コールの放出速度が異なるためであろうと考えられる。また尿中濃度の測定値より排泄された総ニトロ体とクロラムフェニコールの比を求め体内変化率を算出した結果、各製剤は各時間ともほぼ一定の体内変化率を示し、24 hr 後の体内変化率はいずれも 85% であった。

京都大学薬学部

UDC 612.774.931-034 : 612.38

61. 掛見喜一郎, 有田隆一, 大橋 貞: 医薬品の吸収と排泄に関する研究

(第6報^{*1}) クロラムフェニコールのシロネズミ胃および小腸

からの吸収ならびに吸収に及ぼす金属塩の影響

Kiichiro Kakemi, Takaichi Arita, and Sada Ohashi :

Absorption and Excretion of Drugs. VI. Absorption
of Chloramphenicol from Rat Stomach and Small Intestine
and Effect of Metal Salt on its Absorption.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*2})

Absorption of chloramphenicol from the stomach and small intestine of a rat was examined with solutions of various pH and the effect of metal salts on this absorption was examined. For absorption through the stomach, a definite quantity of chloramphenicol solution was injected into the rat stomach, the liquid was taken out after 1 hour, and absorption rate was calculated from the decrease in its weight. For absorption through the intestinal canal, a definite quantity of the sample solution was perfused through the rat small intestine, the sample was taken out after 0.5, 1.0, and 1.5 hours, and the amount of chloramphenicol was determined. Absorption rate was calculated from the decrease in weight. It was thereby found that absorption rate through the stomach was around 10% with solutions of various pH but approximately 50% absorption rate was found after 1.5 hours. The absorption rate was also examined with sample solutions added with ferric chloride, calcium chloride, magnesium chloride, or aluminium chloride, and it was found that absorption of chloramphenicol from both the stomach and small intestine was inhibited by the addition of metal salt to the acid solution.

(Received March 1, 1961)

クロラムフェニコールの吸収および排泄に関してはすでに多くの報告がみられるが、いずれも注射あるいは内服後の消化管全域からの吸収を血中濃度等¹⁾ によつて検討したものか、または投与後の各臓器中分布²⁾ を調べているのみで個々の吸収部位についての研究はなされていない。しかし医薬品の消化管における吸収部位を知ることとはその製剤化に際しても望ましい。

著者等は医薬品の吸収と排泄に関する研究の一環として、本報ではクロラムフェニコールの胃および小腸からの吸収について検討した。また最近テトラサイクリン等³⁾ において金属塩の存在が吸収量を低下させることが知られており、クロラムフェニコールについても銅、ニッケル等とのキレート⁴⁾ の生成が報告されている。そこで著者等はさらにクロラムフェニコールに金属塩を添加させた際の吸収率の変化を検討した。

*1 第4報: 本誌 82, 345(1962).

*2 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) H. Nishimura: Ann. Rept. Shionogi Research 6, 273(1956).

2) A. J. Grazko: J. Pharm. Exptl. Therap. 96, 445(1949); J. Levine: Antibiotics. & Chemotherapy 1, 59(1951).

3) 山作: J. Antibiotics, Ser. B 11, 284(1958); R. S. Harcourt: J. Lab. Clin. Med. 50, 464(1957).

4) G. G. Robles: Bol. soc. quim. Peru 18, 6(1952).

胃からの吸収 胃における吸収実験については Schanker 等の方法⁵⁾ に準じ, シロネズミの胃内に一定量のクロラムフェニコール溶液を注入し, 一時間後に取り出して定量し, その際の減量から吸収率を算出した. 異なつた pH の溶液からのクロラムフェニコールの吸収率を Table I に示す.

Table I より明らかなように各 pH の溶液についてはほぼ 10% 内外の吸収率を示すに過ぎないが, pH の変化にしたがつて酸性側よりもアルカリ性側で僅かに吸収率が增加する傾向を認めた. このことは胃の pH よりもさらにアルカリ性側で吸収率が增大することを示している. 著者等はさきに経口投与時の尿中排泄量の測定結果からクロラムフェニコールは優れた吸収率を示すことを認めている*¹ が, クロラムフェニコールの胃からの吸収はかなり少ないことが考えられる.

