

超臨界流体クロマトグラフによる不正薬物の分析

佐々木良祐*, 石崎 哲章*, 安藤 利典*, 樋野 千寿*

Analysis of illicit drugs using supercritical fluid chromatograph

Ryosuke SASAKI*, Noriaki ISHIZAKI*, Toshinori ANDO* and Chitoshi HINO*

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance 6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882

In this study, we analyzed illicit drugs of synthetic cannabinoids, phenidates, phencyclidines and phenethylamines using a Supercritical Fluid Chromatograph (SFC) with four columns (Torus 2-PIC, Torus DEA, Torus 1-AA and Torus DIOL). Using methanol only as co-solvent, we measured the above substances by gradient condition. The results were: (1) all the samples were eluted from Torus 2-PIC column, (2) CHMINACA-BA wasn't eluted from Torus DEA column, and (3) only the samples of synthetic cannabinoids were eluted from Torus 1-AA column and Torus DIOL column. Comparing the retention times of all samples eluted from Torus 2-PIC column, low polarity samples were eluted quickly and high polarity samples were eluted slowly.

1. 緒 言

近年、規制薬物に類似した化学構造を有する、いわゆる危険ドラッグが国内で流通・乱用されている。これまで危険ドラッグの使用による健康被害が報告されているほか、平成 26 年には危険ドラッグの使用が原因と考えられる事件や事故が多数報道された。現在は危険ドラッグに対する規制が強化されたため、その販売経路は店頭からインターネットへと移り、またその量についても小口化の傾向が見られる。しかし、危険ドラッグの需要は現在でもあり、種類も多様化している。大麻に類似した作用を有する合成カンナビノイド系薬物、覚せい剤に似た作用を有するカチノン系薬物やフェネチルアミン系薬物のほか、最近ではコカインに類似した化学構造を有する薬物も発見されており、危険ドラッグの動向については引き続き注視する必要がある。

このような不正薬物を同定するために用いられる手法の一つに、ガスクロマトグラフィー質量分析法（以下、GC/MS と略記）がある。GC/MS は、容易に試料を同定することが可能であり、かつ試料が混合物であっても、成分ごとに分離して測定することができる。しかし、原理上、試料を気化させる必要があることから高熱を試料に負荷するため、試料によっては熱分解物や熱反応物が検出される場合がある。そのため、高熱を試料に負荷しない分析手法を併用する必要があり、当所では高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLC と略記）を併用して薬物の同定を行っている。HPLC は熱を負荷しない一般的な分析手法の一つであるが、試料によっては分析に大幅な時間を要する場合があるため、より短時

間で分析可能な手法として、超臨界流体クロマトグラフィー（以下、SFC と略記）に着目した。

SFC は、水や有機溶媒よりも高い拡散性を有する、超臨界流体の二酸化炭素を主体とし、これに共溶媒として有機溶媒を混合したものを移動相に用いる。超臨界流体の二酸化炭素は低極性の移動相であるため、極性が高い有機溶媒を加えることで、さまざまな極性の物質を溶出することができる。SFC は、HPLC と同様に扱うことができ、HPLC よりも高流量での測定が可能で、一般に、HPLC よりも優れた分離能力を有するといわれている。しかし、SFC を用いた薬物分析の報告は HPLC と比べてはるかに少なく、また測定対象も一部の物質に限られている 1)-6)。

本研究では、SFC によりさまざまな種類の不正薬物について分析を行い、その結果 SFC における薬物の溶出条件や SFC の分離能力について有用な知見が得られたので報告する。

2. 実 験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試料

麻薬、向精神薬、指定薬物及び危険ドラッグ計 31 種類（いずれも当所標準品）を使用した。使用した薬物を Table 1~4 に、化学構造式を Fig. 1~4 にそれぞれ示す。

Table 1 Synthetic cannabinoids used in this study

Sample Number	Chemical Name	Common Name
1	(2,2,3,3-Tetramethylcyclopropan-1-yl) [1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl]methanone	XLR-12
2	[1-(4-Fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl](2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone	FUB-144
3	(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropan-1-yl)methanone	DP-UR-144
4	{1-[(Tetrahydropyran-4-yl)methyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl} (2,2,3,3-tetramethylcyclopropan-1-yl)methanone	A-834,735
5	Quinolin-8-yl 1-(cyclohexylmethyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	BB-22
6	Quinolin-8-yl 1-pentyl-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	PB-22
7	Quinolin-8-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	FUB-PB-22
8	Naphthalen-1-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	NM2201
9	Naphthalen-1-yl 1-pentyl-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	SDB-005
10	Quinolin-8-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	5F-NPB-22
11	2-[1-(Cyclohexylmethyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamido]-3-methylbutanoic acid	CHMINACA-BA

