

药师考试指导：关于生物碱类药物 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/169/2021\\_2022\\_\\_E8\\_8D\\_AF\\_E5\\_B8\\_88\\_E8\\_80\\_83\\_E8\\_c23\\_169593.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/169/2021_2022__E8_8D_AF_E5_B8_88_E8_80_83_E8_c23_169593.htm) 生物碱类药物（重点在鉴别，N的位置，有哪些电效应）苯烃胺类（盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱）氮原子在侧链上，碱性较一般生物碱强，易与酸成盐。托烷类（硫酸阿托品和氢溴酸山莨菪碱）阿托品和山莨菪碱是由托烷衍生的醇（莨菪醇）和莨菪酸缩合而成，具有酯结构。分子结构中，氮原子位于五元酯环上，故碱性也较强，易与酸成盐。喹啉类（硫酸奎宁和硫酸奎尼丁）奎宁和奎尼丁为喹啉衍生物，其结构分为喹啉环和喹啉碱两个部分，各含一个氮原子，喹啉环含芳香族氮，碱性较弱；喹啉碱微脂环氮，碱性强。异喹啉类（盐酸吗啡和磷酸可待因）吗啡分子中含有酚羟基和叔胺基团，故属两性化合物，但碱性略强；可待因分子中无酚羟基，仅存在叔胺基团，碱性较吗啡强。吲哚类（硝酸士的宁和利血平）士的宁和利血平分子中含有两个碱性强弱不同的氮原子，N1处于脂肪族碳链上，碱性较N2强，故士的宁碱基与一分子硝酸成盐。黄嘌呤类（咖啡因和茶碱）咖啡因和茶碱分子结构中含有四和氮原子，但受邻位羰基吸电子的影响，碱性弱，不易与酸结合成盐，其游离碱即供药用。鉴别试验：特征鉴别反应。1. 双缩脲反应系芳环侧链具有氨基醇结构的特征反应。盐酸麻黄碱和伪麻黄碱在碱性溶液中与硫酸铜反应，Cu<sup>2+</sup>与仲胺基形成紫堇色配位化合物，加入乙醚后，无水铜配位化合物及其有2个结晶水的铜配位化合物进入醚层，呈紫红色，具有4个结晶水的铜配位化合物则溶于水层呈蓝色。2. Vitali反应系

托烷生物碱的特征反应。硫酸阿托品和氢溴酸山莨菪碱等托烷类药物均显莨菪酸结构反应，与发烟硝酸共热，即得黄色的三硝基（或二硝基）衍生物，冷后，加醇制氢氧化钾少许，即显深紫色。

3.绿奎宁反应系含氧喹啉（喹啉环上含氧）衍生物的特征反应硫酸奎宁和硫酸奎尼丁都显绿奎宁反应，在药物微酸性水溶液中，滴加微过量的溴水或氯水，再加入过量的氨水溶液，即显翠绿色。

4.Marquis反应系吗啡生物碱的特征反应。取得盐酸吗啡，加甲醛试液，即显紫堇色。灵敏度为 $0.05\ \mu\text{g}$ 。

5.Froehde反应系吗啡生物碱的特征反应。盐酸吗啡加钼硫酸试液 $0.5\text{ml}$ ，即显紫色，继变为蓝色，最后变为棕绿色。灵敏度为 $0.05\ \mu\text{g}$ 。

6.官能团反应系吲哚生物碱的特征反应。利血平结构中吲哚环上的 3 位氢原子较活泼，能与芳香醛缩合显色。与香草醛反应。利血平与香草醛试液反应，显玫瑰红色。与对-二甲氨基苯甲醛反应。利血平加对-二甲氨基苯甲醛，冰醋酸与硫酸，显绿色，再加冰醋酸，转变为红色。

7.紫脲酸反应系黄嘌呤类生物碱的特征反应。咖啡因和茶碱中加盐酸与氯酸钾，在水浴上蒸干，遇氨气即生成四甲基紫脲酸铵，显紫色，加氢氧化钠试液，紫色即消失。

8.还原反应系盐酸吗啡与磷酸可待因的区分反应。吗啡具弱还原性。本品水溶液加稀铁氰化钾试液，吗啡被氧化生成伪吗啡，而铁氰化钾被还原为亚铁氰化钾，再与试液中的三氯化铁反应生成普鲁士蓝。可待因无还原性，不能还原铁氰化钾，故此反应为吗啡与磷酸可待因的区分反应。

