

薬学雑誌  
YAKUGAKU ZASSHI  
108 (7) 669-673 (1988)

### 塩酸ピレンゼピンのラット消化管における吸収促進 (第1報)

中川 久,<sup>\*,a</sup> 西山 要,<sup>a</sup> 松本純子,<sup>a</sup> 濱野和子,<sup>a</sup>  
福井義雄,<sup>a</sup> 後藤 茂<sup>b</sup>

東和薬品株式会社,<sup>a</sup> 九州大学薬学部<sup>b</sup>

### Promotion of Gastrointestinal Absorption of Pirenzepine Dihydrochloride in the Rat. I

HISASHI NAKAGAWA,<sup>\*,a</sup> KANAME NISHIYAMA,<sup>a</sup> SUMIKO MATSUMOTO,<sup>a</sup>  
KAZUKO HAMANO,<sup>a</sup> YOSHIO FUKUI,<sup>a</sup> and SHIGERU GOTO<sup>b</sup>

Research Laboratories, Towa Pharmaceutical Co., Ltd.,<sup>a</sup> 32-8, Kuwazaishinmachi,  
Kadoma, Osaka, 571, Japan and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu  
University,<sup>b</sup> Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka, 812, Japan

(Received January 5, 1988)

In order to examine the effect of various absorption-promoters on gastrointestinal absorption of pirenzepine dihydrochloride (PRZ), a weak basic and very soluble compound in water, PRZ was orally given to rats in combination with them and the percentages of cumulative urinary excretion of PRZ were measured.

Marked PRZ absorption-promoting effect was found for esters of fatty acids with long chains and monohydric alcohols, ester type nonionic surface active agents with less than 11 HLB values and triglycerides of fatty acids with long chains, while the promoting effect on PRZ absorption was less potent for triglycerides of fatty acids with chains of medium length, fatty acids with long chains and monoglycerides of fatty acids with long chains.

PRZ was suspended in sorbitan trioleate, an ester type nonionic surface active agent, and in triolein, a triglyceride of fatty acids with a long chain, and the resulting suspensions were orally given to rats. About 4 times increase in area under the blood concentration-time curve as compared with that obtained after administration of aqueous solution of PRZ was observed in both suspensions.

**Keywords**—pirenzepine dihydrochloride; gastrointestinal absorption; absorption-promoter; fatty acid ester; nonionic surface active agent; triglyceride; gefarnate; triolein

近年, drug delivery system 研究の一環として消化管における難吸収性薬物の吸収促進に関する研究が盛んに行われ, 界面活性剤,<sup>1)</sup> 融合脂質<sup>2)</sup> その他数多くの化合物<sup>3)</sup> が吸収促進効果を示すことが報告されている. また, 最近では水溶性の抗生物質の吸収促進に関する報告が多く見られるようになった.<sup>4)</sup>

塩酸ピレンゼピン (PRZ) は, 分子内に酸アミド結合を有する極めて水溶性の高い三環系弱塩基性化合物の塩酸塩で, 優れた抗ムスカリン及び抗ガストリン作用を有する抗潰瘍薬<sup>5)</sup> である. 本薬物のイヌ及びウサギにおける消化管吸収は良好であるが, ラット及びヒトにおいては良くない.<sup>6)</sup> また, 本薬物は動物種に関係なくほとんど代謝されないことも明らかになっている.<sup>6)</sup>

今回, この PRZ を対象としてラットの消化管における吸収促進剤の効果について検討を行ったので報告する.

### 実 験 の 部

**1. 試薬** PRZ はメジオラスト社, ゲファルナートは日本テルペン, ウイテプゾール H-15® はミツバ貿易, ソルビタントリ Олеエートは東京化成, モノオレイン, ジオレイン及びニコール MGK® は日光ケミカルから購入したものをを用い, その他の試薬は半井化学から購入したものをを用いた.

