

氏 名	吉 田 正 紀 よし だ まさ のり
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 182 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 9 月 24 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	酸アミドおよび安息香酸類の溶解補助機構に関する量子化学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 中垣正幸 教授 宇野豊三 教授 大崎健次

論 文 内 容 の 要 旨

製剤を設計する場合、主剤が同じものであっても医薬品添加物の使い方が製品の優劣に大きな影響を与える。従って、製剤設計上の最も重要なことは医薬品添加物の選択とその使用量と言っても過言ではない。

本研究に用いた安息香酸類やニコチン酸アミド類は、ある種の化合物（以下被溶解物と称す）の溶解度を増加させる溶解補助剤であって、医薬品添加物として古くから経験的に使用されて来たものであるが、その溶解補助機構については不明な点が多い。著者は製剤設計上の観点に立ってこれら溶解補助剤の作用機構について、量子化学的見地より解明を行なった。このために溶解補助剤および被溶解物の分子軌道のエネルギー準位や π 電子密度を、分子軌道法の Hückel 法や PPP 法を用いて算出した。分子軌道法によって得られる軌道エネルギー準位のうち、最高被占軌道エネルギーは分子の電子供与性に、また最低空軌道エネルギーは分子の電子受容性に関与する量であり、これらが溶解補助剤と被溶解物との間の複合体形成に関与すると考えられるので、これらの量と溶解補助作用の強さとの関係を検討した。なお溶解補助作用の強さをあらわす量としては溶解度法にて求めた複合体生成定数を用いた。

まず安息香酸類についてはその大部分が電子受容性が強く、一方被溶解物として用いたカフェイン、テオフィリン等は逆に電子供与性が強いことがわかった。そこで安息香酸類の最低空軌道エネルギーと複合体生成定数との関係を調べたところ、両者間には相関性があり、電子受容性の大きい安息香酸類ほど複合体生成定数は大きいことがわかり、安息香酸類の溶解補助作用は量子化学的な値により予測しうることがわかった。また分子軌道法の計算精度を上げた PPP 法の場合も同一の結論を得た。

次に芳香族酸アミドとしてニコチン酸アミドやベンズアミド等の非置換体、N-メチルニコチン酸アミドや N-メチルピコリン酸アミド等の N-アルキル置換体および O、P-ハイドロキシベンズアミド等の核置換体について研究し、これら酸アミドと被溶解物との間には、大部分の組合せにおいて見掛け上成分モル比 1 : 1 の複合体が形成されていることを可視部吸収スペクトル法や溶解度法にて確認した。

つぎに Hückel 法を用いて軌道エネルギー準位を計算したところ、酸アミドは2~3の例外を除きいずれも電子受容性を強く有しているか、または電子受容性と電子供与性を合わせ持っていた。一方被溶解物はカルバゾクロムのように電子供与性を強く有するものや、テオフィリンのように両性質を合わせ有するものや、フェニルアラニンのように両性質ともほとんど有さないものや、P-ベンゾキノンのように電子受容性を有するものが認められた。そこで溶解度法にて求めた複合体生成定数との関係を調べたところ、酸アミドが電子受容体で、被溶解物が電子供与体とみなせる組合せの場合にのみ、強い溶解補助作用が認められた。この場合酸アミドの最低空軌道エネルギーと複合体生成定数との間には相関性があり、最低空軌道エネルギーが低い程、即ち電子受容性が強い酸アミドほど複合体生成定数は大きく、溶解補助作用の予測が可能であった。また、PPP 法を用いて検討した結果も上記 Hückel 法と同一の結論を得た。

さらに複合体形成の際の自由エネルギー変化やエンタルピー変化を求めたところ、エンタルピー変化は数 kcal/mole であり、また NMR スペクトルによれば被溶解物のテオフィリンのメチルプロトンは酸アミドの添加により高磁場にシフトし、複合体中の酸アミドと被溶解物はお互の分子面を重ね合わせた構造をとっていることを想定させる結果が得られた。

以上の結果を総合すると、芳香族酸アミドの溶解補助機構は酸アミドと被溶解物との可溶性複体の形成によるもので、この複合体は電荷移動を伴う結合により両者の分子面が重なり合った構造をとっているものと推定され、その結合の強さは量子化学的な値より予測しうることがわかった。

ところで脂肪酸アミドの場合には、被溶解物との間に電荷の移動もなく、量子化学的な値と溶解補助作用の強さとの間の相関性も認められなかった。一方被溶解物の水溶液から酸アミド溶液への移行の際のエントロピー変化は正であり、また NMR スペクトルによれば酸アミドの添加により被溶解物同士の会合度が減少することが認められた。従って脂肪酸アミドは尿素のように、被溶解物分子の周りの水のクラスターを切断し、このために被溶解物分子の溶解度が増大したものと考えられる。

以上のように溶解補助剤として使用する薬品の分子レベルでの解析を行なうことにより溶解補助機構が解明され、また溶解補助剤の選択、使用量に対しても有用な知見を得ることが出来た。

論文審査の結果の要旨

本論文は溶解補助剤として製剤上用いられている酸アミド類および安息香酸類の作用機構に関するものである。

著者はまず、これらの溶解補助剤が水に難溶性の被溶解物の溶解度を増加させるのは、可溶性複体の形成によるものであるとの見地から、複合体生成定数を溶解度法によって求めた。また分子軌道法にもとづく量子化学的計算によって、これらの溶解補助剤および被溶解物の分子軌道エネルギーや π 電子密度を算出した。その結果安息香酸や芳香族酸アミド類においては、最低空準位エネルギーが低く電子受容性の強いもののほど、複合体生成定数が大きく溶解補助作用が強いことを見出した。ただし脂肪酸アミドではこのような相関関係はなく、これらの溶解補助剤は水の構造を破壊することによって被溶解物分子間の疎水結合を不安定化し、その溶解度を増大させるものであることが結論された。

以上の研究は薬品物理化学上有益であり，特に水溶液への溶解性に関する理論的研究の発展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。