

# 采用非水电位滴定法测定 TRODAT-1 盐酸盐含量

李晓敏, 陈正平, 王颂佩, 唐 婕, 刘春仪

(江苏省原子医学研究所 卫生部核医学重点实验室, 江苏 无锡, 214063)

**摘要:** 建立测定 TRODAT-1 盐酸盐含量的非水电位滴定方法。通过选择滴定剂及溶剂体系, 确定适当的滴定剂和溶剂, 增大其滴定终点突跃。研究表明: 以 2 mL 冰醋酸加 18 mL 醋酐为溶剂, 高氯酸-冰醋酸标准溶液(0.02 mol/L)为滴定剂, 以电位法确定滴定终点为最佳实验条件, 样品易溶解, 电位突跃大, 与使用醋酸汞试液相比, 溶液澄清透明, 而且减少了汞污染, 有利于环境保护。该方法具有较高的准确度与精密度, 相对标准偏差(RSD)为 0.29%; 该方法简便、快速、准确, 不需贵重精密仪器, 适用于 TRODAT-1 盐酸盐的质量控制。

**关键词:** 电位滴定法; 非水; TRODAT-1; 醋酐; 测定

中图分类号: O657

文献标识码: A

文章编号: 1672-7207(2009)05-1205-04

## Determination of TRODAT-1 hydrochloride by non-aqueous potentiometric titration

LI Xiao-min, CHEN Zheng-ping, WANG Song-pei, TANG Jie, LIU Chun-yi

(Key Laboratory of Nuclear Medicine of Ministry of Health, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

**Abstract:** A potentiometric titration method in non-aqueous media was developed for the determination of TRODAT-1 hydrochloride. Optimization of experimental conditions was described. The results show that the procedure is based on the volumetric quantitation of TRODAT-1 hydrochloride in a mixture of 2 mL glacial acetic acid and 18 mL acetic anhydride with 0.02 mol/L perchloric acid-glacial acetic acid, and the end-point of the titration is determined potentiometrically. The method is more environment-friendly than in the presence of acetic mercury. The relative standard deviation (RSD) value is found to be 0.29%, which indicates good precision of the proposed method. Furthermore, this method is simple, rapid, accurate and inexpensive, and it does not require expensive equipment. Therefore, this volumetric method can be incorporated into the routine quality control procedures of TRODAT-1 hydrochloride.

**Key words:** potentiometric titration; non-aqueous; TRODAT-1; acetic anhydride; determination

$^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 是一种用于中枢神经系统显像的放射性药物, 配合临床上普遍使用的单光子发射计算机断层仪(SPECT), 为帕金森病的早期诊断及鉴别诊断、病情监测及药物治疗后的疗效观察提供了新的技术手段<sup>[1-6]</sup>。TRODAT-1 盐酸盐是制备  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 的药盒的原料药, 化学名称为 2β-[N, N'-双(2-巯乙基)乙撑二胺基]甲基-3β-(4-氯苯基)托烷盐酸

盐, 属生物碱盐类。由于生物碱盐类在水溶液中的碱性一般较弱, 无法准确滴定, 大多采用非水滴定。非水滴定法作为常用的药品分析方法, 具有灵敏、准确、精密度高、不需要对照品等特点, 广泛用于原料药的含量测定<sup>[7-12]</sup>。中国药典中, 绝大多数有机碱盐酸盐类药物的含量采用加醋酸汞试液的非水滴定法测定, 实验后的排放物对环境的影响较大<sup>[13]</sup>。近年来, 为避

收稿日期: 2008-11-28; 修回日期: 2009-03-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30570518); 江苏省高技术研究计划项目(BG2007603); 江苏省卫生厅科研基金资助项目(H200401)

通信作者: 陈正平(1972-), 男, 江苏洪泽人, 副研究员, 从事放射性药物研究; 电话: 0510-85514482-3523; E-mail: chenzhengping@hotmail.com

免汞的污染,在英国药典、欧洲药典和美国药典中,很多有机碱盐酸盐类药物的含量测定已排除了醋酸汞试液<sup>[14]</sup>。本文作者以高氯酸的冰醋酸溶液作滴定剂,冰醋酸和醋酸酐作样品溶剂,采用非水电位滴定法测定 TRODAT-1 盐酸盐的含量。

