

- 1) 臓器組織内の微量銅の比色定量法として、塩酸抽出法が灰化法より誤差が少なく適した方法と思われる。
 - 2) 正常ラットの肝臓内銅量は塩酸抽出法、灰化法ともに平均 $0.3 \mu\text{g}/\text{mgN}$ を示した。灰化法の方が塩酸抽出法よりやや高い値を示した。
 - 3) DAB 投与ラットの肝臓内の銅量は DAB 投与の初期 3～5 週において減少し、7 週以後において明らかに再び増量する傾向を示した。
- 終りに臨み本研究に当り終始御鞭撻を賜った本学学長宮道悦男先生に深甚の謝意を表します。

加藤好夫：ビタミンCの安定性に関する研究

Yoshio Kato: Studies on the Stability of Vitamin C

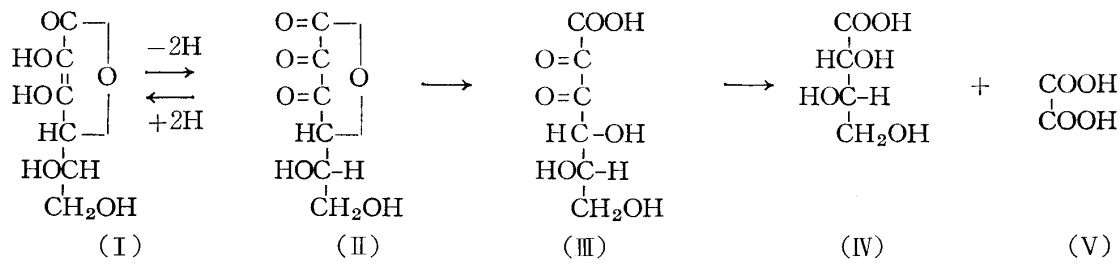
When *l*-ascorbic acid (V. C) is mixed with medical substances of various kinds, it is a matter of great importance to consider the effect of the relative humidity of these mixtures upon the decomposition of V. C. Therefore, the following medical substances have been chosen as those that are commonly presumed to be easily mixed with V. C: —sodium carbonate, lactose, starch, sucrose, glucose, magnesium oxide, magnesium carbonate, calcium carbonate, synthetic aluminium silicate, dried aluminium hydroxide gel, citric acid, tartaric acid, nicotinic acid, nicotinamide and methionin.

These mixtures of V. C and medical substances have been preserved in a vessel of constant humidity at the relative humidity of 92.9%, 80.1% and 74.8% at the temperature of 22.8°C; and the quantity of V. C and the relative humidity of these mixtures were determined at every 24 hours during 10 days, and thus the relationship of decomposition between V. C and the relative humidity has been determined. As a result, in the mixture of V. C (CRH=96%) with various medical substances which have high percentage of respective critical relative humidity (CRH), when that CRH of mixtures was higher than the preserving humidity, the relative humidity was low and V. C was stable, but when it was lower, the relative humidity showed high percentage and the decomposition of V. C was remarkable. For instance, when the mixture of lactose (CRH=97%) compounded with V. C has been preserved for 7 days at the humidity of 80.1% and 74.8%, the relative humidity has not been found, while the V. C has remained totally undecomposed.

When citric acid and tartaric acid were mixed with V. C, the relative humidity was high, but V. C was comparatively stable. The combination of V. C with nicotinic acid and methionin, when preserved in any humidity, has shown no relative humidity and V. C has been almost stable. Therefore, the medical substances that can be mixed with V. C were lactose, starch, sucrose, nicotinic acid and methionin, while those that can not be mixed were magnesium oxide, magnesium carbonate, calcium carbonate, synthetic aluminium silicate and dried aluminium hydroxide gel. (cf. the table)

(Received August 1, 1961)

抗壞血性ビタミンとして広く知られているビタミンC (*l*-ascorbic acid. 以下VCと略す) は無色の結晶で、融点 191°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.5^{\circ} \sim +21.5^{\circ}$ でその水溶液は酸味を呈し、 $256\text{m}\mu$ に極大の吸収帯を示す。また分子中にエンジオール基を有するために強力な還元力を有し、糖類のようにフェーリング溶液を還元するが、この場合VC (I) 自身は可逆的に dehydroascorbic acid (II) に酸化される。乾燥状態ではかなり安定であるが、その水溶液は空气中に放置すると速やかに酸化分解され、この酸化は pH5.0 以下の酸性では徐々に、しかも可逆的に行われるが、中性またはアルカリ性では分解はさらに進んで、先づラクトン環が開いて生物学的に無効な 2,3-diketo-*l*-gulonic acid (III) となり、再び酸化され分子が開裂して *l*-threonic acid (IV) とシユウ酸(V) に分解されるが、この場合の酸化は不可逆的であるとされている。



上記の酸化で VC (還元型) \rightleftharpoons VC (酸化型) 系だけが生理的に可逆であり、かつ有効であるとされている。すなわち酸化型は体内の酵素によって還元型 VC に還元される。VC の結晶は光線にあてると徐々に着色するが、殆んど分解せず、VC の水溶液は光線により酸化が促進され、pH7.0 以下では自己酸化をしないが、アルカリ性では酸化分解が起り、pH が高くなるにしたがって分解は促進され、銅イオンが 1 立中 46 r という極めて低濃度に存在しても VC の酸化に触媒として作用し、酸化を促進することが報告されている。著者はさきに VC の粉末状態における金属イオンの影響²⁾ について観察し、VC 分解速度は Cu > Co > Mn > Zn > Fe の順位によって促進されることを認め、更に VC の顆粒の安定性³⁾ について実験を行い、顆粒を調製するとき用いる湿潤剤として、蒸留水、アルコール、ブドウ糖液等の 18 種類を使用し、これらの検体について経日による VC 量を測定して適当する湿潤剤を検索した。またその安定性の問題について観察し、安定剤として 10% ブドウ糖にチオ尿素 0.2% 添加したものが最も優れていることを認めた。顆粒の乾燥温度は 40°~50°C で短時間内に乾燥させることが VC の安定性からいつでも必要条件であることを明らかにした。VC はまた粉末状態以外に注射剤等の水剤として広く用いられ、その安定度について、安定剤の検討、pH および保存温度等⁴⁾ についても実験を行った結果、1 ml 中 VC 1 mg 含有の試料を調製して安定剤として還元剤、キレート剤、防腐剤等を添加した場合、キレート剤 (EDTA) が最も優れ、次いで還元剤、防腐剤の順であり、VC 水溶液はこれらの薬物を添加して 10°C 以下の低温で保存すればかなり長時間安定であることを明らかにした。

