

The Plasma Pharmacokinetics of R-(+)-Lipoic Acid Administered as
Sodium R-(+)-Lipoate to Healthy Human Subjects.

健康な人の被験者へナトリウム塩として投与されたリポ酸R体の
血漿中の薬物動態

David A. Carlson; Anthony R. Smith, PhD; Sarah J. Fischer;
Karyn L. Young; Lester Packer, PhD

要約

背景：

ラセミ混合物の R/S-(+/-)- α リポ酸 (rac-LA) は臨床でさまざまな疾患モデルで用いられてきている。

リポ酸ラセミ体及び天然型のリポ酸 R 体 (RLA) は抗酸化剤として市販され、栄養補助食品として広く利用されている。

リポ酸ラセミ体ナトリウム塩 (NaLA) あるいはリポ酸ラセミ体カリウム塩 (KLA) はリポ酸の水溶性を改善する為に用いられてきている。

研究の論拠：

老化及び老化関連疾患のインビトロ及び動物の幾つかのモデルで、リポ酸塩の経口溶液が老化関連の変化を正常化し若い動物の状態にする事に効果が有ると証明されている。他のモデル並びに研究で、天然に生ずるアイソマーであるリポ酸 R 体がりポ酸ラセミ体に勝っている事が証明されている。

これにも関わらず、 α リポ酸 R 体の薬物動態は人では十分に明らかにされていない、そして動物モデルで用いられた濃度がインビボでも実現されるか否かは判っていない。ポリマー化する傾向により α リポ酸 R 体は比較的不安定で水溶性が劣っており、吸収が悪くバイオアベイラビリティが低い。

予備研究で安定性とバイオアベイラビリティがりポ酸 R 体をナトリウム塩 (NaRLA) に変換し前もって水に溶解する事により改善される事が証明された。

現在の研究では本研究室の以前の知見を延長しそしてリポ酸 R 体ナトリウム塩を投与された 1 2 人の健康な成人被験者の 600mg の経口投与に対する薬物動態データを紹介する。

更に、一人の被験者で一回投与に比較して三回連続投与の効果を試験し、血漿最大濃度 (Cmax) 及び血漿濃度対時間カーブ下の面積 (AUC) が動物試験及び人の静脈内注射での Cmax 及び AUC と比較出来るか否かを調べた。

方法：

血漿中のリポ酸 R 体は公表されている方法を修正して蛋白質から分離された。標準曲線は、エタノールに溶解しリン酸バッファー生理食塩水 (PBS) で希釈された既知濃度のリポ酸 R 体を個々人のベースラインの血漿それぞれに添加して作られ、蛋白質結合における個々人の差を明らかにし血漿蛋白質の変性を防止した。

リポ酸 R 体血漿含量は高速液体クロマトグラフィー (electrochemical/coulometric detection) (HPLC/ECD) を用いてパーセントリカバリーにより測定された。

結果：

予備的研究から予想された如く、リポ酸 R 体 Na 塩はポリマーになり難く、水に完全に溶解し、リポ酸 R 体あるいはリポ酸ラセミ体より有意に高い Cmax と AUC 値を示し、最大濃度に達する時間 (Tmax) 及び T1/2 を減少させた。

Cmax と AUC を有意に高める為に、リポ酸 R 体 600mg (Na 塩として) を 15 分間隔で 3 回投与し、緩慢な点滴 (20 分) の場合の血漿濃度に類似の血漿濃度を達成出来る。

これは最高の達成可能な血漿濃度に於いてすら、未結合のリポ酸 R 体はごく僅かである事を報告する最初の研究である (Alten Med Rev 2007; 12(4): 343-351)。

David A. Carlson - Organic chemist; Co-founder and Director of Research and Development, GeroNova Research, Inc., a company specializing in R-lipoic acid production; featured speaker on R-lipoic acid and metabolites, International Lipoic Acid Conference, March, 2008.

Correspondence address: GeroNova Research, Inc., 4677 Meade St, Richmond, CA 94804

Email: david@geronova.com

Anthony R. Smith, PhD - doctorate and post-doctoral work at Linus Pauling Institute; analytical chemist, QC/QA, GeroNova Research, Inc.

Sarah J. Fischer - Licensed phlebotomist; laboratory coordinator, GeroNova Research, Inc.

Karyn L. Young - Co-founder, President, and coordinator of human clinical trials, GeroNova Research, Inc.

Lester Packer, PhD - Department of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Southern California, Los Angeles; leading authority on the role of antioxidants in clinical medicine; widely published author on lipoic acid biochemistry and pharmacology; co-organizer of the International Lipoic Acid Conference; Santa Barbara CA, March 12-15, 2008.

