

Title	ラットにおけるスルピリンの代謝および排泄の速度論
Sub Title	A pharmacokinetic study on the metabolism and excretion of sulpyrin in the rats
Author	野上, 寿(Nogami, Hisashi) 花野, 学(Hanano, Manabu) 粟津, 荘司(Awazu, Shoji) 今岡, キク子(Imaoka, Kikuko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1974
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.19 (1974.) ,p.86- 88
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	抄録
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000019-0086

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.

ラットにおけるスルピリンの代謝および排泄の速度論*

野上 寿, 花野 学, 粟津荘司, 今岡キク子

A Pharmacokinetic Study on the Metabolism and Excretion of Sulpyrin in the Rats

HISASHI NOGAMI, MANABU HANANO, SHOJI AWAZU and KIKUKO IMAOKA

Sulpyrin (S) は *aminopyrine* の水溶性化学修飾物質で, 解熱剤および鎮痛剤として固形剤または液剤として用いられている. *aminopyrine* に比べて, S に関する生体内での代謝, 排泄に関する研究発表が少ない. 著者らは S の代謝速度, 排泄速度および各代謝物の体内レベルの経時的变化を明らかにする目的で, ラット尿中に排泄される S および各代謝物を経時的に測定し, これらを速度論的に解析を行なった.

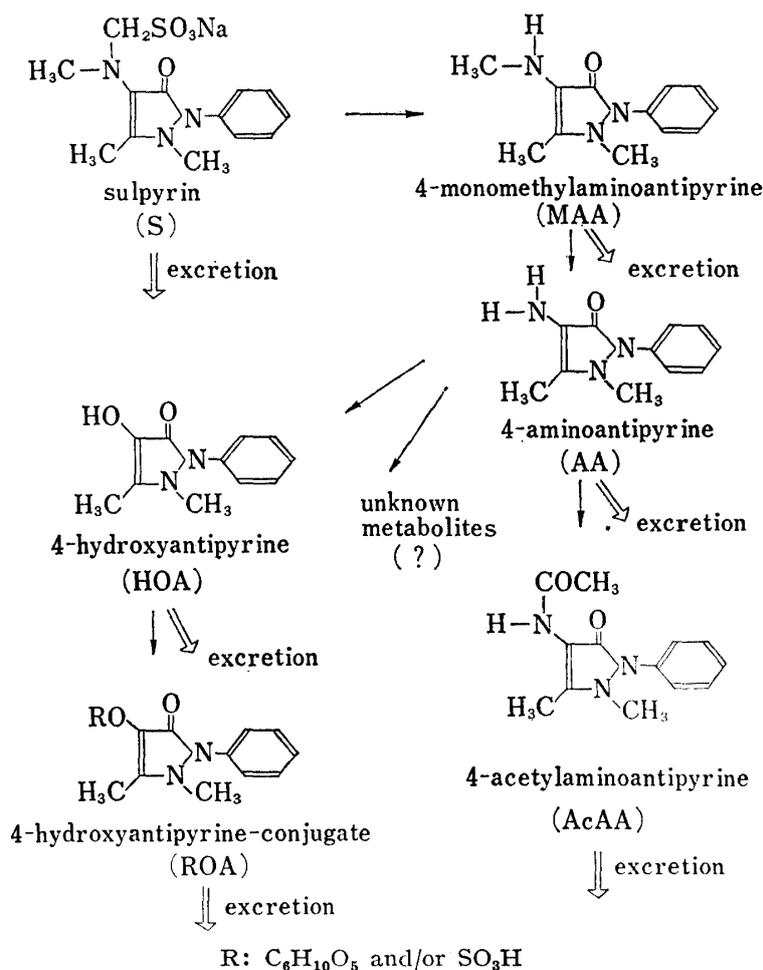


Chart 1. The Pathway of the Metabolism and Excretion after the Administration of Sulpyrin

本報告は薬誌, 93, 1585 (1973) に発表.

著者らはSをラットに投与したのちの尿中から、Sならびに4-monomethylaminoantipyrine (MAA), 4-aminoantipyrine (AA), 4-acetylaminoantipyrine (AcAA), 4-hydroxyantipyrine (HOA), 4-hydroxyantipyrine-conjugate metabolite (ROA) を分離定量する方法を報告した¹⁾。これらの尿中代謝物の化学構造およびその排泄時間から、Sはchart 1 に示す経路によってラット体内から代謝、排泄されるものと仮定した。

Sの代謝ならびに排泄に関する速度論的解析は代謝、排泄過程に1次速度モデルを用いる Nelson^{2,3)}の方法に従って、chart 2 に示す各代謝、排泄速度定数を用いて行なった。

