

ロテアーゼ活性の効力について動物性基源の Pancreatin においては、白色ワセリン、精製ラノリン、ポリエチレングリコール軟膏等が1ヶ年後において80%以上の残存活性率を示した。糸状菌性基源の Semialkalineproteinase では白色ワセリン、ポリエチレングリコール軟膏、精製ラノリン等が1ヶ年後において75%以上の残存活性率を示した。Pronase ではポリエチレングリコール軟膏が50%附近、Bacillus subtilis alkalineproteinase では白色ワセリンが50%附近、Cellulase AP, Lipoproteinlipase ではポリエチレングリコール軟膏が50%附近の残存活性率を示した。

### 文 献

- 1) 杉浦, 加藤(精), 田中: 薬剤学 **24**, 206 (1964)
- 2) 杉浦, 田中: 薬剤学, **25**, 228 (1965)
- 3) 有馬, 杉浦, 仲: 東海薬学会総会発表 (1965)
- 4) 蔭山, 醸工: **33**, 28 (1955)
- 5) Somogyi, M: J. Biol. Chem, **195**, 19 (1952)
- 6) Dole, V. P: J. chin. I nuest, **35**, 150 (1956)
- 7) 高木: 未発表
- 8) 榊原: 寄生虫学雑誌, **14**, 47 (1965)

---

竹中英雄, 伊藤 元, 林 利樹, 大竹敏雄: 可溶化薬剤に関する研究 (第2報)\*

可溶化プロカインについて

**Hideo Takenaka, Hajime Itō, Toshiki Hayashi and Toshio Ōtake :**

Studies on solubilized Drug. II. On the Solubilized Procaine

In this study, we experimented the solubilization of procaine base by Tween 20 and the stability of this solubilized base. In addition, the physiological action of the procaine solution was observed.

These procaine solutions are as following; (A) is aqueous solution added benzylalcohol to aqueous solution of procaine hydrochloride. (B) is aqueous solution added benzylalcohol and distilled water to Tween 20 containing procaine base. (C) is aqueous solution added distilled water to Tween 20 containing benzylalcohol solution of procaine base. The solutions of (a), (b) and (c) contain 0.15 M phosphate buffer (pH 5.9) instead of distilled water in (A), (B) and (C) solutions. In these solutions, each concentration of the base, benzylalcohol and Tween 20 is 1w/v%, 1v/v%, and 10 w/v%.

These solutions were preserved at 30°C in a thermostat. The amount of procaine and PABA in these solutions were determined colorimetrically at several intervals. And it was found that the stability of procaine was little differed in the solution having proximate pH.

In the experiments using the spinal frog in order to examine the physiological action, the anesthetic duration of solubilized procaine, (B) and (C), showed about 1.7 times to the action of procaine hydrochloride (A). In the measuring of the required time for recovery of reflection of the cornea with guinea pig, the anesthetic duration of solubilized procaine (b) showed about 2.7 times to the action of procaine hydrochloride (a), and (c) was about 3 times.

---

\* 第1報 本誌 **8**, 43 (1958)

局所麻酔剤として広く用いられるプロカイン (以下略して Pr) は薬効比あるいはマウスに対する致死量から考えると, コカインやツトカインなどより有効で且つ安全な薬剤である. また, 刺戟も少なく, その水溶液は比較的熱に安定であるが, しかしコカインのような血管収縮作用は有せず, 血液中の酵素によって 37°C 数分間でその 80~100% が分解し, その麻酔作用が一過性であるのが最大の欠点であり, 実際にはアドレナリンを添加して効力の持続と吸収の防止を図っている.

先に著者らはアドレナリン塩基の可溶化を行ない, その血圧上昇作用を検討したところ塩酸塩に比べて約 1.7 倍の作用強度を示すことを報告したが, 本実験では Pr 塩基の可溶化を試み, Pr の安定性とその薬理作用について塩酸塩水溶液と可溶化溶液との比較検討を行った.

Pr 塩基は通常の有機溶媒に易溶性であり, 30°C においてその 1g は 10% Tween 20 水溶液の約 60ml に溶解した.

### 1) 塩酸塩溶液・可溶化溶液の経時変化

Table 1. に示した組成の検液 A, B および C をそれぞれ下記の方法にしたがって調製した.

検液 A は塩酸 Pr. 1.154g (Pr 塩基として 1.00g) を蒸溜水 50ml に溶解し, benzylalcohol 1ml を加えてから蒸溜水で全量を 100ml としたものの.

Table 1 Composition of Procaine Solution

sample	procaine (g)	benzylalcohol (ml)	Tween 20 (g)	distill. water to make (ml)	pH
A	1.154 (HCl-salt)	1	—	100	4.87
B	1.000 (base)	1	10	100	7.28
C	1.000 (base)	1	10	100	7.30

検液 B は Pr 塩基 1.00g を Tween 20 10g に溶解し, これに蒸溜水 50ml を加えて溶解し, さらに benzylalcohol 1ml を入れてから蒸溜水で全量を 100ml としたものの.

