

磺胺劑之治療價值的研究

第二報

省產磺胺劑「多耐能」之抗菌效果及其藥學的研究

許 喬 木* 游 錦 漳

緒 言

溯考磺胺劑 (Sulfa drugs) 首初於 1908 年德國人 Gelmo¹ 合成苯磺胺 (Sulfanilamide)，嗣至於 1935 年經法國 Tréfoué 等氏應用於臨床療用。在醫療界對磺胺類化合物之化學療法劑 (Chemotherapeutic agents) 之第一種商品藥「帕郎多息」(Prontosil) 係 1933 年德國人 F. Mietzsch 及 J. Klarer 兩氏合成，至於 1935 年由德國 E. G. 工廠細菌學研究室主任 Gerhart Domagk 博士² 發現該藥對細菌性疾患有著效，始供應醫療之用。經此學

術刊載以後，各國學者則開始極力對磺胺類化合物之合成及療用研究。經十年後之 1945 年據美國 Northey 氏謂新合成磺胺類化合物已達 5,488 種之多。

查磺胺類藥物中之最簡單者為苯磺胺 (Sulfanilamide)，其他均係苯磺胺之衍生物。磺胺類物之呈現抗菌作用，賴其化學構造中之胺基 (-NH₂，Amino group) 與醯胺基 (-SO₂-NH₂，Sulfamide group) 二化學基團³。醯胺基替代之衍生物中，有不少優秀之藥物，如目前常用之苯磺胺 (

* 臺灣省衛生試驗所生物製品檢定課長
兼中國醫藥學院教授 醫學博士

Sulfanilamide)¹、磺胺吡啶(Sulfapyridine)³、磺胺噻唑(Sulfathiazole)⁴、磺胺嘧啶(Sulfadiazine)⁵、磺胺二甲嘧啶(Sulfamethazine)⁶等普通型磺胺劑；及磺胺異噁唑(Sulfisoxazole)⁸、磺胺異噁啉(Sulfisomidine)⁹、乙鹽磺胺噻唑衍生物(Sulfamethiazole)¹⁰等易溶性磺胺劑；磺胺胍(Sulfaguanidine)¹¹、酞磺胺噻唑(Phthalylsulfathiazole)¹²、琥珀鹽磺胺噻唑(Succinylsulfathiazole)¹²等難吸收磺胺劑；以及同氨基磺胺(甲磺胺, Homosulfamide)¹³等對厭氧菌有效之磺胺劑。如此，多種磺胺類藥物問世，使化學療法(Chemotherapy)方面進入一新紀元。

惟自1929年發現青黴素(Penicillin)¹⁴，並應用為化學療法劑以後，繼於1943年鏈黴素(Streptomycin)¹⁵、1947年氯絲菌素(Chloramphenicol)^{16~19}、1948年金黴素(氯四環素, Aureomycin)²⁰、1950年羥四環素(土黴素, Terramycin)^{21, 22}等有用之各種抗生素類藥物(Antibiotics)陸續問世，而後對於化膿性疾患之治療，變為重用抗生素類藥品。又因磺胺類藥品出現耐性菌^{23~25}，並常發生惡心及嘔吐等副作用，致磺胺劑之應用一時受沉滯情況。

但抗生素類藥品雖為化學療法劑受醫療界之賞用，僅經數年後，此類藥品亦因發現其有發生耐性菌^{23~25}、菌交代症、中毒性副作用(Toxic side effects)及過敏性副作用(Hypersensitive side effects)以及重篤之副作用等缺點較磺胺類藥物嚴重；一方面對於磺胺類藥物之研究，各國學界亦有改進，尤其自1955年Bretschneider及Kloetzer等氏²⁶合成數種「新型磺胺劑」(New types of sulfa drugs)，其主要者如 Sulfadimethoxine，再於1958年 Semenitz 氏²⁷發現該藥對鏈球菌等有殺菌作用，繼而 Roche等氏發現有持續性效果，且副作用較少。是類新型磺胺劑，其用量、用法及在生體內之乙酰化(Acetylation)等作用不同，因

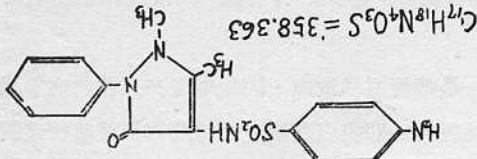
藥效較優秀，即受學者重視，在醫療界亦開始賞用。

是類新型磺胺劑，因服用後在人體內血中濃度有持續性，即能以高濃度長時間與菌體直接接觸奏效等優點，較從前之磺胺劑有優秀之治療效果。是類新型磺胺劑，稱為「持續性磺胺劑」(長効性磺胺劑)，Long acting sulfa drugs 或 Long lasting sulfa drugs，亦有 Super sulfa drugs 之稱。自是而後，各國學者對是類新型磺胺劑進行有熱烈研究及改進，除發現持續性磺胺劑外，對糖尿病治療用磺胺劑(Antidiabetic sulfa drugs)之展開，以及利尿磺胺劑(Diuretics with sulfonamide)之進出等。經六年來之今日，已有 Sulfadimethoxine^{26~28}、Sulfamonomethoxine、Sulfamethoxy-pyridazine²⁸、Acetyl-sulfamethoxy-pyridazine²⁸、Sulfamethomidine²⁹、Sulfisomezole、Sulfaethizole²⁸及Sulfaphenazole等優良之長効性磺胺類藥品問世，並即應用於醫療界。因此近年來在醫療界，磺胺劑有再受重視現象。

