

ノート

## ガスクロマトグラフィーによるエフェドリン類の分離定量

- 誘導体化を必要としない光学異性体の分離 -

小曾根 一 欽<sup>\*</sup>, 松 崎 隆 一<sup>\*</sup>, 佐 藤 重 剛<sup>\*</sup>  
山 崎 光 廣<sup>\*\*</sup>, 古 川 広<sup>\*\*</sup>

### Qualitative and Quantitative Analysis of Ephedrines without the process of derivatization by Capillary column Gas Chromatography

Kazuyoshi KOSONE<sup>\*</sup>, Ryuichi MATUZAKI<sup>\*</sup>, Jyugo SATOH<sup>\*</sup>

Mitsuhiro YAMAZAKI<sup>\*\*</sup>, Hiroshi FURUKAWA<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Tokyo Customs Laboratory

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

<sup>\*\*</sup>Central Customs Laboratory

531, Iwase, Matsudo - shi, Chiba - ken, 271 Japan

A gas chromatographic technique employing a special capillary column for the separation of optical isomers, i. e., Cyclodex - B, was examined in order to determine the content of *l*-ephedrine and *d*-pseudoephedrine in medicaments. These compounds were completely separated at the following condition without any derivatization.

Column ; Cyclodex - B, Split ratio ; 100 : 1, Column temperature ; 145

Detector ; FID, Injector and detector temperature ; 250

When the use of *p* - isopropylphenol as an internal standard substance, the relation between the peak area ratio and the weight ratio of the compounds exhibited good linearity. Quantitative analysis by this method yielded good results. It was also appeared that gas chromatographic peaks of ephedrines norephedrines and methamphetamine were separated enough to identify their optical isomers.

## 1. 緒 言

エフェドリンは、覚せい剤原料として国内では覚せい剤取締法の取締対象となっている。しかし、一定の含有割合以下のものについては咳止めの薬等として、覚せい剤原料を含んだものが販売されている。基準として、当該取締法において、錠剤あたりの含有量が 10% 以下のものを規制対象外としているためである。このため、分析に際しては定量の必要がある。

近年、Herbal Ecstasy と称するエフェドリン含有錠剤（主成分はカフェイン）が持ち込まれるようになり、覚せい剤取締法で規制されている覚せい剤原料に該当するかどうかの問題となっている。エフェドリンには 4 つの光学異性体があるが、本錠剤

中に、エフェドリンとして *d*- プソイドエフェドリンと *l*- エフェドリンを含有していることが確認された。これらを定量するには、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、GC（ガスクロマトグラフィー）が一般的な定量方法として用いられているが、既存の GC 法では、TMS 化、TFA 化などの誘導体化<sup>1)</sup>、注入口部分のアルカリ処理等の前処理<sup>2)</sup>が必要なため、複雑な操作を伴うことになる。

本実験では、誘導体化等の前処理を行わずに *d*- プソイドエフェドリンと *l*- エフェドリンが、光学異性体分離用キャピラリーカラム（シクロデキストリンを液相に懸濁）により完全に分離する条件及びその定量法について検討を行った。また、同一条件で、光学異性体の関係にある物質を含む 7 種類のエフェ

<sup>\*</sup>東京税関業務部分析部門 〒108 東京都港区港南 5 - 5 - 30

<sup>\*\*</sup>大蔵省関税中央分析所 〒271 千葉県松戸市岩瀬 531

ドリン類似化合物の分離分析法についても検討した。

## 2. 実験

### 2.1 試料

試料として以下の7種類の物質を用いた。この7種類は、い

ずれも構造式中の原子団が一部異なる非常に類似した構造をしている。(Fig. 1の中の下線のあるもの)

