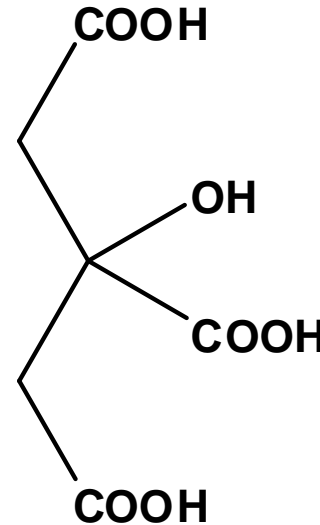


DETERMINAZIONI

Acido Citrico

Acido organico tricarbossilico, con costanti acide vicine tra loro; quindi non è possibile dosare i tre protoni separatamente, ma vengono



PM 192,1

$$K_{a_1} = 4,0 \cdot 10^{-4}$$

$$K_{a_2} = 4,0 \cdot 10^{-5}$$

$$K_{a_3} = 8,0 \cdot 10^{-6}$$

titolati in blocco con una soluzione standard di NaOH, indicatore fenolftaleina. PE = PM/3.

Quindi avremo che 1mL di NaOH 0,1N corrisponde a 0,006403g di acido citrico anidro.

$$[0,1 \times (192,1/3)]/1000 = 0,006403g$$

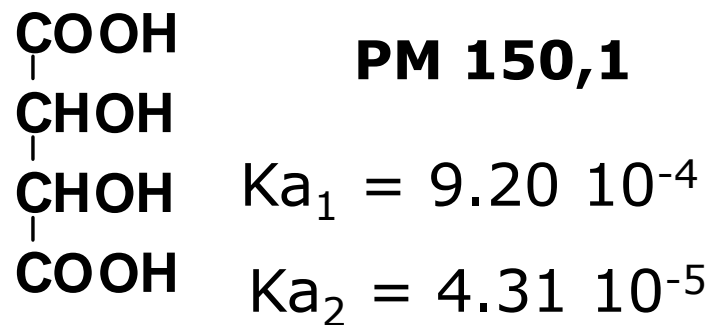
Acido Tartarico

Acido organico bicarbossilico, con costanti acide vicine tra loro; quindi non è possibile dosare i due protoni separatamente, ma vengono

titolati in blocco con una soluzione standard di NaOH, indicatore fenolftaleina. $PE = PM/2$.

Quindi avremo che 1mL di NaOH 0,1N corrisponde a 7.505mg di acido tartarico.

$$[0,1 \times (150,1/2)] = 7.505\text{mg}$$



Acido Lattico

Acido organico monoprotico, solubile in acqua, otticamente attivo.

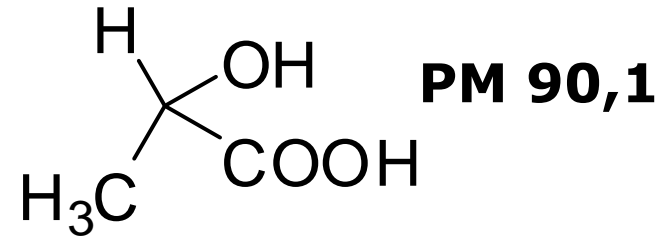
Acido sarcolattico configurazione S.

Liquido sciropposo incolore o leggermente giallo.

La F.U. Ed IX indica una metodica di ritorno per la determinazione di questo acido (indicatore fenolftaleina).

Quindi avremo che 1mL di NaOH 0,1N corrisponde a 9.01mg di acido lattico.

$$[0,1 \times 90,1] = 9.01\text{mg}$$



$$K_{a_1} = 1,39 \cdot 10^{-4}$$

Acido Salicilico

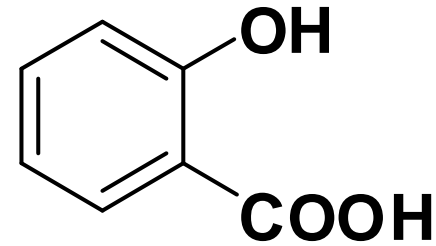
Acido organico poco solubile in acqua fredda, solubile all'ebollizione; molto solubile in etanolo.

Quindi per la titolazione si utilizza etanolo neutralizzato e poi si diluisce con acqua deionizzata, indicatore rosso fenolo.

PM = PE

1mL di NaOH 0.1N corrisponde a 0.01381g di acido salicilico anidro.