## 1 实验

### 1.1 仪器与试剂

实验仪器为:PHS-3C 型精密 PH 计(指示电极为 231-01 型玻璃电极,参比电极为 212-01 型饱和甘汞电极;上海精密科学仪器有限公司制造);10 mL 自动滴定管(精度为 0.05 mL)。

实验试剂为:高氯酸、冰醋酸、醋酸酐、结晶紫,均为分析纯;基准邻苯二甲酸氢钾(上海市海星军工技术开发总公司生产);TRODAT-1 盐酸盐(自制)<sup>[15]</sup>。

### 1.2 试剂的配制与标定

#### 1.2.1 0.02 mol/L 高氯酸滴定液的配制

取无水冰醋酸 750 mL,加入高氯酸(70%~72%) 1.7 mL,摇匀,在室温下缓缓滴加醋酸酐 15.4 mL,边加边摇,加完后再振荡均匀,放冷,加无水冰醋酸适量使溶液体积为 1 L,摇匀,放置 24 h 备用。

#### 1.2.2 高氯酸滴定液的标定

取在 105 °C 干燥至恒重的基准邻苯二甲酸氢钾约 32.0 mg,精密称定,加冰醋酸 2 mL,稍加热使其溶解,放冷,加醋酸酐 18 mL,按照电位滴定法用高氯酸滴定液滴定,并将滴定结果用空白试验校正<sup>[13]</sup>。

1 mL 高氯酸滴定液(0.02 mol/L)相当于 4.084 mg 邻苯二甲酸氢钾。根据本液的消耗量与邻苯二甲酸氢钾的取用量,即可算出本液的浓度。

### 1.3 试验方法

取 TRODAT-1 盐酸盐 20.0 mg,精密称定,加冰醋酸 2 mL,常温搅拌溶解,加醋酸酐 18 mL,按照电位滴定法用高氯酸滴定液滴定,并将滴定结果用空白试验校正<sup>[13]</sup>。每 1 mL 高氯酸滴定液(0.02 mol/L)相当于 3.58 mg  $C_{21}H_{34}ClN_3S_2 \cdot 3HCl$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 滴定剂及溶剂体系的选择

TRODAT-1 盐酸盐的碱性较弱,如果选择某些适

当的非水溶剂为溶剂,增加其表现碱度,以增大其滴定终点突跃,就可以顺利地确定其滴定终点。考虑到冰醋酸较高的凝固点(15.6 °C),且膨胀系数较大(0.001 1/°C),冬季需在空调房间中操作。首先以高氯酸的二氧六环溶液为滴定剂进行样品测定,样品用丙二醇 5 mL+异丙醇 1 mL+二氧六环 6 mL 溶解后滴定,无突跃点;在上述溶剂体系中加入 5 mL 氯仿或冰醋酸后,也无突跃点;样品用冰醋酸 20 mL+醋酸汞 1 mL,冰醋酸 20 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 0.25 mL,冰醋酸 5 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 15 mL,冰醋酸 10 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 15 mL 溶解后滴定,突跃点均不明显,后 2 种溶剂体系空白试验表明有明显的突跃点。随后用高氯酸的冰醋酸溶液为滴定剂进行样品测定,样品用冰醋酸 20 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 0.25 mL,冰醋酸 15 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 5 mL,冰醋酸 10 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 10 mL,冰醋酸 5 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 15 mL,冰醋酸 2 mL+醋酸汞 1 mL+醋酐 18 mL 溶解后,有明显的突跃点,而且随着醋酐加入量的增大,滴定突跃点变得更加明显。同时,空白试验显示,空白消耗量保持恒定,并未随之减小。但在滴定中出现了不溶物,溶液浑浊。

由于在上述溶剂体系中使用醋酸汞试液,实验后的排放物会对环境造成较大的影响,而且在此前试验中,没因醋酐的加入发生乙酰化影响而使测定结果偏低。最终选定以冰醋酸 2 mL+醋酐 18 mL 为溶剂,不加入醋酸汞试液,用高氯酸的冰醋酸溶液进行滴定,样品易溶解,电位突跃大,而且溶液澄清、透明,结果准确。

### 2.2 滴定终点的确定

按以上试验方法,采用指示剂和电位法联合确定滴定终点,发现终点电位突跃时颜色变化(蓝色变为蓝绿色)不明显,且不敏锐。因此,选择电位法确定滴定终点。以二阶微商法计算终点体积  $V_e$ ,并将滴定结果以空白试验进行校正。以批号为 0520 样品的第 1 次测定结果为例,进行电位滴定数据处理,结果如表 1 所示。

