

27AB-pm003

有機酸の pH 依存的な人工脂質膜への分配性と膜透過性（カチオン性両親溶性薬物との比較）：pH 分配仮説からの解離

○日域 由梨¹, 鈴木 あおい¹, 木村 峻輔¹, 喜里山 暁子¹, 伊賀 勝美¹ (¹同志社女大薬)

【目的】プロプラノロールやイミプラミンなどのカチオン性両親媒性薬物 ($pK_a = 9.5$) は小腸管腔内液中 ($pH = 5 \sim 7$) や血中 ($pH = 7.4$) では、ほとんどがイオン解離し、従来の pH 分配仮説からは、それらの薬物の消化管吸収性や組織分布特性を説明できない。人工脂質膜からなる膜透過性の評価 (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay: PAMPA) を用いて行った実験結果 [donor (D) および acceptor (A) の pH を $5 \sim 8$ に変化] からは、これらの薬物はイオン解離した分子が脂質中の酸性リン脂質と複合体を形成して、脂質膜中に分配し、分配後は濃度勾配に従い膜から反対方向に拡散透過する機構が推察された (薬学会 135 年会)。そこで本研究においては、酸性薬物についても、同様の現象が起きていないかを調べる目的で、ジクロフェナック (DIC, $pK_a = 4.15$) およびイブプロフェン (IBU, $pK_a = 4.85$) について、D および A 中の pH を段階的に変化させて膜分配および透過性を調べた。【方法】PAMPA (面積 0.3cm^2 , BD 社製) を用いた。D 側 (0.25mL : 薬物濃度, $4\mu\text{g/mL}$) および A 側 (0.25mL) の pH ($5 \sim 8$: 6 段階) はリン酸緩衝液を用いて調製した。分配平衡後 (24h) の薬物濃度は HPLC にて定量した。【結果および考察】D および A 側の pH をいずれも 7.0 としたときの DIC および IBU の D 側から A 側への移行量 (膜透過量) はそれぞれ約 25% および 30% となり、D 側の pH を高めた場合、あるいは A 側の pH を下げた場合には、移行量が低下する結果を示した。従来の pH 分配仮説による pH 依存的透過プロファイルと比較すると pH は約 2 単位高 pH 側にシフトしていることが示され (塩基性薬物では 3 単位低 pH 側にシフト)、これらの酸性薬物においても何らかの膜脂質とイオンペアを形成に膜に取り込まれ、拡散透過する機構が推察された。