стеклянный шарик. Если слегка сжать резинку в этом месте, где помещается шарик, то между стенкой трубки и шариком образуются узкие каналы, через которые вытекает жидкость из бюретки. Для титрования растворами веществ, которые разрушают резинку (например, раствор йода), пользуются бюретками со стеклянными кранами.

Прежде чем наполнить бюретку стандартным раствором, ее нужно тщательно вымыть. Необходимо следить за тем, чтобы на стенках бюретки не осталось ни малейших следов жира, т.к. стекло, смазанное жиром, не смачивается водой и при выливании жидкости из бюретки на стенках остаются капли, следовательно, измерение объема окажется неточным. Во время мытья не следует закрывать отверстие бюретки пальцами т.к. при этом она снова загрязняется жиром. Мытье бюретки следует окончить только тогда, когда жидкость при выливании стекает со стенок ее равномерно, нигде не оставляя капель.

Для удаления воды из вымытой бюретки ее дважды промывают раствором, который будет использоваться в процессе титрования. Наполняют бюретку через воронку, которую после заполнения необходимо убрать. Если воронку не удалить, то во время титрования с воронки может стечь остающаяся в ней капля раствора, и измерение объема окажется неточным. Необходимо следить за тем, чтобы в нижней узкой трубке бюретки не оставалось пузырьков воздуха. Чтобы бюретки не загрязнялись, их заполняют водой доверху, а для защиты от пыли накрывают стеклянными пробирками.

Поверхность жидкости в бюретке представляет собой широкую вогнутую плоскость (мениск). При использовании неокрашенных титрантов измерения проводят по нижнему краю мениска, при использовании окрашенных титрантов – по верхнему краю, при этом глаз аналитика должен находиться на одном уровне с мениском.

Титровать из бюретки следует не слишком быстро, т.к. титрант не успевает стекать со стенок и измерение объема становится неточным. По той же причине отсчет по бюретке нужно делать не ранее чем через 30 секунд после окончания титрования.

Перед каждым титрованием необходимо обязательно установить уровень жидкости в бюретке на нулевой отметке, т.е. пользоваться всегда одной и той же частью бюретки. В этом случае лучше всего компенсируются погрешности, допущенные при нанесении делений на бюретку.

Для получения достаточно точных результатов титрования необходимо, чтобы объем пошедший на титрование не превышал вместимости бюретки и в то же время не был слишком мал. Так как в первом случае пришлось бы бюретку заполнять дважды, что снижает точность определения. Во втором случае ошибка отсчетов составляла бы большой процент от измеряемой величины. Так, например, ошибка в отсчете на 0,02мл при общем объеме 20мл составляет 0,1%, а при объеме 2мл - 1%. Примерный объем титранта можно регулировать за счет изменения навески вещества или использовании дополнительных разведений.

Пипетки служат для точного отмеривания каких либо определенных объемов исследуемого раствора. Пипетки широко используются при проведении внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

Мерные колбы представляют собой круглые плоскодонные колбы с узким горлышком и измерительной рисккой на нем. Используют мерные колбы для растворения навески вещества в определенном объеме растворителя, часть которого может отбираться для дальнейших испытаний, а также для приготовления титрованных растворов.

Таким образом, в отличие от бюреток и пипеток, мерные колбы рассчитаны не на выливание, а на вмещение определенного объема жидкости.

Кривые титрования. Для того чтобы наглядно представить себе, что происходит при титровании, можно воспользоваться кривой титрования. С по-

мощью кривых титрования можно, например, объяснить, почему для титрования данного вещества подходит один, но подходит другой индикатор, оценить индикаторную погрешность титрования.

Кривая титрования – график зависимости параметра системы, связанного с концентрацией титруемого вещества, титранта или продукта реакции, от степени протекания процесса титрования (например, от количества добавленного титранта).

По оси абсцисс при построении кривых титрования обычно откладывают объём добавленного титранта или степень оттитрованности (f).

$$f = \frac{V_{\text{T доб}}}{V_{\text{T экв}}} \quad f = \frac{V_{\text{T доб}}}{V_0} \quad (\text{если } C_{0,\text{T}} = C_0)$$

На оси ординат, в случае кривых титрования для кислотно-основного титрования, откладывают значение рН раствора.

Рассмотрим кривую титрования 0,1М HCl при использовании в качестве титранта 0,1М NaOH.

В любой кривой титрования можно условно выделить 4 участка:

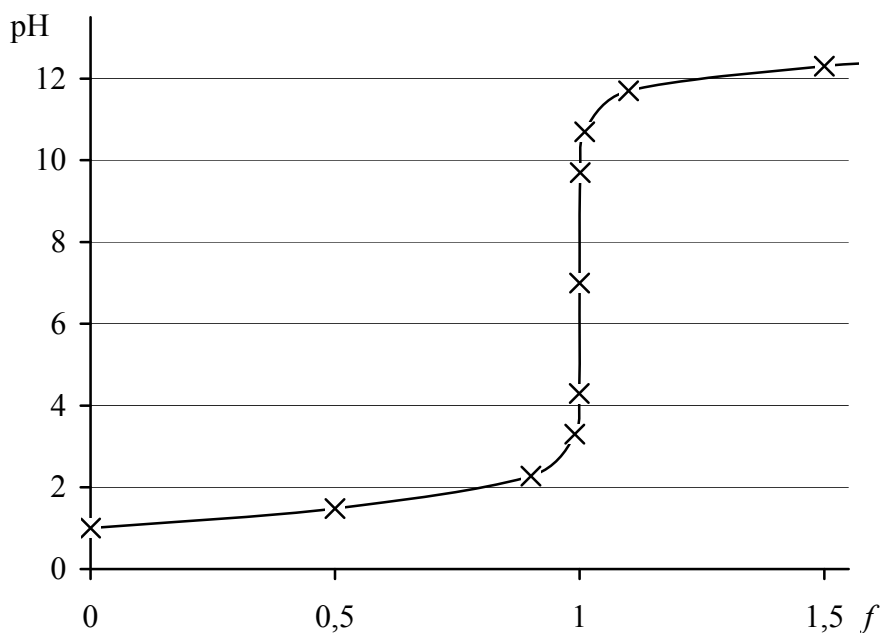
- исходная точка;
- участок до скачка титрования;
- скачок титрования, включая точку эквивалентности;
- участок после скачка титрования.

