

論 文 内 容 要 旨

本研究は、剤形構成物質として製剤に添加、使用されている合成高分子物質の薬剤学的評価に関する基礎的な情報を得る目的で、各種医薬品（アクリジン系化合物、サリチル酸関連化合物、およびキニジン（6'-methoxycinchonan-9-ol））の消化管吸収実験（還流法およびループ法）を主とする *in vivo* での実験結果と、平衡透析法、限外濾過法、紫外、可視、および赤外スペクトル法、ケイ光スペクトル法等を手段として医薬品化合物と高分子物質との分子間相互作用を *in vitro* で検討した実験結果とを対照させて、医薬品の生物薬剤学的挙動に及ぼす合成高分子類の影響について機構的に解析することを試みたものである。

本研究は下記のように要約することができる。

1) 合成高分子によるアクリジン系医薬品の小腸吸収の抑制

錠剤等の結合剤あるいは崩壊剤などとして繁用されている代表的な合成高分子である polyvinylpyrrolidone (PVP) および sodium carboxymethylcellulose (CMC) が、モデル化合物として選んだ3種のアクリジン系医薬品、すなわちプロフラビン (3,6-diaminoacridine)、アクリノール (6,9-diamino-2-ethoxyacridine lactate monohydrate) およびキナクリン (6-chloro-9-{[4-(diethylamino)-1-methylbutyl] amino}-2-methoxyacridine) のラットの *in situ* 小腸からの吸収に及ぼす影響について解明するとともに、その機構を明らかにする目的で、数種のアクリジン誘導体と高分子物質との分子間相互作用の観点から検討を加えた。

In situ ラット小腸還流法による吸収実験の結果、アクリノールはPVPおよびCMCのいずれの高分子の存在下でも吸収が抑制され、プロフラビンはPVPによっては抑制されるがCMCの存在はほとんど影響がなく、またキナクリンの吸収はPVP、CMCのいずれによっても影響を受けないことが明らかとなった。これらの結果は、アクリジン誘導体と高分子との分子間相互作用の実験結果とよく対応した。すなわち、吸収の抑制が認められた系ではアクリジン誘導体と高分子との結合率が比較的大きな値を示し、高分子の存在が吸収に有意の影響を示さなかった系では結合率も比較的小さい値を示した。これらの事実は、実験に使用した医薬品と高分子との結合の度合が前者の吸収に対する後者の影響の度合に対して支配的な役割を演じていることを示すものである。

上記の検討とあわせて、アクリジン誘導体とPVPおよびCMCとの相互作用機構について解析を試みた。プロフラビンを代表としたアクリジン誘導体の可視吸収スペクトルおよびケイ光スペクトルは、PVPおよびCMCを添加した系において、著しく変化した。これらの電子スペクトルの変化は、PVPを含む系とCMCを含む系とで異なった挙動を呈し、PVPとCMCとでは

アクリジン誘導体との間に異なる様式の分子間相互作用が生起することを指示した。

平衡透析法により、アクリジン誘導体-高分子間の相互作用様式の検討を行った。CMCとアクリジン誘導体との相互作用系においては、結合率と pK_a との間に相関性が存在すること、結合は溶液のpHに依存し、中性付近に結合率の極大が認められること、およびイオン強度が大となるときは結合率は著明に減少することが明らかとなった。これらの事実は、アクリジン誘導体とCMCとの結合にイオン結合が大きな役割を演ずることを示すものと考えられる。

一方、PVPとアクリジン誘導体の相互作用系では、結合率はアクリジン類の pK_a とは並行せず、pHを変化した場合はpH値が大きいほど、すなわちアクリジン誘導体の非解離型分子種の割合が大きいほど結合率が大となることが明らかとなった。結合率は溶液のイオン強度が大きいほど大となった。これらの事実は、アクリジン誘導体とPVPとの結合にはイオン結合が寄与してはいないことを示している。アクリジン-PVP、アクリジンオレンジ(3,6-bis(dimethylamino)acridine)-PVPの結合率が小さくなかった事実より、相互作用に水素結合は重要な役割を果たしてはいないものと考えられる。PVPの存在によってアクリジン誘導体のケイ光が増強したことは、両分子間における疎水的結合の関与を強く示唆する。

