**9 занятие. Химические методы количественного анализа.**

**Объемные методы количественного определения.**

**Химические методы широко применяются при количественном определении лекарственных веществ. Цель количественного анализа — определить количество определяемого вещества в отдельном препарате или смеси препаратов. Количественное определение чрезвычайно важно при организации контроля качества лекарственных средств. После идентификации и определения чистоты анализируемого вещества проводят количественную оценку различными методами в зависимости от его химических свойств.**

**Объемный анализ (методы титриметрического анализа) в основном используются при определении количества лекарственных средств. При этом также применяют гравиметрический (весовой) метод, газометрический метод и метод элементного анализф.**

**Гравиметрический (весовой) метод.** Метод используют главным образом для количественного определения барбитуратов, солей хинина, неорганических соединений, редко для количественного определения некоторых алкалоидов в форме пикратов или кремневольфраматов и витаминов (например, тиамина бромида и рутина).

Суть метода заключается в том, что на точно взвешенную на аналитических весах массу пробы или на определенный объем точно взятого пипеткой раствора препарата воздействуют химическими реагентами для осаждения его основного компонента. Этот осадок отделяют фильтрованием, высушивают до постоянной массы (иногда проводят прокаливание; разница между двумя следующими навесками не должна превышать 0,0005 г) и взвешивают.

Процентное количество вещества (Р) рассчитывается по следующей формуле:

**P=**

где:

а - масса определяемого вещества в взятой навеске лекарственного препарата, в граммах;

b – навеска препарата в граммах.

Иногда для нахождения величины а используют следующую формулу:

a=F ∙ j,

где:

j – количество высушенного или прокаленного осадка в граммах;

F- весовой коэффициент, который определяется как результат отношения грамм-эквивалента определяемого компонента к грамм-эквиваленту навески, это число указывается в конце определения в нормативном документе.

**Метод газометрии** основан на взаимодействии исследуемого лекарственного вещества с поглощающим раствором. Этот метод используют для количественного анализа газообразных лекарственных веществ, в том числе кислорода, закиси азота, циклопропана и др.

**Титриметрические методы.**

Титриметрические (объемные) методы анализа основаны на точном измерении количества реактива (титранта), израсходованного на реакцию с определенным веществом. При титровании титрант добавляют небольшими порциями к раствору, содержащему точно известную массу (навеску) определяемого вещества. После добавления каждой новой порции титранта в системе, описываемой уравнением химической реакции, устанавливается равновесие:

nA + mB = AnBm

где

А – анализируемое вещество;

В-титрант

n, m –стехиометрические коэффициенты.

По мере протекания реакции равновесные концентрации определяемого вещества и титранта уменьшаются, а равновесные концентрации продуктов реакции увеличиваются. Когда будет израсходовано количество титранта, эквивалентное количеству титруемого вещества, реакция закончится. Этот момент  называется **точкой эквивалентности.**

На практике фиксируют **точку конца титрования**(реакции). Которая с какой-то степенью приближения соответствует точке эквивалентности. В титриметрических методах анализа ее фиксируют визуально по заметному **аналитическому эффекту**  (изменению окраски раствора, выпадение осадка), вызываемому каким-либо из исходных соединений, продуктами реакции или специально добавленными в раствор веществами – **индикаторами**. В физико-химических методах анализа конечную точку титрования, как мы уже говорили. Определяют по какому-либо фактору.

В титриметрии различают три приема титрования: **прямое, обратное и косвенное**(заместительное).

При прямом титровании определяемое вещество А непосредственно реагирует с титрантом В:

А + В = С

Если такая реакция по каким-либо причинам невозможна (отсутствует химическое взаимодействие определяемого вещества с титрантом, реакция протекает с недостаточно большой скоростью, отсутствует надежный способ определения конца титрования и т.д.) то применяют обратный или косвенный метод.

