

1-N, N-dimethylaminoacetyl-amino-2-methoxy-naphthalene hydrochloride (XVII) (XIII) 3g をベンゼン 60 cc 中にジメチルアミン 2g 溶解した溶液にとかし，封管中に入れて重湯臥上で5時間加熱する．冷後反応液を濾過し析出したジメチルアミンの塩酸塩を除き，この母液のベンゼンを溜去して，その残渣を水で洗い乾燥後乾燥エーテルに溶解しこれに乾燥塩酸ガスを導入すれば，白色の結晶が沈澱する．この結晶を濾取して 2.2g 得る．収率 62.8%．これをアセトン及びアルコールの混合溶媒を用いて再結晶すれば，融点 215~216° の白色針晶を得る．

上記と同様の処理法により次の表に示す様な結果を得た．

Table I.

化合物	融 点	収 率
(II)	36~37°	88%
(III)	35~36° KP <sub>4</sub> 147~150°	82.8%
(IV)	KP <sub>4</sub> 155~160°	77%
(VI)	103°	38%
(VII)	56°	41%
(VIII)	54°	68%
(X)	51°	50%
(XI)	65°	46%
(XII)	49°	58%
(XIV)	159°	76%
(XV)	154°	92%
(XVI)	125°	82%

Table II.

化合物	融 点	収 率	舌上試験	家兎角膜試験	
				検 体	塩酸コカイン
(XIX)	218~219°	52%	-	10	25
(XX)	183~184°	53%	-	30	30
(XXI)	193~194°	55%	+	60	25
(XXII)	167~168°	41%	+	27	15
(XXIII)	174~175°	52%	+	45	26
(XXIV)	194~195°	53%	+	30	26

野 上 寿, 加藤好夫：ペニシリン点眼剤の安定化

Hisashi Nogami and Yoshio Katô: A Study of the Stability of Penicillin Ophthalmic Solution

現在市販の点眼剤も殆どペニシリン（以下〔P.〕と略す）を配剤した点眼剤に改良されてその剤形は適当な点眼薬液に〔P.〕錠剤を添附して使用時〔P.〕錠剤をその点眼薬液に溶解して用うごとくしてある．病院薬局における〔P.〕点眼剤の投与方法もこの市販品のような剤形に投与するのもよいが出来き得れば患者の手数を煩はさせぬよう〔P.〕を溶解させた点眼剤として与えることが出来れば投与者も患者も簡単で手数を要しないですむのである．要は何れの投与方法をとるも〔P.〕を溶解後の〔P.〕の安定性に問題がある訳である．そこで〔P.〕を溶解後少くとも 1~2 週間室温においても〔P.〕の分解の少ない安定化した〔P.〕点眼溶液として投与できれば吾々の望むところである．それには〔P.〕の安定性を保つに適当な緩衝剤，安定剤があればその目的は達せられる．著者等はこの点に着眼して本実験を試みた．

点眼剤の条件としては無刺激性，透明，化学的に安定，最適治療効力の保持，及び無菌的に長期間維持できる

こと等が望まれる。点眼液の水素イオン濃度、滲透圧も調製時の重要な条件であるが Hind, Goyan<sup>(1)</sup> は一般点眼液調製時の pH について緩衝剤を用いる時は 6.5~6.8 で充分である又滲透圧についてはその調整の必要はない。それは眼は種々の滲透圧によく耐えるものであるからである。又涙液は点眼液張度を定める基礎とはならないが生理食塩液に等しい滲透効果は考慮せねばならぬと言っている。

さて著者等は以上の条件を考慮に入れ [P.] の安定性のある緩衝剤を得るために Hind; Goyan<sup>(1)</sup> の点眼液剤の Buffer System を参考に Gifford-, Palitzsch-, 及び Sørensen-Buffer 等の各緩衝溶液の pH 6~7 を採用して各種 [P.] 点眼液を調製したもの、又是等に防腐剤としてメチルパラベン、マーゾニン等を添加したものについてその安定度を [P.] の定量によつて検した。更に数種の市販品についてもその安定度を試験し調製点眼液とその安定度を比較した。その結果市販品より安定性のある点眼液を得た。又各緩衝溶液の pH の変動と [P.] の安定度の関係についてその最適 pH を検したところ Palitzsch- は 6.77, Gifford- は 6.24 及び Sørensen-Buffer Solution は 6.47 が比較的安定性を保つ [P.] 点眼溶液の pH であつた。

