

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 543.5:615.07]:378.42

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.1.91>**А. И. Жебентяев, И. Н. Дударева**

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Химические методы анализа имеют определенные преимущества по сравнению с инструментальными: экспрессность, доступность оборудования и реактивов, простота методик. Поэтому эти методы в фармацевтическом анализе применяются в основном при анализе фармацевтических субстанций. На лабораторных занятиях по аналитической химии студенты фармацевтического факультета изучают не только теоретические основы химических методов, но и выполняют лабораторные работы, в результате которых учащиеся приобретают необходимые навыки для будущей профессии. Основными химическими методами, применяемыми в количественном анализе, являются гравиметрия и титриметрия (кислотно-основное, комплексометрическое, осадительное, окислительно-восстановительное титрование). В образовательном процессе применяются методики преподавания с использованием современных педагогических технологий. Материал по темам размещается в системе дистанционного обучения (учебные видеоматериалы, тесты, задания, лекции и пр.). Активно используются презентации и демонстрационный материал, который способствует визуализации. Для проверки знаний применяются компьютерное тестирование и различные тесты, позволяющие проверить выживаемость знаний. Анализ фармакопейных статей в Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ) показывает, что химические методы применяются в 346 статьях, что составляет 68,5%. Среди титриметрических методов лидирующее положение занимает метод неводного титрования (181 статья).

Ключевые слова: химические методы анализа, гравиметрия, титриметрия, образовательный процесс, фармацевтические субстанции.

ВВЕДЕНИЕ

Химические методы анализа называют классическими. Они имеют огромное значение как в химическом, так и в фармацевтическом анализе при определении лекарственных веществ, так как обладают рядом преимуществ. Несмотря на то что химические методы анализа имеют чувствительность ниже, чем инструментальные методы анализа, достоинствами данных методов являются точность при получении аналитического эффекта, быстрота выполнения анализа, доступность оборудования и химических реактивов, простота самих методик. Благодаря таким преимуществам химические методы анализа по-прежнему остаются востребованными в различных сферах деятельности человека, в том числе и в фармацевтической практике [1].

Студенты фармацевтического факультета начинают осваивать основы химического метода на втором курсе в рамках дисциплины «Аналитическая химия». На занятиях данной дисциплины они знакомятся не только с теоретическими основами химических методов, но и изучают их на практике путем выполнения лабораторных работ, которые помогают им приобрести соответствующие навыки, необходимые для их будущей профессии.

Аналитическая химия и химический анализ – это не одно и то же. Аналитическая химия – наука о способах идентификации химических соединений, о принципах и методах определения химического состава веществ и их химической структуры. Аналитическая химия разрабатывает указанные методы или заимствует идеи у смежных областей науки. Она разрабаты-

вает теоретические основы методов, определяет границы применимости методов, метрологические и другие характеристики [1].

Целью данной работы было показать значимость химических методов анализа для фармацевтической практики и их отражение в образовательном процессе со студентами фармацевтического факультета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были типовые учебные программы по аналитической, фармацевтической и токсикологической химии [2–4], учебники, учебные пособия, монографии и другие литературные источники, характеризующие химические методы анализа. В работе использовали методы описания, анализа, обобщения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химический анализ – это конкретный анализ определённых объектов с использованием арсенала разных методов аналитической химии. Однако такое деление нечетко, так как, например, аналитики-практики, сталкиваясь с новыми сложными объектами, нередко проводят и научно-исследовательскую работу по разработке и совершенствованию методов анализа.

Химические методы применяются как в качественном, так и в количественном анализе. При качественном анализе проводится обнаружение или идентификация веществ, входящих в состав анализируемого образца. Основными химическими методами, применяемыми при определении концентрации или масс веществ, являются гравиметрия и титриметрия.

В программе по дисциплине «Аналитическая химия» химические методы анализа включают в себя два направления: гравиметрия и титриметрия. Эти методы позволяют осуществить количественное определение вещества. Также на занятиях уделяется достаточно большое внимание изучению качественного определения веществ. Качественный анализ позволяет обнаружить ионы, входящие в состав исследуемого образца. Для усвоения качественного и количественного методов анализа отводится 115 часов, из которых 105 часов приходится на лабораторные занятия и 10 часов составляют лекции.

Для лучшего восприятия материала и повышения усвоения знаний на занятиях применяются методики преподавания с использованием современных технологий. Вся необходимая для изучения информация размещается в системе дистанционного обучения (учебные видеоматериалы, тесты, задания, лекции и пр.). На занятиях активно используются презентации и демонстрационный материал, которые способствуют визуализации. Для проверки знаний применяется компьютерное тестирование, а также самостоятельные работы, позволяющие проверить выживаемость знаний.

Качественный анализ. Качественный химический анализ незаменим при определении состава определяемого вещества. Суть данного метода заключается в проведении химической реакции, в результате которой проявляется аналитический эффект (выделяется газ, изменяется окраска раствора, выпадает осадок и т. д.). Благодаря проявлению аналитического эффекта можно обнаружить тот или иной ион. Взаимодействие ряда ионов с одним реагентом и проявлением одинакового аналитического эффекта позволяет объединять эти ионы в группы, такие реагенты называют групповыми. На основании этого сформировались три основные классификации систематических методов анализа [1]:

- 1) кислотнo-основная;
- 2) аммиачно-фосфатная;
- 3) сероводородная.

В качественном анализе кроме групповых реагентов выделяют специфические и избирательные реагенты, которые также играют важную роль при обнаружении веществ.

