

Title	凍結相におけるセファロチンナトリウムの結晶成長に関する研究
Author(s)	井上, 正義
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34883">https://hdl.handle.net/11094/34883</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	いの 井	うえ 上	まさ 正	よし 義
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6702	号	
学位授与の日付	昭和60年2月20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	凍結相におけるセファロチンナトリウムの結晶成長に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	鎌田	皎	
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授 岩田平太郎 教授 三浦 喜温

### 論文内容の要旨

Cephalothin sodium (KF) の安定な凍結乾燥製剤の開発を目的とし、本研究を始めた。KFの通常の凍結乾燥製剤は着色変化を受けやすく製品化は困難である。KFの結晶は安定であり、通常の凍結乾燥製剤の不安定さは非晶質化に基因するものである。凍結相においてKFを結晶化させると安定な凍結乾燥製剤が出来ると考えられたが、KFは凍結相において結晶化し難い薬物である。種々の薬物水溶液の凍結状態を電気伝導度法でしらべた結果、KFは種晶を存在させると凍結相で結晶成長することが明らかになり、結晶性凍結乾燥製剤の製造の可能性が示唆された。そこで種晶を添加した凍結相におけるKFの結晶成長におよぼす種々の要因明らかにし、KFの結晶性凍結乾燥製剤の製造が可能になった。以下に本研究の結果を要約する。

1. 薬物水溶液の凍結相における電気伝導度(伝導度)変化を昇温させながら測定し、伝導度の対数を絶対温度の逆数に対してプロットした。

共晶凍結し難い薬物水溶液の場合は、annealingまたは種晶を添加して共晶凍結させた。非晶凍結時の崩壊温度において、ascorbic acid, xylose等は伝導度変化に屈曲点が現れた。しかし、cephalothin sodium, cefamandole sodium等は、伝導度の急激な増加が認められた。伝導度変化に屈曲点が現れる場合は、崩壊温度に濃度依存性が認められたが、伝導度の急激な増加が認められる場合には、濃度依存性は認められなかった。この伝導度の急激な増加はDSCの小さい吸熱ピークと対応し、薬物水溶液の非晶凍結時の吸熱を伴うガラス転移を示していると考えられた。以上の結果から、伝導度法が薬物水溶液の凍結状態を知る有用な手段であると言える。

2. 濃度を変えてKF水溶液の凍結相での伝導度を昇温させながら測定した。5.0%以上のKF水溶

液において、 $-18\sim-22^{\circ}\text{C}$ に伝導度の急激な増加を認めた。この伝導度の急激な増加は、再び $-5\sim-50^{\circ}\text{C}$ まで冷却してから昇温させて伝導度を測定した時にも認められた。しかし、 $1.5\%$ 以下のKF水溶液において、伝導度は昇温に伴い上昇した後に低下する現象がみとめられた。この伝導度変化は、再度冷却してから昇温させた時には認められなかった。この伝導度の急激な増加は熱分析における小さな吸熱ピークと対応した。KFの濃度を変えてpHを測定した結果、KFはミセルを形成することが分かった。KF濃度による伝導度変化の違いはミセルの形成に基因された。

また、種々の薬物の溶解熱の比較から、溶解熱の小さい薬物は自発的には共晶状態へ移行し難いことが明らかになった。KF水溶液が凍結相において自発的に結晶化し難いのは、KFの溶解熱が小さいこと、ミセルを形成するにもかかわらずhydrateが存在しないためと結論された。

3. 種晶を添加したKF水溶液の凍結相における結晶化度を伝導度の測定から求める方法を検討した。初期伝導度を $\lambda T$ 、 $t$ 時間後の伝導度を $\lambda t$ とすると、結晶化度( $\alpha t$ )は $\alpha t = (\lambda T - \lambda t) / \lambda T$ で求められることが分った。伝導度法で求めた結晶化度の測定値は、凍結乾燥後にIR法、粉末X線回折法で求めた結晶化度の測定値と良く一致した。

次に、自発的に成核し共晶状態へ移行するdicethiamin hydrochlorideについて、種晶を添加しないで伝導度法で結晶化度が測定し得るかどうかを検討した。その結果、種晶を添加しない場合、凍結相での相変化の均一性が失われたり、伝導度の変化が完全な結晶の核の生成、および成長を示さないことがあった。したがって、伝導度法は種晶を添加した凍結相に限定して使用する場合、薬物水溶液の凍結相での結晶化度を測定する有用な手段である。

4. 種晶を添加したKF水溶液の凍結相においてKFの結晶成長速度を測定した。KFの結晶成長は、結晶化度を $\alpha$ 、時間を $t$ 、速度定数を $K$ 、パラメーターを $N$ とすると $\alpha = 0.98$ まで、 $1 - (1 - \alpha)^{1/3} = (1/3N)(Kt)^N$ で表わせた。KFの結晶成長速度は、KF濃度 $19.4 - 28.6\%$ の間で殆ど差が認められなかった。しかし、種晶量の影響は大きく、凍結温度一定で種晶量の減少に伴い $N$ の値は大きくなり、速度定数( $K$ )の値は小さくなった。また、結晶成長速度は凍結温度の上昇と共に速くなり、共晶温度の近辺で極大に達した。 $-5^{\circ}\text{C}$ から $-14^{\circ}\text{C}$ までの結晶成長の活性化エネルギーは、 $49 \text{ kcal/mole}$ であった。

5. 種晶添加後の凍結相におけるKF結晶成長速度におよぼす有機溶媒の影響を調べた。用いたすべての溶媒がKFの結晶成長速度を促進し、溶媒の誘電率が大きくなるに従い結晶成長促進作用が大きくなる傾向が認められた。溶媒はKFのミセルの凍結温度を低下させ、溶媒を添加したときのミセルの凍結温度はミセル内の溶媒量に依存すると考えられた。Alcoholはketone, nitorileよりもミセルの凍結温度を大きく低下させたが、alcoholの結晶成長促進作用はketone, nitorileよりも小さかった。KFの結晶成長速度におよぼすethanol, acetoneの濃度の影響を調べた結果、ethanolは結晶核の生成を促進させると考えられたが、濃度の増加に伴う結晶成長促進効果はacetoneよりも小さかった。以上の結果から、KFを凍結相で自発的に結晶化させるにはethanolとacetoneの併用が有効と考えられた。また、結晶性凍結乾燥製剤の製造において、結晶成長速度だけでなく、残存非晶質量、凍結乾燥による除去のされやすさ等の観点から溶媒の選択を行うべきである。

このように本研究において、伝導度の測定から薬物水溶液の凍結状態、および凍結相でのKFの結晶化度を知る方法を開発し、種晶を添加した凍結相でのKFの結晶成長過程を解明した。得られた知見は、新規な薬物の通常の凍結乾燥、および結晶性凍結乾燥製剤への製剤化の過程に有効な資料となり、凍結乾燥製剤の製造に寄与すると考える。

### 論文の審査結果の要旨

粉末を用時に溶解して使用する、粉末注射薬は、凍結乾燥により製造される場合が多い。セファロチンナトリウムは通常の方法で凍結乾燥をしても非晶質で、着色変化しやすく製品化することができない。凍結乾燥で結晶を造るために、水溶液の凍結状態を測定する方法として電気伝導度測定法を開発した。この方法により凍結状態での結晶化度の測定が可能となった。さらに結晶化を促進するための製造条件についても検討した。本研究は安定な粉末注射剤を製造するための基礎研究として高く評価されるものである。