

MDMA錠剤中の微量のメタンフェタミンの分析

佐貫 薫*, 杉山真士*, 森藤一志*, 松本啓嗣*, 熊沢 勉*

Analyzing a trace of Methamphetamine in MDMA tablets

Kaori SANUKI*, Masashi SUGIYAMA*, Kazushi MORIFUJI*,
Yoshitsugu MATSUMOTO*, and Tsutomu KUMAZAWA*

*Tokyo Customs Laboratory

2-56, Aomi, Koto-ku, Tokyo 135-8615 Japan

In order to improve the reliability of analyzing a small amount of methamphetamine contained in MDMA tablets, analytical conditions of gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) and high performance liquid chromatography (HPLC) were examined. In the GC/MS analysis, identification of some phenethylamines was facilitated by converting them into trifluoroacetyl (TFA) derivatives. In the HPLC analysis, separation factors were improved and the time taken for analysis was shortened by using water/ethanol or water/1-propanol for the mobile phase. In addition, quantitative analysis of a small amount of methamphetamine contained in MDMA tablets by HPLC achieved a better recovery.

1. 緒 言

MDMA (N- α -ジメチル-3,4-(メチレンジオキシ)フェネチルアミン)の密輸摘発量は、ここ数年の間に急増し、今後さらに増加することが予想されている。MDMA錠剤中にはMDMAのほか、メタンフェタミン、MDA、MDMAを合成する過程における不純物等、様々な薬物が含まれている錠剤も数多くみられている。これらの錠剤については、有機溶媒の種類や液性を変えて抽出するなど、含有する薬物の種類に応じて様々な分析方法が用いられている。

不正薬物を含有する錠剤を鑑定する上で、薬物成分の確実な同定及びその含有量の正確な定量が要求されている。しかし、微量のメタンフェタミンを含むMDMA錠剤の鑑定については、いくつかの問題点がある。微量のメタンフェタミンを含むMDMA錠剤の鑑定には、ガスクロマトグラフ質量分析計（以下GC/MS）及び高速液体クロマトグラフ（以下HPLC）が用いられている。しかし、GC/MSを用いる分析では、フェネチルアミン骨格を有する化合物のマススペクトルは類似しているものが多く、メタンフェタミンのマススペクトルは特にフェンテルミンのそれと酷似しているため、両者の判別が困難である。またHPLCを用いる分析においても、現在用いられている分析条件では分析時間が長い上に、MDMA錠剤中に含まれるメタン

フェタミンの量が非常に微量である場合、メタンフェタミンのピークを確認しにくく、MDMAのピークのテーリングによりMDMAのピークとメタンフェタミンのピークが重なってしまう。その結果、両者の紫外吸収スペクトルが重なって検出されるために、メタンフェタミンの定性が困難であるとともに、定量に関しても実際よりも含有量が多く見積もられてしまう。

今回、これらの問題を解決するため、GC/MSにおいては化合物のTFA誘導体化により判別を容易にすることを試みた。HPLCにおいてはこれまでの分析条件を再検討し、分離度の改善及び分析時間の短縮を図った。さらにHPLCを用いて微量のメタンフェタミンの定量を試みたのであわせて報告する。

2. 実 験

2. 1 試薬

2. 1. 1 標準試薬

- Methamphetamine
- 3,4-Methylenedioxyphephenethylamine (MDMA)
- Phentermine
- Methcathinone
- N,N-Dimethylphenethylamine (Aldrich)
- Pseudoephedrine
- Ketamine

* 東京税関業務部 〒135-8615 東京都江東区青海2-56

- Piperonal (東京化成)
- Piperonylmethylketone (東京化成)
- Lactose (和光純薬)
- N-tert-Butylbenzylamine (東京化成)

2. 1. 2 アシル化剤

- Trifluoroacetic anhydride (関東化学)

2. 2 装置及び測定条件

2. 2. 1 ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)

装置: Agilent 6890 N (GC) / 5973Network (MS)

カラム: DB-5MS 30 m×0.25 mm I.D., 0.25 μ m (J&W)

