

Comprende versione  
ebook



Antonio Carrieri

# Manuale di Analisi Quantitativa dei Medicinali

G. Boatto  
I. Briguglio  
A. Brizzi  
E. Calleri  
A. Carrieri  
G. Fracchiolla  
P. Gratteri  
R. Mandrioli  
C. Manera  
G. Massolini  
L. Mercolini  
R. Morigi  
M. Nalli  
S. Orlandini  
M. Protti





# Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

**Espandi le tue risorse**  
un libro che **non pesa**  
e si **adatta** alle dimensioni  
del **tuoi lettore!**

▼  
**COLLEGATI AL SITO  
EDISES.IT**

▼  
**ACCEDI AL  
MATERIALE DIDATTICO**

▼  
**SEGUI LE  
ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it**  
e accedere alla **versione digitale** del testo e al **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie

Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.  
L'accesso al materiale didattico sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

▼  
**Se sei registrato al sito**

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

▼  
**Se non sei già registrato al sito**

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito o autenticati tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



# Manuale di **ANALISI QUANTITATIVA** dei MEDICINALI



Manuale di Analisi Quantitativa dei Medicinali  
Copyright © 2019, EdiSES S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2023 2022 2021 2020 2019

*Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata*

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale,  
del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*  
L'Editore

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere  
il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare  
del copyright e resta comunque a disposizione di tutti  
gli eventuali aventi diritto*

*Progetto grafico e fotocomposizione:*  
Grafic&Design  
Via A. Gramsci - Volla (NA)

*Stampato presso:*  
Tipolitografia Sograte  
Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

*Per conto della*  
EdiSES S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli  
Tel. 081/7441706-07 Fax 081/7441705

www.edises.it info@edises.it

ISBN 978 88 3319 044 0

# Autori

**GIANPIERO BOATTO**

Università degli Studi di Sassari

**IRENE BRIGUGLIO**

Università degli Studi di Sassari

**ANTONELLA BRIZZI**

Università degli Studi di Siena

**ENRICA CALLERI**

Università degli Studi di Pavia

**ANTONIO CARRIERI**

Università degli Studi di Bari

**GIUSEPPE FRACCHIOLLA**

Università degli Studi di Bari

**PAOLA GRATTERI**

Università degli Studi di Firenze

**ROBERTO MANDRIOLI**

Università degli Studi di Bologna

**CLEMENTINA MANERA**

Università degli Studi di Pisa

**GABRIELLA MASSOLINI**

Università degli Studi di Pavia

**LAURA MERCOLINI**

Università degli Studi di Bologna

**RITA MORIGI**

Università degli Studi di Bologna

**MARIANNA NALLI**

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**SERENA ORLANDINI**

Università degli Studi di Firenze

**MICHELE PROTTO**

Università degli Studi di Bologna

**Coordinamento e revisione a cura di:**

**ANTONIO CARRIERI**

Università degli Studi di Bari



# Prefazione

**Q**ualità e quantità sono caratteristiche che distinguono il medicinale da qualsiasi altra entità molecolare e avvalorano in maniera imprescindibile le proprietà curative e diagnostiche dello stesso.

In tale scenario, i metodi e le tecniche di analisi e valutazione quali-quantitativa si inquadrano come gli strumenti essenziali nei procedimenti di identificazione, preparazione e formulazione di un farmaco.

Questo nostro lavoro, rivolto soprattutto a studenti dei corsi di laurea dell'area farmaco (Farmacia, Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Scienze Farmaceutiche Applicate), traccia le linee guida fondamentali per l'attuazione di protocolli tipici del controllo qualità.

Partendo dalle classiche analisi volumetriche, differenziate in base alla natura di analiti, solventi e titolanti, passando poi attraverso tecniche tipiche dell'analisi strumentale, quali cromatografia, spettroscopia e indagini elettroanalitiche, il lettore potrà arricchire il proprio arsenale culturale nel campo dell'analisi chimica farmaceutica, completando lo stesso anche con l'apprendimento delle basi per un adeguato trattamento statistico dei dati e delle misure che vengono registrate nelle prove di laboratorio.

Abbiamo, peraltro, dato anche risalto alle procedure di prevenzione del rischio chimico, riportando le norme, i provvedimenti e le avvertenze che devono essere obbligatoriamente rispettati ogniqualvolta si entra nell'habitat dedicato all'uso di reagenti e alla manipolazione di strumenti atti al completamento delle determinazioni e quantificazioni di forme farmaceutiche commerciali o estemporanee.

Consci che questo nostro manoscritto non sia altro che un compendio, limitato nello scopo ma completo nella trattazione, per la formazione chimico-analitica e farmaceutica, non possiamo che ringraziare tutti coloro – familiari, amici, colleghi, studenti e dottorandi – i quali hanno significativamente conferito valore aggiunto a questa opera.

Un tributo va senza dubbio rivolto alla casa editrice EdiSES nelle figure della Dott.ssa Lucia Cavestri e della Dott.ssa Valeria Filardo, nonché un sentito grazie al Dott. Danilo Gamberini, per il continuo supporto fornитoci nella fase editoriale.

GLI AUTORI



# Indice generale

Prefazione	V	3.3 Determinazioni gravimetriche	65
SEZIONE I			
<b>IL LABORATORIO CHIMICO</b>	1	SEZIONE III	
<b>Capitolo 1</b>		<b>METODI VOLUMETRICI</b>	67
<b>Sicurezza nei laboratori chimici: valutazione del rischio chimico e procedure operative standard</b>		Introduzione	69
1.1 Studiare e lavorare in sicurezza nell'ambito dell'Università	3	I.1 Preparazione di una soluzione standard	70
1.2 Decreto legislativo n. 81 del 2008	4	I.2 Titolazione: esecuzione pratica	73
1.3 Gestione della prevenzione nei luoghi di lavoro	5	I.3 Curva di titolazione	75
1.4 Formazione	9	<b>Capitolo 4</b>	
1.5 Luogo di lavoro: laboratori, segnaletica e dispositivi di protezione collettiva (DPC)	11	<b>Analisi volumetrica in ambiente acquoso</b>	77
1.6 Agenti chimici	14	4.1 Titolazioni di neutralizzazione	77
1.7 Norme comportamentali	38	4.2 Il solvente acqua	80
<b>Capitolo 2</b>		4.3 Forza degli acidi e delle basi	81
<b>Attrezzature di laboratorio</b>	43	4.4 Indicatori acido-base	86
2.1 Bilance	43	4.5 Titolazione di un acido forte (es. HCl) con una base forte (es. NaOH) o viceversa	94
2.2 Vetreria per misure volumetriche	45	4.6 Titolazione di un acido debole con una base forte	98
SEZIONE II		4.7 Titolazione di acidi deboli poliprotici	107
<b>METODI GRAVIMETRICI</b>	53	4.8 Esecuzione pratica di alcune titolazioni	120
<b>Capitolo 3</b>		<b>Capitolo 5</b>	
<b>Analisi gravimetrica</b>	55	<b>Analisi volumetrica in ambiente non acquoso</b>	133
3.1 Precipitazione	55	5.1 Classificazione dei solventi	134
3.2 Modalità per condurre un'analisi gravimetrica	61	5.2 Calcolo del livello protonico o pH apparente	140
		5.3 Solventi	145
		5.4 Analiti e titolanti (European Pharmacopoeia 9 <sup>a</sup> ed.)	146
		5.5 Due esempi pratici (European Pharmacopoeia 9 <sup>a</sup> ed.)	148

