

氏名	小泉保 こいずみ たもつ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第11号
学位授与の日付	昭和39年6月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	サルファ剤の吸収と排泄に関する速度論的研究

論文調査委員 (主査) 教授 掛見喜一郎 教授 中垣正幸 教授 宇野豊三

### 論文内容の要旨

吸収および排泄の動態を一連の医薬品について系統的に明らかにすることは、より有効な投与剤形、あるいは作用持続製剤等の特殊製剤の研究に必要であるばかりでなく、有効な誘導体の合成上にも重要な問題となる。

このため著者はサルファ剤について、消化管からの吸収、腎臓からの排泄およびアセチル化におよぼす因子を究明し、広く薬物の吸収排泄に関しての知見を得るとともに、製剤法あるいはさらに有効なサルファ剤の合成研究に対して基礎的な寄与をなすべく本研究を行なった。

#### I サルファ剤の消化管からの吸収

サルファ剤の吸収が受動輸送によって行なわれる限り、サルファ剤相互の吸収速度の大小は、吸収局部に存在する膜に対する分子の通り易さに依存する。薬物分子が膜を通過する際重要なのは

- (1) 分子が消化液から膜を構成している物質へ移行する段階
- (2) 膜の中を拡散して反対側すなわち血流まで移動する段階

であることを考慮して、吸収速度  $K_u$  は式 (1) によって表されることを導いた。

$$K_u/\bar{M} = \frac{abp}{1+ap} \dots\dots\dots(1)$$

$P$  は有機溶媒、水間の分配率  $M$  は分子量  $a, b$  は吸収に関与する生体膜についての定数である。

ラットの胃および小腸を用い *in situ* においてサルファ剤の吸収速度を測定した。実験の結果、胃、小腸ともにサルファ剤の非解離型が多く存在する pH 範囲で吸収も著しく、明らかに非解離型が解離型よりも吸収され易いことを認めたが、吸収部位を比較すると小腸の方が胃よりも著しく吸収速度の大なることを認めた。

なお小腸からの吸収については還流実験によって行なったため先ず還流速度について検討を加えた結果、5 ml/min の速度で実験を行なうことが適当であると認めた。次に実験中の水分吸収について検討し

たが、フェノールレッドを指標として補正を行なえば30%の水分吸収があっても、吸収速度の測定には影響しないことを認めた。また実験中還流液の pH は変化を受けるがいずれも pH 6.5 に近づこうとする傾向にあり、pH 6.5 の還流液を用いるときは pH の変化を認めなかった。これは小腸消化液の生理的 pH に一致する。またサルファ剤の吸収は非解離型において著しいことはすでに述べたが、吸収面における非解離型と解離型の比率は virtual pH によって大きく影響されることを認めた。

なお非解離型の吸収速度と、4種の有機溶媒に対する分配率を比較した結果、胃からの吸収については酢酸イソアミルとの分配率、小腸からの吸収についてはクロロホルムとの分配率が式(1)を満足させた。

## II サルファ剤の排泄

血液中に溶存する物質は一般に腎糸球体で限外濾過を受け、尿細管に至り、一部は再吸収され残りのものが、膀胱を経て、尿中に排泄される。またある種の物質、例えば馬尿酸塩等は直接血液中から能動輸送により尿細管へ分泌される。今サルファ剤について能動輸送による分泌がないとすれば、尿中への見掛けの排泄速度  $K_3$  は式(2)で表される。

$$K_3 = \left( \frac{K_f}{V} - eK_r \right) (1 - fp) \dots\dots\dots(2)$$

ここに  $K_f/V$  は糸球体濾過速度、 $fp$  は薬物の血中蛋白結合率  $K_r$  は尿細管再吸収速度、 $e$  は定数である。

尿細管での再吸収が全く行なわれないチオ硫酸ナトリウムを用いて人の糸球体濾過速度を測定し、サルファ剤の排泄速度を求め、また限外濾過法によって血中蛋白結合率を測定した。これらの値を式(2)に代入して再吸収速度を求めたところ、能動輸送を受けないものでは、何れも近似した値を示したが、その再吸収速度の順はクロロホルムに対する分配率の順に従った。しかしながら Sulfamethizole 他、2, 3のサルファ剤では再吸収速度は負の値を示した。この結果これらのサルファ剤では能動輸送による尿細管への分泌が予想されたが、腎切片蓄積実験を行った結果、これらは能動輸送を受けることがわかった。