Скачком титрования называется участок кривой титрования, соответствующий резкому изменению свойств системы (в случае кислотно-основного титрования – резкому изменению рН) вблизи точки эквивалентности (обычно в интервале значений степени оттитрованности 0,999 - 1,001).

Расчёты, необходимые для построения кривой титрования, удобно представить в виде таблицы. Исходный объём раствора титруемого вещества составляет 100,0 мл. Полученная кривая титрования представлена на рисунке. Кривые титрования сильной кислоты сильным основанием и сильного основания сильной кислотой симметричны друг другу. Точка эквивалентности совпа-

дает с точкой нейтральности. Расчёты для построения кривой титрования 0,1М HCl раствором 0,1М NaOH приведены в таблице:

V_T , мл	f	рН определяющий компонент	Формула для расчёта рН	рН
0	0	HCl	$pH = -\lg C_0$	1,00
50,0	0,500	HCl	$pH = -\lg(C_0 \cdot \frac{V_0 - V_T}{V_0 + V_T}) = -\lg(C_0 \cdot \frac{1-f}{1+f})$	1,48
90,0	0,900	HCl	аналогично	2,28
99,0	0,990	HCl	аналогично	3,30
99,9	0,999	HCl	аналогично	4,30
100,0	1,000	H ₂ O	$pH = \frac{1}{2}pK_w$	7,00
100,1	1,001	NaOH	$pH = pK_w + \lg(C_{0,T} \cdot \frac{V_T - V_0}{V_0 + V_T}) = pK_w + \lg(C_{0,T} \frac{f-1}{f+1})$	9,70
101,0	1,010	NaOH	аналогично	10,7
110,0	1,100	NaOH	аналогично	11,7
150,0	1,500	NaOH	аналогично	12,3



Кривая титрования раствора 0,1 М НСl (титрант 0,1 М NaOH)

Требования, предъявляемые к титриметрическим реакциям. Реакции, используемые в объемном титриметрическом методе анализа, должны удовлетворять следующим требованиям:

- Вещества, вступающие в реакцию, должны реагировать в строго определенных количественных соотношениях (стехиометрических соотношениях), т.е. иметь большую константу равновесия, т.к. при титриметрическом методе анализа используют не избыток реагента, а количество его, точно отвечающее уравнению реакции и химически эквивалентное количеству определяемого вещества;
- Реакции, протекающие между определяемым веществом и стандартным титрованным раствором, должны протекать быстро, практически до конца и при комнатной температуре;
- Посторонние вещества, присутствующие в исследуемом образце, не должны мешать титрованию определяемого вещества;
- Титрование не должно сопровождаться побочными реакциями, искажающими результаты анализа;

➤ Точка конца титрования должна фиксироваться тем или иным способом резко и точно.

По способу выполнения титрования различают:

Прямое титрование. Титрант прибавляется непосредственно к определяемому веществу. Для определения массовой доли (ω) вещества в субстанции лекарственного средства при использовании метода прямого титрования применяют следующую формулу:

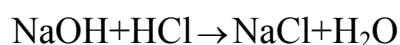
$$\omega = \frac{V \cdot T \cdot 100}{g},$$

где ω – массовая доля (в %);

V- объем стандартного раствора пошедшего на титрование;

T- титр по определяемому веществу;

g- навеска испытуемого образца.

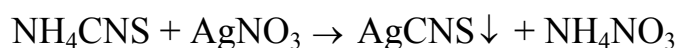
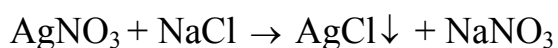


Обратное титрование. Первый титрант в избытке добавляется к определяемому веществу. После окончания реакции избыток первого титранта оттитровывается вторым титрантом. При проведении анализа методом обратного титрования расчетная формула имеет следующий вид:

$$\omega = \frac{(V_1 - V) \cdot T \cdot 100}{g},$$

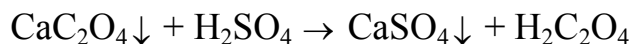
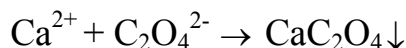
где- V_1 - объем первого титранта взятый в избытке;

V- объем второго титранта, которым оттитровывают избыток первого.

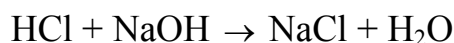


Косвенное титрование. Определяемое вещество непосредственно с титрантом не реагирует, а стехиометрически взаимодействует с другим веществом,

способным взаимодействовать с титрантом. Расчетная формула такая же, как и в прямом титровании.



Титрование заместителя. Вначале проводят стехиометрическую реакцию со вспомогательным реагентом. Продукт реакции взаимодействует с титрантом, при этом ни исходное вещество ни вспомогательный реагент с титрантом не взаимодействуют. Расчетная формула такая же, как и в прямом титровании.



Если при титровании используют **метод пипетирования** (например, навеску вещества растворяют в мерной колбе, из которой для титрования отбирают точный объем) в расчетную формулу вводят множитель, называемый фактором разбавления $\left(\frac{V_k}{V_{\text{п}}}\right)$. Он показывает, какая часть раствора, приготовленного из навески, используется при титровании. Расчетная формула в этом случае приобретает следующий вид:

$$\omega = \frac{V \cdot T \cdot V_k \cdot 100}{g \cdot V_{\text{п}}},$$

где V_k – объем колбы;

$V_{\text{п}}$ – объем пипетки.

Для определения содержания вещества из расчета на среднюю массу таблетки применяют формулу:

$$m = \frac{V \cdot T \cdot D}{g},$$

где m – масса вещества в таблетке;

P – средняя масса таблетки .

В случае определения массы вещества в одном мл раствора формула имеет следующий вид:

$$m = \frac{V \cdot T}{V_1},$$

где V_1 – объем анализируемого раствора.

Расчет титра соответствия проводится по следующей формуле:

$$T = \frac{C \cdot M \cdot f}{1000},$$

где C – молярная концентрация титрованного раствора;

M – молярная масса анализируемого вещества;

f – фактор эквивалентности в уравнении химической реакции. Коэффициент, показывающий какая часть участвующей в реакции частицы эквивалентна одному протону или одному электрону, называется **фактором эквивалентности**.

