複合体に関する研究 (第11報¹⁾) 複合体の消化管吸収について その 2²⁾

杉本 功, 鮫島政義

田辺製薬株式会社製剤研究所³⁾

Studies on Complexes. XI.¹⁾ Effect of Complex Formation on
Drug Absorption from Alimentary Tract. (2²⁾)

ISAO SUGIMOTO and MASAYOSHI SAMEJIMA

Pharmaceutical Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.³⁾

(Received October 30, 1967)

Effect of complex formation on the absorption of drugs was investigated after oral administration to rabbits and the results were compared with those in the previous report using perfusion method by rat small intestine. Blood concentrations of antipyrine (salicylic acid), salicylamide (nicotinamide), aminopyrine (salicylic acid), salicylic acid (antipyrine), and salicylic acid (aminopyrine) were compared with or without drugs in parentheses after oral administration in solution or suspension.

It was found that (a) the results after oral administration coincided well with those using the perfusion method, (b) salicylic acid reduced the blood concentration of antipyrine during the first one hour, (c) as the blood concentrations of salicylamide with nicotinamide, aminopyrine with salicylic acid, and salicylic acid with aminopyrine were higher than those of control after oral administration in suspension, it may be a good method for increasing the initial blood concentration of very slightly soluble drugs after oral administration in solid with the solubilizing compounds, and (d) aminopyrine gave constant blood concentration of salicylates for 6 hours and this was explained by the correlation with the fraction eliminated as free salicylic acid in urine.

前報¹⁾において複合体形成により医薬品の吸収がどのように変化するかについてラット小腸を用いる還流実験法により検討した結果、主薬が単独で存在するときと比較して複合体となると吸収率が増加あるいは減少する例が見られ、吸収率の変化と分配係数の変化とはよく一致したことを報告した。

今回、前報¹⁾で述べた薬品の組み合わせのうち、ラット還流実験でサリチル酸(SA)を加えることにより吸収率の低下したアンチピリン-SAの他、複合体となっても吸収率の変化しなかったサリチルアミド-ニコチン酸アミド、アミノピリン-SA, SA-アンチピリン, SA-アミノピリンの組み合わせについてラット還流実験が経口投与した場合と同じ結果であるか否かを知るために溶液として家兎に経口投与して各々の組み合わせの前者の血中濃度を求め、単独の場合と血中濃度の消長を比較し、さらに溶解度、溶解速度の影響を知る目的で懸濁液として投与した場合についても比較検討した。

Fig. 1 はアンチピリン-SA を 1:3 のモル比で経口投与した場合のアンチピリンの血中濃度の変化を示す図である。SA 併用により対照に比べてあきらかに 0.5, 1 時間後の血中濃度は低くなった。これは前報¹⁾に示したごとくラット還流実験の結果、SA が存在するとアンチピリンの吸収率が低下し、また分配係数も低下した結果と同様な傾向になることが認められた。

添加剤を加えてもラットの実験で差の認められなかった場合の血中濃度の例としては、Fig. 2 はニコチン酸ア

Fig. 1. Blood Concentration of Antipyrine in Rabbits after Oral Administration of Suspension antipyrine 500 mg, salicylic acid 1100 mg (molar ratio 1:3)

1) 第 10 報: 鮫島政義, 杉本 功, 内海 勇, 薬誌, 88, 618 (1968).

2) 第 16 回日本薬学会近畿支部総会で発表, 1966 年 11 月.

3) Location: Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

Fig. 2. Blood Concentration of Salicylamide in Rabbits after Oral Administration of Solution or Suspension.

salicylamide 500 mg, nicotinamide 2226 mg (molar ratio 1:5)

Fig. 3. Blood Concentration of Aminopyrine in Rabbits after Oral Administration of Solution or Suspension.

aminopyrine 500 mg, salicylic acid 896 mg (molar ratio 1:3)

ミド添加時のサリチルアミドの血中濃度である。溶液投与のときはニコチン酸アミドを併用してもサリチルアミドの血中濃度は変化なく前報¹⁾の還流実験の結果と一致することが観察された。一方、懸濁液として投与した場合はニコチン酸アミドが共存する方が高く、溶液投与のときと同じ程度の最高血中濃度を示した。この原因としてはニコチン酸アミドがサリチルアミドの有効な溶解補助剤であり、サリチルアミドの消化管内の溶解度が増加したためと推察される。このため難溶性薬品を固体で投与する場合、同時に溶解補助剤を併用することは投与後の血中濃度を高めるための有効な手段の1つであると思われる。

