

二塩基酸染料，キニーネ及び第四級アンモニウムイオンの三元イオン会合性に基づく医薬品中の陽イオン系消毒剤の抽出-吸光光度定量

酒井忠雄^{Ⓐ*}， 小島 聡， 佐伯栄二， 田中昌也^{Ⓑ**}

(1985 年 9 月 30 日受理)

プロモクロフェノールブルー (BCPB) やプロモクレゾールパープル (BCP) はキニーネと中性付近で青紫色のイオン会合体を形成する。これらの二塩基酸染料 (A^{2-}) とキニーネ (HQ^+) は 1:2 の組成の抽出種を形成するが、この系にベルベリンやセチルピリジニウム塩などの第四級アンモニウム系消毒剤 (R_4N^+) が共存すると ($R_4N^+ \cdot HQ^+ \cdot A^{2-}$) の三元イオン会合体が形成され、第四級アンモニウムイオンの抽出率が 3~5 倍高められる。キニーネの添加によりモル吸光係数の増大も図ることができ、 10^{-6} M オーダーのベルベリンやセチルピリジニウム塩の定量が可能となった。BCPB による三元イオン会合体形成の最適 pH 領域は 6.3~6.9, 又 BCP では 7.8 であった。これらの pH 領域においてはアミン、アルカロイド類及びネオスチグミンなどは抽出されないため、選択的かつ高感度にベルベリンやセチルピリジニウム塩を定量することができる。

1 緒 言

プロモフェノールブルー (BPB), プロモクレゾールグリーン (BCG), プロモチモールブルー (BTB) などの二塩基酸染料 (H_2A) は従来より HA^- 型あるいは A^{2-} 型の陰イオンとして第四級アンモニウムイオン (R_4N^+) などの溶媒抽出に利用されている。例えば, Irving ら¹⁾は pH 4.7 で $HR_3N^+ \cdot HBCG^-$ や $R_4N^+ \cdot HBCG^-$ の会合体を 1,2-ジクロロエタンに抽出し, 又 Gupta ら²⁾³⁾も種々の二塩基酸染料とアミンとの会合体形成に適した溶媒の選択, pH 領域の検討を行っている。更に Auerbach⁴⁾はアルカリ領域で (R_4N^+)₂ (BPB^{2-}) 会合体を 1,2-ジクロロエタンに抽出し第四級アンモニウム系消毒剤の定量を行った。Irving らの方法は感度的には満足できるが, アミン類の pK_a 値が近似しているため, 選択性に欠ける。一方 Auerbach の方法では BPB が水和力の強い $-SO_3^-$ 基を有するため, 会合体がなお親水性を有し低濃度の第四級アンモニウムイオンの抽出は定量的でない。BPB は中性付近で +1

価のキニーネイオン (HQ^+) と 1:2 の会合体 (HQ^+)₂ (A^{2-}) を形成することが報告されている⁵⁾が, 著者らは $HQ^+ \cdot A^{2-}$ 抽出系に微量の陽イオン界面活性剤が共存すると有機溶媒への抽出率がかなり高められ, 最適 pH 領域では選択性も高いことを見いだした⁶⁾⁷⁾。本報では更にプロモクロフェノールブルー (BCPB), プロモクレゾールパープル (BCP) についても検討を行い, 三元イオン会合体の形成能, 最適条件, 抽出機構, 溶存状態などについて検討した。又これに基づいて陽イオン系消毒剤であるベルベリン, セチルピリジニウム塩の微量定量を試み, 良好な結果を得たので報告する。

2 実 験

2.1 装 置

吸光度測定には日立 100-50 型分光光度計を使用し, セルは光路長 10 mm のバイレックスセルを使用した。pH の測定には東亜電波製 HM-5B 型 pH メーターを使用した。振り混ぜ器はイワキ製 KM 式万能シェーカーを用い, 有機相の水滴を取り除くため, 日立製 05 P-21 型遠心分離器を使用した。

2.2 試 薬

ベルベリン標準溶液: 塩化ベルベリン二水和物 0.0408 g を温水中に溶解し, 冷却後 100 ml として 10^{-3} M 溶液を調製した。この溶液の濃度は二クロム酸カリウム溶液