Необходимо выделить микрокристаллоскопический анализ, в котором аналитическим эффектом в результате химической реакции является выпадение осадка с кристаллами, имеющими определенную форму. Например, ионы натрия при взаимодействии с цинк-уранил ацетатом образуют зеленовато-желтые кристаллы октаэдрической формы [1].

Определение веществ можно проводить, работая как с растворами, так и с сухим веществом. В соответствии с этим выделяют сухой и мокрый способ обнаружения. Чаще всего анализируют растворы, однако реакции, проводимые сухим

способом, также используются. Идентификацию металлов можно проводить по окраске пламени. Например, калий окрашивает пламя горелки в красно-фиолетовый цвет.

Определение веществ в сложных пробах возможно двумя методами: систематическим и дробным. Систематический метод предполагает использование групповых реагентов и чаще всего используется при анализе проб, которые имеют сложный состав или являются многокомпонентными. Дробным методом анализируют вещества в пробах по определенной схеме с использованием характерных реакций и маскирующих веществ. У обоих методов есть свои достоинства и недостатки.

На занятиях № 1–6 студенты второго курса фармацевтического факультета (III

семестр) изучают основы химического анализа и основные методики обнаружения катионов I–VI аналитических групп и анионов I–III групп в соответствии с кислотно-основной классификацией. Аналитические реакции на изучаемые катионы и анионы широко применяется как при анализе технических образцов, так и при контроле качества лекарственных средств. Например, в Государственной фармакопее Республики Беларусь [5] включены реакции на ионы натрия, калия, свинца, кальция, алюминия, цинка, магния, сурьмы (III, V), висмута (таблица 1). Студенты на занятиях не только выполняют качественные реакции на катионы или анионы, но и самостоятельно учатся идентифицировать вещества, используя модельные смеси.

Таблица 1. – Аналитические реакции обнаружения катионов металлов (по ГФ РБ)

Катион	Реактив
Na ⁺	калия гексагидроксоантимонат (V)
Na ⁺	метоксифенилуксусная кислота
K ⁺	натрия гексанитрокобальтат (III)
K ⁺	натрия гидротартрат
Ag ⁺	хлорид-ионы
Pb ²⁺	калия хромат
Ca ²⁺	аммония оксалат
Ca ²⁺	калия гексацианоферрат (III)
Ca ²⁺	глиоксаль-бис-(2-гидроксианил)
Al ³⁺	щелочи
Zn ²⁺	щелочи
Zn ²⁺	калия гексацианоферрат (II)
Mg ²⁺	натрия гидрофосфат
Fe ²⁺	калия гексацианоферрат (III)
Fe ³⁺	калия гексацианоферрат (II)
Fe ³⁺	калия тиоционат
Sb (III, V)	натрия сульфид
Bi ³⁺	калия йодид и 8-оксихинолин
Bi ³⁺	тиомочевина

Кроме того, аналитические реакции широко используются в химико-токсикологическом анализе. При исследовании биологических объектов на наличие металлических токсикантов (соединения металлов) необходимо создавать специфические условия проведения реакций, так как известные аналитические реакции на катионы и анионы не являются специфическими. Поэтому металлические токсиканты анализируют дробным методом с применением характерных аналитических

реакций, маскирующих веществ и по определенной схеме. Дробный метод определения металлических токсикантов учитывает все особенности химико-токсикологического анализа.

Методики выполнения аналитических реакций обнаружения металлических токсикантов по схеме дробного метода анализа студенты осваивают на лабораторных занятиях по токсикологической химии. С целью устранения влияния посторонних веществ используются различные маски-

рующие агенты (цианиды, оксалаты, тарtrato, фосфаты и др.).

При обнаружении цинка, свинца, висмута, меди применяется селективная экстракция этих металлов в виде дитизонатов, диэтилдитиокарбаминатов. В ряде случаев применяют окислительно-восстановительные реакции для устранения влияния

посторонних веществ. Например, аскорбиновая кислота устраняет влияние катионов железа (III) на проведение аналитической реакции висмута с 8-оксихинолином и калия йодидом. В таблице 2 дан перечень основных аналитических реакций, используемых студентами для обнаружения металлических токсикантов дробным методом.

Таблица 2. – Основные аналитические реакции для обнаружения металлических токсикантов

Токсикант	Реагенты
Ртуть	дитизон, меди (I) иодид
Свинец	дитизон, калия иодид
Барий	калия хромат, натрия родизонат
Марганец	калия перийодат, аммония персульфат
Хром	дифенилкарбазид, пероксид водорода (реакция образования надхромовых кислот)
Серебро	дитизон, натрия хлорид, калия йодид
Медь	свинца диэтилдитиокарбаминат, аммония тетрароданомеркурат, калия гексацианоферрат (II), пиридин-роданидный реактив
Сурьма	малахитовый зеленый, натрия тиосульфат
Мышьяк	серебра диэтилдитиокарбаминат, реакции Зангер-Блека и Марша
Висмут	8-гидроксихинолин и калия йодид, тиомочевина
Цинк	дитизон, натрия сульфид, калия гексацианоферрат (II), аммония тетрароданомеркурат (II)
Таллий	малахитовый зеленый, дитизон

Титриметрический и гравиметрический методы анализа основаны на реакциях между ионами в растворе. Эти два метода относятся к классическим химическим методам, широко применяемым в **количественном анализе**.

Гравиметрический анализ и его отражение в образовательной программе подготовки студентов фармацевтического факультета

Гравиметрические методы очень точны и в ряде случаев остаются незаменимыми.