以上の報告からも明らかなように、VC の安定性について主として薬物による化学的な影響について検討されたが、他に、特に VC の粉末状態あるいは他の薬物との配合によって起る吸湿乃至液化による VC の分解経過の理化学的な影響について検討することは VC の安定性、保存条件上極めて重要な問題であると考えられる。VC は室温に長く放置すると次第に黄変し、特に他の薬物と混和して保存する場合は、これら薬物の直接的な影響以外に湿度による水分の影響によって VC の分解が促進され易いものと考えられ、著者は VC と通常混和使用される薬物 15 種についてこれら薬物と VC との混合粉末を調製し、一定温度および湿度中に保存した場合における VC の安定性と湿度との関係について実験を行い、二三の興味ある知見を得たので報告する。

実験の部

(1) 試料の調製

VC に混和する薬物として通常 VC と配合され易い糖類 (乳糖、白糖、ブドウ糖)、澱粉、制酸剤 (酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム)、有機酸 (クエン酸、酒石酸)、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、メチオニン等の薬物を選択使用し

- 1) Barron, DeMeio *et al.*: J. Biol. Chem. **112**, 625 (1936).
- 2) 加藤, 杉浦: 本誌, **6**, 59 (1956).
- 3) 加藤, 杉浦: 同誌, **6**, 62 (1956).
- 4) 加藤, 杉浦, 山田: 同誌, **8**, 37 (1958).

た. VCと各種薬物との混合比は常通使用される割合 (2~20倍稀釈) とした. なお VC および各薬物は混和する前に硫酸デシケーター中に恒量になるまで乾燥した後, 乳鉢中に研和し, 均等に混和したものを使用した.

i) VCと薬物との混和比 (以下C : D と略す) が1 : 19 (20倍) の試料: 乳糖, 白糖, ブドウ糖, 澱粉, 炭酸カルシウム

ii) C : D が1 : 9 (10倍) の試料: 酸化マグネシウム, 炭酸マグネシウム, 合成ケイ酸アルミニウム, 乾燥水酸化アルミニウムゲル, 重炭酸ナトリウム.

iii) C : D が1 : 2 (3倍) の試料: クエン酸, 酒石酸, ニコチン酸アミド.

iv) C : D が1 : 1 (2倍) の試料: ニコチン酸, メチオニン.

(2) 吸湿度の測定法

Wink⁵⁾ および山本⁶⁾ の方法に従って測定した, すなわち各試料 500mg を直径 5 cm のシャーレ上に 2 mm の厚さに展延してこれを下記表の塩類飽和溶液 300ml を入れた直径 20cm のデシケーター中の液面より 3 cm 上に静置し密閉して恒温器 (22.8°C) 中に入れ, 各試料の24時間毎の吸湿度を測定すると同時にVCの残存率を10日間 にわたって測定した. 吸湿度は RH, VC の残存率を VC% で表わし, 各湿度条件を A, B, C で表わした.

(3) VCの定量法

VC の化学的定量法には a) iod 滴定法, b) indophenol 滴定法, c) dinitrophenylhydrazine 比色法, d) *o*-phenylenediamine 螢光法および e) 2-nitro-4-methoxyaniline 法(以下NMA 法と略す)が知られている. これらの定量法

のうち Schmall⁷⁾ 等の方法を改良した河内等⁸⁾ の dehydroascorbic acid と反応しない還元型 VC の定量法に従って測定した. 本反応の呈色反応機序は, 還元型 VC と 2-nitro-4-methoxybenzenediazonium との酸化還元反応の後, hydrazide を形成し, 酸化的付加反応によってフラン環が開環して2-mitro-4-methoxyphenylhydrazido-oxalyl-d-threonic acid lacton を形成し, 更にアルカリの存在で青色の disodium oxalate 誘導体を形成すると考えられている. 本定量法は呈色も安定であり, 微量の VC も定量可能で精度が高く, かつ混在物の影響も少なく, メタ重亜硫酸ナトリウム, ブドウ糖, チオ硫酸ナトリウム, チオ尿素および EDTA 等によって発色が妨害されないことを予め確認した.

付 号	塩類飽和溶液	湿度%(22.8°C)
A	NH ₄ ·H ₂ PO ₄	92.9
B	(NH ₄) ₂ SO ₄	80.1
C	CH ₃ COONa	74.8

i) 試薬の調製

a) NMA 試薬: 2-nitro-4-methoxyaniline (NMA) 400mg を氷酢酸 10ml に溶解した後10% HCl 10ml を加える.

d) 2% NaNO₂ 溶液. 用時調製する.

c) エチルアルコール

d) ジアゾ試薬: NMA 試薬 0.1ml に 2% NaNO₂ 溶液 0.1ml を加え, 混和後アルコール 15ml を加える. 用時調製する.

e) 抽出剤: メタリン酸 15g を水約 400ml に溶解後氷酢酸 40ml を加えて水にて全量 500ml とする.

5) Wink: Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **18**, 251 (1946).