覚せい剤原料：

*l*-Ephedrine HCl

*d*Pseudoephedrine

覚せい剤：

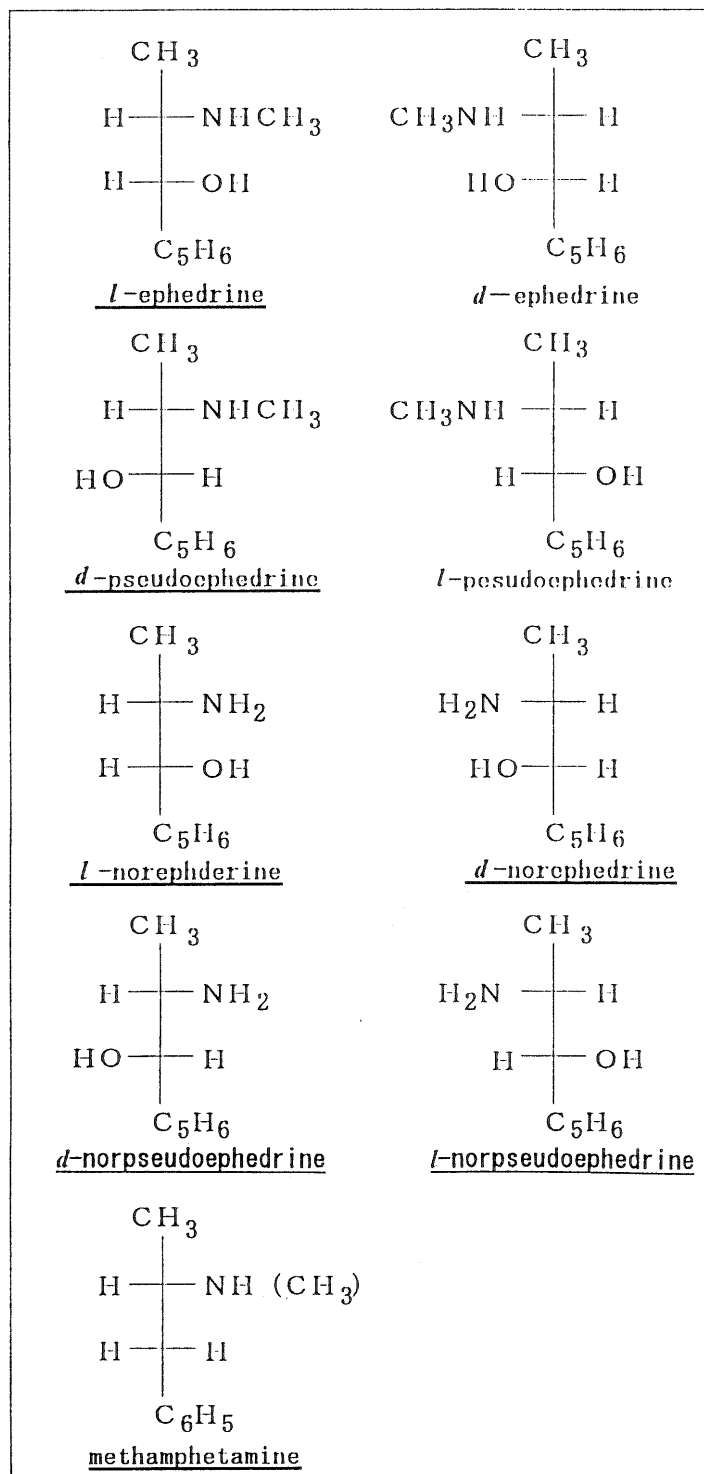


Fig. 1 Structural formulas of ephedrine isomers, norephedrine isomers and methamphetamine

## Methamphetamine HC1

向精神薬：

*d*-Norpseudoephedrine<sup>\*1</sup>

(右旋性のもの(別名:カチン))

規制対象外医薬成分：

(カチンの光学異性体 3 種)

*l*-Norpseudoephedrine HC1*dl*-Norephedrine HC1*l*-Norephedrine HC1

サンプル錠剤：Herbal Ecstasy と称するもの

<sup>\*1</sup> ここで用いたトレオ - 2 - アミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール (右旋性のもの(別名:カチン))は、東京税関に分析依頼があったカプセル内容物から抽出して得られたもので、以下の定性分析を行い確認した。

カプセル内容物の IN - HC1 抽出物のクロロホルム可溶物について、次の試験を行った。

1. 薄層クロマトグラフィー：トレオ - 2 - アミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オールと同様の R<sub>f</sub> 値を示し、ノルエフェドリンと異なった。
  2. 赤外線吸収スペクトル：トレオ - 2 - アミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オールの吸収を示した。
  3. 旋光度測定：右旋性を示した。
  4. GC - MS：トレオ - 2 - アミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オールのマススペクトルに類似していた。
- 以上の結果から、トレオ - 2 - アミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オール (右旋性のもの) と認められる。

## 2. 2 試料調製法

測定物質は、すべてメタノールに溶解して用いた。

〔標準試料の遊離塩基処理〕

標準試料 (塩酸塩) を水に溶かし、0.1N NaOH を加えて、アルカリ性にした後に、等容量のクロロホルムを用いて 3 回洗浄した。クロロホルム層を分取し合わせ、蒸発乾固した。これに、内部標準溶液を正確に加えて試料溶液とした。

〔サンプル錠剤からの抽出〕

錠剤を粉碎し、均一にした。目的物質が最低 1mg 以上含むように粉碎物を正確に秤り取り、これに内部標準物質を溶かしたメタノール溶液の一定量を正確に加えた。次に、超音波振とう器で 15 分間攪拌し、フィルターでろ過したものを試料溶液とした。

## 2. 3 分析装置及び条件

ガスクロマトグラフ：HP6890 及び HP5890

カラム：CDX - B (30m × 0.25mm I. D., 0.25 μm film thickness)

キャリアーガス：He

キャリアー線速度：30 cm/sec (145 )

オープン温度：145 const.

注入量：0.1 μl, スプリット 100 : 1

注入口温度：250

検出器：FID, 250

## 2. 4 内部標準物質

内部標準物質の候補物質として、類似構造、同様な置換基を有するものを挙げ、Table 1 に示した 19 種類の物質について検討した。この結果、*p*-イソプロピルフェノールが適していることが判明したので、定量用内部標準物質として用いた。また、Table 1 には 2. 3 の条件での各物質の検出時間 (リテンションタイム R.T.) を合わせて示した。

Table 1 Substances examined as internal standard substance

Substance	R. T. [min.]	Substance	R. T. [min.]
2,3-Xylidine	6.5	$\beta$ -Phenylethylamine	4.1
2,4-Xylidine	5.5	<i>p</i> -Toluidine	4.3
2,5-Xylidine	5.8	Phenteramine	4.8
2,6-Xylidine	5.6	<i>p</i> -Ethylphenol	8.5
3,4-Xylidine	5.9	<i>o</i> -tert-Butylphenol	12.3
3,5-Xylidine	6.5	<i>m</i> -Ethylphenol	9.1
2,3-Xylenol	8.1	<i>p</i> -isopropylphenol	10.6
2,4-Xylenol	6.7		
2,6-Xylenol	5.3	<i>l</i> -ephedrine	14.4
3,4-Xylenol	9.7	<i>d</i> -pseudoephedrine	14.8
3,5-Xylenol	8.7		

