製剤中アルジオキサの吸光度定量

佐藤 潔,* 阿部寿人, 永井道子, 上野雅男

日清製粉株式会社中央研究所

A Spectrophotometric Determination of Aldioxa in Pharmaceutical Preparations

KIYOSHI SATO,* HISATO ABE, MICHIKO NAGAI and MASAO UENO

Central Research Laboratory, Nisshin Flour Milling Co., Ltd., 177-3, Tsurugaoka,
Oimachi, Irumagun, Saitama, 354, Japan

(Received May 10, 1983)

A spectrophotometric analytical method for the determination of aldioxa (AL), an anti-peptic ulcer agent, in pharmaceutical preparations has been established. Hydrolysis of AL gives allantoic acid (AA) which is transformed into glyoxylic acid (GA) in the presence of hydrochloric acid. GA reacts with phenylhydrazine to form Schiff base, glyoxylic acid phenylhydrazone (GAP), which has an absorption maximum at 335 nm.

The correlation coefficient between the absorbance and amount of AL was 0.999, and the coefficient of variation 0.33—0.63%.

This method is considered to be useful for the routine analysis of AL in pharmaceutical preparations.

Keywords—spectrophotometric analysis; aldioxa; pharmaceutical preparation; allantoic acid; glyoxylic acid; Schiff base; glyoxylic acid phenylhydrazone

消化性潰瘍治療剤として広く用いられているアルジオキサは、アラントインの水酸化アルミニウム化合物であるため、アラントイン部分の窒素含量と水酸化アルミニウム部分のアルミニウム含量の両者の定量が規定されている。製剤中の定量法としては、総窒素定量法（セミクロケルダール法）が一般的であるが、特殊な装置を必要とする上に操作の煩雑性などに問題がある。この他アラントインの定量法として、比色法,¹⁾ Schiff base 法,²⁾ 蛍光法,³⁾ 液体クロマトグラフ法⁴⁾ などが報告されているので、種々検討したところ、アルジオキサは、Chart 1 に示す経路で定量的に Schiff base である グリオキシル酸フェニルヒドラゾンに変換されることが確認されたので、Schiff base 法を製剤中のアルジオキサの定量に応用することを試みた。

実験の部

装置 吸光度測定には日立 220A 型自記分光光度計を用いた。

試薬および試料 アルジオキサはパーマケム・アジア社製を、アラントインは和光純薬特級品を、塩酸フェニルヒドラジンは市販フェニルヒドラジンをエタノール中濃塩酸で塩酸塩としたものを再結晶して用いた。条件検討に使用したアラントイン酸ナトリウムは当研究所で合成したものを、グリオキシル酸ナトリウムは東京化成特級品を用いた。アルジオキサ製剤は、50% 顆粒 (A, B), 20% 顆粒 (C), 100 mg 錠 (D, E) の5種類の市販品を使用した。その他の試薬は市販特級品を用いた。

Chart 1

アルジオキサの定量法 アルジオキサ約 20 mg を精密に量り (W_T), 0.1 N 水酸化ナトリウム 5 ml を加えて 90°C で 30 分間加熱する. 次に 0.25 N 塩酸 5 ml を加え, さらに 10 分間加熱する. 水冷後, 0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7) 5 ml を加えて 40°C で 5 分間加温し, 0.43% 塩酸フェニルヒドラジン水溶液 5 ml を加えてさらに 10 分間加温した後, 氷水中で反応を止める. 反応液を 0.1 N 塩酸で希釈して全量を正確に 50 ml とした後, さらに 0.1 N 塩酸で 50 倍希釈して, この液の 335 nm における吸光度 (A_T) を測定する.

別にアラントイン標準品約 14.5 mg を精密に秤量し (W_S), 同様に処理して吸光度 (A_S) を測定する.

$$\text{アルジオキサの含量 (\%)} = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{W_S}{W_T} \times \frac{218.11}{158.12} \times 100$$

製剤中のアルジオキサの定量 顆粒または錠剤を均一に粉碎した後, アルジオキサとして 20 mg に相当する量を精密に秤量し, 本法による定量に供した.

セミマイクロケルダール法においては, 上記と同様に秤量し, 日局 10 の一般試験法⁶⁾ に準じて定量した.

結果および考察

定量条件の検討

アルカリ加水分解 アラントインの加水分解条件として, 0.5 N NaOH 中, 100°C, 5 分¹⁾ または pH 12 のアルカリ中, 100°C, 7 分²⁾ との報告があるので, アルジオキサを用いて 0.05, 0.1, 0.5 N の NaOH 濃度で, 80, 85, 90, 95°C の各反応温度について検討したところ, 0.1 N, 30 分間で反応が終結し, 得られた Shift base のモル吸光係数値は, アラントインを用いた G. Durand の値²⁾ と一致した. 生成した Shift base の吸収スペクトルを Fig. 1 に示した. 反応温度は 85°C 以上ではほぼ一定の吸光度を与えたので, 90°C と設定した.

