59. 堀越 勇, 氷室育三: 固形薬剤中の水分に関する研究 (第5報^{*1})
含有水分の性質と着色変化の関係Isamu Horikoshi and Ikuzo Himuro: Physicochemical Studies on Water
contained in Solid Medicaments. V. Relationship between
the Character of Contained Water and the
Coloring of Solid Medicaments.(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Examinations were made on the relationship between nature of hydrated water and coloration of solid drugs. It was found that if the water of hydration is that of crystallization, it had no effect on powders even if adsorption and desorption of water were reversible but if water was attached in a free state, coloration occurred whose degree was approximately proportional to the quantity of such water.

(Received July 14, 1965)

固形薬剤の着色変化は、酸化、重合、加水分解その他種々の反応により、そのなかに着色物質が生成されることに起因するが、この際含有水分が反応の媒体として大きな影響を与えることは周知の事実である。また含まれる水分が、結晶水として存在するのと、弱い結合状態、あるいは遊離した状態で混在するのとでは、同一水分量でも着色の程度に差を生ずることが経験的に理解されている。著者らは、これまで固形医薬品の経時変化を理論的に予測する方法を確立する目的で、まず個々の薬剤の基礎的な物性を調べ、とくに薬剤に含まれる水分量および薬剤との結合状態の差異につき、誘電率変化を主に利用した検索方法を検討し、その普遍性を確認し、第1~4報^{*3}にその詳細を報告した。本報では、結合状態の異なる水分が、薬剤の着色にどのような影響をもつか、また固形薬剤の着色変化に対して、反応速度論的な解釈が可能かどうか検討することにした。第3報、第4報で報告したように、グルクロン酸誘導体(グルクロン酸アミド、グルクロン酸カリウム、グルクロン酸ナトリウムイソニアゾン)にはそれぞれ性質の異なる水分が含まれている。これらの化合物は比較的不安定で変色しやすいので、水和物、無水物にさらに水を付加し、水分が結晶水あるいは遊離した状態で含まれる場合の着色変化に対する影響を比較した。その結果三化合物については、以下述べる加速条件下では、単味散剤に関しては水分が結晶水であれば、たとえ吸脱着に可逆性を有しても、着色に影響を与えず、水が遊離状態で付加された場合にかぎり、その量にほぼ比例した着色変化が認められたのでその詳細を報告する。

実 験 の 部

試 料 グルクロン酸アミド無水物(GN)および1水和物($\text{GN} \cdot \text{H}_2\text{O}$)、グルクロン酸カリウム2水和物($\text{GK} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、グルクロン酸ナトリウムイソニアゾン2水和物($\text{GI} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)は第3報^{*3}に記載した方法で精製したものを使用した。

加速および測定条件 検体約2g.を正確に秤取し、容積約15ml.のバイアル瓶に入れ、1群を3~5個、1検体50~100群とした。これらに0.5, 1.0, 2.5, 5.0 w/w%なる4水準の水を加え、細いガラス棒でよく混和し、粉末のついた棒の先端部とともに密封し、40, 50, 60 $\pm$ 1 $^\circ\text{C}$ の各恒温槽に入れ、着色変化を起こさせ、それぞれ、毎日、2日ごとおよび5日ごとに1群ずつとりだし、蒸留水を加えて2%溶液に調製し、測定に供した。2%溶液の吸光度が1以上の場合は、さらに希釈して測定し換算した。検体は経時中に微黄褐色から黒褐色に着色してくるが、測定可能濃度まで希釈すればすべて黄色になり、可視部の吸収は温度、経時時間が変わってもいずれ

^{*1} 第4報: 本誌, 86, 324 (1966).^{*2} Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.^{*3} 第1報, 第2報: 本誌, 84, 851, 856 (1964); 第3報, 本誌, 86, 319 (1966).

も最大吸収を示さない。また 400~460 m μ の波長範囲で Beer の法則が成立することを確認した上で、420 m μ を測定波長に選り日立光電比色計 FPW-4 型を用い、無処理の薬剤を対照にして吸光度を測定した。付加する水分が少ない場合は、バイアル瓶中に秤取した検体を真空系中におき、飽和水蒸気を送って一定時間放置し、水分を均一に吸湿させたのち、常圧にもどし、密封して重量変化から含水量を決定した。また GK, GI の 2 モル以下の水分は、水和物を減圧下常温もしくは加温して脱水し、のち乾燥空気を送って常圧にもどし、密封後重量変化から水分を決定した。

実験結果および考察

GN, GK および GI の各水和物、無水物に 4 水準 (0.5, 1.0, 2.5, 5.0 w/w%) の水を付加し、40° で 40 日間、50° で 20 日間、60° で 10 日間にわたり経時変化させ、吸光度を測定した。420 m μ における 2% 溶液の吸光度を着色度 (y) とすると、 y と時間 (x) との間には直線関係が成立し、実験範囲内では 0 次反応の形式に、いず

