ノ ー ト

メチルオレンジを滴定液とした二相イオン対滴定による錠剤、
散剤及び注射液中のマレイン酸クロルフェニラミンの定量永 忍 夫^{®*}, 永井千英香^{*}, 長 嶋 泉^{*}, 小 池 久^{*}Two-phase photometric ion-pair titration of chlorpheniramine maleate in tablet,
powder and injection form using methyl orange as the titrantShinobu NAGA, Chieka NAGAI, Izumi NAGASHIMA and Hisashi KOIKE^{*}^{*}Department of Instrumental Analysis, School of Health Sciences, Fujita Health University,
Toyoake-shi, Aichi 470-11

(Received 26 August 1996, Accepted 14 October 1996)

Chlorpheniramine maleate (CPM) in tablet (CPM-T), powder (CPM-P) and injection (CPM-I) forms according to The Japanese Pharmacopoeia Thirteenth Edition (JP-XIII) was determined by the two-phase photometric ion-pair titration (TPPIT) method using Methyl Orange (MO) as the titrant. Ten ml of a buffer solution (pH 5) and 40 ml of dichloromethane (DCM) were added to a sample containing about 0.5 mg CPM and titrate in a 1×10^{-3} M MO standard solution; the solution was then stirred for 2 minutes. After the solution was separated into two layers, the absorbance of the DCM layer was measured at 425 nm. By repeating this operation, a titration curve was prepared and the titration end point was obtained. The amount of CPM was calculated, and compared with that determined by the JP-XIII method. No significant difference was found in the accuracy between the two methods. Therefore, the TPPIT method is a useful method for the determination of CPM.

Keywords: two-phase photometric ion-pair titration; chlorpheniramine maleate determination; methyl orange.

1 緒 言

マレイン酸クロルフェニラミン (CPM) は抗ヒスタミン薬の中では最も強い作用を持ちながら、副作用が非常に少ないため種々のアレルギー疾患に広く用いられている。この医薬品の定量法は既に数多く報告されている^{1)~3)}。しかしそれらの報告の多くは検量線が必要とする比色分析法である。第十三改正日本薬局方 (JP-XIII) では、その製剤原料は過塩素酸による非水滴定

法で定量されるが、滴定終点の判別が難しいことが指摘されている。又、錠剤、散剤及び注射液は、その配合量が極めて少なく、紫外吸収スペクトル測定法により定量するには、賦形剤中の妨害成分の影響を除く必要がある。そのために、まず酸性でエーテル抽出してエーテル可溶物を除き、次いでアルカリ性で遊離のクロルフェニラミンをエーテル抽出し、更にこれを酸性で水相に抽出して紫外部 (265 nm) における吸光度を測定し、定量されている⁴⁾。定量分析で、このような前処理を行うことはあまり好ましいことではない。そこで著者らは JP-XIII で行われるような前処理を全く行わずに錠剤、散

^{*} 藤田保健衛生大学衛生学部機器分析化学教室: 470-11
愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪 1-98

剤あるいは注射液をそのまま試料として用い、CPM を定量することができないかと考えた。

著者らはその目的のために、Mohammed らにより Two-phase photometric ion-pair titration (TPPIT) 法と名付けられた方法⁵⁾を利用することにした。この方法は、試料も滴定液も共に有機溶媒には溶けず、両者がイオン対化合物を生成すると有機溶媒に溶ける場合、試料水溶液に有機溶媒を加えておき、滴定液を少量ずつ滴加し、その都度有機相の吸光度を測定する。水溶液中に試料が存在している間は、イオン対化合物が生成して有機相の吸光度は徐々に高くなるが、試料が反応してしまうとその吸光度は一定となる。そこで、滴定曲線を作成して、反応の終末点を見いだす方法である。著者らは、入手しやすく、精製が容易で、可視領域に比較的大きなモル吸光係数を持つメチルオレンジ (MO) を滴定液として用いることにし、JP-XIII に準拠した錠剤、散剤及び注射液を試料として、前処理を全く行わずに CPM の定量を試みた。

