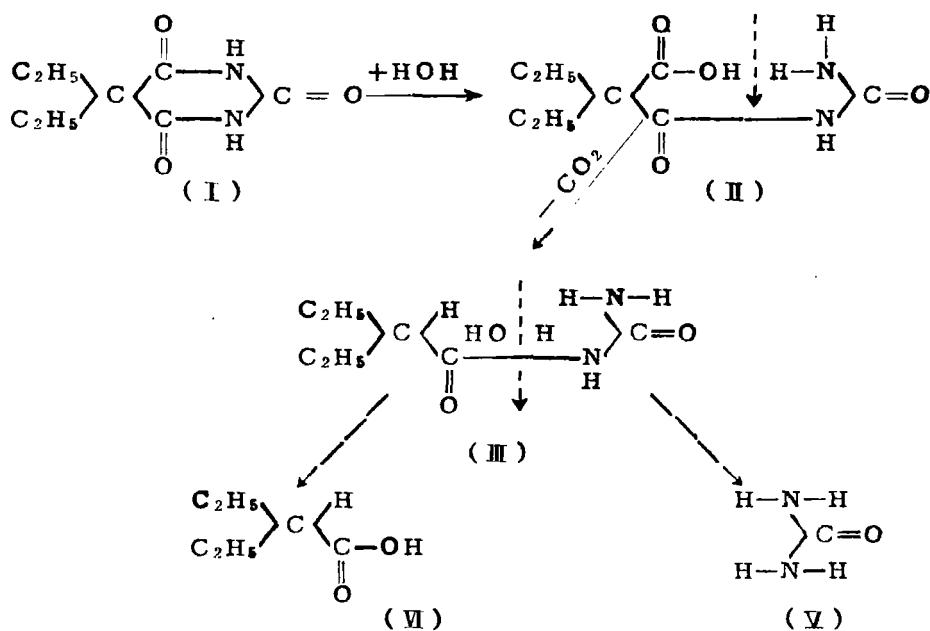


从含量探討巴比妥鈉水溶液的稳定性

朱双凤* 指导人: 金維芬** 吳繼凤***

巴比妥鈉(Natrii Barbitali)又名Veronal, 是常用的鎮靜安眠藥^[1], 并在药房及市售的成药中有用巴比妥鈉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, 巴比妥鈉0.02g)中也有巴比妥鈉, 但巴比妥鈉的水溶液是不稳定的, 据 Arlhur 氏^[2]的报导, 巴比妥鈉的水溶液特別是經加热到100°C分介就更为显著而产生數种巴比妥的分介产物有一二氧化碳(CO₂)和氨(NH₃), 碳酸氢鈉(NaHCO₃), 碳酸鈉(Na₂CO₃), 二乙基醋酸鈉(Et₂CHCOONa) 二乙基內二酸鈉(CO₂H₂C(Et₂)CO₂Na) 及結晶性沉淀二乙基醋酰脲(Et₂CHCONHCONH₂), 又据 Rotondaro, A. Felice 云^[3]巴比妥鈉水介情况为:



* 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

为了証明該药物的应有疗效，巴比妥钠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钠做成注射液后，对其消毒（100℃ 30分钟）前后含量测定加以探讨。

关于巴比妥钠的含量测定方法有提取重量法^{[4][5]}，直接碘量法^{[6][7][8]}，银量法^{[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讨，其银量法条件难以掌握，无明显的终点，结果偏低，欲作含量测定尚有问题，非水溶液滴定法由于试剂等的限制未加试验。

据 Pedtey 氏^[12]报导的汞量法，是用过氯酸汞作沉淀剂以M/10 硫代氯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钠的含量测定方法，企图寻求出一种简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钠溶液进行分光光度计的测定，并作出吸收曲线的比较，从而来进一步确証巴比妥钠配成注射液是否适合。

实验部分

一、提取重量法：

精密吸取本品溶液适量（约与巴比妥钠0.2g 相当），置分液器中，加适量的氯化钠使饱和，用醚振摇两次，每次各15ml，醚层分离后，置另一分液器内，每次用同一蒸馏水3 ml振摇洗净，醚液弃去，洗液与检品溶液合併，加稀盐酸使成酸性，分次用醚振摇，（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，用蒸馏水振摇洗涤二次，每次各2 ml，洗液用醚10ml振摇，醚液合併，滤过，滤器用醚洗净，洗液与滤液合併，置秤定重量的三口烧瓶中，收回乙醚，并用105℃干燥二小时秤定重量，换算出本品供试量中含有巴比妥钠的重量即得。