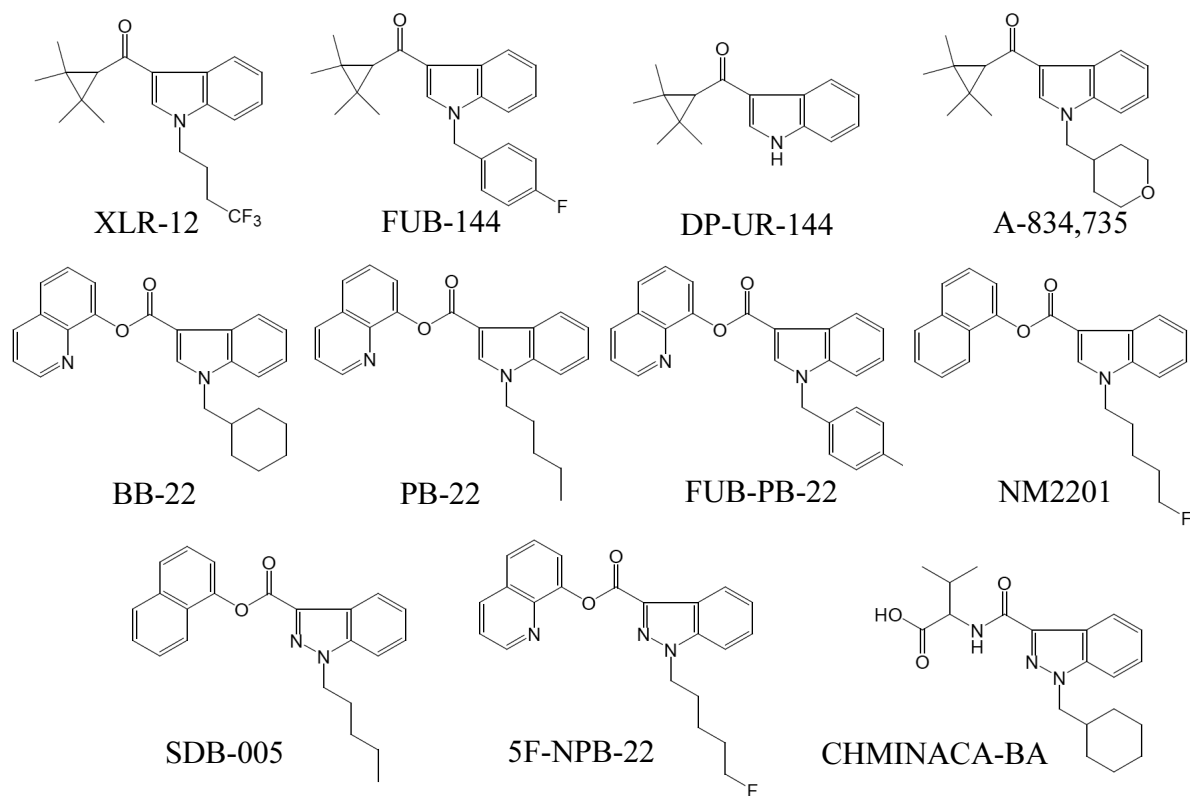


Fig. 1 Chemical structures of synthetic cannabinoids used in this study

Table 2 Phenidates used in this study

Sample Number	Chemical Name	Common Name
12	Methyl 2-phenyl-2-(piperidin-2-yl)acetate	Methylphenidate
13	Ethyl 2-phenyl-2-(piperidin-2-yl)acetate	Ethylphenidate
14	Methyl 2-(4-methylphenyl)-2-(piperidin-2-yl)acetate	4-Methyl methylphenidate
15	Methyl 2-(4-Fluorophenyl)-2-(piperidin-2-yl)acetate	4-Fluoro methylphenidate
16	Methyl 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(piperidin-2-yl)acetate	3,4-Dichloro methylphenidate
17	Methyl 2-(naphthalen-2-yl)-2-(piperidin-2-yl)acetate	Methylnaphthydate
18	Ethyl 2-(naphthalen-2-yl)-2-(piperidin-2-yl)acetate	Ethyl naphthydate

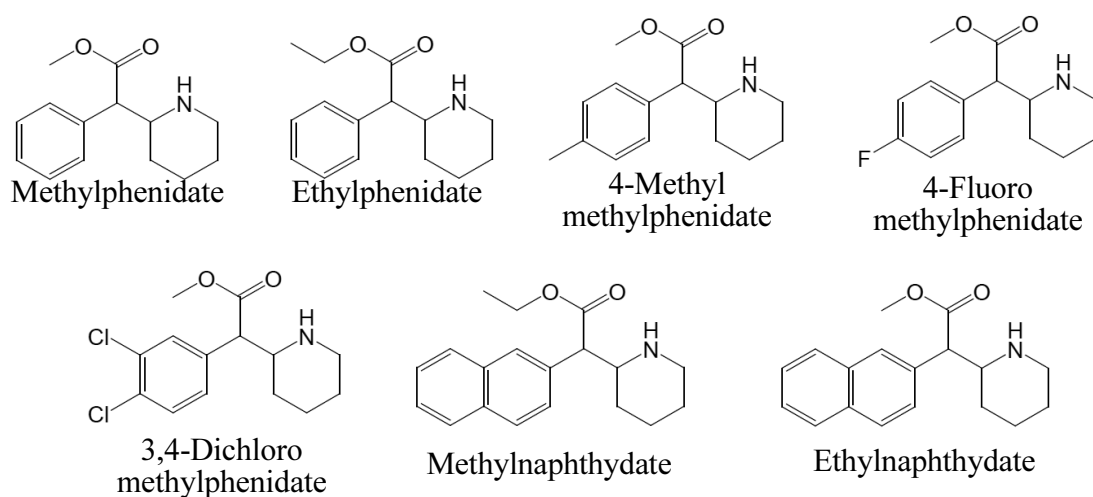


Fig. 2 Chemical structures of phenidates used in this study

Table 3 Phencyclidines used in this study

Sample Number	Chemical Name	Common Name
19	1-[1-(3-Methoxyphenyl)cyclohexyl]piperidine	3-MeO-PCP
20	1-[1-(4-Methoxyphenyl)cyclohexyl]piperidine	4-MeO-PCP

