キレート滴定による医薬品の定量分析 (第7報¹⁾) ライネッケ塩
を用いる有機塩基の定量

入谷信彦, 宮原武恒, 高橋一郎
静岡薬科大学²⁾

Chelatometric Determination of Pharmaceuticals. VII.¹⁾ Determination of
Organic Bases using Reinecke Salt

NOBUHIKO IRITANI, TAKETSUNE MIYAHARA, and ICHIRO TAKAHASHI
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received September 4, 1968)

Diphenhydramine hydrochloride, chlorphenylamine maleate, thonzylamine hydrochloride, promazine hydrochloride, procaine hydrochloride, papaverine hydrochloride, quinine hydrochloride, and atropine sulfate were precipitated with Reinecke salt. Chromium (III) in the precipitation was determined by chelatometry. When 3—15 mg of the base was treated, the error was less than $\pm 0.5\%$. The recommended procedure is as follows: Ten milliliter of the sample solution, 5 ml of 20% sulfuric acid, and 5 ml of 1% Reinecke salt solution are mixed. After standing for 1 hour, the precipitate is filtered on a glass filter, washed with cold water, and dissolved in small portion of dimethylformamide. The solution is mixed with 5—10 ml of 0.01M EDTA solution and acetate buffer (pH 4), after boiling 10 minutes, titrated fluoro-photometrically with 0.01M copper sulfate solution using calcein as the indicator. Determination of the organic bases in powder was discussed.

ライネッケ塩 ($\text{NH}_4\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{NCS})_4$) は, Reinecke³⁾ の研究以来古くから有機塩基類の沈殿試薬としてよく知られている. これを定量分析に利用する方法としては, 生成する沈殿を直接に量る重量法⁴⁾ およびアセトンなどの有機溶媒に溶解して比色する方法⁵⁾ が多く行なわれている. 容量分析法としては, チオシアン酸イオンを銀滴定⁶⁾ あるいは中和滴定⁷⁾ により定量する方法の報告がある. また, Hentrich⁸⁾ は沈殿生成後の母液からキレート滴定法によりクロムを定量し, 空試験値から差し引いて沈殿量を計算した. しかしこの方法では沈殿試薬を大過量に用いることから誤差が拡大されやすく, また試薬溶液は使用のたびごとに新しく調製して空試験を行なう必要があること, およびクロムの定量に硝酸鉛溶液と EDTA 溶液とを用い逆滴定を反覆する繁雑さのあることが欠点である.

著者等はこの方法にかえて, 生成する沈殿そのものを EDTA 溶液と加熱し, 有機物のライネッケ塩を分解するとともにクロム (III) EDTA キレートを生じさせた後, 過量の EDTA を銅標準液を用いて逆滴定する方法を考案した. この逆滴定にあたっては, 著者等がすでに報告⁹⁾ したけい光光度滴定を利用し, 良好な結果を得ることができた.

この定量法を用いて, まず塩酸クロルプロマジンを試料としてそのライネッケ塩が沈殿する条件を求め, これから実験の部に記載する定量分析操作法を設定した. この操作法により若干の抗ヒスタミン剤およびアルカロイ

- 1) 第6報: 入谷信彦, 宮原武恒, 矢野恵子, 北野幸子, 薬誌, 87, 1427 (1967).
- 2) Location: Oshika, Shizuoka.
- 3) O. Reinecke, *Ann. Chem.*, 126, 113 (1863).
- 4) H. Bräuninger, H.W. Raudenat., *Pharm. Zentralhalle*, 92, 277 (1953).
- 5) W. Poetheke, P. Gerbert, E. Müller, *Pharm. Zentralhalle*, 98, 389 (1959).
- 6) H. Vogt, I. Heeman, *Pharm. Zentralhall*, 92, 157 (1953).
- 7) K. Howorka, *Pharm. Zentralhalle*, 97, 374 (1958).
- 8) K. Hentrich, S. Pfeifer, *Pharmazie*, 19, 10 (1964).
- 9) 入谷信彦, 宮原武恒, 高橋一郎, 分析化学, 17, 1075 (1968).

