

가스크로마토그래피에 의한 *l*-에페드린과 *dl*-메칠에페드린의 정량

尹 容 均*

(Received March 8, 1972)

Yun Yong Kyun: Gas Chromatographic Determination of *l*-Ephedrine and *dl*-Methylephedrine

The determination method of *l*-ephedrine and *dl*-methylephedrine by gas chromatography was developed, using reactive alkaline precolumn packed with celite 545 containing KOH. Symmetrical peaks were achieved under the condition, inlet temperature, 180°C-230°C; column temperature, 130°C-160°C; carrier gas flow rate, 30ml/minute. The peaks of the salts coincided with those of bases. When this method was applied to preparations, using *d*-dimethylaminobenzaldehyde as inner standard, good results were obtained. The relative retention times of *l*-ephedrine and *dl*-methylephedrine to *p*-dimethylaminobenzaldehyde were 0.50 and 0.65 respectively.

l-에페드린, *dl*-메칠에페드린의 定量法으로서는 滴定法¹⁻³), 非水滴定法⁴⁻⁷), 重量法⁸), 이온交換樹脂法⁹), 플라로그래피法¹⁰), 高周波滴定法¹¹), 吸光光度法¹²⁻²⁷), 가스크로마토그래피法²⁸⁻³³) 등이 報告된 바 있다.

그러나 從來의 가스크로마토그래피法에 依하면 텔링(Tailing)^{29,34})이 심하거나 操作溫度²⁹)가 심히 높거나 전처리³¹)를 하거나 복잡한 혼합칼람³³)을 사용하여야 하는 등 불편이 있다.

著者は 알카리 反應칼람을 分離칼람 앞에 裝置한 다음 鹽基를 分析한 結果 프리칼람(precolumn)을 달지 않았던 從來의 方法 보다 操作溫度가 낮고 텔링이 없는 좋은 크로마토그람을 얻었으므로 이 方法을 定量에 適用하였던 바 유리염기는 물론 鹽에도 前處理 없이 直接使用할 수 있었기에 이를 報告한다.

實 驗

實驗方法

機 器—Gas Chromatograph; Beckmann Co., GC-5 Type

칼람(column)分離칼람—3% SE-30 Chromosorb W(60-80 mesh), 6ft long, 1/8 inch o.d., stainless steel

* Red Cross Hospital, Pusan, Korea

反應칼럼—20% 수산화칼륨용액 10 ml 에 60~80 mesh 의 셀라이트(celite) 545 10g 을 浸積하여 眞空乾燥器에서 110°C 로 4 時間 乾燥시켜 減壓 데시케이터 中에서 完全히 溶媒를 除去하고 길이 3.5 인치, 外徑 1/8 인치의 銅管에 一般의인 方法에 따라 充塡하여 機器의 試料 注入口에 裝置하고 分離칼럼과 連結하였다.

對照칼럼—反應칼럼과 同型的 管에 60~80 mesh 의 셀라이트 545 를 充塡하여 反應칼럼과 같은 方法으로 연결하였다.

試藥—*l*-염산에페드린; E. Merck Co.製(特級), *dl*-염산메칠에페드린; E. Merck Co.製(特級), *p*-티메칠아미노벤즈알데하이드; E. Merck Co.製(特級) (以下 P.D.B.A.로 약칭함)

