

系数倍率导数光谱法和等导数值导数 光谱法测定息热痛注射液中盐酸 异丙嗪和对乙酰氨基酚

林黎明

(山东省潍坊市药品检验所)

提要 本文提出了系数倍率导数光谱法和等导数值导数光谱法用于混合组分体系测定的基本原理和实验方法。并试用本法消除盐酸异丙嗪、对乙酰氨基酚、维生素C及附加剂之间的相互干扰,从而分别测定了息热痛注射液中的盐酸异丙嗪、对乙酰氨基酚的含量,其平均回收率分别为: $99.99 \pm 0.53\%$ (CV) 和 $99.84 \pm 0.91\%$ (CV)。其精密性、准确度均较满意。

关键词 系数倍率导数光谱法; 等导数值导数光谱法; 盐酸异丙嗪; 对乙酰氨基酚

息热痛注射液为一新的国产复方解热镇痛药,是由对乙酰氨基酚、盐酸异丙嗪为主药,并加适量维生素C,另加有适量增溶剂丙二醇和其它附加剂而组成的复方注射剂。由于多组分共存,相互干扰,其吸收光谱严重重叠。采取分离方法,则操作较繁。用导数光谱不经分离直接测定,其二阶导数光谱只能消除部分干扰,其它各组分的二阶导数光谱仍然互相重叠,使该法的应用受到限制。本文提出用系数倍率导数光谱法和等导数值导数光谱法,以排除导数光谱之间的重叠,从而获得定量信息,同时测定息热痛注射液中的低含量成分盐酸异丙嗪和主药对乙酰氨基酚获得满意结果。本文试图将导数光谱作为一独立的光谱体系而再运用其它数学方法获取定量信息,并在导数光谱应用的方法学方面探索一种新的途径。

原 理

系数倍率导数光谱法的基本原理如图1所示。设在波长 λ_1 , λ_2 处,二组分溶液中待测组分和干扰组分的导数光谱(一阶导数或二阶导数)仍然互相重叠,其导数值分别为 D_1 , D_2 , D'_1 , D'_2 。如果干扰组分在此两波长处导数值的比值等于 K , $\frac{D'_1}{D'_2} = K$, 即 $KD'_2 - D'_1 = 0$ 。

若在其混合物的导数光谱中,此两波长处导数光谱的导数值分别为 $D_1^混$, $D_2^混$, 则令 $\Delta D = KD_2^混 - D_1^混$, 根据加合性原理,可知, $\Delta D = K(D_2 + D'_2) - (D_1 + D'_1) = (KD_2 - D_1) + (KD'_2 - D'_1) = KD_2 - D_1$

$$\text{设 } D_1 = \frac{dA_1}{d\lambda} = \frac{de_1}{d\lambda} \cdot CL; D_2 = \frac{dA_2}{d\lambda} = \frac{de_2}{d\lambda} \cdot CL$$

$$\text{则有: } \Delta D = K \cdot \frac{de_2}{d\lambda} \cdot CL - \frac{de_1}{d\lambda} \cdot CL$$

$$= \left(K \cdot \frac{de_2}{d\lambda} - \frac{de_1}{d\lambda} \right) \cdot CL$$

故: $\Delta D \propto C$, 当 $K=1$ 时则为等导数值法。在三组分混合液中的导数光谱中, 波长对 λ_1 和 λ_2 的确定, 应选择两干扰组分导数光谱上的等比例点, 即应 $K = \frac{D_1'}{D_2'} = \frac{D_1''}{D_2''}$ 。

方法和结果

一. 仪器与试剂

岛津 UV-210 A 型分光光度计, DES-2 型导数附件。对乙酰氨基酚(苏州勤建制药厂)、盐酸异丙嗪(丹东制药厂)、维生素 C(济南制药厂); 丙二醇(西德)、95% 乙醇(AR, 潍坊市化工研究所); 息热痛注射液(潍坊市制药厂)。

二. 实验条件的选择

(一) 吸收光谱的绘制

以水为溶剂, 按注射液的处方比例, 配制各组分的溶液及其相应浓度的混合液, 分别从 400 ~ 200 nm 进行扫描。其紫外吸收图谱见图 2。

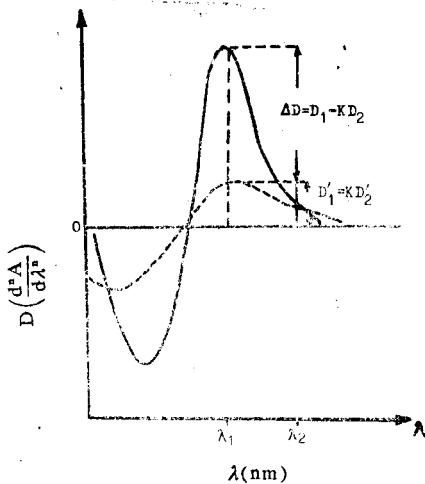


Fig 1. Principle of signal multiplier derivative spectrophotometry.

