The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ピリドキシン脂肪酸エステルの消化管吸収の研究
Author(s)	水野, 亘恭
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30112
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	水野亘恭（みずの のぶやす）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 1828 号
学位授与の日付	昭和 44 年 10 月 1 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**ピリドキシン脂肪酸エステルの消化管吸収の研究**
論文審査委員	(主査) 教授 滝浦 潔 (副査) 教授 青沼 繁 教授 岩田平太郎 教授 上原喜八郎

論文内容の要旨

序論

pyridoxine (PIN) は脂漏性皮膚炎，妊娠時の悪心および嘔吐および神経炎等の治療に用いられている。最近は美容保健上深い関心がよせられている。しかし，PIN を内用薬あるいは軟膏に配合する場合，その製剤学的難点は光または重金属により容易に着色することである。

近年熱および光に安定な油溶性 PIN エステルとして pyridoxine 3, 4-diacylates の工業的合成法が考案された。pyridoxine 3, 4-diacylates をラットに経口投与すると PIN と同等の生物活性を示した。また 0.2% pyridoxine 3, 4-diacylates 親水軟膏を脂漏性皮膚炎および湿疹の患者に塗布すると治療効果のあることが認められている。

上述のように，pyridoxine 3, 4-diacylates の生物に対する活性に関しては報告されているが，これらエステルの消化管吸収に関する生物薬剤学 (Biopharmacy) 的研究はなされていない。

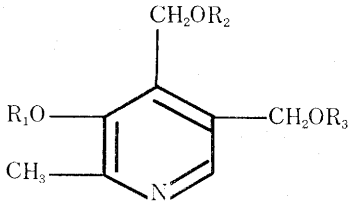
本研究において，ラットの反転腸管に対する膜透過実験，人の尿中排泄量より PIN エステルの利用率および膜透過の機構について検討した。これらの知見にもとづいて，pyridoxine 3, 4-dipalmitate の利用率を改善する方法について検討した。

実験方法および実験結果

1) 実験材料：

7種類の PIN およびエステルを使用した(Table)。

Table Ppridoxine and its derivatives



Compounds	Symbols	R_1	R_2	R_3	mp (°)	mol. wt.
Pyridoxine	PIN	H	H	H	160	169.17
Pyridoxine-hydrochloride	PIN.HCl	H	H	H	205-212	205.64
Pyridoxine α_5-O-benzoate	PIN-MB	H	H	$CO-C_6H_5$	172-174	273.29
Pyridoxine α_5-O-octanoate	PIN-MK	H	H	$CO-C_7H_{15}$	85.5-87.5	295.38
Pyridoxine 3-O, α_4-O-dioctanoate	PIN-DK	$CO-C_7H_{15}$	$CO-C_7H_{15}$	H	69-71	421.58
Pyridoxine 3-O, α_4-O-dilaurate	PIN-DL	$CO-C_{11}H_{23}$	$CO-C_{11}H_{23}$	H	79-80	533.80
Pyridoxine 3-O, α_4-O-dipalmitate	PIN-DP	$CO-C_{15}H_{31}$	$CO-C_{15}H_{31}$	H	88-89	646.01

2) 臓器ホモジネートおよび lipase による加水分解：

マウスの臓器ホモジネートおよび lipase による PIN エステルの加水分解率は，生成する PIN を 2,6-dibromoquinone chlorimide 法で定量することにより求めた。これらのエステルは水に不溶あるいは難溶性である。従って，エステルの加水分解を検討するためには，分散剤あるいは溶解補助剤を使用する必要がある。分散剤よりも溶解補助剤を使用した方が，エステルの加水分解率は高い値を示すことがわかった。

エステルの種類別では，PIN-MK, PIN-MB および PIN-DK は PIN-DL および PIN-DP に比べて非常に高い加水分解率を示した。この加水分解率は反応液に対するエステルの溶解度と相関していることがわかった。

各種臓器ホモジネートによる加水分解は，肝臓，腎臓，血液，小腸および lipase で高い加水分解率を示した。エステルが PIN に加水分解されることを薄層クロマトグラフィーで確認した。

3) ラットの反転腸管における膜透過：

エステルが消化管吸収される場合，加水分解の過程がどのように介入するかを研究する目的で，ラットの反転腸管におけるエステルの膜透過について検討した。実験方法は Wilson の反転腸管法に従った。

その結果，PIN-MK, PIN-MB および PIN-DK は粘膜側で PIN に完全に加水分解されることがわかった。PIN-DL は少し加水分解されたが，PIN-CP は加水分解されなかった。漿膜側に移行したものは PIN で，エステルの透過は認められなかった。PIN, PIN-MB, PIN-MK および PIN-DK の実験で，漿膜側に透過した PIN 量は等しかった。しかし，PIN-DL では

透過した PIN 量は少なく，PIN-DP では PIN の透過が認められなかった。

4) 人における pyridoxine エステル経口投与による 4-pyridoxic acid の尿中排泄：

PIN の代謝物の大部分は 4-pyridoxic acid (PiA) として尿中に排泄されることが知られている。一般に PIN の消化管吸収に関する研究は，尿中の PiA を定量することによりおこなわれている。著者も Moller の方法に従って，尿中の PiA を定量することにより考察した。