著者曾於1960年對在本省分離獲得病疾菌(*Shigella flexneri*及*S. sonnei*)79株，應用 Müller-Hinter Medium 各別對磺胺異噁啉(Sulfisomidine)及 Sulfadimethoxine 等磺胺劑施行感受性試驗，所得成績加以比較論述刊載於臺灣藥學雜誌²⁴。嗣至1962年6月承臺南市東南製藥廠股份有限公司洽請為其協助研究對該公司新合成之長効性磺胺劑「多耐能」(Tonalon)之化學鑑定及抗菌效果等之研究。經著者等實驗所得結果概要，除曾經民國五十一年十二月載於臺灣藥學雜誌³⁰外，茲經整理刊於本誌，提供同道參考。

化學實驗及鑑別

「多耐能」係苯磺胺(Sulfanilamide)與氨基比林(Aminopyrine)結合之化合物，其化學組成為 1-Phenyl-2, 3-dimethyl-4-sulfanylamidopyrazolone，簡稱Sulfadimethylphenazolone，其化學構造式如下：



「多耐能」之一般性狀、鑑別反應、定量法、及分光光度計分析等，經化驗所得結果，簡要如次：

I. 性狀

1. 一般性狀

本品為白色之結晶性粉末，無臭，無味。露於空氣中殆不生變化，遇光線亦頗安定。

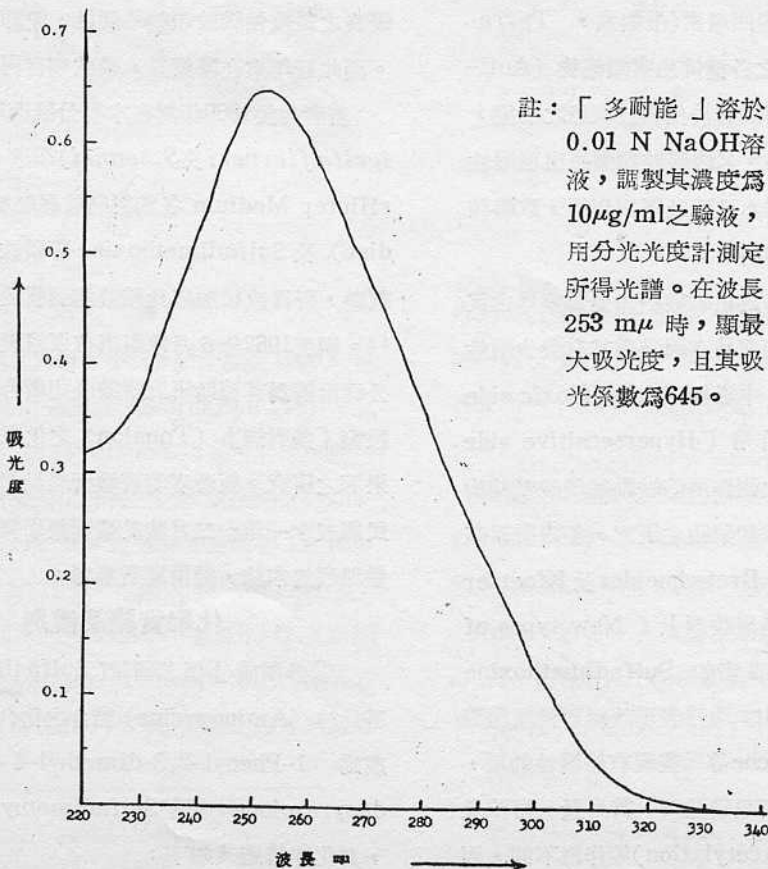
2. 溶解度

本品 1 gm 能溶於 25°C 水約 2,000ml；在氨水中難溶；極微溶於丙酮或酒精中；不溶於苯、乙醚或氯仿等有機溶劑。在氫氧化鈉（鉀）溶液中可溶，本品 1 gm 溶於 0.5% 氫氧化鈉（鉀）溶液 75ml（溫）；在稀鹽酸中亦可溶，本品對於 5% 及 10% 之稀鹽酸，以及人工胃液與人工腸液中之溶解性，經與其他 12 種磺胺劑比較實驗結果，如表 I 所示。

