バルビタール類の消化管吸収に及ぼす α - または β -シクロデキストリンの影響^{1,2)}小泉京子, 木寺泰子
武庫川女子大学薬学部³⁾Effect of α - or β -Cyclodextrin on Gastrointestinal Absorption
of Barbituric Acid Derivatives^{1,2)}

KYOKO KOIZUMI and YASUKO KIDERA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University³⁾

(Received September 2, 1976)

In order to examine the effect of α - and β -cyclodextrin on the intestinal absorption of barbituric acid derivatives (BA), some *in vitro* experiments were carried out by the use of everted rat small intestine, and it was found that the absorption depended on the concentration of BA in mucosal solution. Cyclodextrins were useful for increasing the solubility of BA and hardly interfered with permeation of BA through the everted rat small intestine. The highest concentration of BA was available in α -cyclodextrin solution, but by comparison in the same amount, β -cyclodextrin was more effective than α -cyclodextrin on increasing the solubility of BA.

Complexes of β -cyclodextrin and BA were prepared, and BA absorption from each complex solution was compared with that from the corresponding BA solution. The absorption of BA from complex solution exceeded that from BA solution, since the complex is more soluble than BA itself.

Blood levels in rabbits after oral administration of BA and its β -cyclodextrin complexes were compared, and its results indicated that the solubility difference between BA and its complexes has an effect on the bioavailability of BA.

Keywords—cyclohexaamylose (α -cyclodextrin); cycloheptaamylose (β -cyclodextrin); barbiturates; β -cyclodextrin-barbiturate complexes; solubility; drug absorption; everted rat small intestine; oral administration to rabbits

前報²⁾で筆者らはバルビタール類 (BA と略) と α -シクロデキストリン (α -cyclodextrin, α -CyD と略) および β -シクロデキストリン (β -Cyclodextrin, β -CyD と略) との相互作用を比較検討し, 調べた BA はすべて多かれ少なかれ α -CyD と β -CyD とともに相互作用を示すが, その程度は一般に β -CyD との場合の方が強く, 特に 5 位に環状の置換基を持つフェノバルビタールなどは β -CyD とは安定な包接化合物を形成するが, 分子内の空孔の小さい α -CyD とは安定な包接化合物を形成し得ないということを見出した. また溶解度測定法により得た相図を用いて包接化合物の組成比を計算した結果, α -CyD と BA の場合は 2:1, β -CyD と BA の場合は 1:1 という組成が判明したが, この組成比は実際に包接化合物を結晶状に分離して証明することが出来た.

今回は BA が α - または β -CyD と包接化合物を形成した場合, 消化管吸収にどのような影響が出てくるかを調べる目的で実験を行ない興味深い結果が得られたので報告する.

実 験 の 部

試薬 α -CyD ($[\alpha]_D^{25} + 146.6^\circ$), β -CyD ($[\alpha]_D^{25} + 165.7^\circ$) は市販品を水から再結晶して精製したもの. とともにセルロース薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ブタノール: エタノール: 水 = 4: 3: 3, 2 回展開. 呈色試薬: 1% I_2)

- 1) 本報は「包接化合物の研究 (第 5 報)」である. 本報の概略は日本薬学会第 96 年会, 名古屋, 1976 年 4 月で発表した.
- 2) 第 4 報: 小泉京子, 三井和子, 樋口一恵, 薬誌, 94, 1515 (1974).
- 3) Location: 16, 4 Edagawa, Nishinomiya, Hyogo, 663, Japan.

メタノール溶液)⁴⁾で単一スポットを与えた。アロバルビタール (mp 173.2—174.1°), バルビタール (mp 189.5—190.7°), フェノバルビタール (mp 176.4—177.4°) は市販の日本薬局方品を再結晶により精製したもの, アモバルビタール (mp 157.3—158.9°) およびペン Tobal ビタール (mp 131.2—132.0°) はそれぞれ市販の日本薬局方注射用アモバルビタールナトリウム (イソミタールソーダ), ペン Tobal ビタールナトリウム注射液 (ソムノペンチル) から日本薬局方の定量法に準じて遊離させ, 再結晶したものをを用いた。

装置 吸光度測定には日立 139 形分光電光度計を, 恒温振とうには大洋科学工業株式会社製 M-1 形恒温振とう装置を用い, 恒温に一定時間保つ実験は田尻機械工業株式会社製のキンシュビック ECW-108W 形電子恒温水槽中で行ない, 通気には日本理化学機械 UP-2 形ユニポンプを用いた。定量操作中の振とう抽出にはイワキ V-S 形万能シェーカーを用いた。

