

# 30pmL-006

プロドラッグの吸収に及ぼす小腸粘膜代謝の影響

田中 啓一郎<sup>1</sup>, ○今井 輝子<sup>1</sup>(<sup>1</sup>熊本大院薬)

【目的】経口投与用プロドラッグの開発における最大の問題点は、小腸粘膜での代謝である。代謝生成した活性薬物の細胞内濃度が高く、受動拡散によって移行する場合、表面積の広い刷子縁膜、すなわち腸管側へ血管側より3～4倍速く移行して、プロドラッグの吸収を低下させる。本研究では、モデル活性体として *p*-アミノ安息香酸 (PABA) を選択し、3種のPABA誘導體投与後の粘膜細胞内の活性代謝物の濃度と血管および腸管への膜輸送との関係について、ラット空腸 single-pass 灌流実験により検討した。

【方法】ウイスター系雄性ラット (8週令) の小腸 (10 cm) に pH6.5 MES 緩衝液に溶解した PABA 誘導體を 0.2 ml/min の流速で灌流し、血管は pH7.4 KHBB (3%BSA 含有) 緩衝液を 2.5 ml/min で灌流した。

【結果】1) ラット小腸粘膜における PABA 誘導體の固有加水分解速度 ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  S9 protein) は、プロカイン (1.45 $\pm$ 0.32)、エチル-PABA (6.01 $\pm$ 2.69)、ブチル-PABA (25.3 $\pm$ 11.7) の順であった。2) 小腸灌流実験の結果、全ての誘導體の粘膜取込みは良好で、100%の吸収率に相当した。しかしながら、プロドラッグとして血管へ吸収される割合は、18%から 87%まで変動した。3) 粘膜内で生成した PABA 濃度 (nmol/50mg mucosa) は、プロカイン (0.43)、エチル-PABA (1.09) およびブチル-PABA (5.39) の順であり、細胞内濃度に従って、血管および小腸管腔の両側に移行した。血管への移行にはトランスポーターの関与が認められ、細胞内濃度が高いと血管移行は飽和し、血管よりも腸管腔へ移行が5倍まで増大した。以上のように、粘膜内加水分解によって生成した親薬物は、その濃度によって、プロドラッグの吸収性を向上する場合も、低下を招くこともあることが示された。