

电子计算机在药物容量分析中的应用：水溶性弱酸性药物的含量测定

罗 国 安 于 如 赧

(南京药学院分析化学教研室)

自从五十年代 Gran⁽¹⁾ 对容量滴定曲线采用线性化方法确定终点以来，容量分析终点的确定出现了新途径。经 Ingman⁽²⁾，Johansson⁽³⁾ 等人的改进，采用线性图解法或用计算机计算得到滴定终点。由于此法从电位滴定曲线中获取了较多的信息（一般使用十几个数据点），不必依赖曲线的突跃就能确定终点，使酸碱滴定范围可扩大至稳定常数为 10^{11} 的极弱酸碱。汪葆浚等^(4,5) 曾对此作了介绍和实验。许多常用药物由于酸（碱）性极弱，不能直接进行酸碱滴定而需采用非水滴定或其它方法测定。本文介绍了对一些水溶性弱酸性药物进行酸碱电位滴定，采用线性图解法和计算法确定滴定终点，操作简便快速，所得结果与经典方法比较无显著性差异且精密度良好。

原 理

设溶液中酸的电离平衡为 $HA \xrightleftharpoons[k]{k} H + A$ （省略电荷符号）。 k 为离解常数， K 为稳定常数。

V_0 为滴定开始时试液体积， C_b 为滴定剂当量浓度， V_e 为等当点消耗标准碱液毫升数， V 为加入滴定剂的体积， $\{H\}$ ， $[H]$ ， $[OH]$ 分别表示溶液中氢离子活度、浓度和氢氧根离子浓度。Ingman 等依据滴定体系中存在的电离平衡、质量平衡、当量平衡和电中性平衡推导出以下公式：

$$V_e - V = V \cdot \{H\} \cdot K + \frac{(V_0 + V)}{C_b} \cdot ([H] - [OH]) \cdot (1 + \{H\} \cdot K) \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \text{或} \quad -V_e + V + K \cdot (V \cdot \{H\} + \frac{V_0 + V}{C_b} \cdot [H] \cdot \{H\} - \frac{V_0 + V}{C_b} \cdot [H] \cdot [OH]) \\ + \frac{V_0 + V}{C_b} \cdot ([H] - [OH]) = 0 \end{aligned} \quad (2)$$

上述两式即为酸碱滴定曲线的数学模型。根据滴定过程中一系列 V 和相应的 pH 值，据此模型即可用线性图解法或计算法得出 V_e 值。

实 验 部 分

(一) 仪器和试剂

pH S-2 型酸度计；磁力搅拌器；231 型玻璃电极和 232 型饱和甘汞电极；10 ml 微量滴定管；TI-59 可编程序计算器；CROMEMCO 微处理机。0.1 N NaOH 标准溶液及 1M KCl 溶液均用分析纯试剂及新沸过的冷蒸馏水配制。

(二) 实验步骤

精密称取约 0.5 mmol 的试样, 置于 150 ml 小烧杯内, 加入 10.00 ml 1M KCl 溶液和 90.00 ml 新沸过冷蒸馏水(控制离子强度为 0.1), 溶解后用 NaOH 标准溶液进行电位滴定。采用等量分步加入, 每加入 0.5 ml 后读取相应 pH 值。所得 V—pH 各组数据即可用于计算机。

数 据 处 理

(一) 线性图解法

采用 (1) 式。因玻璃电极测出的是活度, 当离子强度为 0.1 时, 可得 $[H] = \{H\}/10^{-0.08}$ 和 $[OH] = \{OH\}/10^{-0.12}$ (2)。再按式 (1) 进行计算, 求出每一个 V 值所对应的 (V.—V) 值, 以 (V.—V) 为纵座标, V 值为横座标作图, 可得两条直线交于 V 轴上一点, 即为终点体积 V_e (图 1)。

