

無承認無許可医薬品中の抱水クロラルの分析

鈴木 仁, 高橋 美佐子, 長嶋 真知子,
瀬戸 隆子, 森 謙一郎, 荻野 周三

無承認無許可医薬品中の抱水クロラルの分析

鈴木 仁*, 高橋 美佐子*, 長嶋 真知子*,
瀬戸 隆子*, 森 謙一郎*, 荻野 周三**

無承認無許可医薬品中の抱水クロラルの分析法を開発した.

定性試験では, 抱水クロラルをジクロロメタンで抽出し, 質量分析計付ガスクロマトグラフィー及び薄層クロマトグラフィーにより分析した. 薄層クロマトグラフィーの発色試薬として2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを使用することにより良好な結果が得られた.

定量試験では, ジイソプロピルエーテルで抽出し, 1,2,3-トリクロロプロパンを内標準物質とした質量分析計付ガスクロマトグラフィーにより分析した.

原材料の表示にスパニッシュフライ使用と記載されている液体製剤から, 抱水クロラルを5.7w/w%検出した.

キーワード: 抱水クロラル, 無承認無許可医薬品, 薄層クロマトグラフィー, 質量分析計付ガスクロマトグラフィー, 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン, 1,2,3-トリクロロプロパン, スパニッシュフライ, カンタリジン

はじめに

東京都では薬物乱用防止等の目的で平成8年度から違法ドラッグの試買調査を実施し, 健康安全研究センターにおいて薬物成分の分析を行っている. 一連の分析結果からは, 違法ドラッグの範疇(フェネチルアミン系・トリプタミン系等)には含まれない, 他の医薬品成分を検出する事例が確かめられた. 平成19年度の調査では, 容器包装等に

「SPANISH FLY」や「西班牙蒼蠅」と記載され, 性欲促進効果を謳った液体製剤から, 抱水クロラル(以下CH)を検出した. 一方, スパニッシュフライ(学名*Lytta vesicatoria*)の体内に含まれるカンタリジン(Fig. 1.)は検出されなかった.

CHは, 「第15改正日本薬局方」にも収載された催眠鎮静薬である¹⁾. また劇薬, 指定医薬品, 処方せん医薬品及び習慣性医薬品にも挙げられている(坐剤以外の外用剤は指定医薬品及び習慣性医薬品から除かれる). CHは古くから用いられていたが, 味とにおい, 胃の刺激による悪心・嘔吐, 呼吸器・循環器系に対する抑制作用, 連用による耐性の出現及び製剤化に難点があった. 現在では他の薬物の使用へと置き換えられ, 使用量は減少している. 日本薬局方, アメリカ薬局方²⁾及び中華人民共和国薬典³⁾ではCH及びその製剤の確認試験は, 水酸化ナトリウム試液によるクロロホルムの生成を用いた反応のみである. そこで著者らは質量分析計付きガスクロマトグラフィー(以下GC/MS)及び薄層クロマトグラフィー(以下TLC)によるCH分析法を検討したので報告する.

実験方法

1. 試料

商品名: 西班牙蒼蠅水(中国簡体字), 内容量: 約5mL,

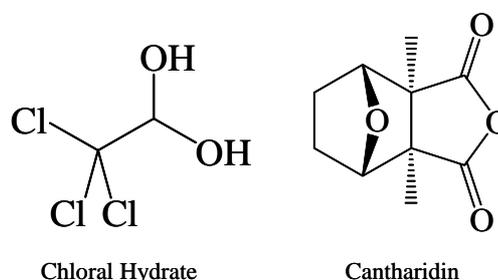


Fig. 1. Structures of Chloral Hydrate and Cantharidin

添付文書に英語と中国語で, 「本品を使うと女性は直ちに発情し, 興奮状態が持続し…」や「本品が女性の性欲快感を高め, 腎臓・肝臓の機能を増強し, 若さを回復することは実証済みです」と医薬品の効能効果を記載.

2. 試薬

抱水クロラル: 和光純薬工業(株)製一級

カンタリジン: EMD Biosciences社製

2,4-ジニトロフェニルヒドラジン・エタノール試液(以下DNP試液): 日局一般試験法により調製した.

GC/MS用内標準溶液: 1µg/mL 1,2,3-トリクロロプロパン・イソプロピルエーテル溶液(以下TCP-IP溶液)

その他の試薬は和光純薬工業(株)製特級を使用した.

