



Title	$\beta$ -ラクタム抗生物質のBioavailability改善に関する研究
Author(s)	村上, 照夫
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33188">https://hdl.handle.net/11094/33188</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名 ・ (本籍)	村 上 照 夫
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 4 9 8 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 12 月 25 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	$\beta$ -ラクタム抗生物質の Bioavailability 改善に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 皎 (副査) 教 授 岩田平太郎 教 授 三浦 喜温 教 授 北川 勲

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 序 論

$\alpha$ -位にアミノ基をもつ  $\alpha$ -aminobenzylpenicillin すなわち ampicillin (ABPC) は、臨床に繁用されている抗生物質の一つである。しかし、経口投与では bioavailability の低いことが知られている。<sup>1)</sup>

Bioavailability 改善の方法として、製剤的修飾及び化学的修飾の二つに大別される。

化学的修飾としては、lead 化合物の不可逆的修飾のほかに、親薬物に容易に復元する可逆的な修飾に分けることができる。この可逆的な修飾による薬物を prodrug とよんでいる。<sup>2)</sup>

アミノ酸型 penicillin および cephalosporin の bioavailability の改善を目的としてその prodrug 化を試みた。

薬物の消化管吸収に関与する物性として、分配性が重要である。Purich<sup>3)</sup> らによれば、アミノ酸型  $\beta$ -ラクタム抗生物質の pH-分配 profile は pH6 以上で n-octanol によく分配すると報告されている。

このことから、アミノ酸型抗生物質のアミノ基を可逆的に修飾することによって分配性を改善した prodrug について検討することにした。

アミノ基の化学的修飾には、amide, Schiff base 及び enamine などが考えられる。

Dane<sup>4)</sup> らは、ABPC を合成するために phenylglycine K 塩のアミノ基を  $\beta$ -dicarbonyl 化合物で保護し、ABPC Na の enamine 誘導体を中間体として得ているが単離してその性質を調べていない。

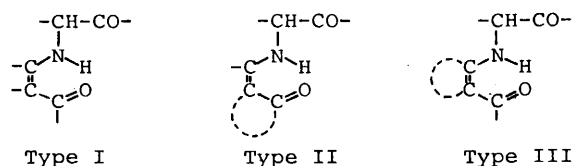
著者は  $\alpha$ -位にアミノ基を有する ABPC, amoxicillin (AMPC), 及び cephalexin (CEX) を親薬物として、その enamine prodrug を合成し、生体内挙動について生物薬剤学的検討を行なった。

実験結果及び考察

• 性質及び経口投与後の血中動態

Enamineを $\beta$ -dicarbonylの構造によって三つに分類した (Scheme 1)。誘導体のenamine構造については、NMR UV吸収スペクトルで確認し、TLCによるRf値、Rm値及びenamineの水溶液中における安定性を測定した。

Three Types of Enamine Derivatives of ABPC



Scheme 1

Prodrugは、生体内で速やかに親薬物に還元する必要がある。

このenamine誘導体は、いずれも親薬物に比べ抗菌力は約 $\frac{1}{10}$ に低下したが、その親薬物への還元はType 1のacetylacetone及びType II, Type IIIの誘導体では、生体内で加水分解しにくいということがわかった。

安定性、毒性及びprodrugの特性から考えて $\beta$ -dicarbonyl化合物として食品添化物としても許可になっているethyl acetoacetate (EtAA) を用いた。

Table Iに、動物実験に用いたABPC Na, AMPC Na及びCEX NaのEtAA誘導体の性質を示してある。

Table I. Properties of Enamine Derivatives of Antibiotics

	Rf		Rm*	$\lambda_{\max}$ .	pH-Profile**	Activation	$t_{0.5}$ ***
	(A)	(B)		(nm)	$\log K_{-1}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	Energy (Kcal/mol)	(min)
ABPC	0.23	0.0	0.28				
ABPC EtAA	0.84	0.70	2.45	288	-0.773pH+3.720	10	69
AMPC	0.12	0.0	0.05				
AMPC EtAA	0.80	0.53	1.53	285	-0.796pH+3.832	12	79
CEX	0.14	0.16	0.11				
CEX EtAA	0.87	0.96	1.88	283	-0.640pH+2.582	18	98

Rf (A) : Acetone:acetic acid=96:4

(b) : Ethyl acetate:acetic acid=96:4

\* : The extrapolated Rm value was determined in a veronal buffer with silica gel G as the solid support, and liquid paraffin as the stationary phase.

