

ノート

ガスクロマトグラフィーによるノルエフェドリンの定量

明渡 計晃^{*}, 天野 千秋^{*}, 山崎 幸彦^{**}, 氏原 覚^{**}

Determination of norephedrine by capillary column gas chromatography

Kazuaki AKEDO^{*}, Chiaki AMANO^{*}, Yukihiro YAMAZAKI^{**}
and Satoru UJIHARA^{**}^{*}Osaka Customs Laboratory

4-10-3, Chikko, Minato-ku, Osaka-shi, Osaka552-0021, Japan

^{**}Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

531, Iwase, Matsudo-shi, Chiba-ken,271-0076 Japan

Gas chromatography is one of most useful methods for determination of drugs. But, there are four kind of optical isomers in 2-amino-1-phenylpropan-1-ol, i.e. d-norephedrine, 1-norephedrine, d-norpseudoephedrine (cathine) and 1-norpseudoephedrine. d-and 1-Norephedrine (containing more than 50%) are regulated by awakening drug control law. d-Norpseudoephedrine (cathine) is regulated by narcotics and psychotropic control law. 1-Norpseudoephedrine is not regulated.

So, it requires that use the column which can separated these isomers. Then we use the column "CYCLODEXB" for separate these isomers. As a result that we can determined to d-and 1-norephedrine accurately.

1. 緒 言

2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールには、d-ノルエフェドリン、1-ノルエフェドリン（いずれもエリトロ形）及び d-ノルプソイドエフェドリン、1-ノルプソイドエフェドリン（いずれもトレオ形）の4種類の光学異性体が存在している。そのうちの d-ノルプソイドエフェドリンはカチンとも呼ばれ、向精神薬（麻薬及び向精神薬取締法別表第三第十一号、麻薬、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令第二条第五十五号）に該当することから、これら4種類の光学異性体を鑑別する必要があり、光学異性体分離用キャピラリーカラムを用いたガスクロマトグラフ法¹⁾²⁾、光学異性体分離用カラム及び旋光度検出器を用いた高速液体クロマトグラフ法³⁾、 β -シクロデキストリン誘導体を用いたキャピラリー電気泳動法⁴⁾等が報告されている。

平成10年7月、近年の「第3次覚せい剤乱用期」といわれているような、深刻な社会状況を踏まえて覚せい剤原料を指定する政令の一部が改正され、エリトロ-2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールすなわち d-及び 1-ノルエフェドリン

が覚せい剤原料に追加指定された。また、この政令ではノルエフェドリンとして50%以下を含有する物については規制されていないことから、2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オール¹⁾の分析に当たっては、光学異性体の区別とともに定量法をも検討する必要がある。

そこで、筆者らは、税関分析で比較的使用頻度の高いガスクロマトグラフを使用し、小曽根ら²⁾が報告した光学異性体分離用キャピラリーカラムを用いてノルエフェドリンの定量法について検討したので報告する。

2. 実 験

2.1 試 薬

2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールには、Fig.1に示すように4種の光学異性体が存在する。今回はノルエフェドリンの分離を検討するために、全ての異性体を使用し、定量法を検討するために d-及び 1-ノルエフェドリンを使用した。

