**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Ионометрия ОФС** Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС42-0048-07

Метод ионометрии основан на измерении активности (концентрации) определяемых ионов с помощью ионоселективных (индикаторных) электродов. Ионоселективный электрод обладает избирательной чувствительностью к определенному виду ионов, от содержания которых зависит его потенциал. В основу ионометрии положен принцип потенциометрического анализа, заключающийся в измерении разности потенциалов (электродвижущей силы) индикаторного ионоселективного электрода и электрода сравнения, потенциал которого постоянен.

Зависимость электродвижущей силы электродной системы от активности потенциалопределяющего иона описывается уравнением Нернста:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Е = Ео + 2,303 | R ∙ T | lg a (1), |
| z ∙ F |

где: Е – разность потенциалов между измерительным электродом и электродом сравнения (электродвижущей силы), мВ;

Е0 – стандартное значение электродвижущей силы при а=1, мВ;

R – универсальная газовая постоянная, Дж/(моль∙K);

T – абсолютная температура, К;

F – число Фарадея, Кл/моль;

z – заряд определяемого иона;

а – активность или эффективная концентрация свободных ионов в

растворе, связанная с концентрацией соотношением:

а = f ∙ C (2),

где:

С – молярная концентрация, моль/л;

f – коэффициент активности.

Для очень разбавленных растворов коэффициент активности близок к единице и активность ионов равна концентрации.

Если коэффициент активности поддерживается постоянным, уравнение Нернста принимает вид:

Е = Е0 +  ∙ lg (f ∙ C) (3), где

k = 2,303 − коэффициент, который означает изменение электродвижущей силы на единицу изменения lg a, и может быть рассчитан по формуле при любой температуре:

k = [0,05916 + 0,000198 ∙ (t – 25о С)] (4)

и приведен в табл. 1.

Таблица 1

Значения k при различных температурах

|  |  |
| --- | --- |
| Температура, оС | k , В |
| 15 | 0,0572 |
| 20 | 0,0582 |
| 25 | 0,0592 |
| 30 | 0,0602 |
| 35 | 0,0611 |

Коэффициент активности (f) считается постоянным, если при измерениях во всех анализируемых и калибровочных растворах поддерживается одинаковая ионная сила. Для создания постоянной ионной силы к раствору добавляют раствор индифферентного электролита (фоновый раствор) с концентрацией в 10-100 раз больше, чем суммарная концентрация других ионов в растворе, с тем, чтобы различные количества анализируемого иона не влияли на ионную силу раствора и коэффициент активности определяемого иона оставался постоянным.

Если Е = Е0 +  ∙ lg f = Ео´ и S =  ,

где: S – крутизна электродной функции, то

Е = Ео´ + S lgС = Ео´ - S ∙ рС (5),

где: рС = - lgС.

Таким образом, при постоянной ионной силе раствора и постоянной температуре наблюдается линейная зависимость электродвижущей силы электродной системы от концентрации определяемого иона.

# Измерение активности и концентрации ионов

Ионометрические измерения осуществляют с использованием ионометра (высокоомного вольтметра с входным сопротивлением по крайней мере в 100 раз большим, чем сопротивление используемых электродов), который включает в себя электродную систему и измерительный преобразователь.

В качестве ионоселективных электродов могут использоваться электроды с жидкой (пластифицированные электроды) или с твердой мембраной (монокристаллические, поликристаллические или стеклянные электроды), электроды с заряженными (положительно или отрицательно) или нейтральными подвижными носителями, сенсибилизированные электроды (электроды с ферментативной подложкой, газ-индикаторные электроды). Электродом сравнения служит, главным образом, хлорсеребряный электрод или каломельный электрод с соответствующими индифферентными соединительными жидкостями.

Показания прибора снимают в милливольтах или в единицах рХ. Подготовка ионометра к работе и проведение измерений производятся согласно инструкциям, прилагаемым к прибору. Измерения выполняют при постоянной температуре ± 0,5ºC и постоянной ионной силе раствора. Помещают электроды в испытуемый раствор и снимают установившееся показание при медленном и постоянном перемешивании.

При частых измерениях периодически проверяют стабильность отклика и линейность градуировочного графика в диапазоне концентраций испытуемого раствора. В противном случае проверку проводят перед каждым измерением.

# 1. Метод градуировочного графика

Метод градуировочного графика заключается в построении графика зависимости электродвижущей силы электродной системы от логарифма концентрации стандартных растворов и последующем нахождении концентрации испытуемого раствора по измеренному в нем значению электродвижущей силы электродной системы. Градуировочный (калибровочный) график строится микропроцессором измерительного преобразователя автоматически на основе введенных в него значений электродвижущей силы электродной системы и соответствующих им значений рХ при калибровке иономера в стандартных растворах (двух и более). Подбор концентраций стандартных растворов должен соответствовать диапазону концентраций испытуемых растворов: крайние значения концентраций испытуемых растворов должны находиться внутри линейной области калибровочного графика. Значение рХ в испытуемом растворе находится автоматически с использованием градуировочного графика по измеренному значению электродвижущей силы электродной системы (Е) – рис.1.

