

26 液剤中のビタミンの安定性について（第2報）

北海道立衛生研究所

本間正一 金島弘恭
森三佐雄 橋高毅

緒 言

前報¹⁾では、栄養内服液剤（アンプル剤）22検体についてビタミン、B₁、B₂ やおよびC（以下 V.B₁、V.B₂、V.C と略す）の安定性を調べた結果、これらの含量、pH にはかなりの経日変化があることを観察した。なお、容器であるガラス製および合成樹脂製アンプルについて、光の透過性、水分含量など若干の品質試験もあわせて行なった。

しかし、以上の市販の製剤は配合成分が多様性であること、ならびに安定剤、溶解剤等補助的成分の使用状況、種類など、さらに製剤技術方法などについて必ずしも画一的ではない。

そこで、本報はこれらの諸点を明確にして進める目的で、V.B₁、V.B₂、V.C の三種のビタミンに一定の他成成分を配合添加した自家製剤を調製し、前報と同様にビタミンならびに pH の経日変化を調査したので報告する。

実験方法

1) 自家製剤の処方と調製

自家製剤の処方は第1表に示す12種類で、配合した成分の量は市販品に頻用されている量を基準とした。pH はNo. 3 の試料は6%メタリン酸溶液で、他の試料は6%炭酸水素ナトリウム溶液を用いて3.50に調整した。アンプルはすべて 20 ml 用のものを使用し、ガラスアンプルは日本薬局方一般試験法のガラス容器試験法に適合した褐色アンプルを使用し、合成樹脂アンプルは前報¹⁾で合成樹脂アンプルの品質試験に使用したアンプル No. VII のポリプロピレン樹脂製アンプルを使用した。いずれも不活性ガスとして窒素ガス充填を行なった。なお、滅菌操作は行なわなかった。

2) 試料アンプルの保存方法および試験方法

試料アンプルを紙製箱に入れて、室温で暗所に保存し、

第1表 自家製剤処方

配合品目	種類	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10	No. 11	No. 12
V.B ₁ (塩酸塩)		20	20			20	20	20	20	20	20	20	20
V.B ₂				1		1	2	2	2	2	2	2	2
V.C				100	100	100			100		100		
ニコチン酸アミド						20	20	20	20	20	20	20	20
ソルビット					1000		3000		1000		1000		
クエン酸		20					20	20	20	20	20	20	20
V.B ₆										2	2		
タウリン									300	300			
バントテン酸カルシウム										5	5		
グルクロロン酸										100	100		
重酒石酸コリン										100	100		
L-アスパラギン酸												50	50
L-塩酸リジン												30	30
グリシン												25	25
アンナカ										20	20	20	20
イノシトール										50	50	50	50
エタノール										1	1	1	1
充填アンプルの種類	合成樹脂	合成樹脂	合成樹脂	合成樹脂	合成樹脂	ガラス合成樹脂	ガラス合成樹脂	合成樹脂	ガラス合成樹脂	合成樹脂	ガラス合成樹脂	合成樹脂	合成樹脂

(註) 表中の数字は 20 ml 中の mg 数を示す。ただしエタノールは ml 数を示す

各試料について4カ月毎に1年間ビタミン含量の測定およびpHの測定を行なった。なお、1年間における室温の最高は35°C、最低は13°Cであった。

3) ビタミン類の定量方法

ビタミン類の定量は、厚生省薬務局長通達²⁾の方法にもとづき、V.B₁はチオクロム法(フェリシアン化カリウム使用)、V.B₂はルミフラビン螢光法、V.Cはインドフェノールキシンレン法によって定量した。

4) pH 試験方法

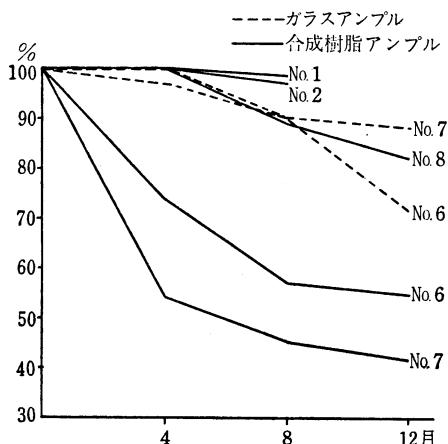
ビタミンの含量測定時に、その試料について硝子電極pHメーター(HITACHI-HORIBA, M-5)によりpHを測定した。

