The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アルコキシカルボニルチアミンならびにチアミンの安定性にかんする研究
Author(s)	稲津, 邦平
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29990
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏名・(本籍)	稲津邦平（いなづくにへい）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 2012 号
学位授与の日付	昭和45年3月30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	**アルコキシカルボニルチアミンならびにチアミンの安定性にかんする研究**
論文審査委員	(主査) 教授 川崎近太郎 (副査) 教授 堀井善一 教授 青沼繁 教授 岩田平太郎

論文内容の要旨

医薬品の分解，とくに水溶液中での分解を阻止・抑制し，薬剤ができるだけ長くその性状を保つようにすることは薬剤学上の重要な課題のひとつであり，また，薬剤の保存の適正を期すためには，その薬品の安定性とこれを支配する条件について充分に検討することが必要と考えられる。

このため著者はO-アルコキシカルボニルチアミン(OACT)，S-アルコキシカルボニルチアミン(SACT)，およびO，S-ビス（アルコキシカルボニル）チアミン(BACT)を主対象とし，水溶液中の安定性にかんして検討を行なった。

〔1〕 酸性水溶液中における O-アルコキシカルボニルチアミンの安定性

O-アルコキシカルボニルチアミン(OACT)はpH 1～5の酸性水溶液中で100°に加熱したとき，O位エステル基の加水分解によりチアミンとなるほか 2-メチル-4-アミノ-5-ヒドロキシメチルピリジン(OMP)とこれに対応するチアゾール化合物とに分解する。

上述の2種の反応によるOACTの含量低下は擬1次反応として取り扱え，その速度定数はpH 2～3で極小となるが，いずれのpHにおいてもチアミンより分解しやすい。

OACTのエステル基が加水分解されてチアミンとなる反応の速度定数はpH約3で極小となり，pHおよび置換基の種類によって大きく変化する。OACTがOMPとなる反応の速度定数はチアミンのそれより大きいが，置換基の種類によってもあまり変らない。

〔2〕 酸性水溶液中における S-アルコキシカルボニルチアミンの安定性

S-アルコキシカルボニルチアミン(SACT)の代表例であるS-エトキシカルボニルチアミン(SECT)はpH 1～5の酸性水溶液中で100°に加熱したとき，S位エステル基の加水分解でチ

アミンとなる反応，直接 2-メチル-4-アミノ-5-アミノメチルピリミジン（AMP）になる反応，および分子内転位反応により O-エトキシカルボニルチアミン（OECT）となる反応で分解する。SECT の主分解経路は分子内転位反応であり，S 位エステル基の加水分解反性速度定数は pH 3 付近で極小となる。SECT のほかの SACT も同様の経路で分解するとみられる。SACT の分解反応は擬 1 次反応として取り扱え，その速度定数は pH 2.5 ～ 3.0 で極小となり，速度定数値と置換基の種類との関係は Hammett 則にしたがう。生成するチオクロム（Thc）反応陽性物質，すなわちチアゾリウム型チアミン（Thm-チアミン）の大部分は対応する OACT であり，遊離のチアミンの生成は少なかった。

〔3〕 酸性水溶液中における O，S-ビス（アルコキシカルボニル）チアミンの安定性

O，S-ビス（アルコキシカルボニル）チアミン（BACT）の代表例である O，S-ビス（エトキシカルボニル）チアミン（BECT）は pH 1 ～ 5 の酸性水溶液中で 100° に加熱するとき O 位および S 位エステル基の加水分解によりそれぞれ SECT および OECT となる 2 つの反応と直接 OMP および AMP になる 2 つの反応の計 4 つの経路で分解する。pH 値が 2.5 付近より小さいときには AMP 生成反応が，pH 5 付近では S 位エステル基の加水分解により OECT となる反応がそれぞれ他の反応に比して早く進行する。BECT のほかの BACT も BECT と同様の経路で分解するとみられる。BACT の分解反応は擬 1 次反応として取り扱え，その速度定数は pH 2 ～ 3 で極小となる。生成する Thm-チアミンは同じ置換基を有する SACT のばあいより少なく，その大部分が OACT でありチアミンの生成は少なかった。pH 値が 1.5 付近より小さいとき O 位エステル基は S 位エステル基より加水分解されやすく，pH 値がこれより大きいときには S 位エステル基のほうが加水分解されやすい。また同一 pH の酸性水溶液中では BACT がもっとも安定であり，OACT がこれに次ぎ，SACT がもっとも分解しやすい。

