

ЛЕКЦИЯ № 1

Физико-химические методы в анализе ЛВ.

«Метод ионометрии в анализе ЛВ.

Определение спирта в

фармацевтических препаратах.»

Особенности физико-химических методов анализа ЛВ

Физико-химические методы основаны на использовании зависимости физических свойств от химического состава веществ. В большинстве случаев физико-химические методы отличаются:

- ✓ быстрой выполнения,
- ✓ избирательностью,
- ✓ высокой чувствительностью,
- ✓ возможностью унификации и автоматизации,
- ✓ высокой точностью полученных результатов.

Классификация ФХМ анализа

1. Оптические методы:

Рефрактометрия

Поляриметрия

2. Методы, основанные на поглощении электромагнитного излучения:

Спектрофотометрия (в УФ- и ИК-области)

Фотоколориметрия (колориметрия)

3. Методы, основанные на испускании излучения:

Атомно-абсорбционная спектрометрия

Флуориметрия

4. Методы, основанные на использовании магнитного поля:

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

Масс-спектрометрия

5. Электрохимические методы:

□ Потенциометрия

□ Ионметрия

□ Полярография

6. Методы разделения:

□ Экстракция

□ Хроматография (на бумаге, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ)

□ Электрофорез

7. Термические методы

Уравнение Нернста — уравнение, связывающее окислительно-восстановительный потенциал системы с активностями веществ, входящих в электрохимическое уравнение, и стандартными электродными потенциалами окислительно-восстановительных пар.

$$E = E^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{\text{Ox}}}{a_{\text{Red}}}$$

где

E - электродный потенциал, E° - стандартный электродный потенциал, измеряется в вольтах;

R - универсальная газовая постоянная, равная 8.31 Дж/(моль·К);

T - абсолютная температура;

F - постоянная Фарадея, равная 96485,35 Кл·моль⁻¹;

n - число молей электронов, участвующих в процессе;

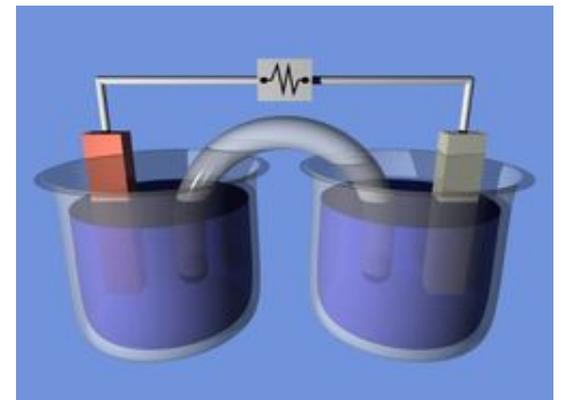
a_{Ox} и a_{Red} - активности соответственно окисленной и восстановленной форм вещества, участвующего в полуреакции.

Если в формулу Нернста подставить числовые значения констант R и F и перейти от натуральных логарифмов к десятичным, то при $T=298\text{K}$ получим:

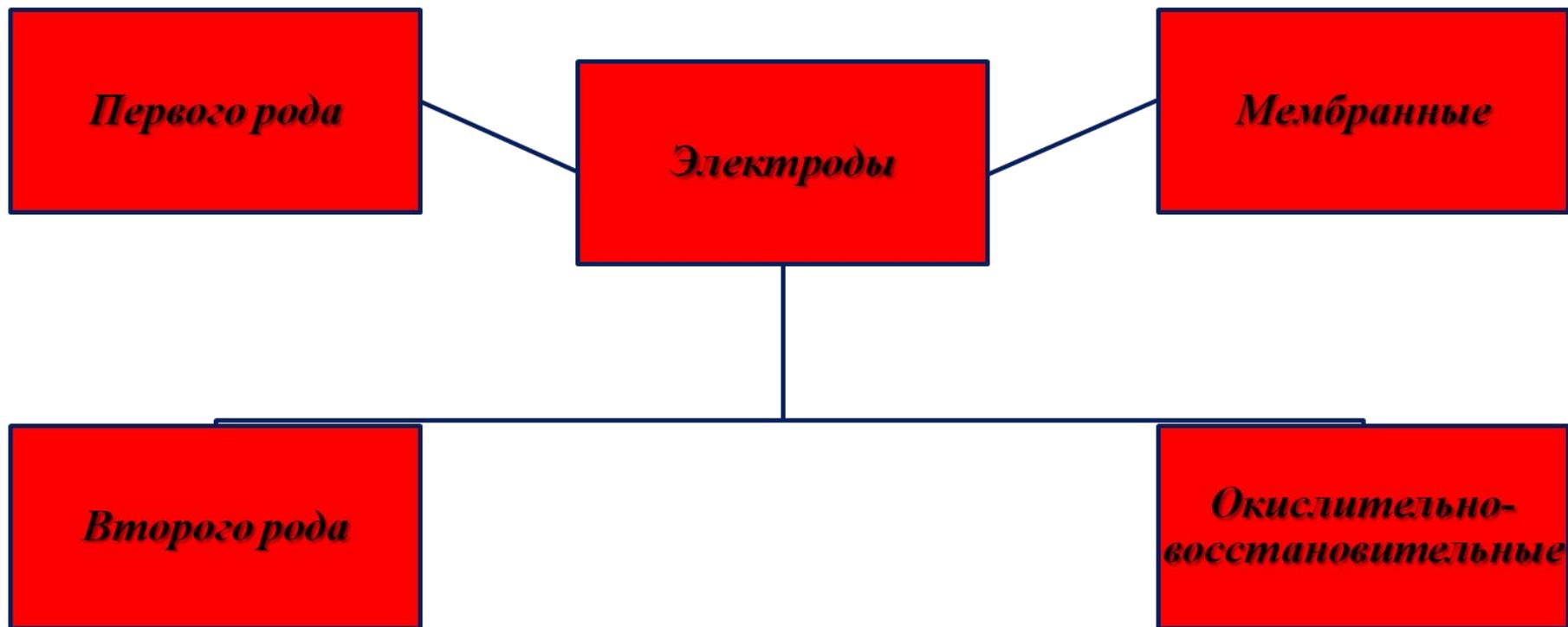
$$E = E^0 + \frac{0,059}{n} \lg \frac{a_{\text{Ox}}}{a_{\text{Red}}}$$

