

DART イオン源を用いた不正薬物類の迅速な分析手法の検討

大類 仁*、藤井 友和*、佐貫 薫*、倉嶋 直樹*、池原裕可里*

A Quick Method for Analyzing Illicit Drugs by Using DART Ion Source

Hitoshi ORUI*, Tomokazu FUJII*, Kaori SANUKI*, Naoki KURASHIMA* and Yukari IKEHARA*

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882 Japan

The method of measurement, conditions and detection limits in screening illicit drugs by a time-of-flight type mass spectrometer using a direct analysis in real time (DART) ion source were studied. Direct introduction of samples allowed measured drugs to be detected as peaks of proton adducts. Detection limits were 10 ppm in the case of methamphetamine ethanol solutions and 50 ng/cm² in the case of sheets of paper permeated with LSD. On samples containing a plurality of ingredients, detection was possible for all ingredients in a few seconds regardless of the extraction conditions.

1. 緒 言

近年、多種多様な不正薬物類と嫌疑される物件の摘発が増加している。また呈色反応を利用した簡易試薬が導入されている薬物以外のものではスクリーニングが難しい。したがって税関の現場においてそれらが法律で規制されているか否かを短時間で容易に分析する手法が求められている。

DART (Direct Analysis in Real Time) イオン源を用いた飛行時間型質量分析計 (DART-TOFMS) は、液体、固体、気体試料を問わずに前処理 (溶媒抽出等) をほとんど必要としないで、大気圧下で試料をイオン化し、質量スペクトルが得られることから、従来のイオン化法を用いた質量分析計に比べて迅速な分析を可能とする。DART-TOFMS は精密質量の測定が可能であり、定性分析に利用することができる。

本研究では、DART の特性を 1 次的な不正薬物のスクリーニングとして利用するための、測定方法、条件、検出限界について検討した。

2. 実 験

2. 1 試 料

試料 1

覚せい剤 (メタンフェタミン、アンフェタミン)

大麻 (大麻草、大麻樹脂)

麻薬 (コカイン、ヘロイン、MDMA、MDA、ケタミン、LSD、マジックマッシュルーム)

あへん

向精神薬 (アンフェブラモン、エチナメート、クアゼパム、オキサゾラム、クロチアゼパム、クロナゼパム、ミタゾラム、メフェノレクス、バルビタール、シクロバルビタール、フェノバルビタール、クロルジアゼポキシド、フルラゼパム、フェンテルミン、プロマゼパム、ペンタゾシン、マジンドール、メプロバメート、メチルフェニデート、ロラゼパム製剤、ジアゼパム製剤、トリアゾラム製剤、メダゼパム製剤、ニトラゼパム製剤、プロチゾラム製剤)

試料 2

市販風邪薬 (A、B、C)

2. 2 試 薬

α -ラクトース、無水カフェイン、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 600 (以上 Aldrich)、メタノール、エタノール (和光純薬)

2. 3 分析装置及び条件

2. 3. 1 DART-TOFMS

イオン源 : MS-54140DART (米国 イオンセンス社)

使用ガス : ヘリウム

ガス流量 : 3L/min

ニードル電圧 : 3KV

イオンモード : 正イオンモード

イオン化温度 : 250°C

質量分析計 : The AccuTOF LC-plus JMS-T100LP (日本電子)

* 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-5

2. 3. 2 ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS)

GC/MS : Agilent HP6890N(GC)/ Agilent 5975(MS)

カラム : HP-5MS (30×0.25mmI.D., 0.25 μ m)

昇温条件等は実験方法の項に記す。

2. 4 実験方法

DART-TOFMS の測定は、ポリエチレングリコール (PEG) 300 と 600 の混合物を使用して質量校正をした後、試料の測定及び質量補正用の PEG の測定を行った。得られた試料のスペクトルを最も近い質量電荷比の PEG のピークにて 1 点質量補正を行った。

2. 4. 1 試料 1 の測定

2. 1 の試料 1 について、スクリーニングをする際の基準となるプロトン付加体のピークとして検出されるか DART-TOFMS で測定を行った(ヘリウムガスを用いた正イオン化機構については、Cody らの論文¹⁾により、プロトン移動反応が起こっていると考えられている。)。大麻草、大麻樹脂、マジックマッシュルーム、あへん、錠剤状のもの及び大きな結晶状のものはそのまま導入し、細かい粉末状のものは赤外分光法で用いられている KBr 錠剤法の固めた形(直径約 3mm×厚さ約 0.5mm、以下錠剤法と略す)にして導入した (Fig.1)。



