

氏名	中 村 彰 夫 なか むら あき お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 108 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 1 月 23 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	懸濁剤の凍結凝結に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 瀬崎 仁 教授 岡田寿太郎 教授 中垣正幸

論 文 内 容 の 要 旨

近年、血中濃度の上昇とその持続化を目的として懸濁剤分散質の極端な微細化とそれを高濃度に配合することが行なわれるようになった。しかしこのような高濃度微粒子ゾルの製剤化には低温での分散質の「凍結凝結」の問題が重大な障害となって現われた。この現象は従来の低濃度、粗粒子ゾルにおいてはほとんど経験されなかったことであり、ゾルの凍結後微粒子が凝結し、解凍後振盪しても元の分散状態に戻らず懸濁剤は均一性を欠き、所期の薬効が期待出来ないのみならず通針性がそなわれ、製剤としての機能を失うという問題が発生した。このようなゾルの凍結現象は冬期寒冷地方での輸送および保管においては避け難いことであり、したがってこの現象を解明し、これを防止することは製剤学的に重要な問題であり、特に高濃度微粒子ゾルの開発には不可欠の課題である。にもかかわらずこの方面の研究はこれまでほとんど行なわれていなかった。

著者は高濃度微粒子ゾルの凍結現象をクロラムフェニコール、スルファジメトキシム、プレドニゾロンアセテート、トリアムシノロンアセトニドをはじめとする各種の懸濁剤を用いて研究し、その発生とこれに関与する諸要因およびメカニズムを明らかにすると共に凍結凝結の防止法に関して新知見を得ることができた。

I 懸濁剤凍結凝結の発生条件と諸要因

はじめに、凍結凝結を現象論的に考察し、その発生条件とこれに関与する諸要因を明らかにした。

凍結凝結は粒子の物性に無関係に微粒子ゾル全般に生じる現象であり、凝結は凍結時に発生すること、さらに分散質が小さくなるにしたがい、また高濃度になるにしたがって顕著に発生することを明らかにした。また凍結速度の影響が大きく、凍結曲線上に plateau が存在するかどうか凝結の発生を左右することおよび凝結形成の主因は、分散質が微粒子であることそれ自体にあることを明らかにした。

II 凍結凝結のメカニズム

次に著者は凍結凝結のメカニズムを解明し、粒子径の小さいゾルに凝結が生じ易い理由を明らかにした。

ゾル凍結時、氷晶の成長が大きいものほど凝結は顕著であり、氷晶の成長は凍結速度に左右され凍結曲線上に plateau が存在するかどうかにかかっている。

ゾル粒子を凝結が形成されるような距離にまで移動せしめる原動力は氷晶の成長により粒子を押しやる力いわば push force であり、粒子は氷晶が成長するにつれ、この push force により氷晶のすき間に集められる。さらに凍結が進むにつれ、粒子集合体より脱水が起こり、粒子は不安定な状態となる。この状態で圧密化され互に接近せしめられた粒子はここで Van der Waals 力により凝結粒を形成するのである。

さらに凝結粒の強度を理論的に考察し、大粒子ゾルでは凝結が生じても強度が小さいために凝結粒として残り難いこと、粒子間ポテンシャルエネルギーについても大粒子では小粒子に比して energy barrier が非常に大きいため粒子が接近し難く、大粒子ゾルに凝結が生じ難いことなどを示した。

III 凍結凝結を抑制する方法

ついで著者は、凍結凝結の防止法について研究し、有効な防止法を見出すとともにそのメカニズムをも解明した。

(1) ゾルに親水性物質を添加して不凍水を保持せしめることにより凝結を防止できる。

また、次の条件、すなわち、(A) 不凍水が多いこと、(B) 凍結曲線上の plateau が短かいこと、(C) 生成する氷晶が小さいこと・などはいずれも凝結を防止出来るものであるが、これらの凝結防止のメカニズムは根本的には同一であり、氷晶の成長を抑制することにより氷晶成長の push force に基づくゾル粒子の移動が抑制され、これにともなって凝結が防止されることを明らかにした。また、粒子径の大きいゾルでは同一濃度の小粒子のゾルに比して凍結時の粒子間距離が非常に大きいため、Van der Waals 力が作用し難く、凝結が発生し難いことを示した。

(2) ゾルにゼラチンを添加して凍結前にゲル構造を形成せしめることにより凝結を防止できる。これはゲル構造により氷晶の成長が抑制されるとともに粒子が分散状態のまま固定され凍結されるからである。

同様にゾルに高分子物質を添加してネットワークを形成せしめることにより凝結を防止できる。分散媒の粘度が 30 cps 以上になるように高分子物質を添加すると有効である。

(3) ゾル分散媒を共晶濃度に調製することにより凝結を防止できる。これは共晶濃度では生成する氷晶が非常に小さいために、氷晶の成長に基づく粒子の移動がなく凝結も発生しないからである。

このように一見異なる各種の凍結凝結防止法も、氷晶の成長抑制という概念で矛盾なく説明することができた。

IV 製剤学的改善

以上の研究成果より高濃度微粒子ゾルの凍結凝結防止法として次のような方法を確立した。

- (1) 親水性物質の添加。
- (2) ゼラチン等のゲル形成物質の添加。
- (3) 高分子物質を添加してゾルにネットワークを形成せしめる。
- (4) 分散媒の濃度を共晶濃度に調製し、凍結時に共晶を形成せしめる。

以上、著者は懸濁剤特に高濃度微粒子ゾルの凍結凝結について研究を進め、その発生条件とメカニズム

を明らかにし、さらにその防止法を確立し、高濃度微粒子ゾルの製剤化に対し寄与をなし得たものと考え
る。

論文審査の結果の要旨

難水溶性医薬品の投与剤型として高濃度微粒子懸濁剤（ゾル）が注目を集めており、臨床的にもすぐれた製剤の出現が望まれている。

著者はゾルの製剤化に際し、従来の比較的希薄な水性懸濁剤では認められなかった問題として、低温での分散質の凍結凝結現象をとりあげ研究を行なった。

その結果、凍結凝結が粒子の物性に無関係に、微粒子ゾル全般に発生し、凝結の形成が、粒子が微粒子であること自体に由来することを明らかにした。また、凍結凝結の機構についても検討を加え、凍結速度と凝結との関係、特に、氷晶の役割が重要であることを示した。さらに、凍結凝結の発生条件と機構の立場からゾルの凍結凝結を防止する製剤学的手法を検討し、不凍水の保持、ネットワークの形成、共晶形成などの有用な方法を確立した。

懸濁剤特に高濃度微粒子懸濁剤の凍結凝結の発生の条件およびその機構を明らかにし有効な防止法を確立し得たことは、薬剤学上寄与するところ大と考える。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。