

以上のように分注後, 37° の孵卵器に蔵め, 48 時間後に無菌なることを確かめてから, 結核菌浮游液 0.1ml (=10⁻¹mg) を接種, 37° にて培養した.

(d) 成績判定 14 日後に菌の発育, 増殖の有無, 程度を肉眼的および鏡検して判定した. 判定の標準は第 4 表の下の欄に附記した.

(3) 糸状菌に対する抗菌力試験 Sabouraud の培地を用い, *Trichophyton* は 25°C 10 日間, *Candida* は 37°C 5 日間, P.o. 及び A.s. は 25°C 4 日間培養後の成績を観察した.

(4) LD₅₀ の測定 2-Formamido-5-thiocyano-thiazole (FART) と 2-Acetamido-5-thiocyano-thiazole (AART), 2-Acetamido-4-methyl-5-thiocyano-thiazole (AAMRT) は時間を異にして, 別の条件で LD₅₀ 測定が行なわれた.

(i) FART の場合 10% アラビアゴム液に薬物を分散させ, 10mg/ml の濃度の懸濁液を作り, 体重 17~22 g のマウスに経口投与して, 48 時間後の急性毒性を観察した. その結果を第 10 表に示した. この結果から Litchfield-Wilcoxon 法で LD₅₀ を算出した.

Table 10. FART の急性毒性

Dose mg/kg	50	65	84.5	110	143	186	242	315
死亡率	1/10	6/10	5/10	6/10	7/10	8/10	8/10	10/10

(ii) AART, AAMRT の場合 2% アラビアゴム懸濁液を作り, 体重 20~25 g のマウスに 0.2~0.4ml を皮下注射して, 48 時間後の急性毒性を観察した. その結果を第 11 表および第 12 表に示した. 此の結果から Behrens-Kärber 法で LD₅₀ を算出した.

Table 11. AART の急性毒性

Dose mg/kg	15	30	40	60
死亡率	0/4	1/4	1/4	4/4

Table 12. AAMRT の急性毒性

Dose mg/kg	5	10	15	30
死亡率	0/4	2/4	2/4	4/4

竹中英雄, 伊藤 元, 大橋 芳, 谷野孝子, 岩田博俊:

ショ糖脂肪酸エステル製の製剤学的応用研究 (第1報*)

ビタミンAの安定度におよぼす影響について

Hideo Takenaka, Hajime Ito, Kaoru Ohashi, Takako Tanino and
Hirotoishi Iwata: Studies on the Pharmaceutical
Applications of Fatty Acid Esters of Sucrose. I.
The Effect of Sucrose Fatty Acid Esters on the Stability of Vitamin A.

Fatty acid esters of sucrose are a superior surfactant compared with hitherto available surfactants. For the pharmaceutical applications of these surface-active materials, authors examined the use as a filler.

*本論文の要旨は日本薬学会東海支部例会 (1962年2月10日) において発表した.

A figure of moisture equilibrium of some sucrose stearates was drawn, and the result was that these stearates had poor hygroscopicity.

Vitamin A palmitate was mixed with glucose, potato starch, cod-liver oil and sucrose esters, and heated for 4 minutes at 70°C. The sample consists of the vitamin (1 g) and filler (9 g), and these samples were preserved for about 40 days in closed bottles at 30°C. I. U. of the vitamin was determined at several intervals by whole oil method.

These experimental results were as follows;

- 1) The stability of vitamin A palmitate was nearly unchanged by passing the sieve.
- 2) Special relations were not recognized between the stability of vitamin A palmitate and the particle size of glucose.
- 3) Sucrose esters increased the stability of vitamin A palmitate most effectively of the above fillers.
- 4) A peculiar significance was not shown between the stability of vitamin A palmitate and the HLB value of the surfactant.

シヨ糖脂肪酸エステル(以下SEと略す)は、1956年 Osipow¹⁾らによってその新しい合成法が報告されて以来食品、化粧品、医薬品等の工業界において注目を浴びている物質である。その水溶液は顕著な表面張力の低下を示して乳化剤あるいは可溶化剤としても使用でき、また SE を従来の界面活性剤と比べて特記すべきは無味、無臭、無刺激性でしかもその毒性が小さいこと^{2)~8)}である。

SEを生体に投与した場合、その分解の第一段階として考えられることはシヨ糖と脂肪酸への加水分解であり、この両分解物はともに生体の栄養素であることから生体に対して安全であり、従来の界面活性剤と比較してもその優秀性は明らかである。既に SE は 1959 年末に食品添加物としてその使用が許可されている。