\*\* : K ; Hydrolysis rate constant of the enamine moiety in phosphate buffers of various pH's ( $\mu=0.15$ ) at 25°.

\*\*\* : Phosphate buffer (pH=7.4,  $\mu=0.15$ ), at 25°.

このTable IのRf値、Rm値より、親油性はその親薬物に比べ大幅に改善されていることがわかる。このことは消化管吸収の改善を示唆するものである。また、enamine誘導体はいずれも $\lambda_{\max}$  285nm附近に強いUV吸収をもち、この、OD変化からいずれのenamine誘導体も、一般酸塩基解媒による加

水分解で、酸性では速やかに加水分解されることがわかった。この水溶液に plasma を添加しても、その加水分解は促進されず、むしろ若干安定化することが認められ、酵素的には加水分解されないことがわかった。

このことから、各 enamine 誘導体は胃の中で速やかに加水分解することが考えられ、経口投与剤としては、余り効果が期待できない。薬物を 1 号カプセルにつめ水 20ml と共にゾンデで家兎に胃内投与した。その結果を Table II に示す。

Table II. Oral Administration of Antibiotics and Their Enamines

	Peak Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak Time (min)	Bio-availability (%)	Ratio pro/parent
ABPC Na	$2.1 \pm 1.1$	35	$19.7 \pm 3.5$	
ABPC EtAA Na	$3.4 \pm 1.1$	30	$36.4 \pm 12.1$	1.8
AMPC $3\text{H}_2\text{O}$	$2.1 \pm 0.5$	50	$26.8 \pm 4.7$	
AMPC Na	$5.5 \pm 0.7$	30	$43.4 \pm 4.4$	1.6
AMPC EtAANA	$5.3 \pm 0.9$	45	$60.0 \pm 2.1$	2.4
CEX $\text{H}_2\text{O}$	$19.6 \pm 5.4$	60	$78.3 \pm 10.3$	
CEX EtAA Na	$19.0 \pm 3.6$	150	$98.6 \pm 8.8$	1.3

Dose : ABPC Na 15.0mg/kg ABPC EtAA Na 19.6mg/kg  
 AMPC  $3\text{H}_2\text{O}$  15.0  
 AMPC Na 13.9 AMPC EtAA Na 19.3  
 CEX  $\text{H}_2\text{O}$  50.0 CEX EtAA Na 65.2

The value of pro/parent means the ratio of the bioavailability of the prodrug to that of the parent drug.  
 Each number represents the mean  $\pm$  SD for four rabbits.  
 Sodium amoxicillin (AMPC Na) was prepared as described in the experimental section.

いずれの enamine 誘導体もその親薬物に比べ bioavailability が若干改善することが認められた。

しかし、ABPC EtAA Na 誘導体の経口投与の bioavailability は、ABPC の静脈内投与に比べて約 36% であった。

Enamine 誘導体は、いずれも胃内の酸性のために速やかに加水分解したものと考えられる。したがって、経口投与よりもむしろ pH が約 7.5<sup>5)</sup> である直腸投与の方が適しているものと考えられる。

#### ●直腸投与後の血中動態

消化管吸収に関与する医薬品の物性として、分配性が重要であるが、直腸吸収についても同様のことが報告されている<sup>6)</sup>。

サルファ剤のラット直腸吸収速度定数 ( $k_A/\text{hr}$ ) と isopentyl acetate に対する分配係数 ( $P_{\text{IPA}}$ ) 及び拡散係数 ( $D$ ) の間に次のような関係があると報告されている<sup>8)</sup>。

$$k_A = 0.1185 (\pm 0.0883) \log P_{\text{IPA}} + 0.058 (\pm 0.056) \quad \begin{matrix} n \\ 6 \end{matrix} \quad \begin{matrix} r \\ 0.881 \end{matrix} \quad \begin{matrix} s \\ 0.045 \end{matrix}$$

$$k_A = 0.000538 (\pm 0.00027) (P_{\text{IPA}} \times D) + 0.0106 (\pm 0.0408) \quad \begin{matrix} n \\ 6 \end{matrix} \quad \begin{matrix} r \\ 0.965 \end{matrix} \quad \begin{matrix} s \\ 0.025 \end{matrix}$$

