

HPLC-PDA によるケミカル系脱法ドラッグのスクリーニング

長 嶋 真知子*, 瀬 戸 隆 子*, 高 橋 美佐子*, 三 宅 啓 文*, 安 田 一 郎*

Screening Method of the Chemical Illegal Drugs by HPLC-PDA

Machiko NAGASHIMA*, Takako SETO*, Misako TAKAHASHI*,
Hirofumi MIYAKE* and Ichiro YASUDA*

Keywords : 脱法ドラッグ illegal drug, 高速液体クロマトグラフィー/フォトダイオードアレイ検出器
HPLC-PDA, 迅速分析法 rapid analysis, スクリーニング screening method

はじめに

近年, いわゆる「脱法ドラッグ」がアダルトショップやインターネットなどを通じて研究用試薬あるいはビデオヘッドクリーナー等と称して広く流通している。「脱法ドラッグ」は重大な健康被害を発生させることや, 催眠作用を悪用して犯罪を起こす可能性がある。しかしこれらは法律で所持あるいは使用が禁止されていないため, 広く流通し簡単に入手できるのが現状である。「脱法ドラッグ」は同一内容成分であっても, 商品名や容器, 包装形態などを次々に変えて販売されている。麻薬様の作用が想定され麻薬や医薬品成分として規制されても, すぐに化学構造の一部を変化させた薬物が合成され, 薬物が流通している。またこれらの薬物は種類が多いことに加え, 成分表示がないか表示が不正確であることが多く, 何が含まれているのか不明のものが多い。しかも, 検査のための試料として搬入される際の試料量は極めて少ない。そこで, 著者らは化学構造の一部を変えて流通する脱法ドラッグを効率よく迅速に分析するため, ケミカル系脱法ドラッグについてのスクリーニング法を検討している。今回は最も汎用性と信頼性の高い高速液体クロマトグラフィー(以下 HPLC と略す)-フォトダイオードアレイ(以下 PDA と略す)を用いたスクリーニング法を確立したので報告する。

実験方法

試薬 試薬特級品 その他

標準品 表 1 に使用した標準品とその略称をしめす。(1)ナカライ製;(5),(24)東京化成製;(6)USP 標準品;(11),(34)日本薬局方適合品;(8),(13),(15),(17)Aldrich 製;(3)(25)Wako 製;(16)武田薬品製;(19)大日本製薬製;(18)は譲渡されたもの;(9),(10),(26),(30),(33)は合成したもの¹⁾ その他は検体や試買したものを純度の高いものはそのまま, 純度の低いものは精製した後 HPLC-PDA, MS,

NMR 等により構造を決定して用いた。標準品は 50 %メタノールで約 50 ppm に希釈した。

試料及び試料溶液の調製 都内で販売されていた製品 50 検体。固体試料は 1 mg をとり 50 %メタノール 2 mL に溶かした。液体試料は 100 μ L に 50 %メタノール 900 μ L を加えた。沈殿を生じたものはフィルター処理を行った。

HPLC-PDA 装置 Alliance PDA System (2690 セパレーションモジュール, 996PDA 検出器) (Waters 社製)

HPLC-PDA 分析条件 カラム: L-column(4.6 mm i.d. $\times$ 150mm); カラム温度: 40 $^{\circ}$ C; 移動相: A 液; アセトニトリル/H₂O/リン酸 (300:700:1) ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 2.8 g/L B 液; アセトニトリル/H₂O/リン酸 (700:300:1) SDS 2.8 g/L グラジエント条件: 0 $\rightarrow$ 10min A 液 75 %, 10 $\rightarrow$ 30min A 液 75 $\rightarrow$ 10 %, 30 $\rightarrow$ 31min A 液 10 $\rightarrow$ 75 %, 31 $\rightarrow$ 45min A 液 75 %; 流量: 1 mL/min; 注入量 10 μ L; 検出器: PDA 検出器; 測定波長 200-400 nm

結果及び考察

1. グラジエント条件の検討

塩酸ピロカルピン, 硝酸イソピロカルピン, PPA, 塩酸プソイドエフェドリン, TMA-2, 塩酸エフェドリン, 塩酸メチルエフェドリン, 5MeO-DMT, AMT, 塩酸ヨヒンビン, 2C-I, DXM 及び BZP の 13 種類の標準品をおのおの 30-50 ppm になるように 50 %メタノール溶液で調製した混合液を標準とした。A 液と B 液の混合比や濃度勾配を変化させ種々のグラジエント条件を検討したところ, 先に示した条件で 13 種の標準液の分離が一番良好であったのでグラジエント条件として採用した。ただしこの条件下では, 塩酸ピロカルピンと硝酸イソピロカルピンは分離できなかった。