実験結果および考察

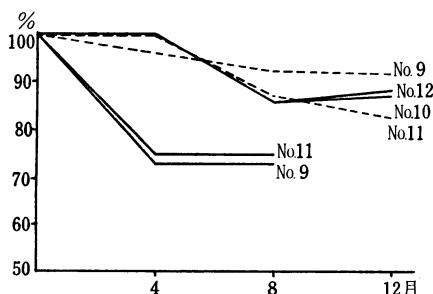
I ビタミン類の経日変化

V.B₁: V.B₁の経日変化の状態は第1図、第2図に示すとおりである。

第1図 ビタミン B₁ 経日変化(1)



第2図 ビタミン B₁ 経日変化(2)



V.B₁単独(No. 1)、V.B₁にクエン酸を加えたもの(No. 2)は、合成樹脂アンプルでも8カ月後で2~3%程度の減少にとどまった。ガラスアンプルで3種のビタミンのみの場合(No. 6)1年後に28.5%の減少をみたのに対し、これに安定剤を加えたもの(No. 7)は12%の減少にとどまった。これに反し、No. 6、No. 7を合成樹脂ア

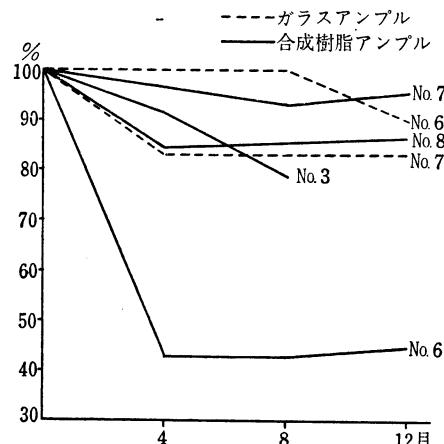
ンプルに入れたものはそれぞれ45.5%、58.5%と大きな減少を示し、アンプルの種類により大きな差を示した。しかし、合成樹脂アンプルでもV.C、ソルビットを除いた処方(No. 8)では18%の減少にとどまった。

また、3種のビタミンに強肝剤、アミノ酸類をガラスアンプルに入れたもの(No. 9、No. 10)は1年後でも20%以内の減少にとどましたが、同じ処方のものを合成樹脂アンプルに入れると8カ月後で約25%の減少を示した。しかし、この場合もV.C、ソルビットを除いた処方(No. 10、No. 12)では12~13%の減少にとどまった。

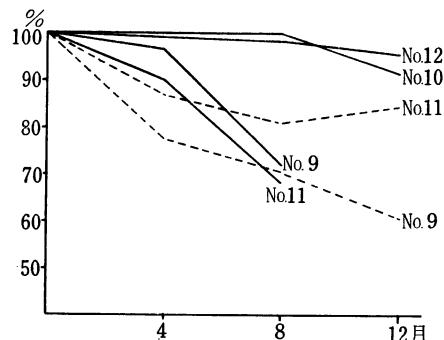
以上の結果から、合成樹脂アンプルでは安定剤を配合した試料の方がビタミンのみの試料より減少が大きい結果を示し、V.Cを除くとある程度安定性が保たれることは、合成樹脂アンプルではV.B₁をV.Cと共に配合すると、V.Cの減少と相まってV.Cの何らかの影響を受け、安定剤の効果も期待できないものと考えられる。しかし、ガラスアンプルでは3種のビタミンを配合しても安定剤を加えることによってV.B₁の安定性がかなり保たれるものと考えられる。また、V.B₁は強肝剤、アミノ類を添加しても安定剤を配合する限りでは、それらの影響をほとんど受けず安定であると考えられる。

V.B₂: V.B₂の経日変化の状態は第3図、第4図に示

第3図 ビタミン B₂ 経日変化(1)



第4図 ビタミン B₂ 経日変化(2)



すとおりである。

V.B₂ 配合の試料をガラスアンプルに入れた場合は、1年後の減少率は3種のビタミンのみのもの（No. 6）は10%，これに安定剤類を加えたものは17%であった。また、アミノ酸類を加えたもの（No. 11）は15.5%の減少にとどまったが、強肝剤類を加えたもの（No. 9）は39%と減少が大きかった。合成樹脂アンプルに入れた場合の減少率はV.B₂のみ（No. 3）では8カ月後で21%，3種のビタミンのみの試料（No. 6）は1年後に55%と大きく、これに安定剤類を加えると4.5%，またV.Cを除いた試料（No. 8）は13.5%の減少にとどまった。3種のビタミンに強肝剤を加えた試料（No. 9），アミノ酸類を加えた試料（No. 11）は8カ月後にそれぞれ28%，30%の減少を示したが、V.Cを除くと強肝剤を加えた試料（No. 10）で8.5%，アミノ酸類を加えた試料（No. 12）で4.5%にとどまった。

