维普资讯 http://www.cqvip.com

(18)

马洛替酯片的比色测定法

生物分析化学教研室 丁 敏
化 学 教 研 室 吕余庆

R446.1

提 要 本文指出用盐酸羟胺—Ni^{2+}与马洛替酯在氢氧化钠存在下，生成有色的马洛替酯异羟肟酸镍配合物进行比色测定马洛替酯片含量的方法。该法测定波长为484nm，平均回收率为97.5%，变异系数为1.8%($n=10$)。该方法具有较高的特异性，且操作简便。

关键词 马洛替酯片；比色法
中图分类号 R446.1

马洛替酯(Malotilate，1、3—二硫杂茂—2—叉—丙二酸二异丙酯)系保肝新药。含量测定方法Takasugi等[1]报导用HPLC和GC—MS法测定血浆和尿中马洛替酯及其代谢产物;Haknsui等[2]将D—和^{13}C一标记的马洛替酯的血和尿中的代谢物用柱色柱法分离，再用GC—MS法测其含量。朱国健报导了紫外分光光度法[3]。国内外尚未见马洛替酯比色法的报导。作者用盐酸羟胺—Ni^{2+}试剂能一步生成茶褐色的异羟肟酸镍配合物，用比色法测定马洛替酯片的含量，特异性高，操作简便。

实 验 部 分

1. 仪器与试剂

(1) 仪器 岛津uv-265自动记录分光光度计。

(2) 试剂 马洛替酯精制品(本校化学教研室合成，经正已烷重结晶)，马洛替酯片(常州第三制药厂)，其它试剂均为分析纯。

2. 马洛替酯测定方法的建立

(1) 溶剂、温度和反应时间对吸光度的影响

在100ml锥形瓶中加入5ml马洛替酯的有机溶剂溶液(每ml含2mg)，4.0mol·L^{-1}盐酸羟胺水溶液20ml、8.0mol·L^{-1}氢氧化钠溶液12.5ml和4.00×10^{-2}mol·L^{-1}二氯化镍溶液2.5ml，按一定的比例加入有机溶剂和蒸馏水，使其总体积为50ml，同时作空白试验。在一定温度的水浴中加热，冷却后，以空白液作参比，在最大吸收波长测定反应液在不同反应时间的吸光度。

由于马洛替酯极难溶于水，在水介质中需加与水混溶的有机溶剂如乙醇、甲醇、乙二醇甲醚或二氧六环等。其中以乙醇较好且价廉。乙醇:水的最佳比为1：4。最佳反应温度为60℃，反应时间25min，测定波长484nm(马洛替酯异羟肟酸镍配合物及其试剂空白的吸收光谱如图1所示)。反应温度愈高，反应愈快，但当高于60℃时，回流现象明显，有机溶剂挥发。混合溶剂中，若有机溶剂比例过低，马洛替酯溶解不好，反应慢，灵敏度低;若有机溶剂比例过大，则试剂有水解和溶剂变浑浊之虞。对不同比例的乙醇-水体系，温度和反应时间对吸光度的影响如图2所示。

(2) 二氯化镍用量对吸光度的影响

精密量取2ml马洛替酯乙醇溶液(每ml含1mg)数份，分别置10ml量瓶中，加4.0mol·L^{-1}盐酸羟胺溶液4ml，8mol·L^{-1}氢氧化钠溶液2.5ml和不等量的4.00×10^{-2}mol·L^{-1}二氯化镍溶液，加蒸馏水至刻度。同时作空白试验。在60℃水浴中加热25min，置冷水中冷却5min后，以空白液作参比，在484nm测吸光度。试验结果表明:当$NiCl_2$试剂用量大于0.4ml，吸光度已达最大值，本实验选用4.00×10^{-2}mol·L^{-1}的

