

流动注射化学发光法测定盐酸曲普利啉

刘梅^①

(陕西师范大学食品工程与营养科学学院 西安市长安南路 199 号 710062)

摘要 在碱性溶液中, *N*-氯代丁二酰亚胺可以氧化二氯荧光素产生化学发光。盐酸曲普利啉的存在可以显著地增强这一反应的化学发光信号。基于此, 结合流动注射技术, 优化了实验条件, 建立了测定盐酸曲普利啉的流动注射化学发光新方法。该方法测定盐酸曲普利啉的线性范围 1.0×10^{-9} — 1.0×10^{-7} g/mL, 检出限为 5.0×10^{-10} g/mL。对浓度为 7.0×10^{-9} g/mL 盐酸曲普利啉溶液进行 11 次平行测定的相对标准偏差为 4.1%。该方法已用于药物制剂中盐酸曲普利啉的含量测定, 结果令人满意。

关键词 盐酸曲普利啉; 化学发光; 流动注射

中图分类号: O657.39

文献标识码: A

文章编号: 1004-8138(2009)04-0866-04

1 引言

盐酸曲普利啉(Tripolidine hydrochloride), 化学名称为 2-[1-(4-甲基)-3-(1-吡咯烷基)-1-丙烯基]吡啶单盐酸盐, 是一种强效的烷基胺类 H_1 受体拮抗剂, 具有抗组胺、抗胆碱及中枢镇静作用, 临床用于预防和治理荨麻疹、过敏性鼻炎及皮肤粘膜变态反应等各种过敏性疾病, 缓解由感冒所致的流泪、流涕、打喷嚏等症状, 是目前广泛应用的抗组胺药物之一^[1]。文献报道的测定盐酸曲普利啉的分析方法主要有光度法^[2,3]、电化学分析法^[4,5]以及液相色谱法^[6,7]。这些分析方法灵敏度均较低, 检测能力通常在 $\mu\text{g/mL}$ 的水平。利用化学发光法测定盐酸曲普利啉尚未见文献报道。

含卤氧化物(次卤酸盐、*N*-溴代丁二酰亚胺、*N*-氯代丁二酰亚胺等)是合成和工业上十分重要的一类氧化剂。次卤酸盐和 *N*-溴代丁二酰亚胺已被广泛用作液相化学发光反应的氧化剂^[8]。但利用 *N*-氯代丁二酰亚胺作为液相化学发光反应的氧化剂仅有极少数文献报道^[8]。本文发现, *N*-氯代丁二酰亚胺在碱性溶液中氧化二氯荧光素可以产生化学发光。在盐酸曲普利啉的存在条件下, 这一反应的化学发光信号被极大地增强。基于这一发现, 采用流动注射技术, 对实验条件进行了优化, 建立了测定盐酸曲普利啉的流动注射化学发光新方法。该方法用于药物制剂中盐酸曲普利啉的含量测定, 结果令人满意。

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

IFFM-D 型流动注射化学发光分析仪(西安瑞迈电子科技有限公司), 流路如图 1 所示。

实验所用试剂除 *N*-氯代丁二酰亚胺外均为分析纯, 实验用水均为二次蒸馏水。盐酸曲普利啉(5.0×10^{-4} g/mL)准确称取盐酸曲普利啉 50.0mg, 加少量水溶解后, 转移至 100mL 棕色容量瓶

① 联系人, 电话: (029) 85310517; E-mail: liumei@snnu.edu.cn

作者简介: 刘梅(1976—), 女, 河南省洛阳市人, 讲师, 主要从事发光分析方面研究。

收稿日期: 2008-12-31; 接受日期: 2009-02-19

中,加水至标线,摇匀。冰箱中低温保存,使用时用水逐级稀释至所需浓度。 N -氯代丁二酰亚胺溶液(0.02mol/L)使用时临时用水配制,并盛于棕色试剂瓶中。二氯荧光素溶液($8.0\times 10^{-4}\text{mol/L}$)配制于 0.02mol/L NaOH 溶液中。

