



隨身課堂

《药物分析》

第七章 苯乙胺类拟肾上腺素

药学系 药学教研室 刘燕老师



学习目标

- 1.掌握本类药物的结构特点。
- 2.掌握主要苯乙胺类药物的鉴别及含量测定方法。
- 3.熟悉本类药物的性质和特殊杂质检查。
- 4.了解本类药物的体内分析。



- 1 结构与性质
- 2 鉴别试验
- 3 特殊杂质与检查方法
- 4 含量测定
- 5 体内药物分析



第一节 结构与性质

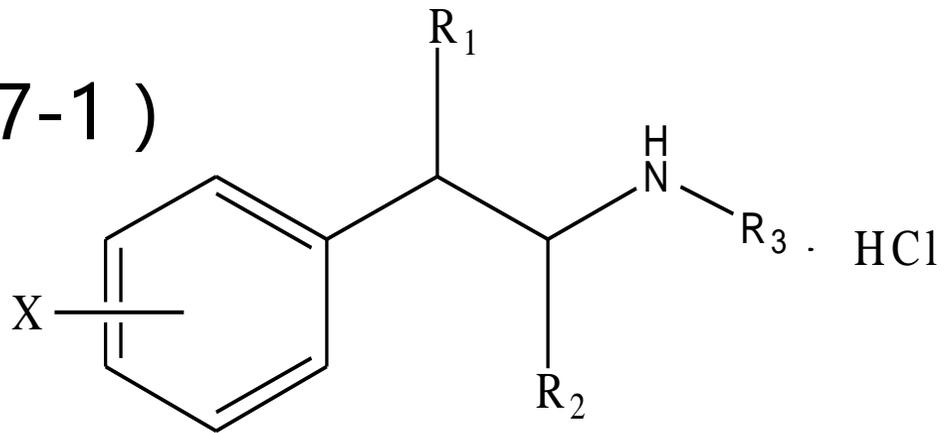
1. (苯乙胺类) 拟肾上腺素药物的基本结构

按化学结构分类

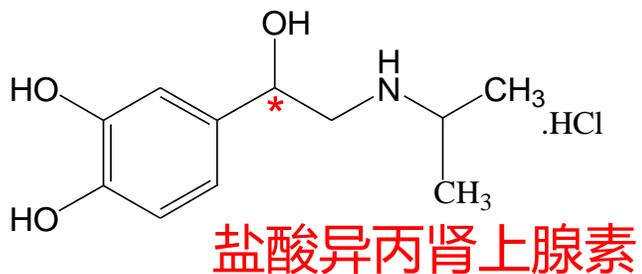
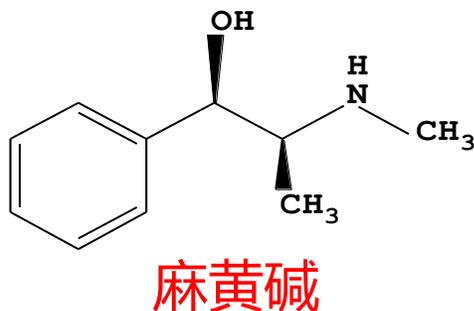
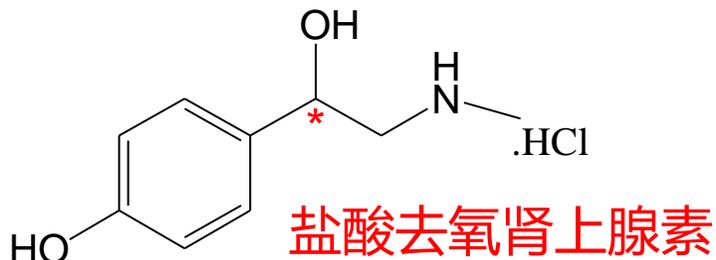
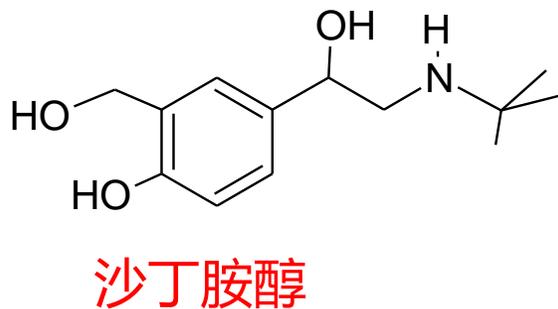
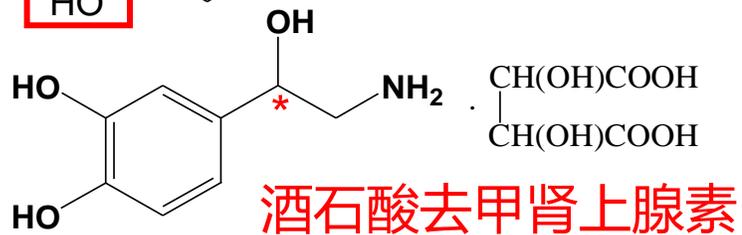
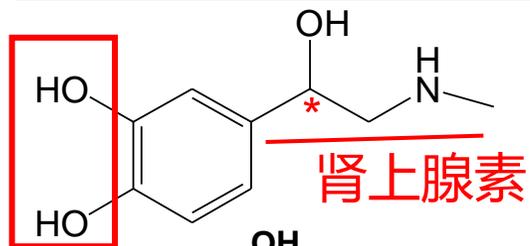
苯乙胺类 ($R_2=H$) (表7-1)

