

1. 药 典 概 况

现行《中国药典》：2010 版（第 9 版）

一部：收载中药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂等；

二部：两部分，第一部分收载化学药品、抗生素、生化药品、放射药品；第二部分收载药用辅料；

三部：收载生物制品

2. 药典组成：凡例，正文，附录，索引

3. 各国药典简写

美国药典：USP；英国药典：BP；欧洲药典：EP；日本药局方：JP

4. 药品质量标准制订的原则

（一）安全有效性

（二）先进性

（三）规范性

（四）针对性

5. 鉴别法选用原则

（1）方法应有一定的专属性、灵敏性，且便于推广。

（2）化学法与仪器法相结合。

（3）首选药典中收载的方法。

6. 选择含量测定方法的基本原则

（1）原料药首选容量分析法。

（2）制剂首选色谱法。

（3）酶类药物首选酶法，抗生素类药物首选HPLC法或微生物检定法，放射性药品首选放射性药品检定法。

（4）新药应选用原理不同的两种方法进行对照性测定。

7. 药品非临床研究质量管理规范GLP

药品生产质量管理规范GMP

药物临床试验质量管理规范GCP

药物经营质量管理规范GSP

中药材生产质量管理规范GAP

8. 药品检验工作的基本程序：药品检验工作的基本程序一般为：取样、性状观察、样品制备、物理常数测定、鉴别、

检查、含量测定、检验报告。

9. 鉴别方法：

（1）化学鉴别方法

化学鉴别法操作简便、快速，实验成本低，应用广，有一定的专属性和灵敏度，但专属性比仪器分析法差。

（2）光谱鉴别法

a. 紫外光谱法

本法有一定专属性，应用范围广、使用频率高。同时，紫外-可见分光光度计的普及率高，操作也比较简便，在药检工作中易于为大家接受。

b. 红外光谱鉴别法

药物的红外光谱能反映药物分子的结构特点，具有专属性强的特点，是验证已知药物的有效方法，应用较广，主要用于组分单一、结构明确的原料药，亦可用于制剂的鉴别。

用本法鉴别药物时，中国药典要求按指定条件绘制供试品的红外光吸收图谱，与《药品红外光谱集》中的相应标准图谱对比，如果峰位、峰形、相对强度都一致时，即为同一种药物。

（3） 色谱鉴别法

利用不同物质在不同色谱条件下，产生各自的特征色谱行为（ R_f 值或保留时间）进行鉴别试验。

（4）生物学方法

是利用微生物或实验动物进行鉴别，主要用于抗生素和生化药物的鉴别

10. 化学原料药分析样品的制备方法通常可分为三大类：直接溶解法，化学分解法，有机破坏法。

11. 氧瓶燃烧法：适用于含卤素、硫、氮、硒等有机药物的分析。

（1） 本法是将分子中含有卤素或硫等元素的有机药物在充满氧气的密闭燃烧瓶中进行燃烧，并将燃烧产物吸收于适当的吸收液中，再采用适宜的分析方法来检查或测定卤素或硫等元素的含量。

（2）铂丝燃烧时起催化作用。

（3）正确选用燃烧瓶的目的在于：

样品能在足够的氧气中燃烧分解完全；有利于将燃烧分解产物较快地吸收到吸收液中；防止爆炸的可能。

测定含氟有机药物时，用 石英 制燃烧瓶

（4）燃烧分解操作

a. 燃烧瓶燃烧前的准备

用洗液洗净后，按各药品项下的规定加入吸收液，并将瓶口用水湿润小心急速地通入氧气 1min，立即用表面皿覆盖瓶口。

b. 样品的准备

取样品适量，精密称定后按规定方法包裹，固定于铂丝下端的网内或螺旋处。

c. 样品的燃烧

点燃滤纸包尾部，迅速放入燃烧瓶

中，按紧瓶塞，加水少量封闭瓶口，燃烧完毕（应无黑色碎片），充分振摇，使生成的烟雾完全吸入吸收液，放置 15min，用水少量冲洗瓶塞及铂丝，合并洗液及吸收液，同法另做空白试验。按各药品项下规定的方法进行检查或测定。

附：吸收液的选择：

氟：水

氯： NaOH 溶液

溴： H2O2-NaOH 或 NaOH-硫酸肼饱和溶液

碘： NaOH 一硫酸肼饱和溶液

硫： NaOH 或 H2O2

硒： 硝酸溶液

12. 生物样品的种类与制备

选取样品的原则：

- 1. 应根据不同的分析目的与要求进行选取；
- 2. 所取样品应能够正确反映药物浓度与效应之间的关系；
- 3. 样品应易于获得，便于处理、分析。

（一）血样

取血方式一分布均匀后取样

血样的主要成分区别

成分	血 浆	血 清	全 血
纤维蛋白原	有	无	有
血细胞	无	无	有

血样的保存

血样采集后应及时分离血浆或血清， 最好马上分析；

短期保存时应置于冰箱冷藏室（ 4℃）中 ；

长期保存时应置于冰箱冷冻室 （-20℃）中

（二）蛋白质的去除

1. 目的

- 使结合型药物释放出来
- 预防提取过程中蛋白质的干扰
- 保护仪器性能，延长使用期限

2. 方法

- （1）加热法
- （2）加入脱水剂法（饱和中性盐溶液，与水混溶的有机剂）
- （3）加入蛋白沉淀剂法（强酸类沉淀剂，重金属沉淀剂）
- （4）酶解法
- （5）缀合物水解法
- （6）萃取法

13. 气相与高效液相色谱鉴别法

使用气相色谱仪或高效液相色谱仪测定。一般采用对照品比较法，规定按供试品含量测定项下的色谱条件进行试验。

要求供试品和对照品（或标准品）色谱峰的保留时间（ t_R ）应一致。含量测定方法为内标法时，可要求供试品溶液和对照品溶液色谱图中药物峰的保留时间与内标峰保留时间的比值应相同。

- 特点：
- 1. 灵敏度高、专属性强、分析速度快。
 - 2. 操作时应按各品种项下要求对检测方法进行系统适用性试验，使理论板数、分离度、重复性和拖尾因子符合要求。
 - 3. 气相色谱法适合于高温下稳定、容易气化药物的鉴别。
 - 4. 高效液相色谱法不受药物气化和热稳定性的限制，适合于大多数药物的鉴别。

