Application of (V) to the condensate (VI) from equimolar reaction of (IV) and formaldehyde also yields (II) or its isomer. Thiamine is formed from (II) by the application of ferric chloride, sodium nitroprusside, or potassium ferricyanide. Warming the solution of (II) in hydrochloric acid effects its complete decomposition and formation of (VI). The same treatment pseudo- or iso-dihydrothiamine gives the same results, forming thiamine or (VI).

(Received March 3, 1955)

176. 藤原 洋：抗生物質の理化学的研究（第3報^{**1)}）プロカインペニシリンの水溶液における分解の動力学 その2

Hiroshi Fujiwara: Physicochemical Studies on Antibiotics. III. The Kinetics of Decomposition of Procaine Penicillin in Aqueous Solutions. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

著者は前報¹⁾でプロカインペニシリンの水溶液における態度を検討し、1 mol の磷酸緩衝液に溶解したプロカインペニシリンは pH 4~8 で一次的に分解することを明らかにし、紫外吸収スペクトルの測定から pH 6 以上では分解によって penicilloic acid が生成すると報告した。またこの反応で速度恒数の対数は pH と直線関係にあり、一定 pH において反応温度と速度恒数との関係は Arrhenius 式を満足することを示した。しかし分解速度恒数は pH および反応温度以外に緩衝液の種類とその濃度に影響することが推定されるので本研究はそれ等の影響について検討した。緩衝液は製剤に応用可能な クエン酸、磷酸、酢酸緩衝液を用い、分解速度恒数は前報と同様の方法で測定した。Table I は各種の濃度の各種緩衝液を用いたプロカインペニシリンの分解速度恒数である。

Table I

Phosphate buffer			Acetate buffer		
pH of Buffer	Concn. of buffer	k (U/cc., hr.)	pH of Buffer	Concn. of buffer	k (U/cc., hr.)
6.75	1 mol	0.312	6.75	1 mol	0.046
"	0.5	0.129	7.25	1	0.055
"	0.3	0.092	6.25	1	0.039
"	0.1	0.026	6.75	0.5	0.026
"	0.05	0.014	"	0.3	0.021
Citrate buffer					
pH of Buffer	Concn. of buffer	k (U/cc., hr.)	Reaction conditions:		
6.25	1 mol	0.0548	temp.: $60^{\circ} \pm 1^{\circ}$		
6.75	1	0.0805	Reaction order:		
"	0.5	0.0303	First order		
"	0.3	0.0176			

分解速度恒数を測定する場合 0.05 mol 以下の緩衝液濃度では一定の速度恒数が得られず反応時液の pH を逐次測定して行くと予想した通り酸の生成による pH の降下が見られた。この場合には初速度をその条件の速度恒数とした。

* Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

** 第 74 回日本薬学会年會に発表 (1954).

1) 第 2 報: 本誌 74, 343 (1954).

各緩衝液について pH と速度恒数の関係を求めるために Table I の各種条件のうち濃度の一定なものについて k の対数を縦軸に pH を横軸にとり Fig. 1 のように図示した。磷酸緩衝液の場合と同様酢酸、クエン酸緩衝液においてもいずれも直線関係にあり、その勾配はほぼ同一である。酢酸の場合のみやや異なった勾配を示すが、これは pH 6 以上では緩衝能が殆んどなく、測定時 pH の異動があつたものと思われる。

Fig. 1

Fig. 2

各緩衝液における濃度と速度恒数との関係を検討するため pH 6.75 の測定結果を Fig. 2 に図示した。各緩衝液についていずれも両者は直線関係にある。これは当然一次の一般式 $k=uc+v$ (k : 速度恒数, c : 緩衝液の濃度, u, v : 常数) を満足する。故に実験結果から各緩衝液について関係式を算出すると下記のようになる。

phosphate buffer	$k=0.33c-0.0068$
citrate buffer	$k=0.832c-0.0068$
acetate buffer	$k=0.0312c+0.013$

これらの式及び前報の pH と温度及び速度恒数の関係式から、任意の温度、任意の pH における任意の濃度の緩衝液に溶解したプロカインペニシリンの分解速度恒数の概要を算出することができる。

