

氏名	小西良士
	こにしりょうじ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第56号
学位授与の日付	昭和42年5月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	バルビツール酸誘導体の吸収および体内変化に関する研究

(主査)
論文調査委員 教授 掛見喜一郎 教授 宇野豊三 教授 高木博司

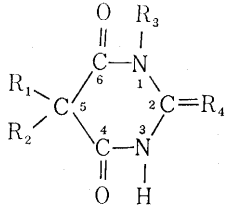
論文内容の要旨

医薬品の消化管からの吸収および体内における解毒代謝の動態の解明は剤型の選択、合理的投与計画の設定などに欠くべからざる問題である。しかるに一連の化合物について化学構造ならびに物理化学的性質と吸収および体内変化の関連性を系統的に検討した研究はきわめて少ない。

このため著者は催眠、鎮静、麻酔剤などに広く用いられている一連のバルビツール酸誘導体19種をえらび消化管からの吸収ならびに体内変化について広く検討を行ない薬物の消化管吸収に関しての新知見を得るとともに、製剤法、合理的投与計画の設定など薬剤学的にきわめて重要な諸問題に対して基礎的寄与をなすべく本研究を行なった。

I バルビツール酸誘導体の消化管からの吸収

著者は別表に示す I, II, III 系列のバルビツール酸誘導体についてラットの消化管からの吸収を *in situ* の条件で検討し吸収速度と化合物の化学構造および物理化学的性質の関連性を追求した。その結果ラット胃からの吸収については一次反応速度式に従って行なわれていることが明らかとなり、膜脂質への分配が主要な過程であり非解離型分子が優先的に吸収されること、また吸収の難易は化学構造による系列により変動し I 系列, II 系列, III 系列の順序で増大する傾向にあることを認めた。また同一系列内については5位の置換基の種類によって規則的に変化することを明らかにした。一方消化管吸収の主体をなすと考えられる小腸部位からの吸収について胃の場合と同様の検討を行なった結果、吸収の速度論的型式は胃の場合と同じく一次であることを認めたが、化学構造および脂溶性との相関は胃の場合ほど顕著でなく、各系列内にあっても5位の置換基は吸収にほとんど影響しないことを明らかにした。したがって小腸部位からの吸収過程にあっては粘膜脂質への分配以外に律速となり得る過程が存在しているものと考えられた。そこでこの点を明らかにするために小腸からの吸収におよぼす pH の影響について検討した結果、いずれの系列においても分配過程のみでは説明し得ない pH 6.5~7.5 に最大値を示す現象を認めた。このような酸性側における吸収の低下現象は II 系列の特異な吸収現象と同一の要因によるものと推定され



I: 5,5-disubstituted barbituric acids

II: 1-methyl-5,5-disubstituted barbituric acids

III: 5,5-disubstituted thiobarbituric acids

Series	Barbiturate	Chemical Structure				M. W.	pKal
		R1	R2	R3	R4		
I	Barbital	ethyl	ethyl	H	O	184.19	7.91
	Probarbital*	ethyl	isopropyl	H	O	198.22	8.01
	Dormin*	allyl	ethyl	H	O	196.20	7.68
	Allobarbital	allyl	allyl	H	O	208.21	7.79
	Phenobarbital	ethyl	phenyl	H	O	232.23	7.41
	Cyclobarbital	ethyl	cyclohexen-1-yl	H	O	236.26	4.50
	Pentobarbital	ethyl	1-methylbutyl	H	O	226.27	8.11
	Amobarbital	ethyl	isopentyl	H	O	226.27	7.94
	Secobarbital	allyl	1-methylbutyl	H	O	238.28	8.08
II	Metharbital	ethyl	ethyl	Me	O	198.22	8.17
	N-Methylallobarbital*	allyl	allyl	Me	O	222.24	8.06
	Mephobarbital	ethyl	phenyl	Me	O	246.26	7.70
	Hexobarbital	methyl	cyclohexen-1-yl	Me	O	236.26	8.34
	N-Methylcyclobarbital*	ethyl	cyclohexen-1-yl	Me	O	250.29	8.14
	N-Methylamobarbital*	ethyl	isopentyl	Me	O	240.30	8.31
III	Thiopental	ethyl	1-methylbutyl	H	S	242.34	7.45
	Thiamylal	allyl	1-methylbutyl	H	S	254.36	7.48
	5-Allyl-5-ethyl-2-thiobarbituric acid**	allyl	ethyl	H	S	212.27	—
	5-(1-cyclohexen-1-yl)-5-ethyl-2-thiobarbituric acid**	ethyl	cyclohexen-1-yl	H	S	252.33	7.12

* 常法により著者の合成したもの。

** 田辺製薬研究所佐藤博士より分与されたもの。

た。著者は速度論的型式から考え、この律速過程が吸収の初期にあること、およびII系列の挙動、さらにpHの著明な影響などから小腸粘膜面とバルビツール酸誘導体との相互作用主として粘膜との結合過程であると考え小腸粘膜ホモジネートを用いて結合性を検討した。その結果II系列の粘膜への結合性はきわめて低く、吸収に見られる傾向に一致し、また結合におよぼすpHの影響も吸収の場合に類似し、小腸からの吸収現象を粘膜面との結合過程で説明し得ることを明らかにした。