实验结果：消毒前提出物 m. P. 187—193℃。

消毒后提出物 m. P. 176°—186℃。

	取量(g)	残渣重(g)	测定结果	平均值
新的 鲜注 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
	99.21%			97.32%	1.89%

二、直接检量法：

精密吸取本品溶液适量（约与0.2g巴比妥钠相当），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绿做指示剂，以N/10盐酸液滴定（1ml 0.1N HCl相当于0.02062g巴比妥钠）

实验结果：

	取量(g)	0.1016N HCl 消耗数(ml)	测定结果	平均值
新的 鲜注 配射 制液	1 0.20	9.45	98.97%	98.82%
	2 0.20	9.43	98.74%	
	3 0.20	9.45	98.97%	
	4 0.20	9.41	98.56%	
	5 0.20	9.44	98.88%	
消毒 后的 注射 液	1 0.20	9.14	95.72%	95.64%
	2 0.20	9.12	95.52%	
	3 0.20	9.13	95.63%	
	4 0.20	9.14	95.72%	
	5 0.20	9.13	95.63%	
消毒后的 毒含比 前量較	消	毒	前	比
	98.82%			較
		消	毒	差
		95.64%		數
			3.18%	

说明：(1)加氯仿在滴定过程中可提高终点的准确度，也便于终点的观察，滴定过程中应激烈振摇，使巴比妥完全转入氯仿层，特别是近终点时应缓滴勤振摇。

(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%溴麝香草酚绿溶液三滴)，pH适当，终点变化明显，而采用甲橙为指示剂经滴定后，结果较用混合指示剂为高。

三、汞量法：

利用过氯酸汞为沉淀剂与巴比妥钠发生定量沉淀，剩余之汞离子以标准硫代氯酸钾液或EDTA·2Na·Mg溶液滴定，同时在同样条件下进行空白试验，间接的测出巴比妥钠的含量。

(一)硫代氯酸钾法：

1. 試劑的配制：

(1) M/10過氯酸汞液的配制：將25g氯化汞與28g 60%過氯酸在200ml蒸餾水中所成溶液煮沸後，以蒸餾水稀釋到1升，過濾即得較安定的M/10過氯酸汞($Hg(ClO_4)_2$)溶液。

(2) M/20硫代氯酸鉀液的配制：取硫代氯酸鉀約5g，加適量蒸餾水，使溶介成1000ml後照中國藥典標定標準硫代氯酸鉀液的方法標定之即得。

2. 操作步驟：

精密吸取本品溶液適量(約與0.2g巴比妥鈉相當)，置於100ml容量瓶中加蒸餾水使成60ml，沿瓶壁精密加入M/10過氯酸汞液25ml，加水至刻度，振搖2分鐘後放置10—15分鐘並隨加振搖，用雙層干淨紙過濾，棄去初濾液，精密吸取濾液50ml，於三角燒瓶中，加10%硝酸10ml與硫酸鐵銨指示劑2ml，以M/20硫代氯酸鉀液滴定，在同樣情況下進行空白試驗。(1ml M/10過氯酸鉀相當於0.02062g巴比妥鈉)。

實驗結果：

	取量(g)	KCNS之濃度	空白消耗KCNS之數(ml)	樣品消耗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%		

說明：(1)過氯酸汞必須旋轉容量瓶沿壁加入，否則產生大量泡沫，經放置較長時間後仍不消失，會妨礙容量的準確稀釋至刻度。

(2)應選用精密優質的濾紙過濾，以免沉淀透過濾孔，有礙測定結果。

(3)濾液表面上會發現少量結膜現象，原因尚不明，但從其測定結果而論，影響極微，甚致无关。

(二) EDTA·2Na·Mg滴定法：

1. 試劑的配制：

(1) M/100 EDTA·2Na·Mg 液的配制：稱取含二分子結晶水的乙二胺四乙酸二鈉

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，用氫氧化鈉液調節至pH 6.0—6.5，即得M/100 EDTA·2Na·Mg(含0.1% MgCl₂·6H₂O)液。

标化：精密稱取純鋅(A. R.)約1.6g于500容量瓶中，緩緩加入稀鹽酸約20—25ml，放置至完全溶解，加蒸餾水稀釋至刻度，搖勻后，精密吸取5ml于三角燒瓶中，加蒸餾水20ml，氫一氯化銨緩沖液10ml^[17]，及鉻黑T指示劑約0.1g，以M/100 EDTA·2Na·Mg液滴定至純藍色即得。(1ml M/10 EDTA·2Na相當于0.006638g zn)。

