

合成藥物的原料 半成品和成品的工业分析

人民卫生出版社

合成藥物的原料、半成品和 成品的工业分析

〔苏〕 A. Л. 科列斯尼科夫 著

李振肅 孙南君 等 译

郑 仁 风 校

人 民 卫 生 出 版 社

一 九 六 五 年 · 北 京

内 容 提 要

本书为苏联化学制药技术学校的教科书。内容包括：选取平均试样，实验室工作中的预防措施，水分测定法，应用于工业分析的重量和容量分析法，络合量法滴定，物理常数的测定，试验物质纯度的方法，辅助物料及无机物原料的分析，有机来源的原料、半成品和成品的分析和生产过程中的分析控制等。本书从药品生产角度出发，论述生产过程中对合成药物原料、半成品和成品的分析检定方法，对从事药品检验工作的专业人员在学习和掌握这些方法时有一定的参考价值。

本书主要供药厂检验人员参考，也可供药学院校在教学中参考。

А. Л. КОЛЕСНИКОВ

ТЕХНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЫРЬЯ, ПОЛУПРОДУКТОВ И ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Управлением кадров и учебных заведений
Министерства здравоохранения СССР
рекомендован для учащихся химико-
фармацевтических техникумов

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ-1959-МОСКВА

合成药物的原料、半成品和成品的工业分析

开本：850×1168/32 印张：15 插页：1 字数：404千字

李 振 肃 等 译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可证出字第〇四六号)

•北京崇文区禄子胡同三十六号•

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店经售

统一书号：14048·3128

1965年8月第1版—第1次印刷

定价：(科六) 1.70 元

印数：1—2,400

前 言

本书中主要介绍在化学药物生产中具有重大意义的各类有机化合物的分析,关于无机辅助物料(酸、盐及硷)的分析为数不多,后面个别章中编插了许多工厂内生产检验的范例。

在叙述各种分析方法时参照了苏联药典第八版(1952)、国定全苏标准以及许多工厂分析资料。

为了扩大学生在分析方面的眼界,本书包括了文献中所记载的各种分析方法,而为了使學生掌握复杂程度不同的计算,选出了一些习题。

在附录中载有为完成工业分析所必需的参考图表。

本书编写时作者得到莫斯科化学药物中等技术学校许多教师首先是副教授М. Ц. 罗伯特-尼库(М. Ц. Роберт-Нику)的大力援助。编辑М. Н. 库夫森斯基(М. Н. Кувшинский)副教授为本书的编辑及纠正诸多缺点作了大量的工作,他在化学药品生产方面的渊博知识给了作者很大帮助。

作者向上述各位表示深厚的谢意及衷心的感谢。作者认为有必要向莫斯科化学药物中等技术学校校长Х. Г. 叶尼克耶夫(Х. Г. Еникеев)表示谢意,感谢他对本书出版所给予的协助。

