



Дисциплина

«Методы фармакопейного анализа»

**КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА. ОБЩИЕ
ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ИСПЫТАНИЕ НА
ЧИСТОТУ И ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ
ДОПУСТИМЫХ ПРИМЕСЕЙ. МЕТОДЫ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.**

Лекция 8

(лектор: доцент, к.фарм.н. Тимофеева Ю.А.)

КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

Фарм анализ – совокупность способов исследования лекарственных средств (ЛС) и лекарственных форм (ЛФ), изложенных в ГФ и другой нормативной документации (НД).

Фарм анализ должен быть достаточно специфичен и чувствителен, точен по отношению к нормативам, выполняться в короткие промежутки времени.

Фарм анализ включает различные формы контроля качества лекарств:

- фармакопейный анализ (совокупность способов исследования лекарственных препаратов (ЛП) и ЛФ, изложенных в ГФ);
- постадийный контроль производства ЛС;
- анализ ЛФ индивидуального изготовления;
- экспресс-анализ в условиях аптеки;
- биофармацевтический анализ.

КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

На различных этапах фарм анализа имеют значение такие критерии, как *избирательность, чувствительность, точность, время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого вещества.*

Избирательность метода очень важна при проведении анализа смесей веществ, поскольку дает возможность получать истинные значения каждого из компонентов. Только избирательные методики анализа позволяют определять содержание основного компонента в присутствии продуктов разложения и других примесей.

Требования к точности и чувствительности фармацевтического анализа зависят от объекта и цели исследования. При испытании степени чистоты препарата используют методики, отличающиеся высокой чувствительностью, позволяющие устанавливать минимальное содержание примесей.

КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

При выполнении постадийного контроля производства, а также при проведении экспресс-анализа в условиях аптеки важную роль имеет фактор времени, которое затрачивается на выполнение анализа. Для этого выбирают методы, позволяющие провести анализ в наиболее короткие промежутки времени и вместе с тем с достаточной точностью.

При количественном определении лекарственного вещества используют метод, отличающийся избирательностью и высокой точностью. Чувствительностью метода пренебрегают, учитывая возможность выполнения анализа с большой навеской препарата.



КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

Мерой чувствительности реакции является предел обнаружения. Он означает наименьшее содержание, при котором по данной методике можно обнаружить присутствие определяемого компонента с заданной доверительной вероятностью. На чувствительность качественных реакций оказывают влияние такие факторы, как объемы растворов реагирующих компонентов, концентрации реактивов, рН среды, температура, продолжительность опыта. Это следует учитывать при разработке методик качественного фармацевтического анализа. Для установления чувствительности реакций все шире используют показатель поглощения (удельный или молярный), устанавливаемый спектрофотометрическим методом. В химическом анализе чувствительность устанавливают по величине предела обнаружения данной реакции. Высокой чувствительностью отличаются физико-химические методы анализа.

КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

Наиболее высокочувствительны радиохимические и масс-спектральный методы, позволяющие определять 10,8-10,9% анализируемого вещества, полярографические и флуориметрические 10,6-10,9%; чувствительность спектрофотометрических методов 10,3-10,6%, потенциометрических 10,2%. Термин "точность анализа" включает одновременно два понятия: воспроизводимость и правильность полученных результатов. Воспроизводимость характеризует рассеяние результатов анализа по сравнению со средним значением. Правильность отражает разность между действительным и найденным содержанием вещества. Точность анализа у каждого метода различна и зависит от многих факторов: калибровки измерительных приборов, точности отвешивания или отмеривания, опытности аналитика и т.д. Точность результата анализа не может быть выше, чем точность наименее точного измерения.

КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

Точность титриметрических определений можно повысить, если пользоваться микробюретками, применение которых значительно уменьшает ошибки от неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. Погрешность допускается также при взятии навески.

При выполнении количественного определения любым химическим или физико-химическим методом могут быть допущены три группы ошибок: грубые (промахи), систематические (определенные) и случайные (неопределенные).

Грубые ошибки являются результатом просчета наблюдателя при выполнении какой-либо из операций определения или неправильно выполненных расчетов. Результаты с грубыми ошибками отбрасываются как недоброкачественные.

Систематические ошибки отражают правильность результатов анализа.

КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

Причиной систематических ошибок в анализе могут быть, например, гигроскопичность препарата при отвешивании его навески; опытность аналитика и т.д. Систематические ошибки можно частично устранить внесением поправок, калибровкой прибора и т.д.

Случайные ошибки отражают воспроизводимость результатов анализа. Они вызываются неконтролируемыми переменными.

Правильность результатов определений выражают абсолютной ошибкой и относительной ошибкой.

Абсолютная ошибка представляет собой разность между полученным результатом и истинным значением. Эта ошибка выражается в тех же единицах, что и определяемая величина (граммах, миллилитрах, процентах).



КРИТЕРИИ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

Относительная ошибка определения равна отношению абсолютной ошибки к истинному значению определяемой величины. Выражают относительную ошибку обычно в процентах. Относительные ошибки определений физико-химическими методами включают как точность выполнения подготовительных операций (взвешивание, отмеривание, растворение), так и точность выполнения измерений на приборе (инструментальная ошибка). При анализе многокомпонентных смесей относительная погрешность определения этими методами возрастает примерно в два раза.

Точность биологических методов намного ниже, чем химических и физико-химических. Относительная ошибка биологических определений достигает 20-30 и даже 50%. Относительная ошибка определения может быть уменьшена за счет увеличения числа параллельных измерений. Обычно в фармацевтическом анализе выполняют 3-6 параллельных измерений.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Испытание на подлинность — это подтверждение идентичности анализируемого ЛВ, осуществляемое на основе требований ГФ или другой НД. Испытания выполняют физическими, химическими и физико-химическими методами. Непременным условием объективного испытания подлинности лекарственного вещества является идентификация тех ионов и функциональных групп, входящих в структуру молекул, которые обуславливают фармакологическую активность.

С помощью физических и химических констант (удельного вращения, рН среды, показателя преломления, УФ- и ИК-спектра) подтверждают и другие свойства молекул, оказывающие влияние на фармакологический эффект.



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Применяемые в фармацевтическом анализе химические реакции сопровождаются образованием окрашенных соединений, выделением газообразных или нерастворимых в воде соединений. Последние можно идентифицировать по температуре плавления. Установление подлинности неорганических ЛВ сводится к проведению реакций обнаружения соответствующих ионов в составе анализируемого вещества.

Из множества химических реакций органических ЛВ для установления подлинности применяются лишь те реакции, которые сопровождаются характерным аналитическим сигналом. Такие реакции называются *аналитическими*. Реакции с внешним эффектом, характерным только для определенной функциональной группы, называются *специфическими*.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Как правило, химические реакции неспецифичны и часто дают аналитический сигнал, характерный для нескольких соединений или класса органических веществ.

Идентификация органических ЛВ включает методы установления подлинности такие как элементный анализ и анализ по функциональным группам.

Анализ по установлению подлинности органических ЛВ сводится к совокупности следующих этапов:

- предварительные испытания (определение физических свойств и констант, растворимости, проведение пиролиза);
- обнаружение отдельных элементов;
- обнаружение функциональных групп.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Физические свойства твердых ЛВ оценивают по форме кристаллов или по виду аморфного вещества, его устойчивости к свету, кислороду, содержащемуся в воздухе, гигроскопичности и степени выветривания, запаху, цвету, степени белизны. *Степень белизны* (по ГФ XI) ЛВ оценивают на спектрофотометрах СФ-18 по спектру отражения образца при его освещении белым светом. Для жидкостей устанавливают цвет, запах, летучесть, подвижность, воспламеняемость.

Растворимость — свойство газообразных, жидких и твердых веществ переходить в растворенное состояние. Растворимость в фармакопейном анализе рассматривают как свойство ЛВ растворяться в различных растворителях. Растворимость при постоянной температуре является одной из основных характеристик подтверждения доброкачественности ЛВ.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Температура. Константой, характеризующей гомогенность твердых веществ, является $T_{пл}$. Это значение температуры, при которой твердое тело находится в равновесии с жидкой фазой при насыщенной фазе пара. Температура плавления — постоянная характеристика для индивидуального ЛВ. В присутствии даже небольшого количества примесей она изменяется, что используется для подтверждения степени чистоты ЛВ. Установления $T_{пл}$ позволяет подтвердить подлинность и ориентировочную степень чистоты ЛП.

