

药物分析

第十一章

吩噻嗪类抗精神病药物的分析



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

药物简介

- 吩噻嗪类（硫氮杂蒽类，Phenothiazines）药物能够阻断多巴胺受体，在保持意识清醒的情况下控制幻觉及妄想等症状，主要用于治疗I型精神分裂症，属于抗精神病药物（Antipsychotics）。
- 此外，抗精神病药物还包括：噻吨类（硫杂蒽类，Thioxanthenes）、丁酰苯类（Butyrophenones）及其他类。抗精神病药物又称抗精神分裂症药物（Antischizophrenics）或神经安定药物（Neuroleptics）。



第一节

基本结构与主要性质



一、基本结构与典型药物

二、主要理化性质



人民卫生出版社

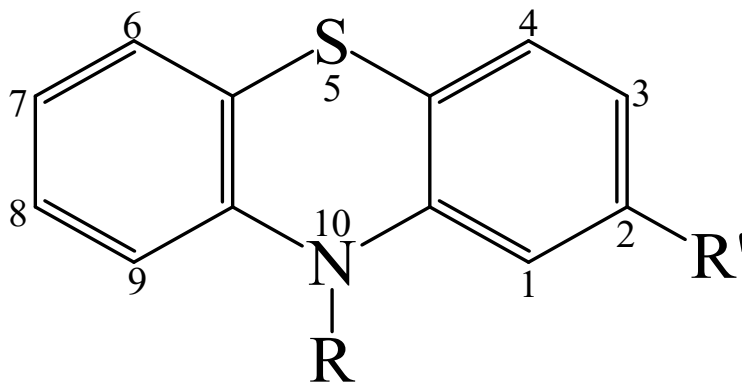
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

一、基本结构

硫氮杂蒽母核

硫氮杂蒽母核为含S、N的三环共轭体系，S、N与苯环形成 $p-\pi$ 共轭，具有紫外吸收光谱特征。

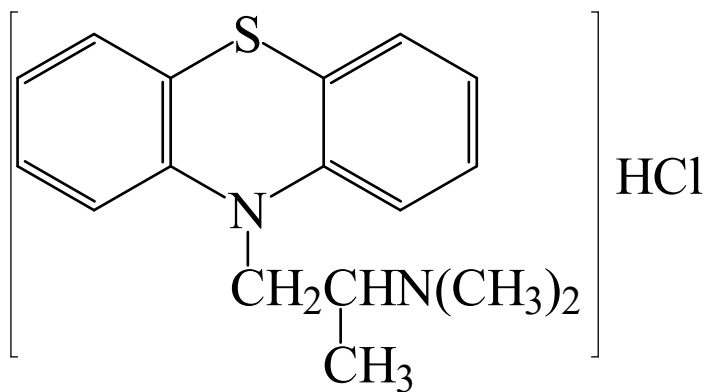
硫氮杂蒽环上的硫原子为-2价，具有还原性，易被氧化呈色；其两对孤电子，易与金属离子络合呈色。



