〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
89 (9) 1297—1301 (1969)

UDC 532.73 : 543.71

溶解補助剤の研究(第1報) グリコール類およびその誘導体と水との
混液の溶存酸素について¹⁾

加藤百合子, 泉 京子, 坂庭康夫, 塩山秀寿, 青木治代
東京理科大学薬学部²⁾

Studies on Solubilizing Agents. I. Dissolved Oxygen in Glycols and
Their Derivatives-Water Mixtures¹⁾

YURIKO KATO, KYOKO IZUMI, YASUO SAKANIWA, HIDEHISA
SHIOYAMA, and HARUYO AOKI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo²⁾

(Received February 12, 1969)

Measurement of dissolved oxygen was carried out by the carbon dioxide evolution method and by gas chromatography on various concentrations of mixtures of nine kinds of solubilizing agent and water. In mixtures of ethylene glycol, diethylene glycol, triethylene glycol-H₂O, having a hydrophilic group, and water, dissolved oxygen was found to decrease with increasing concentration of these agents. In contrast, aqueous mixtures of Cellosolve, Butyl Cellosolve, Carbitol, Butyl Carbitol, hexylene glycol, dipropylene glycol-H₂O, having both hydrophilic and hydrophobic groups, showed a minimum point in the content of dissolved oxygen, and its amount increased above that point, and the agents alone, without the presence of water, was found to have the largest content of oxygen. In these mixtures, function of the solution to dissolve oxygen decreased at the concentration of the minimum point.

溶解補助剤中の薬剤安定化作用とその機作を明らかにするために溶存酸素の測定はきわめて重要な要因と考えられる。Bandelin 等³⁾は、「エタノールおよび糖液中でビタミンCの安定性が増加するのは溶液中のエタノール、糖などにより、溶液の酸素を運ぶ機能が減退することが原因であろう」と述べ、また Nixon 等⁴⁾は、polysorbate 20 の水溶液中のアスコルビン酸の安定性の増加は、この領域では、酸化部位への酸素の拡散がおそいので分解し

TABLE I. List of Investigated Solubilizing Agents

Solubilizing agents	Formula
Ethylene glycol (E.G.)	HOCH ₂ CH ₂ OH
Diethylene glycol (D.E.G.)	HOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Triethylene glycol (T.E.G.)	HOCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Ethylene glycol monoethyl ether (Cellosolve)	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ OH
Ethylene glycol monobutyl ether (Butyl Cellosolve)	C ₄ H ₉ OCH ₂ CH ₂ OH
Diethylene glycol monoethyl ether (Carbitol)	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Diethylene glycol monobutyl ether (Butyl Carbitol)	C ₄ H ₉ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
Hexylene glycol (H.G.)	CH ₃ CHOHCH ₂ COH(CH ₂) ₃
Dipropylene glycol (D.P.G.)	CH ₃ CHOHCH ₂ OCH ₂ CHOHCH ₃

1) 日本薬学会第 88 年会にて発表, 東京, 1968 年 4 月.

2) Location: Ichigaya Funagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

3) F.J. Bandelin, J.V. Tuschhoff, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. ed.*, **44**, 241 (1955).

4) J.R. Nixon, B.P.S. Chawla, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 558 (1965).

にくくなるのとべている。

著者の 1 人加藤⁵⁾は、さきに propylene glycol および類似物質と水との混液の空気および酸素含量について報告した。本報では Table I に示す 9 種類の溶解補助剤と水との混液中の溶存酸素について、炭酸ガス誘出法ならびにガスクロマトグラフィーにより測定を行ない満足すべき結果を得たので報告する。

実験の部

上記混液中の溶存酸素の測定法のうち、炭酸ガス誘出法は、さきに報告した方法⁵⁾を用いた。ガスクロマトグラフィーによる溶存酸素の測定については、Paglis⁶⁾は、流動パラフィン中の溶存酸素を、Else⁷⁾は、潤滑油中の溶存酸素を測定し、Swinnerton 等⁸⁾は、水溶液中の溶存酸素について測定している。

