慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | Sulpyrin坐剤投与後のラット尿中排泄物についての速度論的研究 |
| Sub Title | A pharmacokinetic study on the urinary excretes after the rectal administration of sulpyrin in rats |
| Author | 今岡, キク子(Imaoka, Kikuko)<br>金子, 明子( Kaneko, Akiko)<br>川上, 悦子( Kawakami, Etsuko)<br>高橋, 真弓( Takahashi, Mayumi)<br>川野辺, ちはる( Kawanobe, Chiharu) |
| Publisher | 共立薬科大学 |
| Publication year | 1978 |
| Jtitle | 共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.23 (1978. ) ,p.59- 69 |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 原報 |
| Genre | Technical Report |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000023-0059 |

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.

共立薬科大学
Annu. Rep. Kyoritsu
Coll. Pharm.

# Sulpyrin 坐剤投与後のラット尿中排泄物についての速度論的研究

今岡キク子，金子明子，川上悦子，高橋真弓，川野辺ちはる

# A Pharmacokinetic Study on the Urinary Excretes after the Rectal Administration of Sulpyrin in Rats

KIKUKO IMAOKA, AKIKO KANEKO, ETSUKO KAWAKAMI,
MAYUMI TAKAHASHI and CHIHARU KAWANOBE

(Recieved September 30, 1978)

The effect of different administration routes of sulpyrin (S) on absorption, metabolism and excretion after the intravenous, intramuscular and oral administration of S in rats was studied pharmacokinetically in the previous reports[2-4]. Recently, increased cases of admininstration of S suppository has been seen in the field of pediatrics, the authors administered S to rectum of rat, and compared its absorption, metabolism and excretion with the results obtained from other administration routes in the previous reports.

Cacao butter and macrogol were used as suppository base, and the effect of different types of base on the pharmacokinetic behaviors of S was also examined.

After the rectal administration of S (40$\mu$mole) suppository, the urinary excretion rate of nonmetabolite S decreased to less than one half of that of oral administration, and increased amount of 4-acetylaminoantipyrine correspond to this decreased amount was observed. The elimination rate constants of S markedly varied with kind of bases. With cacao butter base, it was 0.951hr$^{-1}$, while with macrogol base, it was 2.249hr$^{-1}$, which approximately corresponded to 2.492hr$^{-1}$, the value after intramuscular injection. Using convolution method, successive absorption rate of S from rectum was estimated as follows. Absorption was almost entirely carried out after 3.5 hrs in the case of cacao butter base and after 2 hrs in the case of macrogol base. Absorption rate of S was 20% and 22%, respectively, which were about one half of that of oral administration.

According to the results above, it was estimated that after the administration of S suppository which used macrogol as base, S was absorbed into plasma at the similar rate to that of intramuscular injection, but because of its low absorption rate, plasma concentration of S did not show a temporal, marked increase as in the case of intramuscular injection. On the other hand, when cacao butter was used as base, nonmetabolite S, 4-monomethylaminoantipyrine and 4-aminoantipyrine were considered to remain in the body longer than in the case of macrogol base.

## 1. 緒　言

著者らは前報[1~4]で，sulpyrin (S) 投与後のラットにおける吸収，代謝，排泄の速度論を検討

し[2]，さらにS投与量[3]，投与経路[4]の相違がおよぼす影響について報告してきた。最近，小児科方面などで，S坐剤の投与例が増えてきているが，Sの直腸内投与に関する速度論的検討はあまり報告されていないので，私たちはS坐剤をラットに投与し，尿中に排泄された非代謝S，およびその代謝物である4-monomethylaminoantipyrine (MAA)，4-aminoantipyrine (AA)，および4-acetylaminoantipyrine(AcAA)を経時的に測定し，Sの吸収，代謝，排泄についての速度論的研究を行ない，他の投与経路の場合[2~4]と比較することを試みた。伊藤ら[5]はウサギにS坐剤を投与し，MAAおよびAAの血中濃度を経時的に測定し，S水溶液の経口投与とほぼ同じ血中濃度を示すと報告している。

坐剤として投与する場合は，基剤の種類により，主薬の吸収率，吸収速度などが異なることが一般に知られているので，今回は，油脂性基剤としてはカカオ脂，水溶性基剤としてはマクロゴールを使用した。S坐剤投与後，尿中に排泄された非代謝Sおよびその主要代謝物であるMAA，AAおよびAcAAを経時的に分離定量[1]し，それらの結果を前報[4]のデータと比較し，投与経路および坐剤基剤の相違が生体内における薬物挙動におよぼす影響について考察した。

