薬剤の酸化防止について

Antioxidants of Pharmacies

野 上 寿* 松 田 紀 雄*

Hisashi Nogami

Norio Matsuda

I. 緒 言

医薬品は、治療、予防の目的で、人体に適用される物で、いわば人命に関する物といえる。この限りでは医薬品は、たとえ、化学的には、その組成、構造を同じくしても、単なる化学物質とは区別されなければならない。従つて、医薬品の取扱いには、慎重を期さなければならぬことは勿論である。

医薬品は保存中、あるいは取扱いの過程において、その質を変じ、効力を減ずることがある。たゞ効力を減ずるばかりでなく、時には有害な予期しない効果が、現れたりして、却つて危険な場合も起る。従つて、普通の化学薬品では大して問題にならない質的变化でも、人体に適用される医薬品の場合には、十分問題になり得るのである。

一般に医薬品の質的变化は、大別すると、配合によつて生ずる変化と、保存によつて生ずる変化との2つに分けられる。配合によつて生ずる変化は、通常、配合禁忌としてこれを避けたり、あるいは剤型上の工夫によつて、防止したりする。これに対して保存中に生ずる質的变化は、通常医薬品が製造されてから、実際に使用される迄に多少なりとも時日が経過するのが普通であるため、避け難い性質のものであり、必ず防止法を考慮しなければならない。

保存中に起る医薬品の変質は、その原因から大別すると、

1. 微生物による汚染に基づく変質。
2. 熱、光、湿気、酸素等によつて起る、物理的及び化学的変質。

の2つに分けられよう。

微生物の汚染による変質は、滅菌操作を施すことによつて、多くの場合、容易に之を避けることができる。しかし化学的な変質を防止することは困難である。今日使用される医薬品の種類は、非常に多く、又用いられる剤型の種類も、増加しているので、防止法もそれに対して、複雑になつてくるからである。

* 東京大学医学部（文京区本富士町1）

化学的な変質のうち、その主な部分を占めるものは、酸化である。特殊な場合を除けば、保存に際して、常に空気と接触しているところから、空気酸化を受ける可能性が強いし、又今日、多く使用される薬品のうちには、酸化に対して、不安定な物が、少くなく、それらが医薬品として有用であるだけに、酸化防止の対策は重要となつてくるといえる。

以下、我々は、代表的な二三の場合をあげ、これに就て、酸化の機作、防止法を説明し、更に、最近この方面で注目されている問題に就て触れることにしようと思ふ。

II. ビタミンCについて

ビタミンCは、周知の如く、抗壞血性ビタミンであり、化学的には、L-アスコルビン酸である。

L-アスコルビン酸は、空气中、或は酸素の存在に於て不安定で、容易に酸化される。

a) 酸化の過程について¹⁾ 酸化は次式に示す如き過程で進む。

i) 可逆的酸化過程

アスコルビン酸は先ず、上の式で示したようにデヒドロアスコルビン酸に迄酸化される。この酸化反応は、可逆的で生体内でも可逆的に起る。デヒドロ体は、生理的にはビタミンCの効力を有するので、L-アスコルビン酸

を還元型、デヒドロ体を、酸化型ビタミンCと呼ぶことがある。デヒドロアスコルビン酸は水溶液中では、次式に示す如く、水和型をとる。

この物は、もはや還元されず、Karrer 等によつて、無色の無晶体として分離されている²⁾。

ii) 不可逆的酸化過程

酸化が更に進行すると、デヒドロアスコルビン酸は、最後には、蓚酸、L-Threonic acid に迄分解される。この反応は不可逆的で、この様にラクトン環が開裂した後は、もはやアスコルビン酸には還元されない。ビタミンCの生理的効力を有するのはデヒドロアスコルビン酸までで、それ以後生ずる酸化生成体にはビタミンCの効力はない。又この酸化過程は、異つた条件、たとえば生野菜の汁の中などでは次の如く酸化されることがある³⁾。