在终点体积时,二阶微商为 0。从表 1 可以看出,当滴定体积由 5.60 mL 增加至 5.65 mL 时,二阶微商由负值变为正值,表明终点体积在 5.60~5.65 mL 之间。因此,可以通过下面的比例方程求得终点体积:

$$x = 5.60 + (5.65 - 5.60) \times (-4.800) / (-4.800 - 5.200) = 5.624 \text{ mL.}$$

经计算,得样品含量为 99.02%。

表 1 电位滴定数据

Table 1 Data obtained by potentiometric titration

V/mL	E/mV	$\Delta V/\text{mL}$	$\Delta E/\text{mV}$	$\Delta E/\Delta V/(\text{V}\cdot\text{L}^{-1})$	$\bar{V}/\text{mL}$	$\Delta(\Delta E/\Delta V)$	$\Delta\bar{V}/\text{mL}$	$\Delta^2 E/\Delta V^2$
0	-372	2.00	-79	-39.50	1.000			
2.00	-451	2.00	-91	-45.50	3.000			
4.00	-542	1.00	-57	-57.00	4.500			
5.00	-599	0.25	-19	-76.00	5.125			
5.25	-618	0.15	-21	-140.00	5.325			
5.40	-639	0.10	-21	-210.00	5.450			
5.50	-660	0.05	-12	-240.00	5.525			
5.55	-672	0.05	-16	-320.00	5.575	-80	0.05	-1 600
5.60	-688	0.05	-28	-560.00	5.625	-240	0.05	-4 800
5.65	-716	0.05	-15	-300.00	5.675	260	0.05	5 200
5.70	-731	0.05	-13	-260.00	5.725	40	0.05	800
5.75	-744	0.10	-21	-210.00	5.800			
5.85	-765	0.15	-25	-166.67	5.925			
6.00	-790	0.25	-14	-56.00	6.125			
6.25	-804	0.25	-8	-32.00	6.375			
6.50	-812							

### 2.3 精密度试验

精密称取等量的同一批次 TRODAT-1 盐酸盐样品, 连续测定 5 次, 测定结果的平均值为 98.46%, 相对标准偏差(RSD)为 0.29%。试验结果表明, 采用本方法所得结果重现性好, 精度高, 符合含量测定的质量控制要求。

### 2.4 样品分析结果

分别对 3 批 TRODAT-1 盐酸盐样品进行检测分析, 测定结果如表 2 所示。

表 2 TRODAT-1 盐酸盐样品含量测定结果( $n=3$ )

Table 2 Determination of TRODAT-1 hydrochloride by proposed method

批号	含量/%
0321	98.03
0520	98.83
0522	98.51
平均	98.46

由于非水滴定法所用试剂价格均比水溶液滴定法所用试剂价格昂贵, 而且 TRODAT-1 的合成路线复杂, 成本较高, 因此, 本文选用 0.02 mol/L 高氯酸-

冰醋酸标准溶液作为滴定剂, 样品质量为 20.0 mg。试验结果表明, 本方法稳定可靠, 精密度和准确性高, 符合原料药含量测定的质量控制要求。

以 2 mL 冰醋酸+18 mL 醋酐为溶剂, 避免了醋酸汞试液的使用, 减少了汞污染, 有利于环境保护。

采用电位法指示滴定终点, 以二阶微商法计算终点体积  $V_e$ 。在终点附近, 加入滴定剂的体积应较小且相等, 有利于提高终点确定的准确度<sup>[16]</sup>。

温度变化对滴定介质冰醋酸影响较大(冰醋酸的凝点为 15.6 °C, 膨胀系数为 0.001 1 / °C), 故标定溶液与测定供试品在相同条件下进行, 可避免温度影响, 使测定结果更加准确。

实验体系中水分的存在, 严重影响电位滴定曲线的突跃终点(水呈碱性), 降低终点的灵敏度, 故所有仪器和样品中均不允许存在水分, 所用的试剂的含水量均应在 0.2% 以下, 必要时, 应加入适量的醋酐以脱水。

