

· 药物分析 ·

非水酸碱电位滴定法测定阿德福韦酯原料药含量

蒋 晔,徐智儒,田孟军(河北医科大学药学院,河北 石家庄 050017)

摘要 目的:建立测定阿德福韦酯原料药含量的非水酸碱电位滴定方法。**方法:**以无水冰醋酸-醋酐(1:3)作为溶剂,以高氯酸标准溶液(0.1 mol/L)为滴定剂进行非水电位滴定。**结果:**阿德福韦酯原料药平均含量为99.7%,*RSD*为0.2%。**结论:**本方法准确,重现性好,适用于阿德福韦酯原料药的质量控制。

关键词 非水酸碱电位滴定法;含量;阿德福韦酯

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2004)05-0291-03

Determination of the adefovir dipivoxil raw material by nonaqueous acid-base electrolytic titrations

JIANG Ye, XU Zhi-ru, TIAN Meng-jun(School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT Objective: To establish nonaqueous acid-base electrolytic titrations method for the determination of adefovir dipivoxil raw material, and investigate the influences of the proportion of acetic anhydride in the acetic anhydride and anhydro-glacial acetic acid mixed solution. **Methods:** 75% acetic anhydride was selected as the solvent, and 0.1 mol/L perchloric acid was selected as the standard solution to determine the content of adefovir dipivoxil in raw material. **Results:** It was found that the end point was changed more accurately with the increasing of acetic anhydride proportion in solvent. The average recovery of adefovir dipivoxil raw material was 99.7% and *RSD* was 0.2%. **Conclusion:** The method was simple, accurate, and is suitable for the quality control of adefovir dipivoxil raw material.

KEY WORDS nonaqueous acid-base electrolytic titrations; content; adefovir dipivoxil

阿德福韦酯(adefovur dipivoxil)化学名为9-[2-[双(特戊酰羟甲氧基)膦酰甲氧基]乙基]腺嘌呤,是第二代核苷类广谱抗病毒药物,临床研究表明其对乙型肝炎病毒有显著的抑制作用。2002年9月在美国上市,商品名为HEPSERA,用于乙型肝炎的治疗。由于阿德福韦酯为弱碱性物质,且不溶于水,非水滴定法应是阿德福韦酯合适的滴定方法。但由于其碱性极弱,在冰醋酸中滴定突跃较小,不能准确滴定,因此其原料药的含量测定人们需采用高效液相色谱法^[1,2]及紫外分光光度法等,但其分析误差较大,不作为阿德福韦酯原料药含量的首选测定方法。阿德福韦酯的滴定分析方法未见报道,本文采用非水酸碱电位滴定法测定了阿德福韦酯原料药的含量,以冰醋酸-醋酐为溶剂,增大了滴定突跃,满足了非水电位滴定的要求。本方法准确、快速,适用于阿德福韦酯原料药的含量测定。

1 实验方法

1.1 试剂与仪器 阿德福韦酯对照品和阿德福韦

作者简介:蒋晔(1962-),男,教授,硕士生导师。Tel:(0311)6266069
E-mail:jiangye@hebm. edu. cn

酯原料药样品(批号:20001010,20001015,20001020)均由河北医科大学制药厂提供;邻苯二甲酸氢钾、冰醋酸、醋酐均为分析纯;结晶紫指示剂:按2000版药典附录XVE方法配制;高氯酸标准溶液(0.1 mol/L):按2000版药典附录XVF方法配制;PHS-3C型精密pH计:上海雷磁仪器厂;65-1Q9型pH复合电极(电极液为饱和KCl的无水甲醇溶液):上海罗素科技有限公司。

1.2 指示剂颜色考察 本试验采用指示剂法指示终点,对结晶紫指示剂滴定终点附近的颜色变化进行考察。照“1.3”项下方法,在溶剂中加入结晶紫指示剂2滴进行电位滴定,观察终点附近指示剂的颜色变化,结果见表1。

1.3 测定方法 精密称取阿德福韦酯约0.31 g,置50 mL干燥小烧杯中,加无水冰醋酸-醋酐(1:3)混合溶液40 mL,在磁力搅拌器上搅拌使溶解。用高氯酸标准溶液(0.1 mol/L)进行电位滴定。记录E-V值,利用二阶导数法计算滴定终点所消耗的标准溶液体积 V_e ,并作空白试验进行校正。

1.4 溶剂选择 精密称取阿德福韦酯对照品约0.31 g,置50 mL干燥小烧杯中,加不同比例的无水冰醋酸-醋酐混合液40 mL,在磁力搅拌器上搅拌使

溶解,混匀。用高氯酸标准溶液进行滴定,记录 E-V 值,利用二阶微商法计算滴定终点所消耗的标准溶液体积,并且同时记录终点附近 0.1 mL 滴定剂所产生的电位变化,以表征滴定突跃的大小,从而确定最佳溶剂比例,结果见图 1。溶剂中不同比例醋酐时的滴定曲线见图 2。

