ラットにおけるスルピリンの吸収, 代謝, 排泄におよぼす投与経路の影響について¹⁾野上 寿, 花野 学, 栗津莊司,^{2a)} 今岡キク子^{2b)}東京大学薬学部,^{2a)} 共立薬科大学^{2b)}The Effect of Administration Routes on the Absorption, Metabolism and Excretion of Sulpyrin in Rats¹⁾HISASHI NOGAMI, MANABU HANANO, SHOJI AWAZU^{2a)} and KIKUKO IMAOKA^{2b)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{2a)} and
Kyoritsu College of Pharmacy^{2b)}

(Received May 29, 1973)

After intravenous, intramuscular, or oral administration of sulpyrin (10, 100 μ mole/head) to rats, sulpyrin, 4-monomethylaminoantipyrine, 4-aminoantipyrine and 4-acetylaminoantipyrine excreted in urine were determined successively. Based on these data, the absorption rate was estimated and the change of sulpyrin metabolism with the administration route was investigated. Between intravenous and intramuscular injection, the average value of the urinary excretion of sulpyrin+4-monomethylaminoantipyrine was smaller, in the latter but there was no significant difference between them. In contrast, a remarkable decrease was recognized both in the amount and rate of excretion in the case of oral administration, and it was considered that the absorption of sulpyrin in the digestive tract was slow and sulpyrin was decomposed during its absorption. The excretion of 4-aminoantipyrine was significantly delayed in the case of intramuscular injection compared with intravenous injection. The excretion of 4-acetylaminoantipyrine increased in the order of intravenous, intramuscular, and oral administration. It was found that the metabolism of sulpyrin changed with administration route. The estimation of absorption rate of sulpyrin by convolution method using the excretion data of sulpyrin+4-monomethylaminoantipyrine showed that the absorption ended in 1 hr after the intramuscular injection, but it continued more than 5 hr after the oral administration. It was found that sulpyrin was partly decomposed when it was absorbed both in intramuscular and oral administration. The decomposed substance was considered to be also absorbed and to be excreted in urine as 4-aminoantipyrine and 4-acetylaminoantipyrine by metabolism.

前報³⁾において, ラットにおける sulpyrin (S) の代謝, 排泄率が投与量によって変化し, 線形の薬動学的モデルには適合しないことを報告した. このことから, 同一投与量であっても投与法の相異によって S の体内レベルが変化した場合, その代謝, 排泄に複雑な影響を与えることが予想される. また Riegelman ら⁴⁾ がアスピリンについて報告しているように体内での代謝または分解の速い薬物では, 投与される組織あるいは経口投与のように吸収後最初に肝臓を通過する等の移動経路の特徴によって代謝, 排泄に相異を出現することが多い. 先に報告³⁾したように S から 4-monomethylaminoantipyrine (MAA) への代謝は非常に速い過程であることから, このような現象の存在も考えられる.

本報告では S を成人投与量の体重換算量の 2 種用量 (10 μ mole およびその 10 倍量の 100 μ mole) を静脈注射, 筋肉内注射および溶液の経口投与の 3 つの異なった経路によりラットに投与し, 尿中排泄代謝物の経時の変化を比較検討した. その結果, S の消化管吸収においてその分解が進行していること, また投与経路の相異によって S の代謝物 4-acetylaminoantipyrine (AcAA) の尿中排泄に明らかな変化を生じるなど興味ある知見を得た.

1) 日本薬学会第 91 年会で発表, 福岡, 1971 年 4 月.

2) Location: a) 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo; b) 1-5-30, Shibakoen, Minato-ku, Tokyo.

3) 野上 寿, 花野 学, 栗津莊司, 今岡キク子, 薬誌, 93, 1593 (1973).

4) P.A. Harris, S. Riegelman, J. Pharm. Sci., 58, 71 (1969).

5) 野上 寿, 花野 学, 栗津莊司, 今岡キク子, 薬誌, 93, 1585 (1973).