**2. 動物** ウイスター系雄性ラット, 体重 200—250 g, は実験前 24 時間絶食させた.

**3. 投与試料の調製及び投与方法** 累積尿中排泄量測定——静脈投与試料は, PRZ を生理食塩水に溶解し

0.8 mg/ml 溶液を調製し、2.5 ml/kg の割合で尾静脈より投与した。Table I に示した経口投与試料は PRZ を蒸留水に溶解し 0.8 mg/ml, 1.6 mg/ml 及び 4 mg/ml 溶液を調製した。Table II—IV に示した経口投与試料は、共栓付き試験管 (15 ml) に各種化合物の溶液 10 ml 及び PRZ (200 号篩で篩過したもの) 8 mg を入れ溶解又は懸濁させた。これらの試料溶液を 2.5 ml/kg の割合で経口ゾンデにより強制的に経口投与した。なお、懸濁液の場合は投与前に試験管を手で 2 分間激しく振盪した。

血液中濃度測定——蒸留水、ソルビタントリオレエート及びトリオレインの各 10 ml に PRZ 80 mg を溶解又は懸濁させ、2.5 ml/kg の割合で経口投与した。

4. 累積尿中排泄量測定 静脈投与及び経口投与した後、ラットはメタボリックケージで飼育した。尿は投与後 24 時間及び 48 時間に採取し、蒸留水で全量を 100 ml とした。なお、水は自由に摂取させた。

5. 血液中濃度測定 ペントバルビタールナトリウム (ネンプタール 40 mg/kg, i.v.) 麻酔下、ラットの頸静脈に、ヘパリンの生理食塩水溶液 (1000 U/ml) で満たしたシリコンチューブ (ダウコーニング社, 0.51 mm i.d., 0.94 mm o.d.) をカニューレションした。チューブの先端はピンで止め、皮下を通して頸背部に導き固定した。術後 24 時間に PRZ の投与試料を経口投与 (20 mg/kg) した。採血は頸背部に固定したチューブ先端のピンを外すことにより行った。なお、1 回の採血量は約 0.3 ml であった。

6. 尿及び血液の前処理 尿においては、尿 1 ml に 0.1 M 炭酸緩衝液 (pH 10.0) 0.5 ml 及びクロロホルム 6 ml を加え、クロロホルム抽出 (振盪 10 min, 遠心分離 3000 rpm, 10 min) を行った。得られたクロロホルム層 5 ml に 0.1% 酢酸 0.5 ml を加え振盪 (10 min), 遠心分離 (3000 rpm, 10 min) し、得られた酢酸層から 100  $\mu$ l を採取し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の試料とした。

血液においては、血液 0.2 ml に 0.02 M 炭酸緩衝液 (pH 10.0) 0.5 ml 及びクロロホルム 6 ml を加えクロロホルム抽出し、得られたクロロホルム層 5 ml を蒸発乾固した。残渣に 0.1% 酢酸 0.5 ml を加え溶解し、この溶解液に酢酸エチル 5 ml を加え振盪 (10 min), 遠心分離 (3000 rpm, 10 min) し、得られた酢酸層から 100  $\mu$ l を採取し、HPLC の試料とした。

7. HPLC 装置及びその分析条件 HPLC のポンプは、ウォーターズ社 6000A, インジェクターはウォーターズ社 WISP 710B, 検出器は島津製作所 SPD-6A を用い、カラムは Radial Pak CN (ウォーターズ社, 8 mm i.d.  $\times$  10 cm) を接続した。移動相は尿からの抽出試料の場合、テトラヒドロフラン-水-酢酸-トリエチルアミン混液 (70:30:0.5:0.1), 血液からの抽出試料の場合メタノール-アセトニトリル-水-酢酸-トリエチルアミン混液 (50:30:20:0.5:0.15) を用いた。流速は 1.0 ml/min, 検出波長は 290 nm で行った。

