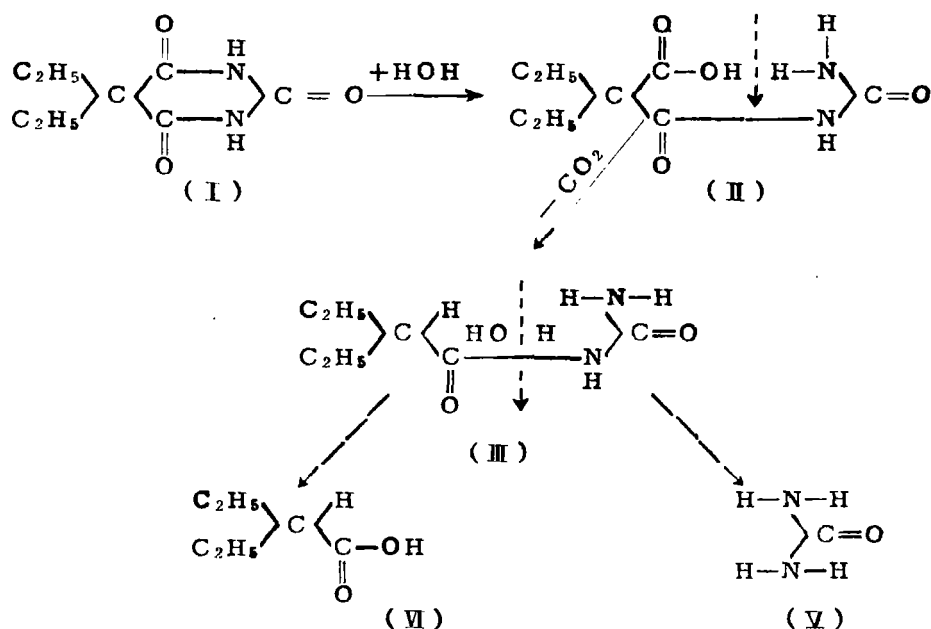


# 从含量探讨巴比妥钠水溶液的稳定性

朱双凤\* 指导人: 金维芬\*\* 吴继凤\*\*\*

巴比妥钠 (Natrii Barbitali) 又名 Veronal, 是常用的镇静安眠药<sup>[1]</sup>, 并在药房及市售的成药中有用巴比妥钠的注射液及制剂复方氨基比林注射液 (每 2 ml 中氨基比林 0.1g, 安替匹林 0.04g, 巴比妥钠 0.02g) 中也有巴比妥钠, 但巴比妥钠的水溶液是不稳定的, 据 Arthur 氏<sup>[2]</sup>的报导, 巴比妥钠的水溶液特别是经加热到 100°C 分介就更为显著而产生数种巴比妥的分介产物有——二氧化碳 (CO<sub>2</sub>) 和氨 (NH<sub>3</sub>), 碳酸氢钠 (NaHCO<sub>3</sub>), 碳酸钠 (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 二乙基醋酸钠 (Et<sub>2</sub>CHCOONa) 二乙基丙二酸钠 (CO<sub>2</sub>HC(Et<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Na) 及结晶性沉淀二乙基醋酰胺 (Et<sub>2</sub>CHCONHCONH<sub>2</sub>), 又据 Rotondaro, A. Felice 云<sup>[3]</sup>巴比妥钠水介情况为:



\* 南京药学院毕业生

\*\* 武汉市药品检验所

\*\*\* 药物化学教研组助教

为了保証該藥物的应有疗效,巴比妥鈉是否适合作成注射液有必要加以确証,据此作者进行了将巴比妥鈉做成注射液后,对其消毒(100°C 30 分钟)前后含量測定加以探討。

关于巴比妥鈉的含量測定方法有提取重量法[4][5],直接砷量法[6][7][8],銀量法[9][10][11],汞量法[12][13],非水滴定法[14][15]等,作者对前面四种方法作了初步的探討,其銀量法条件难以掌握,无明显的終点,結果偏低,欲作含量測定尚有問題,非水溶液滴定法由于試剂等的限制未加試驗。

