液と砒素モリブデン酸混液⁵⁾を噴霧すると penicilloic acid はそのまま青色に着色し, 加熱後はペニシリンも青色に着色する。

沝紙電気泳動による penicilloic acid の検出 上の沝紙クロマトグラフィーの場合と同じ検体を用いて 0.02 mol 磷酸緩衝液 (pH 7.5) を使用し, 350 V, 1 mA/2 cm で 2 時間泳動をおこない, 前項の沝紙クロマト法の場合と同様に呈色させた。

京都大学医学部薬学科

UDC 615.412.1-011:577.164.11

88. 山本隆一, 高橋哲也: 粉末性製剤の安定性に関する研究 (第 5 報*)

製剤中の諸種ビタミン B₁ 塩の安定性 その 3

Ryuichi Yamamoto and Tetsuya Takahashi: Studies on the Stability of Dry Preparations. V. Stability of various Thiamine Salts in Preparations. (3).

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

Stability and hygroscopic properties of thiamine were determined with powders of vitamin B group compounded with various thiamine salts and with such powders added with L-ascrobic acid.

Addition of nicotinamide to such a powder was found to decrease the stability of thiamine and the stability of acid salt (di-salt) of thiamine was especially lowered by addition of calcium pantothenate. It was found that the stability of thiamine in vitamin B complex preparations maintained in low humidity was the worst in thiamine hydrochloride.

In the powder of B group added with ascorbic acid, stability of both thiamine and ascorbic acid are the best when sparingly soluble acid salts of thiamine is added. These results seem to indicate that the stability of thiamine in such powders is affected chiefly by the amount of moisture absorbed.

(Received September 3, 1958)

散剤あるいは錠剤中のビタミン B₁ (以下 B₁ と略記) はしばしば著しく分解している場合があり, その安定性については充分考慮する必要がある。著者等は水に対する溶解性および酸性度の異なる各種の B₁ 塩を小麦粉, 炭酸カルシウム, L-アスコルビン酸等と配合した場合の安定性について第 2 報¹⁾ で報告したが, 今回は水溶性ビタミン複合剤中の B₁ の安定性について検討した。すなわち B₁ 塩にビタミン B 群に属するビタミン B₂, 塩酸ピリドキシン, ニコチン酸アミド, パントテン酸カルシウムを配合した場合およびさらに L-アスコルビン酸を加えた場合について, これらを 37° で各種の湿度下に保存してその吸湿とビタミン B₁ の安定度をしらべ, その結果これらの場合にも B₁ の各種の塩を適当に用いることによりその安定度を高めうること, ならびにこれらの配合においては特に充分なる乾燥が必要であることを認めた。

ビタミン B 群複合剤における B₁ 塩の安定性 Macek²⁾ は B 複合剤中において B₁ 塩酸塩が著しく不安定であることを報告しているが, その原因は明らかにしていない。複合剤としては普通 B₁ と B₂, 塩酸ピリドキシン, ニコチン酸アミド, パントテン酸カルシウム等との配合が用いられるが, パントテン酸カルシウムは弱酸の塩であるから, 炭酸カルシウムの場合と同様に B₁ 塩酸塩を不安定にすることが予期される。これらの成分の影響を知るため Macek らの報告中の粉末カプセル剤の処方²⁾ に準じ, Table I に示すように B₁ 塩と他の成分を個々に配合したものおよび対照として B₁ を乳糖のみと混和したものを用いてその安定度を検したところ, B₂, 塩酸ピリドキシンの影響は少なく対照の乳糖散とあまり変らないが, ニコチン酸アミドとの配合では各 B₁ 塩ともや

* 第 4 報: 本誌 78, 1246(1958).

** 192 Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 山本, 高橋, 稲津: 本誌 77, 82(1957).

2) T. J. Macek, *et al.*: J. Am. Pharm. Assoc. 39, 365(1950).

Table I. Stability of Thiamine Salts Mixed with other Vitamin B after 30 Days' Storage at 37°, 82% R.H.*

