

# 硫氰化铬铵在药物比色分析上的应用

## II. 抗瘧药奎宁、优奎宁、乙胺嘧啶、磷酸氯喹、磷酸伯氨喹及其片剂的测定

戚曙光 叶崇义 彭司勋

(江苏省卫生厅药品检验所,南京) (南京药学院)

**提要** 本文报告了奎宁、优奎宁、乙胺嘧啶、磷酸氯喹、磷酸伯氨喹及其片剂的硫氰化铬铵剩余试剂比色法。对沉淀生成与介质 pH 值的关系,沉淀的组成及比色测定的浓度范围等进行了系统研究。应用本法测定了上述药物及其片剂的平均回收率为 99.96%, 相对平均偏差为  $\pm 0.20\%$ , 并与药典方法进行了比较, 结果符合。

奎宁、优奎宁、乙胺嘧啶、磷酸氯喹及磷酸伯氨喹为广泛应用的抗疟药, 前四者含量药典用非水溶液滴定法, 后者用亚硝酸钠滴定法测定<sup>[1]</sup>。曾有采用硫氰化铬铵比色测定奎宁的报导<sup>[2]</sup>, 但需过滤, 洗涤及干燥等手续, 费时较长。池田伝市等<sup>[3,4]</sup>曾报导了硫氰化铬铵剩余试剂比色法的基础条件, 并用于维生素 B<sub>1</sub> 的测定; 此法较快速简便, 但未见用于测定其它药物的报导。基于上述抗疟药均为有机碱类, 故考虑采用此法测定。Poethke<sup>[5]</sup>曾报导硫氰化铬铵沉淀普鲁卡因等局部麻醉药的条件, 含有二个碱性基团的化合物, 在不同 pH 值时可以形成单盐、二盐或两者的混合物。本文对上述药物与硫氰化铬铵沉淀时介质的 pH、沉淀的组成、比色测定的浓度范围等进行了系统的研究, 在此基础上拟定了上述抗疟药及其片剂的剩余试剂比色测定法。

## 实 验 部 分

### (一) 仪器及试剂

Jobin & Yvon 分光光度计, 附 1 厘米比色杯。

沪江 71 型高级光电比色计, 附 1 厘米比色杯及 530 毫微米滤光板。

磷酸氯喹: 熔点 191—192°C, 乙胺嘧啶: 熔点 238—239°C。

磷酸伯氨喹: 熔点 201.5—202°C, 优奎宁: 熔点 89—90°C。

盐酸奎宁: 含量 100.2% (用新版药典草案方法测定)。

硫酸奎宁: 含量 99.34% (用新版药典草案方法测定)。

2% 硫氰化铬铵溶液: 取硫氰化铬铵 (A. R.) 2 克, 加蒸馏水 100 毫升, 剧烈振摇 5 分钟, 用紧密滤纸滤过。

1N 醋酸钠-1N 盐酸缓冲液 (pH 1.0—2.0)。

0.1M 枸橼酸-0.2M 磷酸氢二钠缓冲液 (pH 3.0—8.0).

(二) 沉淀生成与介质 pH 值的关系及沉淀组成的测定

1. 沉淀生成与介质 pH 值的关系 于八个 25 毫升容量瓶中, 分别加入同量供试品及不同 pH 值 (pH1—8) 的缓冲液各 10 毫升, 精确加入 2% 硫氰化铬铵溶液 3 毫升, 随加随振摇, 加水至刻度, 摇匀, 于冰浴中放置一小时. 另取同量的试剂, 按同样方法操作, 为试剂对照, 滤过, 取中间滤液, 置 1 厘米比色杯中, 波长 520 毫微米, 用分光光度计测定光密度, 以水为空白. 结果如图 1.

另以 0.2N 硫酸溶液为介质, 测得吸光值, 除与优奎宁在 pH 1 符合外与其余药物在 pH 1—3 缓冲液中的吸光值均相同, 且为最大吸收(见表 1). 为了操作方便起见, 在方法应用中反应溶液均采用 0.2N 的硫酸酸度.

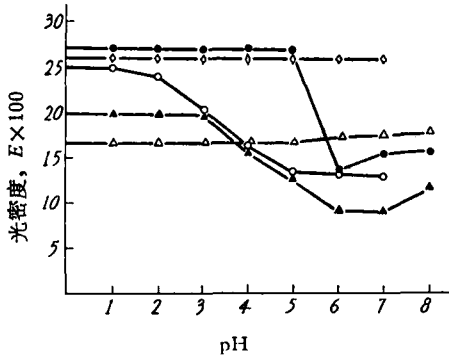


图 1 沉淀生成与介质 pH 值的关系

● 盐酸奎宁; ◇ 乙胺嘧啶; ○ 优奎宁;  
▲ 磷酸伯氨喹; △ 磷酸氯喹.

