

向精神薬フェンテルミンを認識するセンサー開発 (第3報)

片岡 憲治*, 井戸 和幸**, 勝 孝**

Development of a Phentermine Sensor Using Ion - selective Electrode.

Kenji KATAOKA*, Kazuyuki IDO** and Takashi KATSU**

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

**Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University,
1-1-1, Tsushima-naka, Okayama 700-8530 Japan

In the previous paper (K. Kataoka and T. Katsu, *Kanzei Chuo Bunsekishoho*, 40, 1 (2000)), we reported that N,N - dioctadecyl - N',N' - dipropyl - 3, 6 - dioxaoctanediamide, which is commercially available from Fluka under the name of lead ionophore I, was effective as an ionophore for making a phentermine electrode. However, it was difficult to discriminate between phentermine and the analogous compound, phenethylamine. We found that phenethylamine used previously contained lipophilic impurities such as N - (phenylmethylene) benzeneethanamine, probably owing to the storage for a very long time, and that changing the phenethylamine reagent to a new one improved the selectivity toward phentermine.

1. 緒 言

現在,「第3次覚せい剤乱用期」といわれているように,薬物の乱用は深刻な社会問題となっている。このため,効率的な取締りを実施する観点から,現場で利用でき簡便で的確な薬物判定法(分析法)の開発が望まれている。渡辺らは,覚せい剤(メタンフェタミン及びアンフェタミン)あるいは麻薬(コカイン)に応答する電極を既に開発している¹⁻⁴⁾。pHメーターに代表される電極法は,試料溶液に電極を浸すだけで特定イオン(薬物)を定量でき,また装置を携帯化できることから,現場における判定に適した方法の一つとして評価できる。

私達は,税関等の現場において,電極法を用いて向精神薬を識別することを念頭に,これまでジアゼパム及びフェンテルミンに応答する電極開発を検討してきた⁵⁻⁷⁾。前報⁷⁾では,フェンテルミン電極の性能を詳細に評価するために,フェンテルミン類似の薬物(アンフェタミン及びメタンフェタミン)の他にフェネチルアミンを加え,これら一連の芳香族アルキルアミン類に対する電極の応答性を比較検討した。電極開発に必須となる「フェンテルミンを識別する」キャリアー探索を進めた結果,フルカ社から鉛イオノフォアとして販売されているN,N-ジオクタデシル-N',N'-ジプロピル-3,6-ジオキサオクタジアミドが

無機イオン及び四級アンモニウムイオンからの妨害を押さえ良好な結果を与えることを見いだした。しかしながら,フェンテルミンよりも2個メチル基が少ない(より脂溶性が低い)フェネチルアミンに対する応答を抑えることはできなかった⁷⁾。その要因を解明するために,さらに検討を進めたところ,前報⁷⁾で用いたフェネチルアミン試薬には電極応答を妨害すると考えられる不純物が検出・同定された。

2. 実 験

2.1 試 薬

N,N-ジオクタデシル-N',N'-ジプロピル-3,6-ジオキサオクタジアミド(鉛イオノフォア)はフルカ製,リン酸トリス(2-エチルヘキシル)は東京化成製,ポリ塩化ビニル(PVC)は和光純薬製を用いた。フェネチルアミンは,前報⁷⁾で使用した東京化成製に加えて,新たにシグマ製のものを購入し用いた。

2.2 測定系

センサー膜は,DKK(電気化学計器)から市販されているイオン電極実験用キット(7904L型)を用いる方法⁷⁾及びPVC膜を利用する常法⁸⁾により作製した。実験用キットを用いたセンサー膜の作製は,前報⁷⁾と同様に,PVC(10mg),鉛イオノフォア(0.2mg)及びリン酸トリス(2-エチルヘキシル)(20μ

* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉6-3-5

** 岡山大学薬学部 〒700-8530 岡山県岡山市津島中1-1-1

1) を約1ml のテトラヒドロフラン (THF) に溶解させ、その溶液20 μ l を実験用キットのチップ先端に取り付けたメンブランフィルター上に、順次10回滴下・乾燥させることにより作製した。PVC 膜を利用するセンサー膜は、PVC (30mg)、鉛イオノフォア (1mg) 及びリン酸トリス (2-エチルヘキシル) (60 μ l) を約1ml の THF に溶解させ、内径28mm ペトリ皿に移して、THF を自然蒸発させ作製した。このセンサー膜を適当な大きさに切り取り、PVC チューブ (内径3mm、外径4mm) に THF を接着剤として張り付けた。電極の内部溶液は、1mM フェンテルミン塩酸塩 / 10mM 塩化ナトリウム溶液を使用した。

選択係数は単独溶液法により評価した⁸⁾。選択係数の測定は、10mM の濃度で行い、アンフェタミンを硫酸塩溶液としたことを除いて、それぞれの塩化物塩溶液を用いた。測定は室温 (15 - 20) で行った。

2. 3 ガスクロマトグラフィー / 質量分析法 (GC / MS)

による不純物の検出・同定

試薬中に含まれる不純物の検出・同定を、日本電子製の質量分析計 (JMS - 700) に Hewlett Packard 製のガスクロマトグラフィー (HP6890) を取り付けした GC / MS 装置を用いて行った。カラムは Ultra 1 (30m \times 0.25mm \times 0.25 μ m; Hewlett Packard 製) を使用した。オープン温度は 50 (1min) 10 /min 300 (4min) で昇温し、注入口及びインターフェイス温度は 300 , 注入方法はスプリットレス法、イオン化は EI 法 (70eV) とした。

3. 結果及び考察

3. 1 選択性の再検討

フェンテルミンを選択的に認識するキャリアーを開発するために、様々なイオノフォアを検討した結果、フルカから鉛イオノフォア として販売されている N,N'-ジオクタデシル-N',N'-ジプロピル-3,6-ジオキサオクタジアミドが効果的であることを報告した⁷⁾。私達が、これまで検討してきたイオノフォア (鉛イオノフォア を含む) は、有機アンモニウムイオンの NH_3^+ 基を認識している。したがって、 NH_3^+ 基を含む類似化合物の間では、より脂溶性の高い化合物に対して、応答性が高くなることが期待される⁹⁾。しかしながら、鉛イオノフォア を用いて作製したフェンテルミン電極は、フェンテルミンよりもメチル基が2つ少ない (より脂溶性が低い) フェネチルアミンからの妨害を抑えることはできなかった⁷⁾。このことは、実験に用いたフェネチルアミン試薬の純度に原因があるのではないかと考え、今回、私達は新たにシグマ製のフェネチルアミンを購入し、フェンテルミンに対する選択係数を再測定した。

Fig. 1 に、前報⁷⁾で最良の結果を与えた「鉛イオノフォア と膜溶媒リン酸トリス (2-エチルヘキシル) との組合せ」により作製したフェンテルミン電極を用いて、前報⁷⁾及び今回新たに測定した選択係数を比較して示す。図中の 1 は前報⁷⁾で示した結果であり、使用したフェネチルアミン試薬は購入後相当の年月が経過した東京化成の製品である。一方、2 は今回新たに購入したシグマ製の結果である。今回測定した結果は、前報⁷⁾の結果と異なり、フェネチルアミンの応答はフェンテルミンより

も小さく抑えられており、鉛イオノフォア はフェンテルミンに対するキャリアーとして効果的であることが示された。ところで、今回、センサー膜は「前報⁷⁾で採用したイオン電極実験用キットを用いる方法」とは異なる「PVC 膜を利用する常法⁸⁾」により作製した。しかし、これらの2つの方法間では、電極の応答特性は大きく変わらないことがすでに報告されており¹⁰⁾、また、今回作製したセンサー膜を用いて、前報⁷⁾で使用した東京化成製フェネチルアミンを試験したところ、前報⁷⁾の結果と同様にフェネチルアミンからの大きな妨害が観察された。これらの結果は、東京化成製のフェネチルアミン試薬に問題があることを示しており、長期間の保存により試薬の劣化が起こったことが考えられた。