3. 試験溶液の調製

1) 定性用

試料にジクロロメタンを当容量加え, 5分間振とう後静置しジクロロメタン層を分取して試験溶液とした. GC/MS分

* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

** 東京都健康安全研究センター医薬品部

析には必要に応じてジクロロメタンで希釈し、TLC分析にはそのまま使用した。

2) 定量用

試料100mgを水で適宜希釈した。その1mLを分取し、TCP-IP溶液10mLを加え5分間振とう後静置し、イソプロピルエーテル層を試験溶液とした。

4. 分析条件

1) 定性試験

(1) GC/MS (A) 装置: 6890N+5973N (Agilent Technologies社製), カラム: HP-5MS (Agilent Technologies社製, 膜厚 0.25 μ m, 0.25mm i.d. \times 30m), カラム温度: 50 $^{\circ}$ C (1分) \rightarrow 10 $^{\circ}$ C/分 \rightarrow 315 $^{\circ}$ C (5分), ページ時間1分, 溶媒待ち時間3

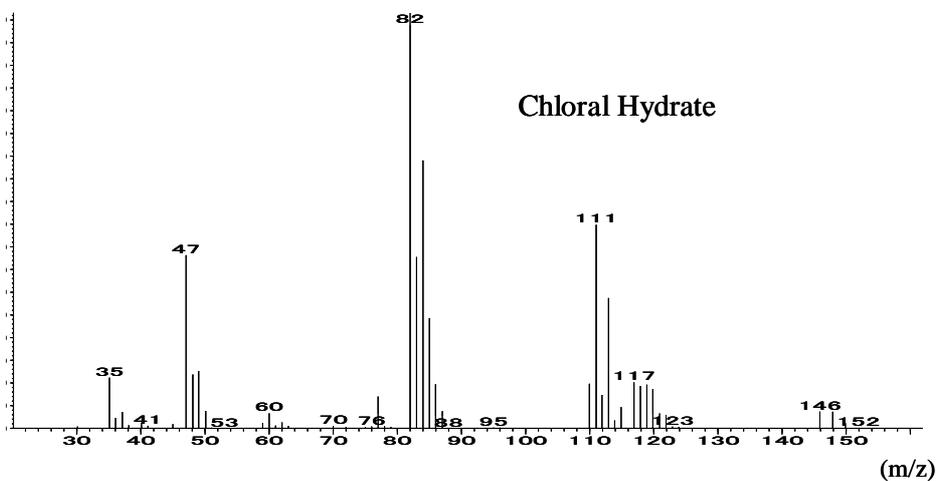
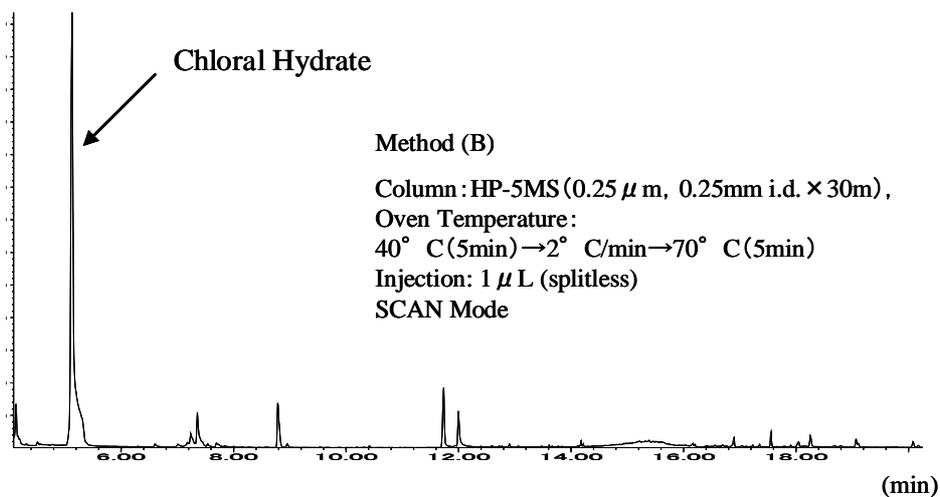
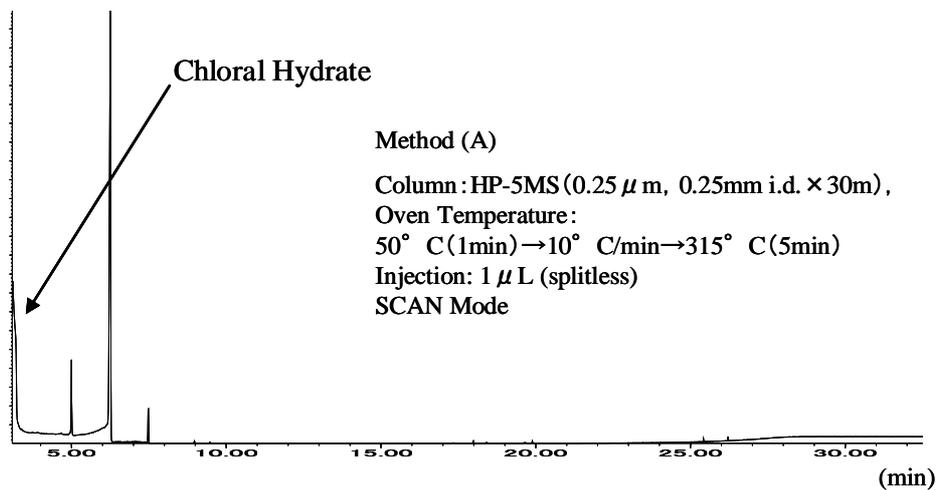


