



Title	Chlorpromazineの直腸吸収に関する薬剤学的研究
Author(s)	伊藤, 壮一
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33366
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

【1】

氏名・(本籍)	伊 藤 壮 一
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 7 2 7 号
学位授与の日付	昭 和 57 年 5 月 31 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	Chlorpromazineの直腸吸収に関する薬剤学的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌 田 皎 (副査) 教 授 近 藤 雅 臣 教 授 岩 田 平 太 郎 教 授 三 浦 喜 温

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

従来、直腸坐剤は痔疾患を中心に局所作用を目的としたものが大部分を占めていた。近年、筋注療法の濫用から筋拘縮症が社会問題化して以来、注射剤に代わり得る、より安全性の高い製剤として、全身作用を目的とした坐剤が注目されるようになってきた。現在、小児用鎮痛剤のかなりの部分を坐剤が占めるようになり、また制癌剤、抗炎症剤、鎮痙剤などの坐剤も使用されており、今後も直腸投与製剤の実用化が増加するものと考えられる。

直腸投与の利点としては、

- 1) 注射剤に比べ簡便である。
- 2) 経口投与に不適当な薬剤に適している（不快臭、胃内で不安定、胃刺激性）。
- 3) 経口投与または静脈内投与の困難な患者への投与（乳幼児、消化器癌、嘔吐の激しい患者）。
- 4) 経口投与に比べ肝臓での初回通過効果をうける割合が少ない。

などがあげられる。しかし一方では、剤型の大きさに限度があるため投与量に限界があること、ある種の薬物では局所的高濃度になるため直腸粘膜障害、腸出血が報告されるなどの問題もあり、その製剤化には慎重を要する。

Chlorpromazine (CPZ)は主に精神科領域でmajor tranquilizerとして使用されているが、鎮吐剤や基礎麻酔剤としても使用されている薬物である。CPZ坐剤は、英国薬局方 (BP) および米国薬局方 (USP) にも収載されており、鎮吐剤として経口投与の不可能な場合に使用されているが、そのavailabilityは経口投与に比較して約 $\frac{1}{4}$ と低いことが報告されている¹⁾。しかしながら、CPZの直腸吸収に

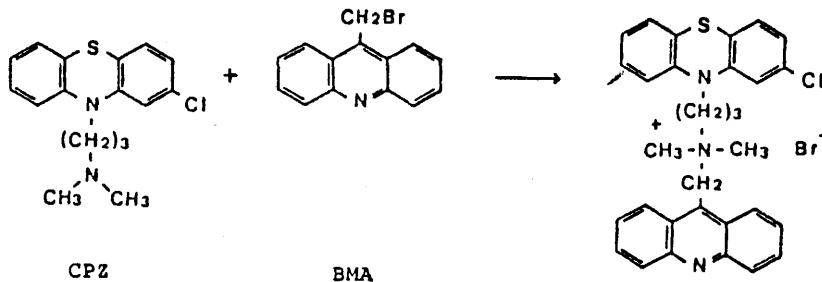
関する詳細な報告はほとんどなく、その血中濃度さえ明らかではない。そこで、著者はCPZおよびその主代謝物であるchlorpromazine sulfoxide (CPZSO) の分離定量法を確立し、その定量法を用いてCPZ坐剤のavailabilityの改善を目的として、ラットにおける直腸吸収を検討した。

本 論

第一章 高速液体クロマトグラフィーによる血漿中Chlorpromazine およびChlorpromazine sulfoxide の分離定量

血漿中CPZの定量法としては、ガスクロマトグラフィー(GC)法²⁾を中心に多く報告されている³⁾なかでも電子捕獲型検出器(ECD)によるGC法は高感度であるが、生体成分の混入により再現性が悪くなり、感度も著しく低下すると報告されている⁴⁾

