

## EPHEDRONE – NEW STREET DRUG OBTAINED FROM PROASTHMIN

Ewa JANOWSKA, Ewa CHUDZIKIEWICZ, Wojciech LECHOWICZ  
*Institute of Forensic Research, Cracow*

**ABSTRACT:** Medicines which contain ephedrine are currently the object of great interest among Polish drug addicts. One of these medicines is the antiasthmatic drug Proasthmin. The oxidation product of ephedrine, its component is ephedrone. The aim of this study was to elaborate the best conditions for the determination of ephedrone and the other components of Proasthmin in products manufactured and used by drug addicts. Analyses were performed using TLC, HPLC and GC. An application of the TLC method for screening and the HPLC-DAD or the GC-FID methods for confirmation of the presence of ephedrone and its quantitation, even in small residue of clandestine products, are very useful. These sequence of methods are used to detect ephedrone in mixture of high amounts of by-products, theophylline and phenobarbitane without extraction process.

**KEY WORDS:** Ephedrone (Methcathinone); Detection; Determination; TLC; HPLC; GC.

*Z Zagadnień Nauk Sądowych, z. XXXIX, 1999, 44–53*  
*Received 8 September 1998; accepted 20 November 1998*

### INTRODUCTION

The special subjects of interest of Polish drug-addicts are currently substances which could be precursors of drugs of abuse. These substances, called also substitutional products, can produce stupefying effects and in consequence lead to drug dependence. The Drug Addiction Control Act of 24.04.1997 among substitutional products included ephedrine, which belongs to so called precursors from the I-R group, i.e. parent substances for the production of narcotics or psychotropic agents. This sympathicomimetic noncatecholamine acts on the adrenergic receptors  $\alpha$  and  $\beta$  and also stimulates the central nervous system. Oxidation of ephedrine yields ephedrone whereas reduction creates metamphetamine. These transformations are shown in Figure 1.

Ephedrone (methcathinone), called by drug addicts “jeff” or “kat”, is a derivative of phenylpropane (2-methyl-amino-phenylpropan-1-one) prepared directly from ephedrine by oxidation with potassium permanganate. In the USA it is recognised as a narcotic substance used by drug-addicts. Problems

caused by this compound, its action and poisoning cases were discussed in several papers [2, 3, 4, 5, 6]. In Belarus and Russia in the nineties, the cases of ephedrone production and over a dozen its fatal overdoses were also noted [8]. The production and use of ephedrone has come into fashion also in Poland. In our country the quoted above Act defines ephedrone as a legally controlled psychotropic substance from the I-P group. Drug-addicts, looking for a raw material for its production, took an interest in drugs containing ephedrine. One of these preparations is the antiasthmatic drug Proasthmin [1]. It contains 12 mg of ephedrine, 8 mg of phenobarbital, and 120 mg of theophylline in one tablet.

Fig. 1. Reaction pathways of ephedrine: 1 – oxidation to ephedrone, 2 – reduction to methamphetamine.

The authors of this paper first come upon a problem of ephedrone in 1996 when the Institute of Forensic Research received a case concerning an analysis of the products of Proasthmin oxidation. It was necessary then to undertake examinations allowing identification and quantitation of the composition resulting from oxidation of the drug. The aim of the determination was to prove whether it is possible to prepare ephedrone by oxidation of Proasthmin and also to develop optimum conditions for separation of ephedrone and Proasthmin components in the products of its oxidation.

## MATERIALS

Ephedrine, phenobarbital, and theophylline standards were obtained from Pharmaceutical Plant Polfa.

The standard of ephedrone was prepared by the oxidation of ephedrine according to the method described by Zhingel [8]. The final product was analysed by gas chromatography coupled to mass spectrometry and infrared spectrometry. The obtained physicochemical parameters of ephedrone were consistent with those given in references [1, 8].

To prove whether the method of oxidation of Proasthmin leads to formation of ephedrone, the described experiment below was performed three times. The powdered drug was mixed with the equivalent quantity of potas-

sium permanganate and 10% solution of acetic acid was added. The reaction was carried out for 1 hour and the mixture was filtrated. The filtrate was a light-yellow fluid with an acetic acid odor and slightly acid reaction (pH = 5). A liquid evidence material taken from a drug-addict who was admitted to the hospital in critical state was also examined.

