

ノート

錠剤中に含有される微量コデインの定量分析

八島理乃, 落合正男, 鈴木英治*

Quantitative Analysis of Trace Codeine in Tablets and Capsules

Ayano YASHIMA, Masao OCHIAI, Eiji SUZUKI*

*Tokyo Customs Laboratory

5 - 5 - 30, Konan, Minato - ku, Tokyo 108 Japan

Quantification of Codeine phosphate (or Dihydrocodeine Phosphate) in tablets or capsules is regulated by The Pharmacopoeia of Japan, but that method needs not less than 0.5g as Codeine.

We studied some method of quantitative analysis for trace codeine in a few tablets or capsules.

Using systematic extraction method, great many samples showed good analytical results.

- Received June, 1991 -

1 緒言

最近旅客の携帯品や国際郵便物、あるいは宅配便として国内に持込まれる物品の中に外国で一般に市販されているが日本では規制の対象となっている麻薬類を含む製剤が増加している。

分析室に持込まれた物品には Fig.1 に示す様にカプセル状の MDMA やジアゼパム、白色錠剤状のりん酸ジヒドロコデインやクロロキンといった多様の製剤がある。これらは携帯あるいは宅送便中に混入して持込まれるため、量が少ないことが多い。時には 0.1 ~ 0.2g 程度の極く少量を分析しなければならない。

コデインは鎮咳作用があることから国内でもりん酸コデインやりん酸ジヒドロコデインとして市販の風邪薬に含有されているが「麻薬及び向精神薬取締法」に

より含有率が 10/1,1000 を越えると麻薬として規制の対象となる。局方に掲げる定量法では個々の錠剤中の成分量にはらつきがある為、コデインとして約 0.5g を含有する様に検体を用意することとなっている。しかしコデイン含有量が 10/1,000 程度の検体では 1 回の実験につき少なくとも 50g を必要とする。従って 0.1 ~ 0.2g 程度の微量を扱う税関分析には局方の定量法は適用できない。

そのため少量の試料でコデインの簡便な定量が可能であるか検討した。

2 実験**2.1 試料**

標準りん酸コデイン、標準りん酸ジヒドロコデイン、

*東京税關輸入部分析部門 〒108 東京都港区港南 5 - 5 - 30

塩酸エフェドリン、塩酸メチル dl - エフェドリン及び市販の風邪薬（1包 1.8g 中：りん酸ジヒドロコデイン 10mg、塩酸 dl - メチルエフェドリン 25mg、ノスカピン 20 mg、シベロン 4mg、塩化リゾチーム 20mg、キキョウ乾燥エキス末 192mg、カンゾウエキス末 64mg）

2.2 試薬、器具

抽出溶媒：メチルアルコール・1%酒石酸（1:1）混合液、1N 水酸化ナトリウム水溶液、ジエチルエーテル、クロロホルム（安定剤としてエチルアルコールを含有しないもの）、メチルアルコール、蒸留水
なお、試薬はいづれも一級以上のものを用いる。

滴定液：G4 ガラスフィルター、50ml 容分液ろ斗、50ml 容共栓付三角フラスコ、1ml ミクロピューレット

2.3 実験方法

〔1〕コデインのみの定量

標準試料（りん酸コデイン及びりん酸ジヒドロコデイン）10mg 程度を 50ml 容共栓付三角フラスコに精秤し、10ml のメチルアルコール・1%酒石酸水溶液



（1:1）混合液で溶解後、約 5ml まで水浴上で加熱・濃縮してメチルアルコールを除き、蒸留水 5ml で洗い込みながら 50ml 容分液ろ斗に移す。1N 水酸化ナトリウム水溶液 10ml を加えてアルカリ性とし、コデイン塩基にしたものをクロロホルム 20ml - 20ml - 10ml を用い 3 回抽出する。クロロホルム抽出液をビーカーに移し水浴上で蒸発乾固させメチルアルコール 2ml で溶解後 蒸留水 5ml 指示薬 3~5 滴を加え、直ちに 0.02N 硫酸水溶液で中和滴定を行った (Fig.2)

終点確認のためアルカリ性溶液、中性溶液、酸性溶液を調製し、指示薬 3~5 滴を加えて標準とする (Fig.3)

含有量は次式により計算される。

$$\text{含有量}(\%) = \frac{K \times V[\text{ml}] \times F}{M[\text{mg}]} \times 100$$

K : りん酸コデインの場合...8.127

りん酸ジヒドロコデインの場合...7.988

V : 0.02NH₂SO₄ 滴定量 (0.02NH₂SO₄ 1ml =

5.988mg コデインベース C₁₈H₂O₃N に相当)