Table I. Absorption of Chloramphenicol from Rat Stomach

Exptl. No.	Sample soln.		Rate of absorption (%)
	pH	Solvent	
1}	1.0	0.1N HCl	6.0
2}			5.7
3}			6.0
4}	3.8	citric acid-NaHPO ₄ isotonic buffer	6.1
5}			4.9
6}			5.7
7}	6.1	KH ₂ PO ₄ -NaHCO ₃ isotonic buffer	6.3
8}			6.2
9}			5.1
10}	8.8	0.15M NaHCO ₃	16.1
11}			11.0
12}			16.3

(Concn. of test soln. 100 µg./cc.)

小腸からの吸収 つぎに小腸における吸収実験はシロネズミの小腸に一定量の試料溶液を還流し, 0.5, 1, 1.5 時間後に試料をとり出して定量し, その際の減量より吸収率を算出した (Table II). Table II より明らかなように, 吸収率は pH 3.8, 4.8, 7.2 と pH の増加にしたがつて各時間とも幾分増加するが, 0.5 時間後の吸収率はその差が大きく, 1.5 時間後にはほぼ 50% 内外の値を示した. これよりクロラムフェニコールは主として小腸から吸収されると考えられる. なおこの際の溶液の pH は還流前の液の pH 3.8, 4.8, 7.2 に対してそれぞれ還流後には pH 4.4, 5.2, 6.7 となり, 酸性の溶液は pH 値の上昇を, また pH 7.2 の溶液では酸性側にその pH 値が変化していることが認められた. このことは 1.5 時間後における溶液の pH による吸収率の差の少ないことの一因をなすものと考えられる. 以上の実験の結果, 小腸においてもまたクロラムフェニコールの吸収は酸性溶液よりもアルカリ性溶液からの方が大であることを認めた.

Table II. Absorption of Chloramphenicol from Rat Small Intestine

Exptl. No.	Sample soln.		Rate of absorption (%)		
	pH	Solvent	0.5	1	1.5 (hr.)
1}	3.8	citric acid-NaHPO ₄ isotonic buffer	18.2	34.9	45.7
2}			19.6	34.6	45.0
3}			21.9	32.2	44.8
4}	4.8	citric acid-NaHPO ₄ isotonic buffer	23.0	35.7	45.8
5}			22.3	38.2	48.2
6}			23.5	39.3	49.7
7}	7.2	NaH ₂ PO ₄ -Na ₂ HPO ₄ -NaCl isotonic buffer	24.4	41.6	54.4
8}			26.8	43.6	50.2
9}			25.1	41.3	53.2

(Concn. of test soln. 100 µg./cc.)

吸収におよぼす金属塩の影響 試料溶液に塩化第二鉄, 塩化カルシウム, 塩化マグネシウム, 塩化アルミニウムをそれぞれクロラムフェニコールに対するモル比が 1:5 の割合に添加し, 同様の吸収実験を行なつた結果,

5) L. S. Schanker: J. Pharm. Exptl. Therap. 120, 528(1957).

Table III, IV (3例平均値) に示すように胃, 小腸共に金属の添加によりクロラムフェニコールの吸収は抑制されることを認めた.

Table III. Effect of Metal Salt on Absorption of Chloramphenicol

from Rat Stomach		
Metal	pH	Rate of absorption (%)
Fe {	1.0	0
	3.8	4.4
	6.1	7.4
Ca {	1.0	0
	3.8	4.1
	6.1	8.5
Mg {	1.0	0
	3.8	6.9
	6.1	6.4
Al {	1.0	0
	3.8	0.3
	6.1	2.2

Concn. of test soln. 100 µg./cc.

Solvent: pH 1.0, 0.1N HCl

pH 3.8, citric acid-NaHPO₄ isotonic buffer

pH 6.1, KH₂PO₄-NaHCO₃ isotonic buffer

Table IV. Effect of Metal Salt on Absorption of Chloramphenicol
from Rat Small Intestine

Metal	pH	Rate of absorption (%)		
		0.5	1	1.5 (hr.)
Fe {	3.8	9.3	24.8	35.2
	4.8	13.6	30.6	40.8
	7.2	17.0	33.0	45.0
Ca {	3.8	12.2	22.0	32.7
	4.8	15.8	31.9	40.1
	7.2	22.9	49.9	66.3
Mg {	3.8	10.6	20.4	29.3
	4.8	15.1	26.1	38.0
	7.2	28.4	52.6	73.7
Al {	3.8	5.6	15.9	26.1
	4.8	3.9	15.1	25.6
	7.2	17.1	30.8	40.1

Concn. of test soln. 100 µg./cc.