*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

*Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

表 1. ライブラリーに登録した標準品

化合物名	標準品(略称)	保持時間(分)
N-acetyl-5-methoxytryptamine (1)	メラトニン	2.72
5-hydroxytryptamine (2)	5OH-T	6.13
pilocarpine hydrochloride (3)	ピロカルピン	7.90
isopilocarpine nitrate (4)	イソピロカルピン	8.06
phenylpropanolamine hydrochloride (5)	PPA	9.73
pseudoephedrine hydrochloride (6)	プソイドエフェドリン	10.67
2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propane-1-one(7)	MLONE	11.09
ephedrine hydrochloride (8)	エフェドリン	11.30
3,4,5-trimethoxyamphetamine(9)	TMA	11.43
2,4,5-trimethoxyamphetamine (10)	TMA-2	11.66
methylephedrine hydrochloride (11)	メチルエフェドリン	12.36
2,5-dimethoxyphenethylamine (12)	2C-H	13.15
5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (13)	5MeO-DMT	13.48
5-methoxy- α -methyltryptamine (14)	5MeO-AMT	13.86
1-(4-methoxyphenyl)piperazine (15)	4MPP	13.92
phenylaminopropane (16)	アンフェタミン	14.05
α -methyltryptamine (17)	AMT	14.49
N-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine (18)	MDMA	14.55
phenylmethylaninopropane (19)	メタンフェタミン	15.61
N-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine(20)	MBDB	17.34
N-isopropyl-5-methoxy-N-methyltryptamine (21)	5MeO-MIPT	18.22
2,4,6-trimethoxyamphetamine (22)	TMA-6	18.25
2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine (23)	2C-C	18.72
yohimbine hydrochloride (24)	ヨヒンビン	18.81
1-(3-chlorophenyl)piperazine (25)	3CPP	19.49
4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (26)	2C-B	19.66
N,N-diisopropyl-5-methoxytryptamine (27)	5MeO-DIPT	20.90
4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine (28)	2C-I	21.14
3-trifluoromethylphenylpiperazine (29)	TFMPP	21.67
2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (30)	2C-T2	21.83
5-methoxy-N,N-dipropyltryptamine (31)	5MeO-DPT	22.35
2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (32)	2C-T4	23.19
2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine (33)	2C-T7	23.89
dextromethorphan hydrobromide (34)	DXM	24.18
1-benzylpiperazine (35)	BZP	25.73

2. 標準品の分析

トリプタミン系 8 種: メラトニン, 5MeO-DPT, 5OH-T, 5MeO-DMT, 5MeO-AMT, AMT, 5MeO-DIPT, 5MeO-MIPT; フェネチルアミン系 13 種: MLONE, TMA, TMA-2, 2C-H, MDMA, MBDB, TMA-6, 2C-C, 2C-B,

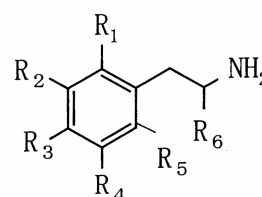
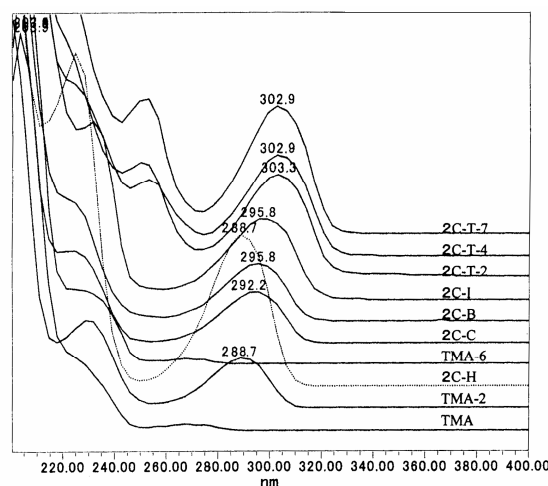
2C-I, 2C-T2, 2C-T4 および 2C-T7; ピペラジン系 4 種: 4MPP, 3CPP, TFMPP および BZP; エフェドリン類 4 種: PPA, 塩酸プソイドエフェドリン, 塩酸エフェドリン および塩酸メチルエフェドリン; その他 4 種: 塩酸ピロカルピン, 硝酸イソピロカルピン, 塩酸ヨヒンビンおよび