2. 5 カラムの特性<sup>3)</sup>

本実験で用いたカラムは次の通りである。

J &amp; w Scientific 社製 CDX - B

このカラムはシアノプロピルフェニル置換ポリシロキサンを液相にもち、その液相にシクロデキストリン誘導体を保持 (結合ではなく懸濁させたもの) をさせたものである。シクロデキストリン誘導体は、過メチル化 - シクロデキストリンを用いて

いる。シクロデキストリンによる包接作用が分離の原理となっているため、分離目的物質のサイズ等により、うまく分離できるか否かは予測できない。

## 3. 結果及び考察

3. 1 *l*-エフェドリン、*d*-プソイドエフェドリンの分離  
覚せい剤原料に指定されているエフェドリンのうち、*l*-エ

フェドリンと *d*-プソイドエフェドリンの GC による分離を試みた。ガスクロマトグラムを Fig. 2 に示す。それぞれ、0.05 ~ 12.0mg/ml までの濃度範囲で検出した。本分離条件により、目的の 2 成分は完全に分離された。100 ~ 200 倍近い濃度差でも、カラム保持時間は安定している。また、カラムの特性で記述したとおり、これら化合物の分離は包接作用により分離

しているが、ここで行った濃度範囲ではピークの大きなズレ等の分離限界は確認されなかった。

分離条件と決定するにあたり、GC のオープン温度を 135 ~ 175 の間で変化させたところ、145 が最も適当であることが明らかとなった。

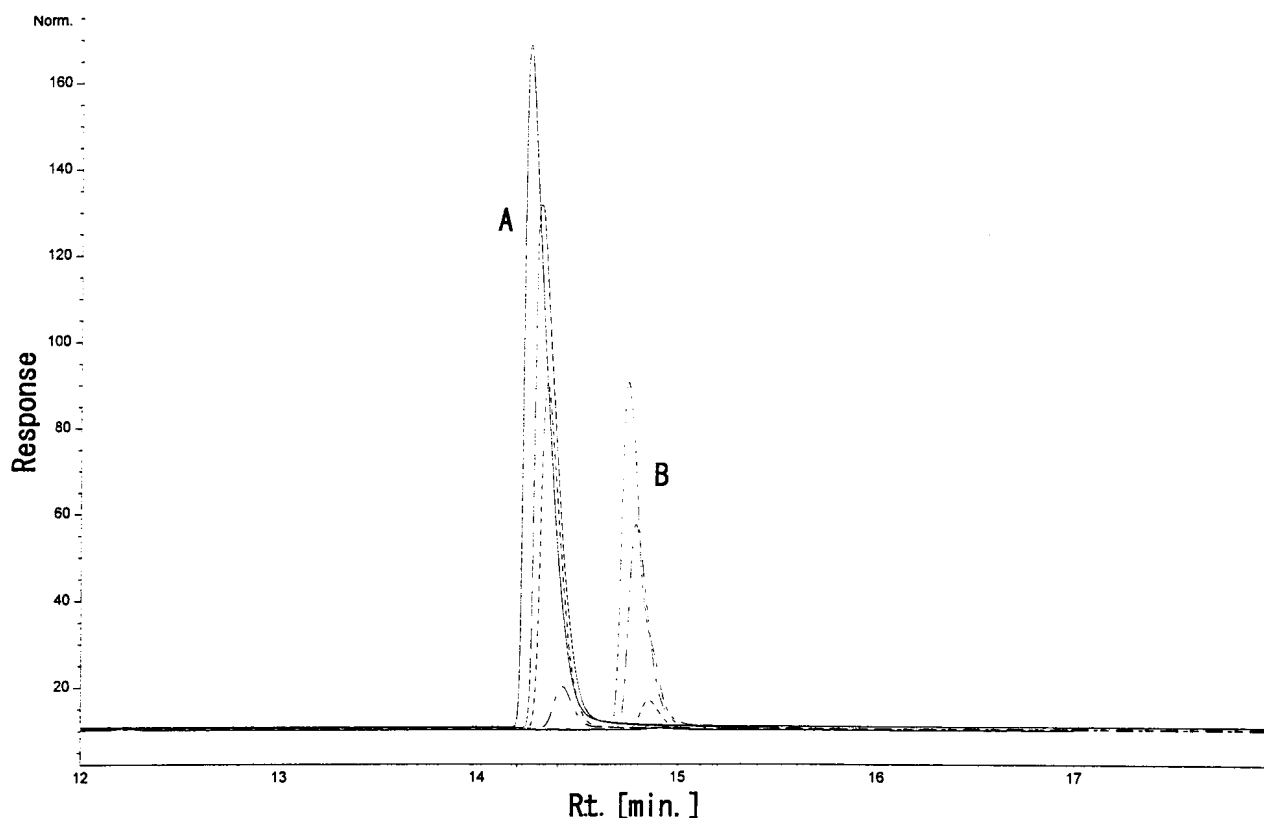


Fig. 2 Gas chromatogram of *l*-ephedrine and *d*-pseudoephedrine

A : *l*-ephedrine peaks (0.05 ~ 10mg/ml)

B : *d*-pseudoephedrine peaks (0.05 ~ 5.5mg/ml)