II バルビツール酸誘導体の消化管からの吸収に影響をおよぼす諸因子

ついで著者はIの結果から明らかとなった吸収過程に関与する要因を吸収の定量的指標とするための検討を行なった。すなわち特に胃からの吸収において認められた脂溶性に関しては化学構造との関連性を追求し、各系列、各種有機溶媒においてハメット関連則の適用され得ること、すなわち分配係数は5位の置換基の大きさと置換基のタフトの極性置換基定数で決定されることを明らかにした。さらに小腸からの吸収において認められた特異な現象を説明し得ると考えられる粘膜面との相互作用に関しても主としてin vitroにおいて検討し、この過程が膜脂質への分配に加味され小腸からの吸収を支配していることを認めた。またさらにバルビツール酸誘導体以外の各種薬物についてもこの様な結合性と吸収との間に相関関係のあることを確認した。

III バルビツール酸誘導体の体内変化

吸収されたバルビツール酸誘導体は各組織に分布し、体内変化を受け、排泄により体内から消失するが、未変化のものはほとんど再吸収されるため薬効の持続は主として体内変化に支配されている。バルビツール酸誘導体の解毒代謝は肝臓のミクロゾーム画分に局在する薬物代謝酵素群によることが知られているので、ラットを用いて *in vivo*, *in vitro* での代謝の型式を系統的に検討し、これらが N-メチル基の脱離、シクロヘキセニル環の酸化、アルキル側鎖の酸化、芳香核の酸化、チオカルボニル基のカルボニル基への変化などに分類されることを確認した。ついでバルビツール酸誘導体において特に問題となる連続投与にもとづく代謝の変動について検討し phenobarbital, mephobarbital, metharbital は特に N-メチル基の脱離、シクロヘキセニル環の酸化、およびアルキル側鎖の酸化に関与する酵素の活性を著しく増加させるが、amobarbital は N-メチル基脱離の活性、アルキル側鎖の酸化の活性をやや増加せしめ、hexobarbital ではいずれの代謝に対しても活性増加を起させないことを認めた。なおいずれの連続投与によっても芳香核の酸化、C=S の C=O への変換の活性は有意な影響はみられなかった。さらに酵素の誘導形成の機作、ならびに代謝におよぼす各種併用薬物の影響についても検討を行なった。後者については特に imipramine, SKF 525A を中心に併用され薬物自体の代謝の時間的変動と阻害の動向との関連を検討し、代謝産物が阻害に大きく寄与していること、代謝産物の濃度の時間的変動と阻害の持続とが一致することなどの基礎的知見を得ることができた。

以上、著者はバルビツール酸誘導体のラット消化管からの吸収および吸収過程に関与する支配的因子について系統的に検討し、消化管からの吸収機構の一端を明らかにするとともに体内変化に関してはこの系列の薬物で特に重要な連続投与、および併用薬物の阻害機構について薬剤学的基礎知見を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

医薬品の消化管からの吸収および体内の解毒の動態を明らかにすることは、剤型の選択、合理的な投与計画の設定などに不可欠の問題である。著者は一連のバルビツール酸誘導体の消化管からの吸収体内変化について広く検討し、基礎的な諸問題の解明のため本研究を行なった。

I. 消化管からの吸収

ラット消化管からの吸収については *in situ* の条件で検討し吸収と化学構造および物理化学的性質との関連を追求した。胃からの吸収は受動輸送により行なわれ、膜脂質への分配が主要な過程であり、非解離型分子の吸収が優先的であること、吸収の難易が化学構造による系列により規則的に変動することを認めた。一方小腸部位からの吸収も受動輸送によるが胃とは異なり pH の影響、1位のNにメチル基を有する系列の吸収等において分配過程だけでは説明し得ない現象を認めた。著者はこれ等の現象が小腸粘膜質との相互作用に起因することを見出し、小腸粘膜質への結合性が吸収に見られる傾向と一致することを確認した。

II. 吸収に及ぼす諸因子

吸収に及ぼす要因を検討し、胃からの吸収を支配する脂溶性に関してはハメット関連則の適用を検討

し、化学構造と定量的な関連性を明らかにした。小腸からの吸収については吸収部位の粘膜面への吸着過程が支配的であることを認めた。

Ⅲ. 体内変化

in vivo, in vitro での代謝の型式を系統的に検討し、分類すると共に、バルビツール酸誘導体において特に問題となる連続投与による代謝の変動を検討した。フェノバルビタール、メホバルビタール、メタルビタール等では顕著な活性増加を認めた。さらに代謝におよぼす各種併用薬物の影響についでイミプラミン、SKF 525A 等を中心に併用薬物自体の代謝の動向と阻害経過との関連を検討し、いずれにおいても代謝産物が阻害に大きく関与していることを認めた。

以上の結果バルビツール酸誘導体の吸収および体内変化の動向を明らかにし、薬剤学研究の一つの指標を示したものとして意義深く、薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。