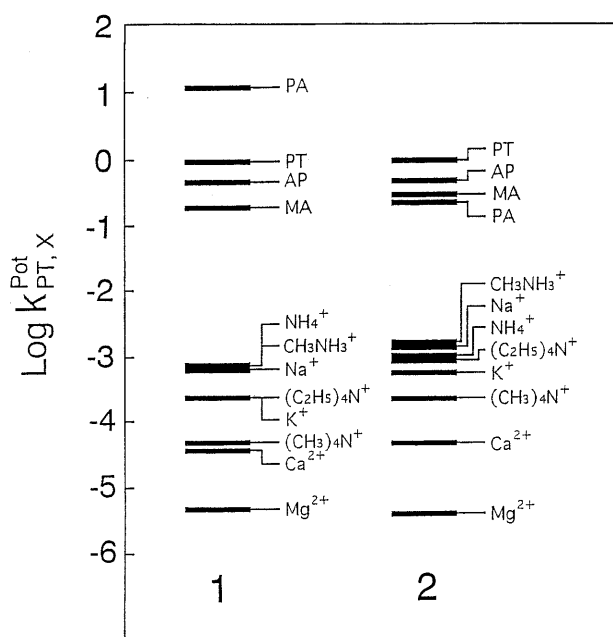


Fig. 1 Comparison of the selectivity coefficients of the electrode based on lead ionophore I and tris (2-ethylhexyl) phosphate

1: Old phentermine reagent purchased from Tokyo Kasei and stored for a very long time.

2: New phentermine reagent purchased from Sigma and used immediately.

Abbreviations used were: PT, phentermine; MA, methamphetamine; AP, amphetamine; PA, phenethylamine.

3. 2 フェネチルアミン試薬に含まれる不純物の検出・同定

そこで、試薬に含まれる不純物について、GC / MS 法により検討した。Fig. 2 に、前報⁷⁾及び今回使用した試薬のトータルイオンクロマトグラムを示す。前報⁷⁾で用いたフェネチルアミン試薬には多数の不純物が含まれていることが明らかにされた (Fig. 2 の 1)。すべての不純物についての構造を明らかにすることはできなかったが、比較的多量に存在する N-エチルベンジル

アミンあるいは N-(フェニルメチレン)ベンゼンエタンアミンなどが MS により同定された (Fig. 3)。鉛イオノフォア及び膜溶媒として使用したリン酸トリス (2-エチルヘキシル) は、有機アンモニウムイオンの NH_3^+ 基を認識し、第一級有機アンモニウムイオンに強く応答する傾向がある⁷⁾。今回の検討では、フ

エンテルミンよりも脂溶性の高い第一級有機アンモニウムイオンは検出できなかったが、脂溶性の極めて高い N-(フェニルメチレン)ベンゼンエタンアミンが確認されたことから、GC/MS では同定できなかった他の多くの不純物を含めた成分がフエンテルミン電極に対して妨害を示したものと考えられる。