### (1) [P.] 定量に関する考察

[P.] の種々の定量法の紹介については朝日氏<sup>(2)</sup>が述べられているが、著者等は本実験にヨード滴定法を採用した。この定量法は試料中の [P.] の抗菌力を表現するものではないので試料中に不純の混在している時は生物学的検定法による結果との間にかかなりのひらきがあることが予想される。一方生物学的検定法はその性質上相当の誤差を伴い通常カップ法の精密度は  $\pm 5\%$  位の変動があるといわれている。Mundell<sup>(3)</sup> は [P.] の化学的検定法について上述の意味での欠点はあるが生物学的検定法に比してその標準偏差が僅かに  $\frac{1}{8}$ ~ $\frac{1}{4}$  であること、又低 pH (2~3) でもできることから [P.] の定量法としてヨード滴定法を推奨している。更に青木、田中氏<sup>(4)</sup>等はヨード滴定法と生物学的検定法との誤差は殆どないと、又中西、望月氏<sup>(5)</sup>等も同様な結果を報じている。以上の観点から著者等はヨード滴定法を応用した。

### (2) ヨード滴定法に対する考察

著者等は本滴定法について Alicino<sup>(6)</sup>, Mundell<sup>(7)</sup> 及び U.S.P. XIV<sup>(8)</sup> の三者のヨード滴定法について定量を試みて比較検討した処、U.S.P. XIV の方法が最も一定の値を得ることを確認して本実験は U.S.P. XIV の方法を応用した。尙この滴定法において空滴定の場合 Alicino は検液に N/100 I<sub>2</sub> 溶液一定量を加えて室温に 30 分放置後 N/100 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液で逆滴定しているが、Mundell, U.S.P. XIV, は検液に N/100 I<sub>2</sub> 溶液一定量加えて直ちに N/100 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液で滴定している。この点の相異に関し朝日氏は「不純な試料の時は直ちに」と指摘されているが、著者等の実験は「不純な試料」に限らずこの場合検体に N/100 I<sub>2</sub> 溶液を加えて直ちに N/100 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液で滴定を行わなければ正確な値は得られない結果を得た。

本実験は東京大学薬学科製剤学教室にて行つたもので、この実験の便宜と激励を与えられた本学学長宮道博士並びに東京大学製剤学教室に深甚の謝意を表す。

## 実 験 の 部

### I. 定量法

検液 2 cc を正確に 50 cc のヨードフラスコ中に採り 1N·NaOH 溶液を 1 cc 加えて密栓して 15 分間放置後 1N·HCl 2.4 cc を加え次に N/100 I<sub>2</sub> 溶液 10 cc を加え密栓して 15 分間放置後過剰のヨードを N/100 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液にて滴定して消費されたヨード量  $a$  cc を求める。

- (1) H. W. Hind and F. M. Goyan: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed. **36**, 33 (1947).
- (2) 朝日: 薬学研究, **20**, 162 (1948).
- (3) M. Mundell: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed. **35**, 373 (1946).
- (4) 青木, 田中: 薬剤部長年報, **9**, 78 (1950).
- (5) 中西, 望月: J. Antibiotics, **2**, 629 (1949).
- (6) J. F. Alicino: Ind. Eng. Chem. anal. ed. **13**, 619 (1945).
- (7) M. Mundell: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed. **35**, 375 (1946).
- (8) U.S.P. XIV, 429 (1950).

検液 2 cc を精密に 50 cc ヨードフラスコに採り N/100 I<sub>2</sub> 溶液 10 cc を加え直ちに N/100 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液にて滴定してヨード消費量 *b* cc を求める。

N/100 I<sub>2</sub> 液 1 cc はペニシリン G カリウム (以下 P.G.K. とする) の 0.414 mg, 又は 661.8 単位に相当する。次の等式より 1 cc 当りの mg 及び単位数が求められる。

$$\frac{a-b}{2} \times 0.414 = \text{mg/cc} \quad \frac{a-b}{2} \times 661.8 = \text{u/cc}$$

