Jpn. J. Hosp. Pharm.
資 料
19(1) 80-83 (1993)

トコンシロップ中のエメチン、セファエリンの定量法について

手嶋大輔*, 青山敏信

九州大学医学部附属病院薬剤部†

Quantitative Analysis of Emetine and Cephaeline in Ipecac Syrup

DAISUKE TESHIMA* and TOSHINOBU AOYAMA

Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Kyushu University†

(Received March 25, 1992)
(Accepted August 27, 1992)

We established an easy and quick determination method of emetine (EM) and cephaeline (CP) in ipecac syrup by HPLC, which was carried out by using chloroquine as an internal standard. The calibration plots of these alkaloids showed a good linearity. Semi-preparative HPLC followed by mass-spectrometry was employed and the spectra of EM and CP isolated by preparative HPLC were found to be identical with those of authentic samples. Constant amounts of EM and CP were added to samples and the recovery rates were determined. This method gave a good recovery. The total contents of EM and CP in ipecac syrup from the USA ranged 153.2–184.9 mg/100ml and the content ratios (CP/EM) were 2.6–3.0. These levels were higher than those of the USP standard for ipecac syrup.

Keywords—ipecac syrup; emetine; cephaeline; high performance liquid chromatography

欧米において、トコンは催吐剤、抗アメーバ赤痢薬、去痰剤として広く使用されている^{1,2)}。特に、幼児の誤飲事故に対する催吐剤としてトコンシロップが繁用されている³⁾。一方、日本においては、トコンは催吐剤としてではなく、去痰剤、抗アメーバ赤痢薬として長年使用されてきた⁴⁾。ところが、最近になってトコンシロップが救急医療の場で注目され、いくつかの病院で使用され始めている⁵⁾。

トコンには、エメチン (EM)、セファエリン (CP)、サイコトリン、o-メチルサイコトリン、エメタミン、イペカミンなど数多くのアルカロイドが含まれている。EM、CP が主成分であり

(Fig. 1)、催吐作用はこの両者によって引き起こされる。また、CP の催吐作用は EM の 2 倍といわれている。トコンシロップ中の EM、CP の分離定量法は米局方に規定されているが、操作が煩雑なため、将来わが国にトコンシロップを導入するにあたり、その分離定量法の確立は品質管理上必要と考えられる。トコンアルカロイドの定量法としては、薄層クロマトグラフィー (TLC)^{6,7)}、TLC デンシトメトリー^{8,9)}、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)⁹⁻¹¹⁾、カラムクロマトグラフィーと分光光度法を組み合わせた方法¹⁾ などが報告されている。

そこで、著者らは HPLC を用いたトコンシロップ中の EM、CP の簡易定量法を確立し、米国製トコンシロップの品質について検討を行った。

† 福岡市東区馬出3-1-1; 3-1-1, Maidasi, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

Fig. 1. Chemical Structures of Emetine and Cephaeline

実験材料および方法

1. 材 料

米国より購入した市販トコンシロップ (Pre-pac Pharm. C., Barre Drug Co. 製) を使用した。

2. 試 藥

特に述べるもの以外は、すべて市販の特級試薬を使用した。

3. 標品

EMは、シグマ社より購入した。CPの純度は、前報に従い⁹⁾、日局トコン末から単離、精製し、TLC、マススペクトル (electron ionization MS, JEOL JMS-D300)、および核磁気共鳴スペクトル (proton NMR, JEOL JNM-GX270, 270MHZ) によって同定した。

4. HPLC

試料の調製：トコンシロップ 200 μ l を正確に量り，蒸留水 4ml および内部標準 溶液（クロロキン 6mg/ml）200 μ l を加えて試料とした．

測定条件：以下の装置および条件で測定した。

装置：島津 LC-3A

検出器：UV（島津 SPD-2A）

検出波長：285nm

カラム：TSK gel ODS-80TM (5 μ m, 15cm
×4.6mm；TOSOH)

温度：25°C

移動相：10mM sodium 1-heptanesulfonate
(adjusted pH4 with CH₃COOM) : MeOH=
46 : 54 (v/v)

Fig. 2. HPLC of Ipecac Syrup and Chloroquine

流速：1.0ml/min

注入量：20 μ l

5. 検量線の作成

標準溶液は、1ml 中に EM, CP をそれぞれ 25—90 μ g 含むように調製した。その 4.2ml をとり、内部標準 (I.S.) 溶液 (クロロキン 6mg/ml) 200 μ l を添加し、その 20 μ l を HPLC に注入した。得られたクロマトグラムの I.S. に対する EM, CP のピーク高さの比より検量線を作成した。

6. マススペクトロメトリー

試料 20 μ l を HPLC に注入し, EM, CP に相当する各流出液をそれぞれ分取する. この操作を 20 回繰り返し行い, 各流出液をまとめて減圧下濃縮する. 次に, EM フラクシオンはエーテルで, CP フラクシオンはクロロホルムで抽出を行い, 再度減圧下濃縮乾固させる. 得られた残渣の electron ionization MS を測定した.

