局所麻酔薬の研究 (第 4 報)

4-フェニルピペリジンによる中性エポキシアルカン
開裂生成物の局所麻酔作用

五十嵐 治 義 佐 藤 陽 子
浜 田 節 男 川 崎 徹
東北歯科大学歯科薬理学教室 (主任: 川崎 徹教授)

[受付: 昭和58年7月11日]

Studies on the local anesthetics IV

Local anesthetic action on the ring opening reaction
products of neutral epoxyalkane by 4-phenylpiperidine

Haruyoshi Igarashi, Yoko Sato, Setsuo Hamada and Tohru Kawasaki

*Department of Pharmacology, Tohoku Dental University
31-1 Tomitamachi Misumido Koriyamashi Fukushima
(Chief: prof, Tohru Kawasaki)*

[Accepted for publication: July 11, 1983]

Key words: 4-phenyl piperidino alkanol derivatives / 4-phenyl piperidino alkanone derivatives / topical anesthetic action / infiltration anesthetic action / intradermal irritation.

Abstract: The purpose of this study is development of biological active compounds with tertiary carbon atom at 4-position of piperidine ring in 4-phenylpiperidine derivatives.

It has been previously reported that 4-phenyl-*N*-(3'-dialkylamino-2'-hydroxypropyl) piperidine derivatives (I) showed strong infiltration anesthetic and anti-inflammatory action.

In order to develop the active compounds in topical anesthetic action, amino alkanol derivatives (II) that substituted lipophilic methyl, phenyl and phenoxyethyl groups for 3'-dialkylamino methyl groups at (I), and amino alkanone derivatives (III) as oxidized form of (II) were synthesized.

The experimental results of local anesthetic action were as follows.

(1) IIa, b IIIa, c showed strong infiltration of anesthetic action and excelled lidocaine · HCl in duration, degree of infiltration and appearance and disappearance of anesthetic action.

Furthermore, since no intradermal irritation, necrosis or redness were observed, IIb and IIIa, seemed to be highly interesting compounds as infiltration anesthetics.

(2) IIa, IIIb, c showed stronger than (I) and cocaine · HCl, but showed slight intradermal irritation and necrosis.

緒 言

piperidine 環の 4 位に第 4 級炭素をもつ 4-phenyl piperidine 誘導体の生物学的活性については多

数の報告がある。例えば pethidine をはじめとして、Allylprodine および Alphaprodine (Ziering ら¹⁾, 1957), Anileridine (Weijlard ら²⁾, 1956), Furethidine (Frearson ら³⁾, 1960), そして Propripidine (Bergel ら⁴⁾, 1944) はいずれも鎮痛作用

を, また, Aceperone (Janssen⁵⁾, 1962) は血管拡張作用, 血圧降下作用および神経弛緩作用を有している。一方, この piperidine 環の 4 位に第 3 級炭素をもつ誘導体の生物学的活性は, Haloperidol (Janssen⁶⁾ ら, 1959) がトランキライザー, Loperamide (Stokbroekx ら⁷⁾, 1973) が制瀉剤であるなど報告例は比較的少ない。

そこで, 4 位に第 3 級炭素をもつ 4-phenyl piperidine 誘導体の生物学的活性物質の開発を目的として本研究に着手した。

筆者らは先に piperidine 環の 4 位が第 3 級炭素 1 位に 3'-dialkylamino-2'-hydroxypropyl 基を導入

で表わされる化合物 5 種を合成し, 局所麻酔作用⁸⁾, 抗炎症作用⁹⁾ および鎮痛作用¹⁰⁾ の検定結果を報告した。すなわち, 局所麻酔作用は数種の化合物が, lidocaine · HCl の数倍の浸潤麻酔作用を示し, また, 抗炎症作用は, 酢酸コーチゾンと同程度の活性を有する化合物も見出された。しかし, 表面麻酔作用および鎮痛作用に高活性を示す化合物は認められなかった。そこで今回は, 表面麻酔作用の活性増強を目的として, 一般式中の R_2NCH_2 の代りに, 角膜透過性の増大のために,