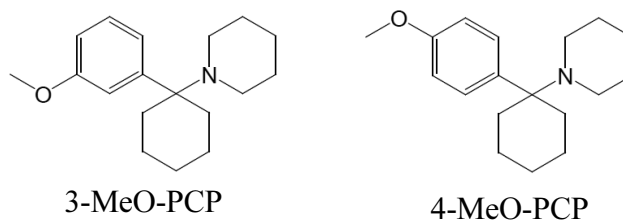


Fig. 3 Chemical structures of phencyclidines used in this study

Table 4 Phenethylamines used in this study

Sample Number	Chemical Name	Common Name
21	2-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine	2C-C
22	2-[(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenethylamino)methyl]phenol	25C-NBOH
23	2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine	2C-I
24	2-[(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenethylamino)methyl]phenol	25I-NBOH
25	1-(2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl)propan-2-amine	4-APDB
26	1-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)propan-2-amine	5-APDB
27	1-(2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl)propan-2-amine	6-APDB
28	1-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)propan-2-amine	7-APDB
29	1-(2-Fluorophenyl)propane-2-amine	2FMP
30	1-(3-Fluorophenyl)propane-2-amine	3FMP
31	1-(4-Fluorophenyl)propane-2-amine	4FMP

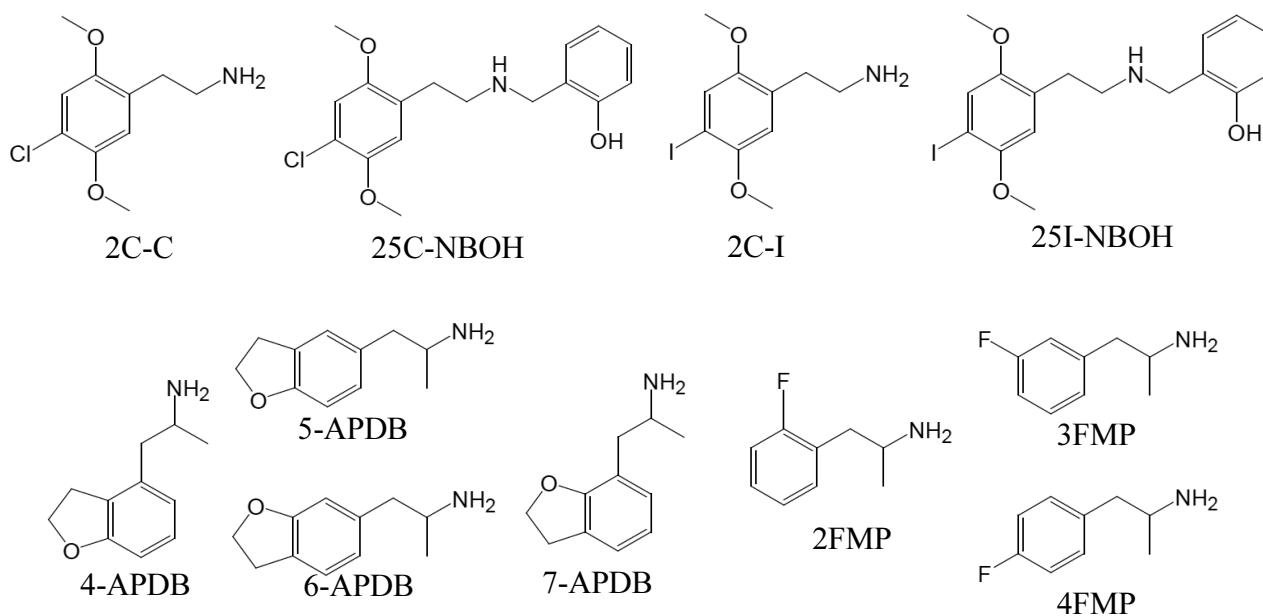


Fig. 4 Chemical structures of phenethylamines used in this study

2.1.2 試薬

メタノール（和光純薬工業，高速液体クロマトグラフ用）

アセトニトリル（和光純薬工業，高速液体クロマトグラフ用）

2.2 分析装置及び測定条件

2.2.1 分析試料調製

各試料約 1 mg にアセトニトリル／メタノール混合液（混合比 3:1）1 mL を加えて溶解したものをストック用試料溶液とし，これを同混合液で 10 倍希釈したものを測定用試料溶液とした。

2.2.2 分析装置

超臨界流体クロマトグラフ ACQUITY UPC²（Waters 社製）

2.2.3 測定条件

分離カラム：Torus 2-PIC, Torus DEA, Torus 1-AA 及び Torus DIOL

（いずれも 100 mm×3.0 mm i.d., Waters 社製）

各カラムの固定相末端基の構造を Fig. 5 に示す。

カラム温度：30 °C

流速：2.0 mL/min

移動相：(A)二酸化炭素，(B)メタノール

(A):(B)=98:2 (0 min) - 75:25 (6 min)