結果および考察

Fig. 2 にクロマトグラムを示す。保持時間は、CP が 9.1 分、EM が 12.3 分、内部標準のクロロキンが 15.1 分で、各ピークの分離は良好であった。

Fig. 3. Calibration Curves of Emetine (EM) and Cephaeline (CP)

EM, CP の2個のピークを同定するため、各ピークに相当する流出液を分取し、マススペクト

ルを測定した。単離された各ピークのスペクトルは、親イオンピーク m/z 480(EM), 466(CP) が認められ、フラグメントイオン m/z 192, 205, 272, 288 (EM), 178, 192, 272, 288 (CP) も標品および文献値と一致した。

クロマトグラムより得られた I.S. に対する EM, CP のピーク高さ比は、20—80 μ g の濃度範囲で良好な直線関係(相関係数 0.999)を示した (Fig.3)。

トコンシロップに一定量の EM, CP を添加し回収率を求めた。Table 1 に結果を示す。

EM 99.5%, CP 105.2% と良好な結果が得られた。したがって、本測定法はトコンシロップの定量法として十分応用できることが実証された。

また、米局方によるトコンシロップの定量法に比べ、本法は簡易、迅速性の点からより実用的な方

Table 1. Recovery of EM and CP from Ipecac Syrup

	EM					CP				
	1	2	3	4	5**	1	2	3	4	5**
content of alkaloid in ipecac syrup (mg/100ml)*	47.8	45.1	45.4	45.4	42.1	137.1	130.3	135.4	137.4	111.1
added alkaloid to ipecac syrup (mg/100ml)	36.2	36.2	36.2	36.2	36.2	34.6	34.6	34.6	34.6	34.6
found alkaloid in ipecac syrup (mg/100ml)	80.9	79.3	82.6	82.6	79.3	175.9	171.8	184.2	181.8	153.4
recovery (%)	96.3	97.5	101.2	101.2	101.3	102.4	104.2	108.4	105.7	105.3
mean $\pm$ SD	99.5 $\pm$ 2.4					105.2 $\pm$ 2.2				

* reference to Table.II.

** Sample No.. (Number 1-4 are from different lots of the Prepac Pharm. Co.)

Table 2. Contents of EM and CP in USP-Ipecac Syrup (mg/100ml)

sample No.	EM	CP	total content	ratio (CP/EM)
	mean $\pm$ SD ^{a)}	mean $\pm$ SD ^{a)}		
1	47.8 $\pm$ 0.3	137.1 $\pm$ 1.1	184.9	2.87
2	45.1 $\pm$ 0.7	130.3 $\pm$ 2.1	175.4	2.89
3	45.4 $\pm$ 0.8	135.4 $\pm$ 2.0	180.8	2.98
4	45.4 $\pm$ 0.5	137.4 $\pm$ 1.8	182.8	3.03
5	42.1 $\pm$ 0.4	111.1 $\pm$ 1.2	153.2	2.64

Sample No. 1-4 are from different lots of the Prepac Pharm. Co..

a) n=5

法と考えられる。

次に、米国より購入したトコンシロップ 5 種類について定量を実際に HPLC を用いて行った。結果を Table 2 に示す。EM, CP の総含量は、153.2—184.9mg/100ml で、含量比 (CP/EM) は 2.6—3.0 であった。CP の催吐作用は EM の約 2 倍といわれていることを考え合わせると、米局方トコンシロップの催吐作用にはかなりの差が生じることが予想される。したがって、トコンシロップを米国より購入する場合には、品質をチェックする必要があると考えられる。また、日局トコン末を使用してトコンシロップを調製する場合にも、EM, CP 含量のバラツキが十分考えられるので、品質管理を行うことは不可欠と考えられる。

引用文献

- 1) U.S.P XXII, 1990, p.717-719.
- 2) B.P., 1988, p.316-317.
- 3) E.P.Krenzelok and B.S.Dean, *Clinical Pharmacology*, 6, 715-717 (1987).
- 4) 日局XII, 1991, D683-686.
- 5) 山下 衛, 中村紘一, 水谷太郎, 小山定二, 内藤裕史, 救急医学, 10, 219-224 (1986).
- 6) M. S. Habib and K. J. Harkiss, *J. Pharm. Pharmacol.*, 21 (Suppl.), 57s-59s (1969).
- 7) M.S.Habib, *Planta Med.*, 27, 294-297 (1975).
- 8) 高橋一徳, 大野昌子, 衛生試験所報告, 97, 21-24 (1979).
- 9) 手嶋大輔, 土谷隆紀, 青山敏信, 堀岡正義, 医薬品研究, 15, 63-71 (1984).
- 10) N.P.Sahn and S.B.Mahato, *J. Chromatogr.*, 238, 525-529 (1982).
- 11) 鈴木良雄, 安生紗枝子, 近藤由利子, 熊谷健伸, 病院薬学, 15 (1), 1-4 (1989).