

## 消炎鎮痛軟膏剤中の *l*-メントール, *dl*-カンフル, サリチル酸メチルおよび塩酸ジフェンヒドラミンの分析

望月恵美子 山田一朗 小宮山美弘 中山 昭

Determination of *l*-Menthol, *dl*-Camphor, Methyl Salicylate and Diphenhydramine Hydrochloride in Ointments by Gas Chromatography

Emiko MOCHIZUKI, Ichiro YAMADA, Yoshihiro KOMIYAMA  
and Akira NAKAYAMA

軟膏は東西を問わず、膏薬療法として古来より用いられてきた。紀元前3,000~5,000年のパピロン、アッシリアおよびエジプト時代に、種々の脂肪、樹脂、ろうなどの混合物が膏薬として用いられ、わが国でも平安時代に軟膏の外用療法が記録されているといわれている<sup>1)</sup>。今日頻繁に使用される軟膏の中に虫さされ、かゆみ止め用軟膏がある。これらの製剤の中には、消炎鎮痛効果を期待して、*l*-メントール、*dl*-カンフル、サリチル酸メチルが配合されており、さらに抗ヒスタミン作用を呈する塩酸ジフェンヒドラミンが練合されていることも多い。

散剤、錠剤、カプセル剤又は顆粒剤中の塩酸ジフェンヒドラミンの定量には、プロムフェノールブルー法、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン法による比色法が従来使用されてきた<sup>2)</sup>。しかし、これらの呈色反応は選択性がなく、他の妨害物、pH、温度等の影響を受けやすい。そこで今回、ガスクロマトグラフィーによる簡便迅速な塩酸ジフェンヒドラミンの分析方法の検討を行った。また、前報<sup>3)</sup>で検討を行った、バップ剤中の*l*-メントール、*dl*-カンフルおよびサリチル酸メチルの分析法をひきつづき軟膏の定量に応用したところ、良好な結果が得られたので併せて報告する。

### 実験方法

#### 1. 試料

市販の消炎鎮痛軟膏剤18検体を供試した。

#### 2. 試薬

(1) *l*-メントール、*dl*-カンフル、サリチル酸メチル、ジフェンヒドラミンおよび塩酸ジフェンヒドラミン：東

京化成工業株製を用いた。

*l*-メントール、*dl*-カンフル、サリチル酸メチル混合標準原液は、*l*-メントール200mg、*dl*-カンフル100mg、サリチル酸メチル400mgを精秤し、エタノールで50mlとした。この標準原液をヘキサンで適宜溶解して標準溶液とした。

ジフェンヒドラミン標準原液：ジフェンヒドラミン50mgを精秤し、メタノールで50mlとし、標準原液とした。

#### 3. 装置

- (1) ガスクロマトグラフ：(株)島津製作所GC-7A (水素炎イオン化検出器付)
- (2) データ処理装置：(株)島津製作所 クロマトパックCR-5A

#### 4. GC測定条件

(1) *l*-メントール、*dl*-カンフルおよびサリチル酸メチル

前報<sup>3)</sup>に準じた。

(2) 塩酸ジフェンヒドラミン

カラム：5%Thermon 1000/クロモソルブW (AW-DMC S) 60-80mesh, 3.2mmi.d.×2.1m

温度：200℃ (カラム) 230℃ (検出器, 注入口)

N<sub>2</sub>：60ml/min

H<sub>2</sub>：0.6kg/cm<sup>2</sup>

Air：0.7kg/cm<sup>2</sup>

Range：10, Atten.：64

試料注入量：2μl

記録紙速度：2.5mm/min

## 5. GCによる定量

試験溶液を4の測定条件に従い、ガスクロマトグラフで分析し、得られたクロマトグラムのピーク面積をデータ処理装置で測定し、あらかじめ作成した検量線により定量した。

## 6. 検量線の作成

(1) *l*-メントール、*dl*-カンフルおよびサリチル酸メチル

前報<sup>3)</sup>に準じた。

(2) ジフェンヒドラミン

標準原液 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mlを正確にとり、メタノールで10mlとし、これらを標準溶液とし、試験溶液と同様に操作して得られたピーク面積より検量線を作成した。

