

## 17 液剤中のビタミンの安定性について (第1報)

北海道立衛生研究所

三 沢 隆 行 本 間 正 一  
金 島 弘 恭 北 山 正 治

### 結 言

ビタミンの安定性について今迄に数多くの研究がなされているが、内服液剤についても多数のビタミンその他の成分を配合しているため、成分のあるものは製造中あるいは保存中にかなり分解する場合があるという報告<sup>1) 2) 3)</sup>がある。

著者らもまず市販品の実態調査として、栄養内服アンプル剤22件(ガラスアンプル剤9件、合成樹脂アンプル剤13件)について、ビタミン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> および C (以下 V. B<sub>1</sub>、V. B<sub>2</sub>、V. C と略す) の3成分の含量および pH の経日変化をしらべ、更にガラスアンプル、合成樹脂アンプルの品質についても若干しらべたので、得たる結果について報告する。

### 実 験 方 法

#### 1) 栄養内服アンプル剤の保存方法および試験方法

栄養内服アンプル剤を紙箱に入れて、室温で暗所に保存し、同一ロットのものについて4ヶ月毎に1年間ビタミン含量の測定および pH の測定をおこなつた。

#### 2) ビタミン類の定量方法

厚生省薬務局長通達<sup>4)</sup>の方法にもとずき、V. B<sub>1</sub> はチオクロム法(フェリシアンカリ使用)、V. B<sub>2</sub> はルミフラビン蛍光法、V. C はインドフェノールキシレン法によつて定量した。なお、硝酸チアミンにおいては塩酸チアミンの数値に0.9706を、またリン酸リボフラビンにおいてはリボ

フラビンの数値に1.367を乗じてそれぞれの含量とした。

#### 3) pH 試験方法

ビタミンの含量測定時に、その試料について硝子電極 pH メーター(堀場、Model-T No. 9403)により pH を測定した。

#### 4) ガラスアンプルの光透過度試験方法

日本薬局方<sup>5)</sup>一般試験法中のガラス容器試験法のしや光性試験にもとずいて、波長290~450m $\mu$ における透過度を20m $\mu$ 間隔で光電分光光度計(島津、QB-50)により測定した。

#### 5) 合成樹脂アンプルの品質試験方法

衛生試験法<sup>6)</sup>の合成樹脂製飲食器具試験法にもとずいて、蒸発残留物、過マンガン酸カリウム消費量および有害金属の試験をおこなつた。また、American Society for Testing Materials Standards の合成樹脂の水分透過率試験法<sup>7)</sup>にもとづいて水分透過試験をつぎのとおりおこなつた。すなわち、乾燥した塩化カルシウム5g宛を手速く未使用のアンプルに封入してその重量を測定したのち、25°C、70% R. H の条件下におき、1ヶ月後に再びその重量を測定し、その前後の重量差を水分透過量とした。

### 実験結果および考察

#### I 内服アンプル剤中のビタミンの経日変化

栄養内服ガラスアンプル剤および合成樹脂アンプル剤中のビタミンに対する4ヶ月毎1年間の減少率をしらべた結

第1表 内服アンプル剤中のビタミン含量の減少率(ガラスアンプル)

アンプル No.	初回試験 迄の経過 日 数	V. B <sub>1</sub>			V. B <sub>2</sub>				V. C				
		初回含量 %	減 少 率 %			初回含量 %	減 少 率 %			初回含量 %	減 少 率 %		
			4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月		4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月		4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月
I	3ヶ月	94	0	13	16	77	66	66	80	103	35	45	72
II	4	136	11	12	23	109	15	12	12	135	21	24	25
III	11	124	4	7	7	—	—	—	—	139	2	21	29
IV	14	135	8	23	34	97	67	57	55	140	23	25	31
V	2	113	7	13	14	126	24	27	32	135	19	29	46
VI	4	114	20	24	27	80	37	66	55	96	4	24	35
VII	10	103	4	8	7	99	77	72	43	127	7	9	24
VIII	3	134	7	15	17	74	—	51	39	120	14	14	31
IX	10	111	0	0	3	73	37	28	28	129	22	18	21