温度条件: 100 $^{\circ}$ C (3 min) $\rightarrow$ (20 $^{\circ}$ C/min) $\rightarrow$ 320 $^{\circ}$ C (8 min)

注入口温度: 320 $^{\circ}$ C

インターフェイス温度: 320 $^{\circ}$ C

スプリット比: 50:1

イオン化法: 電子イオン化法 (EI)

2. 2. 2 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

装置: Agilent 1100 (Agilent)

検出器: フォトダイオードアレイ検出器

カラム: ZORBAX Extend-C18 4.6×150 mm

移動相: 水/エタノール/ピロリジン=700/300/0.5

水/1-プロパノール/ピロリジン=800/200/0.5

2. 3 GC/MS TFA 誘導体化

メタンフェタミン、フェンテルミン、プソイドエフェドリン、メトカチノン及びN,N-ジメチルフェネチルアミンにそれぞれ無水トリフルオロ酢酸の酢酸エチル溶液 (20%) を加え、55 $^{\circ}$ C のホットプレート上で30分間誘導体化反応を行った¹⁾。

この反応で得られた溶液をGC/MSで測定した。

2. 4 HPLC

2. 4. 1 試料調製

1.0 mg/ml の濃度のメタンフェタミン、MDMA 及びケタミンの溶液を調製し、0.45 μ l のメンブランフィルターでろ過した。

2. 4. 2 移動相の検討

水/エタノール系、水/1-プロパノール系について、混合比を含め比較検討した結果、移動相には常に0.5ml/L のピロリジンを添加し、pH を11程度に固定することとした。

2. 4. 3 内部標準物質の検討

移動相に、水/エタノール=70/30及び水/1-プロパノール=80/20 (いずれもピロリジン濃度0.5 ml/L) を用いて、数種のフェネチルアミン系化合物の測定を行い、それぞれの条件において定量を行う場合の内部標準物質を検討した。

2. 4. 4 検量線

メタンフェタミンについて、0.02 mg/ml, 0.06 mg/ml, 0.36 mg/ml の3種の濃度の溶液を、内部標準溶液を加えて調製し、HPLCを用いて水/エタノール系、水/1-プロパノール系の移動相により測定を行い、内部標準物質との面積比及びメタンフェタ

ミンの重量から検量線を作成した。

2. 4. 5 メタンフェタミンを含む MDMA 錠剤の模擬試料の調製

実際の MDMA 錠剤を模して、メタンフェタミン、MDMA 及び MDMA 合成時の不純物 (ピペロナル、ピペロニルメチルケトン、N-ホルミル MDMA) を Table 1に示す割合に混合し、これに賦形剤である乳糖を加え、水/メタノール=1/1混合液で溶解して、7種の標準試料を調製した。これらを0.45 μ l のメンブランフィルターでろ過した。

Table 1 Composition of Mixed Sample

Methamphetamine : MDMA	a	b	c	d	e	f	g
	1:3	1:10	1:30	1:60	1:90	1:120	1:150
Methamphetamine	15.0	6.0	3.0	1.5	1.0	1.0	1.0
MDMA	45.0	60.0	90.0	90.0	90.0	120.0	150.0
Piperonal	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Piperonylmethylketone	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
N-FormylMDMA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Lactose	290.0	284.0	257.0	258.5	259.0	229.0	199.0

2. 4. 6 メタンフェタミンの定量 (回収率)

HPLCを用いて、水/エタノール系及び水/1-プロパノール系の移動相により測定を行い、上記のように調製した7種の標準試料中の微量のメタンフェタミンについてそれぞれ定量した。

3. 結果及び考察

3. 1 GC/MS

TFA 誘導体化を行う前のマススペクトルを Fig.1に示す。5種の化合物全てにおいて m/z 42 と m/z 58 のフラグメントイオンが共通して観測されるなど、マススペクトルが類似しており、特にメタンフェタミンとフェンテルミンのマススペクトルは酷似している。