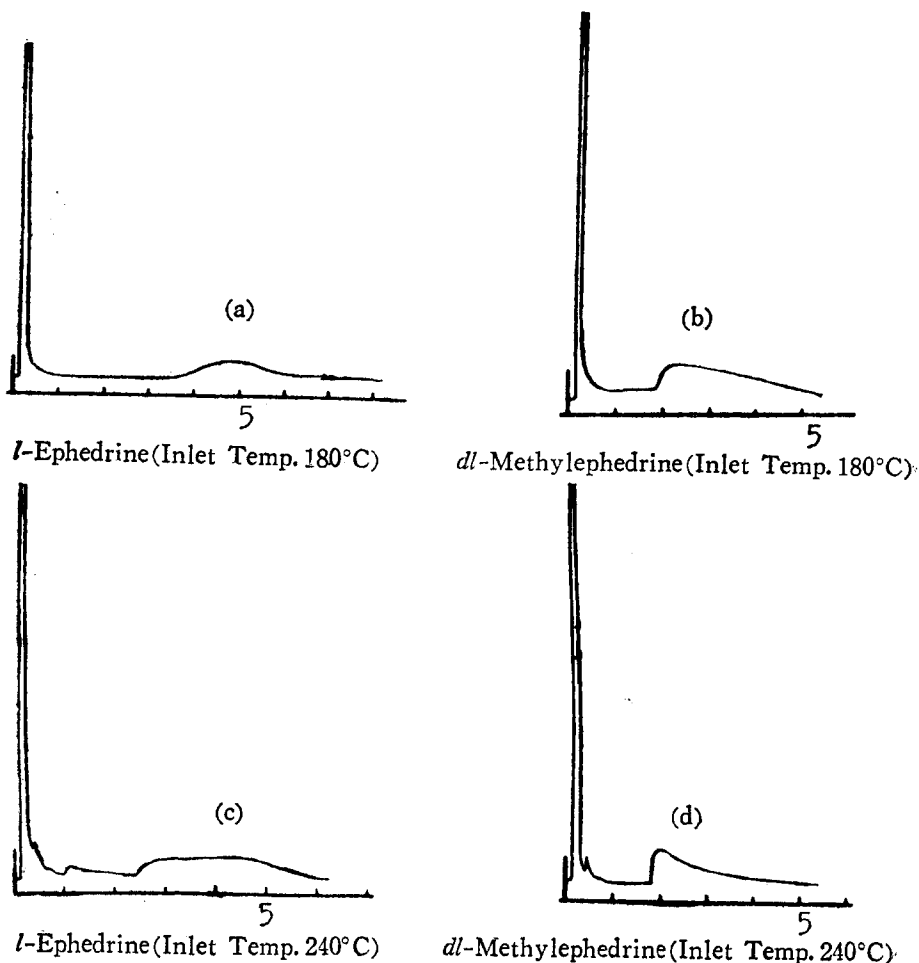


Fig. 1. Chromatograms of *l*-ephedrine and *dl*-methylephedrine in ether without reaction column.. detector; FID, 240°C
 Column temp.; from 120°C to 200°C for 5 minutes (Programed)
 Carrier gas; Helium, 30 ml/min.
 Chart speed; 0.5 inch/min.
 Sample size; 2 μ l (1mg/ml)