## 7. 試験溶液の調製

(1) *l*-メントール、*dl*-カンフルおよびサリチル酸メチルの抽出

前報<sup>3)</sup> 7. 試験溶液の調製(1)に準じたが、10%硫酸マグネシウム試液は加えなかった。

(2) 塩酸ジフェンヒドラミンのヘキサン抽出

軟膏約1gを50ml栓付き遠心管に精秤し、30%エタノール15mlを加えて密栓し、しばらく静置した後、5分間振とうした。これに2N水酸化ナトリウム溶液1mlを加えて振り混ぜ、ヘキサン20mlを加えて20分間振とうした後、3,000rpmで2分間遠心分離し、ヘキサン層を50mlメスフラスコに採取した。残渣はさらにヘキサン20ml、10mlを加え、それぞれ10分間振とうした後、遠心分離した。ヘキサン層は先のメスフラスコに合わせて正確に50mlとし、無水硫酸ナトリウム約5gを加え、5分間以上放置した後、その2 $\mu$ lをガスクロマトグラフに注入した。

(3) 塩酸ジフェンヒドラミンのメタノール直接抽出

軟膏1gを50mlメスフラスコに精秤し、メタノール約30mlを加え、基剤が十分分散するまで約10分間振とうした。メタノールで定容とした後、東洋ろ紙No.5Aの乾燥ろ紙でろ過し、ろ液2 $\mu$ lをガスクロマトグラフに注入した。ろ液は必要に応じ適宜希釈をして用いた。

## 結果および考察

1. *l*-メントール、*dl*-カンフルおよびサリチル酸メチルの分析

(1) 抽出

軟膏にはその基剤としてワセリン、ロウ、脂肪、パラフィン、グリセリン、高級アルコール、水などが使用されている<sup>1)</sup>。白色ワセリンは水にほとんど溶けず、水数

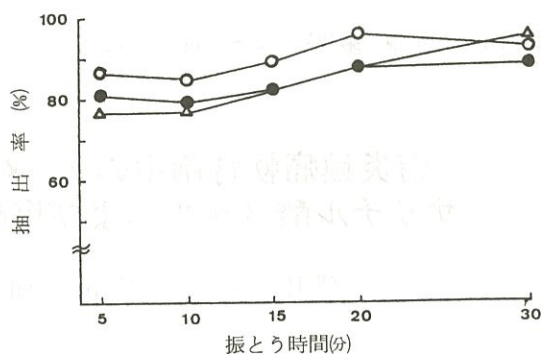


図1 抽出率に及ぼす振とう時間の影響  
△—△: *l*-メントール 10mg添加  
○—○: *dl*-カンフル 5mg "  
●—●: サリチル酸メチル 20mg "

(100gが20℃で保有しうる水のグラム数)は6~16といわれ、エタノールにも溶けにくい<sup>4)</sup>。ミツロウも白色ワセリンとはほぼ同様の溶解性を示す<sup>5)</sup>。そこで、数種の軟膏を用いて、ベンゼン、ヘキサン、アセトニトリル、アセトン、エタノールおよび水への溶解性を検討した。非極性溶媒では固化するものが多かったが、極性溶媒では懸濁状態になるサンプルが多かった。また水のみでは十分懸濁状態にならず、かつ、泡立ちが起こった。以上の予備実験から、エタノール/水混合液を用いて分散を促進した後、成分をヘキサンに転溶し抽出することとした。

次に*l*-メントール、*dl*-カンフルおよびサリチル酸メチルの30%エタノールからヘキサンへの転溶を検討した。*dl*-カンフルは振とう5分間で85%以上ヘキサンに移行していたが*l*-メントール、サリチル酸メチルの移行率は低かったため、初回の振とう時間を20分間とし、2回目は10分間振とうすることとした(図1)。

(2) 添加回収実験

試料1gに*l*-メントール、*dl*-カンフルを4mg、サリチル酸メチル8mgを添加し、7. 試験溶液の調製(1)に従って回収実験を行った。その結果を表1に示したが、*l*-メントールの回収率は95.8~105%、CV(%)は2.0~5.4、*dl*-カンフル96.7~101%、CV(%)は1.3~4.7、およびサリチル酸メチルの回収率は95.2~103%、CV(%)は1.4~4.7と回収率、精度共良好な結果が得られた。また、塩酸ジフェンヒドラミンとの同時抽出の可能性を考慮し、2N水酸化ナトリウム溶液1mlを加え、添加回収実験を行った結果もあわせて表に示した。*l*-メントール、*dl*-カンフルの回収率にはアルカリ添加による影響はほとんどみられず、*l*-メントール、*dl*-カンフルと塩酸ジフェンヒドラミンの同時抽出が可能であることがわかった。一方、サリチル酸メチルの回収率は低く、かつばらつきがみられ、アルカリによる分解が考

