

Title	Aminopyrine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 aminopyrine in rats
Author	金子, 明子(Kaneko, Akiko) 高橋, 真弓(Takahashi, Mayumi) 川野辺, ちはる(Kawanobe, Chiharu) 今岡, キク子(Imaoka, Kikuko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1979
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.24 (1979.) ,p.41- 48
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000024-0041

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.

Aminopyrine 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

金子明子, 高橋真弓, 川野辺ちはる, 今岡キク子

A Pharmacokinetic Study on the Urinary Excreted after the Rectal Administration of Aminopyrine in Rats

AKIKO KANEKO, MAYUMI TAKAHASHI, CHIHARU KAWANOBE and KIKUKO IMAOKA

(Received October 1, 1979)

The effect of different administration routes of aminopyrine (Am) on absorption, metabolism and excretion after the intravenous, intramuscular and oral administration of Am in rats was studied pharmacokinetically in the previous report.⁵⁾ In the present report, Am and its metabolites, 4-monomethylaminoantipyrine, 4-aminoantipyrine (AA) and 4-acetylaminoantipyrine excreted in urine were successively determined after the administration of Am to rectum of rat as a suppository. Based on these data, the pharmacokinetic behaviors of Am were discussed comparing with the results of the previous report. Cacao butter and macrogol were also used as suppository base, and the effect of different types of base on the pharmacokinetic behavior of Am was examined. In the case of Am suppository in which cacao butter was used as base, the total recovery of Am and its metabolites from urine was about 21%. In the case of macrogol, it reached 58%, which was slightly higher than the value of 54%, obtained after the intravenous injection of Am. Since the total amount of the urinary excretion of Am and AA, which are said to be effective, was about three times as much when macrogol was used, it is estimated to be more effective to use macrogol as suppository base.

1. 緒言

著者らは sulpyrin (S)^{1~4)} または aminopyrine (Am)⁵⁾ を種々のルートよりラットに投与し、それらの尿中排泄物を経時的に測定し、速度論的研究を行ってきた。今回は Am 坐剤投与後の尿中に排泄された非代謝 Am とその代謝物のうち、4-monomethylaminoantipyrine (MAA), 4-aminoantipyrine (AA) および 4-acetylaminoantipyrine (AcAA) を経時的に測定定量し、これらの尿中排泄量をもとにして速度論的に解析し、前報⁵⁾ の結果と比較検討し、さらに、坐剤の基剤としては、カカオ脂およびマクロゴールを使用し、基剤のタイプの相違が Am の体内挙動におよぼす影響についても考察した。

2. 実験方法

2.1. 試料ならびに試液: Am は日局丸のものを 200 号ふるいで篩過して用いた。AMA, AA, AcAA ならびにろ紙クロマトグラフ用展開液, 定量用各試液は前報^{5,6)} に準じた。坐

- 1) 野上 寿, 花野 学, 栗津荘司, 今岡キク子: 薬誌, 93, 1585 (1973).
- 2) 野上 寿, 花野 学, 栗津荘司, 今岡キク子: 薬誌, 93, 1593 (1973).
- 3) 野上 寿, 花野 学, 栗津荘司, 今岡キク子: 薬誌, 93, 1603 (1973).
- 4) 今岡キク子, 金子明子, 川上悦子, 高橋真弓, 川野辺ちはる: 共立薬大年報, 32, 59 (1978).
- 5) 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).
- 6) 野上 寿, 花野 学, 栗津荘司, 今岡キク子: 薬誌, 90, 378 (1970).

剤基剤は油脂性基剤としてカカオ脂，水溶性基剤としてマクロゴール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日令，体重 320 g 前後) を坐剤投与前24時間絶食させて用いた。

2.3. 採尿方法：前報⁶⁾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方法：Am 投与量は体重換算による成人常用量の4倍量 (9.252 mg=40 μ mole/head) とした。カカオ脂坐剤は研和法により，マクロゴール坐剤は熔融法により調製した。調製した各坐剤は Am 40 μ mole を含有する紡錘形のもので，重量は 0.1 \pm 0.003 g であった。坐剤は調製後，直ちに直腸内に挿入し，シアノアクリレート系接着剤で肛門を閉じ，坐剤の漏出を防止した。

2.5. 尿中の非代謝 Am 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，尿中の非代謝 Am, MAA, AA および AcAA を前報^{5,6)}と同様に分離し，定量した。