緒言

α -リポ酸のラセミ混合物、RS-(+/-)- α -リポ酸 (rac-LA) は、アマニタマッシュルーム中毒¹、糖尿病性神経障害²、メタボリックシンドローム³、口腔内灼熱症候群^{4, 5}、末梢動脈障害⁶、及び種々の皮膚⁷及び肝臓の病気⁸⁻¹⁰の治療の如く臨床上で治療応用に用いられて来ている。

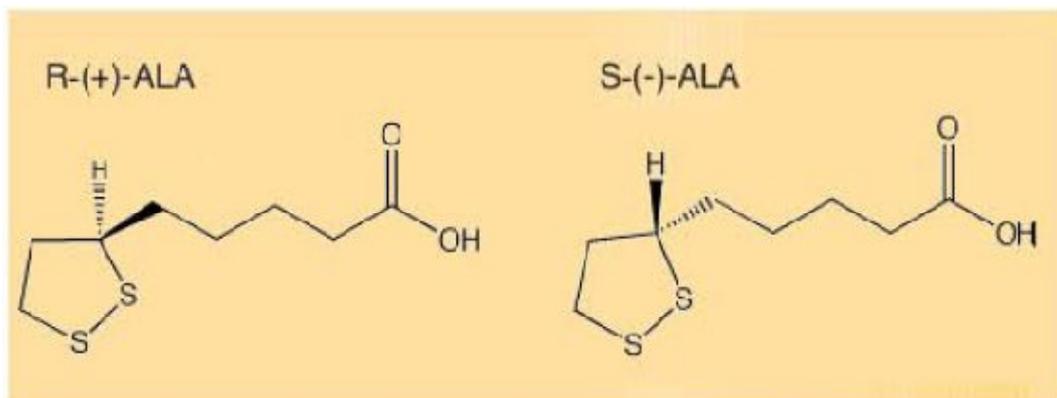
リポ酸ラセミ体と天然型のリポ酸 R 体 (RLA) は食物抗酸化剤として市販されている栄養補助食品として広く利用されている^{11, 12}。

種々のモデルに於ける前向きな結果に基づき、リポ酸 R 体はアルツハイマー病¹³及びパーキンソン病¹⁴の予防と治療に薦められて来ている。

構造的にリポ酸 (LA) は中鎖 (C₈) 脂肪酸で C₆ と C₈ に硫黄原子を有する。

C₆ 炭素はキラルなので、リポ酸には二つのエナンチオマー、言い換えると立体異性体が存在する：R-(+)-リポ酸及びS-(-)-リポ酸(SLA) (図-1)。

図-1 R-(+)-リポ酸とS-(-)-リポ酸の分子構造図



両者の絶対配置 (R 及び S) を示す三次元分子構造図で、それらは鏡像で逆の光学活性 (+) 及び (-) を有し、インピボでレセプター、トランスポーター、シグナル伝達分子、蛋白質あるいは酵素と、一つのアイソマーがその鏡像体とどの様に異なって反応するかを概念化するのに有効である。リポ酸R体のみが天然に存在しリポ酸のユートマー型である。

弱酸の塩 (pKa LA (COOH)=4.76-5.3)¹⁵ は対応する遊離酸より水への溶解性並びに吸収性がより高い事が充分証明されている¹⁶。

それ故、比較的疎水性の医薬品あるいは栄養物を塩として与える事が出来るならば、その溶解度が高められそして溶解と吸収が改善されるであろう。

リポ酸R体のバイオアベイラビリティは限られているが、リポ酸R体ナトリウム塩のバイオアベイラビリティは高められるはずである。

リポ酸R体塩は胃の酸性pHで再び遊離酸に戻され、そこで急速な吸収が始まる。

続いて遊離酸は十二指腸の近接部分でより強く吸収される；それに対してリポ酸遊離酸(LA)は腸のよりアルカリ側のpHをよりゆっくりと通過する間で吸収されるが速度がより遅くそして吸収効率がより低い^{17, 18}。

アルカリ金属塩 (ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類塩 (バリウム、カルシウム及びマグネシウム)、アミノ酸塩 (アルギニン、リジン、メチオニン、クレアチン)、天然アミン/アミド (ニコチンアミド、ピリドキサミン) 及びリポ酸のトロメタミン

(tris あるいは 2-amino-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol) のような合成アミン塩が全て合成されている。

しかしながらトロメタミンを除いては人での薬物動態(PK)値は知られていない¹⁷。

リポ酸を利用する全ての知られている生体系はもっぱらリポ酸R体を用いている¹⁹。リポ酸S体 (及びリポ酸S体を含む製品、たとえばリポ酸ラセミ体) は一般に毒性は無いと考えられているが、医薬品及び健康補助食品中での存在は単に光学不活性な製造工程によっている。

インビトロと動物モデルからの明白な毒性のエビデンスは不足しているにも関わらず、リポ酸S体はリポ酸R体により高められる特定のマーカの活性に拮抗しあるいはリポ

酸 R 体の競合阻害剤として働いている徴候が見られる²⁰⁻²⁸。

リポ酸の個々のエナンチオマー（リポ酸 R 体、リポ酸 S 体）及びリポ酸ラセミ体は薬理学的には異なっている様であり^{17, 23, 28-33}、薬物動態状況もそれぞれ異なっている^{17, 34}。

インビボで十分明らかにされていないが、外部から投与されたリポ酸 R 体は、動物及び人での使用に対してリポ酸のユートマー型（生理学的にそして治療上で優れたアイソマー）である徴候が見られる^{11, 17, 35}。

これらのモデルでのリポ酸 R 体の優位性にも関わらず、個々のエナンチオマー及び対応するアルカリ金属塩の基礎的薬物動態パラメーターは人では特性が明らかにされていない。