TABLE I. Results of the Determinations of Bases

Base	Equivalent to 0.01M EDTA 1 ml (mg)	Sample		Number of Detns.	Recovery %	
		Taken (mg)	Found (mg)		Max.	Min.
Diphenhydramine hydrochloride	2.918	3.567	3.560	4	100.3	99.4
		7.92 ₅	7.88 ₈	5	100.0	99.0
		15.38	15.36	4	100.3	99.4
Chlorphenylamine maleate	1.954	2.132	2.135	5	101.1	99.4
		5.94 ₈	5.95 ₅	6	100.9	99.7
		9.87 ₀	9.87 ₀	5	100.2	99.9
Thonzylamine hydrochloride	1.614	2.950	2.930	5	100.7	99.2
		8.96 ₀	8.95 ₁	4	99.8	99.2
Promazine hydrochloride	3.209	9.61 ₅	9.64 ₄	4	100.4	99.9
Procaine hydrochloride	1.364	4.092	4.068	7	99.9	99.1
Papaverine hydrochloride	3.759	8.62 ₅	8.66 ₄	5	100.9	100.1
Quinine hydrochloride	1.985	5.37 ₅	5.37 ₈	6	100.7	99.2
Atropine sulfate	3.384	8.93 ₅	8.92 ₄	6	100.9	99.2

ドの定量を行なった成績を Table I に示す。

ついで製剤中の抗ヒスタミン剤の定量の例としてマレイン酸クロルフェニラミンを試料とし、これと配合されることの多いアセチルサリチル酸以下 7 種の薬品の定量に及ぼす影響をしらべ、Table II に示す結果を得た。

TABLE II. Effect of Other Compounds (on the Determination)

Compound	Added mg	Chlorphenylamine maleate		
		Taken mg	Found mg	Recovery %
Acetylsalicylic acid	200	5.33 ₅	5.33 ₆	100.0
	500	5.33 ₅	5.35 ₄	100.4
Ascorbic acid	100	5.33 ₅	5.33 ₂	99.9
	500	5.33 ₅	5.33 ₈	100.1
Phenacetine	100	5.33 ₅	5.34 ₀	100.1
	300	5.33 ₅	5.34 ₈	100.2
Bromvalerylurea	100	5.33 ₅	5.31 ₅	99.6
	300	5.33 ₅	5.34 ₈	100.2
Antipyrine	10	5.33 ₅	5.90 ₃	110.6
	30	5.33 ₅	6.45 ₄	120.9
Aminopyrine	5	5.33 ₅	5.96 ₃	109.9
	10	5.33 ₅	6.47 ₆	121.2
Caffeine	10	5.33 ₅	5.61 ₃	105.2
	40	5.33 ₅	5.90 ₃	110.6

アセチルサリチル酸、アスコルビン酸、フェナセチンおよびブロムワレリル尿素は定量を障害しなかった、アンチピリン、アミノピリンおよびカフェインのライネッケ塩は溶解度がかなり大きいいため、単独に存在するときはほとんど沈殿を生じないが、クロルフェニラミンのような難溶性のライネッケ塩の沈殿が生成するときは、これと共沈を起こし、過大な定量値を与えることが判明した。

これらの障害性物質を含まない製剤の例として、マレイン酸クロルフェニラミンおよび塩酸ジフェンヒドラミンを含有する散剤を調査し、それぞれの定量を行なった成績を Table III および IV に示した。

実 験 の 部

試 薬 ライネッケ塩試液：試薬 1 級ライネッケ塩を水から 2 回再結晶し、冷暗所に保存し、用時 1% 水溶液とする。ジメチルホルムアミド：試薬 1 級ジメチルホルムアミドを蒸留し、152—154° の留分を使用する。酢酸緩衝液 (pH 4.0)：試薬特級酢酸カリウム 80 g を水 40 ml に溶かし、試薬特級酢酸 210 ml を加えて混

TABLE III. Determination of Chlorphenylamine Maleate in Powder

Powder taken g	As chlorphenylamine maleate		
	Taken mg	Found mg	Recovery %
1.775	5.258	5.232	99.5
1.741	5.157	5.198	100.8
1.758	5.205	5.198	99.8
1.755	5.197	5.218	100.3
1.782	5.277	5.240	99.3
Standard deviation 0.6 ₁			

components of the powder			
chlorphenylamine maleate	0.03	ascorbic acid	0.1
acetysalicylic acid	1.0	bromvaleryl urea	0.4
phenacetine	0.6	lactose	8.0

TABLE IV. Determination of Diphenhydramine Hydrochloride in Powder

Powder taken mg	As diphenhydramine hydrochloride		
	Taken mg	Found mg	Recovery %
224.8	7.53 ₂	7.49 ₄	99.5
224.8	7.53 ₂	7.50 ₉	99.7
224.8	7.53 ₂	7.52 ₄	99.9
224.8	7.53 ₂	7.54 ₇	100.2
224.8	7.53 ₂	7.47 ₉	99.3
Standard deviation 0.3 ₅			

components of the powder	
diphenhydramine hydrochloride	0.2
bromvaleryl urea	3.3
lactose	3.2

