

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

С.І. Коваленко
С.О. Васюк
О.О. Портна

КОМПЛЕКСИМЕТРІЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ

*Навчальний посібник для студентів вищих медичних
закладів IV рівня акредитації*

Видання друге,
виправлене та доповнене

Запоріжжя
Видавництво ЗДМУ
2014

УДК
ББК
Ч-

Схвалено Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як навчальний посібник для студентів вищих медичних закладів IV рівня акредитації (протокол №4 від 29.11.2006 року), Вченою радою ЗДМУ (протокол №10 від 20.05.2014 року)

Рецензенти:

Лесик Роман Богданович, професор кафедри фармацевтичної, органічної хімії і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор фармацевтичних наук, професор

Георгіянц Вікторія Акопівна, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків), доктор фармацевтичних наук, професор

Коваленко С.І., Васюк С.О., Портна О.О.

Комплексиметрія у фармацевтичному аналізі: Навч. посібник для студ. вищ. мед. закл. IV рівня акредитації. 2-е вид., випр. та допов. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2014. - 194 с.

ISBN
ISBN

У навчальному посібнику наведені загальні уявлення про комплексні (координаційні) сполуки, основи координаційної теорії, координаційна теорія А. Вернера, механізми утворення комплексних сполук, ізомерія та їх класифікація. Показана можливість застосування комплексних сполук у фармацевтичному аналізі з розкриттям основ комплексонометричного титрування: комплексиони, комплекси ЕДТОК з іонами металів, титранти методу, криві титрування та встановлення точки еквівалентності, способи проведення. Наведені приклади аналізу якості лікарських речовин та лікарських форм, що містять лужноземельні і важкі метали, згідно вимог сучасної аналітичної нормативної документації. Показана можливість застосування комплексонів та комплексонатів у медицині та фармації. В навчальному посібнику 12 рис., 17 таблиць.

Видання призначене для студентів фармацевтичних ВУЗів і факультетів, може бути рекомендоване для провізорів-інтернів, провізорів-аналітиків, слухачів курсів підвищення кваліфікації і фахівців, що займаються аналізом лікарських засобів.

© Коваленко С.І., Васюк С.О., Портна О.О., 2014
© Запорізький державний медичний університет

ISBN
ISBN

ЗМІСТ

Передмова.....	4
Вступ.....	6
I. БУДОВА, МЕХАНІЗМИ УТВОРЕННЯ ТА ІЗОМЕРІЯ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК	14
1.1. Природа хімічного зв'язку в комплексних сполуках.....	14
1.2. Механізми реакцій комплексоутворення.....	17
1.3. Внутрішньокомплексні солі.....	18
1.4. Просторова будова та ізомерія комплексних сполук.....	20
1.5. Контрольні питання.....	24
II. КОМПЛЕКСИМЕТРИЧНЕ ТИТРУВАННЯ	25
2.1. Сутність методу та вимоги, що пред'являються до реакцій в комплексиметрії.....	25
2.2. Класифікація методів комплексиметрії.....	26
2.3. Меркуриметричне титрування (меркуриметрія).....	27
2.3.1. Титранти.....	31
2.4. Задачі.....	32
2.5. Контрольні питання.....	33
III. КОМПЛЕКСОНОМЕТРІЯ. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНОГО ТИТРУВАННЯ	35
3.1. Комплекси.....	35
3.2. Комплекси ЕДТОК з іонами металів.....	39
3.3. Теоретичні основи та вимоги, що пред'являються до комплексометричного титрування. Титранти.....	44
3.4. Криві титрування.....	47
3.5. Встановлення точки еквівалентності (ТЕ).....	51
3.5.1. Металоіндикатори.....	52
3.5.2. Специфічні індикатори.....	60
3.5.3. Металоіндикатори, які рекомендує використовувати Державна Фармакопея України для комплексометричного титрування.....	62
3.5.4. Металоіндикатори, які рекомендує використовувати інша аналітична нормативна документація для комплексометричного титрування.....	63
3.5.5. Інші методи встановлення точки еквівалентності (ТЕ).....	65
3.6. Помилки комплексометричного титрування.....	78
3.7. Задачі.....	79
3.8. Контрольні питання.....	80

IV. СПОСОБИ ПРОВЕДЕННЯ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНОГО ТИТРУВАННЯ.....	82
4.1. Пряме комплексонометричне титрування.....	82
4.2. Зворотне комплексонометричне титрування.....	88
4.3. Замісне комплексонометричне титрування.....	90
4.4. Кислотно-основне титрування.....	91
4.5. Задачі.....	92
4.6. Контрольні питання.....	94
V. КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ТИТРУВАННЯ В АНАЛІЗІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН, ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.....	95
5.1. Аналіз якості лікарських речовин згідно вимог Державної Фармакопеї України.....	95
5.1.1. Сполуки міді.....	95
5.1.2. Сполуки магнію.....	99
5.1.3. Сполуки кальцію.....	105
5.1.4. Сполуки цинку.....	112
5.1.5. Сполуки барію.....	118
5.1.6. Сполуки ртуті.....	120
5.1.7. Сполуки алюмінію.....	123
5.1.8. Сполуки свинцю.....	127
5.1.9. Сполуки вісмуту.....	131
5.1.10. Сполуки заліза.....	135
5.2. Аналіз якості лікарських форм, які містять лікарські речовини з групи лужноземельних та важких металів.....	139
5.3. Задачі.....	153
5.4. Контрольні питання.....	154
VI. КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ТВЕРДОСТІ ВОДИ.....	155
6.1. Задачі.....	157
6.2. Контрольні питання.....	158
VII. КОМПЛЕКСОНИ ТА КОМПЛЕКСОНАТИ У МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ.....	139
7.1. Застосування комплексонатів у медичній практиці.....	161
7.1.1. Унітіол.....	163
7.1.2. Димеркаптобурштинова кислота (сукцімер).....	164
7.1.3. Пеніциламін.....	165
7.1.4. Алюмініон.....	166
7.1.5. Пектин.....	166

7.2. Комплексонати та їх антидотна дія.....	167
7.2.1. Етилендіамінтетраоцтова кислота.....	168
7.2.2. Тетацин.....	168
7.2.3. Пентацин.....	170
7.2.4. Фосфорвмісні комплексонати: тримефацин, фосфіцин, ксидіфон.....	170
7.2.5. Фітин.....	173
7.2.6. Комплексонати заліза.....	173
7.2.7. Кобальтові комплексонати.....	174
7.2.8. Комплексонати золота.....	174
7.2.9. Комплексонати платини.....	177
7.3. Біокомплексні сполуки.....	181
7.4. Інші види комплексних сполук.....	185
Предметний показчик.....	188
Література.....	192

ПЕРЕДМОВА

Створення Державної Фармакопеї України, перехід України на більш високий якісний рівень фармації і на європейські стандарти якості лікарських засобів ставить перед фармацевтичною школою України завдання по створенню багатопрофільної підготовки майбутніх фахівців для усіх існуючих спеціальностей фармацевтичної індустрії, а також по формуванню ідеології фармацевтичної галузі.

Відбір та систематизація матеріалу для навчального посібника, який призначений для студентів фармацевтичних факультетів, проводився у відповідності з навчальними програмами аналітичної та фармацевтичної хімії. Головні задачі даних дисциплін – заложити основи та фундаментальні знання з фармакопейного та фармацевтичного аналізу, використовуючи які майбутні фахівці могли б вирішувати різнобічні та складні питання пов'язані з контролем якості лікарських засобів.

У даному навчальному посібнику у вступі наведені загальні уявлення про комплексні (координаційні) сполуки, викладені основи координаційної теорії, координаційна теорія А. Вернера, класифікація комплексних сполук, наведені основні представники комплексонів та комплексонатів, які використовуються у медичній та фармацевтичній практиці. Розділ I присвячено природі хімічного зв'язку в комплексних сполуках, механізмам їх утворення, наведені деякі аспекти просторової будови та ізомерії комплексних сполук. Такий підхід дозволив вирішити актуальну проблему аналітичної та фармацевтичної хімії, пояснити та надати можливість засвоїти студентам особливості будови внутрішньоконкомплексних солей. Крім того, щоб не викладати у вступі та розділі I значний об'єм матеріалу та забезпечити стислий зміст, у посібник були включені лише короткі відомості щодо комплексних сполуках (основні знання з цих питань одержані студентами на кафедрах неорганічної, органічної, біорганічної і фізичної та колоїдної хімії). Таким чином, студент, вивчаючи у наступних розділах комплекснометричні методи титрування, володіє основними знаннями щодо комплексних сполук, їх будови, стійкості, ізомерії, знає основні поняття, такі як «комплексоутворювач», «ліганд», «координаційне число», «дентатність» тощо.

У наступних розділах показана можливість застосування комплексних сполук у фармацевтичному аналізі з розкриттям основ комплекснометричного титрування: комплексонометричний метод, титранти методу, криві

титрування та встановлення точки еквівалентності, способи проведення. Викладення фактичного матеріалу по комплексонатах (комплекси ЕДТОК з іонами металів) зроблено по єдиному методичному принципу, в основу якого покладена групова належність елементів у періодичній системі. Необхідно відмітити, що розділи IV-VI мають значне практичне значення, вони розкривають способи проведення комплексонометричного титрування, наводять приклади аналізу якості лікарських речовин та лікарських форм, що містять лужноземельні і важкі метали, згідно вимог ДФУ та аналітичної нормативної документації. В розділ VII наведена інформація щодо використання комплексонів у медицині, як препаратів з антидотною дією. Звернена увага на їх важливу роль у біологічних процесах, приведені приклади лікарських препаратів.

В навчально-методичному посібнику наведені основні положення по комплексонометрії згідно вимог ДФУ, приклади приготування титрованих розчинів, індикаторів. Розкрито ряд фізико-хімічних методів, які застосовуються для встановлення точки еквівалентності у комплексонометрії. Необхідно відмітити, що основні теоретичні викладки мають практичне підкріплення (наведені приклади методів, задач), а у кінці кожного розділу наведені задачі та контрольні запитання, які рекомендовані авторами для самостійної роботи.

Навчально-методичний посібник призначений для студентів фармацевтичних ВУЗів і факультетів, може бути рекомендований для викладачів, магістрів, аспірантів, провізорів-інтернів, провізорів-аналітиків, слухачів курсів підвищення кваліфікації та фахівців, що займаються аналізом лікарських засобів.

Автори вдячні офіційним рецензентам завідувачу кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська Політехніка», д. х. н., проф. В.П. Новікову та професору кафедри фармацевтичної, органічної хімії і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, д.фарм.н. Р.Б. Лесику за рекомендації та зауваження, які дозволили покращити якість навчально-методичного посібника.

Автори будуть вдячні читачам за будь-які зауваження та корисні поради щодо змісту та оформлення посібника. Пропозиції та зауваження можна надсилати на E-mail: kovalenkoserhiy@gmail.com

Автори

ВСТУП

Дослідникам давно були відомі сполуки, що не вкладалися в рамки елементарних уявлень про валентність. Ян Берцеліус запропонував називати такі сполуки - сполуками вищого порядку. Згодом з'явився термін молекулярні сполуки. Остання назва підкреслює, що нові сполуки утворилися не з окремих атомів або радикалів, а в результаті сполучення декількох бінарних молекул, причому молекули, які утворюють ці сполуки, не зазнають істотних змін. Наприклад: $\text{NaN} \cdot \text{VH}_3$; $\text{LiH} \cdot \text{AlH}_3$; $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$, $\text{Fe}(\text{CN})_2 \cdot 4\text{KCN}$ тощо. Приведені формули не відображають істинної будови даних сполук, а іони, які входять до комплексу, не можна ідентифікувати за допомогою звичайних аналітичних реакцій і, крім того, комплексні сполуки мають специфічні фізико-хімічні властивості. Термін "комплекс" і "комплексні сполуки" з'явився дещо пізніше, і був уперше запропонований у 1890 році учнем В.Оствальда - великим українським хіміком В.А. Кістяковським.

У той час у літературі зустрічалась значна кількість визначення понять комплексні сполуки. Комплексними сполуками називали сполуки, будову яких не можна пояснити нормальним числом валентностей електронів; сполуки, які утворюються шляхом притягування складових частин, що не зв'язано з виникненням нових електронних пар; сполуки, при сполученні компонентів яких утворюються позитивно або негативно заряджені складні іони, здатні до існування як у кристалі, так і в розчині; сполуки, у яких валентність атома комплексу перевищувала стехіометричну валентність його, яка визначається номером групи в періодичній системі. Під вищезазначені визначення (розуміється недосконалі) не підпадали внутрішньокомплексні солі, кисневі кислоти типу сірчаних та відповідні їх солі і т.п. Ця обставина, однак не є недоліком, тому що в ряді випадків ці сполуки також можна розглядати як комплексні.

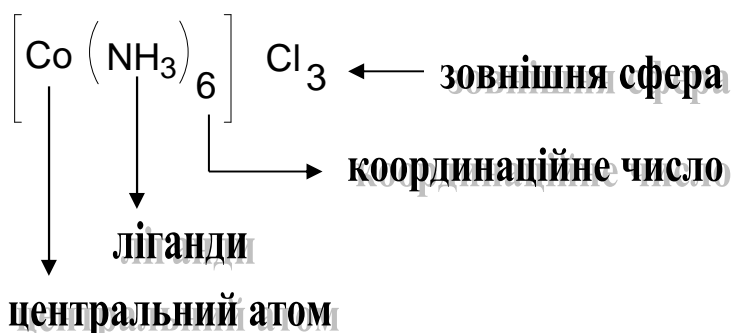
Усе вищенаведене привело до необхідності створення теорії будови зазначених сполук. Дану теорію створив А. Вернер. Вернер відмічав, що будову комплексних сполук не можливо втиснути у теорію валентності і тому розширив уяву про саму валентність, увівши поняття про так звану побічну валентність. Головна валентність відповідає класичній валентності, закономірності якої знаходять відображення у періодичній системі. В результаті прояву головної валентності утворюються сполуки першого порядку. Силами, що відповідають побіч-

ній валентності, Вернер називає ті прояви хімічної спорідненості, що обумовлюють взаємне сполучення окремих, здатних до самостійного існування молекул. У результаті прояву сил побічної валентності утворюються сполуки вищого порядку. Так, *комплексними сполуками*, відповідно до визначення А.Вернера, називають сполуки вищого порядку, які являються стійкими у водних розчинах або розпадаються в незначній мірі.

Класична координаційна теорія швейцарського хіміка А. Вернера з'явилась в 1893 році і на сьогодні вона найбільш вдало пояснює властивості і будову цих сполук. Через два десятиліття за розробку зазначеної теорії А.Вернер став лауреатом Нобелівської премії в області хімії.

Суть даної теорії можна звести до наступних положень:

- центральне місце у комплексних сполуках займає комплексоутворювач – звичайно позитивно заряджений іон (найчастіше метал);
- навколо комплексоутворювача розташовані або координовані ліганди – іони протилежного знаку або нейтральні молекули;
- комплексоутворювач і ліганди утворюють внутрішню сферу комплексної сполуки. Іони, які не увійшли у внутрішню сферу, складають зовнішню сферу комплексної сполуки;
- число, яке показує скільки лігандів зв'язано у внутрішній сфері з іоном-комплексоутворювачем, називається координаційним числом.



Число атомів або група атомів, безпосередньо приєднаних до центрального атома, за Вернером називається *координаційним числом*. Число координаційних зв'язків, які утворюються одним і тим же лігандом з одним іоном металу-комплексоутворювача, називається дендатністю. Ліганди можуть бути монодентатними та полідентатними (бі-, три-, тетра-, пента-, гексадентатними). При цьому не важливо, який механізм утворення зв'язків лежить при даній взаємодії. Природно, що центральний атом або його іони, що відповідають різним ва-

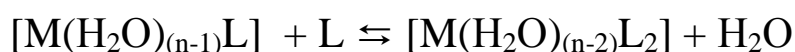
лентним станам, повинні мати різну здатність до координації або мати різне координаційне число. Тобто, при порівнянні координаційного числа центрального атома елемента з цифрою його валентності, можна зробити наступний висновок: якщо навколо даного іона скоординовані лише одновалентні іони, то координаційне число більше валентності, а якщо багатовалентні іони, то дане число може бути і менше валентності. Далі, необхідно відзначити, що координаційне число може мінятися. Відомо, що для ряду елементів (*s*- і *p*-елементи), характерна постійна валентність, і набагато більшому числу елементів (*d*- і *f*-елементи) властива перемінна валентність. Отже, якщо врахувати розходження в хімічній природі елементів, що можуть бути центральними атомами в комплексах, стає зрозуміло, що і самі ці комплекси повинні сильно розрізнятися у відношенні всієї сукупності фізичних і хімічних властивостей. Однак загальним у них усіх є наявність комплексного іона, що складається з центрального атома і координованих залишків, які у сукупності займають визначену кількість координаційних місць.

Реакції утворення комплексної сполуки описується константою утворення або константою стійкості комплексу - β_n (повна, загальна).

Іони металів у розчині координують молекули розчинника (води), тобто сольватовані (гідратовані), тому реакцію утворення комплексів можна уявити, як реакцію витіснення молекул розчинника з внутрішньої координаційної сфери металу-комплексоутворювача молекулами ліганду. Реакція заміщення молекул розчинника у внутрішній координаційній сфері може перебігати з різною швидкістю. Кожну з цих швидкостей можна охарактеризувати константою рівноваги. Ці константи описують кожний з етапів реакції комплексоутворення і називаються ступінчастими константами стійкості:



$$K_1 = \frac{[ML]}{[M] \cdot [L]} = \beta_1$$



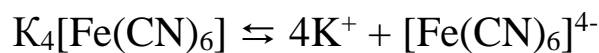
$$K_2 = \frac{[ML_2]}{[ML] \cdot [L]} = \beta_2 \quad \text{і т.д.}$$

Якщо роздивитися процес утворення комплексного іону $[ML_n]$ сумарно: $M + nL \rightarrow [ML_n]$, то константа рівноваги, що описує стійкість комплексу, називається повною константою утворення:

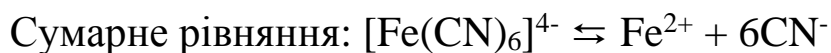
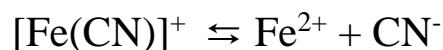
$$\beta_n = \frac{[ML_n]}{[M] \cdot [L]^n}$$

Повна константа стійкості дорівнює добутку ступінчастих констант стійкості $\beta_n = \beta_1 \cdot \beta_2$.

Ступінь стійкості комплексних іонів, забарвлення та інші властивості можуть коливатися в широких межах у залежності від умов проведення реакцій комплексоутворення, рН середовища. Ці зміни безпосередньо пов'язані з величиною констант стійкості комплексних сполук. Як уже повідомлялось, комплексні сполуки у водних розчинах дисоціюють як сильні електроліти на внутрішню та зовнішню сфери. Цей процес перебігає за типом дисоціації сильних електролітів. Рівновага за таким типом встановлюється в розчинах миттєво і практично повністю:



Утворений у результаті наведеної дисоціації комплексний іон (внутрішня сфера) також дисоціює за типом слабкого електроліту за декількома ступенями:



Необхідно відмітити, що вищенаведена дисоціація комплексних іонів перебігає у незначному ступені і підпорядковується закону діючих мас, і з кількісної сторони характеризується константою дисоціації або константою нестійкості:

$$K_{\text{нест.}} = \frac{[Fe^{2+}] \cdot [CN^-]^6}{[[Fe(CN)_6]^{4-}]}$$

Величина константи нестійкості характеризує стійкість комплексного іона у розчині. Константа нестійкості – це міра міцності комплексу: чим менша величина $K_{\text{нест.}}$, тим більш стійким є комплексний іон, та навпаки, чим більша величина $K_{\text{нест.}}$, тим менш стійким є комплекс. Виходячи з цього:

$$K_{\text{нест.}} = \frac{1}{\beta}; \beta = \frac{1}{K_{\text{нест.}}}$$

Зважаючи на те, що комплексних сполук відомо досить багато, необхідно зупинитися на їх *класифікації*. В даний час існують наступні класифікації комплексних сполук:

- за характером електричного заряду;
- за природою ліганду.

За характером електричного заряду комплексні сполуки діляться на катіонні, аніонні та нейтральні. Тобто, центральні атоми разом із лігандами можуть виступати як катіони або аніони, і можуть також виступати як нейтральні молекули.

За кількістю лігандів комплексні сполуки можуть бути:

- 1) однолігандні (*монодентатні*), тобто утворені лігандами одного типу (наприклад, сульфат тетраамінміді(II) тощо);
- 2) *змішанолігандні*, тобто утворені лігандами різного типу (діаміндихлорплатина, тригідрокситриакво-алюміній тощо).
- 3) *ді-* або *полідентатнолігандні*, які утворюють циклічні або хелатні комплексні сполуки. Зазначені сполуки містять ліганд який "захвачує" центральний атом в "клешні" (*hella* - клешня). Такі сполуки називаються клешневидні, хелатні або *комплексонатами*. Наприклад, етилендіамінтетраацетат динатрій кальцію, етилендіамінтетраацетат натрій вісмуту.

Крім того, можна привести більш детальну класифікацію за *типом лігандів*:

а) продукти сполучення солей металів з аміаком, органічними амінами та іншими компонентами азоту:

- аміакати;
- амінати;
- нітрилати;
- амідати.

б) продукти сполучення солей металів з кисневмісними компонентами:

- аквакомплекси або кристалогідрати;
- алкоголяти;
- ефірати;
- карбамати;
- ацидокомплекси (ацетати).

в) продукти сполучення солей металів із сірковмісними компонентами (сульфідами, тіоспіртами тощо);

г) комплексні сполуки типу подвійних солей (залізоамонійні галуни, алюмокалієві галуни та ін.).

д) внутрішньоконкомплексні солі;

ж) полігалогеніди, полісульфіди та їх аналоги;

з) складні кислоти (ізо-, гетеро-, гетерополікислоти тощо);

і) комплекси з ненасиченими і насиченими молекулами типу олефінів, похідні ацетилену, оксиду вуглецю та азоту та інші;

к) комплексні гідриди (тетрагідроалюмінат літію, тетрагідроборат калію та ін.);

л) комплекси, утворені сполученням металоорганічних сполук;

м) органічні молекулярні сполуки.

Таубе класифікував комплекси, поклавши в основу константи нестійкості комплексних сполук і реакції, які лежать в основі їх утворення (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація комплексів за Таубе

Комплекси	Внутрішньоробітальні	Зовнішньоробітальні
Лабільні комплекси	$\text{La}^{3+}, \text{Ce}^{4+}, \text{Ti}^{3+}, \text{Ti}^{4+}, \text{V}^{3+}, \text{V}^{4+}, \text{Nb}^{5+}, \text{Ta}^{5+}, \text{Mo}^{5+}, \text{Mo}^{6+}, \text{W}^{5+}, \text{W}^{6+}$	$\text{Al}^{3+}, \text{Mn}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Fe}^{3+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Zn}^{2+}, \text{Cd}^{2+}, \text{Hg}^{2+}$
Інертні комплекси	$\text{V}^{2+}, \text{Cr}^{3+}, \text{Mo}^{3+}, \text{Mn}^{3+}, \text{Mn}^{4+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Fe}^{3+}, \text{Co}^{3+}, \text{Pt}^{4+}$	$\text{SiF}_6^{2-}, \text{PF}_6^-, \text{SbCl}_6^-$

За Таубе, одні комплексні сполуки легко розпадаються на складові частини (лабільні комплекси), інші є більш стійкі (інертні комплекси). До комплексів першого типу відносяться аквакомплекси, деякі аміакаки, полігалогеніди та інші. У цих комплексах ліганди зв'язані з центральним атомом за рахунок електростатичних сил або йон-дипольної взаємодії. У інертних комплексах зв'язок між лігандами і центральним атомом здійснюється за донорно-акцепторним механізмом. Лише такий тип зв'язків пояснює існування стереоізомерів (геометричних і стеричних) серед комплексних сполук. Комплекси першого типу називають іонними комплексами, інші – ковалентними комплексами. Крім того, «лабільні» комплекси на відміну від «інертних» порівняно швидко реагують при обміні або заміщенні своїх лігандів.

Інша класифікація, яку пропонує Таубе, заснована на різній електронній структурі комплексу. Так, розрізняють «внутрішньоробітальні» і «зовнішньоробітальні» конфігурації, у залежності від того, беруть чи не беруть участь в координаційному зв'язку електрони «нижніх рівнів» (за головним квантовим числом) комплексоутворювача.

«Інертні» комплекси звичайно мають внутрішньоорбітальну конфігурацію (табл. 1) і характеризуються тим, що *кожна з внутрішніх d-орбіталей комплексоутворювача зайнята хоча б одним електроном*. Отже, незначна кількість інертних комплексів із зовнішньоорбітальною структурою характеризується наявністю *центрального багатозарядного іона*. Більшість комплексів із зовнішньоорбітальною структурою відноситься до класу лабільних.

Наприклад, згідно з методом валентних зв'язків у комплексній сполуці $K_4[Fe(CN)_6]$, шість CN^- -груп координуються навколо заліза за рахунок його $3d^2$ -, $4s$ - і $4p^3$ -орбіталей. В іоні Fe^{2+} , який існував до утворення комплексної сполуки, під впливом донорних CN^- спарюються $3d$ -електрони. Вільні $3d^2$ -, $4s$ - і $4p^3$ -орбіталі заповнюються σ -донорними електронами ціанід-іонів. Виходячи з цього комплексний іон $[Fe(CN)_6]^{4-}$ – діамагнітний. Комплексна сіль $[Fe(NH_3)_6]_2$ парамагнітна, зв'язок $Fe-NH_3$ слабкіший, ніж $Fe-CN$. Метод валентних зв'язків пояснює парамагнітність зазначеної сполуки, допускаючи, що аміак приєднується до іона Fe^{2+} за участю $4s$ -, $4p^3$ і $4d$ -валентних орбіталей. Отже, відмінність у магнітних властивостях комплексних іонів $[Fe(CN)_6]^{4-}$ і $[Fe(NH_3)_6]_2$, згідно з методом валентних зв'язків, пояснюється відповідно внутрішньо- та зовнішньоорбітальними зв'язками лігандів з центральним атомом (класифікація Таубе).

Номенклатура комплексних сполук на сьогодні базується на загальному правилі, в першу чергу називають аніон, а потім катіон у родовому відмінку.

Назву комплексного катіона складають наступним чином:

- спочатку називають число (кількість) лігандів, використовуючи грецькі чисельники (ди-, три-, тетра-, пента-, гекса- т.д.) і назву лігандів з закінченням "о" (наприклад, хлоро-, бромो-, нітро-, сульфато- і т.д.);
- далі називають комплексоутворювач (центральний атом) у родовому відмінку, вказуючи ступінь окислення його римськими цифрами у круглих дужках в кінці назви комплексу (наприклад, $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ - хлорид гексаамінкобальту(III); $[Pt(NH_3)_4Cl_2]Cl_2$ - хлорид дихлоротетраамінплатини(IV)).

Назву комплексного аніона складають подібно до назви катіона, спочатку вказують ліганд, далі комплексоутворювач, вказуючи ступінь окислення його римськими цифрами у круглих дужках перед його назвою. Назву комплексного аніона закінчують суфіксом "ат" (наприклад,

$K[Co(NH_3)_2(NO_2)_4]$ - тетранітродіамін(III)кобальтат калію;
 $Ba[Cr(SCN)_4(NH_3)_2]$ - діамінтетратіоціано(II)хромат барію і т.д.).

Назву нейтральних комплексів утворюють таким же чином, як і катіонів, але комплексоутворювач називають у називному відмінку, а ступінь його окислення не вказують, так як вона визначається нейтральним зарядом (наприклад, $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ - діаміндихлорплатина; $[Al(H_2O)_3(OH)_3]$ – тригідроксотриаквоалюміній і т.д.).

1. Контрольні питання

1. Дайте визначення, комплексні сполуки це...?
2. Вкажіть, які типи хімічного зв'язку характерні для комплексних сполук? Свою відповідь аргументуйте прикладами.
3. Що називають координаційним числом? Що таке максимальне і характеристичне координаційне число?
4. Які принципи закладені в основу класифікації комплексних сполук?
5. Пояснить, що таке однолігандні, змішанолігандні та полідентатнолігандні комплексні сполуки? Наведіть приклади.
6. Наведіть приклади внутрішньо- та зовнішньоорбітальних комплексних сполук?
7. Пояснить, що таке лабільні і інертні комплексні сполуки? Наведіть приклади.
8. Назвіть основні типи комплексних сполук?
9. Що таке константа стійкості і константа нестійкості комплексної сполуки?
11. Які рівноваги мають місце в розчинах комплексних сполук?
12. Що таке ступінчасті та загальні константи стійкості комплексної сполуки?
13. Наведіть приклади комплексних сполук з різними лігандами: нейтральними молекулами, аніонами.
14. Чому дорівнює координаційне число та дентатність ліганду у комплексних сполуках: а) $[Ag(NH_3)_2]NO_3$; б) $K_2[HgI_4]$; Cu^{2+} з амінооцтовою кислотою; г) Ni^{2+} з диметилгліоксимом?
15. Напишіть вираження загальної та ступінчастих констант стійкості комплексної сполуки ML_n .

I. БУДОВА, МЕХАНІЗМИ УТВОРЕННЯ ТА ІЗОМЕРІЯ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК

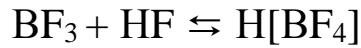
1.1. Природа хімічного зв'язку в комплексних сполуках

Утворення комплексних сполук пояснюють за електростатичної теорії і теорії ковалентних зв'язків. Згідно із першою теорією, зв'язок між центральним атомом (іоном) і лігандами зумовлений електростатичним притяганням частинок і за своєю природою аналогічний іонному. Для пояснення комплексоутворення друга теорія виходить з уявлення про електронні пари, що сполучають ліганди з атомом-комплексоутворювачем так само, як і в звичайних сполуках.

На сьогодні встановлено, що зв'язок може існувати не тільки поміж атомами, але і між будь-якими двома молекулами. Про це свідчить той факт, що взаємодія молекул часто приводить до утворення нових, більш складних структур, газоподібні речовини можуть переходити в рідкий і твердий агрегатний стан. Таким чином, у всіх цих випадках з менш складних систем (сполук 1-го порядку) утворюються більш складні системи - сполуки вищого порядку або комплексні сполуки. В основі механізму утворення комплексних сполук лежить *донорно-акцепторний зв'язок*.

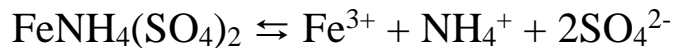
Ковалентний зв'язок може утворюватися не тільки за рахунок перекривання одноелектронних хмар, але і за рахунок двохелектронної хмари атома (донор) і вільної орбіталі іншого атома (акцептор). Так, у молекулі аміаку NH_3 азот має неподілену (вільну пару) електронів (двохелектронна хмара). В іоні водню $1s$ -орбіталь вільна; при взаємодії молекули аміаку NH_3 і іону H^+ двохелектронна хмара азоту попадає в сферу притягання йону водню і стає загальною для атому азоту і для атому водню; таким чином, виникає четвертий ковалентний зв'язок. В іоні NH_4^+ (катіон амонію) усі чотири зв'язки азоту з воднем рівноцінні і нерозрізнені, незалежно від походження. Механізм утворення такого ковалентного зв'язку за рахунок двохелектронної хмари одного атому (донор) і вільної орбіталі іншого (акцептор) називається *донорно-акцепторним*.

Утворення ковалентного зв'язку за донорно-акцепторним механізмом можливо також і в тому випадку, коли одна з молекул має неподілені пари, а інша вільні орбіталі. Наприклад, при взаємодії молекул трифториду бору (BF_3) і фториду водню (HF) утворюється сполука $\text{H}[\text{BF}_4]$.



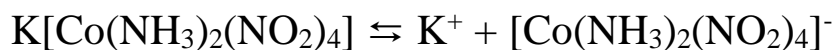
Утворення комплексного іона $[\text{BF}_4]^-$ можна уявити собі так: атом бору у BF_3 приєднує три атоми фтору за рахунок ковалентних зв'язків, оточуючи себе шістьма електронами, що займають одну s - і дві p -орбіталі. Іон фтору (F^-) має повний октет електронів у молекулі HF , при цьому він може проявляти функцію донора, представляючи неподілену пару електронів акцепторові (бору), у якого є вільна орбіталь на p -підрівні (вільна p -орбіталь). За рахунок координаційного зв'язку (позначається стрілкою, яка направлена від донора до акцептора) утворилась сполука *вищого (2-го) порядку або координаційна сполука*.

Необхідно відмітити, що існує значна кількість складних сполук, які одержують у твердому стані із водних розчинів, або вони існують у вигляді мінералів, але вони дисоціюють у розчинах на прості іони. Наприклад, залізо-амонійні галуни – $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$:



Такі сполуки, носять назву подвійних солей і вони утворені тільки іонним зв'язком.

Комплексні сполуки у водних розчинах дисоціюють на зовнішню та внутрішню сферу. Наприклад, хлорид гексаамінкобальту(III) – $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$, тетранітродіамін(III)кобальтат калію – $\text{K}[\text{Co}(\text{NH}_3)_2(\text{NO}_2)_4]$:



І тільки потім, утворений комплексний йон (внутрішня сфера) дисоціює за декількома ступенями. Тобто, між іонами внутрішньої і зовнішньої сфер існує іонний зв'язок. Хімічний зв'язок між центральним атомом і лігандами – ковалентний, утворений за обмінним і донорно-акцепторним механізмом. Так, у даному випадку шість молекул аміаку координуються іоном Co^{3+} за рахунок σ -зв'язків, утворених за донорно-акцепторним механізмом (молекули NH_3 – донори, йон Co^{3+} – акцептор електрона). Під час утворення σ -зв'язків відбувається sp -гібридизація атомних орбіталей. Координаційне число у даній сполуці визначається числом σ -зв'язків, утворених центральним атомом з лігандами за рахунок гібридизованих орбіталей.

Отже, *комплексні сполуки* – сполуки вищого (2-го) порядку, які утворюються не за рахунок нових електронних пар, а за рахунок однієї або декількох донорно-акцепторних (координаційних) взаємодій.

Для визначення структури та природи зв'язку координаційних сполук велике значення мають фізико-хімічні методи дослідження. Так, визначення їх інфрачервоних (ІЧ) спектрів та магнітних властивостей, надає можливість встановити не тільки порядок приєднання складних лігандів, а й зробити висновок про розподіл електронів (за магнітною сприйнятливістю), і безперечно про характер зв'язку.

Наприклад, визначення магнітних властивостей солі заліза(II) сульфата показує, що її магнітний момент $\mu=4,9 M_B$ (M_B – магнетон Бора), отже в цій солі є іони заліза, і зв'язок Fe–SO₄, безумовно іонний. Магнітний ж момент у K₄[Fe(CN)₆] дорівнює нулю ($\mu=0$), тобто у зазначеній солі відсутні іони заліза, і зв'язок Fe–CN ковалентний.

Для пояснення структури комплексних сполук і природи хімічного зв'язку в них було запропоновано ряд методів: метод валентних зв'язків (ВЗ), метод молекулярних орбіталей (МО ЛКАО) та гіпотеза кристалічного поля.

Метод ВЗ для дослідження комплексних сполук запропонував Л.Полінг, пояснюючи відмінність комплексних сполук різною електронною конфігурацією (див. Вступ с. 14). Так, розрізняють «внутрішньоорбітальні» і «зовнішньоорбітальні» зв'язки лігандів з центральним атомом (комплексоутворювачем), у залежності від того, беруть чи не беруть участь в координаційному зв'язку електрони «нижніх рівнів». Проте метод ВЗ не є досконалим і неспроможний пояснити багатьох реакцій комплексоутворення.

Гіпотеза кристалічного поля ґрунтується на уявленні про електростатичну природу взаємодії лігандів з атомом-комплексоутворювачем. Терія кристалічного поля розроблена фізиками Г.А.Бете, Дж.Ван Флеком та хіміками Г.Гартманом і Л.Оргелом. Гіпотеза кристалічного поля, враховує різну просторову направленість *d*- та *f*-орбіталей і зумовлену цим різну зміну енергії *d*- або *f*-електронів катіону в електричному полі, яке створюють ліганди. Тобто, всі ліганди прирівнюються до негативно заряджених частинок. Гіпотеза кристалічного поля пояснює взаємодію центрального атома (комплексоутворювача) з лігандами як гетерополярну і детально розглядає тільки електронний стан центрального позитивно зарядженого іона. Зазначена теорія пояснює структуру великої кількості комплексних сполук, їх оптичні та магнітні властивості, величини констант нестійкості, окиснювально-відновні і кислотно-основні властивості комплексних сполук. Тобто, теорія кристалічного поля в цілому розширює уяву про фізичну і хімічну поведінку комплексних сполук. Але і вона не є досконалою, в

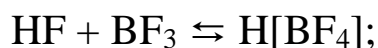
зв'язку з тим, що оперує змінами властивостей центрального атома під впливом лігандів. Зміни властивостей самих лігандів не враховуються теорією кристалічного поля, тому вона не є універсальною теорією хімічного зв'язку в комплексних сполуках.

Більш повно, чим гіпотеза кристалічного поля, пояснює властивості комплексних сполук відповідно до їх будови метод молекулярних орбіталей. Так, якщо взаємодія має місце загалом поміж двома атомними орбітами, то говорять про локалізовані молекулярні орбіти, які відповідають за утворення звичайного хімічного зв'язку. Якщо у взаємодії приймає участь більша кількість атомних орбіт, говорять про багатоцентрові молекулярні орбіталі. За даним методом, в утворенні комплексних сполук однакову роль відіграють як центральний атом, так і ліганди. Метод МО запропонував у 1935 р. Дж. Ван Флек, і що, важливо, в наш час він залишається провідним у дослідженні комплексних сполук.

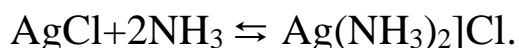
1.2. Механізми реакцій комплексоутворення

У хімії комплексних сполук звичайним є положення, коли електрофільний агент (центральный атом або комплексоутворювач) притягує до себе електронні пари нуклеофільних груп (лігандів). При усій значній кількості комплексних сполук на сьогодні розрізняють декілька типів реакцій утворення:

- за типом приєднання між молекулами, наприклад,

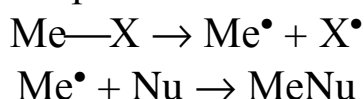


- за типом впровадження молекули речовини усередину іншої молекули, наприклад,



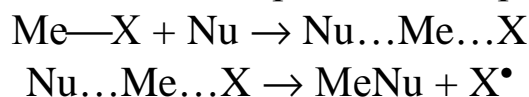
Крім того, важливо відмітити, що незалежно від типу реакцій утворення комплексних сполук, в основі їх лежать два механізми реакцій нуклеофільного заміщення. Один з них зводиться до того, що у вихідному комплексному іоні MeX перебігає повільний процес розриву зв'язку $\text{Me}-\text{X}$, за яким здійснюється процес з'єднання радикала M с новим нуклеофілом (лігандом) Nu . Отже, такий механізм позначається як реакція типу $\text{S}_{\text{N}}1$ (мономолекулярне нуклеофільне заміщення).

Даний процес може бути виражений схемою:



Тобто, відрив однієї з координаційних груп (ліганд) з вивільненням координаційного місця, проходить за S_N1 -механізмом.

Інший механізм зводиться до наступного: вихідна сполука $Me-X$ спочатку приєднує нуклеофіл (Nu), з якого елімінує радикал (іон) X. Даний механізм позначається як реакція типу S_N2 (бімолекулярне нуклеофільне заміщення). Приєднання до катіона ліганда за донорно-акцепторним механізмом зазвичай проходить за реакцією S_N2 -типу.



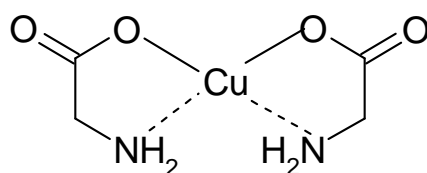
В реакціях S_N1 -типу координаційне число центрального атома (комплексоутворювача) знижується на одиницю з утворенням відповідного радикала, а в реакціях S_N2 -типу, навпаки - підвищується на одиницю.

Таким чином, якщо розглядати взаємодію іона металу (комплексоутворювача) з лігандом то механізмом утворення комплексних солей може бути як мономолекулярне, так і бімолекулярне нуклеофільне заміщення.

1.3. Внутрішньокмлексні солі

Як повідомлялось у вступі навчального посібника комплексних сполук існує велика кількість. Ми не ставимо за мету розглядати кожну групу у залежності від їх класифікації (аміакати, аквакомплекси або кристалогідрати, ефірати тощо). Але звернемо основну увагу на внутрішньокмлексні (циклічні комплекси) сполуки, так як вони утворюються, поміж іоном металу та комплексоном і застосовуються у комплексометричних методах титрування.

Класичним прикладом внутрішньокмлексної солі (циклічний комплекс) є діаміноацетатомідь:



У зазначеній сполуці головна валентність міді насичена карбоксильними залишками (іонний зв'язок), але крім того, іон міді побічною валентністю зв'язаний (донорно-акцепторний зв'язок) з аміногрупою амінооцтової кислоти. Іон міді(II) характеризується наступною зовнішньою електронною будовою: Cu^{2+}



При взаємодії з амінооцтовою кислотою іон Cu^{2+} утворює чотири зв'язуючі орбіталі (координаційне число 4): одна орбіталь за рахунок спарювання d-електронів, одна – 4s, дві – 4p (d^2sp^3 -гібридизація).

Як видно з наведеного прикладу, будова комплексних сполук визначається загалом електронною конфігурацією центрального атома (іона металу) і безумовно природою ліганду, який утворює з центральним атомом донорно-акцепторні гібридні зв'язки. Координаційні зв'язки у даному випадку виникають за рахунок перекривання вакантних орбіталей центрального атома. В процесі утворення комплексонатів координація проходить переважно з участю атомів азоту та кисню, які відіграють роль донорних атомів.

Таким чином, внутрішньоконкомплексні солі утворюються у всіх випадках, коли іони металу-конкомплексуювача, з одного боку, заміщають активні атоми водню функціональних груп органічної сполуки (іонний зв'язок), а з іншого боку, – взаємодіють з групами, здатними утворювати з даним іоном координаційний (донорно-акцепторний) зв'язок. Тобто, необхідно, щоб у молекулі комплексонів були присутні функціональні групи, що містять іони водню і можуть взаємодіяти з іонами металів за рахунок головної валентності. В даному випадку, це карбоксильні (-COOH), сульфоксильні (-SO₃H), фосфоксильні (-PO₃H), гідроксильні (-OH), меркапто (-SH) та інші групи. Прикладами груп, що утворюють з іонами металу координаційний (донорно-акцепторний) зв'язок є аміно- (-NH₂), іміно- (=NH), оксимна (=NOH), карбонільна (-C=O) і інші групи.

Враховуючи те, що органічних сполук з вищезазначеними функціональними групами є достатньо, а також той факт, що більшість іонів металів мають виражену тенденцію до конкомплексуювання, то і внутрішньоконкомплексних солей на сьогодні відома значна кількість. Але, основним фактором, який обмежує кількість внутрішньоконкомплексних солей, є стійкість їх циклічних комплексів. Відомо, що найбільшою стійкістю відрізняються п'яти- та шестичленні цикли. Необхідно відмітити, що чотирьохчленні менш стійкі, а тричленні є нестійкими сполуками. Що стосується систем, які мають у складі циклу більш шести атомів, то ще до недавня вважали, що вони не здатні до існування. Але останнім часом одержані внутрішньоконкомплексні солі, які мають у своєму складі семи- і восьмичленні цикли.

Другим фактором, який обмежує кількість внутрішньоконкомплексних сполук є специфічність в утворенні донорно-акцепторного зв'язку окремими металами конкомплексуювачів по відношенню деяких ліган-

дів. В зв'язку із зазначеним, внутрішні комплексні сполуки були розподілені на дві групи: внутрішньокомплексні сполуки першого порядку (неелектроліти) і внутрішньокомплексні сполуки вищого порядку. Важливо відмітити, що внутрішньокомплексні сполуки першого порядку або неелектроліти характеризуються малою розчинністю у воді, незначною дисоціацією, аномальним забарвленням. Зазначені вище фізико-хімічні властивості не характерні для внутрішньокомплексних сполук вищого порядку. Основна їх відмінність заключається у механізмі утворення. Так останні, містять внутрішньокомплексний катіон або аніон, який утворюється за рахунок взаємодії центрального атома (метал-комплексо-утворювач) з лігандами за рахунок як іонного, так і донорно-акцепторного зв'язку.

Внутрішньокомплексні солі вищого порядку, в залежності від координаційного числа, мають квадратну, тетраедричну, октаедричну просторову будову (див. розділ 1.4), і їх в літературі називають „клетні” сполуки. Дані сполуки знайшли широке застосування у аналітичному та фармацевтичному аналізі. Так, важливим аналітичним реагентом, який утворює внутрішньокомплексні солі з більшістю іонів металів, є ЕДТОК (етилендіамінтетраоцтова кислота). Внутрішньокомплексні солі з ЕДТОК утворюються, з одного боку, за рахунок заміщення іонами металу активних атомів водню карбоксильних груп, з якими він з'єднується головними валентностями (іонний зв'язок), а з іншого боку, – взаємодії з атомами азоту, здатними утворювати з даним іоном за допомогою побічної (координаційної) валентності донорно-акцепторний зв'язок.

Внутрішньокомплексні солі відіграють важливу роль у фізіологічних процесах, які проходять у живих організмах. Найважливіші природні пігменти, хлорофіл і гемоглобін є внутрішньокомплексними солями, в яких центральний атом (у хлорофілі – магній, в гемоглобіні – залізо) має іонний зв'язок з NH-групами (головна валентність) і донорно-акцепторний зв'язок з =N-групами (побічна валентність) порфіринового ядра.

1.3. Просторова будова та ізомерія комплексних сполук

Просторова будова комплексних сполук була запропонована А.Вернером. Він передбачав, що комплексні сполуки з шістьма координаційними зв'язками побудовані у формі правильного октаедра, у центрі якого розміщується атом-комплексоутворювач, а у вершинах –

ліганди. Ним також, була передбачена пласка квадратна структура ряду комплексних сполук, таких як $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ та інших. На сьогодні його передбачення підтверджені за допомогою рентгеноструктурних досліджень.

Комплексні іони $[\text{BF}_4]^-$ та $[\text{BeF}_4]^-$ мають тетраедричну структуру: чотири атоми фтору рівновіддалено розміщені навколо центрального атома у вершинах тетраедра. Будова даних структур підтверджена рентгеноструктурним аналізом кристалів $\text{K}[\text{BF}_4]$ і $\text{Na}[\text{BeF}_4]$.

На сьогодні встановлено, що комплексні сполуки які мають координаційні числа 2, 4, 6 мають наступну просторову будову: координаційному числу 2 відповідає лінійна геометрична конфігурація, числу 4 – пласка квадратна і тетраедрична, 6 – октаедрична, тригональна призма, плоский правильний шестикутник (рис. 1.1). У комплексних сполуках з координаційним числом 4 тетраедрична структура забезпечується sp^3 -гібридизацією, а квадратна – dsp^2 - та d^2p^2 -гібридизацією. У комплексних сполуках з координаційним числом 6 октаедрична структура зумовлена d^2sp^3 - та sp^3d^2 -гібридизацією.

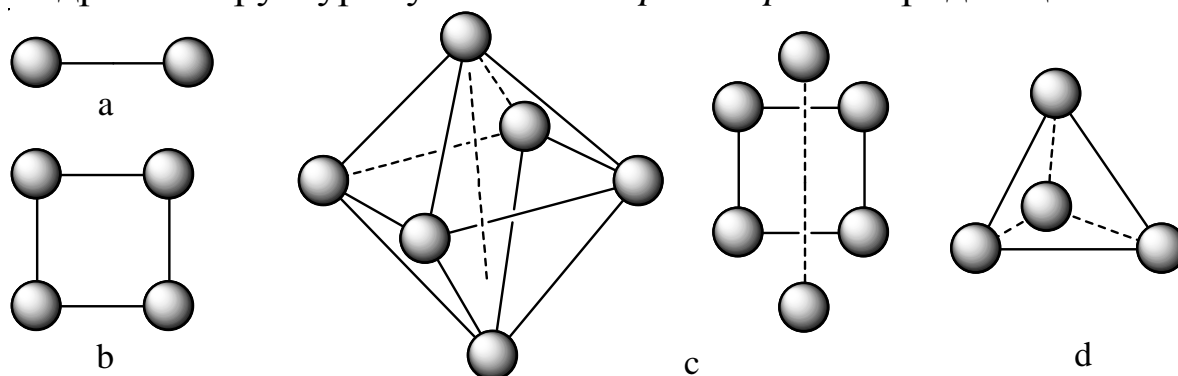


Рис. 1.1. Геометричні конфігурації комплексних сполук з координаційними числами 2, 4, 6: а – лінійна; б – пласка квадратна; с – октаедрична та її схематичне зображення; d – тетраедрична.

Аніон ЕДТОК з іонами Fe^{3+} , Co^{3+} утворює шість зв'язуючих орбіталей (координаційне число 6): дві орбіталі за рахунок спарювання d -електронів, одну – $4s$, три – $4p$ (s^2p^3 -гібридизація) і є гексадентатним лігандом. У комплексах, які він утворює з іонами металів, наприклад залізом та кобальтом, два атоми азоту та чотири атоми кисню, по одному від кожної карбоксильної групи, розташовані навколо центрального іону октаедрично (рис. 1.2). Структура комплексу, утвореного іоном Co^{3+} і аніоном ЕДТОК, за даними рентгеноструктурного аналізу за Л.Полінгом має наступний вигляд:

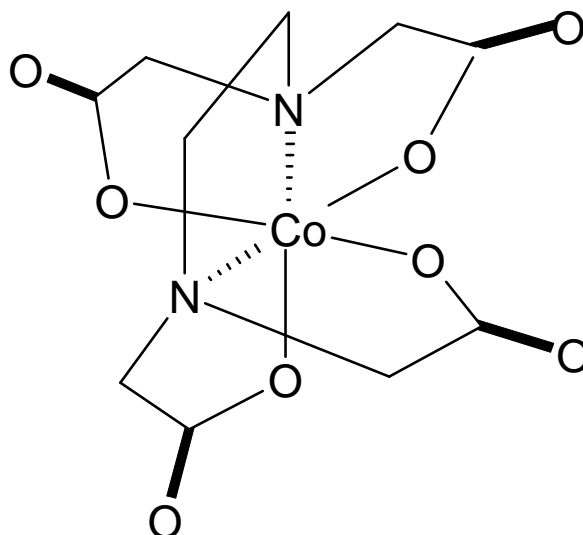


Рис. 1.2. Структура комплексу, який утворений іоном кобальту (Co^{3+}) і аніоном ЕДТОК.

З особливостями будови комплексних сполук пов'язано явище ізомерії. На сьогодні відомо декілька видів ізомерії комплексних сполук: гідратна, іонізаційна, координаційна, *цис-транс*-ізомерія та дзеркальна (оптична) ізомерія.

Гідратна (сольватна) ізомерія прослідковується у разі переходу молекул води (розчинника) з внутрішньої сфери в зовнішню. Цей вид ізомерії вдало та найкраще проявляється у комплексних гідратних сполуках хрому(III). Наприклад:



Іонізаційна ізомерія визначається різним розподілом іонів у зовнішній і внутрішніх сферах. Наприклад:



Координаційна ізомерія зумовлена переходом лігандів від одного комплексоутворювача до іншого. Здебільшого вона характерна для координаційних сполук, що містять комплексний катіон і комплексний аніон:



Цис-транс-ізомерія належить до просторової ізомерії, і характеризується різним просторовим розміщенням одних і тих самих лігандів навколо центрального атому. Якщо всі ліганди, які приймали участь в

утворенні комплексної сполуки, однакові, то різне їх просторове розміщення не змінює структуру комплексної сполуки (рис. 1.3).

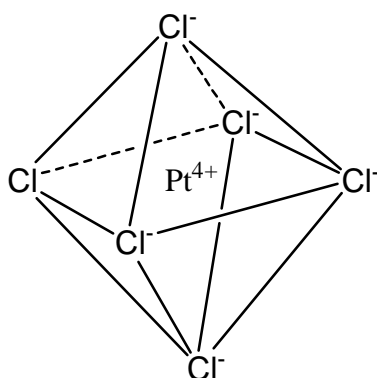
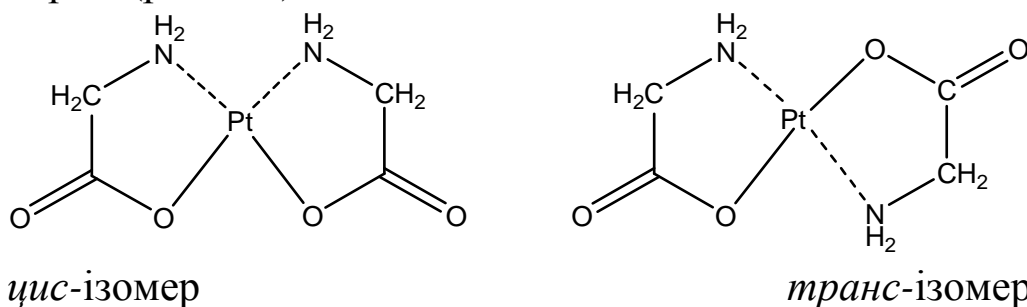


Рис. 1.3. Просторова будова комплексного іона $[\text{PtCl}_6]^{2-}$

Якщо природа лігандів різна, то вони можуть утворювати ізомери внаслідок різного розміщення лігандів у просторі (рис. 1.4). Наприклад, при додаванні амінооцтової кислоти до водного розчину тетрачлорплатоата калію $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ було одержано дві модифікації сполуки $[\text{PtGl}_2]$ – пластини та голки. Необхідно відмітити, що дані модифікації відрізнялися одна від одної за сукупністю фізико-хімічних властивостей. Проведений ряд фізико-хімічних методів дозволив доказати, що сполука у формі пластинок є *транс*-ізомером, а у форми голок – *цис*-ізомером (рис. 1.3).



цис-ізомер

транс-ізомер

Рис. 1.4. Просторова будова ізомерів $[\text{PtGl}_2]$, де Gl - залишок амінооцтової кислоти.

Існування дзеркальної (оптичної) ізомерії доведено А.Вернером у 1911 році. Дзеркальні ізомери один відносно одного є предмет і його дзеркальне відображення. Наприклад, комплексна сполука $[\text{Pt}(\text{En})_2\text{ClNH}_3]^{3+}$ (En – етилендіамін) має два оптичні ізомери (рис. 1.5). Оптично активні речовини – речовини, які здатні повертати площину поляризації поляризованого світла. У зазначеній вище сполуці один з оптичних ізомерів повертає площину поляризації світ-

ла вліво („-“, *l*-ізомер, лівообертаючий), інший – вправо („+“, *d*-ізомер, правообертаючий).

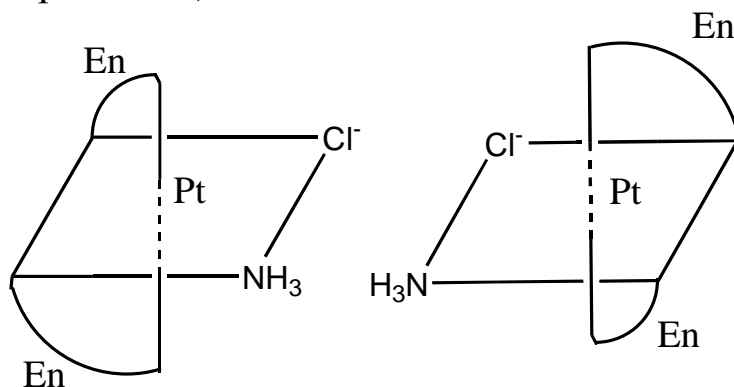


Рис. 1.5. Дзеркальні (оптичні) ізомери $[\text{Pt}(\text{En})_2\text{ClNH}_3]^{3+}$

Контрольні питання

1. Вкажіть природу хімічного зв'язку в комплексних сполуках?
2. Вкажіть які методи запропоновані для пояснення структури комплексних сполук і природи хімічного зв'язку в них. Дайте коротку характеристику кожного методу.
3. Вкажіть типи та механізми реакцій комплексоутворення?
4. Назвіть які види ізомерії характерні для комплексних сполук. Відповіді проілюструйте прикладами.
5. Охарактеризуйте фізико-хімічні методи, які використовують для дослідження структури та природи комплексних сполук.
6. Поясніть термін „оптично активні сполуки”. Який фізико-хімічний метод використовується для вивчення оптичного обертання комплексних сполук. Охарактеризуйте його.
7. Поясніть поняття „внутрішньокмплесні солі”. Наведіть приклади внутрішньокмплесних солей, які знаходять застосування у аналітичному та фармацевтичному аналізі.
8. Яку роль відіграють внутрішньокмплесні солі у біохімічних процесах, що проходять у рослинному та тваринному світі. Наведіть приклади важливих природних сполук, які є внутрішньокмплесними солями.

II. КОМПЛЕКСИМЕТРИЧНЕ ТИТРУВАННЯ

Координаційні сполуки широко використовуються в техніці, хімії, біохімії і безпосередньо у фармацевтичному аналізі. Методи аналізу, засновані на реакціях комплексоутворення використовують майже ціле сторіччя (меркуриметрія тощо), однак тільки з 1944 р., з моменту опублікування робіт швейцарського хіміка Герольда Шварценбаха по застосуванню поліамінополікарбонівих кислот (комплексонів) для кількісного аналізу 2-х, 3-х, 4-х валентних катіонів металів метод зайняв одне із провідних місць у титриметричних методах аналізу. Інший вагомий внесок у науку Шварценбаха з співробітниками полягає в застосуванні так званих металоіндикаторів – речовин, що реагують на зміну активності іонів металів аналогічно тому, як кислотно-основні індикатори реагують на зміну активності іону водню. Першим з описаних індикаторів такого типу був мурексид, запропонований як індикатор на кальцій і інші іони металів. Метод комплексиметричного титрування практично витіснив із практики гравіметричні методи визначення Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} і ряду інших металів і їх солей і широко застосовується в техніці та фармацевтичному аналізі на сьогодні.

2.1. Сутність методу та вимоги, що пред'являються до реакцій в комплексиметрії

Комплексиметрія, або комплексиметричне титрування - метод титриметричного аналізу, заснований на застосуванні реакцій комплексоутворення між компонентом аналізованого розчину і титрантом. Метод найчастіше застосовують для визначення катіонів металів, які вступають у реакції комплексоутворення.

Комплексиметричне титрування можна *проводити монодентатними і полідентатними лігандами*. Відома значна кількість монодентатних неорганічних та органічних лігандів, однак вони рідко застосовуються в комплексиметрії. Це пов'язано з тим, що *монодентатні ліганди* – координаційні групи, що займають тільки одне координаційне місце і, вступаючи в реакцію комплексоутворення, дають одну або декілька проміжних сполук і реакція не завжди протікає стехіометрично. Наприклад, аміак або іон ціаніду, як правило, приєднуються шляхом послідовних стадій. Помірна стійкість монодентатних комплексів пояснюється послідовними константами утворення, які, як правило, малі, а їх відношення менше 10^{-4} (чотирьох порядків) не дає

можливості зафіксувати точку еквівалентності (вона розмита і точка кінця титрування спостерігається далеко за точкою еквівалентності). Якщо одна з цих стадій не відрізняється більш високою стійкістю, то ми не можемо говорити про широкий інтервал концентрацій комплексуючого агента і отже про те, що в даний момент утвориться комплекс тільки одного складу. Дана обставина обмежує широке застосування монодентатних лігандів для титриметрії.

Полідентатні ліганди утворюють з двох-, трьох-, чотирьохвалентними металами, незалежно від їх валентності, у простому стехіометричному відношенні 1:1, стійкі і добре розчинні у воді комплексні сполуки. Тому проблема утворення послідовного ряду комплексів, що накладаються один на один, виключена.

Таким чином, реакції, що застосовуються у комплексиметрії, повинні відповідати наступним основним вимогам:

- *стехіометричність*: в реакції повинен утворюватися лише один продукт точно визначеного складу.
- *повнота протікання реакції*, реакція повинна перебігати майже до кінця, тобто не менш чим на 99,99%.
- *реакції комплексоутворення повинні перебігати швидко*, рівновага повинна встановлюватися практично миттєво.
- *кінцева точка титрування повинна фіксуватися виразно*.