苯异丙胺类 ($R_2=-CH_3$)

麻黄碱为代表



2. 典型药物结构与性质



结构特征？性质？

- (1) 酚羟基特性
- (2) 弱碱性
- (3) 旋光性
- (4) 苯环特性 (紫外)



第二节 鉴别试验

1. 与铁盐的反应

药物	三氯化铁
肾上腺素 Adrenaline	0.1mol/L盐酸液中显翠绿色，加氨试液显紫色、紫红色
盐酸异丙肾上腺素 Isoprenaline hydrochloride	深绿色，滴加新制5%碳酸氢钠液，显蓝紫色、红色
重酒石酸去甲肾上腺素 Noradrenaline bitartrate	翠绿色，加5%碳酸氢钠试液显蓝色、红色
盐酸去氧肾上腺素 Phenylephrine hydrochloride	紫色
盐酸多巴胺 Dopamine hydrochloride	墨绿色，滴加1%氨溶液，显紫红色
硫酸沙丁胺醇 Salbutamol sulfate	硫酸沙丁胺醇加三氯化铁试液2滴，振摇，溶液显紫色；加碳酸氢钠试液，即成橙黄色浑浊液

第二节 鉴别试验

2.与甲醛 - 硫酸反应

具有酚羟基取代的本类药物，可与甲醛在硫酸中反应，形成具有醌式结构的有色化合物。

药物	甲醛 - 硫酸
肾上腺素 Adrenaline	红色
盐酸异丙肾上腺素 Isoprenaline hydrochloride	棕色、暗紫色
重酒石酸去甲肾上腺素 Noradrenaline bitartrate	淡红色
盐酸去氧肾上腺素 Phenylephrine hydrochloride	玫瑰红→橙红→深棕红



3.氧化反应

(酚羟基：易被碘、过氧化氢、铁氰化钾氧化呈现不同颜色)

肾上腺素 $\xrightarrow[\text{中性或酸性}]{\text{碘或过氧化氢}}$ 肾上腺素红 $\xrightarrow{\text{放置}}$ 棕红色多聚体

盐酸异丙肾上腺素 $\xrightarrow[\text{偏酸性条件}]{\text{碘}}$ 异丙肾上腺素红 $\xrightarrow{\text{硫代硫酸钠}}$ 淡红色溶液

重酒石酸去甲肾上腺素 $\xrightarrow[\text{pH 3.56}]{\text{酒石酸氢钾饱和液}}$ $\xrightarrow[\text{放置5分钟}]{\text{碘试液}}$ $\xrightarrow{\text{硫代硫酸钠}}$ 溶液为无色或仅显微红色或淡紫色

肾上腺素 或 盐酸异丙肾上腺素 \longrightarrow 明显的深红棕色 或 紫色



- 例 ChP2020 : 肾上腺素

- 【鉴别】 (1) 取本品约2mg , 加盐酸溶液(9→1000)2 ~ 3滴溶解后 , 加水2ml 与三氯化铁试液1 滴 , 即显翠绿色 ; 再加氨试液1 滴 , 即变紫色 , 最后变成紫红色。

- (2) 取本品10mg , 加盐酸溶液(9→1000)2ml溶解后 , 加过氧化氢试液10滴 , 煮沸 , 即显血红色。



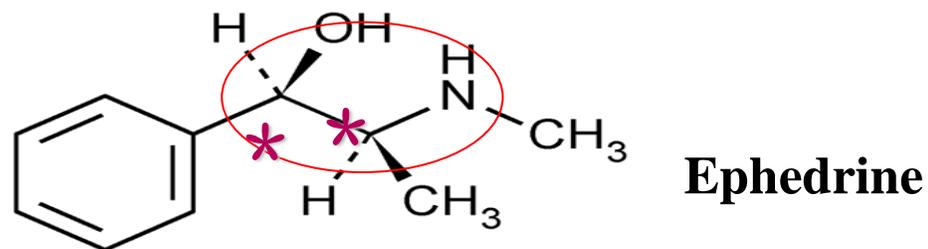
4. 双缩脲反应

- 芳环侧链具有**氨基醇**结构，可显**双缩脲**特征反应。
- ChP2020 盐酸麻黄碱:

【鉴别】（1）取本品约10mg, 加水1ml 溶解后，加硫酸铜试液2 滴与20% 氢氧化钠溶液1ml, 即显蓝紫色；加乙醚1ml，振摇后，放置，乙醚层即显紫红色，水层变成蓝色。

（2）本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱（光谱集387图）一致。

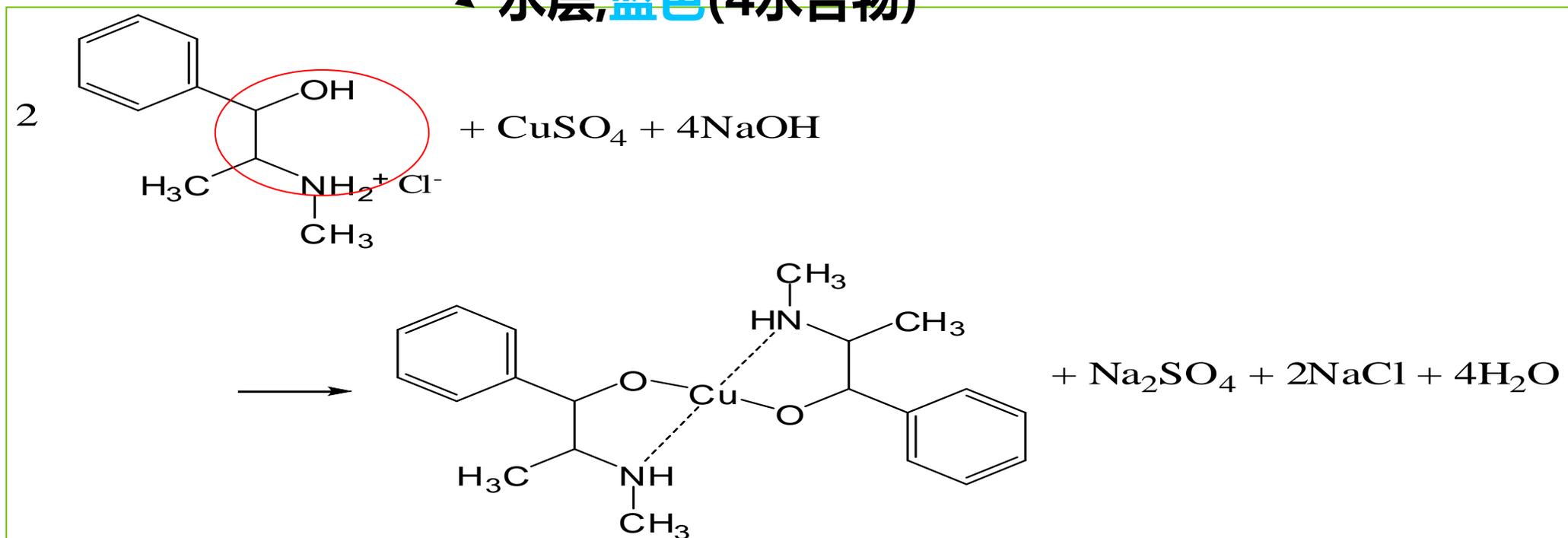
（3）本品的水溶液显氯化物鉴别(1) 的反应（通则0301）。



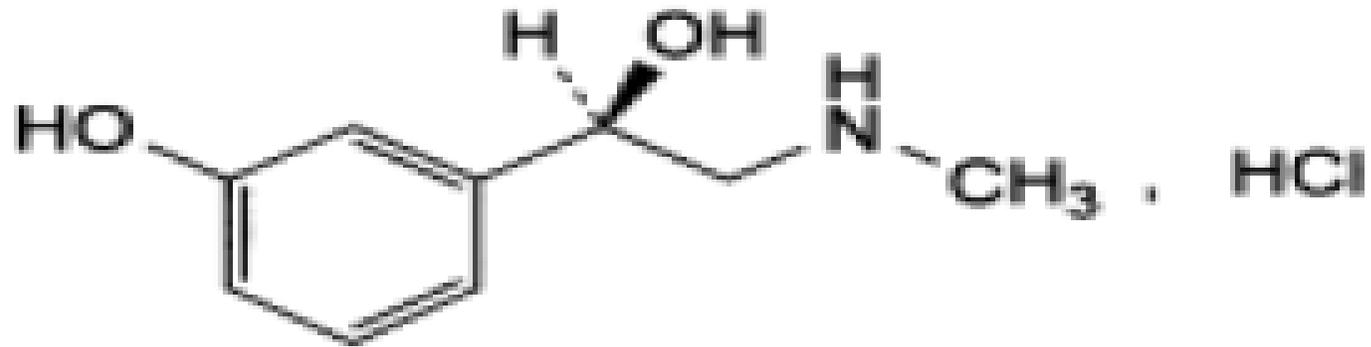
盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱都可以发生

