

〔原 著〕

## 漢方処方抽出条件とエキス量(第1報)

— 葛根湯・小青龍湯のエキス量 —

成川一郎 西本初博 西村裕子  
中田るり子 丸山裕美子

東亜製薬株式会社・試験研究室<sup>※</sup>

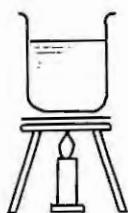
漢方薬は、煎剤として服用するものが大多数である。用いる生薬が天産物であるため品質が一定しないとか、有効成分が不明なものが多いなどの理由から、漢方処方の煎出条件と乾燥エキス収率の関係は従来あまり明らかにされていない。<sup>1)2)</sup> 乾燥エキスの品質を確保するためには、少なくとも漢方処方の原生薬から得られるエキスの収率と、そのエキス中の定量可能な成分の定量値が基本になるものと考えられる。

今回、我々はまず日局第九改正のカッココン湯の煎出条件(1日量に水約500mlを加え、半量まで煎じつめ)で桂枝湯型漢方処方からのエキス収率を検討し、次いで、数種の漢方処方を用いて、開放抽出と還流抽出のエキス収率について比較してみた。更に、葛根湯と小青龍湯を用いて、抽出水量、抽出時間、抽出温度、開放と還流抽出、土びん煎出の場合等の各抽出条件と乾燥エキス収率との関係、および、それぞれの場合の総アルカロイド量との関係を知るための実験を行った。<sup>3)4)</sup> その結果興味のあるデータが得られたので報告する。

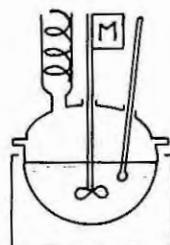
### 実験の部

1. 実験に使用した生薬は、国内で入手しやすい一般的な品質のものである。
2. マオウは総アルカロイド含有率0.65%、0.80%、1.30%および1.86%のものを用いた。
3. マオウおよびエキス中の総アルカロイド含有量は、日局マオウの項を準用して定量した。
4. 乾燥エキスの水分定量は、カールフィシャー法で測定した。
5. 装置 下図の3方法を用いた。

開 放  
Op=Open  
B=Boil



還 流  
Rx=Reflux



土びん  
土



## 6. 抽出液のろ過，濃縮，乾燥

### 1 回目

ろ過：熱時木綿布ごして，4000 rpm で5分間遠心分離して上澄液をとる。

濃縮：上澄液をエバポレーターにとり，減圧下55°で水アメ状になるまで濃縮する。

乾燥：真空乾燥器を用い60°で44時間乾燥する。

### 2 回目

1回目抽出後の残渣を上記同様操作し，2回目の抽出かすは，105°で6時間乾燥して重量を量る。

なお，抽出かすを乾燥し秤量したのは，実験の誤差を知るためであって，例えば，（表4参照）葛根湯17gを100%として，水量170ml（10倍）で抽出したとき，17g - （乾燥減量2.35g + エキス総合計量6.15g + 抽出かす8.50g）= 0 となったので，誤差を0とし，我々の実験の正確さをたしかめた。実験はすべてこのような方法で行った。

## 考察および結果

### 1. 桂枝湯型処方からのエキス収率

桂枝湯を基本骨格として考えた場合，桂枝加朮附湯はこれに朮とブシが加わったものであり，葛根湯は葛根が加わったものとみてよい。表1の左側から小建中湯まではマオウが無く，小青竜湯は大棗を去ったものである。エキス収率は柴胡桂枝湯が22.7%と低いが，これは柴胡のエキスが抽出されにくく，（表2参照 - 1回目と2回目の抽出率の差が他の処方に比べて6%と多い）また，葛根湯加川芎辛夷が23.6%と低いのも辛夷のエキス量が少ないためということを考慮すれば，桂枝湯型処方からのエキス収率は総合的に原生薬に対して，いずれも25~30%であるとみなされる。

表1. 桂枝湯型処方からのエキス収率

処方名 生薬名	桂枝湯	桂朮 枝附 加湯	柴胡 桂枝 湯	小建 中湯	葛 根 湯	葛 根 湯	葛川 根芎 湯辛 加夷	小青 竜湯	小青 竜湯	小青 竜湯
	12.0	19.5	22.5	(17.0)	17.0	25.5	23.3	16.5	24.0	27.0
麻黄					3.0	4.5	4.0	2.0	3.0	3.0
桂皮	3.0	4.0	2.0	4.0	2.0	3.5	2.0	2.0	3.0	3.0
芍薬	3.0	4.0	2.0	6.0	2.0	3.5	2.0	2.0	3.0	3.0
甘草	2.0	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0
乾生姜	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	生3.0	0.3	2.0	2.0	3.0
大棗	3.0	4.0	2.0	4.0	3.0	3.0	3.0	0	0	0
小計	12.0	15.0	8.5	17.0	13.0	19.5	13.3	10.0	13.0	15.0
他の生薬		朮4 ブシ 0.5	柴胡5 半夏4 黄芩3 人蔘2	膠飴 20.0	葛根 4	葛根 6	葛根4 川芎3 辛夷3	半夏3 細辛2 五味子 1.5	5 3 3	6 3 3
エキス量g	3.7	6.2	5.1	4.6	4.6	6.0	5.5	4.1	6.0	6.8
抽出率%	30.8	31.8	22.7	27.1	27.1	23.5	23.6	24.8	25.0	25.2
500ml g 倍数	42	26	22	30	30	20	21	30	21	19

抽出条件：水量 500ml → 1/2 量 約 2hr. B. Op.

2. 開放抽出と還流抽出

還流抽出の方が、開放抽出に比べて、わずかではあるが、いずれもエキス量が多かった。

表 2 . 開放抽出と還流抽出

処方名 g	桂枝湯	葛根湯	小青竜湯	麻黄湯	柴胡桂枝湯	小柴胡湯
	12.0	17.0	16.5	12.5	22.5	18.0
水PH5.6	4.9	5.0	4.1	4.8	4.9	4.9
Op Rx %	35 35	30 31	27 28	18 19	28 29	31 32
(Rx-Op)g	0.05	0.05	0.08	0.22	0.07	0.11

抽出条件 Op 1回 500ml → 1/2量 2hr B  
 2回 250ml → // //  
 Rx 1回 200ml 2hr B  
 2回 150ml //

3. 葛根湯原生薬の乾燥減量

揮発性成分を含む桂皮や乾生姜は室内で3日放置してももとの重量に戻らないが、芍薬や甘草はほとんどもとの重量に戻った。

表 3 . 葛根湯原生薬の乾燥減量

生薬名	産地	分量 g	乾燥後重量 g	減量 %	3日後重量 g
葛根板	韓国	4.0	3.53	11.8 局 13.0以下	3.95
麻黄	パキスタン	3.0	2.68	10.7	2.93
桂皮	中国	2.0	1.73	13.5 局 15.0以下	1.93
芍薬	中国	2.0	1.75	12.5	2.00
甘草	中国	2.0	1.80	10.0 局 12.0以下	2.00
乾生姜	インド	1.0	0.88	12.0	0.98
大棗	中国	3.0	2.28	24.0	2.70
合計		17.0	14.65		16.49

細切品

乾燥条件 105° 5hr

#### 4. 抽出水量とエキス量

ここで用いた葛根湯原生薬は、表 3 の 105° で 5 時間乾燥したものではなく、普通に室温で保存したものである。

表 4 に示した結果によれば、抽出水量は 102 ml (6 倍量) が最少量であるとみられ、10 倍、30 倍と増すに従いエキス量が多くなり、10 倍量以上の水量で抽出すれば、1 回目の抽出で、1, 2 回エキス合計量の 80% 以上が抽出されてくることがわかる。

表 4. 抽出水量とエキス量

水量 ml (倍)		102 (6)		170 (10)		500 (30)		
		g	%	g	%	g	%	
1 回 目	エキス量	4.28	25.2	5.00	29.4	5.56	32.7	→ 1 回 エ キ ス
	沈澱物量	0.26		0.10		0.52		
2 回 目	エキス量	1.45	8.5	1.00	5.9	0.90	5.3	→ 2 沈
	沈澱物量	0.07		0.05		0.11		
1,2回エキス合計量		5.73	33.7	6.00	35.3	6.46	38.0	抽出 か す
エキス総合計量		6.06	35.6	6.15	36.2	7.09	41.7	
抽出かす量		8.50	50.0	8.50	50.0	7.60	44.7	→
17g - 2.35g* = 14.65g		0.09		0		0.04		

※ 2.35g 乾燥減量

抽出条件 2hr B Rx

註 68ml (4 倍) 30分後生薬が水を吸収、2時間後炭化 中止

#### 5. 抽出水量とエキス量および総アルカロイド量

図 1 は、表 4 を図示したもので、これにエキス中へ溶出してきたマオウ中の総アルカロイド量を示してある。エキスの総アルカロイド含有率は、6 倍量抽出で 2.37%、10 倍量抽出で 2.18%、30 倍量抽出で 2.21% である。水量が少ないと 1 回目の抽出エキスの総アルカロイド量が少ないが、1, 2 回合計量は、いずれも原生薬マオウの定量値の 73% (14.2 mg) となった。

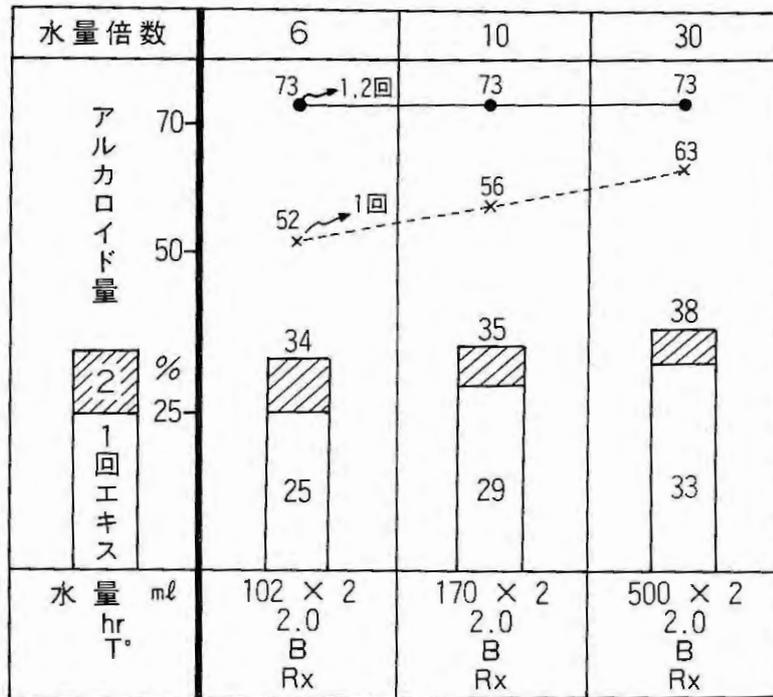


図1. 抽出水量とエキス量および総アルカロイド  
 マオウ アルカロイド含有率 0.65% × 3.0g = 19.5mg

6. 抽出温度とエキス量および総アルカロイド量

抽出水量を8倍量と少なくして、日局エキス剤の製法である45°温浸と15°冷浸の方法を用いて抽出してみた。1回目のエキス収率は温浸で22%，15°冷浸16時間（一夜放置）でも23%に達した。温浸時の総アルカロイド量は大体想定した数値であったが、冷浸でさえ40%（7.8mg）が抽出されたことは予想以上であった。

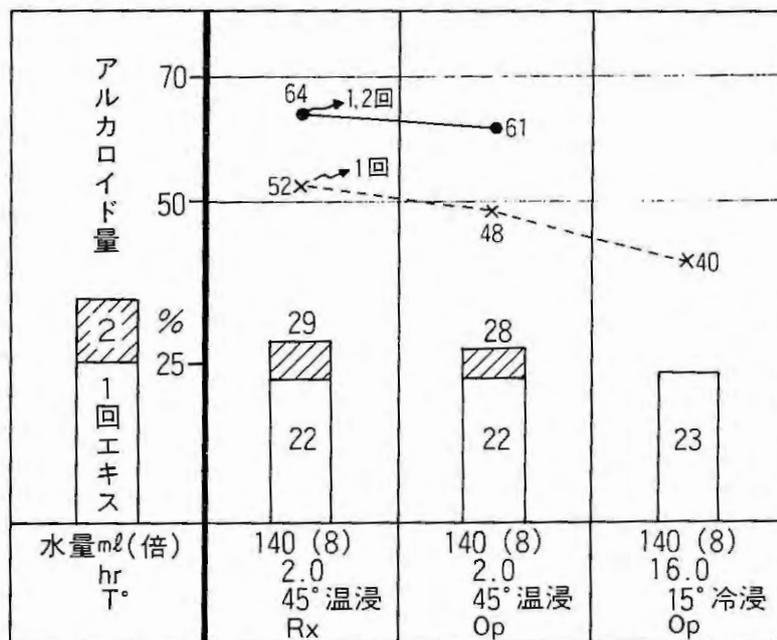


図2. 抽出温度とエキス量および総アルカロイド量  
 マオウ アルカロイド含有率 0.65% × 3.0g = 19.5mg

7. 各生薬別単独抽出のエキス量

表5は、一般市場でエキス用原料として用いられている生薬（左欄）と専ら煎剤用原料として流通している生薬（右欄）を比較してみた。乾燥減量は、室温保存のものに比べて10°に保管したものはいずれも低い。エキス量は、板葛根に対し角葛根が異常に少ないのは調製する際に問題があるのではないかとと思われる。中国産の細切した芍薬に対し木口切の日本産の芍薬のエキス量が多いことがみられる。大棗は水分に倍もの差があるがエキス量は変わらない。