Классификация индикаторов. Индикатором называют вещество, видимо изменяющее свои свойства (окраску, люминесценцию, растворимость) при изменении концентрации какого либо компонента в растворе.

В зависимости от **способа применения** различают **внутренние и внешние индикаторы**. Наиболее часто индикатор вводят в титруемый раствор. Такого рода индикаторы называют внутренними индикаторами. Иногда во время титрования отбирают каплю титруемого раствора и помещают ее на индикатор.

торную бумагу (фильтровальную бумагу, предварительно пропитанную раствором индикатора). Такого рода индикаторы называют внешними.

Обратимые и необратимые индикаторы. Индикатор может представлять собой обратимую систему, изменяющуюся в ту или иную сторону по мере изменения того или иного физико-химического параметра (концентрации определяемого вещества, рН раствора, окислительно-восстановительного потенциала и т.д.). Такого рода индикаторы называют обратимыми. К ним, например, относятся кислотно-основные индикаторы, применяемые в титриметрическом методе анализа; эти индикаторы способны менять окраску практически любое число раз по мере изменения рН среды. Имеются также и необратимые индикаторы, с помощью которых возможно наблюдать конечную точку титрования только один раз, что обуславливается необратимым изменением химического состава и строения индикатора. К числу таких индикаторов относятся многие окислительно-восстановительные индикаторы, которые в процессе химической реакции подвергаются химическому разрушению.

В зависимости от **процесса, вызывающего изменение свойств индикатора**, различают: кислотно-основные, окислительно-восстановительные, адсорбционные, осадительные и металлоиндикаторы.

Также можно разделить индикаторы по **числу окрашенных форм**: одноцветные (фенолфталеин), двухцветные (метиловый оранжевый), трехцветные (феноловый красный).

Для повышения контрастности изменения окраски используют смешанные и контрастные индикаторы.

Смешанный индикатор состоит из двух индикаторов, имеющих примерно одинаковый интервал перехода окраски, причём окраска одного из индикаторов является дополнительной для другого. Один индикатор поглощает электромагнитное излучение видимого диапазона с такими длинами волн, которые не поглощает другой индикатор. В результате смесь поглощает часть проходящего через неё светового излучения во всём видимом диапазоне и поэтому кажется серой.

Контрастный индикатор «работает» по такому же принципу, что и смешанный, однако, вместо второго индикатора используется вещество, окраска которого не зависит от pH.

Смеси из трёх и более индикаторов называются **универсальными индикаторами**. Универсальные индикаторы обычно используют для количественного определения pH.

Часто в фармакопейных статьях в методиках количественного определения лекарственных средств пишут: «...к навеске препарата ...прибавляют 15 мл этилового спирта, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину...». Это означает, что к необходимому объему спирта добавляют 2-3 капли фенолфталеина и затем по каплям прибавляют титрант до появления слабо-розового окрашивания (этиловый спирт, глицерин и некоторые другие растворители имеют слабо-кислое значение pH, поэтому без нейтрализации результат определения получается завышенным). Сроки годности индикатора обычно не указываются. Считается, что индикатор пригоден для анализа, если он изменяет свои свойства в анализируемой системе. В случае сомнений, индикатор подвергают проверке в условиях, при которых он точно должен изменить свои свойства (например, окраску).

В зависимости от типа химической реакции, протекающей между определяемым веществом и титрантом, выделяют:

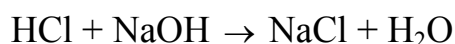
- кислотно-основное титрование – титриметрические методы анализа, основанные на протолитических реакциях;
- комплексометрическое титрование – титриметрические методы анализа, основанные на реакциях образования растворимых комплексных соединений;
- осадительное титрование – титриметрические методы анализа, основанные на реакциях образования малорастворимых соединений;
- окислительно-восстановительное титрование – титриметрические методы анализа, основанные на окислительно-восстановительных реакциях.

Кислотно-основное титрование. Кислотно-основное титрование может проводиться как в водной среде, так и в неводных растворителях. Основным уравнением процесса протолитических реакций в водной среде является взаимодействие ионов гидроксония с ионами гидроксила, сопровождающееся образованием слабодиссоциированных молекул воды.



Этот метод позволяет количественно определять кислоты с помощью стандартных растворов щелочей (алкалиметрия) или, пользуясь стандартным раствором кислоты определять щелочи (ацидиметрия).

Для стандартизации вышеназванных кислот ГФ РБ рекомендуют использовать натрия карбонат, а для растворов щелочей – 1М раствор кислоты хлористоводородной.



Как частный случай кислотно-основного титрования в водной среде можно рассматривать метод определения азота после минерализации серной кислотой (метод Кьельдаля в разных вариантах).

Метод Кьельдаля. Указанную массу испытуемого вещества (m, г), содержащего около 2 мг азота, помещают в колбу для сжигания, прибавляют 4 г измельченной смеси, состоящей из 100 г калия сульфата Р, 5 г меди сульфата Р и 2,5 г селена Р, и три стеклянных шарика. Смывают прилипшие к горлу колбы частицы 5 мл кислоты серной Р, таким образом, чтобы кислота стекала по стенкам колбы. Содержимое колбы перемешивают круговыми движениями. Во избежание чрезмерных потерь серной кислоты горло колбы неплотно закрывают пробкой (например, подходящей грушевидной пробкой с коротким отростком). Колбу нагревают, постепенно доводя до кипения с конденсацией серной кислоты в горле колбы; при этом необходимо следить за тем, чтобы верхняя часть

колбы не перегревалась. Нагревание продолжают в течение 30 мин, если нет других указаний в частной статье.

Охлаждают, растворяют твердый остаток, осторожно прибавляя к смеси 25 мл воды Р, опять охлаждают и подсоединяют к прибору для перегонки с водяным паром. Прибавляют 30 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и немедленно перегоняют, пропуская пар через смесь. Собирают около 40 мл отгона в приемник, содержащий 20,0 мл 0,01М раствора кислоты хлористоводородной и достаточное количества воды Р для того, чтобы конец холодильника был погружен в жидкость. В конце перегонки приемник опускают таким образом, чтобы конец холодильника находился над поверхностью жидкости. Необходимо исключить попадание жидкости на внешнюю поверхность холодильника из содержимого приемника.