リポ酸の単独のエナンチオマーに対して報告されている薬物動態値は驚くほど少ない。総合的な文献検索により八つの文献が明らかになり、人の血漿最大濃度値（Cmax）が広い範囲で変動し、エナンチオマーとして純粋なりポ酸 R 体に対して（1000mg 当たり 0.4 及び 1.15mcg/mL）^{34, 36-39}あるいはリポ酸 R 体（トロメタミン塩）の 300mg 及び 600mg に対して 5 及び 10mcg/mL（ $\sim 25-50 \mu M$ ）^{17, 19, 40}である。

同一研究者による一つ論文、総説及び特許のみが一人の治験者に対する同一の部分的濃度対時間曲線を提供している^{34, 37, 38}。

リポ酸 R 体トロメタミン塩を含有する 604mg 錠を用いた人での試験が行われそして博士論文で報告されたが、それは専門家による査読（peer review）あるいは公表もされなかった¹⁷。

今日まで、リポ酸 S 体（単一のエナンチオマーとして）の人での薬物動態値に関する報告は無い。

Hermann 等は前もって水に溶解された塩として投与されたリポ酸ラセミ体 200mg のバイオアベイラビリティが増加する事を証明した⁴¹。

この試験は又リポ酸 R 体の薬物動態値がリポ酸 S 体のそれよりほぼ 50%高い事を証明した⁴²。

Krone はリポ酸 R 体がリポ酸 S 体無しで経口水溶液の形で投与された時、ラットの Cmax と曲線下の面積（AUC）値が増大する事を証明し¹⁷、リポ酸 S 体が経口投与リポ酸 R 体の吸収を阻害しているかもしれない事を示唆していた。

現在の研究で、リポ酸 R 体ナトリウム塩の投与形態で Cmax 及びバイオアベイラビリティ（AUC として測定）が増加する事が予想された。

材料、方法及び研究計画

化学品と試薬

リポ酸 R 体ナトリウム塩は合成されそして GeroNova Research Inc.（カリフォルニア州、リッチモンド）で評価された。

リポ酸ラセミ体に対する USP 法を用いて HPLC 分析がなされた。

出発物質のリポ酸 R 体とリポ酸 R 体ナトリウム塩がクロマトグラフィー、偏光分析法、質量分析（MS）、及び核磁気共鳴で分析され化学的及び鏡像異性体の純度が測定された（両者とも 99.5%より大きかった）。

リポ酸 R 体参照標準は製造され精製された、そして鏡像異性体純度はキラル HPLC/MS

および偏光分析法で評価され、研究を通じて分析標準として用いられた。
分析試薬グレードのアセトニトリル、メタノール及びリン酸は GFS Chemicals (オハイオ州、コロンバス) から購入した。
水溶液は逆浸透圧処理し蒸留した水 ($>=18M\Omega$) を用いて調整された。
リポ酸抽出及び回収実験最適化用のコントロール人血漿は Bioreclamation Inc., Hicksville, NY から購入した。

装置とクロマトグラフィー

HPLC/ECD を用いての本研究室での予備試験で、ベースライン ($\sim 0.05\text{mcg/mL}$) から 45mcg/mL ($\sim 225\ \mu\text{M}$) までのリポ酸 R 体の血漿濃度を迅速に検出し、定量出来る事が判った⁴³。

Hewlett Packard (HP 1050 シリーズ HPLC システム) を HP オートサンプラーと共にクロマトグラフィー分離に用いた。

標準品、血漿抽出物及び添加された血漿抽出物中のリポ酸 R 体が Sen 等の方法で測定された⁴⁴。

リポ酸 R 体は Phenomenex Gemini (Torrance, CA) 及び Vydac (National Analytical Instruments; San Rafael, CA から購入) C18 分析カラム (4.6x250mm) で、大気温度で分離された。

移動相は 50mM リン酸緩衝液:アセトニトリル:メタノール (50:30:20)、pH 2.7、で流速は 1mL/分であった。

リポ酸 R 体は ESA Coulochem II multi-electrode detector (ESA, Inc; Chelmsford, MA) を用いて、次の設定条件で検出された: guard cell, 0.90mV; electrode 1, 0.40mV; electrode 2, 0.85mV.

データは HP ChemStation ソフトウェアを用いて得られた。

標準溶液及び検量線

リポ酸 R 体の標準原液はエタノール-水 (1:1) 中で 10mg/mL で調整されそして -20°C で保管された。

LC システム検量の為に適切なワーキングストック希釈液が毎日新たに調整され ($100, 50, 10, 5, 1, 0.1, 0.01\ \text{mcg/mL}$) そして液体クロマトグラフィー (LC) システムに注入された。

認証されたリポ酸 R 体標準品でシステムを検量後、リポ酸 R 体血漿抽出物は個々の被験者のベースライン血漿から回収されたリポ酸 R 体から確定されたリポ酸 R 体の曲線と比べて定量された。

