

26PA-am003

カチオン性両親媒性薬物 (CAD) の人工脂質膜への分配特性と膜透過性

○金井美佳¹, 川森めぐみ¹, 越智裕美子¹, 吉田まゆ子¹, 喜里山暁子¹, 伊賀勝美¹ (同志社女大薬)

【目的】フルボキサミン (FLV : pKa 9.2) やタクリン (TAC : pKa 8.9) などのカチオン性両親媒性薬物 (CAD) は、消化管管腔内液 (pH5~7) や血液 (pH7.4) では殆どイオン解離した状態で存在する。しかし消化管からの吸収性は良好で、肝などへの分布は異常に大きく (FLV の推定 Kph = 900)、生体内移行の必須条件である生体膜透過は pH 分配仮説 (単純拡散) からは大きくずれることが指摘される。CAD 分子がいろいろな pH 環境下で生体膜にどのように分布し、また供与側 (D) と受容側 (A) で pH の異なりに依存した薬物の濃度勾配がどのようにして形成されるかは不明である。そこで人工脂質膜への分配および膜透過を測定することにより、それを調べた。【方法】Parallel Artificial Permeability Assay (PAMPA) 用の人工脂質膜 (PC/oil/PC tri-layer、面積 0.3cm²、BD 社製) を用いた。FLV および TAC の他に、プロプラノロール (PRO : pKa 9.6) およびイミプラミン (IMP : pKa 9.2) を用いた。D 側 (0.25mL) および A 側 (0.15mL) の pH (5~8) (6 段階) はリン酸緩衝液 (生理的浸透圧) を用いて調製した。分配平衡後 (24hr) の薬物濃度は HPLC にて定量した。【結果および考察】FLV、TAC、PRO および IMP の脂質膜への分布はそれぞれ平均 49%、26%、93% および 95% で、FLV および TAC は膜への分布率が小さい分、膜透過率が大きく、D 側の pH が高いほど、また A 側 pH が低いほど透過率は上昇した。一方 PRO および IMP は脂質膜によく留まり、透過率は小さく、透過に対する pH の影響は FLV や TAC と逆の結果を示した。4 種類の CAD は pKa は類似しているものの、脂質との親和性に差があり、FLV や TAC は膜透過の点ではより好ましい特性であることが示された。