親油性基 CH_3 -, および OCH_2 - を置換した Amino alkanol type

type (II) と略す] と, 第 2 級アルコールをケトンに酸化した Amino alkanone type

type (III) と略す] の 6 種を合成し, 表面麻酔作用, 浸潤麻酔作用, 局所刺激作用および急性毒性を検定し, 若干の知見を得たので報告する。

実験材料

A. 合成実験法

1-(3-phenoxy-2-hydroxypropyl)-4-phenyl piperidine-HCl (IIc)。

被検薬物の合成法は, 4-phenyl piperidine (I) 48g と KOH 0.1g を合して熔融後, 3-phenoxy-1,2-epoxypropane 15g を滴下, 120°C, 8 hr, 加熱攪拌後, 生成物を ether で溶解し, 自然濾過後, ether 層を無水 Na_2SO_4 で乾燥, ether 留去, 減圧蒸留, 蒸留物を ether 100ml に溶解, dry-HCl gas を通じ, 得られた粗結晶を acetone から再結晶し, 12.1g (35%) を得た。m.p. 159~161°C,

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3400~3500 (broad) (OH) (Table 1)。

1-(3-phenoxy-2-propanonyl)-4-phenyl piperidine · HCl (IIIc)

IIc の base 4.6g に 70% HNO_3 50ml を加えて, 水浴中で 2 時間攪拌, 冷却後 c NaOH 溶液を加えてアルカリ性とし, ether で抽出し水洗後, ether 層を無水 Na_2SO_4 で乾燥, ether 留去, 減圧蒸留, 蒸留物を ether 100ml に溶解, dry-HCl gas を通じ, 得られた粗結晶を acetone から再結晶し, 2.4g (47.3%) を得た。m.p. 152~155°C $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{nujol}} \text{ cm}^{-1}$ 1730 (C=O) (Table 1)。

B. 試料薬液調製法

被検薬物の分子内には不斉炭素が存在し, dl 体のラセミ混合物であるが d 体および l 体の光学的分割を行わず, ラセミ混合物のままで生理食塩液に溶解して 2% 溶液として用いた。なお, pH の調整は無水 K_2CO_3 粉末と 1% HCl 溶液を用いて, pH メーター (Hitachi-Horiba F-7ss) で pH 5.0 にした。

C. 使用動物

局所麻酔作用の検定には, 体重 300~350g の雄性モルモットを用い, 局所刺激作用の検定には, 体重 3.5~4.0kg の日本白色在来種の家兎を用いた。なお, 動物は固型飼料 RC-4 (オリエンタル酵母 K.K) と水道水を自由に摂取させ, 室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 5\%$, 照明 12 時間明暗 (8~20 時) の環境下で飼育した。また急性毒性の検定には, 体重 18~20g 雄性 dd 系マウスを使用し, 固型飼料 MF (オリエンタル酵母 K.K) と水道水を自由に摂取させ, 同条件下の飼育室で飼育した。

Table 1 Physical constants of synthesized substances

Compd NO.	R	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd			Found		
				C	H	N	C	H	N
II	a $\text{CH}_3\text{CH}-$ OH	125-128	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNO}$	65.74	8.67	5.48	65.50	8.89	5.69
	b $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-$ OH	141-142	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}$	71.79	7.61	4.40	71.98	7.50	4.79
	c $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}-$ OH	159-161	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$	69.86	6.45	4.07	69.59	6.69	4.38
III	a $\text{CH}_3\text{CO}-$	120-122	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}$	66.26	7.94	5.52	66.58	7.76	5.80
	b $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$	138-140	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}$	72.25	7.02	4.44	72.56	7.31	4.12
	c $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CO}-$	152-155	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$	70.27	5.89	4.09	70.52	5.70	4.34

実験方法

A. 局所麻酔作用

1) 表面麻酔作用の持続時間

体重300~350gの雄性モルモットの角膜を加圧刺激毛で数回にわたり角膜と直角に刺激して眼瞼の正常な瞬目反応を確認後、結膜のうに被検薬液0.2~0.3mlを滴下する。1分間放置後、静かに被検薬液を脱脂綿で除去し、加圧刺激毛で角膜中心部を2~3回刺激して、瞬目反応の消失を指標とし、瞬目反応が完全に回復するまでの時間を検定した。なお、この方法はChanceら¹¹⁾の方法に準じており、また対照薬はcocaine・HCl(田辺製薬K.K.)を使用した。