Thiamine salt	Thiamine retained (%)				
	with lactose only (control)	with riboflavin	with pyrid. hydr.	with niacinamide (Moisture %)**	with Ca-pant. (Moisture %)**
Hydrochloride	87.3	80.2	79.8	62.5 (0.50)	64.9 (0.40)
Nitrate	90.2	90.0	87.4	80.1 (0.37)	87.6 (0.15)
Saccharin salt	91.3	90.5	86.8	71.2 (0.43)	85.6 (0.15)
Tartrazine salt	95.2	92.3	92.4	92.1 (<0.10)	74.5 (0.23)
Naphthalenedisulfonate	94.8	90.8	92.6	90.1 (<0.10)	75.5 (0.21)
Mononitrate	94.8	91.0	92.0	84.8 (<0.10)	90.2 (<0.10)
Monosaccharin salt	93.9	89.7	90.6	74.0 (0.22)	88.0 (<0.10)
Thiocyanate	98.0	92.8	95.0	85.6 (<0.10)	93.0 (<0.10)
Sample		mg.	mg.	mg.	mg.
Thiamine salt***		1.0	1.0	1.0	1.0
Riboflavin		...	0.5	...	...
Pyridoxine hydrochloride		...	...	0.125	...
Niacinamide		...	...	...	5.0
Calcium pantothenate		...	...	...	0.5
Lactose		323.0	322.5	322.9	318.0

* R.H.=Relative humidity

** Moisture content of mixture after storage

*** Equivalent to thiamine hydrochloride

や分解が認められ、パントテン酸カルシウムとの配合は予期のごとく塩酸塩やナフタリンジスルホン酸塩のようなジ塩（酸性塩）を不安定にし、同じくジ塩でもジ硝酸塩やジサッカリン塩の安定度の高いことは炭酸カルシウムとの配合の場合と同じであつた。これらの場合、吸湿量の多いものほど分解も多く、したがって保存湿度の影響が大であると思われる。

Table II. Stability of Thiamine Hydrochloride Mixed with Niacinamide or Calcium Pantothenate after 30 Days' Storage at 37° under Various R.H.

R.H. (%)	With lactose only (Control)	With niacinamide		With Ca-pant.	
	Thiamine retained (%)	Thiamine retained (%)	Moisture (%)	Thiamine retained (%)	Moisture (%)
70	94.6	72.8	0.28	62.8	0.33
59	98.3	94.0	<0.10	75.3	0.20
50	99.1	95.2	<0.10	87.6	0.15
40	99.5	98.9	<0.10	94.5	0.10
Sample			mg.	mg.	mg.
Thiamine hydrochloride			1.0	1.0	1.0
Niacinamide			...	5.0	...
Calcium pantothenate			...	...	0.5
Lactose			323.0	318.0	322.5

Table II は、分解が最も著しい B₁ 塩酸塩について、さらに低い湿度で保存して安定度を検した結果で、特にパントテン酸カルシウムを配合した場合は湿度がかなり低くても吸湿とともになおかなりの分解が認められる。ニコチン酸アミドはその弱塩基性のため B₁ 塩酸塩などとの間には水分の存在で一部中和反応が進むことはこの混合物の示す臨界比湿度および飽和溶解度の変化³⁾ ならびに pH の変化 (0.5% B₁ 塩酸塩溶液 pH 3.4 にニコチン酸アミドを 2.5% になるように加えるとその液の pH は 4.6 となる) より推定されるが、このことは B₁ の安定度を低下させる一因と考えられる。ニコチン酸アミドの代りにニコチン酸を用いた場合は全く影響がない。

Table III. Stability of Thiamine Salts in Vitamin B Complex Preparations after 30 Days' Storage under Various R.H.

Thiamine salt	59% R.H.		70% R.H.		82% R.H.	
	Thiamine retained (%)	Moisture (%)	Thiamine retained (%)	Moisture (%)	Thiamine retained (%)	Moisture (%)
Hydrochloride	70.0	0.30	58.3	0.43	52.4	0.77
Nitrate	95.0	0.17	80.6	0.31	75.0	0.55
Saccharin salt	94.1	0.21	80.2	0.32	70.3	0.68
Tartrazine salt	95.8	0.15	84.5	0.23	74.5	0.35
Naphthalenedisulfonate	95.5	0.15	84.3	0.23	75.0	0.33
Mononitrate	95.5	0.16	80.5	0.18	78.0	0.28
Monosaccharin salt	95.0	0.16	80.5	0.18	71.8	0.35
Thiocyanate	96.1	0.15	91.3	0.18	80.3	0.26
Sample	mg.					
Thiamine salt	1.0					
Riboflavin	0.5					
Pyridoxine hydrochloride	0.125					
Niacinamide	5.0					
Calcium pantothenate	0.5					
Lactose	317.0					

Table III は B 群複合剤中の B₁ 塩の安定度を各湿度保存下で検した結果で、複合剤では吸湿性が増大するため湿度 82% ではいずれもかなりの分解を示すが、やや低い湿度では塩酸塩の他はみなかなり安定で、特にモノ塩(中性塩) およびジ塩中難溶性のものがすぐれている。