* 朝日大学教養部化学教室(旧岐阜歯科大学): 501-02 岐阜県本巣郡穂積町穂積 1851

** 鳥取大学工学部工業化学科: 680 鳥取県鳥取市湖山町南 4-1-1

を用いる比較吸収法⁸⁾により標定した。

セチルピリジニウム塩標準溶液：塩化セチルピリジニウム 0.1790 g を水で溶解し、100 ml として 5×10^{-3} M 溶液を調製した。

その他の第四級アンモニウム塩標準溶液はそれぞれの適量を水に溶かして、 5×10^{-3} M 溶液を調製し、適宜希釈して使用した。

キニーネ標準溶液：塩酸キニーネ 0.3696 g を水に溶かし 100 ml として 10^{-2} M 溶液を調製した。

BCPB 溶液：BCPB 0.145 g をエタノールに溶かして 250 ml とし、 10^{-3} M 溶液を調製した。

BCP 溶液：BCP 0.675 g をエタノールに溶かして 250 ml とし、 5×10^{-3} M 溶液を調製した。

BPB 及び BCG 溶液は既報⁷⁾と同様に調製したが、溶媒としてはエタノールを使用した。

緩衝溶液：ホウ砂とリン酸二水素カリウムの混合溶液（ホウ砂として 0.1 M, リン酸塩として 0.3 M）に 6 M 水酸化ナトリウム溶液又は 0.5 M 硫酸溶液を用いて所定の pH に調整したものを使用した。

その他の試薬は市販の特級品を用い、水は蒸留水を使用した。

2.3 標準操作

2.3.1 BCPB 法 ベルベリン標準溶液 (5×10^{-5} M) の 1~5 ml, キニーネ標準溶液 (5×10^{-4} M) 4 ml, BCPB 溶液 (1×10^{-3} M) 1 ml 及び緩衝溶液 (pH 6.6) 10 ml を 50 ml のメスフラスコに採り、標線まで水を加えて約 5 分間放置した後、分液漏斗に移し、10 ml の 1, 2-ジクロロエタンを加えて約 5 分間振り混ぜる。約 5 分間静置した後、有機相を遠心分離し混在している水滴を取り除く。水又はから試験液を対照として、605 nm における吸光度を測定する。他の第四級アンモニウム塩溶液についても同様に操作する。

2.3.2 BCP 法 ベルベリン標準溶液 (5×10^{-5} M) の 1~5 ml, キニーネ標準溶液 (1×10^{-2} M) 1 ml, BCP 溶液 (5×10^{-3} M) 1 ml 及び緩衝溶液 (pH 7.8) 10 ml を 50 ml のメスフラスコに採り、標線まで水を加えた後、2.3.1 と同様に操作する。有機相の吸光度は 593 nm で測定する。BPB 法及び BCG 法は既報⁷⁾と同様に操作し、それぞれ 610 nm 及び 630 nm における吸光度を測定する。

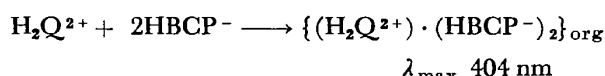
3 結果と考察

3.1 二塩基酸染料とキニーネのイオン会合体

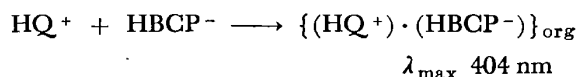
Irving ら¹⁾は BCG を用い、長鎖アルキルアミンを pH 4.7 で抽出し、その組成が 1:1 であると述べている。又 Auerbach は BPB を用いて第四級アンモニウム塩をアルカリ領域で抽出し、その組成が 2:1 であると報告している⁴⁾。そこで著者らは pK_2 値が異なる

BCPB (pK_2 4.1) 及び BCP (pK_2 6.3) について、異なった pH 領域における BCPB-キニーネ、BCP-キニーネ会合体の組成を連続変化法により検討した。キニーネ(Q)は窒素原子を二つ持つ三級アミンで $pK_1=4.1$, $pK_2=8.0$ の値⁹⁾を持ち、 $pH < 4.1$ では H_2Q^{2+} , $4.1 < pH < 8.0$ では HQ^+ , $pH > 8.0$ では Q の状態で存在する。Fig. 1 は異なった pH における BCP とキニーネの有機相におけるイオン会合体の組成を検討したものである。pH 2.6 においてはキニーネ:BCP=1:2, pH 5.0 では 1:1, 又 pH 7.8 では 2:1 のモル比となった。この結果と BCP 及びキニーネの pK_1 , pK_2 を考え合わせると、