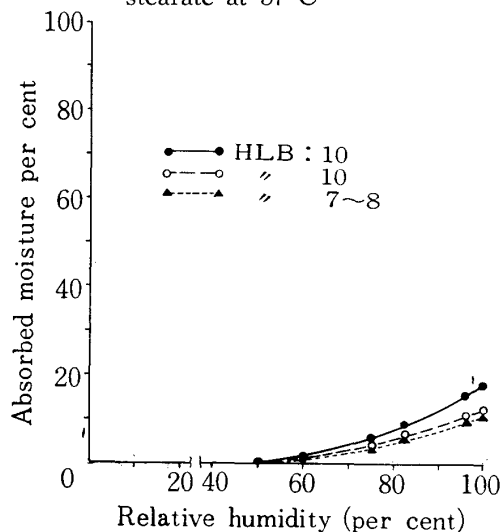
著者らは SE の製剤学的応用研究を企図し、まず、2、3のシヨ糖ステアレートについて 37°C における吸湿度を測定し、Fig.1 の吸湿平衡図を得た。この図から明らかなようにこれらのエステルは吸湿性がかなり小さく賦形剤としての利用も考えられる。しかし賦形剤として使用した場合その薬剤の力価を減少させるようでは賦形剤としての意義に反するので、SE をビタミン A (以下 A と略す) と配合しその安定度におよぼす影響について検討した。

実験方法

1) 定量法

- 1) L. Osipow, F. D. Snell, W. C. York and A. Finchler: *Ind. Eng. Chem.* **48**, 1459 (1956).
- 2) L. Osipow, F. D. Snell, D. Marra and W. C. York: *Ind. Eng. Chem.* **48**, 1462 (1956).
- 3) Anon: *Drug and Cosmetic Ind.* **78**, 239 (1956).
- 4) H. Mima: *Pharm. Bull. (Tokyo)* **5**, 496 (1957).
- 5) L. Osipow, D. Marra and F. D. Snell: *Drug and Cosmetic Ind.* **30**, 312 (1957).
- 6) 美間: *薬誌* **78**, 988 (1957).
- 7) H. B. Hass: *Mfg. Chemist*: **29**, 152 (1958); *Chem. Abstr.* **52**, 14199h (1958).
- 8) H. Hopkins and V. D. Small: *J. Am. Pharm. Assoc. (sci. ed.)* **49**, 220 (1960).

Fig. 1 Moisture equilibrium of sucrose stearate at 37°C



Aの定量にはUSP法あるいは比色法⁹⁾¹⁰⁾もあるが, 何れもその操作はかなり煩雑で多数の試料を取り扱おう場合には適していないので, 全油法¹¹⁾によるAの定量を吟味した.

この実験で賦形剤として使用したSEの他ブドウ糖, バレイショデンプン(以下デンプンと略す)(何れもJPVI品)などを試料測定の場合と同じ濃度になるようにイソプロピルアルコール(試薬特級・和光)に溶解(溶けない場合はガラスフィルターで濾過)し, この溶液の吸光度を日立EPU-II型分光々電光度計により測定したが, Aの測定波長である $323m\mu$ では何れも吸光度は0を示し, 従ってAの定量に際してもこれらの賦形剤はAの測定波長に干渉しないので, Aの定量には全油法を採用した.

2) 検体の調製および貯蔵条件

a) 検体の調製

A (1,012,000 i.u./g)の1gを正確に秤取し, これに精秤した賦形剤9gを加え, 70°C で4分間水浴で加温し, 冷後固化するものはメノウ乳鉢でよく粉碎し, 検体とする.

なお, 実験結果の2)に使用した検体は何れも篩過したもので, 3)の検体については篩過可能なものはすべて細末とした.

b) 貯蔵条件

上記の方法により調製した検体は密栓容器(内容25ml, 共栓広口ガラス瓶)中 30°C において保存し, 経時的に残存するA i.u.を測定した.

実験結果

1) 篩過と安定度との関係

賦形剤にデンプン(細末)を用いて検体を調製し, 二分して一方はそのまま, 他方は篩過し細末としたものを前記条件下に保存し, その経時変化を測定しFig.2を得たが, Aの安定度について両者の間には大きな差が認められなかった.

