

【232】

氏 名	村 西 昌 三 むら にし しょう ぞう
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 34 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 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	サルファ剤の直腸吸収に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 掛見喜一郎 教 授 宇野豊三 教 授 中垣正幸

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品の直腸投与は、従来薬効上有利な投与方法として用いられているに拘らず、その吸収の動態についてはほとんど研究されていない現状にある。医薬品自体の吸収機構を明らかにするとともに、基剤および添加物が吸収に及ぼす影響を機構的に究明することは、有効適確な投与剤型を開発する上に必須の問題であるばかりでなく、更に有効な誘導体の合成ならびに優れた基剤の開発上からも重要な問題である。

著者は各種サルファ剤の直腸からの吸収、これに及ぼす水溶性基剤ならびに界面活性剤の影響、更に油脂性基剤からの吸収について系統的に検討を行ない、薬剤学的見地から医薬品の直腸投与に重要な基礎的知見を得ることができた。

I. サルファ剤の直腸からの吸収

ラットの直腸還流法を確立し、これを用いて水溶液からのサルファ剤の吸収率を求めた。その結果、試料溶液の pH とサルファ剤の吸収速度の関係から、サルファ剤に非解離型分子が優先的に吸収されることがわかり、各種のサルファ剤の非解離型分子の吸収速度恒数は有機溶媒—水間の分配係数の順序にほぼ一致した。

更にサルファ剤の拡散係数を考慮し、分配係数と拡散係数の積をもって比較すると、サルファ剤の非解離型分子の吸収速度恒数との間に比例関係の成立することが認められた。これらのことからサルファ剤の直腸吸収には膜中のリポイド層への分配及び層中の拡散が吸収に関与する支配的因子となるものと考えられる。

また還流液として弱い緩衝液を用いてラットの直腸を還流し、定常状態実験を行なったところ、直腸の吸収表面の pH は 5.4 となり、直腸粘膜の表面も小腸の表面と同じく弱酸性であることが明らかとなった。

II. 水溶性基剤の影響

ポリエチレングリコール 4000 (PEG 4000) がサルファ剤の吸収に及ぼす影響を検討した結果、サルファ

ァ剤の非解離型分子の吸収には抑制的に作用し、解離型分子の吸収にはほとんど影響を及ぼさないことを認めた。これはサルファ剤の有機溶媒—水間の分配比に反ぼす PEG4000 の影響の状態と非常によく一致した。更に PEG4000 以外の水溶性基剤がサルファ剤の吸収に及ぼす影響についても検討した結果、いずれもサルファ剤の非解離型分子の吸収率を低下させるが、同じ水溶性基剤を用いると、サルファ剤の種類には関係なく、吸収率低下の度合は一定となり、また水溶性基剤の種類が異れば、吸収率低下の度合も異なることを認めた。これらの水溶性基剤による吸収率低下の度合は水溶性基剤の透電恒数と極めて密接な関係にあることが明らかとなった。これらの結果からサルファ剤が直腸から吸収される場合、サルファ剤が直腸上皮細胞のリポイド層へ分配される過程に水溶性基剤が影響を与えていることが明らかとなった。

前項で、サルファ剤が水溶液から吸収される場合には非解離型分子が優先的に吸収されることを認めたが、PEG4000 を基剤とした坐剤を実際に投与した場合には、水溶性基剤中の溶解度が支配的となるため、これに優るナトリウム塩として与えた方が高い血中濃度を得ることを認めた。

Ⅲ. 界面活性剤の影響

サルファ剤の吸収に及ぼす非イオン界面活性剤の影響について検討した結果、非イオン界面活性剤は、CMC 以上の濃度においてサルファ剤の非解離型分子の吸収率を低下させることを認めた。非解離型分子に対する影響は sulfisoxazole, sulfaethylthiadiazole については極めて著しく、sulfapyridine については僅少であることを認めたが、このことは水溶性基剤の影響と明らかに異なる点である。これは非イオン界面活性剤のミセル中にサルファ剤が包含されたため吸収され難くなったものと考えられる。つぎに著者はミセル中に完全に包含されている Yellow AB の吸収を検討した結果、極めて吸収され難いが尚若干の吸収のあることを認めた。更に水に難溶性である sulfisoxazole をポリソルベート80によって可溶化するとき、吸収量を増大することを認めたが、ポリソルベート80を可溶化に必要な量以上の多量を加えた場合には、再び吸収率の抑制作用が現われることを明らかにした。これらの結果から非イオン界面活性剤の存在下における医薬品の吸収機構は、遊離の医薬品分子の吸収とミセル中の医薬品分子の吸収の二つの過程があると考えられる。