表5. 各生薬別単独抽出のエキス量

室温保存			マオウアルカロイド 0.80%			10°保管			マオウアルカロイド 1.86%		
生薬名	g	産地	エキス量 g	収率 %	乾燥減量 %	産地	エキス量 g	収率 %	乾燥減量 %		
葛根	4	韓国板	1.600	40.0	10.0	台湾	0.920	23.0	10.0		
麻黄	3	パキスタン	0.570	19.0	9.7	上海	0.618	20.6	8.7		
桂皮	2	中国	0.126	6.3	14.5	東興	0.084	4.2	12.4		
芍薬	2	中国	0.454	22.7	13.0	奈良 木口	0.700	35.0	11.1		
甘草	2	東北 皮付	0.410	20.5	8.5	新疆	0.510	25.5	7.0		
乾生姜	1	インド	0.175	17.5	13.0	台湾	0.102	10.2	9.3		
大棗	3	中国	1.695	56.5	25.0	山東省	1.776	59.2	12.5		
			5.030	29.5			4.710	27.7			

抽出条件：各生薬 10g + 水 100ml 30MIN. B. Rx 乾燥条件：105° 5hr 細切品

8. 各生薬別単独抽出と処方同時抽出

図3は、表5に示した生薬個々のエキス量の合計とこの生薬を用い葛根湯として同時抽出したものと比較してみた結果である。単独抽出の方が両方共1回目のエキス収率が2~3%多いのは、単独抽出の場合各生薬毎に10倍量の水を加えたので、結果的に用いた水の合計量が多くなったためと考えられる。総アルカロイド量は想定通りであった。

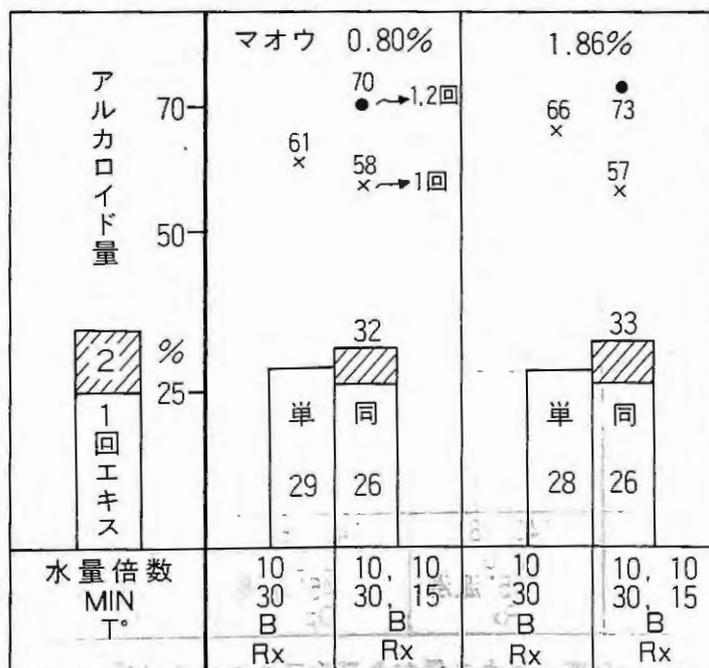


図3. 各生薬別単独抽出と処方同時抽出

ここまでの実験では、我々は一般に実験室で抽出する方法を用い、そのなかで抽出条件を変えてエキス収率と総アルカロイド量の関係を調べてきた。ここで古来漢方湯液を作るのに適していると言われる土びん煎出を行ってみた。

### 9. 土びん煎出のエキス量と総アルカロイド量

土びん煎出では、水量10倍で30分間煎出すると、エキス収率は25%、総アルカロイド量は12mgであるが、水量20倍で40分間煎出すると、水量10倍で2時間還流抽出(図1参照)した値とエキス量は同じになり、総アルカロイド量はむしろ土びん煎出の方が効率の良いことがわかった。しかし、水量が30倍と多くても煎出時間が30分間では十分でないことがこの図4からわかる。

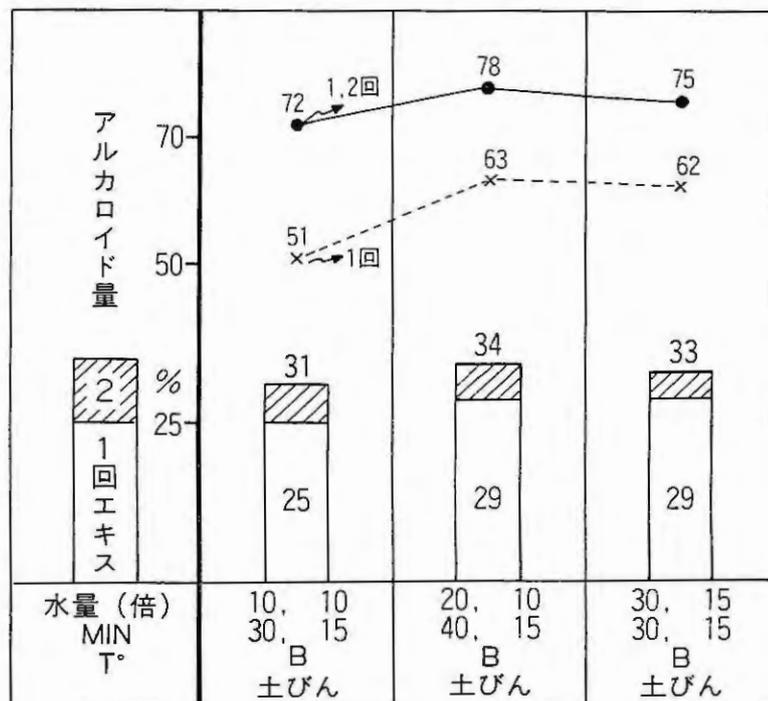


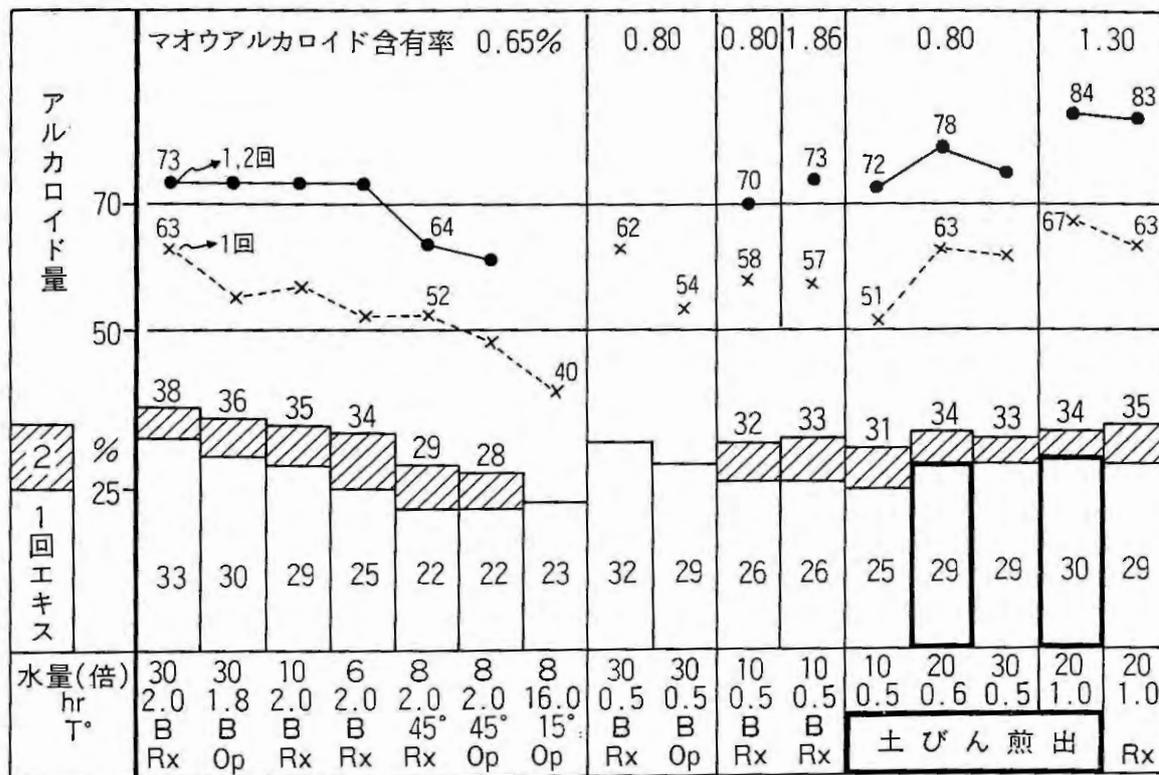
図4. 土びん煎出のエキス量と総アルカロイド量

$$\text{マオウアルカロイド含有率 } 0.8\% \times 3.0g = 2.40mg$$

### 10. 葛根湯の各抽出条件によるエキス収率と総アルカロイド抽出率

葛根湯処方を用いて各種条件における抽出を試みてきたが、これらを総括的にみるために整理したのが図5である。

- 1) 45°温浸, 15°冷浸を除いては、いずれも1回目のエキス収率は25%以上である。
- 2) 土びん煎出は還流抽出とほとんど同じ数値となり、非常に煎出効果の良いことがわかった。
- 3) 水量が多くても、30分間抽出では時間が短かく、少なくとも40分間以上1時間程度が適切とみられる。
- 4) 10倍水量で40分間から1時間抽出すれば、1回目の抽出で、1, 2回エキス合計量の約80%以上が抽出される。
- 5) 総アルカロイド抽出率は、1回目で50~60%であり、1, 2回合計量では70~80%に達する。



pH 5.0

図5. 葛根湯の各抽出条件によるエキス収率と総アルカロイド抽出率

### 11. 小青竜湯の各抽出条件によるエキス収率と総アルカロイド抽出率

さきの葛根湯の実験から原生薬に対する水量が20倍で十分であるということがわかったので、小青竜湯の実験では、水量を最高20倍までとして、時間、温度を変えてエキス抽出率と総アルカロイド抽出率の関係を比較検討してみた。

- 1) 水量20倍で2時間還流抽出すれば、エキス収率は25%となるが、1時間抽出では18~22%である。
- 2) 小青竜湯も土びん煎出と還流抽出の値が同じで、総アルカロイド抽出率からみても土びん煎出が大変に良いことがわかる。
- 3) 総アルカロイド抽出率は、1回目で60~70%であり、1,2回合計量では80~95%に達する。そして、抽出時間は少なくとも1時間必要であることがわかる。
- 4) 葛根湯に比べて総アルカロイド抽出率が10~20%高いのは、葛根湯のpHが5.0に対し4.1とやや酸性であるためと考えられたので、葛根湯に五味子3gを加えpHをさげて抽出してみた。その結果総アルカロイド量は図6の右欄の如く高い数値を示した。