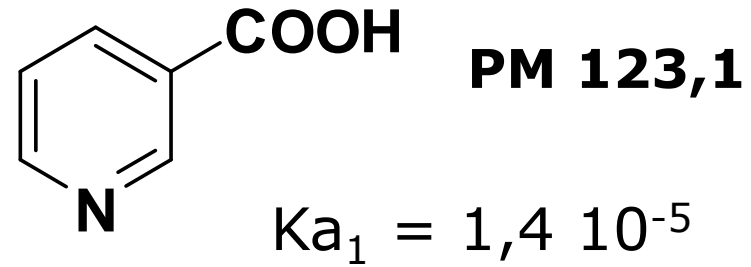
$$[0,1 \times 138,1]/1000 = 0,01381g$$



PM 138,1

$$K_{a_1} = 1,06 \cdot 10^{-3}$$

Acido Nicotinic
o Niacina o Vitamina PP (B₃)



Acido organico relativamente solubile in acqua fredda, solubile all'ebollizione.

Titolato con una soluzione standard di NaOH, indicatore fenolftaleina. PE = PM.

Quindi avremo che 1mL di NaOH 0,1N corrisponde a 12.31mg di acido nicotinic.

$$[0,1 \times 123,1] = 12.31\text{mg}$$

Acido Borico H_3BO_3

PM 61,8

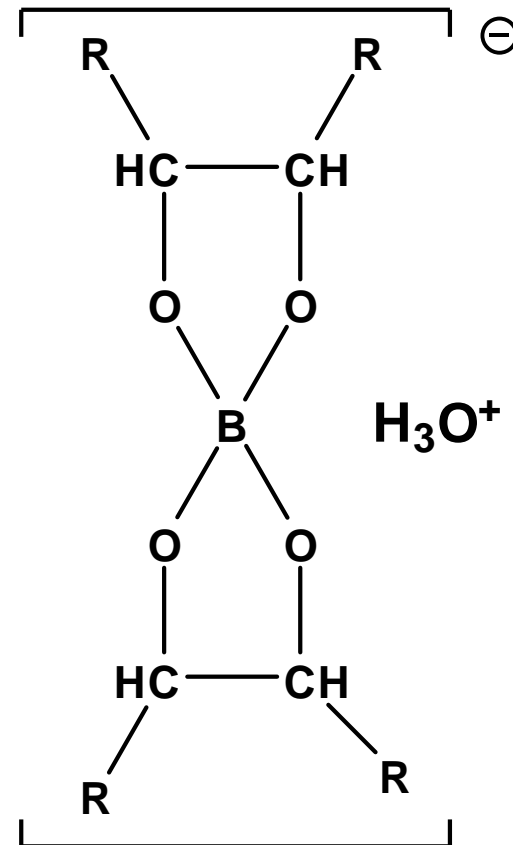
E' un acido triprotico, ma già alla prima dissociazione risulta estremamente debole; quindi non è possibile una sua titolazione diretta in ambiente acquoso.

$$K_{a_1} = 5,8 \cdot 10^{-10}$$

$$K_{a_2} = 2,0 \cdot 10^{-13}$$

$$K_{a_3} = 2,0 \cdot 10^{-14}$$

Tuttavia è possibile eseguire una titolazione diretta di questo acido con una base forte (es NaOH) facendolo reagire prima con un eccesso di un polialcool (mannite o glicerolo), essendo questo in grado di trasformarlo in un acido monoprotico sufficientemente forte per una titolazione in ambiente acquoso; indicatore fenolftaleina. PE = PM.



Acido Fosforico H₃PO₄

PM 97,99

Anche questo è un acido triprotico con costanti molto lontane tra di loro (rapporto $> 10^4$), quindi titolabili separatamente con una base forte.

$$K_{a_1} = 7,1 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{a_2} = 1,7 \cdot 10^{-7}$$

$$K_{a_3} = 4,2 \cdot 10^{-13}$$

In ambiente acquoso possono essere titolati solo i primi due protoni, quindi $PE = PM/2$.

Il terzo può essere titolato in ambiente non acquoso o per via argentometrica.

pH al 1° punto equivalente nettamente acido ($K_{a_2} \gg K_{b_3}$)

pH al 2° punto equivalente nettamente alcalino ($K_{a_3} \ll K_{b_2}$)

Indicatori metilarancio e fenolftaleina.

