

# Фармацевтическая ХИМИЯ Сборник задач

---

Учебное пособие

Под редакцией профессора Г.В. Раменской

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»  
в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе  
образовательных учреждений, реализующих программы высшего  
образования по специальности 31.05.01 «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 322 от 29 сентября 2016 года



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2017

## Глава 2

# ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

### 2.1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

Изучение отечественных фармакопей разных лет издания показало, что наиболее употребительными для количественного определения индивидуальных ЛВ являются титриметрические методы из-за их высокой точности и достаточной простоты выполнения.

В ГФ включено ограниченное количество титриметрических методов (около 20 наименований). Однако они позволяют анализировать разнообразные ЛВ, используя функциональные группы, имеющиеся в их структуре. В ГФ для количественного определения ЛВ включены методы, позволяющие оценить их содержание по фармакологически активной части молекулы. Другие функциональные группы ЛВ используются при их количественном определении в лекарственных формах, особенно в присутствии мешающих ингредиентов. В данном разделе приведены задачи, основанные на использовании для количественного анализа ЛВ наряду с фармакопейными других возможных титриметрических методов.

Для единообразия получаемых результатов и качества ЛВ в ГФ приведены методики количественного определения, массы навесок, а также допустимые пределы содержания действующего вещества (%).

Навески ЛВ, приведенные в ГФ, рассчитаны по формуле:

$$a = V \cdot K \cdot T, \quad (2.1)$$

где  $a$  — масса навески ЛВ, г;  $V$  — оптимальный объем титрованного раствора, мл;  $T$  — титр-соответствие или титр рабочего раствора по определяемому веществу ( $T B/A$ ), г/мл (см. раздел 1.3);  $K$  — поправочный коэффициент титрованного раствора (при расчете принят равным 1).

В качестве оптимального в ГФ принят объем титрованного раствора 20–25 мл, чтобы погрешность единичного титрования не превышала  $\pm 0,2\%$  ( $0,05 \cdot 100/25 = 0,2$ ). Указанный объем позволяет использовать навески ЛВ, погрешность взвешивания которых на аналитических весах находится в пределах  $0,2\%$  ( $0,0002 \cdot 100/0,1 = 0,2$ ).

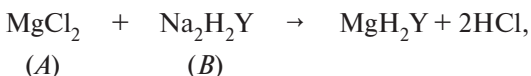
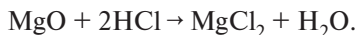
Однако для некоторых ЛВ при объеме титранта 20–25 мл масса навески может иметь такое значение, что погрешность взвешивания значительно превышает  $\pm 0,2\%$ . В таких случаях при расчете навески в ГФ используется метод пипетирования. Он заключается в кратном увеличении массы навески (например, в 5, 10 раз и т.д.) и растворении ее в мерной колбе соответствующей вместимости ( $W$ ). Для последующего титрования отбирают аликвоту ( $V_a$ ), соизмеримую с объемом колбы. Объем мерной колбы и аликвоты подбирают таким образом, чтобы на титрование расходовался оптимальный объем титранта (20–25 мл). В этом случае навеску ЛВ рассчитывают по формуле:

$$a = V \cdot K \cdot T \cdot n = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot W}{V_a}, \quad (2.2)$$

где  $n$  — кратность увеличения массы навески ( $a$ ) для достижения оптимального значения (чтобы погрешность взвешивания не превышала  $0,2\%$ ).

**Пример.** Рассчитайте массу навески магния оксида ( $M = 40,31$  г/моль), чтобы на титрование пошло 25 мл  $0,05$  моль/л раствора трилона Б ( $K = 0,99$ ).

**Решение:**



$$T B/A = C(B) \cdot M(A)/1000 = 0,05 \cdot 40,31/1000 = 0,002016 \text{ г/мл},$$

$$a_1 = VKT = 25 \cdot 0,99 \cdot 0,002016 = 0,049896 = 0,05 \text{ г}.$$

Однако погрешность взвешивания такой навески на аналитических весах составит  $0,04\%$  ( $0,0002 \cdot 100/0,05 = 0,4$ ), т.е. превысит допустимую ( $0,2\%$ ). Поэтому навеску нужно увеличить до оптимального значения, например, в 10 раз:  $a = a_1 \cdot n = 0,05 \cdot 10 = 0,5$  г.

Погрешность взвешивания увеличенной навески на аналитических весах составит 0,04% ( $0,0002 \cdot 100/0,5 = 0,04$ ). Чтобы на титрование навески ( $a$ ) израсходовать заданный объем титранта (в нашем примере 25 мл), навеску растворяют в мерной колбе соответствующей вместимости (например, 50, 100, 250 мл), а на титрование отбирают аликвоту, соизмеримую с вместимостью мерной колбы и кратностью увеличения навески (соответственно 5, 10, 25 мл), т.е.

$$V_{(\text{аликв})} = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot W}{a} = \frac{25 \cdot 0,99 \cdot 0,002016 \cdot 250}{0,5} = 25 \text{ мл.}$$

Обычно формулы (2.1) и (2.2) после соответствующих преобразований используются провизором-аналитиком для предварительного расчета объема титранта, который пойдет на титрование навески, приведенного в НД:

$$V = \frac{a}{K \cdot T}; \quad (2.3)$$

$$C_x = \frac{D_x}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l}. \quad (2.4)$$

**Пример.** Рассчитайте объем 0,05 моль/л раствора трилона Б ( $K = 0,98$ ), который пойдет на титрование аликвоты объемом 25 мл ( $V_a$ ), если навеску магния оксида массой 0,5042 г ( $a$ ) обработали соответствующим образом и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 250 мл ( $W$ ). 1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,002016 г магния оксида.