Гравиметрический метод анализа основан на осаждении определяемого вещества с последующим выделением и взвешиванием осадка. Гравиметрия – один из немногочисленных безэталонных методов. Расчет содержания определяемого вещества проводится непосредственно по величине аналитического сигнала. Основные варианты гравиметрических определений – методы осаждения и отгонки. Гравиметрические методики применяются в фармакогностическом анализе при определении влажности и зольности лекарственного растительного сырья. Методом отгонки

определяют экстрагируемые вещества при исследовании лекарственного растительного сырья.

При гравиметрическом определении веществ необходимо соблюдать основные требования:

1. Анализируемое вещество должно осаждаться полностью.
2. Гравиметрическая форма должна быть стехиометрическим соединением известного состава.
3. Осадок должен легко фильтроваться и быть химически чистым.

Предложены методики гравиметрического анализа хлоридов, сульфатов, железа и др.

При гравиметрическом определении элементов осаждаемая форма в процессе сжигания и прокаливания может изменять состав. В таблице 3 приведены примеры гравиметрического определения некоторых элементов.

Для осаждения ряда ионов используют органические реагенты (диметилглиоксим, купферон, оксин, тетрафенилборат натрия и др.)

Гравиметрический метод в рамках дисциплины «Аналитическая химия» сту-

Таблица 3. – Гравиметрия некоторых элементов

Элемент	Осаждаемая форма	Гравиметрическая форма
Mg	MgNH ₄ PO ₄	Mg ₂ P ₂ O ₇
Ca	CaC ₂ O ₄	CaCO ₃ или CaO
Fe	Fe(OH) ₃	Fe ₂ O ₃
Fe	Купферонат Fe	Fe ₂ O ₃
Ag	AgCl	AgCl
Zn	ZnNH ₄ PO ₄	Zn ₂ P ₂ O ₇
Al	Al(OH) ₃	Al ₂ O ₃
Pb	PbSO ₄	PbSO ₄
P	MgNH ₄ PO ₄	Mg ₂ P ₂ O ₇
S	BaSO ₄	BaSO ₄
Cl	AgCl	AgCl

денты изучают на двух занятиях (10 академических часов). Студенты знакомятся с различными видами гравиметрического анализа, учатся различать понятия «осаждаемая форма» и «гравиметрическая форма», а также получают знания о том, как образуется осадок и почему он может загрязняться, какие могут образоваться осадки (аморфные или кристаллические) и каким образом можно обеспечить получение максимального количества чистого вещества. На занятии выполняется лабораторная работа по теме «Определение сульфата магния в кристаллогидрате». Благодаря выполнению данной работы студенты осваивают каждый этап гравиметрического определения самостоятельно: взятие навески на аналитических весах, растворение, добавление осадителя, старение, отделение осадка методом декантации, подбирают раствор для промывания, получают и измеряют массу гравиметрической формы, а также учатся делать расчет определяемого вещества по его гравиметрической форме и проводить статистическую обработку полученных результатов. В течение занятия студенты знакомятся с устройством и принципом работы сушильного шкафа и муфельной печи, где осуществляется сушка и сжигание полученного осадка.

В фармацевтическом анализе применяются методики гравиметрического определения хинина (осаждение основания этого алкалоида), бензилпенициллина, прогестерона. Некоторые методики основаны на осаждении определяемых веществ в виде пикратов, кремневольфраматов, тетрафенилборатов и др. Так, например, определяют викасол, рутин, тиамин бромид.

Титриметрические методы и их отражение в программе подготовки студентов фармацевтического факультета

В титриметрических методах анализа измеряется объем раствора известного состава, который количественно и избирательно взаимодействует с определяемым веществом, то есть в данном случае нет необходимости предварительно отделять определяемое вещество. Различают четыре основных типа используемых реакций в титриметрическом анализе: кислотно-основное, окислительно-восстановительное, комплексометрическое и осадительное титрование.

Реакции, используемые в титриметрических методах должны удовлетворять общим требованиям:

1. Реакция между определяемым веществом и титрантом должна идти до конца с высокой скоростью.
2. Реакция должна быть стехиометрической.
3. Должен быть индикатор, фиксирующий точку эквивалентности при титровании.
4. Титрант должен иметь точную концентрацию [1].

Кислотно-основное титрование

Основное уравнение реакции между кислотой и основанием в соответствии с теорией Брэнстеда-Лоури выглядит так:



Основание и кислота, которые используются в титриметрическом методе, должны реагировать с большой скоростью, и

равновесие должно сдвигаться вправо, то есть изменение свободной энергии должно быть значительным. Вблизи точки эквивалентности происходит заметное изменение концентрации ионов водорода.

Основные ошибки титриметрического анализа могут быть вызваны следующими причинами: не точная концентрация титранта, использование неподходящего индикатора, субъективные трудности при обнаружении изменяемого цвета индикатора, конкурирующие равновесия в растворе.

При выборе неводных растворителей используют общее правило: для того чтобы превратить слабое основание в сильное, используют сильноокислые растворители. Для перевода слабых кислот в сильные используют сильноосновные растворители. Метод кислотно-основного титрования в неводных средах используется в фармацевтическом анализе для определения антибиотиков, сульфамидов и др.

При титровании слабых оснований в качестве растворителя чаще используют ледяную уксусную кислоту. Титрантом служит хлорная кислота, а индикатором – метиловый фиолетовый.