2.2. Класифікація методів комплексиметрії

Методи комплексиметрії класифікують у залежності від природи ліганда (реагенту) або комплексів, що утворюються в результаті цієї взаємодії. Так, виділяють наступні методи:

- *меркуриметрія, або меркуриметричне титрування* – метод заснований на реакції утворення розчинних, стійких, слабо дисоціюючих комплексів ртуті(II);
- *фторометрія, або фторометричне титрування* – метод заснований на реакції утворення фторидних сполук металів, наприклад алюмінію, цирконію(IV), торію(IV);
- *ціанометрія, або ціанометричне титрування* – метод заснований на реакції утворення розчинних, стійких, слабо дисоціюючих ціанідних комплексів металів, що містять у складі лігандів ціаногрупи. Наприклад, срібла, цинку, ртуті(II), кобальту(III);
- *комплексометрія, або комплексометричне титрування* – метод заснований на реакції утворення комплексонатів - комплексних сполук іонів металів з комплексонами.

2.3. Меркуриметричне титрування (меркуриметрія)

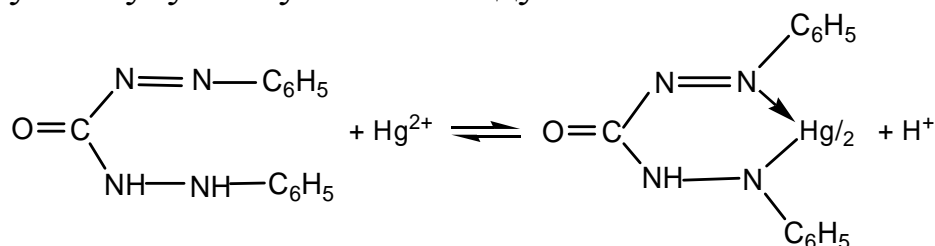
Найбільш цікавими видами титрувань (які не втратили свого значення у фармацевтичному аналізі), заснованих на застосуванні *монодентатних лігандів*, є титрування, у результаті яких утворюються галоїдні, ціано- і тіоціанокомплекси ртуті(II).

Як повідомлялось вище, меркуриметричне титрування – метод заснований на реакції утворення розчинних, стійких, слабо дисоціюючих комплексів ртуті(II). Так, метод використовується для титрування хлорид-, бромід-, ціанід- і тіоціанат-іонів солями ртуті (ртуті(II) нітратом або перхлоратом). Реакція титранту з аналізованими іонами перебігає цілком стехіометрично, при цьому утворюються стійкі комплекси:



Після досягнення точки еквівалентності, коли аналізовані іони цілком прореагують з іонами ртуті(II), у розчині, що титрують, з'являється надлишок іонів Hg^{2+} , які реєструються за допомогою відповідного індикатора. Як індикатор при визначенні хлорид-, бромід- та ціанід-іонів рекомендують використовувати дифенілкарбазон. При визначенні тіоціанат-іону до розчину, що аналізується, додають насичений розчин заліза(III) амонію сульфату і титрують розчином ртуті(II) нітрату до знебарвлення. Крім того, точка еквівалентності (ТЕ) у зазначеному методі може бути встановлена з використанням таких індикаторів як натрію нітропрусид, α -нітросо- β -нафтол, дифенілкарбазид тощо.

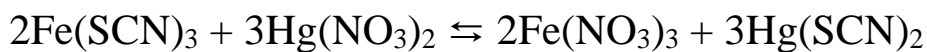
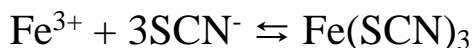
Дифенілкарбазон утворює з катіонами ртуті(II) синьо-фіолетову комплексну сполуку наступного складу:



Натрію нітропрусид утворює з катіонами ртуті(II) білий осад:



Залізоамонійні галуни ($\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) з тіоціанат-іоном утворюють заліза(III) тіоціанат, який має темно-червоне забарвлення. Утворений продукт у ТЕ реагує з титрантом і розчин знебарвлюється.



темно-червоне

безбарвне

Методика виконання. Точну наважку досліджуваної речовини (наприклад, натрію хлорид, калію бромід та ін.) вміщують у конічну колбу на 100 мл, розчиняють в 20 мл води, додають 8-10 крапель індикатора – розчину дифенілкарбазону, 1-2 краплі кислоти азотної розведеної і титрують 0,05 М розчином ртуті(II) нітрату до фіолетового забарвлення.

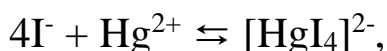
Примітка: для покращення умов титрування до водних розчинів хлоридів або бромідів додають декілька мілілітрів 95% спирту етилового.

1 мл 0,05 М розчину ртуті(II) нітрату відповідає 0,005844 г натрію хлориду, 0,01190 г калію броміду.

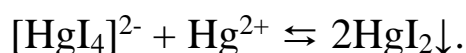
Методика виконання. Точну наважку досліджуваної речовини (тіоціанат амонію) вміщують у конічну колбу на 100 мл, розчиняють в 20 мл води, додають 2-3 мл розчину заліза(III) амонію сульфату залізоамонійних галунів, 1-2 краплі азотної кислоти розведеної і титрують 0,05 М розчином ртуті(II) нітрату від переходу темно-червоного забарвлення до знебарвлення розчину.

1 мл 0,05 М розчину ртуті(II) нітрату відповідає 0,007612 г амонію тіоціанату.

При меркуриметричному визначенні йодидів спостерігається трохи інше положення, що пов'язано з більш низькою розчинністю йодиду ртуті(II). Так, при титруванні йодидів ртуті(II) нітратом спочатку утворюється розчинний комплекс тетраїодидмеркурату:



і тільки потім, після точки еквівалентності надлишок ртуті(II) нітрату реагує з комплексним іоном $[\text{HgI}_4]^{2-}$ з утворенням осаду ртуті(II) дійодиду :



Точка еквівалентності в цьому випадку визначається за появою осаду червоного кольору.

Методика виконання. Точну наважку досліджуваної речовини (калію або натрію йодид) вміщують у конічну колбу на 100 мл, розчи-

няють в 20 мл води і титрують 0,05 М розчином ртуті(II) нітрату до появи не зникаючої рожевої каламуті.

1 мл 0,05 М розчину ртуті(II) нітрату відповідає 0,0332 г калію йодиду і 0,02998 г натрію йодиду.

Примітка: При визначенні йодидів спостерігаються занижені результати, в зв'язку з цим до кількості мілілітрів розчину ртуті(II) нітрату, який витрачено на титрування, необхідно додати поправку, величина якої пропорційна загальному об'єму реакційної суміші:

Кінцевий об'єм, мл	Поправка, мл
5	0,08
7,5	0,12
10	0,16
15	0,24
20	0,34

Меркуриметричний метод знаходить застосування в аналітичній хімії та фармацевтичному аналізі комбінованих лікарських форм, так як має наступні *переваги*: дозволяє проводити пряме визначення аніонів в кислому середовищі; вибірковий, оскільки на результати визначення не впливають інші аніони. Однак, метод має декілька *недоліків*: при визначенні йодидів точка еквівалентності реєструється завчасно, що пов'язано з дисоціацією комплексу тетраїодидмеркурату і необхідно вводити відповідні поправки на титрування; метод може бути використаний для визначення хлоридів, ціанідів і тіоціанатів тільки у дуже розведених розчинах; соли ртуті токсичні і потребують відповідних підходів до роботи з ними.

Приклад 1.1. Розрахуйте об'єм 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату ($K_p=1,003$), який витрачено на титрування 0,1260 г калію бромиду (М.м. 119,0), якщо втрата у масі при висушуванні – 0,17%, а вміст діючої сполуки у препараті 99,50%.

Сутність методу: титриметрія, метод меркуриметричного титрування, спосіб – прямий. Титрантом є 0,1000 М розчин ртуті(II) нітрату, титрування проводять у воді, індикатор – розчин дифенілкарбазону.

Дано: М.м. – 119,0 г/моль

$a - 0,1260$ г

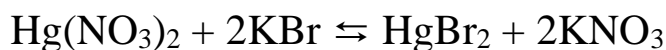
$K_n - 1,003$

$\omega (\%) - 99,50\%$

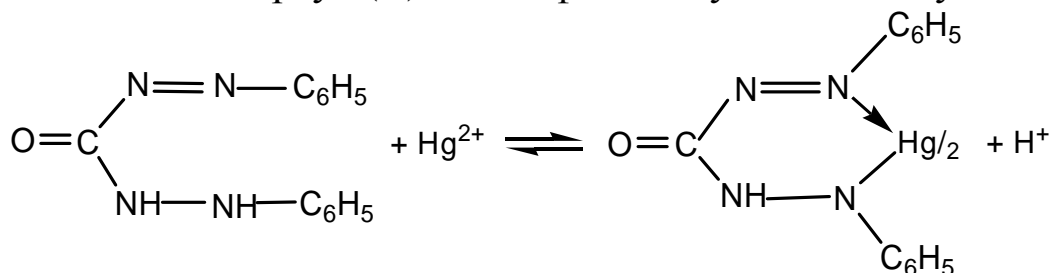
втрата у масі – 0,17%

$V_{on.} - ?$

Хімізм реакції:



Дифенілкарбазон після точки еквівалентності (надлишок титранту) утворює з катіонами ртуті(II) синьо-фіолетову комплексну сполуку:



Розрахунки:

$$f_{\text{екв.}(x)} = \frac{1}{Z}; f_{\text{екв.}(x)x} = \frac{1}{Zx}; M_{(1/Z)} = \frac{1}{Z} \times M_{(x)};$$

$$T = \frac{Z \times C_{(x)} \times M_{(1/Z)}}{1000}; \varpi(\%) = \frac{V \times T \times K_n \times 100}{a}, \text{ де}$$

- $f_{\text{екв.}(x)}$ – фактор еквівалентності (число, що позначає, яка кількість реальної частки речовини X вступає в реакцію з одним іоном водню при кислотно-основній взаємодії або з одним електроном в окислювально-відновних реакціях);
- $f_{\text{екв.}(x)x}$ – еквівалент речовини (реальна або умовна частка (УЧ) речовини X, яка еквівалентна одному іону водню у кислотно-основних реакціях або одному електрону в окислювально-відновних реакціях);
- $M_{(1/Z)}$ – молярна маса еквівалента речовини (маса моля еквівалента речовини в грамах, г/моль);
- $C_{(x)}$ – молярна концентрація еквівалента титранту (моль/л);
- T – титр за визначасмою речовиною (г/мл);
- K_n – поправочний коефіцієнт титранту;
- a – точна наважка речовини, яка взята для визначення (г);
- $\varpi(\%)$ – масова частка речовини.

$$f_{\text{екв.}} = \frac{1}{Z} = 1; M(\text{Э}) = f \times M.m. = 1 \times 119,0 = 119,0;$$

$$T = \frac{C \times M(\text{Э})}{1000} = \frac{0,1000 \times 119,0}{1000} = 0,01190$$

$$x = \frac{(m - m_1) \times 100}{m}; m_1 = \frac{(100 - x) \times m}{100} = \frac{(100 - 0,17) \times 0,1260}{100} = 0,1258$$

$$\varpi(\%) = \frac{V \times T \times K_n \times 100}{a}$$

$$V = \frac{\varpi \times m}{T \times K_n \times 100} = \frac{99,50 \times 0,1258}{0,01190 \times 1,003 \times 100} = 10,49$$

Відповідь: 10,49 мл 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату.

Приклад 1.2. Розрахуйте відсотковий вміст калію йодиду (М.м. 166,0 г/моль) у лікарському препараті, якщо на титрування 0,1441 г препарату витрачено 8,30 мл 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату ($K_n=1,009$), поправка на загальний об'єм (10 мл) розчину становить 0,16 мл титранту.

Сутність методу: титриметрія, метод меркуриметричного титрування, спосіб – прямий. Титрантом є 0,05000 М розчин ртуті(II) нітрату, титрування проводять у воді, безіндикаторний метод.

Дано: М.м. – 166,0 г/моль.

$$a - 0,1441 \text{ г}$$

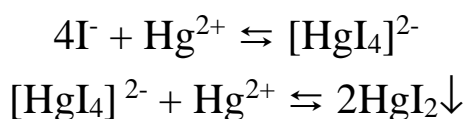
$$K_n - 1,009$$

$$V_{оп.} - 8,30 \text{ мл}$$

$$K \text{ поправки на об'єм} - 0,16 \text{ мл}$$

$$\omega(\%) - ?$$

Хімізм реакції:



Розрахунки:

$$f_{екв.(x)} = \frac{1}{Z}; f_{екв.(x)x} = \frac{1}{Zx}; M_{(1/Zx)} = \frac{1}{Z} \times M_{(x)};$$

$$f_{екв.} = \frac{1}{Z} = 1; M(\Theta) = f_{екв.} \times M.m. = 1 \times 166,0 = 166,0;$$

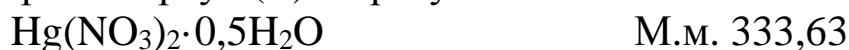
$$T = \frac{Z \times C_{(x)} \times M_{(1/Zx)}}{1000}; T = \frac{C \times M(\Theta)}{1000} = \frac{0,1000 \times 166,0}{1000} = 0,01660$$

$$\omega(\%) = \frac{V \times T \times K_n}{m} \times 100 = \frac{(8,30 + 0,16) \times 0,01660 \times 1,009}{0,1441} \times 100 = 98,3\%$$

Відповідь: Відсотковий вміст калію йодиду – 98,3%.

2.3.1. Титранти

Приготування та стандартизація розчину ртуті(II) нітрату: 0,05 М розчин ртуті(II) нітрату



1 мл розчину містить 0,01668 г ртуті(II) нітрату.

Методика приготування. До 17,0 г ртуті(II) нітрату додають 2,0 мл кислоти концентрованої азотної, 50 мл води і після повного розчинення доводять водою до 1 л.

Установка титру: Близько 0,15 г (точна наважка) натрію хлориду (NaCl; М.м. 58,45), двічі перекристалізованого і прокаленого у тиглі при 250-300°, розчиняють у 50 мл води очищеної, додають декілька крапель розчину дифенілкарбазону і титрують виготовленим розчином ртуті(II) нітрату до переходу рожево-жовтого забарвлення розчину до фіолетового.

Поправочний коефіцієнт K_n розраховують за наступною формулою:

$$K_n = \frac{a}{T \times V}, \text{ де}$$

- K_n – поправочний коефіцієнт;
- a – точна наважка натрію хлориду;
- V – об'єм титрованого розчину ртуті(II) нітрату;
- T – титр хлориду натрію ($T=0,005845$ г/мл).

Індикатори, які використовуються у меркуриметричному титруванні:

Дифенілкарбазон ($C_{13}H_{12}N_4O$, М.м. 240,27). Жовта кристалічна речовина, практично нерозчинна у воді, легко розчинна у спирті, хлороформі і бензолі. Температура плавлення 157° (з розкладом).

Розчин індикатора. 1 г індикатора розчиняють у 95% спирті і доводять тим же спиртом до 100 мл. На 10 мл досліджуваного розчину беруть 8-10 крапель розчину індикатора.

Приклад 1.3. Розрахуйте поправочний коефіцієнт (K_n) для 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату, якщо на титрування 0,1470 г хлориду натрію (М.м. 58,45) витрачено 2,50 мл титранту.

Дано: М.м. – 58,45 г/моль

$$a = 0,1470 \text{ г}$$

$$V_{оп.} = 2,50 \text{ мл}$$

$$K_n = ?$$

Розрахунки:

$$T = \frac{Z \times C_{(x)} \times M_{(1/Z)}}{1000}; K_n = \frac{a}{T \times V}$$

$$T = \frac{0,1000 \times 58,45}{1000} = 0,05845; K_n = \frac{0,1470}{0,05845 \times 2,50} = 1,006$$

Відповідь: Поправочний коефіцієнт (K_n) дорівнює 1,006 для 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату.

2.4. Задачі:

1. Яка маса $Hg(NO_3)_2 \cdot H_2O$ буде потрібна для виготовлення 250 мл 0,0540 М ртуті(II) нітрату ($f_{екв}=1/2$)?

2. Яку масу натрію броміду, що містить біля 10% індиферентних домішок, потрібно взяти для аналізу, щоб на його титрування витратилося 15,00 мл 0,1 М ртуті(II) нітрату ($f_{\text{екв}}=1/2$)?
3. Розрахуйте масу суміші, яка містить 45,00% калію броміду, 48,00% натрію броміду та 7% індиферентних домішок, якщо при меркуриметричному титруванні її було витрачено 21,25 мл 0,04966 М ртуті(II) нітрату ($f_{\text{екв}}=1/2$)?
4. Розрахуйте об'єм 0,05000 М ртуті(II) нітрату, що потребується на титрування зразка масою 0,2734 г, який містить 28,0% хлору.
5. Розрахуйте масову частку (%) бромів в технічному натрії броміді, якщо на титрування розчину, одержаного з наважки масою 0,5569 г, витрачено 21,20 мл 0,2500 М ртуті(II) нітрату ($f_{\text{екв}}=1/2$).
6. Для визначення хлоридів наважку кальцинованої соди масою 1,652 г розчинили у воді і об'єм довели до 100,0 мл. На титрування 20,00 мл одержаного розчину після нейтралізації азотною кислотою витратили 18,38 мл 0,01 М ртуті(II) нітрату ($f_{\text{екв}}=1/2$) ($K_n=1,075$). Розрахуйте масову частку (%) хлоридів у перерахунку на натрію хлорид у даному зразку.
7. Розрахуйте об'єм 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату ($K_p = 1,006$), який витрачено на титрування 0,1380 г калію броміду (М.м. 119,0), якщо втрата у масі при висушуванні – 0,17%, а вміст діючої сполуки у препараті 99,50%.
8. Розрахуйте поправочний коефіцієнт (K_n) для 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату, якщо на титрування 0,1350 г хлориду натрію (М.м. 58,45 г/моль) витрачено 2,86 мл титранту.
9. Розрахуйте відсотковий вміст калію йодиду (М.м. 166,0 г/моль) у лікарському препараті, якщо на титрування 0,1385 г препарату витрачено 9,25 мл 0,1000 М розчину ртуті(II) нітрату ($K_n=1,003$), поправка на загальний об'єм (20 мл) розчину становить 0,34 мл титранту.
10. Розрахуйте наважку натрію броміду (М.м. 102,9 г/моль), якщо на її титрування витрачено 8,55 мл 0,1 М розчину ртуті(II) нітрату ($K_n=0,9586$), вміст діючої речовини у препараті – 99,95%.
11. Розрахуйте наважку калію йодиду (М.м. 166,0 г/моль), якщо на її титрування витрачено 5,74 мл 0,1 М ртуті(II) нітрату ($K_n=1,0241$), поправка на загальний об'єм (20 мл) розчину становить 0,34 мл титранту, а вміст діючої речовини в препараті – 99,95%.

2.5. Контрольні питання:

1. Перерахуйте основні вимоги до реакцій, які застосовуються у методах комплексиметричного титрування?

2. Назвіть найбільш розповсюджені титриметричні методи аналізу, які ґрунтуються на реакціях комплексоутворення. Наведіть відповідні рівняння реакцій.
3. В чому сутність методу меркуриметрії? Назвіть стандартний розчин, індикатори. Запишіть рівняння реакцій визначення бромід-іонів.
4. Як приготувати розчин ртуті(II) нітрату та встановити його концентрацію? Які умови зберігання цього розчину?
5. При яких умовах виконується титрування галогенідів за методом меркуриметрії? Як фіксується точка еквівалентності?
6. Які переваги та недоліки меркуриметричного методу аналізу?
7. Охарактеризуйте метод меркуриметричного титрування натрію або калію йодиду. Приведіть рівняння реакцій, формулу розрахунку кількісного вмісту, вкажіть значення еквівалента.

III. КОМПЛЕКСОНОМЕТРІЯ. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНОГО ТИТРУВАННЯ

3.1. Комплекси

Як уже відмічалось (розділ 2.1) у комплексонометрії широке застосування знаходять полідентатні ліганди. Насьогодні відоме велике число полідентатних лігандів, які містять карбоксильні (-COOH), сульфоксильні (-SO₃H), фосфоксильні (-PO₃H), гідроксильні (-OH), меркапто (-SH) і інші функції, які проявляють кислотні властивості. Усі вони поєднуються під загальною назвою комплекси і знаходять широке застосування в аналізі.

Необхідною умовою комплексоутворення є кількісне або повне перебігання реакції катіонів з полідентатними лігандами (комплексами). Підвищенню стійкості комплексу сприяє "полідентатність". Шварценбах для позначення підвищеної стійкості комплексу, який утворює циклічну структуру, в порівнянні з таким же комплексом, що не має циклічної структури, запропонував термін "хелатний ефект". Тобто, полідентатний ліганд захоплює центральний атом (комплексоутворювач) у клішні (див. розділ 1.3, 1.4). Хелла - у перекладі з англійської "клішні", звідсіля і виникла назва - хелатні або клішневидні сполуки.

Фактори, що обумовлюють надзвичайно високу стійкість комплексів іонів металів з полідентатними лігандами:

- хелатний ефект підвищується зі збільшенням числа хелатних кілець, що приходяться на молекулу ліганда (наприклад, аніон ЕДТОК може займати шість координаційних місць, і, дійсно, з іоном кобальту(III) він виступає як гексадентатний ліганд. В інших випадках аніон ЕДТОК може займати тільки 4 або 5 координаційних місць);
- самий значний хелатний ефект спостерігається у випадку утворення п'ятичленних кілець (аніон ЕДТОК утворює п'ятичленні кільця (включаючи іон металу) при участі як карбоксильної групи (іонний зв'язок), так і атомів азоту (донорно-акцепторний зв'язок), а також і в тому випадку, коли обидва атоми азоту є донорами електронної пари).

Шварценбах вказує, що збільшення числа метиленових (-CH₂-) груп, що знаходяться між двома центральними атомами азоту, з 2 до

3 і більш приводить до зменшення стійкості комплексів, утворених іонами металів.

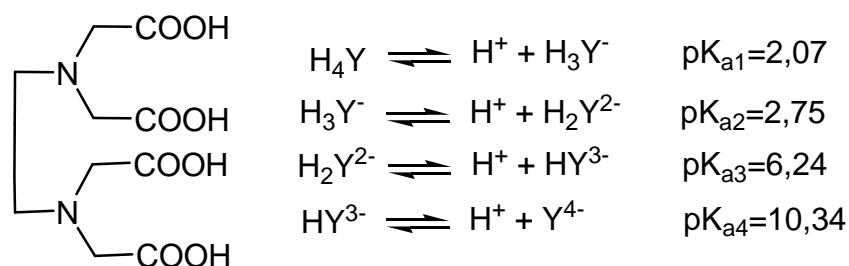
Виходячи з вищенаведеного, необхідно відмітити, що *полідентатні ліганди (комплексони)* зайняли одне з провідних місць у титриметричних методах аналізу, широко використовуються як в фармакопейному, так і фармацевтичному аналізі. І на сьогодні комплексонометрія залишається фармакопейним методом.

Необхідно зупинитись на застосуванні комплексонів і їх позитивних характеристичних рисах. Так, комплексони, які є полідентатними лігандами, повинні бути:

- добре розчинні у воді і деяких інших розчинниках;
- легко взаємодіяти з більшістю катіонів металів (і в тому числі з катіонами лужноземельних металів, які не утворюють, як правило, комплексних сполук з іншими комплексними реагентами) з утворенням розчинних у воді стійких комплексних сполук;
- для більшості із них характерна вибірковість стосовно тих або інших катіонів металів;
- проявляти високі значення координаційної ємкості і достатню стійкість утворених продуктів взаємодії.

Серед комплексонів на сьогодні знаходять застосування імінодіоцтова кислота, нітрилтриоцтова кислота, нітрилтриметиленфосфонова кислота, N-етилетилендіамін-N,N', N'-триоцтова кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота, o-діамінциклогексантиоцтова кислота, діетилентріамінпентаоцтова кислота та інші. Найбільш широко застосовуються поліамінополікарбонові кислоти, які містять амінодіацетатні фрагменти $-N(CH_2COOH)_2$, зв'язані з різними аліфатичними і ароматичними радикалами.

Так, в фармацевтичному аналізі широке застосування знаходить комплексон II (трилон А, хелатон) етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТОК):



Значення констант показують, що ЕДТОК є слабкою чотирьохосновною кислотою, тобто відщиплення перших двох протонів протікає

значно легше, ніж відщеплення двох, що залишилися. Трилон А в водному розчині існує в п'яти формах; відносна кількість кожної форми в даному розчині залежить від рН.

$$\alpha_0 = \frac{[H_4Y]}{C}; \alpha_1 = \frac{[H_3Y^-]}{C}; \alpha_2 = \frac{[H_2Y^{2-}]}{C} \text{ і т.д.}$$

де C – сума рівноважних концентрацій усіх форм.

Таким чином, величини α представляють мольні частки кожної форми і залежать від рН розчину. Так, при рН 3-6 домінуюча форма H_2Y^{2-} ; рН 6-10 – HY^{3-} ; рН >10 – Y^{4-} . У кислому середовищі H_6Y^{2+} (протонована по азотам). Але, найбільше значення для розрахунків рівноваги має частка α_4 (чотирьохвалентний аніон). Кількості цієї іонної форми, в залежності від рН, характеризуються даними табл. 3.1 та рис. 3.1.

Таблиця 3.1

Зміна α_4 у залежності від рН середовища

рН	$-\lg \alpha_4$	рН	$-\lg \alpha_4$
2,0	13,44	7,0	3,33
2,5	11,86	8,0	2,29
3,0	10,60	9,0	1,29
4,0	8,48	10,0	0,46
5,0	6,45	11,0	0,07
6,0	4,66	12,0	0,00

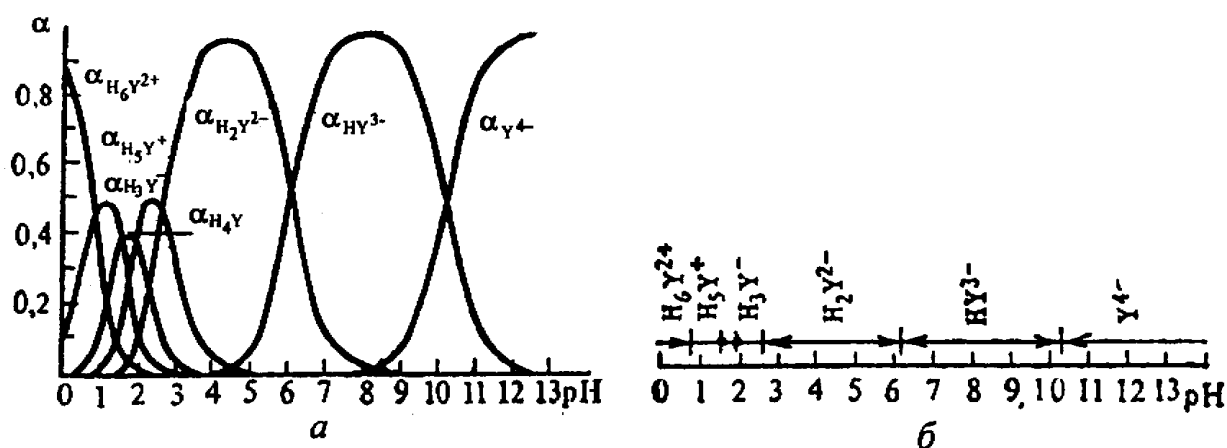
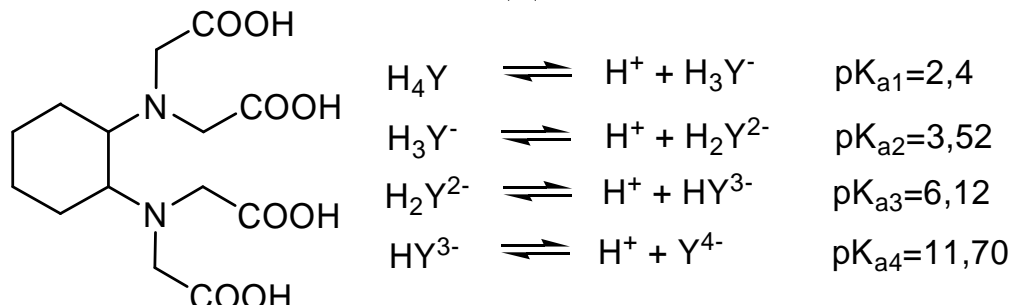


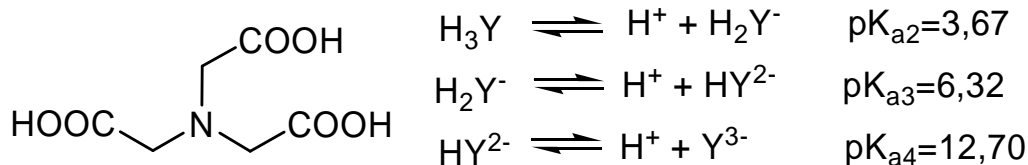
Рис. 3.1. Зміна величини α ЕДТОК в водних розчинах: а - залежність молярних часток окремих форм ЕДТОК від рН розчину; б - діаграма області в якій переважає окрема форма ЕДТОК.

З великого числа вивчених хелатоутворюючих реагентів далеко не всі мають помітні переваги перед ЕДТОК при використанні їх для аналітичних цілей. Так, була рекомендована *o*-діаміноциклогексан-тетраоцтова кислота (комплексон IV), яка утворює з більшістю металів більш міцні комплекси чим ЕДТОК.



Однак, що ця перевага скоріше вдавана, чим реальна, тому що константи утворення цих комплексів у помірно кислому розчині значно більш залежать від значень рН, чим константи утворення комплексів з ЕДТОК, що пояснюється більш слабким кислотним характером вищезазначеного реагенту.

Іноді має сенс використовувати більш високу вибірковість, властиву реагентам, які проявляють меншу комплексуючу здатність і помірний кислотний характер. Так, для аналізу деяких елементів можна використовувати *нітрилотриоцтову кислоту* (комплексон I, НТК).



У випадку комплексону I константи дисоціації дещо менші, в порівнянні з ЕДТОК, і комплекси, що утворюються з металами, теж відповідно менш стійкі. Достатньою міцністю, що дозволяє проводити пряме титрування, володіють у кислому розчині лише комплекси НТК з *f*-елементами.

Деякі комплексони виявляють особливу вибірковість стосовно якої-небудь пари близьких іонів металів. Яскравим прикладом вибірковості такого роду може служити етиленгліколь-біс-(β-аміноетиловий ефір)-*N,N'*-тетраоцтова кислота. Цей реагент утворює міцний комплекс із кальцієм ($\lg K=10,7$); у той же час його комплекс із магнієм ($\lg K=5,4$) настільки нестійкий, що звичайні металоіндикатори навіть не дають можливості чітко визначити кінцеву точку титрування. Крім цього було встановлено, що даний реагент можна використовувати для вибіркового титрування кальцію в присутності магнію із застосуванням ртутного індикаторного електрода. Цей метод

має явні переваги перед титруванням ЕДТОК, тому що останнє пов'язано із селективним осадженням гідроксиду магнію при визначеному значенні рН.

До числа нових комплексних реагентів відносяться фосфорорганічні сполуки, які являються похідними аміноалкілфосфонових кислот. Наприклад, *етилендіамінтетраметилфосфонова кислота* (ЕДФК), *етилендіамін-N,N'-діоцтова-N,N'-диметилфосфонова кислота* (ЕДОФК). Аміноалкілфосфонові кислоти проявляють комплексуючі властивості завдяки протонно-донорним функціям кислотних груп і наявності амінних атомів азоту, які схильні до утворення клешнеподібних ("хелатних") сполук. Властивості цих комплексонів настільки різноманітні, що вони надають можливість проводити диференційовані визначення катіонів металів в сумішах.

Наприклад, *етилендіаміндіізопропілфосфонова кислота* не утворює комплексів з іонами лужноземельних металів. Це дозволяє комплексометрично визначати катіони елементів першого перехідного періоду (мідь, срібло, золото), в присутності катіонів лужноземельних металів. Етилендіаміндіізопропілфосфонова і етилендіамін-N,N'-діоцтова-N,N'-диметилфосфонова кислоти проявляють унікальну вибірковість щодо іонів берилію. Деякі комплексони амінофосфонових кислот (наприклад, ЕДОФК) утворюють з іонами алюмінію, заліза, індію, галію та іншими значно міцніші комплексні сполуки, чим відповідні амінополікарбоніві кислоти.

В літературі є повідомлення щодо комплексонів, які містять в молекулі кон'юговані системи подвійних зв'язків. До їх числа відносять похідні бензолу: *фенілімінодіоцтова*, *о-оксіфеніліміноіоцтова*, *п-крезол-2-метиленіміноді-оцтова* та інші кислоти.

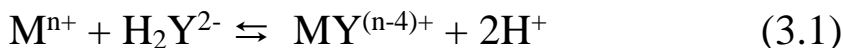
Таким чином, вищезазначене показує, що варіювання кон'югованих систем подвійних зв'язків, дентатності і будови хелатоутворюючих груп відкривають великі можливості для створення нових реагентів, що відрізняються особливою чутливістю і вибірковістю у відношенні досліджуваних катіонів. Необхідно відмітити, що і на сьогодні проходить пошук комплексонів, які б проявляли значну вибірковість по відношенню до того чи іншого елементу періодичної системи Д.І. Менделєєва.

3.2. Комплекси ЕДТОК з іонами металів

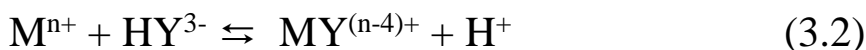
Так, у комплексонатах (внутрішні солі), як повідомлялось раніше, ЕДТОК проявляє себе як гексадентатний ліганд і утворює октаедрич-

ні комплекси складу $MY^{(n-4)+}$. Утворення комплексів між ЕДТОК і металами можна описати рівняннями:

➤ у помірно кислих середовищах (рН 4-5):



➤ в нейтральних та помірно лужних (рН 7-9):



Інколи комплекси в сильно кислотних середовищах можуть містити протони $MHY^{(n-3)+}$, а в лужних – гідроксигрупи $M(OH)Y^{(n-1-4)+}$. При цьому необхідно відмітити, що зазначені комплекси менш стійкі.

Отже, реакція утворення комплексонатів проходить між повністю іонізованою формою кислоти (Y^{4-}) та іонами металів і характеризується загальною константою утворення або стійкості (β):



$$K_{MY}(\beta) = \frac{[MY^{(n-4)+}]}{[M^{n+}][Y^{4-}]} \geq 10^8 \quad (3.4)$$

Перебігання реакції комплексоутворення з достатньою повнотою (99,99%), а також її використання у кількісному аналізі, можливе у випадку коли величина β має значення не менше 10^8 (загальні вимоги до титриметричних методів аналізу).

Крім того, необхідно відмітити, що концентрація Y^{4-} сильно знижується при підвищенні кислотності розчину, тобто у процесі реакції. Вплив рН враховують за допомогою величини α , яка являє собою частку незакомплексованих іонів Y^{4-} від загального числа усіх форм ЕДТОК:

$$\alpha = \frac{[Y^{4-}]}{C_Y} \quad (3.5)$$

$$C_Y = [H_4Y] + [H_3Y^-] + [H_2Y^{2-}] + [HY^{3-}] + [Y^{4-}] \quad (3.6)$$

Підставивши у рівняння 2.4 замість $[Y^{4-}]$ величину $C_Y \cdot \alpha$, отримують значення умовної константи стійкості β' , яка змінюється у залежності від рН середовища:

$$\beta = \frac{[MY^{(n-4)+}]}{[M^{n+}] \times C_Y \times \alpha} \quad (3.7)$$

$$\beta' = \beta \times \alpha = \frac{[MY^{(n-4)+}]}{[M^{n+}] \times C_Y} \quad (3.8)$$

Умовна константа стійкості застосовується для обчислень рівноважної концентрації іонів металу, наприклад, при побудові кривих тит-

рування (її значення наведені у довідниках). В сильно лужних розчинах (при $\text{pH} > 12$) концентраційна константа стійкості співпадає з умовною константною стійкості.

Крім того, стійкість комплексів іонів металів з ЕДТОК буде залежати не тільки від умов проведення реакцій, pH середовища, а також природи центрального атома (іонf металу), його електронної конфігурації та заряду. З огляду на вищезазначене, необхідно більш детально зупинитися та встановити деякий зв'язок між положенням елементів у періодичній системі і їх здатністю до утворення комплексних сполук з ЕДТОК. Само собою зрозуміло, що такий зв'язок може бути встановлено тільки в загальній формі, тому що «здатність до комплексоутворення» не є універсальною, тобто одні елементи більш схильні давати стійкі комплекси, інші – ні. Тобто, потрібно зазначити, що комплексоутворення аж ніяк не є характеристикою деяких елементів, а представляється властивістю, яка характерна взагалі всім елементам.

У табл. 3.2 приведені константи утворення комплексів ЕДТОК з різними металами; вони також є константами стійкості (β) при 20°C . Аналіз наведених даних показує, що іони Li^+ та Na^+ утворюють комплекси із ЕДТОК, а саме $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8\text{Li}^{3-}$ і $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}^{3-}$. Показники констант стійкості відповідно дорівнюють 2,8 та 1,7. Тобто, іони лужних металів мало схильні до комплексоутворення. Для них взагалі не характерні стійкі у водних розчинах сполуки. Зовсім інша закономірність характерна для підгрупи міді, так значна схильність до комплексоутворення характерна для срібла ($\lg\beta$ 7,3), а найбільш виражена – у міді (18,8). Більш низька здатність до комплексоутворення у срібла пояснюється тим, що для валентного електрону не характерний ефект промотування в зв'язку з наявністю більш стабільної і цілком заселеної $4d$ -орбіталі. Таким чином, значна розбіжність у схильності до комплексоутворення у елементів I групи обумовлена різницею в будові атомів цих елементів. Для лужних металів характерне утворення тільки іонних зв'язків, а для підгрупи міді (d -елементи), окрім іонних, координаційних зв'язків.

Здатність до комплексоутворення з ЕДТОК у елементів лужноземельної групи вище ніж у лужних металів. Необхідно відзначити, що при переході від лужних до лужноземельних металів зменшуються іонні радіуси, а заряд збільшується в два рази. Отже поляризація двозарядного іона значно вище чим в однозарядного, природно це веде до кращої здатності утворення комплексів з ЕДТОК в цій групі. Так, показники констант стійкості у цій групі елементів відповідно розмі-

щуються $Mg > Sr > Ba$ (табл. 3.2). Виключенням з цього ряду залежності є кальцій, у якого показник константи стійкості з ЕДТОК (10,7) вище чим в інших металів. Можливо, це пов'язано з тим, що кальцій крім вакантної $4p$ -орбіталі має поруч розташовану вакантну $3d$ -орбіталь у відмінності від інших елементів, що і приводить до підвищення значення координаційної ємності.

Також, як і у першій групі, метали підгрупи цинку за здатністю до комплексоутворення різко перевершують елементи головної підгрупи (лужноземельні метали). Це пояснюється різною будовою атомів елементів, які характеризуються повністю заповненими d - і s -орбітальями, тобто елементи цієї підгрупи закінчують перехідні метали. Так, цинк, кадмій і ртуть проявляють більш виражені поляризаційні властивості, в порівнянні з іонами лужноземельних металів. Значна константа нестійкості для ртуті (21,8) може бути пояснена тільки значним ефектом проникнення $6s$ -електронів через d - і f -електронні хмари, і тому ртуть найбільш схильна до утворення ковалентних зв'язків.

Таблиця 3.2

Значення логарифмів загальних констант стійкості ($\lg\beta$) для комплексів металів* з ЕДТОК при 20°C

Іони металів I групи елементів	$\lg\beta$	Іони металів II групи елементів	$\lg\beta$	Іони металів III групи елементів	$\lg\beta$	Іони металів IV групи елементів	$\lg\beta$
Li^+	2,8	Mg^{2+}	8,7	Al^{3+}	16,1	Ti^{4+}	–
Na^+	1,7	Ca^{2+}	10,7	Sc^{3+}	23,1	Ge^{4+}	–
Cu^{2+}	18,8	Zn^{2+}	16,5	Ga^{3+}	20,3	Zr^{4+}	–
Rb^+	–	Sr^{2+}	8,63	Y^{3+}	18,1	Sn^{2+}	–
Ag^+	7,3	Cd^{2+}	16,5	In^{3+}	25,0	Hf^{4+}	–
Cs^+	–	Ba^{2+}	7,8	La^{3+}	15,5	Pb^{2+}	18,0
Au^+	–	Hg^{2+}	21,8	Tl^{3+}	21,5	Fe^{3+}	25,1
Nb^{5+}	–	Cr^{3+}	23,0	Ce^{3+}	16,0	Fe^{2+}	14,3
Sb^{3+}	–	Mo^{6+}	–	Mn^{2+}	14,0	Co^{2+}	16,3
Ta^{5+}	–	W^{6+}	–	Tc^{7+}	–	Ni^{2+}	18,6
Bi^{3+}	22,8			Re^{7+}	–		

Примітка: * – константи стійкості для комплексів металів з ЕДТОК при 20°C у літературі не відомі.

Катіон алюмінію дає стійкі комплекси з ЕДТОК, константа комплексоутворення дорівнює 16,1. При переході від алюмінію до скандію для едетатних комплексів має місце підвищення стійкості (можливо,

що це ефект зміни характеру електронної оболочки), з наступним зменшенням стійкості при переході до аналогів скандію – ітрію (можливо ефект збільшення радіуса).

При розгляді комплексонатів ЕДТОК, які утворені галієм, індієм та талієм, чітко просліджується факт, що здатність до комплексоутворення залежить від природи металу. Так, показники константи стійкості при 20°C складають для галію едетату 20,3, для індію 25,0 і для талію 21,5. Таким чином, комплекс індію стійкіший, чим комплекс галію і талію, і тим більше алюмінію. Дана стійкість комплексу індію може бути пояснена тільки наявністю вакантної 4*f*-орбіталі.

При переході до лантану та церію ми зустрічаємося з закономірним зменшенням іонних радіусів (лантаноїдний стиск), що і позначається на стійкості комплексів у напрямку її збільшення, і підтверджується значенням логарифмів констант стійкості комплексів (табл. 3.2).

Крім того, у відношенні елементів головних підгруп IV і V і VI груп у загальній формі можна відзначити, що в ряді цих підгруп спостерігається вертикальна закономірність до збільшення здатності до комплексоутворення із зростанням атомної ваги (Zn, Cd, Hg; Ga, In, Tl; Mn). У відношенні елементів побічних підгруп IV, V, VI і VII груп (Ca, Sr, Ba, Sc, Y, La) навпаки спостерігається тенденція до зменшення здатності до комплексоутворення зі збільшенням атомної ваги. Що стосується, горизонтальної залежності елементів головних і побічних підгруп I, II, III, IV, V, VI і VII груп (Mg, Al, Ca, Sc, Cr, Cu, Zn, Ga, Sr, Y, Ag, Cd, In, Ba, La, Hg, Tl, Pb, Bi), то і як у випадку вертикальної закономірності, збільшення атомної ваги сприяє збільшенню констант стійкості в цьому ряді.

Здатність до утворення комплексних сполук яскраво виражена у елементів VIIIВ-групи, зокрема, у заліза, кобальту і нікелю. Значні константи стійкості (табл. 3.2) для цих катіонів з ЕДТОК можуть бути пояснені найменшими атомними і іонними радіусами серед 3*d*-елементів, у силу чого збільшується поляризуюча дія. Зменшення іонних радіусів відбувається за рахунок розподілу валентних електронів по зовнішнім *d*-орбіталям (sp^3d^2 -гібридизація), і зазначені елементи мають максимальне координаційне число 6. За рахунок цього збільшується стійкість комплексів з полідентатними лігандами у ряду $Co > Ni > Fe$. Крім того, це може бути пояснено хелатним ефектом, який характерний для зазначених комплексонатів.

Наведені приклади показують велику роль хімічної індивідуальності іонів металів. Не можна говорити взагалі про схильність або не-схильність до комплексоутворення того або іншого металу. У великому числі випадків фактори, що визначають переважну схильність іону до взаємодії з ЕДТОК, можуть визначатись у першому наближенні до зарядів, радіусів і поляризаційної характеристики взаємодіючих компонентів комплексу.

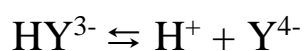
Однак, необхідно відмітити, що значна кількість реакцій комплексоутворення непридатна для титриметрії (табл. 1), якщо керуватися швидкістю реакції. Багато найбільш стійких комплексів, наприклад комплекси іонів кобальту(III) та хрому(III), відносяться до групи інертних, їх утворення йде повільно і не проходить до кінця, якщо не додати великий надлишок комплексоуючого агенту. Наприклад, комплекс іону хрому(III) з ЕДТОК цілком стійкий ($\lg \beta 23,0$), але утворюється він дуже повільно, навіть потребує нагрівання.

Таким чином, уже сама здатність до утворення комплексних сполук є важливою «паспортною» характеристикою елемента. Всі *s*- і *p*-елементи менш схильні до комплексоутворення, в порівнянні з *d*- і *f*-елементами. При утворенні комплексних сполук валентні можливості елементів розширюються за рахунок донорно-акцепторної взаємодії з лігандами. Стійкі комплекси утворюються тільки в тих випадках, коли у комплексоутворювача є вакантні орбіталі, близькі за енергією до заповнених або до тих що заповнюються. *Тому більш міцні зв'язки і спостерігаються, коли в їх утворенні беруть участь вакантні 2p-, 3d-, 4f-орбіталі.* Крім того, стійкість багатьох комплексів підвищується при можливості π -взаємодії між комплексоутворювачем і ЕДТОК. Це можливо в тих випадках, коли ліганд має не тільки неподілені електронні пари, що обумовлюють їх донорну активність, але й вакантні орбіталі. При цьому утворення π -зв'язків здійснюється за рахунок переносу електронної густини за донорно-акцепторним механізмом з комплексоутворювача на ліганд.

3.3. Теоретичні основи та вимоги, що пред'являються до комплексонометричного титрування. Титранти

Уже відмічалось, що реакції комплексиметрії повинні бути стехіометричні, протікати швидко і до кінця. Зазначені положення найбільш характерні для ЕДТОК, що і обумовило її широке застосування

у якості титранта в аналізі лікарських речовин і різних галузях народного господарства. Але, з врахуванням її незначної розчинності у воді (бетаїнова структура), зазвичай для комплексонометричного титрування використовують динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (зустрічається в літературі під назвами: трилон Б, комплексон III, хелатон III, динатрію едетат). Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (динатрій етилендіамінтетраацетат (ЕДТА), $C_{10}H_{14}O_8N_2Na_2 \cdot 2H_2O$) на відміну від ЕДТОК легко розчинна у воді і легко піддається очищенню звичайними методами. Легко дисоціює у воді за наведеними рівняннями:



Натрію едетат (трилон Б), як і ЕДТОК, утворює з іонами різних металів у стехіометричному відношенні (1:1) стійкі і добре розчинні у воді комплексоанти і використовується для кількісного визначення багатьох елементів у лікарських препаратах.

Титровані розчини натрію едетату готують відповідно до звичайних вимог хімічного аналізу. Концентрацію титрованих розчинів виражають молярною концентрацією. Молярна концентрація виражає кількість речовини (молей), розчинену в 1 л розчину. Концентрація титрованих розчинів не повинна відрізнятися від зазначеної більш ніж на 10%. Молярну концентрацію титрованих розчинів визначають з точністю 0,2%.

Для визначення точної концентрації розчинів натрію едетату використовують стандартні речовини, такі як, магнію та цинку сульфат, цинк, магній та алюміній. При стандартизації натрію едетату кінцеву точку титрування встановлюють тим же методом, яким встановлюватимуть при кількісному визначенні лікарської речовини (наприклад, за допомогою металоіндикатору або методами амперометрії, потенціометрії). Склад середовища, у якому стандартизують титрований розчин, повинний бути таким же, як і той, у якому він буде використаний. Вихідні стандартні речовини для встановлення титру титрованих розчинів згідно вимог ДФУ позначають буквами РО.

Титрантом у даному випадку є 0,1 М, 0,02 М розчин натрію едетату, для приготування якого використовують динатрій етилендіамінтетраацетат (ЕДТА), $C_{10}H_{14}O_8N_2Na_2 \cdot 2H_2O$. Натрію едетат для цього

одержують в чистому виді, після тривалого висушування при 80°C його склад відповідає дигідрату. Висушений препарат можна використовувати для прямого приготування стандартних розчинів у концентрації 0,1; 0,02 М.

Розчин натрію едетату згідно вимог Державної Фармакопеї України готують наступним чином:

0,1 М розчин натрію едетату

37,5 г натрію едетату розчиняють у 500 мл води, додають 100 мл 1 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину водою до 1000,0 мл.

Установка титру: 0,120 г цинку розчиняють у 4 мл кислоти хлористоводневої і додають 0,1 мл води бромної; видаляють надлишок бромну кип'ятінням, додають розчин натрію гідроксиду розведений *P* до слабкокислої або нейтральної реакції і проводять кількісне визначення цинку методом комплексонометрії.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 6,54 мг Zn. Зберігають у поліетиленовому контейнері.

0,02 М розчин натрію едетату

7,444 г натрію едетату розчиняють у воді и доводять об'єм розчину до 1000,0 мл тим же розчинником.

Установка титру: 0,100 г цинку розчиняють у 4 мл кислоти хлористоводневої і додають 0,1 мл води бромної; видаляють надлишок бромну кип'ятінням. Переносять розчин у мірну колбу і доводять об'єм розчину водою до 100,0 мл. 25,0 мл отриманого розчину поміщають у конічну колбу на 500 мл і доводять водою до об'єму 200 мл. Додають близько 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого і гексаметилентетраміну до одержання фіолетово-рожевого забарвлення розчину. Додають більш 2 г гексаметилентетраміну. Титрують приготованим розчином натрію едетату до переходу фіолетово-рожевого забарвлення в жовте.

1 мл 0,02 М розчину натрію едетату відповідає 1,308 мг Zn.

Поправочний коефіцієнт (з урахуванням розведення) обчислюють наступним чином:

$$K_n = \frac{25 \times a}{1000 \times T \times V}, \quad (3.9)$$

де K_n – поправочний коефіцієнт;

- a – точна наважка цинку металічного;
- V – об'єм титрованого розчину натрію едетату;
- T – титр цинку металічного.

Приклад 3.1. Розрахуйте поправочний коефіцієнт (K_n) для 0,02 М розчину натрію едетату, якщо на титрування 25,00 мл розчину, виготованого розчиненням 0,1000 г цинку (М.м. 65,40) у 4 мл кислоти хлористоводневої і доведенням розчину водою до 100,0 мл, витрачено 19,73 мл титранту.

Дано: М.м. – 65,40 г/моль

$a = 0,1000$ г

$V_{оп.} = 19,73$ мл

$K_n = ?$

Розрахунки:

$$T = \frac{Z \times C_{(x)} \times M_{(1/Zx)}}{1000}; \quad K_n = \frac{a}{T \times V}$$

$$T = \frac{1 \times 0,02 \times 65,40}{1000} = 0,001308; \quad K_n = \frac{0,1000 \times 25,00}{100,0 \times 0,001308 \times 19,73} = 0,9687$$

Відповідь: Поправочний коефіцієнт (K_n) дорівнює 0,9687 для 0,02 М розчину натрію едетату.

3.4. Криві титрування

Крива комплексонометричного титрування – це графічна залежність концентрації іонів металу у розчині від об'єму титранту, що додається до даного розчину. Частіше всього, криві титрування будують у координатах рМ - V_T , де рМ = $-\lg[M^{n+}]$ – показник рівноважної концентрації іонів металу (M^{n+}) у розчині, V_T – об'єм титранту, що додається. Інколи, криві титрування будують у координатах рМ - f, де f – ступінь відтитрованості розчину.

До точки еквівалентності рівноважну концентрацію невідтитрованих іонів металу розраховують за рівнянням:

$$pM = -\lg[C_M \times (1 - P)] \quad (3.10)$$

$$P = \frac{V_T \times M_T}{V_M \times M_M}, \quad (3.11)$$

де P – доля відтитрованих іонів металу.

В точці еквівалентності фактично всі іони металу зв'язані у комплекс і з'являються у розчині вони можуть тільки внаслідок дисоціації комплексної сполуки. Величина дисоціації визначається умовною константою стійкості комплексу:

$$\beta' = \frac{[MY]}{[M] \cdot C_Y} \quad (3.12)$$

Враховуючи, що у даному випадку $[M]=C_Y$ та $[MY]=C_M$, рівняння 3.12 можна записати наступним чином:

$$\beta' = \frac{[MY]}{[M]^2}, \quad (3.13)$$

звідки
$$M = \sqrt{\frac{C_M}{\beta'}} \quad (3.14)$$

Позначивши через $p\beta' = -\lg\beta'$, отримаємо:

$$pM = \frac{1}{2}pC_M - \frac{1}{2}p\beta'. \quad (3.15)$$

Після точки еквівалентності концентрація $[M]$ розраховується з умовної константи стійкості:

$$M = \frac{[MY]}{\beta' \cdot C_Y} = \frac{C_M}{\beta' \cdot C_Y(P-1)}, \quad (3.16)$$

після логарифмування ($p\beta' = -\lg\beta'$) одержуємо:

$$pM = pC_M - p\beta' - p[C_Y(P-1)]. \quad (3.17)$$

За наведеним рівнянням 3.17 розраховують значення pM у різні моменти титрування, враховуючи, що $C_M=C_T=0,1$ моль/л, $V=100$ мл, $\lg\beta([CaY]^{2-})=10,6$; $\lg\beta([ZnY]^{2-})=16,3$. Отримані значення наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розрахунки кривих титрування 0,1 М розчинів іонів кальцію та цинку 0,1 М розчином натрію едетату

$V(T)$, мл	pCa	pZn	$V(T)$, мл	pCa	pZn
0	1	1	100	5,80	8,65
50	1,48	1,48	100,02	6,60	12,30
90	2,28	2,28	100,10	7,30	13,00
99	3,30	3,30	101	8,30	14,00
99,90	4,30	4,30	110	9,28	14,98
99,98	5,00	5,00	150	10,20	15,90

На рис. 3.2 наведені криві комплексометричного титрування іонів кальцію та цинку розчином натрію едетату за даними табл. 3.3.

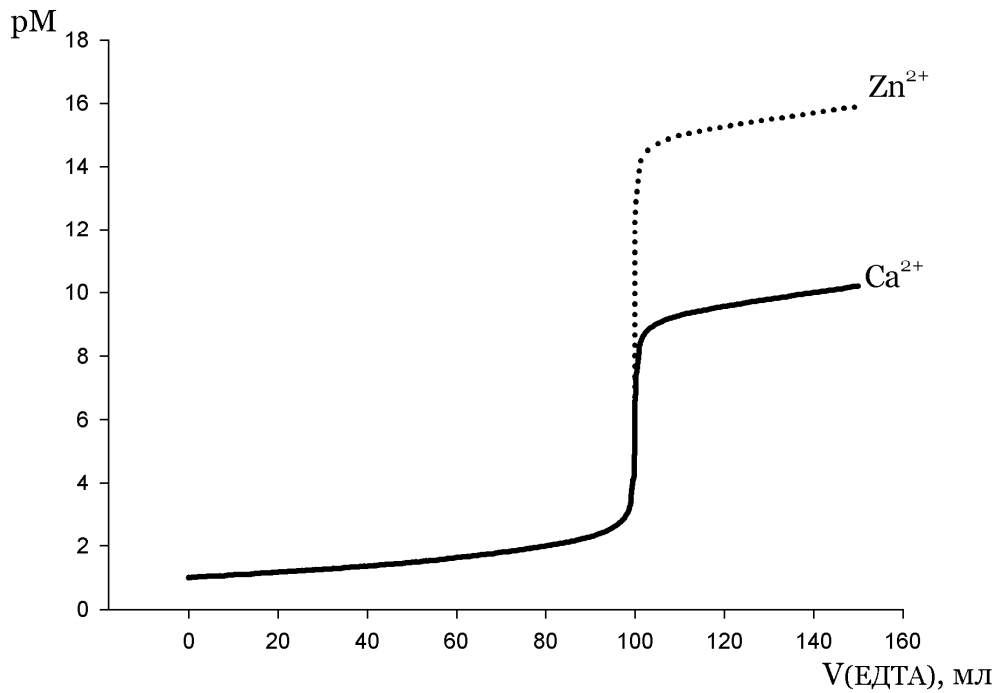


Рис. 3.2. Криві комплексометричного титрування іонів кальцію та цинку розчином натрію едетату при рН=14

Значення рМ в точці еквівалентності дорівнюють $pCa = 5,80$, $pZn = 8,65$. Стрибки на кривих титрування складають $\Delta pCa \approx 8 - 4 = 4$, $\Delta pZn \approx 14 - 4 = 10$.

Побудовані криві комплексометричного титрування дозволяють вибрати належний металохромний індикатор, інтервал зміни забарвлення якого повинен знаходитись в межах стрибка титрування.

Наведений вище розрахунок точок на кривих комплексометричного титрування був проведений для рН=12 і тому $\alpha \approx 1$, ЕДТА знаходиться лише у формі Y^{4-} і $\beta' = \beta\alpha = \beta$. В більшості випадків комплексометричне титрування проводять при менших значеннях рН розчину, що титрують. При рН<11 величина α менше одиниці і рівноважні концентрації розраховують з використанням умовної константи стійкості комплексонатів.

Величина стрибка на кривій залежить від умовної константи стійкості (β'), яка визначається рН розчину; від концентрації іонів металу і концентрації допоміжних комплексоутворювачів, якщо вони знаходяться в розчині. Так, при титруванні іонів Ca^{2+} ЕДТА при рН=12 стрибок отримується найбільшим, найменший при рН=7, а при рН=5 відсутній взагалі. Пояснюється це відповідними значеннями умовних констант стійкості.

Для титрування суміші солей металів необхідно, щоб константи стійкості відрізнялись на 4-5 порядків.

Шварценбах приводить подібні криві титрування різних іонів металу. Наприклад, криві титрування іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} відрізняються від кривих титрування іонів Ni^{2+} двома рисами:

- до ТЕ розташування кривих не залежить від рН у зв'язку з відсутністю надлишку натрію едетату;
- стрибок рМ менше для іонів кальцію та магнію, чим при титруванні нікелю, що пояснюється меншими величинами константи утворення або стійкості $K_{\text{MY}}(\beta)$.

Тобто, при малих значеннях рН величина α настільки мала, що ніякого перелому на кривій рМ не спостерігається; при високих значеннях рН величина α наближається до одиниці, отже найбільше доцільно проводити титрування іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} при рН 10-12. З іншого боку, для титрування іонів Fe^{3+} найбільш сприятливі значення рН 3-4, що по-перше, запобігає його гідролізу, а по-друге, низькі значення рН у цьому випадку цілком припустимі у зв'язку з значною константою стійкості комплексонату заліза ($\lg\beta=25,1$).

Таким чином, величина стрибка на кривій титрування загалом залежить від умовної константи стійкості, яка визначається рН розчину та концентрацією іонів металу.

Приклад 3.2. Розрахуйте рNi у момент, коли 0,01 М розчином ЕДТА відтитровано 50% 0,01 М розчину нікелю.

Концентрація Ni^{2+} дорівнює половині вихідної його концентрації, тобто 0,0050 М. Беручи до уваги збільшення об'єму розчину на 50% за рахунок додавання ЕДТА, отримаємо

$$[\text{Ni}^{2+}] = 0,0050 \cdot \frac{2}{3} = 0,0033 \text{ М} = 3,3 \cdot 10^{-3} \text{ М}, \text{ рNi} = 3 - \lg 3,3 = 2,48$$

Відповідь: рNi=2,48.

Приклад 3.3. Розрахуйте рNi у точці еквівалентності при титруванні 0,01 М розчину нікелю (рН 5,0) 0,01 М розчином ЕДТА. $\beta'_{\text{NiY}}=10^{12,0}$.

При умові, що комплекс нікель-ЕДТА утворюються кількісно, концентрація його без врахування розведення дорівнює 0,01 М. З врахуванням 100% збільшення об'єму розчину отримаємо $[\text{NiY}^{2-}] = 0,0050 \text{ М}$. Вельми незначна кількість NiY^{2-} дісоціює з утворенням Ni^{2+} та Y^{4-} , отже $[\text{Ni}^{2+}] = [\text{Y}^{4-}]$. Підставляючи відомі величини у вираження для умовної константи стійкості, отримаємо:

$$10^{12,0} = \frac{[\text{NiY}^{2-}]}{[\text{Ni}^{2+}]^2} = \frac{0,0050}{[\text{Ni}^{2+}]^2},$$

$$[Ni^{2+}] = \sqrt{\frac{50 \cdot 10^{-4}}{10^{12}}} = \sqrt{50 \cdot 10^{-16}} = 7,1 \cdot 10^{-8}, \text{ pNi} = 7,15$$

Відповідь: pNi=7,15.

