

牛乳中に混入した感冒薬成分の検出

中島 慶子 安田 敏子

Identification of Pharmaceutical Ingredients in the Contaminant Found in Milk

Keiko NAKAJIMA and Toshiko YASUDA

Summary

The contaminant which seems to be the anti-cold preparation was found in milk for school children. The contaminant was analyzed to see the presence of acetaminophen, *dl*-methylephedrine hydrochloride and caffeine which were representative active ingredients in commercial anti-cold preparations. Three ingredients were separated from the sample by several extractive procedures. Acetaminophen and caffeine were detected by the indophenol method and the hypochlorous acid-pyridine method, respectively. *dl*-methylephedrine hydrochloride was detected by drawing UV spectrum of its oxide. On the other hand, three ingredients in the sample were detected simultaneously by high-performance liquid chromatography on a styrene-divinylbenzene copolymer column with a UV-254 nm detector.

From these results, the presence of acetaminophen, *dl*-methylephedrine hydrochloride and caffeine in the sample was confirmed, and it was emphatically suggested that the contaminant in milk was the anti-cold preparation.

I 諸言

1980年4月、県内S小学校において、給食用牛乳2本に異物混入が認められ、2本のうち1本からは黄色の沈殿が採取された。この沈殿は外観及び匂いから、感冒薬であることが推測された。そこで感冒薬中の代表的な成分である、アセトアミノフェン、カフェイン、*dl*-塩酸メチルエフェドリンの3成分を選び、黄色沈殿の分析を行った。その結果、上記3成分すべてが検出され、牛乳中の異物が感冒薬であることが強く示唆されたので報告する。

II 実験方法

1 試薬

アセトアミノフェン、カフェイン、*dl*-塩酸メチルエフェドリン——日本薬局方の規格のものを用いた。他は市販の特級品を用いた。

2 装置

(1) 高速液体クロマトグラフ——ポンプ：日本精密科学(株)製 NSP-800 型、カラム：内径 5 mm、長さ 50 cm のガラス管にイアトロビーズ 6cp-2020 (スチレンジビニルベンゼン共重合体) を平衡スラリー法を用いて充填したもの、検出器：ヤトロンユビグラフ LC-1 (UV-254 nm)、記録計：日本電子科学(株)製卓上形自動平衡記録計

(2) 自記分光光度計——EPS-3T 型日立自記分光光度計
3 呈色反応及び UV 吸収曲線測定によるアセトアミノフェン、カフェイン、*dl*-塩酸メチルエフェドリンの確認

黄色沈殿をメタノールに加熱溶解したものを遠心分離して上澄液を得る。同様の操作を2回繰り返す。3回の上澄液を合せ、これをロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、メタノールで6 ml とする。このうちの5 ml をとり、メタノールを留去し、残留物を0.1 N 水酸化ナトリウム溶液10 ml に溶かし、分液ロートに入れる操作を3回繰り返す。次にクロロホルム20 ml で器壁を洗い、この洗液を用いて水酸化ナトリウム溶液を抽出する。更にクロロホルム20 ml で再び抽出し、2回のクロロホルム層を合し、クロロホルム層(i)と水層(ii)を得る。水層(ii)は塩酸10 ml を加え、還流冷却器を付けて1時間煮沸する。

冷後、水を加えて200mlとしたもの10mlを水で200mlとし、そのうちの5mlをとり、「かぜ薬・解熱鎮痛薬の試験法」¹⁾中、アセトアミノフェンの定量法の試料溶液と同様に発色操作を行なう。(インドフェノール法によるアセトアミノフェンの確認試験法)

クロロホルム層(i)は0.1N塩酸10mlずつで2回抽出し、水層(ii)とクロロホルム層(ii)を得る。水層(ii)の2mlをとり、これを日本薬局方 *dl*-塩酸メチルエフェドリンの定量法²⁾の試料溶液と同様に操作して、得られた *n*-ヘキサン層のUV吸収曲線を測定する。標準溶液を同様に操作して得られた *n*-ヘキサン層のUV吸収曲線を測定し、両者を比較して *dl*-塩酸メチルエフェドリンの確認を行なう。

クロロホルム層(ii)はクロロホルムを留去し、残留物を80°の温水50mlに溶解させる。これを日本薬局方カフェインの確認試験の項(3)³⁾と同様に操作して発色させる。(次亜塩素酸-ピリジン法によるカフェインの確認試験法)

4 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるアセトアミノフェン、カフェイン、*dl*-塩酸メチルエフェドリンの確認

3で得られたメタノール溶液6mlのうち1mlを試料溶液(a)とし、*dl*-塩酸メチルエフェドリンの2mg/mlメタノール溶液及びカフェインの0.25mg/mlメタノール溶液を標準溶液として、下記の測定条件⁴⁻⁵⁾によりHPLCを行なった。

次に試料溶液(a)をメタノールで75倍に希釈して得た試料溶液(b)をアセトアミノフェンの0.175mg/mlメタノール溶液を標準溶液として同様にHPLCを行なった。

HPLCの測定条件——溶離液：メタノール、28%アンモニア水混液(99：1，v/v)

流速：1.5ml/min

検出器感度：0.16a. u. f. s.

