



隨身課堂

《药物分析》

药物的杂质检查（砷盐、干燥失重等）

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



五、砷盐检查法

第一法 古蔡氏法

**第二法 二乙基二硫代氨基甲酸银法
(Ag-DDC法)**



(一) 第一法 古蔡法

1. 原理 (对照法)



↓ 包括



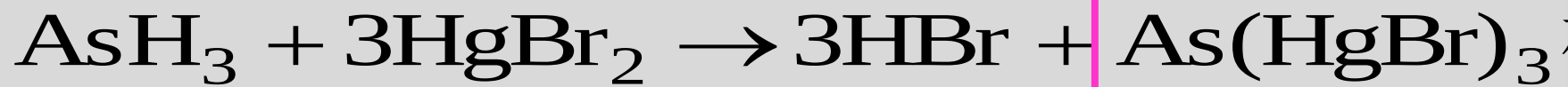
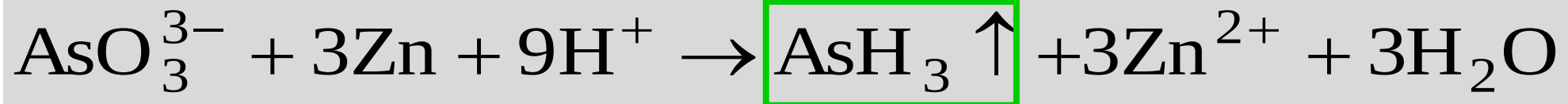
遇 HgBr_2 试纸生成黄色~棕色的砷斑，与2ml标准砷溶液在相同条件下生成的砷斑比较。



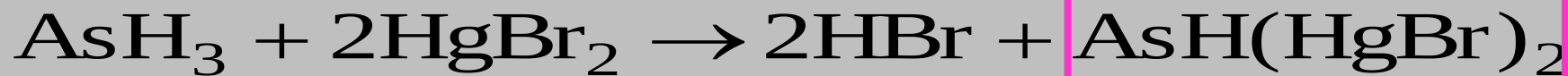
(一) 第一法 古蔡法

1. 原理 (对照法)

