

# 非水溶液滴定在藥品檢驗上的应用

## II. 嘌呤类藥物的半微量測定\*

黃爲华 瞿惠新 孙素秀 涂国士

(中華人民共和國衛生部藥品檢驗所)

常用藥物中的咖啡因、可可鹼及茶鹼均屬嘌呤类，水溶液中鹼度極弱，与一般生物鹼不同，不能采用中和法測定其含量，通常咖啡因的含量測定采用碘量法<sup>[1-3]</sup>、形成过碘化物沉淀的重量法及利用其过碘化物<sup>[4]</sup>或磷鉬酸复鹽<sup>[5]</sup>的比色法。碘量法在各种条件的变化下，均較难控制，过量的碘在濾过过程中有可能揮發而招致損失，而且过碘化物的稳定性也并不高。咖啡因磷鉬酸鹽比色的操作比較麻煩。茶鹼及可可鹼的鹼性較咖啡因更弱，各国藥典中均采用銀量法。因而考虑到利用非水溶液滴定法測定其含量。

文献記載关于咖啡因的非水溶液測定，有利用氯苯、硝基苯等作溶剂，以  $\text{HClO}_4$ -HAc 标准溶液滴定的可能，但未載明詳細操作步骤<sup>[6]</sup>。有利用电位法在冰醋酸中滴定者<sup>[7]</sup>，惟經其他工作者提出終点并不明显<sup>[8,9]</sup>。鹿島氏报告<sup>[10]</sup>在無水醋酸中，咖啡因、茶鹼或可可鹼濃度为 0.02—0.05 *N* 时用 0.1 *N*  $\text{HClO}_4$ -HAc 溶液滴定，可以得到較好的电位滴定曲綫，但利用結晶紫、孔雀綠或甲基紫作指示剂均不适宜，必須加入过量的过氯酸，然后再用碳酸鈉或苯二甲酸氫鉀进行反滴定。Anastasi 氏等则在冰醋酸中加入 8% 的醋酐溶剂，用电位法測定咖啡因<sup>[9]</sup>。Pernarowsky<sup>[3]</sup>氏用 0.1 *N*  $\text{HClO}_4$  丙酮溶液在  $\text{CHCl}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_6$  混合液中滴定，以  $\alpha$ -Naphthobenzoin 作指示剂滴定咖啡因。Fritz 氏用硝基甲烷-醋酐 (3:1) 作溶剂可得到良好的結果<sup>[12]</sup>。Poulos 在四氯化碳和冰醋酸混合溶剂中，用  $\text{HClO}_4$ -HAc 滴定可可鹼<sup>[13]</sup>，但咖啡因不能用此法滴定。可可鹼在鹼性溶剂中如二甲基甲醯胺或乙二胺中呈酸性，因此可以用甲醇鈉进行滴定<sup>[14]</sup>，此法并可用于当咖啡因存在时測定可可鹼。

作者以半微量法測定咖啡因、茶鹼、可可鹼等試驗結果，認為用硝基甲烷为溶剂虽較佳，但价格昂貴，不便广泛采用。若以硝基苯-醋酐 (1:1) 混合液为溶剂，0.1 *N*  $\text{HClO}_4$ -HAc 作标准液，加結晶紫作指示剂，滴定至呈黄色即为終点。此方法可以三者通用，得

