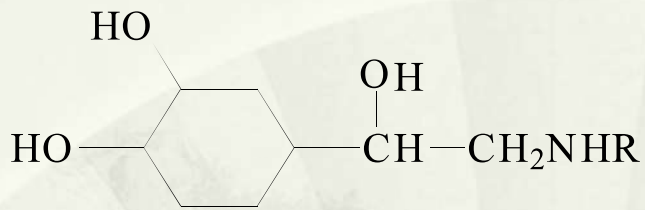


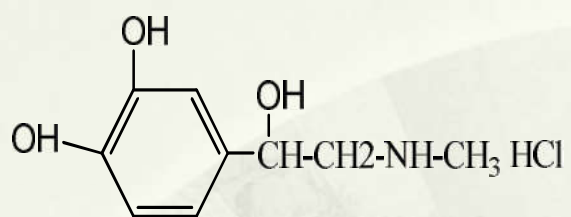
第七章 苯乙胺类拟肾上腺素药物的分析

第一节 结构与性质

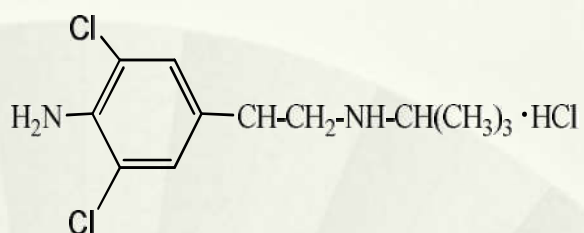


具有烃胺侧链，属于芳烃胺类药物。多数在苯环上有1~2个羟基取代基。

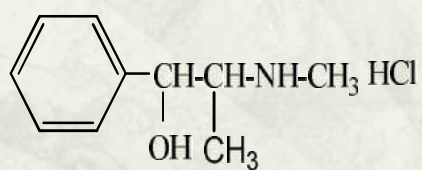
代表药物



肾上腺素



盐酸克伦特罗



盐酸麻黄碱

性质：

1. 酚羟基特性

邻苯二酚或苯酚结构，可与重金属离子络合呈色；易被氧化呈色。

2. 弱碱性

具有羟胺侧链（仲氨），显弱碱性。能与酸成盐。

3. 具有旋光性

具有手性碳原子，具有光学活性。

4. 紫外特征吸收

第二节 鉴别试验

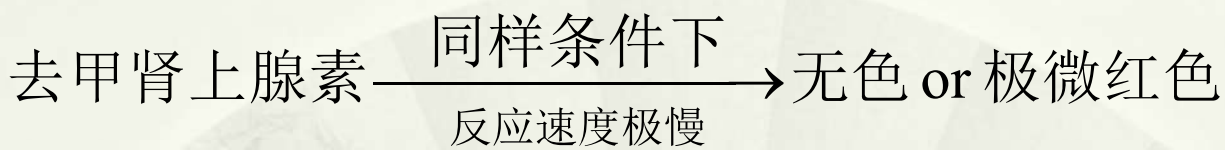
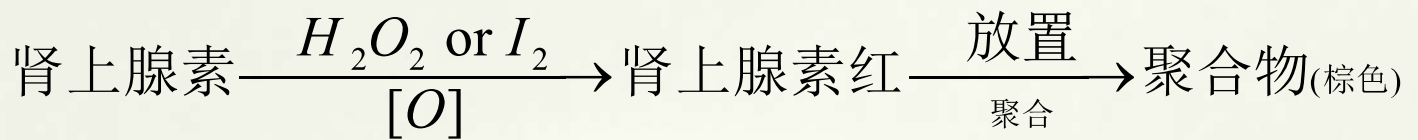
1、三氯化铁反应(酚羟基):