^{*} 大阪税関業務部分析部門 〒552-0021 大阪府大阪市港区築港 4-10-3

^{**} 大蔵省関税中央分析所 〒271-0076 千葉県松戸市岩瀬 531

d-Norephedrine

1-Norephedrine

d-Norephedrine HC 1

1-Norephedrine HC 1

d-Norpseudoephedrine HC 1

1-Norpseudoephedrine HC 1

p-Isopropylphenol

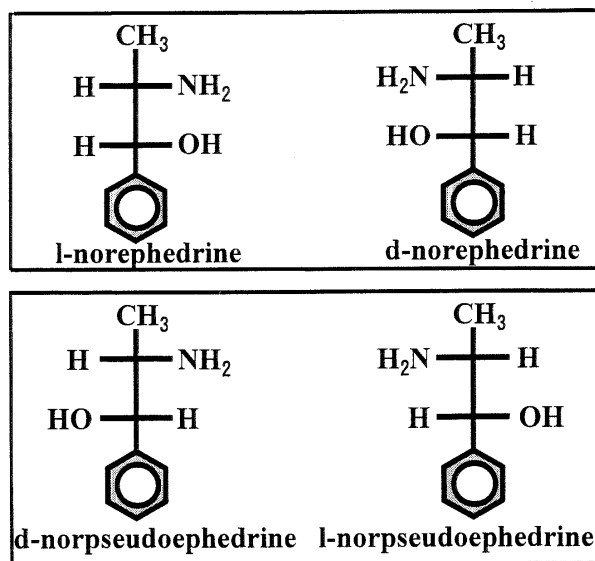


Fig.1 Optical isomers of 2-amino-1-phenylpropane-1-ol

2.2 分析装置及び測定条件

ガスクロマトグラフ: HP6890

カラム: CYCLODEXB(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: 30cm/sec

カラム温度: 145

注入量: 1 µl (スプリット比 100:1)

注入口温度: 250

検出器: FID

検出器温度: 250

2.3 実験方法

2.3.1 内部標準溶液の調製

p-イソプロピルフェノール 250mg をクロロホルムに溶かし 50ml とした。

2.3.2 検量線の作成

d-ノルエフェドリン及び1-ノルエフェドリン (10, 20, 30,

40, 50mg) を 50ml メスフラスコにそれぞれ精秤し, 内部標準溶液 10ml を正確に加え, クロロホルムで 50ml に定容したものをガスクロマトグラフに注入して, 内部標準物質との面積比及び重量比から検量線を作成した。

2.3.3 標準試料の調製

ノルエフェドリンは, 50%を超えて含有する場合覚せい剤原料に該当することから, ノルエフェドリンとして約 50%程度含有するように乳糖, アセトアミノフェン, デキストロメトルファン, イブプロフェン, アスピリン, クロルフェニラミンとの標準混合物を調製した。なお, ノルエフェドリンは, 一般に塩酸塩として薬剤中に含有されていることが多いことから, ここでは塩酸塩のものを使用した。

2.3.4 実験操作

(1) 試料を粉碎均一にし, d-ノルエフェドリン, 1-ノルエフェドリンとしてそれぞれ 30mg 程度含有するように 10ml ビーカーに正確に量りとり, 蒸留水 9ml を用いて 50ml 分液ロートに移し入れる。

(2) N/10 - 水酸化ナトリウム溶液 4ml を加える。

(3) 塩化ナトリウム 4.1g を加える。

(4) クロロホルム 10ml を加え激しく振り混ぜ, 暫く静置する (水層とクロロホルム層の分離が十分でない場合は, 超音波振とう機で十分に攪拌し分離を良くする。)

(5) クロロホルム層を 50ml メスフラスコに移し入れる。

(6) (4)の操作を再度行い, クロロホルム層は先の 50ml メスフラスコに合わせ入れ, 内部標準溶液 10ml を正確に加え, さらにクロロホルムを加えて 50ml に定容する。

(7) (5)の溶液を必要に応じて 0.45 µm のメンブランフィルターで過後, ガスクロマトグラフに注入する。

(8) (7)で得られたガスクロマトグラムと 2.3.2 で作成した検量線から, 試料中のノルエフェドリンの含有量を求める。

3. 結果及び考察

3.1 ガスクロマトグラフィーによる分離結果

2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールのガスクロマトグラムを Fig.2 に, ノルエフェドリンと内部標準として用いた p-イソプロピルフェノールのガスクロマトグラムを Fig.3 に示す。小曽根らが報告しているように, 4 種の光学異性体及び p-イソプロピルフェノールは良好に分離している。このことから, この分離条件で p-イソプロピルフェノールを内部標準としてノルエフェドリンを定量することは可能と考えられる。

