

[技術資料]

各種カラムによる含ハロゲン指定薬物等の異性体分離

医薬品課 中園 陽子 八ヶ代 一郎
食品化学課 中山 秀幸

キーワード: 指定薬物、異性体、LC Q-TOF/MS

1 はじめに

近年、危険ドラッグの使用が原因と考えられる事件・事故が全国で相次いで発生し、薬物の乱用が社会的な問題となっており、国は様々な法規制により、危険ドラッグの蔓延を防ごうとしている。当センターにおいても、指定薬物成分を分析するシステムとして LC Q-TOF/MS を用いた精密質量及びカラム保持時間 (RT) のデータを基に、迅速スクリーニング法等の開発を進めているところであるが、置換基の一部のみを変化させた構造異性体、特にハロゲンの位置異性体では精密質量は全く同じであり、測定から得られる MS スペクトル、MS/MS スペクトル及びカラム保持時間が近似又は同一となり、どの成分が含有されているのか判断が難しい事例があった。このように、化学的な構造を少しずつ変化させて出現する薬物すべてにリアルタイムで対処するのは非常に難しく、課題の一つとなっている。

そこで今回、ハロゲン位置異性体の分離を目指し、各種カラムを用いた測定条件の検討を行ったので報告する。

2 方法

① 各種使用カラム

GL Sciences 社製 : Inertsil ODS-3、ODS-4、ODS-P、InertSustain Phenyl HP
資生堂社製 : CAPCELL CORE C18、AQ、ADME、PFP

② 装置及び測定条件

(LC 装置及び測定条件)

装置: Agilent 1200 シリーズ

移動相: (A) 0.1 %ギ酸+2.5 mM ギ酸アンモニウム/10%MeCN

(B) 0.1 %ギ酸+2.5 mM ギ酸アンモニウム/90%MeCN

グラジエント条件: A:B (time)=100:0(0min)→0:100(20min) →0:100(35min)

カラム温度: 40 °C 付近の一定温度 流速: 0.2 mL/min 注入量: 1 μL

(MS 装置及び測定条件)

装置: Agilent 6540 (Q TOF/MS) イオン化: Dual ESI, Positive mode

乾燥ガス: N₂, 350°C, 10.0L/min ネブライザー: N₂, 50psig

キャピラリー電圧: 3500V フラグメンター電圧: 100V~350V

コリジョンガス: N₂ コリジョンエネルギー: 5~40V

SCAN 範囲: 25~1050(m/z)

③ 標準試料

XLR-11 及びその異性体である 2-フルオロペンチル体、3-フルオロペンチル体、4-フルオロペンチル体 (いずれも法規制対象外、図 1) を準備し、各 2ppm の MeOH 溶液を調製した。

[技術資料]

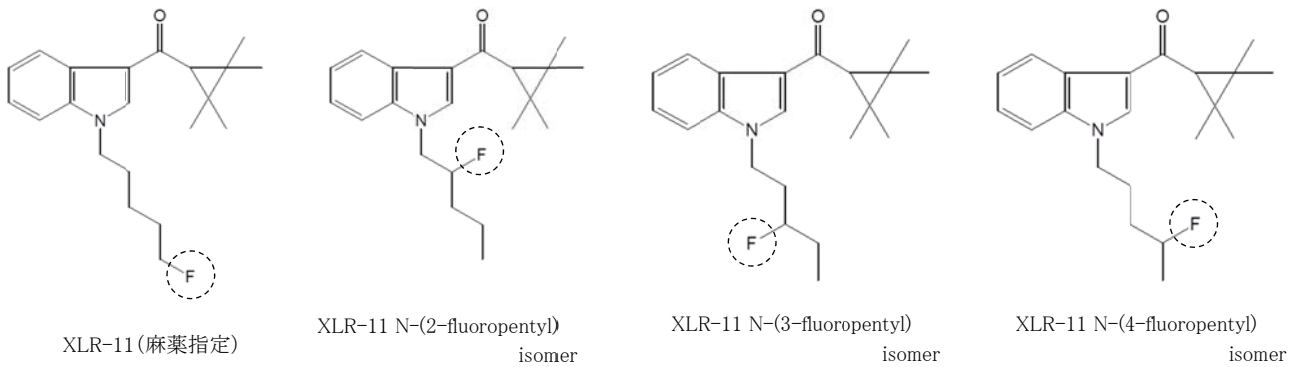


図 1. XLR-11 及びハロゲン位置異性体の化学構造
($C_{21}H_{28}FNO (=329.2155)$)

