

非化学专业 化学教育

化学药品中水分测定方法的探讨*

黄海伟¹ 李 婕¹ 张启明^{1**} 丁丽霞^{2**}

(1. 中国食品药品检定研究院 北京 100050; 2. 中国药学会 北京 100022)

摘要 以泰瑞米特钠为例进行水分的实验测定, 涉及卡尔费休氏、干燥失重、热重分析、单晶 X 射线衍射、元素分析和动态水分吸附分析等方法, 可引导学生加强对药物中水分的理解, 培养学生对药物中水分的研究思路。

关键词 水分测定 泰瑞米特钠 动态水分吸附

DOI: 10.13884/j.1003-3807hxjy.2015110116

在化学药品的质量研究过程中, 杂质、水分、残留溶剂等均是至关重要的问题, 但人们往往更关注于药物杂质的研究, 殊不知水分的研究对于我们更好地了解药物的物理性质、改进制剂工艺、确定合适的储藏条件、建立科学的质量标准等都是非常重要的^[1]。

化学原料药中水分的存在形式有 2 种: 吸附水和结晶水。《中国药典》2015 年版第 4 部中水分的测定方法包括卡尔费休氏法、干燥失重法、甲苯法和气相色谱法^[2]。此外, 目前热重分析法、差示扫描量热法、单晶 X 射线衍射法、元素分析法和动态水分吸附分析法 (Dynamic Vapor Sorption, DVS) 等也用于药物中水分的分析。动态水分吸附法是通过测定样品在一定温度和不同相对湿度的条件下, 在规定时间内水分吸附平衡量, 根据它们之间的关系制定吸附-解吸附等温线或水分吸附动力曲线, 从而评价样品的吸水特性。该方法已应用于制药、食品、烟草及包装材料等众多领域^[3]。

泰瑞米特钠是一种新型免疫抑制剂, 抗类风湿性关节炎的慢作用药^[4], 其结构中含一个结晶水且极具引湿性。加速实验表明, 泰瑞米特钠在高湿情况下不稳定, 这时水分的研究就显得极其重要。通过对化学原料药泰瑞米特钠水分的测定实验引导学生加强对药物中水分的理解, 认识到水分研究的重要性, 培养学生对药物中水分的研究思路。

1 实验仪器与试剂

1.1 实验仪器

Binder ED53 精密烤箱, Mettler DL31 卡氏水分仪, Waters 2695-2996 液相色谱仪, VP-ODS

C₁₈柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μ m), Mettler-Toledo TGA/SDTA 851e 热重/同步差热分析仪, SMS Ltd. DVS-2 型动态水分吸附分析仪, Carlo-Erball112 型微量元素分析仪。

1.2 实验试剂

泰瑞米特钠 (批号: A, B, C, 某公司提供); 甲醇、乙腈 (色谱纯, fisher 公司); 卡尔费休氏试剂 (普通、醛酮专用, 天津康科德公司); 五氧化二磷和醋酸铵 (分析纯, 北京化学试剂公司)。

2 实验部分

2.1 动态水分吸附法

采用动态水分吸附分析法, 取批号 A 的泰瑞米特钠样品, 在工作温度 25 $^{\circ}$ C, 相对湿度 0%~90% 条件下, 测定其等温吸附线 (图 1)。

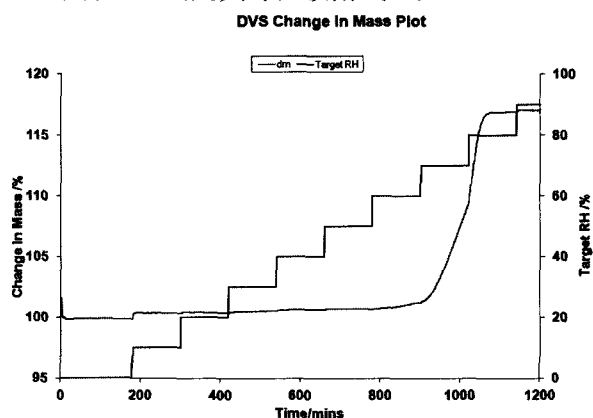


Fig. 1 Sorption and desorption isotherm of Terrymitt sodium

图 1 泰瑞米特钠的等温吸附线

图 1 中左纵坐标轴为样品质量相对于初始质量的百分数, 右纵坐标轴为相对湿度, 横坐标轴为实验时间, 阶梯状折线为相对湿度-时间变化线, 另

* “重大新药创制”科技重大专项资金资助项目 (2011ZX09303-001)

