

氏名	武 市 陽一郎		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博 甲 第 1308 号		
学位授与の日付	平成 6 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文題目	難水溶性薬物の溶解性改善と大腸からの吸収促進に関する研究		
論文審査委員	教授 木村聰城郎	教授 齋藤 寛	教授 蒔田 政見
	教授 三浦 嘉也	教授 河津 一儀	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、未だ検討がなされていない、水に溶けにくい薬物の大腸からの吸収促進について検討した。Uracilは、安定な結晶構造を有し、水にも油にも溶けにくく、大腸からはほとんど吸収されない。本研究では高い粉碎能力下で混合粉碎することによりuracilが非晶質となり水溶性が上昇すること、また π 電子由来の相互作用によっても水溶性が改善されることを明らかにし、これらの溶解性改善が、uracilの直腸吸収に対する吸収促進剤の効果の発現に大きく寄与することを明らかにした。6-Mercaptopurine (6-MP)は水溶性に乏しく、大腸吸収も経口吸収も十分ではない。本研究では6-MPがsodium benzoateと可溶性複合体を形成することを明らかにし、更にこの複合体による6-MPの溶解性改善の結果、有機溶媒への移行性の改善、ひいては直腸吸収性の顕著な改善が得られることを明らかにした。

これらの研究成果は、大腸からの薬物吸収を目的とした製剤設計を行う上での有益な基礎的情報を提供するものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

従来薬物吸収部位としての評価が低かった大腸は、近年小腸に比べて蛋白分解酵素の活性が低い部位であることからペプチド薬物の吸収部位として有望視されるようになったり、吸収の有無が徐放性製剤として投与した薬物のバイオアベイラビリティに大きく影響する

ことや、坐剤投与時の吸収部位として重要であることなどから、世界的に注目されるようになったにもかかわらず、大腸の薬物吸収部位としての特性の解析が不十分であった。本論文では、ラットを用いて、大腸における薬物吸収を支配する物理化学的因子の解析を行い、親水性薬物については小腸に比べて小分子に限られること、親油性薬物については小腸に比べて非攪拌水層の影響が小さいことなどの特性を明らかにした。

さらに、本論文では、難水溶性が原因で吸収の困難な薬物について、溶解性の改善による吸収性の向上を2種類の薬物について検討した結果を論述している。6-Mercaptopurineについては、可溶性複合体形成によるよう改正改善が可能であることをsodium benzoate及びsodium hippurateについて示した。両者が同程度の可溶化効果があるにもかかわらず、ラット直腸からの吸収性の改善効果はsodium benzoateに比べてsodium hippurateが著しく劣る（バイオアベイラビリティはそれぞれ100%と9%）点については、両複合体の親油性の差に起因することを明らかにした。一方、uracilは安定な結晶構造をとる典型的な高融点化合物で、水にも油にも溶けず、大腸からはほとんど吸収されない。このuracilを極めて高い粉碎能力の下でセルロース類、蛋白質、腸溶性基剤などの様々な媒体とともに混合粉碎すると非晶質となり、溶解度が2.5～9倍高くなることを明らかにした。しかし、uracilの低親油性のため、この可溶化のみでは吸収改善できなかった。そこで、これらの混合粉碎末に吸収促進剤（sodium caprateあるいはpolyoxyethylene(23)cetylether）を添加した処方を調製し、ビーグル犬の直腸に投与したところ、いくつかの処方で血中uracil濃度の顕著な上昇が認められた。このuracilの吸収改善はuracilの溶解性上昇と吸収促進剤の作用が協調的に作用した結果と考えられ、両非親媒性薬物の直腸吸収促進を図る上で有益な知見である。

以上のように、本論文内容は、大腸からの薬物吸収を目的とした製剤設計を行う上で有益な基礎的情報を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文に値するものである。