Fig. 3 は SA 併用のときのアミノピリンの血中濃度で、溶液として与えたときは SA 添加の効果は認められず前報¹⁾の還流実験の結果と一致することが判った。他方、懸濁液投与のときは血中濃度の最高はアミノピリン単独の場合は1—2時間後であるが、SA 併用時は0.5—1時間となり、あきらかに単独の方が最高血中濃度に達する時間が遅くなることが認められた。SA を加えたときのアミノピリンの溶解度、溶解速度を求めた結果、溶解度 (C_0) は Table I に示すように SA 濃度が増すにつれ増加したが、他方、Nelson⁴⁾の方法により回転円板法で求めた溶解速度 (K) は SA 濃度と関係なくほとんど一定であったので、懸濁液投与の場合、アミノピリンの最高血中濃度に達するに必要な時間の差は溶解速度によらず、溶解度が主因であると考えられる。

Fig. 1 と逆に、アンチピリンを加えたときの SA の血中濃度は Fig. 4 のごとく、SA の血中濃度の変化はアンチピリンを加えない対照と同じで、前報の還流実験の結果とよく一致することが認められた。掛見等⁵⁾によれば、SA を家兎に経口投与したときの血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は17時間であったが、Fig. 4 から著者等の実験で $t_{1/2}$ は

TABLE I. Solubility (C_0) and Dissolution Rate Constant (K) of Aminopyrine in Salicylic Acid Solution at 37° and pH 6.1

Salicylic acid (δ /ml)	C_0 (mg/ml)	$K \times 10$ (cm/min)
0	46.9	3.27
250	53.3	3.29
500	59.7	3.36

Fig. 4. Blood Concentration of Salicylate in Rabbits after Oral Administration of Suspension.

salicylic acid 150 mg, antipyrine 613 mg (molar ratio 1:3)

4) E. Nelson, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **46**, 607 (1957).

5) 掛見喜一郎, 有田隆一, 山科 肇, 小西良士, 薬誌, **82**, 536 (1962).

Fig. 5. Blood Concentration of Salicylate in Rabbits after Oral Administration of Solution or Suspension salicylic acid 150 mg, aminopyrine 754 mg (molar ratio 1:3)

Fig. 6. Blood Concentration of Salicylic Acid after Intravenous Administration to Rabbits

は約 2.5 時間となり非常に違った値であった。Levy⁶⁾ は SA の $t_{1/2}$ は投与量により異なり、投与量が多くなるに従い大きくなると述べている。掛見等の投与量は 600 mg/kg、著者等は 150 mg/2—2.5 kg であるので、 $t_{1/2}$ の相異は投与量の多少によるものと考えられる。

つぎに Fig. 5 はアミノピリンを加えたときの SA の血中濃度を示す図で、1 時間後の血中濃度は溶液投与の場合はほとんど差が認められなかったのに対し、懸濁液のときは明らかにアミノピリン併用のときの方が高くなることが認められた。これは前報¹⁾ で述べたごとくアンチピリンを加えたときの SA の溶解度はアンチピリンが低濃度の場合はほとんど変化なかったが、アンチピリンの濃度が増加すると溶解した SA と添加したアンチピリンが 1:2 モルの点から SA の溶解度が減少した。一方、アミノピリンの場合は加えたアミノピリンの量に比例して SA の溶解度は増加した。このため懸濁液投与時の場合、1 時間後における SA 血中濃度の差はアミノピリン併用により SA の溶解度が増したためと推察される。

また、Fig. 4 のアンチピリンの場合と異なってアミノピリン併用のときは溶液、懸濁液とも SA の血中濃度が対照と比較して持続することが認められた。Fig. 6 に示すように SA を静注した場合の血中遊離 SA もアミノピリンを同時に静注したとき、持続することが観察された。この点について Levy^{6,7)} は SA およびその代謝物の排泄速度を求め、遊離の SA は代謝物、特に主代謝物であるグリシン抱合体に比較して非常に遅いことを明らかにしている。また、尿がアルカリ性となると排泄の遅い遊離 SA が多くなるので、^{6,7)} アミノピリンを併用した場

