慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	微少熱量計による胃腸薬の溶解性の検討
Sub Title	On the proceedings of dissolution of stomachics with micro-calorimeter
Author	福田, 須美(Fukuda, Sumi) 藤江, 忠雄(Fujie, Tadao)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1972
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.17 (1972.) ,p.1- 8
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000017-0001

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

〔共立薬科大学研究年報
No. 17, 1～8 (1972)〕

微少熱量計による胃腸薬の溶解性の検討*

福田須美，藤江忠雄

On the proceedings of dissolution of stomachics with micro-calorimeter

SUMI FUKUDA, TADAO FUJIE

(Received September 28, 1972)

The proceedings of dissolution of commercial stomachics were studied by means of a twin type conduction calorimeter.

Preliminary, on the principal components of stomachics, for example, $NaHCO_3$, $MgCO_3$, MgO, $CaCO_3$, $Al(OH)_3$ etc., heats of dissolution were determined, individually, in water solvents and in simulated gastric juices with pH 1.2, at 37°C.

Except Sodium hydrogen carbonate, all samples showed exothermic heats of dissolution. In acid solvents, heats of dissolution of most samples increased than in water solvents. It is assumed that these increments due to the neutralization reactions.

1. 緒　言

制酸剤である無機薬品を主成分とする市販の胃腸薬が胃内に投与されたとき起る経時変化を追求する目的で，著者らは双子型差動伝導熱量計を用いてこれら胃腸薬およびこれを構成する無機薬品の個々について溶解熱の測定を行なった．

まず熱量計の温度を体温と同様の 37°C に保持し，これを用いて各々の成分たる局方無機薬品8種および市販胃腸薬10種について水溶媒を用いて溶解熱を測定，ついで溶媒を pH 1.2 の人工胃液にかえて同様に試料の溶解熱測定を試み各々について比較検討を行なった．

2. 実験材料

1) 日本薬局方無機制酸剤　8種

炭酸水素ナトリウム，沈降炭酸カルシウム，酸化マグネシウム，乾燥水酸化アルミニウムゲル，合成ケイ酸アルミニウム，炭酸マグネシウム，パントテン酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム**.

2) 市販胃腸薬　10種

太田胃散，ホシ胃腸薬，シロンS，パンシロン，新三共胃腸薬，新タケダ胃腸薬，イノングリン，ゾン，サクロンSおよびタフマック ED.

以上 1) および 2) を濃硫酸入りデシケター中にて保存したもの．

3) 精製水：イオン交換樹脂により処理した比抵抗 $5\times10^6\Omega\cdot$cm 以上の精製水

---

* この報文の一部は，日本薬学会会第92年会 (1972年4月)で発表した．

** 局方収載ではないが，市販胃腸薬に用いられていたので，三共製薬ノイトニン（メタケイ酸アルミン酸マグネシウム）を用いた．

4) 人工胃液：局方塩化ナトリウムおよび稀塩酸を用いて第8改正日本薬局方第1液調製法にもとづいて調製したもの.

5) 塩酸：国産化学製試薬一級

6) 流動パラフィン：小宗化学製試薬一級

3. 実験装置

1) 熱量計：応用電気研究所製 CM-204D 型双子差動型伝導熱量計[1)]

本熱量計付属の試料容器，比較容器およびこれらに用いるアンプル用密封型攪拌機構に耐酸性特殊加工を施して使用した.

2) 増幅器，応用電気研究所製 DA-104 型直流増幅器

入 力 感 度……±100 μV, ±200 μV, ±500 μV および ±2000 μV fullscale の4段切換

3) 記録計：横河電気製 LER-12A 型

チャート速度……2 cm, 6 cm, 20 cm/min. および 2 cm, 6 cm, 20 cm/hr. の6種

4) Planimeter: ケントプレイダー 700 型

5) ストップウォッチ：セイコー社製

30分計，読取精度 1/10 秒

6) pH メーター：東亜電波工業製，HM-5A

4. 実験方法

1) 本熱量計においては微少な熱の変化を適当と思われる感度に増幅し，記録させることによって得られたチャートの面積を Planimeter を用いて測定する．すなわち温度差 ΔT と時間 t との相関曲線と基準線とに囲まれた部分の面積は ΔT の時間積分に相当し，これと同一条件で既知の熱量（ジュール熱）を与えて得られる基準熱量の面積との比較によって未知熱量を算出することができる[1)].