また陰イオン界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム及びジオクチルスルフォサクシネートナトリウムのサルファ剤の吸収に及ぼす影響は非イオン活性剤の場合と同じく、ほぼ CMC 以上の濃度で吸収率の抑制作用を認め、陽イオン界面活性剤であるセチルトリメチルアンモニウムブロマイド及び塩化ベンゼトニウムの場合、高濃度領域では抑制作用を認めたが、低濃度領域では逆に吸収促進作用を見出した。

Ⅳ. 油脂性基剤からの吸収

性質の異なる9種の油脂を用い、これにサルファ剤を溶解してラット直腸からの吸収率を測定した結果、サルファ剤の吸収率は油脂の種類によって異なり、また油脂から放出されて分泌液に残っているサルファ剤もなおかなり多く認められた。水溶液からの吸収率の高いサルファ剤は、分泌液への放出の多い油脂を用いるほど吸収率が増加するが、水溶液からの吸収率の低いサルファ剤は、分泌液へ放出され易い油脂を用いた場合の方が吸収率が低下することがわかった。また脂溶性の極めて高い薬品の吸収は、放出し難い油脂を用いるとき、いずれも吸収率が低いことがほぼ一定の値を示すことを認めた。これらのことから油脂に溶解しているサルファ剤は油脂から放出され、分泌液を経て直腸膜に至る過程と、油脂から直接直腸膜に至

る過程によって吸収されると推定される。

カカオ脂を基剤とした坐剤に界面活性剤を添加した場合、sulfisoxazole の吸収は種々の結果が得られた。即ち polyoxyethylene sorbitan monostearate またはラウリル硫酸ナトリウムを加えたときは、少量を用いると吸収量が増大するが、多量を用いると却って吸収量が低下することを認めた。またセチルトリメチルアンモニウムブロマイドをカカオ脂に添加した場合には、比較的低濃度の添加によって著しく吸収が増強されることを認めたが、これはさきに述べたセチルトリメチルアンモニウムブロマイドに特有の吸収促進効果が発揮されたものと考ええる。これらの界面活性剤はその濃度を増すにつれて、分泌液への薬品の放出を促すために吸収量は増加するが、ある限度を越えて多量が添加されると、分泌液中での界面活性剤の濃度が高くなるため、前項で明らかにしたミセル形成による抑制作用が働くものと考えられる。

以上、直腸におけるサルファ剤の吸収およびこれに及ぼす水溶性基剤、界面活性剤、油脂性基剤の影響について検討を加え、それらの機構の一端を明らかにするとともに、実際の坐剤を用いて投与した場合についても、その妥当性を裏付けることができた。

論文審査の結果の要旨

医薬品を直腸に投与したときの吸収機構を明らかにすることを目的として行なった研究で、ラットの直腸還流法を考案し、サルファ剤の直腸吸収および基剤の吸収に及ぼす影響を系統的に究明した。

水溶液からのサルファ剤の直腸吸収は受動輸送によって行なわれ、これには膜中のリポイド層への分配、および層中の拡散が支配的因子となることを明らかにした。水溶性基剤が共存する場合には、サルファ剤はリポイド層に分配される過程に影響を与えると共に、水溶性基剤の透電恒数によってその影響が支配され、非イオン界面活性剤が共存する場合には、そのミセル中にサルファ剤が包含されるため、吸収率に変化をもたらし、一部のイオン性界面活性剤はサルファ剤の吸収を促進する作用のあることを発見した。油脂性基剤からの吸収は、サルファ剤が一旦分泌液に放出された後に吸収される経路と、油脂から直接吸収される経路のあることを推定した。

以上直腸におけるサルファ剤の吸収機構の一端を明らかにすると共に、実際坐剤として投与した場合にも、この機構の妥当性を裏付けることができた。

本論文は直腸における吸収機構を明らかにし、坐剤の研究に貢献するところが少なくない。

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。