The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	吸収促進剤によるInsulinの直腸吸収に関する薬剤学的研究
Author(s)	金, 淳二
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33865
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

【1】

氏名・（本籍）	金（きん）　淳（じゅん）　二（じ）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	第　6432　号
学位授与の日付	昭和59年3月24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	**吸収促進剤によるInsulin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　青沼　繁

論文内容の要旨

本研究は，insulinの注射投与に代わる直腸投与に注目し，難吸収性水溶性薬物の直腸吸収を促進する非界面活性剤であるアミノ酸のenamineを用い，insulinの直腸吸収を試みた。さらに実用できうるinsulin直腸投与製剤の設計を目的に基礎的な製剤的検討を行なった。また，その促進作用機構についても検討した。また，enamine以外に新たにglycerol誘導体を合成し，insulinに対する新しい吸収促進剤を検討した。

アミノ酸のenaminesを用いて，insulinの直腸吸収を家兎および犬において検討した所，insulinの直腸からの吸収を有意に促進した。アミノ酸のenaminesの内，insulinの直腸吸収促進作用と安全性の点でsodium phenylalnine ethylacetoacetate（Phe－EtAA Na）が選ばれた。ちなみに，Phe－EtAA NaのラットにおけるLD_{50}（i．v.）は，約1,500 mg／kgであった。一方Phe－EtAA Naより強いinsulinの直腸吸収促進作用を持つか，同程度の強さのsodium phenylglycine diethylmethylenemalonateやsodium phenylglycine ethylacetoacetateは，LD_{50}（i．v.）が，500 mg／kgと750 mg／kgであった。

次に，製剤修飾によるinsulin坐剤の開発を行なった。安全性の高いPhe－EtAA Naを用い，以下の実験を行なった。最初にinsulinの基剤からの溶出を検討した結果，insulinを配合した基剤からのinsulinの溶出は，ほとんど見られなかった。そこで，insulinを水溶液として調製し配合した基剤からの溶出は，先に述べた結果と比べ，顕著に改善されていた。この事はinsulinの溶出が，insulinの直腸吸収において重要な因子であることが分った。次に実際に各直腸投与製剤を動物において検討した所，直腸

内でのmicroenemaの拡散を防ぐ，しいてはPhe－EtAA Naの希釈を防ぐgelatin microenemaがinsulinが水溶液になっていることなどより，insulinの直腸吸収において蒸留水microenema やtriglyceride坐剤（結晶insulin配合）の結果と比べ著明に改善されていた。

しかし，前述した各直腸投与製剤は，insulinの吸収が一過性で短時間で終了するため，実用できるinsulinのbioavailabilityに達していない。そこでinsulinを水溶液に調製してinsulinの吸収を改善したにも拘わらず，insulinの吸収が短時間であったのは，insulin側の問題でなく，Phe－EtAA Na側にあると考え，Phe－EtAA Naの直腸内動態をラットin situ loop法を用い，検討した結果Phe－EtAA Naは，5分以内で90％以上が消失しており，insulinの吸収が短時間であることが示された。そこで，この問題を解消するため，Phe－EtAA Naを通常投与以外に新たに追加投与することにより，Phe－EtAA Naを作用の持続を計った結果，insulinの直腸吸収がPhe－EtAA Naの追加投与で新たに起こり，insulinの吸収の持続が認められた。そして，この方法を用いて糖尿病動物において実用できるかどうか検討を行なった。前臨床段階でよく用いられている糖尿病モデルである膵摘犬を使い，上記のPhe－EtAA Naを追加投与する方法で，insulinの直腸投与及び血糖値の降下を検討した結果、正常犬の場合と同様，insulinの吸収持続が認められ高い値を示していた血糖値もinsulin坐剤一回投与時に比べ，著明に降下させ，正常値域まで制御していた。（最高血中濃度：91.5±9.0μU／mℓ，血糖値：投与前500mg／dℓ，3時間値150mg／dℓ）そして，その時の筋注に対するbioavailabilityは，約35％であり，一回投与時の約3倍の改善を認めた。

次に，enamineによるinsulinの直腸吸収促進機構について検討した。従来の非界面活性吸収促進剤であるEDTAやクエン酸は，膜構成に重要な因子であるCaがキレート作用により細胞内から除去される結果，薬物の透過性を増大すると考えられている。この事よりenamineとCaとの結合能を測定した結果，EDTAなどと同程度の結合能を持っていることを認め，その結合能の強さに比例してinsulinに対する吸収促進作用も強いことを認めたが，Caの添加実験により，EDTAの様に100％抑制されないことから，enamineの吸収促進作用は，Caとの結合が重要な因子であるが，それだけの因子ではない事を示唆した。この差違については，EDTAが水溶性キレート剤であるのに対して，enamineが脂溶性キレート剤である事から生じていると思われる。つまり過去の実験で報告されているenamineは，膜を透過する際に作用を発現す（もちろんEDTAの様に表在Caとも結合する）ことなどから，細胞内Caとの相互作用をもつことが，Ca添加で100％抑制されない原因だと考えられる。さらにenamineのCa塩（膜の透過性が変らない）が吸収促進作用を持たない事実もその考えを支持している。

次に，enamine以外のinsulinの直腸吸収を促進する化合物として，新たにglycerol誘導体を合成し，検討した。この化合物は，acetoacetateエステルであり，insulinに対して直腸吸収を促進したのは，glyceryl 1,3－diacetoacetateと1,2－isopropylideneglyceryl 3－acetoacetateであった。その作用は，enamineと比べ特効性で，insulinの最高血中時間は，1時間目であり，血糖値の降下作用時間は約4時間であった。

Glycerol誘導体のinsulin吸収促進作用は，enamineと同様Caとの相互作用が重要な因子であることを認めた。しかしglycerol誘導体の有用性を示唆したが，精製の困難さや経費の面で実用化には困難で

あると思われる。

以上，結論として1）種々アミノ酸のenamine誘導体は，insulinの直腸吸収を有意に促進した。2）全てのenamineの内，安全性やinsulinの直腸吸収促進作用の点で，Phe－EtAA Naが選ばれた。3）Insulinを水溶液にして配合した坐剤からのinsulinの溶出は，結晶insulinを配合した時の溶出よりも著明に改善された。4）Phe－EtAA Naの追加投与によりinsulinの直腸からの吸収時間が持続し，bioavailabilityが約3倍改善された。5）この改善されたbioavailabilityの結果は，再現性が良く，insulinの直腸投与製剤が実用化できる可能性がある。6）Enamineの吸収促進作用においてCaとの結合が重要な因子である。7）他の吸収促進剤を検討したglycerol誘導体は，特効性のinsulin吸収促進作用を持っていた。そしてこの促進作用もCaとの相互作用が重要な因子であることを認めた。

論文の審査結果の要旨

Insulinは重症糖尿病の治療に不可欠のホルモンである。その投与は注射による以外の投与経路はない。いわゆるself－medicationが可能な投与経路として坐剤による直腸投与が注目されている。Insulinは単独では直腸から全く吸収されないが，これを適当なadjuvantと共に投与すると吸収されることが分っている。アミノ酸エナミン及びグリセリンエステル類の効果について検討し，更に製剤的要因について検討している。本研究は薬剤学領域において高く評価されるものである。