

Agilent Chem Elut S 保持型液液抽出を用いた LC/MS/MS によるヒト尿中依存性薬物の分析

著者

Derick Lucas
Agilent Technologies, Inc.

概要

Agilent Chem Elut S は、合成充填剤を使用した保持型液液抽出 (SLE) 用の新しいサンプル前処理製品です。このアプリケーションノートでは、Chem Elut S 96 ウェルプレート (400 mg) を使用し、ヒト尿中の依存性薬物 (DOA) 24 種を LC/MS/MS で定量分析した結果を紹介します。尿サンプルは、 β -グルクロニダーゼで酵素分解してから、Chem Elut S 400 mg 96 ウェルプレートにロードしました。水溶性サンプルを充填剤に吸着させ、5 分間平衡化した後、メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) で溶出することで、ターゲット成分を含むクリーンな抽出液が得られました。また、メソッドの真度および精度を検証したところ、1 種類を除くすべての化合物について優れた回収率 ($100 \pm 20\%$) と精度 ($RSD < 20\%$) が得られました。従来の液液抽出 (LLE) 法およびケイソウ土 SLE 法との比較でも、Chem Elut S の著しい優位性が示されました。今回の実験結果から、合成 SLE 充填剤をベースとする Chem Elut S が、このアプリケーションにおいて、迅速かつシンプルで一貫性の高いサンプル前処理方法であることが実証されました。

はじめに

法中毒学では、法医学試験において生体試料中の DOA を迅速に高い信頼性で定量することに大きな関心が集まっています¹⁻³。その最大の要因となっているのが、分析用に提出されるサンプル数の増加と DOA の多様化です。尿中 DOA 試験は、体内の DOA のスクリーニングおよび定量手段として最も広く用いられている法医学試験の 1 つです。尿マトリックスは、血漿や血清といった一般的な生体マトリックスほど複雑ではありません。ただし、尿には多様な塩が大量に含まれており、これが試験の信頼性や機器の有用性を損なわせる可能性があります。そのため、適切なサンプル前処理によってマトリックスをクリーンアップし、DOA を抽出する必要があります。また、多くの DOA 成分はグリコシル化されているため、サンプル前処理の前に β -グルクロニダーゼで酵素分解し、遊離薬剤を放出させてから、抽出と分析を行うことも必要です⁴。

一般に、DOA 分析のためのサンプル前処理には、LLE、固相抽出 (SPE)、SLE などの手法が用いられています。その中でも、特に LLE は、大がかりなサンプル混合や手動での相分離、場合によってはエマルジョン解乳化のための遠心分離が必要になり、多くの手間がかかります。また、SLE とは異なり、LLE は自動化が容易ではありません。一方、従来の SLE では、ケイソウ土 (DE) が充填されたカートリッジに水溶性サンプルをロードします。これにより、充填剤の表面に水溶性サンプルの薄膜が形成されます。その後、非水溶性の溶媒を SLE 充填剤に通液すると、サンプルからターゲット成分が抽出され、後処理および分析用のコレクションチューブに溶出されます。SLE では、従来の LLE よりも水性相と有機相の相

互作用表面が格段に大きいため、水性相から有機相への成分の分離効率が向上し、混合ステップも必要ありません。その結果、時間と労力が大幅に軽減されるうえ、簡単な操作でも高い再現性が得られます。

ただし、DE は、不規則な化石微生物からなる天然材料であるため、充填剤バッチ間で粒子の一貫性をコントロールするのが困難です。この充填剤の不均一性が製品の製造と品質管理を複雑化し、製品性能のばらつきにもつながります。また、合成充填剤と比較すると、DE は保水力が低く、またその保水力も一様ではありません。これに対し、Chem Elut S の充填剤は、保水力、バッチ間の一貫性、および性能の一貫性が大幅に向上しています。また、サンプルおよび溶出液用の大きなヘッドスペース、圧力/真空が適用されるまでサンプルを留めておくことのできる上部スクウェアフリット、およびハードウェアにセットするためのフルスカートを備えた 96 ウェルプレート設計のため、迅速で一貫した溶出が可能です。