F : 0.02NH₂SO₄ 滴定液のファクター

M : 試料重量 (Drybase)

〔2〕コデインと賦形剤のみの定量

10mg 程度の標準試料を 50ml 容共栓付三角フラスコに精秤し、賦形剤（でん粉・デキストリン・乳糖：70 - 10 - 20 ）1g を加え、混合する。メチルアルコール・1%酒石酸（1:1）20ml を加え 30 分間振とう後、更に水浴上で加温溶解する^{注1}。溶液を G4 ガラスフィルターでろ過し、ろ液を約 10ml まで濃縮する。濃縮液を冷却後、冷水 5ml を用いて 50ml 容分液ろ斗に移す。以下 (1) と同様の方法で抽出・滴定を行う (Fig.2)

^{注 1} 賦形剤に用いられるでん粉・乳糖等は、加熱し過ぎるとエマルジョンをつくり、抽出の際に障害となるため、50 度くらいで温める程度にした。

〔3〕コデインと他の薬物からの定量

コデインを含有する市販の風邪薬を用いて Fig.4 の方法により抽出・分離を行い、コデインの定量を行った。

Fig.2 Quantitative method (1) and (2)



Fig.4 Quantitative method [3]

3 結果及び考察

3.1 [1] ヨデインのみの定量法

りん酸コデイン、りん酸ジヒドロコデインの回収率はそれぞれ以下のとおりであることから、この定量法は有効である。

126. 酸コテイン 97.0%

126. 酸ジヒドロコテン 98.3%

また、市販のクロロホルム（安定剤としてエチルアルコールを含む）をそのまま抽出に用いると、水層とクロロホルム層が分離しにくい。これはエチルアルコールの溶解性が影響していると考えられる。そこで、蒸留水で数回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水したクロロホルム^{注2)}又は安定剤として 2-メチル-2-ブテンを含有するクロロホルムを用いたところ二層の分離が早くなつた。このためエチルアルコール以外の

安定剤（例えば2-メチル-2-ブテン）を含有したクロロホルム又は洗浄したクロロホルムを用いるのが良いと考えられる。

注2)洗浄クロロホルムは安定剤を含有しないため、
冷蔵庫で保存する。

3.2 [2] ヨデインと賦形剤のみの定量法

この定量法によるりん酸コデイン、りん酸ジヒドロコデインの回収率はそれぞれ以下のとおりであったことから錠剤中のコデインの定量に、この方法は有効である。

りん酸コデイン 95.4%

りん酸ジヒドロヨデイン 97.7%

3.3 [3] コデインと他の薬物からの定量法

りん酸コデインと塩酸エフェドリンが共存する場合、エフェドリンの一部が塩基となって抽出されるため、硫酸による中和滴定の障害となる。

この様な他成分の除去を考慮した定量法が、Fig.4に示す方法である。

今回、市販の風邪薬を試料とした、これは植物エキス、dl-塩酸メチルエフェドリン、ノスカビン等が各々、りん酸ジヒドロコデインに対し2~20倍程度混入しているが、それでもりん酸ジヒドロコデインの含有量は表示量の±6%の誤差範囲で得られた、他成分がどこで抽出されるかはTable1に示す。

なお、日本薬局方によれば「りん酸ジヒドロコデイン 10倍散」中のりん酸ジヒドロコデイン含有率は 9.3%~10.7%、「りん酸ジヒドロコデイン 100倍散」では 0.90%~1.10% の範囲でばらつきを持っている。

Table2に示す様にりん酸ジヒドロコデインの製剤中における含有誤差を考えると、本実験でのりん酸ジヒドロコデインの定量のばらつきは誤差範囲内と考えられる事から、この方法は有効である。

Table2 Sample's error range of content

| | コデイン含有率 | 製品別による含有割合 | 誤差 |
|----------------|---------|------------|----------|
| 10%りん酸ジヒドロコデイン | 10% | 9.2~10.7% | ±7% |
| 1%りん酸ジヒドロコデイン | 1% | 0.9~1.1% | ±10% |
| モルヒネの強度 | 0.0% | | ±6% (誤差) |