Determinazione della % (p/v) di Acido Tartarico (PM 150,1) sapendo che 20,00 mL della soluzione vengono titolati con 22,55 mL (V medio di tre determinazioni) di KOH circa 0,1N $f_c = 1,004$

$$22,55 \times 0,1 \times f_c (\text{KOH}) \times \text{PE} (\text{Ac Tartarico}) = 20 \times \text{Eq volumetrico} =$$
$$22,55 \times 0,1 \times 1,004 \times (\text{PM}/2) = 22,55 \times 0,1004 \times 75,05 = 169,9 \text{ mg}$$
$$169,9 \text{ mg}/1000 = 0,1699 \text{ g titolati in } 20,00 \text{ mL di soluzione analita}$$
$$0,1699 \times 5 = 0,8195 \text{ g titolati in } 100,00 \text{ mL}$$

Ammettendo che il campione esattamente pesato e solubilizzato in matraccio da 100,00 mL fosse stato di 0,8250 g

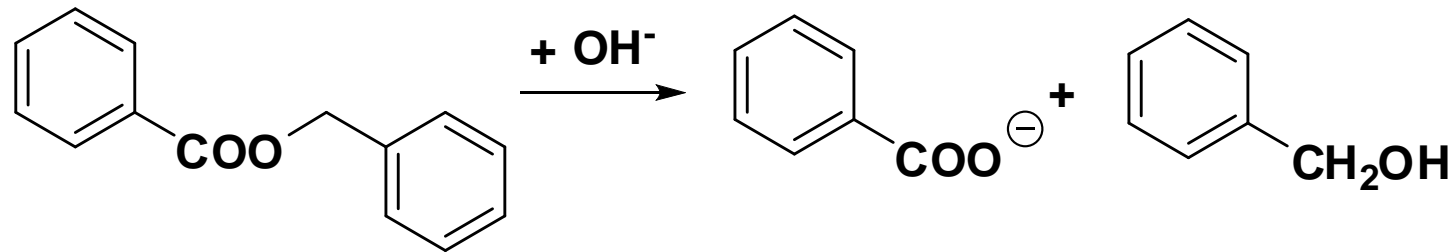
$$\text{Errore \%} = [(\text{Valore osservato} - \text{Valore vero})/\text{Valore vero}] \times 100$$

$$\text{Errore \%} = [(0,8195 - 0,8250)/0,8250] \times 100 = 0,67 \rightarrow 0,7\%$$

Dosaggio Benzile Benzoato



In pratica la determinazione consiste in una saponificazione in ambiente alcalino a caldo.



L'ambiente alcoolico favorisce la solubilizzazione dell'estere e quindi la reazione. Viene usato quindi un eccesso noto di soluzione di NaOH e dopo la saponificazione l'eccesso che non ha reagito viene retrotitolato con HCl.

Occorre chiaramente eseguire una prova in bianco.

A 2,0g circa, esattamente pesati di benzile benzoato si aggiungono 40,00mL di soluzione alcoolica di KOH 0,5N e si fa bollire lentamente a ricadere per un'ora. Si raffredda, si diluisce con 20mL di acqua e si titola con HCl 0,5N, indicatore fenolftaleina.

1mL di soluzione alcoolica di KOH 0,5N corrisponde a 0,1061g di benzile benzoato PM 212,25.

2,0375g di benzile benzoato

40,00mL di KOH $f_c = 1,028$

20,95mL di HCl $f_c = 0,997$

40,00mL di KOH $f_c = 1,028$

40,15mL di HCl $f_c = 0,997$

$(40 \times 1,028) - (20,95 \times 0,997) = 20,23$ mL di KOH consumati titol.