在0.1mol/L盐酸中与 Fe^{3+} 显翠绿色，加氨试液后，显紫色或紫红色

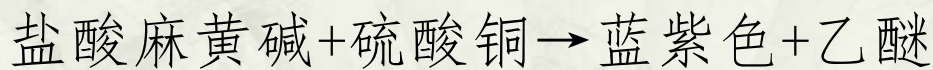
2、甲醛-硫酸反应

本类药物与甲醛硫酸反应生成具有醌式结构的有色物质

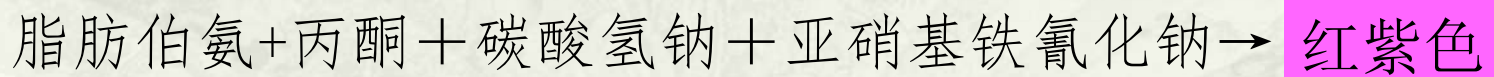
3、还原性反应



4、双缩脲反应：氨基醇结构与硫酸铜的反应



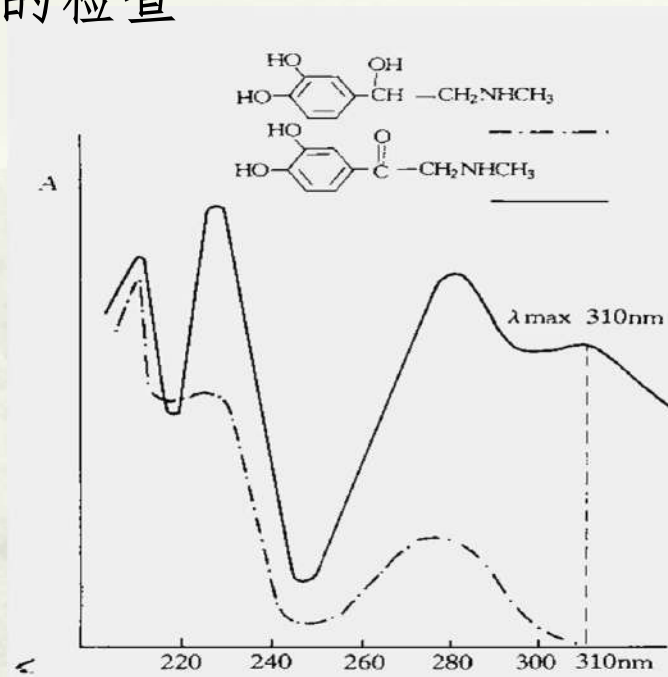
5、与亚硝基铁氰化钠的反应（Rimini试验）



6、紫外分光光度法与红外分光光度法

第三节、特殊杂质与检查

一、酮体杂质的检查



样品 $\xrightarrow{0.05\text{mol/L HCl溶液}}$ \rightarrow 2.0mg/ml的溶液 \Rightarrow 测 A_{310nm}