和する。0.01M EDTA 標準液：試薬特級 エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム 3.7 g を水 1 liter に溶かす。容量分析用標試薬亜鉛を 1 次標準とし常法により標定する。0.01M 硫酸銅標準液：試薬特級硫酸銅 2.5 g を水 1 liter に溶かし、0.01M EDTA 標準液を 2 次標準とし、けい光光度滴定⁹⁾により標定する。カルセイン指示液：同仁薬化学研究所製カルセイン 0.03% 水溶液。

試料 市販品をそれぞれ再結晶し、日本薬局方の規定にしたがい乾燥した。

標準定量操作 試料 3—15 mg を含む溶液 10 ml に 20% 硫酸 5 ml を加えて混和し、かきまぜながらライネッケ試液 5 ml を徐々に加える。室温に 1 hr 放置したのちガラスフィルターを用いて濾取し、なるべく少量の氷冷水を用いて洗液に赤色がなくなるまで洗浄する。沈殿を少量のジメチルホルムアミドに溶解し、0.01M EDTA 標準液 5—10 ml および酢酸緩衝液 2 ml を加え、10 min わずかに煮沸したのち冷却し、カルセイン指示液 0.2 ml を加え、0.01M 硫酸銅標準液を用いてけい光光度滴定⁹⁾を行なう。0.01M EDTA 標準液 1 ml に対する試料の対応量は Table I に示した。

散剤の定量法 有機塩基の塩 5—7 mg に対応する量の散剤を量り、水約 10 ml を加えてふりまぜながら水浴上に加温して溶解する。不溶分があれば濾別し、以下標準操作にしたがい定量を行なう。

沈殿条件の検討 塩酸クロルプロマジン 12 mg を試料とし、それぞれ 6 回づつの実験を行ない、沈殿生成時の硫酸濃度、液容量および試薬濃度につき検討した。

1. 硫酸濃度：試料溶液 5 ml、ライネッケ試液 5 ml および適量の 20% 硫酸ならびに水を用いて、総容量 20 ml、硫酸濃度 0—10% となるように混和し、沈殿を生成させ、定量を行なった。その結果を Table V に示す。硫酸濃度 0—5% のとき沈殿が定量的に生成し、これよりも濃厚になると定量値が低下する。なお、硫酸濃度 1% 以下のときは、生成する沈殿が液面に浮遊し器壁にはい上る性質があり、濾過洗浄に不便である。

2. 液容量：ライネッケ試液 5 ml を用い、液容量 10—30 ml、硫酸濃度 5% とし、定量を行なった結果を Table VI に示す。液容量は 20 ml 以下が適当である。

TABLE V. Effect of the Concentration of Sulfuric Acid

Concn. of H ₂ SO ₄ %	Chlorpromazine hydrochloride			
	Taken mg	Found mg	Recov. %	Stand. dev. %
0	12.24	12.29	100.4	0.1 ₃
1	12.24	12.22	99.8	0.2 ₀
3	12.24	12.20	99.7	0.2 ₅
5	12.24	12.22	99.8	0.2 ₂
8	12.05	11.98	99.4	0.2 ₀
10	12.05	11.94	99.0	0.2 ₇

TABLE VI. Effect of the Total Volume of Solution

Volume of the soln. ml	Chlorpromazine hydrochloride			
	Taken mg	Found mg	Recov. %	Stand. dev. %
10	12.03	12.05	100.2	0.2 ₀
15	12.24	12.22	99.8	0.1 ₇
20	12.12	12.07	99.6	0.2 ₀
30	12.24	12.08	99.8	0.5 ₆

3. 試薬濃度：0.5—1.5% ライネッケ塩溶液 5 ml を用い、液容量 20 ml、硫酸濃度 5% とし、定量を行なった結果を Table VII に示す。ライネッケ塩溶液の濃度は 0.5—1.0% を可とし、1.5% 溶液では定量値が 100% を越える。これは試薬のアンモニウムライネッケ塩が共沈するためと考えられる。

TABLE VII. Effect of the Concentration of the Reagent Solution

Concn. of the reagent soln. %	Chlorpromazine hydrochloride			
	Taken mg	Found mg	Recov. %	Stand. dev. %
0.5	12.00	11.95	99.6	0.1 ₃
0.7	12.24	12.22	99.8	0.3 ₁
1.0	12.18	12.16	99.8	0.3 ₃
1.5	12.07	12.21	101.2	0.1 ₇

謝辞 本研究に際し、実験の一部に協力された守屋久雄、吉岡はま両氏、ならびに試料の1部を恵与された小野薬品工業株式会社に深謝いたします。