

# 外用避孕药膜中壬苯醇醚含量 测定方法的比较

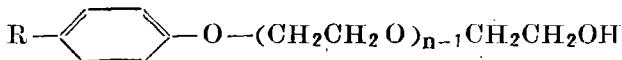
董善士 杨仲元\* 安登魁

Comparative Study of the Determination of Nonyl phenoxy-polyoxyethylethanol in Contraceptive Film.

Dong Shanshi Yang Zhongyuan An Dengkui

**【摘要】**本文利用紫外分光光度法中的正交函数法、双波长测定法、联立方程法对外用避孕药膜中主药壬苯醇醚的含量测定，进行了考察和比较。

外用避孕药膜系由主药壬苯醇醚(Nonylphenoxypolyoxyethylethanol)、成膜材料聚乙稀醇(简称PVA)、增塑剂水和甘油组成。壬苯醇醚的结构式为：



烷基(R-)中碳数为8—9， $n=10$ 。它是由烷基苯酚与环氧乙烷加聚而成的混合物(简称741)，无色或淡黄色粘状液体。壬苯醇醚是一大类表面活性剂。它的亲脂基为壬苯，亲水基为聚氧乙烯。两者通过醚键结合在一起形成非离子型表面活性剂，具有杀精子作用。

测定壬苯醇醚的含量是考察药膜内在质量的主要指标。由于处方中尼泊金乙酯的存在，而不能用分光光度法直接测定药膜中的壬苯醇醚<sup>[1]</sup>，有的单位则采用离子交换一分光光度法排除尼泊金乙酯的干扰<sup>[2]</sup>。本文着重探讨在壬苯醇醚与尼泊金乙酯共存的情况下，不经过任何分离手续，直接利用紫外分光光度法测定壬苯醇醚的含量。根据药膜中各成分在水溶液中的紫外吸收曲线(参见图Ⅰ)，我们采用了下列三种方法测定其含量：正交函数法，多组分的吸收光谱互相重迭的联立方程法(简称联立方程法)、双波长测定法。

## 1. 正交函数法<sup>[3]</sup>：

基于任何一个分光光度吸收曲线都可以用一个p次多项式来模拟。用一组特殊多项式

$\Psi_p(X_\alpha)$ 代替多项式的各次幂，在X等间隔取值时， $\sum_{\alpha=1}^n \Psi_p(X_\alpha) = 0$ ， $\sum_{\alpha=1}^n \Psi_i(X_\alpha)\Psi_j(X_\alpha) = 0$  ( $i \neq j$ )。而使正规方程组的系数矩阵为对角阵，很容易求得j次项的回归系数：

1979年7月4日收稿

\* 武汉市药品检验所

$$d_j = \frac{\sum_{\alpha=1}^n A_\alpha \psi_j(X_\alpha)}{\sum_{\alpha=1}^n \psi_j^2(X_\alpha)}$$

式中  $A_\alpha$  为 1—n 个等间隔波长处分别测得的吸收值,  $\psi_j(X_\alpha)$  值可以从正交多项式表中查得。由于  $d_j$  与其它次项回归系数不相关, 干扰物的  $d_j$  值等于零或小到可以忽略时, 即可用于定量测定。

我们<sup>[4]</sup>已建立了用正交函数法测定外用避孕药膜中壬苯醇醚含量的条件, 具体方法见本文“药膜的测定”项下。根据计算出来的二次正交多项式回归系数  $d_2$  和  $d_{1cm}^{1\%}$ , 即可计算为标示量的百分含量。

$$d_2 = (+5)A_{263} + (-1)A_{267} + (-4)A_{271} + (-4)A_{275} + (-1)A_{279} + (+5)A_{283}$$

## 2. 联立方程法:

系根据吸收值的加和性原则, 在壬苯醇醚和尼泊金乙酯的最大吸收波长 275nm 及 255nm 处, 分别测定混合物的吸收值  $A_{275}^{a+b}$  及  $A_{255}^{a+b}$ , 从以下关系式求得结果:

$$\begin{cases} A_{275}^{a+b} = A_{275}^a + A_{275}^b = \varepsilon_{275}^a \cdot C^a + \varepsilon_{275}^b \cdot C^b \\ A_{255}^{a+b} = A_{255}^a + A_{255}^b = \varepsilon_{255}^a \cdot C^a + \varepsilon_{255}^b \cdot C^b \end{cases}$$