二、光学纯度的检查

方法：HPLC或HPCE

以高压电场作为驱动力，以毛细管为分离通道，依据样品中各组分之间淌度和分配行为上的差异而实现分离的一种液相分离技术。是经典电泳技术和现代微柱分离技术相结合的产物。

第四节、含量测定

一、非水溶液滴定法

非水溶剂总进行的酸碱滴定法。主要用来测定有机碱及其氢卤酸盐、磷酸盐、硫酸盐、有机酸盐等。

非水溶剂：酸性溶剂-测定有机弱碱，冰醋酸

碱性溶剂-测定有机弱酸，DMF

两性溶剂-兼测酸、碱，甲醇

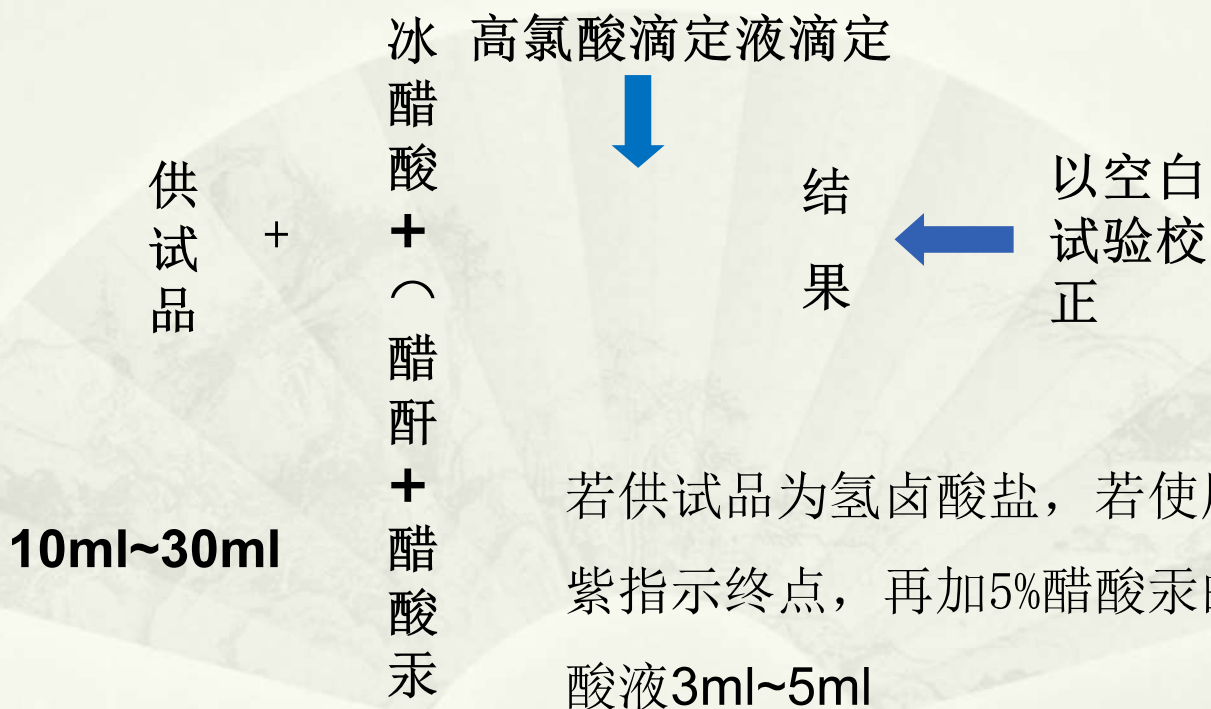
惰性溶剂-甲苯、丙酮等

本类药物分子中侧链脂烃胺显碱性非水碱量法测定。

溶剂：冰醋酸—醋酐；指示剂：结晶紫或电位法；
滴定剂：高氯酸

注意：氢卤酸盐药物若用结晶紫指示终点需用醋酸汞消除干扰；含氨基的药物如果需加入醋酐，应在加入冰HAc溶解放冷后再加醋酐，防止氨基被乙酰化。

(二) 一般方法



(三) 问题讨论

1. 适用范围:

主要用于 $K_b < 10^{-8}$ 的有机碱盐的含量测定。

对碱性较弱的杂环类药物，只要选择合适的溶剂、滴定剂和终点指示的方法，可使 pK_b 为8~13的弱碱性药物采用本法滴定。

一般来说： K_b 为 $10^{-8} \sim 10^{-10}$ 时，宜选冰醋酸作为溶剂；

药物的 K_b 为 $10^{-10} \sim 10^{-12}$ 时，宜选冰醋酸与醋酐的混合溶液；

$K_b < 10^{-12}$ 时，应用醋酐作为溶剂。

另外，在冰醋酸中加入不同量的甲酸，也能使滴定突跃显著增大，使一些碱性极弱的杂环类药物获得满意的测定结果。

2. 酸根的影响:

无机酸类, 在醋酸介质中的酸性以下列排序递减:

高氯酸 > 氢溴酸 > 硫酸 > 盐酸 > 硝酸

(1) 氢卤酸盐的测定:

消除HX干扰的方法: ①加 $\text{Hg}(\text{Ac})_2$; ②或者采用醋酐作溶剂, 电位法指示终点。

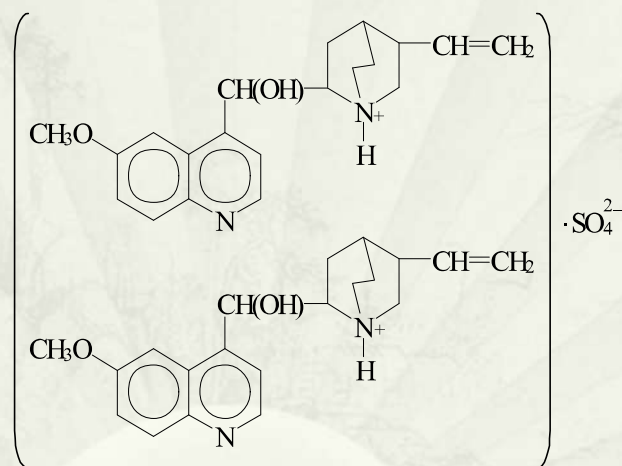


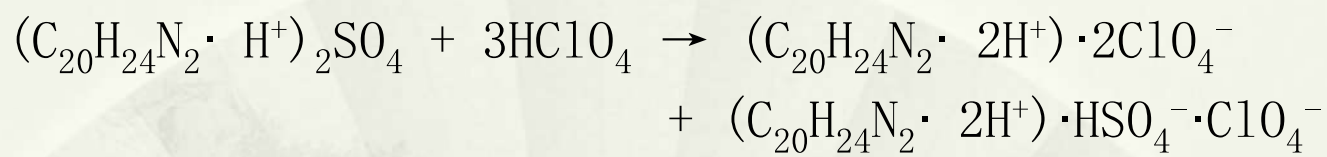
过量(1~3倍)不影响测定结果

(2) 硫酸盐类药物测定

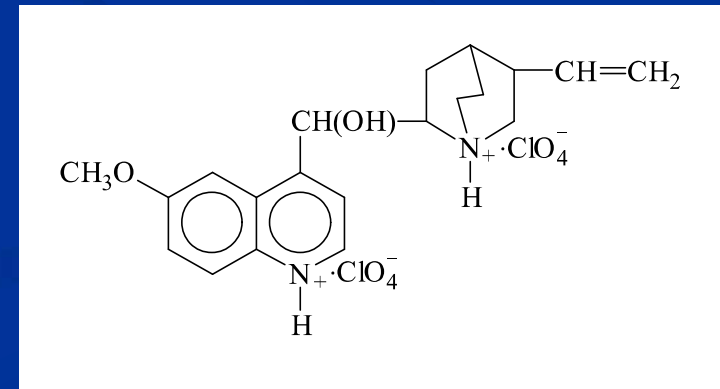
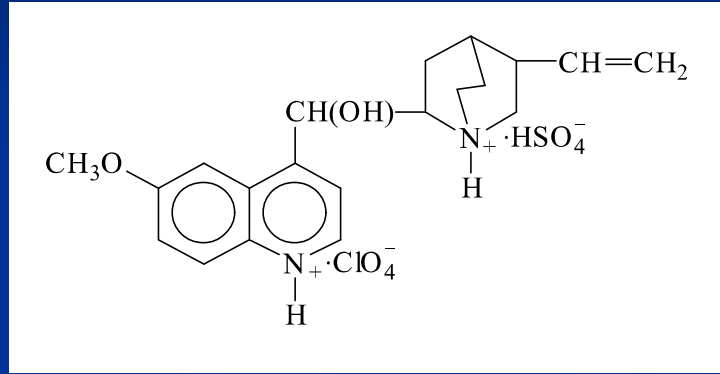
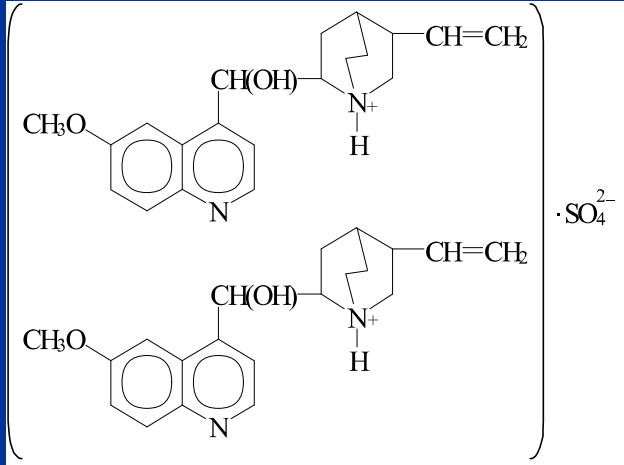
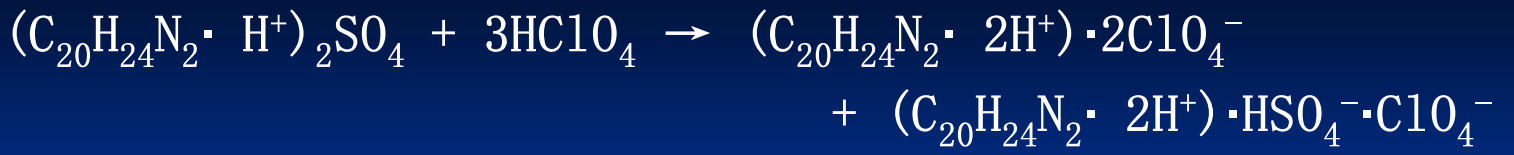
硫酸是二元酸，在水溶液中能完成二级解离，生成 SO_4^{2-} ，但在非水介质中，只显示一元酸解离为 HSO_4^- ，即只供给一个 H^+ ，所以硫酸盐类药物在冰醋酸中，只能滴定至硫酸氢盐，因此可以用高氯酸滴定液直接滴定。

