

ポリビニルアルコールのラット及びマウスにおける 薬物速度論と体内分布

金尾義治、橋濱詩織、柿木充史、田中哲郎、中野貴透、池田有香

Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 20 (6) 435-442 (2005)

Pharmacokinetics and Biodisposition of Poly(vinyl alcohol) in Rats and Mice

Yoshiharu Kaneo, Shiori Hashihama, Atsufumi Kakinoki, Tetsuro Tanaka,
Takayuki Nakano, and Yuka Ikeda

ABSTRACT : Poly (vinyl alcohol) (PVA) of various molecular weight (MW=10,560-116,600) was successfully labeled with fluorescein isothiocyanate isomer I (FITC) according to the method of de Belder and Granath. A high-performance size-exclusion chromatographic procedure was developed for the quantitative analysis of FITC-labeled poly(vinyl alcohol) (F-PVA) in biological samples. F-PVA (80 K) disappeared slowly from the blood circulating according to the first-order kinetics ($t_{1/2}=7$ h) after intravenous injection to rats. A dose-independent behavior of F-PVA (80 K) was observed in the blood circulation, in the tissue distribution and in the urinary and fecal excretions. This suggested that PVAs are eliminated exclusively by the mechanisms that do not involve saturable transport processes. Furthermore, it was found that PVAs are very stable in the body because no degradation product was detected in the urine and feces. ^{125}I labeled poly (vinyl alcohol) (^{125}I -PVA) was prepared by introducing tyramine residues to the hydroxyl groups of PVA molecules by the 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) activation method. ^{125}I -PVA (80 K) was retained in the blood circulation for several days after intravenous injection to mice. Although the tissue distribution of PVAs was small, a significant accumulation into the liver and the spleen was observed. Fluorescence microscopic examination of paraffin section of the liver revealed that F-PVA (80 K) was endocytosed by the liver parenchymal cells. ^{125}I -PVA (80K) captured by liver was slowly transported *via* the bile canaliculi and gall bladder to the intestine and excreted in the feces. It was suggested, therefore, a long time is necessary for ^{125}I -PVA (80K) to be excreted perfectly from the body.

抄録 種々の分子量のポリビニルアルコール (PVA, 分子量 10,560 から 116,600) を de Belder と Granath の方法に従って、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) によって標識した。高速排除クロマトグラフィーによる生体試料中の FITC 標識ポリビニルアルコール (F-PVA) の定量法を開発した。F-PVA (80 K) はラットへ静注後、循環血中から 1 次反応速度論に従ってゆっくりと消失した。F-PVA (80 K) では循環血中、組織分布並びに尿中及び糞中排泄に関して投与量依存性が観察された。PVA 類は主に飽和性を含まないトランス

ポートシステムの機構により消失していることが示唆された。さらに、尿中や糞中に分解産物が検出されなかったことから、PVA類は生体中で安定であると考えられた。1,1'-カルボジイミダゾール(CDI)活性化法によりPVAの水酸基にチラミン残基を導入することで、¹²⁵I標識したポリビニルアルコール(¹²⁵I-PVA)を調製した。¹²⁵I-PVA(80 K)はマウスへ静注後循環血中に数日間残存した。PVA類の組織分布は少なかったが、肝並びに脾への顕著な蓄積が観察された。肝のパラフィン切片を蛍光顕微鏡で観察したところ、F-PVA(80 K)は肝の実質細胞へエンドサイトーシスされることが明らかとなった。肝によって捕捉された¹²⁵I-PVA(80 K)は、胆細管と胆嚢を介してゆっくりと輸送され、糞中に排泄された。したがって、¹²⁵I-PVA(80 K)では体内から完全に排泄されるためには長い時間が必要であることが示唆された。