

加藤好夫, 杉浦 衛: ビタミン C の安定性の研究 (第2報)
ビタミン C の顆粒について¹⁾

Yoshio Katō and Mamoru Sugiura : Studies on the Stability of Vitamin C. II.
On the Granules Containing Vitamin C.

J. P. VI ビタミンC錠は標示量の 95~120% のビタミンC (以下, VCとする) を含有せねばならないが市販のVC錠中には検定してみるとVC含量が可成り不足しているVC錠もある。このようなVC不足の原因は最初には標示量以上にVCが含有されてあつたものが、顆粒化、乾燥、製錠及び貯蔵等の過程中的の何れかの時期に次第に分解をうけるためであろう。

就中VCに限らず何れの薬品でも製錠過程中的の重要な工程は顆粒調製である。ましてVCのように湿気の存在で不安定なものは顆粒調製時に湿潤剤或は結合剤の使用及び顆粒乾燥操作等が適切を欠くと既に顆粒時にVCが多少分解れさせてVC含量不足の錠剤ができる一つの原因となる。

例えばVCを含む顆粒を調製するのに湿潤剤として水のみを用いて顆粒化を行いその乾燥も室温で且つ長時間乾燥させる。更に調製できた顆粒を生産の都合で長らくそのまま室温に放置したものを後日製錠に移すというような例を見ることがある。このような操作方法等も生産コストや施設の不備等の理由でやむを得ないこともあるであろうが製剤技術的には反省すべきことである。

そこでかような例の顆粒調製法ではVCの分解はまぬがれ得ないであろうが果して顆粒時にどの程度VCが分解されるものであるか、それは湿潤剤、結合剤の種類、乾燥及び貯法条件の相異によつて分解の程度が異なるものであろうから異なる条件の各顆粒検体を調製してVC含有量を定量して見る必要がある。

さてVCの賦形剤としては乳糖を用いVC50mg in 1g のVC散を調製しこれを顆粒化する際の湿潤剤として、水、アルコール、単シロップ、CMC液、アルギン酸ナトリウム液、ブドウ糖液、アラビアゴム漿、トラガント漿、デンプン液を選挙して常法により顆粒を調製し、これらを各々室温乾燥(14°~15°C)と低温乾燥(40~50°C)の二種類に分けて乾燥したものを検体として各々の経日によるVCの含有量の変化を光電比色計で比色定量した。

その結果10%ブドウ糖液を使用したものは、17日経過後で室温、低温乾燥共に0.6%のVC分解をしているのみで良好なる湿潤剤であつた。更に安定剤として5%メタ磷酸液、10%ブドウ糖液に重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム及びチオ尿素等を0.2%宛添加して同様にVC量を比色定量してみると5%メタ磷酸は安定効果を認めるが他は特に見るべき効果を示さなかつた。

本研究に当り種々実験の激励と便宜を与えられた宮道学長に謹謝する。尚研究に協力された本学学生杉田尚君に謝意を表する。

実 験 の 部

I 検体の調製

(1) VCの含有量

1) 第八回日本薬学大会概要発表(昭30.4.10)

精秤したVC 0.5 gに賦形剤として乳糖 9.5 gを混じ篩及び乳鉢を用いて全質均等とした VC 散とする。本品 1 gはVC 50 mgを含有する。

(2) 顆粒調製

前記VC散10 gに下記の各種湿潤剤を必要量加えて湿潤させて四号篩を用いて常法のように顆粒とする。

1) 蒸留水	2.0cc	2) 局方アルコール	2.6cc
3) 50%アルコール	2.2cc	4) アルコール+シロップ (1:1)	2.2cc
5) 1%CMC液	2.0cc	6) 2%CMC液	2.0cc
7) 10%ブドウ糖液	1.8cc	8) 20%ブドウ糖液	1.8cc
9) 1%澱粉液	1.8cc	10) 1%アルギン酸ナトリウム液	1.8cc
11) 1%トラガント漿	1.8cc	12) 5%アラビアゴム漿	1.8cc
13) 5%メタ 磷酸液	1.5cc	14) キョウニン水	1.5cc
17) 10%ブドウ糖液+チオ硫酸ナトリウム0.2%	1.5cc		
16) 10%ブドウ糖液+重亜硫酸ナトリウム0.2%	1.5cc		
17) 10%ブドウ糖液+チオ尿素0.2%	1.5cc		
18) VC結晶0.5 g + 乾燥酵母4.5 g + 乳糖5.0 + 10%ブドウ糖液	1.5cc		

