

Santonin 効果の増強因子に関する研究

(1) Santonin と易溶性物質間の二成分系熱分析

芹田 馨 山田 睦夫 芹田 栄子

北海道大学医学部薬学科 (主任 林平三郎教授)

(昭和 36 年 10 月 11 日受領)

緒 言

santonin はかなり難溶性で (one part dissolves in 5,000 parts of cold water) それ故微細結晶とすれば普通結晶に比し体内での溶解は速かになり、したがって蛔虫体壁からの吸収も促進され体壁との接触面積も増加し薬理的効果が早く、且つ強く現われる事は当然想定できる所である。

Reinhold & Phillips (1945) らは sulfadiazin の一定量を服用した場合、微粉末は米薬局方結晶に比し吸収速度が極めて速く有効血中濃度に達し、更に相当時間引続き高濃度を維持する事を報告している。

一般に固形薬品の薬理的効果の増加は吸収速度と吸収濃度(量)の増加により期待し得る。Reinhold と同様野上・加藤(1955)は薬品の粒子の微細化により吸収を促進し薬効を高め得る事実を報告している。

二成分系の eutectic mixture は顕微鏡的には極めて微細な成分結晶の混合状態にあり、一般混合物に比し物理的ないし物理化学的性質において顕著な差を現わす。

医薬品化合物を服用し、その効果が発現するまでの時間的推移は医薬品化合物の種類、剤型および適用方法等によつて異なり、その間には数秒から数時間と相当大きな時間的差が示される。

また更には効力発現の遅速のみでなく、効力の持続時間の長短も問題となる。

この事は santonin を含めて駆虫剤についても同様にいい得る。

それらの目的のために医薬品化合物を eutectic mixture とし、これにより作用時間の調節などを含めた種々の薬剤学的効果を賦与し得る可能性が存在し、これを期待する事ができる。Phillips (1960)は Pb-80 : 20-Sb の eutectic mixture (Walter, 1960の Physical Chemistry 文中引用) 中の Sb の微細結晶を図示し、その形成につ

いて述べており、関口・小尾(1961)は微細粉末形成の一方法として eutectic mixture を水に易溶性物質と難溶性物質の二成分系で形成し、それにより吸収を促進し得ると報告している。

この稿で著者らはこの問題と更には eutectic matrix を投与した場合これら易溶性物質と santonin で形成せる二成分系物質が化学結合を行い santonin の溶解度に影響をおよぼす場合も考えられるので分子間の interaction の検討も合せ行つた。

一般に molecular compound を形成する事により個々の有機薬品化合物が薬理的に良好な性質を得る場合が多い。

分子間の interaction を研究する方法としては Braude & Nachod(1955)の赤外線吸収によるもの、長倉(1957)の紫外部吸収スペクトル法、Chrétin & Laurent(1932)、Briedled & Kambeits(1934)、Trink(1948)らの透電恒数測定法、X線回折法、解離恒数測定法等の方法があるが、本研究では eutectic point の検討もあり thermal analysis を使用し、分子間の interaction を究明しようと試みた。

蛔虫に駆虫薬物を投与した場合の蛔虫体内摂取に関する研究は多く、多角的検討が各分野においてなされている。

蛔虫がその体壁を通して水を摂取する事実は土橋(1932)によつて明らかにせられたが Bruck & Sarkander(1940)は薬物の経口摂取を考え、駆虫薬物の消化管内注入による実験を行い oleum chenopodii は良く吸収せられるから作用が著しく、santonin は吸収が遅く排泄が早いために作用の発現を見ないであろうと述べている。

しかし、板東(1951)は彼の実験結果から蛔虫の薬物吸収は経口嚥下によるよりも、むしろ直接体壁を通じて行

本研究の一部は北海道科学研究補助金の助成により行われた事を記して謝意を表する。

Table 1. Results of thermal analysis

Second component	Compd. formation	Mol. ratio (Santo./S.C.)*	E.P. or P.P.** (°C)	E.M.*** wt. % ratio (Santo./S.C.)	Method
p-aminobenzoic acid	—		122	61 : 39	A,B
trimethadion	—		46		A
urea	—		132.5		A
p-aminoacetophenon	—		85.0	43 : 57	A,B
maleic acid	—		110	53 : 47	A
ethyl carbamate	—		45.5		A
7-(2-hydroxyethyl) theophylline	+	1 : 1	142.5	40~55 : 60~45	A
antipyrine	—		95.5	32 : 68	A,B

