

实践技能课程系列教材·食品药品检验实训教程

药物检验实训教程

主 审◇赵东江

主 编◇马松艳

副主编◇柴宝丽 王双侠 王 斌



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS



黑龙江大学出版社
HEILONGJIANG UNIVERSITY PRESS

实践技能课程系列教材·食品药品检验实训教程

药物检验实训教程

主 审◇赵东江

主 编◇马松艳

副主编◇柴宝丽 王双侠 王 斌



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS



黑龙江大学出版社
HEILONGJIANG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

药物检验实训教程 / 马松艳主编. — 哈尔滨 : 黑龙江大学出版社 ; 北京 : 北京大学出版社, 2016. 11
ISBN 978-7-81129-952-6

I. ①药… II. ①马… III. ①药物—检验—教材
IV. ①R927.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 235752 号

药物检验实训教程
YAOWU JIANYAN SHIXUN JIAOCHENG
马松艳 主编
柴宝丽 王双侠 王 斌 副主编

责任编辑 于 丹
出版发行 北京大学出版社 黑龙江大学出版社
地 址 北京市海淀区成府路 205 号 哈尔滨市南岗区学府三道街 36 号
印 刷 哈尔滨市石桥印务有限公司
开 本 787×1092 1/16
印 张 13.5
字 数 272 千
版 次 2016 年 11 月第 1 版
印 次 2016 年 11 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-81129-952-6
定 价 27.00 元

本书如有印装错误请与本社联系更换。

版权所有 侵权必究

食品药品检验实训教程编委会

主 任 赵东江

副主任 王 鹏 马松艳

委 员 (以姓氏笔画为序)

马 雪 王 斌 王广慧 王双侠

李 杨 张金凤 张腾霄 周凤超

柴宝丽 郭 丽 魏雅冬

前 言

药物检验实训是在制药工程专业学生学完仪器分析实验和药物分析实验课程后开设的一门实训课程,其任务是对学生进行完整的药物检验实训。本教材旨在加强学生对理论知识理解与掌握,将基本技能与药品检验实际工作紧密结合,为学生更快地适应药物检验工作打下较好的基础。

药物检验实训教程是在充分调研药品企业和市场常见药物之后,依据制药相关专业的培养目标以及社会对人才的需求,以强化常规检验方法的训练,突出学生动手能力、解决实际问题及检验能力的培养,对学生进行较为全面的训练为目的,选取具有代表性的药物进行检验实训,其具体实验方法及规则主要选自 2015 年版《中华人民共和国药典》。

本教材的特点是针对性强,教材中的仪器都是实验室常见分析仪器,可直接用于药物实训教学;实训内容贴近生产实际,检验方法分为化学分析法、仪器分析法和生物法,适合制药相关专业学生使用。

本教材内容包括药物检验基础、药物检验常用仪器、原料药和药用辅料检验、固体制剂检验、液体制剂检验、中药检验、制药用水及药品包装材料检验等,共计七章。绥化学院马松艳编写第一章第一、二节和第四章,共 7.9 万字;柴宝丽编写第一章第三节和第七章,共 6.8 万字;王斌编写第二章和第六章,共 6.2 万字;王双侠编写第三章和第五章,共 6.3 万字。

在教材编写过程中,我们得到了绥化学院领导和职能部门的大力支持和热忱关心,在此致以深切的谢意。

由于编者的水平和能力所限,编写时间较为仓促,书中难免有不妥和疏漏之处,恳请使用本教材的老师和同学批评指正。

编 者

2015 年 12 月于绥化

目 录

第一章 药物检验基础	1
第一节 药物检验必备知识	1
第二节 药物检验常用方法	4
第三节 药物检验基本技术及流程	19
第二章 药物检验常用仪器	62
第一节 紫外分光光度计	62
第二节 红外分光光度计	68
第三节 原子吸收分光光度计	71
第四节 液相色谱仪	74
第五节 气相色谱仪	78
第六节 pH 计	85
第七节 电导仪	90
第八节 旋光仪	91
第九节 熔点仪	92
第十节 总有机碳分析仪	93
第十一节 崩解仪	94
第十二节 药物溶出度仪	97
第三章 原料药和药用辅料检验	99
第一节 甘露醇检验	99
第二节 淀粉检验	108
第三节 硬脂酸镁检验	111
第四节 对乙酰氨基酚检验	115
第五节 明胶空心胶囊检验	121