DXM の各々をさきに示した HPLC 条件で分析しそれぞれの保持時間と吸収スペクトルをライブラリーに登録した。

(表 1)

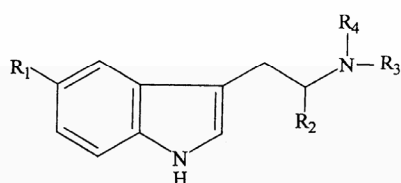
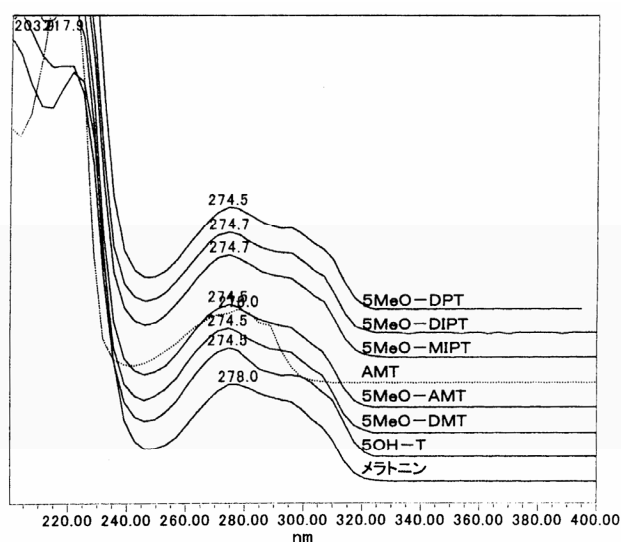
この結果、試料と標準品のそれぞれの登録された保持時間と吸収スペクトルを比較することにより効率よく薬物の同定ができた。トリプタミン系化合物の構造式と吸収スペクトルを図 1 に示す。これら化合物の吸収スペクトルはほぼ同様の形状を示し、205 nm 付近と 275 nm 付近に吸収極大が出現した。フェネチルアミン系化合物の構造式と吸収スペクトルを図 2 及び 3 に示す。このグループは 210 nm 付近と 295 nm 付近に吸収極大があるものと 230 nm と 285 nm 付近に吸収極大のあるスペクトルに大別できた。ピペラジン系化合物の構造式と吸収スペクトルを図 4 に示す。

200-220 nm と 240-250 nm 及び 290 nm 付近に吸収極大のあるスペクトルが得られたが、BZP は他の化合物とやや異なった吸収極大を示した。エフェドリン系化合物の構造式と吸収スペクトルを図 5 に示す。4 種の化合物の吸収スペクトルはほぼ一致した。このように化合物群によりス



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
TMA	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
TMA-2	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
TMA-6	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃
2C-B	H	OCH ₃	Br	H	OCH ₃	H
2C-I	H	OCH ₃	I	H	OCH ₃	H
2C-C	H	OCH ₃	Cl	H	OCH ₃	H
2C-T-2	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ S	H	OCH ₃	H
2C-T-4	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂ S	H	OCH ₃	H
2C-T-7	H	OCH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S	H	OCH ₃	H
2C-H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H

図 2. フェネチルアミン系化合物の構造式とその吸収スペクトル(1)



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
5MeO-DIPT	OCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
5MeO-DPT	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
5MeO-DMT	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
5MeO-MIPT	OCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
AMT	H	CH ₃	H	H
メラトニン	OCH ₃	H	H	COCH ₃
5MeO-AMT	OCH ₃	CH ₃	H	H
5OH-T	OH	H	H	H

図 1. トリプタミン系化合物の構造式とその吸収スペクトル

ペクトルに特徴があり、新規物質が出現しても構造の推定が可能となり、総分析時間の短縮が図られた。しかし吸収スペクトルの形状が同一で保持時間も近い化合物群、たとえば 5MeO-DMT と 5MeO-AMT やエフェドリン類などでは、HPLC 条件を変えることにより保持時間に有意な差をつけたり、さらに NMR スペクトル、MS スペクトル等による検討が必要となる。