特殊杂质检查：利用药物和杂质在物理性质上的差异。硫酸奎宁中“氯仿-乙醇中不溶物”的检查盐酸吗啡中“其它生物碱”的检查旋光性的差异：用于硫酸阿托品中“莨菪碱”的检查对光选择性吸

收的差异：利血平生产或储存过程中，光照和有氧存在下均易氧化变质，氧化产物发出荧光。因此规定：供试品置紫外光灯（365nm）下检视，不得显明显荧光。吸附性质的差异：硫酸奎宁制备过程中可能存在“其它金鸡纳碱”。利用吸附性质的差异，采用硅胶G薄层进行检查。规定限度为0.5%。利用药物和杂质和化学性质上的差异。与一定试剂反应产生沉淀硫酸阿托品制备过程中可能带入（如莨菪碱、颠茄碱）杂质，因此需要检查“其它生物碱”。利用其它生物碱碱性弱于阿托品的性质，取供试品的盐酸水溶液，加入氨试液，立即游离，发生浑浊。规定0.25g药物中不得发生浑浊。与一定试剂产生颜色反应 盐酸吗啡中阿扑吗啡的检查 盐酸吗啡中罂粟碱的检查 磷酸可待因中吗啡的检查 硝酸士的宁中马钱子碱的检查 含量测定非水溶液滴定法：生物碱类药物一般具有弱碱性，通常可在冰醋酸或醋酐等酸性溶液中，用高氯酸滴定液直接滴定，以指示剂或电位法确定终点。 氢卤酸盐的滴定在滴定生物碱的氢卤酸盐时，一般均预先在冰醋酸中加入醋酸汞的冰醋酸溶液，使氢卤酸生成在冰醋酸中难解离的卤化汞，从而消除氢卤酸对滴定反应的不良影响。加入的醋酸汞量不足时，可影响滴定终点而使结果偏低，过量的醋酸汞（理论量的1~3倍）并不影响测定的结果。 硫酸盐的测定硫酸为二元酸，在水溶液中能完成二级电离，生成 $\text{SO}_4^{2-}$ ，但在冰醋酸介质中，只能离解为 $\text{HSO}_4^-$ ，不再发生二级离解。因此，生物碱的硫酸盐，在冰醋酸的介质中只能被滴定至生物碱的硫酸氢盐。硫酸阿托品的含量测定。溶剂：冰醋酸和醋酐，指示剂：结晶紫，滴定液：高氯酸。至溶液显纯蓝色。硫酸奎宁的含量测定。1摩尔的硫酸奎宁可消

耗3摩尔的高氯酸。硫酸奎宁片的含量测定。硫酸奎宁经强碱溶液碱化，生成奎宁游离碱，在与高氯酸反应，因此1摩尔的硫酸奎宁可消耗4摩尔的高氯酸。硝酸盐的测定：硝酸在冰醋酸介质中虽为弱酸，但是他具有氧化性，可以使指示剂变色，所有采用非水溶液滴定法测定生物碱硝酸盐时，一般不用指示剂而用电位法指示终点。如硝酸土的宁。磷酸盐的测定：磷酸在冰醋酸介质中的酸性极弱，不影响滴定反应的定量完成，可按常法测定。磷酸可待因。提取中和法提取中和法是根据生物碱盐类能溶于水而生物碱不溶于水的特性，可以采用有机溶剂提取后测定。碱化、提取、滴定。按下列任何一种方法处理后测定：将有机溶剂蒸干，于残渣中加定量过量的酸滴定液使溶解，再用碱滴定液回滴剩余的酸；若生物碱易挥发或分解，应在蒸至近干时，先加入酸滴定液“固定”生物碱，再继续加热除去残余的有机溶剂，放冷后完成滴定。将有机溶剂蒸干，于残渣中加少量中性乙醇使溶解，任何用酸滴定液直接滴定。不蒸去有机溶剂，而直接于其中加定量过量的酸滴定液，振摇，将生物碱转提入酸液中，分出酸液置另一锥形瓶中，有机溶剂层再用水分次振摇提取，合并水提取液和酸液，最后用碱滴定液回滴定。测定条件的选择能使生物碱游离的碱化试剂有氨水、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钙和氧化镁等。但强碱不适用于下列生物碱类药物的游离：含酯结构的药物，如阿托品和利血平等，与强碱接触，易引起分解。含酚结构的药物，如吗啡，可与强碱形成酚盐而溶于水，难以被有机溶剂提取。含脂肪性共存物的药物，当有脂肪性物质与生物碱共存时，碱化后易发生乳化，使提取不完全。因此氨水为

