

药物的鉴别试验案例分析

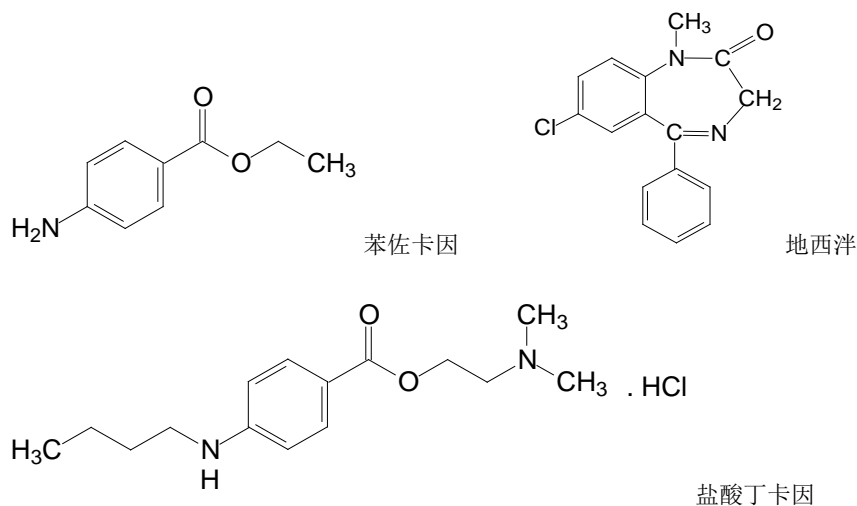
通过数组案例分析，着重掌握典型鉴别试验与药物结构特征的关系，以及相似或相关分子结构之间的区别；熟悉复杂体系中组分的鉴别方法选择与设计。