Реакцию титрования можно представить как простой перенос протона:



Такая реакция лежит в основе титрования первичных, вторичных и третичных аминов, алкалоидов, сульфамидов, пуринов, пиазолонов и аминокислот.

Прямое титрование веществ кислотного характера (фенолов, енолов, имидов, сульфамидов и др.) проводится с использованием различных растворителей: диметилформамида, н-бутиламина, этилендиамина, пиридина. В качестве титранта часто используют метилат натрия в присутствии индикатора тимолового синего:



Изучению химических методов уделяется достаточно большое количество часов на занятиях по аналитической химии (20 часов лабораторных занятий и 2 часа лекций). На занятиях студенты изучают основы титриметрического метода анализа, знакомятся с понятиями стандартизации и стандартного раствора. Изучение

кислотно-основного титрования продолжается в течение 4 занятий. На лабораторном занятии «Приготовление и стандартизация растворов титрантов» будущие провизоры учатся делать расчеты, которые в дальнейшем используют для приготовления растворов титрантов. Учатся графически отображать процесс титрования, подбирать индикатор, который поможет установить конечную точку титрования с наименьшей погрешностью. Знакомятся с двумя видами мерной посуды (посуда для грубого и точного измерения), первичным и вторичным стандартными растворами, а также учатся использовать данную посуду для приготовления соответствующих стандартных растворов. Далее студенты используют приготовленные ранее на занятии титранты для отработки методик количественного определения веществ в таких лабораторных работах как «Анализ смеси натрия гидрокарбоната и карбоната», «Определение аммония хлорида способом обратного титрования», «Определение хлороводородной и борной кислот в растворе». Получают опыт и знания по технике проведения титрования различными способами: способ заместителя – определение борной кислоты, прямой – определение натрия гидрокарбоната и карбоната, обратный – определение аммония хлорида.

В фармацевтическом анализе применяются методики кислотно-основного титрования как для определения неорганических лекарственных веществ (кислоты – HCl, H₃BO₃; соли – NaHCO₃, Li₂CO₃, Na₂B₄O₇·10H₂O), так и методики титрования в неводных средах (кофеин, фенобарбитал и пр.).

Комплексометрическое титрование

Комплексометрическое титрование – это титриметрический метод определения ионов металлов путем титрования раствором комплексообразующего агента (реактива). Титрованием с использованием комплексообразующих реагентов можно определить большинство катионов, за исключением катионов щелочных металлов.

В качестве титранта наиболее широко применяется раствор, содержащий полидентатный лиганд, – ЭДТА. Этот реагент с различными ионами металлов образует комплексы состава 1:1. Метод с применением комплексонов в качестве титранта носит название комплексонометрия.

В качестве индикаторов в комплексонометрии применяют реагенты, образующие с ионами металлов комплексы различной окраски. Процесс титрования иона металла раствором ЭДТА состоит из двух последовательных стадий: 1) титрование ионов металла раствором ЭДТА; 2) разрушение комплекса металл-индикатор и образование более прочного комплекса Ме-ЭДТА. Важно, чтобы реакция комплекса Ме-индикатор с ЭДТА протекала с достаточно большой скоростью, так как в противном случае конечная точка титрования будет зафиксирована с опозданием.

Большое внимание при изучении данного метода уделяется комплексонометрическому титрованию. Комплексонометрическое титрование – это один из методов комплексонометрии, основанный на образовании хелатов при взаимодействии катионов металлов с комплексонометрическими лигандами. Метод комплексонометрии имеет важное значение при определении общей жесткости воды (общее содержание магния и кальция). Помимо общей жесткости воды, можно определить и жесткость, обусловленную присутствием кальция. В этом случае магний осаждают в виде гидроксида магния. Гидроксид кальция растворим в воде, и кальций можно титровать в присутствии осадка гидроксида магния.

Для изучения комплексонометрического титрования будущим провизорам согласно программе отведено 12 академических часов (10 часов лабораторных занятий и 2 часа лекций). На занятиях рассматриваются различные способы комплексонометрического титрования и причины их использования при определении металлов, особенности применения некоторых металлохромных индикаторов, а также теоретические основы меркуриметрического титрования. Проводят две лабораторные работы: 1) «Комплексонометрическое определение цинка сульфата», 2) «Комплексонометрическое определение кальция хлорида». Первая работа позволяет познакомиться с основными свойствами титранта, особенностями его взаимодействия с металлами, научиться готовить и проводить стандартизацию данного раствора по стандартному раствору магния сульфата с использованием в качестве индикатора эриохрома черного Т. Студенты впервые сталкиваются с применением сухой индикаторной смеси, учатся правильно ее применять при

определении конечной точки титрования. На этом же занятии проводят количественное определение сульфата цинка. Вторая работа направлена на закрепление полученных знаний.

Прямое комплексонометрическое титрование применяют для определения неорганических лекарственных веществ (солей, оксидов металлов). Реже применяется косвенное комплексонометрическое определение солей органических оснований (некоторые алкалоиды, производные фенотиазина).

Осадительное титрование

Разработано большое количество титриметрических методик, основанных на осаждении определяемого вещества. Для определения лекарственных веществ, содержащих галогенид-ионы, применяют меркурометрию и различные варианты аргентометрии. Наиболее важными являются методы титрования галогенидов (титрант – нитрат серебра) и сульфатов (титрант – хлорид бария). Используемые индикаторы в осадительном титровании можно разделить на три группы: 1) индикаторы, образующие окрашенные осадки; 2) индикаторы, образующие окрашенные комплексы; 3) адсорбционные индикаторы.