最常用的碱化试剂。提取溶剂应具备下列条件：与水不相混溶，沸点低，对生物碱的溶解度大，而对其它物质的溶解度应尽可能最小。与生物碱或碱化试剂不起任何反应。常用者为乙醚和氯仿，其中氯仿应用更为广泛。提取溶剂的用量通常应提取4次，第一次用量至少应为水液体积的一半，以后几次所用溶剂的体积应各为第一次的一半。如果水液体积很小时，第一次提取溶剂的用量则应与水液相等。提取终点的确定取最后一次的提取液约0.5ml，置小试管中，加盐酸或硫酸（0.1mol/L）1ml，放水浴上将有有机溶剂蒸去，放冷，滴加生物碱沉淀剂（如碘化铋钾试液等）1滴，无沉淀产生，即为提取已完全。

指示剂的选择磷酸可待因片剂分析：酸性染料比色法原理：在适当的pH介质中，生物碱类药物（B）可与氢离子结合成盐（BH<sup>+</sup>），一些酸性染料（如磺酸酞类的指示剂：溴麝香草酚蓝、溴甲酚绿等）在此介质中能解离为阴离子（In<sup>-</sup>），同时，阳离子和阴离子又能定量地结合成有色的离子对化合物，即离子对。离子对被合适的有机溶剂提取后，形成有色溶液，可供比色测定。

影响定量分析的因素

1. 水相的最适pH值
2. 酸性染料的影响提取完全是提取常数和酸性染料阴离子的浓度密切相关的，而提取常数的大小由是与B-的种类和有机溶剂的选择密切相关的。一般用的有甲基橙、溴麝香草酚蓝（BTB）和溴甲酚绿等。
3. 有机溶剂的影响离子对提取常数的大小还与有机溶剂的性质有关。通常有机溶剂与离子对形成氢键的能力强，则提取效率高，如氯仿和二氯甲烷等具有中等程度的提取率，并且提取的选择性也较好，为最常用的有机溶剂。
4. 水分的影响有有机溶剂提取有色的离子对时，应严防水分的混入。
5. 共存物的影响：一般

赋形剂，重型、酸性乙基弱碱性的物质均不干扰测定，强酸可改变染料溶液或缓冲液的pH，因而对测定有干扰。以上五种影响因素中，水相的最适pH和有机溶剂对离子对的提取完全是酸性染料比色法的试验关键。应用与实例硫酸阿托品片剂紫外分光光度法利血平含量测定，注意避光操作。糖类和苷类药物单糖和双糖分子中有不对称碳原子，均具有一定的比旋度。鉴别试验1.灼烧试验：糖类用直火加热，先熔融膨胀，后燃烧并发生焦糖臭，遗留多量的炭。蔗糖的鉴别可应用本试验。2.Fehling反应单糖或含有半缩醛基的双糖分子结构中，均有醛基或酮基，都具有还原性。Fehling反应是在碱性酒石酸铜试液（Fehling试液）中，糖将铜离子还原，生成红色的氧化亚铜沉淀。葡萄糖的鉴别可用此反应（无水葡萄糖、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液和莪术油葡萄糖均用Fehling反应）蔗糖的鉴别：加硫酸煮沸，用氢氧化钠中和，再加碱性酒石酸铜试液，加热，生成氧化亚铜的红色沉淀。葡萄糖和乳糖的杂质检查葡萄糖的一般检查项目：酸度、氯化物和硫酸盐；溶液的澄清度与颜色；乙醇溶液的澄清度；亚硫酸盐与可溶性淀粉。葡萄糖注射液中5-羟基糠醛的测定：紫外分光光度法。乳糖的杂质检查：利用蛋白质类杂质遇硝酸汞试液产生的白色絮状沉淀，进行特殊杂质“蛋白质”的检查。原料药的含量测定：葡萄糖、乳糖和蔗糖不规定含量测定，规定比旋度的范围。制剂：葡萄糖注射液的含量测定：旋光度法。测定中加入氨试液的作用：由于药用葡萄糖是D-葡萄糖，而D-葡萄糖有 和 两种互变异构体，因而药用葡萄糖是他们的混合物，比旋度相差甚远，而在水溶液中逐渐平衡，称作变旋。加热、加酸或加弱碱可加速平衡。

