

ノート

覚せい剤原料等のガスクロマトグラフィーによる定量法の検討

猪 間 進, 宮 城 好 弘, 秋 枝 毅^{*}

**Examination of Method of Quantitative
Analysis for Raw Materials for Stimulant
etc by Gas - Chromatography**

Susumu INOMA, Yoshihiro MIYAGI and Takeshi AKIEDA^{*}^{*}Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

531 , I wase, Matsudo - shi, Chiba - ken , 271 Japan

Ephedrine, methylephedrine and their salts are regulated by law as raw materials for stimulant. But they have the effect for a medicine, so they are widely used in medicine for cold etc. When the sample contains only under 10% as ephedrine or methylephedrine, that is excepted from object of regulation by law. So we need to do quantitative analysis for judgement of that content rate.

Usually the analysis is done by GC.

We examined the followings.

Use of GC - column in daily analysis.

Omission of advance treatment for sample.

Simplification of method of extraction from sample.

And we examined dihydrocodeine also.

The following was the procedure of experimentation.

Powered sample was added to 1 ml of ethanol including 0.1 N KOH, and it was shaken about one or two minutes and after that, it was let alone, and the supernatant or the filtrate was injected to GC.

GC - columns examined was PEG - 20 M etc. Ephedrine, methylephedrine and pseudoephedrine were separated by packed columns of PEG family. Ephedrine and methylephedrine were separated by packed columns of OV family. But ephedrine and pseudoephedrine were not separated by packed columns of OV family. And separation were well done using capillary columns.

- Received June 25, 1990 -

^{*}大蔵省関税中央分析所 〒271 千葉県松戸市岩瀬 531

1 緒 言

エフェドリン、メチルエフェドリン及びこれらの塩類は、覚せい剤原料として覚せい剤取締法により取締対象となっているが、交感神経作用による薬理効果があるため、鎮咳薬、抗喘息薬として、かぜ薬等の医薬品に広く用いられている。そのため、エフェドリンまたはメチルエフェドリンとして、10%以下を含有するものについては、同法の取締対象から除外されており、鑑定にさいしては定量分析が必要となっている。

これらの定量方法については既に多くの報告がされている（薬毒物科学試験法注解、警察庁科学捜査研究所報告等）。当所においても、関税中央分析所参考分析法 No.14（覚せい剤及び覚せい剤原料の分析法昭和 51 年 9 月、昭和 60 年 6 月改正）において、試料が高純度の場合は原則として第十改正日本薬局方に規定されている過塩素酸を用いた非水滴定法、その他の場合はガスクロマトグラフィーまたは比色法で行うこととされている。エフェドリン及びメチルエフェドリンは、通常その塩酸塩として使用されているので、遊離の塩基とするために同参考分析方では、ガスクロマトグラフィーの分離カラムの液相を、5%KOH+2%PEG-20M とした 2m カラムを使用するように規定している。しかし、このカラムは日常の分析には常用されておらず、カラムの劣化も早い、ピークがテーリング気味である等の欠点を有している。アルカリ処理をした充填剤を使用しない文献（主に液相は SE-30 を使用）も見られるが、TMS 化、TFA 化などの誘導体化等の前処理を必要としている。

そこで今回はエフェドリン等の定量法に関し、日常の分析に用いられている分離カラムの使用 TMS 化、TFA 化等誘導体化等の前処理の省略化 試料からの抽出方法の簡易化 について検討した。

また、コデイン、ジヒドロコデイン、これらのエステル及びこれらの塩類は、あへんアルカロイド系麻薬として、麻薬取締法により取締対象となっているが、鎮咳薬、鎮痛薬として、かぜ薬等の医薬品の広く用いられている。そのため、1%以下のコデイン、ジヒドロコデインまたはこれらの塩類を含有するものについては、同法の取締対象から除外されており、鑑定にさいしては定量分析が必要となっている。かぜ薬等には、

そのリン酸塩が上記エフェドリン等と混合して処方されていることが多く、同時に定量する必要がある場合が多いと思われるので、コデイン及びジヒドロコデインについても同様の検討を行ったので報告する。