1. pH 2.6



2. pH 5.0



3. pH 7.8

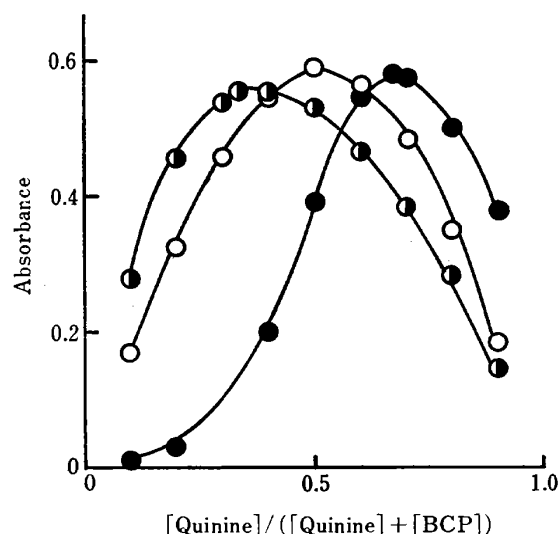
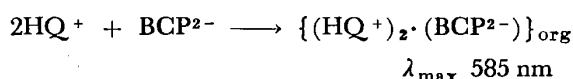


Fig. 1 Continuous variation plots

○: pH 2.6, $[Quinine]+[BCP]=4 \times 10^{-5}$ M, Wavelength 404 nm; ○: pH 5.0, $[Quinine]+[BCP]=2 \times 10^{-5}$ M, Wavelength 404 nm; ●: pH 7.8, $[Quinine]+[BCP]=4 \times 10^{-4}$ M, Wavelength 585 nm; BCP: Bromocresol Purple

のイオン会合体が形成されているものと思われる。BCPB も同様に, pH 2.5: $(H_2Q^{2+}) \cdot (HBCPB^-)_2$, λ_{max} 407 nm; pH 4.0: $(HQ^+) \cdot (HBCPB^-)$, λ_{max} 407 nm; pH 6.6: $(HQ^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$, λ_{max} 580 nm

の結果が得られた。本実験においては BCP, BCPB とともに特定の pH で組成の検討を行ったが、各々の pK 値から 2:1, 1:1, 1:2 の組成を示す pH 領域を推測することができる。BCP についてみると、 $pH < 4.1$ では $(H_2Q^{2+}) \cdot (HBCP^-)_2$, $4.1 < pH < 6.3$ では $(HQ^+) \cdot (HBCP^-)$, $6.3 < pH < 8.0$ では $(HQ^+)_2 \cdot (BCP^{2-})$ のイオン会合体が形成されると予想される。

3.2 イオン会合体の吸収スペクトル

第四級アンモニウム塩溶液としてベルベリン標準溶液を用い、2.3.1 に準じて操作して得られた有機相の 500~650 nm における吸収スペクトルを Fig. 2 に示す。曲線 3 はベルベリン標準溶液を加えずに操作した場合、すなわち $(HQ^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ 会合体のスペクトルで 580 nm に λ_{max} を示す。又曲線 2 はキニーネ標準溶液を加えずに操作した場合の $(Berberine^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ 会合体のスペクトルで λ_{max} は 605 nm に存在する。添加したベルベリンの濃度は $1 \times 10^{-5} M$ で $(Berberine^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ 会合体の pH 6.6 における抽出率はかなり悪いことが分かる。一方 $HQ^+ \cdot BCPB^{2-}$ の抽出系に微量のベルベリンを共存させたところ、曲線 1 のスペクトルが得られた。 λ_{max} は 605 nm である。ベルベリン濃度は $3 \times 10^{-6} M$ で曲線 2 の場合のベルベリン濃度の 1/3 であるにもかかわらず、605 nm における吸光度に約 6 倍の増大がみられた。曲線 1 の吸収スペクトルは曲線 2 と 3 のスペクトルの単純な和ではないことから、

