

氏名	横 田 矩 子 よこ た つね こ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 12 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 6 月 21 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	テトラサイクリン類ならびにオレアンドマイシンの化学的 定量法に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 掛 見 喜 一 郎 教 授 鈴 木 友 二 教 授 宇 野 豊 三

### 論 文 内 容 の 要 旨

抗菌性物質の化学的定量法は簡便性および迅速性等の点より最近特にその確立が要望されている。しかるにこの方法は生物学的方法に比し、抗菌性物質の分解物を共存する場合には常に抗菌力に比例した測定値が得られるとは限らず、したがってこれらの方法はその確立に際し分解物を含有する試料についても生物学的方法と比較して検討する必要がある。しかるに従来報告されている化学的定量法の多くは必ずしもこの検討が行なわれておらず、分解物等の混在している場合の分離定量法はほとんど知られていない現状にある。

著者はこのため、広い抗菌スペクトルを有し副作用が少なくかつ多種の剤型を有し、したがって最も広く使用せられているテトラサイクリン類およびこれと混合製剤として使用され、あるいは単独で使用されているオレアンドマイシンについて化学的定量法の研究を行ない、比較的簡便にしてかつ精度の高い比色定量法を確立することが出来た。またこれらの方法を応用して混合製剤の分離定量法について検討を加え、さらに市販の各種製剤について定量条件を求め、いずれの場合にも好結果でその力価を測定することができた。なおまたこれらの方法を用いて各抗菌性物質の安定性についても検討を加えた結果、若干の興味ある知見を得ることができた。

#### 〔I〕 定 量 法

##### 1) テトラサイクリンの比色定量法

塩酸テトラサイクリン（以下TCと略す）の水溶液に炭酸ナトリウムアルカリ性でタングステン酸ナトリウムおよび微量の過酸化水素を加えて加温するとき呈する赤紫色（ $\lambda_{\max}$  530 $m\mu$ ）により比色定量を行なった。またこれの改変法として、同じく炭酸ナトリウムアルカリ性で赤血塩を加えて加温するとき生ずる赤紫色を比色することにより前法に比し感度の高い比色定量法を得ることができた。これらの方法はクロルテトラサイクリンの混在する場合もほとんどその影響を受けず、有効なTCのみを定量することができた。

## 2) クロルテトラサイクリンの比色定量法

塩酸クロルテトラサイクリン（以下 CTC と略す）の水溶液に水酸化ナトリウムアルカリ性でアミノピリンおよび赤血塩を加えて弱く加温した後生ずる赤紫色溶液を酢酸酸性となし酢酸アミルで抽出し、この溶媒層の呈する紫色 ( $\lambda_{\max}$  564 $\mu$ ) を比色することにより定量を行なった。本法はテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンの混在下においてもほとんど影響されずに有効な CTC のみを定量できることを認めた。

## 3) オキシテトラサイクリンの比色定量法

塩酸オキシテトラサイクリン（以下 OTC と略す）の水溶液に塩化 p- ニトロベンゼンジアゾニウムの酢酸溶液を加えて加熱すると黄色 ( $\lambda_{\max}$  440 $\mu$ ) を呈するので、この呈色を利用して定量を行なった。また本法を利用して TC の混在する場合にもその影響を除去して OTC のみを定量し得る方法を考案した。

## 4) オレアンドマイシンの比色定量法

燐酸オレアンドマイシン（以下 OM と略す）の水溶液にジアゾベンゼンスルホン酸を加え水酸化ナトリウムアルカリ性となし加温した後、アスコルビン酸を加えるとき生ずる紅色 ( $\lambda_{\max}$  532 $\mu$ ) を利用して比色定量を行なった。なおこの呈色はかなり不安定なためピリジンおよびエタノールを加えることにより安定化させた。

