

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).

定性は温度、pH の適性、防腐剤、賦活物質の添加、阻害物質の除去防止等の諸条件を考慮して、14 週の長きにわたつてペプシンの減少の程度を定量して Merthiorate, Alcohol が防腐剤として又安定剤として良好で且つペプシンの認むべき消化力の減退もきたさないと報じている。

J.P. VI 含糖ペプシン及び N.F. ペプシンは何れも卵白の消化力を検する効力試験のみが規定されている。又 N.F. 含糖ペプシンはペプシン含量 10% となつているが J.P. VI においてはその含量規定はされていない。茲でペプシンの定量が簡易正確にできれば含糖ペプシン中のペプシン含量も規格化できて市販含糖ペプシンの向上と延いてはその液剤の安定化を計る手段ともなる。是等の観点から本実験を企図した訳である。

さて酵素作用は種々の方法で測定されるが概していえば時間の経過による基質の変化をその化学的性質、或は物理的性質を利用して測定されるものである。この場合温度、pH、阻害並びに賦活物質等についても考慮しなければならない。

酵素作用の式として Schütz<sup>(2)</sup> の法則がある。「ペプシンによる蛋白分解速度は酵素量の平方根に比例する。」ここに  $X$  を一時間後に分解されたる基質量とし、 $E$  を酵素量、及び  $K$  を基質の恒数とすれば次の等式が成立する。

$$X = K\sqrt{E}$$

又 Volhard-Löhlein 法<sup>(3)</sup>は「カゼインは塩酸溶液においては一定量の塩酸と結合し之が消化せられる時は、その消化された量に相当する塩酸が遊離せられる。この遊離された塩酸の量をペプシン量に対する尺度とする。」更に Gross 法<sup>(4)</sup>は「酸性カゼイン溶液に酢酸ナトリウムを加えればカゼインが沈澱するもその分解生産物は沈澱しない。」という是等の原理を応用して Klemme 及 Worrell<sup>(5)</sup>等はペプシン消化力の測定法について論じこの定量法は便利な方法で安定度研究にとつても特に適したものであると報告している。

尙 Utkin<sup>(6)</sup>の屈折率によるペプシン測定法がある。「カゼインの塩酸溶液にペプシンを加えカゼインを除去せる後反応混液の屈折率を消化の前後において測定してペプシンの作用を測定する。」この場合屈折率 0.0005 に相当するだけのカゼインを分解するに要するペプシン量をペプシン単位 1 とする。この方法は簡易であるが精密度において目下検討中である。

茲で著者等が本実験に應用した定量法は Klemme 及び Worrell の方法である。先ず実験条件として酸類には鉍酸、有機酸、アミノ酸を、又防腐剤としてアルコール類を添加した場合及び N.F. のエリクサー類等について分類して各々の時日の経過によるペプシンの減量を定量して何れの場合が安定性を得ているかを検した。その結果酸類としては塩酸酒石酸クエン酸が、又防腐剤としてアルコール、メチルパラベン等が良好であり且つエリクサー類は最も安定化したものであり、ペプシン含有液剤の安定性を保つにはアルコール類を防腐剤として用いることが良好な結果を得ると結論に到達した。

本実験に当りその便宜と激励を下さつた本学学長宮道博士並びに多大の御助言を賜つた東京大学教授野上博士に、又実験に協力された本学学生浅野其の他諸君に対して深甚の謝意を表する。

## 実験の部

### I. 実験条件

- i) 温度：一般家庭の実状に則して冷蔵庫を用いず室温（平均温度 15°）に放置する。
- ii) pH：1.2~5.4 の範囲。
- iii) 酸類：稀塩酸、稀磷酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、アミノ酢酸、グルタミン酸を使用す。
- iv) 防腐剤：アルコール、グリセリン、プロピレングリコール、メチルパラベン、マーゾニオンを用う。
- v) ペプシン含量：各試験液中にペプシンとして 5 mg/cc とする。

(2) Schütz, E.: Z. Physiol. Chem. **30**, 1 (1900).

(3) Oppenheimer u. Pinussen: Methodik d. Fermente, 1517 (1929).

(4) : *ibid.* 1519 (1929).

(5) C. J. Klemme & Lee Worrell: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed. **29**, 263 (1940).

(6) Utkin, L.: Biochem. Z. **271**, 127 (1934).