TABLE I. SOLVENT SYSTEMS AND  $R_f$  VALUES FOR EPHEDRONE, EPHEDRINE, THEOPHYLLINE.

No.	Solvent systems	$R_f$		
		Ephedrone	Ephedrine	Theophylline
1.	Methanol : 25% ammonia solution (98 : 2)	0.60	0.41	0.66
2.	Methanol	0.70	0.05	0.72
3.	Chloroform : methanol (4 : 1)	0.61	0.49	0.79
4.	Toluene : acetone : ethanol : 25% ammonia solution (45 : 45 : 7 : 3)	0.68	0.27	0.37
5.	Acetone : methanol (4 : 6)	0.50	0.64	0.80
6.	Chloroform : methanol : 25% ammonia solution (90 : 10 : 1)	0.63	0.21	0.48
7.	Benzene : ether (1 : 1)	0.05	0.03	0.07
8.	Ethyl acetate : methanol : 25% ammonia solution (8 : 2 : 1)	0.80	0.58	0.40
9.	Chloroform : acetone (9 : 1)	0.75	0.46	0.08
10.	Cyclohexane : toluene : diethylamine (75 : 15 : 10)	0.52	0.24	0.82

## METHODS

### Identification

A qualitative analysis was carried out using the thin layer chromatography method. Plates coated with silica gel G type 60 (Merck) were used. The plates with investigated solutions and standards were developed using 10 solvent systems shown in Table I. Spots on developed and dried chromatograms were exposed by means of: ninhydrin solution, Fast Blue B solution,

iodine in potassium iodide and 25% hydrochloric acid in alcohol, and Dragendorff's reagent.

For the identification, UV spectrophotometry was also used. Spectra with wavelength 210–350 nm were obtained for the ethanol solutions of ephedrine and ephedrone.

### Quantitation

Quantitation of the detected compounds was carried out using high performance liquid chromatography with the diode array detector (HPLC-DAD) method on a HPLC-DAD LaChrom D-7000 System Merck-Hitachi apparatus. The analyses were performed on LiChroCART 125 x 4 column with Lichrospher 60 RP Select B in the following gradient conditions: 0 min – 0% AcCN, 5 min – 3% AcCN, 10 min – 7% AcCN, 15 min – 30% AcCN. The mobile phase was a mixture of acetonitrile (AcCN) and water with the addition of concentrated o-phosphoric acid in the quantity of 100 ml per 1 litre of water.

The analysis was carried out also in isocratic conditions, using the above described column and the mobile phase containing 0.1M NaH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> (40:60), pH = 8.5.

Fig. 2. UV spectra (210–350) of:  
1 – ephedrone, 2 – ephedrine.

Fig. 3. HPLC chromatograms of:  
1 – Proasthmin, 2 – Proasthmin  
after oxidation.

Gas chromatography method (GC) was also used for the determination. The analysis was performed on Fisons 8000 GC system equipped with a FID detector, with the use of a capillary columns RTx-1 and Rtx-50 and programmed temperature: 0 min – 130°C, 16 min – 260°C, 25 min – 260°C. The injector and detector temperature were kept at 260 and 300°C, respectively.

## RESULTS AND DISCUSSION

Three solvent systems: toluene : acetone : ethanol : 25% ammonia solution (45:5:7:3); chloroform : methanol : 25% ammonia solution (90:10:1); ethyl acetate : methanol : 25% ammonia solution (8:2:1) were chosen from 10 systems investigated with the use of the thin layer chromatography method. These three solvent mixtures allowed us to develop optimum conditions for the separation of ephedrone and Proasthmin components in the products of its oxidation.

Investigations show that UV spectra for ephedrone and ephedrine are different (Figure 2) and can be useful for the identification of these compounds.

The qualitative analysis of the prepared liquids and the evidence material taken from the drug-addict confirmed the presence of ephedrone, ephedrine, theophylline, and unidentified substances formed during oxidation of Proasthmin components.