2) PVPによるサリチル酸関連化合物の消化管吸収の抑制

医薬品化合物の生物薬剤学的挙動に対するPVPの影響についてさらに理解を深めるために、サリチル酸関連化合物(2,4-ジヒドロキシ安息香酸, *p*-アミノサリチル酸, サリチル酸, サリチルアミド, および*o*-アニス酸)のラットにおける*in situ*の胃および小腸吸収に及ぼすPVPの効果を比較検討するとともに、その機構を12種のサリチル酸関連化合物とPVPとの分子間相互作用の観点から定量的に解析した。

*In situ*ラット胃ループ法および小腸還流法によってサリチル酸関連化合物の吸収に及ぼすPVPの影響を検討した結果は、胃および小腸のいずれにおいても、PVPはサリチル酸類の吸収を抑制すること、および両部位でのPVPの抑制効果の大小は並行し、2,4-ジヒドロキシ安息香酸>*p*-アミノサリチル酸>サリチル酸>サリチルアミド>*o*-アニス酸の順に減少することが明らかとなった。この抑制効果の順序は化合物自体の吸収の難易とは関係がなかった。一方、サリチル酸とPVPとを同時に経口投与するときは、前者の初期血中濃度の上昇が後者(PVP)によって著明に抑制される事実も明らかとなった。上記の事実は剤形構成物質として頻用されるPVPが医薬品のbioavailabilityに有意の影響をもつ一例を示すものである。

吸収実験で明らかとなったサリチル酸類の消化管吸収に及ぼすPVPの抑制効果の機構を明らかにする目的で、平衡透析法を主な手段として、12種のサリチル酸関連化合物を用いてPVPとの分子間相互作用を解析した。消化管吸収実験に使用した化合物に関して、 R 値で表わした分子間相互作用の度合と、PVPの吸収抑制効果の程度との間には完全な対応関係の成立すること

が認められた。この事実は、サリチル酸関連化合物の消化管吸収に対するPVPの抑制作用に、低分子-高分子の分子間相互作用が支配的な役割を演じていることを示した。

12種の化合物の各々とPVPとの分子間相互作用についての平衡透析法による定量的な検討の結果、化合物の化学構造とR値との関係から、サリチル酸関連化合物のフェノール性水酸基を介する水素結合がPVPとの分子間相互作用に重要な役割を演ずることが推測された。フェノールとN-methyl-2-pyrrolidoneをモデル化合物として、両者の相互作用による赤外スペクトル（四塩化炭素溶液）の変化を観察した結果は、この推測をさらに支持した。

3) キニジンのラット小腸吸収および血中濃度パターンに及ぼす酸性多糖体の影響

これまでに明らかとなった剤形構成物質としての合成高分子物質の薬剤学的評価に関する情報を踏まえて、キニジンのラットにおける*in situ*小腸吸収および血中濃度パターンに及ぼすdextran sulfate (Na塩)を中心とした酸性多糖体の影響について比較検討を行うとともに、その機構をキニジン及び関連化合物と多糖体との分子間相互作用の観点から解析を加えた。

*In situ*小腸吸収実験において、キニジンが一次速度過程で吸収されること、およびこの吸収が酸性多糖体(dextran sulfate, CMC, アルギン酸塩)の存在で抑制されることが明らかとなった。吸収抑制の効果は、dextran sulfateが最大であった。CMCおよびアルギン酸ナトリウムの吸収抑制効果はほぼ等しく、デキストランはキニジンの吸収に抑制作用を示さなかった。溶液の粘度を測定した結果、キニジンの吸収に対する酸性多糖体の抑制作用は、粘度とは直接的には関係が無いことも明らかとなった。