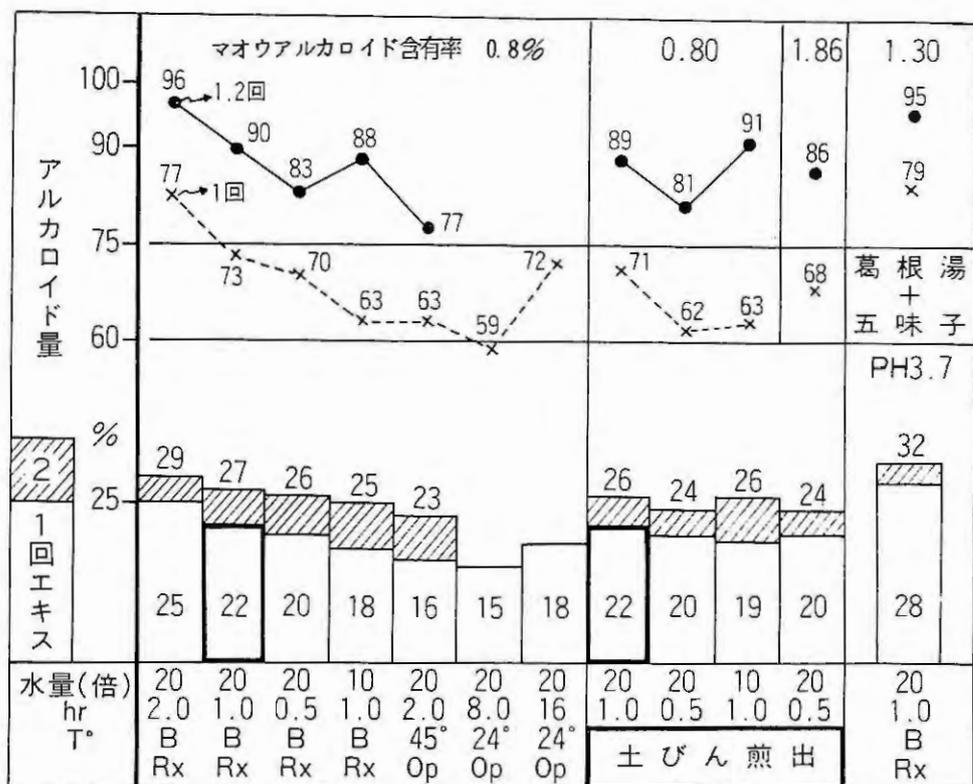


図6. 小青竜湯の各抽出条件によるエキス収率と総アルカロイド抽出率

pH 4.1

### まとめ

#### 1. 葛根湯について

表6の如くになり、水量は原生薬の20倍を用い時間は40分~1時間還流抽出または土びん煎出するのが最適条件と考えられる。

#### 2. 小青竜湯について

表7の如くになり、水量は原生薬の20倍を用い時間は1時間、還流抽出または土びん煎出するのが最適条件と考えられる。

表6. 葛根湯

条件	エキス収率(%)	総アルカロイド(%)
水量	3.0倍 3.0 (Max) 6倍 2.5 (Min) 3.0倍 ≒ 2.0倍	5.0 ~ 6.0 → 7.0 5.0 → 7.0 5.0 ~ 6.0 → 7.0
温度	煮沸 2.6 ~ 3.0 温浸 2.2 冷浸 2.3	5.0 ~ 6.0 → 7.5 5.0 → 6.0 4.0
時間	2.0 3.0 1.0 3.0 0.6 2.9 0.5 2.5 ~ 3.0	5.0 ~ 6.0 → 7.0 6.0 ~ 7.0 → 8.0 6.0 → 7.5 5.0 ~ 6.0 → 7.0
装置	Op < Rx Rx ≒ 土びん (2.9)	6.0 ~ 7.0 → 8.0

表 7. 小 青 竜 湯

条 件	エキス収率 (%)		総アルカロイド (%)
水 量	2.0 倍	2.5 (Max)	6.0 ~ 7.5 → 9.0
	1.0 倍	1.8 (Min)	6.0 → 9.0
温 度	煮沸	1.8 ~ 2.5	6.0 ~ 7.5 → 9.0
	温浸	1.6	6.0 → 7.5
	冷浸	1.5 ~ 1.8	7.0
時 間	2.0	2.5	7.5 → 9.5
	1.0	1.8 ~ 2.0	6.0 ~ 7.0 → 9.0
	0.5	2.0	6.0 ~ 7.0 → 8.0
装 置	Rx ≡ 土びん (22)		7.0 → 9.0

### 3. 提案：煎出水量について

日局では、水量 500 ml (1日分) をもって……、薬局製剤では、1包 (1日分) につき、水 400 ml……、常煎法では、1日分 (1袋) を水 600 ml……というように従来一般に水量を画一的に定めています。しかし、処方量にかなりの差があります。即ち、同じ葛根湯でも出典により原生薬の1日量が 1.7 ~ 2.8 g、湯本求真の処方に至っては、4.15 g であります。具体的にいえば、葛根湯 1.7 g 処方では、煎出水量を 2.0 倍の 340 ml とし、2.8 g 処方では 560 ml とした方がより良い煎出方法であると考えます。

漢方処方を構成している生薬の性質や有効成分の抽出効率を考慮して、その処方に適切な抽出条件を見出して煎出すべきものであると思います。

$$\text{煎出水量} : \frac{\text{水量 } ml}{\text{生薬 } g} = \text{倍数}$$

### 謝 辞

本研究にあたり終始ご指導を戴いた東京理科大長沢元夫教授、富山医薬大吉崎正雄助教授、元富山医薬大橋本竹二郎先生並びに水分定量などをお引受け戴いた富山県薬事研究所の皆様方に深謝致します。

### 文 献

- 1) 日本薬剤師会編：“Ⅶ 煎出法”新訂版漢方業務指針，p. 277 ~ 289 (昭和56)
- 2) 高石清和，桑島博，遠藤雅久，織田久徳，辻恵美子：“漢方湯液の研究 (第9報) 湯液製造の至適条件の検討”日本生薬学会第25回年会講演要旨集，p. 4 (1978)
- 3) 龍原徹，大谷元美，室秀輝，松田吉弘：“漢方エキス製剤の品質試験について”日本薬学会第101年会講演要旨集 p. 545 (1981)
- 4) 長沢元夫：“21, 漢方処方の考え方”漢方の諸問題，p. 84 (健友館，1980)

アロエのダイオウ及びセンナとの分別定量法について(第1報)

飛田忠嗣 田中彰雄  
富山県薬事研究所※

アロエは常習便秘薬として、ダイオウ、センナと配合され、広く家庭薬原料として用いられている。アロエとダイオウ及びセンナの有効成分は互いに類似成分を含み、アグリコンとして定量するには分別は困難である。そこで今回は通常の酸による加水分解の影響をアロエの有効成分が受けにくい点に着目して、ダイオウ及びセンナより分別して、ガスクロ法によりその有効成分をバルバロインとして定量してアロエの品質評価法を検討したので報告する。

アロエの有効成分は、図1に記載のように、その主成分であるアロインのなかのアンスロン型配糖体であるバルバロインとアロイノサイドであると云われている。これは薬局方による表現であり、Merck Index によると、アロインはバルバロインとも称され、構造式も(図1は糖のアラビノースがC-C結合してありますが)グルコースがC-C結合しており、異なった表現法となっているが、今回は局方に基づいて検討することにした。

アロエの品質評価法としては、配糖体のまま液クロやTLCかきとりにより定量する方法も厚生科学研究報告にあるので参考にしていきたい。

今回はガスクロ法により、バルバロインの配糖体のC-C結合を塩酸酸性で塩化第二鉄溶液で酸化してはすし、アロエエモジンとして定量するもので、この操作を以後酸化分解と称することにする。(ただし、アロイノサイドでは一部加水分解も含んでいる。) この通常の酸化分解を行うと、図2の構造式でわかるように、ダイオウ及びセンナ中のセンノサイドC・Dよりもアロエエモジンが生成され、分別は困難となるので今回の分別定量に至った訳である。

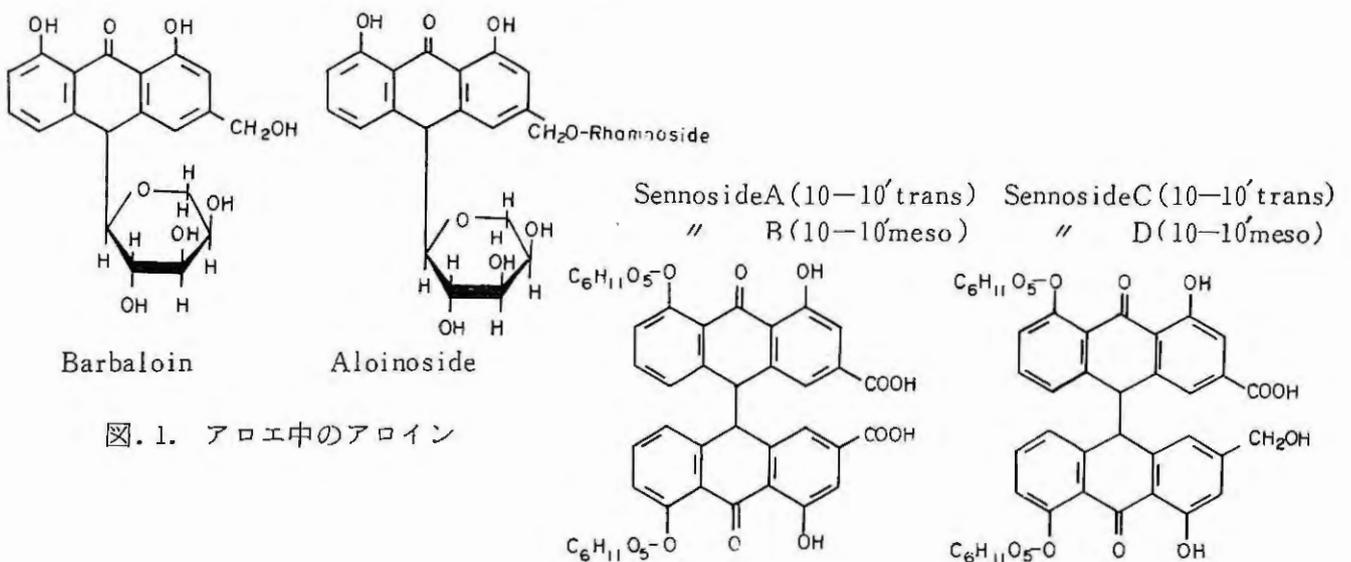


図. 1. アロエ中のアロイン

図. 2. (1)ダイオウ、センナ中のセンノサイド

## 1. 定量方法

試料(アロエ約50mg対応量)を精密に量り、メタノールで振とう抽出し、正確に100mlとし、その30mlをとり溶媒を留去し、1N塩酸10mlを加え還流冷却器を付け沸騰水浴中で50分加熱する(前処理)。冷後エーテルで洗い、水層からエーテルを揮散させ、30%塩化第二鉄溶液4ml、塩酸10mlを加え還流冷却器を付けて沸騰水浴中で70分加熱する。冷後エーテルで抽出し溶媒を留去し、ピリジン0.5mlとBSA0.5mlを加え70°、1時間TMS化し、コレステロールアセテートを内部標準物質として下記の条件でGCを行う。同様にアロエ単品も行う。

別に標準品バルバロインも同様に操作し検量線を作成し、次の計算式により試料中のアロイン量を求める。

$$(1) \text{ 試料中のアロイン〔バルバロイン } C_{20}H_{20}O_8 \text{〕として〕の量 (mg)} = \frac{H_T - b}{a} \times \frac{100}{30}$$

$H_T$  : ガスクロマトグラム上の被検物質の内部標準品に対する面積比

$a$  : 検量線より求めた回帰式の勾配

$b$  : // // 切片

(2) GC条件 FID検出器, カラム: 内径3mm長さ1m, 1%OV17ガスクロムQ(60~80メッシュ), カラム温度240°, 窒素流量60ml/min, 内部標準溶液: 2mg/mlアセトン溶液

(3) 試料 日局ダイオウ末300mg, 同センナ末150mg, 同アロエ末50mgを量り, 均一に混和して製する。ただし, アロエ末は精密に量る。

## 2. 定量法の検討

### (1) アロインの酸化分解物の誘導体の検討

まず酸化分解物の誘導体について、TMS化とTFA化を1%OV-17のガスクロ条件(これは98回薬学会講演要旨集を参考にした<sup>3)</sup>)を検討したところ、(ピリジン1.0ml, 60°, 120分)と(BSA0.5ml, 70°, 60分)の反応条件で良好なガスクロマトグラムが得られたので、以後分解物の誘導体はTMS化とし、反応条件は(ピリジン0.5ml, 70°, 60分)と設定した。しかし、ここでことわっておくが、標品のアロエエモジンが入手出来なかったため、この分解物がアロエエモジンであるという確認はできなかったが、標品のバルバロインの分解物と同一のリテンションタイム(R・t)を示すことや、98回薬学会の報告を参考にして分解物がアロエエモジンと推定できるが、今回はバルバロインと同一R・tを示す酸化分解物として被検成分をアロエエモジンとし、以後の実験を行うことにした。

### (2) アロインの酸化分解条件の検討

次に酸化分解条件の検討について説明する方法としては、和光のアロイン16mgに、水、塩化第二鉄溶液、塩酸をそれぞれ所要量加え、所要時間酸化分解した後、分解物をエーテルで抽出し、これをTMS化し、内部標準物質とのピーク高さの比を求め検討した。