Fig.1 Method of introduction to DART-TOFMS (Tablet method)

2. 4. 2 測定手法の検討

DART の測定で、イオン源への導入量によっては 2 量体のピークが検出されることがあり、また粉体を測定する際にサンプルが飛散する恐れがあることから、これらのサンプルを薬包紙に包んで導入する方法が紹介されている²⁾。DART イオン源への導入方法について、市販風邪薬 A を用いて、「錠剤そのまま」、「メタノールに溶かす」、「蒸留水に溶かす」、「薬包紙に包む」の 4 種類の手法で成分がすべて検出されるか測定を行った。

2. 4. 3 微量成分としての不正薬物の検出限界

- (1)メタンフェタミンをエタノールに溶かし濃度を变化させた場合
メタンフェタミンを酒に溶かして隠匿した場合を想定して、100ppm、10ppm、1ppm の塩酸メタンフェタミンエタノール溶液を調製し、ガラス棒に塗布して DART-TOFMS に導入した。
- (2)メタンフェタミン、MDMA、MDA、ケタミンをカフェイン、乳糖と混ぜて錠剤とし、各成分の混合比を変えた場合における

微量に含まれる薬物の場合

各薬物とカフェイン、乳糖の重量割合が(a)1 : 100 : 1000、(b)1 : 100 : 10000、(c)1 : 1000 : 10000、(d)1 : 1000 : 100000 になるように配合し、乳糖で均一になるようにすりつぶしてから、錠剤法で固めて DART-TOFMS に直接導入した。

(3) 2 種類の紙に LSD エタノール溶液を染み込ませた場合

1cm² のろ紙 (5C) とコピー用紙 (中性紙) の 2 種類について、LSD エタノール溶液の染み込ませる量を 50 μ g ~ 10ng まで変えた仮想の LSD 紙片を調製し、直接 DART-TOFMS に導入して測定を行った。更に比較として、5 μ g の LSD を含ませた 1cm² のろ紙をエタノールで抽出したものについて、GC-MS にて以下の条件で測定を行った。

イオン化法 : EI 法

モード : スプリットレス

注入量 : 5 μ l

注入口温度 : 280°C

昇温条件 : 100°C (2min) → 20°C/min → 320°C (5min)

2. 4. 4 複数成分を含む風邪薬の測定

市販風邪薬 B、C の混合物について、乳糖で均一になるようにすりつぶしてから、錠剤法で成型し DART-TOFMS に直接導入した。更に比較として、同様の混合物について、アルカリ性下クロロホルム抽出分について GC-MS にて以下の条件で測定を行った。

イオン化法 : EI 法

スプリット比 : 20:1

注入量 : 1 μ l

注入口温度 : 280°C

昇温条件 : 100°C (2min) → 20°C/min → 320°C (3min)

3. 結果及び考察

3. 1 試料 1 の測定

試料 1 について測定を行った結果を Table 1 及び Table 2 に示す。試料をイオン源に導入している時間が短い(およそ数秒)、高温のガスによる焦げはほとんど起こらなかった。測定を行ったあへんを除くすべての試料について、プロトン付加体のピークが良好な強度と数 mmu の誤差にて検出された。あへんについては多成分を含み、測定する質量電荷比が広範囲であるため、単成分の時に比べてあへんの各成分共、理論精密質量との誤差 (5mmu 程度) が大きくなったが、スクリーニングをする際の誤差としては許容できる範囲 (10mmu 未満程度) に収まった。また一部の試料について、プロトン付加体のピークと共に、2 量体やフラグメントイオンが観測された。

Table 1 Exact mass of psychotropic substances detected in positive-ion DART-MS spectra