## 結 果 と 考 察

### 1. 静脈投与及び経口投与後の累積尿中排泄%

ラットに PRZ 水溶液を静脈投与及び経口投与した際の PRZ の累積尿中排泄% を Table I に示した。静脈投与 (2 mg/kg) においては 48 時間までに投与量の約 40% が尿中に排泄され、経口投与においては投与量 (2—10 mg/kg) に関係なく投与量の約 3% が排泄されたに過ぎなかった。

なお、PRZ は生体内でほとんど代謝を受けないことが報告<sup>9)</sup> されており、今回用いたラットにおいても、その大部分は未変化体のまま尿中及び糞中に排泄されたものと思われる。

### 2. PRZ の吸収に及ぼす吸収促進剤の影響

PRZ を Table II に示した化合物に溶解又は懸濁させラットに経口投与した。投与後 24 時間以内に尿中に排

TABLE I. Cumulative Urinary Excretion Percentage of PRZ in Rats after Intravenous and Oral Administration of PRZ

Time (h)	Cumulative urinary excretion (%)			
	Intravenous 2 mg/kg	2 mg/kg	Oral 4 mg/kg	10 mg/kg
0—24	39.2 $\pm$ 2.5	2.7 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.2
24—48	1.9 $\pm$ 0.7	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1
Total	41.1 $\pm$ 2.6	2.7 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.2

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 5 rats.

TABLE II. Effect of Various Compounds on Cumulative Urinary Excretion Percentage (0–24 h) of PRZ after Oral Administration of PRZ<sup>a)</sup>

Compounds	Applied concentration	Number of animals	Cumulative urinary excretion (%) <sup>b)</sup>
Aqueous solution		12	2.7±0.3
NaHCO <sub>3</sub>	100 mg/ml	3	3.8±0.6
EDTA	10 mg/ml	3	2.6±0.3
Taurine	10 mg/ml	3	5.0±1.6
Lecithin, powder, from soybean (30%)	50 mg/ml	3	8.6±2.4 <sup>d)</sup>
Saponins	10 mg/ml	3	5.3±0.7 <sup>d)</sup>
Sodium alginate (1000 cps)	50 mg/ml	3	4.3±0.2
Chondroitin sulfate sodium salt	50 mg/ml	3	3.9±0.8
L-Glutamine	10 mg/ml	3	6.4±0.2 <sup>d)</sup>
Nikkol MGK®	50%	3	9.0±0.9 <sup>d)</sup>
Polyethylene glycol #400	50%	3	3.7±0.4
Propylene glycol	50%	3	3.8±0.6
Oleyl alcohol	50%	3	3.7±0.5
Ethyl oleate	50% <sup>c)</sup>	3	14.8±1.5 <sup>d)</sup>
Squalene	50% <sup>c)</sup>	3	6.6±1.4 <sup>d)</sup>
Gefarnate	50% <sup>c)</sup>	3	16.4±3.9 <sup>d)</sup>
DL- $\alpha$ -Tocopherol acetate	50% <sup>c)</sup>	3	6.7±0.8 <sup>d)</sup>
Retinol palmitate	50% <sup>c)</sup>	3	14.2±2.5 <sup>d)</sup>
Phytonadione	50% <sup>c)</sup>	3	2.8±0.5
Geraniol	50% <sup>c)</sup>	3	4.4±1.5
Witepsol H-15®	50% <sup>c)</sup>	3	9.4±0.5 <sup>d)</sup>

a) Administration dose of PRZ was 2 mg/kg. b) Each value represents the mean±S.E. c) Compounds were suspended in 0.3% carboxymethyl cellulose sodium salt. d)  $p < 0.01$ , significant difference vs. aqueous solution.