Температура затвердевания — наиболее высокая температура, при которой в течение короткого времени происходит переход ЛВ из жидкого в твердое состояние.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПЫТАНИЙ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Температуру кипения устанавливают для жидких ЛВ. Это температура, при которой жидкость превращается в пар.

Плотностью называют массу единицы объема вещества (массу 1 см^3) при стандартной температуре (обычно 20°C). Соответствующие методики описаны в ГФ.

Вязкость (внутреннее трение) — свойство текучих тел (жидкостей) оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой при определенной температуре.

Запах. Органические соединения часто имеют характерный запах. Например, низшие жирные кислоты (муравьиная и уксусная кислоты имеют очень резкий запах); галогенпроизводные (дурманящее-сладковатый запах); ароматические нитросоединения (запах горького миндаля).

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Основной критерий доброкачественности лекарственных веществ определяется отсутствием в нем токсичных примесей и/или наличием физиологически неактивных примесей в допустимых стандартами пределах. Последние устанавливаются на основании результатов биологических испытаний. Присутствие примесей в допустимых пределах не должно влиять на качество лекарственных средств и его терапевтический эффект; этот факт можно рассматривать как своеобразное указание на степень очистки лекарственных веществ.

Однако в слишком большом количестве они снижают концентрацию активной субстанции в лекарственных средствах и уменьшают его активность. Условность критерия доброкачественности связана с чувствительностью выбранного метода анализа.



ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Среди источников и причин недоброкачества наиболее важными (а часто и объективно неизбежными) являются следующие:

- плохая очистка исходного сырья;
- побочные продукты синтеза;
- механические загрязнения (остатки фильтрующих материалов, растворителей и т. п.);
- примеси материалов аппаратуры (металлы, стекло);
- перекрестное загрязнение (при получении в производственном помещении нескольких лекарственных веществ, которые могут содержаться в виде аэрозолей в воздухе);
- нарушение условий хранения сырья и готовой продукции (ЛС).



ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

На качество ЛВ могут оказывать влияние несколько групп факторов.

Технологические факторы - первая группа факторов, оказывающих влияние в процессе синтеза лекарственного вещества. Степень чистоты исходных веществ, температурный режим, давление, рН среды, растворители, применяемые в процессе синтеза и для очистки, режим и температура сушки, колеблющаяся даже в небольших пределах, - все эти факторы могут привести к появлению примесей, которые накапливаются от одной к другой стадии.

При этом могут происходить образование продуктов побочных реакций или продуктов распада, процессы взаимодействия исходных и промежуточных продуктов синтеза с образованием таких веществ, от которых трудно затем отделить конечный продукт.



ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Вторая группа факторов - образование различных кристаллических модификаций, или полиморфизм. Около 65% лекарственных веществ, относящихся к числу барбитуратов, стероидов, антибиотиков, алкалоидов и др., образуют по 1-5 и более различных модификаций. Остальные дают при кристаллизации стабильные полиморфные и псевдополиморфные модификации. Они различаются не только по физико-химическим свойствам (температуре плавления, плотности, растворимости) и фармакологическому действию, но имеют различную величину свободной поверхностной энергии, а следовательно, неодинаковую устойчивость к действию кислорода воздуха, света, влаги. Образование полиморфных модификаций зависит от условий кристаллизации, используемого при этом растворителя, температуры. Превращение одной полиморфной формы в другую происходит при хранении, сушке, измельчении.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Таким образом, примеси, содержащиеся в лекарственных веществах, можно разделить на две группы: примеси технологические, т.е. внесенные исходным сырьем или образовавшиеся в процессе производства, и примеси, приобретенные в процессе хранения или транспортировки, под воздействием различных факторов (теплоты, света, кислорода воздуха и т.д.).

Лекарственное вещество является чистым, если дальнейшая очистка не меняет его фармакологической активности, химической стабильности, физических свойств и биологической доступности.

Общие требования к испытаниям на чистоту.