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：Am40 μ mole 坐剤投与後に尿中に排泄された非代謝 Am 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。投与経路の相違による影響を比べるため，Am40 μ mole を静注，筋注または経口投与した場合の各データ⁵⁾を付け加えた。本研究では，尿中に排泄された非代謝 Am および代謝物である MAA, AA および AcAA のみを定量して検討した。ただし，MAA の尿中排泄量は測定限界以下の微量であったので，以下の考察からは除外した。

Table I Percentages of the Cumulative Urinary Excreted Metabolites to Aminopyrine (dose: 40 μ mole) Administered through Various Routes in Rats.

Substance	Route N	Intravenous ^{a)} injection	Intramuscular ^{a)} injection	Oral ^{a)} administration	Rectal administration	
		14	7	7	Cacao butter 16	Macrogol ^{b)} 13
Aminopyrine		4.2 \pm 0.5	2.7 \pm 0.2	1.6 \pm 0.5	0.7 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2
4-Monomethyl- aminoantipyrine		6.1 \pm 0.6	1.9 \pm 0.2	2.5 \pm 0.3	0	0
4-Aminoantipyrine		10.3 \pm 0.4	5.0 \pm 0.4	4.0 \pm 0.5	2.1 \pm 0.2	6.7 \pm 0.5*
4-Acetylaminoantipyrine		33.5 \pm 1.5	27.2 \pm 1.6	26.0 \pm 1.2	17.8 \pm 3.1	49.5 \pm 2.0*
Total		54.1 \pm 1.7	36.8 \pm 1.7	34.1 \pm 1.6	20.6 \pm 3.1	57.7 \pm 2.1*

Each Value is expressed as the mean \pm SE.

N: number of tested rats

a): These values were reported in the previous report⁵⁾.

b): The composition of macrogol suppository base is 1:4 mixture of macrogol 1500 and 4000.

*: significantly different from cacao butter base (P<0.05)

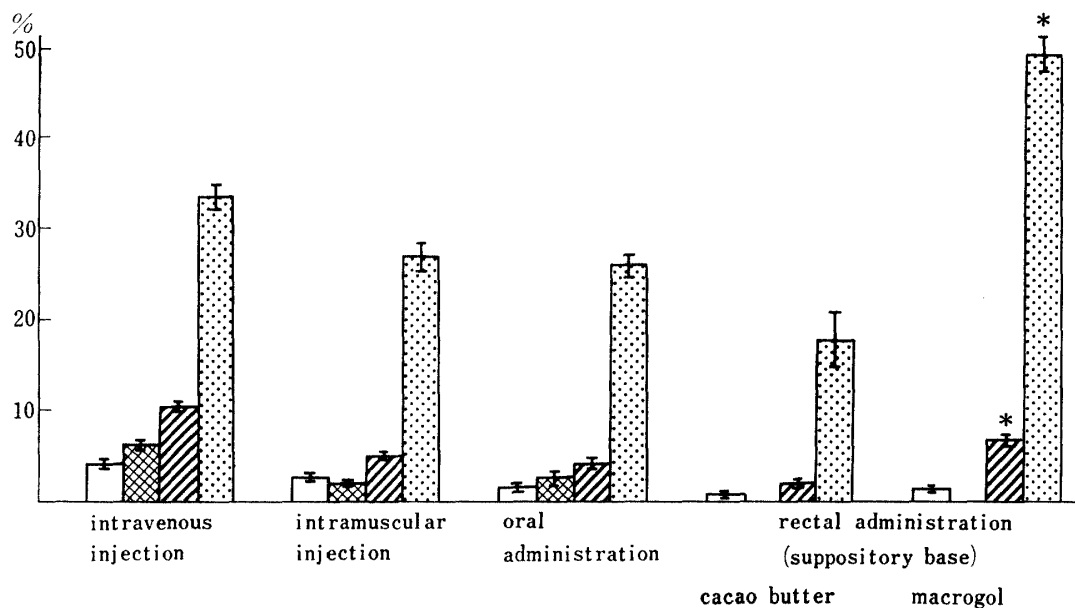


Fig. 1 Percentage of Cumulative Excretes to Dose of Aminopyrine 40 μ mole

□ : aminopyrine

▨ : 4-monomethyaminopyrine

▧ : 4-aminoantipyrene

▩ : 4-acetylaminoantipyrene

* : significantly different from cacao butter base ($P < 0.05$)

Vertical bars represent SE.

