技術報告

アマルガム重量法による中薬中の水銀の迅速分析法

成田九州男[®], 宮原 武恒, 北村 久代,
山本 貴代, 内田 三夫*, 倪 慕雲**

(1992 年 7 月 27 日受理)

水銀の分析法は環境汚染物質を対象とするものに重点がおかれ、医薬品中の水銀を精度よく定量することは困難である。試料を熱分解し、生じた水銀蒸気をアマルガムとして捕集する重量法は、操作が簡単で水銀を含む廃棄物も少なく、信頼性の高い方法である。この報告では、中薬約 10 mg を試料とし酸化剤と妨害元素除去剤を充てんした燃焼管により燃焼し、銀を充てんした吸収管に水銀をアマルガムとして捕集する重量法について検討を行った。本法は 1 回の燃焼時間は 25 分であり、 $\pm 0.2\%$ 以下の誤差 (2σ) で定量することができた。又、水銀を吸収した銀粒は金属の水銀と同様の廃棄物処理法により処理することができた。

1 緒 言

水銀の化合物は中国伝統医薬（中薬）では精神安定、鎮静、消毒などを目的として多くの中成薬に配合されている。それは必要な薬物に煉蜜を加え混和して丸剤に調製されており、その中に含まれる水銀の精密な定量が必要である。又我が国では水銀の投与は禁止されており、輸入中薬の検査・管理のために水銀の迅速で正確な定量が必要である。

現在、水銀の分析法は環境汚染物質の管理を対象とするこん跡分析に重点がおかれ、感度の高い原子吸光分析や発光分析などの光分析法が常用分析法として用いられている¹⁾。この方法を水銀化合物を大量に含む中薬に応用するとき、得られる測定値は精密さにおいて不十分であり、更に油脂などの安定な成分を多く含むため分解に長時間を要する。

医薬品中の水銀の分析法としては種々の沈殿重量法や容量分析法が提案されているが²⁾、操作が煩雑で長時間を要し水銀を含む廃棄物の処理や環境汚染などの問題点も多く、実行が困難である。燃焼管を用いて試料を熱分解し生じた水銀蒸気をアマルガムとして捕集する重量法は操作が簡単で廃棄物も少なく、測定値の信頼性も高い方法である。この方法は単純な化学種より成る有機化合物中の水銀の定量法に用いられてきたが³⁾、天然物を多く含む中薬には窒素、塩素、硫黄及びヒ素などの妨害成

分が多くそのまま応用することができなかった。

本研究では燃焼管に酸化剤と妨害元素除去剤を充てんし約 10 mg の試料を燃焼して水銀蒸気とし、銀を充てんした吸収管にアマルガムとして捕集する重量法について検討を行った。本法では試料の燃焼分解は 25 分で行い、 $\pm 0.2\%$ 以下の誤差 (2σ) で定量することができた。又、水銀を吸収した銀粒は金属水銀と同様の処理法によって廃棄することができた。

2 装置及び試薬

使用した重量法分析装置の概略を Fig. 1 に示した。燃焼装置は三田村理研工業製有機炭水素分析装置を用いて次のように水銀分析装置を作製した。キャリアガスは乾燥した窒素ガスをを用い、流量計を経て燃焼管に流れるようにした。燃焼管は透明石英製、外径 11 mm、長さ 600 mm で管口にガス導入用枝管を持ち、管尾はす

Fig. 1 Diagram of combustion train

A: combustion tube; B: absorption tube; C: movable furnace; D: combustion furnace; 1: sample; 2: quartz chip; 3: Co_3O_4 ; 4: Ag_3VO_4 ; 5: Co_3O_4 ; 6: MgO ; 7: Cu-wire; 8: Ag grain

