

ノート

フェンテルミンレジン中のフェンテルミンの定量分析について

青山 吉孝^{*}, 湯浅 正人^{*}, 本間 稔^{*}
平木 利一^{**}, 氏原 覚^{**}

Quantitative analysis of phentermine in phentermine resin

Yoshitaka AOYAMA^{*}, Masato YUASA^{*}, Minoru HONMA^{*}

Toshikazu HIRAKI^{**} and Satoru UJIHARA^{**}

Nagoya Customs Laboratory

2-3-12, Irifune, Minato-ku, Nagoya-shi, Aichi-Ken, 455-0032 Japan

Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

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

Two kinds of methods were examined for determination of phentermine in phentermine resin.

One was the method using pyrolysis gas chromatography-mass spectrometry. Characteristic fragments of phentermine, 2-methyl-2-propenylbenzene and 1-methyl-2-propenylbenzene were observed in the method. But the reproducibility of their fragments, intensity was poor.

The other was the method using HPLC after extraction with hydrochloric acid-methanol solution. The recovery of phentermine in the HPLC method was approximately 100%

1. 緒 言

向精神薬に指定されているフェンテルミンは、通常陽イオン交換樹脂に吸着させたもの（フェンテルミンレジン）を、糖質の粉末とともにカプセルに充填された形態で外国において市販されている。

しかしながらフェンテルミン含有製剤を携帯輸入する場合、麻薬及び向精神薬取締法においてフェンテルミンの総量が規制されているため、定量を行う必要がある。

そのため、熱分解装置を用いて熱脱着及び熱分解により生成したフェンテルミン分解物をガスクロマトグラフィー・質量分析計（GC/MS）により定量する方法¹⁾と、塩酸メタノール溶液により抽出したフェンテルミンを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により定量する方法の二つの定量法について検討した。

2. 実 験

2.1 試 薬

フェンテルミン塩酸塩

（東京化成工業株製試薬フェンテルミンに塩酸を加えて塩としたもの）

アンバーライト IR-112

（東京有機化学工業株強酸性型スチレン系陽イオン交換樹脂）

2.2 装 置

GC/MS : HP 5973

カラム : HP - 5MS

（crosslinked 5% PH ME siloxane/30m × 0.32 mm. FILM thickness 0.25 μm）

熱分解装置 : ダブルショットパイロライザモデル 2010-D
(加熱炉方式)

分解温度 : 390, 490, 590

昇温条件 : 50 (3 min) -10 /min-200 (590)

^{*} 名古屋税關業務部分析部門 〒455-0032 愛知県名古屋市港区入船2 3 12

^{**} 大蔵省關稅中央分析所 〒271-0076 千葉県松戸市岩瀬 531

70 (3 min) -10 /min - 200 (390, 490)

注入口温度: 280

H P L C : LC-10

カラム: ZORBAX BP-SIL (4.6 × 150mm)

検出器: フォトダイオードアレイ (検出波長 220nm)

分離条件: 移動相 メタノール: アンモニア = 100: 8

流速 1 ml/min

カラム温度: 40

2.3 標準フェンテルミンレジンの調製²⁾

2 標準塩酸で再生し乾燥させた陽イオン交換樹脂を約 0.2 g 精秤し、綿を詰めた 10ml 注射器 (針とプランジャーを取り除いて使用した) に入れて水で湿潤した。ビーカーにフェンテルミン塩酸塩を 15 mg 正確に量り取り、少量の水で溶かして注射器に入れた樹脂に少しづつ流し込む。流出液を再度注射器に流し込み、その流出液は別のビーカーに採取した。樹脂を水で洗浄し、その流出液と先ほどの流出液を併せ、カフェインを内部標準として HPLC を用いて全流出液中のフェンテルミン塩酸塩を定量した。フェンテルミン塩酸塩の最初の採取量との差を、フェンテルミン塩酸塩のイオン交換樹脂への吸着量とした。

2.4 熱分解 GC/MS による分析

2.3 で調製した吸着量既知のフェンテルミンレジンを、乾燥させてから粉碎して均一にしたもの約 10~30 μg 精秤し、熱分解装置を用いて生じた分解ガスを GC/MS で定量分析した。