硫酸奎宁测定：奎宁为二元碱，其中喹核碱的碱性较强，可与硫酸生成盐；而喹啉环的碱性极弱，不能与硫酸成盐，而保持游离状态。





Ch. P和USP (24) 都采用此法测定硫酸奎宁和硫酸奎尼丁的含量。



(3) 硝酸盐的测定

硝酸在冰醋酸介质中酸性不强，滴定反应可以进行完全。

但是硝酸具有氧化性可以破坏指示剂使其变色，使指示剂无法指示终点。因此采用非水溶液滴定法测定硝酸盐时，一般不用指示剂法而用电位法指示终点。

3. 滴定剂的稳定性

水的膨胀系数是 $0.21 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{C}$

HAc膨胀系数是 $1.1 \times 10^{-3}/^{\circ}\text{C}$ ，较大，体积随温度变化较大，而且还具有挥发性。

测定样品与标定标准溶液时温度不同，应对浓度进行校正。

$$N_1 = \frac{N_0}{1 + 0.0011 (t_1 - t_0)}$$

配制时，根据HAc和 HClO_4 含水量，加入计算量的醋酐

4、终点指示方法

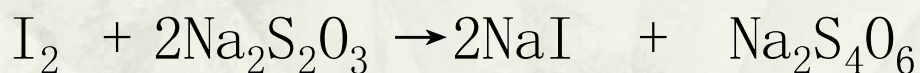
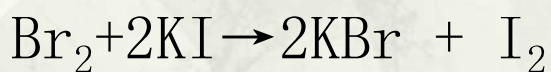
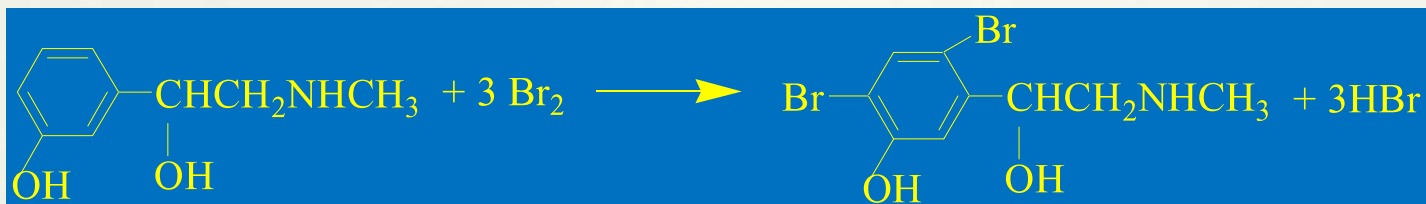
最常用的指示剂是结晶紫，少量电位法