## 2. 実験方法

**2.1. 試料ならびに試液：** Sは日局九のものを用い，MAA，AA，AcAAならびにろ紙クロマトグラフィー用展開液，定量用各試液，ろ紙は前報[1]に準じた。また，坐剤基剤は油脂性基剤としてカカオ脂を用い，水溶性基剤としてはマクロゴール1500および4000の混合基剤（1：4）を用いた。これら坐剤基剤はすべて日局九のものを使用した。

**2.2. 使用動物：** 成育雄性ラット（Donryu 均一系，生後100～120日，体重350g前後）を，薬剤投与前24時間絶食させて用いた。

**2.3. 採尿方法：** 前報[1]に準じ，膀胱内にカニューレを挿入し，結紮したのち，カニューレより採尿した。

**2.4. 試料調製および投与法：** S投与量は体重換算による成人常用量の4倍量（9.252mg = 40 μmole/head）であった。Sは日局九の200号ふるいで篩過したものを用いた。カカオ脂坐剤は研和法により調製し，マクロゴール坐剤は，基剤をできるだけ低温でとかし，攪拌しながら冷却し，固まる直前にSを加えて，均一に研和して調製した。調製した各坐剤はS 40μmoleを含有する紡錘形のもので，重量は0.1±0.003gであった。坐剤は作製後，直ちに直腸内に挿入し，シアノアクリレート系接着剤（アロンアルファA）で肛門を閉じ，坐剤の漏出を防止した。

**2.5. 尿中の非代謝Sおよびその代謝物の分離定量法：** 坐剤投与後のラット尿を一定時間ごとに採取し，その0.5mlを用いて前報[1]と同様に操作して定量した。これら試料尿中の各排泄物(S, MAA, AA, AcAA)の定量値は，前報[1]と同様に算出した。ただし，ブランク尿は試料投与直前に採取したものを用いた。

---

1) 野上 寿，花野 学，粟津荘司，今岡キク子： 薬誌，90，378 (1970).
2) 野上 寿，花野 学，粟津荘司，今岡キク子： 薬誌，93，1585 (1973).
3) 野上 寿，花野 学，粟津荘司、今岡キク子： 誌薬，93，1593 (1973).
4) 野上 寿，花野 学，粟津荘司，今岡キク子： 薬誌，93，1603 (1973).
5) 伊藤隆太，椙山静優，相川 広，三島和子，宮本貞一： 東邦医会誌，19，404 (1972).

## 3. 結果と考察

### 3.1. 投与経路の相違による影響

3.1.1. 尿中排泄率の比較： S 40$\mu$mole直腸内投与後に尿中に排泄された非代謝Sおよび各代謝物量の投与量に対する排泄率をTABLE IとFig. 1に示した。S40$\mu$moleを他の経路（静注，筋注，経口投与）から投与した場合の各データ[4]を付け加えた。S代謝物として4-hydroxyantipyrineおよびその抱合体が排泄されること[3]，胆汁への排泄経路[6]が存在することが証明されているが，本研究においては尿中に排泄されたSおよびその主要代謝物であるMAA，AAおよびAcAAのみを定量し，投与経路の相違による影響について検討した。MAAは前報[2]と同様，尿中に排泄されたSの分解物と考え，Sの量に加算して解析した。

TABIE I. Percentages of the Cumulative Urinary Excreted Metabolites to Sulpyrin (dose : 40$\mu$-mole) Administered through Various Routes in Rats.

| Substance \ Route | i. v.[a] | i. m.[a] | p. o.[a] | Rectal administration | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Cacao butter | Macrogol[b] |
| N | 10 | 6 | 10 | 10 | 12 |
| Sulpyrin | 52.9±4.3 | 49.1±1.7 | 32.1±3.6 | 12.0±2.1 | 10.1±0.9 |
| 4-Monomethyl-aminoantipyrine | 6.3±0.5 | 4.7±0.4 | 0 | 1.2±0.3 | 1.8±0.3 |
| 4-Aminoantipyrine | 6.2±0.7 | 3.3±0.1 | 15.6±1.0 | 14.2±1.0 | 8.9±0.5* |
| 4-Acetylaminoantipyrine | 18.4±1.5 | 19.6±2.0 | 36.4±1.3 | 55.4±2.9 | 61.9±3.7* |
| Total | 83.3±4.2 | 76.5±2.8 | 85.0±4.1 | 82.8±4.5 | 82.8±3.8 |

Each value is expressed as the mean ± *SE*.
N : number of experimented rats
a) : These values were reported in the previous reports[4].
b) : The composition of macrogol suppository base is 1 : 4 mixture of macrogol 1500 and macrogol 4000.
＊ : significantly different from cacao butter base ($P<0.05$)

