

**КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ВИЩОЇ ОСВІТИ
«ВОЛИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ»
ВОЛИНСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ**



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ
Теоретичний курс, частина II
Посібник

**Кількісне визначення лікарських засобів
Розрахунки у фармацевтичному аналізі**

Паращук З. Я., Марченко А. І.

Фармацевтичний аналіз. Теоретичний курс, частина II: методичний посібник для забезпечення холістичного вивчення теоретичних аспектів фармацевтичної хімії та підготовки до практичних занять здобувачами першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за освітньо-професійною програмою «Фармація», спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»/ З. Я. Паращук, А. І. Марченко ; КЗВО «Волинський медичний інститут». Луцьк. 2023. 130 с.

Методичний посібник «Фармацевтичний аналіз. Теоретичний курс, частина II» для забезпечення холістичного вивчення теоретичних аспектів фармацевтичної хімії та підготовки до практичних занять здобувачами першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за освітньо-професійною програмою «Фармація», спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» містить інформацію про методи кількісного визначення лікарських засобів, розрахунки, що використовуються у фармацевтичному аналізі, запропоновано алгоритми виконання завдань та надано довідкову інформацію, що є необхідною для розуміння фармацевтичної хімії.

Рекомендовано здобувачам першого (бакалаврського) рівня вищої освіти за освітньо-професійною програмою «Фармація», спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Луцьк 2023

Дані матеріали розроблено та скомплектовано з метою полегшення самостійної підготовки здобувачів фармацевтичної освіти за використання очної та змішаної форми навчання.

В посібнику розглянуто інформацію про методи кількісного визначення лікарських засобів, розрахунки, що використовуються у фармацевтичному аналізі, запропоновано алгоритми виконання завдань та надано довідкову інформацію, що є необхідною для розуміння фармацевтичної хімії

АНОТАЦІЯ ПОСІБНИКА

Мета вивчення дисципліни

Фармацевтична хімія — навчальна дисципліна циклу професійної та практичної підготовки фахівців у системі вищої фармацевтичної освіти. Вона вивчає широке коло питань, пов'язаних з лікарськими засобами: джерела і способи добування лікарських засобів, їх будову, фізичні та хімічні властивості; залежність фізико-хімічних властивостей лікарських засобів і їх фармакологічної дії від хімічної структури; методи контролю якості лікарських засобів; зміни, що відбуваються під час зберігання ліків.

Мета створення посібника

Особливості фармацевтичного аналізу потребують як ґрунтового знання загальних методів аналізу, так і переходу від них до багатьох конкретних методик його проведення

Автори посібника адаптували зміст матеріалу до вимог чинної програми з фармацевтичної хімії. Для кращого поєднання теорії з практикою значну увагу приділено фармакопейним методам ідентифікації та кількісного визначення лікарських засобів (відповідно до Державної Фармакопеї України 2-го видання) і методам, які використовують для внутрішньоаптечного контролю якості екстемпоральних лікарських засобів, а також сучасним фармакопейним методам фізико-хімічного аналізу.

Для досягнення цієї мети, а також щоб краще поєднати теорію з практикою по можливості наведені посилання (КЮАР коди) на відео досліді, що має сприяти наочності, покращення закріплення теоретичних знань.

В другій частині посібника розглянуто: кількісне визначення лікарських засобів, розрахунки у фармацевтичному аналізі.

.

ЗМІСТ

Розділ	Ст.
Інструментальні методи аналізу	4
Оптичні методи аналізу	5
Рефрактометрія	6
Методика виконання рефрактометричного аналізу	11
Поляриметрія	14
Принцип роботи поляриметра	19
Фотоколориметрія і спектрофотометрія	24
Фотоколориметричний метод	26
Хроматографічні методи	28
Колонкова хроматографія	29
Тонкошарова хроматографія (ТШХ)	30
Хроматографія на папері	33
Потенціометрія	34
Хімічні методи аналізу	40
Гравіметрія	41
Титриметричні методи хімічного аналізу	43
Лабораторне устаткування	43
Основні види мірного хімічного посуду	43
Загальні положення титриметричного аналізу	46
Приклад розрахунку титру за речовиною	51
Класифікація методів титриметричного аналізу	52
Пряме титрування	53
Зворотнє титрування	53
Непрямі методи титрування	55
Контрольний дослід	55
Класифікація титриметричних методів аналізу за типом хімічної реакції	56
Класифікація титриметричних методів аналізу за способом фіксування точки еквівалентності	56
Розрахунки у титриметричному аналізі	57
Розрахунки відхілень при аналізі лікарської форми	60
Види титриметричного аналізу. Методи осадження	62
Аргентометрія	63
Метод Мора	63
Метод Фаянса	65
Метод Фольгарда	66
Кисотно-основне титрування. Кисотно-основне титрування у водному середовищі	71
Сутність методу: кисотно-основне титрування	71
Нейтралізація у водному середовищі	74
Титрування кислот (алкаліметрія)	74

Титрування основ (ацидиметрія)	80
Кислотно-основне титрування в неводному середовищі	80
Методи окиснення-відновлення. Сутність методу	84
Перманганатометрія	85
Йодометрія	86
Броматометрія	89
Йодатометрія	91
Нітритометрія	92
Цериметрія	97
Дихроматометрія	98
Комплексонометрія	99
Меркурометрія	103
Розрахунки у фармацевтичному аналізі. Інструкція 1. Приготування розчинів із заданою концентрацією речовини	105
Інструкція 2. Правило «хреста»	106
Інструкція 3. Приготування розчину з наперед заданою молярною концентрацією розчиненої речовини	111
Інструкція 4. Розрахунок результатів кількісного титриметричного аналізу	113
Інструкція 5. Розрахунки масової частки визначуваної речовини методом рефрактометрії	118
Інструкція 6. Розрахунки меж відхілення якості лз та надання висновків щодо якості лз	119
Додаток 1. Фактори показників заломлення (n) водних розчинів	125
Додаток 2. Еквіваленти і титри деяких лікарських засобів	129
Рекомендована література	132

ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ

Інструментальні або фізико-хімічні методи аналізу засновані на вимірюванні за допомогою приладів певних фізичних властивостей системи, які є функцією кількості компоненту, який визначають, в пробі, що аналізують.

Інструментальні методи аналізу мають ряд переваг у порівнянні з класичними методами:

-  значно вищу чутливість
-  селективність
-  експресність
-  об'єктивність
-  можливість автоматизації і компютеризації процесу аналізу
-  Можливість аналізу на відстані
-  Можливість аналізу без руйнування зразка
-  Можливість локального аналізу

Інструментальні методи аналізу мають також ряд недоліків у порівнянні з класичними методами:

✚ Похибка визначення близько $\pm 5\%$ (в окремих випадках до **20%**), тоді як – 0,01-0,005 % для гравіметрії і 0,1-0,05 % для титриметрії

✚ Відтворюваність результатів в окремих методах нижча, ніж в класичних методах аналізу

✚ Складність використовуваної апаратури, її висока вартість, висока вартість стандартних речовин

✚ Необхідність застосування еталонів, стандартів і стандартних розчинів, градування обладнання і побудови градувальних графіків

Інструментальні методи аналізу можна поділити на декілька груп:

1. оптичні методи
2. електрохімічні методи
3. хроматографічні методи

ОПТИЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ

До оптичного діапазону відносяться електромагнітні хвилі з довжиною від 100 до 10000 нм. Його розділяють на три області :

- ультрафіолетову (УФ) 100-380 нм;
- видиму 380-760 нм;
- інфрачервону (ІЧ) 760- 10000 нм.

В залежності від характеру взаємодії речовини з електромагнітним випромінюванням оптичні методи розділяють на:

- **АБСОРБЦІЙНІ** (засновані на вимірюванні поглинання речовиною світлового випромінювання). До них відносять **колориметрію, ФОТОКОЛОРИМЕТРІЮ, спектрофотометрію, атомно-адсорбційні методи;**
- **ЕМІСІЙНІ** (засновані на вимірюванні інтенсивності світла, випромінюваного речовиною). До них відносяться флюориметрія, емісійний спектральний аналіз та полум'яна фотометрія.

Методи, пов'язані із взаємодією світлового випромінювання з суспензіями, поділяють на:

- **ТУРБІДИМЕТРІЮ** (заснована на вимірюванні інтенсивності світла, яке поглинається незабарвленою суспензією);
- **НЕФЕЛОМЕТРІЮ** (заснована на вимірюванні інтенсивності світла, яке відбивається або розсіюється забарвленою або незабарвленою суспензією).

Методи, засновані на явищі поляризації молекул під дією світлового випромінювання ділять на :

- **РЕФРАКТОМЕТРІЮ** (заснована на вимірюванні показника заломлення);
- **ПОЛЯРИМЕТРІЮ** (заснована на вимірюванні кута обертання площини поляризації поляризованого променя світла, що пройшов через

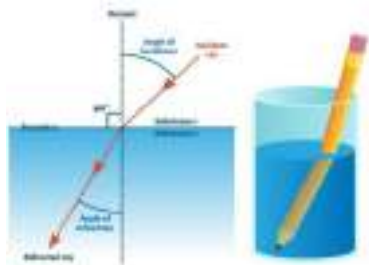
оптично активне середовище);

- **ІНТЕРФЕРОМЕТРІЮ** (заснована на вимірюванні зсуву інтерференції світлових променів при проходженні їх крізь кювети з розчином речовини, розчинником та крізь коліматор)

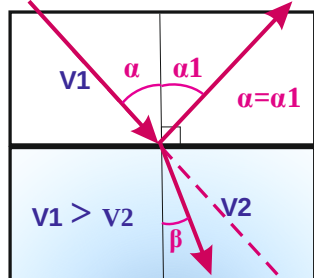
Оптичні методи аналізу нерозривно пов'язані з використанням сучасних приладів різної складності, що породжує вартість аналізу, але дає ряд переваг у порівнянні з класичними хімічними методами: експресність, нерушійність зразків, простоту методики, використання невеликої кількості речовини для аналізу, можливість аналізувати сполуки будь-якої природи проведення експрес аналізу багато компонентних сумішей. Крім того, вони підвищують чутливість, точність і відтворюваність результатів кількісних визначень.

РЕФРАКТОМЕТРІЯ

Рефрактометрія заснована на спостереженні граничних меж заломлення або повного внутрішнього відбиття променя світла при переході з одного середовища в інше.



Це явище обумовлене різною швидкістю поширення світла в різних середовищах (V_1 і V_2 відповідно).



Хід променя через межу розділення двох фаз:

α -кут падіння; α_1 -кут відбиття; β -кут заломлення

Для даних двох середовищ сталою величиною є **показник заломлення (n)**.

ПОКАЗНИК ЗАЛОМЛЕННЯ є відношенням швидкості поширення світла у вакуумі до швидкості поширення світла в розчині, що визначається, - це **абсолютний показник заломлення**.

На практиці визначають **ВІДНОСНИЙ ПОКАЗНИК ЗАЛОМЛЕННЯ** -

відношення швидкості поширення світла в повітрі до швидкості поширення світла в розчині, що визначається.

Показник заломлення середовища також дорівнює відношенню синуса кута падіння α променя світла до синуса кута його заломлення β в даному середовищі.

Таким чином, фізичний зміст показника заломлення відображає рівняння:

$$n = \frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$$

Величина показника заломлення залежить від:

- природи речовини;
- температури;
- концентрації розчину;
- довжини хвилі світла.

Величина показника заломлення НЕ залежить від:

- атмосферного тиску

Якщо немає інших зазначень у монографії, визначення показника заломлення проводять за температури $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ при довжині хвилі лінії D спектра натрію ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$).

Вплив температури в рефрактометрії зводять до мінімуму шляхом втримування в однакових умовах досліджуваного розчину і чистого розчинника поряд з рефрактометром (протягом 30-40 хв) або термостатуванням блоків рефрактометра із призмами. Також поправку на температуру можна розрахувати виходячи з наступної формули:

$$n_D^{20} = n_D^{20} + (20 - t) \cdot 0,0002$$

Показник заломлення, визначений за таких умов, позначають n_D^{20} .

В зазначених умовах вимірювання показник заломлення має значення в межах 1,3-1,7.



Наприклад, для води очищеної він дорівнює 1,3330.

Точність вимірювання на рефрактометрах Аббе досягає 0,0001 – 0,0003.

На практиці рефрактометрія використовується для визначення концентрації розчинів НЕ НИЖЧЕ 3%.

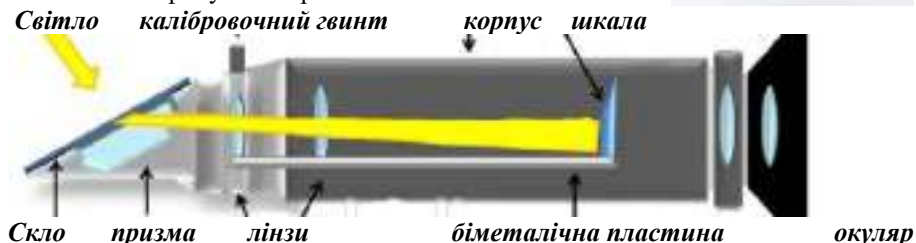
При кутах падіння вище критичного, світло цілком відбивається від поверхні розділу. Цей кут називається кутом повного внутрішнього відбиття. Знаючи кут повного внутрішнього відбиття α_1 , можна визначити показник заломлення

$$n = 1/\sin \alpha_1.$$

РЕФРАКТОМЕТР

Прилади, які використовуються для визначення показника заломлення, називаються *рефрактометрами*.

В таких приладах основною частиною є призма з відомим показником заломлення, яка знаходиться в контакті з випробуваною речовиною.



Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або воду очищену.

Принцип дії промислових рефрактометрів

Принцип дії промислових рефрактометрів базується на використанні явища повного внутрішнього відображення світла в оптичній призмі, що знаходиться в контакті з рідиною.

Світло від джерела вводиться в оптичну призму і падає на її внутрішню поверхню, що контактує з досліджуваним розчином. Світлові промені попадають на границю роздільної призми і розчину під різними кутами. Частина променів, кут падіння яких більше критичного, цілком відбивається від внутрішньої поверхні призми і, виходячи з неї, формують світлу частину зображення на фотоприймачі. Частина променів, кут падіння яких менше критичного, частково переломлюється і проходять у розчин, а частково відбивається і формує темну частину зображення на фотоприймачі.

Положення границі розділу між світлом і тінню залежить від співвідношення коефіцієнтів заломлення матеріалу оптичної призми і досліджуваного розчину, а також довжини хвилі випромінювання джерела світла. Оскільки оптичні характеристики призми і довжина хвилі джерела постійні, то по положенню границі розділу світла і тіні на фотоприймачі можна однозначно визначити коефіцієнт заломлення чи оптичну щільність досліджуваного розчину.

Оскільки, оптична схема рефрактометрів побудована на використанні відображення і проходження світла тільки усередині призми, то ні прозорість розчину, ні наявність у ньому нерозчинних включень, що розсіюють світло, газових пухирців не впливають на результат виміру.

Для компенсації впливу температури досліджуваної рідини на результати виміру концентрації в промислових рефрактометрах використовуються теплові

датчики.

У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРОМИСЛОВОСТІ рефрактометри можуть застосовуватись для дослідження водяних розчинів різних лікарських препаратів:

- кальцію хлориду (10% і 20%);
- новокаїну (0,5%, 1%, 2%, 10%, 20%, 40%);
- ефедрину (5%); глюкози (5%, 25%, 40%);
- магнію сульфату (25%);
- натрію хлориду (10%);
- кордіаміну і т.д.

Експериментально встановлено, що в межах температури 20+0,5°C показники заломлення води і розчинених у ній речовин змінюються практично однаково. Це дозволяє в аптечних умовах не термостатувати водні розчини, а визначати за однакової температури показники заломлення води й аналізованого розчину, що значно спрощує аналіз.

Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або дистильовану воду.

Рефрактометрія застосовується для встановлення чистоти та підтвердження тотожності деяких речовин, а також для визначення концентрації речовини в розчині. Залежність показника заломлення від концентрації відображається формулою:

$$n = n_0 + CF,$$

звідки
$$x\% = \frac{n - n_0}{F}$$

де С – концентрація розчину, %;

n – показник заломлення розчину;

n₀ – показник заломлення розчинника в таких самих умовах;

F – фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення за збільшення концентрації на 1 %.

Фактор устанавлюється експериментально і наводиться у спеціальних рефрактометричних таблицях*. Наприклад:

Концент- рація, %	Кислота борна	Кислота яблучна	Кислота фосфат	Кофеїн-бензоат натрію	Матерія суша, % H ₂ O
1					
2					
3					
4	Для всіх концент- рацій 0,00067	Для всіх концент- рацій 0,00210	Для всіх концент- рацій 0,00180	Для всіх концент- рацій 0,00192	Для всіх концент- рацій 0,00090
5					
6					
7					
8					
9					
10					
Концент- рація, %	Натрію бензоат	Натрію бромат	Натрію гідроксиднат	Натрію гідроксиднат	Натрію хлорид
1	0,00211	0,00130		0,00100	
2	0,00211	0,00130		0,00150	
3	0,00210	0,00133		0,00140	
4	0,00210	0,00133		0,00150	
5	0,00210	0,00134	Для всіх концент- рацій 0,00125	0,00140	Для всіх концент- рацій 0,00143
6	0,00210	0,00133		0,00136	
7	0,00210	0,00133		0,00143	
8	0,00209	0,00133		0,00137	
9	0,00209	0,00132		0,00144	
10	0,00209	0,00132		0,00140	

**Таблиці факторів показнику заломлення надано в Додатку 1 цього посібника.*

Залежність показника заломлення від концентрації розчину може бути прямою лінією, тоді фактор показника заломлення розчину речовини – величина постійна (K_I, глюкоза). Вона також може бути кривою, тоді її розбивають на невеликі проміжки (як правило, ΔC = 5 %), де кривизною можна знехтувати. У рамках таких проміжків фактор по казника заломлення змінюється незначно, так що не може вплинути на точність аналізу, і його вважають величиною постійною.

ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ОДНОГО З ІНГРЕДІЄНТІВ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ МЕТОДОМ РЕФРАКТОМЕТРІЇ

Користуючись методом рефрактометрії, також можна визначати кількісний вміст одного з інгредієнтів із багатокомпонентних лікарських форм, якщо відомі концентрації інших речовин у цій суміші (їх можна визначати, наприклад, хімічними методами).

Оскільки показник заломлення розчину – величина адитивна:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i,$$

то

$$n = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_iF_i.$$

Тобто концентрацію однієї з речовин можна розрахувати за формулою:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2 \cdot F_2 + \dots + C_i \cdot F_i)}{F_1}$$

де:

C_2 і C_i – відомі концентрації речовин, %;

n – показник заломлення розчину суміші речовин;

n_0 – показник заломлення розчинника за таких самих умов;

F_1, F_2, F_i – відповідні фактори.



Рефрактометричний метод застосовують для кількісного визначення розчинів із концентрацією не менше 3 – 4 %.

Аналіз розчинів із меншою концентрацією призводить до збільшення похибки.

ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ СПИРТУ ЕТИЛОВОГО В СПИРТО-ВОДНИХ РОЗЧИНАХ

У водних розчинах спирту етиловою спостерігається **лінійна залежність показника заломлення** від його концентрації, що дозволяє використовувати метод рефрактометрії для визначення концентрації спирту.

Однак значне збільшення показника заломлення спостерігається лише при підвищенні концентрації спирту до 50-55%. У межах концентрації спирту 55-75% величина показника заломлення змінюється менш помітно, при концентраціях 75-90% - залишається практично постійною, а для 90-95% розчинів стає негативною.

У зв'язку з цим, у розчинах, в яких концентрація спирту не перевищує 50-55%, можливе безпосереднє рефрактометричне визначення; для аналізу спирту в більш концентрованих розчинах необхідно попереднє розбавлення водою очищеною.

Слід мати на увазі, що на точність результатів рефрактометричного аналізу спиртових розчинів значний вплив має температура.

Тому, якщо визначення показника заломлення проводиться не при 20°C, необхідно вносити поправку на температуру. У разі визначення при температурі вище 20°C поправку додають до знайденої величини показника заломлення, якщо аналіз проведений при температурі нижче 20°C - поправку віднімають.

Для рефрактометричного визначення концентрації спирту в розчинах, що містять менше 55% спирту, наносять на призму рефрактометра 5-6 крапель спиртового розчину, швидко закривають її і визначають показник заломлення.

Далі, якщо визначення проводилося не при температурі 20°C, вносять поправку на температуру і після приведення показника заломлення до 20°C знаходять концентрацію спирту, що відповідає одержаній величині показника заломлення.

Аналіз спиртових розчинів лікарських речовин

Для визначення концентрації спирту етиловою в спиртових розчинах лікарських засобів, виготовлених на 70% спирті, розбавлення проводять зазвичай 1:2, а виготовлених на 95% спирті - 1:3. Виняток становлять розчини кислоти саліцилової, виготовлені на 70 % спирті, які розводять 2:1 через обмежену розчинність кислоти саліцилової у воді очищеній.

МЕТОДИКА ВИКОНАННЯ РЕФРАКТОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ

Проведення вимірювань

Перед проведенням вимірювань ручний рефрактометр необхідно відкалібрувати. Для калібрування більшості рефрактометрів використовується дистильована вода.

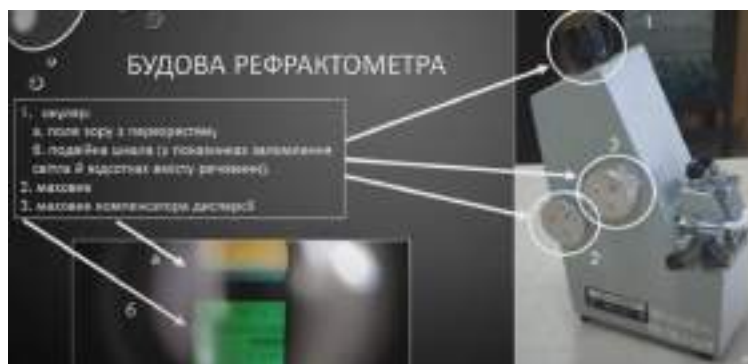
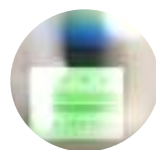
На головну призму за допомогою піпетки наноситься декілька крапель води, потім закривається захисне скло.

При цьому потрібно стежити, щоб вода під захисним склом рівномірно покрила поверхню призми, не залишаючи бульбашок повітря.

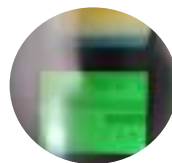


Приклад поля зору в окулярі рефрактометра до налаштування балансу білого/чорного (різкості)

При допомозі гвинта компенсатора дисперсності налаштовуємо різкий перехід між білим та чорним полем (усуваємо дисперсність світла).



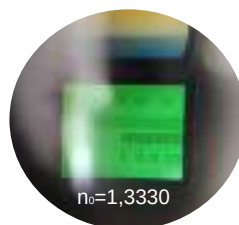
Приклад поля зору в окулярі рефрактометра після налаштування балансу білого\чорного (різкості) гвинтом компенсатора дисперсності.



Далі з допомогою калібрувального гвинта на шкалі приладу виставляється значення 0,0. Після калібрування призму потрібно акуратно протерти м'якою ганчіркою (бажано використовувати ганчірочку для лінз окулярів, її матеріал не зашкодить лінзу рефрактометра). Тепер рефрактометр готовий до вимірів.

Якщо шкала рефрактометра починається не з нуля (0 це дистильована вода), то рефрактометр калібрується по спеціальному маслу.

Приклад поля зору в окулярі рефрактометра після встановлення відповідності межі білого\чорного полів та перерехрестя (визначення показника заломлення та концентрації)



Для проведення вимірювань здійснюються ті ж дії, що і при калібруванні, але замість дистильованої води на призму приладу наноситься досліджуваний розчин. Калібрувальний гвинт при цьому залишається в своєму первісному положенні. Після нанесення розчину необхідно почекати 30 секунд для того, щоб температура розчину зрівнялася з температурою приладу. Потім рефрактометр направляють на джерело світла (денне світло або лампа розжарювання) і знімають показання.

Після проведення вимірювань призму знову потрібно протерти м'якою ганчіркою. Ручний рефрактометр не можна опускати в воду; це може призвести до потрапляння води всередину приладу і затуманення шкали. Не вимірюйте рефрактометром жорсткі або корозійні речовини, так як вони можуть пошкодити покриття призми. Також не вимірюйте і дуже гарячі розчини, так як головна лінза може відклеїться. Для більшості рефрактометрів температурний межа 50С.

ПРИКЛАД ВИМІРЮВАННЯ концентрації ЛЗ

Об'єкти дослідження: розчини глюкози, розчин глюкози й аскорбінової кислоти.

1. Кількісне визначення розчинів глюкози.

Методика. На призму рефрактометра наносять кілька крапель води і за шкалою знаходять показник заломлення.

Витирають призму насухо, наносять на неї кілька крапель розчину глюкози і знаходять показник заломлення, який визначають 3 – 4 рази, щоразу беручи нову порцію препарату. Для розрахунку беруть середнє з цих визначень.



Вміст глюкози (г/мл) розраховують за формулою:

$$X = \frac{n - n_0}{0,00142 \cdot 100}$$

де n – показник заломлення препарату;

n_0 – показник заломлення води;

0,00142 – величина приросту показника заломлення при збільшенні концентрації глюкози на 1% (F).

2. Кількісне визначення багатокомпонентних лікарських форм.

Лікарська форма: розчин кислоти аскорбінової та глюкози.

Методика

1) Визначення концентрації кислоти аскорбінової.

1 мл розчину титрують 0,1 н. розчином йоду до появи слабо-жовтого забарвлення. 1 мл 0,1 н. розчину йоду відповідає 0,0088 г кислоти аскорбінової. Розраховують концентрацію кислоти аскорбінової;

2) Визначення концентрації глюкози.

Визначають показник заломлення розчину для розрахунку концентрації глюкози за формулою:

$$C = \frac{n - (n_0 + C_1 F)}{F_1}$$

3) де C – концентрація глюкози, яка визначається;

n – показник заломлення розчину глюкози і кислоти аскорбінової;

n_0 – показник заломлення розчинника;

C_1 – знайдена концентрація аскорбінової кислоти;

F_1 – величина приросту показника заломлення глюкози (0,00142);

F – величина приросту показника заломлення кислоти аскорбінової (0,00162).

ПОЛЯРИМЕТРІЯ

Поляриметрія – це методи фізичних і хімічних досліджень, засновані на вимірі ступеня поляризації світла і кута повороту площини поляризації світла при проходженні його через оптично активні речовини.

Кут повороту в розчинах залежить від їх концентрації, тому поляриметрія широко застосовується для вимірювання концентрації оптично активних речовин.

Поляриметрія використовується для дослідження випромінювань, а також в аналітичній і структурній хімії.

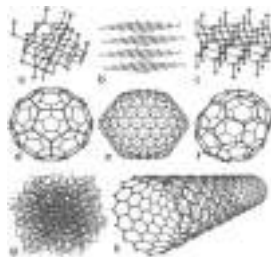
Речовини, здатні обертати площину поляризації поляризованого світла, називають **оптично активними речовинами**.

Оптична активність

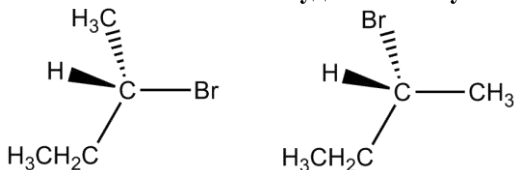
Оптична активність може бути зв'язана з двома факторами:

➤ особливість кристалічної решітки речовин:

Оптична активність зумовлена особливостями кристалічної решітки (натрій хлорат, кальцій фторид та ін.), губиться при її руйнуванні (розчиненні, плавленні).

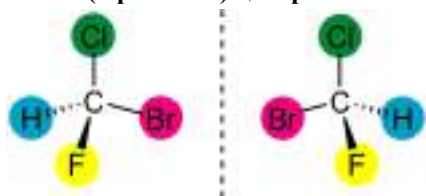


➤ особливостями будови молекул:



Оптичну активність зумовлену особливостями будови молекул, проявляють речовини тільки в розчиненому стані або газоподібному стані. Це, в основному, органічні сполуки, в молекулах яких є **оптичний (хіральний) центр**.

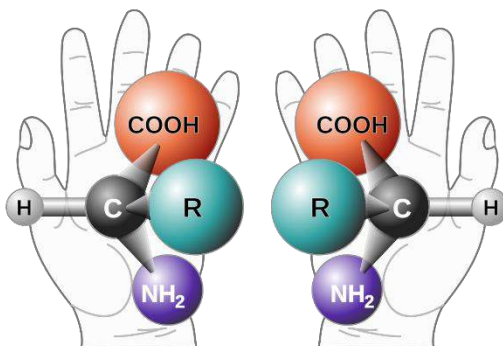
1. **Хіральний центр** - структурна одиниця молекули, що зумовлює виникнення оптичної активності. Хіральний центр часто називають **асиметричним атомом** або, в фізиці, **оптичним центром**. Найбільш розповсюдженим хіральним елементом є атом карбону, поєднаний із чотирма різними замісниками.



2. Але таким центром можуть бути й інші атоми (силіцію, фосфору, сульфору тощо) з тетраедричним розташуванням замісників навколо них, причому в окремих випадках замісників лише три, а четверту вершину тетраедру займає неподілена електронна пара.

Енантіомери.

Енантіомери — це стереоізомери, які є неідентичними повними дзеркальними відображеннями один одного (як права і ліва рука) і вміщують у складі молекули хіральний центр. У симетричному (нехіральному) оточенні енантіомери мають ідентичні хімічні і фізичні властивості за винятком їх здатності обертати площину поляризації світла, яка у двох енантіомерів



ідентична за модулем і протилежна за напрямком – **оптичну активність**.

Теорія поляриметрії

Оптична активність речовин дуже чутлива до змін просторової структури молекул і до міжмолекулярної взаємодії.

Поляризованість атомів, іонів і молекул визначає ступінь міжмолекулярної взаємодії та її вплив на оптичну активність середовища.

Поляриметрія дає цінну інформацію про природу заступників в органічних молекулах, про будову комплексних неорганічних сполук.

Дослідження оптичної активності речовин

За допомогою оптичних поляриметрів визначають величину обертання площини поляризації світла при проходженні його через **оптично-активні середовища** (тверді речовини або розчини) – здатні обертати площину поляризованого світла.

Поляриметрія широко застосовується в фармацевтичній хімії для швидкого вимірювання концентрації оптично-активних речовин, для ідентифікації ефірних масел і в інших дослідженнях.

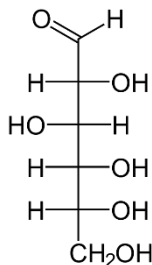
- Величина оптичного обертання в розчинах залежить від їх концентрації та специфічних властивостей **оптично-активних речовин**.
- Вимірювання обертальної дисперсії світла (спектрополяриметр, визначення кута обертання при зміні довжини хвилі світла дозволяє вивчати будову речовин.

У неполяризованого світлового променя коливання відбуваються в усіх площях, перпендикулярних до напрямлення його поширення.

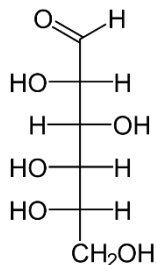
Промінь, коливання якого проходять тільки в одній площині, називаються **поляризованими**;

площина, в якій він коливається, називається **площиною коливання поляризованого променя світла**, площина, перпендикулярна до неї, – **площина його поляризації**.

В залежності від природи речовини обертання площини поляризації може мати різне направлення у величину. При цьому, якщо від спостерігача, до якого спрямоване світло, який проходить через оптично активну речовину, площина поляризації обертається вправо (за часовою стрілкою), то речовина називається **правообертаючою** і перед її назвою ставлять індекс «d» або знак «+». Якщо обертання площини поляризації проходить вліво (проти часової стрілки), то речовина називається **лівообертаючою** і перед її назвою ставлять індекс «l» або знак «-».



D-Glucose



L-Glucose

Відхилення площини поляризації від початкового положення, виражене в кутових градусах, називають **кутом обертання і позначають α .**

Його величина залежить від природи речовини, концентрації розчину, товщини шару, довжини хвилі світла і температури.

Оптичну активність речовини характеризують **величиною питомого обертання**, яку визначають розрахунковим шляхом як кут обертання площини поляризації при проходженні поляризованого світла через шар речовини товщиною в 1 дм, з концентрацією 1 г/см³.

Величина питомого обертання залежить від природи речовини, довжини хвилі поляризованого світла і температури, тому її вимірювання повинно проводитися при певних значеннях довжини хвилі і температури.

Визначення стандартного питомого обертання проводять при температурі 20⁰С і довжині лінії D спектра натрію ($\lambda=589,3$ нм) і позначають $[\alpha]_D^{20}$. Значення $[\alpha]_D^{20}$ є постійним для кожної оптично активної речовини і приводиться в довідковій літературі.

Рідкі (індивідуальні) речовини

Величину питомого обертання для рідких речовин розраховують за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}} \quad ([\alpha]_D^{20} = \alpha / l \rho_{20}),$$

де α -кут обертання, град; l -товщина шару, дм; ρ_{20} -густина, кг/дм³.



Розчини

Для розчинів величина питомого обертання залежить від природи розчинника і **концентрації оптично активної речовини**.

Величину питомого обертання для розчинів розраховують по формулі:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} \quad ([\alpha]_D^{20} = \alpha \cdot 100 / l \cdot C)$$

де α -кут обертання, град; l -товщина шару, дм; C -концентрація розчину, г/100см³.

Використання величини питомого обертання в кількісному аналізі

Величини ($[\alpha]_D^{20}$, α) використовують в кількісному аналізі для визначення кількості та концентрації оптично активних речовин в розчині.

$$C = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]_D^{20}} \quad c = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}$$

Для цього вимірюють кут обертання розчину α і розраховують його концентрацію за формулою:

$$C = \alpha \cdot 100 / [\alpha]_D^{20} \cdot l$$

де α – кут обертання, град; $([\alpha]_D^{20})$ – визначена величина питомого обертання, l – товщина шару, дм; або за калібрувальним графіком.

Для вимірювання кута обертання α використовують прилади – *поляриметри*.