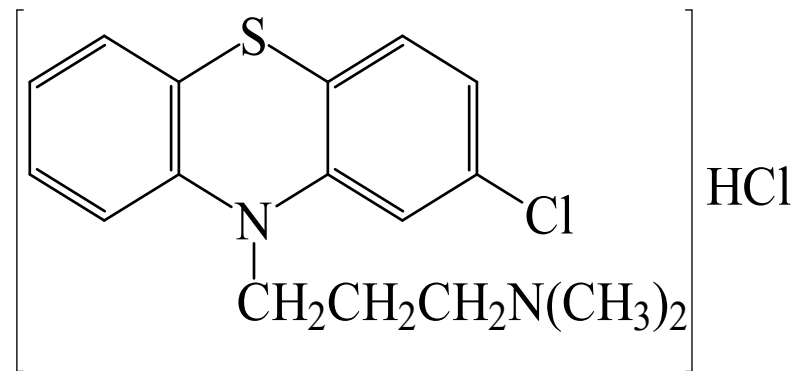
2位的R'为电负性较大的基团，如-H、-Cl、-CF₃、-SCH₃。

10位的R为碱性侧链，如二甲氨基、哌嗪或哌啶的衍生基团。





盐酸异丙嗪



盐酸氯丙嗪



二、主要理化性质

1.弱碱性

- 硫氮杂蒽母核的氮原子碱性极弱；10位取代的脂烃氨基、哌嗪及哌啶的衍生物所含的氮原子碱性较强，可用于鉴别和含量测定。



2.易氧化性

- 硫氮杂蒽母核具有还原性，可用于鉴别和含量测定。反应过程及产物较复杂，随取代基及氧化剂不同，产物呈现不同的颜色。
- 本类药物光照易被氧化变色，应避光保存。



3.与金属离子配合呈色

- 硫氮杂蒽母核的二价硫可与钼离子配合，生成有色化合物，可用于鉴别和含量测定。其氧化物亚砷和砷则无此反应。



4.紫外光吸收特性

- 硫氮杂蒽母核为共轭体系，能够吸收紫外光，在205nm、254nm和300nm三个波长附近有最大吸收。通常，在254nm波长处的吸收最强。最大吸收峰的位置与强度受到取代基的影响。例如，2位有卤素取代时，吸收峰红移；2位有-SCH₃取代时，吸收峰的红移更显著。



ChP2015收载的吩噻嗪类药物的紫外光吸收特性

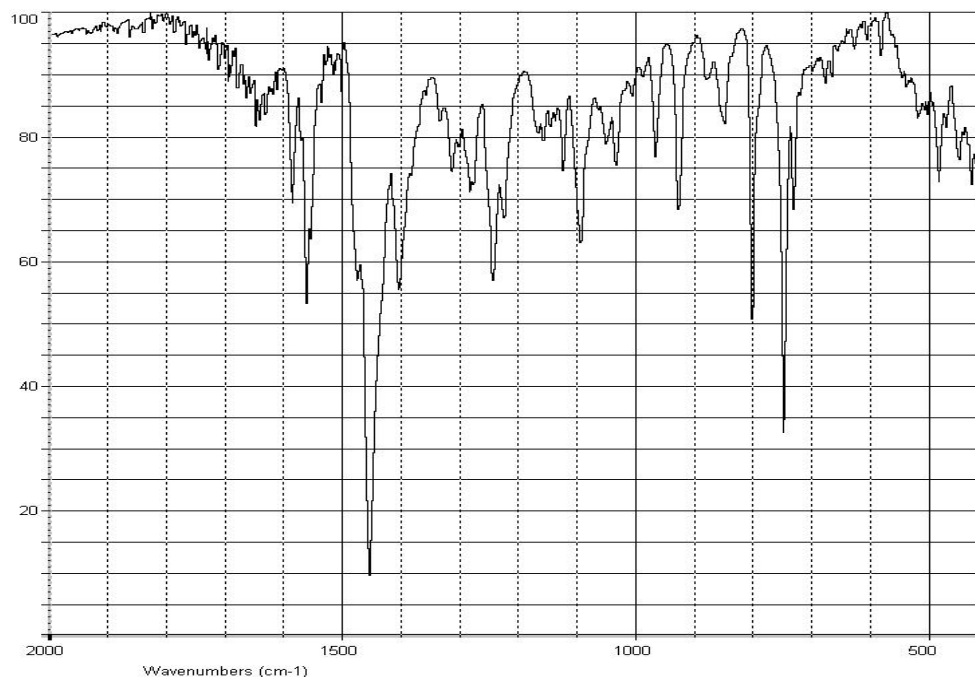
药物	溶剂	$\lambda_{\max}$ (nm)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$
盐酸异丙嗪	盐酸 (0.01mol/L)	249	883~937
盐酸氯丙嗪	盐酸 (9→1000)	254, 306	915 (254nm)
奋乃静	甲醇	258, 313	
盐酸氟奋乃静	盐酸 (9→1000)	255	553~593
癸氟奋乃静	乙醇	260	
盐酸三氟拉嗪	盐酸 (1→20)	256	630
盐酸硫利达嗪	乙醇	264, 315	950 (264nm)