(2)氫一氯化銨緩沖液：

取54g 氯化銨溶于適量蒸餾水中，加濃氫液330ml，及蒸餾水使成1000ml。

(3)鉻黑T指示劑：

取鉻黑T 0.1g 研細加無水乙醇振搖溶介成100ml。

(4)甲紅指示劑：取甲紅0.05g 加乙醇使溶介成100ml。

2.操作步驟：

精密吸取本品溶液適量(約與巴比土鈉0.1g相當)，于100ml容量瓶中，加蒸餾水使成60ml，沿瓶壁精密加入M/20過氯酸汞液25ml，加蒸餾水至刻度，振搖2分鐘后放置15分鐘，時加振搖，用雙層干濾紙過濾，棄去初濾液，吸取濾液25ml于三角燒瓶中，加一滴甲紅指示劑，用N/1氫氧化鈉液調節至剛呈黃色，再用N/1鹽酸調節至恰呈紅色，加氫一氯化銨緩沖液25ml，鉻黑T及甲紅指示劑各2ml，以M/100 EDTA·2Na·Mg液滴定至翠綠色—棕紅—紅—棕黃—綠色為終點，在相同條件下做空白試驗。(1ml M/10 EDTA·2Na相當于0.02062g巴比妥鈉)。

實驗結果：

	取量(g)	EDTA·2Na·Mg 之濃度(M)	空白消耗EDTA ·2Na·Mg(ml)	樣品消耗EDTA ·2Na·Mg(ml)	測定結果	平均值	
新的 鮮注 配射 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%		

說明：(1)过氯酸汞必須沿瓶壁加入，未稀釋至容量瓶刻度前絕不能振搖，否則產生大量泡沫，長時間不會消失。

(2)用过氯酸汞為沉淀劑以EDTA滴定其中汞離子時，過氯酸汞的濃度在M/20為宜，否則濃度高了會致鉻黑T指示劑破壞，終點難以觀察，滴定就發生了困難。

(3)鉻黑T及甲紅指示劑之比量不一定為1:1主要是應該當兩者加入後溶液呈翠綠色，否則可適當增加或減少鉻黑T或者甲紅指示劑之用量。

(4)因被滴定液顏色較深，為了便於觀察終點，滴定宜在燈光滴定台上進行。

(5)曾用硫酸汞作沉淀劑，但測定結果偏低，系沉淀不完全之故。

討 論

1. 各種方法消毒前後結果之比較：

方 情 況 法 況	提 取 重 量 法	確 量 法	汞 量 法	
			硫代氯酸銨法	EDTA·2Na·Mg法
消毒前	99.21%	98.82%	99.96%	99.95%
消毒後	97.32%	95.64%	94.88%	93.96%
比較差數	1.89%	3.18%	5.08%	5.99%

從以上結果表明提取重量法消毒後含量降低最少，確量法次之，汞量法降低最多。

2. 据Arlhur氏^[2]的報導，巴比妥鈉水溶液經加熱後分介產物中有二乙基醋鈉

$(\sum t_1 \sum t_2) \text{CHCO}_2\text{Na}$ ），二乙基丙二酸鈉($\text{CO}_2\text{HC}(\sum t_2) \text{CO}_2\text{Na}$)及結晶性沉淀二乙基醋

酰脲($\text{Et}_2\text{CHCONHCONH}_2$)，消毒前後測定結果變化較小是因分介物經提取後稱重也部分包括在殘液內，因此提取重量法消毒前後變化差異無其它測定方法顯著。

3. 消毒後確量法降低3.18%，從滴定原理上可能認為不會有所降低，因確量法是滴定其鈉鹽，但從實驗結果及Arlhur氏報導的分介產物中可說明其二乙基醋鈉($\sum t_1 \sum t_2 \text{CHCO}_2\text{Na}$)及二乙基

丙二酸鈉($\text{CO}_2\text{HC}(\text{Et}_2) \text{CO}_2\text{Na}$)等是由弱酸強礦所成之鹽在一定場合不能被鹽酸溶液所完全滴定，因而消毒後也有降低且在3%左右，推想是合理的。

4. 條量法消毒後降低比提取重量法及確量法皆多，系由於巴比妥鈉注射液經減菌後產生了分介，分介產物不與過氯酸汞發生作用，因而所消耗定量的過氯酸汞就少，相對剩余的就多，則所需標準硫代氯酸鉀液或EDTA液就多，經空白試驗所得之差數就小，故含量降低較顯著，故汞量法在一定程