反应式如下：



黄色

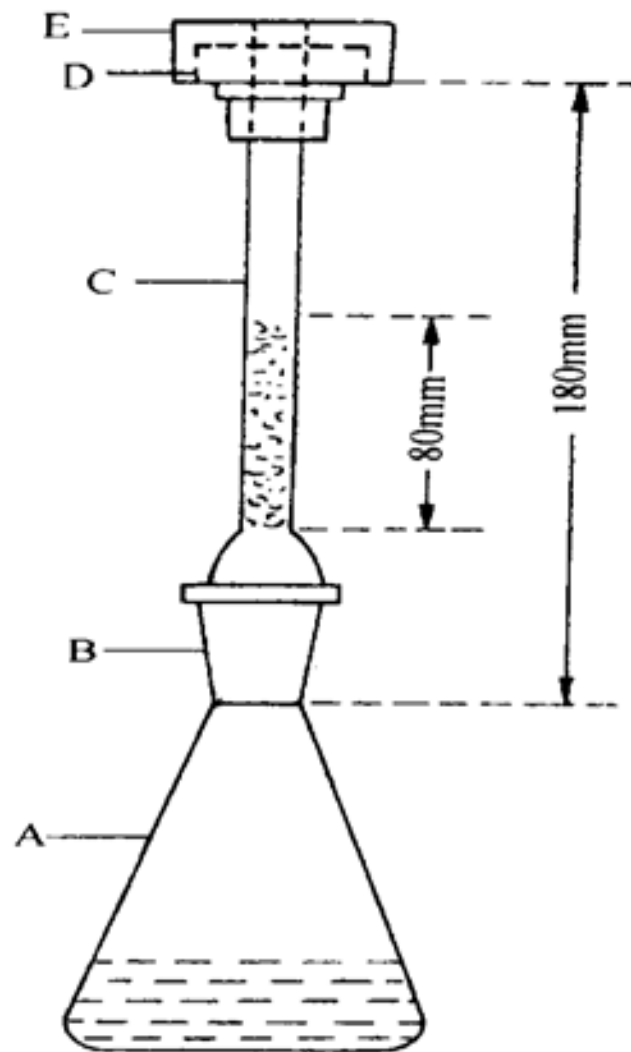


棕色



(一) 第一法 古蔡法

2. 裝置



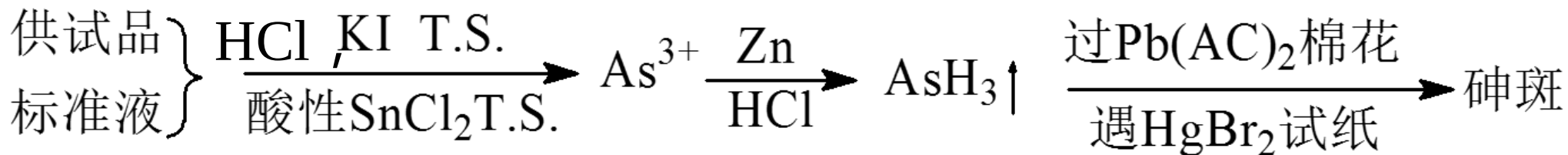
A---砷化氢发生瓶；
B---中空磨口塞；
C---导气管；
D---具孔有机玻璃旋塞
（孔径与导气管内径一致）；
E---具孔有机玻璃旋塞盖。

图 9-1 古蔡法检砷装置



(一) 第一法 古蔡法

3.操作



比较

- (1) 导气管C中装入醋酸铅棉球
- (2) 再于旋塞D的平面上放一片溴化汞试纸
- (3) 样品、对照品分别置于检砷瓶中, 加盐酸5ml与水21ml, 再加2.5%碘化钾试液5ml 与0.3%酸性氯化亚锡试液5滴, 在室温放置10分钟。

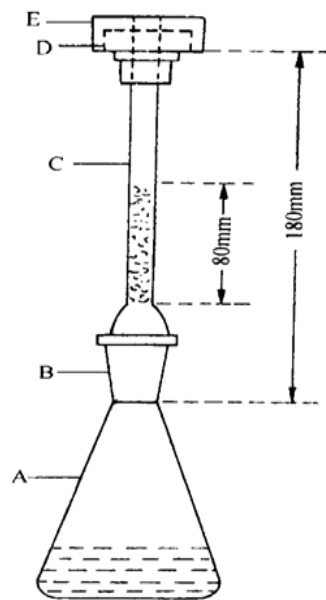


图 9-1 古蔡法检砷装置



(一) 古蔡法 ChP (现行版)

3.操作

④加**锌粒**2g, 立即将装妥的导气管 C 密塞, 置 25-40 °C 水浴中, 反应45分钟, 取出**溴化汞试纸**, 比较砷斑。

**砷盐检
查结果**

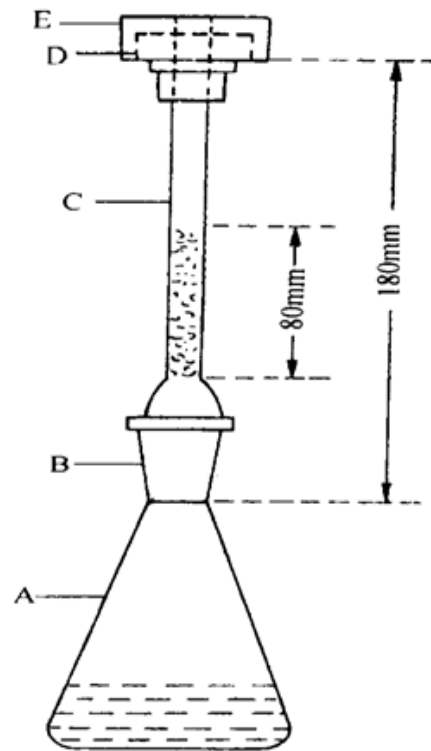
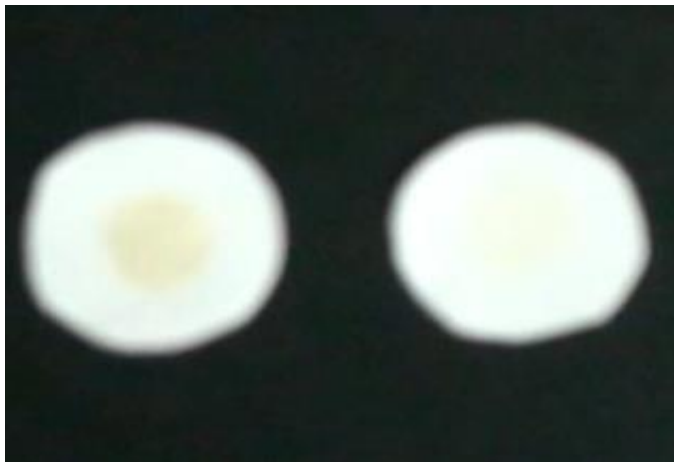