据 Pedtey 氏[12]报导的汞量法,是用过氯酸汞作沉淀剂以 M/10 硫代氰酸鉀溶液滴定滤液中剩余的汞离子,又据入谷信彦氏等[16] EDTA · 2Na · Mg 直接滴定汞离子的报导,从而作者拟定了巴比妥鈉的含量測定方法,企图寻求出一种簡便迅速准确的定量方法。与此同时,作者又将消毒前后的巴比妥鈉溶液进行分光光度計的測定,并作出吸收曲綫的比較,从而来进一步确証巴比妥鈉配成注射液是否适合。

## 实 驗 部 分

### 一、提取重量法:

精密吸取本品溶液适量(約与巴比妥鈉 0.2g 相当),置分液器中,加适量的氯化鈉使饱和,用醚振搖两次,每次各 15ml,醚层分离后,置另一分液器內,每次用同一蒸餾水 3 ml 振搖洗淨,醚液棄去,洗液与檢品溶液合併,加稀盐酸使成酸性,分次用醚振搖,(15ml, 10ml, 10ml, 5 ml, 5 ml。)使游离的巴比妥均溶入醚中,合併醚液置分液器中,用蒸餾水振搖洗滌二次,每次各 2 ml,洗液用醚 10ml 振搖,醚液合併,滤过,滤器用醚洗淨,洗液与滤液合併,置秤定重量的三角燒瓶中,收回乙醚,并用 105°C 干燥二小时秤定重量,換算出本品供試量中含有巴比妥鈉的重量即得。

实验結果: 消毒前提出物 m. P. 187 — 193°C。

消毒后提出物 m. P. 176°— 186°C。

	取 量 (g)	殘 渣 重 (g)	測 定 結 果	平 均 值
新的 鮮注 配射 制液	1 0.20	0.1769	99.00%	99.21%
	2 0.20	0.1774	99.28%	
	3 0.20	0.1777	99.45%	
	4 0.20	0.1771	99.10%	
	5 0.20	0.1773	99.22%	
消 毒 后 的	1 0.20	0.1738	97.25%	97.32%
	2 0.20	0.1741	97.40%	
	3 0.20	0.1735	97.07%	

注射液	4	0.20	0.1744	97.59%	
	5	0.20	0.1739	97.29%	
消毒后的 毒含比 前量較	消毒前		消毒后	比較	差數
	99.21%		97.32%		1.89%

## 二、直接砷量法：

精密吸取本品溶液适量（約与0.2g巴比妥鈉相当），置于150ml的碘量瓶中，加20ml氯仿，用一滴甲基黄和三滴溴麝香草酚綠做指示剂，以N/10盐酸液滴定（1ml 0.1N HCl相当于0.02062g巴比妥鈉）

实验結果：

	取 量 (g)	0.1016N HCl 消耗数 (ml)	测 定 结 果	平 均 值
新的 鮮注 配射 制液	1	0.20	9.45	98.82%
	2	0.20	9.43	
	3	0.20	9.45	
	4	0.20	9.41	
	5	0.20	9.44	
消 毒 后 的 注 射 液	1	0.20	9.14	95.64%
	2	0.20	9.12	
	3	0.20	9.13	
	4	0.20	9.14	
	5	0.20	9.13	
消后的 毒含比 前量較	消 毒 前		消 毒 后	比 較 差 数
	98.82%		95.64%	3.18%

說明：（1）加氯仿在滴定过程中可提高終点的准确度，也即便于終点的观察，滴定过程中应激烈振搖，使巴比妥完全轉入氯仿层，特別是近終点时应緩滴勤振搖。

（2）本实验指示剂由原来甲橙改为混合指示剂（0.1%甲基黄指示剂一滴及0.1%溴麝香草酚綠醇溶液三滴），pH适当，終点变化明显，而采用甲橙为指示剂經滴定后，結果較用混合指示剂为高。

## 三、汞量法：

利用过氯酸汞为沉淀剂与巴比妥鈉发生定量沉淀，剩余之汞离子以标准硫代氯酸鉀液或EDTA·2Na·Mg溶液滴定，同时在同样条件下进行空白試驗，間接的測出巴比妥鈉的含量。

