

氏名	茂木宏之 もぎひろゆき
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第5号
学位授与の日付	昭和33年9月30日
学位授与の要件	薬学研究科薬学専攻・博士課程修了者 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	有機薬品水溶液の物理化学的研究
論文調査委員	(主査) 教授 石黒武雄 教授 富田真雄 教授 高橋西蔵

論文内容の要旨

第1部 スルフォンアミド類のナトリウム塩水溶液の物理化学的研究

無機塩類のごとき分子の比較的簡単なもの水溶液に関しては、多くの物理化学的研究がなされているが、有機塩類（特に医薬品）に関しては、現在までに研究されたものは、はなはだ少ない。

著者は、スルファニールアミドナトリウム（以下 SSA と略記）、スルファチアゾールナトリウム（以下 SST と略記）、スルファジアジンナトリウム（以下 SSD と略記）、スルファメラジンナトリウム（以下 SSM と略記）の4種のスルフォンアミド剤のナトリウム塩の水溶液について、次の研究を行なった。

1) スルフォンアミド類のナトリウム塩水溶液の密度、見掛けの分子容および部分分子容

各濃度のこれら塩類水溶液の密度を 25~50° で測定した結果、いずれの塩溶液についても、密度と温度とは直線関係にあり、密度と濃度との関係は Root の式 ($d = d_0 + AC - BC^3/2$) で表わされ、この式の常数 A の大きさは SST > SSD > SSM > SSA の順になっており、SSM は分子量が最大であるにもかかわらず、A の値は比較的小さいことを知った。

そこで、これら塩類の水溶液中における見掛けの分子容および部分分子容を求めた結果、SSM は SST および SSD に比較して、分子量の割にはかなり大となっていることから、Root の式における常数 A の矛盾について説明が与えられた。

また、見掛けの分子容は容量モル濃度の平方根と直線関係にあり、その直線の勾配は Root の式における常数 B の大きさに比例することを知り、さらに、部分分子容も一定濃度までは容量モル濃度の平方根とほぼ直線関係にあると見なし得ることを知った。

2) スルフォンアミド類のナトリウム塩水溶液の粘度

スルフォンアミド類のナトリウム塩水溶液の粘度の濃度依存性について検討した結果、粘性の強さは SSM > SSD > SST > SSA の順となっており、また、25° および 35° における相対粘度—濃度曲線は各塩の水溶液についてそれぞれ一定の濃度の点で互いに交わることを見出した。

また、粘度の温度依存性より絶対粘度の対数と絶対温度の逆数も測定温度範囲において近似的に直線関係とみなし得ることを知った。

さらに、粘性流動における活性化エントロピーを算出し、相対粘度 — 濃度曲線が互いに交わる付近で、活性化エントロピーも最小値を示し、この交点附近の濃度より、短距離秩序性が意味をもってくるものと推論した。

3) スルフォニアミド類のナトリウム塩水溶液の蒸気圧

前記各塩の種々の濃度の水溶液について蒸気圧を 25~45° で測定し、その結果より、水和の強さならびに短距離秩序性について検討した。

まず、蒸気圧の濃度依存性の結果より、各塩の水和の強さは SSM>SST>SSD>SSA の順になっていることを知った。また、前述の粘度の強さの順と比較して、水和の強いものほど粘性も大となる傾向があることを知った。

つぎに、蒸気圧の温度依存性より蒸発熱および微分稀釈熱を求めて、溶液中の水の部分モルエントロピーを算出して、前述の粘度測定の結果より知った短距離秩序性について、さらに検討を加え、SSM, SST および SSD 水溶液の秩序性はおもに水和により、SSA のそれはおもにイオンによるものと推論した。

けだし、かかる有機塩類の溶液においても、一部の無機塩類溶液に見られるような短距離秩序性が存在することを立証した報告は現在までに見当たらない。

第 II 部 ジフェニルヒダントインおよびそのカルシウム塩の物理化学的研究

ジフェニルヒダントインナトリウムの物理化学的性質に関しては、石黒、古座谷等の報告がある。著者は、遊離のジフェニルヒダントイン (以下 DH と略記)、およびジフェニルヒダントインカルシウム (以下 DHC と略記) について、つぎの研究を行なった。

1) DH の溶解度

DH の水に対する溶解度を 20~85° で測定した。また、35° において水—アセトン混合溶媒に対する溶解度を測定し、特異の溶解度曲線を示すことを知った。

2) DHC 水和物の解離水蒸気圧

著者は、DHC には数種の水和物が存在するであろうと予想し、これを証明する目的で DHC 水和物の解離水蒸気圧を測定した。その結果、DHC には 1/2, 2, 4, 6, 8, 9 および 10 水和物の 7 種が存在することを知り、なお、水和物の解離水蒸気圧と大気中の水蒸気張力より、本邦の四季を通じ、最も安定なる水和物の種類を決定した。

また、水和物の解離水蒸気圧の温度依存性より DHC 水和物の転移温度、解離熱、遊離エネルギー変化およびエントロピー変化を求めた。

3) DHC 水和物の溶解度および飽和溶液の粘度と水和物の転移点の關係

DHC の 20~60° における溶解度を測定し、また、飽和水溶液の粘度を測定し、あわせて水和物の転移温度を求めた。前記温度範囲においては、溶解度曲線ならびに粘度—温度曲線は、ともに 3 個の曲線よりなり、その対応する不連続点はいずれも同温度を示し、これらの性質より、水和物の溶液内における転移点を決定した。

以上の研究により、スルホンアミド類やジフェニルヒダントインのごとき複雑な有機塩類の水溶液においても、簡単な無機塩類が示す種々の性質が同様に観察されることを知った。この事実は、理論的には当然予想されるとしても、これを具体的に有機塩類について実験的に確かめた研究例は少ない。ゆえに、このようなデータの集積により、高度に体系化された無機電解質の理論を、複雑な有機化合物の分野にも導入することが可能となれば、とくに医薬品の場合、薬学、医学あるいは生化学的応用面において寄与するところがあると考えられる。

論文審査の結果の要旨

茂木宏之の論文は2編より成り、その第1編は、スルホンアミド類（スルファミン、スルファジアジン、スルファチアゾール、スルファメラジン）のナトリウム塩水溶液の密度、粘度、蒸気圧等に関する物理化学的研究であり、また、第2編は、主としてジフェニルヒダントインカルシウム水和物の溶解度、粘度、解離水蒸気圧等に関する研究である。

従来、無機化合物で分子の比較的簡単な物質の水溶液については、多くの物理化学的研究がなされているが、分子構造の複雑な有機化合物、ことに、医薬品を対象としたこの方面の研究は、はなはだ少なく、また、有機医薬品の水和物に関する物理化学的研究にいたっては、ほとんどその報告を見ないほどである。

そこで、茂木は、従来、主として無機塩類についてのみ行なわれてきた種々の物理化学的研究方法を、有機医薬品に適用し、多くの興味ある新事実を見出した。これらの研究結果の大部分は、もちろん、今のところ、基礎的学術的興味の中に含まれるものであるが、しかし、その成果の一部は、すでに、結晶水をもつ医薬品の安定度の問題や実際製造法の改良等に関連した応用面にも寄与していることが認められる。

よって、茂木宏之の研究は、薬学博士の学位論文として価値あるものと審査した。

〔主論文公表誌名〕

- Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 7 (1959), No. 3.
- Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences, Paris
(近刊予定)

〔参 考 論 文〕

放射性オキシ塩化磷の合成

共著者 ~ 石黒武雄・古座谷 醇

薬学雑誌 第73巻(昭. 29)第10号