第四章 固体制剂检验	131
第一节 罗红霉素片检验	131
第二节 复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊检验	137
第三节 葡萄糖酸钙含片检验	142
第四节 小儿复方氨酚烷胺片检验	146
第五节 盐酸二甲双胍肠溶胶囊检验	151
第六节 护肝片检验	156
第七节 头孢氨苄片检验	159
第八节 布洛芬胶囊检验	162
第五章 液体制剂检验	166
第一节 氧氟沙星氯化钠注射液检验	166
第二节 双黄连口服液检验	175
第三节 清热解毒口服液检验	179
第六章 中药检验	184
第一节 大黄检验	184
第二节 白鲜皮检验	188
第三节 金银花检验	192
第七章 制药用水及药品包装材料检验	197
第一节 纯化水检验	197
第二节 药品内包装用 PVC 硬片检验	203
主要参考文献	206

第一章

药物检验基础

第一节 药物检验必备知识

一、药品质量标准

1. 药品质量检验的目的与意义

药品质量检验是指依据药品质量标准,借助一定的检测手段,对药品进行真伪、纯度与安全性检查,并将结果与规定的质量标准进行比较的质量控制活动。对药品进行质量检验是为了有效保证药品质量,保障人民的用药安全。

药品质量标准是为保证药品质量,国家对药品质量指标及检测方法所做的技术规定。药品质量标准是药品科学监管的重要技术支撑,依据药品质量标准进行的终产品检验与 GMP 监管(在药品生产过程中通过全面管理与监控来获得预期的产品质量),共同构筑了药品的质量保障体系。

2. 药品质量标准的种类

(1) 法定药品质量标准

1) 《中华人民共和国药典》

《中华人民共和国药典》简称《中国药典》,是国家监督管理药品质量的法定技术标准,由国家药典委员会编撰出版,并经国家药品监督管理部门批准颁布实施。《中国药典》是国家为保证药品质量可控,确保人民用药安全、有效,依法制定的药品法典,是药品研制、生产、经营、使用和管理都必须严格遵守的法定依据,是国家药品标准体系的核心,是开展国际交流与合作的重要内容,是国家药品生产和管理的法典。它收录的品种应是疗效确切、被广泛采用、能批量生产、质量水平较高并有合理的质量控制手段的药品。

《中国药典》2015 年版为第十版药典,是按照第十届药典委员会成立大会暨全体委员大会审议通过的药典编制大纲所确立的指导思想、基本原则、任务目标及具体要求,在国家食品药品监督管理总局的领导下,在各级药检机构、科研院所和大专院校的

大力支持和帮助下,以及各药品生产企业的积极参与和配合下,经过全体委员和常设机构工作人员的辛勤工作和不懈努力,顺利编制的。2015年2月4日,第十届药典委员会执行委员会全体会议审议通过了该版药典,2015年6月5日由国家食品药品监督管理总局批准颁布,自2015年12月1日起实施。

《中国药典》2015年版由一部、二部、三部和四部构成,收载品种总计5608种,其中新增1082种。一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等,品种共计2598种,其中新增440种、修订517种,不收载7种。二部收载化学药品、抗生素、生化药品以及放射性药品等,品种共计2603种,其中新增492种、修订415种,不收载28种。三部收载生物制品137种,其中新增13种、修订105种,不收载6种。为解决长期以来各部药典检测方法重复收录,方法间不协调、不统一、不规范的问题,第十版药典对多部药典共性附录进行了整合,将原附录更名为通则,包括制剂通则、检定方法、标准物质、试剂试药和指导原则。第十版药典重新建立规范的编码体系,并首次将通则、药用辅料单独作为《中国药典》四部。四部收载通则总计317个,其中制剂通则38个、检验方法240个、指导原则30个、标准物质和试液试药相关通则9个;药用辅料270种,其中新增137种、修订97种,不收载2种。

