

Title	アスピリンおよびアスピリンアルミニウムの添加物質による安定性の比較
Sub Title	Stability of aspirin and aspirin aluminum mixed several antacids or diluent
Author	金子, 明子(Kaneko, Akiko) 吉川, 知月子(Kikkawa, Chizuko) 小股, 泰子(Komata, Yasuko) 宝坂, 久美子(Hosaka, Kumiko) 山本, 節子(Yamamoto, Setsuko) 藤江, 忠雄(Fujie, Tadao)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1983
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.28 (1983.) ,p.33- 42
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000028-0033

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.

アスピリンおよびアスピリンアルミニウムの添加物質による 安定性の比較*

金子明子, 吉川知月子, 小股泰子, 宝坂久美子, 山本節子, 藤江忠雄

Stability of aspirin and aspirin aluminum mixed several antacids or diluent

Akiko KANEKO, Chizuko KIKKAWA, Yasuko KOMATA, Kumiko HOSAKA,
Setsuko YAMAMOTO and Tadao FUJIE

The stability of aspirin (Asp) and aspirin aluminum (Asp-Al) has been studied at various relative humidity (R. H.) regarding their weight change and decomposition rate when antacids and diluents are mixed.

Magnesium oxide (MgO), magnesium silicate (Mg-Sil), natural aluminum silicate (n-Al-Sil), synthetic aluminum silicate (s-Al-Sil) and potato starch (p-sta) were equivalently added to Asp and Asp-Al, respectively, and the successive daily changes were observed at temperature of 37°C and R. H. of about 60%, 80% and 100%.

The remarkable decompositions derived from humidification were observed in Asp+MgO and Asp+Mg-Sil. Especially, the former was almost completely decomposed at R. H. 100% after two days. Similarly, the rapid progress of decomposition was observed for Asp-Al+MgO and Asp-Al+Mg-Sil, Asp+s-Al-Sil, Asp-Al+s-Al-Sil and Asp-Al+n-Al-Sil were less humidified at each three degrees of R. H. and showed relative stability, while Asp+n-Al-Sil was remarkably decomposed in spite of its weight decrease at R. H. 60%. Asp+p-sta and Asp-Al+p-sta were scarcely decomposed regardless of their relatively high humidification rate. In the control test using Asp and Asp-Al solely, low humidification and little decomposition were observed.

An interrelation between the decomposition rate constant of Asp and the humidification rate of mixed drug was observed on the mixture of MgO, Mg-Sil and s-Al-Sil with Asp, but no correlation was observed when n-Al-Sil was mixed with Asp. This seems to be caused from the specific interaction between Asp and n-Al-Sil.

1. はじめに

固体状態の反応は反応系が不均一であり, 反応に関与するパラメーターが多く, 非常に複雑で, 反応機構を明らかにするのは困難である。しかし, 散剤, 顆粒剤, 錠剤などの固形製剤の経時変化の予測, 安定化方法の確立のため, 固体状態における分解機構を解明することが求められている。われわれは粉末医薬品に配合薬または賦形薬などを添加し, 種々の条件下に保存したときの医薬品の安定性について検討している。

本報告では医薬品としてアスピリン (Asp) およびアスピリンアルミニウム (Asp-Al) を用い, これらに配合される可能性の大きい制酸薬を配合し, 保存した場合の吸湿量と分解率の関係を一定温度 (37°C) 下, 3段階の相対湿度 (R.H.) において経時的に観測し, 検討したので報告する。

* 日本薬学会第103年会 (1983年4月) で一部発表

2. 実験

2.1 試薬

試料：アスピリン（日局 10，月島薬品）は使用前に乳鉢中で微末化し，200号篩を通過したものをを用いた。アスピリンアルミニウムはエーザイ株式会社から供与を受けた。

配合薬品：Asp または Asp-Al に混合する制酸薬として重質酸化マグネシウム (MgO)，ケイ酸マグネシウム (Mg-Sil)，天然ケイ酸アルミニウム (n-Al-Sil) および合成ケイ酸アルミニウム (s-Al-Sil) を用いた。また，賦形薬として繁用されるバレイショデンプン (p-sta) についても実験を行った。試料および配合薬品はいずれも日局品で実験に先立ち，デンケーター（塩化カルシウム）中で恒量になるまで乾燥し，200号篩を通したものをを用いた。