- (註) i) 検液 (各点眼溶液) は 1 cc 中 P.G.K. 1,000 単位を含む。  
 ii) 各検液は上記定量法により時日の経過による減少の [P.] 量を mg 数, 単位数で求めた。  
 iii) 検液の保存温度は一般家庭の実情に即して室温 18°~25°C 中とした。

### Ⅰ. 各緩衝溶液の組成

#### (a) Gifford Buffer Solution

##### (Ⅰ) ホウ酸溶液

ホウ酸	12.4 g
塩化カリウム	7.4 g
蒸留水	全量 1000 cc

##### (Ⅱ) 炭酸ナトリウム溶液

無水炭酸ナトリウム	21.2 g
蒸留水	全量 1000 cc

(Ⅱ) 本実験に使用した (Ⅰ), (Ⅱ) の溶液の混合割合による pH は次の如し。

(Ⅰ) cc	(Ⅱ) cc	(pH)
30	0.10	6.24
30	0.25	6.62
30	0.50	6.91

#### (b) Palitzsch Buffer Solution

##### (Ⅰ) 0.05 M ホウ砂溶液

ホウ砂	19,108 g
蒸留水	全量 1000 cc

##### (Ⅱ) 0.2 M ホウ酸溶液

ホウ酸	12,404 g
蒸留水	全量 1000 cc

(Ⅰ) cc	(Ⅱ) cc	(pH)
3.0	97.0	6.77
6.0	94.0	6.90
6.3	94.0	7.09

#### (c) Sørensen Phosphate Buffer Solution

##### (Ⅰ) M/15 酸性磷酸ナトリウム溶液

無水酸性磷酸ナトリウム	8,006 g
蒸留水	全量 1000 cc

##### (Ⅱ) M/15 磷酸ナトリウム溶液

無水磷酸ナトリウム	9,473 g
蒸留水	全量 1000 cc

(Ⅰ) cc	(Ⅱ) cc	(pH)
80	20	6.24
70	30	6.47
60	40	6.64
50	50	6.81
40	60	6.98

上記 (c) の (Ⅰ), (Ⅱ) 溶液はカビを生じやすいので蒸気滅菌をしたものを使用した。又各緩衝溶液は生理食塩液と等張のものである。

### Ⅱ. 実験成績

定量により得た [P.] の mg 数, 単位数は [P.] を溶解した初日を 100% として各%に換算して図表に示した。

各検液 (符号にて示す) は以下各指示した pH によつて (I), (II) の各緩衝溶液を使用し各 P.G.K. を 10 万単位含有して全液 100 cc に調製したものである。

Fig. I. [P.] 水溶液と名緩衝溶液加 [P.] 点眼溶液の安定性の比較

G: I. (a) の (II) において pH 6.24 の緩衝溶液を使用

P: I. (b) の (II) において pH 6.77 の緩衝溶液の使用

S: I. (c) の (II) において pH 6.47 の緩衝溶液を使用し食塩 0.5 g 配合したもの

W: P.G.K. 10 万単位を蒸留水にて 100 cc にした pH 6.1 のもの。

図示の如く単なる [P.] の水溶液が不安定なものである事は既定の事実と一致するが各緩衝液を使用した P, G, 及び S の各点眼液は可成り安定度が上昇し就中 P が最も優れて 1 月後も尚 65.8% を保つている事実から緩衝液の必要を認める。尚 P, G は 2 週後頃より白沈を生じ S は 1 週後より生じ次第にカビ様のものになる。又 W は 5 日後よりカビ様の沈澱を生ずる。故に防腐剤の添加をすれば一層安定度が增加するものと考え次の実験を行う。