解联立方程:

$$C^a = \frac{\frac{\varepsilon_{255}^b}{\varepsilon_{275}^b} \cdot A_{275}^{a+b} - A_{255}^{a+b}}{\frac{\varepsilon_{255}^b}{\varepsilon_{275}^b} \cdot \varepsilon_{275}^a - \varepsilon_{255}^a}$$

$$C^b = \frac{A_{275}^{a+b} - A_{275}^a \cdot C^a}{\varepsilon_{275}^b}$$

$C^a$  代表壬苯醇醚的浓度,  $C^b$  代表尼泊金乙酯的浓度。

## 3. 双波长测定法<sup>[5]</sup>:

两条不同波长的光束  $\lambda_1$  及  $\lambda_2$  在单位时间内以一定频率交替照射同一溶液, 其由检测器测出的吸收值是  $\lambda_1$  和  $\lambda_2$  吸收值的差值 ( $\Delta A$ )。而  $\Delta A$  与被测物质的浓度呈比例关系。

在用双波长法测定药膜时, 首先测定纯壬苯醇醚、尼泊金乙酯及其混合物的紫外吸收曲线(参见图 I), 然后根据曲线和混合物吸收加和性的原则来选择测定波长  $\lambda_1$ , 参比波长  $\lambda_2$ , 使其合乎定量要求, 消除尼泊金乙酯的干扰。

药膜在  $\lambda_1$  处的  $A_{\lambda_1} = A_{\lambda_1}^{\text{壬}} + A_{\lambda_1}^{\text{尼}}$

药膜在  $\lambda_2$  处的  $A_{\lambda_2} = A_{\lambda_2}^{\text{壬}} + A_{\lambda_2}^{\text{尼}}$

$$\begin{aligned}\Delta A &= A_{\lambda_1} - A_{\lambda_2} = A_{\lambda_1}^{\text{壬}} + A_{\lambda_1}^{\text{尼}} - A_{\lambda_2}^{\text{壬}} - A_{\lambda_2}^{\text{尼}} \\ &= A_{\lambda_1}^{\text{壬}} - A_{\lambda_2}^{\text{壬}} + A_{\lambda_1}^{\text{尼}} - A_{\lambda_2}^{\text{尼}}\end{aligned}$$

由于尼泊金乙酯在  $\lambda_1$  及  $\lambda_2$  处的吸收值

相同,  $A_{\lambda_1}^{\text{尼}} = A_{\lambda_2}^{\text{尼}}$

$$\therefore \Delta A = A_{\lambda_1}^{\text{壬}} - A_{\lambda_2}^{\text{壬}}$$

## 实验材料

### 一、试药:

壬苯醇醚原料: 旅顺化工厂产品

尼泊金乙酯: 药用规格

聚乙烯醇 (PVA): 进口品

甘油: 药用规格

无水乙醇: A.R. 级

### 二、样品:

外用避孕药膜: 南京药学院药厂产品

### 三、主要仪器:

UV-300型 双波长双光束差示自动记录分光光度计(日本岛津)

QR-50型 紫外可见分光光度计(日本岛津)

751型 紫外可见分光光度计(上海分析仪器厂)

微量分析天平 WT-2A型 (北京天平厂)

二万分之一单盘分析天平 (瑞士)

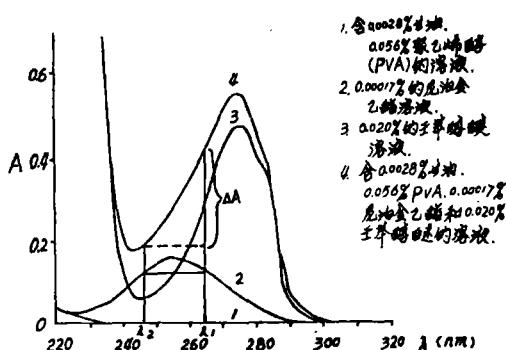


图 I 外用避孕药膜中各成分的吸收曲线

## 实验与结果

### 一、联立方程法:

#### 1. 壬苯醇醚及尼泊金乙酯的 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 值测定

精密称取壬苯醇醚五份于小烧杯中, 加适量水使溶解, 分别定量地转移入 5 只 100ml 容量瓶中, 加水至刻度, 混匀, 称为浓溶液。然后用同一支 10ml 移液管, 分别吸取上述溶液 10ml 于 5 只干燥的 50ml 容量瓶中, 再用该支移液管吸取 10ml 水, 分别加入到 50ml 容量瓶中, 混匀, 称为稀溶液。浓、稀溶液共 10 份, 以蒸馏水作空白, 置 1cm 石英吸收池中, 在三台不同牌号的分光光度计上于 275nm 和 255nm 波长处测定吸收值, 然后进行数学处理求得  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  的平均值如下:

壬苯醇醚的  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  275nm=23.99,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  255nm=6.046

尼泊金乙酯的  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  275nm=382.5,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  255nm=901.4

此处所求得的值  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ , 为一参考值。因为所用壬苯醇醚对照品为一混合物, 并不完全都是壬基取代物。不同批号的对照品, 其取代情况可能不同, 因而  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  值可能有变异。但经多批测定后, 就会找出在一定生产工艺条件下, 该物质的  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  值。

注: 尼泊金乙酯的  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  值测定方法省略

## 2. 壬苯醇醚含量计算公式的建立

将上述平均值分别代入联立方程式中, 化简, 求得

$$C^a = 46.68 \times A_{275}^{a+b} - 19.81 \times A_{255}^{a+b}$$

由该公式算出的壬苯醇醚的含量为mg/100ml

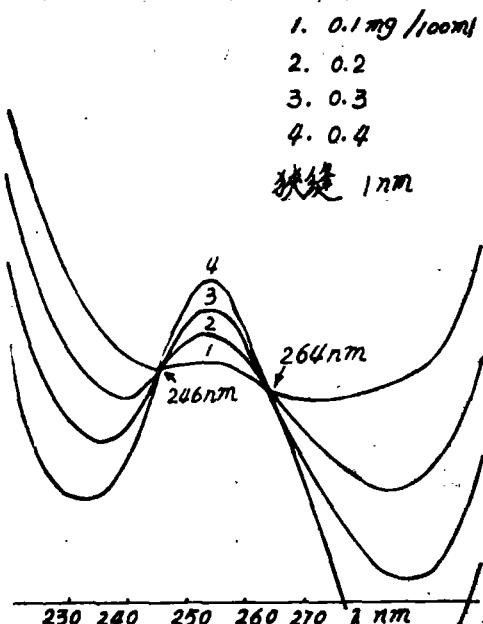
## 二、双波长测定法:

### 1. 等吸收波长的选择

精密称取尼泊金乙酯约5mg置于小烧杯中, 加适量水, 加热溶解, 定量地转移入50ml容量瓶中, 再加水至刻度, 混匀。分别吸取上述溶液1ml(0.1mg)、2ml(0.2mg)、3ml(0.3mg)、4ml(0.4mg)于100ml容量瓶中, 加水至刻度, 混匀。以图解法求得测定波长265nm为固定波长  $\lambda_2$ 。将  $\lambda_1$  从350—200nm分别扫描上述四种不同浓度的溶液, 得到等吸收波长  $\lambda_1 = 264\text{nm}$ ,  $\lambda_2 = 246\text{nm}$  (见图Ⅱ)。在此基础上再作精确选定。其方法是: 使  $\lambda_1 = 264\text{nm}$ , 在  $\lambda_2 = 246\text{nm}$  附近逐一选定一个适合的波长, 使上述溶液的  $\Delta A = A_{\lambda_1} - A_{\lambda_2} = 0$  (或小到可以忽略不计)。实验结果, 选定  $\lambda_1 = 264\text{nm}$ ,  $\lambda_2 = 246.5\text{nm}$  组合波长最为适宜, 能消除尼泊金乙酯的干扰。

### 2. 工作曲线的绘制:

精密称取壬苯醇醚0.1g置于小烧杯中, 加水适量使溶解, 定量转移入100ml容量瓶中, 再加水至刻度, 混匀。分别吸取上述溶液5ml(0.005g)、10ml(0.010g)、15ml(0.015g)、20ml(0.020g)于50ml容量瓶中, 分别加尼泊金乙酯1ml(0.1mg), 加水至刻度、混匀。以  $\lambda_1 = 264\text{nm}$  为测定波长,  $\lambda_2 = 246.5\text{nm}$  为参比波长, 进行双波长测定, 得到吸收值的差值( $\Delta A$ ), 对浓度C绘制工作曲线, 参见图Ⅲ。



图Ⅱ 一个波长固定在265nm和另一个波长扫描测得的等吸收波长光谱

### 三、壬苯醇醚的回收率试验：

精密称取壬苯醇醚0.01g置于小烧杯中，加水适量使溶解，定量转移入50ml容量瓶中，再加尼泊金乙酯溶液5ml(0.0172g)、PVA溶液10ml(0.028g)、甘油溶液5ml(0.0014g)，并加水至刻度、混匀，然后置1cm石英吸收池中，按下法进行试验：