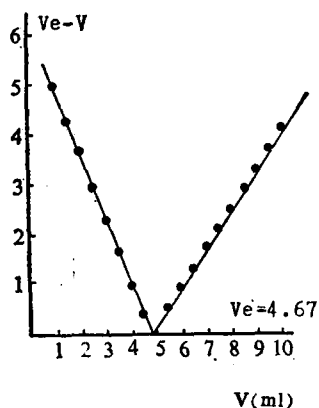


Fig 1. Results from linear graphic method for fluorouracil. The value from non-aqueous titration is 4.770 ml

为简化作图手续, 可用 TI-59 或其它类型可编程程序计算器进行计算来取代作图。这样在滴定同时将滴定数据输入计算器, 算出 (V.—V) 值后自动进行线性回归分析, 滴定完毕即可得出 V_e 。

(二) 计算法

图解法对数据精确度要求并不高, 但需知酸的稳定常数。而在计算法中, 各参数如 K' (表观稳定常数) 及 K_w 等均由计算机自动迭代算得。我们所用处理方法与 Johansson 等⁽³⁾ 论述方法基本相同。因计算法对实验数据及常数值要求尽量符合被测溶液实际情况, 可引进校正系数 f 加以弥补。 $[H'] = 10^{-(pH + \Delta pH)}$ $= [H] \cdot 10^{-\Delta pH} = [H]/f$, 其中 $[H']$ 为实验测得氢离子浓度, $[H]$ 为准确值, 而 $f = 10^{\Delta pH}$, 则式 (2) 可改写为⁽⁴⁾:

$$-V_e + V + \left\{ V \cdot [H'] + \frac{V_0 + V}{C_b} \cdot f \cdot [H']^2 - \frac{V_0 + V}{C_b} \cdot K'_w \right\} \cdot K' + \frac{V_0 + V}{C_b} \cdot \left\{ f \cdot [H'] - \frac{K'_w}{[H']} \right\} = 0 \quad (3)$$

式中 K' 为条件稳定常数, K'_w 为测定条件下水的离子积。

n 对 V—pH 数据代入 (3) 式, 得 n 个方程。计算程序先求出 K' , K'_w 和 V_e 初值, 据 K' 初值将酸分成四类,

1. 强酸 $K' \leq 10$; 2. 次强酸 $10 < K' \leq 10^4$; 3. 弱酸 $10^4 < K' \leq 10^9$; 4. 极弱酸 $K' > 10^9$ 。然后按其分类, 捨去式 (3) 中某一项以简化方程。用最小二乘法将超定方程组转变为正规方程组, 用高斯消去法求解, 多次迭代后求得精确 V_e 值。使用 BASIC 语言编写程序, 框图如图 2 所示, 在 CROMEMCO 微机上运算结果良好。

根据以上实验对某些弱酸性药物测定结果与药典方法进行了比较 (表 1), 结果一致。

讨 论

1. 本法除适用于溶于水的药物外, 药典中规定的略溶于水的药物也可考虑用此法进行滴

Tab 1. Experimental results for weakly acidic water-soluble drugs

| Species | Experimental method | Dissociation constant | | Number of measurements | Average value of content(%) | Relative mean deviation(%) |
|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | | Values from Lit. | Calculated from Eg.(3) | | | |
| Nicotinic acid | Linear graphic method | 1.4×10^{-8} | 1.87×10^{-8} | 6 | 100.4 | 0.12 |
| | Calculation method | | | 6 | 100.5 | 0.17 |
| | Ch P (1977) | | | 6 | 100.4 | 0.20 |
| Boric acid | Linear graphic method | 5.80×10^{-10} | 6.80×10^{-10} | 6 | 100.1 | 0.13 |
| | Calculation method | | | 6 | 100.5 | 0.17 |
| | Ch P (1977) | | | 6 | 100.2 | 0.13 |
| Fluorouracil | Linear graphic method | 1.00×10^{-8} | 1.26×10^{-8} | 5 | 99.59 | 0.10 |
| | Calculation method | | | 5 | 99.95 | 0.12 |
| | Ch P (1977) | | | 10 | 99.09 | 0.50 |
| | USP XX | | | 10 | 99.74 | 0.28 |
| Pilocarpine nitrate | Linear graphic method | 7.08×10^{-8} | 6.76×10^{-8} | 7 | 100.5 | 0.23 |
| | Calculation method | | | 7 | 99.93 | 0.19 |
| | BP 1980 | | | 5 | 100.0 | 0.23 |