ここではCPZの分子吸光係数を高める目的でScheme Iに示すように4級アミン誘導体⁵⁾とした後



Scheme I. Nucleophilic Reaction between BMA and CPZ to Form the Quaternary Salt

HPLCで分析を行なった。測定条件をTable Iに示す。Fig. 1に示すように良好な分離が得られた。従来のECD-GC法では試料の前処理操作が繁雑であるが、本定量法では抽出操作も簡便であり、ECD法に匹敵する定量感度であった。また試料注入量を増すことによりさらに感度を上げることが可能である。

Table I. HPLC Condition

Column	Wakogel LC-5K (Porous silica, 5 μ) 10 cm length × 0.5 mm i.d.
Mobile phase	Acetonitrile : isopropyl alcohol : 15 mM sodium perchlorate (86:3:11)
Flow rate	8 μl/min
Wave length	254 nm
Column temperature	Room temperature
Sample size	2 μl
Minimum detectable concentration	0.14 n mole/ml (0.2 ml of plasma sample)

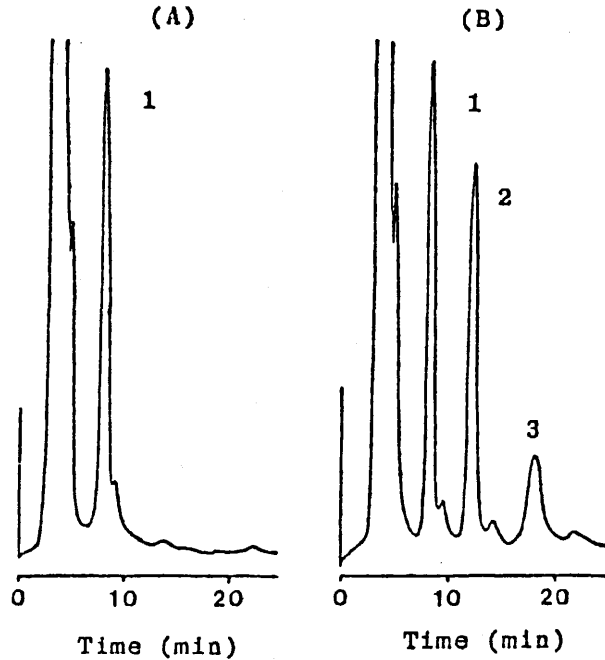


Fig. 1. Chromatograms of the Extract of Plasma before(A) and after (B) the Administration of CPZ

Peak : 1, internal standard
 2, CPZ
 3, CPZSO

第二章 Chlorpromazine の血漿中濃度への投与ルートの影響

Fig. 2 に示すように、静脈内投与では 2 相性の消失パターンを示し、 β -Phase の半減期は 6.19 時間であった。

血漿中 CPZSO 濃度は、静脈内投与後 5 分で急速に上昇し、以後ほぼ同じ血漿中濃度を維持した。一方腹腔内および経口投与では静脈内投与に比較して CPZSO/CPZ 比は大きく、肝臓における初回通過効果を示唆するものと思われる。また直腸投与では、CPZSO/CPZ 比は投与後 15, 30 分で経口投与よりも小さく、直腸投与では直接大循環に入り初回通過効果をうける割合が少ないことを示すものと考えられる。

第三章 Chlorpromazine の直腸吸収の改善

坐剤基剤には油性性基剤である Witepsol H-15 を使用し、CPZ 塩基およびその有機酸塩、塩酸塩について直腸吸収を比較検討した。得られた血漿中濃度—時間曲線下面積(AUC)を Table II に示す。CPZ 塩基は水に不溶であり、palmitate, caprylate, coopionate, aspartate, ascorbate の順に水溶性は増し、それとともに直腸吸収も増加する傾向が認められた。そこで、最も吸収の良好であった ascorbate を用いて、坐剤中配合率の影響を検討した。Fig. 3 に示すように、坐剤中配合率が減少するに従って吸収も低下する傾向が認められた。この結果より、坐剤の製剤条件が重要であることが分