本品水溶液 $\xrightarrow{\text{CuSO}_4, \text{NaOH}}$ 蓝紫色配合物 (含结晶水)

乙醚, 振摇 $\begin{cases} \nearrow \text{醚层, 紫红色 (2水合物)} \\ \searrow \text{水层, 蓝色 (4水合物)} \end{cases}$



- **盐酸去氧肾上腺素的鉴别：乙醚层不显色**

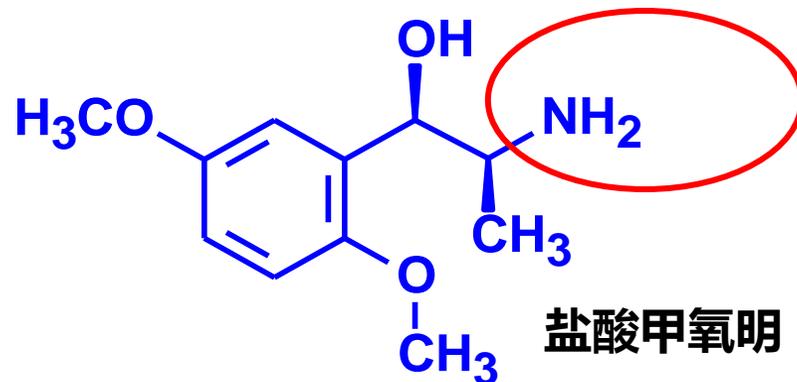


与盐酸麻黄碱区别



5.与亚硝基铁氰化钠反应 (Rimini试验)

- 盐酸甲氧明 脂肪伯氨基



➤ 脂肪伯氨基的专属反应

➤ 要求丙酮不含有甲醛



• 6.紫外特征吸收

药物	溶剂	浓度(mg/ml)	λ_{\max} (nm)	吸收度(A)
盐酸异丙肾上腺素	水	0.05	280	0.50
盐酸多巴胺	0.5% 硫酸	0.03	280	
硫酸特布他林	0.1mol/L 盐酸	0.1	276	
重酒石酸间羟胺	水	0.1	272	
硫酸沙丁胺醇	水	0.08	274	
盐酸苯乙双胍	水	0.01	234	0.60
盐酸克仑特罗	0.1mol / L 盐酸	0.03	243, 296	
盐酸伪麻黄碱	水	0.5	251, 257, 263	

