

# 磺胺甲基异噁唑的流动注射单纯形优化光度分析

汪海涛,郎惠云,谭峰,董发昕

(西北大学 化学系,陕西 西安 710069)

**摘要:**建立了一种用于磺胺类药品检测的流动注射(FIA)-分光光度法。该方法是基于磺胺甲基异噁唑(SMZ)在适当的酸度条件下与对二甲胺基苯甲醛反应生成黄色的席夫碱,利用其在450 nm处有强吸收来确定SMZ的含量,同时采用计算机辅助改良型单纯形优化法对系统和化学影响因素进行了优化。结果表明,SMZ的浓度在1~11  $\mu\text{g}/\text{mL}$  范围内呈线性,采样频率60次/h,  $\text{RSD}=0.11\%$ ,  $\epsilon=1.06\times 10^4 \text{ L}/\text{mol}\cdot\text{cm}$ ,回收率为98%~104%。该方法用于SMZ片剂浓度检测,结果满意。

**关键词:**磺胺甲基异噁唑;流动注射;分光光度法;改良型单纯形优化

**中图分类号:**TQ460.7+2 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-274X(2003)01-0061-04

在科学实验中,改变单因子是最常用的一种方法。这种方法简单易行,在多种情况下可以得到比较满意的结果,但该方法的前提是各因子之间彼此互不相关的。假若因子间相关,尤其对于像流动注射(FIA)这种建立在复杂的物理分散状态和化学反应状态基础上的现代化分析测试系统,运用这种方法所得的测试条件可能不是最佳的。采用单纯形法来寻找最佳测试条件,是解决此类问题的一种良好途径。单纯形法属于直接最优化法,即通过少量试验,根据其结果的比较求得最优解。这种方法不受因素数量限制,是一种动态调优方法。1983年,D. Betteridge<sup>[1]</sup>等首先将计算机辅助改良型单纯形优化用于FIA分析变量的优选,由于FIA的分析速度很快,可以在短时间内使用不同的初始单纯形进行比较试验,因而可以在较高的水平上保证真正的优化。本文运用化学计量学中单纯形法和计算机辅助技术相结合,进行SMZ测定过程中的最优化条件选择的探索。

复方新诺明片是磺胺甲基异噁唑(SMZ)和甲氧苄氨嘧啶(TMP)的复方制剂,是一种常见的抗菌药物。对其含量的测定,有药典法<sup>[2]</sup>、比色法<sup>[3]</sup>、紫外法<sup>[4]</sup>等。各种方法有的操作繁琐,有的条件摸索时间长。本文将化学计量学方法和计算机技术运用于该研究中,使摸索实验条件时间由以往一个月减少到

一天,整个实验将以往的几十次甚至上百次实验简化到22次实验即可。该方法具有快速准确、操作简便、干扰少、灵敏度高等优点,且获得满意的结果。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

IFAS-A型流动注射光谱/光度分析仪(西安瑞科电子设备有限公司);TCL788A计算机;自改装752C紫外-可见分光光度计(上海第三分析仪器厂);420Aplus型酸度计(美国Orion公司);TU-1221型分光光度计(北京普析通用仪器公司)。

**SMZ标准溶液:**将一定量的SMZ对照品(西安大庆制药厂提供)用1.2 mol/L盐酸配成1.0 mg/mL的标准储备液,使用时用水稀释成0.01 mg/mL的标准使用液;对二甲胺基苯甲醛;浓盐酸。均为分析纯,水为二次水。

### 1.2 实验方法

按图1所示对流动注射流路进行实验,向计算机输入优化程序,按照单纯形法进行操作,使样品与试剂通过两个泵的作用进入盘管中进行反应。显色后进入752C型分光光度计的流通池测定其吸光度,吸光度值与SMZ的量在一定浓度范围内呈线性关系。

收稿日期:2001-03-01

作者简介:汪海涛(1972-),男,辽宁沈阳人,西北大学硕士生,从事流动注射在药物分析中的应用研究。

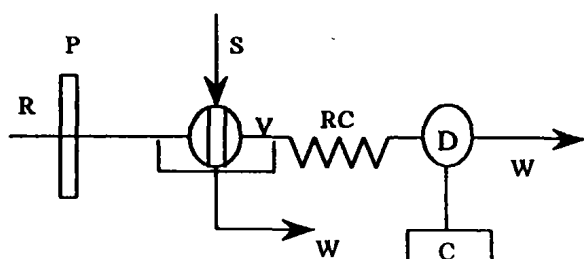


图 1 FIA 流路图

Fig. 1 FIA manifold used for the assay of SMZ

R 试剂 P 蠕动泵 S 样品 V 采样阀 D 检测器 RC 反应盘管 W 废液 C 计算机

## 2 结果与讨论

### 2.1 测定波长的选择

用 TU-1221 型分光光度计扫描反应产物的吸收光谱,发现其最大吸收峰出现在 450 nm 波长处,与平衡状态形成的反应产物黄色席夫碱吸收峰(448 nm)基本一致。