2) 測定方法

操作順序：あらかじめ洗浄したアンプルに試料（無機薬品については 0.5—5.0 mmole，胃腸薬については1回服用量/10）を精秤して融閉する．比較容器には空アンプルを同様融閉して用い，両セル内にはそれぞれ精製水または人工胃液 50.0 ml を，また反応セルと測温体との間には熱媒体として流動パラフィンを 2 ml ずつ入れてセットする．試料をセットの後さらに装置が恒温になるまで10時間前後要する．つぎに熱量計出力電源，増幅器および記録計にも電源を入れ，チャート基準線の安定を確認後外部操作によりアンプルを破壊して試料と溶媒を混合する．この操作開始と同時にチャートが吸熱もしくは発熱を示しはじめ，これが基準線に戻るまで測定を継続する.

基準熱量：試料の測定終了後直ちに上記測定と同一条件のまま，定電圧で一定電流を一定時間（ストップウォッチ）流して基準熱量を測定する.

この場合誤差を少くするために，試料測定のチャート面積となるべく近似的な結果になるような熱量を与えるよう留意し，こうして得られた基準熱量のチャート面積を基にして未知熱量の算出を行なう.

3) 予備実験

本実験に用いた制酸剤系統の無機薬品は水に難溶のものが多く，人体に投与された際に胃内の

1) 福田，久保，藤江；本誌 **15, 1** (1970)

Table I PH of Inorganic Antacids in dilute HCl Solution

	Smaple Weight m mole/ H_2O 50 ml	Dissolution pH	Dropping Volumes 5N-NCl ml	Note
Sodium Hydrogen Carbonate	5.0	8.6	0	Soluble
Magnesium Carbonate	5.0	5.7	1.4	Soluble
Magnesium Oxide	5.0	1.8	1.3	Soluble
Calcium Carbonate	5.0	2.7	1.6	Soluble
Aluminium Hydroxide	5.0	—	—	Insoluble
Calcium Pantothenate	0.5	7.0	0	Soluble
Magnesium Alumino Silicate	0.5	1.6	0.7	Soluble
Aluminium Silicate	5.0	—	—	Insoluble

Table II Heat of Dissolution of Antacids

Inorganic Antacid \ Calorie \ Stomachic	Calorie	Stomachic	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	kcal/mole	kcal/mole	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	
① $NaHCO_3$	4.7	6.6	48.0	60.0	51.1	44.2	21.4	30.8		27.9		
② $MgCO_3$	− 0.09	− 7.3	2.0	34.0	13.4	13.6			18.8		20.4	
③ MgO	− 3.3	−20.7						5.4				
④ $CaCO_3$	− 0.08	− 1.9	10.2		15.1	13.4	16.1			27.9	−20.8	
⑤ $Al(OH)_3$	− 0.4	−16.1						5.4	12.5			
⑥ $Ca(C_9H_{16}NO_5)_2$	−11.5	−10.2				1.4				2.1		
⑦ $Mg(OAlSiO_3)_2$	− 1.9	−48.0					28.6	10.8	25.0	15.0		
⑧ $Al_2(SiO_3)_3$	− 0.8	− 7.9	21.5									
		Simulated Gastric Juice	cal/g 53.1	−24.8	−15.4	−44.9	−56.8	−56.2	−91.8	0.2 −18.0	−39.2	6.8
	Water		cal/g 26.4	28.8	25.4	21.4	8.4	1.0 −9.3	− 5.8	8.1	1.3	56.5

低 pH 下において溶解の傾向を示しながら制酸性を発揮すると考えられるために，ここで予試験的にこれら無機薬品を *in vitro* の状態で塩酸に溶解してその pH を測定し Table I のような結果を得た．

