

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-80010

(24)(44)公告日 平成6年(1994)10月12日

(51)Int.Cl. ⁵ A 6 1 K 31/435	識別記号 A E D A E G	庁内整理番号 7431-4C C 7822-4C	F I	技術表示箇所
// A 6 1 K 35/78 C 0 7 D 455/03				

請求項の数1(全9頁)

(21)出願番号 特願平4-192616
(22)出願日 平成4年(1992)6月10日
(65)公開番号 特開平6-56666
(43)公開日 平成6年(1994)3月1日

(71)出願人 591060636
ナショナル サイエンス カウンシル
NATIONAL SCIENCE CO
UNCIL
台湾タイペイ市, ホーピン イー, ロー
ド, セク. 2, ナンバー106, エフエル,
18
(72)発明者 シェイ ミン ツン
中華民國台湾タイチュウ市セスロ91番
(72)発明者 ウ ロン エン
中華民國台湾タイペイ市エンチツェ270
番6階の2
(74)代理人 弁理士 藤野 清也

審査官 池田 正人

(54)【発明の名称】 甲状腺機能亢進症の治療剤

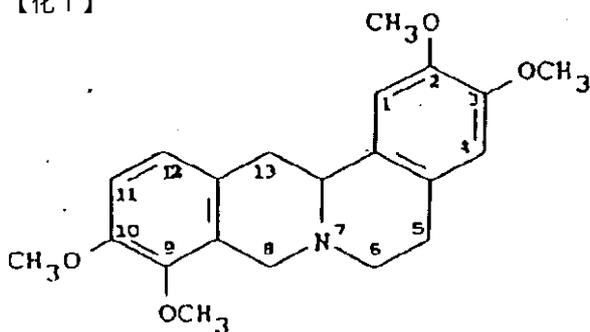
1

2

【特許請求の範囲】

下記式(I)を表わすで示される延胡索II(dl-tetrahydropalmatine), またその鹽を有効成分とする甲状腺機能亢進症の治療剤。

【化1】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は甲状腺機能亢進症の治療剤に關する。延胡索II(dl-tetrahydropalmatine)は延胡索植物の成分として知られているが、本発明者らの研究の結果、甲状腺機能亢進症の抑制作用を提供するにあり。

【0002】

【従来の技術】延胡索の基原はケシ(Papaveraceae)のCordalis Yanhusuo W. T. Wangの塊莖を乾燥したもの、従来漢方の鎮痛薬として用いあり。近來、延胡索は雄のマウスの甲状腺機能に影響するが示唆されているか(周金黃、中藥理學, P. 193~194, 1986に参照)。しかし延胡索は妊娠のマウスや胎兒期マウスの甲状腺機能に對して亢進するか、抑制するか明らかな資料がなく。

【0003】いままで甲状腺機能抑制薬 (Antithyroid drugs) の作用機序に二つあり、一つは甲状腺ホルモンの合成を抑制する、その作用機序はヨウ素化合物の過酸化酵素の作用を抑制すると思われる、もう一つは甲状腺へのヨウ素の取込みを競合的に抑制すること。治療によって前記の方法には負性フィードバック機構を受けて、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌量が増加する、その結果は甲状腺腫 (goiter)、白血球減少などの副作用がある。長期間妊娠中患者に投薬すると胎児期や幼小児期の脳は甲状腺ホルモン欠きによ、て知能の欠陥がみられることがあり。

