



# 芳酸及其酯类药物的分析

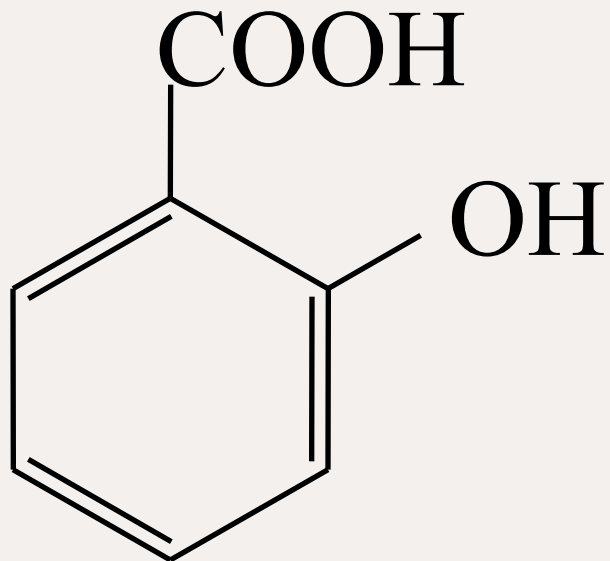




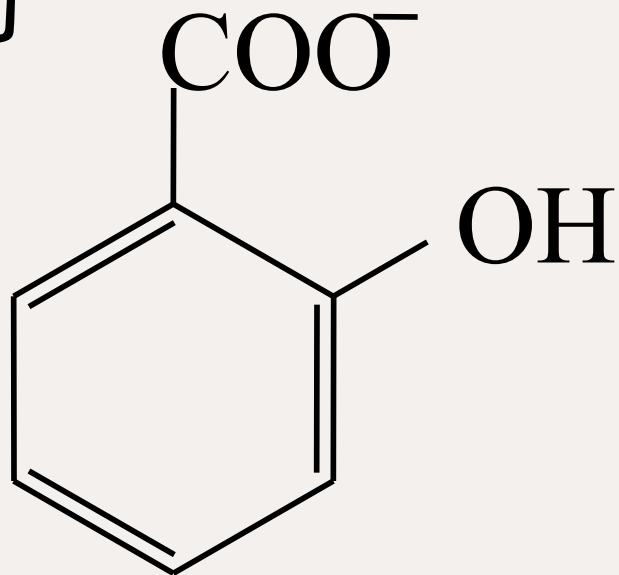
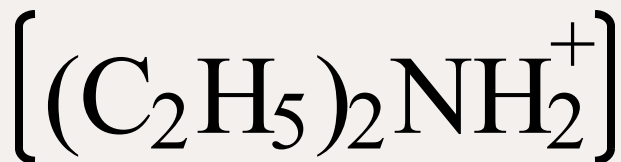
# 第六章 芳酸及其酯类药物的分析

# 常见的芳酸及其酯类药物

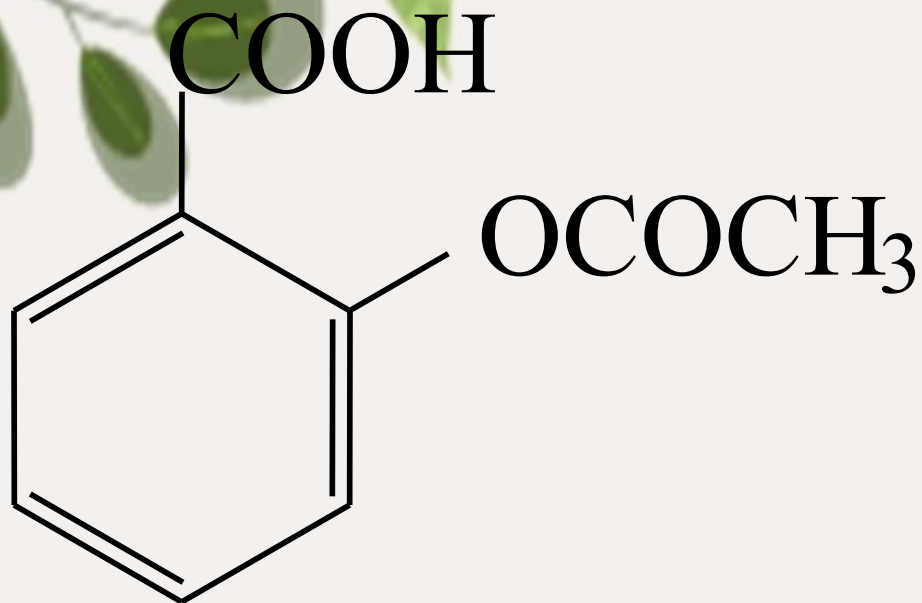
## 水杨酸类



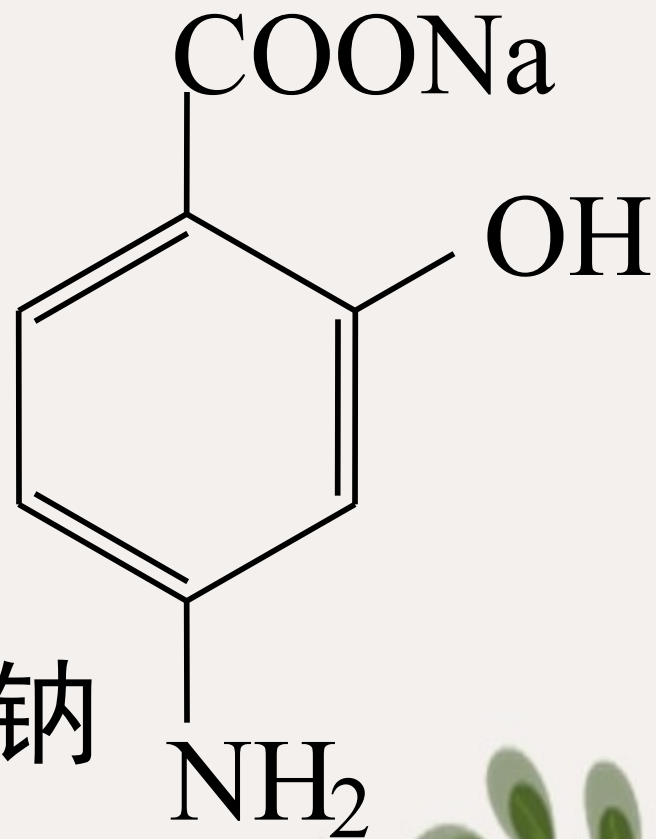
水杨酸(pKa2.98)