水に安定なペニシリン製剤に用いる緩衝液は以上の結果から緩衝能大、しかも速度恒数の小さいクエン酸緩衝液を用いるのがよい。その最適濃度については注射薬の場合には物理化学的な結果だけでは結論されず薬理的な要素も考えなければならないので、これらの測定結果からは求められない。しかし濃度に対する分解速度の関係は製剤上大きな要素であるからこれらの結果を無視してきめることはできない。

1926 年 Dawson²⁾ は蔗糖またはエステル加水分解にあたり水素イオン、水酸イオンのみならず弱酸、弱塩基イオンも分解に影響をおよぼし、反応速度は液中に存在する各イオンの分速度の和として実験的に算出されると報告した。プロカインペニシリンの penicilloic acid への分解も同様に pH のみならず緩衝液の塩の濃度によっても促進されるのでこの分解はエステルの加水分解と極めて類似していると考え得る。

本研究に終始御鞭撻を賜つた桑田 智博士に謹謝し、資料を供与下さつた日下綱治博士に深謝する。

実 験 の 部

プロカインペニシリンの水溶液中における分解速度恒数の測定 使用した緩衝液についてリン酸緩衝液は前報のように調製、クエン酸緩衝液はクエン酸ナトリウム-クエン酸で所定の pH に、酢酸緩衝液は酢酸ナトリウム-酢酸で所定の pH にして用い、その濃度はクエン酸、酢酸の総量で表わした。測定法は前報と同様で、測定結果を Table II に示す。

Table II

Phosphate buffer		time (hr.)	0	0.5	1.0	1.5	2	2.5
1 mol. pH 6.75	U/cc		2910	2468	2110	1810	1610	1320
	Recov. (%)			85.3	72.9	62.3	55.3	45.4
	k			0.3210	0.3160	0.3160	0.296	0.3150

2) Dawson: J. Chem. Soc. 1926, 2282, 2872, 3167.

0.5 mol pH 6.75	time (hr.)	0	0.5	1	1.5	2	2.5
	U/cc.	3270	3070	2875	2690	2515	2360
	Recov. (%)		93.8	87.9	82.3	77	72.2
	k		0.1287	0.1262	0.1299	0.1310	0.1293
0.3 mol pH 6.75	U/cc.	2910	2779	2655	2532	2425	2320
	Recov. (%)		95.4	91.3	87.2	83.3	79.8
	k		0.0943	0.0920	0.0923	0.0919	0.0903
	U/cc.	2995	2960	2915	2870	2840	2810
0.1 mol pH 6.75	Recov. (%)		98.8	97.9	96	95	93.6
	k		0.0276	0.0230	0.0276	0.0253	0.0267
	time (hr.)	0	1	2	3	4	
	U/cc.	2535	2495	2430	2350	2270	
0.5 mol pH 6.75	Recov. (%)		98.7	96.2	93	89.8	
	k		0.0137	0.0196	0.0237	0.0353	
	U/cc.	2390	2380	1820	766		
	Recov. (%)		99.6	76.7	32.1		
Acetate buffer	time (hr.)	0	0.5	1	1.5	2	2.5
	U/cc.	3380	3305	3232	3160	3088	3008
	Recov. (%)		97.8	95.6	93.4	91.5	89
	k		0.046	0.046	0.046	0.044	0.046
1 mol pH 7.25	U/cc.	3280	3190	3110	3020	2940	2860
	Recov. (%)		97.2	94.8	92.1	89.0	87.1
	k		0.0553	0.0530	0.0510	0.0552	0.0552
	time (hr.)	0	0.5	1	2	3	
1 mol pH 6.25	U/cc.	2850	2780	2730	2620	2510	
	Recov. (%)		97.7	96	92.1	88.2	
	k		0.0414	0.0391	0.0403	0.0391	
	U/cc.	2820	2782	2748	2680	2630	
0.5 mol pH 6.75	Recov. (%)		98.6	97.7	95.1	93.1	
	k		0.0276	0.0265	0.0252	0.0245	
	U/cc.	3360	3325	3292	3225	3160	
	Recov. (%)		98.9	97.9	96.0	94.1	
0.3 mol pH 6.75	k		0.0221	0.0207	0.0206	0.0205	
	time (hr.)	0	0.5	1	2	3	
	U/cc.	1500	1461	1421	1342	1269	
	Recov. (%)		97.4	94.7	89.4	84.5	
Citrate buffer	k		0.0529	0.0547	0.0557	0.0558	
	U/cc.	1513	1454	1395	1288	1190	
	Recov. (%)		96.1	92.1	85.1	76.6	
	k		0.0805	0.0808	0.0805	0.0803	
0.5 mol pH 6.75	U/cc.	2168	2135	2102	2042	1983	
	Recov. (%)		98.5	96.9	94.2	91.5	
	k		0.0313	0.0310	0.0292	0.0295	
	U/cc.	3312	3287	3260	3208	3150	
0.3 mol pH 6.75	Recev. (%)		99.1	98.3	96.8	95.1	
	k		0.0183	0.0179	0.0173	0.0169	

