

パップ剤中のサリチル酸メチル等の含有量について

西岡 千鶴・石川 英樹・毛利 孝明・黒田 弘之

I はじめに

パップ剤はここ数年種類、数量ともに増加し、一般に広く汎用されている。パップ剤には消炎、鎮痛、神経痛リュウマチ治療薬として効果のあるサリチル酸メチルが主成分として多く使われている。しかしパップ剤は多数あり、また含量も製品により大きく差異がありその実態は明らかでない。また、今回皮膚に直接湿布するパップ剤より「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」¹⁾で規制されているホルムアルデヒドを検出したのでそれらをあわせてパップ剤の品質について報告する。

II 試験方法

1 試料

昭和55年7月、昭和59年7月、香川県内で販売されているパップ剤計15検体を薬事監視員が収去したものを試料とした。

2 分析方法

1) サリチル酸メチル分析方法

パップ剤中の膏体部分を抽出しガスクロマトグラフ、高速液体クロマトグラフを用い分析を行った。

- ① 溶媒抽出法 エチルアルコールとエチルエーテル (30, 30, 20, 20 ml) で交互に抽出し定量する。
- ② 水蒸気蒸留法 酒石酸酸性で水蒸気蒸留を行いクロホルム捕集後、定量する。
- ③ ホモゲナイザー法 ホモゲナイザー (Biotrona 6403) でエチルアルコール10ml 5分間抽出し定量する。
- ④ 還流冷却器法¹⁾ エチルアルコール120 mlで1時間、60mlで20分間還流し、定量する。

ガスクロマトグラフ測定条件

島津ガスクロマトグラフ 4 CM 検出器: F I D
 カラム充てん剤: 2% Silicone OV-17, 2% DEGS
 0.5% PA, 30% PEG 20M各 2 m
 カラム温度: 90~100 °C

高速液体クロマトグラフ測定条件

島津高速液体クロマトグラフ LC-3 A SPD-1
 カラム: 日立ゲル3011 250 mm×4 mm
 移動相: 1.0% AcOH-1% MeOH
 流速: 1.0 ml/min
 測定波長: 310 nm

2) ホルムアルデヒド分析方法

- ① 定性 a) Remini 反応
 b) アセチルアセトン法
 c) ホルムアルデヒド 2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾンとしてガスクロマトグラフで分析を行う²⁾
- ② 定量 アセチルアセトン法³⁾
- ③ pH測定法

検体 5 g を採り蒸留水 50 ml 加え、ホモゲナイズしたものを pHメーターを用い測定した。

III 結果及び考察

1) サリチル酸メチル

サリチル酸メチルの分析法では表1のようにエチルアルコール、エチルエーテル (30, 30, 20, 20 ml) で交互に抽出する溶媒抽出法、東京都衛研で用いられた酒石酸酸性で水蒸気蒸留をおこないクロホルムで捕集を行う方法、エチルアルコール10mlを用い5分間ホモゲナイズする方法、トラップ付還流冷却器をつけエチルアルコール120 mlで1時間、60mlで20分間還流する方法があり、回収率は各々 99.8%, 97%, 99.6%, 100.8% とどの方法も同程度である。どの方法を用いても問題は無いと考えられる。

表1 分析法別添加回収率

番号	分析法	添加回収率(%)
1	溶媒抽出法	99.8
2	水蒸気蒸留法	97.0
3	ホモゲナイザー法	99.6
4	還流冷却法	100.8

表2に昭和55年度に検査したパップ剤の検査結果を、表3に昭和59年度に検査したパップ剤の検査結果を示した。55年度は6社6製品とも表示量に対するサリチル酸メチル含量はまちまちであり、B社2%以下、C社3.7%と極端に低い製品があった。59年度検査では55年度と同一メーカーを含む7社9製品について試験した。B、C

社の55年度検査でサリチル酸メチル含量の低かった製品も59年度ではB社は表示量の86.7%、C社は134%となっており、また同社の他製品もB社、85.8%、C社127%を示し何らかの改善がなされたと思われる。他社の製品もすべて表示量の80%以上の結果が得られた。

表2 昭和55年度パップ剤検査成績

番号	検体	サリチル酸メチルの表示量 に対する割合 (%)	ホルムアルデヒド含量 (ppm)	pH
1	A社	80.5	ND (20ppm以下)	7.5
2	B社 ①	2.0 以下	67	9.0
3	C社 ①	3.7	330	8.9
4	D社	80.3	ND	4.4
5	E社	120.0	"	8.0
6	F社	42.4	"	8.5

表3 昭和59年度パップ剤検査成績

番号	検体	サリチル酸メチルの表示量 に対する割合 (%)	ホルムアルデヒド含量 (ppm)	pH
1	B社 ①'	85.8	ND (10ppm以下)	6.5
2	" ②	86.7	"	6.0
3	C社 ①'	127	"	6.7
4	" ②	134	"	7.0
5	G社	104	"	7.0
6	H社	98.6	"	5.1
7	I社	98.9	"	6.3
8	J社	81.0	"	7.0
9	K社	80.5	"	7.4