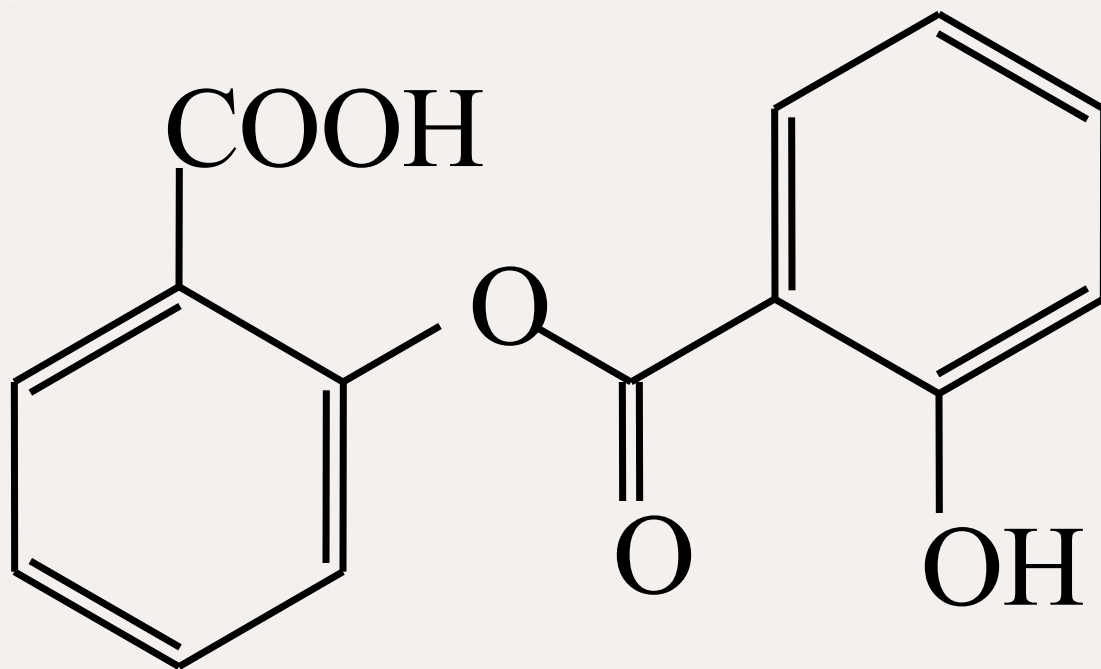
水杨酸二乙胺



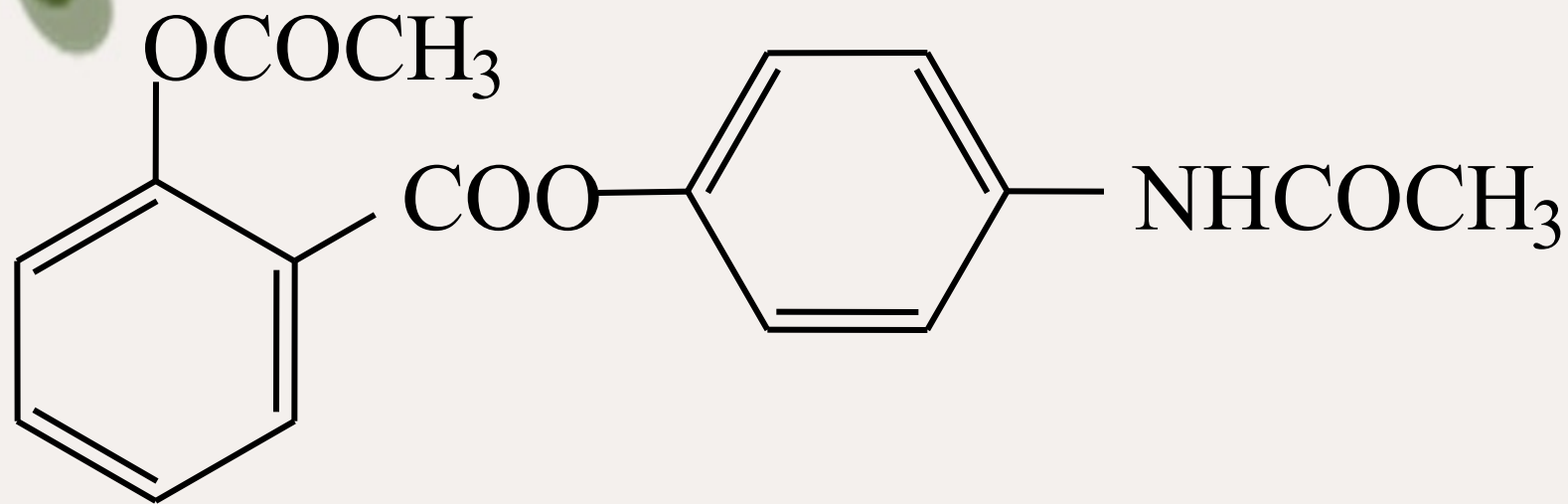
阿司匹林 (pKa3.49)