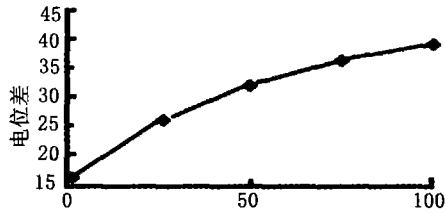


图 1 在不同比例醋酐的混合溶液中 0.1 mL 滴定剂所产生的电位变化 (mV)

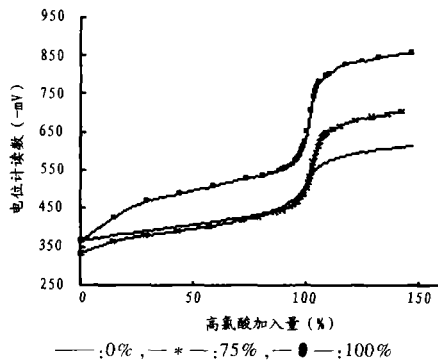


图 2 溶剂中不同比例醋酐时的滴定曲线
醋酐比例分别为 0%, 75%, 100%

2 结果

2.1 溶剂中醋酐-无水冰醋酸比例与滴定突跃大小的关系 试验结果(见图 1)表明,在不同比例的醋酐-无水冰醋酸溶剂中滴定阿德福韦酯时,滴定终点附近 0.1 mL 滴定剂所产生的电位值变化随着溶剂中醋酐比例的增加而增大,但是当醋酐比例高于 75% 时电位差增加趋势不再明显,并且醋酐比例为 75% 时,其电位变化值是冰醋酸溶剂的 2 倍多(见图 1),此时 0.1 mL 滴定剂所产生的电位变化足以达到非水酸碱滴定法准确度及灵敏度的要求,鉴于节约试剂及减少污染的原因,本试验选择无水冰醋酸-醋酐(1:3)为滴定溶剂。

2.2 指示剂考察的结果分析 通过试验观察,滴定终点附近时指示剂颜色的改变为类似的蓝绿色(见表 1)。但其颜色变化不易描述,终点变化不鲜明,不同操作者的终点判断标准也会有差异。因此以指示剂作为判断终点的方法,误差较大,所以本试验采用电位变化指示终点。

2.3 精密度与准确度试验 精密称取同一批阿德福韦酯对照品约 0.31 g, 3 份,照“1.3”项下方法滴定,按二阶导数法计算其滴定终点,含量测定结果见

表 2。

表 1 滴定突跃及颜色变化结果

V (mL)	E (mV)	$\Delta E/\Delta V$	指示剂颜色
6.85	-470	140	紫
6.90	-480	200	蓝紫
6.95	-496	320	蓝
7.00	-524	560	蓝绿
7.05	-547	460	蓝绿
7.10	-566	380	绿
7.15	-582	320	绿

表 2 阿德福韦酯含量的测定结果

次数	称样量 (g)	滴定终点体积 V_e (mL)	含量 (%)	平均含量 (%)	RSD (%)
1	0.310 8	6.89	99.6		
2	0.314 6	6.99	99.8	99.6	0.2
3	0.313 2	6.94	99.5		

2.4 样品测定 取 3 个不同批号的阿德福韦酯原料药适量,精密称定,按“1.3”项分别测定含量,结果见表 3。

表 3 阿德福韦酯样品含量测定结果 ($n=3$)

批号	含量 (%)	平均含量 (%)	RSD (%)
20011010	99.8		
20011015	99.5	99.7	0.2
20011020	99.7		

3 讨论

3.1 对于原料药的含量测定通常选择分析误差较小的容量分析方法,由于阿德福韦酯不溶于水,因此本文选择以醋酐-冰醋酸混合溶液作为滴定溶剂,既提高了阿德福韦酯的溶解度又增加了其碱性,采用非水酸碱电位滴定法测定其原料药的含量。

3.2 阿德福韦酯结构中含有腺嘌呤基团,但其碱性极弱,不能在水溶液中直接进行滴定。采用酸性溶剂冰醋酸可增加其碱性,但碱性仍然较弱,导致滴定突跃不明显,在滴定溶剂中加入醋酐后,由于醋酐合乙酰阳离子具有比醋酸合质子更强的酸性,因此阿德福韦酯在醋酐-冰醋酸(3:1)的混合溶剂中碱性明显增强,从而增大滴定突跃。