Е, мВ

Е4

Е3

Ei

Е2

Е1

рХ4 рХ3  рХi  рХ2  рХ1 рХ

Рисунок 1. Градуировочный график зависимости электродвижущей силы электродной системы от концентрации потенциалопределяющего иона.

Поскольку в разбавленных растворах рХ = - lgC, значение молярной концентрации (моль/л) вычисляют по уравнению:

С = 10 –рХ (6),

Значение массовой концентрации иона (г/л) рассчитывают, исходя из уравнения:

С = М ∙ 10-рХ (7),

где: М – молярная масса иона, г/моль.

При наличии влияния других компонентов испытуемого раствора на потенциал ионоселективного электрода используют метод стандартных добавок.

**2. Метод стандартных добавок**

Метод применим в линейных областях калибровочной кривой.

*2.1.* *Метод многократных добавок*

В испытуемый раствор объемом V, приготовленный, как указано в фармакопейной статье, вводят несколько (не менее трех) порций объемом *V0* ( *V0* ≤ 0,01\*V) раствора с известной концентрацией определяемого иона, соблюдая условие неизменной ионной силы в растворе. Измеряют потенциал до и после каждой добавки и вычисляют разность ΔЕ между потенциалом, измеренным после добавки раствора с известной концентрацией, и исходным потенциалом испытуемого раствора. Полученная величина связана с концентрацией определяемого иона уравнением:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ΔЕ = S ∙ lg (1 + | *C*0 ∙ *V*0 | ), (8) |
| C∙ V |

или

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 10= 1 + | *C*0. ∙ *V*0. | , (9) |
| C∙ V |

где: V − объем испытуемого раствора, л;

C – молярная концентрация определяемого иона в испытуемом растворе, моль/л;

*V*0. − добавленный объем стандартного раствора, л;

*C*0. − концентрация определяемого иона в стандартном растворе, моль/л;

*S −* крутизна электродной функции, определяемая экспериментально при постоянной температуре измерением разности потенциалов двух стандартных растворов, концентрации которых отличаются в 10 раз и соответствуют линейной области калибровочной кривой, мВ.

Строят график зависимости 10 от объема добавки *V*0. и экстраполируют полученную прямую до пересечения с осью абсцисс. В точке пересечения концентрация испытуемого раствора определяемого иона выражается уравнением:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| С = | *C*0. ∙ *V*0. | (10) |
| V |

*2.2 Метод однократной добавки*

К объему V испытуемого раствора, приготовленного как описано в фармакопейной статье, прибавляют объем *V*0. стандартного раствора с концентрацией *C*0.. Готовят контрольный раствор в тех же условиях. Измеряют потенциалы испытуемого и контрольного раствора до и после добавления стандартного раствора. Вычисляют концентрацию C анализируемого иона, используя следующее уравнение и делая необходимые поправки на контрольный раствор:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| С = | *C*0. ∙ *V*0. | (11) |
| 10 ∙ (V + *V*0.) - V |

где: V − объем испытуемого или контрольного раствора, л;

C − концентрация определяемого иона в испытуемом растворе, моль/л;

*V*0 − добавленный объем стандартного раствора, л;

*C*0 − концентрация определяемого иона в стандартном растворе, моль/л;

ΔЕ − разность потенциалов, измеренных до и после добавки, мВ;

S − крутизна электродной функции, определяемая экспериментально при постоянной температуре измерением разности потенциалов двух стандартных растворов, концентрации которых отличаются в 10 раз и соответствуют линейной области калибровочной кривой, мВ.

**3. Потенциометрическое определение рН**

Водородным показателем рН, характеризующим концентрацию ионов водорода в водных растворах, называется отрицательный десятичный логарифм активности ионов водорода

рН = - lg aH+ (12)

Потенциометрическое определение рН заключается в измерении электродвижущей силы электродной системы, где в качестве ионоселективного электрода используют чувствительный к ионам водорода электрод (обычно стеклянный), в качестве электрода сравнения – стандартный электрод с известной величиной потенциала (насыщенный каломельный или хлорсеребряный электроды). На практике для измерения рН применяют метод градуировочного графика. рН испытуемого раствора связан с рН стандартного раствора следующим уравнением:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| рН = рНS - | Е – ЕS | , (13) |
| k |

где: Е – потенциал электрода в испытуемом растворе, мВ;

ЕS – потенциал того же электрода в растворе с известным значением рН (стандартном растворе), мВ;

k − коэффициент, который означает изменение электродвижущей силы на единицу изменения рН, мВ;

pHs – pH стандартного раствора.