表 1 不同介质中吸光值的比较

光 密 度 品 名	介 质 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	缓 冲 液		
		pH1	pH2	pH3
乙 胺 嘧 啶	0.263	0.262	0.262	0.263
磷 酸 氯 喹	0.179	0.178	0.178	0.176
磷 酸 伯 氨 喹	0.198	0.198	0.198	0.198
盐 酸 奎 宁	0.264	0.264	0.264	0.264
优 奎 宁	0.252	0.251	0.242	0.203

2. 沉淀组成的测定 选择一定酸度的溶液, 用硫氰化铬铵为沉淀剂, 生成的沉淀经过滤、洗净溶于丙酮, 然后加入 Fehling 液 II (碱性酒石酸盐溶液) 煮沸分解后, 用银量法测定与药物结合的硫氰根, 以求知沉淀的组成, 结果见表 2.

表 2 沉淀的组成

品 名	沉淀时介质 pH 值	沉淀中有机碱与 CNS <sup>-</sup> 的组成比	比 值		沉淀组成 比 例
			理论值	测得值	
盐 酸 奎 宁	0.2NH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	8CNS:C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl·2H <sub>2</sub> O	1.170	1.174	2:1
	pH = 5	同 上	1.170	1.174	2:1
	pH = 6	4CNS:C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HCl·2H <sub>2</sub> O	0.5855	0.5883	1:1
优 奎 宁	0.2NH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	8CNS:C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	1.171	1.165	2:1
磷 酸 伯 氨 喹	0.2NH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	8CNS:C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> ·2H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1.021	1.024	2:1
乙 胺 嘧 啶	0.2NH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	4CNS:C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Cl	0.9342	0.9362	1:1
磷 酸 氯 喹	0.2NH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	8CNS:C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> Cl·2H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0.9007	0.9021	2:1

从介质 pH 值与沉淀生成的关系(图 1) 及沉淀组成的测定结果: 盐酸奎宁在 pH 1—5 范围内系形成二盐, pH 6 时吸光值为 pH 1 时的 1/2, 在此酸度形成单盐; 优奎宁以 pH 1 时吸光值最大, 形成二盐, pH 1 以上吸光即开始下降; 磷酸伯氨喹在 pH 1—3 范围内吸光值恒定, 形成二盐, pH 3—6 吸光值下降, pH 6—7 吸光值恒定, 约为 pH 1 时的 1/2, 应为单盐; 乙胺嘧啶、磷酸氯喹在不同 pH 值的介质中吸光值恒定, 前者为单盐, 后者为二盐.

(三) 比色分析曲线的测定

标准溶液的配制：乙胺嘧啶、优奎宁、硫酸奎宁及盐酸奎宁均为 3 毫克/毫升 (0.2N 硫酸溶液)。优奎宁标准液临用时配制以免水解。磷酸氯喹及磷酸伯氨喹为 2 毫克/每毫升(水溶液)。

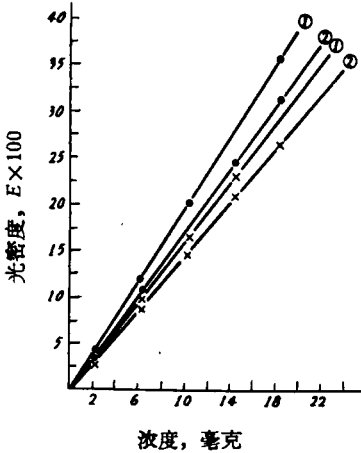


图 2 比色分析曲线

● 磷酸伯氨喹; × 磷酸氯喹。

① 分光光度计测得; ② 光电比色计测得。

精密测取一系列不同量的标准溶液, 分别置于 25 毫升容量瓶中, 各加 0.2N 硫酸至 15 毫升, 精确加入 2% 硫氰化铬铵溶液 3 毫升, 随加随振摇, 加 0.2N 硫酸至刻度, 摇匀, 于冰浴中放置一小时, 另取同量的 2% 硫氰化铬铵按同样方法操作, 作为试剂对照。过滤, 取中间滤液, 分别用分光光度计 (波长 520 毫微米) 及光电比色计 (530 毫微米滤光板), 1 厘米比色杯, 以水为空白, 测定光密度, 绘制标准曲线, 以磷酸伯氨喹、磷酸氯喹为例如图 2。

测定结果表明: 乙胺嘧啶在 0—25 毫克/25 毫升; 磷酸氯喹、磷酸伯氨喹、优奎宁、盐酸奎宁及硫酸奎宁均在 0—18 毫克/25 毫升的浓度范围内符合比尔定律。

(四) 方法应用与结果

1. 原料药的测定 取 25 毫升容量瓶三支, 甲瓶中加供试品溶液 5 毫升 (分别相当乙

表 3 回收率测定结果

品 名	加入量 毫克	测得量 毫克	回收率 %	平均回收率 %	相对平均 偏差
盐酸奎宁片	10.00	9.986	99.86	100.1	±0.44%
	10.00	10.07	100.7		
	10.00	9.961	99.61		
硫酸奎宁片	10.00	10.00	100.0	99.87	±0.065%
	10.00	9.974	99.74		
优奎宁片	9.890	9.902	100.1	99.78	±0.32%
	9.890	9.860	99.70		
	9.890	9.837	99.53		
磷酸氯喹	9.813	9.831	100.2	100.4	±0.27%
	9.813	9.831	100.2		
	9.813	9.891	100.8		
磷酸氯喹片	24.53	24.41	99.51	99.74	±0.31%
	24.53	24.41	99.51		
	24.53	24.58	100.2		
磷酸伯氨喹	9.886	9.954	100.7	100.7	0
	9.886	9.954	100.7		
	9.886	9.954	100.7		
磷酸伯氨喹片	13.05	13.01	99.63	99.63	0
	13.05	13.01	99.63		
	13.05	13.01	99.63		
乙胺嘧啶片	25.00	24.90	99.61	99.46	±0.20%
	25.00	24.79	99.17		
	25.00	24.90	99.61		
平 均				99.96	±0.20%