実験の部

試料ならびに試液, 使用動物, 採尿法, 尿ブランク値, 試料尿中の定量は前報⁵⁾に準じ, 試料投与量は前報⁵⁾に準じた。

試料投与方法 静注投与は前報⁵⁾に準じ, 筋肉注射投与は 0.2 ml 注射用蒸留水にとかした試料をラット下肢大腿部の筋肉内へ注入した。経口投与は 3 ml の精製水にとかした試料を注射筒にいて胃ゾンデに接続したもので胃中へ注入した。

結 果

Table I に S の 10 μ mole, 40 μ mole, 100 μ mole を種々の経路で投与した後の 24 時間までの S およびその代謝物の各投与量に対する尿中排泄率を示した。なお静注でのデータは前報⁵⁾の再録である。24 時間までの総排泄率については筋注, 経口投与ともに 10 μ mole, 40 μ mole, 100 μ mole の 3 種の投与量の実験を行なったが, 以後の考察では 10 μ mole, 100 μ mole 投与の 2 種用量をとりあげてゆく。Table I の値は何れも平均値であり, 実験動物数はつぎに述べる Table II 中に示したものと同一である。

TABLE I. Percentage of the Cumulative excreted Metabolites for 24 hr to Each Dose of Sulpyrin administered through Various Routes

Various routes		Substance						Total (%)
		S (%)	MAA (%)	AA (%)	AcAA (%)	HOA (%)	ROA (%)	
Intravenous injection	3.510 mg 10 μ mole	42.96	4.46	10.75	9.28	—	—	67.45
	14.040 mg 40 μ mole	52.90	6.27	6.24	18.35	0.32	10.74	94.82
	35.100 mg 100 μ mole	58.62	4.74	6.52	17.56	0.31	6.48	94.22
Intramuscular injection	3.510 mg 10 μ mole	29.11	5.03	9.59	14.67	—	—	58.41
	14.040 mg 40 μ mole	49.11	4.70	3.29	19.55	—	—	76.64
	35.100 mg 100 μ mole	47.50	4.26	4.91	27.39	—	—	84.05
Oral administration	3.510 mg 10 μ mole	31.19	0	16.53	30.59	—	—	78.31
	14.040 mg 40 μ mole	32.06	0	15.56	36.40	—	—	84.03
	35.100 mg 100 μ mole	22.59	0	10.67	54.51	—	—	87.77

Table II は投与後各時間までの各排泄物の累積値の投与量に対する比率の平均値とその標準誤差を百分率で示したものである。この際, 前報⁵⁾に示したように尿中に排泄される MAA は S の尿中における分解により生じたものと仮定して S に加算し, S+MAA として処理をした。ただし経口投与時には尿中の S 濃度が低いため, MAA は測定されなかったと思う。

考 察

平均累積排泄率の比較

Table II に示した平均累積排泄率が各投与経路間で統計的に有意の差があるかどうかを調べるため, 各測定時間ごとに 2 つの投与経路ずつの組を作って Student の t 検定を行なった。その計算結果を Table III に示す。なお t 値は静注と筋注あるいは経口投与との比較で, 静注が小さい値のとき, また筋注と経口投与の比較で, 筋注が小さい値のとき, 何れも負符号をつけた。

TABLE II. The Percentages of Cumulative Urinary excreted Metabolites to Sulpyrin administered through Various Routes

Excreted metabolites	Time in hr	Dose (μ mole) 10 μ mole								
		<i>i.v.</i>			<i>i.m.</i>			<i>p.o.</i>		
		M	σ M	R	M	σ M	R	M	σ M	R
S+MAA	0.25	22.9	3.69	10	15.6	3.08	7			
	0.50	40.7	3.06	10	25.4	3.10	7			
	0.75	43.3	2.55	10	28.5	2.90	7			
	1.00	44.1	2.40	10	31.3	3.10	7	5.1	1.56	6
	2.00	47.2	1.84	10	33.7	3.02	7	11.7	1.58	6
	3.00	47.2	1.75	10	33.7	3.14	7	15.9	1.89	6
	4.00	47.2	1.75	10	33.7	3.14	7	21.4	2.12	6
	5.00	47.2	1.75	10	33.7	3.14	7	24.4	2.50	6
AA	1.00	1.92	0.30	10	1.76	0.55	5	0.67	0.27	6
	2.00	5.12	0.45	10	2.79	0.44	5	2.25	0.47	6
	3.00	7.74	0.71	10	4.44	0.40	5	4.22	0.64	6
	4.00	8.88	0.61	10	5.52	0.50	5	7.53	1.18	6
	5.00	9.84	0.40	10	6.43	0.58	5	9.62	1.32	6
	6.00	10.31	0.37	10	7.76	0.85	5	10.91	1.48	6
	7.00	10.76	0.33	10	9.75	0.30	5			
	8.00	9.28	0.51	10	15.45	0.57	5			
AcAA	1.00	1.16	0.27	10	1.57	0.32	5	1.52	0.37	6
	2.00	3.11	0.41	10	4.61	0.94	5	6.41	0.94	6
	3.00	5.22	0.53	10	8.04	0.92	5	12.38	1.60	6
	4.00	6.94	0.43	10	11.95	0.88	5	20.08	0.54	6
	5.00	8.18	0.39	10	13.49	0.86	5	22.45	0.99	6
	6.00	8.59	0.51	10	14.72	0.80	5	23.51	1.23	6
	7.00									
	8.00									