3.1.1.1. カカオ脂を基剤としたS坐剤：カカオ脂を基剤としたS坐剤の非代謝Sの尿中排泄率は12%で，静注または筋注後の約1/4，経口投与後の約1/3に相当し，S吸収率の低いことが予見できた。AAの排泄率（14.2%）は経口投与後のものと近似しており，静注後のものの約2.3倍，筋注後のものの約4.3倍であった。AcAAの排泄率（55.4%）は他の投与経路のいずれのものよりも大きく，静注および筋注後の約3倍，経口投与後の約1.5倍であった。S，MAA，AAおよびAcAAの排泄率の合計は83%で，静注後の84%，経口投与後の85%と一致し，筋注後の77%ともほぼ近い値であった。経口投与の場合，消化管でSの一部が分解し，その分解物が吸収され，AA，AcAAとして他のS代謝物と共に排泄され，また，SからMAAへの代謝速度が速く[2]，消化管から吸収されたSは肝臓を初回通過時に代謝されやすいなどのため，静注や筋注の場合に比べると，S排泄率が減少し，AAとAcAAの排泄率が増大したものと推察した[4]。直腸内投与後の場

3.1.2. 尿中排泄量の経時的変化

6) 金子明子，川上悦子，高橋真弓，今岡キク子： 共立薬大年報，22，78 (1977).

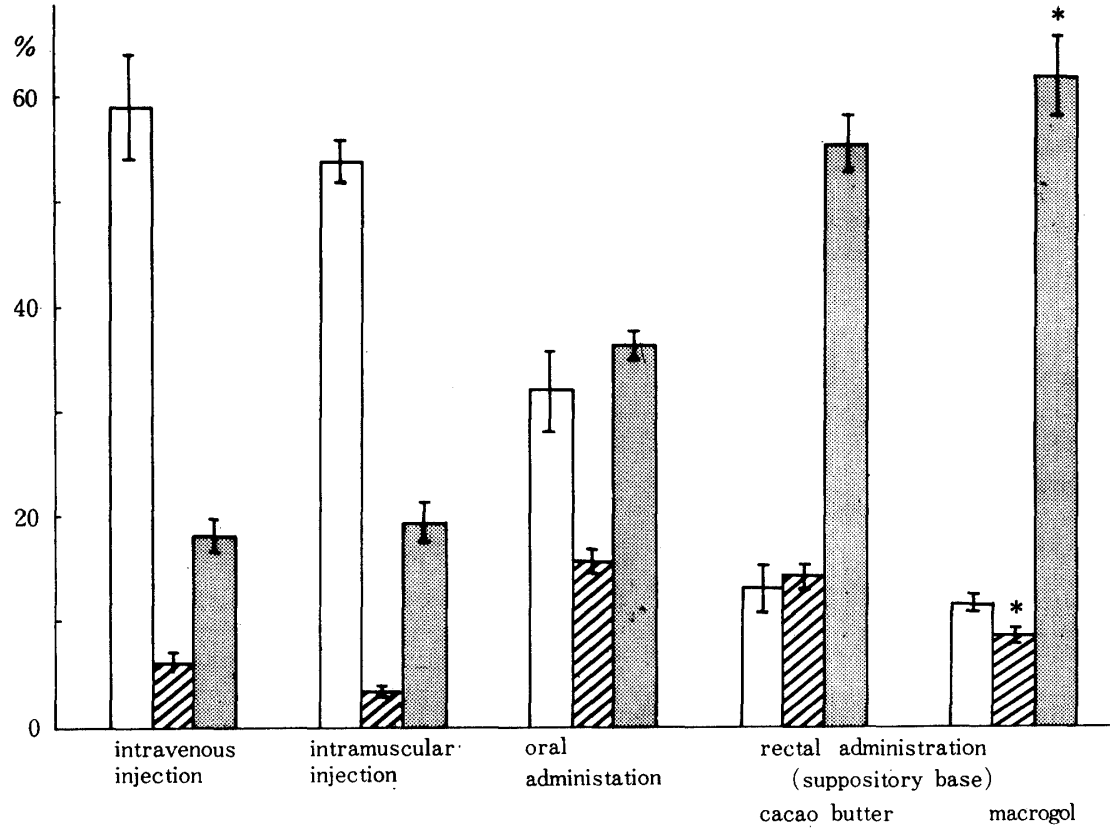


Fig. 1 Percentage of Cumulative Excretes to Dose of Sulpyrin 40$\mu$mole

□ : sulpyrin＋4-monomethylaminoantipyrine
▨ : 4-aminoantipyrine
▩ : 4-acetylaminoantipyrine
* : significantly different from cacao butter base ($P<0.05$) Vertical bars represent SE.