酸加水分解 アラントイン酸ナトリウムを用いて, 反応温度 90°C での酸濃度および反応時間の検討を行ったところ, 塩酸濃度 0.1, 0.15, 0.2 N とともに 5—10 分間反応させた時, 最も高い吸光度を示した. これ以上加熱を続けると吸光度の明らかな低下が認められたので, 定量法においては 0.25 N の塩酸で 10 分間加熱とした.

フェニルヒドラジンとの反応 グリオキシル酸ナトリウムを用いて, 30, 35, 40, 45°C の各反応温度で検討

TABLE I. Reproducibility of Shift Base Method for the Determination of Aldioxa

Lot No.	Exp. No.	Aldioxa taken (mg)	Abs. (335 nm)	Aldioxa found (mg)	Content (%)
E33717	1	20.369	0.6576	20.316	99.74
	2	20.061	0.6457	19.949	99.44
	3	19.837	0.6438	19.890	100.27
	4	21.141	0.6851	21.166	100.12
	5	19.776	0.6394	19.754	99.89
	$\bar{x}$				99.89
	C.V.				0.33
E33720	1	19.287	0.6204	19.281	99.97
	2	20.248	0.6489	20.167	99.60
	3	19.438	0.6309	19.607	100.87
	4	20.333	0.6600	20.411	100.38
	5	19.360	0.6219	19.327	99.83
	$\bar{x}$				100.13
	C.V.				0.50
E33721	1	19.425	0.6263	19.439	100.07
	2	20.157	0.6445	20.004	99.24
	3	20.577	0.6635	20.593	100.08
	4	20.191	0.6564	20.373	100.90
	5	20.420	0.6550	20.330	99.56
	$\bar{x}$				99.97
	C.V.				0.63

したところ、35—40°C, 10 分間が最適であった。

吸光度測定 Shift base は液の pH により $\lambda_{\max}$ が変動するので、0.1 N 塩酸で希釈して pH 1 とし、335 nm の吸光度を測定した。ただし酸性溶液中で Shift base は徐々に分解するので、測定は希釈後 3 分とした。

標準物質 アルジオキサは水および有機溶媒に不溶であるため精製が困難である。一方、アラントインは高純度の市販品を容易に入手でき、しかも水で再結晶して精製することが可能である。また、アルジオキサもアラントインと同一条件で定量的にグリオキシル酸フェニルヒドラゾンに変換される。以上の理由から、標準品としては特級アラントインを用いることにした。

検量線

アルジオキサおよびアラントイン (両者共に 0.01—0.05 mmol/l) について作成した検量線は、相関係数 0.999 で原点を通り、しかも傾きの等しい直線が得られた。

定量精度

アルジオキサの原末 3 ロットについて各 5 回測定し変動係数を求めたところ、0.33—0.63% と良好な結果が得られた (Table I)。

製剤の分析結果

市販されている製剤 5 種について、本法およびセミマイクロケルダール法で定量を行ったところ、Table II に示すように、本定量法と従来法であるセミマイクロケルダール法の間には、良好な相関関係が見られた。

したがって、本法はアルジオキサ製剤の簡易定量法として用いることができると考えられる。

引用文献および注

- 1) G. D. Vogels, C. van der Drift, *Anal. Biochem.*, **33**, 143 (1970).
- 2) G. Durand, *Physiol. Vég.*, **1**, 95 (1963).
- 3) 海東常敏, 相楽和彦, 伊藤裕二, 中村香能美, 安茂寿夫, 薬誌, **97**, 165 (1977).
- 4) M. T. Cleary, G. Dryhurst, *Anal. Chim. Acta*, **94**, 343 (1977); J. L. Owens, H. H. Thomas, G. Dryhurst, *Anal. Chim. Acta*, **96**, 89 (1978).
- 5) 日本公定書協会編, “第十改正日本薬局方解説書,” 廣川書店, 東京, p. B-150.
- 6) E. G. Young, C. F. Conway, *J. Biol. Chem.*, **142**, 839 (1942).

Fig. 1. Absorption Spectrum of Glyoxylic Acid Phenylhydrazine in 0.1 N HCl

TABLE II. Determination of Aldioxa in Pharmaceutical Preparations by Shift Base and Semi-micro Kjeldahl Method

Product	Content (%) ^{a)}	
	Shift base method	Kjeldahl method
A	92.3 (1.65)	93.1 (0.24)
B	94.6 (0.38)	92.8 (0.25)
C	101.0 (0.10)	101.6 (0.44)
D	102.3 (0.42)	102.5 (0.22)
E	99.5 (0.25)	99.5 (0.44)

a) percent of analysed value to labelled amount.
(): coefficient of variation (n=3).