Excreted metabolites	Dose (μ mole) 100 μ mole								
	<i>i.v.</i>			<i>i.m.</i>			<i>p.o.</i>		
	M	σ M	R	M	σ M	R	M	σ M	R
S+MAA	32.6	6.14	5	12.9	3.40	7			
	51.2	7.78	5	33.2	3.48	7			
	57.2	7.78	5	43.3	1.79	7			
	59.1	7.78	5	47.5	1.84	7	1.9	0.30	9
	62.1	7.30	5	50.7	1.58	7	4.9	0.50	9
	62.1	6.83	5	50.7	1.06	7	8.0	0.48	9
	62.1	6.89	5	52.2	1.03	7	11.8	0.73	9
	62.1	6.89	5	53.6	0.99	7	14.1	0.85	9
AA	1.34	0.28	5	0.50	0.08	7	0.37	0.06	9
	2.55	0.38	5	0.94	0.11	7	1.62	0.37	9
	3.60	0.39	5	2.28	0.19	7	2.95	0.50	9
	4.51	0.43	5	3.41	0.29	7	4.51	0.75	9
	5.25	0.36	5	3.89	0.31	7	5.87	0.90	9
	5.82	0.26	5	4.10	0.26	7	7.81	1.21	9
	6.53	0.27	5	4.92	0.27	7			
	6.69	0.18	5	0.74	0.09	7	0.56	0.10	9
AcAA	3.04	0.25	5	3.09	0.48	7	4.00	0.74	9
	6.77	0.37	5	7.41	0.56	7	8.96	1.11	9
	10.13	0.70	5	12.91	1.49	7	17.20	2.36	9
	13.47	1.03	5	18.01	1.49	7	24.34	2.96	9
	15.34	1.22	5	21.47	1.56	7	37.33	4.17	9
	17.58	1.56	5	24.90	1.53	7			

key: S+MAA; sulpyrin+4-monomethylaminoantipyrine, AA; 4-aminoantipyrine, AcAA; 4-acetylaminoantipyrine, M; mean value, σ M; standard error, R; number of experimented rats

TABLE III. Student's *t* Values for the Test of Difference of Cumulative Urinary Excretion Percentage between Couples of Administration Routes

Excreted metabolites	Time in hr	Dose (μ mole) 10 μ mole					
		<i>i.v.</i> to <i>i.m.</i>		<i>i.v.</i> to <i>p.o.</i>		<i>i.m.</i> to <i>p.o.</i>	
		<i>t</i>	d.f.	<i>t</i>	d.f.	<i>t</i>	d.f.
S+MAA	0.25	1.430	13				
	0.50	3.398 ^{b)}	13				
	0.75	3.797 ^{b)}	13				
	1.00	3.316 ^{b)}	13	11.62 ^{b)}	14	7.168 ^{b)}	11
	2.00		13	13.24 ^{b)}	14	6.119 ^{b)}	11
	3.00		13	11.56 ^{b)}	14	4.629 ^{b)}	11
	4.00		13	9.262 ^{b)}	14	3.135 ^{b)}	11
	5.00		13	7.639 ^{b)}	14	2.707 ^{a)}	11
AA	1.00	0.268	13	2.814 ^{a)}	14	1.901	9
	2.00	3.295 ^{b)}	13	4.206 ^{b)}	14	0.821	9
	3.00	3.102 ^{b)}	13	3.347 ^{b)}	14	0.280	9
	4.00	3.556 ^{b)}	13	1.127	14	-1.456	9
	5.00	4.890 ^{b)}	13	0.195	14	-2.060	9
	6.00	3.251 ^{b)}	13	-0.493	14	-1.736	9
	7.00	1.973	13				
	8.00	-7.405 ^{b)}	13				
AcAA	1.00	-0.922	13	-0.801	14	0.104	9
	2.00	-1.732	13	-3.717 ^{b)}	14	-1.344	9
	3.00	-2.838 ^{a)}	13	-5.124 ^{b)}	14	-2.222	9
	4.00	-5.845 ^{b)}	13	-18.93 ^{b)}	14	-8.170 ^{b)}	9
	5.00	-6.555 ^{b)}	13	-15.80 ^{b)}	14	-6.682 ^{b)}	9
	6.00	-6.691 ^{b)}	13	-13.00 ^{a, b)}	14	-5.706 ^{b)}	9
	7.00						
	8.00						

