

# 27PB-am163

## Dissolution & artificial membrane permeation assay (DAMPA) を用いた二価カチオン併用後のノルフロキサシン吸収挙動の解析

○八木 繁典<sup>1</sup> (<sup>1</sup>塩野義製薬 CMC 研究本部)

<目的> 経口投与後の薬効ポテンシーを最大化する製剤設計を行うには、創薬段階において吸収率や食事の影響、更に添加剤・併用薬の影響を予測する必要がある。そこで今回、経口吸収性に及ぼす併用薬の影響を考察するため、制酸剤やミネラルとの相互作用により吸収性の低下が報告されている経口抗菌剤・ノルフロキサシン（以下 NFX と略す）をモデル薬物として、溶出過程を組み込んだ人工膜透過系（Dissolution & Artificial membrane permeation assay ; DAMPA）を新たに構築し、二価カチオン共存化における NFX 吸収制御因子の解析を実施した。

<方法> DAMPA のデバイスには、in vitro 皮膚透過性試験で汎用されている垂直型拡散セル（フランツセル）を用いた。ヒト小腸膜に対する透過性（ $P_{\text{eff}}$ ）が報告されている既存薬（18 検体）を用いて、DAMPA による膜透過性のバリデーションを実施した。溶出相には、pH6.5 PBS および二価の金属塩（ $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ）を pH6.5 PBS に添加した液を用いた。絶食下におけるヒト小腸（573 mL ; GastroPlus・生理学的パラメータを使用）および DAMPA 溶出相（30 mL）の容量比から、NFX および各塩の添加量は臨床試験時の 1/20 用量とした。

<結果・考察> DAMPA 膜透過性と  $P_{\text{eff}}$  との間には良好な相関関係（ $R^2=0.754$ ）が認められた。DAMPA 吸収率（% of dose, 3 時間後）は  $\text{ZnSO}_4$ ,  $\text{FeSO}_4$  および  $\text{MgCl}_2$  存在下でそれぞれ 58%, 43% および 12% に低下、臨床試験（44%, 45%, 10% ; 尿中排泄率）と同様、マグネシウムによる相互作用が最も大きかった。また、各種物性パラメータの比較から、制酸剤（Maalox）およびマグネシウム乳（Milk of Magnesia）併用による NFX の吸収低下には、マグネシウムとのキレート形成による溶解性および膜透過性の低下が寄与していると推察された。