Приклад 3.4. Розрахуйте pNi при додаванні 200% титранту – 0,01 М ЕДТА – до 0,01 М розчину нікелю (рН 5,0).

Перші 100 часток ЕДТА взаємодіють з Ni^{2+} з утворенням NiY^{2-} . Наступні 100 часток ЕДТА залишаються у розчині у вигляді Y^{4-} . Підставляючи відомі величини у вираження умовної константи, отримаємо

$$10^{12,0} = \frac{[NiY^{2-}]}{[Ni^{2+}] \cdot [Y^{4-}]} = \frac{100}{[Ni^{2+}] \cdot 100}; [Ni^{2+}] = 10^{-12,0}, \text{ pNi} = 12,0$$

Відповідь: pNi=12,0.

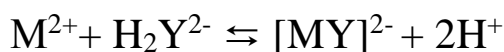
3.5. Встановлення точки еквівалентності (ТЕ)

У комплексонометричному титруванні *кінцеву точку титрування* встановлюють як візуально за допомогою індикаторів, так і з використанням інструментальних методів аналізу. Вибір методу залежить від ряду факторів, наприклад таких, як необхідна точність і селективність визначення, титрування каламутних і забарвлених розчинів, титрування в агресивних середовищах.

Для встановлення кінцевої точки титрування в комплексонометричному методі застосовують різні індикатори, які можна розділити на:

- кислотно-основні індикатори;
- металоіндикатори.

Звичайні кислотно-основні індикатори ще недавно широко використовувалися в комплексонометрії, так як реакції комплексоутворення супроводжуються виділенням іонів водню, в кількості, еквівалентній кількості катіона, що визначається:



Кислоту, яка утворюється в результаті цієї взаємодії, визначають методом кислотно-основного титрування з використанням відповідних індикаторів. В даному випадку в залежності від умов проведення можна використовувати фенолфталеїн, тимолфталеїн та інші.

3.5.1. Металоіндикатори

На сьогодні в аналізі широке застосування знайшли металоіндикатори. *Металоіндикаторами* називають індикатори, зміна забарвлення яких залежить від концентрації іону металу.

Металоіндикатори поділяють на *дві групи*. До *першої групи* відносять безбарвні органічні речовини, що утворюють з іонами металів забарвлені комплекси. Наприклад, при комплексонометричному титруванні іону заліза(III) як індикатор використовують саліцилову або сульфосаліцилову кислоту, гідроксамові кислоти; при визначенні іону вісмуту(III) – тіосечовину. Інтенсивність забарвлення комплексів, які утворюються, звичайно невелика. Тому, щоб спостерігати забарвлення, концентрація індикатора повинна бути приблизно в десять разів більше концентрації металу, що визначається.

До *другої*, найбільш численної групи металоіндикаторів, відносять органічні сполуки, що містять у своїх молекулах хромофорні групи, отже, вони самі мають забарвлення. Дану групу індикаторів широко використовується в фармацевтичному аналізі і називають – *металохромними індикаторами* (застосовуються для візуального визначення).

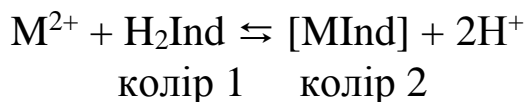
Таким чином, виходячи з наведеного, *металохромні індикатори* – органічні барвники, які є слабкими протолітами, що утворюють з катіонами металів інтенсивно забарвлені комплексні сполуки, колір яких відрізняється від кольору вільного індикатора. Металоіндикатори для комплексонометрії підбираються таким чином, щоб їх взаємодія з досліджуваними катіонами металів була зворотною і стійкість відповідних комплексів була помітно менше стійкості комплексонатів, що утворюються в процесі титрування.

Рінгбом запропонував класифікувати індикатори на три основні групи:

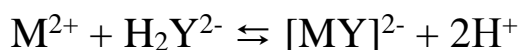
- індикатори, які містять азогрупу $-N=N-$, наприклад, еріохромовий чорний Т, 1-(2-піриділазо)-2-нафтол і ін.
- індикатори, які відносяться до класу трифенілметанових барвників: ксиленоловий оранжевий, пірокатехіновий фіолетовий, метилтимоловий синій і ін.
- інші індикатори, наприклад, мурексид, дитизон, алізарин і ін.

Принцип дії металоіндикаторів полягає у наступному. Після того, як у аналізований розчин, що містить буфер і всі необхідні компонен-

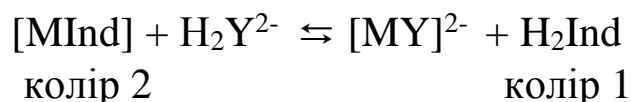
ти, до початку додавання титранту ввели металоіндикатор, утворюється його забарвлений розчинний комплекс с іонами металу:



В зв'язку з тим, що додана незначна кількість індикатора, то титрування натрію едетатом до ТЕ не порушує вищезазначеної рівноваги, оскільки титрант взаємодіє тільки з іонами металу:



Необхідними умовами використання металохромного індикатора є те, що комплекс $[MInd]$ повинен бути менш стійкий, ніж комплекс $[MY]^{2-}$. Поблизу ТЕ, коли відтитровані всі іони металу, натрію едетат взаємодіє з забарвленим металоіндикаторним комплексом і руйнує його:



При цьому вивільняється індикатор і забарвлення розчину змінюється.

Для чіткого і вірного встановлення ТЕ металоіндикатори повинні відповідати наступним вимогам:

- константи стійкості індикатора з іонами металів повинні бути значні і утворений комплекс стійким, що надає змогу зв'язувати досить малі концентрації аналізованого металу;
- комплексонати іонів металу повинні бути більш стійкими, ніж комплекси цих же іонів із індикатором, тобто $\beta_{[MInd]} < \beta_{[MY]^{2-}}$. Отже, відношення зазначених констант стійкості повинно бути в межах:

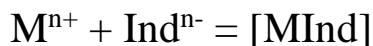
$$\frac{\beta_{[MY]^{2-}}}{\beta_{[MInd]}} \approx 10.$$

Необхідно відмітити, якщо індикатор утворює менш стійкий комплекс з іонами металів (>10), то комплекс $[MInd]$ руйнується раніше і зміна забарвлення відбувається до ТЕ, і відповідно, розчин буде недотитрованим. Якщо комплекс іону металу з індикатором буде більш стійкий (<10), то поблизу ТЕ не відбудеться руйнування комплексу, і відповідно, розчин буде перетитрованим.

- зміна забарвлення розчину в кінцевій точці титрування повинна бути контрастною. Комплекси $[MInd]$ мають інтенсивне забарвлення вже при концентрації 10^{-5} - 10^{-6} моль/л.

➤ комплекс [MInd] повинний бути кінетично лабільним і швидко руйнуватися при дії натрію едетату.

Інтервал переходу забарвлення індикатора. У більшості випадків металохромні індикатори взаємодіють з іонами металів у стехіометричному співвідношенні 1:1:



Комплекси індикаторів характеризуються концентраційною константою стійкості:

$$\beta = \frac{[MInd]}{[M] \cdot [Ind]} \quad (3.18)$$

Звідси рівноважна концентрація металу, що визначається, дорівнює:

$$[M] = \frac{1}{\beta} \cdot \frac{[MInd]}{[Ind]} \quad (3.19)$$

Після логарифмування:

$$pM = \lg \beta_{[MInd]} + \lg \frac{[Ind]}{[MInd]} \quad (3.20)$$

Звичайно вважають, що при співвідношенні $\frac{[Ind]}{[MInd]} > 10$ розчин має забарвлення індикатора, а при $\frac{[Ind]}{[MInd]} < 0,1$ забарвлення комплексу [MInd]. Тоді для інтервалу переходу забарвлення індикатора отримуємо:

$$pM = \lg \beta_{[MInd]} \pm 1 \quad (3.21)$$

Точка переходу індикатора з комплексу у вільний стан, що відповідає помітній зміні забарвлення розчину, спостерігається при рівності концентрацій комплексу іону металу із індикатором та іону індикатора: $[MInd] = [Ind]$. У цьому випадку $[M] = \frac{1}{\beta}$, а $pM = \lg \beta_{[MInd]}$ (3.22)

Отже, у точці переходу забарвлення індикатора (кінцевій точці титрування) pM дорівнює $\lg \beta$ комплексу індикатора з іонами металу. Кінцева точка титрування в комплексонометрії передусє ТЕ.

Індикатор може застосовуватись, якщо pM лежить в межах стрибка титрування.

Приклад 3.5. Розрахуйте орієнтовно інтервал переходу забарвлення індикатора при титруванні нікелю при рН 5,0, якщо умовна константа стійкості комплексу при даному рН дорівнює $10^{8,0}$. Користую-

чись даними прикладу 3.3 дайте відповідь, чи можна цей індикатор застосовувати для титрування нікелю розчином натрію едетату.

Вираження для константи стійкості комплексу нікелю з індикатором має вигляд:

$$\frac{[\text{NiInd}]}{[\text{Ni}][\text{Ind}]} = 10^{8.0}$$

Поблизу кінцевої точки титрування комплекс NiInd руйнується внаслідок взаємодії нікелю з натрію едетатом. Зазвичай вважають, що людське око спроможне уловлювати перехід забарвлення при співвідношенні відмінно забарвлених форм 10:1, тому початок зміни забарвлення розчину стає помітним при $[\text{NiInd}]:[\text{Ind}] = 10$. Підставляючи це значення у вираження для константи стійкості, отримаємо

$$10^{8.0} = \frac{10}{[\text{Ni}]}, \text{pNi} = 7,0$$

Закінчення переходу забарвлення фіксується при зворотному співвідношенні $[\text{NiInd}]:[\text{Ind}] = 0,1$. Підставляючи це співвідношення маємо

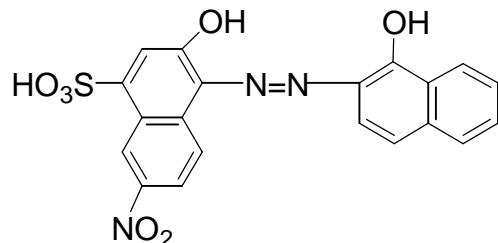
$$10^{8.0} = \frac{0,1}{[\text{Ni}]}, \text{pNi} = 9,0$$

Відповідь: При рН 5,0 забарвлення індикатора змінюється в інтервалі рNi 7,0-9,0. В прикладі 3.3 було встановлено, що величина рNi в точці еквівалентності при титруванні розчином натрію едетату дорівнює 7,15. Отже, даний індикатор можна застосовувати при умові, що титрування вважають закінченим в той момент, коли забарвлення розчину тільки починає змінюватись.

На даний час відомо близько 150 *металохромних індикаторів*. Із них у фармацевтичному аналізі лікарських препаратів та лікарських форм найчастіше використовують наступні: кальконкарбонову кислоту (кальцес), еріохром чорний Т (протравний чорний II), ксиленоловий оранжевий, пірокатехіновий фіолетовий, мурексид та деякі інші. Важливо відмітити, що зазначені індикатори використовуються у фармацевтичному аналізі більшості європейських країн. Наприклад, при проведенні фармацевтичного аналізу у Німеччині використовують такі індикатори, як еріохром чорний Т, ксиленоловий оранжевий, бензкатехіновий фіолетовий, метилтимол блакитний. Два останні індикатори є похідними сульфофталеїна, як і ксиленоловий оранжевий.

Розглянемо властивості індикаторів, які найчастіше рекомендує використовувати аналітична нормативна документація (АНД):

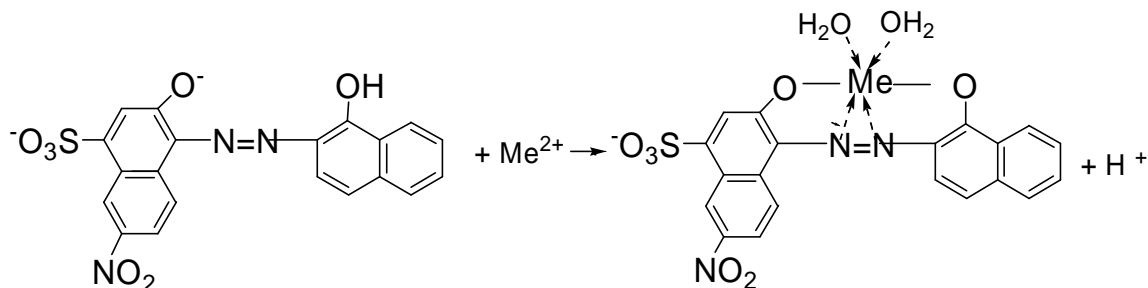
Еріохром чорний Т (протравний чорний Т, кислотний хромовий чорний спеціальний, КХЧС) відноситься до групи азобарвників. Представляє собою слабку 3-х основну кислоту: $pK_1 = 4$; $pK_2 = 6,4$; $pK_3 = 11,5$.



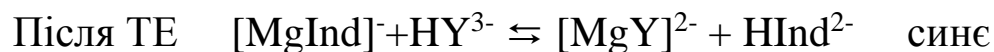
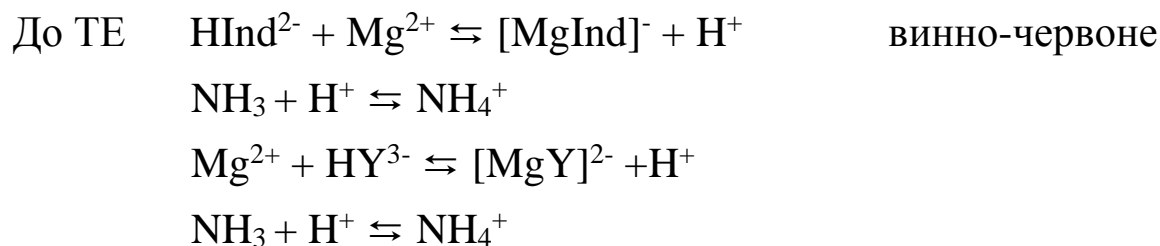
У водних розчинах індикатор має наступний вигляд і забарвлення, на що суттєво впливає величина рН:

$pH < 6,3$	H_2Ind^-	винно-червоний
$pH 6,3-11,6$	$HInd^{2-}$	синій
$pH > 11,6$	Ind^{3-}	жовтий

Так, при рН 7-11, коли індикатор знаходиться у вигляді двозарядного аніону синього кольору, він утворює з катіонами більшості металів (Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} та ін.) хелати, які мають винно-червоне забарвлення. Виходячи з цього, при прямому комплексометричному титруванні при рН 7-11 у момент еквівалентності спостерігається зміна забарвлення від винно-червоного до синього.



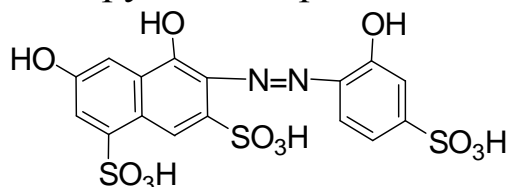
Для створення необхідного рН до розчину, що титрують, додають аміачний буфер (суміш розчинів аміаку та амонію хлориду).



Для титрування застосовують індикаторну суміш (ДФУ) або розчин у метиловому спирті, так як водні розчини нестабільні. Еріохром чор-

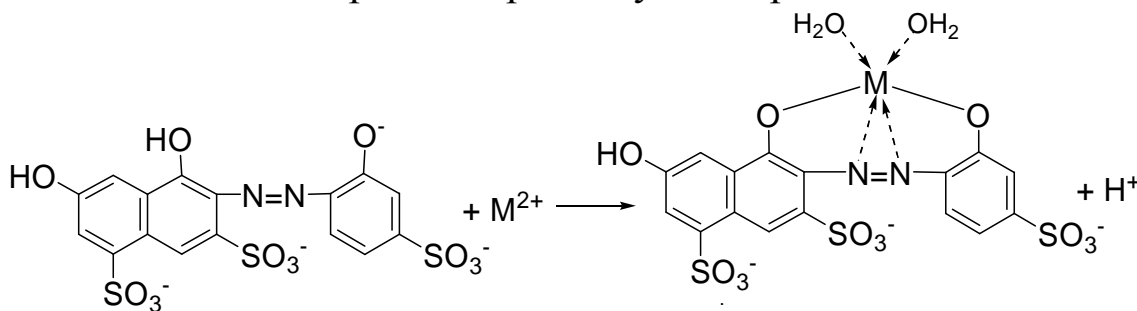
ний Т застосовують для визначення іонів Ba^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} . Іони Cu^{2+} , Ni^{2+} , Al^{3+} та інші утворюють з еріохромом чорним Т комплекси, які більш стійкі, чим комплекси з натрію едетатом. У даному випадку, виникає явище "блокування індикатора", і тому зазначені іони металів визначити прямим титруванням не можливо.

Кислотний хромовий темно-синій (кислотний хромовий синій, КХТС) відноситься до групи азобарвників.

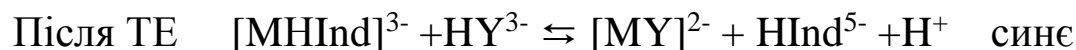
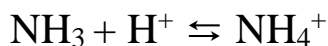
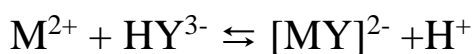
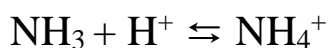
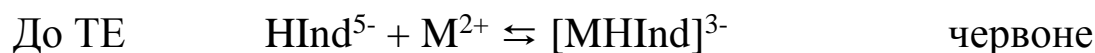


У водних розчинах знаходиться у вигляді аніону H_3Ind^{3-} . Аніон індикатора представляє собою слабку 3-х основну кислоту: $pK_1 = 7,56$; $pK_2 = 9,3$; $pK_3 = 12,4$.

У водних розчинах індикатор у залежності від pH середовища знаходиться у наступних іонізованих формах: H_3Ind^{3-} , H_2Ind^{4-} (кисле середовище), $HInd^{5-}$ (нейтральне середовище), Ind^{6-} (лужне середовище). При pH 9-10 індикатор знаходиться у вигляді аніону $HInd^{5-}$ синього кольору, утворює з катіонами металів (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+}) та Ca^{2+} (pH 12) комплекси, які мають червоне забарвлення. Так, при прямому комплексонометричному титруванні при pH 7-12 у ТЕ спостерігається зміна забарвлення розчину від червоного до синього.

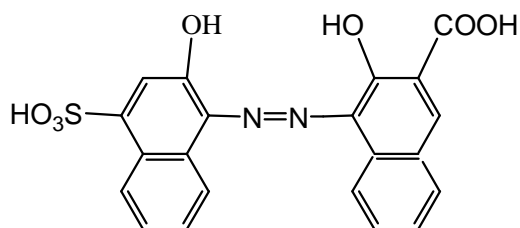


Для створення необхідного pH до розчину, що титрують, додають аміачний буфер (суміш розчинів аміаку та амонію хлориду) або розчин аміаку.

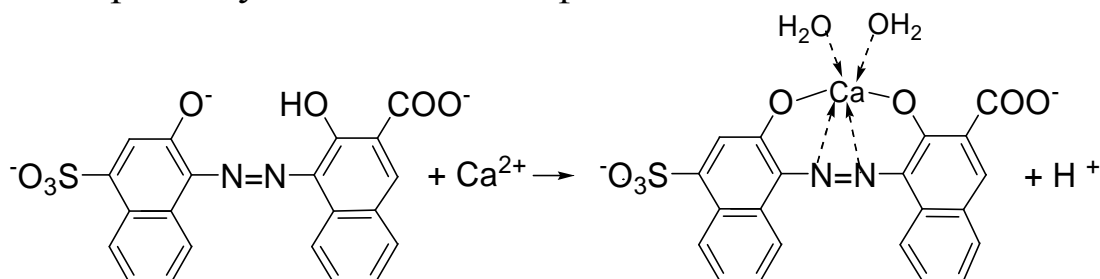


Для титрування іонів Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} , Ca^{2+} застосовують індикаторну суміш.

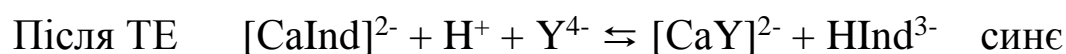
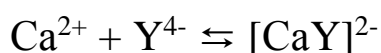
Кальконкарбонова кислота (кальцес) відноситься до азобарвників. Застосовується для визначення катіонів Ca^{2+} .



Цей індикатор – слабка чотирьохосновна кислота : $pK_{a1} = 1-2$; $pK_{a2} = 3,8$; $pK_{a3} = 8,8-9,4$; $pK_{a4} = 13-14$. В лужному середовищі ($pH > 12$) аніон індикатора забарвлений у синій колір, комплекси індикатора з катіонами кальцію – у фіолетовий. В ТЕ при прямому титруванні забарвлення розчину змінюється від фіолетового до синього.

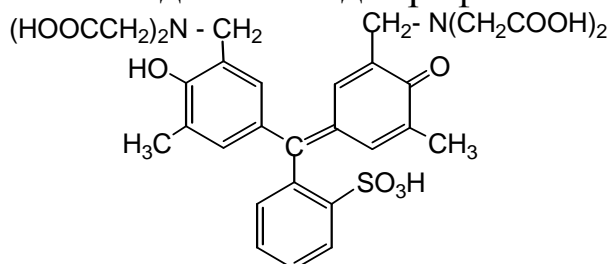


Для створення необхідного pH до розчину, що титрують, додають розчин натрію гідроксиду до pH 12-12,5.



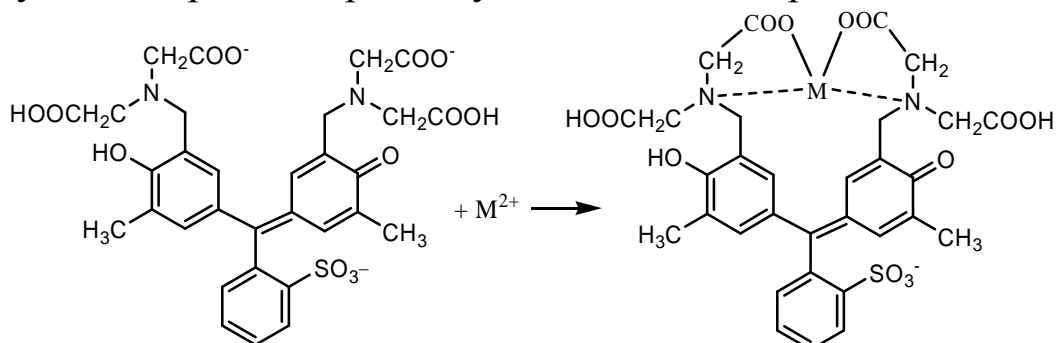
Для визначення катіонів кальцію використовують індикаторну суміш кальконкарбонової кислоти або розчин в етанолі чи ацетоні.

Ксиленоловий оранжевий відноситься до трифенілметанових барвників.



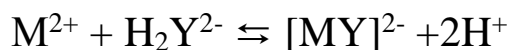
Це шестиосновна кислота: $pK_{a1} = 1-2$; $pK_{a2} = 2,6$; $pK_{a3} = 3,2$; $pK_{a4} = 6,4$; $pK_{a5} = 10,4$; $pK_{a6} = 12,3$. Утворює комплекси з Fe^{3+} , Bi^{3+} , Al^{3+} ,

Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} та іншими іонами, стійкі в кислому та слабокислому середовищі. При $2,0 < pH < 6,4$ індикатор забарвлений в жовтий колір, при $pH > 6,4$ – червоно-фіолетовий. З катіонами металів утворюються комплекси червоного кольору. При прямому титруванні поблизу ТЕ забарвлення розчину змінюється з червоного на жовте.



Для створення необхідного рН до розчину, що титрують, додають гексаметилентетрамін ($pH \approx 5$), азотну або хлористоводневу кислоту ($pH 1,5-3$).

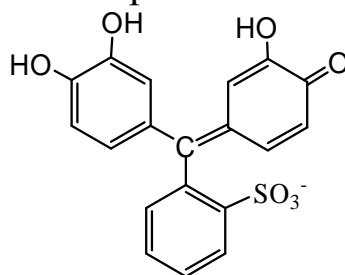
До ТЕ $H_3Ind^{3-} + M^{2+} \rightleftharpoons [MH_3Ind]^-$ червоне



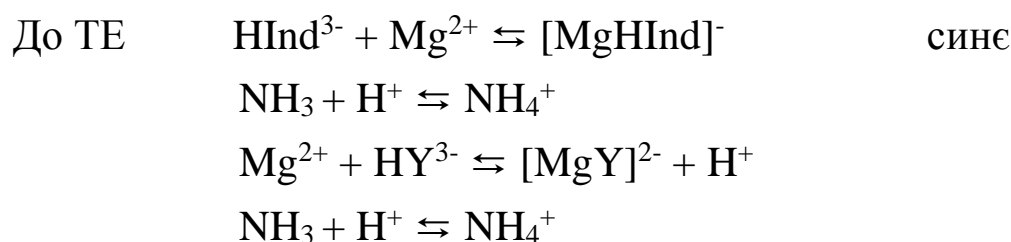
Після ТЕ $[MH_3Ind]^- + H_2Y^{2-} \rightleftharpoons [MY]^{2-} + H_3Ind^{3-} + 2H^+$ жовте

Індикатор застосовують у вигляді індикаторної суміші для комплексиметричного визначення наступних катіонів: при $pH = 1,5-3$ – Fe^{3+} , Bi^{3+} ; при $pH = 5-7$ – Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} .

Пірокатехіновий фіолетовий (катехіновий фіолетовий, ПФ) відноситься до трифенілметанових барвників.



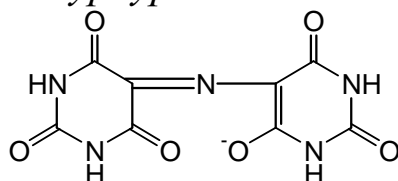
Це слабка трьохосновна кислота: $pK_{a2} = 7,8$; $pK_{a3} = 9,8$; $pK_{a4} = 11,7$. При $pH 2-6$ має жовтий колір, при $pH 6-9$ – фіолетовий, а при $pH 9-11$ – червоний. Комплекси індикатора з катіонами металів мають синє забарвлення. В ТЕ при прямому титруванні забарвлення розчину змінюється в залежності від рН середовища (розділ 4, табл. 4.1). Для створення необхідного рН до розчину, з врахуванням того який катіон металу визначають, додають буферний розчин (табл. 4.2), луг або кислоту. Наприклад, при визначенні катіону магнію додають аміачний буфер ($pH 9,3-10$).



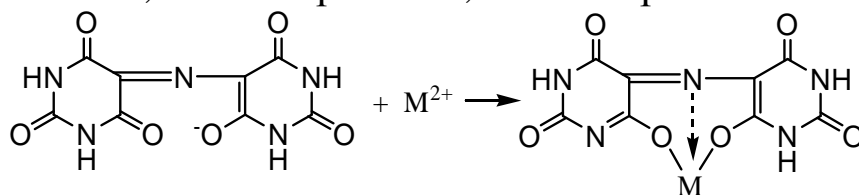
Після ТЕ $[\text{MgHInd}]^- + \text{HY}^{3-} \rightleftharpoons [\text{MgY}]^{2-} + \text{HInd}^{3-} + \text{H}^+$ червоно-пурпурне

Індикатор застосовують у вигляді 0,1% розчину для комплексиметричного визначення наступних катіонів: при рН 2-4 – Bi^{3+} , Tl^{4+} ; при рН 5-6 – Cu^{2+} , Fe^{3+} , Pb^{2+} ; при рН 9-10 – Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} .

Мурексид - амонійна сіль пурпурової кислоти. ($\text{NH}_4\text{H}_4\text{Ind}$).



Пурпурова кислота, як сполука для якої характерна імідо-імідольна таутомерія, є п'ятиосновною кислотою: $\text{pK}_{a1} = 1,6$; $\text{pK}_{a2} = 8,7-9,2$; $\text{pK}_{a3} = 10,3-0,9$; $\text{pK}_{a4} = 13,5$; $\text{pK}_{a5} = 14-14,5$. Мурексид (амонійна сіль пурпурової кислоти) утворює комплекси з Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , стійкі у нейтральному та лужному середовищі. В нейтральному середовищі розчини індикатора забарвлені в червоно-фіолетовий колір, при рН = 9,2-10,3 – фіолетовий, при рН > 10,3 – синьо-фіолетовий колір. Комплекси катіонів металів з мурексидом забарвлені в різні кольори (розділ 4, табл. 4.1). Наприклад, комплекс Ni^{2+} - жовтого, Cu^{2+} - жовто-оранжевого, Ca^{2+} - червоного, Mn^{2+} - оранжевого.



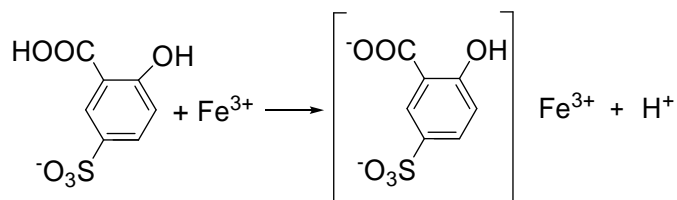
Мурексид застосовують у вигляді індикаторної суміші або 0,25% розчину для прямого комплексометричного визначення Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} (рН = 8-9); Ca^{2+} (рН > 12), а також дозволяє визначення Ca^{2+} у присутності катіонів Mg^{2+} .

Крім вище зазначених металохромних індикаторів у аналітичному аналізі знаходять застосування такі індикатори, як кальціон ІРЕА, магнезон ІРЕА, сульфарсазен (плюмбон ІРЕА) та інші.

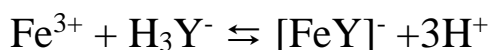
3.5.2. Специфічні індикатори

Специфічні індикатори, які використовують для визначення деяких катіонів металів. Наприклад, катіон Fe^{3+} можна титрувати натрію еде-

татом при рН 2, використовуючи як індикатор реактиви, що утворюють забарвлені продукти реакції з зазначеним іоном (саліцилати, сульфосаліцилова кислота тощо). Так, при використанні як індикатора сульфосаліцилової кислоти, розчин має червоно-фіолетове забарвлення, яке характерне для комплексу індикатора з катіоном Fe^{3+} . По мірі титрування натрію едетатом комплекс індикатора з іоном металу руйнується, і в ТЕ утворюється більш стійкий комплекс катіона Fe^{3+} з комплексоном. При цьому вивільняється індикатор, який при рН 2 безбарвний.

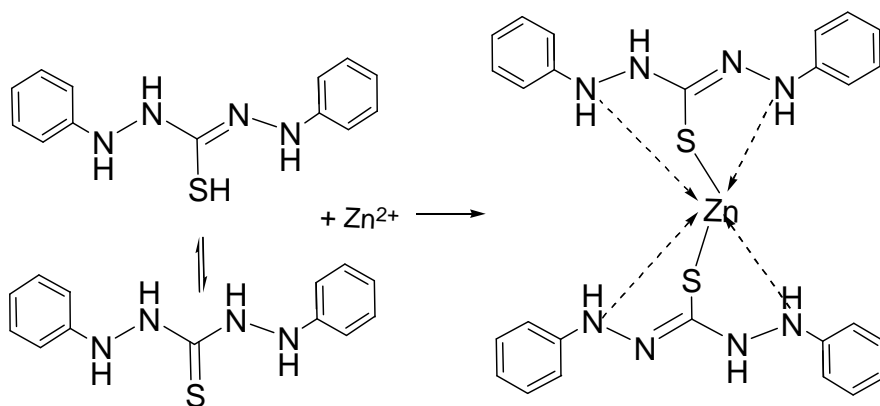
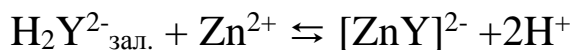
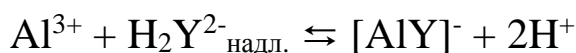


До ТЕ $\text{H}_2\text{Ind}^- + \text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons [\text{FeHInd}]^+ + \text{H}^+$ червоно-фіолетове



Після ТЕ $[\text{FeHInd}]^+ + \text{H}_3\text{Y}^- \rightleftharpoons [\text{FeY}]^- + \text{H}_2\text{Ind}^- + 2\text{H}^+$ безбарвне

Визначення катіонів алюмінію проводять зворотним способом у середовищі оцтової кислоти. Метод заснований на додаванні до аналізованого розчину, що містить катіон алюмінію, надлишку натрію едетату і наступним титруванням залишку натрію едетату розчином цинку сульфату з індикатором *дитизоном*. Цинку сульфат до ТЕ реагує з натрію едетатом з утворенням комплексу, а у ТЕ реагує з дитизоном, змінюючи при цьому забарвлення розчину від зеленувато-синього (вільний індикатор) до червоно-фіолетового (комплекс катіона цинку з індикатором).



зеленувато-синє

червоно-фіолетове

3.5.3. Металоіндикатори, які рекомендує використовувати Державна Фармакопея України для комплексонометричного титрування

Ксиленоловий оранжевий. $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$. (М.М. 761). 1096300. [3618-43-7]. Тетранатрій 3,3-(3R-2,1-бензоксатіол-3-іліден)біс[(6-гідрокси-5-метил-3,1-фенілен)метиленімінобісаце-тат]S,S-діоксид. Кристалічний порошок коричнево-червоного кольору. Розчинний у воді.

Ксиленолового оранжевого індикаторна суміш. 1096301. Розтирають у порошок 1 частину ксиленолового оранжевого Р із 99 частинами калію нітрату Р.

Іспит на чутливість. До 50 мл води Р додають 1 мл кислоти оцтової розведеної Р, 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого і 0,05 мл розчину свинцю(II) нітрату Р. Додають гексаметилентетрамін Р доти, поки забарвлення розчину не зміниться від жовтого до фіолетово-червоного; після додавання 0,1 мл 0,1 М розчину натрію едетату забарвлення розчину повинне змінитись на жовте.

Кальконкарбонова кислота. $C_{21}H_{14}N_2O_7S \cdot 3H_2O$. (М.М. 492,5). 1015300. [3737-95-9]. 2-гідрокси-1-{2-гідрокси-4-сульфо-1-нафтилазо)нафталін-3-карбонова кислота. Порошок коричневато-чорного кольору. Мало розчинний у воді, дуже мало розчинний в ацетоні і 96 % спирті, помірно розчинний в розведених розчинах натрію гідроксиду.

Кальконкарбонової кислоти індикаторна суміш. 1015301. Змішують одну частину кальконкарбонової кислоти Р із 99 частинами натрію хлориду Р.

Іспит на чутливість. 50 мг індикаторної суміші кальконкарбонової кислоти розчиняють у суміші з 2 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого Р і 100 мл води Р, з'являється блакитне забарвлення, яке повинне перейти у фіолетове при додаванні 1 мл розчину 10 г/л магнію сульфату Р і 0,1 мл розчину 1,5 г/л кальцію хлориду Р, при додаванні 0,15 мл 0,01 М розчину натрію едетату знову з'являється блакитне забарвлення.

Протравний чорний 11. $C_{20}H_{12}N_3Na_7S$. (М.м. 461,4). 1056800. [1787-61-7]. Показник Шульца № 241. Кольоровий індекс №14645. Натрію 2-гідрокси-1-[(1-гідроксинафт-2-іл)азо]-6-нітронафталін-4-сульфонат.

Еріохром чорний. Порошок коричнево-чорного кольору. Розчинний у воді і 96% спирті. Зберігають у повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

Протравного чорного ІІ індикаторна суміш. 1056801. 1 г протравного чорного ІІ Р змішують із 99 г натрію хлориду Р.

Іспит на чутливість. 50 мг індикаторної суміші розчиняють у 100 мл води Р, з'являється коричнево-фіолетове забарвлення, яке переходить у синє при додаванні не більш 0,3 мл розчину аміаку розведеного РІ. При наступному додаванні 0,1 мл розчину 10 г/л магнію сульфату Р забарвлення повинне змінитися на фіолетове. Зберігають у повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

3.5.4. Металоіндикатори, які рекомендує використовувати інша аналітична нормативна документація (ГФ Х) для комплексонометричного титрування

Кальціон ІРЕА. $C_{30}H_{15}N_4Na_5O_{22}S_6 \cdot H_2O$. (М.М. 1108,82). Реактив, що випускається у продаж, містить 15% гігроскопічної вологи і до 4-8% натрію хлориду. Реактив – чорний з фіолетовим відтінком порошок. Легко розчинний у воді і практично нерозчинний в органічних розчинниках. У лужному середовищі (оптимальне середовище рН 12,2-12,3) має синє забарвлення, а його комплекси з кальцієм у тих же умовах рожевого кольору.

Перехід забарвлення при прямому титруванні від рожевого до синього.

Кальціона ІРЕА розчин. 0,1 г індикатора розчиняють в 100 мл води. Застосовують протягом 1 місяця.

Кислотний хромовий темно-синій. $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_9S_2$. (М.М. 484,4). 1,8-Діокси-2-(2-оксифенілазо)-нафталін-3,6-дисульфонат натрію. Однорідний порошок темно-коричневого кольору. У лужному середовищі (рН 9,5-10,0) має синьо-фіолетове забарвлення; його комплекси з кальцієм, магнієм і цинком у тих же умовах червоного кольору.

Перехід забарвлення при прямому титруванні від червоного до синьо-фіолетового.

Кислотного хром темно-синього індикаторна суміш. 0,25 г індикатора і 25 г натрію хлориду розтирають у ступці та перемішують.

Кислотного хром темно-синього розчин. 0,5 г індикатора розчиняють в 10 мл аміачного буферного розчину (рН 9,5-10,0) і доводять об'єм до 100 мл спиртом.

На 50 мл досліджуваного розчину беруть 0,1 г індикаторної суміші або 6-7 крапель розчину індикатору.

Магнезон ІРЕА. $C_{16}H_{10}Cl_2Na_5S \cdot H_2O$. (М.М. 418,8). 1-окси-2-(2-оксинафтілазо)-4-хлорбензол-6-сульфонат натрію гідрат. Дрібнокристалічний коричнево-червоний порошок. Мало розчинний у воді, етиловому і ізоаміловому спиртах і ацетоні, практично нерозчинний у хлороформі, бензолі, толуолі та ефірі. У лужному середовищі (рН 9,8-11,2) має синьо-фіолетове забарвлення, а його комплекс із магнієм у тих же умовах яскраво-червоного кольору.

Перехід забарвлення при прямому титруванні від яскраво-червоного до синьо-фіолетового.

Магнезон ІРЕА розчин. 0,01 г індикатора розчиняють в 100 мл ацетону. Застосовують протягом 2 місяців.

Мурексид. $C_8H_8N_6O_6 \cdot H_2O$. (М.М. 302,21). Амонійна сіль пурпурової кислоти гідрат. Темно-червоний порошок. Мало розчинний у воді. У лужному середовищі (рН>11,0) розчин мурексиду має фіолетове забарвлення, а його комплекс із кальцієм у тих же умовах червоного кольору.

Перехід забарвлення при прямому титруванні від червоного до фіолетового.

Мурексиду індикаторна суміш. 0,25 г мурексиду і 25 г натрію хлориду розтирають у ступці та перемішують.

Мурексиду розчин. 0,25 г індикатора розчиняють в 100 мл води. Використовують свіже виготовленим.

Пірокатехіновий фіолетовий. $C_{19}H_{14}O_7S$. (М.М. 386,38). Пірокатехінсульфофталеїн. Коричнево-червоний порошок. Легко розчинний у воді та спирті, мало – у льодяній оцтовій кислоті, практично нерозчинний у неполярних розчинниках.

У кислому середовищі (рН 2-3) індикатор має жовте забарвлення; його комплекси із вісмутом у тих же умовах синього кольору. Перехід забарвлення при прямому титруванні вісмуту від синього до жовтого. У лужному середовищі індикатор має червоно-фіолетове забарвлення; його комплекси із магнієм та цинком у тих же умовах зелену-

вато-синього кольору. Перехід забарвлення при прямому титруванні магнію і цинку зеленувато-синього до червоно-фіолетового.

Пірокатехінового фіолетового розчин. 0,1 г індикатора розчиняють в 100 мл води. Застосовують протягом 1 місяця.

Сульфарсазен (Плюмбон ІРЕА). $C_{18}H_{14}AsN_6NaO_8S$. (М.М. 572,3). 4-(4-Нітро-2-арсенофенилазоаміно)-азобензол-4'-сульфо-нат натрію. Червоний порошок. Розчинний у воді, легко розчинний у розчинах бури, мало розчинний в етиловому та ізоаміловому спиртах, практично нерозчинний у органічних розчинниках. У боратному буферному розчині (рН близько 9,2) індикатор має жовте забарвлення; його комплекси із свинцем у тих же умовах рожевого кольору. Перехід забарвлення при прямому титруванні свинцю від жовтого до рожевого.

Сульфарсазена розчин. 0,05 г індикатора розчиняють в 100 мл 0,05 М розчину бури. Застосовують протягом 15 діб.

На 100 мл досліджуваного розчину беруть 0,4 мл розчину індикатора.

3.5.5. Інші методи встановлення точки еквівалентності (ТЕ)

Для встановлення ТЕ при проведенні комплексонометричного титрування у фармацевтичному аналізі на сьогодні використовується ряд фізико-хімічних методів (потенціометрія, амперометрія).

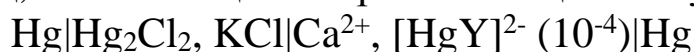
Потенціометричне титрування засноване на реєстрації зміни потенціалу індикаторного електрода у процесі хімічної реакції між обумовленим компонентом і титрантом. ТЕ знаходять по стрибку потенціалу, який відповідає моменту завершення реакції. Вимір потенціалу електрода може бути використаний для визначення різних іонів металів у процесі титрування натрію едетатом. Однак, не всі електроди (мідний при титруванні солей міді; цинковий – солей цинку) є зворотними, особливо при визначенні низьких концентрацій відповідних іонів металів. Необхідно відзначити, що для більшості *d*-, *f*-елементів зворотність не спостерігається навіть при порівняно високих концентраціях іонів цих металів. Крім цього, для металів, які мають високі відновні потенціали, визначення зіштовхується з масою перешкод, насамперед, визначенню заважають іони водню, що виділяються.

Таким чином, винятково придатними індикаторними електродами для встановлення точки еквівалентності зазначеним методом є універсальний електрод: система ртуть – комплекс ртуті(II) з натрію еде-

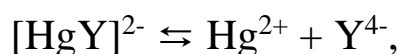
татом ($[\text{HgY}]^{2-}$) або система амальгамове золото($\text{Au}(\text{Hg})$) – комплекс ртуті(II) з натрію едетатом ($[\text{HgY}]^{2-}$). Ця система має ряд переваг:

- даний електрод характеризується високою щільністю струму обміну;
- рівновага між металевою ртуттю та іоном ртуті(II), що приводить до утворення іона ртуті(I), установлюється дуже швидко;
- незважаючи на високу стійкість комплексу іона ртуті(II) з натрію едетатом ($\lg\beta=21,8$), електродний потенціал не занадто негативний.

Даний електрод може бути використаний у якості непрямого індикаторного електрода для визначення різних іонів металів. При титруванні, наприклад, іонів кальцію збирають ланцюг типу:



Стійкий ртуті едетат ($\lg\beta_{[\text{HgY}]^{2-}} = 21,8$) у незначній кількості дисоціює:



що і визначає величину потенціалу ртутного електрода:

$$E = E_{\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}} + 0,029\lg[\text{Hg}^{2+}], \quad (3.23)$$

або враховуючи дисоціацію $[\text{HgY}]^{2-}$:

$$E = E_{\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}} + 0,029\lg \frac{[\text{HgY}^{2-}]}{[\text{Y}^{4-}] \times \beta_{\text{HgY}^{2-}}}, \quad (3.24)$$

де $\beta_{[\text{HgY}]^{2-}}$ – константа стійкості $[\text{HgY}]^{2-}$:

Утворений при титруванні комплексонат $[\text{CaY}]^{2-}$ характеризується константою стійкості $\beta_{[\text{CaY}]^{2-}}$:

$$\beta = \frac{[\text{CaY}^{2-}]}{[\text{Ca}^{2+}][\text{Y}^{4-}]}. \quad (3.25)$$

Знаходимо з вищезазначеного рівняння $[\text{Y}^{4-}]$ та підставляємо у рівняння визначення потенціалу ртутного електрода:

$$E = E_{\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}} + 0,029\lg \frac{[\text{HgY}^{2-}][\text{Ca}^{2+}]\beta_{\text{CaY}^{2-}}}{[\text{CaY}^{2-}]\beta_{\text{HgY}^{2-}}}, \quad (3.26)$$

$$\text{або } E = E_{\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}} + 0,029\lg \frac{[\text{HgY}^{2-}]\beta_{\text{CaY}^{2-}}}{[\text{CaY}^{2-}]\beta_{\text{HgY}^{2-}}} + 0,029\lg[\text{Ca}^{2+}]. \quad (3.27)$$

Концентрація $[\text{HgY}]^{2-}$ та $[\text{CaY}]^{2-}$ при наближенні до ТЕ змінюються незначно. Поєднуючи перші два доданки правої частини рівняння (3.27) у const, отримуємо

$$E = \text{const} + 0,029 \lg[\text{Ca}^{2+}]. \quad (3.28)$$

Зазначене рівняння показує, що потенціал ртутного електрода чутливий до іонів кальцію. В області ТЕ, відбудеться різка зміна потенціалу і буде спостерігатись стрибок титрування. Таким чином, за допомогою зазначеного універсального електрода може бути визначена більшість катіонів, які утворюють з натрію едетатом комплекси, константа стійкості яких не перевищує $\beta_{[\text{HgY}]^{2-}}$. В даному випадку це можуть бути іони магнію, кальцію, алюмінію, кобальту, нікелю, міді, цинку та інших (табл. 3.2).

Методика виконання. Точну наважку досліджуваної речовини (кальцію хлориду) у склянці для титрування, розчиняють в 20 мл води, додають 4-5 мл аміачного буферу. Проводять орієнтовне титрування 0,05 М розчином натрію едетату. Після орієнтовного титрування виконують точне, додаючи титрант порціями по дві краплі в області ТЕ. Будують криву титрування, у координатах показання прибору - об'єм титранту. Знаходять об'єм, який відповідає ТЕ і розраховують вміст іону кальцію або кальцію хлориду.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,004 г Са або 0,01095 г $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

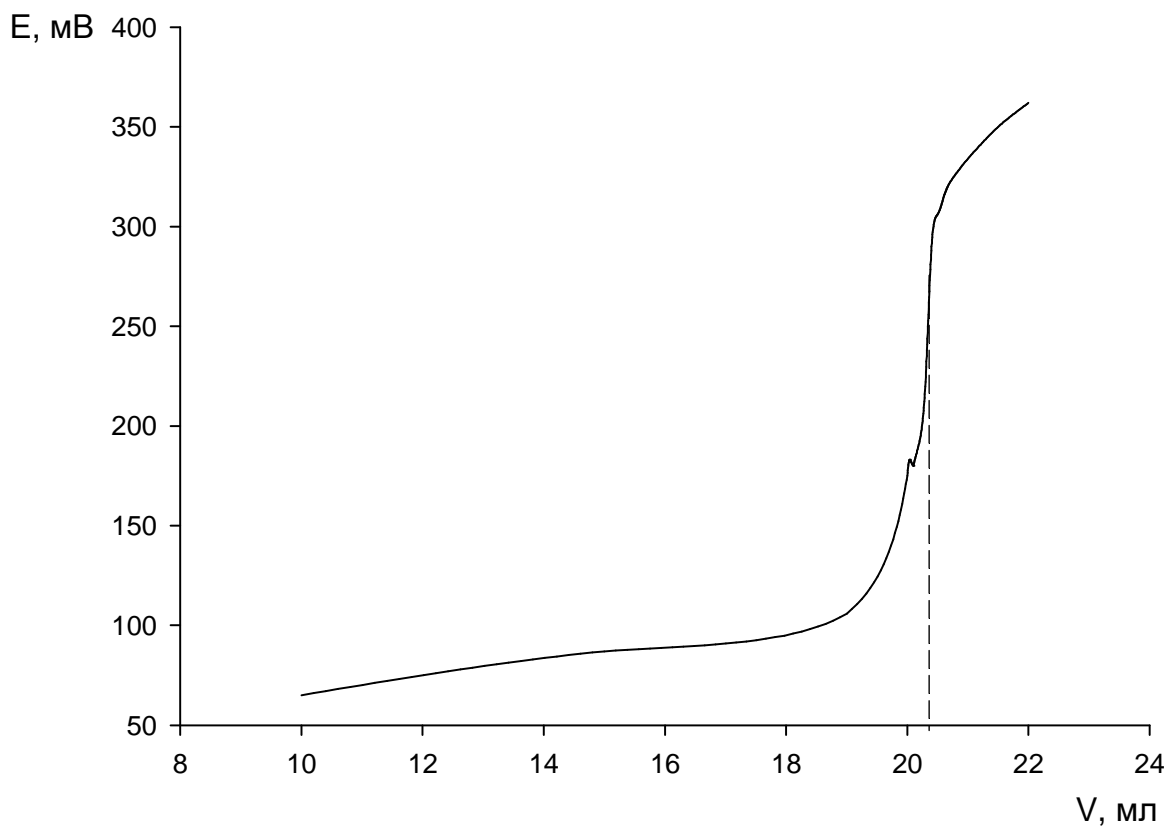
Приклад 3.6. При аналізі розчину кальцію хлориду 15,00 мл його відтитрували потенціометрично 0,1144 М розчином натрію едетату.

Результати наведені в таблиці:

V($\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$), мл	10,00	15,00	19,00	20,00	20,10	20,20	20,30	20,40
E, мВ	65	87	106	175	180	192	222	290
V($\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$), мл	20.50	20.60	20,70	21,00	21,50	22,00		
E, мВ	306	315	322	334	350	362		

Побудуйте інтегральну та диференційну криві титрування та розрахуйте масову частку (%) кальцію хлориду у пробі.

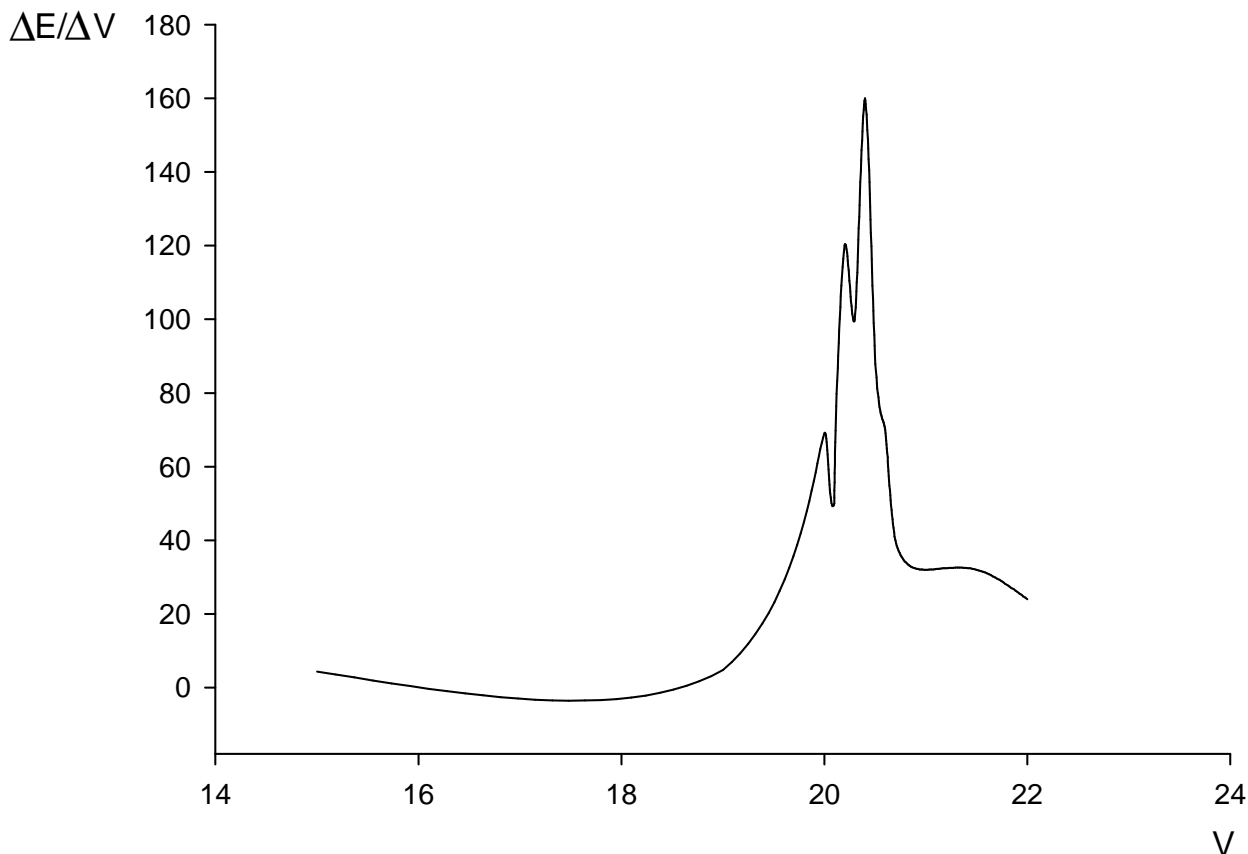
Рішення: Будуємо інтегральну криву титрування:



Щоб побудувати диференційну криву розрахуємо $\Delta E / \Delta V$:

$V(\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}), \text{мл}$	$E, \text{мВ}$	ΔV	ΔE	$\Delta E / \Delta V$
10,00	65	-	-	-
15,00	87	5,00	22	4,4
19,00	106	4,00	19	4,75
20,00	175	1,00	69	69
20,10	180	0,10	5	50
20,20	192	0,10	12	120
20,30	222	0,10	10	100
20,40	290	0,10	16	160
20,50	306	0,10	9	90
20,60	315	0,10	7	70
20,70	322	0,30	12	40
21,00	334	0,50	16	32
21,50	350	0,50	16	32
22,00	362	0,50	12	24

Будуємо диференційну криву титрування:



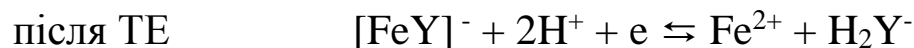
За графіками знаходимо еквівалентний об'єм, який дорівнює 20,40 мл.

$$\omega_{CaCl_2} = \frac{V_{EDTA} \cdot C_{EDTA} \cdot M_{CaCl_2} \cdot 100}{a \cdot 1000}$$
$$\omega_{CaCl_2} = \frac{20,40 \cdot 0,1144 \cdot 111,0 \cdot 100}{15,00 \cdot 1000} = 1,727\%$$

Відповідь: Масова частка кальцію хлориду у пробі дорівнює 1,727%.

Крім того, для комплексонометричного титрування може бути використаний платиновий електрод і електрод порівняння – хлорсрібний.

Визначення заліза(III) у розчинах. Сутність методу полягає в тому, що стійкість комплексів натрію едетату з окисленою і відновленою формами заліза дуже розрізняється. Так, можна відтитрувати розчин, що містить іони заліза(III), простеживши за зміною потенціалу платинового електрода, зануреного у випробуваний розчин. Електрохімічні реакції, що при цьому перебігають



обумовлюють досить різку зміну потенціалу після досягнення ТЕ:

$$\text{до ТЕ} \quad E = E_{\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}} + 0,059 \lg \frac{[\text{Fe}^{3+}]}{[\text{Fe}^{2+}]}; \quad (3.29)$$

$$\begin{aligned} \text{після ТЕ} \quad E &= E_{\text{FeY}^-, \text{H}^+/\text{Fe}^{2+}, \text{H}_2\text{Y}^-} + 0,059 \lg \frac{[\text{FeY}^-][\text{H}^+]^2}{[\text{Fe}^{2+}][\text{H}_2\text{Y}^-]} = \\ &= E_{\text{FeY}^-, \text{H}^+/\text{Fe}^{2+}, \text{H}_2\text{Y}^-} + 0,059 \lg K_p. \end{aligned} \quad (3.30)$$

Титрування можна проводити у досить широкому інтервалі рН, і тільки у кислих розчинах ($\text{pH} \leq 3$) утворення комплексу Fe^{3+} уповільнюється, що відображається на швидкості встановлення рівнозначного потенціалу.

Методика виконання. До точної наважки досліджуваної речовини (заліза(III) хлорид) у склянці для титрування додають 2 мл розчину амонію ацетату, 1 мл солі Мора і 20 мл води очищеної. Проводять орієнтовне титрування 0,05 М розчином натрію едетату. Після орієнтовного титрування виконують точне, додаючи титрант порціями по дві краплі в області ТЕ. Будують криву титрування, у координатах показання приладу - об'єм титранту. Знаходять об'єм, який відповідає ТЕ і розраховують вміст іону заліза або заліза(III) хлориду.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,00558 г Fe або $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

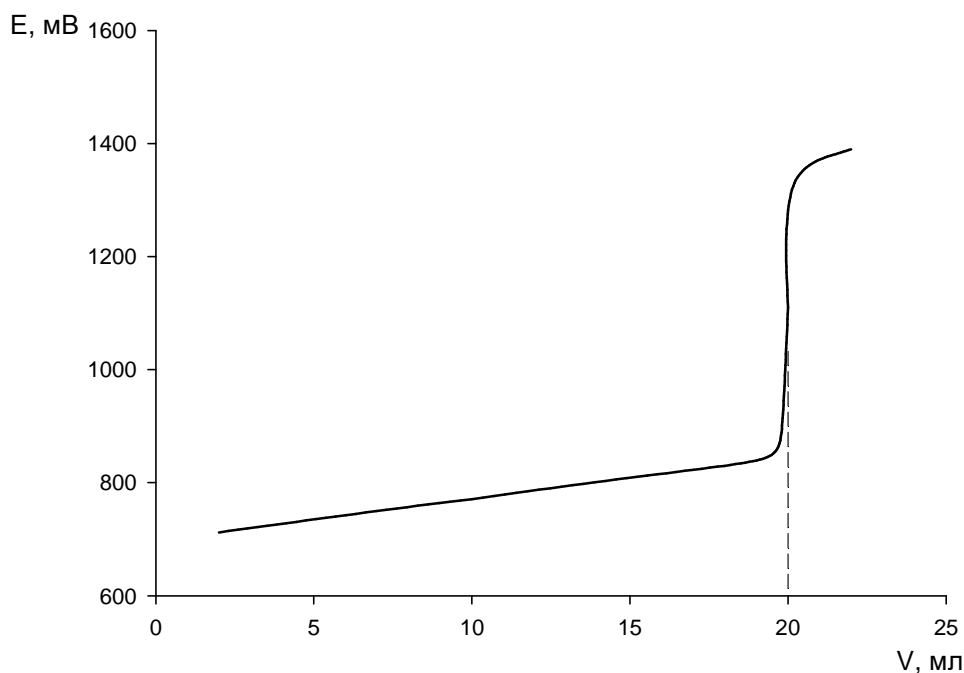
Приклад 3.7. Наважку, що містить сіль заліза(III) масою 1,2000 г розчинили і, після відповідної обробки, відтитрували потенціометрично 0,1000 М розчином натрію едетату. Побудуйте криві титрування в координатах $E - V$ та розрахуйте масову частку (%) заліза у пробі.

V($\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$), мл	2,00	10,00	18,00	19,80	20,00	20,20	22,00
E, мВ	712	771	830	889	1110	1330	1390

Рішення: Будуємо криву титрування.

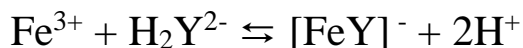
Знаходимо за графіком еквівалентний об'єм, який дорівнює 20,00 мл. Розраховуємо за формулою масову частку:

$$\begin{aligned} \omega_{\text{Fe(III)}} &= \frac{V_{\text{EDTA}} \cdot C_{\text{EDTA}} \cdot M_{\text{Fe}} \cdot 100}{a \cdot 1000} \\ \omega_{\text{Fe(III)}} &= \frac{20,00 \cdot 0,1000 \cdot 55,85 \cdot 100}{1,2000 \cdot 1000} = 9,308\% \end{aligned}$$



Відповідь: Масова частка заліза у пробі дорівнює 9,308%.