ABPR 圧力：1500 psi (psi=6894.76 Pa)

検出器：フォトダイオードアレイ検出器（PDA）

検出波長：210～450 nm

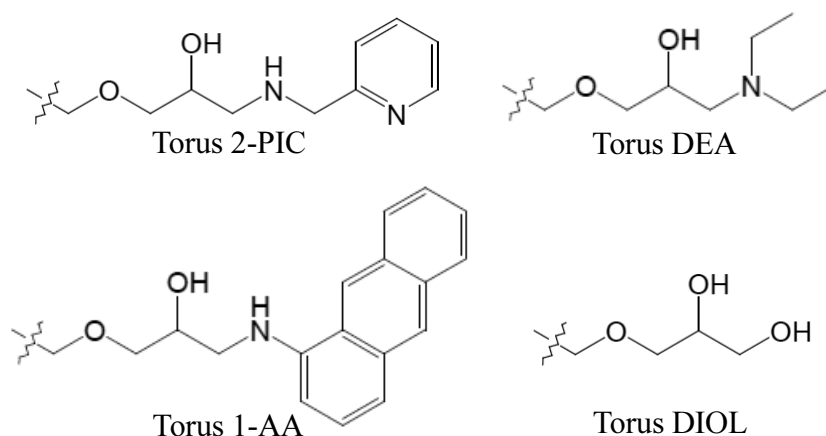


Fig. 5 Chemicals bonding to the particles in the SFC columns used in this study

3. 結果及び考察

3.1 測定結果

本研究では、SFCの有機溶媒として一般に用いられるメタノールを共溶媒として用いた。また本実験で設定した流速において、メタノールの比率が 25 %を超えるとカラム圧力が限界に達するため、最大メタノール比率を 25 %としてグラジエント設定を行った。測定結果を Table 5 に、XLR-12, Methylphenidate, 3-MeO-PCP, 2C-I 及び CHMINACA-BA の SFC-UV クロマトグラムを Fig. 6 から Fig. 9 にそれぞれ示す。

カラム別に見ると、Torus 2-PIC カラムは全ての試料が溶出されたが、Torus DEA カラムは CHMINACA-BA が溶出されず、また Torus 1-AA カラム及び Torus DIOL カラムはフェニデート系、フェンシクリジン系及びフェネチルアミン系試料が溶出されなかった。

3.2 Torus 2-PIC カラムにおける試料ごとの保持時間の比較

全ての試料が溶出した Torus 2-PIC カラムについて、試料ごとの保持時間を比較すると、CHMINACA-BA を除く合成カンナビノイド系試料が早めに溶出され、フェネチルアミン系試料と CHMINACA-BA は遅めに溶出された。超臨界流体の二酸化炭素は低極性の移動相であるため、極性の低い物質を溶出するには適しているが、極性の高い物質を溶出させるには、共溶媒であるメタノールの比率を高める必要がある。CHMINACA-BA を除く合成カンナビノイド系試料は極性が低いため、二酸化炭素の割合が高い条件でも溶出されるが、フェネチルアミン系試料と CHMINACA-BA は極性が高いため、メタノールの割合が高い条件でないと溶出されなかったと考えられる。

3.3 CHMINACA-BA を除く合成カンナビノイド系試料

CHMINACA-BA を除く合成カンナビノイド系試料は、全てのカラムで溶出された。

カラムごとの保持時間を比較すると、Torus DEA カラムと Torus

DIOL カラムでは比較的早めに、Torus 1-AA カラムでは比較的遅めに溶出された。Torus 1-AA カラムは固定相の末端にアントラセンを修飾したカラムである。CHMINACA-BA を除く合成カンナビノイド系試料は、いずれも極性が低いため、アントラセンと親和性が高く、他のカラムよりも試料がカラムに保持されやすくなるため、保持時間が遅くなったと考えられる。

3.4 CHMINACA-BA

CHMINACA-BA は、Torus DEA カラムでは溶出されなかった。Torus DEA カラムは、固定相の末端に塩基性の置換基であるジエチルアミノ基を有するカラムである。一方 CHMINACA-BA は、分子内にカルボキシル基を有する酸性物質であるため、カラムに強く保持されて溶出されなかったと考えられる。

またカラムごとの保持時間を比較すると、Torus DIOL カラムでは早めに溶出されたが、Torus 2-PIC カラムではかなり遅めに溶出された。

3.5 フェニデート系、フェンシクリジン系及びフェネチルアミン系試料

フェニデート系、フェンシクリジン系及びフェネチルアミン系試料は、いずれも Torus 1-AA カラムと Torus DIOL カラムでは溶出されなかった。Torus 1-AA カラムは固定相の末端にアントラセンを修飾したものであり、他のカラムよりも末端基のサイズが大きいため、カラムに強く保持されて溶出されなかったと考えられる。また、Torus DIOL カラムは固定相の末端にヒドロキシル基を有し、また他のカラムとは異なり塩基性の置換基を有しない。フェニデート系、フェンシクリジン系及びフェネチルアミン系試料は、いずれも塩基性物質であるため、カラムに強く保持されて溶出されなかったと考えられる。