5. 結果および考察

1) 無機薬品の水および人工胃液に対する溶解の状態

市販胃腸薬の表示成分より選び出した無機薬品 (Table II) 8種を個別に水および人工胃液を用いて測定した．

この場合殆んどの試料が難溶性でここに算出した熱量も厳密には溶解熱ではなく，チャートが基線に戻るまでの熱量収支の値と時間である．このことは本実験のすべての場合にあてはまることで，したがってさらに多くのデータを求めて検討した上でないとこれらのこまかい解析は不可能であって，現段階においてはこのチャートの形から反応進行過程の状態を把握するに留まる．

炭酸水素ナトリウム (Fig. 1 の ①)

水および人工胃液共に吸熱を示す．しかも水よりも人工胃液に対する熱量の方が大きい吸熱値を示し，またピーク最大値に達する時間も遅延している．

$$NaHCO_3 \longrightarrow Na^+ + HCO_3^- \cdots\cdots (1)$$

$$\hookrightarrow H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 + OH^- \cdots\cdots (2)$$

$NaHCO_3$ は水溶液中で（1）の如く電離し，さらに HCO_3^- が加水分解して（2）となるがこの際 OH^- が人工胃液中の HCl の H^+ と反応して（2）は右に進行する．この時の中和熱と H^+ によって促進される加水分解熱との収支が僅少の吸熱増加となって表われるのではないかと考えられる．これについてはさらに実験を重ねて検討する予定である．

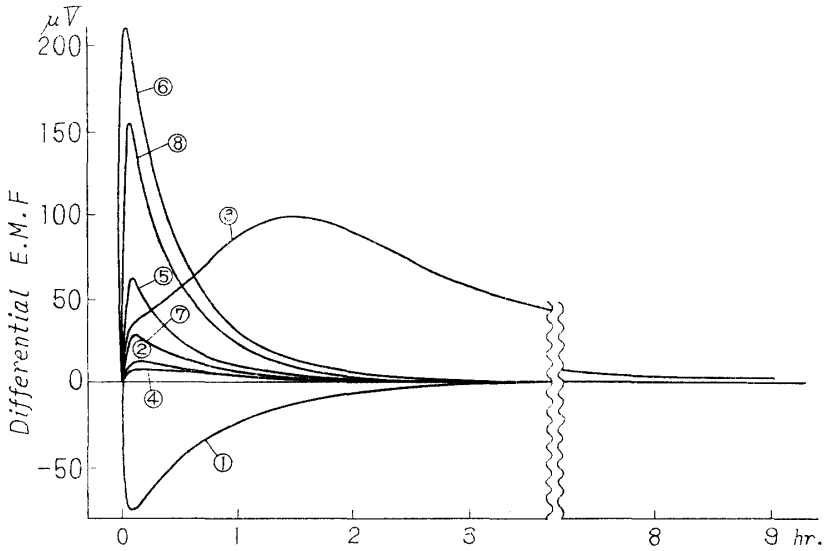

Fig. 1-1. Heat of Dissolution of Inorganic Antacid in Water.

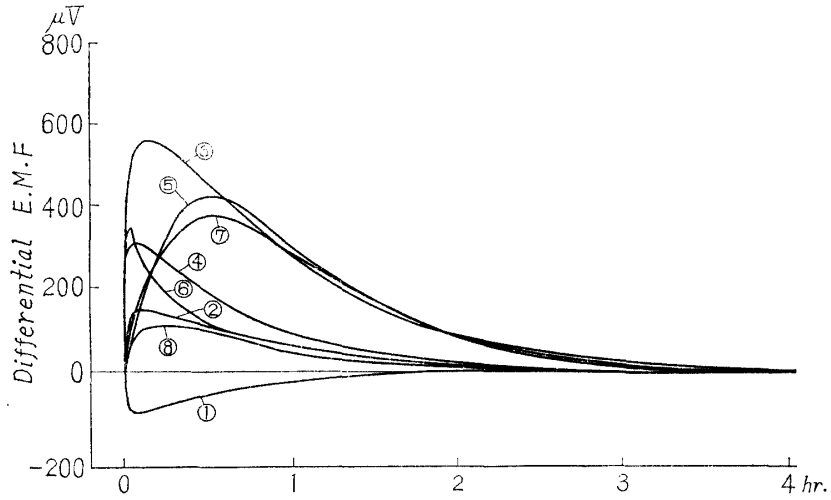

Fig. 1-2. Heat of Dissolution of Inorganic Antacid in Simulated Gastric Juice.