Вимір електропровідності розчинів широко застосовують у титриметричному аналізі для визначення ТЕ (кондуктометричне титрування). У методах кондуктометричного титрування вимірюють електропровідність розчину після невеликих визначених порцій титранту і знаходять ТЕ графічним методом за допомогою кривої в координатах χ -V (титранту). Практично в цьому методі можуть бути використані хімічні реакції, у ході яких досить помітно змінюється електропровідність розчину або відбувається різка зміна електропровідності після ТЕ (реакції кислотно-основної взаємодії, осадження, комплексоутворення тощо). Значний практичний інтерес у фармацевтичному аналізі має кондуктометричне титрування іонів металів натрію едетатом. Так, при титруванні, наприклад, іонів заліза (Fe^{3+}) розчином натрію едетату перебігає реакція:



в результаті якої утворюються іони H^+ і збільшується електропровідність розчину (рис. 3.3). Після ТЕ електропровідність розчину падає, так як іони H^+ зв'язуються аніоном H_2Y^{2-} :



Методика виконання. Точну наважку досліджуваної речовини, розчиняють у 20 мл води і переносять у електролітичну комірку. Якщо у цьому є необхідність, додають воду до повного занурення електродів у розчин. Комірку закривають кришкою і проводять титрування 0,05

М розчином натрію едетату. Титрант додають порціями по 0,2 мл до того часу, доки не буде виявлений вигин на кривій титрування. Потім додають декілька порцій титранту і закінчують титрування. Будують криву титрування, у координатах показання прибору - об'єм титранту. Знаходять об'єм, який відповідає ТЕ і розраховують вміст катіону металу або лікарської речовини, що містить цей катіон.

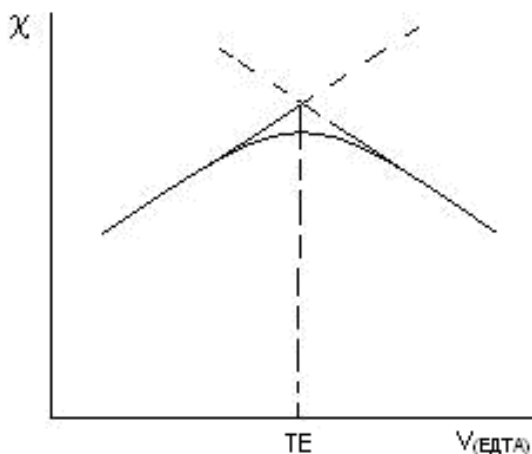


Рис. 3.3. Крива кондуктометричного титрування Fe^{3+} розчином натрію едетату

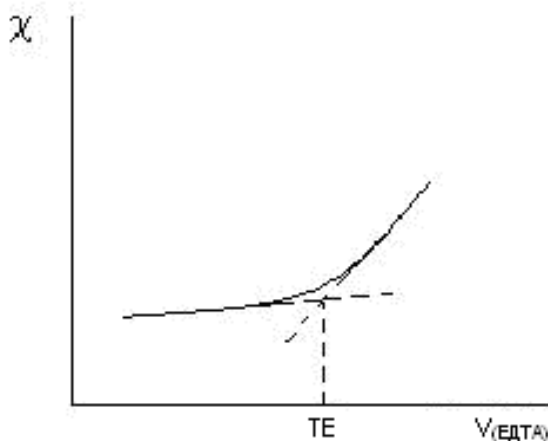


Рис. 3.4. Крива кондуктометричного титрування Ca^{2+} розчином натрію едетату у буферному розчині

Інший вигляд має крива титрування катіонів металів у буферному розчині (рис. 3.4). Утворені у результаті взаємодії натрію едетату з катіоном металу іони H^+ у даному випадку взаємодіють з протон-акцепторним компонентом буферної системи і не дають значного вкладу в електропровідність розчину. Так, до ТЕ електропровідність розчину незначно збільшується, що головним чином пов'язано зі збільшенням концентрації іонів Na^+ , які вводяться з титрантом. Після ТЕ електропровідність розчину різко збільшується, так як і концентрація титранту у цьому випадку також збільшується.

Таким чином, кондуктометричне титрування розчином натрію едетату можна застосовувати для визначення іонів заліза, міді, нікелю, кобальту, цинку, свинцю, кадмію, кальцію, магнію і інших катіонів. Іони, що утворюють значно стійкі комплекси, такі як, залізо, мідь, нікель, кобальт, хром та деякі інші, титруються у нейтральному або слабкокислому розчині. Крім того, зазначеним методом можна аналізувати суміші катіонів без попереднього розділення. Наприклад, іони Fe^{3+} можуть бути визначені у присутності Zn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} та ряду інших катіонів.

Більш ефективним підвидом кондуктометричного титрування є *високочастотне титрування*. Позитивною рисою даного методу є те, що комірка з аналізованим розчином вміщується між пластинами конденсатора (ємкісна або С-комірка) або всередині котушки індукції (індуктивна або L-комірка). Таким чином, у комірках високочастотного титрування електроди не стикуються з досліджуваним розчином. Зміна складу розчину при титруванні у L-комірці приводить до зміни індуктивності, а у С-комірці – зміни діелектричної проникності, що фіксується у першому випадку мікроамперметром, а у другому – конденсатором. При побудові кривої титрування показання приладу відкладають як функцію доданого титранту.

Зазначений метод також може бути використаний для встановлення ТЕ у реакціях комплексоутворення. Так, визначення іонів металів засновано на реакції комплексоутворення з натрію едетатом: $M^{n+} + H_2Y^{2-} = [MY]^{n-4} + 2H^+$.

До ТЕ електропровідність розчину зростає у зв'язку з накопиченням іонів водню (рис. 3.5). При появі у розчині надлишку титранту величина електропровідності може залишатись постійною або незначно збільшуватися (рис. 3.5) у зв'язку з взаємодією іонів водню з надлишком едетат-аніону:

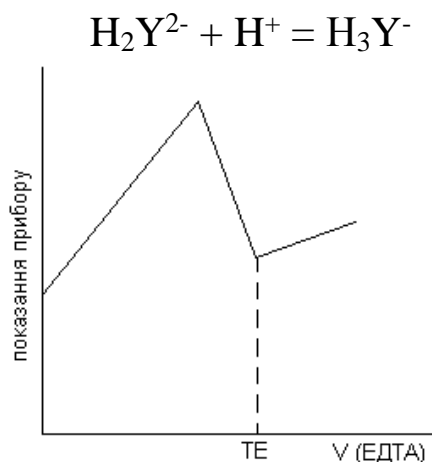
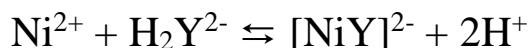
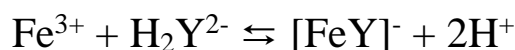


Рис. 3.5. Крива високочастотного титрування іонів металів натрію едетатом

Крім того, даним методом можна проводити визначення двохкомпонентних розчинів. Таке кількісне визначення можливе, у тому випадку, коли константи стійкості комплексів суттєво відрізняються. Наприклад, комплекс $[FeY]^-$ ($\lg\beta=25,1$) має константу стійкості більшу чим комплекс $[NiY]^{2-}$ ($\lg\beta=18,6$), що і дозволяє проводити визначення вмісту заліза і нікелю у суміші.

У першу чергу в реакцію взаємодії з натрію едетатом вступає іон заліза, а потім іон нікелю:



Згідно даних рівнянь на кривій титрування з'являються два вигини: об'єм V_1 відповідає вмісту заліза, а об'єм V_2 – сумі вмісту заліза та нікелю. Крива титрування у даному випадку має наступний вигляд (рис. 3.6).

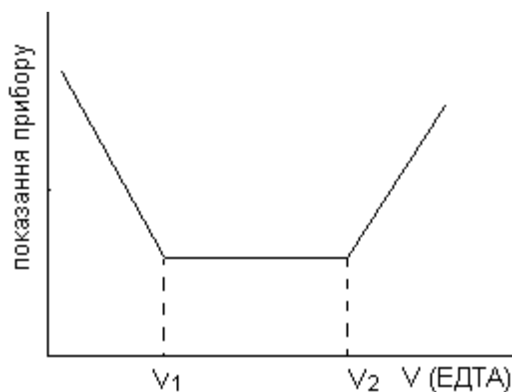


Рис. 3.6. Крива високочастотного титрування суміші Fe^{3+} і Ni^{2+} натрію едетатом

Методика виконання. Точну наважку досліджуваної речовини розчиняють у 20 мл води і переносять у електролітичну комірку. Якщо у цьому є необхідність, додають воду до необхідного рівня. Показання мікроамперметра до початку титрування встановлюють на 50-60 поділок шкали. Порціями по 0,5 мл додають 0,05 М розчин натрію едетату, при цьому кожний раз записуючи показання прибору. Титрування проводять до того часу, поки за показанням прибору не виявлять два вигини на кривій титрування. Будують криву титрування, в координатах показання прибору - об'єм титранту, мл. За кривою титрування знаходять об'єми, які відповідають ТЕ, і розраховують вміст іонів залізу та нікелю у розчині (г або %).

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,00558 г Fe і 0,00589 г Ni.

Розрахунки:

$$X(\text{Fe}^{3+}) = \frac{V_1 \times T \times K_n}{a}; \quad X(\text{Ni}^{2+}) = \frac{(V_2 - V_1) \times T \times K_n}{a}$$

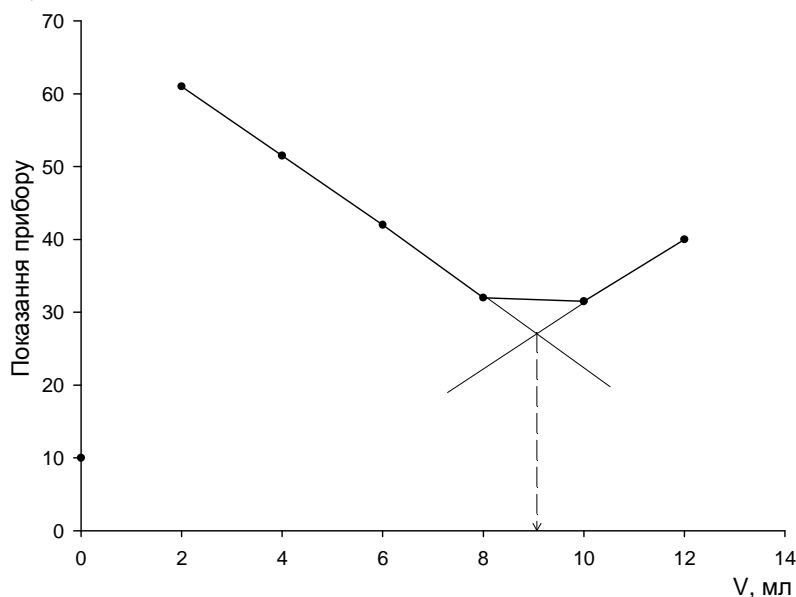
Приклад. 3.8. Наважку $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ масою 0,1389 г розчинили у воді очищеній та розчин довели тим же розчинником до позначки в колбі ємністю 50,00 мл. При високочастотному титруванні 10,00 мл

одержаного розчину трилоном Б (натрію едетатом) отримали наступні результати:

V(ЕДТА), мл	2,00	4,00	6,00	8,00	10,00	12,00
Показання прибору	61,0	51,5	42,0	32,0	31,5	40,0

Побудуйте криву титрування та розрахуйте титр натрію едетату за нікелем.

Рішення: Будуємо криву титрування в координатах показання прибору - V(ЕДТА).



За графіком визначаємо об'єм титранту $V(\text{ЕДТА})_{\text{ТЕ}} = 9,00$ мл, який витрачено на титрування аліквоти розчину солі нікелю. Розраховуємо титр розчину ЕДТА за нікелем:

$$T_{\text{ЕДТА}/\text{Ni}} = \frac{a_{\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}} \cdot M_{\text{Ni}} \cdot V_n}{M_{\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}} \cdot V_k \cdot V_{\text{ЕДТА}}} = \frac{0,1389 \cdot 58,70 \cdot 10,00}{280,87 \cdot 50,00 \cdot 9,00} = 0,0006451$$

Відповідь: $T_{\text{ЕДТА}/\text{Ni}} = 0,0006451$ Г/мл

В методах *амперометричного титрування* використовують різні типи хімічних реакцій, у тому числі, реакції комплексоутворення. Метод має велике значення, так як дозволяє проводити кількісне визначення багатьох елементів та їх комбінацій без попереднього розділення і заснований на реєстрації зміни струму відновлення (окислення) будь-якого із учасників хімічної реакції (іон металу, титрант, комплексонат). В процесі титрування після додавання окремих порцій титранту на електроді відмічають потенціал граничного струму відновлення (окислення) електроактивного учасника реакції. За цими даними будують криву амперометричного титрування у координатах

сила струму – об'єм титранта і графічно знаходять ТЕ. В якості індикаторного електрода в амперометрії звичайно використовують платинові, графітові та інші тверді електроди, що обертаються.

За допомогою реакції утворення комплексонатів амперометрично визначають значну кількість катіонів, які здатні до електрохімічного відновлення в умовах аналізу: Bi^{3+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} та інші. При зміні рН створюють умови для титрування зазначеним методом декількох катіонів і аналізують суміш катіонів без розділення. Так аналізують, наприклад, розчин, який містить іони вісмуту і цинку: при рН 1,0-2,0 визначають вісмут, при рН 4,7-5,0 – цинк.

Розроблені також оригінальні методики амперометричного титрування, які засновані на анодному окисненні натрію едетату на платиновому електроді. Наприклад, в основі визначення іонів нікелю лежить реакція утворення стійкого комплексу нікелю з натрію едетатом ($\lg\beta=18,6$) в ацетатному буферному розчині (рН 4,0-4,5). В умовах титрування іон нікелю електронеактивний і до ТЕ через комірку протікає незначний остаточний струм. ТЕ встановлюють за збільшенням струму окислення натрію едетату при додаванні надлишку титранту.

Методика визначення. На початку титрування перевіряють лінійну залежність величини струму окислення натрію едетату від його концентрації при потенціалі титрування 1,0-1,2 В. В стаканчик для титрування вміщують 20 мл ацетатного буферного розчину (електроди повинні бути занурені у розчин і не повинні попадати у воронку, яка утворюється при обертанні стакана), включають мотор, який обертає стакан і додають із бюретки порціями по 0,1 мл 0,05 М розчин натрію едетату. Через кожні 30-60 с після додавання порції титранту фіксують показання гальванометра. За отриманими даними будують графік у координатах сила струму – об'єм натрію едетату і переконуються у наявності лінійної залежності.

Досліджувану сполуку (точна наважка) вміщують у стаканчик для титрування, розчиняють у 20 мл води, додають 20 мл ацетатного буферного розчину і титрують 0,05 М розчином натрію едетату. Титрант додають із бюретки порціями по 0,1 мл. Показання гальванометра фіксують через 30-60 с після додавання кожної порції титранту. Після початку збільшення струму на гальванометрі достатньо додати 1-2 порції титранту. Будують криву титрування у координатах сила струму – об'єм натрію едетату. Знаходять за кривою титрування ТЕ і об'єм титранту, витрачений для титрування.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,00589 г Ni.

Вміст іону нікелю розраховують за формулою:

$$X(\text{Ni}^{2+}) = \frac{(V_2 - V_1) \times T \times K_n}{a}$$

Приклад 3.9. В комірку для амперометричного титрування помістили 50,00 мл розчину, який містить мідь(II) та кальцій, та титрували 0,01000 М розчином натрію едетату при $E = -0,25\text{В}$ (НКЕ) в амонійно-буферному середовищі. При цих умовах відновлюється лише аміачний комплекс міді(II). Після досягнення точки еквівалентності встановили потенціал $E = 0,00\text{В}$ і продовжили титрування, вимірюючи дифузійний струм натрію едетату.

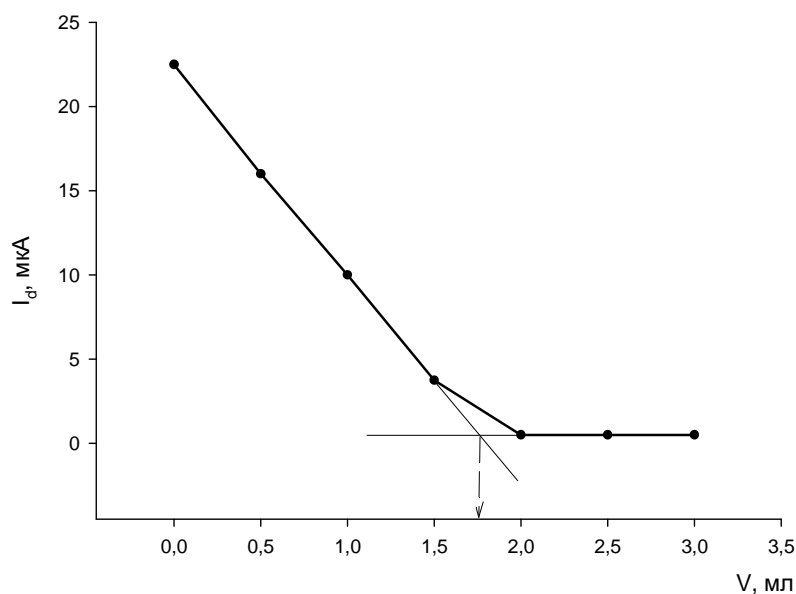
V(ЕДТА), мл	0,00	0,50	1,00	1,50	2,00	2,50	3,00	
I_d , при $E = -0,25\text{В}$	22,5	16,0	10,0	3,75	0,50	0,50	0,50	
V(ЕДТА), мл	3,00	3,50	4,00	4,50	5,00	5,50	6,00	6,50
I_d , при $E = -0,00\text{В}$	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50	-1,50	-3,75	-5,75

Побудувати криві титрування та розрахувати концентрацію (мг/л) міді та кальцію в досліджуваному розчині за даними, наведеними у таблиці.

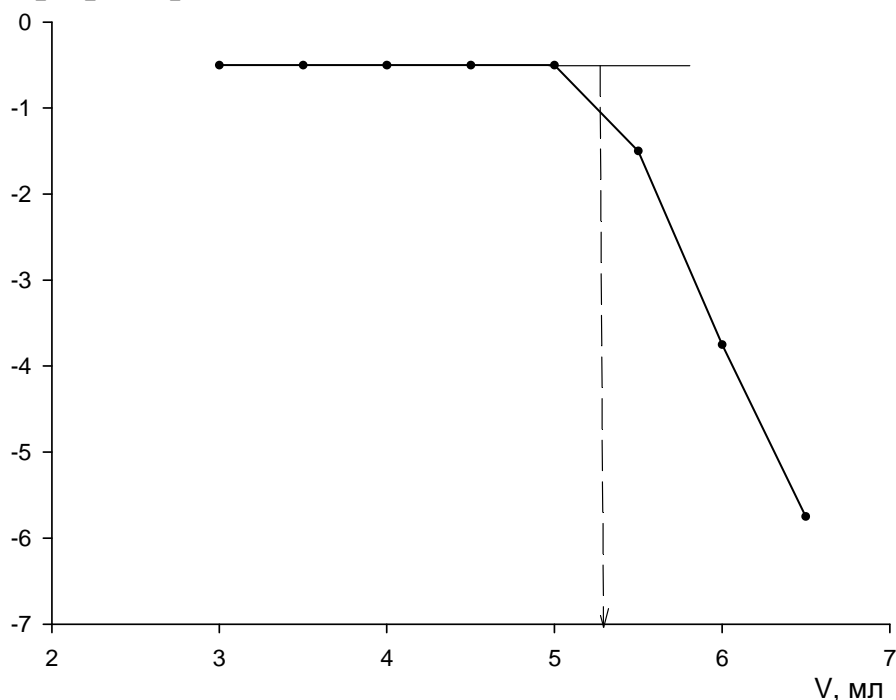
Рішення: Будуємо графік при $E = -0,25\text{В}$. За графіком визначаємо об'єм титранту $V(\text{ЕДТА})_{\text{ТЕ}} = 1,75\text{ мл}$, який витрачено на титрування міді.

Розрахуємо концентрацію міді: $X_{(\text{Cu})} = \frac{V_{\text{ЕДТА}} \cdot C_{\text{ЕДТА}} \cdot M_{\text{Cu}} \cdot V_{\text{к}}}{V_{\text{н}} \cdot 1000}$

$$X_{(\text{Cu})} = \frac{1,75 \cdot 0,01000 \cdot 63,55 \cdot 1000}{50,00 \cdot 1000} = 0,0222$$



Будуємо графік при та $E=0,00\text{ В}$



За графіком визначаємо об'єм титранту $V(\text{ЕДТА})_{\text{ТЕ}} = 5,30$ мл, який витрачено на титрування міді та кальцію. Розрахуємо концентрацію кальцію:

$$X_{(\text{Ca})} = \frac{(V_{2\text{ЕДТА}} - V_{1\text{ЕДТА}}) \cdot C_{\text{ЕДТА}} \cdot M_{\text{Ca}} \cdot V_{\text{к}}}{V_{\text{н}} \cdot 1000};$$

$$X_{(\text{Ca})} = \frac{(5,30 - 1,75) \cdot 0,01000 \cdot 40,04 \cdot 1000}{50,00 \cdot 1000} = 0,0284$$

Відповідь: концентрація Cu^{2+} становить 0,0222 г/л, Ca^{2+} – 0,0284 г/л.

3.6. Помилки комплексометричного титрування

В комплексометричному титруванні застосування індикаторів приводить до виникнення індикаторних помилок, зумовлених розбіжністю КТТ та ТЕ. При комплексометричному титруванні індикація КТТ настає до досягнення ТЕ. Причиною цього є взаємодія титранту з комплексом $[\text{MInd}]$. Якщо комплекс $[\text{MInd}]$ нестійкий і руйнується повністю під впливом ЕДТА при достатньо високій концентрації вільних іонів металу, то зміна кольору розчину (КТТ) настає раніше ТЕ. Розчин при цьому недотитровують. Логарифм концентрації металу в КТТ визначається рН, який дорівнює рТ індикатора, концентрація $C_{\text{M}} = 10^{-\text{pM}}$, вміст металу – добутком $(C_{\text{M}}(V_{\text{M}} + V_{\text{T}}) = 10^{-\text{pM}}(V_{\text{M}} + V_{\text{T}})$.

Помилка титрування (ПТ) може бути наданою відношенням вмісту іонів металу в КТТ до його загального вмісту в розчині, що аналізу-

ється (в %). Останнє дорівнює $V_T N_T$, де V_T – об'єм титранту (ЕДТА), використаний на титрування.

$$ПТ = \frac{10^{-pM} (V_M + V_T) \cdot 100}{V_T \cdot M_T} \quad (3.31)$$

Наприклад, при титруванні 0,1 М розчину CaCl_2 ($V_M = 50$ мл) 0,1 М розчином ЕДТА $V_T = 50$ мл в присутності мурексиду ($pM = 4$) помилка титрування дорівнюватиме:

$$ПТ = \frac{10^{-4} (50 + 50) \cdot 100}{50 \cdot 0,1} = 0,2\% \quad (3.32)$$

Для зменшення помилок доцільно використовувати індикатори, рТ яких близько рМ в КТТ.

Приклад 3.10. Визначте індикаторну помилку (у відсотках) комплексометричного титрування 20 мл розчину магнію сульфату з концентрацією 0,025 моль/л стандартним розчином натрію едетату (в аміачному буфері при рН= 10) об'ємом 20 мл з концентрацією 0,025 моль/л в присутності індикатора еріохрому чорного Т (рМ=5,4).

Рішення: Індикаторна помилка комплексометричного титрування обумовлена тим, що в КТТ частина катіонів магнію залишається у розчині, тобто розчин частково недотитрований. Тому відносна індикаторна помилка (ПТ) визначається як

$$ПТ = \frac{10^{-pM} (V_M + V_T) \cdot 100}{V_T \cdot M_T}$$

$$ПТ = \frac{10^{-5,4} (20 + 20) \cdot 100}{20 \cdot 0,025} = 0,03\%$$

Відповідь: в КТТ залишилися недотитрованими 0,03% від загальної кількості катіонів магнію у розчині.

3.7. Задачі

1. Визначте індикаторну помилку (у відсотках) комплексометричного титрування 20 мл розчину кальцію хлориду з концентрацією 0,025 моль/л стандартним розчином натрію едетату (в аміачному буфері при рН=10) об'ємом 20 мл з концентрацією 0,025 моль/л в присутності індикатора еріохрому чорного Т (рМ=5,4).
2. Розчин солі заліза(III) об'ємом 20,00 мл з концентрацією 0,0250 моль/л відтитрували в кислому середовищі стандартним розчином натрію едетату тієї ж концентрації. Розрахуйте рFe при додаванні до розчину, що титрується 19,90; 19,98; 20,00; 20,02 та 20,10

мл титранту. Логарифм константи стійкості комплексу заліза(III) з натрію едетатом складу 1:1 дорівнює $\lg\beta = 24,23$.

3. Розрахуйте криву титрування за методом комплексонометрії при титрування 0,02 М розчину кальцію хлориду 0,02 М розчином натрію едетату при рН 12.
4. Розрахуйте криву титрування за методом комплексонометрії при титрування 0,01 М розчину ртуті(II) нітрату 0,01 М розчином натрію едетату при рН 5.
5. Розрахуйте криву титрування за методом комплексонометрії при титрування 0,05 М розчину заліза(III) хлориду 0,05 М розчином натрію едетату при рН 2.
6. Визначте молярну концентрацію та титр робочого розчину натрію едетату, якщо на титрування наважки 0,1035 г кальцію карбонату витрачено 20,15 мл цього розчину.
7. Яку наважку суміші, що містить біля 15% цинку, потрібно взяти для аналізу, щоб після розчинення та відділення домішок, що заважають, цинк було відтитровано 20,00 мл 0,1000 М розчином натрію едетату?
8. Яку наважку кобальту(II) нітрату гексагідрату, який містить біля 7% індиферентних домішок, треба взяти для аналізу, щоб на титрування її витратилося біля 10 мл 0,1 М розчину натрію едетату?
9. Яку наважку металічного цинку (99,99%) треба взяти для приготування 100,0 мл розчину, на титрування 20,00 мл якого необхідно 20,00 0,2000 М розчину натрію едетату?
10. Яка маса ртуті містилась у 250,0 мл розчину, якщо після додавання до 50,00 мл його 25,00 мл 0,01000 М розчину натрію едетату надлишок останнього відтитрували 10,50 мл 0,1000 М розчину MgSO_4 ?
11. Визначте концентрацію (г/л) розчину вісмуту нітрату, якщо на титрування 20,00 мл його витрачено 17,26 мл 0,06905 М розчину натрію едетату.

3.8. Контрольні питання

1. Як залежить стрибок титрування від константи стійкості комплексної сполуки, температури, концентрації додаткового ліганда та рН середовища?
2. Як за допомогою умовних констант стійкості враховують рН при розрахунках кривої титрування іону металу розчином натрію едетату?

3. Який з вказаних катіонів - Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} - не можна титрувати стандартним розчином натрію едетату в присутності індикатора еріохрому чорного Т внаслідок „блокування” індикатора?
4. Вивести формули для обчислення pCa при титруванні $0,01\text{ M CaCl}_2$ $0,01\text{ M}$ розчином натрію едетату, якщо речовина, що визначається, відтитрована при $pH=10$ на 99,9, 100 та 100,1%.
5. В якому випадку стрибок титрування буде найбільшим і в якому – найменшим, якщо титрують розчином натрію едетату: а) $0,01\text{ M}$ розчини $MgSO_4$, $CoSO_4$, $ZnSO_4$, при $pH=10$; б) $0,1\text{ M}$ та $0,01\text{ M}$ розчини $ZnSO_4$ при $pH=9$?
6. В чому сутність методу комплексометрії: основне рівняння, робочі розчини, індикатори?
7. Як приготувати робочий розчин натрію едетату з $C_{10}H_{14}O_8N_2Na_2 \times 2H_2O$ та встановити його молярну концентрацію?
8. Які речовини використовують для встановлення концентрації робочого розчину натрію едетату?
9. Наведіть приклади та поясніть механізм дії металохромних індикаторів.
10. Яку роль відіграють кислотно-основні та комплексоутворюючі властивості металохромних індикаторів?
11. Чому визначення катіонів з зарядом $+3$ та $+4$ за допомогою натрію едетату проводять в кислому середовищі?
12. Чому комплексометричне визначення іонів Co^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} проводять в середовищі амонійного буферу?
13. Описати властивості та застосування металохромних індикаторів: а) еріохром чорний Т; б) кальконкарбонова кислота; в) мурексид; г) ксиленоловий оранжевий; д) пірокатехіновий фіолетовий; е) сульфосаліцилова кислота.
14. Від чого залежить інтервал переходу металохромного індикатора, наприклад, еріохрома чорного Т?
15. Який механізм дії еріохрому чорного Т при титруванні цинку в аміачному середовищі?
16. В яких умовах (pH , температура, середовище) треба проводити пряме титрування розчином натрію едетату при визначенні а) Ca^{2+} з мурексидом; б) Bi^{3+} з пірокатехіновим фіолетовим; в) Zn^{2+} з еріохромом чорним Т; г) Fe^{3+} з сульфосаліциловою кислотою?

IV. СПОСОБИ ПРОВЕДЕННЯ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНОГО ТИТРУВАННЯ

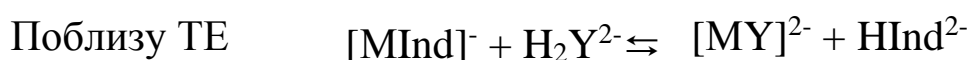
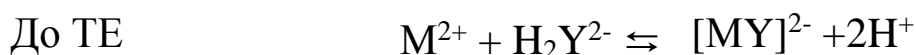
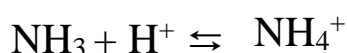
Комплекси широко застосовуються для комплексометричного титрування багатьох катіонів і аніонів (непрямим методом). При цьому використовують у комплексометрії реакції різноманітного типу:

- реакції безпосередньої взаємодії іонів металу комплексоутворювача із комплексом; наприклад, реакції, що застосовуються для визначення іонів цинку або кальцію в аміачному буферному середовищі, у присутності індикатора;
- реакції взаємодії надлишку комплексону із стандартним розчином сульфату цинку, магнію, заліза(III) і т.п.; наприклад, реакції, що використовуються для визначення алюмінію при $pH = 5$ (ацетатний буферний розчин), при якому комплексон додають до титрованого розчину у надлишку, а потім залишок реагенту відтитровують стандартним розчином іншого катіону;
- реакції взаємодії іону металу із обумовленим елементом, який має менш стійкий комплекс з ЕДТА і завершується титруванням іонів металів, які виділилися, стандартним розчином ЕДТА;
- реакції кислотно-основного титрування, при яких заміщені іони водню відтитровують стандартним розчином лугу у присутності кислотно-основного індикатора.

4.1. Пряме комплексометричне титрування

Пряме титрування застосовують для визначення іонів металу, які швидко реагують з натрію едетатом, за умови, що існує придатний індикатор або фізико-хімічний метод фіксування точки еквівалентності. У способі прямого титрування до аліквотної частини аналізованого розчину додають буферний розчин для створення необхідного значення pH , вводять індикатор і титрують стандартним розчином натрію едетату до зміни забарвлення індикатору.

Схема



Більшість іонів металів (близько 30) можна визначати прямим способом комплексонометричного титрування при відповідних індикаторах та значеннях рН (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Пряме комплексонометричне титрування іонів металів

Індикатор	Катіон, що визначають	ΔpH	Зміна забарвлення у КТТ
Кальконкарбонова кислота (кальцес)	Ca^{2+}	12-12,5	червоно-бузкове → синьо-блакитне
Хромовий темно-синій	Mg^{2+}	9,5-10,0	червоне → синє
	Ca^{2+}	12	червоне → синьо-фіолетове
	Zn^{2+}	9,5-10,0	червоне → синє
	Pb^{2+}	9,5-10,0	червоно-фіолетове → синє
Протравний чорний 11 (Еріохром чорний Т)	Mg^{2+}	9,5-10,0	червоно-фіолетове → синє
	Ca^{2+}	9,5-10,0	червоно-фіолетове → синє
	Zn^{2+}	6,8-10,0	червоно-фіолетове → синє
	Cd^{2+}	6,8-11,5	червоне → синє
	Pb^{2+}	10,0	червоне → синє
	РЗЕ*	8-9	червоне → синє
	Mn^{2+}	8-10	червоне → синє
Ксиленоловий оранжевий	Mg^{2+}	9,8-11,2	червоне → сіре
	Ca^{2+}	10,5	синьо-фіолетове → сіре
	Zn^{2+}	5-6	рожеве → жовте
	Cd^{2+}	5-6	рожеве → жовте
	РЗЕ*	4,5-6	червоне → жовте
	Pb^{2+}	5-6	червоно-фіолетове → жовте
	Bi^{3+}	1,0-3,0	рожеве → жовте
	Fe^{2+}	1-2	синьо-фіолетове → жовте
Мурексид	Cu^{2+}	4	жовто-гаряче → червоне
	Ca^{2+}	12-13	червоне → синьо-бузкове
	Zn^{2+}	6-6,3	жовте → пурпурне
	Pb^{2+}	6-6,5	жовте → пурпурне
	Mn^{2+}	10	жовто-горяче → червоне
	Ni^{2+}	8,5-11,5	жовте → пурпурне
Пірокатехіновий фіолетовий	Cu^{2+}	5-6,3	синє → жовте
	Cu^{2+}	6-7	синьо → жовто-зелене
	Cu^{2+}	9,3	синє → пурпурне
	Mg^{2+}	9,3-10	синє → червоно-пурпурне
	Zn^{2+}	10	синє → червоно-фіолетове
	Cd^{2+}	10	синє → червоно-пурпурне
	Pb^{2+}	5,5	синє → жовте

	Bi^{3+}	2-3	синє→жовте
	Mn^{2+}	9,3	синє→червоно-пурпурне
	Fe^{2+}	3-6	синє→жовте
	Fe^{3+}	2-3	синє→жовте
	Co^{2+}	9,3	синє→червоно-пурпурне
	Ni^{2+}	8-9,3	синє→червоно-фіолетове

Примітка: * – РЗЕ, катіони рідко-земельних елементів

На практиці при титруванні натрію едетатом додають додатковий комплексоутворюючий агент (буферний розчин) для запобігання осадження іонів металів (M^{n+}) у виді гідроксидів або основних солей (табл. 4.2). Концентрація додаткового комплексанту звичайно вище (розчин має визначене значення рН), ніж концентрація іона металу, таким чином, іони водню які виділяються у вище зазначеній реакції не змінюють рН середовища або зв'язуються.

Таблиця 4.2

Основні буферні розчини, які найчастіше використовуються у комплексометрії при титруванні іонів металів натрію едетатом

Буферний розчин	Склад розчину	Межі рН
Аміачний	NH_4Cl – 54,0 г Розчин NH_3 25% – 350 дм ³ Вода – до 1 дм ³	9,5-10
Боратний	1,91% $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ + 0,1 М HCl	7,6-9,2
	1,91% $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ +0,1 М NaOH	9,4-11,0
Цитратний	2,1% лимонна кислота	5,0-6,4
Фосфатний	0,9% KH_2PO_4 + 1,19% Na_2HPO_4	5,4-8

Крім того, при проведенні титрування для поліпшення чіткості переходу забарвлення індикатора іноді використовують суміші металохромних індикаторів з індиферентними барвниками, що відіграють роль внутрішнього світлофільтра. Найчастіше використовують суміші: кислотний хромовий чорний спеціальний - метиловий жовтий; мурексид - нафтоловий зелений тощо.

При прямому титруванні, якщо утворюються комплекси з $\lg\beta_{\text{MY}} \approx 8$, то теоретична помилка дорівнює 1%, а у випадку більш стійких комплексів – помилка зменшується. Необхідно відмітити, що коли логарифми умовних констант стійкості $\Delta\lg\beta' = \lg\beta'_{\text{M1Y}} - \lg\beta'_{\text{M2Y}}$ відрізняються більш ніж на 4 одиниці, то можна послідовно визначати декілька елементів у аналізованому розчині. При цьому необхідно викорис-

товувати для кожного досліджуваного катіону свій вибіркоий металоіндикатор. На практиці виконати зазначену умова складно, що пов'язано з наявністю декількох забарвлень (декілька металоіндикаторів та комплекси з ними маскують забарвлення). З врахуванням зазначеного, селективність комплексонометричного титрування підвищують шляхом розділення або маскування іонів. Найбільш простий спосіб маскування заключається у встановленні відповідного рН розчину, що титрується. Так, іони заліза(III), цирконію(IV), торію(IV) визначають при рН=2, і інші, в даному випадку двохзарядні іони, при цьому практично не заважають. На рис. 4.1 показано, при якому мінімальному значенні рН можна з задовільними показниками відтитрувати іони металів.

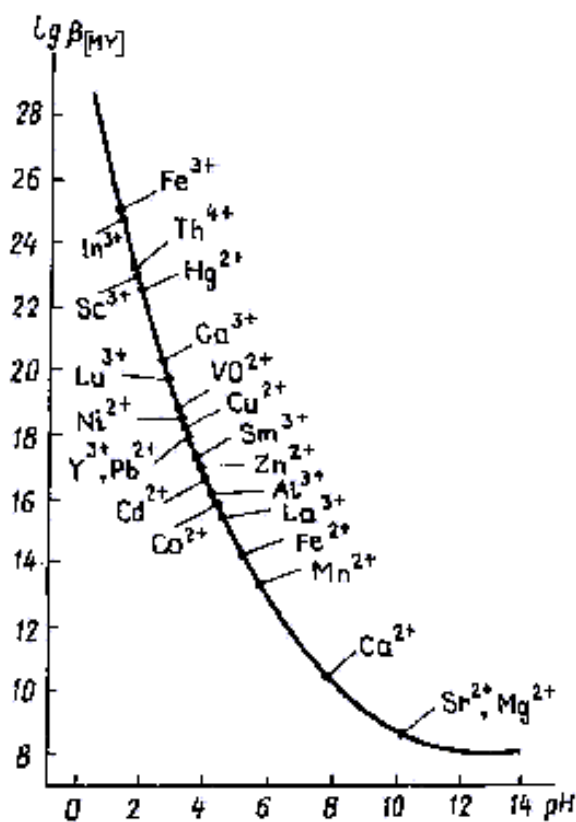


Рис. 4.1. Мінімальне значення рН при якому проводиться задовільне комплексонометричне титрування іонів металів (помилка < 1%)

В аналізі для визначення декількох іонів металів широко застосовується маскування шляхом допоміжного комплексоутворення з сторонніми лігандами. До таких відносяться, фторид-, пірофосфат-, тартрат-, цитрат-, оксалат-іони, тіосечовина, триетаноламін та інші. Необхідно відмітити, що зазначені реагенти, що маскують, зв'язують деякі катіони і утримують їх у розчинному стані. Деякі приклади маскування наведені в табл. 4.3.

Маскуючі реагенти які використовуються комплексонометричному титруванні деяких іонів металів

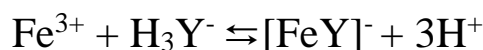
Іон металу	Металоіндикатор	Маскуючі реагенти та рН розчину	Іони, що не заважають
Zn ²⁺	1-(2-піриділазо)-2-нафтол	фторид-іон, 5-6	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Mn ²⁺ , Fe ³⁺ , Sn ⁴⁺ , Th ⁴⁺
Cd ²⁺	1-(2-піриділазо)-2-нафтол	фторид-іон, 5-6	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Mn ²⁺ , Fe ³⁺ , Sn ⁴⁺ , Th ⁴⁺
Ga ³⁺	1-(2-піриділазо)-2-нафтол	N-метилгліцинди-тіокарбамінат, 2-3	Cd ³⁺ , Al ³⁺ , In ³⁺ , Bi ³⁺
In ³⁺	1-(2-піриділазо)-2-нафтол	ціанід-іон, 7-8	Cu ²⁺ , Ni ²⁺ , Co ²⁺ , Zn ²⁺ , Cd ²⁺ , Fe ³⁺
Pb ²⁺	4-(2-піриділазо)-резорцин	триетаноламін, ціанід-, тартрат-іони, 10	Cu ²⁺ , Ni ²⁺ , Co ²⁺ , Zn ²⁺ , Cd ²⁺ , Fe ³⁺ , Al ³⁺ , Sb ³⁺ , Bi ³⁺ , Sn ⁴⁺
Mo ⁶⁺	4-(2-піриділазо)-резорцин	фторид-, тартрат-іони, 4-5	Al ³⁺ , La ³⁺ , Ce ³⁺ , Ti ⁴⁺ , Th ⁴⁺ , Nb ⁵⁺ , Ta ⁵⁺ , U ⁶⁺ , W ⁶⁺

Маскування можна також проводити зміною ступені окислення аналізованих елементів. Так, у кислому середовищі (рН 2-3) проводять титрування іонів торію, скандію, галію, індію в присутності іонів заліза(III), попереднім його маскуванням шляхом відновлення до ступеню окислення +2.

Відомо, що іони молібдену(VI) та вольфраму(VI) не визначають прямим комплексонометричним методом в зв'язку з незначною константою стійкості утворених комплексів з ЕДТА. Попереднє відновлення зазначених елементів до ступеню окислення +5 дозволяє провести високоселективне комплексонометричне титрування у присутності іонів інших елементів.

Приклад 4.1. На титрування 25,00 мл розчину, що містить залізо(II) та залізо(III) знадобилось 13,70 мл 0,01200 М розчину натрію едетату при рН=2 та 29,60 мл при рН=6. Знайдіть концентрацію кожного з цих компонентів у г/л.

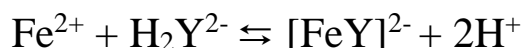
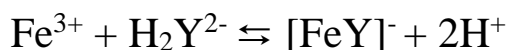
Рішення: При рН=2 титрується лише залізо(III), яке утворює з ЕДТА більш стійкий комплекс.



$$C_{\text{Fe(III)}} = \frac{V_{1\text{EDTA}} \cdot C_{\text{EDTA}} \cdot M_{\text{Fe}} \cdot V_{\text{к}}}{V_{\text{n}} \cdot 1000}$$

$$C_{\text{Fe(III)}} = \frac{13,70 \cdot 0,01200 \cdot 55,85 \cdot 1000}{25,00 \cdot 1000} = 0,3673 \text{ г/мл}$$

При рН=6 титрується сума заліза(II) та заліза(III).



Об'єм ЕДТА, витрачений на титрування заліза(II), знайдемо як $V_2 - V_1$, тоді:

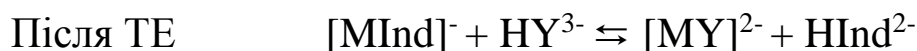
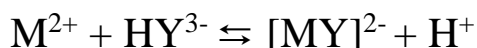
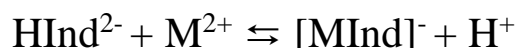
$$C_{\text{Fe(II)}} = \frac{(V_{2\text{EDTA}} - V_{1\text{EDTA}}) \cdot C_{\text{EDTA}} \cdot M_{\text{Fe}} \cdot V_{\text{к}}}{V_{\text{n}} \cdot 1000}$$

$$C_{\text{Fe(II)}} = \frac{(29,60 - 13,70) \cdot 0,01200 \cdot 55,85 \cdot 1000}{25,00 \cdot 1000} = 0,4262 \text{ г/мл}$$

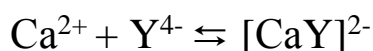
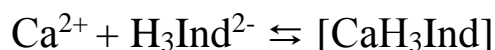
Відповідь: Концентрація Fe^{3+} становить 0,3673 г/мл, Fe^{2+} – 0,4262 г/мл.

Приклад 4.2. Аналізований розчин, який містить солі Ca^{2+} та Mg^{2+} , розбавили водою у мірній колбі на 100,0 мл. На титрування 20,00 мл цього розчину з еріохромом чорним Т при рН=9 витрачено 18,45 мл 0,01020 М розчину натрію едетату, а на титрування 20,00 розчину з мурексидом при рН=12 витрачено 8,22 мл 0,01020 М розчину натрію едетату. Розрахуйте масу Ca^{2+} та Mg^{2+} у вихідному розчині.

Рішення: З еріохромом чорним Т при рН=9 титрується сума Ca^{2+} та Mg^{2+} :



З мурексидом при рН=12 титрується лише Ca^{2+} :



Таким чином:

$$m_{\text{Ca}^{2+}} = \frac{V_{2\text{EDTA}} \cdot C_{\text{EDTA}} \cdot M_{\text{Ca}} \cdot V_{\text{к}}}{V_{\text{n}} \cdot 1000}$$

$$m_{Ca^{2+}} = \frac{8,22 \cdot 0,01020 \cdot 40,08 \cdot 100,0}{20,00 \cdot 1000} = 0,0168g$$

$$m_{Mg^{2+}} = \frac{(V_{1EDTA} - V_{2EDTA}) \cdot C_{EDTA} \cdot M_{Mg} \cdot V_k}{V_n \cdot 1000}$$

$$m_{Mg^{2+}} = \frac{(18,45 - 8,22) \cdot 0,01020 \cdot 24,30 \cdot 100,0}{20,00 \cdot 1000} = 0,0127g$$

Відповідь: Маса Ca^{2+} у аналізованому розчині становить 0,0168 г,
 Mg^{2+} – 0,0127 г.

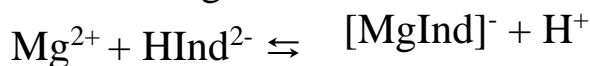
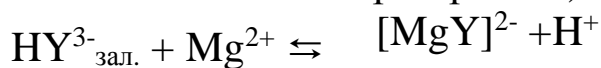
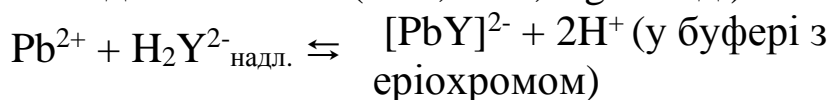
4.2. Зворотне комплексонометричне титрування

Зворотне титрування застосовують у тих випадках, коли за тими або іншими причинами неможливо провести пряме титрування аналізованого катіону. Метод заснований на додаванні до аналізованого розчину, що містить іон металу, визначеного надлишку стандартного розчину натрію едетату і наступним титруванням надлишку натрію едетату стандартним розчином солі іншого металу. У якості титрантів у цьому випадку звичайно використовують 0,1 М $MgSO_4$, $ZnSO_4$, $CuSO_4$ та ін.

Варто звернути увагу на те, що величина умовних констант стійкості обумовленого іону металу, та іону металу, який застосовується для титрування надлишку натрію едетату, повинні розрізнятися на 7 порядків і більше, тобто комплекс обумовленого металу повинний бути більш стійкий (табл. 2.2).

Зворотне титрування застосовують у наступних випадках:

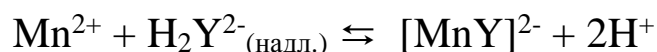
- для визначення катіонів, що блокують індикатор або ж реакція цих катіонів із натрію едетатом при звичайній температурі проходить занадто повільно (Al^{3+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} і т.д.):



синій винно-червоний

- для визначення іонів металу, що осаджується при відповідних рН титрування у виді гідроксидів і основних солей; наприклад: Mn^{2+} при рН 9-10 осаджується у вигляді $Mn(OH)_2$, тому у кислотному середовищі додають надлишок ЕДТА:

кисл.серед.



Потім створюють рН близько 9,5 додаванням аміачного буферу і відтитровують надлишок ЕДТА;

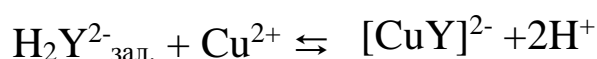
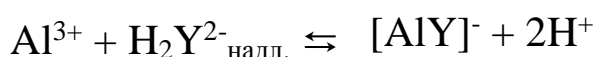
➤ для визначення іонів металів (Cr^{3+} , Co^{2+}), що утворюють з натрію едетатом інертні комплекси (повільно утворюються і повільно розкладаються).

Наприклад, солі хрому(III) визначають у такий спосіб: до наважки обумовленого іона (Cr^{3+}) додають надлишок натрію едетату, нагрівають до кипіння, а потім витримують 10-15 хвилин. Залишок натрію едетату відтитровують розчином MgSO_4 або ZnSO_4 . Тільки в цьому випадку іони Cr^{3+} кількісно зв'язуються в комплекс.

Спосіб зворотного титрування найбільш зручний при визначенні іонів металів у присутності аніонів, що утворюють із обумовленими іонами металу малорозчинні сполуки. Наприклад, можна визначити свинець у присутності сульфат-іонів, магній у присутності фосфат-іонів тощо. Присутність натрію едетату перешкоджає утворенню осадів.

Приклад 4.3. До 20,00 мл розчину, що містить алюміній, додали 50,00 мл 0,01018 М розчину натрію едетату при рН=5 та розчин прокип'ятили для утворення комплексу $[\text{AlY}]^-$. Надлишок натрію едетату відтитрували 16,75 мл 0,02000 М розчину CuSO_4 ($K_n = 1,004$). Розрахуйте концентрацію іону алюмінію у розчині (г/л).

Рішення:



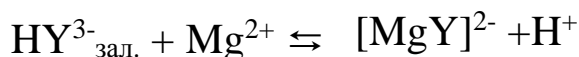
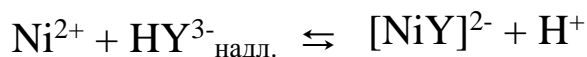
$$C_{\text{Al}^{3+}} = \frac{(V_{\text{ЕДТА}} \cdot C_{\text{ЕДТА}} - V_{\text{CuSO}_4} \cdot C_{\text{CuSO}_4} \cdot K_n) \cdot M_{\text{Al}} \cdot V_k}{V_n \cdot 1000}$$

$$C_{\text{Al}^{3+}} = \frac{(50,00 \cdot 0,01018 - 16,75 \cdot 0,02000 \cdot 1,004) \cdot 26,98 \cdot 1000}{20,00 \cdot 1000} = 0,2329 \text{ г/л}$$

Відповідь: Концентрація іону алюмінію у розчині становить 0,2329 г/л.

Приклад 4.4. До 10,00 мл розчину NiCl_2 додали дистильовану воду, аміачний буферний розчин та 20,00 мл 0,01085 М розчину натрію едетату. Надлишок натрію едетату відтитрували 0,01292 М розчином MgSO_4 , на титрування витратили 5,47 мл. Розрахуйте концентрацію (г/л) розчину NiCl_2 .

Рішення:



$$C_{\text{NiCl}_2} = \frac{(V_{\text{EDTA}} \cdot C_{\text{EDTA}} - V_{\text{MgSO}_4} \cdot C_{\text{MgSO}_4}) \cdot M_{\text{NiCl}_2} \cdot V_{\kappa}}{V_n \cdot 1000}$$

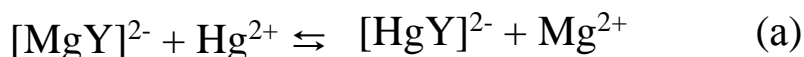
$$C_{\text{NiCl}_2} = \frac{(20,00 \cdot 0,01085 - 5,47 \cdot 0,01292) \cdot 129,6 \cdot 1000}{10,00 \cdot 1000} = 1,90 \text{ г/л}$$

Відповідь: Концентрація розчину нікелю хлориду становить 1,90 г/л.

4.3. Замісне комплексонометричне титрування

Замісне титрування застосовується при відсутності придатного індикатора для титрування обумовленого катіона, у випадку, якщо він дає із ним більш стійкий комплекс, чим натрію едетат з іонами металів.

При утворенні дуже стійких комплексів іонів металу (Hg^{2+} , Cu^{2+} , Th^{4+} та ін.) з індикатором (наприклад, еріохром чорний Т), тобто „блокуванні” індикатора, до визначеного іона додають надлишок комплексонату Mg^{2+} , і іон магнію, що виділився титрують звичайним шляхом:



Внаслідок того, що перераховані вище метали утворюють з комплексоном більш стійкі комплексні сполуки, чим Mg^{2+} , рівновага реакції (а) зміщується вправо.

Приклад 4.5. На титрування 20,00 мл розчину $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ після додавання надлишку $[\text{Na}_2\text{MgY}]$ і перебігання реакції заміщення: $[\text{MgY}]^{2-} + \text{Hg}^{2+} \rightarrow [\text{HgY}]^{2-} + \text{Mg}^{2+}$, витрачено 19,85 мл 0,05000 М розчину натрію едетату ($K_n=1,055$). Розрахуйте концентрацію (г/л) розчину $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$.

Рішення: При замісному титруванні використовують ті ж розрахункові формули, як і при прямому титруванні. Отже:

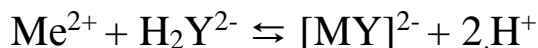
$$C_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2} = \frac{V_{\text{EDTA}} \cdot C_{\text{EDTA}} \cdot K_n \cdot M_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2} \cdot V_{\kappa}}{V_n \cdot 1000}$$

$$C_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2} = \frac{19,85 \cdot 0,05000 \cdot 1,055 \cdot 324,6 \cdot 1000}{20,00 \cdot 1000} = 16,99 \text{ г/л}$$

Відповідь: Концентрація розчину ртуті нітрату становить 16,99 г/л.

4.4. Кислотно-основне титрування

У процесі взаємодії натрію едетату із нейтральними розчинами іонів тих або інших металів виділяється визначена кількість еквівалентів іону водню:

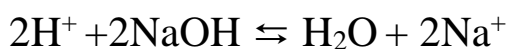
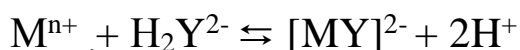


Іони водню, які утворилися при цьому в еквівалентній кількості, відтитровують звичайним алкаліметричним методом (стандартним розчином лугу) у присутності кислотно-основного індикатора:

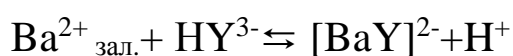
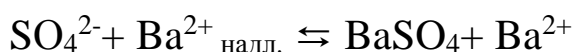


Потрібно відзначити, що даний метод є універсальним, тобто може використовуватися для визначення практично всіх іонів металів періодичної системи Менделєєва.

Наприклад:



Метод є селективним і має ряд позитивних рис, тобто за допомогою його можливе визначення аніонів (посередній спосіб визначення). Так, сульфати визначають додаванням надлишку стандартного розчину солей барію з наступним зворотним титруванням даного надлишку.



Шляхом титрування катіонів з помірно розчинних осадів можна посередньо визначити інші іони. Так, натрій визначають титруванням цинку, який входить до складу цинкураніацетату натрію; фосфат визначають титруванням магнію, який входить до складу фосфату магнію-амонію $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Кількісне утворення тетраціанонікелату(II) було використано для непрямого визначення ціаніду. Палладій(II) і срібло(I) витісняють нікель(II) з його ціанідного комплексу; титрування нікелю, що виділяється, дозволяє проводити непряме визначення зазначених металів.

Приклад 4.6. Яка маса натрію містилася у взятій пробі розчину, якщо після осадження його у вигляді $\text{NaZn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ отриманий осад відділили, розчинили та відтитрували цинк 20,85 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n = 0,9194$)?

Рішення: Як видно з формули осаду, кількість натрію еквівалентна кількості цинку. Отже

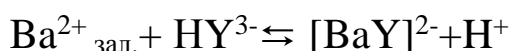
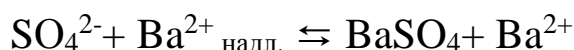
$$m_{\text{Na}^+} = \frac{V_{\text{EDTA}} \cdot C_{\text{EDTA}} \cdot K_n \cdot M_{\text{Na}}}{1000}$$

$$m_{\text{Na}^+} = \frac{20,85 \cdot 0,1000 \cdot 0,9194 \cdot 22,99}{1000} = 0,04407 \text{ г}$$

Відповідь: Маса натрію у пробі розчину становить 0,04407 г.

Приклад 4.7. Для визначення сульфат-іону в розчині 10,00 мл проби обробили 40,00 мл 0,2023 М розчину BaCl_2 і розчин розбавили у мірній колбі ємністю 200,0 мл (осад відфільтрували). На титрування 25,00 мл фільтрату витрачено 9,14 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n = 1,032$). Розрахуйте концентрацію (г/л) сульфат-іону у досліджуваному розчині.

Рішення:



$$C_{\text{SO}_4^{2-}} = \frac{(V_{\text{BaCl}_2} \cdot C_{\text{BaCl}_2} - V_{\text{EDTA}} \cdot C_{\text{EDTA}} \cdot K_n \cdot \frac{V_{\text{к}}}{V_{\text{н}}}) \cdot M_{\text{SO}_4^{2-}} \cdot V_{\text{к}}}{a \cdot 1000}$$

$$C_{\text{SO}_4^{2-}} = \frac{(40,00 \cdot 0,2023 - 9,14 \cdot 0,1000 \cdot 1,032 \cdot \frac{200,0}{25,00}) \cdot 96,06 \cdot 1000}{10,00 \cdot 1000} = 5,24 \text{ г/л}$$

Відповідь: Концентрація сульфат-іону у досліджуваному розчині становить 5,24 г/л.

4.5. Задачі:

- Для комплексонометричного аналізу препарату основного нітрату вісмуту(III) приготували 200,0 мл розчину, в якому розчинили 0,1100 г препарату. На титрування цього розчину витрачено 7,55 мл розчину натрію едетату, титр якого за Vi_2O_3 , дорівнює 0,01165 г/мл. Розрахуйте масу та масову частку (у відсотках) Vi_2O_3 у вихідному препараті.
- При комплексонометричному визначенні цинку відтитрували 20,00 мл аналізованого розчину, який містить сіль цинку в аміачному буфері, стандартним 0,0250 моль/л розчином натрію едетату в прису-

тності індикатора еріохрому чорного Т до переходу червоно-фіолетового забарвлення у синє. На титрування витратили 15,00 мл титранту. Визначте молярну концентрацію, титр та масу Zn^{2+} в аналізованому розчині.

3. При визначенні свинцю Pb^{2+} на пряме комплексонометричне титрування 25,00 мл аналізованого розчину, який містить сіль свинцю(II) при $pH=5$ (вказане значення pH досягається додаванням гексаметилентетраміну) в присутності індикатора ксиленолового оранжевого (в КТТ забарвлення розчину змінюється від фіолетового до лимонно-жовтого) витрачено 20,00 мл стандартного розчину натрію едетату з титром по свинцю(II) 0,005180 г/мл. Визначте молярну концентрацію, титр та масу Pb^{2+} в аналізованому розчині.
4. При визначенні алюмінію в лікарському препараті маалокс способом зворотного титрування наважку препарату масою 1,0000 г перевели у солянокислий розчин об'ємом 200,0 мл. Для проведення аналізу відібрали аліквоту – 25,00 отриманого розчину, розбавили водою, додали 25,00 стандартного 0,05000 моль/л розчину натрію едетату та ацетатний буфер ($pH=4,5$). Розчин нагріли, після охолодження додали ацетон, дитизон (індикатор) і відтитрували надлишок натрію едетату стандартним 0,05000 моль/л розчином цинку сульфату до переходу забарвлення розчину із зеленого в рожеве. На титрування витратили 16,83 мл розчину цинку сульфату. Визначте масу та масову частку алюмінію в аналізованому препараті.
5. До 20,00 мл розчину солі марганцю додали 25,00 мл 0,01012 М розчину натрію едетату. На титрування залишку натрію едетату витратили 14,36 мл 0,01008 М розчином цинку сульфату. Розрахуйте концентрацію (г/л) марганцю у вихідному розчині.
6. Визначте масову частку (%) індиферентних домішок у свинцю ацетаті, якщо на титрування розчину, одержаного з 0,1000 г субстанції, витратили 11,68 мл 0,02500 М розчину натрію едетату.
7. Визначте масову частку (%) алюмінію у сплаві, якщо після розчинення наважки масою 0,6500 г його та видалення заважаючих елементів об'єм розчину довели до 250,0 мл, до 20,00 мл цього розчину додали $[Na_2MgY]$ та відтитрували 15,18 мл 0,05023 М розчином натрію едетату.
8. Розрахуйте об'єм 0,05 М розчину натрію едетату ($K_n = 1,0000$), який необхідний для титрування 0,1115 г вісмута нітрату основного (М.м. Bi_2O_3 465,66), якщо його відсотковий вміст у препараті 80,0%.

9. Розрахуйте відсотковий вміст магнію карбонату основного (М.м. MgO 40,31), якщо на титрування наважки 0,4946 г згідно фармакопейної методики (ДФ X видання) витрачено 10,40 мл 0,5 М розчину натрію едетату ($K_n = 1,0002$).
10. Розрахуйте масу наважки цинку сульфату (М.м. 287,54), якщо на її титрування витрачено 20,72 мл 0,05 М розчину натрію едетату ($K_n = 1,0000$), а його відсотковий вміст у препараті 99,8%.
11. Розрахуйте який об'єм 0,05 М розчину натрію едетату ($K_n = 0,9998$) буде витрачено на титрування 0,4113 г кальцію глюконата (М.м. 448,4), якщо його відсотковий вміст у препараті 99,7%.