またカラムごとの保持時間を比較すると、25C-NBOH と 25I-NBOH を除き、Torus 2-PIC カラムよりも Torus DEA カラムで測定した方が早く溶出された。25C-NBOH と 25I-NBOH のみ傾向

が違う理由は、この2つはヒドロキシル基を有する化合物であり、このヒドロキシル基が Torus 2-PIC カラムのカラム末端基のピリジンよりも Torus DEA カラムの固定相の末端基のジエチルアミンと強く相互作用したために保持時間が長くなったと考えられる。

3.6 今後の条件検討

今回は、添加剤を移動相に加えない条件での検討のみを行ったが、移動相に酸性や中性、塩基性の物質を添加剤として微量加えることで溶出条件が変化する場合がある。アンフェタミン・メタンフェタミン構造類似物、合成カンナビノイド系危険ドラッグ、メトルファンについては添加剤の条件での報告があり²⁾⁻⁶⁾、今後、添加剤の効果も考慮した条件で検討を行う必要がある。

4. 要 約

本研究では、合成カンナビノイド系、フェニデート系、フェンシクリジン系及びフェネチルアミン系不正薬物計 31 種について、Torus 2-PIC、Torus DEA、Torus 1-AA 及び Torus DIOL カラムを用いて、SFC により分析を行った。SFC の分析条件は、共溶媒としてメタノールを用いたグラジエント条件を用い、添加剤は使用しない条件とした。その結果、Torus 2-PIC カラムでは全ての試料が溶出されたが、Torus DEA カラムでは CHMINACA-BA が溶出されず、Torus 1-AA 及び Torus DIOL カラムでは合成カンナビノイド系試料のみが溶出された。また、Torus 2-PIC カラムでの各試料の保持時間を比較すると、極性が低い試料が早めに、極性が高い試料が遅めに溶出された。

今回は添加剤を移動相に加えない条件での検討のみを行ったが、今後は添加剤の効果も考慮した条件で検討を行う必要がある。

文 献

- 1) Jean-Luc Veuthey and Werner Haerdi : *Journal of Chromatography*, **515**, 385 (1990).
- 2) Volodymyr Pauk, Veronika Žihlová, Lucie Volovcová, Vladimír Havlíček, Kevin Schug and Karel Lemr : *Journal of Chromatography A*, **1423**, 169 (2015).
- 3) Toshimasa Toyooka and Ruri Kikura-Hanajiri : *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **63**, 762 (2015).
- 4) Li Li : *Microgram Journal 2015*, **12(1-4)**, 19 (2015).
- 5) Hiroki Segawa, Yuko T. Iwata, Tadashi Yamamuro, Kenji Kuwayama, Kenji Tsujikawa, Tatsuyuki Kanamori and Hiroyuki Inoue : *Drug Testing and Analysis*, (2016).
- 6) Li Li : *Forensic Chemistry*, **2**, 82 (2016).