5.红外光吸收特性

- 吩噻嗪类药物红外光吸收图谱的指纹特征随取代基不同而不同，可用于鉴别。



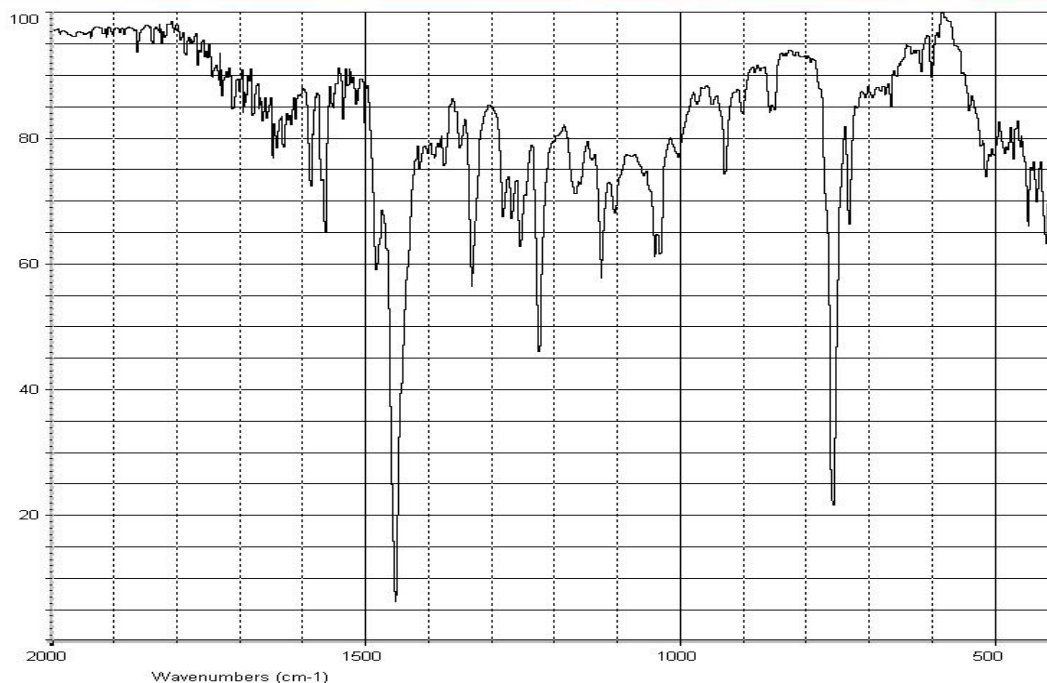


盐酸氯丙嗪的红外光吸收图谱

峰位 (cm ⁻¹)	归属
1600~1450	$\nu_{C=C}$ (苯环)
1250	ν_{N-C} (芳氨基)
1100	ν_{N-C} (脂氨基)
950~700	OOP_{C-H} (苯环)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



盐酸异丙噻的红外光吸收图谱

峰位 (cm⁻¹)

归属

1600~1450

$\nu_{C=C}$ (苯环)

1330, 1230

ν_{N-C} (芳氨基)

1130, 1030

ν_{N-C} (脂氨基)

950~700

OOP_{C-H} (苯环)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

第二节 鉴别试验



- 一、化学法
- 二、光谱法
- 三、色谱法
- 四、其他方法



一、化学法

（一）与生物碱沉淀剂反应

- 吩噻嗪类药物10位的含氮取代基具有碱性，可与生物碱沉淀剂发生沉淀反应。测定生成物的熔点，可鉴别本类药物及其制剂。



【示例11-1】JP16盐酸氯丙嗪鉴别法

- 取本品约0.1g，加水20ml溶解后，加稀盐酸3滴与三硝基苯酚试液10ml，静置5小时，生成沉淀，滤过；沉淀用水洗涤后，以少量丙酮重结晶，于105℃干燥1小时，熔点为175~179℃。