合も同様な理由から，坐剤調製後投与するまでの間，あるいは直腸内でSの一部が分解されるなどのため，Sの吸収量が減少するため，S＋MAAの排泄率が小さくなり，S分解物が直腸から吸収され，これが，AA，AcAAとして排泄され，AAとAcAAの排泄率が大きくなったと考えられる。

直腸中下部から吸収された薬物は内腸骨静脈を経て下大静脈に入り，全身血に分布するが，直腸上部から吸収された薬物は上直腸静脈，下腸間膜静脈を経て門脈に入り，肝臓通過後，全身血に分布する。通常の坐剤投与の場合，吸収量の25～50%が肝臓初回通過効果を受けるといわれている[7]。そこで，直腸から吸収されたSおよびその分解物の一部が肝臓を通過した後，全身血に分布し，AAとAcAAの排泄率が大きくなったといえる。

**3.1.1.2.** マクロゴールを基剤としたS坐剤：この場合のSおよびその代謝物の尿中排泄率はカカオ脂を基剤とした坐剤のそれとほぼ同じ傾向であったが，詳細に見ると，AAの排泄率が若干低く，AcAAの排泄率が若干高くなった。

坐剤基剤の相違がSの吸収，代謝，排泄におよぼす影響については別項で述べる。

7) 丹羽弘司： 薬局，28，1123 (1977).

### 3.1.2. 尿中排泄量の経時的変化

S 40$\mu$mole 直腸内投与後，尿中に排泄された非代謝 S およびその代謝物の各累積排泄量曲線を静注，筋注および経口投与後のものと共に Fig. 2, 3 および 4 に，経時的排泄量曲線を Fig. 5 に示した。

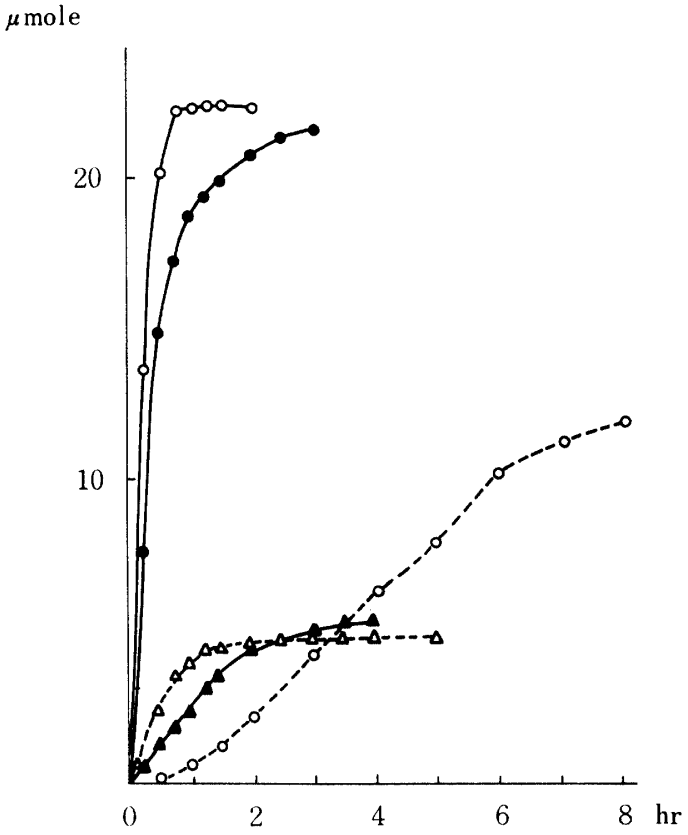


Fig. 2 Time Course of Cumulative Urinary Sulpyrin and 4-Monomethylaminoantipyrine after the Dose of Sulpyrin (40$\mu$mole/head) Administered through Various Routes

—○— : intravenous injecion

—●— : intramuscular injection

···○··· : oral administration

—▲— : rectal administration (suppository base: cacao butter)

···△··· : rectal administration (suppository base: macrogol)

Each value is expressed as the mean of tested rats.

