

## Bài 2

### NGUYÊN TẮC PHÁT HIỆN TẠP CHẤT KIỂM NGHIỆM NATRI CLORID DƯỢC DỤNG

#### ***Mục tiêu thực hành:***

Trình bày và thực hiện được:

1. Nguồn gốc tạp chất trong nguyên liệu hóa dược; những qui định chung khi thực hiện xác định tạp chất.
2. Nguyên tắc và thực hành được các phép thử xác định giới hạn các tạp chất: sulfat, nitrit, iodid, bari, sắt, arsen trong natri clorid dược dụng.
3. Các phép thử định tính các ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$ .
4. Xác định được hàm lượng NaCl trong natri clorid dược dụng.

#### **I. Cơ sở lý thuyết**

##### **1. Nguyên tắc phát hiện tạp chất**

##### **1.1. Các loại tạp chất và nguồn gốc tạp**

**a. Tạp vô cơ:** Clorid, sulfat, calci, sắt, bari, kim loại nặng, arsen,...

- Nguồn gốc tạp: Từ môi trường, tạo ra trong qui trình điều chế thuốc.
- Cách phát hiện: Bằng phản ứng hóa học lựa chọn, 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 này.
- 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 suất 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.
- Sắc ký các loại là giải pháp tin cậy phát hiện tạp hữu cơ.
- 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 mức độ khác nhau.

(1). Tuyệt đối không lẫn tạp: Tạp gây độc cấp tính, ví dụ ion  $Ba^{++}$ .

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

### 2. Nguyên tắc xác định giới hạn một số tạp vô cơ: (ĐDVN IV)

**2.1. Qui định chung:** Hóa chất, ống nghiệm, nước dùng trong phép thử

**2..1.1. Hóa chất:** Dùng loại hóa chất tinh khiết phân tích (PA).

**2.1.2. Nước:** Không tạp vô cơ, hữu cơ, khí  $CO_2$  và khí khác (Nước cất).

**2.1.3. 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.

### 2.1.4. 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 ngang ống nghiệm**, trên nền màu trắng, trong ánh sáng khuyếch tán.

### 2.2. Cách xác định giới hạn một số tạp chất vô cơ:

Tra cứu phần phụ lục ở cuối.





*Tiến hành:* Lấy 4 ml d.d. S vào ống nghiệm, thêm 0,2 ml HNO<sub>3</sub> 10% và 0,5 ml AgNO<sub>3</sub> 5%: Xuất hiện tủa vón màu trắng xám; thêm amoniac đặc tủa tan.

### 3. Thử tinh khiết

#### 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).

#### 3.2. Độ acid-kiềm

*Tiến hành:* Lấy 20 ml d.d. 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.

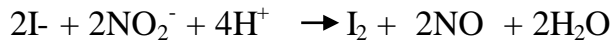
**Ghi chú:** Chỉ thị xanh bromothymol chuyển màu: pH 6,0 - 7,6 (vàng-xanh).

**3.3. Sulfat:** Tiến hành theo phụ lục.

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

#### 3.4. Iodid (I<sup>-</sup>)

*Nguyên tắc:* Giải phóng I<sub>2</sub> bằng natri nitrit trong môi trường acid:



I<sub>2</sub> nguyên tố tạo màu xanh với tinh bột.

- *Thuốc thử Z* (pha khi dùng): Pha hỗn hợp gồm 0,15 ml NaNO<sub>2</sub> 10% + 2 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 M + 25 ml hồ tinh bột (0,25 g/25 ml) và thêm 25 ml nước.

*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.

#### 3.5. Bari (Ba<sup>++</sup>)

*Nguyên tắc:* Kết tủa ion Ba<sup>++</sup> tạp bằng H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 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 d.d. S; 5 ml nước và 2 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M, trộn đều.

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

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

#### 3.6. Kim loại nặng (Pb<sup>++</sup>)

*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.

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

Dùng 5 ml d.d. S cho mẫu thử.

**3.8. Magnesi và các kim loại kiềm thổ ( $Ca^{++}$ ...):** Theo phụ lục 9.4.16.

- Lấy 200 ml nước; thêm 0,1 g hydroxylamin hydroclorid; 10 ml dung dịch đậm amoniac pH 10; 1 ml kẽm sulfat 0,1 M và khoảng 15 mg hỗn hợp đen eriocrom T (TT). Đun nóng tới  $40^{\circ}C$ ; chuẩn độ bằng dung dịch trilon B 0.01 M tới màu tím chuyển đầy đủ sang màu xanh.

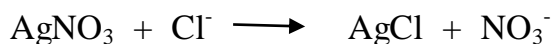
- Thêm vào hỗn hợp trên 10,0 g natri clorid thử. Nếu màu hỗn hợp chuyển sang tím thì chuẩn độ tiếp bằng dung dịch trilon B 0,01 M tới khi màu chuyển hẳn sang xanh.

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

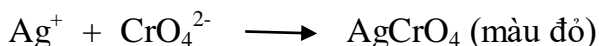
**4. Định lượng:** Đo bạc

**4.1. Phương pháp I**

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



Khi hết  $Cl^-$ , ion  $Ag^+$  sẽ tạo màu đỏ với ion  $CrO_4^{2-}$ , báo điểm kết thúc.



*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  $AgNO_3$  0,1 M, đến xuất hiện màu hồng nhạt bền.

1 ml  $AgNO_3$  0,1 M tương ứng 5,844 mg NaCl.

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

**4.2. Phương pháp II (ĐĐVN III và IV- tham khảo)**

Hòa tan 1.000 g chế phẩm thử bằng nước thành 100 ml. Thêm 50 ml nước, 5 ml  $HNO_3$  10%; 25 ml  $AgNO_3$  0,1 N và 2 ml dibutylphtalat vào 10 ml dung dịch trên; 2 ml sắt (III) amoni sulfat 10% (chỉ thị). Lắc và chuẩn độ bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N tới kết thúc (màu đỏ bền).

1 ml  $AgNO_3$  0,1 N tương đương 5,844 mg NaCl.

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

**Ghi chú:** Dibutylphtalat là chất lỏng không màu.

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