### （一）硫代氯酸鉀法：

## 1. 试剂的配制:

(1) M/10 过氯酸汞液的配制: 将 25g 氯化汞与 28g 60% 过氯酸在 200ml 蒸馏水中所成溶液煮沸后, 以蒸馏水稀释到 1 立升, 过滤即得较安定的 M/10 过氯酸汞  $[Hg(ClO_4)_2]$  溶液。

(2) M/20 硫代氰酸钾液的配制: 取硫代氰酸钾约 5g, 加适量蒸馏水, 使溶介成 1000ml 后照中国药典标定标准硫代氰酸钾液的方法标定之即得。

## 2. 操作步骤:

精密吸取本品溶液适量 (约与 0.2g 巴比妥钠相当), 置于 100ml 容量瓶中加蒸馏水使成 60ml, 沿瓶壁精密加入 M/10 过氯酸汞液 25ml, 加水至刻度, 振荡 2 分钟后放置 10—15 分钟并随加振荡, 用双层干滤纸过滤, 弃去初滤液, 精密吸取续滤液 50ml, 于三角烧瓶中, 加 10% 硝酸 10ml 与硫酸铁铵指示剂 2ml, 以 M/20 硫代氰酸钾液滴定, 在同样情况下进行空白试验。(1ml M/10 硫代氰酸钾相当于 0.02062g 巴比妥钠)。

## 实验结果:

		取 量 (g)	KCNS之濃度	空白消耗KCNS 之數 (ml)	样品消耗KCNS 之數 (ml)	測定結果	平 均 值
新的 鮮注 配射 制液	1	0.20	0.05398	42.68	24.74	99.88%	99.96%
	2	0.20	0.05398	42.70	24.70	100.1 %	
	3	0.20	0.05398	42.69	24.73	99.93%	
	4	0.20	0.05398	(平均值)	24.74	99.88%	
	5	0.20	0.05398		24.71	100.0 %	
消毒 后的 注射 液	1	0.20	0.05398	35.50	18.45	94.82%	94.88%
	2	0.20	0.05398	35.48	18.44	94.88%	
	3	0.20	0.05398	35.49	18.45	94.82%	
	4	0.20	0.05398	(平均值)	18.43	94.95%	
	5	0.20	0.05398		18.44	94.88%	
消后的 毒含比 前量較	消 毒 前			消 毒 后		比 較 差 數	
	99.96%			94.88%		5.08%	

说明: (1) 过氯酸汞必须旋转容量瓶沿壁加入, 否则产生大量泡沫, 经放置较长时间后仍不消失, 会妨碍容量的准确稀释至刻度。

(2) 应选用精密优质的滤纸过滤, 以免沉淀透过滤孔, 有碍测定结果。

(3) 滤液表面上曾发现少量结膜现象, 原因尚不明, 但从其测定结果而论, 影响极微, 甚致无关。

## (二) EDTA·2Na·Mg 滴定法:

## 1. 试剂的配制:

(1) M/100 EDTA·2Na·Mg 液的配制: 称取含二分子结晶水的乙二胺四乙酸二钠

盐約5.6g, 及含六分子結晶水的氯化鎂 1g, 加蒸餾水使溶介成 1000ml, 用氫氧化鈉液調节至 pH 6.0—6.5, 即得  $M/100 \text{ EDTA} \cdot 2\text{Na} \cdot \text{Mg}$  (含 0.1%  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) 液。

标定：精密称取純鋅 (A. R.) 約 1.6g 于 500 容量瓶中, 緩緩加入稀盐酸約 20—25ml, 放置至完全溶介, 加蒸餾水稀釋至刻度, 搖勻后, 精密吸取 5 ml 于三角燒瓶中, 加蒸餾水 20ml, 氨—氯化銨緩冲液 10ml<sup>[17]</sup>, 及銘黑 T 指示剂約 0.1g, 以  $M/100 \text{ EDTA} \cdot 2\text{Na} \cdot \text{Mg}$  液滴定至純藍色即得。(1ml  $M/10 \text{ EDTA} \cdot 2\text{Na}$  相当于 0.006538g zn)。