Конструкція поляриметра СУ-5



Конструкція поляриметра СУ-5



Конструкція поляриметра СУ-5



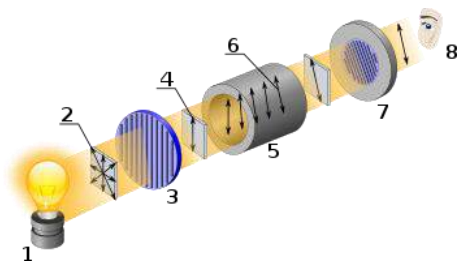
Конструкція поляриметра СУ-5



Конструкція портативного поляриметра



ПРИНЦИП РОБОТИ ПОЛЯРИМЕТРА



- 1 – джерело світла
 2- неполяризоване світло
 3- поляризатор
 4- поляризоване світло
 5- кювета з розчином досліджуваної речовини
 6- оптичне обертання (30°)
 7- аналізатор
 8 – спостерігач

Важливими частинами поляриметра є поляризатор і аналізатор. Вони представляють собою призми Ніколя (виготовлені з ісландського шпата).

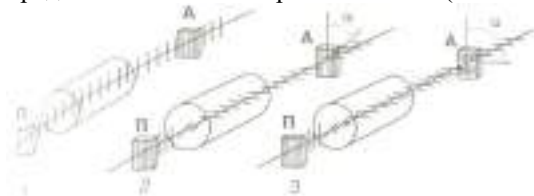


Схема визначення оптичної активності:

1. речовина оптично неактивна;
2. речовина оптично активна;
3. проходження поляризованого світла через аналізатор;

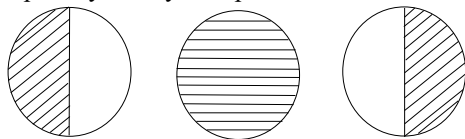
Поляризатор - нерухомо закріплена призма Ніколя (перетворює неполяризоване світло в поляризоване).

Аналізатор - рухома призма Ніколя, яку можна обернути і кут обертання вираховувати по шкалі.

При нульовому положенні аналізатора вісі кристалів обох призм паралельні, тому світло, яке поляризується поляризатором, вільно проходить крізь аналізатор. Між поляризатором і аналізатором поміщують кювету з досліджуваним розчином або речовиною. Якщо рідина оптично неактивна, то поляризований промінь проходить крізь неї без змін площини поляризації, і аналізатор залишається нульовому положенні (спостерігають рівномірне освітлення поле зору).

У випадку оптично активних речовин відбувається обертання площини поляризації поляризованого світла на певний кут, і частина спостерігає мого поля зору затемнюється. Для визначення цього кута зору необхідно обернути

аналізатор так, щоб поле зору було рівномірно освітленим. За шкалою приладу відраховують кут обертання α і його знак (+ або -).



Методика поляриметричних вимірювань

Встановіть поляриметр на столі в затемненому приміщенні з забарвленими в темний колір стінами для підвищення чутливості очей.

Заземлюємо поляриметр.

Вмикаємо поляриметр, вмикаємо освітлювач.

Встановлюємо вузол світлофільтрів (обойму) в положення «С» (світлофільтр) – при роботі з безколірними та малозабарвленими розчинами, або в положення «Д» - при роботі з темнозабарвленими розчинами.

Встановлюємо обертанням окуляра максимальну різкість зображення вертикальної лінії розділу полів порівняння.

Встановлюємо ручкою резистора таку яскравість поля, що не втомлює очі, та при якій максимально чітко сприймається різниця в яскравості полів порівняння, якщо змістити ноніус (верхня шкала) на одну поділку з нульового положення.



Встановлюють нульове положення приладу.

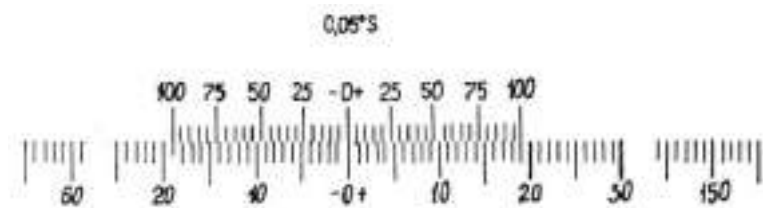
Закриваємо кришку кюветного відділення (за відсутності кювети у відділенні).

Урівнюємо яскравість полів обертанням ручки компенсатора.

Суміщаємо нульове ділення ноніуса (верхня шкала) з нульовим діленням нижньої шкали, пересуваючи ноніус (верхню шкалу).



Ділення ноніуса і шкали



Заповнення кювети.

Перед використанням кювету промивають, протирають фільтрувальним папером, просушують.

Перед наповненням досліджуваним розчином промивають кювети цим розчином 2-3 рази.



Далі заповнюють кювету поляриметра розчином наступним чином:

- 1) Відкручують ковпачок, ретельно ополіскують кювету розчинником і заповнюють її розчинником через лійку до верхнього краю.
- 2) Просуванням збоку накладають захисне скло и закручують ковпачок.
- 3) В заповненій кюветі не повинно бути пухирців повітря, для цього



захисне скло насувається на торуць кювети, ніби «зрізаючи» верхній шар рідини.

- 4) Поміщують кювету в трубку поляриметра, домагаються за допомогою поляриметра однаковою освітленості поля зору і відраховують кут обертання α_0 , який повинен бути близько до нуля.



поле зору в окулярі поляриметра



а

б

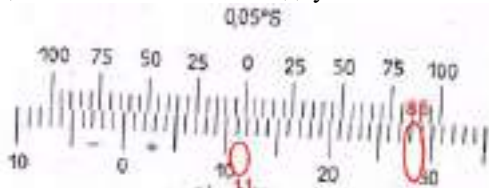
в

а, б – можливе поле зору в окулярі поляриметра.

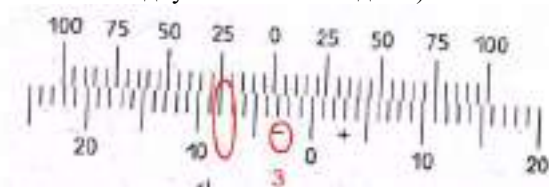
В- поле зору після вирівнювання яскравості полів.

На малюнку нижче, показано положення ноніуса (верхньої шкали) та нижньої, що відповідає відліку «+11,85°S» (нуль ноніуса розташований праворуч нуля

нижньої шкали на 11 повних поділок і у правій частині ноніуса з однією з поділок нижньої шкали поєднується його 17 поділка).



На малюнку нижче, показано положення ноніуса (верхньої шкали) та нижньої, що відповідає відліку «3,25°S» (нуль ноніуса розташований ліворуч нуля нижньої шкали на 3 повних поділки і у правій частині ноніуса з однією з поділок нижньої шкали поєднується його 5 поділка).



Якщо речовина оптично неактивна, то при однаковій орієнтації двох призм поляризоване світло проходить через аналізатор повністю і без зміни положення площини поляризації (спостерігають рівномірне освітлене поле зору).

- 5) Виконують вимірювання декілька разів і знаходять середнє значення α_0 .
- 6) Кювету ретельно ополіскують досліджуваним розчином і заповнюють таким же розчином.
- 7) Вимірюють не менше трьох разів кут обертання, як описано вище. Його величина дорівнює $\alpha - \alpha_0$.

Переваги і недоліки поляриметрії

Переваги поляриметрії: малий час виміру, нескладність виконання експерименту, мала витрата речовини.

Недоліки поляриметрії: для аналізу не можна використовувати забарвлені та не прозорі розчини.

Застосування поляриметрії у фармації

У фармацевтичній хімії за допомогою поляриметрії можуть вимірюватися концентрація і чистота найрізноманітніших речовин і сполук, які мають оптичну активність.

- **По-перше**, до них відносяться всі енантіомери та хіральні речовини.
- **По-друге**, це різні анальгетики, антибіотики, вітаміни, стероїди, транквілізатори та діуретики.
- **По-третє**, для вимірювання глюкози, фруктози, амінокислот та аміноцукрів, крохмалю, сахарози та природних олій.

Поляриметричний контроль за чистотою, а отже, якістю препаратів прописаний

як еталонний у багатьох світових стандартах (GLP/GMP/ISO/ГОСТ тощо) та є обов'язковим для міжнародних Фармакопей.

Приклад вимірювання кута обертання з метою ідентифікації та визначення відповідності лікарського засобу вимогам ДФУ.



2. Розрахуйте **питоме оптичне обертання** і зробіть висновок про якість субстанції **глюкоза безводна**, якщо **кут обертання** розчину, приготованого за наведеною методикою ДФУ, складає **+5,28°**; зміст води в субстанції 1,0%; довжина кювети 1 дм.

(ДФУ) **Питоме оптичне обертання** (2.2.7). Від +52,5° до +53,3°, у перерахунку на безводну речовину. 10,0 г субстанції розчиняють в 80 мл води додають 0,2 мл розчину аміаку розведеного, витримують протягом 30 хв і доводять об'єм розчину водою до 100,0 мл.

$$C_{г/л} = \frac{m \cdot 1000}{V_{р-ну}} = \frac{10,0 \cdot 1000}{100,0} = 100_{г/л} \quad [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 1000}{c \cdot l}$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 1000 \cdot 100}{C_{г/л} \cdot l \cdot (100 - \%_{води})} = \frac{+5,28 \cdot 1000 \cdot 100}{100 \cdot 1 \cdot (100 - 1,0)} = +53,33^\circ$$

Приклад вимірювання кута обертання з метою визначення кількісного вісту (концентрації) та відповідності лікарського засобу вимогам ДФУ.

3. Розрахуйте концентрацію (у %; у г/мл) **глюкози** в лікарській формі, якщо: кут обертання розчину складає +5,32°, питоме обертання +52,5°, довжина поляриметричної трубки 0,9995 дм.

Розчину глюкози 10% – 200 мл

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{C\% \cdot l} \quad C\% = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l} = \frac{+5,32 \cdot 100}{+52,5 \cdot 0,9995} = 10,14\% \quad \text{або}$$

$$X_{г} = \frac{\alpha \cdot V_{р-ну}}{[\alpha]_D^{20} \cdot l} = \frac{+5,32 \cdot 200}{+52,5 \cdot 0,9995} = 20,28_{г}$$

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЯ І СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ

У фармацевтичному аналізі найбільшого поширення набули методи молекулярно-абсорбційного аналізу, які засновані на **вибірковому поглинанні** електромагнітного випромінювання аналізованих сполук і служать для дослідження будови, ідентифікації та кількісної визначення лікарських речовин.

При цьому, **під вибіркoвим поглинанням розумється, що поглинається тільки таке випромінювання, яке здатне викликати певні зміни в молекулі даної речовини, тобто промені певної хвилі (X) і відповідної їм енергії (E').**

Тому при пропусканні через розчин речовини поліхроматичного світла, тобто світла з широким інтервалом довжин хвиль, поглинається випромінювання тільки певної довжини хвилі, а решта променів проходять через розчин або зазнають деяку трансформацію.

При взаємодії зі світловою енергією в атомах поглинаючої речовини відбувається перехід електронів на більш віддалені від ядра орбіталі.

Електронні переходи, викликані поглинанням суворо визначених квантів світлової енергії, характеризуються наявністю строго визначених смуг поглинання в електронних спектрах поглинаючих атомів або молекул.

Енергія випромінювання зазвичай характеризується електромагнітним спектром. Електромагнітні випромінювання різних довжин хвиль (або частот) і дають *електромагнітний спектр*.

Основний закон світлопоглинання

При проходженні потоку *монохроматичного* світла через розчин виконується об'єднаний закон Бугера-Ламберта-Бера (основний закон світлопоглинання), який формулюється наступним чином: ***поглинання монохроматичного світла розчином прямо пропорційно концентрації поглинаючої світло речовини і товщині шару розчину, через який проходить даний світловий потік.***

$$I = I_0 \cdot 10^{-ECl}$$

де I - інтенсивність світлового потоку, що пройшов через розчин;

I_0 - інтенсивність падаючого світла;

E - коефіцієнт поглинання – постійна величина, характерна для кожної речовини і залежить від її природи;

C - концентрація забарвленої речовини в розчині, моль/дм³;

l - товщина кювети, см.

Поглинання світла виражають величиною абсорбційності або оптичною густиною D :

$$D = \lg \frac{I_0}{I}$$

Якщо прологарифмувати рівняння закону Бугера-Ламберта-Бера і змінити знаки на обернені, то рівняння набирає вигляд:

$$\lg \frac{I_0}{I} = ECl = D$$

Із цього рівняння видно, що оптична густина розчину прямо пропорційна концентрації забарвленої речовини й товщині шару розчину.

Таким чином, щоб виміряти концентрацію (C) забарвленого розчину, необхідно визначити його **оптичну гуστину**, тобто інтенсивність світлового потоку.

$$D = E \cdot L \cdot C$$

$$C = D / E \cdot L$$

З рівняння випливає, що **оптична густина розчину при інших умовах прямо пропорційна концентрації розчиненої речовини і товщині поглинаючого шару розчину**. Показник поглинання k можна розглядати як коефіцієнт пропорційності. Для кожної речовини k є специфічною фізичною константою.

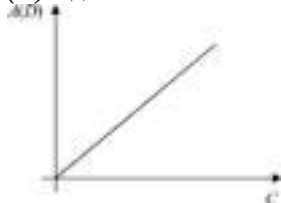
Значення k залежить від:

- природи розчиненої речовини
- природи розчинника
- температури
- довжини світлової хвилі.

Відповідно до рівняння, розрахувати k можна виходячи з вимірної оптичної густини для розчинів з відомою концентрацією:

$$k = \frac{A}{C \cdot l}$$

У фармацевтичному аналізі практичне значення має використання залежності A (D) від C .



Залежність оптичної густини від концентрації розчину (при дотриманні закону Бугера-Ламберта-Бера)

Залежно від використовуваної апаратури, у **фотометричному** аналізі розрізняють:

- **спектрофотометричні методи**, засновані на поглинанні монохроматичного світла [випромінювання, в якому всі хвилі мають однакову довжину хвилі λ (або частоту ν), називається *монохроматичним*];
- **фотоколориметричні методи** - аналіз по поглинанню *поліхроматичного* (немонохроматичного світла).

Обидва методи засновані на загальному принципі - існування пропорційної залежності між світлопоглинанням і концентрацією поглинаючої речовини.

Точність фотоколориметричних визначень лежить в межах $\pm 1-2$ відн.%, спектрофотометричних $\pm 0,1 - 0,5$ відн.%.

Фотоколориметричний метод аналізу полягає у вимірюванні поглинання світла немонохроматичного випромінювання забарвленими сполуками у видимій області спектра.

Якщо сполуки, що досліджуються, **безбарвні**, то їх **переводять у забарвлені сполуки шляхом взаємодії з різними реактивами**. У цьому випадку забарвлені сполуки, переважно, комплексні або внутрішньокмплесні. Останні повинні бути міцними, мати постійний склад, високу інтенсивність забарвлення.

На відміну від спектрофотометрії у фотоколориметрії досліджують поглинання немонохроматичного світла з порівняно вузьким інтервалом довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів. Для цього використовують спеціальні прилади – **фотоелектроколориметри**. Принцип їх роботи полягає в тому, що світло проходить крізь світлофільтр, а потім крізь кювету з забарвленим розчином і потрапляє на фотоелемент, який перетворює світлову енергію в електричну. Попередньо (або одночасно) пропускають світло через розчинник або контрольний розчин.

Різниця між поглинанням і оптичною густиною розчину, що досліджується. Оскільки для немонохроматичного випромінювання не відбувається суворого підпорядкування закону Бугера – Ламберта – Бера, під час проведення кількісних визначень цим методом користуються або стандартними розчинами (вимірюють паралельно оптичну густина стандарту), або калібрувальним графіком. Залежно від способу вимірювання концентрацій речовин у забарвлених розчинах, від апаратури, що застосовується, методи фотоколориметричного аналізу поділяються в основному на два види: **візуальні та фотоелектричні**.

При візуальному методі, який називають колориметричним, інтенсивність забарвлення розчинів, що досліджуються, порівнюється з інтенсивністю забарвлення стандартних розчинів, у яких концентрація речовин відома.

Найпоширеніші дві принципові схеми фотоелектроколориметрів:

- а) схема прямої дії з одним фотоелементом, яка передбачає вимірювання оптичної густини за силою фотоструму, що реєструється гальванометром;
- б) диференційна схема з двома фотоелементами, за якою пучки світла, що проходять відповідно крізь розчин, що досліджується, та нульовий розчин потрапляють на два різні фотоелементи. Фотоструми зрівнюють за допомогою потенціометра (електрична компенсація) або діафрагми, яка зменшує інтенсивність одного зі світлових пучків (оптична компенсація).

За шкалою потенціометра або діаграми визначають оптичну густина в момент, коли фотоструми зрівнюються (стрілка гальванометра знаходиться в цей час на нулі).

Фотоколориметричні методи відрізняються простотою виконання, невеликими затратами речовини, що досліджується, і реактивів. Відносна помилка фотоколориметричних методів звичайно не перевищує 3%, що трохи більше, ніж у спектрофотометрії, тому фотоколориметрію частіше використовують для



аналізу лікарських форм.

Визначення концентрації розчину.

Під час визначення концентрації речовини в розчині потрібно дотримуватися такої послідовності в роботі:

1. вибір світлофільтру;
2. вибір кювети;
3. побудова калібрувального графіка для даної речовини;
4. вимірювання оптичної густини розчину, що досліджується, і визначення концентрації речовини в розчині.

Побудова калібрувального графіка.

Готують ряд розчинів стандартного зразка даної речовини з відомими концентраціями, вимірюють оптичну густину всіх розчинів і будують калібрувальний графік, відкладаючи по горизонтальній осі (абсцисі) відомі концентрації, а по вертикальній (ординаті) – відповідні їм значення оптичної густини.

За калібрувальним графіком визначають невідому концентрацію речовини в розчинах, що досліджуються. Для цього розчин наливають у ту кювету, для якої побудований калібрувальний графік, і, включивши такий самий світлофільтр, визначають оптичну густину. Потім за калібрувальним графіком знаходять концентрацію, яка відповідає виміряному значенню оптичної густини. Калібрувальний графік потрібно час від часу перевіряти.

Характерне для фармацевтичного аналізу також застосування в кількісному аналізі фармацевтичних препаратів таких методів, як **фотометрія полум'я, диференційна спектрофотометрія.**

Метод диференційної спектрофотометрії значно підвищує точність спектрофотометричного і фотоколориметричного аналізу лікарських речовин. Цей метод дає можливість визначати великі кількості окремих компонентів суміші, оскільки оптична густина досліджуваного розчину вимірюється не відносно чистого розчинника (або розчину реактивів), а відносно розчину порівняння, який містить відому кількість речовини, що визначається.

Фотоколориметричне визначення кількісного вмісту фурациліну.

Лікарська форма: розчин фурациліну 0,02 %.

Методика. До 0,5 мл лікарської форми додають 7,5 мл води, 2 мл 0,1 н. розчину натрій гідроксиду і перемішують.

Через 20 хвилин вимірюють оптичну густину забарвленого розчину (A1) за допомогою фотоколориметра в кюветі при синьому світлофільтрі.

Як нульовий розчин використовують NaCl (0,8%).

Паралельно проводять реакцію з 0,5 мл 0,02 % стандартного розчину фурациліну і вимірюють оптичну густину одержаного забарвленого розчину (Aст).

Вміст фурациліну (%) обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0,0002 \cdot 100}{A_{\text{ст}} \cdot 0,5}$$

Для приготування стандартного розчину 0,02 г фурациліну (точна наважка), що відповідає вимогам ДФ України, розчиняють у 70 – 80 мл води в мірній колбі на 100 мл при нагріванні на водяній бані за 70 – 80°C. Після охолодження об'єм розчину доводять водою до мітки. В 1 мл розчину РСЗ міститься 0,0002 г фурациліну. Розчин стійкий протягом місяця при зберіганні в темному місці.

ХРОМАТОГРАФІЧНІ МЕТОДИ

***Хроматографія** - процес розділення суміші речовин, заснований на кількісних розходженнях в поведінці поділюваних компонентів при їх безперервному перерозподілі між двома контактуючими фазами, одна з яких нерухома, а інша має постійний напрямок руху.*

Метод хроматографії використовується для вирішення трьох основних завдань:

1. **Ідентифікація** - якісне та кількісне визначення сполук, як аналітичний метод,
2. **Виділення** - одержання відносно великих кількостей чистих речовин, як препаративний метод
3. **Очистка** - розділення окремих компонентів суміші або позбавлення від домішок.

ВИДИ ХРОМАТОГРАФІЇ

Методи хроматографії класифікують:

1. **За агрегатним станом** - газова, рідинна, газорідинна хроматографія;
2. **За формою проведення процесу** - колонкова, капілярна, площинна (паперова і тонкошарова) хроматографія.
3. **За механізмом**, що лежить в основі рівноважного розподілу між рухомою і нерухомою фазами:

А. Розподільна - розподіл між двома рідинами

Б. Адсорбційна - адсорбція з рідини на поверхню твердого тіла.

В. Іонообмінна – іонний обмін. Базується на затриманні в нерухомій фазі молекул речовин у результаті електростатичної взаємодії різнополярних іонів. При проведенні дослідження іони аналізованої речовини починають конкурувати з іонами елюентів прагнучи взаємодії з сорбентами, які протилежно заряджені. Цей метод підходить для аналізу будь яких сумішей, які можуть бути іонізовані.

У фармацевтичному аналізі в даний час найбільш широко застосовують такі види хроматографії: іонообмінна, адсорбційна, в тонкому шарі сорбенту, розподільна на папері, газова, рідинна, газорідинна хроматографія.

Використання хроматографічного методу дає цілу низку переваг.

1. *речовини під час розділення, в основному, не змінюються*, що є дуже важливим для подальших біохімічних досліджень.
2. цей метод цілком *придатний для розділення рідких та газоподібних сполук*.
3. він може бути *використаний для фракціонування сумішей речовин*, які близькі за біохімічним складом, властивостями та будовою.
4. хроматографія *має високу точність розділення речовин*, є відносно простою у використанні та доступною для будь-якої лабораторії.

Історія методу

Хроматографія була *відкрита М.С. Цветом* у 1901 р. Однак бурхливий розвиток різних видів хроматографії розпочався у 30-ті роки XX ст.:

1938 р. — відкриття ТШХ

1941 р. — відкриття колонкової рідинної розподільної хроматографії

1943 р. — відкриття розподільної паперової хроматографії

1952 р. — розроблення першого газового хроматографа

Метод «Цвета» - КОЛОНКОВА ХРОМАТОГРАФІЯ

Із зеленого сухого листа за допомогою петролейного ефіру він екстрагував (виділив) хлорофіл. Потім частину цього екстракту зафарбованого в інтенсивно зелений колір він вводив у верхню частину **скляної трубки** щільно набитої зернами твердого адсорбенту (в якості адсорбенту вчений використовував мінеральні солі, а саме **натрію карбонат**). Хлорофіл поглинався зернами адсорбенту і утворював у верхній частині трубки забарвлену в зелений колір зону. Потім

він промивав трубку чистим розчинником, при цьому через деякий час спостерігалось дуже цікаве явище. По висоті трубки з'являлися окремо розташовані пофарбовані зони. Відстань між якими збільшувалась по мірі додавання більшої кількості чистого розчиннику. Цвет припустив, що ці зони відповідають індивідуальним пігментам. Він розрізав скляну трубку так, щоб відділити зони одна від одної. Витягнув екстрагент, тоді екстрагував пігменти і дослідив їх властивості. Науковець віднайшов які пігменти входили до складу суміші.

Приклад використання колонкової хроматографії у фарманалізі.



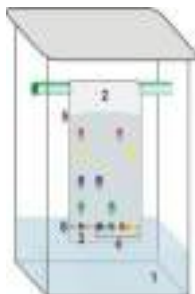
ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ (ТШХ)

Тонкошарова хроматографія являє собою метод розділення, в якому використовується **нерухома фаза**, що складається з підходящого матеріалу, нанесеною у вигляді стандартизованого тонкого шару і зафіксованою на підкладці (пластинці або пластині) зі скла, металу або пластмаси.



Перед хроматографуванням розчини аналізованих речовин наносять на пластинку. Розділення засновано на процесах адсорбції, розподілу, іонною обміну або на їх комбінації і здійснюється за допомогою переміщення в тонкому шарі (**нерухомій фазі**) досліджуваних речовин, розчинених у розчиннику або відповідної суміші розчинників (**рухомій фазі**).

Стінки хроматографічної камери вистилають фільтрувальним папером. Розчинник наливають у камеру в кількості достатній для того, щоб після змочування фільтрувального паперу окрити дно камери шаром рідини необхідної для хроматографування. Розчини речовин, що аналізують, наносять на пластинку. Пластинку опускають в хроматографічну камеру. При зануренні нижнього краю пластинки в **еллюент (рухома фаза)** він починає підніматися по хроматографічному шарі. Після того, як лінія досягне потрібної довжини для аналізу пластинку виймають та висушують.



Розділення засновано на процесах адсорбції, розподілу, іонного обміну та їх комбінації й здійснюється за допомогою переміщення в тонкому шарі (нерухомій фазі) досліджуваних речовин, розчинених у розчиннику або у відповідній суміші розчинників (**рухомій фазі**).

Основне застосування ТШХ у фармацевтичному аналізі — ідентифікація й граничний контроль домішок. Метод як простий і ефективний найчастіше використовують у невеликих лабораторіях.



Устаткування

1. Попередня підготовка пластинок. У деяких випадках може знадобитися промивка пластинок перед хроматографуванням, яка може бути виконана за допомогою попереднього елюювання чистих пластинок у відповідному розчиннику. Пластинки можуть бути також імпрегновані (просочені) за допомогою таких процедур, як елюювання, занурення або обприскування. Перед використанням пластинки активують, якщо необхідно, за допомогою нагрівання в термостаті при температурі від 100°C до 105°C протягом 1 години.

2. **Хроматографічна камера** являє собою ємність з щільно підігнаною кришкою і з плоским дном або дном з двома жолобами з інертного прозорого матеріалу, що відповідають за розміром використовуваним пластинкам. Для горизонтального елюювання хроматографічна камера має жолоб для рухомої фази і додатково містить пристрій для подачі рухомої фази до нерухомої фази.

3. **Мікропіпетки, мікрошприци, калібровані капіляри** або інші пристрої, придатні для нанесення розчинів.

4. **Пристрій для виявлення або гасіння флуоресценції.**

5. **Проявляючі реактиви** - для виявлення розділених речовин за допомогою обприскування, обробки парами або занурення.



Методика

Вертикальне елюювання.

Стінки хроматографічної камери вистилають фільтрувальним папером. Рухливу фазу наливають в камеру в кількості, достатній для того, щоб після змочування фільтрувального паперу покрити дно камери шаром рідини, необхідним для хроматографування. Для насичення хроматографічної камери з рухомою фазою закривають кришкою і витримують протягом 1 години при температурі від 20°C до 25°C.

Обсяги розчинів аналізованих речовин, зазначені у приватній етапі, наносять невеликими порціями, отримуючи смуги або круглі плями на відповідній відстані від нижнього краю і від бічних країв пластинки. Розчини наносять на лінію, паралельну нижньому краю пластинки, з відстанню не менше 10 мм між пробами.

Після випаровування розчинників з нанесених проб пластинку поміщають в хроматографічну камеру якомога більш вертикально, стежачи за тим, щоб плями або смуги знаходилися вище поверхні рухомої фази. Камеру закривають, залишають її при температурі від 20°C до 25°C у захищеному від прямих сонячних променів місці. Після того, як рухома фаза пройде відстань, вказану в приватній статті, пластинку виймають, сушать і виявляють плями способом, зазначеним у приватній статті.

У випадку двомірної хроматографії після першого хроматографування пластинку сушать і виконують друге хроматографування в напрямку, перпендикулярному першому.

Горизонтальне елюювання.

Зазначені об'єми розчинів наносять, як описано вище. Після випаровування розчинників з нанесених проб у жолоб хроматографічної камери уводять за допомогою шприца або піпетки достатню кількість рухомої фази; пластинку поміщають в хроматографічну камеру, перевіряють, щоб вона мала



горизонтальне положення, та приєднують пристрій для подачі рухомої фази відповідно до інструкції виробника. Якщо зазначено в монографії, пластинку елюють, починаючи одночасно з двох кінців. Камеру закривають і залишають її за температури від **20 °С до 25 °С**. Після того, як рухома фаза пройде відстань, зазначену в монографії, пластинку виймають, висушують і візуалізують хроматограми зазначеним у монографії способом. У разі двовимірної хроматографії після першого елювання пластинку сушать і проводять друге елювання у напрямку, перпендикулярному до першого.

Документування: Для документування візуалізованих хроматограм можуть бути використані, наприклад, фотографічні знімки або комп'ютерні файли.

Візуальна оцінка

Ідентифікація:

Основну пляму на хроматограмі, одержаній для випробовуваного розчину, порівнюють візуально з відповідною плямою на хроматограмі, одержаній для розчину порівняння, порівнюючи забарвлення, розмір і коефіцієнт затримки (RF) обох плям. Коефіцієнт затримки (RF) визначають як відношення відстані від точки нанесення проби до центру плями після хроматографування до відстані, пройденої фронтом розчинника від точки нанесення. Перевірка розділювальної здатності для ідентифікації. Зазвичай для оцінки придатності достатньо провести випробування на придатність нерухомої фази, в особливих випадках додаткові вимоги зазначені у монографіях

Випробування на супровідні домішки:

Додаткову пляму (плями) на хроматограмі, одержаній для випробовуваного розчину, порівнюють візуально з відповідною плямою (плямами) на хроматограмі, одержаній для розчину порівняння. Розчин порівняння може містити як саму домішку (домішки), так і різні розведення випробовуваного розчину.

Перевірка розділювальної здатності. Вимоги для перевірки розділювальної здатності зазначають у відповідних монографіях.

Перевірка чутливості. Чутливість вважається задовільною, якщо пляма або смуга чітко виявляється на хроматограмі, одержаній з найбільш розведеним розчином порівняння.

Кількісні вимірювання

Вимоги до визначення і розділення речовин наводять у монографіях. У тому разі, коли речовини, розділювані методом тонкошарової хроматографії, дають відгук на опромінення ультрафіолетовим або видимим світлом, їх можна кількісно визначити безпосередньо на пластинці, використовуючи відповідне обладнання. Пластинку досліджують, пересуваючи її або вимірюючий пристрій та вимірюючи коефіцієнт відбиття падаючого світла. Аналогічно, використовуючи відповідне оптичне обладнання, можна вимірювати флуоресценцію.

Речовини, які містять радіонукліди, можуть бути кількісно визначені 3 способами:

1. безпосередньо на пластинці — пересуванням пластинки уздовж придатного лічильника радіоактивності або навпаки;
2. розрізанням пластинки на смуги і вимірюванням радіоактивності на кожній смугі, використовуючи відповідний лічильник радіоактивності;
3. зішкрібанням нерухомої фази, розчиненням її у підходящому сцинтиляційному коктейлі і вимірюванням радіоактивності з використанням рідинного сцинтиляційного лічильника.

Для речовин, що дають відгук на опромінення ультрафіолетовим або видимим світлом:

Готують і наносять не менше 3 розчинів порівняння випробовуваної речовини, концентрації яких охоплюють очікуване значення концентрації випробовуваного розчину (близько 80 %, 100 % і 120 %). Обробляють, якщо необхідно, зазначеним реактивом і реєструють відбиття, пропускання або флуоресценцію на хроматограмах, одержаних для випробовуваного розчину і розчинів порівняння. За одержаними даними розраховують кількість речовини у випробовуваному розчині.

Для речовин, що містять радіонукліди:

Готують і наносять випробовуваний розчин, що містить близько 100 % очікуваного значення концентрації. Вимірюють радіоактивність як функцію довжини шляху і записують радіоактивність кожного одержаного піка у відсотках від сумарної радіоактивності.

Критерії оцінки придатності хроматографічної системи зазначені у статті 2.2.46 «Методи хроматографічного розділення». У даній статті також зазначені межі варіювання параметрів хроматографічної системи, у рамках яких зберігається відповідність критеріям придатності хроматографічної системи.

ХРОМАТОГРАФІЯ НА ПАПЕРІ

Хроматографія на папері - аналогічна ТШХ, лише тонкий шар замінюється на папір. Невелику кількість розчину який потрібно розділити наносять на зазначену точку на папері і висушують.

Отримана пляма називається стартова.

Потім папір поміщають в герметичну камеру та один його кінець занурюють у розчинник, який є рухомою фазою. Під дією капілярних сил розчинник рухається по паперу, розчиняючи і захоплюючи за собою компоненти зразка. До початку руху зразок повинен повністю розчинитись. Після того, як розчинник пройде певну відстань, лист паперу виймають і сушать. Утворюються плями видимі і невидимі які знаходять і позначають.

Характерними ознаками хроматографії на папері є широке використання низхідного елювання і порівняно з ТШХ досить тривалий час хроматографування (кілька годин). Основне застосування у фармацевтичному аналізі —



ідентифікація й граничний контроль домішок. Останнім часом використовується рідко, оскільки замінюється на більш універсальну ТШХ.

ПОТЕНЦІОМЕТРІЯ

Потенціометрія - метод аналізу, заснований на використанні залежності **електрорушійної сили (ЕРС)** електрохімічного ланцюга від концентрації аналізованого розчину.

Джерелом електричної енергії в потенціометрії виступає сама електрохімічна система.

Відповідно, потенціометрія розглядається як **електрохімічний метод без накладання зовнішнього (стороннього) потенціалу.**

Слід зазначити, що потенціометричний аналіз пов'язаний з вимірюванням потенціалів різних електродів. Однак вимірювати абсолютне значення потенціалу окремого електрода на практиці неможливо. Тому необхідно скласти електрохімічний ланцюг з двох електродів, між якими виникає різниця потенціалів, що відповідає ЕРС.

За способом виконання і призначенням потенціометричні методи аналізу поділяються на:

- **прямую потенціометрію** (іонометрію)
- **непряму потенціометрію** (потенціометричне титрування).

Метод **прямой потенціометрії** заснований на визначенні концентрації досліджуваною іона за величиною ЕРС електрохімічного ланцюга з індикаторним електродом, селективним до цього іону (тому цей метод ще називають іонометрією).

Потенціометричне титрування - це непрямий метод аналізу, в якому еквівалентний об'єм титранту визначається шляхом вимірювання в процесі титрування ЕРС спеціально підібраної електродної пари. Індикацію точки еквівалентності здійснюють за різкою зміною ЕРС потенціометричного ланцюга.

Теоретичні основи потенціометрії

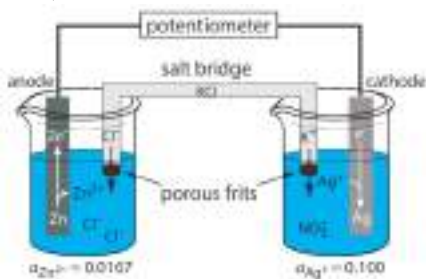
Електродні процеси являють собою сукупність окисно-відновних реакцій, що протікають на електродах. У ході цих реакцій відбувається перехід електричних зарядів з однієї фази в іншу, в результаті чого в одній фазі зосереджуються негативні заряди, в іншій - позитивні, а в підсумку на межі розділу фаз створюється подвійний електричний шар, якому відповідає певний стрибок потенціалу.

