

非水滴定法测定帕拉米韦原料药中帕拉米韦

姜 瑛¹, 吕丽娟², 代 奕¹, 赵 健^{1*}

1. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

2. 天津农学院 基础科学系, 天津 300384

摘 要: **目的** 建立帕拉米韦三水合物原料药中帕拉米韦的测定方法。**方法** 以 0.1 mol/L 高氯酸溶液为滴定液, 以冰醋酸为溶剂, 采用非水滴定法进行测定。**结果** 帕拉米韦样品溶液 6 h 内稳定; 重复性测定结果表明 RSD 值为 0.07% ($n=6$)。**结论** 该方法简单、准确, 具有良好的重复性和稳定性, 可作为帕拉米韦原料药的测定方法, 为帕拉米韦的质量控制提供科学依据。

关键词: 帕拉米韦原料药; 帕拉米韦; 高氯酸; 非水滴定

中图分类号: R927.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)02-0200-03

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.025

Determination of peramivir in peramivir bulks drug by nonaqueous titration

JIANG Ying¹, Lü Li-juan², DAI Yi¹, ZHAO Jian¹

1. Tianjin Taipu Pharmaceutical Science & Technology Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

2. Department of Basic Science, Tianjin Agricultural University, Tianjin 300384, China

Abstract: Objective To establish a method for the determination of peramivir in peramivir bulk drug. **Methods** The contents were performed by nonaqueous titration method with 0.1 mol/L perchloric acid solution as titrant and with glacial acetic acid as solvent. **Results** Peramivir sample solution was stable within 6 h. Relative standard deviation (RSD) of repeatability was 0.07% ($n=6$). **Conclusion** The established method is simple and accurate with good repeatability, which could be applied for the determination of peramivir bulk drug and provide the scientific evidence for the quality control of peramivir bulk drug.

Key words: peramivir bulk drug; peramivir; perchloric acid; nonaqueous titration

帕拉米韦 (RWJ-270201) 化学名为 (1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(乙酰氨基)-2-乙基丁基]-4-胍基-2-羟基-环戊烷基羧酸三水合物, 相对分子质量为 382.45, 分子式为 $C_{15}H_{28}N_4O_4 \cdot 3H_2O$ 。帕拉米韦是由 BioCryst 公司开发的以流感病毒表面糖蛋白神经氨酸酶为作用靶点的新型环戊烷类抗流感病毒制剂, 通过抑制流感神经氨酸酶间相互作用, 阻止子代的病毒颗粒在宿主细胞的释放和增殖而达到防治 A、B 型流感的作用^[1-2]。结构式见图 1, 可以看出该化合物显弱碱性。因此在酸性非水介质中, 其碱性会显著提高, 故本实验采用高氯酸对帕拉米韦进行滴定, 其滴定终点可用电位法或指示剂颜色变化来判断。

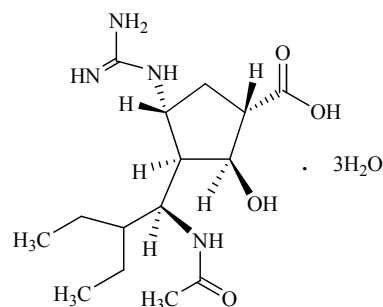


图 1 帕拉米韦的结构式

Fig. 1 Structure of peramivir

1 仪器与试剂

1.1 仪器

809 Titrando 电位滴定仪、801 Stirrer、6.0726.108

收稿日期: 2012-10-26

作者简介: 姜 瑛 (1982—), 女 (蒙古族), 天津人, 工程师, 从事药物分析研究。Tel: 13163179454 E-mail: jiangy@tjipr.com

*通信作者 赵 健 (1968—), 男, 博士研究生, 副研究员, 研究方向为药物研发和管理。Tel: (022)23006850 E-mail: zhaoj@tjipr.com

参比电极、6.1050.100 单体玻璃电极（瑞士万通）；AG135 电子天平（瑞士梅特勒-托利多）。

1.2 试药

邻苯二甲酸氢钾基准试剂、高氯酸（70%）、冰醋酸、醋酸酐均为分析纯（天津光复科技发展有限公司）；帕拉米韦 3 批原料药样品（批号 PL101001、PL101002、PL101003）均为本公司自制。

2 方法与结果

2.1 高氯酸标准溶液的制备

取无水冰醋酸（按含水量计算，1 g 水加醋酐 5.22 mL）750 mL，加入 70%~72%高氯酸 8.5 mL，摇匀，在室温下缓缓滴加醋酐 23 mL，边加边摇，加完后再振摇均匀，放冷，加无水冰醋酸适量，使成 1 000 mL，摇匀，放置 24 h，即得。

2.2 高氯酸标准溶液的标定

称取于 105 °C 恒质量后的邻苯二甲酸氢钾基准物，约 0.16 g（准确至 0.000 1 g），置 100 mL 烧杯中，用冰醋酸约 30 mL 溶解，滴入 1 滴结晶紫指示剂，摇匀，用配制好的高氯酸溶液滴定至溶液由蓝紫色变为绿色，并作空白试验。经标定，该高氯酸标准溶液的浓度为 0.103 76 mol/L。

