急激であるが, 10 min 位から徐々になるので, われわれは一応 20 min 後に測定することにした。

製剤中の N-フタロイルグルタル酸イミドの定量 市販 10% 散および錠剤 (25 mg 含有) をとり, 散剤は 125 mg を秤取, 冷蒸留水 5 cc を加え賦形剤を溶解除去し, 主薬を濾取. 冷蒸留水 1 cc で洗浄, 濾紙ともに 100° 以下で乾燥. ついで水浴上加温しつつ 30 cc のプロピレングリコールで抽出し, さらに 2 回 10 cc ずつのプロピレングリコールで抽出. 残渣はかさねて 25 cc および 10 cc (2 回) の EtOH で計 3 回抽出し, 抽出液は合してメスフラスコ中で EtOH で 100 cc とし, この 2 cc を試料とする. 錠剤は 1 錠を乳鉢中でよくすりつぶし前法にしたがい (ただしすべて倍量で処理) 調製し, 2 cc を試料とする. 測定結果を Table III に示す.

Table III. Analysis of Preparations

	Labeled amount	Assay
Powder (%)	10	9.90
Tablet (mg.)	25	24.0

なお N-フタロイルグルタル酸イミドの 19° における水および EtOH に対する液解度を測定したところ, それぞれ 3.15 mg/100 cc および 18.2 mg/100 cc であった. したがってこの程度の水で処理しても定量結果に影響がないことが判った。

金沢大学医学部付属病院, 薬学部

UDC 615.782-011

山名月中, 水上勇三: 薬剤の定量性に関する研究 (第4報^{*1}) アルカリ性
溶液中におけるグルテチマイドの分解について

**Tsukinaka Yamana and Yūzō Mizukami: Studies on the Stability of
Drugs. IV. On the Decomposition of Glutethimide
in Alkaline Solution.**

(Hospital Pharmacy, Kanazawa University^{*2})

Glutethimide is easily decomposed into 2-ethyl-2-phenylglutaramide (I) in alkaline solution. This decomposition occurs in sodium hydroxide or carbonate solution by the second-order reaction, but not in sodium hydrogen carbonate solution. The degradation velocity constants at 20°, 30°, and 40° in 0.01N sodium hydroxide solution were 7.66×10^{-1} , 1.67, and 3.56, and those in 0.01M sodium carbonate solution were 3.56×10^{-1} , 7.50×10^{-1} , and 1.83, respectively. The activation energies in 0.01N sodium hydroxide and 0.01M sodium carbonate solution were 14.3 and 14.6 kcal., respectively.

(Received May 8, 1961)

グルテチマイドは非バルビツール酸催眠剤として広く使用されている. しかしその安定性についてはあまり知られていない. われわれは室温でグルテチマイドをアルカリで処理したところ容易に分解して 2-ethyl-2-phenyl glutaramide を生ずることを認めたので, あまり安定な物質ではないことが想像された.

そこでこれの安定性を知るために分解過程をしらべたところ, 水酸化ナトリウムおよび炭酸ナトリウムでは分解するが, 重炭酸ナトリウムでは分解しないことが判つたとともに, 若干の知見を得ることができた.

分解様式の決定

グルテチマイドの定量法としてはすでに Sheppard 等¹⁾ によつて, アルカリ性溶液中で塩酸ヒドロキシラミンを作用させて生じたヒドロキシラム酸を鉄錯塩として比色する方法が報告されている.

われわれはグルテチマイドと水酸化ナトリウムの 50% メタノール溶液を 20, 30 および 40° の恒温に保ち,

*1 第3報: 本誌 81, 1381(1961).

*2 Tsuchitoribanaga-machi, Kanazawa.

1) H. Sheppard, B.S. D'Asaro, A. J. Plummer: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 45, 681(1956).

時間的に残存するグルテチマイドを Sheppard 等の方法にしたがつて定量したところ Fig. 1 に示すように減少した。

Fig. 1.
Disappearance of Glutethimide in
NaOH Solution at various
Temperature

水酸化ナトリウムおよびグルテチマイドが上式にしたがつて反応するとしてそれぞれの初濃度を a および b モルとし、 t 分後にそれぞれの x モルが反応したとすると、その反応速度恒数 k は次式で表わすことができる。

$$k = \frac{2.303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

実験結果は Table I に示すように、 k の値は各実験においてそれぞれよく一致し、上式にしたがつて2分子反応として分解することが判つた。同様にして炭酸ナトリウムを使用した場合は Table II に示す。

この結果から判るように炭酸ナトリウムは1当量として反応にあずかっているから、この時の反応は

の式にしたがつていることが判る。グルテチマイドに重炭酸ナトリウムを作用させても分解は全く認められなかつた。

Table I. Degradation of Glutethimide in 50% Methanolic 0.01M
NaOH solution at Various Temperature