Compound	Meas.	Calc.	Diff (mmu)
Amfepramone hydrochloride	206.15536	206.15449	0.87
Ethinamate	168.10236	168.10245	-0.09
Oxazolam	329.10561	329.10568	-0.07
Quazepam	387.03426	387.03458	-0.32
Clotiazepam	319.06688	319.06719	-0.31
Clonazepam	316.04793	316.04889	-0.96
Chlordiazepoxide hydrochloride	300.08992	300.09036	-0.44
Cyclobarbital	237.12317	237.12392	-0.75
Barbital	185.09253	185.09262	-0.09
Phenobarbital	233.09217	233.09262	-0.45
Phentermine	150.12823	150.12827	-0.04
Flurazepam	388.15803	388.15919	-1.16
Bromazepam	316.00789	316.00855	-0.66
Pentazocine hydrochloride	286.21592	286.21709	-1.17
Mazindol	285.08069	285.07947	1.22
Midazolam	326.08559	326.08603	-0.44
Mefenorex hydrochloride	212.12103	212.12060	0.43
Meprobamate	219.13428	219.13448	-0.20
Methylphenidate	234.14845	234.14940	-0.95
Diazepam	285.07908	285.07947	-0.39
Triazolam	343.05058	343.05173	-1.15
Nitrazepam	282.08738	282.08787	-0.49
Brotizolam	392.95683	392.95763	-0.80
Medazepam	271.09980	271.10020	-0.40
Lorazepam	321.01963	321.01976	-0.13

Table 2 Exact mass of illicit drugs, detected in positive-ion DART-MS spectra

Compound	Meas.	Calc.	Diff(mmu)
Methamphetamine	150.12843	150.12827	0.16
Amphetamine	136.11189	136.11262	-0.73
Heroin	370.16500	370.16545	-0.45
Cocaine	304.15443	304.15488	-0.45
Ketamine	238.09813	238.09987	-1.74
Lysergic acid diethylamide	238.09838	238.09987	-1.49
Magic mushroom(Psilocin)	324.20795	324.20759	0.36
MDMA	194.11757	194.11810	-0.53
MDA	180.10250	180.10245	0.05
Opium Resin (Morphine)	286.14993	286.14432	5.61
(Codeine)	300.16235	300.15997	2.38
(Thebaine)	312.16581	312.15997	5.84
(Papaverine)	340.15545	340.15488	0.57
(Noscapine)	414.15984	414.15528	4.56
Marijuana (CBN,CBD)	311.20110	311.20110	0.00
(THC)	315.23265	315.23240	-0.25
Hashish (CBN,CBD)	311.20328	311.20110	-2.18
(THC)	315.23250	315.23240	-0.10

3. 2 測定手法の検討

4 種類の手法の測定結果を Fig.2 に示す。DART イオン源への導入方法のうち、「薬包紙に包む」方法では、風邪薬の成分の一つであるジヒドロコデインが検出されなかった。試料を薬包紙に包むことは、イオン源への導入量を抑制し、成分濃度が高い条件下で会合しやすい化合物において生成される 2 量体を少なくする効果があるが、一方で検出できない成分があることが判明した。「錠剤そのまま」、「メタノールに溶かす」及び「蒸留水に溶かす」手法についてはすべての成分が検出された。

