

· 药品检验 ·

化学发光法测定盐酸胺碘酮制剂含量研究

西安医科大学药理学系(西安市, 710061) 汪宝琪 庞志功 周 红 胡晓璐

提要 本文利用碘离子对鲁米诺— H_2O_2 — AuCl_4^- 发光体系的抑制作用, 在盐酸胺碘酮的定量水解条件下, 通过对碘离子的定量测定, 实现对盐酸胺碘酮有效含量的测定, 效果满意。

关键词 化学发光; 盐酸胺碘酮; 水解; 碘离子; 淬灭

盐酸胺碘酮(Amiodarone Hydrochloride), 为临床抗心律失常药, 具有延长心肌传导作用。药典规定本品碘的测定使用氧瓶燃烧法, 盐酸胺碘酮的测定使用高氯酸进行非水滴定。本文首先采用薄层分离法排除游离碘的干扰, 再利用碘离子能够强烈的抑制鲁米诺(Luminol)—过氧化氢(H_2O_2)—四氯合金络离子(AuCl_4^-)发光体系的发光强度, 对盐酸胺碘酮进行定量水解, 用化学发光技术进行静态淬灭测定^[2], 提出了测定盐酸胺碘酮的新方法, 经与药典法用高氯酸进行非水滴定相比, 较结果相近, 而方法的灵敏度却较药典法增大 10^5 倍。

盐酸胺碘酮在 0.1 mol/L KOH 的乙醇溶液中水解可以释放出碘离子, 用测定化学发光的淬灭强度间接测定盐酸胺碘酮的含量, 该法检测的线性范围为 $1 \times 10^{-9} \sim 8 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ 。

实验部分

一、仪器药品

YHF—II型液相化学发光仪(西安无线电八厂)

PHS—2型酸度计(上海第二分析仪器厂)

盐酸胺碘酮标准贮备液 ($1 \times 10^{-3} \text{ mol}$

/L); 精称已干燥至恒重的盐酸胺碘酮对照品 0.0682 g , 用乙醇溶解, 定容至 100 ml 。

盐酸胺碘酮标准水解液 ($1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$): 精称已干燥至恒重的盐酸胺碘酮 0.0682 g , 用乙醇 10 ml 溶解, 加 0.1 mol/L KOH 的乙醇溶液 10 ml , 加热回流 30 min , 将水解液转入 100 ml 量瓶中, 用乙醇定容。使用时再稀释至不同浓度。

鲁米诺贮备液 ($2.5 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$): 称取 4.4 g 鲁米诺和 4 g NaOH 于 500 ml 烧杯中, 加少量水溶解后, 转入 1000 ml 棕色量瓶中定容, 使用时稀释至 $4 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ 。

四氯合金贮备液 ($1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$): 称取 0.2059 g $\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 溶于 10% HCl 中, 加 KCl 1 g 全溶后, 转入 500 ml 量瓶中定容, 使用时稀释成 $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ (调 pH 为 3)。

过氧化氢贮备液 (1 mol/L)

本实验用水均为去离子双蒸水, 所用试剂均为优级纯或分析纯。

盐酸胺碘酮胶囊、片剂: 北京第三制药厂。

二、测定方法

1. 前处理 取本品胶囊 10 粒(或 10 片)精密称定研细, 精密称取适量(约含盐酸胺碘酮 0.2 g), 置烧杯中加入乙醇 10 ml 使盐酸

胺碘酮全溶，用垂熔漏斗过滤、洗涤，将滤液全部转移至 25 ml 量瓶中，用乙醇定容。用微量注射器量取 20 μ l，在硅胶 GF254 薄板上点样，用氯仿—乙醇—乙=胺(4:6:0.15)作展开剂，进行层析分离，同时将标准品点于同一薄层上，刮取与标准品 R_f 值相同的荧光斑点于垂溶漏斗中，用 20~30 ml 乙醇分 3—4 次洗涤，将滤液收集在 50 ml 蒸馏烧瓶中，加 0.1 mol/L KOH 10 ml，回流水解 30 min 后，将水解液转移至 100 ml 量瓶中定容待测。



图 1 盐酸胺碘酮薄层图谱

2. 上机测定

分别取 2.5 mol/L NaCl 溶液 16 ml, 0.1 mol/L 酒石酸氢钠溶液 2 ml, 1×10^{-3} mol/L 四氯合金溶液 1 ml 和系列盐酸胺碘

酮标准水解或样品液于 100 ml 量瓶中，加适量水调 pH 为 3.0，加水定容，作为淬灭试液。

取 4×10^{-3} mol/L 鲁米诺溶液 2 ml、 6×10^{-3} mol/L H_2O_2 溶液 2 ml 和 Na_2HPO_4 —NaOH 缓冲液 (pH = 11.82: 在 50 ml 0.05 mol/L Na_2HPO_4 溶液中，加入 19.45 ml 0.1 mol/L NaOH 溶液，稀释至 100 ml 即得。) 2 ml，由试剂贮瓶入口加入到反应池中，再吸取 1×10^{-5} mol/L $AuCl_4^-$ 溶液 1 ml 加到试样贮瓶中，按动反应扭，由数显器上记录空白发光值。按同样方法，加入上述试剂之外，再给试样贮瓶中补充加入 2 ml 配制好的淬灭试液，振荡 20 S，进行淬灭测定，记录剩余发光值。空白发光值减去剩余发光值即得淬灭值，绘制工作曲线，并求得样品含量。