目 录

前言

绪论1

工业分析及其任务1

第一章 苏联国家药典、国家标准、工业规格3

第二章 选取平均试样7

一、固体物质原始试样的选取9

二、液体原始试样的选取11

1. 自槽车中抽取试样11

2. 自桶、瓶及其他小型容器中抽取试样11

3. 自装置中抽取中间产品的试样12

第三章 实验室工作中的预防措施13

第四章 水分测定法18

一、测定水分含量的定性方法18

1. 根据乙醇铝水解来测试水分含量18

2. 测试脂肪族有机溶剂中的水分含量18

3. 用无水硫酸铜测试18

二、测定水分含量的定量方法19

1. 干燥法测定水分19

2. 折射法测定水分19

3. 碳化物法测定水分20

4. 碘量法测定水分23

5. 金和斯塔尔克法测定水分26

第五章 应用于工业分析中的重量和容量分析法28

一、重量分析法28

1. 测定不溶的杂质28

2. 测定煅烧后的残渣和灰分29

3. 测定提取物30

二、容量分析法32

1. 滴定标准液	32
2. 不同滴定情况下用于中和法的指示剂	35
(1) 计算受水解作用而形成的盐类在等当点时溶液的 pH 值	35
(2) 计算含有反应中生成的弱酸或硷的溶液的 pH 值	36
(3) 计算对多元酸和硷在等当点时溶液的 pH 值	37
1. 弱酸和强酸共同存在, 或者弱硷和强硷共同存在时滴定 其混合物	37
2. 弱有机酸盐的定量测定(置换法)	38
3. 生物硷盐类的滴定	38
4. 硼酸的定量测定	38
5. 克拉皮文法测定铵盐	39
6. 用一个称样进行混合物的滴定	40
三、工业分析中的计算	42
1. 重量分析中的计算	42
2. 容量分析中的计算	45
第六章 络合量法滴定	58
一、直接滴定	61
1. 测定钙盐含量	61
2. 测定镁盐含量	62
3. 测定碳酸盐岩石中钙及镁盐的含量	62
4. 测定水的总硬度	62
5. 测定锌盐的含量	63
6. 测定铜盐的含量	63
7. 测定镉盐的含量	63
8. 测定钴盐的含量	63
9. 测定铁盐的含量	64
二、回滴定	64
测定锰盐的含量	64
三、酸量法滴定	65
第七章 物理常数的测定	70
1. 测定液体比重	70
2. 测定熔点	71
3. 测定结晶点	72

4. 测定沸点	73
5. 测定在一定温度范围的馏分	74
6. 测定折光率	74
7. 测定比旋	75
第八章 试验物质纯度的方法	77
一、计算检验结果	82
二、个别一些杂质(氯化物、硫酸盐、铵盐、铁、钙、重金属及砷)的定性检验	83
1. 检验氯化物和盐酸	83
2. 检验硫酸盐和硫酸	84
3. 检验铵盐和氨	84
4. 检验钙盐	84
5. 检验铁盐	85
6. 检验重金属盐	85
7. 检验砷	86
三、按国定全苏标准检验物质纯度的范例	89
1. 测定氯化物含量	89
2. 测定硫酸盐含量	89
3. 测定铁盐含量	90
4. 测定重金属盐含量	91
5. 测定铵盐含量	91
6. 测定磷酸盐含量	92
7. 测定硝酸盐含量	93
第九章 辅助物料及无机物原料的分析	96
§ 1 盐酸	96
§ 2 硝酸	97
§ 3 硫酸	100
§ 4 氯磺酸	102
§ 5 磷酸	103
§ 6 氢氧化钠	105
§ 7 氢氧化钾	107
§ 8 氢氧化钡	108
§ 9 氢氧化铵	108

§10	碳酸鈣	109
§11	无水碳酸钠	111
§12	亚硫酸氢钠	111
§13	硫化钠	113
§14	连二亚硫酸钠	116
§15	雕白粉	119
§16	铬酐	120
§17	亚硝酸钠	121
§18	氯石灰(漂白粉)	125
§19	次氯酸钠	127
§20	过氧化氢	128
§21	氯化亚硫酸	129
§22	三氯化磷	131
§23	氧氯化磷	132
§24	锌粉	134
§25	活性炭	137

第十章 有机来源的原料、半成品及成品的分析 140

1. 溶剂的分析 140

§1	氯仿	140
§2	四氯化碳	142
§3	1,2-二氯乙烷	143
§4	苯及甲苯	145
§5	氯苯	151
§6	硝基苯	153

2. 醇类及醇化物的分析 155

(1)	测定乙酰化前的酯化值及成酯类存在的醇量	159
(2)	测定乙酰化后酯化值及游离醇的含量	160
(3)	伯醇及仲醇的分别测定	162
§7	甲醇	163
§8	乙醇	165
§9	异丙醇	169
§10	丁醇	171
§11	甘油	172
§12	硷金属的醇化物	176

§13 异丙醇铝	178
3. 醛和酮的分析	178
§14 福尔马林	186
§15 三氯乙醛	187
§16 苯甲醛	188
§17 丙酮	190
§18 乙酰醋酸酯	191
§19 环己酮	192
§20 对位硝基苯乙酮	193
4. 酸及其盐、酐、酰氯的分析	194
(1) 羧酸、其盐及酐的分析	194
§21 甲酸	197
§22 甲酸钠	199
§23 醋酸	200
§24 醋酸钠	204
§25 醋酐	205
§26 丁酸	208
§27 乳酸	209
§28 L(+) 谷氨酸	213
§29 苯甲酸	214
§30 苯甲酸钠	216
§31 苯邻二酸酐	217
§32 水杨酸	219
§33 苯醋酸	220
§34 异烟酸	221
(2) 羧酰氯和磺酰氯的分析	222
§35 乙酰氯	223
§36 丙酰氯	225
§37 对硝基苯甲酰氯	228
§38 对甲酯基替氨基苯磺酰氯	231
(3) 萘磺酸的分析	234
§39 1,5 萘二磺酸二钠盐	234
5. 酯的分析	235
§40 醋酸乙酯	237