### 3.2 *l*-エフェドリン塩酸塩の検出

3.1 では、2 成分とも遊離塩基であった。一般的に、製薬会社で作られる錠剤に含有されるのは、塩酸塩になっているものが大半である。そこで、本条件での塩酸塩物の挙動について検討した。*l*-エフェドリン塩酸塩を検出したクロマトグラムを Fig. 3 に示す。Fig. 3 のクロマトグラムは、0.06 ~ 12.0mg/ml の範囲で濃度を変化させ、検出されたピーク群をそれぞれ重ね書きしたものである。濃度が大きくなるにしたがい、検出ピークは幅のある直角三角形になる。一方、Fig. 3 及び 4 に示されるように濃度によっては正規分布様のピークを検出することが可能である。このピークを得ることができる濃度限界は、0.6mg/ml であることが予想される。また、このようにして検出された塩酸塩の場合でも定量性の確認が得られているため、抽出成分が単一成分であれば定量することができる。

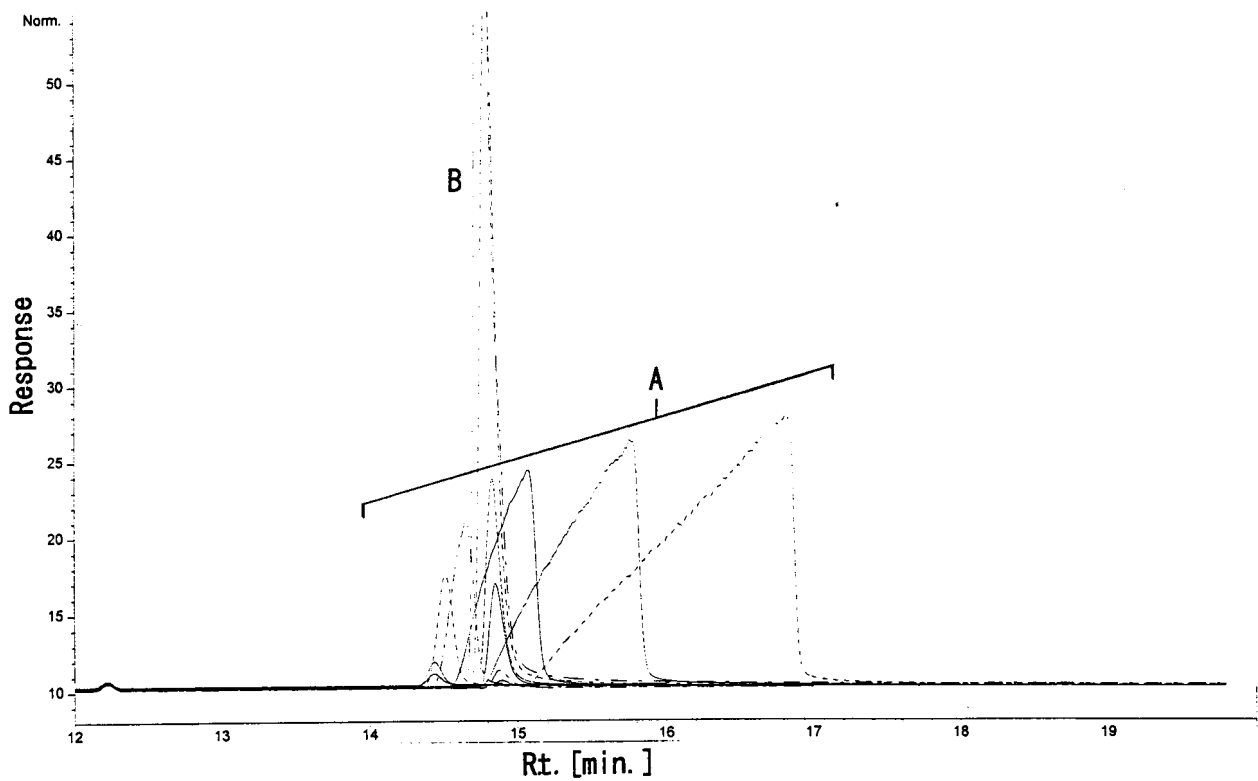


Fig. 3 Gas chromatogram of *l*-ephedrine HCl and *d*-pseudoephedrine

A : *l*-ephedrine HCl peaks (0.06 ~ 12mg / ml)

B : *d*-pseudoephedrine peaks (0.05 ~ 5.5mg / ml)

