

Title	アスピリンの腸管吸収促進剤の研究
Sub Title	Study on the absorption accelerants of aspirin in the intestinal canal
Author	宮本, 貞一(Miyamoto, Sadaichi) 高見沢, 博子( Takamizawa, Hiroko) 三島, 和子( Mishima, Kazuko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1960
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.5 (1960. ) ,p.20- 25
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000005-0020">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000005-0020</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

同様に加水分解，得られた粗結晶をベンゼンより再結晶して mp 181~185°C (分解) の白色結晶 0.3 g を得た。

元素分析	$C_{18}H_{13}O_2Cl$	
	C	H
計算値	72.86	4.42
実験値	72.88	4.38

## (VI) の合成

(I) の 7,12-dimethyl 体 1.03 g を無水ベンゼン 40 cc,  $OsO_4$  1.0 g 無水ピリジン 1.0 cc と混合し，3 日室温にて放置後，上述と同様に処理して白色の粗結晶 1.05 g を得。メタノールより再結晶 2 回行い，mp 166~169°C の白色針状晶 0.84 g を得た。(文献値 171~172°C) そのうちの 50 mg を無水酢酸とピリジンよりアセチル化して，石油エーテルより再結晶して mp 151~154°C のジアセタート 30 mg を得た。

## (VII) の合成

(I) の 7,12-diphenyl 体 0.75 g, 無水ベンゼン 25 cc, 無水ピリジン 0.5 cc,  $OsO_4$  0.5 g の混合物を室温で 7 日間放置，上述と同様に処理し氷酢酸より再結晶して mp 280~283°C (分解) の白色結晶 0.4 g を得た。

元素分析	$C_{30}H_{22}O_2$	
	C	H
理論値	86.93	5.35
実験値	86.70	5.32

(但し  $P_2O_5$  1 mmHg 110°C 乾燥)

## Summary

The authors have been continuously investigating on the benz (a) anthracene since they reported in the previous paper. In this report, they mention the synthesis of the various derivatives which have the following mesosubstituents and some 5, 6-dihydro-5, 6- diol;

- 7-chloro-benz (a) anthracene
- 7-cyano-benz (a) anthracene
- 7-bromo-5, 6-dihydro-5, 6-dihydroxy-benz (a) anthracene
- 7-chloro-5, 6-dihydro-5, 6-dihydroxy-benz (a) anthracene
- 7, 12-dimethyl-5, 6-dihydro-5, 6-dihydroxy-benz (a) anthracene
- 7, 12-diphenyl-5, 6-dihydro-5, 6-dihydroxy-benz (a) anthracene

## アスピリンの腸管吸収促進剤の研究

宮本貞一，高見沢博子，三島和子

## Study on the absorption accelerants of aspirin in the intestinal canal

Sadaichi MIYAMOTO, Hiroko TAKAMIZAWA, Kazuko MISHIMA

アスピリンは，サリチル酸属の代表的解熱鎮痛剤として，また慢性関節リウマチの疼痛抑制剤として一般に知られている。慢性リウマチの疼痛抑制剤には解熱剤としてよりもはるかに大量投与を必要とするために胃腸障害，食欲不振その他好ましくない副作用をもつところヘコーチゾンやプレドニゾン等のホルモンの効果が知られるに至り，この方面におけるアスピリンの使用は一時見棄てられた感があつた。しかるに近時これらのホルモンに副作用の現われることおよび

効力においてもサリチル酸属とあまり変わらないこと等が知られるにおよび、再びアスピリン療法がとり上げられてきた。Smith<sup>1)</sup>はアスピリンの作用について酸塩基平衡におよぼす効果を認め、炭水化物の代謝、酵素系に与える作用の解明を期待し、またリューマチに対する効果についても論及している。アスピリンを大量投与した場合 17-ケトステロイドの排泄が顕著であること<sup>2,3)</sup>は既に認められており、これが脳下垂体—副腎系を通じて働くこともまた推測されている<sup>4~6)</sup>のであるが、その作用機構の詳細については今後の研究にまたねばならない。

