

氏 名	河 村 光 雄 かわ むら みつ お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 91 号
学位授与の日付	昭 和 46 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	Corticosteroid 水溶性誘導体の製剤学的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 掛見喜一郎 教 授 宇野豊三 教 授 高木博司

論 文 内 容 の 要 旨

一般に corticosteroid 類は水にきわめて難溶であり、その水溶化に関して種々の試みがなされている。すなわち、corticosteroid 類の水溶化には、可溶化剤を加える方法のほかに、それ自身を水溶性誘導体にみちびく方法がある。この場合には、誘導体自身の安定性と薬効が問題となる。

従来種々の水溶性誘導体の合成が試みられているが、これらの合成に関する報告は、いずれも断片的なものにすぎず、しかもそれらの安定性をしらべた報告は少ない。

著者は、corticosteroid の化学構造を部分的に修飾し、種々の水溶性誘導体にみちびくことによって水溶化をはたし、それらに製剤学的評価を与えることを目的として本研究を行なった。

〔I〕水溶性 Corticosteroid 21-ester 誘導体の合成

まず著者は、誘導体の化学構造と安定性との関連性を知り、さらには既存の誘導体に比較してより安定な誘導体を得ることを目的として、これら誘導体の系統的合成を行なった。得られた誘導体の種類を以下に示す。

21-hemiesters (hydrocortisone 誘導体16種, prednisolone 誘導体 3 種)

21-aminoalkylcarboxylates (hydrocortisone 誘導体11種)

21-sulfobenzoates (hydrocortisone 誘導体 2 種)

21-sulfate (hydrocortisone 誘導体 1 種)

〔II〕Corticosteroid 21-ester 誘導体の水溶液中における安定性

合成した誘導体はいずれも水溶性であることが認められた。そこで、これら誘導体の pKa 値を測定し、ついで誘導体の各系列について加水分解反応の動態について比較検討した。それらの反応速度の pH-profile を求め、最も安定な pH 領域を見出すとともに、それらの化学構造と安定性の関係について明らかにした。

21-hemiester 類はエステル部分の置換基またはその末端カルボキシル基の立体的な構造配置が、それ

らの安定性に寄与する要因であることが推定された。また hydrocortisone を prednisolone にかえた誘導体についても同様な結果が得られ、構造類似の他の corticosteroid 誘導体についてもこれらの関係は、広く成立することが推定された。

21-aminoalkylcarboxylate 類については、pKa 値と分解反応速度定数の対数との間に相関関係が認められ、構造立体性よりは、むしろ pKa 値が安定性におよぼす支配的因子になっているものと推定された。

21-sulfobenzoate 類は、水溶液中で 21-hemiester 類と同様な挙動を示し、とくに 21-m-sulfobenzoate は、広範囲の pH 領域で水溶化され、その反応速度の pH-profile から pH3.5 近傍で最も安定であることが認められた。

21-sulfate は、その反応速度の pH-profile から、pH5-6 付近で最も安定であることが認められた。また prednisolone 21-phosphate についても、その水溶液中における加水分解の動態について検討し比較した。

なお、つぎに示す誘導体がとくに安定であることが認められた。

hydrocortisone 21-hemiphthalate, hemimaleate, hemi-2, 3-dimethylsuccinate, β -dimethylamino-propionate, β -diethylaminopropionate, o-sulfobenzoate, m-sulfobenzoate, sulfate

〔Ⅲ〕誘導体の薬理作用およびそれらの生体内挙動に関する基礎的検討

合成した誘導体のうち水溶液中で安定な誘導体11種について、hydrocortisone 21-hemisuccinate を標準物質とし、副腎摘出マウスの肝グリコーゲン沈着量を測定して、それらの薬理活性を比較した。その結果、sulfate 以外の誘導体は、いずれも標準物質と同程度、あるいはより大量の肝グリコーゲン沈着量が認められ、とくにアミン系誘導体においてその傾向が顕著に認められた。

本試験法において、最大の薬理活性を示す誘導体は、 β -diethyl-aminopropionate であることがわかった。

合成した誘導体は投与剤型として、静脈用注射剤を想定するものであり、生体内に投与された場合は、血清たんぱくとの結合や生体内における酵素群によって加水分解されることが考えられる。

そこで著者はこれらの点に着目して、in vitro 試験法によって基礎的検討を行なった。

これら誘導体は、いずれも血清アルブミンとは Langmuir 型吸着式にしたがって結合し、それらの飽和結合度は、アミン系誘導体において著しく小さいことが知られた。また血清アルブミンとこれらとの間には、静電氣的結合が支配的になっていることが推定された。血清アルブミン、血清 α -グロブリンさらには家兎血清、ヒト血清と誘導体との結合率を比較した結果、血清中では、これらは主としてアルブミンと結合しているものと推定された。

つぎに家兎血清、肝および腎ホモジネート 10,000×g 上清画分を酵素源とし、基質として各系列に属する誘導体 8 種をとりあげ、至適 pH, 37° の条件で加水分解反応を行ない、酵素反応を速度論的に解析した。その結果、hemiphthalate および sulfate 以外の 6 種の誘導体はいずれかの酵素源によって加水分解されることが認められ、アミン系誘導体の Vmax. がとくに大きい値であることが知られた。

以上、著者は水に難溶な corticosteroid の水溶性誘導体を系統的に合成することによって、その水溶化をはたすとともに、化学構造と安定性との関係を明らかにした。また既存の誘導体に比較してより安定で

効力の強いと考えられる誘導体を見出し、さらにそれら誘導体の生体内挙動に関する基礎的知見を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

コルチコステロイド類は水に極めて難溶な物質であるため、可溶化剤を加えるか、水性懸濁剤として注射用に供しているが、その作用の発現に多大の難点がある。

河村は水溶性の誘導体を得る目的でコルチコステロイドの化学構造を部分的に修飾することにより水溶化をはかり、C21 位に置換基を導入し33種の水溶性新化合物を合成した。

これらの化合物のpKa値を測定し、各化合物について至適 pH を求め、加水分解の動態、化学構造と安定性について検討を加え、水溶液として安定な化合物11種を見出した。これらの化合物について副腎摘出マウスを用いて肝グリコーゲン沈着量を測定し、その薬理活性を確かめたところ、アミン系誘導体8種が特に優れた作用を示すことを発見した。

次いでこれらの化合物の血清タンパクとの結合性を検討したところ、主にアルブミンと結合する事実をたしかめ、至適 pH, 37°の条件で家兎血清、肝および腎ホモジネート上清画分を酵素源として作用させ、酵素反応を速度論的に解析した結果、ヘミフタレートおよびサルフェート以外の6種の誘導体は容易に加水分解してコルチコステロイドを再生し効力を発揮することを確認した。

難溶性の化合物を部分修飾して水溶性の誘導体を系統的に合成し、化学構造と安定性の関係を明らかにし、薬理効果を失うことなく有効な化合物を得る手段を発見した事は薬剤学上寄与する処、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。