В **Обратном** титровании к анализируемому веществу добавляют избыток титранта В, непрореагировавший остаток которого оттитровывают титрантом D:

А + В = С

Избыток

В + D = Е

При **КОСВЕННОМ**(заместительном) титровании с титрантом В реагирует продукт промежуточной реакции G определяемого вещества А со вспомогательным реактивом F:

А + F = G

G + В = К

Для титрования в титриметрических методах используются растворы с точно известной концентрацией, называемые ТИТРАНТАМИ или ТИТРОВАННЫМИ РАСТВОРАМИ. Концентрация титрованного раствора обозначается терминами **МОЛЯРНЫЙ, НОРМАЛЬНЫЙ, ТИТР или ТИТР ПО ОПРЕДЕЛЯЕМОМУ ВЕЩЕСТВУ.**

**МОЛЯРНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ –** это число молей растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора. Она вычисляется как отношение количества растворенного вещества к объему раствора в литрах (размерность моль/л). Моль представляет собой количество вещества, содержащее столько специфицированных структурных единиц, сколько атомов содержится в 0,012 кг (12 г) изотопа углерода-12.

В качестве специфицированных структурных единиц могут быть выбраны элементарные частицы, а также ионы, атомы, молекулы или их доли. В аналитической химии величину этих долей выбирают так, чтобы каждая из них была ответственна за передачу одного электрона в окислительно-восстановительной реакции или эквивалентна одному иону водорода в кислотно-основной реакции. Для обозначения такой доли иона, атома или молекулы принят термин «условная частица». Условную частицу иначе называют ЭКВИВАЛЕНТОМ. **При количественном определении лекарственных средств объемными методами в первую очередь следует рассчитывать эквивалент (Е). Для этого определяют молекулярную массу вещества по его основности (в кислотах), кислотности (в основаниях), суммарной валентности атомов металлов (в солях), числу электронов, полученных и отдаваемых 1 молем окислителя или восстановителя в окислительно-восстановительных реакциях, а в некоторых реакциях при титровании используют 1 моль вещества, деленный на число молей раствора.**

В аналитической практике наряду с молярной концентрацией растворов используют также нормальную концентрацию раствора.

НОРМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ раствора – это число молей эквивалента растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора. Раствор, содержащий 1 моль эквивалентов веществ А в 1 литре, называют нормальным раствором этого вещества и обозначают – 1н.

ТИТР –это выраженная в граммах масса растворенного вещества, содержащаяся в 1 миллилитре раствора. Титр вычисляют как отношение массы растворенного вещества к объему раствора (размерность г/мл).

**Для нахождения титра (Т) раствора определяемого вещества используют следующую формулу:**

T=,

**где: М – молярная масса;**

**моль/л – концентрация титруемого раствора (в настоящее время по международно принятому правилу концентрация титрованных растворов выражается в моль/л).**

**Молярной массой эквивалента вещества** обозначают массу одного моля эквивалента этого вещества, равную произведению фактора эквивалентности (fэкв) на молярную массу вещества.

**Фактор эквивалентности** – это число, обозначающее, какая доля молекулы вещества эквивалентна одному иону водорода в данной кислотно-основной реакции или одному электрону в данной реакции окисления-восстановления.

**При проведении анализа навеска должна взята точно (точная масса, точный объём). Количество навески обычно указывается в методике. Как правило, лучше всего рассчитать массу навески. Если масса, полученная при расчете, меньше указанной в методике, препарат берут в рассчитанном количестве. Масса пробы (P) рассчитывается по следующей формуле:**

P= V∙ T,

**где: V – количество растворителя, взятого для растворения лекарственного препарата.**

Расчет количественного содержания анализируемого индивидуального вещества в % (Х) проводят по формулам:

1. **Прямое и косвенное (заместительное титрование):**

**При прямом титровании процентное содержание вещества (Х) в испытуемом растворе рассчитывается по следующей формуле:**

Где,

V – объем титранта, израсходованный на титрование, мл;

К-поправочный коэффициент титрованного раствора (титтранта);

Т-титр титранта по определяемому веществу;

Р-масса определяемого лекарственного вещества, взятая на анализ (навеска), в граммах;

Количество вещества в граммах (Х) в испытуемом растворе, порошках и таблетках рассчитывают по следующей формуле:

где: Q - общая масса порошка или смеси, а в случае таблеток - средняя масса одной таблетки (в иньекционных растворах Q не учитывается).