以上述べた各法は分解物を含む試料についても生物学的的方法による値とよく一致することを認めた。

## 〔Ⅱ〕 各種製剤の定量

TC 類および OM 製剤中の抗菌性物質を定量する際に問題となるのは賦形薬、添加薬等であるが、検討の結果最も支障となるものは注射用製剤に添加されている多量のアスコルビン酸であり、定量を行なうに際してこれらを除去する必要を認めた。したがって著者は定量に先立ち、まずパームチットカラムを用いて、TC 類とアスコルビン酸の分離法を確立し、また混合製剤として用いられている OM—TC 混合製剤については、二塩化エチレンによる OM の抽出分離法を検討した。次いでこれらの分離法を用いて市販の各種製剤について定量を行なった結果、いずれの製剤もその測定値は生物学的定量法による値とよく一致することを認めた。

## 〔Ⅲ〕 テトラサイクリン類およびオレアンドマイシンの安定性

TC 類および OM を水溶液として同一条件に放置したときは TC 類ではアスコルビン酸を含有する場合のほうが分解率が高く、OM でも同様の傾向が認められた。また TC 類と OM の安定度を比較すると水溶液の状態では一般に OM の方が安定であった。したがって著者はこれら抗菌性物質を一定温度で各種の湿度のもとに保存しその吸湿性と安定性について検討を加え、アスコルビン酸の添加による影響をしらべた。その結果 TC 類では、単独の場合は高湿度に保存しても安定で、吸湿もほとんど認められないが、アスコルビン酸を混合した場合には水溶液の場合と同様安定度が低下し、高湿度に保存するときは吸湿もかなり認められた。また OM では単独あるいはアスコルビン酸混合いずれの場合にも TC 類よりも安定度が劣り、また吸湿も著しい。しかし保存湿度がある程度 (RH75%) 以上の高湿度となるとかえって分解率が減少することを認めた。これは水溶液の状態では OM は比較的安定なことの裏づけをなしているものと考えられる。

以上著者は TC 類ならびに OM について精度の高い化学的定量法を確立し、次いで各種製剤の定量に応用し満足すべき結果を得た。またこれらの方法を用いて吸湿と安定度の関係を明らかにすることができ、抗菌性物質の取り扱いならびに保存の問題に対して基礎的に寄与し得たものとする。

### 論文審査の結果の要旨

抗菌性物質の定量法はもっぱら生物学的方法が用いられているが、横田はテトラサイクリン類およびオレアンドマイシンについて化学的定量法の研究を行ない、互いに混在する場合にも、分解物の共存する場合にも常に抗菌力に比例する測定値が得られる簡便迅速で精度の高い比色定量法を完成した。

つぎにこの方法を用いて多数の各種製剤を定量し、その測定値は生物学的方法とよく一致することを確認し、さらに吸湿と安定性の関係を種々の条件で追求し興味ある知見を得た。

本研究は従来困難とされていた抗菌性物質の化学的定量法を確立し、製剤の定量を簡易化し、また安定性と保存性に関する研究は薬剤学上貢献するところ大で、薬学博士の学位論文として価値あるものとする。

#### 〔主論文公表誌〕

##### 第1編

- 第1章 薬学雑誌 第75巻(昭. 30) 第8号
- 第2章 薬学雑誌 第76巻(昭. 31) 第8号
- 第3章 薬学雑誌 第80巻(昭. 35) 第2号
- 第4章 薬学雑誌 第79巻(昭. 34) 第1号

##### 第2編

- 第1章 薬学雑誌 第80巻(昭. 35) 第8号
- 第2章 薬学雑誌 第80巻(昭. 35) 第2号
- 第3章 薬学雑誌 第80巻(昭. 35) 第8号
- 第4章 薬剤学 第20巻(昭. 35) 第2号

##### 第3編

- 第1章 薬剤学 第20巻(昭. 35) 第2号
- 第2章 薬剤学 第20巻(昭. 35) 第2号

#### 〔参 考 論 文〕

な し