2) 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会颁布的成册药品标准(简称部颁标准)

现有中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会颁布的成册药品标准,包括《化学药品及制剂》、《抗生素分册》、《蒙药标准》、《藏药标准》、《新药转正标准》(1~17册)和《中药成方制剂标准》(1~20册,其中16册与18册为保护品种)等,统称为“部颁标准”。

3) 国务院药品监督管理部门颁布的药品标准(简称局颁标准)

通常收载疗效较好、在国内广泛应用、准备今后过渡到药典的品种。另有一部分并不准备上升到药典,而是因为国内有多处生产,有必要制定统一的质量标准共同遵守执行。国家食品药品监督管理总局颁布的成册药品标准,包括《国家食品药品监督管理局 国家药品标准·新药转正标准》(148册)、《化学药品地方标准上升国家标准》和《国家中成药标准汇编》,以上标准统称为“局颁标准”。

4) 其他标准

各省、直辖市、自治区中药材药品标准,国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会、国家药典委员会等批准的药品标准散件统称为“其他标准”。

药品注册标准,是指国家食品药品监督管理总局批准给申请人的特定药品的标准,生产该药品的企业必须执行该注册标准。注册标准是针对特定注册申请人的特定申请而批准的,是综合所注册药物固有的性质以及该药物特定工艺条件等研究制定的,既体现了药物共性化特征,又体现了该药物的个性化要求,能较好地体现药品标准

之“安全有效、针对性强”的原则。

药品注册标准由国家食品药品监督管理总局药品化妆品注册管理司管理。如果现有的国家标准能够控制产品质量,一般不再批准注册标准;如果现有标准不能有效控制产品质量,则要对产品质量标准进行修订,修订内容包括增加质控项目、改进方法、变更不合理的限度等方面。注册标准是针对不同申报单位的不同的处方和工艺而制定的特性化标准,同一规格品种在标准项目、方法和限度上可能不完全相同。注册标准不对外公开,国家食品药品监督管理总局下发注册批件时会将注册标准附在附件里,除获批件单位外,其他单位无法从互联网上直接查询。

由于注册标准系批准给申请人的特定药品的标准,实际上相当于各企业标准分别得到政府部门的认可。对于创新药物而言,由于尚无国家标准,因此,其注册标准即为政府部门批准的所必须执行的标准。当创新药物专利期满被仿制后,建立统一的质量要求即国家标准已成为必然。国家药品标准的制定实行就高不就低的原则,故统一后的国家标准就有可能高于某些企业的注册标准,因此,凡低于国家标准的注册标准需重新修订并重新上报其注册标准至管理当局。

(2) 非法定药品质量标准

企业标准:制药企业为确保本企业生产的药品每一批都能质量稳定均一并能达到国家药品标准的要求,均制定出本企业内控的药品质量标准(即企业标准),该标准往往在国家药品标准基础上建立更为严格的质控指标,以确保本企业药品自出厂之日起至有效期均能符合国家法定的质量要求。

二、药品检验管理及机构设置

1. 药品监督管理

1998 年的政府机构改革对我国的药品监管体制进行了很大力度的调整,成立了国家药品监督管理局。之后,国家药品监督管理局改名为国家食品药品监督管理局(SFDA),增加食品、化妆品等监管职能。SFDA 主管全国药品监督管理工作,对药品研发、生产、流通、使用等环节进行行政监督和技术监督。2013 年 3 月 22 日,SFDA 改名为“国家食品药品监督管理总局”(CFDA)。2013 年,将国家卫生部、国家人口和计划生育委员会合并成立了中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会。中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会发布 2012 年版《国家基本药物目录》并于 2013 年开始实施。