2) pH

55年度の検査ではB社pH 9.0、C社pH 8.9と他社に比べて高く、またサリチル酸メチル含量もpHが高い方が低い傾向にある。しかし59年度ではB社の同じ製品がpH 6.0、C社pH 7.0と中性付近であり、同社の他製品はB社pH 6.5、C社pH 6.7であった。(他のメーカーの製品もほぼ中性付近でありpH8をこえるものはなかった。

表4、図1に示すようにサリチル酸メチル1mg/mlメタノール溶液(A)に比べて0.01N水酸化カリウム1mlを加えた(B)はほぼ一定の割合であったが、0.01N水酸化カリウム1mlを加えたエタノール溶液(C)は1週間ではほぼ $\frac{1}{2}$ に減少していた。パップ剤においてもアルカリ性が強ければ分解が早く、サリチル酸メチル含量が低くなっていくのではないかと思われる。

表4 アルカリ添加によるサリチル酸メチル経時変化

条件	日数	日数									
		2日目	4日目	5日目	6日目	7日目	9日目	12日目	18日目	26日目	74日目
A サリチル酸メチル50mg → 50.0ml MeOH		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
B サリチル酸メチル50mg 0.01NKOH 1ml → 50.0ml MeOH		0.92	0.92	0.96	0.92	0.93	0.92	0.94	0.94	0.94	0.96
C サリチル酸メチル50mg 0.01NKOH 1ml → 50.0ml EtOH		0.95	0.72	0.69	0.55	0.54	0.46	0.40	0.30	0.15	0.09

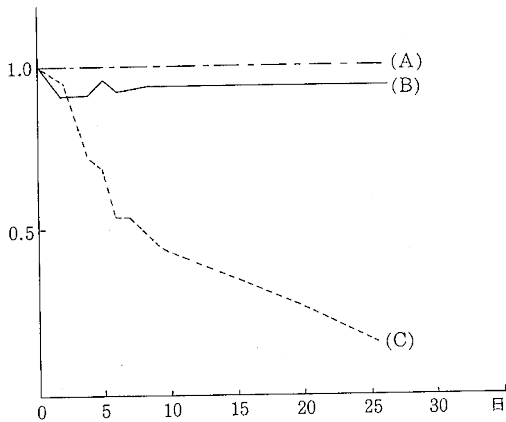


図1 アルカリ添加によるサリチル酸メチルの経時変化

1) ホルムアルデヒド

昭和55年測定のパップ剤中2例のホルムアルデヒドが検出された。ホルムアルデヒドは抗原性が強く、アレルギー感作をおこしやすく、皮膚炎等の問題となっている。家庭用品では「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」で昭和50年10月より規制されている。このような物質を含むパップ剤は直接皮膚に触れるものだけに皮膚アレルギーをおこす原因ともなり医薬品としては不適當ではなからうか。55年度の検査ではホルムアルデヒドをB社の製品に67ppm、C社の製品に330ppm検出した。家庭用品で定められた基準は大人用75ppmであり検出されたホルムアルデヒドはB社製品が規制値付近、C社製品が規制値の4倍以上の値であり、このような製品が皮膚に直接触れることは望ましくない。他社の製品からは検出されなかった。ホルムアルデヒドを含んでいたB、C社の製品のサリチル酸メチル含量が特に他より低かったのでホルムアルデヒドによる影響を検討した結果を表5に示す。サリチル酸メチルエタノール標準液にホルムアルデヒド(37%)5ml加え50mlとしたものの経時変化を調べたが21日後でも変化はみられず、ホルムアルデヒドはサリチル酸メチルの分解には関係ないことが判明した。59年度の検査では55年にホルムアルデヒドを検

出したB、C社の製品両方とも検出しなかった。またB、C社の他製品からもホルムアルデヒドは検出しなかった。(検出限界10ppm以下)

表5 サリチル酸メチルのホルムアルデヒドによる変化

条件	日数			
	1日目	2日目	10日目	21日目
サリチル酸メチル50mg → 50.0ml エタノール	1	1	1	1
サリチル酸メチル50mg ホルムアルデヒド (37%) 5ml → 50.0ml エタノール	1	1	1	1

IV 結 論

昭和55年、昭和59年2回にわたり各社のパップ剤計15件の検査をおこなった。

1) 昭和55年に検査した6製品のうち3製品はサリチル酸メチル含量が表示量の50%以下であり、この原因はパップ剤のpHが8以上であることによる。又、昭和59年検査の9製品はすべて表示量の80%以上に品質が改良されており、パップ剤のpHはすべて7.4付近の中性であった。

2) 昭和55年に検査した製品のうち2製品からホルムアルデヒド67ppm、330ppmを検出した。しかし59年度検査では品質が改良されており同名製品を含めた9製品すべてからホルムアルデヒドは検出されなかった。

文 献

- 1) 厚生省、地方衛生研究所試験担当者講習会資料：パップ剤中のサリチル酸メチルの試験法について、(1984)。
- 2) 城戸浩三、作間忠道：ガスクロマトグラフィーによる衣類中の遊離ホルムアルデヒドの分析、衛生化学、1、39~43、(1979)。
- 3) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律規則：厚生省令第34号、(1974)。