UDC 615.412.5-014.1 : 547.458-583.5

128. 伊田忠夫：プロテクティブコーティングの研究（第3報*）
糖類及び多価アルコール類のパラアミノ安息香酸エステルについて

Tadao Ida : Studies on Protective Coating. III.
p-Aminobenzoates of Saccharides and Polyhydric Alcohols.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.**)

p-Aminobenzoates of saccharides and polyhydric alcohols were prepared and their utility as the protective coating agent was examined. *p*-Aminobenzoates were prepared by the application of *p*-nitrobenzoyl chloride to saccharides and alcohols to form *p*-nitrobenzoates which were catalytically reduced in the presence of Raney nickel. The *p*-aminobenzoates of sucrose, lactose, glucose, fructose, and mannitol are resistant to the action of water, dissolve in gastric juice, and form protective films. Glucose *p*-aminobenzoate was insoluble in various organic solvents except dioxane that its utility as the coating agent was somewhat questionable. These *p*-aminobenzoates were tested by coating starch-lactose tablets and submitted to measurement of the time taking for disintegration in distilled water and simulated gastric juice to examine their water resistance and solubility in gastric juice. It was thereby found that these compounds could be used as protective coating agent.

(Received December 26, 1957)

第1, 2報で、セルロース誘導体、糖類及び多価アルコールのアミン誘導体について検討し、数種の有用なるプロテクティブコーティング剤を得た。今回は引き続き糖類及び多価アルコール類と *p*-アミノ安息香酸とのエステルを合成し、そのプロテクティブコーティング剤としての有用性について検討を行つた結果、いずれもこの目的に対して良好なる性質を有する事を知つた。

糖類及び多価アルコールと *p*-アミノ安息香酸とのエステルの合成については未だ報告がないので著者はピリジン溶媒中にて糖類及び多価アルコールに *p*-nitrobenzoyl chloride を作用せしめて *p*-ニトロ安息香酸エステルを合成し、これを接触還元して *p*-アミノ安息香酸エステルに導く方法により、次の如き物質を得た。

sucrose *p*-aminobenzoate (mp 175~180°), lactose *p*-aminobenzoate (mp 205~210°), glucose *p*-aminobenzoate (mp 160~180°), fructose *p*-aminobenzoate (mp 150~152°), mannitol *p*-aminobenzoate (mp 120~124°).

これらの *p*-アミノ安息香酸エステルは殆んど水に溶けないが、人工胃液にはよく溶解し、また有機溶媒にもよく溶け、その溶液から被膜を形成する。従つていずれもプロテクティブコーティング剤として必要な各性質を有している。唯この中 glucose *p*-aminobenzoate はジオキサン以外の有機溶媒にはほとんど溶けず、プロテクティブコーティング剤としての実用性がやや劣るものと思われる。

次にこれらの各 *p*-アミノ安息香酸エステルを用いて、澱粉-乳糖錠にコーティングし、その被膜の耐水性及び胃液に対する溶解性を、第1報と同様にそれぞれ蒸留水及び人工胃液中における崩壊時間を測定する事により試験した。その結果、いずれも蒸留水中では1.5~2時間は崩壊しないが、人工胃液中では速やかに崩壊する。従つてその有する耐水性により、薬剤に対する湿気その他の作用を防止して保護作用をすると共に、服用時には胃中にて速やかに崩壊して、適確にその薬効を発揮せしめ得るものと考えられ、プロテクティブコーティング剤として有用な性質を有するものと認めた。

本研究に当り、終始御懇篤なる御指導を賜つた京都大学掛見喜一郎教授並びに宇野豊三教授に謹謝します。また御鞭撻を賜つた研究部長藤沢正男博士、内海 勇博士、実験に協力せられた薄木 卓氏、元素分析の労を執られた東京研究所依田貞治男、久道富美子両氏に感謝する。