## 3 结 论

a. TRODAT-1 盐酸盐用 2 mL 冰醋酸及 18 mL 醋酐溶解后, 用 0.02 mol/L 高氯酸的冰醋酸溶液进行滴

定,有明显的突跃点,而且与使用醋酸汞试液相比,溶液澄清透明。同时减少了汞污染,有利于环保。

b. 采用非水电位滴定法可测定 TRODAT-1 盐酸盐的含量。该方法简便快速,准确性高,相对标准偏差为 0.29%,符合原料药含量测定的质量控制要求。

#### 参考文献:

- [1] Mozley P D, Schneider J S, Acton P D, et al. Binding of [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000, 41(4): 584-589.
- [2] Huang W S, Lin S Z, Lin J C, et al. Evaluation of early-stage Parkinson's disease with <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 imaging[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001, 42(9): 1303-1308.
- [3] Tzen K Y, Lu C S, Yen T C, et al. Differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular Parkinsonism by <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001, 42(3): 408-413.
- [4] 赵永飞, 蒋雨平, 陈正平, 等. <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 脑 SPECT 显像对帕金森病诊断[J]. *中国临床神经科学*, 2002, 10(3): 273-276.  
ZHAO Yong-fei, JIANG Yu-ping, CHEN Zhen-ping, et al. Evaluation of the value for <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT imaging of Dopamine Transporter in diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2002, 10(3): 273-276.
- [5] Chou K L, Hurtig H I, Stern M B, et al. Diagnostic accuracy of [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 SPECT imaging in early Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2004, 10(6): 375-379.
- [6] Wang J, Jiang Y P, Liu X D, et al. <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT study in early Parkinson's disease and essential tremor[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2005, 112(6): 380-385.
- [7] Marona H R N, Schapoval E E S. Development and validation of a nonaqueous titration with perchloric acid to determine sparfloxacin in tablets[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001, 52(2): 227-229.
- [8] 付春梅, 刘三康, 李章万, 等. 依达拉封原料药的含量测定[J]. *华西药理学杂志*, 2003, 18(3): 204-205.  
FU Chun-mei, LIU San-kang, LI Zhang-wan, et al. Determination of edaravone[J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 18(3): 204-205.
- [9] 杨始刚. 非水滴定法测定苯唑醇含量的研究[J]. *理化检验-化学分册*, 2004, 40(10): 586-588, 591.  
YANG Shi-gang. Non-aqueous titration of content of 1-phenyl-3-hydroxy-1,2,4-triazole[J]. *Physical Testing and Chemical Analysis Part B: Chemical Analysis*, 2004, 40(10): 586-588, 591.
- [10] LIU Li-hua, GONG Zhu-qing, ZHENG Ya-jie. Determination of dimethylallylamine by titration in nonaqueous solvent[J]. *Journal of Donghua University*, 2004, 21(5): 124-127.
- [11] 蒋 晔, 徐智儒, 田孟军. 非水酸碱电位滴定法测定阿德福韦酯原料药含量[J]. *药学实践杂志*, 2004, 22(5): 291-293.  
JIANG Ye, XU Zhi-ru, TIAN Meng-jun. Determination of the adefovir dipivoxil raw material by nonaqueous acid-base electrolytic titrations[J]. *Journal of Pharmaceutical Practice*, 2004, 22(5): 291-293.
- [12] 杨更亮, 周胜利, 李志伟, 等. 5-氨基咪唑-4-甲酰胺盐酸盐的电位滴定法测定[J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(1): 49-50.  
YANG Geng-liang, ZHOU Sheng-li, LI Zhi-wei, et al. Determination of 5-aminoimidazole-4-carboxamide hydrochloride by potentiometric titration[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2004, 35(1): 49-50.
- [13] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典(第 2 部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.  
Chinese Pharmacopoeia Committee. *Chinese Pharmacopoeia (2st Part)*[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005.
- [14] United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia*[M]. 24th ed. Rockville: USP, 2000.
- [15] 方 平, 陈正平, 周 翔, 等. 多巴胺转运蛋白显像剂 <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2000, 31(6): 244-247.  
FANG Ping, CHEN Zheng-ping, ZHOU Xiang, et al. Synthesis of <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 as dopamine transporter imaging agent[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2000, 31(6): 244-247.
- [16] 开小明. 二级微商法确定弱酸碱电位滴定终点准确度的分析[J]. *安庆师范学院学报: 自然科学版*, 2001, 7(2): 31-34.  
KAI Xiao-ming. An accuracy investigation of second derivative method to determine an end point of weak acid-Bases potentiometric titration[J]. *Journal of Anqing Teachers College: Natural Science*, 2001, 7(2): 31-34.