Excreted metabolites		Dose (μ mole) 100 μ mole					
		<i>i.v.</i> to <i>i.m.</i>		<i>i.v.</i> to <i>p.o.</i>		<i>i.m.</i> to <i>p.o.</i>	
		<i>t</i>	d.f.	<i>t</i>	d.f.	<i>t</i>	d.f.
S+MAA		3.032 ^{a)}	10				
		2.346 ^{a)}	10				
		2.042	10				
		1.696	10	10.18 ^{b)}	12	27.87 ^{b)}	14
				10.79 ^{b)}	12	30.70 ^{b)}	14
AA				10.82 ^{b)}	12	39.37 ^{b)}	14
				9.903 ^{b)}	12	32.83 ^{b)}	14
				9.370 ^{b)}	12	30.47 ^{b)}	14
		3.340 ^{b)}	10	4.396 ^{b)}	12	1.221	14
		4.756 ^{b)}	10	1.616	12	-1.592	14
		3.358 ^{b)}	10	0.810	12	-1.137	14
		2.193	10	-0.002	12	-1.219	14
		2.881 ^{a)}	10	-0.495	12	-1.857	14
AcAA		3.942 ^{b)}	10	-1.189	12	-2.657	14
		3.403 ^{b)}	10				
		-0.225	10	0.706	12	1.262	14
		-0.086	10	-0.938	12	-0.962	14
		-0.861	10	-1.421	12	-1.138	14
		-1.476	10	-2.163	13	-1.433	14
		-2.297 ^{a)}	10	-2.700 ^{a)}	12	-1.780	14
		-2.878 ^{a)}	10	-3.816 ^{b)}	12	-3.201 ^{b)}	14
		-3.267 ^{b)}	10				

a) significant in 95% confidence

b) significant in 99% confidence

For other keys, see Table II.

前報³⁾に示したと同様に累積排泄率のデータについて平均ベクトル差の F 検定を行なった。その計算結果を Table IV に示した。

TABLE IV. F Values for the Test to Difference in the Time Course of Cumulative Urinary Excretion Percentage between Couples of Administration Routes

Excreted metabolites	Dose (μ mole)											
	10 μ mole						100 μ mole					
	i.v. to i.m.		i.v. to p.o.		i.m. to p.o.		i.v. to i.m.		i.v. to p.o.		i.m. to p.o.	
	F	d.f. n_1/n_2	F	d.f. n_1/n_2	F	d.f. n_1/n_2	F	d.f. n_1/n_2	F	d.f. n_1/n_2	F	d.f. n_1/n_2
S+MAA	4.491 ^{a)}	4/12	65.54 ^{b)}	5/10	31.09 ^{b)}	5/7	3.279	4/7	32.54 ^{b)}	5/8	210.8 ^{b)}	5/10
AA	5.130 ^{a)}	7/7	3.077	6/9	1.760	6/4	15.38 ^{b)}	7/4	3.291	6/7	3.551 ^{a)}	6/9
AcAA	13.47 ^{b)}	7/7	63.72 ^{b)}	6/9	54.30 ^{b)}	6/4	1.905	7/4	2.590	6/7	6.497 ^{b)}	6/9

key: see Table III.

以下にこれらの検定結果にもとづく考察を各尿中代謝物別に述べる。

S+MAA の尿中排泄

Fig. 1 に 10 μ mole および 100 μ mole の S 投与量における筋注および静注後の S+MAA の尿中累積排泄量曲線を示した。この曲線の差に関する Table IV に示した検定の結果は、10 μ mole 投与については有意差があったが、100 μ mole 投与については 5% の危険率で F 値は近いながら有意差を認めなかった。また Table III に示した測定時間ごとの t 検定の結果によると、10 μ mole 投与については投与後 0.25 時間を除いて何れも有意に静注の方が大きい値となったが、100 μ mole 投与後では 0.25 時間にて有意差を認めたものの、他の時間では有意差がなかった。

この結果から、Fig. 1 にみられる筋注による吸収の遅れに基づくと考えられる S+MAA の排泄の遅れと、筋肉内における S の分解にもとづくと考えられる S+MAA の排泄量の低下は、5% の危険水準の統計的検定では有意水準の限界にあり、明確な証明を得るには到らなかった。

