**Bài 2**

**NGUYÊN TẮC PHÁT HIỆN TẠP CHẤT**

**KIỂM NGHIỆM NATRI CLORID DƯỢC DỤNG**

***Mục tiêu thực hành:***

 *1. Trình bày được nguồn gốc tạp chất trong nguyên liệu hóa dược; những quy định chung khi thực hiện xác định tạp chất.*

 *2. Trình bày được nguyên tắc và thực hành được các phép thử xác định giới hạn các tạp chất: sulfat, iodid, bari trong natri clorid dược dụng.*

 *3. Trình bày và thực hiện được phép thử định tính đối với ion Cl-.*

 *4. Xác định được hàm lượng NaCl trong natri clorid dược dụng.*

**I. Cơ sở lý thuyết**

**1.1. Nguyên tắc phát hiện tạp chất**

**a. Tạp vô cơ:** Ví dụ như clorid, sulfat, calci, sắt, bari, kim loại nặng, arsen,…

- Nguồn gốc tạp: tạp có thể lẫn từ môi trường hoặc tạo ra trong quy trình điều chế thuốc.

- Cách phát hiện: Bằng phản ứng hóa học, dùng phép so sánh với mẫu.

**b. Tạp hữu cơ:** Đa dạng và có tính đặc thù của từng nguyên liệu thuốc, ví dụ:

 - Tạp acid salicylic: Đặc thù với các chế phẩm dẫn chất của acid salicylic.

 - Tạp acid oxalic: Đặc thù của vitamin C.

 - Tạp các chất liên quan: Các chất đi kèm trong chế phẩm nguyên liệu.

\* Nguồn gốc tạp hữu cơ:

- Nguyên liệu đầu, chất trung gian trong tổng hợp hoạt chất.

- Các chất cấu trúc liên quan sinh ra đồng thời khi tổng hợp hóa học.

- Các chất đi kèm trong cây với các hoạt chất chiết xuất từ dược liệu.

- Các chất tạo ra trong quá trình bảo quản nguyên liệu.

\* Cách phát hiện:

 - Bằng phản ứng hóa học, thường dùng phép so sánh với mẫu đối chiếu.

 - Các phương pháp sắc ký.

 - Các phương pháp hóa lý khác: Quang phổ UV, đo góc quay cực v.v…

**c. Mức độ tạp chất còn lẫn trong nguyên liệu:**

Tùy theo tính chất độc hại của tạp chất, tỷ lệ tạp được phép còn tồn tại trong nguyên liệu ở 02 mức độ khác nhau.

 (1). Tuyệt đối không lẫn tạp: Tạp gây độc cấp tính, ví dụ ion Ba2+.

 (2). Được tồn tại trong giới hạn: Tạp môi trường và các tạp có tính độc hại thấp hoặc độc hại do tích lũy như arsen, kim loại nặng.

**1.2. Nguyên tắc xác định giới hạn một số tạp vô cơ: (DĐVN IV)**

**1.2.1. Quy định chung:** Hóa chất, ống nghiệm, nước dùng trong phép thử

 **\*Hóa chất:** Dùng loại hóa chất tinh khiết phân tích (PA).

 **\*Nước:** Không tạp vô cơ, hữu cơ, khí CO2 và khí khác (Nước cất).

 **\*Ống nghiệm:** Chất liệu bằng thủy tinh trung tính, không màu; đáy bằng.

 *a. Dùng cho phép so sánh độ đục:*

Đường kính trong 16 mm (1,6 cm); chiều cao phù hợp với thể tích dịch thử đựng trong ống nghiệm, ví dụ:

 - Đựng 15 ml dịch thử, chiều cao cột dịch khoảng 9,5 cm; chiều cao ống thử khoảng 12-15 cm là thích hợp.

 - Đựng 25 ml dịch thử, chiều cao cột dịch khoảng 15,6 cm; chiều cao ống nghiệm khoảng 18-20 cm là thích hợp.

 *b. Dùng cho phép so sánh màu:*

 Đường kính trong 12 mm (1,2 cm); chiều cao phù hợp với thể tích dịch thử đựng trong ống nghiệm, ví dụ:

 - Đựng 15 ml dịch thử, chiều cao cột dịch khoảng 12,5 cm; chiều cao ống nghiệm khoảng 14-15 cm là thích hợp.