① Sodium Hydrogen Carbonate
② Magnesium Carbonate
③ Magnesium Oxide
④ Calcium Carbonate
⑤ Aluminium Hydroxide
⑥ Calcium Pantothenate
⑦ Magnesium Aluminosilicate
⑧ Aluminium Silicate

酸化マグネシウム (Fig. 1 の ③)

Fig. 1 でも明らかな如く本品のみは，極めて特異な溶解進行をみせている．すなわち水溶媒では難溶性のため極めて緩慢な溶解をみせてピークが最大値を示すまでに 1〜2 時間，さらにこれの熱収支が基線に戻るまで 9 時間もを要している一方人工胃液に対しては僅か 10 分程でそのピークは最大値を示し熱収支の終末まで約 4 時間である．またモル当りの発熱量も −20.7 kcal と比較的大きい値を示している．このことは酸化マグネシウムの反応が液性の変化により速められたもので制酸剤としての本来の目的に対しても興味あることと思われる．

乾燥水酸化アルミニウム・ゲル (Fig. 1 の ⑤)

本品は非常に難溶性で人工胃液に対しても完全溶解するわけではないことは前の予備実験からも明らかであるが，チャートの立上りが比較的急であるにも拘わらず熱収支が水溶媒の場合僅か −0.4 kcal/mole であった．これに比し人工胃液では溶解が緩慢ながら最終的には，−16.1 kcal/mole とかなり大きい値を示している．

パントテン酸カルシウム (Fig. 1 の ⑥)

水に易溶性 (1 g/H_2O 3 g) であることにも一因があると考えられるが，本品は水および人工胃液に対する溶解の状態がチャートの形からみて両者非常に類似して居り，共に溶解の速度が速くすなわちチャートの立上りが急であって，モル当りの熱収支は本品のみ水溶媒より人工胃液の方が小さい値を示している．

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (Fig. 1 の ⑦)

水溶媒の場合には 2 時間でチャートは基線に戻り僅か −1.9 kcal/mole であるが，人工胃液では極めて徐々に ⑦ のピークとなって溶解し最終的に 4 時間で基線に戻りかつ −48 kcal/mole と非常に大きい発熱をみせている．これは中和反応による発熱の増加と考えられ，顕著な制酸作用を発効するのではないかと予想される．

炭酸マグネシウム，沈降炭酸カルシウムおよび合成ケイ酸アルミニウム

(Fig. 1 の②，④ および ⑧)

これらの薬品，とくに前 2 者は水に対しての熱収支が極く少なく，また人工胃液に対しても多少増加したに過ぎない．

2) 各市販胃腸薬の個別測定について

各胃腸薬の個別測定結果をまとめたものが Table II および Fig. 2 である．

Table II においては便宜上左欄の含有無機薬品名についてこれら単味の水および人工胃液に対する熱収支の値を付記して右欄 A, B, C……等市販胃腸薬のこれら無機薬品含有 % との相関性有無の検討に供した．なお各熱量は発熱を−で表わした．Fig. 2 における破線は水溶媒，実線は人工胃液溶媒で零点を中心に上が発熱である．

単味の原料薬品の水および人工胃液に対する溶解性，熱収支の値，チャートの形などを基にして，これら市販胃腸薬各成分薬品の組成，含量などの検討および内容類似薬品の比較を行なうと，

① B および C; (Fig. 2 の B, C)

この両者は熱量的に非常に類似した薬品を主成分としているため，ほぼ同じような曲線をみせている．

② D; (Fig. 2 の D)

