

# 非水溶液滴定法测定抗疟药萘酚喹的含量

杨家庆, 詹利之, 林燕芳, 黄荣岗\*, 张美义  
(广州中医药大学青蒿研究中心, 广州 510405)

**[摘要]** **目的:** 使用非水溶液滴定法对萘酚喹的含量测定方法进行研究, 为确定萘酚喹的定量方法提供依据。**方法:** 以冰醋酸为溶剂溶解样品,  $\alpha$ -萘酚苯甲醇为指示剂, 用  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  高氯酸滴定液进行滴定, 以自动电位滴定法同时验证滴定终点; 对测定的精密性、中间精密性、稳定性、回收率等进行方法学研究, 并与紫外-可见分光光度法 (UV)、高效液相色谱法 (HPLC) 进行对比测定。**结果:** 非水溶液滴定法滴定终点突跃明显 (蓝色→黄绿色), 自动电位滴定法证明滴定的终点准确无误; 平均回收率为 100.0%, RSD 0.1% ( $n=6$ ), 与 UV, HPLC 对比测定的结果无明显差异。**结论:** 非水溶液滴定法测定抗疟药萘酚喹的含量, 方法准确、重复性好、操作简单, 适用于萘酚喹的含量测定。

**[关键词]** 萘酚喹; 含量测定; 非水溶液滴定法

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0104-03

## Determination of Naphthoquine by Non-aqueous Titration

YANG Jia-qing, ZHAN Li-zhi, LIN Yan-fang, HUANG Rong-gang\*, ZHANG Mei-yi  
(Research Center for Qinghao (*Artemisia annual* L.), Guangzhou University of  
Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a method for the assay of naphthoquine by non-aqueous titration, so as to provide more data for the quantitative determination of naphthoquine. **Method:** The non-aqueous titration was carried out by using glacial acetic acid as solvent,  $\alpha$ -naphthalphenol benzyl alcohol as indicator, and titrated with perchloric acid volumetric solution at a concentration of  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Meanwhile, the end point of titration was validated by auto-potentiometric titration, and study the precision, intermediate-precision, stability and recovery of the method were also studied, and compared the method with two other methods, UV and HPLC. **Result:** End point of the non-aqueous titration was obvious (blue→greenyellow), which was also identified simultaneously by Auto-potentiometric titration. The average recovery was 100.0% with RSD 0.1% ( $n=6$ ). The results of comparison showed little difference among the three kinds of methods. **Conclusion:** The method of non-aqueous titration has a good accuracy, repetitiveness and easy to carry out, which is suitable for the assay of naphthoquine.

**[Key words]** naphthoquine; determination; non-aqueous titration

磷酸萘酚喹 (naphthoquine phosphate) 是军事医学科学院微生物流行病学研究所化学室合成的治疗疟疾的化学药, 其化学结构中含有与氯喹相同的母核。适用于恶性疟、间日疟和抗药性疟疾的治疗, 具有疗

程短、使用简便、疗效确切、治愈率高和副反应轻等特点<sup>[1]</sup>。萘酚喹是磷酸萘酚喹的活性碱基。碱基萘酚喹性质稳定并且能显著降低疟疾患者的服用量, 按照一定工艺制得的碱基萘酚喹已成为本单位研究抗疟复方制剂的原料之一。有关碱基萘酚喹的含量测定方法未见文献报道。本文使用非水溶液滴定法对萘酚喹的含量测定进行了研究, 结果表明该方法简单、准确。

### 1 材料

**1.1 试药** 萘酚喹自制对照品 (No. 071221), 本中心药理学室制备, 经非水溶液滴定法测定含  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}$

**[收稿日期]** 20111010(001)

**[第一作者]** 杨家庆, 主管药师, 硕士学位, 从事新药研究与开发, Tel: 020-36585428, E-mail: yangjq81@126.com

**[通讯作者]** \* 黄荣岗, 高级工程师, 从事新药与中草药资源研究, Tel: 020-36585556, E-mail: hrg3163@yahoo.cn

ClN<sub>3</sub>O 为 99.8%,经中国科学院上海药物研究所鉴定,送检样品与萘酚喹的结构式完全一致;萘酚喹原料 3 批(批号 080513,080514,080515)。乙腈为色谱纯; $\alpha$ -萘酚苯甲醇指示剂、二乙胺、高氯酸、冰醋酸、盐酸、氨水等均为分析纯。

**1.2 仪器** TU-1901 紫外-可见分光光度计(北京普析通用分析仪器有限公司),LC-10A 高效液相色谱仪(配二极管阵列检测器,日本岛津公司),BS210S 分析天平( $d=0.1$  mg,德国 Sartorius 公司),ZD-3A 自动电位滴定仪(上海安亭电子仪器厂)。