ラット反転腸管を用いた実験 体重 200—300 g のウイスター系雄性ラットを用い, 1 匹分の腸管を 8—12 個に分け, 1 つの比較実験には必ず同一ラットの腸管を用いるようにした。またラット腸管には BA の吸収性に関して部分特異性がないことは掛見らにより報告されている⁵⁾が, 念のためこの事実を確かめてから⁶⁾実験を行った。なお各実験は 5—8 回繰り返して行ない, 平均値±標準誤差を求めた。実験方法はラットをクロロホルムで麻酔後ただちに小腸を取り出し, 栄養液⁷⁾で腸管内を洗浄したのち反転し, 適当な長さに切り片方をしばり中に栄養液 1 ml を入れ, 検液の中に懸垂し空気⁸⁾を通じつつ一定時間 37° に保ったのち取り出し, 内液中に透過して来ている BA を UV スペクトル測定法により定量する。

定量法: 内液 0.5 ml を正確に採り, 脱塩水 0.5 ml とジクロロエタン 15 ml をそれぞれ正確に加え 10 分間振とう。ジクロロエタン層 10 ml を正確に採り, これに 0.45N 水酸化ナトリウム液 5 ml を正確に加え 10 分間振とう。アルカリ層を 0.45N 水酸化ナトリウム液で 10—100 倍に希釈し, ただちに BA それぞれの最大吸収波長⁹⁾において吸光度を測定する。対照液には脱塩水 1 ml を同様に操作して得たアルカリ液を用いた。

実験 1 α - または β -CyD 濃度の影響調査—— α -CyD 溶液 5 種 (0.2M, 0.1M, 0.06M, 0.04M, 0.02M) β -CyD 溶液 3 種 (0.02M, 0.01M, 0.005M) を調製し, それぞれの溶液に BA を飽和させ 37±1° で 17 時間振とう, 平衡に達せしめたのちこれを検液とし, この検液各 30 ml 中に前記の反転腸管を懸垂し 90 分間 37° に保ったのち内液を取り出し定量した。

実験 2 一定濃度の α - または β -CyD 溶液に飽和させた BA 検液からの BA 吸収の経時変化——0.1M α -CyD 溶液,⁹⁾ 0.02M β -CyD 溶液および対照として CyD を含まない栄養液の 3 種に実験 1 と同様にして BA を飽和させ, それぞれの検液 (100 ml) 中に反転腸管 3 本ずつを懸垂, 30 分ごとに 1 本ずつ取り出し定量した。なお外液中には終始 BA 固体が残っているようにして, 常に飽和濃度が保たれるよう注意した。

実験 3 BA 溶液と β -CyD-BA コンプレックス溶液からの BA 吸収の比較—— β -CyD と BA とのコンプレックス結晶を作り, その組成が β -CyD: BA=1:1 であることを確かめた²⁾上, 0.02M になるように栄養液に溶解し, 一方 BA そのものを同じく 0.02 mol/l の割合で栄養液に加え, とともに 37° で 90 分間攪拌したのち検液とし, それぞれの検液 (200 ml) 中に反転腸管 4 本ずつを懸垂し, 20 分, 40 分, 60 分 および 90 分後に 1 本ずつ取り出し定量した。なお外液の量は十分多くし, 腸管吸収による濃度の減少が無視できるようにした。

家兎を用いた経口投与実験 BA および β -CyD-BA コンプレックスをそれぞれ 100 メッシュ以下の粉末にして約 7 ml の水に懸濁させ, 体重 2.5 kg 前後の雄性家兎に BA として 100 mg/kg の割合で経口投与 (アロバルビタールの場合のみはこの投与量では作用が強くあらわれすぎるので, 75 mg/kg にへらした), 経時的に耳翼周辺静脈より血液 1 ml を採り BA の血中濃度を測定した。¹⁰⁾ なおこの実験は個体差が大きいのと思われるので, 各 BA とそのコンプレックスは必ず同じ兎を用いてその差を調べ, 同じ薬品について 3—5 匹の兎を用いた繰り返し実験で, すべて同一の傾向を示すことを確かめた。また BA を経口投与した時, 25 時間後にはどの場合でもほとんど血中濃度は 0 に近くなっていたが, 同じ兎は少なくとも 2 週間の間隔を置いて使用した。

4) K. Takeo, Y. Kondo, T. Kuge, *Agr. Biol. Chem.*, **34**, 954 (1970).