* 第2報：本誌 78, 501(1958)。

** Honjokawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.

実 験 の 部

糖類及び多価アルコールの *p*-ニトロ安息香酸エステルの合成 糖類又は多価アルコールをピリジンに溶解し、これに *p*-nitrobenzoyl chloride を加え 90~100° にて攪拌下に反応せしめる。反応終了後 dil HCl 中に注入し、析出する *p*-nitrobenzoate を濾取し充分水洗。反応条件は Table I に示した。また *p*-nitrobenzoyl chloride の代りに *p*-nitrobenzoic anhydride を用いる方法も試みたが、前記の場合と大差なく同一物を得た。

Table I. Synthesis of *p*-Nitrobenzoates of Saccharides and Polyhydric Alcohols

Materials	(g.)	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -COCl	Pyridine	Me ₂ CO	Time	Temp.	Yield	m.p.
		(g.)	(cc.)	(cc.)	(hrs.)	(°C)	(g.)	(°C)
sucrose	3.4	17.8	80	—	8	90~100	7.3	220~245
lactose	7.2	35.6	60	—	9	90~100	14.7	200~226
glucose	3.6	22.0	100	—	8	90~100	8.6	160~180
fructose	1.8	5.5	30	15	5	50	3.3	52~60
mannitol	1.8	13.3	60	—	6	90~100	1.2	120~130

fructose の場合は、以上の条件では反応が激烈で樹脂化するため、溶媒として Me₂CO を加えて希釈し、50° に於いて反応せしめ目的物を得。

生成せる各 *p*-nitrobenzoate は白色ないし褐色の粉末で、Me₂CO、ジオキサン、CHCl₃、AcOEt 等の各溶媒に溶解する。

糖類及び多価アルコール類の *p*-アミノ安息香酸エステルの合成 糖類又は多価アルコール類の *p*-nitrobenzoate を有機溶媒に溶解し、Raney Ni を触媒として接触還元。反応後触媒を除去し、溶媒を留去し目的物を得。反応条件を Table II に表示した。

Table II. Synthesis of *p*-Aminobenzoates of Saccharides and Polyhydric Alcohols

Materials (g.)	Raney Ni (g.)	Solvent (cc.)	Yield (g.)	m.p. (°C)
Sucrose 4.8	0.3	Me ₂ CO 100	4.0	175~180
Lactose 0.5	0.1	dioxane (or Me ₂ CO) 30	0.4	205~210
Glucose 0.5	0.1	Me ₂ CO 30	0.4	160~180
Fructose 1.0	0.1	Me ₂ CO 40	0.8	150~152
Mannitol 1.0	0.1	dioxane 100	0.8	120~124

***p*-アミノベンゾイル基の含量** これらの *p*-アミノ安息香酸エステル溶液の紫外吸収は、288 mμ に最大吸収を示し、*p*-アミノ安息香酸溶液と同一の吸収曲線を示す。従つてそれぞれの *p*-アミノベンゾイル基の置換度の測定には、ethyl *p*-aminobenzoate を対照として用い、著者の合成した上記の各 *p*-aminobenzoate を EtOH 又はジオキサン溶液となし、Malm の方法¹⁾ に準じて分光々度計により 288 mμ に於ける吸光度を求め、次式により *p*-アミノベンゾイル基の含量を算出した。

$$p\text{-aminobenzoyl } \% = \frac{120 \times p\text{-aminobenzoate の吸光度}}{165 \times \text{ethyl } p\text{-aminobenzoate の吸光度}} \times 100$$

ここに測定して得た *p*-アミノベンゾイル基の含量及び元素分析の結果より、糖類及び多価アルコール分子各1個に対する *p*-アミノベンゾイル基の結合割合は、fructose は 4, sucrose, lactose, glucose 及び mannitol は 3 であつた。Table III に各 *p*-aminobenzoate の *p*-アミノベンゾイル基含量及び N 含量を表示する。

Table III.