4.6. Контрольні питання:

1. Які речовини визначаються комплексонометрично способами прямого, зворотного та замісного титрування?
2. Наведіть приклади комплексонометричного визначення: а) катіонів у лужному середовищі при рН 10-13; б) катіонів у середовищі аміачного буфера при рН 9-10; в) катіонів у кислотному середовищі при рН 1-3; г) катіонів у середовищі ацетатного буфера при рН 3,5-6,5; д) катіонів за способом зворотного титрування; е) катіонів за способом замісного титрування; ж) суміші катіонів методом послідовного титрування при різних рН; з) суміші катіонів із застосуванням агентів, що маскують; к) аніонів за способом зворотного титрування; л) аніонів за замісним способом; м) малорозчинних сполук.
3. На чому засноване визначення сульфат-іону?
4. Охарактеризуйте особливості комплексонометричного визначення способом прямого титрування: а) Pb^{2+} ; б) Zn^{2+} ; в) Fe^{3+} ; г) Bi^{3+} ; д) Ca^{2+} ; е) Ba^{2+} ; ж) Mg^{2+} ; з) Al^{3+} .
5. Охарактеризуйте особливості комплексонометричного визначення способом зворотного титрування: а) Pb^{2+} ; б) Mn^{2+} ; в) PO_4^{3-} ; г) Al^{3+} ; д) SO_4^{2-} .
6. Охарактеризуйте особливості комплексонометричного визначення способом замісного титрування: а) Hg^{2+} ; б) Al^{3+} ; в) SO_4^{2-} .
7. Охарактеризуйте способи селективного визначення катіонів у суміші за допомогою натрію едетату.
8. Як провести послідовне комплексонометричне визначення компонентів суміші: а) Fe^{3+} та Zn^{2+} ; б) Bi^{3+} та Pb^{2+} ; в) Fe^{3+} та Ca^{2+} ?
9. Які умови (рН, індикатори, іони, що маскують та титрують) застосування у комплексонометрії маскуючих реактивів: а) тіосечовина; б) тіосульфат-іон; в) ціанід-іон; г) фторид-іон?

V. КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ТИТРУВАННЯ В АНАЛІЗІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН, ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

В медичній та фармацевтичній практиці на сьогодні знаходить застосування значна кількість неорганічних лікарських субстанцій, в основі кількісного визначення яких лежить метод комплексонометричного титрування. В даному розділі наведений аналіз лікарських засобів для яких Державна Фармакопея України рекомендує зазначений метод кількісного визначення. Це лікарські речовини представлені елементами I (мідь), II (магній, кальцій, цинк, барій і ртуть), III (алюміній), IV (свинець), V (вісмут), VII груп (залізо).

5.1. Аналіз якості лікарських речовин згідно вимог Державної Фармакопеї України

Елементи I групи

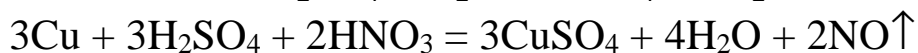
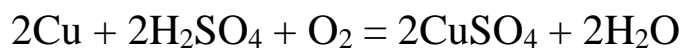
Перша група системи характеризується тим, що включає елементи, які мають значні відмінності один від одного за фізико-хімічними властивостями. З одного боку, це літій та натрій, а також хімічно активні лужні метали (калій, рубідій та цезій), а з іншої – мідь і благородні метали (срібло та золото). Що стосується міді, для неї характерні незначна хімічна активність, що пояснюється яскраво вираженим проникненням s -електронів на внутрішній $(n-1)d$ -підрівень і не значним радіусом атома (результат d -контракції). Для міді характерні сполуки зі ступенями окислення +1 і +2, останні більш стійкі. Крім того, однією із основних властивостей при зазначених ступенях окислення є здатність до утворення комплексних сполук. Комплексоутворююча здатність міді може бути пояснена дефектністю $(n-1)d$ -орбіталей (при ступені окислення більше +1), а також π -зв'язуванням спарених електронів зазначених орбіталей з лігандами. Останній фактор відіграє ключову роль у реакціях комплексоутворення.

У ДФУ з елементів I групи включені сполуки натрію, калію, міді та срібла, але з врахуванням того, що всі вони окрім сполук міді мають інші методи кількісного визначення у даному посібнику ми їх не розглядаємо.

5.1.1. Сполуки міді

Сполуки міді застосовуються у медичній та фармацевтичній практиці у виді міді сульфату безводного і міді сульфату пентагідрату. До головних мінералів міді належать сульфідні руди: Cu_2S - мідний блиск, CuFeS_2 - мідний колчедан; кисневмісні руди: Cu_2O - червона мідна руда (куприт), $[\text{Cu}(\text{OH})]_2\text{CO}_3$ - малахіт. Мідь одержують піроме-

талургічним відновленням окислених сульфідних концентратів. Відновлену мідь очищають від домішок електрохімічним методом. Безпосередню лікарську субстанцію (CuSO₄) добувають розчиненням мідних стружок або дроту у гарячій концентрованій сірчаній кислоті без окислювача або з окислювачем (продування повітря, азотна кислота):



Одержаний розчин згущують для видалення води та окислів азоту, кристали, що виділились відфільтровують і кристалізують з води. Міді сульфат безводний отримують нагріванням міді сульфату пентагідрату. Так, останній при температурі 110°C втрачає 4 молекули води, а при 150°C – п'яту молекулу. При температурі 220°C плавиться, а при 653°C розкладається з виділенням міді(II) оксиду.

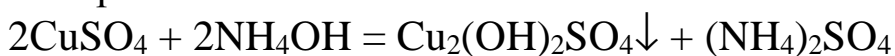
Фізичні властивості препаратів міді сульфату безводного і міді сульфату пентагідрату практично подібні. Вони легко розчинні у воді, практично нерозчинні у 96% спирті, але CuSO₄·5H₂O розчинний у метанолі на відміну від міді сульфату безводного (мало розчинний).

Таблиця 5.1

Властивості препаратів сполук міді

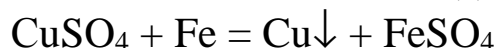
Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Міді сульфат безводний</i> (Cupri sulfas anhydricus, Copper sulphate anhydrous), ДФУ	CuSO ₄	Порошок зеленувато-сірого кольору. Дуже гігроскопічний
<i>Міді сульфат пентагідрат</i> (Cupri sulfas pentahydricus, Copper sulphate pentahydrate), ДФУ	CuSO ₄ ·5H ₂ O	Кристалічний порошок синього кольору або прозорі сині кристали.

Наявність іону міді згідно вимог ДФУ встановлюють за появою синього осаду при повільному додаванні розчину аміаку, подальше додавання розчину аміаку приводить до розчинення осаду і появи темно-синього забарвлення:

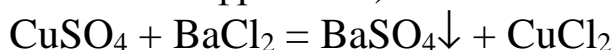


Для ідентифікації зазначених субстанцій також можна використувати властивість міді легко відновлюватись із своїх сполук (ДФ X

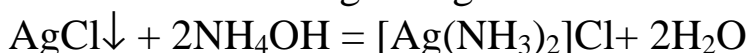
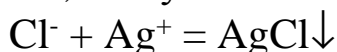
видання). Так, залізний дротик, занурений до розчину міді сульфату, покривається червоною плівкою металічної міді:



З розчином барію хлориду випадає білий осад барію сульфату, який нерозчинний у мінеральних кислотах. До суспензії, яка утворилась додають розчин йоду, жовте забарвлення розчину не повинно змінюватись (відмінність від сульфідів і дитіонітів), але знебарвлюватись від додавання по краплям розчину олова(II) хлориду (відмінність від йодатів). Утворену суміш кип'ятять, осад не змінює свій колір (відмінність від селенатів та вольфраматів):

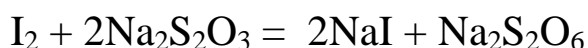
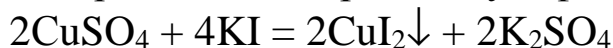


Випробування на чистоту у субстанцій міді сульфату безводного і міді сульфату пентагідрату подібні. Так, у субстанціях визначають прозорість розчину, домішки хлоридів за реакцією з срібла нітратом (опалесценція досліджуваного розчину не повинна перевищувати таку еталону, не більше 0,015% і 0,01% у CuSO_4 і $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ відповідно):

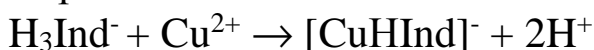


Крім того, у зазначених субстанціях визначають домішки заліза та свинцю методом атомно-абсорбційної спектрометрії, а також втрату у масі при висушуванні. Так, у міді сульфату безводному вона повинна бути не більше 1,0%, а міді сульфату пентагідрату – не більше від 35,0% до 36,5% (кристалізаційна вода).

Кількісне визначення субстанцій засноване на відновленні іону міді(II) до міді(I). Так, згідно вимог ДФУ, субстанцію розчиняють у воді додають кислоту сірчану і калію йодид, йод, що виділяється, відтитрують стандартним розчином натрію тіосульфату:



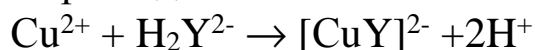
Вміст міді сульфату у препараті може бути встановлено комплексонометричним методом (індикатор – 0,1% розчин *пірокатехінового фіолетового*). При взаємодії індикатора з іоном міді утворюється комплекс з синім забарвленням:



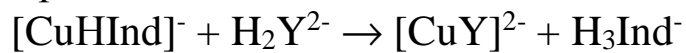
жовто-зелений

синій

При додаванні титранту утворюється розчинний стійкий безбарвний комплекс міді з натрію едетатом:



Поблизу точки еквівалентності менш стійкий комплекс $[\text{CuInd}]^-$ руйнується з утворенням більш стабільний комплекс $[\text{CuY}]^{2-}$:



синій

жовто-зелений

Приклад 5.1. *Визначення катіонів міді.*

Точну наважку препарату (0,500 г) розчиняють у 100 мл води додають 10-20 капель 0,1% розчину пірокатехінового фіолетового і титрують при цій температурі 0.1 М розчином натрію едетату до переходу синього забарвлення розчину в жовто-зелене.

1 мл 0.1 М розчину натрію едетату відповідає 6,35 мг Cu.

Субстанцію міді сульфату безводного зберігають у добре закупорених неметалевих повітронепроникливих контейнерах, так як препарат є гігроскопічним і може поглинати вологу з повітря. Міді сульфат пентагідрат зберігають також у добре закупорених контейнерах, не допускаючи втрати кристалізаційної води, так як це може привести до завищення дози при виготовленні лікарських форм.

Міді сульфат безводний використовують як водовіднімаючий реактив для приготування безводних розчинників.

Міді сульфат пентагідрат випускається у вигляді субстанції, інколи застосовують зовнішньо як антисептичний, в'язучий засіб (0,25% розчини) у очній та урологічній практиці, а також при отруєннях фосфором (дози 0,3-0,5 г). В дозах 5-15 капель 1% розчину на молоці 2-3 рази на добу для підсилення еритропоезу.

Оскільки мідь відноситься до мікроелементів, які відіграють значну роль у процесах метаболізму, останнім часом її препарати використовують для загальної дії на організм. В зв'язку з цим міді сульфат входить до складу комплексних полівітамінних засобів ("Квадевіт", "Глутамевіт", "Оліговіт", "Комплівіт" та інші).

Елементи II групи

Друга група системи включає типові елементи берилій і магній, а також метали підгрупи кальцію і цинку. У цій групі відмінність у властивостях між елементами ІА- і ІІВ-груп незначна. Всі елементи виявляють характеристичний ступінь окислення +2. Що стосується типового елемента магнію, то в нормальному стані його два валентних електрони знаходяться на 3s-орбіталі. В силу

цього іонізаційні потенціали магнію менші, чим у представника цієї ж групи берилію, і не випадково, даний елемент відносять до лужноземельних металів. При хімічній взаємодії атом магнію збуджується і один з 2s-електронів промотує на 3p-орбіталь. Магній виявляє максимальну ковалентність, рівну 4: 2 зв'язки утворюються за обмінним механізмом і 2 – за донорно-акцепторним.

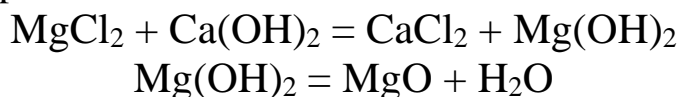
Елементи підгрупи кальцію (лужноземельні метали) характеризуються найбільшою подібністю поміж собою. При наявності в атомі заповненої ns^2 -орбіталі, np - та $(n-1)d$ -орбіталі вакантні, що і обумовлює їх групову та типову аналогію. Кальцій, як і магній виявляє максимальну ковалентність, рівну 4: 2 зв'язки утворюються за обмінним механізмом і 2 – за донорно-акцепторним. Як уже відмічалось, здатність до комплексоутворення у кальцію значно більша, чим у магнію, що пов'язано з наявністю, окрім вакантної 4p-орбіталі, вакантної 3d-орбіталі.

Елементи підгрупи цинку (цинк, кадмій, ртуть) характеризуються повністю заповненими $(n-1)d^{10}$ - ns^2 -орбіталами, з врахуванням стабільності заповненої d-хмари вони займають проміжне місце за комплексоутворенням поміж елементами підгрупи міді і галію, і, що важливо, мають більшу здатність до комплексоутворення у порівнянні з лужноземельними металами (цинк уже у відмінності від кальцію та магнію утворює подвійні солі).

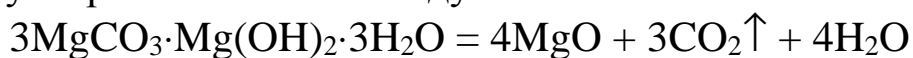
5.1.2. Сполуки магнію

У медичній практиці застосовуються сполуки магнію: магнію оксид легкий, магнію оксид важкий, магнію карбонат легкий, магнію карбонат важкий, магнію сульфат гептагідрат, магнію хлорид гексагідрат.

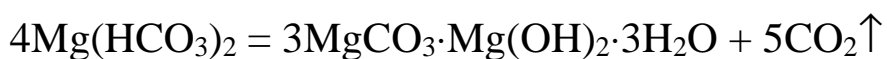
Для одержання препаратів магнію використовують мінерали (магнетит $MgCO_3$, доломіт $CaCO_3 \cdot MgCO_3$ і карналіт $KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$), а також природні розсоли, які містять солі магнію. Магнію оксид важкий одержують обробкою природних розсолів кальцію гідроксидом. Утворений магнію гідроксид перетворюють у магнію оксид важкий термічною обробкою при $500^\circ C$.



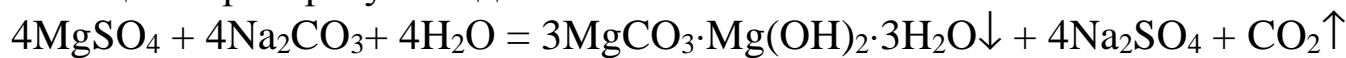
Магнію оксид також одержують термічною обробкою магнію карбонату. Важливо відмітити, що прокалювання при $900-1000^\circ C$ приводить до утворення магнію оксиду легкого.



Магнію гідроксид карбонізацією перетворюють у магнію гідрокарбонат, нагрівання якого до $45-50^\circ C$ приводить до утворення магнію карбонату легкого.



Магнію карбонат важкий одержують шляхом взаємодії розчинів магнію сульфату і натрію карбонату при 70-80°C, подальшою кристалізацією препарату із води.



Магнію сульфат та магнію хлорид одержують шляхом нагрівання магнезиту з надлишками сульфатної або хлористоводневої кислоти.



Надлишок кислот необхідний для уникнення утворення основних солей магнію. В подальшому розчини концентрують і утворені магнію сульфат або магнію хлорид відфільтровують.

Таблиця 5.2

Властивості препаратів сполук магнію

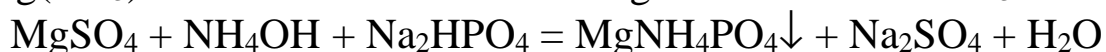
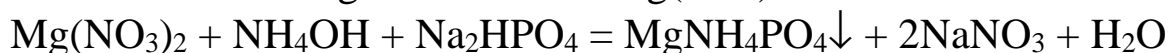
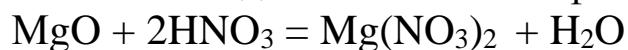
Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Магнію оксид легкий</i> (Magnesii oxydum leve, Magnesium oxide, light), ДФУ	MgO	Мілкий аморфний порошок білого кольору
<i>Магнію оксид важкий</i> (Magnesii oxydum ponderosum, Magnesium oxide, heavy), ДФУ	MgO	Мілкий порошок білого кольору
<i>Магнію карбонат легкий</i> (Magnesii subcarbonas levis, Magnesium carbonate, light), ДФУ	3MgCO ₃ ·Mg(OH) ₂ ·3H ₂ O	Порошок білого кольору
<i>Магнію карбонат важкий</i> (Magnesii subcarbonas ponderosum, Magnesium carbonas, heavy), ДФУ	3MgCO ₃ ·Mg(OH) ₂ ·3H ₂ O	Порошок білого кольору
<i>Магнію сульфат гептагідрат</i> (Magnesii sulfas heptahydricus, Magnesium sulfate heptahydrate), ДФУ	MgSO ₄ ·7H ₂ O	Кристалічний порошок білого кольору або блискучі безбарвні кристали
<i>Магнію хлорид гексагідрат</i> (Magnesii chloridum hexahydricum, Magnesium chloride hexahydrate), ДФУ	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Безбарвні кристали. Гігроскопічний

Фізичні властивості препаратів магнію оксиду легкого, магнію оксиду важкого, магнію карбонату легкого, магнію карбонату важкого

практично подібні. Вони практично не розчинні у воді, розчинні у розведених кислотах, в більшості випадків зі слабким виділенням бульбашок газу (діоксид вуглецю). Магнію оксид легкий і важкий у воді проявляють лужну реакцію за фенолфталеїном.

Магнію карбонат легкий та магнію карбонат важкий розчиняються у розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу. Магнію сульфат гептагідрат легко розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично не розчинний у 96% спирті. Магнію хлорид гексагідрат має подібні властивості, але крім того легко розчинний у 96% спирті.

Для виявлення препаратів магнію, не розчинних у воді, згідно вимог ДФУ, їх розчиняють у кислоті азотній і до цього розчину додають натрію гідроксид до нейтрального середовища. У випадку магнію сульфату та магнію хлориду їх розчиняють у воді. До одержаного розчину додають аміак, амонію хлорид та динатрію гідрофосфат. Утворюється білий кристалічний осад магнію-амонію фосфату.

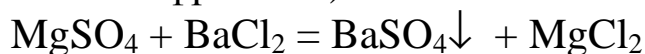


До реакційної суміші необхідно додавати розчин амонію хлориду для уникнення утворення у лужному середовищі аморфного осаду магнію гідроксиду.

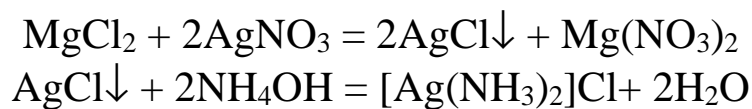
Розчинення магнію карбонату легкого або важкого у азотній кислоті супроводжується виділенням діоксиду вуглецю, що і є підтвердженням карбонат-іону у молекулі.

Важливою характеристикою при ідентифікації препаратів магнію (магнію оксид легкий, магнію оксид важкий, магнію карбонат легкий, магнію карбонат важкий) є насипний об'єм.

Магнію сульфат з розчином барію хлориду утворює білий осад, нерозчинний у мінеральних кислотах. До суспензії, яка утворилась додають розчин йоду, жовте забарвлення розчину не повинно змінюватись (відмінність від сульфатів і дитіонітів), але знебарвлюватись від додавання по краплям розчину олова(II) хлориду (відмінність від йодатів). Утворену суміш кип'ятять, осад не змінює свій колір (відмінність від селенатів та вольфраматів):



Магнію хлорид дає позитивну реакцію з срібла нітратом в азотно-кислому середовищі; випадає білий осад, розчинний у розчині аміаку:

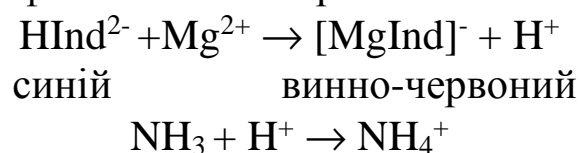


При іспиті на доброякісність магнію оксиду легкого і важкого, магнію карбонату легкого і важкого особливу увагу приділяють виявленню в обох препаратах солей магнію, розчинних у воді та оцтовій кислоті, домішок хлоридів, сульфатів, заліза і кальцію. З врахуванням того, що зазначені препарати застосовуються перорально і в значних дозах, особливу увагу приділяють визначенню токсичних домішок: важких металів (1 ppm) та арсену (метод А, 2 ppm). В магнію оксиду легкому і важкому визначають втрату в масі при прокаленні, яка вказує на наявність у препаратах діоксиду вуглецю та води (порушення умов зберігання).

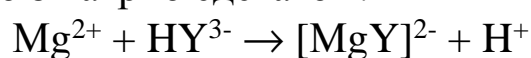
У магнію сульфаті при іспиті на доброякісність проводять визначення прозорості і кольоровості розчину, кислотності або лужності, домішок хлоридів, заліза та визначають втрату в масі при висушуванні (препарат є кристалогідратом). Крім того, у магнію сульфаті, як і у випадку вищенаведених речовин, визначають домішки важких металів (1 ppm) та арсену (метод А, 2 ppm), так як препарат знаходить застосовуються у вигляді ін'єкційних розчинів.

Важливо відмітити, що жорсткий контроль на доброякісність проводять для магнію хлориду, так як препарат призначений для виробництва розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу та гемофільтрації. Так, у субстанції визначають, окрім домішок зазначених для магнію сульфату, домішки бромідів, сульфатів, кальцію, барію, калію та алюмінію.

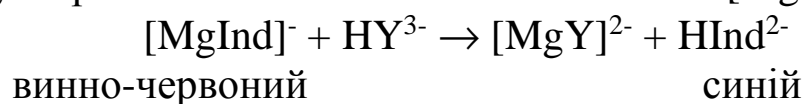
Кількісне визначення препаратів магнію проводять прямим комплексометричним титруванням після додавання аміачного буферу (індикаторна суміш протравного чорного). При взаємодії індикаторної суміші протравного чорного утворюється комплекс катіону магнію з індикатором з фіолетовим забарвленням:



При додаванні титранту утворюється розчинний стійкий безбарвний комплекс магнію з натрію едетатом:



Поблизу точки еквівалентності менш стійкий комплекс $[\text{MgInd}]^-$ руйнується з утворенням більш стабільний комплекс $[\text{MgY}]^{2-}$:



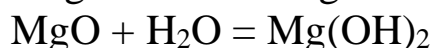
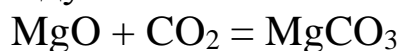
Крім того, препарати магнію комплексонометрично можна визначати у середовищі аміачного буферу (рН 9,5-10,0) використовуючи наступні індикатори: хромовий темно-синій, ксиленоловий оранжевий, магнезон ІРЕА.

Приклад 5.2. Визначення катіонів магнію згідно вимог ДФУ.

Розчин катіону магнію (приготовлений як зазначено у приватній статті) поміщують у конічну колбу на 500 мл. Доводять об'єм розчину водою до 300 мл, додають 10 мл аміачного буферного розчину рН 10,0 и близько 50 мг індикаторної суміші протравного чорного. Розчин нагрівають до температури близько 40°C і титрують при цій температурі 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 2,431 мг Mg.

Препарати зберігають у добре закупорених неметалевих повітронепроникливих контейнерах, так як магнію оксиди взаємодіють з діоксидом вуглецю та вологою, які містяться у повітрі, з утворенням магнію карбонату та гідроксиду.



Магнію карбонат при зберіганні перетворюється у кислу сіль: $\text{MgCO}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 = \text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$.

Магнію сульфат та магнію хлорид також зберігають у добре закупорених неметалевих повітронепроникливих контейнерах, так як вони втрачають кристалізаційну воду, що впливає на кількісний вміст препарату.

Магнію оксид – один із основних представників антацидних засобів, який застосовується для зменшення підвищеної кислотності шлункового соку (при гіперацидних гастритах, виразковій хворобі шлунка). При введенні у шлунок магнію оксид нейтралізує хлороводневу кислоту з утворенням магнію хлориду. Важливо те, що при цьому не утворюється вуглекислий газ і тому, антацидна дія магнію оксиду не супроводжується вторинною гіперсекрецією (відмінність від натрію гідрокарбонату). Крім того, магнію хлорид, що утворився, поступає у кишечник і викликає слабку проносну дію. Магнію оксид застосовують у дозах від 0,25-0,5-1,0 г при підвищеній кислотності шлункового соку, при отруєнні кислотами, а в дозах 3-5 г – як легкий проносний засіб.

Магнію карбонат застосовують у дозах від 1-3 г при підвищеній кислотності шлункового соку і як слабкий проносний засіб. Застосовують магнію оксид і магнію карбонат також зовнішньо у присипках.

Магнію сульфат застосовується як заспокійливий, протисудомний, спазмолітичний, проносний і жовчогінний засіб. При лікуванні ранньої стадії гіпертонії вводять внутрішньом'язово по 5-20 мл 25% розчину препарату. Зазначені дози вводять для знеболювання пологів та при судамах.

Як проносний засіб вживають внутрішньо (на ніч або натщесерце – за півгодини до їди) у дозах до 10-30 г. При хронічному запорі застосовують клізми (100 мл 20-30% розчину). Як жовчогінний засіб назначають внутрішньо по 1 столовій ложці 20-25% розчину 3 рази на день; проводять також дуоденальне зондування із введенням через зонд теплої розчину магнію сульфату (50 мл 25% або 100 мл 10% розчину). При отруєннях розчинними солями барію промивають шлунок 1% розчином магнію сульфату або застосовують внутрішньо 20-25 г на склянку води.

Парентерально магнію сульфат застосовують обережно, враховуючи можливість пригнічення дихання. У вену розчини вводять повільно. При пригніченні дихання внутрішньовенно вводять кальцію хлорид (5-10 мл 10% розчину).

Магнію хлорид застосовують для виробництва розчинів для перитонеального діалізу, гемодіалізу та гемофільтрації.

Магнію сульфат випускається у виді субстанції та ін'єкційних розчинів (по 5; 10 і 20 мл 20% або 25% розчину). За кордоном випускається 10% розчин в ампулах по 10 мл ("Кормагnezін") і 32% розчин в ампулах по 2 мл ("Магнія-Діаспорал форте"), входить до складу полівітамінних та інших лікарських засобів ("Магне-В₆").

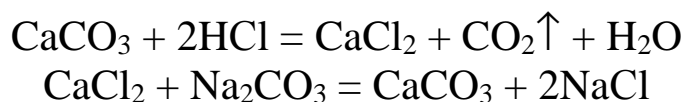
Магнію оксид – субстанція, таблетки по 0,5 г і входить до складу препаратів "Алмагель", "Вікалін", "Гастал", „Біолекта Магний 240 форте” та інших, які використовуються як антацидні засоби.

Магнію карбонат – субстанція, таблетки по 0,5 г магнію карбонату і натрію гідрокарбонату (за кордоном випускається також у вигляді шипучих таблеток по 0,625 г під торговою назвою "Еддітіва магній"). Входить до складу таблеток «Вікалін», «Вікаір», «Ренні» та інших, які використовуються як антацидні засоби.

5.1.3. Сполуки кальцію

Сполуки кальцію у медичній практиці застосовуються у виді кальцію хлориду дигідрату, кальцію хлориду гексагідрату, кальцію карбонату, кальцію лактату, кальцію глюконату.

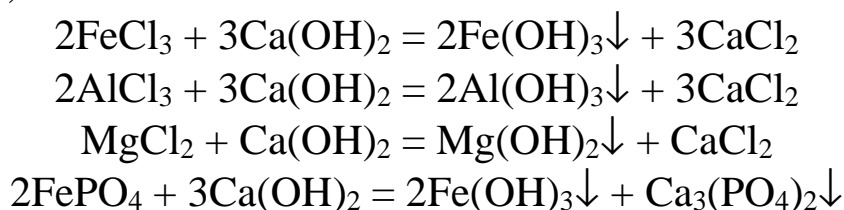
Для одержання препаратів кальцію використовують мінерали кальцит, мармур, крейда, вапняк CaCO_3 , гіпс $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ангідрит CaSO_4 та інші. Так, для одержання кальцію карбонату природні мінерали кальцію карбонату розчиняють у хлористоводневій кислоті. Одержаний розчин нейтралізують очищеним кальцію оксидом, який осаджує ряд домішок (фосфати, солі магнію, заліза, алюмінію). Розчин фільтрують і осаджують з кальцію хлориду розчином натрію карбонату. Утворений осад відфільтровують, промивають водою і висушують при 80-100°C.



Кальцію хлорид одержують обробкою крейди або мармуру розчином хлороводневої кислоти.

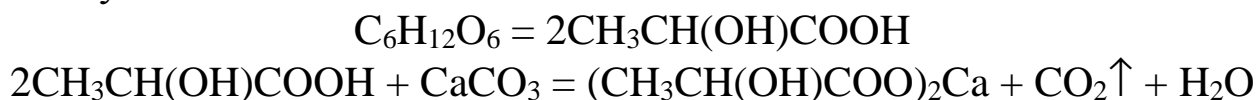


Для видалення домішок вводять у розчин хлор, щоб окислити іон Fe^{2+} у Fe^{3+} , а потім додають розчин кальцію гідроксиду до лужної реакції середовища. При цьому із розчину випадають гідроксиди та фосфати заліза, алюмінію та магнію.



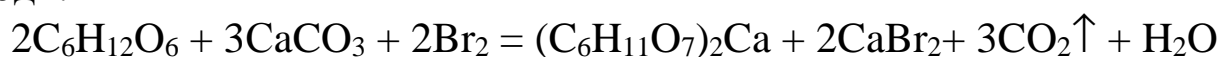
Осади відфільтровують, розчин підкислюють хлористоводневою кислотою і згущують до кристалізації, при цьому утворюється $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. При температурі 34°C кальцію хлорид гексагідрат плавиться у своїй кристалізаційній воді і переходить у дигідрат $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Кальцію лактат одержують молочнокислим бродінням цукру при наявності кальцію карбонату. Розчини цукру зброджують при температурі 35-45°C чистими культурами молочнокислих бактерій (*Bacillus delbrückii*). При даному процесі з молекули глюкози утворюється дві молекули молочної кислоти:



Після закінчення ферментації розчин підігрівають, фільтрують і згущують до кристалізації.

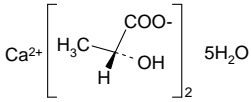
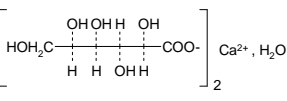
Кальцію глюконат одержують електрохімічним окисленням глюкози у присутності кальцію броміду і кальцію карбонату. При електролізі розчину кальцію броміду на аноді утворюється вільний бром, який і окислює глюкозу до глюконової кислоти. Бромоводнева та глюконові кислоти нейтралізуються кальцію карбонатом. Утворений кальцію бромід знову надходить у реакцію електрохімічного окислення. Утворену сполуку відфільтровують і перекристалізують із води.



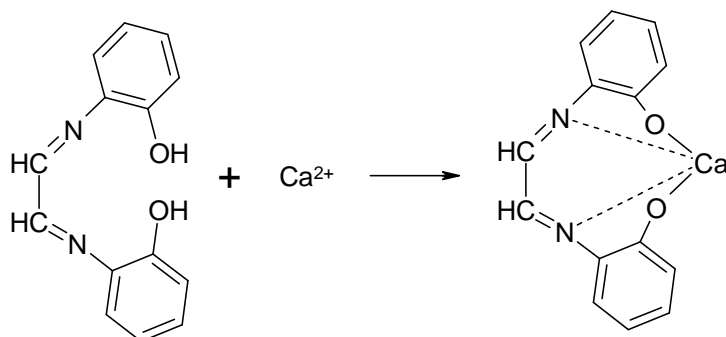
Фізичні властивості препаратів кальцію значно відрізняються. Так, кальцію карбонат практично нерозчинний у воді, розчинні у розведених кислотах виділенням бульбашок газу (карбонат-іон). Кальцію хлорид гекса- і дигідрат легко розчинні у воді, розчинні у 96% спирті. Кальцію хлорид гексагідрат замерзає при температурі близько 29°C. Кальцію лактат розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, дуже мало розчинний у 96% спирті. Кальцію глюконат помірно розчиняється у воді, легко розчинний у киплячій воді.

Таблиця 5.3

Властивості препаратів сполук кальцію

Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Кальцію карбонат</i> (Calcii carbonas, Calcium carbonate), ДФУ	CaCO ₃	Порошок білого кольору
<i>Кальцію хлорид дигідрат</i> (Calcii chloridum dihydricum, Calcii chloride dihydrate), ДФУ	CaCl ₂ ·2H ₂ O	Кристалічний порошок білого кольору. Гігроскопічний
<i>Кальцію хлорид гексагідрат</i> (Calcii chloridum hexahydricum, Calcii chloride hexahydrate), ДФУ	CaCl ₂ ·6H ₂ O	Кристалічна маса білого кольору або безбарвні кристали
<i>Кальцію лактат пентагідрат</i> (Calcii lactas pentahydricum, Calcii lactate pentahydrate), ДФУ		Порошок білого кольору
<i>Кальцію глюконат</i> (Calcii gluconas, Calcium gluconate), ДФУ		Кристалічний або гранулований порошок білого кольору

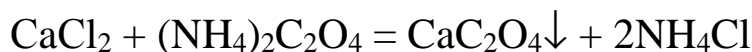
Наявність іону кальцію згідно вимог ДФУ встановлюють за забарвленням хлороформного шару у червоний колір при додаванні спиртового розчину гліоксальгідроксіанілу, розчинів натрію гідроксиду та натрію карбонату.



Розчини солей кальцію утворюють білий кристалічний осад з розчином ферроціанату калію при наявності амонію хлориду. При цьому утворюється калій-кальцій-амонію ферроціанат, не розчинний у оцтовій кислоті.



Катіон кальцію також дає позитивну реакцію з амонію оксалатом, при цьому утворюється білий осад кальцію оксалату, який не розчинний в оцтовій кислоті і розчині аміаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах.

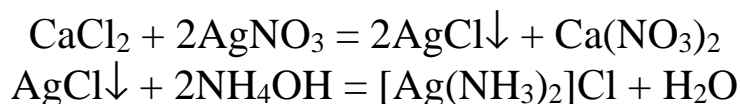


Солі кальцію, змочені хлористоводневою кислотою і внесені у безбарвне полум'я, забарвлюють його у цегляно-червоний колір.

Кальцію карбонат, окрім вищезазначених реакцій, дає позитивну реакцію на карбонат-аніон. Так, препарат розчиняється в кислотах з виділенням вуглекислого газу:

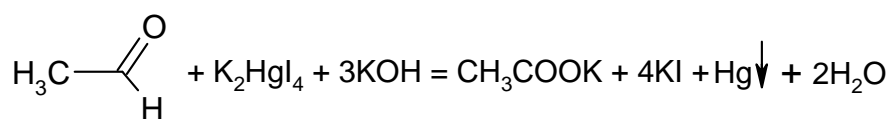
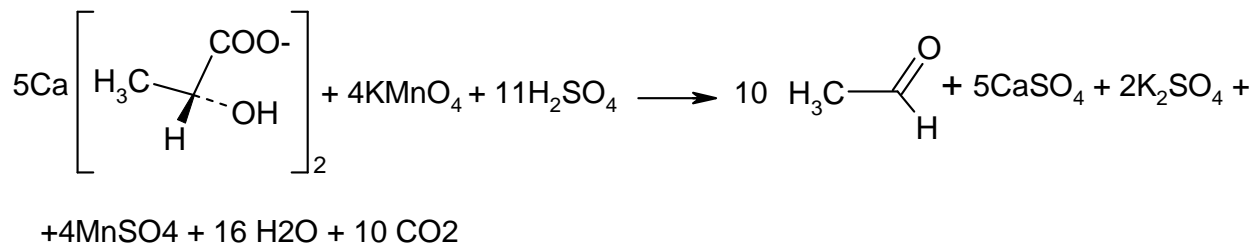


Розчин кальцію хлориду з розчином срібла нітрату утворює білий осад срібла хлориду, який нерозчинний в азотній кислоті і розчинний в аміаку):

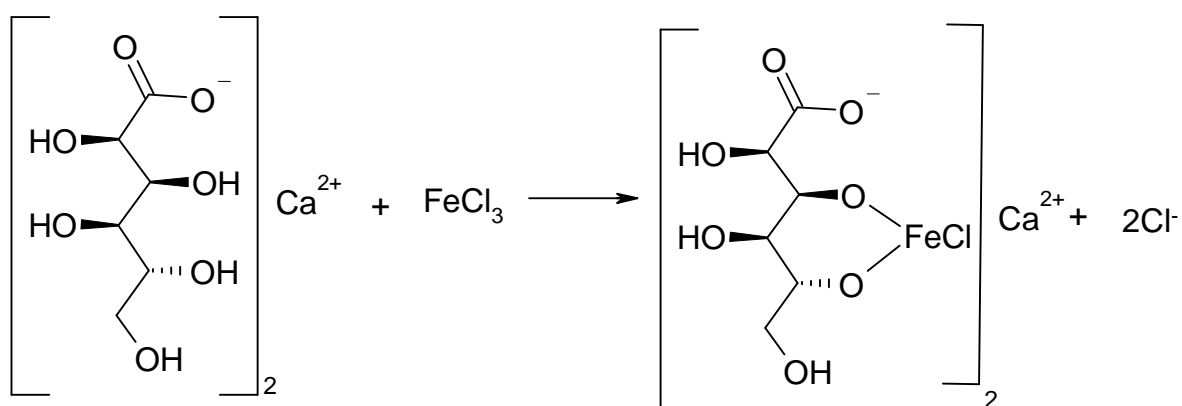


Розчин кальцію лактату при додаванні розведеної сульфатної кислоти та бромної води і нагріванні на водяній бані, утворює ацетальдегід. Останній, в насиченому розчині амонію сульфату, у присутності розведеної сірчаної кислоти взаємодіє з натрію нітропрусидом з утворенням темно-зеленого кільця на межі двох рідин.

Не фармакопейні реакції також засновані на відновних властивостях лактат-іону. Так, кальцію лактат окислюється розчином калію перманганату у розведеній сірчаній кислоті до ацетальдегіду, який виявляється за запахом або по почорнінню фільтрувального паперу, змоченого реактивом Неслера.



Насичений розчин кальцію глюконату дає з заліза(III) хлоридом ясно-зелене забарвлення, характерне для іонів глюконової кислоти.



Іспит на доброякісність кальцію хлориду дигідрату та гексагідрату, кальцію лактату згідно вимог ДФУ не відрізняється. Розчини кальцію хлориду та кальцію лактату повинні бути прозорими і безбарвними, а також нейтральними. Тому водний розчин субстанції (1:10), забарвлений у червоний колір від 0,1 мл розчину фенолфталеїну, повинен знебарвлюватися при додаванні не більше 0,2 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої. Якщо розчин безбарвний, червоне забарвлення повинне з'явитись при додаванні не більше 0,2 мл 0,01 М розчину натрію гідроксиду. Розчин кальцію хлориду не повинен мутніти від додавання розчину кальцію сульфату (наявність іонів барію) і розчину аміаку і хлориду амонію (наявність іонів алюмінію). Якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу, вона має витримати випробування на алюміній флуоресцентним методом. Сутність методу полягає в тому, що вимірюють інтенсивність флуорес-

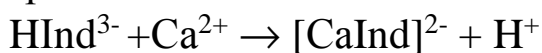
ценції продукту реакції іону алюмінію з 8-оксихіноліном (досліджуваний розчин), еталону порівняння та контрольного розчину, використовуючи збуджене випромінювання при довжині хвилі 392 нм та вторинний фільтр з смугою пропускання, яка має максимум при довжині хвилі 518 нм. Флюоресценція досліджуваного розчину не повинна перевищувати флюоресценцію еталону порівняння.

Крім того, у кальцію хлориду та кальцію лактату визначають домішки заліза, важких металів, сульфатів, магнію і лужних металів (маса сухого залишку не повинна перевищувати 5 мг). Визначенню останньої домішки приділяють значну увагу, так як іони магнію є антагоністами кальцію. Для кальцію лактату додатково визначають домішки хлоридів та втрату у масі при висушуванні.

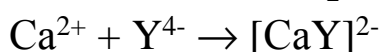
Жорсткому контролю якості піддається також субстанція калію глюконату, так як використовується для приготування розчинів для ін'єкцій, які часто використовуються у педіатрії. Так, у субстанції окрім вищезазначених домішок (хлориди, сульфати, важкі метали, магній і лужні метали), визначають органічні домішки і борну кислоту, сахарозу та відновлюючі цукри. Останні у речовину попадають у процесі виробництва. Окрім того, у кальцію глюконаті проводять дослідження на мікробіологічну чистоту методом прямого посіву (допускається не $> 10^3$ мікроорганізмів).

Субстанція кальцію карбонату повинна пройти випробування на домішки хлоридів, сульфатів, арсену, барію, заліза, важких металів, магнію і лужних металів. Також в зазначеній субстанції визначають речовини нерозчинні в оцтовій кислоті та втрату у масі при висушуванні.

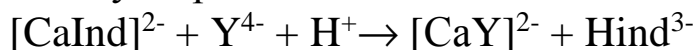
Кількісне визначення препаратів кальцію проводять прямим комплексометричним титруванням після додавання концентрованого розчину натрію гідроксиду (індикаторна суміш кальконкарбонкової кислоти). При взаємодії індикаторної суміші кальконкарбонкової кислоти утворюється комплекс катіону кальцію з індикатором фіолетового забарвлення:



синій фіолетовий



Поблизу точки еквівалентності менш стійкий комплекс $[\text{CaInd}]^{2-}$ руйнується з утворенням більш стабільного комплексу $[\text{CaY}]^{2-}$:



фіолетовий

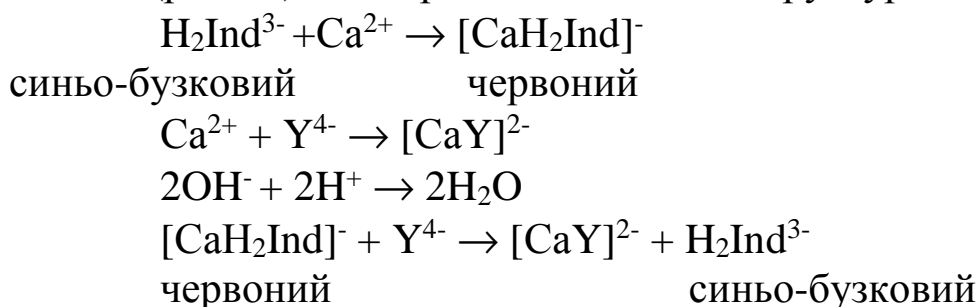
синій

Приклад 5.3. Визначення катіонів кальцію згідно вимог ДФУ. Розчин катіону кальцію (приготовлений як зазначено у приватній статті) поміщують у конічну колбу на 500 мл. Доводять об'єм розчину водою до 300 мл, додають 6,0 мл розчину натрію гідроксиду концентрованого, близько 15 мг індикаторної суміші кальконкарбонової кислоти і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 4,008 мг Са.

Крім того, в аналітичній нормативній документації описані комплексометричні методи титрування стандартним розчином натрію едетату у присутності інших індикаторів. Так, в даному випадку як індикатори можна використовувати хромовий темно-синій (в аміачному буфері при рН 9,5-10,0) – в точці еквівалентності вишнево-червоне забарвлення розчину переходить у синьо-фіолетове; мурексид (у лужному середовищі при рН>12) – в точці еквівалентності червоне забарвлення розчину переходить у синьо-бузкове.

Наприклад, визначення препаратів кальцію у сильно лужному середовищі (рН>12) з використанням індикатору мурексиду:



Приклад 5.4. Розчин катіону кальцію (приготовлений як зазначено в АНД) поміщують у конічну колбу на 500 мл. Доводять об'єм розчину водою до 300 мл, додають 10% розчин натрію гідроксиду до рН≥12 і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє (10 мг індикаторної суміші мурексиду).

Препарати зберігають у добре закупорених неметалевих повітроне-проникливих контейнерах, так як кальцію лактат та глюконат мають кристалізаційну воду, а кальцію хлорид дигідрат та гексагідрат зберігають у закупорених неметалевих повітроне-проникливих контейнерах, пробки яких ущільнюють парафіном у зв'язку з значною гігроскопічністю препаратів. З врахуванням цього, рекомендують виготов-

ляти концентрат (50% розчин кальцію хлориду) і його застосовувати для виготовлення ін'єкційних розчинів, мікстур тощо.

Препарати кальцію застосовують у медичній практиці як кровоспинні засоби при легневих, шлунково-кишкових, носових і маточних кровотечах. Застосовують при алергічних захворюваннях, екземах, псоріазі, різних формах туберкульозу, при вегетативних неврозах, тетанії, гепатиті, нефриті, при отруєнні солями магнію, щавлевою кислотою, фторидами. Крім того, препарати кальцію стимулюють родову діяльність і зменшують проникність судин.

Розчини кальцію хлориду вводять орально (5-10% по 2-3 рази 5-10-15 мл) або інтравенозно (5-10-15 мл 10% розчину), ін'єкції під шкіру або внутрішньом'язово викликають некроз тканин.

Кальцію глюконат за основними фармакологічними властивостями, призначенням і побічній дії подібний до кальцію хлориду. Проявляє незначну місцевоподразнюючу дію і вводиться як внутрішньовенно, так і підшкірно та внутрішньом'язово. Кальцію глюконат застосовують орально у виді розчинів або таблеток по 1-3 г, внутрішньом'язово та інтравенозно (5-10 мл 10% розчину).

В порівнянні з кальцію хлоридом кальцію лактат краще переноситься, не подразнює слизову оболонку. В порівнянні з кальцію глюконатом більш ефективний при пероральному застосуванні. Застосовують кальцію лактат орально у виді таблеток по 0,5-1 г, або 5-10% водного розчину.

Кальцію хлорид випускається у виді субстанції, в ампулах по 5% (для дітей) і 10% розчин для перорального застосування у флаконах по 100 і 250 мл; 2,5% розчин для ін'єкцій в ампулах по 5 і 20 мл і 10% - по 2,5 і 10 мл.

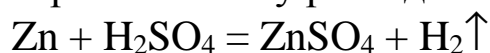
Кальцію карбонат – субстанція, шипучі таблетки по 4,2 г ("Аддітіва кальцій"), по 0,5 г "Бартел драгз антацидні таблетки", «Вітакальцин», «Кальпрімум», «Упсавіт кальцій», „Біоекстра Кальцій 500”, „Гастривіл”, „Кальцимакс” та інші.

Кальція глюконат – субстанція, таблетки по 0,25 г для дітей, 0,5 та 0,75 г (№ 6, 10); розчин для ін'єкцій в ампулах по 1, 2, 3, 5 і 10 мл (№ 10). Кальцію лактат випускається у виді субстанції та таблеток по 0,5г.

5.1.4. Сполуки цинку

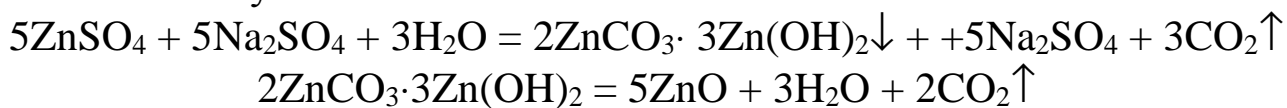
Сполуки цинку у медичній практиці застосовуються у виді цинку оксиду, цинку сульфату гептагідрату та цинку хлориду.

Для одержання препаратів цинку використовують цинкові руди – ZnS (сфареліт, вюртцит, цинкова обманка) і ZnCO₃ (гамлей). Технічний цинк, який використовується для одержання цинку сульфату, добувають розчиненням цинку оксиду в розведеній сірчаній кислоті, з наступним катодним відновленням. Для одержання самої субстанції (ZnSO₄) технічний цинк розчиняють у розведеній сірчаній кислоті:

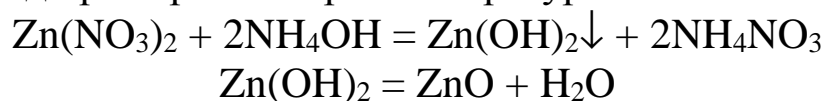


Розчин фільтрують і додають до нього окислювач (перекис водню або хлор) для окислення іонів двовалентного заліза. Після цього додають цинку оксид і кип'ятять розчин. Утворений осад Fe(OH)₃ відфільтровують і розчин згущують до кристалізації.

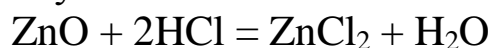
Цинку оксид одержують прожарюванням цинку карбонату основного або цинку гідроксиду. За першим методом до киплячого розчину натрію карбонату додають водний розчин цинку сульфату до слаболужного рН середовища. Утворений при цьому осад промивають декантацією, фільтрують і промивають на фільтрі до негативної реакції на сульфати (барію хлорид). Після висушення прожарюють осад цинку карбонату основного при температурі вище 300°C. Залежно від концентрацій реагуючих речовин та температури цинку карбонат основний може мати різний склад. Найпоширеніша речовина, яка утворюється, має склад 2ZnCO₃·3Zn(OH)₂. Вищенаведені процеси протікають за наступною схемою:



За другим методом до 10% розчину цинку нітрату додають незначний надлишок аміаку. При цьому утворюється білий осад цинку гідроксиду, який промивають декантацією, фільтрують і промивають на фільтрі до негативної реакції на аміак (реактив Неслера), сушать. В подальшому осад прожарюють при температурі близько 400° С.



Цинку хлорид одержують шляхом розчинення цинку оксиду у розведеній хлороводневій кислоті. Розчин згущують до кристалізації, осад відфільтровують і сушать.



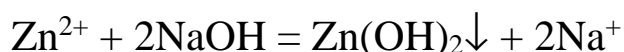
Властивості препаратів сполук цинку

Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Цинку оксид</i> (Zinci oxydum, Zinc oxyde), ДФУ	ZnO	М'який аморфний порошок білого кольору або злегка жовтуватого-білого кольору, вільний від піщаних домішок
<i>Цинку сульфат гептагідрат</i> (Zinci sulfas heptahydricum, Zinc sulfate heptahydrate), ДФУ	ZnSO ₄ ·7H ₂ O	Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Вивітрюються на повітрі
<i>Цинку хлорид</i> (Zinci chloridum, Zinc chloride), ДФУ	ZnCl ₂	Кристалічний порошок білого кольору або литі білі палички. Розпливаються на повітрі.

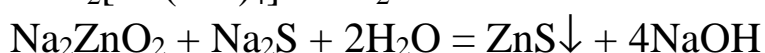
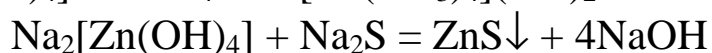
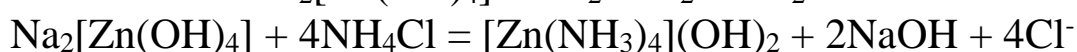
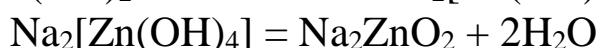
Цинку оксид практично нерозчинний у воді і 96% спирті, розчиняється в розведених мінеральних кислотах, а також у розчинах лугів (згідно вимог ДФ Х видання). При сильному нагріванні субстанція жовтіє, жовте забарвлення зникає при охолодженні (згідно вимог ДФУ). Даний процес пов'язаний з односторонньою деформацією кристалів цинку оксиду під впливом підвищеної температури. Викликані нагріванням значні коливання іонів кисню та цинку сприяють наближенню протилежно заряджених іонів і посиленню поляризованості, а це викликає деформацію кристалів і призводить до появи забарвлення.

Цинку сульфат дуже легко розчинний у воді, практично не розчинний у спирті. Субстанція цинку сульфату вивітрюється на повітрі, і уже при незначному нагрівання (39° С), втрачає молекулу води і переходить у гексагідрат, при температурі 280° С стає безводним. Подібні властивості до цинку сульфату у цинку хлориду, тобто, він є кристалічним порошком білого кольору, легко розчинним у воді. Як відмінність, зазначена субстанція легко розчинна у 96% спирті і гліцерині. Цинку хлорид дуже гігроскопічна речовина, розпливається уже на повітрі.

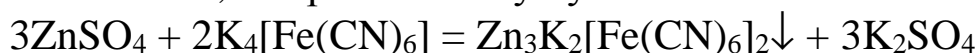
У препаратах цинку згідно вимог ДФУ встановлюють наявність іону цинку, у випадку цинку оксиду після розчинення у хлороводневій кислоті, у випадку цинку сульфату та цинку хлориду після розчинення у воді. Так, луги (NaOH та KOH) з іоном цинку утворюють білий осад цинку гідроксиду:



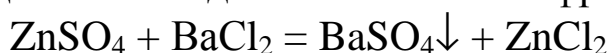
Цинку гідроксид, як амфотерна сполука легко розчиняється в надлишку лугу з утворенням натрію тетрагідроксицинкату, який є нестійкою сполукою і при незначній температурі утворює натрію цинкат. При додаванні до зазначених продуктів амонію хлориду, розчин залишається прозорим (утворення комплексної солі цинку з координованими молекулами аміаку), а додавання розчину натрію сульфід у приводить до утворення цинку сульфід – осаду білого кольору.



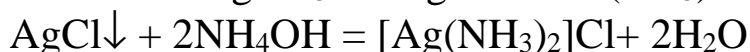
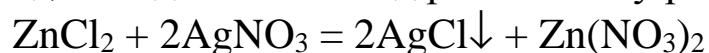
При додаванні до водних розчинів солей цинку ферроціанату калію випадає білий осад цинк-калію ферроціанату, який нерозчинний у мінеральних кислотах, але розчинний у лугах:



Цинку сульфат з розчином барію хлориду утворює білий осад, нерозчинний у мінеральних кислотах. До суспензії, яка утворилась від зазначеної реакції, додають розчин йоду, жовте забарвлення розчину не повинно змінюватись (відмінність від сульфідів і дитіонітів), але знебарвлюватись від додавання по краплям розчину олова(II) хлориду (відмінність від йодатів). Утворену суміш кип'ятять, осад не змінює свій колір (відмінність від селенатів та вольфраматів):



Цинку хлорид дає позитивну реакцію з срібла нітратом в азотнокислом середовищі; випадає білий осад розчинний у розчині аміаку:

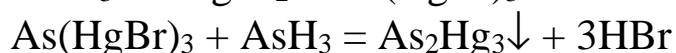
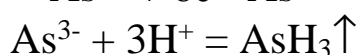
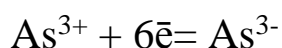
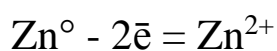


Специфічними домішками цинку оксиду є оксиди кадмію та свинцю. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії після розчинення субстанції у азотній кислоті. З врахуванням того, що зазначені сполуки є токсичними, їх вміст згідно вимог ДФУ не повинен бути більше 0,001% (кадмій) та 0,005% (свинець).

В цинку оксиді також визначають домішки заліза за реакцією взаємодії з тіогліколевою кислотою при наявності розчину аміаку та лимонної кислоти. Остання запобігає утворенню у лужному середовищі

гідроксидів двох- та трьохвалентного заліза. При цьому утворюється комплексна сполука забарвлена у рожевий колір.

Для виявлення домішки арсену (не більше 0,0005%) за методом А у цинку оксиді до розчину препарату у хлороводневій кислоті додають розчин олова хлориду, розчин калію йодиду, залишають на 15 хв і потім додають 5 г цинку активованого. Після цього сполучають дві частини прибору і поміщають на водяну баню. Метод полягає у відновленні сполук арсену металевим цинком у кислому середовищі до арсіна, який взаємодіє з ртутно-бромідним папірцем. Важливо те, що інтенсивність забарвлення папірця (ртуті арсенід) основного досліду не повинна перевищувати інтенсивність забарвлення папірця у досліді з еталонним розчином.



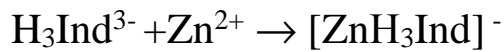
Крім того, у цинку оксиді визначають карбонати та нерозчинні в кислоті речовини, які в препарат можуть попадати у процесі одержання. Так, при розчиненні субстанції у кислоті хлористоводневій не мають виділятися бульбашки газу, одержаний розчин за ступенем каламутності не має перевищувати еталон II. ДФУ оговорює в препараті втрату в масі при прожарюванні, оскільки при неправильному зберіганні цинку оксид вбирає вуглекислий газ і перетворюється в цинку карбонат основний. Дана величина не повинна бути більше 1%.

При визначенні якості субстанції цинку сульфату приділяють увагу прозорості та кольоровості розчину, його рН, домішкам хлоридів та залізу. Метод визначення домішок заліза не відрізняється від раніше зазначеного для цинку оксиду (вміст заліза не більше 0,01%). Крім дослідження на хлориди і залізо, препарат аналізують також на відсутність домішок арсену, важких металів, нітратів, магнію і кальцію, алюмінію і міді. Так, додавання до субстанції розчину аміаку концентрованого і витримування протягом 30 хв, не має приводити до появи забарвлення і каламуті (алюміній і мідь). До розчину, одержаному при вищенаведеному дослідженні, додають розчин натрію сульфідну; має утворюватись тільки білий осад (важкі метали). Розчин, який пройшов

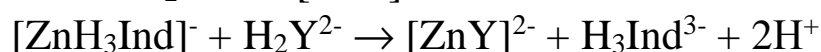
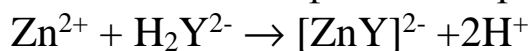
дослідження на алюміній і мідь, при додаванні динатрію гідрофосфату має залишатись прозорим і безбарвним (магній і кальцій).

За подібною методикою проводять дослідження на домішки алюмінію, кальцію, важких металів, заліза і магнія у цинку хлориді. Крім того, у препараті визначають солі амонію, сульфати та специфічну домішку цинку оксихлорид. Остання значно гірше розчинна у 96% спирті у порівнянні з самою субстанцією цинку хлориду.

Кількісне визначення препаратів сполук цинку проводять комплексонометрично після їх розчинення у кислоті оцтовій і титрують 0,05 М розчином натрію едетату (індикаторна суміш ксиленолового оранжевого) у присутності гексаметилентетраміну до появи жовтого забарвлення (комплекс індикатора з іонами цинку фіолетово-рожевого кольору).



жовте фіолетово-рожевий



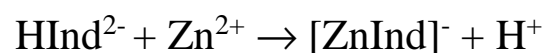
фіолетово-рожеве жовте

Приклад 5.5. *Визначення катіонів цинку згідно вимог ДФУ.*

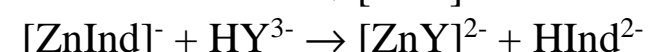
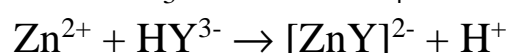
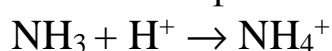
Розчин катіону цинку (приготовлений як зазначено у приватній статті) поміщують у конічну колбу на 500 мл. Доводять об'єм розчину водою до 200 мл, додають близько 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого, а потім гексаметилентетрамін до появи фіолетово-рожевого забарвлення розчину. Після цього додають додатково 2 г гексаметилентетраміну і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетово-рожевого забарвлення розчину у жовте.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 6,54 мг Zn.

Кількісне визначення препаратів сполук цинку також можна проводити комплексонометрично у середовищі аміачного буферу після їх розчинення у кислоті хлороводневій з наступною нейтралізацією розчином аміаку (цинку оксид) або розчинення у воді (цинку сульфат та цинку гідрохлорид).



синій фіолетовий



фіолетовий синій

Приклад 5.6. *Визначення катіонів цинку згідно вимог ДФ X видання.* Точну наважку препарату поміщують у мірну колбу на 100 мл, розчиняють в 50 мл кислоти хлороводневої і доводять об'єм розчину водою до мітки. 10 мл одержаного розчину переносять у колбу об'ємом 250 мл, нейтралізують розчином аміаку у присутності 1 краплі розчину метилового червоного, додають 5 мл аміачного буферного розчину, 90 мл води і титрують 0,05 М розчином трилону Б до синього кольору (індикатор – кислотний хром чорний спеціальний).

1 мл 0,05 М розчину трилону Б відповідає 0,004069 г ZnO, якого у препараті має бути не менш 99,0%.