5) K. Kakemi, T. Arita, R. Hori, R. Konishi, K. Nishimura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 248 (1969).

6) 1 匹分のラット腸管 (全長約 1 m) を 14 等分し, 1 本おきに 7 本採り 0.01M バルビタール溶液中に上記のようにして懸垂し, 37° で 90 分間放置したのち内液中のバルビタール量を測定したところ, 平均値±標準偏差=1.18 ±0.11 mg/ml であった。この場合のばらつきは実験誤差と考えられるもので, 腸管の部分による吸収の差に一定の傾向は認められなかった。

7) 0.3% グルコース含有の pH 7.00 Krebs-Ringer 緩衝液。検液を調製する場合もすべて BA や CyD 類はこの栄養液に溶かした。緩衝液の pH は BA の腸管吸収^{a)}や膜透過^{b)}に関する報告を参考にして 7.00 と決めた。a) K. Kakemi, T. Arita, R. Hori, R. Konishi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **15**, 1883 (1967); b) E.G. Lovering, D.B. Black, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 602 (1973).

8) 最初 O₂: CO₂=95:5 の混合ガスを用いていたが, 空気を用いた場合と比較して差が認められなかった。

9) α -CyD の場合は 0.2M 溶液も調製可能であるが, 濃度が高すぎてこの中に長時間懸垂しておいた場合腸管のいたみがはなはだしいので 0.1M 濃度を採用した。

10) L.R. Goldbaum, *Anal. Chem.*, **24**, 1604 (1952).

結 果 と 考 察

A ラット反転腸管を用いた実験

(1) α - または β -CyD 濃度の影響 α -CyD と β -CyD とではその溶解度に約 10 倍の差があるので調査した濃度範囲が異なるが、それぞれの CyD 溶液に飽和させた場合の BA 濃度 (すなわち外液の濃度) は CyD 濃度に比例する (Fig. 1). これに対して反転腸管内液の濃度は外液濃度の低い範囲では外液濃度に比例して上昇して行くが、バルビタールの場合のように外液濃度が非常に高い場合は、ある一定の濃度を越えるとそれ以上はほとんど吸収されなくなることが判る (Fig. 1—3). この限度は α -CyD 共存の場合と β -CyD 共存の場合で異なるが、これは主として α -CyD-BA コンプレックスと β -CyD-BA コンプレックスとの安定性の差によるものと考えられる. なお、コンプレックスの型のままでも透過し得るのではないかという疑問が残るが、詳細は明らかにすることは出来なかった. しかし内液中に CyD が来ていることは TLC⁴⁾ で定性的に調べた結果判明したので、コンプレックスの型のままでも透過する可能性はあると考える. その場合 α -CyD-BA コンプレックスと β -CyD-BA コンプレックスでは形状も大きさも異なる²⁾ ため、その透過速度には差があるだろうと推測される. アロバルビタールの場合にはコンプレックスの溶解度が比較的低く、 α -CyD コンプレックスは α -CyD 濃度が $6 \times 10^{-2} \text{M}$ に達した時析出を始めるためグラフは Fig. 1-1 のように台型になる.²⁾ 内液への透過量もそれに伴って変化している. β -CyD とのコンプレックスもこのグラフにはまだあらわれていないが、 β -CyD の濃度が $2 \times 10^{-2} \text{M}$ を越えた辺りから析出し始め、しかも非常に結晶性が良い. そのためか β -CyD 共存時の吸収はあまり良くない. フェノバルビタールの場合 (Fig. 1—5), 外液濃度を示す直線の傾斜は β -CyD 共存時の方が α -CyD 共存時に比べて遙かに大きいのに、それに伴う内液濃度の変化には大差がない. これは β -CyD とのコンプレックスが遙かに安定なため、 β -CyD 共存時には比較的吸収されやすい遊離の型でのフェノバルビタールの存在比がずっと少なくなっているからだと考えられる.