今回の研究では、Chem Elut S 2 mL 96 ウェルプレート (400 μ L) を使用して、ヒト尿中の DOA 24 種を定量しました。また、Chem Elut S、LLE、および DE ベースの SLE を回収率、再現性、および使いやすさの点から評価するための比較実験も行いました。

実験方法

試薬と溶媒はすべて HPLC または分析グレードのものを使用しました。メタノール (MeOH) およびアセトニトリル (ACN) は Honeywell 社 (米国ミシガン州マスキーゴン) から、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) は VWR-BDH Chemicals 社 (米国ペンシルベニア州ラドナー) から、濃塩酸液 (HCl, 38 %) は VWR 社から入手しました。混合 DOA 標準原液は、アジレント・テクノロジー (部品番号 5190-0470) のものを使用しました。内部標準 (IS) 原液 (1 mg/mL) は Cerilliant 社 (米国テキサス州ラウンドロック) から入手しました。 β -グルクロニダーゼ酵素は、Sigma-Aldrich 社 (米国ミズーリ州セントルイス) から溶液 (100,000 units/mL) として購入しました。また、ヒト尿 (Mass Spect Gold) は、Golden West Biologicals 社 (米国カリフォルニア州テメキュラ) から購入しました。試薬液は、ばらつきを避けるために、バッチごとに新しく調製しました。

標準および溶液の調製

混合標準スパイク溶液および IS 中間スパイク溶液は、適量の各原液を MeOH で希釈して、20 μ g/mL に調製しました。すべてのスパイク溶液は、使用するまで -20°C で保管しました。

機器および消耗品

- Agilent Chem Elut S 400 μ L (p/n 5610-2004)
- Agilent 加圧式マニホールド 96 ウェルプレート用 (p/n 5191-4116)
- Agilent スクウェア 96 ウェル 2 mL コレクションプレート (p/n 5133009)
- Agilent スクウェア 96 ウェルシーリング キャップ (p/n 5133005)
- SPE 96 エバポレータ
- マルチチューブ Vortexer (VWR 社、米国ペンシルベニア州)
- エッペンドルフピペットおよびリピーター
- ViaFlo 96 リキッドハンドラ (Integra 社、米国ニューハンプシャー州ハドソン)

分析条件

- Agilent 1290 Infinity クォータナリポンプ (G4204A)
- Agilent 1290 Infinity オートサンプラ (G4226A)
- Agilent 1290 Infinity サーモスタット付カラムコンパートメント (G1316C)
- Agilent 1290 Infinity サーモスタット (G1330B)

表 1 に、各成分の取り込みパラメータを示します。図 1 は、1 ng/mL の尿中 DOA の LC/MS/MS クロマトグラムです。ピーク同定された成分については、表 1 をご覧ください。各成分は溶出順に記載されています。

LC 分析パラメータ	
分析カラム	Agilent Poroshell 120 EC-C8、2.7 μm、2.1 × 100 mm (695775-906T) Agilent Poroshell 120 EC-C18、2.1 × 5 mm、2.7 μm、ガードカラム (821725-911)
カラム温度	50 °C
注入量	2 μL
移動相 A	5 mM 酢酸アンモニウム + 0.1 % 酢酸の水溶液
移動相 B	0.1 % 酢酸アセトニトリル溶液
流量	0.5 mL/分
グラジエント	0.5 分まで 5 % B で保持、 5 分で 50 % B まで上昇、 6 分で 95 % B まで上昇、 7 分まで 95 % B で保持
ポストタイム	2 分