各種 penicillin の直腸吸収について検討し、血中濃度—時間曲線下面積 (AUC) 及び最高血中濃度

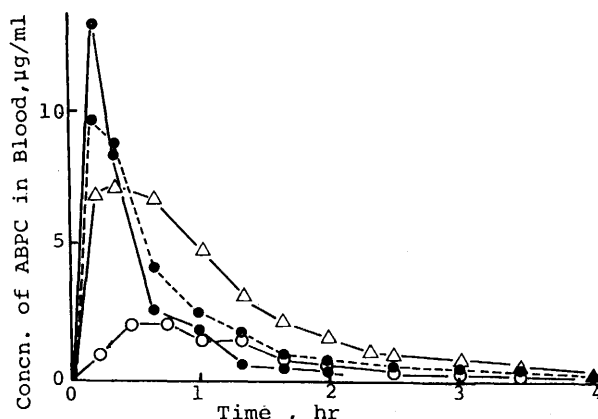


Fig. 1 - Blood level of ABPC in rabbits following the rectal administration of ABPC EtAA Na at a dose of 19.6 mg/kg suspended in witepsol H-15(---●---), liquid paraffin-white petrolatum(●), or squalane-white petrolatum(---△---). The results of oral administration of ABPC Na to rabbits are also presented(---○---).

Table III - Rectal Administration of Antibiotics and Their Enamines

Vehicle	Peak Level (µg/ml)	Peak Time (min)	Bio- availability (%)	Ratio pr/po
[ ABPC EtAA Na ]				
W H-15	13.2±3.7	10	45.9± 9.3	2.3
Mig	14.7±1.5	10	58.0± 7.6	2.9
LP-WP	10.1±2.3	10	63.8±11.3	3.2
S-WP	8.6±3.7	20	85.0± 9.5	4.3
[ AMPC EtAA Na ]				
W H-15	7.2±2.2	10	29.7± 8.1	1.1
LP-WP	10.3±4.8	10	62.1±17.7	2.3
[ CEX EtAA Na ]				
W H-15	8.6±0.3	60	34.0± 5.0	0.4
LP-WP	14.0±2.1	50	63.2± 4.2	0.8
[ TAPC HCl ]				
LP-WP	2.3±0.8	50	36.2± 6.0	1.8
[ IPABPC K ]				
LP-WP	0.5±0.1	30	3.5± 1.3	0.2

Vehicle : W H-15 ; Witepsol H-15 , Mig ; Migryol 812  
LP-WP ; 1/2 Liquid Paraffin + 1/2 White  
Petrolatum , S-WP ; 1/2 Squalane + 1/2 White  
Petrolatum.

Dose : ABPC EtAA Na 19.6 mg/kg, TAPC HCl 20.8 mg/kg  
AMPC EtAA Na 19.3 IPABPC K 17.3  
CEX EtAA Na 65.2

Rp : PC;0.1g + Vehicle;0.9g, CEP;0.2g + Vehicle;0.8g  
The value of pr/po means the ratio of the bioavailability  
of the prodrug after rectal administration to that of the  
parent drug after oral administration.

Each number represents the mean±SD for four rabbits.

( $C_{\max}$ ) と  $\log P^n$  (n-octanol に対する分配係数) との間に次の関係があることがわかった。

$\log AUC = 0.972 (\pm 0.3365) \log P + 0.147 (\pm 0.8189)$	n	r	s
	5	0.9936	0.063
$\log C_{\max} = 0.772 (\pm 0.0385) \log P - 0.780 (\pm 0.094)$	5	0.9998	0.007

この式から  $\log P$  が 1.5 以下である ABPC ( $\log P = 1.35$ ), AMPC (0.87), 及び CEX (0.65) は、直腸から吸収され難いことが予測できる。これら薬物の enamine 誘導体の直腸投与の結果を Fig. 1 および Table III に示す。