(二) 氧化显色反应

- 常用的氧化剂为：硫酸、硝酸、过氧化氢、三氯化铁试液和硫酸铈铵试液。随取代基及氧化剂的不同，反应所显的颜色不同。此法常用。



【示例11-3】ChP2015盐酸氯丙嗪鉴别法

- 取本品约10mg，加水1ml溶解后，加硝酸5滴即显红色，渐变淡黄色。

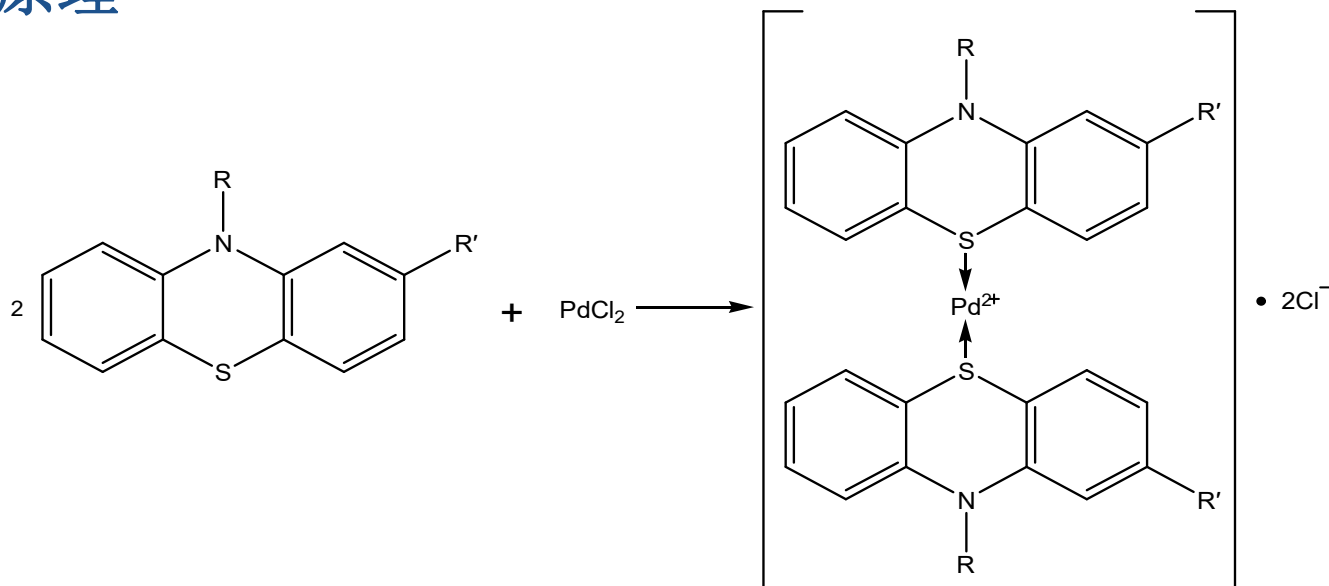
【示例11-4】ChP2015盐酸氯丙嗪片鉴别法

- 取本品，除去包衣，研细，称取细粉适量（约相当于盐酸氯丙嗪50mg），加水5ml，振摇使盐酸氯丙嗪溶解，滤过；滤液照盐酸氯丙嗪项下的鉴别项试验，显相同的反应。



(三) 与钯离子配合呈色反应

反应原理



- 由于配合反应发生在硫氮杂蒽母核的硫元素与钯离子之间，该反应不受硫氮杂蒽母核氧化物亚砷和砷的干扰，专属性强。

【示例11-7】ChP2015癸氟奋乃静鉴别法

- 取本品约50mg，加甲醇2ml溶解后，加0.1%氯化钯溶液3ml，即有沉淀生成，并显红色，再加过量的氯化钯溶液，颜色变深。



(四) 含卤素取代基的反应

1. 焰色反应

【示例11-8】JP16奋乃静鉴别法

- 本品火焰显绿色。
- 卤化物的焰色反应——取 $1.5\text{cm} \times 5\text{cm}$ 的铜网（网孔 0.25mm ，丝径 0.174mm ），将一段铜线的一端缠绕于铜网上。在无色火焰中剧烈加热铜网，直至火焰不再显示绿色或蓝色，冷却。重复此操作数次，使铜网表面完全被氧化铜覆盖。除另有规定外，置约 1mg 供试品于铜网上，点火燃烧。重复此操作3次后，在无色火焰中检视铜网。