3. 市販品の分析

さきに示した HPLC 条件で 2003 年に試買した 50 検体についてスクリーニングを行った結果、21 検体に今回対象とした薬物の一部が検出された。その結果を表 2 に示す。フェネチルアミン系が TMA-2, 2C-I, 2C-T-2, 及び MBDB の 4 種、トリプタミン系が 5MeO-DIPT, 5MeO-MIPT, 5MeO-DPT 及び AMT の 4 種、ピペラジン系が BZP, TFMP, 3CPP, 及び 4MPP の 4 種、その他が DXM の合計 13 種が検出された。脱法ドラッグが検出された 21 検体のうち 18 検体は NMR 及び LC/MS により同定した結果とスクリーニングの結果が一致した。

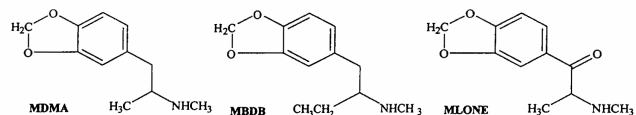
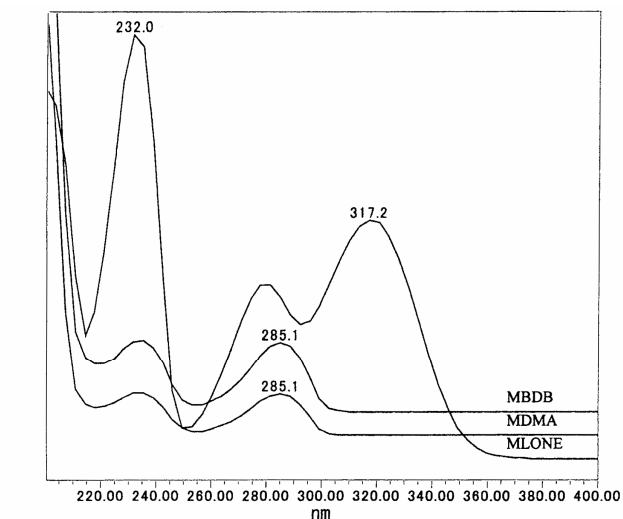


図3. フェネチルアミン系化合物の構造式とその吸収スペクトル (2)

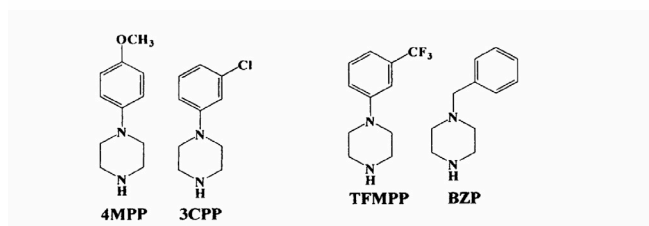
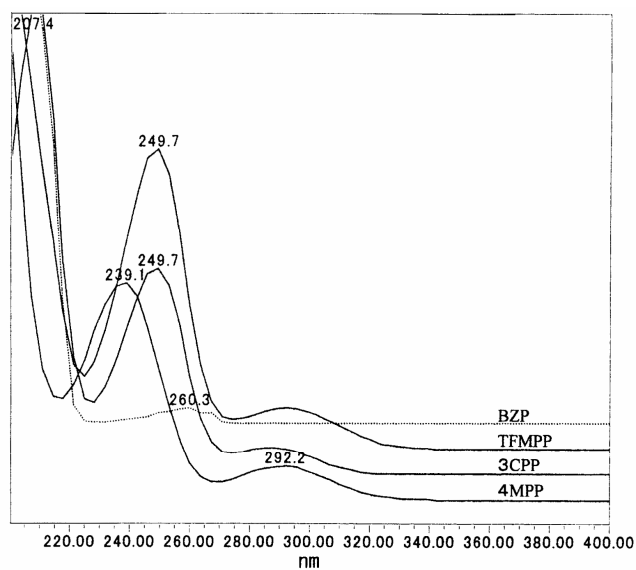
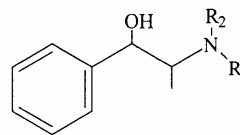
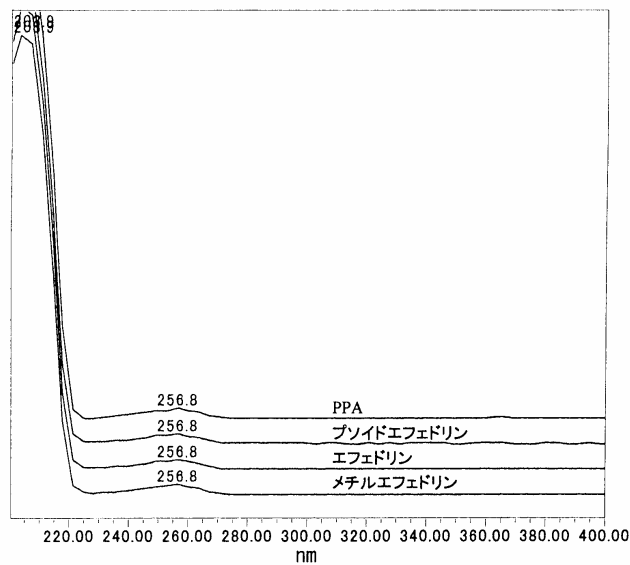


