

氏 名	杉 本 功 すぎ もと いさを
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 83 号
学位授与の日付	昭 和 45 年 7 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	複合体の消化管吸収に関する研究

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

近年、複合体の形成は主薬の安定化あるいは難溶性薬物の水溶化の手段として注目され、液剤をつくる方法として有用となっている。しかし複合体を形成すると、主薬が単独で存在する場合に比べて、分子の大きさ、拡散定数、溶解度、溶解速度、荷電の状態、脂溶性等が異なり、これらの性質は一般に薬物の生体膜透過性を左右する因子となり経口投与した薬物の吸収率についても影響をおよぼすことが当然予測される。一方、医薬品製剤の処方是一段と複雑化し、また単独の製剤についても同時に数種が投与される機会が多くなる傾向が見られる。製剤研究にたずさわる者にとり、複合体形成による薬物の吸収段階における動態を解明することは薬効の保証、製剤添加剤の選択、合理的処方の決定、さらに有効な投与法の設定等薬剤学的に非常に重要な問題を含んでいる。

しかし複合体を形成した薬物の消化管吸収についての研究は断片的な報告が散見されるのみで、系統的な研究はほとんどなされていない。そこで著者は併用薬物を共存した場合、薬物の消化管における吸収速度の変化を複合体形成の立場から検討して、薬物の吸収動態、機構を解明することを目的として本研究を行なった。

I 非吸収薬物と易吸収薬物間の複合体の消化管吸収

併用薬物共存時、主薬の吸収速度の変化を調べるため、併用薬物が in situ ラット小腸還流法によって吸収されない場合と、吸収される場合に分け、まず併用薬物が吸収されない場合について検討した。

使用した薬物の組合わせは両者の間にモル比1:1の複合体が形成されることをスペクトルまたは溶解度法で確認した riboflavin phosphate-sulpyrin, aminopropylon-sulfonamides 等を選んだ。in situ ラット小腸還流法で非吸収併用薬物が過剰に存在すると主薬の吸収はいずれも低下することが認められ、吸収の変化と分配比の変化を比較した。さらに sulfamethizole をラットに経口投与し血中濃度を求めた結果、aminopropylon を併用した場合は対照より低く in situ の結果を裏付けることができた。次に in situ の結果を速度論的に考察した。併用薬物と主薬の間の複合体は吸収されないと仮定し、式(1)を

導いた。

$$k_0/k = K(A)_t + 1 \quad (1)$$

k_0, k : 併用薬物が存在しない場合とする場合の主薬の吸収速度定数 (hr^{-1}), K : 複合体安定度定数 (L/M), $(A)_t$: 併用薬物濃度

in situ 吸収実験の結果を式 (1) に代入し k_0/k と $(A)_t$ をプロットするといずれも直線となり、勾配から求めた K と物理化学的方法で求めた K はほぼ一致したので式 (1) を誘導した仮定は正しく、この複合体は吸収されないか、極めて吸収され難いことが推察できた。

II 2種の吸収薬物間に生じた複合体の消化管吸収

I においては併用薬物がラット小腸還流法により吸収されない場合を検討したので、次に併用薬物が吸収される場合、主薬の吸収速度の変化を I と同様 in situ 還流法で求めた。実験に供した薬物の組合せは p-aminosalicylate—sulfonamides, hydroxyethyltheophylline (HET)—nicotinamide, caffeine—carbazochrome, HET—carbazochrome 等10種類を選んだ。その結果、併用薬物の存在により対照に比べ主薬の吸収速度は増加あるいは減少する変化が認められた。さらに増減の代表例につき in situ 以外の吸収実験法 (結索小腸, 反転腸管法), および吸収部位の特異性についてラット胃からの吸収を調べた結果、いずれも in situ の結果とよく一致することが認められた。

次にこの吸収速度の変化は複合体形成によるものと推察し、複合体の吸収速度定数 k_{AB} を求める式 (2) を誘導した。ここで $k_0, (A)_t$ は

$$k_{AB} = \frac{kK(A)_t + k - k_0}{K(A)_t} \quad (2)$$

式 (1) と同じで、 K は物理化学的方法により得た複合体の安定度定数である。in situ 吸収実験により得られた k, k_0 を式 (2) に代入して得た k_{AB} は $(A)_t$ が変化してもほぼ同じ値であり、またその値は複合体を形成するそれぞれの薬物単独時の吸収速度定数の中間またはやや小さい値が得られた。

III 複合体の吸収機構、吸収に影響をおよぼす因子

以上の結果から明らかとなった主薬の吸収におよぼす併用薬物の影響を両薬物間に生じた複合体形成の立場からさらに詳細に検討した。

併用薬物を前もって還流し、次にこれを洗い流した後、主薬を単独で還流し吸収速度を求めた結果、併用薬物前処理の効果は認められなかった。したがってこの実験から併用薬物と主薬が共存しているときに限り併用薬物の影響が現われることがわかった。次いで試料溶液の pH, 等張化剤の種類を変化させたり、あるいは併用薬物、主薬の他に第3物質を添加するなどの方法により複合体の安定度定数の大きさを変えた場合、主薬の吸収速度が併用薬物により如何に変化するか検討した。その結果、複合体の安定度定数が大きい場合はいずれも併用薬物の効果が認められた。また主薬の複合体となっている割合 (複合体分率) が大きい場合に併用薬物の効果が顕著に認められた。

また併用薬物と主薬が結合した複合体として吸収されるか否かを式 (2) より検討した結果、見掛け上複合体の形で吸収されると推察された。さらに併用薬物が如何なる場合に主薬の吸収速度を増加、減少させるかを検討した結果、併用薬物の吸収速度定数が主薬より小さい場合は主薬の見掛けの吸収速度定数は対照に比べて減少し、逆に大きい場合は増加する関係にあることを認めた。

以上、薬物の消化管吸収におよぼす併用薬物の影響を複合体形成という概念に基づき検討し、複合体の吸収機構を明らかにするとともに製剤の添加剤の選択に対して基礎的知見を得ることが出来た。

論文審査の結果の要旨

薬物が複合体を形成するとき、単独の場合に比して分子の大きさ、溶解度、溶解速度、拡散定数、脂溶性等に変化を生じ、生体膜透過性を左右する因子となり、これが吸収に及ぼす影響は極めて重要な問題である。

申請者は吸収速度を異にする薬物について、モル比1:1の複合体を生成する物質を選び、吸収実験を行ない主薬の吸収速度に及ぼす影響、吸収機構について研究を行なった。

その結果、複合体の安定度定数や複合体分率が吸収速度に関連があり、これを速度論的に解析し、複合体の形でも吸収されるものがあり、中には吸収が促進されるものあることを認めた。更に主薬の吸収に及ぼす併用薬物の影響について検討を加え、併用薬物の吸収速度定数が主薬の吸収に大きく影響を与えることを認めた。

本研究は薬物の吸収を複合体形成の面から検討し、その動態を解明すると共に、薬効の保証、添加物の選択、剤型の設定に対し有益な指針を与えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。