(Table I).

- 2) Anilide (I), anisidide (II), and phenetidide (III) of coumarin-3-carboxylic acid, and anilide (V), *p*-anisidide (VI), and *p*-phenetidide (VII) of 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid (Table II).
- 3) Aniline (IX), anisidine (X), *p*-phenetidine (XI), and ethyl *p*-aminobenzoate (XII) salts of 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid (Table II).

(Received February 12, 1953)

140. 中川俊夫：Solubilization の製剤学への応用 (第1報)

ステロイドホルモンの Solubilization

Toshio Nakagawa: Applications of Solubilization to Pharmacy. I.
Solubilization of Steroidal Hormones.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*)

油溶性色素、ベンゾール等の本来水に不溶性の物質も、石鹼等の界面活性剤水溶液中にはある程度溶解する事は、solubilization (溶解化、可溶化、溶化) の現象と呼ばれ近時多くの学者の興味をひいている問題である。著者はこの現象を利用して、本来水に不溶性の医薬品を水溶液となし得るならば茲に新しい形態の製剤を得る事で、製剤学上一新分野を開拓し得るのではないかと希望のもとに本研究を開始した。本報にはステロイドホルモン類に就いて得られた結果を記載する。

界面活性剤としては陽イオン性、陰イオン性、両性、非イオン性の種々の活性剤があるが、この内非イオン性活性剤は液の酸、アルカリ性及び添加イオン等の影響を最も受け難く、従つて最も実用性に富むものと考えられるので先ずこの種の活性剤に就き実験を行つた。

水不溶性の物質が如何にして界面活性剤の溶液中には溶解し得るかという機構に就いては種々の説があり未だ確定したものではないが、現在次の如き説が最も有力でその大綱は一般に承認されている¹⁾。界面活性剤の少量を水に溶解すると単分子分散をして溶解するが、或濃度以上に濃度を高くすると、活性剤分子はその親水性基を外に、親油性基を内にして聚合し、ミセルを作る。ミセルを作り始める濃度は critical micelle concentration (C. M. C.) と呼ばれる。又ミセルの大きさは通例活性剤分子が数十乃至百数十個集つた程度のものと考えられ、その構造は球状、層状、円壱状のもの等種々の形が提案されている。水不溶性の物質はミセルの親油性基の部分に溶解するか、或場合にはミセルの表面に吸着せられて水溶液となる。ミセルは肉眼では勿論、顕微鏡下でも認められない位小さく、従つて得られた溶液は透明である。斯くして solubilize せられた水溶液は熱力学的に安定系であつて、この点に於いても乳濁液とは根本的に趣きを異にする。勿論以上の如き solubilization の機構を究明する事は本研究の目的ではなく、製剤学的応用をその課題としている。

本報の一部は男性ホルモン testosterone propionate の各種界面活性剤水溶液に対する溶解度を調べたものであり、他の一部には 12-oxyethylene sorbitan monolaurate 20%水溶液に対する各種ステロイドホルモン類の溶解度を比較した。

試料 供試ホルモン類は Schering 社製の testosterone propionate, methyltestosterone, testosterone, estrone, progesterone, 21-acetoxypregnenolone, desoxycorticosterone acetate, Chemical Specialities 社の methylandrostenediol, ethinylestradiol, Merck 社の cortisone acetate の 10 種であるが、この内 cortisone acetate のみは錠剤からクロロホルムで抽出した。尚デギタリス葉成分の一つである gitoxin も試験したが、こ

* Amagasaki, Hyogo-ken.

1) J. W. McBain: "Colloid Science", p. 240, D. C. Heath & Co. (1950).

Solubilization of testosterone propionate in (*n*)-oxyethylene sorbitan monolaurate solution.

Fig. 1 Solubility curves of (30)-oxyethylene sorbitan monooleate, Tween 20 and Genesol are almost the same as that of $n=30$.

Solubilization of testosterone propionate in (*n*)-oxyethylene monolaurate and (9)-oxyethylene nonylphenyl ether solutions.