Fig. 2 Remaining rate of vitamin A palmitate in closed bottles at 30°C

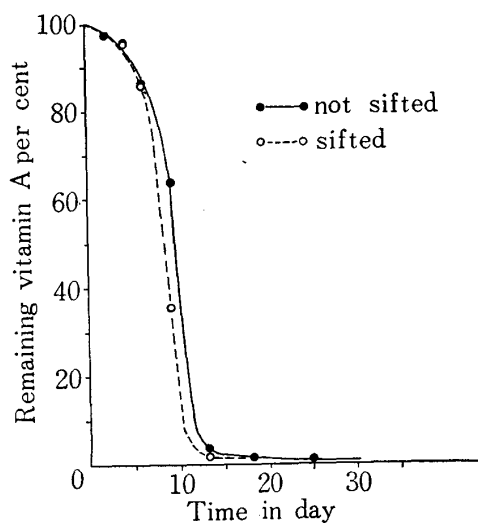
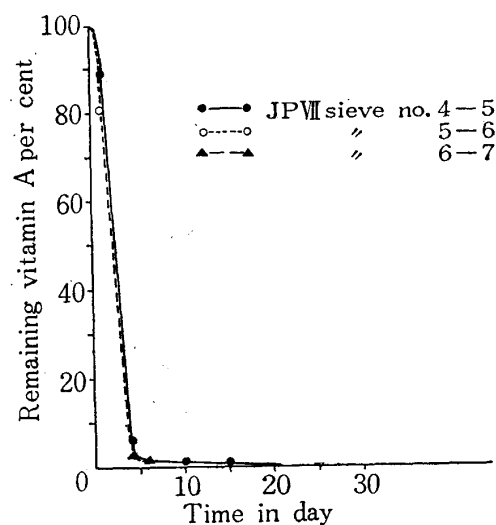


Fig. 3 Relation between the stability of vitamin A palmitate and particle size of glucose in closed bottles at 30°C



9) U. S. Pharmacopeia XIV 785 (1950).

10) 藤田, 木村: ビタミン **10**, 316 (1957).

11) 森高, 内藤: ビタミン **9**, 255 (1956).

2) 粒度と安定度との関係

賦形剤にブドウ糖を用いて検体を調製し、これを篩過して細末、中末および粗末に三分し前記条件下に保存し、その経時変化を測定して Fig. 3 を得たが、Aの安定度についてこの粒度範囲では殆んど差が認められなかった。

3) 賦形剤の種類と安定度との関係

a) デンプン、ブドウ糖およびシヨ糖ステアレートについて

賦形剤に上記3種のものを使用しその経時変化を測定してFig.4を得たが、シヨ糖ステアレートはAをかなり安定化しているのに対して、デンプンやブドウ糖はシヨ糖ステアレートのような安定効果は見られなかった。

