

氏名	奈 良 賢 一
	な ら けん いち
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 3 2 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 3 月 23 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	ピルビン酸カルシウムイソニアゾンの物理化学的研究

(主査)  
論文調査委員 教授 中垣 正幸 教授 宇野 豊三 教授 岡田 壽太郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

ピルビン酸カルシウムイソニアゾンはイソニコチン酸ヒドラジド (INAH) とピルビン酸カルシウムとの shiff-base であって、すぐれた抗菌作用をもち、かつ副作用の少ない結核化学療法剤である。溶液よりこの結晶が析出する場合、条件により結晶形の異なったものが生じるのでこれを医薬品として使用する場合、その物理化学的性質の差異を知ることが必要であるが、これまでに二種の水和物を作ることが知られているのみで詳細な研究報告はなされていなかった。

著者はまず溶液よりの結晶析出現象の機構を検討した。その結果結晶形を異にする3種類の結晶の存在することを見出したので、これ等について、種々の物理化学的研究を行ない、水和物の問題、吸湿性等について論じた。さらに INAH 誘導体は、特に酸性溶液中で加水分解を行なうので、その機構および油/水間の分配平衡を検討し薬効との関連性を明らかにした。

まずピルビン酸カルシウムイソニアゾンの水に対する溶解および過飽和溶液からの析出の過程について研究した。その結果従来知られていた紡垂状(A)、柱状(B)のほかに顆粒状(C)の結晶が存在することを見出した。これら3結晶の溶解度曲線は27°および71°で交わり、27°以下ではA、27°~71°ではB、71°以上ではC結晶が安定であり、したがってこの場合、温度を上昇させるとA→B→Cとその温度において最も安定な結晶形に変化することを見出した。これらの事実は各結晶飽和水溶液の粘度および伝導度測定からも確かめられた。また3結晶の化学分析、IRおよびX線回折測定より結晶形の相異は水和数と結晶構造の差によるものであり、比粘度およびUV測定から3結晶水溶液は同一分子から成っていると考えられる。次に各結晶の過溶解度を測定し、過飽和溶液から結晶の析出する条件および機構を研究した。その結果、たとえば、温度33~58°の範囲はB結晶の安定なる領域であるにもかかわらず、比較的低濃度または冷却速度が大きく、攪拌しない条件ではむしろA結晶のほうが析出しやすいこと、また条件によってはA結晶析出後にB結晶(あるいはB結晶の析出後にA結晶)が析出することなどが認められた。

次にこれら3結晶中の結晶水の挙動について研究した。まず加熱脱水測定と解離水蒸気圧測定により、

水溶液から析出した A, B, C 結晶の水和数は 7, 5 および  $4\frac{1}{2}$  であるが、これらの水和数は変化し得るものであって、A 結晶には 2, 3, 6, 7, B 結晶には 2, 4, 5 C 結晶には 2, 4,  $4\frac{1}{2}$  の水和物が存在することが明らかになった。なお通常の湿度では A, B, C 結晶はそれぞれ 7, 5,  $4\frac{1}{2}$  水和物が最も安定であることがわかった。そこで 3 結晶の恒温脱水反応速度を測定し脱水は段階的に各種の水和物を経て無水物になるとして、各段階における活性化エネルギーを求め、同一結晶でも結晶水の脱離には難易の差のあることを見出し、結晶水の結合状態ならびに脱水機構を検討し、脱水速度は未脱水部分の表面積に比例することを見出した。次に 3 結晶無水物の吸湿速度を測定した。いずれの場合にも吸湿速度は、初期段階では一次反応で示される。また 70% RH 以上での吸湿は極大値を経るが、これは吸湿により高次水和物を生じてのち、これが低次水和物へ転移するためであって、吸湿平衡時における水和数は解離水蒸気圧測定結果とよく一致した。

次にピルビン酸カルシウムイソニアゾン およびその他の INAH 誘導体の水溶液の物理化学的性質につき研究し、薬効との関連性について論じた。まず水溶液の電気伝導度および吸収スペクトル測定によってピルビン酸カルシウムイソニアゾンが水溶液中で INAH とピルビン酸カルシウムに一次反動的に加水分解することを確認し、またこの反応の活性化エネルギーは 10.9kcal/mol であること、中性塩効果はほとんどないことなどを見出した。次にピルビン酸カルシウムイソニアゾンおよびその他のイソニアゾン類の各種 pH での加水分解反応を測定した。一次反応としての速度定数  $k$  と  $[H_3O^+]$  との間には  $k = k_0 [H_3O^+]$  なる関係があることを見出し、 $k, k_0$ , 平衡定数  $K$  の値を求めたが、INAH の遊離速度( $k$ )の大なる場合および INAH 生産量( $K$ )の大なる場合に強い薬効を示すことが確かめられた。次に医薬品の吸収と関係の深い Lipoid 親和性を知るため、イソニアゾン類の酢酸イソアミルと水への分配係数を求め、加水分解と油/水相分配との同時的平衡状態について研究した。その結果 INAH 誘導体は三つの型に分類されることを見出した。またいずれの場合にもイソニアゾン自身の油層への分配は非常に少ないので、その薬効は主として加水分解生成物である INAH によるものであると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

ピルビン酸カルシウムイソニアゾンの水和状態ははなはだ複雑であるが、著者は従来から知られていた 7 水塩および 5 水塩のほかに、71°C 以上の飽和水溶液からは  $4\frac{1}{2}$  水塩が得られることを見出し、かつ、これらの各結晶を脱水して得られる種々の水和物の中には、水和度が同一であっても結晶の物理化学的性質を異にするものの存在することを見出し、この物質の脱水および吸湿について熱力学的および速度論的に詳細なる研究を行なった。また、この物質の水溶液中での加水分解反応に関する研究を行なうとともに、油/水相間の分配係数を測定し、加水分解と油/水相分配との同時的平衡状態について研究し、その結果にもとづき、この物質の抗結核菌作用の機作に物理化学的裏づけを与えた。これらの成果は薬品物理化学に貢献するところが大きいと考えられる。

したがって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。