### (2) 氨—氯化銨緩冲液：

取 54g 氯化銨溶于适量蒸餾水中, 加濃氨液 330ml, 及蒸餾水使成 1000ml。

### (3) 銘黑 T 指示剂：

取銘黑 T 0.1g 研細加无水乙醇振搖溶介成 100ml。

### (4) 甲紅指示剂：取甲紅 0.05g 加乙醇使溶介成 100ml。

## 2. 操作步驟：

精密吸取本品溶液适量 (約与巴比士鈉 0.1g 相当), 于 100ml 容量瓶中, 加蒸餾水使成 60ml, 沿瓶壁精密加入  $M/20$  过氯酸汞液 25ml, 加蒸餾水至刻度, 振搖 2 分钟后放置 15 分钟, 时加振搖, 用双层干滤紙过滤, 棄去初滤液, 吸取續滤液 25ml 于三角燒瓶中, 加一滴甲紅指示剂, 用  $N/1$  氫氧化鈉液調节至剛呈黃色, 再用  $N/1$  盐酸調节至恰呈紅色, 加氨—氯化銨緩冲液 25ml, 銘黑 T 及甲紅指示剂各 2 ml, 以  $M/100 \text{ EDTA} \cdot \text{Na} \cdot \text{Mg}$  液滴定至翠綠色—棕紅—紅—棕黃—綠色为終点, 在相同条件下做空白試驗。(1ml  $M/10 \text{ EDTA} \cdot 2\text{Na}$  相当于 0.02062g 巴比妥鈉)。

### 实验結果：

		取量 (g)	EDTA·2Na·Mg 之濃度 (M)	空白消耗EDTA ·2Na·Mg (ml)	样品消耗EDTA ·2Na·Mg (ml)	測定結果	平均值
新的 鮮注 射 制液	1	0.10	0.01014	25.86	13.89	99.97%	99.95%
	2	0.10	0.01014	25.84	13.90	99.88%	
	3	0.10	0.01014	25.85	13.89	99.97%	
	4	0.10	0.01014	(平均值)	13.90	99.88%	
	5	0.10	0.01014		13.88	100.1 %	
消毒 后的 注射 液	1	0.10	0.01014	25.66	14.44	93.91%	93.96%
	2	0.10	0.01014	25.68	14.42	94.08%	
	3	0.10	0.01014	25.67	14.43	93.99%	
	4	0.10	0.01014	(平均值)	14.45	93.85%	
	5	0.10	0.01014		14.43	93.99%	
消后之 毒含比 前量較	消 毒 前			消 毒 后		比 較 差 數	
	99.95%			93.96%		5.99%	

说明: (1) 过氯酸汞必须沿瓶壁加入, 未稀释至容量瓶刻度前绝不能振摇, 否则产生大量泡沫, 长时间不会消失。

(2) 用过氯酸汞为沉淀剂以 EDTA 滴定其中汞离子时, 过氯酸汞的浓度在  $M/20$  为宜, 否则浓度高了会致铬黑 T 指示剂破坏, 终点难以观察, 滴定就发生了困难。

(3) 铬黑 T 及甲红指示剂之比量不一定为 1:1 主要是应该当两者加入后溶液呈翠绿色, 否则可适当增加或减少铬黑 T 或者甲红指示剂之用量。

(4) 因被滴定液颜色较深, 为了便于观察终点, 滴定宜在灯光滴定台上进行。

(5) 曾用硫酸汞作沉淀剂, 但测定结果偏低, 系沉淀不完全之故。

## 讨 论

### 1. 各种方法消毒前后结果之比较:

方 法 情 况	提取重量法	砷量法	汞量法	
			硫代氯酸铵法	EDTA·2Na·Mg 法
消毒前	99.21%	98.82%	99.96%	99.95%
消毒后	97.32%	95.64%	94.88%	93.96%
比较差数	1.89%	3.18%	5.08%	5.99%

从以上结果表明提取重量法消毒后含量降低最少, 砷量法次之, 汞量法降低最多。

2. 据 Arthur 氏<sup>[2]</sup>的报导, 巴比妥钠水溶液经加热后分介产物中有二乙基醋酸钠

( $\begin{matrix} \Sigma t \\ \Sigma t \end{matrix} \rangle \text{CHCO}_2\text{Na}$ ), 二乙基丙二酸钠 ( $\text{CO}_2\text{HC}(\Sigma t_2)\text{CO}_2\text{Na}$ ) 及结晶性沉淀二乙基醋