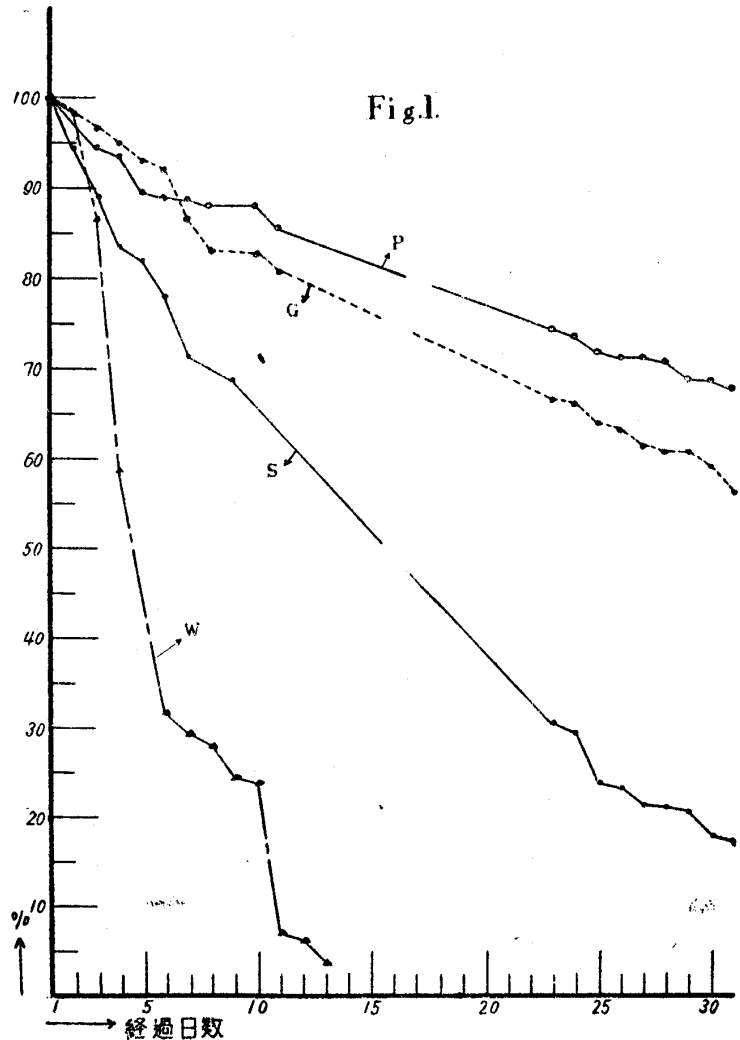


Fig. II. 防腐剤添加による安定性

防腐剤としてメチルパラベン (以下 M. とする) 及マーゾニン (以下 E. とする) を 100 cc 中夫々 25 mg 及 10 mg を添加した。

G<sub>1</sub>: G に M を添加したもの pH 6.4

P<sub>1</sub>: P に M を添加したもの pH 6.8

S<sub>1</sub>: S より食塩を除いたものに M を添加したもの pH 6.6

G<sub>2</sub>: G に E を添加したもの pH 6.4

P<sub>2</sub>: P に E を添加したもの pH 6.8

S<sub>2</sub>: S に E を添加したもの pH 6.23

S<sub>2</sub>': S より食塩を除いたものに E を添加したもの pH 6.6.

Fig. I と比較するに安定性は遙かに増加して、防腐剤の添加の必要を認められる。就中 P<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> が優れ防腐剤としては M. が E. より優る結果となる。今 Fig. I, II において, P, P<sub>1</sub>; G, G<sub>1</sub> を同日の%をとり表示すると Fig. III の如くである。

