

核磁共振法分析阿司匹林片剂

Joe A. Vinson等 (美国, 华盛顿城华盛顿和杰斐逊学院化学系)

自从1945年发明核磁共振(NMR)光谱技术以来,用这种技术进行结构测定的论文数目,在1958年中其增长速度已超过3000篇。尽管在1958年Reilley就已建立了理论基础,可是应用核磁共振作为定量分析工具的论文,已发表的还不多。本实验的设计就是为了阐明应用核磁共振测定峰面积的手段进行药剂的定量分析。

应用核磁共振进行定量分析的方法有两种:第一种方法是,利用用作分析的混合物的一种单一成分的标准溶液。操作程序是计算核磁共振仪对这种标准溶液的积分响应,然后绘制出未知溶液中存在的全部浓度范围的峰面积的标准曲线。第二种方法是直接把一种参照标准品加到要分析的溶液里。这种内标法的操作程序优于第一种方法,因为它可排除操作过程中由于温度、管子规格和仪器性能的变化所可能产生的积分幅度差异。因为在同一时间、同一溶液中测定标准的和未知的峰面积,这是可能的。内标法优于前法和其它仪器分析方法的另一个主要好处,就是不需要被测化合物的纯对照样品。

对内标的纯度和峰的分离作了适当挑选的实验条件下,把已知量的纯对照品加到所称取的部份样品中,并测定在该化合物中由于各种质子分离的核磁共振峰的面积,就可把样品中一个化合物的重量测定出来。只要保持峰的分离,这种方法就可以扩大运用于复杂的混合物。一种化合物的重量可由下式进行计算:

$$\text{重量未知物} = \text{重量标准物} \times \frac{\text{质子数标准物}}{\text{质子数未知物}} \times \frac{\text{分子量未知物}}{\text{分子量标准物}} \times \frac{\text{峰面积未知物}}{\text{峰面积标准物}}$$

积分峰面积内的质子数都用于计算。

用核磁共振进行药物的定量分析,在1970年和1976年Rackham曾在《塔兰塔》(Talanta)杂志中作过综述。用这种方法分析的化合物到目前为止已超过了50种。根据Rackham的意见, Turczan的研究工作就是要使核磁定量分析作为USP和NF法定分析的代替法。首先用该法进行亚硝酸戊酯的分析最近在NF中收载了核磁共振法比其它药物分析有许多优点:(I)一般较法定的分析方法快,而且很准确,误差小于2%;(II)制备用的样品最少,一般不受赋形剂的干扰;(III)该法具有极佳的专属性,这是法定的方法所不具备的;而且(IV)杂质一般都能用核磁共振法加以鉴别和测定。

片剂中的乙酰水杨酸(ASA)一般都用紫外分光光度法和滴定法分析的。紫外法需要ASA纯样品作标定用,而滴定法如有水杨酸存在时就会得到高的分析结果。

任何一种市售的30、60或100兆赫(MHz)核磁共振仪都可供分析使用。一种改型的(Varian)T-60核磁共振仪可供大学生(研究生)操作使用。

阿司匹林片剂分析方法：用分析天平称取阿司匹林片三片，测定每一片的平均重量。用乳钵把片剂研成粉末，在分析天平上约称量0.3g。再称量事先用乙醇重结晶并干燥过的4,4'-二甲氧基二苯甲酮0.1g。把这些固体放在25ml的锥形烧瓶中，加入2:1的四氯化碳和吡啶的混合液10ml。溶液用磁力搅拌五分钟。其中的淀粉和其它粘合剂成为不溶解的悬浮物，将它离心，除去固体。转移一些上清液到核磁共振管中，加一滴四甲基硅烷(TMS)，并记录核磁共振光谱。在选择最佳积分参数后，把ASA的乙酰基峰和标准的甲氧基峰各五次进行积分，挑选每组最接近的三次峰面积并测定其峰面积的平均值。由上式测定未知的ASA的重量。片剂中ASA的百分含量可由下列公式计算：