【0004】

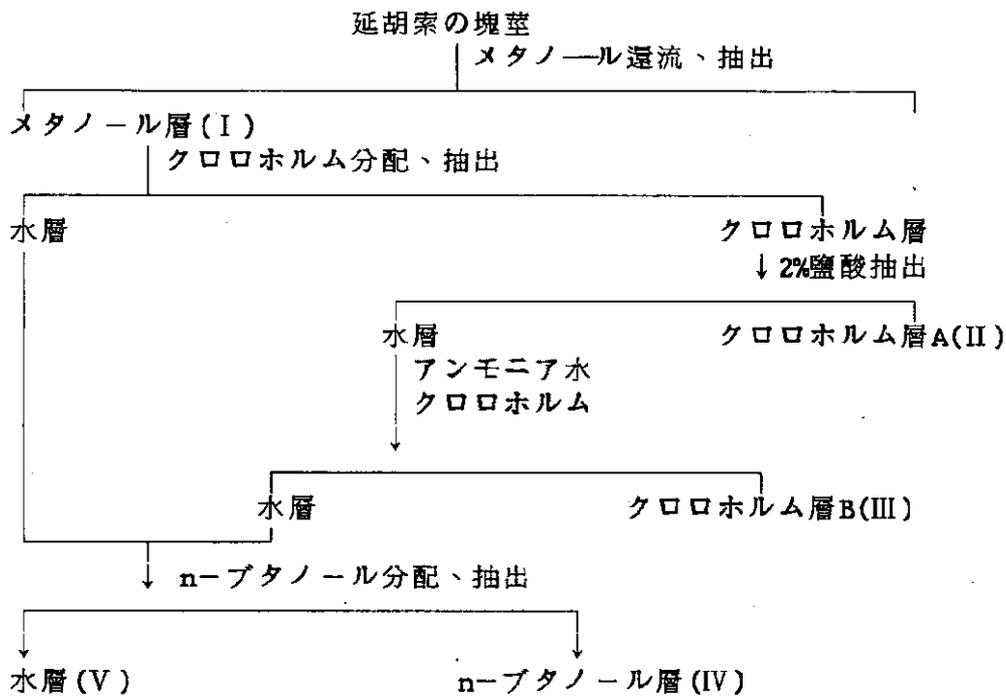
【発明が解決しようとする課題】甲状腺はヨウ素を含むアミノ酸であるホルモンを産生、分泌し細胞の代謝することに酸化的代謝に關する。甲状腺機能の異常の原因は例えば精神緊張、食物から營養の攝取の不正常や環境汚染、薬物の亂用、また感染症などがある。しかし従来甲状腺機能亢進症の治療剤はチオウラシル剤 (thiou *

* racil)、無機ヨウ化物、放射性ヨウ素が使用してあり、あまり天然植物の抽出物がいままでなかった。

【0005】

【課題を解決するたあ的手段】本發明者らは上記述べた事實に鑑み、優れた甲状腺機能の抑制作用を提供すべく鋭意検討した結果、ケシ科植物延胡索に含有する有効成分を検討する。本發明は延胡索の乾燥塊莖を粉碎や粉末化したものを一種類やこ種類の混合した有機溶媒を用いて、室温、または還流加熱の條件で二時間ないし二週間に抽出する。抽出液を分液ロートに入れ、クロロホルム、n-ブタノールを繰り返して分配抽出し、別別得られた分層を濃縮する。その結果は第1表に示すよう (I) ~ (V) の各々分層を得られた。そのクロロホルムB層がシリカゲルに負荷し、混合溶媒で溶出した各々畫分を濃縮することにより原小薬生物鹼 (protoberberine type, PBT) から繰り返して、分離精製すると五つ純品の化合物を得られる。

【表1】



この五つ化合物は微溶点測定器 (microhot-stage) JASCO DIP-4 automatic polarimeter、Brucker AC-250 Spectrometer、JEOL JMX-300 mass spectrometerなどの

機器から溶点、旋光度、NMRやMSなど物理恒数を得られた、従って標準品と比較によって一致しました。五つ化合物の物理恒数は下記表2に示す。

【表2】

五つ化合物の物理恒数

1. (-)-tetrahydrocoptisine :

無色針状 (CHCl₃-MeOH), mp199 - 200.5 °C [α]_D²⁰ = -297.14 ° (c = 0.119, CHCl₃),
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 5.91(2H,s,-O-CH₂-O-),5.94(2H,s,-O-CH₂-O-),6.58(1H,s,H-4),
 6.63(1H,d,J = 8.05 Hz, H-12), 6.69(1H,d,J = 8.05 Hz,H-11), 6.72(1H,s,H-1),
 MS(m/z,%):323(M⁺,30),174(18),148(100)

2. -corydaline :