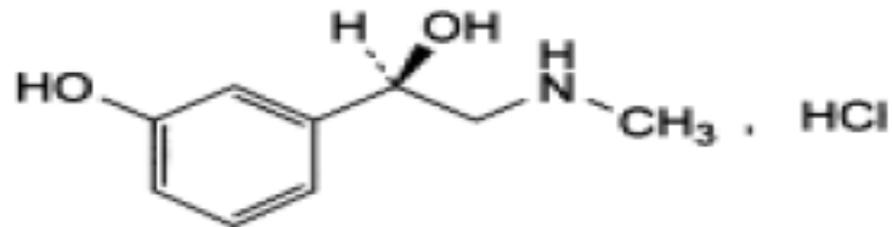
- **红外特征吸收：上述药物还可采用红外吸收光谱进行鉴别。**



第三节 特殊杂质与检查

1. 酮体检查

- 生产工艺：酮体氢化还原制得，若氢化不完全则引入酮体杂质。



盐酸去氧肾上腺素



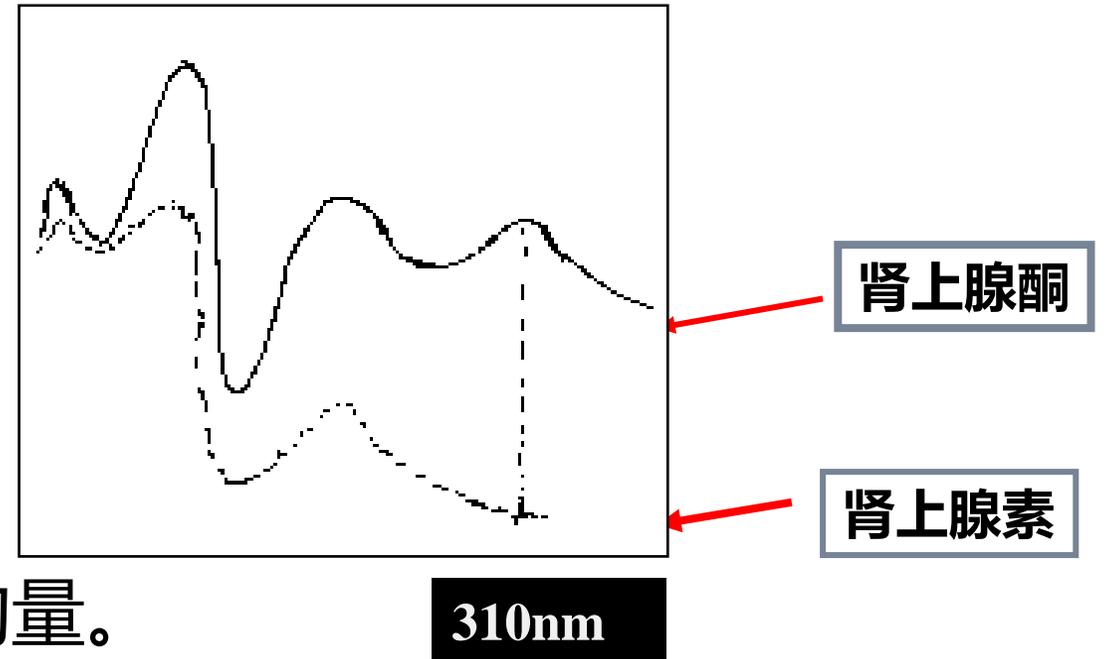
紫外分光光度法检查酮体的条件及要求

药物	检查的杂质	溶剂	样品浓度 (mg/ml)	测定波长 (nm)	A
肾上腺素	肾上腺酮	HCl (9→2000)	2.0	310	不得过0.05
重酒石酸去甲肾上腺素	去甲肾上腺酮	水	2.0	310	不得大于0.05
盐酸去氧肾上腺素	酮体	水	2.0	310	不得大于0.20
盐酸甲氧明	酮胺	水	1.5	347	不得大于0.06
硫酸沙丁胺醇	酮体	10%HCl	0.24	310	不得大于0.10
硫酸特布他林	酮体	0.01mol/L HCl	20	330	不得大于0.47



检查原理

利用酮体在310nm波长处有最大吸收，而药物本身在此波长处几乎没有吸收，规定一定浓度溶液在310nm波长处的吸收度限制酮体的量。

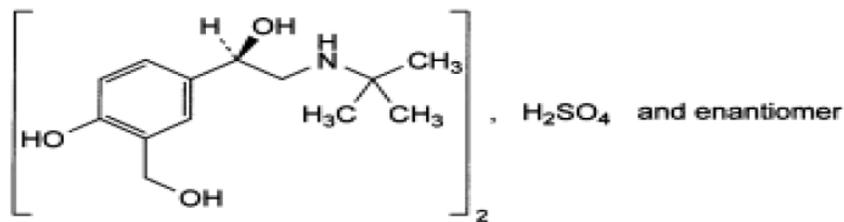


第三节 特殊杂质与检查

2. 光学纯度检查

• 含手性碳原子药物 → 比旋度测定 控制质量(P238)

药 物	溶剂	样品浓度(mg/ml)	比旋度
肾上腺素	HCl(9→200)	20	-50.0° ~ -53.5°
重酒石酸去甲肾上腺素	水	50	-10.0° ~ -12.0°
盐酸去氧肾上腺素	水	20	-42° ~ -47°
硫酸沙丁胺醇 ⊙	水	10	-0.10° ~ +0.10°
盐酸麻黄碱	水	50	-33° ~ -35.5°
盐酸伪麻黄碱	水	50	+61.0° ~ +62.5°



Salbutamol Sulphate



第一节 特殊杂质与检查

3. 有关物质

盐酸去氧肾上腺素有关物质(其他药物采用高效P239)

TLC检查方法：避光操作。

- 取本品，加甲醇制成每1ml含20mg的溶液，作为供试品溶液；精密量取上述溶液适量，加甲醇稀释成每1ml中含0.10mg的溶液，作为对照溶液。吸取上述两种溶液各10 μ l，分别点于同一硅胶G薄层板上，以异丙醇 - 三氯甲烷 - 浓氨溶液（80：5：15）为展开剂，展开后，晾干，喷以重氮苯磺酸试液使显色。供试品溶液如显杂质斑点，与对照溶液的主斑点比较，不得更深。



- **肾上腺素中有关物质**
- **照高效液相色谱法（通则0512）测定。**
- 供试品溶液：1mg/ml
- 对照溶液0.2%（2 μ g/ml）
- 氧化破坏溶液：50mg供试品，加浓过氧化氢溶液1ml，放置过夜，加盐酸0.5ml，加流动相稀释至50ml
- 系统适用性试验溶液：取重酒石酸去甲肾上腺素对照品适量，加氧化破坏溶液溶解并稀释制成每1ml中含 20 μ g的溶液