* Santo.=santonin, S.C.=second component, ** E.P.=eutectic point, P.P.=peritectic point

*** E.M.=eutectic matrix

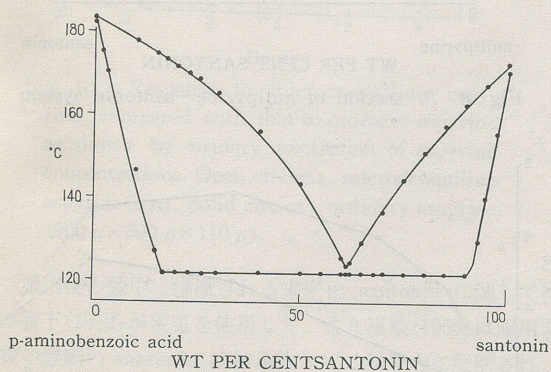


Fig. 1. A section of p-aminobenzoic acid—santonin system

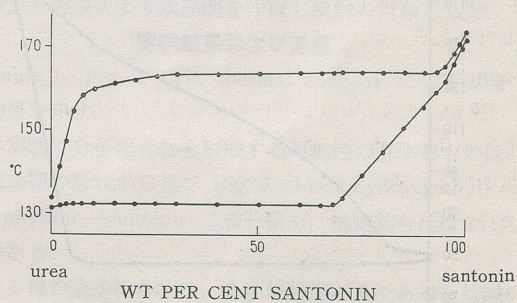


Fig. 3. A section of urea—santonin system

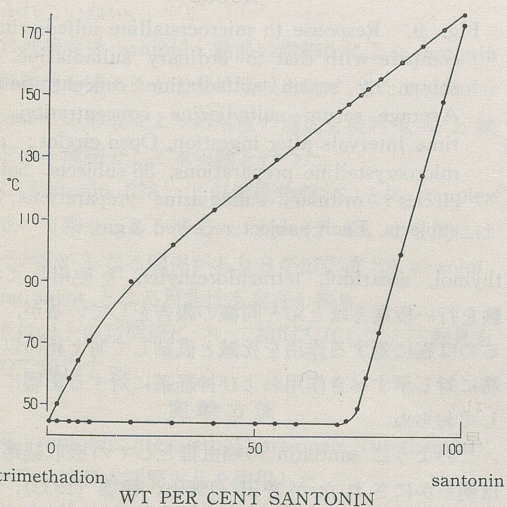


Fig. 2. A section of trimethadion—santonin system

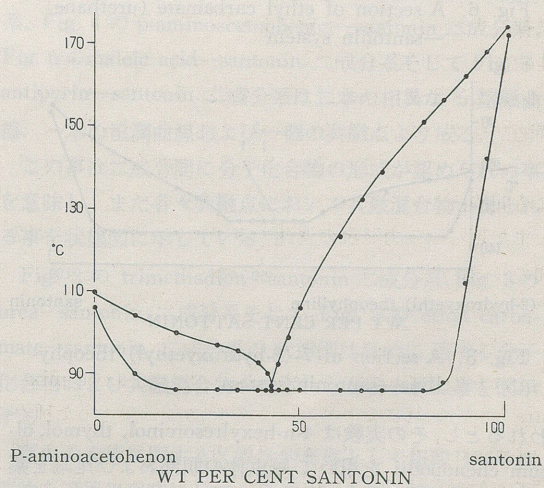


Fig. 4. A section of p-aminoacetophenon—santonin system

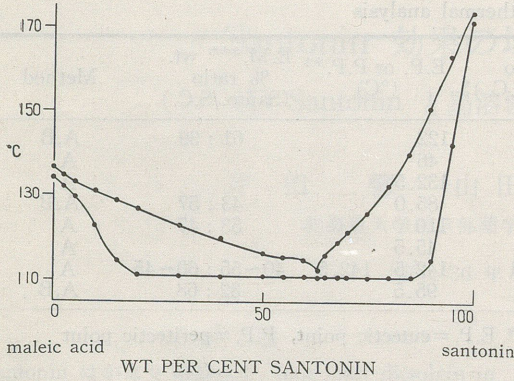


Fig. 5. A section of maleic acid—santonin system

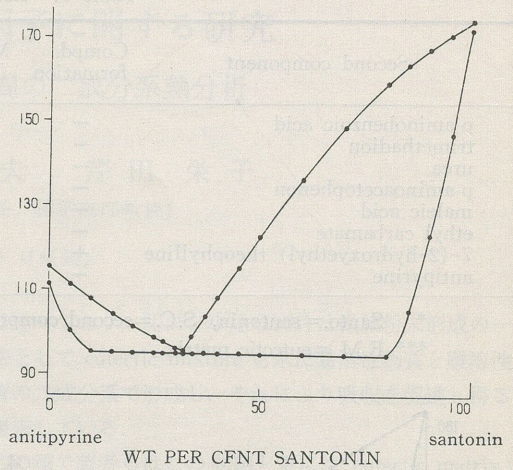


Fig. 8. A section of antipyrine—santonin system

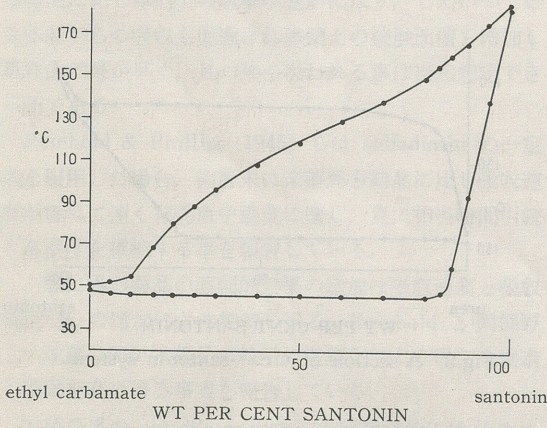


Fig. 6. A section of ethyl carbamate (urethane)—santonin system

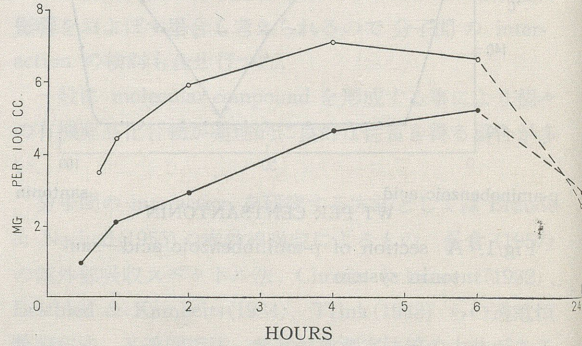


Fig. 9. Response to microcrystalline sulfadiazine, compare with that to ordinary sulfadiazine as shown by serum sulfadiazine concentrations. Average serum sulfadiazine concentration at time intervals after