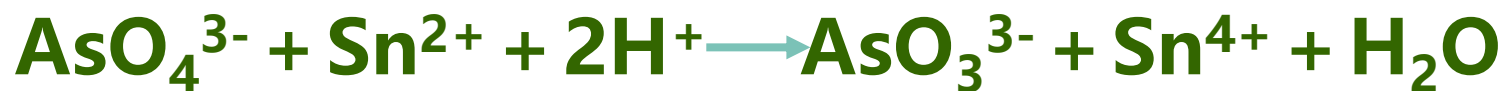
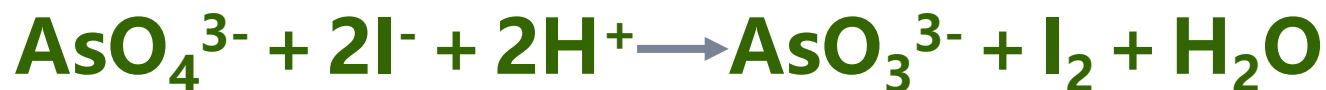
图 9-1 古蔡法检砷装置



(一) 古蔡法 ChP (现行版)

4. 试剂的作用

(1) KI-SnCl₂试液



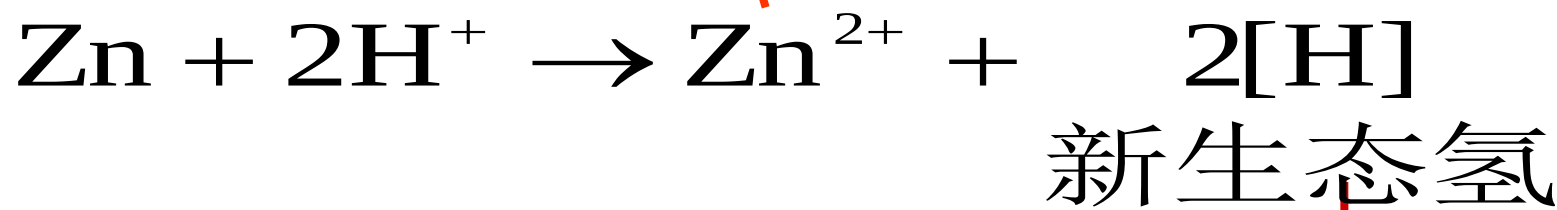
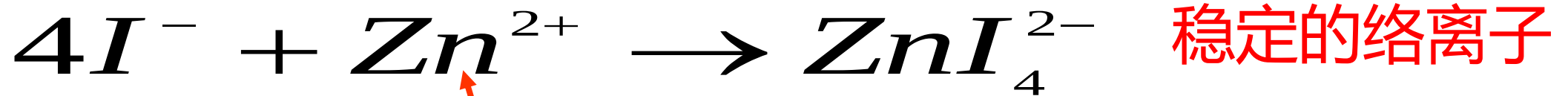
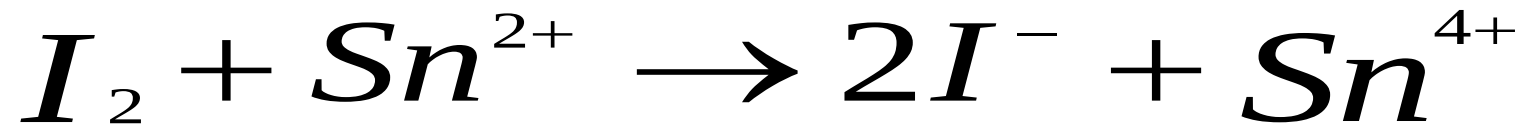
五价砷生成AsH₃的反应速度比三价砷速度慢

将KI被氧化生成的I₂再还原为I⁻

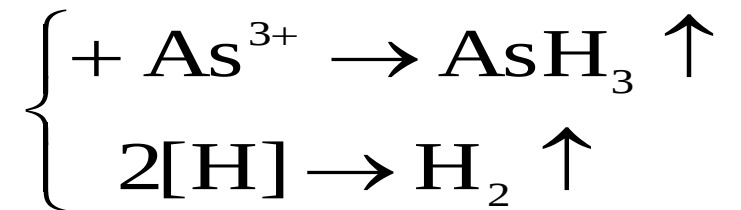
- Zn粒与氯化亚锡在锌粒表面形成Zn-Sn齐，起去极化的作用，有利于H₂均匀连续发生。