* 静岡県立大学薬学部: 422 静岡県静岡市谷田 52-1

** 中医研究院中薬研究所: 中国北京東直門内北新倉 18

り合わせとして吸尿管を脱着できるようにした。燃焼管の充てんは、管尾より還元銅、酸化マグネシウム、四酸化三コバルト、バナジン酸銀、四酸化三コバルトの順に各 50 mm、最後に石英ビーズを 80 mm 充てんした。吸尿管は頭部にすり合わせの接続部分を備えた外径 6 mm、長さ 100 mm の透明石英管で尾部 20 mm の部分を外径 3 mm に細くした。吸尿管には銀粒を充てんし、管尾は小型ヒーターで 60°C に加熱し、マリオット瓶を接続して弱く吸引した。還元銅加熱炉は 450°C、燃焼炉は 750°C、石英ビーズ加熱炉及び試料加熱炉は 10 分後に 400°C、20 分後には 900°C になるように加熱した。試料加熱炉は 5 分間予備加熱を行った後、10 分を要して燃焼炉まで移動するようにした。

又、AAS の測定には日立製偏光ゼーマン原子吸光度計 Z6100 を用い、試料の湿式分解には三愛科学製電子レンジ用試料分解容器を用いた。ICP-AES の測定には京都光研製プラズマ発光分光分析装置 UOP-1 MK-II を用いた。

燃焼管に充てんする試薬はキシダ化学及び Perkin-Elmer 製有機元素分析用試薬を用い、水銀の標準試料には関東化学、キシダ化学、Merck、Kodak の特級試薬又はそれに相当する製品を用いた。その他の試薬も重金属分析用、公害分析用のものを用いた。

3 操 作 法

燃焼装置に窒素ガスを 10 ml/min の速さで流し、吸尿管を燃焼装置に接続して捨て焼きを行った後、吸尿管

を装置から外して 20 分間はかり室に放置した後重量を測定した。試料は約 10 mg を石英ボートにとり正確に重量を測定した後約 150 mg の酸化銅末を助燃剤として添加した。吸尿管を接続して加熱し、25 分を要して試料を燃焼分解した。吸尿管の増量を前述の方法で測定し水銀の量とした。

光分析法に用いる試料は、次のように湿式分解を行って調製した。試料 0.1 g を石英製蒸発皿にとり、王水 8 ml を加えて加熱溶解し、硝酸を補いながら液が透明になるまで加熱分解した。水を加えて水銀が約 1 ppm になるように希釈し、これにヨウ化カリウムを加えてヨウ化水銀とし ICP-AES の測定試料溶液とした。フレイムレス AAS に用いる試料は、テフロン製試料分解容器 (7 ml) に試料約 25 mg を量りとり濃硫酸 1.5 ml、濃硝酸 0.1 ml 及び 60% 過塩素酸 0.3 ml を混合した分解液を加えて密封し電子レンジにより 5 分間の加熱を繰り返し行った。水を加えて水銀が約 0.1 ppm 含有するように希釈し測定試料溶液とした。ゼーマン AAS は標準添加法、他は絶対検量線法によって定量した。

4 考 察

4・1 妨害成分の除去

妨害元素である窒素、塩素、硫黄及びヒ素の除去法の検討を行った結果を Table 1 に示した。酢酸水銀(II) に妨害元素を含む有機化合物を添加して試料とし、妨害成分除去の実験を行い、併せて燃焼によって発生する水の量について検討した。その結果、次に示す方法が優れ

Table 1 Removal of the interference

Element	Sample	Remover	Hg found, %	
N	Hg(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ ^{a)} + C ₆ H ₅ N ₂ O ₂ ^{b)} + C ₇ H ₅ O ₂ Cl ^{c)} + C ₇ H ₁₀ O ₄ S ₂ ^{d)} + C ₆ H ₅ AsNO ₃ ^{e)}	Cu (in N ₂)	63.07	63.05
Cl		Ag ₃ VO ₄	62.99	63.03
S		Ag ₃ VO ₄	62.96	62.85
As		MgO	62.78	62.83
H		ΔW (mg) =	-0.005	0.004
	3 mg		0.005	0.002
	5		0.018	0.004
	8		0.011	0.016
	10		0.014 ^{g)}	0.010
	13		0.006	0.009
	15		0.007 ^{g)}	0.030 ^{g)}
	18		0.026 ^{g)}	0.022 ^{g)}
	20			

Sample: a) mercury(II) acetate Hg=62.95%, b) *p*-nitroaniline, c) *p*-chlorobenzoic acid, d) sulfonal, e) 2-aminobenzene arsonic acid, f) cholesteryl stearate, g) water condensed in the absorption tube (The value showed increased weight after purged 2 times.)