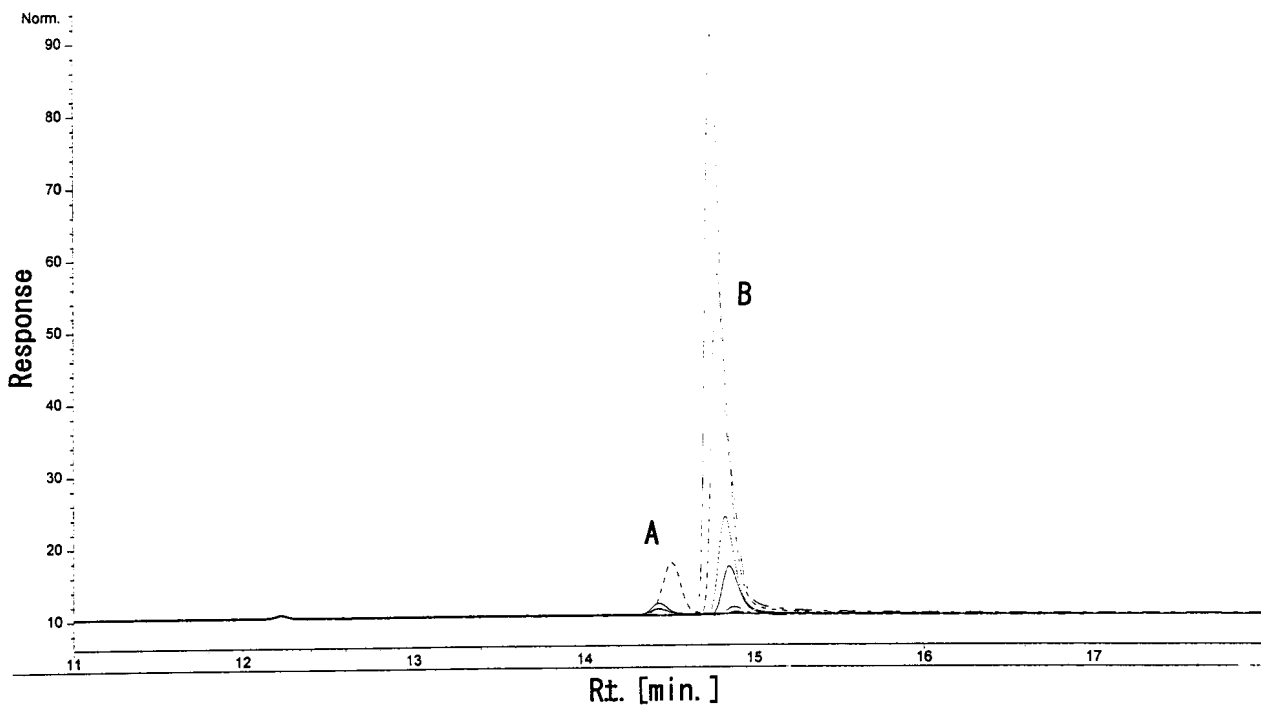


Fig. 4 Gas chromatogram of *l*-ephedrine HCl and *d*-pseudoephedrine

A : *l*-ephedrine HCl peaks (0.06 ~ 0.6mg / ml)

B : *d*-pseudoephedrine peaks (0.05 ~ 5.5mg / ml)

## 3.3 定量性の検討

定量するにあたり、*l*-エフェドリンと *d*-プソイドエフェドリンに対して、内部標準物質として *p*-イソプロピルフェノールを用いた。*p*-イソプロピルフェノールに対するこれらの各定量成分の重量比とピーク面積比の相関関係を検討した結果、各化合物ともに 0.10 ~ 10.0mg / ml の濃度範囲で相関係数は 0.999 以上の値を示し、良好な直線関係が得られた。

## 3.4 抽出率の検討

錠剤中から薬物成分を抽出する場合の抽出率（回収率）について検討した。今回の実験ではメタノールによる抽出でエフェドリン成分が確実に抽出されているかを確認した。方法は、2.2 試料調整法による。サンプル錠剤では薬物の含有量が既知

でない。このため、今回は、サンプル錠剤中に含まれるカフェイン及び乳糖をエフェドリンと以下の割合（Table. 2 \*1）で混合することで、含有割合既知の模擬錠剤粉砕物とした。混合割合は、二種類で行っている。また、混合成分は次の二つの場合で行った。*l*-エフェドリン塩酸塩、カフェイン及び乳糖、*d*-プソイドエフェドリン、カフェイン及び乳糖、の混合の二種の混合割合に対するエフェドリンの回収率の結果を Table. 2 に示す。*l*-エフェドリン塩酸塩、*d*-プソイドエフェドリン共に、エフェドリンを 10%混合したものでは、およそ 98.6%であった。エフェドリン抽出に対するカフェイン及び乳糖による障害が何らかの形で考えられる。回収率は、高混合割合の場合で良好な数値を示している。

Table 2 Recoveries of Ephedrines

Compound ①		<i>l</i> -ephedrine HCl, caffeine, sucrose	
<i>l</i> -ephedrine HCl (%)	Recoveries (%)	Coefficient of variation (%)	
1.00	96.19	1.70	
10.00	98.60	1.63	

Compound ②		<i>d</i> -pseudoephedrine, caffeine, sucrose	
<i>d</i> -pseudoephedrine (%)	Recoveries (%)	Coefficient of variation (%)	
1.00	97.48	1.74	
10.00	98.67	1.86	

\*1 *l*-ephedrine 1% → caffeine 10%, sucrose 89%

*l*-ephedrine 10% → caffeine 10%, sucrose 80%

\*2 Recoveries: average of relative measurements about 3 test samples

## 3.5 サンプル中のエフェドリンの定量

サンプル錠剤（Sample A）のエフェドリン成分について定量を行った。ガスクロマトグラムを Fig. 5 に示す。また、同様の外観・形状のもので、前述の錠剤にさらにメチルエフェドリンを含有している錠剤（Sample B）もあったのでクロマト

グラムを Fig. 6 に示した。これらの錠剤中のエフェドリン成分の量は、Table. 3 の定量結果に示すように、覚せい剤取締法の規制ライン（含有量 10%）に比べかなり低い数値となった。

Table 3 Results of Quantitative Analysis

Sample Tablet (called Herbal Ecstasy)	
① Type of Sample A	
<i>l</i> -ephedrine	Content (wt%) 0.73
<i>d</i> -pseudoephedrine	0.46
② Type of Sample B	
<i>l</i> -ephedrine	Content (wt%) 0.48
<i>d</i> -pseudoephedrine	0.91
methylephedrine	0.43