6) 山本: 薬学雑誌, **78**, 205 (1958).

7) Schmall, M., Piffer, C. W., *et al*: Anal. Chem. **25**, 1486 (1953).

8) 河内, 笠原: 薬学雑誌, **74**, 443 (1954).

f) 10% NaOH 溶液

ii) 操作法

a) 検量線

VC 標準液 1ml を 50ml のメスフラスコにとり、ジアゾ試薬を加えて混和後 10% NaOH 2ml を加え、よく混和して 1 分間後その青色の呈色液に水を加えて全量を 50ml とする。この呈色液を液層 10mm のセルに入れて光電光度計により吸光度を測定した結果 Fig.1 に示すように 570m μ にピークを有する 吸収曲線をえた。従って 570m μ にて VC の各濃度の吸光度を測定した結果 Fig.2 に示す検量線をえた。

Fig. 1 Absorbtion Curve

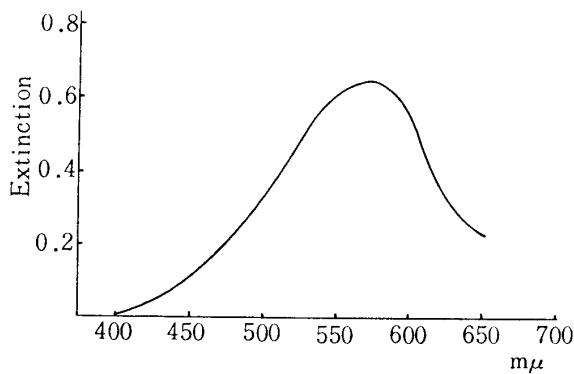
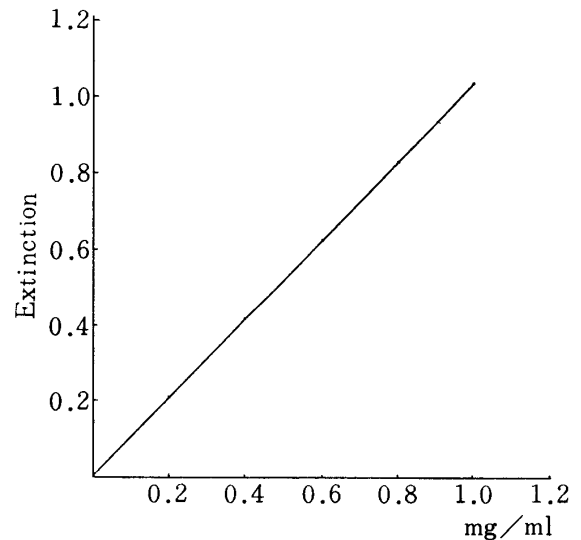


Fig.2 Analytical Curve (570m μ)



b) 検液の調製

前記の各試料を次の方法に従って VC 含有量 1 mg/ml に調製した。

(1 : 19) の試料 500mg + 抽出剤 → 全量 25ml

(1 : 9) の試料 500mg + 抽出剤 → 全量 50ml

(1 : 2) の試料 300mg + 抽出剤 → 全量 100ml

(1 : 1) の試料 500mg + 抽出剤 → 全量 250ml

c) 検液の定量

検液 1 ml を 50ml のメスフラスコにとり、検量線測定時と同様の操作に従って吸光度を求めて VC 量の定量を行った。

(4) 実験結果

上記各調製試料を 22.8°C の恒温中にて湿度 92.9%, 80.1%, 74.8% 中に保存したときの吸湿率 (RH%) 並びに VC 残存率 (VC%) を 24 時間毎に 10 日間連続測定した結果次に示す成績を得た。対照として VC のみを以上の各条件下に約 1 カ月放置した場合においても吸湿および分解を認めなかった。

a) VC—重炭酸ナトリウム

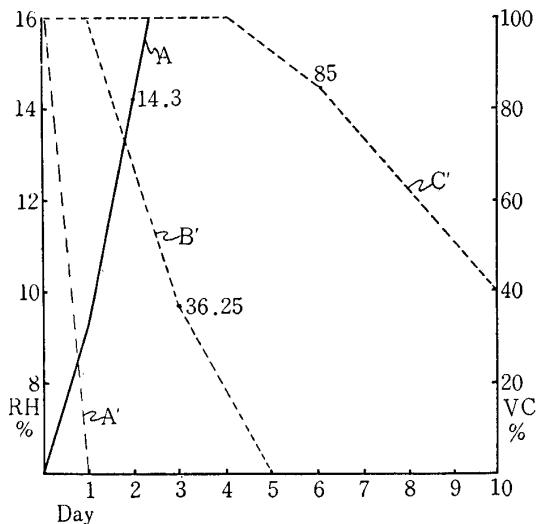
A においては RH は 1 日後 9.5%, 2 日後 14.3% となり、以後吸湿率に変動なく、VC% は 1 日後では 0% で極めて VC は不安定であることを認めた。B においては RH の増加を示さないが、5 日後には VC% は 0% を示した。同様に C においても RH の変化は全くないが、VC% は 6 日後で 85%, 10 日後で 40% と減少し、以上

