

カプセル製剤化したバナジウム錯体の吸収改善

畚 野 純, 安 井 裕 之, 桜 井 弘

(京都薬科大学・代謝分析学教室*)

Improvement of absorption of vanadyl complexes with enteric coated capsules

Jun FUGONO, Hiroyuki YASUI, Hiromu SAKURAI

Dep. of Analytical and Bioinorganic Chemistry, Kyoto Pharmaceutical Univ.

Patients with diabetes mellitus are increasing in the world. Recently, we have reported that vanadyl ion and its complexes normalize the blood glucose levels of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. When they will be used clinically in the future, it is indispensable to understand the pharmacokinetic behavior of vanadyl compounds. Therefore, we examined the features of vanadyl states in the blood of healthy rats after oral or intraileal administration of three vanadyl compounds (VS, VO(pic)₂ and VO(6mpa)₂) by using electron spin resonance, and found that vanadyl compounds are mainly absorbed from the ileum. On the basis of the results, we attempted to use the enteric coated capsule containing VO(6mpa)₂. Bioavailability of VO(6mpa)₂ was improved by the capsulation, and high vanadyl concentrations in the blood were kept continuously. In conclusion, enteric coated capsulation of vanadyl complexes is a useful method to treat diabetes mellitus.

糖尿病は高血糖を主徴とする疾患であり、その患者数は年々増加傾向にある¹⁾。糖尿病はインスリン依存型糖尿病（1型, IDDM）とインスリン非依存型糖尿病（2型, NIDDM）に主に分類される。そのうち前者は膵臓のランゲルハンス島B細胞より分泌されるインスリンの絶対的不足が原因であり、インスリンを筋肉注射する治療法のみが用いられている。しかしこの方法は、患者に対して苦痛を与えるため、経口投与可能な1型糖尿病治療薬が切望されている。そこで、インスリン様作用をもつことが発見された微量金属バナジウムに着目し、我々の研究室では種々の錯体を合成しそれらを評価してきた²⁾⁻⁴⁾。最近では、バナジウムイオンを糖尿病患者に投薬する臨床試験も開始され、その結果が報告されている⁵⁾⁻¹¹⁾。今後バナジウム錯体を臨床応用するためには消化管からの吸収動態を評価する必要がある。そこで、イオン型の硫酸バナジウム (VS) と、錯体型のバナジルピコリン酸錯体 (VO(pic)₂)²⁾およびバナジル6-メチルピコリン酸錯体 (VO(6mpa)₂)³⁾を用いて、それらの消化管からの吸収動態をバナジル種 (+4価バナジウム) にもとづくESR信号を用いて評価することとした。それらの結果にもとづいて腸溶性カプセル投与後の血中動態についても検討し、カプセル化が薬効改善につながるかどうかを評価することとした。

実験方法

1. 消化管吸収性の評価

12時間絶食下, Wistar系雄性ラット (8週齢, 240-250g) にVS, VO(pic)₂またはVO(6mpa)₂をバナジウムとして10 mg/kg体重の用量で経口的にまたは小腸下部より単回投与した。投与後, 経時的に血液 (50 μL) を採取し, それらのESRスペクトルを室温で測定した。バナジル種の血中濃度は, ラットの新鮮血を用いて作成した絶対検量線より定量

*所在地: 京都市山科区御陵中内町5 (〒607-8414)

した。得られた血中濃度推移はモーメント解析に基づく薬物速度論により評価した¹²⁾。なお、バイオアベイラビリティー (Fa) は静脈内投与後のCL_{tot} (全身クリアランス) を用いて算出した¹³⁾。

2. 腸溶性カプセルを用いた吸収性の改善

ラット用ミニゼラチンカプセル内にVO(6mpa)₂をバナジウムとして10 mg/kg 体重の用量となるように封入した。次に、腸溶性コーティング基剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) を用いて、ミニゼラチンカプセルを腸溶性化した。そのカプセルを生理食塩水1 mLとともにラットに経口投与し、1の実験と同様に吸収動態を評価した。

結果と考察

VS, VO(pic)₂またはVO(6mpa)₂をバナジウムとして10 mg/kg 体重の割合で単回経口投与後のバナジル種の血中濃度推移をFig. 1aに示した。VSを投与したラットの血中濃度推移には2つの吸収極大が見出されたが、VO(pic)₂やVO(6mpa)₂投与群ではそれらが消失していく傾向が見られた。また、化合物の脂溶性が高くなるにつれて最高血中濃度が大きくなることが分かった。VSは2段階で吸収されるが、錯体型は脂溶性が高いため2段階の吸収が併合した形をとったと考えた。24時間のFaはVO(6mpa)₂の場合9.8%となり、VSおよびVO(pic)₂より2倍程度高い値を示した (data not shown)。