(註) 1)~12) までは一般的の結合剤を含んだ湿潤剤で, 13)~18) までは安定剤を用いた湿潤剤である。

(3) 顆粒の乾燥

- 除湿器 (CaCl₂) 中で室温乾燥 (14°~15°C) する。
- 40°~50°C の乾燥器中で 30 分, 低温乾燥する。

(註) 前項湿潤剤の番号 1)~18) 及び本項の a) b) はそのまま Table 1, 2 の検体番号及び符号とする。

(4) 貯 法

前記二種の方法で乾燥させた顆粒は遮光した気密容器に入れ更に除湿器中に保存した。

II 定 量 法

2,4-Dinitrophenylhydrazine (DNP) による Roe 等²⁾ 及び Bolin 等³⁾ の総VC定量法を改良した照内⁴⁾ の方法が顆粒中のVC定量に適するので参考とした。

VCのメタ 磷酸溶液に Indophenol を加え酸化して Dehydro-1-ascorbic acid (DAA) となし DNP の稀硫酸溶液を加え反応させると Bis-2,4-dinitrophenylhydrazone を生ずる。これに高濃度の硫酸を加えると無水物を生じこれが溶解して呈する赤色を比色するのである。

(1) 総VCの定量

顆粒検体より検液を調製して含有するVCを総べてDAAに酸化したものを二つに分けて本試験及び盲験を後記のように実施する。

1) 検液調製

- Roe, J. H. *et al*: J. Biol. Chem., 152, 511 (1944)
- Bolin, D. W. *et al*: Science, 196, 451 (1947)
- 八木国夫篇: “最新ビタミン定量法” 128頁 (昭29版) (医歯薬出版)

顆粒検体 0.2g (VC 10mg を含む) を精秤して 5% HPO_3 液に溶解し 100cc とする。この溶液 10cc をとり更に 5% HPO_3 液 100cc に稀釈する。

この稀釈液を検液とする。

2) 検液の酸化

上記検液 2.0cc (VC 0.02mg 含有) を 2ケの 30cc 共栓三角コルペンにとり両者に 0.2% Indophenol 液を桃色が残る程度に 1~2 滴加え 1 分間放置酸化して DAA とし各々に 1% SnCl_2 -5% HPO_3 液 2.0cc を加えて過剰の Indophenol を除くと桃色は消失する。

この両者の一つを本試験用 (A) 他を盲試験用 (B) として更に次の操作を進める。

3) 本 試 験

(A) に DNP 液 (DNP 2g: 25% H_2SO_4 100cc) 1.0 cc を加え 37° 恒温槽中に正確に 3 時間加温反応させて後直ちに氷水中に冷却し乍ら 85% H_2SO_4 5cc を温度が上昇せぬように徐々に滴加する。滴加後よくふりまぜて室温に 30 分放置する。この溶液を A. K. A 光電比色計でフィルター S 53, 液槽 20mm を用いて測定する。この時の測定値を E とする。

4) 盲 験

(A) と同時に併行して操作する。

(B) を氷水中に冷却しつつ 85% H_2SO_4 5.0cc を徐々に加えてよく混和後 DNP 液 1.0cc を加え強く振盪混和して室温に 30 分放置後この溶液について (A) と同様に測定してその測定値を E_0 とする。

(2) VC 標準液の測定

前記の測定値から総 VC の濃度を計算するにはあらかじめ標準 VC 濃度と呈色度の関係係数 f を求めておく必要がある。

1) 1mg % VC 標準液の調製

VC 標準品 10mg を精秤して 5% HPO_3 液に溶解して 100cc とする。この 10cc をとり 5% HPO_3 液を加えて 100cc とする。