の結果から重炭酸ナトリウムのようなアルカリ性薬物との混合は湿度の如何にかかわらず VC% を著しく低下する作用のあることを認めた。(Fig.3)

b) VC—澱粉

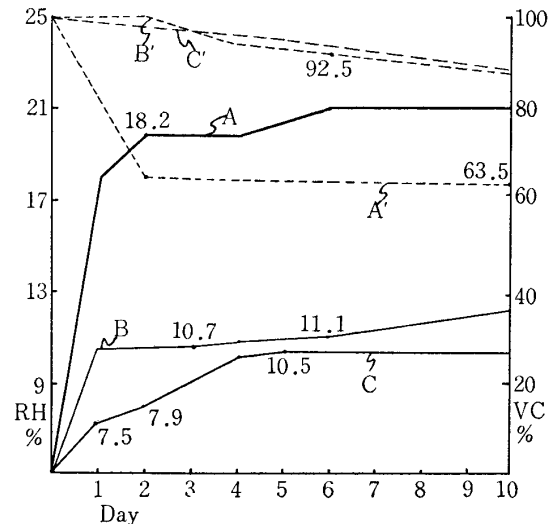
A においては6~10日後 RH は 21%, VC% は 2 日目には 65% で以後に著しい変化はなく, 10 日後には 63.5% を示した. B は 6 日後には RH 11.1%, VC% は 92.5%, C は RH 10.4%, VC% 96.3% で低湿度になるに従って VC% は高率を示し, 比較的安定であることを認めた。(Fig.4)

Fig. 3 VC-Sodium bicarbonate



註 A: 湿度92.9% }
 B: 湿度 80.1% } 中の吸湿率を表わす.
 C: 湿度 74.8% }
 A', B', C' は 各該当同湿度中のVC残存率を示す

Fig. 4 VC-Starch



c) VC—乳糖

調製7日後においては, Aの場合は RH 1.69%, VC% 87.5%, BおよびCにおいては RH は 0%, でVC量は両者共に変化は認められず, 極めて安定性を示した。(表参照)

d) VC—白糖

調製7日後においては, Aの場合吸湿が著しく RH 77.8%, VC% 42.5% を示し, Bにおいては RH 0.9%, VC% は 93.8%, Cにおいては全く吸湿性はなく VC 量に変化は認めず, 従って湿度が VC の安定度に大いに関係することを認めた。(Fig.5)

e) VC—ブドウ糖

調製5日後には, Aでは RH 16% となり, 試料は液化して VC% は 34.2% と低下し, Bでは RH 13.3%, VC% は 35% となり, Cでは RH は変化しないが10日後には 50% と VC% は低下し, ブドウ糖は還元性もあり, 合理的な安定剤であると考えられるが, VC% の低下からいって VC との混和は避けた方がよいと考えられる。(Fig.6)

f) VC—酸化マグネシウム

Aの場合においては吸湿は比較的少く, 4日後には RH 14.5%, VC% は 0% であった. 混和して2時間後に淡灰褐色となり, 黒紫色の斑点を生じた. この原因は酸化マグネシウム中の微量の鉄イオンの混在によるものと考えられる. Bにおいては, 5日後には RH は 12.1%, VC% は 25% と極めて速やかに VC が分解され, Cで

Fig. 5 VC-Sucrose

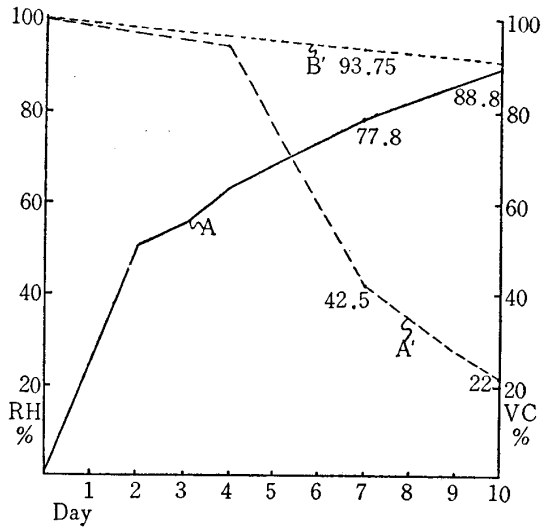
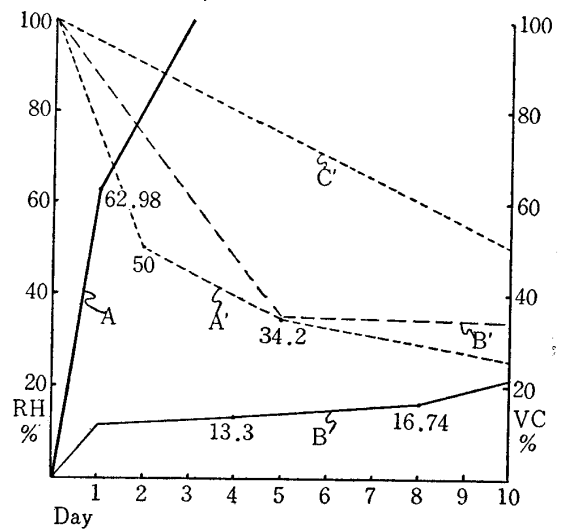


Fig. 6 VC-Glucose



は5日後には RH3.8%, VC%, 42.1% で一般に比較的吸湿性は少ないが, アルカリ性のため VC の分解が促進されることを認めた. (Fig. 7)

g) VC—炭酸マグネシウム

Aでは4日後 RH は9.6%, VC% は0%, Bでは3日後 RH1.92%, VC% は16.3%, Cでは同様にRHは1.9%, VC%は25.5%でRHの変動はゆるやかであるが, VCの分解は促進されることを認めた.