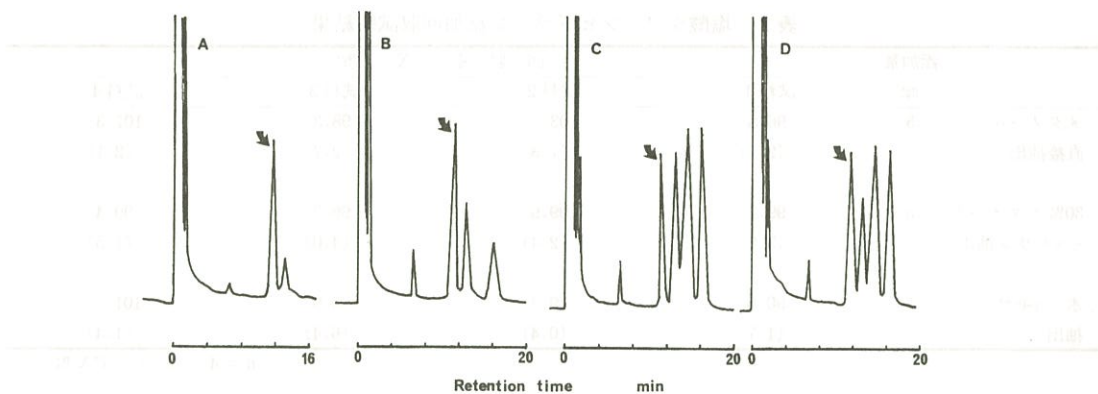


図2 塩酸ジフェンヒドラミンの抽出に及ぼす溶媒の影響

A: 水-ヘキサン B: 30%エタノール-ヘキサン C: 水-クロロホルム D: 30%エタノール-クロロホルム  
 矢印: 塩酸ジフェンヒドラミン

えられた。

市販の軟膏製剤18検体について、本法を用いて分析を行ったところ、*l*-メントールは表示量の93.1~118%、*dl*-カンフルは、92.6~113%およびサリチル酸メチルは93.4~106%の範囲であった。

## 2. 塩酸ジフェンヒドラミンの分析

### (1) GC条件の検討

GCカラム充填剤として医薬品分析用に繁用されている10%SE-30および2%OV-17, 5%Advance-DS, 10%PEG-20M, 5%Thermon1000, 5%Thermon1000+0.5% $H_3PO_4$ について検討を行った。これらのカラム充填剤のうち、SE-30, OV-17, Advance-DS, Thermon1000はいずれもジフェンヒドラミンを良好に分離した。Thermon1000+ $H_3PO_4$ は、ジフェンヒドラミンが塩基性物質のため不適當であると考えられた。そこで、他の共存成分との相互分離、ピーク形状、感度、保持時間等において良好なThermon 1000を分析カラムとして用いることとした。

### (2) 抽出

中山らは、非ピリン系かぜ薬中の塩酸ジフェンヒド

ミンの定量法を検討している。その前処理方法は、試料を精秤し水を加えて分散させた後、アンモニアアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する<sup>9)</sup>方法である。

かぜ薬・解熱鎮痛薬の試験法 III比色による定量  
 9. 塩酸ジフェンヒドラミンの項の前処理操作では、試料(散剤、錠剤、カプセル剤又は顆粒剤)を精秤し定容とした後、水酸化ナトリウム試液でアルカリ性としヘキサン抽出している<sup>2)</sup>。又、同試験法IVガスクロマトグラフ法による定量の項では、0.1N塩酸試液で抽出後、0.1N水酸化ナトリウム試液でアルカリ性としクロロホルム抽出<sup>7)</sup>している。

まず、中山らの方法を軟膏製剤に応用したところ、クロロホルム層がエマルジョンを形成し、水層と有機溶媒層の分離は遠心分離をおこなっても困難であった。そこで、軟膏基剤を溶解する溶媒として水と30%エタノール、転溶溶媒としてヘキサンとクロロホルムの4種の組み合わせについて検討を行った(図2)。クロロホルムによる抽出では塩酸ジフェンヒドラミン以外の配合物質の溶解性が高かった。一方、水-ヘキサンの組み合わせでは他成分の溶解性は低く、妨害もなく良好なピークが得られた。しかし、水のみでは軟膏基剤の分散が容易でない