無色 prism(MeOH-ether), mp138-139.5 °C [α]_D²⁰ = +317.29 ° (c = 0.204, CHCl₃),¹H-
 NMR(CDCl₃) δ : 0.95(3H,d,J = 6.84Hz),3.87(12H,s,-OCH₃ × 4),6.61(1H,s,H-4),
 6.69(1H,s,H-1),6.85(1H,d,J = 8.40 Hz,H-12),6.91(1H,d,J = 8.40Hz,H-11),
 MS(m/z,%):369(M⁺,60),354(19),192(10),190(13),178(100),163(18)

3. 延胡索 II (±)-tetrahydropalmatine :

無色針状 (CHCl₃-MeOH),mp146 - 147 °C [α]_D²⁰ = 0(c = 0.175,CHCl₃),
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.85(6H,s,-OCH₃ × 2),3.88(6H,s,-OCH × 2),6.62(1H,s,H-4),
 6.73(1H,s,H-1),6.79(1H,d,J = 8.34 Hz,H-12),6.89(1H,d,J = 8.34 Hz,H-11),
 MS(m/z,%):355(M⁺,100),354(70),190(33),164(100),149(75)

4. (-)-tetrahydrojatrorrhizine :

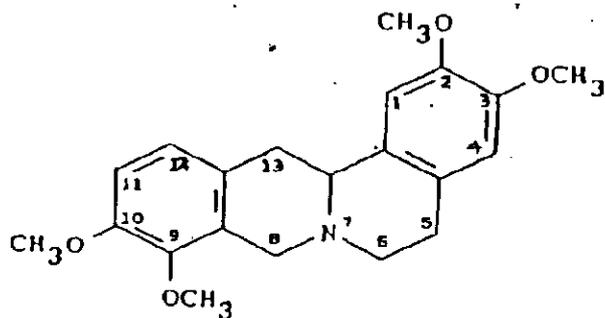
無色不定形粉末, mp227 - 229 °C (dec.) [α]_D²⁰ = -295.35 ° (c=0.175,CHCl₃),
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.85(6H,s,-OCH₃ × 2),3.87(3H,s,-OCH₃),6.58(1H,s,H-4),
 6.78(1H,d,J = 8.25 Hz,H-12),6.81(1H,s,H-1),6.87(1H,d,J = 8.25 Hz,H-11),
 MS(m/z,%):341(M⁺,83),340(48),310(15),164(100),149(70)

5. (±)-palmatine :

黄金針状 (CHCl₃-MeOH),mp234 - 236 °C [α]_D²⁰ = 0(c = 0.164,CHCl₃),
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.20(2H,t,J = 5.48 Hz,H-5),3.96, 4.02, 4.08, 4.12(each 3H,s,-OCH₃
 × 4),5.13(2H,t,J = 5.48 Hz,H-6),6.92(1H,s,H-4),7.15(1H,s,H-1), 7.26(1H,s,H-13),7.88(1H,d,
 J = 9.33 Hz,H-12),7.94(1H,d,J = 9.33,Hz,H-11), 10.48(1H,s,H-8)

延胡索 II (dl-tetrahydropalmatine) の構造は以上物理恒数によって下記式 (I) に 40
 決定し、また標準品にも一致しました。

【化2】



【0006】本発明は延胡索の甲状腺機能の抑制作用を
 検討する為、先にL-T4で雌性ラットに甲状腺機能
 亢進症誘発後、また正常状態ラットにも同様延胡索のメ

タノール層、n-グタノール層、水層、クロロホルム層を投與して、その影響を検討する。その後また、同様二つ状態のラットに延胡索IIを投與し、血清の甲状腺刺激ホルモン(TSH)、コレステロール(cholesterol)、トリグリセリド(Triglyceride)濃度を測定して検討する。

【0007】材料：実験動物はICRマウス(体重約18~25g)、Sprague-Dawley系雌性SPFラット(体重約240±10g)を用いた、飼育環境は温度22±1、湿度55±5%、市販の固性飼料を用い、自由に水道水を摂取させ、1群5匹として使用した。プロピルチオウラシル(propylthiouracil, PTU)は標準品、生理食鹽液は対照品を用いの上記得られた各量分と化合物で調製する。次にそ*