В зависимости от способа установления точки конца титрования различают методы Мора, Фольгарда и Фаянса. Методом Мора определяют хлориды и бромиды, а методом Фаянса – йодиды.

В методе Мора хлорид-ионы титруют стандартизированным раствором нитрата серебра, используя в качестве индикатора соль хромовой кислоты. В момент полного осаждения хлорид-ионов избыток серебра (I) с хромат-ионами образует красный осадок хромата серебра. Точность результата определения хлорида зависит от концентрации индикатора. При большом количестве хромата конечная точка титрования предшествует точке эквивалентности. Если хромата недостаточно, то конечная точка фиксируется позже.

Метод Фольгарда применяется как для определения серебра (I) с использованием в качестве титранта раствора калия роданида, так и при косвенном количественном определении галогенидов, осаждаемых серебром нитратом. Появление красного окрашивания раствора (индикатор – железосаммонийные квасцы) указывает на конечную точку титрования.

Адсорбционные индикаторы применяются и при титриметрическом определении сульфат-ионов. В качестве титранта используют раствор бария хлорида, и в качестве индикатора – ализарин красный S. При избытке титранта осадок изменяет окраску от желтой до розовой. Предложены методики определения органических лекарственных веществ, которые образуют малорастворимые соли (сульфаниламиды, барбитураты и др.).

Тема «Осадительное титрование» в программе данного предмета занимает 7 часов (одно лабораторное занятие – 5 часов и одна лекция – 2 часа). Метод осадительного титрования имеет большое значение для определения галогенсодержащих веществ, а также проведения титрования в сильно кислых средах (меркурометрия). Во время занятия студенты знакомятся с особенностями каждого из методов осадительного титрования, с достоинствами и недостатками данного метода. Сталкиваются с неизвестными ранее понятиями – осадительный и адсорбционный индикаторы – и разбирают механизм их действия при достижении конечной точки титрования. Во время лабораторной работы «Аргентометрическое определение калия йодида» осуществляют приготовление и стандартизацию раствора титранта серебра нитрата по первичному стандартному раствору натрия хлорида и последующее определение калия йодида.

Окислительно-восстановительное титрование

Индикаторы, используемые в окислительно-восстановительном титровании, – редокс-индикаторы – представляют собой ярко окрашенные вещества, изменяющие окраску при окислении или восстановлении. Редокс-индикатор изменяет свою окраску в определенной области значений потенциала. Индикатор должен восстанавливаться или окисляться быстро и обратимо.

Лучшим индикатором является ферроин-трис (1,10-фенантролин) железа (II), при окислении ферроина кроваво-красная окраска переходит в бледно-голубую окраску комплекса железо (III) – ферриин. Стандартный потенциал пары ферриин-ферроин равен +1,06 В, поэтому ферроин применяется в цериметрии (титрование раствором церия (IV)).

Окислительно-восстановительное титрование проводят по двум направлениям:

титрование окислителя и титрование восстановителя. Первое направление реже используется, так как предварительно необходимо определяемый элемент окислить до высшей степени окисления. Например, соединения Cr (III) окисляют до Cr (VI) с применением калия персульфата. В этом случае в качестве титранта-восстановителя используют раствор железа (II).

Широко применяется и титрант-восстановитель тиосульфат натрия. Например, этот титрант используется при косвенном иодиметрическом определении окислителей (дихромат, гипохлорит, иодат, периодат, соли меди (II) и др.). После добавления к определяемому окислителю избытка калия йодида выделяется иод, который титруют раствором натрия тиосульфата. Титранты-окислители применяются в следующих методах: перманганатометрия, дихроматометрия, цериметрия, иодометрия, хлориодометрия, иодатометрия, броматометрия, бромометрия, нитритометрия.

Перманганатометрия основана на применении калия перманганата в качестве титранта. Для стандартизации калия перманганата применяют натрия оксалат $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Конечную точку титрования устанавливают по появлению исчезающей розово-фиолетовой окраске перманганата. В данном методе калия перманганат – титрант и индикатор.

В *дихроматометрическом* титровании в качестве титранта применяют калия дихромат $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. Стандартный раствор калия дихромата готовят раствором его точной навески калия дихромата. Для обнаружения конечной точки титрования в дихроматометрическом титровании применяют дифениламин, ферроин и др.

В *цериметрическом* титровании в качестве титранта обычно используют сернокислые растворы церия (IV), которые более устойчивы по сравнению с растворами церия (IV) в хлорной и азотной кислотах. Стандартный раствор церия (IV) сульфата обычно является вторичным. Поэтому для его стандартизации используют натрия оксалат, соль Мора и др. В качестве индикаторов используют те же реагенты, что и в дихроматометрии.

Иодометрия (прямое титрование иодом) применяется реже, так как иод является слабым окислителем. Индикатором

является раствор крахмала, в конечной точке титрования появляется синяя окраска комплекса иод-крахмал. Титрование проводят в нейтральных или слабокислых

растворах.

Особый интерес представляет метод определения воды в неводных средах с использованием реактива Фишера.

