

Title	Promin(及びSodium N ⁴ -sulfathiazole glucoside sulfonate)の生体内消長
Sub Title	Metabolic pattern of promin and sodium N ₄ -sulfathiazole glucoside sulfonate
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1958
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.4 (1958.) ,p.46- 48
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000004-0046

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Promin (及び Sodium N⁴-sulfathiazole glucoside
sulfonate) の生体内消長*

山 本 有 一

Yuichi YAMAMOTO: Metabolic Pattern of Promin and
Sodium N₄-Sulfathiazole Glucoside Sulfonate

われわれは、戦時中から、スルファミン剤の生体内消長を研究した関係もあり、ひきつづき薬学の立場から、Promin の安定性、家兎に静注した時の生体内消長を研究した。また、当時臨床医学者の熱心な要望もあり、食物、風土その他外国と条件の異なる日本で、何%の Promin 静注液を、どのように注射したら、最も効果的であるかという問題についても、協同的にあわせて研究した。

衆知のように、Promin は合成条件、精製法、及び安定度に問題があるので、研究を始めるにあたって、まず純度を知る事が第一の問題である。それには、合成原料、合成条件、精製法及び安定剤を検討する必要がある。

Promin の合成は、D. D. S., Glucose, 及び新製 NaHSO₃ 水溶液を原料とするが、合成原料の純度、モル比、反応溶媒、反応時間等によつて Promin の純度及び安定度が左右されてくるのは当然である。精製法は、普通の再結晶法が困難なので、沈殿精製法等を用いる。従つて化学的に完全に Pure な Promin を合成することは、安定度とあいまつて困難である。静注用の Promin ではさらに安定剤の存在を当然考慮しなくてはならない。

われわれは上記の点を十分検討しつつ、Promin を合成し精製した。同時に臨床用の Promin 静注薬についても純度を定量し、純度のわかつた Promin について in vitro の安定度をみた。

Sörensen 氏のリン酸ブッファ (pH 7.8) 中で Promin 濃度 30 mg% になるようにし、24 時間後の分解を定量すると次のようになる。

室 温 (10~13°C)	19.3% 分解
恒 温 (37°C)	27.6% 分解

1 例をかいたが、われわれが化学的に予期した程この条件では Promin は不安定でないことを知つた。

Promin の定量法としては、完全に加水分解 D. D. S. にした後、滴定法、比色法等が考えられるが、われわれは、最初に比色法をおこなつた。津田、小林、Bratton Marchall 等の報文を参考とし、比色計は、デュボスク比色計、プルフリッヒ比色計を使用した。光電分光光度計を使用した。今回は、前の 2 つの比色計を使用した結果の報告にとどめる。

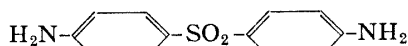
比色定量操作中、ジアゾ化 α -(β -diethylaminoethylamino) naphthalene とカップリングさす時 pH 1 以下のため Promin の分解は当然考えなくてはならない。われわれは純度のわかつた Promin について、操作による分解を調べ検討した。

血中濃度を定量する時は、除タンパクの際の吸着が考えられるので、吸着の割合を調べたが濃度によつてことなり、 $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{4}$ 吸着によつて、実際濃度より少く出ることを知つた。一般のスル

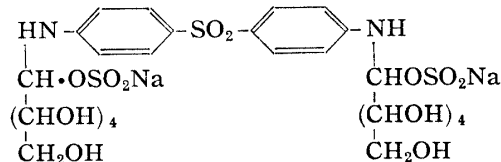
* 石館守三、山本有一：昭和 33 年 5 月日本らい学会総会発表。

アミン剤にくらべて、定量時の温度、時間、濃度、酸性度のえいきょうが大きく、また、分子の構造極性等の物理化学的因子を十分検討する必要があることを知った。

① D. D. S.



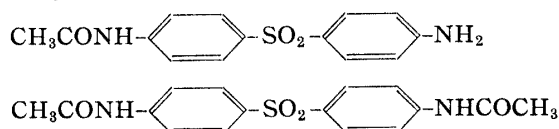
② Promin



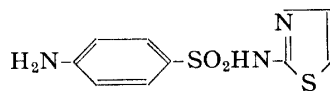
③ D. D. S.