3.1.1.1. **カカオ脂を基剤とした Am 坐剤**：カカオ脂を基剤とした Am 坐剤投与後の非代謝 Am の尿中排泄率は 0.7% と非常に低く、静注後の測定値の 1/6、筋注後の約 1/4、経口投与後の約 1/2 に相当した。AA の排泄率は 2.1% で、静注後の 1/5、筋注後の 2/5、経口投与後の 1/2 に相当した。AcAA の排泄率は 17.8% で、静注後の約 1/2、筋注または経口投与後の約 2/3 であった。また、非代謝 Am および代謝物 AA, AcAA の排泄率の合計値は 20.6% で、静注後の 54.1%、筋注後の 36.8%、経口投与後の 34.1% と比較し、いずれの場合よりも低い値であり、Am の吸収率がかなり低いことが考えられる。Am は親油性であり、カカオ脂との親和力が強く、直腸内分泌液への移行が悪く、直腸からの吸収量が少なくなったと考えられる。

3.1.1.2. **マクロゴールを基剤とした Am 坐剤**：マクロゴールを基剤とした Am 坐剤投与後の非代謝 Am の尿中排泄率は 1.5% で、静注後の約 1/3、筋注後の約 1/2、経口投与後とほぼ等しい値となり、カカオ脂の場合より Am の吸収がよかった。AA の排泄率は 6.7% で、静注後の約 2/3、筋注後の約 1.3 倍、経口投与後の 1.7 倍に相当し、大きな値を示した。AcAA の排泄率は 49.5% で、静注後の約 1.5 倍、筋注および経口投与後の約 1.8 倍に相当し、これも大きな値であった。マクロゴール坐剤投与後の非代謝 Am および代謝物 AA, AcAA の排泄率の合計値は 57.7% で、筋注後の 36.8%、経口投与後の 34.1% より有意に大きく、静注後の 54.1% よりもやや大きい値となった。マクロゴールを基剤とした坐剤からの Am の放出、直腸からの吸収はかなりよいと考えられる。しかし、非代謝 Am の排泄率はマクロゴール坐剤投与後では静注後の約 1/3 であったことは、Am の一部は直腸中間部および上部から吸収され、門脈を経て肝臓に達し、代謝をうけたのち全身に分布するため、Am の代謝過程が静注の場合より

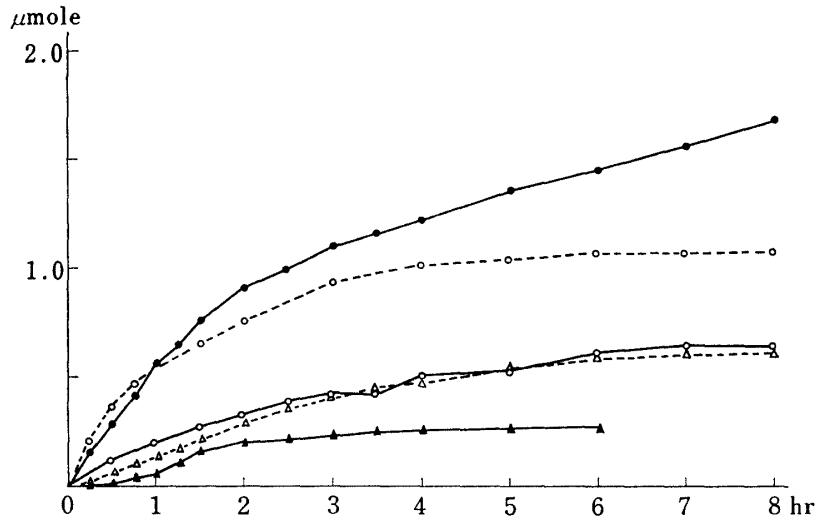


Fig. 2 Time Course of Cumulative Urinary Aminopyrine after the Dose of Aminopyrine (40 μ mole/head) Administered through Various Routes

- ▲—: rectal administration (base : cacao butter)
- △---: rectal administration (base : macrogol)
- : intravenous injection
- : intramuscular injection
- : oral administration