*の作用に関する実験を例示する。

【実験1】

延胡索の各分層抽出物の作用について

SPラット毎に毎日各分層抽出物50mg/kgを経口投與して、第15日後ペントバピタル(pentobarbital)50mg/kgを腹腔内注射して、解剖後甲状腺の重さを量り、病理切片を作って、H-E stainによってその組織を観察する。対照グループはPTU 5mg/kgを経口投與して比較する。表3に示すように投與延胡索の各分層抽出物の群にラットの甲状腺の重量は顯著の差がなかった甲状腺の細胞に對しても顯著がなかった。

【表3】

投與グループ	體重(g)	甲状腺の重さ(mg/100g)
対照組	246±14	8.9±1.0
メタノール層	272±9	8.4±1.5
n-ブタノール層	261±15	8.4±1.0
水層	257±15	7.6±0.4
クロロホルム層	264±6	8.4±1.3
PTU	261±10	26.8±2.5

【0008】

【実験2】

材料：実験1の材料を用いて。

方法：SPラット毎に毎日延胡索の各分層抽出物50mg/kgを経口投與して、第15日後ペントバピタル(pentobarbital)50mg/kgを腹腔内注射して、解剖して、動脈血液を採集し、収集した血液室温で2時間放置し、最高回転数2500rpmで遠心10分間、放射線免疫検定法(PIA法)でT3(triiodothyronine)、T4(thyroxine)と游離態T3濃度、游離態T4濃度を測定する。L-T4で甲状腺機能亢進症誘發後、延胡索の各分層抽出物の作用について、SPラット(250±10g)はL-T4を1H1回300μg/kg皮下注射で投與し、第13日後毎日各分層抽出物50mg/kgを

経口投與して、それから第27日後、ペントバピタル(pentobarbital)50mg/kgで麻酔し、解剖して、動物血液を採集し、収集した血液は室温で2時間放置し、最高回転数2500rpmで遠心10分間、放射免疫法でT3(triiodothyronine)、T4(Thyroxine)、游離態T3濃度、游離態T4濃度を測定して、表4で示すように延胡索の各分層抽出物。表4で示すように甲状腺機能亢進症誘發後、延胡索のメタノール層、n-ブタノール層、水層、クロロホルム層、投與群にはラット血清のT3濃度、T4濃度、游離態T3濃度、游離態T4濃度を減少させる作用が認められたがシラレ血清の甲状腺刺激ホルモンには有意な差がめられなかった。

【表4】

投與グループ	TSH (μ u/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (μ g/dl)	FT3 (ng/dl)	FT4 (ng/dl)
正常組	2.63 \pm 0.38	39.77 \pm 6.01	2.21 \pm 0.21	1.15 \pm 0.09	1.94 \pm 0.29
メタノール層	2.60 \pm 0.46	38.2 \pm 3.16	1.88 \pm 0.37	0.85 \pm 0.25	1.36* \pm 0.21
n-ブタノール層	2.63 \pm 0.34	43.35 \pm 3.76	2.34 \pm 0.4	0.98 \pm 0.33	1.72 \pm 0.27
水層	2.81 \pm 0.41	43.27 \pm 8.25	2.1 \pm 0.24	1.02 \pm 0.24	1.34* \pm 0.32
クロロホルム層	2.19 \pm 0.34	38.18 \pm 4.63	1.98 \pm 0.28	0.80* \pm 0.17	1.29* \pm 0.29

表5で示すようにL-T4で甲状腺機能亢進症誘発後にPTU投与群にはラット血清のT3濃度、T4濃度、遊離T3濃度、遊離T4濃度を減少させる作用が認められたがしかし血清の甲状腺刺激ホルモン濃度には正常群の値に比して顕著な増加した。【表5】