表 I · 主要磺胺劑之溶解性比較表

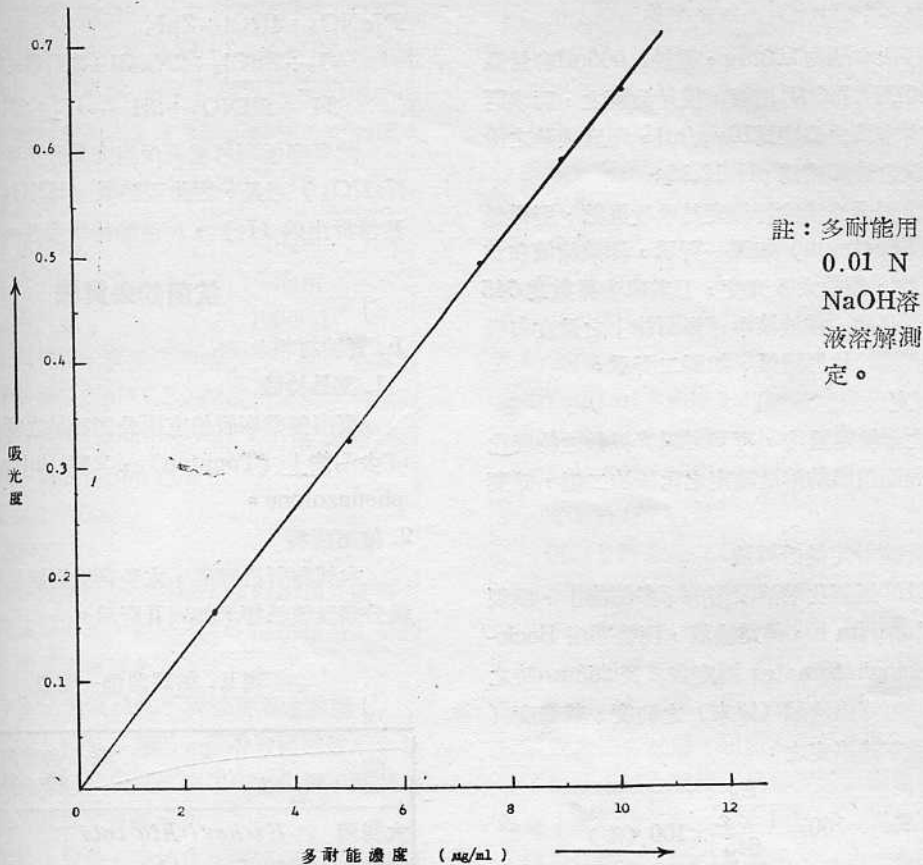
藥名	稀鹽酸		人工胃液 pH 1.2	人工腸液 pH 8.3
	10% HCl	5% HCl		
1. Tonalon 多耐能 (Sulfadimethylphenazalone)	s	s	s	r
2. Sulfamethoxyypyridazine 磺胺甲氧基必噻嗪	s	s	r	r
3. Sulfamethomidine 磺胺甲基嘧啶	s	s	r	r'
4. Sulfamethizole 磺胺甲基噻唑	s	s	r	r'
5. Sulfisomezole 磺胺異噻唑	s	s	r	r'
6. Sulfadimethoxine 磺胺二甲氧基新	s	r	r	r'
7. Sulfaphenazole 磺胺酚噻	s	r	r	r
8. Sulfamerazine 磺胺甲嘧啶	s	s	r	r
9. Sulfisomidine 磺胺異噻啶	s	s	s	r'
10. Sulfadiazine 磺胺嘧啶	s	r	r	r
11. Sulfathiazole 磺胺噻唑	s	s	r	r
12. Phthalylsulfathiazale 酞磺胺噻唑	r	r	r	r'

註 1：本實驗之溶解度，以 0.1gm/10ml 為標準。
s 記溶解。



註：「多耐能」溶於 0.01 N NaOH 溶液，調製其濃度為 10μg/ml 之驗液，用分光光度計測定所得光譜。在波長 253 mμ 時，顯最大吸光度，且其吸光係數為 645。

圖一、「多耐能」之吸光光譜



圖二、溶液「多耐能」之濃度與其吸光度之關係圖

r 記難溶解，

r' 記極難溶。

註2：人工胃液調製法

取食鹽0.2gm、胃蛋白酶0.32gm及稀鹽酸2.4ml，加蒸溜水溶解，全量為100ml，該液pH 1.2。

註3：人工腸液調製法

取酸式碳酸鈉1.5gm及胰酶0.28gm，會蒸溜水全量至100ml使溶解，該液pH 8.3。

3. 酸鹼度

本品之飽和水溶液，對石蕊試紙呈中性反應。

註4：pH 值之測定用日本東亞電波工業株式社出品之MH5-A型pH測定器測定之。

4. 熔融溫度

本品之熔融溫度為245.5~246.5°C (分解)。

II. 鑑別

1. 本品在其化學構造中，因具有苯胺之胺基 (-NH₂) 一個，若取本品少量 (0.1gm)，加稀鹽酸

少許 (5 ml) 使成酸性，徐徐煮沸約五分鐘，置冰鍋中冷卻，而後加亞硝酸鈉溶液 (1:100) 4ml，再加水使全量成 10ml，復於冰鍋中放置十分鐘，使其重氮化作用 (diazo reaction) 進行，而後取此溶液少量 (約 5 ml)，加以氫氧化鈉溶液 (1:10) 約 2 ml 與 β-萘酚約 50 mg，所成之溶液即變成黃紅色之一種重氮色素 (diazo 色素)，逐漸變為深紅色沈澱。