アスピリンの大量投与による副作用を減じ、血中濃度を高める目的については、アメリカではグリシンアルミナート配合のアスピリンが賞用されている。日本でもアスピリンアルミニウムが知られ、その薬剤学的検討も行なわれている。<sup>7)</sup> またアスピリンに dihydroxy aluminum aminoacetate を配合するとアスピリンの加水分解を抑制して一年経過後でも遊離サリチル酸は1%に過ぎない。このアスピリンの加水分解抑制作用は、グルコン酸カルシウムでも同様の効果があり、乾燥水酸化アルミニウムゲルもこれに次ぐ好結果が得られること等が報ぜられている。<sup>8)</sup> アスピリンの安定性については最近その懸濁液の投与が研究され、<sup>9~12)</sup> ソルビトールが有効であるといわれている。また Garrett<sup>13)</sup> はアスピリン無水物はその吸収が、アスピリンのように腸のPHに左右されることのないためより高い血中濃度を示し、且つ不溶のアスピリンが胃の粘膜を刺激して消化障害を起すこともないので、すぐれた投与形態であるという興味ある報告を提出している。

アスピリン投与後の血中濃度の測定には Smith & Talbot<sup>14)</sup>、その他<sup>15~18)</sup>の報告がある。またカルボキシル基を C<sup>14</sup> で標識したアスピリンを服用後、その血中濃度、<sup>19,20)</sup>生体内分布<sup>21,22)</sup>排

- 1) M. J. H. Smith : J. Pharm. Pharmacol. **5**, 81 (1953).
- 2) H. van Cauwenberge & C. Heusgham. : Lancet **260**, 771 (1951).
- 3) 中村家政, 中村隆智 : 熊本医学会雑誌 **31**, 724 (1957).
- 4) H. van Cauwenberge : Lancet **261**, 374 (1951).
- 5) J. Böe & K. Fr. Stöa : Acta Endocrinol. **12**, 201 (1953).
- 6) J. La Barre & M. J. Hans : Compt. rend. soc. biol. **148**, 723 (1954).
- 7) 今岡キク子, 金子明子 : 本誌 **4**, 5 (1958).
- 8) F. J. Bandelin & W. Malesh : J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed. **19**, 152 (1958).
- 9) S. M. Blaug & J. W. Wesolowski : J. Am. Pharm. Assoc. **48**, 691 (1959).
- 10) G. Levy & R. D. Jones : J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed. **19**, 546 (1958).
- 11) T. W. Schwarz, N. G. Shvemar & R. G. Renaldi : J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed. **19**, 40 (1958),
- 12) K. C. James : J. Pharm. Pharmacol. **10**, 363 (1958).
- 13) E. R. Garrett : J. Am. Pharm. Assoc. **48**, 676 (1959).
- 14) M. J. H. Smith & J. M. Talbot : Brit. J. Exptl. Path. **31**, 65 (1950).
- 15) B. B. Brodie, S. Udenfriend & A. F. Coburn : J. Pharmacol. **80**, 114 (1944).
- 16) R. Fabre, M. T. Rénier & E. Grasset : Acta Pharm. Intern. **1**, 13 (1950).
- 17) M. J. H. Smith : J. Pharm. Pharmacol. **3**, 409 (1951)
- 18) J. H. Weikel Jr. : J. Am. Pharm. Assoc. **47**, 477 (1958).
- 19) H. G. Mandel, N. M. Cambosos & P. K. Smith : J. Pharmacol. Exptl. Therap. **112**, 495 (1954).
- 20) R. E. Crabtree, J. B. Data & J. E. Christian : J. Am. Pharm. Assoc. **45**, 667 (1956).
- 21) W. R. Borst, J. E. Christian & T. S. Miya : J. Am. Pharm. Assoc. **45**, 511 (1956).
- 22) E. M. Burnham, W. D. Paul. & J. I. Routh : Proc. Jowa Acad. Sci. **63**, 403 (1956).
- 23) E. L. Alpen, H. G. Mandel, V. W. Rodwell & P. K. Smith : J. Pharmacol. Exptl. Therap. **102**, 150 (1951).
- 24) H. G. Mandel, V. W. Rodwell & P. K. Smith : J. Pharmacol. Exptl. Therap. **106**, 433 (1952).