2 実 験

(1) 実験方法

試薬及び市販のかぜ薬等に KOH 性エタノール加えたエフェドリン等を抽出し、カラムの液相及びガスクロマトグラフの条件等を変えてクロマトグラムを測定した。

(2) 抽出方法

定量しようとする物質を約 1mg 含む量の粉末状にした試料を正確に量りとり、内部標準物質を溶かしたメタノール、1N NH₃ 性メタノールまたは 0.1N KOH 性エタノールを 1ml 加えて 1~2 分間振とうしてよく混合した後（必要に応じて加温）、その上澄みまたはろ液をガスクロマトグラフに注入した。

(3) 検討した液相

日常の分析に使用している PEG 系及び OV 系の充填カラム及びキャピラリーカラム（Table 1）。

Table 1 Type of Liquid Phase of Column

1. PEG - 20M 5% 3mm × 2m
Support: Chromosorb W AW DMCS
80 / 100 mesh
2. PEG - 20M 5% 3mm × 2m
Support: Chromosorb W AW DMCS
80 / 100 mesh
3. PEG - HT 5% 3mm × 2m
Support: Uniport HP 80 / 100 mesh
4. OV - 101 5% 3mm × 2m
Support: Chromosorb G AW DMCS
80 / 100 mesh
5. Carbowax 20M (PEG type)
Capillary column 0.2 μm × 0.2mm × 25m
6. Ultra 1 (OV type)
Capillary column 0.2 μm × 0.2mm × 25m

(4) 試 料

試薬、市販の家庭用かぜ薬及び医薬品（処方された

かぜ薬及び輸入かぜ薬)を使用した (Table2)。

なお、今回使用したかぜ薬中にはコデインは含有されず、より薬効の強いジヒドロコデインを使用していたので、実験時間の関係からコデインの定量は省略した。

Table 2 Sample

1. Reagent

I - Ephedrine hydrochloride

d - Pseudoephedrine hydrochloride

dl - Methylephedrine hydrochloride

Codeine phoshate

Dihydrocodeine phoshate

2. Medicine for cold

ベンザエース (in capsule) : Takeda Yakuhin

Kogyo

パブロン S 錠 : Taisho Seiyaku

新ルル A 錠 : Sankyo

葛根湯エキス顆粒 : Kanebo Yakuhine

フスコデ (HC741) : Hokuriku Seiyaku

Actifed (imported) : BURROUCHS WELLC

OME (UK)

(5) 内部標準物質

Table3 で示したものについて検討した。

Table 3 Internal Standards

Phentermine(, - Dimethyl phenethylamine)

- Phenylethylamine

N , N - Dimethylbenzylamine

N , N - Dimethylformamide

n - Octadecylamine

Tetraphenylethylene

(6) ガスクロマトグラフィー (GC) の条件

イ . 装置

(a) 充填カラム

島津 GC - 12A (FID 検出) + クロマトパック C - R6A

島津 GC - 7A (FID 検出) + クロマトパック C - R1A

(b) キャピラリーカラム

島津 GC - 9A (FID 検出) + クロマトパック C - R3A

スプリット比 約 80 : 1

(a), (b)共に使用前後に気化室ガラスインサートをアルカリ処理した。

ロ . カラム温度条件等

(a) コデイン、ジヒドロコデイン定量しない場合は Table 4 に示した条件で行った。

(b) コデイン、ジヒドロコデインを定量する場合は Table 5 に示した条件で行った。

Table 4 Gas - Chromatographic Condition

Injection temp. : 270 Detector : FID Carrier : He

Column	Oven	Injection	He
PEG-20 M	130℃ (4分) ~140℃ (29分) 5 /分	1.0μl	50 ml 1.8 kg
PEG-20 M P	120℃ (4分) ~140℃ (29分) 5 /分	1.0μl	50 ml 1.1 kg
PEG-MT	120℃ (4分) ~140℃ (29分) 5 /分	1.0μl	50 ml 1.1 kg
OV-101	140℃ Isothermal	1.0μl	1.7 kg
Carbowax-20 M	140℃ Isothermal	0.2μl	50 ml 1.3 kg
Ultra 1	140℃ Isothermal	0.2μl	50 ml 1.3 kg