2. 取本品少量 (約 0.02gm)，加水約 5 ml，再滴加氫氧化鈉試液至檢品溶解為止 (約 3 滴)，即其一部分能變為鈉鹽之水水溶液，若加硫酸銅試液 (2~3滴) 時，即顯出其銅鹽化合物之綠棕色沈澱，惟初呈黃綠色，放置之逐漸變為綠棕色。

3. 取本品約 0.1gm，加稀硝酸試液 2 ml 及水 5 ml，使其溶解，而後再加硝酸銀試液，即生成其銀化合物之灰白色沈澱。

III. 分光光度計分析

本試驗使用 Beckman Spectrophotometer-Model DU，施行本品之吸光係數試驗，所得結果

簡要敘述於次：

精密秤取本品約 100mg，置於 1,000ml 容量瓶內，加 0.01N NaOH 溶液，攪拌溶解之，而後再調節該液中本品之濃度為 10μg/ml，即成檢驗之檢液。該檢液之酸鹼度為 pH 12.12。

該檢液用分光光度計測定其吸收係數，所得吸收光譜 (Spectrum) 如圖一所示，即該檢液在波長 253mμ 時，顯最大吸光度，且其吸光係數為 645。又在此波長時，該檢液中「多耐能」之濃度與吸光度具有直線的比例關係，如圖二所示。

IV. 含量測定

本品之含量定量法，可利用吸光係數之物理化學定量法與亞硝酸鈉溶液滴定之化學法二種，簡要如次：

1. 分光光度計定量分析法

用 0.01N 氫氧化鈉溶液溶解「多耐能」，調製其濃度為 10μg/ml，供為檢液，而後即用 Beckman Spectrophotometer 測定在波長 253mμ 時之吸光數，即可算出檢體 (原末) 之純度，其濃度 (%) 可應用下式算定之：

$$\frac{E_s}{\frac{l \times c}{1\%}} \times 100 = \frac{E_s}{645} \times 100 (\%)$$

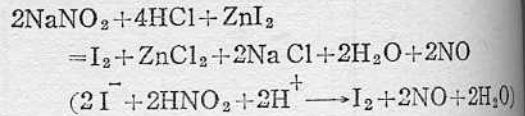
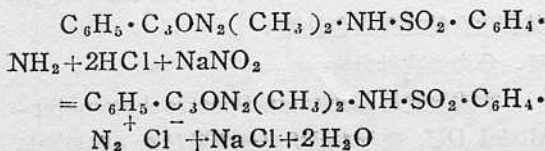
- E_s 檢液之吸光數
- l 吸收杯之長
- c 檢體之濃度

實驗所得數值，如圖二所示。

2. 亞硝酸鈉溶液滴定法

本品經 105°C 乾燥 4 小時後，約取 500mg，精確秤定，置燒杯中，於冷時加鹽酸 10ml 及水 50ml，攪拌使其溶解，而後加冰碎片冷卻至 15°C 以下，以 0.1M 亞硝酸鈉 (NaNO₂) 溶液徐徐滴定，直至用玻璃棒蘸溶液少許輕劃於碘化鉍澱粉糊試液薄層上，立即顯出藍色時，則停止滴定。當其重氮反應 (diazo reaction) 作用完畢時，算出其含量，即每 ml 之 0.1M NaNO₂ 溶液相當於 35.836mg 之 C₁₇H₁₉N₄O₃S。

本品之定量係利用本品之化學構造中胺基 (-NH₂) 之重氮化反應，其作用機作可如次進行：



此又應係利用重氮反應完畢後，亞硝酸鈉 (NaNO₂) 過量，因此亞硝酸 (HNO₂) 由碘化鉍澱粉析出碘 (I₂)，即使澱粉顯藍色。

抗菌效果實驗

I. 實驗材料

1. 藥品檢體

東南製藥廠股份有限公司出品之新合成磺胺劑「多耐能」(Tonalon)，又稱 Sulfadimethylphenazalone。

2. 使用菌種

本試驗所用細菌，大多選用病原性細菌，其菌種分類及菌株等，如表 II 所示。

表 II. 供試菌種一覽表

菌名	菌株	供試菌株數	備考
大腸菌	<i>Escherichia coli</i>	1	革蘭氏陽性桿菌
病原性大腸菌	<i>E. coli</i>	4	
痢疾菌	<i>Shigella flexneri</i>	6	11
	<i>S. sonnei</i>	5	
葡萄球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	26	革蘭氏陰性球菌
	<i>S. albus</i>	4	
傷寒菌	<i>Salmonella typhi</i>	1	革蘭氏陰性弧菌
副傷寒 A 菌	<i>S. paratyphi A</i>	1	
副傷寒 B 菌	<i>S. paratyphi B</i>	1	
霍亂弧菌	<i>Vibrio cholerae</i>	2	
計		51	

3 使用培養基

(1) Brain Heart Infusion Agar (B.H.I. Agar)

- 處方：Calf Brain, Infusion from 200gm
- Beef Heart, Infusion from 250gm
- Proteose Peptone, Difco 10gm
- Bacto-Dextrose 2gm
- Sodium chloride 5gm
- Disodium phosphate 2.5gm