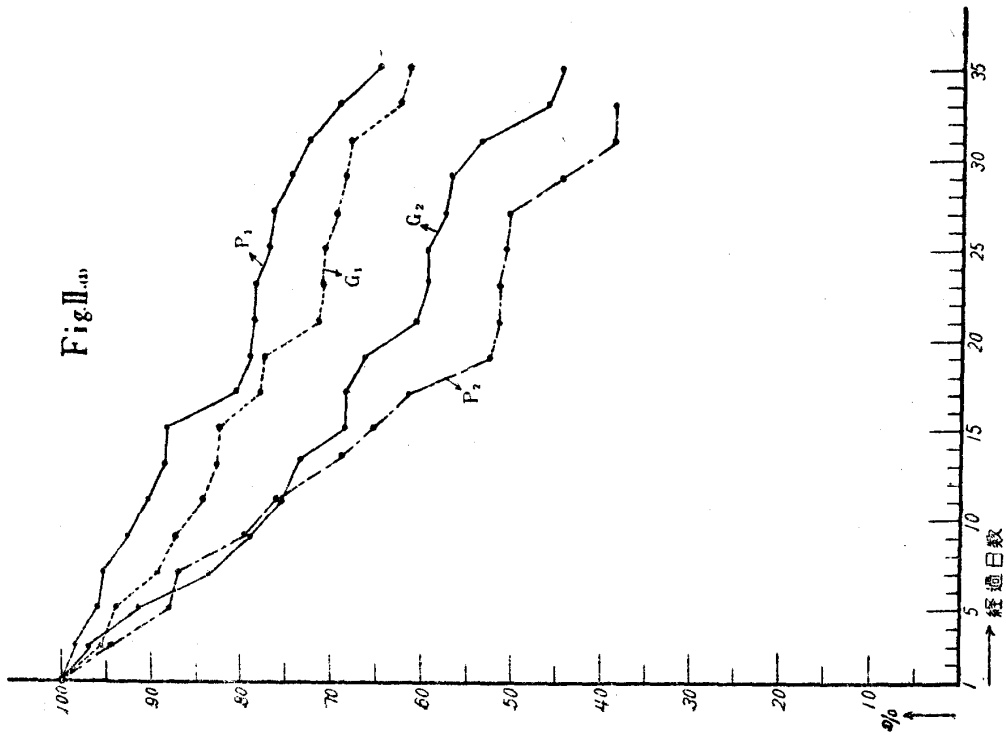
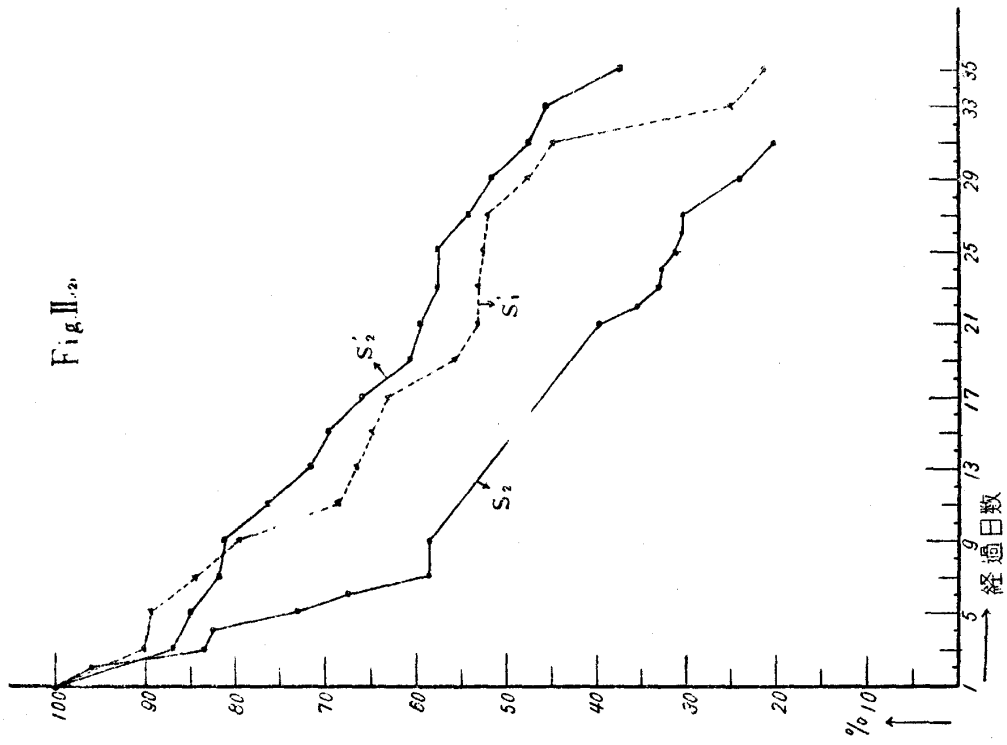


Fig. III.

日数 検体	7 日	11 日	23 日	31 日
P	88.9	85.4	74.4	65.8
P <sub>1</sub>	99.6	90.5	78.5	72.7
G	86.6	80.6	66.4	56.1
G <sub>1</sub>	89.2	84.5	71.5	68.3

Fig. IV. 緩衝溶液の pH の変動と安定度

本項においては前記までの pH とそれを変動した場合何れの pH において [P.] 点眼液は安定性を得るかを Palitzsch-, Sørensen-Buffer Solution について実験した。