炭酸マグネシウムは防湿的作用があるので VC は安定であると考えられるが, それ自身微アルカリ性を有することおよび Mg イオンの触媒的酸化作用によって VC が不安定になるものと考えられる. (Fig. 8)

Fig. 7 VC-Magnesium oxide

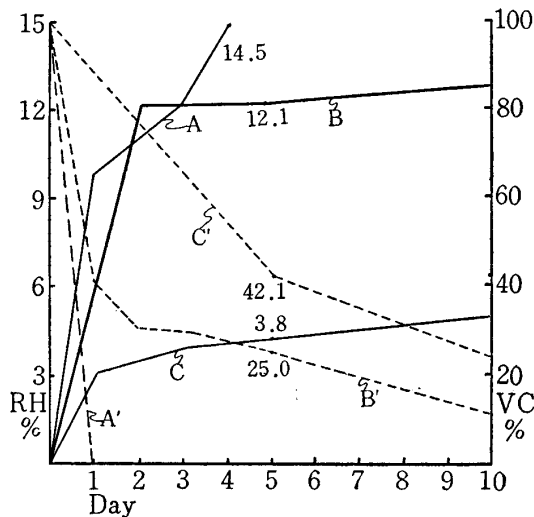
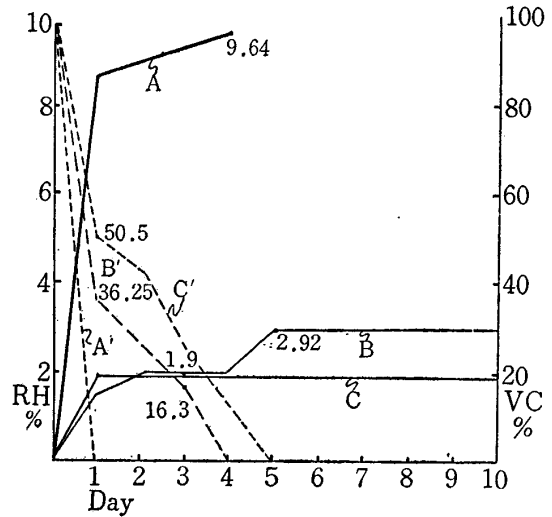


Fig. 8 VC-Magnesium carbonate



h) VC—炭酸カルシウム

Aでは3日後には RH3.5%, VC% は0%となり完全に分解され, Bにおいては4日後 RH1.92%, VC% は24.2%, CにおいてはRHに変動なく, 7日後には43.7%とVC%は低下した. 炭酸カルシウムは吸湿性が非常に弱い, Ca イオンのため VC の安定性は不良であると考えられ, 混和後淡黄色に漸次着色することを認めた. (Fig. 9)

i) VC—合成ケイ酸アルミニウム

調製3日後における各湿度器中の変化は、AではRH24.2%、VC%は40.2%、Bではそれぞれ12.4%、51.3%、Cでは7.7%、67.5%で4日後はAおよびBではVC%は0%を示した。以上のようにVCの残存率が低いのはケイ酸アルミニウムにVCが吸着されるものと考えられる (Fig.10)

Fig. 9 VC-Calcium carbonate

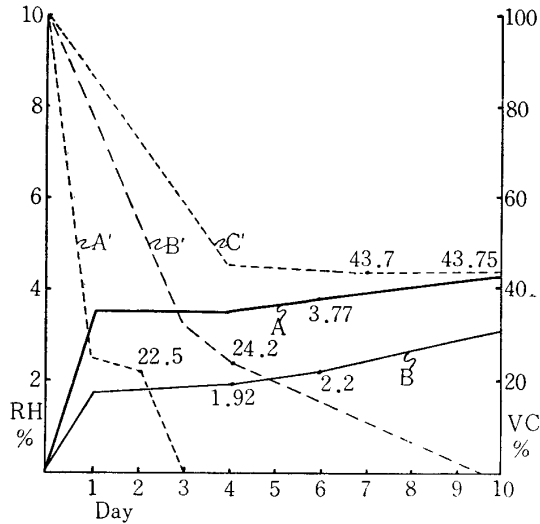
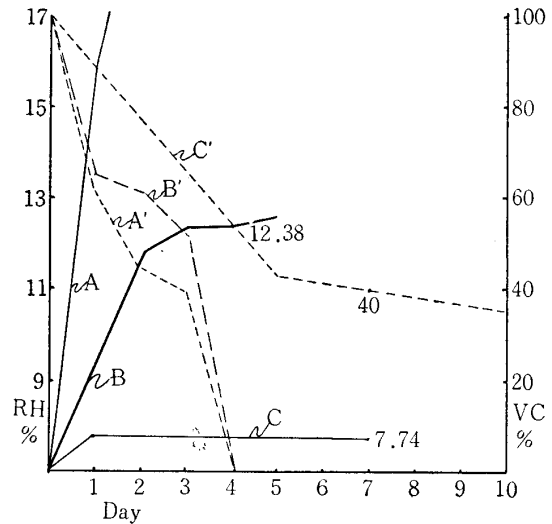


Fig. 10 VC-Synthetic aluminium silicate



j) VC—乾燥水酸化アルミニウムゲル

調製9日後におけるRHおよびVC%はそれぞれAでは7.9%、25%、Bでは1.3%、47.5%、Cでは0%、50%であり i) に比較してRHは減少しているが、VCの安定度は不良で、これは同様にVCが吸着されるものと推察される。(Fig.11)

k) VC—クエン酸

Aにおいては調製4日後でRHは94.4%、8日後では124.4%となり混合粉末は泥状に変化し、そのときのVC%はそれぞれ60%および57.5%であった。Bの場合にはRHは5日後で22.5%、8日後で34.5%でVC%は84%、75%で、湿潤乃至は泥状の状態になったにもかかわらずVCは比較的安定であった。Cの場合には4日後でRHは2%、8日後で3.3%、VC%はそれぞれ100%で、低湿度の状態ではVCは極めて安定性の高いことを認めた。(Fig.12)