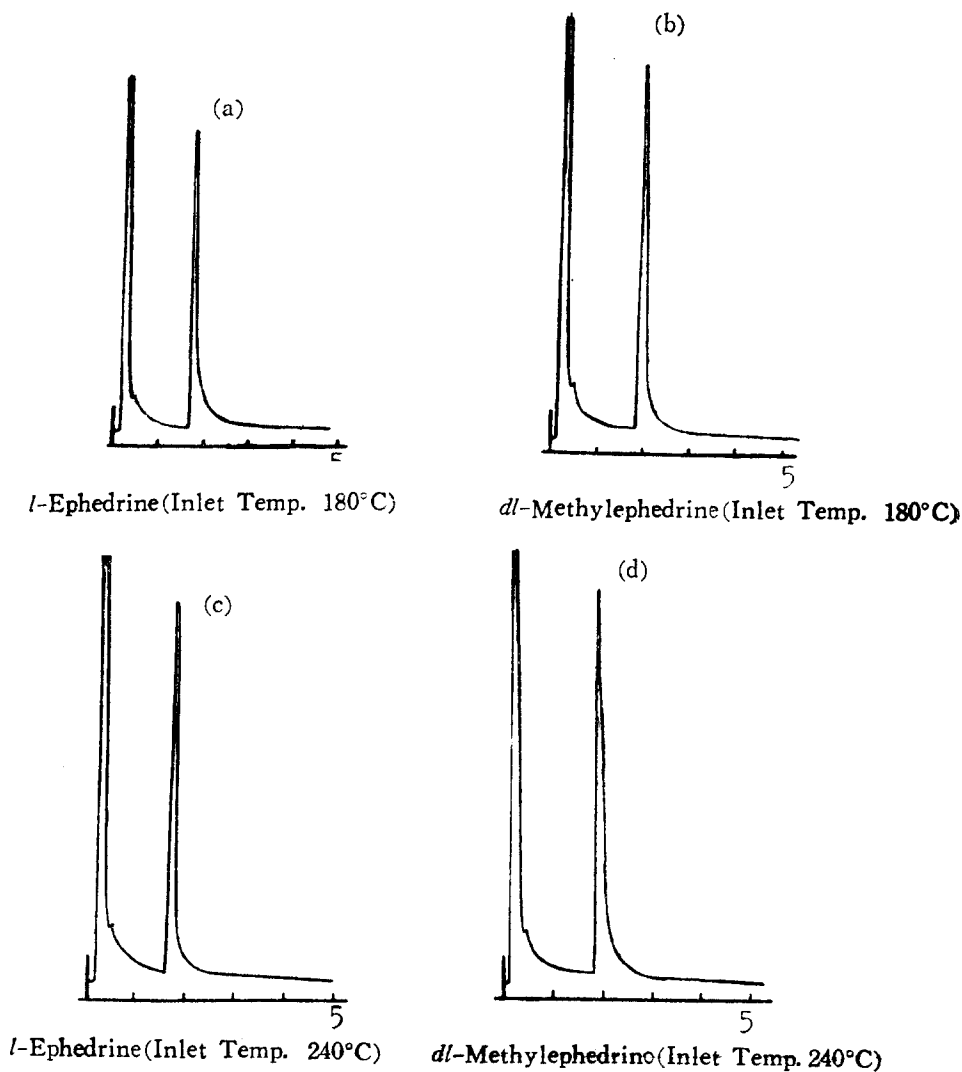


Fig. 2. Chromatograms of *l*-ephedrine and reaction column. *dl*-methylephedrine in ether with reaction column. (See foot note in Fig. 1)

試料溶液의 調製

散劑—*l*-엽산에페드린 및 *dl*-엽산메칠에페드린 各各 20g에 澱粉을 加하여 大韓藥典規定에 따라 100g의 散劑를 만들었다. 이 一定量을 秤取하여 日本藥局方(8改正) 規定에 따라 無水알콜로써 抽出하여 100 ml로 하고 이 抽出液에서 各各 1 ml를 取하여 P.D.B.A. EtOH 溶液(5mg/ml) 1 ml에 加하여 試料로 하였다.

시료제—*l*-엽산에페드린 및 *dl*-엽산메칠에페드린 各各 800 mg에 NaCl 10g 및 單味시료를 加하여 大韓藥典規定에 따라 100 ml의 시료제를 만들었다. 이 一定量을 取하여 蒸發乾固한 다음 散劑에 準하여 試料를 만들었다.