Fig. 1. Time Course of Cumulative Urinary Sulpyrin (S) and 4-Monomethylaminoantipyrine (MAA) after the Administration of Sulpyrin

○: intravenous injection
▲: intramuscular injection

Fig. 2. Time Course of Cumulative Urinary Sulpyrin (S) and 4-Monomethylaminoantipyrine (MAA) after the Administration of Sulpyrin

○: intravenous injection
▲: oral administration

Fig. 2 に 10 μmole および 100 μmole S 投与量における経口投与および静注後の S+MAA の尿中累積排泄量曲線を示した。この曲線に関する Table IV に示した検定の結果は再投与量に関して高度の有意水準で差のあることを示している。また Table III に示した t 検定において何れの測定時間でも、静注、経口投与間および筋注、経口投与間に有意差のあることが分った。この結果から、経口投与後の S+MAA の尿中排泄は吸収による遅れがあることを示し、また Table I に示した 24 時間後の排泄率から分るように経口投与経路中の分解によると思われる排泄率の低下を起していることがわかった。

AA の尿中排泄

Fig. 3 に 10 μmole ならびに 100 μmole S 投与量における筋注および静注後の AA の尿中累積排泄量曲線を示した。この曲線の差に関する Table IV に示した F 検定の結果は、両用量ともに 5% の危険率で有意であり、S+MAA の排泄からは必ずしも明確でなかった筋注による吸収の遅れが明確に認められた。このことは Table III に示した t 検定においても、多くの測定時間で静注後の AA 排泄量が筋注後のそれに比べて有意に大きいことから明確となった。

Fig. 3. Time Course of Cumulative Urinary 4-Aminoantipyrine (AA) after the Administration of Sulpyrin

○: intravenous injection
▲: intramuscular injection

Fig. 4. Time Course of Cumulative Urinary 4-Aminoantipyrine (AA) after the Administration of Sulpyrin

○: intravenous injection
▲: oral administration

Fig. 4 に 10 μmole および 100 μmole S 投与量における静注および経口投与後の AA の尿中累積排泄量曲線を示した。この曲線は両投与量とも非常に接近している。Table IV に示した F 検定の結果も 5% の危険率で有意水準に達していない。前述したように S+MAA の尿中排泄量の比較から、経口投与は明確に吸収の遅れを示していたにも拘らず、AA について差を生じない。したがって S の分解物の吸収が予想される。しかしながら Fig. 7 に示した後述の Convolution 法による S の吸収過程から、S の腸管での消失過程はかなり遅いと考えられる。それゆえに AA の排泄挙動が静注と経口投与とで差を生じなかったことについては、腸内の S の挙動についてはかなり複雑な挙動が予想され、この機構解明にはさらに詳細な検討が必要である。

AcAA の尿中排泄

Fig. 5 に 10 μmole および 100 μmole S 投与量における静注および筋注後の AcAA の尿中累積排泄量曲線を示した。この曲線は前述の AA と同様に非常に接近している。Table IV に示した F 検定の結果は、100 μmole 投与の場合には有意差を示さなかった。Table III に示した t 検定の結果では両投与量とも投与後の経過時間の長い場合、有意に筋注の方が大量の AcAA を排泄していることがわかる。前述の AA の排泄では筋注は明らかに静注よりも少量の排泄を示していた。このような逆転は吸収の遅れの効果よりも、静注と筋注との AA 代謝の相異が大きく寄与したものと考えなければ説明できない。静注と筋注とで薬物代謝速度に変化を生じる事実は報告されていないし、この場合も AA から AcAA への代謝が筋肉内で特に大きいのか、あるいは逆に AA から AcAA 以外の代謝物への速度が遅いための反映であるかは、他の代謝物を測定していない本実験の範囲で

は明確とはならなかった。しかし、ちなみに前報²⁾において報告した投与量の増加にともなう AcAA の排泄率の増大は AcAA への代謝速度の興進ではなく、AcAA 以外の代謝物への代謝の速度的飽和であることが判明している。

Fig. 5. Time Course of Cumulative Urinary 4-Acetylaminoantipyrine (AcAA) after the Administration of Sulpyrin

○: intravenous injection
▲: intramuscular injection

Fig. 6. Time Course of Cumulative Urinary 4-Acetylaminoantipyrine (AcAA) after the Administration of Sulpyrin

