UDC 615.411[577.161.1/.2]-011

7. 美間博之, 加藤光夫: ビタミン A, D の水溶化 その 7 Sucrose Monoester
による可溶化液の粘度 (製剤学的研究 第11報^{*1})

Hiroyuki Mima and Mitsuo Kato: Studies on Pharmaceutical Preparations. XI.
Solubilization of Vitamins A and D. (7). Viscosity of Aqueous
Solution solubilized with Sucrose Monoesters.

(Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*2})

Solubilization of vitamin A-alcohol, -acetate, and -palmitate, and ergocalciferol in water by mixing with sucrose monomyristate results in different viscosity of the solubilized solution according to the kind of solubilizates when the ratio of sucrose myristate to water is kept constant and concentration of the solubilizates is varied. In vitamin A-alcohol and ergocalciferol, relative viscosity increases with increasing concentration until the solution becomes turbid and the viscosity then falls. On the other hand, viscosity of the solubilized solution hardly changes with increasing concentration of vitamin A-palmitate and -acetate. This phenomenon is assumed to be connected with polarity of the solubilizates. Viscosity of the solution in which lauryl alcohol has been solubilized is similar to the former and that of cetane is similar to the latter. The fact that the viscosity of a solution in which polar substance has been solubilized shows a maximum at a certain concentration of the solubilizate has already been observed in other surface-active agents and the foregoing phenomenon is assumed to be related to the structure of solubilized micelle formed by sucrose myristate and the substance to be dissolved.

(Received May 9, 1960)

sucrose mono-fatty acid ester は食品に使用が許可された界面活性剤であり, これを用いてビタミン A, D の透明な水溶液をつくることができるということ¹⁾, 可溶化される A または D の構造と sucrose ester の構造および性質との間に平行関係のあること²⁾ はすでに報告した. 著者等はこの sucrose ester によつて可溶化された A または D の水溶液のあるものがきわめて高い粘度を示す現象に気がつき, 各種の sucrose ester を用いて A, D の水溶液をつくり, その粘度を測定して構造と粘度との関係を検討した. その結果同じ可溶化剤を同一濃度の水溶液にして用いた場合, 被可溶化物の濃度と可溶化液の粘度との曲線が被可溶化物によつて異なることを見出した.

実験方法と結果

(1) 試 料

ビタミン A パルミテート	理研ビタミン油社製 鯨肝油からつくつたもの	1,200,000 IU/g,
ビタミン A アセテート	同 上	2,050,000 IU/g,
ビタミン A アルコール	同 上	2,100,000 IU/g,
ビタミン D ₂	Sterwin Chem. Co. 製 純結晶	
sucrose monocaprylate	いずれも Osipow 等の方法 ³⁾ で合成したものでその性質は Table I の通りである.	
sucrose monocaprinate		
sucrose monolaurate		
sucrose monomyristate		

(2) 実験法

sucrose ester を MeOH に溶解し, ビタミン A, D はこれを EtOH に溶かし, 二つの溶液を種々の比率で混合し, 減圧下で溶媒を留去し, 一定量の蒸留水を加えてその透光度を Beckman B 型分光光度計を用い 650 mμ で測定した. また粘度はオストワルド粘度計を用い 20±0.2° で水との相対粘度を測定した.

*1 本研究は渡辺 厚: 製剤学的研究 (A. Watanabe: Studies on Pharmaceutical Preparations) の一部である. 第 10 報: 武田研 18, 160(1959).
*2 Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 美間: 本誌 78, 988(1958).

2) 美間, 加藤: 武田研 18, 160(1959).

3) L. Osipow, et al.: Ind. Eng. Chem. 48, 1459(1956).