第2表 内服アンプル剤中のビタミン含量の減少率(合成樹脂アンプル)

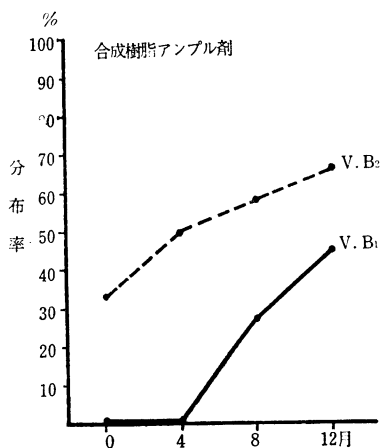
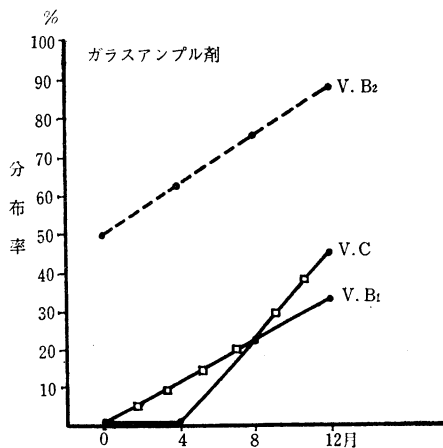
アンプル No.	初回試験迄の経過日数	V. B <sub>1</sub>			V. B <sub>2</sub>				
		初回含量 %	減少率 %			初回含量 %	減少率 %		
			4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月		4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月
I	1ヶ月	129	18	30	45	116	59	57	32
II	1	136	15	29	47	124	0	5	22
III	2	99	1	1	7	125	49	8	10
IV	2	104	11	19	24	123	0	3	0
V	0.5	111	2	8	6	110	8	0	8
VI	0.5	104	7	43	49	107	2	35	22
VII	0.5	100	1	13	4	34	3	34	18
VIII	0.5	—	—	—	—	109	28	20	35
IX	2	138	1	0	3	93	0	0	3
X	3	93	0	0	0	33	36	73	5
XI	2	—	—	—	—	87	17	28	25
XII	1	140	0	3	5	66	0	0	0
XIII	4	101	0	4	14	—	—	—	—

果は、それぞれ第1表、第2表に示すとおりである。これによれば、栄養内服アンプル剤中のビタミンは、初回試験時に許容範囲外(90%以下)であつたものが、V. B<sub>2</sub>では既にガラスアンプル剤で40%、合成樹脂アンプル剤で33%あつたが、V. B<sub>1</sub>、V. C ではいずれのアンプル剤においてもすべて許容範囲内であつたにもかかわらず、日を経るにしたがつてこれらビタミンは逐次減少し、1年後におけるガラスアンプル剤中のV. B<sub>1</sub>、V. B<sub>2</sub>、V. C の減少率はそれぞれ3~34%、12~80%、21~72%であつた。また、合成樹脂アンプル剤中のV. B<sub>1</sub>、V. B<sub>2</sub>の減少率はそれぞれ0~49%、0~35%であつた。なお、ここに未発表であるが、栄養内服アンプル剤に対する比較試験としてしらべた市販V. B<sub>2</sub>およびV. C それぞれ単味の注射剤では、初回試験時(製造時より3~16ヶ月経過)の含量は各成分共すべて許容範囲内にあつて、これが1年後の減少率はV. B<sub>2</sub>、V. C それぞれ9~17%、3~4%を示し、これら単味注射剤中のビタミンの減少率は栄養内服アンプル剤中のそれに比して遙かに低いことが認められた。これらの結果から内服アンプル剤中のビタミンはいかに不安定であるかが認められた。