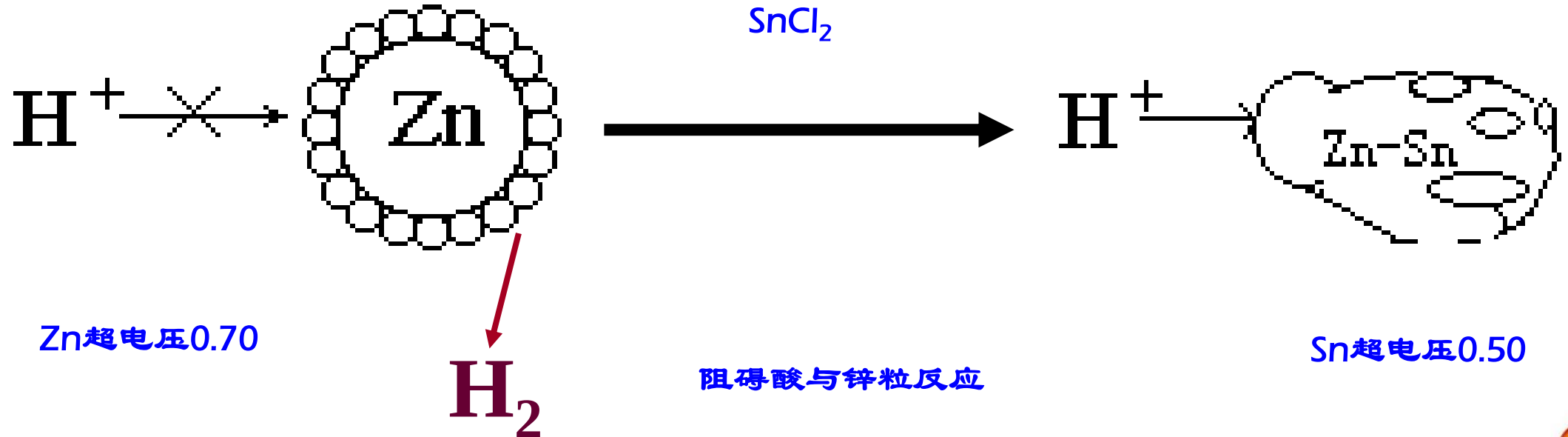
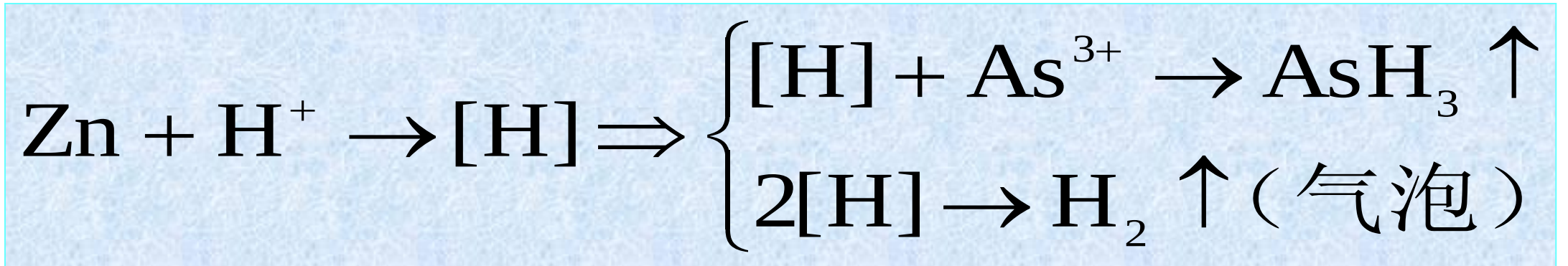


将KI被氧化生成的 I_2 再还原为 I^-



进而促进 AsH_3 不断生成





(一) 第一法 古蔡法

4.试剂的作用

(2)PbAc₂棉花---吸收硫化氢排除硫化物的干扰 (1mgS²⁻)



留在棉花中，不干扰结果

(3)HgBr₂试纸---与AsH₃作用生成砷斑。



(一) 第一法 古蔡法

5. 反应最佳条件

1) Zn粒的大小及用量 (Zn作用是什么?)