検液 C は Pr 塩基 1.00g を benzylalcohol 1ml に溶解し, これを Tween 20 10g に溶かし, 蒸溜水で全量を 100ml としたものの.

これらの検液を 30°C の恒温水槽中に保存

し, 以下経時的に一定量の試料を用いて残存する Pr と生成した PABA を分離, 発色させてその吸光度を測定したところ Fig. 1 に示したような結果を得た. 検液 A については Pr 量の減少および PABA 量の増加が全く認められないのに対して, 検液 B, C については著るしい Pr の分解および PABA の生成が観察された.

したがって, Pr の安定性と

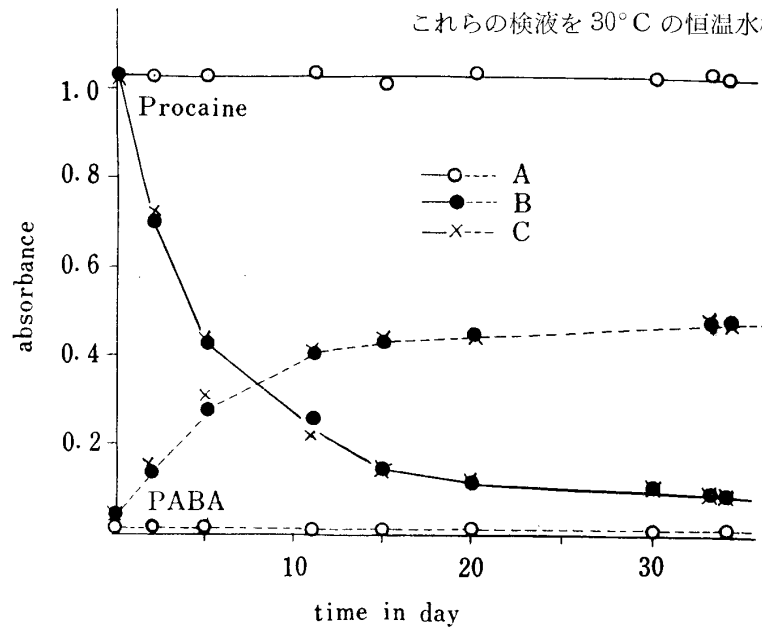


Fig. 1 Variation of absorbance of procaine and PABA part

1) Brodie et al: J. Pharmacol, **94**, 359 (1948)

2) 竹中, 伊藤: 岐阜薬大, **8**, 43 (1958)

いう意味から考えると塩酸塩を使用する方が明らかに優れており、可溶化することは特に有利な手段ではない。しかし、検液Aの pH が約 4.9, 可溶化溶液 B, C の pH が約 7.3 であることと, Pr の加水分解は液性に大きく影響され<sup>3)</sup> pH が大きい場合にはその分解が特に著るしいことを考え合せるとこの実験結果は理解できる。

そこで、Table 1 における蒸留水に代えて 0.15M リン酸塩緩衝液 (pH 5.9) を使用し Table 2 に示した組成の検液 a, b および c を調製した。

Table 2 Composition of Procaine Solution

sample	procaine (g)	benzylalcohol (ml)	Tween 20 (g)	phosphate buffer to make (ml)	pH
a	1.154 (HCl-salt)	1	—	100	5.80
b	1.000 (base)	1	10	100	6.97
c	1.000 (base)	1	10	100	6.97

これらの Pr 溶液 a, b および c の調製法は Table.1 における, A, B および C と同様であり、同一条件下に保存してその経時変化を測定したところ Fig 2 に示したような Pr の減少, PABA の増加を認めた。Pr の分解はそのエステル部分の加水分解が主たるものであり、別に作成した検量線より各時間後における

Pr の残存量を求め、それぞれの分解速度恒数 k を算出したところ a 液では  $3.9 \times 10^{-3} \text{day}^{-1}$ , b および液 c ではそれぞれ  $4.6 \times 10^{-3} \text{day}^{-1}$ ,  $4.7 \times 10^{-3} \text{day}^{-1}$  となった。

これらの結果から明らかなように溶液の pH 値に大きな差がなければ Pr の安定性について前の実験結果にみられたような大きな違いは認められなかった。したがって可溶化の手段それ自体が Pr の安定性を低下させることはないと考えられる。