Отгон титруют 0,01М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора смешанный раствор метилового красного Р до перехода окраски из красно-фиолетовой в зеленую (V_1 мл 0,01М раствора натрия гидроксида). Испытания повторяют, используя вместо испытуемого вещества около 50 мг глюкозы Р.

$$\text{Содержание азота} = \frac{0,01401 \cdot (V_2 - V_1)}{m}, \%$$

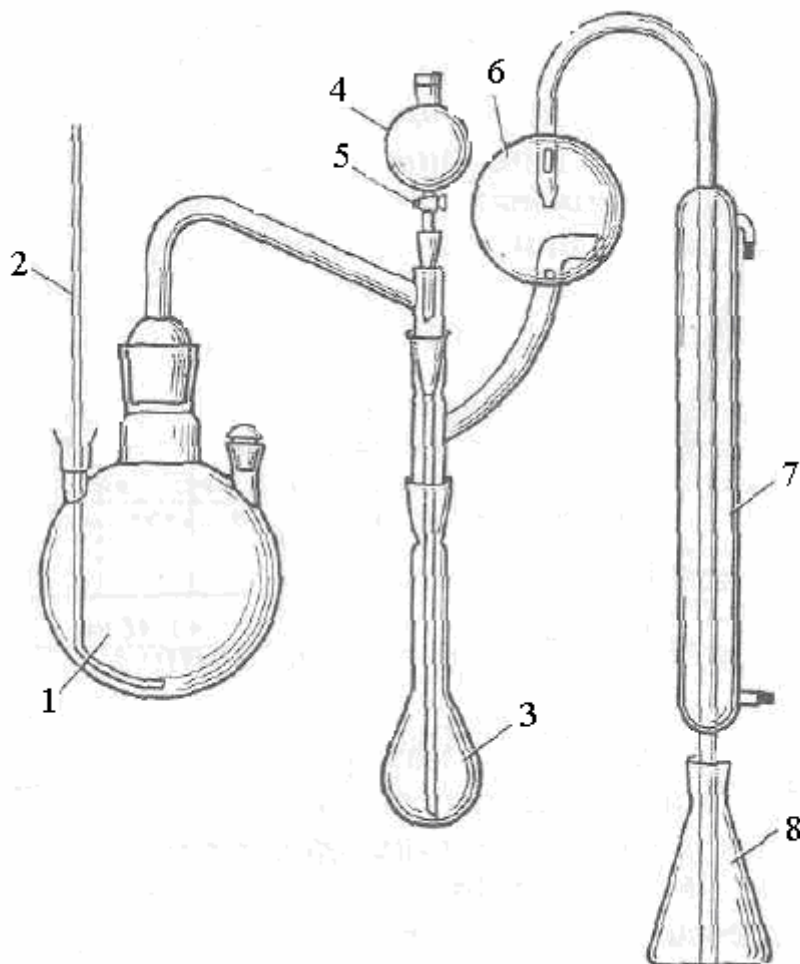
где m – масса испытуемого вещества, г;

V_1 – объем 0,01 М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование раствора, полученного после сжигания испытуемого вещества, мл;

V_2 – объем 0,01 М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование раствора, полученного после сжигания глюкозы, мл.

Прибор для определения азота (см. рисунок) состоит из парообразователя – круглодонной колбы (1) вместимостью 3 л с предохранительной трубкой (2), сменных колб Къельдаля с длинным горлом (3) для конденсации водяных паров и защиты от потери вещества, воронки (4) с зажимом или краном (5) для добавления щелочи, брызгоуловителя (6), прямого холодильника (7) и сменных ко-

нических колб – приемников (8). Стеклопосуда должна быть термостойкой. Прибор помещают в вытяжном шкафу.



Метод основан на минерализации лекарственного средства под воздействием серной кислоты концентрированной при нагревании в присутствии катализаторов. При этом азот превращается в аммония сульфат. При добавлении натрия гидроксида выделяется аммиак, который перегоняют с паром в приемник, содержащий кислоту для его поглощения: борную - в методе прямого титрования (1 и 2); серную или хлористоводородную - в методе обратного титрования (3). В методах 1 и 2 поглощенный аммиак титруют раствором кислоты (хлористоводородной или серной), в методе 3 избыток кислоты оттитровывают раствором натрия гидроксида. По результатам титрования рассчитывают содержание азота.

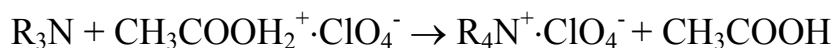
Метод кислотно-основного титрования в неводных средах может применяться для количественного определения большинства органических субстанций, являющихся слабыми кислотами или основаниями, титрование которых в воде затруднено или невозможно из-за разных причин (слабые кислотно-основные свойства, малая растворимость, нивелирующее действие воды).

Титрование, при котором средой служит неводный растворитель с небольшим содержанием растворённой воды (менее 0,5%), называется **титрованием в неводных средах** (неводным титрованием, неводной титриметрией).

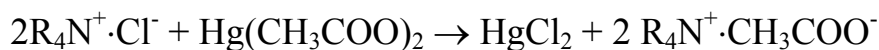
В неводных растворителях резко изменяются кислотно-основные свойства веществ. В зависимости от природы растворителя одно и то же вещество может проявлять кислотные или основные свойства или вообще их не проявлять. Растворитель, используемый для определения веществ основного характера, должен обладать кислотными свойствами, а для определения веществ кислотного характера – основными.

В качестве кислотных растворителей для титрования слабых оснований используют уксусную кислоту, уксусный ангидрид, муравьиную кислоту, а также их смеси с инертными растворителями – дихлорэтаном, бензолом и др.