<b>Capitolo 6</b>		
<b>Titolazioni per precipitazione</b>	153	
6.1 Curve di titolazione	153	
6.2 Determinazione del punto finale	156	
6.3 Titolazioni argentometriche	156	
6.4 Applicazioni in analisi farmaceutica	160	
<b>Capitolo 7</b>		
<b>Titolazioni complessometriche</b>	163	
7.1 Determinazione del punto finale mediante indicatori metallocromici	165	
7.2 Frazione molare e costante di formazione condizionale	167	
7.3 Curve di titolazione in complessometria	169	
7.4 Titolazioni con EDTA	172	
7.5 Titolazioni complessometriche in Farmacopea Europea	174	
7.6 Titolazioni selettive tramite mascheramento	176	
7.7 Determinazione della durezza dell'acqua	178	
<b>Capitolo 8</b>		
<b>Titolazioni redox</b>	181	
8.1 Numero di ossidazione	182	
8.2 Potenziali di ossido-riduzione e voltaggio di cella	183	
8.3 Equazione di Nernst	187	
8.4 Utilizzo delle reazioni redox in analisi volumetrica	202	
8.5 Regolazione dello stato di ossidazione dell'analita: metodi di pre-trattamento del campione	224	
8.6 Comuni reagenti standard redox	227	
<b>SEZIONE IV</b>		
<b>METODI STRUMENTALI</b>	279	
<b>Capitolo 9</b>		
<b>Potenziometria</b>	281	
9.1 Elettrodi di riferimento	281	
9.2 Elettrodi indicatori	283	
9.3 Titolazioni potenziometriche	288	
<b>Capitolo 10</b>		
<b>Analisi conduttimetrica</b>	291	
10.1 Parametri alla base della conduttimetria	291	
<b>Capitolo 11</b>		
<b>Polarografia</b>	307	
11.1 Tensione minima di decomposizione, corrente di diffusione ed elettrolita di supporto	309	
11.2 Polarogramma	310	
11.3 Elettrodi primari e secondari	313	
11.4 Cella polarografica	314	
11.5 Analisi quantitativa: equazione di Ilkovic, curva di lavoro, calcolo della concentrazione	315	
11.6 Polarografi e titolazioni amperometriche	316	
11.7 Analisi polarografica: inconvenienti	319	
11.8 Varianti della polarografia classica: polarografia a impulsi e stripping anodico	322	
11.9 Applicazioni	323	
<b>Capitolo 12</b>		
<b>Tecniche spettrometriche</b>	329	
12.1 Spettrofotometria di assorbimento molecolare	331	
12.2 Spettrofluorimetria di emissione molecolare	362	
12.3 Spettrometria di assorbimento atomico	375	
12.4 Spettrometria di emissione atomica	380	
12.5 Spettrometria ICP-MS	384	
12.6 Spettrometria di massa	385	
<b>Capitolo 13</b>		
<b>Cromatografia HPLC e GC</b>	401	
13.1 Classificazione delle tecniche cromatografiche	402	
13.2 Cromatogramma e picco	405	
13.3 Teoria cinetica della cromatografia e allargamento della banda	410	
13.4 Cromatografia liquida	414	
13.5 Analisi qualitativa e quantitativa	418	
13.6 Sistemi HPLC e rivelatori in cromatografia liquida	427	
13.7 Gascromatografia	435	

SEZIONE V  
**ANALISI STATISTICA DEI DATI,  
CONVALIDA DEI METODI ANALITICI  
E INTRODUZIONE ALLE CARTE  
DI CONTROLLO**

**Capitolo 14**

**Analisi statistica dei dati, convalida  
dei metodi analitici e introduzione  
alle carte di controllo**

- 14.1 Tipi di errore nell'analisi chimica  
14.2 Cifre significative  
14.3 Parametri statistici di posizione e  
dispersione

441	<b>14.4</b> Distribuzione di misure ripetute	450
	<b>14.5</b> Test di significatività per il confronto di dati sperimentali	460
	<b>14.6</b> Analisi della varianza a una via ( <i>one way ANOVA</i> )	478
	<b>14.7</b> Regressione lineare	488
	<b>14.8</b> Convalida di una procedura analitica	515
	<b>14.9</b> Introduzione alle carte di controllo per variabili per la media e per il range	524
443	<b>Appendice</b>	533
445	<b>Bibliografia</b>	539
447	<b>Indice analitico</b>	541



# Capitolo

# 6 Titolazioni per precipitazione

C. Manera

**L**a titolazione per precipitazione è una tecnica di titolazione basata sulla precipitazione quantitativa dell'analita mediante l'aggiunta di un adatto titolante. Questo tipo di titolazione può essere quindi effettuata se il sale che si forma ha una  $K_{ps} < 10^{-8}$  e, come per le altre applicazioni volumetriche, le reazioni coinvolte devono essere veloci e complete, con stechiometria definita e in assenza di sostanze interferenti. In particolare, ha trovato ampia applicazione l'**argentometria**, che sfrutta l'insolubilità dei sali d'argento che si formano durante la titolazione. Vengono usate come agenti precipitanti soluzioni standard di  $\text{AgNO}_3$  e di  $\text{NH}_4\text{CNS}$  o  $\text{KCNS}$ , con cui è possibile determinare quantitativamente tutti gli anioni che formano sali insolubili con  $\text{Ag}^+$ , ad esempio  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{S}^{2-}$ ,  $\text{CNS}^-$ ,  $\text{CrO}_4^{2-}$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , ecc. Le applicazioni in ambito farmaceutico sono limitate essenzialmente al dosaggio degli alogenuri, in particolare dei cloruri, o di molecole da cui derivano queste specie ioniche.

## 6.1 CURVE DI TITOLAZIONE

Come per le altre titolazioni volumetriche, è possibile prevedere la forma della curva di titolazione per precipitazione riportando sulle ascisse il volume della soluzione titolante e sulle ordinate il corrispondente valore di  $-\log[X^-] = pX$  oppure il valore di  $-\log[M^+] = pM$ , dove X e M sono, rispettivamente, l'analita e il titolante. Per le titolazioni argentometriche, gli indicatori utilizzati rispondono alla variazione della concentrazione di  $\text{Ag}^+$  e, quindi, normalmente sulle ordinate viene riportato  $p\text{Ag}$ . Il caso più semplice è quello delle titolazioni simmetriche di precipitazione, cioè quelle in cui il rapporto stechiometrico di reazione è 1:1.

Come esempio, supponiamo di titolare 50.0 mL di una soluzione di NaCl 0.05000 N con una soluzione standard di AgNO<sub>3</sub> 0.1000 N. Nella fase che precede il punto equivalente, per aggiunta del titolante, si forma il precipitato di AgCl. Come per tutte le titolazioni di precipitazione, il sale che si forma (nel caso specifico AgCl) ha un basso prodotto di solubilità ( $K_{ps}$  AgCl =  $1.82 \cdot 10^{-10}$ ) e quindi è possibile ipotizzare che il titolante aggiunto reagisca completamente. Perciò, la concentrazione dell'analita ancora in soluzione può essere determinata sottraendo le moli del titolante aggiunto da quelle iniziali dell'analita e dividendo quindi questa differenza per il volume totale della miscela. Ad esempio, dopo l'aggiunta di 10 mL di AgNO<sub>3</sub>, si ha:

$$[\text{Cl}^-] = \frac{(50 \cdot 0.05) - (10 \cdot 0.1)}{50 + 10} = 0.025 \text{ M}$$

La [Ag<sup>+</sup>] può essere calcolata dalla  $K_{ps}$  di AgCl:

$$[\text{Ag}^+] = \frac{K_{ps}}{[\text{Cl}^-]} = \frac{1.82 \cdot 10^{-10}}{0.025} = 7.28 \cdot 10^{-9}$$

$$-\log[\text{Ag}^+] = p\text{Ag} = 8.14$$

In generale, quindi, è possibile calcolare gli altri valori di [Cl<sup>-</sup>] prima del punto equivalente applicando l'equazione:

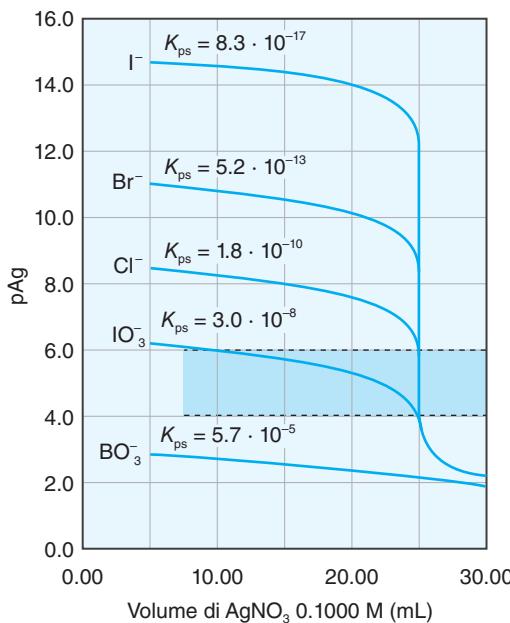
$$[\text{Cl}^-] = \frac{V_{\text{Cl}} \cdot [\text{Cl}] - V_{\text{Ag}} \cdot [\text{Ag}]}{V_{\text{Cl}} + V_{\text{Ag}}}$$

Dalla [Cl<sup>-</sup>] si ricava la [Ag<sup>+</sup>] e quindi pAg. Per reazioni di precipitazione che portano a sali insolubili con un rapporto stechiometrico diverso da 1:1 (AgCl), si possono ottenere equazioni simili ma con coefficienti diversi da uno per i termini dell'equazione precedente.