次に、3化合物をバナジウムとして10 mg/kg 体重の割合で第2段階目の吸収部位と推定される小腸下部より単回投与し、血中濃度推移を検討した (Fig. 1b)。どの血中濃度推移においても、1つの吸収極大のみが観測された。最大血中濃度に到達する時間T_{max}は、VSでは1.5 hr, VO(pic)₂およびVO(6mpa)₂では4-5 hrとなった。直接小腸内に錯体型のバナジル化合物を投与した場合、脂溶性が高いため一挙に吸収されることが分かった。それに対してイオン型は、血中への吸収速度より血中からの消失速度の方が速いため、持続的な血中濃度推移を示すと考えた。24時間のFaは経口投与の場合と同様、VO(6mpa)₂がVSおよびVO(pic)₂に比べて1.5倍高くなった。

VO(6mpa)₂を経口投与または小腸下部に投与した後24時間のFaを比較すると、それぞれ9.8%および17.6%となった。したがって、VO(6mpa)₂の吸収を増加させるためには、小腸下部まで錯体型のまま存在させ、そこで錯体を放出させる製剤化、つまり腸溶性製剤を用いる方法が有効であると示唆された。

以上の結果にもとづいて、腸溶性基剤であるHPMCPでコーティングしたカプセル内に封入する化合物にはVO(6mpa)₂を選ぶこととした。VO(6mpa)₂を経口的に投与した後の血中濃度推移を測定し (Fig. 2), 薬物動態パラメー

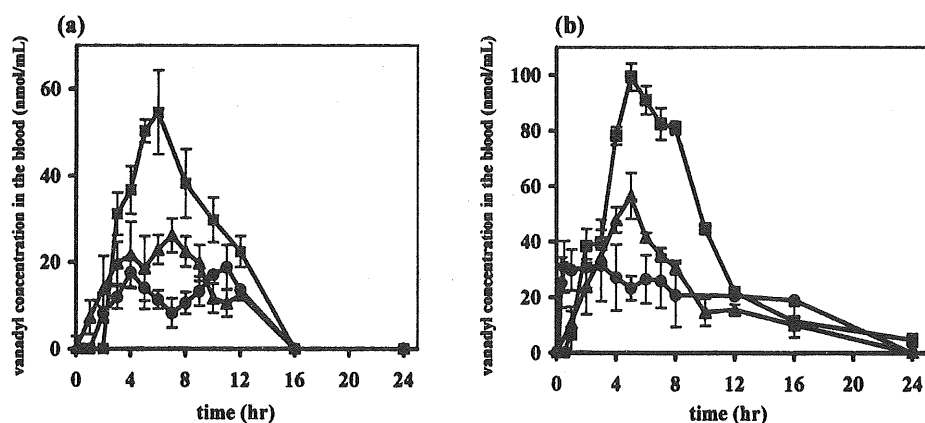


Fig. 1 Time courses of vanadyl concentrations in the blood after oral (a) or intraileal (b) administration. Rats were given VS (●), VO(pic)₂ (▲) or VO(6mpa)₂ (■) at a dose of 10 mg vanadium / kg body weight of rats. Each symbol represents the mean $\pm$ S.D. (n=3 or 4 rats).

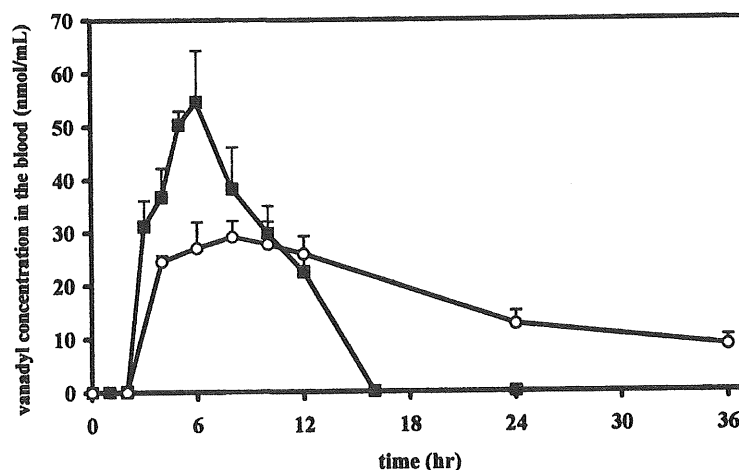


Fig. 2 Time courses of vanadyl concentrations in the blood after oral administration. Rats were given VO (6mpa)₂ in the form of the solution (■) or HPMCP coated capsule (○) at a dose of 10 mg vanadium/kg body weight of rats. Each symbol represents the mean ± S.D. (n=3 or 4 rats).