1. 联立方程法：在275nm和255nm波长处测定吸收值，计算C<sup>a</sup>值及百分回收率，结果见表1。

$$\text{壬苯醇醚的百分回收率} = \frac{C^a}{W \times 2} \times 100\%$$

2. 双波长测定法：在 $\lambda_1 = 264\text{nm}$ ,  $\lambda_2 = 246.5\text{nm}$ 处测定吸收值的差值( $\Delta A$ )，同时求对照品壬苯醇醚的 $\Delta E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 值，计算百分回收率，结果见表2。

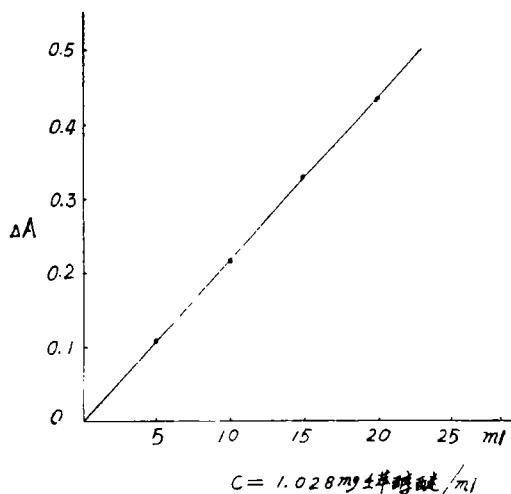
表1 壬苯醇醚的回收率试验(联立方程法)

测定方法	联立 方 程 法								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
加入量(mg)	21.742	21.620	20.740	21.760	22.020	21.280	23.304	21.660	20.930
回收量(mg)	21.891	21.810	20.889	21.998	22.377	21.084	23.272	21.825	21.229
回收率(%)	100.7	100.9	100.7	101.1	101.6	99.08	99.86	100.8	101.4
平均值	100.7								
变异系数	0.77%								

表2 壬苯醇醚的回收率试验(双波长测定法)

测定方法	双 波 长 测 定 法*				
	1	2	3	4	5
加入量 (mg)	11.580	13.460	13.810	16.920	13.840
回收量 (mg)	11.510	13.700	13.750	17.120	13.800
回收率 (%)	99.42	101.1	99.56	101.2	99.68
平均值	100.7				
变异系数	0.88%				

\* $\Delta E_{1\text{cm}}^{1\%} = 10.51$ (参考值),  $\lambda_1 = 264\text{nm}$ ,  $\lambda_2 = 246.5\text{nm}$



图III 壬苯醇醚的吸收值差值法的工作曲线  
(测定波长=264nm, 参比波长=246.5nm)

$$\text{壬苯醇醚的百分回收率} = \frac{\Delta A}{\Delta E_{1\text{cm}}^{1\%} \times W \times 2} \times 100\%$$

3. 正交函数法：参阅文献[4]。

#### 四、药膜测定液的稳定性：

取药膜两张分别称重，各置于小烧杯中，加热溶解，定量转移入500ml和250ml容量瓶中，加水至刻度，混匀。在0、30、60、90、120、150分钟测定吸收值。实验结果表明，在2.5小时内测定液稳定（参见图IV），放置36小时后测定吸收值变化约0.002。

#### 五、药膜的测定：

该外用避孕药膜标示每张重0.2g，含壬苯醇醚0.05g。

取药膜五张，每张药膜按下法测定：精密称定，置小烧杯中，加水适量，加热溶解，定量转移入250ml容量瓶中，再加水至刻度，混匀，然后置于1cm石英吸收池中分别进行下列测定：

##### 1. 联立方程法：

在275nm和255nm波长处测定吸收值，计算C<sup>a</sup>浓度，按下列公式计算壬苯醇醚为标示量的百分含量。

$$\frac{\text{每0.2g药膜中壬苯醇醚}}{\text{相当于标示量的百分含量}} = \frac{C^a \times 2.5 \times 0.200 \times 100}{W \times 0.050} = \frac{C^a \times 1000}{W}$$

##### 2. 双波长测定法：

在λ<sub>1</sub>=264nm, λ<sub>2</sub>=246.5nm波长处测定吸收值的差值(ΔA)。同时取对照品约0.01g，精密称定，置50ml容量瓶中，加水至刻度，混匀后依法测定，计算ΔE<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>值。并按下列公式计算壬苯醇醚为标示量的百分含量。