对氨基水杨酸钠

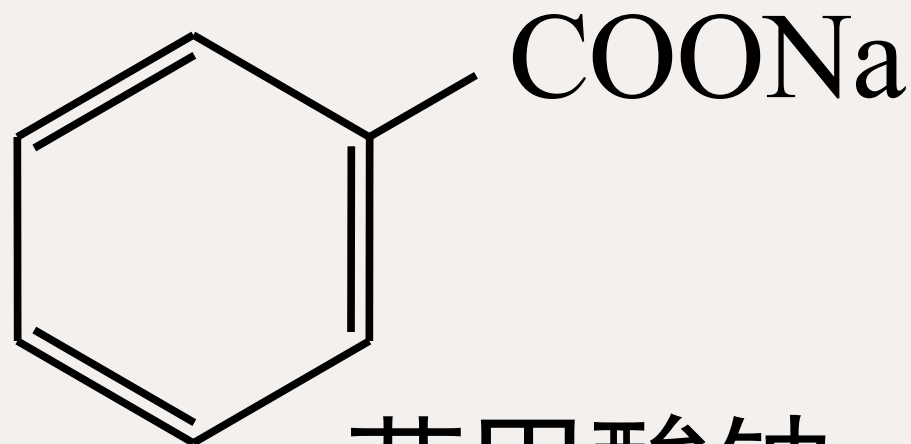


双水杨酯

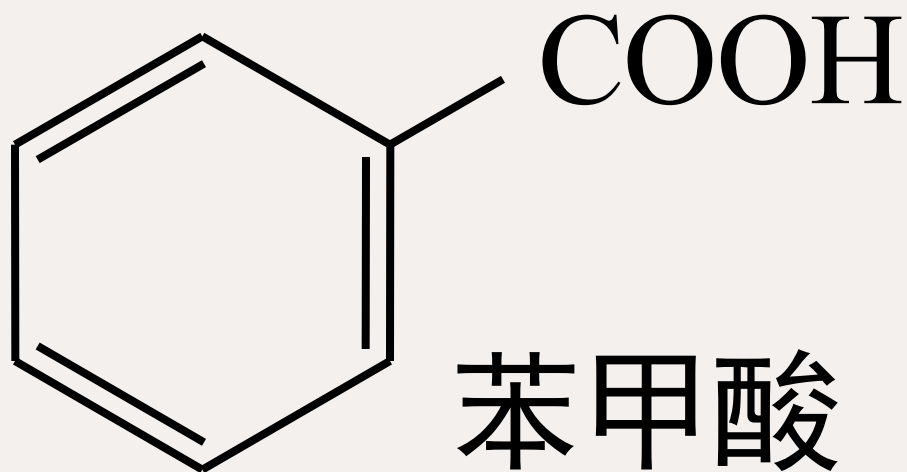


贝诺酯

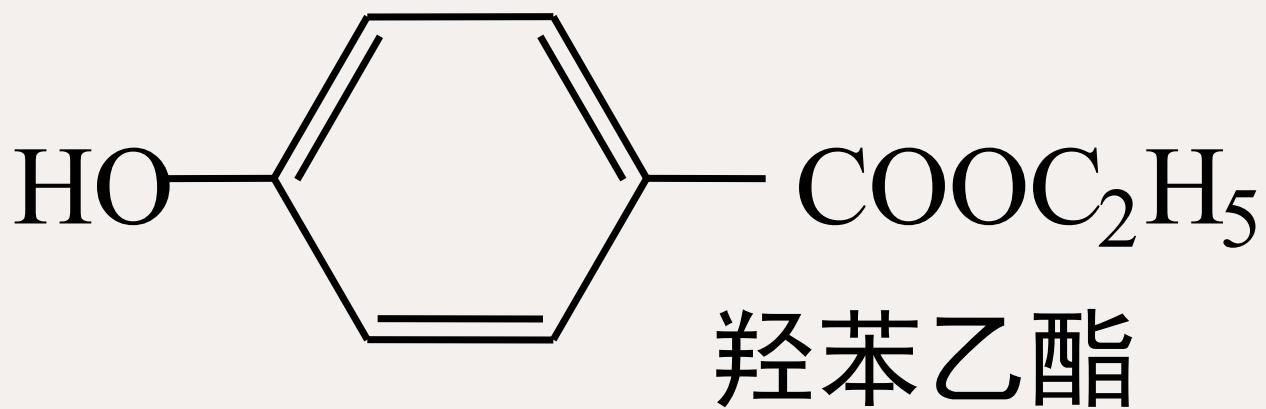
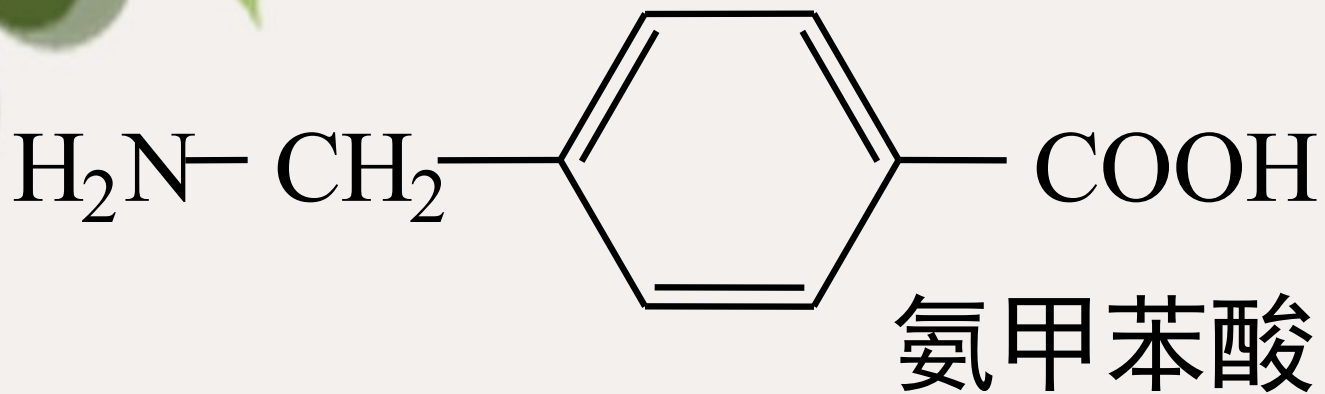
# 苯甲酸类