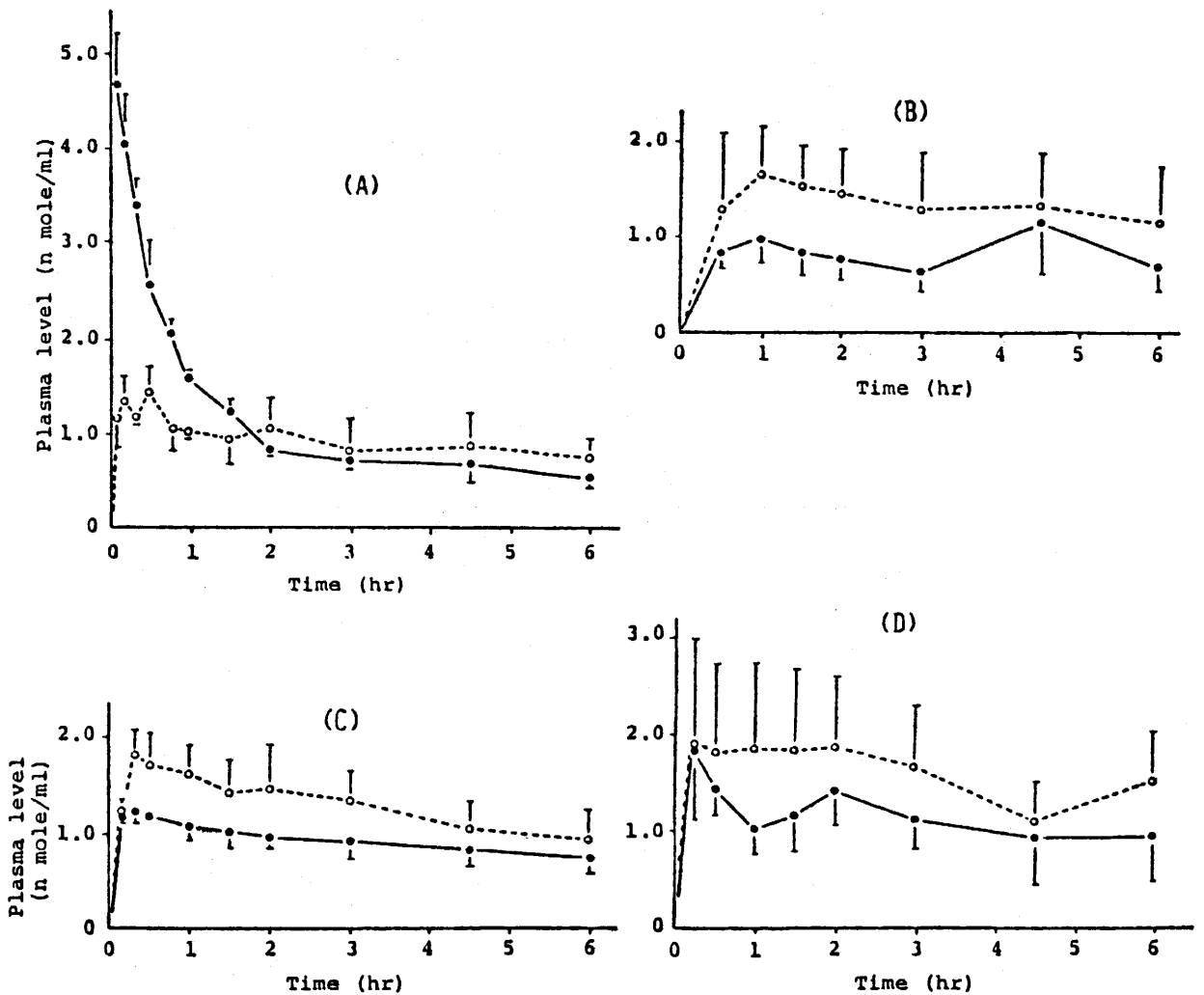


Fig. 2. Concentration of CPZ and CPZSO in the Plasma after Intravenous (A), Peroral (B), Intraperitoneal (C), and Rectal (D) Administration of CPZ·HCl
 — — CPZ - - - - CPZSO

Results are expressed as the mean \pm S.D. of 4 animals.