\* 1956 年 6 月 16 日收到。

到較滿意的結果。結果見表 1。

表 1. 咖啡因、可可鹼、茶鹼的含量測定

	HClO <sub>4</sub> 濃度(N)	HClO <sub>4</sub> 用量(毫升)	測 得 量 (計算)(克)	稱 取 量 (克)	百分含量%	對照試驗測得的含量%*
咖 啡 因	0.1007	1.74	0.0340	0.0341	99.8	99.72
	0.1007	2.61	0.0510	0.0508	100.4	
	0.1007	2.55	0.0500	0.0498	99.9	
	0.1007	3.15	0.0616	0.0614	100.2	
可 可 鹼	0.1025	2.51	0.0463	0.0468	99.0	99.77
	0.1025	2.64	0.0487	0.0487	100.1	
	0.1025	2.41	0.0445	0.0447	99.5	
	0.1025	2.56	0.0473	0.0473	99.9	
茶 鹼	0.1001	1.92	0.0346	0.0348	99.5	99.56
	0.1001	2.01	0.0364	0.0363	99.6	
	0.1001	2.07	0.0374	0.0376	99.3	
	0.1001	1.85	0.0334	0.0336	99.3	

\* 以上對照試驗測得的含量為兩次平均值，誤差不超過 0.2%。

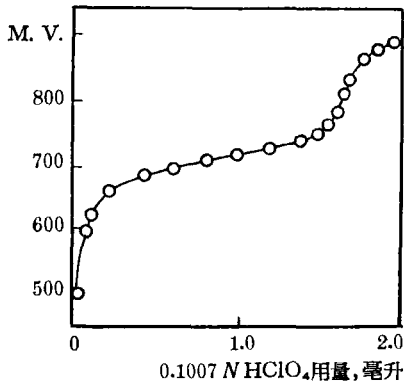


圖 1. 咖啡因(0.0320 克)的电位滴定曲綫

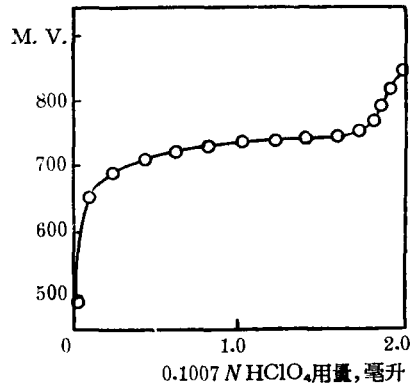


圖 2. 可可鹼(0.0346 克)的电位滴定曲綫

苯甲酸鈉咖啡因等混合物非水溶液滴定的含量測定方法，有鹿島氏<sup>[10]</sup>提出採用無水醋酸的电位滴定方法，可獲得兩個突躍點，但不能用指示劑法直接滴定。作者採用硝基苯-醋酐(1:1)作溶劑，以金蓮花色精 OO (Tropeolin OO) 和中性紅兩者作指示劑，用目視法直接滴定，可以分別獲得兩個正確的終點。試驗結果見表 2 及表 3。

以上的試驗經用")电位滴定校正，所得的电位滴定曲綫(見圖1—5)的突躍部分，均与指示剂的变色范围符合。

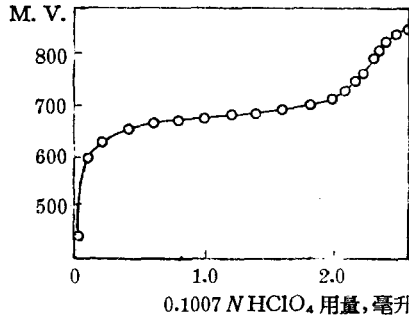
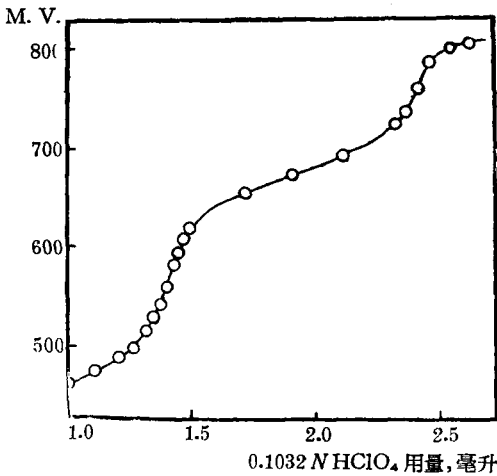
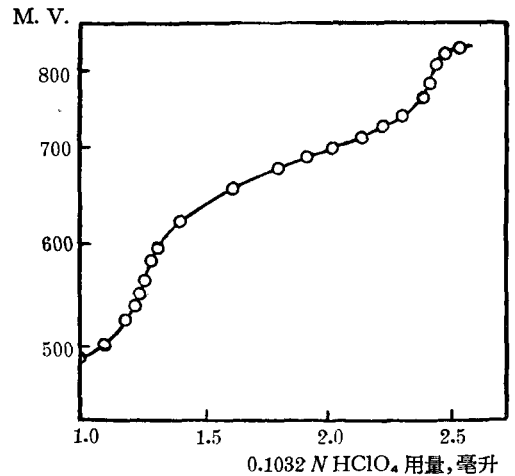