14. 药品只有两个等级：合格或不合格。

15. 杂质限量 = $\frac{\text{允许杂质存在的最大量}}{\text{供试品量}}$

百分之几：无危害杂质（%）

百万分之几：危害人体健康的杂质，如砷盐、重金属等

16、杂质限量检查方法

- 1. 对照法（关键要注意平行原则。）

特点：需要对照品，不需知杂质的准确含量

- 2. 灵敏度法（直接在供试品中加入试剂，在一定条件下反应，观察有无正反应出现。）

特点：不需对照物质。

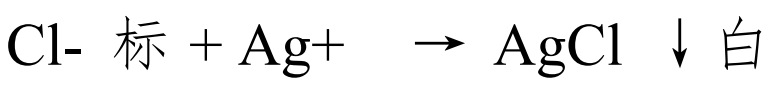
- 3. 比较法

特点：可准确测杂质含量，不需对照

17. 一般杂质及其检查方法

一、氯化物检查法

（一）原理： $Cl^- \text{ 样} + Ag^+ \rightarrow AgCl \downarrow \text{白}$



比浊

（二）条件

- 1. 比色范围

标准氯化钠溶液：10ug/ml 的 Cl^-

在测定条件下，氯化物的浓度以 50ml 中含 50~80ug 的 Cl^- 为合适，此范围内氯化物所显浑浊梯度明显，便于比较；相当于标准氯化钠溶液 5~8ml。

- 2. 硝酸酸性

（1）避免弱酸盐（碳酸银磷酸银）或氧化物即氧化银的生成

（2）加速氯化银沉淀的生成并产生较好的乳浊

- 3. 试剂硝酸银

- 4. 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

5. 避光、暗处放置 5 分钟后比浊，避免光线使单质银析出

(三) 干扰及排除

1. 溶液不澄清

以 HNO3溶液洗净滤纸中的 Cl-，再以滤纸过滤供试品溶液。

2. 溶液有颜色

(1) 外消色法

利用药物的化学性质外加试剂使溶液的颜色消除。

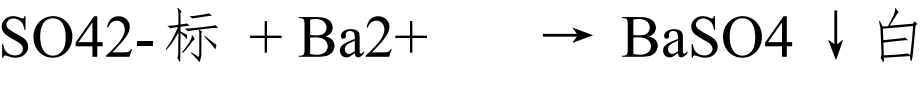
(2) 内消色法（倍量法）书本 P132

如：枸橼酸铁铵中氯化物的检查

3. 药物与硝酸银反应（如碘化物中 Cl- 的检查）

二、硫酸盐检查法

(一) 原理：



比浊

(二) 条件

1. 比色范围

标准硫酸钾溶液： 0.1mg/ml 的 SO42-，在测定条件下，硫酸根的浓度以 50ml 中含 0.1~0.5mg 为合适，此范围内所显浑浊梯度明显，便于比较；相当于标准硫酸钾溶液 1~5ml。

2. 盐酸酸性

以 50ml 中含稀盐酸 2ml，PH 值为 1 为宜

(1) 避免碳酸钡与磷酸钡生成

(2) 酸度影响硫酸钡的溶解度，从而影响灵敏度

3. 沉淀剂

25%的氯化钡溶液，稀释后加入沉淀剂，立即充分摇匀，保证生成为白色浑浊而非沉淀。

4. 比色方法

在黑色背景上，从上向下观察，比较浊度。

(三) 干扰及排除

1. 溶液不澄清

以 HCl 溶液洗净滤纸中的 SO42-，再以滤纸过滤供试品溶液

2. 溶液有颜色（处理同氯化物）

三、铁盐检查法

1. 原理：铁盐在盐酸酸性中与硫氰酸铵生成红色可溶性硫氰酸铁配位离子。 Fe3+ + 6SCN-HCl[Fe(SCN)6]3-

2. 条件：

标准溶液： $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ （ $10 \mu\text{gFe} / \text{ml}$ ）

加硫酸防止水解

在测定条件下， 50 ml 溶液中含有 $10\sim 50\mu\text{g}$ 的 Fe^{3+} 时显色梯度明显，相当于标准铁溶液 $1\sim 5\text{ml}$ 。

（2）显色剂：过量硫氰酸铵

（3）盐酸酸性

防止水解，以 50mL 溶液中含 4ml 稀盐酸为宜。

（4） 比色方法

在白色背景上，从上向下观察，比较颜色。

5）过硫酸铵

氧化 Fe^{2+} 为 Fe^{3+}

防止光线使硫氰酸铁还原或分解褪色

4. 干扰及其排除

（1）供试液若与对照液色调不一致，或生成物颜色浅不便比较时，可用正丁醇将生成物提取后比较。

（2）具环状结构的有机药物，需经 $700 \sim 800^\circ\text{C}$ 炽灼破坏，使铁盐成三氧化二铁处理后再依法检查。

（3）干扰离子的影响

三、硫酸盐检查法

（一） 原理：

SO_4^{2-} -样 + $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{BaSO}_4 \downarrow$ 白

SO_4^{2-} -标 + $\text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{BaSO}_4 \downarrow$ 白

比浊

（二）条件

标准硫酸钾溶液： 0.1mg/ml 的 SO_4^{2-}

在测定条件下，硫酸根的浓度以 50ml 中含 $0.1\sim 0.5\text{mg}$ 为合适，此范围内所显浑浊梯度明显，便于比较；相当于标准硫酸钾溶液 $1\sim 5\text{ml}$ 。

2. 盐酸酸性

以 50ml 中含稀盐酸 2ml ，PH 值为 1 为宜

（1）避免碳酸钡与磷酸钡生成

（2）酸度影响硫酸钡的溶解度，从而影响灵敏度

3. 沉淀剂

25%的氯化钡溶液

稀释后加入沉淀剂，立即充分摇匀，保证生成白色浑浊而非沉淀。

4. 比色方法

在黑色背景上，从上向下观察，比较浊度。

(三) 干扰及排除

1. 溶液不澄清

以 HCl 溶液洗净滤纸中的 SO₄²⁻，再以滤纸过滤供试品溶液

2. 溶液有颜色（处理同氯化物）

四、重金属检查法

原理： Pb²⁺ + S²⁻ → PbS ↓

重金属检查法（Ch.P.）：共三法

(一) 第一法（硫代乙酰胺法）

取药品项下规定量的供试品，加醋酸盐缓冲液（PH3.5）2ml 与水适量使成 25ml，加硫代乙酰胺试液 2ml，放置 2 分钟后，与一定量标准铅同法制成的对照液比较。

检查重金属，除供试管、对照管外、还应有监控管同时进行比较。

监控管： 供试品 + 标准铅

比较方法：供试管不得深于对照管，监控管应深于或等于对照管。

条件：

1. PH3.5



酸度大：硫化铅呈色变浅甚至不呈色

酸度小：不易生成硫化氢

2. 标准铅

硝酸铅： 10ug/ml 的 Pb

3. 比色范围

27ml 中含 10~20ug 的 Pb，显色梯度最为明显；相当于标准铅 1~2ml。

4. 干扰及排除：

1. 样品有色

(1) 外消色法：对照液中加稀焦糖溶液调色

(2) 内消色法： 供试液等分为两份；一份加硫代乙酰胺，过滤，加标准铅，为对照液

2. 微量高铁盐存在（在弱酸性溶液中可氧化硫化氢析出硫，产生浑浊影响比色）

可加抗坏血酸或盐酸羟胺，使高铁离子还原为亚铁离子。

3. 药物本身可生成不溶硫化物

(二) 第二法（炽灼残渣法）用于在水、乙醇中难溶，或能与重金属离子形成配位化合物的有机药物。

操作步骤：

1. 碳化

- 2. 硫酸处理
- 3. 高温灰化

温度越高，重金属损失越多，一般控制 500~600oC 即可使完全灰化。

- 4. 炽灼残渣加硝酸加热处理使有机物进一步分解破坏完全
- 5. 蒸干除尽氧化氮，防止亚硝酸氧化硫化氢析出硫
- 6. 加盐酸，使样品成为氯化物
- 7. 水浴加热除去盐酸，加水溶解后以氨水调 PH至对酚酞显中性，加醋酸盐缓冲液
- 8. 依一法检查