2. 药品检验管理

县级以上卫生行政部门设置的药品检验所,是国家药品监督保证体系的重要组成部分,是国家对药品质量实施技术监督检验的法定机构,并执行卫生行政部门交办的药品监督任务。药品检验所必须依法办事,保证检验工作的科学性、公正性,提高工作质量和工作效率,适应药品监督管理工作的需要。

国家依法设置的药品检验所有:(一)中国食品药品检定研究院;(二)省、自治区、直辖市药品检验所;(三)市(地)、自治州、盟药品检验所;(四)县、市、旗药品检验所。

各级药品检验所受同级卫生行政部门领导,享受同级卫生行政部门所属单位的待遇,业务技术受上一级药品检验所指导。进口药品由中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会授权的口岸药品检验所检验。

3. 药品检验

药品检验分为抽验、委托检验、复核检验、审批检验、优质品考核、仲裁检验和进出口检验等。

药品检验工作按分级检验原则进行,当地药品检验所不具备检验条件的,可委托上一级药品检验所检验。药品检验所按卫生行政部门下达的抽验计划对药品生产、经营、使用单位的药品进行抽验,承担药品监督检查中抽样样品的检验工作。

对检验结果有争议时,由争议双方共同的上级药品检验所仲裁检验。对一次仲裁检验结果仍有争议时,可送更上一级药品检验所仲裁检验。二次仲裁结果为终结裁决。对进口药品的检验结果有争议时,由中国食品药品检定研究院仲裁检验。中国食品药品检定研究院的仲裁结果为终结仲裁,仲裁检验费由败诉方负担。

进口药品检验按国务院卫生行政部门颁布的《药品进口管理办法》和有关规定执行。出口药品按出口合同的标准检验。药品检验按现行法定药品质量标准进行。特殊情况下,可做补充试验或按委托单位提供的标准检验。

第二节 药物检验常用方法

一、物理常数测定法

物理常数是表示药物性质的特征常数,它在一定条件下是完全不变的,是鉴定药品质量的重要指标。各种药物因分子结构以及集聚状态不同,具有不同的物理常数。

物理常数包括相对密度、馏程、熔点、凝点、比旋度、折光率、黏度、吸收系数、碘值、皂化值和酸值等。物理常数的测定结果不仅对药品具有鉴别意义,也可反映药品的纯度,是评价药品质量的主要指标之一。

物理常数是反映药品真伪优劣的一个方面,应结合其他各项检查以及含量测定来正确判断药品的质量。

各测定方法如下。

1. 相对密度测定法

相对密度系指在相同的温度、压强条件下,某物质的密度与水的密度之比。除另有规定外均指温度为 20℃。

纯物质的相对密度在特定条件下为不变的常数,但如物质的纯度不够,则其相对

密度的测定值会随着纯度的变化而改变。因此,药品的相对密度可用以检查药品的纯度。

液体药品的相对密度,一般用比重瓶测定;测定易挥发液体的相对密度,可用韦氏比重秤。用比重瓶测定时的环境(指比重瓶和天平的放置环境)温度应略低于 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或为各品种项下规定的温度。

2. 馏程测定法

馏程指一种液体按照一定方法蒸馏,校正到标准大气压下,自开始馏出第5滴算起至供试品仅剩 $3\sim 4\text{ ml}$ 或一定比例的容积馏出时的温度范围。

某些液体药品具有一定的馏程,测定馏程可以区别药品或检查药品的纯度,纯度高的药品馏程短,纯度低的药品馏程长。

3. 熔点测定法

熔点是指一种物质在按照规定方法测定时,由固体熔化成液体的温度、熔融同时分解的温度或在熔化时自初熔至全熔经历的一段温度。熔点也就是固体化合物固液两态在大气压力下达成平衡时的温度,纯净的固体化合物一般都有固定的熔点,固液两态之间的变化是非常敏锐的,自初熔至全熔(称为熔程)温度变化不超过 $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

