

Q-TOF LCMS を用いた強壮系健康食品の分析について

佐賀県衛生薬業センター 原口那津美 中園陽子 八ヶ代 一郎 轟田清典

1 はじめに

近年、インターネット等で購入した強壮系健康食品中に医薬品成分及びその類縁体が含有され、健康被害を引き起こす事例が問題となっている。当センターではこれまで、無承認無許可医薬品の調査としてミリマス測定が可能な Q-TOF LCMS を主体とした精密質量データベーススクリーニングを行ってきた。今回、奈良県薬事研究センターから依頼を受けた 11 検体について分析を行い、検出された未同定の類縁体について MSMS 構造解析ソフトウェアを用いた構造検討を行ったので報告する。

2 ED 系データベース

厚労省から情報公開される国内検出事例を参考に項目を挙げ、組成式から精密質量を計算した。

No.	Compound name	formula	Exact mass	No.	Compound name	formula	Exact mass
1	Sildenafil	C22H30N6O4S	474.2049	21	N-octylnortadalafil	C29H33N3O4	487.2471
2	Valdenafil	C23H32N6O4S	488.2206	22	Thioquinapiperifil	C24H28N6O5	448.2045
3	Tadalafil	C22H19N3O4	389.1376	23	Thioaldenafil	C23H32N6O3S2	504.1977
4	Hondenafil	C25H34N6O3	466.2692	24	Homothiodenafil	C23H32N6O3S2	504.1977
5	PseudoVardenafil	C22H29N5O4S	459.1940	25	Hydroxythiohomosildenafil	C23H32N6O4S2	520.1926
6	Aminotadalafil	C21H18N4O4	390.1328	26	Acetylacid	C18H20N4O4	358.1485
7	Hydroxyhongenafil	C25H34N6O4	482.2642	27	Mutaprodenafil	C27H36N9O5S2	630.2281
8	Gendenafil	C19H22N4O3	354.1692	28	Methisosildenafil	C23H32N6O4S	488.2206
9	Imidazosagatriazinone	C17H20N4O2	312.1586	29	Yohimbine	C21H26N2O3	354.1943
10	Homosildenafil	C23H32N6O4S	488.2206	30	Lidocaine	C14H22N2O	234.1732
11	Hydroxyhomosildenafil	C23H32N6O5S	504.2155	31	Tetracaine	C15H24N2O2	264.1838
12	Norneosildenafil	C22H29N5O4S	459.1940	32	Procaine	C13H20N2O2	236.1525
13	Chloropretadalafil	C22H19ClN2O5	426.0983	33	Ethyl Aminobenzoate	C9H11NO2	165.0790
14	Xanthoanthrafil	C19H23N3O6	389.1587	34	Dibucaine	C20H29N3O2	343.2260
15	Udenafil	C25H36N6O4S	516.2519	35	Oxybuprocaine	C17H28N2O3	308.2100
16	Nitrodenafil	C17H19N5O4	357.1437	36	Mepivacaine	C15H21N2O	245.1654
17	Carbodenafil	C24H32N6O3	452.2536	37	Oxethazaine	C28H41N3O	467.3148
18	Norhondenafil	C24H32N6O3	452.2536	38	Ropivacaine	C17H26N2O3	274.2045
19	Thiodenafil	C22H30N6O3S2	490.1821	39	Ethyl-p-Piperidinoacetyl aminobenzoate	C16H22N2O3	290.1630
20	Cyclopentinafil	C26H36N6O4S	528.2519	40	Bupivacaine	C18H28N2O	288.2202

3 測定条件

HPLC (Agilent 1200 シリーズ),	TOF MS (Agilent G6540A),
カラム: Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18	装置: Q TOF MS (Agilent G6540A),
RRHD 2.1×100 mm, 1.8 μm	イオン化法: Dual ESI, positive/negative mode
移動相: A: 0.1 %キ酸+2.5 mM 酢酸アンモニウム /15 %アセトニトリル	乾燥ガス: N ₂ , 350 °C, 10 L/min,
B: 0.1 %キ酸+2.5 mM 酢酸アンモニウム /85 %アセトニトリル	ネブライザー: N ₂ 50 psig スキャン範囲: 100~1300 (m/z)
グラジエント条件: A : B(time)=100:0(0min)→0:100(30min)	キャピラリー電圧: 4000 V, フラグメンター電圧: 180 V
カラム温度: 40 °C 付近の一定温度,	リファレンスマス: 121.0509, 922.0098 (pos.),
流速: 0.3 mL/min, 注入量: 3 μL	112.985587, 119.03632, 1033.988109 (neg.)