酰脲 ( $\text{Et}_2\text{CHCONHCONH}_2$ ), 消毒前后测定结果变化较小是因分介物经提取后称重也部分包括在残渣内, 因此提取重量法消毒前后变化差异无其它测定方法显著。

3. 消毒后砷量法降低 3.18%, 从滴定原理上可能认为不会有所降低, 因砷量法是滴定其钠盐, 但

从实验结果及 Arthur 氏报导的分介产物中可说明其二乙基醋酸钠 ( $\begin{matrix} \Sigma t \\ \Sigma t \end{matrix} \rangle \text{CHCO}_2\text{Na}$ ) 及二乙基

丙二酸钠 ( $\text{CO}_2\text{HC}(\text{Et}_2)\text{CO}_2\text{Na}$ ) 等是由弱酸强碱所成之盐在一定场合下不能被盐酸溶液所完全滴定, 因而消毒后也有降低且在 3% 左右, 推想是合理的。

4. 汞量法消毒后降低比提取重量法及砷量法皆多, 系由于巴比妥钠注射液经灭菌后产生了分介, 分介产物不与过氯酸汞发生作用, 因而所消耗定量的过氯酸汞就少, 相对剩余的就多, 则所需标准硫代氯酸钾液或 EDTA 液就多, 经空白试验所得之差数就小, 故含量降低较显著, 故汞量法在一定程

度上較能实际反映分介情况。

5. 永量法中EDTA滴定消毒后含量比較硫代氰酸鉀滴定法为低，系因前法所滴定消毒后之巴比妥鈉注射液經室溫（30°C左右）放置七天后才进行EDTA滴定的，这也說明了巴比妥鈉的水溶液在放置过程中也是不稳定的。

