



Title	オロチン酸の製剤学的研究
Author(s)	中谷, 弘実
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28803
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	中 谷 弘 実
	<small>なか たに ひろ み</small>
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 6 1 7 号
学位授与の日付	昭和 40 年 2 月 10 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	オロチン酸の製剤学的研究
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 青木 大 教授 堀井 善一 教授 滝浦 潔 教授 吉岡 一郎

論 文 内 容 の 要 旨

Novak, Hauge 等によって酒精醱酵残液, 米糖エキスまたは肝蔵エキスから分離されたオロチン酸はその後の研究で核酸の生合成に関係する重要な物質であることが明らかにされ, また最近では, 臨床的に広く使用されている。

オロチン酸は水に溶解し難いので注射液や経口服液剤の調製には水溶化の研究が必要である。

オロチン酸の溶解補助剤に関しては数種の報告が見られるが, これによると炭素数 3 個以下の鎖状脂肪族第 1 級アミン, N, N-dimethylnicotinamide または N, N-dipropylnicotinamide, N-methylglucamine, α -アミノ酸・nicotinamide および choline の混合物, あるいは alkanol amine の誘導体などが溶解補助剤として使用されている。

著者はこれとは別に, オロチン酸の水溶化に関する種々の実験をおこない, 多くの新知見を得た。

〔 I 〕 オロチン酸の溶解補助剤に関する研究

(1) 一般的な溶解補助剤の作用について

従来から難溶性医薬品の水溶化にしばしば用いられる溶解補助剤を含めた多数の化合物について, オロチン酸に対する溶解補助作用を検討し, formamide, nicotinamide および nicotinic acid などが溶解補助剤となることを見出した。特にこの場合, nicotinamide の作用が顕著である。

(2) アミン類の溶解補助作用について

各種のアミン約 20 種類についてオロチン酸に対する溶解補助作用を検討した。その結果, 文献に報告されている以外のアミンでもオロチン酸の溶解補助剤となることが明らかになった。

この場合特に 2, 3 の例を除いたモノアミン類では, オロチン酸の溶解度がアミン濃度に比例して直線的に増加すること, さらにその際における両者のモル比が 1 : 1 を示すことなどから両者

間の相互作用が推定された。

〔Ⅱ〕 オロチン酸とアミンの反応体について

(1) オロチン酸—アミン反応体の単離

オロチン酸とアミンの当量を濃厚水溶液中で反応させると、両者の反応体が結晶として単離できる。得られた16種類の反応体はいずれも無色の柱状晶で、元素分析値はオロチン酸とそれぞれのアミンが1:1の比率で結合したときの理論値に一致する。さらに、nicotinamide, pyridine または ammonia とオロチン酸で同様な反応体が得られる。

(2) 反応体の水に対する溶解性

オロチン酸—アミン反応体の水に対する溶解度を測定した結果、いずれの反応体もその水溶性がオロチン酸のアルカリ金属塩に比較して著明に大きいこと、また反応体間では、ammonia < nicotinamide < pyridine < amine 反応体の順に溶解度が大きいこと、モノアルキルアミンの反応体では、アミンの炭素数の増加によって水溶性が小さくなること、さらに第2級、第3級アミンの反応体は第1級アミンの反応体に比較して水溶性が異常に大きいことなどが明らかになった。また反応体の溶解度は温度に比例して直線的に増加し、水溶性の大きい反応体ほどその直線の傾斜が大きい。

なお、反応体の溶解度とこれら反応体を構成するアミンの解離定数との間には相関的な関係がない。

〔Ⅲ〕 オロチン酸近縁化合物のアミンに対する溶解性

(1) 近縁化合物のアミン溶液に対する溶解度

1,3-Dimethyluracil-6-carboxamide, uracil, monosodiumorotate および methylorotic acids について各種アミン水溶液に対する溶解性を検討した結果、1-methyl および 3-methyl orotic acid はいずれのアミン溶液に対しても1:1のモル比でよく溶けることが判った。一方 1,3-dimethyluracil-6-carboxamide はいずれのアミン溶液にも溶解しない。また、uracil および mono-sodium orotate は 2, 2', 2''-nitrilotriethanol のような塩基性の弱いアミンには溶けないが、比較的塩基性の強いアミン類例えば ethylamine, diethylamine などの溶液には溶解する。これは uracil または monosodium orotate がこれらのアミン溶液中で hydroxyl form をとって解離するためと考えられる。

以上の結果から、アミンがオロチン酸に対して溶解補助作用を示すのは、アミンがオロチン酸のカルボキシル基に作用するためと推定される。

ついで電導度滴定をおこなって水溶液中におけるオロチン液とアミンとの相互作用を検討した。その結果、これらの系における滴定曲線は強酸—弱塩基の型を示すことが明らかとなり、アミンのオロチン酸に対する溶解補助作用は塩形成によるためと結論された。