ていることが分かった。

1) 窒素酸化物による妨害は, 窒素気流中で試料を熱分解した後, 還元銅により還元除去した。

2) 硫酸酸化物による妨害除去にはクロム酸鉛⁴⁾の使用が行われるが, 触媒は熱によって収縮して充てん層に空けきを生じ, 更に水銀を少量保留することが確認された。バナジウム酸銀により硫酸銀として酸化吸収するとき, 正しい測定値が得られた。

3) ハロゲンはバナジウム酸銀により吸収除去した。

4) ヒ素の酸化物は酸化マグネシウムにより 150°C 以上において, 定量的に吸収された。ただし酸化マグネシウムは塩素と反応して塩化マグネシウムを生成し, その蒸気圧が高いため揮散して燃焼管内の充てん剤の表面に付着して活性を低下させるため, バナジウム酸銀より管尾側に充てんすることが必要である。

燃焼によって生成した水は吸収管内に凝縮し, 分析値に影響を与える。水素含有率の高い cholesteryl stearate を試料として生成した水の挙動を調べた。その結果は Table 1 の下欄に示した。この測定条件では試料の量が 15 mg を超えると水が吸収管内に凝縮した。従って, 試料は約 10 mg を用いることとした。

4・2 試料の助燃剤

有機試料を窒素気流中で加熱分解を行うと炭化物が生成する。この残留物を燃焼するためには試料に助燃剤の添加を必要とした。Table 2 に酢酸水銀及び硫化水銀を用いて助燃剤の効果を検討した結果を示した。助燃剤は試料の酸化と共に生成した水銀蒸気を速やかに蒸発揮散させ, かつ他の充てん剤に影響の少ないものであることが要求される。硫化水銀は分解が困難であり, 重クロム酸アンモニウム又は酸化銅末添加時に良好な値が得られた。このうち重クロム酸アンモニウムは加熱により爆発的に分解して燃焼管内を汚染した。酸化銅末は安定であ

り, 助燃剤としてこれを使用することとした。

又, 試料の分解に際して, 急激な加熱・酸化による逆流を防ぐために石英ビーズを試料ポートに接して充てんし, 試料をいったん冷たいビーズ上に留出後, 徐々に燃焼するようにした。

4・3 水銀の吸収

水銀をアマルガムとして捕集するために通常金線が用いられる。しかしアマルガムの形成と加熱再生を繰り返すと金線は次第に消耗するが, 吸収管に充てんした金線は抜き出すことができなかった。そのため, 詰め替えも容易であり, 価格も安い銀粒を用いることとした。吸収管には約 4 g の銀粒が充てんされ, 0.5 g 以上の水銀を吸収保持した。

5 分析結果

水銀を含む種々の化合物について分析を行った結果を Table 3 に示した。その結果は赤色硫化水銀(II) などの安定な水銀化合物も容易に分解して定量できることが分かった。この結果, 本分析法は前述の妨害元素の影響もなく, 正確な測定値が得られることが分かった。

繰り返し測定の結果を Table 4 に示した。分析法の再現性を推定し, 他法と比較するために酢酸フェニル水銀(II) の繰り返し測定を行った。その結果, 本法では偏り +0.05%, 標準偏差 0.10%, 標準誤差 0.16% であった。又, 同じ試料を湿式分解し, ゼーマン AAS, フレームレス AAS 及び ICP-AES で測定した結果を示し比較した。その結果は, Table 4 に明らかなように標準偏差は 1.5~3.3% と大きく, 本法は精度及び正確さにおいて湿式分解/光分析法より優れていることが分かった。本分析法を中薬に含まれる水銀の定量に応用した際の精度を確認するために, 同様の繰り返し測定を行った。牛黄清心丸の 1 丸を試料としてその一部を削りと

Table 2 Effect of oxidant adding on the samples

oxidant	Hg (C ₂ H ₃ O ₂) ₂ ^{a)}		HgS ^{b)}	
	Hg found, %	Error, %	Hg found, %	Error, %
CuO powder	62.87	-0.08	86.15	-0.07
Co ₃ O ₄	61.97	-0.98	85.87	-0.35
K ₂ Cr ₂ O ₇	62.89	-0.06	85.47	-0.75
(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇	62.92	-0.03	86.24	+0.02
KMnO ₄	62.32	-0.63	86.11	-0.11
none	62.90	-0.05	85.49	-0.73

a) mercury(II) acetate Hg=62.95%, b) mercury(II) sulfide Hg=86.22%, each value is the mean of 2 runs.

Table 3 Analytical results of mercury

Sample	Calcd., %	Found, %		Sample	Calcd., %	Found, %	
HgCl ₂	73.88	73.97	73.81	Hg(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	62.95	62.98	62.91
HgBr ₂	55.66	55.67	55.80	Hg(C ₁₀ H ₁₇ O ₂) ₂	37.21	37.25	37.15
HgI ₂	44.14	44.10	44.21	C ₆ H ₅ HgCl	64.06	64.02	64.13
HgS (red)	86.12	86.23	86.06	C ₁₂ H ₁₁ Hg ₂ NO ₄	63.24	63.30	63.13
HgSO ₄	67.62	67.47	67.56	C ₇ H ₅ HgNaO ₃	55.61	55.87	55.79
Hg(SCN) ₂	63.33	63.29	63.49	C ₉ H ₉ HgNaO ₂ S	49.55	49.46	49.50

Table 4 Comparison of analytical methods

Method	Phenylmercury(II) acetate (calcd. Hg=59.57%)	Niu Huang Ching Hsin Wan
Gravimetry (presented method)		
mean value	59.53% (<i>n</i> =8)	2.07% (<i>n</i> =8)
sd	0.10	0.05
rsd	0.16	2.41
Graphite furnace AAS		
mean value	59.34% (<i>n</i> =5)	1.74% (<i>n</i> =5)
sd	2.22	0.18
rsd	3.64	10.34
Cold vapor atomic absorption spectrometry		
mean value	61.01% (<i>n</i> =5)	2.23% (<i>n</i> =5)
sd	3.31	0.10
rsd	5.42	4.55
ICP-AES		
mean value	61.84% (<i>n</i> =5)	1.56% (<i>n</i> =5)
sd	1.52	0.04
rsd	2.37	2.56

Table 5 Analytical results of Hg in Chinese traditional medicines

Sample name	Hg found, %			
	ZAAS	ICP	Gravimetry	
Ci Zhu Wan (磁朱丸)	12.77	16.16	13.45	13.72
Da Huoluo Wan (大活絡丸)	0.66	0.96	0.87	0.83
Niu Huang Baolong Wan (牛黄抱龍丸)	1.94	2.83	2.00	2.08
Niu Huang Jiedu Wan (牛黄解毒丸)	0.00	0.00	0.01	-0.11
Niu Huang Qianjin San (牛黄千金散)	14.68	12.70	12.14	12.04
Niu Huang Quingxin Pian (牛黄清心片)	5.86	6.15	5.42	5.57
Niu Huang Shangqing Wan (牛黄上清丸)	0.00	0.00	0.08	0.04
Niu Huang Zhenjing Wan (牛黄鎮涼丸)	1.90	1.81	1.68	1.64
Tie wa Dan (鉄娃丹)	30.87	27.09	29.37	28.92
Xiaoer Niu Huang San (小人牛黄散)	1.47	1.01	1.14	1.22
Zhu Huang San (珠黄散)	10.00	10.42	10.67	10.62
Zhusha Anshen Wan (朱砂安神丸)	2.11	2.98	2.80	2.71

って 8 回の繰り返し測定を行い、平均値 2.07%, 標準偏差 0.05% の結果を得た。又、この試料についても湿式分解/光分析法により水銀の含有率測定を行った。こ

