

リ性薬物（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。

剤としての利用は広く, 調剤用はもちろんのこと製剤用にもかなり汎用されている。

一方, Asp. は配合変化が多く, その調剤, 製剤には十分な考慮が必要とされており, また, 不安定な物質であって, その加水分解は比較的容易に進行する。そして数多の Asp. に関する研究報告の中でその安定性についてのものも多く見られる。^{1)~5)}

散剤中の Asp. の分解は温度, 湿度などに大きく影響される。⁶⁾ 他方, Asp. を水剤とするためには, これが水に難溶性であるため適当な溶解補助剤が必要とされ, この目的にクエン酸ナトリウム, 乳酸ナトリウムなど有機酸の塩類が用いられている。しかし, これらの塩類によって水溶化した Asp. は安定性が低く, 例えば Asp. 0.15 mg/ml, クエン酸ナトリウム 0.3 mg/ml の水溶液中では約 15 日後にその殆んどが分解する。この結果は, Asp. の分解度が pH にかかなり大きく影響され, 特にアルカリ性ではその分解速度が大きくなること⁷⁾によって理解できる。

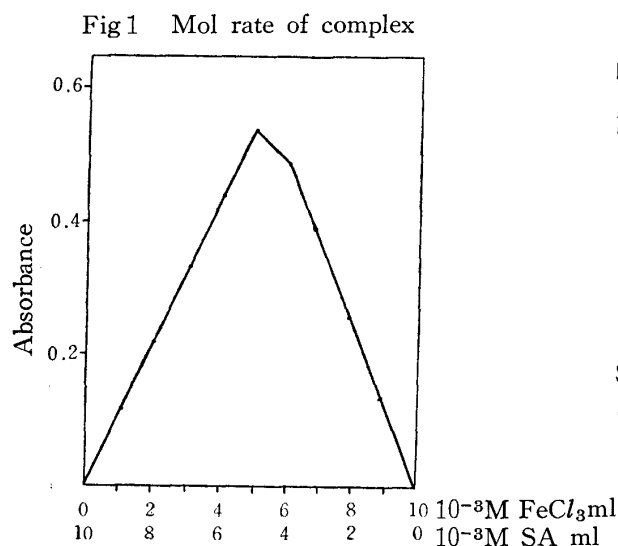
そこで著者らは脂溶性物質の可溶化剤として繁用されるようになってきた非イオン性界面活性剤の中の Tween 80 を用い, これを Asp. の水溶化剤とすればその安定性が増大するのではないかと考え, 特に, Tween 80 の濃度と Asp. の安定度の関係を検討した。

実 験 の 部

Asp. の定量には比色法を採用し, 加水分解により生成したサリチル酸 (SA) を塩化第二鉄により呈色せしめ, その赤紫色を日立 FPW-III 光電光度計 (filter no. 53) によって測定し, その吸光度より Asp. 量を求めた。

1) SA と 塩化第二鉄の結合モル比

SA および塩化第二鉄の 10^{-3} M 溶液を調製して Fig. 1 に示すように混合し, 各混合溶液の吸光度を測定したと



ころ SA1 : 塩化第二鉄 1 の割合の混合溶液において吸光度は最大を示し, この比率で反応することを確認した。⁸⁾

1) pH と吸光度

SAの100mcg/mlを含有する0.2M酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液10mlに塩化第二鉄溶液(1175mcg/ml)1mlを加え, 3.6より5.6までのpH範囲におけるSA-Fe⁺⁺⁺錯塩の吸光度を測定したところ, Fig. 2の如く pH3.8において吸光度は最大を示した。

- 1) M. Coplans: Ger. 806, 993 (1951); Chem. Abst. **45**, 9226i (1951).
- 2) L. J. Edwards: J. Chem. Soc. **1952**, 4114.
- 3) 宮本, 土屋, 宮本: 共立薬大年報 **1**, 26 (1955).
- 4) 山本, 高橋: 薬剤部長会年報 **13**, 60 (1954).
- 5) G. Levy, R. D. Johnes: J. Am. Pharm. Assoc. (Prac. Ed.) **19**, 546 (1958).
- 6) 山本, 高橋: 塩野義研究所年報 **3**, 306 (1953).
- 7) L. J. Edwards: Trans. Farad. Soc. **46**, 723 (1950); *ibid.* **48**, 696 (1952).
- 8) Shibata, Noguchi: Bull. C. S. J. **26**, 197 (1953).