Fig. 2. Chromatograms and Mass Spectrum of Sample Solution

分, ガス流量: 1mL/分, 注入口温度: 250°C, トランスフ
ァーライン温度: 250°C, イオン化: EI (70eV), MS四重
極温度: 150°C, MSイオン源温度: 230°C, 測定モード:
SCAN (30~650m/z), 注入量1 μ L (スプリットレス).

(2) GC/MS (B) カラム温度: 40°C (5分) \rightarrow 2°C/分 \rightarrow 70°C
(5分), ガス流量: 0.7mL/分, 他の条件はGC/MS (A) に
同じ.

(3) TLC

薄層板: Silica Gel 60 F254 (MERCK社製, 厚さ0.25mm,
105°Cで1時間乾燥後使用), 展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エ
チル=1:1, 試験方法: 試験溶液2 μ Lを塗布し展開した. 風乾
後, DNP試液を噴霧し105°Cで加熱した. *Rf* 0.4程度の黄色
スポットの有無により測定した.

2) 定量試験

カラム: DB-1MS (Agilent Technologies社製, 膜厚0.25 μ m,
0.25mm i.d. \times 30m), カラム温度: 35°C (5分) \rightarrow 20°C/分 \rightarrow
180°C (0分), 測定モード: SIM (CH: 82, 111, 146,

1,2,3-TCP: 75, 110 (m/z)), 注入量1 μ L (パルスドスプ
リットレス, パルス圧20psi, パルス時間0.75分), 他の条
件は定性試験GC/MS (A) に同じ.

結果及び考察

1. GC/MSによる定性試験

GC/MS試験溶液の定性分析条件 (A) 及び (B) のクロ
マトグラム及びマススペクトルをFig. 2.に示した.
条件 (A) は, 主にフェネチルアミン系・トリプタミン系・
ピペラジン系違法ドラッグを分析するための条件である.
溶媒待ち時間終了の保持時間3分から6分前後までベースラ
インが上がった状態の不自然な形状のクロマトグラムを示
した. このクロマト部分のマススペクトルをライブラリー
検索した結果, 「Acetaldehyde-trichloro」及び「Chloral
Hydrate」が高い一致率で検索された. CH溶液を分析した結
果, 同様のクロマトグラム及びマススペクトルが得られた.