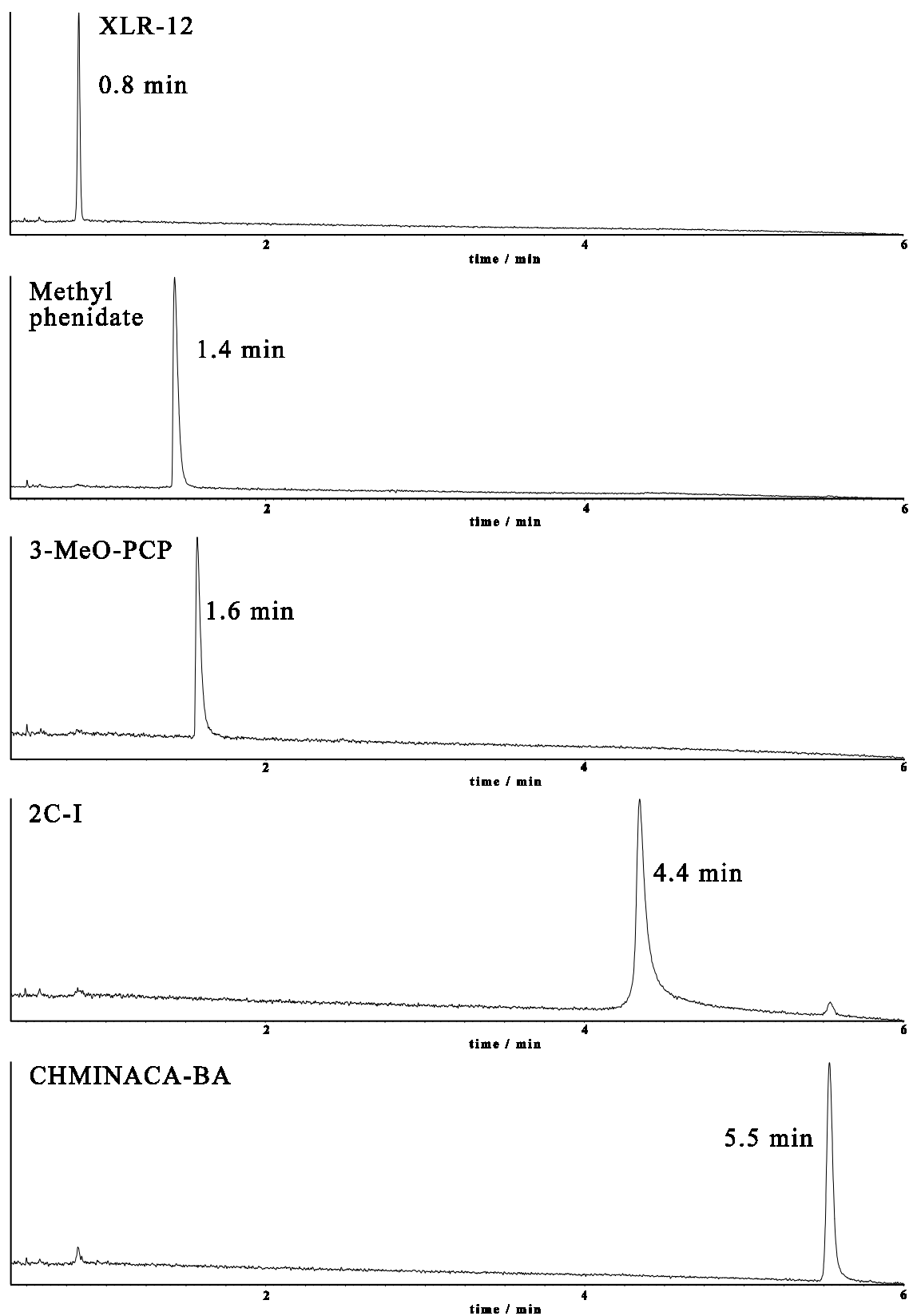


Fig. 6 SFC-UV chromatogram of XLR-12, methylphenidate, 3-MeO-PCP, 2C-I and CHMINACA-BA measured by Torus 2-PIC column

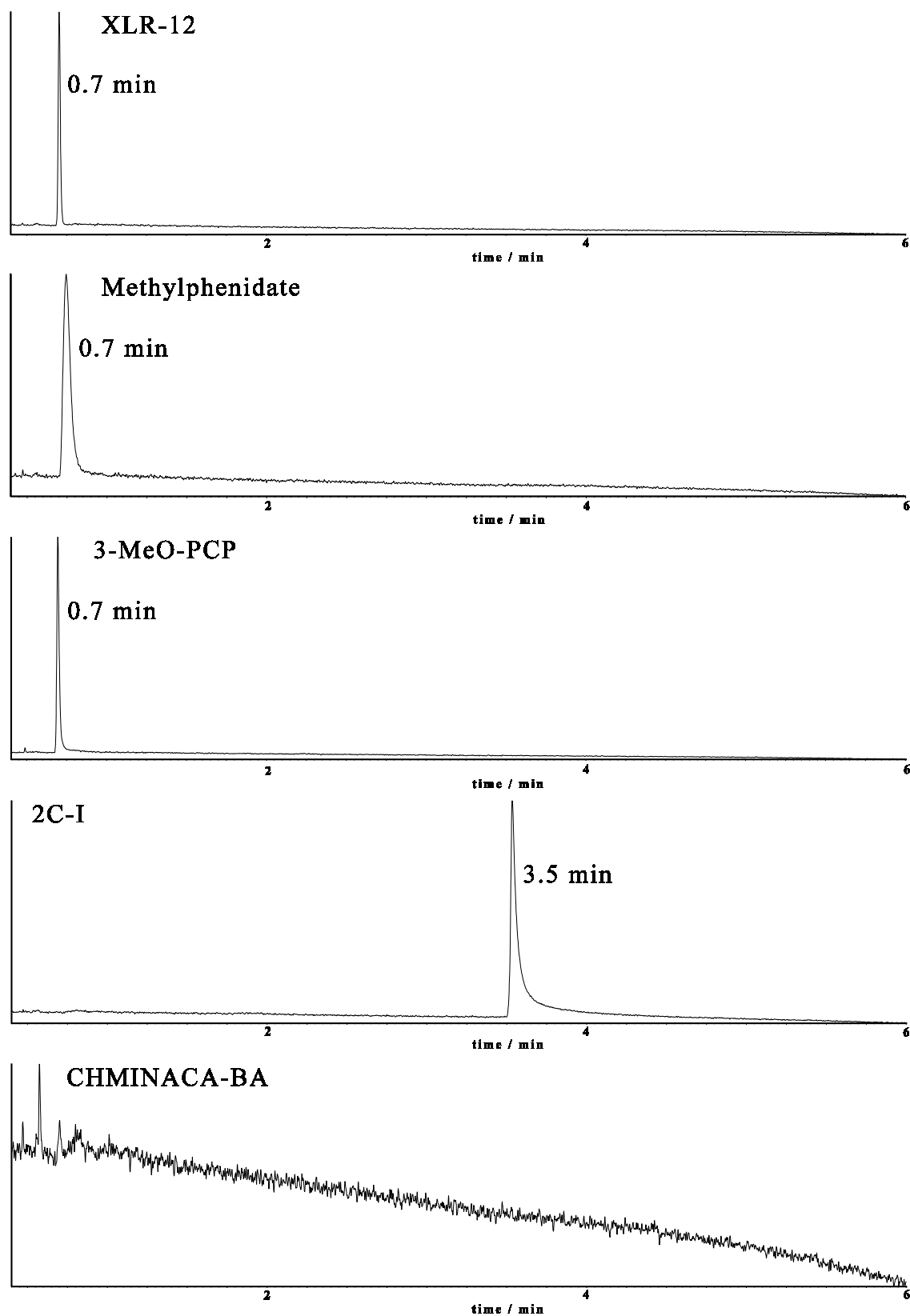


Fig. 7 SFC-UV chromatogram of XLR-12, methylphenidate, 3-MeO-PCP, 2C-I and CHMINACA-BA measured by Torus DEA column