Електропровідна тверда фаза (метал, графіт та ін.) разом з розчином або розплавом електроліту утворює напівелемент. З двох напівелементів отримують електрохімічний ланцюг (гальванічний елемент).

Принципова схема типової потенціометричної електрохімічної комірки показана на малюнку.

Електрохімічна комірка складається з двох напівосередків, кожна з яких містить електрод, занурений в розчин іонів, діяльність яких визначає потенціал електрода. **Сольовий міст**, який містить інертний електроліт, такий як KCl,

з'єднує дві напівклітини. Кінці соляного містка закріплені пористими фритами, які дозволяють іонам електроліту вільно переміщатися між напівосередками і соляним містком. Цей рух іонів в соляному мосту завершує електричний ланцюг.



Електроди в потенціометрії

Потенціал одного електрода - **робочого або індикаторного електрода** - реагує на активність **аналіта**, а **інший електрод порівняння** або еталонний електрод - має відомий, фіксований потенціал.

Індикаторний електрод - *реагує на зміну концентрації досліджуваного іона в розчині згідно рівняння Нерста.*

$$\varphi = \varphi_0 + \frac{RT}{zF} \ln a$$

Індикаторні електроди повинні задовольняти наступним вимогам:

- рівноважний потенціал електрода повинний бути відтворюваним і встановлюватися швидко, інакше аналіз займає багато часу;
- оборотність: потенціал електрода повинен змінюватися зі зміною концентрації потенціалвизначуваного іона;
- хімічна стійкість: електрод не повинен реагувати з іншими компонентами, що знаходяться в розчині, а реагувати лише на потенціал визначуваний іон.

Як індикаторні електроди використовують і електронообмінні, і іонообмінні електроди: водневий електрод; хінгідронний електрод; іоноселективні мембранні електроди; скляний електрод; металеві електроди 1-го і 2-го роду (виготовляють з Ag, Hg, Cd).

Електрод порівняння – *служить стандартом для вимірювання величин відносних електродних потенціалів.*

Цей електрод виготовлений з фаз постійного хімічного складу, характеризується відомим, сталим (незалежним від концентрації досліджуваної речовини) потенціалом.

Важливими вимогами до електрода порівняння є:

- Оборотність
- Відтворюваність
- Стабільність у часі

Оборотність означає, що напрямок електродної реакції можна змінити, змінивши полярність електрода. Відтворюваність виражається стандартним відхиленням потенціалу ланцюга при послідовних вимірах у розчині заданої концентрації. Стабільність роботи електрода оцінюють за зсувом відгуку при вимірюваннях у потоці і за величиною стандартного відхилення для заданого розчину.

При аналізі більш поширеними є методи потенціометричного титрування, за допомогою яких визначають більшість речовин у **водних та неводних середовищах**.

При потенціометричному титруванні реєструють зміну потенціалу індикаторного електрода в процесі титрування досліджуваного розчину стандартним розчином реагента від об'єму останнього: **кінцеву точку титрування (К.Т.Т.)** установлюють за стрибком ΔE , спричиненим заміною однієї електрохімічної реакції іншою до та після к.т.т. з відповідним φ_0 .

Потенціометричне титрування проводять з використанням різноманітних реакцій:

- кислотно-основної взаємодії (нейтралізація)
- окисно-відновної взаємодії (редокс-методи)
- осадження
- комплексоутворення

В методах кислотно-основного титрування як **індикаторний електрод** можна використовувати **будь-який електрод**, оборотний до іонів H^+ (заввичай скляний).

Окисно-відновне титрування здійснюють з електродами з благородних металів (здебільшого з гладким платиновим).

У методах осаджувального і комплексометричного титрування індикаторний електрод (іоноселективний або металічний) має бути оборотним щодо одного з іонів, які беруть участь у реакції.

Потенціометричне титрування має низку переваг перед індикаторними титриметричними методами:

- об'єктивність
- точність встановлення к.т.т.
- невисока нижня межа концентрацій, які визначаються, можливість титрування каламутних та забарвлених розчинів
- можливість диференційованого (кожного окремо) визначення компонентів із однієї аліквоти аналізованого розчину, якщо відповідні φ_0 достатньо різняться ($\Delta \varphi_0 > 0,2 \text{ В}$).

Потенціометричне титрування можна виконувати автоматично до заздалегідь заданого значення різниці потенціалів, криві титрування (потенціограми)

записують як в інтегральній, так і в диференціальній формі. За потенціограмами можна визначати удавані константи рівноваги (напр. змішані константи дисоціації кислот і основ) та значення потенціалу середньої точки (мідпойнт-потенціалу) φ_m (коли $a_{ox}=a_{red}$).

Для визначення компонентів **оборотних систем**, коли на електродах встановлюються рівноважні значення потенціалів, потенціометричне титрування здійснюють при силі струму **$I = 0$** .

У випадку необоротних електродних процесів перевагу надають титруванню досліджуваного розчину з одним або двома поляризованими електродами, тобто при контрольованій силі струму.



Потенціометричні методи аналізу широко використовують для автоматизації контролю технологічних процесів у хімічній, фармацевтичній, нафтопереробній, харчовій та інших галузях промисловості, в медицині, біології, геології, а також для проведення контролю забруднення довкілля.

РЕАКЦІЇ КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ ВЗАЄМОДІЇ

Реакції кислотно-основної взаємодії (нейтралізації) поділяють на **АЦИДИМЕТРИЮ** і **АЛКАЛИМЕТРИЮ**.

В основі цих методів лежать протолітичні реакції, в результаті яких відбувається зв'язування іонів H_3O^+ і OH^- у воду:

У нейтралізаційному титруванні в якості індикаторного зазвичай використовують **скляний електрод**, як правило, входить в комплект рН-метрів, що серійно випускаються промисловістю.

Потенціометричний метод дозволяє провести кількісне визначення компонентів в суміші кислот, якщо константи дисоціації розрізняються не менш ніж на три порядки. Наприклад, при титруванні суміші, яка містить хлороводневу (HCl) і оцтову кислоти, на кривій титрування виявляється два стрибка:

1. **Перший** свідчить про закінчення титрування **HCl**
2. **Другий** стрибок спостерігається при титруванні **оцтової кислоти**

Також кілька стрибків мають криві титрування багато основних кислот, константи дисоціації яких істотно розрізняються (хромово, фосфорна та ін.).

Форма кривих може бути близька до форми експериментальних кривих. Часто, однак, експериментальні криві зміщені щодо теоретичних, оскільки при побудові останніх, зазвичай, оперують концентраціями, а не активностями. Вивчення теоретичних кривих показує, що невелика похибка потенціометричного визначення рН не має значення при визначенні кінцевої точки титрування.

Потенціометричне титрування особливо зручно при аналізі сумішей кислот або багато основних кислот (основ), оскільки воно часто дозволяє досягти поділу кінцевих точок титрування. З кривих потенціометричного титрування можна також визначити наближені значення констант дисоціації реагуючих речовин. Теоретично цю величину можна розрахувати з будь-якої точки на кривій титрування, практично ж її легше знайти із значення рН в точці полунейтралізації.

З одного потенціометричного титрування можна отримати і величину еквівалентної маси, і приблизне значення константи дисоціації очищеної проби невідомої кислоти; часто ця інформація достатня для ідентифікації кислоти.



Визначення рН розчинів

Для визначення рН складають комірку зі скляного індикаторного електрода і **хлорсрібного електрода порівняння**.

На практиці П.в. рН здійснюють шляхом вимірювання різниці потенціалів кола з перенесенням іонів, складеного зі скляного рН-електрода, оборотного до активності іонів гідрогену, та хлоридосрібного електрода порівняння, насиченого хлоридом калію:



(-) **Ag, AgCl | KCl (нас.) H⁺ || скляна мембрана || HCl (0,1 M) | AgCl, Ag (+)**

електрод порівняння

скляний електрод

Різниця потенціалів скляного та хлоридосрібного електродів кола при 298 К:

$$E = \varphi_{\text{скл}} - \varphi_{\text{Ag,AgCl|Cl}^-} = \varphi^0 - 0,059 \text{ рН} - \varphi_{\text{Ag,AgCl|Cl}^-}.$$

Оскільки потенціал хлоридосрібного електрода та стандартний потенціал скляного електрода (внутрішній електрод порівняння) величини постійні, можна записати: $E = \text{const} - 0,059 \text{ рН}$. Вимірювання різниці потенціалів електродної системи здійснюють компенсаційним методом за допомогою іономіра (див. *Іономір (рН-метр)*), який попередньо градуують в одиницях рН за стандартними буферними розчинами з точно відомим значенням величини рН. За умов збереження постійного значення дифузійного потенціалу після заміни стандартного буферного розчину досліджуванним розчином значення інструментальної величини рН випробовуваного розчину пов'язане з рН стандартного буферного розчину (рН_{ст}) таким рівнянням:

$$\text{рН} = \text{рН}_{\text{ст}} - \frac{(E - E_{\text{ст}})F}{2,303RT}$$

де

E — різниця потенціалів, яку спостерігають, у випробовуваному розчині, у вольтах;

$E_{\text{ст}}$ — різниця потенціалів такої самої пари електродів у стандартному буферному розчині з відомим значенням рН_{ст}, у вольтах;

T — абсолютна температура розчину, K ;

R — універсальна газова стала, дорівнює $8,314 \text{ Дж} \cdot \text{град}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$;

F — число Фарадея, яке дорівнює $96485 \text{ Кл} \cdot \text{моль}^{-1}$; n — кількість електронів, перенесених під час реакції, в розрахунку на 1 мол. м. еквівалента речовини.

П.в. рН точніше за колориметричний, воно дає можливість здійснювати вимірювання показника активності іонів гідрогену з похибкою $\pm 0,02$ – $0,05$ рН в інтервалі від 1 до 12 залежно від експлуатаційних характеристик скляного електрода та іономіра (рН-метра). П.в. рН є фармакопейним методом, його застосовують при контролі якості ЛП (див. *Потенціометрія*), для дослідження процесів у клітинах і тканинах живого організму.

Розрахунки

В процесі потенціометричного титрування вимірюють ЕРС гальванічного елементу, величина якої прямопропорційна потенціалу індикаторного електрода та концентрації визначуваної речовини А:



$$EPC = E_{ст} - E_{інд}; E_{ст} = const.$$

За отриманими даними будують криву титрування в координатах ЕРС–VR і графічно знаходять точку еквівалентності та VR – еквівалентний об'єм розчину титранту. Розрахунки вмісту досліджуваної речовини ведуть за формулами:

$$\frac{m(A)}{M(1/Z A)} = \frac{C(1/Z R) \cdot V_R}{1000}$$

Або

$$C(1/Z A) \cdot V_A = C(1/Z R) \cdot V_R$$

У цьому методі використовуються всі типи хімічних реакцій.

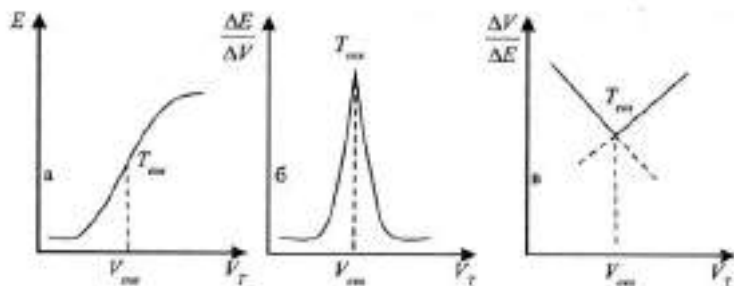
Графічний метод розрахунків (кривих титрування)

Точку еквівалентності при потенціометричному титруванні визначають графічним методом на кривій титрування.

Звичайно використовують одну з наступних видів кривих титрування:

- Інтегральну
- Диференційну
- Криву Грана

вигляд яких наведений на рис.



Інтегральна крива титрування (а).

Диференційна крива титрування (б) будується в координатах:

$$\frac{\Delta E}{\Delta V} - V_T$$

Точка еквівалентності відповідає об'єму титранта (VT) **у максимумі цієї кривої**. Диференційна крива титрування дає точніше визначення точки еквівалентності, ніж інтегральна.

У методі Грана (в) крива титрування будується в координатах:

$$\frac{\Delta V}{\Delta E} - V_T$$

Точка еквівалентності відповідає об'єму титранта на **перетині двох прямих ліній**. Цією кривою зручно користуватися для визначення точки еквівалентності під час титрування розбавлених розчинів.

ХІМІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ

Класичні методи хімічного аналізу можна поділити на три групи:

- гравіметричний (ваговий)
- титриметричний (об'ємний)
- газовий аналіз.

Гравіметричний аналіз є одним з найбільш точних класичних методів аналізу, але він має ряд недоліків, основні з яких - значні затрати праці і часу на визначення, а також труднощі при визначенні малих кількостей речовини. Тепер у практиці кількісного аналізу гравіметричний аналіз застосовують порівняно рідко і намагаються замінити його іншими методами.

Основною перевагою **титриметричного аналізу** є швидкість визначення, а також широкі можливості використання найрізноманітніших хімічних властивостей речовини. Значне скорочення часу для визначення сприяє розвитку і поширенню методів титриметричного аналізу.

ГРАВІМЕТРІЯ

ГРАВІМЕТРІЯ (ваговий аналіз; лат. *gravimetria* < лат. *gravis* — важкий + грец. *metron* — мірка) — метод кількісного аналізу, що базується на точному вимірюванні маси досліджуваного компонента аналізованої суміші чи досліджуваної речовини, виділеної у хімічно чистому вигляді або у вигляді хімічної сполуки з точно відомим складом.

Розрізняють гравіметричні методи осадження, відгонки та виділення.

У методах осадження досліджуваний компонент кількісно осаджують хімічними способами у вигляді малорозчинної сполуки сталого складу (осаджена форма).

Утворений осад піддають аналітичній обробці, тобто відокремлюють фільтруванням, декантацією або іншим способом, промивають від залишків сорбованих осадом компонентів, іноді переосаджують.

Потім підсушують або прожарюють до утворення стійкої сполуки зі сталим складом (гравіметрична чи вагова форма), масу якої вимірюють на аналітичних терезах. Осаджена і гравіметрична форма можуть збігатися або відрізнятися. Напр. при визначенні Ba^{2+} осаджена і гравіметрична форми — BaSO_4 ; при визначенні Ca^{2+} осаджена форма — CaC_2O_4 , гравіметрична форма — CaO або CaCO_3 .

Розрахунки вмісту w (% за масою) досліджуваного компонента здійснюють за формулою:

$$w = \frac{m_{\text{г.ф.}} \cdot F \cdot 100}{m_{\text{н}}}$$

де $m_{\text{г.ф.}}$ — маса гравіметричної форми, г; $m_{\text{н}}$ — маса наважки, г; F — гравіметричний фактор, який дорівнює співвідношенню мол. м. сполуки, що визначається (M_1), і мол. м. гравіметричної форми (M_2):

$$F = \frac{m M_1}{n M_2}$$

де m і n — стехіометричні коефіцієнти в рівнянні хімічного перетворення досліджуваного компонента в його гравіметричну форму.

Гравіметричні методи осадження дозволяють кількісно визначити практично всі найбільш важливі катіони та аніони неорганічної природи, а також низку органічних сполук, у т.ч. і лікарських, напр. лактозу в молочних продуктах, саліцилати в лікарських речовинах, нікотин в отрутохімікатах, холестерин у сироватці крові.

У методах відгонки досліджуваний компонент відокремлюють з аналізованої проби і кількісно відганяють у вигляді леткої сполуки.

Метод відгонки називають прямим, якщо масу газоподібної речовини вимірюють безпосередньо або за приростом маси поглинальної трубки. Напр. визначення вмісту CO_2 в CaCO_3 здійснюють за збільшенням маси попередньо

зваженої на аналітичних терезах поглинальної трубки з NaOH.

Метод відгонки називають непрямым, якщо масу леткої речовини визначають за різницею мас до і після відгонки (напр. вміст води у препаратах, кристалізаційної води, іноді — карбонатів, сульфідів, сульфатів після обробки проб кислотою).

Розрахунки вмісту w (%) за масою) досліджуваного компонента здійснюють за формулами:

$$w = \frac{m_{\text{з.ф.}} \cdot 100}{m_n}$$

(пряма відгонка),

$$w = \frac{(m_n - m_{\text{з.ф.}}) \cdot 100}{m_n}$$

(непряма відгонка).

У методах виділення досліджувану речовину кількісно виділяють у вільному стані і зважують на аналітичних терезах. Методи використовують для встановлення доброякісності ЛП. За допомогою цих методів встановлюють загальну золу; золу, не розчинну в хлоридній кислоті, а також сульфатну золу. Розрахунки вмісту w , % здійснюють за формулою

$$w = \frac{m_{\text{з.ф.}} \cdot 100}{m_n}$$

Розрізняють також електрогравіметрію.

За цим методом осаджену форму виділяють на катоді (напр. Cu^0) або на аноді (напр. Pb у вигляді PbO_2) в результаті електролізу із зовнішнім джерелом електроструму або внутрішнім електролізом у гальванічній комірці. Вміст досліджуваного компонента визначають за приростом маси електрода.

За методом **термогравіметрії** визначають термічно нестійкі речовини. Масу встановлюють із використанням термотерезів. Визначення кількох компонентів досліджуваної суміші проводять за термогравіметричними кривими.

Недоліком гравіметричних методів аналізу є їх тривалість і трудомісткість, **але серед хімічних методів аналізу саме ці методи найточніші: відносна помилка становить до $\pm 0,1\%$ (іноді до $\pm 0,01\%$)**. Методи не потребують зразків порівняння, тому їх застосовують для перевірки інших методів аналізу, для арбітражного аналізу, а також для атестації стандартних зразків.

ТИТРИМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ

ЛАБОРАТОРНЕ УСТАТКУВАННЯ

Мірний хімічний посуд. Мірним називають посуд, що застосовують для вимірювання об'єму. До нього відносяться циліндри, мірні піпетки, бюретки і мірні колби.



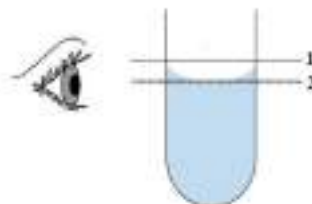
При вимірюванні об'єму необхідно, щоб око спостерігача знаходилося на одній горизонтальній лінії з нижнім меніском рідини.

Рівень незабарвлених рідин встановлюють за нижнім

меніском, забарвлених - за верхнім.

1 - верхній меніск; 2 - нижній меніск

Схема вимірювання рівня рідини за меніском



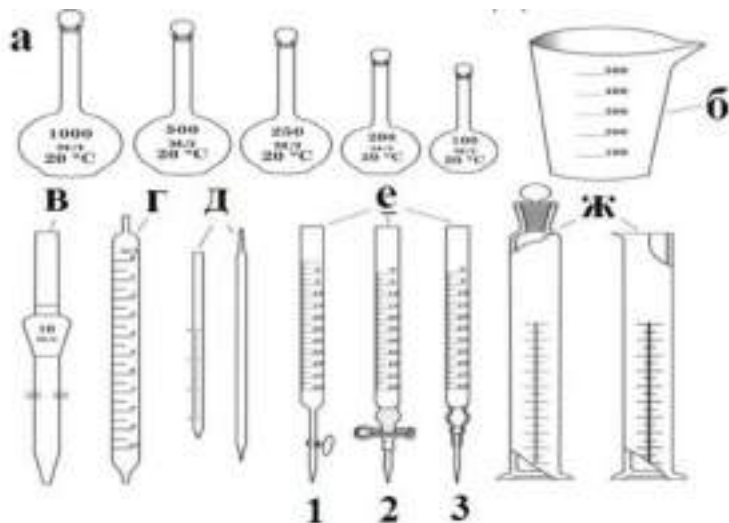
ОСНОВНІ ВИДИ МІРНОГО ХІМІЧНОГО ПОСУДУ

Мірні колби застосовують для приготування заданого об'єму розчину. Вони представляють собою плоскодонні посудини різної місткості (а). На верхній частині колби є мітка, а на самій колбі зазначена її місткість у см³ при зазначеній температурі.



- **Мірні колби мають на верхній частині колову риску, тобто калібровані на вливання.**
- **Колби з двома рисками на верхній частині калібровані одночасно на вливання і виливання.**

Для приготування розчину в колбу наливають небагато води, вносять речовину і розчиняють її в цій воді. Потім наливають її на 0,5—1,0 см нижче мітки, доводять водою до мітки, додаючи воду по краплях з піпетки. Колбу щільно закривають пробкою і ретельно перемішують розчин, перевертаючи колбу кілька разів.



Основні види мірного хімічного посуду

а - колби мірні (різного об'єму);

б - мензурка;

в - піпетка Мора;

г - піпетка мірна градуйована;

д - мікропіпетки;

е - бюретки (1 - зі скляним краном; 2 - з затвором Мора; 3- зі скляною бусинкою);

ж - циліндри

Мензурка - мірна посудина конічної форми, на зовнішній поверхні якої, як і у мірних циліндрів, нанесені поділки в cm^3 (б).



Через конічну форму шкала мензурок нерівномірна, **вдмірювання невеликих об'ємів рідини мензурками може бути виконано з більшою точністю, ніж об'ємів, близьких до граничної місткості.**

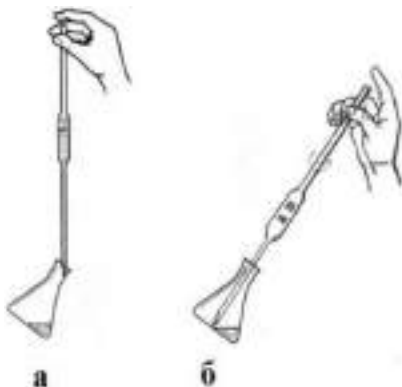
Стандартом визначено розміри мензурок ємністю від 50 до 1000 cm^3 .

Нерідко мензурки застосовуються для відстоювання каламутних рідин, осад збирається в нижній звуженій її частини. Товсті дно і стінки не допускають нагрівання мензурок.

Піпетки (в, г, д) **служать для вдмірювання і перенесення** визначеного об'єму рідини. Звичайні піпетки представляють собою скляні трубки невеликого діаметра з розширенням посередині. Нижній край піпетки трохи відтягнутий і має діаметр близько 1 мм. Піпетки бувають місткістю від 0,1 до 100 cm^3 . У верхній частині піпетки є мітка, до якої набирають рідину. Широко застосовують також градуйовані піпетки з розподілами.

Щоб відміряти об'єм розчину:

1. Піпетку беруть великим і середнім пальцями, занурюють нижній край піпетки Глибоко в розчин і засмоктують розчин за допомогою гумової груші трохи вище мітки.
2. Знімають грушу, отвір закривають вказівним пальцем і піднімають піпетку.
3. Злегка відкривають отвір, зливають зайву рідину до відмітки колової риски.
4. Знову щільно закривають отвір і переносять піпетку в колбу для титрування і дають рідині вільно витікати.
5. Коли вся рідина витече, торкаються кінчиком піпетки до стінки посуду і чекають поки витечуть залишки рідини.
6. Видувати краплі рідини, яка залишилася в піпетці, не допускається.



Процес виливання розчину з піпетки: а - зливання розчину, б - видалення останніх крапель розчину

Бюретки - призначені для титрування (с). Бюретка - це циліндрична трубка з краном або гумовим затвором чи кулькою і нанесеними по всій її довжині поверхні поділками, **які дозволяють вимірювати об'єм розчину з точністю до 0,02 см.** Нульова поділка розміщена у верхній частині бюретки.

Правила титрування з бюретки:

1. Перед роботою бюретку необхідно промити розчином для титрування. Якщо в капілярі залишається повітря, капіляр згинають так, щоб кінчик капіляра був спрямований нагору, і витісняють рідиною все повітря.
2. **Титрант додають краплями,** кінчну колбу з розчином тримають за шийку правою рукою, **постійно перемішуючи її вміст коловими рухами.**
3. Відлік поділок на шкалі знімають за нижнім краєм меніска, якщо рідина безбарвна. При титруванні інтенсивно забарвленими розчинами відлік роблять за верхнім краєм меніска. При відліку по бюретці очі спостерігача повинні знаходитися на рівні рідини в бюретці.

4. Кожне повторне титрування починають з нульової відмітки на шкалі бюретки.
5. Для одержання достовірних результатів проводять не менше трьох відтворюваних титрувань. Різниця у витратах титранту не повинна перевищувати 0,1-0,2 см³.
6. Якщо спостерігається значна розбіжність вимірювання повторюють до отримання трьох результатів, найбільш подібних між собою, з яких беруть середнє значення.
7. Після вимірювання бюретку промивають дистильованою водою.



Циліндри (рисунок 2,ж) застосовують у тих випадках, коли вимірювання об'єму рідини не вимагає великої точності. Мірні циліндри - скляні посудини з нанесеними на зовнішній стінці поділками, що вказують об'єм у см³. У системі СІ об'єм виражають у кубічних метрах чи його кратних частках (см³, дм³). Мірний посуд градуйований у мілілітрах (см³) чи літрах (л) (1 мл відповідає 1 см³; 1 л - 1 дм³).

Об'єм циліндрів буває від 5-10 см³ до 1 дм³ і більше. Щоб відміряти певний об'єм рідини, її наливають у мірний циліндр доти, поки нижній меніск не досягне рівня потрібної відмітки.

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ТИТРИМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ

Основною перевагою **титриметричного аналізу** є швидкість визначення, а також широкі можливості використання найрізноманітніших хімічних властивостей речовини. Значне скорочення часу для визначення сприяє розвитку і поширенню методів титриметричного аналізу.

Реактив найзручніше застосувати у вигляді розчину відомої концентрації. Потім виміряти об'єм розчину, який витрачено на взаємодію з компонентом, що визначають.

ТИТРИМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ҐРУНТУЄТЬСЯ НА

ВИМІРЮВАННІ ОБ'ЄМУ РЕАКТИВУ ТОЧНО

ВИЗНАЧЕНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ (ТИТРАНТУ**),**

ВИТРАЧЕНОГО НА РЕАКЦІЮ З РЕЧОВИНОЮ,

ЯКУ ВИЗНАЧАЮТЬ



В титриметричному аналізі розчин з точно відомою концентрацією називають титруванням, або робочим розчином (**титрант**); іноді застосовують термін стандартний розчин.



Процес приливання одного розчину, що міститься у бюретці (**титранту**), до другого розчину (**досліджуваного**) для визначення концентрації одного з них, називається **титруванням**.

При титруванні до розчину, концентрацію якого визначають, поступово добавляють **робочий розчин** доти, поки кількість моль-еквівалентів його в усьому об'ємі розчину дорівнювалась би кількості моль-еквівалентів речовини, яку визначають.

Цей момент титрування називають **точкою еквівалентності**.



Головна умова точності титриметричного визначення - додавання титрованого розчину в кількості, хімічно еквівалентній кількості речовини, що визначається.

Щоб на практиці визначити **точку еквівалентності**, необхідно зафіксувати зміну якої-небудь фізичної властивості (забарвлення розчину, електродний потенціал, електропровідність та ін.) системи в цій точці або поблизу неї.

Точка, у якій ці зміни стають помітними, має назву **кінцевої точки титрування**.



Необхідно відрізнити поняття точки еквівалентності від точки кінця титрування.

Точка еквівалентності - момент титрування, в якому число моль-еквівалентів робочого розчину дорівнює числу молей еквівалентів речовини,

яку визначають, в усьому об'ємі розчину.

Точка кінця титрування - це момент титрування, при якому індикатор різко змінює своє забарвлення.

Між кінцевою точкою титрування та точкою еквівалентності завжди є деяка різниця, зумовлена неадекватністю зміни фізичної властивості та здатністю дослідника фіксувати цю зміну.

Найчастіше кінцеву точку титрування фіксують за зміною забарвлення розчину або **індикатору**.

Хімічні титриметричні методи кількісного аналізу мають відносну похибку 0,3-0,5 % при масі речовини, що визначається 0,1-0,5 г.

Причини похибки - вимірювальні інструменти (терези, мірна колба, піпетка, бюретка) і фіксування кінцевої точки титрування.

Способи приготування титрованих розчинів

- За способом приготування титровані розчини поділяються на приготовлені та установлені.
- Приготовлені титровані розчини готують із вихідних речовин. Ці розчини називаються стандартними.
- Вихідні речовини повинні відповідати таким вимогам:
- відповідність складу речовини її хімічній формулі. Кількість домішок <0,05-1,0%;
- речовина повинна бути стійкою як в сухому вигляді, так і в розчині;
- бажано, щоб вона мала якомога більшу молярну масу еквівалента.

Основні вимоги до стандартних (вихідних) речовин

- ☐ Речовина повинна бути хімічно чистою;
- ☐ Склад речовини повинен строго відповідати хімічній формулі;
- ☐ Речовина повинна бути стійкою при зберіганні як у твердому стані так і у розчині;
- ☐ Речовина повинна добре розчинятися у воді;
- ☐ Бажано, аби речовина мала досить велику молярну масу еквівалента, для запобігання похибки при зважуванні



Основні вимоги до реакцій в титриметричному аналізі



- ❑ Реакція повинна відбуватися у відповідності з стехіометричним рівнянням реакції і повинна бути практично необоротною. Результат реакції повинен відображати кількість досліджуваної речовини;
- ❑ Реакція повинна протікати без утворення побічних речовин;
- ❑ Реакція повинна протікати з достатньо великою швидкістю (за 1-3 с);
- ❑ Повинен існувати спосіб фіксування точки еквівалентності. Закінчення реакції повинно визначатися достатньо легко і просто.

ПОЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЙ

Визначення концентрації у титриметричному аналізі

Масова концентрація (%) визначається кількістю грам речовини в 100 мл розчину.

Молярна концентрація. Молярна концентрація це - число молей речовини в 1 л розчину. Використовують таку форму позначення молярної концентрації:

$C(HCl) = 0,1 \text{ моль/л} ; 0,1 \text{ М HCl}$

Згідно з діючою в Україні на час написання посібника аналітичною нормативною документацією (АНД), за одиницю молярності приймають моль так званих «умовних часток» речовини.

Під «умовною часткою» (УЧ) розуміють частку молекули, яка відповідає за передачу електрона або перенос однієї одиниці заряду в перебігу окисно-відновних або об'ємних реакцій відповідно.



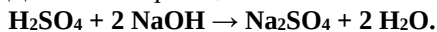
Тобто, фактично термін «умовна частка» збігається з поняттям «еквівалент».

Зауважимо, що в Європейській фармакопеї за одиницю молярності титрованих розчинів прийнято моль молекул розчиненої речовини.

Для порівняння: 1 л розчину йоду 0,01 моль/л згідно з діючою АНД містить 1,269 г йоду ($УЧ=1/2 I_2$), а за Європейською фармакопеею в 1 л розчину йоду 0,01 моль/л міститься 2,54 г йоду.

Нормальна концентрація (молярна концентрація еквівалента) визначається числом моль-еквівалентів речовини в 1 л розчину.

Для H_2SO_4 в реакції



Записують: $C(1/2 H_2SO_4) = 1$ моль/л; 1 н. H_2SO_4 (для однонормального розчину).

Для полегшення розрахунків введено таке поняття, як Титр.

Титр розчину. Т (А), г/мл - це маса речовини А в грамах (або в міліграмах), що міститься в 1 мл розчину.

Титр за речовиною

Титр титрованого розчину **за речовиною**, яку визначають. Т (А/В) - це маса **досліджуваної речовини** В у грамах або в міліграмах, що реагує з 1 мл розчину реактиву А - **титранту**.



Тобто, 1мл титранту відповідає певній масі досліджуваної речовини.

Наприклад, $T(HCl / NaOH) = 0,004258$ г/мл

читають: титр соляної кислоти за гідроксидом натрію.

Він означає, що 0,004258 г $NaOH$ титрується 1 мл розчину HCl ; тобто число молей $NaOH$, що міститься в 0,004258 г $NaOH$ дорівнює числу молей HCl в 1 мл розчину HCl .

Якщо відома нормальна концентрація розчину, можна розрахувати його титр:

$$T(A) = \frac{C(1/z A) * M(1/z A)}{1000}$$

де $C(1/z A)$ - молярна концентрація еквівалента речовини А;

$M(1/z A)$ - молярна маса еквівалента речовини А.

Отже:

$$T = \frac{C_m * s * M.m.}{1000} =$$

Де:

C_m – молярна концентрація **ТИТРОВАНОГО РОЗЧИНУ** (титранту), моль/л;

$M.m.$ – молекулярна маса **ДОСЛІДЖУВАНОЇ РЕЧОВИНИ**, г/моль;

s – визначене з рівняння реакції стехіометричне співвідношення – кількість молей **ДОСЛІДЖУВАНОЇ РЕЧОВИНИ**, що реагує з одним молем **ТИТРАНТУ**.

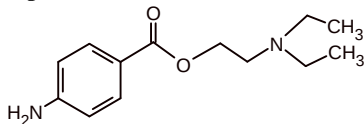
ПРИКЛАД РОЗРАХУНКУ ТИТРУ ЗА РЕЧОВИНОЮ

Для кількісного аналізу 0,25 % розчину прокаїну гідрохлориду (М.м. 272,78) взято навеску 1,00 мл. На титрування витрачено 0,83 мл 0,01 М розчину натрій нітриту ($K=1,0000$).

$$T = \frac{C_M * s * M.m.}{1000} =$$

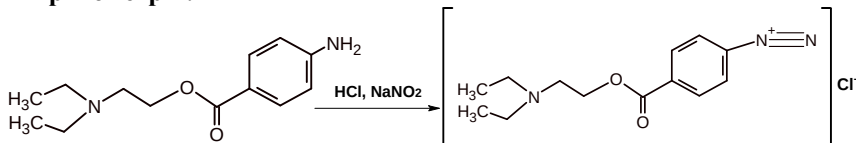
Хімізм процесу:

Прокаїн



М.м. = 272,78

Нітритометрія:



$s=1$

(1молекула титранту взаємодіє з 1 молекулою досліджуваної речовини)

C_M — молярна концентрація титранту, моль/л = 0,01 М

Підставляємо в формулу:

$$T = \frac{C_M * s * M.m.}{1000} =$$

Титр = $0,01 * 1 * 272,78 / 1000 = 0,002728$ г\мл, тобто, 1 мл титранту (0.01 М натрію нітриту) відповідає 0,002728г досліджуваної речовини (прокаїну).