Temp. (°C)								
20			30			40		
min.	Glutethimide (mM)	k ($\times 10^{-1}$)	min.	Glutethimide (mM)	k	min.	Glutethimide (mM)	k
0	4.95	—	0	4.95	—	0	4.95	—
40	3.72	7.66	10	4.19	1.74	5	4.22	3.32
60	3.25	7.71	20	3.53	1.83	15	3.02	3.69
80	2.84	7.89	30	2.94	1.96	20	2.64	3.63
100	2.54	7.75	40	2.67	1.77	25	2.24	3.78
120	2.28	7.66	50	2.41	1.69	30	1.98	3.72
140	2.10	7.34	60	2.17	1.65	35	1.69	3.85
160	1.85	7.57	70	1.95	1.62	40	1.55	3.69
180	1.66	7.62	80	1.77	1.60	45	1.41	3.60
200	1.47	7.75	90	1.59	1.60	50	1.27	3.57
220	1.36	7.62	100	1.48	1.55	55	1.14	3.56
240	1.25	7.52	110	1.34	1.55	60	1.01	3.59
			120	1.25	1.50	65	0.95	3.47
						70	0.82	3.58
						75	0.81	3.37
						80	0.74	3.35
						85	0.63	3.48
						90	0.62	3.32
Mean		7.66			1.67			3.56

Table II. Degradation of Glutethimide in 50% Methanolic 0.01M Na₂CO₃ Solution at Various Temperature

Temp. (°C)								
20			30			40		
min.	Glutethimide (mM)	k ($\times 10^{-1}$)	min.	Glutethimide (mM)	k ($\times 10^{-1}$)	min.	Glutethimide (mM)	k
0	4.95	—	0	4.95	—	0	4.95	—
40	4.32	3.51	20	4.25	7.88	5	4.56	1.67
60	3.97	3.88	30	3.97	7.75	10	4.08	2.03
80	3.80	3.52	40	3.64	8.25	15	3.91	1.66
100	3.54	3.63	50	3.43	7.98	20	3.54	1.81
120	3.41	3.39	60	3.30	7.43	25	3.23	1.88
140	3.23	3.37	70	3.10	8.25	30	3.00	1.87
160	3.05	3.39	80	2.95	7.25	35	2.80	1.85
180	2.72	3.81	90	2.76	7.39	40	2.58	1.88
200	2.70	3.48	100	2.61	7.39	45	2.44	1.84
220	2.61	3.36	110	2.54	7.02	50	2.23	1.90
240	2.54	3.22	120	2.34	7.34	55	2.11	1.87
			130	2.22	7.39	60	1.98	1.86
			140	2.16	7.07	65	1.86	1.85
			150	2.04	7.16	70	1.78	1.81
			160	1.97	7.62	75	1.64	1.85
						80	1.57	1.82
						85	1.47	1.83
						90	1.40	1.81
Mean		3.51			7.50			1.83

つた

活性化エネルギー

Table I および II から得られた速度恒数と温度との関係を Arrhenium の式にしたがつて Fig. 2 に示した。

Fig. 2.

Arrhenius-type Plot of the Degradation of Glutethimide in NaOH and Na₂CO₃ Solution

水酸化ナトリウムおよび炭酸ナトリウムの場合とも直線関係にあり Arrhenius の式を満足することが判る。この図から絶対温度 T_1 および T_2 における速度恒数をそれぞれ k_1 および k_2 として、気体恒数を R として Arrhenius の式

$$\ln k_1 - k_2 = \frac{E}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)$$

にしたがつて活性化エネルギー E を求めるとそれぞれ 14.3 および 14.6 kcal となる

実 験 の 部

Glutethimide より 2-ethyl-2-phenylglutaramide の生成 グルテチマイド 6 g および NaOH 1.4 g を水 10 cc に溶かし、室温に 2 hr 放置. AcOH 酸性として析出した結晶を濾取、水から再結晶. 得量 4.5 g. mp 154~155°. 別に Salmon-Lagagneur 等²⁾の方法にしたがつて合成した 2-ethyl-2-phenylglutaramide (mp 156°) と混融しても融点降下を見ない. $C_{13}H_{17}O_3N$ Anal. Calcd. C 66.36, H 7.28, N 5.95. Found C 66.38, H 7.22, N 6.15.

終りに臨み元素分析を担当して下さいました金沢大学薬学部 板谷芳京氏に感謝します.

金沢大学医学部付属病院薬局

2) F. Salmon-Lagagneur, C. Neveu : Compt. rend. **234**, 1060(1952) (C. A. **47**, 1600(1953)); Bull. soc. chim. France **1953**, 70 (C. A. **47**, 10508(1953)).