§ 41	丙酸乙酯·····	238
§ 42	阿司匹林·····	239
§ 43	对硝基苯甲酸乙酯·····	240
§ 44	二氯醋酸甲酯·····	241
§ 45	甲酸烯丙酯·····	244
§ 46	苯磺酸甲酯·····	245
§ 47	苯醋酸乙酯·····	247
6.	卤素衍生物的分析·····	248
§ 48	(一)溴代乙烷·····	248
§ 49	异戊基溴·····	249
§ 50	苄基氯·····	250
7.	尿素及其衍生物的分析·····	254
§ 51	尿素·····	256
§ 52	硫脲·····	259
§ 53	α -溴异戊酰脲·····	260
§ 54	苯基乙基巴比土酸·····	261
§ 55	二乙基巴比土酸钠·····	262
8.	胍及其衍生物的分析·····	262
§ 56	水合胍·····	263
§ 57	胍的硫酸盐·····	265
§ 58	氨基胍盐酸盐·····	266
§ 59	硫代氨基胍·····	267
§ 60	异烟胍·····	268
§ 61	异烟脞·····	269
§ 62	麦他齐德·····	271
§ 63	苯胍·····	272
9	酚、芳香胺及其衍生物的分析·····	273
(1)	溴酸盐滴定法·····	273
§ 64	酚·····	279
§ 65	麝香草脑·····	282
§ 66	水杨酸钠·····	283
§ 67	萨罗·····	284
§ 68	间苯二酚·····	285
§ 69	苯胺·····	286

§70	退热冰·····	288
§71	间氨基苯酚·····	289
§72	奎诺唑·····	290
(2)	碘化作用的方法·····	291
§73	苯二酚·····	292
§74	β -萘酚·····	293
§75	苯甲酰萘酚·····	295
§76	安替比林苯磺酸盐·····	296
(3)	酚类和胺类的一氯化碘测定法·····	297
(4)	重氮化测定法·····	301
§77	苯胺·····	304
§78	盐酸苯胺·····	305
§79	对甲苯胺·····	305
§80	甲酰替苯胺·····	306
§81	对氨基水杨酸·····	307
§82	对茴香胺·····	308
§83	对氨基苯乙醚·····	309
§84	苯佐卡因·····	310
§85	苯胺基甲酸甲酯·····	311
§86	对氨基酚·····	312
§87	邻氨基酚·····	313
§88	对苯二胺·····	313
§89	磺基氨基安替比林二钠盐·····	314
§90	亚苄基氨基安替比林·····	316
§91	4,4-二氨基二苯砒·····	317
(5)	亚硝化作用·····	318
§92	1-苯基-3-甲基吡唑酮-5·····	319
(6)	偶合反应法·····	322
§93	间苯二胺·····	325
§94	愈创木酚·····	327
10.	硝基和亚硝基化合物的分析·····	328
§95	亚硝基安替比林·····	329
§96	对硝基- α -乙酰胺基苯酮盐酸盐·····	330
§97	左旋霉素·····	331

§98 1-硝基-4,6,8-萘三磺酸	333
11. 胺的混合物的分析	334
§99 工业的 3-二甲氨基丙醇-1	334
§100 工业的奴佛卡因盐基	336
§101 二甲替苯胺	338
§102 一甲基氨基安替比林	341
12. 芳香族羟基化合物的分析	345
§103 酚酞	345
§104 α -萘酚	347
13. 磺胺类的分析	348
§105 氨苯磺胺	351
§106 埃塔唑尔	352
§107 埃塔唑尔的钠盐	353
§108 磺胺二甲基嘧啶	354
§109 磺胺脒	355
14. 有机物质中氮、磷、砷、硫、卤素和重金属的含量测定	356
(1) 湿灰化法	357
§110 苯醋酸酰胺中氮的含量测定	362
§111 植物性物质中蛋白氮的含量测定	363
§112 在硝酸铵中铵态氮的含量测定	364
§113 纳加宁	368
§114 对乙酰氨基苯甲醛-硫代缩氨基脲	369
§115 碘仿的含量测定	370
§116 三氯叔丁醇的含量测定	371
§117 还原法测定谢尔戈金	372
§118 测定撒利汞酸	373
(2) 干灰化法	373
§119 醋酸钠的含量测定	374
§120 柠檬酸钾的含量测定	374
§121 异丙醇铝的含量测定	375
15. 糖的分析	375
16. 生物硷的分析	383
§122 阿片生料	394
§123 罂粟硷盐酸盐	400