大小：能通过1号筛 (850~2000 μm)

用量：约2g。

2) 标准砷溶液 2 ml (1 μg /ml)

3) 强酸条件下进行 盐酸

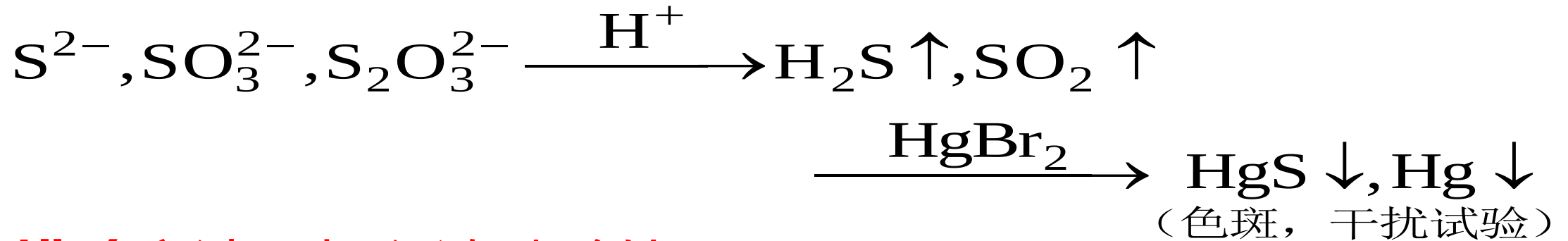


(一) 第一法 古蔡法

6. 干扰物的排除

(1) 供试品是硫化物, 亚硫酸盐, 硫代硫酸盐

干扰：



排除方法：加入浓硝酸处理



(一) 第一法 古蔡法

6. 干扰物的排除

供试品为铁盐 (Fe^{3+})