(2) 0.1M α -CyD 溶液および 0.02M β -CyD 溶液に飽和させた BA 検液からの BA 吸収の経時変化 共存させる CyD 濃度を一定にし、それぞれに BA を飽和させた検液からの吸収の経時変化を CyD を加えない場合と比較した結果は Table I に示すとおりである. 各外液中の BA 飽和濃度を Table の 第 2 欄に示したが、フェノバルビタール以外はすべて 0.1M α -CyD 液溶中の飽和濃度が一番大きく、次いで 0.02M β -CyD 溶液中のそれとなる. 透過量は外液中の濃度の高いものほど多くなっている. 外液の濃度に対する内液濃度の比を求めてみる

TABLE I. Time Course of Barbiturate(BA) Permeation through Everted Rat Small Intestine from BA Saturated Solution, Containing Cyclodextrin(CyD)

Barbiturate and additive		BA conc. in mucosal soln. (mg/ml)	BA conc. in serosal soln. (mg/ml) ^{a)}		
			After 30 min	After 60 min	After 90 min
Allobarbitol	0.1M α -CyD	7.40	0.92 $\pm$ 0.37	1.70 $\pm$ 0.31	2.65 $\pm$ 0.47
	0.02M β -CyD	4.20	0.52 $\pm$ 0.17	1.32 $\pm$ 0.20	1.58 $\pm$ 0.19
	non additive	2.34	0.42 $\pm$ 0.09	0.81 $\pm$ 0.10	1.17 $\pm$ 0.05
Amobarbitol	0.1M α -CyD	6.10	0.76 $\pm$ 0.31	1.54 $\pm$ 0.44	2.31 $\pm$ 0.43
	0.02M β -CyD	3.88	0.38 $\pm$ 0.11	0.76 $\pm$ 0.08	1.33 $\pm$ 0.17
	non additive	1.44	0.29 $\pm$ 0.11	0.50 $\pm$ 0.06	0.64 $\pm$ 0.04
Barbitol	0.1M α -CyD	20.20	2.22 $\pm$ 0.90	5.31 $\pm$ 0.85	10.31 $\pm$ 0.51
	0.02M β -CyD	12.38	1.44 $\pm$ 0.33	3.30 $\pm$ 0.39	6.01 $\pm$ 0.24
	non additive	9.37	1.36 $\pm$ 0.27	2.54 $\pm$ 0.39	4.54 $\pm$ 0.20
Pentobarbitol	0.1M α -CyD	12.84	0.97 $\pm$ 0.47	1.91 $\pm$ 0.40	3.72 $\pm$ 0.45
	0.02M β -CyD	5.48	0.62 $\pm$ 0.18	1.01 $\pm$ 0.27	1.76 $\pm$ 0.43
	non additive	2.08	0.34 $\pm$ 0.09	0.84 $\pm$ 0.11	1.00 $\pm$ 0.09
Phenobarbitol	0.1M α -CyD	4.82	1.22 $\pm$ 0.21	2.18 $\pm$ 0.47	2.53 $\pm$ 0.25
	0.02M β -CyD	6.40	0.86 $\pm$ 0.22	1.18 $\pm$ 0.36	1.59 $\pm$ 0.31
	non additive	2.08	0.43 $\pm$ 0.07	0.77 $\pm$ 0.09	1.21 $\pm$ 0.11

a) Values represent the mean $\pm$ S.E. of 5—8 rats.

Fig. 1. Effect of α - or β -Cyclodextrin Concentration on Barbiturates Permeation through Everted Rat Small Intestine

—: conc. of barbiturate (BA), saturated in mucosal soln., containing cyclodextrin (CyD).
 ----: conc. of BA, permeated to serosal soln. from mucosal soln., described above.
 ○: containing α -CyD,
 ●: containing β -CyD,
 vertical bars represent the mean $\pm$ S.E.

と CyD を加えない場合が一般に一番大となるが、このことはやはり膜を透過するにはコンプレックスの型よりも遊離型の BA の方が適しているということを示唆している。フェノバルビタールの場合は 0.02M β -CyD 溶液中の飽和濃度の方が 0.1M α -CyD 溶液中のそれより大きいにもかかわらず透過量は α -CyD 共存時の方が大となっている。これは先にも述べたようにフェノバルビタールと β -CyD とのコンプレックスの安定性が高いためだと思われる。

以上 2 種類の実験結果から BA の腸管吸収に一番大きな影響を与えるのは、BA の溶存濃度であるということが判った。この溶存濃度を上げるのに CyD が役に立つ。そしてその効率（同じ濃度での BA 溶解度上昇率）から見ると一般に β -CyD の方がすぐれているが、絶対的には α -CyD の方が高濃度の BA 溶液を作るのに役立つ。BA と CyD が共存する溶液中では、常に次式のような平衡が成立していると考えられるが、この溶液から