これら5種の化合物について、それぞれTFA誘導体化を行い、GC/MSで測定した結果、Fig.2に示すようなマススペクトルが得られた。この反応では、TFA誘導体化により、窒素に結合しているプロトンがTFA基に置換される。3級アミンであるN,N-ジメチルフェネチルアミンについては、TFA誘導体化はほとんど起こらなかった。

TFA誘導体化を行う前の化合物のマススペクトルは非常に類似しているのに対し、TFA誘導体化後は全く異なるマススペクトルとなる。メタンフェタミンとフェンテルミンに関しても、いくつか共通したフラグメントイオンが観測されたものの、メタンフェタミンの m/z 110、フェンテルミンの m/z 132などが観測され、相互に異なるフラグメントイオンも観測された。よってTFA誘導体化を行うことにより化合物の判別が明確となることが分かった。

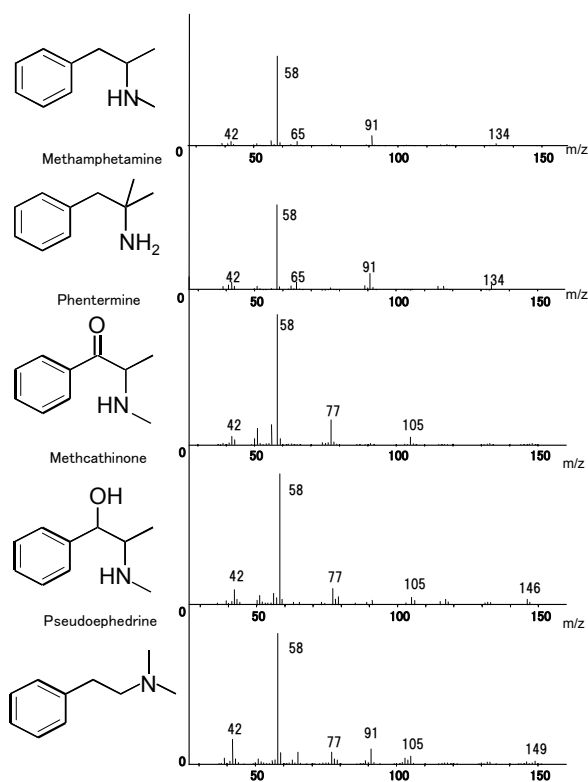


Fig.1 Mass Spectra of Methamphetamine, Phentermine, Methcathinone, Pseudoephedrine and N,N'-Dimethylphenethylamine

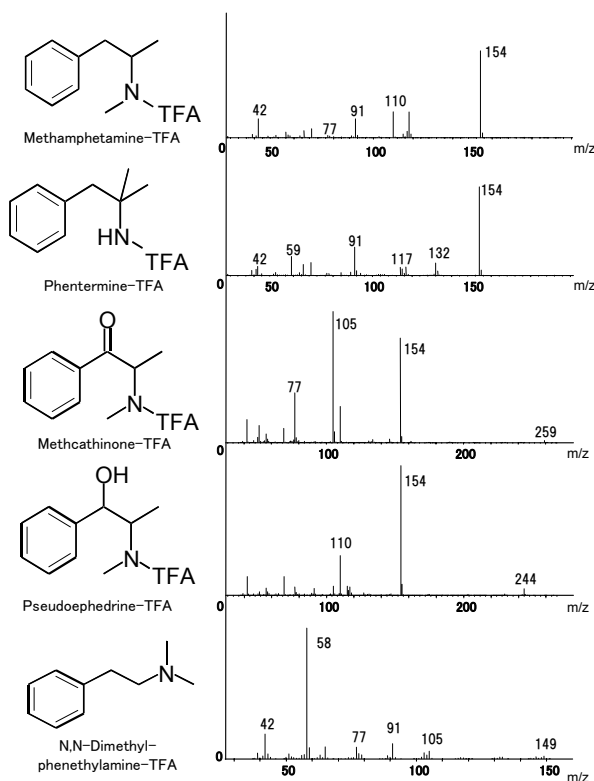


Fig.2 Mass Spectra of Methamphetamine, Phentermine, Methcathinone, Pseudoephedrine and N,N'-Dimethylphenethylamine TFA-derivatives