2.显色反应

【示例11-9】ChP2015癸氟奋乃静鉴别法

- 取本品15~20mg，加碳酸钠与碳酸钾各约0.1g，混匀，在600℃炽灼15~20分钟，放冷，加水2ml使溶解，加盐酸溶液（1→2）酸化，滤过，滤液加茜素锆试液0.5ml，应显黄色。



【示例11-10】ChP2015盐酸氟奋乃静注射液鉴别法

- 取本品适量（约相当于盐酸氟奋乃静20mg），加碳酸钠及碳酸钾各约100mg，混合均匀，先用小火小心加热，并蒸干，然后在600℃灰化，加水2ml使溶解，加盐酸溶液（1：2）酸化，滤过，滤液加茜素锆试液0.5ml，溶液由红变黄。



（五）氯化物的鉴别反应

1.与硝酸银的沉淀反应

- 氯离子与硝酸银在硝酸酸性条件下的沉淀反应可用于鉴别吩噻嗪类药物的盐酸盐。
- 但是，由于硝酸与硫氮杂蒽母核发生氧化显色反应，干扰对氯化银沉淀的观察。为排除干扰，**可在供试品溶液**中**加氨试液使成碱性**，**弱碱性的吩噻嗪类药物析出**，**滤除药物沉淀**，取滤液进行试验。



【示例11-11】JP16盐酸氯丙嗪鉴别法

- 取本品0.5g，加水5ml溶解后，加氨试液2ml，水浴加热5分钟，冷却，滤过；滤液用稀硝酸酸化，溶液显氯化物的鉴别反应。



2.与二氧化锰等氧化剂的氧化还原反应

- 该反应产生的现象（水湿润的碘化钾淀粉试纸显蓝色）为挥发性氧化物氯气所致，溶液中硫氮杂蒽母核与氧化剂的氧化显色反应不干扰对本反应实验现象的观察。



【示例11-13】EP8盐酸三氟拉嗪鉴别法

- 取本品50mg，加水5ml溶解后，加硝酸2ml，溶液显深红色，后变淡黄色；溶液显氯化物的鉴别反应。



二、光谱法

（一）红外分光光度法

- **ChP2015**收载的吩噻嗪类原料药均采用红外分光光度法（IR）鉴别。本类药物的制剂可采用提取后红外分光光度法鉴别。



【示例11-14】ChP2015盐酸氯丙嗪鉴别法

- 本品的红外光吸收图谱应与对照图谱一致。

【示例11-15】ChP2015盐酸异丙嗪片鉴别法

- 取本品，除去包衣，研细，称取适量（约相当于盐酸异丙嗪100mg），加三氯甲烷10ml，研磨溶解，滤过，滤液水浴蒸干，残渣经减压干燥，依法测定。本品的红外光吸收图谱应与对照图谱一致。



(二) 紫外分光光度法

【示例11-16】ChP2015盐酸氯丙嗪鉴别法

- 取本品，加盐酸溶液（9→1000）制成每1ml中含5 μ g的溶液，在254nm与306nm的波长处有最大吸收，在254nm的波长处吸光度约为0.46。



【示例11-18】ChP2015奋乃静片鉴别法

- 避光操作。取含量测定项下的供试品溶液[取本品20片，除去包衣后，精密称定，研细，精密称取适量（约相当于奋乃静10mg），置100ml量瓶中，加溶剂（取乙醇500ml，加盐酸10ml，加水至1000ml，摇匀）约70ml，充分振摇使奋乃静溶解，用溶剂稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液5ml，置100ml量瓶中，用溶剂稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液]，在255nm的波长处有最大吸收。