度上較能实际反映分介情况。

5. 重量法中 E D T A 滴定消毒后含量比較硫代氯酸鉀滴定法为低，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E D T A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。

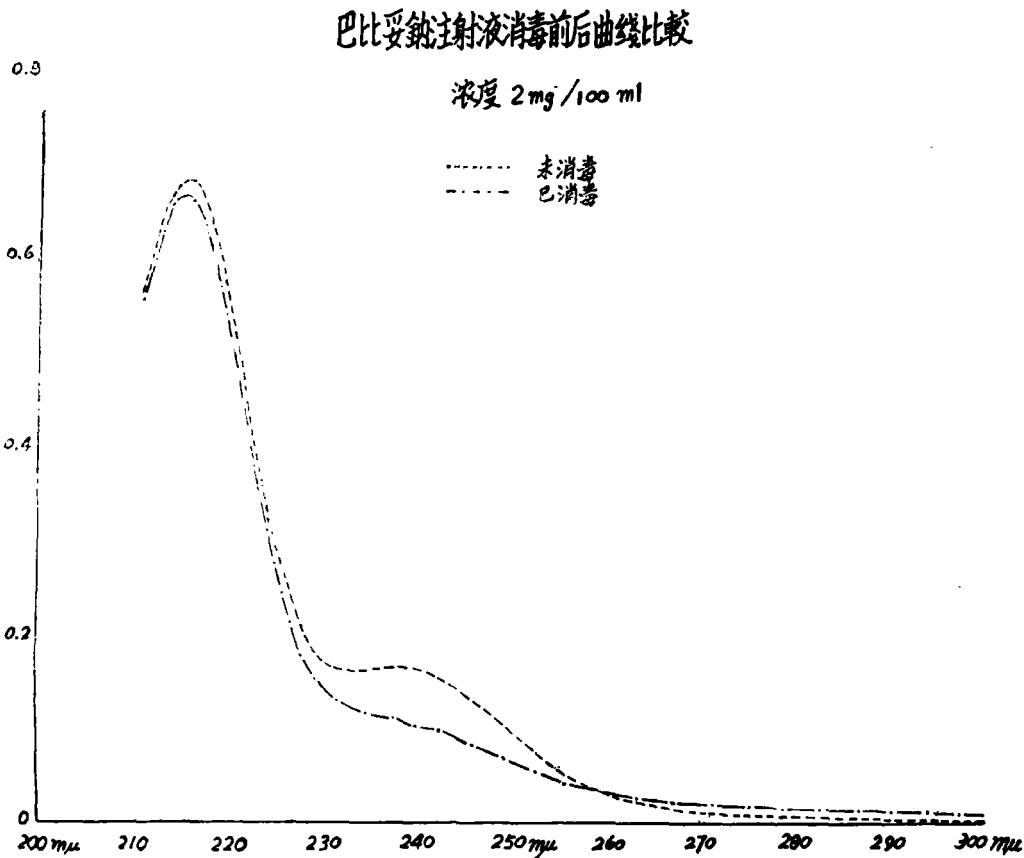
6. 通过試驗作者認為E D T A滴定剩余过氯酸汞間接計算巴比妥鈉含量的方法取样少，較有专属性，方法簡便快速准确可靠，測定結果誤差小，終点明显。

7. 提取重量法中消毒前后殘渣的熔点的差異（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：

（本实验承武汉药检所周礼慈同志协助进行）。



結論

1. 作者通过一系列試驗，从而確証巴比妥鈉水溶液是不稳定的，特別是經加热消毒，巴比妥鈉的分介就更为显著，降低了該药物应有的疗效，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，費时多，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，確量法意义也不太大，而以采量法較能合乎快、省、准的原則。
3. 作者通过E D T A滴定法的試驗，拟定了一个操作簡便，节省取样及試药，准确性較好尚有专属性的E D T A · 2Na · Mg間接測定巴比妥鈉含量的方法。

參攷文獻

- (1) 王殿翔：实用有机制药化学 141頁。
- (2) Arthur E. Bailey; Pharm. J. 136, 620 — (1936); Cf. Blok, C. A; 30, 236⁴, (C. A. 30 7785²).
- (3) Rotondaro A. Felice; A. O. A. C. 1955. 38. P.809.
- (4) 中华人民共和国药典，1953年版 23—24頁。
- (5) 顧學裘：药物檢定 436頁。
- (6) R. M. 皮列里曼：成药分析 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. 1517⁸).
- (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] Chatien. 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