2) 浸潤麻酔作用の持続時間

体重300~350gの雄性モルモットの背部の毛を実験前日に前部および後部の2か所を4×5(cm)の面積に刈り取った。実験方法は刺激用ピンで軽く刺激し、正常な収縮反応を確認後、前後部の2か所に被検薬液0.25mlを皮内注射し、皮膚に生じた丘疹の周囲をマジックインクでマークし、注射1分後からマークした部分の内側を、刺激ピンで2~3回刺激し皮膚の収縮反応の消失を指標とし、完全に反応が回復するまでの時間を検定した。なお、この方法はBülbringら¹²⁾の方法に準じており、また、対照薬としては,lidocaine・HCl(藤沢薬品K.K.)を用いた。

3) 浸潤麻酔作用の程度

Bülbringら¹²⁾の方法に準じて行った。すなわち被検薬液の投与までは2)の方法と同様であるが、刺激ピンによる刺激は注射5分後から開始した。刺激は3~5秒間隔で6回行い、収縮反応を生じなかった回数をカウントした。なお、この刺激は5分ごとに30分間、合計36回刺激し、前後部各3例ずつ行った。麻酔の程度は、36回刺激したうち、収縮反応を示さなかった回数の合計として表わした。すなわち、実験結果の36.0±0.0は、注射直後から30分間、完全に浸潤麻酔作用が発現したことを意味している。

B. 局所刺激作用

Hoppeら¹³⁾のtrypan blue法に従って検定した。すなわち、体重3.5~4.0kgの雄性家兎1群4匹を用い、実験24時間前に硫化バリウムペーストで腹部を除毛したのち、被検薬液0.3mlを除毛部に皮内注射し、15分後に1% trypan blue液を1.0 ml/kgの割合で耳静脈内に注射した。なお、局所刺激作用の判定はtrypan blue液注射3時間後の色素透過性の亢進状態を生理食塩液を対照として比較した。また、局所麻酔薬の対照薬としては,lidocaine・HCl(藤沢薬品K.K.)を使用した。

C. 急性毒性

Litchfield-Wilcoxon法により検定した。すなわち、体重18~20gのdd系雄性マウス1群20匹を用い被検薬液を皮下投与し、72時間後の死亡数を

チェック, LD_{50} を算出した。また皮下注射後 2 時間までの一般症状の観察を行った。

実験成績

A. 局所麻酔作用

1. 局所麻酔作用のうち、表面および浸潤麻酔作用の持続時間の検定結果を Table 2 に示した。なお、局所麻酔作用と化合物の構造との相関性はつぎのとおりであった。

1) type (II) および type (III) のいずれの場合も、浸潤麻酔作用の持続時間が表面麻酔作用よりも長かった。また、表面麻酔および浸潤麻酔作用ともに type (III) の持続時間が type (II) よりも全般に長かった。

2) IIa および IIIb, c の表面麻酔作用の持続時間、IIIa, b および IIIa, b, c の浸潤麻酔作用の持続時間ではきわめて高い活性を示した。

3) IIb および IIIa ではモルモット角膜透過性が悪く、表面麻酔作用の持続時間は短かったが、浸潤麻酔作用の持続時間は表面麻酔作用に対して約 10 倍の値を示した。

4) 表面麻酔作用の持続時間は IIa, IIIb, c が cocaine·HCl 以上の値を示し、さらに IIIc は, cocaine·HCl の 1.6 倍であり、かつ最長の持続時間を示した。

一方、浸潤麻酔作用の持続時間は、IIa, b, IIIa, c が lidocaine·HCl 以上の値を示し、かつ IIIc が lidocaine·HCl の 1.6 倍の持続時間を示した。

2. 局所麻酔作用の過程

表面麻酔および浸潤麻酔作用の発現から消失までの観察経過を Fig. 1 に示した。なお、図中の ■ は瞬目反応または皮膚収縮反応陽性、すなわち、局所麻酔作用が発現していない状態であり、■ は凝陽性、□ は陰性、すなわち完全に麻酔に陥った状態を示している。

Table 2 Local anesthetic action

Compd No.	Duration of anesthesia (min)	
	Topical anesthesia	Infiltration anesthesia
II a	34.6±2.4	39.7±3.5
	5.2±1.2	45.4±3.4
	14.8±2.5	24.8±1.9
III a	4.5±0.5	46.5±4.5
	30.0±4.5	31.8±4.0
	37.4±4.2	63.8±4.8
Cocaine·HCl	23.7±1.6	59.3±5.4
Lidocaine·HCl	15.8±2.3	39.7±2.0

Each value represents the mean±S.E. obtained from 6 experiments.