2.5 塩酸 メタノール溶液抽出法による分析

2.3 で調製したフェンテルミンレジンを乾燥させてから約 5 mg を精秤し、綿を詰めた 1 ml 注射器に入れて水、メタノール

で順次洗浄した。ビーカーを受器としてフェンテルミンレジンを塩酸 メタノール溶液で抽出し、抽出液はウォーターバス上で蒸発乾固した後 105 で乾燥させた。内部標準としてカフェインを含むメタノール アンモニア (100: 8) 溶液 2 ml で残留物を溶解して、これを HPLC で定量分析した。

3. 結果及び考察

3.1 熱分解 GC/MS による分析

3.1.1 分解温度、フラグメントの検討

フェンテルミンレジンを 390, 490, 590 の三つの温度で分解測定した結果を Fig. 1 から Fig. 3 に示す。390, 490 ではフェンテルミンのプロードなピークが検出された。590 ではフェンテルミンのピークは検出されないことから、分解温度は 590 とした。

フェンテルミンを吸着させる前のイオン交換樹脂のみを 590 で分解した結果 (Fig. 4) と比較すると、2-メチル-2-プロペニルベンゼン、1-メチル-2-プロペニルベンゼンはフェンテルミン特有のフラグメントと考えられる。

3.1.2 検量線の作成

吸着量の異なるフェンテルミンレジン 6 種類を、同一の熱分解条件で 3 回づつ測定した結果を Table 1 に示す。これをもとに横軸に吸着量、縦軸に 2-メチル-2-プロペニルベンゼンと 1-メチル-2-プロペニルベンゼンの 1 μg あたりのピーク面積の合計値をプロットして、検量線 (Fig. 5) を作成したが、各試料の 1 μg あたりのピーク面積には相当のばらつきがある。これは測定時の試料の採取量が 10~30 μg と極微量であり、フェ

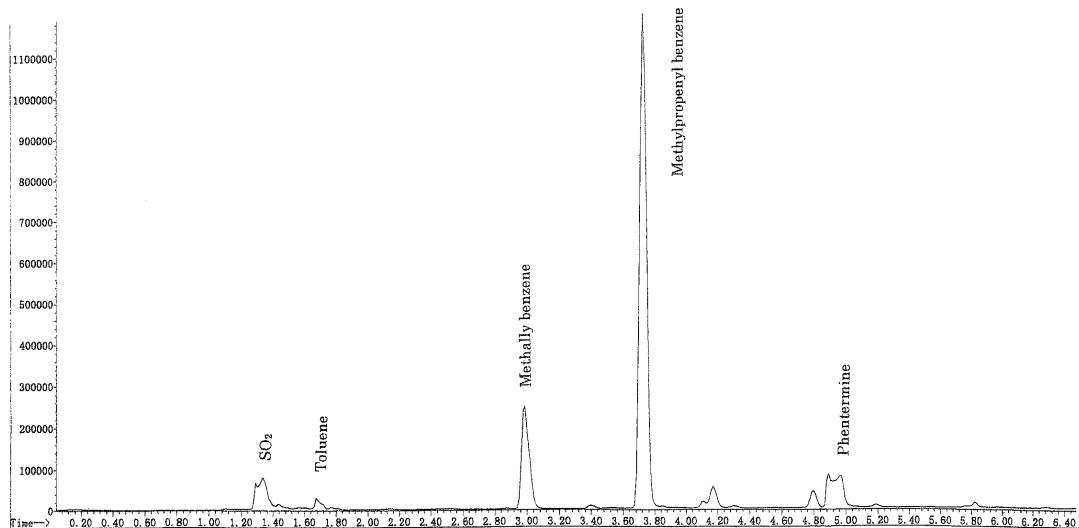


Fig.1 Total ion chromatogram of phentermine resin by pyrolysis (Pyrolysis temperature 390)

