

氏 名	立 沢 政 義 たつ ざわ まさ よし
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 151 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 9 月 23 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	総合感冒剤の分析に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 宇 野 豊 三 教 授 瀬 崎 仁 教 授 田 中 久

論 文 内 容 の 要 旨

総合感冒剤に配合される薬剤を大別すると解熱鎮痛剤、鎮咳剤、去痰剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン剤となる。市販の製剤は解熱鎮痛剤を主体として、これに他の薬剤が多種多様の形態で配合されたものである。更に最近では製剤技術の発達にともなって複雑な混合製剤が数多く市販されるようになった。

これにともない、分析技術も大いに研究され、日進月歩の発展を見ている。

混合製剤の分析は、単一製剤の分析と異なり、配合剤の影響が大きく極めて困難なことが多い。単一物質に対してよい分析法は必ずしも混合製剤の分析によい分析法といえないことがしばしばある。また製剤技術の進歩にともない、医薬品の分解防止のための安定剤、コーティング剤などが用いられ分析の段階でこれらが障害し、分析を困難ならしめる場合が多い。従って混合製剤の一般性のある簡易定量法の確立の要望は従来から極めて強かったが、総合感冒剤の成分の複雑さから未だその目的が達成するに到らなかったのである。

著者は、各成分の簡易定量法の確立を目的として、主として比色分析を用いる一連の研究を行ってきた。著者は混合製剤の分析に比色分析を主として用いたが、目的成分に対して特異性のある呈色反応を用いることが好ましいことは申すまでもないが、定量分析法を確立しこれを規格化するにあたっては、共存成分の妨害性の検討並びに妨害成分の除去法の検討が最も重要である。たとえ目的成分の単独の定量法が明らかにされている場合でも、直ちにこれを混合製剤の分析に応用するには一般的に多くの場合、その方法に改良を加えなければ不可能である。妨害成分の除去には溶媒抽出法を主として用い、それに付随してクロマトグラフ法を用いることにした。混合製剤の分析にあたって主として比色分析法の他、必要に応じて赤外線吸収スペクトル法の検討を行なった。

確立した方法はつぎのとおりである。

I. アニリン誘導体

(1) フェナセチンおよびブセチン

従来これらの定量は、あらかじめ塩酸で加水分解してフェネチジンとなし、ジアゾカップリングするか、または臭化水素酸で分解して p-アミノフェノールとなし、インドフェノール反応により呈色させ、比色定量する方法が用いられていた。この方法では分解に長時間（60～90分）を要し、かつ操作がはん雑なため、定量値のバラツキが大でかつ多量の試料の定量が不可能な欠点があった。

著者は、これらをニトロ化法により定量することを試みた。ニトロ化剤を検討した結果、氷酢酸中で亜硝酸塩を促進剤とすることにより良好な結果を得ることを明らかとした。

また製剤からの分離を酢酸エチルで行ない溶媒を留去せず試料溶液を調製し、操作の簡略化を画った。

また別法として、ニトロ化後アルカリ分解しニトロエネチジンとなし、クロロホルム抽出し定量する方法を考案した。この方法では妨害物であるフェノール系薬剤共存の場合でも前処理を必要としない利点がある。これらの方法は短時間（約20～40分）で操作できるため、多量の試料の収去検査が可能となった。

第9改正日本薬局方では現在のジアゾ化法をニトロ化法に改められる予定である。

(2) アセトアニリド

総合感冒剤中にフェナセチンとアセトアニリドの配合されたものがあり、従来の分離定量は不可能とされていた。

著者は、アセトアニリドおよびフェナセチンの分解生成物のアニリンおよびフェネチジンのジアゾ化体がβ-ジエチルアミノナフトールに対する反応性の相異を利用して、フェナセチン共存におけるアセトアニリドの定量法を考案した。またこの場合ニトロ化法によりアセトアニリドの妨害なくフェナセチンの定量が可能である。

Ⅱ ピラツォロン誘導体

(1) アミノプロピロン

従来銅塩により、アミノプロピロンを定量する方法があったが混合製剤の場合、共存成分の影響を受け易く利用できなかった。また酸分解により4-アミノアンチピリンとなし、ニンヒドリンと反応させる方法があるが極めて長時間（2時間）を要する欠点があった。

著者は、ピリジン共存で銅塩と反応させ、選択的にかつ短時間（約20分）でアミノプロピロンを定量する方法を考案した。

(2) アミノピリンおよびイソプロピルアンチピリン

現在アミノピリンの定量は、インドフェノール反応、また還元性を利用した方法などあるが操作がはん雑な欠点があった。

著者は、アミノピリンの還元性を利用し、鉄-ジピリジルによる方法を考案した。比較的妨害物が少なく感冒剤中のアミノピリンの簡易定量が可能な利点がある。

イソプロピルアンチピリンの定量には良い方法がなかったが、鉄塩によるイソプロピルアンチピリンの簡易定量法を考案した。

Ⅲ. フェノールおよびサリチル酸誘導体

(1) グアヤコールスルホン酸カリウム

グアヤコールスルホン酸カリウムの定量にインドフェノール反応があるが、市販のグアヤコールスルホ

ン酸カリウムは、4-スルホン酸および5-スルホン酸の混合物であり、これらのインドフェノール体は吸光度および溶媒に対する溶解性が異なり、これらの配合比の相異により定量値にバラツキを生じる欠点があった。

著者は、ニトロソ化法を用いこれらの障害なく、グアヤコールスルホン酸カリウムを定量する方法を考案した。製剤の場合、イオン交換樹脂法で選択的にはグアヤコールスルホン酸カリウムを回収し、定量する方法を用いた。