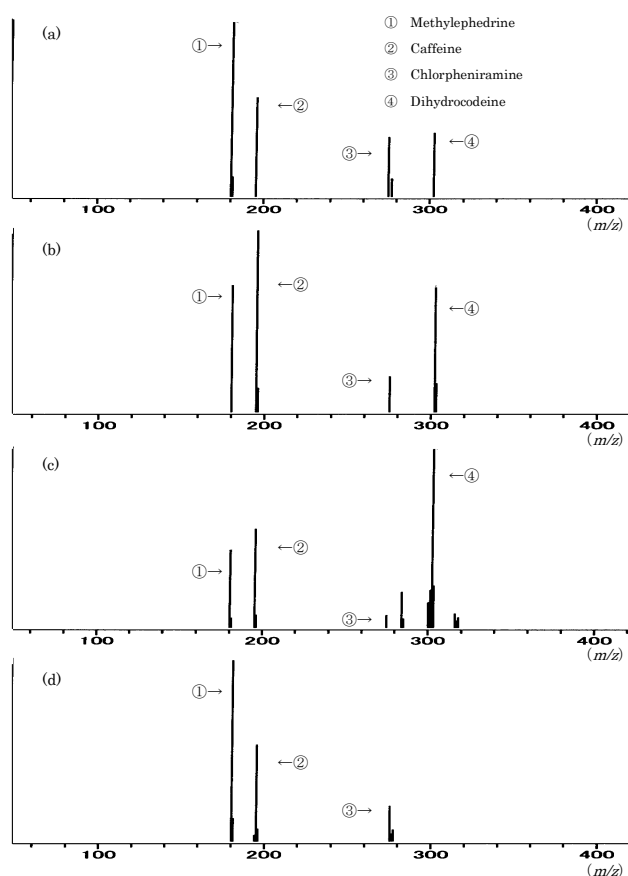


Fig.2 DART-MS spectra of commercial cold medicine A pretreated by different methods (a) tablet, (b)methanol solution, (c)water solution, (d)wrapping paper

3. 3 微量成分としての不正薬物の検出限界

メタンフェタミンをエタノールに溶かした溶液について、検出限界は 10ppm であった (Table 3)。

Table 3 Detection limit of metham-phetamine in ethanol

	Meas.	Calc.	Diff(mmu)
100ppm	150.12841	150.12827	0.14
10ppm	150.12802	150.12827	-0.25
1ppm	-	-	-

各薬物をカフェイン、乳糖と混ぜて錠剤とし、各成分の混合比を変えた場合における微量に含まれる薬物の検出について、薬物：カフェイン：乳糖の混合割合が 1 : 1000 : 10000 までについては良好なピーク強度と数 mmu の誤差にて検出できたが、1 : 1000 : 100000 になると MDMA については誤差が大きくなった (Table 4)。これは成分のカフェインがプロトン付加しないピークを若干生成しているものと推定され、このピークと MDMA のプロトン付加体のピークが重なることによる誤差と考えられる (Fig.3)。実際に薬物として使用するときの有効とされる濃度を考えると、十分な検出限界を持っていると考えられる。

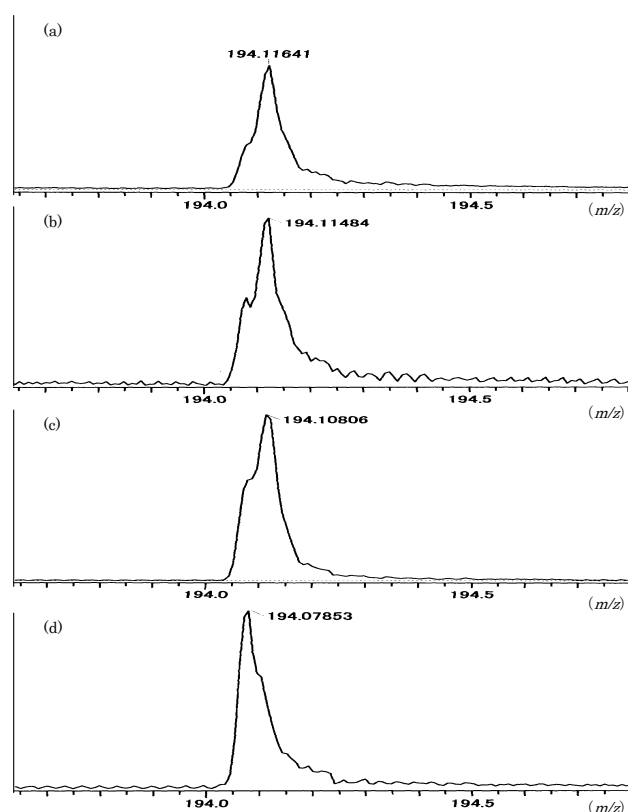


Fig.3 DART-MS spectra (profile type) of mixtures of MDMA, caffeine, and α -lactose of various ratios

Table 4 Detection limit of mixed tablet of illicit drugs

Name	Meas.	Calc.	Diff(mmu)
Methamphetamine (a)	150.12807	150.12827	-0.20
Methamphetamine (b)	150.12859	150.12827	0.32
Methamphetamine (c)	150.12861	150.12827	0.34
Methamphetamine (d)	150.13242	150.12827	4.15
Ketamine (a)	238.09986	238.09987	-0.01
Ketamine (b)	238.09949	238.09987	-0.38
Ketamine (c)	238.09882	238.09987	-1.05
Ketamine (d)	238.09947	238.09987	-0.40
MDMA (a)	194.11711	194.11810	-0.99
MDMA (b)	194.11701	194.11810	-1.09
MDMA (c)	194.11362	194.11810	-4.48
MDMA (d)	194.09881	194.11810	-19.29
MDA (a)	180.10250	180.10245	0.05
MDA (b)	180.10269	180.10245	0.24
MDA (c)	180.10193	180.10245	-0.52
MDA (d)	180.10712	180.10245	4.67