試薬と試液：硫酸アンモニウム，亜硝酸ナトリウム，臭化ナトリウム，無水塩化カルシウム，サリチル酸，無水酢酸，クロロホルム，いずれも特級試薬。1N-塩酸，フッ化ナトリウム試液〔フッ化ナトリウム（特級）0.5g に 0.1N-塩酸 100ml を加えて溶かした。用時調製。〕

2.2 装置

空気恒温槽 (37.0±0.5°C)

デンケーター（ガラス・内径 12 cm）

二波長自記分光光度計（日立 556 形）

赤外線水分計

2.3 実験方法

薬品の混合：Asp または Asp-Al に配合薬品をそれぞれ 1:1 の重量比で混合し，そのうち約 100 mg (Asp または Asp-Al を約 50 mg 相当含有) をサンプル管（内径 15 mm，高さ 40 mm）に秤取し，一定温度 (37°C) 下で，相対湿度 (R.H. と略す) 60%，80%，100% の 3 条件下に保存した。対照試料として Asp，Asp-Al，および各配合薬品それぞれ単味のを約 50 mg ずつサンプル管に秤取し，各条件下に保存した。

保存条件：各相対湿度はデンケーター底部に塩飽和溶液を入れ，その蒸気圧により目的湿度とした。R.H. 60% には亜硝酸ナトリウムまたは臭化ナトリウム，R.H. 80% には硫酸アンモニウム，R.H. 100% には水のみを用いた。デンケーター中皿上にサンプル管を立てて並べ密閉し，37°C 恒温槽中に置いた。経時的にサンプル管を取り出し，重量変化と分解率を測定した。なお，サンプル管を取り出す際には可及的に速やかにデンケーターの蓋の開閉を行ない，サンプル管は取り出し後直ちに密栓し，秤量した。

吸湿量の測定：下記の式により算出した。

$$\text{吸湿率} = \frac{\text{試料の重量} - \text{初重量}}{\text{初重量}} \times 100 (\%)$$

Asp および SA の定量：久保ら¹⁻³⁾の方法に基づき行なった。Asp および Asp-Al 中の Asp および分解により生じたサリチル酸 (SA) の含量は，Asp 配合薬剤の場合は塩酸酸性下クロロホルム抽出を，Asp-Al 配合薬剤の場合はフッ化ナトリウム試液で分解後クロロホルム抽出を行ない，得られた抽出液の 278 nm および 308 nm における吸光度より求めた。

Table I. Effect of Relative Humidity on Increased Weight (Δ wt%) of Compound in the Equilibrated States at 37°C

Compound	R. H.		
	100%	80%	60%
Aspirin	0.2±0.02	0.2±0.02	0.2±0.02
Aspirin Alumin.	1.5±0.1	1.3±0.1	0.5±0.3
Mag. Oxyd. Pond.	194 ±11*	63.0±1.2*	2.9±0.1*
Mag. Silic.	19.6±0.3	9.0±0.9	6.4±1.2
Synth. Alumin. Silic.	9.1±0.2	4.8±0.5	2.1±0.2
Natur. Alumin. Silic.	14.6±0.2	6.6±0.2	4.5±0.3
Potato Starch	30.5±0.5	14.9±0.3	7.9±0.2

* : not equilibrated after 2 months

Table II. Effect of Relative Humidity on the Weight Change (Δ wt%) of the Mixture of Aspirin and the Other Compound at 37°C

Compound	R. H.		
	100%	80%	60%
Mag. Oxyd. Pond.	105** (3 days)	53** (7 days)	6.0** (11 days)
Mag. Silic.	210** (7 days)	32 (3 days)	-14* (10 days)
Synth. Alumin. Silic.	7.0 (3 days)	2.0 (1 day)	1.2 (1 day)
Natur. Alumin. Silic.	10 (1 day)	3.6 (1 day)	-10* (13 days)
Potato Starch	32 (1 day)	9.6 (1 day)	3.6 (1 day)

() : elapsed time

* : not equilibrated

** : increased weight when sample was liquified

3. 結果

3.1 保存湿度と重量変化

Asp, Asp-Al および配合薬品単味の吸湿平衡量 (Δ Wt%) を Table I に, Asp と配合薬品の等量混合物の重量増加率 (Δ Wt%) の最大値を Table II に示す。() 内の日に最大となり, 以後は減量した。

Asp 単味では保存 R.H. に関係なくほとんど吸湿しなかった。MgO 単味の吸湿量は, 保存 R.H. が大きくなるほど増加し, R.H.100, 80 および 60%, 2ヶ月保存により, 194, 63 および 2.9% となったが, まだ平衡に到達しなかった。Asp との等量配合薬剤の重量増加率は単味の場合より増大し, 表中 () 内の日数後にはついに液化した。Fig. 1 a) に Asp と MgO 配合薬剤の経時的重量変化を示す。