Fig. 1 には、ABPC EtAA Na の各種基剤による直腸投与後の体内挙動が示してある。ABPC Na は、いずれの基剤でも吸収されなかったため、比較のため ABPC Na の経口投与後の血中濃度を示した。また、Table III に示す如く、各 enamine 誘導体の直腸投与後の bioavailability は、その親薬物の経口投与よりも優れていることがわかった。CEX EtAA Na では、その親薬物が経口投与でよく吸収されるためもあり、いずれの基剤でも低い値が得られた。坐剤の基剤として triglyceride 系と炭化水素系の基剤を用いたが、penicillin の  $\beta$ -ラクタム環が triglyceride 系の基剤では加水分解されやすいことが知られているので以下の実験では liquid paraffine-white petrolatum の 1:1 混合物を用いた。

坐剤処方について検討した。基剤中薬物濃度が高い程、また坐剤投与量が少ない程、bioavailabi-

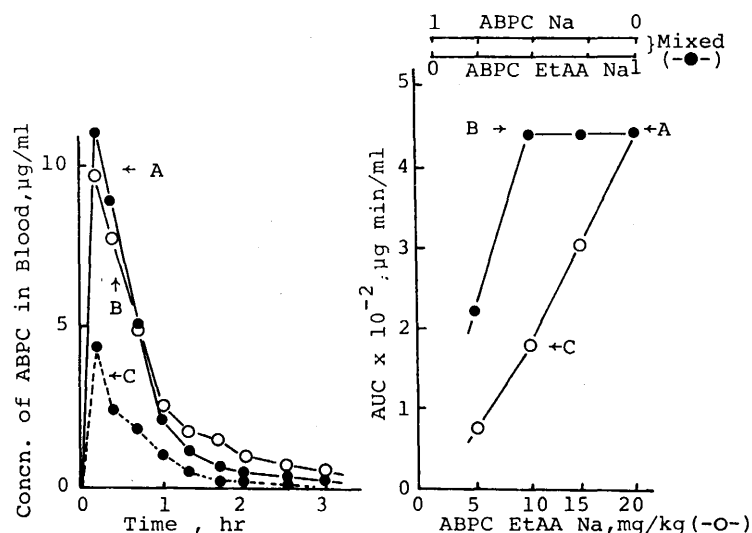


Fig. 2 - (a); Blood level of ABPC in rabbits following rectal administration of ABPC EtAA Na (A) (●), a mixture of 1/2 ABPC EtAA Na and 1/2 ABPC Na (B) (○), or 1/2 ABPC EtAA Na (C) (●) at a dose equivalent to 15 mg/kg of ABPC Na.  
(b); Relationship between the values of AUC and the mixing ratio of the two antibiotics or the fraction of ABPC EtAA Na mixed in the preparation.  
(○) : The dose-AUC profiles of ABPC EtAA Na alone.  
(●) : The mixing ratio-AUC profiles for concomitant administration of the two antibiotics. The points represented by A, B, and C in (a) correspond to the values of AUC obtained from the corresponding blood levels in (a).

litvが改善されることがわかった。又、ABPC EtAA NaとABPC Naを混合投与した結果、本来吸収されないABPC Naの直腸吸収をABPC EtAA Naが促進することがわかった。

Fig. 2 (a) の図で—●—はABPC EtAA Na (A) 投与後の血中濃度時間曲線であり、---●---はその1/2量(C)の血中曲線である。しかし、本来吸収されない1/2量のABPC Naを1/2量のABPC EtAA Naと併用投与(B)すると、1量のABPC EtAA Naと同じ程度のAUCが得られた。

この(A)(B)(CをFig. 2 (b)の図で比較すると(B)(C)間のAUCの差がABPC EtAA Naにより吸収促進されたABPC Naの吸収に由来するものである。