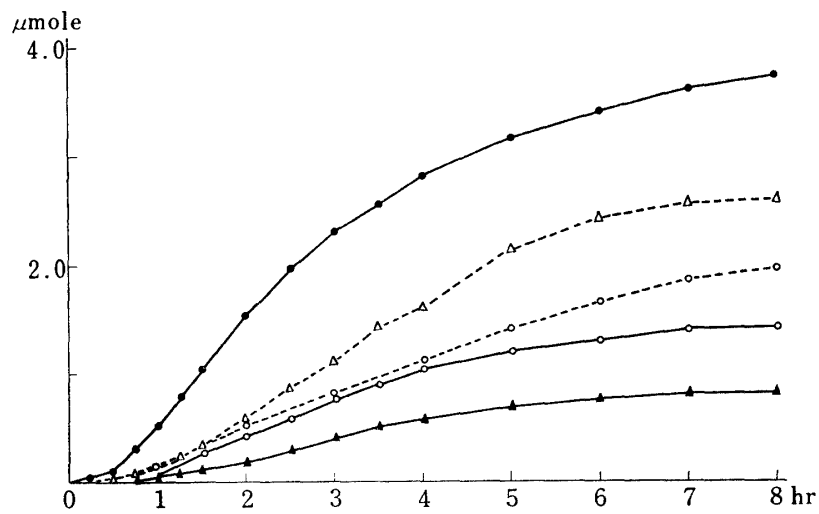


Fig. 3 Time Course of Cumulative Urinary 4-Aminoantipyrene after the Dose of Aminopyrine (40 μ mole/head) Administered through Various Routes
key : see Fig. 2

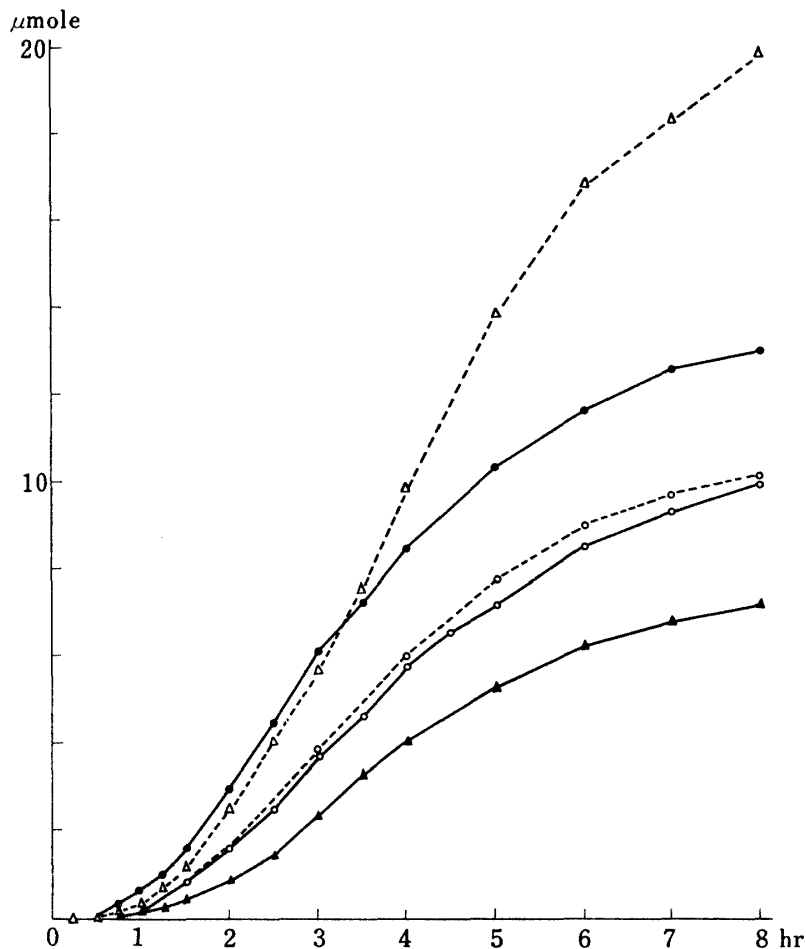


Fig. 4 Time Course of Cumulative Urinary 4-Acetylaminoatipyrine after the Dose of Aminopyrine ($40 \mu\text{mole/head}$) Administered through Various Routs
key : see Fig. 2