Электролитическая ячейка — электрохимическое устройство, служащее для проведения электрохимических реакций и представляющее собой сосуд с электролитом, в который погружены два электрода.

Основными компонентами электролитической ячейки являются электролит и два электрода — катод и анод. При проведении электрохимических работ конструкцию дополняет электрод сравнения, также в составе прибора могут входить и другие вспомогательные электроды, например, индикаторный электрод.



При потенциометрических измерениях в электрохимической ячейке используют два электрода: *индикаторный электрод*, потенциал которого зависит от концентрации определяемого (потенциалоопределяющего) вещества в анализируемом растворе, и *электрод сравнения*, потенциал которого в условиях проведения анализа остается постоянным.



Электроды первого рода - это электроды, обратимые по катиону, общему с материалом электрода. Различают три разновидности электродов первого рода:

.Металл М, погруженный в раствор соли того же металла. На поверхности таких электродов протекает обратимая реакция:



Реальный потенциал такого электрода зависит от активности катионов металла.

.Газовые электроды, например, водородный электрод, в.т.ч. и стандартный водородный электрод. Потенциал обратимо работающего газового водородного электрода определяется активностью ионов водорода, т.е. величиной рН раствора.

.Амальгамные электроды, представляющие собой амальгаму металла, погруженного в раствор, содержащий катионы того же металла. Потенциал таких электродов зависит от активности катионов металла в растворе и активности металла в амальгаме.

Электроды второго рода обратимы по аниону. Различают следующие виды электродов второго рода:

- Металл, поверхность которого покрыта малорастворимой солью этого же металла, погруженный в раствор, содержащий анионы, входящие в состав этой малорастворимой соли. Примером может служить хлорсеребряный электрод $\text{Ag}|\text{AgCl}, \text{KCl}$ или каломельный электрод $\text{Hg}|\text{Hg}_2\text{Cl}_2, \text{KCl}$.
- Газовые электроды, например, хлорный $\text{Pt}, \text{Cl}_2|\text{KCl}$. В количественном потенциометрическом анализе применяются редко.

Окислительно-восстановительные электроды состоят из инертного материала (платина, золото, вольфрам, титан, графит), погруженного в раствор, содержащий окисленную Ox и восстановленную Red формы данного вещества. Существует две разновидности таких электродов:

- Электроды, потенциал которых не зависит от активности ионов водорода, например, $\text{Pt}|\text{FeCl}_3, \text{FeCl}_2$.
- Электроды, потенциал которых зависит от активности ионов водорода, например, хингидронный электрод.

Электроды сравнения

Электроды сравнения — электрохимические системы, предназначенные для измерения электродных потенциалов. Необходимость их использования обусловлена невозможностью измерения величины потенциала отдельного электрода. Применяется, в частности, в составе электролитических ячеек.

В качестве электрода сравнения может служить любой электрод в термодинамически равновесном состоянии, удовлетворяющий требованиям воспроизводимости, постоянства во времени всех характеристик и относительной простоты изготовления. *Для водных электролитов наиболее часто применяют в качестве электродов сравнения водородный, каломельный, галогенсеребряные, оксидно-ртутный и хингидронный электроды.*

Основная задача электрода сравнения – это создание стабильного опорного потенциала. Электрод сравнения конструктивно – это ионоселективный электрод, погруженный в электролит постоянного состава. Для заполнения электродов сравнения чаще всего используют 3М раствор KCl, также в этом растворе и хранят электроды между измерениями.

Контакт с анализируемым раствором осуществляется через специальный барьер, препятствующий смешиванию этих двух жидкостей. Одно из важных требований к электролиту, заполняющему электрод – электролит должен быть «равнопереносящим», т.е. ионы, входящие в его состав, должны иметь равные (близкие) подвижности. Если это требование не выполняется, то в месте контакта двух жидкостей различного состава возникает скачок потенциала, который называется **диффузным потенциалом**. Диффузный потенциал возникает всегда, однако, за счет использования «равнопереносящих» растворов и постоянного истечения электролита из электрода, диффузный потенциал незначителен и практически постоянен, что обеспечивает точность измерений.

Ионометрия

Ионометрия - раздел потенциометрии, использующей в качестве аналитических детекторов ионоселективные электроды (ИСЭ).