维普资讯 http://www.cqvip.com

$NiCl_2$溶液0.5ml。

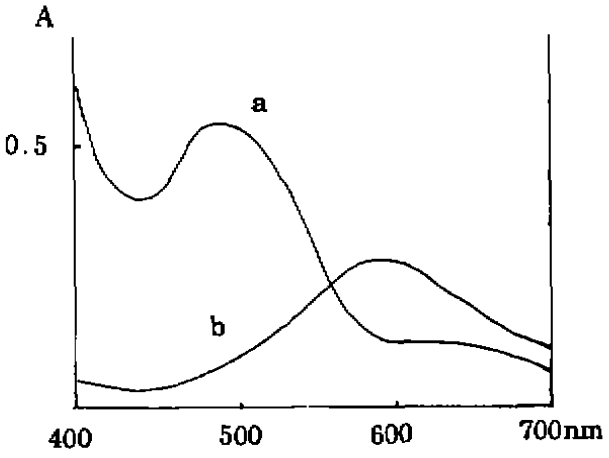


图1 吸收光谱

a.马洛替酯异羟肟酸锦配合物

b.空白洛液

(3) 氢氧化钠用量对吸光度的影响

按(二)操作，唯分别加不等量的8mol.L^{-1}氢氧化钠溶液。试验结果表明:当氢氧化钠试剂为2.5ml时，吸光度达极大值。氢氧化钠过多，吸光度下降，本实验选用8mol.L^{-1}氢氧化钠溶液2.5ml.

(4) 盐酸羟胺试剂用量对吸光度的影响

按(二)操作，唯分别加不等量的4.0mol.L^{-1}盐酸羟胺溶液。试验结果表明:盐酸羟胺试剂3ml～4.7ml吸光度几乎不变。本实验选用4.0mol·L^{-1}盐酸羟胺溶液4.0ml.

(5) 有色配合物的稳定性

考察测定液在25min内吸光度几乎无变化。

(6) 马洛替酯含量与吸光度间的线性关系。

精密量取7.00×10^{-3}mol·L^{-1}马洛替酯溶液分别置10ml量瓶中，加无水乙醇，使成2ml，加4.0mol·L^{-1}盐酸羟胺溶液4ml，8mol·L^{-1}氢氧化钠溶液2.5ml、4.00×10^{-3}mol·L^{-1}二氯化镍溶液0.5ml和蒸馏水10ml。同时作空白试验。在60℃水溶中加热25min。在冷水中冷却5min后，以空白液作参比，在484nm测吸光度。结果如图3所示。标准曲线的线性范围0～11.2μmol/10ml，摩尔吸光系数ε为9.00×10^3L·moL^{-1}·cm^{-1}，线性方程为A＝－1.714×10^{-3}＋8.991×10^{-3}C(C:μmol/10ml)相关系数为0.9998.