Mg-Sil 単味では MgO の場合と同様, 吸湿量は保存 R.H. が大きくなるほど増加し, R.H. 100, 80, 60% で保存した場合, 23, 2, 2 日後にそれぞれ吸湿平衡に到達し, 吸湿量は 19.6, 9.0, 6.4% であったが, Asp 配合により保存 R.H. による影響がさらに拡大された。すなわち, R.H. 100% 下では重量は急速に増加し遂に液化したのに対し, 80% 下では3日後の 32% 重量増をさかいに減少した。また, 60% 下では重量減少のみ観察され, 10 日後には約 14% 減少した。

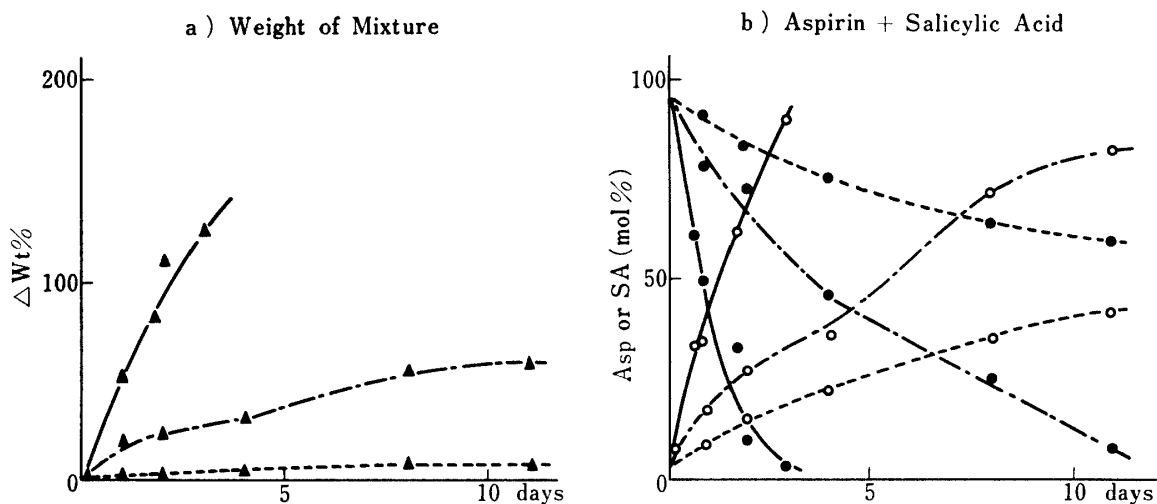


Fig. 1. Effect of Relative Humidity on Weight (Δ wt %) and Content (mol %) of Aspirin and Salicylic Acid in the Mixture of Aspirin and Magnesium Oxide
 key : \blacktriangle weight of mixture, \bullet aspirin content, \circ salicylic acid content,
 — R.H.100%, - - - R.H. 80%, ····· R.H.60%