## II. 定量法

先ずペプシン 0.05 g を含有する溶液 10 cc を使用して後述の方法で基質に用いるカゼインの  $K$  値を決定する。 $K$  値が決定したカゼインを用いて下記の操作にてペプシンの定量を行う。

### A. 本滴定

1 L の三角フラスコに 0.08 N·HCl 約 200 cc カゼイン 17.2 g を加えカゼインをよく浸した後 0.08 N·HCl を加えて正確に全量 400 cc とする。ゆるく栓をして正確に 30 分間煮沸浴中においた後浴から去り水で冷却する。150 cc の三角フラスコ中にこのカゼイン溶液 70 cc をとり、ゆるく栓をして予め 55° に保つた恒温浴中におくこの時フラスコは浴中に首まで浸す。正確に 10 分間浴中に浸した後そのままペプシン稀釈液 (10 cc 中 0.05 g 含有) 10 cc を加え徐々に振つて混合する。更に 55° の浴中に正確に 30 分間ゆるく栓をしておく。後浴から去り直ちに  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (100 cc 中 30 g を含む) 溶液 20 cc を加えよく混合して 25° に水道で急冷後硬い濾紙で濾過する。この濾液 25 cc をとり N/10 NaOH で標示薬としてフェノールフタレインを用いて滴足する。この場合の N/10 NaOH の滴定値を  $a$  cc とする。

### B. 空滴定

操作方法は本滴定と同様に正確に行う。唯ペプシン稀釈液 10 cc を加える代りに蒸留水 10 cc を加え、N/10 NaOH にて滴定する時その終末点近くでペプシン稀釈液 2.5 cc を加えて行う点が異なるのみである。この場の N/10 NaOH の滴定値を  $b$  cc とする。

### C. 計等法

$(a-b)$  cc は N/10 の酸の cc 数に相当する。この差を  $X$  とすればカゼインの  $K$  値は次の等式により算出できる。

$$K = X/2.24$$

定量した検体の活性ペプシンの量を決定するには定量における  $X$  に対して得た値を次の等式に代入すれば  $E$  値、即ちペプシンの濃度が得られる。使用したペプシン稀釈液の 10 cc 中のペプシンの g 数を得るには  $E$  値を 100 で割れば得られる。

$$\sqrt{E} = X/K.$$

## III. 実験成績

上記定量法により下記の如き分類に従つて時日の経過によるペプシン量の減少を求め、初日を 100% として以後のペプシンの g 数を%に換算して図表に示すと Fig. I~IV の如き結果となる。

### Fig. I. 酸類の添加

A: 稀塩酸	0.5%,	pH 1.2
B: 稀磷酸	1.0%,	pH 1.8
C: 乳酸	1.0%,	pH 2.2
D: クエン酸	0.5%,	pH 2.2
E: 酒石酸	0.5%,	pH 2.0

上記中の%は使用濃度を示し、pH は各液剤全液の pH を示す (以下同様)。

図示の如く稀塩酸は 8 日後 85.2%, 15 日後 77.5%, 酒石酸は同日後で 90.2%, から 70.5% に急減している。クエン酸は 84.7%, 73.3% を示し乳酸, 稀磷酸に比較すると良好である。就中稀塩酸が最もよい結果を示す。

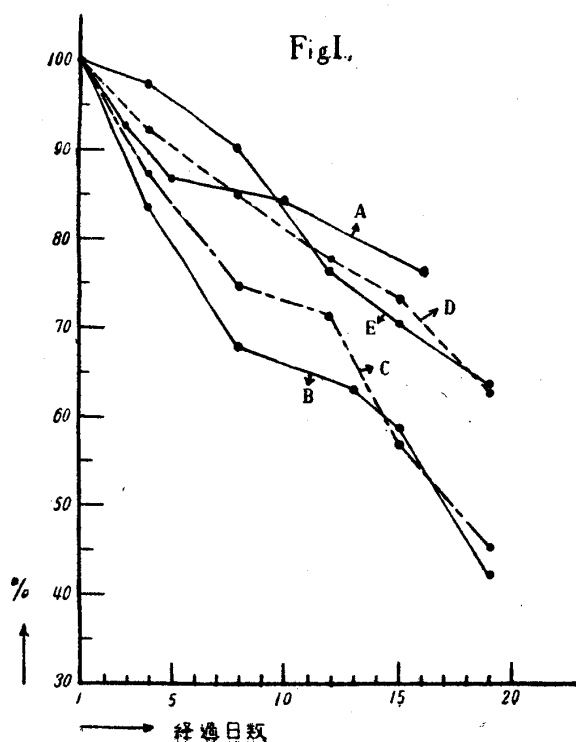


Fig. II. 防腐剤の添加

- F: クエン酸 0.5%, メチルバラベン 25 mg/100 cc  
pH 1.8
- G: 酒石酸 0.5%, メチルバラベン 25 mg/100 cc  
pH 1.6
- H: マーゾニン 10 mg/100 cc pH 4.9
- I: メチルバラベン 25 mg/100 cc pH 5.2