1) 表面麻酔作用

type (III) の作用発現は、type (II) よりも全般的に速やかであった。また、IIa, c および IIIb, c の作用発現は極めて迅速であり、さらに cocaine·HCl よりも速やかであった。一方、麻酔消失時の凝陽性の時間は type (III) が type (II) および cocaine·HCl よりも短く、かつ type (II) と cocaine·HCl はほぼ同程度であった。

2) 浸潤麻酔作用

作用発現は全般に表面麻酔作用より極めて速やかで、速効性であった。さらに、type (II), (III) とともに, lidocaine·HCl の作用発現よりも速やかであった。一方、麻酔の消失過程は、type (II) と type (III) は同程度を示し、lidocaine·HCl よりはやや sharp に消失する傾向が認められた。

3. 浸潤麻酔作用の程度

成績を Table 3 に示した。type (III) の麻酔作用の程度は type (II) よりも全般に高い傾向を示した。また、IIa, b および IIIa, c は lidocaine·HCl よりも高い傾向を示し、かつ、IIIa, c は被検薬液注射後から 30 分間完全に浸潤麻酔作用の持続を示した。

B. 局所刺激作用

1% trypan blue 溶液の透過性の程度および局所の redness, necrosis について観察した成績を Table 3 に示した。なお表中, lidocaine·HCl (†) よりも透過性が抑制されたものを (+), 亢進されたものを (‡) とし、4 例中 1 例でも necrosis

Fig. 1 The process of local anesthetic action

Table 3 Degree of infiltration anesthesia, acute toxicity and intradermal irritation

Compd No.	Degree of anesthesia ^{a)}	LD ₅₀ values (mg/kg)	Irritation ^{b)}
II a	34.3±2.6	52	## N
b	35.8±0.4	280	+
c	19.5±3.5	150	## N
III a	36.0±0.0	360	+
b	28.3±3.0	36	## N
c	36.0±0.0	53	## N
Lidocaine·HCl	34.2±1.3	330	##

a) Each value represents the mean ±S.E obtained from 6 experiments

b) The irritation was determined from the capillary permeability of trypan blue in rabbits

N: Necrosis.

を認めたものには N を付した。

type (II) と type (III) の局所刺激性および necrosis は全般に同程度と思われ、かつ type (II), (III) とともに redness は認められず、直ちに necrosis に進化したものと思われる。また、IIa, c および IIIb, c の局所刺激性は lidocaine·HCl より強く、IIb および IIIa は弱いことが認められた。

C. 急性毒性

成績を Table 3 に示した。type (III) の急性

毒性は type (II) よりも全般に強い傾向を示した。一方、type (II) の作用は皮下注射の直後から運動量の減少が認められたことから比較的速効性であると思われる。

考察および結論

1) 表面麻酔作用の検定にあたって、局所麻酔薬を眼内に作用させた時、第1に barrier となるのが角膜であり、物理化学的機構による透過は、角膜の barrier に溶解する物質のみが透過する。すなわち、局所麻酔薬が角膜の上皮層を透過する際は脂溶性であること、また、局所麻酔薬は pH の上昇に伴ってイオンの結合度が大きくなって荷電を消失することにより脂溶性が高まり上皮層の透過性も上昇する。このことから、type (III) の表面麻酔作用の発現が type (II) よりも速かであったのは、水酸基を有する type (II) より、カルボニル基を有する type (III) の脂溶性が高いため、type (III) の角膜上皮層の透過性が高く、かつ pKa が大であることが主なる要因であると推定される。さらに、type (III) の角膜に対する表面麻酔作用の導入および消失が cocaine·HCl より速やかであった。それは type (III) の pKa が cocaine·HCl よりも大きく、かつ血管までの組織浸透性が高いことが主なる要因と推定される。

一方, IIIb, c の表面麻酔作用の持続時間は IIb, c に比較して長かった。このことは, IIIb, c が IIb, c より親油性が大きいために角膜透過性が良く, さらに受容体との結合時間が長いと思われる。なお, type (III) におけるカルボニル基隣接基と表面麻酔作用の持続時間との関係はつぎのとおりであった。