記録計感度：10mv

試料注入量：4 μ l

チャートスピード：1.25cm/min

III 結果ならびに考察

1 呈色反応及びUV吸収曲線測定による確認

3の方法に従って操作した水層(i)は緑色に呈色し、アセトアミノフェンの存在が確認された。水層(ii)を操作して得た *n*-ヘキサン層は、標準を同様に操作して得たもの同一のUV吸収曲線を描き、*dl*-塩酸メチルエフェドリンの存在が確認された。クロロホルム層(ii)を操作して得た溶液は黄色の呈色を示し、カフェインの存在が確認

された。

2 HPLCによる確認

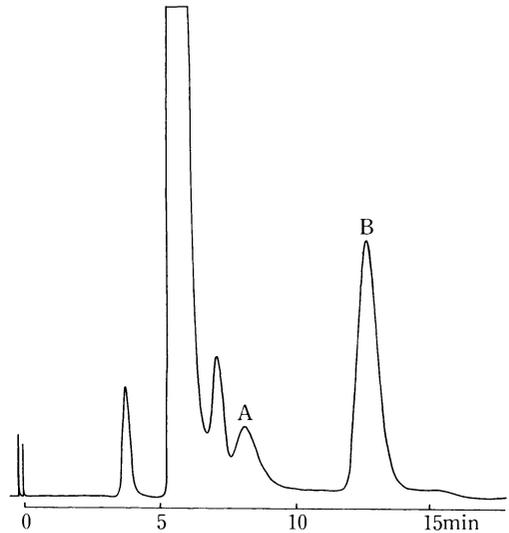


Fig. 1 Chromatogram of contaminant sample peak identification
A: *dl*-methylephedrine hydrochloride
B: caffeine
operating conditions
column: styrene-divinylbenzene column (50cm x 5mm i.d.)
carrier: methanol-ammonia water (99 : 1)
flow rate: 1.5ml/min
detection: 254nm

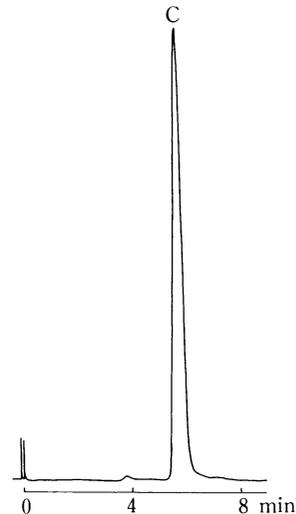


Fig. 2 Chromatogram of contaminant sample peak identification
C: acetaminophen
operating conditions were the same as in Fig. 1.

牛乳中に混入した感冒薬成分の検出

試料溶液(a)のクロマトグラムを Fig. 1 に、試料溶液(b)のクロマトグラムを Fig. 2 に示した。ピークAは *dl*-塩酸メチルエフェドリンの 2 mg/mlメタノール溶液のピークと、ピークBはカフェインの 0.25mg/mlメタノール溶液のピークと、ピークCはアセトアミノフェンの 0.175 mg/mlメタノール溶液のピークとそれぞれ保持時間が一致した。

HPLCにより、ピーク高の絶対比較法を用い、異物中の3成分の含量比を求めたところ、アセトアミノフェン：カフェイン：*dl*-塩酸メチルエフェドリン=100：6：13となった。これに対し、「かぜ薬の製造承認基準」⁶⁾に記載されている有効成分の1日最大分量を同様の比に直すと100：17：3となる。本実験で得られた値は基準に比べ、カフェインの値が低く、*dl*-塩酸メチルエフェドリンの値が高い。しかし、異物が多層錠の感冒薬である場合にはこのような成分含量比の逆転も考えられ、本実験で分析した異物が感冒薬であることを否定するものではないと思われる。

IV 結論

牛乳中に混入していた異物から感冒薬成分であるアセトアミノフェン、カフェイン、*dl*-塩酸メチルエフェドリンの3成分を検出した。

V 文献

- 1) 日本公定書協会(編)：かぜ薬・解熱鎮痛薬の試験法、薬業時報社(東京)，pp. 48-49, 1980.
- 2) 第9改正日本薬局方、*dl*-塩酸メチルエフェドリン散各条
- 3) 第9改正日本薬局方、カフェイン各条
- 4) 立沢政義，松田りえ子，山宮卓二，江島昭：高速液体クロマトグラフ法による混合製剤の分析(第5報)，衛生化学，25：279-283, 1979.
- 5) 立沢政義，橋場茂子，江島昭：高速液体クロマトグラフ法による総合感冒剤中の鎮咳剤，祛痰剤および抗ヒスタミン剤の定量，衛生化学，23：282-289, 1977.
- 6) 昭和45年9月30日薬発第842号薬務局長通知