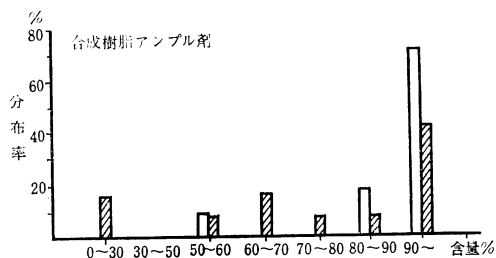
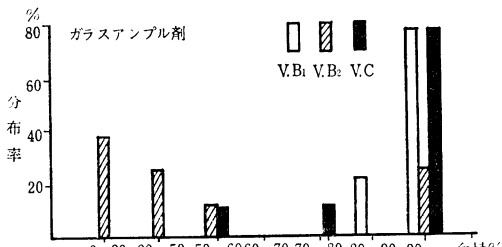
また、以上の実験にもとづいてビタミン含量が許容範囲外となつたアンプル数を4ヶ月毎にプロットすると第1図に示すとおりで、その変動はガラスアンプル剤、合成樹脂アンプル剤の両者共日時の経過と共に、許容範囲外アンプル数がほぼ直線的に増加して行く傾向のあることが認められた。

さらに、初回試験より8ヶ月後(製造時より約1年前後経過に相当のものが多い)におけるビタミン含量別による

第1図 内服アンプル剤中のビタミン含量が許容範囲外(90%以下)のアンプル数分布の経日変動



第2図 内服アンプル剤中のビタミン含量別によるアンプル数の分布率(初回試験より8ヶ月後)



アンプル数をグラフで示すと第2図のとおりで、各ビタミンとも甚だしく低含量のアンプルがかなりの数で分布することが認められた。

以上の結果から、栄養内服アンプル剤中のビタミン類は日時を経るにしたがってかなりの早さで減少することが認められたことから、ビタミン入内服アンプル剤等の使用期限の規制のない現在では、製造時にビタミンを許容の最低量添加することや冷暗所といえども長期間保存することは、使用時に含量不足となる危険性があると考えられる。また、液剤中の V. B<sub>2</sub> は相当低含量のため僅かの紫外線によつても光分解を受け易い<sup>8)</sup>といわれており、著者らの実験で V. B<sub>2</sub> の減少率が特に大きかつたことから、店頭ではアンプル剤を裸のまま長期陳列することはさけるべきで、冷暗所に保存するなど、その陳列保管に当り充分意をつくされるべきであると考えられる。

II pH の経日変化

栄養内服アンプル剤の pH の経日変化をしらべた結果は、第3表に示すとおりである。すなわち、最初の pH は

第3表 内服アンプル剤の pH の経日変化

アンプル No.	ガラスアンプル剤				合成樹脂アンプル剤			
	初回値	4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月	初回値	4ヶ月	8ヶ月	12ヶ月
I	3.6	3.6	3.7	3.5	3.1	2.1	2.4	2.4
II	3.2	3.2	3.2	3.0	4.2	2.1	4.5	4.6
III	3.2	3.2	3.3	3.1	3.7	3.0	2.7	2.9
IV	3.6	3.5	3.5	3.4	2.7	3.0	2.6	2.9
V	3.3	3.1	3.1	2.9	3.5	2.7	2.8	2.2
VI	3.8	3.6	3.5	3.3	4.7	4.4	4.6	2.1
VII	4.6	4.6	4.7	4.5	2.8	2.4	2.6	2.3
VIII	2.7	2.6	2.6	2.4	5.6	4.7	4.8	4.1
IX	3.5	3.5	3.5	3.3	2.9	2.6	2.7	2.1
X	—	—	—	—	3.2	2.8	3.0	2.7
XI	—	—	—	—	6.1	4.9	4.8	4.3
XII	—	—	—	—	2.8	2.6	2.7	1.8
XIII	—	—	—	—	—	4.1	4.2	4.1

2.4 ~ 4.6 の範囲にあり、1年後にはアルカリ側に 0.2 ~ 0.4 移行したものが2件あつたが、他はすべて 0.1 ~ 0.5 酸性側に低下した。pH の変動とビタミンの減少率との間に相関関係は認められなかつた。