6. 通过試驗作者認為EDTA滴定剩余过氧酸汞間接計算巴比妥鈉含量的方沒取样少，較有专属性，方法簡便快速准确可靠，測定結果誤差小，終点明显。

7. 提取重量法中消毒前后残渣的熔点的差異（消毒前187—193°C消毒后176—186°C），可証实消毒后的分介情况，而且分介产物也确有被提出来了。

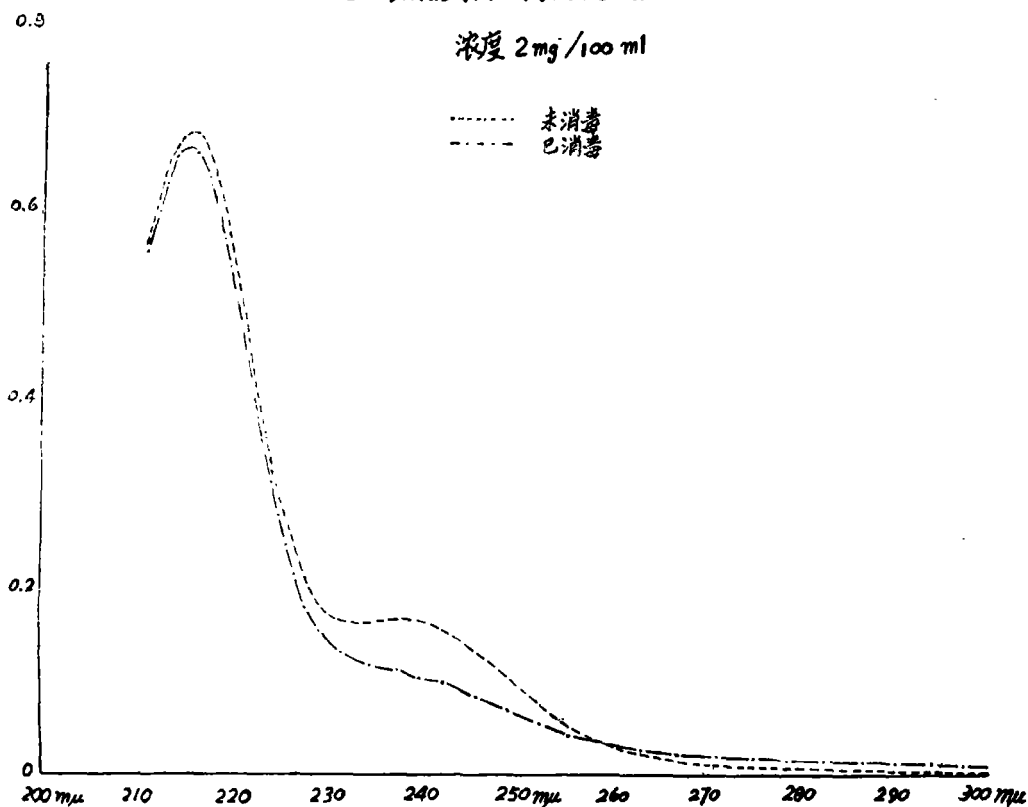
8. 通过分光光度計的測定，吸收峯的比較也足以証实消毒后巴比妥鈉液发生了分介。

巴比妥鈉注射液消毒前后吸收峯图如下：

（本实验承武汉药檢所周礼發同志协助进行）。

巴比妥鈉注射液消毒前后曲线比較

浓度 2mg/100 ml



## 結 論

1. 作者通过一系列試驗, 从而确証巴比妥鈉水溶液是不稳定的, 特别是經加热消毒, 巴比妥鈉的分介就更为显著, 降低了該葯物应有的疗效, 故初步肯定巴比妥鈉作成注射液是不适合的。

2. 从作者所使用測定巴比妥鈉含量的各种方法的比較表明提取重量法操作煩, 費時多, 且专属性很差, 不能真正測出巴比妥鈉溶液經消毒后的分介情况, 檢量法意义也不太大, 而以汞量法較能合乎快、省、准的原则。

3. 作者通过EDTA滴定法的試驗, 拟定了一个操作簡便, 节省取样及試葯, 准确性較好尙有专属性的EDTA·2Na·Mg間接測定巴比妥鈉含量的方法。

## 参 考 文 献

- (1) 王殿翔: 实用有机制葯化学 141頁。
- (2) Arthur E. Bailey; Pharm. J. 136, 620 — (1936); Cf. Blok, C. A; 30, 236<sup>4</sup>, (C. A. 30 7785<sup>2</sup>).
- (3) Rotondaro A. Felice; A. O. A. C. 1955. 38. P.809.
- (4) 中华人民共和国葯典, 1953年版 23—24頁。
- (5) 顧学裘: 葯物檢定 436頁。
- (6) Я. М. 皮列里曼: 成葯分析 153頁。
- (7) Garratt. D. C., The Quantitative Analysis of Drugs 1955, P. 64.
- (8) Morin. Ch., J. pharm. Chim. 22, 59—61 (1935); Cf. Isnard C. A. 18, 2944 (C. A. 30. 1517<sup>8</sup>).
- (9) Chavanne. P. and Marie. H., Ann. pharm. Frane., 11, 91—7 (1953) (C. A. 47 6605 e).
- (10) Danielsson. Bengt., Svensk. Farm., Tid 55. 125—35 (1951).
- (11) Mangouri H. A. and Milad., Quart. J. pharm. pharmacol., 20, 109—13 (1947). (C. A. 41, 7051 f)
- (12) Pedleg. E., J. pharm. pharmacol. 2, 39—44 (1950). (C. A. 44. 2702 h)
- (13) Kalvoda R. and Zyka. J. Casopis Cekeko Lékárnictva. 63, 36—49 (1950). (C. A. 46, 4172 i).
- (14) Gautier. J. A. and pellerin. F., Ann. pharm. Frane., 10. 401—7, (1952). (C. A. 47. 271 b).



〔15〕 Chatten. L. G., J. pharm. pharmacol. 8, 504—9. ( 1956 ).  
( C. A. 50. 16035 e ).

〔16〕 入谷信彦, 田中共生, 坂井英子, 药学杂志, 1956.76.1088.

〔17〕 刘佩简; 药学通报: 1957.12.551頁

〔18〕 杜树滋: 药学通报: 1958.2.82頁