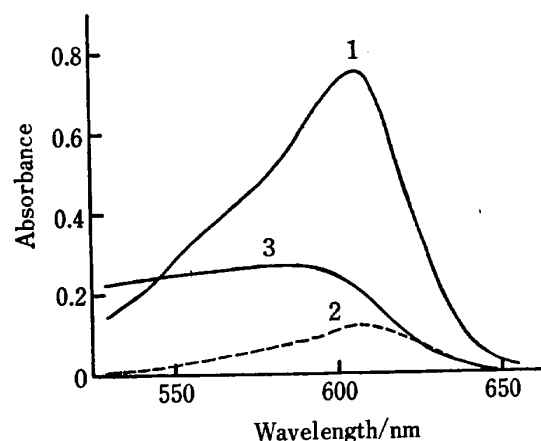


Fig. 2 Absorption spectra of ion-associates of berberine and quinine with Bromochlorophenol Blue (BCPB) in organic layer

1: $3 \times 10^{-6} M$ berberine, $4 \times 10^{-5} M$ quinine and BCPB; 2: $1 \times 10^{-5} M$ berberine and BCPB; 3: $4 \times 10^{-5} M$ quinine and BCPB; BCPB: $2 \times 10^{-5} M$, pH: 6.6; Reference—1: Reagent blank, 2 and 3: Water; BCPB: Bromochlorophenol Blue

pH 6.6 においてキニーネの共存により、有機相に抽出されにくいベルベリンの抽出率が高められ、吸光度も大幅に増大したものと思われる。セチルピリジニウムイオンについてもキニーネの共存により有機相の吸光度が顕著に増大した。又 BCP は BCPB に比べ抽出効果は小さいが、同様な結果が得られた。

3.3 三元イオン会合体の組成

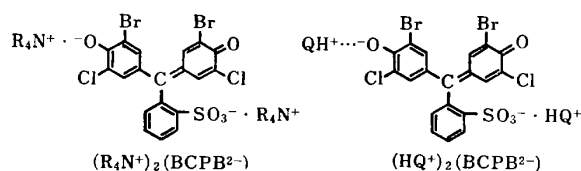
キニーネの共存により、ベルベリンの抽出率がなぜ高められるのか、その機構を検討するために、抽出後の有機相の電気伝導度の測定を行った。その結果を Table 1 に示す。

Table 1 Electric conductivity of ion association complexes of cetylpyridinium ion and quinine with BCPB extracted into 1,2-dichloroethane

Species of ion-associate	Concn. of ion-associate in 1,2-dichloroethane/M	Electric conductivity of ion-associate/ $\mu S\ cm^{-1}\dagger$
$(R_4N^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$	2×10^{-4}	34.8
$(R_4N^+ \cdot HQ^+ \cdot BCPB^{2-})$	2×10^{-4}	33.6
$(HQ^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$	1×10^{-4}	3.6

† Conductivity was measured at 25°C using Toa conductometer, Model CM-2A. Initial concentration in aqueous solution (25 ml): Quinine (HQ^+) $4 \times 10^{-4} M$, Cetylpyridinium ion (R_4N^+) $4 \times 10^{-4} M$, BCPB $2 \times 10^{-4} M$; pH 6.6; Extracting solvent: 1,2-Dichloroethane (25 ml)

$2.5 \times 10^{-3} M$ BCPB 溶液 2 ml, $10^{-2} M$ キニーネ標準溶液 1 ml, $5 \times 10^{-3} M$ セチルピリジニウム塩標準溶液 2 ml 及び緩衝溶液 (pH 6.6 又は 7.8) 5 ml を水で 25 ml に希釈した後、分液漏斗に移し、25 ml の 1,2-ジクロロエタンとともに 10 分間振り混ぜ、有機相を分取して 25°C の恒温槽中で電導度を測定した。又有機相中の会合体の濃度は酸性染料の抽出率より見積もった。Table 1 の結果から $(R_4N^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ 会合体は $(HQ^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ 会合体に比べかなり解離した形をとっていると思われる。いずれも 1:2 の会合体であるが有機相における溶存状態は大きく異なる。著者らは Fig. 2 の吸収スペクトルの λ_{max} のシフトと考え合わせて Chart 1 に示す会合体の存在を推測した。すなわち $(R_4N^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ は解離型イオン対として存在し、 $(HQ^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ は水酸基の $-O^-$ と会合し水素橋による電荷移動錯体を形成しているものと思われる。又 $R_4N^+ \cdot HQ^+ \cdot BCPB^{2-}$ 系における会合体の電導



性は $(R_4N^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ より少し小さく, $(HQ^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ より大きな値を示し, $\lambda_{\max}$ は $(R_4N^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ 会合体の $\lambda_{\max}$ 605 nm と同じであることから Chart 2 の会合体が形成されているものと思われるが, 詳細については今後検討したい. 以上の結果より R_4N^+ (ベルベリンあるいはセチルピリジニウムイオン) は $(HQ^+)_2 \cdot (BCPB^{2-})$ の HQ^+ 一つと入れ替った形の $R_4N^+ \cdot HQ^+ \cdot BCPB^{2-}$ 1:1:1 のイオン会合体を形成し, R_4N^+ に対する対イオン $(HQ^+ \cdot BCPB^{2-})^-$ がバルキーになるため, 1,2-ジクロロエタンへの抽出率も高められるものと思われる.