PIN-HCl, PIN-MB, PIN-MK および PIN-DK を投与後，48時間までの PiA の尿中累積排泄量は同程度であったが，PIN-DL ではそれらの4者に比べて PiA の排泄量は少なく，PIN-DP では自然排泄量と同程度であった。エステルを経口投与すると，PiA が尿中に排泄されることを薄層クロマトグラフィーで確認した。

各エステル投与後，PiA の尿中排泄量はラットの反転腸管における膜透過およびマウス小腸ホモジネートによる加水分解率の結果と相関していることがわかった。

5) pyridoxine 3, 4-dipalmitate 経口投与による 4-pyridoxic acid の尿中排泄におよぼす界面活性剤の影響：

人に PIN-DP の懸濁液を経口投与しても，PiA の尿中排泄量は自然排泄量と有意の差が認められなかった。PIN-DP が消化管内で加水分解されることが PiA の排泄量増大および PIN エステルの消化管吸収の必須条件になることがわかった。

PIN-DP の polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (Tween 80) 可溶化液を人に経口投与すると，PiA の尿中排泄量が増加した。しかし，PIN-DP の Tween 80 懸濁液を投与しても，PiA の尿中排泄量は自然排泄量と同程度であった。この理由として，消化管内での酵素による加水分解が PIN-DP の分散状態に支配されることが考えられる。

6) lipase による pyridoxine 3, 4-dipalmitate の加水分解におよぼす界面活性剤の影響：

lipase による Tween 80 で可溶化した PIN-DP の加水分解率はわずかであった。しかし，Tween 80 可溶化液に sodium taurocholate (Na-T) あるいは sodium glycocholate (Na-G) を添加することにより PIN-DP の加水分解率が大きくなった。また家兎の臓器ホモジネートおよび胆汁を Tween 80 可溶化液に添加することにより PIN-DP の加水分解は促進された。

Tween 80（エステル型非イオン性活性剤）のかわりに，〔poly (oxyethylene) (30 moles) cetylether〕BC 30 （エーテル型非イオン性活性剤）で可溶化した場合でも，同様の結果が得られた。また，(sodium lauryl sulfate) (Na-L)（陰イオン性活性剤）で PIN-DP を可溶化した系に Na-T を添加した場合でも，PIN-DP の加水分解が著しく促進されることがわかった。Na-T 単独では PIN-DP を可溶化することが困難であった。従って，Na-T による PIN-DP の懸濁系では，PIN-DP はほとんど加水分解されなかった。Na-T および Na-G は陰イオン性活性剤である。陰イオン性活性剤の Na-L および sodium dioctyl sulfosuccinate (Aerosol OT) でも加水分解促進作用があるか否か検討したが，全く認められなかった。

ラット反転腸管における透過実験で，PIN-DP の Tween 80 可溶化液に lipase および Na-T の混合したものを粘膜側に添加すると，PIN が漿膜側の Krebs-Ringer 溶液中に透過したが，PIN-DP の透過は認められなかった。

結　　論

PIN エステルが消化管を透過する場合，エステルが透過するのではなく，消化液および消化管壁で加水分解されて生成した PIN が透過することがわかった。PIN-DP 懸濁液を経口投与しても PiA の尿中排泄が悪いのは，消化管内での酵素による加水分解が悪く，その結果比化管吸収に対して主役をなす PIN の生成が少ないためであることがわかった。Tween 80 で可溶化した製剤を経口投与すると PiA の尿中排泄量が増大したのは，消化管内における酵素による加水分解が容易になったためと考えられる。可溶化した PIN-DP の消化管を透過する機構は，胆のうから分泌された胆汁の共存により膵臓から分泌された加水分解酵素の作用を受けやすくなり，加水分解されて生成した PIN が消化管を透過するものと結論される。

薬物の消化管吸収におよぼす界面活性剤の影響は促進または抑制という相反する結果が報告されている。その理由については不明の点が多い。今回著者の実験結果から，エステル系化合物を界面活性剤で可溶化することにより，その尿中排泄が増大する理由を明らかにすることができた。

消化管吸収の実験方法として，*in situ* 還流実験および反転腸管法がおこなわれているが，本研究により，このような場合にも胆汁酸塩および lipase 等の共存および薬物代謝についても十分に注意する必要のあることがわかった。

水溶性医薬品を脂溶性のエステル誘導体にすることにより，医薬品の物性および薬効を改善する試みが行われている。この場合，消化管内における加水分解に関与する物理化学的因子を考慮に入れなければ，尿中排泄量すなわち回収率さらに吸収率が低下し，薬効の低下をきたす場合が考えられる。

薬物の吸収を製剤化することにより改善することは重要である。本研究により得られた結論は他のエステル系薬物，特にエステルのままでは消化管吸収されにくい薬物についても応用することができるものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文はピリドキシンおよびそのエステルの消化管吸収を検討して，エステルが消化管を透過するときエステルの形では透過せず，消化液および消化管壁の中で加水分解され生成した遊離ピリドキシンが透過することを立証し，また界面活性剤を用いてエステルを可溶化するとき酵素による加水分解が促され，ピリドキシンの代謝産物である，ピリドキシン酸の尿中排泄量が増加することを明かにしている。

これらの知見は，薬剤学上重要な所見であって，薬学博士の学位に値する論文であることを認める。