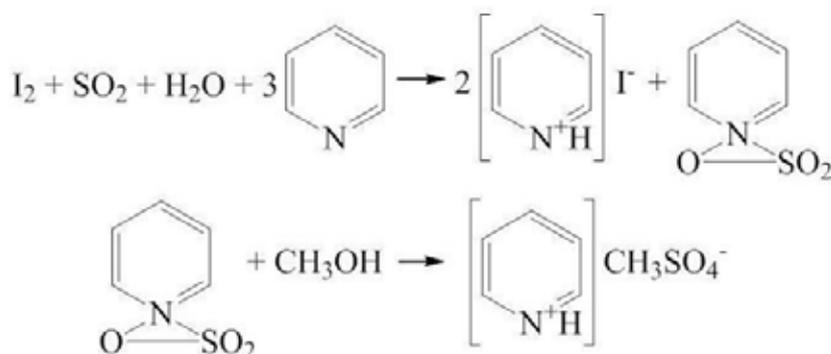


Рисунок 1. – Уравнение реакции взаимодействия реактива Карла Фишера с водой

В этом методе растворитель (пиридин) принимает участие в окислительно-восстановительной реакции.

Иод входит в состав реактива Фишера, который применяется для определения воды в органических материалах.

Прямое иодометрическое титрование применяется для количественного определения соединений мышьяка (III), сурьмы (III), а также некоторых органических веществ, например, аскорбиновой кислоты, метамизол-натрия и др.

В *хлориодометрическом* титровании в качестве титранта используется иода монохлорид ICl , который в зависимости от условий может восстанавливаться как до иодида, так и до иода. Хлорид иода имеет некоторые преимущества по сравнению с иодом: более сильный окислитель и более устойчив.

При стандартизации раствора ICl используют избыток иодида калия. Выделившийся иод титруют стандартным раствором натрия тиосульфата. Хлориодометрия применяется как для определения неорганических (соли As (III), Sb (III), Sn (II)), так и органических веществ. Иода монохлорид в отличие от иода способен вступать в реакции электрофильного замещения, что позволяет этим методом определять фенолы, сульфамиды, некоторые гетероциклические соединения.

В методе *иодатометрии* в качестве титранта используют калия иодат KIO_3 , который является более сильным окислителем по сравнению с иодом и монохлоридом йода. В зависимости от условий проводи-

мого титрования калия иодат может восстанавливаться до иодида (кислая среда) или до иода (сильнокислая среда, 3–9 М HCl). Калия иодат соответствует требованиям первичного стандарта. При необходимости возможна стандартизация с применением калия иодида и натрия тиосульфата.

Титриметрические методы, в которых в качестве титранта используются бромсодержащие реагенты, делят на два вида: *броматометрия* (титрант KBrO_3) и *бромометрия* (определяемое вещество взаимодействует с бромом, который выделяется при взаимодействии калия бромата с калием бромидом). Подобно калию йодату, калия бромат может быть первичным стандартным раствором или приготовленный раствор калия бромата стандартизируют с применением KI и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Прямое броматометрическое титрование применяют при определении сурьмы (III), мышьяка (III) и органических веществ.

Бромометрия чаще используется для определения органических веществ, вступающих в реакции электрофильного замещения.

Нитритометрическое титрование (титрант NaNO_2) в основном применяется при количественном определении первичных, вторичных ароматических аминов, гидразидов. Для стандартизации NaNO_2 применяют сульфаниловую кислоту или стрептоцид. Для определения конечной точки титрования используют как внутренний (тропеолин 00, нейтральный красный), так и внешний индикатор (йодидкрахмальная бумага).

По количеству часов окислительно-восстановительное титрование занимает самое большое время по сравнению с другими методами титрования (25 часов лабораторных занятий и 2 часа лекций). Это связано с тем, что при определении лекарственных веществ могут быть использованы разные вещества, выступающие в качестве титранта. Начинают изучение данного материала с общей характеристики методов окислительно-восстановительного титрования, знакомятся с индикаторами, которые используются в данном методе, а также выполняют лабораторную работу по теме «Приготовление растворов титрантов». На последующих занятиях приготовленные растворы титрантов стандартизируют и используют для количественного определения. Первый метод, который изучают студенты, – йодометрия. При изучении данного метода разбираются подробно различные способы определения веществ. Особое внимание уделяют прямому титрованию с использованием реактива Карла Фишера, а также определению активного хлора и ионов меди (II) способом титрования заместителя. Выполняется лабораторная работа «Стандартизация раствора натрия тиосульфата. Йодометрическое определение аскорбиновой кислоты». Стандартизацию раствора натрия тиосульфата проводят по первичному стандартному раствору калия дихромата с использованием специфического индикатора крахмала. При выполнении данной работы особое внимание уделяется разбору причин нестабильности натрия тиосульфата как титранта, а также правильности использования крахмала в качестве индикатора и процессам, которые могут происходить при несвоевременном внесении данного индикатора.

Следующие методы, которые рассматриваются на занятии, – хлориодометрия, иодатометрия, броматометрия и нитритометрия. В этой части окислительно-восстановительного титрования подробно рассматриваются вопросы приготовления и стандартизации соответствующих титрантов, особенности методов обнаружения конечной точки и возможные способы титрования. Особое внимание на занятии уделяют методике определения йодного числа путем хлориодометрического титрования и бромометрическому определению веществ с использованием

бромид-броматной смеси. На этом занятии выполняется лабораторная работа «Нитритометрическое определение новокаина». Выполняя эту работу, будущие провизоры приобретают навык приготовления и стандартизации раствора натрия нитрита по сульфаниловой кислоте. Впервые студенты выполняют анализ методом отдельных навесок, учатся правильно выполнять технику титрования при нитритометрическом определении веществ. В связи с тем что реакция протекает медленно, важно соблюдать определенную скорость титрования, а также соблюдать температурный режим, чтобы не происходило разрушения продукта реакции.