3.4 抽出に及ぼす pH の影響

2.3.1 あるいは 2.3.2 に準じて操作し, 水溶液の pH を種々変化させて吸光度に及ぼす影響を調べた. Fig. 3 に BCPB を用いたときのイオン会合体の抽出挙動を示す. BCPB-キニーネ会合体 (曲線 1) は pH 6.2 において最大の吸収を示すが, 最適 pH 領域は極めて狭い. 二塩基酸染料とキニーネの会合体についてはいずれも同様の傾向がみられた. これより酸性あるいはアルカリ性になると吸光度は減少し pH 7 以上では BCPB-キニーネ会合体はほとんど有機相に抽出されなかった. これはキニーネが中性の分子種として抽出されるためと考えられる. 又 BCPB-ベルベリン会合体 (曲線 3) は pH 7 付近ではほとんど有機相に抽出されないが, pH 8 以上になると徐々に抽出率は上がり, pH 8.8~9.8 において最大かつ一定の吸光度が得られた. しかしその際の吸光度はあまり高くない. 一方 BCPB-キニーネ-ベルベリン三元イオン会合体 (曲線 2) は pH 6.3-6.9 において最大かつ一定の吸光度を示し, 曲線 1 に比べ広い最適 pH 領域を示した. これは三元イオン会合体が BCPB-キニ

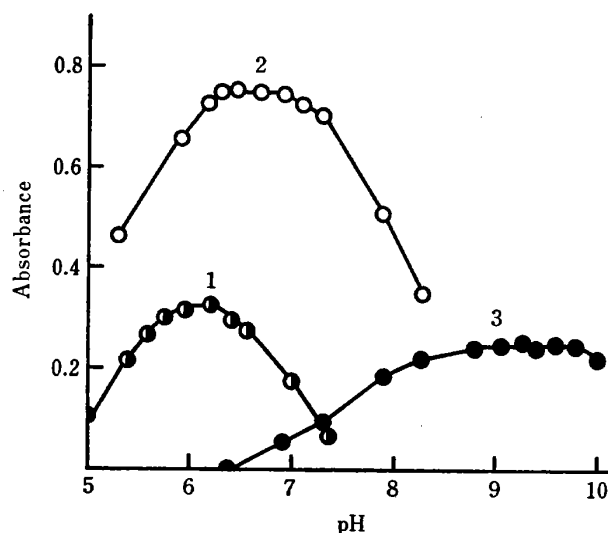


Fig. 3 Effect of pH on the absorbance of ion-associates of berberine and quinine with BCPB in organic layer

1: 4×10^{-5} M quinine and BCPB, Wavelength 580 nm; 2: 3×10^{-6} M berberine, 4×10^{-5} M quinine and BCPB, Wavelength: 605 nm; 3: 5×10^{-6} M berberine and BCPB, Wavelength: 605 nm; Reference—1 and 3: Water, 2: Reagent blank; BCPB: 2×10^{-5} M

ーネ会合体よりもイオン対性を帯びているためと思われる. ところが pH 7.3 以上になると吸光度の急激な減少がみられた. これは BCPB-キニーネ会合体の場合と同様, キニーネが中性の分子種として抽出されるようになり, 三元イオン会合体の形成が抑えられ, ベルベリンが抽出されにくくなるためと思われる. そこで, 本法では pH 6.6 で抽出を行うこととした.

BCP-キニーネ会合体は pH 7.2, BCP-ベルベリン会合体は pH 9.5, BCP-キニーネ-ベルベリン三元イオン会合体は pH 7.8 で最大の吸光度を示したが, BCPB と比べると三元イオン会合体形成の最適 pH 領域は狭い. これは BCP の pK_2 値が BCPB に比べ大きいため, 三元イオン会合体の形成が難しくなるためと思われる.