§ 124	那碎因	401
§ 125	狗舌草硷	402
§ 126	咖啡因	403
§ 127	茶硷	404
§ 128	甲基咖啡因	405
第十一章 生产过程中的分析控制		407
§ 1	在制备水杨酸甲酯的最后阶段中醇-酸层的分析	407
§ 2	在分离用作萨罗结晶的溶液以后固体残余物的分析	410
§ 3	酚钠溶液的分析	413
§ 4	酚酞熔块的分析	414
§ 5	磺酸基水杨酸母液内的磺酸基水杨酸和硫酸的含量分析	415
§ 6	在反应物中氯化重氮苯的含量测定	417
§ 7	氯化重氮苯于冷还原时反应物的分析	418
§ 8	苯腈的分析	419
§ 9	丙烯基水杨酰胺的分析	423
§ 10	对乙基苯基丙二酸二乙酯和二氰二胺缩合终了的反应物的分析	424
§ 11	分析反应物中盐酸丙烯胺的含量	425
§ 12	在制备安乃近的最后阶段反应物的分析	426
§ 13	甲酯基爱他唑尔的分析	430
§ 14	蒸馏二乙胺后母液的分析	433
附录		435
参考文献		462

緒 論

工业分析及其任务

工业分析包括应用于化学实验室及工厂中的原料、辅助物料、半成品及成品的各种分析方法。

数学的分析任务与工厂中由技术员来解决的任务两者之间，差别在于送至工厂实验室进行分析的样品常是含有或多或少的其他杂质。用纯粹物质来完成分析教学任务的同时，学生应该学会正确地进行应用于定性尤其是定量分析中的各种操作，例如：沉淀、过滤和沉淀洗涤、煅烧及一系列其他操作。在这种情况下，钻研实验室工作的实际方法是主要的任务，而完成分析的时间长短具有从属的性质。

工厂实验室的技术员必需在一个工作日内进行大量分析，因此，这里的技术方法应与学生在技术学校中所学的稍有不同。

在工厂实验室中，分析要按严格的速度来完成，同时不允许降低所得结果的准确度。

这就需要制订一些新的方法，而学生在定性和定量分析课程中所熟悉的古典方法却是分析的基础。

在进行分析的总的数量中，容量法越来越占优势。同样的一些观点正促使在实验室的实际工作中广泛采用物理化学的分析方法（比色法、折光测定法、旋光测定法、许多电测定方法）和生产的自动控制。在全部生产过程中使用这些方法可以进行大量不同的分析。

在工厂实验室所进行的分析按它们的任务可分为两类。第一类是在技术检验科(OTK)的分析实验室中所完成的分析，其目的是对原料、辅助物料、半成品及成品作鉴定试验。这些方法具有较高的分析精确度，且应该按照国家标准、技术条件及临时性技术条件来完成。药品要按照苏联国家药典分析。

制造合成药剂工厂的特点为，其原料、辅助物料和半成品常常

是从其他部和苏联国民经济会议的工厂送来。因此，为了完成分析，技术员必需会应用国家药典、国家标准及技术条件所要求的各种分析方法。第二类包括车间实验室所完成的分析。此地一般进行原料的抽样分析；其注意力放在日常的生产检验上。车间实验室应该随时关心执行工艺过程的正确性。所以在此要确定用于合成之组分的比例是否正确，测定反应物质的氢离子浓度，检查所得到的半成品的质量和一系列其他分析。