3 結果及び考察

測定は、Agilent Technologies 社製の LC Q-TOF/MS(6540)をシングル TOF モードで動作させ、EIC クロマトグラフから保持時間を計測した。各条件については下記のとおりである。

XLR-11 と 2-フルオロペンチル体、3-フルオロペンチル体は使用したすべてのカラムでわずかながら保持時間が異なり、分離が可能であったが、XLR-11 と 4-フルオロペンチル体のカラム保持時間は非常に近接しており、当初の条件下では分離が困難であった。その結果の一部について図 2 に示す。

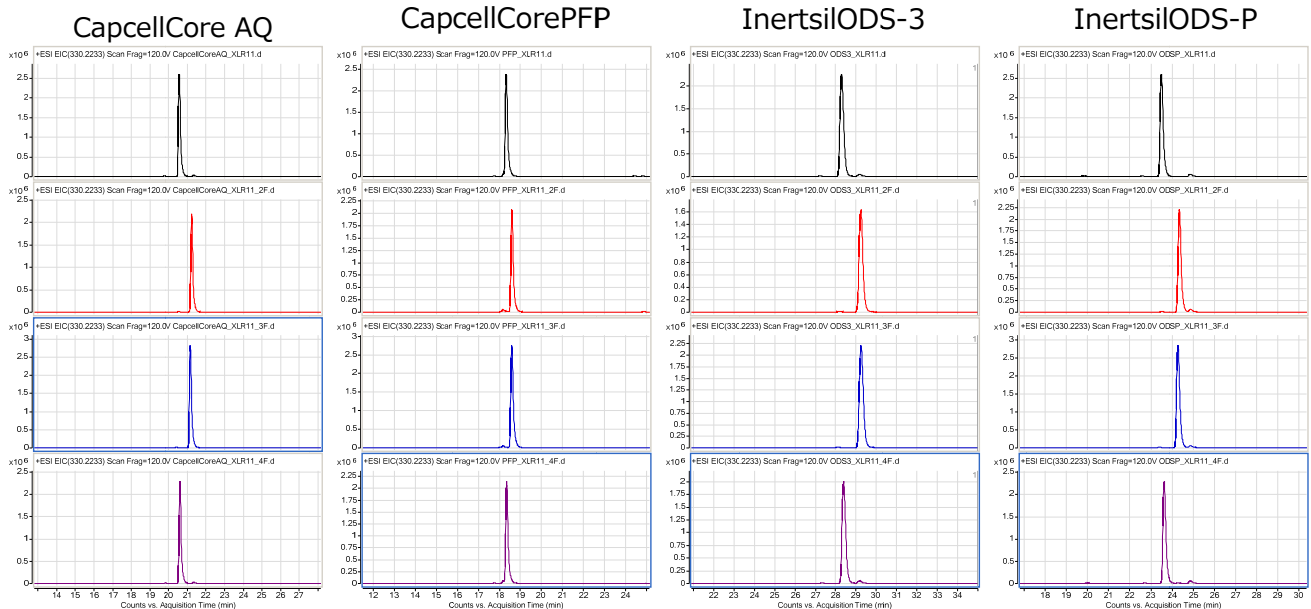


図 2.各種カラム使用時の標準試料 EIC

そこで、XLR-11 と 4-フルオロペンチル体との分離が最も良かった GL サイエンス社の ODS-P カラムを用いて HPLC グラジエント条件を検討したところ、移動相(B)の割合を、注入後 20 分で 60%とし保持させることで

[技術資料]