血漿には 0.5, 1, 10 及び 50mcg/mL のリポ酸 R 体 (最終濃度) が添加された。

被験者、処置、サンプル調整

被験者には情報が与えられ、研究に先立って同意書を書面で得た。
被験者は処方薬を摂取していなかったし内科疾患で治療も受けていなかった。
被験者 12 人のうち 7 人は既にリポ酸 R 体ナトリウム塩あるいはリポ酸 R 体とジヒドロリポ酸 R 体 (R-DHLA) の常用者であったそして個々人のビタミン及び栄養補助食品のプログラムに従っていた。

リポ酸ラセミ体は蓄積せず、あるいは以降の薬物動態結果に影響しない事を示している以前の試験に基づいて、リポ酸 R 体に対する 3 日間のウォッシュアウト期間が適切と考えられた^{4,5}。

被験者は試験の前の 3 日間アルコールあるいは栄養補助食品を摂取する事を避けるよう指示された。

血糖が Onetouch Ultra glucose monitor を用いてリポ酸 R 体試験の各々の時点でチェックされた。

被験者は吐き気を感じる事を減らすために、軽食の 3-4 時間後に、200mL の精製水に溶解されたリポ酸 R 体 600mg (リポ酸 R 体ナトリウム塩、リポ酸 R 体換算) を摂取した。

予備的な研究により、このことがリポ酸 R 体の血漿濃度には何ら悪影響を及ぼさない事が明らかになった (データは未公開)。

1 回の 600mg 投与に加えて、同一の被験者に於いて単回投与に比べての三回投与の Cmax 及び AUC に及ぼす効果を究明する為に、最初の 600mg 投与に続いて 2 週間のウォッシュアウト後、被験者 3 はリポ酸 R 体 600mg の 3 回投与を受けた (0 分、15 分、30 分)。

全血サンプルが 12 人の被験者 (表-1) から 9mL のナトリウムあるいはリチウムヘパリン真空チューブに種々の時点で (0-60 分、5 分毎、そしてそれから 30 分毎、90 分あるいは 120 分まで) 採取された。

表-1 被験者：身体データ

	n	Mean BMI	Mean age	Mean blood glucose (mg/dL)
Women	4	20.7	48.3	92.3
Men	8	24.6	45.1	94.7
All subjects	12	23.3	46.2	93.5

サンプルは溶血を防ぐために氷水中 (-4°C) で 25 分間冷却されそして 4000RPM で 12 分間遠心分離された。

血漿は分離されそして各々の被験者のベースライン血漿が較正標準を作るために用いられた。

結合していない (遊離の) リポ酸 R 体濃度が直ちに測定された。

血漿サンプルの残りは使用迄凍結された。

各々の血漿サンプルの三回の抽出物が調整されそして LC により繰り返し分析がなされた。血糖は各々の時間点で測定された。

抽出と回収

血漿蛋白質からリポ酸 R 体及びジヒドロリポ酸 R 体を分離する文献記載の幾つかの方法が抽出/回収効率に関して評価し試験された^{17, 43, 46, 47}。

遊離リポ酸 R 体が Amicon Cenrifuge micro-partition フィルターカートリッジ (分子量分画、30000) を用いて血漿から分離された⁴⁸。

全リポ酸R体は、血漿サンプルをLC移動相中でボルテックスし、37-40°Cで15分間定温放置そして遠心分離し沈澱蛋白質をペレット化する事により抽出された。

上澄みがLC分析に用いられた。

リポ酸R体血漿タンパク質結合での個々の変動を明らかにする標準曲線を作成する為に、リポ酸R体標準品が種々の濃度（上記参照）で各々の被験者のベースライン血漿サンプルに添加された。

リポ酸R体ワーキングストックの適切な希釈はリン酸緩衝液生理食塩水（PBS）でなされ、血漿タンパク質に結合する添加されたリポ酸R体のエタノールにより誘起される人為的な変性を防いだ。

確認されたリポ酸R体参照標準品がエタノール：水（1:1）に溶解されそしてさらに血漿に添加する前にPBSで希釈された。

血漿に導入された最終エタノール濃度は0.01%以下に保もたれた。

添加された血漿サンプルは37°Cで1分間ボルテックスされ、室温で15分冷却されそして移動相で未知の血漿サンプルと並行して抽出された。

ベースライン血漿サンプルに添加されたリポ酸R体（0.5-50mcg/mL）の抽出効率はこの方法を用いて84-96%の範囲であった。

ベースライン血漿添加—抽出サンプルのセットが各々の人に対して作成されそして各々の被験者の未知の血漿サンプル中のリポ酸R体の定量に使われた。

薬物動態分析

血漿中のリポ酸R体のC_{max}と最大濃度に対応する時間（T_{max}）が生データから得られた。

非コンパートメント分析を用いて薬物動態パラメーターを推定する薬物動態ソリューションソフト（Montrose, CO）を次のデータ計算に用いた。

AUCは台形総計を用いて計算されそして検体の相対バイオアベイラビリティを表している。

最終除去フェーズの血漿半減期（T_{1/2}）はT_{max}から最終の定量可能な時点までのデータに基づいて計算された。

結果

ベースライン濃度のリポ酸R体（検出限界 \sim 50-250ng/mL）はChen等の方法の修正法を用いて血漿蛋白質から移動相で分離する事により検出出来た^{4,6}。