如果不能及时作出答案，则分析就失去其价值。所以在车间实验室中要采用最快速而简单的方法。

实行车间检验要根据苏联药典和国定全苏标准所规定的分析方法。也可以应用一些不出工厂车间范围的某些方法，但这些方法必需事先与工厂技术检验科商定。

精确遵守同一条件进行分析乃是对所分析的原料、辅助物料、半成品和成品作出统一评价的重要条件，这就需使分析方法，以及在分析中用于制备溶液的方法达到标准化。关于这个问题，无论苏联药典，和国定全苏标准都给予了相应的注意（1948年国定全苏标准 4518、4212 及苏联药典第八版）。

（李振肅 譯）

第 一 章

苏联国家药典、国家标准、 工业规格

制备合成药物的工厂中，苏联国家药典及苏联国家标准是分析检查的基本文件。

“苏联国家药典是具有约束力的全国标准的汇集，也是规定药物制品、剂型及药物原料性质，贮藏的条件及期限、对毒剧药的一次剂量及一日剂量大小的条例”^①。

现在苏联药典第九版正准备出版。苏联保健部国家药典委员会组织了我国国家的最权威的科学研究机构、工厂实验室、个别学者及专家来进行此项工作。

药典第一版在 1866 年于俄国用俄文出版。药典第七版由加盟共和国保健人民委员会的医学学术委员会于 1925 年出版，曾于 1934、1937、及 1942 年增订出版。

苏联国家药典第八版（简称 $\Phi VIII$ ）经过 1938~1944 年由苏联保健部药典委员会编成，在 1946 年出版。在 1952 年发行了增印份数。同年又出版了苏联药典第一补充版。

在 1955 年出版了个别一些药典条例，来代替某些药物制品及成药的临时性工业规格或苏联药典第八版条例。这些条例应该收入下一版的药典中。

苏联药典第八版在每一条例中，除了工厂出产的药物制品的特性以外，还详述了它们的鉴别方法。这些条例对于出产药物制品的所有大小工厂，同时也对这些制品及成药（酏剂、提取物、片剂及软膏等）实行分析检查的药房、医药及其他机构，都是具有约束力的。工厂产品优质的试验要利用各种性质不同的方法。这里有物理学的、物理化学的及纯化学的试验方法。有许多制品，要利用

^① Аптечное дело, 1954, № 4.

生物学的方法进行检查。

在苏联药典第八版中药品目录是以它们拉丁名字头按字母顺序编排的。苏联药典第八版中每个条例的内容如下：

1. 药品的名称(拉丁名及俄文名)。
2. 分子式及分子量。
3. 物理性质及化学性质。
4. 鉴别。
5. 杂质检查。
6. 定量测定(化学的及生物学的)。
7. 贮藏的方法及期间。
8. 极量(一次的及一日的)。
9. 消毒方法(于必要时)。

于苏联药典第八版的附录中，按物质的分析和试验中各种不同问题，列出了大量的实际资料。这里有关于脂肪、挥发油、植物性原料及药物制品的一系列物理常数的测定。

附录中还载有应用于容量分析及 pH 比色测定中的指示剂的特性，应用于药典试验中的滴定溶液以及各种试剂及溶液的制备方法。于附录中提供了杂质检查的办法、标准溶液的制备及消毒的方法等。在苏联药典第八版末尾附有元素原子量表，碱、酸、甘油溶液及各种浓度酒精的比重表，以及解毒剂和在中毒时采用的必要措施的表格。

国定全苏标准 (ГОСТ) 出版的形式有两种。一种是按不同种类的国产品的个别规格，另一种是分篇：化学的、纺织的及玻璃制品等。于规格中详述了所制产品的性质、它的鉴定(品质^①)。按生产的原料、成品及部分半成品的所有种类编辑成国定全苏标准；如上所述，药典制品按苏联药典第八版出产。每一标准具有自己的编号和经苏联部长会议国家标准委员会批准的年份。譬如，国定全苏标准 2651-44 表示：2651 是国定全苏标准的编号，44 是它

^① 认为工业产品通常要分品级。譬如一级及二级的水杨酸。化学试剂要给以一定的鉴定：化学纯—х. ч., 分析纯—ч. д. а., 纯的—ч. 及净化的一оч.。某些试剂具有特殊纯度的鉴定—оч. ч. 及最高纯度—в. оч. 的等级。