案例一

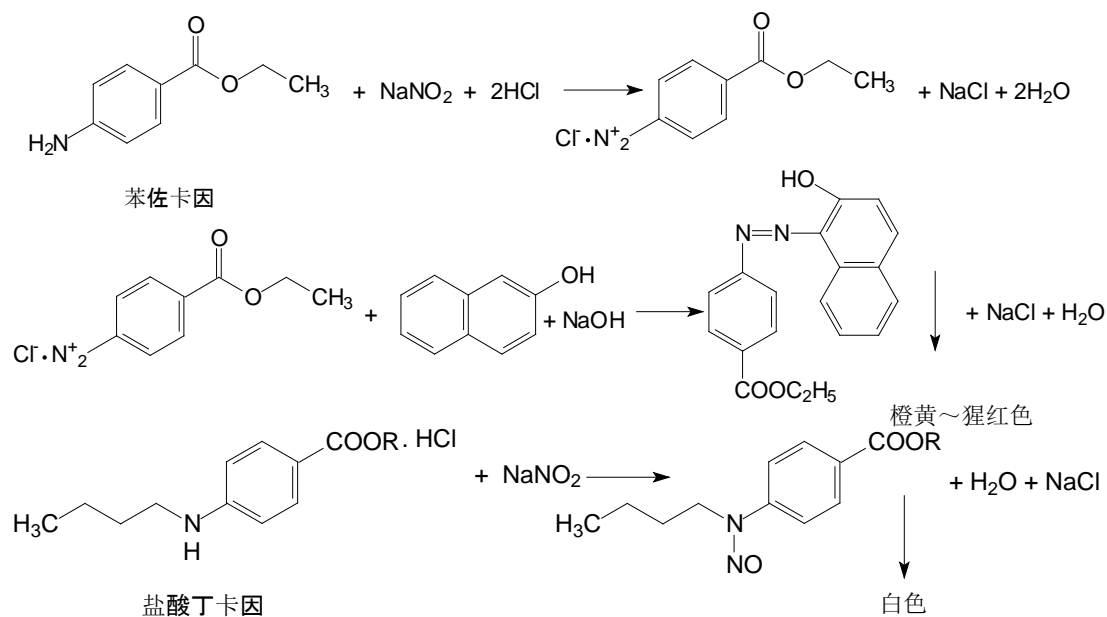
有一药物，可能是地西洋、苯佐卡因或盐酸丁卡因，请用一种化学方法区别之。

1 结构分析：

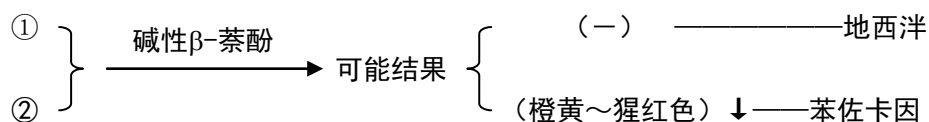
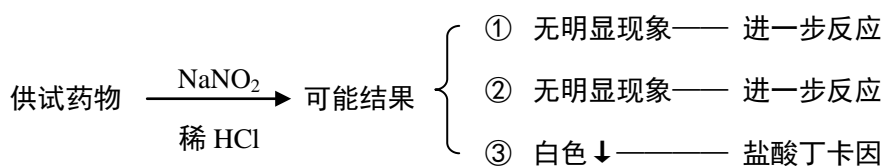


根据上述结构式，三者均为含氮结构药物，但氮所处情况不同。苯佐卡因和盐酸丁卡因均为芳胺类药物，苯佐卡因分子结构中含有游离芳伯氨基，具有芳香第一胺反应；盐酸丁卡因分子结构中含有芳仲氨基，氨基上1个氢被丁基取代，不能水解，故不具芳香第一胺反应，但可与亚硝酸钠作用形成N-亚硝基化合物的乳白色沉淀；地西洋为苯骈二氮杂卓类药物，七元环上含叔氮，不具芳香第一胺反应。在强酸性溶液中可被水解，使七元环开环，形成芳仲氨基。因此，可选用芳香第一胺反应来区别三者。

2 反应原理：



3 分析方法:



4 该案例说明的主要问题:

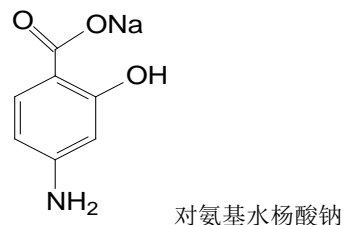
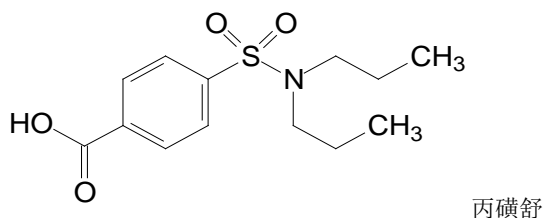
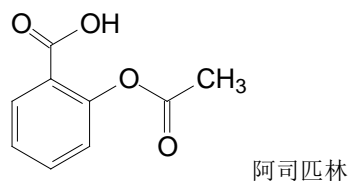
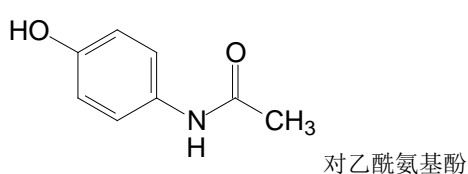
适用第一芳香胺的一般鉴别试验的结构要求, 类似结构之间的区别, 以及鉴别反应的原理、主要试剂和结果现象。



案例二

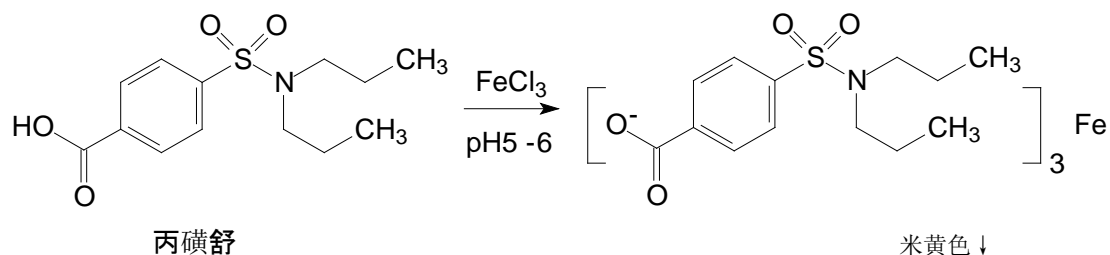
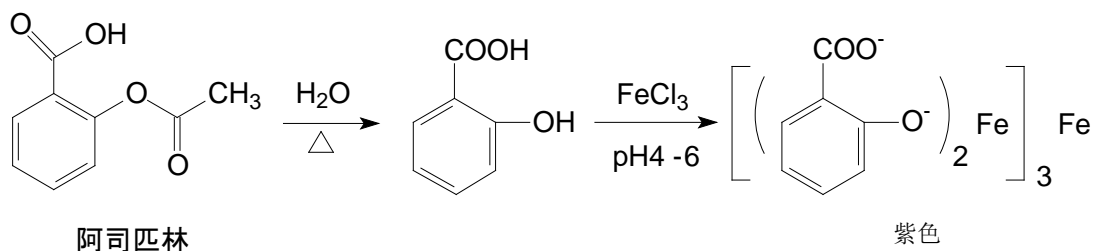
有一药物, 可能是①对乙酰氨基酚、②对氨基水杨酸钠、③阿司匹林或④丙磺舒, 请用化学法区别之。