一般に水溶液中では、アスコルビン酸は、遊離酸に比して、アルカリで全部若くは一部を中和した塩の方がより不安定である。アスコルビン酸の水溶液は無色であるが、酸化されるに従つて、微黄色から橙色を経て、赤色に迄着色する。

b) 酸化に及ぼす要因 アスコルビン酸の酸化に及ぼす、各種の要因のうち、主な物をあげると次のようである。

i) 空中酸素、温度、湿度 アスコルビン酸の自動酸化が始まる為には、水溶液の状態にあること及び、空气中の酸素の存在が必要である。固体のまま、空気を遮

断して加熱した場合は、120~134°C に加熱しても活性を失わず、又空気を通入して、80~100°C に加熱した場合にもやはり、活性を失わなかつたことが報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。しかし固体の状態にあつても、空气中の湿度が高い時は、固体表面は飽和水溶液で覆われるので、従つて酸化を避けることは出来ない。

ii) pH の影響 アスコルビン酸の酸化は、その溶液の pH と重要な関係がある。Bandelin らによればアスコルビン酸の安定度と pH とに就て、第1表の如き結果を得ている⁷⁾。

この結果からも明かな様に、アスコルビン酸の水溶液

は、その pH 値が低い程安定である。pH が 4.0 をこえると、酸化は顕著に促進される。7.2 以上では、アスコルビン酸の分解は著しいといわれている⁷⁾。

iii) 金属イオンの酸化促進作用 重金属イオンは、アスコルビン酸の酸化を促進する。殊に Cu⁺⁺ 及び Ag⁺ は強力な酸化促進の触媒である。重金属イオンを、その酸化促進性の点で比較すると次の様な順になる。

iv) 酵素による作用 アスコルビン酸分解酵素と呼ばれる、特殊な酵素がある。天然植物中に含まれており、動物性食品中にはない。南瓜、胡瓜から得られたこの酵素の最適温度は 38°C、最適 pH は 6.0 である。その性質に就ては、未だ明かにされていない。

c) 酸化防止法 以上述べてきた所から、酸化の防

第 1 表⁷⁾

濃度	アスコルビン酸 1 mg/ml				アスコルビン酸 5 mg/ml			
	3.0	4.0	5.0	6.0	3.0	4.0	5.0	6.0
時間	0	1	2	3	4	5	6	7
0	100	100	100	100	100	100	100	100
1	96.0	90.4	86.2	82.4	97.7	93.2	90.8	88.2
2	88.4	80.6	70.4	68.7	90.6	84.0	77.6	74.3
3	84.5	75.6	61.4	56.3	88.7	78.2	66.4	62.5
4	82.2	68.8	50.3	45.2	87.1	72.9	56.4	54.2
5	80.2	61.4	39.2	32.9	83.7	68.5	47.7	46.4
6	77.5	56.2	30.4	23.4	80.5	65.5	42.0	37.4
7	72.2	51.7	24.4	16.3	76.8	61.7	32.6	30.2
24	62.0	39.9	12.0	0	71.1	48.7	23.8	6.0

* 25°C に於て、空気を通入した後の溶液中に残つているアスコルビン酸の量を最初の量に対する % で表示してある。

止法としては、次にあげるような方法が考えられる。

i) 空気の遮断 第一に考えられることは、空気の遮断である。しかし、空気を遮断しただけでは、たとえ N_2 ガスで置換したとしても、完全に酸化を防ぐことは難しい。しかし実際問題としては、多くの場合、不働気体を充填することで十分である。普通用いられるものとしては、 N_2 ガス及び CO_2 ガスである。

ii) pH の調整 溶液の pH が、4.0 以上になると、酸化が促進されることは、前に述べた。そこで緩衝剤の添加が必要になる。

iii) 金属の除去 酸化を促進する金属イオンの影響を除く為に、一般にこれらの金属と結合して、反応系外に取り出す性質をもつ物質が用いられる。次亜磷酸塩、ピロ磷酸塩、磷酸三ナトリウム、チオ硫酸塩、オキシキノリン、ピリジン、キノリンカルボン酸、クエン酸塩、酢酸塩、EDTA⁹⁾。

iv) 酸化還元電位に影響を与えるものの添加 アスコルビン酸の酸化還元系に、アスコルビン酸に比較して、強いマイナスの電位をもつた物質を働かせることによつて、酸化が抑制できる。

