

研究简报与经验交流

药品中砷盐限度测定的研究

叶震 陈婉清 孙素秀

(卫生部药品检验所)

中国药典砷盐限度检查,基本上是采取 Gutzeit 法,由于此法操作简便,灵敏度高,故不少国家药典也均采用,但其实验条件变异性较大,因此考虑结合国内实际情况,选定适宜的条件。

实 验 部 分

甲、药品与仪器

本实验所用药品,全部符合中国药典新版草案规定。各种试剂均为化学纯或分析试剂。

1. 砷粒:

(甲) 分析纯: 含砷量不超过 0.000005%, 北京试剂厂出品。

(乙) 三级品: 含砷量不超过 0.0002%, 北京试剂厂出品。

(丙) G. R. 规格: 含砷量不超过 0.000015%, E. Merck 出品。

(丁) A. C. S. 试剂规格: Baker Analyzed.

2. 滤纸:

(甲) 富强 0 号甲纸。

(乙) 富强 0 0 号甲纸。北京公私合营化工联合厂滤纸厂出品。

(丙) Whatman No. 40; No. 50.

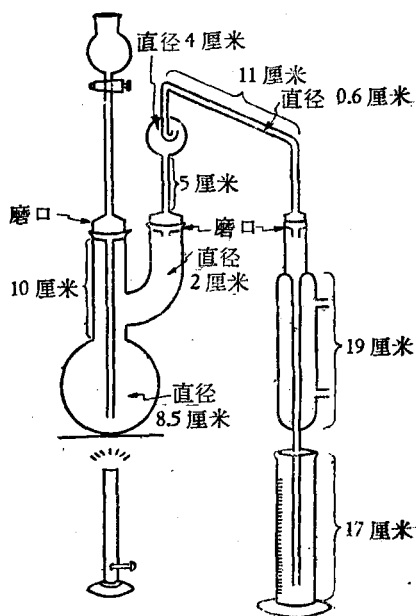
3. 测砷瓶: 详见中国药典新版草案附录中砷盐检查项下。

4. 玻璃接口测砷蒸馏瓶: 自行设计(见图), 北京玻璃厂制造。

乙、实验及结果讨论

(一) Gutzeit 法实验条件的选定:

1. 纸的质量对配制溴化汞试纸的影响: 国产定性滤纸与 Whatman No. 50 滤纸所得结果基本一致。所得砷斑色调较暗, 深浅梯度不规律, As_2O_3 量在 1—3 微克有时不易分辨。用国产质量较疏松的定量滤纸(富强 0 号)所得结果与 Whatman No. 40 所得者一



致, 砷斑色調鮮明, 梯度規律; 用另一種質量較緊密濾紙(富強 0 0 号)所得砷斑色調及梯度雖較普通定性濾紙為好, 但仍不及前者。

2. 溴化汞醇溶液濃度的比較與試紙製備條件的選擇: 文獻記載^[1,2]溴化汞溶液濃度有 0.35%, 1.5% 及 5% 等。經實驗後以 5% 者所得砷斑最為鮮明, 5% 溴化汞試液配製後妥為保存, 可用兩個月。試紙的製備, 系將濾紙片置避光小瓶中, 加 5% 溴化汞醇溶液浸漬, 浸漬時間不應超過一周; 使用前取出, 置暗處自然乾燥後, 盡快使用, 已取出的試紙, 不應再放回原瓶。

3. 不同鋅粒對結果的影響(經用 4 種不同鋅粒作比較):

鋅粒(甲): 顆粒大小不均, 較小者適用, 每次用量 1.5 克, 反應時間 1 小時左右;

鋅粒(乙): 條塊太大, 需設法處理成大小適當的顆粒, 用量及反應時間同前;

鋅粒(丙): 顆粒較大(每顆約 0.4 克)每次用 10 顆約 4 克, 反應慢, 約需 2 小時左右;