#### ① 酸濃度の検討

60%塩化第二鉄溶液を2mlと規定し、塩酸の添加量を0, 1, 3, 5, 6, 8, 10mlとし、それぞれに全体の液量が12mlとなるように水を加え、60分間酸化分解した。

その結果は、塩酸の添加量が3～6 mlで一定の高いピーク比を示したので、以後塩酸の量は5 mlと設定した(表1. 参照)。

② 塩化第二鉄溶液濃度の検討

塩酸の量を5 mlと規定し、60%塩化第二鉄溶液0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 mlに水を加え、それぞれ全体の液量が12 mlとなるように水を加え、60分間酸化分解した。その結果は、60%塩化第二鉄溶液添加量が0.5～4 ml(全体では2.5～30%)で一定の高いピーク比を示したので、以後60%塩化第二鉄溶液を1 mlと設定した。しかし実際には操作のしやすさから30%塩化第二鉄溶液2 mlとすることにした(表2. 参照)。

表1. 塩酸量とピーク高さの比との関係

塩酸の量(ml)	水の量(ml)	ピークの高さの比
0	10	0.04
1	9	0.22
3	7	1.32
5	5	1.35
6	4	1.33
8	2	0.71
10	0	0.24

表2. 塩化第二鉄濃度とピーク高さの比との関係

60%塩化第二鉄溶液(ml)	水(ml)	ピークの高さの比
0	7	0.03
0.25	6.75	0.86
0.5	6.5	1.11
1	6	1.18
2	5	1.13
4	3	1.18
6	1	0.74

③ 酸化分解時間の検討

以上により塩酸5 ml, 30%塩化第二鉄溶液2 ml, 水5 mlとし、酸化分解時間を30, 40, 50, 60, 80, 100分間検討したところ、60分以上で一定の高いピーク比を示したので、以後、分解時間を70分間と設定した(表3. 参照)。

以上の検討は本来ならば、これらの検討を標品のバルバロインを用いて行うべきところであったが、貴重でしかも高価な本品を多量に使用するわけには行かずやむをえず、和光のアロインで実施した。又、アロエモジンをもちて酸化分解率も検討すべきであるが、これも省略した。そこで本酸化条件でアロインとバルバロインについて検量線を作成したところ、図3, 4のように直線性のある検量線が得られたので、分解率は不明であるが、ほぼ一定の分解がなされているという証明になったので、この濃度の範囲内で定量法が成り立つものとした。

表3. 分解時間とピーク高さの比との関係

酸化分解時間(分)	ピークの高さの比
30	1.07
40	1.35
50	1.53
60	1.82
80	1.82
100	1.83

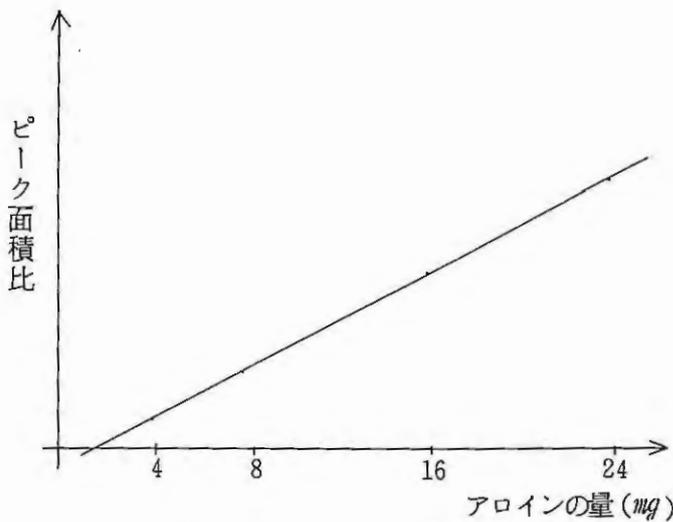


図. 3. アロインの検量線

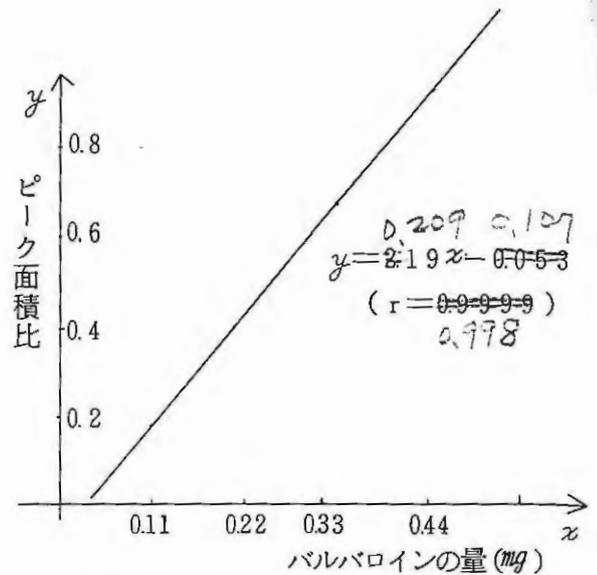


図. 4. バルバロインの検量線

### (3) 試料についての検討

前処理をしない場合(定量方法において、1N塩酸 10 mlを加え、加熱操作をせず、以後同操作をする場合で)図8のチャートに示すように、アロエ単味と比較して被検成分の増加と、明らかに配合生薬の影響とみられる他のピークが認められる。

そこで前処理の必要となった訳であるが、図1、図2のセンノサイドの構造式より、この配糖体はエーテル結合であり塩酸で加水分解を受けセニジンとなり、脂溶性のものになると考えられるので、塩酸で加水分解し、エーテル抽出すると、ダイオウ・センナの成分が除去され、水層にバルバロインのみが残ると推定できる。そこで、前処理として1N塩酸で50分加水分解した結果は、図.5、6、7、8、9のガスクロマトグラムに示すように、試料はアロエ単味に近似し、アロエ単味は前処理の有無に影響がない結果が出て、推論の裏づけとなり、数値も良好な結果が得られたので、これにより定量法が成り立つものと考えられる。

今回前処理を1N塩酸50分としたが、これは比色法をそのまま準用したもので、その後の検討により、センノサイドとアロインのメタノールに対する溶解度の差により抽出時間を短く、10分間位とし、塩酸濃度も2~5Nで10分間の加水分解でほぼ良好な結果が出ている。

又、硫酸による前処理法については、101回薬学会の報告<sup>4)</sup>ではセンノサイドは3N硫酸15分間で効率よくセニジンになるとされているが、アロインは硫酸酸性で塩化第二鉄溶液による酸化分解は余りよくないという結果が出ている。

今後、本定量法を完全なものとするため研究の課題として、アロエエモジンによる分解率の動向や前処理法の検討をさらに詳細に実施して行くつもりである。

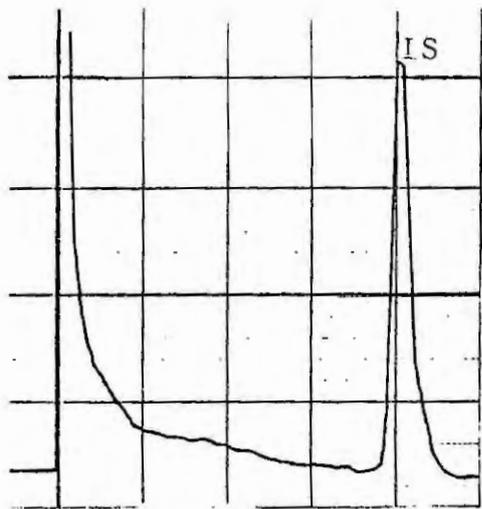


図. 5. 空試験試料を前処理した場合のガスクロマトグラム

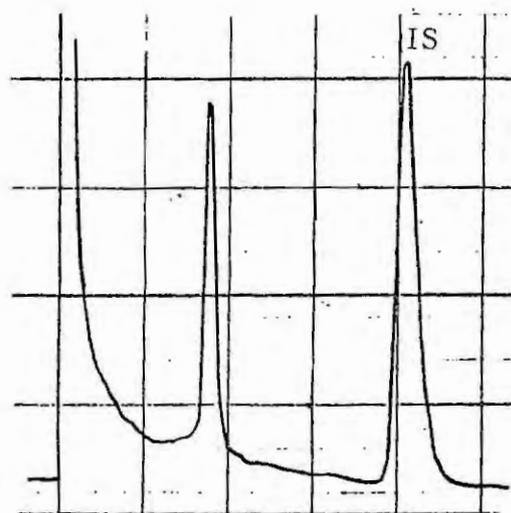


図. 6 アロエ単味を前処理しない場合のガスクロマトグラム

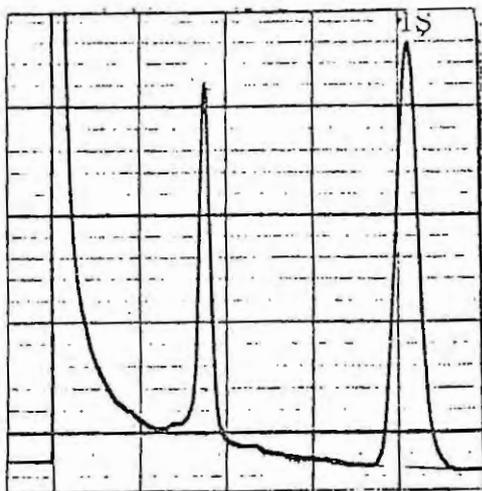


図. 7. アロエ単味を前処理した場合のガスクロマトグラム

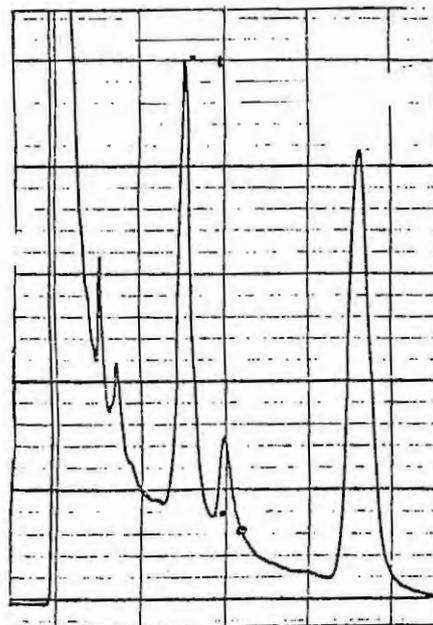


図. 8. 調整試料を前処理しない場合のガスクロマトグラム

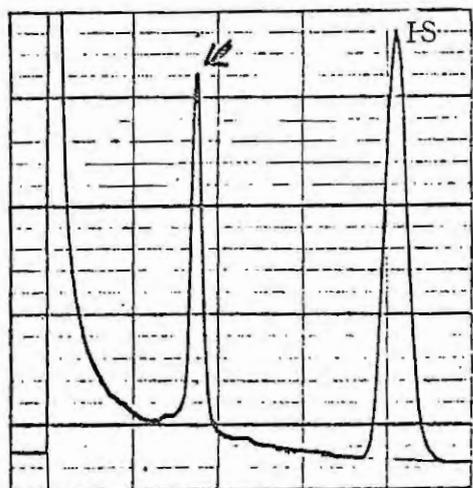


図. 9. 調製試料を前処理した場合のガスクロマトグラム

## 文 献

- 1) 安原 健夫 他, 昭和48年度厚生科学研究報告, 263, (1973)
- 2) 安原 健夫 他, 昭和49年度厚生科学研究報告, 285, (1974)
- 3) 滝野 吉雄 他, 日本薬学会第98回講演要旨集, 501, (1978)
- 4) 吉松 重樹 他, 日本薬学会第101回講演要旨集, 467, (1981)

〔原著〕

## 高速薄層クロマトスキャナによる製剤中のグリチルリチン酸の定量

寺崎正之 松嶋町子 斉藤直太郎  
中新薬業株式会社, 研究部\*

### Determination of Glycyrrhizic Acid Content of Pharmaceutical Preparation by High Speed TLC Scanner

Masayuki Terasaki, Machiko Matsushima, Naotarō Saitō  
Chūshin Yakugyō Co. Ltd.