MS/MS の構成とパラメータ

iFunnel 搭載 Agilent 6490 トリプル四重極 LC/MS (G6490A)	
MS/MS モード	ダイナミック MRM
イオンモード	ポジティブ
ドライガス温度	250 °C
ドライガス流量	5 L/min
ネブライザ圧力	45 psi
ソースガス温度	325 °C
ソースガス流量	11 L/min
キャピラリ電圧	3,000 V
EMV	200 V
ノズル電圧	1,500 V
iFunnel パラメータ	高圧 RF: 90 (正)、90 (負) 低圧 RF: 70 (正)、60 (負)

表 1. ターゲット薬物、リテンションタイム、および MRM パラメータ

成分	内部標準	リテンション タイム (分)	プリカーサ イオン (m/z)	プロダクトイオン (m/z)			
				定量イオン	CE (V)	定性 イオン	CE (V)
コデイン	IS 1	2.35	300.2	128.1	60	165.1	40
オキシコドン	IS 1	2.68	316.2	241.1	28	256.1	24
アンフェタミン	IS 1	2.64	136.1	93.0	13	124.1	5
アンフェタミン-d ₃ (IS 1)		2.64	141.1	91.1	20	119.1	10
MDA	IS 1	2.72	180.1	163.1	4	105.1	24
ヒドロコドン	IS 1	2.84	300.2	128.1	60	199.1	28
メタンフェタミン	IS 1	2.87	150.1	91.1	20	119.1	8
MDMA	IS 1	2.91	194.1	163.1	8	105.1	24
ストリキニーネ	IS 1	3.10	335.2	184.1	40	156.1	40
フェンテルミン	IS 1	3.10	150.1	133.1	8	133.1	8
MDEA	IS 1	3.19	208.1	163.1	8	105.1	48
ヘロイン	IS 2	3.81	370.2	328.2	20	165.1	24
コカイン	IS 2	3.94	304.2	182.1	16	82.0	40
コカイン-d ₃ (IS 2)		3.94	307.2	185.1	30	82.0	48
メペリジン	IS 2	4.03	248.2	220.1	20	174.1	48
トラゾドン	IS 2	4.35	372.2	176.1	24	148.1	16
PCP	IS 2	4.51	244.2	159.1	8	159.1	8
ニトラゼパム	IS 2	5.20	282.1	180.1	40	236.1	24
オキサゼパム	IS 2	5.27	287.1	241.1	20	104.1	40
ヘラバミル	IS 2	5.44	455.3	165.1	28	150.1	48
ロラゼパム	IS 3	5.41	321.0	229.1	32	275.0	20
アルプラゾラム	IS 3	5.51	309.1	205.1	48	281.1	40
メサドン	IS 3	5.54	310.2	265.2	12	105.0	28
テマゼパム	IS 3	5.73	301.1	177.0	44	255.1	16
プロアジフェン	IS 3	6.24	354.2	167.1	40	209.1	20
ジアゼパム	IS 3	6.18	285.1	193.1	32	154.1	24
ジアゼパム-d ₃ (IS 3)		6.18	290.1	198.1	32	154.1	24

