

# 31P1-pm125

エステルプロドラッグの小腸粘膜通過時における加水分解が吸収性に及ぼす影響とそのヒト小腸吸収性の予測

○大浦 華代子<sup>1</sup>, 副島 寿充<sup>1</sup>, 野方 良一<sup>1</sup>, 緒方 亮<sup>1</sup>, 安達 弥永<sup>2</sup>, 二宮 真一<sup>2</sup>, 今井 輝子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>積水メディカル)

【目的】我々は、膜透過性が低い Fexofenadine (FXD) の吸収性増大を目的に、Terfenadine をプロトタイプとして、ヒト小腸では加水分解されにくい肝加水解型のエチルエステルプロドラッグ E-FXD をデザインした。しかしながら、期待に反して、E-FXD のラット経口吸収性 (F) は 7% と低い値を示した。ヒト小腸とは異なり、ラット小腸では肝臓に比べて活性は低いものの E-FXD が加水分解され、小腸初回通過時の加水分解が F を低下させると考えられた。本研究では、小腸加水分解の影響を明らかにするため、ラット小腸 *in situ* single-pass 灌流法により E-FXD の吸収動態を解析した。また、ヒト小腸吸収性を予測するため、エステラーゼ阻害剤により加水分解を阻害したラット小腸における E-FXD の吸収動態を評価した。

【方法】Wistar 系雄性ラットの空腸 10cm に FXD および E-FXD を single-pass により灌流し、血管には BSA を含む緩衝液を同時灌流した。腸管および血管側の薬物量を HPLC にて定量し、定常状態における速度論解析を行った。

【結果と考察】E-FXD の見かけの膜透過係数は  $3.5 \times 10^{-3} \text{cm/min}$  と FXD の約 9 倍高く、エステル化による膜透過性の増大が確認された。しかし、E-FXD は小腸粘膜初回通過時に約 70% が加水分解され、生成した FXD は血管側に比べて 5 倍多く腸管側に移行した。ラット経口投与時の低い F は小腸での加水分解および腸管側への FXD の分泌が一因であると示唆された。一方、ヒト小腸のモデルに相当するカルボキシルエステラーゼ阻害条件下では、加水分解が 65% 阻害された。しかし、粘膜内に取込まれた E-FXD は、その高い疎水性のために細胞内に蓄積され、E-FXD の血管腔への移行性は加水分解を阻害していない時と同様であった。本発表では、Terfenadine のラット小腸 single-pass 灌流実験の結果と併せて報告する。