TABLE II. Effect of Urine pH on Salicylate Metabolism

Dose	Rabbit No.	pH of urines collected of different times (hr) after drug administration				% of total salicylates excreted as salicylic acid at 8 hr
		2	4	6	8	
Salicylic acid 150 mg	1	6.98	6.79	6.65	6.20	72.1
	2	8.10	7.21	7.28	7.10	69.5
	3	7.11	7.05	7.05	6.52	70.8
	4	7.19	7.01	6.70	6.98	72.4
						mean 71.6 ± 1.3
Salicylic acid 150 mg + Aminopyrine 754 mg	1	8.02	7.81	7.25	7.41	77.6
	2	7.90	6.09	6.72	6.91	73.2
	3	7.50	6.93	6.99	7.04	81.1
	4	7.18	6.99	7.09	7.12	82.2
						mean 77.7 ± 3.6

6) G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 959 (1965).

7) G. Levy, J.R. Leonards, in M.J. Smith, P.K. Smith, "The Salicylates," Interscience Publisher 1966, p. 39.

合、代謝物の割合の変化、および尿 pH を調べて血中濃度持続の原因を検討した。Table II にその結果を示す。各時間における尿の pH はアミノピリン併用によりアルカリ性とならなかった。また 8 時間後の総 SA に対する排泄の遅い未変化の SA の割合はアミノピリンを併用したときの方がやや多くなった。このためアミノピリン併用による SA の血中濃度の持続は遊離 SA の割合が多くなったことが一原因と考えられる。しかし、すでに Gessler,⁸⁾ Brings⁹⁾ 等により認められたアミノピリンの利尿抑制作用、および大幡¹⁰⁾ の述べたように、一定量のアミノピリンがバルビタールの排泄を抑制するという事などから、一応アミノピリンの存在による SA の排泄の抑制と深い関係があるものと考えられる。さらに肝臓、腎臓機能ならびに酵素作用とも密接な関係を有するものと思われるので検討を要する。そして医薬品の併用により薬品間の相互作用のある系ではその効果と安全性から充分配慮がなされるべきであると考えられる。

実 験 の 部

血中濃度測定法 i) 経口投与 投与方法: 20—24 hr 絶食した 2.0—2.5 kg 雄性家兎に No. 6 の尿道カテーテルを用い薬品を水約 100 ml と共に与え、一定時間ごとに耳静脈から採血し定量した。なお薬品投与後は飼料を自由に取らせた。薬品は溶液投与のときは水に溶解したが、サリチルアミドは水に難溶のためプロピレングリコール溶液とした。懸濁のときは 50—100 メッシュのものを水に懸濁して投与、併用時の 2 成分の比率は各図に示したとおりである。これらの比の大きい程、併用の影響が出ると予想されるが、添加薬品の毒性、定量法への影響、溶解度などを考慮して本実験ではモル比で 1:3 または 1:5 とした。

血中濃度定量法: アンチピリン—Brodie 等¹¹⁾ の方法に準じ、血液 1 ml に N NaOH 1 ml, CHCl₃ 6 ml を加え 10 分間振盪し、遠沈後、CHCl₃ 層 5 ml を 100 ml ビーカーに入れ、水浴上で加熱し CHCl₃ を飛ばし、次いで水 5 ml を加えて残渣を溶解。これに 10% H₂SO₄ 0.2 ml, 0.2% NaNO₂ 0.2 ml を加え、10 分後に 340 mμ の吸光度測定、サリチルアミド—掛見等¹²⁾ の方法によった。アミノピリン—Brodie¹³⁾ の方法にもとづき、血液 1 ml に N NaOH 1 ml, CHCl₃ 8 ml を加えて 10 分間振盪し、CHCl₃ 層 6 ml を取り 0.2M ホウ砂 5 ml を加えて 2 分間激しく振る。次いで CHCl₃ 層 5 ml を取り 0.1N HCl 5 ml を加えてアミノピリンを水層に移行させて、260 mμ の吸光度を求めた。なおこの方法では代謝物である 4-アミノアンチピリンも含まれるので Brodie¹³⁾ の方法から 4-アミノアンチピリン量を求めアミノピリン量を算出した。サリチル酸—掛見等¹²⁾ の double hydrolysis 法により総 SA 量を求めた。なおブランクとしてはいずれも投与前の血液を用いた。

ii) 静脈注射 投与方法: 経口投与の場合と同様の家兎を用い、0 時間に SA (NaSA 10% 水溶液) 3 ml を耳静脈に静注し、またアミノピリン投与のときは HCl で pH 7.4 とした 5% 水溶液を 0, 2, 4 時間に 4 ml ずつ静注、対照の場合はおのおのの時間に 0.9% NaCl を 4 ml 静注。