注意：对照溶液要平行操作

样 品 : S置 坩 埚 中 500 ~ 600 ℃ 炽 灼 残 渣 → 残 渣 HN O₃ Δ →

 HC l Δ → 氯 化 物 H₂ O → N H₃ H₂ O 调 节 至 p H7. 0 左 右 →

 p H 3.5 缓 冲 液 2.0 ml → 依 一 法 检 查

对 照 : 空 坩 埚 H₂ S O₄ Δ → HN O₃ Δ → HC l Δ →

 N H₃ H₂ O Δ → H₂ O → 标 准 Pb (N O₃)₂ 溶 液 →

 p H 3.5 缓 冲 液 2.0 ml → 依 一 法 检 查

含钠盐或氟的有机物在炽灼时可腐蚀坩埚而引入重金属，应改用铂坩埚或硬质玻璃蒸发皿。

（三）第三法（硫化钠法）

三种方法的比较：

	PH	显色剂	适用范围
第一法	3~3.5	硫代乙酰胺	溶于水、稀酸乙醇药物
第二法	3~3.5	硫代乙酰胺	不溶于水、稀酸的药物
第三法	NaOH	硫化钠	溶于碱的药物

五、砷盐检查法

（一）古蔡氏法

- 1. 原理：金属锌与酸作用生成新生态的氢，与药物中的微量砷盐生成具有挥发性的砷化氢，遇溴化汞试纸，产生黄色至棕色的砷斑，与一定量标准砷溶液所生成的砷斑比较，判断药物中砷盐的含量。

条件：

（1） 比色范围

0.002mgAs3 + /33ml

标准溶液： As2O3（1 μ gAs/ml）

药典规定用 2ml 制备标准砷斑。

(2) 盐酸酸性

HCl (5mlHCl / 33ml)

(3) 碘化钾与氯化亚锡作用

- a. 还原 As⁵⁺ 为 As³⁺，加快反应速度；
- b. 碘化钾被氧化生成的 I₂ 又可被氯化亚锡还原为 I⁻，I⁻ 与反应中生成的 Zn²⁺ 能形成稳定的配位离子，有利于生成砷化氢的反应不断进行；
- c. 氯化亚锡与锌作用，在锌表面形成锌锡齐，使氢气均匀而连续地发生；
- d. 可抑制微量 Sb 的干扰，在实验条件下，100 μgSb 存在不干扰。

4) 锌粒应无砷

(5) 醋酸铅棉花

样品中硫化物生成的硫化氢气体干扰显色，以醋酸铅棉花吸收消除干扰。

药典规定：醋酸铅棉花 60mg，装管高度为 60~80mg。

6) 溴化汞试纸

溴化汞试纸生成砷斑的灵敏度较氯化汞高，但所生成的砷斑不够稳定，反应中应干燥避光，并在反应后立即进行比较。

4. 干扰及排除

1) 供试品为硫化物、亚硫酸盐、硫代硫酸盐

干扰：生成硫化氢或二氧化硫

排除：加硝酸处理使成硫酸盐

(2) 供试品为铁盐

干扰：消耗碘化钾、氯化亚锡等还原剂，影响测定条件，氧化砷化氢

排除：先加酸性氯化亚锡试液，将高铁离子还原为低价铁离子后再检查

3) 有机砷需进行有机破坏

4) 供试品为含锑药物

干扰：锑还原为锑化氢，与溴化汞试纸反应生成锑斑

干扰的排除：改用白田道夫法

古蔡氏法适用于不含 Sb 或含 Sb 量小于 100 μg 的供试品

(三) 二乙基二硫代氨基甲酸银 — Ag-DDC 法

原理：砷化氢与 Ag(DDC)溶液作用，使 Ag(DDC)中的银还原为红色胶态银。直接比色或于 510nm 波长处测定吸收度，进行比较。

锑化氢与 Ag(DDC) 的反应灵敏度较低。

此方法中，含量 500ug 以下的锑不干扰测定。

六、溶液颜色检查法

一) 第一法 目视比色法

- 二) 第二法 分光光度法
- 三) 第三法 色差计法

恒重：

供试品连续两次炽灼或干燥后的重量差异在 0.3mg 以下。

炽灼至恒重的第二次称重应在继续炽灼 30min 后进行。

炽灼残渣检查法一般加热恒重的温度为 700 ～800 ℃

炽灼残渣检查后，将残渣留作重金属检查时，炽灼温度应为 500 ～ 600 ℃

干燥失重测定的方法有

- B. 常压恒温干燥法
- C. 减压干燥法
- D. 干燥剂干燥法
- E. 减压干燥剂干燥法

特殊杂质及其检查方法

色谱分析法

一) TLC

(1) 杂质对照品法

判断：供试品中所含杂质斑点不得超过相应的杂质对照斑点

优点：同一物质，同一 Rf 值比较，准确度高、直观性强；

缺点：需要杂质对照品。

2) 供试品溶液自身稀释对照法

判断：控制杂质斑点个数；供试品溶液所显杂质斑点不得深于对照溶液的主斑点

优点：以供试品的稀溶液作为对照液，不需要杂质对照品，简单、价廉，还可配成几种限量的对照溶液

缺点：不同物质，不同 Rf 值比较，准确度差、直观性差。

二) HPLC

1) 外标法测定供试品中某个杂质的量

供试品→供试品溶液

杂质对照品→对照品溶液进样，测定，计算杂质的含量

含 量 (C_x) = C_R × $\frac{A_x}{A}$

缺点：需要对照品；不易准确控制进样量

2) 内标法加校正因子测定法

方法：内标物 + 杂质对照品→对照溶液，进样，测定，计算校正因子 。

校正因子 (f) = $\frac{A_s / C_s}{A_R / C_R}$

供试品 + 内标→供试品溶液，^R进样，测定杂质和内标峰面积或峰高，计算杂质含量。

含 量 (C_x) = f × $\frac{A_x}{A_s / C_s}$

(3) 不加校正因子的主成分自身对照法

方法：溶剂溶解→供试品溶液

一定量供试品溶液稀释→对照溶液

分别进样，测定供试品溶液中各杂质峰面积及其总和，与对照溶液主成分峰面积比较，控制供试品中杂质的量。

优点：不需杂质对照品，可同时控制各个杂质及其总量限度。

缺点：检测波长处，各杂质和药物的吸收强度可能有差异，准确度差；不易准确控制进样量。

4) 加校正因子的主成分自身对照法

方法：待测成分对照品 + 杂质对照品→溶液，进样，记录色谱图，计算杂质的校正因子

(5) 峰面积归一化法

取一定量供试品溶液进样，测定各杂质及药物的峰面积，计算各杂质峰面积及其总和占总峰面积的百分率，不能超过

限量。

注意：溶剂峰不应计算在总峰面积内。

优点：不需杂质对照品，简便易行。

缺点：检测波长处，各杂质和药物的吸收强度可能有差异，控制杂质峰面积百分率不一定就是杂质限量，准确度差。

药物的含量测定

容量法用于常量组分测定。虽专属性不高，但由于其具有准确度较高（一般相对误差可达 0.2% 以下）、精密度好、仪器

设备简单、试验成本低及操作简便、快速等优点，广泛用于原料药的含量测定。是化学原料药含量测定首选。

(一) 高效液相色谱法 HPLC

1. 对仪器的一般要求

一般为反相色谱，即流动相极性大于固定相极性。

固定相：多为十八烷基硅烷键合硅胶（ C18 柱）或辛烷基硅烷键合硅胶（ C8 柱）；

检测器：多为紫外检测器；

流动相：多为甲醇 - 水或乙腈 - 水。

药品分析方法的验证

需验证的分析项目：

- 1. 鉴别试验；
- 2. 杂质定量检查或限度检查；
- 3. 原料药或制剂中有效成分含量测定；
- 4. 制剂中其它成分（如防腐剂等）的测定；
- 5. 溶出度、释放度等检查中的溶出量等的测试方法。