以上の結果から、V.B₂の減少に光が関係することはもちろんであるが、V.Cも関係しているものと考えられる。また、アミノ酸類より強肝剤の影響が大きいものと考えられる。

V.C : V.Cの経日変化の状態は第5図、第6図に示すとおりである。

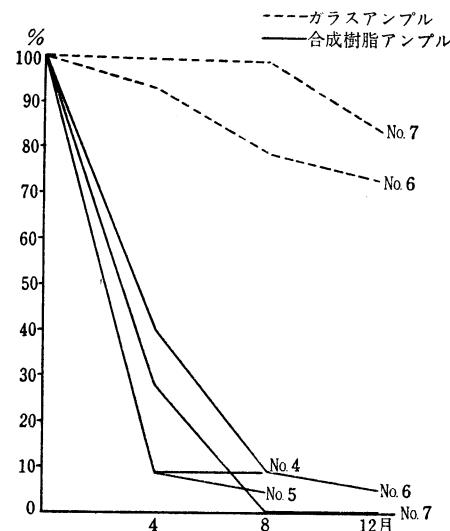
V.C配合の試料をガラスアンプルに入れた場合は、1年後の減少率は3種のビタミンのみの場合（No. 6）は27%で、これに安定剤類を加えると（No. 7）16%であった。3種のビタミンにアミノ酸類を配合した場合（No. 11）はわずか8%の減少にとどましたが、強肝剤を配合した場合（No. 9）は36%と減少が大きかった。合成樹脂アンプルに入れた場合はいずれの試料も減少が大きく、8カ月後にはすべて90%以上の減少を示した。

以上の結果から、3種のビタミンを配合しても安定剤を加え、不活性ガスを充填し、ガラスアンプルに入れる限りはV.Cの安定性がかなり保たれるものと考えられる。しかし、合成樹脂アンプルでは安定剤を配合し、不活性ガスを充填してもV.Cの減少が大きいのは、前報¹⁾で報告した合成樹脂アンプルの通気性とも密接な関係があり、安定剤による酸化抑制よりも空気による酸化促進が大きいためと考えられ、V.Cには合成樹脂アンプルを利用できないものと考えられる。また、V.Cをガラスアンプルに入れた場合アミノ酸類の配合は、安定剤を配合し不活性ガスを充填する限りではほとんど影響を受けず、むしろアミノ酸類の配合により安定性を増すものと考えられる。これに対して強肝剤の配合は、1年後の減少率が36%と大きく、何らかの影響を受けているのではないかと考えられる。