この促進作用のmechanismは後で述べるが、ABPC EtAA Na及び直腸内で一部加水分解されて生成するEtAAが作用していることがわかった。

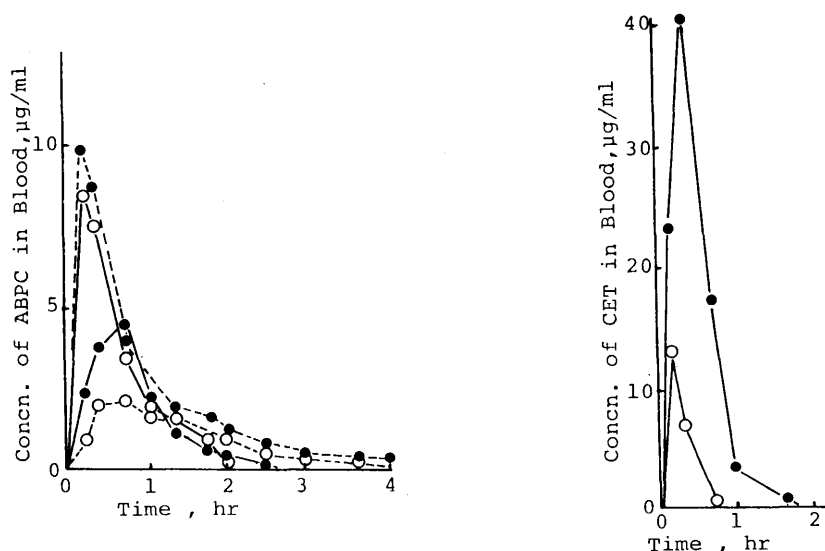


Fig. 3(a) - Effect of PG EtAA Na or EtAA on the rectal absorption of ABPC Na in rabbits. Rectal administration :—●—; ABPC EtAA Na(10 w/w%), -●-; ABPC Na(10 w/w%)+PG EtAA Na(10 w/w%), -○-; ABPC Na(10 w/w%)+EtAA(5 w/w%) in liquid paraffin-white petrolatum base(50:50,w/w). Oral administration :--○--; ABPC Na in hard gelatin capsule. Dose : equivalent to 15 mg/kg of ABPC Na. 0.196 g/kg of suppository for ABPC EtAA Na. Each point represents the mean value for five rabbits. The coefficient of variation of each point is less than 24%.

Fig. 3(b) - Effect of PG EtAA Na or EtAA on the rectal absorption of CET Na in rabbits. -●-; CET Na(20 w/w%)+PG EtAA Na(10 w/w%), -○-; CET Na(20 w/w%)+EtAA(5 w/w%) in liquid paraffin-white petrolatum base(50:50 w/w). Dose : 50 mg/kg of CET Na. 0.25 g/kg of suppository for CET Na. Each point represents the mean value for five rabbits. The coefficient of variation of each point is less than 30%.

## ●直腸吸収促進剤 (Rectal Absorption Promoter) の開発

上記の結果から吸収促進剤としてアミノ酸と enamine 誘導体を合成し、抗生物質の直腸吸収に及ぼす影響について検討した。

$\beta$ -dicarbonyl 化合物の種類によりアミノ酸 enamine を Type I, II, III に分類することができる (Scheme I)。抗生物質として cephalothin Na (CET Na) を用いた。アミノ酸 enamine 誘導体の直腸吸収促進効果をしらべたところ、Type II, III, よりも Type I の方が吸収促進効果が大きいことがわかった。そこで添加剤として、アミノ酸としては主に ABPC の側鎖である phenylglycine Na (PG Na) を用い、 $\beta$ -dicarbonyl 化合物としては EtAA を用いた (PG EtAA Na)。

Fig. 3 (a) が示すように ABPC EtAA Na と、ABPC Na に EtAA を配合したものとの血中濃度が殆んど同じであり、ABPC Na に PG EtAA Na を配合投与したものは EtAA 配合の血中濃度に比べ低くなっている。

しかし、Fig. 3 (b) が示すように CET Na では PG EtAA Na を配合投与した方が EtAA 配合よりも、大幅に吸収が促進していることがわかる。このことはアミノ基を有する ABPC Na は基剤中で EtAA と反応し ABPC EtAA Na を生成したことを示す。しかし、アミノ基をもたず EtAA と反応しない CET Na の場合は、EtAA は基剤中に取り込まれ膜面への放出が少ないが、これをアミノ酸 enamine 誘導体にすることによって基剤中への取り込みが減少し、吸収促進効果が大きくなることがわかった。