The study shows that the HPLC method carried out in gradient conditions allows the separation and quantitation of ephedrone and Proasthmin components (Figure 3). The results obtained are shown in Table II. The analysis performed in isocratic conditions did not give satisfactory results.

TABLE II. CONCENTRATION OF EPHEDRONE, EPHEDRINE AND THEOPHYLLINE IN EXAMINED LIQUIDS.

Sort of liquid	Concentration [mg/ml]		
	Ephedrone	Ephedrine	Theophylline
Liquids obtained in laboratory:			
Number 1	1.90	0.23	21.8
Number 2	1.90	0.30	18.2
Number 3	2.60	0.50	22.0
Liquid obtained from drug addict	2.60	1.30	19.6

The quantification performed by CG method showed slightly higher concentrations of ephedrone. In the liquids no. 1 and no. 3 concentrations were 2.31 mg/ml and 2.75 mg/ml, respectively. The Rtx-50 column allowed better separation of the investigated substances than the column Rtx-1. The GC method allowed satisfactory separation only for ephedrine and ephedrone whereas theophylline and the other products of oxidation of Proasthmin components showed close retention times, which made their identification impossible (Figure 4).

Fig. 4. GC chromatograms of: Proasthmin after oxidation (thick line); standards ephedrone – 1, ephedrine – 2 (thin line).

#### CONCLUSIONS

1. The method of Proasthmin oxidation, which is currently used by drug-addicts, leads to the formation of ephedrone.
2. The thin layer chromatography method performed under the elaborated conditions (the developing systems no. 4, 6, 8) allowed the separation and identification of ephedrone and components of Proasthmin.
3. The high performance liquid chromatography method carried out in gradient conditions allowed quantification of ephedrone, ephedrine, and theophylline.
4. The described methods above allows the detection and determination of ephedrone even in small quantities of products taken as evidence materials in cases of illegal production of narcotics from Proasthmin.

#### References:

1. Błaszczyk J., Krawczyk W., Piotrowski G. [i in.], Efedron. Nielegalna produkcja z proasthminu, *Problemy Kryminalistyki* 1996, nr 211, s. 7–11.
2. Emerson T. S., Cisek J. E., Methcathinone: a Russian designer amphetamine infiltrates the rural Midwest, *Annals of Emergency Medicine* 1993, pp. 1897–1903.
3. Glennon R. A., Young R., Martin B. R. [et al.], Methcathinone (“cat”): an enantiomeric potency comparison, *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1995, vol. 50, pp. 601–606.

4. Glennon R. A., Yousif M., Naiman N. [et al.], Methcathinone: a new and potent amphetamine – like agent, *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1987, vol. 26, pp. 547–551.
5. Gygi M. P., Gibb J. W., Hanson G. R., Methcathinone: an initial study of its effects on monoaminergic systems, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996, vol. 273, pp. 1066–1072.
6. Kamiński B. J., Griffiths R. R., Intravenous self-injection of methcathinone in the baboon, *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1994, vol. 47, pp. 981–983.
7. Karch S. B., The pathology of drug abuse, CRC Press, Boca Raton 1996.
8. Zhingel K. Y., Dovensky W., Crossman A. [et al.], Ephedrone: 2-methyl-amino-1-phenylpropan-1-one (Jeff), *Journal of Forensic Sciences* 1991, vol. 36, pp. 915–920.

## EFEDRON – NOWY ŚRODEK ODURZAJĄCY OTRZYMYWANY Z PROASTHMINU

Ewa JANOWSKA, Ewa CHUDZIKIEWICZ, Wojciech LECHOWICZ

### WPROWADZENIE

Szczególnym obiektem zainteresowania polskich narkomanów stały się substancje, które są prekursorami środków uzależniających. Środki te, nazywane również zamiennikami, wywołują stan odurzenia, a w dalszej konsekwencji mogą doprowadzić do uzależnienia. W ustawie o przeciwdziałaniu narkomanii z dnia 24.04.1997 r. zaliczono do nich m.in. efedrynę, należącą do tzw. prekursorów z grupy I-R czyli substancji, które można przetworzyć na środek odurzający lub substancję psychotropową. Ta niekatecholowa amina sympatykomimetyczna działa na receptory adrenergiczne  $\alpha$  i  $\beta$ , a także powoduje pobudzenie centralnego układu nerwowego. W wyniku utleniania efedryny powstaje efedron, natomiast po jej redukcji uzyskuje się metamfetaminę. Przemiany te przedstawia rycina 1.