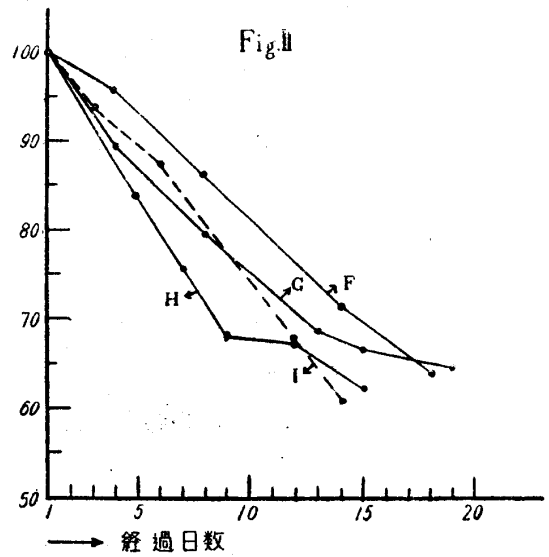
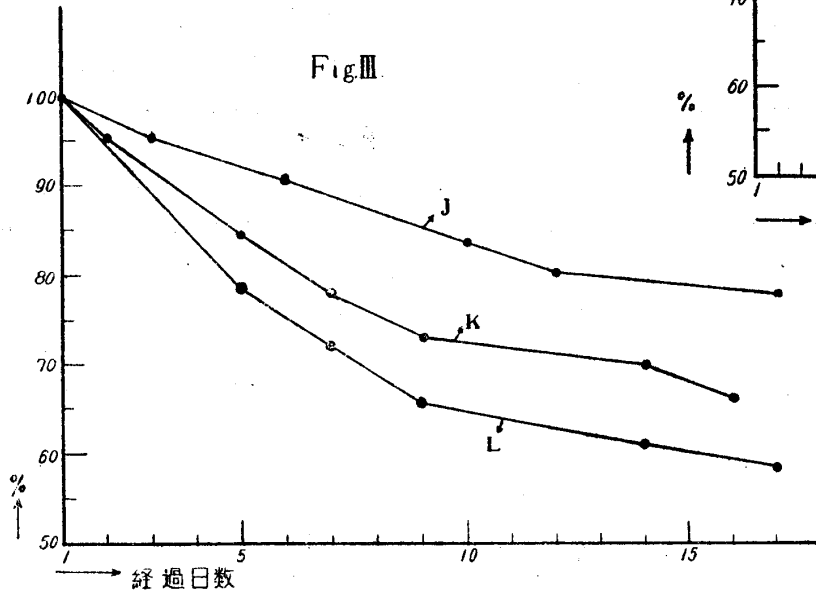


Fig. I には室温保存中 10 日目頃よりカビ様の沈澱を生ずるので、Fig. II は防腐剤を加えた場合である。D, E と F, G を比較するに安定度には大差ないが 19 日後では F, G が僅か良好である。この場合防黴の意義はある。H, I は酸類を用いず単に防腐剤を入



れた場合で防黴以外は期待した効果は得られない。

Fig. III. アルコール類の添加

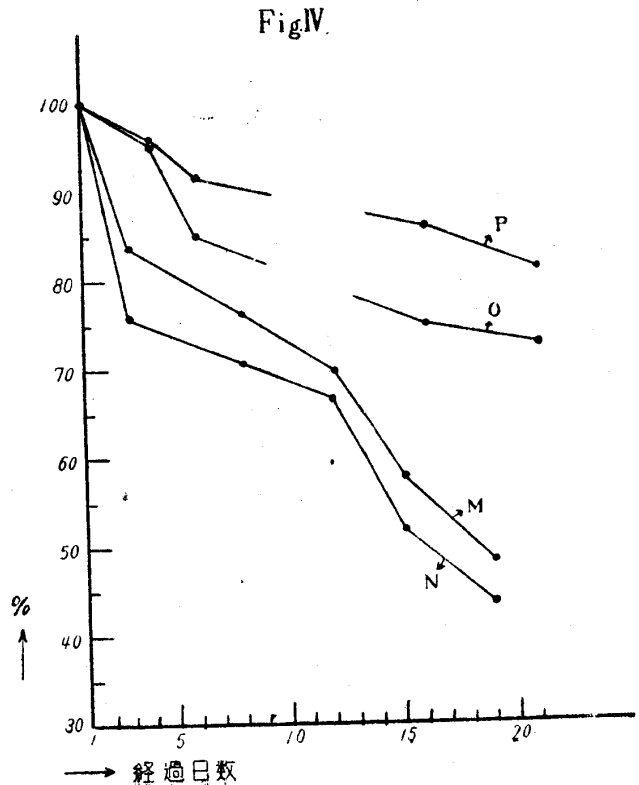
- J: アルコール 10% pH 5.3
- K: プロピレングリコール 1% pH 5.3
- L: グリセリン 10% pH 5.4