以上、アミノ酸 enamine はアミノ基をもたない薬物、又は修飾できない薬物に対しても直腸吸収を促進することがわかった。

PG EtAA Na の直腸吸収促進効果と薬物の  $\log P^7)$  との関係を Fig. 4 示す。

PG EtAA Na の直腸吸収促進効果は、水溶性の大きい薬物に対してより大きくあらわれることがわかった。

## ●吸収促進剤の作用機序

本来吸収されない薬物の直腸吸収を促進する方法として、界面活性剤の添加やキレート剤の併用が報告されている<sup>8)</sup>。

アミノ酸 enamine の表面張力を測定したが、界面活性剤的な性質をもっていないことがわかった。

キレート能に関しては acetylacetone などのキレート能については多くの報告がある<sup>9)</sup>。アミノ酸 enamine のキレート能を測定したが、いずれも酒石酸およびクエン酸相当のキレート能をもつことがわかった。

これら促進剤の促進作用は、キレート能に関係しているものと考ええる。

Na citrate. EDTA 2Na はわずかであるが ABPC Na の直腸吸収を促進することがわかった。しかし、Ca-EDTA 2Na を同じく併用投与したところ、その促進効果は全く消失することがわかった。同じく、PG EtAA に  $\text{Ca}^{++}$  を十分に添加したものでもその促進効果は減少した (Fig. 5)。

PG EtAA Na は、直腸膜を速やかに透過するが、その過程で膜内の金属イオン ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) などを trap し、膜構造、主として pore を変えるものと考えている。Fig. 6 が示すようにそれ自体で



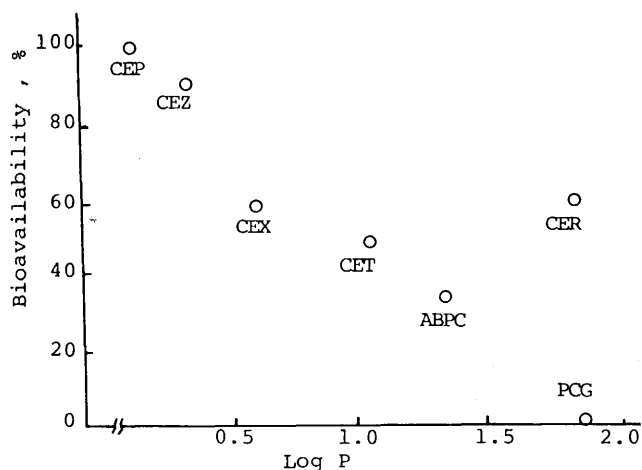


Fig. 4 - Relations between bioavailability following rectal administration of antibiotics with PG EtAA Na in rabbits and their octanol-water partitioning properties (log P).

Dose : 0.15 g/kg of suppository for penicillin.

0.25 g/kg of suppository for cephalosporin.

Each antibiotic was suspended in liquid paraffin-white petrolatum base (50:50, w/w) at a concentration of 10 w/w% for penicillins or 20 w/w% for cephalosporins in the presence of 10 w/w% of PG EtAA Na. Each point represents the mean value for five rabbits. The coefficient of variation of each point is less than 22%.

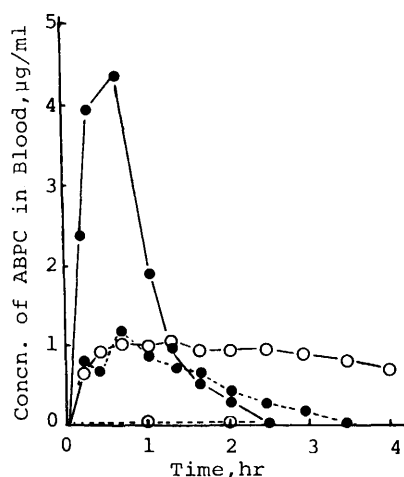


Fig. 5 - Blood level of ABPC in rabbits following rectal administration of ABPC Na at a dose of 15 mg/kg in the presence PG EtAA Na (10%) (—●—), PG EtAA-Ca<sup>++</sup> complex (10%) (---●---), EDTA 2Na (1%) (—○—), or Ca-EDTA 2Na (5%) (---○---) suspended in liquid paraffin-white petrolatum.

Each dose was 0.15 g/kg of suppository.

Each point represents the mean for four rabbits.