Фармакопейные стандарты доброкачественности устанавливаются с учетом след факторов: 1) физиологического действия примесей; 2) дозы, в которой обычно применяется ЛВ; 3) способа его введения.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Для каждого ЛВ в статьях ГФ приводится перечень показателей, по которым устанавливается его доброкачественность: внешний вид; растворимость; температуры плавления и кипения; рН водного раствора; окраска; прозрачность (или степень мутности); зольный остаток; содержание летучих веществ и воды; кислотное число; иодное число; эфирное число; допустимые и недопустимые примеси; адсорбционная способность; дисперсность; наличие веществ-красителей и др.

При испытаниях на доброкачественность ЛВ следует строго выполнять определенные требования. Используемые химические реактивы не должны содержать примеси, определяемые в этих испытаниях. Возможность обнаружения определенного вещества в присутствии других часто зависит от выбора оптимальных условий испытаний (например, рН) и использования специфических реакций.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Предпочтение отдается высокочувствительным реакциям; их предельная чувствительность. При определении окраски, прозрачности и степени мутности жидкостей их сравнивают с эталонами, приготовление которых описано в ГФ. Определение содержания примесей в испытуемом образце осуществляется двумя способами:

- для установления пределов содержания допустимых примесей в ЛС используют химическую реакцию, в результате которой образуется окрашенный раствор или осадок, и количественную оценку проводят путем сравнения исследуемых и эталонных растворов, содержащих определяемые примеси в допустимых концентрациях, причем используются наиболее чувствительные реакции;



ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

- для установления отрицательной реакции на недопустимые в ЛС примеси к испытуемому раствору добавляют все реактивы, кроме основного, открывающего данную примесь, а затем анализируемый раствор делят на две равные части и к одной добавляют основной реактив, а сравнение проводят с частью раствора без добавки основного реактива; в этих испытаниях используются химические реакции, чувствительность которых ниже, чем предел обнаружения допустимых примесей;

Оценка доброкачественности ЛВ (как и подлинности) проводится на основании определения показателей, соответствующих следующим физическим и физико-химическим свойствам вещества:

температурам плавления и кипения, разложения; растворимости; удельному вращению; удельному показателю поглощения раствора (определяют спектрофотометрически) и др.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Испытания на доброкачественность ЛВ осуществляются при строгом соблюдении следующих общих указаний ГФ и другой НТД: точность взятия навески вещества составляет 0,001 г, причем указанную массу навески нельзя изменять произвольно, поскольку содержание примесей регламентируется в определенной массе или объеме ЛВ; химическая посуда, используемая при сравнении эталонов с исследуемыми растворами, должна быть одинаковой (толщина стенок, прозрачность, и т.п.); реактивы следует добавлять одновременно и в одинаковых количествах к эталону и исследуемому раствору; опалесценцию наблюдать в проходящем свете на темном фоне, а окраску раствора – в отраженном свете на белом фоне; поддержание необходимого рН раствора, последовательность и скорость добавления реактивов, интервал времени наблюдения за результатами реакций следует строго воспроизводить согласно требованиям ГФ.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Химические методы анализа используются для установления подлинности лекарственных веществ, испытаний их на чистоту и количественного определения.

Количественные методы химического анализа подразделяют на гравиметрический и титриметрический.

Гравиметрический метод основан на взвешивании осажденного вещества в виде малорастворимого соединения или отгонки органических растворителей после извлечения лекарственного вещества. Метод точен, но длителен, так как предусматривает такие операции, как фильтрование, промывание, высушивание (или прокаливание) до постоянной массы.



МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Наибольшее применение получил *титриметрический метод*. Название происходит от слова "титр" (фр.) - концентрация. Основная операция метода - титрование, заключающаяся в постепенном приливании к раствору анализируемого вещества титрованного раствора до точки эквивалентности. По измеренному объему титрованного раствора рассчитывают количественное содержание вещества.

К реакциям, используемым в титриметрическом методе, предъявляются следующие требования: 1. возможность фиксировать точку эквивалентности (конечную точку титрования); 2. количественное протекание реакции, т. е. в реакцию должно вступить 100% анализируемого вещества. Для этого необходимо строго соблюдать определенные условия титрования:

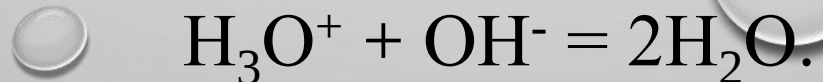
3. реакция должна протекать быстро; 4. не допускаются побочные реакции.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В зависимости от типа реакции, положенной в основу титрования, различают;

- кислотно-основное титрование;
- осадительное титрование;
- комплексиметрическое титрование;
- комплексонометрическое титрование;
- окислительно-восстановительное титрование.