### 2.2 时间、温度、进样体积等因素的影响

由于该反应是一个快速反应,瞬间显色,且流动注射技术本身就是非平衡条件下的检测,故时间不

作为一个因子。温度选室温。进样体积从 50 到 500  $\mu\text{L}$  之间选取,观察到的吸光度值随进样体积的增加而增大。考虑到进样速度和所需达到的灵敏度,进样体积固定为 200  $\mu\text{L}$ 。

### 2.3 选择变量的范围

被优化的对象(即变量)包括反应盘管长度、总流速、pH、试剂的浓度,使用单线 FIA 流路,以灵敏度(吸光度)为目标函数,将各因素的边界条件(需事先输入到计算机程序中,以防在调优过程中出界)列于表 1。

表 1 变量的范围

Tab. 1 Range of variables examined

变量	反应管长度 /cm	流速 /mL $\cdot$ min <sup>-1</sup>	pH	试剂浓度 /%
范围	60~450	1.0~5.0	0~2	0.1~1

### 2.4 改良型单纯形优化

本研究设计了反应盘管长、流速、试剂浓度、pH 等 4 个因素,所以由 5 个顶点构成一个初始单纯形。根据实际情况,采用改良型单纯形优化,步骤见表 2。根据 Long 系数表,建造初始单纯形的 5 个顶点。这 5 个顶点对应 5 套实验条件,试验结束获得 5 个

表 2 四因素改良型单纯形优化检测 SMZ 的过程

Tab. 2 Optimization of the determination of SMZ by FIA, using a modified simplex approach with four variables

点号	反应盘管长/cm	流速/mL $\cdot$ min <sup>-1</sup>	试剂浓度/%	pH	A
1	100	2.94	0.100	0.72	0.072
2	140	2.94	0.100	0.72	0.063
3	120	3.50	0.100	0.72	0.063
4	120	2.99	0.260	0.72	0.152
5	120	2.99	0.140	0.91	0.106
6	120	2.50	0.200	0.84	0.141
7	90	2.94	0.250	0.87	0.192
8	60	2.95	0.325	0.93	0.266
9	110	2.95	0.362	0.97	0.273
10	120	2.96	0.494	1.14	0.416
11	90	2.55	0.500	0.90	0.331
12	80	3.44	0.590	0.94	0.430
13	60	3.71	0.784	1.14	0.583
14	60	2.98	0.791	1.27	0.567
15	100	3.30	0.960	1.15	0.600
16	130	3.46	1.000	1.04	0.540
17	80	3.76	1.000	1.04	0.570
18	60	3.79	1.000	1.04	0.597
19	90	3.79	1.000	0.92	0.435
20	70	3.34	0.863	1.08	0.594
21	70	3.31	0.803	1.06	0.565
22	80	3.70	0.951	1.08	0.601

吸光度。初始单纯形的 5 个顶点对应的吸光度大小顺序为 4→0.152, 5→0.106, 1→0.072, 2→0.063, 3→0.063。由此可见, 点 2, 3 最差, 点 4 最好。于是, 单纯形点在点 3 的方向上进行“反射”, 根据程序进行计算给出的实验条件, 得到第 6 点的吸光度值为 0.141, 好于点 5, 于是有 4→0.152, 6→0.141, 5→0.106, 1→0.072, 2→0.063, 5 个新的顶点出现, 此时点 2 最差, 点 4 最好。于是单纯形点在点 2 的方向上进行“反射”, 计算给出第 7 点, 其吸光度值为 0.192, 好于点 4, 单纯形开始扩大。扩大点 8 的吸光度为 0.266, 比反射点 7 还好, 说明扩大成功, 于是继续扩大到点 10, 完成第一次循环(图 2 曲线第一个下降处)。按吸光度大小顺序排列顶点 10, 9, 8, 7, 4, 点 10 最好, 点 4 最差。按规则单纯形继续推进, 22 次达到最高。此点对应的实验最优化条件, 即反应盘管长度 80 cm, 流速 3.7 mL/min, 试剂浓度 0.951%, pH 值 1.08。

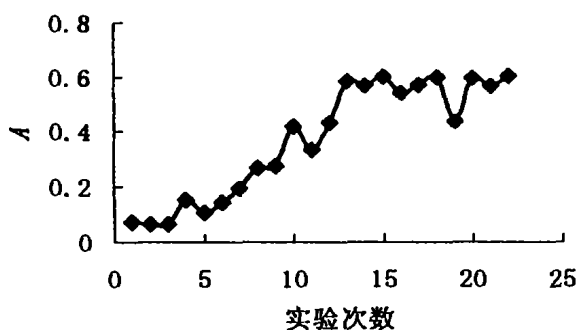


图 2 单纯形优化响应过程

Fig. 2 Response function progress of the simplex

### 2.5 改良型单纯形优化结果的可靠性

根据最优化实验条件得到流动注射的分散系数(dispersion coefficient)  $D=1.74$ , 表明计算机达到预期的目的。这是出于对灵敏度的考虑, 希望尽量不稀释试样而保持待测物原有的浓度, 同时又有适当的分散, 保证试样与试剂之间一定程度的混合以使