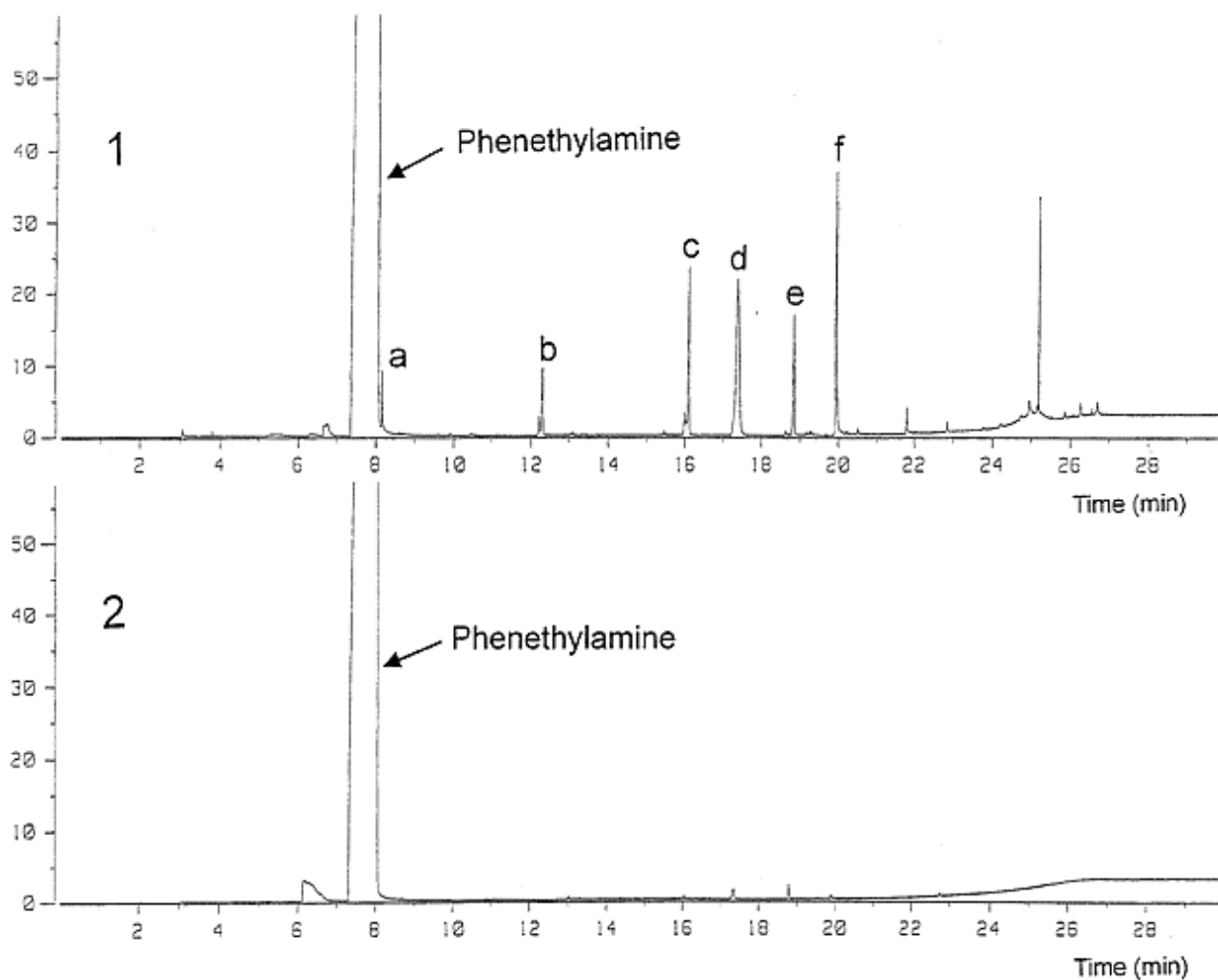


Fig. 2 Total ion chromatograms of phenethylamine reagents used in this study
1: Old one and 2: new one.

向精神薬フェンテルミンを認識するセンサー開発 (第3報)