タを算出し Table 1 に示した。腸溶性カプセル投与の場合最高血中濃度 $C_{\max}$ は 31.4 ± 1.0 nmol/mL となり、溶液投与の場合 (54.7 ± 6.6 nmol/mL) より低い値となった。しかし、投与後 24 時間までの平均滞留時間 MRT (溶液投与: 7.60 ± 0.20 hr, 腸溶性カプセル投与: 11.23 ± 0.11 hr) および $T_{\max}$ (溶液投与: 5.50 ± 0.58 hr, 腸溶性カプセル投与: 7.33 ± 1.15 hr) は、腸溶性製剤化することにより延長した。これは、カプセルが十二指腸以降において崩壊し小腸で溶解する時、錯体型がイオン型よりも時間を要することにより吸収が遅れたことによると考えた。24 時間の Fa を比較すると、溶液投与 (9.8%) よりカプセル投与 (12.6%) のほうが 1.3 倍程度高い値となった。

以上の結果より、バナジル錯体の腸溶性カプセル化は、吸収性および血中濃度の持続性の両面から有効な方法であると示唆された。

Table 1. Metallokinetic parameters of absorption processes of VO(6mpa)₂ in each administration form

Form of Administration	AUC (nmol · hr/mL)	$C_{\max}$ (nmol/mL)	MRT (hr)	$T_{\max}$ (hr)	Fa (%)
solution	388 ± 52	54.7 ± 6.6	7.60 ± 0.20	5.50 ± 0.58	9.8
HPMCP capsule (solid)	497 ± 49	31.4 ± 1.0	11.23 ± 0.11	7.33 ± 1.15	12.6

Data are shown as the mean values ± S. D. for 3 or 4 rats.

Significant level: * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

CL values (49.5 mL/hr/kg of VO(6mpa)₂) were estimated after intravenous administration.

引用文献

- 1) 津田謹輔, 清野 裕 (1998) 生活習慣病としての糖尿病—食事との関連性, 糖尿病 41: 959 - 962.
- 2) Sakurai, H., Fujii, K., Watanabe, H., and Tamura, H. (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 214: 1095 - 1101.
- 3) Fujimoto, S., Fujii, K., Yasui, H., Matsushita, R., Takada, J., and Sakurai, H. (1997) *J. Clin. Biochem. Nutr.* 23: 113 - 129

- 4) Takino, T., Yasui, H., Yoshitake, Y., Matsushita, R., Takada, J., and Sakurai, H. (2001) *J. Biol. Inorg. Chem.* 6: 133 – 142.
- 5) Cohen, N., Halberstam, M., Shilimovich, P., Chang, C.J., Shamoon, H., and Rossetti, L. (1995) *Am. Soc. Clin. Invest.* 95: 2501 – 2509.
- 6) Goldfine, A.B., Simonson, D.C., Folli, F., Patti, M.E., and Kahn, C.R. (1995) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80: 3311 – 3320.
- 7) Goldfine, A.B., Simonson, D.C., Folli, F., Patti, M.E., and Kahn, C.R. (1995) *Mol. Cell Biochem.* 153: 217 – 231.
- 8) Halberstam, M., Cohen, N., Shlimovitch, P., Rossertti, L., and Shamoon, H. (1996) *Diabetes.* 45: 659 – 666.
- 9) Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., van Rossum, G.D.V., and Turco, S. (1996) *Metabolism.* 45: 1130 – 1135.
- 10) Goldfine, A.B., Patti, M.E., Zuberi, L., Goldstein, B.J., LeBlanc, R., Landaker, E.J., Jiang, Z.Y., Willsky, G.R., and Kahn, C.R. (2000) *Metabolism.* 49: 400 – 410.
- 11) Cusi, K., Cukier, S., DeFronzo, R.A., Torres, M., Puchulu, F.M., and Redondo, J.C.P. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1410 – 1417.
- 12) Yamaoka, K., Nakagawa, T., and Uno, T. (1978) *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 6: 547 – 558.
- 13) Fugono, J., Yasui, H., and Sakurai, H. (2001) *J. Pharm. Pharmacol.* 53 : 1247 – 1255.