いままで、分離用カラムの劣化を防ぐために、溶剤中の溶存ガスだけをカラムに導入する方法が種々試みられている。⁶⁻⁸⁾

Fig. 1. Apparatus

Fig. 2. Gas Flow Diagram

ときふりまぜて室温に 50 hr 放置して検液とする。

定量操作 検液 2 ml を試料気化室に注入し気化させ、リボンヒーターを巻きつけた保温パイプで、ガラス製のトラップに接続する (Fig. 2)。そこで蒸気は、寒剤で冷却液化されて分離し、溶存ガスのみが、カラムに導入される。そして一部液化されなかった蒸気は、silicagel を充てんした前カラムで除かれ、分離用カラム Molecular Sieve 5A で O_2 と N_2 に分離定量される。本法では、カラムの劣化を除いては、濃度による保持時間の変化はほとんど見られない。各濃度における再現性を検討するために、試料 2 ml を連続 10 回分析した結果を Table II に示す。変動係数は 0.74% と極めて小さいため、十分定量でき、再現性のある結果が得られることが分った。

ピーク面積は、半値幅法で求め、ピーク面積より酸素含量を換算する方法は 20°; 1 気圧における水中の飽和

そこで著者等は、Swinnerton 等⁸⁾に準じて、Fig. 1 のようなガラス製の Sample Chamber を用い、試料を注入し、Glass Frit 上に滴下させる。そして Glass Frit の下方からキャリアーガス (He) を通し、He ガス泡を作り、この泡の中へ溶存ガスを拡散させ、クロマトグラフに導入する。しかしこの方法は、試料粘度により大きく影響される。上記混液は、濃度により粘度が異なるため、キャリアーガスが Glass Frit を通過する際、流量に変動を起し、クロマトグラム上、ベースラインや保持時間に変化を生じ、再現性のある結果が得られなかった。

そこで Fig. 2 のようなガラス製のトラップを作り、混液中の溶存ガスをガスクロマトグラフに導入し、満足すべき結果を得た。

装置 島津製作所製熱伝導度検出器付 GC-2C 形

条件 充てん剤: Molecular Sieve 5A (30—60 mesh), silica gel (40—60 mesh)

カラム: ステンレス製 4 mm×2.25 m (分離用カラム), 3 mm×0.75 m (前カラム)

検出器恒温槽温度: 室温

試料室温度: 200—300°

検出器感度: フルスケール 1 mV

キャリアーガス: He, 流速 30 ml/min

チャート速度: 2 cm/min

検液 溶解補助剤と水との混液 (0—100 w/w%) を、それぞれ 25 ml 作り、これを 50 ml の三角フラスコに入れ、とき

5) 野上 寿, 加藤百合子, 薬誌, 79, 958 (1959).

6) J.P. Paglis, in "Gas Chromatography," H.J. Noebels, R.F. Wall, H. Brenner, Academic Press, New York, 1961, p. 351.

7) P.G. Else, *Anal. Chem.*, 31, 869 (1959).

8) J.W. Swinnerton, V.J. Linnenbom, C.H. Cheek, *Anal. Chem.*, 34, 483 (1962).

TABLE II. Reproducibility of Peak Area

No.	Peak area	No.	Peak area
1	4.66	7	4.56
2	4.61	8	4.58
3	4.53	9	4.58
4	4.56	10	4.57
5	4.59	Average	4.59
6	4.60	Variation coefficient	0.74%

酸素量を 1 liter 中 6.36 ml とし,⁹⁾ 相対面積比較法により計算する。すなわち得られた結果は、試料 1 liter に溶存するガスの標準状態における ml 数で表わした。

結果および考察

縦軸に溶存酸素を ml/liter, 横軸に混液の濃度を w/w % でとり, 炭酸ガス誘出法およびガスクロマトグラフ

Fig. 3. Dissolved Oxygen in Ethylene Glycol-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

Fig. 4. Dissolved Oxygen in Diethylene Glycol-Water Mixture at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

による測定値をプロットした。

その結果, E.G., D.E.G., T.E.G.-H₂O 混液においては, いずれも濃度が増加するにしたがって酸素量は減少している (Fig. 3—5).

Cellosolve-H₂O 混液においては, 0—30% までは Cellosolve の濃度増加にしたがって酸素量は減少するが, 30% を越すと酸素量は増加し, 100% はもっとも酸素を多く含有している (Fig. 6).

