

抗帕金森病药物依达唑烷的含量测定

刘娅灵 罗世能 谢敏浩 邹 霏 何拥军(无锡 214063 江苏省原子医学研究所,核医学国家重点实验室)

摘要 目的:研究抗帕金森病药物依达唑烷(Idazoxan)的含量测定方法。方法:用非水滴定法,分别用电位法和指示剂法指示终点。并用电位法确定指示剂的变色域。结果:在等电点时指示剂颜色由紫色变为蓝绿色。经 t 检验两种方法没有显著差异。结论:依达唑烷的含量测定可以用非水滴定法,用指示剂指示终点。

关键词 抗帕金森病药物;依达唑烷;非水滴定法

Determination of Idazoxan - A Drug for Anti-Parkinson's Disease

Liu yaling(Liu YL), Luo Shineng(Luo SN), Xie Minhao(Xie MH), ZouPei(Zou P), He Yongjun(He YJ)(Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, State Key Laboratory of Nuclear Medicine, Wuxi 214063)

中国现代应用药学杂志 2002 年 9 月第 19 卷第 7 期

Chin JMAP, 2002 September, Vol. 19 No. 7 • 33 •

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a convenient method for determination of Idazoxan - a drug for anti-Parkinson's disease. **METHOD:** using non-aqueous titration, terminal point of titration is indicated by electric potential and indicator independently, the range of color change of indicator is determined by electric potential. **RESULTS:** Color of indicator changes from purple to blue-green at equivalent potential point. Two methods have no evident difference according to t-test. **CONCLUSION:** Idazoxan can be determined by non-aqueous titration with the terminal point of titration indicated by indicator. **KEY WORDS** Parkinson's disease, Idazoxan, non-aqueous titration

依达唑烷 (Rx-781094), 英文名 Idazoxan, 是由英国 Reckitt&Colman 公司开发^[1]的一种 2-位取代的咪唑啉衍生物, 化学名为 2-[2-(1,4-苯并二噁烷基)]2-咪唑啉。它是一种选择性 α_2 -肾上腺受体拮抗剂, 它调节多巴胺的释放, 增强去甲肾上腺素的转化和释放, 但并不引起直立性高血压, 通过拮抗 α_2 -肾上腺受体显示抗帕金森氏症疗效^[2,3,4]。经 I、II 期临床和目前正在进行的 III 期临床研究表明, 它对帕金森氏症具有很好的治疗作用。因此, 该品被国家医药管理局推荐为有发展前途的新药。我们对依达唑烷进行了研制^[5]。

本文报道依达唑烷的含量测定方法。
依达唑烷的分子结构中含有咪唑啉基, 为一弱碱性基团, 参照中华人民共和国药典上含有同类基团的盐酸可乐定^[6]和盐酸安他唑啉^[7]的含量测定方法, 用高氯酸滴定液进行非水滴定, 用冰醋酸为溶剂, 加入少量醋酸汞试液以消除盐酸盐的影响, 分别用电位法和结晶紫指示剂法确定终点。以电位法为依据确定指示剂的变色域, 并将两法测定结果进行比较。

1 材料和仪器

PHS-3C 型精密 PH 计(上海雷磁仪器厂) 依达唑烷(自制)

2 方法和结果

2.1 电化学法测定含量

2.1.1 测定方法

精密称取依达唑烷 0.15g, 加冰醋酸 20ml 与醋酸汞试液 3ml, 用高氯酸滴定液(0.1mol/L)滴定, 以玻璃电极为工作电极, 饱和甘汞电极(内装氯化钾甲醇溶液)^[8]为指示电极, 电位法确定终点, 并将滴定结果用空白试验校正, 每毫升高氯酸滴定液(0.1mol/L)相当于 24.068mg 依达唑烷。

2.1.2 精密度试验

分别取三个批号的依达唑烷(980406, 980427, 980526), 每个批号各精密称取 5 份, 测其含量, 每批平均含量为 99.47%, 99.26%, 99.18%, 其 RSD 分别为 0.11%, 0.09%, 0.07%。