Bacto Agar 15gm

取上述Difco廠出品 B.H.I. Agar 52gm, 加水1,000 ml, 經15 pounds (121°C) 15分鐘滅菌後, 分別加不同濃度之「多耐能」溶液, 一一供檢查之用。

(2)普通肉羹

處方: 蛋白腺 10gm
食 塩 5gm
肉 水 1000ml

秤取上列材料, 置於三角燒瓶內, 加溫使其溶解, 調整其酸鹼度為pH 7.2, 而後分注於中型試驗管各 10 ml, 經15 pounds (121°C) 30 分鐘滅菌後, 接種細菌為製作菌液之用。

II. 抗菌効力檢查方法

1. 菌液之調製

上舉各種病原性細菌51株, 以個別預先接種於上述普通肉羹培養基, 置於 37°C 恒溫箱內, 經孵育24小時, 即為檢查用之菌液。

2. 「多耐能」檢液及其平板培養基之調製

「多耐能」因難溶於水, 可溶於稀磺酸或稀鹼溶液中, 為避免酸性液對抗菌作用之影響, 即選用稀氫氧化鹼溶液為其溶劑。

秤取本品一定量, 置於 0.5 % 氫氧化鈉溶液中

, 加溫溶解, 而後與前述經滅菌之溫 B.H.I. Agar (約 45°C) 混和, 並調整其每 1 ml 中「多耐能」含有量為 0.1、0.3、0.5、1.0、3.0、5.0 及 7.0mg 等七種不同濃度, 傾注於平板培養皿內, 混和均勻, 而後放置使其凝固為平板培養基, 以供檢查各種病原性細菌對「多耐能」之感受性。

實驗例之一: 秤取本品5.6gm, 加0.5%氫氧化鈉溶液 (pH 12.6) 200ml, 振盪溶解, 調節該溶液中「多耐能」濃度為 14mg/ml, 其酸鹼度為 pH 7.4, 而後加同容量 (200ml) 之溫 B.H.I. Agar 稀液為7mg/ml之濃度, 此檢液之酸鹼度仍為 pH7.4, 則放置候其凝固為 B.H.I.-多耐能之平板培養基, 即供抗菌効力之試驗。

III. 抗菌効力之判定

以白金耳取上述所製菌液, 個別塗布 B. H. I. 「多耐能」平板面, 應用日本學術研究會所推薦之瓊脂平板稀釋法 (Agar Plate Dilution Method), 比較培養, 經置於 37°C 恒溫箱內 孵育 24 小時後, 觀察其各發育狀態, 並比較供試 51 種細菌於不同濃度之發育狀態, 以研究本品之抗菌効能。

依據上述之瓊脂平板稀釋法實驗比較結果, 所得之「多耐能」對各種病原性細菌之抗菌効力成績, 以表式敘述, 如表 III 所示。

表 III 多耐能之抗菌效果檢驗結果一覽表

供試細菌名及菌株	檢 查 成 績	平板培養基中「多耐能」之濃度mg/ml						對照用培養基	備 考
		0.1mg	0.5mg	1 mg	3 mg	5 mg	7 mg		
大腸菌	1 <i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	-	-	+	大腸菌 病原性 大腸菌
	2 <i>Escherichia coli</i> 0-128	+	+	+	+	-	-	+	
	3 <i>Escherichia coli</i> 0-127	+	+	+	+	-	-	+	
	4 <i>Escherichia coli</i> 0-86	+	-	-	-	-	-	+	
	5 <i>Escherichia coli</i> 0-55	+	+	+	+	-	-	+	
痢疾菌	6 <i>Shigella flexneri</i> 3a	+	+	+	+	-	-	+	病原性痢疾菌
	7 <i>Shigella flexneri</i> 2a	+	+	+	-	-	-	+	
	8 <i>Shigella flexneri</i> 1a	+	+	+	-	-	-	+	
	9 <i>Shigella flexneri</i> 3a	+	+	+	-	-	-	+	
	10 <i>Shigella flexneri</i> 3b	+	+	+	+	-	-	+	
	11 <i>Shigella flexneri</i> 2a	+	+	+	-	-	-	+	
	12 <i>Shigella sonnei</i> 59547	+	+	+	-	-	-	+	
	13 <i>Shigella sonnei</i> 56002	+	+	+	+	-	-	+	
	14 <i>Shigella sonnei</i> 56005	+	+	+	+	-	-	+	
	15 <i>Shigella sonnei</i> 6001	+	+	+	+	-	-	+	
	16 <i>Shigella sonnei</i> 5603	+	+	+	+	-	-	+	