验证内容有：准确度、精密度（重复性、中间精密度和重现性）专属性、检测限、定量限、线性、范围和耐用性。

	鉴别	杂质测定		含量测定
		定量	限度	
准确度	—	+	—	+
精密度	—	+	—	+
专属性	+	+	+	+
检测限	—	—	+	—
定量限	—	+	—	—
线性	—	+	—	+
范围	—	+	—	+
耐用性	+	+	+	+

芳酸类药物的分析

- 一、苯甲酸类
- 二、水杨酸类
- 三、苯丙酸类

鉴别

- 1. 与水杨酸类反应 — 三氯化铁反应

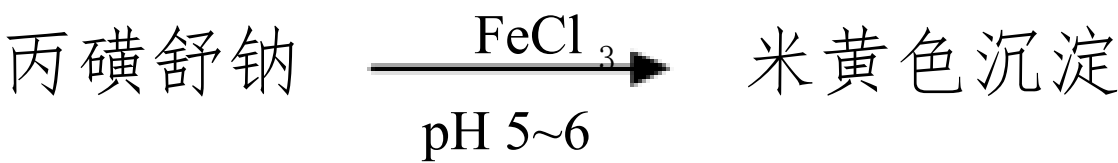
现象：生成紫堇色的配位化合物。

弱酸性（ pH4~6）：强酸中配位物分解。

反应灵敏度高，应用稀溶液。

酯类应水解后再反应。

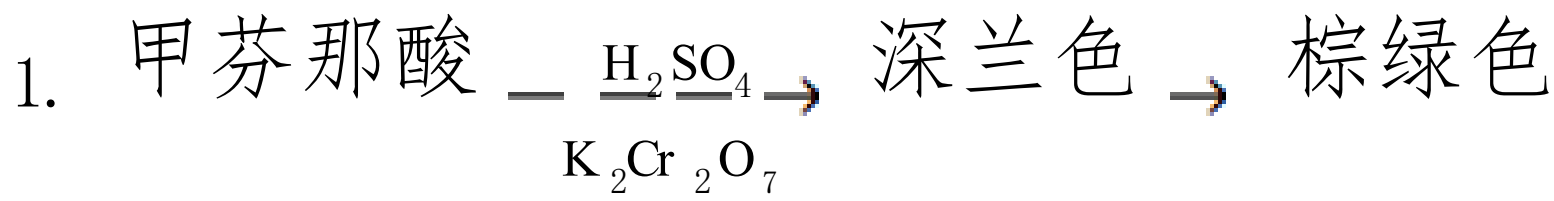
三氯化铁反应一般指具酚羟基或潜在酚羟基（水解后能产生酚羟基）的药物能与三氯化铁生成紫堇色配位化合物的反应。