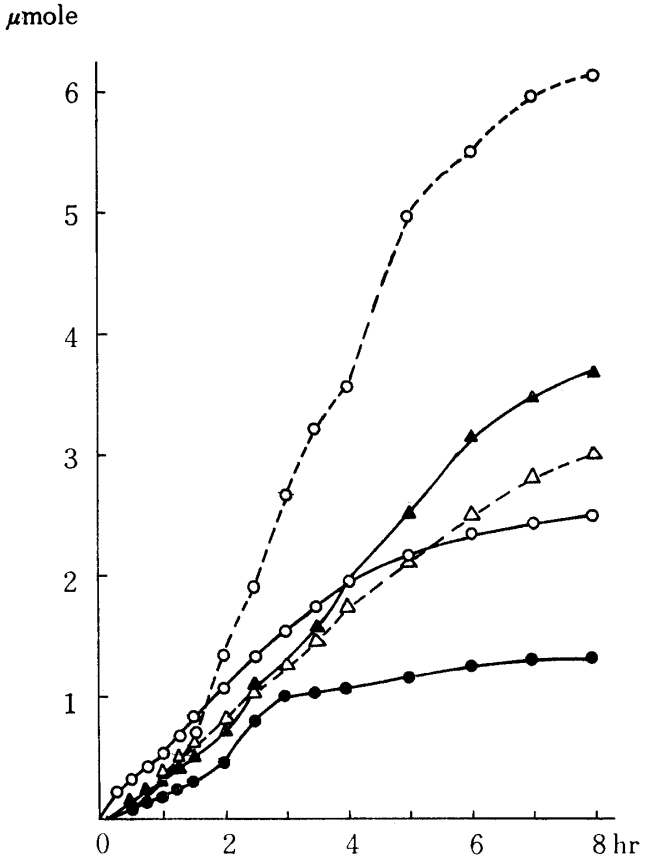


Fig. 3 Time Course of Cumulative Urinary 4-Aminoantipyrine after the Dose of Sulpyrin (40μ-mole/head) Administered through Various Routes
key : see Fig. 2

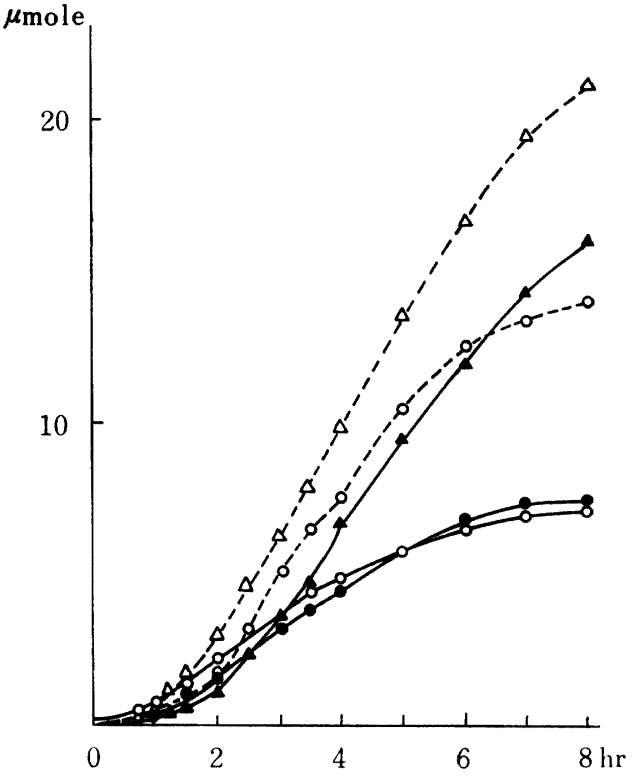


Fig. 4 Time Course of Cumulative Urinary 4-Acetylaminoantipyrine after the Dose of Sulpyrin (40μmole/head) Administered through Various Routes
key : see Fig. 2

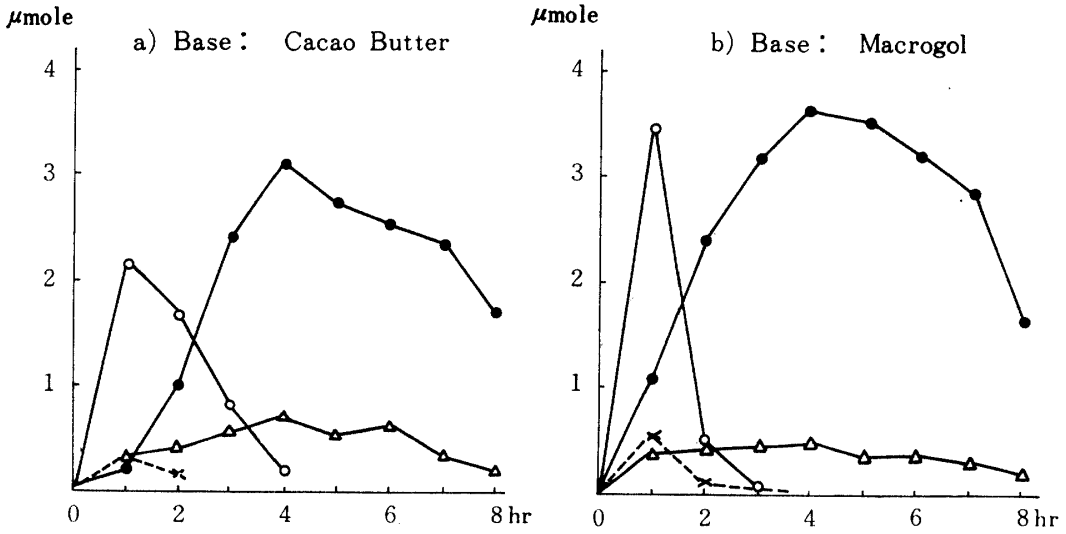


Fig. 5 The Amount of Each Urinary Excretes after the Rectal Administration of Sulpyrin (μmole, $hr^{-1}$)
—○— : sulpyrin
···×··· : 4-monomethylaminoantipyrine
—△— : 4-aminoantipyrine
—●— : 4-acetylaminoantipyrine
Each value is expressed as the mean of tested rats.