Summary

Decomposition of procaine penicillin in buffer solutions was examined. From the fact that this decomposition is a primary reaction, a specific functional relationship was found to exist between the concentration of the buffer solution and the velocity constant, and between pH of each buffer and the velocity constant, using phosphoric, citric, and acetic acids for the buffer solution.

(Received March 5, 1955)

177. 藤原 洋：抗生物質の理化学的研究（第4報*） プロカインペニシリンの
水性懸濁液の安定化

Hiroshi Fujiwara: Physicochemical Studies on Antibiotics. IV. On the
Stabilization of Aqueous Suspension of Procaine Penicillin.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

第2報¹⁾及び第3報²⁾で著者は難溶性ペニシリンの代表であるプロカインペニシリンの水溶液における態度を検討した。即ちプロカインペニシリンは種々の水性溶液においてその大部分が水中に結晶のまま懸濁し一部分のみ溶解し、溶解した大部分は解離および加水解離しており、しかもそれらは互いに平衡状態にある。また結晶状に水中に懸濁している部分はプロカインペニシリンの分解点(129°)以下では殆んど分解せず主として分解にあずかるのは解離、加水解離している部分である。その溶解している部分の分解は一次反応であり、分解速度恒数は温度、液のpH及び緩衝液の種類とその濃度の函数である。

以上のことからプロカインペニシリンの水性懸濁液の所定の条件での分解速度 K は、同一条件の水溶液中のプロカインペニシリンの分解速度恒数 k と溶解度 c の積で表わされ、 k 及び c が分解物の生成によつて変化しない限り K は一定である。

故にプロカインペニシリンの水性懸濁液を安定化するためには K を小さくすること、即ち c 或いは k を無限に小さくする条件を見出せばよい。

水溶液中の分解速度恒数については既に前報で詳細に報告したが、これらのことから安定化の条件を要約すると次のようになる。

1) pH を速度恒数の最小になる pH 6.0~6.5 にする。2) 保存温度を低くする。3) 分解防止の安定剤を用いる。4) 溶解度を小さくする。

1) は安定化のために当然の処置であり、しかも分解によつて生成する酸で pH が変化しないためにその製剤化には人体に無害な限度で強い緩衝力を持つた緩衝液を用いなければならない。また緩衝液のイオンによつても分解速度は影響されるので先に報告した緩衝力が強くイオンの影響の少ないクエン酸緩衝液を用いるのが適当と思われる。しかしこの方法のみで完全に安定化することはできない。

2) は製剤保存上温度の制約は好ましくない。3) は現在のところ困難である。4) の方法は比較的実行可能の方法である。

プロカインペニシリンの水性懸濁液の溶解度を減少させる方法として塩化ナトリウム、硫酸ナトリウムのよう無機塩を緩衝液に飽和させこれにプロカインペニシリンを懸濁させても目的を達し得るが、毒性、疼痛の点から注射薬へは応用できない。

著者は水溶液となつたプロカインペニシリンの溶解、解離、加水解離が平衡状態にある点から、プロカインイ

* 1954 年 10 月 日本薬学会近畿支部特別例会に発表。

1) 本誌 74, 343 (1954).

2) 本誌 75, 681 (1955).