三、讨论

1. 盐酸胺碘酮水解液的浓度与化学发光强度的关系 盐酸胺碘酮在碱的作用下能水解出 I^- ，而 I^- 可以淬灭鲁米诺— H_2O_2 — $AuCl_4^-$ 的发光反应，化学发光强度随着 I^- 浓度的增加而减弱，甚至被完全淬灭。为了达到既使 $AuCl_4^-$ 溶液过量，易于测定，又使 I^- 在一定范围内对化学发光淬灭强度与 I^- 浓度成线性关系，为此本文对盐酸胺碘酮水解液与 $AuCl_4^-$ 溶液的浓度进行了实验，结果见表 1。

表 1 盐酸胺碘酮水解液与 $AuCl_4^-$ 浓度的关系

盐酸胺碘酮水解液浓度(mol/L)	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-9}
$AuCl_4^-$ 溶液浓度(mol/L)	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-6}
相关系数	0.9969	0.9985	0.9964	0.9979	0.9964	0

实验证明，只有当盐酸胺碘酮水解液浓度与 $AuCl_4^-$ 溶液浓度相差 1—2 个数量级时，才成良好的线性关系。

2. 试样振荡时间的选择

由于 I^- 与 $AuCl_4^-$ 反应可以生成 AuI_2^- [3]，此—价金属离子对鲁米诺发光体

系无催化作用，因此产生发光强度降低的淬灭现象。

实验证明，试样振荡时间在 15~30 S 之间，有较大而稳定的淬灭值，本文选用 20 S 为最佳振荡时间。

3. 最佳实验条件的选择

经过实验本文对化学发光体系的条件进行了优化选择,鲁米诺的最佳浓度为 4×10^{-3} mol/L, 体积 2 ml, H_2O_2 溶液的浓度为 6×10^{-5} mol/L、体积为 2 ml, 试剂的最佳反应介质为 pH=11.82 的 Na_2HPO_4 -NaOH 缓冲溶液。 1×10^{-5} mol/L $AuCl_4^-$ 溶液 1 ml, 试样的最佳介质是 pH=3 的 KCl-HCl 缓冲溶液。

4. 水解转化率的测量

为了使盐酸胺碘酮的水解转化率达到稳定的最高极限值, 本文取 10 ml 盐酸胺碘酮标准贮备液, 加适量 KOH 乙醇溶液, 加热回流, 然后测定不同回流时间内水解转化的淬灭值。实验表明, 当水解反应达到 30~40 min 时, 可以得到稳定的最大淬灭值, 当时间超过 40 min 时, 因 I^- 被氧化而使淬灭值

降低。因此本文为使水解反应完全以 30 min 为宜。

5. 工作曲线

本文选用最佳工作条件, 在盐酸胺碘酮水解液浓度比 $AuCl_4^-$ 溶液浓度小 1~2 个数量级的条件下(见表 1), 可以按数量级分段绘制 $10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L 五条工作曲线, 根据测定样品的需要, 本文仅以 1×10^{-6} mol/L 数量级的工作曲线表示, 相关系数 $\gamma = 0.9985$, 回归方程 $y = 3.35x - 4.47$ (编码 $y = I_{淬}$ $x = 10^\circ C$)

四、结果与回收

本文对盐酸胺碘酮胶囊、片剂的四个平行样品用本法及非水滴定法进行测定, 结果见表 2。

表 2 测定结果

样 品		本 法				非 水 滴 定 法		
		淬 灭 值	相当标示量的百分数	相当标示量的平均百分数	变异系数 (%)	相当标示量的百分数	相当标示量的平均百分数	变异系数 (%)
胶 囊	1	2.84	97.7	97.1	1.37	98.1	97.5	1.84
	2	2.65	95.1			94.8		
	3	2.83	97.5			98.4		
	4	2.86	98.0			98.6		
片 剂	1	3.40	105.1	103.0	1.74	105.4	103.6	2.15
	2	3.10	101.1			103.1		
	3	3.15	101.8			100.5		
	4	3.33	104.1			105.0		

测定结果表明, 本法与药典法用高氯酸进行非水滴定相比较结果相近。北京第三制药厂生产的盐酸胺碘酮片剂和胶囊有效成分的含量均符合国家药典要求。

取样品待测液各 1 ml, 分别加入 2×10^{-6} mol/L 盐酸胺碘酮水解液各 1 ml, 求得回收率见表 3。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国药典二部 1985年版·407
- [2] 林守麟等 分析化学 1988, 16(3):269
- [3] D. B. Paul, Talanta 1978, 25:377

表 3 回 收 试 验

样 品	样品量 (μg)	标 准 加入量 (μg)	测得值 (μg)	回收率 (%)	平 均 回收率 (%)
胶 囊	1	1.49	1.364	2.83	98.2
	2	1.45	1.364	2.78	97.5
	3	1.48	1.364	2.81	97.5
	4	1.49	1.364	2.79	95.3
片 剂	1	1.60	1.364	3.03	104.8
	2	1.54	1.364	2.88	98.2
	3	1.55	1.364	2.86	96.0
	4	1.58	1.364	2.98	102.6

(下转第11页)

(上接第35页)

Determination of Amiodrone Hydrochloride by Chemiluminescence

Wang Baoqi Pang Zhigong

(Department of Pharmacy, Xian Medical University, 710061)

Abstract

The paper was based on Lumion- H_2O_2 - AuCl_4^- luminescence system which was restrained by Iodrole ion. When Amiodrone Hydrochloride was quantitatively hydrolysed, Iodrole ion was Puantitatively determined. Therefore the quantity of Amiodrone hydrochloride has been calculated, and the satisfactory results were obtained.

Key words Chemiluminescence, Amiodrone Hydrochloride, Hydrolysis, Iodrole ion, Ex tinguish.