UDC 615.412.1-011:577.164.11

251. 山本隆一, 高橋哲也: 粉末性製剤の安定性に関する研究 (第4報*)

吸着剤によるビタミン B₁ の分解 その2

Ryuichi Yamamoto and Tetsuya Takahashi: Studies on the Stability of Dry Preparations. IV. Decomposition of Thiamine by Adsorbents. (2).

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.)

Since it was found that the marked decomposition of thiamine in thiamine-talc powders, in the presence of moisture, was due to adsorption of thiamine on talc, examinations were made on compounding of other adsorbents, such as silica gel, alumina, and aluminum silicate. It was thereby found that decomposition of thiamine occurred, both in suspension and compounded powders, in accordance with adsorptive power of adsorbents. Determination of thiamine in suspension samples was carried out by separatory determination of thiamine in solution and that adsorbed on the adsorbent to find the distribution and change of thiamine in the sample.

(Received April 24, 1958)

前報で B₁ タルク散の水分の存在下における B₁ の著明な分解がタルクへの吸着に基因していることを述べたが、引きつづき他の吸着剤すなわちシリカゲル、アルミナ、ケイ酸アルミニウム類との配合についても検討した結果、いずれもタルク同様の著しい B₁ の分解があり吸着力の強いものが分解も大きいことを認めた。

なお B₁ と合成ケイ酸アルミニウムを配合保存した場合 B₁ 含有量の低下することは最近久保¹⁾も報告しているが、これらの配合については特に充分な乾燥が必要と思われる。

実 験 の 部

試料 活性アルミナ (クロマトグラフ用), シリカゲル末, 合成ケイ酸アルミニウム (局方品) および天然ケイ酸アルミニウム (局方品) をいずれも局方 6 号篩を通した粉末として用いた。なお比較のため行つたタルクは前報と同じものを用いた。

懸濁液中の B₁ の分解 タルクの場合は吸着 B₁ が比較的少ないから粉末の抽出液あるいは懸濁液においては遠沈した上清液中の B₁ 含量を前後に測定して、これより B₁ 残存率を求めてさしつかえなかつたのであるが、今回の試料は B₁ 吸着力が強いので、配合する B₁ 濃度を高めるとともに、吸着 B₁ は脱着して測定し B₁ 分解率を求めた。

試料の調製 B₁・HCl 塩 750 mg を pH 5.0 の濃厚クラーク・ラブス混合緩衝液 30cc に溶かし、これに吸着剤 6g を加えて2時間ときどき混和しながら放置した後よくふりまぜて3等分し試料 A, B, C をつくる。B は懸濁液のままを、C は遠沈して上清液だけをそれぞれアンプルに入れ密封して 100°, 5時間加熱する。なお A は初検, B は主検, C は対照用の試料である。

B₁ の定量 試料 A はよくふりまぜて A I, A II に等分し、A I は遠沈して上清液中の B₁ を測定し A II は 0.2N NaOH 100 cc を加えて1分間ふりまぜ B₁ を脱着した後直ちに遠沈して上清液をとり、NHCl で酸性に戻して B₁ を測定する。なお B₁・HCl 塩 250 mg を pH 5.0 の濃厚クラーク・ラブス混合緩衝液 10 cc に溶かした溶液を A II 同様に処理したときの B₁ 回収率は 96.5% である。

試料 B, C は加熱後冷却して分解を停止し、B はふりまぜて B I, B II に等分しそれぞれ A I, A II 同様に残存 B₁ を測定する。また C はそのまま溶液中の残存 B₁ を測定する。

結果 A I, A II における B₁ 測定値をそれぞれ2倍して、初検試料 A の溶液中の B₁ 量 X₁ (単位 mg, 以下同じ) と総 B₁ 回収量 Y₁ を得。また添加した B₁ の計算量 250 mg から X₁ を差引くと吸着された B₁ 量 Z₁ が求められる。従つてアルカリ処理による吸着 B₁ の脱着率 α は (1) 式で求められる。

$$\alpha = \frac{Y_1/0.965 - X_1}{Z_1} \dots\dots\dots (1)$$

ただし Z₁ = 250 - X₁

* 第78回日本薬学会年会発表 (1958)。

1) 久保 他: 第1回日本薬学会関東支部総会で講演 (1957年11月)。

Table. I. Assay of Thiamine in Sample A

Adsorbent	Thiamine content (mg.)			Factor of elution (α)
	in solution X_1	Total recovery by alkali method Y_1	on adsorbent Z_1	
Talc	210	241	40	100.0
Aluminum oxide	173	241	77	100.0
Silica gel	116	234	134	94.1
Synthetic aluminum silicate	114	234	136	94.2
Natural aluminum silicate	17	221	233	91.0

各吸着剤を用いての結果を Table I に示す.