医薬品の製造承認申請に際して、カンゾウ（甘草 *Glycyrrhizae Radix*）は生理活性成分の明らかな生薬の一つとして、その配合製剤はGlycyrrhizin（以下G.と略）の規格および試験方法の設定がなされねばならないとされている。

従来、カンゾウ末、カンゾウエキス中のG.の定量法に関しては数多くの報告がなされている。間接定量法として加水分解後の生成物を定量する重量法、比色法、ポーラログラフィー、ガスクロマトグラフィーがあり、直接定量法としては、ペーパークロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イソタコフォレシス、高速液体クロマトグラフィーがある。

薄層クロマトグラフィー（TLC）法においては、過去、主としてTLC-かき取り-UV法が用いられていたが、かき取り抽出に長時間を要することや、シリカゲルのバックグラウンド吸収が無視できないこと、また、十分な測定感度を得るために、かなりの塗布量を必要とし薄層板上での分離能に大きな影響があらわれる。また、ガスクロマトグラフィーでは製剤の内容により、加水分解の条件をそれぞれ検討する必要があることや、測定温度がかなり高温で機器に対して厳しい条件となる。

著者らは、薄層クロマトスキャナを用いて、製剤中のグリチルリチン酸の定量を精度よく、比較的迅速に定量し得て、品質管理上の面に資することができた。

\* 〒936 富山県滑川市上小泉504-2

TEL 0764(75)2121

## 実 験 の 部

- 1) 標準品 倭常磐植物化学研究所製(液体クロマトグラフィにて分取精製の)グリチルリチン酸を50°減圧下, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>で8時間乾燥したものを使用した。  
本品は無色板状結晶,  $[\alpha]_D = +61^\circ$ ,  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 141$  ( $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ nm EtOH}$ ), mp 220~221° (decomp.)である。
- 2) 試料とその内容
  - i) カンゾウ(末) 市販品  
東北甘草(末) (GLycyrrhiza uralensis)
  - ii) 芍薬甘草混合末 (芍薬・甘草1:1)
  - iii) 胃腸薬(錠剤)  
6錠(2.160 mg)中 カンゾウ末200 mg, ロートエキス3倍数60 mg, 次硝酸ピスマス1.000 mg, ケイヒ末50 mg, ショウキョウ末50 mg, ウイキョウ50 mg, その他賦形薬, 結合剤等750 mg。
  - iv) 五疳薬(丸剤)  
20粒(150 mg)中 カンゾウ20 mg, ジャコウ0.7 mg, ゴオウ2.3 mg, ニンジン3.6 mg, ジンコウ20 mg, 動物胆2.2 mg, 羚羊角2.9 mg, チョウジ末2 mg, d-ボルネオール1.4 mg, その他賦形薬等36.4 mg。
  - v) 点眼薬(液剤)  
100 ml中 グリチルリチン酸K<sub>2</sub> 100 mg, 塩酸ナフゾリン3 mg, 硫酸亜鉛100 mg, アラントイン100 mg, L-アスパラギン酸Mg・K 1.000 mg その他防腐剤, 緩衝剤。
  - vi) 胃腸薬(顆粒)  
3包(3.360 mg)中 G・K<sub>2</sub> 4.5 mg, 水酸化アルミナ・マグネシウム1.800 mg, 沈降炭酸カルシウム600 mg, ロートエキス3倍散90 mg, ウルソデスオキシコール酸1.2 mg, ケイヒ末300 mg, ウイキョウ30 mg, チョウジ末30 mg, ショウキョウ末30 mg, 黄柏エキス散80 mg その他賦形薬34.3 mg。
- ii) iii) iv) のカンゾウ(末)は i)と同一ロットのものを使用した。
- 3) 測定条件 薄層板;ワコーゲル・プレート(プレコート), 展開溶媒; n-BuOH・NH<sub>4</sub>OH・EtOH(5:2:1), 展開距離; 12~13 cm, 装置; 島津高速薄層クロマトスキャナCS-920, MODE; ABS, AZS; OFF※, 波長260 nm, SLIT; 1.2×1.2 mm, LINEARIZER; 1, Recorder; Range 5, Speed 6mm/min (※考察の項参照)
- 4) 定量法
  - i) 甘草末配合製剤は, 甘草末500 mgに対応する量を精密に量り, 50% EtOHで1時間還流抽出し, ろ過する。残留物はEtOHで洗いろ液と洗液を合し, EtOHで100 mlとする。  
この液5 mlを正確にとり, 緩衝液(pH 5.0)で正確に10 mlとしたのち, 2 mlをとり, ポリアミドを充てんしたカラムに通す。ついで50% EtOHで洗い, NH<sub>4</sub>OHで溶出し, 溶出液を合し, 減圧下で溶媒を留去したのち, 残留物をNH<sub>4</sub>OH・EtOHを正確に1 ml加えて溶かし, 試

料溶液とする。

ii) 点眼薬はそのまま試料溶液とする

iii) 胃腸薬(顆粒剤)は G. K<sub>2</sub> 10 mg に対応する量を精密に量り、水 25 ml, 塩酸 7 ml, トリクレン 20 ml を加え、水浴中で 1 時間還流し、冷後トリクレン層を分離し、水層はクロロホルムで抽出する。クロロホルム層とトリクレン層を合して濃縮し、EtOH で正確に 10 ml とし試料溶液とする。

標準溶液および試料溶液の適量を薄層板上に塗布し、常法に従い展開したのち、TLC クロマトスキャナにかけ、得られる面積値より G. の含量を求める。

クロマトグラムは Fig. 1 に示した。

## 結 果 お よ び 考 察

### 1) 検 討 事 項

i) 検量線 G. の検量線は 1 ~ 16  $\mu$ g で原点を通る良好な直線が得られた (Fig. 2)。

ii) 展開距離 甘草末について展開距離を検討した結果、5 cm では不十分で、12 cm 以上で一定の G. 含量値が得られた (Fig. 3)。

iii) 抽出時間 抽出時間は 1 時間でほぼ十分である (Fig. 4)。

iv) ポリアミドカラム処理 回収率は平均 101.7% で良好な結果が得られた (Table 1)。

v) 加水分解時の塩酸濃度とグリチルレチン酸の検量線 加水分解率と塩酸規定濃度の関係を検討した結果、2.5 N の塩酸 (Fig. 5) とし、得られたグリチルレチン酸の検量線は 1 ~ 13  $\mu$ g で良好な直線となった (Fig. 6)。

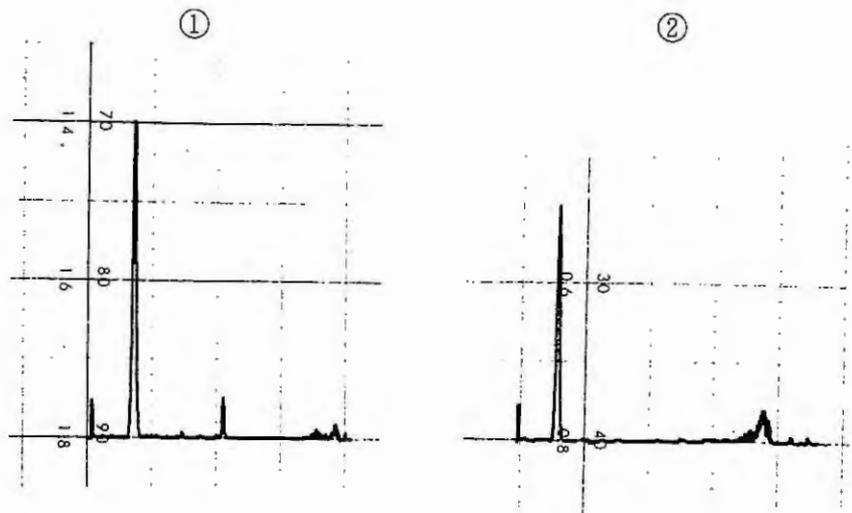
### 2) 結 果

Table 2 および Table 3 の結果が得られた。

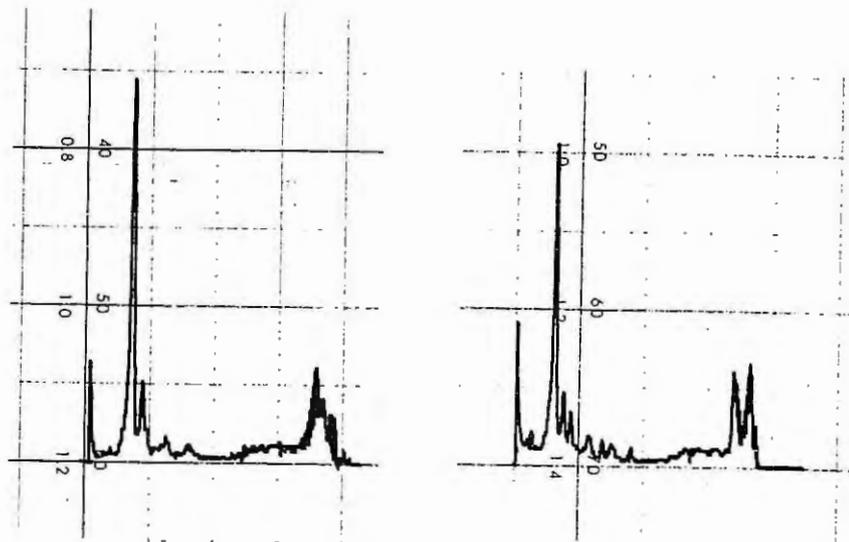
### 3) 考 察

甘草末中の G. 含量は平均 4.51% で、この値はガスクロマトグラフィーによって得られた値にほぼ一致した。また、製剤中の G. 含量はほぼ満足できる結果であったが、五疳薬では回収率 107.3% と高かった。これは、展開距離を 12 cm から 15 cm にし、AZS (オートゼロサプレッサー) を ON にすれば 98.7% となるので満足できる結果が得られたものと考察する。

Standard Solution



Sample Solution



Blank Solution



Fig.1. Chromatogram of Sample

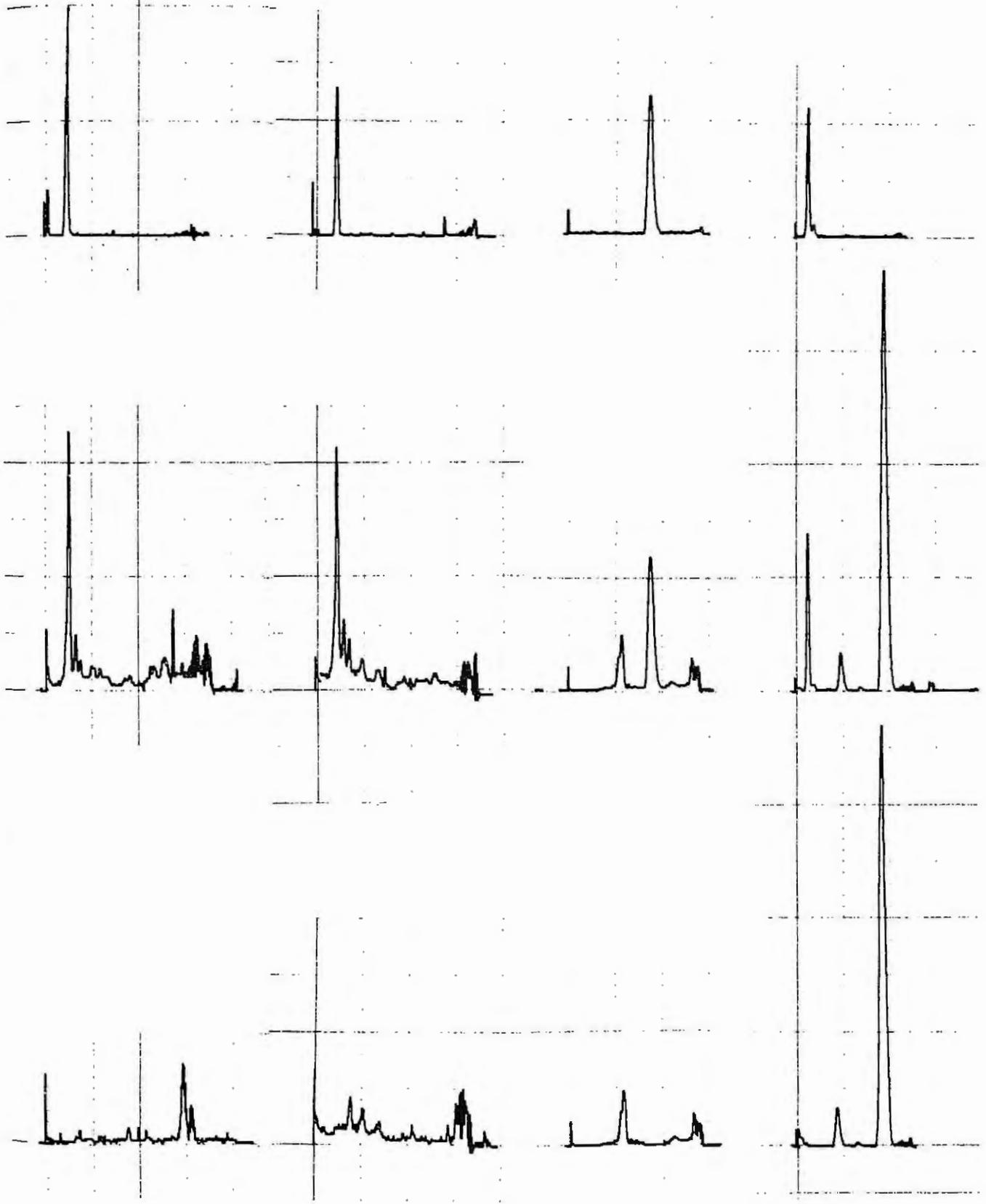
- ① Powdered Licorice Root
- ② Mixture of Powdered Root and Peony Root
- ③ Gastrointestinal agents (Tablet)
- ④ Gokan-Yaku
- ⑤ Gastrointestinal agents (Grain)
- ⑥ Eye Lotions