Титрантом обычно является раствор 0,1 М HClO_4 в ледяной уксусной кислоте. Хлорная кислота, в отличие от HCl или H_2SO_4 , остаётся достаточно сильной кислотой и в среде CH_3COOH . Стандартный раствор (0,1 моль/л) HClO_4 в ледяной уксусной кислоте готовят по следующей методике. Определённый объём 57% или 72%-ного водного раствора HClO_4 растворяют в ледяной уксусной кислоте. Затем к полученному раствору для удаления лишней воды прибавляют уксусный ангидрид. После охлаждения раствор доводят ледяной уксусной кислотой до объёма 1 л. Стандартизацию раствора титранта проводят по гидрофтальму калия. Обнаружение конечной точки титрования осуществляют потенциметрически либо с помощью трифенилметановых индикаторов: кристаллического фиолетового или метилового фиолетового. Реакцию в общем виде можно представить следующим образом:



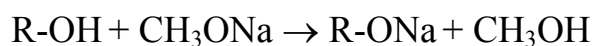
Галогениды слабых оснований определяют способом титрования заместителя. При помощи обменной реакции с ацетатом ртути (II), соединением, практически не диссоциирующим в уксусной кислоте, получают эквивалентное галогениду количество ацетата. Галогениды при этом связываются в комплексный галогенид ртути. Затем выделившиеся ацетат-ионы (а это то же самое, что и OH^- в водном растворе) титруют раствором $HClO_4$. Например, реакции, лежащие в основе титриметрического определения хлорида четвертичного аммониевого иона, выглядят следующим образом:



Фактор эквивалентности определяемого вещества зависит от того, сколько галогенид-ионов входит в его состав. Характер органического катиона в данном случае не имеет значения.

Для титрования слабых кислот рекомендуют основные растворители – диметилформамид, этилендиамин, бутиламин, пиридин, смесь метанола с бензолом, третичный бутанол (другие спирты обладают довольно сильными кислотными свойствами).

Титрантом должно быть сильное основание в данном растворителе. В качестве титрантов используют 0,1 М раствор метилата натрия в бензоле, а также 0,1 М $NaOH$ в смеси метанола и бензола и 0,1 М $[(C_2H_5)_4N]OH$ в бензоле. Стандартизацию растворов титрантов проводят по бензойной кислоте. Конечную точку титрования обнаруживают потенциометрически или с помощью сульфопфталеинового индикатора тимолового синего. Суммарную реакцию можно представить следующим образом:



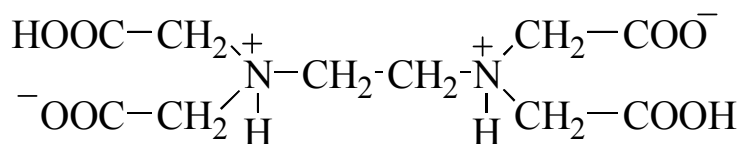
Конечную точку титрования обнаруживают потенциометрически или с помощью индикаторов.

Комплексометрическое титрование – группа титриметрических методов анализа, основанных на реакциях образования растворимых комплексных соединений. В фармацевтическом анализе значение имеют меркуриметрическое и комплексометрическое титрование.

Меркуриметрическое титрование – титриметрический метод анализа, основанный на образовании растворимых комплексных соединений ртути (+2).

В качестве титранта в меркуриметрическом титровании используют $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$. Стандартный раствор этого вещества является вторичным. В качестве индикатора используется дифенилкарбазид (превращается в дифенилкарбазон, окраска переходит из желтой в фиолетовую). Данный вид титрования используется во внутриаптечном контроле качества лекарственных средств при определении хлоридов. Для создания оптимального значения $\text{pH}=1,5\dots 4$ добавляют азотную кислоту.

Комплексометрическим титрованием называется титриметрический метод анализа, основанный на образовании хелатов при взаимодействии катионов металлов с комплексонами. В фармацевтическом анализе в качестве титранта для определения катионов двух-, трех- и четырехвалентных металлов.



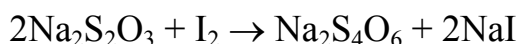
Этилендиаминтетрауксусная кислота малорастворима в воде, поэтому в качестве титранта используют её динатриевую соль – $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, называемую трилоном Б, динатрия эдетатом и т.д. Для динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты допускается такая же аббревиатура, как и для самой кислоты – ЭДТА. В титриметрии чаще всего используют 0,05 М растворы этого вещества. Поскольку любые определяемые катионы металла и ЭДТА

всегда взаимодействуют друг с другом в молярном соотношении 1:1 использование понятия «эквивалент» в комплексометрии не имеет смысла.

Визуальное обнаружение конечной точки титрования чаще всего проводят с помощью металлоиндикаторов – веществ, изменяющих окраску (или флуоресценцию) в зависимости от концентрации катионов металла в растворе. Сущность обнаружения конечной точки комплексометрического титрования с помощью металлохромного индикатора заключается в следующем. При добавлении индикатора к исходному раствору титруемого катиона металла образуется окрашенный растворимый комплекс. В процессе титрования данного раствора ЭДТА в точке эквивалентности или вблизи неё комплекс катиона металла с индикатором разрушается, и окраска раствора становится такой же, как и у раствора индикатора при данном значении pH.

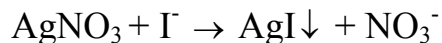
Осадительное титрование – группа титриметрических методов анализа, основанных на реакциях образования малорастворимых соединений, выделяющихся из раствора в виде осадка. Подразделяется на аргентометрическое титрование – в ходе реакции образуются малорастворимые соли серебра и меркурометрическое – основано на образовании малорастворимых соединений ртути (+1). По способу определения конечной точки в аргентометрическом титровании различают: метод Мора, метод Фольгарда, метод Фаянса. В фармацевтической практике методом осадительного титрования определяют калия йодид в растворе йода спиртовом 5% (содержит йод 50 г, калия йодид 20 г, воды и спирта 95% поровну до 1 л).

Точный объем (мл) ЛС помещают в коническую колбу с притёртой пробкой и титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (без индикатора) и рассчитывают содержание йода в препарате.



К полученному раствору прибавляют воду, разведенную уксусную кислоту, раствор эозината натрия и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра до пе-

рехода окраски осадка от жёлтой к розовой. Следует помнить, что в реакцию вступает и калия йодид и натрия йодид, образовавшийся в ходе первой реакции.



Содержание калия йодида рассчитывают по разности между объемом нитрата серебра и объемом раствора тиосульфата натрия.