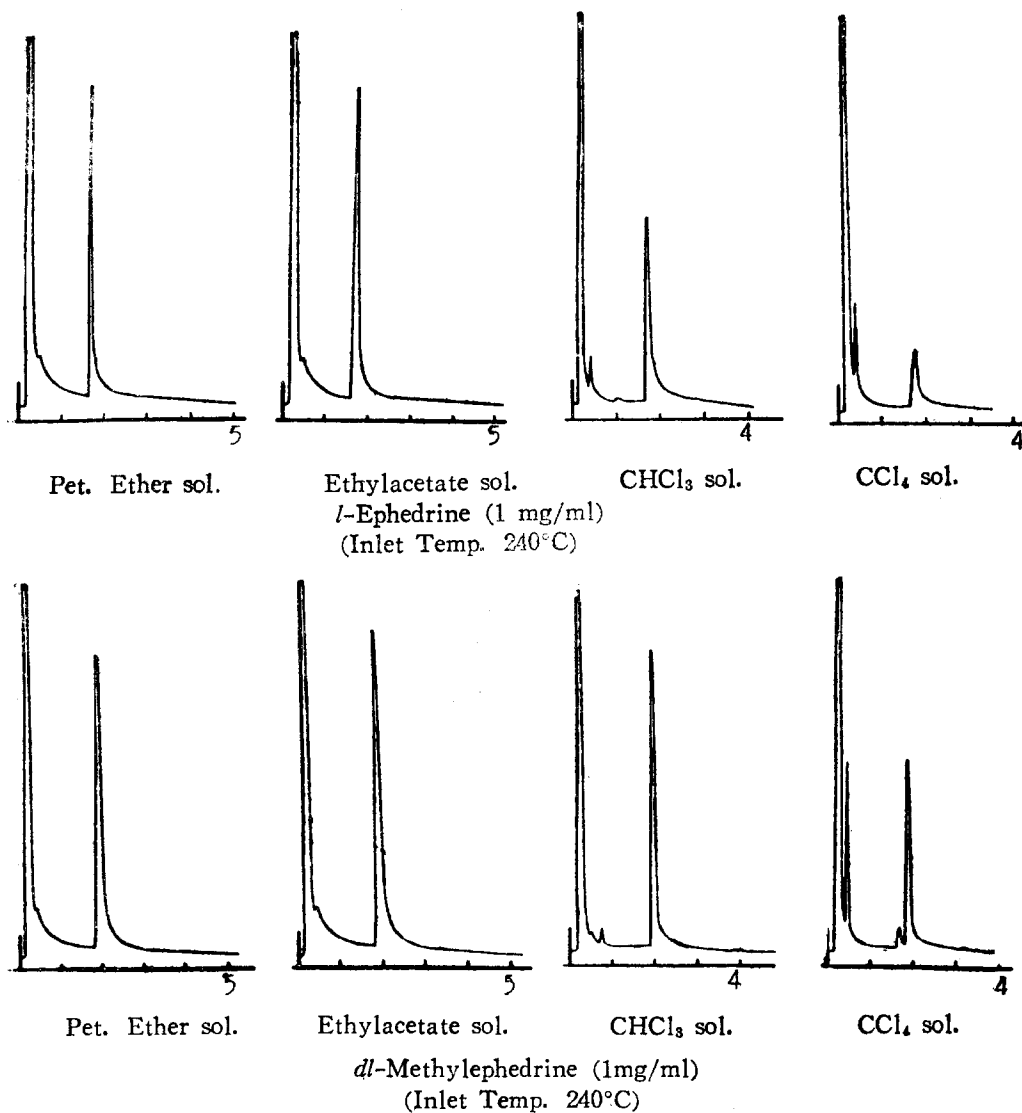


Fig. 3. Chromatograms of *l*-ephedrine and *dl*-methylephedrine in various solvents. (See foot note in Fig. 1)

注射劑—*l*-엽산에페드린 및 *dl*-엽산메칠에페드린 各各 500 mg 를 秤取하여 大韓藥典規定에 따라 100 ml 의 注射劑를 만들었다. 이 一定量을 取하여 蒸發乾固 시켜서 얻은 殘渣에 알콜 1 ml 를 加하여 溶解시킨 溶液에 P.D.B.A.溶液 5mg/ml 1 ml 를 加하여 試料로하였다.

定量法—試料를 試料注入口 溫度 200°C, 칼람溫度 135°C, carrier gas 流速 30ml/min.에서 하밀톤注射器를 使用 2 μl 씩을 注入하여 얻은 크로마토그램의 피크 面積比를 求하고 實驗結果에서 얻은 檢量線에 依하여 試料中の *l*-鹽酸에페드린 및 *dl*-鹽酸메칠에페드린의 量을 算出하였다.

Fig. 3에서 보는 바와 같이 *l*-에페드린과 *dl*-메칠에페드린의 石油에틸溶液 및 酢酸에칠溶液의 크로마토그램은 에틸溶液에서 얻은 크로마토그램과 같으나 클로로포름 및 四鹽化炭素溶液의 크로마토그램은 이들과 다르게 복잡한 피크를 보인다.

이결과로 보아 石油에틸 및 酢酸에칠은 에틸과 같이 本法의 溶媒로서 適合하나 클로로포름 및 四鹽化炭素는 本法의 溶媒로는 適合치 않음을 알 수 있다.

鹽에 對한 檢討—鹽을 直接分析에 適用할 수 있는 가를 알기 爲하여 各 鹽酸鹽의 알콜溶液에 對하여 얻은 크로마토그램은 Fig. 4와 같다. Fig. 4는 各 鹽基의 에틸용액의 크로마토그램(Fig. 2)과 同一하며 Rt 도 같은 텔링이 없는 예리한 피크를 얻을 수 있었다. 따라서 鹽에서 鹽基를 遊離하는 操作 없이 直接分析에 適用할 수 있다는 것을 알았다.