チオール、チオエーテル、Disulfide の如きものである⁹⁾。これらは、エネルギーに富んだ、活性の酸素分子と結合して、不活性化させることにより、自動酸化を抑制するのである。

これらの物質は、多くの場合、重金属とも錯化合物を形成する。

シスチン、グルタチオン、チオ尿素、チオ乳酸、チオ酢酸、 α -フェニルアラニン等である。

v) 溶媒の変更による安定化 溶媒として、水の代りに、プロピレングリコール、グリセリン、シロップ等を用いると、アスコルビン酸の安定性が増すことが報告されている⁷⁾。第2表に各種溶媒中での、アスコルビン酸の安定度を示す。

第2表⁷⁾

溶媒	25%	25%	25%	25%	25%	25%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
時間	Ethan-ol	Propylene Glycol	Glycerin	Sucrose	Sorbitol	Corn Syrup	Ethan-ol	Propylene Glycol	Glycerin	Sucrose	Sorbitol	Corn Syrup
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	96.5	99.5	100	93.5	100	94.7	100	99.5	99.5	99.5	99.5	99.4
4	96.5	99.5	99.6	92.5	96.5	94.3	99.3	99.2	99.5	99.5	97.8	95.0
7	95.0	94.2	95.0	89.4	95.4	94.4	97.4	96.5	99.5	98.6	97.8	95.0
24	80.0	91.0	90.5	79.5	89.7	88.4	92.2	96.0	97.1	96.5	97.0	93.7

25°C に於ける空気吹込法による酸化後、溶液中に残存するアスコルビン酸の量の%。アスコルビン酸 5 mg/ml.

これを、前に示した表1の成績に比較すると、水溶液の場合に比較して、遙にその安定性を増していることが分る。このことはこれらの溶液の溶存酸素を運搬する機能が、減退することによるのであろう、とされている⁷⁾。

III. アドレナリンについて

アドレナリンは、副腎髄質ホルモンで、交感神経緊張剤として重要な医薬品であり、単独に、又は、コカイン等と併用される。アドレナリンは、空気にあふると容易に酸化されて着色し、その生理作用を失うに至るもので、広く種々の剤型で用いられるものである為に、その酸化防止は重要な問題である。

a) 酸化過程について アドレナリンの酸化は、次式に示すような過程で進む。

(1) Adrenochrome への酸化

アドレナリン

アドレナリンオルトキノ

このアドレナリンオルトキノンは、直に更に酸化される為に、実際には分離できない。オルトキノンは更に、

Adrenalin-o-quinone

Adrenochrome

酸化されて、閉環し、Adrenochrome となる⁹⁾¹⁰⁾。生理効果は、Adrenochrome に酸化されることにより、全く別のものとなる。

Adrenochrome は更に酸化されると、次式に示す如き生成体を生ずる。

この酸化過程では、溶液は酸化の程度によつて、色調

に濃淡があつても、黄褐色を呈する。狭義の意味での酸化はこゝで終り、それ以後は、 N_2 気流中でも更に分解は進行する。

Oxo-adrenochrome は Cohen により、ケトン試薬によつて証明された¹¹⁾。又 Leuko

誘導体は、Beauvillain 及び Sarradin によつて、空気酸化された Adrenochrome 溶液から光学的分析によつて証明された¹²⁾。これらの生成体は、pH 6.5 で、特異な、緑から黄色への変色を示す。これは、ケト体からエノール体へ移行することに基づくものである。

Adrenochrome は又次のように Peroxyd 型と Indol 型をとるといわれている¹³⁾。しかしこれは、今尚、仮説にしか過ぎない。

Adrenochrome は、アルカリ性では速かに更に酸化され、重合してメラニン様の、暗褐色～黒色の物質を生ずる。水溶液の場合には大抵この様な結果になる。Cohen はこの点に就て、次の様な重合体を考えて説明を与えている¹¹⁾。