防腐剤としてアルコール類を用いた場合で Fig. I, II と比較すると J 以外は良好な結果を得られない。これは酸を加えていない原因にもよるが J のみは 14 日後も 79%, 17 日後も尚 78.1% の安定度を保ち、最もすぐれた結果を得た。

Fig. IV. アミノ酸の添加とエリクサー

- M: アミノ酢酸 0.2%, アルコール 10%  
pH=5.0
- N: グルタミン塩 0.2%, アルコール 10%  
pH=3.4
- O: ペプシンエリクサー (N.F.) pH 4.2
- P: 複方ペプシンエリクサー (N.F.) pH 5.0.

アミノ酸の添加は Klemme<sup>(1)</sup> 等がチロジンを使用したように安定効果は少ない。M, N. に於てアルコールは 10% 含み J と同様であるが、アミ



ノ酸を添加したために安定性が減少したという結果になる。O, P は N, F 収載の同組成のものについて比較量を行うに上記までの各液剤中最も安定度を得たものであつた。O は 6 日後 85%, 16 日後 74.9%, 21 日後 72.6%, P は同日で夫々 91.5%, 85.8%, 81.1% という良好な結果を示した。故にペプシン含有液剤はエリクサーとして投与するのが最も安定であるという結果になる。

### 要 旨

- 1) 酸類について： ペプシン含有液剤は従来から稀塩酸が多く用いられたが失張り実験結果として稀塩酸が最も優れ次いでクエン酸、酒石酸が良好である (Fig. I).
- 2) 防腐剤について： アルコールが最も安定性を保つ。その濃度は 10 v/v% であつた。プロピレングリコール、グリセリンは良好な結果を示さなかつた。メチルパラベン、マーゾニンは防腐には有用であるが安定性には期待できない。(Fig. II, III).
- 3) アミノ酸について： アミノ酸の添加はペプシンの安定性には関係がなく却て阻害するような結果を示した。(Fig. IV).
- 4) エリクサーについて： N, F のエリクサーについて行つた実験の如く検液 16 種中最も安定度の高いものであつた。これは組成中にアルコール、グリセリンを乳酸又はクエン酸添加溶液中に 20~25% 含むためであることは Fig. III の結果から類推できる。  
要するにペプシン含有液剤はエリクサーとして投与するのが最も安定である。(Fig. IV).
- 5) pH について： ペプシン含有液剤の pH は必ずしも強酸性でなくてもよい。それは Fig. I の A は pH 1.2 であるが、Fig. III の J は 5.3, Fig. IV の O は 4.2, P が 5.0 でも最も優れた安定度を得ていることから理解できる。ペプシン液剤の安定度の条件は pH 値よりも防腐することの方が重要な条件であると考えられる。

## 鍛冶健司, 長島 弘： インドール系アミン誘導体の合成研究<sup>(1)</sup>

### Kenji Kaji and Hiromu Nagashima: Studies on the Syntheses of Amino Derivatives of Indole Series.

ヒスタミン拮抗性を有するエチレンジアミン型化合物をインドール誘導体に求める研究は John B. Wright のインドール、 $\alpha$ -フェニール・インドール及びカルバゾール並に夫等のチー及びテトラヒドロ体のピロリヂル及びジメチルアミノエチル誘導体に就ての報告<sup>(2)</sup>がある。著者等は  $\alpha$ -アルキルインドール及び  $\alpha$ -アリルインドール系の *N*-( $\beta$ -Diethylamino)-ethyl 誘導体の合成を計画し、 $\alpha$ -メチルインドール及び  $\alpha$ -アリルインドールに就て数種の誘導体を得、其のヒスタミン拮抗性を検討したので報告する。

之等の誘導体は、原料インドール類を無水トルエン或は無水キシレン中で金属ナトリウム或はナトリウムアミドと防湿、還流下、数時間油浴上に加熱して、ナトリウム塩を形成し、之を取出すことなく反応混合物を常温に

(1) 薬学雑誌 第 72 卷 第 12 号, より転載.

(2) John B. Wright; J. Am. Chem. Soc. 71, 1028 (1949).