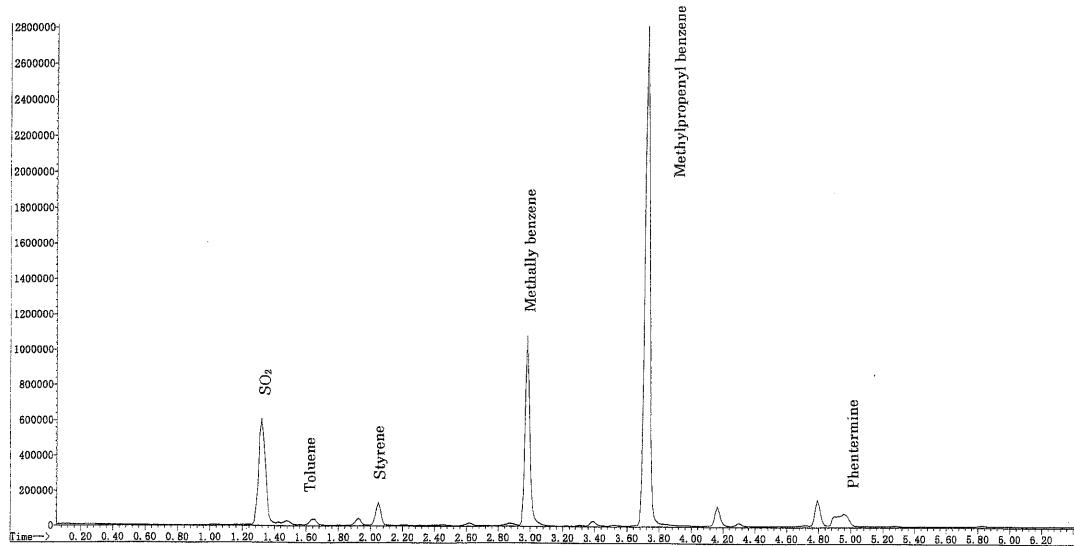


Fig.2 Total ion chromatogram of phentermine resin by pyrolysis (Pyrolysis temperature 490 °C)

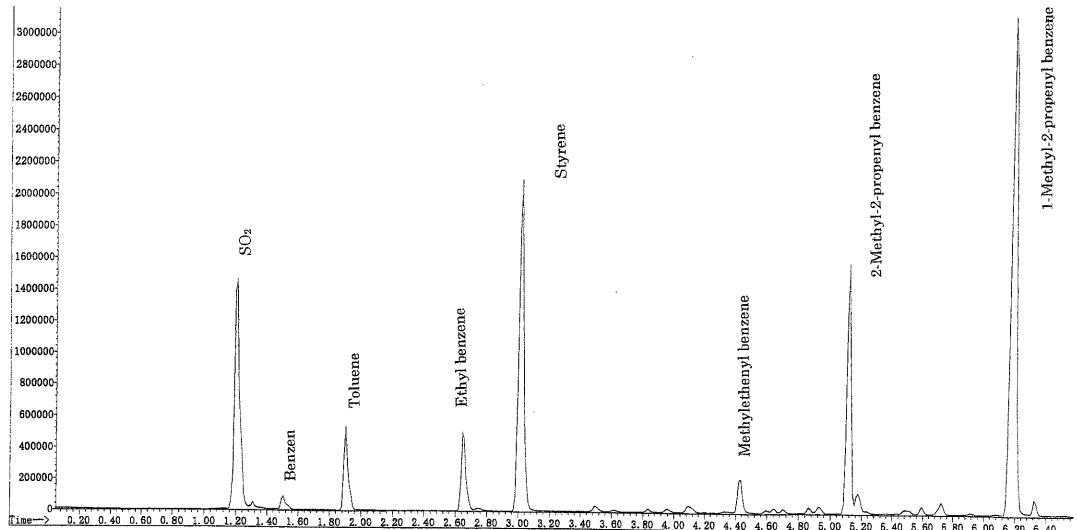


Fig.3 Total ion chromatogram of phentermine resin by pyrolysis (Pyrolysis temperature 590 °C)