水溶性ビタミン複合剤における B₁ 塩および L-アスコルビン酸の安定性 製剤においてはビタミン B 群にさらに L-アスコルビン酸を配合する場合が多い。各種 B₁ 塩と L-アスコルビン酸との乳糖希釈配合末の湿度 82% における B₁ および L-アスコルビン酸の安定度はすでに報告したが、今回配合処方の前回とやや異なるものについて湿度 70% および 82% で検した結果が Table IV で、湿度 82% では第 2 報に報告した場合と同様に B₁ モノ硝酸塩、モノサッカリン塩およびモノチオシアナートが最も不安定で、湿度 70% になるとこれらの安定度はよくなるが、塩酸塩のみはなお不安定であつた。これらの現象は主として混合末の吸湿性に支配されるもので、たとえば B₁ モノ硝酸塩と L-アスコルビン酸の混合物の臨界比湿度は約 79% であり(両者間の反応のため臨界比湿度はかなり低下する)、したがって保存湿度 82% と 70% の間に吸湿およびそれにとまう安定度に著しい差があるものと考えられる。このように保存湿度により安定度が著しく変る場合があるので、B 群と L-アスコルビン酸

Table IV. Stability of Thiamine Salts and L-Ascorbic Acid in the Mixture after 30 Days' Storage at 37°, 70% or 82% R.H.

Thiamine salt	70% R. H.			82% R. H.		
	% Retained		Moisture (%)	% Retained		Moisture (%)
	Thiamine	Asc. acid		Thiamine	Asc. acid	
Hydrochloride	75.5	90.2	0.12	58.8	85.4	0.22
Nitrate	88.6	94.8	<0.10	74.3	88.0	0.15
Saccharin salt	94.0	98.0		73.8	87.8	0.15
Tartrazine salt	98.2	99.0		90.3	90.8	<0.10
Naphthalenedisulfonate	98.0	98.9		90.6	89.5	<0.10
Mononitrate	85.5	92.3		35.4	75.4	0.30
Monosaccharin salt	86.0	93.0		35.2	75.0	0.29
Thiocyanate	88.7	93.5		32.6	70.1	0.33
Sample	mg.					
Thiamine salt	1					
L-Ascorbic acid	25					
Lactose	294					

の配合処方例についても各種湿度下で B₁ および L-アスコルビン酸の安定度を求め Table V の結果を得た。この場合、配合量の比較的多い L-アスコルビン酸の影響が主であることと、成分が多いため全般的に吸湿性が増大し安定度が低下していることが認められる。したがってこのような配合剤においては特に充分なる乾燥が必要で、B₁ および L-アスコルビン酸の安定度に関する限りは難溶性の B₁ ジ塩を用いるのが最も適当であるといえる。

Table V. Stability of Thiamine Salts in Vitamin B Complex-Vitamin C Preparations after 30 Days' Storage at 37° under Various R.H.

Thiamine salt	59% R.H.			70% R.H.			82% R.H.		
	% Retained		Moisture (%)	% Retained		Moisture (%)	% Retained		Moisture (%)
	Thia-mine	Asc. acid		Thia-mine	Asc. acid		Thia-mine	Asc. acid	
Hydrochloride	60.0	91.3	0.43	43.2	56.2	0.56	30.0	9.6	1.95
Nitrate	92.8	94.5	0.20	75.3	88.0	0.35	45.3	9.3	1.85
Saccharin salt	92.5	94.8	0.21	75.5	88.2	0.34	42.2	9.2	1.83
Tartrazine salt	94.3	97.6	0.17	91.2	95.2	0.21	65.4	13.8	1.83
Naphthalenedisulfonate	94.2	97.5	0.17	91.5	95.0	0.21	72.8	14.3	1.80
Mononitrate	94.2	96.3	0.17	78.3	87.2	0.28	27.0	8.7	1.90
Monosaccharin salt	93.6	96.5	0.18	75.3	88.8	0.30	26.6	9.0	1.85
Thiocyanate	94.0	96.3	0.18	79.2	89.0	0.24	25.3	9.0	1.80
Sample							mg.		
Thiamine salt							1.0		
Riboflavin							0.5		
Pyridoxine hydrochloride							0.125		
L-Ascorbic acid							25.0		
Niacinamide							5.0		
Calcium pantothenate							0.5		
Lactose							292.0		

本研究に当り御懇篤なる御助言を賜わつた京都大学掛見教授に厚く感謝する。

実 験 の 部

試料の調製、保存の条件、B₁ および L-アスコルビン酸の定量、水分の測定は第2報と同じ方法による。なお湿度 40%は CrO₃, 50%は Na₂Cr₂O₇・2 H₂O, 70%は NaNO₃ の飽和溶液デシケーターを用いた。

塩野義製薬株式会社研究所