维普资讯 http://www.cqvip.com

242-244

第24卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.24 No.3
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

抗病毒新药膦甲酸钠及其制剂的含量测定方法研究

药物化学及生物材料研究室 余 瑜* 靳红卫 胡湘南 严 和
重庆职工医学院药剂科 陈 渝

提 要 膦甲酸钠是一种高效低毒的广谱抗病毒新药。本文研究了膦甲酸钠及其制剂的含量测定方法。其中利用膦甲酸钠强酸弱碱盐(pKb_3为13.51)的性质以非水滴定法直接测定原料药的含量;把有机磷转变成无机磷以钼蓝分光光度法在650nm波长处比色测定制剂(溶液和霜剂)中膦甲酸钠的含量,制剂中其它成分不干扰测定。原料药、溶液和霜剂的平均回收率分别为:99.78%±0.32%、99.94%±0.46%和99.48%±0.50%。

关键词 膦甲酸钠; 溶液; 霜剂; 非水滴定法; 钼蓝法; 分光光度法
中图分类号 R978.7

膦甲酸钠[1]是非核苷类的高效低毒广谱抗病毒药,能抑制病毒的RNA和DNA聚合酶,与其它核苷类抗病毒药相比,副作用少,特别是无骨髓累积毒性。本文采用非水滴定法直接测定膦甲酸钠原料药的含量;采用钼蓝分光光度比色测定其制剂(溶液和霜剂)中膦甲酸钠的含量。方法简便准确、灵敏可靠。

1 试剂与原理

1.1 仪器和试剂

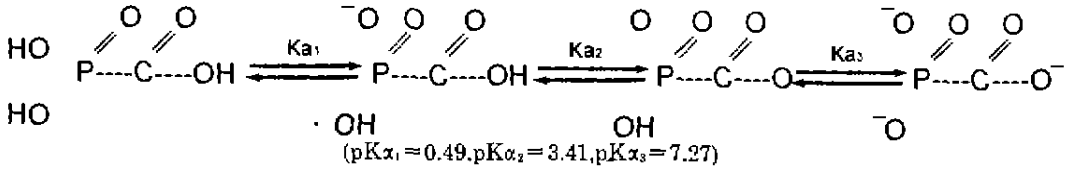
日本岛津265型分光光度计;pHS-2型精密酸度计(上海第二分析仪器厂);玻璃电极(231型);甘汞电极(232型)。

膦甲酸钠对照品(美国Sigma公司);膦甲酸钠原料药[2]、溶液和霜剂(均为自制);其余溶液、指示剂、滴定溶液均按中国药典1990年版二部附录方法配制。

膦甲酸钠对照品溶液制备:精密称取膦甲酸钠对照品30mg,置250ml量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得;1%膦甲酸钠溶液供试品溶液制备:精密称取1%膦甲酸钠溶液供试品置于250ml量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,即得;3%膦甲酸钠霜剂供试品溶液制备:精密称取3%膦甲酸钠霜剂1.0g,用150ml水分三次水浴加热溶化,搅拌、冷却,过滤,收集滤液,转移至250ml量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,即得;空白溶液和空白霜剂供试品溶液制备:配制不含膦甲酸钠空白溶液和空白霜剂,按相应的1%膦甲酸钠溶液供试品溶液和3%膦甲酸钠霜剂供试品溶液方法制备。

1.2 原理

膦甲酸钠为三元强酸弱碱盐,其相应的膦甲酸在水中有三级电离[3],其电离平衡式为:

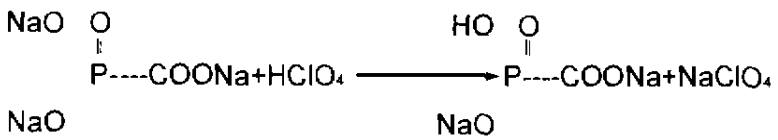


($pK\alpha_1=0.49, pK\alpha_2=3.41, pK\alpha_3=7.27$)

膦甲酸钠的电离平衡式

本品含有6分子结晶水,但在室温和空气中却很稳定[4]。

测定膦甲酸钠原料药含量可在非水溶液中进行。因其酸式第一级电离$PKa_1=0.49$,相当于碱式第三级电离$pKb_3=13.51$,表示碱性很弱。因此可以用冰醋酸作溶剂,醋酐作除水剂,以结晶紫作指示剂,用高氯酸标准溶液直接滴定膦甲酸钠。滴定反应式为:



* 男,1960-01出生,副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

膦甲酸钠制剂(溶液和霜剂)的处方以及操作过程中,未加任何含磷辅料,因此设计选用钼蓝分光光度比色法进行膦甲酸钠制剂的含量测定.即把膦甲酸钠的有机磷分解氧化成无机磷酸盐,在酸性溶液中与钼酸铵反应生成黄色磷钼蓝,再与还原剂如硫酸亚铁或抗坏血酸等反应可被还原成钼蓝,使溶液呈现深蓝色,在650nm波长[5]处比色而测定算出含量。蓝色的深浅与磷的含量成正比。

2 实验方法与结果

2.1 膦甲酸钠原料药的含量测定

2.1.1 方法

精密称取膦甲酸钠0.1g,于冰醋酸10ml和醋酐15ml混合液中溶解,加结晶紫指示剂1滴,用0.1mol/L高氯酸溶液滴定至溶液呈黄绿色,并将滴定结果用空白试验校正。每ml的高氯酸溶液(0.1mol/L)相当于6.398mg的Na_3CO_5P。