3.3 由于塑壳复合电极的外壳由聚碳酸酯压制而成,醋酐对其有很强的腐蚀性,长期使用将会损坏电极,因此选择玻璃外壳的复合电极,可以避免醋酐对电极的腐蚀性,以及外参比溶液(3.3N KCl 水溶液)的外漏。另外,为了避免外参比溶液干扰非水滴定,本试验采用饱和氯化钾的无水乙醇溶液代替电极中的氯化钾饱和水溶液。

3.4 非水电位滴定法为常用的容量分析方法,与

指示剂滴定法相比,具有客观可靠,准确度高,不受溶液有色浑浊的限制等优点。用本方法测定阿德福韦酯原料药含量,特异性强,结果准确,重现性好。

参考文献:

[1] Yuan LC, Dahl TC, Oliyai R. Effect of carbonate salt on the kinetics of acid-catalyzed dimerization of Adefovir Dipivoxil [J].

Pharmaceutical Research, 2000, 17 (9): 1098.

[2] Augustijns P, Annaert P, Adriaens S, et al. High speed HPLC determination of bis (pivaloyloxymethyl)-PMEA and its degradation products, mono-POM PMEA and PMEA [J]. liq. chrom. & rel. technol, 1996, 19 (14):2271.

收稿日期:2003-10-11

格列齐特中亚硝酸盐的电化学测定法

陈龙珠,向智敏,贾 飞(浙江省药品检验所,浙江 杭州 310004)

摘要 目的:建立高效液相-电化学(ECD)检测法测定格列齐特中亚硝酸盐(NO_2^-)的残留量。**方法:**阳离子色谱柱,醋酸盐缓冲液(pH为4.3)为流动相。**结果:** NO_2^- 线性范围0.04~0.80 μg , $r=0.9995$,回收率为99.2%, $RSD=1.7\%$ ($n=9$)。**结论:**方法灵敏,简便,结果准确。

关键词 格列齐特;高效液相-电化学测定法;亚硝酸盐

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2004)05-0293-02

Determination of nitrite in gliclazide by HPLC-ECD method

CHEN Long-zhu, XIANG Zhi-min, JIA Fei (Zhejiang Institute for Drug Control, Hangzhou, 310004, China)

ABSTRACT Objective: To establish a HPLC-ECD method for determination of nitrite remaining in gliclazide. **Methods:** A column of Hypersil-SAX was used. The mobile phase was 13.61g of sodium acetate dissolved in water (pH4.3) with phosphoric acid and diluted to 1 000mL. **Results:** The linear range was 0.04~0.80 μg ($r=0.9995$). The average recovery was 99.2% $RSD=1.7\%$ ($n=9$). **Conclusion:** The method was simple and accurate.

KEY WORDS Gliclazide; HPLC-ECD; nitrite

随着生活水平的提高,糖尿病人越来越多。格列齐特为一降糖药,临床广为使用,其制备中作为原料的亚硝酸盐残留对人体有致癌作用,本文探索用高效液相-电化学(ECD)检测法^[1,2]测定了本品中亚硝酸盐残留量,并对方法学进行了试验。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 液相色谱仪, HP-1049A 电化学检测器(参比电极 Ag/AgCl , 电压 0.8v, 灵敏度 0.1 μA), 格列齐特由浙江九州制药有限公司提供, 批号: 03040201, 03040202, 03040203, 水为重蒸馏水, 亚硝酸钠和其他试剂均为分析纯试剂。

2 方法

2.1 色谱条件 Hypersil-SAX 色谱柱(250×4.6 mm 5 μ); 流动相: 称取 13.61g 醋酸钠, 加水 1 000mL

使溶解, 用磷酸调节 pH 至 4.3; 流速 1.0mL/min。

2.2 测定方法

2.2.1 对照品溶液配制 精密称取亚硝酸钠 60.0mg, 加水溶解并定量稀释制成每 1mL 中含 NO_2^- 0.8 μg 的溶液(a)和 0.4 μg 的溶液(b)。

2.2.2 亚硝酸盐测定方法 精密称取格列齐特 0.20g, 加水适量超声使 NO_2^- 溶解, 放冷, 加水稀释至 10.0mL, 滤过, 取续滤液 10 μL 注入色谱仪, 记录色谱图; 另取对照品溶液(b) 10 μL 注入色谱仪, 计算 NO_2^- 的量。对照品及样品中亚硝酸盐的色谱图见图 1。

3 结果

3.1 方法的线性关系 分别量取对照品溶液(a) 适量, 加水制成每 1mL 中含 NO_2^- 0.04、0.08、0.12、0.16、0.20、0.40 和 0.80 μg 的溶液, 测定, 结果在 0.04~0.80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内峰面积与浓度呈线性关系, 回归方程: $Y=3.95C+0.686$, $r=0.9995$ 。

作者简介: 陈龙珠(1967-), 女, 主管药师. Tel: (0571)86468480