Fig 2 Relationship between pH and absorbance

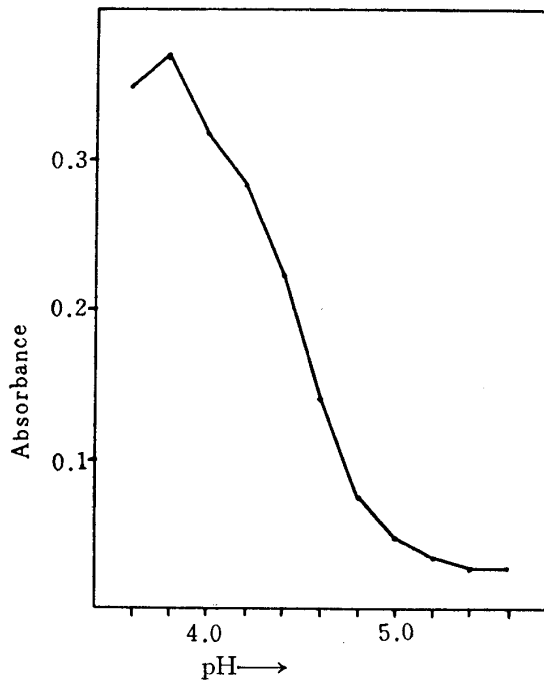
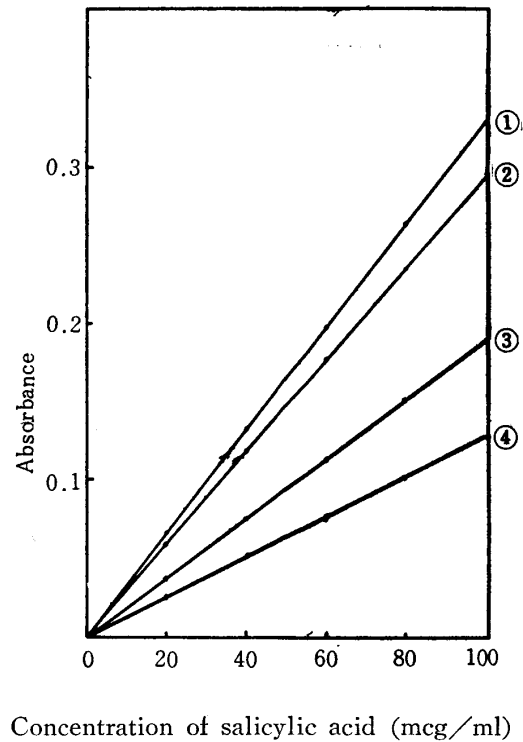


Fig 3 Calibration curve of salicylic acid

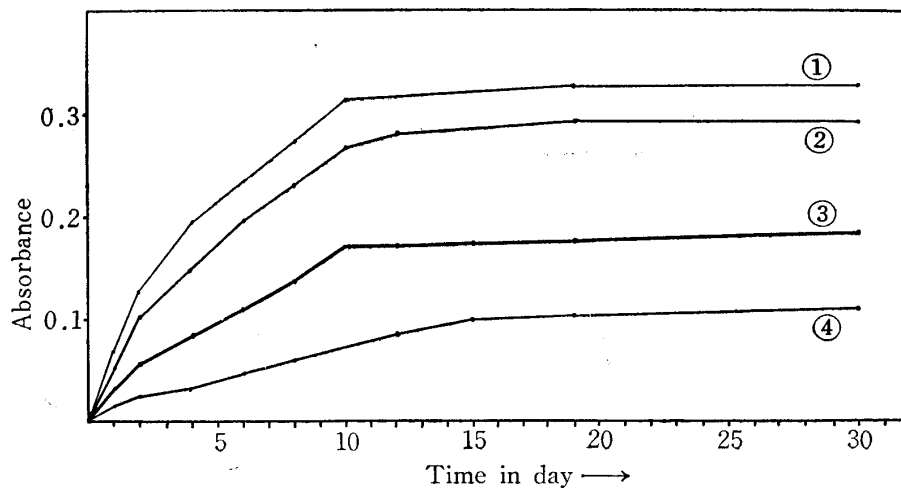


3) SA の検量線

pH 3.8 の 3 w/v% Tween 80 溶液に SA を 100mcg/ml の割合に溶かし、この溶液の 10ml に塩化第二鉄溶液 1 ml を加えてよく混合し、発色後 15 分以内にその吸光度を測定し、Fig. 3 の①を得た。以下 Tween 80 の濃度 5%, 10%, 20% の溶液についてそれぞれ Fig. 3 の②,③,④を得たが、Tween 80 の濃度の増加に伴って吸光度が減少することを知った。