第四节 含量测定

- 原料：非水溶液滴定法、溴量法
- 制剂：比色法、提取容量法、紫外分光光度法、高效液相色谱法



第四节 含量测定

1. 非水溶液滴定法

- 非水溶液滴定法是在非水溶剂中进行的酸碱滴定测定法。主要用来测定有机碱及其氢卤酸盐、磷酸盐、硫酸盐以及有机酸碱金属盐类药物的含量。也用于测定某些有机弱酸的含量。

酸性溶剂：冰醋酸、冰醋酸+醋酐、醋酐

碱性溶剂：DMF（二甲基甲酰胺）

两性溶剂：甲醇

惰性溶剂：氯仿、甲苯、丙酮



基本原理：
$$\text{BH}^+ \text{A}^- + \text{HClO}_4 \rightarrow \text{BH}^+ \text{ClO}_4^- + \text{HA}$$

(1) 非水溶液滴定法 - 弱碱性

溶剂：酸性溶剂，冰醋酸、冰醋酸+醋酐、醋酐

滴定剂：高氯酸的冰醋酸溶液

指示终点的方法

- 电位法：玻璃-甘汞电极
- 指示剂法：结晶紫、喹哪啶红、二甲黄等



(1) 非水溶液滴定法 - 弱碱性

- 适应范围：有机碱及其盐类及有机酸的碱金属盐类
- $8 < pK_b < 10$ 冰醋酸作溶剂
- $10 < pK_b < 12$ 冰醋酸+醋酐
- $pK_b > 12$ 醋酐

加入醋酸汞的作用：排除相应酸的干扰，如盐酸盐

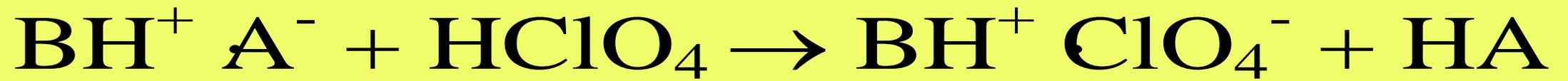


例：重酒石酸去甲肾上腺素 - - 直接滴定

- **盐酸克伦特罗 - - 加醋酸汞消除氢卤酸干扰；由于碱性较弱，电位法指示终点**
- **硫酸沙丁胺醇 - - 加入醋酐以增大突跃，结晶紫为指示剂**

口注：加入醋酐注意防止氨基被乙酰化，所以在冰醋酸溶解样品后应放冷后再加醋酐。





ChP2020中的硫酸沙丁胺醇

- **含量测定**：取本品约0.4g，精密称定，加冰醋酸10ml，微温使溶解，放冷，加醋酐15ml与结晶紫指示液1滴，用高氯酸滴定液（0.1mol/L）滴定至溶液显蓝绿色，并将滴定结果用空白试验校正。每1ml高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于57.67mg的 $(\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 。



例：称取硫酸沙丁胺醇0.4135g，精密称定，加冰醋酸10ml，微热使溶解，放冷，加醋酐15ml和结晶紫指示液1滴，用高氯酸滴定液(0.1md/L)滴定至溶液显蓝绿色，并将滴定结果用空白试验校正。消耗HClO₄，滴定液(0.1034mol/L)6.97ml，空白消耗0.01ml，每1ml的高氯酸滴定液(0.1mol/L)相当于57.67mg的(C₁₃H₂₁NO₃)₂·H₂SO₄，求本品的百分含量？