Table I. Properties of Sucrose Monoesters

Sucrose monoester	Softning point	$[\alpha]_D$ in EtOH	Saponification value	Calculated saponification value
Caprylate	waxy cryst.	+51°	{107.27 114.73	119.87
Caprate	waxy cryst.	+49°	{117.37 111.76	113.10
Laurate	89°	+45°	{109.05 114.04	107.06
Myristate	67°	+43°	{102.13 106.78	101.63

(3) 実験結果

1) sucrose ester の種類と可溶化液の粘度との関係

ビタミン A または D 50 mg に sucrose ester 300 mg を混じ, 水 10 cc を加えて溶解した液の相対粘度と透光度との関係を Fig. 1 に示す。図中実線は相対粘度を, 点線は透光度を示す。sucrose ester の脂肪酸がラウリン酸以下の場合, この濃度では粘度にほとんど関係がないが, ミリスチン酸では急激に粘度が高くなり, 被可溶化物では A アルコール, D₂, A アセテート, A パルミテートの順に粘度が低くなる。しかしこれらの溶液はいずれも透明な水溶液ではなく, 可溶化液としての比較をすることができないので, 各ビタミン A, D に対し, sucrose monomyristate による可溶化液をつくつて, その粘度の変化を調べてみた。

Fig. 1.
Relative Viscosity and Transmittance
of Aqueous Solution of Vitamins A
and D solubilized with Sucrose
Mono-fatty Acid Esters
(vitamin 1, sucrose ester 6, water 200)

Fig. 2.
Relative Viscosity and Transmittance
of Aqueous Solution of Vitamin
A-Alcohol solubilized with
Sucrose Myristate
(After mixing A and ester,
water is added.)

2) A アルコール—sucrose myristate—水系の粘度と透光度との関係

sucrose monomyristate と水との比率を一定にし (2%), 水に対する A アルコールの濃度を変えてその水溶液の透光度と相対粘度との関係を求めると Fig. 2 のようになる。この結果 A の濃度が増加するにしたがつて粘度は急激に増大し, A の濃度が水に対し 0.2 g/100 cc のところで粘度は極大となりゲル化する。この濃度は可溶化の最大限の濃度で, A がこれ以上増加すると透光度は下り, 濁つて来る。この液の粘度は 30 日後もあまり変化はない。

3) A アセテート—sucrose myristate—水系の粘度と透光度との関係

2) の場合と同様 sucrose monomyristate と水との比率を 2% とし, 水に対する A アセテートの濃度を変えてその水溶液の透光度と相対粘度の関係を求めると Fig. 3 に示すようになる。この場合 A の濃度の増加による粘度の上昇はほとんど見られない。また 30 日後の粘度はやや増大するが, あまり大きな変化は見られない。

Fig. 3.
Relative Viscosity and Transmittance
of Aqueous Solution of Vitamin
A-Acetate solubilized
with Sucrose Myristate
(After mixing A and ester,
water is added.)

4) A パルミテート—sucrose myristate—水系の粘度と透光度との関係

2) と同様 sucrose monomyristate と水の比率を 2% とし, 水に対する A パルミテートの濃度を変えてその水溶液の透光度と相対粘度の関係を求めると Fig. 4 に示すようになる。A パルミテートの場合には相対粘度は低く, A の量が増えても粘度は全く変化がない。また 30 日後の変化も全く見られない。

5) D₂—sucrose myristate—水系の粘度と透光度との関係

2) の場合と同様 sucrose myristate と水の比率を 2% とし, 水に対する D₂ の濃度を変えてその水溶液の透光度と相対粘度との関係を求めた結果を Fig. 5 に示す。

D₂ の場合には粘度は低いが D₂ の濃度の増加にしたがつて相対粘度に極大がみられ, しかもこれは経日とともに強くなり, 30 日後にはその極大がかなり大きくなって来る。

Fig. 4.
Relative Viscosity and Transmittance
of Aqueous Solution of Vitamin
A-Palmitate solubilized
with Sucrose Myristate
(After mixing A and ester,
water is added.)

Fig. 5.
Relative Viscosity and Transmittance of
Aqueous Solution of Ergocalciferol
solubilized with Sucrose Eyrystate
(After mixing D₂ and ester,
water is added.)

Fig. 6.
Relative Viscosity and Transmittance
of Aqueous Solution of Lauryl
Alcohol solubilized with
Sucrose Myristate
(After mixing lauryl alcohol
and ester, water is added.)

Fig. 7.
Relative Viscosity and Transmittance
of Aqueous Solution of Cetane
solubilized with Sucrose
Myristate
(After mixing cetane and ester,
water is added.)