$$\%ASA = \frac{\text{NMR计算的 ASA 重量}}{\text{片剂平均重量}} \times 100$$

也可以测定出每片中ASA的英厘重量，并与标示量（常为5英厘）作比较。

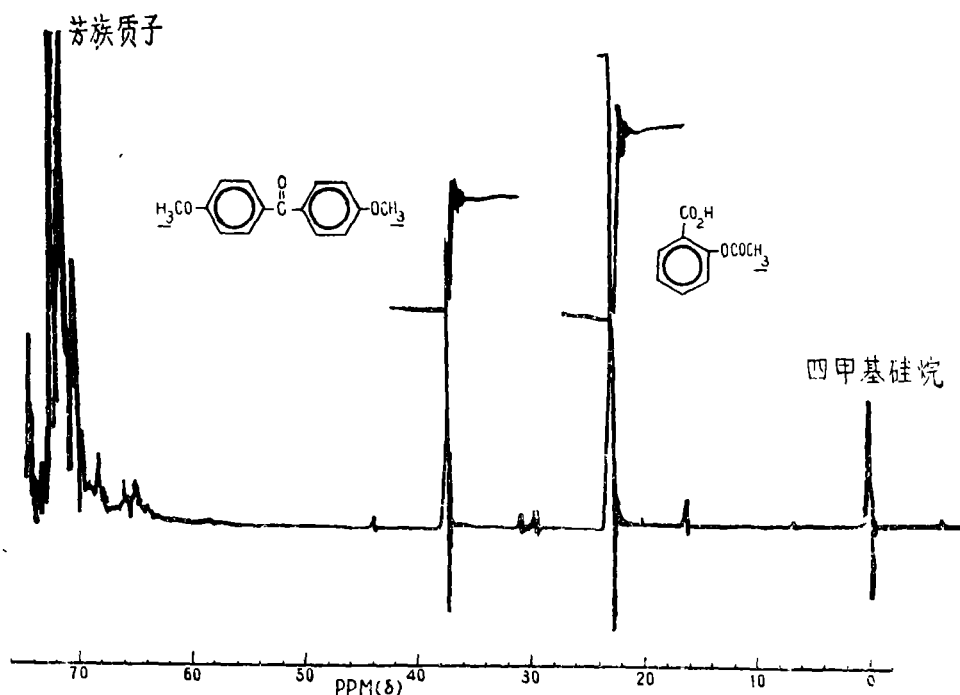


图1 典型的阿司匹林和4,4'-二甲氧基二苯甲酮(溶于四氯化碳/吡啶)的核磁共振谱。划线者表示各种质子产生的相应峰。

结果和讨论

典型的ASA核磁共振谱列于图1中，在较大峰周围对称出现的小峰称为自旋边带的后生现象，并非是由于杂质所致。尽管4,4'-二甲氧基二苯甲酮已用作ASA分析的内标，但还发现如六甲基环状三硅烷 ($\delta = 0.15$) 或安息香酸苄酯 ($\delta = 5.4$) 等也适合定量分析而且作用是同样的。由于片剂中的粘合剂如淀粉和乳糖在氯仿中都是不溶解的，所以未见出现干扰的现象。ASA因分解所产生的任何可察量的水杨酸可以在仪器上出现为苯酚峰，在所分析的

片剂中未发现苯酚峰。

表1 学生用核磁共振法和紫外分光光度法分析ASA片剂的典型结果

类 型	ASA %	
	紫外分析法 ⁺	核磁共振法
纯 ASA	100.0±0.3	100.0±0.4*
牌 号 A	75.2±0.4	76.4±0.3
牌 号 B (儿童用)	96.8±1.1	96.0±1.2
牌 号 C	82.3±0.4	80.5±0.6
牌 号 D	71.3±0.8	71.5±1.1
牌 号 E (含缓冲剂)	61.8±0.5	58.3±0.8

⁺ 参阅 The National Formulary, 14th ed., P. 46.

* 一个学生所做的结果运用三个最好的峰面积积分求得的标准差。

正如表1所示,运用核磁共振法所做的ASA分析,同通常使用的紫外法对比,结果是极佳的。核磁共振法分析的片剂平均误差是1.1%。

这项研究的提出,仅是作为运用核磁共振技术能够进行分析的一个典型例子。原则上,如果有适当的标准品,样品的浓度合适且峰的分离较好,任何分析都可采用这种方法。

[American Journal of Pharmaceutical Education 《美国药学教育杂志》, 42(3):290~291, 1978 (英文)]

郭寿卿译 张紫洞 李修禄校

应用特制薄层层析法避免类脂干扰分离药物的简易方法

Judith M. Bonicamp等

薄层层析法现已广泛地用以检测生物体液中的药物。此法在分析尿液标本时是成功的,但是在分析血样时却受到一些因素的限制。许多药物的血清治疗浓度都低于1 μg/ml,而在层析板上每一斑点检测限度需1 μg以上的药物,因此欲达到薄层检测浓度就需较多血样。除了这个因素以外,类脂的干扰也是一个因素。某些药物血清浓度高,本可以很快用薄层层析法加以检测,但由于在提取药物时某些类脂成份伴随药物进入有机相,类脂常会干扰药物的移动,同时由于许多检测试剂对药物和类脂同样染色,对药物和类脂无法分辨,这样类脂就会掩盖药物的检测。一个常用的除去类脂的方法是先有机溶剂提取血清,然后用稀酸或稀碱将药物转移到水相,再调节pH,浓缩及层析。这种方法工作量大,药物有损耗,且不是所有药物均能运用这种方法。本文介绍一种插入圆盘(disk)法加样,单向双展开快速薄层层析法,可以避免类脂干扰,从血样中检测药物。