BA が腸管内に吸収される場合、やはり BA（脂溶性）の方がコンプレックス（水溶性で分子量大）よりも吸収されやすいと思われるから、総 BA 濃度が同じ位なら上記平衡の左方への片寄りの大きいものの方が吸収速度は早くなるであろう。

(3) BA 溶液と β -CyD-BA コンプレックス溶液からの BA 吸収の比較 調査した 5 種の BA すべての場合に β -CyD とのコンプレックスは比較的容易に結晶状に得られるので¹¹⁾ これを用いて BA をそのまま投与した場合とコンプレックスの型で投与した場合の吸収状況を比較してみた。それぞれ BA として 0.02M になるように加えた検液からの吸収状況の経時変化は Table II のとおりである。この場合コンプレックスはすべて完全に溶解するが、BA 単独の場合はバルビタール以外は溶けきらないので当然コンプレックスの場合の方が外液濃度は高く、従って吸収量は大きくなると予想され、事実、実験結果はこの推定を裏書きした。バルビタールの場合はどちらも完全に溶解するので外液中の濃度は等しく、またコンプレックスの安定度も比較的小さい¹²⁾ ということもあって両者の透過度にはほとんど差は認められなかった。

B 家兎に経口投与した場合の血中濃度

β -CyD-BA コンプレックス結晶と、BA そのものの結晶をそれぞれ家兎に経口投与した場合の BA の血中濃度の経時変化を比較してみた (Table III)。この実験は個体差が大きいので各 BA とそのコンプレックスは同一の兎を使って試験し、その例数を重ねて、絶対量は個体により異なってもすべてコンプレックス投与時の方が血中濃度が高くなる傾向にあるということを見出した。またいずれの場合もコンプレックスを投与した場合の方が早く高い血中濃度に達し、外見上薬効のあらわれるのも早いようであった。しかし血中濃度と薬効のあらわれ方は必ずしも平行せず、血中濃度の比較的高いバルビタールやフェノバルビタールの場合よりも、血中濃度が半分以下のペントバルビタールの方が遙かに良く効き、コンプレックスと BA との作用の差も大きかった。すなわちペントバルビタール- β -CyD コンプレックスを投与した時は、投与後数分以内に眠り始めるが 1 時間後にはすでに僅かながら回復のきざしが見え始め、その後徐々に回復、6 時間後にはほとんど正常に戻る。ペントバルビタールそのものを投与した場合は 30 分—1 時間後に眠り始めるが、3 時間後位まで睡眠状態が続きその後次第に回復する。アロバルビタールの場合は薬効のあらわれ方が強すぎるので投与量を他の場合の 75% にへらしたが、これでもまだ強くコンプレックスの場合で投与後 1 時間位から眠り始め、9 時間後にもまだ目覚めない。アロバ

- 11) α -CyD をホストとした場合は、前報に示したようにアモバルビタールとフェノバルビタールの場合はコンプレックスより α -CyD の溶解度の方が低いので、コンプレックス結晶を純粋に取り出すことは困難である。他の 3 者はコンプレックスの方が溶解度が低いのでそれを結晶状に取り出すことは理論的には可能ではあるが、実際にはアロバルビタールコンプレックス以外は結晶化しにくく、コンプレックス結晶は得がたい。
- 12) Fig. 1 の値を用いて溶解度法¹³⁾ で測定した 37° におけるバルビタールコンプレックスの安定度定数 ($K=87\text{M}^{-1}$) は、この実験で用いた 5 種の BA のうち最も安定度の高いフェノバルビタールコンプレックスのそれ ($K=1480\text{M}^{-1}$) に比べて約 1/17。他の方法 (例えば UV 法、電位差法) で測定された 25° C における文献値¹⁴⁾ も前者は後者の 1/10 以下である。
- 13) 小泉京子, 辰巳純子, 大饗満里子, 熊谷治子, 早田俊枝, 薬誌, 89, 1594 (1969); Y. Hamada, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 23, 1205 (1975).
- 14) M. Otagiri, T. Miyaji, K. Uekama, K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 24, 1146 (1976); T. Miyaji, Y. Kurono, K. Uekama, K. Ikeda, *ibid.*, 24, 1155 (1976).