鋅粒(丁): 顆粒小(20 篩孔), 反應太快, 一般不及半小時, 而且作用劇烈。

上述四種, 鋅粒(乙)所顯砷斑色調暗而較淺, 其餘三種所顯砷斑基本一致; 以鋅粒(甲)作用速度適宜, 由於價廉物美, 品質優良, 故最為適用。

4. 乙酸鉛棉花製備及儲藏^[3]: 將脫脂棉花先經飽和乙酸鉛溶液浸漬後, 用溫度 100°C 乾燥後, 貯於棕色玻璃瓶中備用。

(二) 石灰法有機破壞實驗條件的選定:

據文獻記載有機物破壞方法^[4,5]很多, 各國藥典砷鹽限度檢查常用的有機破壞法有鹼破壞法^[6-8]與酸破壞法^[6,8,9]等。為了避免酸破壞法的操作繁復以及產生劇烈有害氣體, 我國藥典採用石灰法破壞, 為此, 特進行如下實驗, 選定適宜條件:

1. 空白試驗溴氧化與否的比較: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 置入坩堝中灼燒後加酸溶解再分別用溴化鹽酸處理與不經溴化鹽酸處理, 兩者比較結果, 經多次試驗完全一致, 因此肯定空白試驗不必經溴化鹽酸處理。

2. 灼燒溫度的選定: 文獻記載的灼燒溫度^[10,11]相差較大, 經取標準砷溶液 1—5 毫升(相當 As_2O_3 1—5 微克)加入 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 中, 分別用 500°, 600°, 700° 及 900°C 不同溫度灼燒 2 小時, 結果與不經灼燒者所顯砷斑完全一致, 並無損失, 據此灼燒溫度選定 600°C 左右為合適。

3. 不易灰化的檢品的處理: 取苯甲酸加入標準砷溶液 1—5 毫升(相當 As_2O_3 1—5 微克)按石灰法在坩堝中灼燒, 檢品不能灰化完全, 有部分游離碳存在, 致所顯砷斑一般均較標準為淺且不規律。經用標準砷溶液加入不同量的活性炭進行試驗, 活性炭量在 0.05 克以上者, 則加入砷均不能完全收回。因此檢品應設法使其灰化完全, 不能有游離碳存在。(詳見苯甲酸處理法)

(三) 有機藥品是否需要破壞的比較:

對新版藥典擬收載, 且需要檢查砷鹽的有機藥品 40 餘種分別進行試驗, 以確定是否需要進行有機破壞。

石灰破壞法: 取檢品置坩堝中, 加 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 1 克混合均勻, 分別加入標準砷溶液 2 毫升(加水 3 毫升), 5 毫升, 於 100°C 乾燥後, 低溫炭化, 再於 500—600°C 灼燒 2 小時, 冷後取出, 小心加鹽酸 8 毫升溶解, 移入測砷瓶中, 用 20 毫升水洗淨, 以下按 Gutzeit 法操作。

1. 不需经过有机破坏的药品

(1) 不经有机破坏, 直接进行操作即可得满意结果者, 计有枸橼酸, 酒石酸, 乳酸, 乙酸钾, 乳酸钙, 枸橼酸钾, 枸橼酸钠, 乳糖, 甘油, 冰乙酸, 海羣生, 磷酸氢喹等 12 种。

(2) 不需破坏但需预先用硫酸及溴处理者, 计有葡萄糖, 葡萄糖酸钙 2 种。

操作方法: 依法取样置蒸发皿中, 分别加入标准砷溶液 2 毫升, 5 毫升; 加稀硫酸 5 毫升及溴液约 0.5 毫升, 在水浴上加热 20—25 分钟, 不时滴加溴液使保持有过量溴存在, 并加水使保持原来体积, 冷后移入测砷瓶中, 用水洗涤蒸发皿, 使总体积约为 20 毫升, 再依 Gutzeit 法进行操作。

2. 需经有机破坏的药品

(1) 按石灰法破坏操作, 不需再作其它处理即可测定者计有烟酸、甲紫、橙黄、亚甲蓝、碱式水杨酸铋、明胶、水杨酸、阿司匹林、酚酞、酚磺酞、磺胺脒、磺胺嘧啶、磺胺、对氨基水杨酸钙、乙胺嘧啶等 15 种。但磺胺类药品所用盐酸需改用溴化盐酸以除去硫的干扰。

