

安乃近的普鲁士蓝分光光度法测定

刘荣森¹,张长水²

(1.河南林业职业学院,河南 洛阳 471002;2.河南科技大学 化工与制药学院,河南 洛阳 471003)

摘要:基于安乃近能将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 与铁氰化钾生成可溶性普鲁士蓝,建立了用可见分光光度法间接测定安乃近的新方法.对反应时间和反应温度进行了优化,安乃近浓度在 $0.06\sim 7.20\ \mu\text{g/mL}$ 范围内具有良好的线性关系,线性回归方程为 $A=0.0218+0.2394 C$ ($\mu\text{g/mL}$),相关系数 $R=0.999$.摩尔吸光系数 $\epsilon=8.4\times 10^4\ \text{L}/(\text{mol}\cdot\text{cm})$.检测限($3\sigma/k$)为 $0.024\ \mu\text{g/mL}$.按照本法对市售安乃近片进行了测定,并进行了回收率实验,平均回收率为 100.8% ,结果令人满意.

关键词:安乃近;普鲁士蓝;分光光度法

中图分类号:O657.32

文献标志码:A

安乃近(Metamizole Sodium),分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{SH}_2\text{O}$,化学名称:[(2,3-二氢-1,5-二甲基-3-氧-2-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]甲烷磺酸钠.安乃近是氨基比林和亚硫酸钠相结合的化合物,易溶于水.安乃近作用于体温调节中枢,使皮肤血管扩张,血流加速,出汗增加,散热加速而降低体温.但该药对人体有较大的毒副作用,可能导致严重的不良反应^[1],故在临床使用时必须严格控制其适用范围和用量.分析测定安乃近的含量对于用药安全具有重要意义.文献已报道的安乃近测定的方法有:液相色谱法^[2-3]、流动注射化学发光法^[4-5]、近红外光谱法^[6-7]、电化学分析法^[8-9]、共振散射法^[10]、荧光猝灭法^[11]、紫外分光光度法^[12]、可见光分光光度法^[13]等,药典规定用碘滴定法^[14].本研究用生成可溶性普鲁士蓝可见光分光光度法测定安乃近的含量.其原理根据安乃近具有较强的还原性,用 Fe^{3+} 将安乃近氧化, Fe^{3+} 被还原为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 与 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 生成可溶性普鲁士蓝,通过测定波长为 $702\ \text{nm}$ 处普鲁士蓝的吸光度,间接测定安乃近的含量.和已报到的测定方法相比,本法灵敏度高,既可以用于药物中安乃近的分析,也可用于血清等生物样品中微量安乃近的测定,且具有仪器普及率高、操作简单、试剂价格低廉且无毒、分析步骤少、灵敏度高、分析速度较快、测定结果重现性好等优点.本法尚未见文献报道.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

TU-1900 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);恒温水浴箱(江苏金坛市环宇科学仪器厂);电子天平(上海奥豪斯仪器有限公司);PHS-3C 型精密酸度计(上海大普仪器有限公司).

安乃近对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100002-201206),用二次蒸馏水溶解配制成 $0.0500\ \text{g/L}$ 标准储备液,置于 $4\ ^\circ\text{C}$ 避光保存(使用前配制);安乃近片(市售);三氯化铁(AR,天津市德恩化学试剂有限公司);加入适量盐酸,配制成 $1.500\times 10^{-3}\ \text{mol/L}$ 溶液(pH 约为 1.0);铁氰化钾(AR,天津市德恩化学试剂有限公司);配制成 $1.500\times 10^{-3}\ \text{mol/L}$ 溶液.

收稿日期:2014-12-23;修回日期:2015-02-23.

基金项目:国家自然科学基金(1105130)

作者简介:刘荣森(1964-),男,河南洛阳人,河南林业职业学院副教授,主要从事物质成分分析研究, E-mail: hnlxddc@163.com.