投與グループ	TSH (μ u/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (μ g/dl)	FT3 (ng/dl)	FT4 (ng/dl)
甲状腺機能亢進グループ	1.01 \pm 0.10	63.94 \pm 14.28	4.68 \pm 0.78	4.15 \pm 0.10	6.42 \pm 1.42
メタノール層	1.03 \pm 0.07	39.92* \pm 4.74	2.85* \pm 0.35	2.48** \pm 0.38	2.88** \pm 0.48
n-ブタノール層	1.12 \pm 0.10	34.02* \pm 9.64	2.87* \pm 0.68	2.47** \pm 0.26	3.68* \pm 0.90
水層	1.2 \pm 0.19	28.78** \pm 4.96	2.97* \pm 0.78	2.44** \pm 0.36	3.87* \pm 0.89
クロロホルム層	1.08 \pm 0.28	26.91*** \pm 1.43	2.57** \pm 0.49	1.80*** \pm 0.37	2.58** \pm 0.46
PTU	3.98** \pm 0.40	17.92*** \pm 1.43	1.11*** \pm 0.02	0.44*** \pm 0.02	0.47*** \pm 0.04

(*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001)

【0009】

【実験3】原小薬(protoberberine)の製造表1で示すように延胡索のクロロホルム層に鹽酸を加えて、混合し、抽出した水層にアンモニア水をアルカリ性まで加えて、もう一度クロロホルムを分配し得られたクロロホルム層、B(III)はPBTと略稱。そのクロロホルム層をシリカゲルにかけて、混合溶媒で溶

出した化合物をM.S.、旋光度、NMR、物理恒数から、標準品と比較によってtetraprotoparberineに一致しました。繰り返して精製すると延胡索II(tetrahydropalmatine)得られました。

【00010】

【実験4】

材料：正常の実験動物は雌性SPFラット(270±15g)1群6匹,5群を用いた。

方法：第1群は毎日25mg/kg,第2群は毎日50mg/kgの延胡索のPBTを経口投與し,第3群は延胡索II(dl-tetrahydropalmatine)5mg/kgを腹腔内注射して投與し,第4群は標準品PTOを1日1回5mg/kg経口投與して,第5群は生理食鹽液を投與する。各々グループは10日間に投與して,第11日後実験2の方法を用いて放射線免疫検定法でT3、T4と血清の甲状腺刺激ホルモン(TSH)、游離態T3、游離態T4の濃度を測定する。実験動物はL-T4で甲状腺機能亢進症誘発なうび実験で,雌性SPFラット(260±15g)1群6匹,5群を用いた。1日1回300µg/kgのL-T4を皮下注射して投與し,12日間に甲状腺機能亢進症を誘発してから,第1群は毎日25mg/kg,第2群は毎日*

*50mg/kgの延胡索PBTを経口投與し,第3群は1日1回5mg/kgのTHPを腹腔内注射して投與し,第4群は1日1回5mg/kgのPTUを経口投與し,第5群は生理食鹽液を投與し各々グループは10日間に投與して,第11日後実験2の方法を用いて,放射線免疫検定法で血清の甲状腺刺激ホルモン(TSH)T3、T4と游離態T3、游離態T4の濃度を測定する。結果は表6で示すように正常の雌性SPFラットに投與延胡索のPBT25mg/kgや50mg/kgTHP5mg/kgのグループは血清のTSH、T3、T4、FT3、FT4濃度は対照組に比較して有意な差が認められなかったしかし投與PTU5mg/kgのグループは血清のTSH、T3、T4、FT3、FT4の濃度は対照組により顕著な減少させることが明らかだ。

【表6】

投與グループ	TSH (µu/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)	FT3 (ng/dl)	FT4 (ng/dl)
正常組	2.28 ±0.16	54.09 ±3.44	2.72 ±0.20	1.21 ±0.09	2.01 ±0.23
PBT 25mg/kg	1.89 ±0.12	56.83 ±3.12	2.25 ±0.49	1.34 ±0.05	1.69 ±0.5
PBT 50mg/kg	2.47 ±0.37	58.75 ±3.73	2.45 ±0.22	1.20 ±0.2	2.06 ±0.2
THP 5mg/kg	1.89 ±0.13	49.05 ±2.45	2.32 ±0.25	1.18 ±0.01	1.97 ±0.14
PTU 5mg/kg	4.54*** ±0.41	31.77*** ±3.10	0.92*** ±0.14	0.37*** ±0.10	0.35*** ±0.09

(***:P<0.001)

