

c) 肝油およびショ糖ラウレート, オレエートについて

上記3種のもと配合した場合のAの経時変化について Fig. 7 の結果を得たが, 肝油におけるよりもショ糖ラウレートおよびオレエートを賦形剤とした場合の方がAは安定である。

なお, 開放容器中で 37°C に保存した検体についても同様にAの経時変化を測定したが, ブドウ糖, デンプンおよび肝油などより SE を賦形剤とした場合の方がAの安定性は著しく高められた。

## 考 察

1) Aの分解は酸化分解が主たるものであるが, 酸化分解は粒子の大小によっても影響されると考えられる。しかし粒度の均一化には篩の使用が必要であるので, 篩過した場合と篩過しない場合Aの安定度に差が生ずるのではないかと考えてこの点について検討した。賦形剤にデンプン(細末)を使用してAの経時変化を測定した結果, 篩過した場合と篩過しない場合との間には大きな差が認められなかった。

2) 粒度と安定度との関係を調べるために, 粒度に巾のある賦形剤としてブドウ糖を使用して検体を調製し, 細末, 中末および粗末の三部分に篩過しAの安定性を観察したが, この実験の粒度範囲においてはAの残存率に殆んど差は見られなかった。

3) 賦形剤の種類と安定度との関係を検討するために SE のほかにデンプン, ブドウ糖 および肝油などを使用してAの経時変化を測定したところ, デンプン, ブドウ糖および肝油などを賦形剤とした場合に比べて SE を賦形剤とした場合の方がAの安定性は良好となった。

このAの安定性におよぼす影響は検体を調製するとき加温して均質なものとしたので, AはSEと共融し固溶体(?)を形成しその結果空気との接触面が小となるが, デンプンやブドウ糖などの場合は物理的な混合で, むしろ空気との接触面が大となるために安定性が不良になるものと推定される。

なお, Aの経時変化とSEのHLBとの間には有意義な差が認められなかった。

SEはその物理的性質あるいは毒性の点で従来の界面活性剤より優れている上にAの安定性を高めることから, 賦形剤としても優利な非イオン性界面活性剤である。

本研究にあたり終始御鞭撻賜わった宮道学長に謹謝する。また, 試料のビタミンAを御恵与いただいたエーザイ株式会社研究部ならびにショ糖脂肪酸エステルを御提供いただいた大日本製糖株式会社研究部に深謝する。

竹中英雄, 伊藤 元, 大橋 芳, 栢野正則:

ショ糖脂肪酸エステルの製剤学的応用研究 (第2報\*)

ビタミンAの家兎血中濃度におよぼす影響について

**Hideo Takenaka, Hajime Ito, Kaoru Ohashi and Masanori Kayano:**  
**Studies on the Pharmaceutical Applications of Fatty Acid Esters of**  
**Sucrose. II. The Effect of Sucrose Fatty Acid Esters on**  
**the Blood Concentration (Rabbit) of Vitamin A**

The addition of surfactant to the oil-soluble drug generally facilitates the absorption of

\*本論文の要旨は日本薬学会東海支部例会(1962年2月10日)において発表した。第1報: 本誌 12, 33 (1962)。

its drug.

Authors observed this effect in application of sucrose esters to vitamin A palmitate.

Glucose, potato starch, cod-liver oil, Tween 80 and sucrose esters were used as the fillers. Vitamin A palmitate (200mg) was heated with these fillers (2 g) for 4 minutes at 70°C and emulsified or suspended in 10ml of water. These samples administered orally to rabbits and the blood concentration of vitamin A was determined at several intervals by GDH method.

The result from this experiment was as follows;

1) Sucrose esters more increased the blood concentration of vitamin A than other fillers except Tween 80.

2) The blood concentration of vitamin A in compounding of the vitamin and sucrose esters presented lower quantity than in the case of the vitamin and Tween 80, but sucrose esters sustained the blood concentration for a long time than in the case of Tween 80.

<sup>1)</sup> 前報において著者らはシヨ糖脂肪酸エステル(以下SEと略す)をビタミンA(以下Aと略す)の賦形剤として使用しその安定度におよぼす影響について検討した。そしてブドウ糖やバレイショデンプンなどよりもSEを賦形剤とした場合の方がAの安定性はかなり増強されその酸化分解を遅延させることを報告した。

SEは顕著な界面活性を有しており乳化剤あるいは可溶化剤としても利用出来るものであるから、SEを賦形剤とすれば脂溶性薬物を乳化あるいは可溶化してその薬物の吸収を促進し、薬物の血中濃度の増加に役立つのではないかと考えてこの実験を企図した。