The dose of CPZ·HCl is 31.3μ mole/kg for intraperitoneal, intravenous and peroral administration and 62.8μ mole/kg for rectal administration.

った。

第四章 各種Chlorpromazine 塩の坐剤からの放出性の検討

坐剤放出試験については多く報告されており,⁶⁾ 試験器も市販されている。しかし合成樹脂製の部分

Table II. Area under the Plasma Concentration-Time Curves from 0 to 6 hr (AUC_{0-6}) of Chlorpromazine after Various Rectal Administrations

Formula No.	Salt	AUC_{0-6} * (n mole·hr·ml ⁻¹)
1	Propionate	7.21 ± 2.23
2	Caprylate	3.07 ± 0.34
3	Palmitate	4.74 ± 2.10
4	CPZ base	4.77 ± 2.13
5	Aspartate	10.5 ± 1.54
6	Ascorbate	14.2 ± 3.14

* Dose, 125 μ mole/kg

Results are expressed as the mean \pm S.D. of 4 animals.

が多いため、CPZのように吸着性の強い薬物には不適當である。また直腸内分泌液量は放出速度を決定する重要な因子の1つと考えられるが、従来の方法では直腸内分泌液相として多量の放出相溶液中に坐剤を浮遊させる方法をとっている。したがって本実験のように小動物の直腸内での放出に相關させるためには、適切な放出速度をもった放出試験器が必要である。そこでFig. 4に示すような放出試験器を製作し、第三章で得られたin vivoでの知見を基礎に、in vitroでの放出試験より検討を行った。Fig. 5に放出試験の結果を示す。脂肪酸塩およびCPZ塩基の坐剤(処方1~4)では放出率はいずれも低く、60分後でもCPZ塩基で約1.5%、propionateでも約4%であった。一方、aspartate、ascorbateおよび塩酸塩(処方5, 7, 12)ではそれぞれ81.0, 87.3および84.8%といずれも放出率は高く、それらの間に差は認められなかった。しかしascorbate坐剤において坐剤中主薬配合率を変化させた場合、配合率を減少させるに従って放出率は低下する傾向を示した。例えば314 μ mole/g配合坐剤(処方7)で87.3%であるのに対し235, 157 μ mole/g配合坐剤(処方8, 9)で83.5%, 66.0%と低下する傾向を示した。この傾向は第三章の直腸投与で得られた結果(Fig. 3)と一致している。これについては、ascorbate水溶液を坐剤基剤に接触させると、わずか3分でその水溶液中濃度は20%減少し、30分で50%減少することが認められる。

したがって、ascorbate坐剤における坐剤中配合率と直腸吸収との関係は次のように推測することができる。基剤中に懸濁状態で分散するascorbateは投与後体温により基剤が熔融し、同時に直腸分泌液中に急速に溶出し直腸粘膜より吸収されるが、CPZの高い油水分配性のため、いったん分泌液に溶解したCPZの一部が再び坐剤基剤中に分配する。しかし、分泌液中に溶解しているCPZが、吸