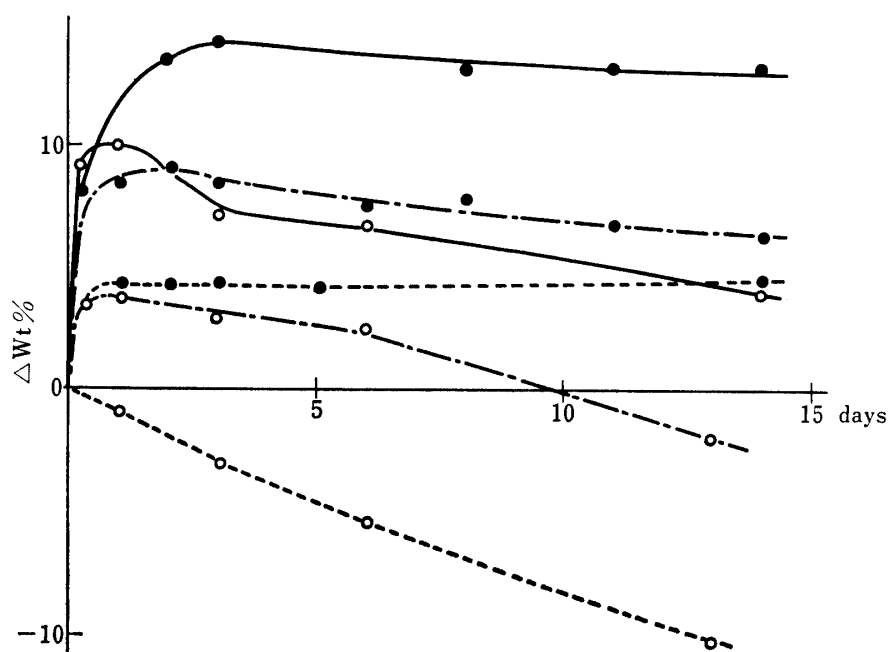


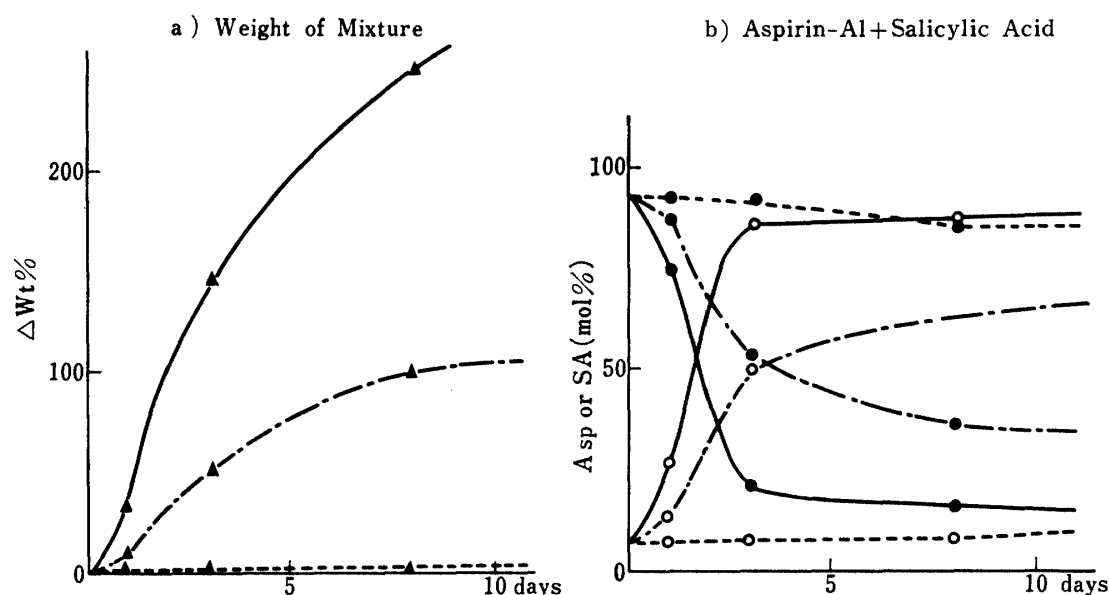
Fig. 2. Changes of Sample Weight under the Various Relative Humidity at 37°C
 key : \bullet natural aluminum silicate,
 \circ aspirin and natural aluminum silicate mixture (1:1),
 — R.H. 100%, - - - R.H. 80%, ····· R.H. 60%

Table III. Effect of Relative Humidity on the Weight Change (Δ wt%) of the Mixture of Aspirin Aluminum and the Other Compound at 37°C

Compound	R. H.		
	100%	80%	60%
Mag. Oxyd. Pond.	431* (20 days)	103* (14 days)	3.2** (14 days)
Mag. Silic.	578* (24 days)	8.2** (8 days)	0
Synth. Alumin. Silic.	26 (2 days)	4.8** (2 days)	3.2** (2 days)
Natur. Alumin. Silic.	19** (15 days)	4.8 (4 days)	3.0 (4 days)
Potato Starch	38 (3 days)	14 (3 days)	11 (3 days)

* : not equilibrated

** : equilibrated weight

Fig. 3. Effect of Relative Humidity on Weight (Δ wt%) and Content (mol%) of Aspirin and Salicylic Acid in the Mixture of Aspirin Aluminum and Magnesium Oxide
key: see Fig. 1.

n-Al-Sil, s-Al-Sil および p-sta をそれぞれ単味で保存した場合、吸湿平衡量は R.H. が大きくなるほど増加し、平衡到達時間は減少した。しかし、Asp を等量配合すると重量増加率は単味の場合より抑えられた。n-Al-Sil の実験結果を Fig. 2 に示す。

s-Al-Sil に Asp を配合した場合も、n-Al-Sil の場合ほど明瞭でないが同様の傾向を示した。p-sta に Asp を配合した場合もごくわずかであったが同様の傾向が見られた。