圖 3. 茶鹼(0.0417 克)的电位滴定曲線

圖 4. 苯甲酸鈉咖啡因的电位滴定曲線  
(0.0240 克+0.0238 克)圖 5. 水楊酸鈉咖啡因的电位滴定曲線  
(0.0215 克+0.0223 克)

## 实验部分

### 供試材料

样品：化学純的咖啡因、可可鹼、茶鹼、苯甲酸鈉及水楊酸鈉等，按中国藥典 1953 年版等的各項規格檢查合格。試驗时除咖啡因以  $80^{\circ}\text{C}$  烘干外，其余均以  $105^{\circ}\text{C}$  烘干以除去結晶水。

溶剂：重蒸的醋酐和化学純的硝基苯按 1:1 比例混合。用前作空白試驗，即混合溶剂 5 毫升加結晶紫指示液 1 滴应呈紫色，再加  $0.1\text{ N HClO}_4\text{-HAc}$  1 滴后即应变成綠色或黃綠色。

試藥： $0.1\text{ N HClO}_4\text{-HAc}$  标准液(配制及标定方法見本文第 I 篇<sup>[11]</sup>)。

0.5% 結晶紫的冰醋酸指示液。

0.1%金蓮花色精 OO 的冰醋酸指示液。

0.5%中性紅的冰醋酸指示液。

### 咖啡因的含量測定

用半微量天秤精密称取样品 50—60 毫克置小錐形瓶中，加硝基苯-醋酐(1:1)混合溶剂 4 毫升溶解，避免加热以防止揮散。以 0.1  $N$   $HClO_4$ -HAc 标准液滴定，至呈黄色时为終点。

### 可可鹼的含量測定

用半微量天秤精密称取样品 40—50 毫克置小錐形瓶中，加混合溶剂 5 毫升，加热溶解(加温至近沸，不宜过热，以防揮散)，溶解后冷至 70°C 以下，按上述方法滴定。

### 茶鹼的含量測定

用半微量天秤精密称取样品 30—40 毫克，加混合溶剂 3—4 毫升，如室温低时可微加温助溶，冷至室温，按上述方法滴定。

### 苯甲酸鈉咖啡因及水楊酸鈉咖啡因的含量測定

用半微量天秤称取共約 50—60 毫克的混合样品置小錐形瓶中，加混合溶剂 5 毫升溶解，加金蓮花色精 OO 指示剂 1 滴，用 0.1  $N$   $HClO_4$ -HAc 标准液滴定至橙紅色为第一終点(鈉鹽)。再加中性紅指示剂 1 滴，繼續滴定至自紫紅色变为藍紫色时为第二終点(咖啡因)。

### 藥典或类似方法的对照試驗

咖啡因：用碘量法<sup>[15]</sup>，但在沉淀咖啡因时在 0.07  $N$   $I_2$  濃度下，酸度在 5% 时作用为最宜<sup>[16]</sup>，并且須作空白补正。