ИСЭ - представляют собой электрохимические полуэлементы, для которых разность потенциалов на границе раздела фаз «электрод-раствор» зависит от концентрации определяемого иона в растворе.

Ионоселективным электродом называется индикаторный или измерительный электрод с относительно высокой специфичностью к отдельному иону или типу ионов.

Ионоселективные электроды имеют следующие достоинства: *они не оказывают воздействия на исследуемый раствор; портативны; пригодны как для прямых определений, так и в качестве индикаторов в титриметрии.*

ИСЭ

```
graph TD; A[ИСЭ] --- B[Катиончувствительные]; A --- C[Аниончувствительные]
```

Катиончувствительные

стеклянные электроды селективны (по отношению к другим катионам), устойчивы в редокс-системах, на них не воздействуют белки, они индифферентны к анионам

Аниончувствительные

индифферентны к катионам

В зависимости от типа мембраны ионоселективные электроды можно разделить на следующие группы:

1] твердые электроды - гомогенные, гетерогенные, на основе ионообменных смол, стекол, осадков, моно- и поликристаллов;

2] жидкостные электроды на основе жидких ионитов хелатов - нейтральные переносчики, биологически активных веществ;

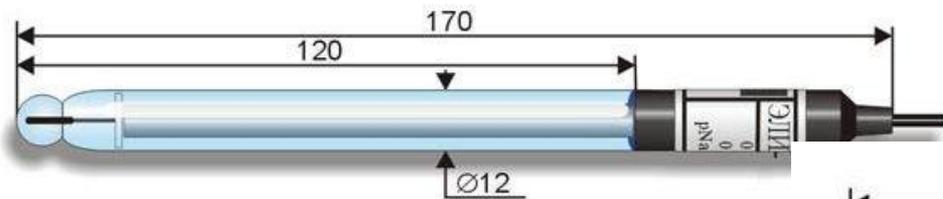
3] газовые и ферментные электроды

Современные ионоселективные электроды можно разделить на несколько классов в соответствии с материалом чувствительной мембраны: *стеклянные, с кристаллической и ПВХ-мембранами.*

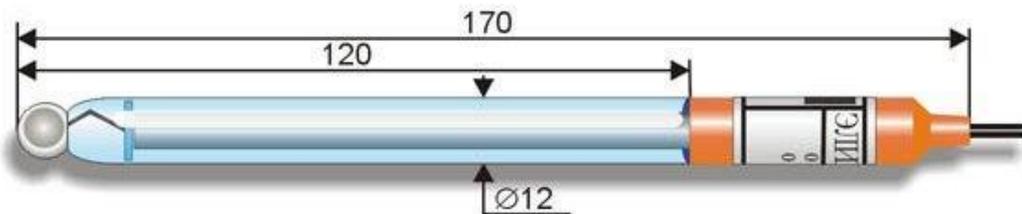
Стекланные ионоселективные электроды

Среди всех ИСЭ обладают наилучшими эксплуатационными характеристиками. **Применение стекланных электродов невозможно в растворах, содержащих плавиковую кислоту или ее соли!**

Наиболее часто применяемыми электродами из этой группы являются Na - селективные. Модификации ЭЛИС-112Na и ЭЛИС-142Na имеют одинаковые основные характеристики, а отличаются устройством.



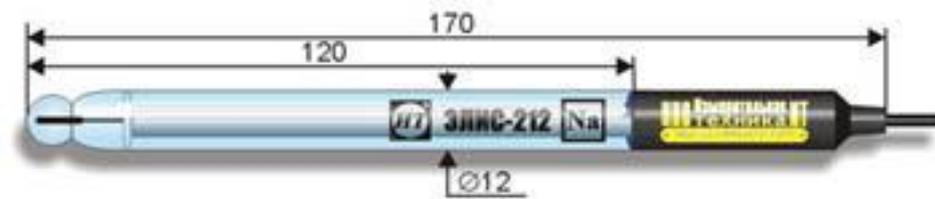
ЭЛИС-112(Na)



ЭЛИС-142 (Na)

Электрод **ЭЛИС-142Na** имеет твердый внутренний контакт. Электроды с твердым внутренним контактом обеспечивают наиболее стабильные параметры, особенно при эксплуатации их в жестких условиях. Однако они обладают более высокими потенциалами по сравнению с традиционными электродами (более минус 2000 мВ относительно хлорсеребряного электрода сравнения). Поэтому для работы с этими электродами нужны измерительные приборы со шкалой до 3000 мВ и более.

ЭЛИС-112Na и ЭЛИС-142Na предназначены для лабораторного анализа растворов, содержащих достаточно высокие концентрации ионов Na^+ . Основным мешающим ионом являются ион водорода (H^+), поэтому при измерении должно соблюдаться соотношение $\text{pH-pNa} > 3,5$.