Кислотно-основное титрование осуществляется в воде и в неводных средах. Данный метод используется в 40 процентах методик, применяющихся для анализа лекарственных веществ. Им определяют концентрацию кислот, оснований, солей. В основе титрования лежит реакция взаимодействия протонов с гидроксид-ионами:



МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Титрованными (стандартными) растворами являются растворы сильных кислот и сильных оснований. В процессе титрования изменяется рН системы. Точка эквивалентности при титровании в воде может соответствовать различным величинам рН. Важно подобрать индикатор таким образом, чтобы величина рН в точке эквивалентности находилась в интервале перехода окраски выбранного индикатора.

Кисотно-основное титрование в водной среде. Сильные кислоты титруют раствором щелочи по индикатору метиловому оранжевому. Так проводят определение хлороводородной кислоты. Более слабые кислоты (бензойную, салициловую) титруют, используя индикаторы, изменяющие окраску в щелочной среде (фенолфталеин). Для растворимых в воде препаратов растворителем служит вода, для карбоновых к-т, большинство из которых нерастворимы в воде, растворителями являются 95%ый спирт, реже-ацетон.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Кислотно-основное титрование в неводных растворителях. Этот метод применяется для количественного определения слабых кислот (барбитураты, сульфаниламидные препараты), слабых оснований (кофеин и др.), титрование которых в воде затруднено или невозможно из-за слабых кислотно-основных свойств. Этот метод позволяет с большой точностью определить многие ЛС, которые при титровании в водных растворах не дают резких конечных точек титрования. Конечная точка титрования определяется индикаторным способом. Под влиянием неводных растворителей резко изменяются свойства различных веществ. В зависимости от растворителя одно и то же вещество может быть кислотой, основанием, амфотерным или нейтральным соединением. По характеру участия в кислотно-основном процессе все растворители делятся на апротонные и протолитические.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Апротонные растворители — это химические соединения нейтрального характера, молекулы которых не ионизированы и не способны ни давать, ни присоединять протон. Апротонные растворители не вступают во взаимодействие с растворенным веществом (бензол, толуол, хлороформ).

Протолитические растворители — это химические соединения, молекулы которых способны отдавать или присоединять протоны, они участвуют в кислотно-основном процессе. К ним относятся растворители, не входящие в первую группу. Протолитические растворители можно разделить на 3 группы.

1) Амфипротные (амфотерные) растворители, которые могут как отдавать, так и присоединять протоны (вода, одно- и многоосновные спирты).

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2) Протогенные (кислые) растворители, у которых способность к отдаче протона значительно превышает способность к его присоединению (муравьиная, уксусная и др. кислоты).

3) Протофильные (основные) растворители – химические соединения основного характера, которые отличаются ярко выраженным сродством к протону (жидкий аммиак, пиридин и др.).

Окислительно-восстановительной титрование. Окислительно-восстановительное титрование основано на окислительных или восстановительных свойствах анализируемых веществ и титрантов. В процессе титрования происходит изменение окислительно-восстановительных потенциалов взаимодействующих систем. Если разность этих потенциалов достаточно большая, то окислительно-восстановительный процесс протекает практически до конца (прямое титрование).

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В фармацевтическом анализе применяют такие методы окислительно-восстановительного титрования, как перманганатометрия, йодометрия, броматометрия.

ПЕРМАНГАНАТОМЕТРИЯ основана на использовании окислительных свойств титранта - перманганата калия в кислой и щелочной средах.



В кислой среде продуктом восстановления являются практически бесцветные соли марганца (II). Поэтому при прямом перманганатометрическом титровании индикатор в анализируемый раствор не добавляют, им является титрант, избыток которого придает раствору розовое окрашивание.