三、色谱法

（一）薄层色谱法（TLC）

- 采用TLC鉴别吩噻嗪类药物及其制剂时，供试品溶液主斑点与对照品溶液主斑点的 R_f 值应一致。

【示例11-19】USP38盐酸氯丙嗪鉴别法

- 在“其他烷基化吩噻嗪类化合物的检查”中，供试品溶液主斑点与对照品溶液主斑点的 R_f 值应一致。



（二）高效液相色谱法（HPLC）

- 采用HPLC鉴别吩噻嗪类药物及其制剂时，供试品溶液与对照品溶液的主峰保留时间应一致。

【示例11-21】ChP2015盐酸氟奋乃静鉴别法

- 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。



四、其他方法

- 例如，熔点测定法。

【示例11-22】EP8奋乃静鉴别法

- 照毛细管法测定，本品的熔点为96~100℃。



第三节 有关物质检查



一、盐酸氯丙嗪及其制剂的有关物质检查

二、奋乃静及其制剂的有关物质检查



一、盐酸氯丙嗪及其制剂的有关物质检查

1. 盐酸氯丙嗪的有关物质检查

【示例11-23】ChP2015检查法

- 避光操作。取本品20mg，置50ml量瓶中，加流动相溶解并稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；精密量取适量，用流动相定量稀释制成每1ml中含2 μ g的溶液，作为对照溶液。



- 照高效液相色谱法试验，用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以乙腈-0.5%三氟乙酸（用四甲基乙二胺调节pH至5.3）（50：50）为流动相；检测波长为254nm。精密量取对照溶液和供试品溶液各10μl，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的4倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积（0.5%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的2倍（1.0%）。



2.盐酸氯丙嗪片的有关物质检查

【示例11-26】ChP2015检查法

- 避光操作。取本品细粉适量（约相当于盐酸氯丙嗪20mg），置50ml量瓶中，加流动相使盐酸氯丙嗪溶解并稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液作为供试品溶液；精密量取适量，用流动相定量稀释制成每1ml中含2 μ g的溶液，作为对照溶液。照盐酸氯丙嗪有关物质项下的方法测定，供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积（0.5%）。



3.盐酸氯丙嗪注射液的有关物质检查

【示例11-27】ChP2015检查法

- 避光操作。量取本品适量，用流动相稀释制成每1ml中含盐酸氯丙嗪0.4mg的溶液，作为供试品溶液；精密量取适量，用流动相定量稀释制成每1ml中含2 μ g的溶液，作为对照溶液。照盐酸氯丙嗪有关物质项下的方法测定，供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，大于对照溶液主峰面积（0.5%）且小于对照溶液主峰面积10倍（5%）的杂质峰不得多于一个。其他单个杂质峰面积均不得大于对照溶液主峰面积（0.5%）。



二、奋乃静及其制剂的有关物质检查

1. 奋乃静的有关物质检查

【示例11-29】ChP2015检查法

- 避光操作。取本品适量，加甲醇溶解并稀释制成每1ml中含1mg的溶液，作为供试品溶液；精密量取1ml，置100ml量瓶中，用甲醇稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。照高效液相色谱法试验，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇为流动相A，以0.03mol/L醋酸铵溶液为流动相B，梯度洗脱，检测波长为254nm。



- 取奋乃静对照品25mg，置25ml量瓶中，加甲醇15ml溶解后，加入30%过氧化氢溶液2ml，摇匀，用甲醇稀释至刻度，摇匀，放置1.5小时，作为系统适用性溶液；取系统适用性溶液20 μ l注入液相色谱仪，使奋乃静峰保留时间约为27分钟，与相对保留时间约为0.73的降解杂质峰的分离度应大于7.0。再精密量取对照溶液与供试品溶液各20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。



- 供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的0.5倍（0.5%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的2倍（2.0%）。供试品溶液色谱图中小于对照溶液主峰面积0.01倍的色谱峰可忽略不计。



2. 奋乃静片的有关物质检查

【示例11-30】ChP2015检查法

- 避光操作。取含量测定项下的细粉适量（约相当于奋乃静10mg），置10ml量瓶中，加甲醇适量，充分振摇使奋乃静溶解，用甲醇稀释至刻度，摇匀，离心，取上清液（必要时滤过）作为供试品溶液；精密量取1ml，置100ml量瓶中，用甲醇稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。



- 照奋乃静有关物质项下的方法测定，供试品溶液色谱图中如有杂质峰，单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的0.5倍（0.5%），各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的3倍（3.0%）。供试品溶液色谱图中小于对照溶液主峰面积0.05倍的色谱峰忽略不计。



