

药物的含量测定案例分析

通过药物含量测定方法的建立，掌握如何根据药物结构、理化性质、制剂因素等选择合适的含量测定方法，以及常规分析方法的测定原理、反应条件与含量计算方法。

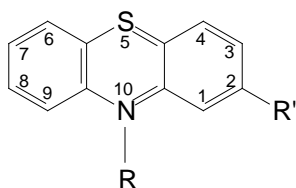


案例——吩噻嗪类药物的含量测定方法设计

查阅有关书籍、文献，设计 2~3 种测定吩噻嗪类药物含量的方法，并说明反应原理，主要试剂和实验条件，以及含量计算方法。

1 结构分析：

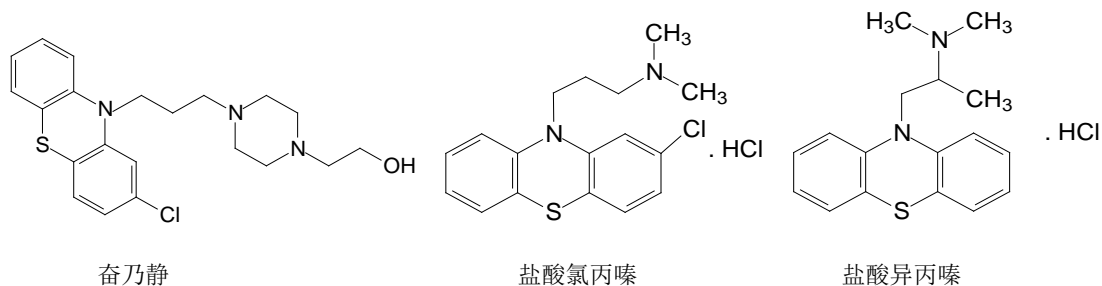
吩噻嗪类药物具有硫氮杂蒽母核，代表性药物有：异丙嗪、氯丙嗪、奋乃静、氟奋乃静、三氟拉嗪、硫利达嗪等。结构通式如下：



母核为共轭三环 π 系统，10 位 R 取代基为具有 2~3 个碳链的二甲或二乙氨基，或含氮杂环，2 位 R' 取代基通常为 H、Cl、CF₃、SCH₃ 等。分析其结构，主要具有如下特征：①多个吸收峰的紫外吸收光谱；②10 位 R 取代基上 N 原子具有碱性；③环上硫原子易被氧化成亚砷和砷，未被氧化的硫原子可与某些金属离子（如钯离子）形成有色配位化合物。因此，该类药物的含量测定可以采用紫外分光光度法、非水碱量法、比色法，以及 HPLC 法。

2 非水碱量法：

(1) **方法原理**：非水碱量法是本类原料药的主要含量测定方法。利用本类药物 10 位 R 取代基上 N 原子的碱性，在非水溶液中，用高氯酸滴定剂进行滴定。一般 R 取代基上有 n 个氮原子，消耗 n 摩尔高氯酸，如奋乃静、盐酸三氟拉嗪等消耗 2 摩尔高氯酸；盐酸氯丙嗪仅消耗 1 摩尔高氯酸。



(2) **主要试剂与指示终点方法**: 采用的非水溶剂有冰醋酸、冰醋酸-醋酐、醋酐-甲酸等。

指示终点的方法有结晶紫指示剂法、电位滴定法。

(3) **注意事项**: ①本类药物临床上应用的多为盐酸盐, 由于盐酸酸性较强, 影响滴定反应, 故在滴定前需加入足够量醋酸汞, 使与盐酸酸根形成氯化汞而消除干扰。②非水溶剂对温度较敏感, 若滴定温度与标定标准液时温度不一致, 则需按校正公式对标准液浓度进行校正 (温差在 10°C 以内), 或重新标定 (温差超过 10°C)。③非水滴定应避免水分引入, 所用仪器均应干燥。若用电位法指示终点, 必须将甘汞电极内盛有的饱和氯化钾水溶液改换成饱和氯化钾的无水甲醇溶液。

(4) **含量计算**: 采用滴定度法计算。

$$\text{含量}(\%) = \frac{V \times T \times F}{W} \times 100\%$$

3 紫外分光光度法:

(1) **方法原理**: 本类药物在紫外光区 205nm、254nm、300nm 附近有三个吸收峰值, 最强峰在 254nm 附近, 一般选择 254nm 附近的峰进行测定, 但当制剂中辅料对测定有干扰时, 则可选用 300nm 附近的波长进行测定。也可采用计算光谱法, 如双波长法、导数光谱法等来消除制剂中其他成分的干扰, 以及氧化产物的干扰。

(2) **含量计算**: 本法主要用于本类药物的制剂分析, 以对照品比较法或 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 法计算含量。

$$\text{相当于标示量}(\%) = \frac{A_{\text{样}} \times C_{\text{对}}}{A_{\text{对}}} \times \frac{\text{稀释倍数}}{\text{取样量}} \times \frac{\text{平均单剂质量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

$$\text{或, 相当于标示量}(\%) = \frac{A}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times L \times 100} \times \frac{\text{稀释倍数}}{\text{取样量}} \times \frac{\text{平均单剂质量}}{\text{规格}} \times 100\%$$

4 比色法:

利用环上硫原子可与某些金属离子形成有色配位化合物的性质, 可采用钼离子比色法测定含量, 本法可以消除氧化产物的影响, 因后者不与钼离子反应。在 pH 2 的缓冲溶液中,

吩噻嗪药物分子结构中的二价硫与钼离子形成红色配位化合物，在 500nm 波长附近有最大吸收，测定供试液和对照品溶液在最大吸收波长处的吸光度，以对照品比较法计算含量。

5 高效液相色谱法：

(1) 测定方法：用反相高效液相色谱法测定盐酸异丙嗪制剂含量，一般以 ODS 柱为分析柱；甲醇-水（用冰醋酸调 pH 至 2~3）为流动相；检测波长 254nm。

取样品适量，用盐酸溶液溶解并稀释至一定浓度的溶液，作为供试品溶液。另取盐酸异丙嗪对照品，同法制成一定浓度的溶液，作为对照品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液一定量（如 20 μ l）进样测定，按外标法以峰面积计算盐酸异丙嗪制剂含量。

(2) 注意问题：

① 高效液相色谱法色谱条件可以参考中国药典方法，但色谱法与容量法不同，色谱条件在实际样品测定中是可以进行适当调整的，只要在药典允许的范围内（色谱柱种类、检测器类型、流动相成分不得更改）。

② ODS 柱为非极性柱，是高效液相色谱中最常用的色谱柱，其填料为十八烷基硅烷键合硅胶，流动相 pH 应控制在 2~8 以内。

③ 一定比例的甲醇-水是反相色谱最常用的流动相，药典规定的醇-水比例可根据色谱分离情况作适当调整；水相 pH 用醋酸调节至 2~3，可根据实际色谱峰分离情况调整至一定值，但不能超出 ODS 柱使用范围。

④ 制剂分析测定前需进行适当处理。如片剂测定，一般取 10 片或 20 片，精密称定，研细，取片粉适量，相当于被测物一定量，此处要根据片剂规格和平均片重进行计算，求出片粉理论称量，控制实际称量在理论称量的 $\pm 10\%$ 以内，然后用适当溶剂溶解并稀释至一定浓度。

(3) 计算：

① 片粉取样量计算：假如 10 片重 3.5675g，规格 0.3g，要求取相当于被测物 0.45g，则应取片粉 (X)：

$$\begin{aligned} \text{根据: } \frac{\text{平均片重}}{\text{规格}} &= \frac{X}{\text{相当于被测物量}} \\ \frac{3.5675/10}{0.3} &= \frac{X}{0.45} \end{aligned}$$

可称取片粉的范围= $X \pm 10\%$

② 片剂含量计算：首先用外标法计算供试品溶液浓度。根据供试品溶液和对照品溶液的

峰面积 (A) 和对照品溶液的浓度 (C), 供试品溶液的浓度 $C_{\text{样}} = \frac{A_{\text{样}} \times C_{\text{对}}}{A_{\text{对}}}$, 然后根据稀释

倍数 (F) 和所取片粉重量 (W)、片剂规格、平均片重, 计算相当于标示量的百分含量:

$$\text{相当于标示量 (\%)} = C_{\text{样}} \times \frac{F}{W} \times \frac{\text{平均片重}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

$$\text{③注射剂含量计算: 相当于标示量 (\%)} = C_{\text{样}} \times \frac{F}{\text{取样体积 (ml)}} \times \frac{1}{\text{标示量}} \times 100\%$$

6 该案例说明的主要问题:

药物结构-理化性质-分析方法选择之间的关系。