**Прибор.** В качестве прибора для потенциометрического определения рН используют иономеры или рН-метры с чувствительностью не менее 0,05 единиц рН или 3 мВ. Калибровка приборов производится по стандартным буферным растворам, приведенным в общей фармакопейной статье «Буферные растворы».

**Методика.** Все измерения проводят при одной и той же температуре в интервале от 20 до 25 ºС, если нет других указаний в фармакопейной статье. В табл. 2 приведена зависимость значений рН от температуры для различных стандартных буферных растворов, используемых для калибровки прибора. Для приготовления указанных растворов могут быть использованы стандарт-титры для приготовления буферных растворов − рабочих эталонов рН (фиксаналы) промышленного производства.

Таблица 2

рН стандартных буферных растворов при различных температурах

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Температура, ºС | 0,05 М раствор калия тетраоксалата | Насыщенный при 25оС раствор калия гидротартрата | 0,05М раствор калия дигидро цитрата | 0,05М раствор калия гидрофталата | 0,025М раствор калия фосфата однозамещенного и 0,025М раствор динатрия гидрофосфата безводного | 0,0087М раствор калия фосфата однозамещенного и 0,0303М раствор динатрия гидрофосфата безводного | 0,01М раствор натрия тетрабората | 0,025М раствор натрия карбоната и 0,025М раствор натрия гидрокарбоната | Насыщенный при 25оС раствор кальция гтдроксида |
| 15  20  25  30  35 | 1,67  1,68  1,68  1,68  1,69 | 3,56  3,55  3,55 | 3,80  3,79  3,78  3,77  3,76 | 4,00  4,00  4,01  4,02  4,02 | 6,90  6,88  6,87  6,85  6,84 | 7,45  7,43  7,41  7,40  7,39 | 9,28  9,23  9,18  9,14  9,10 | 10,12  10,06  10,01  9,97  9,93 | 12,81  12,63  12,45  12,29  12,29 |
| ΔрН(1)  Δt | +0,001 | -0,0014 | -0,0022 | +0,0012 | -0,0028 | -0,0028 | -0,0082 | -0,0096 | -0,034 |

(1) – изменение рН на градус Цельсия.

Если необходимо, учитывают температурные поправки в соответствии с инструкцией предприятия-производителя. Прибор калибруют при помощи буферного раствора калия гидрофталата (первичный стандарт) и одного из буферных растворов с другим значением рН (предпочтительно одного из приведенных в табл. 2). Показания прибора для третьего буферного раствора с промежуточным значением рН не должны отличаться больше, чем на 0,05 единиц рН от табличного значения рН этого раствора. Электроды прибора погружают в испытуемый раствор и измеряют рН в тех же условиях, что и для буферных растворов.

Все испытуемые растворы и стандартные буферные растворы должны быть приготовлены на воде очищенной, не содержащей углерода диоксид, для чего перед употреблением ее необходимо прокипятить. Вода, не содержащая углерода диоксид, должна иметь рН 5,8 - 7,0.

***Приготовление стандартных буферных растворов***

*0,05 М раствор калия тетраоксалата*. 12,61 г KC4H3O8∙ 2H2O растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до   
1000,0 мл.

*Насыщенный при 25* °*С раствор калия гидротартрата.* Избыток КС4Н5О6 энергично встряхивают с водой при температуре 25 °С в течении 30 мин. Фильтруют или декантируют. Раствор используют свежеприготовленным.

*0,05 М раствор калия дигидроцитрата.* 11,41 г KС6Н7О7 растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*0,05 М раствор калия гидрофталата.* 10,13 г KC8Н5О4, предварительно высушенного при температуре от 110 до 135 °С до постоянной массы, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до   
1000,0 мл.

*0,025 М раствор калия фосфата однозамещенного и 0,025 М раствор динатрия гидрофосфата безводного.* 3,39 г KН2РО4 и 3,53 г Na2HPO4, предварительно высушенных в течение двух часов при температуре от 110 до 130 °С до постоянной массы, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

*0,0087 М раствор калия фосфата однозамещенного и 0,0303 М раствор динатрия гидрофосфата безводного*. 1,18 г KH2PO4 и 4,30 г Na2HPO4, предварительно высушенных при температуре от 110 до 130 °С, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

*0,01 М раствор натрия тетрабората.* 3,80 г Na2B4O7 · 10H2O растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Хранят, защищая от углерода диоксида.

*0,025 М раствор натрия карбоната и 0,025 М раствор натрия гидрокарбоната.* 2,64 г Na2CO3 и 2,09 г NaHCO3 растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

При измерении рН в неводных и смешанных растворителях, а также в некоторых коллоидных системах, следует иметь в виду, что полученные значения рН являются условными.

**Примечание.** Буферные растворы хранят в хорошо закрытых склянках нейтрального стекла в течение 3-х мес. При образовании осадков и видимых изменений буферные растворы не подлежат использованию.