B I, B II における B_1 測定値を2倍して, 処理試料Bの溶液中の残存 B_1 量 X_2 と総 B_1 回収量 Y_2 を得る. これより吸着 B_1 量 Z_2 は (2) 式で求められる.

$$Z_2 = \frac{Y_2 \cdot 0.965 - X_2}{\alpha} \dots \dots \dots (2)$$

また処理試料Cの残存 B_1 測定値を X_3 とする. Table II にこれらの測定値 X_2, Y_2, X_3 , および計算値 Z_2 を示す.

Table. II. Assay of Thiamine in Sample B and C (treated at 100° for 5 hours)

Adsorbent	Thiamine retained (mg.)			Sample C (solution) X_3
	in solution X_2	Total recovery by alkali method Y_2	on adsorbent Z_2	
Talc	120	136	21	146
Aluminum oxide	96	127	36	120
Silica gel	61	120	67	76
Synthetic aluminum silicate	59	115	64	75
Natural aluminum silicate	3	65	71	11

処理試料Bにおける総 B_1 分解量 Bd は (3) 式から求められる.

$$Bd = 250 - (X_2 + Z_2) \dots \dots \dots (3)$$

Bd から吸着剤に関係なく単に溶液を同条件で加熱することにより分解する B_1 量 Bd_1 を差引いた値 Bd_2 が吸着剤によつて分解された B_1 量である.

$$Bd_2 = Bd - Bd_1 \dots \dots \dots (4)$$

試料Bにおいては加熱中吸着 B_1 の分解に伴ない溶液中の B_1 の一部は吸着剤に移行して減少するので, 単に溶液加熱に原因する B_1 分解量 Bd_1 は対照試料Cにおける B_1 分解量 $X_1 - X_3$ より少ないはずである. 溶液中の B_1 分解率 $(X_1 - X_3)/X_1$ は B_1 の濃度にはあまり関係しないことがみられる. それでBの溶液中における加熱前後の B_1 平均値 $(X_1 + X_2)/2$ に, 同じくCの加熱前後の B_1 平均値 $(X_1 + X_3)/2$ に対する分解 B_1 値の比率を乗じて Bd_1 の近似値とした (式5).

$$Bd_1 = (X_1 + X_2) \cdot \frac{X_1 - X_3}{X_1 + X_3} \dots \dots \dots (5)$$

Table III に計算値 Bd, Bd_1, Bd_2 を示す. Bd_2 は吸着剤 2g によつて分解された B_1 量であつて, 吸着 (Z_1) の大なるものが分解も著しい.

吸着能の低下と B_1 分解作用の関係 メチレンブルウを吸着したアルミナ, 合成ケイ酸アルミニウムおよび天然ケイ酸アルミニウムについて B_1 の吸着力と分解作用の関係を檢したところ, 前報のタルク同様吸着力の減少とともに分解作用も減退することを認めた.

Table III. Thiamine Decomposition in Sample B after 5 hours at 100°

Adsorbent	Thiamine decomposed (mg.)			
	Total	by	by	(100·Bd ₂ /250)
	Bd	water only Bd ₁	adsorbent Bd ₂	
Talc	109	59	50	20.0%
Aluminum oxide	118	49	69	27.6%
Silica gel	122	37	85	34.0%
Synthetic aluminum silicate	127	36	91	36.4%
Natural aluminum silicate	176	4	172	68.8%

Table IV. Assay of Thiamine in Colored Sample A

Adsorbent (with methylene blue)	Thiamine content (mg.)	
	in solution X ₁	on adsorbent Z ₁
Aluminum oxide	248	2
Synthetic aluminum silicate	230	20
Natural aluminum silicate	226	24

Table V. Assay of Thiamine in Colored Sample B and C
(treated at 100° for 5 hours)

Adsorbent (with methylene blue)	Thiamine retained (mg.)			
	Sample B			Sample C
	in Solution X ₂	Total recovery by alkali method Y ₂	on Adsorbent Z ₂	(solution) X ₃
Aluminum oxide	165	162	3	168
Synthetic aluminum silicate	140	140	5	155
Natural aluminum silicate	135	136	7	153