2) IIb, IIIa, c の浸潤麻酔作用の活性は高く, lidocaine・HCl よりも優れていたことは, モルモット背部注射後の組織内浸潤性および神経細胞の受容体に対する親和性が lidocaine・HCl よりも大きいものと思われる。一方, IIb, IIIa, の表面麻酔作用の活性が低かったのは, 角膜に対する透過性が悪いためと思われる。

3) 浸潤麻酔作用の持続時間では type (III) が type (II) よりも全般に長いことが認められた。その一要因として, 受容体での type (III) の陽イ

との結合が大きく, 離脱しにくいためと思われる。

4) type (II) および type (III) の浸潤麻酔作用は速効性であり, かつ lidocaine・HCl の麻酔発現よりも速やかであった。このことは type (II), (III) の脂溶性および pKa が lidocaine・HCl より高く, 神経周囲組織への透過性が速やかであることも一要因と推定される。

5) 薬液注射後30分間の浸潤麻酔の程度を Bülbürging らの方法で検定した。全般に type (III) の麻酔の程度は type (II) よりも高い値を示した。このことは type (III) のカルボニル基に基づく dipole-dipole 結合が type (II) の水酸基よりも強固なためであろうと推定される (Fig. 2, 3)。

6) 局所刺激作用については type (II) と type (III) は lidocaine・HCl よりも全般に強い傾向

V: Van der Waals Bond
D: Dipole-Dipole Bond
E: Electro static Bond

Fig. 2 IIc-Receptor-Structure

V: Van der Waals Bond
D: Dipole-Dipole Bond
E: Electro static Bond

Fig. 3 IIIc-Receptor-Structure

を示した。一方, necrosis については, lidocaine・HCl では認められなかったが, IIa, c および IIIb, c は軽度なものが認められた。このことは IIa, c, IIIb, c, の free base の pH が他より大きいために, 組織為害作用が表われたためと思われる。

7) piperidine 環のN位の2'位に水酸基を有している IIb, c の LD₅₀ は, カルボニル基を有している IIIb, c に比較して3~8倍で極めて安全な薬物であると思われる。しかし, 3'-位にメチル基を導入した場合は, 脂肪族ケトン IIIa の LD₅₀ は脂肪族アルコール IIa に比較して約7倍の値を示した。なお, IIb, IIIa は普通薬に属し, IIa, c, IIIb, c は劇薬に属するものと思われる。一方, type (II) は注射直後より運動量の減少を示したことから, 運動神経抑制作用が筋弛緩作用などの

可能性が示唆される。

8) 本研究は高活性の表面麻酔作用を有する局所麻酔薬の開発を目的とした。type (II), (III) のうちで、期待しうる表面麻酔薬として、IIa, IIIc を挙げる事ができる。麻酔持続時間は cocaine・HCl と同程度であったが、麻酔発現および消失は速やかであった。しかし、IIa, IIIc には軽度な局所刺激作用と necrosis が認められた。一方、浸潤麻酔薬として期待しうる IIb, IIIa, c の麻酔持続

時間は lidocaine・HCl より長く、かつ、麻酔発現および消失は速やかであった。さらに、IIIa の浸潤麻酔作用の程度、急性毒性および局所刺激作用において、lidocaine・HCl よりも優れているように思われる。

以上のことから、IIa, b, IIIa, c は新しい局所麻酔薬として興味深い化合物であり、今後さらに検討を加える予定である。

抄録：この研究の目的は、4-phenyl piperidine 誘導体で piperidine 環の4位に3級炭素を有する生物学的活性物質の開発である。

先に 4-phenyl-*N*-(3'-dialkylamino-2'-hydroxy propyl) piperidine 誘導体(I)は強い浸潤麻酔作用と強い抗炎症作用を示したことを報告した。

今回は表面麻酔作用において活性物質の開発を目的として、親油性の methyl, phenyl さらに phenoxy methyl 基を3'-dialkylamino methyl 基の代りに(I)に置換した aminoalkanol 誘導体(II)と(II)の酸化物である amino alkanone 誘導体(III)を合成した。

局所麻酔作用の実験結果はつぎのとおりである。

① IIa, b, IIIa, c は強い浸潤麻酔作用を示し、浸潤麻酔作用の持続時間、程度および麻酔発現と消失において塩酸リドカインよりすぐれていた。

さらにIIb, IIIa には、局所刺激作用と necrosis および redness は観察されないで、浸潤麻酔薬として非常に興味深い化合物であると思われる。