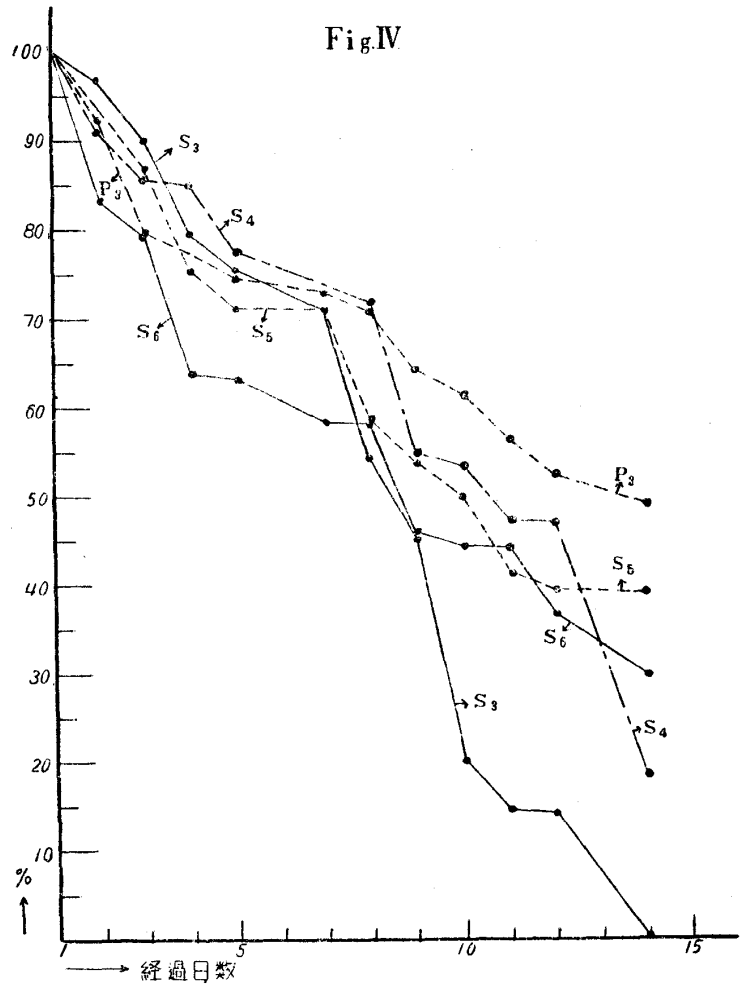
前述の II. (b) の (III) において図表中 P<sub>3</sub> は pH 6.9 並びに II. (c) の (III) において S<sub>3</sub> は pH 6.24, S<sub>4</sub> は pH 6.64, S<sub>5</sub> は pH 6.81 及び S<sub>6</sub> は pH 6.98 の組成の点眼液としてその安定性を検した処何れも既述の pH よりも夫々安定度は良好でない。Fig. I, II の P, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> に使用した pH 6.77 が Palitzsch-Buffer には良好で, Sørensen-Buffer においては pH 6.47 が良好である。