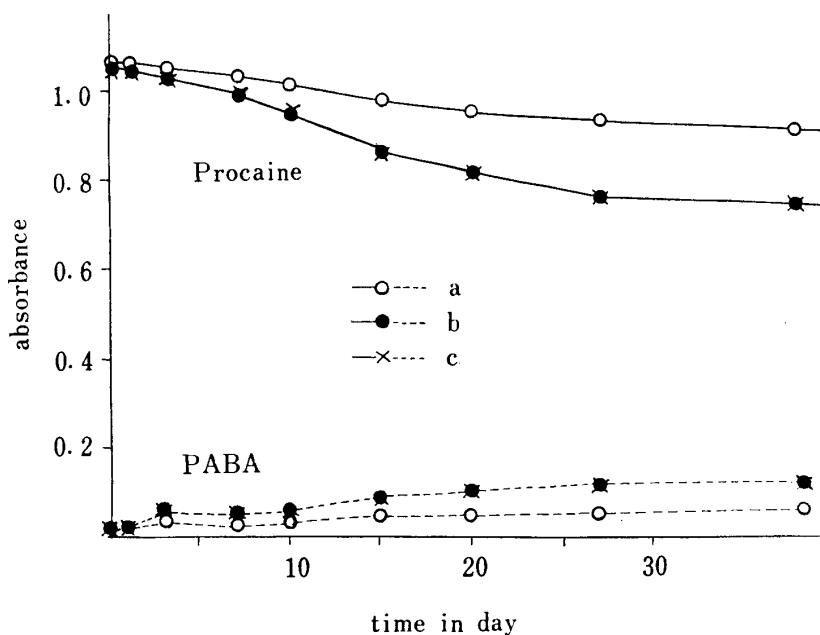


Fig. 2 Variation of absorbance of procaine and PABA part

2) 麻酔作用について

Pr の安定性については溶液の pH を考慮すれば塩酸塩溶液と可溶化溶液の間に大差のないことを認めたが、生理作用に対して可溶化が如何なる効果を及ぼすかは不明である。前報でアドレナリンは可溶化によってその血圧上昇作用が延長されることを報告したが、Pr については麻酔時間を指標として可溶化が生理作用に及ぼす影響について検討した。

反射蛙を使用しそれぞれの Pr 溶液について 10 数例の実験を行ない、体重 30 g あたりの麻酔時間を求めてこれを Table 3 に示した。

また、モルモットを使用しそれぞれの Pr 溶液を点眼してから角膜反射を回復するまでの時間を測定し、3 匹一群として 3 群について得た実験値の平均値を Table 3 に示した。

Table 3 Anesthetic Duration of Procaine Solution

procaine soln.	spinal frog	procaine soln.	guinea pig
A	36 sec.	a	3 min. 03sec.
B	57.1 "	b	8 " 16 "
C	57.7 "	c	9 " 10 "

反射蛙ではA液に比べてB, C液が約1.6倍の麻酔作用を示した。また, モルモットによる角膜反射回復時間についてはa液に比べてb液が2.7倍, c液が約3倍の麻酔効果を示し, b液とc液との間に差のあることを認めた。

何れの場合も塩酸塩溶液に比べて可溶化溶液の方が明らかにその麻酔時間が延長されたが, これは前者が塩酸塩の水溶液であるのに対して後者はコロイド溶液であり, Pr塩基はミセルに溶解した状態にあり, したがって粒子が大きくその吸収・排泄が遅延されたためと考えられる。また, 検液bに比べて検液cの方が作用時間が延長されたのはこの両者の可溶化方法が異なるのでミセルへの溶解状態が違うためと考えられるが, この実験結果のみから推論を下すことはできない。

これらの実験結果から, 可溶化の手段は薬物の生理作用の持続化という意味においても極めて有利な方法であると考えられる。

## 実験の部

### 1) プロカイン塩基

市販の塩酸塩を蒸溜水に溶解し, 炭酸ナトリウムでアルカリ性とし析出する油状物をエーテルで抽出し, エーテル溜去後 bp 70~80°C のリグロインより2回再結晶した mp 60.5~61°C のもの。

### 2) 定 量 法

Pr と PABA の分離は K. Kashiwagi<sup>4)</sup> の報告に, また発色は同報および津田<sup>5)</sup>の方法にしたがって実施した。なお, 低温では発色が不十分であるのでこれらの操作は 20~25°C で行ない, 吸光度の測定には日立 FPW-III 光電光度計 (filter no. 55) を使用した。

### 3) 反射蛙による知覚麻酔時間の測定

体重 30 g 前後のトノサマガエルを断頭して, 断頭による対脊髄刺激を消失させるため 20~30 分間放置してからその足蹠を N/10HCl に浸すと反射的 (1~2 秒以内) に足をあげる。つぎに水で HCl をよく洗い落してから検液に足関節近くまで浸して 2 分後に水洗し, 再び N/10HCl 中に足蹠を浸して反射までの時間を測定した。

### 4) モルモットの角膜反射回復時間の測定

体重 300 g 前後のモルモットの睫毛を切除し, その眼結膜囊に 1/4mm 注射針で検液を 3 滴滴下し, 直ちに 1/4 mm 用マンドリンで 30 秒毎に 3 回軽く刺戟を与え, 角膜反射を回復するまでの時間を測定した。

3) T. Higuchi, A. Havinga and L. W. Busse: J. Am. Pharm. Assoc. sci. ed. **39**, 405 (1950)

4) K. Kashiwagi: J. Antibiotic **6**, 443 (1953)

5) 津田: 薬学研究 **20**, 71 (1948)