表 4 与药典方法比较结果

品 名	用本法测定 结果% (百分 含量或标示 含量)	用药典法测 定结果% (百分 含量或标示 含量)
盐酸奎宁	99.85	100.8
优奎宁	99.04	98.90
硫酸奎宁片	89.41	90.22
	90.37	89.95
磷酸氯喹	98.31	98.13
	98.91	98.13
磷酸伯氨喹	99.54	98.86
	99.76	98.86
磷酸伯氨喹片	99.63	98.65
	99.63	99.15
磷酸氯喹片	99.51	99.61
	99.51	99.61
乙胺嘧啶片	99.39	101.3

表内测定数据均为二次平均结果。

胺嘧啶 15 毫克,磷酸氯喹、磷酸伯氨喹、优奎宁、盐酸奎宁及硫酸奎宁 10 毫克),乙瓶中加入标准溶液 5 毫升(浓度与供试品相当),丙瓶为试剂对照,三瓶各加 0.2N 硫酸至 15 毫升,再分别精确加入 2% 硫氰化铬铵 3 毫升,按比色分析曲线测定项下自“……随加随振摇”起,依法测定光密度,试剂的光密度与供试品及标准品溶液光密度之差,即代表供试品或标准品的吸光值。

**2. 片剂的测定** 取供试品 20 片,精确称定重量,研细,精确称取细粉适量,置 100 毫升烧杯中,加蒸馏水搅拌浸渍(硫酸奎宁、盐酸奎宁、优奎宁需用 0.2N 硫酸溶液),使主药溶解后,滤入容量瓶中,加蒸馏水或 0.2N 硫酸溶液至刻度,精密测取溶液一定量(浓度与各该原料药含量测定项下同),按原料药测定项下同样操作。

乙胺嘧啶用温热稀酸浸渍尚不能抽提完全,需按下述方法处理:精确称取细粉适量(约相当乙胺嘧啶 0.3 克),置 100 毫升容量瓶中,加丙酮约 50 毫升,充分振摇,加热约 10 分钟,冷后用丙酮稀释至刻度,摇匀,迅速用干燥滤器过滤。精密测取滤液 50 毫升,置三角烧瓶中,除去丙酮,加温热的 0.2N 硫酸溶液使溶解,并转入 50 毫升容量瓶中,以 0.2N 硫酸稀释至刻度。精密测取溶液 5 毫升,按原料药测定项下同样操作。

为了说明方法的准确度,曾测定了原料药及自配片剂的回收率,并与药典方法作了比较试验,结果见表 3 及表 4。

从表 3 得知平均回收率为 99.96%, 相对平均偏差为  $\pm 0.20\%$ , 并与药典方法进行了比较(表 4), 结果符合。

## 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国药典, 1963 年版, 二部。
- [2] Bandelin, F. J.: The Colorimetric Determination of Various Alkaloids, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci., Ed.*, 1950, **39**, 493.
- [3] 池田伝市等: ライネツケ盐を用いる迅速な新比色定量法(第 1 报)基础条件の検討, *药学研究*, 1961, **33**, 17.
- [4] 池田伝市等: ライネツケ盐を用いる迅速な新比色定量法(第 2 报)ビタミン B<sub>1</sub> の定量, *药学研究*, 1961, **33**, 26.
- [5] Poethke, W., et al.: Über die Bedingungen der fällung von Alkaloiden und Sythetischen Basen mit Reineckesalz 3 mitteilung; *Lokalanacsthetica, Pharm. Zentralh.*, 1962, **101**, 70; 医学文摘第三分册, 1963, 5, 33.

## COLORIMETRIC DETERMINATION OF ANTIMALARIAL DRUGS AND THEIR TABLETS BY MEANS OF AMMONIUM REINECKATE

SHENG SHE-GUON, YE CHONG-YI

AND

PENG SZU-HSUN

(Kiangsu Provincial Drug Control Bureau, Nanking)

(Nanking College of Pharmacy)

### ABSTRACT

A method for colorimetric determination of quinine salts (euquinine, pyrimethamine, chloroquine phosphate, and primaquine phosphate) is described. The principle of the method is based on measuring the absorbances of excess reagent after removal of insoluble reineckate salts.

The molecular composition of the reineckates at various pH (1—8) and the optimum condition for the determination were studied. The average deviation of the method proposed is  $\pm 0.20\%$ .