TABLE II. Time Course of BA Permeation through Everted Rat Small Intestine from 0.02 M BA Solution (A)^{a)} and 0.02M β -CyD-BA Complex Solution (B)

Barbiturate	Soln.	BA conc. in serosal soln. (mg/ml) ^{b)}			
		After 20 min	After 40 min	After 60 min	After 90 min
Allobarbital	A	0.33±0.10	0.63±0.14	0.90±0.13	1.16±0.06
	B	0.48±0.15	0.79±0.16	1.11±0.09	1.48±0.12
Amobarbital	A	0.18±0.05	0.43±0.07	0.58±0.08	0.70±0.11
	B	0.36±0.08	0.81±0.10	0.99±0.14	1.38±0.15
Barbital	A	0.39±0.04	0.85±0.17	1.37±0.22	1.96±0.17
	B	0.37±0.02	0.84±0.14	1.32±0.12	1.85±0.11
Pentobarbital	A	0.20±0.03	0.53±0.03	0.74±0.06	1.03±0.10
	B	0.30±0.07	0.59±0.07	0.97±0.10	1.18±0.12
Phenobarbital	A	0.30±0.08	0.64±0.13	0.82±0.17	1.12±0.14
	B	0.38±0.13	0.71±0.22	0.99±0.20	1.66±0.21

a) Incompletely dissolved.

b) Values represent the mean $\pm$ S.E. of 5–8 rats.TABLE III. Comparison of Blood Levels (mg/100 ml) of BA after Oral Administration of BA (A) and β -CyD-BA Complex (B) to Rabbits

Time after administration (hr)		0.5	1	2	3	4
Allobarbital	A	2.4±0.9	3.2±1.1	5.0±1.3	6.0±0.8	6.7±0.5
	B	2.9±0.4	5.6±0.2	6.6±0.4	8.1±0.3	9.0±0.9
Amobarbital	A	1.8±0.1	2.7±0.9	2.9±0.9	2.8±0.7	2.7±0.8
	B	1.5±0.4	3.7±1.6	4.0±1.3	4.2±1.7	3.5±1.4
Barbital	A	5.4±0.6	6.4±0.8	7.0±0.5	7.6±1.2	8.0±1.2
	B	7.1±0.6	9.1±0.2	9.6±0.3	10.1±0.5	9.7±0.4
Pentobarbital	A	1.5±0.2	1.6±0.2	2.0±0.4	2.4±0.6	2.7±0.4
	B	2.3±1.0	2.5±0.8	2.6±0.8	3.2±0.8	3.4±1.1
Phenobarbital	A	1.2±0.6	2.4±1.4	4.3±1.5	6.0±1.1	6.4±0.7
	B	4.3±0.3	7.0±0.1	8.2±0.5	9.2±0.2	9.6±0.3

Time after administration (hr)		5	6	7	8	9
Allobarbital	A	6.8±0.6	6.5±0.6	6.1±0.6	5.0±0.6	4.5±0.3
	B	8.8±1.3	8.0±0.9	7.4±0.9	7.0±0.6	6.8±0.5
Amobarbital	A	2.6±0.8	2.4±0.6	1.8±0.4	—	—
	B	3.3±1.3	3.4±1.0	2.3±1.1	—	—
Barbital	A	7.5±0.8	7.4±0.6	7.2±0.6	7.0±0.7	6.6±0.7
	B	9.9±0.3	9.5±0.6	9.2±0.6	8.7±0.8	7.8±0.7
Pentobarbital	A	3.0±0.4	2.3±0.2	1.6±0.4	1.5±0.4	—
	B	3.7±0.1	2.4±0.4	2.0±0.3	1.9±0.3	—
Phenobarbital	A	7.0±0.7	7.6±1.3	7.4±0.4	7.5±0.9	7.4±0.8
	B	9.8±0.8	10.9±1.7	9.9±1.1	9.7±0.8	9.2±1.0

Dose (as barbiturate): Allobarbital 75 mg/kg; The other four barbiturates 100 mg/kg. Values represent the mean $\pm$ S.E. of 3–5 rabbits.

ルビタール単独の場合は眠り始めはコンプレックスの場合より心持ち遅い位であるが、7—8 時間後にはどうにか歩けるところまで回復する。アモバルビタール、バルビタールおよびフェノバルビタールの場合は完全に眠るところまで行かないので、両者の差もあまりはっきりしなかった。このように血中濃度の差は直接薬効の差をあらわすとはいえないので、今後は更にコンプレックスの型で投与した場合の薬効のあらわれ方や、作用点に蓄積される薬物濃度の差などについて調査したいと考えている。

謝辞 終りに臨み、動物実験のご指導をいただいた武庫川女子大学薬学部生理学研究室の樋口 秀雄 教授に深謝いたします。