

核磁共振法测定奥扎格雷钠含量

佟健^① 郭兴家 张鹏

(辽宁大学化学科学与工程学院分析测试中心 沈阳市皇姑区崇山中路 66 号 110036)

摘要 利用核磁共振波谱技术对国家级新药奥扎格雷钠的测定可行性进行了研究, 建立了用非待测物为内标的定量测定奥扎格雷钠含量的方法。方法的线性回归系数为 0.9986, 稳定性试验 RSD 平均值为 0.32%, 重复性试验 RSD 平均值为 0.27%, 与常规的奥扎格雷钠测定方法相比, 本方法具有快速、简单、准确、不破坏样品等优点。

关键词 核磁共振, 奥扎格雷钠, 甲醇, 积分面积。

中图分类号: O657.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-8138(2006)03-0475-04

1 前言

奥扎格雷钠, 其化学名称为反式-3-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯基]-2-丙烯酸钠。英文名: Sodium Ozagrel。是抗血栓药物, 能抑制脑血栓形成和脑血管痉挛。可用于蛛网膜下腔出血手术后血管痉挛及其并发脑缺血症状的改善。经国内外

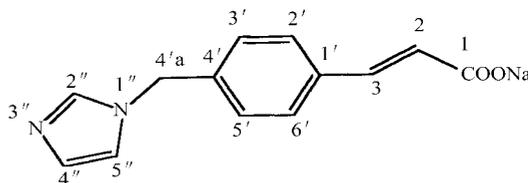


图 1 奥扎格雷钠结构式

临床实验证明, 该药的作用机理明确, 治愈率和显效率高达 75.7%, 总有效率在 95% 以上, 是新一代有代表性的抗栓良药。其结构式见图 1。

常用的奥扎格雷钠的测定方法^[1]样品制备操作复杂、繁琐、费时, 易引起操作误差; 并且需要奥扎格雷钠的标准品。由于获得奥扎格雷钠标准品有困难, 我们尝试采用¹H NMR 法测定奥扎格雷钠, 用标准甲醇做定量内标。此方法的优点是可以采用非待测物做标准品进行样品定量分析。目前采用¹H NMR 法进行定量分析在国内外已有文献报道^[2,3], 而¹H NMR 法测试的样品几乎无需制备, 具有简单、准确、专一性高和不破坏样品等优点。本文用¹H NMR 法对奥扎格雷钠的含量进行测定, 取得结果满意。

2 试验部分

2.1 主要仪器与试剂

Mecury-Vx300 型核磁共振波谱仪(美国 Varian 公司);

① 联系人, 电话: (024) 62207904(办); 手机: (0) 13898802203; E-mail: tongjian62@sina.com

作者简介: 佟健(1963—), 女(满族), 沈阳市人, 高级实验师, 主要从事仪器分析的教学与研究工作。

收稿日期: 2005-12-21; 接受日期: 2005-12-28

5mm ID 探头, 直径= 5mm 样品管。

溶剂: 重水(美国 CIL 公司, 氘代度> 99.8%, 含 0.01% DSS);

定量内标: 甲醇(99.99%);

奥扎格雷钠供试品(沈阳济世制药有限公司, 批号: 10559305; 10559309; 10559318)。

2.2 仪器工作条件

观察频率: 300MHz, 谱宽 5000Hz, 脉冲宽度: 4.7 μ s, 测定温度: 室温(25 $^{\circ}$ C)。

脉冲延迟(D1= 8s), 扫描次数: 20。

2.3 定量计算公式

$$W_u = W_s \times (A_u / A_s) \times (E_{W_u} / E_{W_s}) \quad (1)$$

$$\text{待测样品百分含量} = (W_u / W) \times 100\% \quad (2)$$

式中: W_u ——待测样品的重; W_s ——内标物的重量; A_u ——样品指定峰的积分面积; A_s ——内标物指定峰的积分面积; E_{W_u} ——样品指定峰的质子当量; E_{W_s} ——内标物指定峰的质子当量; W ——称取的样品的重量。

2.4 测试方法

准确称取奥扎格雷钠(10—30mg) 和甲醇(4—8.0 μ L) 置于 $\varnothing = 5$ mm 的样品管中, 加入 0.5mL D_2O , 震荡溶解成透明液体待测。每个试样制 3 份。按上述条件调整仪器参数, 采样、绘图得到核磁共振氢谱。对奥扎格雷钠和甲醇的特征峰分别进行积分, 积分范围为 40Hz, 取 3 次积分的平均值, 得到积分结果。

