

竹中英雄, 伊藤 元: 可溶化薬剤に関する研究 I. 可溶化アドレナリンについて

Hideo Takenaka and Hajime Itō: Studies on Solubilized Drugs. I.
On Solubilized Adrenaline

The preparation of solubilized drugs is recently attracting attention in Pharmacy. We have found that insoluble adrenaline base could be solubilized by the addition of 10w/v% Tween 20 solution to the warm diethyl oxalate solution of the base. This adrenaline solution was not colored by ferric chloride reagent and N-sodium hydroxide solution.

In the compared physiological experiments, especially in pressor action of the adrenaline solution with the current aqueous adrenaline hydrochloride solution, the former showed about 1.7 times continuous activity of the latter.

By the results of these experiments, it is supposed that such solubilized drugs were excellent in respect to stability and prolonged action.

1947年 Freedman¹⁾が Tween 系の界面活性剤を用いて脂溶性ビタミンの水溶化に成功して以来, 脂溶性物質の可溶化は急に大きな問題として取りあげられ, これに関する報告も多く現われ,^{2)~7)}薬物の吸収, ひいては治療効果に革命的な進歩がもたらされた。

著者等はアドレナリン塩基についてその可溶化, 可溶化溶液の性質およびその生理作用の変化等を検討し, 23の知見を得たので報告する。

アドレナリン塩基は氷酢, 温シユウ酸ジエチル, ベンツアルデヒド, アルカリ, 酸以外の溶剤に殆んど不溶⁸⁾であり, 実験の結果ポリエチレングリコール400, エチレングリコール, プロピレングリコール等にも不溶であつた。この塩基は通常塩酸エピレナミン水溶液として投与されているが, その水溶液は不安定で(1: 100,000)溶液において最も顕著⁹⁾であり, 保存中, 特にアルカリ性で容易に酸化⁸⁾されて無効な Adrenochrom に変化して, 紅色を呈してくるため, JP VI 塩酸エピレナミン注射液および塩酸エピレナミン液には安定剤の添加を規定している。

安定剤を添加しない場合, 塩酸アドレナリンの水溶液はpHの小さな程安定と云われるが, 安定性増大のために酸性を強くすることは刺激性を増強し, また, 点眼薬の中アルカロイド塩基に観察されているように一組織に吸収されその医療効果を示すには遊離塩基の方が得策である—と考えられるので, 著者等は界面活性剤を利用し刺激性の緩和および吸収性を検討した。

すなわち界面活性剤として Tween 20 を利用したが, アドレナリン塩基そのものは 10w/v% Tween 20 に溶解せず, シユウ酸ジエチルに本塩基を溶解した溶液について可溶化を試み, その可能なことを知つた。そこで可

1) Freedman *et al*: U. S. 2, 417, 299 (1947).

2) 中川: 薬誌 **73**, 469 (1953); *ibid* **73**, 732 (1955).

3) 渡辺, 美間: ビタミン **6**, 701 (1953).

4) 中川, 中田: 薬剤学 **17**, 127 (1957).

5) 青木, 鎌田: 薬誌 **76**, 939 (1956); *ibid* **77**, 410 (1957).

6) R. W. Applewhite *et al*: J. Am. Pharm. Assoc. (Prac. Ed) **15**, 164 (1954).

7) R. M. Gregg *et al*: J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.) **40**, 390 (1951).

8) 緒方 章: 臓器薬品化学, 第四版, 24 (1935).

溶化溶液の呈色反応、生理作用について検討を加えた。

本研究にあたり御鞭撻賜わつた学長宮道悦男博士に謹謝し、御便宜いただいた教授高取吉太郎博士、同大野武男博士に深謝する。

実験の部

a) アドレナリン塩基の可溶化について

アドレナリン塩基は界面活性剤に不溶であつたので、そのシウ酸ジエチル溶液を Tween 20 水溶液で可溶化することを試み、次のようにして可溶化の目的を達した。

シウ酸ジエチル 10cc の温液中にアドレナリン塩基 (Merck) 10mg を加えて攪拌溶解後 Tween 20 100g を加えて混和し、更に蒸留水 100cc を加えてから 1000cc のメスフラスコ中へ注入し、後蒸留水を加えて全量 1000cc とし、淡黄色澄明な溶液を得た。

b) 可溶化アドレナリンの呈色反応について

TABLE I に示したようなアドレナリンの溶液各 10cc に FeCl_3 reagent, および N-NaOH 各 1 cc を加えてその呈色反応を検討し、TABLE II に示すような結果を得た。この中で可溶化アドレナリンに相当する No. 4 および No. 5 は加熱時においても何れの反応も示さなかつた。