2) 1 mg% VC 標準液の測定

上記標準液 2.0cc (VC 0.02mg 含有) を本試験用 (A') 及盲験用 (B') と二ケの 30cc 共栓三角コルペンにとり (A') には 0.2% Indophenol を桃色が残る程度に加える。一方 (B') には加えない。次に (A') (B') 共に 1% SnCl_2 -5% HPO_3 を 2.0cc 加える。

以下 (A') には DNP 液を加え (B') には加えないで前述の総 VC 定量の操作と同様にして測定を行い (A'), (B') 夫々の測定値を E' , E_0' を求める。従つて係数 f は次式により求められる。

$$f = \frac{C}{E' - E_0'} \quad C \text{ は VC 濃度で本実験では } 1 \text{ mg\%} \text{ である。}$$

A K A 光電管比色計でフィルター S 53, 液槽 20mm を用いて求めた f 値は 1.63 であつた。

(3) 総 VC 濃度計算

f 値が決定すれば検体の総 VC 濃度は次式により求められる。

$$\text{総 VC mg\%} = f \times (E - E_0)$$

(4) 定 量 結 果

18種類 (乾燥種類別にして36種類) の検体について顆粒調製後5日, 9日, 13日, 17日目の総VC量を前述の比色定量により求めてこれらのVC濃度を顆粒調製当日は100%のVCを含有するとして%に換算して経日後のVC分解%を比較表示すれば次表のような結果となる. Table 1 は一般の湿潤剤を, Table 2 は安定剤を含む湿潤剤を使用した場合である.

Table 1

Samples Days	1		2		3		4		5		6	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
5	0.2	0.2	0.7	0.2	0.1	0.4	0.2	0.3	1.1	0.2	0.9	0.2
9	1.5	1.6	1.6	1.2	0.3	0.7	0.2	0.4	1.3	0.4	1.5	0.9
13	2.0	2.0	2.5	2.4	0.8	0.7	0.8	0.5	2.9	1.0	2.0	1.1
17	2.8	2.5	3.1	3.2	1.5	1.5	1.3	0.9	3.0	1.1	2.4	1.2

Samples Days	7		8		9		10		11		12	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
5	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
9	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.9	0.8	1.2	1.2	0.4	0.5
13	0.4	0.5	0.3	0.4	1.4	1.4	1.3	1.5	1.6	1.7	1.2	1.4
17	0.6	0.6	0.9	0.8	1.8	1.8	1.8	1.8	2.4	2.3	1.5	1.6

Table 2

Samples Days	13		14		15		16		17		18	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
5	0.0	0.0	0.3	0.3	0.4	0.5	0.0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.3
9	0.3	0.0	0.6	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4	0.1	0.5	0.3	0.6
13	0.5	0.2	1.9	1.6	0.7	0.7	0.7	0.5	0.4	0.5	0.7	0.6
17	0.6	0.3	1.9	1.8	0.9	0.9	0.8	0.7	0.7	0.7	1.3	0.9

III 総 括

本実験の結果を総合すると次のようである.

- 1) VC顆粒調製に適合する湿潤剤としては, 10%, 20%ブドウ糖, アルコール+単シロップ (1+1), 5%アラビアゴム漿, 50%アルコール等が比較的良好で, 水, CMC液, トラガント漿, 局方アルコール等はVC顆粒の湿潤剤として望ましくない.
- 2) VCの安定性を考慮した湿潤剤としては10%ブドウ糖にチオ尿素を0.2%添加したものが他の NaHSO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 等より優れているようであるが安定剤全体としては期待した効果は得られなかつた. 10%ブドウ糖液に少し劣る結果を示した.
- 3) 5% HPO_3 液を単独に湿潤剤として試用してみたところ顆粒調製後17日目でも0.6% (a), 0.3% (b)のVCの分解率で安定な顆粒が得られた.
- 4) 顆粒の乾燥法については室温で長時間かかつて自然乾燥させるより40°~50°Cの低温乾燥器で短時間乾燥させるのがVCの分解が少ない.
- 5) 湿潤剤の相異による調製された顆粒の良否はブドウ糖液を使用した顆粒が良好に出来る. CMC液, アルギン酸ナトリウム液, チオ硫酸ナトリウム添加ブドウ糖液を用いた顆粒は乾燥後淡黄色を帯びるので望ましくない.