2.2 实验方法

如图 1 所示, N -氯代丁二酰亚胺溶液(a)首先通过 Y 型混合器与二氯荧光素溶液(b)在线混合,在混合管 L_1 中充分反应后,然后借助于六通阀将充分反应后的 N -氯代丁二酰亚胺和二氯荧光素的混合溶液注入载流水(c)中,再与盐酸曲普利啶溶液(d)混合引发化学发光反应,记录化学发光信号,以相对峰高($\Delta I = I_s - I_b$, I_s ——盐酸曲普利啶溶液与 N -氯代丁二酰亚胺和二氯荧光素的混合液产生的发光信号; I_b —— N -氯代丁二酰亚胺与二氯荧光素产生的背景发光信号)对盐酸曲普利啶进行定量。

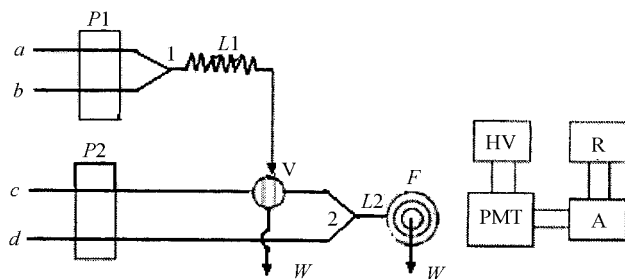


图 1 流动注射化学发光流路示意图

a —— N -氯代丁二酰亚胺溶液; b ——二氯荧光素溶液; c ——水; d ——样品溶液; P_1, P_2 ——蠕动泵; A ——放大器;
 R ——计算机; L_1, L_2 ——混合管; V ——进样阀; F ——流通池; W ——废液; $PM T$ ——光电倍增管; HV ——高压。

3 结果与讨论

3.1 测定条件的选择

3.1.1 混合管长度(L_1)

本文发现, N -氯代丁二酰亚胺只有与二氯荧光素充分混合后,再与盐酸曲普利啶反应时才能检测到强的化学发光信号。为了使 N -氯代丁二酰亚胺和二氯荧光素的反应充分进行,在 N -氯代丁二酰亚胺溶液与二氯荧光素溶液的混合点与进样阀之间连接一混合管 L_1 (内径 0.8mm)。若混合管太短, N -氯代丁二酰亚胺和二氯荧光素反应不够充分,化学发光信号较小且基线较高,信噪比较低;若混合管太长,会因发光体浓度衰减而导致化学发光信号降低。固定流速为 1.4mL/min ,在 $15\text{—}180\text{cm}$ 范围内对混合管的长度进行了考察。结果表明,当反应管 L_1 的长度为 120cm 时,反应具有最大的信噪比。因此,本文选择的混合管长度为 120cm 。

3.1.2 N -氯代 丁二酰亚胺浓度

N -氯代丁二酰亚胺在此化学发光反应中是氧化剂,其浓度的大小影响化学发光信号的强弱。在 $0.01\text{—}0.03\text{mol/L}$ 范围内考察 N -氯代丁二酰亚胺浓度与化学发光强度的关系,结果如图 2 所示。结果表明,最佳 NCS 的浓度为 0.02mol/L 。

3.1.3 二氯荧光素溶液浓度

考察了二氯荧光素的浓度在 $1.0\times 10^{-4}\text{—}1.0\times 10^{-3}\text{mol/L}$ 范围内对化学发光强度的影响(图 3)。结果表明,当二氯荧光素浓度小于 $8.0\times 10^{-4}\text{mol/L}$ 时,化学发光强度随着二氯荧光素浓度的增加而增大;当二氯荧光素大于 $8.0\times 10^{-4}\text{mol/L}$ 后,化学发光强度随着二氯荧光素的浓度增加而逐

渐降低。因此,反应中选用二氯荧光素的浓度为 $8.0 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 。