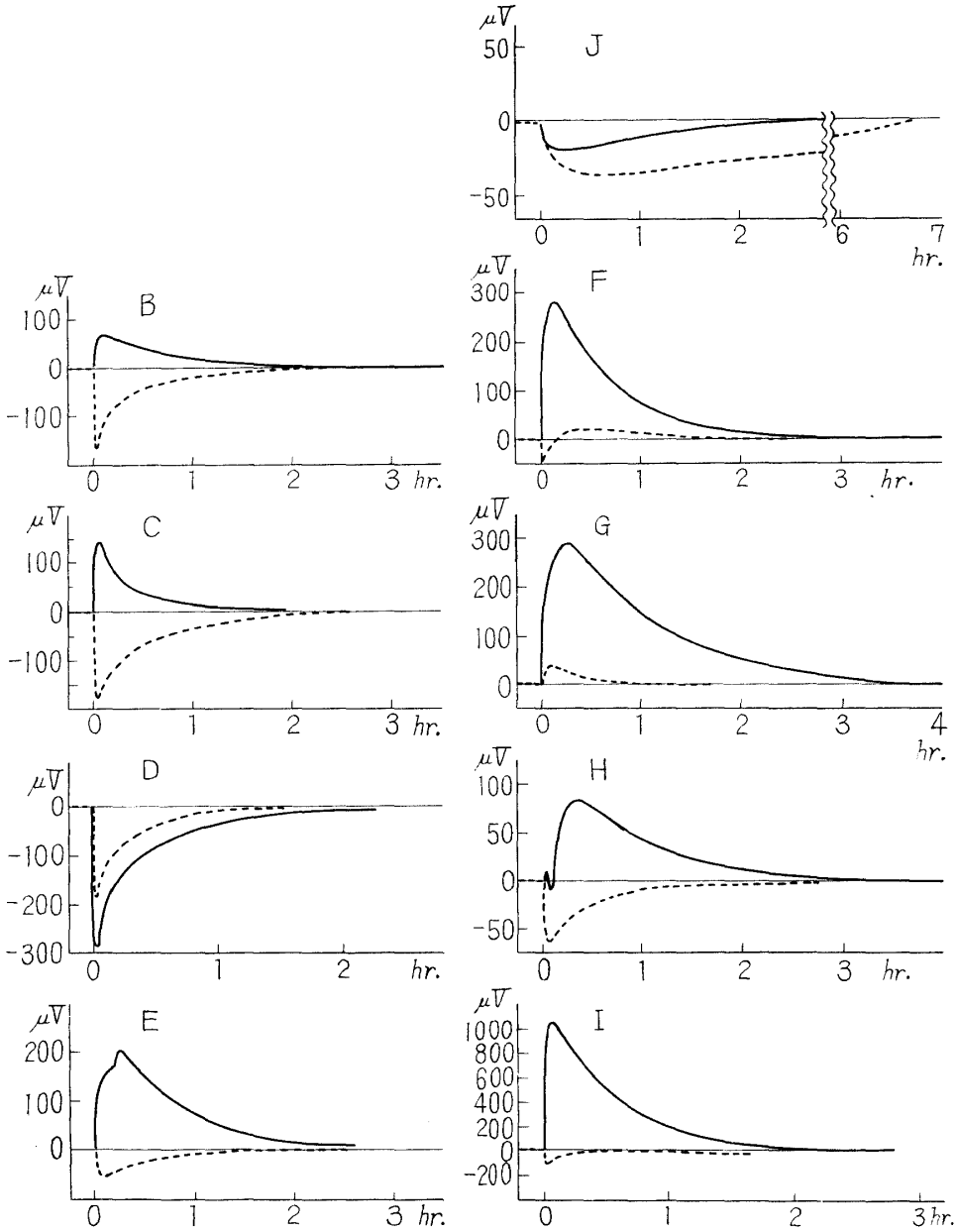

Fig. 2. Heat of Dissolution of Stomachics in Water (……) and Simulated Gastric Juice (——)

今回試料として用いた10種の胃腸薬中，水および人工胃液共に吸熱を示した唯一の例である．これは発熱源であるべき炭酸マグネシウム，沈降炭酸カルシウムおよびパントテン酸カルシウムの含量％とモル当りの発熱量に対し吸熱の顕著な炭酸水素ナトリウムが多量であるため水，人工胃液共に吸熱を示したと考えられる．

