

|           |                                      |
|-----------|--------------------------------------|
| 氏 名       | 横 山 照 由<br>よこ やま てる よし               |
| 学 位 の 種 類 | 薬 学 博 士                              |
| 学 位 記 番 号 | 論 薬 博 第 246 号                        |
| 学位授与の日付   | 昭 和 56 年 3 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    | 多形を示す難溶性医薬品の溶解性と消化管吸収に関する<br>物理化学的研究 |

論文調査委員 (主 査) 教 授 中 垣 正 幸 教 授 瀬 崎 仁 教 授 堀 了 平

### 論 文 内 容 の 要 旨

難溶性医薬品の結晶多形が bioavailability に重要な影響を及ぼすことはよく知られており、近年注目されている。その最も典型的な例として Aguiar らが発見したクロラムフェニコールパルミテート(CPP)があげられる。CPP には2つの多形があり、 $\alpha$ 形はよく吸収され臨床的に有効であるが、 $\beta$ 形に転移すると溶解性が悪くなり消化管より吸収され難いため臨床的に無効になることが知られている。このように多形が存在する薬物においては溶解度の高い、自由エネルギーのより大きい結晶形を発見することにより利用価値が高められ、より有効な治療効果が期待される。このような主旨のもとに著者は数種の薬物について結晶多形を調製し、これら多形の溶解性、bioavailability および熱力学的パラメータを調べた結果いくつかの新しい知見を得た。

一方、病院薬局においては医薬品の品質管理は重要な業務の一つであり、多形を示す製剤については購入時に製剤が有効な結晶形のものであるか否かを識別し、また保管中に劣悪な結晶形に変質していないかを調べる必要がある。著者は病院薬局で簡単且つ確実に実施しうる識別法を検討した結果、偏光顕微鏡を用いる浸液法によって迅速確実に多形を識別しうることから、この方法は病院薬局等で十分利用されるべき方法であることを知った。以下これらについて述べる。

まず第1部においては Acetohexamide および 6-Mercaptopurine の多形の調製法とその物性について検討した。Sulfonylurea 系糖尿病治療薬 Tolbutamide, Chlorpropamide に多形の存在することは既に報告されているが、Acetohexamide についてはまだ知られていない。著者は本薬物を種々の溶媒より再結晶した結果、新しい多形としてⅡ形、およびこれに3%のクロロホルムが含まれた  $\text{CHCl}_3$ -Ⅱ形を得た。Ⅱ形はもとの結晶形に比べ溶解度が約1.2倍高く、水溶液中でも転移が遅く、製造上有用であることを示した。一方、6-Mercaptopurine の再結晶の際に、これと構造の類似する 6-Thioxanthine を約5%添加した所晶癖が変化して長板状結晶が得られ、これを加熱すると  $150^\circ$  付近で結晶性が低下し、さらに昇温すると新たな結晶形Ⅲ形が得られた。このⅢ形はもとの結晶に比べ6~7倍高い溶解度を示し、薬物療法の面から利用価値の高いことを示した。又多形間の相互転移の関係を明らかにした。

第2部では多形の同定法として一般に用いられている IR 法, X線回折法, 熱測定法, 顕微鏡法などのほかに, 偏光顕微鏡を用いる浸液法の応用を試みた。Sulfamethoxydiazine は屈折率の相違により多形および溶媒和の識別が可能であり, Tolbutamide, Acetohexamide も屈折率の差および消光角の相違により製剤中での多形の識別が可能であることが認められ, 偏光顕微鏡を用いる浸液法は病院薬局で簡単に多形の識別に応用できることを示した。

第3部では結晶多形の自由エネルギー差と生体内移行性の関係を調べた。まず Acetohexamide 多形の転移温度, 溶解熱, および多形間の自由エネルギー差 ( $\Delta G$ ) を測定するとともに, 犬を用い消化管からの吸収性をみた。その結果, 多形間の  $\Delta G$  は小さい値を示し, 多形間の bioavailability には差が認められなかった。一方, Indomethacin については, 溶解度法による多形間の自由エネルギー差  $\Delta G$  の値は小さかったが, Witepsol H<sub>12</sub> 基剤を使用した坐薬からの in vitro での放出性および家兎直腸からの吸収性には多形間で差が認められた。坐薬による直腸投与においては直腸粘膜透過機構が小腸に比べて単純であるために, 溶解性の差, すなわち自由エネルギー差が吸収性の差として現れたものと考えられた。

第4部では結晶多形と消化管吸収の関係を転移速度および吸収速度の面から検討した。多形間で準安定形から安定形への転移の速い Sulfathiazole, および Sulfamer 是多形間で消化管吸収に差は認められなかった。しかしゼラチン溶液に懸濁すると転移が抑制され, これを経口投与すると多形間で吸収に差が認められた。一方, 6-Mercaptopurine の消化管吸収ではⅢ形はⅠ形に比べて約1.5倍高い bioavailability を示した。これらの多形の生体内移行を解析した結果 2-Compartment model に適応することが解かり, この結果より多形間の bioavailability の差は多形の溶解速度定数の相違によることが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は難溶性医薬品の消化管吸収において重要な多形の溶解性と吸収性に関するものである。

著者はまず種々の結晶多形の調製法について研究した。また得られた多形の識別法について検討し, 偏光顕微鏡を用いる浸液法が病院薬局などでも簡単に実施しうる良い方法であることを示した。さらに多形の溶解度比から求めた自由エネルギー差の値が小さいときには, 経口投与では吸収に差異は認め難いが, 坐薬による直腸投与では差が認められること, また多形間の転移の速い薬物では経口投与では吸収に差が認められないが, ゼラチン溶液に懸濁して転移を抑制すると吸収に差が認められることなどを明らかにした。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり, 特に薬物の生体内移行の研究に寄与するところが大きい。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。