定量에의 利用—反應프리칼럼을 使用하는 가스크로마토그래피法이 定量에 利用될 수 있는 가를 檢討하기 爲하여 内部標準物質로서 P.D.B.A.를 使用하고 量的인 關係를 조사한 結果 注入된 試料量과 注피크 面積間의 함수關係가 成立되었으므로 各濃度의 鹽酸鹽알콜용액 1 ml 에 P.D.B.A.용액 5 mg/ml 1 ml를 加하여서 얻은 混合液에 對하여 實驗方法에 기재된 定量法으로 얻은 兩크로마토그램의 피크面積比를 求하고 檢量線을 作成한 結果 Fig. 5와 같은 直線을 얻을 수 있었다.

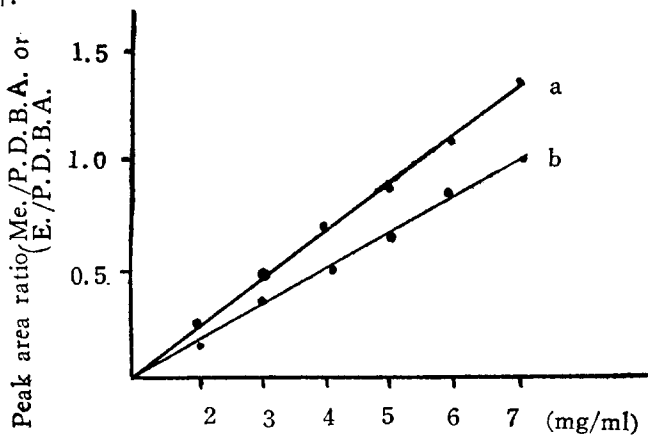


Fig. 5. Calibration curve.

- a) *dl*-Methylephedrine HCl
b) *l*-Ephedrine HCl

따라서 P.D.B.A.를 内部標準物質로 使用한 方法은 定量法으로 適當하다고 思料된다.

溫度에 對한 檢討—本 定量法의 最適溫度條件을 決定하기 爲하여 注入口 및 칼럼의 溫度를 變化시킨 各 鹽酸鹽의 알콜溶液에 對하여 그 크로마토그램을 檢討한 結果 注入口 溫度 150°C에서 240°C, 칼럼溫度 120°C에서 180°C의 상당한 넓은 범위가 定性에는 利用할 수 있으나 定量에 利用될 수 있는 最適溫度범위는 注入口溫度 180°C에서 230°C, 칼럼溫度 130°C에서 160°C가 適合하였다. 注入口 溫度 및 칼럼溫도의 變化에 따른 몇 例의 크로마토그램은 Fig. 6과 같다.

應 用—本 定量法의 精密度 및 製劑에 對한 應用을 보기 爲하여 몇 試料에서 얻어진 結果는 表 I, II, III과 같다.

以上 結果에 依하면 本 定量法은 再現성이 좋고 製劑에 對한 應用에서도 좋은 方法이라 思料된다.