ingestion. Open circles: all microcrystalline preparations, 36 subjects. Solid circles: ordinary sulfadiazine preparations, 30 subjects. Each subject received 3 gm.

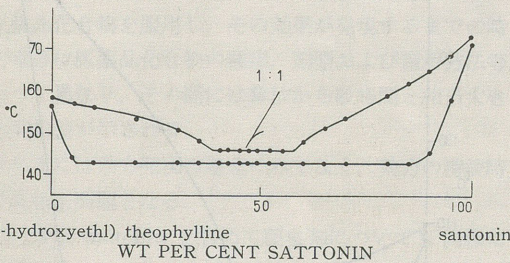


Fig. 8. A section of 7-(2-hydroxyethyl) theophylline—santonin system

われるとし、その実験は 4-n-hexylresorcinol, thymol, oleum chenopodii を用いて 蛔虫体の頭部および尾端を薬液外に吊り上げ、他の部分は薬液に浸して駆虫薬が体表面から吸収される事を立証、santonin の作用は頭部神経中枢に密接な関係があり bile によつて作用の増強がみられた事を報告し、Brown (1937) も 4-n-hexylresorcinol,

thymol, ascaridol, tetrachlorethylen を使用して同実験を行い板東とほとんど同様の報告をしているが、異なるのは筋に対する作用を死滅と直結して考え死の以前の筋に対し示すべき作用および神経系に対する影響に言及しておらぬ。

このように santonin の蛔虫毒としての吸収経路はほぼ明らかにされたが芹田 (1960)、伊藤 (1932)、板東 (1951)、Brown (1937) 等のこの事実から bile による作用の発現増強は蛔虫の santonin 吸収への関与が大きな因子であろうと考えられる。

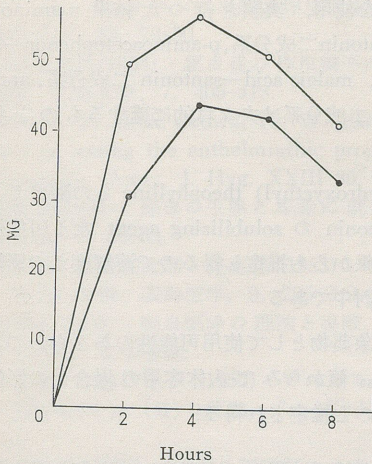


Fig. 10. Response to microcrystalline aspirine, compared with that to ordinary aspirine as shown by urinary excretion of aspirine concentrations. Open circles: microcrystalline aspirine (5 μ). Solid circles: ordinary aspirine (900 μ × 300 μ × 110 μ).