促進されたと考えられる。

次に、薬効を示すといわれている Am と AA の排泄率の合計値は、マクロゴールを基剤とする坐剤投与後は筋注後とほぼ等しく、経口投与の場合よりは大きいので、尿中排泄量は血中濃度に比例することを前提としてみると、マクロゴールを基剤とする Am 坐剤は経口投与よりも有効で、筋注の場合と同程度の薬効を示すと考えられる。

3.1.2. 尿中排泄量の経時的变化：カカオ脂またはマクロゴールを基剤とした Am 坐剤投与後、尿中に排泄された非代謝 Am 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。

3.1.2.1. 非代謝 Am： Am 坐剤投与後の非代謝 Am の尿中総排泄量はマクロゴールまたはカカオ脂のいずれの基剤の場合もかなり少なかった。尿中排泄量の経時的な変化 (Fig. 5) をみると、マクロゴール基剤では明瞭なピークを示さず、投与後 1～6 時間にわたって排泄が続いたが、カカオ脂基剤では投与後 1～4 時間にのみ微量の排泄がみられた。マクロゴール基剤では、非代謝 Am の累積排泄量曲線は経口投与後のものとほぼ一致した (Fig. 2)。

3.1.2.2. AA： Am 坐剤投与後の AA の経時的排泄量曲線は、マクロゴールおよびカカオ

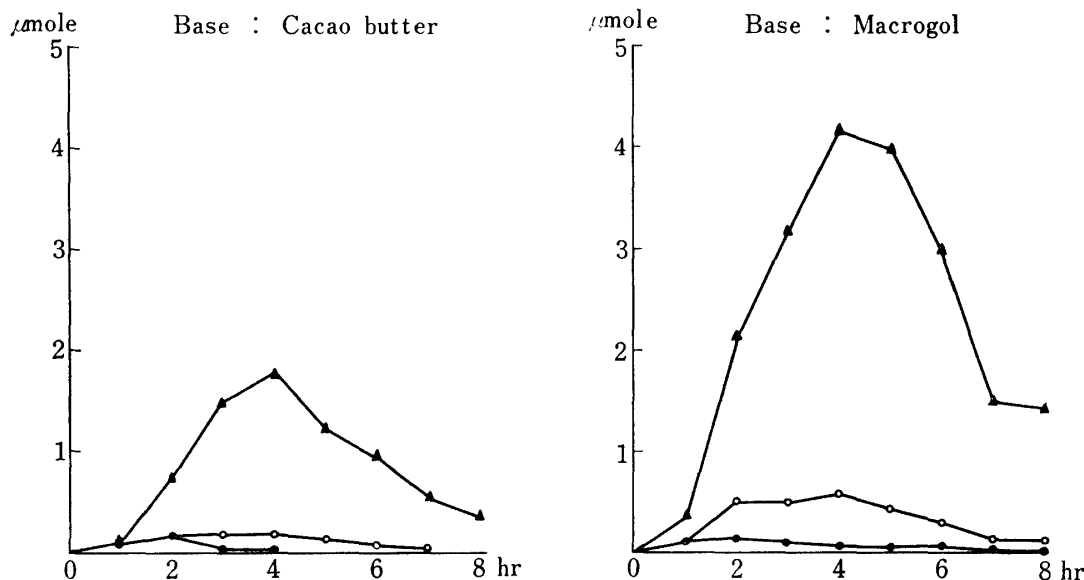


Fig. 5 The Amount of Each Urinary Excreted after the Rectal Administration of Aminopyrine ($\mu\text{mole hr}^{-1}$)

—●— : aminopyrine
—○— : 4-aminoantipyrine
—▲— : 4-acetylaminoantipyrine

Each value is expressed as the mean of tested rats.

脂の両基剤間で量的な差はあるが、曲線のパターンは同様で、1～7時間にわたって排泄が持続した (Fig. 5)。AA の排泄量は、非代謝 Am の場合と同様にカカオ脂よりマクロゴールの基剤の方が明らかに多く、Am 坐剤の基剤としてはマクロゴールの方が適当していることが示唆された。Am を静注、筋注、経口投与した場合の AA 排泄ピーク時間は、1.25, 2, 3 時間であるのに対し、マクロゴールを基剤とした坐剤投与後では 3.5 時間であった。また、累積排泄量曲線 (Fig. 3) を比較すると、経口投与の場合は投与後 4 時間を過ぎると、排泄量は次第に減少し、8 時間後にはほとんど排泄されなくなるのに対し、マクロゴールを基剤とした坐剤投与では、3.5 時間後がピークで、8 時間後までも排泄が持続しており、排泄量も経口投与後より大きい。したがって AA による薬効は経口投与後よりも持続すると考えられる。