Fig. 1. Zero Order Plots of the Coloring of Glucuronamide Monohydrate (GN·H₂O) When 0.5, 1.0, 2.5 and 5.0 w/w% of Water were added at Various Temperatures; Absorbance (420 m μ , 2% solution) against Time in Days

Accelerating temperature: (a): 40° (b): 50° (c): 60°

TABLE I. Tabulation of Slope (k_a) for the Thermal Coloring of Glucuronic Acid Derivatives at Various Temperatures

Water content (%)	Accelerating temperature (°C)	Medicaments.			
		GN·H ₂ O	GN	GK·2H ₂ O	GI·2H ₂ O
0.5	40	9.96×10^{-4}	7.02×10^{-5}	9.81×10^{-6}	6.35×10^{-4}
	50	2.15×10^{-2}	1.14×10^{-3}	1.10×10^{-4}	5.40×10^{-3}
	60	2.20×10^{-1}	2.26×10^{-2}	7.53×10^{-4}	5.56×10^{-2}
1.0	40	2.45×10^{-3}	2.73×10^{-4}	2.20×10^{-5}	1.49×10^{-3}
	50	5.31×10^{-2}	1.35×10^{-2}	2.48×10^{-4}	1.35×10^{-2}
	60	4.15×10^{-1}	3.01×10^{-1}	1.45×10^{-3}	8.95×10^{-2}
2.5	40	4.45×10^{-3}	8.54×10^{-4}	8.94×10^{-5}	3.01×10^{-3}
	50	8.31×10^{-2}	3.45×10^{-2}	1.16×10^{-3}	2.55×10^{-2}
	60	7.98×10^{-1}	8.52×10^{-1}	1.02×10^{-2}	1.65×10^{-1}
5.0	40	8.12×10^{-3}	1.55×10^{-3}	1.35×10^{-4}	4.50×10^{-3}
	50	1.52×10^{-1}	8.12×10^{-2}	2.19×10^{-3}	3.87×10^{-2}
	60	1.56	1.74	1.31×10^{-2}	2.62×10^{-1}

GN·H₂O: glucuronamide monohydrate GN: glucuronamide anhydrous

GK·2H₂O: potassium glucuronate dihydrate

GI·2H₂O: sodium glucuronate isoniazone dihydrate

The slope or coloring constant k_a is in the unit of absorbance (y)/day (x)

Zero order plots are linear plots of absorbance (y) against time (x) in days and conform to the equation which were calculated by the least squares method; $y = k_a \cdot x$

れの検体についても従うことが明らかとなった. 一例として $\text{GN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の各加速温度における実験結果を Fig. 1 に示す. これらの直線は最小自乗法を用いて計算した. いま x 日後の着色度を y とすれば

$$y = k_a \cdot x \quad (1)$$

なる関係が成立する. この直線の勾配 k_a を, 薬剤の見掛けの着色速度定数とした. $\text{GN} \cdot \text{H}_2\text{O}$, GN , $\text{GK} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ および $\text{GI} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ に水を付加した際の k_a を算出し, 結果を Table I に示す.

またこれらの実験結果から見掛けの着色速度定数と含水量との関係を図示したのが, Fig. 2~4 である. いずれの場合も各温度ごとに, ほぼ直線関係が成立し, 一定の誤差を考慮すれば直線は有意と思われる結果を得た.

Fig. 2. Relationship between the Apparent Coloring Rate Constant (k_a) of Glucuronamide and the Added Water (%) at Various Temperatures

Fig. 3. Relationship between the Apparent Coloring Rate Constant (k_a) of Potassium Glucuronate and the Added Water (%) at Various Temperatures

Fig. 4. Relationship between the Apparent Coloring Rate Constant (k_a) of Sodium Glucuronate Isoniazide and the Added Water (%) at Various Temperatures