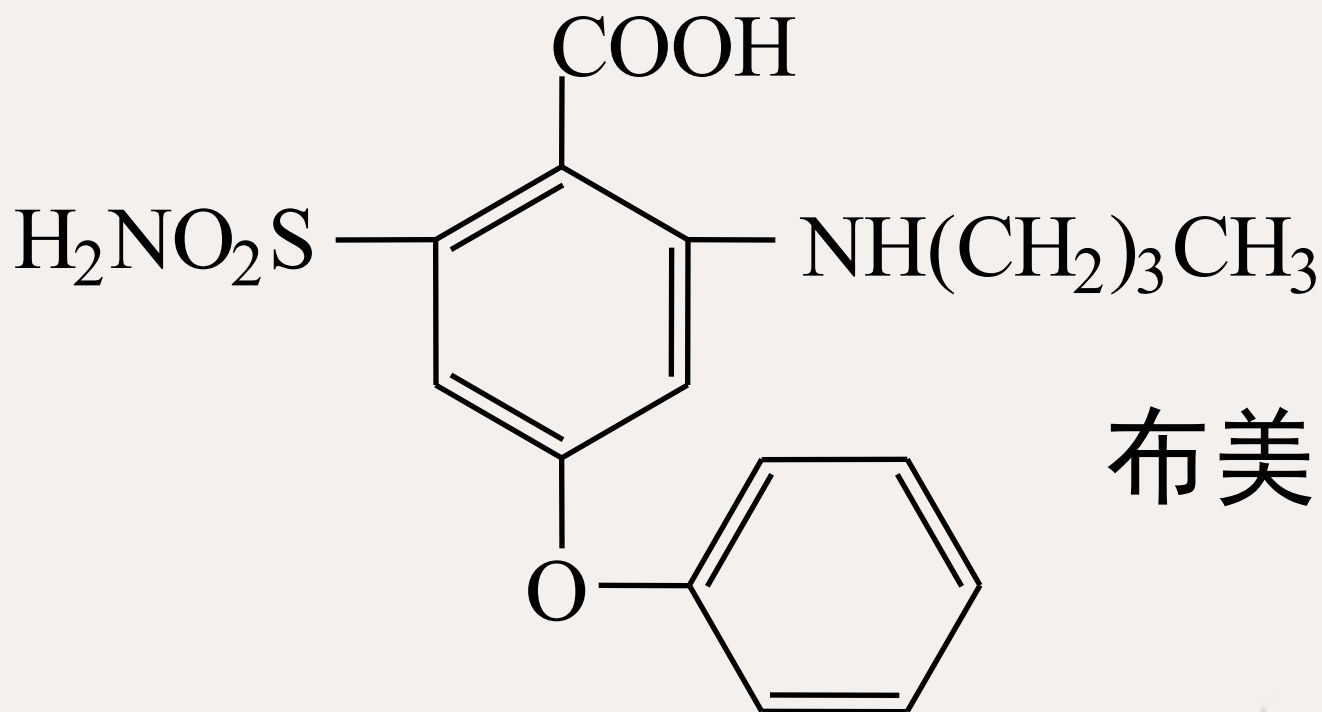
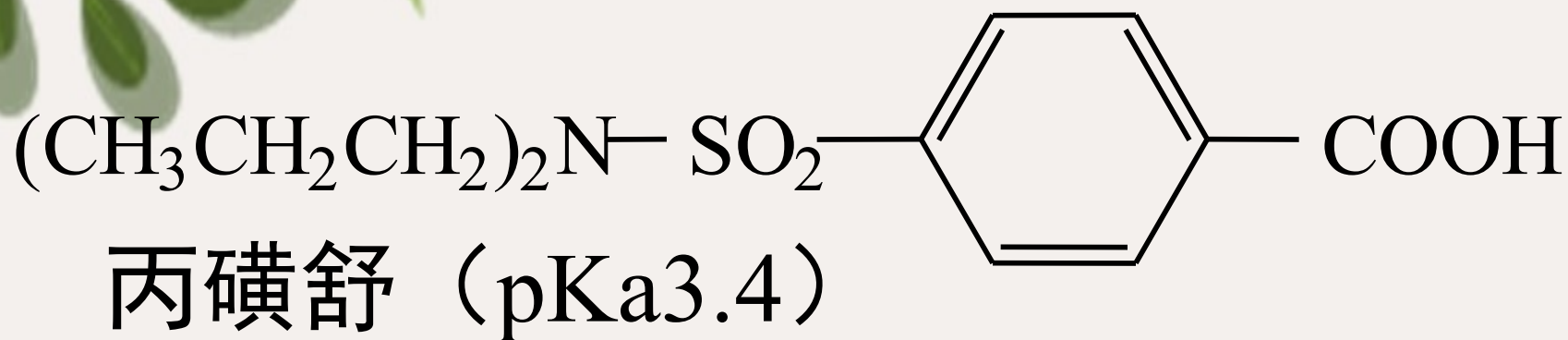
苯甲酸钠