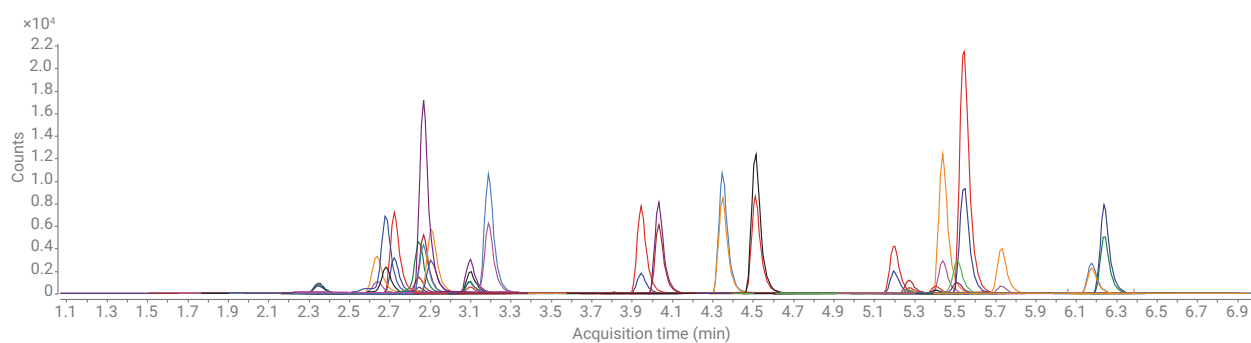


図 1. Agilent Chem Elut S で前処理した 1 ng/mL 尿中薬物 24 種の LC/MS/MS MRM クロマトグラムの重ね表示

標準溶液および QC サンプル前処理法

DOA 標準スパイク溶液 (1 µg/mL) を使用して、ヒト尿添加標準溶液を調製しました。検量線のダイナミックレンジは 0.1 ~ 20 ng/mL で、0.1、0.5、1、5、10、15、および 20 ng/mL の濃度の標準溶液を使用し、検量線を作成しました。添加用標準溶液は 85:15 の移動相 A:ACN で調製し、これをマトリックスブランクに添加して、マトリックス適合検量線を作成しました。また、メソッドの回収率と精度を確認するために、抽出前に 3 種類の濃度の品質管理 (QC) サンプルを尿にスパイクしてから、抽出と分析を行いました。これらの QC サンプルには、定量下限 (LOQ) の 0.1 ng/mL (アンフェタミンおよびヘロインについては 0.5 ng/mL)、1 ng/mL (中濃度 QC)、および 20 ng/mL (高濃度 QC) のものを使用しました。内部標準は、200 ng/mL で QC サンプル、標準溶液、およびブランクにスパイクしました。

サンプル前処理手順

サンプル前処理は、図 2 に示す SLE の一般的なプロトコルに従って実施しました。この手順は、以下の 4 つのステップで構成されています。

1. 水溶性サンプルをロードし、弱い陽圧/真空を適用します。
2. Chem Elut S 充填剤中でサンプルを 5 分間平衡化させます。
3. 非水溶性の溶媒/溶媒混合液を加え、成分を抽出します。
4. 重力下で有機溶媒に溶出した後、陽圧/真空を適用してプレートから排出します。

尿サンプルは、サンプル抽出前に β-グルクロニダーゼで加水分解前処理し、薬物を脱グリコシル化することで、より正確な結果が得られます。また、最適な非水溶性溶媒を選択するために、MTBE、酢酸エチル (EA)、ジクロロメタン (DCM) を含む複数の溶媒でスクリーニングを行い、回収率と再現性が高かった MTBE を以降の評価に使用しました。

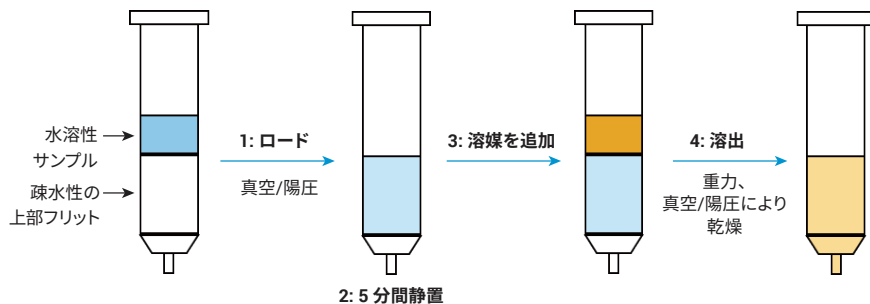


図 2. 一般的な Agilent Chem Elut S ワークフローの概略図

酵素加水分解

1. 200 µL の尿サンプルを 2 mL コレクションプレートに分注し、175 µL の 100 mM 酢酸アンモニウム (pH 4) と 25 µL の β-グルクロニダーゼ溶液 (100,000 units/mL) を加えました。
2. サンプル溶液を混合し、ボルテックスミキサーで 30 秒間攪拌した後、40 °C (ウォーターバス) で 60 分間インキュベートしました。
3. サンプルを室温にしてから 20 µL の 5 M 水酸化アンモニウムを加え、ボルテックスミキサーで攪拌して酵素反応を抑制しました。