Окислительно-восстановительным титрованием называется группа титриметрических методов анализа, основанных на использовании окислительно-восстановительных реакций. Подразделяется на оксидиметрию – титрант окислитель и редуктометрию – титрант восстановитель. Оксидиметрические методы титрования используются, особенно в фармацевтическом анализе, значительно чаще, чем редуктометрические. Недостатком применения сильных восстановителей в качестве титрантов является то, что их стандартные растворы необходимо защищать от кислорода воздуха.

Наиболее часто в фармацевтическом анализе используются: нитритометрия (титрант NaNO_2), перманганатометрия (титрант KMnO_4), йодометрия (титрант $[\text{I}_3]^-$), йодатометрия (титрант KIO_3) и броматометрия (титрант KBrO_3).

Конечную точку титрования обнаруживают по собственному изменению окраски титранта (безындикаторный способ) или при помощи окислительно-восстановительных индикаторов. Это вещества, способные окисляться или восстанавливаться с изменением окраски в точке эквивалентности либо вблизи неё. Такие индикаторы реагируют не на изменение концентрации определённого вещества, а на изменение потенциала системы. Наиболее часто применяемыми окислительно-восстановительными индикаторами являются дифениламин и его производные, а также хелаты ионов железа с фенантролином или с замещёнными фенантролинами.

Нитритометрическое титрование используется для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматиче-

скую аминогруппу, для определения гидразидов, а также ароматических нитро-соединений после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

Растворяют указанное количество испытуемого вещества в 50 мл кислоты хлористоводородной разбавленной Р (кислая среда) или в другом указанном растворителе и прибавляют 3 г калия бромида Р (катализатор). Охлаждают в воде со льдом и затем медленно титруют, при постоянном перемешивании, 0,1М раствором натрия нитрита поддерживая температуру раствора около 15°C, если нет других указаний в частной статье.

Перед началом титрования прибавляют 0,1 М раствор натрия нитрита со скоростью 2 мл/мин. К концу титрования (приблизительно за 0,5 мл до эквивалентного количества) скорость титрования уменьшают до 0,05 мл/мин (по капле).

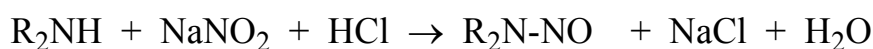
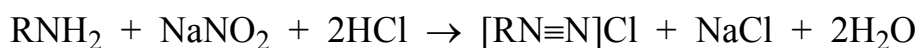
Конечную точку титрования определяют электрометрическими методами или с помощью внутренних индикаторов, или внешнего индикатора. При потенциометрическом титровании в качестве индикаторного электрода применяют платиновый электрод, электродом сравнения служит хлоридсеребряный или насыщенный каломельный электрод.

В качестве внешнего индикатора используют йодкрахмальную бумагу. Титрование проводят, пока через 1 мин, если нет других указаний в частной статье, после прибавления 0,1 М раствора натрия нитрита капля титруемого раствора, взятая с помощью стеклянной палочки, не будет вызывать синее окрашивание бумаги. Параллельно проводят контрольный опыт.

В качестве внутренних индикаторов используют тропеолин 00 (0,2 мл раствора тропеолина 00 Р), тропеолин в смеси с метиленовым синим (0,2 мл раствора тропеолина 00 Р и 0,1 мл раствора метиленового синего Р) или раствор нейтрального красного 5 г/л (0,1 мл раствора в начале титрования и 0,1 мл в конце титрования). Титрование с тропеолином 00 проводят до перехода окраски от красной к желтой, со смесью тропеолина 00 с метиленовым синим – от красно-фиолетовой к голубой, с нейтральным красным – от красно-фиолетовой

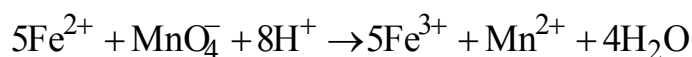
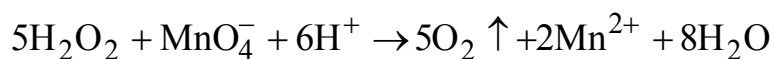
к синей. Выдержку в конце титрования с нейтральным красным увеличивают до 2 мин.

В фармацевтическом анализе данное титрование используется для количественного определения первичных и вторичных ароматических аминов, а также гидразидов. В основе определения первичных ароматических аминов лежит реакция диазотирования, вторичных аминов - образование N-нитрозопроизводных, гидразидов – образование азидов.



Перманганатометрическое титрование чаще всего проводят в кислой среде, реже – в нейтральной или щелочной. Для создания кислой среды применяют серную кислоту. Азотная кислота, в особенности содержащая оксиды азота, сама является сильным окислителем, а хлористоводородная, наоборот, может окисляться титрантом.

При внутриаптечном контроле качества лекарственных средств перманганатометрическое титрование используется для определения количественного содержания пероксида водорода:



Йодометрическое титрование. Конечную точку титрования в йодометрии обнаруживают по собственной окраске йода, по исчезновению или появлению окраски йодкрахмального комплекса либо инструментальными методами. Крахмал следует добавлять к титруемому раствору с таким расчётом, чтобы

время контакта его с йодом было минимальным, поскольку это может привести к нежелательным последствиям. Поэтому если в титруемом растворе содержится йод (титрование избытка йода при обратном титровании или титрование йода, образовавшегося при окислении KI), то крахмал следует добавлять незадолго до достижения конечной точки титрования, когда окраска раствора станет бледно-жёлтой («соломенно-жёлтой»). Титрование в данном случае заканчивают при исчезновении синей окраски йодкрахмального комплекса. В случае прямого титрования раствором йода крахмал добавляют в начале титрования. О наступлении конечной точки титрования свидетельствует появление синей окраски соединения крахмала с йодом.

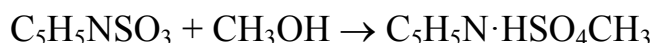
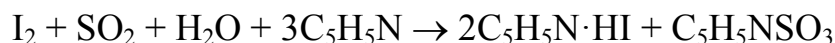
Из органических веществ **прямым йодометрическим титрованием** может быть определена, например, аскорбиновая кислота. Определение аскорбиновой кислоты проводят в слабокислой, нейтральной и слабощелочной среде (в щелочной окисление протекает более глубоко – с разрывом лактонного цикла). Определение аскорбиновой кислоты проводят в слабокислой, нейтральной и слабощелочной среде (в щелочной окисление протекает более глубоко – с разрывом лактонного цикла).

