UDC 615.412.1-011:577.164.11

89. 山本隆一, 高橋哲也: 粉末性製剤の安定性に関する研究 (第 6 報*)

散剤中のビタミン B₁ 塩の吸湿による形態変化と安定度の関係

Ryuichi Yamamoto and Tetsuya Takahashi: Studies on the Stability of Dry Preparations. VI. Relationship between the Appearance and Stability of Thiamine Salts in Powders.

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

Examinations were made on the relationship between apparent change of various thiamine salts by absorption of humidity and stability of such salts in powders. Dihydrochloride, dinitrate, mononitrate, and naphthalenedisulfonate of thiamine were compounded with lactose, sucrose, or calcium pantothenate and the powders were maintained in a state of variety of humid conditions. Thiamine was then oxidized with gaseous cyanogen bromide and ammonia and the state of thiamine salt in the powder was observed by the resultant thiochrome fluorescence. When the thiamine salt retains the crystalline state in the powder, it is highly stable, while diffusion of thiamine into the powder by humidity absorption and resultant dissolution results in lowering of stability. In the powder compounded with calcium pantothenate, the mono-salt of thiamine, formed on absorption of humidity and subsequent neutralization, is insoluble in the case of thiamine dinitrate and remains stable without diffusion, but is unstable in the case of thiamine naphthalenedisulfonate by solution and diffusion.

(Received September 3, 1958)

粉末剤中におけるビタミン B₁ (以下 B₁ と略) の分解は保存時の湿度に著しく影響され, 吸湿性の少ない難溶性の B₁ 塩が一般に安定であり, またこの B₁ の分解は吸湿により促進されるが主として空気酸化によるものであることは前報までに述べたとおりである. したがって B₁ 塩の安定度は吸湿に伴うその物理的な形態の変化に深い関係があるものと思われる. 著者等はこの吸湿に伴う形態の変化と安定度の関係について検討を行うべく, 溶解度および吸湿性の異なる B₁ 塩, すなわち塩酸塩 (ジ塩), ジ硝酸塩, モノ硝酸塩およびナフタリン-1,5-ジスルホン酸塩を選び, これらを乳糖, 白糖, あるいはパントテン酸カルシウムと配合したものに付き, 湿度 82% および 90% に保存した場合の各種 B₁ 塩の状態をその蛍光によって観察し安定度との関係を考察した.

穀粒や動物組織中の B₁ をアルカリおよび赤血塩溶液で酸化し, チオクローム蛍光像によりその分布状態を観察することはいすでに行われているが, 散剤中における B₁ の形態をみる方法については従来報告がない. 著者等は酸化方法としてブロムアンおよびアンモニアを気状で作用させることによりこの目的を達した.

実験方法

試料の調製, 保存, 定量 B₁ 塩および乳糖, 白糖, パントテン酸カルシウムはすべて局方備 No. 6 を通して粒度をそろえたものを用いた. その配合は Table I に示すとおりである. 試料はいずれも 200 mg ずつ同形小型硝子管に秤取し KCl 飽和液デシケーターあるいは KNO₃ 飽和液デシケーターに入れ, 37° の恒温器中に保存した. なお 37° における KCl 飽和液デシケーターおよび KNO₃ 飽和液デシケーター内の湿度はそれぞれ 82% および 90% である. B₁ の定量法は第 2 報と同じで試料の一部は前報で報告したものと同一物である.

Table I. Composition of Powder Preparations

Component	Sample A	Sample B	Sample C
Thiamine salt*	1.0	1.0	1.0
Calcium pantothenate	...	0.5	...
Sucrose	...	...	10.0
Lactose	323.0	322.5	313.0

* Equivalent to thiamine hydrochloride.

* 第 5 報: 本誌 79, 415(1959).

** 192 Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 荒木: ビタミン 2, 221(1949).

B₁ の酸化操作 一定期間保存後の試料を適度に乾燥し局方篩 No. 6 を通して載物硝子上に薄く散布し, Fig. 1 に示すような硝子製の装置を用いて約 5 分間 BrCN (BrCN の結晶は常温常圧で気化する) および NH₃ を作用させて B₁ を酸化しチオクローム蛍光像の写真撮影に供する. 装置内の湿度は NH₄OH に (NH₄)₂SO₄ を飽和させることにより 22° で約 80% に保つた. なお乳糖, 白糖, バントレン酸カルシウムはこの操作では蛍光を発する物質を生じない. また保存中の B₁ の分解生成物中にはチオクロームもあるので試料自身が蛍光を発する場合があるが, その程度は極めて僅かである.

Fig. 1. Apparatus for Oxidation of Thiamine in Powder Preparations by Ammonia and Cyanogen Bromide

チオクローム蛍光像の撮影 光源に高圧水銀灯を用い, 紫外線透過フィルター (マツダ色ガラスフィルター UV, D 1, 365 mμ) を透過させた光線を顕微鏡に装置した試料に照射し, 試料と対物レンズとの間には紫外線遮断フィルターを置き, これを透過したチオクローム蛍光像を撮影した.