3.1.2.3. AcAA: マクロゴール基剤を用いた Am 坐剤投与後の尿中に排泄された AcAA は、投与後 8 時間を過ぎても排泄が持続し、AcAA 排泄量は実験した投与経路のうち最も多かった (Fig. 4)。カカオ脂基剤では、排泄は投与後 8 時間を過ぎても持続していたが、排泄量は他の投与経路に比べて最も少なかった (Fig. 4)。

3.2. Am 坐剤投与後の体内消失速度定数

前報⁴⁾と同様に、マクロゴールを基剤とした Am 坐剤投与後の非代謝 Am および代謝物 AA, AcAA の経時的尿中排泄量より各排泄物の消失速度定数を求め、Fig. 6 に示し、次のように考察した。なお、カカオ脂を基剤とした Am 坐剤では、前述のように総排泄率が 20.6% であったことから、生体内動態という点からみて不明な部分が余りにも大きいと考えられるので、速度論的考察を行なうことはひかえた。

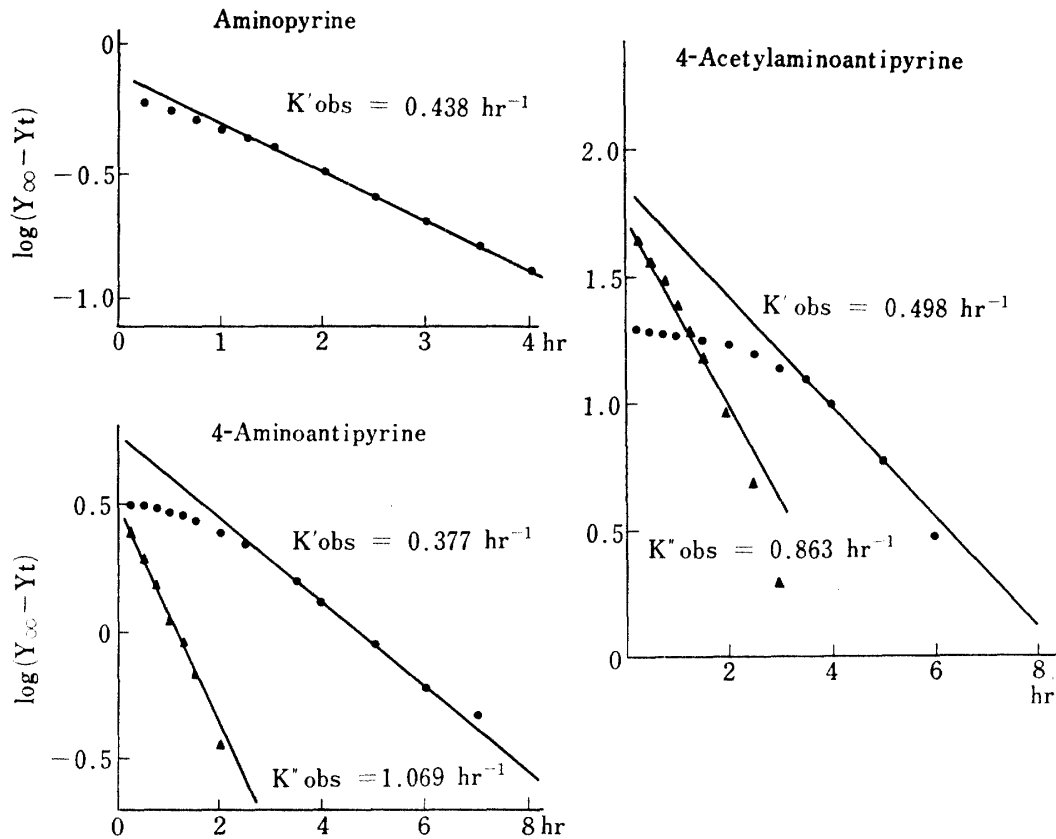


Fig. 6 Semilogarithmic Plots of Aminopyrine, 4-Aminoantipyrene or 4-Acetylaminoantipyrene in the Body to be Excreted in Urine after the Administration of Aminopyrine Suppository (dose : $40\mu\text{mole/head}$, base : macrogol)

Y_{∞} : total amount of aminopyrine, 4-aminoantipyrene or 4-acetylaminoantipyrene excreted in urine

Y_t : cumulative amount of aminopyrine, 4-aminoantipyrene or 4-acetylaminoantipyrene excreted in urine until time t'

● : observed value

▲ : secondary plots for two exponents equation

Each value is expressed as the mean of tested rats.