** 通信联系人, E-mail: zqm@nifdc.org.cn; E-mail: dinglixia@cpa.org.cn

一条为相对质量-时间变化线。从图1中可以直观地看出,样品在相对湿度低于60%的条件下,质量没有增加,在相对湿度60%~90%的条件下质量迅速增加,因此极具引湿性,具体引湿结果见表1。在整个实验过程中,通过摄像头拍摄的照片观察到样品外观性状未发生明显变化。

表1 泰瑞米特钠的DVS试验结果

Table 1 DVS test results of Terrymitt sodium

样品	样品称重/mg	增重/%
1	23.3	16.9
2	21.2	16.6

2.2 干燥失重法、热重分析法和卡尔费休氏法

分别采用干燥失重法、热重分析法和卡尔费休氏法对3批泰瑞米特钠样品的水分含量进行测定,结果见表2。结果表明100℃减压干燥、120℃减压干燥, TG和卡尔费休氏法的水分测定结果一致。而105℃常压干燥和60℃减压干燥不能将样品中的水分完全干燥出来,提示泰瑞米特钠结构中可能含有结晶水。经计算泰瑞米特钠含1个结晶水的理论含水量是5.8%,与实际测定值5.6%接近(卡尔费休氏法)。

表2 采用干燥失重法、热重法和卡尔费休氏法的水分测定结果

Table 2 Water content in Terrymitt sodium determined by different methods

测试方法	测试条件	水分含量/%		
		A	B	C
干燥失重法 (Loss on drying)	105℃常压	0.5	0.5	0.5
	60℃减压	5.0	4.9	5.0
	100℃减压	5.3	5.1	5.4
	120℃减压	5.4	5.1	5.2
热重法(TG)	30~300℃	5.6	5.7	5.7
卡尔费休氏法 (Karl Fischer titration)	普通卡氏试剂	5.5	5.7	5.6
	醛酮专用卡氏试剂	5.6	5.8	5.7

2.3 单晶X射线衍射法

尝试以乙醇等为溶剂培养单晶,但均得到含1个溶剂分子的单晶,无法得到含结晶水的单晶,故本品无法用此方法测定结晶水的含量。

2.4 元素分析法

采用元素分析法,取批号为A的泰瑞米特钠样品,进行测定(见表3)。元素分析的结果表明,样品中各元素的相对含量的实际测定值与按分子式($C_{12}H_8F_3N_2O_2Na \cdot H_2O$)所得的计算值相吻合,误差均在规范范围内。测定结果表明本品含1个结

晶水。

表3 泰瑞米特钠元素分析结果

Table 3 Elemental analysis result of Terrymitt sodium

元素分析	C/%	H/%	N/%
理论值	46.46	3.25	9.03
实测值	45.95	3.14	8.79

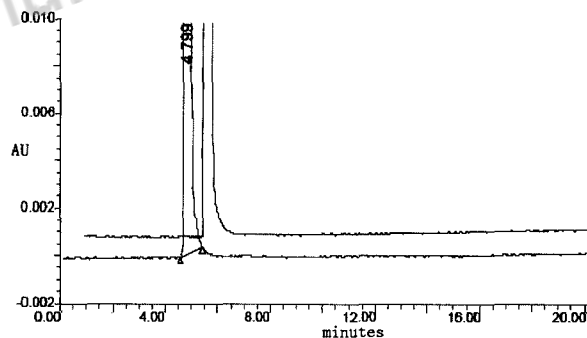
3 讨论

3.1 引湿性研究

利用动态水分吸附法,简便快速地研究了泰瑞米特钠与水分的相互作用,为本品后续的稳定性实验的设计方案提供了依据,为本品的包装和贮藏提供了依据,也为其制剂工艺的研究提供了依据。

3.2 不同水分测定方法的比较

干燥失重法是在样品热稳定的前提下测定极少量的残留溶剂和大部分水分,但当样品中含结晶水时,在较温和的条件下(例如105℃,常压)测定的往往不是总水量。本品经GC考察,残留溶剂含量甚微,经HPLC考察,各种干燥失重条件下均稳定(见图2),故干燥失重结果主要是水分含量。



流动相为50 mmol/L 醋酸铵-乙腈(55:45);
流速为1 mL/min;检测波长为250 nm。

Fig. 2 HPLC chromatogram of Terrymitt sodium after heated on 120 °C with vacuum

图2 泰瑞米特钠120℃减压干燥后有关物质色谱图

热重分析法是在程序控制温度下,测定物质的重量与温度关系的一种技术,类似于干燥失重法^[5]。其优点是用少量样品能得到更为丰富的信息。热重分析法得到的失重曲线,也可作为结晶水的一种分析手段。例如失水温度较高,有明显的失重台阶,佐证了结晶水的存在(见图3)。