Solvent: pH 3.8, citric acid-NaHPO₄ isotonic buffer

pH 4.8, citric acid-NaHPO₄ isotonic buffer

pH 7.2, NaH₂PO₄-Na₂HPO₄-NaCl isotonic buffer

すなわち胃の場合では pH 1.0 の溶液からはほとんどクロラムフェニコールの吸収が認められず, pH 6.1 に至つて吸収率は金属塩を添加しない時の対照のそれにほとんど等しくなつたが, アルミニウムを添加した試料溶液からの吸収はなお抑制される傾向が認められた. つぎに小腸からの吸収については pH 3.8, 4.8 の溶液からはいずれの金属塩を添加した場合もクロラムフェニコールの吸収をかなり抑制したが, その抑制効果は pH の上昇によつて減少する傾向が認められた. pH 7.2 に至つて鉄およびアルミニウム添加時ではその吸収抑制効果は著しく減少し, 金属塩無添加時の対照に比して 5~10% の吸収率の低下を示す程度であつた. なおカルシウムおよびマグネシウム添加時の pH 7.2 の溶液からの吸収率は対照のそれに比し増加しているが, この際は水分の吸収が大きく, したがつて試料還流液量が減少したためであろうと思われる.

以上の結果, クロラムフェニコールの胃からの吸収は酸性ないしアルカリ性にわたつて 6~16% であつたが, 小腸では各 pH とも 45~55% の吸収率を示した. これよりクロラムフェニコールの胃からの吸収も無視し得な

いが, その多くは小腸において吸収されるものと考えられる. また金属塩を添加した場合は胃および小腸においていずれもその吸収が抑制されることを知った.

実験の部

試料溶液の調製 吸収実験に供する試料はクロラムフェニコール結晶を Table I, II に示した溶液あるいは等張緩衝液に溶解して 100 μ g/cc 溶液とし, これに 1% フェノールレッド 0.1N NaOH 溶液適量を加えて使用した. また金属塩添加時の影響を検討する際の試料はさきと同一試料に $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ をそれぞれクロラムフェニコールに対し モル比が 1:5 になるように加えて使用した.

シロネズミ胃からの吸収 体重 150~200 g の雄性シロネズミを実験前一晩絶食させ, 体重 100 g 当たりペントバルビタール 4~4.5 mg を腹腔内に注射して麻酔を行なう. シロネズミの腹部正中線に沿って腹部を開き, 胃の噴門部を結紮した後, 十二指腸上部からビニール管を胃内に挿入し, 幽門部をビニール管とともに結紮し, 腹部の切り口を縫合する. 注射筒を用いて 38° に温めた生理食塩液をさきのビニール管から胃内に注入吸引をくり返し胃の内容を充分洗い, 内容物を認めなくなつた後, 試料溶液に変えてさらに 3 回洗い, 最後に注射筒に試料溶液約 8 cc をとり液を胃の中に注入吸引して胃内と注射筒内の液の濃度を完全に平衡に達せしめた後, 体重 100 g 当たり 2 cc を入れビニール管をコックで閉じる. 1 hr 後液を胃からとり出しこの液およびさきに注射筒内に残った液を定量し, その濃度差から吸収率を求める. なお実験中の胃液の分泌, 水分の吸収などによる溶液の濃度変化はほとんど吸収されないことが知られているフェノールレッド⁶⁾を適量あらかじめ試料溶液に加えておきその濃度変化から補正を行なう.