Internal standard : Phentermine

Table 5 Gas - Chromatographic Condition

Injection temp. : 280 Detector : FID Carrier : He

Column	Oven	Injection	He
PEG-HT	150℃ (4分) ~270℃ (24分) 10/分	2.0 μ l	50 ml 1.7 kg
OV-101	150℃ (0分) ~250℃ (30分) 10/分	2.0 μ l	2.2 kg
Ultra 1	150℃ (0分) ~280℃ (20分) 10/分	0.2 μ l	50 ml 0.3 kg

Internal standard : n-Octadecylamine

3 結 果

(1) 抽出方法について

内部標準物質を溶かしたメタノール, IN アンモニア性メタノールまたは 0.1 N KOH 性エタノール(市販の試薬) 1ml を, 粉碎した試料に加えて 1~2 分間振とう(必要に応じ加温) 後静置し, 上澄またはろ液をガスクロマトグラフに注入したが, 溶解性が良く取扱い易い等の点から 0.1 N KOH 性エタノールが一番良かった。回収率は 97~101% であり, また定量のための検量線の相関係数は, 0.997~0.999 と良好であった。これに対して IN アンモニア性メタノールを用いた場合は, 回収率は 85~95% であり, アンモニアの刺激臭が強く, またメタノールを用いた場合は, 再現性が良くなかった。これらの理由から, 今回は 0.1 N KOH 性エタノールを抽出溶媒とした。

(2) 液相について

イ. バックドカラム

日常の分析に用いている PEG - 20M 5%, PEG - 20M P 5%, PEG - HT 5% 及び OV - 101 5% の各 2m カラムを検討した。

エフェドリン類では, PEG 系では dl - Methylephedrine hydrochloride (以下「ME」と略する), l - Ephedrine hydrochloride (以下「E」と略する) 及び d - Pseudoephedrine hydrochloride (以下「PE」と略する) をそれぞれ分離できた (E と PE は分離不完全) が, OV - 101 では E と PE を分離できなかった。

エフェドリン類とジヒドロコデインではリテンションタイムに非常に大きな差異があり, 使用最高温度の低い PEG - 20M ではジヒドロコデインは流出されなかった。PEG - HT 及び OV - 101 においてもジヒドロコデインのピーク巾が広がり, 不安定であった。PEG - 20MP は, 新しく作成し, 十分にエージングし

たものを使用したが, なぜか溶媒以外のピークは検出しなかった。

今回の実験では目的成分の濃度が低く, 熱分解を考慮し最高温度を低めにしたため, 溶媒のピークが大きく, またテーリングするので, そのテーリング上に内部標準物質のピークが現れ, クロマトバックの定量計算の不安定要素になっている。

ロ. キャピラリーカラム

PEG 系では, エフェドリン類の ME, E 及び PE を良好に分離できた。ジヒドロコデインではカラムの最高温度の制限のため流出しなかった。

OV 系では, 十分にエージング処理をし, さらにアルカリ処理をしたにもかかわらず, 溶媒以外のピークは検出されなかった。

(3) 内部標準物質について

イ. エフェドリン類に対するもの

エフェドリンと類似の構造をもつ化合物について検討したが, エフェドリン類に比べてリテンションタイムが小さいので (Table 6), 溶媒ピークのテーリング上に流出する。今回は検討した化合物の中で最もリテンションタイムが大きい Phentermine を内部標準

Table 6 Retention Time

Column	minute			
	I. S	M E	E	P E
PEG-20 M	4. 44	22. 64	27. 61	29. 18
PEG-HT	5. 06	28. 12	35. 67	37. 59
Carbowax-20 M	2. 96	12. 77	15. 23	15. 64
OV-101	6. 64	21. 64	17. 46	

Notes I. S : Internal standard : Phentermine
M E : dl-Methylephedrine hydrochloride
E : l-Ephedrine hydrochloride
P E : Pseudoephedrine hydrochloride

物質としたが、極性度を大きくする、分子量を大きくする等より適切な内部標準物質を検討する必要がある。

ロ．ジヒドロコデインを含むものに対するもの

エフェドリン類とジヒドロコデインではリテンションタイムに非常に大きな差異がある (Table7) ため両群の中間の値をもつモノアルキルアミンを今回は内部標準物質として使用したが、カラム昇温条件の制約を軽くする、定量精度を上げる等の理由から、今後はエフェドリン類に対するものとジヒドロコデインに対するものの2種類の内部標準物質を使用する、エフェドリン類とジヒドロコデインを同時に定量せず、それぞれに適切な内部標準物質を使用して別々に2回に分けて定量する等を検討する必要があると考える。