水分子の離脱によつて、Adrenochrome から、Indol 体を生ずることから考えれば、メラニン様物質の生成も次の如く考えられる¹⁴⁾。

(2) Adrenalon への酸化

Adrenalon は、Stryphnon なる名称のもとに歯科領域で、止血剤として既に久しい以前から用いられていたものである。最近に至つて Adrenaline ascorbate の酸化分解によつて確認された。この物質は、ブレンツカチキン核はそのまゝの形で残っている為、こゝが更に酸化され得る。Adrenalon の酸化は、前に述べた Adrenochrome の場合と類似した経過をとり、やはり、メラニン様重合体に迄酸化される。

b) 酸化防止に就て

(i) 空気の遮断 アドレナリンの遊離塩基は、空気にふれると速に着色する。塩は、遊離塩基に比べれば幾らか安定ではあるが、何と云つても、安定な物質とはいえない。この意味からも、不働気体を充填することは、最も望ましい方法である。CO₂ は N₂ に比較すると、色々な意味で、やゝ劣る様である。

(ii) 溶液の pH の緩衝 酸性を強める程、溶液の保存性は増すが、pH が 1 以下になるとラセミ化を起し却つて、生理作用が低下する。実際問題としては、pH 値は 1.8～3.0 程度に保つのがよい。公定の塩酸アドレナリン溶液は、大抵過剰の塩酸によつて pH は、2～4 の間にある。

iii) 酸化促進の触媒の除去 酸化を促進する触媒として重金属特に鉄がある。従つて、溶液を調製する場合にも、この点に留意して、使用蒸留水も、成可く金属製の蒸留器は避けた方がよい。又これら有害な酸化促進触媒を除く作用は、次にあげる iv) の物質の副作用として営まれることが多い。

製剤上の見地からすれば、酸化された油脂を基剤とし

て、之に酸化に鋭敏な主薬を配合した場合には、主薬が、基剤たる油脂中に含まれる過酸化物によつて分解され、その効力を減ずるおそれがある。又、もし酸化の程度が可成りに進んでいたとすれば、二次分解物の生体への有害な影響も無視し得なくなる。このような見地から、英局方では、注射用溶剤として使用される、オレイン酸エチルに就て、その過酸化物含量の規定を設けて、その品質を規定している²⁶⁾。日本薬局方には、未だこの点の規定を欠いているので、我々は、局方の油脂試験法中に、過酸化物量の規定を設けるべきことを提案している²⁷⁾。又英局方及び米局方では、ワセリン、流動パラフィンにも酸化防止剤としてトコフェロールの0.1 p.p.m.迄の添加を認めている²⁸⁾。

b) 酸化防止法

i) 空気の遮断 空気を遮断して貯えることは、油脂の酸化を防止するのに有効と考えられる。米国に於ては、医薬用の油脂の或物については、真空缶詰を製造、販売している。

ii) 抗酸化剤の使用 油脂の酸化防止には、優れた抗酸化剤を使用するのが、最も実用的であり、又効果的である。抗酸化剤のそなえねばならぬ条件としては

- (1) 0.01~0.1% 程度の濃度で、強い抗酸化能をもつこと。
- (2) 使用濃度に於て、毒性のないこと。
- (3) 使用濃度に於て、油脂に着色したり、又は不快な臭、味を与えないこと。
- (4) 油溶性であること。
- (5) 価格の低廉であること。

などがあげられる。これらの条件をすべてそなえた抗酸化剤は、仲々少いが、現在実用に供されている物のうち、代表的な物をあげて説明する。

Tocopherol: 天然植物油脂の不飽和化合物中に含まれている。動物性油脂には含有されていない。4種の異性

体が存在し、ビタミンEはその混合体である。抗酸化性は δ が最も活性であり²⁹⁾、ビタミンEとしての効果と反対である。抗酸化能はそれ程強いとはいえないが、毒性が小さいこと、ビタミンとしての効果のあること等で優