Asp-Al と配合薬品の等量混合物の重量増加率を Table III に示す。

単味では Asp-Al の吸湿性は Asp よりいくらか大であった。Asp-Al+MgO 配合薬剤の重量変化の経過を Fig. 3 a) に示す。配合薬剤を R.H. 100 および 80% 下で保存した場合、2日目からは Asp 配合の場合より重量増加速度が大きくなったが液化は観察されなかった。R.H. 60% では重量はほとんど不変であった。Mg-Sil に Asp-Al を配合した場合はいずれの R.H. でも Asp を配合した場合より重量変化は抑えられた。

s-Al-Sil, n-Al-Sil または p-sta に Asp-Al を配合した場合は Asp 配合の場合より重量増加率は大きであった。

3.2 分解と吸湿

Asp および Asp-Al を単味で温度 37°C, R.H. 100, 80, または 60% 下で 2 ヶ月保存した場合, 分解は認められなかった。

MgO と配合した場合の Asp の分解曲線を Fig.1 b), Fig. 3 b) に示す。Asp または Asp-Al のいずれを配合した場合も Asp 含量減少に対応して SA 量が増加した。吸湿量と Asp-Al の分解の間に相関性がみられた。

Mg-Sil と混合した場合の Asp の分解曲線を Fig. 4 に示す。

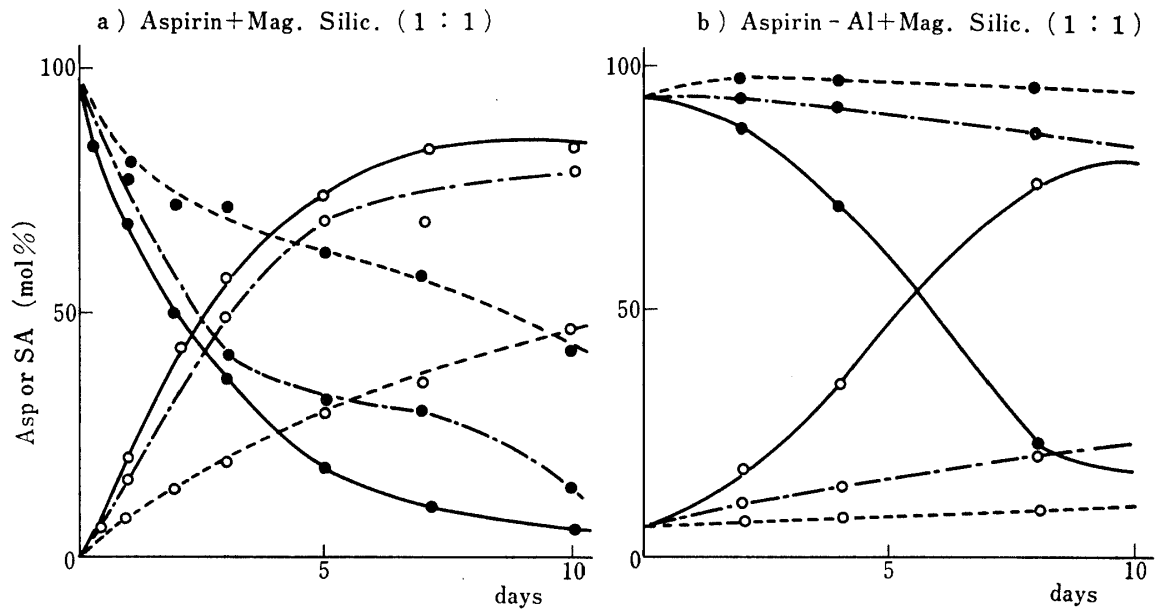


Fig. 4. Effect of Relative Humidity on the Stability of Aspirin or Aspirin Aluminum Mixed with Magnesium Silicate (1:1) at 37°C

key: ● aspirin content, ○ salicylic acid content

— R.H. 100%, - - - R.H. 80%, ····· R.H. 60%

Asp+Mg-Sil 配合薬剤を R.H. 100% 下で保存した場合は MgO 配合の場合と同様に分解は吸湿量に対応して進行したが, R.H. 80% 下では吸湿量が小さいにもかかわらず 100% 下と同程度に分解し, 60% 下保存では重量は当初より減少したにもかかわらず MgO 配合の場合より分解率は増大した。Asp-Al+Mg-Sil 配合薬剤の場合は保存 R.H., 重量変化, Asp の分解率の三者間に正の相関があった。なお, R.H. 60% 下では安定であった。

s-Al-Sil を配合した場合の Asp の分解曲線を Fig. 5 に示す。Asp, Asp-Al の両者とも比較的安定であった。R.H., 重量変化と Asp 分解率間に相関性が認められた。しかし, Asp+n-Al-Sil 配合薬剤の場合は Fig. 6 に示すように R.H. 60% 下で保存した場合の分解が顕著であった。