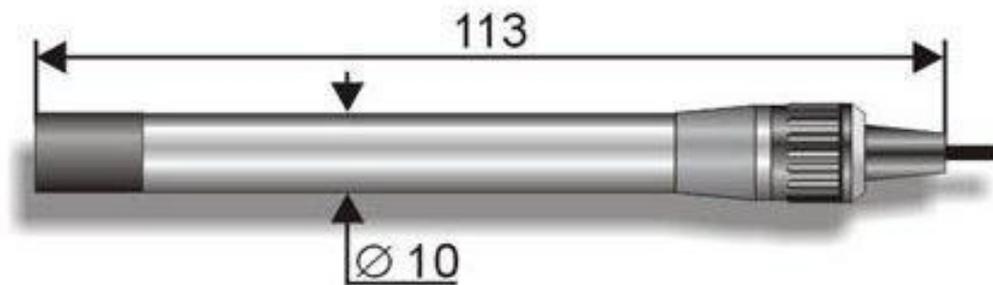
Электрод **ЭЛИС-212Na** предназначен для определения малых концентрации ионов Na^+ в растворах. Измерения обычно проводятся в специальных проточных ячейках, с соблюдением предосторожностей от случайного загрязнения пробы. Для анализируемого раствора также должно соблюдаться соотношение величин $\text{pH-pNa} > 3,5$.

Стеклянный **Li-селективный** электрод имеет ограниченную область применения, поскольку он обладает равной чувствительностью к ионам Na^+ .

Электроды с кристаллической мембраной

Электроды изготавливаются в пластиковых корпусах. Не допускается эксплуатация этих электродов в растворах, содержащих сильные окислители и органические растворители, разрушающие или растворяющие материал корпуса (ПВХ). При потере чувствительности электроды этого типа (все кроме фторидного) могут быть восстановлены зачисткой рабочей поверхности на мелкой шкурке.

F-селективный электрод является одним из самых высокоселективных электродов - единственным мешающим ионом является ион OH^- , поэтому измерения рекомендуется проводить, при pH 5,5...6,5. Материал чувствительной мембраны - монокристалл LaF_3 обладает высокой химической стойкостью и долговечностью, что обеспечивает значительный ресурс работы электрода. Зачистка рабочей поверхности электрода абразивными материалами не допускается.



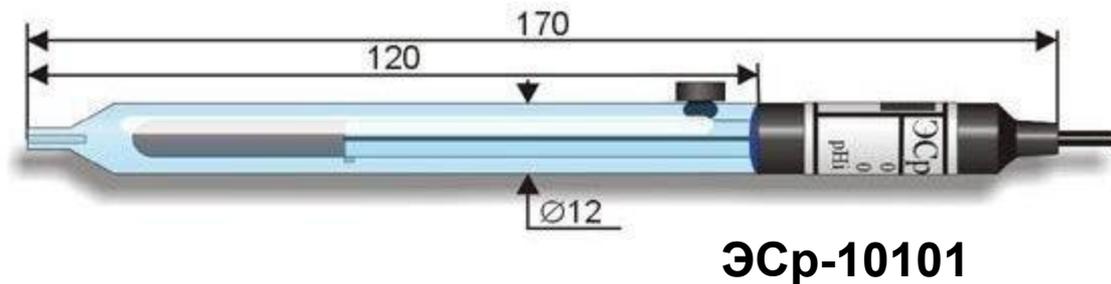
ЭЛИС-131 (F)

Cl⁻, Br⁻, I⁻-селективные электроды выполнены по стандартной технологии. Материалом мембраны является прессованный порошок Ag_2S с добавлением соответствующего галогенида серебра. Нижний предел диапазона измерения определяется растворимостью материала мембраны. Например, произведение растворимости $AgCl$ равно $1,8 \times 10^{-10}$, следовательно, в приэлектродном слое концентрация ионов Cl^- составляет величину $PP = 1,3 \times 10^{-5}$ моль/л, это и есть естественный предел обнаружения. Несколько расширить диапазон определения можно приемами, снижающими растворимость мембраны: охлаждение раствора, введение органических растворителей (не растворяющих ПВХ) или применение метода добавок.



Мешающим действием обладают все ионы, которые могут взаимодействовать с материалом мембраны с образованием менее растворимых солей, в частности это ионы Hg^{2+} и S^{2-} . Селективность электродов возрастает в ряду Cl^- - Br^- - I^- . Так для хлорид-селективного электрода Br^- и I^- являются мешающими ионами, а для определения йода при помощи соответствующего электрода ионы Cl^- и Br^- не мешают. Источником погрешностей и ошибок при анализе низких концентраций галогенидов может быть электролит, истекающий из электрода сравнения, обычно это насыщенный раствор KCl . В первую очередь этот эффект наблюдается при анализе хлоридов, однако он может проявляться и при анализе бромидов и йодидов, т.к. соль KCl , из которой готовится электролит для заправки электрода сравнения может содержать заметные количества прочих галогенидов.

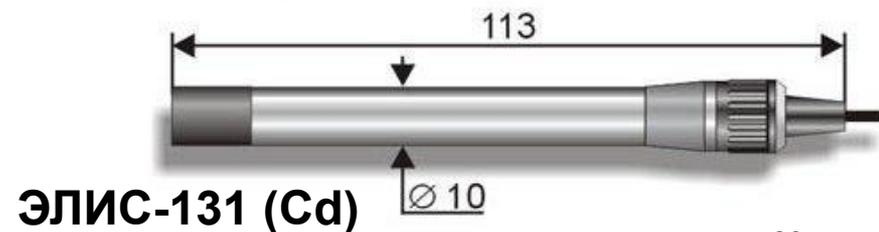
Поэтому при определении хлоридов обязательно, а бромидов и йодидов желательно применять двухключевой электрод сравнения, заправленный раствором KNO_3 , например ЭСр-10101.