Fig. 3 ----- : turbid at 30°C

Solubilization of testosterone propionate in (*n*)-oxyethylene monolauryl ether solution.

Fig. 2 (6)-Oxyethylene lauryl ether solutions were turbid at 30°C, but became clear when cooled. To determine the solubility, the test tubes containing solution were inspected after cooling with ice water.

Solubilities of testosterone propionate in (15)-oxyethylene sorbitan monolaurate solution [(15)-O.S.L.] and in polyethylene glycol (300) solution [P.E.G.].

Fig. 4

Table II Solubilization of various steroids in (12)-oxyethylenesorbitan monolaurate
20 per cent (g./vol.) solution

		Perfectly dissolved (mg./cc.)	Undissolved residue remains (mg./cc.)
Testosterone		1.20	1.42
Methyltestosterone		2.10	2.30
Testosterone propionate		4.16	4.38
Progesterone		2.02	2.24
Estrone		0.27	0.55
Ethinylestradiol		9.32	12.00
21-Acetoxypregnenolone		0.58	0.82
Methylandrostenediol			0.29
Desoxycorticosterone acetate (D. O. C. A.)		0.80	1.00

Cortisone acetate		0.26	0.60
Gitoxin			0.26

けば、親水性の強いと思われるもの程溶解度は小さい。親水性基を分子の方々に含む物質或は3の位置に水酸基を有するものは、一般には溶解度が低い。

1, 2) の如き現象は solubilization にはよく見られる所で特異な現象ではない。3) の現象はよく知られていない。著者はこの濃度に於いて活性剤水溶液の内部構造に何等かの急激な変化が起るものと推測し、又この推測を支持する幾つかの事実も観察しているが、之は別に報告し度い。次に 4) の効果を数量的に考察する。先に鹼化価の測定より界面活性剤の分子量を求めたが、これから各界面活性剤の 20% 溶液を mol 濃度に換算すると、Table III の第7列に示す値となる。(I) の溶解量を、今求めた mol 濃度で除して活性剤1分子当りに溶解する(I) の分子数を求めると、Table III の第7列に示す如く各活性剤を通じて略々同一の値となり、oxyethylene 基の附加数には関係しない。

Table III Solubilizable amount of testosterone propionate (T.P.) per one mole of surface active agent (S.A.)

S. A.	<i>n</i>	<i>n'</i>	mol. wt. of S. A.	Solubility of T. P. in 20% soln. mol. T. P./cc.	Conc. of 20% soln., expressed in mol. S. A./cc.	Solubilizable amount mol. T. P./mol. S. A.
(n)-Oxyethylene sorbitan monolaurate	12	6.7	642	1.25×10^{-5}	3.12×10^{-4}	0.040
	15	8.8	735	1.08	2.72	0.040
	20	13.3	931	0.76	2.15	0.035
	30	16.2	1057	0.70	1.89	0.037
(n)-Oxyethylene monolaurate	7~8	10.9	679	1.31	2.95	0.044
	14	13.6	799	1.19	2.50	0.048
	23	19.8	1072	0.73	1.87	0.039

5) の性質は ethinylestradiol なる顕著な例外のある為解釈困難であるが、此等ホルモン類は活性剤ミセルの親油性基の部分に溶け込むという機構を仮定すれば、親水性の強いもの程反つて溶解度が小さい理由を首肯し得る。C=O 基よりも —OH 基が、又特に3の位置の —OH 基が親水性に富む事は Grundy 等の主張からも肯定される³⁾。次に (I) の溶解機構に就いて考察すれば、この場合少く共2つの可能性が考えられる。第1は (I) は活性剤ミセルの親油性炭化水素基の部分に溶け込むとするものであり、第2は solubilization は親水性 polyoxyethylene 基の零囲気中にと起るとする機構である。2つの場合を Fig. 5 に模型的に示した。

著者は流動パラフィン界面活性剤の親油性基を、polyethyleneglycol は親水性基たる oxyethylene 基の性質を代表するものと見做し、此等に対する (I) の溶解度から溶化機構を考察する。

polyethyleneglycol 300 (Carbide and Carbon Chemicals 社製)

ミセル形成の為 polyoxyethylene 基は、微視的にみれば、溶液全体に亘つて均一には分散されず、ミセルの外殻部分に於いて拡散層をなしている。従つて活性剤の “all-over concentration” が低くても、この層中に於け

3) H. M. Grundy et al.: Nature **169**, 795 (1952).