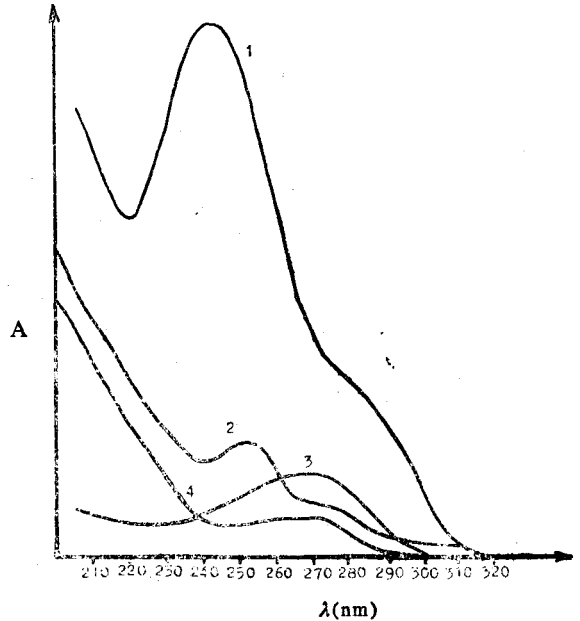


Fig 2. Absorption spectrum of paracetamol, promethazine HCl, vitamin C and propylene glycol. 1. Paracetamol (15 $\mu\text{g/ml}$); 2. Promethazine HCl (1.0 $\mu\text{g/ml}$); 3. Vitamin C (3.2 $\mu\text{g/ml}$); 4. Propylene glycol (0.3%).

(二) 盐酸异丙嗪测定条件

用系数倍率二阶导数光谱对盐酸异丙嗪进行测定。盐酸异丙嗪在水中极易溶, 选用水为溶剂, 其吸收光谱 24 h 稳定。由于盐酸异丙嗪在处方中是低含量成分, 本文采用标准加入法测定⁽¹⁾, 以提高测量准确度。其它组分按处方比例配制。在 UV-210 A 型分光光度计及导数附件上进行二阶导数光谱测定条件的选择。其二阶导数光谱如图 3。

1. 波长间隔 ($\Delta\lambda$) 的选择 $\Delta\lambda = 2 \text{ nm}$, 其导数光谱峰形较为特征, 符合测量要求。

2. 测定波长对的选择及 K 值的确定 由图 3 可见, 通过二阶导数光谱, 排除了丙二醇对盐酸异丙嗪测定的干扰, 但对乙酰氨基酚和维生素 C 的导数光谱仍然与之重叠。因此无

法量取定量信息。配制高、中、低三种浓度的对乙酰氨基酚溶液和维生素 C 溶液，绘制二阶导数光谱，选择盐酸异丙嗪的峰尖处的波长为测定波长 λ_1 ，在此处量取对乙酰氨基酚和维生素 C 的导数值 D'_1 、 D''_1 。然后每隔 1 nm 逐点测量其导数值，按 $K = \frac{D'_1}{D'_2} = \frac{D''_1}{D''_2}$ 计算 K 值。选择两干扰成分 K 值相等的波长对。 λ_1 为 256； λ_2 为 270。K=1.31。以 $\Delta D = D_{256} - K \cdot D_{270}$ 作为定量信息。

3. 其它条件 扫描区间 300~200 nm，狭缝为 1 nm，量程范围为 $\pm 3 \text{ ABS} \times 5$ ；扫描速度 100 nm/min。

(三)对乙酰氨基酚测定条件

对乙酰氨基酚在热水和乙醇中易溶，在水中微溶⁽²⁾，选用 95% 的乙醇为溶剂，其吸收光谱在 24 h 内稳定。按处方比例配制各组分相应溶液。绘制二阶导数光谱 (图 4)。

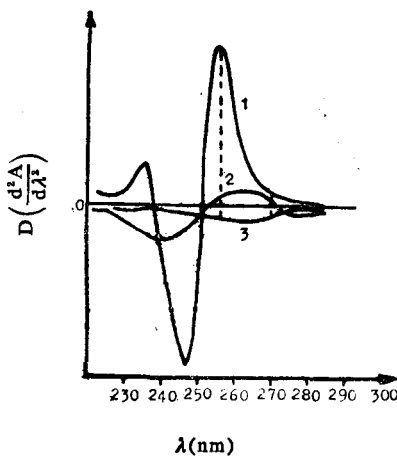


Fig 3. Second derivative spectrum.