3. 2 HPLC

3. 2. 1 移動相の検討

従来、エフェドリン系類縁化合物の分離には、移動相に水/メタノールの混液にピロリジンを添加して塩基性にしたものが用いられている²⁾。この条件では前述したように、分析時間が長い上に定性が困難である。そのため分離条件を再検討した。カラムは従来の定性分析で用いられている ZORBAX Extend C-18 カラムを用いた。これはシリカベースのカラムの中で比較的高い pH の移動相に対しても使用可能なカラムである。

まず移動相溶媒の検討を行った。従来用いられているメタノールの代わりに、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、アセトニトリル、1,4-ジオキサンを用いてメタンフェタミンと MDMA の分離を検討したところ、水/エタノール系と水/1-プロパノール系が最もよい分離を示した。エタノールと1-プロパノールはプロトン供与体であり、塩基性化合物を溶かしやすいという利点がある³⁾。

続いて水/エタノール系と水/1-プロパノール系それぞれにおいて、混合の割合を変化させてメタンフェタミンと MDMA の分離挙動を検討した。Fig.3に水/エタノール、Fig.4に水/1-プロパノールの混合割合に対するメタンフェタミンと MDMA のリテンションタイムの変化を示す。どちらも有機溶剤のエタノール及び1-プロパノールの割合を減少させていくにつれて、メタンフェタミンと MDMA が良好に分離されることがわかった。

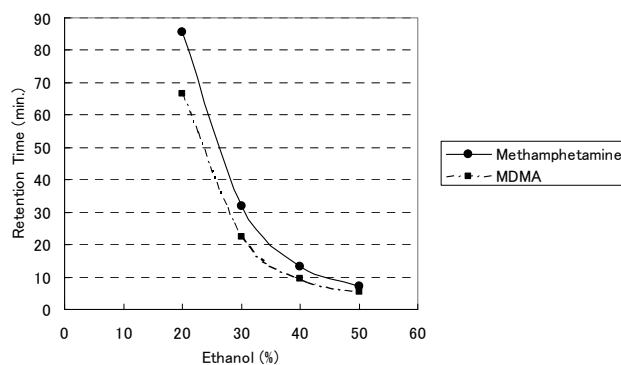


Fig.3 Retention Time of Methamphetamine and MDMA

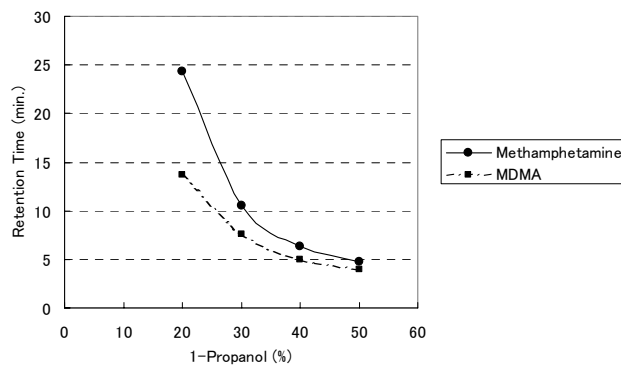


Fig.4 Retention Time of Methamphetamine and MDMA

水/エタノール=60/40, 水/1-プロパノール=70/30で混合した場合においては, メタンフェタミンの紫外吸収スペクトルに MDMA のそれが多少重なるものの, 従来の分析条件と比べて分離度が改善され, 定性分析するのに充分なほど分離できたうえに, 分析時間が水/エタノール系の場合には約7分, 水/1-プロパノール系の場合には約10分短縮できた (Fig.5)。