表1 *l*-メントール、*dl*-カンフル、サリチル酸メチルの添加回収試験結果

添加量 mg	回収率 $\bar{X}$ (%)					
	試料1	試料2	試料3	試料4	試料5	
<i>l</i> -メントール	4	105 (2.0)	95.8(5.0)	102 (4.0)	96.9(3.6)	98.8(5.4)
	4	102 (3.1)	97.2(4.9)	101 (4.9)	104 (1.2)	98.9(3.0)
<i>dl</i> -カンフル	4	97.2(1.3)	97.5(4.7)	101 (2.3)	96.7(2.2)	101 (2.9)
	4	98.9(2.8)	99.8(4.7)	99.6(1.2)	99.6(1.0)	99.0(2.3)
サリチル酸メチル	8	103 (2.3)	101 (4.7)	103 (3.4)	97.2(1.4)	95.2(2.8)
	8	18.1(4.9)	0 (0 )	24.2(31)	0 (0 )	7.1(114)

下段: 2N水酸化ナトリウム1ml添加時 n=4 ( )=CV%

表2 塩酸ジフェンヒドラミン添加回収試験結果

添加量		回 収 率 $\bar{X}$ (%)			
mg		試料 1	試料 2	試料 3	試料 4
メタノール	5	96.8	103	98.3	101.3
直接抽出		(2.1)	(1.8)	(2.7)	(2.1)
30%エタノール	5	99.7	99.9	96.7	99.4
-ヘキサン抽出		(3.0)	(2.4)	(4.0)	(1.5)
水-ヘキサン	5	90.6	79.7	83.9	101
抽出		(1.7)	(0.4)	(6.4)	(1.4)

n = 4 ( ) = CV%

場合や、回収率が劣ることもあるため、30%エタノールで軟膏基剤を融解することとした。30%エタノールで溶けにくい場合には、60℃、10分間程度の加温を行った。転溶溶媒は操作の簡便性も勘案して比重の小さいヘキサンを用いることとした。アルカリ試薬としてアンモニア試液、2N水酸化ナトリウム試液を比較したが、定量結果に差はなかったため、2N水酸化ナトリウム試液を用いることとした。

次に市販軟膏製剤を用いて、アセトン、メタノールで直接抽出し定量を行った。アセトンによる塩酸ジフェンヒドラミンの抽出率は110%を超えるものが多く、何らかの妨害が考えられたが、メタノールによる抽出率は良好であった。

### (3) 添加回収実験

市販軟膏製剤に塩酸ジフェンヒドラミン5mgを添加し、ヘキサンを用いた溶媒抽出法とメタノールによる直接抽出法による添加回収実験を行った。その結果を表2に示した。両抽出法共、回収率は96.7~103%、CV(%)は1.5~4.0と回収率、再現性共良好な結果が得られた。

市販軟膏製剤18検体について、溶媒抽出法およびメタノールによる直接抽出法を用いて試験したところ、定量値はよく一致し、その範囲は表示量の92.5~109%であった。

## ま と め

消炎鎮痛塗布剤中の $\ell$ -メントール、 $d\ell$ -カンフル、サリチル酸メチルおよび塩酸ジフェンヒドラミンの分析法を検討し、以下の結果を得た。

1.  $\ell$ -メントール、 $d\ell$ -カンフルおよびサリチル酸メチルは30%エタノールを用いて基剤の分散を促し、ヘキ

サンで抽出した後、FID-GCで定量した。本法による添加回収実験の平均回収率は $\ell$ -メントール99.6%、 $d\ell$ -カンフル98.6%、サリチル酸メチル99.8%と良好であった。

2. 塩酸ジフェンヒドラミンは、カラム充填剤としてThermon1000を用いたGC法により迅速に、かつ、精度良く、定量できた。30%エタノールを用いて軟膏基剤を分散し、2N水酸化ナトリウム試液でアルカリ性とした後、ヘキサンで抽出する方法とメタノールによる直接法とを比較したところ、両定量値はよく一致した。

3. サリチル酸メチルの定量を行わない場合には、アルカリ性下、 $\ell$ -メントール、 $d\ell$ -カンフルおよび塩酸ジフェンヒドラミンの同時抽出操作が可能であることがわかった。

## 文 献

- 1) 日本公定書協会：第11改正日本薬局方解説書，A134~136，広川書店（1986）
- 2) 日本公定書協会編：改訂 かぜ薬・解熱鎮痛薬の試験法，45~47，薬業時報社（1985）
- 3) 山田一郎，望月恵美子，小宮山美弘，中山 昭：本誌，32，1~4（1988）
- 4) 日本公定書協会：第11改正日本薬局方解説書，D1065~1068，広川書店（1986）
- 5) 日本公定書協会：第11改正日本薬局方解説書，D927~929，広川書店（1986）
- 6) 中山京子ら：東京衛研年報，35，120~126（1984）
- 7) 日本公定書協会編：改訂 かぜ薬・解熱鎮痛薬の試験法，120~121，薬業時報社（1985）