TABLE III. Effect of Various Surface Active Agents on Cumulative Urinary Excretion Percentage (0–24 h) of PRZ after Oral Administration of PRZ<sup>a)</sup>

Surface active agents	HLB	Applied concentration (%)	Number of animals	Cumulative urinary excretion (%) <sup>b)</sup>
Aqueous solution			12	2.7±0.3
Polyoxyethylene sorbitan monolaurate	16.7	50	3	7.5±1.0 <sup>e)</sup>
		100	6	7.1±0.7 <sup>e)</sup>
Polyoxyethylene sorbitan monopalmitate	15.6	50	3	8.4±1.1 <sup>e)</sup>
Polyoxyethylene sorbitan monostearate	14.9	50	3	9.2±1.3 <sup>e)</sup>
Polyoxyethylene sorbitan monooleate	15.0	50	3	9.2±1.2 <sup>e)</sup>
		100	3	6.6±0.2 <sup>e)</sup>
Polyoxyethylene sorbitan trioleate	11.0	50	3	13.7±1.0 <sup>e)</sup>
		100	6	12.1±0.6 <sup>e)</sup>
Sorbitan monolaurate	8.6	50	3	12.9±1.8 <sup>e)</sup>
Sorbitan monopalmitate	6.7	50	3	3.8±0.8
Sorbitan monostearate	4.7	50	3	3.3±0.4
Sorbitan monooleate	4.3	50	3	13.0±2.2 <sup>e)</sup>
		100	3	11.4±1.5 <sup>e)</sup>
Sorbitan sesquioleate	3.7	50	3	11.5±1.5 <sup>e)</sup>
		100	6	11.9±0.9 <sup>e)</sup>
Sorbitan trioleate	1.8	50	3	13.7±1.3 <sup>e)</sup>
		100	6	15.7±1.4 <sup>e)</sup>

a) Administration dose of PRZ was 2 mg/kg. b) Each value represents the mean±S.E. c)  $p < 0.01$ , significant difference vs. aqueous solution.

泄される PRZ 量を投与量に対する割合 (累積尿中排泄%) で示した (Table II). PRZ の累積尿中排泄%は, 1 価アルコールの長鎖脂肪酸エステル (ゲファルナート, オレイン酸エチル, パルミチン酸レチノール) で高く, コントロール値 (PRZ 水溶液投与後の累積尿中排泄%) の 5—6 倍の値を示した. 他の化合物においても数倍程度の上昇が見られたものがあったが, 上記の 3 つの化合物が特に大きかった.

界面活性剤は, ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル系及びソルビタン脂肪酸エステル系非イオン性界面活性剤について検討した (Table III). 室温で固形のソルビタンモノパルミテート, ソルビタンモノステアレートは PRZ の累積尿中排泄%を増加させなかった. これら固形の界面活性剤を除くと, HLB が 11 以下の界面活性剤では PRZ の累積尿中排泄%はコントロール値の 4—6 倍で, HLB が 15 以上の界面活性剤より大きな値を示した. なお, 界面活性剤は水で希釈した 50% 乳濁液を用いても, 希釈せずそのまま用いても PRZ の累積尿中排泄%はほとんど変化しなかった.

次に, グリセライドの吸収促進効果を Table IV に示した. PRZ の累積尿中排泄%はグリセリンに結合するオレイン酸の数の増加と共に増加し, オレイン酸が 3 分子結合したトリオレインにおいてはコントロール値の約 5 倍の値を示した. なお, トリオレインの構成成分であるグリセリン及びオレイン酸は PRZ の累積尿中排泄%をあまり増加させなかった. トリグリセライドを構成する脂肪酸の炭素鎖の長さで PRZ の累積尿中排泄%の関係は Table IV に示した通り, 脂肪酸の炭素鎖が長くなるに従い (トリブチリン (炭素数 4) < トリカプリリン (8) < トリオレイン (18)) PRZ の累積尿中排泄%は増加した. また, 炭素鎖が 18 の長鎖脂肪酸トリグリセライドを多く含む植物油も PRZ の累積尿中排泄%を増加させた.