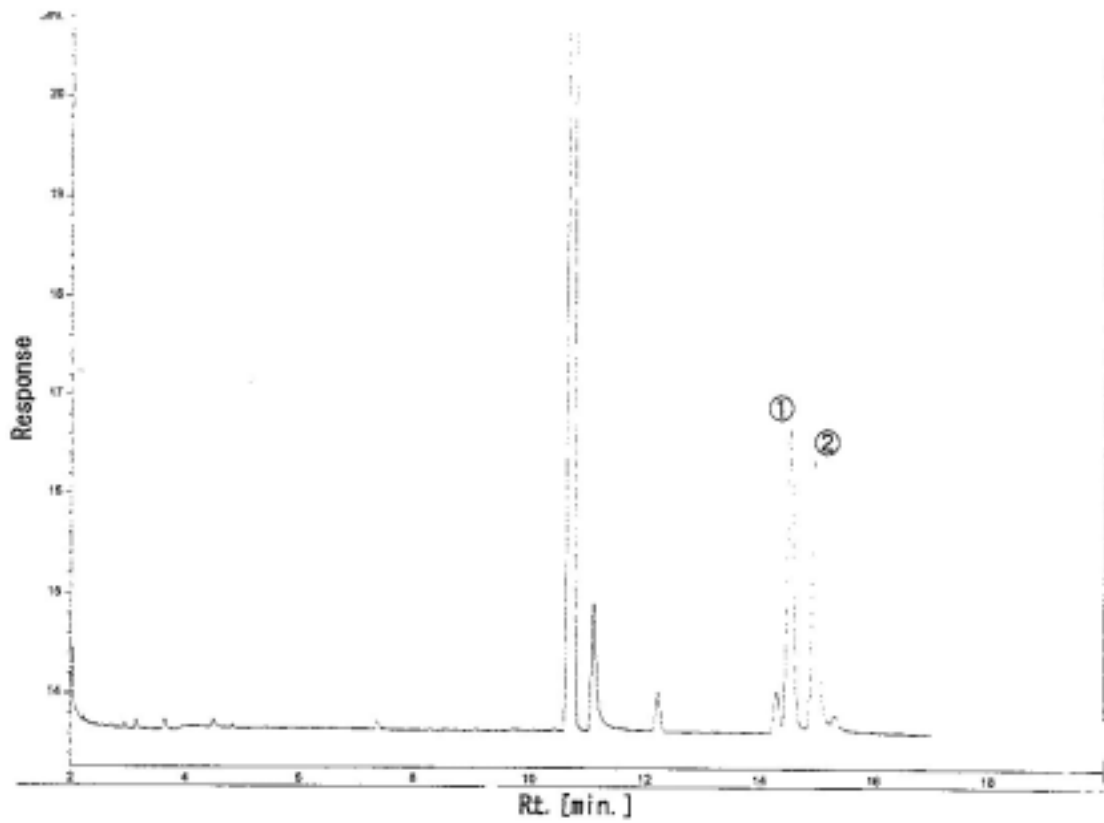


Fig. 5 Gas chromatogram of the sample tablet Type A  
: *l*-Ephedrine : *d*-Pseudoephedrine