なお、塩化第二鉄の稀薄溶液は不安定で室温においても容易に水酸化第二鉄を生成し、その黄色が茶色に変じてくること、およびそれ自体が吸湿性著るしく試薬の調製がかなり面倒なことを考慮し、この実験では濃厚な塩化第二鉄溶液 (0.5875g/ml) を予製し、使用時に適宜稀釈して用いた。

Fig 4 Absorbance of sample at several intervals



4) Asp. の安定性

a) 検液の調製

Asp. 65mg を精秤し, これを Tween 80 15g に溶解したのち前述の緩衝液を加え, pH 3.8 に調節しながら全量を 500ml とする. 同様に Tween 80 の濃度を 5%, 10%, 20% として調製した検液を 30°C の恒温水槽中に静置する.

b) 安定度の測定

検液の 10ml を経時的に量取し, これに前記の塩化第二鉄溶液 1ml を加えて発色後 15 分以内にその吸光度を測定して Fig. 4 を得た. この図で①, ②, ③および④はそれぞれ Tween 80 の濃度が 3%, 5%, 10% および 20% の検液であることを示す.

この結果と前に作成した検量線より Asp. の残存率を求め, これを Fig. 5 に図示した.

Fig 5 Remaining rate of aspirin at several intervals

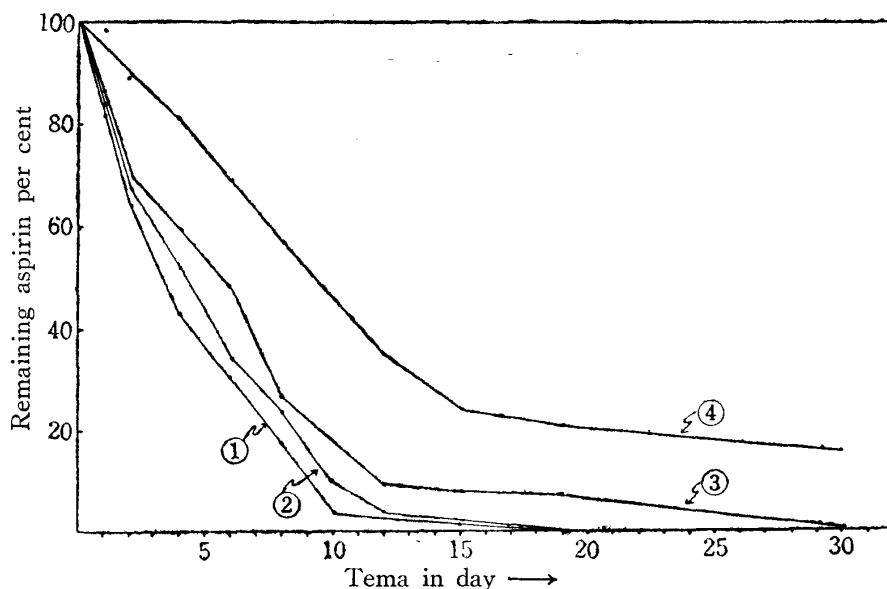
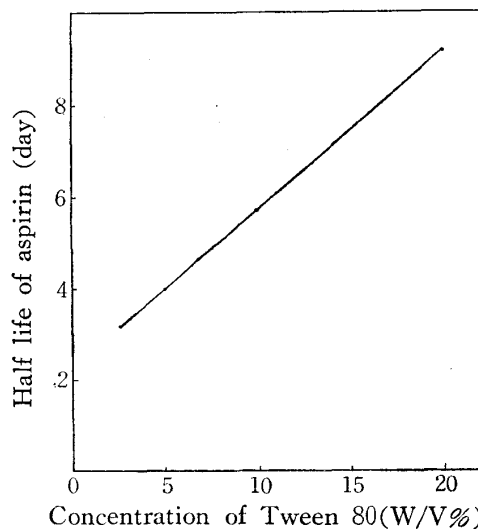


Fig. 6 にこれらの実験結果から得た Asp. の half life と Tween 80 の濃度との関係を示したが, Tween 80 の濃度が増加するに従って Asp. の安定度は大きくなった.