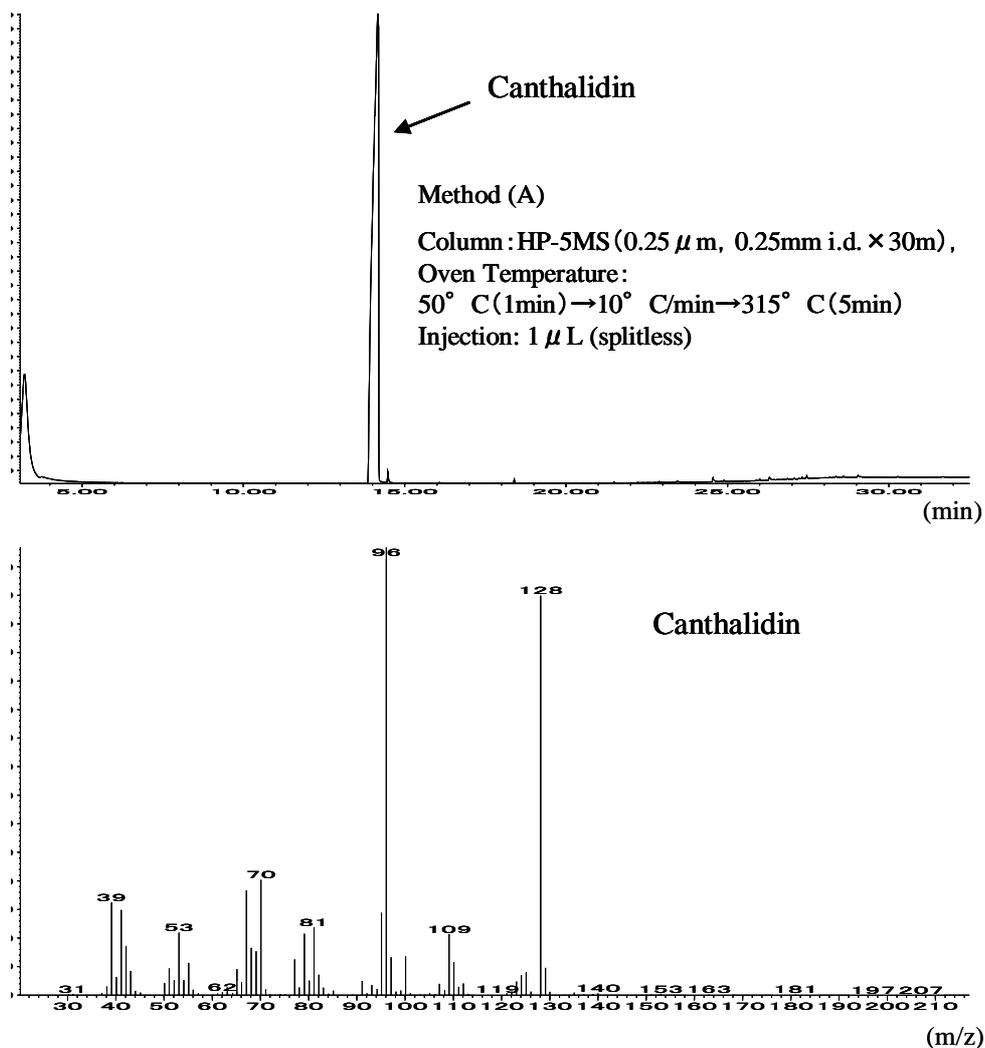
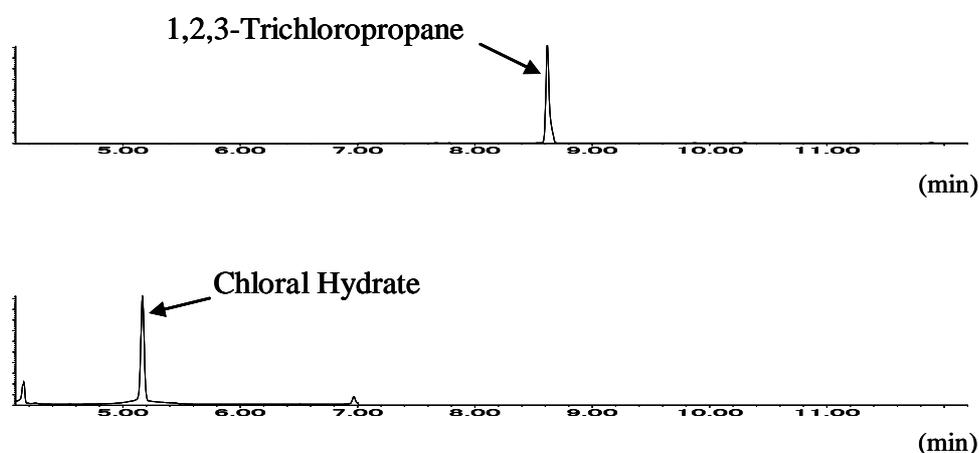


Fig. 3. Chromatograms and Mass Spectrum of
Standard Solution of Canthalidin



Method

Column: DB-1MS (0.25 μ m, 0.25mm i.d. \times 30m),

Oven Temperature:

35° C (5min) \rightarrow 20° C/min \rightarrow 180° C (0min)

Purge Time: 1min Flow: 0.7mL/min

SIM Mode: Chloral Hydrate: 82, 111, 146 (m/z)

1,2,3-Trichloropropane: 75, 110 (m/z)

Injection: 1 μ L (pulsed splitless)

Fig. 4. Chromatograms of Standard Solution of Chloral Hydrate and 1,2,3-Trichloropropane