Титри вказуються у нормативно аналітичній документації в розділі «Кількісне визначення», та подані у додатку «Таблиці титрів робочих розчинів».

Формула переходу від простого титру до титру за речовиною, яку визначають, має вигляд:

$$T(A/B) = \frac{T(A) * M(I/z B)}{M(I/z A)},$$

де $M(1/zA)$, $M(1/zB)$ - молярні маси еквівалентів речовини А і В відповідно. Титровані розчини виготовляють із хімічно чистих речовин. Від точності концентрації титрованого розчину залежить точність визначення. У випадках, коли концентрація виготовленого розчину відрізняється від теоретичної (внаслідок складності виготовлення або змін у результаті зберігання), розраховують коефіцієнт поправки до молярності.

Коефіцієнт поправки (K) показує, у скільки разів концентрація виготовленого розчину відрізняється від теоретичної. Допускається коефіцієнт поправки в межах від 0,98 до 1,02.

Титровані розчини зручно виготовляти розчиненням у необхідному об'ємі **фіксаналів** - запаяних ампул, у яких містяться речовини в точно визначеній кількості.

МЕТОДИ ТИТРУВАННЯ

КЛАСИФІКАЦІЯ МЕТОДІВ ТИТРИМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ

Методи титриметричного аналізу відрізняються один від одного природою використовуваних рівноваг, індикаторами, стандартними розчинами, а також способом визначення еквівалентної маси.

Титриметричні методи аналізу класифікуються:

1. *за способом титрування;*
2. *за типом хімічної реакції;*
3. *за способом фіксування точки еквівалентності.*

КЛАСИФІКАЦІЯ ТИТРИМЕТРИЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЗА СПОСОБОМ ТИТРУВАННЯ

За способом проведення титрування розрізняють методи:

1. Прямого титрування;
2. Зворотного титрування;
3. Непрямого (посереднього, замісничого) титрування.

ПРЯМЕ ТИТРУВАННЯ	ЗВОРОТНЕ ТИТРУВАННЯ	НЕПРЯМЕ ЗАМІСНЕ ТИТРУВАННЯ
• досліджувальна речовина здатна реагувати з титрантом • розчин досліджуваної речовини безпосередньо титрують стандартним розчином	• досліджувальна речовина не реагує з титрантом • до досліджувального розчину додають надлишок третьої речовини відомої концентрації (титрант1), який реагує в еквівалентній кількості. надлишок титранту1 відтитровують стандартним розчином (титрантом2)	• досліджувальна речовина не реагує з титрантом, або реагує не стехіометрично • досліджувану речовину еквівалентно переводять у таку хімічну сполуку, яка може реагувати з титрантом. титрують виділену речовину.

ПРЯМЕ ТИТРУВАННЯ

Пряме титрування базується на безпосередньому вимірюванні об'єму титрованого розчину, витраченого на взаємодію з речовиною, що визначається. Розрахунок вмісту речовини (у %) проводять за формулою:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{m(a)} =$$

Де:

V- об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K - коефіцієнт поправки;

T - титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

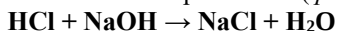
m - маса навалки речовини, що визначається, г.

Приклад:

Кількісне визначення Кислоти хлористоводневої концентрованої (містить не менше 35,0 % (м/м) і не більше 39,0 % (м/м) HCl).

Алкаліметрія, пряме титрування за Йонами H⁺.

Точно зважують закриту конічну колбу із притертою скляною пробкою, що містить 30 мл *води Р*. Додають 1,5 мл субстанції, колбу закривають пробкою і знову зважують. Одержаний розчин титрують 1 *М розчином натрію гідроксиду*, до переходу **рожевого забарвлення в оранжево-жовте** (індикатор — метиловий оранжевий (*розчин метилового червоного Р*)).



Титр. 1 мл 1 *М розчину натрію гідроксиду* відповідає 36,46 мг (0.03646 г) HCl.

ЗВОРОТНЕ ТИТРУВАННЯ

Зворотне титрування застосовують, коли реакція між речовиною, що визначається, та титрованим розчином проходить повільно, однак, до кінця; коли визначають леткі речовини та в деяких інших випадках.

Під час зворотного титрування вимірюють два об'єми:

1. об'єм титрованого розчину I, який реагує з речовиною, що визначається, і додається в надлишку,
 2. об'єм титрованого розчину II, яким надлишок розчину I відтитровують.
- Розрахунок вмісту речовини (у %) проводять за різницею між об'ємами:

$$x\% = \frac{(V1 \cdot K1 - V2 \cdot K2) \cdot T \cdot 100}{m}$$

Де:

V1 - об'єм титрованого розчину I, що додається в надлишку, мл;

V2 - об'єм титрованого розчину II, яким відтитровують залишок титранту II, мл;

K1 і K2 - коефіцієнти поправки;

T - **титр розчину I** за речовиною, що визначається, г/мл;

m - маса наважки речовини, що визначається, г.

Приклад:

Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор - феруму (III) амонію сульфат.

Суть методики полягає в тому, що до досліджуваного розчину додають двократний надлишок стандартного розчину *аргентум нітрату* AgNO_3 .

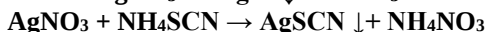
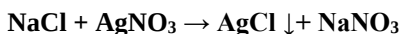
Грунтується на осадженні хлорид-іонів надлишком титрованого розчину аргентум нітрату, залишок якого відтитровують стандартним розчином **амоній тіоціанату**.

Аргентометрія по Фольгарду є методом зворотного титрування і тому використовують два робочих (титрованих) розчини - **аргентуму нітрат** та **амоній тіоціанат** (роданід).

Хід визначення:

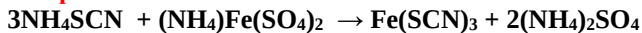
1,000 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до **100 мл**. До **10,0 мл** одержаного розчину додають **50 мл** води Р, **5 мл** кислоти нітратної розведеної Р HNO_3 , **25,0 мл** 0,1 М розчину аргентум нітрату AgNO_3 і **2 мл** дибутилфталату Р. Одержаний розчин струшують і титрують 0,1 М розчином амоній тіоціанату NH_4SCN , використовуючи як індикатор **2 мл** розчину ферум(III) амоній сульфату Р2 $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$, інтенсивно перемішуючи до кінцевої точки титрування.

1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 5,844 мг NaCl .



В точці еквівалентності (повне осадження катіонів аргентуму у вигляді аргентуму роданіду) зайва крапля розчину амонію роданіду реагує з

індикатором - феруму (III) амонію сульфатом, забарвлюючи розчин у **червоний колір**.



$S = 1$. $E_m(\text{NaCl}) = M$. м.

Титрування проводять у **кислому середовищі** для пригнічення гідролізу іону феруму(III) - продукт його гідролізу - червоно-бурого кольору і заважає точному визначенню точки еквівалентності, тому для пригнічення гідролізу розчини підкислюють *нітратною кислотою*.

В кінці титрування необхідне енергійне перемішування для десорбції (осад аргентуму роданіду адсорбує на поверхні іони аргентуму).

НЕПРЯМІ МЕТОДИ ТИТРУВАННЯ

Непрямі (посередні) методи титрування (або титрування за замісником) застосовують для речовин, які не можуть кількісно прореагувати з титрованим розчином. Під час непрямих методів титрування відтитровують продукт, який виділяється в еквівалентній кількості під час взаємодії речовини, що визначається, з якою-небудь третьою речовиною. Результат непрямого титрування так само, як і прямого, розраховують за формулою

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

КОНТРОЛЬНИЙ ДОСЛІД.

В окремих випадках під час виконання титриметричного визначення необхідне проведення **контрольного дослід**. Якщо в методиці немає особливих указівок, контрольний дослід полягає в точному відтворенні методики, але **без додавання речовини, що визначається**.

Контрольний дослід необхідний для одержання більш точних результатів при визначеннях, пов'язаних із реакціями, які перебігають повільно (частіше під час зворотного титрування), при застосуванні стандартних розчинів сильних окисників, летких речовин й у деяких інших випадках.

Об'єм титрованого розчину, який прореагував з речовиною, розраховують:

- а) під час прямого титрування за різницею ($V - V_K$);
- б) під час зворотного титрування за різницею ($V_K - V$), де V - об'єм титрованого розчину, витраченого в основному досліді; V_K - об'єм титрованого розчину, витраченого в контрольному досліді.

КЛАСИФІКАЦІЯ ТИТРИМЕТРИЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЗА ТИПОМ ХІМІЧНОЇ РЕАКЦІЇ:



1. **Кислотно-основне титрування:**
 - 1.1. Алкаліметричний метод аналізу.
 - 1.2. Ацидиметричний метод аналізу.
2. **Осаджувальне титрування:**
 - 2.1. Меркурометричний метод аналізу.
 - 2.2. Аргентометричний метод аналізу.
 - 2.3. Тіоціанатометричний метод аналізу.
3. **Комплексиметричне титрування:**
 - 3.1. Комплексонометричний метод аналізу.
 - 3.2. Меркуриметричний метод аналізу.
4. **Окисно-відновне титрування:**
 - 4.1. Перманганатометричний метод аналізу.
 - 4.2. Йодометричний метод аналізу.
 - 4.3. Йодхлориметричний метод аналізу.
 - 4.4. Нітритометричний метод аналізу.
 - 4.5. Броматометричний метод аналізу.
 - 4.6. Цериметричний метод аналізу.
 - 4.7. Діхроматометричний метод аналізу.

КЛАСИФІКАЦІЯ ТИТРИМЕТРИЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЗА СПОСОБОМ ФІКСУВАННЯ ТОЧКИ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ:

1. **Індикаторні методи аналізу:**
 - 1.1. **Із застосуванням специфічних індикаторів:**
 - 1.1.1. кислотно-основне титрування – рН-індикатори;
 - 1.1.2. осаджувальне титрування:
 - 1.1.2.1. метод Мора – K_2CrO_4

- 1.1.2.2. метод Фольгарда – $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$
- 1.1.2.3. метод Фаянса – адсорбційні індикатори (еозин, флуоресцин)
- 1.1.2.4. метод меркурометрії – дифенілкарбазон, $[\text{Fe}(\text{NCS})_3]$
- 1.1.3. комплексонометричне титрування – металохромні індикатори (калькарбонова к-та, кислотний хром-чорний, тощо)
- 1.1.4. окислювально-відновне титрування – оборотні редоксіндикатори
- 1.2. *Із застосуванням неспецифічних індикаторів:*
- 1.3. йодометрія – крохмаль;
- 1.4. окисно-відновне титрування, броматометрія – метиловий оранжевий та інш.
2. *Безіндикаторні методи аналізу:*
- 2.1. Комплексиметричне титрування: меркуриметрія: визначення I^- -іонів.
- 2.2. Окисно-відновне титрування, перманганатометрія, діхроматометрія, йодхлориметрія, цериметрія, йодометрія – точку еквівалентності визначають за кольором розчину від 1-ї надмірної краплі титранту.
- 2.3. Осаджувальне титрування, аргентометрія (метод рівних помутнінь).

РОЗРАХУНКИ У ТИТРИМЕТРИЧНОМУ АНАЛІЗІ

Усі розрахунки в титриметричному аналізі базуються на понятті **точка еквівалентності**.

Закон еквівалентів

В основі усіх розрахунків у титриметричному аналізі лежить закон еквівалентів.

Хімічні елементи і речовини реагують між собою у масових кількостях, пропорційних їхнім еквівалентам.

$$\frac{m_1}{m_2} = \frac{E_1}{E_2}$$

Еквівалент елемента простої чи складної речовини – це така його кількість, яка приєднує або заміщує у хімічних реакціях один моль атомів водню, або взаємодіє з одним еквівалентом будь-якої речовини.





Точка еквівалентності - момент титрування, в якому число моль-еквівалентів робочого розчину дорівнює числу молей еквівалентів речовини, яку визначають, в усьому об'ємі розчину.

Розрахунки в титриметричному аналізі



Основна формула для розрахунків в об'ємному аналізі

$$N_1 \cdot V_1 = N_2 \cdot V_2$$



Об'єми розчинів речовин, що вступають в хімічну реакцію, обернено пропорційні їх еквівалентним концентраціям.

Основні формули для розрахунків у титриметричному аналізі:

1.
$$X(\%) = \frac{VKT \cdot 100}{m_H}$$
2.
$$X(r) = \frac{VKTP}{m_H}$$
3.
$$X(\%) = \frac{(V_1 K_1 - V_2 K_2) \cdot T_1 \cdot 100}{m_H}$$
4.
$$X(r) = \frac{(V_1 K_1 - V_2 K_2) \cdot T_1 \cdot P}{m_H}$$
5.
$$X(\%) = \frac{VKT \cdot V_{M.K} \cdot 100}{m_H V_{\Pi}}$$
6.
$$X(r) = \frac{VKTV_{M.K} \cdot P}{m_H V_{\Pi}}$$
7.
$$X(\%) = \frac{(V_1 K_1 - V_2 K_2) \cdot T_1 \cdot V_{M.K} \cdot 100}{m_H V_{\Pi}}$$

$$X(\text{г}) = \frac{(V_1 K_1 - V_2 K_2) \cdot T_1 V_{\text{м.к}} \cdot P}{m_{\text{н}} V_{\text{п}}}$$

8.

- 1,2 – спосіб титрування прямий без розведення;
 3,4 – спосіб титрування зворотний без розведення;
 5,6 – спосіб титрування прямий з розведенням;
 7,8 – спосіб титрування зворотний з розведенням;

Де:

V1 - об'єм титрованого розчину, що пішов на титрування досліджуваної речовини, мл;

V1 - об'єм титрованого розчину I, що додається в надлишку, мл;

V2 - об'єм титрованого розчину II, яким відтитровують залишок титранту II, мл;

K1 і K2 - коефіцієнти поправки;

T - титр розчину I за речовиною, що визначається, г/мл;

m - маса наважки речовини, що визначається, г;

Vм.к. – місткість мірної колби, мл;

Vп - місткість піпетки для вимірювання аліквоти розчину, мл;

P - загальний об'єм рідкої ЛФ, мл, або маса порошку чи мазі, г.



Під час титриметричного методу може виникнути потреба провести контрольний дослід.

У разі прямого титрування концентрацію досліджуваної речовини вираховують з врахуванням контрольного дослідів за формулами:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{о.д}} - V_{\text{к.д}}) K T \cdot 100}{m_{\text{н}}}$$

9.

$$X(\text{г}) = \frac{(V_{\text{о.д}} - V_{\text{к.д}}) K T P}{m_{\text{н}}}$$

10.

Де

Vо.д. - об'єм титрованого розчину, що пішов на титрування досліджуваної речовини (основний дослід), мл;

Vк.д. - об'єм титрованого розчину, що пішов на титрування контрольного дослідів, мл;

У разі зворотного титрування з врахуванням контрольного дослідів обчислення здійснюють за формулами:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{к.д}} - V_{\text{о.д}})KT \cdot 100}{m_{\text{п}}}$$

11.

$$X(z) = \frac{(V_{\text{к.д}} - V_{\text{о.д}})KTP}{m_{\text{п}}}$$

12.

Де

V_{к.д.} - об'єм *II титрованого розчину*, що пішов на титрування контрольного досліджу, мл;

V_{о.д.} - об'єм *II титрованого розчину*, що пішов на титрування основного досліджу, мл;

Інші позначення – дивись пояснення до формул 1-8.

Титр з речовиною (титриметричний фактор) обчислюють за формулою:

$$T = \frac{C_{\text{м}} * s * M.т.}{1000} =$$

Де

C_м – молярна концентрація **титрованого розчину** (титранту), моль/л;

M.т. – молекулярна маса **досліджуваної речовини**, г/моль;

s – визначене з рівняння реакції стехіометричне співвідношення – кількість молей **досліджуваної речовини**, що реагує з одним молям **титранту**.

Якщо використовуємо розчин іншої концентрації, то робимо перерахунок:

$$\frac{T_{\Phi} - N_{\Phi}}{T_{(x)} - N_{\text{реш}}}$$

$$T_{(x)} = \frac{T_{\Phi} \cdot N_{\text{реш}}}{N_{\Phi}}$$

РОЗРАХУНКИ ВІДХІЛЕНЬ ПРИ АНАЛІЗІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

ДОПУСТИМЕ ВІДХІЛЕННЯ визначається за масою інгредієнта за паспортом у відповідній графі Додатка 8 Наказу МОЗ від 17.10.2012 № 812 „Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках”, і має знак «+» або «-».

ФАКТИЧНЕ ВІДХІЛЕННЯ, або відносна похибка, при виготовленні

ЛФ розраховується за формулою і має знак «+» або «-».

$$\text{ФВ(ВП)} = \frac{б * 100}{а} - 100\% =$$

Де:

а- дані рецепта (% або г);

б- результат аналізу.

Розраховане **фактичне (відносне) відхилення** порівнюються з допустимими нормами відхилень, наведеними в Наказі МОЗ від 17.10.2012 № 812 „Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках”.



Всі неправильно виготовлені ЛФ реєструються в журналі і переводять у карантин або утилізують.

ПРИКЛАД РОЗРАХУНКУ ВІДХІЛЕНЬ ДЛЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Завдання:

Для кількісного аналізу 0,25 % розчину прокаїну гідрохлориду (М.м. 272,78) взято наважку 1,00 мл. На титрування витрачено 0,83 мл 0,01 М розчину натрій нітриту ($K=1,0000$), $s=1$.

Дати висновок про якість виготовлення ліків, якщо об'єм лікарської форми становить 50 мл.

$$T = \frac{C_m * S * M/m}{1000} =$$

$0,01 * 1 * 272,78 / 1000 = 0,002728$ г/мл, тобто, 1 мл титранту (0.01 М натрію нітриту) відповідає 0,002728г досліджуваної речовини (прокаїну)

Завдання:

$m=1,00$ мл

$V=0,83$ мл 0,01 М розчину натрій нітриту

$K=1,0000$

$T=0,002728$

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

$X=0,83 * 1 * 0,002728 * 100 / 1 = 0,23\%$

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах при виготовленні масооб'ємним способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	±20
0,02-0,1	±15
0,1-0,2	±10
0,2-0,5	±8
0,5-0,8	±7
0,8-1,0	±6
1,0-2,0	±5
2,0-5,0	±4
>5,0	±3

Якщо об'єм лікарської форми (0,25 % розчин прокаїну гідрохлориду) становить 50 мл, то прописана маса інгредієнту складає $0,25 \cdot 100 \cdot 50 = 0,125$. Тобто, допустиме відхилення складає $\pm 10\%$

$$\text{ФВ} = (0,23 \cdot 100 / 0,25) - 100 = -8\%$$

При допустимому відхиленні $\pm 10\%$, відхилення в межах норми, **ЛФ виготовлена задовільно**.

ВИДИ ТИТРОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ МЕТОДИ ОСАДЖЕННЯ

Методи осадження базуються на утворенні під час титрування малорозчинних речовин, які випадають в осад.

Для кількісних розрахунків за цими методами необхідно визначити об'єм титранту, який витрачається на повне осадження речовини, що визначається. У цьому методі в основному використовуються реакції, в яких іони взаємодіють у співвідношенні 1:1.

В аналітичній хімії відомо багато реакцій, які супроводжуються утворенням осадів.

Однак на практиці можуть застосовуватися тільки ті з них, які відповідають таким вимогам:

1. Осад повинен бути практично **нерозчинним** (добуток розчинності $DP < 10^{-9}$).
2. Утворення осаду має відбуватися **швидко**.
3. Реакції осадження повинні перебігати кількісно згідно зі **стехіометрією** хімічного рівняння.
4. Має бути можливість **вибору індикатора** до відповідної реакції осадження.
5. Результати титрування **не повинні помітно спотворюватися** явищами

адсорбції. Поблизу точки еквівалентності необхідне повільне додавання титранту та інтенсивне перемішування для усунення впливу адсорбції.

Найчастіше для кількісного аналізу лікарських засобів застосовуються реакції осадження розчином **аргентум нітрату і розчином амоній тіоціанату**.

АРГЕНТОМЕТРИЯ

Багато лікарських речовин - **сполук галогенів** - кількісно характеризуються реакцією утворення осадів ряду аніонів із солями **аргентуму**, на яких базується **аргентометрія**:

- За цим методом визначають **хлорид-, бромід-, йодид-, тіоціанат-іони**.
- Застосовується для аналізу і меркуриметричний метод, але більш обмежено, внаслідок того, що сполуки ртуті отруйні.
- Визначення точки еквівалентності проводиться візуально за допомогою індикаторів або потенціометрично.



В аргентометрії застосовуються **ІНДИКАТОРИ**:

- індикатори, які утворюють **забарвлений осад** (калій хромат) - **метод Мора**;
- індикатори, які утворюють **забарвлений комплекс** (розчин ферум(III) амоній сульфату) - **метод Фольгарда**;
- **адсорбційні індикатори** (натрій еозинат, флуоресцин) - **метод Фаянса**;
- йодкрохмальний комплекс - **метод Кольтгофа**.

МЕТОД МОРА

ПРЯМЕ ТИТРУВАННЯ

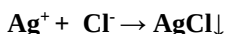
Метод Мора дозволяє кількісно визначати **ХЛОРИДИ ТА БРОМІДИ**.

Титрант – РОЗЧИН АРГЕНТУМ НІТРАТУ.

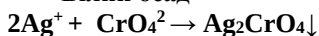
Індикатором слугує **калій хромат K_2CrO_4** , який з надлишковою краплею аргентум нітрату утворює **цегляно-червоний осад аргентум хромату Ag_2CrO_4** . Застосування калій хромату як індикатору в цьому методі ґрунтується на тому, що розчинність аргентум хромату значно вища від розчинності аргентум хлориду чи броміду.

Тому:

1. спочатку відбувається випадіння **аргентум броміду і хлориду**
2. після повного осадження аргентум броміду і хлориду (**білий осад**) - випадіння **аргентум хромату (цегляно-червоний осад)**



Білий осад

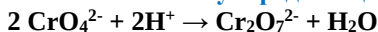


Цегляно-червоний осад

Умови титрування:

1. **Середовище, близьке до нейтрального (pH 6,3-10,0).**

- **У кислому середовищі (pH <6)** індикатор перетворюється в дихромат:



Дихромат-іон не може бути індикатором через високу розчинність $\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

- **В сильнолужному середовищі (pH ≥ 10)** катіони Ag^+ утворюють нерозчинний осад **аргентум оксиду (I)**.

При pH > 10,0 можливий перебіг реакції:



2. Поблизу точки еквівалентності необхідно титрувати повільно **при сильному перемішуванні** для посилення десорбції галогенід-іонів з поверхні осаду.

Метод Мора **НЕ ДОЗВОЛЯЄ** визначити **йодид-іони** внаслідок сильної адсорбції індикатора на поверхні осаду аргентум йодиду.

Забарвлення з'являється до настання моменту еквівалентності, а сам момент еквівалентності спостерігається нечітко.

Приклад:

ВИЗНАЧЕННЯ НАТРІЮ (КАЛІЮ)ХЛОРИДУ

МЕТОДИКА. Близько 1 г речовини (точна наважка) розчиняють у воді в мірній колбі місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину до мітки;

5 мл одержаного розчину розбавляють водою до об'єму 40 мл і титрують розчином **аргентуму нітрату** 0,1 моль/л до **оранжево-жовтого забарвлення** (індикатор — **калію хромат**).

$E = M. м.;$

Титр - 1 мл розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л відповідає 0,007456 г калію хлориду і 0,005844 г натрію хлориду, яких повинно бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту натрію (калію) хлориду, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{V * K * T * V_{\text{МК}} * 100}{m * V_{\text{п}}}$$

де

V — об'єм розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л, витраченого на титрування натрію (калію) хлориду, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л;

T — титр розчину аргентуму нітрату 0,1 моль/л за натрію (калію) хлоридом, г/мл;

$V_{\text{МК}}$ — об'єм мірної колби, мл;

$V_{\text{п}}$ — об'єм піпетки, мл;

m — маса наважки натрію (калію) хлориду, г.

m - маса наважки речовини, що визначається, г.

МЕТОД ФАЯНСА

Аргентометрія за методом Фаянса, пряме титрування.

Суть методу:

Грунтується на прямому титруванні йодид-іонів стандартним розчином аргентум нітрату AgNO_3 з використанням **адсорбційного індикатора**:

- Для бромідів, хлоридів, йодидів – Флуоресцеїн при $\text{pH} = 10$.
- Для йодидів - Натрій еозинат. Титрування проводять за наявності кислоти оцтової розбавленої ($\text{pH} 2$).

Метод Фаянса, пряме титрування

Пряме титрування в присутності *дибутилфталату*.

Об'єкт дослідження : іони Cl^- , Br^- , I^- ;

Титрант - 0,05 М (0,1 М) розчин аргентум нітрату AgNO_3 .

Для бромідів, хлоридів, (йодидів)

Умови титрування: у **слабо-лужному середовищі**.

Індикатор адсорбційний – флуоресцеїн при $\text{pH} = 10$.

З білого чи **світло-жовтого** до **рожево-червоного забарвлення осаду**.

Для йодидів

Індикатор адсорбційний – натрій еозинат $\text{pH} = 2$, до **рожевого забарвлення осаду**.

Умови титрування: **середовище повинно бути кислим**. Титрування проводять за наявності кислоти оцтової розбавленої ($\text{pH} 2$).

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{m(a)}$$

Умови титрування:

іони, що досліджуються, повинні адсорбувати іони індикатора з більшою силою, ніж молекули осаду;

до розчину, що титрують, додають колоїдні розчини крохмалю або декстрину, з метою збільшення площі поверхні осаду;

pH середовище, де відбувається визначення, залежить від індикатора, який використовують при титруванні.

Індикатори:

Для хлоридів, бромідів, йодидів: Титрування ведуть у **слабо-лужному середовищі** – індикатор **флуоресцеїн**, при $\text{pH} = 10$, з білого чи **світло-жовтого** до **рожево-червоного забарвлення осаду**.

Для йодидів: Титрування ведуть у **кислому середовищі** (присутність кислоти оцтової розведеної) – індикатор натрій еозинат, $\text{pH} = 2$, до **рожевого забарвлення осаду**.

Можливе також використання як **адсорбційного індикатора бромфенолового синього** і титрування ведуть від **зеленувато-жовтого** забарвлення до **синьо-фіолетового** (можна визначати **хлорид-, бромід- та йодид- іони**).

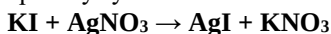
Флуоресцеїн використовують при титруванні хлоридів, бромідів, йодидів.

При визначенні **хлоридів** **езин НЕ** застосовують, тому що зміна кольору осаду спостерігається ще до досягнення точки еквівалентності.

З індикатором **езинамом натрію** визначають тільки йодиди.

У методі **Фаянса** для встановлення точки еквівалентності використовують **адсорбційні індикатори**. Адсорбційні індикатори - це слабкі органічні кислоти, які дисоціюють за схемою: $\text{Hind} = \text{H}^+ + \text{Ind}^-$

У процесі титрування утворюється осад йодиду аргентуму:



який до досягнення точки еквівалентності адсорбує йодид-іони, які є в надлишку, і набуває негативного заряду, що перешкоджає адсорбції іонів індикатора - $[(\text{AgI})\text{I}^-]$.

У момент еквівалентності (в розчині вже немає йодид-іонів) осад не буде мати заряду - $[(\text{AgI})^0]$.

Перша ж надлишкова краплина розчину аргентуму нітрату створює в розчині надлишок іонів аргентуму, які починають адсорбуватися на осаді аргентуму йодиду, надаючи осаду позитивного заряду - $[(\text{AgI})\text{Ag}^+]$, що зумовлює **адсорбцію аніонів індикатора на осаді - $[(\text{AgI})\text{Ag}^+]\text{Ind}^-$** і появу рожевого забарвлення осаду (**рожеве забарвлення осаду з'являється внаслідок адсорбції індикатора на осаді**). Зміна забарвлення поверхні осаду свідчить про необхідність припинити титрування.

МЕТОД ФОЛЬГАРДА

МЕТОД ФОЛЬГАРДА ЗВОРОТНЕ ТИТРУВАННЯ

Зворотне титрування в присутності **дибутилфталату**.

Об'єкт дослідження: іони Cl^- , Br^- , I^- , S^{2-} , AsO_4^{3-} , CO_3^{2-} , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, NCS^- , PO_4^{3-} , CN^- , CrO_4^{2-} .

Титрант I (надлишок) - 0,05 М (0,1 М) розчин аргентуму нітрату AgNO_3 .

Титрант II - 0,05 М (0,1 М) розчин амоній тіоціанат (роданід) NH_4NCS .

Індикатор - розчин ферум(III) амоній сульфату $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ - безбарвний $\rightarrow$ **червоний**.

Умови титрування:

1. **Середовище повинно бути кислим** (підкислюють нітратною кислотою)
2. Для попередження адсорбції іонів аргентуму

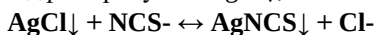


осадам аргентум тіоціанату необхідне енергійне перемішування розчину в кінці титрування.

3. Відсутність солей Hg(I), які осаджують NCS іони та Fe іони (утворюють комплекс із Fe³⁺)

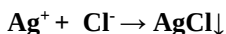
4. при визначенні I--іонів – індикатор додають наприкінці титрування, так як можливе протікання реакції: $2\text{Fe}^{3+} + 2\text{I}^- \leftrightarrow 2\text{Fe}^{2+} + \text{I}_2 \downarrow$

6. при визначенні Cl--іонів додають CCl₄, CHCl₃ або C₆H₅NO₂ або відфільтровують AgCl↓, можлива обмінна реакція:

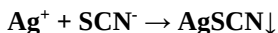


СУТНІСТЬ МЕТОДУ

Аргентометрія галогенідів по Фольгарду базується на осадженні **ХЛОРИДІВ, БРОМІДІВ** методом **зворотного** титрування і тому використовують два робочих (титрованих) розчини титрант I - 0,05 М (0,1 М) розчин **аргентум нітрату** AgNO₃ (**У НАДЛИШКУ**, осаджує хлориди та броміди) та **розчин амоній тіоціанат** (роданід) NH₄NCS (відтитровуємо **аргентум нітрат, ЩО НЕ ПРОРЕАГУВАВ**), індикатор - **розчин ферум(III) амоній сульфату** (NH₄)Fe(SO₄)₂.

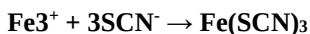


з подальшим відтитровуванням **аргентум нітрату**, що не прореагував, стандартним розчином амоній роданіду (**амоній тіоціанату**). Іони аргентуму утворюють з роданід-іонами важкорозчинну сполуку:



Як **індикатор** у методі Фольгарда використовують іон **феруму (III)**, який вводиться у розчин у вигляді розчину **ферум(III) амоній сульфату** (NH₄)Fe(SO₄)₂.

Застосування іонів феруму (III) як індикатору базується на його здатності утворювати з роданід-іонами у водних розчинах комплексну сполуку **криваво-червоного кольору**:

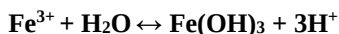


Утворення комплексу феруму з роданід-іонами почнеться **ТІЛЬКИ ПІСЛЯ ПОВНОГО ОСАДЖЕННЯ КАТІОНІВ АРГЕНТУМУ** у вигляді білого осаду аргентум роданіду, а потім зайва крапля розчину амоній роданіду буде реагувати з іоном феруму (III), **забарвлюючи розчин у червоний колір**.

Умови титрування:

1. **Середовище повинно бути кислим**, що необхідно для пригнічення

гідролізу іона феруму (III), оскільки індикатор - це сіль, утворена слабкою основою і сильною кислотою:



Продукт гідролізу - ферум (III) **гідроксид червоно-бурого кольору** - заважає точному визначенню точки еквівалентності.

Для пригнічення гідролізу розчини підкислюють нітратною кислотою.

2. Під час титрування іонів аргентуму **амоній тіоціанату** перша зміна забарвлення розчину відбувається приблизно за 1% до моменту еквівалентності, що пов'язано з адсорбцією осадом **аргентум тіоціанату** іонів аргентуму. Для прискорення їх десорбції з поверхні осаду необхідне енергійне перемішування розчину в кінці титрування.

Розрахунок вмісту досліджуваної речовини:

$$x\% = \frac{(V1 * K1 - V2 * K2) * T * 100}{m}$$

Де:

V1 - об'єм титрованого розчину I, що додається в надлишку, мл;

V2 - об'єм титрованого розчину II, яким відтитровують залишок титранту II, мл;

K1 і K2 - коефіцієнти поправки;

T - **титр розчину I** за речовиною, що визначається, г/мл;

m - маса навжки речовини, що визначається, г.

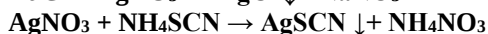
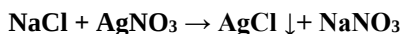
ПРИКЛАД:

Визначення Натрію хлориду - аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності *дибутилфталату*, індикатор - розчин ферум(III) амоній сульфату $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$.

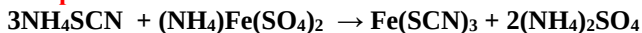
Хід визначення:

1,000 г субстанції розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до **100 мл**. До **10,0 мл** одержаного розчину додають **50 мл** води Р, **5 мл** кислоти нітратної розведеної Р HNO_3 , **25,0 мл** 0,1 М розчину аргентум нітрату AgNO_3 і **2 мл** дибутилфталату Р. Одержаний розчин струшують і титрують 0,1 М розчином амоній тіоціанату NH_4SCN , використовуючи як індикатор **2 мл** розчину ферум(III) амоній сульфату Р2 $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$, інтенсивно перемішуючи до кінцевої точки титрування.

Титр - 1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 5,844 мг NaCl .



В точці еквівалентності (повне осадження катіонів аргентуму у вигляді аргентуму роданіду) зайва крапля розчину амонію роданіду реагує з індикатором - феруму (III) амонію сульфатом, забарвлюючи розчин у **червоний колір**.



$S = 1$. $E_m(\text{NaCl}) = M$. м.

Титрування проводять у **кислоту середовищі** для пригнічення гідролізу іону феруму(III) - продукт його гідролізу - червоно-бурого кольору і заважає точному визначенню точки еквівалентності, тому для пригнічення гідролізу розчини підкислюють **нітратною кислотою**.

В кінці титрування необхідне енергійне перемішування для десорбції (осад аргентуму роданіду адсорбує на поверхні іони аргентуму).

МЕТОД ФОЛЬГАРДА НЕПРЯМЕ (ЗАМІСНЕ) ТИТРУВАННЯ

Непрямий метод Фольгарда.