Table 7 Retention Time

Colmn	minute		
	M E	I. S	H C
PEG-HT	8.18	11.52	25.61
OV-101	6.40	14.45	24.55

Notes M E : dl-Methylephedrine hydrochloride
I. S : Internal standard : n-Octadecylamine
H C : Dihydrocodeine phosphate

(4) 定量結果について

定量結果は Table8 及び 9 に示すとおりである。

テーリング、分離度不良、最適の内部標準物質を使用していない等検討すべき事項が多いにもかかわらず使用カラムによる変動率10%以内と良好な結果が得られた。

Table 9 Result of Quantitative Analysis

Sample	Object	Indicated content rate	Result
			OV-101
バブロン S	ME	1.97%	1.89%
	HC	0.95%	0.90%

Notes : 1. The content rate was calculated as isolated base.

2. ME=dl-Methylephedrine hydrochloride

3. HC=Dihydrocodeine phosphate

4 考 察

今回の実験は、簡易な抽出方法、TMS 化等前処理の省略、日常の分析に使用しているカラムを使用及び1種類の内部標準物質を使用したという簡易な方法であったが、実用的な結果が得られた。

今後は、抽出方法を改善して目的物の濃度を高める、最適の条件の内部標準物質の検討、カラム昇温条件の改善、使用したカラムにより目的物のピー

Table 8 Result of Quantitative Analysis

Sample	Object	Indicated content rate	Result of quantitative analysis			
			PEG-20 M	PEG-HT	Carbowax	OV-101
ベンザエース	ME	2.44%	2.17%	2.30%	2.52%	2.11%
バブロン S	ME	1.97%	1.66%	1.75%	1.78%	1.73%
新ルル A	ME	1.31%	1.26%	1.25%	1.33%	1.14%
葛根湯	E	0.05%	0.06%	0.09%	0.06%	0.16%
エキス	PE	0.35%	0.06%		0.03%	
アスコデ	ME	1.66%	1.66%	1.68%	1.60%	1.55%
Artifed	PE	22.34%	19.35%	19.99%	23.13%	19.95%

Notes : 1. The content rate was calculated as isolated base.

2. ME=dl-Methylephedrine hydrochloride

3. E=l-Ephedrine hydrochloride

4. PE=Pseudoephedrine hydrochloride

クが流出検出ししない理由の検討，キャピラリーカラムの使用が定量精度の点からは望ましいが，スクリーニングと定量を兼ねて行えるようにバックドカラムまたはボアカラムの使用条件の検討等が考えられる。

5 要 約

内部標準物質を溶かした 0.1N KOH 性エタノール（市販の試薬）1ml を，粉碎した試料に加えて 1～2 分間振とう（必要に応じ加温）後静置し，上澄またはろ液をガスクロマトグラフに注入するという簡易な抽出方法を用いたが，回収率は 97～101% であり，また定量のための検量線の相関係数は，0.997～0.999 と良好であった。

分離カラムは，日常の分析に使用している PEG -

20M 5% 等 PEG 系，OV - 101 5% の各 2m カラム及び PEG 系，OV 系キャピラリーカラムを検討した。PEG 系のバックドカラムではエフェドリン類の ME，E 及び PE をそれぞれ分離できたが，OV - 101 では E と PE を分離できなかった。キャピラリーカラムにおいて，PEG 系では，エフェドリン類の ME，E 及び PE を良好に分離できた。ジヒドロコデインはカラムの最高温度の高い PEG - HT 及び OV 系で定量できた。十分にエージング処理をし，さらにアルカリ処理をしたにもかかわらず，溶媒以外のピークは検出されないカラムがあったが，その理由及び対処策は未解決である。

定量結果は，使用カラムによる変動率 10% 以内と良好な結果が得られた。

文 献

- (1) 関税中央分析所 参考分析法 No. 14
- (2) 薬毒物化学試験法注解
- (3) 科学警察研究所報告 法科学編 Vol. 37 p245 - 249 (1984)
- (4) 科学警察研究所報告 法科学編 Vol. 27 p245 - 247 (1974)
- (5) 衛生試験所報告 Vol. 95 p4 - 9 (1977)