る polyoxyethylene 基の “concentration” は相当高いと考えられる。Fig. 4 にみる如く (I) は、polyethyleneglycol 300 には比較的可溶であるから、ミセルの polyoxyethylene 雰囲気中に solubilize される可能性は否定出来ない。一方ミセルの親油性中心部に solubilization が起るとする機構は次の2つの事実によつて支持される。

1) (I) は胆汁酸塩によつても solubilize されるが、此は polyoxyethylene 基を含まない界面活性剤である。2) (I) は流動パラフィン中に比較的良好に溶解する (10.9 mg/cc 以上, 11.8 mg/cc 以下)。従つて以上2つの機構の内何れが正しいものであるかを決定的に結論する事は出来ない。然し著者は第1の説、即ち親油性基の部分に溶解する機構を支持したい。少く共活性剤の濃度が低い場合には、より有力であると考え。何故ならば (I) の polyethyleneglycol に対する溶解度は、(15)-oxyethylene sorbitan monolaurate に対する溶解度よりも小さく且つ少量の水の添加により急激に減少するからである (Fig. 4)。又この機構は前述の 4) 及び 5) の通則を説明するにも都合がよい。活性剤の非常に高濃度溶液に於いては第2の機構も役割を演ずるようになるであろう。

最後に斯くして solubilize されたホルモン類の生理学的活性に就いては未だ十分に研究されていないが、(I) の場合、男性ホルモンとしての効力を充分保持している事は既に証明されている⁴⁾。

結 論 polyoxyethylene 基を有する非イオン界面活性剤水溶液中への 10 種のステロイドホルモン類の溶解度を検し、次の特性を認めた。1) testosterone propionate の溶解度は略々界面活性剤の濃度に比例するが、2) 低濃度に於ける方が溶化能率はよい。3) 活性剤の非常に高濃度領域に於いては溶化能率は再び急激に上昇する。4) 同じ重量/容積の濃度で比較すれば、oxyethylene 基の少い活性剤の方が溶化能率は優れている。5) 親水性の強いホルモン程一般的には溶解度が低い。但しこれには例外がある。更に上の特性に就いて簡単な考察を試みた。

本研究に用いた界面活性剤は花王石鹼株式会社研究所に於て合成せられ、著者に恵与せられたものである。同研究所に対し謹謝すると共に鹼化価、分子量測定の方を煩した宗行氏に謝意を表す。

実 験 の 部

溶解度の決定 界面活性剤を 0.2% のニバギン M (*p*-hydroxybenzoic acid methyl ester) を含む水にて稀釈し、種々の既知濃度の活性剤溶液を作る。ニバギンは防腐の為加えられた。この溶液の一定容積を試験管にとり、供試ホルモン類を種々の量加えた後密閉し、30° の恒温室内で時々溶解状態を観察しながら長時間振盪し、ホルモン 幾 g を入れた所迄透明に溶解するかを調べる。振盪時間は 2~3 週間を要する。以上の如くして活性剤溶液何% のものは 1 cc 中に幾 g 迄のホルモンを溶解し得るかを決定する。

鹼化価測定 日本薬局方に依る。

塩野義製薬株式会社研究所

Summary

Solubility of 10 kinds of steroidal hormones in non-ionic surface-active agents, possessing polyhydroxyethylene group, was tested with the following results.

1) Solubility of testosterone propionate was approximately proportional to the concentration of surface-active agents.

4) 峰下, 池田: 未発表.

Fig. 5 Shape of micelle is not restricted to a sphere. Other possible shapes can also be adopted.