III アンプルの品質

1) ガラスアンプル

ガラスアンプルにおける光の透過度をしらべた結果、各波長における最高値を示すと第4表のとおりである。アンプルはすべて褐色で、各アンプルとも 450m $\mu$  において最高の光の透過度を示した。つぎに、各アンプルの 450m $\mu$  における光の透過度を比較してみると第5表に示すとおりである。日本薬局方の許容限度 50% 以上の透過度を示し

第4表 ガラスアンプルの光の透過度 (%)

(各波長における最高値)

アンプル No.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
290	1.0	1.2	1.8	1.1	2.0	1.5	1.6	1.9	0.9
310	0.7	0.8	0.3	0.7	0.7	0.5	0.6	0.8	0.2
330	0.3	0.5	5.0	0.4	3.2	0.6	5.7	6.6	0.4
350	1.8	1.5	17.0	2.7	13.7	5.7	19.5	19.8	1.9
370	8.0	7.9	26.0	8.0	27.2	18.2	29.0	29.6	7.0
390	18.2	17.8	31.7	18.6	36.1	32.8	35.5	36.9	16.4
410	32.5	35.7	36.9	34.0	44.5	48.9	41.7	43.4	31.2
430	38.3	38.8	43.5	39.0	50.1	52.8	47.0	49.0	36.0
450	49.0	49.7	49.7	49.4	55.8	61.3	52.9	54.2	47.0

第5表 ガラスアンプルの 450m $\mu$  における光の透過度

アンプル No.	光の透過度50%以上の数	平均値 %	偏差			
			±5%以下	±5~10%	±10~15%	±15%以上
I	0	42.2	4/12	0/12	6/12	2/12
II	0	44.8	7/14	4/14	3/14	0/14
III	0	44.3	9/14	3/14	2/14	0/14
IV	0	43.0	4/14	7/14	3/14	0/14
V	5/14	49.4	9/14	4/14	1/14	0/14
VI	13/14	55.8	8/14	5/14	1/14	0/14
VII	3/13	46.8	8/13	3/13	2/13	0/13
VIII	6/14	49.4	12/14	2/14	0/14	0/14
IX	0	43.7	7/12	4/12	1/12	0/12

注 表中 5/14 などとあるのは14本試験して5本その項に該当する意である。

たものが9件中4件あり、No.6 アンプルのようにほとんど許容限度外の値を示したものもあつた。また、No.1 アンプルのようにすべて許容限度内の値を示したが、その値に著しいバラツキのあるものもあつた。

医薬品に使用する容器の良不良は内容医薬品の品質に影響することはいうまでもないが、光によつて変化する医薬品では容器の光の透過が当然問題となる。栄養内服アンプル剤は日本薬局方ではないため、薬局方の規定にあてはめることはできないが、薬局方の限度外のものがかなりあつたことから、ガラスアンプルの品質特にそのしや光性については一層意を用いられるべきだと考える。

2) 合成樹脂アンプル

合成樹脂アンプルの品質試験をおこなつた結果は、第6表に示すとおりである。蒸発残留物試験では、4%酢酸水(70~80°C)で溶出される物質が26~66p.p.m 存在することが認められ、残留物はいずれも汚緑色を呈した。過マンガン酸カリウム消費量試験では、70~80°C の温水で溶出

第6表 合成樹脂アンプルの品質試験結果

アンプル No.	蒸発残留物 (p.p.m)	過マンガン酸 カリ消費量 (p.p.m)	水分透過量 (mg)
I	56	5.5	7.5
II	26	6.3	8.9
III	30	3.8	6.4
IV	66	1.9	9.2
V	34	6.7	8.0
VI	46	3.0	9.2
VII	38	5.5	10.6
VIII	30	5.1	9.2
IX	50	4.3	9.8
X	33	4.0	9.7
XI	41	2.5	19.1
XII	31	5.7	8.3
XIII	47	8.8	6.8
XIV	50	2.2	564.7