第四节 含量测定



- 一、酸碱滴定法
- 二、分光光度法
- 三、高效液相色谱法
- 四、液相色谱-质谱联用技术



一、酸碱滴定法

(一) 非水溶液滴定法

- 吩噻嗪类药物10位的含氮取代基具有弱碱性，国内外药典多采用非水溶液滴定法测定本类药物及其盐酸盐的含量。

【示例11-31】ChP2015盐酸氯丙嗪的含量测定法

- 取本品约0.2g，精密称定，加冰醋酸10ml与醋酐30ml溶解后，照电位滴定法，用高氯酸滴定液（0.1mol/L）滴定，并将滴定的结果用空白试验校正。每1ml高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于35.53mg的 $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ 。



（二）乙醇-水溶液中的氢氧化钠滴定法

- 吩噻嗪类药物盐酸盐的水溶液显酸性，在乙醇-水溶液中，可采用氢氧化钠滴定液测定其含量。



【示例11-33】ChP2015盐酸异丙嗪的含量测定法

- 取本品约0.25g，精密称定，加0.01mol/L盐酸溶液5ml与乙醇50ml使溶解。照电位滴定法，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定，出现第一个突跃点时记下消耗的毫升数 V_1 ，继续滴定至出现第二个突跃点时记下消耗的毫升数 V_2 ， V_2 与 V_1 之差即为本品消耗滴定液的体积。每1ml氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）相当于32.09mg的 $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ 。



二、分光光度法

（一）直接分光光度法

- 本法适用于纯度较高、杂质及辅料无干扰或干扰易排除的吩噻嗪类药物制剂的含量测定。



【示例11-34】ChP2015盐酸氯丙嗪片的含量测定法

- 避光操作。取本品10片，除去包衣后，精密称定，研细，精密称取适量（约相当于盐酸氯丙嗪10mg），置100ml量瓶中，加溶剂[盐酸溶液（9→1000）]70ml，振摇使盐酸氯丙嗪溶解，用溶剂稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液5ml，置100ml量瓶中，加溶剂稀释至刻度，摇匀，照紫外-可见分光光度法，在254nm的波长处测定吸光度，按 $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ 的吸收系数（ $E_{1\%}^{1cm}$ ）为915计算，即得。



(二) 提取后分光光度法

- 分光光度法测定吩噻嗪类药物制剂时，可先采用提取方法排除辅料等的干扰。

【示例11-36】 USP38盐酸异丙嗪口服液的含量测定法



(三) 提取后双波长分光光度法

- 该法可消除辅料及氧化物的干扰。

【示例11-37】 USP38盐酸氯丙嗪注射液的含量测定法

（四）二阶导数分光光度法

- 该法在一定条件下可方便地消除吩噻嗪类药物特征吸收峰附近的干扰吸收。



（五）钼离子比色法

- 该法不受硫氮杂蒽母核氧化物亚砷和砷的干扰，专属性强。

【示例11-38】 USP38盐酸异丙嗪片的含量测定法



三、高效液相色谱法

(一) 反相高效液相色谱法 (RP-HPLC)

【示例11-40】ChP2015癸氟奋乃静注射液的含量测定法

- 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (Inertsil ODS-3, 4.6mm×250mm, 5μm或效能相当的色谱柱)；以[1%碳酸铵溶液-甲醇 (75：450)，用醋酸调节pH至7.5±0.1]-乙腈 (525：450) 为流动相；检测波长为260nm。取癸氟奋乃静对照品约5mg，加30%的过氧化氢溶液0.1ml，超声混匀，置50℃的水浴中20分钟，使产生氧化降解物I、II，加乙腈-三氯甲烷 (2：1) 溶解并移至100ml量瓶中。



- 用乙腈-三氯甲烷（2：1）稀释至刻度，摇匀，取20 μ l注入液相色谱仪，出峰顺序依次为降解物I、II与癸氟奋乃静，癸氟奋乃静的保留时间约为22分钟，降解物I、II与癸氟奋乃静的相对保留时间约为0.50与0.56，降解物I、II两峰间的分离度应大于2.0。理论板数按癸氟奋乃静峰计算不低于5000。



（二）离子对高效液相色谱法（Iron-Pair RP-HPLC）

【示例11-42】USP38盐酸异丙嗪注射液的含量测定法



四、液相色谱-质谱联用技术

【示例11-43】液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）

- 同时测定7种抗抑郁类和5种抗精神病类药物的血药浓度



Thank you very much!



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE