

25P-am06S

固相抽出媒体を用いる新規な迅速スクリーニング法による薬物-金属イオン間相互作用の網羅的解析

○守岩 友紀子¹, 東海林 敦¹, 柳田 顕郎¹ (¹東京薬大薬)

【目的】生理的条件下における医薬品と金属イオンの相互作用は、医薬品の薬効、副作用、配合変化などに影響を及ぼす重要な要因であるが、その組み合わせは膨大であるため、一部の事例を除いて詳細な解析は行われていない。本研究では、各種の金属イオンをキレートさせた固相抽出媒体に薬物溶液を通液して吸着の有無を判定することで、薬物-金属イオン間相互作用を網羅的に解析できる新規な迅速スクリーニング法を検討したので報告する。

【方法】金属キレート用固相抽出スピнкаラム(MonoSpin ME, GLサイエンス)に、1) 金属イオン(Mg^{2+} , Al^{3+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mo^{5+})溶液を遠心通液(800×g, 1 min)してキレートさせてから、2) 被検物質や薬物溶液を通液し、3) 素通り液中の被検物質をHPLC/UV検出法により確認・定量することで、4) 各金属イオンと被検物質間の相互作用の有無や程度を数値化した。

【結果・考察】上記1), 2)の金属イオン濃度、被検物質濃度、溶液組成を最適化した。3)では、被検物質ごとにHPLCの分離検出条件を最適化した。4)では、金属キレートMEカラムへの吸着率(%)の算出式や、各金属イオンへの被検物質の吸着率の強度を一斉比較できる表現方法を考案した。本法は、金属錯体形成が既知の化合物(Quinolinol, Morin, Phenanthroline, Bromazepam, Tetracyclineなど)はもとより、様々な化学構造の薬物群に対して適応することができ、その結果、これまでに報告例のない様々な薬物と金属イオン間相互作用を見出したので、各事例について報告する。本法は原理的には被検物質と金属イオンの種類を問わずに一般化できる手法であるため、薬物のみならず様々な生体成分と金属イオンの相互作用解析においても有用と考えられる。