- 干扰：

消耗KI、 SnCl_2 ，氧化 AsH_3

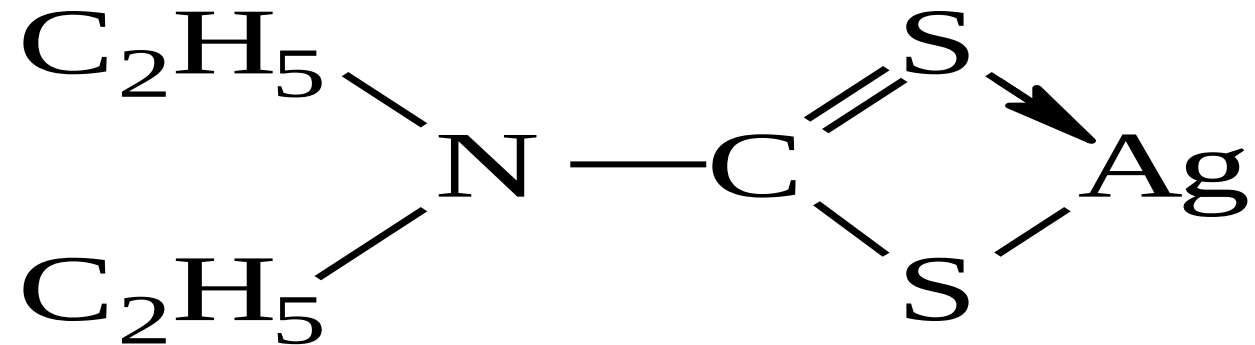
- 排除：

- 可以先加足量的KI或先加入酸性氯化亚锡试液，将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 。



(二) 第二法: 二乙基二硫代氨基甲酸银法

(Ag-DDC法)silver diethyldithiocarbamate



本法不仅用于砷盐的限量检查，而且可用作微量砷盐的含量测定。



(二) 第二法 二乙基二硫代氨基甲酸银法

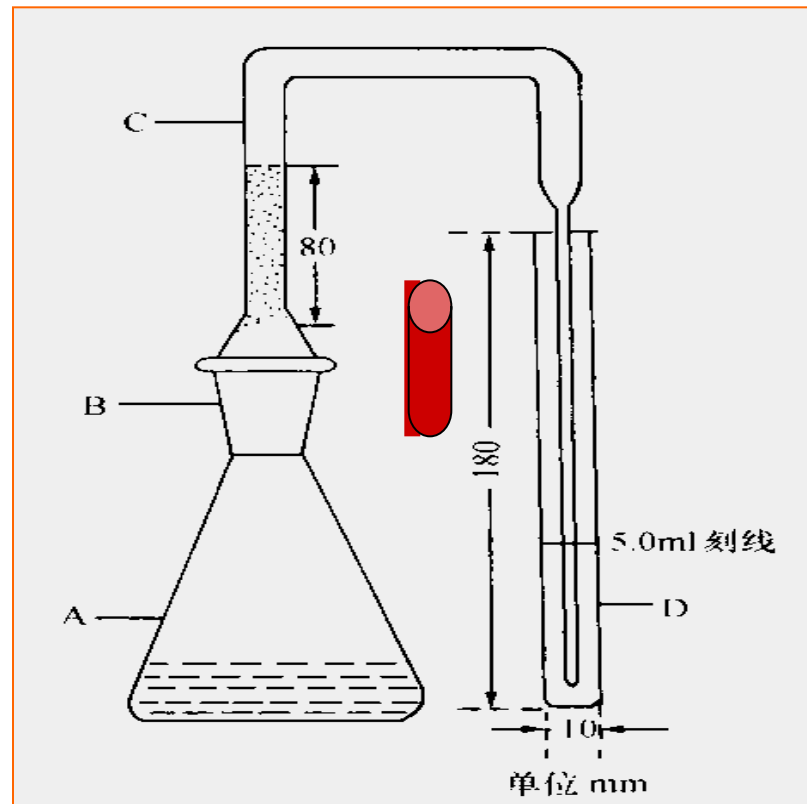
1. 原理

第一步：同古蔡氏法生成砷化氢

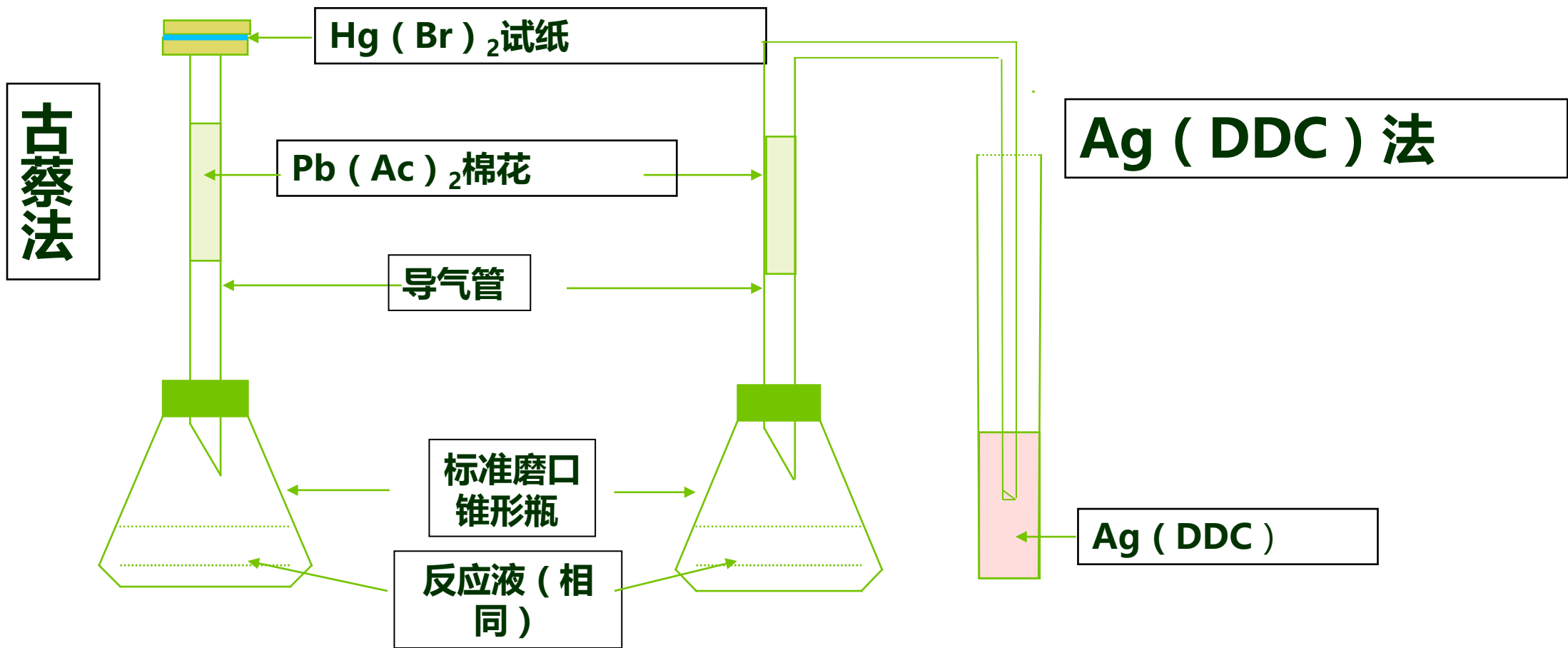
第二步：砷化氢还原Ag-DDC溶液,产生**红色的胶态银**。

目视比色法：

仪器分析法：在510nm波长处测吸
收度



古蔡法与 Ag (DDC) 法的比较



(二) 第二法 二乙基二硫代氨基甲酸银法

2. Ag-DDC法的特点

- (1) 灵敏度高 ($0.5 \mu\text{gAs}/30\text{ml}$) ;
- (2) 可仪器测定, 还可定量;
- (3) Sb干扰小。



一、单项选择题

1. 古蔡氏法检查砷盐时，判断结果的依据是：

B

A. 砷斑的形成

B. 砷斑颜色的深浅

C. 液体的颜色

D. 砷化氢气体的多少

E. 溴化汞试纸的颜色



二、配比题：

A.氯化物 B.砷盐 C.铁盐 D.硫酸盐 E.重金属

1.在酸性溶液中用硫酸钾作对照品的方法是检查 D

2.在硝酸酸性条件下进行的是检查 A

3.要用盐酸和锌粒进行的是检查 B

4.硫代乙酰胺法是检查 E

5.硫化钠法是检查 E



检测

1-5.检查用的试液为

A. 硝酸银试液 B. 氯化钡试液 C. 硫代乙酰胺试液
D. 硫化钠试液 E. 硫氰酸盐试液

1.药物中铁盐检查

E

2.磺胺嘧啶中重金属检查

D

3.药物中硫酸盐检查

B

4.葡萄糖中重金属检查

C

5.药物中氯化物检查

A



6.在用古蔡法检查砷盐时，导气管中塞入醋酸铅棉花的目的是

- A. 除去 I_2
- B. 除去 AsH_3
- C. 除去 H_2S
- D. 除去 HBr
- E. 除去 SbH_3

C



7.古蔡氏法中， SnCl_2 的作用有（多选）

A. 使 $\text{As}^{5+} \rightarrow \text{As}^{3+}$

ACD

B. 除去 H_2S

C. 除去 I_2

D. 组成锌锡齐

E. 除去其它杂质



六、干燥失重测定法

干燥失重是指药物在规定条件下经干燥后所减失的重量，主要是水分，也包括其它挥发性物质。