泄<sup>21-24</sup>)等について検することも盛んに行なわれるようになった。アスピリンは血中では約25%がそのままの形で、<sup>25)</sup>他は加水分解を受けグルクロナイドとして<sup>23,24,26-28)</sup>解毒排泄される。Nelson等<sup>29)</sup>はアスピリンの吸収度を尿中サリチル酸測定で算出することを報告している。アスピリンの関節リウマチ治療には血中濃度が30~40 mg%に達し、且つそれを持続することが重要であつて、そのためには吸収が迅速であることが必要なことは、既に1948年 Reid<sup>30)</sup>によつて指摘されたところである。私共はアスピリンの吸収を促進する目的で、種々の薬品を配合して腸管吸収の実験を行ない、タウリンが効果的であることを認め、次にその作用機作をも知ろうとして実験したのでそれらの結果を報告する。

### 実験および考察

実験前24時間絶食せしめた150~200 gの雄ラットをエーテル麻酔後、背位に固定して3 cmばかり開腹し、小腸を引出して上部より約20 cmの長さの上下を糸で結び、その間の上下の各々にカニューレを挿入して腸内容物の出入口とする。まず腸内容物を37°C生理食塩水で洗い出しあらかじめ37°Cに温めておいた検体を流入した後腸管をもとの腸内に納めガーゼで保温する。15分後腸内容物を洗い出し、37°C生理食塩水で洗つて全量を20 ccとする。この液中の未吸収アスピリンを定量した。アスピリンの定量法はHaOHで加水分解し、生じるサリチル酸を鉄ミョウバンで呈色させ比色定量した。<sup>31-32)</sup> まずアスピリン単味の吸収率を測定するにTable Iの如く0.2%アスピリン2 ccすなわち4 mgアスピリンの投与で15分間に41.0%の吸収率を示した。

Table I アスピリン単味の吸収率(0.2% 2 cc 投与, 吸収時間15分)

未 吸 取 分 (mg)	吸 取 分 (mg)	吸 取 率 (%)
2.436	1.564	39.1
2.456	1.544	38.6
2.308	1.692	42.3
2.320	1.680	42.0
2.260	1.740	43.5
2.240	1.760	44.0
2.352	1.648	41.2
2.416	1.584	39.6
2.436	1.564	39.1
2.358	1.642	41.0

以下の薬品配合アスピリンの実験におけるアスピリンの濃度は常にこれと同じ濃度のものを用いた。

- 25) D. Lester, G. Lolli & L. A. Greenberg: J. Pharmacol. **87**, 329 (1946).
- 26) E. M. Kapp & A. F. Coburn: J. Biol. Chem. **145**, 549 (1942).
- 27) W. D. Paul: Brit. med. J. **1**, 139 (1915).
- 28) S. Hollmann & E. Wille: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **290**, 91 (1952).
- 29) E. Nelson & I. Schaldemose: J. Am. Pharm. Assoc. **48**, 489 (1959).
- 30) J. Reid: Quart. J. Med. **66**, 139 (1948).
- 31) Colorimetric methods of Analysis II, 163.
- 32) 宮本貞一, 土屋俊子, 宮本倫子: 本誌 **1**, 26 (1955).

次にアスピリン 4 mg にタウリンを 0.5~20 mg 配合したものについて吸収率を測定し Table に示す通りの結果を得た。これで見ると吸収率増加とタウリンの量との間には山があるようで、アスピリンに対して半量のタウリンを配合した時が最も良く、アスピリン単味の時の吸収率41%

Table II タウリン配合アスピリンの吸収率

0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	12 mg	20 mg
58 %	67 %	74 %	60 %	62 %	60 %	66 %
61	63	69	66	58	57	61
60	61	75	61	64	59	60
61	69	78	62	58	59	71
67	60	74	61	63	55	63
59	70	73	68	56	60	72
61	65	74	61	64	63	66
			63	60	59	

よりも80%吸収率を増加している。全体的に見ると約50%の吸収率増加である。タウリンは Ca の吸収を促進する<sup>33~35)</sup>ことは既に知られており、またビタミン B<sub>1</sub> の安定性を保つ上に効果があり、<sup>36~38)</sup>従つて B<sub>1</sub> の吸収率を増加することも当然考えられるが、私共はここでタウリンがアスピリンの吸収をも促進することを知つた。