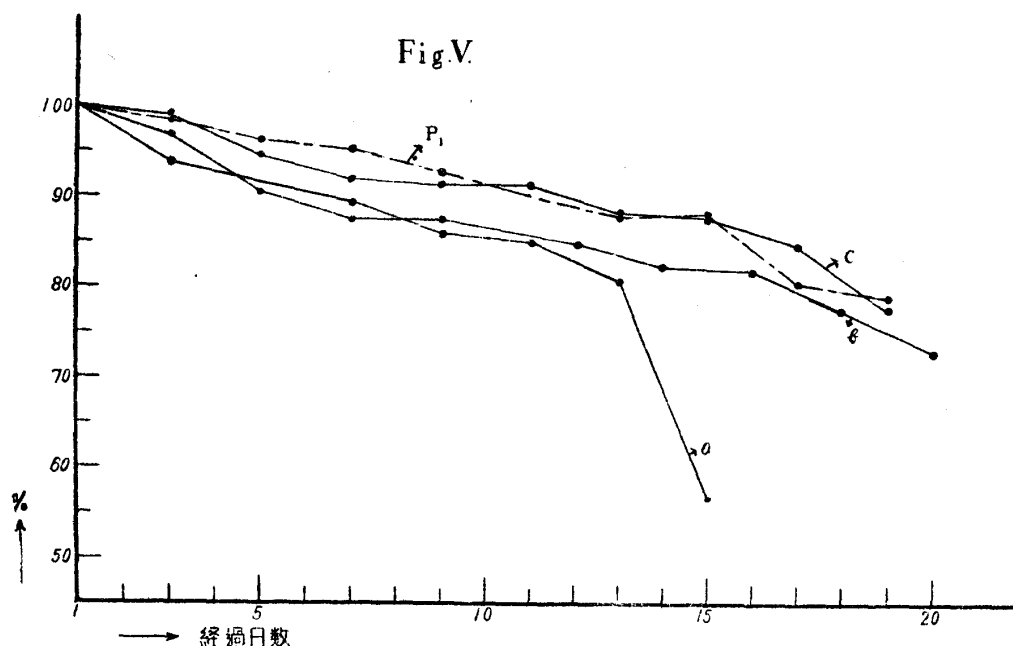
Fig. V. 市販点眼剤の安定度

市販の [P.] 目薬として雪印, 大学, ヤシマ及び立川の四種の目薬について [P.] 錠剤溶解直後よりの [P.] の安定性について検してみた。或目薬は錠剤中にて既に [P.] が分解されて初日から 15% 前後の力価しか保っていないかつたものもある。図示の結果の如く一般に安定度は良好である。Fig. II の P<sub>1</sub> と比較すると何れの市販品より少しく P<sub>1</sub> の方が安定性を保つものであつた。図表中 a, b, 及 c は市販品の順序不同の符号を示す。何れも 13 日間以内は室温においても 80% 以上の安定度を保つものである。

IV. 結 論

1) 緩衝剤について: Fig. I に示す如く [P.] は緩衝溶液を用いるのが安定性を保つが各緩衝溶液中 Palitzsch Buffer Solution pH 6.77 が最も適当したものと認める。





2) 防腐剤について：緩衝剤のみでは沈澱，カビを生ずるので防腐剤としてメチルパラベン及マーゾニンを添加すると防腐の目的を達するのみならずその結果〔P.〕の安定性も増加する故防腐剤の必要があり就中メチルパラベンが良好の結果を得る。因に Hind, 及 Goyan<sup>(1)</sup> の最も満足すべき〔P.〕点眼剤処方として推奨したものの (Fig. I の S) は何れのものより遙かに安定度の劣る結果を得又それに防腐剤を添加した場合も (Fig. II の S<sub>2</sub>) も同様であつた。

3) pH について：緩衝溶液の pH については各実験結果より判断できるように Palitzsch- は pH 6.77, Gifford- は pH 6.24 及び Sørensen-Buffer Solution は pH 6.47 の程度の溶液を使用するのが良好である。要するに〔P.〕点眼液には Palitzsch-Buffer Solution pH 6.77 を使用するものが好適である。

4) 市販品について：一般に安定度は良好といえるが〔P.〕錠剤の溶解度がわるく又錠剤中で〔P.〕が分解しているのもあるから是等の点について製剤技術の向上を計らねばならぬと思う。

### 加藤好夫, 杉浦 衛：ペプシン含有液剤の安定性について

#### Yoshio Kato and Mamoru Sugiura: The Stability of Liquid Preparations Containing Pepsin.

ペプシンは比較的強い酸性 pH 2.0 で蛋白に作用して, Albumose, Pepton にするという特性のある蛋白分解酵素である。又 pH 6.2~6.4 で不活性化し始め, pH 8.0 以上で殆ど完全にその作用を失う, 更に溶液状態では温度 50~55° にて蛋白消化力強く 70° 以上で破壊される。J.P. VI には「豚又は牛の胃粘膜から得たペプシンに乳糖を混和したもの」として「含糖ペプシン」が記載されている。含糖ペプシンは蛋白消化剤として一般に塩酸リモナーデに配合されるか, 又はエリクサーとして投与されている。

ペプシンは水剤としては不安定であるから余り長時日投与されていないが, 果してこの液剤中のペプシンがどの程度に不活性化するものであるかをペプシンの定量によつて知ることができればその不活性化を防止する種々の条件も見出すことができる。

ペプシン含有液剤の安定性に関する報文は本邦では見当たらないが, 1940年 Klemme<sup>(1)</sup> 等がペプシン液剤の安

(1) C. J. Klemme & C. L. Boswell: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed, 29, 497 (1940).