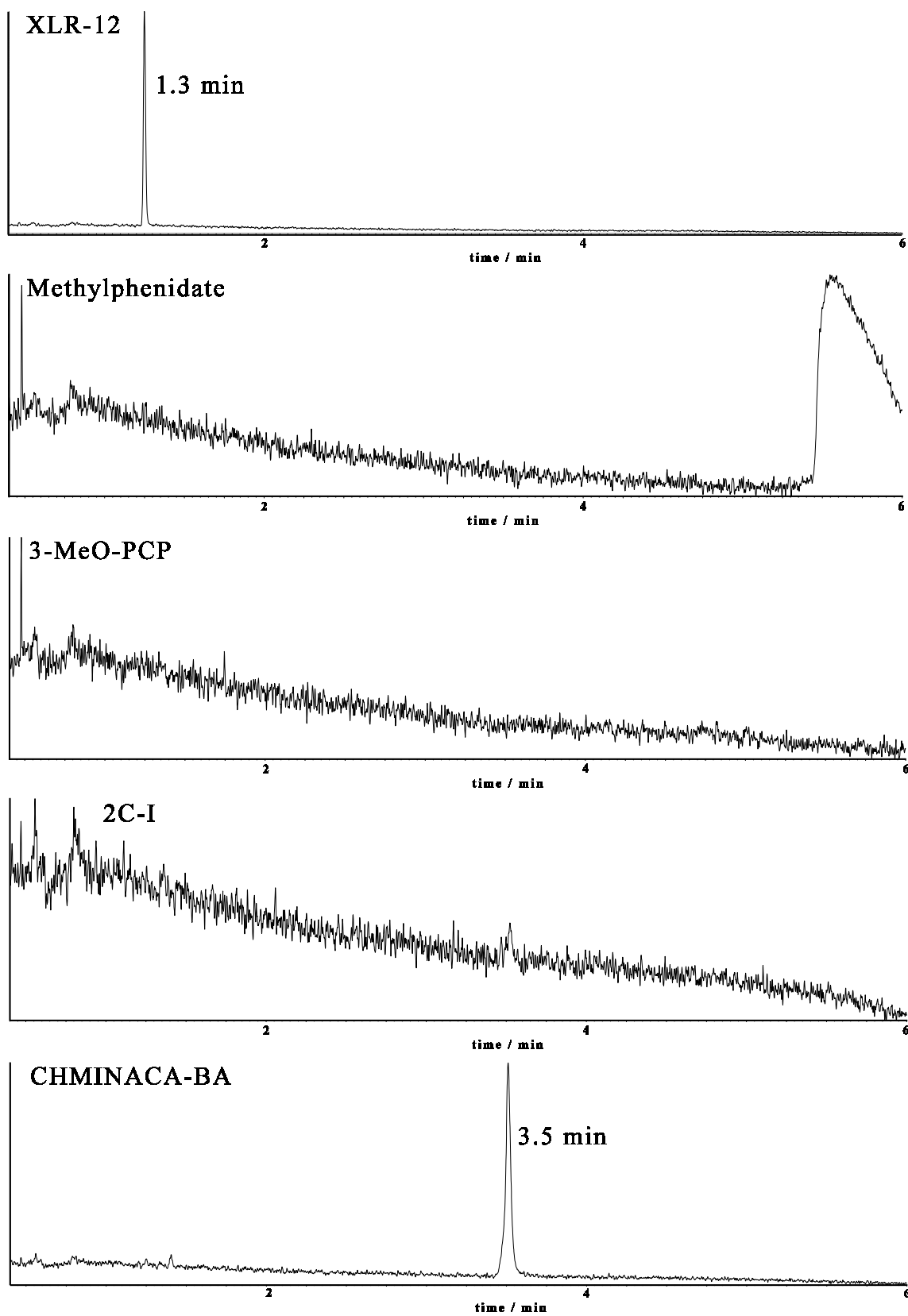


Fig. 8 SFC-UV chromatogram of XLR-12, methylphenidate, 3-MeO-PCP, 2C-I and CHMINACA-BA measured by Torus 1-AA column