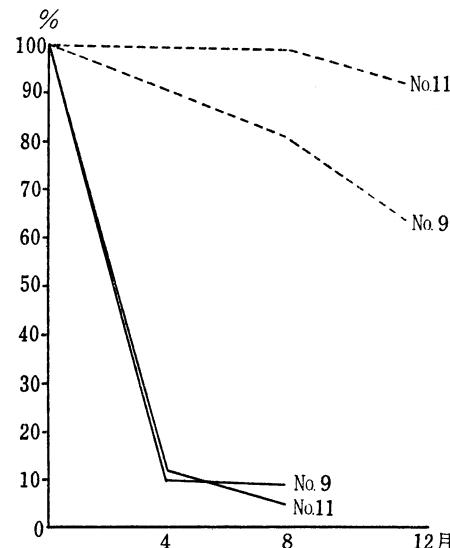
II pH の経日変化

pHの経日変化の状態は第2表に示すとおりである。すなわち、試料No. 7の合成樹脂アンプル容器使用のものはほとんど変らなかったが、他はすべて最終測定時に0.1

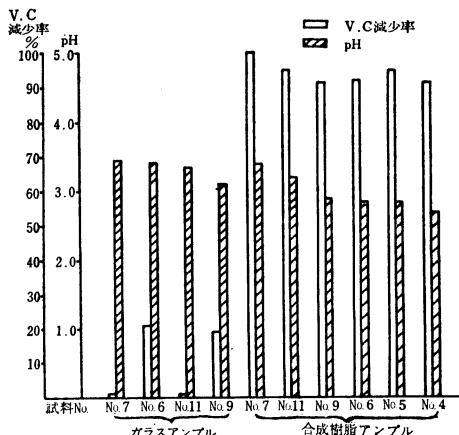
第5図 ビタミンC経日変化（1）



第6図 ビタミンC経日変化（2）



第7図 8カ月後におけるV.Cの減少率とpH



第2表 pH の経日変化

自家製 剤処方 No.	充填ア ンプル の種類	pH 値			
		調製時	4カ月後	8カ月後	1年後
1	合成樹脂	3.50	—	3.35	—
2	"	3.50	—	3.35	—
3	"	3.50	3.50	3.45	—
4	"	3.50	2.75	2.70	—
5	"	3.50	3.05	2.85	—
6	ガラス	3.50	3.30	3.40	3.32
	合成樹脂	3.50	2.60	2.85	2.62
7	ガラス	3.50	3.40	3.45	3.45
	合成樹脂	3.50	3.15	3.40	3.10
8	"	3.50	3.50	3.40	3.40
9	ガラス	3.50	2.95	3.10	2.95
	合成樹脂	3.50	2.95	2.90	—
10	"	3.50	3.00	3.00	2.85
11	ガラス	3.50	3.25	3.35	3.22
	合成樹脂	3.50	3.25	3.20	—
12	"	3.50	3.35	3.00	3.00

～0.88の範囲で酸性側に低下した。

前回同様 pH の変動とビタミン類の減少率との間に相関性は認められなかった。変動の大きかった V.C との関係を第 7 図に示したが、各成分、pH の違いより容器の種類による差が大きいと考えられる。

要 約

1) 栄養内服液剤の自家製剤(12種)を作り、それの V.B₁, V.B₂ および V.C の含量と pH の経日変化についてしらべた。

2) V.B₁ は安定剤を配合し、ガラスアンプルに充填するか、合成樹脂アンプルの場合には V.C を除いた処方では 1 年後でも 20% 以内の減少にとどまり、強肝剤、アミノ酸類の影響はなかった。

3) V.B₂ はガラスアンプル、合成樹脂アンプルのいずれの場合も V.C を除いた処方では、1 年後でもほぼ 20% 以内の減少にとどまった。また、強肝剤の影響が大きかった。

4) V.C は安定剤を配合し、不活性ガスで置換してガラスアンプルに充填すること、強肝剤配合以外では 20% 以内の減少にとどまったが、強肝剤の影響が大きかった。また、V.C は合成樹脂アンプルに充填の場合は、4 カ月後ですでに減少が大きく利用できなかった。

5) 現在栄養内服液剤中のビタミン含量の規準が表示量の 90~140 % 含有が許されているので、本実験の条件下ではガラス容器の場合並びに合成樹脂容器で V.C を除いた処方の場合に、製造時に基準最大量の 140 % を入れるなら

ば、少なくとも 1 年間は規準内にとどまるものと考える。

6) pH は調製時に較べ、日時を経るにしたがい酸性側に移行した。

文 献

- 1) 三沢、本間、金島、北山：本誌 16, 97 (1966)
- 2) 厚生省薬務局長通達、薬発第343号、昭36.8.28.

26 On the Stability of Vitamin in Liquid Medicines (Part 2)

Shoichi Honma, Hiroyasu Kaneshima, Misao Mori and Takeshi Kitsutaka
(Hokkaido Institute of Public Health)

1) The continuous changes of contents of vitamins and pH values in home-made nutritive ampules for internal use were examined.

2) The decreasing rate of V.B₁ and V.B₂ in the case of prescription, not contained V.C in the synthetic resin ampules was found to be below 20% respectively at room temperature in the dark place in the course of one year.

3) V.B₁ was not influenced by hepatic drugs and amino acid groups, but V.B₂ was remarkably decreased in the presence of hepatic drugs.

4) In the presence of stabilizer, the decreasing rate of V.C in the glass ampules saturated with inert gas indicated within 20%, but V.C was decreased more than 20% in the hepatic drugs.

5) It was found that amino acid was useful as stabilizer for V.C and the synthetic resin ampules was not available in the case of preparation containing V.C.

6) Vitamin contents in glass ampules or in synthetic resin ampules not containing V.C were kept above 90% during one year under this experimental condition. From above results, if vitamin content in ampule would be adjusted to 140% at preparation, it could be kept to be within standard for one year.

7) During one year the pH value dropped to more acidic side from the first pH value.