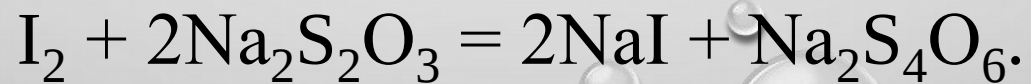
Прямое титрование используется для определения восстановленного железа, препаратов пероксида водорода.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ЙОДОМЕТРИЯ основана на использовании окислительных свойств свободного йода и восстановительных свойств йодид-ионов:



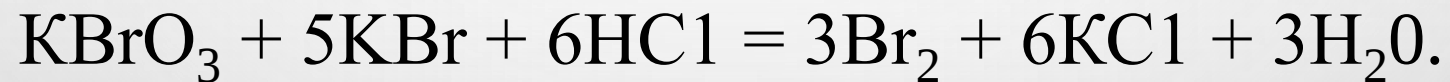
Методом йодометрии количественно определяют неорганические и органические лекарственные вещества, способные окисляться или восстанавливаться, а также образовывать с йодом продукты замещения. Кроме того, йодометрию используют для определения избытка титранта в обратном окислительно-восстановительном титровании. Свободный йод, образовавшийся в избытке при обратном йодометрическом титровании, оттитровывают тиосульфатом натрия:



Индикатором обычно служит раствор крахмала, образующий с йодом синее соединение.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В БРОМАТОМЕТРИИ в качестве титранта применяется раствор бромата калия. Титрование восстановителей, таких, как мышьяк (III), сурьма (III), гидроксилламин, производные гидразина и др., можно осуществлять прямым и обратным титрованием в среде соляной и серной кислот. Бромат калия восстанавливается до бромида калия, и в тот момент, когда в растворе появляется небольшой избыток титранта, тотчас реагирует с ним:



Образовавшийся свободный бром окрашивает раствор в бледно-желтый цвет. Однако эта окраска очень слабая и точку эквивалентности по ней точно фиксировать нельзя, поэтому пользуются индикаторами метиловым оранжевым и метиловым красным. В точке эквивалентности индикатор необратимо окисляется до бесцветных продуктов.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

НИТРИТОМЕТРИЯ - титриметрический метод, применяемый для количественного определения первичных и вторичных ароматических аминов. НИТРИТОМЕТРИЯ использует в качестве титранта раствор нитрита натрия. Наибольшее количество методик основано на легко протекающих реакциях диазотирования или нитрозирования. Первичные ароматические амины образуют с нитритом натрия в среде соляной кислоты диазосоединение

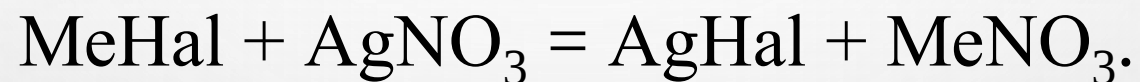


Вторичные ароматические амины в таких же условиях образуют нитрозоамины.

Эквивалентную точку устанавливают с помощью внешних и внутренних индикаторов, а также потенциометрическим методом.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Осадительное титрование. В основу метода положена реакция образования малорастворимого соединения. В фармацевтическом анализе широко используют аргентометрию, которая предполагает взаимодействие галогенов с нитратом серебра:



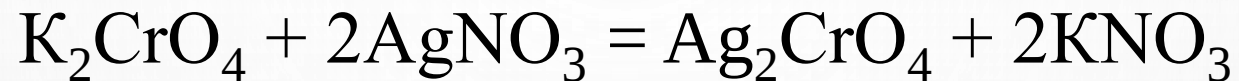
Применяется метод в виде прямого (методы Мора, Фаянса) и обратного титрования (метод Фольгарда). Титрантами являются 0,1 М и 0,05 М растворы нитрата серебра и тиоцианата аммония.

По методу Мора титрование раствором нитрата серебра выполняют при pH 6,5-10,0 в присутствии 5-7 капель 5 %-ного водного раствора хромата калия в качестве индикатора.