Четвертое занятие по данной теме направлено на изучение методов перманганатометрии, дихроматометрии и цериметрии. Кроме вопросов приготовления и стандартизации титрантов, в данных методах рассматриваются условия, которые необходимо создать для протекания окислительно-восстановительных реакций. При изучении перманганатометрии обращается особое внимание на определение органических веществ данным методом, а при изучении дихроматометрии – на определение химического потребления кислорода. Интересным является то, что в методах перманганатометрии и цериметрии обнаружение конечной точки титрования может осуществляться как с помощью индикаторов, так и по собственной окраске раствора. Выполняется лабораторная работа «Перманганатометрическое определение пероксида водорода». В этой работе проводят стандартизацию раствора калия перманганата по щавелевой кислоте. Студенты при выполнении данного опыта впервые сталкиваются с автокаталитической реакцией, когда скорость реакции зависит от того, как быстро образуется продукт реакции, который и является катализатором. Особое внимание обращается на то, что при выполнении данного метода важно, чтобы вся используемая посуда была стеклянной (воронки, пробки, бюретки со стеклянным запорным устройством). После того как будет установлена точная концентрация раствора титранта, выполняется определение массовой концентрации водорода пероксида.

Весь пройденный материал закрепляется путем составления сводной таблицы по всем методам титрования, а также путем решения ситуационных задач.

Последнее занятие по окислительно-восстановительному титрованию направлено на систематизацию пройденного материала и контроль полученных знаний в виде контрольной работы и отработку навыков при выполнении лабораторной работы «Дихроматометрическое определение железа (II)».

Лабораторные работы по химическим методам анализа: «Идентификация неизвестного неорганического вещества», «Приготовление и стандартизация растворов титрантов», «Анализ смеси натрия гидрокарбоната и карбоната», «Комплек-

сонометрическое определение цинка сульфата», «Комплексонометрическое определение кальция хлорида», «Стандартизация раствора натрия тиосульфата. Иодометрическое определение аскорбиновой кислоты», «Нитритометрическое определение новокаина», «Перманганатометрическое определение водорода пероксида» – входят в перечень работ к экзамену по практическим навыкам.

При анализе фармацевтических субстанций (ГФ РБ) применяются как химические, так и инструментальные методы (рисунок 2).

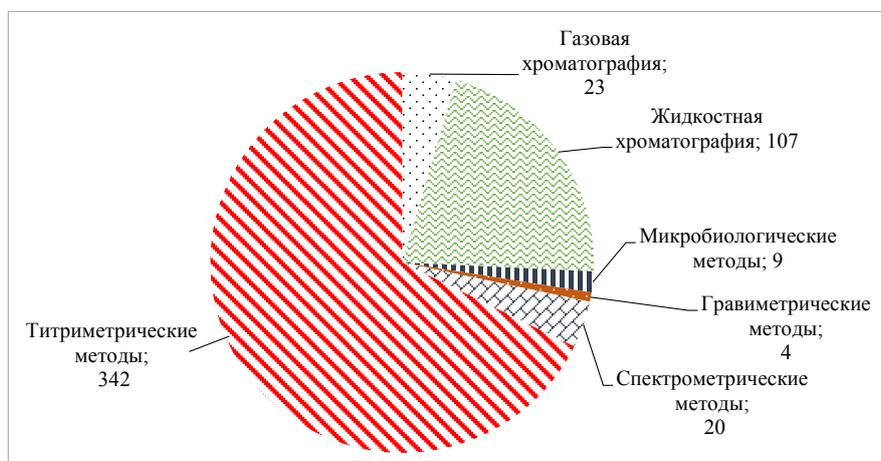


Рисунок 2. – Методы анализа фармацевтических субстанций (ГФ РБ)

Из рисунка 2 видно, что значительное место занимают химические методы (346 статей). Среди титриметрических методов,

применяемых в фармацевтическом анализе, лидирующее положение занимает метод неводного титрования (рисунок 3).