$(40 \times 1,028) - (40,15 \times 0,997) = 1,09$ mL di KOH consumati bianco

$20,23 - 1,09 = 19,14$ mL di KOH esattamente 0,5N

$19,14 \times 0,1061 = 2,0307$ g di benzile benzoato

$(2,0307 / 2,0375) \times 100 = 99,67\%$ titolo benzoato in esame

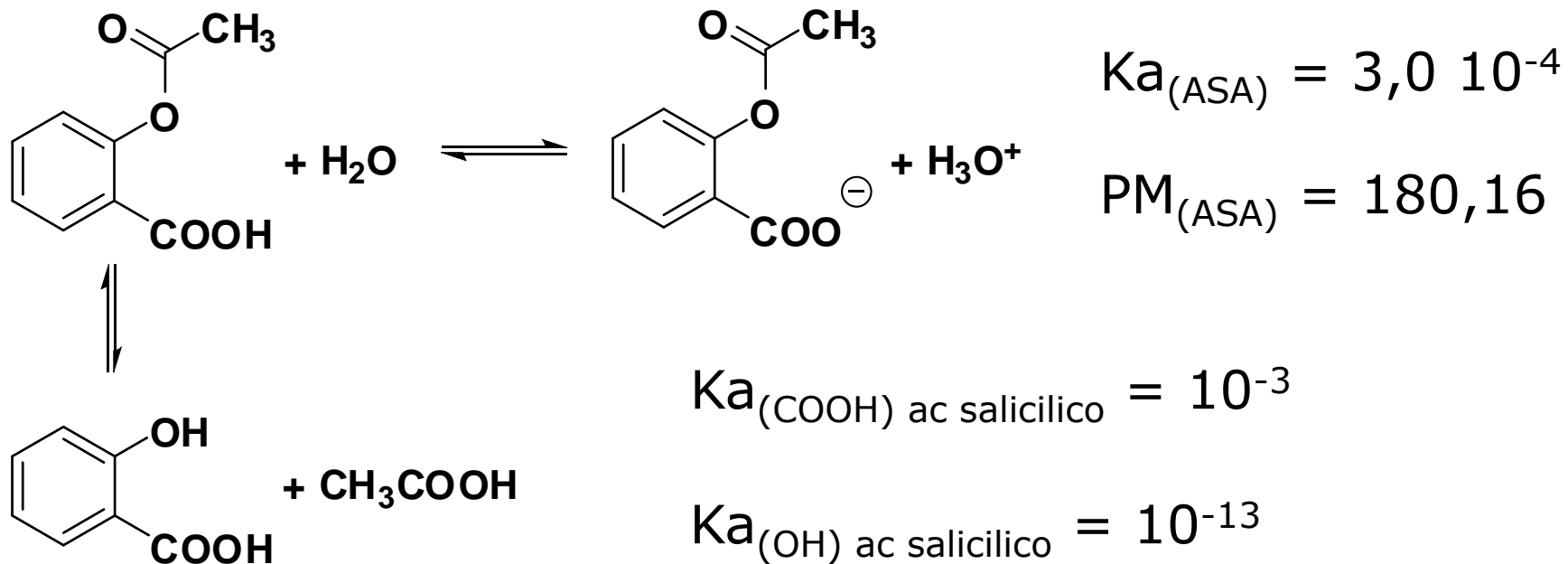
✚ *Determinazione Benzile benzoato*

Calcolare la quantità di Benzile benzoato (da pesare esattamente) che dovrebbe reagire con 20mL di NaOH 0,1N. Aggiungere 10-15mL di alcool etilico, si aggiungono 40,00mL di NaOH 0,1N facendo bollire la soluzione a ricadere per 60'. Una volta raffreddata la soluzione, si retrotitola l'eccesso di NaOH con HCl 0,1N.

Eeguire parallelamente una prova in bianco:

Prendere 10-15 mL di alcool, aggiungere 40,00 mL di NaOH 0,1N e riscaldare per lo stesso tempo. Controllare durante il riscaldamento il livello della soluzione e aggiustare con acqua deionizzata. Una volta raffreddata, aggiungere la fenolftaleina e titolare con HCl 0,1N.