3.5 二塩基酸染料濃度の影響

4×10^{-5} M のキニーネと 3×10^{-6} M のベルベリンを含む溶液に各種濃度に調製した BCPB エタノール溶液 1 ml を加え, 三元イオン会合体形成に対する二塩基酸染料濃度の影響を検討したところ, 1×10^{-5} M から 5×10^{-5} M の範囲で最大かつ一定の吸光度が得られた (Fig. 4). しかし BCPB が大過剰になると黄色 ($\lambda_{\max}$ 407 nm) の会合体が抽出されるようになり, 逆に三元イオン会合体の減少がみられた.

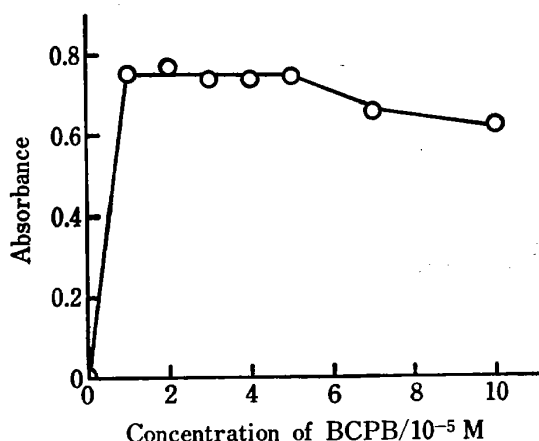


Fig. 4 Effect of BCPB concentration on the absorbance of ternary ion-associate among berberine, quinine and BCPB in organic layer

Berberine: 3×10^{-6} M, Quinine: 4×10^{-5} M, pH: 6.6, Wavelength: 605 nm, Reference: Reagent blank

3.6 抽出溶媒の選択

2.3.1 及び 2.3.2 に準じて操作を行い, 抽出溶媒の検討を行った. 結果を Table 2 に示す. 三元イオン会合体の形成には BCPB, BCP のいずれの場合も 1,2-ジクロロエタンが最も有効であった. 3.3 でも述べたように, 三元イオン会合体はイオン対性とイオン会合性の両方の性質を示すため, 中程度の誘電率を持つ 1,2-ジクロロエタンが最も適しているものと思われる. ニトロベンゼンは誘電率が大きいため, 形成される会合体はイオン対性の強いものとなり, その結果として 1,2-ジクロロエタンより三元イオン会合体の形成能が弱くなるために, 第四級アンモニウム塩の抽出率が低下したと思われる.

3.7 三元イオン会合体を形成する酸性染料

第四級アンモニウム塩としてベルベリンを用い, BCPB, BCP, BPB, BCG の 4 種類の二塩基酸染料による三元

Table 2 Extractability of ternary ion association complexes with various solvents

Solvent	Dielectric constant	Berberine-Quinine-BCPB†		Berberine-Quinine-BCP††	
		$\lambda_{\max}/\text{nm}$	$\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\max}/\text{nm}$	$\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$
N.B	34.8	609	24500	608	3886
Isoamyl-OH	14.7	605	7600	601	406
MIBK	13.1	600	4300	598	1160
1,2-DCE	10.4	605	49900	593	18000
<i>o</i> -DCB	9.9	611	27500	—	—
MCB	5.6	611	7700	—	—
CHCl ₃	4.8	610	31400	585	2726

† Quinine: 4×10^{-5} M, BCPB: 2×10^{-5} M, pH 6.6;

†† Quinine: 2×10^{-4} M, BCP: 1×10^{-4} M, pH 7.8;

N.B: Nitrobenzene, Isoamyl-OH: Isoamyl alcohol, MIBK: Methylisobutyl ketone, 1,2-DCE: 1,2-Dichloroethane, *o*-DCB: *o*-Dichlorobenzene, MCB: Monochlorobenzene, CHCl₃: Chloroform

イオン会合体の形成能やベルベリンの抽出効果を比較した. 結果を Table 3 に示す. モル吸光係数の大きさは BPB > BCPB > BCG > BCP の順で, pK_2 の小さい順に大きくなっており, pK_2 の最も大きい BCP は三元イオン会合体の形成能やベルベリンの抽出効果が最も小さかった. そこで, BCP より更に大きな pK_2 を持つプロモチモールブルー (BTB, pK_2 6.8) についても検討を行ったところ, BTB とキニーネの会合体の形成は観察されたが, ベルベリンを共存させてもベルベリンは有機相にほとんど抽出されなかった. 一方 BCG 及び BCP は疎水基であるメチル基をそれぞれオルト及びメタ位に有するため, 三元イオン会合体の形成が立体的に阻害され, 抽出率が下がり, 三元イオン会合体のモル吸光係数が小さくなっているものと思われる.