Fig. 2~4 の結果から注目すべき事実は, 上述の実験条件下では GN , GK および GI の3化合物に含まれるそれぞれ性質の異なる結晶水が, いずれも単味散剤の剤形では着色変化に影響を与えないことである. 第3報, 第4報でこれら3種の水和物の物性を追求した際, $\text{GN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の結晶水は脱水時の見かけの活性化エネルギーが大きく, 平衡蒸気圧は低く, 結晶水遊離点は 70° 以上で安定なため, この加速条件下では着色に影響を与えないと予測できた. しかし $\text{GK} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ や $\text{GI} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の結晶水は見かけの活性化エネルギーが比較的小さく, 平衡蒸気圧はデンプンと同程度で, 結晶水遊離点も低く, 当然この条件下では水分が一部遊離し, 着色変化にかなり寄与すると考えられたが, $\text{GN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ と同様着色変化に影響を与えないことが明らかとなった. また GN 無水物はこれ自体で安定状態を保ち, 無水物に非結晶性の水分を付加することが可能であるが, GK , GI では吸脱着に可逆性があり, GN にみられるような遊離状態の水分を付加することは不可能であった. したがって, 含まれる水分はすべて結晶水として結合しているため, 着色変化は測定誤差範囲にはいる程度であった. GN 無水物および3つの水和物にさらに水を付加した場合, 結晶水としての水分量を除外するといずれの場合も水分に比例して k_a の増大が認められる. したがって, 固形薬剤中で着色変化に寄与する水分は, 誘電的には誘電率, 誘電損失および比分極のいずれも大きな値をもつ水分であり, 薬剤に吸収されこれを湿潤溶解するような, 遊離状態に近い水分を考慮してさしつかえないであろう. また Fig. 2~4 の傾向は, 前報^{1), 2), 3)}の等温吸着における誘電率変化と一致した関係を有している. この事実は誘電率変化を利用して薬剤中の水分の物性を検索することの重要性をいっそう強調するものである.

一方薬剤の安定性に関して, 絶対温度との間に Arrhenius の関係が成立することから, これらを予測する方法は, これまで均一な系の溶液についてのみ数多く論ぜられ, 固体すなわち不均一な系内における変化は複雑なためこれを論ずることは不可能視されていた.¹⁾ しかし実際に薬剤を製剤化する立場では, 分解や着色の反応次数を

1) E. R. Garrett: J. Pharm. Sci., 51, 811 (1962).

正確に捕えることが目的ではなく、ある程度の実験誤差を考慮の上で、現象を単純化し、普遍性のある安定度予測の方法を確立することが急務とされている。著者らのこれまで行なった一連の実験結果からすれば、固形薬剤中で着色変化に関係する水分は、自由に動きうる遊離状態の水分と考えられ、この水分が粉体中に一種の溶液系を形成し、その系内でのみ反応が進行すると仮定すれば、一般の溶液におけると同様の速度論的關係が粉体中の反応でも成立するのではないかと推測される。溶液中での薬剤の安定性に関する研究は、これまで数多くの報告があり、²⁻⁴⁾ 特に Garrett は液剤中のビタミン類の分解をすべて擬0次あるいは擬1次反応とみなし、その温度変化式から Arrhenius の關係を利用して安定度を予測している。もちろんこれらはすべてが単純な反応ではなく、複雑な反応過程を有すると考えられる。また着色度と分解率との間にも常に簡単な比例關係が存在するとは限らず、上述の3化合物について検討した結果では、グルクロン酸についても最も精度よいナフトレゾルシン法による定量でも、着色がかなり進むまで含量不変という結果を得ている。

いずれにせよ固形薬剤が多量の水分を含有することはまれであり、また水分による着色反応が複雑であろうと、含水量が少なく、反応の初期では、すべて0次あるいは1次反応とみなしても、結果に大きな誤りをきたすことはないと考えられるので、着色変化を指標としてさらに数多くの薬物について検討を重ねて行くつもりである。

終わりに終始御指導御鞭撻を賜った 東京大学薬学部 田村善蔵教授、中外製薬 秋葉朝一郎研究所長に厚く御礼申し上げます。

中外製薬株式会社研究所

- 2) E. Kurita, T. Miki : 本誌, 76, 354 (1956).
- 3) E. R. Garrett, R. F. Carper : J. Pharm. Sci., 44, 515 (1955).
- 4) E. R. Garrett : *Ibid.*, 45, 171, 470 (1956).

〔薬 学 雜 誌〕
〔YAKUGAKU ZASSHI〕
〔86 (5) 356 ~ 366 (1966)〕

UDC 615.412-011

60. 堀越 勇, 畑 俊一 : 固形薬剤中の水分に関する研究 (第6報^{*1})
着色度の推定法に関する一考察^{*2}

Isamu Horikoshi and Shun-ichi Hata : Physicochemical Studies on Water
contained in Solid Medicaments. VI. On the Evaluating
of the Coloring Rate of Solid Medicaments.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*3})

Coloration of solid pharmaceuticals was assumed to proceed through the formation of a kind of solution system by the water of hydration contained in the pharmaceuticals and examinations were made to see if reaction kinetics in dilute solution could be applied in this case.

It was thereby found that coloring rate was proportional to the rate of hydration in simple powders, and a linear relation was found to hold between coloring rate constants and the reciprocal of absolute temperature. If conditions were selected, periodical change of such coloration could be predicted as in the case of dilute solutions.

On the bases of these ideas, examinations were made also on granules and tablets, and comparison of the values calculated from the result of acceleration tests and those obtained on actual samples by standing for some period at room temperature showed fairly good agreement.

(Received July 14, 1965)

*1 第5報 : 本誌, 86, 353 (1966).

*2 この論文の一部は日本薬学会第82年年会で発表 (1962年4月).

*3 Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.