3 结果与讨论

3.1 特征峰选定试验

按上述测试方法测定一配制好的样品, 得到一张核磁共振氢谱, 如图 2 所示。

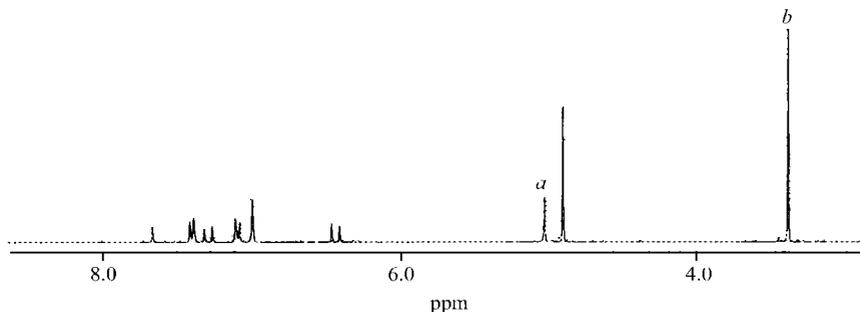


图 2 奥扎格雷钠与甲醇混合物的 1H NMR 谱

a ——奥扎格雷钠 4' α 位— CH_2 —峰; b ——甲醇的— CH_3 峰。

通过 1H 谱、 ^{13}C 谱、HMBC、HSQC 等二维谱对各峰进行归属、解析确证图 2 中峰 a : 化学位移 $\delta = 5.029$ ppm 是奥扎格雷钠分子中 4' α 位— CH_2 —所产生的, 峰 b : 化学位移 $\delta = 3.387$ ppm 是甲醇的— CH_3 所产生的峰。由图 2 可以看出: 峰 a 、峰 b 信号独立, 且峰两侧基线平坦, 不受其他信号干

扰,符合定量原则^[4],因此选定峰 *a* 和峰 *b* 的积分面积值作为测定奥扎格雷钠含量的依据。

3.2 线性关系试验

分别准确称取奥扎格雷钠和分别准确量取甲醇 6.0 μ L(相当于 4.749mg) 配制 7 个样品,按 2.4 项方法在核磁共振谱仪上分别测定,经过计算机处理得到对应的峰 *a*、峰 *b* 积分面积值,每个样品的积分值均测定 3 次,取其平均值,结果见表 1。用奥扎格雷钠与甲醇的质量比值做横坐标,(用 *x* 表示);用峰 *a* 与峰 *b* 的积分面积比值做纵坐标(用 *y* 表示),做线性回归,计算出回归方程为 $y = 0.0080 + 0.08308x$,相关系数为 0.9986。

由此可以看出将核磁共振法用于奥扎格雷钠的定量测定,线性关系良好。

3.3 重复性试验

取 3.2 项下的 1 号、3 号、5 号样品,在所选定的同一实验条件下每个样品分别连续测定 6 次,得到奥扎格雷钠与甲醇积分面积值,计算测定结果,RSD 值分别为 0.28%、0.23%、0.29%。

3.4 稳定性试验

取 3.2 项下的 2 号、4 号、6 号的样品溶液,分别于 0、1.0、2.5、5.0、7.5、10h 连续测定,其积分面积的 RSD 分别为 0.31%; 0.43%; 0.21%,表明溶液在 10h 内稳定性良好。

3.5 样品测定

分别准确称取 20mg 左右批号为 10559305、10559309、10559318 的供试品,分别置于直径为 5mm 的样品管中,并分别准确加入 6.0 μ L 甲醇,振荡溶解后在核磁共振谱仪上分别测定(测试条件同前),经过计算机处理得到 3 组对应的峰 *a* 与峰 *b* 的积分面积值,每个样品的积分值均测定 3 次,取其平均值。根据上述(1),(2)定量计算公式求得样品百分含量,见表 2,同时用标准方法^[1]测定此 3 批样品,结果见表 2。

4 结论

综上所述,试验结果表明此方法线性关系、精密度和重复性较好,具有快速、简单、取样量少、不破坏样品的特点,最大的优点是在难以得到被测样品的对照品时,可以选用其他化合物对照品的特征峰来进行定量测定,而且方法的准确度和精密度都令人满意。

参考文献

[1] 国家药典委员会编. 新药转正国家标准[S]. WS₁-(X-076)-2002Z. 北京:中国化学工业出版社,2003. 30—222.