Table 1 Relations between extraction methods and drugs

| | 麻薬及び向精神薬 | 覚せい剤及びその原料 | その他 |
|-----|---|----------------------------|--------------------------------------|
| F 1 | メタセバム ジアゼバム | | カフェイン一部 アスピリン アセトアミノフェン |
| F 2 | テバイン、メプロバメート メタセバム、ジアゼバム バルビツール酸誘導体 メタカルソ、メチプロリン ブロムワレリル尿素誘導体 | 塩酸dl-エフェドリン ブソイドエフェドリン | カフェイン パパベリン ナルコチン アセチルサリチル酸 |
| F 3 | | 塩酸メタジフェタミン 塩酸ブソイドエフェドリン | |
| F 4 | コデイン、ジヒドロコデイン オキサゼバム、LSD ニトラゼバム ジアセチルモルヒネ コカイン、メプロバメート | エフェドリン アソフェタミン | エチルアンフェタミン アトロビン スコボラミン |
| F 5 | モルヒネ アポモルヒネ | | |

以上よりこの定量法は他成分を含むコデインの定量に有効であるが、回収率を高めるためには抽出操作を簡便化することが必要である。

しかし前述の塩酸 dl - エフェドリンを含有する試料では Table1 に示す様に酒石酸酸性 - ジエチルエーテル抽出操作を除くことはできない。その操作が省略できるか否かはその製剤中に何が存在するからかじめ検討しておく必要がある。

そこで簡易試薬を用いて呈色を確認したうえで抽出操作を行うことがコデインの回収率を高める要素と考えられる(簡易試薬の呈色と薬物の関係は Table3 に示す)。

インの定量は、エチルアルコールを含有しないクロロホルムを用いた抽出と、簡易試薬を用いた含有成分の検討、抽出条件の組合せにより定量可能と考えられる。

しかしエフェドリン (base) の様にコデインと同一条件で抽出されるものを分離する方法については今後、検討の必要がある。

5 文 献

- 1) 石黒昌孝, 印出 進, 落合正男, 難波 茂: 本誌 No27, 135 (1987)

4 要 約

少量の検体(錠剤、カプセル等)に含有されるコデ

Table3 Relations between colour tests and drugs

| 試験薬 | 色素及び同様物質 | 覚せい剤及びその原料、その他 |
|--------|--|--|
| 麻薬試薬 | 紫: モルヒネ、ヘロイン、コデイン ジヒドロコデイン、アヘン 黄褐色: フェネチラン 緑黄色: フュンケルミン(泡立つ) 黄→黄褐色: メタカラソン 無色→棕褐色: アロバルビタール | 暗赤色→レモン色: アソフェタミン メタソフェタミン 淡黃褐色: エフェドリン メチルエフェドリン 微赤色→黑褐色: クメチルプロパミン 無色→黃褐色: フェニル酢酸 褐色: フェニルアセトソ |
| 覚せい剤試薬 | 青色: MDMA | 青→紫色: メタソフェタミン クロルエフェドリン 淡紫紅色: エフェドリン、アンフェタミン、メチルエフェドリン 青色: プロリン |
| コカイン試薬 | 空色沈殿: コカイン プロピラム ミダゾラム | 空色沈殿: 囊状三級アミンの一節 |
| MDMA試薬 | 紫色: MDMA | |

Table4 Relations between drugs and solubility of every solvents

| 溶媒 | 水 | アルコール | エーテル | クロロホルム | その他 |
|-----------------------|---|-------|------|--------|--------------------|
| コデイン | △ | ○ | ○ | ○ | ベンゼン |
| リん酸コデイン | ○ | ▲ | × | △ | |
| リん酸ジヒドロコデイン | ○ | ▲ | △ | △ | |
| ジヒドロコデイン | △ | ○ | △ | ○ | ベンゼン○ アセトソ○ |
| バルビツール酸誘導体 | × | ▲ | △ | △ | アセトソ○ |
| プロムケシリル尿素誘導体 | × | ○ | △ | ○ | 硫酸、アセトソ 水酸化アルカリ |
| ジバルビツール酸系化合物 ジカルボン | × | ○ | ○ | ○ | アセトソ○ |
| ジメチコリン | △ | ○ | ○ | ○ | |
| ジグルチニド | × | ○ | ○ | ○ | アセトソ○ |
| ジアセバム | × | ○ | △ | ○ | アセトソ○ |
| メチオバム | × | ○ | ○ | ○ | アセトソ○ |
| ヒトテオバム | × | △ | × | ○ | アセトソ○ |
| オキセバム | × | ○ | | ○ | |
| カフェイン | ▲ | ▲ | × | ○ | |
| アスピリソ | × | ○ | △ | △ | アセトソ○ |
| アセトアミノフェン | △ | ▲ | × | △ | |
| フェナセチン | × | ○ | × | ○ | |

○…よく溶ける、○…溶ける、△…溶けにくい、×…溶けない

▲…加熱すると溶ける



Fig. 1 Tablets and Capsules which contain "Drugs"



Fig. 3 Changing process of indicator's colour