1 结构分析:



对乙酰氨基酚具有酚羟基，可与三氯化铁反应，酚羟基对位为乙酰氨基，可水解产生芳伯氨基，具有芳香第一胺反应；阿司匹林具水杨酸结构，但酚羟基被酯化，不能与三氯化铁直接反应，只有在酯键水解后才有此反应；丙磺舒为苯甲酸类药物，在中性条件下可与三氯化铁反应，形成有色沉淀；对氨基水杨酸钠既具有芳伯氨基，又具有水杨酸结构，因此，具有芳香第一胺反应和三氯化铁反应（需先用酸中和钠盐），同时具钠离子的焰色反应。根据上述结构分析结果，可采用三氯化铁反应，适当改变反应条件进行区别。

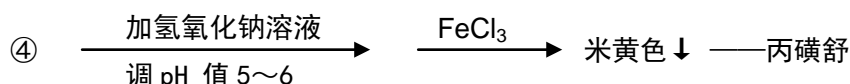
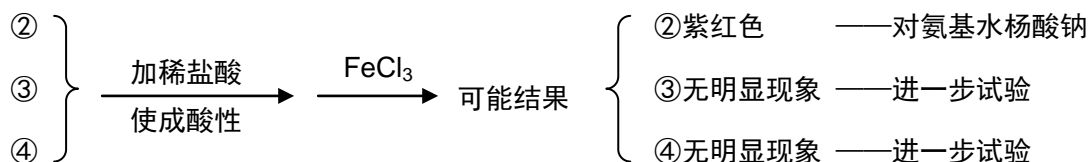
2 反应原理:



3 分析方法:

供试品水溶液 $\xrightarrow{\text{FeCl}_3}$ 可能结果

- ① 蓝紫色 —— 对乙酰氨基酚
- ② 无明显现象 —— 进一步试验
- ③ 无明显现象 —— 进一步试验
- ④ 无明显现象 —— 进一步试验



4 该案例说明的主要问题：

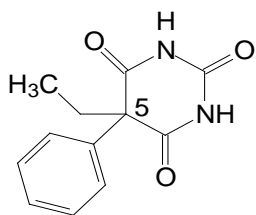
适用于三氯化铁鉴别反应的药物结构要求，类似结构之间的区别，反应条件的不同，以及鉴别反应的原理、主要试剂和结果现象。