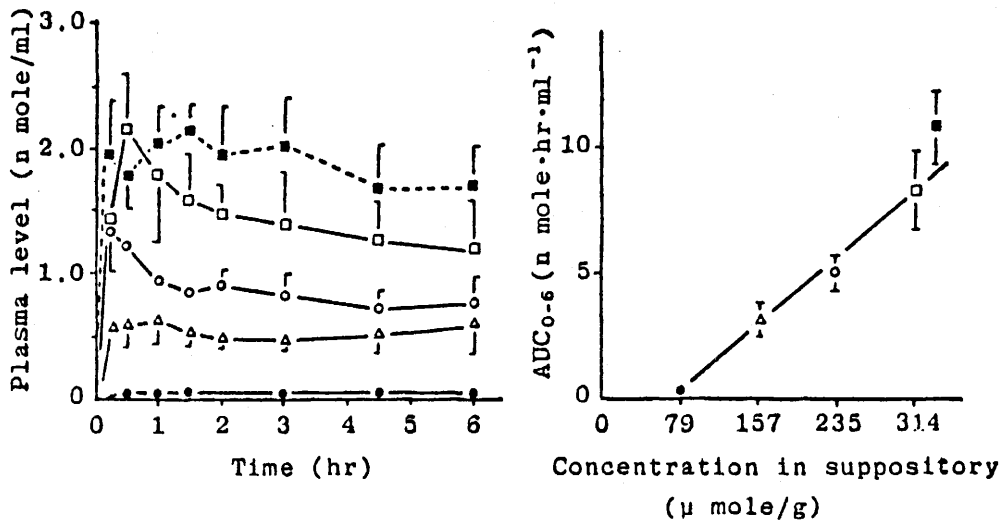


Fig. 3. Effect of Concentration of Chlorpromazine Ascorbate in Suppositories on the Absorption of Chlorpromazine in Rats

- Formula 7 (314 μ mole/g)
- Formula 8 (235 μ mole/g)
- Formula 9 (157 μ mole/g)
- Formula 10 (79 μ mole/g)*
- Aqueous solution (314 μ mole/ml)

Results are expressed as the mean ± S.D. of 4 animals.

The dose of chlorpromazine ascorbate is 62.8 μ mole/kg. (*, no detectable)

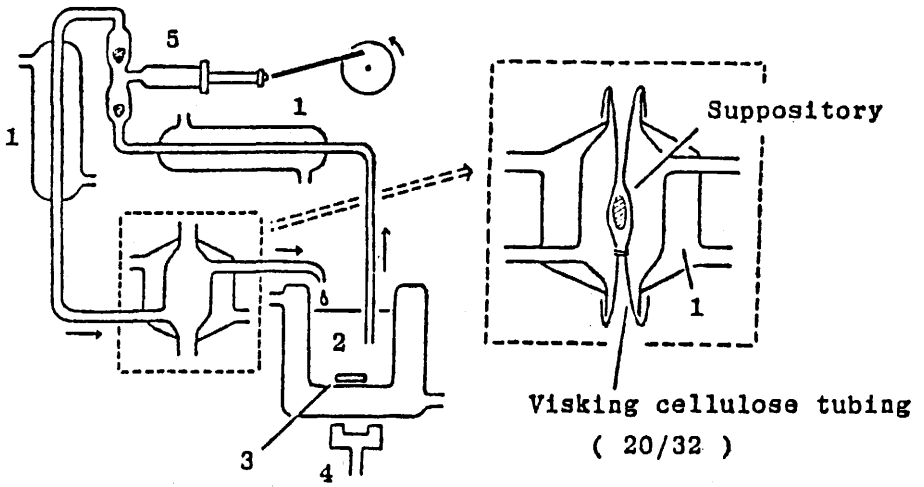


Fig. 4. Diagram of the Suppository Release Apparatus

- 1, Heat exchanger
- 2, Reservoir
- 3, Stirring bar
- 4, Magnetic stirrer
- 5, Pump

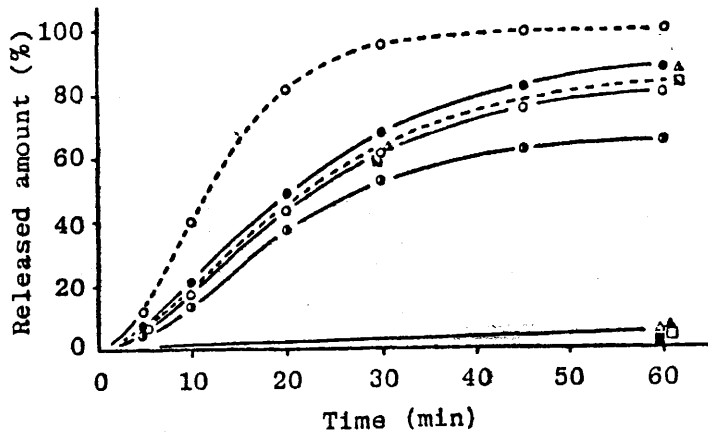


Fig. 5. Release of Chlorpromazine from Various Suppositories and Aqueous Solution

