

NEW 医薬品開発のための研究支援
～ ヒトへの安全性評価 ～

アシルグルクロン酸抱合体検索試験

1. アシルグルクロン酸抱合体を*in vitro*で検出し、毒性回避に有用なデータを提供します。

カルボン酸を有する化合物において、アシルグルクロン酸抱合体が形成されると、その不安定さから転移が生じ、体外への除去が困難となるものがあります。弊社では、アシルグルクロン酸抱合体の生成率およびその1-*O*- β -グルクロン酸抱合体と異性体の生成比を*in vitro*で検出することで、毒性回避に有用なデータを提供します。

2. ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*系とLC/MS/MSを組み合わせ、迅速に有用なデータを提供します。

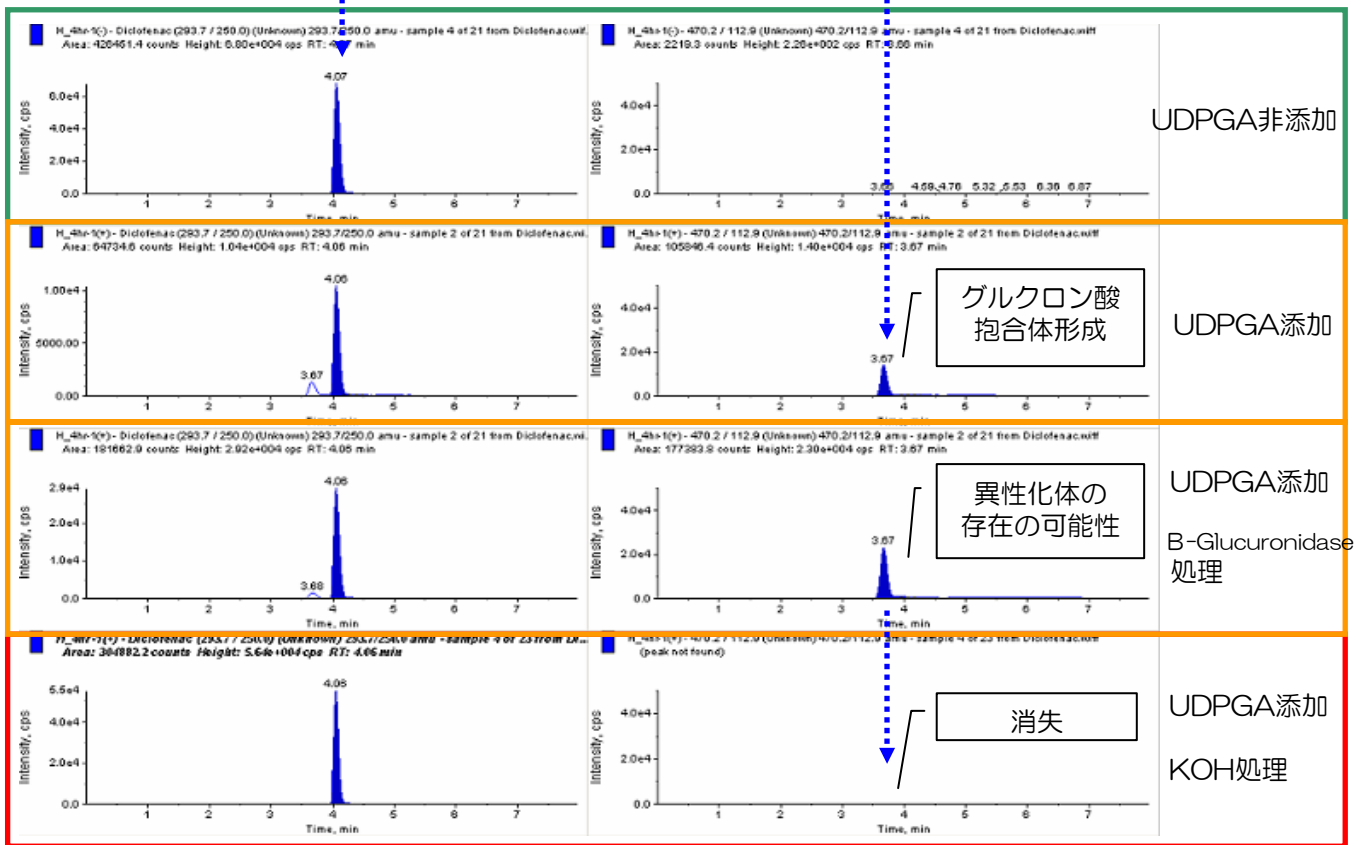
作業手順

- － 溶液調製 (HLM + 化合物 + UDPGA 添加および非添加)
- － インキュベーション (4hr)
- － 反応停止, 遠心および上清採取
- － 上清を①未処理
 - ② β -Glucuronidase 処理
 - ③ KOH 処理
- － LC-MS/MS 測定 → 未変化体量の推移よりアシルグルクロナイト生成を算出
Neutral Loss Scan (176DA) / Product Ion Scan より
MRM (Multiple Reaction Monitoring) を設定し、グルクロン酸抱合体を確認。

実施例

1. Diclofenac についての実施例

Diclofenac 未変化体



2. アシルグルクロナイドの生成率と構成比(実施例)

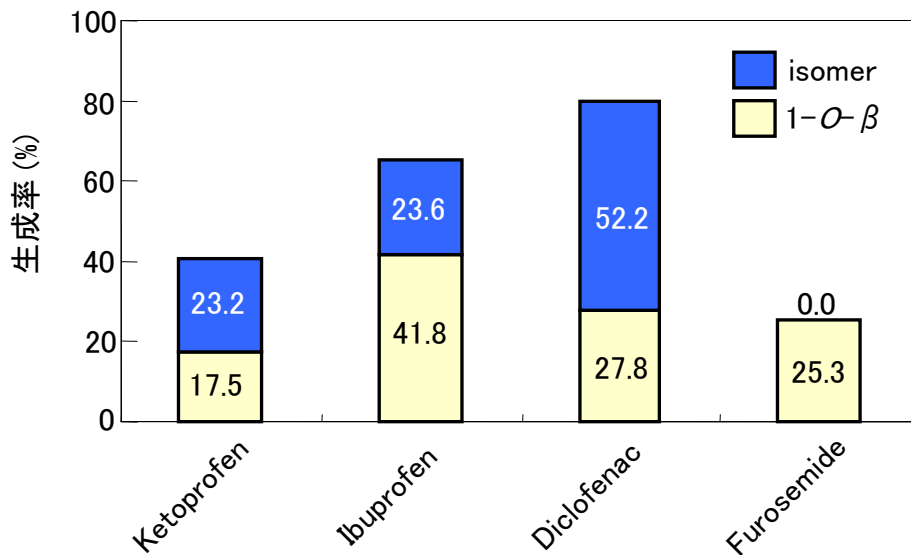


Fig. グルクロン酸抱合体生成率