1. Promethazine HCl(13.4 $\mu\text{g/ml}$);
2. Paracetamol(11.6 $\mu\text{g/ml}$);
3. Vitamine C(3.05 $\mu\text{g/ml}$).

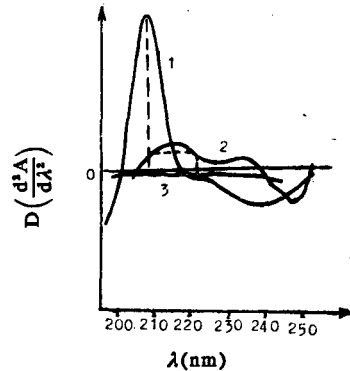


Fig 4. Second derivative spectrum.

1. Paracetamol (14.66 $\mu\text{g/ml}$);
2. Promethazine HCl(1.2 $\mu\text{g/ml}$);
3. Vitamine C(3.05 $\mu\text{g/ml}$).

1. 波长间隔 ($\Delta\lambda$), $\Delta\lambda = 2 \text{ nm}$ 。

2. 测定波长对的确定 在干扰组分盐酸异丙嗪和维生素 C 的二阶导数光谱上，选取对应于 λ_1 、 λ_2 的两点，使之同时满足 $\left(\frac{d^2A}{d\lambda^2}\right)_{\lambda_1} = \left(\frac{d^2A}{d\lambda^2}\right)_{\lambda_2}$ 。本试验由二阶导数光谱图中精确选取两波长为： $\lambda_1 = 208 \text{ nm}$ ； $\lambda_2 = 222 \text{ nm}$ ，以对乙酰氨基酚导数光谱的 $\Delta D = D_{\lambda_1} - D_{\lambda_2}$ 为定量信息。

3. 其它条件同盐酸异丙嗪测定条件。

三、线性试验和回收率测定

(一)盐酸异丙嗪

1. 浓度与 ΔD 的线性关系 精密量取盐酸异丙嗪溶液 (470 $\mu\text{g/ml}$) 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 ml 分别置 50 ml 容量瓶中，用水稀释至刻度，并作空白对照。按二 (二) 项下二阶导数条件绘制光谱图，同时以适量丙二醇稀释液的二阶导数图谱作为基线(其二阶导数图谱为一直线)，测量 λ_1 256, λ_2 270 nm 处的导数值，按 $\Delta D = D_1 - K D_2$ 计算 ΔD ，即

$\Delta \left(\frac{d^2A}{d\lambda^2} \right)$ 。其回归方程为:

$$C(\mu\text{g}/\text{mg}) = 0.4937 + 7.3166 \cdot \Delta D \quad r = 0.9995$$

2. 回收率测定 精密量取模拟息热痛注射液 1 ml, 置 100 ml 量瓶中, 精密量取 1 ml 置 50 ml 量瓶中, 为提高精度再加入盐酸异丙嗪标准液 1 ml (670 $\mu\text{g}/\text{ml}$); 用水稀释至刻度, 按前述二阶导数条件测定, 用回归方程计算回收率, 结果见表 1。

Tab 1. Recovery of promethazine HCl and paracetamol in compound preparation

No.	Promethazine HCl			Paracetamol		
	Added ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Found ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Recovery (%)	Added ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Found ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Recovery (%)
1	10.30	10.26	99.67	11.60	11.53	99.42
2	10.05	10.07	100.2	11.52	11.38	98.78
3	10.34	10.41	100.7	11.73	11.62	99.06
4	10.02	9.99	99.90	11.05	11.20	101.36
5	10.13	10.15	100.2	11.63	11.57	99.48
6	10.01	9.99	99.80	11.30	11.33	100.27
7	10.09	10.03	99.45	11.15	11.19	100.36
8	10.00	9.97	99.67	11.00	11.13	101.18
9	9.67	9.61	99.34	11.75	11.70	99.57
10	10.40	10.50	101.0	11.38	11.26	98.95
Mean \pm CV %		99.99 \pm 0.53		Mean \pm CV %		99.84 \pm 0.91

(二) 对乙酰氨基酚

1. 浓度与 ΔD 的线性关系 精密量取对乙酰氨基酚标准溶液 (750 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 ml, 分别置 50 ml 容量瓶中, 用 95% 乙醇稀释至刻度, 并作空白对照。按二 (三) 项下条件绘制导数光谱, 在 $\lambda_1 208 \text{ nm}$, $\lambda_2 222 \text{ nm}$ 处测量导数值。按 $\Delta D = D_1 - D_2$, 计算 ΔD 即 $\Delta \left(\frac{d^2A}{d\lambda^2} \right)$ 。回归方程为:

$$C(\mu\text{g}/\text{ml}) = 5.921 \cdot \Delta D - 2.0126 \quad r = 0.9999$$

2. 回收率测定 分别精密量取模拟息热痛注射液 1 ml, 置 100 ml 量瓶中, 加 95% 乙醇稀释至刻度, 摇匀。再精密量取 1 ml 置 50 ml 容量瓶中, 加 95% 乙醇稀释至刻度。按前述二阶导数光谱条件测定, 按回归方程计算回收率。结果见表 1。