Для определения средней массы таблеток взвешивают 20 таблеток с точностью до 0,001 г и полученную массу делят на 20. Если необходимо определить отклонение массы каждой таблетки от средней массы, то есть стандартное отклонение, то массу каждой таблетки определяют взвешиванием по отдельности с точностью до 0,001.

Среднюю массу таблеток и отклонение массы каждой таблетки от средней массы рассчитывают по следующей формуле:

mсредн =

*∆mi* =

где: mсредн – средняя масса таблетки;

mi – масса одной таблетки;

∆mi – отклонение от массы таблетки, выраженное в %.

Допускается отклонение массы отдельных таблеток от средней массы таблетки в следующих пределах (за исключением таблеток, покрытых оболочной методом наложения):

для таблеток массой 0,1 г и менее - ±10%;

для таблеток массой более 0,1 г и менее 0,3 г - ±7,5%;

для таблеток массой 0,3 г и более - ±5%

Разница в массе отдельных таблеток, покрытых методом наложения, не должна превышать ±15% от средней массы.

Однако две таблетки могут отличаться от средней массы не более чем в два раза в указанных пределах.

Отклонение от количества лекарственного вещества в таблетках зависит от дозировки лекарственных веществ и должно быть в следующих пределах (если иное не указано в соответствующей статье фармакопеи): ±15% при дозировке до 0,001 г; ±10% при 0,001–0,01 г; ±7,5% для 0,01–0,1 г; ±5% для 0,1 г и более.

Если производится разбавление, то формуле в знаменателе следует отметить объем разбавления (W) раствора, а в числителе объём взятый из разбавленного раствора для титрования в мл (m)

Где,

W-объем мерной колбы, мл;

m – объем раствора, взятый для титрования (объем пипетки), мл.

1. **ОБРАТНОЕ титрование**

При обратном титровании используется следующая формула:

X%=

Как видно из формулы, так как в определении участвуют два титрованных раствора, то произведение второго титрованного раствора (V2) на его поправочный коэффициент (К2) получается из произведения количества титрованного раствора (V1) в миллилитрах, взятый в избытке на его поправочный коэффициент (К1).

Для титрованных (стандартных) растворов поправочный коэффициент (К) можно рассчитать 2 способами:

Метод 1. Определение проводят по навеске массы химически чистого вещества и используют следующую формулу:



где:

а – количество вещества в граммах, взятое для определения титра;

Т - количество вещества в граммах в 1 мл взятого для определения титра раствора нужной молярности;

V – объем приготовленного раствора, израсходованный на титрование, в мл.

Метод 2. Определение проводят на основе титрованного раствора известной концентрации и используют следующую формулу:



где,

V0 – объем раствора вещества, взятого для определения титра, в мл;

V – объем приготовленного раствора, израсходованный на титрование, в мл;

К0 – поправочный коэффициент раствора вещества, взятого для определения титра.

В случае, если при количественном определении проводится контрольный опыт (для титранта и для индикатора), то формулы 2 и 3 принимают вид:

1. **Прямое и косвенное титрование**
2. **Обратное титрование**

где Vо– объем титранта, израсходованный на титрование в основном опыте, мл;

Vк– объем титранта, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл.

**Используемые в фармацевтической химии методы титрования принято делить:**  
**1. Кислотно-основное титрование (в водных, неводных и в смешанных средах):**

Ацидиметрия, Алкалиметрия, Обратная (заместительная) нейтрализация, Оксимный метод, Этерификация, Гидролиз сложных эфиров.  
**2. Методы окисления-восстановления (редоксметрия):**

Йодометрия, йодхлорметрия, йодатометрия, перманганатометрия, броматометрия, цериметрия.  
**3. Методы осадительного титрования:**

Аргентометрия, тиоцианатометрия, меркурометрия, меркурометрия.  
**4. Комплексонометрическое титрование.  
5. Нитритометрия.**

**6.Неводное титрование.**

**7.Метод элементного анализа:**

Определение азота в органических соединениях (метод Кельдаля), метод сжигания в колбе с кислородом.