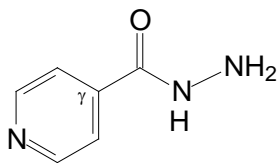
案例三

有三瓶药物因保管不当，标签失落，需用适当方法对它们进行区别并确证。根据现有线索，这三瓶药物可能是①苯巴比妥、②异烟肼和③维生素 C。

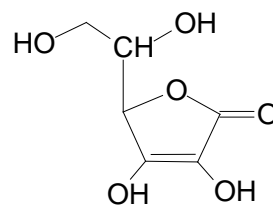
1 结构分析：



苯巴比妥



异烟肼



维生素 C

苯巴比妥具有丙二酰脲结构，在碳酸钠溶液中可与硝酸银作用，产生二银盐白色沉淀。苯巴比妥 5 位取代基有苯环，可硝化、亚硝化，或与甲醛-硫酸反应。

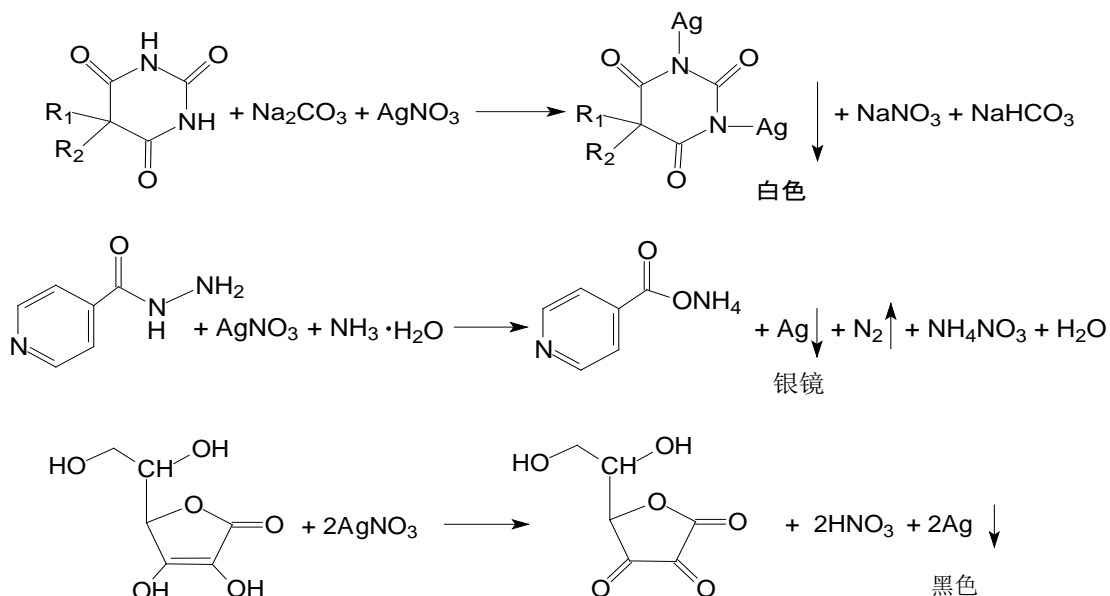
异烟肼分子结构中吡啶环 γ 位上有酰肼基取代，具有较强还原性，可还原硝酸银，产生银镜反应，同时肼基可与芳醛缩合，产生黄色腙。

维生素 C 结构与糖类相似，具有糖类性质和反应；其分子中烯二醇基具有很强的还原性，可与多种氧化剂反应，与硝酸银作用，产生黑色金属银沉淀。

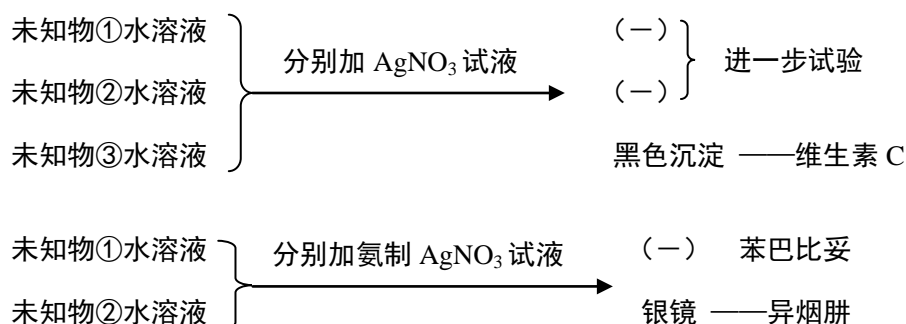
因此，上述药物可用硝酸银反应进行初步区别，然后选择各自特征反应进一步确证。

2 初步区别试验：

(1) 反应原理



(2) 分析方法



3 进一步确证试验：

(1) 苯巴比妥的确证：可选择母核丙二酰脲反应（硝酸银反应和铜-吡啶反应）、取代基苯环的反应（甲醛-硫酸试验、硫酸-亚硝酸钠试验）进行鉴别。现以甲醛-硫酸试验为例。

鉴别方法：取供试品约 50mg，置试管中，加甲醛试液 1ml，加热煮沸，冷却，沿管壁缓缓加硫酸 0.5ml，使成两液层，置水浴中加热，接界面显玫瑰红色。

(2) 异烟肼的确证：可选择吡啶环的开环反应（戊烯二醛反应、二硝基氯苯反应）、酰肼基的缩合反应进行鉴别。现以与芳醛的缩合反应为例。

鉴别方法：取供试品 0.1g，加水 5ml 溶解后，加 10% 香草醛的乙醇溶液 1ml，摇匀，微热，放冷，即析出黄色结晶；滤过，用稀乙醇重结晶，在 105℃ 干燥后，测定熔点，熔点为