Прямым йодометрическим титрованием определяют воду (**метод К.Фишера**). Для титрования используют сосуд вместимостью 60 мл, снабженный двумя платиновыми электродами, трубкой для подвода азота, пробкой, в которую вставляется конец бюретки, и трубкой, заполненной осушающим агентом. Испытуемое вещество вносят в сосуд через трубку, расположенную с противоположной стороны по отношению к трубке-осушителю, которая должна закрываться притертой пробкой. В процессе титрования раствор перемешивают с помощью магнитной мешалки или посредством продувания высушенного азота через раствор.

Конечную точку титрования обнаруживают амперометрически. При прибавлении реактива стрелка микроамперметра отклоняется, но сразу же возвращается в исходное положение. В конце реакции полученное отклонение должно быть неизменным в течение 30 с.

Йодсернистый реактив Р (реактив К.Фишера) используют после определения его титра по воде. Используемые реактивы и растворы должны быть безводными; необходимо принять меры предосторожности для исключения воздействия на них атмосферной влаги. Йодсернистый реактив Р необходимо беречь от света и желательно хранить в емкости, снабженной автоматической бюреткой.

Йодсернистый реактив представляет собой раствор серы диоксида, йода и пиридина в метаноле. Взаимодействие реактива с водой протекает стехиометрически по уравнениям:



Йодсернистый реактив, указанного выше состава, неприменим для анализа соединений, реагирующих с одним или несколькими компонентами реактива, как, например, аскорбиновая кислота, меркаптаны, сульфиды, гидрокарбонаты и карбонаты щелочных металлов, альдегиды, кетоны и др. При определении воды в твердых веществах, нерастворимых в метаноле, тонко измельченную навеску вещества взбалтывают с метанолом, после чего титруют йодсернистым реактивом. Некоторые вещества или смеси можно растворять в безводных уксусной кислоте, хлороформе, пиридине и других растворителях.

Если нет других указаний в частной статье, используют метод А.

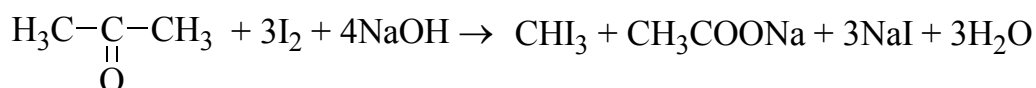
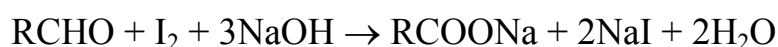
МЕТОД А

Около 20 мл метанола безводного Р или растворителя, указанного в частной статье, помещают в сосуд для титрования и титруют йодсернистым реактивом Р, обнаруживая конечную точку титрования амперометрически. Указанное количество испытуемого вещества быстро помещают в сосуд для титрования. Смесь перемешивают в течение 1 мин и снова титруют йодсернистым реактивом Р, обнаруживая конечную точку титрования амперометрически.

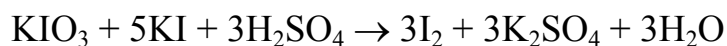
МЕТОД В

Около 10 мл метанола безводного Р или растворителя, указанного в частной статье, помещают в сосуд для титрования и титруют йодсернистым реактивом Р, обнаруживая конечную точку титрования амперометрически. Затем быстро вносят в сосуд для титрования указанное количество испытуемого вещества и точно измеренный объем йодсернистого реактива Р, взятого в избытке приблизительно на 1 мл или объем, указанный в частной статье. Сосуд закрывают пробкой, выдерживают в защищенном от света месте в течении 1 мин или в течение времени, указанного в частной статье, периодически перемешивая содержимое сосуда. Избыток йодсернистого реактива Р титруют до первоначального значения силы тока, используя метанол безводный Р или растворитель, указанный в частной статье, к которому было прибавлено точно известное количество воды Р, эквивалентное около 2,5 г/л. Конечную точку титрования допускается обнаруживать визуально по изменению окраски титруемой жидкости от желтой до красновато-коричневой при условии обеспечения необходимой точности.

Обратное йодометрическое титрование используется для определения различных альдегидов, например, формальдегида, глюкозы; веществ, вступающих в иодоформную реакцию, например, ацетона; гидразидов, например, противотуберкулёзного лекарственного вещества изониазида; семикарбазидов, например, фурацилина; тиоэфиров, например, аминокислоты метионина; а также пенициллина, антипирина, кофеина и других веществ. Йод является достаточно слабым окислителем, поэтому во многих случаях окисление определяемого вещества проводится в щелочной среде и окислителем является, собственно, не йод, а гипойодит. После завершения реакции раствор подкисляют серной кислотой и затем титруют избыток йода стандартным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.



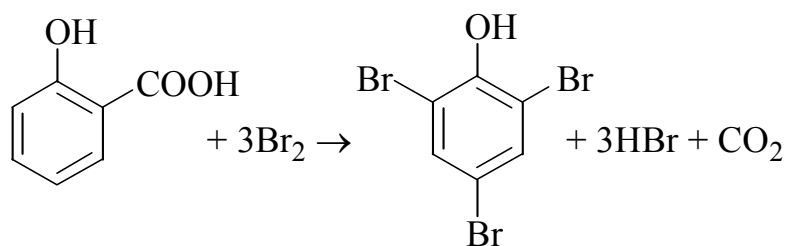
Стандартные растворы йодата калия и бромата калия обладают всеми свойствами первичных стандартных веществ, поэтому стандартные растворы этих веществ можно готовить по точным навескам. При необходимости стандартизацию растворов проводят иодометрически. Вначале проводят реакцию:



Затем выделившийся йод титруют стандартным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Аналогично стандартизируют бромат калия.

Прямое йодатометрического и броматометрического титрование в фармацевтическом анализе может быть использовано для определения аскорбиновой кислоты и веществ, в молекуле которых содержится остаток гидразина.