通信作者:张长水(1964-),男,河南新安人,河南科技大学副教授,主要从事分析化学教学及研究, E-mail: cszhang@haust.edu.cn.

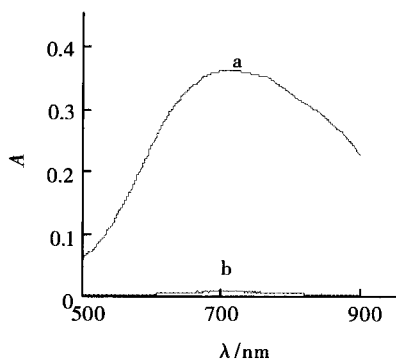
1.2 实验方法

准确移取一定量的安乃近标准溶液或样品溶液于12.5 mL比色管中,加入4.50 mL 1.500×10^{-3} mol/L的 FeCl_3 ,放入60℃水浴中加热20 min,流水冷却至室温,加入2.50 mL 1.500×10^{-3} mol/L的 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$,加水至刻度,摇匀,室温放置25 min,以试剂空白为参比,在702 nm处测定其吸光度。

2 结果与讨论

2.1 吸收光谱

按照1.2实验方法,配制试剂空白溶液.在500~900 nm波长范围内,以水为参比,用TU-1900双光束紫外可见分光光度计扫描了试剂空白的吸收光谱(图1曲线b).以试剂空白为参比,扫描了安乃近与 FeCl_3 加热反应20 min后,再加入 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 生成普鲁士蓝的吸收光谱(图1曲线a).生成的可溶性普鲁士蓝的最大吸收波长为702 nm,而试剂空白在702 nm处吸收很小.故本实验选择以试剂空白为参比,于702 nm处测定普鲁士蓝的吸光度。



普鲁士蓝(a)、空白试剂(b)

图1 吸收光谱

2.2 FeCl_3 氧化安乃近反应条件的优化

考察了 FeCl_3 用量对吸光度的影响(见图2).当 FeCl_3 用量为4.50 mL时,吸光度达到最大,继续增加 FeCl_3 用量,吸光度基本保持不变,说明当 FeCl_3 用量为4.50 mL时已与安乃近反应完全.故本实验选择 FeCl_3 用量为4.50 mL.

考察了反应温度和反应时间的影响,实验证明: FeCl_3 与安乃近反应温度在60℃、反应时间为20 min,溶液吸光度最大。

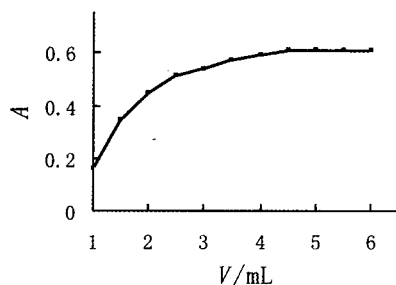


图2 FeCl_3 用量对吸光度的影响

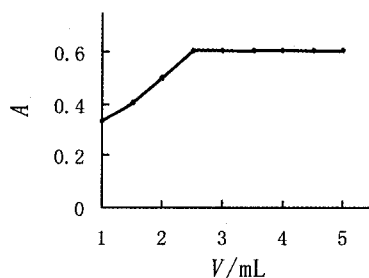


图3 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 用量对吸光度的影响

2.3 生成普鲁士蓝条件的优化

考察了 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 用量对溶液的吸光度(见图3).当 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 用量为2.50 mL时,溶液吸光度最大,继续增加 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 用量,吸光度几乎不变.故选择 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 用量为2.50 mL.

考察了显色时间对溶液吸光度的影响,实验表明:在常温下,当显色时间为25 min时,溶液吸光度达到最大.显色时间再延长,溶液的吸光度几乎不变.故选择显色时间为25 min.