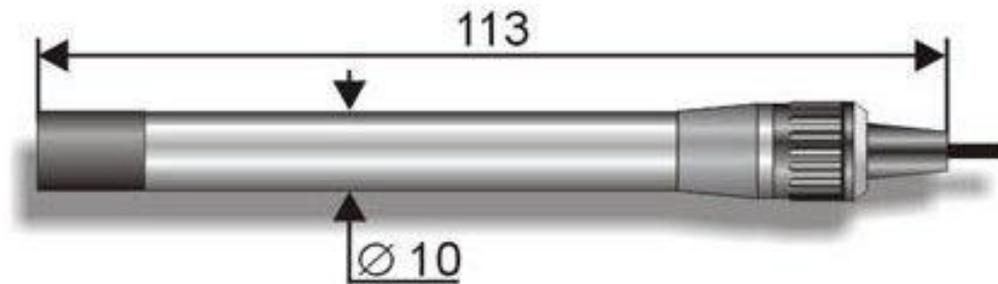
Электроды обладают некоторой фоточувствительностью, поэтому не рекомендуется их эксплуатация и хранение под воздействием прямого солнечного света. Так же нежелательно присутствие в анализируемых растворах сильных окислителей или восстановителей.

Cd- Pb-, Cu- селективные электроды также выполнены по общепринятой технологии. Материал мембраны - прессованный порошок Ag_2S с добавлением сульфида соответствующего металла. Предел обнаружения определяется растворимостью сульфида металла. Рекомендации по расширению диапазона измерения те же, что и при определении галогенидов.

Мешающим действием обладают все ионы, которые могут взаимодействовать с материалом мембраны с образованием менее растворимых солей. При определении свинца следует применять двух ключевой электрод сравнения, заправленный раствором KNO_3 вместо KCl , для предотвращения засорения электролитического ключа малорастворимой солью $PbCl_2$.



Для **Ag-селективного электрода** материалом мембраны служит прессованный порошок Ag_2S . Мешающий ион Hg^{2+} . При определении серебра следует применять двухключевой электрод сравнения, заправленный раствором KNO_3 вместо KCl , т.к. малорастворимая соль AgCl может забивать электролитический ключ.

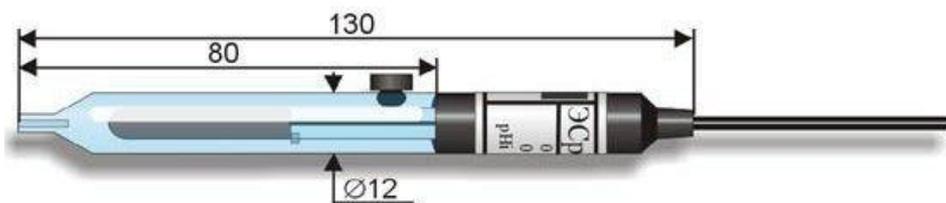


ЭЛИС-131 (Ag)

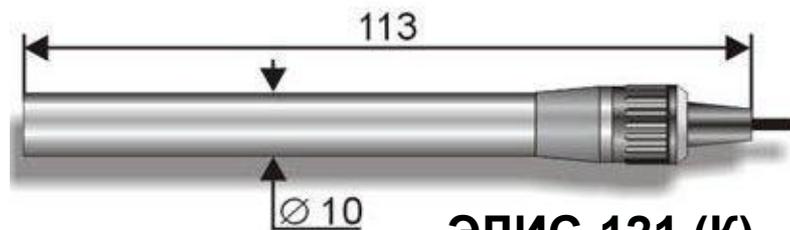
Электроды с ПВХ-мембраной

Материал мембраны ПВХ с добавлением специальных веществ - переносчиков. Мембрана требует бережного обращения, ее нельзя тереть или механически чистить. Материал корпуса тоже ПВХ. При работе с этими электродами не допускается присутствие веществ растворяющих или разрушающих ПВХ.

К-селективный электрод. При определении K^+ должен применяться двухключевой электрод сравнения, заправленный раствором NH_4NO_3 или NH_4Cl вместо KCl .

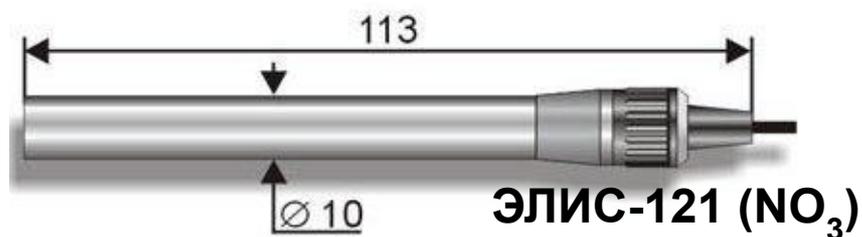


ЭСр-10102



ЭЛИС-121 (К)