依照待测物质的性质不同,测定法分为下列三种(各品种项下未注明时,均指第一法):第一法测定易粉碎的固体药品,第二法测定不易粉碎的固体药品(如脂肪、脂肪酸、石蜡、羊毛脂等),第三法测定凡士林或其他类似物质。

4. 凝点测定法

凝点指一种物质按照一定方法测定,由液体凝结为固体时在短时间内停留不变的最高温度。某些药品具有一定的凝点,纯度改变,凝点亦随之改变。测定凝点可以区别或检查药品的纯度。

5. 旋光度测定法

平面偏振光通过含有某些光学活性化合物的液体时,能发生旋光现象,偏振光的平面向左或向右旋转。旋转的度数,称为旋光度。在一定波长与温度下,偏振光透过每 1 ml 含有 1 g 旋光性物质的溶液且光路长 1 dm 时,测得的旋光度称为比旋度。旋光度可以用于鉴别或检查光学活性药品的纯度,亦可用于测定光学活性药品的含量。

6. 折光率测定法

折光率是有机化合物最重要的物理常数之一,它能精确而方便地测定出来,作为液体物质纯度的标准,它比沸点更为可靠。利用折光率,可鉴定未知化合物。如果一个化合物是纯的,那么就可以根据所测得的折光率识别出这个化合物。

光线自一种透明介质进入另一种透明介质时,由于光线在两种介质中的传播速度不同,光线在两种介质的平滑界面上发生折射。折光率指光线在空气中行进的速度与在供试品中行进速度的比值。根据折射定律,折光率是光线入射角的正弦与折射角的

正弦的比值,即 $n = \sin i / \sin r$,式中, n 为折光率, $\sin i$ 为光线入射角的正弦, $\sin r$ 为光线折射角的正弦。

物质的折光率因温度或入射光波长的不同而改变。透光物质的温度升高,折光率变小;入射光的波长越短,折光率越大。折光率以 n_D^t 表示, D 为钠光谱的 D 线, t 为测定时的温度。测定折光率可以区别不同的油类或检查某些药品的纯度。

常采用钠光谱的 D 线(589.3 nm)测定供试品相对于空气的折光率(如用阿贝折射计,可用白光光源),除另有规定外,供试品温度为 20 ℃。

7. 黏度测定法

黏度指流体对流动产生阻抗能力的性质,《中国药典》2015 年版中用动力黏度、运动黏度或特性黏数表示。测定液体药品或药品溶液的黏度可以区别或检查其纯度。

动力黏度也称为黏度系数 η 。假设流体分成不同的平行层面,在层面切线方向单位面积上施加的作用力,即为剪切应力 τ ,单位是 Pa。在剪切应力的作用下,流体各个平行层面发生梯度速度流动。垂直方向上单位长度内各流体层面流动速度上的差异,称为剪切速率 D ,单位是 s^{-1} 。动力黏度即为二者的比值,表达式为 $\eta = d\tau/dD$,单位是 $Pa \cdot s$ 。因 $Pa \cdot s$ 单位太大,常使用 $mPa \cdot s$ 。

运动黏度为牛顿流体的动力黏度与其在相同温度下密度的比值,单位是 m^2/s 。因 m^2/s 单位太大,常使用 mm^2/s 。

溶剂的黏度 η_0 常因高聚物的溶入而增大,溶液的黏度 η 与溶剂的黏度 η_0 的比值(η/η_0)称为相对黏度(η_r),通常用在乌氏黏度计中的流出时间的比值(T/T_0)来表示;当高聚物溶液的浓度较低时,其相对黏度的对数比值与高聚物溶液浓度的比值,即为该高聚物的特性黏数 $[\eta]$ 。根据高聚物的特性黏数可以计算其平均相对分子质量。

8. 吸收系数测定法

物质对特定波长的紫外光、可见光的吸收程度称为该物质的吸收系数,是该物质的物理常数之一。药典采用百分吸收系数作为物理常数,列入某些有紫外、可见吸收特性药物的性状下,既用于相应原料药质量的考察,也作为制剂含量测定中紫外分光光度法的计算依据。