グルクロン酸は前にも述べたようにアスピリンをサリチル酸 グルクロナイドとして排泄するのに用いられるところから、アスピリンにグルクロン酸を配合した場合の腸管吸収を検した結果 Table III に示す如く多少の吸収率を増加し、殊にグルクロン酸の濃度が大なる時ほど吸収率も大となつたが、アスピリンに対して5倍量のグルクロン酸配合でも約 38% の吸収率増加を見たに過ぎない。

アスピリンの大量投与時、あるいはアスピリンの急速な効果を期待する時は、アスピリン単味よりもタウリンを配合したものがより効果的であるといえる。

Table III

グルクロン酸配合アスピリンの吸収率

4 mg	10 mg	20 mg
45 %	52 %	58 %
42	49	50
47	50	53
45	50	58
41	54	62
45	51	56
44		

Table IV

グルコサミン配合アスピリンの吸収率

4 mg	10 mg	20 mg
44 %	40 %	47 %
39	42	49
41	47	43
43	46	45
37	40	50
45	44	46
45	47	51
42	44	47

33) 角尾滋, 加藤守正: 昭和医大 **3**, 140(1951).34) 森 昭胤, 西原金次: 生化学 **27**, 211(1955).35) 南 勝一: 生化学 **27**, 269(1955).36) F. C. McIntire & D. V. Frost: J. Am. Chem. Soc. **66**, 1317(1944).37) 川崎近太郎, 林 敏子: 栄養と食糧 **2**, 125(1949).38) S. Uchino & S. Shimatani: Acta School. med., Univ. Kyoto **32**, 102(1954).

次にタウリンがアスピリンの吸収を促進する機作について知ろうとし、まずそのアミノ基の影響を考察する目的で、グルコサミン配合アスピリンについて実験したが、その結果は Table IV の如く殆んど影響を与えない。アミノ酸についても二、三の実験を試みたが、グリシン配合では Table V の如く殆んど影響がない。またタウリンと同数の C 原子を含むアミノ酸であるアラニンにも、含硫アミノ酸であるメチオニンにも Table VI の如く影響がないことから、タウリンの影響はそのアミノ基にあるのではないようである。

Table V  
グリシン配合アスピリンの吸収率

2 mg	4 mg	8 mg	15 mg
49 %	46 %	54 %	35 %
44	39	48	49
46	37	50	45
41	38	43	43
39	43	40	37
45	41	47	42
	41		

Table VI アラニンあるいはメチオニン配合アスピリンの吸収率

アラニン 4 mg	メチオニン 4 mg
47 %	47 %
44	42
46	42
45	47
36	41
44	45
	44

次にタウリンがスルホン酸であることに着目し、ベンゼンスルホン酸、スルファミン、亜硫酸ソーダ、重亜硫酸ソーダの各々を配合し、吸収率を検した。結果は Table VII, VIII に示す通りである。これによるとベンゼンスルホン酸をアスピリンと同量配合した時に59%のやや良い結果がみられる。しかし他はアスピリン単味と同様か、それ以下の吸収を率示すに過ぎない。故に現在のところタウリンのアスピリンの腸管吸収促進作用の影響は、タウリン固有の作用としか考えられず、さらに今後の研究にまつ外はない。

Table VII  
ベンゼンスルホン酸あるいはスルファミン配合アスピリンの吸収率

ベンゼンスルホン酸		スルファミン
2 mg	4 mg	4 mg
58 %	68 %	57 %
47	58	39
41	48	57
66	64	42
51	60	39
44	58	46
51	59	

Table VIII  
亜硫酸ソーダあるいは重亜硫酸ソーダ配合アスピリンの吸収率

亜硫酸ソーダ 4 mg	重亜硫酸ソーダ 4 mg
32 %	41 %
28	41
20	38
20	32
25	38

本研究に当り実験に協力された上川真喜子、佐久間達子、長沢美知子の諸嬢に感謝申し上げる。

### Summary

An investigation was made on the absorption of aspirin in the intestinal canal combining various medicines in order to accelerate the absorption of the drug. Taurin was found to be most effective, that is, the increase of absorption factor of aspirin administered at a half dose together with taurin was about 50% higher than when aspirin

was given alone.