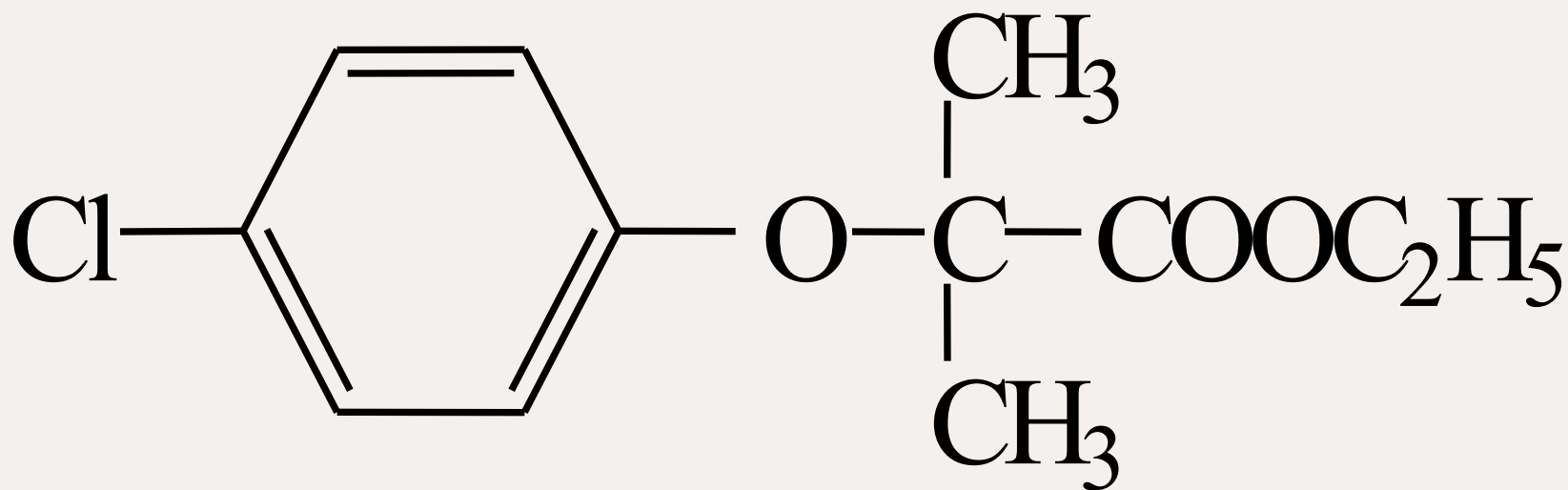
苯甲酸 (pKa4.20)



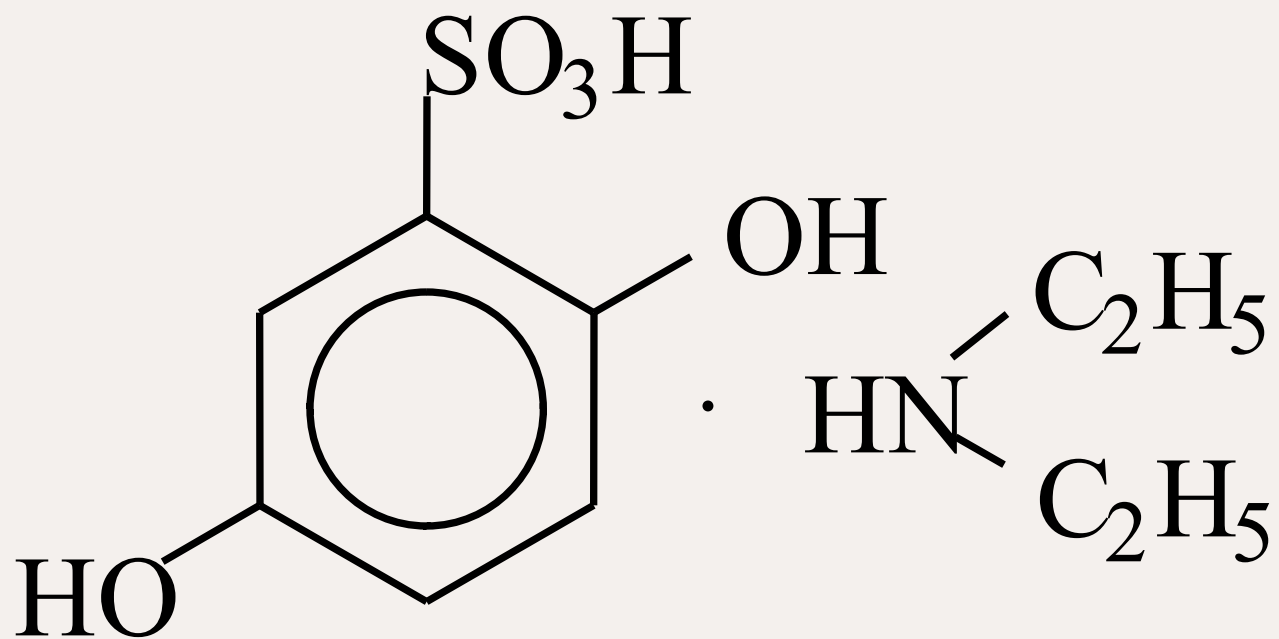




## 其他芳酸类药物



氯贝丁酯



酚磺乙胺




# 第一节 结构与性质

## 一、结构分析

包括：芳酸、芳酸酯、芳酸盐

共同点：苯环、羧基

不同点：不同的取代基（如酚羟基、芳伯氨基等）



## 二、性质

### (一) 物理性质

(1) 固体：具有一定的熔点


(2) 溶解性：游离芳酸类药物几乎不溶于水，易溶于有机溶剂；芳酸碱金属盐及其它盐易溶于水，难溶于有机溶剂。



## (二) 化学性质


1. 芳酸具有游离羧基，呈酸性，其pKa 在3~6之间，属中等强度的酸或弱酸。

-X 、 -NO<sub>2</sub> 、 -OH 、 -COOH  
代基存在使酸性增强




$-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 等斥电子取代基存在使酸性减弱

邻位取代 > 间位、对位取代，尤其是邻位取代了酚羟基，由于形成分子内氢键，酸性大为增强



2. 芳酸碱金属盐易溶于水，水解，溶液呈碱性，但碱性太弱，所以其含量测定方法为双相滴定法或非水碱量法。





3. 芳酸酯可水解，利用其水解得到酸和醇的性质可进行鉴别；利用芳酸酯水解定量消耗氢氧化钠的性质，芳酸酯类药物可用水解后剩余滴定法测定含量；芳酸酯类药物还应检查因水解而引入的特殊杂质。