#### 実験方法

##### 1) 試薬

a) GDH 試薬: 市販 GDH ( $\alpha$ ,  $\alpha'$ -Glyceryl dichlorhydrin) を全ガラス装置で減圧蒸留し初留部を除き20 mmHg で bp 72~74°C の留分に  $SbCl_3$  を約 25mg/ml になるように加えたもの。

b) エタノール(通常の方法により CaO で脱水後精留したもの)

c) クロロホルム(試薬特級・和光純薬)

d) ベンゼン(試薬特級・和光純薬)

e) 三塩化アンチモン(試薬特級・和光純薬)

f) 濃塩酸(試薬特級・和光純薬)

g) ビタミンAパルミテート(1,000,000 i.u./g)

h) N-水酸化ナトリウム

i) 上記以外のものは前報において使用したものと同一。

##### 2) 定量法 (GDH 法)<sup>2)</sup>

N-NaOH 0.5ml, エタノール 7ml および蒸溜水 4ml を入れた共栓試験管に家兎血液 1ml を加えてよく振盪し、これにベンゼン 5ml を加え充分に振盪後遠心分離してベンゼン層を分取する。この抽出を計3回行ないベンゼン層を合し減圧下ベンゼンを留去し、残渣にクロロホルム 1.5ml を加え溶解し共栓試験管に入れる。別に GDH 試薬 3ml および濃塩酸 0.15ml を加えた試験管と前の試験管を 25°C で 20 分間静置した後両者を混合発色させ 10 分後にその吸光度を日立 FPW-III 型光電光度計 (filter no. 55) によって測定する。ここで得られた吸光度を式<sup>2)</sup>に代入して血液中の A i.u. を算出する。

1) 竹中, 伊藤, 大橋ら: 本誌 12, 33 (1962).

2) 藤田, 木村: ビタミン 10, 316 (1957)

### 3) 試料の調製および投与

Aの200mgに精秤した賦形剤2gを加え水浴中70°Cで4分間加温し、冷後固化したものはメノウ乳鉢で粉碎しこれに蒸留水10mlを加えよく攪拌し乳化あるいは懸濁させて試料とする。但し肝油の場合はA180mgと肝油10g(2,000 i.u./g)を混合し試料とした。

調製した試料を体重約2.5kgの家兔の胃内にカテーテルによって投与し、以後経時的にその耳殻静脈より採血し前記定量法に従って家兔血液中のA i.u.を測定する。

#### 実験結果

1) ブドウ糖, デンプン, 肝油および Tween 80 について

上記4種のものAを配合投与した場合のAの血中濃度について Fig.1の結果を得たが、ブドウ糖が最も低い値を示し且つその低下も早かった。また肝油に比べて Tween 80 の場合は著るしく高い値を示した。

2) ショ糖ステアレートについて

ショ糖ステアレート数種についてのAの血中濃度は Fig. 2 に示す結果を与えた。肝油に比べてショ糖ステアレートは明らかに血中濃度の増加に役立っている。Tween 80 と対比すると投与後3~4時間は Tween 80 の方が高い値を示したが、ショ糖ステアレートの場合は高い血中濃度維持の効果が認められた。

#### 考 察

脂溶性薬物の可溶化に関しては既に多くの報告があり、また、Aを油溶液で投与した場合と界面活性剤による可溶化溶液を投与した場合を比較すると後者はその血中濃度が著るしく増加することも知られている。SEは毒性の少ない点その他で従来の界面活性剤より優れており、且つ乳化剤あるいは可溶化剤としても利用出来るのでAの血中濃度の増加に役立つものと考えて本実験を行なったが、ブドウ糖, デンプンあるいは肝油などに比べてSEは明らかにAの血中濃度を増加した。

Tween 80 の場合は最高血中濃度を示したが、その低下はSEよりも早く従って血中濃度を維持するにはSE特にHLBの大きいショ糖ステアレートの方が優れていた。この相異は Tween 80 ではその試料が僅かに白濁し