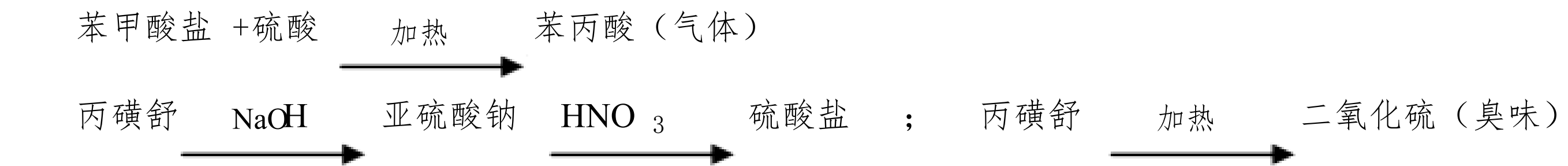
- 二、水解反应
- 三、重氮化偶合反应

为具有芳伯氨基、潜在芳伯氨基药物的特征反应。

四、氧化反应



五、分解产物的反应 232 页



六、酮基的反应：

酮基

二硝基苯肼

沉淀

芳酸类药物特殊杂质检查

一、阿司匹林中特殊杂质的检查

检查项目：水杨酸，溶液澄清度，易炭化物，有关物质（HPLC不加校正因子的主成分自身对照法）

二、对氨基水杨酸钠中特殊杂质检查

（一）杂质来源（间氨基酚）

生产过程中引入或贮藏过程中分解。

二） 检查方法

1. 双相滴定法 - Ch.P （2005

有关物质检查—— Ch.P （2010 ）

HPLC法

1. 间氨基酚（外标法）
2. 其他杂质（不带校正因子的主成份自身对照法）

三、贝诺酯中特殊杂质的检查

Ch.P （2010 ）中要求检查：

1. 对氨基酚（比色法）
2. 游离水杨酸（比色法）
3. 有关物质（ HPLC）

芳酸类药物含量测定

一、酸碱滴定法



（一）直接滴定法

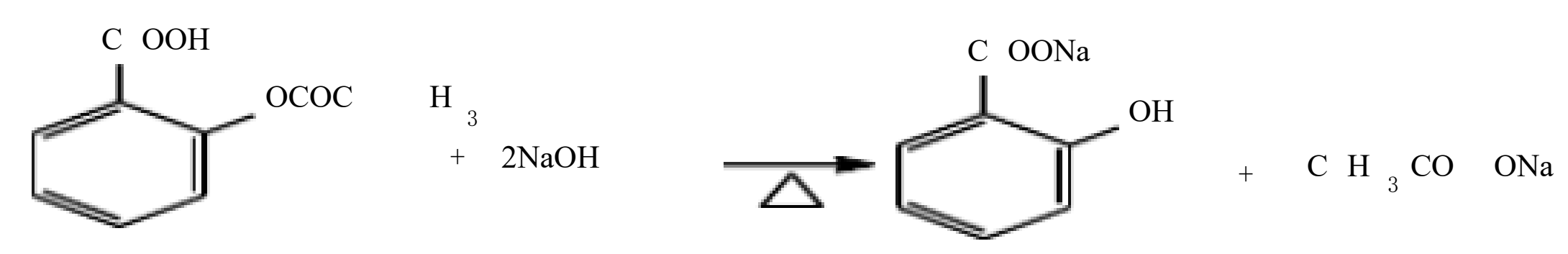
反应摩尔比为 1：1

注意：

- 1) 用中性乙醇溶液溶解样品 ；
- （2）滴定时应不断振摇，防止局部碱度过大而促使样品水解 ；
- （3）不适用于水杨酸含量超出限量的样品与制剂。

（二） 水解后剩余滴定法

1. 阿司匹林含量测定



过量的 NaOH以酸回滴

反应摩尔比为 1：2

优点：消除了酯键水解的干扰

缺点：酸性杂质干扰

（四）双相滴定法

原理：滴定在水相与水不相混溶的有机溶剂两相中进行，反应生成的苯甲酸不断地被萃取入有机溶剂层，减少苯甲酸在水中浓度，使滴定反应完全。



（用乙醚萃取除去干扰）

（1）在滴定方法中使用有机相除去芳酸：

萃取反应生成的苯甲酸，使水相中的中和反应进行到底。

析出的游离酸水溶性差，使水溶液浑浊，妨碍终点的观察。

（2）滴定过程中应不断振摇。

该方法适用于芳酸碱金属盐的含量测定。

在中性条件下，可与三氯化铁试液反应，生成赭色沉淀的药物是 苯甲酸钠

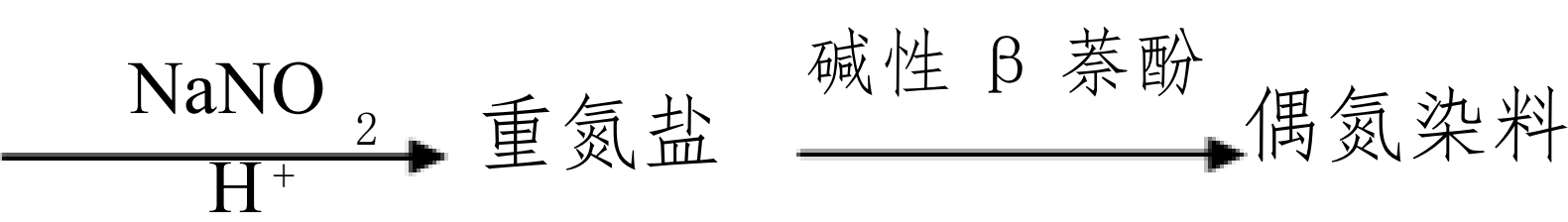
胺类药物的分析

对氨基苯甲酸酯类药物