Препарати зберігають у добре закупорених неметалевих повітронепроникливих контейнерах, так як цинку сульфат є кристалогідратом і може втрачати кристалізаційну воду; цинку хлорид у закупорених неметалевих повітронепроникливих контейнерах у зв'язку з значною гігроскопічністю препарату; цинку оксид у подібних умовах, так як препарат може поглинати вуглекислий газ і перетворюватись у цинку карбонат основний.

Цинк відноситься до мікроелементів, який відіграє значну роль у фізіологічних та патологічних процесах в організмі. Цинкзалежними є такі важливі гормони як інсулін, кортикотропін, саматотропін, гонадотропіни. Дефіцит цинку спостерігається при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, нефрозах, цирозах та інших захворюваннях печінки, хворобах крові, псоріазі, новоутвореннях та інших патологічних станах. До недавнього часу препарати цинку застосовувались зовнішньо у якості антисептичних, в'яжучих і протизапальних засобів (розчини, краплі, примочки, присипки). Останнім часом препарати цинку застосовують, як препарати системної дії, що впливають на метаболічні та імунні процеси (застосовують при облісінні, гіпогонадізмі, в комплексній терапії дітей з церебральними паралічами тощо).

Цинку оксид випускається у вигляді субстанції, 10% мазі у банках по 15; 25; 40 і 50г; 40% мазь у тубах по 57 або 113 г ("Деситін"); лінімент; 25% паста у банках по 25 г; цинкова мазь Т у тубах по 40 г та банках по 35 г. Цинко-нафталанова мазь з анестезином (в 100 г міститься мазі цинкової 79,2 г, мазі нафталанової 15,8 г і анестезину 5 г) та інших лікарських формах ("Нео-Анузол", паста Ласара).

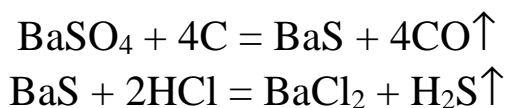
Цинку сульфат випускається у вигляді субстанції, драже і таблетки шипучі по 0,003 і 0,01 г (3 і 10 мг) ("Цинкіт") (№10); таблетки по

0,124 і 0,2 г ("Цинктерал"); глазні краплі (0,25% і 0,2% розчини цинку сульфату і 2% розчин кислоти борної) у флаконах по 10 мл, а також у тюбіках-крапельницях по 1,5 мл. Крім того, входить до складу більшості полівітамінних препаратів, наприклад, табл. «Комплівіт» і «Оліговіт» та інші.

5.1.5. Сполуки барію

Сполуки барію у медичній практиці застосовуються у виді барію сульфату.

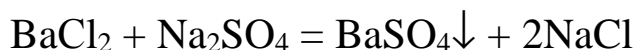
Для одержання препаратів барію використовують барієві руди – $BaSO_4$ (барит, важкий шпат) і $BaCO_3$ (вітерит). Безпосередньо для одержання барію сульфату використовують барію хлорид, який добувають із бариту. Барит прокалюють з вугіллям і обробляють кислотою хлористоводневою:



Барію хлорид одержують також із вітериту:



Барію сульфат одержують осадженням водного розчину барію хлориду водним розчином натрію сульфату (або магнію сульфату, сірчаної кислоти).



Для досягнення високої седиментації препарату необхідно використовувати розведені та підігріті розчини вихідних сполук, і що важливо, повільно вливати розчини барію хлориду у розчини сульфатів. Підвищенню седиментації сприяє також додавання колоїдних розчинів (відвар плодів льону, крохмаль та ін.) у реакційну суміш. Процес необхідно проводити у нейтральному середовищі, так як при підвищенні рН утворення осаду уповільнюється. Одержаний барію сульфат ретельно промивають водою до повного видалення розчинних солей барію та сульфатів.

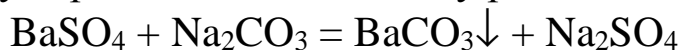
Таблиця 5.5

Властивості препаратів сполук барію

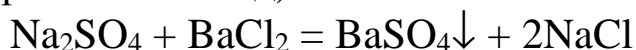
Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Барію сульфат</i> (Barii sulfas, Barium sulfate), ДФУ	$BaSO_4$	Дрібний, важкий порошок білого кольору, вільний від великих часток

Барію сульфат практично нерозчинний у воді і органічних розчинниках, дуже мало розчинний у кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів.

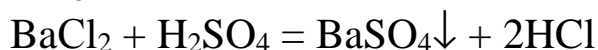
Ідентифікацію барію сульфату проводять шляхом карбонізації, тобто перетворення у карбонати кип'ятінням у розчині натрію карбонату:



Осад відфільтровують і частину фільтрату підкислюють кислотою хлористоводневою; одержаний розчин дає реакцію на сульфати (з барія хлоридом утворює білий осад):

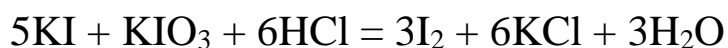


До залишку (осад) додають кислоту хлористоводневу і фільтрують; фільтрат при додаванні кислоти сірчаної утворює білий осад (солі барію), нерозчинний у розчині натрію гідроксиду:



При випробуванні на чистоту визначають кислотність або лужність субстанції, речовини, розчинні у кислоті оцтовій (після упарювання і висушування до постійної маси не більше 0,3%), домішки арсену (метод А), важких металів (метод А).

При визначенні сульфідів, субстанцію струшують з водою та фільтрують. До фільтрату додають розчин крохмалю, калію йодиду, калію йодату та кислоту хлористоводневу. Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону, приготовленого паралельно основному випробуванню, але без додавання калію йодату.



Особливу увагу приділяють визначенню у субстанції домішок розчинних солей барію та фосфатів. У даному випадку розчинні солі барію токсичні і можуть привести до тяжкого отруєння організму. Крім того, субстанцію випробують на седиментацію (ступінь дисперсності). Дане випробування засноване на дослідженні швидкості осідання суспензії, яка складається з 5 г субстанції і 50 мл води у мірному циліндрі визначеного об'єму.

Ретельне випробування на чистоту субстанції дозволяє не проводити її кількісне визначення, тому в монографії воно не передбачено. Однак при необхідності кількісне визначення можна провести методом іонообмінної хроматографії або комплексонометричним методом після карбонізації субстанції. Наступне перетворення барію карбонату в барію

хлорид надає можливість провести титрування натрію едетатом у середовищі аміачного буфера (індикатор еріохром чорний Т).

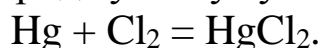
Барію сульфат застосовують у вигляді водної суспензії як контрастний засіб при рентгеноскопічному дослідженні стравоходу, шлунку і кишечника. Випускається в оригінальній упаковці з написом *pro Roentgeno*. Препарат зберігають у сухому місці в оригінальній упаковці.

Випускається також у вигляді лікарських препаратів „Адсобар” та „Sulfoбар” (паста білого кольору, з 50% вмістом барію сульфату для рентгеноскопії) в алюмінієвих тубах по 60 і 120 г, або у скляних банках по 240 і 360 г. Зберігають в закупореній тарі при кімнатній температурі.

5.1.6. Сполуки ртуті

Сполуки ртуті представлені у медичній та косметологічній практиці значною кількістю препаратів, це ртуті амідохлорид, ртуті дихлорид, ртуті оксиціанід, ртуті оксид жовтий. Більшість із них, згідно вимог ДФ Х видання, кількісно визначають методом кислотно-основного титрування (ртуті оксид жовтий, ртуті оксиціанід, ртуті амідохлорид) або йодометрично (ртуті дихлорид). На сьогодні субстанція ртуті хлориду включена до монографії ДФУ і кількісно визначається комплексометричним методом, з врахуванням зазначеного, у цьому підрозділі ми наводимо аналіз її якості.

Металічну ртуть, яку використовують для одержання ртуті хлориду, добувають випалюванням кіноварі (HgS) у печах, причому пари ртуті збирають у приймачах, які охолоджують. Для одержання самої субстанції (HgCl₂) суміш пару ртуті і хлору нагрівають до температури 335-340°C. Утворений ртуті хлорид сублімує у вигляді білих кристалів.



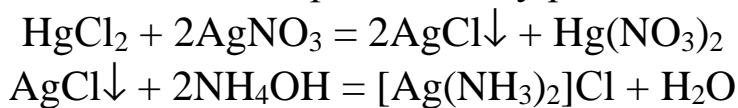
Таблиця 5.6

Властивості препаратів сполук ртуті

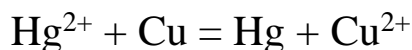
Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Ртуті хлорид</i> (Hydrargyri dichloridum, Mercuric chloride), ДФУ	HgCl ₂	Кристалічний порошок білого кольору або білі або безбарвні кристали, або важка кристалічна маса

Ртуті хлорид розчинний у воді, ефірі і гліцерині, легко розчинний у 96% спирті.

Аніони хлору у ртуті хлоридс виявляють додаванням до розчину препарату розчину срібла нітрату; випадає білий осад срібла нітрату, нерозчинний у кислоті азотній, розчинний у розчинах аміаку.



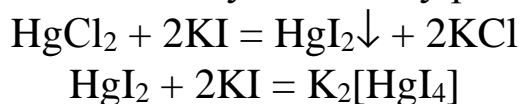
При взаємодії іонів ртуті(II) з очищеною мідною фольгою утворюється темно-сіра пляма (амальгама міді), яка при нагріванні стає блискучою:



Іони ртуті(II) із розчином натрію гідроксиду утворюють жовтий осад:

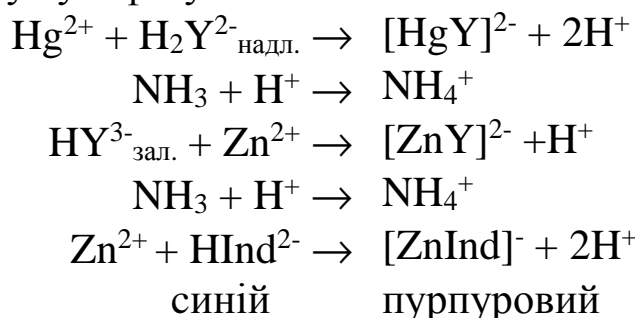


Ртуті(II) хлорид з розчином калію йодиду утворює червоний осад ртуті йодиду, який розчиняється у надлишку реактиву:



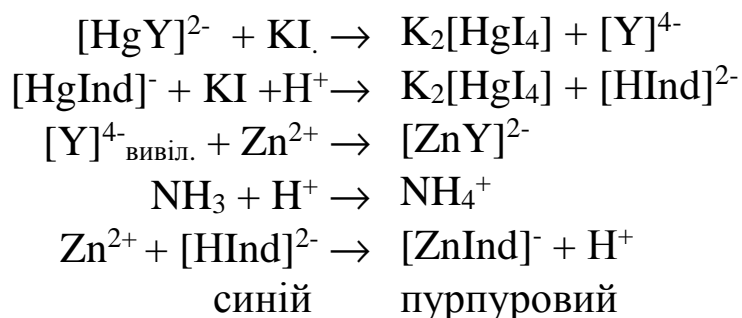
При визначенні якості субстанції ртуті хлориду приділяють увагу прозорості та кольоровості розчину, кислотності або лужності, визначають втрату в масі при висушуванні (не більш 1,0%). Субстанцію аналізують на відсутність домішок нерозчинних солей ртуті (утворюються в результаті неналежного зберігання) шляхом розчинення необхідної її кількості у ефірі; розчин не має каламутніти (ртуті(I) хлорид у відмінності від ртуті(II) хлориду не розчиняється в ефірі).

Для кількісного визначення ртуті(II) хлориду, згідно вимог ДФУ, використовують зворотнє титрування, яке засноване на додаванні до аналізованого розчину визначеного надлишку розчину натрію едетату і наступним титруванням надлишку натрію едетату стандартним розчином цинку сульфату.



Варто звернути увагу на те, що іон ртуті блокує індикатор (помилка титрування), тому в подальшому до реакційної суміші додають калію йодид. В результаті даної взаємодії утворюється комплекс калію тетрайодмеркурата, тобто комплексонати іону ртуті з натрію едетатом і

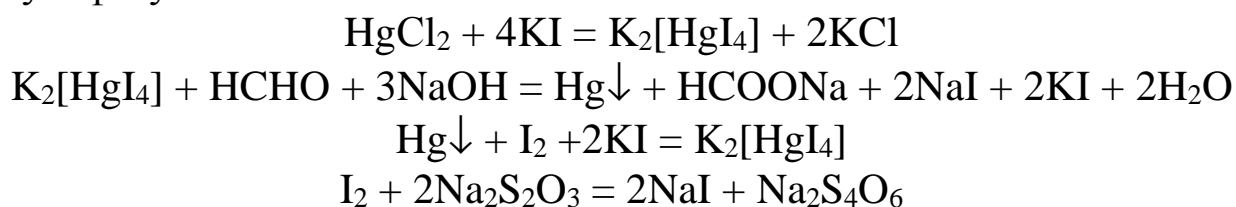
протравним чорним 11 розкладаються. Вивільнений едетат-іон дотитрують стандартним розчином цинку сульфату до появи пурпурового забарвлення:



Приклад 5.7. Визначення ртуті хлориду згідно вимог ДФУ. Точну наважку препарату (0,500 г) розчиняють у 100 мл води, додають 25,0 мл 0,1 М розчину натрію едетату і 5 мл буферного розчину рН 10,9, витримують протягом 15 хв, додають 0,1 г індикаторної суміші протравного чорного 11 і титрують 0,1 М розчином цинку сульфату до пурпурного забарвлення. До одержаного розчину додають 3 г калію йодиду, витримують протягом 2 хв, додають 1,0 г індикаторної суміші протравного чорного 11 і титрують 0,1 М розчином цинку сульфату.

1 мл 0,1 М розчину цинку сульфату, витраченого у другому титруванні, відповідає 27,15 мг HgCl_2 .

Крім того, згідно вимог ДФ Х видання ртуті хлорид (сулема) кількісно визначають методом кислотно-основного титрування. Оскільки сулема у воді майже не дисоціює на іони, спочатку розчиняють пробу у водних розчинах калію йодиду і кальцію хлориду, останній додають для підвищення електролітичного об'єму розчину (попереджає злипання металічної ртуті). Збовтують з лужним розчином формальдегіду, який відновлює ртуть у сулемі до металічної. Металічну ртуть, що виділилась, розчиняють у певній кількості стандартного розчину йоду, надлишок якого відтитрують розчином натрію тіосульфату.

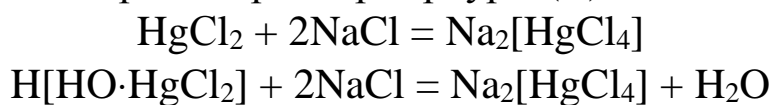


Ртуті(II) хлорид зберігають у захищеному від світла місці, добре закупорених неметалевих контейнерах. Препарат потребує відповідних умов зберігання і відпустки з аптеки (за вимогами лікувально-профілактичних заходів).

Ртуті(II) хлорид активний антисептичний засіб, токсичний і вимагає при роботі з ним дотримуватись правил безпеки. Не слід допускати попадання препарату і його розчинів на слизові оболонки, шкіру та рот; розчини можуть всмоктуватися і викликати отруєння.

Ртуті хлорид застосовують у розчинах (1:1000 – 2:1000) для дезинфекції білизни, одягу, предметів догляду за хворими. Застосовують також у мазях для лікування захворювань шкіри (лишаї).

Ртуті хлорид випускається у вигляді субстанції і таблеток (по 0,5 і 1,0 г), що містять рівні частини ртуті хлориду та натрію хлориду. Водні розчини ртуті хлориду мають кислу реакцію середовища внаслідок утворення сполуки $\text{H}[\text{HO}\cdot\text{HgCl}_2]$, яка може гідролізуватись з утворенням ртуті оксиду. Натрію хлорид додають для стабілізації розчинів, так у результаті даної взаємодії утворюється стабільна комплексна сполука натрію тетрахлормеркурат(II):



Таблетки забарвлені 1% розчином еозину у рожевий колір і водні розчини дають опалесценцію зазначеного кольору.

Елементи III групи

Третя група періодичної системи включає найбільшу кількість елементів (37 елементів, серед них лантаноїди та актиноїди). Всі елементи даної групи, за виключенням бору, є метали. Елементи підгрупи галію, як і алюміній, є *sp*-металами. У відмінності від них елементи підгрупи скандію належать до *sd*-металів. В характеристичній ступені окислення +3 елементи підгрупи галію мають зовнішню електронну конфігурацію $(n-1)d^{10}$, а типові аналоги скандію, як і алюмінію, – електронну структуру благородних газів s^2p^6 . Алюміній серед *s*- і *sp*-металів є одним із кращих комплексоутворювачів. Іон Al^{3+} краще інших катіонів утворює галуни, і це зв'язано з його великим зарядом, малим розміром і вакантними *3s*-, *3p*- і навіть *3d*-орбіталями (електронна формула: $1s^22s^22p^63s^23p^1$). По комплексоутворюючій здатності з *s*- і *sp*-елементів з алюмінієм може зрівняється тільки його діагональний аналог берилій.

З елементів III групи у медичній практиці застосовуються сполуки алюмінію, а саме алюмінію гідроксид та алюмінію фосфат висушений.

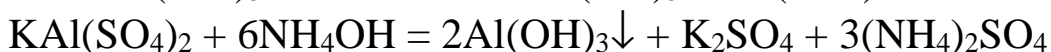
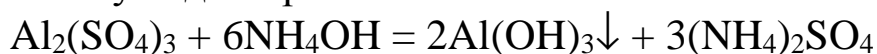
5.1.7. Сполуки алюмінію

Алюміній – один із самих розповсюджених на Землі елементів, займає третє місце за поширеністю після кисню і кремнію. Завдяки високим комплексоутворюючим властивостям утворює значну кількість

мінералів. Крім алюмосилікатів, він зустрічається в природі у виді $KAl(SO_4)_2 \cdot 2Al(OH)_3$ (алуніт), $Na_3[AlF_6]$ (криоліт), $Mg[Al_2O_4]$ (шпінель), $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ (галун), а також у виді оксиду і його гідратних форм. Це насамперед корунд $\alpha-Al_2O_3$. У залежності від вмісту домішок корунд має різне забарвлення і відповідні назви: безбарвний – лейкосапфір, голубий – сапфір, рубіново-червоний – рубін та ін. З гідратних форм алюмінію оксиду відзначимо боксит ($Al_2O_3 \cdot nH_2O$).

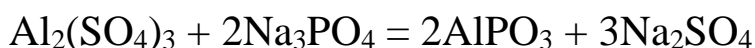
З елементів III групи у медичній практиці застосовується алюмінію гідроксид та алюмінію фосфат висушений.

Алюмінію гідроксид добувають взаємодією алюмінію сульфату або галуну з аміаком у водних розчинах:



Осадження проводять при температурі близько $60^\circ C$ при наявності амонію сульфату. Осад, що виділився, відфільтровують, промивають гарячою водою і сушать при $40^\circ C$.

Алюмінію фосфат одержують взаємодією алюмінію сульфату з натрію фосфатом:



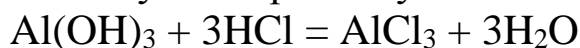
Таблиця 5.7

Властивості препаратів сполук алюмінію

Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Алюмінію гідроксид</i> (Aluminii hydroxydum, Aluminium hydroxydatum), ДФ X видання	$Al(OH)_3$	Білий пухкий аморфний порошок
<i>Алюмінію фосфат висушений</i> (Aluminii phosphas exsiccatus)	$AlPO_4$	Білий рихлий порошок

Алюмінію фосфат висушений практично нерозчинний у воді, розчиняється у розведених мінеральних кислотах; практично нерозчинний у спирті та розчинах гідроксидів лужних металів.

Алюмінію гідроксид практично не розчиняється у воді, завдяки своїм амфотерним властивостям розчиняється при нагріванні у розведених кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів з утворенням прозорого або слабо каламутного розчину.



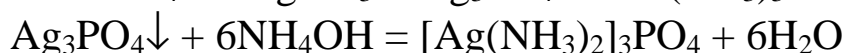
Алюмінію фосфат висушений дає характерну реакцію на катіон алюмінію:



Спочатку утворюється осад білого кольору, який розчиняється у надлишку реактиву:



Крім того, субстанція дає позитивну реакцію на фосфат-іон з солями срібла, утворюється жовтий осад срібла фосфату, який розчиняється у розчинах аміаку:



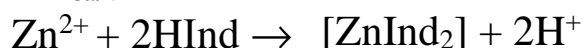
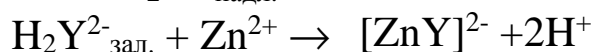
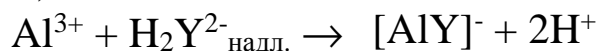
При прожарюванні алюмінію гідроксиду, попередньо змоченого кобальту нітратом, утворюється забарвлений в синій колір кобальту алюмінат (теротовий синій):



При визначенні якості субстанції алюмінію фосфат висушений приділяють увагу кислотності, нейтралізуючим властивостям, об'єму, витраченому на нейтралізацію препарату. Субстанцію аналізують також на відсутність домішок срібла, хлоридів, сульфатів, розчинних фосфатів і важких металів.

Випробування на чистоту алюмінію гідроксиду зводиться до визначення домішок карбонатів, хлоридів, сульфатів, заліза, аміаку, важких металів та арсену.

Ретельне випробування на чистоту субстанції алюмінію гідроксиду, згідно вимог ДФ Х видання, дозволяє не проводити її кількісне визначення. Однак ДФУ рекомендує проводити визначення зворотнім комплексометричним методом у середовищі оцтової кислоти (рН 4-5) препаратів алюмінію. Метод заснований на додаванні до аналізованого розчину, що містить катіон алюмінію, надлишку натрію едетату з наступним титруванням надлишку натрію едетату розчином цинку сульфату з індикатором дитизоном. Цинку сульфат до ТЕ реагує з натрію едетатом з утворенням комплексу, а у ТЕ реагує з дитизоном, змінюючи при цьому забарвлення розчину від зеленувато-синього (вільний індикатор) до червоно-фіолетового (комплекс катіону цинку з індикатором).

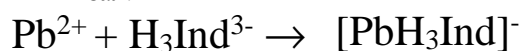
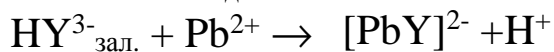
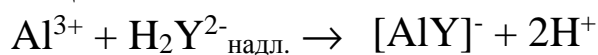


зеленувато-синій червоно-фіолетовий

Приклад 5.9. *Визначення катіонів алюмінію згідно вимог ДФУ.* 20,0 мл розчину (виготовлено як зазначено у приватній статті) поміщують у конічну колбу на 500 мл, додають 25,0 мл 0,1 М розчину натрію едетату і 10 мл суміші рівних об'ємів розчину 155 г/л амонію ацетату і кислоти оцтової розведеної, кип'ятять протягом 2 хв і охолоджують. Додають 50 мл етанолу, 3 мл свіжевиготовленого розчину 0,25 г/л дітизону в етанолі і надлишок натрію едетату титрують 0,1 М розчином цинку сульфату до переходу зеленувато-синього забарвлення розчину в червоно-фіолетове.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 2,698 мг Al.

Окрім того, допускається згідно ДФУ проводити визначення іону алюмінію зворотнім комплексометричним методом у нейтральному середовищі.



жовтий рожево-фіолетовий

Приклад 5.10. Точну наважку досліджуваної речовини, еквівалентну 0,02-0,03 г алюмінію, розчиняють у 2 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої і 50 мл води. Додають 50 мл 0,05 М розчину натрію едетату і нейтралізують 1 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор метиловий червоний. Розчин нагрівають до кипіння і витримують на киплячій водяній бані протягом 10 хв, охолоджують, додають 0,05 г індикаторної суміші ксиленолового оранжевого, 5 г гексаметилентетраміну і титрують надлишок натрію едетату 0,05 М розчином свинцю нітрату до рожево-фіолетового забарвлення. 1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,001349 г алюмінію.

Алюмінію гідроксид та алюмінію фосфат висушений зберігають у добре закупорених неметалевих контейнерах, щоб запобігти поглинанню вуглекислого газу.

Алюмінію гідроксид та алюмінію фосфат висушений застосовують орально як адсорбційний та обволікуючий засіб при підвищеній кислотності шлункового соку та інтоксикаціях у вигляді субстанції. Алюмінія гідроксид випускається у виді таблеток (по 0,5 № 60) та суспензії у пакетах по 11,6 г (8,08 г алюмінію гідроксиду). Субстанція алюмінію гідроксиду входить до складу готових комбінованих лікарських препаратів („Альмагель”, „Маалокс”, „Гастал”, „Алцид” та ін.). Алюмінія

фосфат також входить до складу готових комбінованих лікарських препаратів („Фосфалюгель”, „Гастерин-гель”, „Альфогель” та ін.).

Елементи IV групи

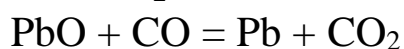
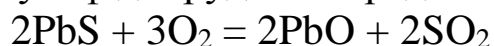
Четверта група періодичної системи включає два типових елемента – вуглець і кремній і підгрупи германію та титану. За значимістю елементів, які входять до IV групи, не може зрівнятись жодна із груп періодичної системи. Вуглець є основою органічної хімії, головним органогенним елементом, необхідним компонентом всіх живих організмів. Кремній – головний елемент неорганічної хімії і всієї неживої природи. Титан і його сплави є унікальні конструкційні матеріали, які широко застосовуються в авіа- і суднобудівництві, космічній техніці тощо. Важливість даних елементів для сучасної науки і техніки не випадкова, вона обумовлена специфічними особливостями структури та заселеності електронних орбіталей їх атомів. Всі елементи IV групи мають по 4 валентних електрона, не залежно від їх орбітального походження. Зазначена кількість валентних електронів є оптимальною для виникнення тетраедричних зв'язків за обмінним механізмом. Загалом, число вакантних електронів (4) визначає дану групу як середину періодичної системи, без урахування благородних газів. Таким чином, хімію інших елементів бажано розглядати по відношенню до елементів IV групи, а саме вуглецю, кремнію, підгрупи германію та титану. Їх валентна електронна конфігурація (ns^2np^2 у не збудженому стані) обумовлює можливість прояву властивостей катіоно- та аніоноутворювачів. Для підгрупи германію, а саме свинцю, характерні ступені окислення +4 та +2.

Для елементів підгрупи германію окрім sp^3 -гібридизації можлива sp^3d^2 збуджений стан з участю вакантних nd -орбіталей. Зазначене і визначає можливість утворення донорно-акцепторних зв'язків і здатність до комплексоутворення.

З елементів IV групи в медичній практиці застосовуються сполуки свинцю, а саме свинцю ацетат.

5.1.8. Сполуки свинцю

Для сполук свинцю найбільш відомі наступні мінерали: це свинцевий блиск та галеніт (PbS). Галеніт частіше за все складає основну мінеральну фракцію поліметалічних руд. Крім того, в природі зустрічаються кисневмісні мінерали свинцю: анлезит (PbSO₄), церусит (PbCO₃) та ін. Свинець із кисневмісних руд відновлюють вугіллям або вуглецю(II) оксидом, сульфідні руди попередньо окислюють.



Свинцю оксид добувають при пропусканні гарячого повітря через розплавлений свинець, останній легко оксидується і утворює криста-

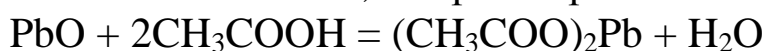
лічний оксид. Крім того, свинцю оксид добувають прожарюванням свинцю карбонату або нітрату.

Таблиця 5.8

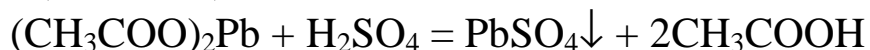
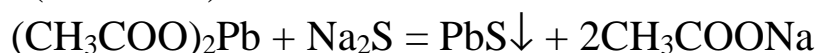
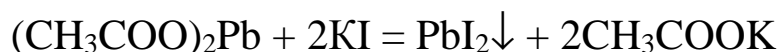
Властивості препаратів сполук свинцю

Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Свинцю оксид</i> (Plumbi oxydum, Plumbum oxydatum), ДФ Х видання	PbO	Жовтий або червонувато-жовтий важкий порошок. Водна витяжка має слабе лужне середовище.

Свинцю оксид практично нерозчинний у воді та спирті, розчиняється в оцтовій і азотній кислотах, в гарячих розчинах лугів:

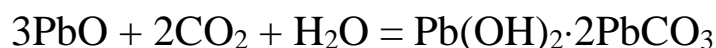


Для ідентифікації субстанції свинцю оксид попередньо розчиняють в оцтовій кислоті і проводять реакції з розчином калію йодиду (жовтий осад), натрію сульфідом (чорний осад), сульфатної кислоти (білий осад):

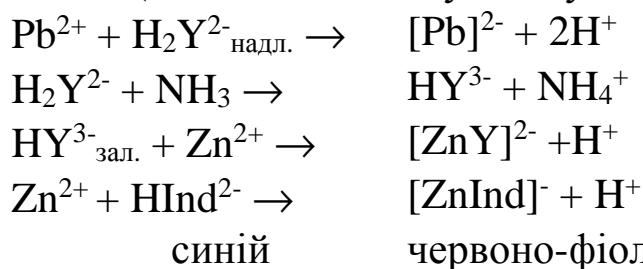


Важливо відмітити, що жовтий осад свинцю йодиду розчиняється при нагріванні і випадає у вигляді золотих лусочок при охолодженні.

Згідно вимог ДФ Х видання випробування на чистоту свинцю ацетату зводиться до визначення домішок, нерозчинних в оцтовій кислоті. Субстанцію розчиняють в оцтовій кислоті, кип'ятять, охолоджують і фільтрують. Осадок промивають на фільтрі розчином оцтової кислоти до зникнення у фільтраті реакції на свинець (реакція з сульфатною кислотою) і висушують до постійної ваги (не більше 0,005 г). Крім того, у препараті визначають домішки міді та заліза у фільтраті (частина фільтрату від вищезазначеного дослідження) за реакцією взаємодії з розчином аміаку; фільтрат не повинен забарвлюватись у синій колір або випадати бурий осад. Допускається незначне голубе забарвлення або слабка каламуть. В субстанції вміст вологи та карбонатів не повинен перевищувати 0,4%. При невірному зберіганні свинцю оксид вбирає вологу та вуглекислий газ з повітря:



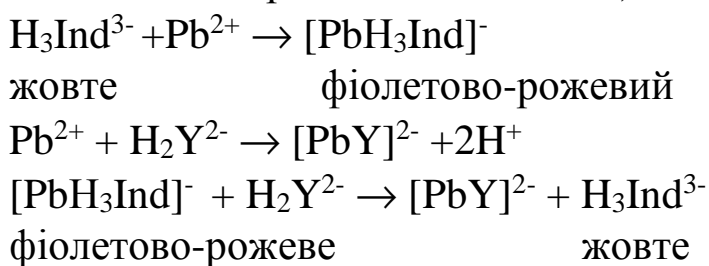
Кількісне визначення згідно вимог ДФ Х видання проводять зворотним комплексометричним методом у середовищі аміачного буферного розчину. Субстанцію розчиняють в оцтовій кислоті, додають трилон Б, аміачний буфер і індикаторну суміш хром чорного спеціального, а потім надлишок трилону Б відтитрують розчином цинку сульфату. Цинку сульфат до ТЕ реагує з натрію едетатом з утворенням комплексу, а у ТЕ реагує з індикатором, змінюючи при цьому забарвлення розчину від синього (вільний індикатор) до червоно-фіолетового (комплекс катіону цинку з індикатором).



Приклад 5.11. *Визначення свинцю оксиду згідно вимог ДФ Х видання.* Точну наважку препарату розчиняють в 5 мл концентрованої оцтової кислоти, до розчину додають за допомогою піпетки 50 мл 0,05 М розчину трилону Б, 10 мл аміачного буферного розчину і 0,1 г індикаторної суміші кислотного хром чорного спеціального, перемішують до розчинення і титрують 0,05 М розчином цинку сульфату до переходу синього забарвлення у червоно-фіолетове.

1 мл 0,05 М розчину трилона Б відповідає 0,01116 г PbO, якого у препараті повинно бути не менш 99,0%.

Кількісне визначення аніону свинцю згідно вимог ДФУ проводять прямим комплексометричним методом (індикаторна суміш ксиленового оранжевого) у присутності гексаметиментетраміну. Тутрують розчином натрію едетату до переходу фіолетово-рожевого забарвлення (комплекс індикатора з іонами свинцю) в жовте.



Приклад 5.12. *Визначення катіонів свинцю згідно вимог ДФУ.*

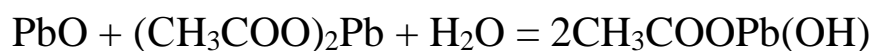
Розчин катіону свинцю (приготовлений як зазначено у приватній статті) поміщують у конічну колбу місткістю 500 мл. Доводять об'єм

розчину водою до 200 мл, додають близько 50 мг індикаторної суміші ксиленолового оранжевого, гексаметилентетраміну до появи фіолетово-рожевого забарвлення розчину. Титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу фіолетово-рожевого забарвлення розчину в жовте.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 20,72 мг Pb.

Свинцю оксид зберігають у добре закупорених неметалевих контейнерах, щоб запобігти поглинанню вуглекислого газу та вологи з повітря.

Із свинцю оксиду виготовляють свинцеві пластирі, які застосовуються при гнійно-запальних захворюваннях шкіри, фурункулах, карбункулах тощо. Виготовлення пластирів полягає в омиленні жирів та олії свинцю оксидом з утворенням свинцевих мил – солей свинцю з карбоновими кислотами (пальмітинова, олеїнова та ін.). Крім того, свинцю оксид застосовують для виготовлення свинцю ацетату основного:



Із 2 частин свинцю ацетату основного і 98 частин води готують свинцеву воду (*Agua Plumbi*), яку застосовують зовнішньо при запальних захворюваннях шкіри та слизових оболонок. Зазначений розчин готують *ex tempore*, добре закупорюють щоб запобігти вбиранню вуглекислого газу з повітря (препарат перетворюється у свинцю карбонат).

Елементи V групи

П'ята група періодичної системи включає два типових елементи – азот і фосфор, і підгрупи арсену і ванадію. Елементи VA-групи (азот, фосфор, арсен, стибій, вісмут) у хімічному відношенні є типовими аніоноутворювачами. Але із збільшенням атомного номеру неметалеві властивості елементів зменшуються. Так, азот і фосфор відносяться до типових неметалів, арсен і стибій – полуметали (металоподібні), а вісмут вже у значній мірі проявляє металічні властивості.

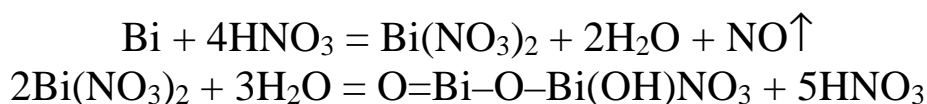
Валентна електронна конфігурація елементів VA-групи – ns^2np^3 , тобто на зовнішньому енергетичному (валентному) рівні вони містять 2 спарених ns -електрони і 3 неспарених електрони на np -рівні. Необхідно відмітити, що зазначена конфігурація характерна для азота, у фосфора з'являється вакантний зовнішній $3d$ -рівень, у арсена, стибію та бісмута до вакантного nd -рівня додається завершений внутрішній $(n-1)d$ -рівень, а у вісмута, крім того $4f$ -рівень. Порівнюючи характеристичні ступені окислення елементів зазначеної групи, необхідно відмітити, що вони згідно електронної конфігурації, найбільш різноманітні

для азоту. Для фосфору із ступеней окислення характерні -3, +3, +5. Для елементів підгрупи арсену стабільність негативної ступені окислення у ряді As–Sb–Bi зменшується, а для бісмуту вона загалом не відома. Ця обставина характеризує вісмут як типовий метал, а арсен та стибій як полуметали. Що стосується здатності до комплексоутворення то вона найбільш виражена для стибію, ніж у відповідних похідних арсену та бісмуту. У даному випадку комплексоутворення підвищує стабільність елементів у вищій ступені окислення.

З елементів V групи в медичній практиці застосовуються сполуки вісмуту, а саме вісмуту нітрат основний.

5.1.9. Сполуки вісмуту

В природі вісмут утворює сульфіди, тіосоли, оксидні форми, інколи зустрічається у вільному стані. Найбільш відомі вісмутит Bi_2S_3 , вісміт Bi_2O_3 , тетрадиміт BiTeS (сульфотелурид вісмута). Вісмут у вільному стані одержують шляхом карбо- або металотермічного відновлення оксидів. Препарат (вісмуту нітрат основний) одержують шляхом розчинення вісмуту металічного у азотній кислоті. З розчину викристалізовується вісмуту нітрат пентагідрат, який відфільтровують, промивають азотною кислотою і сушать. Добуту середню сіль поміщують у киплячу воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують при температурі 30°C . Препарат можна одержувати також однореакторним синтезом: розчин металічного бісмуту в азотній кислоті влити у киплячу воду і в такий спосіб виділити бісмуту нітрат основний.



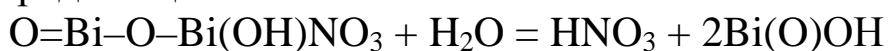
Хімічний склад вісмуту нітрату основного не є постійним. Наведена вище структура відповідає офіційальному препарату, але у ній можуть міститися і інші форми основних солей різного ступеня гідролізу вісмуту нітрату, наприклад, ангідридна (вісмутилу нітрат) $\text{Bi}(\text{O})\text{NO}_3$, гідратована $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{NO}_3$, суміш вісмутилу гідроксиду $\text{Bi}(\text{O})\text{OH}$ та вісмутилу нітрату $\text{Bi}(\text{O})\text{NO}_3$ та інші.

Таблиця 5.9

Властивості препаратів сполук вісмуту

Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Вісмуту нітрат основний</i> (Bismuthi subnitras, Bismuthum subnitricum), ДФ X видання	$\text{O}=\text{Bi}-\text{O}-\text{Bi}(\text{OH})\text{NO}_3$	Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок

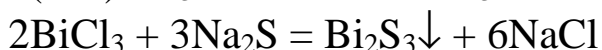
Вісмуту нітрат основний не розчинний у воді та спирті, легко розчинний в азотній і хлористоводневій кислоті. У воді частково гідролізує з виділенням азотної кислоти, внаслідок чого водний розчин має кислотне середовище.



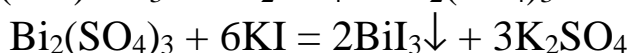
При нагріванні до 260°C починає розкладатись. Вісмуту нітрат основний розчиняється у азотній, сірчаній, хлористоводневій кислотах з утворенням середніх солей. Наприклад:



Для ідентифікації препарату його збовтують з розведеною хлористоводневою кислотою і додають розчин натрію сульфідру. При цьому розчин чорніє і випадає коричнево-чорний осад вісмуту сульфідру:



Препарат після розчинення у розведеній сірчаній кислоті і наступного фільтрування дає позитивну реакцію з калія йодидом. При цьому утворюється чорний осад вісмуту йодиду, який розчиняється у надлишку реактиву:



При прожарюванні препарату у тиглі утворюються червоно-бурі пари оксиду азоту:



Випробування на чистоту вісмуту нітрату основного згідно вимог ДФ X видання зводиться до визначення домішок карбонатів, сульфатів, хлоридів, солей амонію та солей лужних та лужноземельних металів. Останні визначають розчиняючи препарат у розведеній хлористоводневій кислоті, з наступним насиченням розчину сірководнем до повного осадження солей тяжких металів (вісмут). Розчин фільтрують, фільтрат упарюють і залишок прокалюють до постійної ваги (не більше 0,5%).

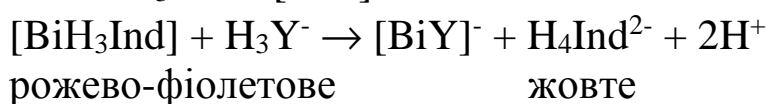
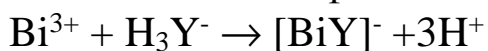
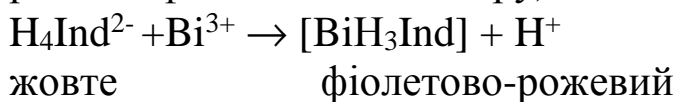
Крім того, у препараті визначають кислотність та домішки тяжких металів (мідь, свинець та срібло). Домішок міді та свинцю не повинно бути у препараті. При визначенні домішки срібла до розчину препарату (виготовленого згідно вимог ДФ X видання) додають розведену хлористоводневу кислоту; допускається опалесценція, яка не перевищує опалесценції еталонного розчину.

Особливу увагу приділяють визначенню домішок арсену та телуру згідно вимог статті «Дослідження на арсен» за методом 2 (ДФ Х видання). Даний метод застосовують у зв'язку з тим, що препарат містить у собі важкі метали (катіон бісмуту). Важливо відмітити, що домішки арсену та телуру під дією фосфорноватої кислоти у присутності хлористоводневої кислоти і калію йодиду відновлюються до металевого арсену або телуру. У даному випадку не повинно спостерігатись побуріння (арсен) або почорніння (телур) розчину.

Згідно вимог ДФ Х видання кількісне визначення вісмуту нітрату основного виконують комплексонометричним методом. Наважку препарату розчиняють у гарячій азотній кислоті і титрують 0,05 М розчином трилону Б у присутності індикатора пірокатехінового фіолетового або ксиленолового оранжевого (зміна забарвлення від червоного або синього до жовтого).

До початку титрування індикатор з іонами вісмуту утворює комплексну сполуку, яка має відповідне забарвлення. Утворена комплексна сполука індикатору з іоном вісмуту в подальшому реагує з натрію едетатом (має меншу константу стійкості з індикатором), утворюючи комплексонат, який не має забарвлення. Вивільнений індикатор забарвлює розчин у жовтий колір.

ДФУ рекомендує проводити пряме комплексонометричне визначення у середовищі азотної кислоти (рН 2-4). Метод заснований на титруванні розчину, що містить катіон вісмуту, натрію едетатом з індикаторною сумішшю ксиленолового оранжевого. У ТЕ з'являється жовте забарвлення вільного індикатора (комплекс індикатора з іонами вісмуту рожево-фіолетового кольору).



Приклад 5.13. *Визначення катіонів вісмуту згідно вимог ДФУ.*

Розчин солей вісмуту у кислоті азотній Р (приготовлений як зазначено у приватній статті) поміщують у конічну колбу місткістю 500 мл. Доводять об'єм розчину водою до 250 мл і, якщо немає інших вказівок у приватній статті, додають по краплях, при перемішуванні, розчин аміаку концентрований до помутніння суміші. Потім додають 0,5 мл кислоти азотної, нагрівають до температури близько 70°C до зникнення мутності, додають близько 50 мг індикаторної суміші кси-

ленолового оранжевого і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу рожево-фіолетового забарвлення розчину в жовте.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 20,90 мг Ві.

Вісмуту нітрат основний зберігають у добре закупорених неметалевих контейнерах у темному місці. Застосовують як в'яжучий та часткового антисептичний засіб при шлунково-кишкових захворюваннях (виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки, гастритах) орально по 0,25-0,5 г (за 15-30 хв до вживання їжі) 3-4 рази на день. Механізм дії недостатньо відомий, основну роль відіграє вірогідно, в'яжуча дія. Субстанція вісмуту нітрату основного входить до складу комбінованих лікарських препаратів („Віс-нол”, „Вікалін”, „Вікаір”, „Алцид” та інших). Відомий лікарський засіб „Де-нол” у склад якого входять сполуки вісмуту, а саме вісмуту трикалію дицитрат.

Препарат також застосовують зовнішньо у мазях та присипках (5-10%) у дерматологічній практиці при дерматитах, виразках, ерозіях, екземах тощо.

Елементи VIII групи

Восьма група періодичної системи включає інертні (гелій, неон) і благородні гази (аргон, криптон, ксенон, радон), які утворюють VIII-A групу та метали VIII-B групи. VIII-B група значно відрізняється у структурі від інших груп періодичної системи. До її складу входять 9 елементів, об'єднані у горизонтальні триади: заліза (залізо, кобальт, нікель), рутенію (рутений, родій, паладій) та осмію (осмій, іридій, платина).

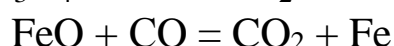
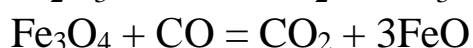
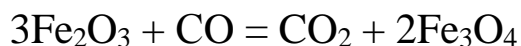
Елементи триади заліза мають валентну електронну конфігурацію $3d^64s^2$, $3d^74s^2$, $3d^84s^2$ для заліза, кобальту і нікелю відповідно. Таким чином VIII-B група має унікальну особливість, число валентних електронів (Co, Ni) вище номера групи. Але, необхідно відмітити, що у відомих своїх сполуках елементи триади заліза не проявляють валентність (або ступень окислення), яка б відповідала номеру групи. Найбільш типові ступені окислення для даних елементів +2, +3. Ще однією особливістю є те, що у рамках однієї підгрупи зазначені метали об'єднує горизонтальне сімейство із трьох елементів. Таким чином, залізо, кобальт та нікель подібні за властивостями, мають практично однакові потенціали іонізації, близькі атомні радіуси тощо.

Для триади заліза найбільш виражена здатність до утворення комплексних сполук у порівнянні з перехідними металами. Так, серед них відомі аквакомплекси, аміакати, змішані акваамінокомплекси, комплексонати з координаційним числом 6. Стійкість комплексів збільшується в ряду Fe–Co–Ni.

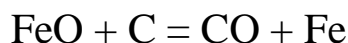
З елементів VIII-B групи в медичній практиці застосовуються сполуки заліза, а саме заліза сульфат гептагідрат, який включений до ДФУ.

5.1.10. Сполуки заліза

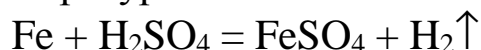
В природі залізо утворює оксидні та сульфідні сполуки: магнетит Fe_3O_4 , гематит Fe_2O_3 , лімоніт $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, пірротин FeS , пірит FeS_2 . Крім того, зустрічається арсенідні та сульфоарсенідні мінерали: леллінгіт FeAs_2 , арсенопірит FeAsS , а також карбонат заліза FeCO_3 – сидерит. Виробництво заліза базується на карботермічному відновленні оксидних руд. Сульфідні, арсенідні та інші руди попередньо піддають окисному обпіку.



або



Беспосередньо заліза сульфат добувають розчиненням заліза у сульфатній кислоті при температурі 80°C :



Реакцію проводять таким чином, щоб частина металічного заліза повністю не розчинялась, і як результат, залізо витісняє важкі метали із сполук (домішки) і препарат є більш чистим. Добутий розчин згущують до кристалізації. Кристали відфільтровують і висушують при температурі 30°C , оскільки при температурі 64°C субстанція плавиться у власній кристалізаційній воді.

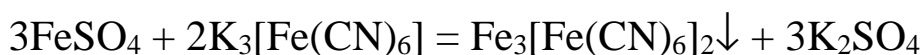
Таблиця 5.10

Властивості препаратів сполук заліза

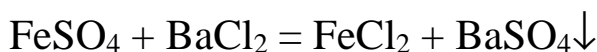
Препарат	Хімічна формула	Опис
<i>Заліза сульфат гептагідрат</i> (Ferrosi sulfas heptahydricum, Ferrosus sulphate heptahydrate), ДФУ	FeSO_4	Кристалічний порошок світло-зеленого кольору або голубувато-зелені кристали. Вивітрюються на повітрі.

Заліза сульфат гептагідрат легко розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично не розчинний у спирті. Заліза сульфат окислюється на вологому повітрі, забарвлюючись у коричневий колір.

Для ідентифікації субстанції проводять реакцію (а) на залізо; розчин препарату у воді з калію ферриціанатом утворює осад синього кольору, не розчинний у мінеральних кислотах:

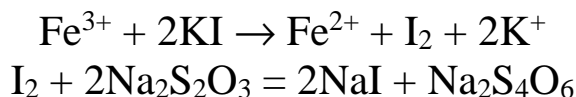


Водний розчин субстанції дає позитивну реакцію на сульфати з барію хлоридом, утворюючи при цьому білий осад барію сульфату, нерозчинний в мінеральних кислотах:

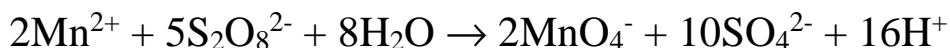
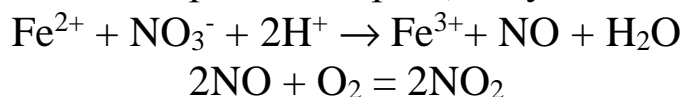


Випробування на чистоту заліза сульфату згідно вимог ДФУ зводиться до визначення прозорості розчину, його рН, домішок хлоридів, іонів заліза(III), марганцю, цинку, важких металів (метод А) та арсену (метод А).

Домішки заліза(III) визначають додаючи до розчину препарату у воді, вільної від вуглецю діоксиду, калію йодид. Йод, що виділився, відтитрують натрію тіосульфатом (не більш 4,5 мл 0,1 М розчину тіосульфату, з урахування кількості титранту, витраченого у контрольному досліді).

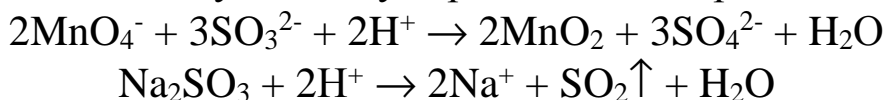


Визначення домішок іонів марганцю у субстанції має особливість, яка полягає в окисненні Mn^{2+} до MnO_4^- сильним окислювачем – персульфат-іоном. Так, редокс-потенціал процесу ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-} + 2\text{e}^- = 2\text{SO}_4^{2-}$) дорівнює +2,01 В. Обовязковим у даному визначенні є попереднє окиснення Fe^{2+} до Fe^{3+} азотною кислотою, процес ведуть при кип'ятінні до виділення червоних парів (азоту діоксид).

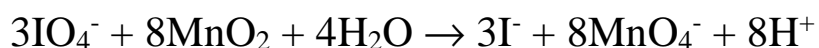


В подальшому рожеве забарвлення розчину знебарвлюють додаванням по краплям розчину натрію сульфіту і кип'ятінням. Відновлення проводять для того, щоб запобігти маскуванню забарвлення перманганат-іона аквакомплексами заліза, колір яких визначається будовою самих комплексів, наприклад $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ або $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$.

В даному випадку MnO_4^- відновляються до MnO_2 , а надлишок Na_2SO_3 розкладається у кислому середовищі до сірки діоксиду:

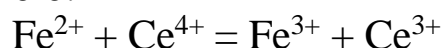


В подальшому до реакційної суміші додають кислоту фосфорну (для зв'язування Fe^{3+} у стійкий безбарвний комплекс $[\text{Fe}(\text{PO}_4)_2]^{3-}$) і натрію перйодат, кип'ятять протягом 1 хв. і охолоджують.



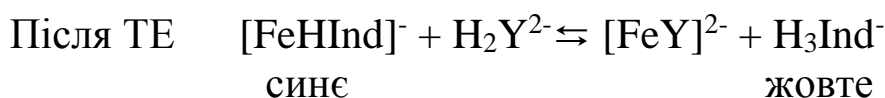
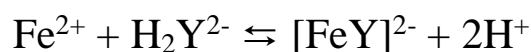
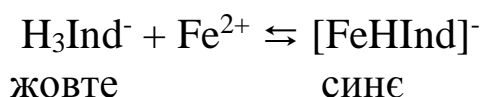
Забарвлення одержаного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону, приготованого паралельно з випробувальним розчином із використанням 1,0 мл 0,02 М калію перманганату.

Згідно вимог ДФУ кількісне визначення заліза сульфату проводять цериметричним методом. Титрування проводять амонію церію нітратом $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ використовуючи як індикатор фероїн. Важливо те, що попередньо проводять процес який запобігає окисленню заліза(II), тобто витісняють з колби для титрування кисень повітря вуглекислим газом, який утворюється при взаємодії натрію гідрокарбонату із кислотою сірчаною.

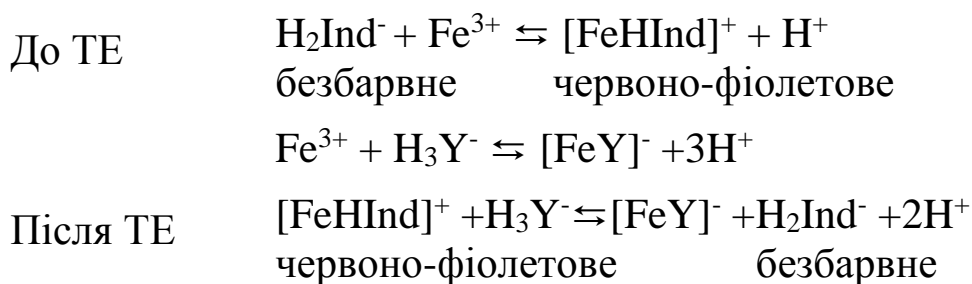


В ТЕ надлишкова крапля титранту окислює індикатор і червоне забарвлення розчину зникає.

Заліза сульфат кількісно визначають комплексонометрично прямим титруванням при рН 3-6, використовуючи як індикатор пірокатехіновий фіолетовий.



Однак, комплексонат заліза(II) значно менш стійкий ($\beta=2,0 \cdot 10^{14}$) ніж комплексонат заліза(III) ($\beta=1,26 \cdot 10^{25}$) та вкрай нестійкий по відношенню до окисників. Вже киснем повітря від окислюється до комплексоната заліза(III). Тому комплексонометрично значно частіше визначають залізо(III). Як індикатори використовують тайрон, саліцилову, сульфосаліцилову або гідроксамові кислоти. Ці індикатори в розчинах безбарвні, але утворюють із залізом(III) інтенсивно забарвлені комплекси: червоного кольору з тайроном, фіолетового кольору з саліциловою або сульфосаліциловою кислотами, синє-фіолетового – з гідроксамовою кислотою. Таким чином, залізо(II) попередньо окислюють у залізо(III) концентрованою азотною кислотою або персульфатом амонію. При титруванні заліза(III) з сульфосаліциловою кислотою необхідне значення рН (1-2) створюють додаванням 1 М розчину HCl. Розчин нагрівають майже до кипіння і титрують розчином натрію едетату повільно, слідкуючи, щоб поблизу ТЕ розчин був гарячим.



Приклад 5.13. *Визначення катіонів заліза.*

Розчин солей заліза(II) (0,15 г заліза(II) сульфата (точна наважка) розчинена в 25 мл води очищеної) поміщують у конічну колбу місткістю 250 мл, додають 100 мл води очищеної та 0,3 г амонію персульфату (похибка не більш 0,01 г), підкислюють 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до рН 1-2 (контролюють універсальним індикаторним папірцем) і кип'ятять 10 хв. Охолоджують до 70-80°C, додають 0,02-0,03 г сульфосаліцилової кислоти і титрують 0,1 М розчином натрію едетату до переходу красно-фіолетового забарвлення розчину в безбарвне.

1 мл 0,1 М розчину натрію едетату відповідає 5,58 мг Fe.

Заліза сульфат зберігають у повітронепроникливих неметалевих контейнерах у світлому місці, щоб не допустити окислення.

Залізо є незамінним металом, необхідним для життєдіяльності організму. Воно входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, різних ферментів, зворотно зв'язує кисень і приймає участь у ряді окислювально-відновних реакцій; відіграє важливу роль у процесах кровоутворення.

Потреба організму у залізі підвищена в період росту, вагітності тощо. Недостаток заліза в організмі призводить до розвитку залізодефіцитних анемій, які супроводжується затримкою фізичного розвитку, загальною слабкістю, зниженням працездатності, симптомами анемічної гіпоксії, стоматитом і іншими патологічними змінами.

Заліза сульфат призначають для лікування і профілактики залізодефіцитних (гіпохромних) анемій різноманітної етіології. Призначають внутрішньо дорослим по 0,3-0,5 г 3-4 рази на добу. Для дітей молодшого віку і немовлят підбирають індивідуальну дозу.

Субстанція заліза сульфату входить до складу таблеток по 0,105 г, 0,3 г, 0,325 г, 0,0345 г. Крім того, заліза сульфат входить до складу комплексних препаратів: „Ферроплекс”, „Гардіферон”, „Феррокал” та інших. В незначних кількостях входить до складу комбінованих полівітамінних таблеток („Оліговіт”, „Комплівіт” тощо).

5.2. Аналіз якості лікарських форм, які містять лікарські речовини з групи лужноземельних та важких металів

Останнім часом на Україні прослідковуються позитивні зміни у медичній та фармацевтичній практиці, які пов'язані з індивідуальним підходом до лікування і профілактики захворювань різноманітної етіології. Безперечно зазначені зміни потребують і відповідної уваги до якості екстемпоральних лікарських засобів, які виготовлені у аптеках по індивідуальним рецептам. Тим більш, що екстемпаральні лікарські засоби можуть бути представлені ін'єкційними розчинами, очними краплями, м'якими лікарськими формами, порошками тощо.

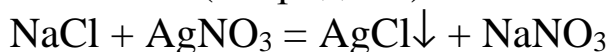
В даному розділі представлені методи аналізу однокомпонентних та багатокомпонентних лікарських форм, які містять лікарські речовини з групи лужноземельних та важких металів. Наведені реакції ідентифікації (якісне визначення), методики кількісного визначення, розрахунки вмісту компонентів в лікарських формах.

ПРОПИС 1. Розчин кальцію хлориду 0,25;0,5;1;5 або 10%

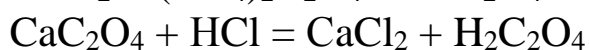
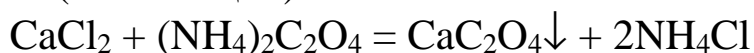
Склад: кальцію хлориду 2,5; 5,0; 10,0; 50,0 або 100,0 г
води для ін'єкцій до 1 л

Якісне визначення:

а) До 1-2 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину срібла нітрату; утворюється білий осад, розчинний в аміаку і нерозчинний в кислоті азотній (хлорид іон).



б) До 1-2 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину амонію оксалату; утворюється білий осад, розчинний у хлористоводневій кислоті (іон кальцію).

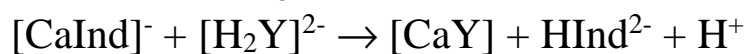
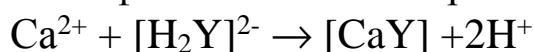
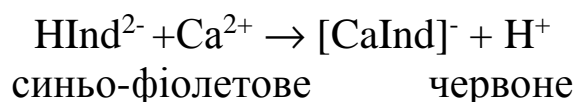


Кількісне визначення.

До 5 мл 0,25 і 0,5 %, 2 мл 1%, 0,5 мл 5% або 2 мл розчину А (5 мл 10% розчину у мірній колбі на 50 мл доводять об'єм водою до мітки) додають 10 мл води очищеної, 5-7 мл аміачного буферу, 0,03-0,05 г індикаторної суміші (кислотний хром темно-синій) і титрують 0,05 М розчином натрію едетату до синьо-фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,01095 г кальцію хлориду.

Хімізм реакції:



червоне синьо-фіолетове

Розрахунки: вміст кальцію хлориду у 100 мл розчину у грамах (X) для 0,25; 0,5; 1 та 5% розчинів розраховують за формулою 5.1.

$$X = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 100}{a} \quad (5.1)$$

Вміст кальцію хлориду у 100 мл розчину у грамах (X) для 10% розчину розраховують за формулою 5.2.

$$X = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 100 \cdot 50}{a \cdot 5} \quad (5.2)$$

ПРОПИС 2. Розчин кальцію лактату 3% або 5%

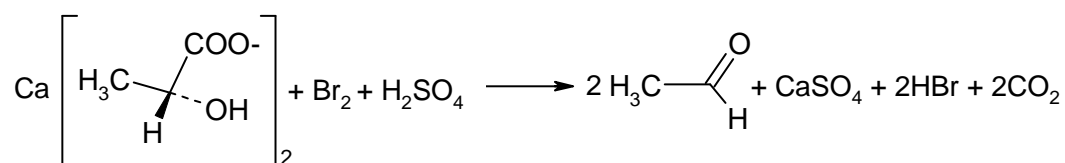
Склад: кальцію лактату 30,0 або 50,0 г

води для ін'єкцій до 1 л

Якісне визначення:

а) До 1-2 крапель аналізованого розчину додають 1-2 краплі розчину амонію оксалату; утворюється білий осад, розчинний у хлористоводневій кислоті (іон кальцію). *Хімізм реакції див. пропис 1.*

б) До 0,5 мл розчину додають 1 мл розведеної сірчаної кислоти, 0,5 мл 5% розчину калію перманганату і кип'ятять. Виділяється ацетальдегід, який виявляється по запаху або по почорнінню фільтрувального паперу, змоченого реактивом Неслера (лактат-іон).