**2 方法与结果**

**2.1 非水溶液滴定法**<sup>[2]</sup> 参考文献[3],取萘酚喹约 0.2 g,精密称定,加冰醋酸 20 mL 溶解后,加  $\alpha$ -萘酚苯甲醇指示液 2 滴,用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  高氯酸滴定液滴定至溶液显黄绿色,并将滴定的结果用空白试验

校正。每 1 mL 高氯酸滴定液相当于 20.50 mg 的 C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O。

**2.2 滴定终点的确定** 取萘酚喹 0.3 g(批号 071221,以下同),精密称定,分别加冰醋酸及无水冰醋酸 30 mL 溶解后,加  $\alpha$ -萘酚苯甲醇指示液 3 滴,置于自动电位滴定仪,照电位滴定法<sup>[2]</sup> 用  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  高氯酸滴定液( $F=0.9556$ )滴定。分别记录终点电位对应的滴定液体积与溶液发生颜色突变时的滴定液体积,并用空白进行校正。以  $\Delta E/\Delta V$  对 V 作曲线,曲线的拐点即电位滴定终点。结果表明电位指示终点与指示剂指示终点一致,当绝对值  $|\Delta E/\Delta V|$  现最大时各样品溶液颜色均由蓝色突变为明显的黄绿色;以冰醋酸、无水冰醋酸为溶剂的滴定终点及测定结果无明显差异,以前者为溶剂即可。结果见表 1,2 及图 1。

表 1 以冰醋酸与无水冰醋酸为溶剂的滴定终点比较

溶剂	No.	样品量/g	消耗 HClO <sub>4</sub>	滴定液体积/mL	滴定终点颜色	终点电位 E/mV	含量/%	平均值/%
冰醋酸	1	0.291 6	14.80		黄绿色	-571	99.83	99.9
	2	0.298 3	15.15		同上	-601	99.89	
	3	0.297 0	15.08		同上	-604	99.87	
	4	0.295 1	15.00		同上	-584	99.98	
	5	0.319 2	16.21		同上	-591	99.88	
无水冰醋酸	6	0.313 1	15.91		黄绿色	-592	-	99.8
	7	0.298 5	15.16		同上	-591	99.89	
	8	0.317 3	16.10		同上	-593	99.80	
	9	0.316 0	16.03		同上	-598	99.77	
	10	0.290 1	14.70		同上	-588	99.66	

表 2 自动电位滴定法测定过程数据(样 5)

滴定点	消耗 HClO <sub>4</sub> 液体积/mL	电位 E /mV	体积差 $\Delta V$ /mL	电位差 $\Delta E$ /mV	$\Delta E/\Delta V$
1	15.92	-423	/	/	/
2	16.09	-425	0.17	-2	-12
3	16.13	-430	0.04	-5	-125
4	16.15	-432	0.02	-2	-100
5	16.17	-437	0.02	-5	-250
6	16.19	-443	0.02	-6	-300
7	16.20	-453	0.01	-10	-1 000
8	16.22	-494	0.02	-41	-2 050
9	16.24	-591	0.02	-97	-4 850
10	16.26	-606	0.02	-15	-750
11	16.28	-615	0.02	-9	-450
12	16.30	-624	0.02	-9	-450
13	16.32	-631	0.02	-7	-350
14	16.34	-635	0.02	-4	-200

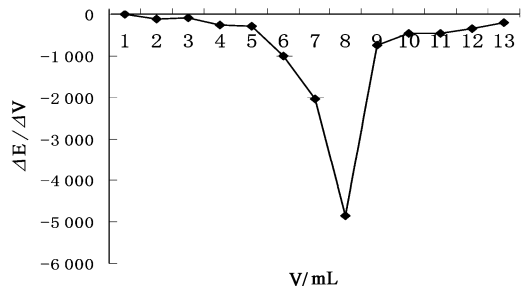


图 1 自动电位滴定法  $\Delta E/\Delta V - V$  曲线(样 5)

**2.3 精密度试验** 取萘酚喹约 0.2 g( $n=6$ ),精密称定,加冰醋酸 20 mL 溶解后,加  $\alpha$ -萘酚苯甲醇指示剂 2 滴,照 2.1 拟定的非水溶液滴定法测定。结果测得平均含量为 99.7%,RSD 0.2%,说明本法的精密度良好。

**2.4 稳定性试验** 取萘酚喹约 0.2 g( $n=5$ ),精密称定,照非水溶液滴定法,在加冰醋酸溶解并静置

1 h 后测定。结果测得平均含量为 99.9% , RSD 0.2% , 说明样品溶液在 1 h 内稳定。

**2.5 中间精密度试验** 由不同人员取样按精密度试验方法操作。结果测得含量的平均值为 99.7% , RSD 0.1% , 说明本法测定的中间精密度良好。

**2.6 回收率试验** 取萘酚喹约 0.2 g , 共 6 份, 照非水溶液滴定法测定, 计算回收率。结果见表 3。

表 3 非水溶液滴定法测定萘酚喹回收率试验

No.	称样量 /g	消耗 HClO <sub>4</sub> 液体积/mL	滴定测得含量/%	已知含量/%	回收率/%	平均值/%	RSD/%
1	0.193 2	9.82	100.0		100.2		
2	0.195 7	9.93	99.8		100.0		
3	0.216 3	10.97	99.8		100.0		
4	0.197 6	10.02	99.7	99.8	99.9	100.0	0.1
5	0.195 0	9.89	99.8		100.0		
6	0.202 7	10.28	99.9		99.9		