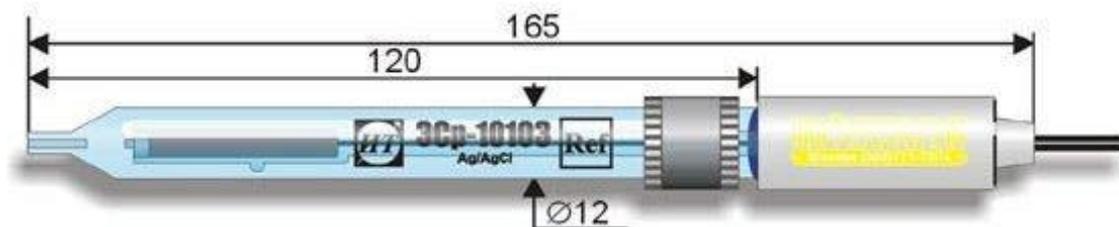
NO₃-селективный электрод. Измерение нитратов достаточно широко применяется в аналитической практике для анализа сельскохозяйственной продукции, природных вод и почв при экологическом мониторинге. Следует иметь в виду то, что для каждого объекта исследований требуется своя методика анализа. Методика анализа твердых материалов, например, овощной продукции, обычно включает в себя: измельчение, экстракцию раствором квасцов и потенциометрическое исследование полученного раствора. При окончательном расчете содержания нитратов применяются специальные коэффициенты, учитывающие массу пробы, объем экстрагирующего раствора, разбавление, полноту извлечения и т.д. Эти коэффициенты устанавливаются на этапе разработки методики.



Ca-, NH₄-селективные электроды не имеют каких-либо особенностей при эксплуатации.



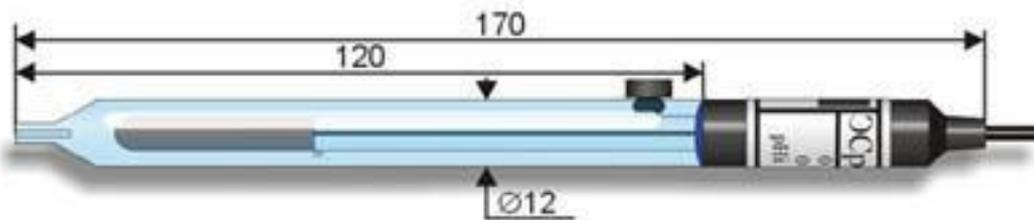
Лабораторный вспомогательный универсальный электрод (электрод сравнения)



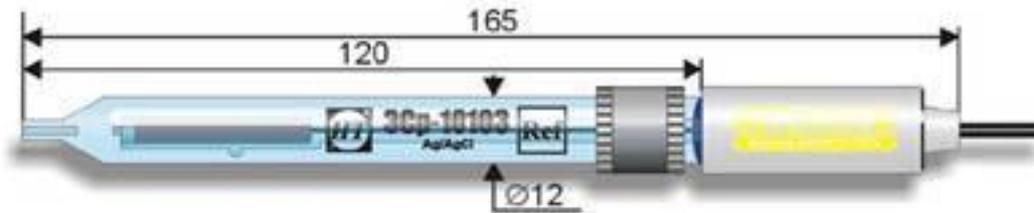
Лабораторный одноключевой электрод сравнения общего назначения. Применяется для работы в паре с различными ионоселективными электродами.

Как выбрать электрод?

Электроды ЭСр-10101 и ЭСр-10103. Оба электрода относятся к лабораторным электродам сравнения общего назначения и имеют практически одинаковые значения технических параметров, но, первый электрод носит название двухключевого, а второй – одноключевой электрод.



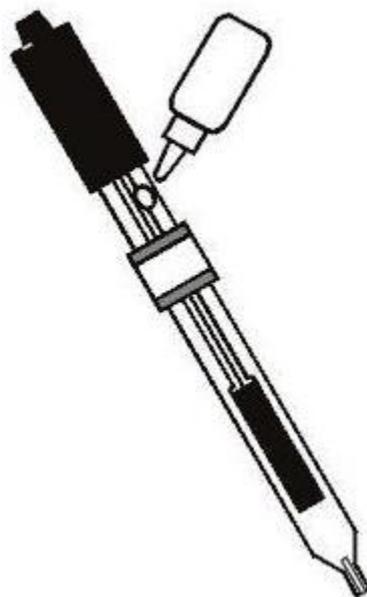
ЭСр-10101



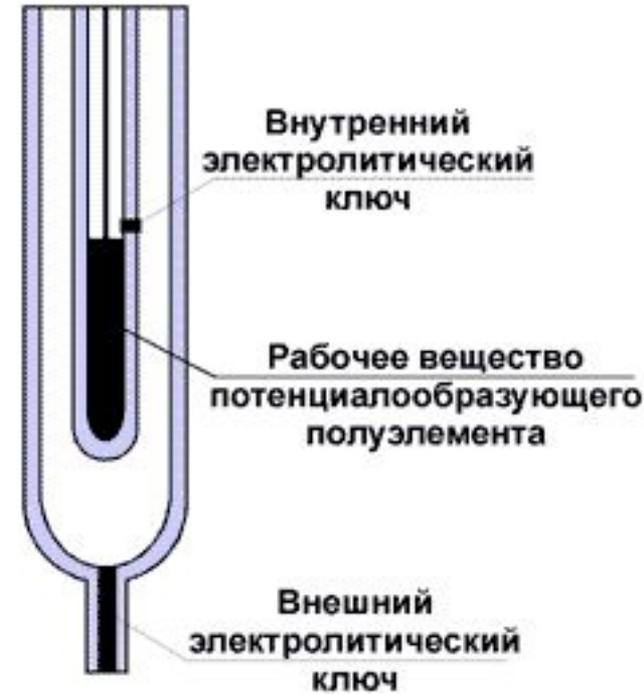
ЭСр-10103

Одноключевой электрод имеет один электролитический ключ, через который и происходит истечение электролита, заполняющего электрод, а т. к. чаще всего в качестве электролита используют раствор КСl, то при анализе, например, ионов калия или ионов хлора, попадание хлористого калия в анализируемый раствор мешает проведению измерений, в этом случае и используют двухключевой электрод.