**Решение:**

$$V = \frac{a \cdot V_a}{K \cdot T \cdot W} = \frac{0,5042 \cdot 25}{0,98 \cdot 0,002016 \cdot 250} = 25,52 = 25,5.$$

Для количественного определения ЛВ в ГФ используются различные варианты титрования: прямой, обратный, заместительный (косвенный). Часто рекомендуется проводить контрольные опыты на индикаторы и титрованные растворы. В зависимости от этого применяют разные формулы, позволяющие рассчитывать содержание действующего вещества в анализируемом образце (г, %).

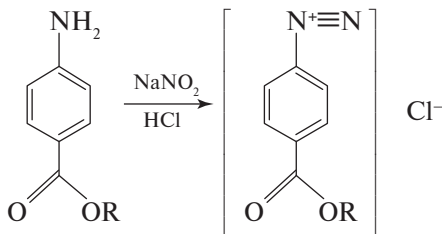
При прямом титровании и отсутствии контрольного опыта на индикатор содержание действующего вещества рассчитывают по формуле:

$$g, \% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}, \quad (2.5)$$

где  $V$  — объем титрованного раствора, израсходованный на титрование, мл;  $K$  — поправочный коэффициент титрованного раствора;  $T$  — титр рабочего раствора по определяемому веществу, г/мл;  $a$  — масса навески анализируемого вещества, взятая на анализ, г.

**Пример.** Около 0,2 г анестезина (точная навеска) растворяют в 10 мл воды и 10 мл кислоты хлороводородной разведенной и далее поступают, как указано в статье «Нитритометрия» (ГФ XI, вып. 1, с. 190). В случае применения внутренних индикаторов используют нейтральный красный или тропеолин 00 в смеси с метиленовым голубым. 1 мл раствора натрия нитрита (0,1 моль/л) соответствует 0,01652 г  $\text{NaNO}_2$ .

Привести обоснование и уравнение метода, фактор эквивалентности.



Масса стекла с навеской	1,2209 г	1,2118 г	1,2187 г
Масса стекла	1,0196 г	1,0198 г	1,0199 г
Навеска ЛВ	$a_1 = 0,2013$ г	$a_2 = 0,1920$ г	$a_3 = 0,1988$ г
Предварительный объем титранта	$V_1 = 12,19$ мл	$V_2 = 11,62$ мл	$V_3 = 12,03$ мл
Объем раствора $\text{NaNO}_2$ (0,1 моль/л) с $K = 1,0000$ , пошедший на титрование	$V_1 = 12,20$ мл	$V_2 = 11,60$ мл	$V_3 = 12,00$ мл

$$g_1 = \frac{0,01652 \cdot 12,20 \cdot 1,000 \cdot 100}{0,2013} = 100,12\%;$$

$$g_2 = \frac{0,01652 \cdot 11,60 \cdot 1,000 \cdot 100}{0,1920} = 99,81\%;$$

$$g_3 = \frac{0,01652 \cdot 12,00 \cdot 1,000 \cdot 100}{0,1988} = 99,72\%;$$

$$g_4 = \frac{100,12 + 99,81 + 99,72}{3} = 99,88\%.$$

Согласно ФС, содержание анестезина не менее 99,5%.

Заключение: субстанция анестезина соответствует требованиям ФС.

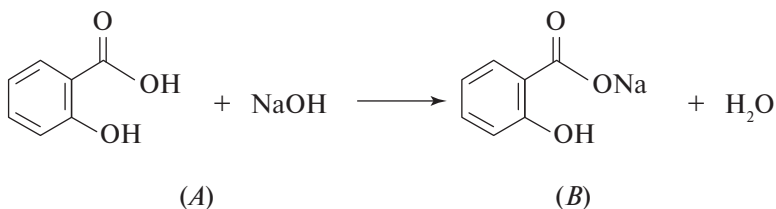
При прямом титровании и проведении контрольного опыта на индикатор содержание действующего вещества ( $g$ , %) рассчитывают по формуле:

$$g = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}, \quad (2.6)$$

где  $V_1$ ,  $V_2$  — соответственно объемы титрованного раствора, израсходованные на титрование анализируемого вещества и в контрольном опыте, мл.

**Пример.** Рассчитайте содержание ( $g$ , %) кислоты салициловой ( $M = 138,12$  г/моль), если на титрование навески массой  $0,2518$  г израсходовано  $18,25$  мл  $0,1$  моль/л раствора натрия гидроксида ( $K = 0,99$ ).

**Решение:**



$$f_{\text{эКВ}}(A) = 1.$$

$$\Theta(A) = f_{\text{эКВ}}(A) \cdot M(A) = M(A) = 138,12 \text{ г/моль};$$

$$TA/B = N(B) \cdot \Theta(A) / 1000 = 0,1 \cdot 138,12 / 1000 = 0,01381 \text{ г/мл};$$

$$g = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a} = \frac{0,01381 \cdot 0,99 \cdot 18,25 \cdot 100}{0,2518} = 98,97 = 99,0.$$

Если количественное определение ЛВ проводится вариантом обратного титрования используемого метода без контрольного опыта, содержание действующего вещества ( $g$ , %) рассчитывают по формуле:

$$g = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{a}, \quad (2.7)$$