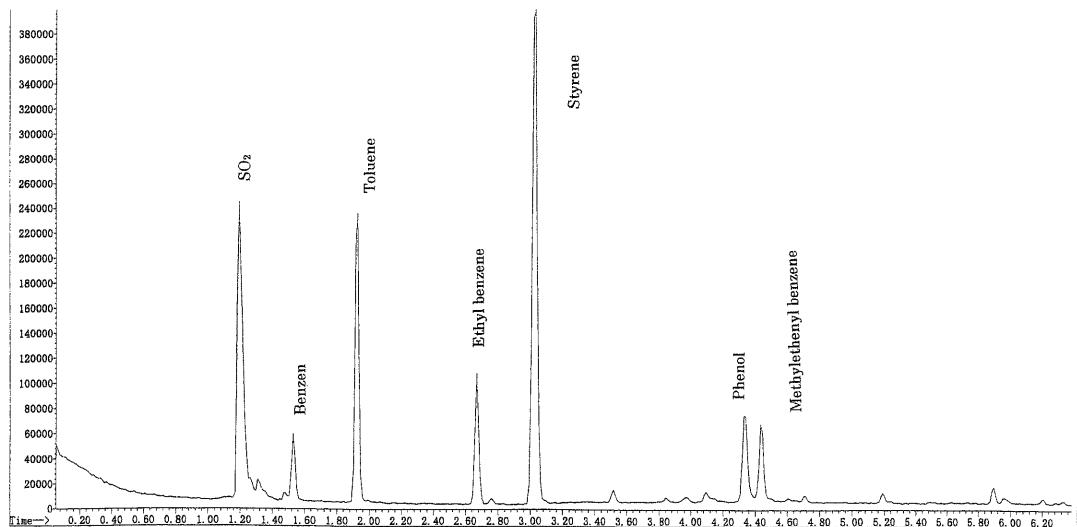


Fig.4 Total ion chromatogram of phentermine resin by pyrolysis (Pyrolysis temperature 590 °C)

Table1 Analytical results of phentermine resin by pyrolysis (pyrolysis temperature 590 °C)

Sample (quantity of adsorption)	Sample weight (A) (μ g)	peak area			B/A	Average
		2-methyl-2- propenyl benzene	1-methyl-2- propenyl benzene	Total (B)		
Sample1 (0.2014 mg/mg)	11	2323331	6917537	9240868	840079	1586708
	14	9514917	28814045	38328962	2737783	
	7	1829716	6446113	8275829	1182261	
Sample2 (0.1311mg/mg)	9	584473	2353151	2937624	326403	324439
	20	982117	3667811	4649928	232496	
	15	1469760	4746508	6216268	414418	
Sample3 (0.2725 mg/mg)	23	18137345	54434427	72571772	3155294	2882405
	11	8060157	26467184	34527341	3138849	
	19	11159210	33549141	44708351	2353071	
Sample4 (0.2002 mg/mg)	20	3184742	11297527	14482269	724113	942808
	14	4525368	15438246	19936314	1425972	
	10	1613773	5169605	6783378	678338	
Sample5 (0.0667 mg/mg)	14	16328	52144	68472	4891	2823
	27	20937	71121	92058	3410	
	22	983	2706	3689	168	
Sample6 (0.3762 mg/mg)	13	12463455	36457739	48921194	3763169	3720173
	9	7639897	23153390	30793287	3421476	
	14	13696993	41965244	55662237	3975874	