以前の研究では、リポ酸ラセミ体は血液あるいは組織中に蓄積しない事が示されているが、現在の研究ではベースラインのリポ酸はリポ酸R体とジヒドロリポ酸R体の混合物の常用者である被験者においてのみ、3日間のウォッシュ期間の後ですら

0.05-0.25mcg/mLの濃度で検出された。

二人の被験者での予備研究に於ける血漿濃度—時間曲線の解析により、純粋な600mgのリポ酸R体のC_{max}及びバイオアベイラビリティ（AUCで測定）は低く、同重量のリポ酸ラセミ体に比べて有意に低い事が明らかになった^{4,3}。

予備研究は最初の公表されたリポ酸R体ナトリウム塩に対する薬物動態値であった。

男性被験者に於けるリポ酸R体ナトリウム塩に対するC_{max}及びAUC値はリポ酸R体よりそれぞれ25.86倍及び3.3倍高かった。

女性の被験者では、リポ酸R体ナトリウム塩に対する Cmax 及び AUC 値はリポ酸R体純品よりそれぞれ 17.9 倍及び 2.67 倍高かった^{4,3}。

リポ酸R体 (100mg: 一般に栄養補助食品で見られる量) では、恐らく吸収が悪いので、ベースラインと殆ど区別出来なかった (データは示されていない)。

予想された如く、リポ酸R体は前もってナトリウム塩を溶解して使用する事により 1 2 人全ての被験者で Cmax 及び AUC 値が有意に増加した (図-2; 表 2)。

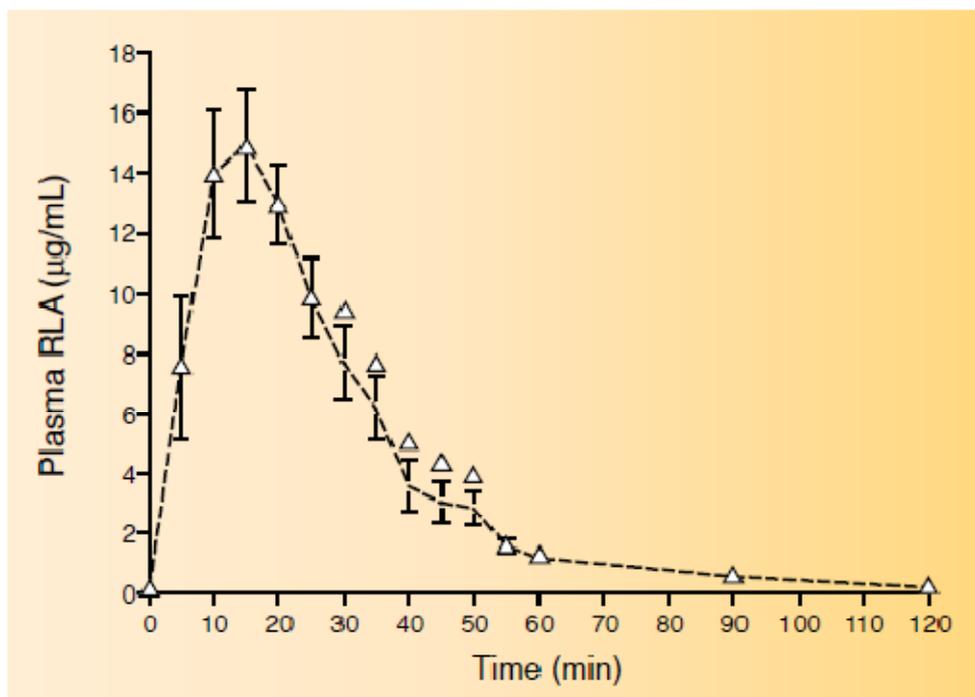
平均投与量は 8.25mg/kg で、平均 Cmax は 16.03mcg/mL (範囲: 10.6-33.8mcg/mL)、メディアン Tmax は 15 分 (範囲: 10-20 分) そして平均 AUC は 441.59mcg min/mL (7.36mcg hr/mL) であった。

血漿濃度時間プロファイルは、各々の時点で測定された血漿グルコース濃度に殆ど影響を及ぼさなかった。

被験者 3 はリポ酸R体 (リポ酸R体ナトリウム塩として) 600mg x 3 を摂取し、Cmax は 21.9mcg/mL、AUC は 1,049mcg min/mL (17.48mcg x hr/mL) そして Tmax は 45 分まで広がった。

本研究での予想外の発見は、30mcg/mL (~150 μM) の高さの血漿濃度で (Cmax 被験者 6) 遊離リポ酸R体はごく僅かしかみ出されなかったことである。

