アスコルビン酸の安定性に関する研究 (第2報¹⁾)

アスコルビン酸モノ脂肪酸エステルの確認²⁾

塚本長太郎, 尾関昭二

名古屋市立大学薬学部³⁾

Studies on the Stability of Ascorbic Acid. II.¹⁾ Identification of Fatty Acid Monoesters of Ascorbic Acid²⁾

TYOTARO TUKAMOTO and SHOJI OZEKI³⁾

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University³⁾

(Received August 6, 1969)

Fatty acid monoesters of ascorbic acid (I) in chloroform solution reduce selenious acid at room temperature and release selenium which appears as a stable brick-red colored colloidal solution. Because of the sensitivity of the reaction it is possible to identify very small quantities of I. The simplicity of the procedure permits rapid analysis, suitable for routine control. The method is highly specific for the identification of I in the presence of free ascorbic acid, its dehydro derivatives (III) and all the other substances normally found in pharmaceutical preparations. The limit of sensitivity of the method is 40 µg/ml.

Levine⁴⁾ はアスコルビン酸の水溶液にセレン酸溶液を加えると赤れんが色を呈し, 本反応はアスコルビン酸に特有のものであると報告している. 著者らはこの呈色反応を利用し, 単味および製剤中のアスコルビン酸モノ脂肪酸エステル (I) を迅速簡易に確認することを目的として種々検討を加えた.

I は水に不溶であるが, メタノール, エタノール, クロロホルムには可溶である. I を前記の溶媒に溶かし, これに二酸化セレン (II) の水溶液を加えて振とうすると, ただちに安定な赤れんが色のコロイド状溶液が生成する. この反応はきわめて鋭敏なので I の定性確認法として使用可能であることがわかった. Pohloudek-Fabini⁵⁾ はアスコルビン酸を II で酸化してデヒドロアスコルビン酸を得ているが, II による I の酸化反応もこれと同じように進行し, Chart 1 に示すごとく 2 モルの I と 1 モルの II が反応して 2 モルのデヒドロアスコルビン酸モノ脂肪酸エステル (III) と 1 モルのセレン (IV) が生成するものと考えられる.⁶⁾

この反応はアスコルビン酸の endiol 基の還元力に基づくものであるから, 当然のことではあるがアスコルビン酸やそのほか実験の部に記載したとき強い還元性を有する物質もこれと同様な反応を呈する. このため I の定性確認法の溶媒としてはこれらの障害物質の溶け難いクロロホルムを使用するのが適当であると考えられる. 本法による I の確認限界は約 40 µg/ml である.

Chart 1

1) 第1報: 塚本長太郎, 尾関昭二, 谷 寅夫, 薬剤学, 29 (4), 「印刷中」.

2) 日本薬学会第89年会で発表, 名古屋, 1969年4月.

3) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

4) V.E. Levine, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 35, 231 (1936) [*C.A.*, 31, 8617⁶ (1937)].

5) R. Pohloudek-Fabini, W. Fürtig, *Arch. Pharm.*, 292, 350 (1959).

6) ここに生成した赤れんが色のセレン粒子の生成量はこれを遠心分離し, 硝酸で亜セレン酸としたのち, ヨウ素法滴定で定量確認した.

考 察

本法による呈色はきわめて安定⁷⁾であり、単味の I のほか、散剤、顆粒剤、錠剤、乳剤、軟膏剤などについても、クロロホルム抽出液を使えば容易に I を確認することができる。また I とアスコルビン酸が共存する場合にも、溶解度のちがいにより I だけが定性確認される。また I の酸化生成物である III, それが開環した 2,3-ジケトグルロン酸および通常、各種製剤中に配合される賦形剤、抗酸化剤、保存剤なども本法の障害とならない。

実 験 の 部

試料および試液 I: 本実験で使用したエステルは laurate (mp 99—101°), palmitate (mp 113—115°), stearate (mp 115—117°) の 3 種類で Swern⁸⁾ らの方法にしたがい合成した。SeO₂ 溶液: 使用直前に昇華精製した SeO₂ を水に溶かし 2% 水溶液とする。

その他: 局方収載品はその適品を、試薬類はすべて試薬特級を用いた。

水: 再蒸留水を使用した。

定性法 I 0.1 g にクロロホルム 10 ml を加えて加熱溶解し、SeO₂ 水溶液 (2→100) 1 ml を加えて振とうすると、クロロホルム層はただちに赤れんが色のコロイド状溶液となる。

障害物質 下記の物質は水、メタノール、エタノール溶液中で SeO₂ と反応して赤れんが色の無晶形セレンを析出することを確認した。したがって、乳剤のごとく水を含有している製剤中にこれらの物質が共存している場合には CHCl₃ 抽出液の水洗 (飽和食塩水を使用した)、乾燥はじゅうぶんに注意する必要がある。ascorbic acid, hydriodic acid, sulfurous acid, sodium hyposulfite, hypophosphorous acid, phosphorous acid, thiourea, cysteine, hydroxylamin salt, hydrazine salt.

またつぎの薬剤は II と反応しないため、共存しても本法の障害とならないことを確認した。賦形剤: glucose, lactose, fructose, starch. 抗酸化剤: cetyl gallate, gallic acid, hydroquinone, butylated hydroxy anisole. 保存剤: ethyl *p*-hydroxybenzoate, sorbic acid, sodium dehydroacetate, salicylic acid. ビタミン: A acetate, B₁ HCl, B₂, B₆, D₂, E acetate, F, K₃, nicotinic acid, pantothenic acid, folic acid. アミノ酸: Leucine, Isoleucine, hydroxyproline, histidine HCl, glycine, glutamic acid, cystine, aspartic acid, arginine HCl, alanine, phenyl-alanine, lysine HCl, serine, threonine, tryptophan, tyrosine, valine. アスコルビン酸酸化生成物: dehydro-ascorbic acid, 2,3-diketogulonic acid.

7) 反応液を 50° 以上に加熱すると赤れんが色はあずき色に変色する。

8) D. Swern, A.J. Stirton, J. Turer, P.A. Wells, *Oil & Soap*, 20, 224 (1943) [*C.A.*, 38, 5017 (1944)].