又三元イオン会合体の形成に対するキニーネの濃度の影響についても検討を行ったが, キニーネの添加量の増加に伴い三元イオン会合体のモル吸光係数の増大がみられた.

Table 3 Ternary ion association complexes of quaternary ammonium ion and quinine with various dyes

Dye	pK_2	Dye concentration/M	$\lambda_{\max}/\text{nm}$	pH on extraction	Quinine concentration/M	$\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$	R.S.D., † %
BPB	3.8	4.8×10^{-5}	610	6.8	4×10^{-5}	5.95×10^4	1
BCPB	4.1	2.0×10^{-5}	605	6.6	4×10^{-5}	4.99×10^4	1
						4.68×10^4 ††	1
BCG	4.6	2.0×10^{-5}	630	8.2	2×10^{-4}	3.55×10^4	1.4
BCP	6.3	1.0×10^{-4}	593	7.8	2×10^{-4}	1.80×10^4	1.5

† Relative standard deviation. Quaternary ammonium ion: Berberine. †† Cetylpyridinium ion.

3.8 共存物質の影響

2.3.1 及び 2.3.2 の操作によって 3×10^{-6} M のベルベリンを定量する場合の共存物質の影響について、種々の塩基性有機化合物を共存させて検討を行った。その結果を Table 4 に示す。クロルフェニラミンは他のアミン類に比べ許容限界濃度は低い、1~2 倍程度の共存では妨害を与えなかった。中性付近の pH ではイオン会合力の大きなキニーネのみが会合体を形成し、他のアミン類はこの領域でイオン会合しないため、本法は他のイオン会合性試薬を用いる場合¹⁰⁾と比べ極めて選択性が高いと思われる。又第四級アンモニウム塩であるテトラエチルアンモニウム塩やベルベリンなど同じ目的で使われるネオスチグミンも妨害を与えなかった。しかしアクリノール、スパルテインは微量の共存でも妨害を与え

Table 4 Effect of diverse substances on the determination of 3×10^{-6} M berberine

Substance	Mole ratio	Recovery, %	
		With Quinine-BCPB	With Quinine-BCP
Procaine	50	101	—
	20	—	99
Ephedrine	100	101	—
	50	—	100
Methylephedrine	100	101	—
	25	—	103
Papaverine	20	103	102
Eserine	20	99	—
	10	—	103
Dibucaine	50	—	101
	2	101	—
Diphenhydramine	10	—	100
	2	101	—
Chlorpheniramine	2	—	102
	1	101	—
Trimethylamine	100	100	—
	50	—	100
Triethylamine	100	98	—
	50	—	100
Triethanolamine	100	97	—
	50	—	101
Tetramethylammonium	100	102	—
	50	—	101
Tetraethylammonium	50	102	101
Neostigmine	50	—	100
	20	102	—
Acrinol	2	—	102
	0.5	103	—
Sparteine	0.3	—	110
	0.05	101	—

BCPB: 2×10^{-5} M, Quinine: 4×10^{-5} M, pH 6.6, Wavelength: 605 nm; BCP: 1×10^{-4} M, Quinine: 2×10^{-4} M, pH 7.8, Wavelength: 593 nm

た。通常の無機イオン (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , Cl^- , Br^- , NO_3^- , SO_4^{2-}) は 1000 倍量共存しても妨害を与えなかった。

3.9 実試料への応用

市販の整腸剤、消毒剤中のベルベリン及びセチルピリジニウム塩を本法を用いて定量した結果を Table 5 に示す。試料中のクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ジブカイン、エフェドリンなどは TBPE 法¹⁰⁾や BCG 法¹⁾では大きな妨害を与えるが、本法では全く妨害なく定量することができた。試料 2 にはアクリノールが含有されているが、ベルベリンの 1/6 の含有量であることからアクリノールの影響は認められなかった。

Table 5 Analytical results of berberine and cetylpyridinium salt used as disinfectant in commercial drugs by the proposed method