 - Đựng 25 ml dịch thử, chiều cao cột dịch khoảng 20,7 cm; chiều cao ống nghiệm 23-25 cm là thích hợp.

 **\*Cách quan sát so sánh mẫu thử với mẫu đối chiếu:**

 a. So sánh độ đục: Nhìn theo trục ống nghiệm, trên nền màu đen, trong ánh sáng khuyếch tán.

 b. So sánh màu sắc: Nhìn vuông góc trục ống nghiệm, trên nền màu trắng, trong ánh sáng khuyếch tán.

**1.2.2. Cách xác định giới hạn một số tạp chất vô cơ:**

Tra cứu phần phụ lục.

**II. Kiểm nghiệm natri clorid dược dụng (DĐVN IV)**

**2.1. Dụng cụ, thuốc thử, chỉ thị**

***- Dụng cụ:*** ống nghiệm thử tạp chất; que thử platin; đèn gas

***- Thuốc thử:*** HNO3 10%; HCl 0,1 N; NaOH 0,1 N; AgNO3 5%; AgNO3 0,1 M

NaNO2 10%; BaCl2 25%; H2SO4 1 M*,* dung dịch mẫu ion sulfat 1000 ppm; acid acetic
5 M.

***- Chỉ thị:*** Xanh bromothymol; hồ tinh bột (0,25g/25ml).

**2.2. Kiểm nghiệm natri clorid dược dụng**

Công thức: NaCl

Phân tử lượng : 58,44

**2.2.1. Tính chất:** Bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị mặn.

Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96%; không tan trong ether.

**2.2.2. Định tính:** Phản ứng của ion Na+ và Cl-.

*Pha dung dịch S:* Hòa tan 20,0 g natri clorid thử bằng nước không có CO2 thành 100 ml. Dùng dung dịch S tiến hành các phép thử sau:

***2.2.2.1. Ion Na+***

*Nguyên tắc:* dựa trên quang phổ phát xạ của Na.

*Tiến hành:* Tẩm dung dịch S lên đầu que thử platin, đốt trên ngọn lửa không màu: Ngọn lửa nhuộm màu vàng.

 ***2.2.2.2 Ion clorid (Cl-)***

*Nguyên tắc:* Ion Cl- kết tủa AgCl với AgNO3, tủa tan trong amoniac.

 Ag+ + Cl- AgCl

AgCl + NH3 [Ag(NH3)2]Cl

*Tiến hành:* Lấy 4 ml dung dịch S vào ống nghiệm, thêm 0,2 ml HNO3 10% và 0,5 ml AgNO3 5%: Xuất hiện tủa màu trắng xám; thêm amoniac đặc tủa tan.

**2.2.3. Thử tinh khiết**

***2.2.3.1. Độ trong và màu sắc dung dịch***

- Độ trong: Dung dịch S phải trong suốt (so với nước cất).

- Màu sắc: Dung dịch S không màu (so với nước cất).

***2.2.3.2. Độ acid- kiềm***

*Tiến hành:* Lấy 20 ml dung dịch S; thêm 0,1 ml chỉ thị xanh bromothymol, trộn đều.

 - Nếu xuất hiện màu xanh, màu phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 0,5 ml HCl 0,01 N.

 - Nếu xuất hiện màu vàng, màu phải chuyển sang xanh khi thêm không quá 0,5 ml NaOH 0,01 N.

***Ghi chú:*** Chỉ thị xanh bromothymol chuyển màu: pH 6,0 - 7,6 (vàng-xanh).

***2.2.3.3. Sulfat:***

*Nguyên tắc và cách tiến hành*: xem phụ lục.

*Dung dịch thử:* Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 30 ml; lấy 15 ml làm mẫu thử.

***2.2.3.4. Iodid (I-)***

*Nguyên tắc:* Giải phóng I2 bằng natri nitrit trong môi trường acid:

2I- + 2NO2- + 4H+ I2 + 2NO + 2H2O

I2 tạo màu xanh với tinh bột.

*Tiến hành:* Tẩm ướt 5g natri clorid thử bằng thuốc thử Z. Sau 5 phút, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, hỗn hợp không được có màu xanh.

