

氏 名	井 上 祥 いの うえ しょう
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 78 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 11 月 24 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	イソニアジドおよびその関連化合物の安定性に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 掛見喜一郎 教 授 宇野豊三 教 授 中垣正幸

論 文 内 容 の 要 旨

イソニアジド (INAH) の安定性に関しては、これまでに、二、三の報告が見受けられ、その間に、分解生成物として、isonicotinic acid (INA), isonicotinamide (INAA) 1,2-diisonicotinoylhydrazine (Bis), iso—nicotinaldehyde—isonicotinoylhydrazine (Hydrazine), NH_3 , N_2 および hydrazine の存在が認められ、また、水素イオン、金属イオン、溶存酸素および光等が主な分解因子として報告されている。しかし、いずれも断片的な現象報告に止どまっているのは、INAH の分解生成物が多いことおよび分解因子が多岐にわたっているためと考えられ、分解因子と生成物との関係、各因子の分解に対する効果をはじめとして、水溶液中での挙動について、いまなお明らかでない点が多い。著者は、INAH およびその代表的な誘導体の一つであるイソニコチン酸ヒドラジドメタンスルホン酸ナトリウム (IHMS) について、分解物共存下における分離定量法を確立し、種々の条件下における INAH および IHMS の安定性について動力学的検討を加え、水溶液中における分解の動態を明らかにすることを目的として本研究を行った。

I イソニアジドおよびその分解生成物の分離定量法

INAH の定量法としては、これまでに数多くの報告があるが、混在する分解生成物による障害を受けることなく定量し得る方法として sodium 1,2-naphthoquinone 4-sulfonate による比色法を用い、また、INA は弱酸性イオン交換樹脂により他の塩基性物質を補促させて単離した後、臭化シヤン法で測定した。つぎに、INAA と Aldehyde については、混在する INAH, Bis および Hydrazine を赤血塩により酸化後、強塩基性イオン交換樹脂カラムに通じ、変化をうけずに流出する Aldehyde については、2,4-dinitrophenylhydrazine による比色法で定量し、同時に流出液の 263m μ の吸光度を測定して Aldehyde の検出濃度に対応する吸光度を差引いて Aldehyde と共に流出する INAA を定量した。つぎに、6 成分の水溶液の pH を 1.0 および 8.9 とすると、それぞれ、Hydrazine が 315m μ に、Bis が 329m μ に λ max を示し、この附近の波長領域では、pH 1.0 の場合 INAH と Bis が、一方 pH 8.9 の場合 INAH と Hydrazine

が吸収を示す。そこで、検液の pH を 1.0 および 8.9 として、それぞれ、315m μ および 329m μ の吸光度を測定し、INAH の検出濃度に対応する吸光度を補正した後、検量式から両者を分離定量した。

II イソニアジドの嫌氣的分解

I に示した定量法を用い、まず、嫌氣的条件下でアルカリおよび酸分解の動力的検討を行なった。INAH は水溶液中では、dication 型 $\rightleftharpoons$ monocation 型 $\rightleftharpoons$ 非解離型 $\rightleftharpoons$ anion 型で示される平衡関係にあることが報告されているが、いずれの型の INAH も、反応初期においては、擬一次反応に従って分解し、すべて、INA になることを認めた。ついで、anion 型と非解離型の溶存するアルカリ性領域について、anion 型のみが溶存する強アルカリ性領域での速度定数を求め、OH⁻ の anion 型に対する特殊塩基触媒効果によることを明らかにした。さらに、一般酸塩基触媒効果の存在を検討すると共に、非解離型のみが溶存する弱アルカリ性領域および両型の共存する中間領域での反応速度定数 Kobs の pH—profile を実験的に求め、次の理論式が適用されることを確めた。

$$K_{obs.} = k_1 (OH^-) \frac{k_a}{k_a + (H^+)} + k_2 (OH^-) \frac{(H^+)}{k_a + (H^+)}$$

ここに、K₁, K₂ はそれぞれ anion 型、非解離型の分解反応速度定数、K_a は酸解離定数である。一方、酸性領域では、一般酸塩基触媒効果の存在を検討し、ついで、dication 型のみが溶存する強酸性領域の分解について、dication 型の活性化状態への移行には、単に dication 型に H⁺ が附加するのみでなく、6 分子の水が附加する事を推定した。以上の検討を通じて、酸性領域での分解速度定数の pH—profile を求め、アルカリ性領域でのそれと合わせ考え、INAH は、嫌氣的条件下では、汎用される液状製剤の pH 範囲で安定で、pH5 附近に最も安定な pH 領域のあることを明らかにすることが出来た。