3.1.2.1. S+MAA：直腸内投与後の S+MAA の尿中排泄量曲線は坐剤の基剤のタイプによりかなり異なった。マクロゴール基剤では投与後30分にピークを示し，以後急激に減少したが，カカオ脂基剤では明瞭なピークを示さず，投与後30～75分間は比較的高い値を持続した後，ゆるやかに減少した。この尿中排泄パターンの相違はFig. 2に明示されている。基剤の相違による影響については別項で述べる。Fig. 2に示すように投与経路が異なると，S+MAA 累積排泄量曲線のパターンは著しく変っている。その直腸内投与後の曲線から，S 吸収量は経口投与後の 1/2 以下であることが推定できる。吸収率については次項で述べる。直腸内投与後の曲線パターンは静注後と経口投与後の中間型を示し，筋注後のものと近似している。これらの点について検討するため，S の生体内からの消失速度定数を前報[2] と同様に求め (Fig. 6)，静注，筋注および経口投与後の値と比較した(TABLE II)。

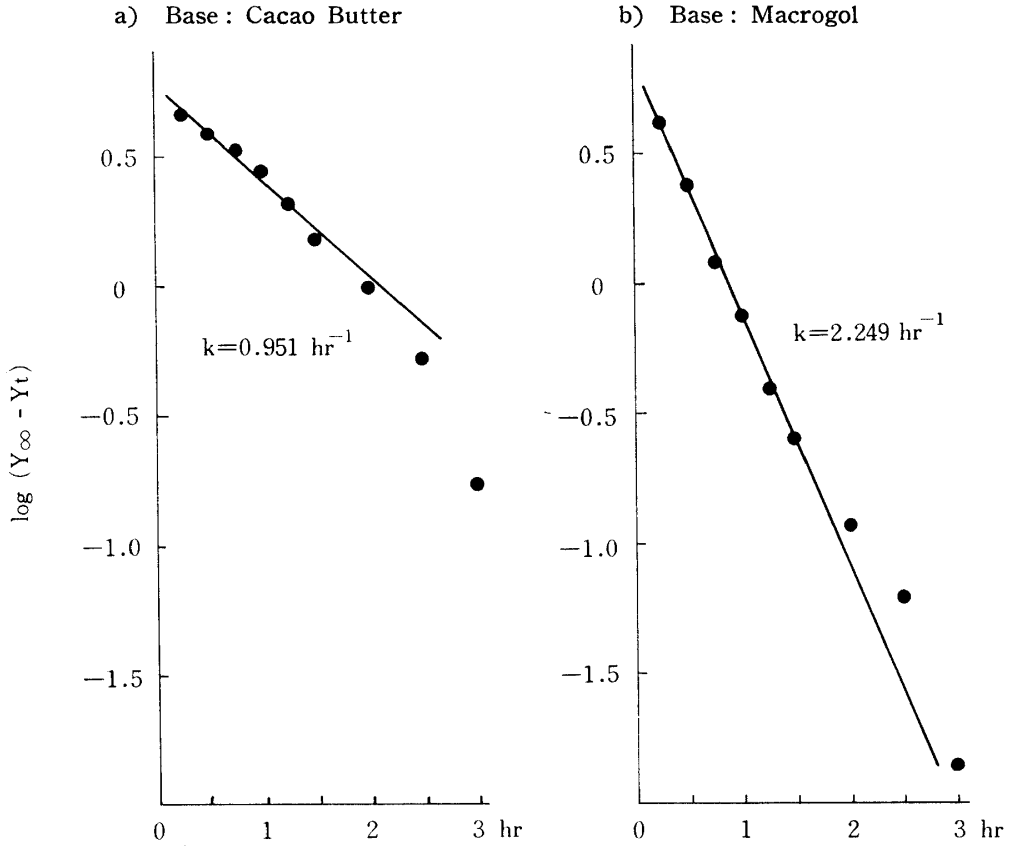


Fig. 6 Semilogarithmic Plots of Sulpyrin and 4-Monomethylaminoantipyrine in the Body to be excreted in Urine after the Administration of Sulpyrin Suppository (dose : sulpyrin 40$\mu$-mole/head)

Y∞ : total amount of S+MAA excreted

Yt : cumulative amount of S+MAA excreted until time t

Each value is expressed as the mean of tested rats.