2種類の紙にLSDエタノール溶液を染み込ませた場合、ろ紙、コピー用紙いずれの場合も検出限界は50ng/cm²であった(Table 5)。文献³⁾によると、乱用者が通常使用する量は20 μ g~50 μ gであり、実際に使用されている紙片の材質や他の添加剤の存在の影響を考慮しても、紙片を直接導入することによるLSDの検出は十分可能であると考えられる。5 μ gのLSDを含ませた1cm²のろ紙をエタノールで抽出したもののについてのGC-MSの測定結果と、同様のろ紙をそのままDART-TOFMSに導入した測定結果をFig.4及びFig.5に示す。

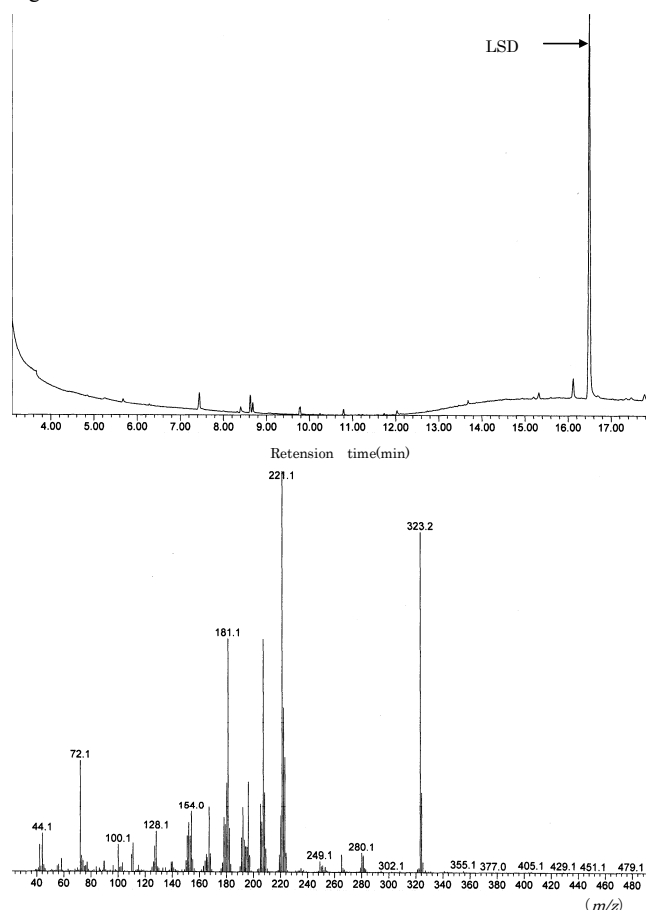


Fig.4 Total ion chromatogram (top) and MS spectrum at 16.5 min.(bottom) by extraction from the filter paper

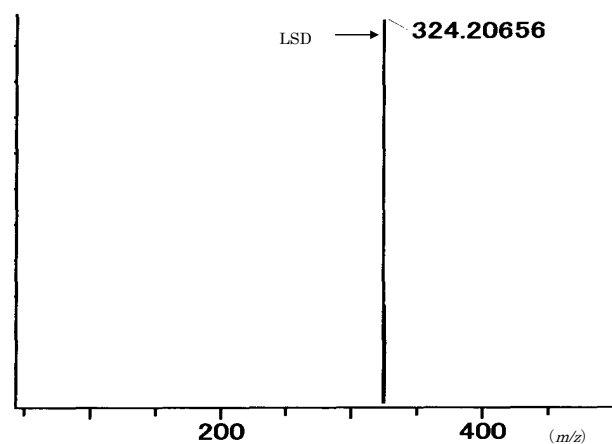


Fig.5 DART-MS spectrum of LSD

Table 5 Detection limit of LSD by difference of papers
(a)Filter paper, (b)Copy paper