図4. ピペラジン系化合物の構造式とその吸収スペクトル



化合物	R ₁	R ₂
PPA	H	H
エフェドリン	H	CH ₃
ブソイドエフェドリン	H	CH ₃
メチルエフェドリン	CH ₃	CH ₃

図5. エフェドリン系化合物の構造式とその吸収スペクトル

表2. 市販品のスクリーニングの結果と同定結果

検体番号	スクリーニングの結果	同定結果
1	5MeO-DIPT	5MeO-DIPT
2	MBDB	MBDB
3	2C-I, MBDB?	2C-I
4	TMA-2, MBDB?	TMA-2
5	TFMPP, BZP	TFMPP, BZP
6	5MeO-DIPT	5MeO-DIPT
7	5MeO-DIPT	5MeO-DIPT
8	BZP, 5MeO-DIPT	BZP, 5MeO-DIPT
9	BZP, TFMPP	BZP, TFMPP
10	AMT, 5MeO-DIPT	AMT, 5MeO-DIPT
11	5MeO-DIPT	5MeO-DIPT
12	5MeO-DIPT	5MeO-DIPT
13	AMT	AMT
14	TMA-2, 5MeO-DIPT	TMA-2, 5MeO-DIPT
15	DXM	DXM
16	5MeO-MIPT	5MeO-MIPT
17	3CPP	3CPP, 5MeO-DPT
18	4MPP	4MPP
19	2C-T-2	2C-T-2
20	3CPP	3CPP
21	5MeO-DIPT	5MeO-DIPT

良好であるが、確認に用いた LC/MS にそのまま応用できない。したがって今後は LC/MS の条件を検討する必要があると考える。

ま と め

いわゆる「脱法ドラッグ」のスクリーニング法について検討した。その結果、アセトニトリル/H₂O/リン酸/SDS 系の移動相と汎用されている ODS カラムを用いた HPLC-PDA グラジエント分離法を開発した。本法を用いて市販の 50 検体に応用したところ 13 種の化合物を分離、同定することができた。本スクリーニング法は、少量の試料を迅速に効率よく分析することが可能な方法である。

文 献

- 1) 高橋美佐子, 三宅啓文, 長嶋真知子, 他: 東京健安研セ年報, **54**, 51-55, 2003.

4. 考察

今までの手法では個々の検体と標準の保持時間を比較することにより化合物名を予測し、TLC, NMR 及び LC/MS の結果とつぎ合わせて同定していたため結果を得るまでに多くの時間を必要とし、新規物質が出現した場合も骨格を推定するだけで多大な時間を要した。しかし本スクリーニング法により既知物質の場合は、登録したライブラリーを検索することにより短時間で化合物名を判断することが可能になった。一方新規物質の場合は吸収スペクトルから化合物のグループ名を容易に推定することもできるようになった。これにもとづいて TLC, NMR 及び LC/MS 等、他の分析機器による検討を加え新規物質の構造を決定している。

スクリーニングの後には TLC, NMR, LC/MS によって化合物を同定し、HPLC により定量した。スクリーニングの結果と同定結果は非常によく一致した。しかしながら今回用いた HPLC の移動相は分離がよくスクリーニングには