れている。アスコルビン酸、クエン酸と顕著な共働効果がある³⁰⁾³¹⁾³²⁾。

N.D.G.A.: Nordihydroguaiaretic acid.³³⁾ Creosote bush として知られている、*Larrea divaricata* より得られ、1944年に、その抗酸化剤としての価値を認められた³⁴⁾。N.D.G.A.は基質の如何を問わず、常に顕著な

抗酸化能を示し、抗酸化剤としては極めて優れている。

B.H.A.: Butylated Hydroxyanisole

B.H.A.は式に示したような、2種の異性体の混合物である。之も重要な抗酸化剤で³⁵⁾、この物を添加した油脂で Cracker などを作ると、その製品の変敗を防止するといわれている³⁶⁾。

安息香 Benzoin 抗酸化能のあるのはシヤム安息香である。之は日本薬局方に収載されている唯一の油脂の抗酸化剤で、その成分は *coniferyl benzoate* である。古くから豚脂の抗酸化剤として製剤に用いられていた。その抗酸化能は、強力なものとはいえない。以上述べた以外にも、多くの抗酸化剤があり³⁷⁾、シリコン油を、抗酸化剤として用いた例もある³⁸⁾。

iii) 抗酸化剤と Synergist の併用 磷酸、クエン酸、アスコルビン酸等は、それ自身酸化性を殆んどもたぬか、又は全くもたないが、前記の抗酸化剤と併用すると、著しくその効力を増す³⁰⁾³¹⁾³²⁾。その作用機作に就ては、二通りあつて一つは、フェノール系抗酸化剤に対する水素供与体として³²⁾³⁹⁾⁴⁰⁾、又一つには、油脂の酸化を促進する金属類と結合して不活性化させる、Metal scavenger としての働きとである。前記の物の他、レンチン、マロン酸、ascorbyl palmitate, polyphosphate 等が知られている。多くの場合、抗酸化剤は単独で用いられるより、Synergist と混合して用いられる。

V. 剤型上の工夫による安定化

医薬品は、人体に適用される為には必ず剤型を与えられる。剤型はもとより、治療上、最も効果的な剤型が撰択されるのであるが、同時に、その剤型に於て、医薬品が安定であることが必要である。その様な意味で、或医薬品に於て、或る剤型が不適当である場合に、何等かの理由で、その剤型がどうしても望ましい場合、製剤上の工夫で、解決することがある。例えば、この頃よく用い

られる、ミネラル入り総合ビタミン錠と称せられるものは、各種のビタミン類に、銅、鉄、マンガン等の金属を配合して一個の錠剤としたものである。このような錠剤では、当然金属による酸化促進効果の為、ビタミンの力価は低下することが予想される。之を防ぐ為に、種々の方法が考えられているが、その一つとして、ビタミン類と、金属類とを Coating によつて隔離するという方法がとられている。一般に錠剤に於ては、昔からこの様に Coating (削皮をかける) することによつて安定化をはかる試みが、多くなされている。糖衣錠のうちには、その様な目的で、糖衣を施したものもある。

VI. Chelating agent の応用

医薬品の酸化に及ぼす、金属イオンの影響は、非常に大きい。そこで金属イオンの影響を除くことによつて、安定化の目的を果そうとする試みが、なされて来た。最近に至つて、この目的の為に、EDTA, BAL のような Chelating agent を用いる試みがなされてきている。BAL (Dimercaptopropanole) は、その悪臭の為に実用的ではなく、寧ろ、EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid) が用いられる⁸⁾。EDTA は微量の金属イオンと結合して次の如く Chelate を作る。

ビタミンCのように、微量の金属イオンの存在によつて、著しく、酸化の促進されるものには、EDTA は極めて効果的であり⁴¹⁾、又抗結核剤である PAS (Natrium para aminosalicylate) も微量の金属イオン、特に鉄の存在で著しく酸化が促進され、着色するが、EDTA は、この PAS の酸化を抑制することが報告されている⁴²⁾。