Кількісне визначення.

До 0,5 мл 3% або 10% розчину додають 5-7 мл аміачного буферного розчину, 0,03-0,05 г індикаторної суміші (кислотний хром темно-синій) і титрують 0,05 М розчином натрію едетату до синьо-фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,01091 г безводного кальцію лактату.

Хімізм реакції: (див. пропис 1).

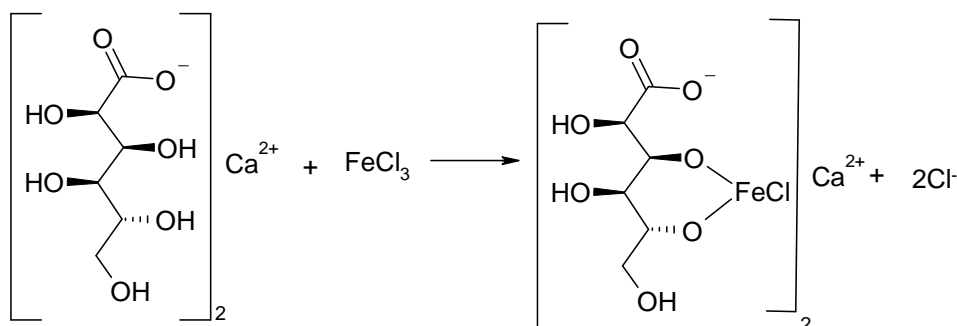
Розрахунки: вміст кальцію лактату в 100 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.1.

ПРОПИС 3. Розчин кальцію глюконату 1%, 3%, 5% або 10%

Склад: кальцію глюконату 10,0; 30,0; 50,0 або 100,0 г
води для ін'єкцій до 1 л

Якісне визначення:

а) До 0,5-1 мл розчину додають 1-2 краплі розчину заліза(III) хлориду. З'являється яскраво-зелене забарвлення (глюконат-іон).



б) До 1-2 крапель аналізованого розчину додають 1-2 краплі розчину амонію оксалату; утворюється білий осад, розчинний у хлористоводневій кислоті (іон кальцію). *Хімізм реакції див. пропис 1.*

Кількісне визначення.

До 5 мл 1%, 1 мл 3% або 0,5 мл 5% або 10% розчину додають 5-7 мл аміачного буферного розчину, 0,03-0,05 г індикаторної суміші (кислотний хром темно-синій) і титрують 0,05 М розчином натрію едетату до синьо-фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,02242 г кальцію глюконату.

Хімізм реакції: (див. пропис 1).

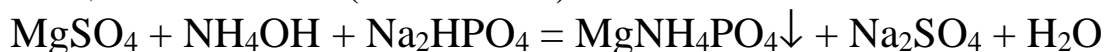
Розрахунки: вміст кальцію глюконату в 100 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.1.

ПРОПИС 4. Розчин магнію сульфату 5; 10; 25 %

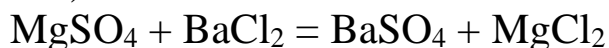
Склад: магнію сульфату 50,0; 100,0; 250,0 г
води для ін'єкцій до 1 л.

Якісне визначення:

а) До 3 крапель розчину додають по 0,5 мл розчинів амонію хлориду та аміаку, 3-4 краплі розчину динатрію гідрофосфату. Утворюється білий кристалічний осад, розчинний у розведених мінеральних кислотах і оцтовій кислоті (іон магнію).



б) До 3-5 крапель розчину додають 3-4 краплі розчину хлориду барію. Утворюється білий осад, нерозчинний у розведених мінеральних кислотах (сульфат-іон).

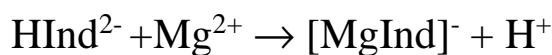


Кількісне визначення.

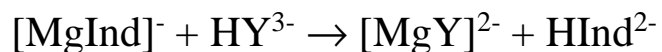
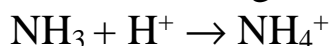
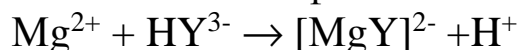
До 10 мл 5% або 5 мл 10%, або 2 мл розчину А (10 мл 25%-го розчину у мірній колбі на 50 мл доводять об'єм водою до мітки) додають 25 мл води, 5 мл аміачного буферного розчину, 0,1 г індикаторної суміші кислотного хромового чорного спеціального і при енергійному перемішуванні титрують 0,05 М розчином натрію едетату до синього забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,01232 г магнію сульфату.

Хімізм реакції:



синій фіолетовий



фіолетовий

синій

Розрахунки: вміст магнію сульфату в 100 мл розчину в грамах (X) для 5; 10% розчинів розраховують за формулою 5.1.

Вміст магнію сульфату в 100 мл розчину у грамах (X) для 25% розчину розраховують за формулою 5.3.

$$X = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 100 \cdot 50}{a \cdot 10} \quad (5.3)$$

ПРОПИС 5. Розчин Рінгера

Склад: Натрію хлориду 9,0

Калію хлориду 0,2

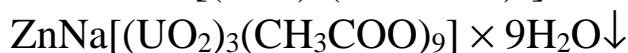
Кальцію хлориду 0,2

Натрію гідрокарбонату 0,2

Води для ін'єкцій до 1 л

Якісне визначення:

а) 1 мл розчину упарюють до 2-3 крапель, додають 2-3 краплі розчину цинкуранілацетату та 1 краплю розчину оцтової кислоти. Поступово утворюється жовтий кристалічний осад (іон натрію).



б) 1 мл розчину упарюють до 2-3 крапель, додають 1-2 краплі розведеної оцтової кислоти і гексанітро(III)кобальтат натрію, при цьому утворюється жовтий кристалічний осад (іон калію).



в) До 1-2 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину срібла нітрату, утворюється білий осад, розчинний у розчинах аміаку і нерозчинний в азотній кислоті (хлорид-іон). *Див. пропис 1.*

г) При додаванні до декількох крапель розчину 1-2 краплі розведеної хлороводневої кислоти виділяється вуглекислий газ (гідрокарбонат-іон).



д) При додаванні до 1 мл розчину 2-3 крапель фенолфталеїну утворюється рожеве забарвлення на відміну від натрію карбонату.

е) До 1-2 крапель аналізованого розчину додають 1-2 краплі розчину амонію оксалату. Утворюється білий осад, розчинний у хлористоводневій кислоті (іон кальцію). *Див. пропис 1.*

ж) рН розчину 7,5-8,2.

Кількісне визначення:

Кальцію хлорид: До 10 мл розчину додають 4-5 мл аміачного буфера, 0,02 г індикаторної суміші (кислотний хромо темно-синій) і титрують 0,01 М розчином натрію едетату до синьо-фіолетового забарвлення розчину.

1 мл 0,01 М розчину натрію едетату відповідає 0,00219 г кальцію хлориду.

Хімізм реакції: (див. пропис 1.)

Розрахунки: вміст кальцію хлориду в 1 л розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.4.

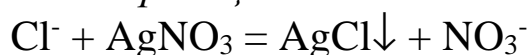
$$X = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 1000}{10} \quad (5.4)$$

Суму хлоридів калію, кальцію, натрію:

а) До 1 мл розчину додають 1-2 краплі бромфенолового синього, по краплях розведеної оцтової кислоти до жовто-зеленого забарвлення і титрують 0,1 М розчином срібла нітрату до фіолетового забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину срібла нітрату відповідає 0,00596 г суми хлоридів калію, кальцію, натрію.

Хімізм реакції:



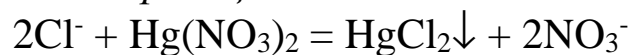
Розрахунки: вміст хлоридів калію, кальцію і натрію в 1 л розчину

Рінгера в грамах (X) розраховують за формулою 5.4.

б) До 1 мл розчину додають 2-3 краплі дифенілкарбазону, 1 краплю розведеної азотної кислоти і титрують 0,05 М розчином ртуті(II) нітрату до фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину ртуті(II) нітрату відповідає 0,00596 г суми хлоридів калію, кальцію, натрію.

Хімізм реакції:



Розрахунки: вміст хлоридів калію, кальцію і натрію в 1 л розчину Рінгера в грамах (X) розраховують за формулою 5.4.

Натрію гідрокарбонат: 5 мл розчину Рінгера титрують 0,01 М розчином хлористоводневої кислоти до рожевого забарвлення розчину (індикатор – метиловий жовтогарячий).

1 мл 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти відповідає 0,00084 г натрію гідрокарбонату.

Хімізм реакції:



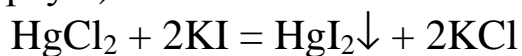
Розрахунки: вміст натрію гідрокарбонату в 1 л розчину Рінгера в грамах (X) розраховують за формулою 5.4.

ПРОПИСЬ 6. Розчин ртуті дихлориду 0,1% або 5%

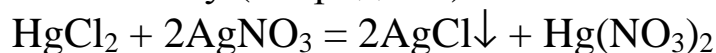
Склад: ртуті дихлориду 0,1; 5,0 г
води очищеної до 100 мл

Якісне визначення:

а) До 1 мл 0,1% або 3-5 краплям 5% розчину додають 1-2 краплі 2% розчину калію йодиду. Утворюється червоний осад, розчинний у надлишку реактиву (іон ртуті).



б) До 3-5 крапель розчину додають по 2-3 краплі розведеної азотної кислоти і розчину срібла нітрату. Утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині аміаку (хлорид-іон).



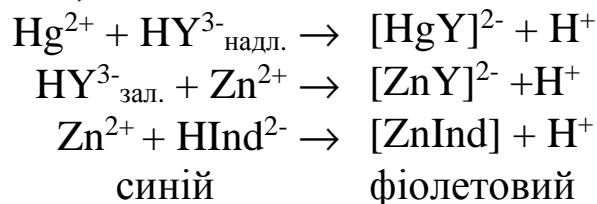
Кількісне визначення.

До 10 мл 0,1% розчину або 1 мл розчину А (до 1 мл 5% розчину додають піпеткою 9 мл води очищеної) додають 2 мл 0,05 М розчину натрію едетату, 3 мл аміачного буферного розчину, 0,02-0,03 г індикаторної суміші кислотного хром-чорного спеціального і надлишок

натрію едетату відтитровують 0,05 М розчином цинку сульфату до фіолетового забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,01358 г ртуті дихлориду.

Хімізм реакції:



Розрахунки: вміст ртуті дихлориду в 100 мл розчину в грамах (X) для 0,1% розчину розраховують за формулою 5.5.

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T \cdot K_n \cdot 100}{a} \quad (5.5), \text{ де:}$$

V_1 – об'єм 0,05 М розчину цинку сульфату, який витрачено на контрольне титрування;

V_2 – об'єм 0,05 М розчину цинку сульфату, який витрачено на основне титрування.

Вміст ртуті дихлориду в 100 мл розчину в грамах (X) для 5% розчину розраховують за формулою 5.6.

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T \cdot K_n \cdot 100 \cdot 10}{a \cdot 1} \quad (5.6), \text{ де:}$$

V_1 – об'єм 0,05 М розчину цинку сульфату, який пішов на контрольне титрування;

V_2 – об'єм 0,05 М розчину цинку сульфату, який пішов на основне титрування.

ПРОПИС 7. Розчин цинку сульфату 0,25% 10 мл

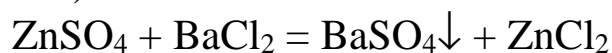
Кислоти борної 0,2 г

Якісне визначення:

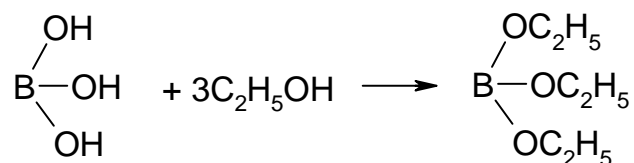
а) До 2-3 крапель розчину додають 2-3 краплі розчину калію ферроціаніду. Утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній хлористоводневій кислоті (цинк-іон).



б) До 10 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину барію хлориду. Утворюється білий осад, нерозчинний у розведених мінеральних кислотах (сульфат-іон).



в) Випарюють 5-6 крапель розчину на водяній бані. До сухого залишку додають 1-2 мл 96% спирту етилового і підпалюють. Спирто-



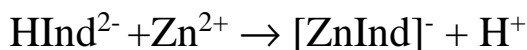
вий розчин горить полум'ям із зеленою каймою (кислота борна).

Кількісне визначення.

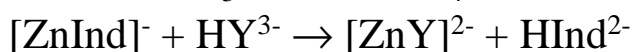
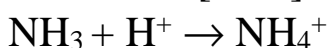
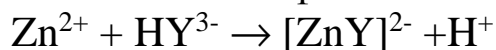
Цинку сульфат. До 1 мл розчину додають 5 мл аміачного буферного розчину, 0,02 г індикаторної суміші кислотного хром-чорного спеціального і титрують 0,01 М розчином натрію едетату до синього забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,01 М розчину натрію едетату відповідає 0,002876 г цинку сульфату.

Хімізм реакції:



синій фіолетовий



фіолетовий

синій

Розрахунки: вміст цинку сульфату в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.7.

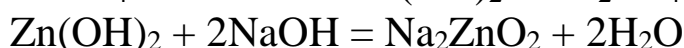
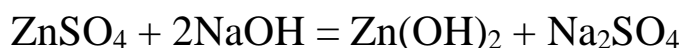
$$X = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 10}{a} \quad (5.7)$$

Кислота борна. До 0,5 мл розчину додають 2 мл свіжепрокип'яченої та охолодженої води, 8 крапель розчину калію ферроціаніду, 5-6 мл гліцерину, нейтралізованого за фенолфталеїном, і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,006183 г кислоти борної.

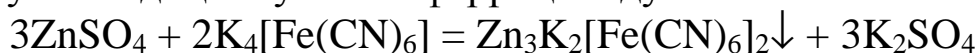
Хімізм реакції:

Завдяки амфотерному характеру цинку сульфат розчиняється в лугах, в даному випадку у натрію гідроксиду, з утворенням натрію цинкатів.

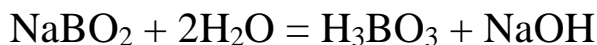
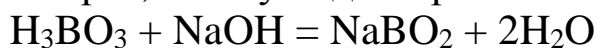


Дана взаємодія приведе до перевитрати титрованого розчину натрію гідроксиду, і як наслідок, до завищення результатів титрування і

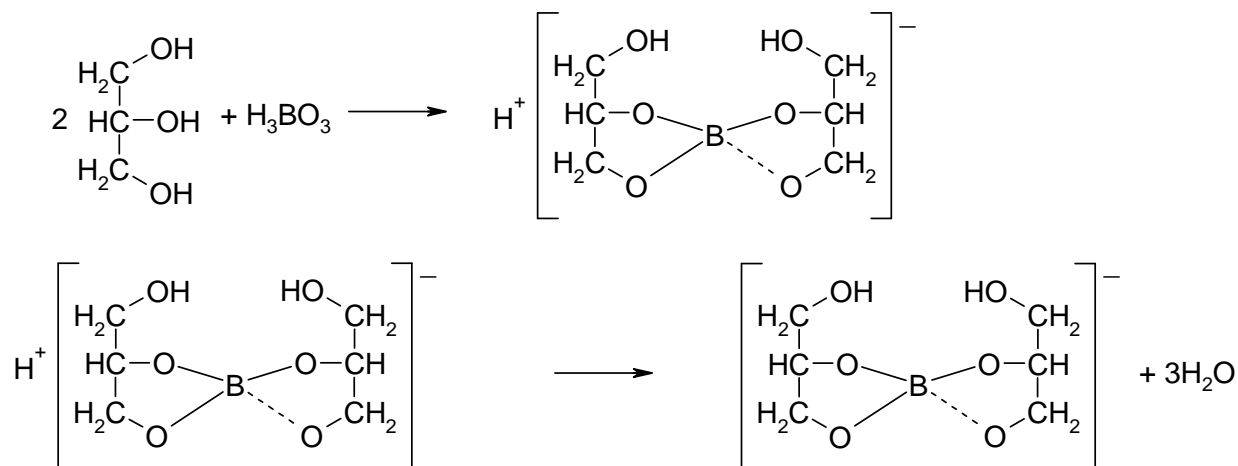
вмісту борної кислоти в лікарській формі. Для цього, до аналізованої лікарської форми додають калію ферроціанід, який осаджує цинку сульфат у вигляді цинку калію ферроціаніду.



При прямому титруванні кислоти борної натрію гідроксидом утворюється натрію метаборат, який у водних розчинах гідролізується:



У результаті гідролізу лужне середовище реакції настає перш, ніж буде відтитрована кислота борна. Таким чином досягти точності визначення не представляється можливим. Тому для кількісного визначення використовують здатність кислоти борної утворювати одноосновні комплексні кислоти з багатоатомними спиртами (гліцерин, маніт, сорбіт), у даному випадку з гліцерином. З врахуванням того, що утворена дигліцеринборна кислота є сильним електролітом, її з достатньою точністю відтитровують натрію гідроксидом (індикатор фенолфталеїн):



Розрахунки: вміст кислоти борної в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.7.

ПРОПИС 8. Розчину цинка сульфату 0,25% - 10 мл

Кислоти борної 0,2 г

Димедролу 0,03 г

Якісне визначення:

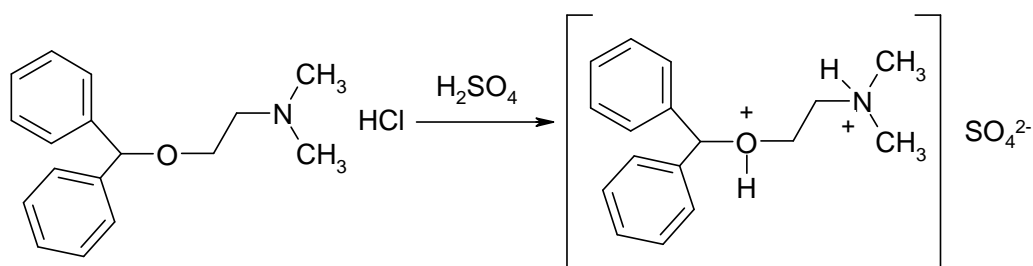
а) До 2-3 крапель розчину додають 2-3 краплі розчину калію ферроціаніду. Утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній хлористоводневій кислоті (цинк-іон). *Хімізм реакції див. пропис 7.*

б) До 10 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину барію хлориду. Утворюється білий осад, нерозчинний у розведених мінеральних кислотах (сульфат-іон). *Хімізм реакції див. пропис 7.*

в) Випарюють 5-6 крапель розчину на водяній бані. До сухого залишку додають 1-2 мл 96% спирту етилового і підпалюють. Спиртовий розчин горить полум'ям із зеленою каймою (кислота борна). *Хімізм реакції див. пропис 7.*

г) До 2-5 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину фенолфталеїну та 4-6 крапель 0,1 М розчину натрію гідроксиду. З'являється яскраво-зелене забарвлення, яке зникає після додавання 0,5-1 мл гліцерину або 40-50% розчину глюкози.

д) Випарюють 2-3 краплі розчину на водяній бані. Після охолодження до сухого залишку додають 2-3 краплі кислоти концентрованої сульфатної. З'являється жовте забарвлення, яке зникає при додаванні 2-3 краплі води (димедрол).



Кількісне визначення.

Цинка сульфат. До 1 мл розчину додають 5 мл аміачного буферного розчину, 0,02 г індикаторної суміші кислотного хром-чорного спеціального і титрують 0,01 М розчином натрію едетату до синього забарвлення.

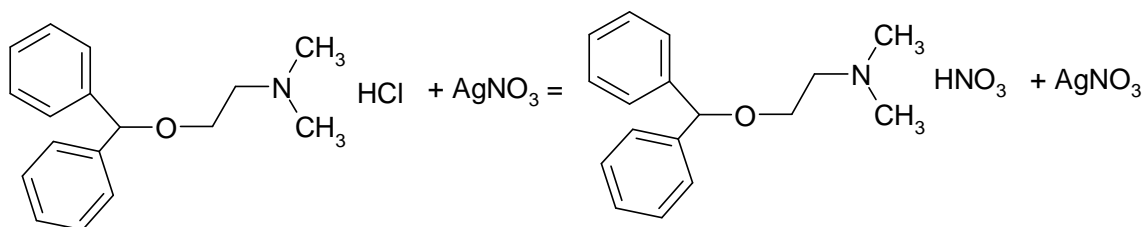
1 мл 0,01 М розчину натрію едетату відповідає 0,002876 г цинку сульфату.

Хімізм реакції див. пропис 7.

Розрахунки: вміст цинку сульфату в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.7.

Димедрол. До 2 мл розчину додають 1-2 краплі розчину бромфенолового синього, по краплях розведenu оцтову кислоту до зелено-жовтого забарвлення і титрують 0,02 М розчином срібла нітрату до фіолетового кольору (V_1 мл).

1 мл 0,02 М розчину срібла нітрату відповідає 0,005836 г димедролу.



Розрахунки: вміст димедролу в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.8.

$$X = \frac{V_1 \cdot T \cdot K_n \cdot 10}{a} \quad (5.8), \text{ де:}$$

V_1 – об'єм (мл) 0,02 М розчину срібла нітрату, який витрачено на титрування димедролу.

Борна кислота і димедрол. До 0,5 мл розчину додають 2 мл свіжепрокип'яченої та охолодженої води, 10-12 крапель розчину калію ферроціаніду, 5-6 мл гліцерину і 2-3 мл хлороформу, нейтралізованих по фенолфталеїну, і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду при збовтуванні до рожевого забарвлення водного шару (V_2 мл).

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,006183 г борної кислоти.

Хімізм реакції див. пропис 7.

Розрахунки: вміст кислоти борної в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.9.

$$X = \frac{(V_2 - V_1) \cdot T \cdot K_n \cdot 10}{a} \quad (5.9), \text{ де:}$$

V_1 – об'єм (мл) 0,02 М розчину срібла нітрату, який витрачено на титрування димедролу.

V_2 – об'єм (мл) 0,1 М розчину натрію гідроксиду, який витрачено на титрування суми димедролу та кислоти борної.

ПРОПИС 9. *Розчину цинку сульфату 0,25% 10 мл*

Кислоти борної 0,2 г

Резорцину 0,05 г

Якісне визначення:

а) До 2-3 крапель розчину додають 2-3 краплі розчину калію ферроціаніду. Утворюється білий осад, нерозчинний у розведеній хлористоводневій кислоті (цинк-іон). *Хімізм реакції див. пропис 7.*

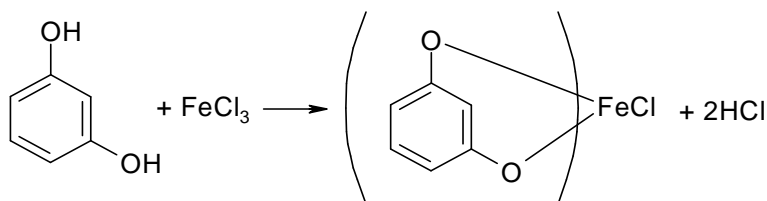
б) До 10 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину барію хлориду. Утворюється білий осад, нерозчинний у розведених мінеральних кислотах (сульфат-іон). *Хімізм реакції див. пропис 7.*

в) Випарюють 5-6 крапель розчину на водяній бані. До сухого залишку додають 1-2 мл 96% спирту етилового і підпалюють. Спиртовий розчин горить полум'ям із зеленою каймою (кислота борна). *Хімізм реакції див. пропис 7.*

г) До 2-5 крапель розчину додають 1-2 краплі розчину фенолфталеїну та 4-6 крапель 0,1 М розчину натрію гідроксиду. З'являється яскраво-зелене забарвлення, яке зникає після додавання 0,5-1 мл гліцерину або 40-50% розчину глюкози.

д) До 2-3 крапель розчину додають по 2-3 краплі натрію гідроксиду і хлороформу, нагрівають до кипіння. З'являється червоне забарвлення (резорцин).

е) До 3-4 крапель розчину додають 1 краплю розчину заліза(III) хлориду. З'являється фіолетове забарвлення (резорцин).



Кількісне визначення.

Цинку сульфат. До 1 мл розчину додають 5 мл аміачного буферного розчину, 0,02 г індикаторної суміші кислотного хром-чорного спеціального і титрують 0,01 М розчином натрію едетату до синього забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,01 М розчину натрію едетату відповідає 0,002876 г цинку сульфату.

Хімізм реакції див. пропис 7.

Розрахунки: вміст цинку сульфату в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.7.

Кислота борна. До 0,5 мл розчину додають 2 мл свіжепрокип'яченої та охолодженої води, 8 крапель розчину калію ферроціаніду, 5-6 мл гліцерину, нейтралізованого за фенолфталеїном, і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,006183 г кислоти борної.

Хімізм реакції див. пропис 7.

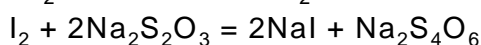
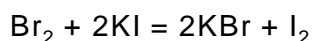
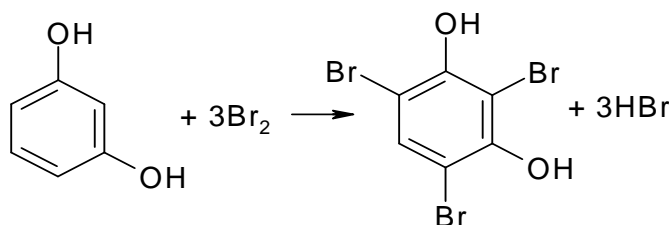
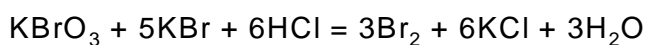
Розрахунки: вміст кислоти борної в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.7.

Резорцин. 0,5 мл розчину поміщають у колбу з притертою пробкою, додають 2 мл води, 2,5 мл 0,1 М розчину калію бромату, 0,2 г калію броміду, 2 мл розведеної хлороводневої кислоти, перемішують і залишають у темному місці на 10 хв. Потім додають 0,2 г калію йодиду, 2 мл хлороформу і йод, що виділився, титрують 0,1 М розчином на-

трію тіосульфату при збовтуванні до знебарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину калію бромату відповідає 0,001835 г резорцину.

Хімізм реакції:



Розрахунки: вміст резорцину в 10 мл розчину в грамах (X) розраховують за формулою 5.6.

ПРОПИС 10. Димедролу гідрохлориду 0,01

Кальцію глюконату 0,2

Якісне визначення:

а) До 0,1-0,2 г порошку додають 3-5 крапель сульфатної кислоти концентрованої, з'являється жовте забарвлення, яке зникає після додавання декількох крапель води (дімедрол). *Хімізм реакції див. пропис 8.*

б) Близько 0,05 г порошку розчиняють у 2 мл води очищеної: до частини (1 мл) отриманого розчину додають 1-2 краплі розчину амонію оксалату, утворюється білий осад, розчинний у хлористоводневій кислоті (іон кальцію). *Хімізм реакції див. пропис 1.*

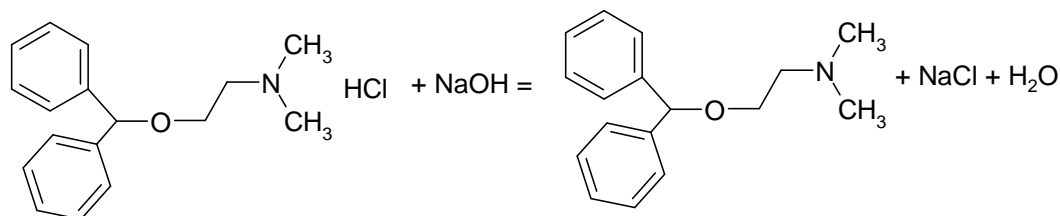
в) До другої частини (1 мл) отриманого розчину додають 1-2 краплі розчину заліза (III) хлориду. З'являється ясно-зелене забарвлення (глюконат-іон). *Хімізм реакції див. пропис 2.*

Кількісне визначення:

Дімедролу гідрохлорид. Точну наважку порошку, що містить 0,005 г дімедролу розчиняють у 3-5 мл води, додають 5 мл спирто-хлороформної суміші (1:2), нейтралізованої за фенолфталеїном, і титрують 0,02 М розчином натрію гідроксиду (V мл).

1 мл 0,02 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0,005836 г дімедролу.

Хімізм реакції:



Розрахунки: вміст дімедролу у порошку в грамах (X) розраховують за формулою 5.10:

$$X = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot B}{a} \quad (5.10), \text{ де}$$

a – наважка порошку;

B – маса порошку (в грамах) по пропису.

Кальцію глюконат. 0,05 г порошку (точна наважка) розчиняють у 5 мл води, додають 5-7 мл аміачного буфера, 0,03-0,05 г кислотного хромового темно-синього і титрують 0,05 М розчином натрію едетату до синьо-фіолетового забарвлення.

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,02242 г кальцію глюконату.

Розрахунки: вміст кальцію глюконату в грамах (X) розраховують за формулою 5.10.

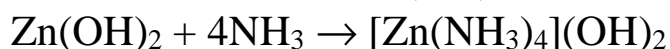
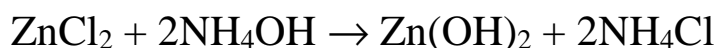
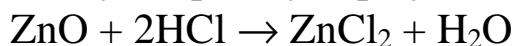
ПРОПИС 11. *Мазь цинкова 10% – 25,0*

Склад: цинку оксиду 10,0 г

вазеліну 90,0 г

Якісне визначення:

Близько 0,1 г мазі обробляють при нагріванні 20-30 краплями кислоти хлористоводневої розведеної, охолоджують, фільтрують. До фільтрату по краплях додають розчин аміаку – випадає білий аморфний осад, розчинний у надлишку реактиву. При додаванні до аміачного розчину 1-2 краплі розчину натрію сульфідіду випадає білий осад.



Кількісне визначення

0,3-0,5 г мазі (точна наважка) вносять у колбу на 100 мл, додають 5 мл кислоти хлористоводневої розведеної і 25 мл води. Розчин нагрівають протягом 5 хвилин і після охолодження нейтралізують розчином аміаку у присутності розчину метилового червоного. Додають 10 мл хлороформу (для розчинення вазеліну), 5 мл аміачного буферного розчину і титрують 0,05 М розчином натрію едетату до синього забарвлення розчину (індикатор – кислотний хромовий чорний спеціальний).

1 мл 0,05 М розчину натрію едетату відповідає 0,004069 г окису цинку. *Хімізм реакції див. пропис 7.*

Розрахунки: вміст цинку оксиду в 25,0 г мазі у грамах (X) розраховують за формулою 5.11.

$$X = \frac{V \cdot T \cdot K_n \cdot 25}{0,1} \quad (5.11)$$

5.3. Задачі:

1. Розрахуйте грамівий вміст кальцію хлориду (М.м. 219,08) в розчині, якщо 2,00 мл розчину кальцію хлориду перенесли до мірної колби об'ємом 100 мл, довели водою до мітки і на титрування 5,00 мл одержаного розчину витрачено 0,80 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=1,1446$).
2. Розрахуйте відсотковий вміст цинку сульфату (М.м. 287,54) у очних краплях, якщо на титрування 2,00 мл розчину витрачено 0,34 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=1,0318$).
3. Розрахуйте відсотковий вміст цинку оксиду (М.м. 81,37), якщо на титрування наважки 0,6580 г розчиненої у кислоті хлороводневій, з наступною нейтралізацією розчином аміаку, у присутності аміачного буферного розчину витрачено 16,08 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=1,001$); об'єм мірної колби 100,0 мл, об'єм піпетки 10,00 мл.
4. Розрахуйте об'єм 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=1,0000$) який буде витрачено на титрування 0,5145 г магнію оксиду (М.м. 40,31), після попереднього розчинення у хлористоводневій кислоті у присутності аміачного буферного розчину, якщо її відсотковий вміст у лікарській речовині 96,8%; об'єм мірної колби 250,0 мл; об'єм піпетки 25,00 мл.
5. Розрахуйте наважку міді сульфату (М.м. 249,68), якщо на її титрування витрачено 9,36 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=1,0020$), а відсотковий вміст міді сульфату в препараті 99,7%.
6. Розрахуйте відсотковий вміст кальцію лактату (М.м. 218,20 – безводний) у препараті, якщо на титрування наважки 0,2473 г витрачено 16,70 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=1,000$). Втрата у масі при висушуванні – 25%.
7. Розрахуйте об'єм 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=0,9998$) який буде витрачено на титрування 0,4113 г кальцію глюконату (М.м. 448,40), якщо його відсотковий вміст у препараті 99,7%.

8. Розрахуйте грамівий вміст цинку оксиду (М.м. 81,37) у лікарській формі „Мазь цинкова 10% - 25,0” попередньо підготовленій для кількісного визначення, якщо на титрування наважки 0,3000 г мазі витрачено 8,60 мл 0,05000 М розчину натрію едетату.
9. Розрахуйте грамівий вміст кальцію глюконату (М.м. 448,40) у лікарській формі „Димедролу гідрохлориду 0,01 і Кальцію глюконату 0,2”, якщо на титрування наважки 0,05000 г лікарської форми витрачено 2,08 мл 0,05000 М розчину натрію едетату.

5.4. Контрольні запитання:

1. Вкажіть латинські назви і синоніми лікарських сполук.
2. Охарактеризуйте фізико-хімічні властивості лікарських речовин із групи лужноземельних та важких металів.
3. Вкажіть основні способи одержання лікарських препаратів із групи лужноземельних та важких металів.
4. Напишіть реакції ідентифікації лікарських речовин із зазначеної групи згідно вимог ДФУ.
5. Вкажіть можливі варіанти кількісного визначення лікарських речовин із даної групи.
6. Охарактеризуйте комплексометричне визначення лікарських речовин із даної групи, звернувши увагу на умови проведення, індикатори. Напишіть хімізми реакцій.
7. Охарактеризуйте показники якості лікарських речовин, яким чином ДФУ рекомендує визначати специфічні домішки.
8. Вкажіть причини попадання домішок нерозчинних солей ртуті до ртуті дихлориду. Яким чином дану домішку визначають?
9. Охарактеризуйте умови зберігання лікарських речовин із групи лужноземельних і важких металів. Аргументуйте свої відповіді хімізмами реакцій.
10. Поясніть можливі механізми біологічної дії лікарських препаратів із зазначеної групи.
11. Застосування лікарських препаратів у медичній практиці, форми випуску.
12. Застосування барію сульфату у медицині. Значення його седиментації (ступінь дисперсності). Правила відпустки і умови зберігання.

VI. КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ТВЕРДОСТІ ВОДИ

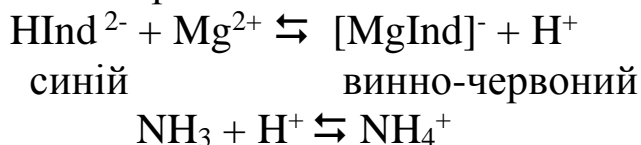
Твердість води викликається присутністю солей кальцію та магнію. Сумарний вміст цих солей у воді називається її загальною твердістю. Вона підрозділяється на карбонатну та некарбонатну твердість. Перша з них зумовлена наявністю гідрокарбонатів кальцію та магнію, друга – наявністю солей сильних кислот – сульфатів або хлоридів кальцію та магнію. При тривалому кип'ятінні води, яка має карбонатну твердість, в ній з'являється осад, який складається, головним чином, з CaCO_3 та одночасно виділяється CO_2 , внаслідок розкладання $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$:



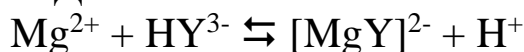
Карбонатну твердість води називають також тимчасовою твердістю. Кількісно тимчасову твердість характеризують вмістом гідрокарбонатів, що видаляються із води при її кип'ятінні протягом години. Твердість, що залишається після такого кип'ятіння, називають постійною твердістю.

Твердість природних вод змінюється в широких межах. Вона різниться в різних водоймах і, навіть, в одній річці змінюється протягом року.

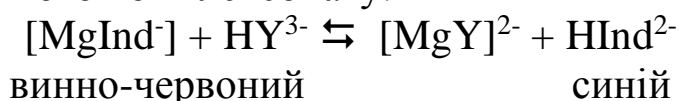
Загальну твердість води визначають прямим титруванням розчинном натрію едетату в середовищі аміачного буферу при рН близько 9,5 з індикатором еріохромом чорним Т. До проби води, що аналізують, додають аміачний буфер та індикатор еріохром чорний Т. При цьому утворюється винно-червоний комплекс магнію з індикатором:



При додаванні титранту утворюється розчинний, стійкий, безбарвний комплекс магнію з ЕДТА:



Поблизу ТЕ менш стійкий комплекс $[\text{MgInd}]^-$ руйнується з утворенням більш стабільного комплексонату:



Забарвлення розчину змінюється з винно-червоного на синє.

Загальну твердість розраховують за формулою:

$$T = \frac{V_T \cdot C_T \cdot K_n \cdot 100}{V_{H_2O}},$$

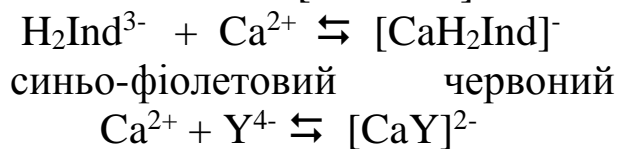
де V_{H_2O} - об'єм води, взятий для аналізу

Твердість води часто виражають сумою міліеквівалентів іонів магнію та кальцію, що міститься у 1 л води. Один міліеквівалент твердості відповідає вмісту 20,04 мг/л Ca^{2+} або 12,16 мг/л Mg^{2+} . Інколи одержану величину твердості переводять в градуси твердості T° , помножуючи на 2,8 – коефіцієнт перерахунку:

$$T^\circ = 2,8 \cdot T$$

Твердість води, зумовлену вмістом солей кальцію, визначають титруванням натрію едетату в лужному середовищі з індикатором мурексидом.

До проби води, що аналізується, додають 10 % розчин NaOH до pH ≥ 12 , невелику кількість індикаторної суміші з мурексидом. При цьому утворюється червоний комплекс $[CaH_2Ind]^-$:



Поблизу TE руйнується комплекс $[CaH_2Ind]^-$ і забарвлення розчину із червоного переходить в синьо-фіолетове:



Твердість, зумовлену солями магнію, розраховують за різницею двох титрувань.

Важкі метали попередньо осаджують у вигляді сульфатів або маскують ціанідом.

Титруванню Mg^{2+} та Ca^{2+} не заважає велика кількість NaCl, тому ці елементи можна комплексонометрично визначати в морській воді.

Приклад 6.1. При визначенні карбонатної твердості на титрування 200,0 мл води витрачено 10,25 мл 0,1 М розчину HCl ($K = 0,9845$). При визначення загальної твердості на 100,0 мл тієї ж води витрачено 15,12 мл 0,1 М розчину натрію едетату ($K = 0,8918$). Розрахуйте карбонатну, загальну і постійну твердість води.

Рішення: При визначенні карбонатної твердості за умовами визначення протікає реакція:



Звідки

$$T = \frac{V_T \cdot C_T \cdot K_n \cdot 1000}{V_{H_2O}}$$

$$T_k = \frac{10,25 \cdot 0,1000 \cdot 0,9845 \cdot 1000}{200,0} = 5,046 \text{ ммоль/л}$$

При визначенні загальної твердості води титруються всі катіони кальцію та магнію:

$$T = \frac{V_T \cdot C_T \cdot K_n \cdot 1000}{V_{H_2O}}$$

$$T_3 = \frac{15,12 \cdot 0,1000 \cdot 0,8918 \cdot 1000}{100,0} = 13,48 \text{ ммоль/л}$$

Постійна твердість дорівнює різниці між загальною та карбонатною твердістю:

$$T_{п} = T_3 - T_k = 13,48 - 5,046 = 8,434 \text{ ммоль/л}$$

Приклад 6.2. При визначенні загальної твердості на титрування 100,0 мл води витрачено 15,40 мл розчину натрію едетату (T (ЕДТА) = 0,010840 г/мл). Для визначення постійної твердості 200,0 мл тієї ж води прокип'ятили, осад, що випав, відфільтрували, фільтрат довели до 250,0 мл. на титрування 100,0 мл фільтрату витрачено 10,50 мл того ж розчину натрію едетату. Розрахуйте карбонатну, загальну та постійну твердість води (ммоль/л).

Рішення: Розрахуємо молярну концентрацію розчину натрію едетату:

$$C_T = \frac{T \cdot 1000}{M(\text{ЕДТА})}$$

$$M(\text{ЕДТА}) = 372,2 \text{ г/моль}$$

$$C_T = \frac{0,01084 \cdot 1000}{372,2} = 0,02912 \text{ моль/л}$$

При визначенні загальної твердості води титруються всі катіони кальцію та магнію:

$$T = \frac{V_T \cdot C_T \cdot 1000}{V_{H_2O}}$$

$$T_3 = \frac{15,40 \cdot 0,02912 \cdot 1000}{100,0} = 4,484 \text{ ммоль/л}$$

Постійна твердість за умовами задачі дорівнює:

$$T = \frac{V_T \cdot C_T \cdot V_k \cdot 1000}{V_{H_2O} \cdot V_{п}}$$

$$T_{п} = \frac{10,50 \cdot 0,02912 \cdot 250,0 \cdot 1000}{100,0 \cdot 200,0} = 3,822 \text{ ммоль/л}$$

Карбонатна твердість дорівнює різниці між загальною та постійною твердістю: $T_k = T_z - T_p = 4,484 - 3,822 = 0,662$ ммоль/л

6.1. Задачі:

1. При визначенні карбонатної твердості на титрування 100,0 мл води витрачено 5,125 мл 0,1000 М розчину HCl ($K = 0,9845$). При визначення загальної твердості на 500,0 мл тієї ж води витрачено 7,08 мл 0,1000 М розчину натрію едетату ($K = 0,8918$). Розрахуйте карбонатну, загальну і постійну твердість води.
2. При визначенні загальної твердості на титрування 100,0 мл води витрачено 10,25 мл розчину натрію едетату (T (ЕДТА) = 0,010840 г/мл). Для визначення постійної твердості 100,0 мл тієї ж води прокип'ятили, осад, що випав, відфільтрували, фільтрат довели до 250,0 мл. на титрування 100,0 мл фільтрату витрачено 5,20 мл того ж розчину натрію едетату. Розрахуйте карбонатну, загальну та постійну твердість води (ммоль/л).
3. Розрахуйте об'єм 0,1000 М розчину натрію едетату ($K_n=0,9998$) який буде витрачено на титрування 100,0 мл води, якщо її загальна твердість дорівнює 4,965 ммоль/л.

6.2. Контрольні запитання:

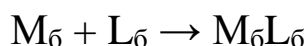
1. Вкажіть, що називають загальною твердістю води? Чим викликана твердість води і на які види вона підрозділяється ?
2. Вкажіть, що називають карбонатною твердістю води і чим вона визначається?
3. Охарактеризуйте метод визначення загальної твердості води, звернувши увагу на умови проведення, індикатори. Напишіть хімізми реакцій.

VII. КОМПЛЕКСОНИ ТА КОМПЛЕКСОНАТИ У МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

Комплексо́ни та хелатні сполуки, що виникають внаслідок взаємодії металів з комплексонами, тобто *комплексонами*, є простою моделлю більш складних сполук живих організмів: амінокислот, поліпептидів, білків, нуклеїнових кислот, ферментів, вітамінів та багатьох інших ендогенних сполук.

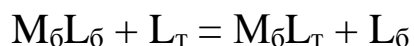
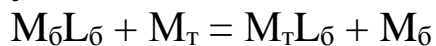
Найважливіші процеси життєдіяльності проходять з участю комплексних сполук. Деякі з них (гемоглобін, хлорофіл, гемоціанін, вітамін B₁₂ та ін.) грають значну роль в біохімічних процесах. Багато лікарських препаратів містять комплекси металів. Наприклад, інсулін (комплекс цинку), вітамін B₁₂ (комплекс кобальту), платінол (комплекс платини) і т.д.

В організмі постійно відбувається взаємодія біометалів (M_б) і біолігандів (L_б), утворення і руйнування життєвонеобхідних біокомплексів (M_бL_б).



В організмі людини, тварин і рослин є різні механізми захисту і підтримки даної рівноваги від різних ксенобіотиків (чужорідних речовин) і в тому числі від іонів важких металів. Іони важких металів, не пов'язані в комплекс, та їх гідрокомплекси, є токсичними частками (M_т). У цих випадках, поряд з природною металолігандною рівновагою, може виникнути нова рівновага, з утворенням більш міцних чужорідних комплексів, що містять метали-токсиканти (M_тL_б) або лігандитоксиканти (M_бL_т), які не виконують необхідні біологічні функції.

При попаданні в організм екзогенних токсичних частинок виникають комбіновані рівноваги і, як наслідок, конкуренція процесів. Переважним буде той процес, який призводить до утворення найбільш міцної комплексної сполуки:



Порушення металолігандного гомеостазу викликає порушення процесу обміну речовин, інгібує активність ферментів, руйнує важливі метаболіти, такі як АТФ, клітинні мембрани, порушує градієнт концентрації іонів в клітинах. Тому створюються штучні системи захисту. Належне місце в цьому методі займає хелатотерапія (комплексотерапія)(табл.1).

Застосування комплексонів в медицині

Хвороба	Надлишковий іон металу	Комплексон для лікування
Гемохроматоз, гемосидероз, інтоксикація залізом	Fe	Дефероксамін, пеніциламін
Катаракта, атеросклероз	Ca	Трилон Б, пеніциламін
Хвороба Вільсона	Cu	Суміш пеніциламін – тетацин
Хвороба «Ітаі-ітаі-біо»	Cd	Криптанд, тетацин, БАЛ
Хвороба Мінімата	Hg	Тетацин, пеніциламін
Інтоксикація плутонієм	Pu	Пентацин
Інтоксикація свинцем	Pb	БАЛ, тетацин
Бериліоз, берилієвий рахіт	Be	Алюмінон

Комплекси і комплексонати проявляють в широкому інтервалі рН амфотерні властивості, здатність брати участь у реакціях окиснення-відновлення, комплексоутворення, утворюють сполуки з різноманітними властивостями залежно від ступеня окиснення металу, його координаційної насиченості, володіють електрофільними і нуклеофільними властивостями. Все це визначає здатність зв'язувати величезне число часток, що дозволяє малою кількістю реагенту вирішувати великі і різноманітні завдання.

Інша перевага комплексонів і комплексонатів – це мала токсичність і здатність перетворювати токсичні частки в малотоксичні або навіть в біологічно активні (табл.1). Продукти руйнування комплексонатів не накопичуються в організмі і нешкідливі. Третя особливість комплексонатів – це можливість їх використання як джерела мікроелементів. Підвищена засвоюваність обумовлена тим, що мікроелемент вводиться в біологічно активній формі і має високу мембранопроникність.

Молекули комплексонів практично не піддаються розщепленню або якій-небудь зміні в біологічному середовищі, що є їх важливою фармакологічною особливістю. Комплекси нерозчинні у ліпідах і добре розчиняються у воді, тому вони не проникають чи погано проникають через клітинні мембрани, а отже:

- 1) не виділяються кишечником;
- 2) всмоктування комплексоутворювачів відбувається тільки при їх ін'єкційному введенні (лише пеніциламін приймають перорально);

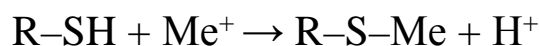
3) в організмі комплексони циркулюють переважно у позаклітинному просторі;

4) виведення з організму здійснюється головним чином через нирки. Цей процес відбувається швидко.

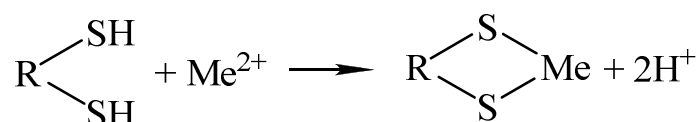
7.1. Застосування комплексонів у медичній практиці

Речовини, що усувають наслідки впливу отрут на біологічні структури та інактивуючі отрути за допомогою хімічних реакцій, називають *антидотами*.

Який же загальний механізм взаємодії отрут з сульфгідрильними сполуками? Насамперед треба відзначити, що в результаті реакції іонів металу з SH-групами утворюються слабодисоціюючі і, як правило, нерозчинні сполуки – меркаптиди. При цьому одновалентні метали реагують за такою загальною схемою:



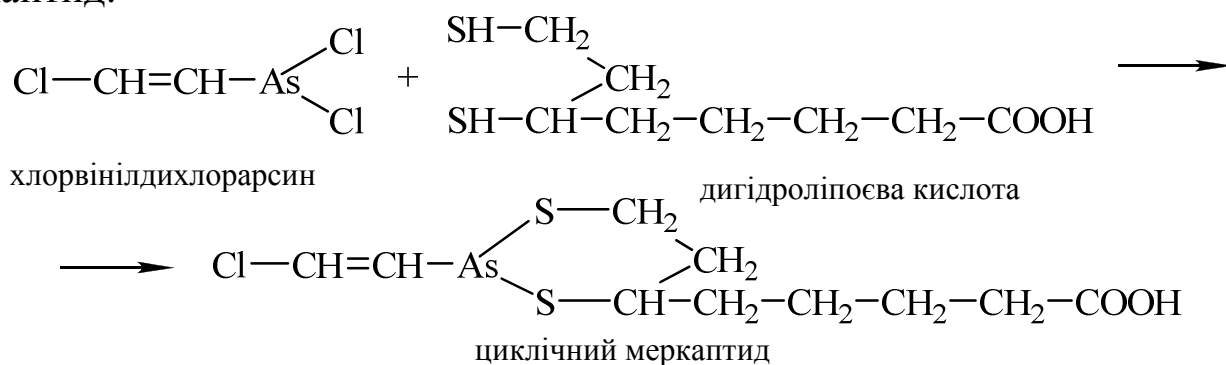
Якщо металевий іон двовалентний, то він блокує одномоментно дві SH-групи:



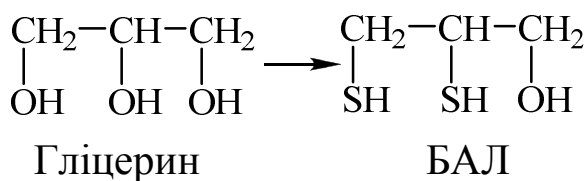
Крім цього, основного способу інгібування, сульфгідрильні групи білків та амінокислот можуть легко окиснюватися. Це найчастіше відбувається при їх контакті з різними акцепторами електронів (наприклад, з перекисами, хінонами, йодом) і призводить до утворення дисульфідів – речовин типу R-S-S-R. Інактивація сульфгідрильних груп може також викликатися органічними галоїдними сполуками шляхом необоротного заміщення водню в радикалі -SH на вуглецевий радикал з утворенням міцного сірковуглецевого (-S-C-) зв'язку. Різні важкі метали володіють різною хімічною спорідненістю до сульфгідрильних груп. Найсильніше вона виражена у ртуті, миш'яку, срібла, а також у свинцю і тривалентної сурми.

У зв'язку з особливою токсикологічною значимістю реакції утворення меркаптидів цікаво розглянути механізм токсичної дії люїзіта (хлорвінілдихлорарсину) – дуже отруйного похідного тривалентного миш'яку, синтезованого в Німеччині і в США в кінці першої світової війни. У наступні роки ця отрута військової хімії продовжувала викликати до себе інтерес токсикологів через можливість її використання в якості отруйної речовини. Ось чому під час другої світової війни в деяких країнах велися пошуки специфічного протилуїзітного пре-

парату. Такий антидот був створений в Англії в середині 40-х років в лабораторії Пітерса. Успішному випробуванню препарату передувало розкриття механізму дії люїзіта. Виявилось, що ця отрута найбільш виражено гальмує вуглеводний обмін, причому особливо вразливими є реакції окисного декарбоксілювання одного з кінцевих продуктів розпаду цукрів в організмі - пірвіноградної кислоти. Дана ланка обміну каталізується пірватоксидазною групою ферментів, найважливішим компонентом (кофактором) яких є дигідроліпоева кислота. При взаємодії люїзіта з цією речовиною утворюється циклічний меркаптід:



Грунтуючись на такому механізмі дії люїзіта, природно припустити, що утворення подібного комплексу «отрута - рецептор» відбудеться і тоді, коли замість дигідроліпоевої кислоти в реакції буде брати участь інший дитіол, тобто сполука, що містить дві близько розташовані SH-групи. Саме з цього виходили Пітерс і його співробітники, коли вели пошук протилуїзітного препарату. За його основу вони взяли трьохатомний спирт гліцерин, в молекулу якого замість двох поруч розташованих гідроксилів ввели дві тіолові групи. Так був синтезований 2,3-димеркаптопропанол, що отримав назву британського *антилюїзіта* (БАЛ), і це був один з перших антидотів, який застосували в хелатотерапії:

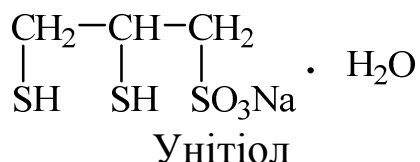


Наростаюче утворення недиссоціюючої і малотоксичної комплексної сполуки «отрута - антидот» зрушує встановлену рівновагу між отрутою і ферментом у бік введеного антидоту. До того ж необхідно враховувати, що зв'язана з антидотом отрута поступово виводиться з організму через кишечник і нирки. Ця цінна властивість димеркаптопропанолу, яка ріднить його з реактиваторами холінестераз, дозволяє боротися з інтоксикаціями у виражених їх стадіях. Але значення його

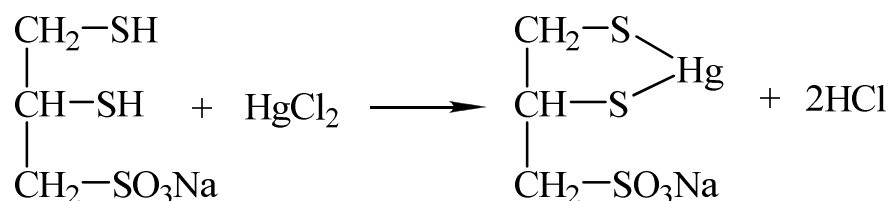
полягає не тільки і не стільки в антидотних властивостях по відношенню до люїзіта, інтоксикації яким досить проблематичні. Головне – це здатність димеркаптопропанолу знешкоджувати багато інших тіолових отрут, з якими контактує сучасна людина. Ось чому доводиться рахуватися і з деякими негативними сторонами БАЛа як лікувального препарату. По-перше, невелика широта терапевтичної дії не дозволяє його використовувати у великих дозах (соті частки граму – лікувальна доза, десяти частки граму – токсична). По-друге, погана розчинність у воді змушує вводити антидот в спеціальних масляних розчинах, що ускладнює всмоктування його в кров та істотно уповільнює лікувальну дію. Ці та інші обставини, зокрема те, що розширюються можливості контакту багатьох людей з тіоловими речовинами на виробництві і в повсякденному житті, викликали необхідність удосконалення британського антилюїзіта.

7.1.1. Унітіол

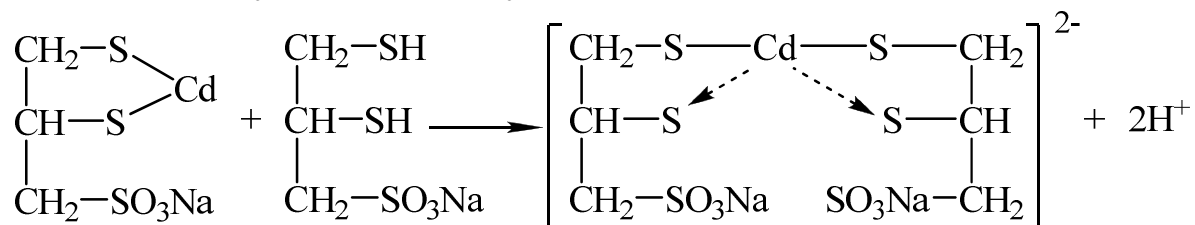
На початку 50-х років київськими токсикологами і хіміками під керівництвом академіка АМН СРСР А. І. Черкеса і професора В. Є. Петрунькіна був синтезований і з успіхом випробуваний вітчизняний препарат унітіол. За своїм хімічним будовою він відрізняється від БАЛу тільки тим, що його гідроксил заміщений на радикал SO_3Na і молекула піддалася гідратації. Отже, унітіол - це 2,3-димеркантопропансульфонат натрію:



Але саме ця невелика зміна структури зробило унітіол добре розчинним у воді і одночасно значно підсилило його антидотну активність у порівнянні з димеркаптопропанолом. Унітіол міцно увійшов в арсенал антидотно-лікувальних засобів, і тепер вже накопичено великий досвід успішного його використання при отруєннях різними сполуками миш'яку, ртуті, свинцю, кадмію, нікелю, хрому, кобальту, ряду радіоактивних елементів. Ось як, наприклад, реагує унітіол з сулемою:



Певною мірою ця реакція може вважатися загальною схемою детоксикації дитіол солей та інших отруйних сполук двовалентних металів (наприклад, оксидів). Такого типу комплекси утворюються при взаємодії еквівалентних кількостей унітіолу та іонів металу. Однак ртуть, кадмій та інші елементи можуть давати й більш складніші комплекси, якщо з'єднання «унітіол - метал» вступає в реакцію з додатковою молекулою антидоту:



Досить ефективним виявилось застосування унітіолу при інтоксикації органічними сполуками ртуті – отрутохімікатами, зокрема гранозаном, діюча речовина якого – етилмеркурхлорид – містить до 75% ртуті. Так, в літературі повідомлялося про успішне лікування шістьох осіб, які отруїлися хлібом із зерна, протравленого цим фунгіцидом. У той же час три людини з подібною інтоксикацією, не лікувалися унітіолом, загинули. Частим джерелом гранозанових інтоксикацій (особливо у дітей) стає вживання протравленого насіння соняшнику.

7.1.2. Димеркаптобуриштинна кислота (сукцимер)

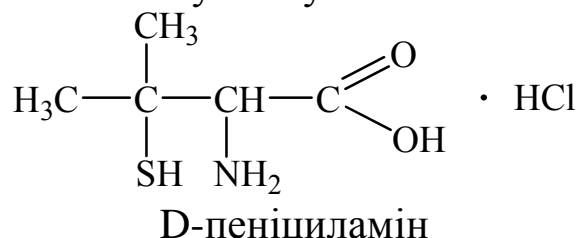
Незважаючи на багато позитивних властивостей, унітіол як лікувальний препарат не вільний і від недоліків. Багаторічний досвід його застосування свідчить, що при передозуванні або підвищеній чутливості до нього організму можуть виникнути головний біль, зниження кров'яного тиску, з'явитися висип. Крім того, тривале використання унітіолу призводить до посиленого виведенню з організму таких мікроелементів, як мідь і марганець. Ось чому цілком виправданими стали пошуки дитіолових антидотних засобів, які б були позбавлені небажаної побічної дії. Одним з таких препаратів виявилася димеркаптобуриштинна кислота (ДМЯ), синтезована В. Л. Ніренбург на кафедрі органічної хімії Уральського політехнічного інституту.



Те, що ДМЯ проявляє чітко виражену захисну дію при отруєнні тварин сполуками миш'яку та ртуті, було вперше показано І. Є. Око-нішніковою (1962 р.). Наявність двох поруч розташованих SH-груп при її взаємодії з тіоловими отрутами призводить до утворення тако-го ж нетоксичного комплексу, який формувався при використанні унітіолу та інших подібних антидотів. У подальшому антидотні влас-тивості ДМЯ були підтверджені серією переконливих експериментів, які, зокрема, показали, що вона є надійним протиотрутою при отру-єнні тварин миш'яквмісними речовинами, в тому числі лікарськими (Новарасенолом та ін.). Так, якщо ДМЯ вводилася не пізніше ніж че-рез 2 години після отруєння абсолютно смертельними дозами миш'я-кових отрут, то виживало від 80 до 100% піддослідних тварин. Якщо її вводили в організм за 15 хв до отруєння, то виживало 100% тварин. ДМЯ має велику терапевтичну широту і позбавлена будь-якого неба-жаного побічної дії. При її застосуванні відзначена велика швидкість виведення миш'яку з організму отруєних тварин, ніж під впливом унітіолу. Як позитивну властивість ДМЯ слід зазначити, що вона включає активний метаболіт - бурштинову кислоту, що активує ряд ферментних процесів при інтоксикації тіоловими отрутами. Все це дозволило рекомендувати ДМЯ як антидот, який у лікувальній прак-тиці отримав нову назву – *сукцимер*. Але крім цього ДМЯ виводить з організму іони біогенних елементів (міді, заліза, цинку, кобальту). Тому не знайшла широкого застосування.