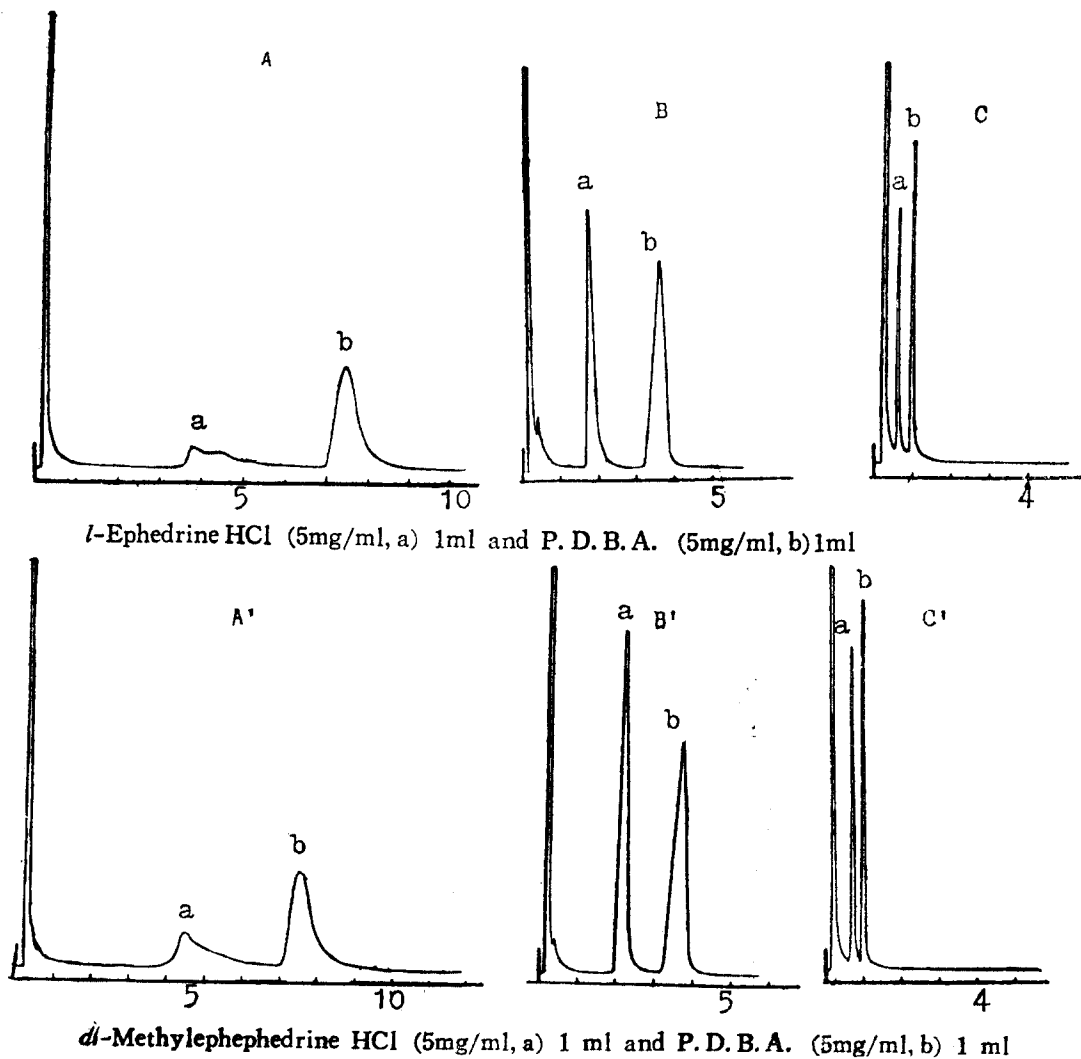


Fig. 6. Chromatograms of *l*-ephedrine HCl and *dl*-methylephedrine HCl in ethanol with P.D.B.A. at various temperature.

Detector; FID, 240°C

Column; 3% SE-30 Chromosorb W (60-80 mesh)

Carrier gas; Helium, 30ml/min.

Sample size; 2 μ l,

Temperature (°C):

	Inlet	Column
AA'	150	100
BB'	180	135
CC'	230	180

Table I. Recovery Test in Pulver Preparations

Compound	Amount taken gm	Calculated mg	Found mg	Recovery %
<i>l</i> -Ephedrine HCl	2.00	4.00	3.94	98.5
	2.00	4.00	3.90	97.5
	2.00	4.00	3.89	97.3
	1.25	2.50	2.43	97.2
	1.25	2.50	2.45	98.0
<i>dl</i> -Methylephedrine HCl	2.00	4.00	3.94	98.5
	2.00	4.00	3.95	98.8
	1.25	2.50	2.42	96.8
	1.25	2.50	2.43	97.2
	1.25	2.50	2.45	98.0

Table II. Recovery Test in Syrup Preparations

Compound	Amount taken ml	Calculated mg	Found mg	Recovery %
<i>l</i> -Ephedrine HCl	20	1.60	1.55	96.9
	20	1.60	1.56	97.5
	20	1.60	1.54	96.3
	30	2.40	2.31	96.3
	30	2.40	2.35	97.9
<i>dl</i> -Methylephedrine HCl	20	1.60	1.54	96.3
	20	1.60	1.56	97.5
	20	1.60	1.54	96.3
	30	2.40	2.34	97.5
	30	2.40	2.32	96.7

Table III. Recovery Test in Injection Preparations

Compound	Amount taken ml	Calculated mg	Found mg	Recovery %
<i>l</i> -Ephedrine HCl	10	5.00	4.91	98.2
	10	5.00	4.94	98.8
	5	2.50	2.42	96.8
	5	2.50	2.44	97.6
	5	2.50	2.45	98.0
<i>dl</i> -Methylephedrine HCl	10	5.00	4.91	98.2
	10	5.00	4.94	98.8
	10	5.00	4.92	98.4
	5	2.50	2.45	98.0
	5	2.50	2.43	97.2