Durante questa fase della titolazione, la [Cl<sup>-</sup>] diminuisce, mentre la [Ag<sup>+</sup>] aumenta, e quindi pAg diminuisce. Al punto equivalente, che nell'esempio riportato corrisponde all'aggiunta di 25.0 mL di AgNO<sub>3</sub>, le quantità di Cl<sup>-</sup> e di Ag<sup>+</sup> presenti in soluzione dipendono dall'equilibrio della reazione di dissoluzione del precipitato, perciò la [Ag<sup>+</sup>], che è uguale alla [Cl<sup>-</sup>], può essere determinata dalla  $K_{ps}$ :

$$[\text{Cl}^-] = [\text{Ag}^+] = \sqrt{K_{ps}} = \sqrt{1.82 \cdot 10^{-10}} = 1.34 \cdot 10^{-5} \quad p\text{Cl} = p\text{Ag} = 4.87$$

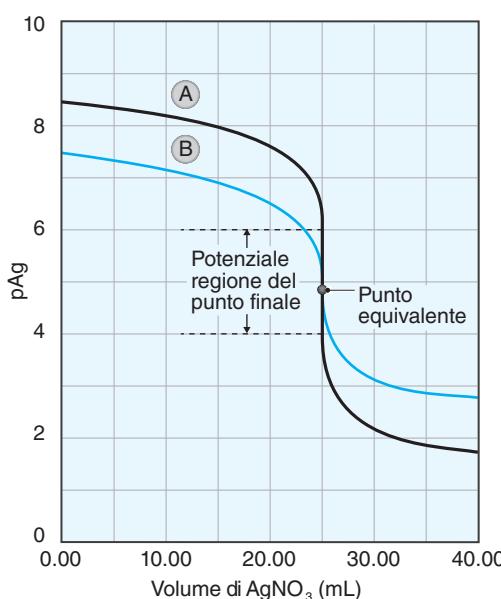
In prossimità del punto equivalente, la curva di titolazione mostra un tratto verticale dovuto al rapido aumento del pAg. In generale, questa variazione è tanto maggiore quanto più è insolubile il sale che si forma e, quindi, quanto più è piccolo il valore della  $K_{ps}$  del sale che precipita (**Figura 6.1**).



**Figura 6.1** ▲ Effetto della completezza della reazione sulle curve di titolazione per precipitazione. Per ogni curva, 50.00 mL di una soluzione 0.0500 M dell'anione sono titolati con AgNO<sub>3</sub> 0.1000 M. Si noti che i valori di K<sub>ps</sub> più piccoli danno la variazione maggiore al punto finale.

Dopo il punto equivalente si ha un eccesso di Ag<sup>+</sup>, con un crescente aumento della [Ag<sup>+</sup>] e quindi una progressiva diminuzione di pAg.

La variazione di pAg nella regione del punto equivalente è influenzata dalle concentrazioni del reagente e dell'analita. In particolare, maggiore è la diluizione della soluzione, tanto più appiattita è la curva di titolazione e quindi maggiore è la probabilità di commettere un errore nel rilevare il punto equivalente (**Figura 6.2**).



**Figura 6.2** ▲ Curve di titolazione di (A) 50.00 mL di NaCl 0.0500 M con AgNO<sub>3</sub> 0.1000 M e (B) 50.00 mL di NaCl 0.00500 M con AgNO<sub>3</sub> 0.1000 M. Si noti il maggior salto al punto finale con la soluzione più concentrata.

## 6.2 DETERMINAZIONE DEL PUNTO FINALE

Nelle titolazioni argentometriche, per individuare il punto finale della titolazione in modo che coincida con il punto equivalente teorico, vengono generalmente utilizzati **indicatori colorimetrici** che determinano una variazione di colore della soluzione o del precipitato al punto equivalente. In particolare, si ha la formazione di un precipitato colorato o di una specie complessa colorata oppure l'adsorbimento di un colorante organico sul precipitato che determina una colorazione del precipitato stesso. In alternativa, si possono utilizzare elettrodi che danno un segnale correlato alla quantità di  $\text{Ag}^+$  in soluzione. Un metodo generale per la determinazione del punto finale nelle titolazioni precipitometriche è rappresentato dalla tecnica nota come **nefometria**. Questo metodo mette in rapporto l'intensità della luce che viene diffusa (o dispersa) ( $I_d$ ) ad angolo retto dal precipitato con l'intensità della luce del raggio incidente ( $I_0$ ). Durante la titolazione, il rapporto  $I_d/I_0$  tende ad aumentare fino al punto equivalente, dove si ha la completa precipitazione del sale insolubile. È possibile determinare il punto finale anche con il metodo definito **turbidimetria**, che misura la diminuzione dell'intensità della luce non diffusa ( $I$ ) in rapporto all'intensità della luce del raggio incidente ( $I_0$ ). Durante la titolazione si misura  $I/I_0$ , che tende a diminuire fino al punto equivalente.

## 6.3 TITOLAZIONI ARGENTOMETRICHE

I metodi delle titolazioni argentometriche si possono distinguere in:

- **titolazioni dirette**, che utilizzano una soluzione standard di  $\text{AgNO}_3$  (metodo di Mohr e metodo di Fajans);
- **titolazioni indirette**, che utilizzano un eccesso noto di una soluzione di  $\text{AgNO}_3$  e una soluzione standard di  $\text{KCNS}$  o  $\text{NH}_4\text{CNS}$ .

Le titolazioni argentometriche non possono essere condotte in soluzioni basiche, poiché a valori elevati di pH si ha la formazione di un precipitato di idrossido d'argento e ossido d'argento.

### 6.3.1 Metodo di Mohr

Questo metodo viene usato per la determinazione dei cloruri e dei bromuri. È una titolazione diretta che consiste nel titolare l'alogenuro con una soluzione a titolo noto di  $\text{AgNO}_3$ , utilizzando come indicatore una soluzione di  $\text{K}_2\text{CrO}_4$ , che colora in giallo la soluzione e forma un precipitato rosso di  $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$  al punto equivalente. Quando tutto l' $\text{AgCl}$  è precipitato, le concentrazioni degli ioni  $\text{Ag}^+$  e  $\text{Cl}^-$  in soluzione possono essere determinate dalla  $K_{\text{ps}}$  di  $\text{AgCl}$ :

$$[\text{Cl}^-] = [\text{Ag}^+] = \sqrt{K_{\text{ps}}} = \sqrt{1.82 \cdot 10^{-10}} = 1.34 \cdot 10^{-5}$$

È possibile calcolare la  $[CrO_4^{2-}]$  necessaria per la precipitazione di  $Ag_2CrO_4$  ( $K_{ps} = 1.2 \cdot 10^{-12}$ ) al punto equivalente:

$$K_{ps} = [Ag^+]^2 [CrO_4^{2-}]$$

$$[CrO_4^{2-}] = \frac{K_{ps}}{[Ag^+]^2} = \frac{1.2 \cdot 10^{-12}}{(1.34 \cdot 10^{-5})^2} = 6.7 \cdot 10^{-3}$$

Questa concentrazione, però, conferirebbe alla soluzione una intensa colorazione gialla che non permetterebbe di evidenziare bene il punto equivalente. Per questo motivo, in pratica, si utilizza una concentrazione pari a  $5 \cdot 10^{-3}$  (5% p/v), che determina un errore in eccesso non trascurabile per soluzioni dell'analita diluite. Per ovviare a questo problema, è possibile svolgere una titolazione in bianco (senza la presenza di alogenuro) di una sospensione di carbonato di calcio e contenente 1 mL di  $Ag_2CrO_4$  al 5% p/v. Il volume della soluzione di  $AgNO_3$  impiegato per ottenere il precipitato rosso di  $Ag_2CrO_4$  viene sottratto al volume utilizzato per ottenere la stessa colorazione nell'analisi dell'aleogenuro.