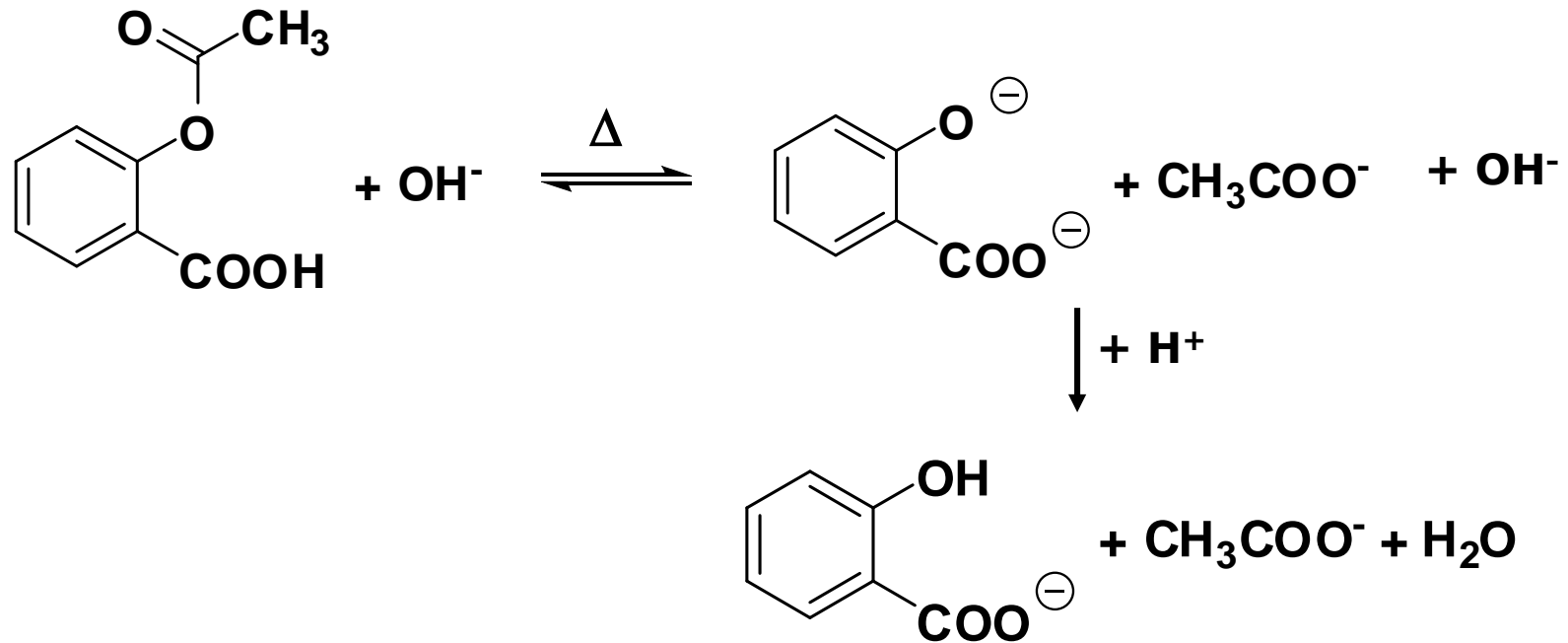
Dosaggio ASPIRINA (Acido Acetilsalicilico)



L'acido acetilsalicilico è un acido organico monoprotico con un valore della costante acida sufficientemente alta da essere dosato in ambiente acquoso da una base forte come il sodio idrossido (indicatore fenolftaleina).

✚ F.U. XII Ed.: **ASA compressa**

Polverizzare finemente non meno di 20cps. A una quantità di polvere, esattamente pesata e corrispondente a circa 500mg di acido acetilsalicilico, aggiungere 30,00mL di NaOH 0,5N; far bollire per 10 minuti e titolare l'eccesso di alcali con HCl 0,5N, usando come indicatore rosso fenolo soluzione R. 1mL NaOH 0,5N corrisponde a 45,04mg di ASA.



Essendo presente nella molecola un gruppo estereo il principio attivo può essere soggetto a idrolisi con formazione di acido salicilico e acido acetico (odore caratteristico).

In questo caso, titolando per via diretta con una base forte come NaOH, sarebbe titolato anche l'eventuale acido acetico formatosi e il corrispondente acido salicilico (pH punto equivalente sempre basico – fenolftaleina).

✓ Titolazione diretta: possibilità di dosare tutte le specie acide (dosaggio completo del carbossile).

meq di NaOH consumati nella titolazione diretta

mL di NaOH consumati nella titolazione diretta (riportati ad esatta normalità)

E' possibile dosare l'estere sempre in una determinazione acido base in soluzione acquosa, utilizzando un eccesso noto di NaOH e riscaldando per favorire l'idrolisi dell'acetile.

La soluzione si presenta sempre rossa per la fenolftaleina in ambiente fortemente basico.