Some increase was also seen in combination of glucuronic acid. Glucosamine, glycine, alanine and methionine had no influence on the absorption factor of aspirin. It was also found that benzenesulfonic acid, sulfamine, sodium sulfite and sodium bisulfite do not affect or rather inhibit the absorption of aspirin in the intestinal canal. From the above results, it can be considered that the increase of absorption factor of aspirin seen in combination with taurin may not be due to amino group or sulfone sulfone group, but peculiar to taurin.

### ジアスターゼの糖化力におよぼす蛋白分解酵素の影響

宮本貞一, 三島和子

#### The influence of proteolytic enzymes on the saccharifying power of diastase

Sadaichi MIYAMOTO, Kazuko MISHIMA

ジアスターゼは澱粉分解酵素として古くから知られ消化剤としてしばしば用いられている。近年ジアスターゼに諸種薬品特に制酸剤, 塩類等が配合された場合, それらがジアスターゼの糖化力におよぼす影響について多くの研究が発表されている,<sup>1~30)</sup> タカアミラーゼ等の  $\alpha$ -アミラー

- 1) 竹内甲子二, 片島阿具利, 佐藤茂藏: 薬誌 **69**, 454(1949).
- 2) 浅野栄太郎: 薬局 **2**, 173(1951).
- 3) 竹内甲子二: 薬局 **3**, 434(1952).
- 4) 野上 寿, 加藤百合子: 薬剤部長会年報 **11**, 33(1952).
- 5) 宮道悦男, 杉浦 衛: 薬剤部長会年報 **11**, 38(1952).
- 6) 野口貞俊, 黒田耕司: 兵薬界 **23**, 41(1952).
- 7) 黒田耕司: 薬剤部長年報 **12**, 115(1953).
- 8) 野口貞俊, 黒田耕司, 岡田富美子: 兵薬界 **29**, 24(1953).
- 9) 北川文子: 京都府医 **52**, 869(1953).
- 10) 宮本貞一, 中川正子: 薬局 **5**, 341(1954).
- 11) 黒田耕司, 岡田富美子: 薬剤部長会年報 **13**, 80(1954).
- 12) 黒田耕司, 日薬剤協 **6**, **8**, 63(1954).
- 13) 野口貞俊, 黒田耕司: 兵薬界 **40**, 41(1954).
- 14) 松村久吉, 栗原武晃: 薬剤部長会年報 **13**, 84(1954).
- 15) 野上 寿, 加藤百合子: 薬剤学 **15**, 212(1955).
- 16) 宮本貞一, 原田順太郎, 白尾智恵子: 本誌 **2**, 16(1956).
- 17) 岡崎寛藏, 北村允夫, 鈴木 進, 中群英次: 薬剤学 **16** (2)12(1956).
- 18) 岡崎寛藏, 北村允夫, 石川 敏, 中群英次, 石山良子: 薬剤学 **16**, (4)15(1956).
- 19) 岡崎寛藏, 北村允夫, 石川 敏, 中群英次, 石山良子: 薬剤学 **16**, (4)19(1956).
- 20) 岡崎寛藏, 大島壯一, 長沢潤一, 白井トシ子, 小島波子: 薬剤学 **16**, (4)21(1956).
- 21) 大坪 欸: 九州薬 **12**, 5(1956).
- 22) 岡崎寛藏: 薬剤学 **17**, 33(1957).
- 23) 岡崎寛藏, 阿久津静江, 石川 潔, 北村允夫, 中群英次: 薬剤学 **17**, 40(1957).
- 24) 岡崎寛藏, 阿久津静江, 石川 潔, 北村允夫, 中群英次: 薬剤学 **17**, 110(1957).
- 25) 岡崎寛藏, 飯沼竜一, 葛谷有角: 薬剤学 **17**, 115(1957).
- 26) 岡崎寛藏, 大島壯一: 薬剤学 **17**, 165(1957).
- 27) 岡崎寛藏, 中群英次, 阿久津静江, 小野幸江: 薬剤学 **17**, 185(1957).
- 28) 岡崎寛藏, 北村允夫, 田中道雄: 薬剤学 **18**, 99(1958).
- 29) 北村允夫: 薬剤学 **18**, 102(1958).
- 30) 黒田耕司, 日原正隆: 薬剤学 **18**, 118, 121(1958).