#### 4. UV



## 5. IR

6. 取代芳酸类药物可利用其取代基的性质进行鉴别和含量测定。如具有酚羟基的药物可用 $\text{FeCl}_3$ 反应鉴别；具有芳伯氨基的药物可用重氮化—偶合反应鉴别、亚硝酸钠滴定法测定含量。

## 7. 色谱法——制剂分析

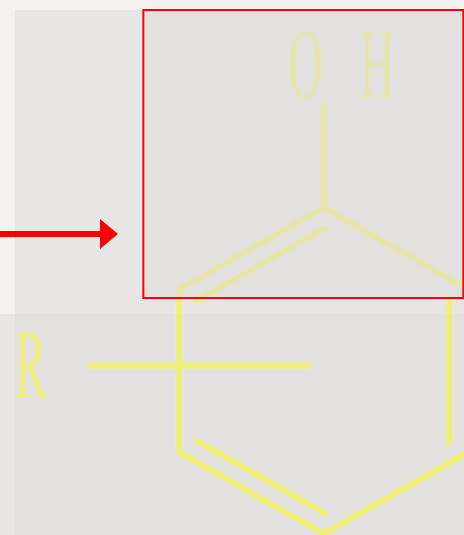
## 第二节 鉴别试验


### 一、FeCl<sub>3</sub>反应

具酚羟基或水解后能产生酚羟基  
的药物



$\xrightarrow{\text{pH} \approx 4}$  紫堇色铁配位化合物





**直接：水杨酸、对氨基水杨酸钠、  
双水杨酯、水杨酸二乙胺、酚磺乙胺、  
对乙酰氨基酚**

**水杨酸      ChP（2000）**

**[鉴别]（1）取本品的水溶液，加三  
氯化铁试液1滴，即显紫堇色。**



间接：阿司匹林、贝诺酯

阿司匹林 ChP (2000)

[鉴别] (1) 取本品约0.1g，加水10ml，煮沸，放冷，加三氯化铁试液1滴，即显紫堇色。

阿司匹林酸

苯甲酸钠 ( 羧酸钠 )

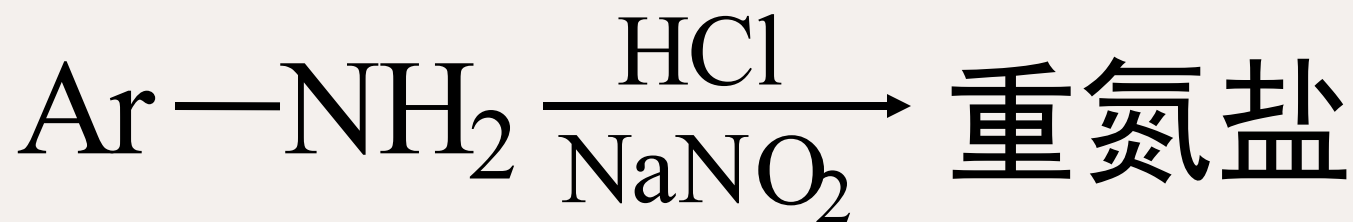
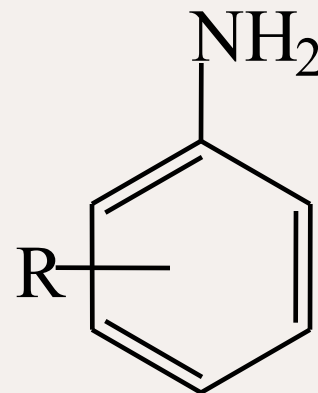
丙磺酸钠盐  $\xrightarrow{NaOH}$