计算因素1.0426的由来：换算为含税葡萄糖浓度（ $c'$ ）时，则应为：葡萄糖氯化钠注射液含量测定：硝酸银滴定法，每1ml硝酸银滴定液（0.1mol/L）相当于5.844mg的NaCl。加糊精溶液以形成保护，使氯化银沉淀呈胶体状态，则具有较大的表面，有利于对指示剂的吸附，有利于滴定终点的观察。加硼砂溶液是为了增加pH值，因为本品pH值过低，而pH值低于3.5时，则无沉淀出现。加入2.5%硼砂溶液2ml后，溶液pH值为7，可促使荧光黄电离，以增大荧光黄阴离子的有效浓度，使终点变化敏锐。苷类药物苷类为糖的衍生物（如氨基糖、糖醛酸等）与另一非糖有机化合物通过糖的端基碳原子连接而成的化合物。鉴别试验：1.Keller-Kiliani反应 - 去氧甲基五碳糖的反应 - 去氧糖类，如洋地黄毒糖和磁麻糖，是由糖类分子中与羰基相邻近的“CHOH”基失去氧，转变为“CH<sub>2</sub>”后的结构。具有较大的活泼性，由 - 去氧糖与苷元结合的生成物（即苷类）容易水解。将甾体强心苷溶于含有微量FeCl<sub>3</sub>（1滴9% FeCl<sub>3</sub>）的冰醋酸1~2ml中，沿管壁缓缓加入浓硫酸1~2ml，使成两液层。两液层交界面处显棕色（甲地高辛显紫色）；醋酸层显蓝色或蓝绿色，放置1h后显靛蓝色。2.Kedde反应苷元的不饱和内酯侧链反应。甾体强心苷元的C<sub>17</sub>上常有 - 或 - 的不饱和内酯，即丁烯内酯，在碱性水溶液中易与芳香硝基化合物形成有色的络合阴离子。Kedde反应用于去乙酰毛花苷的鉴别。加乙醇溶解后加二硝基苯甲酸试液与乙醇制氢氧化钾试液各10滴，摇匀后，溶液即显红紫色。3.色谱法 纸色谱法：用于地高辛的鉴别 薄层色谱法：用于去乙酰毛花苷及其注射液的鉴别，采用硅藻土G薄层板。 高效液相色谱法：用于甲地高辛及其片

剂的鉴别特殊杂质的检查药物 特殊杂质 允许限量 检查方法洋地黄毒苷 洋地黄皂苷 本品10mg溶于2ml乙醇后，加胆甾醇的醇溶液，10min内，不得发生沉淀地高辛 洋地黄毒苷 6% 纸色谱法甲地高辛 有关物质 5% 高效液相色谱法去乙酰毛花苷 有关物质 10% 薄层色谱法含量测定1.比色法：甾体强心苷元C17上的丁烯内酯部分是非常活泼的，很容易和芳香硝基化合物（如碱性三硝基苯酚试液）形成络合阴离子。所得络合物在可见光去具有特征的最大吸收峰（ $\lambda_{\max}$ 为485~495nm）。本法用于地高辛、去乙酰毛花苷及其注射液的含量测定2.荧光法：利用L-抗坏血酸与过氧化氢等实际可使地高辛或洋地黄毒苷产生荧光的原理，提高了定量分析的灵敏度，从而可用于每片含主药量分别仅为0.25mg和0.1mg的片剂的含量测定。地高辛片含量，含量匀度（限度为20%），溶出度（限度为65%，转篮，100r/min，60min）甲地高辛溶出度测定与地高辛一样，限度规定相同。3.色谱法：柱色谱法：用于洋地黄毒苷原料药测定的纯化处理 高效液相色谱法：用于甲地高辛及其片剂的含量测定，内标：洋地黄毒苷。 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 [www.100test.com](http://www.100test.com)