葡萄球菌	17	<i>Staphylococcus aureus</i> No.10	+	+	+	+	-	-	+	病原性金黃色葡萄球菌		
	18	<i>Staphylococcus aureus</i> No. 9	+	+	+	+	-	-	+			
	19	<i>Staphylococcus aureus</i> No. 8	+	+	+	+	+	-	+			
	20	<i>Staphylococcus aureus</i> No.7	+	+	+	-	-	-	+			
	21	<i>Staphylococcus aureus</i> No. 6	+	+	+	-	-	-	+			
	22	<i>Staphylococcus aureus</i> No.20	+	+	+	+	+	+	+			
	23	<i>Staphylococcus aureus</i> No.19	+	+	+	+	-	-	+			
	24	<i>Staphylococcus aureus</i> No.18	+	+	+	+	+	-	+			
	25	<i>Staphylococcus aureus</i> No.16	+	+	+	+	+	-	+			
	26	<i>Staphylococcus aureus</i> No.15	+	+	+	+	+	-	+			
	27	<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	+	+	+	+	+	-	+			
	28	<i>Staphylococcus aureus</i> No.12	+	+	+	+	+	+	+			
	29	<i>Staphylococcus aureus</i> No.11	+	+	+	+	+	-	+			
	30	<i>Staphylococcus aureus</i> No.77	+	+	+	+	+	-	+			
	31	<i>Staphylococcus aureus</i> No.78	+	+	+	+	+	-	+			
	32	<i>Staphylococcus aureus</i> No.79	+	+	+	+	+	-	+			
	33	<i>Staphylococcus aureus</i> No. 7	+	+	-	-	-	-	+			
	34	<i>Staphylococcus aureus</i> No. 6	+	+	+	-	-	-	+			
	35	<i>Staphylococcus aureus</i> No.10	+	+	+	+	+	-	+			
	36	<i>Staphylococcus aureus</i> No.12	+	+	+	+	+	-	+			
	37	<i>Staphylococcus aureus</i> No.91	+	+	+	+	+	+	+			
	38	<i>Staphylococcus aureus</i> No.88	+	+	+	+	+	-	+			
	39	<i>Staphylococcus aureus</i> No.89	+	+	+	+	+	-	+			
	40	<i>Staphylococcus aureus</i> No.90	+	+	+	+	+	-	+			
	41	<i>Staphylococcus aureus</i> No.91	+	+	+	+	+	-	+			
	42	<i>Staphylococcus aureus</i> No.92	+	+	+	+	-	-	+			
	43	<i>Staphylococcus albus</i> No.49	+	+	+	+	+	-	+		色葡萄球菌 病原性白	
	44	<i>Staphylococcus albus</i> No.50	+	+	+	+	-	-	+			
	45	<i>Staphylococcus albus</i> No.51	+	+	+	+	+	-	+			
	46	<i>Staphylococcus albus</i> No.52	+	+	+	+	+	-	+			
	副霍亂弧菌	47	<i>El. tor cholera</i>	+	+	+	+	+	+		+	副霍亂菌
		48	<i>El. tor cholera</i>	+	+	+	+	+	+		+	
	副傷寒菌及傷寒菌	49	<i>Salmonella typhi</i>	+	+	+	+	-	-		+	傷寒菌 副傷寒菌
		50	<i>Salmonella paratyphi A</i>	+	+	+	+	+	-		+	
		51	<i>Salmonella paratyphi B</i>	+	+	+	+	+	-		+	
	合計	51 株	0/51	1/51	2/51	10/51	27/51	46/5	0/51			

註 G : 十記菌生存，
一記菌被殺滅。

表IV. 「多耐能」對各種細菌之發育阻止効力比較表

檢 查 成 績	檢 體 濃 度	「多 耐 能」 之 濃 度 mg/ml						供 試 菌 株 (合計)
		0.1mg	0.5mg	1 mg	3 mg	5 mg	7 mg	

阻止菌株發育	0	$\frac{1}{51}$	$\frac{2}{51}$	$\frac{10}{51}$	$\frac{27}{51}$	$\frac{46}{51}$	51 株
百分率 (%)	0	1.96	3.92	19.6	52.94	88.23	

結 論

III. 吸光係數試驗

「多耐能」(Tonalon)又稱 Sulfadimethylphenazalone 係本省東南製藥廠股份有限公司合成之一種長効性磺胺類藥品。本品即將問世，供醫療界使用。自該藥製造後，在發售之前，著者等除對其化學性狀、鑑別試驗、吸光係數試驗等物理及化學的諸作用加以檢定外，並為究明其治療價值，進而對病原性之大腸菌、葡萄球菌、沙門氏菌、痢疾菌、傷寒菌、副傷寒菌及霍亂弧菌等十類菌屬計51株菌，以瓊脂平板稀釋法 (Agar plate dilution method) 個別施行抗菌力比較試驗，所得結果，其概要如下：

一·化學部分

I·性狀

1. 一般性狀

本品為白色之結晶性粉末。無臭，無味。露置空氣中安定，遇光線亦頗安定。

2. 溶解度

本品難溶於水及氨水；微溶於丙酮或酒精中；不溶於苯、乙醚或氯仿等有機溶劑。可溶於氫氧化鈣溶液、稀硫酸、及人工胃液與人工腸液等，如表所示。

II. 鑑別試驗及定量法

本品之鑑別反應及含量測定法等，經化驗所得結果，簡要如次：

(1). 本品在其化學構造中，因具有苯胺之胺基 (-NH₂) 一個，於冷時加鹽酸使成酸性，而後滴加亞硝酸鈉試液，使其重氮化 (diazo reaction)，再加 β-萘酚之鈉化合物試液時，即變成黃紅色之一種重氮色素，不久即徐徐變為深紅色沈澱。