2.1.2 测定条件的选择与指示剂终点的确定

以冰醋酸作为非水滴定法的溶剂,由于通常使用的一级和二级冰醋酸都带有少量水分,另外膦甲酸钠也含有结晶水(0.1g膦甲酸钠中含结晶水36mg),如不除去这些少量水分会影响滴定突跃,在终点到达时指示剂变色不敏锐,从而使测定结果不准确,因此加用醋酐作除水剂,但由于膦甲酸钠是盐,醋酐加入过多会使膦甲酸钠在冰醋酸溶剂中溶解度降低。经电位滴定实验表明:为使结晶紫指示剂变色敏锐,并且膦甲酸钠在实验过程中呈溶解状态,冰醋酸与醋酐用量之比以1:1.5为宜(即冰醋酸10ml与醋酐15ml),到终点时指示剂溶液呈黄绿色。同时用4批样品经电位法与结晶紫法含量测定比较,结果基本一致,结果见表1。

表1 电位法与结晶紫法含量测定结果比较

批 号	电位法	结晶紫法
911101	99.58	99.60
911201	99.60	99.61
911202	99.56	99.58
911203	99.64	99.62

2.1.3 回收率试验

分别以干燥至恒重的膦甲酸钠对照品和原料药,依法测定,平均回收率为:99.78%±0.32%(置信度95%)和99.58%(相对标准差0.18%)。

由此,可以认为以非水滴定法测定膦甲酸钠原料药含量的方法是可行的并且准确可靠。

2.1.4 样品测定

依法测定4批(批号为911001,911201,920120和920122)原料药,结果分别为:99.62%,99.66%,99.60%和98.58%,相对标准差分别为:0.14%,0.08%,0.14%和0.10% ($n=3$)。

2.2 膦甲酸钠制剂的含量测定

2.2.1 方法

精密量取膦甲酸钠对照品溶液25ml,置于装有0.1mol/L溴液5ml的100ml量瓶中,振摇15min后加入10%亚硫酸钠溶液使溴液色褪去,用水稀释至刻度,摇匀。精密量取溶液10ml,置于50ml量瓶中,加入硫酸2ml,5%抗坏血酸溶液5ml,4%钼酸铵溶液4ml和水20ml,于沸水浴中振摇10min,冷却,用水稀释至刻度,摇匀。再精密量取25ml,置于100ml量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀。在650nm波长处测定吸收度,计算,即得。并用空白校正。

2.2.2 测定条件的选择

按文献[6]中磷的比色法(即钼蓝法),确定比色波长为650nm。此法要求含磷量控制在0.05~2.0μg/ml范围内,这样才能服从朗伯—比尔定律。精密量取膦甲酸钠对照品溶液依法测定,其结果经回归分析表明:膦甲酸钠溶液浓度与吸收度为一直线关系,相关系数$r=0.9999$,因此认为本方法简便准确灵敏。

2.2.3 回收率实验

用膦甲酸钠对照品按处方分别制成溶液和霜剂,依法测定,平均回收率分别为:99.94%±0.32%和99.48%±0.50%(置信度95%)。

2.2.4 样品测定

依法测定1%膦甲酸钠溶液4批样品,批号为:911201,920120,920122和920201,含测结果分别为:99.86%,99.96%,99.78%和98.76%,相对标准偏差分别为:0.10%,0.12%,0.14%和0.08% ($n=3$);3%膦甲酸钠霜剂依法测定4批样品,批号为:911201,920120,920122和920201,含测结果分别为:99.66%,99.56%,99.68%和99.54%,相对标准偏差分别为:0.15%,0.20%,0.18%和0.10% ($n=3$)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨论

3.1 膦甲酸钠为三元强酸弱碱盐,利用弱碱性质以非水滴定法直接测定,此方法准确可靠。

3.2 膦甲酸钠本身为无色,也无紫外吸收。其制剂也无法以非水滴定法直接测定。膦甲酸钠易溶于水,难溶于有机溶剂。在霜剂的含量测定中用水来抽提膦甲酸钠,分解氧化,再生成磷钼酸(黄色),还原得蓝色溶液,在650nm波长处比色。在依法操作中,由于霜剂中有乳化剂,因此从量瓶中量取霜剂供试品溶液时都要过滤,并且要弃去初滤液,量取续滤液。实验中要以空白霜剂作参比。

3.3 在膦甲酸钠溶液和霜剂剂型中,其它成分不干扰用钼蓝分光光度法在650nm波长处比色测定膦甲酸钠的含量。

参 考 文 献

1. Bo Oberg. Pharmacol Ther 1989,40(2):213
2. 余瑜,等.中国药物化学杂志 1994,4(1):57
3. Warren S, et al.J Chem Soc (B) 1971:618
4. Naqui RR,et al,J Chem Soc (A) 1971:2751
5. 李学骥,主编,医用化学实验技术.西安:陕西科学技术出版社 1986:231

(收稿日期 1998－10－26)

Determination of the antiviral drug trisodium phosphonoformate and its preparations

Yu Yu, et al
Research laboratory of pharmaceutical chemistry and biomaterials

Trisodium phosphonoformate (PFA) is a broad spectrum antiviral drug with low toxicity. Based on the weak basic property of PFA (pK_b 13.51), nonaqueous titration was used for the determination of PFA in solid sample, while molybdenum blue spectrophotometry was adopted for the determination of PFA in solution and cream. The method was not interfered with by additives in preparations. The average recovery of PFA from solid sample, solution and cream was 99.78%±0.32%, 99.94%±0.46% and 99.48%±0.50%, respectively.

KEY WORDS Trisodium phosphonoformate;Solution;Cream;Nonaqueous Titration;Molybdenum Blue; Spectrophotometry