Dextran sulfateによるキニジンの吸収抑制は小腸ループ内への薬物投与後のキニジンの血中濃度パターンの変動によく反映された。すなわち、dextran sulfateの存在によってキニジンの投与後初期の血中濃度の上昇は著しく抑制され、最大血中濃度に到達するまでの時間は遅延し、後期においては薬物単独の場合より高い血中濃度が維持されることが認められた。

キニジンと酸性多糖体との間には、直接的な分子間相互作用の生起することが紫外吸収スペクトルの変化から示唆された。限外濾過法によって相互作用の様式を解析した結果、イオン強度変化およびpH変化の実験結果から、キニジン-dextran sulfateの相互作用にはイオン結合が大きな役割を演ずることが示された。弱酸性(pH 6.4)におけるキニジンとdextran sulfateのイオン結合には、キニジン分子中の解離したquinuclidine環の寄与が大きいことが明らかとなった。

キニジンと4種の多糖体との結合率を測定した結果、多糖体のキニジンに対する結合率の大きさがキニジン吸収抑制能の大きさとよく対応することを明らかにすることができた。この事実は、

キニジンの小腸吸収に対する多糖体の抑制作用が主としてキニジン-多糖体の結合に起因するものであることを示した。

以上、本研究において、製剤中に繁用されている合成高分子物質のうちごく限られたものについてであるが、*in vivo*での消化管吸収実験の結果と*in vitro*での分子間相互作用の実験結果とを対応させて検討を試み、医薬品の生物薬剤学的挙動に及ぼす高分子類の影響の一面を、分子間相互作用の観点から明らかにすることができた。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、製剤中に剤形構成物質として添加、使用されている合成高分子物質の薬剤学的評価に関しての基礎的な情報を得る目的で、各種医薬品（アクリジン系化合物、サリチル酸関連化合物、およびキニジン）について、*in vivo*での消化管吸収実験を主とする実験結果と、医薬品化合物と高分子物質との分子間相互作用を*in vitro*で検討した実験結果とを対照させて、医薬品の生物薬剤学的挙動に及ぼす合成高分子類の影響について機構的に解析することを検討したもので、以下の知見を得ている。

(1) 医薬品化合物の消化管吸収に及ぼす各種高分子物質の影響について、ラットにおける *in situ* 腸管還流法および胃および小腸ループ法により検討した結果、アクリジン系医薬品、サリチル酸関連化合物、およびキニジンの消化管吸収が polyvinylpyrrolidone (PVP) 及びカルボキシメチルセルロースナトリウム等の酸性多糖体によって抑制されることが明らかとなった。(2) 医薬品類の消化管吸収に対する高分子物質の抑制効果は、薬物をラットの消化管内に投与後の薬物血中濃度によく反映し、サリチル酸およびキニジンの血中濃度-時間曲線のパターンは PVP および dextran sulfate の存在下で著明に変動することが認められた。(3) 平衡透析法、限外濾過法、紫外、可視および赤外スペクトル法、およびケイ光スペクトル法等を手段として、各種の高分子によって生物学的利用率が変化した医薬品化合物類と高分子物質とを含む系について *in vitro* で分子間相互作用の様式を解明した。その結果、薬物-高分子の分子間に疎水的結合、イオン結合、および水素結合が生起することが推測された。(4) *In vivo* での吸収実験結果より明らかとなった高分子による医薬品の消化管吸収の抑制効果の大小と、*in vitro* で検討した実験事実より判明した薬物と高分子との分子間相互作用の程度との間に興味ある対応関係が存在することが明らかとなり、実験に使用した医薬品と高分子との分子間相互作用の度合が、前者の消化管吸収に及ぼす後者の影響の度合に対して支配的な役割を演じていることが示された。

以上、本研究は製剤に頻用される合成高分子物質の医薬品化合物の生物薬剤学的挙動に及ぼす影響の一面を分子間相互作用の観点から機構的に明らかにして、種々の新知見を得たもので、学位に値すると認められる。