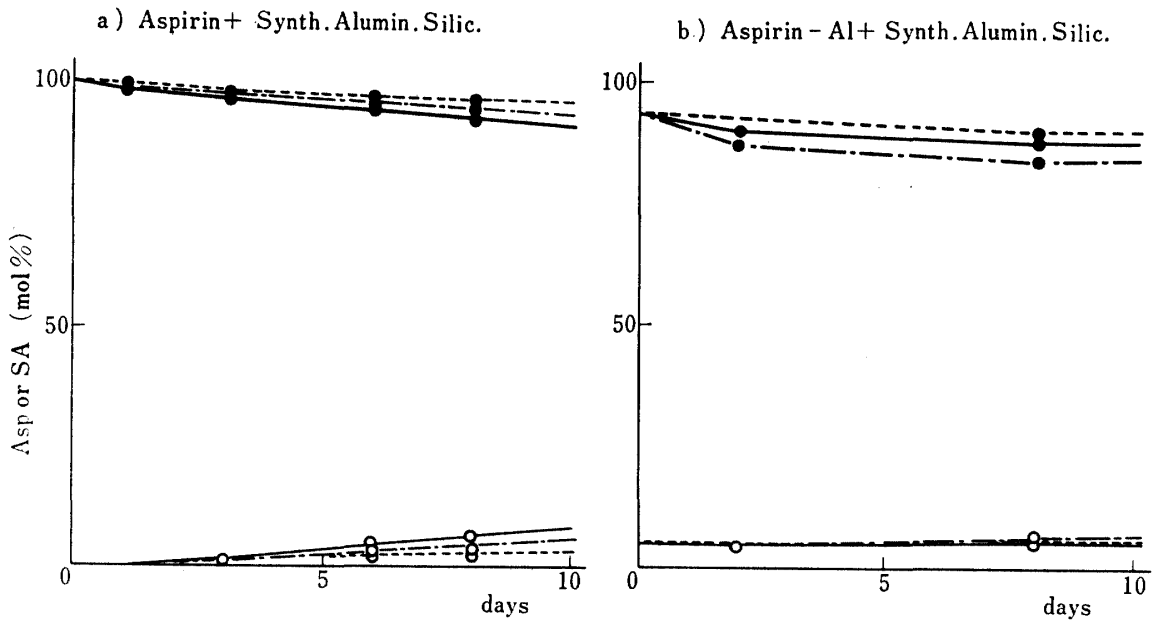


Fig. 5. Effect of Relative Humidity on the Stability of Aspirin or Aspirin Aluminum Mixed with Synthetic Aluminum Silicate (1:1) at 37°C
key: see Fig. 4.