$$\text{干燥失重}(\%) = \frac{\text{减失的重量}}{\text{样品量}} \times 100\%$$

常用的干燥方法： 三种



六、干燥失重测定法

(一) 常压恒温干燥法

将供试品置**相同条件**已干燥至恒重的扁形称量瓶中，精密称定，于干燥箱内在规定温度下干燥至**恒重**，从减失的重量和取样量计算供试品的干燥失重。

恒重：是指供试品连续两次干燥或炽灼后的重量差异在**0.3mg**以下。



六、干燥失重测定法

(一) 常压恒温干燥法

常压恒温干燥法适用于受热较稳定的药物,干燥温度一般为**105℃**。干燥时间一般在达到温度指定温度 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 干燥**2~4**小时

第二次及以后各次称重均应在规定条件下继续干燥**1h**后进行。



例：葡萄糖的干燥失重测定

干燥失重 取本品，在**105 °C**干燥**9.5 %**（《中国药典》四部通则

取洗净的**扁平形称量瓶两只**干燥**3h**后，冷却30min,精密称其重**1h**后，冷却30min,精密称其重

取葡萄糖**1.0g**,平铺在干燥至称其重量。在**105°C**干燥**3h**后，用同样的方法继续干燥**1h**后，



测量数据：

$$= \frac{18.8993 - 18.8502}{18.8993 - 17.8550} \times 100\% = 4.70\%$$



隨身課堂

称量瓶重 (g)	(1)	(2)
第一次干燥 (3h)	17.8552	17.2538
第二次干燥 (1h)	17.8550	17.2535
重量差		
	0.0002	0.0003

	(1)	(2)
称量瓶及样品重 (g)	18.8993	18.2560
第一次干燥 (3h)	18.8504	18.2078
第二次干燥 (1h)	18.8502	18.2077
重量差		
	0.0002	0.0001

$$\text{干燥失重}(\%) = \frac{\text{减失的重量}}{\text{样品量}} \times 100\%$$



结果计算

• 干燥失重(%) $= \frac{\text{减失的重量}}{\text{样品量}} \times 100\%$

(1) 干燥失重(%) $= \frac{18.8993 - 18.8502}{18.8993 - 17.8550} \times 100\% = 4.70\%$

(2) 干燥失重(%) $= \frac{18.2560 - 18.2077}{18.2560 - 17.2535} \times 100\% = 4.82\%$

结果:平均值:=4.76%、
=4.8%

结论: ?