SLE 抽出手順

1. 96 プローブのリキッドハンドラを使用して、コレクションプレートから、別の 2 mL コレクションプレートに載せた Chem Elut S 400 µL プレートへすべてのサンプルを移しました。ウェル内の液体が見えなくなるまで 2 ~ 3 psi の圧力をかけ、水溶性サンプルを充填剤に移動させました。
2. 5 分間平衡化しました。
3. 900 µL の有機溶媒をウェルに加え、重力下で溶媒に溶出させました。溶出量 900 µL の有機溶媒をもう一度加え (合計 1,800 µL)、同じ手順を繰り返しました。
4. SLE 充填剤が完全に乾燥するまで 3 ~ 5 psi の圧力を 20 ~ 30 秒間かけました。

蒸発と再溶解

1. 10 µL の 10 % HCl 溶液を各ウェルに加えました。この手順はオプションであり、許容できる再現性が得られないアンフェタミンなどの揮発性薬物に対してのみ適用しました。
2. コレクションプレートを 96 ウェルエバポレータにセットし、40 °C の窒素下で乾燥するまで蒸発させました。
3. 200 µL の再溶解溶液 (85:15 の移動相 A:ACN) または必要に応じて添加用標準溶液で再溶解しました。
4. トッププレートマットをかぶせ、ボルテックスミキサーによる攪拌、超音波処理、および遠心分離を行い、LC/MS/MS 分析のためオートサンプルにセットしました。

メソッド検証

尿中 DOA 分析用 Chem Elut S メソッドの回収率と再現性をテストしました。各バッチは、ダブルブランク 2 個、ブランク 8 個、7 濃度の標準溶液 2 セット、各濃度の QC サンプル 6 個で構成し、QC サンプルは、1 セット目の標準溶液の後と 2 セット目の標準溶液の前に測定しました。抽出前に、同位体内部標準のアンフェタミン-d₃、コカイン-d₃、およびジアセパム-d₅ を尿に 200 ng/mL でスパイクしました。

結果と考察

直線性

データ解析には、Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis ソフトウェアを使用しました。 $1/x^2$ の重み付き直線回帰適合により求めた検量線の R^2 は、すべてのターゲット薬物について 0.991 ~ 0.999 の範囲内でした。

回収率と再現性

Chem Elut S の評価では、良好な結果が得られました。その値を表 2 にまとめます。プロアジフェンを除くすべての成分について、回収率は 79.3 ~ 117.4 %、%RSD は 16 未満でした。プロアジフェンは、どの抽出法でも低い回収率を示しましたが (SLE 法および LLE 法では約 55 %)、感度および再現性は良好でした (%RSD 6.2 ~ 11.2)。また、アンフェタミン

とヘロイン (LOQ = 0.5 ng/mL) を除くすべての化合物について、0.1 ng/mL という LOQ が得られました。アンフェタミンとヘロインの LOQ が高かったのは、マトリックス干渉またはメソッド感度が原因です。