* Recrystal

Tab 2. Distribution of contents for 50 random-data sets

| | | | | | | |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Range of contents (%) | 99.4~99.5 | 99.5~99.6 | 99.6~99.7 | 99.7~99.8 | 99.8~99.9 | 99.9~100.0 |
| Frequencies | 2 | 1 | 2 | 3 | 6 | 9 |
| Range of contents (%) | 100.0~100.1 | 100.1~100.2 | 100.2~100.3 | 100.3~100.4 | 100.4~100.5 | 100.5~100.6 |
| Frequencies | 10 | 10 | 5 | 1 | 0 | 1 |

Note: True value of content is 100%

定。

2. 稳定常数K值的准确性在一定范围内仅引起直线斜率改变,并不影响 V_e 的准确性。故线性图解法中所需K值用手册查得的理论值即可。如查不到K值,也可采用 $\frac{1}{2}V_e$ 法从滴定数据中求得。因 $K = \frac{[HA]}{[H][A]}$,当 $V = \frac{V_e}{2}$ 时, $[HA] = [A]$,即 $\lg K = \text{pH}(\frac{1}{2}V_e)$ 。实际使用时,从滴定数据中大致估计出 V_e 值,再用内插法求得 $V_e/2$ 时的pH值即可得K。对图

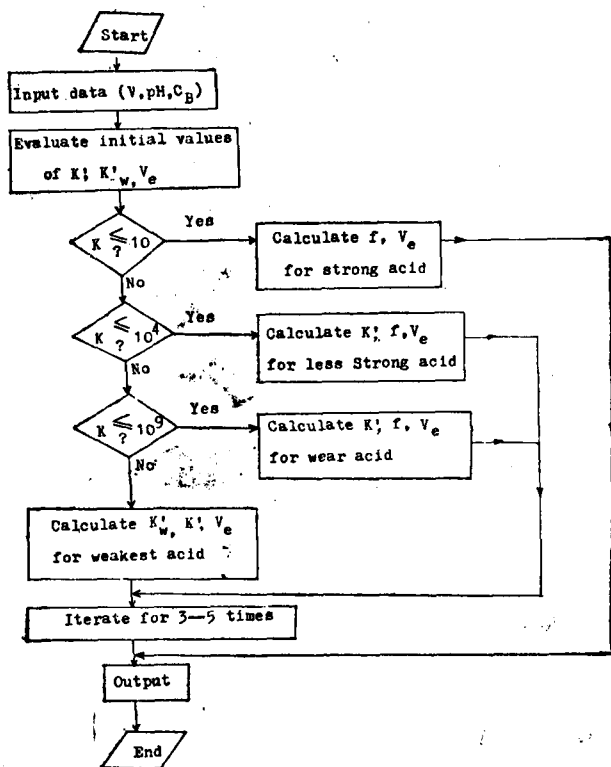


Fig 2. Main scheme for direct calculation method

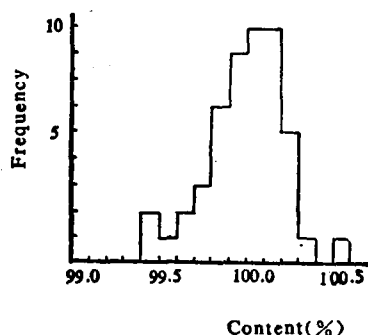


Fig 3. Histogram of frequencies for 50 random-data sets

解法而言，这样估出的粗略的 K 值并不明显影响 V_e 值。

3. 对图解法而言，采用等当点前的 V - pH 数据 (约九个数据点) 已足以得出良好结果。但在某些情况时 (如烟酸)，前面数点数据明显偏离直线，经舍弃后所得结果良好。