直腸膜を透過する ABPC EtAA Na では、CaCl<sub>2</sub>、あるいは MgCl<sub>2</sub> を 10% 添加しても吸収に変化が認められない。しかし、ABPC EtAA Na の吸収促進作用は Ca<sup>++</sup> を添加することによって消失することがわかった。

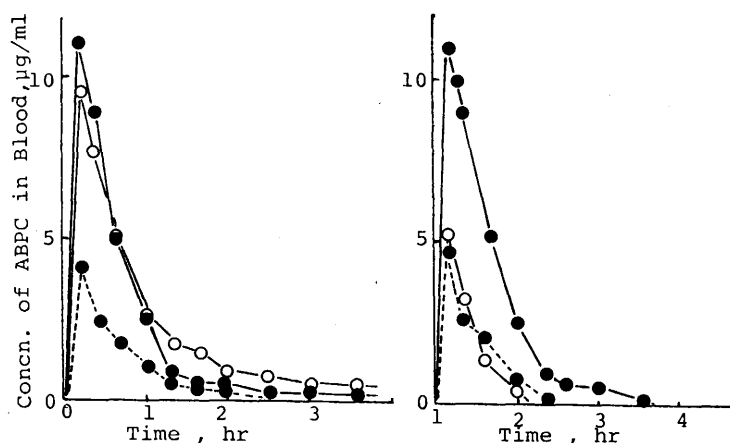


Fig. 6 - (a); Blood level of ABPC in rabbits following rectal administration of ABPC EtAA Na (—●—), a mixture of 1/2 ABPC EtAA Na and 1/2 ABPC Na (—○—), or 1/2 ABPC EtAA Na (---●---) at a dose equivalent to 15 mg/kg of ABPC Na (b); Blood level of ABPC in rabbits following rectal administration of ABPC EtAA Na (—●—), a mixture of 1/2 ABPC EtAA Na and 1/2 ABPC Na (—○—), or 1/2 ABPC EtAA Na (---●---) in the presence of 10%  $\text{CaCl}_2$  suspended in liquid paraffin-white petrolatum at a dose equivalent to 15 mg/kg of ABPC Na Each dose was 0.15 g/kg of suppository. Each point represents the mean for four rabbits.

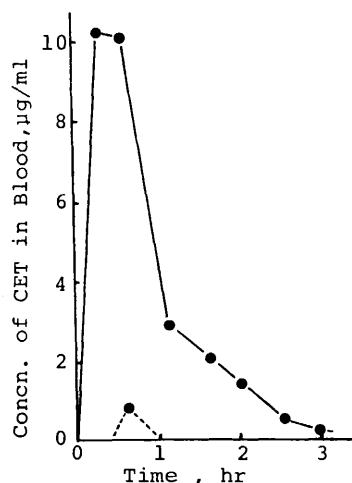


Fig. 7 - Blood level of CET in rabbits following rectal administration of CET Na at a dose of 50 mg/kg in the presence of PG EtAA Na (10%) (—●—) or PG EtAA- $\text{Ca}^{++}$  complex (10%) (---●---) suspended in 1% methyl cellulose aqueous solution Each dose was 0.25 g/kg of solution. Each point represents the mean for four rabbits.

$\text{Ca}^{++}$ 添加によって水溶性薬物の坐剤基剤からの放出性が悪くなった為に enamine 誘導体の促進作用が消失したとも考えられる。このことを確かめる為に、次に薬物に CET Na を用い基剤には放出が完全に行われる 1% モルセルローズ水溶液を家兎直腸に投与した (Fig. 7)。ここでも同じく  $\text{Ca}^{++}$  をキ

レートしたPG-EtAAやEtAAでは促進効果が全く消失することがわかった。

薬物の直腸吸収にはまず基剤からの主薬の放出、直腸内分泌液に対する溶解性、および膜透過性を支配するlog P, Rmなどの親油性が重要な因子として考えられる。

ここで、基剤からの放出は、基剤の種類により支配される。膜透過性に関してはアミノ酸 enamine 促進剤はいずれも親油性でよく透過することがわかった。

薬物吸収の物理的障壁と考えられる粘液層や粘膜層の構造保持には $\text{Ca}^{++}$ が重要な働きをしていることが知られている。<sup>10)</sup>