実験結果および考察

各試料の保存後の B₁ 残存率を Table II に, またそれぞれの蛍光写真を Fig. 2~14 に示す. 図中白色の部分は B₁ の存在を示すものである.

B₁, 乳糖散剤 (Sample A) この場合は主として B₁ 塩自身の吸湿性が安定度に関係する. 湿度 82% において, B₁ 塩酸塩は乳糖の表面に全面的に拡がっており (Fig. 2), 安定度も良くない. なお塩酸塩は試料調製時すでに全面的によく分散する性質がある. B₁ ジ硝酸塩の場合はその臨界湿度がかなり高いため湿度 82% ではなく結晶の形態を保っている (Fig. 3) が, 湿度 90% においては吸湿溶解して分散し, 結晶形を保っているものは少なく (Fig. 4), その分解度は湿度 82% における B₁ 塩酸塩とほとんど同程度である. B₁ モノ硝酸塩, ナフタリン-

Table II. Stability of Thiamine Salts in Powder Preparations after Storage at 37° under Controlled Humidity

Sample	Thiamine salt	Storage time (day)	Relative humidity (%)	Thiamine retained (%)	Moisture* content (%)	
A	Hydrochloride	30	82	87.3	<0.10	Fig. 2
	Nitrate	30	82	93.2		Fig. 3
	Nitrate	30	90	86.5		Fig. 4
	Mononitrate	30	90	96.6		Fig. 5
	Naphthalenedisulfonate	30	90	97.5		Fig. 6
B	Naphthalenedisulfonate	1	82	98.3	0.17	Fig. 7
	Naphthalenedisulfonate	30	82	75.5	0.21	Fig. 8
	Nitrate	30	82	87.6	0.15	Fig. 9
	Mononitrate	30	82	90.2	<0.10	Fig. 10
C	Mononitrate	1	90	96.3	2.04	Fig. 11
	Mononitrate	20	90	45.2	3.05	Fig. 12
	Naphthalenedisulfonate	1	90	100.0	2.03	Fig. 13
	Naphthalenedisulfonate	20	90	92.1	2.89	Fig. 14

* Moisture content of mixture after storage.

1,5-ジスルホン酸塩は湿度 90%においても吸湿せず, 結晶の形態を保ち (Fig. 5, 6), また分解も極めて少ない。

B₁, パントテン酸カルシウム, 乳糖散剤 (Sample B) 前報で述べたように B₁ のジ塩とパントテン酸カルシウムとの間には水分の存在で中和的な反応がおこると考えられ, B₁ の安定度は一般に低下する。B₁ ナフタリン-1,5-ジスルホン酸塩の場合 (Fig. 7, 8) ではパントテン酸カルシウムを配合しないもの (Fig. 6) に比し, 保存湿度は低いにもかかわらず B₁ が全面的に分散していることがみられ安定度も劣る。しかし B₁ のジ塩でもジ硝酸塩は同一条件下で安定であるが, この場合はほとんど結晶のまま保たれており (Fig. 9), モノ硝酸塩の場合 (Fig. 10) と外見上差がなく, 安定度もこれより僅かに劣るに過ぎない。これは B₁ ジ硝酸塩結晶の表面に難溶性

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

Fig. 14

のモノ硝酸塩が生成するためと考えられ、実際にジ硝酸塩の結晶にパントテン酸カルシウムの飽和溶液を添加すると、結晶表面は生成したモノ硝酸塩で密に覆われて溶けにくくなることを検鏡により確かめた。

B₁、白糖、乳糖散剤 (Sample C) この場合は臨界湿度約 84%の白糖を配合して湿度 90%で保存するのであるから組成物間での反応はおこらないが、いずれもかなり吸湿する。したがって難溶性の B₁ 塩でも水分が多くなるため溶解し散剤中に全面的に分布することがみられる (Fig. 11~14)。またこのように溶けて拡がった場合にはジ塩とモノ塩との間には安定度に著しい差があり、前者が安定である。

結 論 以上の結果より次のことがいえる。

- 1) B₁ 塩が散剤中に結晶形を保つて点在するときは、いずれも安定度が高い。
- 2) B₁ 塩が吸湿、溶解により散剤中に拡がると安定度が低下する。この場合 B₁ モノ塩において低下が著しい。
- 3) B₁ ジ塩において吸湿時パントテン酸カルシウムの配合による中和が行われる場合、ジ硝酸塩のように安定なものとナフタリン-1,5-ジスルホン酸のように不安定なものがあるのは、生成した B₁ モノ塩が溶解して散剤中に拡がるか否かによる。

このような現象はまた他の多くの変化しやすい粉末薬品についてもいえるものと思われる。

本研究に当り御懇篤なる御助言を賜った京都大学掛見教授に厚く感謝する。