3.2.1. 非代謝 Am : マクロゴールを基剤とした Am $40\mu\text{mole}$ 坐剤投与後の非代謝 Am の消失速度定数 0.438hr^{-1} (Fig. 6) は、静注後の値 0.405hr^{-1} ¹⁾ より若干大きい値となった。これは 3.1.1.2 で述べた Am の代謝過程が促進されていることをあらわしているものと考えられる。また、投与後 1 時間付近まで直腸からの吸収過程によると考えられる遅れがわずかに見られ (Fig. 6), 前述のように直腸からの Am の吸収がよいことを反映している。

3.2.2. AA : AA の消失過程から求めた速度定数は 1.069hr^{-1} および 0.377hr^{-1} であった (Fig. 6)。AA の消失速度定数は AA そのものを直接静注して求めると 0.567hr^{-1} ¹⁾ であったが、マクロゴール坐剤投与の場合、Am の消失過程 (消失速度定数 : 0.438hr^{-1}) で律速されて小さくなったと推定できるので、AA の消失速度定数は遅い方の過程の 0.377hr^{-1} と考えられる。この値は、Am 静注後の AA の消失速度定数として求められた 0.340hr^{-1} ⁵⁾ よりも若干大きい値であり、生体内からの AA の消失が坐剤投与後の方がわずかに速いことをあらわしてい

る。坐剤投与後の総排泄率が静注後の値に近似しているのに、AAの排泄率は静注後の約2/3であるという前述の結果と考えあわせると、AAの代謝される割合が大きいことが予想できる。AAがAcAA以外の物質に代謝されることも考えられるが、AAとAcAAの排泄量比は静注後の1:3.3に対し、坐剤投与後では1:7となるので、AAのアセチル化が大きかったと考えられる。

3.2.3. AcAA: AcAAの消失過程からは 0.863hr^{-1} 、 0.498hr^{-1} の2つの速度定数が得られた (Fig. 6)。速い方の速度定数はAcAAそのものを直接静注して求めたAcAAの消失速度定数 0.787hr^{-1} ¹⁾よりも大きい値であり、AcAAの消失速度定数ではないと考えられ、遅い方の速度定数はAAの消失過程 (消失速度定数: 0.377hr^{-1})により律速されるため、AcAAの消失速度定数はAm投与後のAcAA排泄量からは求められなかった。

3.3. 坐剤の基剤の相違による影響

カカオ脂を基剤としたAm坐剤では、尿中総排泄率は20.6%の低い値であったのに比べ、マクロゴールを基剤とした場合では57.7%となり、Am静注後の値である54.1%よりやや大きかった。このうち薬効を示すAmとAAの排泄率の合計値は、マクロゴールを基剤とした方が約3倍も大きかったので、マクロゴールを基剤として用いた方がよいと考えられる。

著者たちは前報⁴⁾で、カカオ脂またはマクロゴールを基剤としたS坐剤投与後の非代謝Sとその代謝物の尿中総排泄率について検討し、両基剤による差は見られなかったが、カカオ脂を基剤とした方が、AAの排泄率が大きく、またその排泄が持続するので優れていると報告したのに対し、Amが主薬の坐剤では前述の結果となった。これはAmは脂溶性であるため、カカオ脂基剤から直腸内分泌液への移行が悪く、吸収量が減少するのに対し、マクロゴールを基剤とした場合は、基剤が速かに直腸内分泌液に溶けると同時にAmも放出されるので、直腸粘膜からの吸収が容易になるためと考えられる。一方、主薬がSの場合⁴⁾は、Sが水溶性であるため、両基剤から直腸内分泌液への移行がよく、吸収率の差がみられなかったことになる。

以上述べたように、Am坐剤ではS坐剤と異なり、基剤の相違が主薬であるAmの吸収に大きく影響するので、基剤の選択性が重要になる。