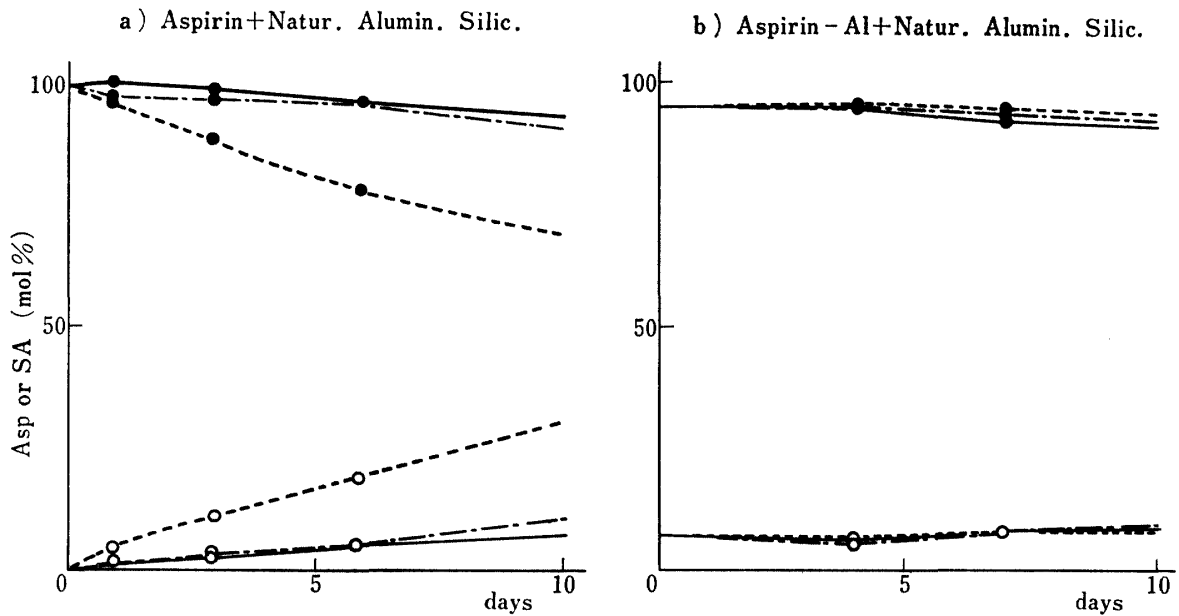


Fig. 6. Effect of Relative Humidity on the Stability of Aspirin or Aspirin Aluminum Mixed with Natural Aluminum Silicate (1:1) at 37°C
key: see Fig. 4.

Asp-Al+n-Al-Sil 配合薬剤は吸湿度に関係なく安定であった。

p-sta に Asp または Asp-Al を配合した場合、吸湿量は R.H. が大きくなるとわずかに増加したが、Asp 含量に影響を与えなかった。

4. 考察

Asp の水溶液中における分解機構に関してはすでに Kelly⁴⁾ によって多くの研究の成果が紹介されている。また, Asp 単味粉末の吸湿と分解に関して Leeson⁵⁾ らは, 温度と水蒸気圧が分解に関与し, 水蒸気の結晶への吸着, 吸着水への Asp の溶解・拡散, 加水分解反応という段階的過程の結果として解釈し, 見かけ上一次反応であると考えている。本研究では制酸薬と配合したとき, Asp の分解が保存湿度によっていかに影響されるか, また, Asp より水に不溶性の Asp-Al についても比較検討した。山本ら⁶⁾ は, Asp に各種希釈薬を配合した場合の安定度と保存湿度との関係につき研究し, 臨界湿度を有する希釈薬を用いた場合は臨界湿度以上では吸湿量の増加とともに分解が進むが, その分解率は比較的 low, 水に不溶性であるが水分を吸着する性質のある希釈薬を用いた場合は低い湿度で吸湿量が少ない場合でもかなり分解すると報告している。本研究では水に不溶性の配合薬品のみを用いたが, そのうち MgO は単味でも高い R.H. 下では非常に高い吸湿性を持ち, R.H. 80% 以上では配合された Asp は急速に分解されるが, R.H. 60% 下保存で吸湿度が低い場合でも分解は進行した。Mg-Sil の場合も同様であり, 特に R.H. 60% では重量は減少するにもかかわらず分解が進行することから Mg イオンによる触媒効果⁷⁾ が考えられ, また両配合薬品ともに塩基性であるため, Asp の分解は吸湿量が少なくても促進される⁸⁾ と考えられる。

p-sta は n-Al-Sil や s-Al-Sil 配合の場合より吸湿量が多いにもかかわらず Asp 分解を起さないのは, 吸着された水分はデンプンの三次構造の内部に包含され, Asp 分解に関与しないためと考えられ, p-sta は吸湿により分解され易い医薬品の賦形薬として優れていることが再確認された。

Asp+n-Al-Sil 配合薬剤の R.H. 60%下保存の場合の特異的 Asp 分解については, Asp+s-Al-

Table IV. Decomposition Rate Constants (day^{-1}) of Aspirin Mixed with Antacid (1:1) under Various Relative Humidity at 37°C

Compound	R. H.		
	100%	80%	60%
Mag. Oxyd. Pond.	1.2	0.17	0.045
Mag. Silic.	0.33	0.19	0.071
Synth. Alumin. Silic.	0.012	0.0065	0.0026
Natur. Alumin. Silic.	0.0073	0.0135	0.037

Table V. Decomposition Rate Constants (day^{-1}) of Aspirin Aluminum Mixed with Antacid (1:1) under Various Relative Humidity at 37°C

Compound	R. H.		
	100%	80%	60%
Mag. Oxyd. Pond.	0.55	0.077	0.0011
Mag. Silic.	0.21	0.012	0.0013
Synth. Alumin. Silic.	0.0046	0.0040	0.0017
Natur. Alumin. Silic.	0.0023	0.0017	0.0007