$\xrightarrow{FeCl_3}$  米黄色

## 二、重氮化——偶合反应

芳香第一胺类鉴别反应

具有芳伯氨基或潜在芳伯氨基的药物





**直接：对氨基水杨酸钠、盐酸普鲁卡因、苯佐卡因、盐酸普鲁卡因胺**

**间接：对乙酰氨基酚（扑热息痛）、醋氨苯砒、贝诺酯**



### 三、水解反应

阿司匹林

$\xrightarrow{\Delta}$  水杨醋酸钠

$\xrightarrow{\text{硫酸}}$  水杨酸  $\downarrow$  + 醋酸臭气

双水杨酸  $\xrightarrow{\text{稀盐酸}}$

水杨酸 + 醋酸铵

酚磺  $\text{NaOH}$  乙胺臭气，

且可使湿试纸变白色石蕊



## 四、特殊反应

### 1. 分解产物的反应

苯甲酸盐

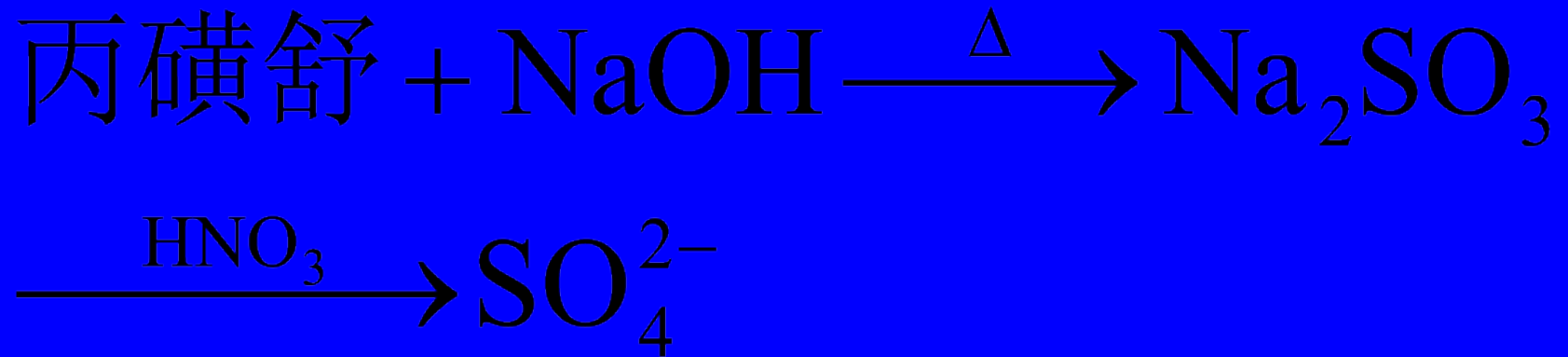
苯甲酸钠 钾 钙 酸

## 2. 与汞离子及茛三酮反应

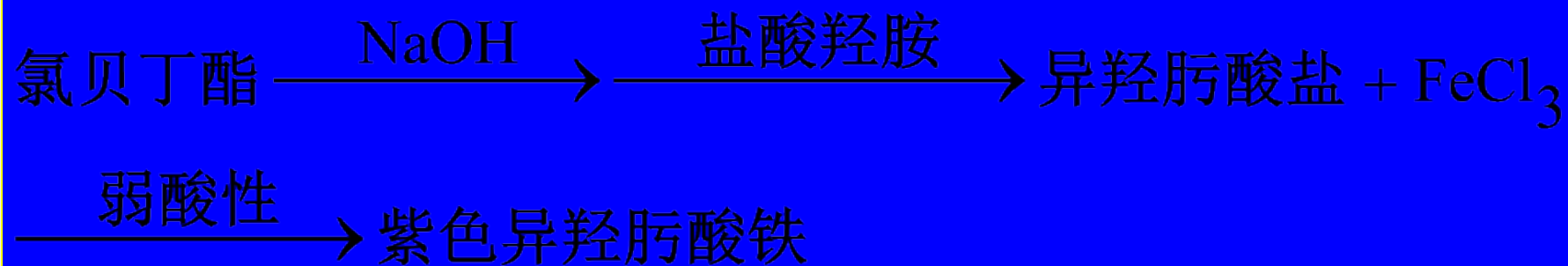
氨基苯酸 +  $\text{Hg}(\text{Ac})_2 \xrightarrow{\text{弱碱性}}$  白色↓

氨基苯酸 + 茛三酮 → 白色

### 3. 氧化反应（含硫的药物）



## 4. 异羟肟酸铁反应



五、UV

六、IR




## 第三节 特殊杂质检查

### 一、阿司匹林中水杨酸的检查

#### 1. 杂质来源

原料残存（生产过程中乙酰化不完全）、水解产生（贮存过程中水解产生）



2. 检查方法 对照法  
反应原理 三氯化铁反应  
限量


原料：0.1%；

阿司匹林片：0.3%；

阿司匹林肠溶片：1.5%；

阿司匹林栓：1.0%（HPLC法）。





**其他杂质：乙酰水杨酸酐（ASAN）、  
乙酰水杨酰水杨酸（ASSA）、水杨酰  
水杨酸（SSA）**




## 二、对氨基水杨酸钠中间氨基酚的检查

1. 杂质来源 **原料残存、脱羧产生**

2. 检查方法

ChP ( 2000 ) **含量测定法 (双相滴定法)**。



利用对氨基水杨酸钠不溶于乙醚，间氨基酚溶于乙醚的性质，使二者分离后，在乙醚中加水适量，用盐酸滴定，控制盐酸滴定液体积以控制间氨基酚限量。

USP (24) 离子对HPLC法 (内标法)