四. 样品测定

取市售息热痛注射液, 分别按回收率试验项下方法测定盐酸异丙嗪和对乙酰氨基酚的含量。并与有关药品标准方法比较, 结果基本一致。结果见表 2。

Tab 2. Results of sample analysis

Batch No.	Content \pm CV (%) (n = 5)	
	Promethazine HCl	Paracetamol
861001	94.00 \pm 0.47	97.68 \pm 0.79
861002	92.93 \pm 0.72	95.49 \pm 0.83
861003	96.47 \pm 0.84	97.33 \pm 0.36
861004	99.20 \pm 0.82	98.70 \pm 0.49
861005	99.47 \pm 0.43	99.10 \pm 0.89

讨 论

本文提出了应用导数光谱与数学处理相结合解析混合体系中定量信息的新方法。

导数分光光度法能将两个或两个以上的重叠光谱分离开,对于多组分药物分析是一个重要的分析方法,但一阶导数只限于校正一次无关吸收,二阶导数只限于校正二次无关吸收^(1,3)。对于非特征性的吸收的校正则需要用高阶导数光谱测定,由于受仪器条件的限制,从而也限制了一阶、二阶导数光谱对各种非特征性吸收的适应能力。本文提出的方法,使一阶、二阶导数光谱在多组分混合体系中的应用得到了扩展,其分离能力和适应非特征性吸收“环境”的能力大大加强。

K值的确定及测定波长对的选择,对本法的合理应用比较重要。测定波长 λ_1 通常选择在最大振幅的位置,参比波长 λ_2 选在光谱坡度较平缓的部位。如不能如愿,也可通过减慢扫描速度或低速,以加大峰宽。一般而言,在相同的实验条件下,溶液浓度的变化不会改变两波长处的导数值之比⁽¹⁾,对于K值的确定,因此应配制高、中、低三种浓度的干扰组分溶液,分别求取K值,然后取平均值。能利用微型计算机的BASIC程序,选取K值,则可更简便、精确。

导数值的求得系由卡尺量取,应当精细,否则易带人为误差。可先在测定波长和参比波长处画一平行于纵轴的直线,然后量取峰零或直线与光谱曲线相交点与零(基线)的长度。导数值,基线以上取正值,基线以下取负值。有的仪器可以直读和打印导数值,则更方便。

盐酸异丙嗪在处方中属低含量成分,在样品测定时采用标准加入法,以提高准确度。

导数光谱峰数较多,加之本法的应用,对定量信息的选择有较大的余地,尤其是系数倍率导数光谱法对干扰组分导数光谱的曲线形状无苛刻要求,其选择测定波长和参比波长的余地比等导数值导数光谱法大,且能解决三组分以上混合体系的定量测定。

当多组分混合物的干扰经导数光谱消除后,如果仍有一种成分干扰,本法的运用较简便、快速。如仍有二种成分干扰,其测量、计算、选择K值和波长对的工作量相对较繁,但一经确定K值,其测定方法仍较快速、简单。本法的精密度和准确度均较好。

参 考 文 献

1. 徐嘉凉、于如颀. 导数光谱法及其在药物分析中的应用. 药物分析杂志 1984; 4:124.
2. 中华人民共和国药典. 1985版. 二部. 北京: 人民卫生出版社, 1985:111.
3. 陈国珍, 等. 紫外-可见分光光度法. 上册. 北京: 原子能出版社, 1983:207.

APPLICATION OF SIGNAL MULTIPLIER DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY AND EQUIVALENT DERIVATE DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY TO THE DETERMINATION OF PROMETHAZINE AND PARACETAMOL IN XIRETONG INJECTION

LM Lin

(Weifang Institute for Drug Control, Weifang)

ABSTRACT This paper provides the basic principle and experimental technique of signal multiplier derivative and equivalent derivate derivative spectrophotometry. Quantitative analysis of four component-mixture can be done without separation. This method was investigated to assay the contents of promethazine HCl and paracetamol in Xiretong injection by using UV-210A spectrophotometer and its attachment (DES-2). The average recoveries of promethazine HCl and paracetamol were $99.99 \pm 0.53\%$ (CV) and $99.84 \pm 0.91\%$ (CV) respectively. The results obtained are satisfactory both in precision and in accuracy.

Keywords Signal multiplier derivative spectrometry; Equivalent derivate derivative spectrometry; Promethazine HCl; Paracetamol