Aqueous solution of chlorpromazine ascorbate	
Formula 7	Formula 1
Formula 8	Formula 2
Formula 9	Formula 3
Formula 5	Formula 4
Formula 12	

Results were obtained using the release apparatus in Fig. 4.

収によりその濃度が減少すると、分泌液—基剤間の分配平衡がずれて、基剤中に trap されていた CPZ が再び溶出することが考えられる。このことから Fig. 3 における CPZ の血中濃度の持続する傾向を説明することができる。

結論

CPZ の血中動態を検討する目的で、HPLC による血漿中 CPZ および CPZSO の分離定量分析法を確立した。

また、本定量法により、各種の CPZ 塩の坐剤について、ラットを使用してその直腸吸収性を比較検討した。その結果、塩の水溶性の上昇とともに吸収も増加し、最も水溶性が高く、溶解速度も速い ascorbate の吸収が最も優れていた。Ascorbate は速やかに吸収され、bioavailability も高く血中濃度も持続的であるため鎮吐剤のように速効性の要求される製剤には好ましいものと思われる。しかし動物実験の結果から、臨床への応用を評価するには、種差の問題を含めて、安全性、有効性の検討が必要である。

さらに ascorbate 坐剤を用いて、坐剤中主薬配合率の影響を検討したところ、配合率の低下とともに、顕著な bioavailability の低下が認められた。これは放出試験の結果より、坐剤から直腸分泌液中に溶出した主薬が基剤中に再び分配するためであることが明らかとなった。さらに、油性基剤を使用することにより CPZ の血中濃度を長時間持続させることが可能であることがわかった。したがって、

この様な（主薬—基剤）間の物理化学的性質の検討は、製剤設計を行なう上で重要な因子である。

引用文献

- 1) P. K. Pfeiffer, Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., 3, 125 (1975) [C. A., 84, 140665e (1976)].
- 2) S. H. Curry, Anal. Chem., 40, 1251 (1968); G. Kbrahim, S. Andryauskkas, M. L. Bastos, J. Chromato., 180, 107 (1975); G. W. Christoph, D. W. Schmidt, J. M. Daris, D. S. Janowdky, Clin. Chim. Acta, 38, 265 (1972); R. Whelpton, S. H. Curry, J. Pharm. Pharmacol., 27, 270 (1975).
- 3) M. A. Mahju, R. D. Maickel, Biochem. Pharm., 18, 2701 (1969); P. Turano, W. J. Turner, J. Chromato., 64, 347 (1972).
- 4) S. G. Dahl, S. Jacobseu, J. Pharm. Sci., 65, 1329 (1976).
- 5) P. N. Kaul, L. R. Whitfiele, M. L. Clark, J. Pharm. Sci., 65, 689 (1976).
- 6) A. L. Weiss, B. J. Sciarrone, J. Pharm. Sci., 58, 980 (1969); W. H. Thomas, R. McCormack, J. Pharm. Pharmac., 23, 490 (1971).

論文の審査結果の要旨

塩基性薬物の直腸吸収について検討する目的でモデル化合物としてクロルプロマジンについて研究した。生体内動態を知る目的で高速液体クロマトグラフィーによる方法を確立した。ついで、ラットにおける直腸吸収に関与する因子について検討した。特にクロルプロマジン・アスコルビン酸塩の坐剤としての有用性について検討した。これらの知見は薬剤学領域において注目すべき成果を得たものと言うことができる。