表 2. 最適化された Chem Elut S 手順による尿中依存性薬物の実験パラメータと結果

成分	LOQ (ng/mL)	キャリブレーション範囲 (ng/mL)	相関係数 (R^2)	平均 ME (%、n = 6)	スパイク濃度 (ng/mL)	平均回収率 % (n = 6)	%RSD (n = 6)
コデイン	0.1	0.1 ~ 20	0.9973	0	0.1	84.8	12.5
					1	103.4	7.1
					20	93.3	9.7
オキシコドン	0.1	0.1 ~ 20	0.9915	-8	0.1	91.3	4.3
					1	95.3	2.7
					20	92.4	1.3
アンフェタミン	0.5	0.5 ~ 20	0.9932	-3	0.5	103.1	4.0
					1	106.6	3.9
					20	98.9	5.6
MDA	0.1	0.1 ~ 20	0.9946	-7	0.1	89.6	5.5
					1	107.5	4.0
					20	96.5	4.8
ヒドロコドン	0.1	0.1 ~ 20	0.9981	-14	0.1	112.1	4.0
					1	104.7	8.7
					20	98.3	3.6
メタンフェタミン	0.1	0.1 ~ 20	0.9977	-4	0.1	102.2	7.0
					1	105.3	3.8
					20	103.3	3.9
MDMA	0.1	0.1 ~ 20	0.9979	-4	0.1	83.5	6.7
					1	89.2	2.7
					20	88.4	7.6
ストリキニーネ	0.1	0.1 ~ 20	0.9966	-8	0.1	91.1	15.7
					1	90.8	4.7
					20	90.1	3.0
フェンテルミン	0.1	0.1 ~ 20	0.9942	-1	0.1	89.6	8.6
					1	112.8	3.9
					20	101.7	5.4
MDEA	0.1	0.1 ~ 20	0.9991	-11	0.1	98.8	4.4
					1	99.9	6.2
					20	98.9	5.2
ヘロイン	0.5	0.5 ~ 20	0.9909	-9	0.5	84.5	6.3
					1	79.3	7.6
					20	86.8	4.1

成分	LOQ (ng/mL)	キャリブレーション 範囲 (ng/mL)	相関係数 (R ²)	平均 ME (%, n = 6)	スパイク濃度 (ng/mL)	平均回収率 % (n = 6)	%RSD (n = 6)
コカイン	0.1	0.1 ~ 20	0.9925	-2	0.1	93.0	7.5
					1	98.5	10.3
					20	97.6	9.7
メペリジン	0.1	0.1 ~ 20	0.9982	-5	0.1	113.1	2.6
					1	117.2	8.9
					20	107.3	7.1
トラゾドン	0.1	0.1 ~ 20	0.9981	-4	0.1	109.2	6.6
					1	109.9	11.4
					20	107.3	4.8
PCP	0.1	0.1 ~ 20	0.9944	-15	0.1	102.6	4.2
					1	101.2	11.8
					20	96.6	3.1
ニトラゼパム	0.1	0.1 ~ 20	0.9957	9	0.1	99.7	6.9
					1	109.5	14.9
					20	107.9	9.1
オキサゼパム	0.1	0.1 ~ 20	0.9914	-9	0.1	116.4	12.0
					1	105.0	15.6
					20	86.8	9.6
ベラパミル	0.1	0.1 ~ 20	0.9968	-6	0.1	93.2	6.1
					1	86.7	9.7
					20	88.9	6.6
ロラゼパム	0.1	0.1 ~ 20	0.9920	0	0.1	105.3	9.0
					1	106.8	8.5
					20	97.6	11.2
アルプラゾラム	0.1	0.1 ~ 20	0.9985	-7	0.1	117.2	9.6
					1	111.1	9.3
					20	105.8	5.1
メサドン	0.1	0.1 ~ 20	0.9957	-6	0.1	102.3	5.7
					1	98.3	8.9
					20	97.3	6.5
テマゼパム	0.1	0.1 ~ 20	0.9976	-8	0.1	117.4	8.1
					1	112.4	10.9
					20	93.5	9.8
プロアジフェン	0.1	0.1 ~ 20	0.9983	0	0.1	57.9	6.9
					1	52.8	11.2
					20	59.1	6.2
ジアゼパム	0.1	0.1 ~ 20	0.9969	1	0.1	94.3	5.7
					1	118.7	10.9
					20	111.3	5.7