4 検体



5 前処理

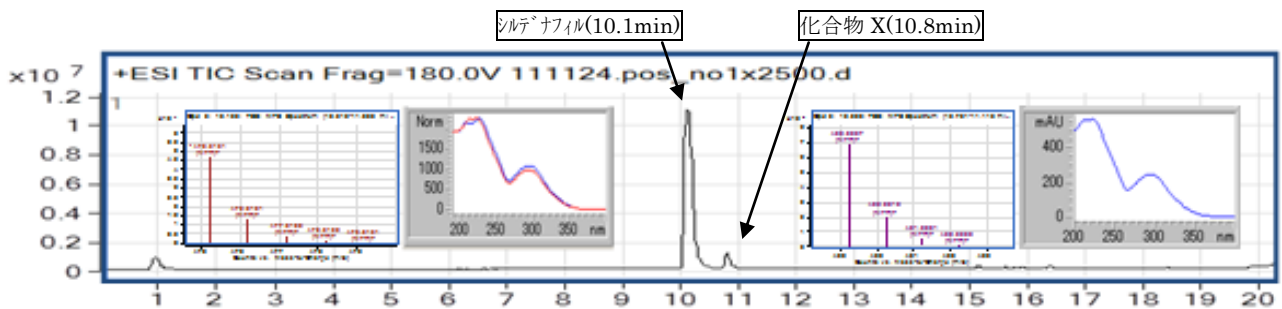
各検体1錠または1包をメタノール 10mL 中で超音波抽出し、遠心分離 (3000rpm, 5min) した上澄みを取り (この作業を2回繰り返す) メタノールを加え 25mL とした。これをメンブランフィルター (0.45μm, PTFE) でろ過しメタノールで 100 倍希釈し試料溶液とした。

6 結果と考察

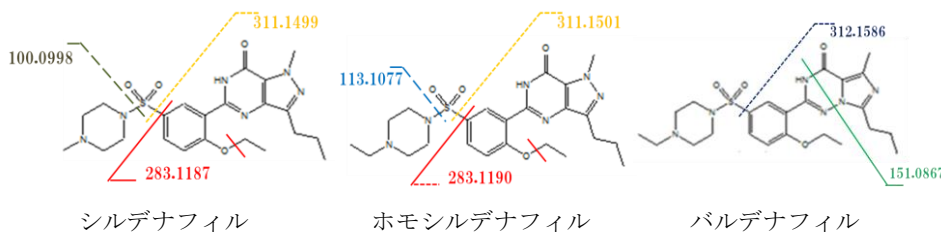
検体 No.1~11 のうち、全ての検体からシルデナフィル(C₂₂H₃₀N₆O₄S)、No.7 からタダラフィル、No.1 および No.7 からシルデナフィル類似化合物 X(C₂₃H₃₂N₆O₄S)を検出した (図1)

化合物 X(C₂₃H₃₂N₆O₄S)について、組成式が一致する標準品(バルデナフィル、ホモシルデナフィル)と保持時間を比較したが一致しなかった。そこで、MSMS 構造解析ソフトウェア (Mass Hunter MS/MS Structural Correlation) を用い3種類の標準品(シルデナフィル、ホモシルデナフィル、バルデナフィル)との比較を行ったところ、化合物 Xはシルデナフィル及びホモシルデナフィルと非常に近いスペクトルを示し構造の類似性が示唆された。一方、バルデナフィルとの類似性は示さなかった。

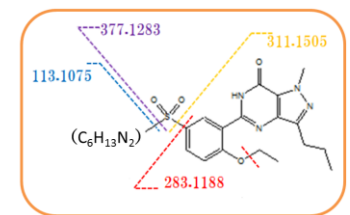
以上のことから、化合物 Xの構造を図3のように推定し、現在、詳細な構造を検討中である。



(図1) 検体 No.1 のクロマトグラム



(図2) MSMS 構造解析結果



(図3) 化合物 Xの構造推定

7 まとめ

近年の強壮系健康食品の検査においては、ターゲット分析だけでなく類縁体の存在も考慮し検査体制を整備する必要がある。精密質量データベースは、標準品の有無に係らずスクリーニング検査が可能であることから、今後もデータベースの充実を図ることは重要である。しかし、類縁体の中には組成式が同等の化合物も含まれ、また、標準品の入手が困難なケースも想定される。このような場合に、MSMS 構造解析ソフトウェアによる構造推定は化合物の特定に非常に有用であり、今後の検査においてもデータベースと合わせて活用していくべきであると考えられる。