反应正常进行。事实上, 由该条件下所得到的 FIA 峰并无过多的肩峰和双峰, 可见计算机按单纯形优化所给出的条件参数是精确的, 是单因素法很难达到或不可能达到的。

## 3 样品的测定

### 3.1 SMZ 的工作曲线

依次移取 0.1 mg/mL SMZ 标准使用液 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5 mL 稀释到 50 mL, 标准系列浓度分别为 0.001, 0.003, 0.005, 0.007, 0.009, 0.011 mg/mL, 测定其吸光度值, 以 A-C 绘制工作曲线, 得线性回归方程

$$c = 16.309A + 0.3421, \text{ 相关系数 } r = 0.9997.$$

结果表明: 在 0.001~0.011 mg/mL 范围内呈良好的线性关系。同时, 测得摩尔吸光系数  $\epsilon=1.06 \times 10^4 \text{ L/mol} \cdot \text{cm}$ 。

### 3.2 共存物质的影响

片剂中常加入淀粉、硬脂酸镁、糊精等赋形剂, 这些赋形剂在水中溶解度较小。在标准溶液中加入相当于 3 倍的淀粉、4 倍的糊精、8 倍的硬脂酸镁等, 对反应均无影响, 但过多的淀粉、硬脂酸镁、糊精等会堵塞采样阀, 可过滤除去。实验表明, 过滤除去后其吸光度值稳定, 说明这些共存物质对测定不干扰, 所以在进行片剂测定时可经过滤后直接测量。TMP 在此条件下也不干扰测定。

### 3.3 重现性实验

移取 1.5 mL SMZ 溶液, 处理后测定其吸光度值, 连续测定 13 次,  $RSD=0.11\%$ 。

### 3.4 样品的测定

取上述溶液 2.0 mL, 按实验分析方法处理后, 测其吸光度值, 每样平行 3 份, 每份平行测定 3 次, 其结果如表 3 所示。

表 3 样品及回收率测定结果

Tab. 3 The results of samples

样品	本法	药典法	标示量	加入标准量	测得量	回收率/%
1	401.8	402.0	400	0.020	0.019 6	98.0
2	397.8	398.9	400	0.020	0.020 8	104.0
3	398.1	401.3	400	0.020	0.020 5	102.5

注: 1 号样为陕西省大庆制药厂生产, 批号 001124; 2 号样为昆山双鹤药业有限公司生产, 批号 001202; 3 号样为陕西省大庆制药厂生产, 批号 001022。

**参考文献:**

- [1] BETTERIDGE D, TIMOTHY J S, ADRIAN P W . Computer-assisted optimization for flow injection analysis of isoprenaline [J]. *Anal Chem*, 1983, 55: 1 292-1 299.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典二部[Z]. 北京: 人民卫生出版社, 1990. 372-373.
- [3] 孙国祥. 复方新诺明片中 SMZ 含量[J]. *沈阳药学院学报*, 1994, (1): 30-32.
- [4] 陈 波. 复方磺胺甲基异噁唑片的双波长系数倍率法测定[J]. *中国医药工业杂志*, 1998, 29(9): 412-414.

(编辑 张银玲)

## Computer-assisted optimization for flow injection analysis of sulfamethoxazolum

WANG Hai-*tao*, LANG Hui-*yun*, TAN Feng, DONG Fa-*xin*

(Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069, China)

**Abstract:** A flow injection spectrophotometric method for the determination of the sulfamethoxazolum in drug formulators was developed. It is based on the SMZ with p-Dimethylaminobenzaldehyde which was reacted to produce an yellow schiff base in concentrated hydrochloride acid medium,  $\lambda_{\max}$  is at 450nm. The linear range of concentration on SMZ is 1~11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A sampling frequency of 60/h was attained, RSD = 0.11%,  $\epsilon = 1.06 \times 10^4 \text{ L}/\text{mol} \cdot \text{cm}$ . The recovery is 98%~104%. The method was successfully applied to the determination of sulfamethoxazolum in tablets.

**Key words:** sulfamethoxazolum; flow injection; spectrophotometry; modified simplex

(上接第 56 页)

## Synthesis of dichloroglyoxime and analysis

HOU Dang-*she*<sup>1,2</sup>, CHEN Shuan-*hu*<sup>1</sup>, SONG Liang<sup>1</sup>, GAO Quan-*chang*<sup>1</sup>

(1. Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069, China; 2. Qianxian Teachers School, Qianxian 713300, China)

**Abstract:** The stable organic solution of dichloroglyoxime was prepared in high yield by chlorine aerated into the ethylene glycol solution of glyoxime. The content of dichloroglyoxime was determined with standard curve method in ultraviolet spectrophotometry. Dichloroglyoxime is used as industrial antibacterial agents, antiseptics, agricultural chemicals and so on.

**Key words:** dichloroglyoxime; synthesis; UV spectrum; quantitative