La titolazione deve essere eseguita in ambiente neutro o leggermente alcalino (intervallo di pH 6.5-9.0). Infatti, l'ambiente acido provoca lo spostamento a destra dell'equilibrio:



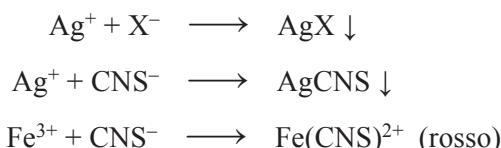
Si avrebbe, quindi, la precipitazione di  $Ag_2Cr_2O_7$ , che ha una  $K_{ps} = 3.2 \cdot 10^{-7}$  e quindi precipiterebbe dopo il punto equivalente, determinando un errore in eccesso.

Il metodo di Mohr non può essere impiegato:

- per la determinazione di solfocianuri o ioduri, perché vengono adsorbiti dal precipitato che si foma;
- in presenza di ioni che danno precipitati con  $Ag^+$ , come arseniati, ossalati e fosfati;
- in presenza di ioni bario e piombo, perché interferiscono formando cromati insolubili;
- per la determinazione di cloruri di cationi idrolizzabili che acidificano la soluzione (es.  $NH_4Cl$ ).

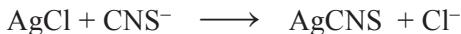
### 6.3.2 Metodo di Volhard

È un metodo di titolazione indiretto che si applica al dosaggio di cloruri, bromuri, ioduri e solfocianuri. Il metodo consiste nell'aggiungere alla soluzione del campione in esame, acida per  $HNO_3$ , un eccesso noto di  $Ag^+$ , provocando così la completa precipitazione dell'aleogenuro. Lo ione  $Ag^+$  in eccesso viene retrotitolato con una soluzione a titolo noto di  $KCNS$  o di  $NH_4CNS$ , usando  $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12 H_2O$  (allume ferrico) come indicatore, che al punto equivalente forma un complesso colorato in rosso di solfocianuro ferrico:



L'ambiente acido per  $\text{HNO}_3$  serve a impedire la precipitazione del ferro come ossido ferrico e ad avere la sicurezza che tutto il ferro sia presente allo stato ferrico.

Nell'analisi di  $\text{Cl}^-$  bisogna isolare il precipitato prima della retrotitolazione, perché  $\text{AgCl}$  ( $K_{\text{ps}} = 1.82 \cdot 10^{-10}$ ) è più solubile di  $\text{AgCNS}$  ( $K_{\text{ps}} = 7.1 \cdot 10^{-13}$ ) e ciò causerebbe un maggior consumo del titolante ( $\text{CNS}^-$ ), con conseguente errore in difetto nella determinazione del  $\text{Cl}^-$ :



Per evitare questo errore, il precipitato di  $\text{AgCl}$  può essere eliminato per filtrazione, titolando poi il filtrato con la soluzione di solfocianuro a titolo noto. In alternativa, dopo l'aggiunta dell'eccesso di  $\text{AgNO}_3$ , la sospensione viene riscaldata all'ebollizione per permettere la coagulazione del precipitato di  $\text{AgCl}$ , cosicché la reazione con  $\text{SCN}^-$  risulti limitata. Il metodo più sicuro, comunque, consiste nell'aggiungere piccole quantità di solventi organici, come nitrobenzene o butilftalato, che, essendo più pesanti dell'acqua, isolano il precipitato, formando un film protettivo e impedendo la reazione con  $\text{SCN}^-$ .

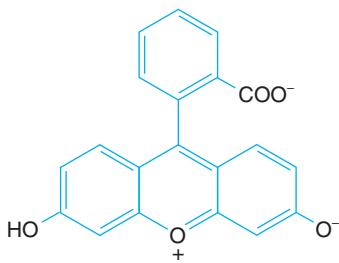
L'indicatore  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$  (allume ferrico) in genere viene aggiunto dopo aver precipitato tutto l'alogenuro. Questa operazione è indispensabile nella determinazione degli ioduri, poiché lo ione ioduro verrebbe ossidato a iodio dallo ione ferrico:



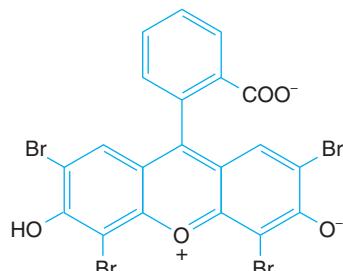
### 6.3.3 Metodo di Fajans

Il metodo consiste nella titolazione diretta degli alogenuri in presenza di **indicatori di adsorbimento**, coloranti organici che vengono fortemente adsorbiti sul precipitato al primo eccesso di ioni  $\text{Ag}^+$ , così da provocare una variazione cromatica (sulla superficie del precipitato) che può essere sfruttata per determinare il punto equivalente.

Gli indicatori più usati sono la *fluoresceina* ( $\text{pK}_a = 6.4$ ) e l'*eosina* ( $\text{pK}_a = 4.5$ ). Essendo acidi organici deboli, occorre operare a pH tali per cui il colorante sia in forma ionica; pertanto, con la fluoresceina si opera in ambiente neutro o debolmente alcalino, mentre l'*eosina*, che è un acido più forte, può essere utilizzata in ambiente acido fino a  $\text{pH} = 2$ .



Fluoresceina



Eosina

Come esempio viene considerata la titolazione dei cloruri con  $\text{AgNO}_3$ . Prima del punto equivalente, sul precipitato colloidale vengono adsorbiti gli ioni  $\text{Cl}^-$  (*adsorbimento primario*) e i cationi presenti (es.  $\text{Na}^+$ ) vengono adsorbiti come ioni di bilanciamento (*adsorbimento secondario*). Se si usa la fluoresceina come indicatore, la sospensione sarà bianca con sfumature verde-gialle dovute alla fluoresceina in forma ionica ( $\text{F}^-$ ):



Dopo il punto equivalente, l'eccesso di ioni  $\text{Ag}^+$  viene adsorbito sul precipitato, che presenterà una carica positiva che sarà bilanciata dall'adsorbimento dello ione fluoresceinato (adsorbimento secondario), conferendo una colorazione rosa-rossa che permette di evidenziare il punto equivalente:



Per poter svolgere questo tipo di titolazione, il precipitato deve essere fortemente disperso e deve adsorbire i suoi stessi ioni (*colloide*). Per impedire la coagulazione del precipitato può essere usata la **destrina** (*colloide protettore*). Inoltre, la soluzione da titolare non deve essere molto diluita, lo ione dell'indicatore deve avere carica opposta a quella dello ione precipitante, il pH deve essere tale da permettere la dissociazione ionica del colorante e non si deve operare in condizioni di luce intensa, poiché questi indicatori sono fotosensibili.

### 6.3.4 Preparazione e standardizzazione di una soluzione di $\text{AgNO}_3$

Il nitrato di argento non è una sostanza madre; infatti, anche se è ottenibile allo stato puro, è facilmente soggetto ad alterazioni, perché l'argento è fotosensibile e viene ridotto ad argento metallico, che si evidenzia dall'annerimento della superficie dei cristalli di  $\text{AgNO}_3$ . Per questo motivo, è preferibile preparare una soluzione a titolo approssimato ed eseguire poi la standardizzazione mediante l'utilizzo di una quantità esattamente pesata di  $\text{NaCl}$ . Si pesa precisamente una quantità di  $\text{NaCl}$  nell'intorno di 150 mg, che viene sciolta in circa 100 mL di acqua deionizzata. Alla soluzione viene aggiunto circa 1 mL di  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  al 5% p/v e si titola con la soluzione di  $\text{AgNO}_3$  a concentrazione approssimata fino alla scomparsa della colorazione gialla e alla formazione di una colorazione beige dovuta all'incipiente precipitazione di  $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$ :

$$N_{\text{AgNO}_3} = \frac{\text{mg}_{\text{NaCl}}}{\text{PE}_{\text{NaCl}} \cdot \text{mL}_{\text{AgNO}_3}}$$