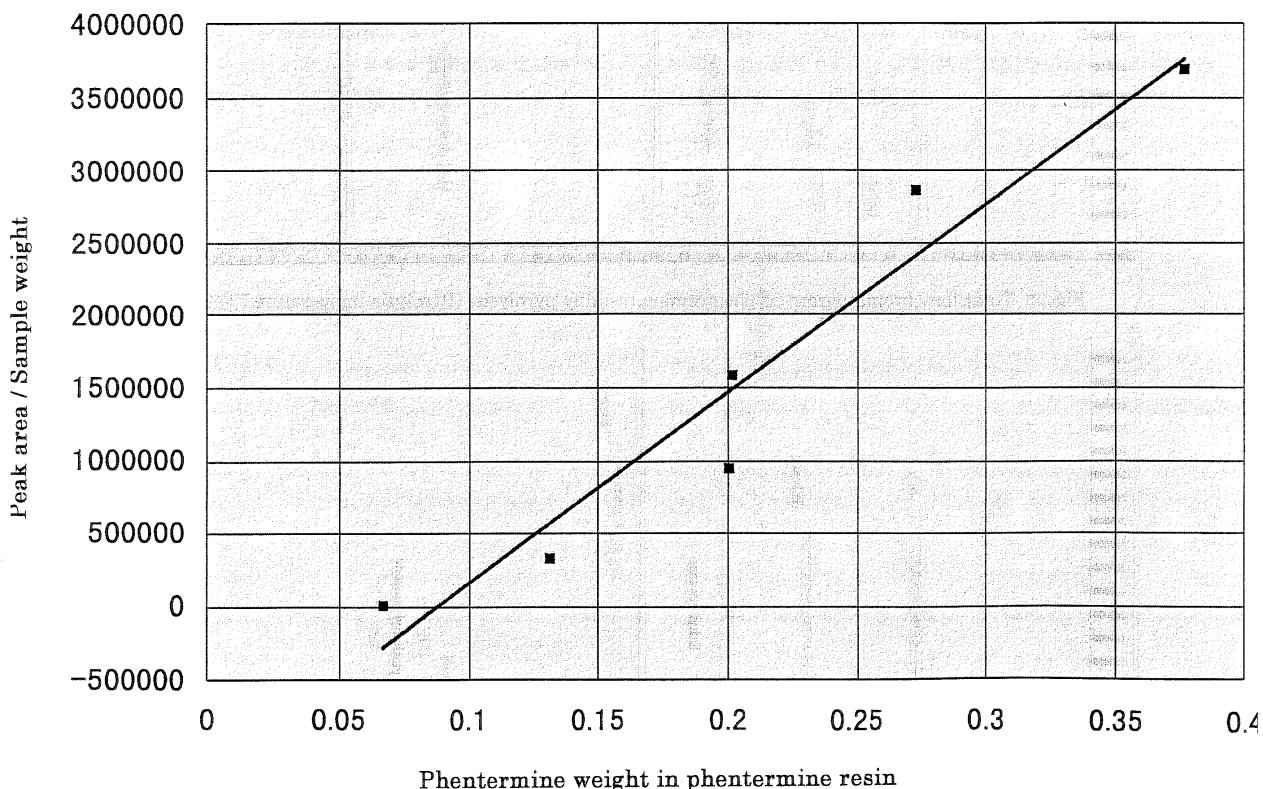


Fig.5 Calibration curve of phentermine by pyrolysis

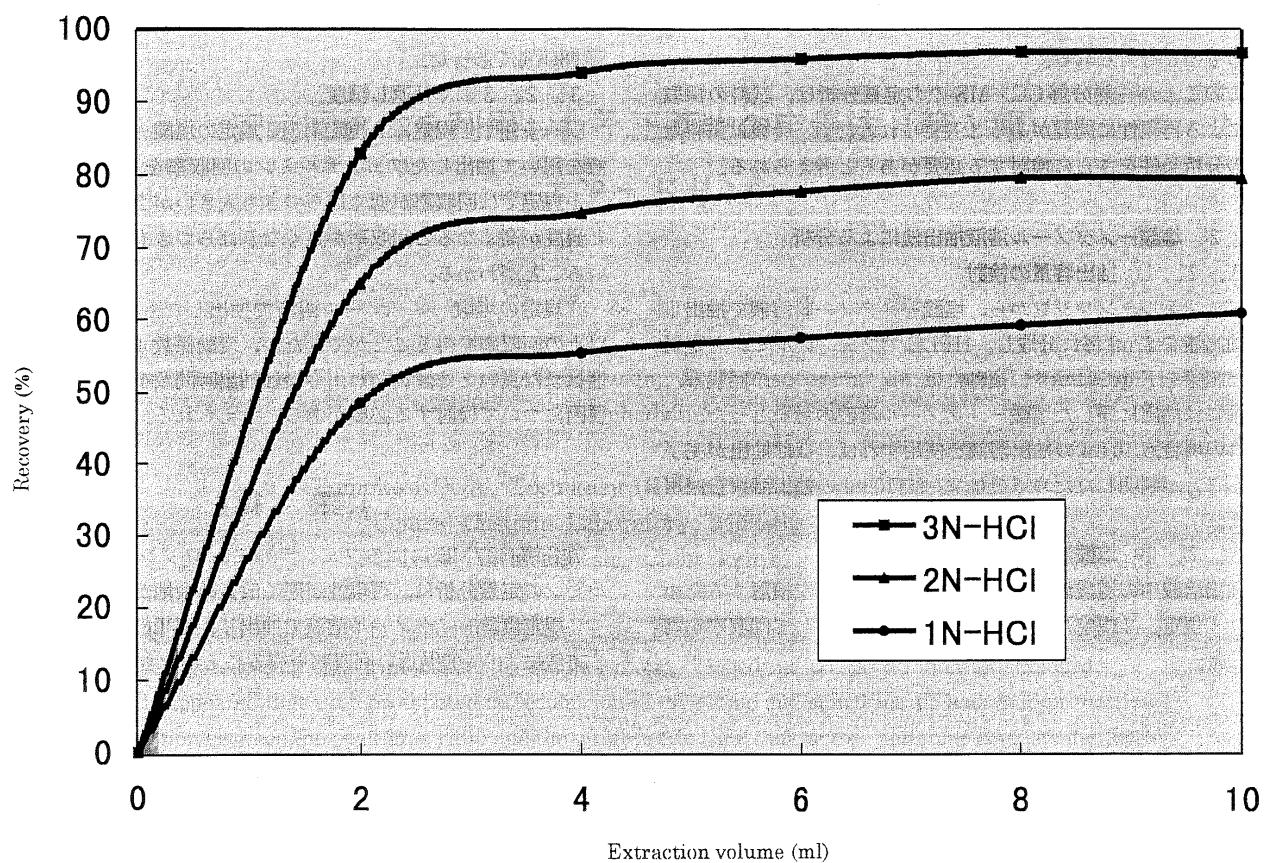


Fig.6 Determination value of extraction volume

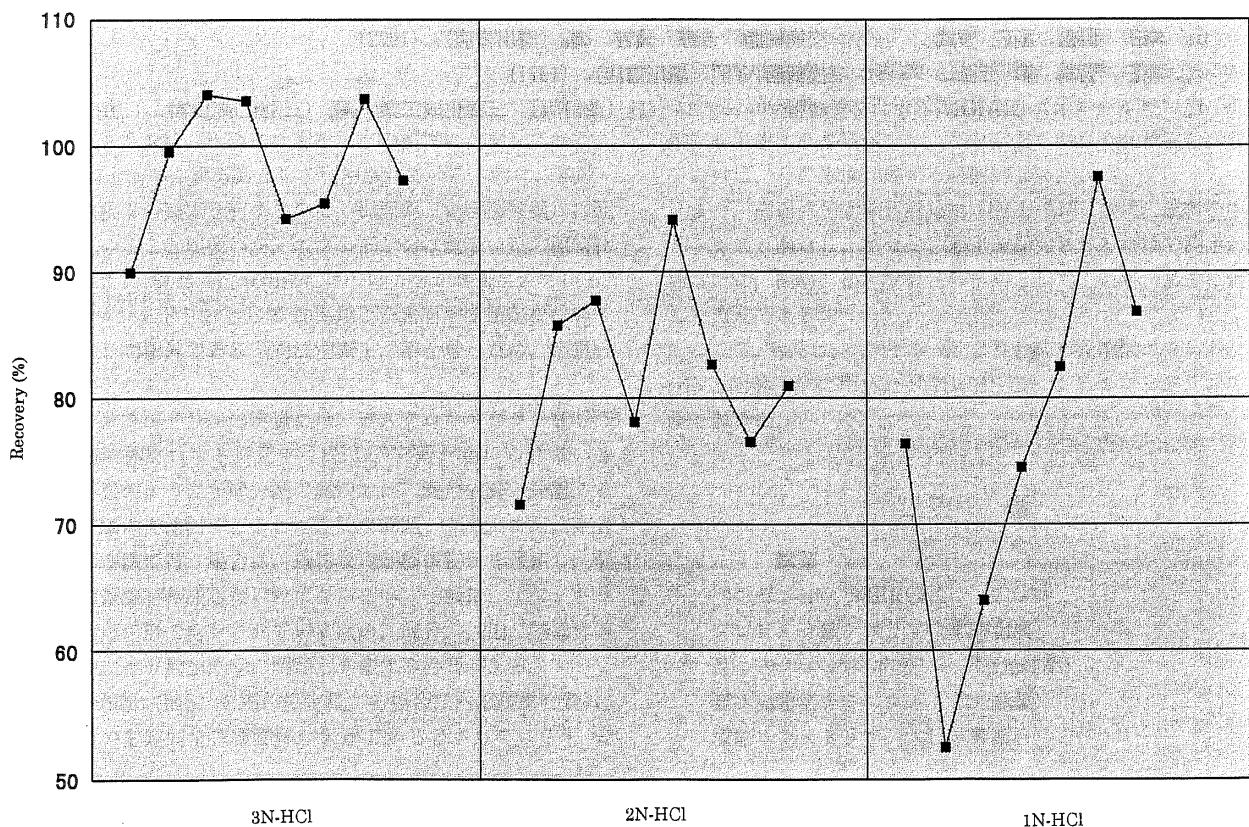


Fig.7 Comparison of recoveries

ンテルミンがイオン交換樹脂に均一に吸着されていないことによるものと考えられる。

このことから熱分解 GC/MS での定量分析は、試料の採取量による再現性に問題があると考えられるため、今後は試料量等の分析条件をさらに検討する必要があると考えられる。

3.2 塩酸 メタノール溶液抽出法による分析

3.2.1 抽出容量の検討