2 実 験

2・1 試 薬

MO 標準液: 和光純薬製試薬特級を、一定の吸光係数が得られるまで繰り返し水から再結晶した。その元素分析の結果は、計算値 ($C_{14}H_{14}N_3O_3SNa \cdot 1/2 H_2O$): C, 49.99; H, 4.50; N, 12.50, 実験値: C, 49.94; H, 4.53; N, 12.44 であった。この MO をおよそ 1×10^{-3} M になるように蒸留水に溶かし、モル吸光係数の値 ($\log \epsilon = 4.65$; 0.1 M HCl; 507.4 nm) から正確なモル濃度を求めて用いた。

CPM 溶液: 東京化成製試薬特級を 2×10^{-3} M になるように水に溶かした。この溶液を必要に応じて希釈し、抽出溶媒の選択、抽出 pH の検討及び抽出種の組成の検討に用いた。

局方 CPM 注射液 (CPM-I): A 社製注射液アンプル (CPM の含有量: 5 mg/ml) 10 本を開封して混ぜ合わせ、そこから正確に 5 ml 採り、蒸留水を加えて正確に 25 ml とし、試料とした。

局方 CPM 散 (CPM-P): B 社製散剤 (CPM の含有量: 10 mg/g) をそのまま用いた。

局方 CPM 錠 (CPM-T): C 社製錠剤 (CPM の含有量: 2 mg/錠) 20 錠をガラス製乳鉢で微細な粉末とし、試料とした。

pH 緩衝液: Elving らの報告⁶⁾に従ってイオン強度 0.5 の緩衝液を調製して用いた。

抽出用の溶媒は、すべて蒸留水を飽和させたものを用

いた。

そのほかの試薬は市販の試薬特級をそのまま用いた。

2・2 装 置

TPPIT 法には日立製 100-50 型分光光度計に日立製 200-0525 型マイクロフローセル (セル容量 0.5 ml) を装着して用いた。又、MO の純度の確認と標定には島津製 UV-260 型分光光度計を使用した。pH の測定には Orion 製 601A 型 pH メーターを、振り混ぜ機は大洋科学工業製 SR-IIw 型を使用した。定量操作でのかき混ぜには東洋製 MS-16B 型磁気かき混ぜ機を用いた。

2・3 定量操作法

局方試験 (JP 法): 注射液、散剤及び錠剤はいずれも CPM をおよそ 3 mg 含むように正確に採り、JP-XIII の定量法に従って操作した。

TPPIT 法: 注射液、散剤及び錠剤はいずれも CPM をおよそ 0.5 mg 含むように正確に採り、滴定容器に入れる。緩衝液 (pH 5) 10 ml, ジクロロメタン (DCM) 40 ml を加え、一定量の MO 標準液を滴加する。滴加後 2 分間磁気かき混ぜ機でかき混ぜる。静置後二相に分離したら、DCM 相をフローセルに吸い込み 425 nm における吸光度を読み取る。吸光度を読み取った後、セル中の DCM 相を滴定容器に戻し、再び MO を一定量滴加、かき混ぜ、吸光度値の読み取りを必要回数繰り返す。なお、滴定容器は気抜き穴として内径 1 mm のテフロンチューブを差し込んだシリコンゴム栓で密閉し、溶媒の蒸発が最小限となるようにした。

3 結果と考察

3・1 抽出溶媒と pH の検討

CPM と MO のイオン対化合物を抽出するのに最も適した溶媒と pH を検討した。内容量 100 ml のスキープ型分液漏斗に 1×10^{-4} M CPM 溶液 5 ml, 1×10^{-3} M MO 溶液 5 ml, 緩衝液 10 ml 及び有機溶媒 40 ml を採り、振り混ぜ機で 5 分間振り混ぜた。静置後有機相を濾紙で濾過して溶媒中の水滴を除き、吸収スペクトルを測定した。DCM, ジクロロエタン, クロロホルム, 4-メチル-2-ペンタノン, トルエン, ベンゼン, 四塩化炭素について pH 2~8 の範囲で検討した結果, pH 5 付近で溶媒に DCM を用いた場合の吸光度値が最も高く、二相に分離するまでの時間が最も短かった (およそ 1 分間の放置で分離した)。従って、本実験では抽出 pH を 5 とし、抽出溶媒には DCM を用いることにした。

3・2 かき混ぜ時間の検討

CPM と MO のイオン対化合物を抽出するために必要なかき混ぜ時間の検討を行った。滴定容器に 1×10^{-3} M CPM 溶液 1 ml, 緩衝液 (pH 5) 10 ml, DCM 40 ml 及び 1×10^{-3} M MO 溶液 1 ml を入れた。そして 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 分間かき混ぜた後、静置してその DCM 相の吸光度を測定した。その結果、1 分以上のかき混ぜでその吸光度は一定の値を示した。従って定量操作でのかき混ぜ時間を 2 分間とした。