Butyl Cellosolve-H₂O 混液においては, 10% で酸素量は極少となり, 以後濃度の増加にしたがって酸素量は増加し, 100% はもっとも多く酸素を含有している (Fig. 7).

Carbitol-H₂O 混液においては, 0—50% までは Carbitol の濃度増加にしたがって酸素量は減少するが, 50% を越すと酸素量は増加し, 100% はもっとも多く酸素を

Fig. 5. Dissolved Oxygen in Triethylene Glycol-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

9) Landolt-Börnstein, "Physikalisch-Chemische Tabellen," Bd. I, Berlin, 1923, p. 766.

Fig. 6. Dissolved Oxygen in Cellosolve-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

Fig. 7. Dissolved Oxygen in Butyl Cellosolve-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

Fig. 8. Dissolved Oxygen in Carbitol-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

Fig. 9. Dissolved Oxygen in Butyl Carbitol-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

含有している (Fig. 8).

Butyl Carbitol-H₂O 混液においては、20% で酸素量は極小となり、以後濃度の増加にしたがって酸素量は増加している (Fig. 9).

H.G.-H₂O 混液においては、0—30% までは酸素量は H.G. の濃度の増加にしたがって減少するが、30% を越すと酸素量は増加し、100% はもっとも多く酸素を含有している (Fig. 10).

D.P.G.-H₂O 混液においては、0—40% までは、酸素量は D.P.G. の濃度の増加にしたがって減少するが、40% を越すと酸素量は増加し、100% はもっとも多く酸素を含有している (Fig. 11).

炭酸ガス誘出法とガスクロマトグラフィーによる値はよく一致している。T.E.G.-H₂O 混液 (Fig. 5) においては、ガスクロマトグラフィーによる測定値より炭酸ガス誘出法による値の方が少し多い結果が出ている。これは炭酸ガス誘出法においては、検液の粘度が高い場合は、適宜蒸留水で希釈して測定を行なうが、ガスクロマトグラフィーにおいては、希釈せずに行なう、したがって T.E.G. のように粘度の高い液では、注射器の内壁に微量の検液が残るために、多少酸素含量の値が少くなるのではないかと思う。同様のことが、H.G.-H₂O 混液の場合 (Fig. 10) および D.P.G.-H₂O 混液の場合 (Fig. 11) についてもいえる。とくに D.P.G. は非常に粘度が高いため、50% 付近から、かなり差が出て来ている。

ガスクロマトグラフィーは、上記混液中の溶存酸素の測定において高粘度の混液以外の場合は、炭酸ガス誘出法に比べ、試料が微量で、分析時間が短く、操作が簡単で、定量誤差が少いなどの利点があり、すぐれた方法と思われる。

測定結果より、親水性基のみを持つ E.G., D.E.G., T.E.G.-H₂O 混液においては、これら溶剤の濃度の増加するにしたがって酸素含量は減少している。これに比べ、親水性基と疎水性基をあわせもつ Cellosolve, Butyl Cellosolve, Carbitol, Butyl Carbitol, H.G., D.P.G.-H₂O 混液においては、いずれも酸素含量に極小点が存在している。したがって、これら混液においては、極小点の濃度において溶液の酸素を溶かす機能が減退したと思われる。

Fig. 10. Dissolved Oxygen in Hexylene Glycol-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

Fig. 11. Dissolved Oxygen in Dipropylene Glycol-Water Mixtures at 20°

—△—: by carbon dioxide evolution
—○—: by gas chromatography

なお、Cellosolve-H₂O 混液においては 30%, Butyl Cellosolve-H₂O 混液では 10%, Carbitol-H₂O 混液では 50%, Butyl Carbitol-H₂O 混液では 20% に極小点がある。したがって、親水基が同じならば、疎水基の炭素数が多い程、低濃度で溶存酸素の極小点が存在していることが分った。

謝辞 終わりにガスクロマトグラフィー測定について得助言下さいました島津製作所の佐藤克哉、松居正己両氏、ならびに本実験の1部に協力された蔵田昌資、新征四郎、利根川輝の諸氏に感謝します。