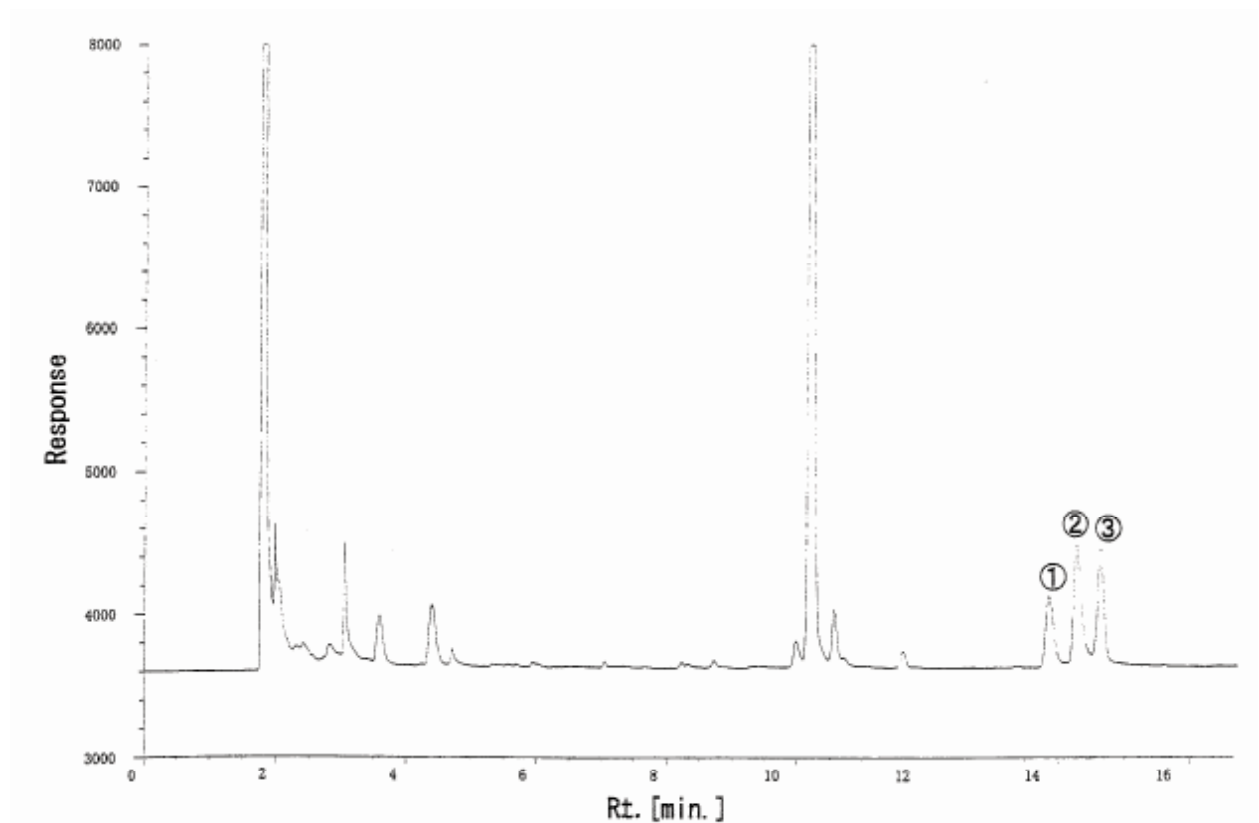


Fig. 6 Gas chromatogram of the sample tablet Type B  
: *l*-Ephedrine : *d*-Pseudoephedrine : Methylephedrine

## 3.6 エフェドリン類似混合物の分離

ロマトグラムを, Fig. 7 に示す。

2.1 に示した7種類の物質について, 本条件で得たガスク

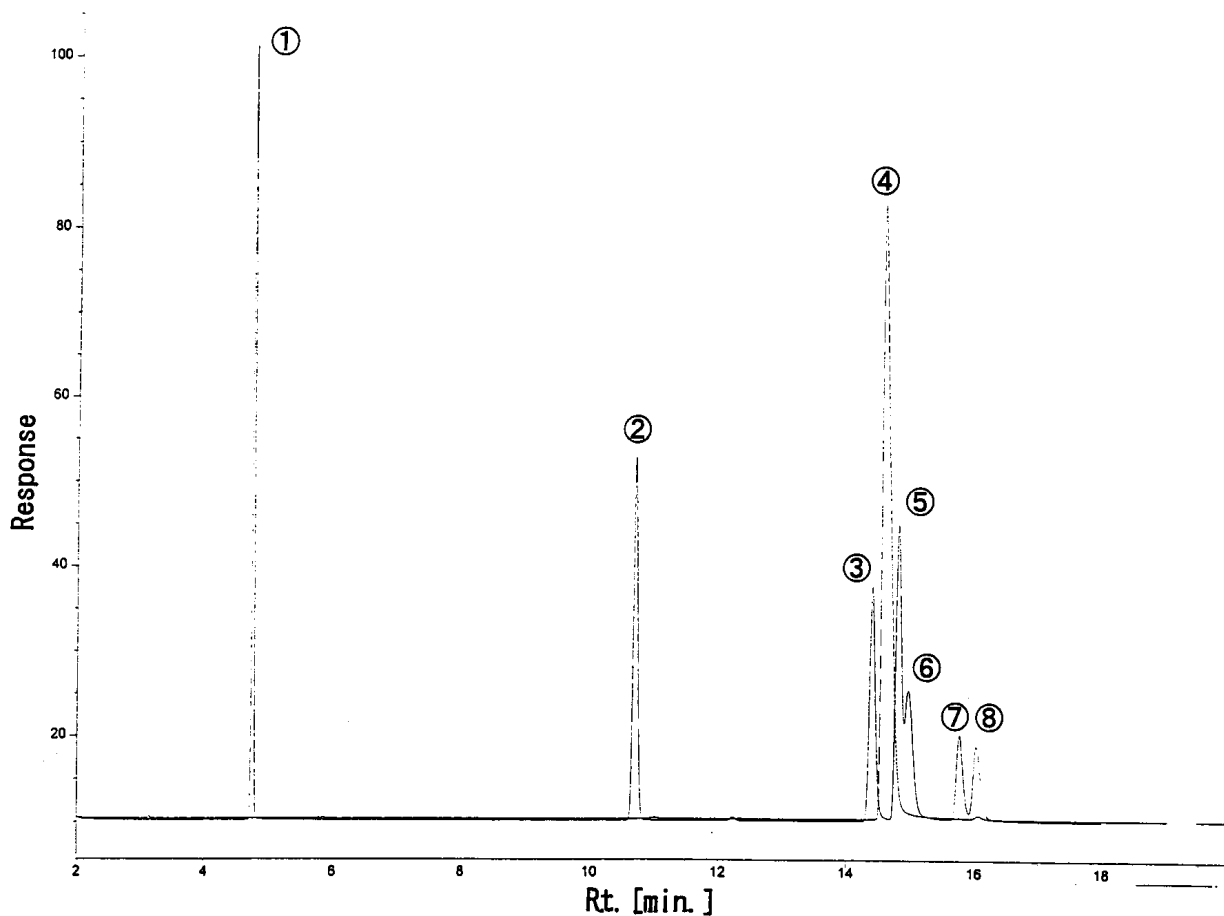


Fig. 7 Gas chromatogram of ephedrine and its analogues

: Methamphetamine : Internal standard : *l*-Ephedrine : *d*-Norpseudoephedrine  
: *d*-Pseudoephedrine : *l*-Norpseudoephedrine : *d*-Norephedrine : *l*-Norephedrine