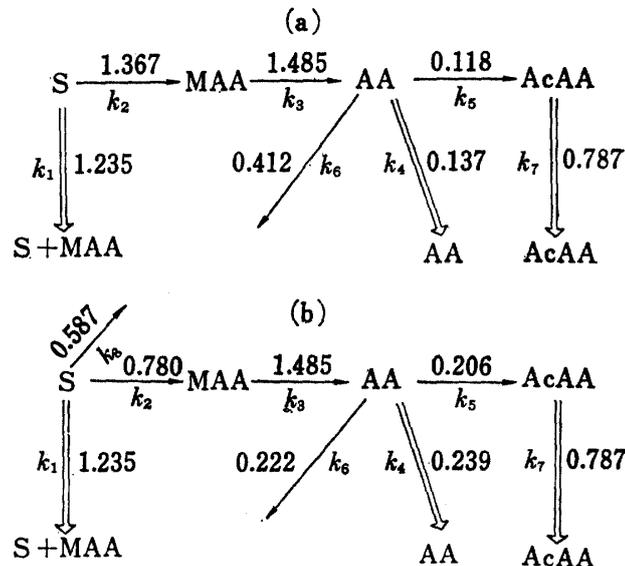


Chart 2. Model for Metabolism and Excretion of Sulpyrin in Rat after Intravenous Administration

a: without k_6 process, b: With k_6 process each value is the rate constant (hr^{-1}) of the corresponding process and expressed as the mean of ten rats.

尿中各排泄物ごとの総累積排泄量 E_∞ と S 投与後各時間までの累積排泄量の差、すなわち各時間ごとの未排泄量を算出し、この対数を時間に対してプロットし、このグラフの解析で、消失速度定数 K_1 , K_2 および代謝排泄速度定数 k_3 , k_7 が得られる。消失速度定数を各代謝速度定数および排泄速度定数に分離するには次の式を用いた。

$$K_1 = k_1 + k_2 \quad \text{または} \quad K_1 = k_1 + k_2 + k_6$$

$$K_2 = k_4 + k_5 + k_7$$

$$k_1 = K_1 \times \frac{[S]_\infty}{\text{dose}}$$

$$k_2 = K_1 - k_1$$

$$k_4 = K_2 \times \frac{[AA]_\infty}{\text{dose} - [S]_\infty}$$

$$k_5 = K_2 \times \frac{[AcAA]_\infty}{\text{dose} - [S]_\infty}$$

$$k_6 = K_2 - k_4 - k_5$$

ただし、 $[\]_{\infty}$ は各物質の総排泄量をあらわす。

S および MAA の排泄は S 投与後 2 時間までに大部分が排泄される速さである。

AA および AcAA は S 投与後 7~8 時間まで徐々に排泄される。

各代謝物の体内量の推定は chart 2 に示した代謝、排泄速度過程を肯定すると、S, MAA, AA, AcAA の体内量の経時的变化を速度論から算出できる。次の理論式の S_b , MAA_b , AA_b , $AcAA_b$ は体内量で、 t は投与後の時間を指し、なお chart 2 の各速度定数を使用している。

$$S_b = \text{dose} \cdot \exp(-K_1 t), \quad K_1 = k_1 + k_2$$

$$MAA_b = \text{dose} \cdot \left(\frac{k_2}{K_1 - k_3} \right) \cdot \{ \exp(-k_3 t) - \exp(-K_1 t) \}$$

$$AA_b = \text{dose} \cdot k_2 \cdot k_3 \left\{ \frac{\exp(-K_1 t)}{(K_1 - k_3)(K_1 - K_2)} - \frac{\exp(-k_3 t)}{(K_1 - k_3)(k_3 - K_2)} + \frac{\exp(-K_2 t)}{(K_1 - K_2)(k_3 - K_2)} \right\}, \quad K_2 = k_4 + k_5 + k_6$$

$$AcAA_b = \text{dose} \cdot k_2 \cdot k_3 \cdot k_5 \left\{ \frac{-\exp(-K_1 t)}{(K_1 - k_3)(K_1 - K_2)(K_1 - k_7)} + \frac{\exp(-k_3 t)}{(K_1 - k_3)(k_3 - K_2)(k_3 - k_7)} + \frac{\exp(-K_2 t)}{(K_1 - K_2)(k_3 - K_2)(k_7 - K_2)} - \frac{\exp(-k_7 t)}{(K_1 - k_7)(k_3 - k_7)(k_7 - K_2)} \right\}$$

各物質の体内量の推移は、S は急速に体内から消失し、投与後 2 時間で全く消失する。MAA は 0.5 時間後で最高レベルに達し、約 4 時間後で体内から消失する。AA は MAA とほぼ同一の最高レベルを約 1.5 時間後に示し、7~8 時間で体内から消失する。AcAA の体内レベルは低いが、7 時間に渡つて存在すると考えられる。また薬理的に重要視される MAA および AA の最高体内量はともに S 投与量の 22~23% と推定できる。

文 献

- 1) 野上 寿, 花野 学, 粟津荘司, 今岡キク子, 薬誌, **90**, 378 (1970).
- 2) E. Nelson, J. Pharm. Sci., **50**, 181 (1961).
- 3) E. Nelson, J. Pharmacol. Expt. Therap., **129**, 368 (1960).