卡尔费休氏法,通常测定的是样品中的总水量,但是如果样品本身结构中含有活泼的醛酮基团,则会发生副反应,使测定结果偏高。泰瑞米特钠结构中含有酰胺键,为了保证实验结果的真实可靠,采用了普通卡氏试剂和醛酮专用卡氏试剂作对比实验。

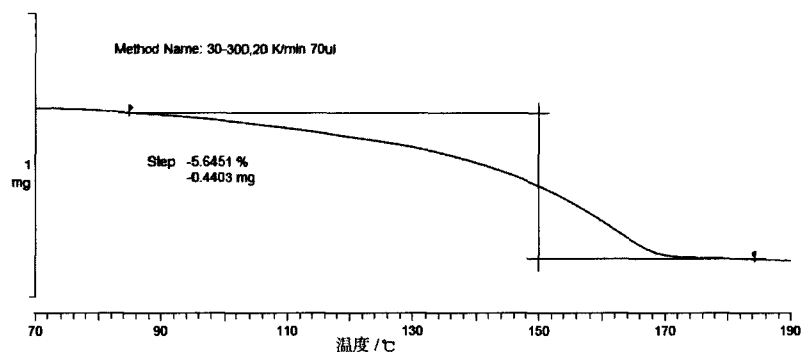


Fig. 3 Thermal gravity analysis diagram of Terrymitt sodium

图3 泰瑞米特钠的热重分析图谱

单晶 X 射线衍射法, 能够确定药品结构中的结晶水, 但是缺点是制备单晶的周期长, 难度大, 成功率低^[6]。

元素分析法, 测定的是样品中 C、H、N 的含量, 再与分子式中各元素的理论含量比较, 可作为结晶水研究的佐证。

4 总结

水分问题一直贯穿于药品的生产、储存和使用, 直接影响药物的质量。通过水分的研究, 可测定药物的结晶水、吸附水以及引湿特性, 提示药物生产过程的控制要点, 泰瑞米特钠含 1 个结晶水且极具引湿性, 水分的存在加速其降解, 提示该产品在生产、运输、储藏过程中一定要严格控制水分在一定范围内, 意味着药物储存的环境、包装材料等都要严格控制水分。这是药物中水分研究的典型案例。通过水分测定的实验过程, 可帮助学生了解和把握水分研究的实验方法, 例如, 卡尔费休氏法、

干燥失重法、甲苯法、气相色谱法、热重分析法、差示扫描量热法、单晶 X 射线衍射法、元素分析法和动态水分吸附分析法等。建议大学课程中引入卡氏水分测定等常规实验, 以拓展学生的专业视角。

参 考 文 献

- [1] 张新, 张启明, 李慧义, 等. 药物分析杂志, 2008, 28 (10): 1779-1782
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (四部). 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 103-104
- [3] 熊婧, 杨化新. 化学药品对照品图谱集——动态水分吸附. 北京: 中国医药科技出版社, 2014
- [4] Magano M, Robinson W H, Genowese M C. Clin. Exp. Rheumatol., 2004 (Suppl35): 127-133
- [5] 左志辉, 左文坚, 大屋和美. 天津药学, 1999, 11 (4): 47-48
- [6] 袁耀佐, 胡昌勤, 金少鸿. 药学报, 2002, 37 (2): 144-147

Discussion on Detecting Methods of Water in Chemical Drugs

HUANG Hai-Wei¹ LI Jie¹ ZHANG Qi-Ming^{1**} DING Li-Xia^{2**}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

2. Chinese Pharmaceutical Association, Beijing 100022, China)

Abstract This paper studied the water in Terrymitt sodium by Karl Fischer's, loss on drying, thermal gravimetric analysis, single crystal X-ray diffraction, elemental analysis, dynamic vapor sorption analysis and other methods, which could guide students to strengthen the understandings of water in drugs and get research ideas.

Keywords water; Terrymitt sodium; dynamic vapour sorption



论文写作，论文降重，
论文格式排版，论文发表，
专业硕博团队，十年论文服务经验



SCI期刊发表，论文润色，
英文翻译，提供全流程发表支持
全程美籍资深编辑顾问贴心服务

免费论文查重：<http://free.paperyy.com>

3亿免费文献下载：<http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重：http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载：<http://ppt.ixueshu.com>
