



隨身課堂

《药物分析》

一般杂质检查（氯化物、硫酸盐、重金属）

药学系 药学教研室 刘燕老师



学习目标

- 1.掌握**氯化物**、**重金属**、砷盐等一般杂质检查的原理、操作要点及试验条件；
- 2.熟悉炽灼残渣检查法、干燥失重测定法。溶液颜色检查、溶液澄清度检查；
- 3.了解**硫酸盐**和有机溶剂残留量测定法的基本原理药物



主要内容

一般杂质及其检查方法：

1. 氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐等一般杂质检查的原理、方法及供试品的处理；
2. 炽灼残渣检查法、干燥失重测定法、溶液颜色检查、溶液澄清度检查法及有机溶剂残留量测定法的基本原理、方法及其注意事项。



第三节 一般杂质的检查方法



一、氯化物检查法

(一) 原理 (对照法)

药物: $\text{Cl}^- + \text{AgNO}_3 \xrightarrow{\text{HNO}_3} \text{AgCl}$ 白色浑浊

对照: $\text{NaCl (c, V)} + \text{AgNO}_3 \xrightarrow{\text{HNO}_3} \text{AgCl}$ 白色浑浊

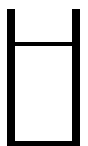


一、氯化物检查法

(二) 检查方法 药典通则

例：葡萄糖中氯化物检查(对照法)

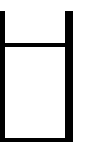
0.60g



样品管

$$L = \frac{C \times V}{S} \times 100\% = \frac{10 \times 10^{-6} \times 6.0}{0.60} \times 100\% = 0.01\%$$

6.0mL(浓度：10 μ gCl⁻/ml)



对照管

标准氯化钠溶液 $\xrightarrow{\text{同上}}$

两管

40 ml $\xrightarrow[1.0\text{mL}]{\text{AgNO}_3 \text{ TS}}$ $\xrightarrow[\text{暗处放置 } 5 \text{ min}]{\text{用水稀释至 } 50\text{mL}}$ 比较浑浊程度

可计算杂质限量 (0.01%) , 如何算 ?



一、氯化物检查法

(三) 测定条件

1. 标准NaCl溶液的浓度： $10\mu\text{gCl}^-/\text{ml}$ ，50ml溶液中含 $50 \sim 80\mu\text{g}$ 的 Cl^- 所显浑浊梯度明显，相当于标准NaCl溶液5 ~ 8ml。
2. 硝酸酸性条件：以50ml供试溶液中含稀硝酸10ml为宜。
3. 避光、暗处放置5分钟后比浊
氯化银见光易分解



为什么要加硝酸？

- (1)加速AgCl浑浊的形成；
- (2)产生较好的乳浊；
- (3)避免弱酸银盐沉淀的形成，排除干扰
(CO_3^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 SO_3^{2-})。



一、氯化物检查法

(四) 注意事项

1. 平行操作原则

2. 供试液和对照液稀释后，再加硝酸银溶液。

(使生成白色浑浊而不是白色沉淀)

3. 供试品溶液不澄清处理方法

供试品溶解后溶液不澄清,应过滤,过滤时的滤纸要先用含硝酸的水溶液(1→100)洗涤, 除去滤纸中含有的氯化物。



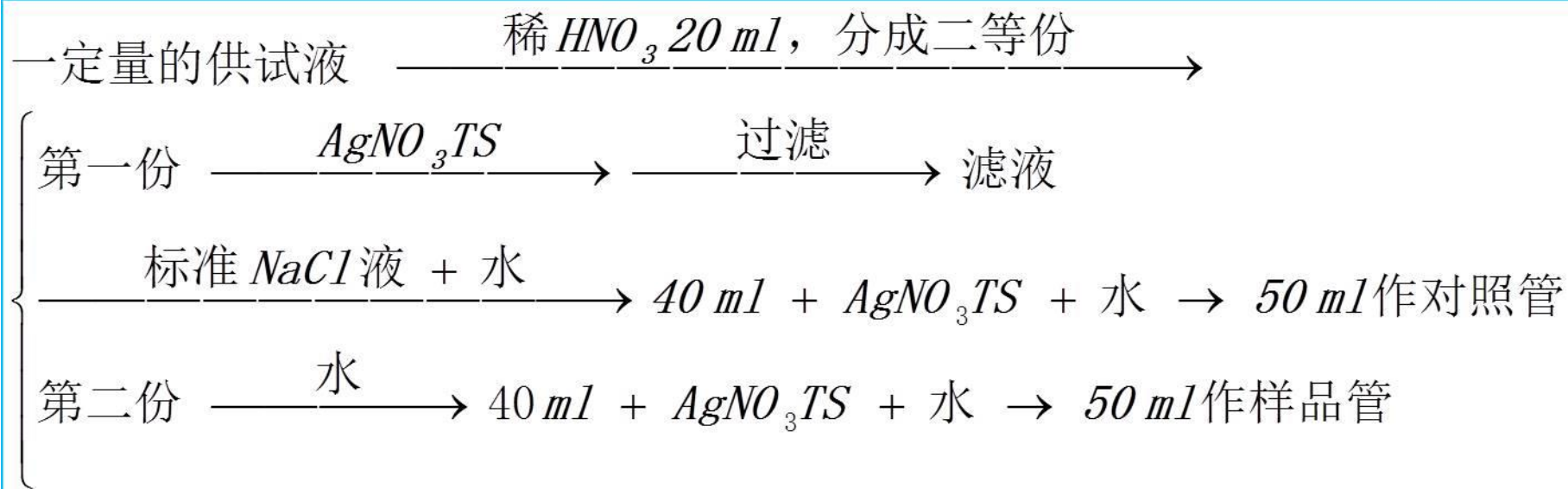
一、氯化物检查法

(四) 注意事项

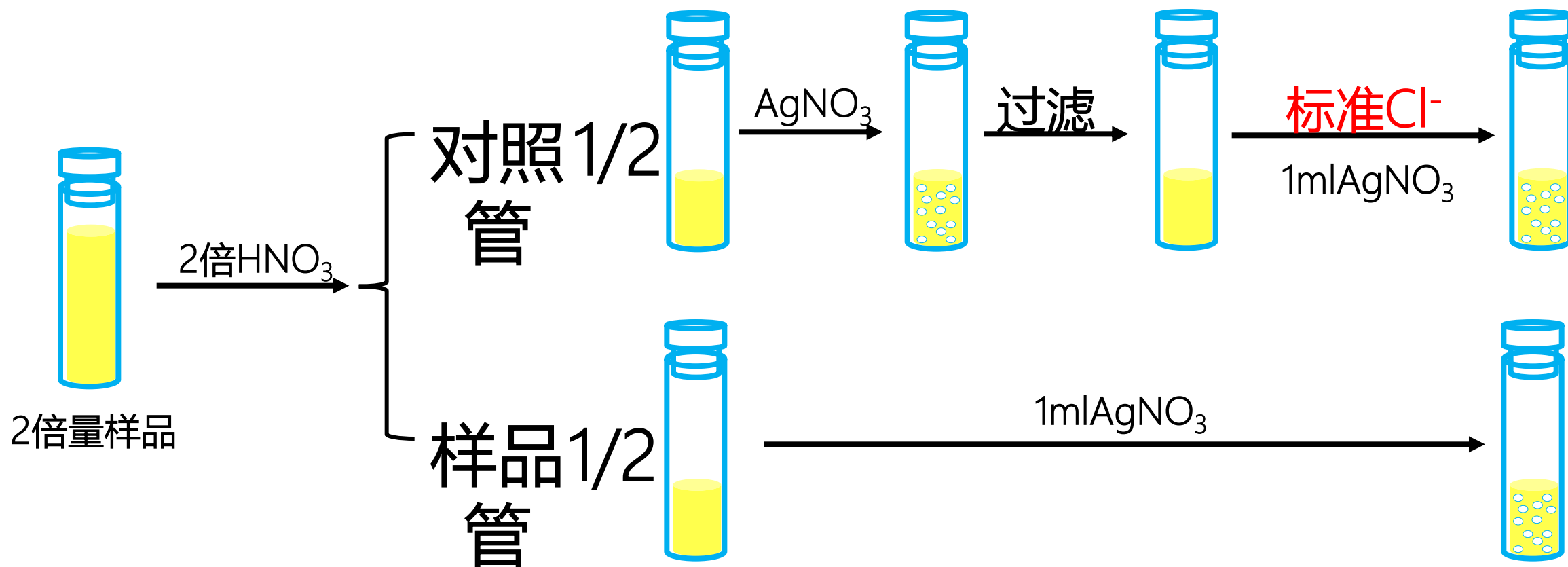
4. 供试品溶液有色时的处理方法

a. 内消色法

如枸橼酸铁铵中氯化物的检查.



内消色法示意图



一、氯化物检查法

(四) 注意事项

4. 供试品溶液有色时的处理方法

b. 外消色法

向供试品溶液中加入某种试剂,使溶液颜色褪去后再依法检查。

例：高锰酸钾中氯化物的检查：
加入适量**乙醇**,使颜色消失后再检查（溶液呈紫色）



一、氯化物检查法

(四) 注意事项

5. 供试品溶液显碱性的处理方法

先中和为中性后再检查。

——避免硝酸银在碱性条件下生成**氢氧化银**和**氧化银**。

这也是加硝酸的一个目的



一、氯化物检查法

(四) 注意事项

6. 当有其它干扰物质存在时，必需在检查前除去

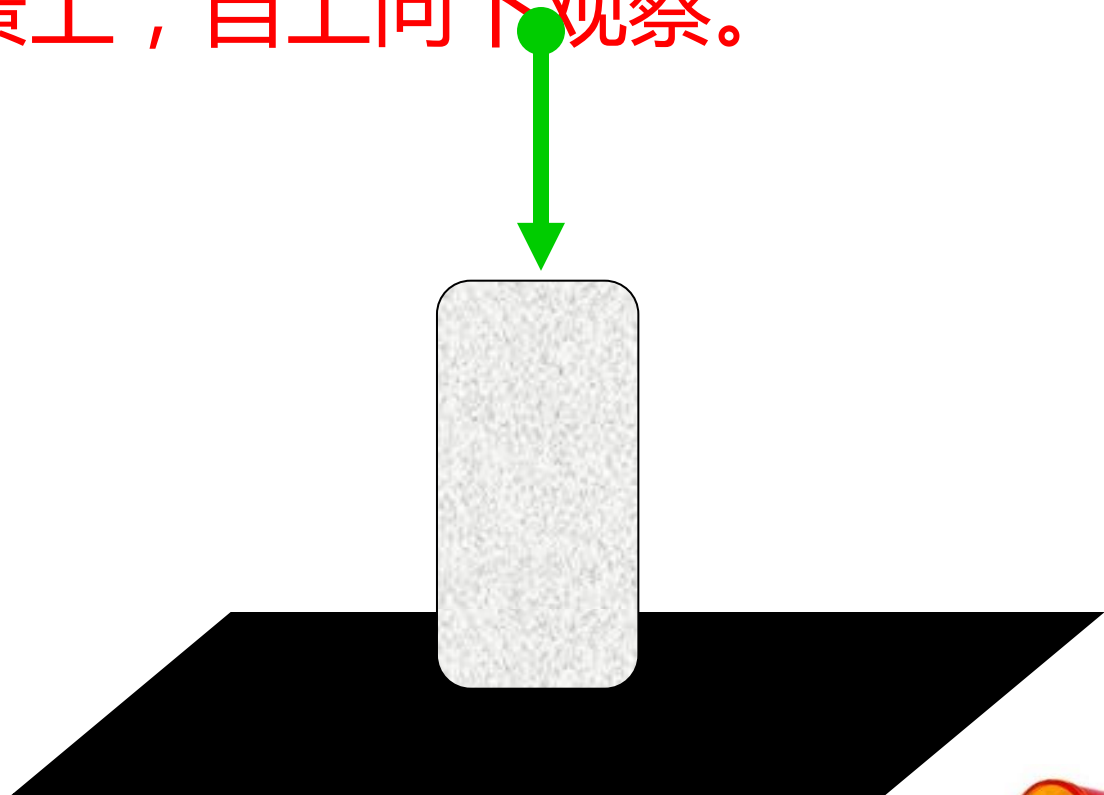
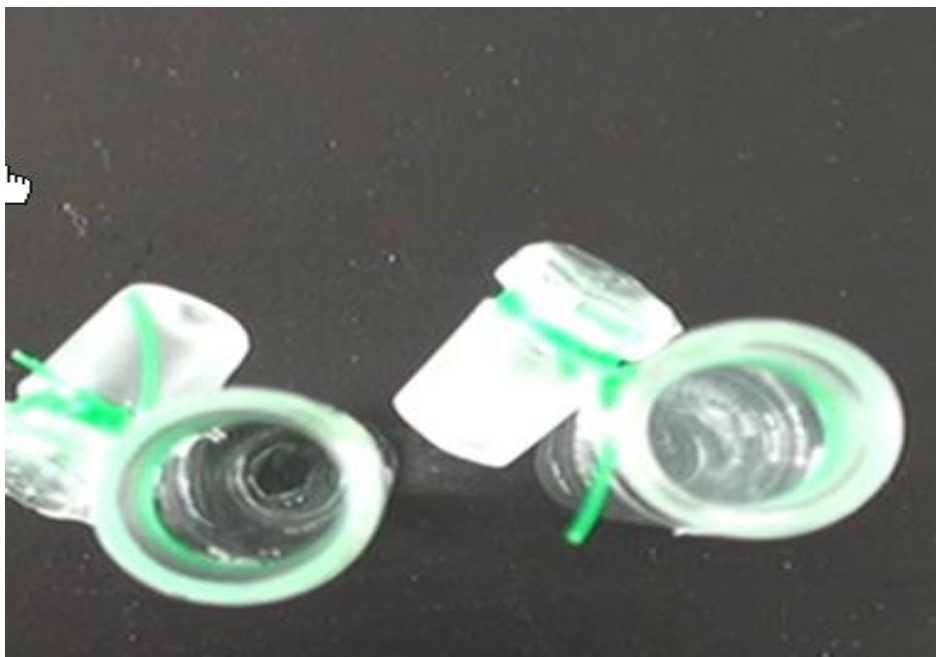
Br^- 、 I^- 、 CNS^- 、 S^{2-}



一、氯化物检查法

(四) 注意事项

7. 比浊方法：同置于黑色背景上，自上向下观察。



讨论：

- 1) 加稀硝酸的目的；
- 2) 稀释到40ml后加硝酸银试液的目的；
- 3) 供试品溶液不澄清处理方法；
- 4) 供试品溶液有色时的处理方法；
- 5) 供试品溶液显碱性的处理方法。



1. 药物中氯化物杂质检查，是使该杂质在酸性溶液中与硝酸银作用生成氯化物浑浊，所用的稀酸是

B

- A. 硫酸
- B. 硝酸
- C. 盐酸
- D. 醋酸
- E. 磷酸



2.中国药典（2020年版）规定，检查氯化物杂质时，一般取用标准氯化钠溶液（ $10\mu\text{gCl}^-/\text{ml}$ ）5~8ml的原因是：E

- A.使检查反应完全
- B.药物中含氯化物的量均在此范围
- C.加速反应
- D. 避免干扰
- E. 所产生的浊度梯度明显



3. 下列哪些条件为药物中氯化物检查的必要条件（多选）

A. 所用比色管需配套

ABC

B. 稀硝酸酸性下(10ml/50ml)

C. 避光放置5分钟

D. 用硝酸银标准溶液做对照

E. 在白色背景下观察



二、硫酸盐检查法

(一) 原理 对照法

药物: $\text{SO}_4^{2-} + \text{BaCl}_2 \xrightarrow{\text{HCl}} \text{BaSO}_4$ 白色浑浊

对照: $\text{K}_2\text{SO}_4(\text{c、V}) + \text{BaCl}_2 \xrightarrow{\text{HCl}} \text{BaSO}_4$ 白色浑浊



二、硫酸盐检查法

(二) 测定条件

1. 标准 K_2SO_4 溶液的浓度：

0.1mg/ml，50ml溶液中含0.1 ~ 0.5mg的所显浑浊梯度明显，相当于标准 K_2SO_4 溶液1 ~ 5ml。

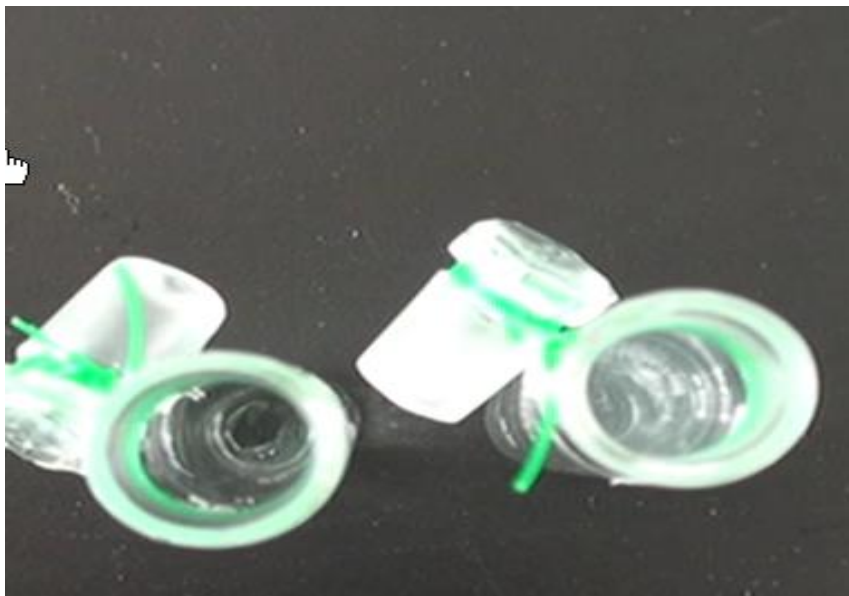
2. 盐酸酸性条件：

以50ml供试溶液中含稀盐酸2ml为宜。可排除干扰（ CO_3^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $C_2O_4^{2-}$ 、 SO_3^{2-} ）



二、硫酸盐检查法

(三) 注意事项：同氯化物检查



硫酸盐检查

- 1) 加稀盐酸的目的；
- 2) 稀释到40ml后加氯化钡试液的目的；
- 3) 供试品溶液不澄清处理方法；
- 4) 供试品溶液有色时的处理方法；
- 5) 供试品溶液显碱性的处理方法。



检测

1. 药物中硫酸盐检查时，所用的标准对照液是

D

- A. 标准氯化钡溶液
- B. 标准醋酸铅溶液
- C. 标准硝酸银溶液
- D. 标准硫酸钾溶液
- E. 标准硫酸铁溶液



检测

2.检查硫酸盐，以氯化钡溶液作为沉淀剂，为了除去 CO_3^{2-} 等离子的干扰则应在以下条件下进行检查

D

- A.中性
- B.碱性
- C.稀硫酸的酸性
- D.稀盐酸的酸性
- E.稀醋酸的酸性



三、铁盐检查法

硫氰酸盐法 ChP

(一) 原理 对照法



三、铁盐检查法

(二) 检查方法 药典通则

样品液：除另有规定外，取各药品项下规定量的供试品，加水溶解使成25ml，移置50ml纳氏比色管中，加稀盐酸4ml与**过硫酸铵** 50mg，用水稀释使成 35ml后，加30%**硫氰酸铵**溶液3ml，再加水适量稀释成50ml，摇匀；如显色，立即与标准铁溶液一定量制成的对照溶液比较，即得。

对照溶液：取各药品项下规定量的标准铁溶液，置50ml纳氏比色管中，加水使成25ml，加稀盐酸4ml与**过硫酸铵** 50mg，用水稀释使成35ml后，加30%**硫氰酸铵**溶液3ml，再加水适量稀释成50ml，摇匀。



三、铁盐检查法

(三) 测定条件

(1) 用 $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (硫酸铁铵) 配制标准铁贮备液 (加入硫酸防止 Fe^{3+} 的水解) 。

(2) 盐酸酸性条件，以50ml供试溶液中含稀盐酸4ml为宜。



三、铁盐检查法

(三) 测定条件

(3) 试剂：**硫氰酸铵**。加过量硫氰酸铵，使反应向正反应方向进行。

(4) **氧化 Fe^{2+} 为 Fe^{3+}** 。可加过硫酸铵，且同时可防止光线使硫氰酸铁还原或分解褪色，也可加硝酸后加热（氧化 Fe^{2+} 为 Fe^{3+} ）。



三、铁盐检查法

(四) 注意事项

比色方法：同置于白色背景上，自上向下观察。



1. 中国药典收载的铁盐检查，主要是检查

D

A. Fe

B. Fe^{2+}

C. Fe^{3+}

D. Fe^{2+} 和 Fe^{3+}

E. Fe_2O_3



2. 《中国药典》规定，硫氰酸铵法检查铁盐时，加入过硫酸铵的目的是（多选）

AB

- A. 使药物中铁盐都转变为 Fe^{3+}
- B. 防止光线使硫氰酸铁还原或分解褪色
- C. 使产生的红色产物颜色更深
- D. 防止干扰
- E. 便于观察、比较



四、重金属检查法

重金属是指在实验条件下能与**硫代乙酰胺**或**硫化钠**作用呈色的金属. 如：Ag、Pb、Hg、Cu、Cd、Bi、Sb、Sn、As、Ni、Co、Zn等。

重金属存在影响药物的稳定性及安全性，铅易在体内积蓄中毒，以Pb为代表。

中国药典（2020年版）共收载三法。哪三种？



四、重金属检查法

第一法:硫代乙酰胺法

适用于溶于水、稀酸、乙醇的药物,
是最常用的方法

第二法:炽灼后检查法

适用于含芳环、杂环以及不溶于水、
稀酸及乙醇的有机药物

第三法:硫化钠法

适用于难溶于稀酸但能溶于碱性溶液
药物(巴比妥类、磺胺类)



四、重金属检查法

(一) 第一法 硫代乙酰胺法

1. 原理 (对照法)



适用于不用有机破坏，溶于水、稀酸和乙醇的无色药物的重金属检查。



四、重金属检查法

(一) 第一法 硫代乙酰胺法

2.操作方法：取三支试管

甲管：标准铅溶液+醋酸盐缓冲液2ml+水→25ml （相当于对照管）

乙管：供试品+水+醋酸盐缓冲液2ml+水→25ml （相当于样品管）

丙管：供试品（与乙管同量）+水+同量标准铅+醋酸盐缓冲液2ml+水→25ml
（对方法进行确证）

三管分别加硫代乙酰胺试液2ml,放置2min，比色。

判断方法：当丙管不浅于甲管时，乙管不得比甲管更深；
当丙管浅于甲管时，按第二法重新检查。

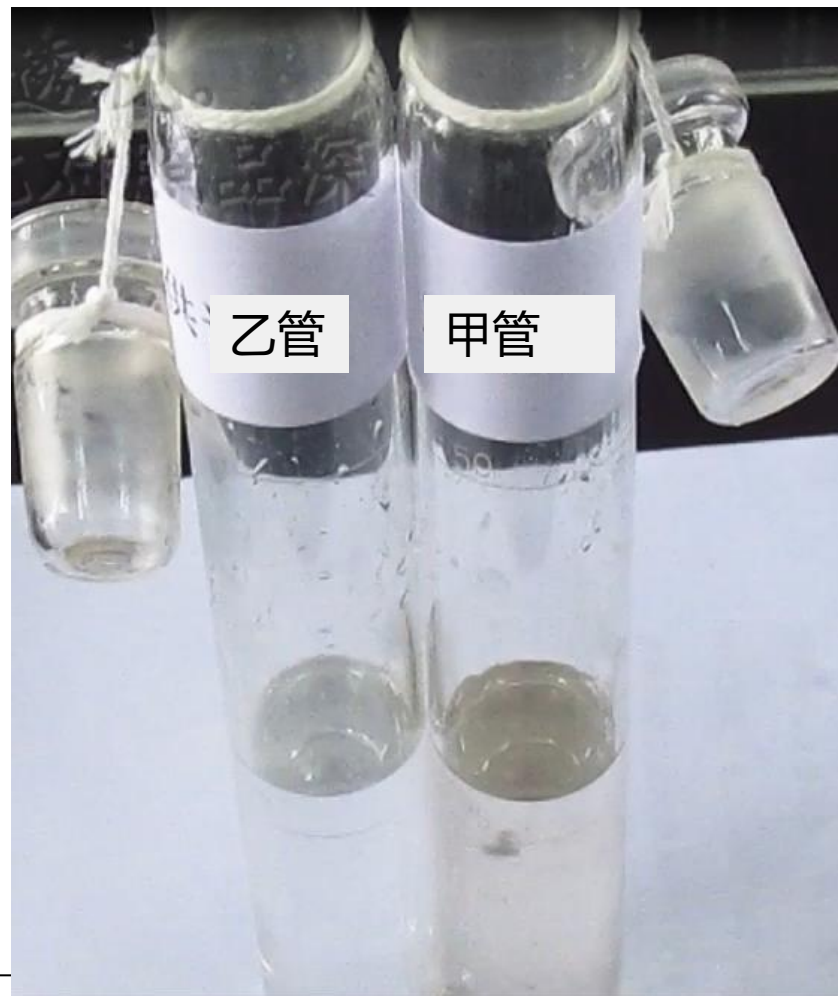
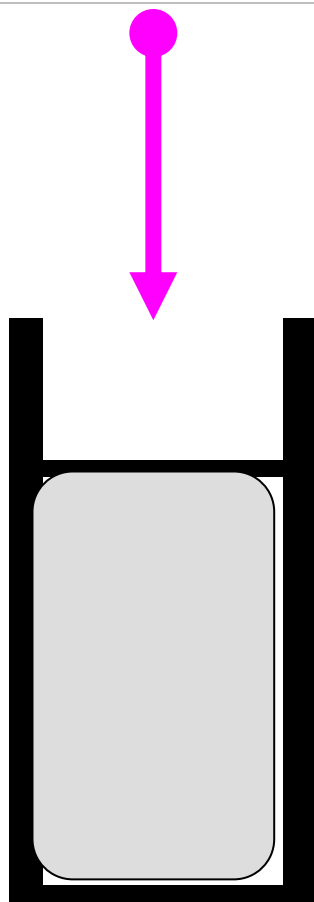


2.操作方法

结果观察

当丙管不浅于甲管时，乙管不得比甲管更深。

当丙管浅于甲管时，按第二法重新检查





丙管比甲管深



乙管比甲管浅

葡萄糖注射液中重金属检查



四、重金属检查法

(一) 第一法 硫代乙酰胺法

3. 测定条件

(1) 标准铅溶液：标准硝酸铅溶液 $10\mu\text{g Pb}^{2+}/\text{ml}$ ，适宜比色范围为27ml溶液中含 $10\sim 20\mu\text{g}$ 的 Pb^{2+} 。

(2) pH值为3~3.5：用2ml pH3.5的醋酸盐缓冲液控制溶液的pH值。

- pH在3.0~3.5时，呈色较完全。
- 酸度增大，呈色变浅甚至不呈色。

(3) 显色剂：硫代乙酰胺做显色剂。



四、重金属检查法

(一) 第一法 硫代乙酰胺法

4. 干扰及排除

(1) 供试品如有色，需经处理后方可检查。

1) 外消色法：在对照管中加稀焦糖溶液或其他无干扰的有色溶液。

2) 内消色法：与氯化物检查时的处理类似。



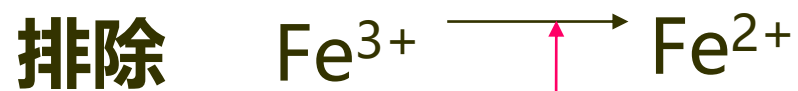
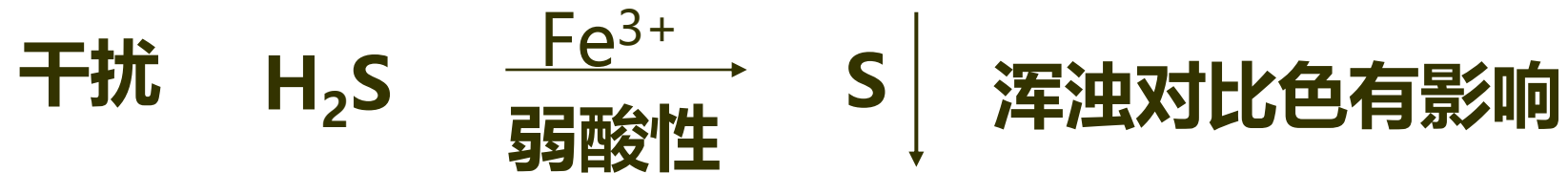
四、重金属检查法

(一) 第一法 硫代乙酰胺法

4. 干扰及排除

(2) 供试品中有微量 Fe^{3+}

如：葡萄糖酸亚铁中重金属的检查。



维生素C或
盐酸羟胺



四、重金属检查法

(二) 第二法 炽灼残渣法

适用于含芳环、杂环以及不溶于水、稀酸、乙醇及碱的有机药物。

1.原理 (对照法)

500 ~ 600°C炽灼后的残渣，经处理后，依一法检查。



四、重金属检查法

(三) 第三法 硫化钠法

适用于溶于碱而不溶于稀酸或在稀酸中生成沉淀的药物。
如磺胺类、巴比妥类。

1. 原理 (对照法)



四、重金属检查法

(三) 第三法 硫化钠法

2. 测定条件？

(1) NaOH碱性条件下

(2) 显色剂：硫化钠



1.葡萄糖中进行重金属检查时，适宜的条件是

C

- A. 用硫代乙酰胺为标准对照液
- B. 用10ml稀硝酸/50ml酸化
- C. 在pH3.5醋酸盐缓冲溶液中
- D. 用硫化钠为试液
- E. 结果需在黑色背景下观察



检测(单选)

2.现有一药物为苯巴比妥，欲进行重金属检查，应采用《中国药典》上收载的重金属检查的哪种方法

C

- A. 一法
- B. 二法
- C. 三法
- D. 四法
- E. 硫代乙酰胺法



检测（多选）

3.下面哪些方法为《中国药典》2020版收载的重金属检查方法

ACD

- A. 500 ~ 600°C 炽灼残渣后, 按一法操作
- B. pH 3 ~ 3.5 条件下, 加入硫化氢试液
- C. 碱性下, 加入硫化钠试液
- D. 在 pH 3.5 醋酸盐缓冲溶液中, 加入硫代乙酰胺
- E. 在 pH 3.5 醋酸盐缓冲溶液中, 加入硫化钠





隨身課堂

《药物分析》

一般杂质检查（氯化物、硫酸盐、重金属）

敬请关注下一节内容

药物的杂质检查（砷盐、干燥失重等）