计算法因对数据精度要求较高，故测得实验数据不能简单地全部输入。实验表明，当样品浓度为 $5 \times 10^{-3} N$ 时 (即取样量为 0.5 mmol，初始体积为 100 ml，约消耗 0.1 N NaOH 标准溶液近 5 ml)，加入滴定剂 2.0 ml 的 pH 值作为读数起始点，即可避免偏差大的数据进入计算。为保证精确度，数据组数不能太少。一般说来，从距离等当点前 3 ml 开始读取 pH 值，再加上等当点后四个实验点数据进行计算即可。

4. 为了研究实验数据测定误差对所得结果产生的影响，我们用数学方法来模拟实际过程，即用蒙特卡罗方法 (Monte Carlo method)⁽⁶⁾ 代替大量重复实验进行了此项工作。

电位滴定中， pH 值的测定由于影响因素较多，与滴定体积相比误差要大得多。因 pH 值是直接测量值，可以为其分布服从正态分布。我们选择了氟脲嘧啶的一次测定为例，设定 pH 测定值的均方差 δ 为 0.01，在微机上用所编写的蒙特卡罗模拟计算程序，产生了 50 套正态分布的 V - pH 随机数据，再用计算法计算，所得结果列于表 2 及图 3。可看到 pH 值均方差为 0.01 时，计算法所得结果在理论值 (100%) $\pm 0.3\%$ 区间内为 86%；在理论值 $\pm 0.5\%$ 区间内为 94%；可见其精度较高。

5. 线性图解法扩大了酸碱滴定范围，使某些极弱酸性的药物也能以水作介质进行直接滴定。设备简单，准确度和精密度均达要求。如用小型可编程序计算器，则滴定完毕便能得出

V. 值, 便于在现阶段推广使用。随着微机的普及使用, 计算法的使用也成为易事。

关键词 计算机; 硝酸毛果芸香碱; 线性滴定法; 烟酸; 硼酸; 氟脲嘧啶; 蒙特卡罗法

致谢 吴桥、朱世安同志分别对样品测定及计算工作给予帮助

参 考 文 献

1. Gran G. Determination of the equivalence point in potentiometric titrations. Part II. *Analyst* 1952; 77:661.
2. Ingman F and Still E. Graphic method for determination of titration end-points. *Talanta* 1966; 13:1431.
3. Johansson A and Johansson S. Automatic titration by stepwise addition of equal volumes of titrant. Part III. *Analyst* 1978; 103:305.
4. 汪葆浚等. 用直线法确定酸碱滴定终点的概况介绍. *分析化学* 1980; 8:485.
5. 汪葆浚等. 线性作图法求混合酸中各组分酸的含量. *分析化学* 1982; 10:618.
6. 李锡璋. 实验的数学处理. 北京: 科学出版社, 1980:325.

THE APPLICATION OF COMPUTER TO VOLUMETRIC ANALYSIS OF DRUGS: THE ASSAY OF WEAKLY ACIDIC WATER-SOLUBLE DRUGS

LUO Guo-An and YU Ru-Gu

(Division of Analytical Chemistry, Nanjing College of Pharmacy)

ABSTRACT A mathematical treatment for the determination of equivalent points in potentiometric acid-base titration is presented. The detection of end point of titration by means of linear graphic method and calculation method is recommended. Weakly acidic drugs with stability constants ranging from $10^7 \sim 10^{10}$ have been titrated. Some weakly acidic water-soluble drugs (nicotinic acid, boric acid, fluorouracil, pilocarpine nitrate) have been determined. This method is simple and convenient to operate. The accuracy and precision meet the requirements. Monte Carlo method has been employed to study the effect of error in pH data on the results.

Key words Computer; Linear titration; Nicotinic acid; Boric acid; Fluorouracil; Pilocarpine nitrate; Monte Carlo method