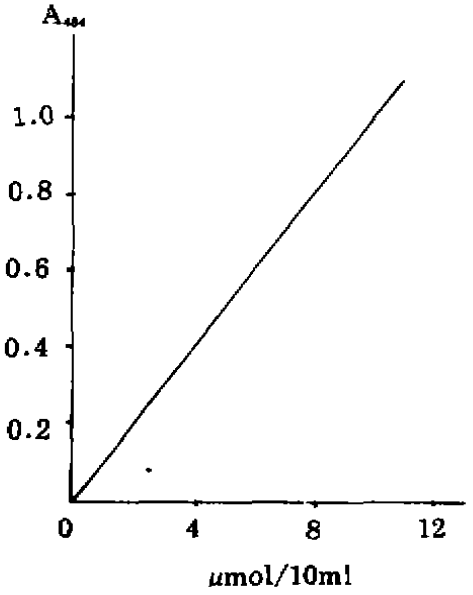


图3 标准曲线

3 马洛替酯片含量的测定

(1) 抽提马洛替酯片的振摇时间

取10片马洛替酯片(每片100mg)，去膜后精密称定，研细，精密称取适量(约相当于50mg马洛替酯)数

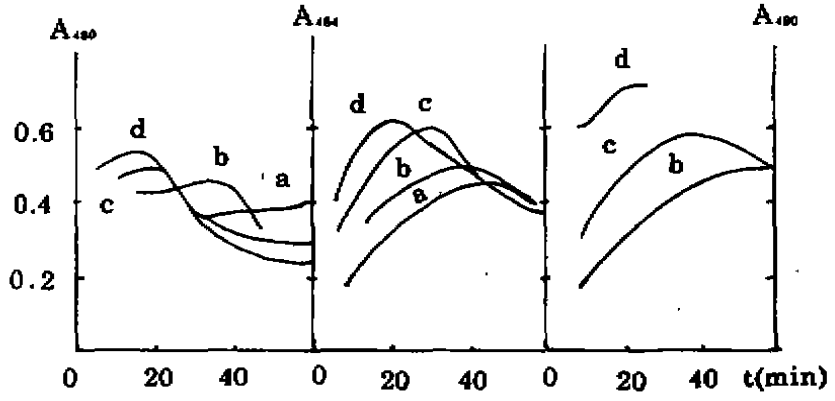


图2 乙醇-水体系温度和反应时间对吸光度的影响

a.反应温度40℃ b.反应温度为50℃ c.反应温度为60℃ d.反应温度为70℃

维普资讯 http://www.cqvip.com

份，置50ml量瓶中，各加无水乙醇25ml，浸渍30min，分别振摇1、3、5和7min后，加无水乙醇至刻度，摇匀，滤过。弃去初滤液，精密量取续液1ml，加1ml无水乙醇，按标准项下操作。测定结果表明：振摇时间分别为1、3、5和7min，吸光度几乎不变。本实验选择振摇时间为3min。

(2) 马洛替酯片含量的测定

取10片马洛替酯片(每片100mg)，去膜后精密称定，研细，精密称取适量(约相当于50mg马洛替酯)，置50ml量瓶中，加25ml无水乙醇，放置30min后，振摇3min，加无水乙醇至刻度，摇匀滤过，弃去初滤液，精密量取续滤液1ml，加1ml无水乙醇，其余操作同标准曲线。测得马洛替酯片含量的平均值为99.7mg/片(n=10)，变异系数为1.5%(n=10)。

(3) 回收率试验

按马洛替酯片(每片100mg)处方，称取辅料适量共十份。分别加50mg马洛替酯精制品，加无水乙醇25ml使其溶解，其余操作同马洛替酯片含量的测定。测得回收率为(99.5±0.3%)。

小　结

1. 肝炎新药马洛替酯的乙醇溶液，在氢氧化钠存在下，能生成有色的马洛替酯的异羟肟酸镍配合物，可用于片剂含量的测定。

2. 本法比测定酯类化合物的通用盐酸羟胺—Fe^{3+}试剂的特异性高(曾试验了12种其它的脂肪族和芳香族酯类化合物均无反应)，且操作更简单。

3. 作者研究了马洛替酯的异羟肟酸镍配合物的组成比，经饱和法、斜率比法和连续变换法等方法研究，至少存在两种以上配合物，但主要为Ni^{2+}与马洛替酯的组成比为1∶1的配合物。

参 考 文 献

1. Takasugi Norio, et al. J Chromatogr, 1985; 324:349
2. Hakusui Hideo, et al. To Mausy Kenkyu kai Koenshu, 1984;9:83
3. 朱国健.医药工业 1987;18:223
4. Fritz Feigl. Sopt Tests in Organianalysis, Sixth, The Sevicerpublishing Cony, London, 1960:249

(收稿日期 1994-01-20)

DRTERMINATION OF MALOTILATE IN ITS PREPARA，IC.. BY SPECTROPHOTOMETRY

Ding Min, et al

Dept. of Anaiytical Chemistry

A new specific reagent, hydroxylamine hydrochlorde -Ni^{2+}, was proposed for the spectrophotometric determination of molotilate (diisopropyl 1, 3-dithiol-2-ylidene malonate). Malotilate, in the presence of sodium hydroxide, reacts with hydroxylamine hydrochloride and Ni^{2+} to form stable brown coordination compounds, in which the ratios of the corresponding hydroxamic acid vs Ni^{2+} were predominately 1∶1. Malotilate could be determined spectrophotometrically at 484 nm, and the molar absorptivity was $900L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ The coefficient of variation for the determination of malotilate preparation was 1.5%(n=10). The meanrecovery for the determination of maltilate preparation was 97.5%(n=10), the coefficient of variation was 1.8%(n=10).

KEY WORDS malotilate; spectrophotomeric; determination