以上这些药品如不经石灰法破坏即进行试验, 则结果如表 1 所示。

表 1 几种药品不经石灰法处理的实验

品名	未经 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 破坏反应情况	品名	未经 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 破坏反应情况
烟酸	在酸中能溶, 但影响 H_2 及 AsH_3 发生, 加入标准砷不能完全收回	碱式水杨酸铋	在酸中不完全溶解, 加入砷量不能完全收回*
甲紫	在酸中不全溶, 加锌后泡沸剧烈, 使瓶内液体冲出, 影响测定	水杨酸	在酸中不溶
橙黄	砷斑不正常, 染有红色, 影响观察	阿司匹林	同上
汞撒利	盐酸中析出沉淀, 加锌后不发生 H_2 及 AsH_3 无法观察结果	酚酞	同上
亚甲蓝	砷斑显蓝色, 无法观察结果	酚磺酞	同上
明胶	按英国药典 1953 年版法加锌后反应剧烈, 砷斑不正常, 酸度降低仍然如此, 按中国药典 1953 年版虽能得到满意结果, 但操作很麻烦	磺胺脒	反应剧烈, 所显砷斑不正常
		乙酰磺胺脒	同上
		磺胺嘧啶	直接用溴化盐酸处理, 所显砷斑均较浅, 背面亦染色, 不易观看
		磺胺	同上

* 用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 破坏时检品以 0.2 克为宜, 1 克则铋钡于锌面影响反应发生。

(2) 按 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 法破坏后仍需加以适当处理者:

苯甲酸: 如前所述不经破坏, 加入砷量不能完全收回, 用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 破坏但灰化不完全, 遗留有游离碳, 经加入淀粉 0.5 克于 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 中与检品混匀后灼烧, 结果满意。

磺胺嘧啶及琥珀酰磺胺嘧啶经用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 破坏后, 尚须用溴液处理, 操作方法如下:

依法称取样品, 用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 灼烧后放冷, 小心移入蒸发皿中, 用水 20 毫升洗净, 加盐酸 8 毫升, 及溴液 (溴 3 克, 溴化钾 3 克加水至 10 毫升) 1—2 毫升, 小火煮沸 3—4 分钟, 同时滴加溴液以保持有过量溴存在, 冷后过滤, 并用水洗至总体积约为 28 毫升, 以下依 Gutzeit 法操作。

3. 某些药品的钠盐, 不能用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 法破坏, 但可用无水碳酸钠进行破坏者, 计有水杨酸钠, 糖精钠、苯甲酸钠、磺胺嘧啶钠、甲碘吡酮酸钠、乙酰磺胺钠等 6 种。

方法: 称取无水碳酸钠 1 克, 均匀地铺在坩埚底部及下部四周, 依法取样置于无水碳酸钠层上, 分别加入标准砷溶液 2 毫升、5 毫升, 于 105°C 烘干后依前法灼烧, 以后按

Gutzeit 法操作。

磺胺噻唑鈉需按上述磺胺噻唑用溴液处理。

(四) 鉄鉍銻等盐类对測砷干扰的处理:

銻盐的干扰及其处理法,詳有另文发表^[12], 鉍盐經試驗后并不影响結果, 鉄盐須經特殊处理, 操作方法如下:

称取枸橼酸鉄鉍約 0.4 克, 加 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 約 0.5 克混勻, 加标准砷液, 依法处理后灼烧放冷, 用盐酸 14 毫升, 蒸餾水 7 毫升溶解, 移入玻璃接口測砷蒸餾瓶中, 加适量氯化亞錫盐酸溶液, 至溶液退色, 开始蒸餾, 蒸餾液以預先貯 7—8 毫升蒸餾水量筒接收(冷凝管下端浸入水面下), 至蒸餾瓶約剩余 4—5 毫升时停止蒸餾, 取蒸餾液置測砷瓶中, 用水冲洗至約 28 毫升, 以下按 Gutzeit 法进行操作。

(五) 五价砷还原問題的处理:

为了防止五价砷存在影响 Gutzeit 法測定結果的准确性, 文献記載有用亞硫酸^[13]、亞硫酸及碘化鉀^[6]或碘化鉀^[7]处理, 除去干扰。据报导以碘化鉀处理^[14]最为方便, 經分別以乳酸鈣、烟酸、阿司匹林等依法加入五价标准砷液按 Gutzeit 法操作进行比较, 結果証实用碘化鉀处理比較滿意, 因此中国药典 1953 年版用亞硫酸处理一步认为可以省略。

討 論

根据实验情况, 在水及盐酸中不能完全溶解的藥物, 如有机酸, 酚酞等及加酸后析出大量固体的藥物如苯甲酸鈉等有机酸盐类, 虽有将其过滤洗滌后以滤液及洗液进行測定砷量者, 但仍以先行有机破坏后再行測定为宜。測定含氮杂环的藥物如含吡啶环的烟酸含砷量时, 我們的实验情况与文献[15]所述相似, 有阻碍鋅与酸作用的現象发生, 使气体发生減慢以至停止, 結果很不正常。鉄盐存在时能促使鋅与酸作用, 氫气发生过于激烈, 使反应无法控制, 經用本文所述方法分离后, 結果良好。鉍盐用量达 1 克时, 鉍即鍍于鋅的表面, 阻碍鋅与酸作用, 用量如保持 0.2 克左右, 无此种現象产生, 实验情况正常。明胶按英国药典 1953 年版操作, 气体发生猛烈, 虽将酸量減少, 亦难控制, 将溶液預先迴流 1 小时, 其粘度仍未能完全改变, 砷不能定量收回。按中国药典 1953 年版法操作, 虽能定量收回, 但手續較麻煩, 仍以經有机破坏处理后再行測定为宜。

摘 要

本文对 Gutzeit 法測砷以及石灰法有机破坏的若干实验条件作了比較; 并对中国药典新版拟收載需作砷检查的有机藥品系統的逐个进行实验, 分別选定其測砷时的处理方法。

参 考 文 献

- [1] Scott's, *Standard Methods of Chem. analysis*, 5th Ed, Vol 1.
- [2] Satterlee, H. S. and Blodgett, G., *J. Ind Eng. Chem., Anal. Edition*, 1944 **16**, 400.
- [3] 侯鴻章, 药檢通訊, 1957, **1** (1), 12.
- [4] Middleton, G., and Stuckey, R. E., *The Analyst* 1953, **78** 532.
- [5] Ideur., *Ibid.*, 1954 **79**. 138.

- [6] 中国药典, 1953 年版.
- [7] 英国药典, 1953 年版.
- [8] 英国药典, 1958 年.
- [9] 苏联药典, 第八版.
- [10] Dupuis, T., Et Duval, C., *Analytica Chimica Acta*, 1950, **4**, 256—261; 262—266.
- [11] Duval, C. L., *Inorganic Thermogravimetric analysis*.
- [12] 张之芬, 药检通讯, 1958, **2** (5), 14.
- [13] Gottbelf, *J. Soc. Chem. Ind. London*. 1903, **22**, 191.
- [14] Mitckell, Wm., Perry, H. M. and Shearing, L. A., *J. Pharm. Pharmacol.* 1950, **2**, 747.
- [15] Cross, L. R., *Ind. Eng. Chem., Anal Ed.*, 1933, **5**, 58.

STUDIES ON THE LIMIT TEST FOR ARSENIC IN DRUGS

YEH CHEN, CHEN WAN-CHING & SUN SU-HSIU

(*Institute for Drug Control, Ministry of Health*)

ABSTRACT

The limit test for arsenic based on Gutzeit's test was reinvestigated. A method was chosen for the destruction of organic matters' using calcium hydroxide of low arsenic content. It has been found that the arsenic content in certain drugs such as citric acid and others may be determined without destruction of organic matters, while bromine treatment in acid solution may be required for glucose and calcium gluconate. Sulphathiazole and succinylsulphathiazole are treated with bromine after destruction of organic matters by the lime method. Certain sodium salts are treated with anhydrous sodium carbonate to remove organic interference. Iron salts may be removed by distillation with an apparatus designed by the present authors. Detailed procedures have been suggested for the drugs described in the forthcoming edition of the Pharmacopoeia Sinica.