Acety 体

(mono-, di-)



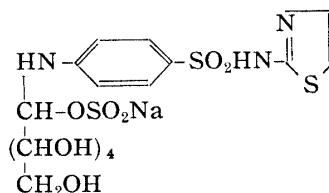
④ Sulfathiazole



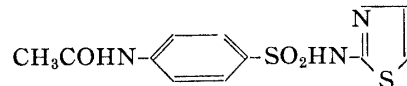
⑤ Sodium Sulfathiazole

N⁴-glucoside Sulfonate

(Sulzol-S)



⑥ N⁴-Acetyl Sulfathiazole



Promin を静注した時血中尿中の Promin 生体内変化物質としては、

- ① Promin (未変化)
- ② D. D. S.
- ③ D. D. S. アセチル体 (mono-, di-)
- ④ 酸化還元をうけた化合物
- ⑤ glucuronide etherial sulfate, mercaptopuric acid その他アミノ酸抱合体
- ⑥ メチル化体

等が一応考えられる。そこで血中尿中の定量にあたっては、15% 塩酸と 30 分加熱 4,4' のアミノ基の置換体を完全に加水分解上記 ①③④⑤⑥ 等を ② として総量を定量した。次に別個に〔②〕を定量、本定量法で最も分解をうける未変化 Promin〔①〕濃度を総量から〔②〕をひいてきめた。〔②〕の定量では、本定量操作中血中尿中の D. D. S〔②〕に遊離芳香族アミノ基をもつ化合物が加算されてくるのは前述のとおりである。血中濃度定量の時はクエン酸血または修酸血 1 cc に蒸留水 1 cc を加え、トリクロール酢酸で除タンパク、遠心沈殿上澄液をとり定量した。濃度の高い場合は蒸留水の量を適ぎふやし除タンパク時の吸着を出来るだけ少くしジアゾ化した際の発色防止及び呈色時の生成色素の沈殿、混濁等定量の障碍になる条件を防いだ。

尿中濃度定量の時は、原尿を一般に 10 倍以上にうすめ上記障碍のほか塩酸酸性にした時の黒褐色沈殿等をあわせて防止、定量を円滑にした。第 1 回目の採血は、家兎に Promin 静注後、

5分以内におこなつた。採血の時間を正確にしないと静注後4時間までは急激な排泄のため血中濃度が大きくかわつてくる。

Promin 500 mg% を家兎に静注すると5分以内の総量血中濃度は非常に高く約 32 mg% であるが、急激に減少4時間目には 100 mg% 以下となり 24 時間後には trace となる。

芳香族遊離アミノ基をもつ化合物〔②〕の血中濃度は静注後5分以内では 100 mg% 位であるがその後減少する。

未変化 Promin 〔①〕の血中濃度はしたがって、静注後5分以内では 22 mg% 位でありその後減少するが〔②〕より高く未変化原形 Promin 〔①〕として血中に存在する量の方が多い。

in vitro の実験、またその後の谷奥等の報告と比較すると、Promin の作用機序を考える1つの手がかりになると思われ興味ふかい。

一方 Sulzol S 〔③〕と比較してみると家兎に 500 mg% 静注した時、血中では、静注後4時間位は殆んど未分解の〔③〕すなわち原形であり、スルファチアゾールの N⁴ について水溶性ラディカルは非常に安定であると考えられる。この点 Promin と多少ことなっている。血中濃度は4時間目で 100 mg% 以下となり 24 時間後には trace となることは Promin と同じである。

Sulzol S の場合は、Sulfathiazole 〔④〕の N⁴ について芳香族アミノ基が1個であり、Sulzol S 〔③〕、N⁴-Acety 体〔f〕及び Sulfathiazole 〔④〕の3者を 0.5N 塩酸に対する安定度の差を利用して、各々分離定量出来る。

血中における濃度及び安定度は以上のようなものであるが、尿中における Promin 静注1時間後の総量は 246 mg%、2 時間後 284 mg%、24 時間後には静注量の約 70~72% を排泄する。血中濃度の急激な減少は尿中の早い排泄と関係あるものと考えられ、生体内で組織中の濃度が高いとはいえ長時間存在して作用を長時間保つ Promin の量は余り多くないと考えられる。また尿中でも静注後4時間位の間は未分解 Promin が変化物質より多い。

なお本研究には慶応薬化学研究所二木冷二氏が協力細部の実験は同氏のおこなつたものである。くわしい研究報告はその後の実験と共と学会誌に発表の予定である。