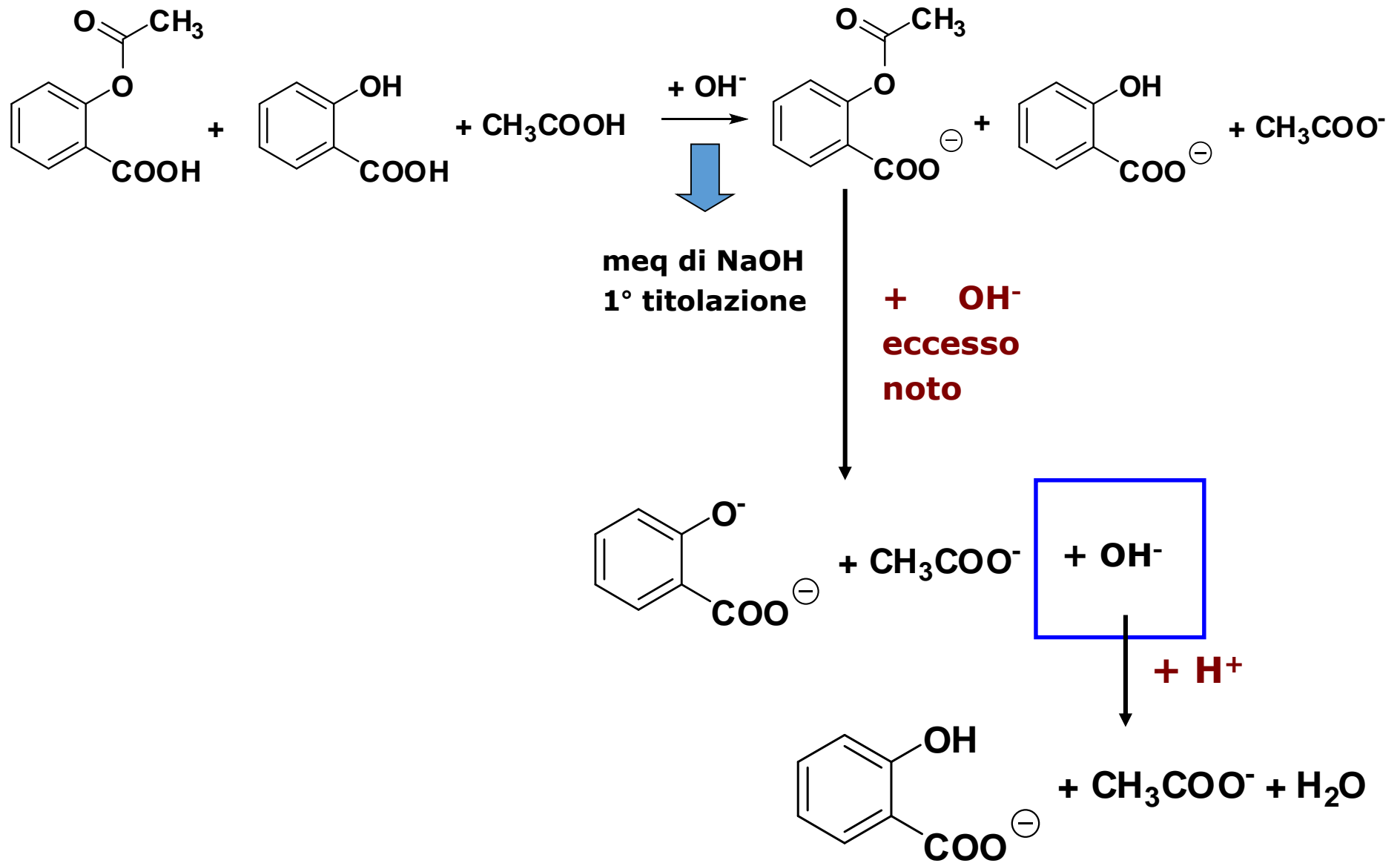
Dopo 15' circa, la soluzione viene raffreddata e l'eccesso di NaOH retrotitolato con HCl (metodica di ritorno).

L'indicatore è sempre la fenolftaleina perché al punto equivalente le specie determinanti il pH sono l'acetato e il salicilato.

❖ *I meq di NaOH consumato durante l'idrolisi saranno esattamente uguali ai meq di ASA realmente presenti nella polvere (purezza del campione di aspirina).*

meq di NaOH in eccesso – meq di HCl usati nella retrotitol

**mL di NaOH in eccesso – mL di HCl usati nella retrotitol
(riportati a esatta normalità)**



mL di NaOH in eccesso - mL di HCl (esattamente 0,1N) = mL
contenenti i meq di ASA realmente presenti nel campione

Alla fine si possono presentare due possibilità:

$$\text{mL NaOH eccesso (0,1N)} - \text{mL HCl (0,1N)} = \text{mL NaOH 1}^\circ \text{ titolazione (0,1N)}$$

Allora il campione era costituito da solo acido acetilsalicilico

$$\text{mL NaOH eccesso(0,1N)} - \text{mL HCl (0,1N)} \neq \text{mL NaOH 1}^\circ \text{ titolazione (0,1N)}$$

