

## 血中治療薬物モニタリングを可能にする卵殻を母体とした逆相充填剤の開発

(慶大理工) ○蛭田 勇樹・吉井 智夏・Daniel Citterio

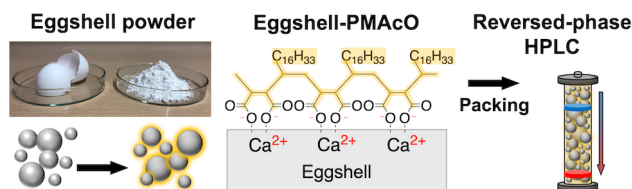
Development of a reversed-phase column packing material based on eggshell for therapeutic drug monitoring in blood (*Faculty of Science and technology, Keio University*)

○Yuki Hiruta, Tomoka Yoshii, Daniel Citterio

Octadecyl silica is most popular stationary phase in HPLC for the separation analysis. The disadvantage of silica gel used as a stationary phase of HPLC is that it is not suitable for separation of basic compounds due to the adsorption between ionized compounds and residual silanol groups on the surface. For this issues, we have developed preparative columns (Eggshell-PMaCO) based on eggshell consisting mainly of calcium carbonate modified with poly(maleic acid-*alt*-1-octadecene).<sup>1,2)</sup> Eggshell-PMaCO column was applied to the separation of neutral and basic drugs, and purification of pharmaceutical intermediates were also achieved. However, the separation efficiency was insufficient for application to analytical columns. This study focused on controlling particle size of eggshell powder for the application of Eggshell-PMaCO column to analytical use such as therapeutic drug monitoring (TDM). Finally, the column was applied to the monitoring of voriconazole, an azole antifungal, and imatinib, the first generation of molecularly targeted drug for cancer treatment in spiked whole blood.

**Keywords :** HPLC; Stationary phase; Eggshell; Amphiphilic polymer; Therapeutic drug monitoring

オクタデシル基修飾シリカゲル (ODS) は逆相充填剤として HPLC 用分析カラムとして最も汎用されている。しかし、残存シラノール基との吸着により、塩基性化合物の分離に不向きである。アルカリ移動相を用いることで塩基性化合物の効率的な分離が期待できるが、基材であるシリカがアルカリ耐性が低いという問題がある。そこで、高いアルカリ耐性を持つ炭酸カルシウムを主成分とする卵殻をポリ(マレイン酸-*alt*-1-オクタデセン) (PMaCO) で修飾した Eggshell-PMaCO 充填剤を開発した<sup>1,2)</sup>。このカラムは、中性および塩基性薬物の分離に応用でき、医薬品中間体の精製も可能であった。しかし、分析用カラムに応用するには、分離能が不十分であった。本研究では、卵殻粉末の粒子径を制御し、Eggshell-PMaCO カラムの分離能を高め、治療薬物モニタリング (TDM) への応用を検討した。その結果、全血中のアゾール系抗真菌薬のボリコナゾールおよび、がんの分子標的薬であるイマチニブの定量分析を可能にした。



1) T. Yoshii, Y. Hiruta, et al., *ACS Appl. Polym. Mater.* **2022**, 4, 6949-6957

2) 特願 2020-84901, PCT/JP2021/018442, 蛭田勇樹、持田麻衣、今井宏明、吉井智夏