7.1.3. Пеніциламін

Дані літератури останніх 30-35 років свідчать про значну антидотну ефективність при свинцевих отруєннях такої комплексоутворюючої речовини, як *D-пеніциламін* (D-ПАМ), який представляє собою диметилцистеїн, тобто амінокислоту наступної хімічної структури:

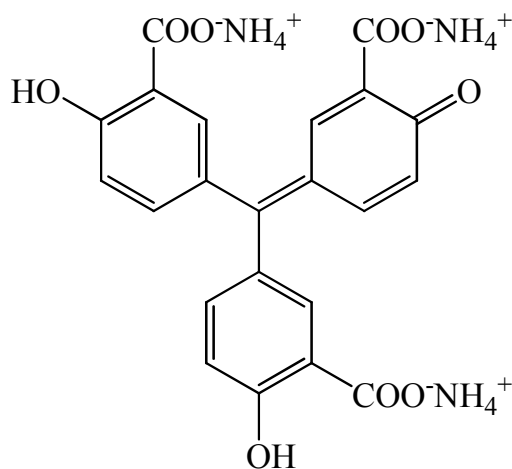


Захисна дія D-ПАМ, мабуть, в першу чергу обумовлюється наявні-стю трьох близько розташованих функціонально активних груп (сульфгідрильної, амінної, карбоксильної). Виявилось, що D-ПАМ особливо добре проявляє себе при маловиражених, легких формах

отруєнь, коли необхідний саме тривалий прийом препарату перорально для елімінації металу з організму. Хороша переносимість вітчизняного препарату D-ПАМ підтверджується багатьма авторами. D-ПАМ рекомендується протягом декількох неділь приймати перорально також після того, коли отруєний буде виведений з важкого стану з допомогою ін'єкцій солей ЕДТА.

7.1.4. Алюмініон

Для зв'язування токсичного катіона берилію застосовується *алюмініон*, що отримав таку назву через здатність координуватися з катіоном алюмінію.

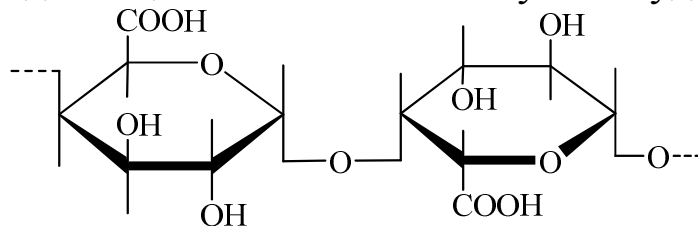


Алюмініон

Його ефективність по відношенню до берилію – прояв діагональної подібності пари берилій-алюміній.

7.1.5. Пектин

Ведуться дослідження інших профілактичних засобів, які при тривалому повсякденному застосуванні (у тому числі і безпосередньо на виробництві) не викликали б небажаних зрушень у стані організму і в той же час володіли вираженою захисною дією. Ці властивості виявлені у *пектину* – полімерної речовини харчового походження, яка побудована у вигляді ланцюгів з ланками наступної будови:



Ділянка ланцюга молекули пектину

Кожна з ланок полімерної молекули пектину включає дві молекули галактоуронової кислоти, з'єднаних гідролізуючими зв'язками. Пектини отримують з яблук, буряків, соняшнику та інших рослин. Карбоксильні групи в структурі пектину здатні приєднувати катіони багатьох металів з утворенням пектинатів. Крім того, пектин – колоїдна речовина з вираженими сорбційними властивостями. Ці фізичні особливості, мабуть, неабиякою мірою визначають його захисну дію при інтоксикаціях. Особливо чітко ефект проявляється при проникненні в організм свинцю, всмоктування якого під впливом пектину різко гальмується. Пектин вводиться в організм у вигляді спеціально виготовленого мармеладу з 5%-ним вмістом препарату. Тривалий прийом пектину не викликав будь-яких побічних явищ та ускладнень.

7.2. Комплексонати та їх антидотна дія

Хелатотерапія – це виведення токсичних часток з організму, засноване на хелатуванні їх комплексоном S-елементів. Препарати, що застосовуються для виведення інкорпорованих в організмі токсичних часток, називають детоксикантом (L_d). Хелатування токсичних часток комплексоном металів (L_d) перетворюють токсичні іони металів (M_T) у нетоксичні ($M_T L_d$) пов'язані форми, які підходять для ізоляції проникнення через мембрани, транспорту і виведення з організму. Наприклад, вільний іон свинцю відноситься до тіолових отрут, а міцний комплексонат свинцю з натрієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти – малотоксичний. Комплекси і комплексонати перехідних металів мають високу ефективність біологічної дії, малотоксичні. Вони зберігають в організмі хелатоутворюючий ефект як за лігандом (комплексона), так і за іоном металу. Це забезпечує металолігандний гомеостаз організму. Тому застосування комплексономів в медицині, тваринництві, рослинництві забезпечує детоксикацію організму. Основні термодинамічні принципи хелатотерапії можна сформулювати у двох положеннях.

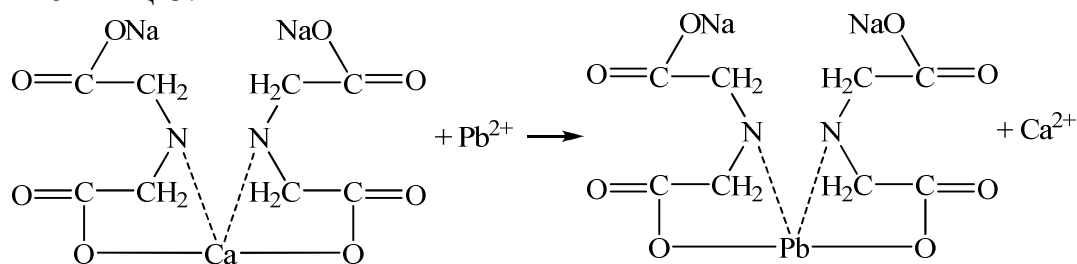
- детоксикант (L_d): повинен ефективно зв'язувати іони токсиканти (M_T , L_T), сполуки, що знову утворюються ($M_T L_d$), повинні бути міцнішими, ніж ті, які існували в організмі.

$$K_y (M_T L_d) > K_y (M_6 L_T), K_y (M_6 L_T L_d) > K_y (M_6 L_T),$$

де K_y - константа стійкості;

- детоксикант не повинен руйнувати життєво необхідні комплексні сполуки ($M_6 L_6$); сполуки, які можуть утворюватися при взає-

одного з найбільш поширених комплексонів - тетацину (CaNa_2EDTA) з іонами свинцю:



Зі схеми випливає, що новоутвореному хелатному комплексу, як і у вихідній солі CaNa_2EDTA , метал (в даному випадку Pb) пов'язаний не тільки валентними зв'язками з карбоксильними групами, а й координаційно – з атомами азоту. Зв'язок цей є міцним, він позбавляє отруту від притаманної їй токсичності. Тетацин добре розчинний у воді і тому легко виводиться з організму через нирки. З часу першого лікувального використання тетацину при свинцевій інтоксикації (1952 р.) цей комплексонат знайшов широке застосування в клініці професійних захворювань і продовжує залишатися незамінним антидотом свинцю і донині. Абсолютно ідентично тетацин обмінює іон кальцію на іони інших двовалентних металів: ртуті, кобальту, кадмію, барію. Він надає антидотну дію при введенні в організм у вигляді 5%-ного або 10%-ного розчину, основою якого є фізіологічний розчин хлориду натрію або глюкози, причому максимальна ефективна доза становить 2 г препарату на добу. Цей склад може використовуватися і для промивання шлунка отруєних з метою зв'язування отрути, що ще не всмокталась в кров. Дуже ефективним є застосування тетацину допомогою аероінгаляцій, коли антидот швидко всмоктується і довго циркулює в крові. Під впливом аерозолу тетацину у отруєних відзначалося значне посилення екскреції свинцю нирками, що свідчить про мобілізацію металу з тканинних депо і перехід його в плазму крові. Однак потрібно, відзначити, що в процесі комплексонотерапії можливо і деяке посилення симптомів інтоксикації, що мабуть виникає через збільшення зворотного всмоктування металу з травного тракту, куди він переходить через жовч і стінку кишечника з плазми.

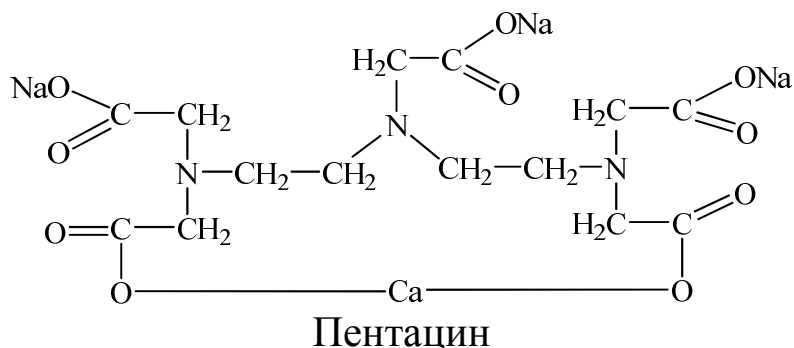
Звертає увагу структурна подібність розглядуваної реакції з реакціями зв'язування отрути молекулами дитіолу: в обох випадках утворюється замкнутий зв'язок хелатного типу. Ось чому цілком виправдано зарахування унітіолу та інших дитіолів до комплексоутворюючих антидотів. Але на відміну від сполук «отрута - ЕДТУК», сполука «отрута - дитіол» мало або майже нерозчинна у воді, що зменшує швидкість його виведення з організму.

Крім того, тетрацін використовують при захисті від газової гангренни. Він інгібує дію іонів цинку і кобальту, які є активаторами ферменту лецитинази, який є токсином газової гангренни.

Зв'язування токсикантів тетрацином в малотоксичні і міцніші хелатні комплекси, що не руйнуються і легко виводяться з організму через нирки, забезпечує детоксикацію та збалансоване мінеральне живлення.

7.2.3. Пентацін

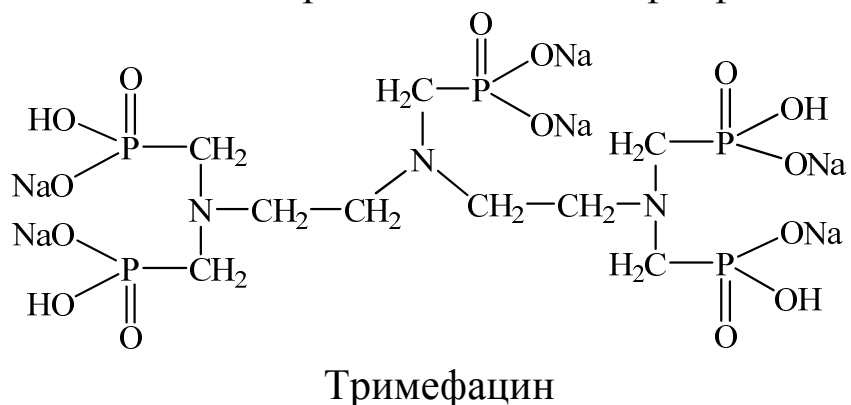
Близькою за структурою і складом до препаратів ЕДТУК є натрій кальцієва сіль диетилентриамінпентаоцтової кислоти ($\text{Na}_3\text{CaДТПА}$) – пентацін:



Пентацін застосовують при гострих і хронічних отруєннях плутонієм, радіоактивними натрієм, цезієм, цинком, свинцем і сумішшю продуктів ділення урану, а також для виявлення носійства цих радіоізотопів. Він не робить помітного впливу на виведення урану, полонія, радію і радіоактивного стронцію та свинцю. Препарат не впливає на вміст у крові кальцію і калію. Синоніми: кальція тринатрію пенетат, пентаміл.

7.2.4. Фосфорвмісні комплексонати: тримефацін, фосфіцін, ксидіфон

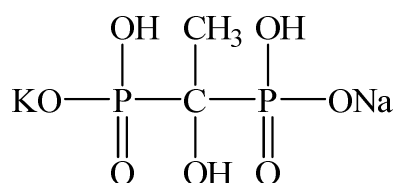
Тримефацін є комплексоутворюючою сполукою, що містить шестинатрієву сіль диетилентриамінпентаметилфосфонової кислоти.



Застосовують для першої допомоги при гострому отруєнні ураном і берилієм, а також при вторинному надходженні берилію для виявлення його носійства.

Натрієва сіль етилендіаміндіізопропілфосфонової кислоти (Na_2CaEDTF) – фосфіцин, успішно використовується для виведення з організму ртуті, свинцю, берилію, марганцю, актиноїдів та інших металів.

Фосфоровмісні комплексонати є потужними інгібіторами кристалотворення фосфатів і оксалатів кальцію. В якості антикальцифікуючого препарату при лікуванні сечокам'яної хвороби запропонований ксидіфон – калійнатрієва сіль оксіетилидендифосфонової кислоти (ОЕДФ).



Ксидіфон

Дифосфонати в мінімальних дозах збільшують включення кальцію в кісткову тканину, попереджають патологічний вихід його з кісток. ОЕДФ та інші дифосфонати запобігають різним видам остеопорозу, включаючи ниркову остеодистрофію, періодентальну деструкцію, також деструкцію пересаженої кістки у тварин.

У США запропоновано ряд дифосфанатів, зокрема ОЕДФ, в якості фармацевтичних препаратів для лікування людини і тварин, що страждають метастазуючим раком кісток. Регулюючи проникність мембран, дифосфонати сприяють транспортуванню протипухлинних ліків в клітину, а значить і ефективному лікуванню онкологічних захворювань.

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є завдання експресної діагностики різних захворювань. У цьому аспекті безсумнівний інтерес представляє новий клас препаратів, що містять катіони, здатні виконувати функції зонда – радіоактивних магнітно-релаксаційних і флюоресцентних тегів. В якості основних компонентів радіофармацевтичних препаратів використовуються радіоізотопи деяких металів. Хелатування катіонів цих ізотопів комплексонами дозволяє підвищити їх токсикологічну прийнятність для організму, полегшити їх транспортування і забезпечити у відомих межах вибірковість концентрації в тих чи інших органах.

Наведені приклади, аж ніяк не вичерпують усього різноманіття форм застосування комплексонів в медицині. Так, дикалієва сіль ети-

лендіамінтетраацетату магнію використовується для регулювання вмісту рідини в тканинах при патології. ЕДТУК застосовується в складі антикоагулянтних суспензій, що використовуються при поділі плазми крові, як стабілізатор аденозинтрифосфату при визначенні глюкози в крові, при освітленні та зберіганні контактних лінз. При лікуванні ревматоїдних захворювань широко використовують дифосфонати. Вони особливо ефективні в якості протиартритних засобів у поєднанні з протизапальними засобами. Описано антиатеросклеротичний ефект ОЕДФ: виявлено позитивний вплив дифосфонатів.

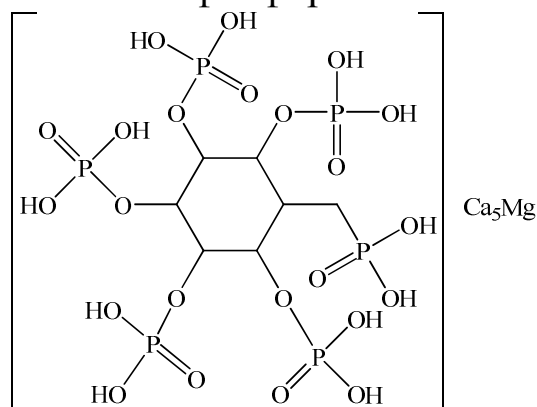
Останнім часом перед хелатотерапією відкрилися широкі горизонти. Ще в 60-і роки минулого століття стало очевидним, що комплекси або їх солі (тетацин, трилон Б) можуть застосовуватися при всіх видах патологій, пов'язаних з Са-надлишковими станами. Адже ЕДТУК і трилон Б циркулюють тільки в кров'яному руслі і зв'язують всі металеві іони (крім калію і натрію), які в ньому знаходяться. Тим часом саме іон кальцію в першу чергу і присутній у плазмі. Отже, видаляючи його з організму, можна лікувати такі захворювання, як артрози, атеросклероз, нирково-кам'яну хворобу.

Надалі з'ясувалося, що можливості ЕДТУК-хелатотерапії значно ширше. Адже ЕДТУК виводить з плазми і всі інші біокатіони, присутні в ній в мікрокількостях. Прийнято вважати, що ці катіони виступають в якості каталізаторів несприятливих для здоров'я вільнорадикальних процесів за участю активних форм кисню, а тим самим активізують небажані процеси перекисного окиснення ліпідів. Отже, роль хелатотерапії виявляється більш широка. І дійсно, вона перешкоджає відкладенню холестерину і відновлює його рівень в крові, знижує кров'яний тиск, дозволяє уникнути ангіопластики, пригнічує небажані побічні ефекти деяких серцевих препаратів, видаляє кальцій з холестеринових бляшок, розчиняє тромби і робить кровоносні судини більш еластичними, нормалізує аритмію, перешкоджає старінню, відновлює силу серцевого м'яза і покращує функції серця, збільшує внутрішньоклітинний вміст калію, регулює мінеральний обмін, відновлює варикозні вени, розчиняє катаракту, усуває захворювання сітківки і знижує потребу в інсуліні у діабетиків, усуває пігментацію шкіри, застосовується в лікуванні остеоартритів і ревматоїдних артритів, сприяє усуненню наслідків інсульту, корисна при лікуванні хвороби Альцгеймера, перешкоджає виникненню раку, покращує пам'ять і проявляє безліч інших позитивних ефектів.

Деякі фахівці навіть пропонують ЕДТУК-хелатотерапію в якості ефективною альтернативи коронарного шунтування, зазіхаючи на самі досконалі досягнення сучасної хірургії.

7.2.5. Фітин

Високим ступенем комплексоутворення відрізняється також *фітин* – складний органічний препарат, що представляє собою суміш кальцієвих і магнієвих солей інозитфосфорних кислот.



Фітин

Його отримують зі знежиреного конопляного жмиху. За даними професора Ж. І. Абрамової, фітин повністю захищає тварин, отруєних смертельними дозами свинцю. При цьому він на відміну від солей ЕДТУК виводить отруту переважно через шлунково-кишковий тракт, а не через нирки. Фітин – абсолютно нешкідливий лікувальний препарат з денною дозою близько 1,5 г; він може бути рекомендований і при отруєнні іншими отруйними металами, причому для повного виведення отрути з організму допускається призначення такої дози фітину протягом декількох тижнів.

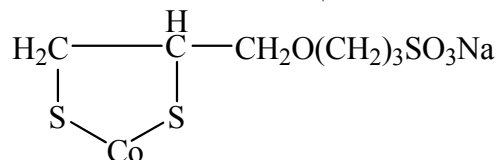
7.2.6. Комплексонати заліза

Широке застосування в медицині знайшов препарат заліза – *фероцин*. Препарат є комплексною сполукою – калій-залізо гексоціаноферрат (KFe[Fe(CN)₆]). Використовується в аналітичній хімії, де відомий як берлінська лазур. Препарат міцно зв'язує радіоактивні ізотопи цезію і рубідію, попереджаючи їх всмоктування з кишечника, що дозволяє прискорити їх виведення з організму.

Застосовують для надання першої допомоги і подальшого лікування при інтоксикаціях (отруєннях) радіоізопами цезію і рубідію, а також продуктами поділу урану, що містять ці радіоізопаи.

7.2.7. Кобальтові комплексонати

Останнім часом все частіше підкреслюється значення кобальтових сполук при отруєннях синильною кислотою та її похідними. Хоча хімічна спорідненість кобальту до ціаніду відома ще з кінця XVIII століття, практичне його використання в якості антидоту стало можливим з появою малотоксичних кобальтових комплексонатів. Це насамперед Co_2EDTA , молекули якого зв'язують негативно заряджений CN^- іон за рахунок вільних координаційних валентностей. Певний інтерес представляють такі похідні кобальту, які включають залишки меркаптосполук. Останні самі по собі мають помітним захисним ефектом при ціанідній інтоксикації. Так, в експериментах на тваринах, отруєних смертельними дозами ціаніду натрію, було показано антидотну (як профілактичну, так і лікувальну) дію CoDPEC – речовини, в якій кобальт включений в п'ятичленний цикл:



Антиціанідом виявився також постійно необхідний організму вітамін B_{12} (гідроксокобаламін), в молекулі якого до атома кобальту приєднана гідроксильна група. Його детоксикаційна дія зводиться до заміщення гідроксилу на CN -групу. Утворений в результаті даної реакції комплекс є не що інше, як згаданий вітамін B_{12} .

Кобальтові комплексонати дуже ефективні для видалення деяких токсичних аніонів. Наприклад, етилендіамінтетраацетат кобальту (II), який утворює змішанолігандний комплекс з CN^- , може бути рекомендований як антидот при отруєннях ціанідами. Аналогічний принцип лежить в основі способів виведення токсичних органічних речовин, у тому числі пестицидів, що містять функціональні угруповання з донорними атомами, здатними до взаємодії з металом комплексонату.

7.2.8. Комплекси золота

Препарати золота (Ауранофін і ауротіомалат, він же кризанол, міокрізин, тауредон та ін.) використовують для лікування ревматоїдного артрити вже більше 75 років. Вперше їх застосували з цією метою в далекому 1929 році. До недавнього часу у ревматологів препарати золота були найпопулярнішою групою базисних препаратів для ліку-

вання ревматоїдного артриту. Але останнім часом, з появою такого препарату, як метотрексат, їх визначили в групу препаратів "другого ряду" і стали використовувати дещо рідше – в основному через те, що метотрексат зручніше в застосуванні, краще переноситься хворими і рідше викликає побічні реакції. Однак тим хворим, яким не підійшов метотрексат, цілком можна призначити препарати золота – звичайно, за відсутності явних протипоказань. Помічено, що препарати золота краще допомагають тим пацієнтам, у яких хвороба почалася недавно, тобто вони корисні при початкових стадіях ревматоїдного артриту. При цьому вважається, що особливо добре препарати золота допомагають тим хворим, у яких хвороба прогресує швидко, відзначаються різкі болі в суглобах і багатогодинна ранкова скутість, рано з'явилися ревматоїдні вузлики, особливо якщо при цьому пацієнту погано допомагають нестероїдні протизапальні препарати.

Крім того, препарати золота рекомендують призначати тим, у кого рано з'явилися кісткові ерозії (на рентгені) і відзначаються високі показники РФ – ревматоїдного фактора в крові. Тобто препарати золота в основному допомагають при серопозитивному ревматоїдному артриті, і набагато гірше – при серонегативному, коли в крові не знаходять підвищення ревматоїдного фактора. При серопозитивному ревматоїдному артриті тривале використання препаратів золота здатне істотно загальмувати прогресування симптомів хвороби і руйнування суглобного хряща, уповільнити утворення кісткових кіст і ерозій (узур), а також нерідко покращує мінералізацію кісток. У поодиноких хворих спостерігали навіть загоєння кісткових ерозій (узур) всередині уражених кісточок кистей рук і стоп.

Препарати золота непогано допомагають при ряді серйозних ускладнень ревматоїдного артриту – синдромі Фелти і так званому сухому синдромі (синдромі Шегрена), хоча в останньому випадку препарати золота лікують тільки суглобові прояви хвороби, а не власне сухий синдром. Золото показано також при ювенільному ревматоїдному артриті, тобто при дитячому варіанті класичного серопозитивного ревматоїдного артриту.

Є у препаратів золота й інші додаткові переваги. На відміну від метотрексату та інших імунодепресантів їх можна використовувати при супутніх хронічних інфекціях, і при онкологічних захворюваннях (у тому числі перенесених у минулому). Крім того, з'ясувалося, що препарати золота володіють антибактеріальною і протигрибковою дією, а також здатні пригнічувати збудника виразки шлунка і гастриту –

бактерію хелікобактер пілорі. У цілому препарати золота приносять суттєве полегшення приблизно 70-80% хворим. Перші позитивні зміни можна побачити вже через 2-3 місяці після початку лікування, а найкращого результату слід очікувати через півроку – рік від початку ауротерапії (повна відсутність лікувального ефекту препаратів золота через 4-5 місяців терапії свідчить про недоцільність їх подальшого застосування).

Механізм дії (остаточно невідомий): препарати золота накопичуються в системі моноклеарних фагоцитів та синовіальній оболонці, де довго зберігаються, гальмують функцію макрофагів, нейтрофілів, презентацію макрофагами антигену Т-хелперів, гальмують імунопатологічні реакції та виникнення ревматоїдного фактора, пригнічують активність комплементу, синтез протизапальних простагландинів, вихід з лізосом протеолітичних ферментів.

Кризанол – препарат являє собою суміш 70 % кальцію ауротіо-пропанолсульфоната і 30 % кальцію глюконату. 1 мл препарату містить 17 мг золота.

Механізм дії препаратів золота недостатньо ясний. Однак вважають, що їх лікувальну дію частково обумовлено впливом на імунні процеси: вони інгібують гуморальний імунітет (пригнічують тканинні захисні сили організму), одночасно стимулюючи клітинні імунні реакції, у зв'язку з чим їх можна умовно віднести до імуномодуючих препаратів (лікарських засобів, що впливає на захисні сили організму).

Кризанол є одним з основних золотовмісних препаратів, що застосовуються в якості базисних засобів при лікуванні ревматоїдного артрити (інфекційно-алергічної хвороби з групи колагенозів, що характеризується хронічним прогресуючим запаленням суглобів).

Міокрізин – натрієва сіль ауротіояблучної кислоти з вмістом в ампулах по 20 і 50 мг препарату і відповідно 10 і 25 мг золота.

Фармакологічна дія та показання до застосування: див. *Кризанол*.

Ауранофін (Синоніми: актил, ауропан, рідаура)

Препарат золота для прийому всередину. Випускається в таблетках (в 3 мг препарату міститься 0,87 мг золота).

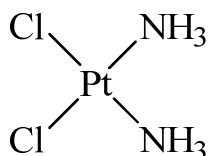
Володіє протизапальною, десенсибілізуючою (перешкоджає виникненню або гальмує розвиток алергічних реакцій) і певну імунодепресивну (пригнічує імунітет – захисні сили організму) дію. Блокує вихід у тканини лізосомальних ферментів (внутрішньоклітинних біологічно активних речовин, що руйнують клітини організму). Уповільнює перебіг ревматоїдного артрити.

Показання до застосування: прогресуючі або гострі ревматоїдні артрити.

7.2.9. Комплекси платини

Окремо в ряду хімічних сполук, що специфічно взаємодіють з біомолекулами – ДНК, білками та амінокислотами, стоять комплекси платини. Це порівняно новий напрямок в хімії біологічно активних речовин, хоча деякі комплекси на основі платини вже широко використовуються в медичній практиці, і займають одне з провідних місць серед фармакологічних препаратів, що використовуються в хіміотерапії раку.

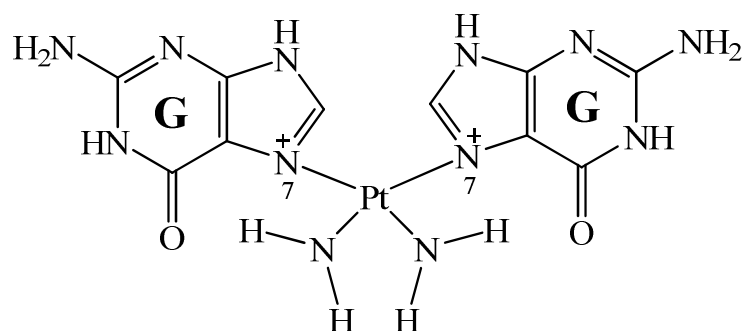
З початку 1980-х років *цис*-дихлородіаміноплатина стала використовуватися в клінічній практиці під назвою цисплатин – цитотоксичний препарат алкілюючої дії – похідне платини (сіль Пейроні) $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$.



Цей препарат має виражені цитотоксичні, бактерицидні і мутагенні властивості. В основі вищеперерахованих біологічних властивостей, за загально визнаною думкою, лежить здатність сполуки утворювати міцні специфічні зв'язку з ДНК. Цей комплекс платини в даний час широко використовується в медицині як протираковий засіб.

З нуклеотидними основами ДДП (дихлородіаміноплатина, синонім цисплатин) утворює продукти витіснення обох атомів хлору з координаційної сфери Pt. З пуриновими нуклеотидами атом платини зв'язується не через екзоциклічну аміногрупу, як можна було б припустити, а через гетероциклічний атом азоту N^7 , утворюючи комплекси складу *цис*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Guanine-N}^7)_2$ і *цис*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Guanine-N}^7)(\text{Adenine-N}^7)$.

Різке переважання перших (виявлене в конкурентних реакціях) пояснюється утворенням додаткового водневого зв'язку між протоном аміногрупи і екзоциклічним C^6 -киснем гуаніну. З цитозином зв'язування відбувається через N^3 , з тиміном і урацилом в нейтральному розчині зв'язування слабше. Ряд «уподобань» можна побудувати таким чином: $\text{Guanine-N}^7 \gg \text{Adenine-N}^7 > \text{Adenine-N}^1 > \text{Cytidine-N}^3 \gg \text{Thymine} \ \& \ \text{Uracil}$. Наявність фосфатної групи в 5'-положенні фуранозного циклу прискорює реакцію через утворення водневих зв'язків між киснем фосфату і протонами амін лігандів.



Інший протипухлинний препарат – оксаліплатин, відноситься до нового класу сполук на основі платини, в яких атом платини утворює комплексний зв'язок з 1,2-діаміноциклогексаном (ДАЦГ) і оксалатної групою. Оксаліплатин має протипухлинну активність при різних видах пухлин, включаючи колоректальний рак. Ефективний також при лікуванні пухлин, стійких до цисплатини. Проте всі ці препарати мають ряд серйозних протипоказань.

Найбільш перспективні в даний час препарати платини – так звані препарати другого покоління, що володіють покращеними показниками протипухлинної активності і токсичності в порівнянні з цисплатином.

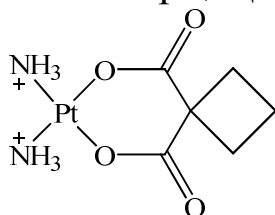
Цисплатин (Синоніми: Платидіам, Платінол, ДДП, ДДР, Платиліт, Сісплатин)

Механізм протипухлинної дії препарату (та інших похідних платини) пов'язаний зі здатністю до біфункціонального алкілування ниток ДНК (здатністю викликати хімічні процеси в клітині, що призводять до порушення стабільності ДНК – складової частини ядра клітини, відповідальної за перенесення спадкової інформації), що призводить до тривалого придушення біосинтезу (процесу утворення в організмі) нуклеїнових кислот і загибелі клітини. Здатність препарату викликати регресію первинних пухлин і метастазів (зворотний розвиток раку на місці його виникнення і в місцях його поширення) пов'язана також із впливом на імунну систему організму. Цисплатин неефективний при прийомі всередину.

Показання до застосування: застосовують цисплатин окремо або в комплексній терапії (у поєднанні з метотрексатом, циклофосфатом, тіогуаніном, протипухлинними антибіотиками та іншими протипухлинними препаратами) при злоякісних пухлинах яєчка і яєчників, раку шийки матки, сечового міхура, при плоскоклітинному раку області голови та шиї, при остеогенній саркомі (злоякісні пухлини, що виникає з остеобластів – клітин кістки). Застосовують також у комплексній терапії лімфогранулематозу (раку лімфатичної системи, при якому в лі-

мфатичних вузлах і внутрішніх органах утворюються щільні утворення, що складаються з швидко зростаючих кліток) і лімфосарком (злоякісних пухлин, що виникають з незрілих лімфоїдних клітин).

Карбоплатин (Синоніми: Бластикарб, Цитокарб).

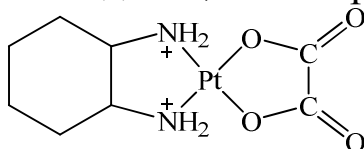


Протипухлинний засіб. Відноситься до групи платинових похідних. Механізм дії пов'язують з утворенням "зшивок" між сусідніми парами основ гуаніну в ДНК, що призводить до придушення біосинтезу нуклеїнових кислот і загибелі клітин. На відміну від препарату цисплатину володіє меншою нефротоксичністю (пошкоджуючим впливом на нирки), ототоксичністю (шкідливу дію на органи слуху) і нейротоксичністю (пошкоджуючим впливом на нервову систему).

Показання до застосування: рак яєчників, герміногенна пухлина (злоякісна пухлина, що утворилася з статевих клітин зародка) яєчка і яєчників, семінома (злоякісна пухлина, яка розвивається з тканин яєчок, що виробляє чоловічі статеві клітини – сперматозоїди), меланома (рак, що розвивається з пігментоутворюючих клітин), пухлини голови та шиї, рак легені, рак шийки матки, рак сечового міхура, остеогенна саркома (злоякісна пухлина, що виникає з остеобластів – клітин кістки), дрібно- і недрібноклітинний рак легені, нирки, товстої і прямої кишки, молочної залози, саркома м'яких тканин, рак ендометрію, рак щитовидної залози, мезотеліома плеври.

Основні побічні ефекти: гематотоксичність, аплазія лімфоїдної тканини, атрофія статевих залоз, ушкодження епітелію кишечника.

Оксаліплатин (Синоніми: Медакса, Оксатера)



Оксаліплатин є антинеопластичних лікарським засобом, що належить до нового класу сполук на основі платини, містить комплекс атома платини з 1,2-діаміноциклогексаном (DACH) і оксалатної групою.

Оксаліплатин являє собою окремий енантіомер, *цис*-[оксалато-(*транс*-1-1-1,2-DACH)платина]. Оксаліплатин як *in vitro*, так і *in vivo* демонструє широкий спектр протипухлинної активності, заснованої на цитотоксичності в різних моделях систем пухлин, включаючи моделі раку ободової і прямої кишки у людини. Оксаліплатин також де-

монструє *in vitro* і *in vivo* активність у різних резистентних до цисплатину моделях. Відзначають синергічну цитотоксичну дію в комбінації з 5-фторурацилом як *in vitro*, так і *in vivo*.

Дослідження механізму дії оксаліплатину показує, що водні похідні, які утворюються внаслідок біотрансформації оксаліплатину, взаємодіють з ДНК з утворенням як між-, так і внутрішньоланкових поперечних зв'язків, що призводить до порушення синтезу ДНК і обумовлює цитотоксичну і протипухлинну дію.

Показання до застосування: в комбінації з 5-фторурацилом і фолієвою кислотою для допоміжної терапії стадії III (С за Дюком) раку ободової кишки після повного хірургічного видалення первинної пухлини; лікування метастатичного колоректального раку.

Поліплатилен - високомолекулярна сполука платини з ДНК.

Поліплатилен проявляє протипухлинні властивості завдяки здатності гальмувати синтез ядерної ДНК, необоротно уражає клітини, які знаходяться в G₁-фазі циклу. При введенні поліплатиліну зменшується маса пухлини, при максимально допустимому дозуванні досягається висока протипухлинна активність та запобігається ураження нормальних тканин. Препарат ефективний при терапії пухлин з набутою лікарською стійкістю до інших хіміопрепаратів, включаючи цисплатин.

Показання до застосування: для лікування хворих з поширеними формами злоякісної пухлини (яєчника, печінки, шлунка, підшлункової залози, товстої і прямої кишки, легенів, головного мозку, голови і шиї, саркоми кісток і м'яких тканин), у тому числі супроводжуються полісерозитом з вираженою раковою токсемією, при канцероматозі черевної порожнини і асциті. Поліплатилен застосовують також у разі резистентної до початкового лікування пухлини і пухлини, нечутливою до стандартної терапії.

Таким чином, в даний час можна говорити про безсумнівні успіхи і широкі перспективи хелатотерапії у пошуках та застосуванні лікарських засобів. Практичне використання цих засобів виявилось особливо результативним при професійних хронічних інтоксикаціях сполуками свинцю, ртуті та радіоактивних елементів, при лікуванні різних форм ревматоїдного артрити, а також при лікуванні раку.

Враховуючи вищевикладені фактори, можна зробити висновок, що хелатотерапія є одним з перспективних напрямків сучасної медицини.

7.3. Біокомплексні сполуки

Біокомплексні сполуки значно різняться по стійкості. Одні з них настільки міцні, що постійно знаходяться в організмі і виконують певну функцію. Роль металу в таких комплексах високоспецифічна: заміна його навіть на близький за властивостями елемент призводить до значної або повної втрати фізіологічної активності. Прикладами таких сполук є гемоглобін, вітаміни В₁₂, хлорофіл і деякі металоферменти, наприклад, цитохроми. В організмі присутні і менш міцні комплекси, які утворюються тільки для виконання певних функцій, після чого розпадаються: наприклад, утворення іоном металу і ферментом комплексної сполуки на період здійснення каталізу.

Більшість таких ферментів мають каталітичну активність, але без іона металу вона буде нижчою. Іони металів виконують функцію активаторів. Специфічність металів в цих комплексах не виражена. Він може бути замінений на інший метал без втрати фізіологічної активності. До біологічних сполук із невисокими значеннями констант стійкості можна віднести сполуки, які стабілізують складні структури. Наприклад, утворення металополінуклеотидних комплексів стабілізує подвійну спіраль ДНК. Комплекси з ДНК (в основному з донорним атомом кисню, фосфатних груп, частково з донорними атомами азоту основ) утворюють двозарядні іони марганцю, кобальту, заліза і нікелю. Вони взаємозамінні. Проміжну позицію між цими двома групами біокомплексів займають дисоціюючі металоферменти. Іони металів в цих комплексах виконують функції кофактора. Наприклад, карбоксипептидаза у відсутності іона металу неактивна. Максимальна активність у присутності іона цинку. Отже, з підвищенням міцності комплексу підвищується специфічність його біологічної дії.

У живих організмах діє велика кількість ферментів, до складу яких входять іони металів, що виконують такі функції: 1) вони є електрофільною групою активного центру ферменту і полегшують взаємодію з негативно зарядженими ділянками молекул субстрату, 2) іон металу формує каталітично активну конформацію структури ферменту, 3) у ряді випадків іони металу, які можуть перебувати в змінних ступенях окиснення, беруть участь у транспорті електронів (багатоядерні комплекси). В організмі підтримуються постійними концентрації іонів *d*-елементів за рахунок існування механізму металолігандного гомеостазу, основними ланками якого є: всмоктування, розподіл, транспорт, депонування і елімінація. Параметри всмоктування та елімінації в но-

рмі збалансовані, тобто при зменшенні надходження в організм того чи іншого мікроелементу зменшується його виведення і навпаки. Для підтримки постійної концентрації іонів металів в організмі існують депоновані і транспортні форми. Наприклад, залізо в організмі ссавців депонується у складі феритину – водорозчинного білка, в якому знаходиться міцелярне ядро неорганічної сполуки заліза (III). У депонованій формі знаходиться близько 25% заліза.

Регуляція металолігандного гомеостазу здійснюється за допомогою нервової, ендокринної та імунної систем. Комплексонати перехідних металів забезпечують збалансованість мінерального живлення, активізують метаболічні процеси, інтенсифікують ріст і розвиток організму. Найбільшу близькість у біологічній дії (процесах імуногенезу, кровотворення, стимулює ефект) показали комплексонати, утворені іонами металів в ступені окиснення +2, подібні за електронною структурою атома. Це обумовлює неспецифічність в їх біологічній дії, підтримується і активно проявляється в присутності полідентатних лігандів – комплексонів. Комплексонати, утворені іоном металу з більш високим ступенем окислення, малим розміром іону, більш високою спорідненістю до електрону, володіють найвищим стимулюючим ефектом. Для іонів перехідних металів в біологічній дії їх комплексонатів характерно більш горизонтальна схожість, ніж вертикальна в періодичній системі Д. І. Менделєєва в ряду Ti–Zn. За інтенсивністю їх стимулюючої дії на організм їх можна розташувати в наступний ряд: $Ti^{4+} > Fe^{3+} > Cu^{2+} > Fe^{2+}$.

Тож, як було вищесказано, в живому організмі *d*-елементи приймають участь в біохімічних процесах у вигляді біокомплексів металів (табл. 2). Лігандами в цих біокомплексах, як видно з таблиці, можуть виступати кислотні залишки, пептиди, білки, гормони, нуклеїнові кислоти та деякі інші біологічно активні речовини.

Біокомплекси *d*-металів з білковими молекулами називаються **біокластерами**. Всередині біокластера знаходиться порожнина. До неї входить метал, що взаємодіє з донорними атомами груп: гідроксильних –OH⁻, сульфгідрильних –SH⁻, карбоксильних –COO⁻, аміногруп –NH₃⁺ білків, амінокислот. В залежності від розмірів порожнини, а також від природи електродонорних атомів, що її утворюють, від їх розташування в просторі, в порожнину можуть потрапити лише «особливі» метали. Для цього необхідно, щоб діаметр іонів відповідав діаметру порожнини.

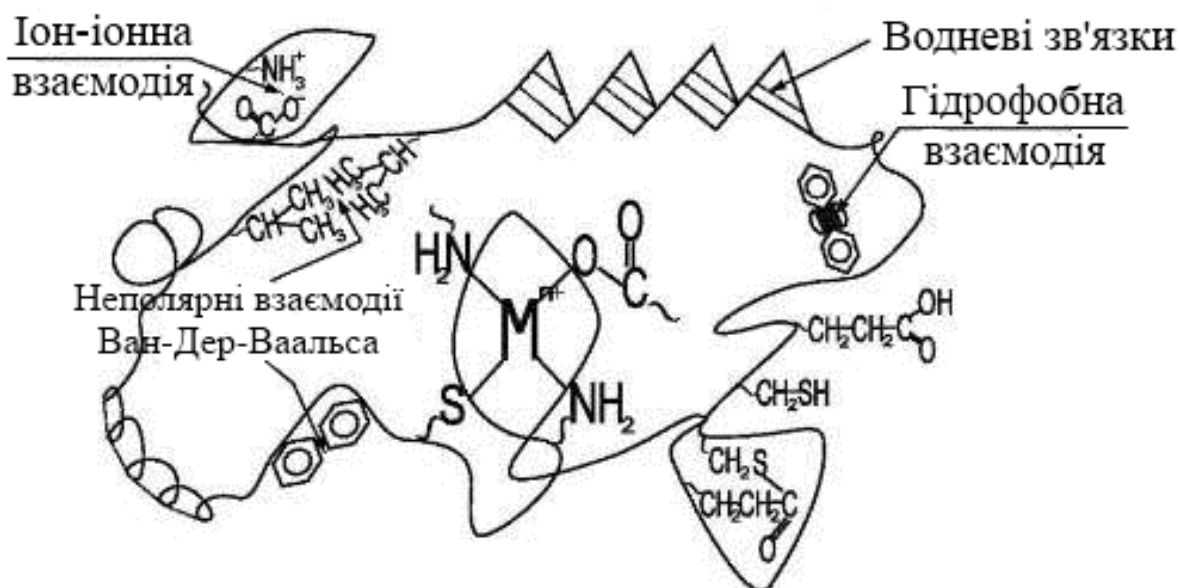


Рис. 7.1. Схематичне зображення структури біокластерів певних розмірів білкових комплексів з іонами d -елементів. Типи взаємодій білкової молекули. M^{n+} - іон металу активного центру.

Найбільш відомі металоферменти – карбоангідраза, ксантиноксидаза, цитохроми – є біокластерами; порожнини утворюють центри ферментів, що містять відповідно цинк, молібден, залізо (табл. 7.1).

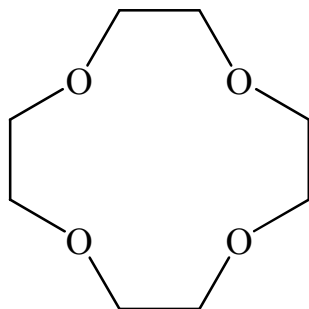
В залежності від біологічної функції розрізняють такі групи біокомплексів металів: транспортні, акумулятори (накопичувачі), біокатализатори, активатори інертних процесів. Транспортні біокомплекси в організмі є постачальниками кисню та біметалів. Важливими транспортними формами можуть бути комплекси металів з аніонами амінокислот. Звісно, координація металу з амінокислотними залишками здійснюється через азот аміногрупи чи кисень карбоксильної групи. В ролі координуючого металу можуть виступати кобальт, нікель, цинк, залізо, та ін. До числа біокомплексів d -металів, що виконують транспортні функції, відноситься, наприклад, залізомісний фермент трансферрин. Роль акумуляторів виконують біокомплекси – міоглобін та ферити, що містять залізо.

Таблиця 7.1. Характеристика деяких металоферментів біокомплексів

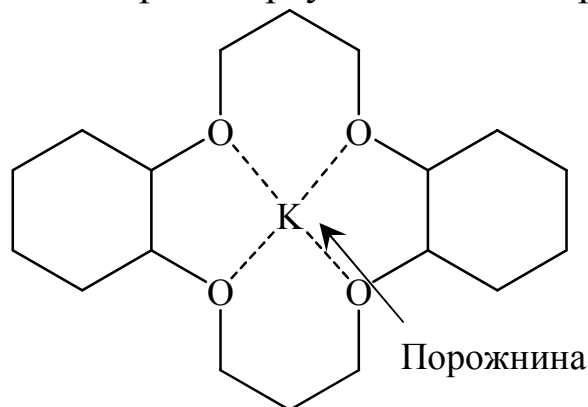
Металофермент	Централь- ний атом	Лігандне оточення	Об'єкт конче- нтрування	Дія ферменту
Карбоангідраза	Zn (II)	Амінокислот- ні залишки	Еритроцити	Каталізує зворотню гідратацію вуглекислого газу $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ +$
Карбоксипептида- за	Zn (II)	Амінокислот- ні залишки	Підшлункова залоза, кишеч-	Каталізує розщеплення білків шляхом гідролізу кінцевих
Каталаза	Fe (III)	Амінокислот- ні залишки, гісти-лин ти-	Кров	Каталізує реакцію розкладу пе- роксиду водню: $H_2O_2 = H_2O + O$
Пероксидаза	Fe (III)	Білки	Тканини, кров	Каталізує окиснення субстратів (RH ₂) пероксидом водню: $RH_2 + H_2O_2 = R + 2H_2O$
Цитохромоксидаза	Cu (II)	Амінокислот- ні залишки	Серце, печінка, нирки	Каталізує відновлення кисню в дихальній ланці мітохондрій: $2\bar{e} + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow O^{2-}$
Піруваткарбокси- лаза	Mn (II)	Білки тканин	Печінка, щито- видна залоза	Каталізує процес карбоксилю- вання пірвіноградної кислоти
Альдегідоксидаза	Mo (VI)	Білки тканин	Печінка	Приймає участь в окисненні альдегідів
Рибонуклеотидре- дуктаза	Co (II)	Білки тканин	Печінка	Приймає участь в біосинтезі рибонуклеїнових кислот

7.4. Інші види комплексних сполук

Серед природних комплексних сполук особливе місце займають макрокомплекси на основі циклічних поліпептидів, що містять внутрішні порожнини певних розмірів, в яких знаходиться декілька кисневмісних груп, здатних зв'язувати катіони тих металів, у тому числі натрію і калію, розміри яких відповідають розмірам порожнини. Такі речовини, перебуваючи в біологічних матеріалах, забезпечують транспорт іонів через мембрани і тому називаються **іонофорами** – це природні сполуки здатні утворювати іон-дипольні комплекси з катіонами лужних і лужноземельних металів. В даний час отримані синтетичні аналоги іонофорів, звані *краун-ефіри* або *коронанди*. Вони розрізняються розмірами макроциклів і здатні утримувати катіони тільки певних металів, що дозволяє їх використовувати як «молекулярні сита».



Наприклад, валіноміцин транспортує іон калію через мембрану.

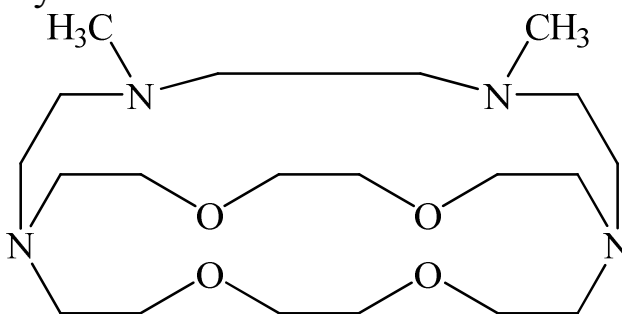


Валіноміцин-дициклогексил-14-краун-4

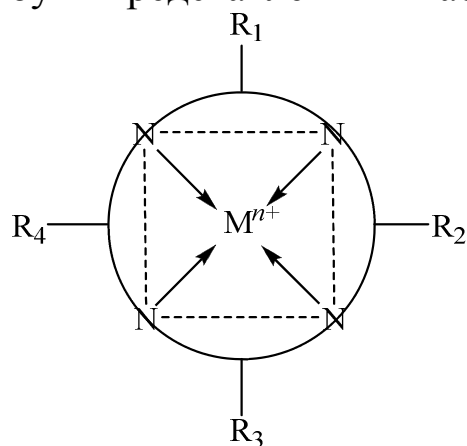
За допомогою іншого поліпептиду – грамїцидіну А, – здійснюється транспорт катіонів натрію з естафетного механізму. Цей поліпептид згорнутий в «трубочку», внутрішня поверхня якої вистелена оксигеновмісними групами. У результаті виходить досить великої довжини гідрофільний канал з певним перетином, відповідним розміру іона натрію. Іон натрію, входячи в гідрофільний канал з одного боку, пе-

редається від одного до іншого кисневого угруповання, подібно естафеті по іонопровідному каналу. Отже, циклічна молекула поліпептиду має внутрішньомолекулярну порожнину, в яку може увійти субстрат певного розміру, геометрії за принципом ключа і замка. Порожнина таких внутрішніх рецепторів облямована активними центрами (ендорекцепторами). Залежно від природи іона металу може відбуватися нековалентні взаємодії (електростатична, утворення водневих зв'язків, ван-дер-ваальсові сили) з лужними металами і ковалентні з лужноземельними металами. В результаті цього утворюються *супрамолекули* – складні асоціати, які складаються з двох частинок або більше, утримуваних разом міжмолекулярними силами

Криптанди – це бі- і поліциклічні полідентатні ліганди, що утворюють хелатні сполуки з катіонами металів. При цьому катіони металу координуються таким чином, що іон виявляється «захованим» в циклічній порожнині ліганду. Криптанди характеризуються високою специфічністю до різних іонів металу. Наприклад, синтезовані криптанди з високою специфічністю до іонів стронцію, що дозволяє виводити його з організму.



Найбільш поширені в живій природі тетрадентатні макроцикли - **порфіни** та близькі до них за структурою кориноїди. Схематично тетрадентний цикл може бути представлений в наступному вигляді



Тетрадентантний макроцикл

де дуги означають однотипні вуглецеві ланцюги, що з'єднують донорні атоми азоту в замкнутий цикл; R_1, R_2, R_3, R_4 – вуглеводневі радикали; M^{n+} – іон металу: в хлорофілі – іон Mg^{2+} , в гемоглобіні – іон Fe^{2+} , в гемоціаніні – іон Cu^{2+} , у вітаміні B_{12} (кобаламін) – іон Co^{2+} . Донорні атоми азоту розташовані по кутах квадрата (позначені пунктиром). Вони жорстко зкоординовані у просторі. Тому порфіріни та кориноїди утворюють міцні комплекси з катіонами різних елементів і навіть лужноземельних. Істотно, що незалежно від дентатності ліганду хімічний зв'язок і будова комплексу визначаються донорними атомами. Так, наприклад, комплекси міді з NH_3 , етилендіаміном і порфіріном мають однакову квадратну будову і схожу електронну конфігурацію. Але полідентатні ліганди зв'язуються з іонами металів набагато сильніше, ніж монодентатні ліганди з тими ж донорними атомами. Міцність етилендіамінового комплексу на 8-10 порядків більше, ніж міцність тих же металів з аміаком.

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЗЧИК

комплексонів, індикаторів, лікарських речовин та лікарських форм

алюмінію гідроксид 123-127
алюмінію фосфат висушений 123-127
алюмініон 166
амонійна сіль пурпурової кислоти 60
антилюїзит 162
ауранофін 176
ауротіомалат 174
барію сульфат 153
вісмуту нітрат основний 129-134
гранозан 164
димедролу гідрохлорид 151
димеркаптобурштинна кислота (сукцімер) 164, 165
динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти 45-47
динатрію едетат 46-47
дитизон 25, 61
дифенілкарбазид 27
дифенілкарбазон 27, 144
діетилентриамінпентаоцтова кислота 36
еріохромовий чорний Т 52, 56
етилендіамін-N,N'-діоцтова-N,N'-диметилфосфонова кислота 39
етилендіаміндіізопропілфосфонова кислота 39
етилендіамінтетраметилфосфонова кислота 39
етилендіамінтетраоцтова кислота 22, 35-37, 168
N-етилетилендіамін-N,N',N'-триоцтова кислота 36
заліза(II) сульфат гептагідрат 134-138
залізоамонійні галуни 28
імінодіоцтова кислота 36
кальконкарбонова кислота 58, 62
кальконкарбонової кислоти індикаторна суміш 62
кальціон ІРЕА 63, 66
кальціона ІРЕА розчин 63
кальцію глюконат 104-112
кальцію карбонат 104-112
кальцію хлорид гексагідрат 104-112
кальцію хлорид дигідрат 104-112
кальцію лактат пентагідрат 104-112

карбоплатин 179
катехіновий фіолетовий 52, 137
кислотний хромовий синій 57
кислотний хромовий темно-синій 57, 63
кислотний хромовий чорний спеціальний 56
кислотного хром темно-синього індикаторна суміш 63
кислотного хром темно-синього розчин 64
кисотно-основне титрування 91
кисотно-основні індикатори 91
кобальтові комплексонати 174
комплекси золота 174
комплекси платини 177
комплексон I 38
комплексон II 36
комплексон III 45
комплексон IV 38
комплексонати заліза 173
коронанди (краун-ефіри) 185
n-крезол-2-метиленімінодіоцтова кислота 50
кризанол 176
криптанди 186
ксидіфон 170
ксиленоловий оранжевий 58, 62
ксиленолового оранжевого індикаторна суміш 62
магнію карбонат важкий 99-105
магнію карбонат легкий 99-105
магнію оксид важкий 99-105
магнію оксид легкий 99-105
магнію сульфат гептагідрат 99-105
магнію хлорид гексагідрат 99-105
магнію хлорид 99-105
магнезон ІРЕА 64
магнезон ІРЕА розчин 64
мазь цинкова 152
металоферменти 184
міді сульфат 95-98
міді сульфат пентагідрат 95-98
міокрізин 174
мурексид 60, 64

мурексиду індикаторна суміш 64
мурексиду розчин 64
натрію едетат 46
нітрілтриметиленфосфонова кислота 36
нітрілтриоцтова кислота 36
o-діамінциклогексантиетраоцтова кислота 36
оксаліплатин 179
o-оксіфеніліміноіоцтова кислота 36
пектин 166
пеніциламін 165
пентацин 170
пірокатехіновий фіолетовий 59, 64, 65
пірокатехінового фіолетового розчин 65
плюмбон ІРЕА
поліплатилен 180
протравний чорний 11 62
протравного чорного 11 індикаторна суміш 63
розчин кальцію хлориду 139
розчин кальцію лактату 140
розчин кальцію глюконату 141
розчин магнію сульфату 141
розчин Рінгера 142
розчин ртуті дихлориду 144
розчин цинку сульфату 145, 147, 149
ртуті хлорид 120-123
свинцю оксид 127-130
сульфарсазен 65
сульфарсазена розчин 65
сульфосаліцилова кислота 61
тауредон 174
тетацин 168
трилон А 36
трилон Б
тримефацин 170
унітіол 163
фероцин 173
фенілімінодіоцтова кислота 50
фітин 173
фосфіцин 170

хелатон III 58
хлорвінілдіхлоарсин 162
цинку оксид 112-118
цинку сульфат гептагідрат 112-118
цинку хлорид 112-118
циспластин 178

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахметов Н.С. Общая и неорганическая химия. Учеб. для вузов. - 4-е изд. испр. - М.: Высш. шк., Изд. центр „Академия”, 2001. – 743 с., ил.
2. Басоло Ф., Джонсон Р. Химия координационных соединений. - М.: Мир, 1966. - 238 с
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фармац. фак. мед. ин-тов. - М.: Высш. шк., 1985. - 768 с.
4. Васильев В.П. Аналитическая химия. В 2 кн. Кн.2. Физико-химические методы анализа: Учеб. для студ. вузов, обучающихся по химико-технол. спец. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Дрофа, 2002. - 384с.
5. Государственная фармакопея СССР XI-го изд. Выпуск 1 и 2. - М.: Медицина, 1987, 1989.
6. Государственная фармакопея СССР X изд. - М.: Медицина, 1968. - 1078 с.
7. Глінка Н.П. Общая химия: Учебное пособие для вузов. – 21-е изд., стереотипное / Под ред. Рабиновича В.А. – Л.: Химия, 1980. – 720 с.
8. Гринберг А.А. Введение в химию комплексных соединений. - Москва-Ленинград: Химия, 1966. - 632 с.
9. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с..
10. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
11. Компендиум. Лекарственные препараты 2002/2003.
12. Ключев М.А., Волков О.В., Ермакова В.Я., Скулкова Р.С. Справочник. Лекарственные средства 4000 препаратов. М.:Агенство Книжный Дом „Локус”, Гомель: Агентство „РИД”, 1995. – 704 с.
13. Крешков А.П. Основы аналитической химии. Количественный анализ, книга вторая, изд. 4-е, перераб. - М.: Химия, 1976. - 439 с.
14. Кукушкин Ю.Н. Химия координационных соединений. - М.: Высш. шк., 1985. - 312с.
15. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. — М.: Медицина, 1989.
16. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. - М.: Мир, 1997. - 424 с.

17. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия, т. 1 и 2. 1976.
18. Методы анализа лекарств / Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. - К.: Здоров'я, 1984. - 224 с.
19. Николаева Н.Б. Справочник ВИДАЛЬ-2003.
20. Пономарев В.Д. Аналитическая химия в двух частях. Учеб. для фармац. и фак. мед. ин-тов. - М.: Высш. шк., 1982. - Ч.2. Количественный анализ. - 288с.
21. Практикум по аналитической химии: Учеб. пособие для вузов / В.П.Васильев, Р.П.Морозова, Л.А.Кочергина; Под ред. В.П.Васильева. - М.:Химия, 2000. - 328 с.
22. Практическое руководство по физико-химическим методам анализа.; Под ред. И.П.Алимарина, В.М.Иванова. - М.:Изд-во Моск. ун-та, 1987. - 208 с.
23. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И.Фадеева, Т.Н.Шеховцова, В.М.Иванов и др.; Под ред. Ю.А.Золотова. - М.:Высш. шк., 2001. - 463 с.
24. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И.С. Гриценко и др.; Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
25. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. / А.В.Архипова, Л.И.Коваленко, А.Н. Кочерова и др.: Под ред. П.Л.Сенова. - М.: Медицина, 1978. - 360 с.
26. Скопенко В.В. Хімія комплексних сполук. - Київ: "Радянська школа", 1967. - 160 с.
27. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія.- К.: Вища школа, 1973. - 496 с.
28. Угай Я.А. Неорганическая химия: Учеб. для хим. спец. вузов. - М.: Высш. шк., 1989. - 463 с.
29. Черных В.П. Лекарственные препараты Украины (1999-2000), Т.1.
30. Черных В.П. Лекарственные препараты Украины (1999-2000), Т.2.
31. Черных В.П. Лекарственные препараты Украины (1999-2000), Т.3.
32. Шварценбах Г., Флашка Г. Комплексометрическое титрование. - М.: Химия, 1970. -189 с.
33. Chemistry of Elements. – Second Edition N.M.Greenwood, A.Earnshaw. – School of Chemistry University of Leeds, U.K, 1998. – 1341p.

34. Modern Analytical Chemistry. – McGraw Higher Education, 2000. – 781p.
35. Medicinal Applications of Coordination Chemistry. // Chris Jones, John Thornback. – 2005, Oxford: Mass Tag Technologies Ltd. – 353c.

Навчальне видання

КОВАЛЕНКО Сергій Іванович
ВАСЮК Світлана Олександрівна
ПОРТНА Олена Олексіївна

КОМПЛЕКСИМЕТРІЯ У
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗУ

Навчальний посібник
для студентів вищих медичних закладів
IV рівня акредитації

Відповідальна за випуск
Редактор
Художній редактор
Технічний редактор
Коректори

ISBN

Підписано до друку _____. Формат _____. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний. Умов. друк. арк. _____. Умов. фарбовідб. _____. Обл.-вид. арк. _____. Тираж _____ пр. Зам. № _____.