服用後の尿中に排泄される未変化 santonin に関しては藤下(1952)が家兎を使用して、また槇殿(1955)は服用後の過剰の santonin は結晶体として腸管内に証明されているので santonin の使用にあつては可及的小量を有効に使用するのが適当であると述べている。

しかしその解決に関しての化学的、物理的な検討についてふれていない。

それ故著者は santonin 結晶の微細化により santonin の溶解速度を速めるとともに吸収を助け、また molecular compound の形成により溶解度の増加を検討せんと試み、その一段階として本実験を行った。

若し santonin (SA) と易溶性物質(S)とに complex の形成の可脂性があり得るとすれば SA と S 間には $SA+S \rightleftharpoons SA \cdot S$ なる関係があり S が溶化質 SA の solubilizing agent となる可能性も存在し得る。

著者は以上の諸関係について検討をなし二・三知見を得たので報告する。

実験方法

試薬: santonin, urea, ethyl carbamate, (urethanum), antipyrin, は日本薬局方品を使用した。

trimethadion, 7-(2-hydroxyethyl) theophylline, p-aminoacetophenon, maleic acid, p-aminobenzoic acid の市販試薬を再結晶し脱水乾燥せるものを使用に供した。

熱分析法

方法A: santonin および易溶性物質を種々の重量比に直示天秤で秤量し、メノウ乳針にて十分に混和後熱分析測定を行った。

しかしこの方法では成分化合物の両成分の結合が弱く、状態図が包晶型となる場合、ときに準安定の共晶線が真の共晶線、包晶線より低い温度で出現する可能性がある事が認められている。

方法 B: 関口(1961)によつて行われた方法で、毛管中に入れた二成分試料を枝付き融点測定管内で一旦熔融し、固化したのにつき熱分析測定を行う方法で、つぼ中の熔融に比し昇華面積が小さいので昇華揮散による成分混合比の変化が無視出来る等極めて便利な点が多い。

以上の方法により状態図を作成し検討の対象とした。

実験結果および考按

Table 1, Fig. 1~8 に thermal analysis による実験の結果を示す。

本実験で分子化合物を形成する可能性の有するものは熔融曲線の形状から見て Fig. 7 の 7-(2-hydroxyethyl) theophylline—santonin 二成分系で、推定結合比は 1 : 1 である。

ある種の分子化合物は、その解離度が大であると熔融曲線の山は平になつて、二つの共融点を結んだ一本の直線のようになるが Fig. 7 はこの場合である。

また Fig. 1 の p-aminobenzoic acid—santonin 二成分系, Fig. 4 の p-aminoacetophenon—santonin 二成分系, Fig. 5 の maleic acid—santonin 二成分系そして Fig. 8 antipyrin—santonin 二成分系は二本の相異なる熔融曲線、一本の湿潤曲線および一個の共融点より成る。

この事は二成分間に分子化合物の形成が認められぬ事を意味し、また各々共融点において共融混合物が得られる事を状態図に示している。

Fig. 2 の trimethadion—santonin 二成分系, Fig. 3 の urea—santonin 二成分系そして Fig. 6 の ethyl carbamate—santonin 二成分系の状態図は目的に適する分子化合物および共融混合物のいずれもが得られぬ事を図示する。

駆虫の実態に関する X線学的考察として槇殿(1955)は薬物を適用後瞬時にして一旦彼のいう第二静止型をとり虫体は下降を始めると報告し、この場合の虫体を 6, 12, および 24 時間追求すると適用量の一回投与においては 6 時間で第一静止型あるいは正常運動型に回復するもの 90% 強であり、24 時間では空腸の旧寄生部位に近く復

帰するもの50%弱と報告している。

服用量を増加しても前述の如く一(過剰の *santonin* 結晶の腸管内析出)一余り意味がないとし、この問題に関し損殿は駆虫剤の反復投与をもつて解決できると述べているがその反復投与時間の適正または用量など問題はあ