**2.7 样品的含量测定** 照拟定的非水溶液滴定法测定萘酚喹 3 批样品的含量, 测得 3 批样品的含量非常接近, 说明本法测定稳定。结果见表 4。

表 4 非水溶液滴定法测定 3 批萘酚喹含量

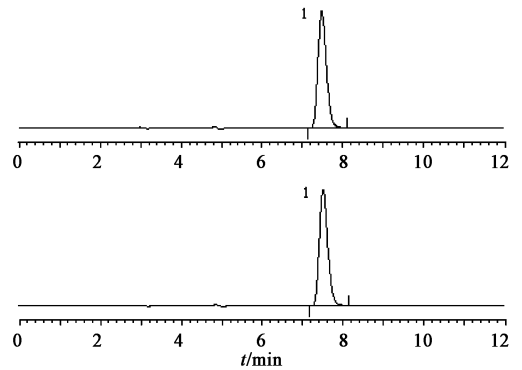
批号	No.	样品量 /g	消耗 HClO <sub>4</sub> 液体积/mL	含量/%	平均值/%
080513	1	0.198 9	10.11	99.67	99.7
	2	0.218 3	11.09	99.65	
080514	3	0.197 7	10.05	99.76	99.8
	4	0.200 1	10.17	99.84	
080515	5	0.204 4	10.20	99.60	99.7
	6	0.200 5	9.99	99.82	

**2.8 与 UV, HPLC 的比较** 非水溶液滴定法照 2.1 项进行。

**2.8.1 UV** 取萘酚喹供试品约 0.025 g , 精密称定, 置 25 mL 量瓶, 加 0.05 mol·L<sup>-1</sup> HCl 适量, 超声使溶解, 放冷、定容、摇匀, 精密量取 1 mL 置 100 量瓶, 加同种溶剂至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液; 另取对照品约 0.025 g , 精密称定, 同法稀释, 制成对照品溶液。分别于 341 nm 处测定吸光度, 计算, 即得。

**2.8.2 HPLC** 参考文献[4], 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 乙腈-0.25% 二乙胺 (磷酸调节 pH 至 2.5) (23:77) 为流动相; 检测波长为 342 nm。取萘酚喹供试品约 25 mg , 精密称定, 置 25 mL 量瓶,

加 0.05 mol·L<sup>-1</sup> HCl 适量, 超声使溶解, 放冷、定容、摇匀, 精密量取 1 mL 置 50 mL 量瓶, 加 0.05 mol·L<sup>-1</sup> HCl 至刻度, 摇匀, 即可。精密量取 20 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取萘酚喹对照品, 同法测定。按外标法以峰面积计算, 即得。见图 2。



A. 对照品; B. 供试品; 1. 萘酚喹

图 2 萘酚喹 HPLC

取同批萘酚喹原料药 (批号 080513) 分别按上述 3 种方法测定, 结果分别为 99.7% , 99.8% , 99.8% , 表明 3 种方法测得含量无明显差异。

### 3 讨论

方法学研究结果表明, 以非水溶液滴定法对萘酚喹进行含量测定, 测定结果准确、稳定, 且操作简单。通过与紫外-可见分光光度法、高效液相色谱法对比测定, 进一步证明了前者测定的可靠性, 为建立抗疟药萘酚喹的定量方法提供了参考依据。

在确定非水溶液滴定法滴定终点的研究中, 将样品量由拟定的 0.2 g 提高至 0.3 g , 并相应增加溶剂冰醋酸或无水冰醋酸的用量, 可以使电极充分没入溶液体系中, 有利于自动电位滴定的顺利进行。结果表明以冰醋酸为溶剂, 滴定突跃的溶液颜色明显地由蓝色突变为黄绿色, 同时  $\Delta E/\Delta V$  曲线也处于拐点位置, 证明了突跃点的准确性。

### [参考文献]

- [1] 李兴亮, 车立刚, 李富春, 等. 磷酸萘酚喹片对恶性疟和间日疟疗效的观察[J]. 中国热带医学, 2003, 3 (5): 609.
- [2] 中国药典. 二部[S]. 2010.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 磷酸萘酚喹部颁标准[S]. WS-84 <X67> -93, 1993.
- [4] 陈剑锋, 王静, 袁子民. HPLC 测定豨莶风湿片中粉防己碱含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 93.

[责任编辑 蔡仲德]