Через электролитический ключ вспомогательного электрода осуществляется связь вспомогательного электрода с анализируемым раствором. На электролитическом ключе возникает диффузионный потенциал.



Двухключевой электрод, между рабочим объемом электрода сравнения, заполненного KCl, и анализируемой средой имеет дополнительную емкость для электролита с собственным, т.е вторым, электролитическим ключом. В эту емкость может заливаться любой равнопереносящий электролит, например KNO_3 , NH_4NO_3 , NH_4Cl и некоторые другие.



Для комфортной работы с ионоселективными электродами, особенно при прямой потенциометрии, в качестве измерительного прибора нужен иономер. Конечно, может применяться и рН-метр с милливольтовой шкалой. В этом случае калибровочный график строится на бумаге и по нему определяется концентрация анализируемых ионов в растворе. Однако в настоящее время это практикуется редко. Кроме того, с развитием микропроцессорной техники появились измерительные приборы, реализующие различные методики измерения. Например, существуют приборы в программы, которых заложены методы добавок или титрование по методу Грана. И хотя отечественное приборостроение значительно отстает от западного, у нас легко найти производителя, который за очень умеренную плату разработает и заложит в свой прибор нужную потребителю методику измерений.



Иономер «АНИОН 4101» предназначен для измерения в жидких средах: показателя активности ионов pX (pH), окислительно-восстановительного потенциала Eh , концентрации нитратов, температуры.

Прибор имеет один физический потенциометрический вход для электродов, однако позволяет хранить в памяти параметры градуировки 6-ти электродных систем.

Полуавтоматическая градуировка от 2-х до 6-и точек позволяет оптимально отградуировать прибор, исходя из требуемого диапазона измерения.

Встроенный электронный блокнот на 199 единиц памяти позволяет фиксировать результаты измерений как в ручном, так и в автоматическом режиме. Прибор оснащен подсветкой дисплея для комфортной работы в условиях недостаточной освещенности.



Иономер лабораторный И-160МИ предназначен для измерений показателя активности ионов водорода (рН) и других одновалентных и двухвалентных анионов и катионов (рХ), а также массовой, молярной концентрации и массовой доли ионов (сХ), окислительно-восстановительного потенциала (Еh), электродвижущей силы (ЭДС) электродной системы и температуры водных растворов.

Иономер И-160МИ позволяет проводить измерения в различных режимах: с заданной длительностью, непрерывные измерения и измерения с автоматическим определением окончания (автоизмерения).

Встроенный электронный блокнот позволяет хранить в памяти результаты до 100 измерений.

Определение спирта в фармацевтических препаратах

В круглодонную колбу вместимостью 200—250 мл отмеривают точное количество жидкости. При содержании спирта в жидкости до 20% для определения берут 75 мл жидкости, если жидкость содержит от 20 до 50% — 50 мл, от 50% и выше — 25 мл; жидкость перед перегонкой разбавляют водой до 75 мл.

Для равномерного кипения в колбу с жидкостью помещают капилляры, пемзу или кусочки прокаленного фарфора. Если жидкость при перегонке сильно пенится, то добавляют фосфорную или серную кислоту (2—3 мл), хлорид кальция, парафин или воск (2—3 г).

Приемник (мерную колбу вместимостью 50 мл) помещают в сосуд с холодной водой, собирают около 48 мл отгона, доводят его температуру до 20°C и добавляют воды до метки. Отгон должен быть прозрачным или слегка мутным.

Плотность отгона определяют пикнометром и по алкоголеметрическим таблицам находят соответствующее содержание спирта в процентах по объему.

Содержание спирта в препарате (X) в процентах по объему вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50 \cdot a}{b},$$

где 50 — объем отгона в миллилитрах; а — содержание спирта в процентах по объему; б — объем исследуемого препарата, взятый для отгона, в миллилитрах.

При содержании в жидкости эфира, эфирных масел, хлороформа, камфоры к ней добавляют в делительной воронке равный объем насыщенного раствора натрия хлорида и такой же объем петролейного эфира. Смесь взбалтывают в течение 3 мин. После разделения слоев спиртоводный слой сливают в другую делительную воронку и обрабатывают таким же образом половинным количеством петролейного эфира. Спиртоводный слой сливают в колбу для отгона, а соединенные эфирные жидкости взбалтывают с половинным количеством насыщенного раствора натрия хлорида, потом присоединяют к жидкости, находящейся в колбе для отгона.

Если жидкость содержит менее 30% спирта, то высаливание производят не раствором, а 10 г сухого натрия хлорида.