Table I. Composition of Adrenaline Solution*

Sample No.	Adrenaline (mg)	N/10 HCl (cc)	Diethyl Oxalate (cc)	10w/v% Tween 20 (cc)	Distill Water (cc)
1	10	—	—	—	ad 1000
2	10	0.1	—	—	ad 1000
3	10	—	10	—	ad 1000
4	10	—	10	ad 1000	—
5	10	0.1	10	ad 1000	—

- *1. Suspension of Adrenaline Base
- 2. Aqueous soln. of adrenaline-HCl
- 3. Mixed soln. of adrenaline base-diethyl oxalate soln. and distill water
- 4. Solubilized soln. of adrenaline base-diethyl oxalate soln.
- 5. Clear soln. of N/10 HCl and solubilized soln. of adrenaline base

Table II. Coloration by FeCl_3 reagent, and N-NaOH

Sample No.	FeCl_3 reagent	N-Na OH
1	blue-green → pink → brown	pink → yellow
2	blue-green → pink → brown	pink
3	blue-green → pink → brown	pink
4	none	none
5	none	none

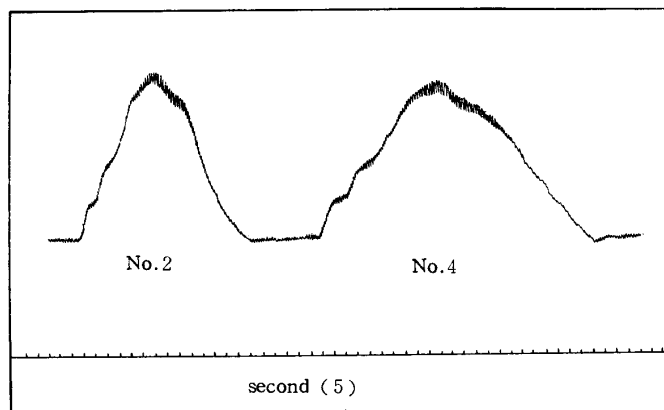
d) 可溶化アドレナリンの生理作用について

可溶化アドレナリンの生理作用、特に、血圧上昇作用を塩酸アドレナリンのそれと比較検討するため、家兎耳

9) Miura *et al.*: Annual of Kanazawa Univ. 1, 24 (1951)

殻静脈に TABLE I, に示した, No.2 および No.4 の溶液をそれぞれ 1 cc ずつ注射し, 頸動脈血圧について Fig. I の血圧曲線を得た. なお対照としてシユウ酸ジェチルのみを可溶化した溶液の作用を検したが反応は認められなかつた.

Fig. I Pressor Curve of Adrenaline



これより, 作用強度においては大きな差異が認められないけれども, 作用時間においては塩酸アドレナリンの 70 秒に対し, 可溶化アドレナリンは 116 秒で, 前者に比し後者が約 1.7 倍の持続性を示した.

考 察

1) 活性剤に不溶性乃至は難溶性な薬物を可溶化しようとする場合, 本実験におけるアドレナリン塩基の可溶化に用いたような方法がその制約をかなり大きくやわらげるものと考えられる.

2) 可溶化アドレナリンが FeCl_3 reag. により呈色しないという事実は, アドレナリン塩基が水に難溶性のシユウ酸ジェチルに溶解し, その溶液が Tween 20 のミセルに包含され, シユウ酸ジェチル, Tween 20 の二物質のために FeCl_3 との自由な接触が妨げられるものと考えられる. このことからこのような剤型の薬物はかなりの安定性を示す¹⁰⁾ということが推定される.

3) 可溶化アドレナリンの血圧上昇作用が塩酸アドレナリンのそれに比し, 約 1.7 倍の持続性を示したのは 2) に示したような理由で薬物の吸収が遅延された結果と推定されるが, 作用時間の延長という意味で興味ある剤型と考えられる.

10) Kern, Antoshkiv: Ind. Eng. Chem. 42, 709 (1950).