る。この事実は薬物の溶解度更には蛔虫に対する接触時間、蛔虫の薬物吸収条件等が重要な因子である事を意味付け、これらの見地から結晶微細化の問題は有意義であろうと思われる。

前述 (Reinhold, et al., 1945; 野上ら, 1955) の普通結晶と微細結晶との溶解速度、有効血中濃度等の関係を Fig. 9, Fig. 10, に示す。

santonin は *sulfadiazine*, *aspirin* と同様可成り難溶性なので、その微細化による薬効への影響は相当大であろうと思われる。

本実験の結果一応目的に適應せるものと推定せる薬物は *p-aminobenzoic acid*, *p-aminoacetophenon*, *maleic acid*, *antipyrin*, 7-(2-hydroxyethyl) *theophylline* の五種である。

また、その毒性に関しては *p-aminobenzoic acid-LD₅₀* orally in rats, 6.0 g/kg, *p-aminoacetophenon-LD₅₀* i. p. in mice, 465 mg/kg で *maleic acid*, *antipyrin* は問題なく、また Maney & Jowes (1946) によれば 7-hydroxyalkyl-*theophylline* 類は 400 mg/kg 経口投与で死亡例を認められていない。

以上のものについては更に *santonin* と二成分系の共融混合物、分子化合物を形成した場合の *santonin* への溶解速度等に関する影響について目下検討中であり、更にまた酸アミド類等の易溶性物質と *santonin* の熱分析も同様に検討中であるので次報に報告する。

酸アミド類が秀れた溶解補助作用を有する化合物である事を鮫島 (1961) は報告しているのでこれと *santonin* との検討は極めて興味深いものである。

結 語

santonin 効果の増強因子として *santonin* について物理化学的考察を行った。

1) *santonin* の溶解速度、虫体吸収量の増加および作用持続時間の延長等を目的として *santonin* 結晶の微細化を *thermal analysis* をもつて検討を行った。

2) *santonin* の対象薬物として *p-aminobenzoic acid*, *trimethadion*, *urea*, *p-aminoacetophenon*, *maleic acid*, *ethyl carbamate*, 7-(2-hydroxyethyl) *theophylline*, an-

tipyrin, を使用、実験を行った結果 *p-aminobenzoic acid-santonin* 二成分系, *p-aminoacetophenon-santonin* 二成分系, *maleic acid-santonin* 二成分系, *antipyrin-santonin* 二成分系は夫々目的に適應するものと推定し得る。

7-(2-hydroxyethyl) *theophylline* らの酸アミド類は溶化質 *santonin* の *solubilizing agent* たる可能性が既知の実験結果からも推定し得るので溶解度への影響について目下検討中である

4) 対象薬物として使用可能性のあるものの毒性は既知の *LD₅₀* 値からみて人体応用の場合への影響は問題がないものと推定され得る。

この稿を終るに臨み、本研究につき御指導を賜わつた東京大学薬学部教授野上寿先生、北海道大学医学部教授林平三郎先生、及び当学科関口慶二助教授に御礼を申し上げる。

参 考 文 献

- 1) Braude, F. C. Nachod (1955): Determination of organic structures by physical method. Academic Press Inc., New York.
- 2) 板東丈夫 (1951): 諸種駆虫薬の作用機序に就いての実験的研究. 東京医学, 59, (1), 39-54.
- 3) Briebled, J. K. (1934): 透電恒数測定による分子間の interaction に関する研究. Z. physik. Chem., B 25, 251-257.
- 4) Brown, H. W. & Lamson, P. H. (1936): Method of testing the anthelmintic properties of ascaricides. Amer. J. Hyg., XXIII 85.
- 5) Brucke, F. & Sarkander, H. F. (1940): Untersuchungen am Bluteger uber den Angriffspunkt des *Santonins* und anderer muskelerregender Stoffe. Arch. Exp. Pharm., 195, 79-88.
- 6) Chretien, L. (1932): Chimie generale Method d'analyse physico-chimique en solution organique par mesure du pousoir inducteur specifique. Compt. rend., 195, 792-794.
- 7) 土橋静佳 (1932): 蛔虫体腔と体外との生理関係に就て. 慶応医学, 12, 1687-1699.
- 8) 藤下春敏 (1952): 家兎に於ける *Santonin* の排泄に関する研究 (1), (2). 日薬理, 48, 238-247.
- 9) Grembergen G., Van Demme, R. & Bercurss, R. (1949): Lemetabolisme respiratoire du nematode, *Ascaris lumbricoides*. Enzymologia, B, 325-342.
- 10) 伊藤慎一 (1932, 1933): サントニン其の他二・三駆虫剤の蛔虫に及ぼす作用. 慶応医学, 12,