XLR-11と4-フルオロペンチル体を分離することができた(図3)。本カラムは炭素量29%とオクタデシル基が高密度に導入されており、異性体分離に寄与したものと推測された。

今回、検討に用いた ODS-P カラムは、官能基の結合密度が高いポリメリック型と呼ばれるもので、化合物が持つ立体構造の違いを認識しやすいカラムである。また、カラム温度が 30℃以下になると、立体構造の認識性能が高くなる傾向にあるとされている。そこで、カラム温度を 40℃及び 20℃に設定しそれぞれ測定したところ、40℃において、より高い分離効果が得られたことから、今回用いた標準試料の分離については、立体認識能の関与は低いのではないかと考えられた。

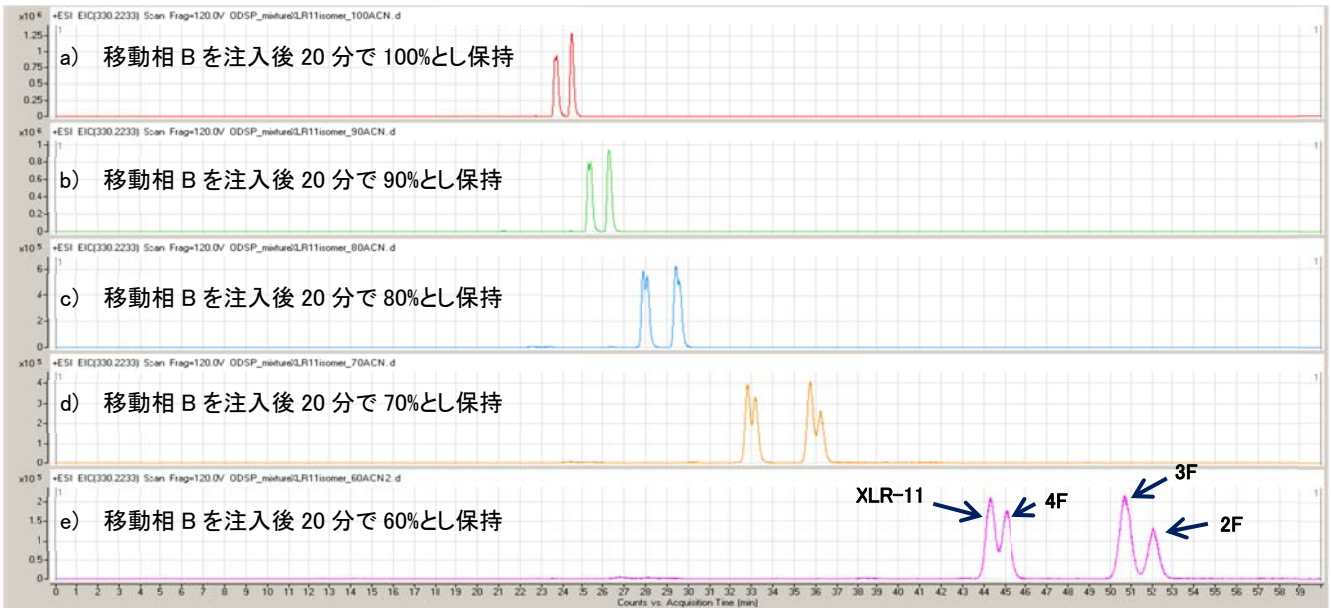


図 3.各グラジエント条件下における標準試料測定

4 まとめ

危険ドラッグ等の分析では包括指定制度の導入により、極めて多くの物質を扱う必要がでてきた。さらには、今回示したハロゲン位置異性体等の規制対象外物質の存在を考慮すると膨大な数となる。麻薬や指定薬物等の規制薬物は、構造のわずかな違いにより法規制対象物質であったり、規制対象外物質となったりするため、異性体の識別は非常に重要である。

今回検討に用いた PFP・ODS-P といった構造情報の得られやすいカラムを分析に使用することは、法規制対象物質であるか否かの確認手段の一つとして有用であると考えられる。

また、今後は UV スペクトルの情報等を組み合わせて、異性体の分離条件について検討していく必要があると考えている。