3・3 抽出種の組成の検討

抽出される CPM と MO のイオン対化合物の組成比を連続変化法により検討した。内容量 100 ml のスキップ型分液漏斗に 1×10^{-3} M CPM 溶液, 1×10^{-3} M MO 溶液, 緩衝液 (pH 5) 50 ml 及び DCM 20 ml を加えて振り混ぜ機で 5 分間振り混ぜた。静置後, DCM 相を濾紙で濾過して水滴を除き, 吸光度を波長 425 nm で測定した (対照は DCM を用いた)。その結果, CPM と MO は 1:1 のモル比で結合していることが分かった (Fig. 1)。

3・4 JP 法と TPPIT 法の比較

JP-XIII に従って CPM-I, CPM-P, CPM-T についてそれぞれ 5 回の測定を行い, その平均値と標準偏差値を求めた。又, TPPIT 法は, 2・3 の定量操作に従って操作し, 得られた吸光度値を滴加した MO 量に対してプロットして滴定曲線を作成した (Fig. 2 に注射液の滴定曲線を示す)。この曲線から作図法により MO 標準液の消費量を求め, 試料 1 g 又は 1 ml 中に含まれる CPM 量を算出した。CPM-I, CPM-P, CPM-T についてそれぞれ 5 回の測定を行い, その平均値と標準偏差値を求めた。これらの結果を Table 1 に示す。

JP 法と TPPIT 法の精密度を F-検定により検討した。その結果 CPM-I, CPM-P, CPM-T いずれも 95% 有意水準で二方法間に有意の差は認められなかった。次に, t-検定により二方法で得られた平均値の検定を行った。その結果, CPM-I については 95% 有意水準で二方法間に有意の差は認められなかった。しかし, CPM-P と CPM-T については有意の差が認められた。CPM-P と CPM-T のどちらもその平均値は, JP 法が TPPIT 法よりも低い値を示している。これは, JP 法で抽出や濾過の操作の際に主剤の損失が生じたのか, あるいは TPPIT 法で主剤以外に含まれる安定剤などが, MO とイオン対化合物を生成して抽出されたのか, が原因であると考えられる。しかし, JP 法と TPPIT 法で得られた結果は, すべて JP-XIII の含量規定に十分適合して

Fig. 1 Continuous variation method
CPM-MO system

Fig. 2 Titration curve for the titration of CPM-I
with MO

Quantity of CPM: 5.018 mg ml^{-1} ; Concentration of
MO: $1.068 \times 10^{-3} \text{ M}$

Table 1 Comparison of the TPPIT method with
JP-XIII method

Sample	JP-XIII method		TPPIT method	
	Mean/ mg g^{-1} or mg ml^{-1}	SD/ mg g^{-1} or mg ml^{-1}	Mean/ mg g^{-1} or mg ml^{-1}	SD/ mg g^{-1} or mg ml^{-1}
CPM-I	5.016	0.012	5.026	0.021
CPM-P	9.720	0.090	10.56	0.038
CPM-T	19.50	0.063	20.20	0.035

Five measurements were done for each method.

いる。従って CPM-I, CPM-P, CPM-T の定量には, JP-XIII で行われるエーテル抽出, 濾過などの前処理の操作を全く行わずに, 製剤を直接試料とし, 又より少ない試料量で, 更には化学量論に基づいて定量できる TPPIT 法は有用な方法である。

文 献

- 1) 佐藤和夫, 外岡弘道: 薬学雑誌, **87**, 231 (1967).
- 2) 大橋 芳, 松尾賢明, 川崎敦子, 小池 久: 分析

化学 (*Bunseki Kagaku*), **17**, 843 (1968).

- 3) 尾西良一, 森田泰輔, 川村邦夫: 薬学雑誌, **90**, 46 (1970).
- 4) 第十三改正日本薬局方, (1996), (廣川書店).
- 5) H. Y. Mohammed, F. F. Cantwell: *Anal. Chem.*, **52**, 553 (1980).
- 6) P. J. Elving, J. M. Markowitz, I. Rosenthal: *Anal. Chem.*, **28**, 1179 (1956).