結 論

- 1) 알카리 反應프리칼람을 使用한 *L*-염산에페드린 및 *dl*-염산메칠에페드린의 定量法을 확립하였다.
- 2) 알카리 反應프리칼람을 사용하지 않는 가스크로마토그래피法에서는 分離가 좋지 못하여 分析에 利用될 수 없었으나 알카리 反應프리칼람의 使用으로 낮은 操作溫度에서 텔링이 없고 銳利한 피크를 얻었기에 分析에 利用할 수 있었다.
- 3) 溶媒로서는 에틸, 石油에틸, 酢酸에칠 및 알콜이 適合하였다.
- 4) 鹽을 前處理 없이 알콜용액에서 直接 定量이 可能함으로 製劑의 分析에 간편하였다.
- 5) 本定量法은 再現性이 좋고 精密하였다.
- 6) P.D.B.A.를 内部標準物質로 使用할 경우 *L*-염산에페드린 및 *dl*-염산메칠에페드린의 P.D.B.A.에 對한 R.R.T.(Relative retention time)은 各各 0.50 및 0.65 이었다.

文 獻

1. 大韓藥典 第二改正, p.333 및 p.345
2. 日本藥局方 第8改正 p.147
3. 池田, 占部, 夜久, 藥學研究 **32**, 729(1960)
4. P. Ekeblad, *J.Pharm. Pharmacol.*, **4**, 636(1952)
5. L.G. Chatten, *et al.*, *Drug Standard*, **22**, 1(1954)
6. 鹿島, 日藥誌, **75**, 1112(1952)
7. 鹿島, 日衛誌, **73**, 103(1955)
8. F. Welsh, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 373(1947); **41**, 545(1952)
9. F.O. Gundersen, *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 608(1953)
10. A Dermaco and E. Mecarelli, *Farmaco, Ed.*, **22**, 795(1967)
11. 石館, 榭井, 日藥誌, **73**, 867(1953)
12. L.G. Chatten, *et al.*, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **41**, 108(1952)
13. 迫田, 湯, 岡田, 占部, 日化, **7**, 256(1956)
14. 掘岡, 日藥誌, **77**, 200(1957)
15. K. Kimura and H. Hikino, *Phar. Bull.*, **5**, 300(1957)
16. 藤本, 於勢, 日藥誌, **79**, 371(1959)
17. 青木, 岩山, 矢田 *ibid.*, **82**, 918(1962)
18. M.M. Scotti, *C.A.*, **63**, 9750(1965)
19. D. Brzeizinske and L. Maciaszek, *ibid.*, **63**, 11252(1965)
20. A.M. Chodakowski and B. Wosiak, *ibid.*, **63**, 12973(1965)
21. J. Morray and Mrs. G. Staje, *ibid.*, **64**, 6407(1966)
22. W.N. French and B.A. Riedel, *Can. J. Pharm. Sci.* **1**, 80(1966)

23. J.E. Wallace, *Anal. Chem.*, **39**, 531(1967)
24. S.L. Tompsett, *Analyst*, **92**, 534(1967)
25. D. Brzeizinska and L. Maciaszek, *C.A.*, **66**, 49267(1967)
26. M. Pays and O. Danlos, *Ann. Pharm. Franc.*, A. A., **25**, 533(1967)
27. 小池久, 大橋芳, 松井博範. 名市大藥報. **15**, 33(1967)
28. K.D. Parker, C.R. Fontan and P.L. Kirt, *Anal. Chem.*, **34**, 1345(1962)
29. E. Brochmann-Hanssen and A.B. Svendsen, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1181(1962)
30. H.M. Fales and J.J. Pisana., *Anal. Biochem*, **3**, 373(1962)
31. M. Elefant, L. Chafetz and J. M. Tamaze, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1181(1967)
32. H.J. Wesslmann and W.L. Koch, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 845(1968)
33. B.R. Rader and E.S. Aranda, *ibid.*, **57**, 847(1968)
34. E. Brochmann-Hanssen and A. B. Svenaba, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 1095(1962)
35. F. Feigle, "*Spot Test in Organic Compound*" p.414(1965)