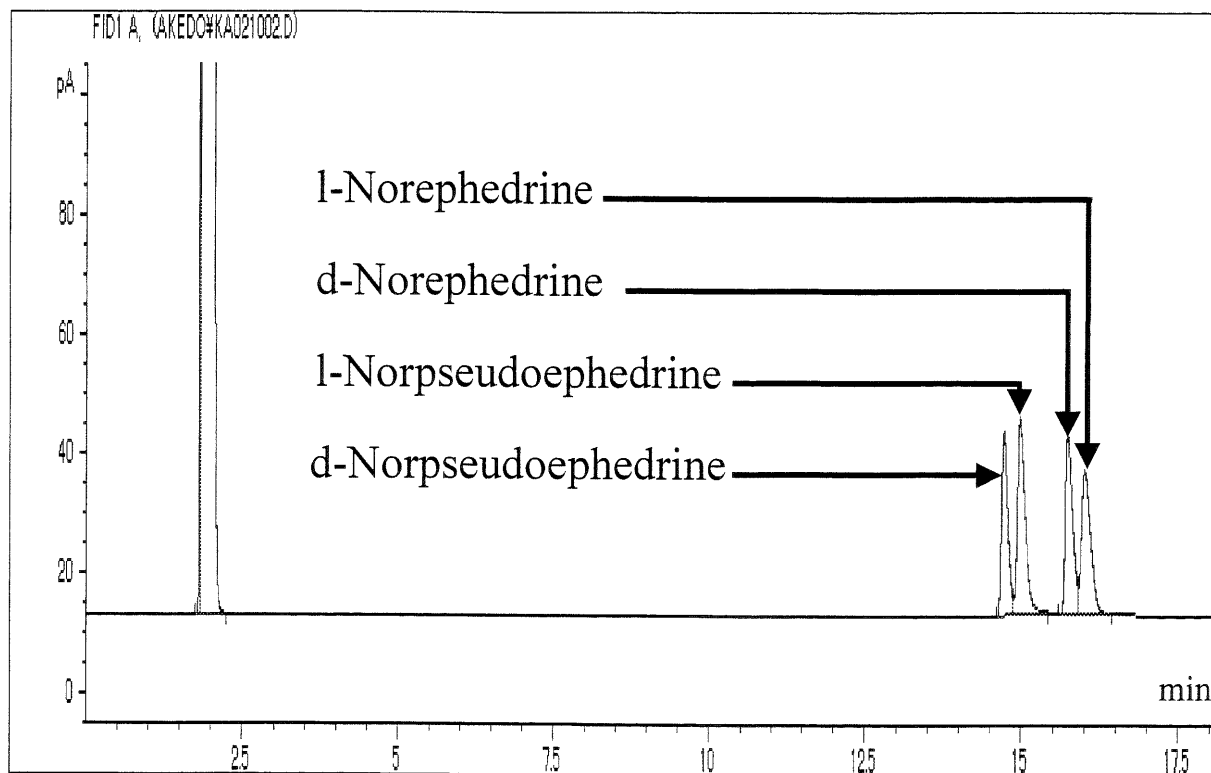


Fig.2 Gas chromatogram of 2-amino-1-phenylpropane-1-ol

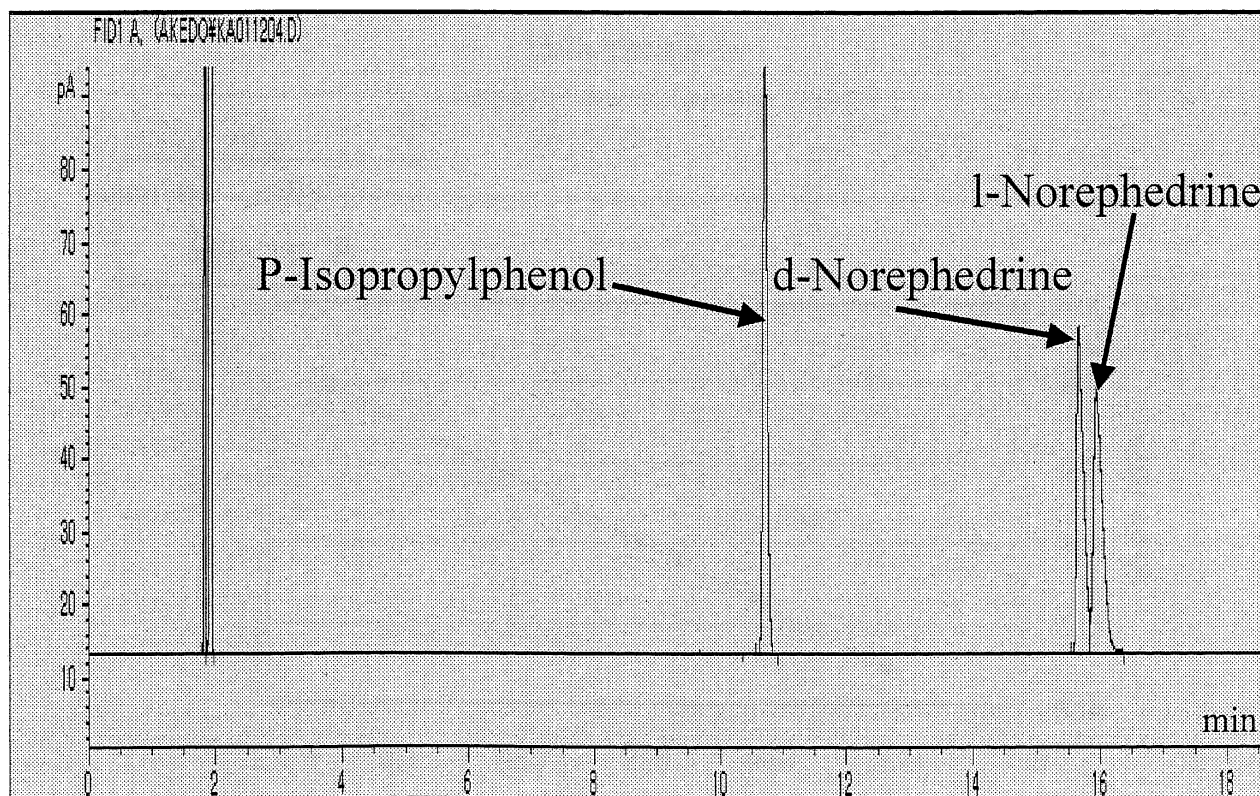


Fig.3 Gas chromatogram of norephedrine and p-isopropylphenol

3.2 検量線の検討

p-イソプロピルフェノールを内部標準として作成した検量線を Fig.4 及び Fig.5 に示す。実際に分析依頼される試料は、ノルエフェドリンの含有量が不明のものが多い。また、今回の改正で規制対象となるのは、ノルエフェドリンとして 50%を超

えて含有するものとなっているので、広範囲にわたって定量可能であることが必要と考えられる。そこで、d-ノルエフェドリン及び 1-ノルエフェドリン共に 0.2~1.0mg/ml の濃度範囲における検量線を作成したところ、相関係数 0.9999 のほぼ原点を通る良好な直線関係が得られた。