解：依据

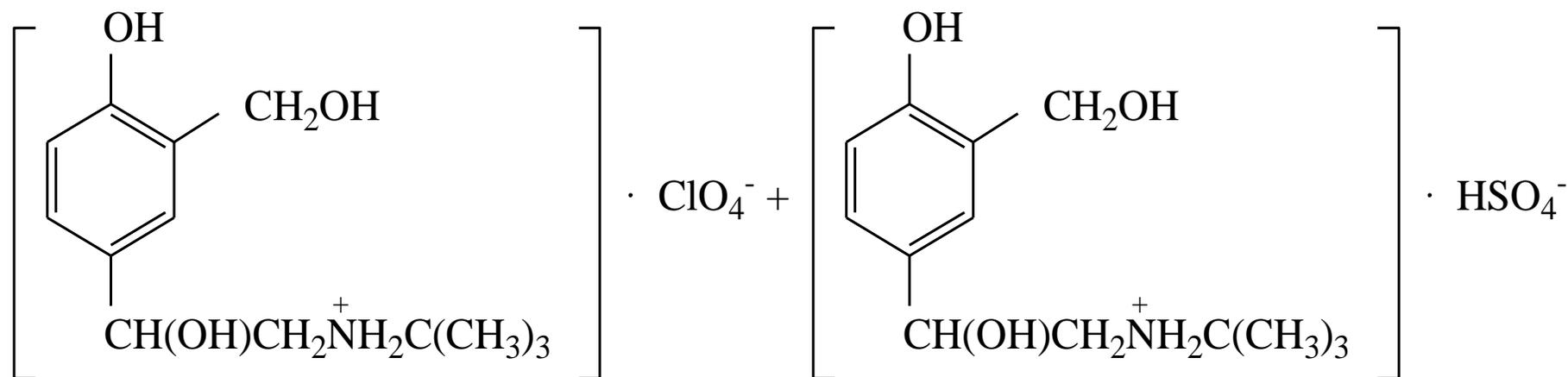
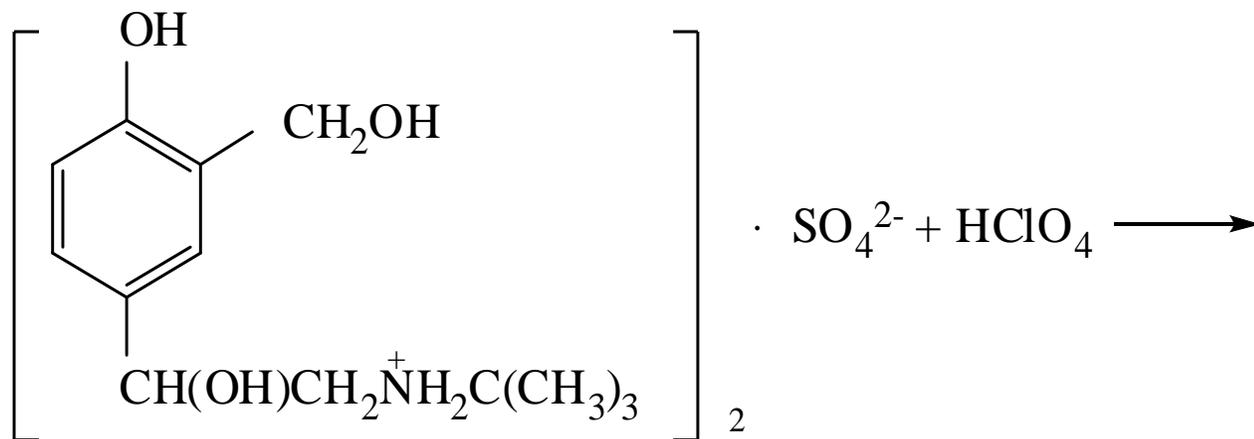
$$\text{含量}\% = \frac{(V - V_0) \times F \times T}{S} \times 100\%$$

$$= \frac{(6.97 - 0.1) \times 1.034 \times 57.67}{0.4135 \times 1000} \times 100 = 99.1$$

答：本品的百分含量为99.1%



有机碱的硫酸盐，因硫酸在滴定液中酸性很强，只能滴定至 HSO_4^-



(2) 非水溶液滴定法--11种

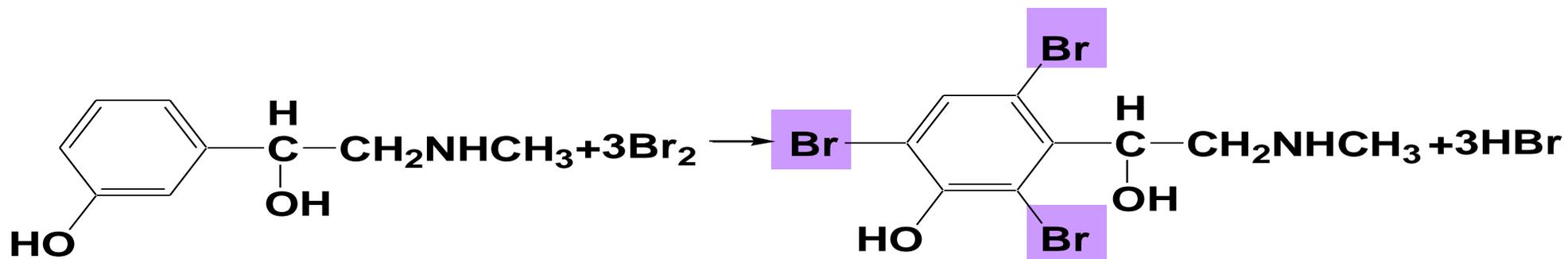
药 物	取样量 (g)	加冰醋酸量 (ml)	加醋酸汞液量 (ml)	指示终点	终点颜色
肾上腺素	0.15	10	—	结晶紫	蓝绿色
重酒石酸去甲肾上腺素	0.2	10	—	结晶紫	蓝绿色
硫酸特布他林	0.3	30	—/乙腈(30)	电位法	
硫酸沙丁胺醇	0.4	10	—/醋酐(15)	结晶紫	蓝绿色
盐酸多巴胺	0.15	25	5	结晶紫	蓝绿色
盐酸异丙肾上腺素	0.15	30	5	结晶紫	蓝色
盐酸甲氧明	0.2	10	5	萘酚苯甲醇	黄绿色
盐酸苯乙双胍	0.1	20	—/醋酐(20)	电位法	
盐酸氯丙那林	0.15	20	3	结晶紫	蓝绿色
盐酸麻黄碱	0.15	10	4	结晶紫	翠绿色
盐酸伪麻黄碱	0.3	10	6	结晶紫	蓝绿色