メソッドおよび製品の比較

Chem Elut S と LLE および他社製の DE ベースの SLE による成分の回収率と再現性の比較も行いました (図 3)。成分の回収率は、尿に 1 ng/mL でプレススパイクした QC サンプルとポストスパイクした QC サンプルの各成分のピーク面積を比較することにより評価しました。プレススパイク QC サンプルは、ブランク尿に適宜スパイクして調製した後、開発した SLE メソッドに従って前処理しました。ポストスパイク QC サンプルは、抽出後のマトリックスブランクに標準溶液を 1 ng/mL で添加して調製しました。

DE ベースの SLE と Chem Elut S には同じ手順を使用しました。LLE に使用した前処理、サンプル、および溶媒量も同じですが、相分離のためにパストツールピペットを使用して手動で MTBE を移す必要がありました。その結果、LLE にかかった時間は SLE の 1.5 倍を超え、細かい作業に多くの労力と時間を要しました。

予測どおり、Chem Elut S では、プロアジフェンを除くすべての薬物についてきわめて優れた回収率と精度が得られました。他社製の DE ベースの SLE でも、大半の成分については許容できる回収率が得られましたが、一部の化合物の回収率は大幅に低い結果となりました。再現性は、DE ベースの SLE で特に低く、6 種類の化合物については、6 回の繰り返し分析での RSD が 20 % を上回りました。これは、DE 充填剤の保水力が一貫していないために、ウェルごとにサンプルの抽出率に差が生じ、サンプル前処理中にサンプルにばらつきが生じたためと考えられます。LLE メソッドの回収率は SLE メソッドとほぼ同じでしたが、オキシコドンおよびヒドロコドンの回収率は大幅に低くなりました。一方、Chem Elut S では、LLE および他社製の DE ベースの SLE よりも優れた回収率と精度が得られました。同様の結果が、血漿など他の生体マトリックスでも確認されています。これについては、別のアプリケーションノートで取り上げます⁵。

Chem Elut S によるサンプル前処理

Chem Elut S プレートでは、簡単な操作で迅速に、DOA に対して高い回収率と精度が得られました。Chem Elut S の合成充填剤の製造には、高いサンプル保持力、均一な充填、最適な通液性が確保されるように、細心の注意が払われています。Chem Elut S プレートは SLE に最適化されており、クリーンなプラスチック、大きなヘッドスペース容量、フルスカート、陽圧/真空が適用されるまで 60 分以上にわたり水溶性サンプルを留めておくことのできる上部スクウェアフリットを備えています。これらの機能により、特に血漿や血清などの複雑な生体サンプルにおいて、優れたデータ品質、使いやすさ、効率的なマトリックス除去 (塩や一部のリン脂質) を実現します⁵。