紫 蓝 蓝绿 绿 黄绿 黄
(碱性区) —————> (酸性区)

终点的颜色应用电位法校准。

二、溴量法：以盐酸去氧肾上腺素为例。

1) 原理：



2) 操作要点

- ①游离溴及碘极易挥散，操作过程中防逸失
- ②不能加入太过量的溴液，以防酚羟基氧化或溴化。
- ③平行条件作空白，校正操作中溴及碘挥发。

三、亚硝酸钠法

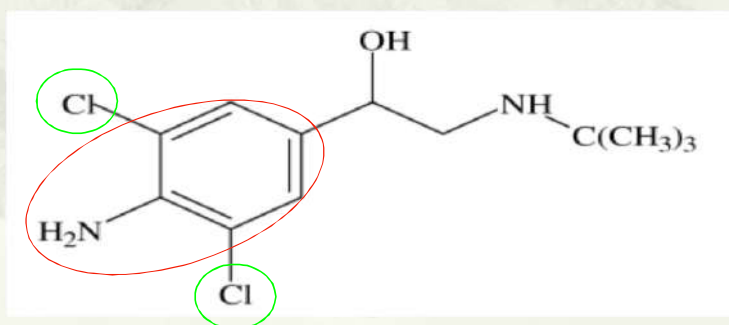
具有芳伯氨基药物，在酸性条件下与 NaNO_2 反应生成重氮盐，根据消耗 NaNO_2 量，计算出含量。盐酸克伦特罗分子结构中含有芳伯胺基，可用此法测定含量。

4、紫外分光光度法与比色法

5、高效液相色谱法

6、体内药物分析

盐酸克伦特罗的测定：



猪肉中克伦特罗、沙丁胺醇、土霉素、四环素残留量的HPLC同时测定方法研究

样品的提取与净化：准确称取10.0g 绞碎的猪肉样品于50mL 离心管中，加入5.0mL 0.01 mol/L EDTA-2Na 和5.0 mL 0.3%磷酸溶液，混匀2 min，超声提取15 min 后加1.0 mL高氯酸（1:1），混匀1 min，于4000r/min 离心15 min，收集上清液。残渣中再加入5.0mL 0.01 mol/L EDTA-2Na、5.0 mL 0.3%磷酸溶液、1.0 mL 高氯酸（1:1），混匀1 min，超声提取10 min，于4000r/min 离心10 min，合并上清液备用。

分别用10mL甲醇、10mL 蒸馏水先后淋洗C18柱，流速为1.0 mL/min。将上述提取液全部过C18柱，流速0.1mL/min 富集，先用6mL 蒸馏水淋洗柱，流速0.2mL/min，再用甲醇洗脱，流速0.2 mL/min，收集洗脱液15mL 于离心管中，于40℃水浴中氮气吹干，用0.1mL 0.01 mol/L盐酸溶解残渣，混匀30s，4000 r/min离心10min，上清液供液相色谱测定。

色谱条件:

流动相: 乙腈: 0.02mol/L

KH_2PO_4 +30 $\mu\text{mol/L}$ EDTA-

2Na (pH=3.5) 梯度洗脱, 0min

(12:88) \rightarrow 6min (22:78);

流速: 1.0 mL/min; 柱温: 40°C;

DAD 检测器波长编

程: 196nm (0~2.8min), 360nm

(2.8~8.5min), 210nm

(8.5~15min); 进样量: 10 μL