В процессе титрования образуются малорастворимые галогениды серебра.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Когда осаждение закончится полностью, образуется красный осадок хромата серебра, свидетельствующий о достижении точки эквивалентности:

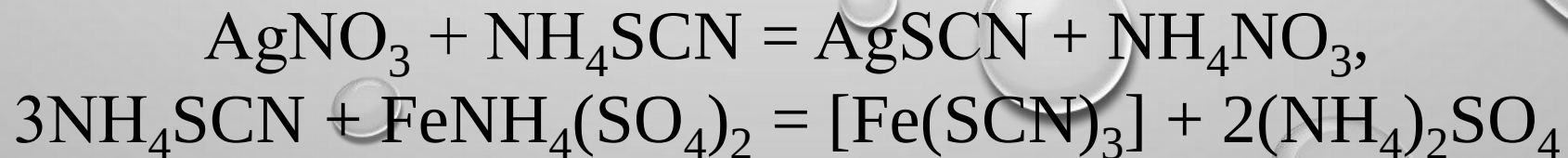


Этим методом определяют концентрацию хлоридов и бромидов. Иодиды определять не рекомендуется, потому что появление красной окраски происходит ранее точки эквивалентности, что объясняется адсорбцией иодид-ионов поверхностью осадка.

Метод Фаянса применяется для определения концентрации йодидов, но он может использоваться также для хлоридов и бромидов. В отличие от метода Мора, титрование выполняется не только в нейтральной среде, но и в среде уксусной кислоты с водным раствором эозината натрия в качестве индикатора. В точке эквивалентности наблюдается появление ярко-розового окрашивания осадка.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Хлориды и бромиды титруют в среде уксусной кислоты, индикатором служит раствор бром-фенолового синего. В точке эквивалентности зеленовато-желтое окрашивание переходит в сине-фиолетовое. Метод Фольгарда используется для определения концентрации хлоридов, бромидов, йодидов способом обратного титрования. Индикатором является раствор железоммониевых квасцов. Анализ производится в среде азотной кислоты. К отобранному для определения концентрации раствору приливают точно измеренный избыток раствора нитрата серебра, 2-3 мл разведенной азотной кислоты, 10 капель раствора железоммониевых квасцов и титруют раствором тиоцианата аммония до появления розовой окраски:



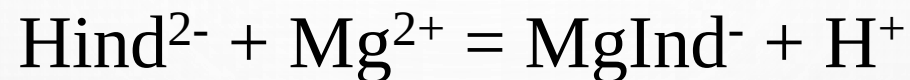
МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Комплексонометрия – титриметрический метод, основанный на реакциях комплексообразования ионов металлов с комплексонами. Комплексонами называют полидентантные хелатообразующие органические соединения, отличающиеся наличием в их молекулах основных и кислотных групп, обеспечивающих образование прочных растворимых в воде комплексов (хелатов) с ионами различных металлов. В качестве титранта наиболее часто применяется комплексон III (трилон Б, ЭДТА). Точку эквивалентности устанавливают с помощью металлоиндикаторов. Металлоиндикаторы – это органические красители, образующие с ионами титруемого металла интенсивно окрашенные комплексы, цвет которых отличается от окраски свободного индикатора, свойственного ему при данном значении pH.

Прямое титрование применяют для определения ионов металлов, быстро реагирующих с ЭДТА. Он состоит из 3 стадий:

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1) Образование окрашенного комплекса индикатора с металлом.



синий

красно-фиолетовый

Далее титруют раствором трилона Б до синего окрашивания.

2) Титрование раствором трилона Б свободных ионов магния.

3) Разрушение комплекса металл-индикатор и образование более устойчивого комплекса металл-ЭДТА и свободного индикатора (конечная точка титрования). При этом красно-фиолетовая окраска раствора переходит в синюю.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Обратное титрование применяют в следующих случаях: при отсутствии подходящего индикатора для прямого титрования определяемого иона; при медленном протекании реакции иона определяемого металла с ЭДТА; в случае гидролиза ионов определяемого металла при оптимальной величине рН образования комплексоната.

Титрование по заместителю (вытеснительное титрование) используют наряду с методом обратного титрования, когда невозможно провести прямое титрование. При данном титровании в анализируемый раствор вводят избыток ЭДТА в виде комплекса с магнием или цинком.



**ВОЗНИКШИЕ ВОПРОСЫ ПО МАТЕРИАЛАМ ЛЕКЦИИ
ПРОСЬБА НАПРАВЛЯТЬ НА ПОЧТУ**

timofeeva@volgmed.ru
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!