### 6.3.5 Preparazione e standardizzazione di una soluzione di $\text{KSCN}$ o di $\text{NH}_4\text{SCN}$

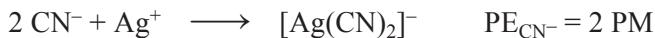
Sia  $\text{KSCN}$  che  $\text{NH}_4\text{SCN}$  sono sostanze deliquescenti; pertanto, è necessario preparare soluzioni a titolo approssimato ed eseguire poi la standardizzazione per la determinazione del titolo esatto. La standardizzazione si esegue utilizzando la soluzione standardizzata di  $\text{AgNO}_3$ . Si misura un volume esatto di  $\text{AgNO}_3$ , si diluisce con acqua deionizzata e si aggiungono 1 mL di allume ferrico e 1 mL di aci-

do nitrico concentrato. Questa soluzione si titola con la soluzione di KSCN (o di NH<sub>4</sub>SCN) fino a incipiente colorazione rossastra dovuta alla formazione del complesso Fe(CNS)<sup>2+</sup>:

$$N_{\text{KSCN}} = \frac{N_{\text{AgNO}_3} \cdot \text{mL}_{\text{AgNO}_3}}{\text{mL}_{\text{KSCN}}} \quad N_{\text{NH}_4\text{SCN}} = \frac{N_{\text{AgNO}_3} \cdot \text{mL}_{\text{AgNO}_3}}{\text{mL}_{\text{NH}_4\text{SCN}}}$$

### 6.3.6 Applicazioni

**Determinazione dei cianuri con il metodo di Liebig.** Se una soluzione contenente ioni CN<sup>-</sup> viene titolata con una soluzione a titolo noto di AgNO<sub>3</sub>, si ha la formazione del *complesso argentocianuro*, che ha una costante di instabilità molto piccola ( $K_{\text{ins}} = 10^{-21}$ ):



La prima goccia in eccesso di AgNO<sub>3</sub> determina un intorbidamento bianco dovuto alla precipitazione dell'argentocianuro di argento, che è poco solubile:



Dal valore della  $K_{\text{ins}}$  del complesso e da quello della  $K_{\text{ps}}$  del sale, è possibile dedurre che la precipitazione dell'argentocianuro di argento (punto finale della titolazione) si ha prima del punto equivalente, con conseguente errore in difetto.

Per ovviare a questo problema, il metodo è stato modificato in quello di **Deniges**, secondo il quale è necessario aggiungere ammoniaca e ioduro di potassio. La presenza di ammoniaca impedisce la formazione del precipitato di argentocianuro d'argento:



Alla prima goccia in eccesso di AgNO<sub>3</sub>, lo ioduro di potassio provoca la precipitazione di AgI ( $K_{\text{ps}} = 8.5 \cdot 10^{-17}$ ) (punto finale).

## 6.4 APPLICAZIONI IN ANALISI FARMACEUTICA

Diverse sostanze possono essere determinate mediante titolazione con una soluzione a titolo noto di NH<sub>4</sub>SCN in presenza di acido nitrico diluito e allume ferrico come indicatore o mediante metodi argentometrici.

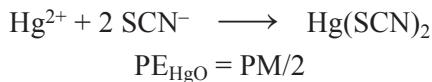
### 6.4.1 Dosaggio dell'argento proteinato

È una preparazione argento-proteica che in acqua forma una dispersione colloidale e deve contenere non meno del 7.5% e non più dell'8.5% di argento. Prima della titolazione è necessario distruggere la sostanza organica, quindi il campione esattamente pesato viene calcinato e il residuo ripreso con acido nitrico concentrato, scaldando fino alla scomparsa dei vapori nitrosi. Si riprende con acqua deionizzata e si titola con una soluzione a titolo noto di NH<sub>4</sub>SCN in presenza di allume ferrico.

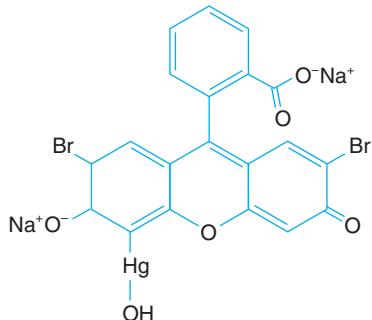
$$\text{PE}_{\text{Ag}} = \text{PA}_{\text{Ag}}$$

#### 6.4.2 Dosaggio del mercurio ossido giallo

Un campione esattamente pesato si solubilizza in acido nitrico concentrato, si diluisce con acqua deionizzata e si titola con una soluzione a titolo noto di  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in presenza di allume ferrico:



#### 6.4.3 Dosaggio del mercurocromo (merbromina)



**Mercurocromo**

Possono essere svolte due diverse determinazioni.

**Dosaggio del mercurio.** Un campione pesato viene riscaldato all'ebollizione con polvere di zinco e idrossido di potassio in acqua deionizzata. Il mercurio si riduce a mercurio metallico e si forma un'amalgama con lo zinco, che viene filtrata e lavata più volte con acqua. Il residuo viene quindi sciolto in acido nitrico fumante, che ossida il mercurio metallico, si diluisce con acqua e si titola con una soluzione a titolo noto di  $\text{KSCN}$  o di  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in presenza di allume ferrico.

$$\text{PE} = \text{PM}/2$$

**Dosaggio del bromo.** Un campione pesato viene trattato in una capsula di porcellana con  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e calcinato fino a fusione. Si raffredda, si aggiunge acqua deionizzata, si acidifica con acido nitrico diluito e si titola il  $\text{Br}^-$  applicando il metodo di Volhard.

#### 6.4.4 Dosaggio degli alogenuri

Possono essere impiegati i diversi metodi argentometrici. Ad esempio, il metodo di Mohr viene impiegato per il sodio cloruro in preparazioni parenterali, mentre il metodo di Volhard viene utilizzato per la determinazione del sodio cloruro in gocce nasali.

#### 6.4.5 Determinazione argentometrica di vari farmaci

Le titolazioni argentometriche possono essere utilizzate per la determinazione di farmaci contenenti alogenuri (in genere cloruri) che, dopo opportuni trattamenti, vengono rilasciati in modo quantitativo.

**Determinazione del clorobutanolo.****Clorobutanolo**

Questo composto viene determinato con il metodo di Volhard attraverso il dosaggio del NaCl che si forma dall'idrolisi basica del composto.

$$\text{PE} = \text{PM}/3$$



# Capitolo

# 6 Titolazioni per precipitazione

C. Manera

**L**a titolazione per precipitazione è una tecnica di titolazione basata sulla precipitazione quantitativa dell'analita mediante l'aggiunta di un adatto titolante. Questo tipo di titolazione può essere quindi effettuata se il sale che si forma ha una  $K_{ps} < 10^{-8}$  e, come per le altre applicazioni volumetriche, le reazioni coinvolte devono essere veloci e complete, con stechiometria definita e in assenza di sostanze interferenti. In particolare, ha trovato ampia applicazione l'**argentometria**, che sfrutta l'insolubilità dei sali d'argento che si formano durante la titolazione. Vengono usate come agenti precipitanti soluzioni standard di  $\text{AgNO}_3$  e di  $\text{NH}_4\text{CNS}$  o  $\text{KCNS}$ , con cui è possibile determinare quantitativamente tutti gli anioni che formano sali insolubili con  $\text{Ag}^+$ , ad esempio  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{S}^{2-}$ ,  $\text{CNS}^-$ ,  $\text{CrO}_4^{2-}$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , ecc. Le applicazioni in ambito farmaceutico sono limitate essenzialmente al dosaggio degli alogenuri, in particolare dei cloruri, o di molecole da cui derivano queste specie ioniche.

## 6.1 CURVE DI TITOLAZIONE

Come per le altre titolazioni volumetriche, è possibile prevedere la forma della curva di titolazione per precipitazione riportando sulle ascisse il volume della soluzione titolante e sulle ordinate il corrispondente valore di  $-\log[X^-] = pX$  oppure il valore di  $-\log[M^+] = pM$ , dove X e M sono, rispettivamente, l'analita e il titolante. Per le titolazioni argentometriche, gli indicatori utilizzati rispondono alla variazione della concentrazione di  $\text{Ag}^+$  e, quindi, normalmente sulle ordinate viene riportato  $p\text{Ag}$ . Il caso più semplice è quello delle titolazioni simmetriche di precipitazione, cioè quelle in cui il rapporto stechiometrico di reazione è 1:1.