Fig. 1 Blood concentration of vitamin A

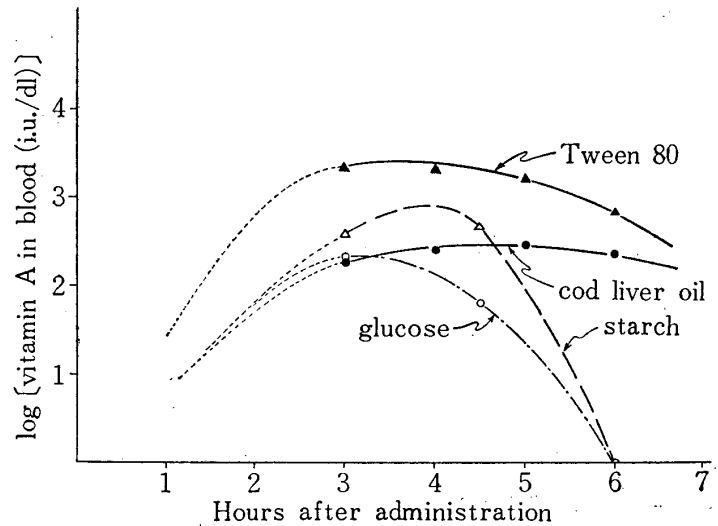
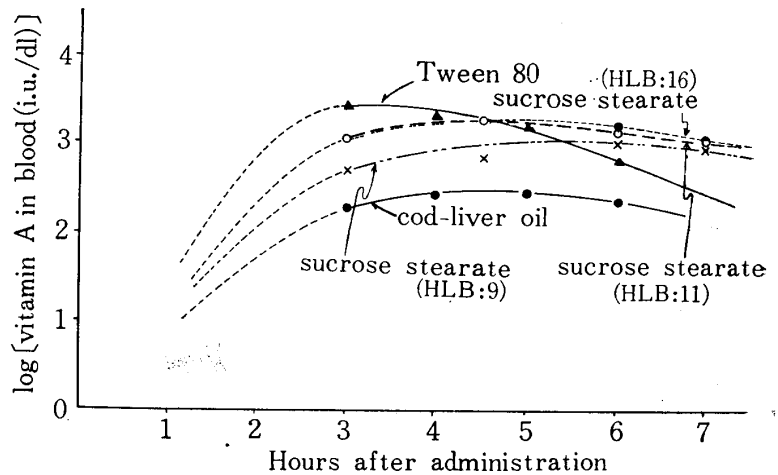


Fig. 2 Blood concentration of vitamin A



ている程度にAが可溶化されているが、SEの場合は乳化された状態であるから投与した試料中のA粒子の大小によるものと推定される。

また、シヨ糖ステアレート相互の間ではHLB値の大きいもの程Aの血中濃度を増加する傾向が認められた。

本研究にあたり終始御鞭撻賜わった宮道学長に謹謝する。また、試料のビタミンAを御恵与いただいたエーザイ株式会社研究部ならびにシヨ糖脂肪酸エステルを御提供いただいた大日本製糖株式会社研究部に深謝する。

大野武男, 森 逸男, 森 正明, 森 善宣:

フタレイン系誘導体の水銀化合物に関する研究 (第5報)\*1

マーキュロクロムの臭素の位置について (その2)\*2

Takeo Ohno, Itsuo Mori, Masaki Mori and Yoshinori Mori:

Studies on the Mercuric Compounds of Phthalein Derivatives. V.

Position of Bromine in Mercurochrome (2)

Condensation of 4-bromoresorcinol with phthalic anhydride was studied under several conditions in the presence of zinc chloride, sulfuric acid or polyphosphoric acid as a condensation reagent, and instead of pure 2,7-dibromofl. a mixture of dibromo (main product), monobromofl. and fl. were obtained.

2,7-Dibromofl. separated from this mixture by column chromatographic method was proved unidentical with the dibromofl. obtained by conventional bromination method from fl. From these experimental results, it was assumed that bromine atoms in dibromofl. obtained by dibromination of fl. occupy the 4,5-positions. For comparison 2-mono and 2,4-dibromofl. were synthesised by condensation of bromoresorcinol and bromo-2,4-dihydroxybenzoylbenzoic acid.

著者等はハロゲン化 fluorescein (以下flと略記す) 水銀化合物に関する研究の一部として、ジブロム fl の臭素の占める位置について再検討した。従来マーキュロクロムは 2,7-dibromo-4-hydroxymercury fl のジナトリウム塩 (I) <sup>1)</sup> として記載されたが、本品合成の出発原料である dibromofl は Adorf. v. Baeyer <sup>2)</sup> によって fl の臭素化により始めて得られて以来、その合成および構造に関しては多くの研究が行われてきた。1944年 Mik- <sup>3)4)5)</sup> kelsen <sup>6)</sup> は dibromofl の臭素の位置は 4,5 位ではなく、2,7 位であるとし、また Sandin 等は dibromofl を分 <sup>7)</sup> 解した結果 4,5 置換体であると報告した。その後長瀬、大野\*2等は fl の臭素化によって得られた dibromofl を濃水酸化アルカリ溶液で分解して、臭素の置換位置が 4,5 位であることを明らかにした。

\*1 第4報: 本誌 10, 60 (1960).

\*2 その1 (第3報): *ibid* 2, 24 (1952).

1) E. C. White: A. P. 1535003; Chem Zentr. 1925 (II), 614

2) A. v. Baeyer: Ann 183, 37 (1876).

3) G. Kürss: Ber. deut. chem. Ges. 18, 1429 (1885).

4) 牧鋭夫: 工化27, 169, 1079 (大13).

5) R. M. Harris, G. J. Marriott, J. C. Smith: J. Chem. Soc. 1843 (1936).

6) V. H. Mikkelsen: Arch. Pharm. 51, 470 (1944); Chem. Abstr. 42, 5441 (1948).

7) R. B. Sandin, A. Gillies, S. C. Lyn: J. Am. Chem. Soc. 61, 2919 (1939).