

氏 名	高 橋 省 二 たか はし しょう じ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 123 号
学位授与の日付	昭 和 49 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	ビニルモノマー重合法による色素およびコーティング剤の 改良に関する薬剤学的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 瀬 崎 仁 教 授 中 垣 正 幸 教 授 宇 野 豊 三

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品はその投与目的、投与方法に応じなんらかの製剤として使用されるが、この製剤は安全性と共に安定性と十分な薬効の発現が要求される。これらの要求をみたした優れた製剤を作るため製剤化に際しては各種の製剤助剤が用いられているが、それらもまた十分な安全性を有し、主薬の薬効発現を助けるものでなければならない。固型製剤の助剤として用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤にはほぼ満足すべきものが得られているが色素、コーティング剤に関してはなお多くの問題点があるといわれている。著者はこれらの観点から製剤助剤として繁用される色素とコーティング剤の高分子化による改良をとりあげ、薬剤学的立場から検討を加えた。

著者はビニル重合法により得られる高分子化合物が消化管内で解重合せずそのまま糞中に排泄されるために安全性が高く、しかも重合条件を制御することによって製剤助剤として優れた性質を有する誘導体を得やすい利点があることに着目し、これを色素および各種のコーティング剤に応用して製剤の品質の向上をはかり、所期の目的を達することが出来た。

(1) 色素の高分子誘導体

色素は製剤の識別と商品価値の向上のために用いられるが、近年その安全性が問題となり大部分が使用禁止となって安全な食用色素の開発が切望されている。著者はアゾ系、アントラキノ系、トリフェニルメタン系、ローダミン系の各色素に重合性ビニル基を一ヶ結合させて重合する方法により高分子色素を合成した。これら高分子色素はマウスに投与可能最大量を経口投与しても死亡例は認められず、繁用されているモノマー色素と明らかな差を示した。たとえば赤色色素の一種 4-メタアクリロイルアミノローダミンをマウスに経口投与した場合 LD_{50} が雄 331 mg/kg、雌 361 mg/kg であるのに対し、その重合体は雄雌とも経口投与可能最大量の 9000 mg/kg 以上であった。しかもモノマー色素の場合には外観、内臓、尿、糞などが顕著な赤色を呈するが、その高分子誘導体の場合には糞のみが着色し、消化器系を介して吸収されない事を確認した。またその他の物性においても、高分子化により一般に耐熱性、耐光性、耐薬品

性、耐移行性、耐溶剤性などが顕著に改善された。

(2) プロテクティブコーティング剤

コーティング剤は製剤の安定性向上と体内吸収性の調整のために用いられるが、生物薬剤学の進歩と共に各薬品に応じた体内放出性が要求されるようになって来た。しかし従来のコーティング剤は天然高分子あるいは合成高分子化合物を修飾する方法により得られた誘導体が大部分であって、安定性、体内放出性などなお改良すべき点が少くない。

プロテクティブコーティング剤は製剤化工程中およびその後の主薬の保護を目的として用いられるが、生体内に投与された場合には出来るだけすみやかに溶解し、薬効発現を助けることが要求される。そこで経口投与後直ちに溶解するタイプのものでまずビニルピリジン類を用いて胃溶性コーティング剤を合成した。これらの胃溶性コーティング剤は胃液の酸性で溶解し、内容薬剤を放出するものであるが無酸症者の場合には溶解しない事が考えられた。そこでさらに確実な体内放出性を有するものとして胃腸両溶性コーティング剤について検討を加え塩基性成分にビニルピリジン類、酸成分にアクリル酸類、中性成分にその他のビニル化合物を用いて三成分共重合体を合成した。これらは中性付近の pH では水に不溶で保護作用を示すと共に胃液の酸性および腸液のアルカリ性によって溶解するので、万一胃で溶解しなくても腸では確実に薬品を放出するものと期待せられた。この体内溶解性を確認するため代表的な胃溶性および胃腸両溶性コーティング剤を用いてリボフラビン錠をコーティングし、人体に経口投与して尿中排泄量を測定した。胃溶性コーティング剤を用いた場合には裸錠を投与した場合の約70%を排泄したに過ぎなかったが胃腸両溶性コーティング剤を用いた場合は裸錠とほぼ同程度が排泄され体内での溶解性が優れている事が確認した。以上はいずれも pH による溶解性を利用するものであるが、さらに体内溶解性の確実なものとしてゼラチンアルキルサルフェート類を合成した。これらは消化管内の pH とほとんど関係なく消化酵素および 37°C の水で溶解し、生体内ではさらに迅速かつ確実な放出性を示す事が確認された。

(3) 腸溶性コーティング剤

腸溶性コーティング剤は保護作用のほかに胃液に不安定な薬物あるいは胃刺激作用を呈する薬物を、胃で崩壊させることなく、腸管に達した後崩壊させるなどの目的で使用するものである。したがって崩壊性のより適確な制御が要求される。

そこで著者は重合過程で物性の調整しやすいアクリル酸またはメタアクリル酸とそのエステル類の共重合体を合成した。腸溶性製剤は pH 5~6 以上で溶解するものが人体内の条件に最も合致しているとの報告があるが、共重合体の調節により、かかる目的に合致するコーティング剤を得ることが出来、これらのコーティング剤を用いることによって薬品の性質、目的に応じ至適な溶解 pH を有する腸溶性製剤を得る事が出来た。

さらに著者は従来のコーティング剤がすべて溶液の粘性、曳糸性および皮膜性を改良するためにフタル酸誘導体その他の可塑剤を加えなければならない点に着目し、可塑剤を添加せずに使用し得るものとして上記腸溶性コーティング剤に長鎖アルキル基を有するビニルモノマーを共重合させ、コーティング剤そのものに可塑性をもたせることによって製剤の安全性を高め、品質の改良をはかる事が出来た。

以上製剤助剤として重要な色素およびコーティング剤をとりあげ、ビニルモノマー重合法を用いて高分

子化し優れた特性を有する各種の助剤を得ることにより医薬品の安全性および品質の向上に寄与する事が出来た。

論文審査の結果の要旨

色素およびコーティング剤は固型薬品の製剤化に際して繁用される添加物であるが、近年、品質保証あるいは安全性の立場からより優れた品質を有する物の開発が要望されるに至った。

著者は、ビニルモノマー重合法によって優れた性質を有する各種の添加物が得られることに着目し色素およびコーティング剤の改良研究を行なった。

色素としては、アゾ系、アントラキノン系、トリフェニルメタン系、ローダミン系の各種をとりあげビニル基およびビニル基を有する各種重合性官能基を色素または色素の前駆物質に導入することにより重合せしめ高分子化を試みた。

このようにして得られた高分子色素は、対応するモノマーに比して物理化学的安定性、化学的安定性が顕著に改良され、また、経口的に摂取された場合、消化管内で解重合せずかつ吸収されないため直接糞中に排泄され、安全性の面でも注目すべき性質を有することが明らかとなった。

また、プロテクティブコーティング剤についても、塩基性成分としてビニルピリジン類、酸性成分としてアクリル酸またはメタクリル酸、中性成分としてアクリル酸メチルなどのビニルモノマーを共重合し、従来のプロテクティブコーティングに比して安定性と体内での薬物の放出性に優れた化合物の開発に成功した。

さらに、腸溶性コーティング剤についても同様の検討を加え、各種のコーティング剤を得ることに成功し、内部可塑化法により、毒性の点で問題が提起されている可塑剤を全く使用しない特色ある腸溶性コーティング剤をも得ることができた。

これら一連の研究は、医薬品の安全性と有効性を確保し、その品質向上をはかる上に寄与する所大である。

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。