

对《中国药典》2015 版药用辅料无水磷酸氢二钠氯化物鉴别试验方法的改进

李凤和¹, 闵磊磊¹, 罗浩¹, 边侠玲¹, 李玉生², 王献², 姚日生³ (1. 安徽安生生物化工科技有限责任公司, 合肥 230601; 2. 悦康药业集团安徽天然制药有限公司, 阜阳 236600; 3. 合肥工业大学, 合肥 230009)

摘要 目的:改进《中国药典》2015 版药用辅料无水磷酸氢二钠氯化物鉴别试验方法,避免黄色悬浮物干扰比色结果。方法:加入硝酸的量必须大于 2.3 mL 或无水磷酸氢二钠称样量不能超过 3.25 g,避免滴加硝酸银溶液时与磷酸根反应生成黄色的磷酸银而干扰鉴别试验现象的观察。结果:加大硝酸的量或减少称样量,可以有效防止磷酸氢根电离和磷酸银的形成。结论:本方法可以避免比色鉴别试验出现黄色悬浮物结果。

关键词:无水磷酸氢二钠,氯化物检测,磷酸银

中图分类号:R 921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2017)-6-0000-0

Improvement on Chloride Test of the Excipient of Disodium Phosphate Anhydrous in Chinese Pharmacopoeia 2015

Li Fenghe¹, Min Leilei¹, Luo Hao¹, Bian Xialing¹, Li Yusheng², Wang Xian², Yao Risheng³ (1. Anson Biochem. Tech. Ltd, Hefei 230601; 2. Youcare Pharmaceutical Group Anhui Natural Drugs Co., Ltd, Fuyang 236600; 3. Hefei University of Technology, Hefei 230009)

Abstract Objective: To improve the chloride test of the excipient of disodium phosphate anhydrous in ChP 2015 and avoid the interference of yellow suspended substance. **Methods:** More than 2.3 mL nitric acid was added or the weight of disodium phosphate anhydrous was not more than 3.25 g in order to avoid the yellow silver phosphate when silver nitrate was added. **Results:** Increase of the volume of nitric acid or decrease of the weight of test samples can prevent hydrogen phosphate from ionization, and avoid the appearance of silver phosphate. **Conclusions:** The methods can avoid the appearance of yellow suspended substance in the colorimetry test of chloride.

Key words: disodium phosphate anhydrous, chloride test, silver phosphate

《中国药典》2015 版四部药用辅料无水磷酸氢二钠氯化物鉴别试验方法:取本品 5.0g,依法检查(通则 0801),与标准氯化钠溶液 5.0 mL 制成的对照液比较,不得更浓(0.001%)。通则 0801 氯化物检查法:除另有规定外,取各品种项下规定量的供试品,加水溶解使成 25 mL(溶液如显碱性,可滴加硝酸使成中性),再加稀硝酸 10 mL,溶液如不澄清,应滤过;置 50 mL 纳氏比色管中,加水使成约 40 mL,摇匀,即得供试品溶液。另取该品种项下规定量的标准氯化钠溶液,置 50 mL 纳氏比色管中,加稀硝酸 10 mL 加水使成 40 mL,摇匀,即得对照溶液。于供

试品溶液与对照品溶液中,分别加入硝酸银试液 1.0 mL,用水稀释使成 50 mL,摇匀,在暗处放置 5min,从比色管上方向下观察,比较,即得^[1]。

笔者在检验方法研究工作中发现该鉴别试验易产生黄色悬浮物,从而干扰氯化物比色鉴别观察。为此,对无水磷酸氢二钠氯化物鉴别试验方法的反应原理进行分析,并对该鉴别方法提出改进意见。

1 试药

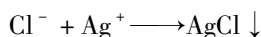
无水磷酸氢二钠(国药集团化学试剂有限公司)硝酸银(阿拉丁试剂公司)硝酸(国药集团化学

试剂有限公司)。

2 方法与结果

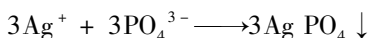
2.1 鉴别试验反应原理

氯离子遇到银离子反应生成氯化银白色沉淀



2.2 存在问题及解决方法

在实际工作中,发现供试品溶液在加完硝酸银试液之后会出现黄色悬浮物,干扰氯化物比色鉴别现象。经反复试验,原因分析如下:在无水磷酸氢二钠氯化物比色鉴别试验中,无水磷酸氢二钠在溶液中会强电离出 HPO_4^{2-} ,而 HPO_4^{2-} 在溶液中会弱电离出 H^+ 和 PO_4^{3-} , $\text{HPO}_4^{2-} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-}$ 这种电离是可逆的,当加入硝酸银之后,生成磷酸银沉淀导致 PO_4^{3-} 减少,电离平衡向右移动,因此产生大量磷酸银沉淀,干扰比色鉴别,反应式如下:



为消除黄色悬浮物现象,加入了一定量的硝酸,会发生如下的反应, $\text{HPO}_4^{2-} + \text{HNO}_3 = \text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{NO}_3^-$, 按此方程式计算我们需要加入 $(63 \times 5) / 142 = 2.22 \text{ g}$ 的硝酸,硝酸的密度为 $1.48 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$, 含量为 65% ~ 68%, 因此需要加入的硝酸的量最少为 2.3 mL, 才能避免黄色沉淀磷酸银的出现^[2]。而在检验中调节 pH 值时加入大约 0.5 mL 的硝酸,再加 10 mL 的稀硝酸(药典规定的稀硝酸浓度为 9.5% ~ 10.5%, 相当于硝酸 1 mL), 总计约 1.5 mL 的硝酸, 远远低于 2.3 mL, 因此会出现黄色沉淀干扰检测, 按照检测方法称取 5.0 g 无水磷酸氢二钠溶解于 25 mL 的水中, 加硝酸银试液 1 mL, 出现黄色悬浮物, 再加硝酸 2.3 mL, 黄色悬浮物正好消失。

2.3 鉴别方法的改进

建议将《中国药典》2015 版四部药用辅料中无水磷酸氢二钠氯化物鉴别试验方法修订为:

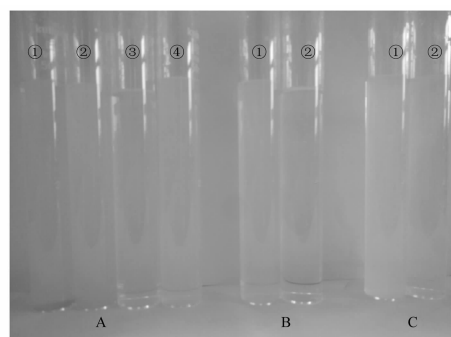
方案一:无水磷酸氢二钠的称样量不变,加入硝酸的量必须大于 2.3 mL, 因此需要在检测方法中单独注明需要另外加硝酸的量。

方案二:无水磷酸氢二钠的称样量,按照现行方法加入的硝酸 1.5 mL, 计算得出无水磷酸氢二钠称样量不能超过 3.25 g, 根据十二水磷酸氢二钠中氯化物检测方法, 5.00 g 的十二水磷酸氢二钠相当于 1.98 g 的无水磷酸氢二钠, 因此推荐无水磷酸氢二钠的称样量为 2.0g, 相应的对照品溶液需改为用标准氯化钠溶液 2.0 mL 制成。

3 讨论

用中国药典,美国药典,欧洲药典方法对无水磷酸氢二钠氯化物检测做了对比实验美国药典方法:称取本品 0.5 g, 加纯化水溶解稀释到 30 mL, (如有必要用硝酸中和溶液), 为供试品溶液。量取 0.42 mL $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 加纯化水稀释到 30 mL, 为对照品溶液。供试品与对照品各加入 10 mL 稀硝酸和 1 mL 硝酸银, 用水稀释到 50 mL, 混合, 避光稳定 5 min, 对比浊度^[3]。

欧洲药典方法:取本品 5.0g 溶于蒸馏水中, 用蒸馏水稀释至 100.0 mL, 配制成 S 溶液, 取 5 mL 溶液 S, 加入 15 mL 稀硝酸, 和 1 mL 硝酸银, 用水稀释到 50 mL, 混合, 避光稳定 5 min, 对比浊度^[4]。



A: 按中国药典方法;①为参照比色管;②为供试品比色管;③为按改进方案一检测方法的比色管;④为按改进方案二检测方法的比色管; B: 按美国药典检测方法;①参照比色管;②供试品比色管; C: 按欧洲药典方法;①参照比色管;②供试品比色管

图 1 无水磷酸氢二钠氯化物三种药典方法检测对比结果
According the Chinese Pharmacopoeia; ① control sample; ② testing sample; ③ testing sample with the first improvement project; ④ testing sample with the second improvement project; According the USP/NF; ① control sample; ② testing sample; According the EP; ① control sample; ② testing sample

Fig. 1 The different results of the chloride test according three different Pharmacopoeias

图 1 中的 B 和 C 均未出现黄色悬浮物, 不影响氯化物鉴别检测判断, 且结果显示供试品的氯化物是符合美国药典和欧洲药典标准要求的。但是, 按照中国药典的检测方法 (A: ②) 就会出现淡黄色沉淀, 影响氯化物检测结果的判断。然而, 将中国药典的检测方法按照方案一和方案二进行改进后均未出现黄色干扰, 不影响氯化物的鉴别判断, 能满足检测的要求, 且供试品的氯化物是符合标准要求的, 检测结果与美国药典和欧洲药典一致。

考虑到 50 mL 比色管的体积限制, 同时为了跟

国际通用检测方法接轨,最终建议采用改进方案二中减少供试品质量的方法,即无水磷酸氢二钠中氯化物检测方法为修正为:取供试品 2.0 g,依法检查(通则 0801),与标准氯化钠溶液 2.0 mL 制成的对照液比较,不得更浓(0.001%)。

参考文献

[1] 中国药典[S]. 2015 版. 四部. 通则 0801

ChP[S]. 2015. Vol IV. General notices 0801

[2] 李瑞祥,曾红梅,周向葛. 电离平衡正向反向平衡原理. 无机化学(M)北京:化学工业出版社,2013. 80

Li Ruixiang, Zeng Hongmei, Zhou Xiangge. The principle of forward and reverse equilibrium of ionization equilibrium. Inorganic Chemistry (M) Beijing: Chemical Industry Press, 2013. 80

[3] USP36/NF 31[S]. 2013, Vol 3. 5172

[4] EP8.0 [S]. 2012. 2083

(收稿日期:2017-08-02)