② IIa, IIIb, c は表面麻酔作用において塩酸コカインおよび(I)よりすぐれた活性を示した。しかし、わずかな局所刺激作用と necrosis を示した。

文 献

- 1) Ziering, A., Alex Motchane and John Lee : Piperidine derivatives, IV. 1,3-disubstituted-4-aryl-4-acryloxy piperidines. J. Org. Chem. 22 : 1521-1528, 1957.
- 2) John Weijlard, Peter D. Orahovats, Alan P. Sullivan, Jr. George Purdue, Frederick K. Heate Karl Pfister : A new Synthetic analgesic. J. Am. Chem. Soc. 78 : 2342-2343, 1956.
- 3) Frearson, P. M., Hardy, D. G. and Stern, E. S. : Some new analogues of pethidine. Part IV. Substituents at the 1-position in incorporating cyclic ether groups. J. Chem. Soc. 2103-2107, 1960.
- 4) Bergel, F., Marrison, A. L. and Rinderknecht H. : Synthetic analgesics, Part II. A new synthesis of pethidine and similar compounds. J. Chem. Soc. 265-267, 1944.
- 5) Paul, A. J. Janssen : Alkoxy amino and alkoxy carbonyl amino derivatives of 1-(aroxyl)-4-arylpiperidines. Chem. Abst. 56 : 12862-12863, 1962. (Belg. 606, 849).
- 6) Paul, A. J. Janssen, Corn. Van de Westeringh, Anton H. M. Jageneau, Paul J. A. Demoen, Bert K. F. Hermans, Georges H. P. Van Daela, Karel H. L. Schellekens, Cyriel A. M. Van der Eycken and Carlos J. E. Niemegeers : Chemistry and pharmacology of CNS depressants related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl piperidino) butyro phenone, Part 1. Synthesis and Screening deta in mice. J. Med. Pharm. Chem. 1 : 281-297, 1959.
- 7) Raymond, A. Stokbroekx, Jan Vandenberk, Albert H. M. T. Van Heertum, Gerard M. L. W. Van Laar. Marcel J. M. C. Van der Aa, Willem F. M. Van Beyer, and Paul A. J. Janssen : Synthetic antidiarrheal agents. 2,2-diphenyl-4-(4'-aryl-4'-hydroxypiperidino) butyramides. J. Med. Chem. 16 : 782-786, 1973.
- 8) 五十嵐治義, 佐藤陽子, 浦井仁子, 滝田芳子, 遠藤初恵, 浜田節男, 川崎 徹 : 局所麻酔薬の研究 (第3報) 1-(3-dialkylamino-2-hydroxypropyl)-4-phenyl piperidine 誘導体の局所麻酔

- 作用. 歯基礎誌 22 : 606-613, 1980.
- 9) 五十嵐治義, 佐藤陽子, 浦井仁子, 滝田芳子, 遠藤初恵, 浜田節男, 川崎 徹 : アミノアルコール誘導体の研究 (第5報) N-(3'-ジアルキルアミノ-2-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン・ジヒドロクロライドの抗炎症作用. 薬学雑誌 100 : 1252-1257, 1980.
- 10) 遠藤初恵, 中村晃子, 佐藤陽子, 浦井仁子, 浜田節男, 五十嵐治義, 川崎 徹 : 塩基性エポキシプロパン開裂生成物の薬理学的研究 (第2報) 1-(3-dialkylamino-2-hydroxy propyl)-4-phenyl piperidine · 2HCl の鎮痛作用. 東北歯大誌 9 : 16-21, 1982.
- 11) Chance, M. R. A., Lobsten, H. : The value of the guinea-pig corneal reflex for tests of surface anesthesia. J. Pharm. Exp. Ther. 82 : 203-210, 1944.
- 12) Bülbring, E. Wajda, I. : Biological comparison of local anesthetics, J. Pharm. Exp. Ther. 85 : 78-84, 1945.
- 13) Hoppe, J. O., Alexander, E. B., Miller, L. C. : Use of the trypan blue and rabbit eye tests for irritation, J. Am. Pharm. Assoc. 39 : 147-151, 1950.