L-T4で甲状腺機能亢進症誘発ならび実験で,表7で示すようにTHP5mg/kgラットには投與PBT25mg/kgとmg/mgPTU5mg/kgのグループは血清のT3、T4、FT3、FT4濃度は対照組に比較して顕著な減少させることが明らかだ。各々グルー

プは血清中TSHの濃度は対照組比較により経口投與PTUの群と腹腔内注射THPの群だけは有意な差が明らかだ。

【表7】

投與グループ	TSH (μ u/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (μ g/dl)	FT3 (ng/dl)	FT4 (ng/dl)
甲状腺機能亢進組(H.P.)	0.99 \pm 0.11	72.76 \pm 7.87	6.62 \pm 0.53	4.04 \pm 0.5	9.11 \pm 0.87
HP+PBT 25mg/kg	0.89 \pm 0.10	49.9* \pm 8.89	5.12* \pm 1.10	1.79* \pm 0.57	5.74** \pm 0.85
HP+PBT 50mg/kg	0.93 \pm 0.10	50.95* \pm 11.93	5.09* \pm 1.2	1.53** \pm 0.59	5.69** \pm 0.95
HP+THP 5mg/kg	0.77 \pm 0.10	42.36** \pm 4.25	4.91* \pm 0.17	1.42** \pm 0.62	5.27** \pm 1.05
HP+PTU 5mg/kg	3.98*** \pm 0.51	30.25*** \pm 3.25	1.95*** \pm 0.25	1.02*** \pm 0.25	3.24*** \pm 0.98

(*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001)

【0011】

【実験5】正常の雌性SPFラット毎に2.5mg/kg、5.0mg/kg、10mg/kgの延胡索II (dl-tetrahydropalmatine)を実験1の方法で各々グループに14日間腹腔投与して、15日後ラット血清のT3、T4、FT3、FT4、TSHの濃度を測定する、対照品はPTUを用いた。結果*

*は表8で示すように投与dl-tetrahydropalmatineの群は顕著の差が明らかでなかった。投与PTUのグループに血清のT3、T4、FT3、FT4の濃度は対照組により経著な減少させることが明らかで、一方TSHの濃度は比較して顕著な増加した。

【表8】

Effect of dl-tetrahydropalmatine on thyroid function in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	TSH (μ u/ml)	T3 (ng/dl)	T4 (μ g/dl)	FT3 (ng/dl)	FT4 (ng/dl)
Normal	Saline	2.3 \pm 0.2	54.1 \pm 3.4	2.7 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	2.0 \pm 0.2
THP ¹	2.5	1.9 \pm 0.1	56.8 \pm 3.1	2.3 \pm 0.5	1.3 \pm 0.1	1.7 \pm 0.5
THP	5.0	2.5 \pm 0.4	58.8 \pm 3.7	2.5 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2	2.1 \pm 0.2
THP	10.0	1.9 \pm 0.1	49.1 \pm 2.5	2.3 \pm 0.3	1.2 \pm 0.1	1.9 \pm 1.5
PTU ²	5.0	4.5 \pm 0.4***	31.8 \pm 3.1***	0.9 \pm 0.1***	0.4 \pm 0.1***	0.4 \pm 0.1***

Mean \pm SE(n=6)

1. THP : dl-tetrahydropalmatine

2. PTU : Propylthiouracil

Significantly different from normal (***:P<0.001)

【0012】

【実験6】雌性SPFラット毎は毎日延胡索II (THP)を腹腔注射して投与し、実験4の方法で実験する。結果は表9で示すようにL-T4で甲状腺機能亢進誘発

後、投与THPのグループに血清のコレステロール濃度、ならびトリグリセリド濃度は対照組により顕著な減少させることが明らかだ。

【表9】

Effect of dl-tetrahydropalmatine on serum cholesterol and triglyceride in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	T4 (μ g/dl)
Normal	Saline	66.1 \pm 4.3	29.5 \pm 2.3	2.2 \pm 0.2
Hyperthyroidism ¹		43.2 \pm 3.5	40.8 \pm 4.5	4.7 \pm 0.8
HP+THP ²	2.5	57.5 \pm 3.5*	29.5 \pm 3.5*	3.3 \pm 0.4**
HP+THP	5.0	58.5 \pm 3.4*	31.1 \pm 5.4*	3.1 \pm 0.5**
HP+THP	10.0	56.5 \pm 4.6*	30.6 \pm 5.1*	3.2 \pm 0.5**
HP+PTU ³	5.0	73.9 \pm 3.2**	35.6 \pm 3.2	1.2 \pm 0.2***