Efedron (metkatynon), nazywany przez narkomanów „jeff” lub „kat”, to pochodna fenylpropanu (2-(metyloamino)-1-fenylpropan-1-on) bezpośrednio otrzymywana z efedryny przez utlenianie nadmanganianem potasu. W Stanach Zjednoczonych jest on środkiem odurzającym znanym w środowisku narkomanów. Problemem dotyczącym tego związku, jego działania oraz przypadkom zatruc poświecono kilka prac [2, 3, 4, 5, 6]. W latach dziewięćdziesiątych zanotowano przypadki otrzymywania efedronu również w Rosji i na Białorusi, gdzie stwierdzono kilkanaście zgonów po jego przedawkowaniu [8]. „Moda” na wytwarzanie i stosowanie efedronu dotarła także do Polski. W naszym kraju wcześniej cytowana ustawa zalicza efedron do pozostających pod prawną kontrolą substancji psychotropowych z grupy I-P. W poszukiwaniu surowca do jego „produkcji” narkomani zaczęli interesować się lekami zawierającymi efedrynę. Jednym z takich specyfików jest przeciwastmatyczny lek Proasthmin [1]. Tabletkę wspomnianego leku zawiera: 12 mg efedryny, 8 mg fenobarbitalu i 120 mg teofiliny.

Z problemem efedronu autorzy pracy zetknęli się w praktyce w 1996 roku, kiedy to do Instytutu Ekspertyz Sądowych wpłynęła sprawa dotycząca analizy produktów uzyskiwanych w wyniku utleniania Proasthminu. Wówczas stało się konieczne podjęcie badań pozwalających na określenie składu jakościowego i ilościowego mieszaniny otrzymywanej po utlenieniu tego leku. Ich celem było wykazanie, czy w wyniku utleniania składników Proasthminu można otrzymać efedron, jak również opracowanie optymalnych warunków rozdziału efedronu oraz składników Proasthminu w produktach jego utleniania.

### MATERIAŁY

Wzorce efedryny, fenobarbitalu i teofiliny uzyskano z Zakładów Farmaceutycznych Polfa.



Wzorzec efedronu otrzymano przez utlenienie efedryny zgodnie z metodyką opisaną przez Zhingela [8]. Końcowy produkt poddano analizie metodami chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową oraz spektrometrii w podczerwieni. Uzyskane wyniki odpowiadały parametrom fizykochemicznym efedronu podanym w literaturze [1, 8].

Dla wykazania, czy stosowana przez narkomanów metoda utleniania Proasthminu prowadzi do otrzymania efedronu, przeprowadzono trzy eksperymenty. W tym celu rozdrobniony lek zmieszano z taką samą ilością nadmanganianu potasu i dodano 10% roztworu kwasu octowego. Reakcję prowadzono przez godzinę. Po przesączeniu osadu uzyskano jasnożółty płyn o woni kwasu octowego i odczynie lekko kwaśnym (pH = 5). Badaniom poddano także płyn zabezpieczony jako dowód rzeczowy znaleziony u narkomana, który w stanie bardzo ciężkim został przyjęty do szpitala.

## METODY

### Metody identyfikacji

Analizę jakościową przeprowadzono metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Stosowano płytki pokryte żelalem krzemionkowym G typ 60 firmy Merck. Płytki z naniesionymi badanymi roztworami i substancjami wzorcowymi rozwijano w 10 systemach rozpuszczalników, które wyszczególniono w tabeli I. Plamy na rozwiniętych i wysuszonych chromatogramach wybarwiano następującymi odczynnikami: roztworem ninhydryny, roztworem Fast Blue B, jodem w jodku potasu i 25% kwasem solnym w alkoholu oraz odczynnikiem Dragendorffa.

Do identyfikacji posłużyła także metoda spektrofotometrii w nadfiolecie. Dla roztworów etanolowych efedryny i efedronu wykreślono widma w zakresie 210–350 nm.