③ E および H; (Fig. 2 の E, H)

水溶液は両者ほぼ同様のチャートを示す．人工胃液の場合の H の初期の吸熱ピークは，炭酸水素ナトリウムの含量が E よりも多いことに起因し，さらに他の含有薬品よりも溶解が速いためにまず炭酸水素ナトリウムの人工胃液溶解が行なわれて吸熱ピークが現われたもので，また E

の2段目のピークは発熱量が多く，かつ Fig. 1 によっても明らかなように反応進行が比較的遅いメタケイ酸アルミン酸マグネシウムの溶解が他より遅れて発現したものと予想される．

④ F; (Fig. 2 の F)

水溶液のはじめの吸熱部分は炭酸水素ナトリウムによるもので，これがやや反応の遅い他の発熱部分の薬品の溶解につれて発熱に転じたものと思われ，また一方人工胃液の方では，単味では吸熱を示す炭酸水素ナトリウムが 30% も含まれているにも拘わらず熱収支がモル当り8倍も大きいメタケイ酸アルミン酸マグネシウムの含量 10% の存在が急激な発熱を示したものであろう．

⑤ G; (Fig. 2 の G)

本品のみ水および人工胃液共に発熱を示したがこれは炭酸水素ナトリウムを含まない試料として当然の結果であり，他の各表示原料の熱量収支とほぼ一致する．人工胃液の大きなピークは原料のメタケイ酸アルミン酸マグネシウムの −48.0 kcal/mole, 含量 25% に起因するものと思われる．

⑥ I; (Fig. 2 の I)

本品は無機成分がすべて発熱を示す薬品であるにも拘わらず水溶液ではじめの部分に吸熱を示している点および人工胃液での発熱量が原料各個の溶解結果よりはるかに上まわる顕著なピークを示している点，なお検討の余地があるが，予想される原因として，ここに含まれる乾燥水酸化アルミニウムゲル，沈降炭酸カルシウムおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムの3者で 20.8% という成分表示が，例えば共沈生成物のような特殊な形で混入されていることによるのではないかと思われる．

⑦ J; (Fig. 2 の J)

今までの試料と比較する目的で無機制酸剤を全く含まぬ胃腸薬としてJをとりあげた．本品は酵素類のみを 43.6% 含み他は賦形剤である．

この場合酵素に対しては人工胃液の pH が低すぎるために，むしろ水溶媒でかつ 37°C という温度条件の方が適しているのか，その反応も長時間にわたり，またg当りの熱量も非常に大きな値（吸熱）を示している．しかし何れにせよ本実験の対象として選んだ無機酸剤とは本質的に異なった酵素が主剤である点，このままこれを論ずるのは早計と考えられるのでここではただ異なった一例として取扱うに留めた．

⑧ A;

水溶媒の場合は比較的はっきりとしたチャートの立上りをみせ2時間余りで基線に戻るが，人工胃液ではチャートのピークの立上りが極く低くしかも極めて徐々に反応が進行し基線に戻るまで21時間も要したので，図はここには省略した．

6. 総　括

試料として用いた市販胃腸薬およびこれの主成分である無機制酸剤について水，人工胃液両者に対する動向を非常に概略であるがまとめた結果，まず無機制酸剤については Fig. 1 でも明らかなように人工胃液に対する熱量収支が水溶媒のそれに比し大部分のものが増大している．このことは人工胃液の酸性に対する制酸剤の中和熱が関与しているものと考えられる．また胃腸薬については個々の制酸剤の溶解性および含量の相違などにより両溶媒間の熱収支は一律でないが，ただ Fig. 2 の各横軸で示したように通常の胃腸薬は 2〜3 時間，特殊な例を除き長くても大体

数時間以内にはチャートが基線に戻る事実より，これをこのまま速効性，遅効性と結論づけることは適当でないとしても，さらに pH 変化をも含めて原料各個の溶解状態と胃腸薬のそれとをこまかく対象検討することによって効力の遅速とか持続性，制酸性等に何らかの知見の得られることが期待される．

謝辞　本実験に際し御協力いただいた中野寿子氏に深謝いたします．