次にサルファ剤の主な体内変化であるアセチル化について検討を加えた。先ず鳩肝臓抽出液を用いサルファ剤のアセチル化について Michaelis 定数と最大アセチル化速度を求めた。その結果 pKa の大きいサルファ剤すなわち pH 7.4 の溶液中で非解離型分子の多いもの程 Michaelis 定数の値が小さく酵素とサルファ剤の Complex が安定であり、また in vitro の実験において最大アセチル化速度の大なるもの程、Hückel 近似法により計算した  $NH_2$ -基の反応性が大なることを認めた。

## III サルファ剤の吸収調節による作用持続化

薬物の血中濃度の時間的变化は吸収速度と排泄速度の平衡によって定まり、したがって消化管内での溶解速度に差を生ずるとき血中濃度にも差を生ずることが考えられる。この関係を調べる目的で粒子径の異なった Sulfaethidole 粉末を家兎に経口投与し総血中濃度を測定した結果、粒子径の大きいもの程溶解速度が遅く血中濃度が最高値に達する時間も遅いことを認め、この関係は式(3)で示されることを認めた。

$$C = A_0 K_2 \{ a(1 - e^{-K_3 T}) - bT + cT^2 \} \dots\dots\dots(3)$$

ここに  $C$  は血中濃度、 $A_0$  は投与量、 $K_1$  は吸収に関する定数、 $K_3$  は排泄速度、また  $a$ ,  $b$ ,  $c$  は粒子径によって定まる定数である。なお、 $T$  は投与後の時間を示す。

次に消化管での溶出速度を更に遅延させ、作用を持続化する目的で高級脂肪酸、脂肪等を結合剤として顆粒を製し、同様の検討を行なった。この時には顆粒からのサルファ剤の溶出速度が吸収の律速段階となるため、溶出速度と血中濃度の関係を検討した結果次の式 (4) によって表わされることを認めた。

$$C = \frac{A_0 K_1 K_2}{K_3 - K_1} (e^{-K_1 T} - e^{-K_3 T}) \dots\dots\dots (4)$$

ここに  $K_1$  は消化管内での溶出速度であり、他は式 (3) の場合と同じである。

この様に溶出速度を調節することによってサルファ剤の作用持続化が可能である。

以上吸収、排泄、アセチル化についてサルファ剤相互の関係において検討し、その動態を知り、さらに薬剤学の立場から消化管内での溶解溶出速度と血中濃度の関係を明らかにし、作用持続製剤についての有力な基礎的知見を得ることが出来た。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は一連のサルファ剤について、速度論的手法を用いて、吸収排泄を検討し、作用持続製剤等に対する基礎的知見を明らかにしたものである。

まずラットの胃および小腸を用い *in situ* において吸収速度を測定し、非解離型分子が解離型分子よりも吸収され易いこと、有機溶媒に対する分配率と比較してこの値の大きいもの程吸収速度が大なることを明らかにした。

サルファ剤分子が吸収に関与する生体膜を通過する際の重要な因子として、(1) 分子が膜へ移行する段階、(2) 膜の中を拡散して行く段階の (1) (2) を考慮した式を導き非解離型分子の吸収速度を求めた。ついでこの値と実測値を比較して満足すべき結果を得ている。

血液中のサルファ剤は糸球体で限外濾過を受け、尿細管において再吸収されることを実験的に明らかにし、この際 2, 3 のサルファ剤は能動輸送による分泌が行なわれることを認めた。能動輸送による分泌がない場合、尿中排泄速度を得るための式を導き、実験結果と比較しその適応性を確かめている。

次に *in vitro* でサルファ剤のアセチル化速度を測定し、血中で非解離型分子の多いものほど、アセチル化を受け易く、また最大アセチル化速度の大きいもの程 Hückel 近似法による  $N^+$ -アミノ基の反応性が大であることを明らかにした。

また作用持続化に関連して、粉末の粒度と血中濃度、吸収の速さについて検討を加えた。その結果粉末の溶解が吸収の律速段階であることを認め、さらに溶出速度を遅延させる目的で、種々の顆粒を製し検討を行なった。その結果から式を導き、これによって血中濃度が表わされることを認めた。

以上吸収、排泄ならびにアセチル化の問題をサルファ剤相互関係において検討し、さらに薬剤学の立場から消化管内での溶出速度と血中濃度の関係を明らかにし、作用持続化製剤について有力な知見を得た。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。