アミノ酸 enamine はそれ自身がよく吸収されることから、膜内の金属イオンとキレートをつくることが考えられる。

一方、水溶性の非常に高いEDTA 2Naなどのキレート剤はそれ自身は殆んど吸収されないため、膜内の金属イオンとキレートをつくることが困難なため吸収促進効果が弱いものと考えられる。

受動的に吸収される薬物の生体膜経路として、脂溶性薬物が拡散 (simple diffusion) によって脂質部を透過する経路 (transcellular route) 以外に水溶性薬物が細胞間隙 (tight junction) の水の流れに乗じて吸収される経路 (paracellular route) があることがよく知られている (solvent drag mechanism)。

アミノ酸 enamine 誘導体がlog Pの小さい薬物に対してのみ吸収促進作用を示すことから、enamine 誘導体の作用部位は主にtight junctionにあるものと考えられる。Enamine誘導体のキレート作用によってCaイオンが除去されtightに保たれていたmucous layerがlooseになり、水の流れに乗じて水溶性薬物の直腸吸収が増大したものと考えられる。

## 結 論

$\alpha$ -位にアミノ基を有する抗生物質の enamine 誘導体を合成し、その物性及び生物薬剤学的検討を行った。

Enamine誘導体にすることによって、脂溶性は大幅に改善された。この薬物は弱アルカリ溶液中では安定であるが、酸性水溶液中では速やかに加水分解された。従って、その投与経路としては、経口よりも直腸投与が好ましいと考えられる。この enamine 誘導体は毒性も低く、又、直腸膜刺激も殆んどないことがわかった。

以上、抗生物質の enamine 誘導体は bioavailability の改善に有用な一法と考えられる。

次に、アミノ酸の enamine 誘導体は水溶性薬物の直腸吸収を促進することがわかった。

この促進剤は、アミノ基をもたない薬物にも有用で主薬の log. P が低い程促進効果が大きいことがわかった。その促進作用は、界面活性によるものではなく、膜構造に関係する金属イオンとのキレート能に由来するものであらうと考えている。このことは、 $\text{Ca}^{++}$ や $\text{Mg}^{++}$ などの添加によって促進作用が減少することから実証された。

## 引用文献

- 1) W. M. M. Kinby and C. Kind. Ann. N. Acad. Sci., **145**, 291 (1967), Calbin M. Kunin, ibid., **145**, 282 (1967).

- 2) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems," ACS Symposium Series 14, American Chemical Society, Washington, D. C., 1978.
- 3) E. D. Purich, J. L. Colaizzi, and R. I. Poust, J. Pharm. Sci., **62**, 545 (1973),
- 4) E. Dane and T. Doekner, Chem. Ber., **98**, 789 (1965).
- 5) 村西昌三, 薬局, **18**, 13 (1967).
- 6) K. Kakemi and S. Muranishi, Chem. Pharm. Bull., **13**, 861, 969, 976 (1965).
- 7) T. Yamana, T. Tsuji, E. Miyamoto and O. Kubo, J. Pharm. Sci., **66**, 747 (1977).
- 8) S. Muranishi, Yakkyoku, **18**, 69, 349, 507, 645, 935, 1063, 1199 (1967).
- 9) 坂口武一, "金属キレート" Vol II, 南江堂, 1966. 堂
- 10) J. F. Forstner and G. T. Forstner, Pediat. Res., **10**, 609 (1976), E. E. Bitter, "Membrane Structure and Function," Vol, I, II, III, Wiley-Interscience Publication, New York, 1981.

### 論文の審査結果の要旨

医薬品の Bioavailability (生物学的利用率) を改善する方法として製剤学的修飾と化学的修飾による方法がある。本論文はアミノ酸形 $\beta$ -ラクタム抗生物質のアミノ基をエナミン誘導体として経口投与における改善を試みた。その結果より、この誘導体は直腸投与の方が適当であるということが分った。さらにアミノ酸のエナミン化合物が本来吸収されない抗生物質の直腸吸収を促進することが分った。この結果より直腸吸収促進剤を開発し、その吸収促進効果の機構について検討を加えた。本論文は薬剤学領域において高く評価されるものと考えられる。