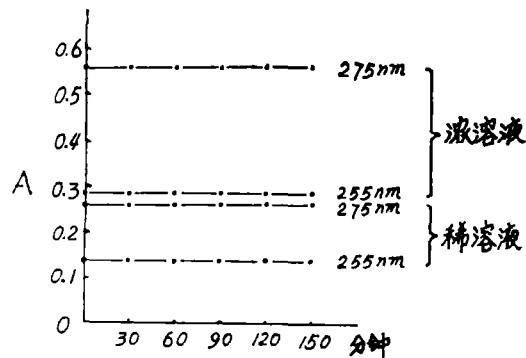
$$\frac{\text{每0.2g药膜中壬苯醇醚}}{\text{相当于标示量的百分含量}} = \frac{\Delta A \times 2.5 \times 0.200 \times 100}{\Delta E_{1\text{cm}}^{1\%} \times W \times 0.050} = \frac{\Delta A \times 100}{\Delta E_{1\text{cm}}^{1\%} \times W}$$

##### 3. 正交函数法：

在263nm、267nm、271nm、275nm、279nm、283nm波长处测定吸收值。同时取壬苯醇醚对照品约0.01g，精密称定，置50ml容量瓶中，加水至刻度，混匀后依法测定，计算d<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>值。另按照下列公式计算壬苯醇醚为标示量的百分含量。

$$\frac{\text{每0.2g药膜中壬苯醇醚}}{\text{相当于标示量的百分含量}} = \frac{d_2 \times 250 \times 0.200 \times 100}{d_{1\text{cm}}^{1\%} \times 100 \times W \times 0.050} = \frac{d_2 \times 100}{d_{1\text{cm}}^{1\%} \times W}$$

式中W代表药膜的重量



图IV 药膜测定液放置不同时间后吸收值的考察

以上方法测定结果见表3。

## 讨 论

一、利用正交函数法、双波长测定法、联立方程法测定药膜中壬苯醇醚的含量都可以得到满意的结果。联立方程法系经典方法，需要测壬苯醇醚与尼泊金乙酯的 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 值，一般认为比较麻烦。双波长测定法，只要 $\lambda_1$ 和 $\lambda_2$ 波长选择适当，就能将共存物吸收的背景消除，因而不需要进行萃取分离，就可直接进行混合物的定量测定。另外，也不需要参比吸收池，只用一个吸收池即可进行测定，故没有吸收池可能带来的误差，分光光度分析的精度也可以适当提高。但是它需要双波长分光光度计，所以应用的广泛性受到限制。而正交函数法，如果波长选择得适当，不需要特殊仪器，用一般的紫外分光光度计就可以消除共存物的干扰。所以它比较适用，宜予推广。

二、由于正交函数法、双波长测定法需要测定吸收峰斜坡上的吸收值，所以每次测定波长要选准，操作要严格。否则由此而引起的误差可能超过2%。

南京药学院药厂王祖寿、金英才两位工程师协助进行工作并提供试样，特此致谢。

## 参 考 文 献

- (1) 李汉蕴、陶仁钧、钱俊斌：南京药学院“药学资料”(1):37, 1978
- (2) 旅大市药品检验所：“避孕药膜中烷基苯氧聚醇10含量测定的研究结果”(内部资料)
- (3) 杨仲元、安登魁：南京药学院学报(2):61, 1979
- (4) 杨仲元、董善士、安登魁：南京药学院学报(1):45, 1980
- (5) Shimadzu Double-Beam/Difference/Dual-wavelength Recording Spectrophotometer Model UV—300 “Instruction Manual”

表3 用三种方法测定药膜中壬苯醇醚的含量结果

测定方法	正 交 函 数 法*				双 波 长 测 定 法**				联 立 方 程 法							
批 号	790607				790607				790607							
编 号	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
相当干标示量的百分含量	108.4	108.8	108.5	109.3	108.5	109.9	109.3	108.5	109.2	110.0	2112.1	1111.5	110.7	111.1	112.2	
平 均 值						108.7					109.4					111.5
变 异 系 数						0.34%					0.6%					0.58%

\*  $d_{1\text{cm}}^{1\%} = -64.25$ (参考值) \*\*  $\Delta E_{1\text{cm}}^{1\%} = 10.51$ (参考值)