Table VI. Thiamine Decomposition in Colored Sample B after 5 hours at 100°

Adsorbent (with Methylene blue)	Thiamine decomposed (mg.)			
	Total	by	by	(100·Bd ₂ /250)
	Bd	water only Bd ₁	adsorbent Bd ₂	
Aluminum oxide	82	80	2	0.8%
Synthetic aluminum silicate	105	72	33	13.2%
Natural aluminum silicate	108	70	38	15.2%

Table VII. Stability of 1% Thiamine-Adsorbent Mixture after
30 Days' Storage at 37°

Adsorbent	Water content (%)	Thiamine retained (%)
Silica gel	8.4	71
Synthetic aluminum silicate	16.5	72

Sample

{ Adsorbent	1 g.
{ Thiamine hydrochloride	10 mg.

即ちメチレンブルウ 2 g を pH 5.0 の緩衝液 30 cc に溶かした溶液に吸着剤 6 g を加え, 更に B_1 HCl 塩 750 mg を加えて 2 時間ときどき混和しながら放置した後, 前項と全く同様に初検, 主検, 対照用の試料 A, B, C をつくつて試験した結果を Table IV, V, VI, に示す. なお B_1 脱着率は Table I に示す値 α を用い記号, 計算は (2)~(5) 式に準ずる.

B_1 吸着剤混合末の安定度 Table VII は B_1 HCl 塩のシリカゲルおよび合成ケイ酸アルミニウムによる 1 % 散剤 1g をアンブルに入れ, 水 0.01 cc を添加して熔封し 37°, 1 カ月保存したときの B_1 残存率を示すが, これら散剤においても B_1 の分解は著しい.

またこのときの B_1 分解物をペーパークロマトグラフィーで検した結果, いずれの場合も加水分解物であるチアゾール体とオキシメチルピリミジン体が顕著に検出された.

塩野義製薬株式会社研究所

UDC 615.711.76-017

252. 宮木高明, 林 誠, 小倉保巳, 吐山豊秋*, 田中照夫**:

Phosphorylcholine の薬理学的研究

Komei Miyaki, Makoto Hayashi, Yasumi Ogura, Toyoaki Hayama,* and
Teruo Tanaka**: Pharmacological Studies on Phosphorylcholine.

(Institute of Food Microbiology, Chiba University,* and
Research Laboratory, Toa Eiyo Chemical. Ind. Co., Ltd.**)

Some pharmacological properties of phosphorylcholine were examined with its calcium salt. Even in a high dose no or slight activities of the compound were observed so far tested. In comparison with calcium chloride, it was concluded that calcium ion of the salt might be responsible for these activities.

(Received April 28, 1958)

宮木, 林らは従来ほとんど未検討のままでいた生体アミンの生理化学, 薬理学的な研究を進めているが, phosphorylcholine もその1つとして採り上げられた. phosphorylcholine は動物臓器に存在することは古くから知られていたが, 生化学的性状については殆んど未検討であつたが, 最近に至つて, それが腎ヒスタミナーゼの活性を増強し, ¹⁾ lecithin²⁾ 及び acetylcholine 生合成³⁾ における役割などが明らかにされ, 動物実験により lipotropic factor⁴⁾ であることが報告された.

かくの如く phosphorylcholine は興味深い生体アミンであるので, この基礎及び臨床研究を進めることとした. この物質は著者がさきに報告した如く, ⁵⁾ マウスに対する致死実験によりかなり毒性の弱いことが明らかにされているが, さらにその薬理学的性状につき検討した.

実験方法とその結果

使用した phosphorylcholine Baer⁶⁾ の方法に準じ Ca 塩として合成し, 実験には Ca 塩をリンゲル液溶液として使用した.

* Okubo, Narashino, Chiba.

** Iisaka, Fukushima.

1) 林: Pharm. Bull. (Tokyo) **3**, 17 (1955).

2) E. P. Kennedy, S. B. Weiss: J. Biol. Chem. **222** 193 (1956),

3) J. F. Berry, E. Stotz: J. Biol. Chem. **218** 871 (1955).

4) A. DeM. Welch, M. S. Welch: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **39** 7 (1938).

5) 林: 本誌 **75** 1 (1955).

6) E. Baer: J. Am. Chem. Soc. **69** 1253 (1947); Biochem. Preps. **2** 96 (1952.)