

30pmL-009

ペプチジルアレンドロン酸の合成および腸管膜透過性の評価

○坂口 理菜¹, 川原 光喜¹, 前田 紋香¹, 植村 泉¹, 窪 祐里加², 池田 浩人¹,
湯川 美穂¹, 安東 勢津子², 安藝 初美¹ (¹福岡大薬, ²福岡大理)

【目的】 現在骨粗鬆症の第一選択薬としてビスホスホネート製剤が使用されている。しかし、この製剤の bioavailability は極めて低いこと (2~3%未満) が問題となっている。そこでアレンドロン酸 (ALN) に種々のペプチドを導入した化合物 (Pep-ALN) を新規に合成し、小腸の PEPT1 トランスポーターによる ALN 吸収性向上を目指した。Pep-ALN についてラットの腸管膜透過性、Ca²⁺との結合能および脂溶性の評価等について検討した。

【方法】 ①Pep-ALN の合成: Boc 保護したアミノ酸を使用し、液相法によって6種のジペプチド合成を行った。合成した各ジペプチドと succinimide による活性エステル調製後、ALN と作用させ Pep-ALN を得た。②腸管膜透過: ラットの腸管膜を装着したフランツ拡散型セル、*in situ* 腸管還流法を用い、腸管膜を通過した ALN 及び Pep-ALN を経時的に測定した。③Ca²⁺との結合: Pep-ALN と過剰量の Ca²⁺を結合させ、遊離の Ca²⁺を EDTA で滴定し、Pep-ALN に結合した Ca²⁺の量を算出した。④Pep-ALN の分配係数 (P) の算出: 分子モデリング計算により Pep-ALN の構造を最適化し、COSMO-RS 法によって logP を計算した。

【結果・考察】 ①収率 18~73%で Pep-ALN を得た。各 Pep-ALN は ¹H-NMR 及び MS で確認した。②Pep-ALN は ALN に比べ腸管膜の透過量が 5~8 倍増大した。③Pep-ALN は ALN と同様 Ca²⁺と 1:1 で結合することが判明した。④logP の計算値より、Pep-ALN の脂溶性は ALN より大きいことが判明した。