2.4 Fe³⁺对显色的影响

为使安乃近氧化完全, FeCl₃ 需过量加入, 过量的 Fe³⁺ 与 K₃[Fe(CN)₆] 也能显色, 实验了 Fe³⁺ 与 K₃[Fe(CN)₆] 显色对吸光度的影响. 按照 1.2 的实验方法进行的操作(但不加入安乃近). 以蒸馏水为参比, 每隔 5 min 测定其在 702 nm 处的吸光度. 结果表明: 在 5~40 min 溶液的吸光度几乎不变. 故选择以试剂空白为参比, 过量 Fe³⁺ 不影响本实验的测定结果.

2.5 共存组分的影响

在最佳实验条件下, 安乃近的含量为 2.00 μg/mL, 控制相对误差在 ±5% 之内, 对一些常见药物赋形剂(淀粉、糊精、葡萄糖、硬脂酸镁、蔗糖、果糖、滑石粉)和一些常见离子(Na⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Cl⁻)进行了干扰影响的测定. 结果如下: 300 倍的葡萄糖、蔗糖、果糖, 150 倍的淀粉、糊精、硬脂酸镁、滑石粉, 300 倍的 Na⁺、Ca²⁺、Mg²⁺、Cl⁻ 不影响测定.

2.6 工作曲线和检测限

配制一系列浓度的安乃近标准溶液, 根据 1.2 的实验方法测其吸光度并进行线性回归. 安乃近浓度在 0.06~7.20 μg/mL 均具有良好的线性关系, 线性回归方程 $A=0.0218+0.2394C$, 其中 C 为 μg/mL, 相关系数 $R=0.999$. 摩尔吸光系数 $\epsilon=8.4\times 10^4$ L/(mol·cm). 对 11 份安乃近含量为 1.60 μg/mL 的溶液进行了平行实验, 标准偏差为 1.99×10^{-3} , 检测限($3\sigma/k$)为 0.024 μg/mL.

2.7 样品分析及回收率实验

选择了 3 个厂家生产的安乃近片剂, 每个厂家样品取 10 片安乃近研细混匀, 精密称取十分之一的量(相当于含安乃近 0.5000 g), 加水溶解, 转移至 1000 mL 容量瓶中, 再稀释至安乃近含量为 0.0500 g/L. 按照 1.2 的实验方法进行测定, 并与药典法^[14]进行了对照, 结果基本一致, 见表 1. 同时进行了加标回收率实验, 见表 2. 平均回收率 100.8%. 并进行了空白血清中安乃近的加标回收率实验, 平均回收率 99.8%, 见表 3, 结果满意.

表 1 样品测定 ($n=6$)

样品编号	$m_{\text{标示量}}/\text{g}$	$m_{\text{本法}}/\text{g}$	RSD/%	$m_{\text{药典法}}/\text{g}$
1	0.500 0	0.492 2	1.23	0.493 1
2	0.500 0	0.495 8	1.12	0.495 2
3	0.500 0	0.505 3	0.76	0.500 6

表 2 回收率实验 ($n=6$)

编号	$C_{\text{样品含量}}/(\mu\text{g/mL})$	$C_{\text{加入量}}/(\mu\text{g/mL})$	$C_{\text{测定值}}/(\mu\text{g/mL})$	回收率/%	RSD/%
1	1.60	0.40	2.04	101.0	0.98
2	1.60	0.80	2.39	98.8	1.03
3	1.60	1.60	3.24	102.5	0.65

表 3 血清中安乃近的回收率实验 ($n=6$)

编号	$C_{\text{加入量}}/(\mu\text{g/mL})$	$C_{\text{测定值}}/(\mu\text{g/mL})$	回收率/%	RSD/%
1	0.50	0.49	98.0	1.31
2	1.00	1.02	102.0	0.96
3	2.00	1.99	99.5	0.81

3 结 论

建立了测定安乃近含量的新方法. 进行了实验条件的优化. 该法所用仪器普及率高, 试剂便宜, 测定费用低廉, 测定速度较快. 安乃近药片中的辅料及所含离子对测定无干扰. 成功的测定了三个厂家生产的安乃近片的含量. 平均加标回收率为 100.8%, 并进行了空白血清中安乃近的回收率测定, 平均回收率为 99.8%, 结果令人满意.