Allora il campione iniziale era parzialmente degradato

$$\begin{aligned} &\text{mL di NaOH in eccesso} - \text{mL di HCl (esattamente 0,1N)} = \\ &\text{mL contenenti i meq di ASA realmente presenti nel campione} \times \\ &0,1\text{N} \times \text{PE (ASA)} = \text{mg di ASA nel campione} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &(\text{mg di ASA nel campione} / \text{mg di ASA pesati}) \times 100 = \text{titolo} \\ &\text{campione di ASA (\%)} \end{aligned}$$

Osservazioni

- A. Riscaldamento in ambiente basico per alcali forte: errore carbonato; consumo da parte della CO_2 dell'aria di ioni OH^- che quindi non vengono retrotitolati dall' HCl .
- Proteggere l'ambiente di reazione dall'anidride carbonica dell'aria (refrigerante provvisto di tappo a CaO)
 - Eseguire una prova in bianco nelle stesse condizioni in cui eseguo la titolazione (stessi volumi, stessi reattivi, stessi tempi, stesse temperature) ma in assenza dell'analita.
- B. Anche l'ossidrile fenolico viene salificato durante l'idrolisi con NaOH (consumo di base); tuttavia essendo il fenato una base più forte del salicilato e dell'acetato è la prima ad essere retrotitolata (dopo l'ossidrile) con HCl senza che l'indicatore ancora si trovi nella sua zona di viraggio (consumo di idrogenioni).

+ *Determinazione ASA*

Calcolare la quantità di ASA (da pesare esattamente) che dovrebbe reagire con 20mL di NaOH 0,1N. Aggiungere 10-15mL di alcool etilico, si aggiunge la fenolftaleina e si titola con il sodio idrossido.

Alla soluzione neutra proveniente dalla prima titolazione si aggiungono 40,00mL di NaOH 0,1N, facendo bollire la soluzione a ricadere per 15'. Una volta raffreddata la soluzione, si retrotitola l'eccesso di NaOH con HCl 0,1N.

Eeguire parallelamente una prova in bianco:

Prendere 10-15 mL di alcool, aggiungere la fenolftaleina, 40,00 mL di NaOH e riscaldare per lo stesso tempo. Controllare durante il riscaldamento il livello della soluzione e aggiustare con acqua deionizzata. Una volta raffreddata, titolare con HCl 0,1N.

Determinazione della % (p/p) di Acido AcetilSalicilico (ASA) in un campione (esercitazione di laboratorio by Simone)

Calcolare la quantità di campione da far reagire con 20,00 mL di NaOH 0,1000 N.

$$20 \times 0,1 \times PE (ASA) = 20 \times \text{Eq volumetrico} = 360,32 \text{ mg} = 0,3603 \text{ g ASA}$$

$$0,3603 \left\{ \begin{array}{l} \times 0,8 = 0,2882 \text{ g} \\ \times 1,2 = 0,4324 \text{ g} \end{array} \right.$$

Viene pesato esattamente un campione di 0,3515 g di ASA

NaOH circa 0,1N $f_c = 1,183$

HCl circa 0,1N $f_c = 1,077$

Indicatore: fenolftaleina

Solubilizzazione del campione in 15 mL di alcool etilico e 10 mL di acqua

Titolazione diretta: consumati 16,45 mL di NaOH

Titolazione di ritorno: aggiunti 40,00 mL di NaOH, riscaldamento per 15 min, raffreddamento e retrotitolazione con HCl (24,00 mL)

Titolazione in bianco: 15 mL di alcool etilico, 40,00 mL di NaOH, fenolftaleina, riscaldamento per 15 min, raffreddamento e retrotitolazione con HCl (41,55 mL)

Riportiamo i volumi a esatta normalità:

Titolazione diretta: $16,45 \times 1,183 = 19,46$ mL di NaOH

Titolazione di ritorno:

$(40,00 \times 1,183) - (24,00 \times 1,077) = 47,32 - 25,85 = 21,47$ mL di NaOH

Titolazione in bianco:

$(40,00 \times 1,8315) - (41,55 \times 1,077) = 47,32 - 44,75 = 2,57$ mL di NaOH

$21,47 - 2,57 = 18,90$ mL contenenti i meq di base effettiva che hanno reagito
con ASA = meq di ASA

$18,90 < 19,46$

$19,46 - 18,90 = 0,56$ (per 0,5000g la F.U.I ammette una differenza tra le due titolazioni di 0,40 mL)

$18,90 \times 0,1000 \times 180,16 = 340,50$ mg di ASA titolati

$(340,50 / 351,50) \times 100 = 96,87 = 96,9\%$ purezza determinata

Se la purezza dichiarata fosse del 99,5% (richiesta anche dalla F.U.I) allora la percentuale di degradazione è $99,5 - 96,9 = 2,6\%$

Determinazione della % (p/p) di Acido Acetilsalicilico in un campione

Sono stati esattamente pesati due campioni di ASA, proveniente da sintesi, da 1,5000g in un matraccio da 100,00 mL, solubilizzati e portata a volume la soluzione.