*Thuốc thử Z* (pha khi dùng): Pha hỗn hợp gồm 0,15 ml NaNO2 10% + 2 ml H2SO4 0,5 M + 25 ml hồ tinh bột (0,25 g/25 ml) và thêm 25 ml nước.

***2.2.3.5. Bari (Ba2+)***

*Nguyên tắc:* Kết tủa ion Ba2+ tạp bằng H2SO4; so sánh độ đục với mẫu đối chiếu.

*Tiến hành:* Chọn 2 ống nghiệm giống nhau: ống thử và ống đối chiếu.

*- Ống thử:* Lấy vào 5 ml dung dịch S; 5 ml nước và 2 ml H2SO4 1 M, trộn đều.

*- Ống đối chiếu:* Lấy vào 5 ml dung dịch S; thêm 7 ml nước; trộn đều.

Sau 5 phút so sánh độ đục 2 ống: ống thử không đậm hơn ống đối chiếu.

***2.2.3.6. Kim loại nặng (Pb++)***

*Tiến hành:* Xem phụ lục.

Lấy 12 ml d.d. S, tiến hành thử kim loại nặng theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 ppm để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

***2.2.3.7. Arsen:*** Tiến hành thử theo phương pháp A (xem phụ lục).

Dùng 5 ml d.d. S cho mẫu thử.

***2.2.3.8. Magnesi và các kim loại kiềm thổ (Ca++…):***

 - Lấy 200 ml nước; thêm 0,1 g hydroxylamin hydroclorid; 10 ml dung dịch dệm amoniac pH 10; 1 ml kẽm sulfat 0,1 M và khoảng 15 mg hỗn hợp đen eriocrom T (TT). Đun nóng tới 400C; chuẩn độ bằng dung dịch trilon B 0.01 M tới màu tím chuyển đầy đủ sang màu xanh.

 - Thêm vào hỗn hợp trên 10,0 g natri clorid thử. Nếu màu hỗn hợp chuyển sang tím thì chuẩn độ tiếp bằng dung dịch trilon B 0,01 M tới khi màu chuyển hẳn sang xanh.

 ***Yêu cầu:*** Thể tích dung dịch trilon B 0,01 M dùng không quá 2,5 ml.

**2.2.4. Định lượng:** Phương pháp đo bạc

*Nguyên tắc:* Bằng phương pháp đo bạc, chỉ thị kalicromat, môi trường trung tính.

 AgNO3 + Cl- AgCl + NO3-

Khi hết Cl-, ion Ag+ sẽ tạo màu đỏ với ion CrO42-, báo điểm kết thúc.

2Ag+ + CrO42- Ag­2­CrO4 (màu đỏ)

*Tiến hành:* Cân chính xác khoảng 0,12 g natri clorid thử cho vào bình nón dung tích 100 ml và hoà tan bằng 50 ml nước cất. Thêm 0,5 ml dung dịch kalicromat 5%. Chuẩn độ bằng AgNO3 0,1 M, đến xuất hiện màu hồng nhạt bền.

1 ml AgNO3 0,1 M tương ứng 5,844 mg NaCl.

Hàm lượng NaCl trong chế phẩm phải đạt 99,0-100,5%.

**\* Sinh viên tự pha:** Thuốc thử Z (thử giới hạn iodid)

**CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ**

1. Trình bày cách so sánh độ đục và màu sắc của mẫu thử so với mẫu đối chiếu?
2. Viết sơ đồ phản ứng mô tả quá trình định lượng NaCl bằng phương pháp đo bạc?
3. Điền vào chỗ trống:
	1. Phép thử định tính ion Na+ dựa vào quang phổ… của Na; phép thử định tính ion Cl-: dựa vào phản ứng của Cl-  với… tạo kết tủa…
	2. Phép thử tinh khiết đối với tạp Ba2+: dựa vào phản ứng của Ba2+ với… tạo kết tủa…
4. Đúng/Sai (câu nào sai hãy chỉ ra điểm sai và sửa lại cho đúng):
	1. Tạp Ba2+ được phép tồn tại ở giới hạn xác định trong nguyên liệu làm thuốc.
	2. Phương pháp đo bạc dùng để định lượng NaCl được tiến hành trong môi trường acid.