### 3. 血液中濃度推移

PRZ の累積尿中排泄%の検討で良好な結果が得られた化合物の中からソルビタントリオレートとトリオレインを選択し, PRZ のソルビタントリオレート, トリオレイン懸濁液及び PRZ 水溶液を調製し経口投与した. その結果, 得られた 3 試料の血液中濃度推移を Fig. 1 に示した. PRZ の水溶液投与においては投与後 0.5—2 時間に  $C_{max}$  (60 ng/ml) に達し, 以後徐々に減少した. PRZ のソルビタントリオレート懸濁液投与においては, 投与後 2 時間に水溶液投与の約 10 倍の  $C_{max}$  (550 ng/ml) を示し, 24 時間後にはほぼ消失した. PRZ のトリオレイン懸濁液投与においては, PRZ のソルビタントリオレート懸濁液投与に比べ更に高い  $C_{max}$  (880

TABLE IV. Effect of Various Glycerides on Cumulative Urinary Excretion Percentage (0—24 h) of PRZ after Oral Administration of PRZ<sup>a)</sup>

Compounds	Number of animals	Cumulative urinary excretion (%) <sup>b)</sup>
Aqueous solution	12	2.7±0.3
Glycerin	3	3.8±0.8
Tributyrin	3	2.9±0.2
Tricaprylin	3	5.7±0.7 <sup>c)</sup>
Triolein	12	12.4±1.4 <sup>c)</sup>
Oleic acid	5	5.8±0.9 <sup>c)</sup>
Monoolein	3	7.0±0.8 <sup>c)</sup>
Diolein	3	7.7±1.7 <sup>c)</sup>
Olive oil	6	12.8±1.8 <sup>c)</sup>
Soybean oil	3	12.9±1.6 <sup>c)</sup>
Camellia oil	3	10.7±2.4 <sup>c)</sup>
Sesame oil	3	11.1±2.5 <sup>c)</sup>

a) Administration dose of PRZ was 2 mg/kg. b) Each value represents the mean±S.E. c)  $p < 0.01$ , significant difference vs. aqueous solution.

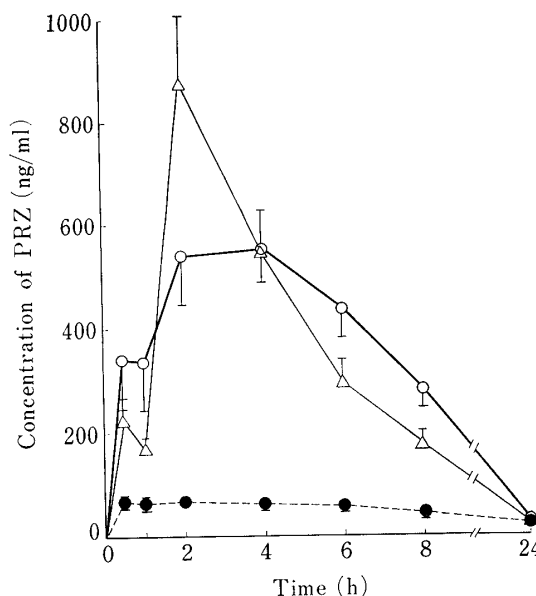


Fig. 1. Time Courses of Blood Concentration of PRZ after Oral Administration of 20 mg/kg PRZ as Aqueous Solution, Sorbitan Trioleate and Triolein Suspension

---●---, aqueous solution; —○—, sorbitan trioleate suspension; —△—, triolein suspension. Each value represents the mean±S.E. of 5 rats.

ng/ml) を示した。以後の消失は PRZ のソルビタントリオレエート懸濁液投与に比べ速やかであった。PRZ のソルビタントリオレエート及びトリオレイン懸濁液投与における area under the blood concentration-time curve (AUC) は PRZ の水溶液投与のそれに比べ 6 倍及び 5 倍の増加を示した。この倍率は PRZ の累積尿中排泄%の増加倍率と一致していた。