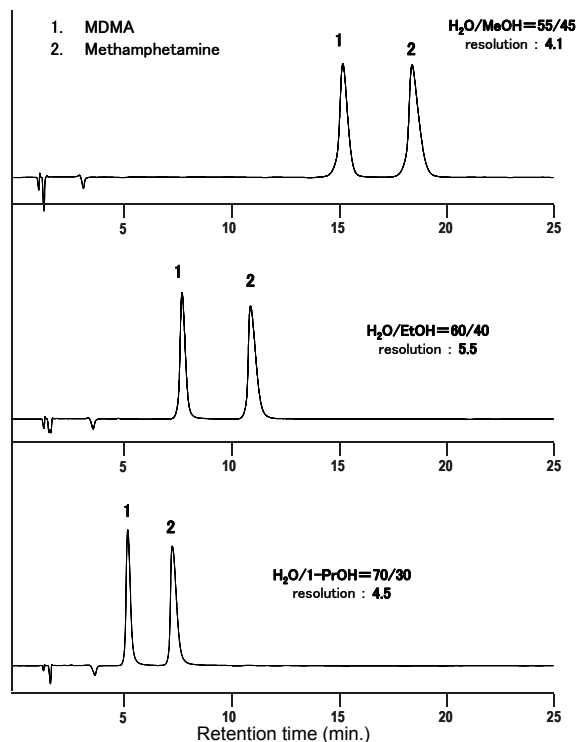


Fig.5 HPLC chromatograms of the standard mixture of MDMA and Methamphetamine in reverse-phased chromatography under basic conditions (UV 210 nm)
(Add 0.5 ml/L of Pyrrolidine in each case)

またメタンフェタミン, MDMA 及びケタミンの混合物に対して, 移動相に水/メタノール=55/45, 水/エタノール=60/40, 水/1-プロパノール=70/30の混液にピロリジンを追加したものを用いてそれぞれの化合物の分離を試みたところ, 興味深いことに, それぞれの移動相においてケタミンのみ溶出順が変化した (Fig.6)。このことにより, 複数の薬物を含有するものを分析する場合, 移動相に用いる有機溶媒を適宜選択することにより, 多様な混合錠剤の分析が容易になることが示唆される。

さらに水/エタノール=70/30, 水/1-プロパノール=80/20で混合した場合においては, メタンフェタミンと MDMA の紫外吸収スペクトルが重なることなく完全に分離した。よってこの混合比が MDMA 錠剤中の微量のメタンフェタミンを定量するのに適当であると考えられるので, 以下水/エタノール=70/30及び水/1-プロパノール=80/20 (いずれもピロリジン濃度0.5 ml/L) を移動相として用いた。

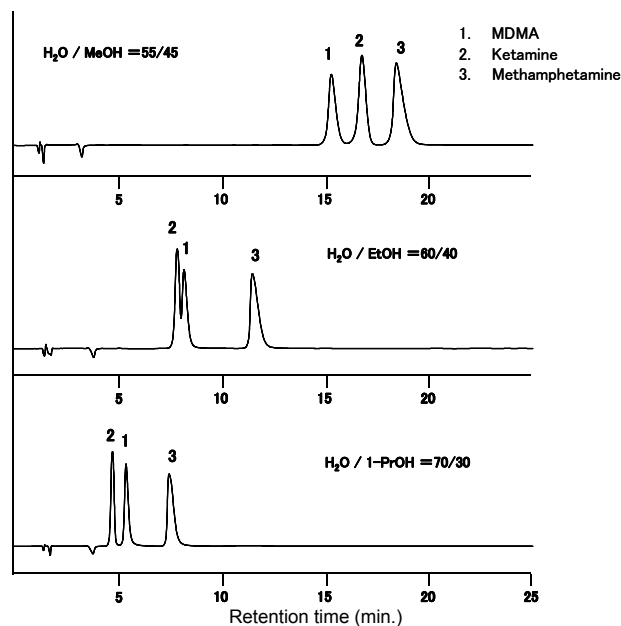


Fig.6 HPLC chromatograms of the standard mixture of phenethylamine-related compounds in reverse-phased chromatography under basic conditions (UV 210 nm)

3. 2. 2 内部標準物質

内部標準物質としては, 目的成分が検出されるピーク位置に近く, 他の成分のピークと重複しない位置に溶出し, 目的成分と化学的に類似しており, さらに試料中に存在しない物質であることが必要とされている³⁾。