Fig 6 Relationship between the half life of aspirin and concentration of Tween 80



考 察

検量線の作成においては Tween 80 の濃度の増加に伴って SA-Fe⁺⁺⁺ 錯塩の吸光度の減少がみられたが, これは Tween 80 の濃度の増加, ひいてはミセルが増大するためにミセル中への SA の溶解率が多くなり, そのために塩化第二鉄との呈色反応が妨害された結果と考えられる. また, Asp. の安定度は Tween 80 の濃度が増加するに従って大きくなったが, これも前記と同様な理由によりその加水分解反応が阻害されたためと考えられる.

したがって, Tween 類による難溶性薬物の可溶化は, 矯味

の点さえ考慮すれば薬物の安定性においても有利な手段であると考えられる。

本実験にあたり御鞭撻賜った学長宮道悦男博士に謹謝し、また御協力いただいた千田邦美嬢に深謝する。

竹中英雄, 伊藤 元, 中原慶子: ハチミツ中の *l*-アスコルビン酸の安定性について

Hideo Takenaka, Hajime Ito and Keko Nakahara,

On the Stability of *l*-Ascorbic Acid in Honey

In this study, the effects of honey to the stability of *l*-ascorbic acid were investigated and the honey which has been gathered from *Astragalus sinicus* L. and has been used in this study contains 15 per cent of water.

The sample was yellowish clear solution that consists of honey (97 g), *l*-ascorbic acid (3 g) and distilled water (10 ml). And as its control, aqueous solution that contained the acid of the same concentration was used.

These solutions were preserved for 50 days at 30°C, and the quantity of *l*-ascorbic acid was determined at several intervals by iodometry.

While *l*-ascorbic acid in honey was little decomposed after having been kept for 50 days, the acid in control remained only 15 per cent of original amounts at the same conditions.

From these results, it was found that honey is a very excellent liquid filler to *l*-ascorbic acid.

(Received September 10, 1961)

ハチミツの起源は古く、現在でも食用あるいは製菓用にかかなりの需要がみられる。しかし、最近、ハチミツはローヤルゼリーが喧伝されているためか、にわかに脚光を浴びてきたかの感がある。ハチミツの主成分は転化糖、シヨ糖などの炭水化物であるが、この他に少量の蛋白質、色素、芳香物質、有機酸、無機塩類、花粉などを含有する¹⁾。これらのうちで無機塩類は鉄、銅、マンガンなどでハチミツはこれらによる造血作用を有している²⁾。さらに微量成分として B₁、B₁₂、E³⁾、ニコチン酸、パントテン酸⁴⁾、ビオチンなどのビタミン類も含まれているから、ハチミツは栄養的にも非常に優れており、単なる甘味剤としてよりもむしろ滋養剤として賞用されている。ハチミツについては多数の研究⁶⁾⁷⁾等があるが、一方、*l*-アスコルビン酸 (V.C) に関する報告⁸⁾⁹⁾等も少ない。V.C の安定性について、アルカリ性溶液ではそれが小さくなり、また銅、鉄など重金属イオンの存在も安定性を減少させる¹¹⁾といわれる。また、d-glucose, d-fructose, sucrose などの糖類が V.C を安定化すること¹²⁾¹³⁾も知られている。

1) “JPVI 注解” 687 (1958). (南江堂)

2) 高木: 日小児 **55**, 223 (1951), *ibid.* **55**, 379 (1951).

3) 桑原: 日新医 **29**, 1461 (1940).

4) 渡辺, 後藤: 薬誌 **73**, 419 (1953), *ibid.* **74**, 30 (1954).

5) 後藤: 薬誌 **76**, 420 (1956).

6) 渡辺: 薬誌 **75**, 83 (1955).

7) G. R. Wykes: *Biochem. J.* **53**, 294 (1953).

8) Lyman, Schultze *et al.*: *J. Biol. Chem.* **118**, 757 (1937).

9) 神谷, 中林: ビタミン **13**, 384 (1957).

10) Barron *et al.*: *J. Biol. Chem.* **112**, 625 (1936).

11) Weissberger: *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1934 (1943): *ibid.* **66**, 700 (1944).

12) 中村, 逸見: 農化 **19**, 603 (1943), 細井: *ibid.* **20**, 9 (1944), 稲垣: *ibid.* **20**, 263 (1944).

13) F. J. Bandelin, J. V. Tushhoff: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* **44**, 241 (1955)