

27PB-am165

Dipyridamole のラット経口吸収に及ぼす過飽和の影響

○神田 真由美¹, 河合 幸紀¹, 小林 英夫¹ (¹第一三共 RD ノバーレ)

【目的】過飽和現象と消化管内環境因子との関連性を把握することは、薬物の経口吸収性を予測する上で重要である。今回、消化管内 pH 変化に着目した過飽和評価技術を用いて、ラット経口吸収における過飽和の影響について検討した。モデル薬物として、塩基性薬物の dipyridamole を用いた。

【方法】過飽和評価: Sirius 社製滴定装置 T3 の GI Dissolution 機能により評価した。100、200 及び 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の各濃度における過飽和状態について、溶媒に小腸シミュレート液等を用いて検討した。

経口吸収性評価: 過飽和評価と同濃度の溶液を投与し、ラット PK 試験を実施した。

【結果および考察】ラットでは、投与量の増加に対して血中曝露量が頭打ちとなり、高投与量ではバラツキも大きかった。GI Dissolution より、高濃度溶液において析出による著しい濃度低下が認められた。血中曝露量及び溶解量に関連するパラメータ間に良好な相関が認められたことから、血中曝露の非線形性及びバラツキは、消化管内での析出に起因したものと推測した。以上、消化管内 pH 変化に伴う過飽和評価は、経口吸収性および消化管内挙動の予測に有用であることが示唆された。