9. 其他方法

另外还有碘值测定法、皂化值测定法、酸值测定法等。

二、滴定分析法

滴定分析法是化学分析中的重要方法之一,在药物分析中具有重要的实用价值,占据重要的地位。

1. 概述

滴定分析法,指使用滴定管将已知准确浓度的试剂溶液滴加到被测物质的溶液

中,直到所加的试剂与被测组分恰好定量反应完全,根据滴定液的浓度和所消耗的体积,计算出待测组分的含量。滴定中滴加的标准溶液与待测组分恰好反应完全的这一点,称为“化学计量点”,而指示剂发生颜色变化的转变点,称为“滴定终点”,实际操作中滴定终点(实际终点)与化学计量点(理论终点)不可能恰好重合,它们之间往往存在很小的误差,该误差称为“滴定误差”,滴定误差的大小,取决于滴定反应和指示剂的性能及用量,所以选择适当的指示剂是滴定分析的重要环节。

2. 滴定液的配制和标定

(1) 有关概念

基准物质:能用于直接配制或标定标准溶液的物质。基准物质应满足的条件为:试剂的组成应与它的化学式完全相符;试剂纯度应足够高,一般应为 99.9% 以上,杂质含量不应影响分析的准确度;试剂性质稳定;试剂用量应使滴定反应按反应式定量进行,无副反应。

滴定度(T):每毫升滴定液相当于被测物质的质量(g 或 mg)。

(2) 滴定液的配制

直接法:准确称取一定量基准物质,溶解后配成一定体积的溶液,根据物质的质量和体积即可计算出该滴定液的准确浓度。如精制 EDTA、 $K_2Cr_2O_7$ 、优级纯 $AgNO_3$ 的配制。

间接法:很多物质不能直接用来配制标准溶液,但可将其先配制成一种接近所需浓度的溶液,然后用基准物质来标定其准确浓度。如 HCl、NaOH、 $KMnO_4$ 、 $Na_2S_2O_3$ 滴定液等。

滴定液的标定:指根据规定的方法,用基准物质或标准溶液准确测定滴定液浓度的过程。

校正因子(F):表示滴定液准确浓度与标示浓度的比值。其范围应为 0.95 ~ 1.05,超出该范围应加入适当的溶质或溶剂予以调整,并重新标定。

(3) 标定的注意事项

操作中所用的天平、滴定管、容量瓶和移液管均应校正合格;标定工作应在室温($10 \sim 30\text{ }^{\circ}\text{C}$)下进行,并记录标定时温度;根据滴定液的消耗量选用适宜的滴定管,盛装滴定液前,先用少量滴定液淋洗 3 次,盛装滴定液后,应用小烧杯盖住管口;标定中的空白试验,是指在不加供试品或以等量溶剂代替供试液的情况下,按同法滴定所得的结果;标定工作应由初标者和复标者在相同条件下各做 3 份平行试验,3 份平行试验结果的相对标准偏差(RSD)不得大于 0.1%;初标者的平均值和复标者的平均值的相对标准偏差也不得大于 0.1%;最后结果按初标、复标二者的平均值计算,取 4 位有效数字;配制后的滴定液按药典规定的贮藏条件储存,并在瓶外贴上标签,注明滴定液名称、标示浓度、真实浓度或 F 值、配制和标定日期、标定时温度、配制者、标定者、复标者等;当滴定液标定时间(一般不超过 3 个月)过长或标定时温度与使用时

的温度超过 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,应加温度补偿值或重新进行标定;当滴定液出现混浊或其他异常情况时,不得使用;倒出后剩余的滴定液不得再倒回原瓶,避免污染。

3. 根据反应方式分类

根据滴定反应的方式可分为直接滴定法、间接滴定法等。

(1) 直接滴定法

用滴定液直接滴定被测物质溶液的方式,是最基本、最常用的滴定方法。

(2) 间接滴定法

包括剩余滴定法和置换滴定法,适用于反应物为固体,或直接滴定反应速度较慢、滴定缺乏合适指示剂等类型的反应。

1) 剩余滴定法(也称返滴定法)