Об'єкт дослідження : іони Cl⁻, Br⁻, I⁻, S²⁻, AsO₄³⁻, CO₃²⁻, C₂O₄²⁻, NCS⁻, PO₄³⁻, CN⁻, CrO₄²⁻.

Титрант I (надлишок) - 0,05 М (0,1 М) розчин амоній тіоціанат (роданід) NH₄NCS.

Титрант II - 0,05 М (0,1 М) розчин аргентум нітрату AgNO₃.

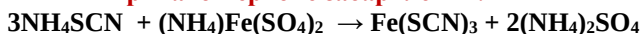
Індикатор - розчин ферум(III) амоній сульфату (NH₄)Fe(SO₄)₂ - **червоний** → безбарвний.

Умови титрування: підкислюють нітратною кислотою, активно перемішують.

СУТНІСТЬ МЕТОДУ

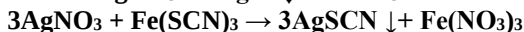
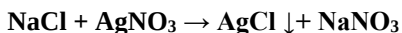
З метою економії розчину аргентум нітрату застосовують **непрямий метод Фольгарда**. Точну наважку солі галогеніду розчиняють у воді, підкислюють нітратною кислотою, додають 1 мл розчину залізо-амонієвого галу (NH₄Fe(SO₄)₂) й 0,1 мл 0,1 молярного розчину амоній амоній роданіду NH₄NCS.

Виникає **криваво-червоне забарвлення**:



Розчин титрують 0,1 моль/л розчином аргентум нітрату.

Спочатку реагує галогенід, а після досягнення моменту еквівалентності надлишкова крапля титранту реагує з ферум (III) роданідом, унаслідок чого **РОЗЧИН ЗНЕБАРВЛЮЄТЬСЯ**:



Розрахунок вмісту досліджуваної речовини:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{m(a)} =$$

Де:

V - об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K - коефіцієнт поправки;

T - титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

m - маса наважки речовини, що визначається, г.

МЕТОД ФОЛЬГАРДА ПРЯМЕ ТИТРУВАННЯ

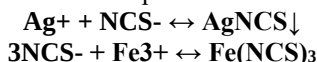
Метод Фольгарда пряме титрування - роданометрія

Об'єкт дослідження : іони Ag^+ , Hg^{2+}

Титрант I - 0,05 М (0,1 М) розчин амоній тіоціанат (роданід) NH_4NCS , KCl і NaCl .

Індикатор - розчин ферум(III) амоній сульфату $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ - безбарвний → **червоний**.

Умови титрування: підкислюють нітратною кислотою, активно перемішують.



Розрахунок вмісту досліджуваної речовини:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{m(a)} =$$

Де:

V - об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K - коефіцієнт поправки;

T - титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

МЕТОД КОЛЬТГОФА. Аргентометрія, йодкрохмальний метод. Зворотнє титрування.

Умови: кислот сульфатна розбавлена.

Титрант1: 0,1 М розчин калій йодату (надлишок).

Індикатор: розчин крохмалю - від **синього забарвлення** до знебарвлення.

Титрант2: стандартний розчин аргентум нітрату.

Визначенню йодидів методом Кольтгофа не заважають хлориди

До розчину калію або натрію йодиду додають 1 краплю 0,1 М розчину калій йодату, розчин крохмалю і кислоту сульфатну розбавлену до появи **синього забарвлення (йодкрохмальний комплекс)**.

Реакційну суміш титрують стандартним розчином аргентум нітрату до зникнення синього забарвлення внаслідок зв'язування йодид-іонів, $S=1$:

2.2. КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ

КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

СУТНІСТЬ МЕТОДУ: КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ (метод нейтралізації) — титриметричний метод аналізу, в основі якого (у водному середовищі) лежить реакція нейтралізації: $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$.

Титранти; Стандартними розчинами методу є 0,1 М...0,001 М розчини HCl , H_2SO_4 , NaOH , KOH .

- Якщо як титранти використовують **розчини кислот**, то метод називають **ацидиметрією**;

- Якщо як титранти використовують **розчини основ**, то метод називають **алкаліметрією**.

Готують вторинні стандартні розчини; їх точну молярну концентрацію встановлюють за стандартними речовинами або при їх титруванні розчинами відомої концентрації. Стандартизацію розчинів кислот проводять за стандартними речовинами: натрію тетраборатом ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$), натрію карбонатом (Na_2CO_3), трис-(оксиметил)-амінометаном або за стандартними розчинами лугів (NaOH та KOH). Стандартизацію розчинів лугів проводять за стандартними речовинами: оксалатною кислотою ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$), бурштиновою кислотою ($\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$), калію гідрофталатом ($\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$), калію гідройодатом ($\text{KH}(\text{IO}_3)_2$), за стандартними розчинами HCl , H_2SO_4 .

Згідно з найбільш визнаною теорією кислот і основ — протолітичною теорією Бренстеда і Лоурі — кислотно-основні реакції здійснюються за рахунок переносу протона від кислоти до основи. Інакше кажучи, кислота є донором, а основа — акцептором протонів.

Кислота й основа, які відрізняються вмістом протона, називаються супряженими, наприклад: H_2O і OH^- ; NH_4^+ і NH_3 ; CH_3COOH і CH_3COO^- .

Метод кислотно-основного титрування ґрунтується на реакціях кислотно-основної взаємодії, які в загальному вигляді можна подати так:



Кислоти (нейтральні молекули, катіони або аніони) можуть віддавати протон розчиннику або протонкоординуючій основі, при цьому у водних розчинах утворюється іон гідроксонію H_3O^+ або в загальному випадку онієвий іон. Чим сильніша донорна кислота, тим слабша відповідна акцепторна основа.

Сила кислоти або основи значною мірою залежить від кислотно-основних властивостей розчинника.

При титруванні розчинів сильних кислот сильними основами і сильних основ

сильними кислотами в точці еквівалентності середовище нейтральне. Після досягнення точки еквівалентності спостерігається різка зміна (стрибок) рН, яку можна зафіксувати або інструментальними методами (наприклад, потенціометричним), або візуально за допомогою кислотно-основних індикаторів.

Залежно від досліджуваного об'єкта використовують різні способи кислотно-основного титрування: **пряме, зворотне, замісникове**.

Залежно від середовища виділяють **водне** (для сильних кислот, основ, солей утворених сильними кислотами чи основами) та **неводне** (для слабких кислот, солей утворених слабкими основами та лкислотами, органічних сполук)

Кінцеву точку титрування в методі нейтралізації визначають за допомогою *кислотно-основних (рН) індикаторів*, а також без індикатора — за зміною рН-середовища (потенціометрично) або електропровідності розчину (кондуктометрично).

Вибір рН-індикаторів проводять двома способами: за продуктами реакції та за кривими титрування. Обираючи індикатор за продуктами реакції, враховують рН-середовища розчину в кінцевій точці титрування.

Якщо рН-середовища >7 , то придатним є індикатор, інтервал переходу якого лежить у лужній області значень рН.

Напр.:



(продукт реакції натрій оксалат гідролізує і створює лужне середовище). Для даного визначення використовують **фенолфталеїн** (інтервал переходу 8,2–10,0 рН).

Якщо продукт реакції в кінцевій точці титрування створює **кисле середовище** (рН <7), то придатним є індикатор, інтервал переходу якого лежить у кислотній області значень рН.

Напр.:



Для визначення кінцевої точки титрування в цьому випадку можна скористатись метиловим помаранчевим (інтервал переходу 3,1–4,0 рН).

Найбільш придатним є вибір індикатора за кривими титрування. Для цього будують криву титрування, що графічно відображає зміну рН розчину в процесі титрування, для чого придатні індикатори, інтервал переходу яких повністю або частково знаходиться в межах стрибка титрування, тобто індикатори, рН яких входить в межі стрибка титрування.

Кислотно-основні індикатори за своєю природою, як правило, слабкі органічні кислоти або основи; при відщепленні або приєднанні протона їх забарвлення змінюється, що дає змогу використовувати ці сполуки для фіксування кінцевої точки титрування. Найчастіше для аналізу лікарських речовин застосовують ряд кислотно-основних індикаторів (див. табл.).

Інтервали рН і зміна кольору індикаторівНазва	Інтервал рН переходу кольору	Зміна кольору
Метиловий фіолетовий	0,1-1,5	Жовтий - зелений
Малахітовий зелений	0,1-2,0	Жовтий - зеленкувато-блакитний -
Крезоловий червоний	0,2-1,8	Червоний - жовтий
Крезоловий пурпуровий	1,2-2,8	Рожево-червоний - жовтий -
Тимоловий синій	1,2-2,8	Жовтий - синій
Тропеолін 00	1,4-3,2	Червоний - жовтий
Метиловий фіолетовий	1,5-3,2	Зелений - фіолетовий
Диметиловий жовтий	3,0-4,0	Червоний - жовтий
Метиловий оранжевий	3,0-4,4	Червоний - жовтий
Бромфеноловий синій	3,0-4,6	Жовтий - синій
Конго червоний	3,0-5,2	Синьо-фіолетовий - червоний
Бромкрезоловий зелений (синій)	3,8-5,4	Жовтий - синій
Метиловий червоний	4,2-6,2	Червоний - жовтий
Лакмоїд	4,4-6,2	Червоний - синій
Алізариновий червоний С	4,6-6,0	Жовтий - пурпурово-червоний
Бромкрезоловий пурпуровий	5,2-6,8	Жовтий - пурпуровий
Бромтимоловий синій	6,0-7,6	Жовтий - синій
Нейтральний червоний	6,8-8,0	Червоний - жовтий
Феноловий червоний	6,8-8,4	Жовтий - червоний
Крезоловий червоний	7,2-8,8	Жовтий - пурпурово-червоний
<i>а</i> -Нафтолфталейн	7,4-6,8	Жовтувато-рожевий - зеленкувато-синій -
Крезоловий пурпуровий	7,4-9,0	Жовтий - фіолетовий
Тимоловий синій	8,0-9,6	Жовтий - синій
Фенолфталейн	8,2-10,0	Безбарвний - яскраво-рожевий
Тимолфталейн	9,4-10,6	Безбарвний - синій
Алізариновий жовтий Р	10,0-12,0	Світло-жовтий - червоно-оранжевий -
Малахітовий зелений	11,4-13,0	Зеленкувато-блакитний - безбарвний



Різниця в інтервалах рН переходу забарвлення різних індикаторів дозволяє для кожного конкретного випадку підібрати індикатор таким чином, щоб інтервал переходу забарвлення індикатору знаходився в межах значень рН, які співпадають зі стрибком кривої титрування.

При цьому слід пам'ятати, що кислотно-основне титрування **сильно розведених розчинів** призводить до значного зменшення стрибка титрування і, як наслідок, ускладнює фіксацію точки еквівалентності.

З тієї ж причини знижується точність визначення при титруванні слабких кислот або основ.

У ряді випадків для більш чіткого визначення кінця титрування застосовують контрольний розчин, який має у своєму складі таку саму кількість індикатору та 1—2 краплі титранту (наприклад, при титруванні барбіталу в спирто-водному середовищі).

НЕЙТРАЛІЗАЦІЯ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

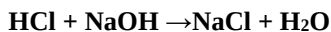
Наведені далі методи можна розглядати як окремі випадки кислотно-основного титрування у водному середовищі.

ТИТРУВАННЯ КИСЛОТ (АЛКАЛІМЕТРІЯ)

ТИТРУВАННЯ СИЛЬНИХ КИСЛОТ

Визначення кислоти хлороводневої

Хлороводнева кислота належить до сильних кислот, тому підбір індикатору не викликає труднощів: для цього можна рекомендувати **метиленовий оранжевий**, перехід забарвлення якого лежить **у кислому середовищі**:



Методика.

ДФУ. Алкаліметрія, пряме титрування

Титрант - 0,05 М (0,1 М) розчин NaOH

Індикатор — метиловий оранжевий (рожевого забарвлення в **оранжево-жовте**), $S = 1$.

У невелику конічну колбу з притертою пробкою наливають 10 мл води й точно зважують, потім додають 3 мл розчину кислоти хлороводневої, добре перемішують, закривають пробкою і знову точно зважують. Вміст колби **титрують** розчином **натрію гідроксиду** 1 моль/л до переходу **рожевого забарвлення** в **оранжево-жовте** (**індикатор** — метиловий оранжевий).

$E = M. м.$; 1 мл розчину натрію гідроксиду 1 моль/л відповідає 0,03646 г хлороводною, якого в субстанції повинно бути не менше 24,8 і не більше 25,2 %.

Розрахунок кількісного вмісту HCl, %, проводять за формулою :

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

ТИТРУВАННЯ СЛАБКИХ КИСЛОТ

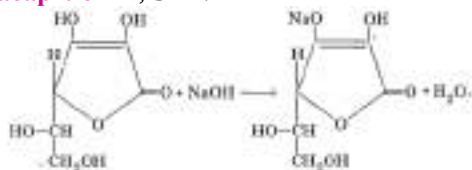
Оскільки водні розчини солей слабких кислот внаслідок гідролізу мають лужну реакцію середовища, для титрування слабких кислот більш придатні індикатори з переходом забарвлення в **лужному середовищі**, наприклад, фенолфталеїн.

Визначення кислоти аскорбінової

ДФУ. Алкаліметрія, пряме титрування

Титрант - 0,05 М (0,1 М) розчин NaOH

Індикатор — фенолфталеїн, до появи **рожевого забарвлення**, $S = 1$:



Методика.

До 1,00 мл лікарської форми додавають 3—5 мл води, 1—2 краплі фенолфталеїну і титрують 0,1 М розчином NaOH до появи **рожевого забарвлення**.

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,0176 г $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$.

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

БОРНА КИСЛОТА

Внаслідок цих чинників безпосереднє титрування кислоти борної лугом з необхідною точністю практично неможливо.

Щоб посилити кислотні властивості кислоти борної використовують її здатність реагувати з багатоатомними спиртами (маніт або гліцерин) з утворенням комплексних сполук з більш сильними кислотними властивостями, ніж сама борна кислота.

ДФУ. Алкаліметрія, пряме титрування.

Умови: за наявності багатоатомного спирту маніту або в присутності інших багатоатомних спиртів (**гліцерин - в експрес-методі**).

Титрант – стандартний розчин гідроксиду натрію.

Індикатор – фенолфталеїн, до **рожевого забарвлення**. (S=1).

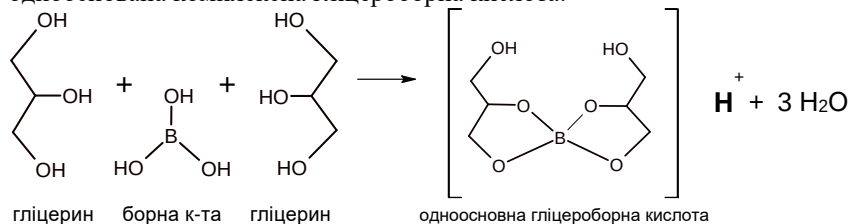
Гліцерин або маніт перед додаванням потрібно **нейтралізувати лугом**, оскільки вони мають слабкокислу реакцію середовища через наявність декількох спиртових гідроксилів.

Методика. Посилення кислотності манітом.

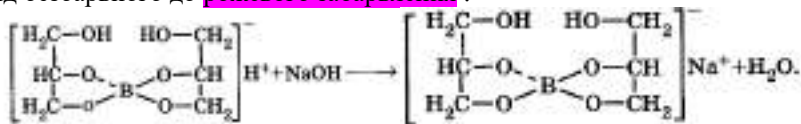
До розчину кислоти борної додають маніт - утворюється сильна однооснована комплексна кислота, далі утворену одноосновну кислоту відтитровують лугом (NaOH) від безбарвного до рожевого забарвлення:

Експрес-метод. Посилення кислотності гліцерином.

До розчину кислоти борної додають **гліцерин** - утворюється **сильна** однооснована комплексна гліцерборна кислота:



Далі утворену одноосновну гліцерборну кислоту відтитровують лугом (NaOH) від безбарвного до **рожевого забарвлення** :



сіль гліцерборної кислоти

Утворена сіль гліцерборної кислоти може піддаватися гідролізу, внаслідок чого середовище стає лужним, і тому точка еквівалентності досягається раніше, ніж це повинно б було бути.

Враховуючі це, в титровану суміш в кінці титрування додають гліцерин.

Якщо рожеве забарвлення не зникає, це свідчить про те, що забарвлення викликане надлишком титранту, а не гідролізом солі.

Якщо забарвлення зникає, слід додати ще гліцерину та продовжити титрування.

ДФУ. Визначення борної кислот в спирті борному

2,0 мл препарату поміщають у колбу місткістю 100 мл, додають 20,0 мл гліцерину *P*, попередньо нейтралізованого за розчином фенолфталеїну *PI* (0,75 мл), перемішують і титрують 0,1 *M* розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Потім до розчину додають ще 10,0 мл нейтралізованого гліцерину *P* і, якщо забарвлення при цьому зникає, знову титрують 0,1 *M* розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Додавання гліцерину та титрування 0,1 *M* розчином натрію гідроксиду продовжують, доки забарвлення не перестане зникати.

1 мл 0,1 *M* розчину натрію гідроксиду відповідає 6.183 мг H_3BO_3 .

ТИТРУВАННЯ СОЛЕЙ СЛАБКИХ КИСЛОТ

Визначення натрію тетраборату

ДФУ. Алкаліметрія, пряме титрування манітових або гліцеринових розчинів.

Титрант — розчин натрій гідроксиду.

Індикатор — фенолфталеїн, до **рожевого забарвлення**. $S = \frac{1}{2}$.

ТИТРУВАННЯ СОЛЕЙ, УТВОРЕНИХ СИЛЬНИМИ КИСЛОТАМИ ТА СЛАБКИМИ ОСНОВАМИ

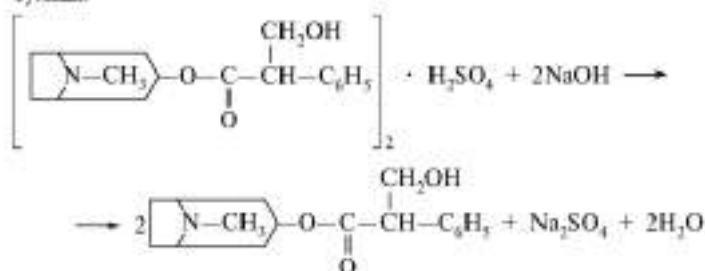
До цієї категорії належать солі, які часто зустрічаються серед лікарських речовин, утворені сильними мінеральними кислотами та органічними основами (хоча слід відзначити, що серед органічних основ зустрічаються досить сильні). Такі солі можна визначати алкаліметрично.

Якщо сіль утворена **дуже слабкою основою** (папаверину гідрохлорид, дибазол), то титрування проводять у **водно-спиртовому середовищі** (спирт сприяє зниженню основності органічної основи, яка утворюється в процесі титрування).

Якщо ж сіль утворено основою, сила якої достатня, щоб змінити забарвлення індикатору (прокаїну гідрохлорид, атропіну сульфат, хініну гідрохлорид та ін.), то титрування проводять у присутності **не лише спирту, а й органічного розчинника**, який не змішується з водою (хлороформ, ефір та ін.). Основа, що виділилась, екстрагується органічним розчинником і, таким чином, не впливає на індикатор.

Визначення атропіну сульфату

Атропіну сульфат утворено досить сильною основою ($K_b = 4,35$), тому титрування проводять у присутності **спирто-хлороформної суміші**:



Методика. Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) розчиняють у 10 мл спирту, нейтралізованого за фенолфталеїном, додають 20 мл хлороформу й титрують розчином **натрію гідроксиду 0,1 моль/л** при сильному струшуванні до появи блідо-рожевого забарвлення водного шару (**індикатор — фенолфталеїн**).

$S = 0,5$. $E = 1/2$ М.м.; 1 мл розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л відповідає 0,03384 г безводного атропіну сульфату, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 99,3 %.

Розрахунок кількісного вмісту атропіну сульфату, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{m * (100 - B)}$$

де

V — об'єм розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л, витрачений на титрування, мл;

K — коефіцієнт поправки розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л;

T — титр розчину натрію гідроксиду 0,1 моль/л за атропіну сульфатом, г/мл;

m — маса наважки атропіну сульфату, г;

B — масова частка води атропіну сульфату, %.

ФОРМОЛЬНЕ ТИТРУВАННЯ - МЕТОД СЕРЕНСЕНА.

Алкаліметрія за місцем двох карбоксигруп, використовується для визначення амінокислот.

Визначення кислоти глютамінової.

Умови:

Попередньо нейтралізують глютамінову кислоту розчином натрій гідроксиду.

Титрування проводять за наявності формальдегіду, який блокує аміногрупу.

Титрант — розчин натрій гідроксиду.

Індикатор — фенолфталеїн, до **рожевого забарвлення**. $S = \frac{1}{2}$.

МЕТОД К'ЄЛЬДАЛЯ

МЕТОД К'ЄЛЬДАЛЯ використовують для визначення Нітрогену в органічних сполуках.

Досліджувану речовину розкладають кип'ятінням з концентрованою H_2SO_4 у присутності каталізатора ($HgSO_4$ або його суміші з $CuSO_4$ або SeO_2) і натрію або калію сульфату (для підвищення $T_{кип}$ суміші). До розчину додають луг. При цьому виділяється NH_3 , який відганяють, поглинають розчинами сульфатної або хлоридної кислот.

Залишки кислоти визначають титриметрично (алкаліметрія), а аміак — фотометрично (з реактивом Несслера, нінгідрином або йодофеноловим синім). При визначенні Нітрогену за методом К'єльдаля в нітро-, нітритно-, азо-, гідроазо-, діазосполуках пробу попередньо відновлюють з використанням відновників HI , Zn , $Na_2S_2O_3$ та ін.

Визначення кислоти глютамінової (вмісту загального Нітрогену) (метод К'єльдаля). Проходить в 2 етапи:

На 1-му: проводять мінералізацію (руйнування) органічної речовини кип'ятінням в спеціальному приладі - колбі - К'єльдаля, концентрованою H_2SO_4 в присутності каталізаторів - K_2SO_4 , $CuSO_4$ і селену.

На 2-му: додають концентрований розчин $NaOH$ – виділяється амоніак, який відганяють з водяною парою у колбу-приймач з борною кислотою (надлишок).

Залишки кислоти визначають титриметрично (алкаліметрія).

Титрант — розчин натрій гідроксиду.

Індикатор — фенолфталеїн, до **рожевого забарвлення**.



Застосування методу КОТ. Метод К'єльдаля (теорія). Титрування амоній хлориду (практика).

АЛКАЛІМЕТРИЯ, ЗВОРОТНЕ ТИТРУВАННЯ.

Для деяких речовин естерного, амідного характеру (**ацетилсаліцилової кислоти**) можливим є використання зворотної алкаліметрії. Метод ґрунтується на лужному гідролізі (омиленні) ацетилсаліцилової кислоти стандартним розчином натрій гідроксиду, залишок якого та динатрій саліцилат відтитрують хлоридною кислотою.

Визначення ацетилсаліцилової кислоти

ДФУ. Алкаліметрія, зворотне титрування.

Титрант I - стандартний розчин натрій гідроксиду (**0,1 М р-н NaOH**).

Титрант II - стандартний розчин хлоридної кислоти (**0,1 М р-н HCl**).

Індикатор — фенолфталеїн, від **червоного** до безбарвного, $S = 1/2$.

ТИТРУВАННЯ ОСНОВ (АЦИДИМЕТРІЯ)

Ацидиметричні методи титрування у фармааналізі використовують для визначення органічних основ або солей, утворених сильними основами та слабкими кислотами. Титрантами є водні розчини сильних кислот — хлороводневої та сульфатної. Для визначення слабких основ зазвичай підбирають індикатор з переходом забарвлення в кислотному середовищі: метиловий оранжевий, метиловий червоний та ін.

Визначення натрію гідрогенкарбонату

ДФУ. Ацидиметрія, пряме титрування.

Титрант — стандартний розчин кислоти хлоридної.

Індикатор — метиловий оранжевий, (**жовтий –червоний**). $S = 1$.

Визначення натрію тетраборату.

ДФУ. Ацидиметрія водних розчинів, які мають лужне середовище.

Титрант — стандартний розчин кислоти хлоридної.

Індикатор — метиловий оранжевий, (**жовтий –червоний**),

$S = 1/2$:



$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

КОТ. Титрування натрій карбонату і натрій гідрокарбонату в суміші. Теорія + практика.



Визначення натрій бензоату

Нефармакопейний метод: водна ацидиметрія за наявності ефіру.

Титрант — стандартний розчин хлоридної кислоти (HCl)

Індикатор змішаний (суміш метилового оранжевого і метиленового синього). Титрують до забарвлення водної фази у **блакитний колір**, $S = 1$.

КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ В НЕВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі застосовується для кількісного визначення лікарських речовин, які є слабкими основами або кислотами, їх солей, а також речовин, які погано розчиняються у воді.

КОТ. Титрування амфолітів. Теорія + практика.

Титрування натрій дигідрофосфату.

Під впливом різних розчинників властивості однієї і тієї ж речовини можуть різко змінюватися. Сила кислоти або основи визначається ступенем їх взаємодії з розчинником. Правильно підібраний неводний розчинник може посилювати основні або кислотні



властивості слабкої основи або слабкої кислоти, що робить можливим їх кількісне визначення кислотно-основним титруванням.

За характером участі в кислотно-основному процесі всі розчинники поділяють на дві великі групи: апротонні та протолітичні.

Апротонні розчинники — це хімічні сполуки, молекули яких не іонізовані й не здатні ні віддавати, ні приєднувати протон. Вони не вступають у взаємодію з розчиненою речовиною (бензол, толуол, гексан, дихлоретан, хлороформ, тетрахлорметан).

Апротонні розчинники часто додають до іонізуючих розчинників для пригнічення сольволізу (термін, який відповідає гідролізу у водному середовищі), що сприяє більш чіткому встановленню кінця титрування.

Протолітичні розчинники — це хімічні сполуки, здатні віддавати або приєднувати протони.

Їх, у свою чергу, поділяють на три групи:

1. **Амфіпротні розчинники**, які можуть як віддавати, так і приєднувати протон (вода, одно- та багатоатомні спирти, інші сполуки). Їх використовують для титрування речовин як кислотного, так і основного характеру.

2. **Протогенні, або кислотні, розчинники**, у яких здатність віддавати протон значно перевищує здатність його приєднувати (мурашина, оцтова, пропіонова та інші кислоти). **Вони посилюють основні властивості сполук.**

3. **Протофільні, або основні, розчинники**, у яких акцепторні властивості відносно протона переважають над донорними (піридин, диметилформамід, етилендіамін, діоксан і т. ін.), **посилюють кислотні властивості слабких кислот.**

НАЙКРАЩІ УМОВИ ТИТРУВАННЯ:

- **слабких кислот** досягаються в **основних неводних розчинах**, таких як піридин, **диметилформамід**;
- **слабких основ** — у **кислих неводних розчинниках**, таких як **оцтова кислота**, оцтовий ангідрид.

Солі органічних та деяких мінеральних кислот можуть бути визначені так само, як і основи, титруванням у кислих розчинниках.

При титруванні суміші кислот або основ застосовують диференціюючі розчинники з величиною pK , що перевищує 15, які не мають виражених кислотно-основних властивостей.

Кінцеву точку титрування визначають за допомогою індикаторів (див. табл.) або потенціометрично.

ТИТРУВАННЯ СЛАБКИХ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ

Для поліпшення умов титрування лікарських речовин, які є слабкими органічними основами, частіше як розчинник застосовують безводну (льодяну) оцтову кислоту, оцтовий ангідрид або їх суміш. У деяких випадках додають

апротонні розчинники. Льодяна оцтова кислота здатна бути донором протонів і, таким чином, збільшувати силу розчинених основ.

Характеристики неводних розчинників

Розчинники	Індикатори	Титранти
Кислі Оцтова та мурашина кислоти, оцтовий ангідрид та їхні суміші з іншими розчинниками	Кристалічний фіолетовий, судан III, тропеолін-00, метиловий фіолетовий, нейтральний червоний, малахітовий зелений, диметиламіноазобензол	Розчин хлорної кислоти в оцтовій кислоті або в нітрометані
Основні Диметилформамід , піридин, етилендіамін	Тимоловий синій, бромтимоловий синій, <i>а</i> - нафтолбензеїн, о-нітроанілін	Розчини натрію гідроксиду , калію гідроксиду, натрію метилату, літію метилату, гідроксиду тетраетиламонію в метиловому спирті або в суміші метилового спирту та бензолу
Диференціюючі Ацетон, діоксан, нітрометан, метил-етилкетон, метиловий спирт, ізопропіловий спирт, третинний бутиловий спирт, диметилсульфоксид	Метиловий оранжевий, тимоловий синій, бромфеноловий синій, нейтральний червоний, метиловий червоний, бромтимоловий синій	Розчини хлороводневої кислоти в метиловому спирті або в гліколевих сумішах; розчини хлорної кислоти в нітрометані, в метиловому спирті або в гліколевих сумішах; розчини, які застосовуються при титруванні в основних розчинниках

Для фіксування кінцевої точки титрування застосовують найчастіше індикатор кристалічний фіолетовий (розчин у льодяній оцтовій кислоті): перехід забарвлення від **фіолетового** (лужне середовище) через **синьо-зелене** (нейтральне) до **зеленкувато-жовтого** (кисле середовище) і метиловий оранжевий (в ацетоні): перехід забарвлення від **жовтого** до **рожевого**.

Визначення кофеїну

Кофеїн — дуже слабка основа ($pK = 13,40$), тому для його визначення з достатньою точністю титрування проводять **в оцтовому ангідриді** з додаванням **апротонного розчинника** — бензолу, толуолу, який дозволяє більш чітко зафіксувати кінцеву точку титрування. Речовину попередньо висушують для видалення води, яка може погіршити умови титрування.

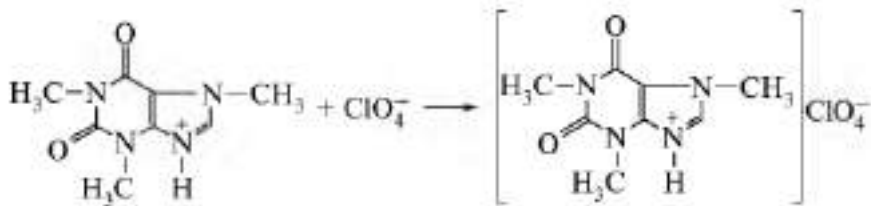
ДФУ. Кислотно-основне титрування, ацидиметрія за центром основності у неводному середовищі.

Титрант — розчин **хлорної кислоти** в льодяній оцтовій кислоті.

Індикатор — розчин **кристалічного фіолетового** (до одержання **жовтого забарвлення**) $S = 1$.

Методика. Попередньо висушену наважку розчиняють у суміші оцтового ангідриду та толуолу і титрують потенціометрично (або індикатор розчин кристалічного фіолетового до одержання жовтого забарвлення), титрують

стандартним розчином **хлорної кислоти** в льодяній оцтовій кислоті, $S=1$:



$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

Титр – 1 мл 0,1 моль/л розчину хлорної кислоти відповідає 0,01942 г безводного кофеїну, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 99,3 %.

Визначення натрію бензоату

ДФУ. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування.

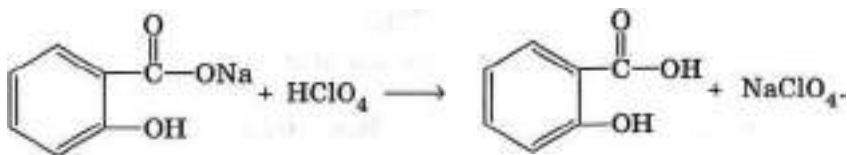
Середовище: у безводній оцтовій кислоті.

Титрант: стандартний розчин хлорної кислоти (HClO_4).

Індикатор — нафтолбензеїн, $S = 1$.

Визначення натрію саліцилату

ДФУ. Ацидиметрія у неводному середовищі. Розчин субстанції в безводній оцтовій кислоті титрують потенціометрично стандартним розчином хлорної кислоти, $S = 1$:



ТИТРУВАННЯ СОЛЕЙ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ

Солі слабких основ можна, як і основи, титрувати в середовищі льодяної оцтової кислоти розчином хлорної кислоти.

При титруванні солей галоїдоводневих кислот (гідрохлоридів, гідробромідів, гідройодидів) титрування ведуть у присутності меркурію (II) ацетату, який зв'яже галогід у малодисоційовану сполуку (HgHal_2), запобігаючи тим самим утворенню галоїдоводнів, які навіть у середовищі безводної оцтової кислоти мають ступінь дисоціації, достатній для того, щоб привести до зміни забарвлення індикатору.

Сульфатна кислота за ступенем II, нітратна, фосфорна та органічні кислоти в середовищі льодяної оцтової кислоти практично не проявляють кислотних властивостей, тому при визначенні їх солей не заважають встановленню моменту еквівалентності.

ТИТРУВАННЯ СЛАБКИХ КИСЛОТ (АЛКАЛІМЕТРИЯ)

Для визначення слабких кислот, які неможливо відтитрувати у воді (**карбонові кислоти, амінокислоти, барбітурати, теобромін, теофілін** та ін.), застосовують розчинники основного характеру — ДМФА, піридин, етилендіамін. Маючи протонакцепторні властивості, вони приєднують протон слабкої кислоти, тим самим посилюючи її кислотні властивості. Як титрант застосовують титровані розчини натрію метилату, розчини натрію або тетраетил-амонію гідроксиду в суміші бензолу та метанолу.

При титруванні в основних розчинниках слід захищати розчин, що титрується, а також титрант від вуглецю двоокису, який є в повітрі. Титрування проводять у закритому посуді, іноді в атмосфері інертного газу.

Індикатор — найчастіше тимоловий синій (перехід забарвлення від **жовтого** до **синього**).

ФТАЛІСУЛЬФАТІАЗОЛ

Визначення фталалсульфатіазолу

ДФУ. Алкаліметрія в неводному середовищі, пряме титрування.

Титрант — розчин натрій гідроксиду.

Індикатор — тимоловий синій, від **жовтого** до **синього**, $S=1/2$.

Умови: лікарський засіб розчиняють в диметилформаміді (ДФМА), нейтралізованому за тимоловим синім, титрують розчином натрію гідроксиду (в суміші метанолу і бензолу).

2.3. МЕТОДИ ОКИСНЕННЯ-ВІДНОВЛЕННЯ

СУТНІСТЬ МЕТОДУ

Ці методи базуються на застосуванні окисно-відновних реакцій, тобто реакцій, пов'язаних з переносом електронів.