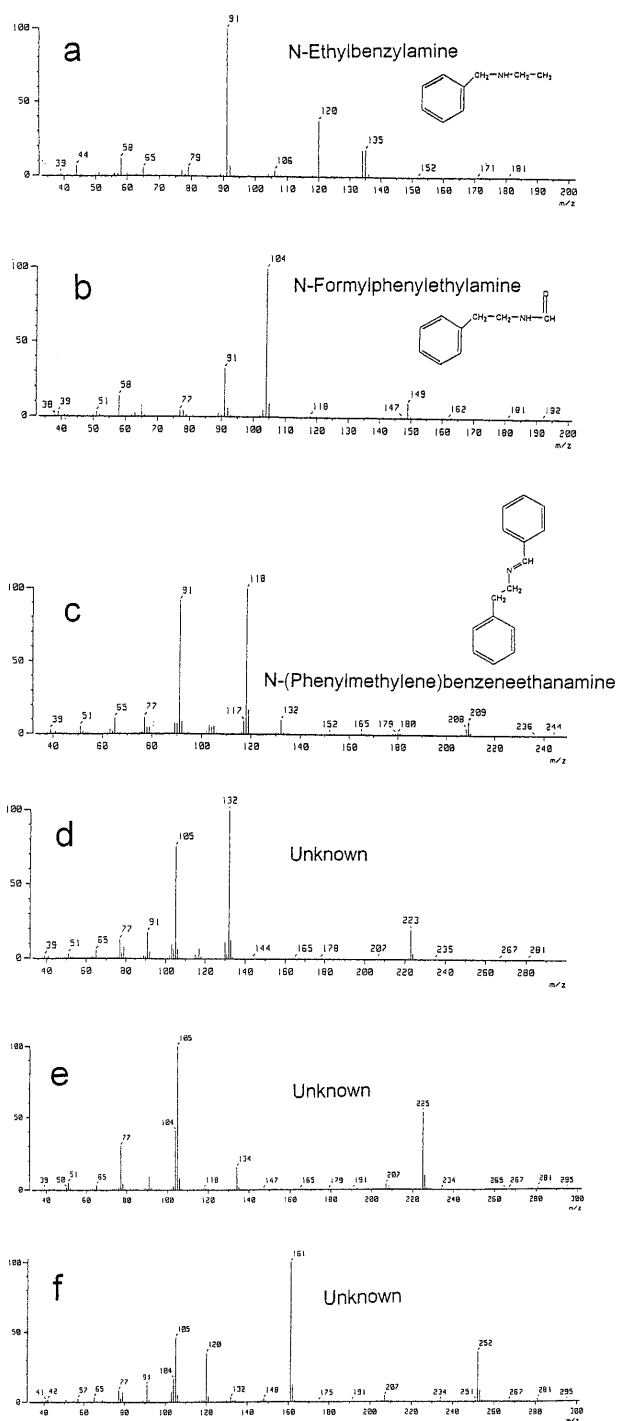


Fig. 3 Mass spectra of impurities (a ~ f) obtained from old phentermine reagent

4. 要 約

前報⁷⁾で報告したフェンテルミン電極の選択係数を再測定した。前報⁷⁾で用いたフェネチルアミン試薬には、脂溶性の高い不純物として N - (フェニルメチレン)ベンゼンエタンアミンが含まれていることが GC / MS により明らかにされた。GC / MS で同定された不純物は一部であるが、これらの不純物が存在したために、見かけ上、フェネチルアミンの応答が高まった

ものと考えられる。新しいフェネチルアミン試薬を用いて選択係数を再測定したところ、前報⁷⁾でフェンテルミンキャリアーとして効果的であると報告した N,N-ジオクタデシル-N',N'-ジプロピル-3,6-ジオキサオクタンジアミド(フルカから鉛イオノフォアとして販売されている)は、フェネチルアミンに対する応答も抑える効果があることが明らかにされた。

文 献

- 1) K. Watanabe, K. Okada, T. Katsu : Anal. Chim. Acta, 274, 59 (1993)
- 2) K. Watanabe, K. Okada, H. Oda, K. Furuno, Y. Gomita, T. Katsu : Anal. Chim. Acta, 316, 371 (1995)
- 3) K. Watanabe, K. Okada, T. Katsu : Jpn. J. Toxicol. Environ. Health, 42, P - 33 (1996)
- 4) 渡辺清之, 岡田邦夫, 小田秀夫, 勝 孝 : 分析化学, 46, 1019 (1997)
- 5) 片岡憲治, 勝 孝 : 関税中央分析所報, 38, 71 (1998)
- 6) 片岡憲治, 勝 孝 : 関税中央分析所報, 39, 1 (1999)
- 7) 片岡憲治, 勝 孝 : 関税中央分析所報, 40, 1 (2000)
- 8) 勝 孝, 渡辺清之 : 衛生化学, 42, 453 (1996)
- 9) T. Katsu, N. Nishimura : Anal. Sci., 16, 523 (2000)
- 10) T. Katsu, H. Hirodo : Anal. Sci., 16, 789 (2000)