先使被测物质 A 与一定过量的标准溶液 B_1 作用,反应完全后,再用另一种滴定液 B,滴定剩余的标准溶液 B_1 ,由实际消耗的滴定液的量,计算被测物质 A 的含量。

2) 置换滴定法

对于不按确定的反应式进行的反应(伴随有副反应),可以不直接滴定被测物质,而是先用适当试剂与被测物质反应,使其置换出另一生成物,再用滴定液滴定此生成物,这种方法称为置换滴定法。

4. 根据反应类型分类

根据反应的类型则分为酸碱滴定法、氧化还原滴定法、沉淀滴定法、配位滴定法、非水滴定法等。

(1) 酸碱滴定法(中和法)

是在水溶液中以酸碱中和反应来测定物质含量的方法,可用来测定酸、碱、弱酸盐、弱碱盐等。

(2) 配位滴定法

是以形成稳定配合物的配位反应为基础的滴定分析法。主要用于金属离子含量的测定,目前应用最广泛的配位滴定剂是 EDTA(乙二胺四乙酸),因此配位滴定法主要是指使用 EDTA 滴定液的滴定法,一般选用金属指示剂指示滴定终点。如葡萄糖酸钙、硫酸锌的含量测定均采用此法,用铬黑 T 做指示剂。

(3) 氧化还原滴定法

是以氧化还原反应为基础的一类滴定法。该法在药物分析中应用非常广泛,既可直接测定具有氧化性或还原性的物质含量,又可间接测定不具有氧化性或还原性的物质含量。在药品检验中应用最多的有碘量法、铈量法、亚硝酸钠滴定法和溴量法。

1) 碘量法

是以碘为氧化剂,或以碘化物为还原剂进行滴定的方法。按照滴定的方式分为直接碘量法、剩余碘量法和置换碘量法。

还原为 I^- 。该法只能在酸性、中性或弱碱性溶液中采用,一般用淀粉指示剂指示终点,淀粉遇碘变蓝色,反应极其灵敏。也可用碘自身的颜色指示终点,达到化学计量点后,溶液中稍过量的碘即显黄色而指示终点,如维生素 C 的含量测定。

B. 剩余碘量法:是在供试品(还原性物质)溶液中,先加入定量过量的碘滴定液,待碘与待测组分反应完全后,再用硫代硫酸钠滴定液滴定剩余的碘,来求出待测组分含量的方法。滴定时用淀粉做指示剂,在近终点时加入,因为当溶液中有大量碘存在时,碘易吸附在淀粉表面,影响终点的判断。如复方对乙酰氨基酚片中咖啡因的含量测定。

C. 置换碘量法:如硫代硫酸钠滴定液的标定即采用该法,以重铬酸钾为基准物,加入碘化钾置换出定量的碘,碘再用硫代硫酸钠滴定液滴定。

2) 铈量法

是以 $Ce(SO_4)_2$ 作为滴定液,在酸性条件下测定还原性物质的滴定方法。采用邻二氮菲做指示剂,达到化学计量点后, Fe^{2+} 被氧化成 Fe^{3+} ,生成邻二氮菲铁,由红色转变为淡蓝色而指示终点。

铈量法由于不受制剂中淀粉、糖类的干扰,因此特别适合片剂、糖浆剂等制剂的测定。《中国药典》2015 年版采用铈量法测定的药物有硫酸亚铁片及硫酸亚铁缓释片、葡萄糖酸亚铁及其制剂、富马酸亚铁及其制剂等。

3) 亚硝酸钠滴定法

是利用亚硝酸钠滴定液在盐酸溶液中与具有芳伯氨基的化合物发生重氮化反应,定量生成重氮盐,根据消耗的亚硝酸钠的量来计算药物含量的方法。如盐酸普鲁卡因的含量测定即采用此法。

