



Title	プロドラッグによるセファロスボリンの経口吸収性の改善に関する研究
Author(s)	吉村, 義信
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35771">https://hdl.handle.net/11094/35771</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 【1】

氏名・(本籍)	吉	村	義	信
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	7777	号	
学位授与の日付	昭和62年4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	プロドラッグによるセファロスボリンの経口吸収性の改善に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光			
	(副査) 教授 佐々木喜男 教授 北川 真 教授 枝井雅一郎			

## 論文内容の要旨

セファロスボリンは、同じβ-ラクタム系抗生物質であるペニシリンとともに今日最も広く臨床に用いられている感染症治療剤である。これらセファロスボリンの中で、注射用剤は経口剤と比べて、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性をもっている。それゆえ注射剤の優れた作用を減ずることなく経口剤として使用することが出来れば、比較的重篤な感染症患者にも簡便な投与方法で治療ができ、かつ注射時の痛みや点滴投与において、長時間拘束されるといった患者の負担をも軽減することが可能となるため、種々の経口吸収性の改善が試みられている。その一つにプロドラッグ化があり、注射用ペニシリンの経口吸収性の改善には成功しているが、注射用セファロスボリンでの経口吸収性の改善成功例は全く報告されていなかった。プロドラッグによる経口吸収性の改善は、その方法論からみてプロドラッグの合成、物性、および吸収性の三つの面から総合的なアプローチが行われなければ、その最適化には成功しないが、こういう観点からペニシリンを含め、セファロスボリンの経口用プロドラッグの合理的な設計方法は全く確立されていなかった。そこで、セファロスボリンの消化管吸収性に関する物理化学的要因をペニシリンと比較考察し、注射用セファロスボリンのプロドラッグによる経口吸収性の改善方法を二種提案し、その仮説の検証を行い、以下に示す結果を得た。

ペニシリンを経口投与した際の経口吸収率(relative bioavailability, BA)は脂溶性(log P)と相関しており、log Pが1.65～3.17のものが30%以上の比較的高いBAを示した。一方セファロスボリンの場合、10%以下の低いBAを示し、またlog P値はいずれも0.6以下と親水性に富んでいた。このセファロスボリンの低吸収性の原因としては、脂溶性の欠如と強解離性のカルボキシル基の存在が挙げられ、プロドラッグによるセファロスボリンのBAの改善法として、以下の方法を提案した。

(1) カルボン酸のpKa値がペニシリンと同様な値(2.73~2.94)をもつセファロスポリンの場合、ペニシリンの吸収至適log P値域にその脂溶性を改善すること

(2) カルボン酸のpKa値が、ペニシリンに比べ低い値(2.60以下)をもつセファロスポリンの場合、強解離性のカルボンキシル基をエステル化し、脂溶性を改善すること

(1)の実証例として7-D-mandelamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid (AL-226)の7位アシル部水酸基をエステル化することにより脂溶性を改善し、経口吸収性の改善を図り、マウスで40.3%高いBAを示すプロドラッグを見出し、(1)の仮説が実証出来た。また定量的構造-吸収相関の解析を行い、log Pとlog BAとの間に密接な相関のあることを明らかにした。

(2)の例として注射用セファロスポリンのpivaloyloxymethyl esterを合成し、これらエステルにおいてほとんど考慮されていなかったvirtual pHにおける溶解性が、経口吸収において影響を与える重要な要因であることを明らかにし、pH 4.5において1mg/ml以上の溶解度をもつセファロスポリンのプロドラッグは、他の条件が満たされる場合、高いBAを与えることを明らかにするとともに、cefotiam (CTM) のエステルがこの条件を満たすことを見出した。

プロドラッグは、吸収途上または吸収後、親化合物に復元されることが必要であるが、セファロスポリンの場合、高いBAを示すためには消化管内で安定で、かつ吸収途上において小腸粘膜内で加水分解されなければならない。CTMエステルにおいては、競合反応として、不活性体である△<sup>2</sup>-CTMのエステルへの異性化が起こりやすいことを明らかにし、この異性化反応性が小さく、吸収性、加水分解性に優れた最適エステル基として、1-acyloxyalkyl基と1-(alkoxycarbonyloxy)alkyl基を選択した。

CTM 1-acyloxyalkyl ester (エステル部CHR<sup>1</sup>O COR<sup>2</sup>)について、エステル基の最適化を行い、その結果に基づいて合成したエステルの中、マウスでほぼ100%の吸収性を示すエステル (49: R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CHEt<sub>2</sub>; 59: R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-c; 64: R<sup>1</sup>=Pr-i, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-c; 66: R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-c, R<sup>2</sup>=Pr-n; 68: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-c)を見出した。さらに定量的構造-吸収相関解析を行い、BAには、エステル部のR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>基の脂溶性と立体障害性とが緊密に関与していることを明らかにし、R<sup>1</sup>としてメチル、エチル、プロピル基が、R<sup>2</sup>基として炭素数5~7のαまたはβ位が分枝したアルキル基ないし脂環式アルキル基が、最適であることを見出した。またCTM 1-(alkoxycarbonyloxy)alkyl esterについても同様のことがいえ、R<sup>2</sup>基としてcyclohexyloxy基をもつエスエルが、高いBAを示した。

以上の検討結果よりセファロスポリンの経口用プロドラッグを設計するにあたり考慮しなければならない要因として、1) 消化管での溶解性、2) 消化管での安定性、3) プロドラッグの脂溶性、4) 親化合物への復元性が重要であり、これらは、互いに相反する性質を示すことが多いが、その最適化をはかることにより、高いBAが得られることを明らかにした。これらの要因を物理化学的因素Hanschのπ値とTaftのEs値を用いて定量化した。従来、プロドラッグ化によるセファロスポリンの経口吸収性の改善に成功しなかったのは、このような構造-物理化学的性状-吸収に関する総合的な考慮が不十分であったためと考えられ、本研究で用いた定量的構造-吸収相関の手法は、経口用プロドラッグの合

理的な設計法として、極めて有用な手法であることを明らかにすることが出来た。

以上、本研究の結果、CTM 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl ester (SCE-2174, 70) を経口用CTMプロドラッグとして、見出しが出来た。

### 論文の審査結果の要旨

セファロスボリンは、ペニシリンとともに最も広く用いられている感染症治療薬であるが、現在臨床に用いられている薬剤は殆んどが注射用剤で優れた経口剤が少なくその開発が期待されていた。

吉村君は従来の注射用ペニシリンの経口吸収性改善の成功例に着目して、これを注射用セファロスボリンの経口吸収性改善に発展応用しようと本研究に着手した。同君はセファロスボリンのプロドラッグによる経口吸収性の改善を目的に、セファロスボリンの経口吸収性を支配する物理化学的要因をペニシリンと比較させて考察し、1) 消化管内でのプロドラッグの溶解性と安定性、2) プロドラッグの脂溶性、3) プロドラッグの親化合物への復元性が重要であり、これらの要因は互に相反する性質を示すことが多いが、その最適化をはかることによって高い経口吸収率が得られることを明らかにした。

同君はさらにこれらの要因を支配する物理化学的因素としてHanschの $\pi$ 値とTaftのEs値を用いて定量化できることを示した。

同君は、また、本研究で今日臨床で広く用いられているセファロスボリンであるcefotiamの1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl esterが優れた経口用cefotiamプロドラッグになり得ることを明らかにした。

吉村君のこれらの研究業績は、医薬品化学の領域に於ける生物薬剤学の貢献の好例を示したもので学位論文に値するものと認めた。