b) シヨ糖ステアレートについて

シヨ糖ステアレート6種について同様な実験を行ない Fig. 5 および6を得たが、デンプンやブドウ糖などに比べて、シヨ糖ステアレートはAの安定度をたかめる。

Fig. 4 Remaining rate of vitamin A palmitate in closed bottles at 30°C

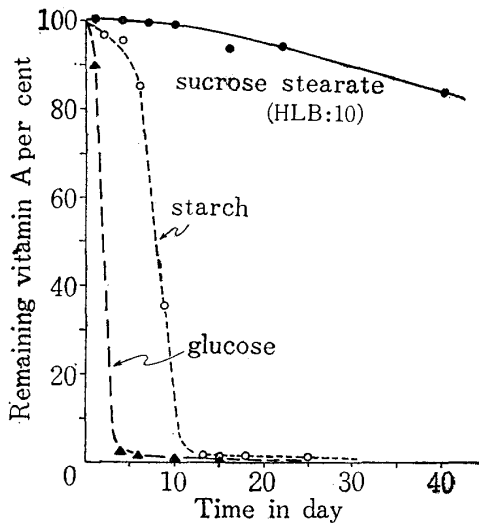


Fig. 5 Remaining rate of vitamin A palmitate in closed bottles at 30°C

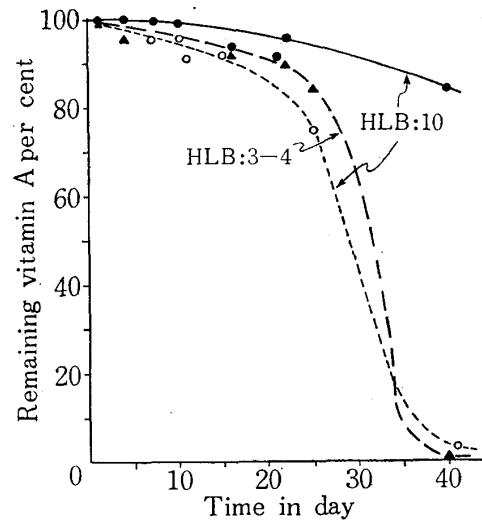


Fig. 6 Remaining rate of vitamin A palmitate in closed bottles at 30°C

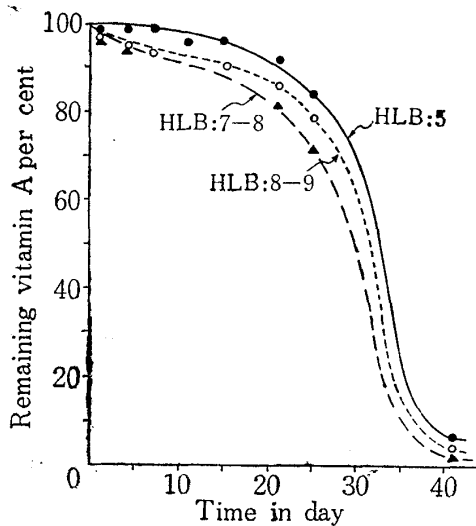
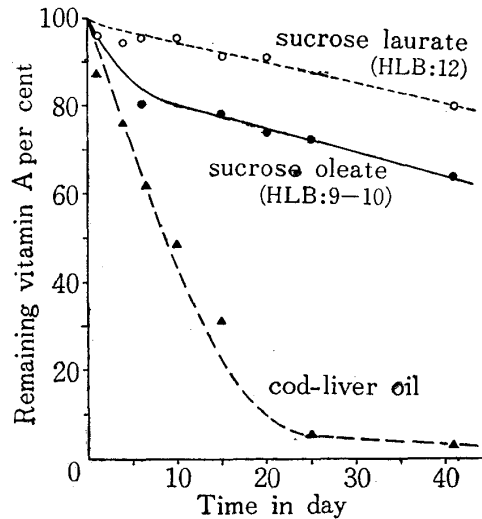


Fig. 7 Remaining rate of vitamin A palmitate in closed bottles at 30°C.



c) 肝油およびショ糖ラウレート, オレエートについて

上記3種のもと配合した場合のAの経時変化について Fig. 7の結果を得たが, 肝油におけるよりもショ糖ラウレートおよびオレエートを賦形剤とした場合の方がAは安定である。

なお, 開放容器中で 37°C に保存した検体についても同様にAの経時変化を測定したが, ブドウ糖, デンプンおよび肝油などより SE を賦形剤とした場合の方がAの安定性は著るしく高められた。

考 察

1) Aの分解は酸化分解が主たるものであるが, 酸化分解は粒子の大小によっても影響されると考えられる。しかし粒度の均一化には篩の使用が必要であるので, 篩過した場合と篩過しない場合Aの安定度に差が生ずるのではないかと考えてこの点について検討した。賦形剤にデンプン(細末)を使用してAの経時変化を測定した結果, 篩過した場合と篩過しない場合との間には大きな差が認められなかった。

2) 粒度と安定度との関係を調べるために, 粒度に巾のある賦形剤としてブドウ糖を使用して検体を調製し, 細末, 中末および粗末の三部分に篩過しAの安定性を観察したが, この実験の粒度範囲においてはAの残存率に殆んど差は見られなかった。

3) 賦形剤の種類と安定度との関係を検討するために SE のほかにデンプン, ブドウ糖 および肝油などを使用してAの経時変化を測定したところ, デンプン, ブドウ糖および肝油などを賦形剤とした場合に比べて SE を賦形剤とした場合の方がAの安定性は良好となった。

このAの安定性におよぼす影響は検体を調製するとき加温して均質なものとしたので, AはSEと共融し固溶体(?)を形成しその結果空気との接触面が小となるが, デンプンやブドウ糖などの場合は物理的な混合で, むしろ空気との接触面が大となるために安定性が不良になるものと推定される。

なお, Aの経時変化とSEのHLBとの間には有意義な差が認められなかった。

SEはその物理的性質あるいは毒性の点で従来の界面活性剤より優れている上にAの安定性を高めることから, 賦形剤としても優利な非イオン性界面活性剤である。

本研究にあたり終始御鞭撻賜わった宮道学長に謹謝する。また, 試料のビタミンAを御恵与いただいたエーザイ株式会社研究部ならびにショ糖脂肪酸エステルを御提供いただいた大日本製糖株式会社研究部に深謝する。

竹中英雄, 伊藤 元, 大橋 芳, 栢野正則:

ショ糖脂肪酸エステル^{*}の製剤学的応用研究 (第2報^{*})

ビタミンAの家兎血中濃度におよぼす影響について

Hideo Takenaka, Hajime Ito, Kaoru Ohashi and Masanori Kayano:
Studies on the Pharmaceutical Applications of Fatty Acid Esters of
Sucrose. II. The Effect of Sucrose Fatty Acid Esters on
the Blood Concentration (Rabbit) of Vitamin A

The addition of surfactant to the oil-soluble drug generally facilitates the absorption of

^{*}本論文の要旨は日本薬学会東海支部例会(1962年2月10日)において発表した。第1報: 本誌 12, 33 (1962)。