Це дуже розповсюджені методи титриметричного аналізу, що дозволяють прямо або зворотно визначати практично всі неорганічні лікарські речовини, здатні, за певних умов, стехіометрично приймати або віддавати електрони, тобто бути окисниками або відновниками. Крім того, методи окисно-відновного титрування придатні для визначення багатьох органічних лікарських речовин, які є потенційними відновниками, і тому можуть бути окиснені до речовин з меншою відновною здатністю, ніж вихідні речовини.

ІНДИКАТОРИ

Кінцеву точку титрування в окисно-відновних методах визначають за допомогою **редокс-індикаторів** — речовин, здатних у середовищі з певним окисно-відновним потенціалом окиснюватись і змінювати своє забарвлення, а також специфічних індикаторів (наприклад, **метиловий червоний** у

броматометрії; **крохмаль** у йодометрії).

Значення молярної маси еквівалента для лікарської речовини в цих методах знаходять шляхом ділення її молекулярної маси на число електронів, які приймає або віддає речовина у відповідній хімічній реакції.

У фармацевтичному аналізі найчастіше застосовуються **перманганатометрія, йодометрія, броматометрія, нітриметрія та ін.**

ПЕРМАНГНАТОМЕТРІЯ

СУТНІСТЬ МЕТОДУ

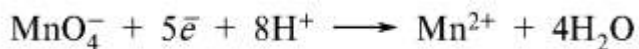
Метод базується на використанні реакції окиснення лікарської речовини, що визначається, **перманганат-іонами**.

Найчастіше в титриметричному аналізі застосовують реакції окиснення перманганат-іонами в **сильно кислому середовищі**. Концентрація кислоти повинна бути не менше 1 моль/л. Це зумовлено тим, що величина редокс-потенціалу системи MnO^- / Mn^{2+} дуже сильно залежить від концентрації кислоти.

Для створення кислого середовища застосовують кислоту сульфатну, а не хлороводневу, оскільки хлорид-іони проявляють відновні властивості й можуть бути окиснені перманганат-іонами до хлору.

Нітратна кислота сама є окисником і може викликати побічні реакції, тому її теж не застосовують.

Основним рівнянням перманганатометрії є:



Розчин калій перманганату інтенсивно забарвлений у **червоно-фіолетовий колір**. Навіть 1 крапля розчину 0,01 моль/л забарвлює розчин, що титрується, у помітно **рожевий колір**, тому спеціальних індикаторів у перманганатометрії не застосовують.



Розчини калію перманганату в кислому середовищі можна застосовувати для визначення лікарських речовин, які не взаємодіють з більш слабкими окисниками.

Методом перманганатометрії визначають кількісний вміст **розчину водню перекису, магнію перекису, натрію нітриту**.

Визначення розчину водню перекису

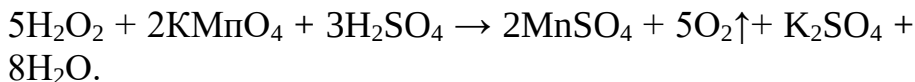
ДФУ. Окисно-відновне титрування, пряма перманганатометрія.

Умови титрування: підкислюють сульфатною кислотою.

Титрант — стандартний розчин 0,01 моль/л **калій перманганату**.

Індикатор — **безіндикаторний метод (!!!)** -1 крапля розчину 0,01 моль/л забарвлює розчин, що титрується, у **помітно рожевий колір**, $S = 2,5$:





Методика. Точно відміряють 10 мл 3 %-вого розчину водню перекису, вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину водою до мітки. До 10 мл одержаного розчину додають 5 мл розведеної сульфатної кислоти і титрують розчином калію перманганату 0,1 моль/л до блідо-рожевого забарвлення.

S = 2,5. 1 мл розчину калію перманганату 0,1 моль/л відповідає 0,001701 г водню перекису, якого в субстанції повинно бути не менше 2,7—3,3 %.

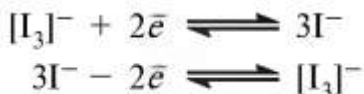


ЙОДОМЕТРИЯ

Йодометрія — метод кількісного визначення **вільного йоду**, тих речовин, які кількісно виділяють його під час реакцій, і тих сполук, які зв'язують йод або окиснюються йодом у стехіометричних кількостях.

Йодометричний метод кількісного визначення має широке практичне застосування; за своєю простотою і точністю він визнається одним із кращих редокс-методів кількісного визначення.

В основі йодометричного визначення лежать реакції:



ЙОДОМЕТРИЯ, ПРЯМЕ ТИТРУВАННЯ

Методом прямого йодометричного титрування визначають речовини, які мають сильні відновні властивості (**натрію тіосульфат**, **аскорбінова кислота**, лікарські сполуки арсену (III) та ін.). Визначення проводять у кислому, нейтральному або слабколужному середовищі.

Титрантом є розчин йоду в калію йодиді.

Цей розчин має **жовто-бурий** колір і зайва його крапля забарвлює розчин, що титрується, у блідо-жовтий колір, що може слугувати ознакою кінця титрування (кількісне визначення **анальгину**). Іноді рекомендують додавати декілька мілілітрів органічного розчинника, що не змішується з водою, наприклад хлороформу. При збовтуванні надлишковий йод переходить у хлороформний шар і надає йому фіолетового забарвлення.

Однак найбільш чітко кінцеву точку титрування можна визначити за допомогою крохмалю, який із йодом у присутності йодид-іонів утворює комплексну сполуку **інтенсивно-синього кольору**.

ОВТ. ЙОДОМЕТРИЯ. Теорія + практика. Титрування перексиду водню.



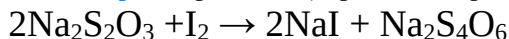
Визначення натрію тіосульфату

В основі визначення лежить реакція взаємодії йоду з натрію тіосульфатом.

ДФУ. Окисно-відновне титрування, пряма йодометрія

Титрант — стандартний розчин 0,1 моль/л йоду

Індикатор — крохмаль (перехід безбарвного в синє), $S = 1$:



Методика. Близько 0,5 г речовини (точна наважка) розчиняють у 25 мл води і титрують розчином йоду 0,1 моль/л (індикатор — крохмаль).

$E = M.m.$;

Титр - 1 мл розчину йоду 0,1 моль/л відповідає 0,02482 г натрію тіосульфату, якого в субстанції повинно бути не менше 99 і не більше 102 %.

Розрахунок кількісного вмісту натрію тіосульфату, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

Визначення кислоти аскорбінової

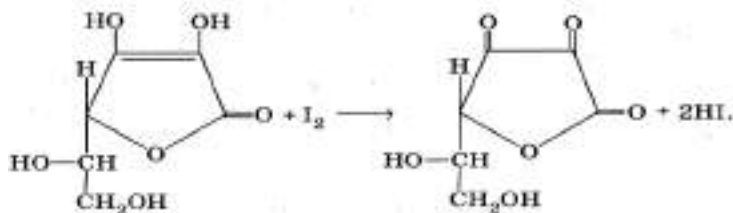
В основі визначення лежить реакція взаємодії йоду з кислотою аскорбіновою.

ДФУ. Окисно-відновне титрування, пряма йодометрія

Умови титрування: кисле середовище.

Титрант — стандартний розчин 0,1 моль/л йоду.

Індикатор — крохмаль (перехід безбарвного в синє), $S = 1/2$.



Титр - 1 мл розчину йоду 0,1 моль/л відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової.

Розрахунок кількісного вмісту кислоти аскорбінової, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

ЙОДОМЕТРИЯ, ЗВОРОТНЄ ТИТРУВАННЯ

Методом зворотної йодометрії визначають сполуки, які:

- повільно окиснюються йодом (ізоніазид)
- утворюють з ним комплексні сполуки (кофеїн)
- дають реакцію ароматичного заміщення (антипірин)
- або потребують для стехіометричного необоротного окиснення лужного середовища (формальдегід, глюкоза, фурацилін).

В останньому випадку окиснення відбувається за схемою:



Після завершення реакцій **надлишок йоду відтитровують натрію тіосульфатом.**

Якщо окиснення проводили в лужному середовищі, до реакційної суміші спочатку додають надлишок кислоти, а тоді йод, що виділювався, відтитровують натрію тіосульфатом:



При проведенні зворотного йодометричного визначення **крохмаль** додають у **кінці титрування**, коли розчин набуде **блідो-жовтого кольору** — з'являється інтенсивне **синє забарвлення**, — і далі титрують до **знебарвлення**.



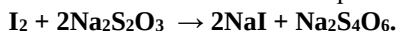
Додавати крохмаль до розчинів з великою концентрацією йоду не можна, оскільки в цьому випадку відбувається необоротне зв'язування йоду.

Визначення окисників. При визначенні речовин, які мають окиснювальні властивості (калію перманганат, калію арсенат), до розчину речовини, як правило в кислому середовищі, додають надлишок розчину калію йодиду. У результаті окисно-відновної реакції виділяється еквівалентна кількість йоду, який відтитровують розчином натрію тіосульфату. Індикатор — крохмаль, який також додають у кінці титрування.

Йодометричний метод застосовується також для визначення йодовмісних органічних сполук після переведення йоду в іоногенний стан окисненням до йодату.

Визначення йоду

В основі визначення лежить реакція:



Методика. У точно зважену колбу з притертою пробкою, яка містить 10 мл розчину калію йодиду, висипають близько 0,2 г розтертого йоду і знову зважують. Одержаний розчин розводять водою до 20 мл і титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л до знебарвлення (індикатор — крохмаль).

$E = A. м.$ або $1/2M.м.$; 1 мл розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л відповідає 0,01269 г йоду, якого в субстанції повинно бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту йоду, %, проводять за формулою .

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

Визначення кофеїну

Методика.

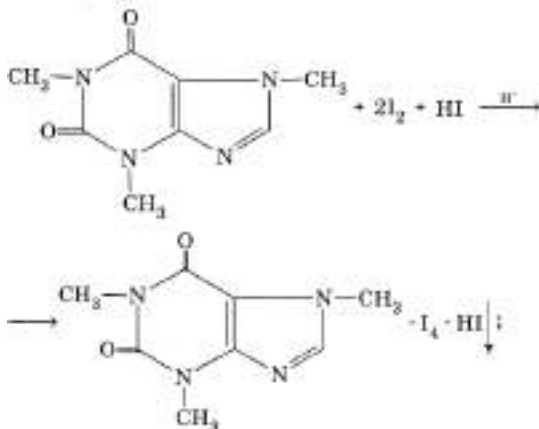
ДФУ. Окисно-відновне титрування, зворотна йодометрія

Умови титрування: кисле середовище.

Титрант 1 — стандартний розчин 0,1 моль/л йоду.

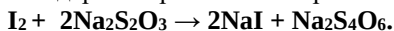
Титрант 2 — стандартний розчин 0,1 моль/л натрій тіосульфату .

Індикатор — крохмаль (перехід **синього в безбарвний**), $S = 1/4$.



Метод ґрунтується на утворенні осаду періодиду кофеїну в кислому середовищі.

Осад періодиду відфільтровують, а в фільтраті визначають залишок йоду стандартним розчином натрій тіосульфату:



Розрахунок:

$$x\% = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{m}$$

БРОМАТОМЕТРИЯ

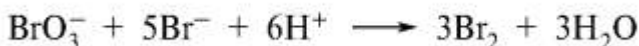
ПРЯМЕ БРОМАТОМЕТРИЧНЕ ТИТРУВАННЯ. Метод базується на застосуванні окиснювальних властивостей **бромат-іонів**, які в кислому середовищі відновлюються до бромід-іонів за таким рівнянням:



$$E^0 = 1,45 \text{ В}$$



Титрування розчином KBrO_3 виконують завжди в присутності KBr , при цьому відбувається виділення вільного броду за рівнянням:



Бром, який виділився, вступає в реакцію електрофільного заміщення або виступає в ролі окисника:



Таким чином, підкислені розчини KBrO_3 та KBr діють як еквівалентні їм розчини вільного броду. Фактично, вони є стійкими замісниками нестійких при зберіганні розчинів броду.

Визначення точки еквівалентності

У момент еквівалентності бром, який виділяється при додаванні надлишкової краплі розчину KBrO_3 , забарвлює розчин, що титрується, у **жовтий колір**. Найбільш чітко кінцеву точку титрування можна визначити за допомогою **кисотно-основних індикаторів**: метилового червоного, метилового оранжевого та ін., які в момент еквівалентності необоротно окиснюються надлишком окисника і знебарвлюються.

У тих випадках, коли реакція протікає повільно, допускається нагрівання до $50\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$.

Методом прямої броматометрії визначають, наприклад, лікарські речовини, які мають у своєму складі арсен (III).

ЗВОРОТНА БРОМАТОМЕТРІЯ. Методом зворотної броматометрії визначають лікарські речовини, які повільно реагують з бромом, наприклад сполуки, здатні вступати в реакцію електрофільного заміщення — реакцію бромовання (**феноли, ароматичні аміни**).

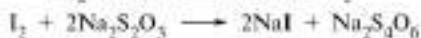
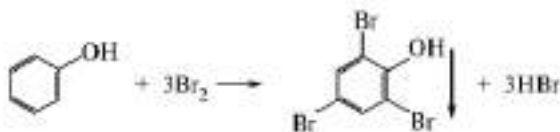
До розчину речовини, що визначається, додають розчини калію броміду, калію бромату і сульфатної або хлороводневої кислоти.

Виділяється бром, який вступає в реакцію електрофільного заміщення. Як правило, реакція протікає повільно, тому реакційну суміш залишають на деякий час для її завершення.

Надлишок броду визначають йодометрично — додають калію йодид, і йод, що виділився, **відтитровують натрію тіосульфатом**.

Визначення фенолу

Броматометрія, зворотне титрування. Ґрунтується на реакції бромовання ароматичного ядра, $S = 1/4$.



$$x\% = \frac{(V_K - V) * K * T * V_{MK} * 100}{M * V_{\Pi}}$$

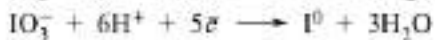
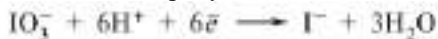
ОВТ. БРОМАТОМЕТРІЯ, БРОМОМЕТРІЯ. Теорія + практика. Титрування натрій саліцилату.



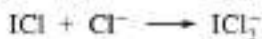
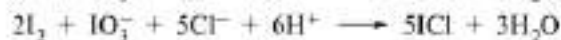
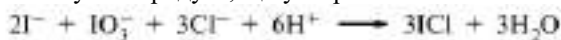
ЙОДАТОМЕТРІЯ

Розчини калію йодату в практиці фармацевтичного аналізу застосовуються для окиснювального титрування таких лікарських речовин, як фтивазид, **кислота аскорбінова**, апресин та ін.

Йодат-іон у кислому середовищі залежно від умов може відновлюватися до різноманітних продуктів:



У сильно кислих розчинах йодат окиснює йодиди або йод до I^+ . Ця реакція потребує присутності таких аніонів, як хлориди, броміди, ціаніди, які стабілізують продукт, що утворюється:



Кінцеву точку титрування залежно від конкретних умов можна визначати різними способами:

- **надлишкова крапля KIO_3** у присутності калію йодиду утворює I_2 , який із **крохмалем** утворює комплекс, забарвлений в **інтенсивно-синій колір**;
- **у сильно кислому середовищі, необхідному для утворення ICl_2^- , крохмаль як індикатор не спрацьовує.** В цьому випадку до реакційної суміші додають невелику кількість органічного розчинника, який не змішується з водою (CHCl_3 , C_6H_6). Після додавання чергової порції калію йодату суміш збовтують. Титрування ведуть до зникнення **червоно-фіолетового забарвлення** органічного шару.

Чутливість такого способу визначення кінцевої точки титрування співвідносна зі способом, у якому застосовується крохмаль, однак при титруванні з крохмалем значно скорочується час титрування.

Реакція окиснення йодидів калію йодатом є зручним джерелом отримання відомих кількостей йоду (на кожний моль йодату виділяється шість еквівалентів йоду) і може бути застосована для різноманітних аналітичних цілей:



Розчини калію йодату хімічно стійкі і можуть зберігатися протягом тривалого часу.

Визначення кислоти аскорбінової

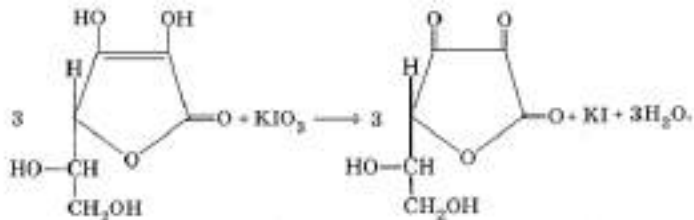
Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі за наявності калій йодиду.

Умови титрування: кисле середовище, присутність калій йодиду.

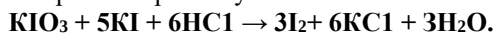
Титрант – 0,1 моль/л стандартний **розчин калій йодату** (KIO_3).

Індикатор — **крохмаль** (безбарвий в **синій**), $S = 1/2$.

Ґрунтується на **відновних властивостях аскорбінової кислоти**. Титрантом-окисником є калію йодат у присутності калію йодиду:



У точці еквівалентності надлишкова крапля титранту спричинює синє забарвлення розчину:



Йод, що виділився, забарвлює крохмаль у синій колір.

$E = 1/2M$. м.; 1 мл розчину калію йодату 0,1 моль/л відповідає 0,008806 г кислоти аскорбінової, якої в субстанції повинно бути не менше 99 %.

Розрахунок кількісного вмісту кислоти аскорбінової, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{V * K * T * V_{\text{МК}} * 100}{a * V_{\text{П}}}$$

НІТРИТОМЕТРИЯ

СУТНІСТЬ МЕТОДУ

Нітритометрія базується на окисно-відновних властивостях системи HNO_2/NO , $E^0 = 0,99 \text{ В}$.

Найчастіше нітритометрію застосовують для кількісного визначення органічних лікарських речовин, які мають у своєму складі **ПЕРВИННУ чи вторинну ароматичні аміногрупи або нітрогрупу**, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи. Як титрант застосовують натрію нітрит, з якого в кислому середовищі виділяється нітритна кислота.

У загальному вигляді реакцію діазотування можна подати так:



УМОВИ МЕТОДУ

Обов'язковими умовами проведення нітритометричного визначення є:

1. Присутність **надлишку хлористоводневої кислоти HCl**. В реакції діазотування на 1 молекулу ароматичного аміну використовується не менше, ніж 2,5 молекули **HCl**:

- одна молекула йде на утворення **HNO_2** ;
- друга молекула йде на **утворення солі діазонію**;
- надлишок необхідний для створення кислого середовища, що **підвищує стійкість діазосполук**.

2. Присутність калію броміду KBr.

KBr обов'язково додають для підвищення швидкості діазотування (процес діазотування проходить досить повільно). Тобто KBr виконує роль каталізатору.

3. Охолодження розчину до 0-15°C перед початком реакції (як правило). Більшість діазосполук нестійкі, їх розкладання прискорюється при підвищенні температури. А оскільки діазотування – процес екзотермічний, перед початком реакції розчин охолоджують. Однак, деякі діазосполуки досить стійкі й реакцію їх визначення можна проводити при кімнатній температурі.

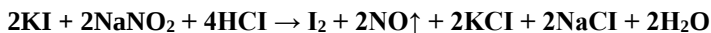
4. Повільне титрування (низька швидкість реакції діазотування). Титрують зі швидкістю 20-25 крапель за хвилину.

ІНДИКАТОРИ

Кінцеву точку титрування визначають за допомогою:

- **Зовнішніх** індикаторів (йодокрохмальний папір - фільтрувальний папір, змочений розчином крохмалю та калію йодиду);
- **Внутрішніх** індикаторів (тропеолін-00, нейтральний червоний або змішані індикатори, наприклад, тропеолін-00 у суміші з метиленовим синім);
- **Електрометрично** (потенціометричне титрування).

Титрування з йодокрохмальним папірцем проводять до тих пір, доки крапля розчину, що титрується, взята через 1 хв після додавання розчину натрію нітриту, негайно викликає **посиніння**. При цьому протікає реакція:



Титрування з тропеоліном-00 проводять від **червоного забарвлення** до **жовтого**, зі змішаним — від **червоно-фіолетового** до **блакитного**.



Аби усунути індикаторну помилку в нітритометрії, майже завжди паралельно проводять контрольний дослід.

Хоча кількість електронів, які віддає первинний ароматичний амін під час діазотування, більша від одного, оскільки реакція протікає стехіометрично і 1 моль аміну реагує з 1 молем натрію нітриту, прийнято вважати, що еквівалентна маса дорівнює молекулярній масі.

ЗАСТОСУВАННЯ

Метод нітритометричного титрування широко застосовується для аналізу лікарських речовин, які містять:

7. первинну та вторинну аміногрупи (**прокаїн** (новокаїн), **бензокаїн** (анестезин), **дикаїн**, **сульфацетамід натрій** (сульфацил натрій), стрептоцид, **сульфатіазол** (норсульфазол) та ін.);

8. ацильовану аміногрупу (**парацетамол**) — після гідролізу;

9. **нітрогрупу**, яку перед визначенням відновлюють до аміногрупи – **хлорамфенікол** (левоміцетин).

Нітриметрія, окисно-відновне титрування

Умови титрування: наявність **первинної чи вторинної ароматичної аміногрупи або нітрогрупи**, кисле середовище (**HCl**), наявність **калію броміду**.

Титрант - **натрію нітрит**.

Визначення **точки закінчення титрування** – електрометрично (потенціометрія), або за допомогою **індикатора**:

зовнішнього - йодохромальний папір (посиніння);

внутрішнього:

- тропеолін-00 (від **червоного забарвлення** до **жовтого**);

- суміш тропеоліну 00 з метиленовим синім (від **червоно-фіолетового до блакитного**);

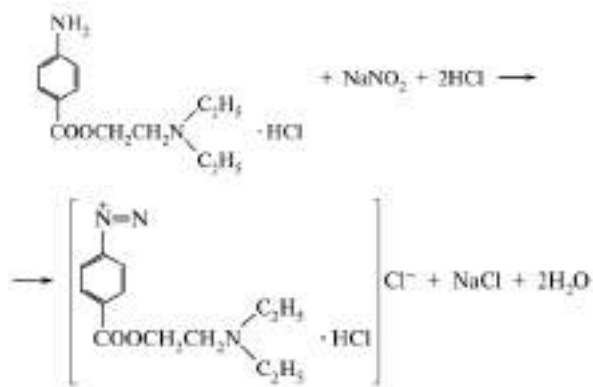
- нейтральний червоний (від **червоно-фіолетового до синього**).

S = 1.

Визначення прокаїну

Нітриметрія, окисно-відновне титрування.

В основі визначення лежить реакція:



Методика.

Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) розчиняють у суміші 10 мл води та 10 мл розведеної хлороводневої кислоти і додають воду до загального об'єму 80 мл. До одержаного розчину додають 1 г **калію броміду** і при постійному перемішуванні **титрують** 0,1 моль/л розчином **натрію нітриту**, добавляючи його спочатку зі швидкістю 2 мл за 1 хв, а в кінці титрування (за 0,5 мл до еквівалентної кількості) — по 0,05 мл щохвилини.

Як індикатор використовують:

- розчин *нейтрального червоного* (0,1 мл на початку і 0,1 мл наприкінці титрування), проводячи титрування до переходу забарвлення розчину від **червоно-фіолетового** до **синього**;

- **тропеолін-00** в суміші з метиленовим синім. Титрування проводять при температурі не вище 18—20 °С. Перехід забарвлення від **червоно-фіолетового** до **блакитного**.

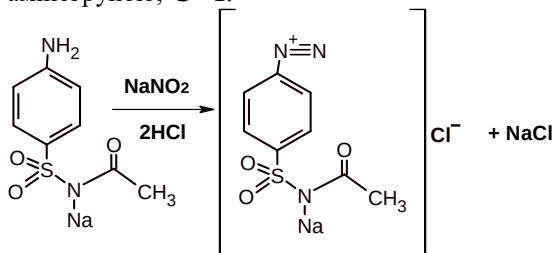
$E = M.m.$; 1 мл розчину натрію нітриту 0,1 моль/л відповідає 0,02728 г новокаїну, якого в субстанції повинно бути не менше 99,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту новокаїну, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{(V - V_K) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

Визначення сульфацетамід натрію.

ДФУ. Нітритометрія, пряме титрування за первинною ароматичною аміногрупою, $S = 1$.



Наважку розчиняють у 50 мл **кислоти хлористоводневої** або в іншому і додають 3 г **калію броміду Р**. Охолоджують у льодяній воді і титрують повільно, при постійному перемішуванні, додаючи 0,1 М **розчину натрію нітриту**. Кінцеву точку титрування визначають електрометрично або за допомогою індикатора.

Як зовнішній індикатор використовують йодкрохмальний папір. Титрування проводять, доки через 1 хв після додавання 0,1 М **розчину натрію нітриту** крапля розчину, що титрується, узята за допомогою скляної палички, не буде негайно викликати **синє забарвлення паперу**. Паралельно проводять контрольний дослід.

Як внутрішній індикатор використовують тропеолін 00 (0,2 мл **розчину тропеоліну 00**), тропеолін 00 у суміші з метиленовим синім (0,2 мл *розчину тропеоліну 00* і 0,1 мл розчину метиленового синього) або *розчин нейтрального червоного Р* (0,1 мл розчину на початку титрування і 0,1 мл наприкінці титрування).

Титрування з тропеоліном 00 проводять до переходу забарвлення від **червоного до жовтого**;

Титрування із сумішшю тропеоліну 00 з метиленовим синім — від **червоно-фіолетового до блакитного**;

Титрування з нейтральним червоним — від **червоно-фіолетового до синього**.

Витримування наприкінці титрування з нейтральним червоним збільшують до 2 хв.

Титр - 1 мл 0,1 М розчину натрію нітриту відповідає 0,02362 г сульфацетаміду натрієвої солі, містить не менш як 99,0 % і не більш ніж 101,0 % сульфацетаміду в перерахунку на безводну речовину.

Розрахунок кількісного вмісту сульфацетаміду, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{(V - V_K) * K * T * 100}{a}$$

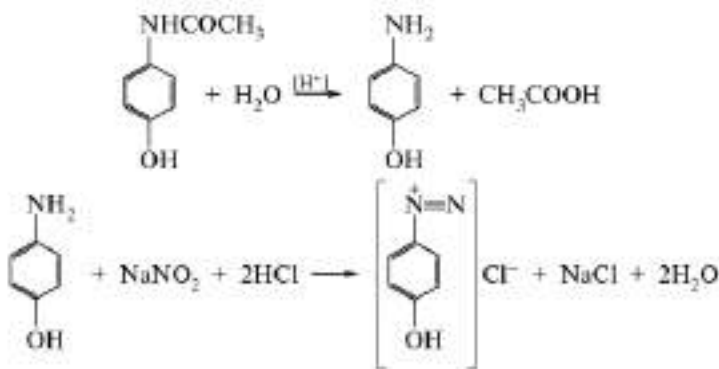
ОВТ. НІТРИТОМЕТРИЯ. Теорія + практика. Титрування стрептоциду.



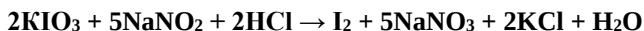
Визначення парацетамолу

Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, **пряме титрування**, індикатор – йодкрохмальний папірець, $s = 1$.

Для того, щоб нітритометрично визначити парацетамол, спочатку проводять його кислотний гідроліз, а потім *p*-амінофенол, що утворився, титрують натрію нітритом:



Точку еквівалентності визначають за **посинінням йодкрохмального папірця** від надлишкової краплі титранту:



$S = 1$. $E = M.m.$; 1 мл розчину натрію нітриту 0,1 моль/л відповідає 0,01512 г парацетамолу, якого в субстанції повинно бути не менше 98,5 %.

Розрахунок кількісного вмісту парацетамолу, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{(V - V_K) * K * T * 100}{a}$$

ЦЕРИМЕТРИЯ

СУТНІСТЬ МЕТОДУ

Метод ґрунтується на окисненні лікарських речовин-відновників **церієм (IV)**:



Як **титрант** застосовують **розчин церію (IV) сульфату** в присутності сульфатної кислоти, який за окисною здатністю наближається до розчину калію перманганату (електродний потенціал Ce^{4+} в сульфатній кислоті 1 моль/л дорівнює +1,44). Сірчаноокислі розчини церію (IV) дуже стійкі, реакція завжди приводить до утворення Ce^{3+} .

Для фіксування точки еквівалентності можна застосовувати ряд окисно-відновних індикаторів (дифеніламін, **фероїн**) або визначати її фізико-хімічними методами.

ЗАСТОСУВАННЯ

Цериметрію можна застосовувати для визначення широкого кола лікарських речовин (**парацетамол**, броміди, **розчин водню перекису**, кислота аскорбінова, токоферол, вікасол, аміназин).

Цериметрія, окисно-відновне титрування

Умови титрування: кисле середовище - присутність сульфатної кислоти.

Титрант - розчин церію (IV) сульфату.

Визначення *точки закінчення титрування*:

- електрометрично (потенціометрія);
- За допомогою **індикатора** (фероїн, від **червоного** до **синього** забарвлення).

$S = 1/2$.

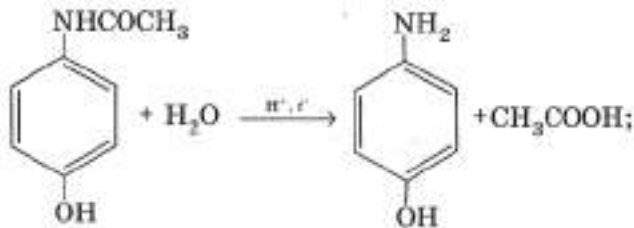
Визначення парацетамолу

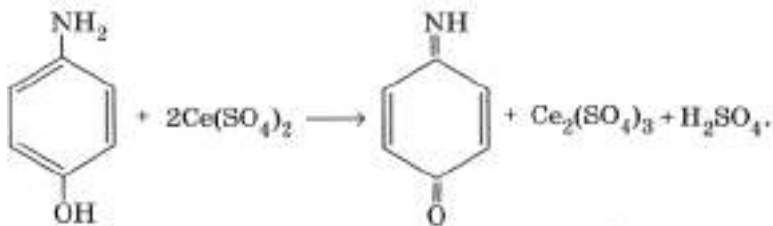
ДФУ. Цериметрія (окисно-відновне титрування) після попереднього гідролізу субстанції кислотою сульфатною розведеною.

Утворений п-амінофенол **титрують розчином церію (IV) сульфату**.

Індикатор – фероїн. Від **червоного** до **синього** забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід, $S = 1/2$.





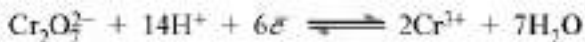
Розрахунок кількісного вмісту проводять за формулою:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

ДИХРОМАТОМЕТРІЯ

Дихромат калію — більш слабкий окисник, ніж KMnO_4 або Ce^{4+} . Однак, не зважаючи на це, він усе ж застосовується в аналізі лікарських речовин (кількісне визначення гліцерину, етилового спирту в хлороформі). Перевагою калію дихромату є стійкість його розчинів та можливість отримувати кристалічний $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ високого ступеня чистоти, що дозволяє готувати титровані розчини за точною наважкою.

У кислому середовищі дихромат-іон відновлюється до Cr^{3+} :



Забарвлення розчину $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ недостатньо інтенсивне для визначення за ним кінцевої точки титрування.

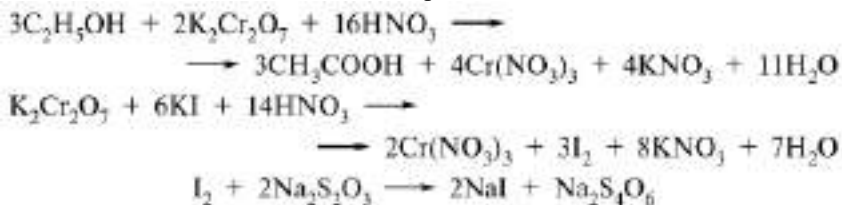
Вибір редокс-індикаторів, які можна використати для дихроматометричного титрування, також **обмежений** (дифеніламіносультфокислота). Як правило, для повного окиснення речовини дихроматом потрібен певний час.

Ураховуючи все це, частіше застосовують зворотне титрування.

Титровані розчини дихромату калію також використовують для кількісного визначення лікарських речовин, які утворюють з ним нерозчинні сполуки (метиленовий синій).

Визначення етилового спирту в хлороформі

В основі лежить реакція окиснення етилового спирту калію дихроматом, надлишок якого визначають йодометрично:



Методика. У склянку з притертою пробкою місткістю 300—500 мл вносять 25

мл калію дихромату 0,1 моль/л, 25 мл концентрованої нітратної кислоти й охолоджують у льодяній воді. До охолодженої суміші додають 1 мл субстанції і залишають на 5 хв, періодично перемішуючи. Потім додають 100 мл води, 5 мл розчину калію йодиду, залишають на 5 хв у темному місці, і йод, що виділився, титрують розчином натрію тіосульфату 0,1 моль/л (індикатор — крохмаль, від **синього** до **знебарвлення**), $S = 1/4$.

Паралельно проводять контрольний дослід.

$E = 1/4 M.M.$; 1 мл розчину калію дихромату 0,1 моль/л відповідає 0,00115 г етилового спирту, якого повинно бути не менше 0,6—1 %.

Розрахунок кількісного вмісту етилового спирту, %, проводять за формулою:

$$x\% = \frac{(V_K - V) * K * T * 100}{V_{ан}}$$

де

V_K — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в контрольному досліді, мл;

V — об'єм розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л, витраченого на титрування в прямому досліді, мл;

$V_{ан}$ — об'єм хлороформу, взятий для аналізу, мл;

K — коефіцієнт поправки до молярності розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л;

T — титр розчину натрію тіосульфату 0,1 моль/л за етанолом, г/мл.

2.4. КОМПЛЕКСОНОМЕТРІЯ

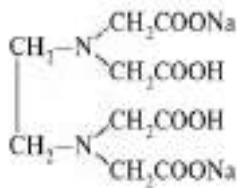
СУТНІСТЬ МЕТОДУ

Комплексонометрія — титриметричний метод, який базується на реакціях комплексоутворення іонів металів із комплексонами. Комплексонами називають поліамінополікарбонові кислоти та їх солі, які належать до полідентатних **хелатоутворюючих сполук**.



Комплексоми здатні утворювати з дво-, три-, чотиривалентними металами, незалежно від їх валентності, у **ПРОСТОМУ СТЕХІОМЕТРИЧНОМУ СПІВВІДНОШЕННІ 1 : 1** стійкі, добре розчинні у воді комплексні сполуки.