遊離 SA 定量法: Brodie 等¹⁴⁾ の遊離 SA のみ定量する方法にもとづき、血液 1 ml に水 2 ml を加えて溶血し、30% トリクロル酢酸 1 ml を加え除蛋白し、水層 2 ml に CCl₄ 6 ml を加えて 10 min 振盪して、次いで CCl₄ 層 5 ml に鉄試薬 0.25 ml, 水 5 ml を加えさらに 10 min 激しく振り、水層の 532 mμ の吸光度を求めた。

アミノピリン溶解度測定法 共栓試験管にアミノピリン 1 g, SA を加えた pH 6.1 等張リン酸塩緩衝液 10 ml を加え、37° 恒温水槽中で 24 hr 振盪した後、東洋濾紙 No. 5 c で濾過し濾液を希釈して 260 mμ の吸光度を求めた。SA を用いるときは同濃度の SA 溶液をブランクとして用いた。

アミノピリン溶解速度測定法 Nogami 等¹⁵⁾ の方法に準じ、200 ml 三頸コルベンに SA を溶解した pH 6.1 等張リン酸塩緩衝液 100 ml を入れ、37° 恒温水槽に入れ、攪拌棒の先に錠剤を貼り 150 rpm で回転。回転速度は東芝 photoelectric tachometer PT-1 で測定。錠剤は島津オートグラフ IS-5000 形で打錠。打錠圧 2.5 ton/tablet。表面積 1.33 cm²。

SA 尿中排泄量測定法 i) 投与方法: 血中濃度を求めたときと同様の家兎を用い、SA 150 mg, アミノピリン 745 mg を経口投与し、経時的に No. 6 カテーテルで採尿して直ちに pH を測定。

ii) 尿中総 SA: 掛見等¹²⁾ の方法によった。

iii) 尿中遊離 SA: Brodie¹⁴⁾ の比色法は感度が十分でなかったので螢光法¹⁶⁾ によった。尿を水で数倍に希釈し、その 5 ml に 3N HCl 1 ml, NaCl 3 g, エーテル 8 ml 加え 10 min 振盪し、エーテル層 5 ml をビーカーに取

8) H. Gessler, *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, **98**, 257 (1923).

9) L. Brings, *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, **162**, 515 (1931).

10) 大幡勝也, 日薬理誌, **53**, 542 (1957).

11) B.B. Brodie, J. Axelrod, R. Soberman, B.B. Levy, *J. Biol. Chem.*, **179**, 25 (1949).

12) 掛見喜一郎, 有田隆一, 山科 肇, 小西良土, 薬剤学, **21**, 103 (1961).

13) B.B. Brodie, J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **99**, 171 (1950).

14) B.B. Brodie, S. Udenfrend, A.F. Coburn, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **80**, 114 (1944).

15) H. Nogami, T. Nagai, A. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 329 (1966).

16) W.E. Lange, S.A. Bell, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 386 (1966).

り、水浴上でエーテルを飛ばす。残渣にエーテル 1 ml を加え溶解し、その 0.1 ml を Kieselgel G (0.25 mm, 105° 30 min) にスポットし, iso-PrOH—NH₄OH—H₂O (8:1:1) で展開。UV 照射下で SA の $R_f(0.7)$ |を確認し、その部分をけずり取って 5N NaOH 6 ml を加えて十分振盪後、上澄液の螢光を日立分光螢光光度計 MPF-2 形で求めた。励起波長 335 m μ , 螢光波長 395 m μ . 同様な方法でブランク尿として投与前の尿, また標準としてブランク尿に 100 γ /ml となるように SA を溶解した。

謝辞 本研究にあたり、終始御指導賜りました 京都大学掛見喜一郎教授に謹謝致します。また御鞭達を頂いた当研究所長 内海勇博士に感謝致します。