フェンテルミンレジンから、塩酸 メタノール溶液で抽出した抽出液を 2 ml 毎に分取し、HPLC でフェンテルミンを定量した結果を Fig. 6 に示す。縦軸にはフェンテルミンの回収率、横軸には抽出に要した塩酸 メタノール溶液の量をとった。いずれの場合も 10ml の抽出溶液を使用すれば、ほぼ抽出が完了することが判明したため以後はすべて 10ml の抽出溶液を使用した。

3.2.2 塩酸濃度の検討

抽出溶液中の塩酸濃度による回収率への影響を検討するため、1 規定、2 規定及び 3 規定の三種類を使用して回収率を測定した。

それぞれの平均回収率は 1 規定 80.4%、2 規定 82.2%、3 規定 98.5% であった。

3.2.3 くり返し精度

同一条件で 1 規定、2 規定及び 3 規定の塩酸 メタノール溶液を用いて抽出したフェンテルミンの回収率を Fig. 7 に示す。

1 規定では回収率が低くばらつきも大きいが 2 規定、3 規定と濃度が高くなると回収率が良くなりばらつきも少なくなっていることがわかる。

3 規定の塩酸 メタノール溶液で抽出したものは全て 90% 以上の回収率を得ることができたが、変動係数 4.9 であり再現性はまだ良いとは言えない。今後は抽出時間及び抽出温度等の要因について検討する必要があると考えられる。

4. 要 約

熱分解 GC/MS によるフェンテルミンレジン中のフェンテルミンの定量分析は、再現性が悪く改良の余地がある。

3 規定塩酸 メタノール溶液で抽出し、HPLC で定量分析する方法により 100% 近い回収率を得ることができた。

文 献

- 1) a. 大谷 肇：“分析化学” 45, 135-156, (1996)
b. 拓殖 新, 大谷 肇：“高分子の熱分解ガスクロマトグラフィー基礎及びデータ集” (テクノシステム), (1989)
- 2) a. 垣花 秀武：“最新イオン交換” 成田 耕造編, (廣川書店), (1962)
b. 本田 雅健, 垣花 秀武：“イオン交換樹脂” 吉野 論吉 編, (廣川書店), (1972)
c. 垣花 秀武, 森 芳弘：“イオン交換樹脂入門” (廣川書店), (1971)
d. “ダイヤイオン DIAION イオン交換樹脂マニュアル〔〕〔改訂版〕” 三菱化成工業 編, (三菱化成工業), (1975)