Come esempio, supponiamo di titolare 50.0 mL di una soluzione di NaCl 0.05000 N con una soluzione standard di AgNO<sub>3</sub> 0.1000 N. Nella fase che precede il punto equivalente, per aggiunta del titolante, si forma il precipitato di AgCl. Come per tutte le titolazioni di precipitazione, il sale che si forma (nel caso specifico AgCl) ha un basso prodotto di solubilità ( $K_{ps}$  AgCl =  $1.82 \cdot 10^{-10}$ ) e quindi è possibile ipotizzare che il titolante aggiunto reagisca completamente. Perciò, la concentrazione dell'analita ancora in soluzione può essere determinata sottraendo le moli del titolante aggiunto da quelle iniziali dell'analita e dividendo quindi questa differenza per il volume totale della miscela. Ad esempio, dopo l'aggiunta di 10 mL di AgNO<sub>3</sub>, si ha:

$$[\text{Cl}^-] = \frac{(50 \cdot 0.05) - (10 \cdot 0.1)}{50 + 10} = 0.025 \text{ M}$$

La [Ag<sup>+</sup>] può essere calcolata dalla  $K_{ps}$  di AgCl:

$$[\text{Ag}^+] = \frac{K_{ps}}{[\text{Cl}^-]} = \frac{1.82 \cdot 10^{-10}}{0.025} = 7.28 \cdot 10^{-9}$$

$$-\log[\text{Ag}^+] = p\text{Ag} = 8.14$$

In generale, quindi, è possibile calcolare gli altri valori di [Cl<sup>-</sup>] prima del punto equivalente applicando l'equazione:

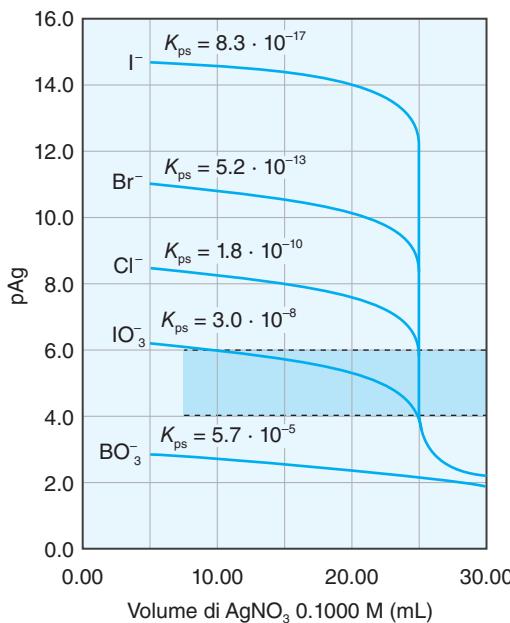
$$[\text{Cl}^-] = \frac{V_{\text{Cl}} \cdot [\text{Cl}] - V_{\text{Ag}} \cdot [\text{Ag}]}{V_{\text{Cl}} + V_{\text{Ag}}}$$

Dalla [Cl<sup>-</sup>] si ricava la [Ag<sup>+</sup>] e quindi pAg. Per reazioni di precipitazione che portano a sali insolubili con un rapporto stechiometrico diverso da 1:1 (AgCl), si possono ottenere equazioni simili ma con coefficienti diversi da uno per i termini dell'equazione precedente.

Durante questa fase della titolazione, la [Cl<sup>-</sup>] diminuisce, mentre la [Ag<sup>+</sup>] aumenta, e quindi pAg diminuisce. Al punto equivalente, che nell'esempio riportato corrisponde all'aggiunta di 25.0 mL di AgNO<sub>3</sub>, le quantità di Cl<sup>-</sup> e di Ag<sup>+</sup> presenti in soluzione dipendono dall'equilibrio della reazione di dissoluzione del precipitato, perciò la [Ag<sup>+</sup>], che è uguale alla [Cl<sup>-</sup>], può essere determinata dalla  $K_{ps}$ :

$$[\text{Cl}^-] = [\text{Ag}^+] = \sqrt{K_{ps}} = \sqrt{1.82 \cdot 10^{-10}} = 1.34 \cdot 10^{-5} \quad p\text{Cl} = p\text{Ag} = 4.87$$

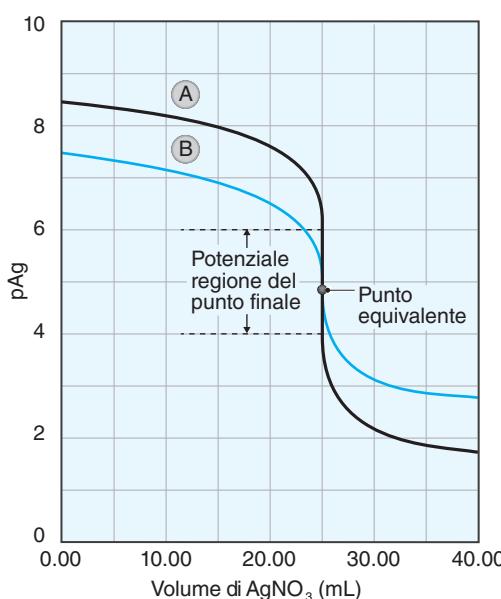
In prossimità del punto equivalente, la curva di titolazione mostra un tratto verticale dovuto al rapido aumento del pAg. In generale, questa variazione è tanto maggiore quanto più è insolubile il sale che si forma e, quindi, quanto più è piccolo il valore della  $K_{ps}$  del sale che precipita (**Figura 6.1**).



**Figura 6.1** ▲ Effetto della completezza della reazione sulle curve di titolazione per precipitazione. Per ogni curva, 50.00 mL di una soluzione 0.0500 M dell'anione sono titolati con AgNO<sub>3</sub> 0.1000 M. Si noti che i valori di K<sub>ps</sub> più piccoli danno la variazione maggiore al punto finale.

Dopo il punto equivalente si ha un eccesso di Ag<sup>+</sup>, con un crescente aumento della [Ag<sup>+</sup>] e quindi una progressiva diminuzione di pAg.

La variazione di pAg nella regione del punto equivalente è influenzata dalle concentrazioni del reagente e dell'analita. In particolare, maggiore è la diluizione della soluzione, tanto più appiattita è la curva di titolazione e quindi maggiore è la probabilità di commettere un errore nel rilevare il punto equivalente (**Figura 6.2**).



**Figura 6.2** ▲ Curve di titolazione di (A) 50.00 mL di NaCl 0.0500 M con AgNO<sub>3</sub> 0.1000 M e (B) 50.00 mL di NaCl 0.00500 M con AgNO<sub>3</sub> 0.1000 M. Si noti il maggior salto al punto finale con la soluzione più concentrata.

## 6.2 DETERMINAZIONE DEL PUNTO FINALE

Nelle titolazioni argentometriche, per individuare il punto finale della titolazione in modo che coincida con il punto equivalente teorico, vengono generalmente utilizzati **indicatori colorimetrici** che determinano una variazione di colore della soluzione o del precipitato al punto equivalente. In particolare, si ha la formazione di un precipitato colorato o di una specie complessa colorata oppure l'adsorbimento di un colorante organico sul precipitato che determina una colorazione del precipitato stesso. In alternativa, si possono utilizzare elettrodi che danno un segnale correlato alla quantità di  $\text{Ag}^+$  in soluzione. Un metodo generale per la determinazione del punto finale nelle titolazioni precipitometriche è rappresentato dalla tecnica nota come **nefometria**. Questo metodo mette in rapporto l'intensità della luce che viene diffusa (o dispersa) ( $I_d$ ) ad angolo retto dal precipitato con l'intensità della luce del raggio incidente ( $I_0$ ). Durante la titolazione, il rapporto  $I_d/I_0$  tende ad aumentare fino al punto equivalente, dove si ha la completa precipitazione del sale insolubile. È possibile determinare il punto finale anche con il metodo definito **turbidimetria**, che misura la diminuzione dell'intensità della luce non diffusa ( $I$ ) in rapporto all'intensità della luce del raggio incidente ( $I_0$ ). Durante la titolazione si misura  $I/I_0$ , che tende a diminuire fino al punto equivalente.

## 6.3 TITOLAZIONI ARGENTOMETRICHE

I metodi delle titolazioni argentometriche si possono distinguere in:

- **titolazioni dirette**, che utilizzano una soluzione standard di  $\text{AgNO}_3$  (metodo di Mohr e metodo di Fajans);
- **titolazioni indirette**, che utilizzano un eccesso noto di una soluzione di  $\text{AgNO}_3$  e una soluzione standard di  $\text{KCNS}$  o  $\text{NH}_4\text{CNS}$ .

Le titolazioni argentometriche non possono essere condotte in soluzioni basiche, poiché a valori elevati di pH si ha la formazione di un precipitato di idrossido d'argento e ossido d'argento.