### Metody ilościowe

Analizę ilościową wykrytych związków wykonano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem szeregu diod (HPLC-DAD). Użyto aparatu HPLC-DAD LaChrom D-7000 System Merck-Hitachi. Badania prowadzono na kolumnie LiChroCART 125 x 4 z wypełnieniem Lichrospher 60 RP Select B w następujących warunkach gradientu: 0 min – 0% AcCN, 5 min – 3% AcCN, 10 min – 7% AcCN, 15 min – 30% AcCN. Jako fazę ruchomą zastosowano mieszaninę acetonitrylu (AcCN) i wody z dodatkiem stężonego kwasu o-fosforowego w ilości 100 ml na litr wody.

Analizę wykonano także w warunkach izokratycznych, stosując wyżej opisaną kolumnę i następującą fazę ruchomą: metanol : 0,1M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (40:60), pH = 8,5.

Do oznaczeń wykorzystano również metodę chromatografii gazowej (GC). Stosowano aparat firmy Fisons 8000 z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym. Analizę prowadzono na kolumnach kapilarnych RTx-1 i Rtx-50 w następującym programie temperaturowym: 0 min – 130°C, 3 min – 130°C, 16 min – 260°C, 25 min – 260°C. Temperatura nastrzyku wynosiła 260°C, a temperatura detektora 300°C.

## WYNIKI I DYSKUSJA

Z przebadanych metodą chromatografii cienkowarstwowej dziesięciu układów rozwijających wybrano trzy następujące: toluen : aceton : etanol : 25% amoniak (45:5:7:3); chloroform : metanol : 25% amoniak (90:10:1); octan etylu : metanol : 25% amoniak (8:2:1). Te trzy mieszaniny rozpuszczalników (oznaczone numerami 4, 6, 8) pozwoliły na uzyskanie optymalnych warunków rozdzału efedronu i związków zawartych w produkcie utleniania Proasthminu.

Wykazano, że widma spektrofotometryczne promieniowania UV dla efedronu i efedryny są różne (rycina 2) i mogą być pomocne przy identyfikacji tych związków.

W wyniku analizy jakościowej przygotowanych płynów, jak również dowodu zabezpieczonego u narkomana, stwierdzono w nich obecność efedronu, efedryny, teofiliny oraz innych niezidentyfikowanych substancji powstałych w wyniku utleniania składników Proasthminu.

Wykazano również, że metoda HPLC stosowana w warunkach gradientowych, pozwala na rozdzielenie i oznaczenie ilościowe efedronu i składników Proasthminu (rycina 3). Wyniki ilościowe uzyskane tą metodą przedstawiono w tabeli II. Zastosowanie analogicznej metody w warunkach izokratycznych nie pozwoliło na uzyskanie satysfakcjonujących rezultatów.

Analiza ilościowa przeprowadzona metodą GC ujawniła nieco wyższe stężenia efedronu. W płynie nr 1 stwierdzono stężenie wynoszące 2,31 mg/ml, a w płynie nr 3 2,75 mg/ml tego związku. Zastosowanie kolumny Rtx-50 pozwoliło uzyskać lepszy rozdział badanych substancji w porównaniu z kolumną Rtx-1. Metodą GC uzyskano zadawalający rozdział jedynie dla efedryny i efedronu, natomiast teofilina i pozostałe produkty utleniania składników Proasthminu miały bardzo zbliżone czasy retencji, co nie pozwoliło na ich identyfikację (rycina 4).

## WNIOSKI

1. Metoda utleniania Proasthminu stosowana przez narkomanów prowadzi do otrzymania efedronu.
2. Metoda chromatografii cienkowarstwowej w warunkach określonych (systemy rozwijające nr 4, 6, 8) pozwoliła na rozdział i identyfikację efedronu oraz składników Proasthminu.
3. Metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej w warunkach gradientu umożliwiła analizę ilościową efedronu, efedryny i teofiliny.
4. Opisane powyżej metody pozwalają na wykrycie i oznaczenie efedronu nawet w nieznacznych ilościach produktów będących dowodami w sprawach o nielegalne otrzymywanie środków uzależniających z Proasthminu.