そこで, 移動相が水/エタノール系の場合には, 2-フェニルエチルアミン, β -メチルフェネチルアミン, N,N-ジメチルフェネチルアミン, N-n-ブチルベンジルアミン, N-tert-ブチルベンジルアミン, N-ベンジルジエチルアミンについて, 水/1-プロパノール系の場合には2-フェニルエチルアミン, β -メチルフェネチルアミン, N,N-ジメチルフェネチルアミンをそれぞれ内部標準物質として検討した。その結果, 水/エタノール系の場合には N-tert-ブチルベンジルアミンが, 水/1-プロパノール系の場合には N,N-ジメチルフェネチルアミンが適していると判断し (Fig.7, Fig.8), 定量用の内部標準物質として用いた。

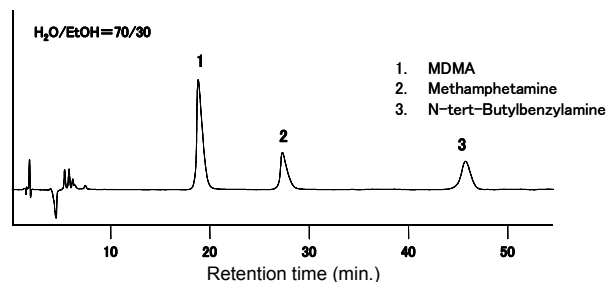


Fig.7 HPLC chromatogram of the standard mixture of MDMA, Methamphetamine, and the internal standard (N-tert-Butylbenzylamine) in reverse-phased chromatography under basic conditions (UV 210 nm)
(Add 0.5 ml/L of Pyrrolidine)

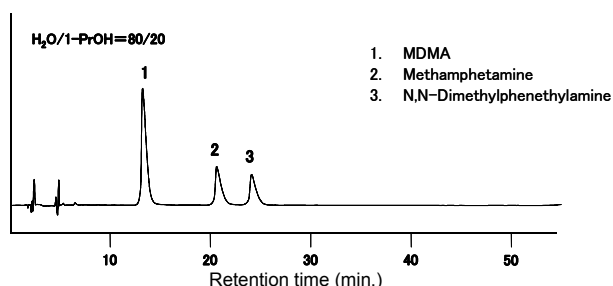


Fig.8 HPLC chromatogram of the standard mixture of MDMA, Methamphetamine, and the internal standard (N,N-Dimethylphenethylamine in reverse-phased chromatography under basic conditions (UV 210 nm) (Add 0.5 ml/L of Pyrrolidine)

3. 2. 3 検量線

水/エタノール系を移動相とした場合、N-tert-ブチルベンジルアミンを内部標準物質として作成したメタンフェタミンの定量用の検量線を Fig.9に、水/1-プロパノール系を移動相とした場合、N,N-ジメチルフェネチルアミンを内部標準物質として作成した検量線を Fig.10に示す。今回は MDMA 錠剤中のごく微量のメタンフェタミンの定量を目的としているため、低濃度の領域でもメタンフェタミンが定量可能であることが必要とされる。そこで0.02 mg/ml から0.36 mg/ml の濃度範囲のメタンフェタミンについて検量線を作成したところ、いずれの場合も相関係数が0.9999以上の値を示し、良好な直線関係が得られた。