〔4〕 中性付近およびアルカリ性の水溶液中におけるアルコキシカルボニルチアミンの安定性

OACT, SACT, および BACT は中性付近の pH で 37.4° に保温するとき擬 1 次的に含量が低下する。同じ置換基を有するばあい，SACT がもっとも分解しやすく，OACT がこれに次ぎ，BACT がもっとも安定であった。SACT は容易にチアミンとなり，OACT および BACT の一部は加水分解されてチアミンになるが大部分は Thc 反応性物質になる。BACT の O 位エステル基は S 位エステル基より加水分解されやすい。またベンゾイルチアミン類もアルコキシカルボニルチアミン類と同じ挙動を示した。

OACT, SACT, および BACT は pH 10～13, 30° の条件で擬 1 次的に加水分解されてチアミンと OACT とになる。その速度定数は OH イオン濃度とともに増加するがイオン強度の影響はほとんど受けなかった。SACT はいったん分子内転位反応で OACT になったのち加水分解されてチアミンとなる。BACT の O 位エステル基は S 位エステル基より加水分解されやすく，SACT および OACT を経てチアミンになるとみられる。

〔5〕 水溶液中におけるアルコキシカルボニルチアミンの安定性におよぼす共存物質の影響

チアミンおよび OACT は含水エタノール中で 100° に加熱するときエタノール濃度を大とする

にしたがって分解しやすくなる。このさい，OACT はエタノール濃度にかかわらずチアミンより分解しやすい。SACT はエタノール濃度を増加させるほど安定となるが，BACT の安定度はエタノール添加の影響をうけなかった。

チアミンは pH 4，100° および 45° の条件でアスコルビン酸（AsA）共存時分解しやすくなる。OACT もチアミンと同様に AsA の共存で不安定となるがO位エステル基の水解が AsA によって促進されることはなかった。一方 SACT および BACT は S 位エステル基の加水分解が AsA によって促進されるため分解しやすくなる。

チアミンはスルピリン（Sul）やイソニアジド・メタンスルホン酸ナトリウム（IHMS）が共存するとき分解しやすくなる。これは Sul や IHMS などに由来する酸性亜硫酸イオンが関与するチアミンの塩基置換反応によるためであり，この反応は pH 5～6 で，もっとも早く進行する。

BECT は Sul や IHMS が共存するときも，しないときも同じ安定度を示すが，チアミンジスルフィドやチアミンプロピルジスルフィドは，これらが共存すると還元されてチアミンになるため著しい含量低下を示す。

〔6〕 アルコキシカルボニルチアミンおよびそれらの分解生成物の定量

OACT は Thc 反応陽性であり，チアミンと同様にして定量できる。OACT がチアミンと共存するときにはセルローズを担体とする薄層クロマトグラフィー（TLC）であらかじめ両者を分画したのち各画分について Thc 法で定量した。

SACT および BACT はいずれもそのままでは Thc 反応陰性であるが，アルカリあるいはタカジアスターゼ B で前処理をすればチアミンと OACT とになり Thc 法で定量できる。SECT と BECT とは沪紙クロマトグラフィーで分離したのち，それぞれの画分についてアルカリ分解法を適用すれば分離定量できた。BECT はチオシアン酸コバルト青色複合体を形成するので，これをエチレンジクロリドに転溶させ比色することで定量することができる。OMP と AMP は TLC で他の成分と分離したのち，それぞれの画分から抽出し，紫外部吸光法で定量した。

結　　論

著者はアルコキシカルボニルチアミンを中心として酸性，中性，およびアルカリ性水溶液中における安定性について検討し，アルコキシカルボニル基の位置および種類と安定性との関係を明らかにした。また，安定性におよぼす共存物質の影響について検討した結果を，チアミンならびに関連チアミン誘導体のばあいと比較し考察を加え，アルコキシカルボニルチアミンの特色を薬剤学的立場から明らかにした。

アルコキシカルボニルチアミンのうちでは O，S-ビス（アルコキシカルボニル）チアミンがもっとも安定であり，共存物質の影響が少ないので製剤としての安定度を期待することができる。また，スルピリンなどを配合したチアミンのばあいにみられる分解反応をうけることなく，製剤としての応用範囲は拡大された。なお，スルピリンなどの N-メタンスルホン酸化合物を配合するとき，チアミンは酸性亜硫酸イオンの関与する塩基置換反応で分解されることも明らかにした。

論文の審査結果の要旨

チアミンのアルコール基ならびにチアゾール核を開いてチオール基にアルコキシカルボニルを結合せしめた化合物の安定性を酸性・中性・アルカリ性で比較し，共存物質の影響を検討し，製剤として最も安定な形態を求めた。また，スルピリンなどの N-メタンスルホン酸によるチアミンの分解反応を明らかにし，製剤学上の新知見を得た。よって本論文は薬学博士の学位を授与するに価値あるものと認める。