なおフェネチルアミン系・トリプタミン系・ピペラジン系違法ドラッグ及び1,4-ブタンジオールは検出されなかった。

条件 (B) は、初期温度及び昇温時間を沸点の低いCHに適合させた定性分析用の分析条件である。保持時間5.6分程度にCHのピークが得られた。

製品名に記載されているスパニッシュフライは、古くから性欲促進薬として言い伝えられているカンタリスのヨーロッパにおける基源動物である⁴⁾。カンタリスの成分であるカンタリジンは製品中からは検出されなかった。カンタリジンの条件 (A) のクロマトグラム及びマススペクトルをFig. 3に示した。

2. TLCによる定性試験

各国の薬局方に記載されたCHの確認試験は、水酸化ナトリウム試液によるクロロホルムの生成を用いた反応のみであり、確実な確認は難しい。また特異なUV吸収スペクトルもないことから、TLC及び発色試薬による定性試験を検討した。

CHはトリクロロアセトアルデヒドの水和物であることから、発色試薬としてアルデヒドと反応して黄～橙色に呈色するDNP試液を選択した。薄層板を展開後、DNP試液を噴霧し105°Cで加熱した。試料溶液及び標準溶液ともにRf

0.4程度にヒドラゾンの黄色スポットを検出した。検出限度は5 μ gであった。

3. GC/MSによる定量試験

定量用試験溶液のクロマトグラムをFig. 4に示した。

GC/MSによるCHの分析法は、水道水の水質管理目標設定項目の検査方法を参考に作成した^{5,6)}。標準溶液の検量線は0.01～1mg/Lで良好な直線性が得られた。また、回収率も90%以上と良好であり、定量限界は0.01mg/Lであった。

4. 試料の定量結果

試料中からは、5.7w/w%のCHを検出した。不眠症に対する医薬品としての適用量（経口）は、通常成人1回0.5～1.0gである⁷⁾。試料1瓶あたり約0.3g程度であることから、弱い鎮静・催眠作用が出現するものと考えられる。

まとめ

無承認無許可医薬品中のCHの分析法を開発した。

定性試験では、CHをジクロロメタンで抽出し、GC/MS及びTLCにより分析した。TLCでは、発色試薬として2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを使用した。

定量試験では、ジイソプロピルエーテルで抽出し、

1,2,3-TCPを内標準物質としたGC/MSにより分析した。

原材料の表示にスパニッシュフライ使用と記載されている液体製剤から、CHを5.7w/w%検出した。

文 献

- 1) 厚生労働省編：第15改正日本薬局方, P1031, 2006, 厚生労働省.
- 2) THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION編：THE UNITED STATES PHARMACOPEIA 31, THE NATIONAL FORMULARY 26, Volume 2, P1716-1717, 2008, THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION.
- 3) 国家薬典委員会編：中華人民共和国薬典2005年版第二部, P63, 2005, 化学工業出版社.
- 4) 南山堂医学大辞典, 第17版, P363, 1990, 南山堂, 東京.
- 5) 厚生労働省健康局水道課長通知“水質基準に関する省令の制定および水道法施行規則の一部改正等並びに水道水水質管理における留意事項について”, 平成15年10月10日健水発第1010001号.
- 6) 山本 剛, 権代一幸, 中村貞夫：第57回全国水道研究発表会講演集, P648.
- 7) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十五改正日本薬局方解説書, PC-4076-4079, 2006, 廣川書店, 東京.

Determination of Chloral Hydrate in Unapproved/Unpermitted Drugs

Jin SUZUKI*, Misako TAKAHASHI*, Machiko NAGASHIMA*,
Takako SETO*, Ken'ichiro MORI* and Shuzo OGINO**

An analysis method to detect chloral hydrate in unapproved/unpermitted drugs was developed.

In the qualitative method, chloral hydrate was extracted with dichloromethane and then analyzed with gas chromatography-mass spectrometry and thin layer chromatography. The reagent of 2,4-dinitrophenylhydrazine was used for staining in with thin layer chromatography.

In the quantitative method, chloral hydrate was extracted with diisopropyl ether and then analyzed with gas chromatography-mass spectrometry using an internal standard 1,2,3-trichloropropane.

A total of 5.7w/w% of chloral hydrate was detected from the liquid sample displayed to used the Spanish fly as raw material.

Keywords: Chloral Hydrate, Unapproved/Unpermitted Drug, TLC, GC/MS, 2,4-Diphenylhydrazine, 1,2,3-Trichloropropane, Spanish Fly, Cantharidin

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Department of Pharmaceutical Sciences, Division of Drugs
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

** Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Department of Pharmaceutical Sciences