Fig. 11 VC-Dried aluminium hydroxide gel

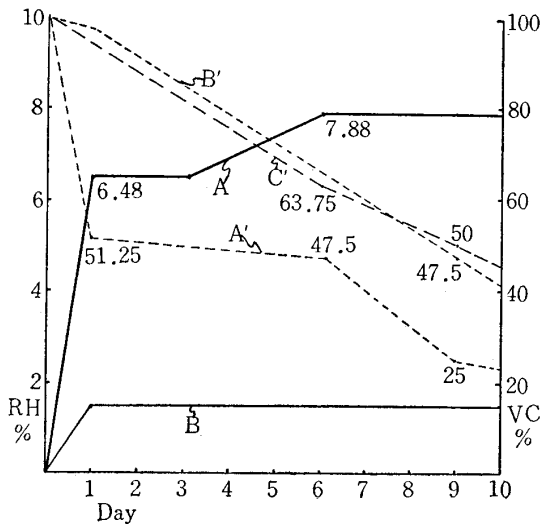
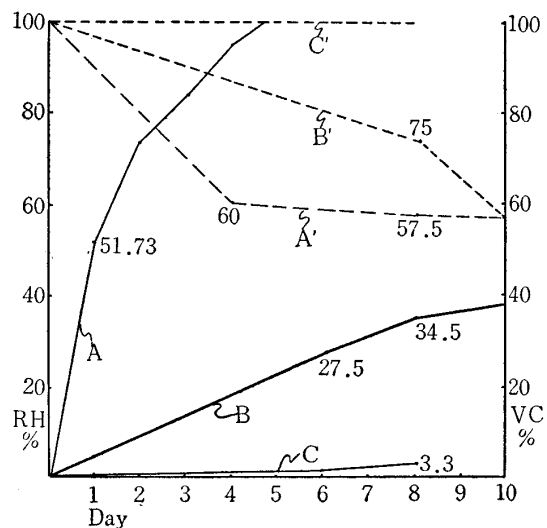


Fig. 12 VC-Citric acid



l) VC—酒石酸

調製7日後のRHおよびVC%は、Aの場合156%および81%でクエン酸と同様泥状となり、Bでは56.7%、90%、Cでは2.1%、27%を示し、低湿度に保存すれば試料は液化することなくクエン酸と同様VCは極めて安定であることを認めた。(Fig.13)

m) VC—ニコチン酸

Aの場合も吸湿性は全くなく、2日後より試料は淡黄色となり、7日後のVC%は78.8%であった。Bの場合、3日後より同様淡黄色に着色し、7日後のVC%は100%で全く安定であり、CではRHに変化なく、VC%は同様に100%で着色せず極めて安定性を有することを認めた。(表参照)

n) VC—ニコチン酸アミド

調製7日後の各RHおよびVC%はAにおいては25.5%、70%で、Bでは21.1%、95%、Cでは6日後で4.1%、100%を示し、前記ニコチン酸とともに低湿度の状態ではVCは比較的安定であった。(Fig.14)

o) VC—メチオニン

各湿度中でも吸湿せず、7日後においてAではVC%は84%、Bでは86.5%、Cでは100%であった。

このようにメチオニンは高湿度中でも可成り安定であるので、乳糖に次ぐ良好な配合薬物と考えられる。

(表参照)

〔表〕各種薬物配合時の各湿度中における吸湿率とVC残存率の関係

Substances	A %	VC %	B %	VC %	C %	VC %	CRH % 37°C
Sodium bicarbonate	0(2)	0 (2)	0 (5)	0 (5)	0 (6)	85.0(6)	—
Lactose	1.7(7)	87.5(7)	0 (7)	100(7)	0 (7)	100 (7)	97
Starch	21.0(6)	63.8(6)	11.1(6)	92.5(6)	10.4(5)	96.2(5)	—
Sucrose	77.8(7)	42.5(7)	0.9(7)	93.8(7)	0 (7)	100 (7)	84
Glucose	* 170.0(8)	29.0(8)	16.7(6)	33.5(6)	0 (7)	65.0(7)	82
Magnesium oxide	△ 14.5(4)	0 (4)	12.1(5)	25.0(5)	3.8(5)	42.1(5)	—
Magnesium carbonate	9.6(4)	0 (4)	3.0(6)	0 (6)	1.9(4)	0 (4)	—
Calcium carbonate	△ 3.5(3)	0 (3)	2.2(6)	15.1(6)	0 (7)	43.7(7)	—
Synthetic aluminium silicate	24.2(4)	0 (4)	12.4(4)	0 (4)	7.7(7)	40.0(7)	—
Dried aluminium hydroxide gel	7.9(6)	47.5(6)	1.3(9)	47.5(9)	0 (9)	50.0(9)	—
Citric acid	* 124.4(8)	57.5(8)	* 34.5(8)	75.0(8)	3.3(8)	100. (8)	69.4
Tartaric acid	* 164.9(8)	78.0(8)	56.7(7)	90.0(7)	2.1(7)	97.0(7)	74
Nicotinic acid	△ 0 (7)	78.8(7)	0 (7)	100(7)	0 (7)	100 (7)	—
Nicotinamide	27.5(8)	70.0(8)	25.1(8)	93.0(8)	4.1(6)	100 (6)	92.8
Methionin	0 (7)	84.0(7)	0 (7)	86.5(7)	0 (7)	100 (7)	—
VC	0 (7)	100 (7)	0 (7)	100 (7)	0 (7)	100 (7)	96