Concentration of LSD(a)	Meas.	Calc.	Diff(mmu)
5 μ g/cm ²	324.20656	324.20759	-1.03
500n g /cm ²	324.20716	324.20759	-0.43
50n g /cm ²	324.20816	324.20759	0.57
10ng/cm ²	—	—	—

Concentration of LSD(b)	Meas.	Calc.	Diff(mmu)
5 μ g/cm ²	324.20715	324.20759	-0.44
500ng/cm ²	324.20795	324.20759	0.36
50ng/cm ²	324.20753	324.20759	-0.06
10ng/cm ²	—	—	—

3. 4 複数成分を含む風邪薬の測定

複数成分を含む風邪薬（市販風邪薬 B.C）についての測定結果を Fig.6 に示す。GC-MS の測定では成分の 1 つであるノスカピンが検出できなかった。ノスカピンは酸性条件下で効率よく抽出される⁴⁾、ので、アルカリ性条件下で抽出したものの GC-MS の測定においては、検出されない。DART-TOFMS では、抽出条件等を考慮することなく、試料を直接導入することにより、測定時間が数秒で、10 成分すべてが良好な強度でしかも数 mmu の誤差にて検出された。

4. 要 約

DART-TOFMS を利用して不正薬物類のスクリーニングをする際の、測定方法、条件、検出限界について検討した。測定を行った各薬物について、試料を直接導入することにより、プロトン付加体のピークとして検出された。検出限界については、メタンフェタミンエタノール溶液は 10ppm まで、LSD を紙に染み込ませたものについては 50ng/cm² まで検出可能であった。複数成分を含有するものについても、抽出条件等を考慮することなく、全成分について数秒で検出が可能であった。

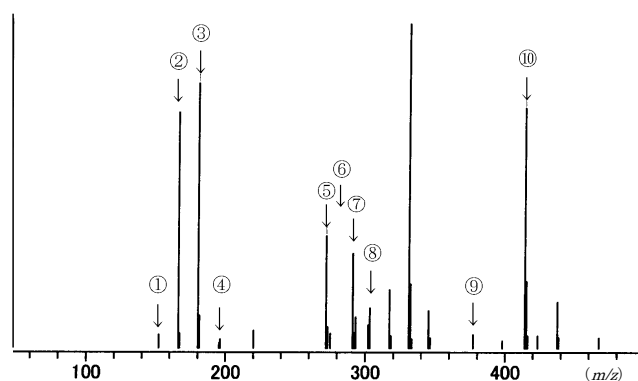
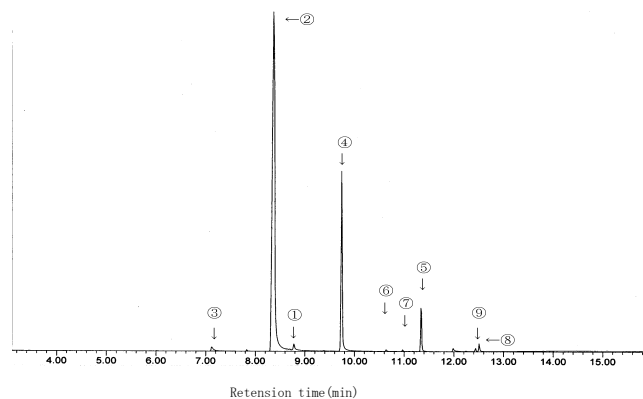


Fig.6 GC-MS total ion chromatogram (top) and DART-MS Spectrum (bottom) of commercial cold medicines

- | | |
|------------------|-------------------|
| ①Acetaminophen | ⑥Chlorpheniramine |
| ②Ethenzamide | ⑦Carbinoxamine |
| ③Methylephedrine | ⑧Dihydrocodeine |
| ④Caffeine | ⑨Bromhexine |
| ⑤Methorphan | ⑩Noscapine |

文 献

- 1) Cody R.B., Laramee J.A., Durst H.D: Analytical Chemistry, 77(8), 2297 (2005).
- 2) 草井 明彦：ぶんせき, 387, 124 (2007)
- 3) 井上 堯子：“乱用薬物の化学” P.67 (2003), (東京化学同人).
- 4) 柴田 正志, 渡部 聡, 片岡 賢治：関税中央分析所報, 42, 79 (2002).