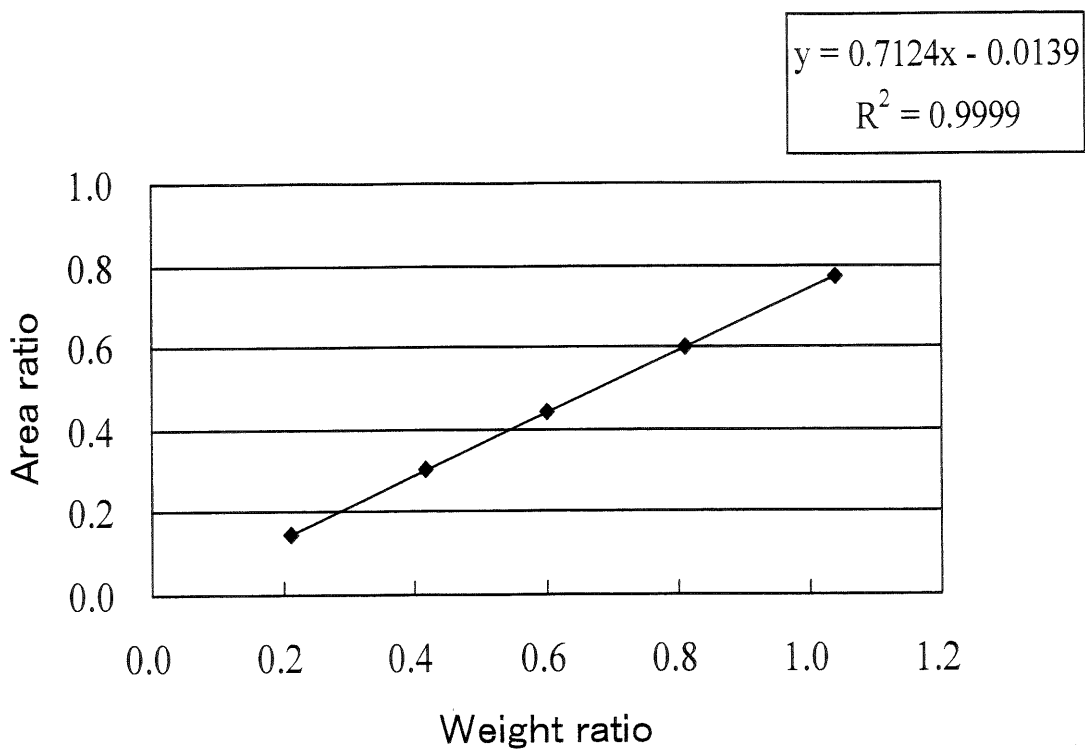


Fig.4 Calibration curve of d-norephedrine

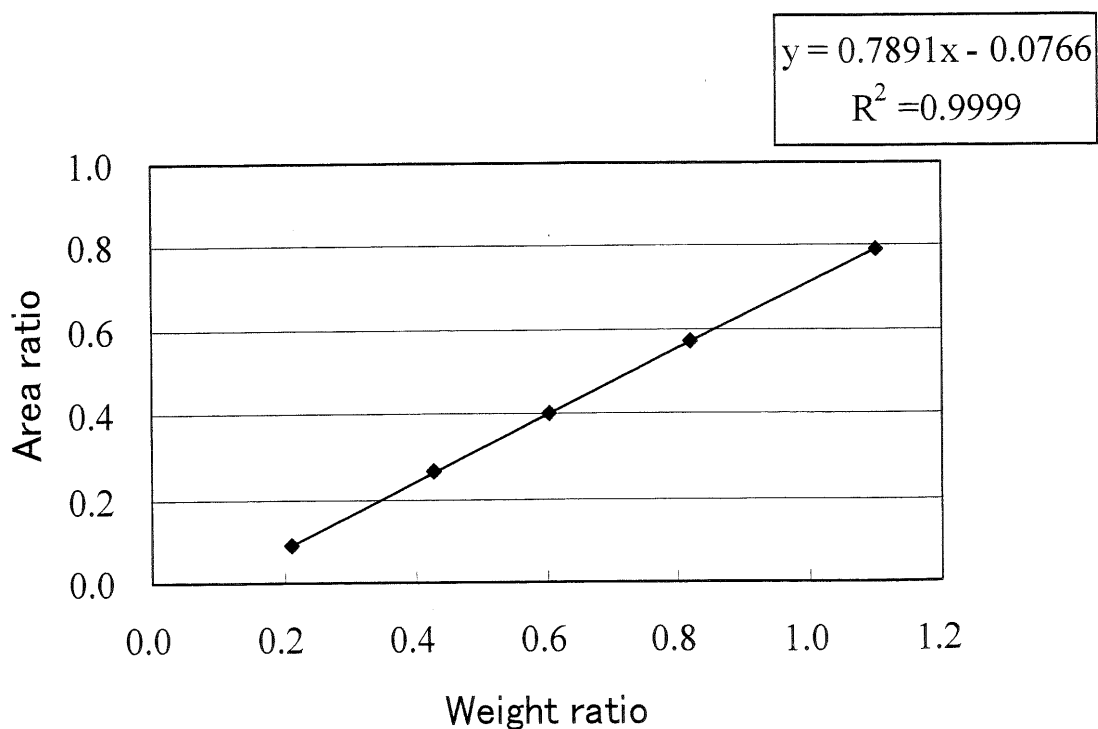


Fig.5 Calibration curve of 1-norephedrine

3.3 回収率の検討

3.3.1 抽出方法の検討

ノルエフェドリンは一般的に塩酸塩として薬剤中に含有されており、定量に際しては水溶液をアルカリ性にし塩酸塩を遊離塩基として抽出する必要がある。しかし、ノルエフェドリンの遊離塩基はクロロホルムと同様に水にも良く溶解するため、アルカリ性水溶液からクロロホルムで抽出を行なっても、完全に

抽出することは困難である。そこで、アルカリ性水溶液に塩化ナトリウムを飽和させた後クロロホルムで抽出を行なった。この方法によると、抽出率は1回目の抽出で90.8%、2回目の抽出で99.9%となり、抽出操作を2回行うことにより、ノルエフェドリンはほぼ完全に抽出されることが判明した (Table1)。

Table 1 Extractability of norephedrine

Extraction times	1	2
Extractability (%)	Extractability (%)	Extractability (%)
	91.5	99.3
	90.1	100.3
	90.6	100.7
	88.3	100.8
	93.4	98.2
Average	90.8	99.9

3.3.2 回収率の検討

実際の試料では、賦形剤として乳糖を多量に含有していることが多い。また、薬効成分としてノルエフェドリン以外にもアセトアミノフェン、デキストロメトルフアン、アスピリン、クロルフェニラミン、イブプロフェン等を含有していることもある。実際の試料でノルエフェドリンの定量を行なう場合は、これらの成分による影響等についても考慮する必要がある。そこでまず、乳糖とノルエフェドリンを混合したものについて、回