(2) メチルオロチン酸—アミン反応体の単離

1-Methyl または 3-methylorotic acid とアミンの当量を水溶液中で反応させると、反応体が結晶として単離できる。得られる反応体はいずれも無色の針状または柱状晶で、元素分析値は両

者が1:1の比率で結合したときの理論値に一致する。反応体はいずれも水溶性である。uracil または monosodium orotate はアミンと反応体を作らない。

(3) ニコチン酸アミド溶液に対するオロチン酸ナトリウム塩およびウラシールの溶解性

Monosodium orotate および uracil は nicotinamide 溶液には溶けない。またオロチン酸は nicotinamide hydrochloride の溶液には溶解しない。

これらのことから、オロチン酸が nicotinamide の溶液に溶けるのは nicotinamide の核窒素がオロチン酸のカルボキシル基に作用するためと推定される。

〔Ⅳ〕 オロチン酸—アミン反応体の理化学的性質

(1) 反応体の紫外部吸収スペクトル

反応体水溶液の吸収スペクトルはオロチン酸または monosodium orotate と同一で、278 m μ に吸収極大を示す。また極大波長におけるこれら反応体の分子吸光度は相等しい。

(2) 反応体の赤外部吸収スペクトル

反応体ではカルボキシル基およびアミンの吸収がなく、カルボキシルイオンの非対称伸縮振動によるものと推定される吸収が6.1~6.2と7.25 μ 附近に、またアンモニウムイオンに帰因すると思われる幅広い吸収帯が4~5 μ に認められる。したがって反応体の構造としては、アミンがオロチン酸のカルボキシル基とアンモニウム塩の型で結合したものと考えられる。

(3) アミン塩水溶液の氷点降下度

オロチン酸アミン塩水溶液について氷点降下度を測定し、塩の水溶液における状態を検討した結果、水溶液中での塩はオロチン酸イオンとアンモニウムイオンの個々の成分に解離して溶存することが判った。

(4) アミン塩水溶液の赤外部吸収スペクトル

オロチン酸アミン塩の25%水溶液について赤外部吸収スペクトルを測定した。その結果塩結晶における場合と同様に、カルボキシルイオンの強い吸収が確認され、かつ塩の水溶液における解離が裏づけられた。

(5) オロチン酸とアミン系における熱力学的研究

オロチン酸とアミンの水溶液における混合熱を測定し、測定値が両者のイオン化熱の和に等しいことを見出した。したがって、「オロチン酸がアミン水溶液に溶けるのはイオン解離するためである」という推定、あるいは、「オロチン酸アミン塩は水溶液中で解離をおこして溶存する」という推定は支持される。

〔Ⅴ〕 オロチン酸塩の溶解性について

(1) オロチン酸近縁化合物およびその塩の水溶性について

Uracil-5-carboxylic acid とそのナトリウム塩、methylorotic acids のナトリウム塩、カリウム塩および orotic acid ethyl ester の水に対する溶解度を測定し、uracil、オロチン酸およびそのアルカリ金属塩、methylorotic acids などの溶解度と比較した。その結果、オロチン酸および

そのアルカリ金属塩の水溶性が小さいのは、それらの分子内に存在する NH 基, COOH または COO-基によるためと推定された。

(2) 塩の融点と溶解度の関係

オロチン酸アミン塩について融点と溶解度との関係を求め、低い融点を与えるアミン塩ほど水溶性が大きいことを見出した。さらに、溶解度の小さいオロチン酸アルカリ金属塩またはアンモニウム塩はアミン塩に比較して高い融点を示すことを明らかにした。

(3) 塩の水溶性と溶解熱の関係

オロチン酸アルカリ金属塩およびアミン塩の水に対する溶解熱を測定して溶解度との関係を求めた。その結果、両者の間には相関的な関係が存在し、ナトリウム塩またはカリウム塩のごとき水溶性の小さい塩ほど溶解時の吸熱が大きく、反対に水溶性の大きいアミン塩ほど小さい吸熱を示すことが明らかになった。

(4) オロチン酸塩についての溶解理論

(1)~(3)の実験結果を「電解質の溶解理論」,「水和説」などから考察し、オロチン酸アミン塩の水溶性がアルカリ金属塩のそれよりも大きい理由について推定した。すなわちオロチン酸の各種の塩結晶では、各分子がそれぞれの分子内に存在する NH 基, C=O基を介して水素結合をおこし会合すると仮説した。またこの場合における分子間の結合力は塩カチオン部の構造や容積によって異なることを予想し、例えばアルカリ金属塩では、カチオンのイオン半径が小さいために分子間の結合力は強く、反対にアミン塩ではそのカチオン部の容積が大きいために、分子間の結合力は弱いと推定し、これがアルカリ金属塩とアミン塩で水溶性の異なる主な理由と考えた。なおオロチン酸のモノアルキルアミン塩では、アミンの炭素数の増加によって塩の水溶性の低下する現象が認められるが、これはアミンイオン自身の水和性が減少するためと思われる。したがってアミン塩の溶解性には、塩結晶での分子間結合力のほかに、カチオン部における水和性も関係していると想像される。