Разновидностью броматометрического титрования является бромометрия. Ее проводят в присутствии избытка KBr , который добавляют в раствор определяемого вещества или в раствор титранта. Нейтральный раствор, содержащий KBrO_3 и KBr (бромид-броматная смесь), устойчив, поскольку данные вещества взаимодействуют друг с другом только в кислой среде. Бромометрически можно определять фенол, тимол, салициловую кислоту, стрептоцид, хинин и другие вещества.



Гравиметрия

Гравиметрией называется совокупность методов количественного анализа, основанных на измерении массы определяемого вещества или его составных частей, выделенных в чистом виде или в виде соединений точно известного состава. Гравиметрия является одним из немногих представителей безэталонных методов анализа. Её используют в качестве метода сравнения при проверке правильности определений, выполненных другими методами; в качестве арбитражного метода анализа; для проверки стандартных образцов и т.п.

Гравиметрические методики положены в основу определения влажности и зольности лекарственных веществ и лекарственного растительного сырья. В фитохимическом анализе гравиметрически (метод выделения) определяют экстрактивные вещества в лекарственном растительном сырье. Известно гравиметрическое определение Na_2SO_4 (данное вещество используется в качестве слабительного средства) основано на реакции получения BaSO_4 .

В методе осаждения навеску определяемого вещества растворяют в воде, к полученному раствору добавляют необходимое количество реагента, реакция которого с определяемым веществом сопровождается выпадением осадка. Образовавшийся осадок отделяют от раствора, отмывают от посторонних веществ, высушивают, если необходимо прокаливают и затем измеряют его массу.

Соединение, в виде которого определяемый компонент осаждают из раствора, называется осаждаемой формой. Соединение, масса которого является аналитическим сигналом, называют гравиметрической формой.

В методе отгонки часть анализируемого объекта является летучей, либо летучее соединение получается из определяемого вещества в процессе химической реакции.

Вариант гравиметрии, в котором определяемое вещество отделяют от других компонентов смеси фильтрованием, центрифугированием, экстракцией,

называемый методом выделения. К нему можно отнести процесс определения зольности органических материалов. Органическое вещество разрушают с образованием летучих продуктов, и затем измеряют массу оставшейся золы

Литература

1. Аналитическая химия. Проблемы и подходы. В 2 т.: пер с англ. / Под ред. Р. Кельнера [и др.]. – М.: Мир, АСТ, 2004. – 608 с., 727 с.
2. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 частях: Ч. 1 Общая фармацевтическая химия; Ч. 2 Специальная фармацевтическая химия 2-е изд.: Учеб. пособие – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 616 с.
3. Гиттис, С.С. Практикум по органической химии: Учеб. пособие нехим. спец. вузов / С.С. Гиттис, А.И. Глаз, А.В. Иванов — М.: Высш. шк., 1991. — 303 с.
4. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т.1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытания в здравоохранении // Под общ. ред. Г.В. Годовальникова – Минск: Минский госуд. ПТК полиграфии. – 2006. – 656 с.
5. Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т.2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / Центр экспертиз и испытания в здравоохранении // Под общ. ред. А.А. Шерякова – Молодечно: «Победа». – 2008. – 472 с.
6. Государственная Фармакопея Российской Федерации XII издание. Часть 1. / Институт стандартизации и контроля лекарственных средств ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора // Под ред. Н.В. Юргеля – Москва – 2007.
7. Мелентьева, Г.А. Фармацевтическая химия / 1 и 2 т. - М.: Медицина, 1976. – 826 с.
8. Надлежащая лабораторная практика. Технический кодекс установившейся практики. ТКП 125-2008 (02040). Утвержден постановлением МЗ РБ №56 от 28.03.2008.

9. Основы аналитической химии. Книга 2. Методы химического анализа: Учеб. для ВУЗов / Под ред. Ю.А. Золотова. – 2-е изд. М.:Высшая школа, 2002. – 494 с.
10. Постановление МЗ РБ N 20 от 1.03.2010 «Инструкция о порядке проверки качества, зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь».
11. Постановление Совета Министров РБ N 1269 от 2.09.2008 «Положение о государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств, фармацевтических субстанций».
12. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978. – 360 с.
13. Фармацевтическая химия: Учебное пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Гэотар-мед, 2004. – 640 с.
14. Эпштейн, Н.А. Оценка пригодности (валидации) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) / Н.А. Эпштейн // Хим.-фарм. ж. – 2004. – т. 38, № 4. – С. 40-56.
15. British Pharmacopoeia – 2007, version 11.0 [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. и прогр. (165 Мб). – Norwich, 2006. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
16. European Pharmacopoeia: 5th Edition / Strasbourg. – 2004.
17. Pharmaceutical Chemical Analysis: Methods for Identification and Limit Tests // Ole Pedersen - Taylor & Francis Group, LLC. – 2006. – 150 p.

Содержание

Предисловие	3
Общие правила работы в химических лабораториях	5
Первая помощь при травмах и ожогах	7
Предмет и задачи фармацевтической химии	8
Основные термины и определения, используемые в фармацевтической химии	10
Классификация лекарственных средств	19
Система государственной регистрации и контроля качества лекарственных средств	22
Структура фармакопейной статьи	26
Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы лекарственных веществ	34
Реакции катионов	34
Реакции анионов	51
Реакции на функциональные группы	62
Нефармакопейные реакции на функциональные группы	71
Испытания на предельное содержание примесей	77
Определение прозрачности и степени мутности жидкостей	96
Определение степени окрашивания жидкостей	99
Потеря в массе при высушивании	102
Химические методы количественного анализа	103
Титриметрия	103
Гравиметрия	130
Литература	132
Содержание	134

Учебное издание

Моисеев Дмитрий Владимирович, **Куликов** Владимир Александрович

**ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ.
ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебное пособие

Редактор Д.В. Моисеев
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерный набор и верстка Д.В. Моисеев
Корректор Д.В. Моисеев

Подписано в печать _____ . Формат бумаги 64x84 1/16.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. листов _____
Уч.-изд. л. _____ Тираж _____ . Заказ № _____ .

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный
медицинский университет»
ЛИ № 02330/0133209 от 30.04.04

Отпечатано на ризографе в УО «Витебский государственный медицинский университет»
210602, Витебск, пр-т Фрунзе, 27
Тел (+375212-261966)