Sample†	Found/mg††		Nominal/mg
	$\text{R}_4\text{N}^+-\text{HQ}^+-\text{BCPB}^{2-}$	$\text{R}_4\text{N}^+-\text{HQ}^+-\text{BCP}^{2-}$	
1. berberine	61.1	—	60
2. berberine	29.5	—	30
3. cetylpyridinium	65.2	64.2	65

† Other contents—sample 1: carboxymethyl cellulose sodium salt 20 mg, thiamine hydrochloride 10 mg, chlorpheniramine maleate 10 mg; sample 2: acrinol 5 mg, diphenhydramine hydrochloride 20 mg, bismuth subnitrate 200 mg, calcium carbonate 200 mg, lactose 230 mg; sample 3: dibucaine hydrochloride 65 mg, ephedrine hydrochloride 97.5 mg, chlorpheniramine maleate 130 mg. †† The value is the mean value of three determinations.

以上の結果、本法は二塩基酸染料の新しい利用法を開発したものであり、微量の第四級アンモニウム塩系の消毒剤、陽イオン界面活性剤を選択的に定量できる実用的な方法であると思われる。

(1984 年 10 月, 日本分析化学会)
(第 33 年会において一部発表)

文 献

- 1) H. M. N. H. Irving, J. J. Markham: *Anal. Chim. Acta*, **39**, 7 (1967).
- 2) V. D. Gupta: *Canadian J. Pharm. Sci.*, **5**, 44 (1970).
- 3) V. D. Gupta, H. B. Herman: *J. Pharm. Sci.*, **62**, 311 (1973).
- 4) M. E. Auerbach: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, **15**, 492 (1943).
- 5) 井上哲男, 立沢政義, 中込 誠: 分化, **19**, 766

- (1970).
- 6) T. Sakai : *Analyst* (London), **108**, 608 (1983).
 - 7) 酒井忠雄, 大野典子: 分化, **32**, 302 (1983).
 - 8) 日本公定書協会編: 第9改正日本薬局方, C-312 (1976), (廣川書店).
 - 9) 内藤俊一訳: “臨床薬剤学”, p. 239 (1980), (廣川書店); {D. E. Franckie, H. A. K. Whitney, Jr.: “*Perspectives in Clinical Pharmacy*”, (1972), (Drug Intelligents Publications, Illinois)}.
 - 10) T. Sakai : *J. Pharm. Sci.*, **68**, 875 (1979).

☆

Extraction-spectrophotometric determination of cationic disinfectants in drugs based on ternary ion association among diprotic acid dyes, quinine and quaternary ammonium ions. Tadao SAKAI*, Satoshi OJIMA, Eiji SAEKI and Masaya TANAKA** (*Department of Chemistry, School of Liberal Arts, Asahi University, 1851, Hozumi, Hozumi-cho, Motosugun, Gifu 501-02; **Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Tottori University, 4-1-1, Minami, Koyama-cho, Tottori-shi, Tottori 680)

The sensitive and selective method described here is based on the reaction of monovalent cation of quinine (HQ^+) and quaternary ammonium ion (R_4N^+) with divalent anion (A^{2-}) of diprotic acid dye, such as Bromochlorophenol Blue (BCPB) or Bromocresol Purple

(BCP), to form a 1 : 1 : 1 ternary ion association complex ($R_4N^+ \cdot HQ^+ \cdot A^{2-}$) extractable into 1,2-dichloroethane at nearly pH 7. Berberine and cetylpyridinium ion could be extracted in large amounts into 1,2-dichloroethane with the above dyes only in the presence of quinine. Other amines and some kinds of quaternary ammonium ions were not extracted. Accordingly, the formation of $R_4N^+ \cdot HQ^+ \cdot A^{2-}$ might enhance extractability and selectivity of berberine and cetylpyridinium ion. Molar absorptivities were $4.99 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ for berberine-quinine-BCPB associate, 1.24×10^4 for berberine-quinine-BCP and 4.68×10^4 for cetylpyridinium ion-quinine-BCPB, respectively. These blue associates with BCPB and BCP showed maximum absorbances at 605 and 593 nm, respectively and could be applied in spectrophotometric determination of berberine and cetylpyridinium ion used as cationic disinfectants in drugs.

(Received September 30, 1985)

Keyword phrases

spectrophotometric determination of berberine and cetylpyridinium salt in drugs; formation of ternary ion-associates among quaternary ammonium ion, quinine and diprotic acid dyes.