典型药物：苯佐卡因、盐酸普鲁卡因，盐酸丁卡因

鉴别

（一）重氮化-偶合反应



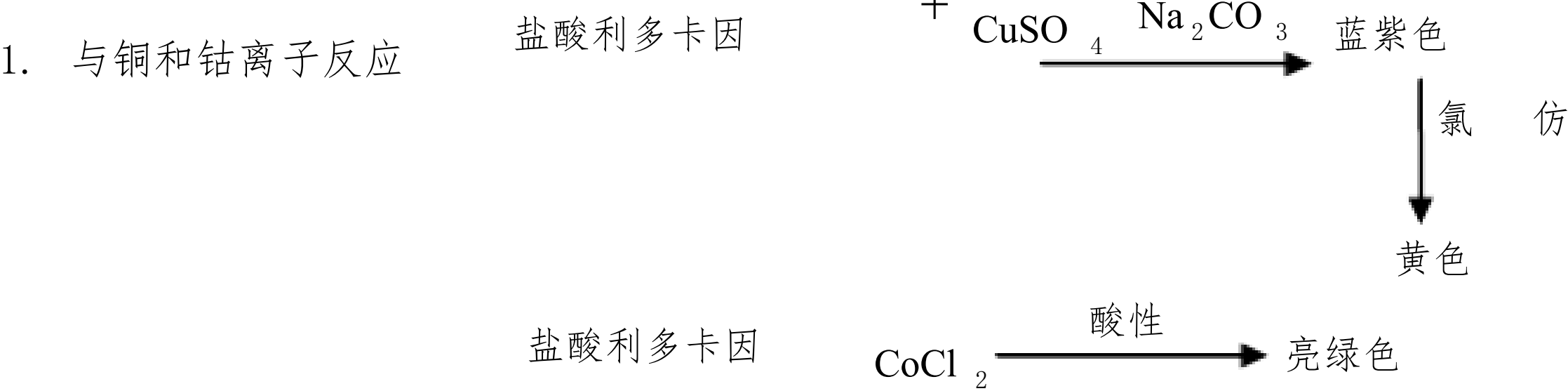
适用范围：

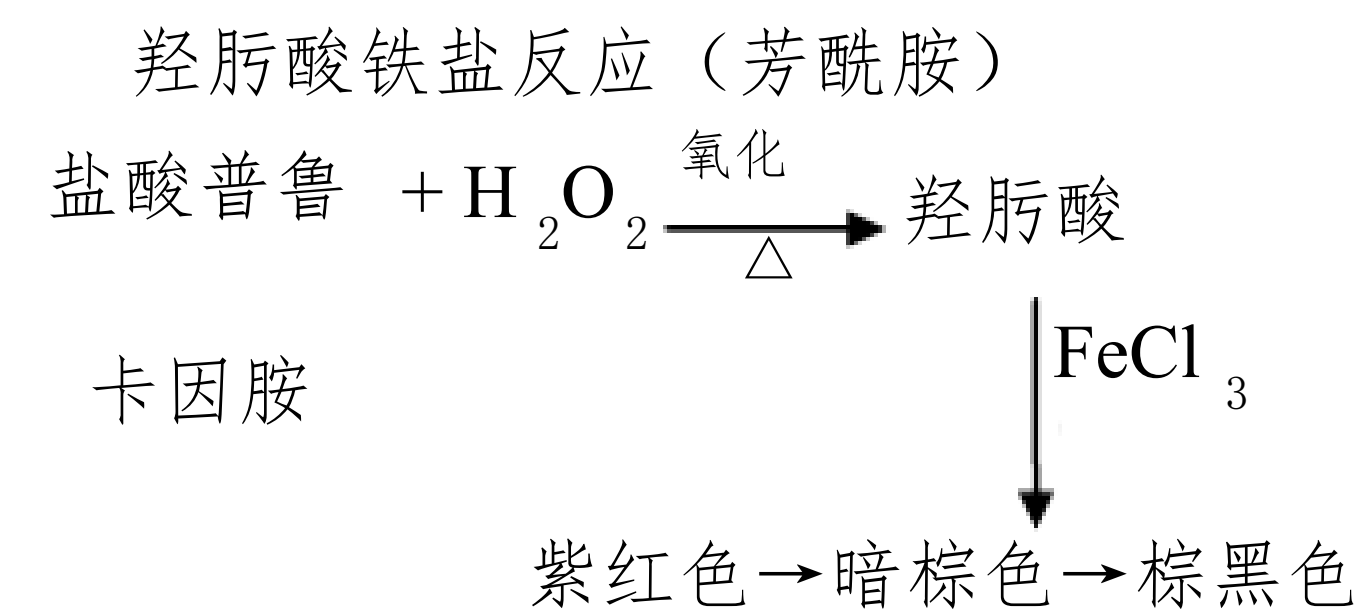
具有芳伯氨基或潜在芳伯氨基。

二）三氯化铁反应

酚羟基 + 三氯化铁 呈蓝紫色

（三）与重金属离子反应





杂质检查

（一）对乙酰氨基酚的杂质检查

一般杂质

乙醇溶液的澄清度与颜色

对氨基酚及有关物质

对氯苯乙酰胺

五、含量测定

（一）亚硝酸钠滴定法（适用具有芳伯氨基或潜在芳伯氨基。）

原理：芳伯胺基或水解后生成芳伯氨基的药物在酸性溶液中与亚硝酸钠定量发生重氮化反应，生成重氮盐，可用永停滴定法指示反应终点。

1. 测定条件

（1）溴化钾的加入

溴化钾起催化剂的作用

（2）酸度

一般采用盐酸酸性：

酸度加大： 加快重氮化反应速度

 重氮盐在酸性溶液中稳定

 防止生成偶氮氨基化合物

酸度过大： 阻碍芳伯氨基的游离

 亚硝酸易分解

N样 :N 盐酸 = 1： 2.5 ~6

（3）温度

在室温下（ 10℃— 30℃ ）进行滴定

（4）滴定速度

过快： 终点提前

过慢： HNO2 的分解逸失

为了避免滴定过程中 HNO2 的分解逸失，可采用 快速滴定法。

2. 终点指示

永停滴定法

到终点溶液中开始有亚硝酸，电极起氧化还原反应，电流计偏转，为终点。

苯乙胺类药物的分析

鉴别

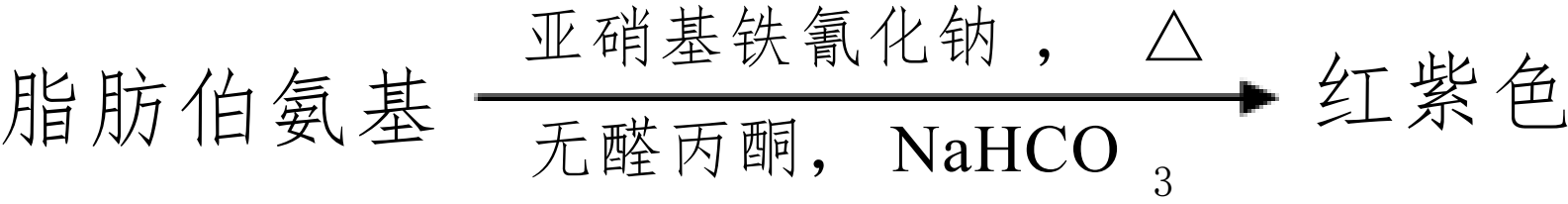
(一) 三氯化铁呈色

(二) 甲醛 _ 硫酸呈色

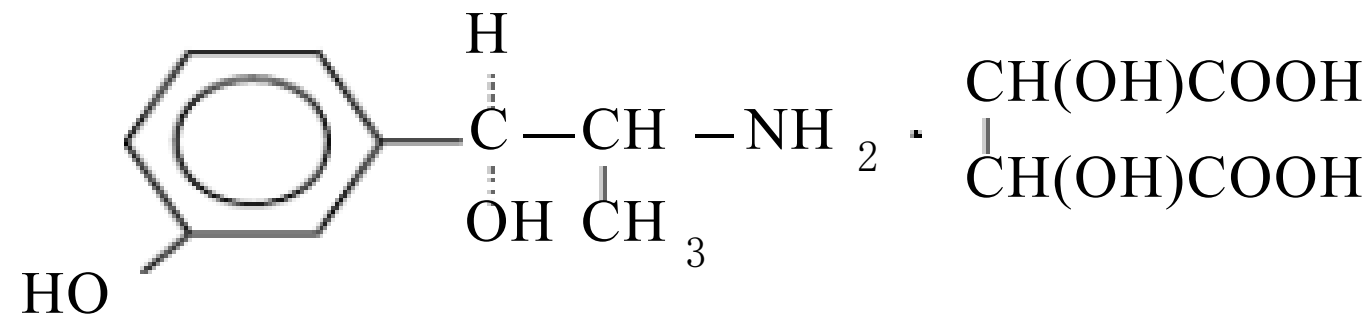
(三) 氧化反应

(四) UV 、 IR

五) 亚硝基铁氰化钠反应



脂肪族伯胺专属反应，如重酒石酸间羟胺



(六) 双缩脲反应 (氨基醇结构)

含量测定：非水溶液滴定法，溴量法

巴比妥类药物的分析

1. 弱酸性

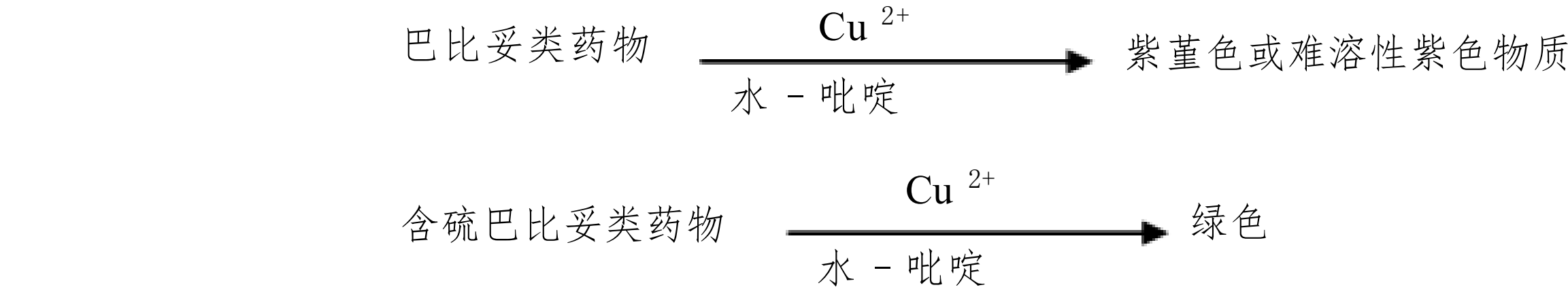
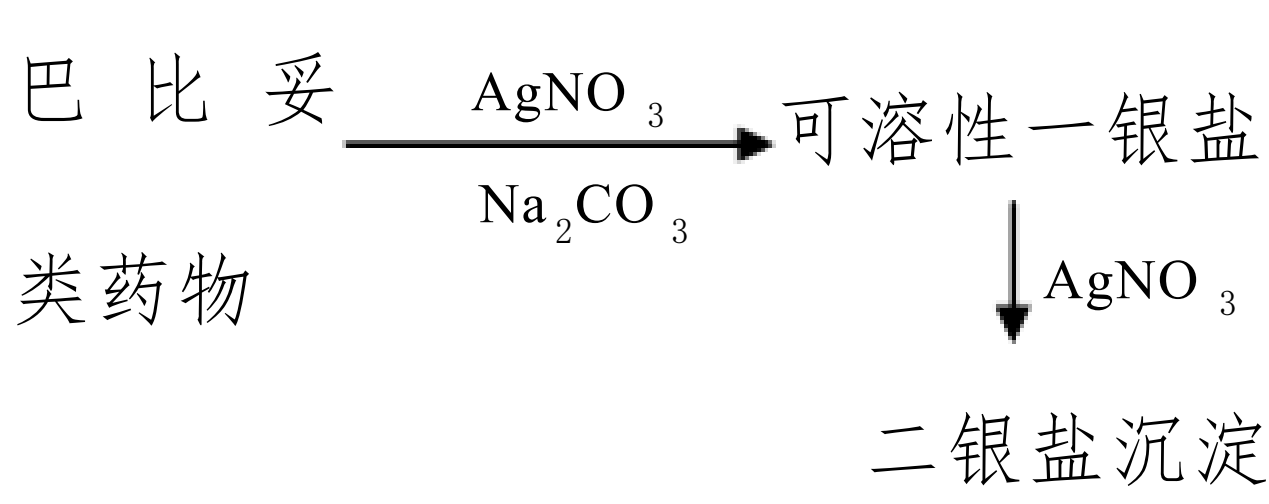
1,3- 二酰亚胺基团，可发生酮式 - 烯醇式互变异构，