収率を測定した結果を Table2 に示す。ノルエフェドリンを50%程度含有する試料では、回収率99.7%となり、乳糖はノルエフェドリンの抽出を妨害しないことが判明した。次に、他の薬効成分(アセトアミノフェン、デキストロメトルフアン、アスピリン、クロルフェニラミン、イブプロフェン)を混合し、回収率を測定した結果を Table3 に示す。いずれも良好な回収率が得られていることから、これらの成分はノルエフェドリンの定量に影響を与えないものと考えられる。

Table2 Recoveries of norephedrine of standard mixtures
(Norephedrine about 50%:Lactose about 50%)

Sample No.	Recoveries (%)
1	99.5
2	100.5
3	100.0
4	99.4
5	100.6
6	101.1
7	99.5
8	98.8
9	98.3
10	99.9
Average	99.7
CV(%)	0.66

Table3 Recoveries of norephedrine of standard mixtures

About 50%	About 50%	Recoveries(%)
d-Norephedrine + l-Norephedrine	Acetaminophen	99.5
	Dextromethorphan	99.5
	Ibuprofen	98.8
	Aspirin	98.3
	Chlorpheniramine	99.9

4. 要 約

光学異性体分離用キャピラリーカラムを用いたガスクロマトグラフィーにより、ノルエフェドリンの定量法を検討した。検

量線は、一定の濃度範囲内で良好な直線関係を示した。ノルエフェドリンの抽出に塩析法を用いることにより良好な回収率が得られ、定量分析に十分利用できるものと考えられる。

文 献

- 1) 朝長洋祐, 廣瀬達也, 葉山良子, 氏原 覚: 関税中央分析所報, 31, 141-147 (1992)
- 2) 小曾根一欽, 松崎隆一, 佐藤重剛, 山崎光廣, 古川 広: 関税中央分析所報, 36, 27-35 (1997)
- 3) 柴田正志, 松本啓嗣, 野口 大, 山崎光廣, 印出 進: 関税中央分析所報, 37, 13-31 (1998)
- 4) 古賀 哲: 関税中央分析所報, 38, 101-108 (1998)