③

④

⑤

⑥



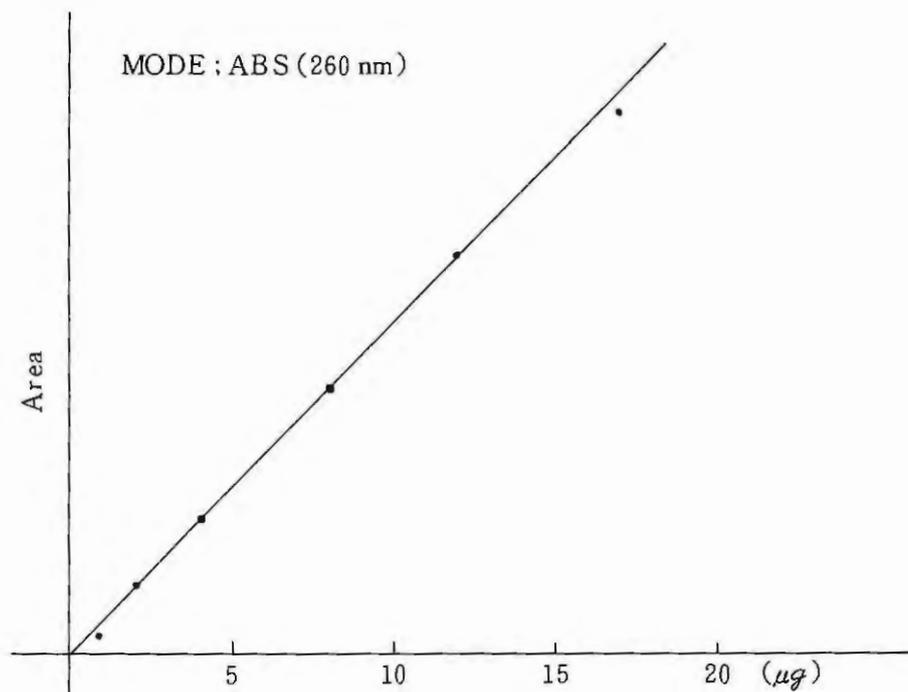


Fig.2. Calibration Curve for Glycyrrhizic acid

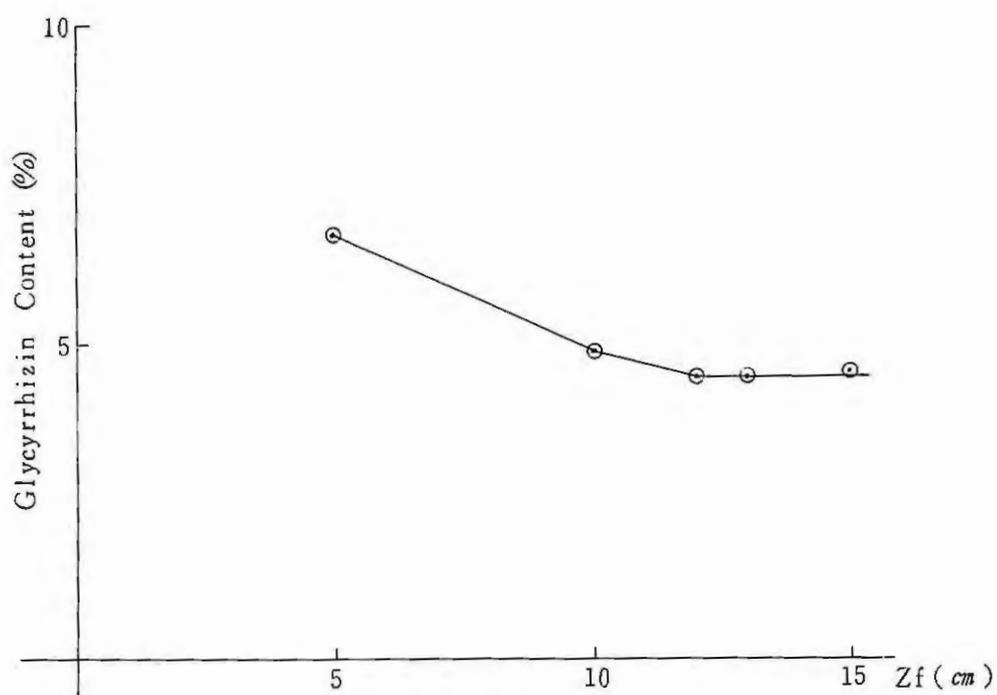


Fig.3. Effect of Various Zf for Determination of Glycyrrhizin

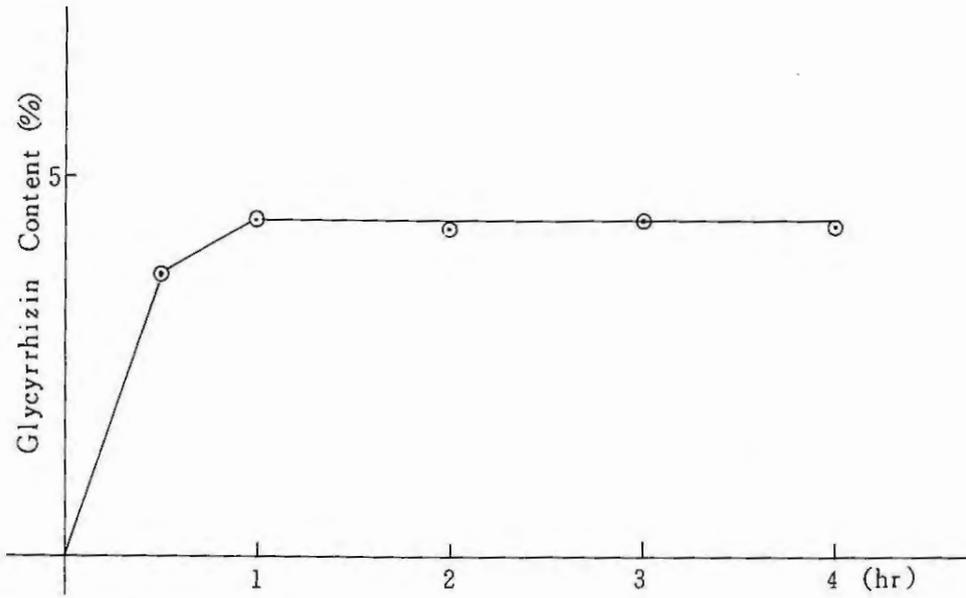


Fig. 4. Time Course of Extraction and Glycyrrhizin Content

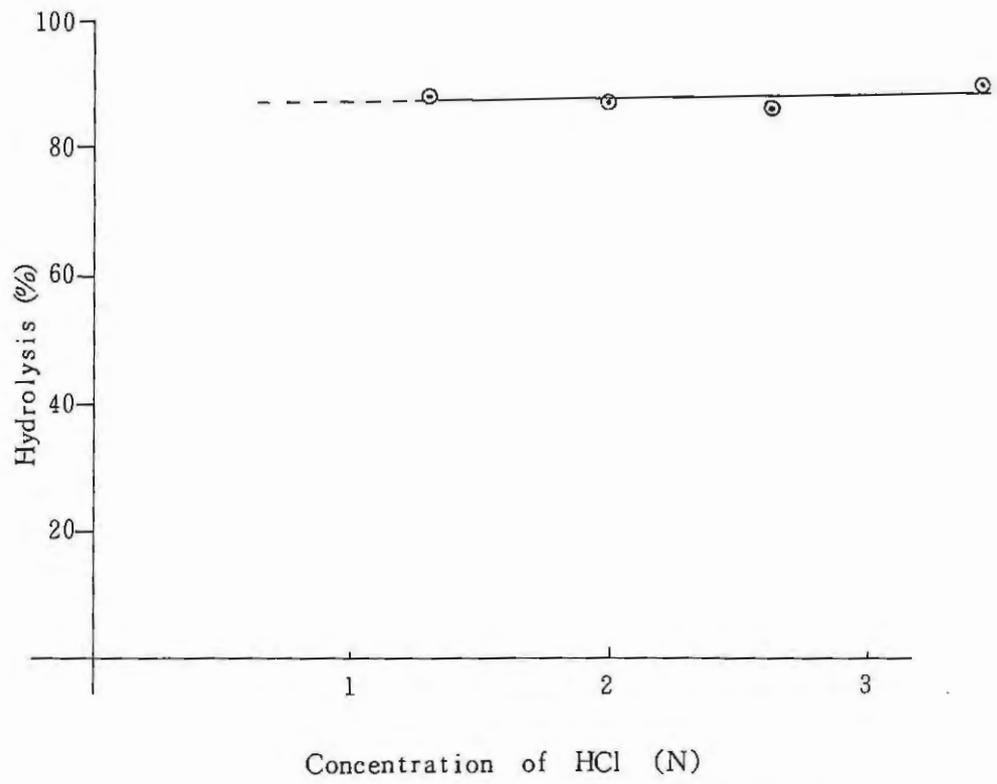


Fig. 5. Effect of Various Concentration of Hydrochloric Acid for Hydrolysis

Table 1. Recovery from Polyamide Column

Sample	Area	Recovery (%)	Average (%)
S <sub>1</sub>	2 7 3 3		
S <sub>2</sub>	2 7 3 9		
T <sub>1</sub>	2 7 5 5	1 0 0 . 7	
T <sub>2</sub>	2 8 0 3	1 0 2 . 4	1 0 1 . 7
T <sub>3</sub>	2 7 8 8	1 0 1 . 9	

Table 2. Determination of Glycyrrhizin in Licorice Root and its Preparations

	Sample (mg)	Calculate (mg)	Found (mg)	Content (%)	Average (%)	C.V. (%)	Recovery (%)
甘草末	4 6 8 . 1	—	2 1 0 . 6	4 . 5 0			
	4 6 5 . 4	—	2 0 9 . 4	4 . 5 0	4 . 5 1	0 . 3 8	( 1 0 0 . 0 )
	4 6 5 . 3	—	2 1 0 . 8	4 . 5 3			
芍藥甘草 混合末	4 6 4 . 4	2 0 9 . 4	2 1 3 . 2	4 . 5 9			
	4 6 3 . 5	2 0 9 . 0	1 9 9 . 3	4 . 3 0	4 . 3 5	5 . 0 4	9 6 . 5
	4 6 0 . 1	2 0 7 . 5	1 9 1 . 4	4 . 1 6			
胃腸藥 (錠劑)	4 6 5 . 1	2 0 9 . 8	2 2 3 . 2	4 . 8 0			
	4 6 3 . 9	2 0 9 . 2	2 1 6 . 2	4 . 6 6	4 . 7 3	1 . 4 8	1 0 4 . 9
	4 6 3 . 9	2 0 9 . 2	2 1 9 . 0	4 . 7 2			
五疳藥	4 6 2 . 6	2 0 8 . 6	2 2 7 . 6	4 . 9 2			
	4 6 4 . 1	2 0 9 . 3	2 2 2 . 8	4 . 8 0	4 . 8 4	1 . 4 3	1 0 7 . 3
	4 6 5 . 3	2 0 9 . 9	2 2 3 . 3	4 . 8 0			

Table 3. Determination of Glycyrrhizin-K<sub>2</sub> in Preparations

	Sample (mg/ml)	Calculate (mg/ml)	Found (mg/ml)	Recovery (%)	Average (%)	C.V. (%)
点眼薬	1.00	1.00	1.00	100.1	99.8	1.08
	"	"	0.99	98.6		
	"	"	1.00	100.7		

	Sample (mg)	Calculate (mg)	Found (mg)	Recovery (%)	Average (%)	C.V. (%)
胃腸薬 (顆粒)	10.0	10.0	10.1	101.1	101.3	0.25
	"	"	10.2	101.6		
	"	"	10.1	101.3		

