

< 化学・材料分野 >

ビスマス錯体を含有する抗菌剤の開発

発名の名称：特開平 8 - 1 1 9 8 6 2

ビスマス錯体およびそれを含有する抗菌剤

出願者：安里 英治、藤沢薬品工業株式会社

発明者：安里 英治、横田 好子、出口 収平

< 発明の背景 >

胃潰瘍患者の胃粘膜から高頻度で検出されるヘリコバクター（*Helicobacter*）属菌、殊にヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter Pylori*、以下「H. P.」ということもある）菌は、潰瘍の病発因子であることが広く認められている。ビスマス化合物は、ピロリ菌による潰瘍発病説が発表される以前から（70年頃から）潰瘍治療薬として広く使用されていたが、幾つかのビスマス化合物にピロリ菌活性が確認されて以来、ビスマス化合物の抗菌活性に注目が集まるようになってきた。従来からビスマス化合物は胃腸カタルや潰瘍の薬として汎用されているが、その中で消化管潰瘍治療薬として用いられているビスマスとクエン酸との錯体であるコロイダルビスマスサブサイトレート（CBS）や、ビスマスとサリチル酸との錯体であるビスマスサブサリチレートに、H. P.に対する抗菌活性があることが知られている。他方、ビスマスと2 -メルカプトエタノールとが1:2の割合で結合している錯体の塩 $[\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2] \cdot \text{ClO}_4$ がある。また、このようなビスマス錯体や、他の抗生物質、抗潰瘍剤などのH. P.に対する抗菌活性は十分とはいえず、ヘリコバクター属菌に対する抗菌剤はいまだ実用化されていないのが現状である。

そこで、発明者らは、ヘリコバクター属菌に対する抗菌剤について鋭意検討した結果、H. P.はウレアーゼによってアルカリ性のアンモニアを生成し、胃酸を中和して胃の中に存在しているという知見に着目し、従来より抗ヘリコバクターピロリ活性があることで知られるビスマスイオンと、H. P.の産生するウレアーゼの活性を阻害するメルカプト基（-SH基）を有する化合物を結合させた錯体およびその塩を合成し、それらが優れた抗ヘリコバクターピロリ活性を有することを見出した。

< 発明の概要 >

本発明では、優れた抗菌作用、殊に抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するビスマス錯体およびその塩、並びにそれを含有する抗菌剤を提供する。9つの請求項から成り、概略を以下に示す。

- (1) ビスマスとチオサリチル酸との錯体およびその塩。
- (2) ビスマスと2 -メルカプトエタノールとの錯体およびその塩（但し、化学式 $\text{Bi}(\text{SC}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ で示される錯体およびその塩を除く）。
- (3) ビスマスとメルカプト基を有する化合物との錯体またはその塩を有効成分とし

て含有する抗菌剤。

この発明のビスマスとチオサリチル酸との錯体およびその塩、並びにビスマスと2-メルカプトエタノールとの錯体およびその塩（但し、化学式 $\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ で示される錯体およびその塩を除く）は新規であり、次のようにして製造される。すなわち、ビスマス化合物（例えば硝酸ビスマス5水和物、硫酸ビスマス、塩化ビスマス、フッ化ビスマス、臭化ビスマス、沃化ビスマスなど）と、メルカプト基を有するチオサリチル酸（図1）または2-メルカプトエタノール（ $\text{HS}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ）とを反応させることによって製造される。

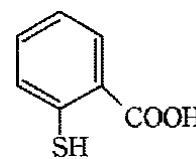


図 1

< 発明の効果 >

この発明の新規錯体を含むビスマスとメルカプト基を有する化合物との錯体およびその塩は、優れた抗菌作用、特にヘリコバクター属菌、中でもヘリコバクター・ピロリに対して優れた抗菌作用を示すので、それらを有効成分として含有する抗菌剤は、ヘリコバクター・ピロリに起因する疾患の予防または治療に有用である。以下に、試験例によりヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用を示す。

(1) 使用菌株ヒトの胃

表 1

より分離されたヘリコバクター・ピロリの臨床分離株 No. 7004、7007
試験方法 MIC の

菌株 No.	MIC (μg/ml)		
	試験化合物 1	試験化合物 2	対照
7004	3.13	3.13	6.25
7004	1.56	1.56	3.13

測定寒天平板法により測定した。すなわち、測定培地として5%馬血液加Brucella agar(BBL)を用い、各薬剤の2倍系列希釈プレートを作製した。接種菌量の調製は、5%馬血液加Brucella agarで37℃、10%炭酸ガス、72時間培養した菌をMacFahrand 2.0に懸濁したものをBrucella brothにより10倍希釈した菌液(10^6 cfu/ml)を測定培地にスタンプ接種した。37℃、10%炭酸ガス、72時間培養後、菌の発育の有無を肉眼で判定し、菌の発育を阻害する最小濃度をMICとした。結果を表1に示す。

(2) $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_{5.5}\text{S}_2\text{Bi}$ 錯体、ラクトース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを充分混合した後造粒した。次いで、40℃で真空乾燥し、整粒した。この粒にステアリン酸マグネシウムを加えて打錠して、1錠あたり表2の成分含量を有する錠剤を得た。

表 2

$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_{5.5}\text{S}_2\text{Bi}$ 錯体	10 mg
ラクトース	114 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
計	150 mg

< 発明の活用 >

この発明は、ビスマス錯体およびその塩並びにそれを有効成分として含有する抗菌剤に関するものであり、医療の分野で利用される。