TABIE II. Rate Constants of Elimination in the Definite Dose (40μmole/head) of Sulpyrin administered through Various Routes

| Substance \ Route | N | i. v.[a)] | i. m.[a)] | p. o.[a)] | Rectal administration | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Cacao butter | Macrogol[b)] |
| | | 10 | 6 | 10 | 10 | 12 |
| Sulpyrin | | 4.129hr$^{-1}$ | 2.492hr$^{-1}$ | 0.236hr$^{-1}$ | 0.951hr$^{-1}$ | 2.249hr$^{-1}$ |

N : number of experimented rats.
a) : These values were reported in the previous reports[4].
b) : The composition of macrogol suppsitory base is 1 : 4 mixture of macrogol 1500 and macrogol 4000.

S 40μmole 静注後，血中 S は消失速度定数4.129hr$^{-1}$の一次速度過程で消失する[3]。マクロゴールを基剤とした S 坐剤投与後の S の消失速度定数は2.249hr$^{-1}$で，これは筋注後の値2.492hr$^{-1}$とほぼ同じであることから，両投与法において吸収過程における遅れは同程度であることが判明した。カカオ脂を基剤とした S 坐剤投与後の S の消失速度定数は 0.951hr$^{-1}$ となり，マクロゴールの場合の約 1/2 以下であったが，経口投与後の値 0.236hr$^{-1}$ の約 4 倍であったので，吸収過程での遅れは経口投与よりかなり小さい，これは基剤から直腸内分泌液の S の放出が律速段階となり，直腸における S 吸収が見かけ上遅くなり，S の消失速度定数も減少したと考えられる。以上の結果より，S はマクロゴールを基剤とした坐剤で投与すると，筋注時と同様に比較的速やかに吸収され，速やかな薬効発現が期得され得るが，吸収される S 量が少ないため，S の血中濃度は筋注後のように一時的に非常に高くならないと予想できる。しかし，副作用緩和という観点から考えるとむしろ好ましいことかもしれない。

3.1.2.2. AA : S 坐剤投与後の AA の尿中累積排泄量曲線は基剤が異なってもほぼ近似していたが，投与後 4 時間以降での AA の排泄はマクロゴール基剤よりカカオ脂基剤を用いた場合に持続することがわかった (Fig. 3)。S を静注，筋注，経口投与した場合の各 AA 排泄ピーク時間は，1.5，2.5，3 時間であるのに対し，直腸内投与後は AA の排泄ピークははっきり現われないで，投与後 0.5 から 6 時間にわたって排泄が続いた。AA 累積排泄量曲線のタイプは筋注と経口投与の場合の中間型で，静注後の曲線と見かけ上は近似していた。直腸内投与では吸収過程における遅れが必ずあること，排泄された AA 量中には直腸から吸収された S 分解物より生成された AA が含まれていると予想されることから，静注後との近似は偶然のものと考えられる。しかし，AA は S と同様に薬効を持っているので，AA の異積排泄量曲線から，AA の血中濃度の変化を推察すると，直腸内投与後，発現すると考えられる AA の薬効は，6～7 時間後まで持続すると思われる。

3.1.2.3. AcAA : 直腸内投与後の AcAA 尿中累積排泄量曲線は静注および筋注後の曲線とかなり異なり，経口投与後 5 時間までの曲線とは近似した (Fig. 4)。しかし，排泄パターンについての比較検討は困難な複雑性が多い。

3.1.3. S の吸収率

S の体内での代謝，排泄過程は極めて複雑で，S の代謝物である AA および AcAA には投与経路差により代謝，排泄率の変化が認められた[4]。しかし，S を 10，40μmole 静注後の尿中 S+MAA 排泄はほぼ線形モデルに近似した[3]ので，尿中 S+MAA 排泄量から Convoluton 法[4]により

Sの吸収率を経時的に推定した。

S 40μmole 静注後に尿中に排泄されたS+MAAの経時的測定値を基準とし，直腹内投与後に排泄されたS+MAA測定値と組み合わせ，Sの吸収率を算出した。また，S 40μmoleを筋注あるいは経口投与した後，尿中に排泄されたS+MAA量[3]より各々のS吸収率を算出し，これらの結果をFig. 7に示した。