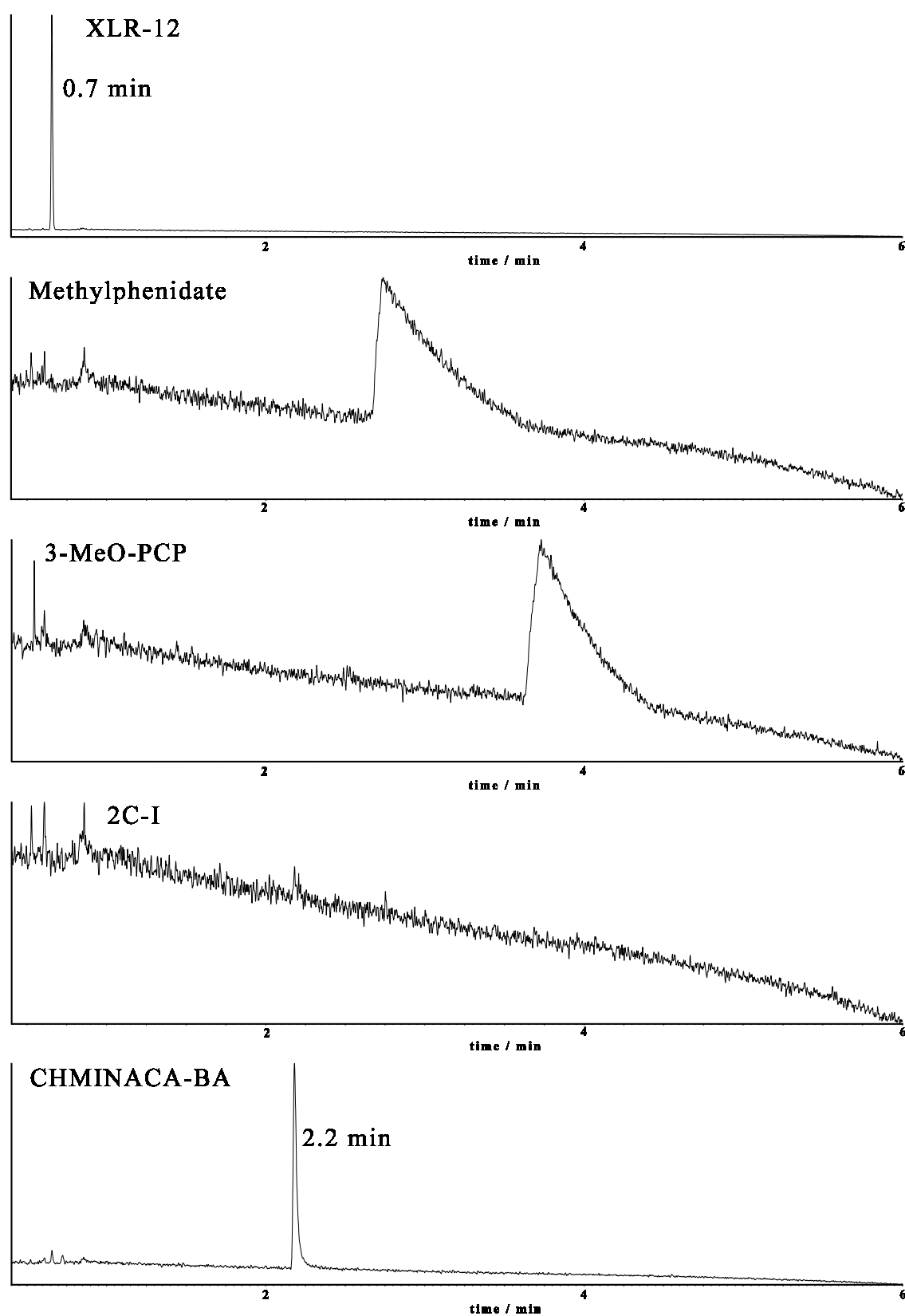


Fig. 9 SFC-UV chromatogram of XLR-12, methylphenidate, 3-MeO-PCP, 2C-I and CHMINACA-BA measured by Torus DIOL column

Table 5 Retention times measured by 4 columns

Common Name	2-PIC	DEA	1-AA	DIOL
XLR-12	0.8	0.7	1.3	0.7
FUB-144	1.2	1.0	1.9	1.0
DP-UR-144	2.9	3.0	2.9	2.4
A-834,735	1.2	0.9	1.9	1.0
BB-22	2.3	1.7	3.7	1.9
PB-22	2.0	1.6	3.3	1.7
FUB-PB-22	2.7	2.1	4.3	2.2
NM2201	1.8	1.5	2.9	1.3
SDB-005	1.3	1.0	2.1	1.0
5F-NPB-22	2.0	1.6	3.3	1.8
CHMINACA-BA	5.5	— (†)	3.5	2.2
Methylphenidate	1.4	0.7	—	—
Ethylphenidate	1.3	0.7	—	—
4-Methylmethylphenidate	1.5	0.8	—	—
4-Fluoromethylphenidate	1.2	0.7	—	—
3,4-Dichloromethylphenidate	1.4	0.8	—	—
Methylnaphthylate	2.0	1.2	—	—
Ethylphenylate	1.9	1.1	—	—
3-MeO-PCP	1.6	0.7	—	—
4-MeO-PCP	2.2	1.2	—	—
2C-C	3.9	3.3	—	—
25C-NBOH	4.2	4.8	—	—
2C-I	4.4	3.5	—	—
25I-NBOH	4.7	5.2	—	—
4-APDB	3.6	2.9	—	—
5-APDB	3.6	2.9	—	—
6-APDB	3.6	2.9	—	—
7-APDB	3.5	2.7	—	—
2FMP	2.9	2.3	—	—
3FMP	3.0	2.5	—	—
4FMP	3.1	2.5	—	—

(time / min)

† Not detected or detected but the peak was not clear