### 6.3.1 Metodo di Mohr

Questo metodo viene usato per la determinazione dei cloruri e dei bromuri. È una titolazione diretta che consiste nel titolare l'alogenuro con una soluzione a titolo noto di  $\text{AgNO}_3$ , utilizzando come indicatore una soluzione di  $\text{K}_2\text{CrO}_4$ , che colora in giallo la soluzione e forma un precipitato rosso di  $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$  al punto equivalente. Quando tutto l' $\text{AgCl}$  è precipitato, le concentrazioni degli ioni  $\text{Ag}^+$  e  $\text{Cl}^-$  in soluzione possono essere determinate dalla  $K_{\text{ps}}$  di  $\text{AgCl}$ :

$$[\text{Cl}^-] = [\text{Ag}^+] = \sqrt{K_{\text{ps}}} = \sqrt{1.82 \cdot 10^{-10}} = 1.34 \cdot 10^{-5}$$

È possibile calcolare la  $[CrO_4^{2-}]$  necessaria per la precipitazione di  $Ag_2CrO_4$  ( $K_{ps} = 1.2 \cdot 10^{-12}$ ) al punto equivalente:

$$K_{ps} = [Ag^+]^2 [CrO_4^{2-}]$$

$$[CrO_4^{2-}] = \frac{K_{ps}}{[Ag^+]^2} = \frac{1.2 \cdot 10^{-12}}{(1.34 \cdot 10^{-5})^2} = 6.7 \cdot 10^{-3}$$

Questa concentrazione, però, conferirebbe alla soluzione una intensa colorazione gialla che non permetterebbe di evidenziare bene il punto equivalente. Per questo motivo, in pratica, si utilizza una concentrazione pari a  $5 \cdot 10^{-3}$  (5% p/v), che determina un errore in eccesso non trascurabile per soluzioni dell'analita diluite. Per ovviare a questo problema, è possibile svolgere una titolazione in bianco (senza la presenza di alogenuro) di una sospensione di carbonato di calcio e contenente 1 mL di  $Ag_2CrO_4$  al 5% p/v. Il volume della soluzione di  $AgNO_3$  impiegato per ottenere il precipitato rosso di  $Ag_2CrO_4$  viene sottratto al volume utilizzato per ottenere la stessa colorazione nell'analisi dell'aleogenuro.

La titolazione deve essere eseguita in ambiente neutro o leggermente alcalino (intervallo di pH 6.5-9.0). Infatti, l'ambiente acido provoca lo spostamento a destra dell'equilibrio:



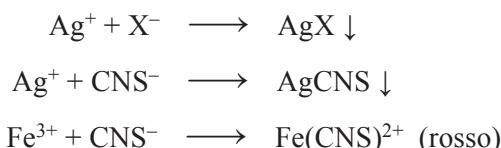
Si avrebbe, quindi, la precipitazione di  $Ag_2Cr_2O_7$ , che ha una  $K_{ps} = 3.2 \cdot 10^{-7}$  e quindi precipiterebbe dopo il punto equivalente, determinando un errore in eccesso.

Il metodo di Mohr non può essere impiegato:

- per la determinazione di solfocianuri o ioduri, perché vengono adsorbiti dal precipitato che si foma;
- in presenza di ioni che danno precipitati con  $Ag^+$ , come arseniati, ossalati e fosfati;
- in presenza di ioni bario e piombo, perché interferiscono formando cromati insolubili;
- per la determinazione di cloruri di cationi idrolizzabili che acidificano la soluzione (es.  $NH_4Cl$ ).

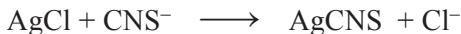
### 6.3.2 Metodo di Volhard

È un metodo di titolazione indiretto che si applica al dosaggio di cloruri, bromuri, ioduri e solfocianuri. Il metodo consiste nell'aggiungere alla soluzione del campione in esame, acida per  $HNO_3$ , un eccesso noto di  $Ag^+$ , provocando così la completa precipitazione dell'aleogenuro. Lo ione  $Ag^+$  in eccesso viene retrotitolato con una soluzione a titolo noto di  $KCNS$  o di  $NH_4CNS$ , usando  $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12 H_2O$  (allume ferrico) come indicatore, che al punto equivalente forma un complesso colorato in rosso di solfocianuro ferrico:



L'ambiente acido per  $\text{HNO}_3$  serve a impedire la precipitazione del ferro come ossido ferrico e ad avere la sicurezza che tutto il ferro sia presente allo stato ferrico.

Nell'analisi di  $\text{Cl}^-$  bisogna isolare il precipitato prima della retrotitolazione, perché  $\text{AgCl}$  ( $K_{\text{ps}} = 1.82 \cdot 10^{-10}$ ) è più solubile di  $\text{AgCNS}$  ( $K_{\text{ps}} = 7.1 \cdot 10^{-13}$ ) e ciò causerebbe un maggior consumo del titolante ( $\text{CNS}^-$ ), con conseguente errore in difetto nella determinazione del  $\text{Cl}^-$ :



Per evitare questo errore, il precipitato di  $\text{AgCl}$  può essere eliminato per filtrazione, titolando poi il filtrato con la soluzione di solfocianuro a titolo noto. In alternativa, dopo l'aggiunta dell'eccesso di  $\text{AgNO}_3$ , la sospensione viene riscaldata all'ebollizione per permettere la coagulazione del precipitato di  $\text{AgCl}$ , cosicché la reazione con  $\text{SCN}^-$  risulti limitata. Il metodo più sicuro, comunque, consiste nell'aggiungere piccole quantità di solventi organici, come nitrobenzene o butilftalato, che, essendo più pesanti dell'acqua, isolano il precipitato, formando un film protettivo e impedendo la reazione con  $\text{SCN}^-$ .

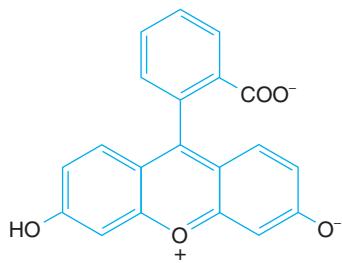
L'indicatore  $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$  (allume ferrico) in genere viene aggiunto dopo aver precipitato tutto l'alogenuro. Questa operazione è indispensabile nella determinazione degli ioduri, poiché lo ione ioduro verrebbe ossidato a iodio dallo ione ferrico:



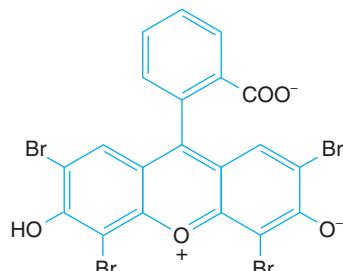
### 6.3.3 Metodo di Fajans

Il metodo consiste nella titolazione diretta degli alogenuri in presenza di **indicatori di adsorbimento**, coloranti organici che vengono fortemente adsorbiti sul precipitato al primo eccesso di ioni  $\text{Ag}^+$ , così da provocare una variazione cromatica (sulla superficie del precipitato) che può essere sfruttata per determinare il punto equivalente.

Gli indicatori più usati sono la *fluoresceina* ( $\text{p}K_a = 6.4$ ) e l'*eosina* ( $\text{p}K_a = 4.5$ ). Essendo acidi organici deboli, occorre operare a pH tali per cui il colorante sia in forma ionica; pertanto, con la fluoresceina si opera in ambiente neutro o debolmente alcalino, mentre l'*eosina*, che è un acido più forte, può essere utilizzata in ambiente acido fino a  $\text{pH} = 2$ .



Fluoresceina



Eosina

Come esempio viene considerata la titolazione dei cloruri con  $\text{AgNO}_3$ . Prima del punto equivalente, sul precipitato colloidale vengono adsorbiti gli ioni  $\text{Cl}^-$  (*adsorbimento primario*) e i cationi presenti (es.  $\text{Na}^+$ ) vengono adsorbiti come ioni di bilanciamento (*adsorbimento secondario*). Se si usa la fluoresceina come indicatore, la sospensione sarà bianca con sfumature verde-gialle dovute alla fluoresceina in forma ionica ( $\text{F}^-$ ):



Dopo il punto equivalente, l'eccesso di ioni  $\text{Ag}^+$  viene adsorbito sul precipitato, che presenterà una carica positiva che sarà bilanciata dall'adsorbimento dello ione fluoresceinato (adsorbimento secondario), conferendo una colorazione rosa-rossa che permette di evidenziare il punto equivalente:



Per poter svolgere questo tipo di titolazione, il precipitato deve essere fortemente disperso e deve adsorbire i suoi stessi ioni (*colloide*). Per impedire la coagulazione del precipitato può essere usata la **destrina** (*colloide protettore*). Inoltre, la soluzione da titolare non deve essere molto diluita, lo ione dell'indicatore deve avere carica opposta a quella dello ione precipitante, il pH deve essere tale da permettere la dissociazione ionica del colorante e non si deve operare in condizioni di luce intensa, poiché questi indicatori sono fotosensibili.