2.3 指示剂的选择和等当点的确定

本研究选择电位法指示终点，并采用结晶紫为指示剂进行滴定终点的辅助判断。取本品约 0.15 g，精密称定，置 100 mL 干燥烧杯中，加无水冰醋酸 40 mL 超声溶解后，加结晶紫指示液 1 滴，在磁力搅拌下用 0.1 mol/L 高氯酸滴定液滴定，读取相应的电位值（此时溶液颜色由紫色变为蓝色），以电位值 - 消耗滴定液的体积作图，得到良好的滴定曲线图，见图 2。对结果进行一阶导数处理，见图 3。

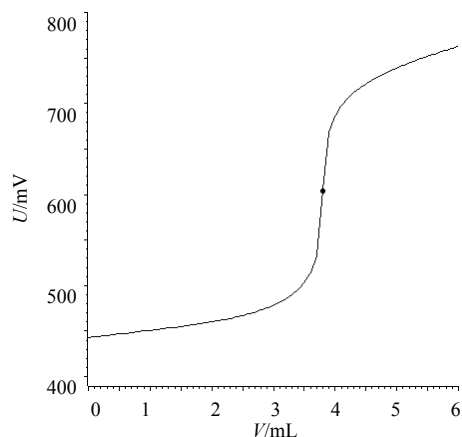


图 2 帕拉米韦电位滴定曲线

Fig. 2 Potentiometric titration curve of peramivir

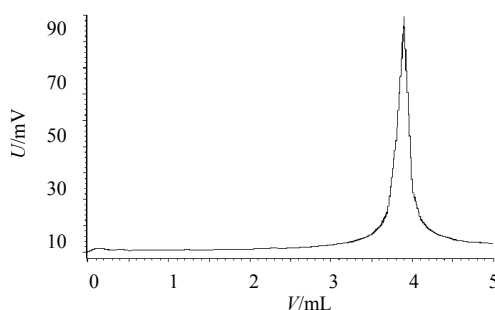


图 3 帕拉米韦电位滴定一阶导数曲线

Fig. 3 First derivative potentiometric titration curve of peramivir

2.4 重复性试验

精密称取帕拉米韦原料（批号 101001）6 份，各 0.15 g，置 100 mL 干燥烧杯中，制备供试品溶液，测定，计算得质量分数为 99.76%，RSD 值为 0.07%。

2.5 稳定性试验

称取帕拉米韦原料（批号 101001），制备供试品溶液，分别于 0、2、4、6 h 测定，计算质量分数，其 RSD 值为 0.05%，表明供试品溶液在 6 h 内稳定。

2.6 样品测定

取本品约 0.15 g，精密称定，置 100 mL 干燥烧杯中，加无水冰醋酸 40 mL，超声使溶解后，照《中国药典》2010 年版附录 VII A 电位滴定法^[4]在磁力搅拌下用 0.1 mol/L 高氯酸滴定液滴定，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1 毫升高氯酸滴定液（0.1 mol/L）相当于 32.841 mg $C_{15}H_{28}N_4O_4 \cdot 3H_2O$ 。以无水物计算，帕拉米韦原料药的测定公式如下。3 批样品测定结果见表 1。

$$A = C \times (V_1 - V_2) \times M / [(1 - W) \times m] \times 100\%$$

式中 A 为以无水物计算所得帕拉米韦原料药的质量分数（%）； C 为高氯酸滴定液的浓度（mol/L）； V_1 为样品消耗滴定液的体积（mL）； V_2 为空白试验消耗滴定液的体积（mL）； M 为无水帕拉米韦的摩尔质量（g/mol）； W 为样品含水量（%）； m 为样品称样量（g）。

表 1 帕拉米韦原料的测定结果

Table 1 Determination of peramivir bulk drug

批 号	帕拉米韦/%	含水量/%
101001	99.80	14.96
101002	99.71	14.15
101003	99.65	14.52

3 讨论

帕拉米韦结构中虽含有胍基和羧基,但综合表现为弱碱性,在水溶液中直接滴定无明显突跃,而在非水酸性介质中其碱性显著增强,从而能够出现明显突跃。

因本实验中高氯酸对温度变化极为敏感,故要求室内温度保持恒定。如在滴定过程中,可将室温控制在 20℃左右、选择春秋季节或空调控制室温下进行操作,温差变化应在 10℃以内,否则要进行体积修正^[3];要避免温度过低使冰醋酸凝固,给测定结果带来影响;另外本实验为非水滴定,所用电极应以冰醋酸洗涤,从而避免水分对实验结果产生干扰^[5]。

本实验建立的非水滴定法简单、准确,具有良

好的重复性和稳定性,可作为帕拉米韦原料药的测定方法,为帕拉米韦的质量控制提供科学依据。

参考文献

- [1] 吕丽娟,张村子,兰 静,等.帕拉米韦及其中间体酯化物结构的 X 射线衍射分析 [J].现代药物与临床,2012,27(4): 347-350.
- [2] 赵丽嘉,王利华,胡雅萍,等. A/B 型流感病毒治疗药物——帕拉米韦水合物 (Peramivir hydrate) [J].药物评价研究,2010,33(5): 400-406.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 附录 45-46.
- [4] 楚刚辉,陈 璐,程 靖.非水滴定法测定盐酸雷诺嗪的含量 [J].医药导报,2007,26(8): 940-941.
- [5] 曹凤习,王淑惠.非水电位滴定法测定盐酸莫雷西嗪原料的含量 [J].中国药业,2009,18(20): 21-22.