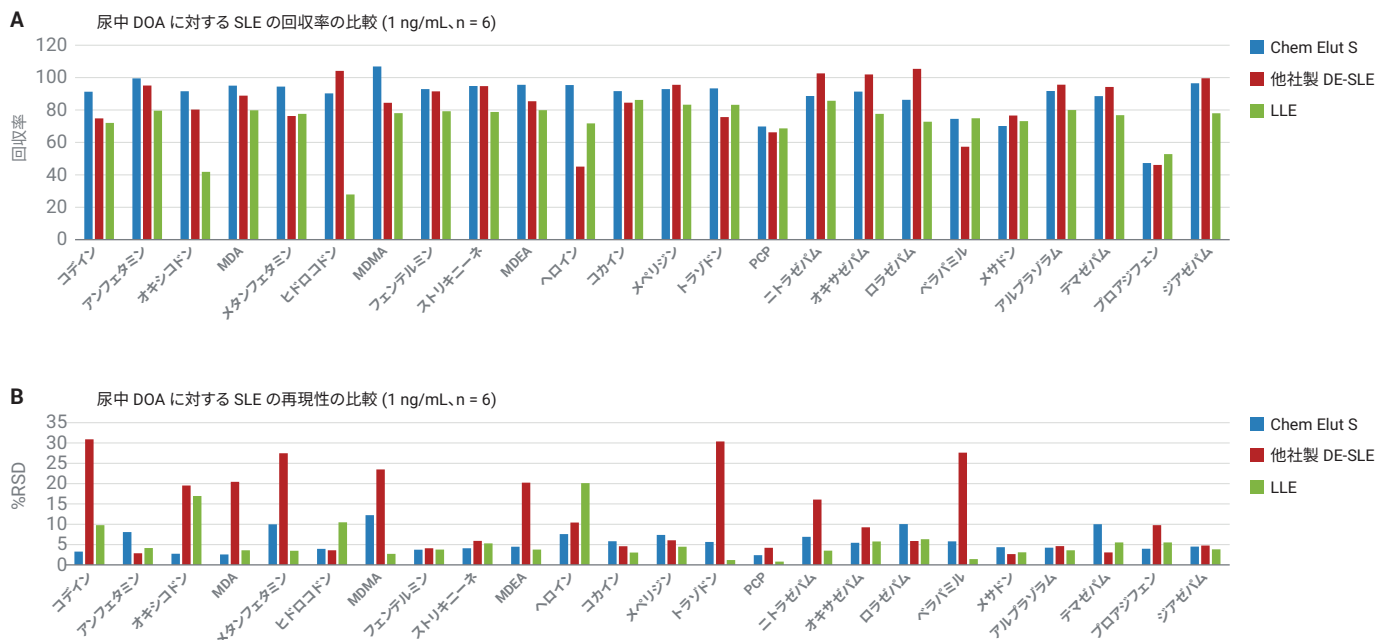


図 3. Agilent Chem Elut S、ケイソウ土 SLE、および LLE による尿中 DOA の回収率と再現性の比較

結論

Agilent Chem Elut S には、一貫性と高い保水力を備えた合成 SLE 充填剤が採用されており、DE ベースの SLE 製品よりも優れた回収率と再現性を提供します。今回開発したメソッドでは、Chem Elut S 400 µL プレートを使用することで、尿中の DOA を非常に良好な回収率と再現性で分析することができました。また、シンプルなプラットフォームにより、高速で一貫性の高いハイスループット分析が実現し、LLE のようなストレスを負うことなく、高品質の結果が得られることがわかりました。Chem Elut S は、DOA 以外にも、幅広いサンプルや成分に活用することができます。これについては、今後の技術資料で取り上げます。

参考文献

1. Eskridge, K. D.; Guthrie, S. K. Clinical Issues Associated with Urine Testing of Substances of Abuse. *Pharmacotherapy* **1997**, *17*(3), 497–510.
2. Tang, M. H.; *et al.* Simultaneous Detection of 93 Conventional and Emerging Drugs of Abuse and Their Metabolites in Urine by UHPLC-MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **2014**, *969*, 272-284.
3. Rositano, J.; *et al.* Supported Liquid Extraction (SLE) for the Analysis of Methylamphetamine, Methylenedioxymethylamphetamine and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Oral Fluid and Blood of Drivers. *Forensic Sci. Int.* **2016**, *265*, 125–130.
4. Rosano, T. G.; Ohouo, P. Y.; Wood, M. Screening with Quantification for 64 Drugs and Metabolites in Human Urine using UPLC-MS-MS Analysis and a Threshold Accurate Calibration. *J. Anal. Toxicol.* **2017**, *41*(6), 536-546.
5. Zhao, L. Quantitative Determination of a Panel of Endogenous Steroids in Human Serum by LC/MS/MS using Agilent Supported Liquid Extraction (SLE) Chem Elut S Plate. *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5994-0949EN.

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンター

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、
医薬品医療機器等法に基づく登録を行っていません。
本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに
変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2019
Printed in Japan, May 15, 2019
5994-0950JAJP