註 () 内の数字は経過日数

* 印は液化

△印は着色

CRH は各薬物の臨界湿度

Fig. 13 VC-Tartaric acid

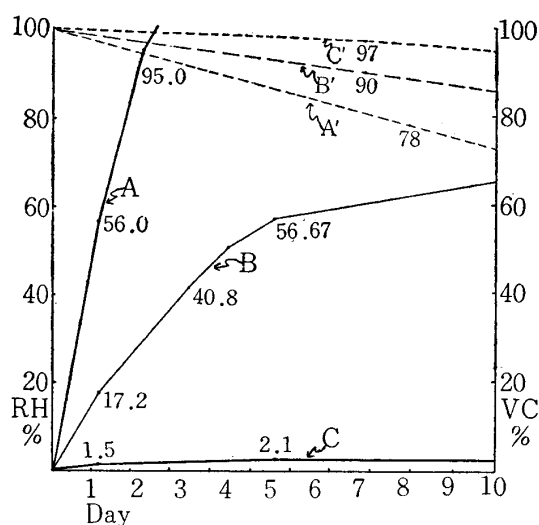
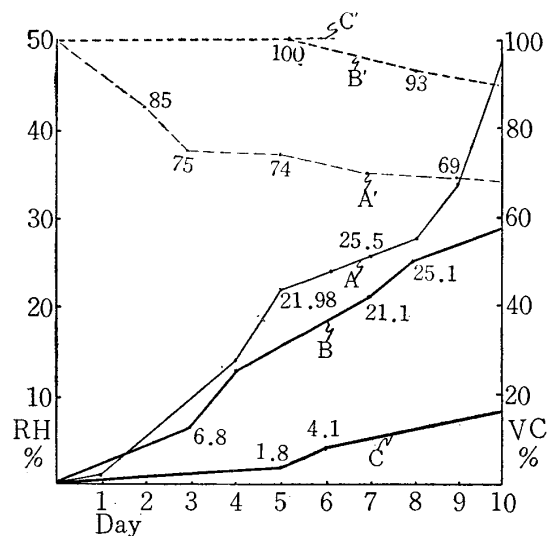


Fig. 14 VC-Nicotinamide



考按ならびに総括

粉末薬剤の安定度に影響を与える因子として水分以外に温度、湿度、薬品の純度、重金属等の混在物質の要素があり、著者は先に温度、pH の関係について明らかにし、VC の水溶液は pH 5.0~6.0 において特に安定であり、pH 4.0 以下あるいは pH 7.0 以上では急激に分解され、保存温度 10°C 以下では安定性を保つことを認めた。VC が空気中の酸素により酸化されるが、その酸化を促進する微量元素として Cu イオンが著明な作用を有し、キレート剤 EDTA の添加により金属の酸化促進触媒作用を抑制することを明らかにした。Berganolo⁹⁾ は VC に対する重金属イオンの影響を検討し、Cu>Mg>Mn>Si>Ni>Te>Fe の順に酸化促進作用が強いことを報告しているが、著者は総合ビタミン剤等に広く配合され、生体微量元素として知られる金属イオンの影響について観察し、Cu>Co>Mn>Zn>Fe の順に促進作用のあることを認めた。特に Cu イオンは極めて低濃度（1L中約50r）においても酸化作用を発揮する作用のあることから、Cu 塩の配合については特に注意する必要があると考えられる。また VC の水溶液は空気中の酸素により粉末結晶状態よりもすみやかに分解されるが、直接的にはメタ重亜硫酸ナトリウム、メタリン酸、チオ尿素等の還元剤、間接的には防腐剤の添加も VC の安定化には有効であることは前報でのべたとおりである。以上の諸問題は薬物の理化学的な安定性を保つ意味からいっても重要なことである。VC は化学構造上からも明らかなように他の一般の薬物と異なり非常に酸化され易く、その安定度については VC に対する酸化抑制の問題が重要である。一方、VC は結晶として存在する場合、特に乾燥状態で非常に安定であるとされているが、VC の安定度に及ぼす保存湿度と吸湿度との関係についての基礎的研究の報告は極めて少ない。従って著者はまず一定条件の温度下において薬物の保存湿度の影響を観察するため、VC と日常よく配合され広く用いられている 15種の薬物を稀釈剤として VC と配合した場合の VC の安定度と吸湿度との関係を経目的に観察した結果、恒温（22.8°C）における保存湿度 92.9% の場合はブドウ>酒石酸>クエン酸>白糖>ニコチン酸アミド>合成ケイ酸アルミニウム>澱粉>酸化マグネシウム>炭酸マグネシウム>乾燥水酸化アルミニウムゲル>炭酸カルシウム>乳糖>ニコチン酸=メチオニン=重炭酸ナトリウムの順に吸湿性が高く、これに対して VC 残存率は乳糖>メチオニン>ニコチン酸>酒石酸>ニコチン酸アミド>澱

9) Berganolo: Ann. Chim. Applicata, 31, 250 (1941).

粉>クエン酸>乾燥水酸化アルミニウムゲル>白糖>ブドウ糖>炭酸カルシウム＝炭酸マグネシウム＝酸化マグネシウム＝合成ケイ酸アルミニウム＝重炭酸ナトリウムの順でVCの安定度からいって、比較的高湿度状態の場合には吸湿性の低い乳糖，メチオニン，ニコチン酸の配合は好ましいことであり，一般に有機酸はVCの安定剤として知られているのでVCの残存率も比較的高いが，実際に混和し，稀釈剤として用いる場合には著しく引湿して湿潤液化し，粉末状態として保存できないのが欠点であるように思われる．また保存湿度80.1%の中程度の湿度状態の場合には，酒石酸>クエン酸>ニコチン酸アミド>ブドウ糖>合成ケイ酸アルミニウム>酸化マグネシウム>澱粉>炭酸マグネシウム>炭酸カルシウム>乾燥水酸化アルミニウムゲル>白糖>重炭酸ナトリウム＝乳糖＝ニコチン酸＝メチオニンの順に吸湿率が高く，VC残存率は乳糖>ニコチン酸>白糖>ニコチン酸アミド>澱粉>酒石酸>メチオニン>クエン酸>乾燥水酸化アルミニウムゲル>ブドウ糖>酸化マグネシウム>炭酸カルシウム>合成ケイ酸アルミニウム＝重炭酸ナトリウム＝炭酸マグネシウムの順で乳糖，ニコチン酸，白糖は吸湿率が低く，VCの安定度が良好であることを認めた．保存湿度74.8%の普通湿度の状態における吸湿率は澱粉>合成ケイ酸アルミニウム>ニコチン酸アミド>酸化マグネシウム>クエン酸>酒石酸>炭酸マグネシウム>ニコチン酸＝ニコチン酸アミド＝乾燥水酸化アルミニウムゲル＝メチオニン＝ブドウ糖＝白糖＝乳糖の順に高く，VCの残存率は乳糖>ニコチン酸>白糖>メチオニン>ニコチン酸アミド>クエン酸>酒石酸>澱粉>重炭酸ナトリウム>ブドウ糖>乾燥水酸化アルミニウムゲル>炭酸カルシウム>酸化マグネシウム>合成ケイ酸アルミニウム>炭酸マグネシウムの順である．以上の結果より乳糖，白糖，メチオニン，ニコチン酸，ニコチン酸アミド等と混和した場合，湿潤が起らず，VCの分解も極めて少く，優れた配合薬物として用いることができるものと考えられる．