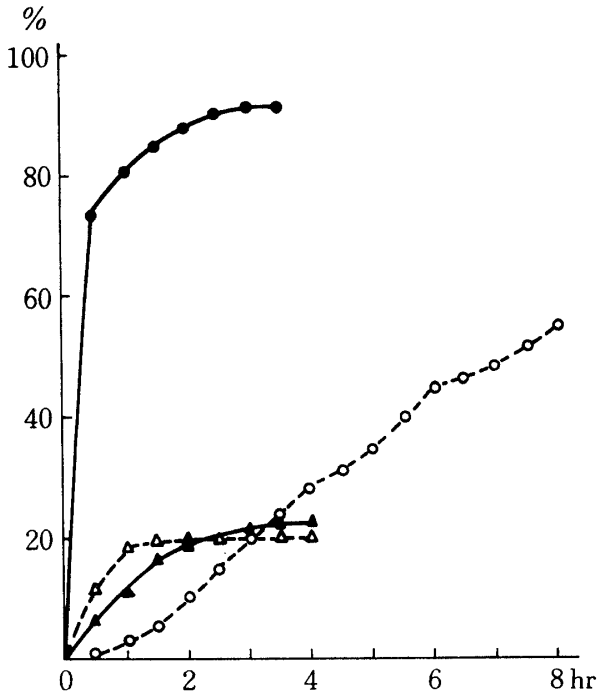


Fig. 7 The Absorption Ratios after the Various Administration of Sulpyrin (40μmole/head)
—●— : intramuscular injection
···○··· : oral administration
—▲— : rectal administration (suppository base : cacao butter)
···△··· : rectal administration (suppository base : macrogol)
Each value is expessed as the mean of tested rats.

直腸内投与ではSの吸収速度は比較的速く，筋注時と同程度であったが，基剤のタイプにより，吸収率曲線は若干異なることが分った。Sの直腸からの吸収はカカオ脂を基剤とした坐剤は比較的ゆるやかで，投与後3.5時間で吸収はほとんど終了したが，マクロゴールを基剤とすると投与後2時間で吸収が終了し，吸収終了時のSの投与量に対する吸収率は前者において20%，後者では22%となり，基剤による差はなかった。筋注の場合は，3時間で吸収が終了し，吸収率は投与量の91%であった。

### 3.2. 坐剤の基剤の相違がSの吸収，代謝，排泄におよぼす影響

3.2.1. S + MAA：カカオ脂またはマクロゴールを基剤として調製したS坐剤投与後のラットの尿中に排泄されたS+MAA量(μmole/hr)を比べると，カカオ脂基剤では0.5～1.5時間までの間，ある程度の排泄が続いたが，マクロゴール基剤では投与0.5時間後に排泄ピークが現われ，その値はカカオ脂の場合の2.5μmoleの1.6倍にあたる4.0μmole/hrであった(Fig. 5)。

坐剤投与の場合，基剤が体温で融解するか，あるいは直腸内分泌液に溶解することが必要であ

るが，カカオ脂の融点は30～34°，マクロゴール（1500：4000＝1：4）の融点は50～53°であることから，カカオ脂基剤を用いたときのSは$^{o}$/w分配率に基いて直腸内の分泌液に分配されて吸収されるため，吸収は持続性化すると考えられる。マクロゴールの方は直腸内で融解しないが，水溶性であるから，投与後直ちに直腸内分泌液に溶け，Sも水溶性のため，同様に直腸粘膜からの吸収が速やかで，S＋MAAの尿排泄ピークは早く発現し，その値も高くなったと考えられる。しかし，両基剤のいずれの場合でも，直腸内の分泌液に溶解したSは分解が速いため，直腸粘膜から吸収されるS量は少なくなり，S＋MAAの尿中排泄率は低く，さらに，マクロゴール基剤の坐剤は調製時加温するので，Sの分解が促進され，実質的S投与量が減少したとも考えられる。

3.2.2. AA：AAはS代謝物のなかで薬効を示すものとして知られている。AAの経時的尿中排泄量は，カカオ脂基剤では坐剤投与後0.5から7時間にわたり持続し，4時間後がピークであった。一方，マクロゴール基剤の場合も0.5から6時間にわたって続いたが，はっきりしたピークはみられなかった。前述（3.1.2.2.）のとおり，カカオ脂基剤では投与4時間以後のAA排泄量が多く，26時間後までのAAの尿中排泄量はマクロゴール基剤の場合の1.6倍の大きな値を示し，薬効面から見ると，カカオ脂を基剤とする方がAAの排泄を持続するので，有効性が高いともいえる。

3.2.3. AcAA：カカオ脂を基剤とした坐剤投与では，AcAAの尿中排泄は，4時間後にピークを示し，8時間後でもかなりの量が排泄された。マクロゴール基剤の場合では，排泄ピーク時間および排泄のタイプがカカオ脂と近似していたが，全般的に排泄量がそれぞれ多く，総排泄率は62%となり，カカオ脂の場合は55%であった。

S，MAA，AAおよびAcAAの尿中排泄率の総合計は，両基剤間において差がなく，いずれも83%であった。

薬効面からみると，S，MAAおよびAAの尿中排泄量の多いカカオ脂を基剤とした場合の方が有効であると考えられる。