### 6.3.4 Preparazione e standardizzazione di una soluzione di $\text{AgNO}_3$

Il nitrato di argento non è una sostanza madre; infatti, anche se è ottenibile allo stato puro, è facilmente soggetto ad alterazioni, perché l'argento è fotosensibile e viene ridotto ad argento metallico, che si evidenzia dall'annerimento della superficie dei cristalli di  $\text{AgNO}_3$ . Per questo motivo, è preferibile preparare una soluzione a titolo approssimato ed eseguire poi la standardizzazione mediante l'utilizzo di una quantità esattamente pesata di  $\text{NaCl}$ . Si pesa precisamente una quantità di  $\text{NaCl}$  nell'intorno di 150 mg, che viene sciolta in circa 100 mL di acqua deionizzata. Alla soluzione viene aggiunto circa 1 mL di  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  al 5% p/v e si titola con la soluzione di  $\text{AgNO}_3$  a concentrazione approssimata fino alla scomparsa della colorazione gialla e alla formazione di una colorazione beige dovuta all'incipiente precipitazione di  $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$ :

$$N_{\text{AgNO}_3} = \frac{\text{mg}_{\text{NaCl}}}{\text{PE}_{\text{NaCl}} \cdot \text{mL}_{\text{AgNO}_3}}$$

### 6.3.5 Preparazione e standardizzazione di una soluzione di $\text{KSCN}$ o di $\text{NH}_4\text{SCN}$

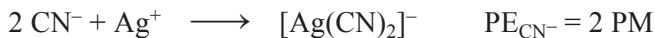
Sia  $\text{KSCN}$  che  $\text{NH}_4\text{SCN}$  sono sostanze deliquescenti; pertanto, è necessario preparare soluzioni a titolo approssimato ed eseguire poi la standardizzazione per la determinazione del titolo esatto. La standardizzazione si esegue utilizzando la soluzione standardizzata di  $\text{AgNO}_3$ . Si misura un volume esatto di  $\text{AgNO}_3$ , si diluisce con acqua deionizzata e si aggiungono 1 mL di allume ferrico e 1 mL di aci-

do nitrico concentrato. Questa soluzione si titola con la soluzione di KSCN (o di NH<sub>4</sub>SCN) fino a incipiente colorazione rossastra dovuta alla formazione del complesso Fe(CNS)<sup>2+</sup>:

$$N_{\text{KSCN}} = \frac{N_{\text{AgNO}_3} \cdot \text{mL}_{\text{AgNO}_3}}{\text{mL}_{\text{KSCN}}} \quad N_{\text{NH}_4\text{SCN}} = \frac{N_{\text{AgNO}_3} \cdot \text{mL}_{\text{AgNO}_3}}{\text{mL}_{\text{NH}_4\text{SCN}}}$$

### 6.3.6 Applicazioni

**Determinazione dei cianuri con il metodo di Liebig.** Se una soluzione contenente ioni CN<sup>-</sup> viene titolata con una soluzione a titolo noto di AgNO<sub>3</sub>, si ha la formazione del *complesso argentocianuro*, che ha una costante di instabilità molto piccola ( $K_{\text{ins}} = 10^{-21}$ ):



La prima goccia in eccesso di AgNO<sub>3</sub> determina un intorbidamento bianco dovuto alla precipitazione dell'argentocianuro di argento, che è poco solubile:



Dal valore della  $K_{\text{ins}}$  del complesso e da quello della  $K_{\text{ps}}$  del sale, è possibile dedurre che la precipitazione dell'argentocianuro di argento (punto finale della titolazione) si ha prima del punto equivalente, con conseguente errore in difetto.

Per ovviare a questo problema, il metodo è stato modificato in quello di **Deniges**, secondo il quale è necessario aggiungere ammoniaca e ioduro di potassio. La presenza di ammoniaca impedisce la formazione del precipitato di argentocianuro d'argento:



Alla prima goccia in eccesso di AgNO<sub>3</sub>, lo ioduro di potassio provoca la precipitazione di AgI ( $K_{\text{ps}} = 8.5 \cdot 10^{-17}$ ) (punto finale).

## 6.4 APPLICAZIONI IN ANALISI FARMACEUTICA

Diverse sostanze possono essere determinate mediante titolazione con una soluzione a titolo noto di NH<sub>4</sub>SCN in presenza di acido nitrico diluito e allume ferrico come indicatore o mediante metodi argentometrici.

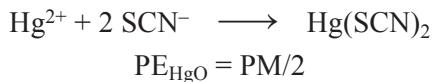
### 6.4.1 Dosaggio dell'argento proteinato

È una preparazione argento-proteica che in acqua forma una dispersione colloidale e deve contenere non meno del 7.5% e non più dell'8.5% di argento. Prima della titolazione è necessario distruggere la sostanza organica, quindi il campione esattamente pesato viene calcinato e il residuo ripreso con acido nitrico concentrato, scaldando fino alla scomparsa dei vapori nitrosi. Si riprende con acqua deionizzata e si titola con una soluzione a titolo noto di NH<sub>4</sub>SCN in presenza di allume ferrico.

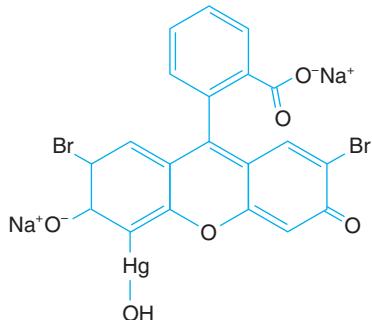
$$\text{PE}_{\text{Ag}} = \text{PA}_{\text{Ag}}$$

#### 6.4.2 Dosaggio del mercurio ossido giallo

Un campione esattamente pesato si solubilizza in acido nitrico concentrato, si diluisce con acqua deionizzata e si titola con una soluzione a titolo noto di  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in presenza di allume ferrico:



#### 6.4.3 Dosaggio del mercurocromo (merbromina)



**Mercurocromo**

Possono essere svolte due diverse determinazioni.

**Dosaggio del mercurio.** Un campione pesato viene riscaldato all'ebollizione con polvere di zinco e idrossido di potassio in acqua deionizzata. Il mercurio si riduce a mercurio metallico e si forma un'amalgama con lo zinco, che viene filtrata e lavata più volte con acqua. Il residuo viene quindi sciolto in acido nitrico fumante, che ossida il mercurio metallico, si diluisce con acqua e si titola con una soluzione a titolo noto di  $\text{KSCN}$  o di  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in presenza di allume ferrico.

$$\text{PE} = \text{PM}/2$$

**Dosaggio del bromo.** Un campione pesato viene trattato in una capsula di porcellana con  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e calcinato fino a fusione. Si raffredda, si aggiunge acqua deionizzata, si acidifica con acido nitrico diluito e si titola il  $\text{Br}^-$  applicando il metodo di Volhard.

#### 6.4.4 Dosaggio degli alogenuri

Possono essere impiegati i diversi metodi argentometrici. Ad esempio, il metodo di Mohr viene impiegato per il sodio cloruro in preparazioni parenterali, mentre il metodo di Volhard viene utilizzato per la determinazione del sodio cloruro in gocce nasali.

#### 6.4.5 Determinazione argentometrica di vari farmaci

Le titolazioni argentometriche possono essere utilizzate per la determinazione di farmaci contenenti alogenuri (in genere cloruri) che, dopo opportuni trattamenti, vengono rilasciati in modo quantitativo.

**Determinazione del clorobutanolo.****Clorobutanolo**

Questo composto viene determinato con il metodo di Volhard attraverso il dosaggio del NaCl che si forma dall'idrolisi basica del composto.

$$\text{PE} = \text{PM}/3$$



Antonio Carrieri

# Manuale di Analisi Quantitativa dei Medicinali

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali ➤ Espandi le tue risorse ➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.



€ 35,00

