

26P-pm259

プロベネシドグルクロナイドの水溶液中での安定性

○後藤 聖史¹, 栗原 健輔¹, 深倉 清正¹, 久保 儀忠¹, 八木 直美¹, 関川 彬¹
(¹北医療大薬)

【目的】ヒトに投与したプロベネシドは、尿中で大部分がグルクロン酸抱合体として排泄され、未変化体はほとんど排泄されないことが報告されている。プロベネシドグルクロナイド(PG)はアシルグルクロナイドであり、中性～アルカリ性で不安定であることが予想されるが、PGの安定性に関する報告はない。そこで、種々pHの緩衝液中におけるPGの安定性を調べた。

【方法】PGはプロベネシドを投与したヒトの尿から抽出した。PGの安定性は37℃の恒温槽中でpH1～9の緩衝液を用いて調べた。中性付近のpHにおいては、一定時間後の溶液について、 β -グルクロニダーゼ処理及び水酸化ナトリウム溶液処理を行い、生成したプロベネシドをHPLC法で定量した。

【結果】種々pHの緩衝液中でPGの安定性を調べた結果、pHが中性以上では不安定であった。pH1においては酸触媒反応によって加水分解した。pH5.5以上では塩基触媒反応によって分解した。最も安定なpHは4付近で、半減期は270時間であった。中性付近のpHの緩衝液にPGを加え、水酸化ナトリウム処理をして生成したプロベネシドの濃度は、 β -グルクロニダーゼ処理をして生成したものより高かった。

【考察】PGは、中性付近のpHで直接プロベネシドに加水分解せず、アシル転位異性体を生成した後、プロベネシドに変化するものと考えられる。また、PGは生体内のpH領域では不安定で、アシル転位異性体を生成することから、血中あるいは胆汁中での分解が予測されるため、検討が必要だと考えられる。