茶鹼：用銀量法<sup>[17]</sup>測定，但過濾时用定量濾紙代替古氏坩堝。因沉淀物顆粒細且粘性大，用古氏坩堝很易把沉淀物濾过或因粘滯不易過濾，較难掌握。

可可鹼：用銀量法<sup>[18]</sup>，即 N. F. 中可可鹼水楊酸鈉中測定可可鹼法。但到終点时酚紅指示剂变紅紫色，一經振搖不久即消失，故真正的終点为第一滴酚紅变紅紫色时。

苯甲酸鈉咖啡因：按中国藥典 1953 年版第 129 頁方法測定。

水楊酸鈉咖啡因：按 N. F. 方法測定<sup>[19]</sup>。

### 电位滴定曲綫

見本文第 I 篇，在 5—6 毫升混合溶剂中进行电位滴定。

## 實驗結果

表2. 苯甲酸鈉(及水楊酸鈉)咖啡因的含量測定

	取用量(克)	0.0995 N HClO <sub>4</sub> 用量(毫升)	測得量(計算) (克)	百分含量%	
苯 甲 酸 鈉 咖 啡 因	苯甲酸鈉	0.0246	1.72	0.0247	100.2
	咖啡因	0.0380	1.95	0.0377	99.1
	苯甲酸鈉	0.0311	2.16	0.0310	99.6
	咖啡因	0.0369	1.92	0.0371	100.6
	苯甲酸鈉	0.0210	1.47	0.0211	100.4
	咖啡因	0.0323	1.67	0.0323	99.9
	苯甲酸鈉	0.0290	2.01	0.0288	99.4
	咖啡因	0.0268	1.40	0.0271	100.9
水 楊 酸 鈉 咖 啡 因	水楊酸鈉	0.0251	1.58	0.0252	100.2
	咖啡因	0.0291	1.51	0.0292	100.2
	水楊酸鈉	0.0247	1.56	0.0249	100.6
	咖啡因	0.0335	1.72	0.0332	99.2
	水楊酸鈉	0.0259	1.63	0.0260	100.2
	咖啡因	0.0270	1.39	0.0269	99.5
	水楊酸鈉	0.0352	2.19	0.0349	99.1
	咖啡因	0.0276	1.42	0.0274	99.4

表3. 精密配制 1:1 混和物, 本法與藥典法的含量對照

	混合成分	非水溶液滴定法測得含量%			藥典法測得含量* %
		I	II	III	
苯甲酸鈉咖啡因 (1:1)	苯甲酸鈉	50.95	49.66	49.50	49.97
	咖啡因	49.22	49.75	50.33	50.14
水楊酸鈉咖啡因 (1:1)	水楊酸鈉	50.83	50.86	50.39	49.43
	咖啡因	49.37	49.37	49.76	49.95

\* 以上藥典法測得含量為兩次平均值, 誤差不超過 0.2%。

## 討 論

用硝基苯-醋酐(1:1)混合溶劑比鹿島<sup>[10]</sup>氏所採用的無水醋酸作溶劑電位滴定噁吩類化合物為優良。可以用指示劑目視法直接滴定, 而不需要電位滴定或反滴定等手續。使用該混合溶劑比單用醋酐作溶劑優良, 因指示劑終點變色情況在混合溶劑中較為明

显；咖啡因及苯甲酸鈉咖啡因等在上述混合溶剂中溶解速度比單在醋酐中要快得多。

測定茶鹼含量时，溶液的濃度要保持一定程度，溶剂加多則茶鹼在較稀溶液中有反应速度变慢現象，指示剂不到終点即行变色，其后又緩緩复原，以致找不到正确終点；同时称取样品不得过多，否則反应过程中生成的过氯酸鹽及标准液中的醋酸存在量过多也影响終点的观察。經驗証明茶鹼量以 30—40 毫克在 3—4 毫升的混合溶剂中滴定为最宜。

苯甲酸鈉咖啡因和水楊酸鈉咖啡因等滴定时，金蓮花色精 OO 到变橙紅色时即已到第一終点，呈玫瑰紅时終点已过。中性紅变藍紫色为第二終点，如不易确定，可在滴定到將近終点时多加指示剂 1 滴。