<i>p</i> -Aminobenzoate	Molecular formula	<i>p</i> -Aminobenzoyl (%)		N (%)	
		Found	Calcd.	Found	Calcd.
Sucrose	C ₁₂ H ₁₉ O ₁₁ (C ₇ H ₆ NO) ₃	50.8	51.5	6.14	6.01
Lactose	C ₁₂ H ₁₉ O ₁₁ (C ₇ H ₆ NO) ₃	51.1	51.5	6.18	6.01
Glucose	C ₆ H ₉ O ₆ (C ₇ H ₆ NO) ₃ ·2H ₂ O	63.1	62.8	7.35	7.33
Fructose	C ₆ H ₉ O ₆ (C ₇ H ₆ NO) ₄	73.3	73.2	8.52	8.53
Mannitol	C ₈ H ₁₁ O ₆ (C ₇ H ₆ NO) ₃	66.4	66.8	7.91	7.79

溶解性 得られた各 *p*-aminobenzoate の各種溶媒及び人工胃液に対する溶解性を Table IV に一括表示する。

1) C. J. Malm, L. B. Genung, W. Kuchmy: Anal. Chem. 25, 245(1953).

Table IV. Solubility of *p*-Aminobenzoate of Saccharides and Polyhydric Alcohol

<i>p</i> -Aminobenzoate	MeOH	EtOH	Me ₂ CO	AcOEt	CHCl ₃	Benzene	Et ₂ O	Petroleum ether	Dioxane	Water	Artificial gastric juice
Sucrose	S	S	S	S	I	I	I	I	S	I	S
Lactose	I	I	S	S	I	I	I	I	S	I	S
Glucose	I	I	I	I	I	I	I	I	S	I	S
Fructose	I	I	S	S	I	I	I	I	S	I	S
Mannitol	S	S	S	S	I	I	I	I	S	I	S

S: soluble, I: insoluble.

コーティング法 コーティング用錠剤としては第 1 報に述べたものと同様に澱粉と乳糖の等量混合錠剤を用い、小型コーティングパン中にて第 1 報に記載した方法によりコーティングを行つたのであるが、コーティングを数回くり返して行う中、次第に粘着性を生じて操作が困難となつたので、ダスティングパウダーとしてタルクを使用した。*p*-aminobenzoate は錠剤 1 錠当たり約 20 mg の割合になるようにコーティングを施した。錠剤に付着した *p*-aminobenzoate の量は、コーティング錠 50 錠を用い、これより *p*-aminobenzoate を Me₂CO で抽出し、蒸発乾固して乾燥し残留物を秤量することにより求めた。又ダスティングパウダーの付着量は、コーティング後の錠剤の増量分より *p*-aminobenzoate の付着量を減じて求めた。なお Table V にコーティングの条件及びコーティング後の付着量を示す。

Table V.

<i>p</i> -Aminobenzoate	Used amount of <i>p</i> -aminobenzoate (mg./tablet)	Coating solution		Adhering amount (mg./tablet)	
		Solvent	Concentration (w/v %)	<i>p</i> -Aminobenzoate	Talc
Sucrose	20	Me ₂ CO	20	12.0	10.5
Lactose	20	Me ₂ CO	20	11.6	11.0
Glucose	20	dioxane	20	11.9	11.0
Fructose	20	Me ₂ CO	20	11.4	11.6
Mannitol	20	Me ₂ CO	20	12.5	10.2

崩壊試験 第 6 改正日局記載の腸溶性製剤試験装置を使用し、第 1 報に述べた方法により試験した。試験結果を Table VI に示す。

Table VI の結果より、sucrose, lactose, glucose, fructose 及び mannitol の各 *p*-aminobenzoate はいずれもプロテクティブコーティング剤として用い得る事を認めた。

Table VI. Disintegration Test

	Disintegration time	
	Distilled water (hrs.)	Artificial gastric juice (min.)
Sucrose <i>p</i> -aminobenzoate	1.5~2.0	5~6
Lactose <i>p</i> -aminobenzoate	1.5~2.0	4~6
Glucose <i>p</i> -aminobenzoate	1.5~2.0	4~6
Fructose <i>p</i> -aminobenzoate	1.5~2.0	10~20
Mannitol <i>p</i> -aminobenzoate	1.5~2.0	10~20