3.1.4 NaOH 浓度

N-氯代丁二酰亚胺与二氯荧光素间的反应以及随后的化学发光反应必须在碱性条件下才能进行。在反应中,反应介质的碱度通过改变二氯荧光素溶液中 NaOH 的浓度加以调节。试验了二氯荧光素溶液中 NaOH 浓度在 $0.005\text{--}0.030 \text{ mol/L}$ 范围内对化学发光强度的影响。结果表明,NaOH 浓度为 0.020 mol/L 时,化学发光信号有最大。所以,选择二氯荧光素溶液中 NaOH 的浓度为 0.020 mol/L 。

3.2 分析参数

在选择实验条件下,盐酸曲普利啉浓度在 $1.0 \times 10^{-9}\text{--}1.0 \times 10^{-7} \text{ g/mL}$ 范围内与化学发光强度呈线性关系,线性回归方程为 $\Delta I = 3.42C + 1.86$ ($C: 10^{-9} \text{ g/mL}$),相关系数为 0.9987。对浓度为 $7.0 \times 10^{-9} \text{ g/mL}$ 盐酸曲普利啉溶液进行 11 次平行测定的相对标准偏差为 4.1%。按照 IUPAC 建议,计算得该方法的检出限为 $5.0 \times 10^{-10} \text{ g/mL}$ 。

3.3 干扰研究

考察了一些常见无机离子和有机物对 $4.0 \times 10^{-8} \text{ g/mL}$ 盐酸曲普利啉溶液测定的干扰情况。结果表明,在保持测量的相对误差在 $\pm 5\%$ 范围内,1000 倍的 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 SO_4^{2-} 、葡萄糖、淀粉、乳糖;500 倍的 Mg^{2+} 、 Cd^{2+} ;50 倍的 Zn^{2+} ;10 倍 Al^{3+} 、 Ba^{2+} 、 Co^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cr^{3+} 、 Ni^{2+} 、 NH_4^+ 对盐酸曲普利啉的测定不干扰。

3.4 样品分析

取市售不同批号的盐酸曲普利啉胶囊(标示量为 2.5 mg)各 5 粒,倾出内容物,混匀,从中准确称取一定量粉末,约相当于 2.5 mg 盐酸曲普利啉,于小烧杯中,加水溶解后,定容于 50 mL 容量瓶中。按实验部分所述步骤,进行化学发光强度测定,计算样品中盐酸曲普利啉的含量,测得盐酸曲普利啉胶囊样品中盐酸曲普利啉的含量分别为 2.54 mg 和 2.49 mg 。

参考文献

- [1] 李素悦,朱景申.抗过敏新药:盐酸曲普利啉[J].医药导报,1999,18(5):348—349.
- [2] Metwally F H. Kinetic Spectrophotometric Methods for the Quantitation of Triprolidine in Bulk and in Drug Formulations[J]. J. Pharm. Biomed. Anal., 2001, 26(2): 265—272.
- [3] Amat T, Ahmad A, Aslam M et al. Spectrophotometric Determination of Triprolidine Hydrochloride by *m*-Dinitrobenzene in Pharmaceutical Preparations[J]. A. Anal. Lett., 2002, 35(4): 733—746.

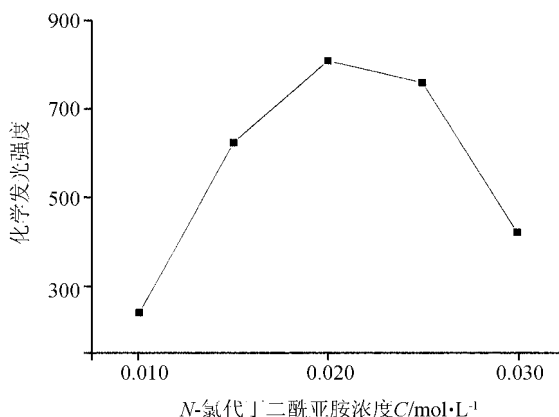


图 2 *N*-氯代丁二酰亚胺浓度对化学发光强度的影响
二氯荧光素: $6.0 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$;
盐酸曲普利啉: $1.0 \times 10^{-8} \text{ g/mL}$ 。

