The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	高分子医薬品の粘膜吸収に及ぼすPolyacrylic Acid Gelの影響に関する研究
Author(s)	森本, 一洋
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34812
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

【7】

氏名・（本籍）	森（もり） 本（もと） 一（かず） 洋（ひろ）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	第　6561　号
学位授与の日付	昭和59年6月27日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**高分子医薬品の粘膜吸収に及ぼすPolyacrylic Acid Gelの影響に関する研究**
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

（序）

高分子医薬品，特にペプタイドホルモンは消化管からの吸収が困難とされ，また消化管内での蛋白分解酵素により分解されるために経口投与では有効に薬理効果を発揮できず，注射剤としてのみ投与されている。これらの医薬品による治療を必要とする患者にとって注射による投与は筋短縮症等多くの障害を伴ない，また通院等が問題となる。

注射に代わる全身効果を指向した投与部位の一つとして，直腸があげられる。直腸投与は初回通過効果を一部分回避することができる。初回通過効果を回避できるその他の投与部位として口腔，鼻腔，肺および膣についても多くの研究がなされている。

本研究はinsulin及びcalcitoninをpolyacrylic acid gelに配合し，bioavailabilityを改善し，非注射投与法を確立することを目的とした。さらに，直腸からのinsulin及びcalcitoninのpolyacrylic acid gelによる吸収促進効果について検討した。また膣及び鼻についても同様の検討を加えた。

Ⅰ．Polyacrylic Acid Gelの粘度特性

Polyacrylic acid gelの粘度をコーンプレート型回転粘度計で測定した。Polyacrylic acid gel は非ニュートン性の流動を示した。またpolyacrylic acid gelはpolyacrylic acid の濃度の増加に伴ない粘度が高くなり，pH（4.0～11）及び温度（10～45°）が変化しても，その粘性特性は余り変化しない優れた半固型製剤の基剤になることが示唆された。

Ⅱ．InsulinのPolyacrylic Acid Gelによる直腸吸収

Insulinの直腸吸収に対するpolyacrylic acid gelの影響について検討した。

Polyacrylic acidの濃度，すなわち粘度の異なるgel（0.1及び1％ W/V，pH 6.5）を基剤とするin-

sulin microenemaをalloxan糖尿病ラットの直腸に投与した。0.1％W/V gelでは5IU／kgのinsulinの投与量で投与後30分に約30％血糖低下効果が認められ，1時間から2時間目においても，その効果は持続した。1％W/V gelでは30分目に血糖低下効果は認められず，1時間においてはじめて認められたが，その効果は0.1％W/V gelに比べ小さかった。

pHの異なる（pH 4.5，5.0，6.5及び8.0）polyacrylic acid gelによるinsulinの直腸吸収を検討したところ，alloxan糖尿病ラットで血糖低下効果はどのpHのgelにおいても良好でありpHの間に有意差は認められなかった。

なお，CMC水溶液（0.1％W/V）を基剤とするinsulin gelをalloxan糖尿病ラットに投与した場合，5IU／kgの投与量では血糖低下効果は認められなかった。またinsulinを含まないpolyacrylic acid gel（0.1％，pH 6.5）のみの直腸投与では血糖値はわずかに上昇した。

以上，polyacrylic acid gelはinsulinの直腸からの吸収を促進させることが明らかとなった。

Ⅲ．CalcitoninのPolyacrylic Acid Gelによる直腸吸収

Calcitoninはアミノ酸32個よりなるポリペプタイドであり，血中Ca低下作用を有し，注射剤としてCa代謝異常の疾患である高Ca血症等の治療に用いられている。

本研究では半合成のcalcitonin誘導体である〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitonin（分子量約3,400）を使用した。〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitoninの直腸投与は4週齢の幼若ラットを使用しcalcitoninの吸収評価はその薬理効果である血漿Ca低下効果の測定により行った。

pHの異なる（pH 5.5，6.5，7.5及び8.5）polyacrylic acid gelで〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitonin（投与量1u／kg）をラットの直腸に投与したところ，calcitoninの吸収はgelが酸性に傾くほど促進された。それぞれの最大血漿Ca低下効果はpH 8.5のgelを除いて投与後30分に認められ，以後緩やかに投与前のCa値に戻った。

Polyacrylic acid gel（pH 5.5）の濃度の異なるgelで〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitoninを直腸投与したところ，polyacrylic acidの0.01，0.05，0.1％W/Vでは濃度依存的にその吸収促進効果は上昇したが，1％W/Vでは僅かの血漿Ca低下しか得られなかった。

比較のために，生理食塩水及びWitepsol H－15で〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitoninを直腸投与したところ，その吸収はほとんど認められなかった。

以上，polyacrylic acid gelがcalcitoninの直腸からの吸収を促進することがわかったが，polyacrylic acid gelによる直腸投与では注射と比較すると，同等の血漿Ca低下効果を得るために約35倍の投与量を必要とした。

Ⅳ．直腸以外の投与部位へのpolyacrylic acid gelの適応

鼻及び膣粘膜でもpolyacrylic acid gelがinsulinまたはcalcitoninの吸収を促進させるか否かについて検討した。

Insulinについては膣及び鼻粘膜で，calcitoninについては膣粘膜でpolyacrylic acid gelが吸収を促進させることが明らかとなった。

Ⅴ．Polyacrylic Acid gelによる吸収促進機構

直腸での水の移動に対するpolyacrylic acid gelの影響について検討したところ，gelは直腸での水の吸収を高めていることが認められた。またpolyacrylic acid gelで直腸粘膜への作用を光学顕微鏡で調べたところ，gelは直腸上皮への障害を示さないことが明らかとなった。

以上polyacrylic acid gelの吸収促進効果は水の移動が一因となっていると考えられる。

（結　　論）

1. Polyacrylic acid gel microenemaはinsulin及び〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitoninの直腸からの吸収を促進することがわかった。
2. Insulinのpolyacrylic acid gelにより吸収促進効果は1％ W/V より0.1％ W/V のpolyacrylic acidの濃度でより大きな効果を示し，またその効果はpolyacrylic acid gelのpHには依存しなかった。
3. 〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitoninのpolyacrylic acid gelによる吸収促進効果はpolyacrylic acidの0.01～0.1％ W/V の濃度範囲で濃度依存性を示し，0.1％ W/V で最大の効果を示した。
   またmicroenemaの浸透圧が影響することがわかった。
4. Polyacrylic acid gelによる吸収促進効果はinsulinまたは〔$Asu^{1,7}$〕－eel calcitninの鼻および膣粘膜からの吸収に対しても有効であることがわかった。
5. Polyacrylic acid gelによる吸収促進効果は水の吸収の増加によるところが大きいことがわかった。

論文の審査結果の要旨

多くの高分子ペプタイドホルモンが医薬品として世に送り出されている。その多くは注射剤として投与されているが，注射にともなう欠点が問題となって来ている。この問題を解決するために，直腸投与に関する研究が盛んに行われてきている。本研究は，インスリンおよびカルシトニンの直腸吸収に対する水性ゲル基剤について研究したものである。さらにその吸収促進機構についても検討している。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。