〔VI〕 結 論

- (1) Formamide, nicotinamide, nicotinic acid および各種のアミンがオロチン酸の溶解補助剤となることを見出し、オロチン酸注射液や径口液剤の調製が可能となった。
- (2) アミンがオロチン酸に対して溶解補助作用を示すのは、アミンがオロチン酸のカルボキシル基に作用して塩を形成するためである。
- (3) オロチン酸のアミン塩は結晶として単離し得る。塩はいずれも水溶性である。また水溶液中での塩はオロチン酸イオンとアンモニウムイオンの個々の成分に解離して溶存する。
- (4) オロチン酸アミン塩の水溶性がオロチン酸アルカリ金属塩のそれよりも異常に大きい理由の一つとして、両者の結晶状態における分子間結合力の差異を推定した。すなわち、アミン塩での分子間結合力はアルカリ金属塩に比較して弱いためにその水溶性が大きいと考えた。

論文の審査結果の要旨

オロチン酸の溶解補助剤については既に2, 3の報文があるが, その溶解補助機構については明確に論じたものはない。

本論文はこれらとは別にオロチン酸の濃厚な水溶液を調製する目的で, 従来から難溶性医薬品の水溶化に用いられている溶解補助剤をふくめた多数の化合物についてその作用を検討し, 実用化にも寄与するとともに, その溶解補助機構をも諸種の物理化学的手法を用いて究明したものである。

即ち, 本論文中, 第1章から第3章にわたる成績はオロチン酸の溶解補助剤として特に formamide, nicotinamide および nicotinic acid がすぐれていること, および各種のアミン類がオロチン酸のすぐれた溶解補助剤となることを見出し, それぞれ両者からなる反応体を単離し, その水溶性がオロチン酸のアルカリ金属塩に比較して異常に大きいことを確めたものである。

通常, 難溶性の有機酸を水溶化する場合には, これを簡単なアルカリ金属塩とするか, あるいは有機塩基で以って造塩溶解させることが常識であり, これが不都合な場合は結合性の溶解補助剤をもって, 可溶性の高次化合物または会合体の形成を起させる手段が取られる。しかしながら本論文で論じられたオロチン酸は, 前述したアミン類の如き有機塩基の溶液によく溶け水溶性の反応体を形成する事実が認められるが, 水酸化ナトリウムまたはカリウムでアルカリ金属塩としても, その溶解度はほとんど増加しないという特異な現象が見られる。従ってオロチン酸に対するアミンの溶解補助機構は, 簡単に造塩作用によるものと結論することは疑問があり, またほかの可溶性高次化合物ないしは会合体形成の可能性も考慮する必要がある。このため著者は, 本論文の第4章以下でオロチン酸とアミン反応体の物理化学的性質を丹念に追及し, 本反応体が塩形成に基づくこと, およびその溶解性の特異なことについての根拠を明らかにした。

即ち, 著者はオロチン酸近縁化合物のアミン溶液に対する溶解性を究明し, さらにオロチン酸とアミンの系については電導度滴定, 熱的研究, 紫外部および赤外部吸収スペクトルの測定, 氷点降下度の測定を行なって, オロチン酸がアミン溶液に溶けるのは塩形成に基づくものであって, 可溶性高次化合物または会合体の形成に基づくものでないことを断定した。また一方これ等のアミン塩がアルカリ金属塩と溶解の態度に於いて大きな差異のある点については, オロチン酸近縁化合物およびこれらの塩の水に対する溶解度, 溶解熱を測定し, 化合物の種類と水溶性の関係, 塩の溶解度と融点或いは溶解熱の関係を明らかにした。そしてこれらの結果に基づき, 電解質の溶解理論および水和説から考察して, オロチン酸アミン塩の水溶性の大きい理由はその結晶状態における分子間結合力が, アルカリ金属塩に比較して弱いと推定する根拠を明らかにした。

以上を要するに本論文はオロチン酸に対する溶解補助剤の発見と, その水溶化機構を解明したものであるが, これらの溶解補助剤を実用化してオロチン酸を注射剤などとする場合, その安定性ないしは吸収機構を考察する上から, 重要な根拠を与えるものであり, またこの種の難溶性医薬品の溶解補助剤探究上にも資するところ大なるものがあり, 価値ある論文と認められる。