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).

オンを共通イオンとして加えると、その溶解度が減少するのではないかと考え、緩衝液に適量の塩酸プロカインを加え、この液についてプロカインペニシリンの溶解度を測定した。比較のため同時に無機塩添加による溶解度の変化も測定した (Table I)。

Table I

Kind of inorganic salt.	Concn. of salt.	Solubility	Concn. of procaine-HCl	Solubility
NaCl	1%	1.95 mg/cc.	0.108% (0.004 M/L)	1.95 mg/cc
"	5	1.65	0.216 (0.008 %)	1.43
"	saturate	1.30	0.432 (0.016 %)	0.65
Na ₂ SO ₄	"	0.58		

Medium pH 6.75, 1 mole phosphate buffer, temp., 30°±1°C

明らかに共通イオンによる溶解度の減少が認められ、しかも減少率は無機塩の添加による塩析作用によるよりも遙かに大である。

この事実からプロカインイオンをプロカインペニシリンの水性懸濁液に適量添加して安定化し得ることが考えられるが、一般にペニシリンは第 1 級、第 2 級のアミンの作用で容易に penicilloic acid の amide に分解されるので、この場合逆に溶解度を減少させる目的で添加したプロカインによつて分解が促進される可能性がある。そこで著者はプロカインペニシリンを緩衝液に溶解した場合一定温度における分解速度恒数に対するプロカインの影響を調べた (Table II)。

Table II

Concn. of Procaine-HCl	k	
0%	0.310	Medium, pH 6.75, 1 mole phosphate buffer, temp. 60°±1°
0.027 (0.001 M/L)	0.325	
0.135 (0.005 %)	0.331	
0.27 (0.01 %)	0.322	

プロカインイオンを各種濃度に添加したときの分解速度恒数は誤差範囲内で一致し、プロカインイオンが水溶液中におけるプロカインペニシリンの分解には何等影響しないことが判つた。

以上の結果プロカインペニシリンの水性懸濁液に塩酸プロカインを適量添加することによつてその分解は防止できなくても主薬の溶解度を顕著に低下させるから、これを安定化し得ることが証明できた。これをさらに確かめるためにプロカインペニシリンの水性懸濁液を調製し、これに塩酸プロカインを添加してその経日変化を未添加のものと比較した (Table III)。

Table III

Stability of Aqueous Suspension of Procaine Penicillin (temp. 30°C)

Days	Initial	32 days	66 days
0.2 M/L Procaine-HCl added	U/cc. 141,300 U/cc.	142,000	142,500
	Recov.	100%	100
not added	U/cc. 181,700 U/cc.	160,000	142,000
	Recov.	88.5%	78.4

Table III から明らかに塩酸プロカインがプロカインペニシリン水性懸濁液の安定剤になることを知つた。

またこの方法によれば水に難溶なペニシリンの各種有機または無機の塩を緩衝液に懸濁した場合、それに対応する無機または有機の塩を加えて同様安定化することが可能であるが、他のペニシリン塩については検討中である。

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溶解度の測定 第 2 報と全く同様の方法で行つた。

プロカインペニシリンの各種条件水溶液における分解速度恒数の測定 測定方法は第 2 報と全く同様で、使用した塩酸プロカインはメタノールから 2 回再結晶して得た mp 154° のものを用いた。実験結果を Table IV に示す。

Table IV

Concn. of Procaine-HCl							
0 M/L	time (hr.)	0	0.5	1	1.5	2	2.5
	U/cc.	2910	2468	2110	1810	1610	1320
	Recov. (%)		85.3	72.9	62.3	55.3	45.4
	<i>k</i>		0.321	0.316	0.316	0.296	0.315
0.001 "	U/cc.	978	833	707	602	509	436
	Recov. (%)		85.2	72.3	61.55	52.0	44.6
	<i>k</i>		0.313	0.324	0.323	0.326	0.323
	U/cc.	523	443	377	317	271	232
0.005 "	Recov. (%)		84.7	72.0	60.6	51.8	44.4
	<i>k</i>		0.331	0.326	0.334	0.329	0.325
0.01 "	time (hr.)	0	1	2			
	U/cc.	132	92	66			
	Recov. (%)		84.9	50			
	<i>k</i>		0.326	0.346			

プロカインペニシリン水性懸濁液の経日変化 水性懸濁液の調製は無菌的に pH 6.5 の 0.3 mol リン酸緩衝液 50 cc に CMC 150 mg, プロカインペニシリン 15 g を加え, 2 cc ずつアンプルに分注, 窒素ガスを封入. 緩衝液に 0.02 M/L の割合で塩酸プロカインを加え完全に溶解後同様の方法で注射薬を調製し, 30° の電気恒温器中で放置, 所定の期日に取出しヨウ素法でペニシリンを定量した.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Addition of procaine hydrochloride to the aqueous suspension of procaine penicillin effects stabilization of the penicillin and decreased solubility of procaine penicillin in water.

(Received March 5, 1955)