符合规定

标准规定：干燥失重 取本品，在105℃干燥至恒重，减失重量不得过9.5 %



六、干燥失重测定法

(二) 干燥剂干燥法

适用于受热易分解或挥发的供试品。

干燥剂：**硅胶**、浓硫酸、 P_2O_5 。

- 使用 H_2SO_4 ，应将 H_2SO_4 盛于培养皿或烧杯中，
- 不能直接倾入干燥器；搬动干燥器时，应注意
- 勿使 H_2SO_4 溅出；用过的 H_2SO_4 经加热除水后可再用。
- 除水的方法：将含水硫酸置烧杯中加热至冒白烟，保持在 $110^{\circ}C$ 左右约30分钟。



六、干燥失重测定法

(三) 减压干燥法

适用于

熔点低，受热不稳定
或水分难赶除的药物。

压力

2.67kPa (20mmHg) 以下。
(除另有规定外)



七、水份测定法

ChP、USP和BP收载的方法



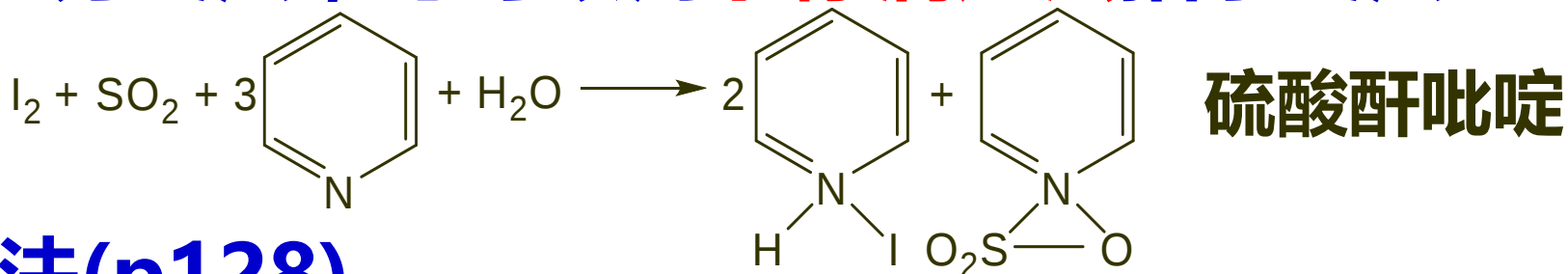
七、水份测定法

(一) 费休法

1.原理(p127)



I_2 和 H_2O 可以定量反应，摩尔比1:1,略过量的 I_2 呈红棕色为终点，与可以用永停滴定法指示终点



2.测定法(p128)

$$\text{供试品中水分含量 (\%)} = \frac{(A - B) F}{W} \times 100\%$$



八、炽灼残渣检查法

检查的是什么物质？

检查不含金属的有机药物或挥发性无机药物中的**无机杂质**(金属氧化物或无机盐类)。

(一) 原理

样品炭化后+ H_2SO_4 湿润→**700 ~ 800°C**炽灼至恒重→炽灼残渣 (硫酸灰分)

限量一般为**0.1% ~ 0.2%**



八、炽灼残渣检查法

(二) 操作方法

样品+炽灼至恒重的坩埚→直火缓缓加热→全部**变黑**、无烟雾→放冷+硫酸0.5~1.0ml，直火加热→硫酸蒸气除尽→700~800℃高温**灼烧**→残渣（恒重）



八、炽灼残渣检查法

(三) 注意事项

1. 若残渣需留作重金属检查，则 $500 \sim 600^{\circ}\text{C}$ 炽灼至恒重。
2. 加**硫酸**处理是使杂质转化为稳定的硫酸盐，并帮助有机物炭化。
3. 高温炽灼前务必要**除尽硫酸**，硫酸蒸汽会腐蚀高温炉，造成漏电事故。



1. 炽灼残渣检查，残渣需作重金属检查，炽灼温度应为

A. 500 ~ 600°C

B. 600 ~ 700°C

C. 700 ~ 800°C

D. 800 ~ 1000°C

E. 1000 ~ 1200°C

A



2. 炽灼残渣的限量一般为

E

A. 1%

B. 0.5% ~ 1%

C. 0.4% ~ 0.5%

D. 0.2% ~ 0.3%

E. 0.1% ~ 0.2%





隨身課堂

《药物分析》

药物的杂质检查（砷盐、干燥失重等）

敬请关注下一节内容

一般杂质检查（溶液颜色，澄清度等）