### **三、双水杨酯中有关物质的检查**

**BP (1998) TLC**

**水杨酸：杂质对照品法**

**有关物质：高低浓度对比法**

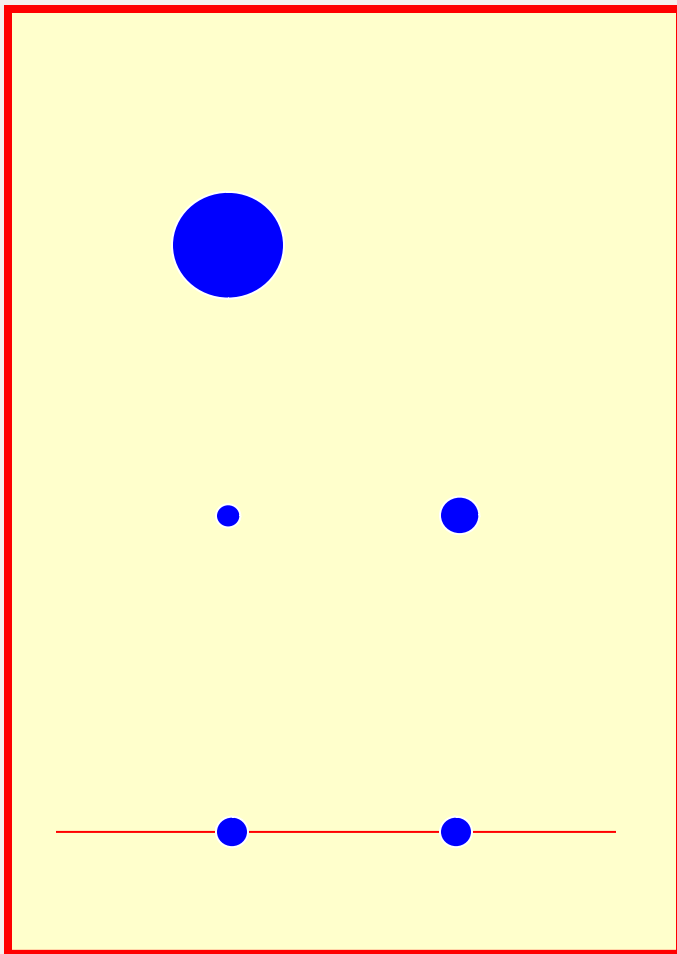


# 1. 杂质对照品法

方法：

供试品→供试品溶液

杂质对照品→对照品溶液



供  
试  
品

对  
照  
品



判断：

- 供试品中所含杂质斑点不得超过相应的杂质对照斑点。

优点：

- 同一物质，同一  $R_f$  值比较，准确度高、直观性强。

缺点：

- 需要杂质对照品。



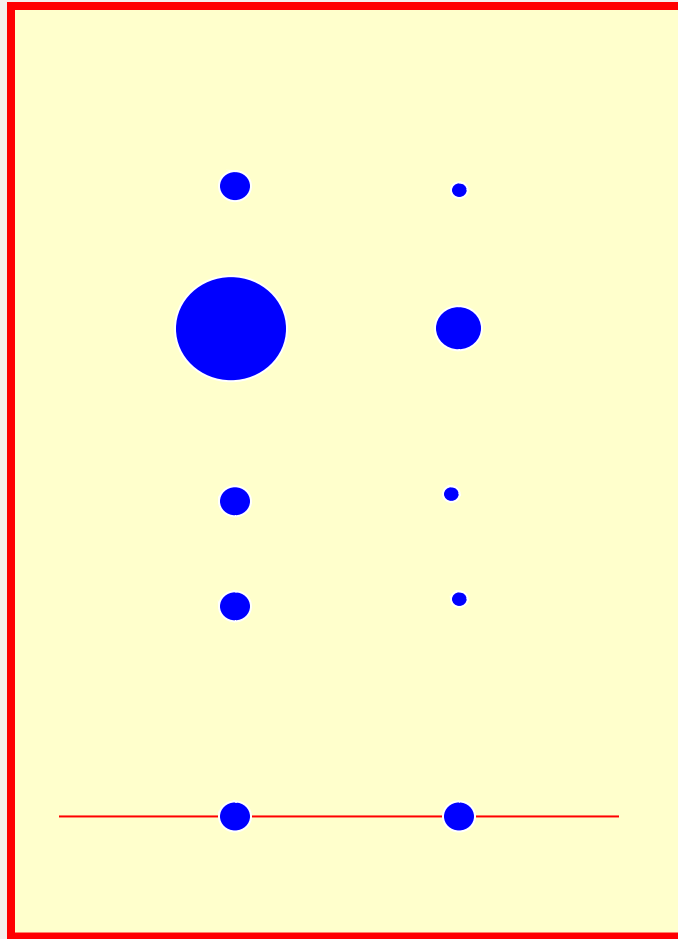
## 2. 高低浓度对比法

方法：

$S$   $\xrightarrow{\text{溶剂溶解}}$  供试品溶液

一定量供试品溶液  $\xrightarrow{\text{稀释}}$  对照溶液





供  
试  
品


对  
照  
品



判断：

① 控制杂质斑点个数，控制杂质种类

② 供试品溶液所显杂质斑点不得深于对照溶液的主斑点（或荧光强度）

- 
- 优点：以供试品的稀溶液作为对照液，不需要杂质对照品，简单、价廉，还可配成几种限量的对照溶液；
  - 缺点：不同物质，不同  $R_f$  值比较，准确度差、直观性差。




# 四、羟苯乙酯中有关物质的检查

## BP (1998) 反相TLC

### 高低浓度对比法





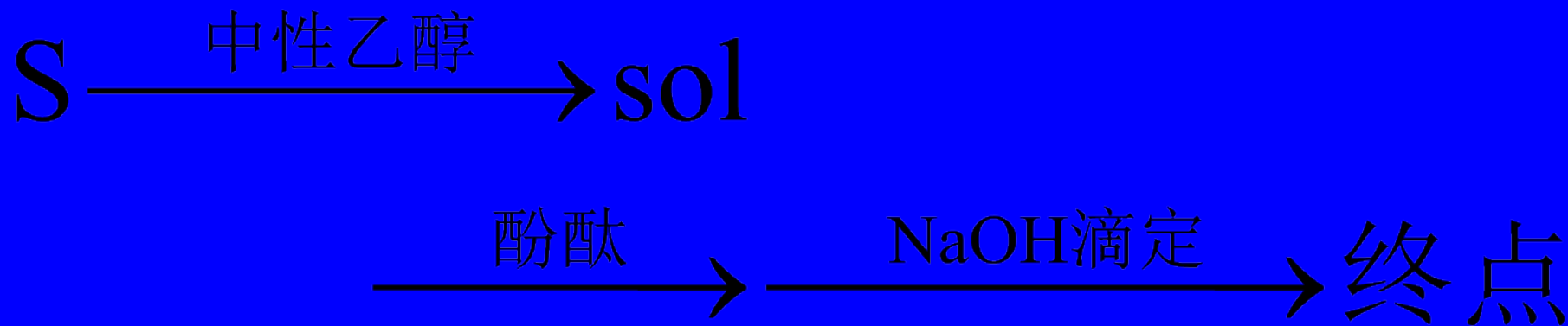
**五、酚磺乙胺中氢醌的检查**  
**ChP（2000）HPLC法**

**六、氯贝丁酯中对氯酚及挥发性杂  
质的检查（GC）**

## 第四节 含量测定

### 一、中和法

#### 1. 直接滴定法 $pK_a 3 \sim 6$



## 阿司匹林 ChP (2000)

取本品约0.4g，精密称定，加中性乙醇（对酚酞指示液显中性）20ml，溶解后，加酚酞指示液3滴，用氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）滴定。每1ml的氢氧化钠滴定液（0.1mol/L）相当于18.02mg的 $C_9H_8O_4$

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/468114014130006022>