Di ogni soluzione (A e B) vengono ogni volta prelevati esattamente 25,00 mL, eseguendo la determinazione secondo la F.U.I. IX Ed.

Titolazione diretta

$$A \left\{ \begin{array}{l} 20,90 \text{ mL} \\ 20,60 \text{ mL} \\ 20,70 \text{ mL} \end{array} \right. V_{\text{medio}} = 20,70 \text{ mL} \quad B \left\{ \begin{array}{l} 20,80 \text{ mL} \\ 20,50 \text{ mL} \\ 20,60 \text{ mL} \end{array} \right. V_{\text{medio}} = 20,60 \text{ mL}$$

Titolazione di ritorno dopo aver aggiunto 50,00 mL di NaOH in eccesso

$$A \left\{ \begin{array}{l} 29,10 \text{ mL} \\ 29,90 \text{ mL} \\ 28,80 \text{ mL} \end{array} \right. V_{\text{medio}} = 29,00 \text{ mL HCl} \quad B \left\{ \begin{array}{l} 30,00 \text{ mL} \\ 29,90 \text{ mL} \\ 29,90 \text{ mL} \end{array} \right. V_{\text{medio}} = 29,90 \text{ mL}$$

$$A \quad 50,00 - 29,00 = 21,00 \text{ mL NaOH} \quad B \quad 50,00 - 29,90 = 20,10 \text{ mL NaOH}$$

- 1) Calcolare la % (p/p) di purezza dei due campioni
- 2) Verificare che siano impiegabili in preparazioni farmaceutiche

CAMPIONE A

Volume titolaz di ritorno (21,00mL) > Volume titolaz diretta (20,70mL)

Per calcolare la purezza quindi mi riferisco al volume della titolaz diretta

$$20,70 \times 18,02 \text{ (Eq vol)} = 373,0 \text{ mg in } 25,00 \text{ mL}$$

$$373,0 \times 4 = 1,4921 \text{ g di ASA in } 100,00 \text{ mL}$$

$$\% A = (1,4921/1,5000) \times 100 = 99,47\% \longrightarrow 99,5\%$$

Tenendo conto che la F.U.I. IX Ed indica un titolo minimo del 99,5% e unoscarto tra i volumi delle due titolazioni di 0,40 mL (per 0,5000 g ASA)

$$21,00 - 20,70 = 0,30 \text{ mL per } 0,3730 \text{ g}$$

$$0,40 : 0,5000 = x : 0,3730 \quad x = 0,2984 \text{ mL} \longrightarrow 0,30 \text{ mL}$$

Il campione A risponde ai requisiti richiesti e può essere impiegato nella preparazione di una forma farmaceutica.

CAMPIONE B

Volume titolaz di ritorno (20,10mL) < Volume titolaz diretta (20,60mL)

Per calcolare la purezza quindi mi riferisco al volume della titolaz i ritorno

$$20,10 \times 18,02 \text{ (Eq vol)} = 362,2 \text{ mg in } 25,00 \text{ mL}$$

$$362,2 \times 4 = 1,4488 \text{ g di ASA in } 100,00 \text{ mL}$$

$$\% A = (1,4488/1,5000) \times 100 = 96,6\%$$

Tenendo conto che la F.U.I. IX Ed indica un titolo minimo del 99,5% e unoscarto tra i volumi delle due titolazioni di 0,40 mL (per 0,5000 g ASA)

$$20,60 - 20,10 = 0,50 \text{ mL per } 0,3622 \text{ g}$$

$$0,40 : 0,5000 = x : 0,3622 \quad x = 0,2898 \text{ mL} \rightarrow 0,29 \text{ mL scarto ammesso}$$

$$0,50 \text{ mL} > 0,29 \text{ mL}$$

Il campione B non risponde ai requisiti richiesti e non può essere impiegato nella preparazione di una forma farmaceutica.