4) 溴量法

以溴的氧化作用和溴代作用为基础,配制溴酸钾和溴化钾混合溶液进行分析测定。在酸性溶液中生成的溴与被测物反应完成后,加入碘化钾与剩余溴作用,用硫代硫酸钠滴定生成的碘。此法主要用来测定能和溴发生溴代反应或能被溴氧化的药物含量。如司可巴比妥钠的含量测定、去甲肾上腺素的含量测定等采用此法。常用的滴定液有亚硫酸钠滴定液和溴滴定液。

(4) 沉淀滴定法

是以沉淀反应为基础的滴定分析法。以硝酸银为滴定液,测定能与 Ag^+ 反应生成难溶性银盐沉淀的分析法,称为银量法。可以测定 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 CN^- 、 SCN^- 等离子。

银量法按所用指示剂的不同分为铬酸钾指示剂法、铁铵矾指示剂法和吸附指示剂法。

1) 铬酸钾指示剂法

在中性溶液中,用硝酸银滴定液滴定氯化物或溴化物,以 K_2CrO_4 做指示剂, Ag^+ 和 CrO_4^{2-} 形成砖红色沉淀指示终点。多用于 Cl^- 、 Br^- 的测定。

2)铁铵矾指示剂法

用硫氰酸铵为滴定剂,以硫酸铁铵为指示剂,在硝酸酸性溶液(防止出现 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 红棕色沉淀)中测定 Ag^+ 的滴定方法, Fe^{3+} 和 SCN^- 形成红色配合物指示终点。

3)吸附指示剂法

用硝酸银滴定液滴定,以吸附指示剂(荧光黄)确定终点的滴定方法,一般用以测定卤化物,滴定时避免阳光直射,因卤化银遇光易分解,使沉淀变为灰黑色。

(5)非水滴定法

非水滴定法是在非水溶剂中进行滴定的方法。主要用来测定有机碱及其氢卤酸盐、磷酸盐、硫酸盐或有机酸盐,以及有机酸碱金属盐类药物的含量,也用于测定某些有机弱酸的含量。

非水滴定法是在非水溶剂(有机溶剂与不含水的无机溶剂)中进行滴定分析的。在非水溶剂中滴定,可使原来在水中不能进行完全的反应顺利进行,还能使在水中不能溶解的药物溶解在非水溶液中,增大药物的溶解度,扩大滴定分析的应用范围。非水滴定法包括非水碱量法和非水酸量法,如表 1-1 所示。

表 1-1 非水碱量法和非水酸量法的比较

	溶剂	滴定液	指示剂	应用
非水碱量法	乙酸	高氯酸	结晶紫	弱碱性药物及其盐类
非水酸量法	二甲基甲酰胺等	甲醇钠	麝香草酚蓝等	弱酸性药物

1)非水碱量法

通常是以乙酸为溶剂、高氯酸为滴定液,测定弱碱性药物及其盐类,在药物含量测定中应用非常广泛。

溶剂:碱的滴定宜选择酸性溶剂,乙酸是滴定弱碱性物质最常用的溶剂。

滴定液:非水碱量法通常使用高氯酸的乙酸溶液做滴定液,因为高氯酸在乙酸中有较强的酸性,且绝大多数有机碱的高氯酸盐易溶于有机溶剂,有利于滴定的进行。

市售高氯酸为含 70.0% ~72.0% HClO_4 的水溶液,故需加入计算量的乙酸酐除去水分。

高氯酸滴定液受温度影响较大,因此样品的测定与标定应在同一温度下进行。若温度差别超过 10℃,应重新标定;若未超过 10℃,则可根据下式将高氯酸滴定液的浓度加以校正。

$$N_1 = \frac{N_0}{1 + 0.0011(t_1 - t_0)}$$

式中:0.0011 为乙酸的膨胀系数;

t_0 为标定高氯酸滴定液时的温度;

t_1 为滴定供试品时的温度;

N_0 为 t_0 时高氯酸滴定液的浓度;