228~231℃，熔融时同时分解。

(3) 维生素 C 的确证：可选择各种氧化剂与之反应，如与 2, 6-二氯靛酚反应：

取供试品 0.2g，加水 10ml 溶解，取该溶液 5ml，加二氯靛酚钠试液 1~2 滴，试液的颜色即消失。

注：2, 6-二氯靛酚为一染料，其氧化型在酸性介质中显玫瑰红色，在碱性介质中显蓝色，与维生素 C 作用后生成还原型无色酚亚胺。

4 该案例说明的主要问题：

硝酸银是一个弱氧化剂，能与多种具有还原性药物反应，自身被还原或生成相应的银盐，产生不同的结果现象，可以区别同具有还原性而具不同结构的药物。同时也说明药物的一个鉴别反应只能证明其某一个性质，不能作为判断药物真伪的唯一依据，必须结合药物的其他结构特征，选择相对专属的方法进一步确证。



案例四

复方吡啦西坦片中部分组分的鉴别方法的建立。

1 处方分析与问题提出：

复方吡啦西坦片剂由吡啦西坦、脑蛋白水解物、硫酸软骨素、谷氨酸、维生素B₁、B₂、B₆和维生素E 等 8 种药物加适量辅料制成。各成分含量差异悬殊，对鉴别方法的专属性和灵敏度提出了挑战。如何排除干扰，选择灵敏的方法进行分别鉴别呢？

2 设计思路：

首先应了解各组成的理化性质、各原料药及单方制剂的鉴别方法，经分析比较不同鉴别试验的专属性，选取其中一种方法进行试验，同时进行阳性对照和阴性对照试验。通常取被测组分的原料药或纯品作为阳性对照，取缺被测组分的复方制剂作为阴性对照，与复方制剂同法操作，比较试验结果。

3 举例说明：

以复方吡啦西坦片剂中吡啦西坦和维生素B₁的鉴别为例，说明鉴别方法的建立过程。

一、吡啦西坦的鉴别：

查阅《中国药典》吡啦西坦及其制剂的鉴别方法有 HPLC 法和高锰酸钾法，考虑到

制剂组成复杂，化学鉴别法的干扰因素多，故选择具有分离分析功能、专属性强的 HPLC 法作为吡拉西坦的鉴别方法。

(1) 溶液配制

供试品溶液：取本品细粉适量（约相当于吡拉西坦 0.1g），置 100ml 量瓶中，加水适量，超声使溶解，用水稀释至刻度，摇匀，滤过。精密量取续滤液适量，用水稀释 10 倍，摇匀，作为供试品溶液（0.1mg/ml）。

阳性对照液：取吡拉西坦对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释成每 1ml 中含 0.1mg 的溶液，作为吡拉西坦阳性对照液。

阴性对照液：按处方量配制缺吡拉西坦的空白制剂，照供试品溶液制备方法制备，作为阴性对照液。

(2) 测定方法

色谱条件：ODS 色谱柱（250mm×4.6mm，5μm），以甲醇-水（10:90）为流动相，流速为 1.0ml/min，检测波长为 210nm。

测定：取上述三种溶液各 20μL，注入液相色谱仪，记录各溶液的 HPLC 色谱图。供试品溶液的色谱图中吡拉西坦主峰的保留时间应与阳性对照液中吡拉西坦峰的保留时间一致，在吡拉西坦色谱峰处，阴性对照液的 HPLC 图中无色谱峰出现。

二、维生素B₁的鉴别：

维生素B₁有个特殊反应——硫色素反应，具有很高的专属性和灵敏度，因此，可用来作为鉴别方法。

(1) 溶液配制：取本品 5 片（约相当于维生素B₁ 2.5mg），置研钵中，加水 25mL，充分研磨，滤过，取滤液作为供试品溶液。另取维生素B₁ 适量，加水溶解并稀释至 0.1mg/ml 的溶液，作为阳性对照液。按处方量配制缺维生素B₁的空白制剂，照供试品溶液制备方法制备，作为阴性对照液。

(2) 测定方法：取上述三种溶液各 10mL，分别加氢氧化钠试液 15mL，铁氰化钾试液 0.5mL，正丁醇 5mL，强力振摇 2 分钟，放置使分层，置紫外灯下观察，供试品溶液和阳性对照液的上层显蓝色荧光，加盐酸使成酸性，荧光即消失；再加氢氧化钠试液使成碱性，荧光又出现；阴性对照液无此现象。

4 该案例说明的主要问题：

如何建立药物的鉴别试验方法，进行方法的专属性考察。