図-2. 全ての被験者 (n=12) に対する血漿薬物動態

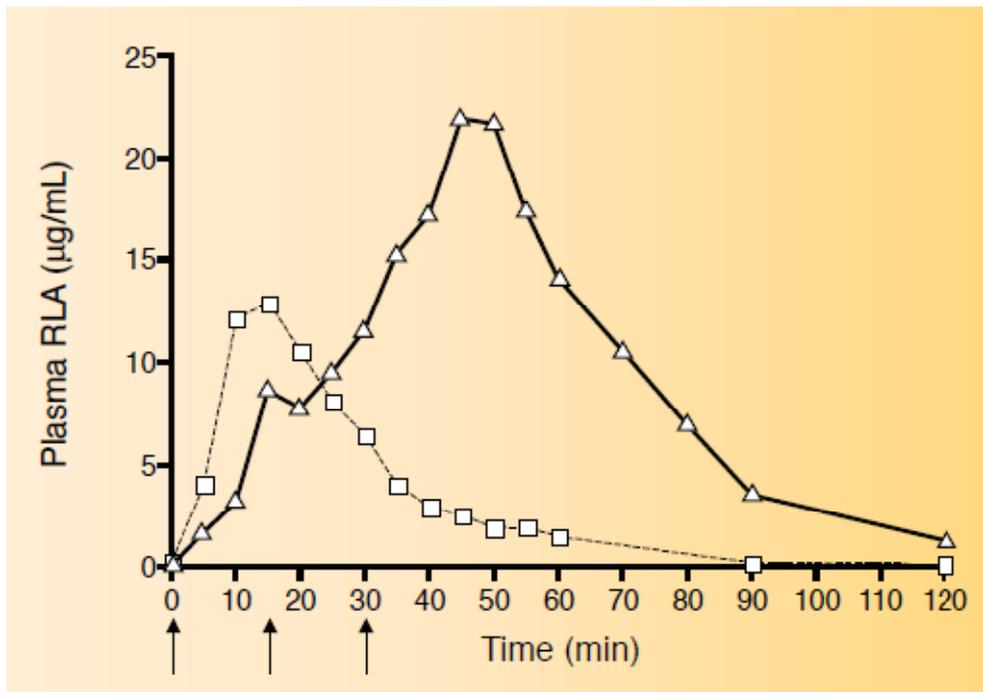


示されたデータは研究の各々の時点に対する平均血漿リポ酸R体である。

表 2. 人の被験者での R-(α)-リポ酸ナトリウム塩 600mg (リポ酸 R 体に基づく) 経口投与の薬物動態パラメーター

Subject	Gender	BMI	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (e-phase)
1	m	31.0	18.0	15	508.4	8.473	16.6
2	f	23.5	14.7	10	438.5	7.308	17.7
3	m	28.0	12.9	15	376.2	6.270	15.7
4	f	19.6	16.1	10	350.9	5.848	5.2
5	m	25.7	12.2	15	406.3	6.772	13.6
6	m	24.1	33.8	10	804.1	13.40	9.6
7	m	20.3	13.6	10	350.4	5.840	13.3
8	f	21.8	15.2	20	452.0	7.533	13.2
9	m	24.1	21.0	20	684.1	11.40	11.8
10	m	21.4	13.3	20	395.4	6.590	11.3
11	m	22.5	11.0	15	297.2	4.953	15.7
12	f	17.8	10.6	10	235.6	3.927	24.1
PK parameter stats							
Mean			16.0	14	441.6	7.36	14.0
Median			14.2	15	400.9	6.68	13.5
S.D.			6.32	4.2	160.2	2.67	4.66

図-3 一人の被験者の薬物動態



被験者 3 は 600mg を、0、15、30 分に順次摂取 (矢印で示す)。同一人の 600mg 1 回投与の薬物動態曲線が比較に示されている (点線、□)。2 種類の投与計画の間では 2 週間のウォッシュ期間があった。

考察

ベースラインリポ酸 R 体 (0.05-0.25mcg/mL) の臨床的意義は充分明らかにされていないが、以前の試験では低いベースラインのリポ酸 R 体を種々の病態と関係付けていた^{7, 10, 49-52}。

血漿中でリポ酸 R 体の存在は血漿のレドックス状態 (それは加齢及び多くの病気でより酸化状態に移行する) を維持する為に機能しているかもしれないと示唆されている^{53, 54}。

本研究室での現在の研究と以前の研究結果から、純粋なりポ酸 R 体は栄養補助食品あるいは医薬品での使用に適していないと結論される。

むしろそれは更に処理して安定な生物学的に利用可能な投与形態の為に原料として扱われるべきである。

薬物動態データより、リポ酸 R 体純品はリポ酸ラセミ体の 50%成分として見出されるリポ酸 R 体よりもバイオアベイラビリティが有意に劣っている;そしてリポ酸 R 体は塩の形でリポ酸ラセミ体 (リポ酸 R 体+リポ酸 S 体) の当量投与よりはるかにバイオアベイラビリティが高い。

この事は、リポ酸 S 体がりポ酸 R 体吸収の競合的阻害剤として機能しているかもしれない事を示している。

リポ酸 R 体の異なった形態が劇的に異なった薬物動態値を生み出す。

最近、リポ酸 R 体が単純なクロスオーバーデザインを用いて人でリポ酸 R 体ナトリウム塩と比較された⁴³。

この研究で、リポ酸 R 体 600mg (リポ酸ナトリウム塩として) を含有する事前溶解水溶液の C_{max} と AUC 値が同一被験者 (複数) でリポ酸 R 体 600mg の値と比較された。