注 I～VIIIはポリプロピレン樹脂。  
XIVはスチレンアクリルニトリル共重合体樹脂。

される還元性物質が1.9～8.sp.p.m存在することが認められた。また、70～80°Cの4%酢酸水に溶出してくる有害金属はいずれも認められなかつた。水分透過試験ではいずれも水分の透過が認められ、スチレンアクリルニトリル共重合体樹脂はポリプロピレン樹脂に較べ水分透過量が大きかつた。

このように、合成樹脂アンプルにおける蒸発残留物および還元性物質の溶出が認められることは医薬品用アンプルとして好ましくなく、特に水分の透過はビタミンの安定性に影響するところ大であるので、合成樹脂アンプルの品質の向上、内部コーティング等アンプルの改善が望まれる。

### 要 約

1) 栄養内服アンプル剤中の V. B<sub>1</sub>, V. B<sub>2</sub> および V. C の含量と pH 値の経日変化についてしらべ、さらにアンプルの品質についてもしらべた。

2) 室温暗所に保存した栄養内服アンプル剤中のビタミンの初回試験より1年後の減少率は、V. B<sub>1</sub>, V. B<sub>2</sub>, V. C についてそれぞれ0～49%, 0～80%, 21～72%であつた。

3) 栄養内服アンプル剤の pH は、初回試験より1年後にはアルカリ側に0.2～0.4移行したものが2件あつたが、他はすべて0.1～0.5酸性側に低下した。

4) ガラスアンプルの光の透過度試験では、日本薬局方の規定に不達のもの9件中4件あつた。また、光の透過度にバラツキの大きいものもあつた。

5) 合成樹脂アンプル試験では、蒸発残留物質26～66 p.p.m. 過マンガン酸カリウム消費量1.9～8.sp.p.mが認

められ、水分透過試験により水分の透過が認められた。なお、有害金属はすべて陰性であつた。

終りに臨み、本研究にあたり試料採取にあたられた北海道衛生部薬務課の各位並びに合成樹脂アンプルを提供して戴いた各社に対して深謝の意を表します。

### 文 献

- 1) 朝比奈, 谷村, 足立: 衛生化学, Vol. 11, No. 1, 70 (1965).
- 2) 湯本, 橋爪, 風間: 東京都衛生局, 職員業務研究会報告集, 30, 192 (1962).
- 3) T. K. Munay, O. Pelletier and J. A. Cambell: J. Pharm. Pharmacol., Vol. 15, No. 3, 192 (1963).
- 4) 厚生省薬務局長通達, 薬発第343号, 昭36.8.28.
- 5) 日本薬局方, 第7改正。
- 6) 日本薬学会: 衛生試験法, 追加 (1957).
- 7) 産業図書: 合成樹脂便覧 (昭30).
- 8) 薬事日報, 8 (昭38.8.10)

### 17 On the Stability of Vitamin in Liquid Medicines (Part I)

Takayuki Misawa, Shoichi Honma, Hiroyasu Kaneshima, Masaharu Kitayama  
(Hokkaido Institute of Public Health)

1. The continuous changes of contents of vitamins and PH values in nutritive ampules for internal use were examined. In addition the qualities of ampules were also tested.

2. The decreasing rates of V. B<sub>1</sub>, V. B<sub>2</sub> and V. C were found to be 0～49%, 0～80% and 21～72% respectively at room temperature in the dark place in the course of one year tested.

3. During one year 0.1～0.5 of the PH of all the nutritive ampules investigated dropped except two cases 0.2～0.4 of the PH rised from the first PH value tested.

4. In light transmission test of glass ampules, four cases of nines were not adapted for J. P. VII.

5. It was found that the amounts of extract residue with 4% acetic acid and those of consumed potassium permanganate of the synthetic resin ampules were 26～66 p.p.m and 1.9～8.8 p.p.m respectively.

From the result obtained that dried calcium chloride anhydried sealed in a synthetic resin ampule was recognized to be moistened with the lapse of time, it was also concluded that moisture may pass through the wall of the ampule.