**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Комплексонометрическое титрование** |  | **ОФС.1.2.3.0015** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.2.3.0015.15** |

|  |
| --- |
|  |

*Комплексонометрическое титрование* – метод титриметрического анализа, основанный на образовании хелатов при взаимодействии катионов металлов с комплексонами.

*Комплексоны* – органические соединения, в молекулах которых содержится большое число оснόвных донорных центров и кислотных функциональных групп, расположенных так, что при их взаимодействии с катионами металлов образуются высокоустойчивые внутрикомплексные соединения, содержащие не менее двух циклов.

В настоящее время для комплексонометрического титрования наибольшее применение среди известных комплексонов получили этилендиаминтетрауксусная кислота и её динатриевая соль, относящиеся к аминополикарбоновым кислотам.

Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты известна под названиями: натрия эдетат, трилон Б, комплексон III, хелатон III и др.

Натрия эдетат образует с катионами различных металлов в стехиометрическом отношении (1:1) устойчивые и хорошо растворимые в воде комплексонаты, что позволяет использовать его для количественного определения алюминия, висмута, кальция, магния, свинца, цинка и других ионов металлов в лекарственных средствах.

Индикаторы, применяемые для визуального определения конечной точки титрования, называются металлоиндикаторами. В химическом отношении они, как правило, являются органическими кислотами и обладают способностью изменять окраску при образовании комплексных соединений с катионами металлов. Взаимодействие металлоиндикаторов с катионами определяемых металлов должно быть обратимым и константа устойчивости металлоиндикаторного комплекса должна быть на 104 меньше константы устойчивости комплекса катиона металла с титрантом.

Распространёнными металлоиндикаторами являются эриохром чёрный Т, хальконкарбоновая кислота, хромовый тёмно-синий, ксиленоловый оранжевый, пирокатехиновый фиолетовый, дитизон, гексаметилентетрамин, аммоний пурпурнокислый.

Основные условия титрования:

- в точке эквивалентности определяемые катионы практически полностью связаны в комплекс (константа нестойкости комплексов должна быть очень малой величины);

- определяемые катионы должны образовывать с металлиндикатором комплексы, обладающие меньшей прочностью, чем их комплексы с ЭДТА и её динатриевой солью;

- комплексонометрическое следует проводить при определенном значении рН, так как в сильно кислых растворах (рН<3) образуются малоустойчивые кислые комплексы. При повышении рН устойчивость образовавшихся комплексов возрастает, однако в сильно щелочных средах (рН>10) происходит образование малоустойчивых оксокомплексов или гидрооксидов металлов. Для поддержания определенного значения рН титрование следует проводить в присутствии буферных растворов, имеющих определённое значение рН.

Способы комплексонометрического титрования:

*1.* *Прямое титрование.* К анализируемому раствору прибавляют аммиачный буферный раствор, металлоиндикатор и титруют стандартным раствором натрия эдетата (трилона Б). Способом прямого титрования определяют катионы Cu 2+, Со 2+, Pb 2+, Ni 2+, Zn 2+, Fе 3+, Ва 2+, Сr 3+,Ca 2+, Mg 2+ и др. В точке эквивалентности окраска раствора изменяется от окраски комплекса катиона с металлоиндикатором до окраски свободного металлоиндикатора.

*2. Обратное титрование.* К анализируемому раствору прибавляют аммиачный буферный раствор, затем точно отмеренный удвоенный минимальный объём (35–40 мл) стандартного раствора трилона Б, который вступает в реакцию с определяемыми ионами, а его избыток оттитровывают стандартным раствором магния сульфата или цинка сульфата в присутствии металлоиндикатора. Титрование проводится до перехода окраски свободного индикатора до окраски комплекса металлоиндикатора с катионом титранта.

Способ обратного титрования применяют:

- когда реакция комплексообразования протекает медленно;

- нет подходящего индикатора для фиксирования конечной точки титрования при прямом способе титрования;

- индикатор образует с определяемым ионом очень прочный комплекс, который не разрушается комплексоном;

- для определения катионов в нерастворимых в воде осадках.

**Методики определения катионов**

***Алюминий.*** Определение проводят одним из приведённых ниже способов:

*1.* Растворяют точную навеску препарата (соответствующую 20–30 мг алюминия) в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и 50 мл воды. Прибавляют 50,0 мл 0,05 М раствора натрия эдетата и нейтрализуют   
натрия гидроксида раствором 1 М по метиловому красному. Нагревают раствор до кипения и выдерживают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого, 5 г гексаметилентетрамина и титруют избыток натрия эдетата 0,1 М раствором цинка сульфата до красно-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 1,349 мг алюминия.

*2.* К 20,0 мл раствора препарата, приготовленного, как описано в фармакопейной статье, прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора натрия эдетата и   
10 мл смеси равных объёмов аммония ацетата раствора 15,5 % и уксусной кислоты разведённой 12 %. Кипятят в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 50 мл этанола и 3 мл дитизона раствора 0,025 % в этаноле. Избыток натрия эдетата оттитровывают 0,1 М раствором цинка сульфата до перехода окраски от зеленовато-голубой до красно-фиолетовой.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 2,698 мг алюминия.

***Висмут.*** Растворяют точную навеску препарата (соответствующую 0,1–0,2 г висмута), как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды и доводят рН до 1,0–2,0, добавляя по каплям азотную кислоту разведённую 16 % или аммиака раствора 10 %. Прибавляют 50 мг ксиленолового оранжевого индикаторной смеси и медленно титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до жёлтого окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,45 мг висмута.

***Кальций.*** Растворяют точную навеску препарата (соответствующую 40–50 мг кальция), как указано в фармакопейной статье, в воде или хлористоводородной кислоте разведённой 8,3 % и далее проводят определение по одному из приведённых способов:

1. Доводят объём раствора водой до 100 мл и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата. В конце титрования прибавляют 4 мл натрия гидроксида раствора 30 % и 3 мл хальконкарбоновой кислоты–раствора индикатора; появляется розовое окрашивание. Продолжают титрование до перехода окраски в интенсивно синий цвет.
2. Доводят объём раствора водой до 50 мл, прибавляют 10 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель хромового тёмно-синего раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 2,004 мг кальция.

***Магний.*** Растворяют точную навеску препарата (соответствующую 20–30 мг магния), как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, 0,1 г индикаторной смеси или 7 капель раствора индикатора эриохрома чёрного Т и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 1,215 мг магния.

***Свинец.*** Растворяютточную навеску препарата (соответствующую 0,1–0,2 г свинца), как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды, 50 мг ксиленолового оранжевого индикаторной смеси, 5 г гексаметилентетрамина и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до жёлтого окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,36 мг свинца.

***Цинк.*** Растворяютточную навеску препарата (соответствующую 60–80 мг цинка), как указано в фармакопейной статье. Прибавляют 50 мл воды, 50 мг ксиленолового оранжевого индикаторной смеси, 5 г гексаметилентетрамина и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до жёлтого окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 3,269 мг цинка.