III イソニアジドの酸化的分解

INAH は、金属イオンによって著しい分解を受けることは既に報告されているが、その分解の動態については明らかにされていない。

そこで、著者は、中性領域で数種の金属イオン共存下の酸化的分解を行ない、著しい分解促進効果を示した Cu⁺⁺ および Mn⁺⁺ の共存する場合について動力的検討を加えた。すなわち、Cu⁺⁺ 共存の場合、pH1.5~6.0 の間では、反応初期において INAH の残存量と反応時間の間に直線関係が認められ、反応液の pH の変化および Cu⁺⁺ の濃度の変化に伴う反応速度の変化から、見かけの分解速度定数は、Cu⁺⁺ の共存により生成するキレート化合物 INAH—Cu⁺ および INAH—Cu—INAH の濃度とそれぞれのキレート化合物のもつ分解速度定数によって決定される事を認めた。また、生成物を定量した所、INA および INA A が主生成物で、その他のものは微量であった。さらに、各キレート化合物の分解反応の活性化エネルギーを求めた所、16.3 および 12.3 Kcal/mole であった。以上の事から Cu⁺⁺ 共存下の INAH の分解機構としては、まず、Cu⁺⁺ が INAH とキレートした後、電子を奪い、C=N あるいは N—N 結合が壊れるものと考えられ、Cu⁺⁺ の触媒効果は、C=N あるいは N—N 結合の破壊をも含めた律速段階の活性化エネルギーを低下せしめる点にあると推定した。さらに、Cu⁺⁺ 共存下の分解反応の安定剤として製剤的に実用性のある若干の化合物について検討した所、EDTA が最も優れ、Citric acid も若干の効果のある事を認めた。また、Mn⁺⁺ 共存下では pH6.0 附近以上の pH 領域で分解が認められ、Cu⁺⁺ の場合と同様の

傾向にあるが、この場合は、一旦 INAH とキレートした Mn^{++} は、 O_2 により Mn^{+++} のキレート化合物に変化し、その強い電子吸引性によって分解が起ると推定した。

IV イソニコチン酸ヒドラジドメタンスルホン酸ナトリウムの安定性

INAH 関連化合物として IHMS の水溶液中での分解ならびに安定性について、汎用される液状製剤の pH 領域における検討を試みた。まず、分解生成物としては、INAH と微量の未知化合物が見出され、pH 9.0 では、その他に微量の INA と Bis の存在が認められた。そこで、分解生成物を弱酸性イオン交換樹脂で吸着除去した後、臭化シアン法で IHMS を定量する方法を確立し、IHMS の分解の動態を検討した。その結果 IHMS は水溶液中では、比較的すみやかに分解し、暫時の後、平衡に達することを認めた。このことから、IHMS およびその分解生成物を含む系に平衡関係が存在すると考え、逆に、INAH に oxy-methanesulfonate (OMS) を加え、IHMS の生成を時間的に追跡した所、暫時の後、平衡点に達する事を知った。そこで、平衡定数と pH あるいは反応温度の関係を検討し、pH が低い程 IHMS は安定に溶存すること、エンタルピーの変化が 16.9Kcal/mole である事を明らかにした。また、分解生成物である $NaHSO_3$ あるいは OMS を安定剤として、あらかじめ、反応系に加えて分解を検討した所、OMS を添加した場合に、特にすぐれた安定化効果を認めた。

以上、著者は、INAH およびその分解生成物の分離定量法を確立し、嫌気的条件および金属イオン共存下の酸化的条件における INAH の安定性および IHMS の水溶液中での分解ならびに安定性など薬剤学的にも重要な課題でありながら、従来、ほとんど未解決であった問題を動力学的手法を用いて明らかにすることが出来た。

論文審査の結果の要旨

抗結核剤として繁用されているイソニアジド (INAH) は分解を受け易い物質であるにもかかわらず、その安定性に関する研究は従来ほとんど行われていない。これは多数の分解生成物を生じその分離定量が困難であり、また分解促進因子が多く、分解要因の解析が極めて困難であるためと考える。

井上はまず INAH について分解物共存下において、極めて精度の高い分離定量法を確立し、その成果をもとに分解因子と生成物の関係、各因子の分解に及ぼす効果、水溶液中における挙動を考察し、嫌気的条件下で広い pH 領域での分解を動力学的に検討し分解に関する速度式を求めた。また酸化的分解について金属イオンの触媒効果を中心に検討を行った。さらに INAH 関連化合物中最も広く用いられているイソニコチン酸ヒドラジドメタンスルホン酸ナトリウム (IHMS) についても同様の研究を行い、水溶液中における加水分解平衡を検討しその分解機構を明らかにすると共に、安定剤として種々の化合物の効果を検討しその安定化に成功した。

これらの研究は従来不明確であった INAH および IHMS の分解機構について有益な知見を得ると共に、その結果を応用して水溶液の安定化に成功したものである。

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。