以上各試料についてえられた結果から，アルカリ性薬品である重炭酸ナトリウム，酸化マグネシウムおよび炭酸マグネシウム，有機酸であるクエン酸，酒石酸，ならびに吸着作用のある合成ケイ酸アルミニウム，乾燥水酸化アルミニウムゲル等は例外として，吸湿による水分のVC分解に及ぼす影響が明らかに認められる．従って各試料の吸湿率も各薬物固有の臨界湿度（以下CRHと略す）に関係があることはいうまでもないが，CRHの高い薬物を混和した場合には吸湿率が低い，すなわち保存する場合，CRHより高い湿度中におくことを極力避ければVCは比較的安定であることが確認できる．かように個々の薬物のCRHからも保存湿度と安定度との関係に対して，CRHに相当する湿度に保存した場合の安定度は低く，これより多少低い湿度に保存した場合の安定度は水分を吸着する性質のある稀釈剤を用いた二，三のものを除いて一般に著明にその安定性が向上するものと考えられる．以上の観点からVCと他の薬物との混和物の場合のCRHはElderの所謂「混和物のCRHは¹⁰⁾個々の薬物とのCRHの積に等しい」という仮則から概算でき，VCはそれ自体のCRH(96%)よりかなり低湿度においても混和物の吸湿によって分解することから，その保存上，配合薬物の種類および保存状態について特に注意を払うことが肝要であると考えられる．

結 語

ビタミンCと通常混和使用される薬物15種について薬物とVCとの混合試料を調製し，一定の温度および湿度中に保存した場合におけるビタミンCの安定性と吸湿度との関係について観察して次の結果をえた．

- 1) ビタミンCと他の薬物と混和した場合は湿度の変化は，ビタミンCの安定性に密接な関係を有し，アルカ

10) Elder, L. W.: Modern Packaging **23**, 138 (1949).

り性薬物（重炭酸ナトリウム）と混和した場合、高湿においては極めて速やかにビタミンCは減少し、一方、酸性薬物すなわち有機酸（クエン酸、酒石酸）は吸湿性が著しく高いが、ビタミンCは比較的安定である。これらの事実は薬物の液性とその安定性に対して重要な影響を及ぼしていることを示す。

2) 防湿性薬物（乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム）の配合は他の薬物に比較して吸湿度は著しく低いが、ビタミンCの減少は著明である。この現象は吸湿度とビタミンCの分解の関係についての例外であり、これは、これらの薬物がビタミンCを吸着するために起因するものと推察される。

3) 混和薬物の保存湿度とビタミンCの安定度との関係については個々の薬物の臨界湿度（CRH, critical relative humidity）が重要な意味を有する。各薬物のCRHに相当する湿度またはそれ以上の湿度に保存した場合はビタミンCの安定度は低く、これより低い湿度に保存した場合には、二、三の例外を除いて通常安定度は高まる傾向がある。

4) ビタミンC（CRH=96%）と個々のCRHが高い薬物、例えば乳糖（CRH=97%）との混和物では吸湿度は極めて低く、ビタミンCの安定度は高いが、反対にCRHが低い薬物との混和の場合には、一般に吸湿性が強く、したがってVCの分解は促進される傾向が認められる。

5) 水に不溶性の薬物（炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル）または澱粉のような高分子のものと混和した場合はその吸湿率とビタミンCの分解との間には一定した関係は認められないが、これらの薬物のうち澱粉は比較的吸湿率が高いが、VCは安定していて残存率も高い。しかし、他の不溶性薬物では吸湿率はいずれも低いが、ビタミンCの残存率は極めて低いか、または殆んど消失する。これらの事実は澱粉においては化学的に不活性なものであること、および不溶性薬物の場合には、各薬物の吸着作用の強弱の差異によってVCの残存率に影響を与えるものと考察される。

終りに臨み本研究に当り終始御激励と御指導を賜った本学学長宮道悦男先生に深甚の謝意を表します。

竹中英雄, 伊藤 元: 可溶化薬剤に関する研究 (第3報)*

可溶化アスピリンについて

Hideo Takenaka and Hajime Ito: Studies on Solubilized Drugs III

On the Solubilized Aspirin

We experimented the solubilization of aspirin by Tween 80 and the stability of solubilized aspirin, especially, the relationship between the stability of aspirin and concentration of the surfactant.

In this experiments, we found that the absorbance of salicylic acid-ferric-complex decreased with increasing the concentration of the surfactant. These phenomena show that a part of the free salicylic acid is embedded in the micelle of the surfactant and the contact with salicylic acid and the reagent is prevented, and then the color reaction is disturbed.

The higher concentration of Tween 80 was, the more stable aspirin was. This result suggests that the hydrolysis of aspirin is restrained by the same reason.

(Received September 10, 1961)

アスピリン (Asp.) が医薬品として使用されるようになってから既に60余年を経たが、現在もなお解熱鎮痛

*第1報: 本誌 8, 43(1958) 第2報: 日本薬学会東海支部例会 (1960年12月10日) にて発表。