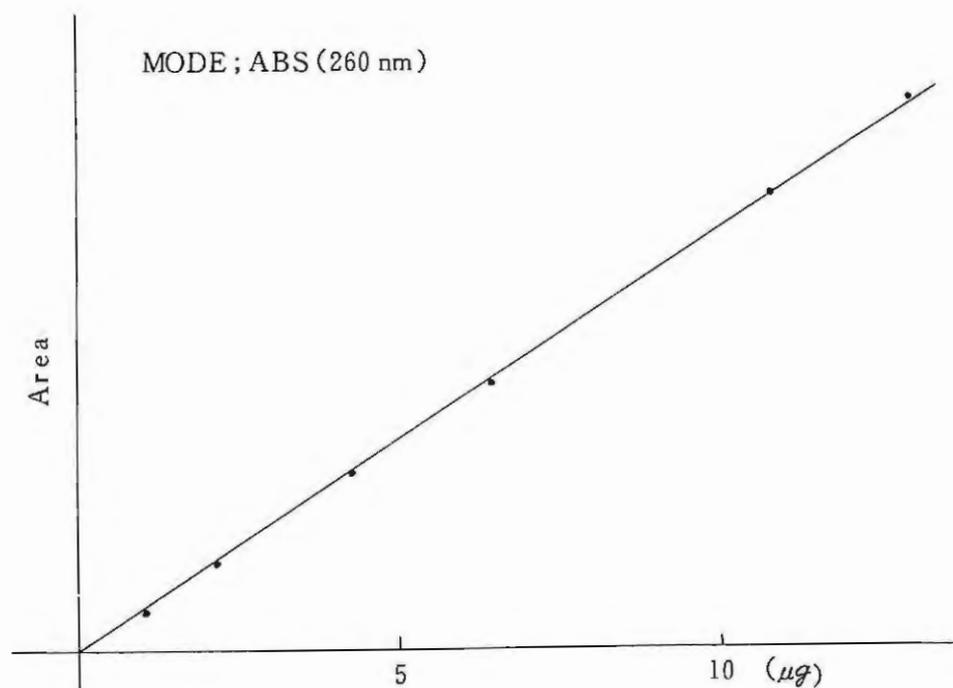


Fig.6. Calibration Curve for Glycyrrhetic acid

## 謝 辞

本実験に際し、適切なお助言を賜りました富山医科薬科大学・和漢薬研究所化学応用部門・助教授・金岡又雄博士ならびに貴重なグリチルリチン酸標準品をご恵与くださいました株式会社常磐植物化学研究所・中村英雄氏に深謝します。

## 文 献

- 1) 吉田豊三他, 昭和48年度厚生科学研究報告, 277, (1973)
- 2) 同上, 昭和49年度同上, 186, (1974)
- 3) 増川健二他, 昭和48年度同上, 331, (1973)
- 4) 同上, 昭和49年度同上, 207, (1974)
- 5) 田中一郎他, 昭和48年度同上, 291, (1973)
- 6) 同上, 昭和49年度同上, 196, (1974)
- 7) 黒野吾市他, 薬誌, 90, 497, (1970)
- 8) 難波恒雄他, 同上, 95, 809, (1975)
- 9) 赤田良信他, 同上, 96, 1035, (1976)
- 10) 日本薬学会編, 衛生試験法注解 (1980)

〔原著〕

## 酵素製剤の安定性(α-アミラーゼ活性)について

川崎 春雄 寺島 直美  
第一薬品株式会社※

### 1. 二顆粒製剤とした理由

アミラーゼ活性酵素がアルカリ性物質の接触に依り失活が著しいとの報告があるが、私共は、酵素(ビオタミラーゼ)入り胃腸薬新ミロンMを試作する段階で、アルカリ性物質(一顆粒製剤)との共存下では失活が著しく、また別顆粒では、さほど失活が認められないことが判明しましたので報告する。

新ミロンMの処方：炭酸水素ナトリウム、ノイシリン、銅クロロフィリンナトリウム

ビオタミラーゼ、ロートエキス散 その他

〔 サンプルA：二顆粒(アルカリ性物質+その他  
ビオタミラーゼ+ロートエキス散+その他)  
サンプルB：一顆粒  
サンプルA, Bともビオタミラーゼ1g対応量試料採取  
ビオタミラーゼ1g中α-アミラーゼ活性10.000単位(9.500~10.500単位) 〕

表1. 室温1カ月後(メタルテープにて分包)のデータ

試料	回数	α-アミラーゼ活性	
		DUN/g	平均値(DUN/g)
サンプル A	1	9.465	9.450 (94.5%)
	2	9.435	
	3	9.540	
	4	9.360	
サンプル B	1	6.36	6.40 (6.4%)
	2	6.44	
	3	6.24	
	4	6.56	

表1より室温1カ月後では二顆粒製剤の酵素量は9,450単位(94.5%)、一顆粒製剤の酵素量は6,400単位(6.4%)と顕著な差が生じました。また図1より判明するところですが、造粒時に一顆粒製剤は、かなり失活して規格外となり、一顆粒製剤は断念した。この点でも文献報告と同様な結果であった。

二顆粒製剤については、加速試験(40°, RH90)では約4カ月後から失活が著しくなってくるが、室温では、さほど失活異常が認められなかった。

## 2. 酵素製剤の長期保存試験結果について

保存サンプルに依る経年的データ並びに市販品(回送品)に依るデータを得ましたので報告する。

ビオタミラーゼ1g中に $\alpha$ -アミラーゼ活性10,000単位を基準とする。試料1包中ビオタミラーゼ140mg(1,400単位……100%とする)を含有

承認事項：酵素量1,120(80%)~1,540(110%)単位/包

図2より保存サンプル試料については、製造時(水系造粒、流動乾燥により)仕込み量に対して8~10%の失活が認められた。また経年的に少しずつ失活し、約4年後には、さらに8~15%の失活が認められた。なお試料はメタルテープにて分包し、紙製ケースに入れ製品化した。

図3のほうは、市販品(回送品)サンプルを試料としたデータである。全体的に見ると、保存サンプルと同様な結果が得られた。

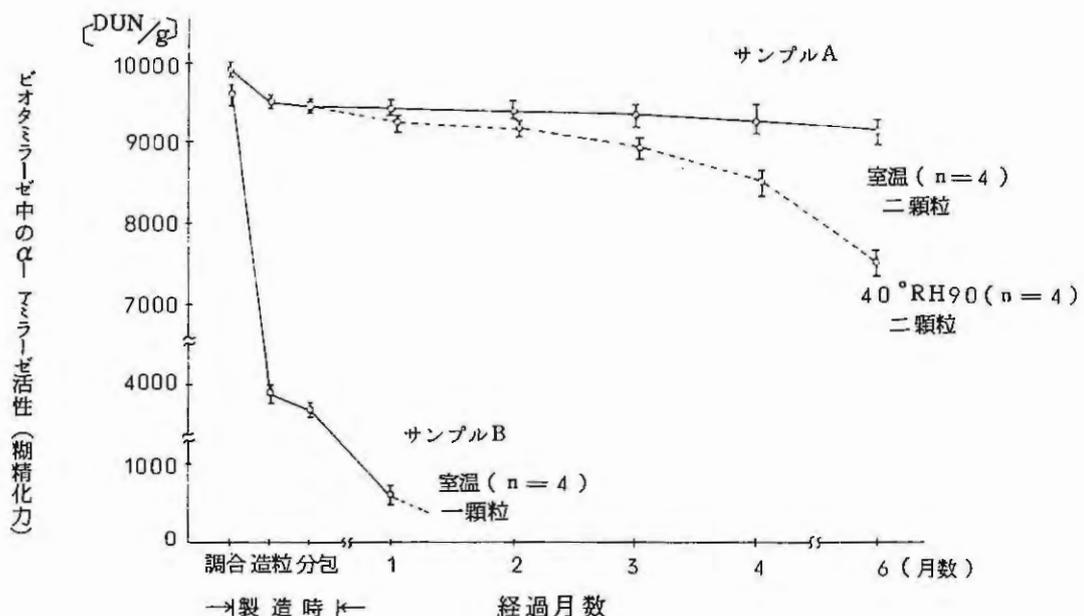


図1. 新ミロンM：加速試験期間中での $\alpha$ -アミラーゼ活性

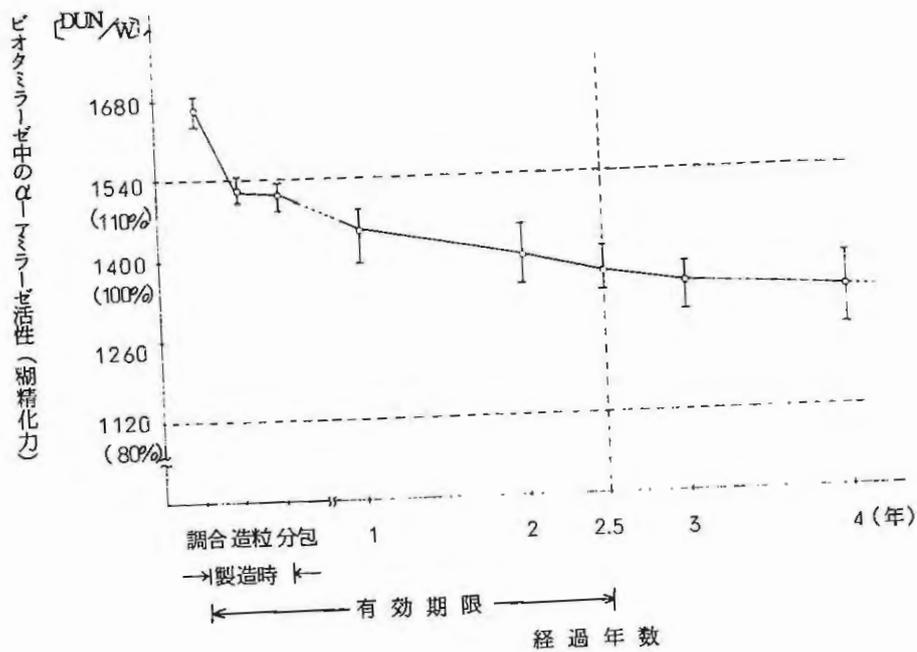


図2. 新ミロンM (保存サンプル) のα-アミラーゼ活性の経時変化  
(1包中ビオタミラーゼ 140 mg)

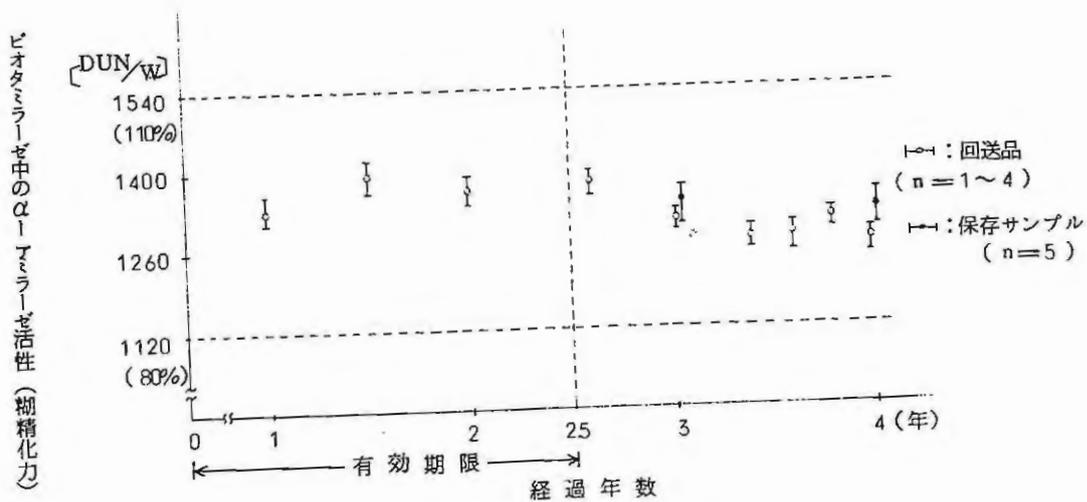


図3. 新ミロンM (回送品) のα-アミラーゼ活性の経時変化  
(1包中ビオタミラーゼ 140 mg)

ところで、試験法は、薬審第523号の消化酵素の消化力を測定する試験法（1-2）でんぶん糊精化力試験法（以下統一試験法とよぶ）を準用しましたが、統一試験法と自社試験法の差は、

#### <自社試験法>

1. 0.0005 Nヨウ素試液
2. アミラーゼがバレイショデンプン100mgに40°±0.5°で作用するとき、反応初期の1分間にバレイショデンプンのヨウ素による青色を1%減少させる酵素量を1単位とする。

#### <統一試験法>

1. 0.0004 Nヨウ素試液
2. アミラーゼがバレイショデンプン100mgに37°±0.5°で作用するとき、反応初期の1分間にバレイショデンプンのヨウ素による青色を10%減少させる酵素量を1でんぶん糊精化力単位とする。