Найчастіше для титрування застосовують **динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА, трилон Б, комплексон III)**.



Точку еквівалентності в комплексонометричному титруванні можна встановлювати за допомогою фізичних методів (потенціометричний, амперометричний та ін.), однак на практиці віддають перевагу візуальному

індикаторному способу, як найбільш простому, зручному та швидкому. Індикатори, які використовують у комплексометрії, називають **металоіндикаторами**.

МЕТАЛОІНДИКАТОРИ

Металоіндикатори — це органічні барвники, які утворюють з іонами металів інтенсивно забарвлені комплекси, колір яких відрізняється від забарвлення вільного індикатору. Треба звернути увагу, що більшість індикаторів здатні приєднувати або віддавати протони, змінюючи при цьому забарвлення. **Тому металохромні індикатори є водночас рН-індикаторами**. У зв'язку з цим застосування їх у комплексометрії можливе тільки при певному значенні рН (у тій області, де конкуруюча реакція з протонами відсутня).



Однією з умов комплексометрії є вимога, щоб комплекс металу з індикатором був менш міцним, ніж із трилоном Б.

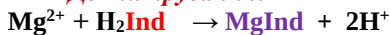
До **металоіндикаторів**, які найчастіше застосовуються в аналітичній практиці, можна віднести: **калькарбонова кислота, кислотний хром темно-синій, кислотний хром чорний, пірокатехіновий фіолетовий, ксиленовий оранжевий та ін.**

Більшість із металоіндикаторів у розчинах нестійкі й зберігаються тільки протягом декількох днів. Застосовуються суміші їх із сухим натрію або калію хлоридом у співвідношенні 1 :200. Така суміш стійка тривалий час. Для титрування застосовують 20—30 мг приготованої суміші на 100 мл розчину, що титрується.

Під час комплексометричного визначення **до розчину, який містить катіон**, що визначається, при суворому дотриманні відповідного значення рН додають невелику кількість потрібного індикатору.

Утворюється порівняно стійка, добре розчинна у воді забарвлена сполука:

1. *До титрування:*



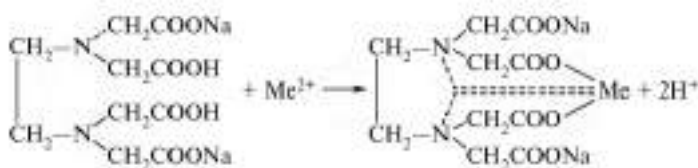
фіолетовий колір



**ДО ТИТРУВАННЯ ЗАБАРВЛЕННЯ РОЗЧИНУ
ЗАБЕЗПЕЧУЄТЬСЯ КОЛЬОРОМ СПОЛУКИ
ДОСЛІДЖУВАНОГО МЕТАЛУ З ІНДИКАТОРОМ -[MgInd]!**

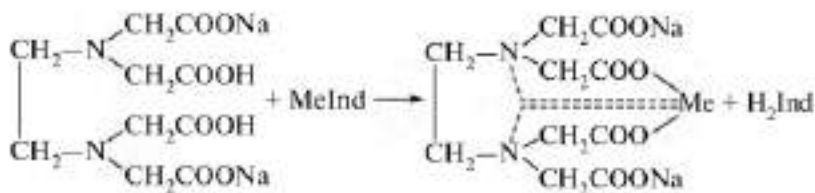
2. *На початку титрування:*

При титруванні трилоном Б спочатку утворюється комплекс з вільними іонами металу, що визначається:



3. В момент еквівалентності:

Коли всі вільні іони металу відтитровано, **настає руйнування комплексу індикатору з металом** — починається **перехід забарвлення**. У момент еквівалентності відбувається повне руйнування забарвленого металоіндикаторного комплексу, індикатор звільняється і розчин набуває кольору вільного індикатору:



	Фіолетовий		Червоний
ПЕРЕХІД	ЗАБАРВЛЕННЯ	ПІД	ЧАС
КОМПЛЕКСОМЕТРИЧНОГО		ТИТРУВАННЯ	
ОБУМОВЛЕНИЙ	ВИДІЛЕННЯМ	ВІЛЬНОЇ	ФОРМИ
<u>ІНДИКАТОРУ.</u>			

ЗАСТОСУВАННЯ

Пряме титрування застосовують для визначення іонів: Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Bi^{3+} , Co^{2+} , Mn^{2+} та ін.

При зворотному титруванні надлишок трилону Б, який не вступив у реакцію з металом, що визначається, відтитровують при необхідному значенні рН з відповідним індикатором розчином солі цинку, магнію або ін. Способом зворотного титрування визначають іони Pb^{2+} , Hg^{2+} , As^{3+} та ін.

Комплексометрія, пряме титрування

Умови титрування – відповідне рН середовища (аміачний буферний розчин, розчин натрій гідроксиду, фосфатний буферний розчин);

Титрант – 0,1 М розчин Na_2EDTA (натрій едетат, трилон Б);

Індикатор – металохромний (калькарбонова кислота, кислотний хром темно-синій, кислотний хром чорний, пірокатехіновий фіолетовий, ксиленовий оранжевий), $S=1$.

КАЛЬЦІЙ ХЛОРИД

Субстанція. ДФУ. **Комплексометрія** (за іонами Кальцію), пряме титрування, індикатор - кальконкарбонова кислота (ДФУ); $S=1$.

Умови: Для титрування створюють лужне середовище за допомогою натрій гідроксиду.

Титрант: розчин натрію едетату.

0,280 г субстанції розчиняють у 100 мл води.

Розчин поміщають у конічну колбу місткістю 500 мл. Доводять об'єм розчину водою до 300 мл, додають 6,0 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого,

близько 15 мг індикаторної суміші **кальконкарбонової кислоти Р** і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу **фіолетового** забарвлення розчину в **синє**.

Титр - 1 мл 0,1 М розчину натрій едетату відповідає 14,70 мг $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

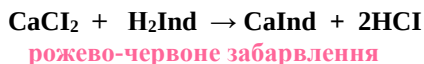
Готові ЛФ. В експрес-аналізі.

Умови: в присутності аміачного буферного розчину (як і при визначенні магнію сульфату).

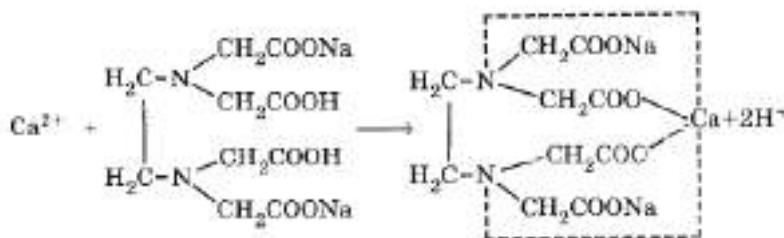
Титрант: розчин натрію едетату.

Індикатор: **кислотний хром темно-синій** (зміна забарвлення розчину - від **рожево-червоного** до **синьо-фіолетового**).

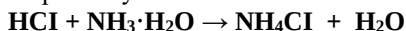
I Індикатор у присутності аміачно-буферного розчину утворює з кальцієм комплексну сполуку (**рожево-червоного забарвлення**):



II При титруванні натрію едетатом спочатку зв'язуються вільні іони кальцію:

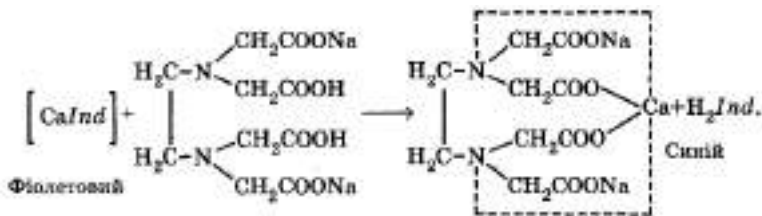


III Утворена кислота хлористоводнева зв'язується завдяки присутності аміачного буферного розчину:



IV Коли всі вільні іони металу відтитровано, починається **руйнування комплексу індикатору з металом** (він менш міцний) та зв'язування звільнених іонів металу з натрію едетатом.

У момент еквівалентності відбувається **повне руйнування** забарвленого металоіндикаторного комплексу **рожево-червоного кольору**, індикатор звільняється і розчин набуває **кольору вільного індикатору – синьо-фіолетового**:



рожево-червоний

синьо-фіолетовий

В точці еквівалентності розчин набуває забарвлення вільного індикатора (синьо-фіолетового).

$$x\% = \frac{V * K * T * V_{МК} * 100}{m * V_n}$$



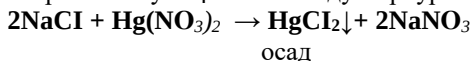
КОМПЛЕКСОМЕТРИЯ. Встановлення твердості води.
Теорія + практика.

МЕРКУРОМЕТРИЯ

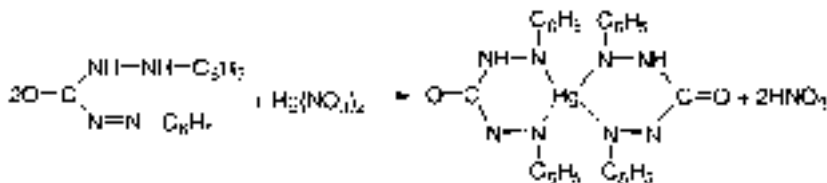
Метод ґрунтується на утворенні галогенідами малорозчинних осадів з розчином *меркурію нітрату*. Меркуриметрія дозволяє визначати лікарські речовини, які містять *УСІ галогенід-іони*.

МЕРКУРОМЕТРИЯ, індикаторний метод, пряме титрування
Для **ХЛОРИДІВ ТА БРОМІДІВ**, індикатор – **дифенілкарбазон**.
СУТНІСТЬ МЕТОДУ

Спочатку при титруванні йде реакція між досліджуваною речовиною та титрантом з утворенням осаду меркурію хлориду:



Коли ж в розчині вже не залишається хлорид-іонів (точка еквівалентності), надлишкова крапля титранту реагує з **індикатором** - **комплексом** - **дифенілкарбазоном** і забарвлення змінюється від **жовто-червоного** до **рожево-фіолетового**:



Переваги методу - титрування можливе у кислому середовищі, багато іонів, які заважають визначенню методами Мора і Фольгарда не впливають на результат аналізу.

МЕРКУРОМЕТРИЯ. Осаджувальне титрування. Теорія + практика. Титрування калій броміду.



Меркуриметрія, індикаторний метод (осаджувальне титрування, **комплексометрія**), пряме титрування;

Умови титрування - титрування проводять в середовищі кислоти нітратної розведеної;

Титрант – 0,1 М розчин **меркурій(II) нітрату** $Hg(NO_3)_2$;

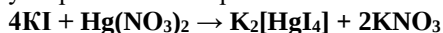
індикатор – **дифенілкарбазон** (від **жовто-червоного** до **рожево-фіолетового**), (S=2).

МЕРКУРОМЕТРИЯ, безіндикаторний метод (КОЛЬТГОФА), для йодидів.

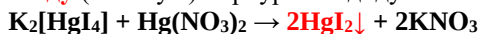
Визначення калію йодиду

Меркуриметрія без індикатору (на відміну від **ХЛОРИДІВ ТА БРОМІДІВ**, де індикатор -**дифенілкарбазон**), пряме титрування (S=4).

Грунтується на прямому титруванні йодидів стандартним розчином **меркурій (II) нітрату** без індикатору. Під час визначення йодидів у процесі титрування утворюється безбарвний комплекс калію тетраїодмеркурату **K_2HgI_4** :



У точці еквівалентності (повне зв'язування йодид-іонів) зайва крапля **меркурію** нітрату реагує з калію тетраїодомеркуратом з утворенням **рожево- червоного осаду** (каламуті) **меркурію йодиду**:



Рожево-червоний

РОЗРАХУНКИ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ

ІНСТРУКЦІЯ 1. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНІВ ІЗ ЗАДАНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ РЕЧОВИНИ

1.1. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ З НАПЕРЕД ЗАДАНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ (МАСОВОЮ ЧАСТКОЮ РОЗЧИНЕНОЇ РЕЧОВИНИ)

а). Приготувати 1,5 кг 15 %-ого розчину натрій хлориду. Спочатку обчислюємо необхідну масу солі.

Розрахунок проводимо відповідно пропорції:

100 г розчину - 15 г NaCl

1500 г розчину - X г NaCl,

тобто, якщо 100 г розчину містить 15 г солі, то скільки її необхідно для приготування 1500 г розчину?

Із пропорції знаходимо масу солі NaCl:

$$x = \frac{15 * 1500}{100} = 225 \text{ (г)}$$

Розрахунок показує, що треба зважити 225 г солі, тоді води треба взяти $1500 - 225 = 1275$ (г).

б). Одержати 500 г 30 %-ого розчину етиленгліколю у воді(антифриз). Спочатку обчислюємо необхідну масу етиленгліколю. Розрахунок проводимо відповідно пропорції:

100 г розчину - 30 г C₂H₆O₂

500 г розчину - X г C₂H₆O₂

Із пропорції знаходимо масу етиленгліколю:

$$x = \frac{500 * 30}{100} = 150 \text{ (г)}$$

Розрахунок показує, що для приготування розчину треба взяти 150 г етиленгліколю. Одержану масу розчину (150 г) можна перерахувати на його об'єм.

Для цього масу розчину треба розділити на його густину (густина етиленгліколю за довідником складає 1,1155 г/см³ при 20 °C), тобто:

$$150 \text{ г} : 1,1155 \text{ г/см}^3 = 134,4689 \text{ см}^3 \text{ або } 134,5 \text{ мл.}$$

Тоді води треба взяти: $500 \text{ г} - 150 \text{ г} = 350 \text{ г}$ або 350 мл.

1.2. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ МЕНШОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ (МАСОВОЮ ЧАСТКОЮ РОЗЧИНЕНОЇ РЕЧОВИНИ) ІЗ РОЗЧИНУ З БІЛЬШОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ

Приготувати 2 л 5 %-ого розчину амоній сульфату із його 20 %-ого розчину.

За довідником взнаємо, що густина 5 %-ого розчину амоній сульфату дорівнює 1,0287 г/см³. Маса 2 л розчину дорівнює $1,0287 \text{ г/см}^3 \times 2000 \text{ см}^3 = 2057,4 \text{ г}$. Щоб розрахувати, яка маса амоній сульфату міститься у цій масі розчину складаємо пропорцію:

100 г розчину - 5 г (NH₄)₂SO₄

2057,4 г розчину - X г (NH₄)₂SO₄

Із пропорції знаходимо масу амоній сульфату:

$$x = \frac{5 * 2057,4}{100} = 102,87 \text{ (г)}$$

Це складає 102,87 г.

Тепер треба підрахувати, яку масу 20 %-ого розчину треба взяти, щоб одержати 2 л 5 %-ого розчину. Складаємо пропорцію:

100 г розчину - 20 г (NH₄)₂SO₄

X г розчину - 102,87 г (NH₄)₂SO₄

Обчислюємо масу 20 %-ого розчину:

$$x = \frac{100 * 102,87}{20} = 514,35 \text{ (г)}$$

Знаючи масу розчину (514,35 г), можна розрахувати його об'єм. Для цього масу розчину ділимо на його густину (густина 20 %-ого розчину амоній сульфату за довідником складає 1,1149 г/см³), тобто:

$$x = \frac{514,35}{1,1149} = 461,34 \text{ (см}^3\text{)}$$

Якщо ми готуємо приблизні розчини, то відміряємо мірним циліндром 461 мл 20 %-ого розчину (NH₄)₂SO₄, виливаємо у мірну колбу на 2 л і доводимо водою до 2 л.

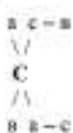
ІНСТРУКЦІЯ 2. ПРАВИЛО «ХРЕСТА»

2.1. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ З ЗАДАНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ (МАСОВОЮ ЧАСТКОЮ РОЗЧИНЕНОЇ РЕЧОВИНИ) РОЗБАВЛЕННЯМ ГОТОВОГО РОЗЧИНУ РОЗЧИННИКОМ (РОЗРАХУНКИ ЗА ПРАВИЛОМ ХРЕСТА)

Коли не потрібно особливої точності, при розбавленні розчинів або змішуванні їх для одержання розчинів іншої концентрації, можна користуватися, так званим **правилом хреста**:

Для отримання розчину із заданою масовою часткою (%) розчиненої речовини шляхом змішування двох розчинів з відомою масовою часткою розчиненої речовини користуються діагональною схемою ("правило хреста").

Сутність цього методу полягає в тому, що по діагоналі з більшої величини масової частки розчиненої речовини віднімають меншу.



де а - велика, в - менша, С - потрібна масова частка (%) розчиненої речовини в розчині.

Різниці (с-в) і (а-с) показують, в яких співвідношеннях треба взяти розчини а та в, щоб отримати розчин С.

Якщо для розведення в якості вихідного розчину використовують чистий розчинник, наприклад, H_2O , то концентрація його приймається за 0 і записується з лівого боку діагональної схеми.

Якщо для зміцнення (збільшення концентрації) в якості вихідного розчину використовують суху речовину, концентрація її приймаємо за 100 і записується з лівого боку діагональної схеми.



Концентрацію субстанції, тобто сухої речовин, якою необхідно зміцнити розчин (підвищити концентрацію) приймаємо за 100.

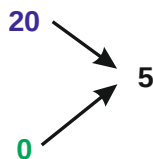


Концентрацію чистого розчинника, наприклад, H_2O , приймаємо за 0 і записуємо з лівого боку діагональної схеми.

РОЗВЕДЕННЯ БІЛЬШ КОНЦЕТРОВАНОГО РОЗЧИНУ ДО МЕНШ КОНЦЕТРОВАНОГО

ПРИКЛАД: Приготувати 2 л 5 %-ого розчину натрій ацетату, виходячи із його 20 %-ого розчину.

Записуємо таким чином:



Де:

20 – концентрація взятого розчину;

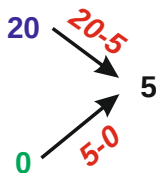
0 – вода;

5 – необхідна концентрація.

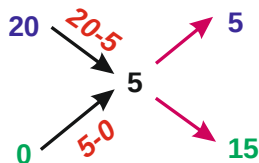
Віднімаємо 5 від 20 і одержане значення записуємо у правому нижньому куті, віднімаємо 0 від 5, пишемо цифру в правому верхньому куті.



УВАГА! ЗАВЖДИ ВІДНІМАЄМО МЕНШЕ ЗНАЧЕННЯ ВІД БІЛЬШОГО!!!



Тоді схема матиме вигляд:



Це означає, щоб розбавити 20 %-ий розчин до 5 %-ого треба взяти 5 вагових частин 20 %-ого розчину і 15 вагових частин води:

2000 мл (2л) ділимо на 20 частин (5+15), отримуємо 100мл – обсяг 1 вагової частини.

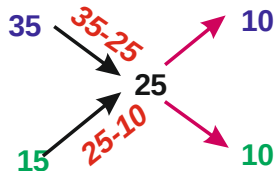
Отже: 20% розчину треба взяти $5 \cdot 100 = 500$ мл (0,5л);

Води треба взяти $15 \cdot 100 = 1500$ мл (1,5л).

2.2. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ З ЗАДАНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ (МАСОВОЮ ЧАСТКОЮ РОЗЧИНЕНОЇ РЕЧОВИНИ) ЗМІШУВАННЯМ РОЗЧИНІВ ПЕВНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ (РОЗРАХУНКИ ЗА ПРАВИЛОМ ХРЕСТА)

2.2.1. Одержати 25 %-ий розчин натрій ацетату змішуванням 35 %-ого і 15 %-ого.

Розрахунки проводимо аналогічно до прикладу 2.1. за правилом хреста:



Тобто для цього потрібно взяти 10 вагових частин 25 %-ого розчину і 10 вагових частин 15 %-ого розчину.

2.2.2. Потрібно приготувати 8% розчин хлориду калію з 20% розчину.

Складаємо схему:

20
8
0

Зліва пишемо концентрації наявних розчинів: 20% вихідний розчин і 0% вода, в середині пишемо концентрацію розчину, якій потрібно приготувати. Праву сторону схеми отримаємо, віднімаючи по діагоналі з більшою цифри меншу: $20-8 = 12$ і $8-0 = 8$

20	8		2 частини
0	12		3 частини

Нагорі справа отримаємо необхідний об'єм 20% розчину, а внизу праворуч - об'єм води.

Отже, для отримання 8% розчину потрібно взяти 8 частин 20% розчину і 12 частин води. Або скорочуючи ці цифри, отримаємо: 2 частини 20% розчину і 3 частини води.

Ця схема дає приблизні результати.

Більш точні результати можна отримати, провівши розрахунок з урахуванням щільності розчинів. Однак кожен працівник лабораторії повинен знати, коли потрібна точність в обчисленні, а коли можна користуватися приблизними цифрами без шкоди для результатів роботи.

2.2.3. Скільки грам 14% і 4% розчину сірчаної кислоти треба взяти для приготування 200г 10% розчину.

14%	6ч		3
4%	4ч		2

Отже, для отримання 10% розчину потрібно взяти 6 частин 14% розчину і 4 частини 4% розчину. Або скорочуючи ці цифри отримаємо співвідношення обсягів: 3: 2.

Визначаємо масу кожного розчину за формулою:

$$m_{\text{розчину}} = \frac{\text{число частин} \cdot m_{\text{розчину}}}{\text{сума частин}}$$

$$m_{\text{розчину}} (14\%) = 3 \cdot 200/5 = 120\text{г.}$$

$$m_{\text{розчину}} (4\%) = 2 \cdot 200/5 = 80\text{г.}$$

Відповідь: для приготування 200г. 10% розчину сірчаної кислоти треба взяти

80г. 4% розчину і 120г. 14% розчину.

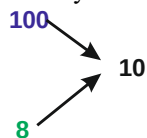
2.3. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ З ЗАДАНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ (МАСОВОЮ ЧАСТКОЮ РОЗЧИНЕНОЇ РЕЧОВИНИ) ЗМІЦНЕННЯМ ГОТОВОГО РОЗЧИНУ СУХОЮ РЕЧОВИНОЮ (РОЗРАХУНКИ ЗА ПРАВИЛОМ ХРЕСТА)

В аптеці приготували 1 л 10 % розчину натрій броміду. За результатами аналізу розчин містить 8 % натрій броміду.

Скільки потрібно додати субстанції (г) для отримання 10 % розчину?

Концентрацію субстанції, тобто сухої речовин, якою необхідно зміцнити розчин (підвищити концентрацію) приймаємо за 100.

Записуємо таким чином:



Де:

100 – концентрація сухої речовини (субстанції);

8 – концентрація взятого розчину;

10 – необхідна концентрація.

Віднімаємо 10 від 100 і одержане значення записуємо у правому нижньому куті, віднімаємо 8 від 10, пишемо цифру в правому верхньому куті.



УВАГА! ЗАВЖДИ ВІДНІМАЄМО МЕНШЕ ЗНАЧЕННЯ ВІД БІЛЬШОГО!!!



Це означає, щоб зміцнити 8 %-ий розчин до 10 %-ого треба взяти 2 вагових частини субстанції і 90 вагових частин води.

Скорочуємо: 1 вагову частину субстанції і 45 вагових частин води:

1000 мл (1л) ділимо на 46 частин (45+1), отримуємо 21, 74 г (мл) – обсяг 1 вагової частини.

Отже:

8% розчину треба взяти $45 \cdot 21,74 = 978,30$ мл (0,9783л);

субстанції треба взяти $1 \cdot 21,74 = 21,74$ г (0,2174кг).

ІНСТРУКЦІЯ 3. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ З НАПЕРЕД ЗАДАНОЮ МОЛЯРНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ РОЗЧИНЕНОЇ РЕЧОВИНИ

Молярна концентрація

Молярна концентрація показує число молей розчиненої речовини в 1л. розчину. Молярну концентрацію розраховують за формулою:

$$C_m = m \cdot 1000 / V \cdot M \text{ або } m = C_m \cdot V \cdot M / 1000,$$

Де:

C_m - молярна концентрація, моль / л

V - об'єм розчину в літрах

M - молярна маса речовини.

Позначення молярності і назва розчинів:

1М - одномолярний в 1л.

0,5 М - полумолярний

0,1 - децимолярний

0,01 - сантимольярний

0,001 - мілімолярний

Молярна концентрація еквівалента (нормальна концентрація)

Молярна концентрація еквівалента виражається числом еквівалентів розчиненої речовини в 1л. розчину.

$$C_e = m_{\text{речовини}} \cdot 1000 / M_e \cdot V \text{ або } m = C_e \cdot V \cdot M_e / 1000$$

Де:

C_e - молярна концентрація еквіваленту, моль/л

V - об'єм розчину в літрах

M_e - молярна маса еквіваленту.

Молярна маса еквіваленту: $M_e = M(x) \cdot f(x)$, де

$M(x)$ - молярна маса речовини

$f(x)$ - фактор еквівалентності (число, що показує, яку частку реальної частки становить еквівалент)

$f(x) = 1 / Z$, де Z

для кислот дорівнює основності кислоти: $f(\text{HNO}_3) = 1$; $f(\text{H}_2\text{SO}_4) = 1/2$.

для основ дорівнює кислотності основи: $f(\text{NaOH}) = 1$, $f(\text{Ca}(\text{OH})_2) = 1/2$

для солей дорівнює множення ступеня окислення металу на число його атомів у молекулі солі:

$f(\text{Na}_2\text{SO}_4) = 1/1 \cdot 2$, $f(\text{Al}_2(\text{PO}_4)_3) = 1/2 \cdot 3$.

ПРИКЛАД: Приготувати 1 л 1 М розчину аргентум нітрату.

Для приготування точних розчинів обчислення проводять з достатнім ступенем точності.

Атомні маси елементів беруть із таблиці, в якій наведені їх точні значення. Речовини зважують на аналітичних терезах, використовуючи годинникове скло, або в бюксі.

Обчислюють з великою точністю молекулярну масу AgNO_3 .

Вона дорівнює 169,875 г/моль.

Зважують на аналітичних терезах на годинниковому склі 169,8750 г солі.

У мірну колбу на 1 л вставляють лійку, обережно переносять наважку і розчиняють у воді, додаючи воду до мітки на колбі.

II. 3.2. ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ З НАПЕРЕД ЗАДАНОЮ МОЛЯРНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ ЕКВІВАЛЕНТУ РОЗЧИНЕНОЇ РЕЧОВИНИ

A. Приготувати 1 л 0,1 н розчину H_2SO_4 .

B. Розчини з молярною концентрацією еквіваленту розчиненої речовини готують аналогічно молярним, тільки беруть наважку речовини, що відповідає не молярній масі речовини, а молярній масі еквіваленту речовини.

Розрахуємо молярну масу H_2SO_4 . $M(\text{H}_2\text{SO}_4)$ дорівнює 98 г/моль.

Молярна маса еквіваленту сульфатної кислоти (для реакції її повної нейтралізації) дорівнює $M(\text{H}_2\text{SO}_4) : 2 = 98 : 2 = 49$ (г/моль).

Для приготування 1 л 0,1 н розчину треба взяти $49 \times 0,1 = 4,9$ (г) H_2SO_4 .

За довідником знаємо, що густина концентрованої H_2SO_4 (масова частка H_2SO_4 дорівнює 96 %) дорівнює 1,835 г/см³. Обчислюємо об'єм концентрованої сульфатної кислоти з масовою часткою 96 %: $1,835 \times 4,9 \times 0,96 = 8,6$ (мл).

Піпеткою відбираємо 8,6 мл концентрованої H_2SO_4 , переносимо у мірну колбу на 1 л і додаємо дистильованої води до поділки на колбі.

ПРИКЛАДИ РОЗВ'ЯЗУВАННЯ ЗАДАЧ

Приклад 1. Який об'єм розчину H_2SO_4 з масовою часткою кислоти 96 % (густина розчину 1,835 г/см³) треба взяти для приготування 5 л 0,5 н розчину H_2SO_4 ?

Обчислюємо молярну масу еквіваленту H_2SO_4 : $Me(\text{H}_2\text{SO}_4) = 98 : 2 = 49$ (г/моль). Розраховуємо масу H_2SO_4 , яку необхідно взяти для приготування 0,5 н розчину: $49 \times 0,5 = 24,5$ (г). За пропорцією обчислюємо масу H_2SO_4 для приготування 5 л 0,5 н розчину:

24,5 г H_2SO_4 – 1 л розчину X г

H_2SO_4 – 5 л розчину

Звідси маса H_2SO_4 дорівнює 122,5 г.

У відповідності до визначення масової частки розчиненої речовини, розчин H_2SO_4 з масовою часткою кислоти 96 % - такий розчин, у 100 г якого міститься 96 г H_2SO_4 . Для визначення маси розчину, який містить 122,5 г H_2SO_4 складаємо пропорцію:

96 г H_2SO_4 – 100 г розчину

122,5 г H_2SO_4 – X г розчину

Із пропорції знаходимо, що маса розчину дорівнює 127,69 (г). Для розрахунку об'єму масу H_2SO_4 треба розділити на її густину: $127,9 : 1,835 = 69,7$ (см3) або 69,7 мл.

Приклад 2. Який об'єм води треба додати до 1 л розчину КОН з масовою часткою 40 % (густина розчину 1,411 г/см3), щоб одержати розчин, масова частка якого 18 %?

Обчислюємо масу 1 л розчину КОН з масовою часткою 40 %.

Для цього густину розчину множимо на його об'єм: $1,411 \times 1000 = 1411$ (г). Для визначення маси КОН у розчині, маса якого 1411 г, складаємо пропорцію:

40 г КОН – 100 г розчину

X г КОН – 1411 г розчину

Із пропорції знаходимо, що маса КОН у 1 л 40 % розчину становить 564,4 г.

Тоді маса води у розчині складає $1411 - 564,4 \text{ г} = 846,6$ (г).

Далі обчислюємо масу розчину з масовою часткою 18 %, якщо в ньому міститься 564,4 г КОН.

Складаємо пропорцію:

18 г КОН – 100 г розчину

564,4 г КОН – X г розчину

Із пропорції знаходимо, що маса розчину дорівнює 3135,6 г.

Тоді маса води становить $3135,6 - 564,4 = 2571,2$ (г).

Обчисливши різницю між масою води у розчині з масовою часткою 40 % і 18 % знаходимо, скільки води треба додати до 1 л розчину (40 %), щоб із нього приготувати розчин, масова частка якого 18 % : $2571,2 - 846,6 = 1724,6$ (г).

С.

Приклад 3. Приготувати 100мл 0,1 М розчину карбонату натрію.

дано:

$V = 100\text{мл}$

$C_m = 0,1\text{М}$

Знайти: m -?

1. Розрахуємо молярну масу солі карбонату натрію

$M(\text{Na}_2\text{CO}_3) = (22,9898 \cdot 2) + 12,01115 + (15,999 \cdot 3) = 106,004$

2. Розрахуємо масу наважки за формулою:

$m = C_m \cdot V \cdot M / 1000 = 0,1 \cdot 100\text{мл} \cdot 106,004 / 1000 = 1,06\text{г.}$

ІНСТРУКЦІЯ 4. РОЗРАХУНОК РЕЗУЛЬТАТІВ КІЛЬКІСНОГО ТИТРОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ

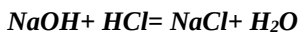
4.1. РОЗРАХУНОК ТИТРА ЗА РЕЧОВИНОЮ

Для полегшення розрахунків у титрометричному аналізі введено такі поняття, як Титр, та титр за речовиною.

Титр розчину. $T(A)$, г/мл - це маса речовини A в грамах (або в міліграмах), що міститься в 1 мл розчину.

Титр за речовиною, яку визначають. $T(A/B)$ - це маса речовини B у грамах або в міліграмах, що реагує з 1 мл розчину реактиву A .

Наприклад, при титруванні розчину натрію гідроксиду хлоридною кислотою:



$$T(HCl / NaOH) = 0,004258 \text{ г/мл}$$

читають: титр соляної кислоти за гідроксидом натрію.

Він означає, що 0,004258 г $NaOH$ титрується 1 мл розчину HCl ; тобто число молей $NaOH$, що міститься в 0,004258 г $NaOH$ дорівнює числу молей HCl в 1 мл розчину HCl .

HCl  **При титруванні хлоридною кислотою (титрант) розчину натрію гідроксиду (досліджувана речовина), 1 мл розчину відповідає 0,004258 г $NaOH$**

Титр титрованого розчину, **за речовиною**, що визначається – це маса досліджуваної речовини (в г), яка реагує з 1 мл титрованого розчину (**титранту**).

Тобто, 1мл титранту відповідає певній масі (г) досліджуваної речовини.

Титр розраховують за формулою:

$$T = \frac{C_m * S * M.m}{1000}$$

Де:

C_m — молярна концентрація титранту, моль/л;

s — стехіометричне відношення, визначається за рівнянням і показує яка кількість визначуваної речовини (моль) реагує з одним молем титранту;

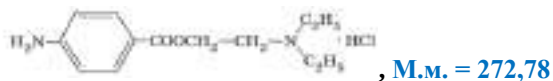
$M.m.$ — молярна маса визначуваної речовини, г/моль.

ПРИКЛАД РОЗРАХУНКУ ТИТРУ ЗА РЕЧОВИНОЮ

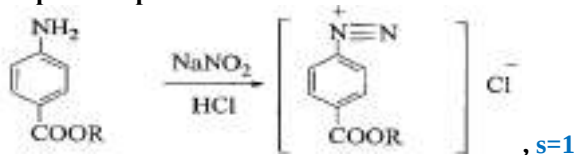
Для кількісного аналізу 0,25 % розчину прокаїну гідрохлориду ($M.m.$ 272,78) взято навеску 1,00 мл. На титрування витрачено 0,83 мл 0,01 М розчину натрій нітриту ($K=1,0000$).

Хімізм процесу:

Прокаїну г/хл



Нітритометрія:



(1 молекула титранту взаємодіє з 1 молекулою досліджуваної речовини)

См — молярна концентрація титранту, моль/л = **0,01 М**

Підставляємо в формулу:

$$T = \frac{C_m * S * M.m}{1000}$$

Титр = $0,01 * 1 * 272,78 / 1000 = 0,002728$ г\мл, тобто, 1 мл титранту (0.01 М натрію нітриту) відповідає 0,002728г досліджуваної речовини (прокаїну).

в



Титри вказуються у нормативно аналітичній документації розділі «Кількісне визначення», та подані у додатку «Таблиці титрів робочих розчинів».