第四节 含量测定

2. 溴量法--盐酸去氧肾上腺素

基本原理：



$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2, \text{HC}$ 203.7

$$T(\text{mg/ml}) = m \times \frac{a}{b} \times M$$

(m为摩尔浓度)

溴滴定液：a/b=1/3

硫代硫酸钠滴定液：a/b=1/6



为什么滴定度用溴滴定液而不用硫代硫酸钠滴定液表示呢？

用溴滴定液更简单直接

每 1ml 硫代硫酸钠定液 (0.1mol/L) 相当于 ? mg 的 $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ 。

测定方法 (2020年版)

- 取本品约0.1g，精密称定，置碘瓶中，加水20ml使溶解，精密加溴 滴定液 (0.1mol/L) 50ml，再加盐酸5ml，立即密塞，放置15分钟并时时振摇，注意微开瓶 塞，加碘化钾试液10ml，立即密塞，振摇后，用硫代硫酸钠滴定液 (0.1mol/L) 滴定，至近终点时，加淀粉指示液，继续滴定至蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 溴滴定液 (0.05mol/L) 相当于 3.395mg 的 $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ 。

$$T = 0.05 \times \frac{1}{3} \times 203.67 = 3.395(\text{mg/ml}) \quad T = 0.1 \times \frac{1}{6} \times 203.67 = 3.395(\text{mg} / \text{ml})$$



第四节 含量测定

3. 紫外分光光度法&比色法

盐酸甲氧明注射液含量测定（2020年版）

- 精密量取本品适量（约相当于盐酸甲氧明100mg），置250ml量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀；精密量取10ml，置100ml量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀。
- 照紫外-可见分光光度法，在290nm的波长处测定吸光度，按 $C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$ 的吸收系数（ $E_{1cm}^{1\%}$ ）为137计算，即得。

$$\text{标示量}\% = \frac{A \times D \times \text{每支容量}}{E_{1cm}^{1\%} \times 100 \times \text{标示量}} \times 100\%$$



第四节 含量测定

4. 高效液相色谱法

- HPLC 高效分离，高灵敏度和高选择性
 - 可用于制剂常规分析、临床药物监测和体内药物动力学研究。



重酒石酸去甲腎上腺素注射液分析（外標法）

• 色譜條件

- 色譜柱：ODS
- 流動相：0.14%庚烷基磺酸鈉溶液 - 甲醇（65：35），用磷酸調pH至 3.0 ± 0.1 ，流速：1.0ml/min
- 檢測波長：280nm



• 測定方法

- 精密量取本品适量（约相当于重酒石酸去甲肾上腺素4mg），置25ml量瓶中，加醋酸溶液（1→25）稀释至刻度，摇匀，取2μl注入液相色谱仪，记录色谱图；另取重酒石酸去甲肾上腺素对照品适量，精密称定，加醋酸溶液（1→25）制成每1ml中含0.16mg的溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算，即得。

$$\text{标示量\%} = \frac{C_R \times \frac{A_X}{A_R} \times D \times \text{每支容量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$



第五节 体内药物分析（了解）

动物组织中的盐酸克伦特罗残留的测定—瘦肉精

1.提取

称取动物肝脏组织样品 $5\text{g}\pm 0.05\text{g}$ 于带盖的聚四氟乙烯离心管中，加入乙酸乙酯15ml，再加入10.0%碳酸钠溶液3ml，然后以10 000r/min以上的速度匀质60秒，盖上盖子以5000r/min的速度离心2分钟，吸取上层有机溶剂于离心管中，在残渣中再加入乙酸乙酯10ml，在涡旋混合器上混合1分钟，离心后吸取有机溶剂并合并提取液。

2.净化

3.测定

气相色谱-质谱（GC/MS）





隨身課堂

《药物分析》

苯乙胺类拟肾上腺素物的分析

敬请关注下一节内容

对氨基苯甲酸酯和酰苯胺类局麻药物的分析