なお、1でんぶん糊精化力単位 =  $\frac{1}{12.5}$  単位（自社試験法）となります。

### 3. 総 括

一颗粒製剤は、製造時湿式造粒過程でアルカリ性物質等により、かなりの失活が認められ、文献報告と同様な結果が得られた。二颗粒製剤では、製造時8~10%失活は認めるものの製造が可能であり、長期保存サンプル（約4年）では、さらに8~15%の失活は認められるが、急激な失活は認められなかった。また市販品（回送品）サンプルについては、長期保存サンプル結果と同様であった。

#### 文 献

ビオタミラーゼに関しては

岡崎寛蔵他 薬 剤 学 20, 26 (1960)

アミラーゼ活性酵素に関しては

- 1) 松村久吉, 栗原武晃 薬 剤 学 13, 84 (1954)
- 2) 黒田耕司他, 日原正隆他 // 18, 121 (1958)
- 3) 岡崎寛蔵他 // 18, 99 (1958)
- 4) 岡崎寛蔵他 // 21, 1147 (1961)
- 5) 岡崎寛蔵他 // 21, 300 (1961)
- 6) 杉井善雄, 西大路隆憲 薬品配合禁忘 南江堂 (1961)

〔原 著〕

## シエルフライフ予測の一方法

小 森 誠 一  
テイカ製薬株式会社 ※

### 緒 言

医薬品製造者にとって、その医薬品が患者に使用される迄、有効性と安全性を保っているかどうかを知る事は、大変重要な事である。そこで、製造承認前の品質設計の段階において、その医薬品の安定性を評価、予測しておく事が重要になってくる。

医薬品の安定性予測には、Garrett等が反応速度論を導入して以来、その安定性に関する評価法は、品質保証に対する有力な手段として使用されてきた。その実際的な方法としては、手軽に利用できる図式法が使用される場合が多い。図式法の種類としては、Arrheniusプロット、Lordiの計算図表、ワイブル確率紙等を用いる方法が知られている。

今回、この図式法の中で、Arrheniusプロットを用い、抗ヒスタミン剤であるマレイン酸クロルフェニラミンの水溶液中における安定性の予測を行ったので報告する。

この方法を簡単に説明すると、今一次反応を仮定すると、反応速度は次式のように示される。

$$- \ln \frac{C}{C_0} = Kt \dots\dots\dots (1)$$

ここで  $C_0$  : 初期濃度                       $C$  : 終末濃度  
 $K$  : 速度定数                               $t$  : 時間

又、速度定数  $K$  と温度の関係について、Arrhenius式が成立する。

$$\frac{d \ln K}{dt} = \frac{E}{RT^2} \dots\dots\dots (2)$$

ここで、 $K$  : 速度定数                       $E$  : 活性化エネルギー  
 $R$  : 気体定数                               $T$  : 絶対温度

そこで、(2)式を積分すると次式のようなになる。

$$\ln K = \ln A_0 - \frac{E}{RT} \dots\dots\dots (3)$$

ここで、 $A_0$  : 頻度係数

又、(1)式を変形すると

$$- \ln \ln \frac{C}{C_0} = \ln K + \ln t \dots\dots\dots (4)$$

となる。(4)式と(3)式に代入し  $K$  を消去すると、

※ 〒930 富山市荒川250 TEL 0764(31)8881

$$\ln t = \frac{E}{RT} - \ln A_0 - \ln \ln \frac{C}{C_0} \dots\dots\dots (5)$$

となる。ここで(5)式は

$$t = f(E, T, A_0, C_0, C) \dots\dots\dots (6)$$

のように表わすことができる。ある医薬品に限定するならば、EもA<sub>0</sub>も定数として扱えるから、(6)式は次式のように示される。

$$t = f(T, C_0, C) \dots\dots\dots (7)$$

ここで任意の温度において、指定した残存率に達するまでの時間を求める場合、(7)式は

$$\log t = \frac{\text{const}_1}{T} - \text{const}_2$$

と示される。すなわち、絶対温度の逆数に対する時間の対数をグラフにプロットし、直線の回帰から一つの直線が得られ、この直線から指定した温度に対する保証期間を読みとることができる。この事は、Amirjehedにより、反応次数に関係なくlog T<sub>90</sub>対1/Tは直線関係が成立する事を明らかにしている。

## 実験の部

### A) 試料の調製及び保存条件

マレイン酸クロルフェニラミン 10 mgを pH 6.5 のホウ酸緩衝液に溶解し、ポリカーボネイト容器につめ、Table 1に示す条件で保存し、それぞれ1, 2, 3, 4カ月の時点で残存するマレイン酸クロルフェニラミン量を定量した。

### B) 定量法

Fig. 1に示す操作法に従いマレイン酸クロルフェニラミン量を定量した。

Table 1. Preservative Condition

Na 条件	温 度	湿 度
1	30	100%
2	40	100%
3	50	100%

Table 2. Residual % of Chlorpheniramine Maleate

	Initial	Month			
		1 M	2 M	3 M	4 M
30°	100%	99.2%	97.6%	97.4%	95.8%
40°	100%	97.8%	94.5%	89.7%	86.6%
50°	100%	84.5%	71.7%	66.8%	57.8%

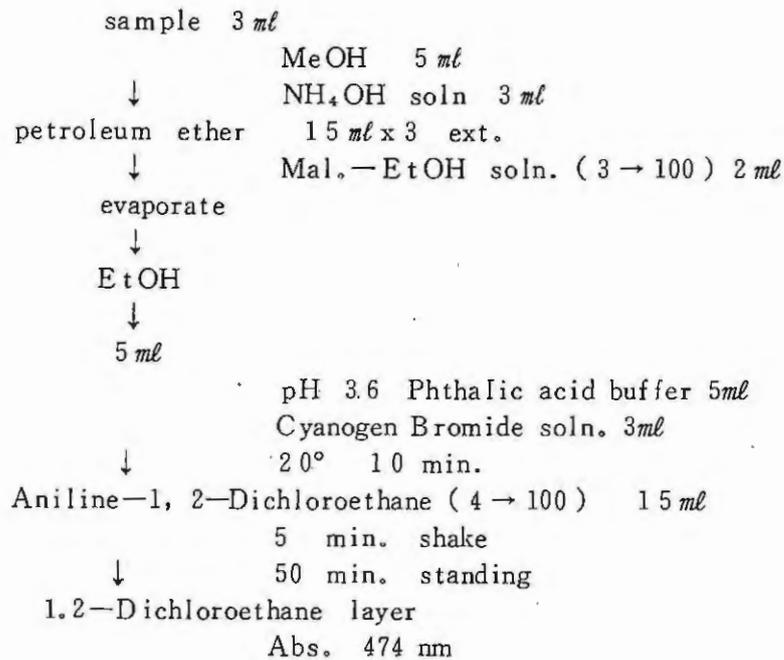


Fig. 1. Assay System

## 結 果

各期間におけるマレイン酸クロルフェニラミン残存率を Table 2 に示した。

Table 2 よりわかるように、マレイン酸クロルフェニラミン残存率は経時的に低下する。これをグラフに表わしたのが Fig 2 である。Fig 2 では、マレイン酸クロルフェニラミンの残存率を対数で示している。Fig 2 より、各温度における 10% 消失期間を読みとると、Table 3 に示すようになる。

Table 3. 10% Loss Time at Various Temperatures

月	温度	30°	40°	50°
月数		1.0 カ月	3.3 カ月	0.75 カ月

上記結果を Arrhenius プロットしたのが Fig 3 である。Fig 3 では、縦軸にマレイン酸クロルフェニラミンの 10% 消失期間を対数で表わし、横軸には絶対温度の逆数をとってある。

Fig 3 より常温 (25°) における 10% 消失期間を読みとると約 2.3 カ月であろうと予測する事ができる。

一方、室温に保存された試料についての初期値からの 10% 消失期間は 2.0 カ月であり、予測値とほぼ一致した。

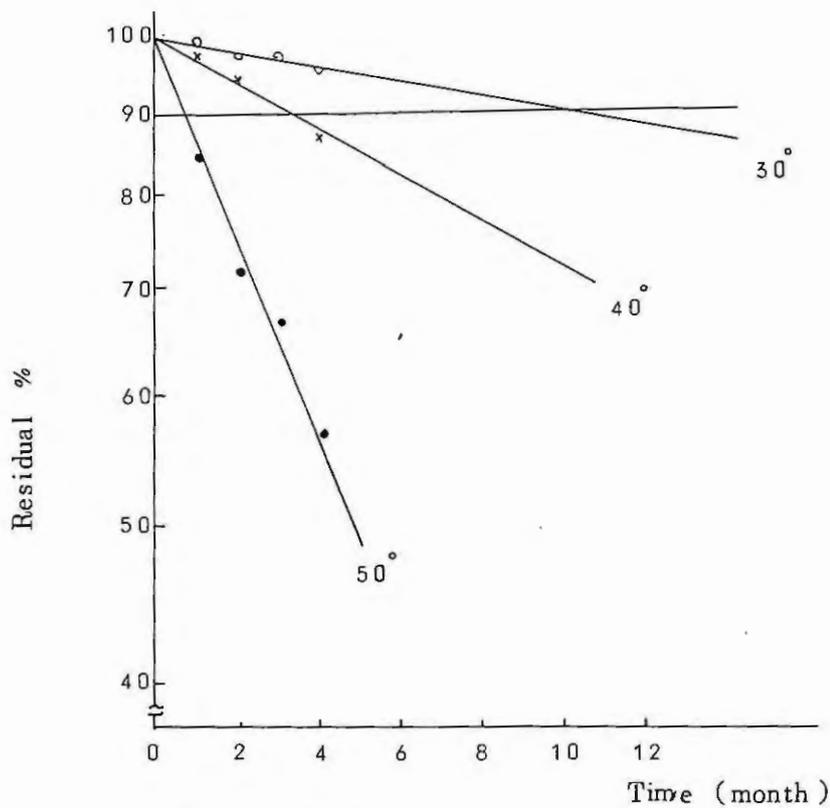


Fig. 2. First-Order Plot for the loss of Chlorpheniramine, Mal., at 30°, 40°, 50°

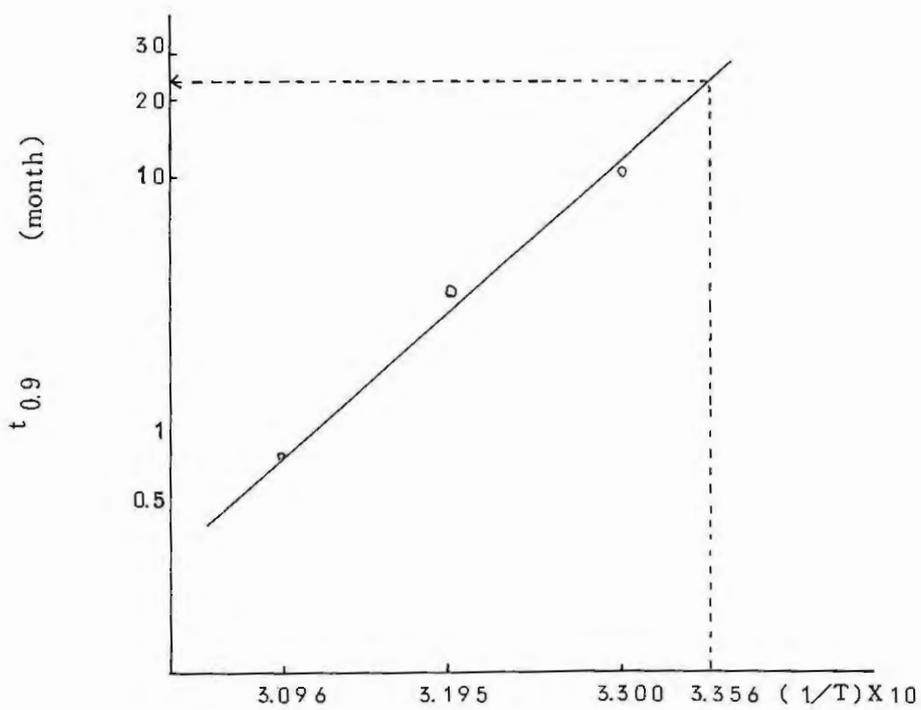


Fig. 3. Arrhenius Plot of  $t$  vs.  $1/T$

## 結 論

今回、薬物の安定性予測の一方法として、Arrhenius プロットを用い、マレイン酸クロルフェニラの10%消失期間を予測したところ、良い結果を得る事ができた。この事より、本方法は、薬物の安定性予測の一方法として十分利用できるものと思われる。

今後は、さらにこのような方法が他の薬物、あるいは製剤の剤型により、どの範囲まで利用できるかについて検討を行うつもりである。

## 文 献

- 1) 山名月中編 医薬品速度論, 187 (南江堂)
- 2) 日本公定書協会編 医薬品製造指針 (1981)