2. 水解反应

其酰亚胺结构，与碱共沸产生氨气。

3. 与重金属离子的反应

(1) 与银盐的反应



(2) 与铜盐的反应

含量测定

一、银量法

巴比妥类药物在适当的碱性溶液中，可与重金属离子定量形成盐，可用银量法测定含量。

条件：

1. 溶剂

甲醇 + 3% 无水碳酸钠

2. 终点指示

自身指示终点（反应摩尔比为 1：1）

电位法

二、溴量法

取代基含双键的巴比妥类药物（司可巴比妥）可与溴定量发生加成反应。可用剩余溴量法进行含量测定。

注意事项

（1）操作中要防止溴和碘的逸失

（2）平行条件进行空白试验可减少溴和碘逸失带来的误差

百分含量 = $\frac{T(V_0 - V)F}{W} \times 100\%$

（三）差示紫外分光光度法

1. 原理

（1）供试品在不同的化学环境中以不同的分子形式存在，它们的吸收光谱有显著
的差异。

（2）干扰物的吸收不受测定时化学环境的影响，光谱行为不变

供试品在两种不同的化学环境中分别以 x、y 表示：

$$\begin{aligned} \Delta A &= A_x - A_y \\ &= (A_{\text{样}x} + A_{\text{杂}x}) - (A_{\text{样}y} + A_{\text{杂}y}) \\ &= A_{\text{样}x} - A_{\text{样}y} \\ &= KC_{\text{样}} \end{aligned}$$

2. 应用

1) 于波长 240nm 处，测定 pH10 与 pH2 溶液的吸光度差

3. 特点

保留了通常的分光光度法简易快速、直接读数的优点，又无需事先分离，并能消除干扰。

生物碱类药物的分析

- 一、苯烃胺类（盐酸麻黄碱，盐酸伪麻黄碱，秋水仙碱）
- 二、托烷类（硫酸阿托品，氢溴酸山莨菪碱，氢溴酸东莨菪碱）
- 三、喹啉类（硫酸奎宁，硫酸奎宁丁）
- 四、异喹啉类（盐酸吗啡，磷酸可待因）
- 五、吲哚类（利血平，麦角新碱）
- 六、黄嘌呤类（咖啡因，茶碱）

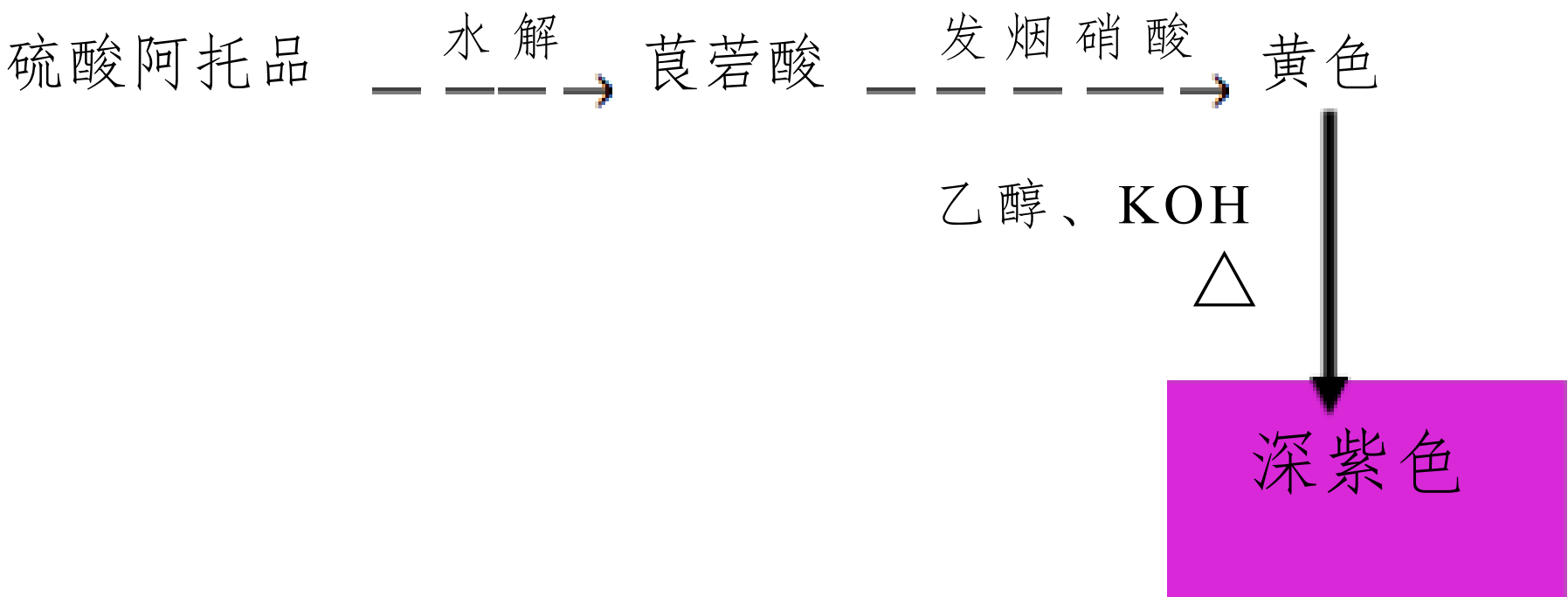
鉴别试验

一、特征鉴别反应

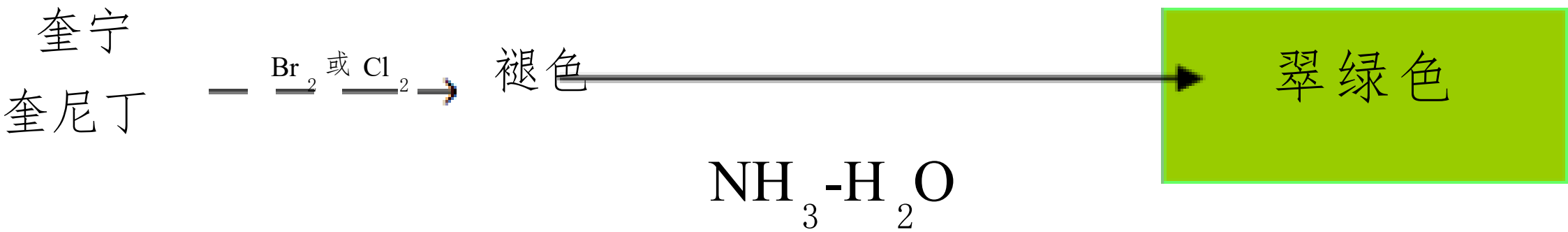
（一）双缩脲反应（氨基醇结构，如麻黄碱与伪麻黄碱） 310 页

pH2: $A_1 = A_{杂}$
pH10: $A_2 = A_{样} + A_{杂}$
 $\Delta A = A_2 - A_1 = A_{样}$ 与 $C_{样}$ 成正比