При содержании летучих кислот их нейтрализуют раствором щелочи, при содержании летучих оснований — фосфорной или серной кислотой.

Жидкости, содержащие свободный йод, перед дистилляцией обрабатывают цинковой пылью или рассчитанным количеством сухого натрия тиосульфата до обесцвечивания. Для связывания летучих сернистых соединений прибавляют несколько капель раствора едкого натра.

Определение содержания спирта в настойках проводят также по температуре кипения.

Прибор для количественного определения спирта в настойках состоит из сосуда для кипячения 1, трубки 2 с боковым отростком, холодильника 3 и ртутного термометра 4 с ценой деления $0,1^{\circ}\text{C}$ и пределом шкалы от 50 до 100°C (рис. 4).

В сосуд для кипячения наливают 40 мл настойки и для равномерного кипения помещают капилляры, пемзу или кусочки прокаленного фарфора. Термометр помещают в приборе таким образом, чтобы ртутный шарик выступал над уровнем жидкости на 2—3 мм.

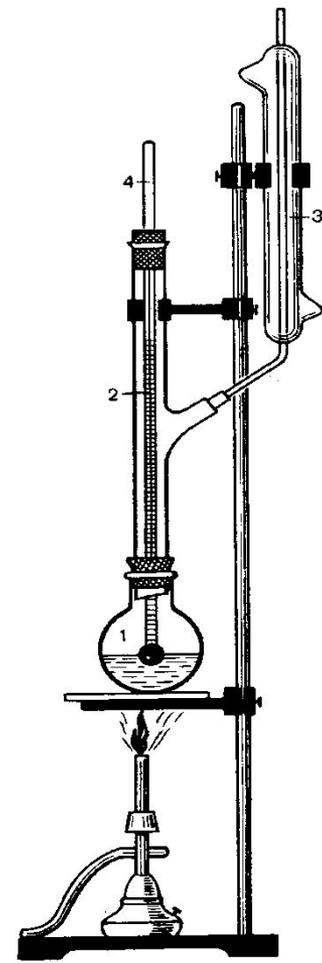


Рис. 4. Прибор для количественного определения спирта в настойках (объяснение в тексте).

Нагревают на сетке с помощью электроплитки мощностью 200 Вт или газовой горелки. Когда жидкость в колбе начнет закипать, с помощью реостата в 2 раза уменьшают напряжение, подаваемое на плитку. Через 5 мин после начала кипения, когда температура становится постоянной или ее отклонение не превышает $\pm 0,1$ °С, снимают показания термометра. Полученный результат приводят к нормальному давлению. Если показания барометра отличаются от 1011 гПа (760 мм рт. ст.), вносят поправку на разность между наблюдаемым и нормальным давлением $0,04$ °С на 1,3 гПа (1 мм рт. ст.). При давлении ниже 1011 гПа поправку прибавляют к установленной температуре, при давлении выше 1011 гПа поправку вычитают.

Пример. Температура кипения настойки пустырника $80,9$ °С, атмосферное давление 1000 гПа (752 мм рт. ст.), разность давлений $1011 - 1000 = 11$ гПа ($760 - 752 = 8$ мм. рт. ст.). Поправка составляет: $0,04$ °С $\times 8 = 0,32$ °С. К найденной температуре кипения прибавляют поправку: $(80,9 + 0,32)$ °С. По таблице этой температуре кипения соответствует 66% спирта.

Содержание спирта в настойке определяют при помощи таблицы.

Определение концентрации спирта в водно-спиртовых смесях по температуре кипения при давлении 1011 гПа (760 мм рт. ст.)

Температура кипения, °С	% спирта по объему	Температура кипения, °С	% спирта по объему	Температура кипения, °С	% спирта по объему
99,3	1	86,4	28	82,3	55
98,3	2	86,1	29	82,2	56
97,4	3	85,9	30	82,1	57
96,6	4	85,6	31	82,0	58
96,0	5	85,4	32	81,9	59
95,1	6	85,2	33	81,8	60
94,3	7	85,0	34	81,7	61
93,7	8	84,9	35	81,6	62
93,0	9	84,6	36	81,5	63
92,5	10	84,4	37	81,4	64
92,0	11	84,3	38	81,3	65
91,5	12	84,2	39	81,2	66
91,1	13	84,1	40	81,1	67
90,7	14	83,9	41	81,0	68
90,5	15	83,8	42	80,9	69
90,0	16	83,7	43	80,8	70
89,5	17	83,5	44	80,7	71
89,1	18	83,3	45	80,6	72
88,8	19	83,2	46	80,5	73
88,5	20	83,1	47	80,4	74
88,1	21	83,0	48	80,3	75
87,8	22	82,9	49	80,2	76
87,5	23	82,8	50	80,1	77
87,2	24	82,7	51	80,0	78
87,1	25	82,6	52	79,9	79
86,8	26	82,5	53	79,8	80
86,6	27	82,4	54	79,7	81

Температура кипения, °С	% спирта по объему	Температура кипения, °С	% спирта по объему	Температура кипения, °С	% спирта по объему
79,6	82	79,3	86	78,85	90
79,5	83	79,2	87	78,8	91
79,45	84	79,1	88	78,7	92
79,4	85	79,0	89		