4.2. РОЗРАХУНОК КОНЦЕНТРАЦІЇ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО РОЗЧИНУ З ВИКОРИСТАННЯМ ТИТРА РЕЧОВИНИ ФОРМУЛИ ДЛЯ РОЗРАХУНКУ КОНЦЕНТРАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ТИТРА

Пряме титрування

Метод окремих наважок:

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

Де:

T – титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г\мл ;

V – об'єм титранту, витрачений на титрування, мл

K – поправочний коефіцієнт до молярності титрованого розчину;

a – маса наважки досліджуваної речовини, г.

Метод піпетування (розведення):

Деякі розчини (наприклад, концентровані розчини), перед титруванням розводять, оскільки інакше на їх відтитровування необхідна велика кількість

титранту.

$$x\% = \frac{V * K * T * 100 * P}{a * P_1}$$

де **a, T, V, K** та **a** мають такі ж значення;

P – об'єм розчину лікарського засобу першого розведення (об'єм мірної колби), мл;

P₁ – об'єм аліквотної частини розведення, взятої для титрування (об'єм піпетки), мл.

Зворотне титрування (титрування за надлишком)

Метод окремих наважок

$$x\% = \frac{(V_1 * K_1 - V_2 - K_2) * K * T * 100}{a}$$

Де:

V₁ – об'єм титранту, який додають у надлишку (реагує з досліджуваною речовиною), мл;

V₂ – об'єм титранту, який відтитровує надлишок першого титранту;

K – коефіцієнт поправки;

T – титр титранту, який реагує з досліджуваною речовиною, за цією речовиною, мл;

a – наважка речовини, взята для аналізу.

Відповідно, при розведенні, маємо наступну формулу:

$$x\% = \frac{(V_1 * K_1 - V_2 - K_2) * K * T * 100 * P}{a * P_1}$$

де **a, T, V, V₁, K** та **a** мають такі ж значення;

P – об'єм розчину лікарського засобу першого розведення (об'єм мірної колби), мл;

P₁ – об'єм аліквотної частини розведення, взятої для титрування (об'єм піпетки), мл.

ПРИКЛАД РОЗРАХУНКУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО РОЗЧИНУ З ВИКОРИСТАННЯМ ТИТРА РЕЧОВИНИ

Обчислити масову частку (%) натрію хлориду (М.м. 58,44) у лікарській формі, якщо на титрування 1,00 мл розчину витрачено 1,54 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату (K= 1,0000).

Рахуємо титр:

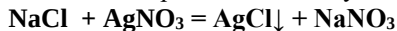
$$T = \frac{C_m * S * M.m}{1000}$$

Де:

C_m — молярна концентрація титранту, моль/л;

s — стехіометричне відношення, визначається за рівнянням і показує яка кількість визначуваної речовини (моль) реагує з одним молем титранту;

$M.m.$ — молярна маса визначуваної речовини, г/моль.



$S=1$

Розрахунок титра

$$T=0,1*1*58,44/1000=0,00584$$

Розрахунок концентрації

Рухаємо концентрацію (%):

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

V - об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;

K - коефіцієнт поправки;

T - титр титрованого розчину за речовиною, що визначається, г/мл;

m - маса наважки речовини, що визначається, г.

$$X\%=1,54*1,000*0.005844/1=0,0899 \text{ (0,9)\%}$$

4.3. ЗВОРОТНІ РОЗРАХУНКИ ВИКОРИСТАННЯМ ТИТРА ЗА ДОСЛІДЖУВАНОЮ РЕЧОВИНОЮ – РОЗРАХУНОК КІЛЬКОСТІ ТИТРАНТУ, ЩО ПІДЕ НА ТИТРУВАННЯ

Розрахувати об'єм 0,1 М розчину I_2 ($K=1,0000$), який витратиться на титрування 1,00 мл розчину метамізолу натрієвої солі ($M.m.$ 351,36), якщо його масова частка у лікарській формі становить 4,5 %.

$$T = \frac{C_m * S * M.m}{1000}$$

ДЛЯ ЙОДОМЕТРІЇ $s = 1/2$:

$0.1*0.5*351.36/1000= 0.017568$ г\мл, тобто, 1 мл титранту (0.1 М I_2) відповідає **0.017568г** досліджуваної речовини (МЕТАМІЗОЛУ)

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{a}$$

$$4.5\%=V*1.0000* 0.017568*100/1$$

$$4.5\% = V \cdot 17.5678$$

$$V = 4.5 \cdot 17.5678$$

$$V = 0.256$$

На титрування 1 мл 4.5% розчину метамізолу натрію піде 0.256 мл 0.1 М розчину I_2

ІНСТРУКЦІЯ 5. РОЗРАХУНКИ МАСОВОЇ ЧАСТКИ ВИЗНАЧУВАНОЇ РЕЧОВИНИ МЕТОДОМ РЕФРАКТОМЕТРІЇ

Для розрахунку масової частки визначуваної речовини методом рефрактометрії користуються формулою:

$$x\% = \frac{n - n_0}{F}$$

Де:

%- концентрація розчину ;

n - показник заломлення досліджуваного розчину;

n_0 - показник заломлення розчинника в таких самих умовах;

F - фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1%.



Фактор установлюється експериментально і наводиться в спеціальних рефрактометричних таблицях та подано у додатку 5 «Рефрактометричні таблиці».

ПРИКЛАД РОЗРАХУНКІВ

В аптеці проаналізували рефрактометричним методом 10 % розчин сульфацетаміду натрію.

Показник заломлення води очищеної за 20 °С дорівнює 1,3330;

показник заломлення розчину за тієї самої температури — 1,3525; фактор

показника заломлення 10 % розчину сульфацетаміду натрію— 0,00197.

Обчислити масову частку (%) інгредієнта в розчині.

Розрахунки:

$$n_0 = 1,3330$$

$$n = 1,3525$$

$$F = 0,00197.$$

$$x\% = \frac{n - n_0}{F}$$

$$X = 1,3525 - 1,3330 \cdot 0,00197 = 9.8984\% = 9.9\%$$

ІНСТРУКЦІЯ 6. РОЗРАХУНКИ МЕЖ ВІДХІЛЕННЯ ЯКОСТІ ЛЗ ТА НАДАННЯ ВИСНОВКІВ ЩОДО ЯКОСТІ ЛЗ

Оцінку якості ЛЗ за **фізичним** аналізом дають на підставі обчислень фактичного та допустимого відхилень в загальних масі та об'ємі ЛФ.

Оцінку якості ЛЗ за **кількісним** хімічним аналізом дають на підставі обчислень фактичного та допустимого відхилень в масі окремих інгредієнтів ЛФ.

Межі (норми) допустимих відхилень вказані у Наказі МОЗ від 17.10.2012 № 812 „Про затвердження Правил виробництва (виготворення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках”, та подані у додатку 2. Таблиці допустимих норм відхилень для лікарських засобів, виготовлених в аптеці:



ДОПУСТИМІ НОРМИ відхилень для лікарських засобів, виготовлених в аптеці

1. Для парентеральних лікарських засобів	
Відхилення, допустимі в масі наважки окремих лікарських речовин у рідких лікарських формах при виготовленні масооб'ємним способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	±20
0,02-0,1	±15
0,1-0,2	±10
0,2-0,5	±8
0,5-0,8	±7
0,8-1	±6
1-2	±5
2-5	±4
>5	±3
Відхилення, допустимі в загальному об'ємі рідких лікарських форм при виготовленні масооб'ємним способом	
прописаний об'єм, мл	відхилення, %
<10	±10
10-20	±8
20-50	±4
50-150	±3
150-200	±2
>200	±1
Відхилення, допустимі при фасуванні рідких лікарських форм за об'ємом	

вимірний об'єм, мл	відхилення, %
<5	±8
5-25	±5
25-100	±3
100-300	±1,5
300-1000	±1
>1000	±0,5
2. Для очних лікарських засобів	
Відхилення, допустимі в масі наважки окремих лікарських речовин у рідких лікарських формах при виготовленні масооб'ємним способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	±20
0,02-0,1	±15
0,1-0,2	±10
0,2-0,5	±8
0,5-0,8	±7
0,8-1	±6
1-2	±5
2-5	±4
>5	±3
Відхилення, допустимі в загальному об'ємі рідких лікарських форм при виготовленні масооб'ємним способом	
прописаний об'єм, мл	відхилення, %
<10	±10
10-20	±8
20-50	±4
50-150	±3
150-200	±2
>200	±1
Відхилення, допустимі в загальній масі мазей	
прописана маса, г	відхилення, %
<5	±15
5-10	±10
10-20	±8
20-30	±7
30-50	±5
50-100	±3
>100	±3
3. Для твердих лікарських засобів	
Відхилення, допустимі при розважуванні порошків на дози	
прописана маса, г	відхилення, %

<0,1	±15
0,1-0,3	±10
0,3-1	±5
1-10	±3
10-100	±3
100-250	±2
>250	±0,3
Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у порошках	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	±20
0,02-0,05	±15
0,05-0,2	±10
0,2-0,3	±8
0,3-0,5	±6
0,5-1	±5
1-2	±4
2-5	±3
5-10	±2
>10	±1
4. Для рідких лікарських засобів	
Відхилення, допустимі в загальному об'ємі рідких лікарських форм при виготовленні масооб'ємним способом	
прописаний об'єм, мл	відхилення, %
<10	±10
10-20	±8
20-50	±4
50-150	±3
150-200	±2
>200	±1
Відхилення, допустимі в загальній масі рідких лікарських форм при виготовленні масовим способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<10	±10
10-20	±8
20-50	±5
50-150	±3
150-200	±2
>200	±1
Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах при виготовленні масооб'ємним способом	
прописана маса, г	відхилення, %

<0,02	±20
0,02-0,1	±15
0,1-0,2	±10
0,2-0,5	±8
0,5-0,8	±7
0,8-1,0	±6
1,0-2,0	±5
2,0-5,0	±4
>5,0	±3
Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах при виготовленні масовим способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,1	±20
0,1-0,2	±15
0,2-0,3	±12
0,3-0,5	±10
0,5-0,8	±8
0,8-1,0	±7
1,0-2,0	±6
2,0-10,0	±5
>10,0	±3
Відхилення, допустимі при фасуванні рідких лікарських засобів за об'ємом	
виміряний об'єм, мл	відхилення, %
<5	±5
5-50	±4
50-100	±2,5
>100	±1

Концентровані розчини

Контроль **якості концентрованих розчинів** здійснюють відповідно до ДФУ та нормативних документів.

Для концентрованих розчинів ознаками непридатності є зміна кольору, помутніння, поява нальоту.

Відхилення, допустимі у масі окремих інгредієнтів у концентрованих розчинах: при вмісті речовини до **20 %** включно - не більше **± 2 %**, при вмісті речовини понад **20 %** - не більше **±1 %** зазначених відсотків.

5. Для м'яких лікарських засобів	
Відхилення, допустимі в загальній масі мазей	
прописана маса, г	відхилення, %

<5	±15
5-10	±10
10-20	±8
20-30	±7
30-50	±5
50-100	±3
>100	±2
Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у мазях	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,1	±20
0,1-0,2	±15
0,2-0,3	±12
0,3-0,5	±10
0,5-0,8	±8
0,8-1,0	±7
1,0-2,0	±6
2,0-10,0	±5
>10,0	±3

РОЗРАХУНКИ ВІДХІЛЕНЬ ПРИ АНАЛІЗІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Допустиме відхилення визначається за масою інгредієнта за паспортом у відповідній графі Додатка 8 Наказу МОЗ від 17.10.2012 № 812 „Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках”, і має знак «+» або «-».

Фактичне відхилення, або відносна похибка, при виготовленні ЛФ розраховується за формулою і має знак «+» або «-».

$$\text{ФВ(ВП)} = \frac{б * 100}{а} - 100\% =$$

Де:

а- дані рецепта (% або г);

б- результат аналізу.

Розраховане відносне відхилення порівнюються з допустимими нормами відхилень, наведеними в Наказі МОЗ від 17.10.2012 № 812 „Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках”.



Всі неправильно виготовлені ЛФ реєструються в журналі і

переводять у карантин або утилізують.

ПРИКЛАД РОЗРАХУНКУ ВІДХІЛЕНЬ

Завдання:

Для кількісного аналізу 0,25 % розчину прокаїну гідрохлориду (М.м. 272,78) взято навážку **1,00** мл. На титрування витрачено **0,83** мл 0,01 М розчину натрій нітриту ($K=1,0000$), $s=1$.

Дати висновок про якість виготовлення ліків, якщо об'єм лікарської форми становить 50 мл.

$$T = \frac{C_m * S * M. m}{1000}$$

$0,01 * 1 * 272,78 / 1000 = 0,002728$ г/мл, тобто, 1 мл титранту (0.01 М натрію нітриту) відповідає 0,002728г досліджуваної речовини (прокаїну)

Завдання:

$m = 1,00$ мл

$V = 0,83$ мл 0,01 М розчину натрій нітриту

$K = 1,0000$

$T = 0,002728$

$$x\% = \frac{V * K * T * 100}{m}$$
$$x\% = \frac{0,83 * 1 * 0,002728 * 100}{1}$$

$X = 0,83 * 1 * 0,002728 * 100 / 1 = 0,23\%$

Відхилення, допустимі в масі окремих інгредієнтів у рідких лікарських формах при виготовленні масооб'ємним способом	
прописана маса, г	відхилення, %
<0,02	±20
0,02-0,1	±15
0,1-0,2	±10
0,2-0,5	±8
0,5-0,8	±7
0,8-1,0	±6
1,0-2,0	±5
2,0-5,0	±4
>5,0	±3

Якщо об'єм лікарської форми (0,25 % розчин прокаїну гідрохлориду) становить 50 мл, то прописана маса інгредієнту складає $0,25 / 100 * 50 = 0,125$

Тобто, допустиме відхилення складає + - 10%

$$\Phi B = (0,23 * 100 / 0,25) - 100 = -8\%$$

При допустимому відхиленні +-10%, відхилення в межах норми, ЛФ виготовлена задовільно.

ДОДАТОК 1. ФАКТОРИ ПОКАЗНИКІВ ЗАЛОМЛЕННЯ (F) ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ВАГО-ОБ'ЄМНОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ (за Л.І. Погодіною)

Конц., %	Амоніаку розчин	Анальгін	Антипірін	Барбаміл	Барбітал-натрій
1	Для 1-5 % концентрацій 0,00050-	0,00190	0,00225	0,00181	Для всіх концентрацій 0,00182
2		0,00190	0,00225	0,00180	
3		0,00180	0,00226	0,00180	
4		0,00185	0,00226	0,00180	
5		0,00192	0,00226	0,00180	
6		0,00188	0,00226	0,00179	
7		0,00186	0,00226	0,00179	
8		0,00187	0,00227	0,00178	
9		0,00187	0,00227	0,00178	
10		0,00192	0,00227	0,00178	
Конц., %	Гексаметиле н - тетрамін	Глюкоза безводна	Глюкоза, що містить 10 % вологи	Етазол- натрій	Етилморфіну гідрохлорид
1	0,00164	Для всіх концентрацій 0,00142	Для всіх концентрацій 0,00129	Для всіх концентрацій 0,00200	0,00190
2	0,00164				0,00185
3	0,00165				0,00183
4	0,00165				0,00182
5	0,00165				0,00182
6	0,00165				0,00182
7	0,00165				0,00181
8	0,00166				0,00183
9	0,00166				
10	0,00166				
Конц., %	Ефедрину гідрохлорид	Ізоніазид	Калію ацетат	Калію бромід	Калію йодид
1	Для всіх концентрацій 0,00200	0,00200	0,00130	0,00121	Для всіх концентрацій 0,00130
2		0,00215	0,00125	0,00120	
3		0,00213	0,00123	0,00120	
4		0,00215	0,00120	0,00119	
5		0,00214	0,00116	0,00119	
6		0,00213	0,00113	0,00119	
7		0,00211	0,00110	0,00118	
8		0,00210	0,00111	0,00118	
9		0,00210	0,00110	0,00117	
10		0,00210	0,00110	0,00117	
Конц., %	Калію хлорид	Кальцію глюконат	Кальцію хлорид • 6H ₂ O	Кислота амінокапронова	Кислота аскорбінова
1	0,00140	0,00164	0,00120	Для всіх концентрацій - 0,00185	0,00160
2	0,00135	0,00163	0,00120		0,00160
3	0,00133	0,00162	0,00120		0,00160
4	0,00132	0,00161	0,00117		0,00159
5	0,00132	0,00160	0,00116		0,00159
6	0,00131	0,00159	0,00116		0,00158
7	0,00131	0,00158	0,00116		0,00158
8	0,00130	0,00157	0,00115		0,00158
9	0,00130	0,00156	0,00115		0,00157

10	0,00130	0,00155	0,00115		0,00157
Конц., %	Кислота борна	Кислота нікотинава	Кодеїну фосфат	Кофеїн-бензоат натрію Для всіх концентрацій 0,00192	Магнію сульфат • 7H ₂ O Для всіх концентрацій 0,00090
1 2	Для всіх концентрацій 0,00067	Для всіх концентрацій 0,00210	Для всіх концентрацій 0,00180		
3					
4					
6					
7					
8					
9					
10					
Конц., %	Натрію бензоат	Натрію бромід	Натрію гідрокарбонат	Натрію гідроксид	Натрію йодид
1	0,00211	0,00130	Для всіх концентрацій 0,00125	0,00100	Для всіх концентрацій 0,00143
2	0,00211	0,00130		0,00150	
3	0,00210	0,00133		0,00140	
4	0,00210	0,00133		0,00150	
5	0,00210	0,00134		0,00140	
6	0,00210	0,00133		0,00136	
7	0,00210	0,00133		0,00143	
8	0,00209	0,00133		0,00137	
9	0,00209	0,00132		0,00144	
10	0,00209	0,00132		0,00140	
Конц., %	Натрію саліцилат	Натрію тетраборат	Натрію тіосульфат	Натрію хлорид	Натрію цитрат
1	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170	0,00120
2	0,00206	0,00110	0,00120	0,00170	0,00120
3	0,00206	0,00110	0,00130	0,00170	0,00120
4	0,00206	0,00107	0,00127	0,00170	0,00120
5	0,00206	0,00106	0,00122	0,00170	0,00118
6	0,00205	0,00103	0,00117	0,00170	0,00120
7	0,00205	0,00100	0,00123	0,00170	0,00120
8	0,00205	0,00100	0,00125	0,00165	0,00120
9	0,00205	0,00100	0,00122	0,00164	0,00118
10	0,00205	0,00100	0,00121	0,00165	0,00118
Конц., %	Новокаїн	Новокаїнамід	Норсульфазол-натрій безводний	Пілокарпину гідрохлорид	Резорцин
1	0,00221	Для всіх концентрацій 0,00230	0,00239	0,00160	Для 1-5 % Концентрацій 0,00200
2	0,00221		0,00238	0,00165	
3	0,00221		0,00238	0,00166	
4	0,00221		0,00238	0,00167	
5	0,00220		0,00237	0,00166	
6	0,00220		0,00237	0,00166	
7	0,00220		0,00237	0,00166	
8	0,00220		0,00236	0,00166	
9	0,00220		0,00236	0,00166	
10	0,00220		0,00235	0,00166	

Конц., %	Салюзид	Сульфацил- натрій	Стрептоцид розчинний	Тіаміну бромід	Хлоралгідрат
1		0,00198	0,00190	0,00200	0,00100
2		0,00195	0,00190	0,00195	0,00100
3		0,00197	0,00190	0,00193	0,00103
4	Для 1-10 % концентрацій 0,00230	0,00197	0,00190	0,00192	0,00107
5		0,00198	0,00188	0,00190	0,00108
6		0,00198	0,00188	0,00190	
7		0,00198	0,00188		
8		0,00198	0,00188		
9		0,00198	0,00188		
10		0,00197	0,00188		

ДОДАТОК 2. ЕКВІВАЛЕНТИ І ТИТРИ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Лікарський засіб	Молекулярна маса (М.м.)	Титрований розчин (концентрація 0,1 моль/л)	Молярна маса еквівалента (Е)	Титр
1	2	3	4	5
Анальгін · Н ₂ O	351,36	I ₂ , ICl, KIO ₃	М.м./2	0,01757
Анестезин	165,19	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,01652 0,004125
Антипірін	188,23	I ₂ ICl	М.м./2 М.м./3	0,009411 0,00627
Апоморфіну гідрохлорид · $\frac{1}{4}$ Н ₂ O	317,30	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,03173
Атропіну сульфат · Н ₂ O	694,8	HClO ₄ NaOH BaCl ₂ , Pb(NO ₃) ₂ ICl	М.м. М.м./2 М.м. М.м./16	0,06768 0,03474 0,06948 0,004343
Ацеклідін	307,35	HClO ₄ , NaOH	М.м.	0,03074
Барбітал	248,26	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02483
Барбітал-натрій	184,20	NaOH	М.м.	0,01842
Барбітал-натрій	206,18	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02062
Брильянтовий зелений	474,6	K ₂ Cr ₂ O ₇ ICl, I ₂	М.м./3 М.м./8	0,01582 0,00593
Бромізовал	223,08	AgNO ₃	М.м.	0,02231
Бромкамфора	231,14	AgNO ₃	М.м.	0,02311
Бутадіон	308,38	NaOH ICl	М.м. М.м./2	0,03084 0,01542
Гексенал	258,25	HCl ICl	М.м. М.м./4	0,02582 0,006456
Глюкоза · Н ₂ O	198,17	I ₂	М.м./2	0,009909
Дерматол (Bi ₂ O ₃ — 52—56,5 %)	412,1	трилон Б*	М.м./2	0,01165 (Bi ₂ O ₃)
Дибазол	244,73	HClO ₄ , NaOH, AgNO ₃ I ₂	М.м. М.м./2	0,02447 0,012236
Дикаїн	300,83	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,03008
Димедрол	291,82	HClO ₄ , NaOH, AgNO ₃ ICl I ₂	М.м. М.м./2 М.м./4	0,02918 0,01459 0,007295
Етазол	284,36	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02844 0,007109
Етазол-натрій	306,34	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,03063
Етакридину лактат	343,39	ICl	М.м./4	0,08585
Етамінал-натрій	248,26	HCl, AgNO ₃	М.м.	0,02483
Етилморфіну гідрохлорид · 2Н ₂ O	385,89	NaOH, AgNO ₃ , HClO ₄	М.м.	0,03859 0,03499 (безводний)
Етоній	585,7	AgNO ₃ , NaOH, Hg(NO ₃) ₂ K ₂ Cr ₂ O ₇ I ₂	М.м./2 М.м./6 М.м./4	0,02929 0,009762 0,014642
Еуфілін (80—85 %)	180,17	NaOH	М.м.	0,01802
Еуфілін етилендіамін (4—18 %)	60,10	HCl	М.м./2	0,003005
Ефедрину гідрохлорид	201,70	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH Na ₂ S ₂ O ₃	М.м. 2 М.м.	0,02017 0,04034
Ізоніазид	137,14	I ₂ , KMnO ₄	М.м./4	0,003428

1	2	3	4	5
Йод	126,90 (атомна маса)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>А.м.</i>	0,01269
Калію ацетат	98,15	HClO_4 , HCl	<i>М.м.</i>	0,009815
Калію бромід	119,01	AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	<i>М.м.</i>	0,01190
Калію йодид	166,01	AgNO_3 ICl , KBrO_3 , KMnO_4 KIO_3 $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ (без індикатору)	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i> <i>М.м./3</i> <i>2 М.м.</i>	0,0166 0,0083005 0,005533 0,0332
Калію перманганат	158,04	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>М.м./5</i>	0,003161
Калію хлорид	74,56	AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	<i>М.м.</i>	0,007456
Кальцію глюконат · H_2O	448,4	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,02242
Кальцію карбонат	100,09	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,005004
Кальцію лактат · H_2O	308,30	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,01542
Кальцію хлорид · $6\text{H}_2\text{O}$	219,08	трилон Б* AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,01095
Карбахолін	182,65	NaOH I_2	<i>М.м.</i> <i>М.м./4</i>	0,01826 0,004566
Кислота амінокапронова	131,18	NaOH	<i>М.м.</i>	0,01312
Кислота аскорбінова	176,13	NaOH I_2 , ICl , KIO_3	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,01761 0,008806
Кислота ацетилсаліцилова	180,16	NaOH	<i>М.м.</i>	0,01802
Кислота бензойна	122,12	NaOH	<i>М.м.</i>	0,01221
Кислота бора	61,83	NaOH	<i>М.м.</i>	0,006183
Кислота глютамінова	147,13	NaOH (по бромтимоловому синьому)	<i>М.м.</i>	0,01471
Кислота нікотинава	123,11	NaOH $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>М.м.</i> <i>2 М.м.</i>	0,01231 0,02462
Кислота оцтова	60,05	NaOH	<i>М.м.</i>	0,006005
Кислота саліцилова	138,12	NaOH KBrO_3 ICl	<i>М.м.</i> <i>М.м./6</i> <i>М.м./4</i>	0,01381 0,002302 0,003453
Кислота фолієва	441,4	NaOH	<i>М.м./3</i>	0,01471
Кислота хлорводнева	36,46	NaOH	<i>М.м.</i>	0,003646
Кислота цитринова	210,15	NaOH	<i>М.м./3</i>	0,007005
Кодеїн · H_2O	317,39	HCl	<i>М.м.</i>	0,03174
Кодеїну фосфат · $1,5\text{H}_2\text{O}$	424,4	HClO_4 (після висушування) NaOH	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,03974 0,0212
Кокіаїну гідрохлорид	339,82	HClO_4 , AgNO_3 , NaOH	<i>М.м.</i>	0,03398
Кофеїн · H_2O	212,21	HClO_4 (після висушування) I_2	<i>М.м.</i> <i>М.м./4</i>	0,01942 0,004855
Кофеїн-бензоат натрію		HCl (по натрію бензоату)	<i>М.м.</i>	0,0232
Ксероформ (Bi_2O_3 — 50...55 %)	1351,6	трилон Б*	<i>М.м./2</i>	0,01165 (Bi_2O_3)
Левоміпетин	323,13	NaNO_2 AgNO_3 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ CuSO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i> <i>2 М.м.</i>	0,03231 0,01615 0,06462
Магнію окис	40,31	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,002016
Магнію сульфат · $7\text{H}_2\text{O}$	246,48	трилон Б*	<i>М.м.</i>	0,01232
Мезатон	203,67	ICl , KBrO_3	<i>М.м./6</i>	0,003395
Метиленовий синій · $3\text{H}_2\text{O}$	373,91	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ NaOH (після йонного обміну)	<i>М.м./3</i> <i>М.м.</i>	0,01246 0,03739
Метіонін	149,21	NaOH I_2	<i>М.м.</i> <i>М.м./2</i>	0,014921 0,00746

1	2	3	4	5
Морфіну гідро-хлорид · 3H ₂ O	375,85	HClO ₄ , AgNO ₃ , NaOH	М.м.	0,03218 0,03758
Натрію бензоат	144,11	HCl	М.м.	0,01441
Натрію бромід	102,90	AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂	М.м.	0,01029
Натрію гідрокарбонат	84,01	HCl	М.м.	0,008401
Натрію гідро-цитрат · 1,5H ₂ O	263,1	NaOH	М.м.	0,02631
Натрію йодид	149,89	AgNO ₃ Hg(NO ₃) ₂ (без індикатору)	М.м. 2 М.м.	0,014989 0,02998
Натрію метабісульфіт	190,10	I ₂	М.м./4	0,004753
Натрію нітрит	69,00	KMnO ₄	М.м./2	0,003450
Натрію D-аміносали-цилат · 2H ₂ O	211,15	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,02112
Натрію салицилат	160,11	HCl ICl KBrO ₃	М.м. М.м./4 М.м./6	0,01601 0,004003 0,0026685
Натрію сульфат · 10H ₂ O	322,19	NaOH (після катіонного обміну)	М.м./2	0,007102 (безводний)
Натрію тетраборат · 10H ₂ O	381,37	HCl, NaOH (в присутності гліцерину)	М.м./2	0,01907
Натрію тіосульфат · 5H ₂ O	248,18	I ₂	М.м.	0,02482
Натрію фосфат одно-заміщений · 2H ₂ O	156,01	NaOH	М.м.	0,01560
Натрію хлорид	58,44	AgNO ₃ , Hg(NO ₃) ₂	М.м.	0,005844
Натрію цитрат · 5,5H ₂ O	357,16	AgNO ₃ , NaOH	М.м./3	0,01191
Новокаїн	272,78	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02728
Норсульфазол	255,32	NaNO ₂ , NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02553
Норсульфазол-натрій · 6H ₂ O	385,39	NaNO ₂ , HCl, AgNO ₃	М.м.	0,03854
Осарсол	275,09	KBrO ₃	М.м./2	0,01375
Папаверину гідрохлорид	375,86	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄ I ₂	М.м. М.м./4	0,03759 0,009396
Пілокарпіну гідрохлорид	244,72	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄	М.м.	0,02447
Піридоксину гідрохлорид	205,64	AgNO ₃ , NaOH, HClO ₄	М.м.	0,02056
Платифіліну гідротартрат	487,5	HClO ₄ NaOH	М.м. М.м./2	0,04875 0,02438
Прозерин	334,39	NaOH (після іонного обміну) KMnO ₄ 0,01 моль/л I ₂	М.м. М.м./16 М.м./4	0,03344 0,000209 0,008359
Резорцин	110,11	KBrO ₃ , ICl Ce(SO ₄) ₂	М.м./6 М.м./4	0,001835 0,002753
Ртуті дихлорид	271,50	трилон Б*	М.м.	0,01357
Стрептоцид	172,21	NaNO ₂ ICl, KBrO ₃	М.м. М.м./4	0,01722 0,004305
Стрептоцид розчинний	288,28	NaNO ₂	М.м.	0,02883
Сальгін · H ₂ O	232,26	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02323 0,005806
Сульфадимезин	278,33	NaNO ₂ ICl	М.м. М.м./4	0,02783 0,006958
Сульфацил-натрій · H ₂ O	254,24	NaNO ₂ , HCl	М.м.	0,02542
Теобромін	180,17	NaOH	М.м.	0,01802
Теофілін · H ₂ O	198,18	NaOH	М.м.	0,01802 (безводний)

1	2	3	4	5
Тимол	150,22	KBrO ₃ , ICl	М.м./4	0,003755
Тіаміну бромід · 0,5H ₂ O	435,2	NaOH AgNO ₃ (без титрування NaOH) I ₂	М.м. М.м./2 М.м./4	0,04352 0,02176 0,01088
Фенацетин	179,22	NaNO ₂	М.м.	0,01792
Фенобарбітал	232,24	NaOH, AgNO ₃	М.м.	0,02322
Фенол	94,11	ICl, KBrO ₃	М.м./6	0,001568
Фетанол	217,7	NaOH, Hg(NO ₃) ₂ KBrO ₃ , ICl Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./6 М.м./4	0,02177 0,003628 0,005442
Фізостигміну саліцилат	413,5	NaOH Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./10	0,04135 0,004135
Формальдегід	30,03	I ₂ , Ce(SO ₄) ₂	М.м./2	0,001501
Фталазол	403,4	NaOH	М.м./2	0,02017
Фурацилін	198,14	I ₂	М.м./4	0,004954
Хініну гідро- хлорид · 2H ₂ O	396,92	NaOH, AgNO ₃ I ₂	М.м. М.м./6	0,03969 0,006615
Хлоратгідрат	165,40	NaOH I ₂	М.м. М.м./2	0,01654 0,00827
Цинку окис	81,37	трилон Б*	М.м.	0,004069
Цинку сульфат	287,54	трилон Б*	М.м.	0,01438
Цитраль	152,2	NaOH ICl, Ce(SO ₄) ₂	М.м. М.м./2	0,01522 0,007611

Примітка: * Концентрація розчину трилону Б 0,05 моль/л.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна:

1. Фармацевтична хімія. Навчальний посібник для студентів вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів III – IV рівнів акредитації. Коновалова О. Ю., Геращенко І. І., Джан Т. В., Гуртовенко Н. В., Рибак Л. М., К.: Книга-плюс, 2023. – 384с.
2. Фармацевтична хімія. Безуглий П. О., Гриценко І. С., Українець І. В. та ін.; за заг. ред. П. О. Безуглого. Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. 560 с.
3. Фармацевтична хімія підручник. Ніжник Г.П. К.: ВСВ “Медицина”, 2010. 352 с.
4. Фармацевтична хімія. Навчальний посібник. Хранівська В.О., Ніжник Г. П., Муленко С. М., Приступко О. . К. ВСВ «Медицина», 2017. 120 с.
5. Практикум з фармацевтичної хімії. Хранівська В.О., Ніжник Г. П., Муленко С. М., Приступко О. . К. ВСВ «Медицина», 2018. 192 с.
6. Фармацевтичний аналіз. Безуглий П. О., Георгіянц В. А., Гриценко І. С. та ін; за заг. ред. В. А. Георгіянц. Харків: НФАУ: Золоті сторінки, 2013. 552
7. Фармацевтична хімія: навч. посіб. За заг. ред. П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2006. 552 с.

Додаткова:

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2-е вид. Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.

2. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. 2-е вид. Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. Т. 2. 724 с.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. 2-е вид. Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. - Т. 3. 732.
4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. - К.: ВСВ «Медицина», 2012. - 152 с.
5. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник / О.С. Худоярова. - Вінниця: ТОВ «Нілан - ЛТД», 2018. - 194 с.
6. Різак, Г. В. Фармацевтична хімія. Окремі питання фармацевтичного аналізу: навч. посіб. для студентів мед. ф-ту спец. "Фармація" / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2023. - 205 с.
7. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 1. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 194 с.
8. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 2. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 284 с.
9. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 3. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. - 196 с.
10. Наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102 "Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності"
11. Д 362 Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятнадцятий. – К. 2023.
12. НАКАЗ від 17.10.2012 № 812 "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках"
- 7.1. Інтернет ресурси:**
Спеціальні системи пошуку медичної інформації:
 1. Компендіум — Електронний довідник лікарських препаратів URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
 2. Державний експертний центр МОЗ України URL: <https://www.dec.gov.ua>
 3. Фармацевтичний журнал URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal>
 4. Лабораторія фармацевтичного аналізу ДЕЦ МОЗ України URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/laboratoriya-farmaceutichnogo-analizu-lfa/>

5. Фармацевтична енциклопедія URL:
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
6. Неорганічна хімія: Досліди з базового курсу URL:
<https://www.youtube.com/@user-tc8kg1vr7d/playlists/>
7. ДашаХем - Канал з відео дослідями аналітичної та фармацевтичної хімії
URL: https://www.youtube.com/@dusya_chem/about/
8. Олексій Антипенко - канал з відео дослідями з органічної хімії URL:
<https://www.youtube.com/@OleksiiAntypenko/>