Mean \pm SE(n=6)

1. Hyperthyroidism (HP): induced by L-T₄ 300 μ g/kg S.C. for 12 days.
2. THP: dl-tetrahydropalmatine treatment for 10 days.
3. PTU: Propylthiouracil treatment for 10 days.

Significantly different from hyperthyroidism (*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001)

【0013】

* 腎上腺など臓器の重さは対照組により有意な差がなかった。

【実験7】雌性SPFラット毎は毎日延胡索II (THP) を腹腔注射して投与し、実験1の方法で実験する。

【表10】

結果は表10で示すようにラットの甲状腺、脳下垂体、*

Effect of dl-tetrahydropalmatine on the thyroid gland, pituitary and cortex weight in rats.

Treatment	Dose (mg/Kg)	B.W. ¹ (g)	Thyroid gland (mg/100g B.W.)	Pituitary (mg/100g B.W.)	Cortex (mg/100g B.W.)
Control	Saline	246.0 \pm 14	8.9 \pm 1.0	18.9 \pm 3.0	24.2 \pm 4.4
THP ²	2.5	272.0 \pm 9	8.4 \pm 1.5	18.1 \pm 2.6	27.9 \pm 2.7
THP	5.0	261.0 \pm 15	8.5 \pm 1.5	17.4 \pm 2.8	26.2 \pm 4.9
THP	10.0	257.0 \pm 15	8.0 \pm 1.5	17.9 \pm 2.7	24.1 \pm 3.6
PTU ³	5.0	261.0 \pm 10	26.8 \pm 2.5**	20.8 \pm 2.4	27.1 \pm 3.8

Mean \pm SE(n=6)

1. B.W.: Body Weight

【0014】

【毒性実験】Litch-field and wilcoxonらの方法に準じてICRラット(18~25g)を用いて、ICRラット(18~25g)に延胡索

のPBT抽出液を経口投与72時間後、Litch field and wilcoxonらの方法に準じてLD50 95%信頼度を求めて、結果は表りに示す。

【表11】

	LD 50(g/kg)	95% 可信度 (g/kg)
クロロホルム層	1.42	1.20~1.68

【0015】本發明延胡索II (dl-tetrahydroxypalmatine) 自體あるいは適宜の藥理的に許容される結合劑(シロップ、アラビアゴム、ピラジン、ソルビット、トラガント、ホリビニルピロリドンなど)、賦形劑(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビット、グリシンなど)、潤滑劑(ステアリン酸、マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなど)、崩溶劑(じゃがいも澱粉など)と混合し、粉末顆粒錠劑またはカプセル劑などの形態をとることができ、經口投與することが望ましい、しかしなが*

延胡索II (dl-tetrahydroxypalmatine)	25mg
乳糖	25mg
じゃがいも澱粉	140mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg
全量	200mg

上記原料を混合し、顆粒製造方法で顆粒製備して、それがい直接打錠する錠劑を得られる。

延胡索II (dl-tetrahydroxypalmatine)	10mg
注射用水	2ml

延胡索II 10mgは0.1ml 10% 磷酸に溶解し、注射用水1.9mlを添加し、1N NaOHでPH4.

*ら、これだけに限定されるものではなく、非經口投與の可能性もある。たとえばグリセン、HCO-60、水等を用いて注射藥とし皮下筋肉内また静脈内の投與も可能である。成人を治療する場合の投與量は經口的には一般に一日当たり25~75mgより投與量、年齢、體重、症状などにも増減する、普通數回に分けて投與される、注射劑としては1日たり10~30mgの量で1回もしくは分割して投與される。

【實施例1】錠劑200mgの内には下記の成分を含有し

【實施例2】2ml アンプルに下記の成分を含有し

5まで調整する、10mg / 2mlの注射液を得られる。