参 考 文 献

- [1] 雷光远,雷招宝. 安乃近致死死亡 26 例分析[J]. 医药导报,2012,31(11):1517-1521.
- [2] Hamide Z Senyuva, Inci Aksahin, Sureyya Ozcan, et al. Rapid, simple and accurate liquid chromatography-diode array detection validated method for the determination of dipyron in solid and liquid dosage forms[J]. *Analytica Chimica Acta*,2005,547(1):73-77.
- [3] 霍天凤,张延华. HPLC 法测定安乃近片的含量[J]. 中国当代医药,2012,19(11):53-54.
- [4] 张 尼,宋正华. 流动注射化学发光测定尿液和血清中痕量安乃近[J]. 药物分析杂志,2004,24(5):547-550.
- [5] 杨凤珍,张 超,王建宁,等. 流动注射化学发光法对安乃近进行选择定量测定[J]. 光谱学与光谱分析,2004,24(2):145-148.
- [6] Sanches F. A, Abreu R. B, Pontes M. J, et al. Near-infrared spectrometric determination of dipyron in closed ampoules[J]. *Talanta*, 2012,92:84-86.
- [7] 刘雁鸣,蒋秋桃,陈志能,等. 近红外光谱法等三种方法测定安乃近片含量的比较[J]. 中国药事,2011,25(8):813-815.
- [8] Marcos F. S. Teixeira, Luiz H. Marcolino-Juunior, Orlando Fatibello-Filho, et al. Voltammetric determination of dipyron using a N,N'-ethylenebis(salicylideneaminato)oxovanadium(IV) modified carbon-paste electrode[J]. *Journal of the Brazilian Chemical Society*,2004, 15(6):803-808.
- [9] LI Li-jun, CHENG Long-jun, CAI Zhuo, et al. Determination of Metamizole Sodium by Cyclic Voltammetry Under Microwave Activation[J]. *Chemical Research in Chinese University*,2010,26(4):537-540.
- [10] 翟好英,曹 杰,黄成华. 共振散射法测定安乃近含量[J]. 分析科学学报,2014,30(3):413-416.
- [11] 甘晓娟,刘绍璞,刘忠芳,等. 某些芳香族氨基酸作探针荧光猝灭法测定安乃近及其代谢产物[J]. 化学学报,2012,70(1):58-64.
- [12] 李传响,陆国斌,陈欢兰,等. 紫外分光光度法测定安乃近片的含量[J]. 安徽医药,2003,7(4):301-302.
- [13] 杜秋江. Fe³⁺-DAM(二安替吡啉甲烷)法测定安乃近的含量[J]. 淮海工学院学报:自然科学版,2013,22(3):53-56.
- [14] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典(第二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:286-287.

Quantitative Determination of Analgin in Tablets by Prussian Blue Spectrophotometry

LIU Rongsen¹, ZHANG Changshui²

(1. Henan Forestry Vocational College, Luoyang 471000, China; 2. College of Chemical Engineering and pharmaceutics, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

Abstract: Based on our experiments, Fe³⁺ can be reduced into Fe²⁺ by analgin component. The Fe²⁺ can further react with K₃[Fe(CN)₆] to form a soluble compound with Prussian blue. We developed a new method to determine analgin in a drug tablet. After optimization of reaction time and temperature, a good linear relationship was obtained in concentrations of 0.06~7.20 μg/mL. A regression equation was obtained as $A = 0.0218 + 0.2394C$ (μg/mL). A correlation coefficient of 0.999, an apparent molar absorption coefficient of 8.4×10^4 L/(mol·cm), and a detection limit of 0.024 μg/mL were obtained. An average recovery of 100.8% was achieved. Finally, we quantitatively determined the analgin in several drug tablets, and the result is satisfied.

Keywords: analgin; Prussian blue; spectrophotometry