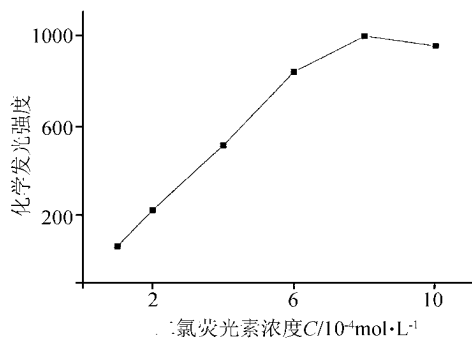


图 3 二氯荧光素浓度对化学发光强度的影响
N-氯代丁二酰亚胺: 0.02 mol/L ;
盐酸曲普利啉: $1.0 \times 10^{-8} \text{ g/mL}$ 。

- [4] 吴奕辉, 段黎丽, 徐茂田. 单层碳纳米管修饰电极上盐酸曲普利啉的电化学行为及其应用研究[J]. 分析实验室, 2007, 26(11): 108—111.
- [5] Zayed S I M. New Plastic Membrane and Carbon Paste Ion-Selective Electrodes for the Determination of Triprolidine[J]. *Anal. Sci.*, 2004, 20(7): 1043—1048.
- [6] Baseski H M, Sherma J. Quantification of Triprolidine Hydrochloride and Methscopolamine Nitrate in Pharmaceutical Tablets by HPTLC with Ultraviolet Absorption Densitometry[J]. *J. Planar. Chromatogr.*, 2000, 13(1): 16—19.
- [7] De-Orsi D, Gagliardi L, Bolasco A *et al.* Simultaneous Determination of Triprolidine, Pseudoephedrine, Paracetamol and Dextromethorphan by HPLC[J]. *Chromatographia*, 1996, 43(9—10): 496—500.
- [8] Francis P S, Barnett N W, Lewis SW *et al.* Hypohalites and Related Oxidants as Chemiluminescence Reagents: a Review[J]. *Luminescence*, 2004, 19(2): 94—115.

Determination of Triprolidine Hydrochloride by Flow Injection Chemiluminescence method

LIU Mei

(College of Food Engineering and Nutritional Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, P. R. China)

Abstract It was found that the oxidation of 4, 5-dichlorofluorescein by *N*-chlorosuccinimide produced chemiluminescence in alkaline condition. The chemiluminescence signal was greatly increased in the presence of triprolidine hydrochloride. Based on these observations, a new chemiluminescent (CL) method combined with flow injection technique was developed for the determination of triprolidine hydrochloride. The CL signal is linearly dependent on the concentration of triprolidine hydrochloride in the range of 1.0×10^{-9} — 1.0×10^{-7} g/mL. The detection limit is 5.0×10^{-10} g/mL. The relative standard deviation is 4.1% for the 11 replicate determinations of 7.0×10^{-9} g/mL triprolidine hydrochloride solution. The proposed method has been successfully applied to the determination of triprolidine hydrochloride in pharmaceutical preparations.

Key words Triprolidine Hydrochloride; Chemiluminescence; Flow Injection

这真是令人啼笑皆非——重大发明创造被视为“旧货”!

欢迎作者将被退稿佳作, 再投本刊

在 20 世纪的科技成就中, 激光可算是重大发明创造之一。第一台激光器是 1960 年由美国物理学家梅曼 (见《邮票上的科学家——佼佼者之路》中之 M4) 研制出来的。然而《物理评论快报》却拒绝刊登梅曼的论文, 理由是: 这是微波激光物理学方面的文章, 对快速出版物不再有价值。这真是令人啼笑皆非!

接着, 梅曼将论文寄到了英国《自然》杂志, 这篇 300 字的简短文章立即被接受。发表后引起全世界轰动。后来, 梅曼被列入了美国发明家名人堂。

为了吸取历史教训, 本刊收到的论文, 即使其观点与审稿人有尖锐的意见冲突, 只要是言之有理, 也给予发表。因为“仁者见之谓之仁, 智者见之谓之智”(《周易·系辞上》), 不同人从不同角度看问题, 难免不同。我们欢迎作者将被退稿佳作, 再投本刊。

光谱实验室编辑部