电位滴定的二次微商图如图 1 所示。

2.2 对照品制备和含量测定

2.2.1 精制品制备

取批号 980406 样品 20g, 用无水乙醇重结晶二次, 得 7.5g 精制品。

2.2.2 精制品含量测定

精密称取 5 份精制品, 用电位滴定法测定含量, 测得其

平均含量为 99.89%, RSD 为 0.07%。所得精制品作为依达唑烷对照品使用。

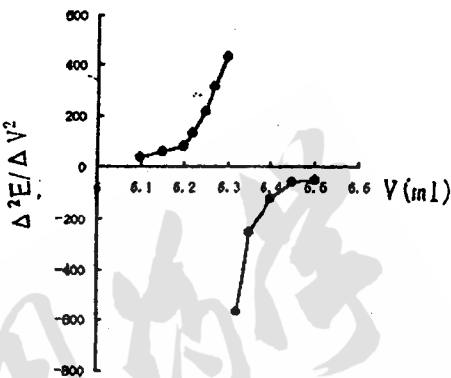


图 1 电位滴定二次微商图

2.3 结晶紫指示剂法测含量

2.3.1 测定方法

精密称取依达唑烷 0.15g, 加冰醋酸 20ml 和醋酸汞试液 3ml, 加结晶紫指示剂 1 滴, 用高氯酸滴定液(0.1mol/L)滴定, 并用电位法指示等电点而确定变色域, 并将滴定结果用空白试验校正, 每毫升高氯酸滴定液(0.1mol/L)相当于 24.068mg 依达唑烷。

2.3.2 测定结果

精密称取批号 980427 依达唑烷 5 份, 记录电位值与溶液颜色以及消耗体积(如表 1 所示)。五份滴定液均是在被滴定液颜色变为蓝绿色时, 电位值发生突跃到达等电点, 因此确定蓝绿色为滴定终点。

表 1 滴定时电位值与指示剂颜色的关系

体积(V) (ml)	ΔV	电位(E) (mv)	ΔE	ΔE/ΔV	Δ²E/ΔV²	指示剂颜色
6.20		-456				紫
6.22	0.02	-462	6	300	133	紫
6.25	0.03	-475	13	433	217	紫
6.27	0.02	-488	13	650	317	蓝紫
6.30	0.03	-517	29	967	433	深蓝
6.32	0.02	-545	28	1400	-567	蓝绿
6.35	0.03	-570	25	833	-253	翠绿
6.40	0.05	-599	29	580	-120	绿
6.45	0.05	-622	23	460		绿

2.3.3 精密度试验

批号 980406, 980427, 980526 样品, 每个批号各精密称取 5 份, 用结晶紫为指示剂, 终点为蓝绿色, 测其含量, 每批平均含量分别为 99.42%, 99.30%, 99.15%, RSD 分别为 0.09%, 0.04%, 0.08%。

电位法和结晶紫法测定含量,结果比较见表2。

表2 电位法和结晶紫法所测含量结果比较

样品批号	电位法所测含量 (%)	结晶紫法所测含量 (%)	两法含量差值 (%)
980406	99.47	99.42	0.05
980427	99.26	99.30	0.04
980526	99.18	99.15	0.03

经t检验两种测定方法得到的含量无明显差异($P>0.05$)。

2.3.4 回收率试验

精密称取已知含量的样品(980406,含量为99.47%)5份,再分别加入精密称取的对照品,测定含量,计算回收率。如表3所示。

表3 指示剂法回收率试验结果

样品编号	样品量 (mg)	对照品量 (mg)	实测总量 (mg)	回收率 %	平均回收率 %
1	0.1021	0.0518	0.1531	99.83	100.04
2	0.1012	0.0507	0.1515	100.09	
3	0.1000	0.0512	0.1510	100.22	
4	0.1008	0.0514	0.1519	100.15	
5	0.1004	0.0507	0.1504	99.89	

3 讨论

本文介绍了用非水滴定法分别用电位法和结晶紫法指

示终点,测定依达唑烷含量。因依达唑烷没有上市对照品,本文用经典客观的电位法测定自制对照品含量,并用电位法确定指示剂的终点变色域。在确定指示剂终点变色域后再对几个批次的样品进行含量测定,结果表明两种方法测定结果无显著差异,并用自制对照品进行回收率测定,均符合要求。因指示剂法操作简便,以后在建立质量标准时,可用指示剂法来确定终点。

参考文献

- Schmidt-M. E, Risinger R. C, Hanger R. Letal; Psychoneuroendocrinology 1997;22(3):177.
- GB 1981:20683776.
- Ghika-J, Tennis-M, Hoffman-E; Neurology, 1991;41(7):986.
- Rascol-U, Arnulf-I, Befel-C *et al*; Mov Discord 1997; 12(1):418.
- 罗世能,刘媛灵,谢敏浩等.抗帕金森病药物 IDAZOXAN 的合成.江苏药学与临床研究,1999年第7卷专刊:22-23.
- 中国药典 2000 年版.二部.2000:558.
- 中国药典 2000 年版.二部.2000:598.
- 中国药典 2000 年版.二部.附录 48.

收稿日期:2002-04-30