- 2) Solubilizing efficiency of the above compound was better at a lower concentrations;
- 3) At a very high concentration ranges of the active agents, the solubilizing efficiency increased rapidly.
- 4) When compared at the same weight/volume concentration, the active agents possessing smaller number of hydroxyethylene group possessed better solubilizing efficiency.
- 5) In general, hormones with stronger hydrophilic properties were less soluble, although there were some exceptions.

Some simple observations were made on the above characteristics.

(Received February 13, 1953)

141. 加来天民, 加瀬佳年, 作間忠行: 抗局所麻酔薬の化学的及び薬理学的研究 (第1報)

p-Aminobenzenesulfonyl-diethylaminoethanol の薬理学的研究

Tenmin Kaku, Yoshitoshi Kase, and Tadayuki Sakuma: Chemical and Pharmacological Studies on Antilocal-anesthetics. I. Pharmacological Studies on *p*-Aminobenzenesulfonyl Diethylaminoethanol.

(Chemopharmacological Institute, Pharmaceutical Department, University of Kumamoto*)

1860 年Niemann¹⁾ によつてコカ葉からコカインが抽出され、Von Arep²⁾ によつて始めてコカインの薬理作用特に局所麻酔作用が見出され、Freud 及び Kaller³⁾ によつて臨床的に応用されて以来コカイン系の化合物は外科的手術には不可欠の薬物となつた。

爾来コカインのもつ局所麻酔作用のみを増大させ、副作用を減少せしめようと幾多の化合物が合成され、薬理学的検討を経て procaine, nupercaine を生み、現在更に多くの優秀な局所麻酔薬の出現を見るに到つた。然しながらこれら薬物の臨床的応用に際しても、過量使用の場合は勿論のこと其の他不明の原因のため中毒し、不慮の転帰をとることは屢々遭遇するところであり、又コカインのように最初は治療の目的に使用したものも、長期使用の結果慢性中毒即ち cocaineism の状態に陥り、廃人となることも少なくないのである。

局所麻酔薬急性中毒時の症候は、薬物の種類及び投与方法によつて、多少の差異はあるが、中枢神経系に対する作用については殆んど同一で、先ず中枢神経系の興奮のため、不穩、震顫、痙攣を生じ、次いで麻痺に移行し、心臓障害、血圧下降終には呼吸中枢の麻痺により死亡する。

中毒の予防法及び治療法として現在用いられているのは、中枢興奮を抑制するため、麻酔薬特に barbiturate を手術前に予め投与しておくか、或は既に中毒症候が発現した場合は、迅速にこれを投与する⁴⁾⁵⁾。呼吸麻痺に対しては Tatum, Atkinson et al.⁶⁾ は人工呼吸を、Isenberger & Rice⁷⁾ は、エフェドリンの小脳延髄槽内注射を、貫⁸⁾ は軽症には barbiturate を、循環障害にはアドレナリンの静脈内点滴注射を推奨している。

然しながら、これらはいずれも全く対症的治療法である。吾々は局所麻酔薬の作用に本質的に拮抗し、急性及び慢性中毒の治療に供し得る薬物の検索を企図し、先ず最も屢々使用され化学構造も簡単な procaine 拮抗薬の合成に着手した。研究の基礎となる理論は、他の多くの生化学的分野に見られる構造類似化合物間の拮抗現象で

* Kuhongi-Ōemachi, Kumamoto.

1) A. Niemann: Ann. 114, 213 (1860).

2) B. Von Arep: Arch. f. d. ges. physiol. 21, 38 (1879).

3) L. Goodman, A. Gilman: "The pharmacological Basis of Therapeutics" 286 (1940).

4), 5), 6) Sollmann: A Manual of Pharmacol. 273 (1949).

7) Isenberger R. M. & Rice: J. Pharmacol. Exptl. Therap 56, 307 (1936).

8) 貫: 臨床と研究 27, No. 9, 65 (1950); 28, No. 1, 72, No. 3, 86, No. 4, 71 (1951).