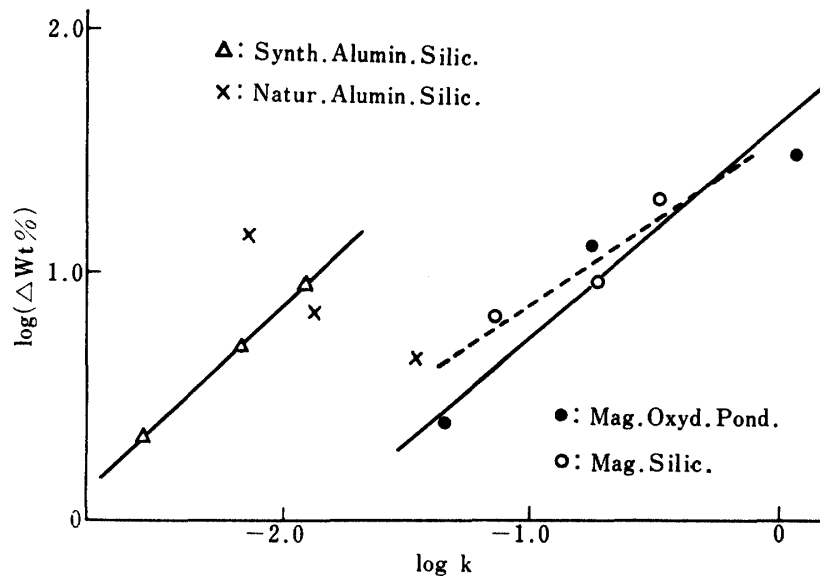


Fig. 7. Relationship of Decomposition Rate Constant (k) of Aspirin and Increased Weight ($\Delta wt\%$) of Additive

Sil や Asp-Al+n-Al-Sil においてはこのような現象が見られなかったので、n-Al-Sil 中の微量の交雑物による分解促進によるものか、または、両者間に特異的な相互作用が存在するものと推測され、今後検討が必要である。

配合薬剤中の Asp 残存率の対数と時間の間に直線関係が得られたので、この分解は見かけ上一次反応であると考え、その直線の勾配から分解速度定数を求め Table IV および V に示した。制酸薬を配合した場合の Asp の分解速度定数と配合薬品単味の吸湿率の関係を Fig. 7 に示す。MgO, Mg-Sil および s-Al-Sil 配合の場合は Asp 分解速度定数と配合薬品単味の吸湿率との間に相関性が認められたが、n-Al-Sil 配合の場合は認められなかった。これは前に述べたように n-Al-Sil と Asp との間に特異的な相互作用があるためと考えられる。

分解速度定数は Asp より Asp-Al の方が本実験で用いた配合薬品のすべての場合において小さな値であった。したがって、これらの制酸薬と配合する場合は Asp は Al 塩の方が好ましいこと、また、制酸薬は n-Al-Sil または s-Al-Sil を用いるのが良く、保存は室温で R.H. 60% 以下なら少なくとも 1 ヶ月間は安定であることが判明した。Asp-Al は吸湿率が Asp の場合とくらべ大きいにもかかわらず、安定である理由として、Asp-Al の水に対する溶解度が小さいことのほか⁹⁾、Asp-Al が加水分解して生じた $Al(OH)_3$ が固液界面に沈着して反応が抑えられたと考えられる。

謝辞

試料の Asp-Al を提供して下さいましたエーザイ株式会社に深謝します。

文 献

- 1) 久保文苗, 今岡キク子, 金子明子, 共立薬科大学研究年報, 4, 5 (1958).
- 2) 久保文苗, 今岡キク子, 金子明子, *ibid.*, 6, 7, 1 (1961~2).
- 3) 久保文苗, 今岡キク子, 金子明子, *ibid.*, 6, 7, 5 (1961~2).

No. 28 (1983)

- 4) C.A. Kelly, J. Pharm. Sci., **59**, 1053 (1970).
- 5) L.J. Leeson, A.M. Mattocks, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **47**, 329 (1958).
- 6) 山本隆一, 稲津邦平, 薬剂学, **19**, 117 (1959).
- 7) H.V. Maulding et al., J. Pharm. Sci., **58**, 1359 (1969).
- 8) 田中信夫, 藤本和昭, 内海 勇, 薬誌, **86**, 282 (1966).
- 9) 矢敷孝司, 久田誠三, 宇田良明, 武田研究所年報, **27**, 159 (1968).