○: intravenous injection
▲: oral administration

Fig. 6 に 10 μmole および 100 μmole S 投与量における経口投与および静注後の AcAA の尿中累積排泄量曲線を示した。この曲線から明らかなように経口投与後の AcAA 排泄量は静注の場合より大きくなり、前述の S+MAA に明確に認められた吸収の遅れの影響は認められなくなっている。Table IV に示した F 検定の結果からは、10 μmole S 投与量では静注、経口投与前および筋注、経口投与前の何れも高度に有意である。また Table III に示した t 検定の結果では何れも、投与後長時間側では有意に経口投与の場合に大量の AcAA の排泄がおこることを示している。S のラット体内における代謝、排泄がかなり複雑なものであり、この完全な解明には血中濃度、体内分布、排泄、代謝などのより分化した研究の積み重ねが必要であると考えられる。

S の吸収速度の推定

上述したように S の体内での推移は極めて複雑なものであり、投与方法、投与量によってそれぞれ変化する。しかも S の代謝物の全てが尿中から回収されていない。このような状況下で尿中代謝物の経時的測定から S の吸収速度を算定する完全な方法はまだ発見されていない。

薬物の体内での代謝、分布、排泄の速度モデルが明確でなく、しかも尿中回収率が 100% に達しない場合、静注後の尿中排泄代謝物の経時的測定値を基準として他の投与方法による測定値と組合わせて計算する Convolution 法が有効なことが多い。しかしこの場合にも尿中排泄物は投与量に比例して増減する性質すなわち線形モデルの性質をもつことを仮定しなければならないし、投与経路によって代謝機構に変化があらはれない。前報²⁾に述べたように 10 μmole S 静注後の S 排泄はほぼ線形モデルに近似している。しかし 100 μmole 静注時には前報²⁾のように若干線形モデルからのずれが認められる。また前述したように尿中排泄物中 AA および AcAA には投与経路差による代謝、排泄の変化が認められる。これらの事実から尿中の S+MAA 値を使用して Convolution 法によって S の吸収速度を推定した。

Convolution の計算はつぎのように行なった。筋注あるいは経口投与後の等間隔時間で測定した S+MAA の平均排泄速度を $y(t)$ とし、その累積量を $Y(t)$ とする。

$$Y(t) = \int_0^t y(t) dt \quad (1)$$

静注後の $y(t)$ と同様の測定値を $x(t)$ とする。 $g(t)$ を $y(t)$ と同様の時間間隔での平均吸収速度とすると、累積吸収率 $G(t)$ は (2) 式で示される。

$$G(t) = \int_0^t g(t) dt \quad (2)$$

Convolution 式を一度部分積分した形式で示すと (3) 式のように表現される。

$$Y(t) = X(0)G(t) + \int_0^t x(\theta)G(t-\theta)d\theta \quad (3)$$

ただし, X は静注後の累積排泄量である。

$X(0)$ すなわち時間 0 における静注後の累積排泄量は零と考えられるから, (3) 式は (4) 式となる。

$$Y(t) = \int_0^t x(\theta)G(t-\theta)d\theta \quad (4)$$

時間間隔を 0.5 時間とし, 矩形面積法で (4) 式の積分を近似して, 解いた結果を 10 μ mole 投与, 100 μ mole 投与について Fig. 7 に示した。

Fig. 7. The Absorption Ratios after the Oral Administration and the Intramuscular Injection of Sulpyrin

□: dose 10 μ mole,
▨: dose 100 μ mole

前述したようにこの計算結果は, 10 μ mole については疑問が少ないが, 100 μ mole 投与に関しては代謝, 排泄速度過程の非線形モデル的性格によるひずみが含まれている可能性がある。Fig. 7 にみるように筋注による吸収は速く, 1 時間でほとんど終了する。また筋注による吸収率は 10 μ mole 投与で 70%, 100 μ mole 投与で 80% 程度である。これに対して経口投与による吸収速度は遅く, 5 時間以上においてもなお吸収率の増大が認められる。また吸収率も低い。しかし Table I に示したように尿中の代謝物の総回収率は各投与方法によって大差がない。このことから筋注, 経口投与ともに S としての吸収以外に S の分解物の吸収があり, これが AA および AcAA などの代謝物を S とともに生成したものと考えられる。

S の薬効が S 自身にあるか, S の代謝物の MAA, AA, AcAA の何れにあるかはそれほど明確になっていない。S の体内レベルはその投与方法, とくに静注

と経口投与間で大差があると予想されるのに対して, AA, AcAA などについては S の分解物の吸収によって S 自身ほどの差を生じないと考えられるこの研究の結果は, S の薬効に対して興味ある基礎事実を提出するものであろう。