注射筒内のクロラムフェニコールの濃度を C_I , フェノールレッドの濃度を c_i , 胃から取り出した際のクロラムフェニコールの濃度を C_F , フェノールレッドの濃度を c_f とすると吸収率は次式で算出される.

$$\text{吸収率 (\%)} = 100 - 100 \left(\frac{C_F}{C_I} \cdot \frac{c_i}{c_f} \right)$$

シロネズミ小腸からの吸収 装置: 還流液を循環させるため Fig. 1 に示すような硝子製循環器を使用した. このものは T 字形のガラス管の内部に左右同方向にすり合わせ部を有する中空硝子製弁を入れたもので他端に 0.5 cc の注射筒を付し, 内筒を機械的に運動させることによつて連続的に液を一方方向に還流させることができる. すなわち内筒を圧した時は (a) のように液は流出し, また吸引した時は (b) のように液が流入する. 実験に際しては Fig. 2 に示すようにこれの一端をシロネズミの小腸の上部に挿入したビニール管につなぎ, 他的一端をビニール管を介して 38° の恒温槽中に浸した液留に入れ, またシロネズミの小腸下部に挿入したビニール管を液留に導き液留より小腸へ循環するようにした. なお循環装置とシロネズミの小腸の間には循環中の液の冷却を防ぐため外筒管を付して 38° の恒温槽の水を流し保温した.

Fig. 1.
Glass Valve

Fig. 2
Schematic Drawing of Perfusion
Assembly

還流実験: 胃よりの吸収実験と同様にシロネズミを麻酔して腹部の切開を行ない, 幽門部および小腸下端から

それぞれビニール管を挿入してビニール管とともに結紮した後、腹部切り口を縫合する。注射筒を用い 38° に温めた生理食塩液を上部のビニール管から小腸内に注入して下部のビニール管から流れ出るようにし、小腸の内容物を十分に洗う。洗浄をくり返し小腸内容物を認めなくなつた後、同様にして試料溶液で洗い、シロネズミを還流装置に固定し還流を行なう。還流には試料溶液 30 cc を用い、還流速度を約 3 cc/min に保つた。還流しはじめてから 5 min 後に試料溶液 1 cc を採取して対照とし、それ以後 0.5, 1, 1.5 hr 後に同じく 1 cc ずつを採取する。これらの試料中のクロラムフェニコールの濃度を定量し、その濃度差から胃の場合と同様にしてそれぞれの時間における吸収率を算出した。なお小腸の場合も添加したフェノールレッドの吸光度を測定することにより吸収率の補正を行なつた。

クロラムフェニコールの定量 試料溶液中のクロラムフェニコールはさきに報告した著者等の方法⁹⁾ により測定した。なお同時に消化液の分泌あるいは水分の吸収による試料溶液の濃度変化を補正するため、実験後の試料溶液を *N* NaOH で約 10 倍に希釈しフェノールレッドの濃度を AKA 光電管比色計フィルター S55 で測定した。

本研究に際し実験手技について御協力戴いた 山科 肇, 坂田昌三両学士に深謝します。また本実験に御協力下さつた 本島みはる嬢に深謝します。

京都大学薬学部

6) 掛見, 有田, 大橋: 本誌 82, 338(1962).

UDC 547.495.2.07

62. 山崎高応, 永田正典: *N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)urea の Bischler-Napieralski 反応

**Takao Yamasaki and Masanori Nagata: The Bischler-Napieralski
Reaction of *N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)urea.**

(*Pharmaceutical Faculty, University of Toyama*^{*1)})

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)urea, obtained by heating of 3,4-dimethoxyphenethylamine hydrochloride with urea, was cyclized to 1-amino-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolinium chloride (II or II') with phosphorous pentoxide and phosphoryl chloride. (II) or (II') gave *N*-(2-cyano-4,5-dimethoxyphenethyl)benzenesulfonamide (III) when it was treated with benzenesulfonyl chloride in alkaline solution.

(Received March 10, 1961)

著者等の一人山崎は、さきに pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline 誘導体の合成に際し、Chart 1 のように 1-(β -arylethyl)-hexahydro-2-pyrimidinone 誘導体 (A) を原料とし、この Bischler-Napieralski 反応 (以下 BN 反応と呼称する) によつて目的とする 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydropyrimido[2,1-*a*]isoquinolinium chloride (B) を得たことを報告した。¹⁾ その際にも述べたように、一般に *N*-(2-arylethyl)urea 誘導体の BN 反応の例は極めて少ないので、²⁾ 著者等はさらに題記の実験を行なつたところ興味ある知見を得た。まず *N*-(3,4-di-

Chart 1.

*1 Okuda 5, Toyama.

1) 山崎: 本誌 79, 1014(1959).

2) L. M. Mohunta, J. N. Ray: J. Chem. Soc. 1934, 1263.