本品之此種重氮反應，亦可應用於其含量測定之用。當其作用完畢時，可用碘化鉍澱粉為指示液，而判定之。每 1ml 之 0.1M NaNO₂ 溶液相當於 35.8363mg 之 C₁₇H₁₈N₄O₃S，而算定其含量。

(2). 本品可溶於氫氧化鈉試液中，其生成之鈉鹽水溶液，若加硫酸銅溶液時，即顯出其銅鹽化合物之綠棕色沈澱。

(3). 本品之硝酸溶液，若加入硝酸銀試液，即生成其銀化合物之灰白色沈澱。

(4). 本品之熔融溫度為 245.5~246.5°C (分解)。

本品溶於 0.01N 溶液，調整本品之濃度為 10 μg/ml，而後用分光光度計測定其吸收係數，所得吸收光譜 (Spectrum) 如圖一所示，即在波長 253 mμ 時，顯其最大吸光度為 645。又在此波長時，該液之藥品濃度與其吸光度具有直線的比例關係，如圖二所示。利用此吸光係數，即可應用於本品之濃度測定。

二·對各種細菌之抗菌効能

本品因難溶於水，選用 0.5% 氫氧化鈉溶液為溶劑，首先製成 14mg/ml 之檢液，再加入約 45°C 之 Brain Heart Infusion Agar (B.H.I. Agar) 滅菌培養基，同時更稀釋為 0.1、0.3、0.5、1.0、3.0、5.0 及 7.0mg/ml 等七種不同濃度，在多耐能-B.H.I. 之平板培養基 (pH 7.4)，以供檢查病原性大腸菌、痢疾菌、葡萄球菌、傷寒菌、副傷寒菌、及霍亂弧菌等十大類各種細菌計 51 株 (表 II) 對「多耐能」之感受性，加以比較檢查，所得結果，如表 III 及表 IV 所示，其概要敘述於後：

(1). 本品 0.1 mg/ml 溶液，對供試各種細菌，均無阻止能力。

(2). 本品 0.5 mg/ml 溶液，對供試各種細菌，僅有 1 株被阻止其發育，即約有 1.96% 之抗菌效果。

(3). 本品之 1.0 mg/ml 溶液，對各種細菌，仍僅有 2 株被阻止其發育，即約有 3.92% 之抗菌效果。

(4). 本品之 3.0 mg/ml 溶液，對各種細菌，有 10 株被阻止其發育，即約有 19.61% 之抗菌效果。

(5). 本品之 5.0mg/ml 溶液，對各種細菌，有 27 株被阻止其發育，即約有 52.94% 之抗菌效果。

(6). 本品之 7.0 mg/ml 溶液，對各種細菌，有 46 株被阻止其發育，即約有 88.23% 之抗菌效果。

由於以上實驗結果，著者等獲悉，本品如使用濃度極低時，無任何效果；如提高為 0.5 mg/ml 即開始出現抗菌作用，若濃度增加至 7.0mg/ml 以上時，則抗菌效果甚強。由此可知本品具有頗為確實之殺菌力 (Bacteriocidal) 及抗菌力 (Bacteriostatic)。

文 獻

- (1) Gelmo P. : Journal für praktische Chemie, 77 ,369 (1908).
- (2) Domagk G. : Deutsche medicinische Wochenschrift, 61 ,250(1935).
- (3) Whitby : The Lancet, 1 ,1210 (1938).
- (4) Fosbinder & Walter : Journal of the American Chemical Society, 61 ,2032 (1939)
- (5) Roblin, Williams & Winner : *ibid.*, 62 ,2002 (1940).
- (6) Caldwell, Kornfeld & Donnell : *ibid.*, 63 ,2189 (1941).
- (7) Rose, Martin & Bevan : Journal of the American pharmaceutical experimental Therapy, 77 , 127 (1943).
- (8) Wuest, Hoffer : U.S. pat. 2, 43,094 (1947 to Hoffmann La Roche, Inc.).
- (9) 松川等氏 : 日本藥學雜誌, 70 , 283 (1950).
- (10) Hrbner, U. S. pat. 2,447,702 (1948 to Lundbeck & Co.).
- (11) Buttle et al. : Biochemical Journal, 32 , 1101 (1938).
- (12) Moore & Miller: Journal of the American Chemical Society, 64 , 1572 (1942).
- (13) Domagk G. : Archives of klin. Chirurgie, Bd. 205 (1943).
Braker : Journal of the American Chemical Society, 66 , 1459 (1944).
- (14) Fleming A. : British Journal of Experimental Pathology, 10 , 266 (1929).
- (15) Schatz, Bugie & Waksman : Proceeding of the Society for Experimental Biology & Medicine, 55 ,66 (1944).
- (16) Ehrlich, Bartz, Sith & Joslyn. : Science, 106 , 417 (1947).
- (17) Bartz: Journal of Biological Chemistry, 172 , 445 (1948).
- (18) Gottlieb et al : Journal of Bacteriology, 55 , 409 (1948).
- (19) Ehrlich et al. : *ibid.* , 56 ,467 (1949).
- (20) Duggar B.M. : Annals of the New York Academy of Science, 51 ,177 (1948).
- (21) Finlay et al. : Science , 111 ,85 (1950).
- (22) Hobby et al. : Proceeding of the Society for Experimental Biology & Medicine, 73 ,503 (1950).
- (23) 中澤昭三 : 藥局, 9 , 311 (1958).
岩原繁雄 : *ibid* , 11 , 1215 (1960).
- (24) 許喬木 : 臺灣藥學雜誌, 12 , 77 (1960).
- (25) 許喬木 : 臺灣藥學雜誌, 13 , 85 (1961).
- (26) Bretschneider & Kloetzer : U.S.pat. 270,800, March 8 (1955).
- (27) Semenitz : Immunitatsforsh, VIII, 388 (1958).
- (28) New and Nonofficial Drugs, 70 , 72 , 74 , 75 (1963).
- (29) 許喬木, 劉乾元 : 藥理學摘要, 78 (1950).
- (30) 許喬木, 游錦漳 : 臺灣藥學雜誌, 14 , 91 (1962).
- (31) 日本公定書協會 : 第七改正日本藥局方 第一部解說書, B-179 (1961).