の場合も同様に本分析法が優れている結果が得られた。

本分析法を応用して種々の中薬に含まれる水銀含有率測定を行った (Table 5)。又、分析値の確認のため、同

Table 6 Analytical results of mercury in different products

Product	Hg found, %			
	ZAAS	ICP	Gravimetry	
Niu Hung Ching Hsin Wan (牛黃清心丸)				
A	1.85	1.43	1.85	1.92
B	1.14	1.01	1.41	1.33
C	2.94	1.57	1.26	1.54
D	2.08	2.05	2.31	2.37
E (imported)	0.00	0.01	0.05	−0.06
Angon Niu Hung Wan (安宮牛黃丸)				
A	4.98	4.58	4.42	4.64
B	4.50	4.74	4.91	4.78
C	5.20	4.51	4.68	4.54
D	6.08	4.95	5.14	4.98

一試料について湿式分解/光分析法の測定値も併記した。油脂を多く含むものでは 0.1 g の試料の分解に湿式分解法では 1 日以上を要した。

牛黄清心丸及び安宮牛黄丸について、種々の製品の分析を行った結果を Table 6 に示した。その測定値の分散は Table 4 に比して大きく、メーカーによる処方差や丸剤の賦形剤である煉蜜の含有率の差によるものと思われる。この水銀は処方中の朱砂によるもので、日本においては水銀の投与が認められていないため、輸入品はこれを除いた処方で調製されている。

以上、天然物や鉱物を多量に含む中薬を酸化剤及び妨害除去剤を充てんした燃焼管を用いて乾式燃焼後、アマルガム重量法により水銀の迅速定量を行った。分析法は試料約 10 mg を用い、連続操作によりはかりの操作を含み 1 分析 30 分で測定を終了した。測定値の偏りは見られず、誤差は $\pm 0.2\%$ (2σ) 以下であった。本分析法の欠点は水銀が単体として得られるために重量換算係数が 1 であり、試料及び吸収管の重量測定誤差が直ちに分析誤差になるため、これ以上の精密な測定は困難であると思われる。

中薬は賦形剤や動物性生薬に由来する大量のワックスを含み、従来の湿式分解法では前処理に長時間を要した。本分析法では乾式燃焼法により 25 分で燃焼分解を終了することができた。又、水銀を含む廃棄物はかきも少なく、金属の水銀と同様の処理法によって廃棄することができる優れた方法である。

文 献

- 1) 日本薬学会編: 衛生試験法・注解, pp. 52~58, (1991), (金原出版).
- 2) Association of Official Analytical Chemists 編: "Official Methods of Analysis 14th Ed.", pp. 678~682, (1984).
- 3) 小野江敏浩: 薬誌, **81**, 968 (1961).
- 4) G. Ingram: "Methods of Organic Microanalysis", pp. 331~334 (1962), (Chapman and Hall, London).

Rapid and simple determination of mercury in traditional Chinese medicines by amalgamgravimetry. KUSUO NARITA, Taketsune MIYAHARA, Hisayo KITAMURA, Kiyo YAMAMOTO, Mitsuo UCHIDA* and Mu Yun Ni** (*University of Shizuoka, School of Pharmaceutical Sciences, 52-1, Yada, Shizuoka-shi, Shizuoka 422; **China Academy of Traditional Chinese Medicine, Institute of Chinese Materia Medica; Dong zhi nei, Beijing 100700, PRC)

For determination of mercury in the traditional medicines, the wet oxidation/spectrometric method was not suited because of its inaccuracy, lack of precision and time-consumption. In this study, a rapid and simple determination of mercury by gravimetry was investigated. The sample had been decomposed by the catalyst packed combustion tube and mercury was absorbed in the silver containing absorption tube. The combustion required 25 min and the analysis was carried out within 0.10% error for acetato(phenyl)mercury. In appreciation for the traditional Chinese medicines, reliable results were also obtained.

(Received July 27, 1992)

Keyword phrases

microdetermination of mercury; mercury in the traditional Chinese medicines; mercury determination by amalgamated gravimetry; catalyst packed combustion tube method.