7種類の物質が, 多少の重なり合いはあるが, 定性に用いるには十分に分離できている。ここで最も重要なのは, 2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オール(4種の光学異性体が存在する)であり, 向精神薬に指定されている *d*-ノルブソイドエフェドリン(通称 カチン)とその光学異性体とが, 分離できるかということである。

### 3.7 2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールの光学分割

2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールには, 光学異性体が4種類存在する。その中で, ノルブソイドエフェドリンの右旋性(別名カチン)のみが, 向精神薬(麻薬及び向精神薬取締法別表第3第11号, 麻薬向精神薬を指定する政令第2条第54号)に指定されている。

赤外線吸収スペクトル, ガスクロマトグラフィー質量分析計で2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールと確認されても, この方法からだけでは, カチンであるとの判断はできないため, さらに旋光度を測定する必要があるが, その測定には, 多量の試料を必要とする。しかし, 税関で分析依頼される試料

に含まれるカチンの量は少量のため, 多量の抽出はできない。このため, 微量にて確認できる方法が必要とされる。

GC法における本条件では, Fig. 8に示されるように, 2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールの光学異性体どうしを完全に分離することができ, これにより微量でカチンの同定が可能であることが明らかとなった。



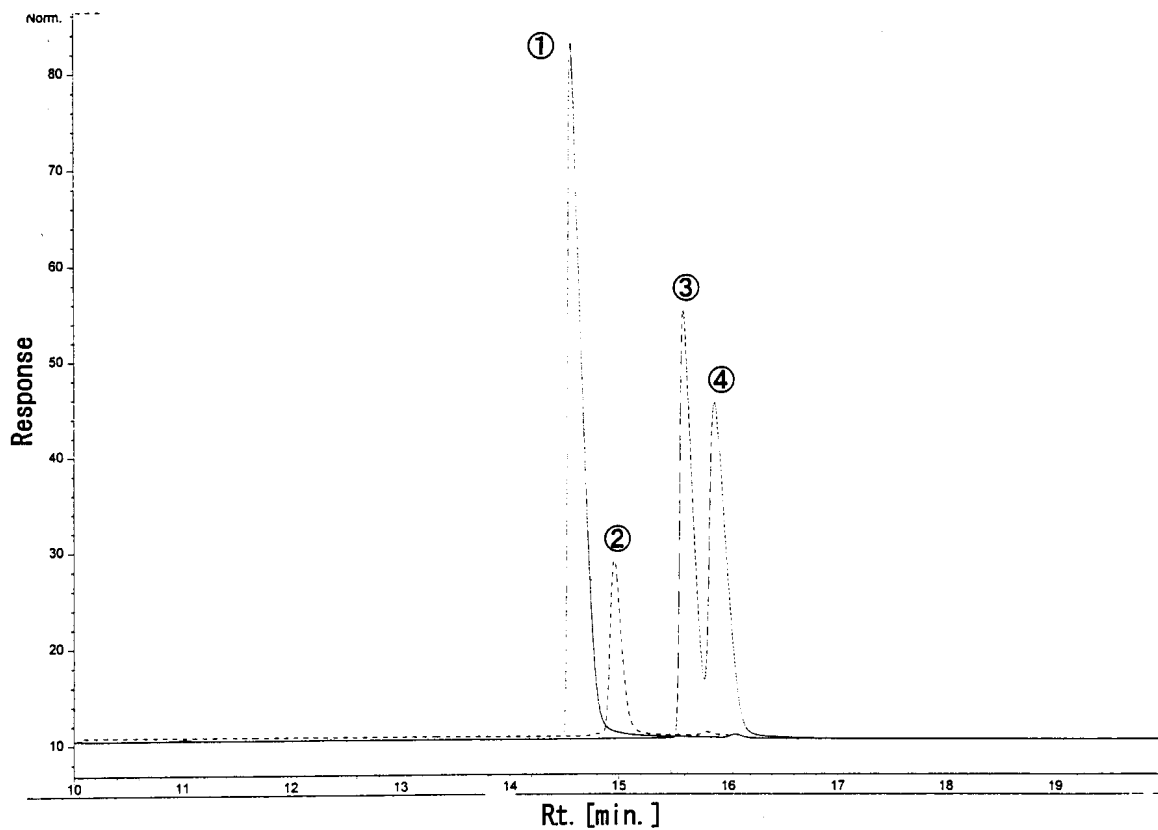


Fig. 8 Gas chromatogram of norephedrine and norpseudoephedrine

: *d* - Norpseudoephedrine : *l* - Norpseudoephedrine  
 : *d* - Norephedrine : *l* - Norephedrine

#### 4. 要 約

光学異性体の分離を目的としたキャピラリーカラムを用いることで、エフェドリンと総称される一連の物質の中で光学異性体の関係にある *l*-エフェドリンと *d*-プソイドエフェドリンを完全に分離することができた。また、エフェドリンの類似化合物 7 種類の各々について十分な分離が得られ、同条件で 2 -

アミノ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オールの光学異性体の光学をすべて分離することができ、その中で唯一向精神薬の指定を受けているカチンについても容易に同定することが可能であった。

今後、本条件を用いることで分析・鑑定の迅速化に役立つものと思われる。

#### 文 献

- 1) 朝長洋裕, 広瀬達也, 葉山良子, 氏原 寛: 本誌, 31, 141 - 147 (1992)
- 2) 猪間 進, 宮城好弘, 秋枝 毅: 本誌, 30, 21 - 26 (1991)
- 3) 横河アナリティカルシステムズ: J & w 製品カタログ 改訂版, p51, 横河アナリティカルシステムズ (1992)