今回、PRZ の累積尿中排泄%を指標に PRZ の吸収に及ぼす各種促進剤の効果について検討した。その結果、PRZ の吸収は 1 価アルコールの長鎖脂肪酸エステル (Table II), HLB が 11 以下の脂溶性が高いエステル系非イオン性界面活性剤 (Table III), 及び長鎖脂肪酸トリグリセライド (Table IV) の併用により大きくなる傾向を示した。

また、腸内 pH を高めるために用いた  $\text{NaHCO}_3$ , 腸管上皮細胞の接着あるいは間隙を変化させるキレート剤としての ethylenediaminetetraacetic acid は促進効果を示さなかった。

Muranushi ら<sup>4a)</sup>は水溶性抗生物質である Streptomycin が不飽和の長鎖脂肪酸及びそのモノグリセライドにより吸収促進されること、1 価アルコールの長鎖脂肪酸エステル及び長鎖脂肪酸トリグリセライドはその作用が弱いことを明らかにし、その促進機構について、不飽和長鎖脂肪酸及びそのモノグリセライドが腸管上皮細胞に融合し細胞壁の透過性を高めるためと推定している。また、Sakai ら<sup>7)</sup>は難吸収性の *p*-アミノ安息香酸を対象にポリオキシエチレン類の非イオン性界面活性剤を利用して、吸収促進効果を認めており、その吸収機構は界面活性剤の  $\text{Ca}^{2+}$  陰イオン作用であることを述べている。これらの文献をはじめ併用化合物の促進機構について考察を行っているものは非常に多いが、残念なことに明確な促進機構を示した文献は少ない。

したがって、今回著者らが得た興味ある実験結果を更に発展させ明確な吸収促進機構の解明を行う予定である。

#### 引用文献

- 1) C. J. Kreutler, W. W. Davis, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1835 (1971).
- 2) N. Hashida, M. Murakami, H. Yoshikawa, K. Takada, S. Muranishi, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **7**, 195 (1984); N. Muranushi, Y. Nakajima, M. Kinugawa, S. Muranishi, H. Sezaki, *Int. J. Pharmaceut.*, **4**, 281 (1980).
- 3) M. Shiga, M. Hayashi, T. Horie, S. Awazu, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2254 (1986); N. Schurgers, C. J. Blaeys, *Int. J. Pharmaceut.*, **19**, 283 (1984); T. Tokumura, Y. Tsushima, K. Tatsuishi, M. Kayano, Y. Machida, T. Nagai, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 286 (1987); K. Kakemi, H. Sezaki, R. Konishi, T. Kimura, M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 275 (1970).
- 4) a) N. Muranushi, M. Kinugawa, Y. Nakajima, S. Muranishi, H. Sezaki, *Int. J. Pharmaceut.*, **4**, 271 (1980); b) M. Sekine, H. Terashima, K. Sasahara, K. Nishimura, R. Okada, S. Awazu, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 286 (1985); c) H. Yoshitomi, T. Nishihata, G. Frederick, M. Dillsaver, T. Higuchi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 887 (1987); d) M. Shiga, M. Hayashi, T. Horie, S. Awazu, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 118 (1987).
- 5) M. Leitold, R. Engelhorn, *Therapiewoche*, **27**, 1517 (1977); R. Hammer, C. P. Berrie, N. T. M. Birdsall, A. S. V. Burgen, E. C. Hulme, *Nature (London)*, **283**, 90 (1980); 松尾 裕, 関 敦子, 基礎と臨床, **11**, 897 (1977).
- 6) R. Hammer, N. Kaubisch, Z. Kopitar, A. Prox, A. Zimmer, F. W. Koss, *Therapiewoche*, **27**, 1567 (1977); R. Hammer, G. Bozler, A. Zimmer, F. W. Koss, *ibid.*, **27**, 1575 (1977).
- 7) K. Sakai, T. Matsuura, T. Nishino, Y. Fujihara, N. Yata, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 387 (1986).