文 献

- 1) R. Dolder : *Pharm. Acta Helv.*, **27**, 54 (1952)
- 2) P. Karrer, et al. : *Helv. Chim. Acta*, **16**, 181 (1933)
- 3) M.N. Bezssonoff et al. : *Bull. soc. chim. biol.*, **20**, 93 (1938)
- 4) L. Scotti Foglieni : *Arch. di Fisiologia*, **26**, 83 (1942)
- 5) U. Kubli : *Festschrift Borell, Basel* (1936) pp. 363

- 6) W. Kröner, H. Lamel : *Vorratpfl. u. Lebensm. Forschung*, **4**, 316 (1941)
- 7) F.J. Bandelin, J.V. Tuschhoff : *J. Am. Pharm. Assoc.*, **44**, 241 (1955)
- 8) Pfeiffer, Offermann : *Ber.* **75**, 1 (1942)
- 9) J.C. Ghosh, P.C. Rakshit : *Biochem. Z.* **289**, 15 (1936)
- 10) D. Green, D. Richter : *Biol. J.* **31**, I 609 (1937)
- 11) G.N. Cohen : *Bull. soc. chim. biol.* **28**, 104 (1946)
- 12) A. Beauvillain, J. Sarradin : *ibid.* **30**, 472 (1948)
- 13) F. Braconier, et al. : *Arch. interenent. pharmacol. therap.*, **69**, 181 (1943)
- 14) G.R. Clemo, J. Weiß : *J. Chem. Soc.*, **1945**, 702
- 15) K.O. Moller, S.A. Schou : *Dansk Tidskr. Farm.*, **16**, 121 (1942)
- 16) R.K. Richards : *J. Pharmacol. exptl. Therap.*, **79**, 111 (1943)
- 17) H. Bosserhoff : *Pharm. Ztg.*, **85**, 139 (1949)
- 18) G.B. West : *Pharm. J.*, **156**, 251, 275 (1946)
- 19) E.H. Farmer, et al. : *Trans Faraday Soc.*, **38**, 348 (1942)
- 20) E.H. Farmer, D.A. Sutton : *J. Chem. Soc.*, **1943**, 119
- 21) E.H. Farmer : *Trans Faraday Soc.*, **42**, 228 (1946)
- 22) F.D. Gunstone, T.P. Hilditch : *J. Chem. Soc.*, **1945**, 836, **1946**, 1022
- 23) J.L. Bolland, G. Gee : *Trans Faraday Soc.*, **42**, 236, 244 (1946)
- 24) C.E. Swift, F.G. Dollear : *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **25**, 52 (1948)
- 25) C.E. Swift, et al. : *ibid.* **25**, 39 (1948)
- 26) *British Pharmacopocia* **1953**, 227
- 27) 野上, 松田, 岩崎 : 薬剤部長会年報 **14**, 88 (1954)
- 28) *Br. Pharmacopocia* **1953**, 393, *U.S. Pharmacopocia* **XIV**, 449
- 29) J. Griewahn, B. Daubert : *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **25**, 26 (1948)
- 30) *U.S. Patent*, 2485640 (1945)
- 31) *U.S. Patent*, 2377024 (1945)
- 32) C. Golumbic : *Oil and Soap*, **23**, 184 (1946)
- 33) *Oil and Soap* **23**, 75 (1946)
- 34) W. Lundberg, et al. : *Oil and Soap* **21**, 33 (1944)
- 35) Rosenwald, Chenicek : *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **28**, 185 (1951)
- 36) A.V. Gemill : *Food Engineering*, 102 (1952)
- 37) 小森 : 油脂化学協会誌, **1**, 189 (1952)
- 38) H. Vogt : *Pharm. Zentralhalle*, **94**, 166 (1955)
- 39) H. Mattil : *Oil and Soap*, **22**, 1 (1945)
- 40) H. Mattil : *Ann. Rev. Biochem.*, **16**, 177 (1947)
- 41) A. Bartilucci, N.E. Foss : *J. Am. Pharm. Assoc.*, **43**, 159 (1954)
- 42) J.S. Thompson : *Am. Prof. Pharm.*, **19**, 468 (1953)