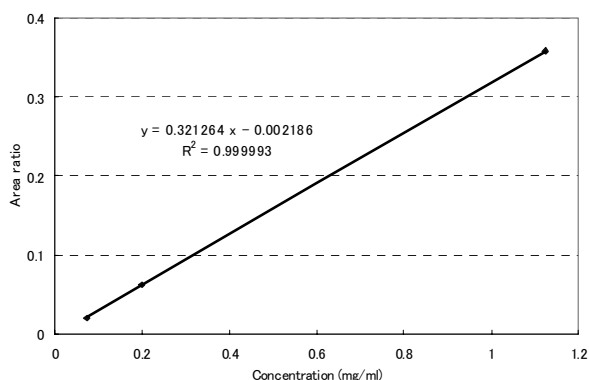


Fig.9 Calibration Curve of Methamphetamine

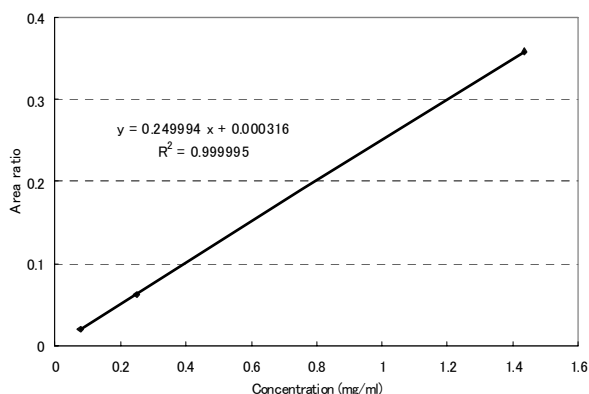


Fig.10 Calibration Curve of Methamphetamine

3. 2. 4 MDMA 錠剤中の微量のメタンフェタミンの定量 (回収率の検討)

実際に分析依頼される MDMA 錠剤中には、賦形剤として乳糖を多量に含有していることが多い。また、不純物であるピペロナル、ピペロニルメチルケトン、N-ホルミル MDMA 等を含有している錠剤もしばしば見られる。実際の試料で MDMA 錠剤中のメタンフェタミンの定量を行う場合は、MDMA はもちろん、これらの成分による影響等についても考慮する必要がある。

MDMA 錠剤に見立てた7種類のサンプル錠剤のメタンフェタミン成分について定量を行った。水/エタノール系及び水/1-プロパノール系移動相により測定を行った。7種のサンプルについてメタンフェタミンの回収率を測定した結果を Table 2に示す。水/エタノール系の場合には平均で99.2%、水/1-プロパノール系の場合には100.4%と非常に良好な結果となり、乳糖及び MDMA 原料はHPLCによるメタンフェタミンの定量に影響を与えないものと考えられる。

Table 2 Recovery of Methamphetamine

Sample		Recoveries (%)					
		EtOH			1-PrOH		
		1	2	3	1	2	3
a.	1:3	99.7	101.0	99.5	96.2	100.2	99.3
b.	1:10	99.8	102.6	103.1	97.1	102.2	99.3
c.	1:30	95.8	100.6	103.0	98.3	99.2	93.2
d.	1:60	97.3	96.2	102.0	102.6	100.9	99.2
e.	1:90	89.3	98.5	104.5	102.2	103.5	103.3
f.	1:120	95.6	99.9	104.0	98.5	96.9	114.6
g.	1:150	98.4	96.6	96.8	98.0	99.1	104.5
Average		96.6	99.3	101.8	99.0	100.3	101.9

4. 要 約

GC/MS においては化合物の TFA 誘導体化を行い、メタンフェタミンのマススペクトルによる定性を明確にすることができた。また HPLC においては、移動相を従来のメタノールに代えてエタノール及び1-プロパノールを用いることで、分離度を改善し、さらに移動相の混合比を変えることで分析時間を短縮することができた。さらに移動相の混合比を水/エタノール=70/30及び水/1-プロパノール=80/20 (いずれもピロリジン濃度0.5 ml/L) として MDMA 錠剤中の微量のメタンフェタミンの定量についても検討した。検量線は低濃度領域においても良好な直線関係を示すとともに、メタンフェタミンの良好な回収率が得られた。よって今回確立した分析条件は微量のメタンフェタミンの定量に十分利用できるものと考えられる。実際に定量を行うためには、今後更に MDMA 錠剤からのメタンフェタミンの抽出方法等検討していく必要がある。

文 献

- 1) 肥田宗政、佐藤元泰、三井利幸：分析化学，**53**，847 (2004)．
- 2) 唯是稔，岡崎龍介，石川順一，樋野千寿，寺内豊，笹川邦雄：関税中央分析所報，**41**，55 (2001)．
- 3) 日本分析化学会関東支部編：“高速液体クロマトグラフィーハンドブック” P.180 (2000)，(丸善)．