一人の男性で (被験者 1)、C_{max} はリポ酸 R 体の場合には 0.7mcg/mL であったがそれに対してリポ酸 R 体ナトリウム塩の場合には 14.1mcg/mL (25.86 倍増加) であった。

同一の被験者で AUC はリポ酸 R 体の場合には 1.56mcg/mL であったがそれに対してリポ酸 R 体ナトリウム塩の場合には 5.18mcg hr/mL (3.3 倍増加) であった。

一人の女性では (被験者 4)、C_{max} はリポ酸 R 体の場合には 1.01mcg/mL であったがそれに対してリポ酸 R 体ナトリウム塩の場合には 18.1mcg/mL (17.9 倍増加) であり、そして AUC はリポ酸 R 体では 2.14mcg hr/mL であったのに対してリポ酸 R 体ナトリウム塩の場合には 5.71mcg hr/mL (2.67 倍増加) であった。

リポ酸 R 体 600mg (リポ酸 R 体ナトリウム塩として) の水溶液の 15 分間隔での 3 回投与に対する C_{max} 及び AUC により測定された相対バイオアベイラビリティはリポ酸ラセミ体 300mg の 20 分間での IV 点滴に対して報告されている値⁵⁵に類似している。C_{max} 及び AUC は 1 回投与に比べて有意に増加した。

C_{max} 値は 12.9mcg/mL に対して 21.9mcg/mL に達し、そして AUC 値は 376.2mcg min/mL (6.27 mcg hr/mL) から 1,049mcg hr/mL (17.48mcg hr/mL) に増加した。

600mg のリポ酸ラセミ体を用いた 8 人の人の薬物動態研究から、リポ酸の治療効果の活性化の閾値は 4-5mcg/mL (~20-25 μM) の C_{max} に等しくそして AUC は 2.85mcg hr/mL に等しいと現在の著者は提案している^{17, 45, 46, 55, 59}。

より一貫性のある治療結果は天然エナンチオマーであるリポ酸 R 体の 10-20 mcg/mL (~50-100 μM) の血漿濃度で達成されるかもしれない^{17, 60}。

人の治療濃度範囲の上限は ~50mcg/mL (~250 μM) である⁴¹。

薬理学の基本原則では、遊離薬品（血漿タンパク質に結合していない）は血漿蛋白質に結合している薬より生物学的により活性が有りそして主に治療作用に参与している⁶¹⁻⁶³と述べられている。

リポ酸に対する最も多くの薬物動態研究と分析は遊離酸と結合リポ酸の濃度を識別するよりむしろ血清あるいは血漿中のリポ酸含量総計を測定してきている。

効率が異なる多くの異なった手法がリポ酸総濃度を測定する為に用いられている。

インビトロで人の血漿に添加されたリポ酸ラセミ体は血漿蛋白質結合が $\sim 4-5 \mu\text{M}$ (0.825-1.030mcg/mL)で飽和する迄遊離形態で測定出来ない⁶⁴。

ラットで全血漿リポ酸R体の20%のみ ($\sim 4\text{mcg/mL}$)が遊離状態である (Centrisart 限外濾過装置を用いて)と報告されていた。

遊離/結合していないリポ酸R体の水準は濃度に依存せずそして温度に依存していた。遊離値はマイクロ分析により骨格筋中に見出されたリポ酸R体の量に対応していたそして人での血漿蛋白質結合を説明する為に使用された¹⁷。

化合物の治療効率が“遊離”水準と関係しておりそして“遊離”薬品濃度の水準が種から種で異なるので（そして個々間の幅広い差すら知られているので）、各々の被験者の血漿中の“遊離”リポ酸R体の水準を試験する決定がなされた。

これはCmaxに於いてすら、“遊離”リポ酸R体の量がごく僅かである事を証明する最初の研究である。

これはリポ酸の輸送と作用のメカニズムに関連した薬理学の基礎原理（即ち、医薬品あるいは栄養剤の治療上で活性な型が“遊離”対結合医薬品の量と関係している）の再評価が必要である事を示唆している。

文献

1. Berkson BM. Thioctic acid in treatment of hepatotoxic mushroom (Phalloides) poisoning. *N Engl J Med* 1979;300:371.
2. Tang J, Wingerchuk DM, Crum BA, et al. Alpha-lipoic acid may improve symptomatic diabetic polyneuropathy. *Neurologist* 2007;13:164-167.
3. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005;111:343-348.
4. Femiano F, Scully C, Gombos F. Idiopathic dysgeusia; an open trial of alpha lipoic acid (ALA) therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:625-628.
5. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002;31:267-269.
6. Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Taylor AG. Effects of alpha-lipoic acid supplementation in peripheral arterial disease: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2007;13:577-584.
7. Takenouchi K, Aso K, Namiki T. Alpha lipoic acid metabolism in various diseases. I. *J Jap Derm Soc* 1960;70:11.
8. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, et al. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998;24:1023-1039.
9. Loginov AS, Nilova TV, Bendikov EA, Petrakov AV. Pharmacokinetics of preparations of lipoic acid and their effect on ATP synthesis, processes of microsomal and cytosol oxidation in hepatocytes in liver damage in man. *Farmakol Toksikol* 1989;52:78-82. [Article in Russian]
10. Hiraizumi G. Alpha lipoic acid metabolism in various diseases. II. The urinary excretion and serum level of alpha lipoic acid in patients with various diseases. *Bitamin* 1959;18:184-188.
11. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001;17:888-895.
12. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227-250.

13. Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* 2007;113:154-164.
14. Bharat S, Cochran BC, Hsu M, et al. Pre-treatment with R-lipoic acid alleviates the effects of GSH depletion in PC12 cells: implications for Parkinson's disease therapy. *Neurotoxicology* 2002;23:479-486.
15. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, et al. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem* 2004;11:1135-1146.
16. Bourne D. <http://www.boomer.org/c/p1/Ch12/Ch1203.html> [Accessed October 6, 2007]
17. Krone D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of R-(+)-alpha lipoic acid. PhD thesis. Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt am Main, Germany; 2002. <http://publikationen.ub.uni-frankfurt.de/volltexte/2003/239/> [Accessed November 6, 2007]
18. Peter G, Borbe HO. Absorption of [7,8-14C]-rac-a-lipoic acid from *in situ* ligated segments of the gastrointestinal tract of the rat. *Arzneimittelforschung* 1995;45:293-299.
19. Korotchkina LG, Sidhu S, Patel MS. R-lipoic acid inhibits mammalian pyruvate dehydrogenase kinase. *Free Radic Res* 2004;38:1083-1092.
20. Reiss OK. Pyruvate metabolism. II. Restoration of pyruvate utilization in heart sarcosomes by alpha-(+)-lipoic acid. *J Biol Chem* 1958;233:789-793.
21. Reiss OK, Hellerman L. Pyruvate utilization in heart sarcosomes; inhibition by an arsenoso compound and reactivation by lipoic acid. *J Biol Chem* 1958;231:557-569.
22. Armstrong M, Webb M. The reversal of phenylarsenoxide inhibition of keto acid oxidation in mitochondrial and bacterial suspensions by lipoic acid and other disulphides. *Biochem J* 1967;103:913-922.
23. Ulrich H, Weischer CH, Engel J, Hettche H. Pharmaceutical compositions containing R-alpha.-lipoic acid or S-alpha.-lipoic acid as active ingredient. USP 6,271,254 2001.
24. Kilic F, Handelman GJ, Serbinova E, et al. Modelling cortical cataractogenesis: *in vitro* effect of a-lipoic acid on glucose-induced lens membrane damage, a model of diabetic cataractogenesis. *Biochem Mol Biol Int* 1995;37:361-370.
25. Artwohl M, Schmetterer L, Rainer G, et al. Modulation by antioxidants of endothelial apoptosis, proliferation, & associated gene/protein expression. European Association for the Study of Diabetes. Program 36. Jerusalem, Israel; 2000:Abs 274.

26. Zimmer G, Beikler TK, Schneider M, et al. Dose/response curves of lipoic acid R- and S-forms in the working rat heart during reoxygenation: superiority of the R-enantiomer in enhancement of aortic flow. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1895-1903.
27. Zimmer G, Mainka L, Ulrich H. ATP synthesis and ATPase activities in heart mitochondria under influence of R- and S-enantiomers of lipoic acid. *Methods Enzymol* 1995;251:332-340.
28. Streeper RS, Henriksen EJ, Jacob S, et al. Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am J Physiol* 1997;273:E185-E191.
29. Frolich L, Gotz ME, Weinmuller M, et al. (R)-, but not (S)-alpha lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase complex in vascular dementia, but not in Alzheimer dementia. *J Neural Transm* 2004;111:295-310.
30. Gal EM. Reversal of selective toxicity of (-)-alpha-lipoic acid by thiamine in thiamine-deficient rats. *Nature* 1965;207:535.
31. Sanadi DR, Searls RL. Reversible reduction of thioctamide catalyzed by the alpha-ketoglutaric dehydrogenase complex. *Biochim Biophys Acta* 1957;24:220-221.
32. Gunsalus IC, Razzell WE. Preparation and assay of lipoic acid derivatives. *Methods Enzymol* 1957;3:941-946.
33. Gunsalus IC, Barton LS, Gruber W. Biosynthesis and structure of lipoic acid derivatives. *J Am Chem Soc* 1956;78:1763-1766.
34. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997;3:315-331.
35. Jacob S, Ruus P, Hermann R, et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med* 1999;27:309-314.
36. Haenen GRMM, Bast A, Stolk L. Involvement of the metabolites in the antioxidant effect of lipoic acid. Proceedings of the Dutch Society of Clinical Pharmacology and Biopharmacy Meeting of October 4, 2005. *Br J Clin Pharm* 2005;480/61.4.
37. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. Thiocctic metabolites & methods of use thereof. USP 5,925, 668 1999.
38. Biewenga GP, Vriesman MF, Haenen GR, Bast A. Lipoic acid: a pharmacochemical study. PhD thesis. Free University, Amsterdam, Netherlands; 1997.
39. Biewenga GP, Guido RM, Bast A. An overview on lipoate chemistry. In: Fuchs J, Packer L, Zimmer G, eds. *Lipoic Acid in Health and Disease*. Basel, NY: Marcel Dekker; 1997:1-32.