6) ラウリルアルコール—sucrose myristate—水系の粘度と透光度との関係

2) の場合と同様 sucrose myristate と水の比を 2% にし、ラウリルアルコールの濃度を変えてその水溶液の透光度と相対粘度との関係を求めると Fig. 6 のようになる。この場合は A アルコールや D₂ の場合とよく似た曲線をつくり、透明溶液をうる最大濃度で相対粘度の極大が見られる。

7) セタン—sucrose myristate—水系の粘度と透光度との関係

2) の場合と同様 sucrose myristate と水との比率を 2% とし、水に対するセタンの濃度を変えてその水溶液の透光度と相対粘度との関係を求めると Fig. 7 のようになる。この場合 A パルミテートまたは A アセテートと同様被可溶化物の濃度の増加によつて粘度はほとんど変わらない。

考 察

sucrose ester の水溶液の粘度については脂肪酸の炭素数が大きくなる程粘度が高くなるという Osipow 等⁴⁾の簡単な報告がある。界面活性剤のみの水溶液の粘度については多くの報告があり、その比粘度から CMC を求める方法⁵⁾はよく知られている。また粘度とミセル構造との関係を論じている報告もある⁶⁾。しかし可溶化液の粘度についての報告は少なく、ミセル構造との関係は検討されていない。松村等⁷⁾はカプロン酸—非イオン活性剤—水系における粘度を測定し、カプロン酸の濃度が増加するにしたがい、可溶化液の粘度が上昇して極大を示すことを見出しているが、その他の化合物については検討されていない。著者等の実験を要約すると A アルコール、A パルミテート、A アセテート、D₂ を sucrose monoester で可溶化した場合、可溶化液の粘度は sucrose monomyristate の場合とくに高くなる。しかも同じ sucrose myristate を用い、同じ濃度比の myristate 水溶液になるように調整しているにもかかわらず、被可溶化物によつてその濃度と粘度との曲線が全く異なるということである。すなわち A アルコールまたは D₂ を可溶化した場合はその濃度が増大すると可溶化液の粘度が増大し、これ以上では濁るという濃度で粘度の極大を示すに反し、A アセテート、A パルミテートではその濃度が増大してもほとんど粘度に関係なく、むしろやや減少するという現象を示し、可溶化液が混濁するまで A を可溶化しても粘度はほとんど変化しない。そしてこの傾向は A アルコール、D₂ の場合とラウリルアルコールを可溶化した場合とよく似ており、A アセテート、A パルミテートはセタンを可溶化した場合とよく似ている。すなわち界面活性剤と水との間の関係ではなく、被可溶化物の性質、特にその polarity と関係があるようで、その性質が活性剤と組み合わせつて可溶化した場合のミセルの構造に関連しているものと想像される。被可溶化物の polarity が可溶化液の性質に関係するという例は先に著者が報告⁸⁾したポリエチレングリコール系活性剤によるビタミン A、D 水溶液の clouding formation の場合にも見られたが、本報告における粘度変化の差も可溶化ミセルの構造、すなわち nonpolar solubilization と polar-nonpolar solubilization の差と考えられ、その差が層状ミセルと柵状ミセルあるいはもつと他の網状構造に近い形をとるのかは今後検討すべき問題であろう。

sucrose ester の脂肪酸がミリスチン酸より大きくなると、そのものの水溶液の粘度が上昇するが、水に透明に溶けないので、可溶化液についての粘度を比較することができない。

同じ polar な被可溶化物でも A アルコールと D₂ あるいはラウリルアルコールを可溶化した場合の粘度のいちじるしい差はそのものの構造あるいは共存物の影響によるものであろう。いずれにしても被可溶化物によつてそれを可溶化した液の粘度がいちじるしく異なり、しかも濃度と可溶化液の粘度の間に極大の出ることは、従来のミセル構造の模型に対する考え方に新しい示唆を与えるものと考えられる。

武田薬品工業株式会社研究所

4) L. Osipow, *et al.*: Ind. Eng. Chem. **48**, 1462(1956).

6) 黒岩: 工化 **60**, 256(昭 32).

8) 美間: 本誌 **78**, 381(1958).

5) 後藤: 実験化学講座 **7**, 136(1956).

7) 松村, 井口, 他: 本誌 **76**, 515(1956).