根据試驗結果，采用非水溶液滴定法測定藥典中所載噁哈类藥物可得滿意結果，而操作較常用測定法簡單迅速。但茶鹼及可可鹼的水溶性混合制剂，如利尿素等，因混入过量鈉鹽且本身鹼度太弱，第二終点更难观察，不能利用上述方法分別測定其組成成分的含量，此点尙有待进一步的研究。

## 摘 要

作者采用非水溶液滴定法，在硝基苯-醋酐(1:1)的混合液中以半微量操作測定了咖啡因、可可鹼、茶鹼、苯甲酸鈉咖啡因及水楊酸鈉咖啡因的含量，得到滿意結果，其誤差最大为士 1%。并选用了适当的指示剂可以目測終点以代替电位滴定，使操作手續簡化。

## 参 考 文 献

- [1] Wolfe & Bister, *Z. Anal. Chem.*, 1953, **137**, 324.
- [2] Wirth, *Drug Standards*, 1952, **20**, 226.
- [3] Pernarowski, *ibid.*, 1953, **21**, 189.
- [4] Richter, *J. Pharm. Zentralh.*, 1954, **93**, 339.
- [5] Daout, *J. Amer. pharm. Ass.*, 1953, **42**, 744.
- [6] Fritz, *J., Anal. Chem.*, 1950, **22**, 1028.
- [7] Pifer and Wollish, *ibid.*, 1952, **24**, 300.
- [8] Ekeblad, *Soensk. Farm. Tidsky.*, 1952, **56**, 191.
- [9] Anastasi, Gallo & Novacic, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1955, **7**, 263.
- [10] 鹿島哲, 藥学杂志(日本), 1954, **74**, 1078.
- [11] 黃为华、瞿惠新、徐国土, 藥学学报, 1956, **4**, 151.
- [12] Fritz & Fulda, *Anal. Chem.*, 1953, **25**, 1837.
- [13] Poulos, *ibid.*, 1953, **24**, 1858.

- [14] Fritz, *ibid.*, 1952, 24, 674.  
[15] Я. М. 皮列里曼和 B. A. 布羅特斯基, 著, 華東藥學院譯, 成藥分析, p. 241.  
[16] 遼寧藥品檢驗所試驗研究資料。  
[17] 中華人民共和國藥典 1953 版, 142 頁, 氮茶鹼中茶鹼的含量測定。  
[18] American Pharmaceutical Association, *The National Formulary*, 1950, p. 540.  
[19] *ibid.*, p. 100.

## THE APPLICATION OF NON-AQUEOUS SOLVENTS TITRATION IN THE ANALYSIS OF DRUGS II. THE DETERMINATION OF PURINE COMPOUNDS

HUANG WEI-HWA, CHU HUI-HSIN, SUN SU-HSIU AND TU KUO-SHIH  
(*Central Bureau for Drug Analysis, Peking*)

### ABSTRACT

A semi-micro visual method for the direct titration of caffeine, theobromine and theophylline in nitrobenzene-acetic anhydride (1:1) mixture solvent with 0.1 *N* acetous  $\text{HClO}_4$  solution, using crystal violet as indicator, is described.

A visual method for non-aqueous titration of the components of caffeine sodium benzoate and caffeine sodium salicylate has been developed. The procedure is suggested as follows:

Dissolve 50—60 mg of caffeine sodium benzoate or caffeine sodium salicylate, weighed accurately, in 5 ml of a mixture of nitrobenzene and acetic anhydride (1:1). Titrate with 0.1 *N* acetous  $\text{HClO}_4$  solution by adding a drop of 0.1% solution of tropeolin OO in acetic acid as indicator. The colour changes to orange indicating the end point for sodium benzoate (or salicylate). To the resulting solution, a drop of 0.5% solution of neutral red in acetic acid is then added and the titration is continued until the colour of solution changes to bluish violet indicating the end point for caffeine.