表 1 样品与内标品的重量及¹H NMR 的积分面积值

No.	W_U (mg)	W_S (mg)	A_U (峰 <i>a</i>)	A_S (峰 <i>b</i>)
1	17.55	4.749	0.934	3
2	19.45	4.749	10.38	3
3	21.58	4.749	1.158	3
4	22.88	4.749	1.247	3
5	25.19	4.749	1.359	3
6	27.74	4.749	1.470	3
7	30.62	4.749	1.623	3

注: W_U —样品重量; W_S —内标重量; A_U —样品积分值; A_S —内标积分值。

表 2 样品含量测定结果 (%)

批号	NMR 法 ($n=3$)	标准法 ($n=3$)
10559305	101.06	99.95
10559309	98.80	97.95
10559318	100.13	102.02

- [2] 刘英, 胡昌勤. 核磁共振在抗生素药物定量分析中的应用[J]. 药物分析杂志, 2001, 21(6): 447—452.
- [3] Popov A I. *Modern NMR Techniques and Their Application in Chemistry*[M]. New York: Basel, Hong Kong, 1990. 323—369.
- [4] 于德泉, 杨峻山, 谢晶曦. 分析化学手册, 第五分册[M]. 北京: 化学工业出版社, 1989. 8—9.

Determination of Sodium Ozagrel by NMR

TONG Jian GUO Xing-Jia ZHANG Peng

(Analysis Center, Institute of Chemical Science and Engineering, Liaoning University, Shenyang 110036, P. R. China)

Abstract Sodium ozagrel was studied and determined by NMR with the internal standard methanol. The linear regression coefficient of the method is 0.9986 with the average RSD of 0.32% for stability and 0.27% for reproducibility. Compared with the routine method, this method is quick, simple, accurate and not destructive to sample.

Key words NMR, Sodium Ozagrel, Methanol, Integral Area.

封四：“保质、高效——《光谱实验室》主要特色”的附件 2

冒牌商品与“挂名主编”

提起冒牌货, 人们都深恶痛绝。所谓冒牌货, 金玉其外, 败絮其中是也。随着商品经济的发展, 冒牌“家族”不断发展壮大, 其子孙们在物质领域里异常活跃, 在精神领域里也不甘落后。

主编者, 无疑是一本书的总设计师, 他的职责应是: (1) 对全书的主导思想、体系、结构, 乃至主要观点提出自己的总体设想; (2) 对作者队伍进行筛选; (3) 负责该书的统稿、修改, 进行最后把关; 等等。舍此之外的“生编”们, 恐怕其中的多数不过是“挂名主编”而已!

“挂名主编”有这样两种主要表现形式:

其一, 请名人当主编。

因自己的知名度不够, 为了提高大作的身价, 也借以提高自己, 把某某名人捧到主编的位置上, 自己作为副主编出现。一些知名人士对此也津津乐道, 既可以借别人的成果出风头, 又可得到一笔相当可观的稿酬, 高兴了看看稿子, 不高兴点头应允就是了。不费吹灰之力, 何乐而不为? 这种形式的“挂名”称之为互相利用。

其二, 请某领导作主编。

近两年来, 图书市场不景气, 学术著作订数暴跌, 一些穷秀才们既无权, 又无钱, 想出书比登天还难。俗话说: 车到山前必有路。秀才们想到近年来时髦起来的“挂靠”, 就来个“挂靠”试试吧。请某某书记、某某局长来当主编, 既可得到一大笔科研经费, 又可以通过领导机关发个文, 解决发行困难, 可谓一箭双雕。一些领导也可借此往自己脸上贴贴金, 以示自己尊重知识、学识渊博。这种“挂名”可称权力与知识的等价交换。

“挂名主编”名目繁多, 花样不断翻新, 但总归是冒牌货。在下斗胆说一句: 这是文化界的一种不正之风! 希望出版界同仁给予高度重视, 也希望那些“挂名主编”们自重。

(原载 1990 年 2 月 21 日《新闻出版报》, 作者: 隋新, 本刊有删节)