- 125-151. サントニン蛔虫駆除作用増進法の研究. 慶応医学, 13, 73-90.
- 11) 岩崎旺太郎(1954): 駆虫薬の作用機序に関する研究. 広島医学, 7, 405-413.
 - 12) Lamson, P. D. & Brown, H. W. (1936): Method of testing the anthelmintic properties of ascaricides. Amer. J. Hyg. XXIII 85.
 - 13) 榎殿順(1954): 蛔虫の生態と駆除に就いて. 広島医学, 7, 59-63.
 - 14) 榎殿順・岩崎旺太郎・豊島啓(1953): 蛔虫症のレ線学的考察. 広島医学, 9, 296-299.
 - 15) 榎殿順(1955): 蛔虫駆除の理論と実際, X線による新法. 医学書院.
 - 16) 野上寿・加藤百合子(1955): アスピリンの製剤学的研究(I), (II)日薬誌, 7, 152-154, 154-156.
 - 17) 長倉三郎(1957): 近紫外部吸収スペクトルによる水素結合の研究I. 日化, 74, 153-158.
 - 18) Reinhold, Phillips & Flippin (1945): The comparison of the behavior of microcrystalline sulfadiazine with that of ordinary sulfadiazine in man. Amer. J. Med. Sci., 210, 141-147.
 - 19) 鮫島政義(1960): 溶解補助剤の研究 1, 2, 3, 4 報. 薬誌, 80, 86-101.
 - 20) 関口慶二(1961): キサンチン誘導体の分子化合物形成に関する研究. 薬誌, 81, 669-674.
 - 21) Sekiguchi, K. & Obi (1961): Studies on absorption of eutetic mixture I. Chem. Pharm. Bull., 9, 866-872.
 - 22) 芹田馨(1960): 蛔虫駆虫効果に於ける Santonin と Choloretica との関係に関する研究 (I). 寄生虫誌, 9, 167-172.
 - 23) 関根正雄(1939): 蛔虫腸上皮細胞の微細構造, 特に Mitochondria 及 Golgi 装置に就いて. 慶応医学, 19(3), 345-358.
 - 24) Trink, (1948): Chimie physique-etude systematique des reactions des phénols et des amines en solutions organiques parmesure du pouvoir inducteur spécifique. Note (1) de M. Nguyen Quang Trink, Compt. rend., 226, 403-405.
 - 25) Walter, J. M. (1960): Solutions and phase equilibria. Physical Chemistry, 3rd ed. 116-159, Maruzen (Asian Edition).

STUDIES ON ACCELERATION FACTORS RELATING TO THE ANTHELMINTIC ACTIVITY OF SANTONIN

1. THERMAL ANALYSIS OF SANTONIN—WATER-SOLUBLE SUBSTANCE SYSTEMS

KAORU SERITA, MUTSUO YAMADA & EIKO SERITA

(Faculty of Pharmacy, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan)

Present works were physicochemically conducted to elucidate the mechanism by which the anthelmintic activity of santonin was accelerated. The results obtained were summarized as follows :

1) Diminution in size of santonin crystals was investigated by means of thermal analysis in order to increase the velocity of dissolution and the amount of santonin absorbed by the parasites and to prolong its working period.

2) After examination of following mixture systems, santonin—p-aminobenzoic acid, —p-aminoacetophenon, —maleic acid, —antipyrin, —urea, —ethyl carbamate, —trimethadion, and —7-(2-hydroxyethyl) theophylline, the occurrence of an eutectic mixture was shown in the first four mixture systems by inspection of each phase diagram.

3) Formation of a molecular compound was recognized in 7-(2-hydroxyethyl) theophylline—santonin mixture system and a compound with a 1:1 of molecular ratio, being expected to utilize its nature in acceleration of santonin activity, was obtained. Since acid amides like 7-(2-hydroxyethyl) theophyllin may be able to be considered as a solubilizing agent of santonin as a solute from the experimental results reported, the effect of it on the solubility of santonin is now under investigation.

4) Toxicities of medical substances used in mixture systems are hardly thought from their known values of LD_{50} .