（二）Vitaili 反应（托烷生物碱特征反应）（阿托品，山莨菪碱，东莨菪酸）



（三）绿奎宁反应



（四）Marquis 反应（吗啡，可待因，纳洛酮）

含酚羟基的异喹啉类生物碱与甲醛-硫酸反应，生成具有醌式结构的有色化合物。

五）紫脲酸铵反应 — 黄嘌呤特征鉴别

二、一般鉴别试验

1. 沉淀反应

弱碱性，与生物碱沉淀试剂生成沉淀。

常见沉淀剂：

重金属盐：碘化铋钾、碘化汞钾、碘化钾 — 碘、二氯化汞等

大分子酸：磷钼酸、硅钨酸、苦味酸等

2. 显色反应

薄层色谱分析生物碱的问题及解决：

生物碱盐用 TLC分析时，由于盐极性较大，易被硅胶吸附，从而造成斑点拖尾现象。

预防措施：

- 1. 展开剂中加入碱性试剂（如氨水、二乙胺、吡啶）
- 2. 用硅胶铺板时加碱液（如氢氧化钠）
- 3. 改用其他吸附剂（如碱性氧化铝）

含量测定

一、非水碱量法（半微量测定法）

一）原理

有机碱药物碱性 很弱，在水溶液中以酸直接滴定没有明显的突跃，但在非水酸性介质中相对碱性增强，可滴定。

- 1. 溶剂：冰醋酸、乙酸酐等

PKb = 8-10 : 冰醋酸

PKb = 10-12 : 冰醋酸、乙酸酐混合液

PKb < 10-12 : 乙酸酐

- 2. 滴定剂：高氯酸的冰醋酸溶液

冰醋酸具有挥发性和膨胀系数大的特点，受温度影响大。温差 10 度以内校正浓度，超过 10 度则重新标定。

- 3. 终点指示

电位法

玻璃-甘汞电极。

指示终点准确，但操作不便

指示剂

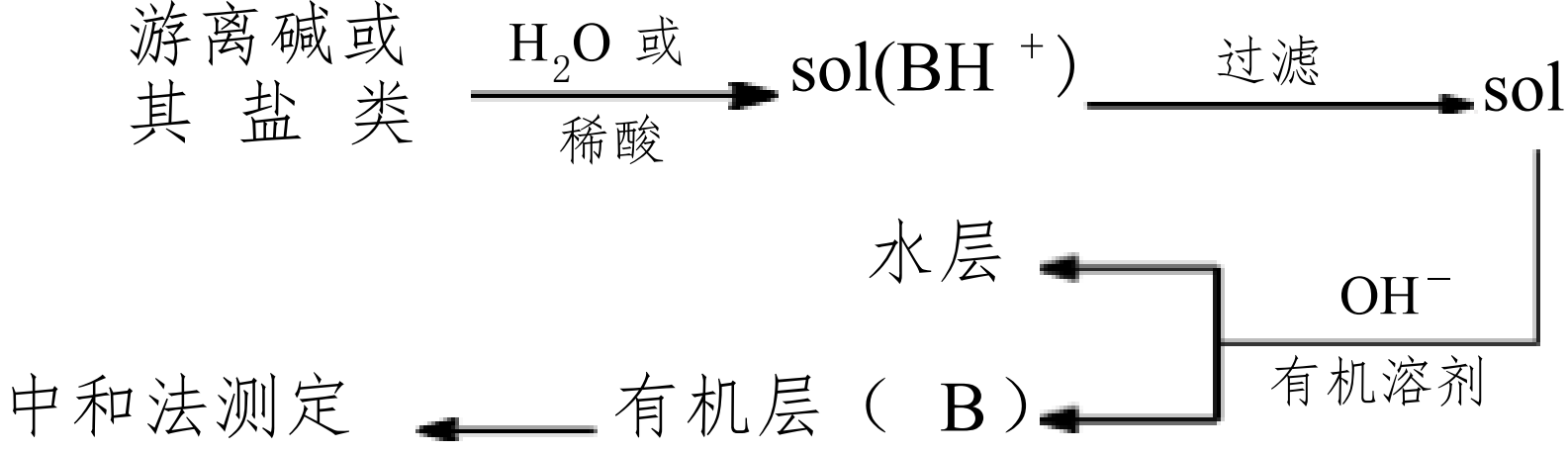
结晶紫、喹哪啶红等

最常用指示剂：结晶紫：酸色式（黄色），碱色式（紫色）

二、提取酸碱滴定法

原理：

碱性较强的药物（ Kb 为 10-6-10-9 ）可利用其游离碱不溶于水，易溶于有机溶剂；盐类易溶于水，不溶于有机溶剂的性质，经碱化、有机溶剂提取后，采用酸碱滴定法测定含量。



- 1. 碱化 最常用氨水
- 2. 有机溶剂提取

（1）提取溶剂选择的原则

（2）常用的提取溶剂 最常用三氯甲烷

(3) 提取溶剂的用量及提取次数 (4 次，溶液体积的一半 /次)

(1) 直接滴定法 - 用于碱性较强的有机碱
有机层 (B) $\xrightarrow{\Delta}$ 蒸干 $\rightarrow$ 残渣 (B)
 $\xrightarrow{\text{中性乙醇}}$ sol (B) $\xrightarrow{\text{酸滴定液滴定}}$ 终点

2) 剩余滴定法 - 用于碱性较弱的有机碱
有机层 (B) $\xrightarrow{\Delta}$ 蒸干 $\rightarrow$ 残渣 (B)
 $\xrightarrow{\text{定量过量的酸标准溶液}}$ sol (BH⁺ + H⁺)
 $\xrightarrow{\text{碱滴定液滴定}}$ 终点

3) 酸滴定液返提后剩余滴定法 - 用于对热不稳定的有机碱
有机层 (B) $\xrightarrow{\text{定量过量的酸滴定液}}$ 有机层 (弃去)
 $\rightarrow$ 水层 (BH⁺ + H⁺) $\xrightarrow{\text{碱滴定液滴定}}$ 终点

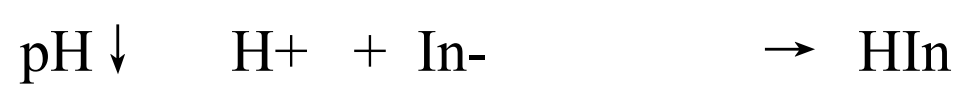
特点：仪器简单、试剂常用，但操作繁琐、费时、精密度差、准确度差，主要用于碱性较强的生物碱制剂的含量测定。

三) 酸性染料比色法

水相中反应，有机相中萃取

影响定量分析主要因素：

1，水相的 PH



没有足够的 In⁻ 与 BH⁺ 结合



没有足够的 H⁺与 B 结合，B 进入有机相

2. 酸性染料

能与有机碱定量结合

离子对在有机相中溶解度大

染料在有机相中不溶或少溶

离子对吸收灵敏度高

常用酸性染料：

溴麝香草酚蓝 (BTB)、甲基橙

溴甲酚绿 (BCG (如托烷生物碱的含量测定) 、溴甲酚紫

3. 有机溶剂的选择

与离子对形成氢键，提取率高

溶液的吸光度高

不与或几乎不与水混溶

4. 水分的影响

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/505314222211011222>