English Summary

The Therapeutic Value of Sulfa Drugs

Part II. Antibacterial Effect and Pharmacological Studies of Sulfa Drug

"Tonalon" Produced in Taiwan.

By

Chiao-Mu Hsü and Chin-Chang Yu

Taiwan Provincial Hygienic Laboratory

"Tonalon" (Sulfadimethylphenazalone), a long-acting sulfa drug, is synthesized by the Ton Lam Pharmaceutical Co. Ltd. in Tainan, Formosa. Before this sulfa drug is to be used in therapeutics, the authors investigated its chemical properties, identification, and assay, etc., through chemical experiments.

Furthermore, in order to evaluate the therapeutic effectiveness of the sulfa drug. "Tonalon", the authors studied by means of the Agar Plate Dilution Method., the antibacterial effects against 51 strains of ten species of pathogenic bacteria, name *Escherichia coli*, *Staphylococci* (*S. aureus* and *S. albus*), *Salmonella* (*S. typhi* and *S. paratyphi*), *Shigella*, and *Vibrios cholera* etc.

The results of these experiments are summarized as follows:

1. Chemical Properties

(1). Description

"Tonalon" occurs as a white crystalline powder. It is odorless and tasteless. It is stable in air, and also stable on exposure to light.

(2). Solubility

"Tonalon" is practically insoluble in water, ammonia water or organic solvents. It is soluble in solutions of alkali hydroxides and in diluted mineral acids, or the artificial digestive fluids. It is soluble, at 25°C, in about 2,000 ml of water; in 75 ml of 0.25% of alkali hydroxides solution; in about 100 parts of dilute (5% or 10%) hydrochloric acid and in about 100 parts of artificial gastric fluid (pH 1.2).

(3). Identification

- ①. Dissolve about 50 mg in 2 ml of warm diluted hydrochloric acid; cool in ice and add 2 ml of a 1% w/v solution of sodium nitrite in water; add 2 ml of water and 1 ml of solution of β -naphthol; turns yellowish-red, then a deep-red precipitate is

produced.

- ②. Dissolve 10 mg in a mixture of 10 ml of water and 2 ml of N/10 sodium hydroxide, add 0.5 ml of solution of copper sulphate; the solution turns yellowish-green and a greenish-brown precipitate is produced.
- ③. Suspended in 5 ml of water add 2 ml of diluted nitric acid solution until dissolved, then add silver nitrate solution; a grayish-white precipitate is produced.
- ④. Melting-point
245.5°C. to 246.5°C. (with decomposition).

(4). Absorption spectrum

"Tonalon" has an absorption peak at $253m\mu$ in 0.01 N NaOH and its $E_{1cm}^{1\%}$ is 645 (Fig I). The absorbancy was linearly proportional to the concentration at this wave-length and the absorption coefficient is 645 (Fig. II).

(5). Assay

In this paper we have described two methods for assaying of Tonalon:

One method is by titration with $NaNO_2$ solution. The other is by a direct measurement of absorbancy in alkaline solution at wave lengths $253 m\mu$.

The percentage of Tonalon is calculated by the equation given above.

2. Antibacterial effects of "Tonalon"

The effects of "Tonalon" to the 51 strains of ten species of pathogenic bacteria, namely *Escherichia coli*, *Staphylococci* (*S. aureus* and *S. albus*), *Salmonella* (*S. typhi* and *S. paratyphi*), *Shigella*, and *Vibrios cholera*, etc. are listed in Tables III and IV.

The antibacterial effects of "Tonalon" to several pathogenic bacteria are as follows:

- (1). 0.1 mg/ml: no antibacterial effects to all tested bacteria.
- (2). 0.5mg/ml: effective in one strain of the tested bacteria, about 1.96%.
- (3). 1.0 mg/ml: effective in two strains of the the tested bacteria, about 3.92%.
- (4). 3.0 mg/ml: effective in ten strains of the tested bacteria, about 19.61%.
- (5). 5.0 mg/ml: effective in twentyseven strains of the tested bacteria, about 52.94%.
- (6). 7.0 mg/ml: effective in forty six strains of the tested bacteria, about 88.23%.