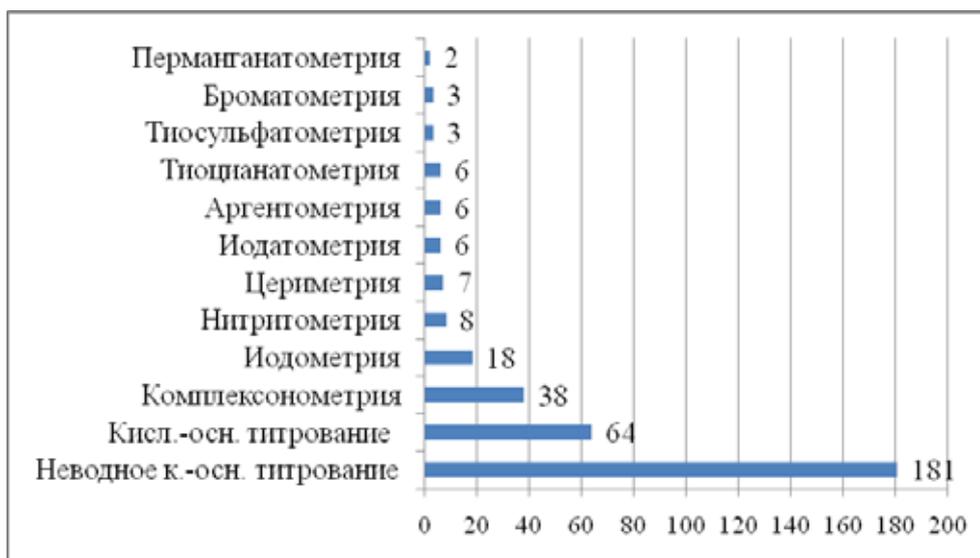


Рисунок 3. – Титриметрические методы в фармацевтическом анализе

Весь изучаемый студентами материал логично структурирован и доступен в виде учебных пособий с грифом Министерства образования Республики Беларусь и Министерства здравоохранения Республики Беларусь [6–8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К основным химическим методам анализа, которые изучают на фармацевтическом факультете, относятся гравиметрия и титриметрия. Химические методы отличаются высокой точностью, быстротой при выполнении анализа и доступностью оборудования. На лабораторных занятиях студенты изучают теоретические основы этих методов и приобретают соответствующие практические навыки для их применения в будущей профессии. В образовательном процессе, как и в фармацевтической практике, осваиваются и применяются следующие химические методы анализа: перманганатометрия, броматометрия, тиосульфатометрия, тиоцианатометрия, аргентометрия, иодатометрия, цериметрия, нитритометрия, иодометрия, комплексонометрия, кислотно-основное титрование и неводное кислотно-основное титрование. Химические методы применяются в 346 статьях, что составляет 68,5 %, из которых лидирующее положение занимает метод неводного титрования (181 статья). В результате проведенного анализа фармакопейных статей в Государственной фармакопее Республики Беларусь установлено, что химические методы анализа и в XXI веке широко применяются в фармации.

SUMMARY

A. I. Zhebentyaev, I. N. Dudareva
CHEMICAL METHODS OF ANALYSIS IN
PHARMACEUTICAL PRACTICE
AND EDUCATIONAL PROCESS

Chemical methods of analysis have certain advantages compared to instrumental methods: fastness, availability of equipment and reagents, simplicity of the methods. Therefore, these methods are used in the pharmaceutical analysis and mainly in the analysis of the pharmaceutical substances. The students of the Pharmaceutical Faculty study not only the theory of chemical methods but also perform a laboratory work as a result of which they acquire necessary skills for

the future profession in laboratory classes in Analytical Chemistry. The main chemical methods used in the quantitative analysis are gravimetry and titrimetry (acid-base, complexometric, precipitation and redox titration). In the educational process teaching methods with the use of modern pedagogical technologies are applied. The material on the topics is placed in the distance learning system (training videos, tests, assignments, lectures and etc.). Presentations and display material which contributes to visualization are in active usage. Computer testing and various tests allowing to control knowledge survivalability are used for the knowledge control. Analysis of pharmacopoeial articles in the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (BSP) shows that chemical methods are used in 346 articles which makes 68.5%. The leading position is taken by the method of non-aqueous titration (181 articles) among the titrimetric methods.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы аналитической химии: учеб. для вузов : в 2 кн. Кн. 1 / под ред. Ю. А. Золотова. – Москва: Высш. шк., 2004. – 460 с.
2. Аналитическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. И. Жебентяев, М. Н. Сабодина, М. Л. Пивовар. – Минск, 2022. – 22 с.
3. Фармацевтическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. К. Жерносек, В. А. Куликов, Ж. М. Дергачёва. – Минск, 2015. – 26 с.
4. Токсикологическая химия: типовая учеб. программа по учеб. дисциплине для специальности 1-79 01 08 «Фармация» / сост.: А. И. Жебентяев, М. Л. Пивовар, Е. Н. Каткова. – Минск, 2016. – 21 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II): в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.
6. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Химические методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – 2-е изд. стер. – Минск: Новое знание ; Москва: ИНФРА-М, 2020. – 542 с.
7. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия.

Практикум : учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание ; Москва: ИНФРА-М, 2013. – 429 с.

8. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия в вопросах, задачах и тестовых заданиях: пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 08 "Фармация" / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2019. – 183 с.

REFERENCES

1. Zolotov IuA, redaktor. Fundamentals of Analytical Chemistry: ucheb dlia vuzov : v 2 kn. Kn. 1. Moskva, RF: Vyssh shk; 2004. 460 s. (In Russ.)

2. Analytical chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhebentiaev AI, Sabodina MN, Pivovar ML, sostaviteli. Minsk, RB; 2022. 22 s. (In Russ.)

3. Pharmaceutical chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhernosek AK, Kulikov VA, Dergacheva ZhM, sostaviteli. Minsk, RB; 2015. 26 s. (In Russ.)

4. Toxicological chemistry: tipovaia ucheb programma po ucheb distsipline dlia spetsial'nosti 1-79 01 08 «Farmatsiia». Zhebentiaev AI, Pivovar ML, Katkova EN, sostaviteli. Minsk, RB; 2016. 21 s. (In Russ.)

5. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdavookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redaktor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1368 s. (In Russ.)

6. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Chemical methods of analysis: ucheb posobie. 2-e izd ster. Minsk, RB: No-voe znanie; 2020. 542 s. (In Russ.)

7. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Praktikum : ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; 2013. 429 s. (In Russ.)

8. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry in questions, tasks and tests: posobie dlia studentov uchrezhdenii vyssh. obrazovaniia, obuchaiushchikhsia po spetsial'nosti 1-79 01 08 "Farmatsiia". Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t; 2019. 183 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел. +375 (212) 64 81 34,
Дударева И. Н.

Поступила 23.02.2023 г.