(2) エトキシベンズアミド

エトキシベンズアミドの定量法として、ホフマン転位後ジアゾカップリングするか、臭化水素酸分解によりサリチル酸となし、鉄塩法により定量する方法があるが、操作がはん雑で長時間を要し、またホフマン分解の条件に問題があった。

著者は、エトキシベンズアミドをホフマン転位反応の条件を改良し、これによりO-フェネチジンとなし、p-ジメチルアミノシンナムアルデヒドと反応させ、シッフ塩として簡易定量する方法を考案した。

(3) アスピリンアルミニウム

アスピリンアルミニウムは、フッ化ナトリウムを分解剤とし、クロロホルム抽出する方法を用いていたが、操作がはん雑でかつアスピリンが分解し易く好ましくなかった。

著者は、フッ化水素アンモニウムを分解剤とし、アセトン抽出することにより、アスピリンの分解がなくかつ簡単にアスピリンアルミニウムの定量が可能な方法を考案した。

(4) サルチルアミドおよび塩酸フェニレフリンの定量

サルチルアミドおよび塩酸フェニレフリンの定量法として、鉄塩法または4-アミノアンチピリンまたはN,Nジメチル-p-フェニレンジアミンを用いたインドフェノール反応による方法がある。

著者は、酸化剤の改良および呈色体をクロロホルム抽出する方法により、NN-ジメチル-p-フェニレンジアミンを用いて選択的なサルチルアミドおよび塩酸フェニレフリンを定量することを試み目的を達した。

IV. ウレイド化合物

(1) ブロムワレリル尿素およびバルビツール酸

プロバリンおよびバルビツール酸のジメチルグリオキシム・チオセミカルバジドによる高感度でかつ選択的な定量法を考案した。

また、プロバリンとアセチルアセトン-p-ジメチルアミノベンズアルデヒドによるバルビツール酸共存で妨害性のない方法を得た。

バルビタールの定量でコバルトアンミン法があるが、従来の方法は、ブランクの吸収が強くかつ感度が低い欠点があった。

著者は、塩化コバルト、イソプロピルアミン法に改良し、高感度な簡易定量法を考案した。

V. その他塩基

(1) ジフェンヒドラミンおよびメチルエフェドリン

ジフェンヒドラミンおよびメチルエフェドリンの定量法として色素法が用いられていたが、本反応は特

異性がないため、混合製剤の場合は複雑な前処理（水蒸気蒸留，イオン交換樹脂）を必要とする欠点があった。

著者は、ジフェンヒドラミンおよびメチルエフェドリンを酸化分解し、ベンゾフェノンまたはベンズアルデヒドとなし、ヒドラゾン生成により特異的に定量する方法を考案した。本法は簡易な操作により、製剤中のジフェンヒドラミンおよびメチルエフェドリンの定量が可能な利点がある。

(2) キニーネ，エチル炭酸キニーネおよびノスカピン

キニーネおよびエチル炭酸キニーネの良い定量法はなかったが、pH 6 でブロムフェノールブルーと特異的に反応させ、製剤中のこれらの定量法を考案した。

エチル炭酸キニーネおよびノスカピンはエステル型またはラクトン型のカルボニル基を有し、これらの赤外線吸収スペクトルを測定するとき、他のカルボニルより高波数に吸収がある。またこれらを二硫化炭素に対する特異的な溶解性を利用して抽出したのち、赤外線吸収スペクトルにより定量する方法を考案した。

(3) グリセリルグアヤコールエーテル

製剤中のグリセリルグアヤコールエーテルの定量法に良い方法がなかったが、過ヨウ素酸酸化後サビツキー試薬と反応させる高感度の方法を考案した。

以上著者は、複雑な成分を含む総合感冒剤の各成分の新しい数多くの定量法を考案すると共に、従来法を総合感冒剤の分析定量に利用できるように種々の改良を行ない、これらを総括して総合感冒剤の定量法を確立した。

これに基づいて、局方製剤中解熱鎮痛剤の分析同および統一試験法を考案し規格書を作成し、厚生行政の医薬品品質確保上貢献することができた。

論文審査の結果の要旨

総合感冒薬として現在市販されているものは殆どが十数種類の薬品の混合物であって、その上分解防止のための安定剤，コーティング剤等が加わって、その分析方法を困難ならしめていることが多く、一般性のある簡易分析法の確立は品質と安全性の確保の上から強く要望せられていたものである。

著者は総合感冒薬の成分として用いられている五十数種の薬品について種々の溶媒に対する溶解度，呈色反応等を詳細に検討し、主として吸光光度法を用いる総合感冒薬中の成分の分析法を確立した。

これら複雑な成分の分析に於て最も問題となる点は共存する他成分の妨害である。著者の最も苦心しているのは妨害物質の分離と、他成分の妨害を受けない呈色反応の検討である。妨害物質の分離には主として溶媒による溶解度の差を利用する他、クロマトグラフ法を用いた。他成分の妨害を受けない呈色反応としては従来の方法の改良と同時に新しい種々の呈色反応を見出している。

著者は多くの標準製剤について分析方法を考案しその方法が精度の高いものであることを立証すると共にその方法を市販製剤の分析に応用した。

著者はこれらの結果を基礎として総合感冒薬の分析に関する規格書を作成したが、これらの方法のいくつかは日本薬局方にも採用され、また市販の総合感冒薬の分析法として、この規格書は現在用いられてい

る。

本研究はわが国の医薬品の品質の管理に貢献するところ大である。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。