市販ビスサチン錠の比較

慶 松 一 郎

山 口 鋭 三

(三 藥 病 院 藥 局)

(昭和 10 年 10 月 1 日受理)

Ichiro Keimatsu u. Eizo Yamaguchi:

Vergleichung der Diacetyldiphenolisatin-tablett-fabrikate
des Handels in Japan.

ビスサチン (Bisatin) とは, Diacetyldiphenolisatin の日本準藥局方に於ける名稱である. 本品は, 化合物そのものとしては賣られて居らず, 主として錠劑或は 10-20 倍散として賣られて居る. 此種市販品の登録名は, Isacen, Isalaxtin, Katharisatin, Mireval 其他 1, 2 が挙げられる.

この試験は, 昭和九年度藥劑部長會の宿題の一であつて, 慶松もその擔當者の一員に挙げられたものである. 最初我々は, この試験に對してさした興味を有しなかつたが, 實驗の結果 2, 3 興味ある事實を發見し, 藥劑部長會が, 毎年此種問題を課するの徒爾ならざるを感じさせられたのであつた.

供試標品は, スイス品 1 種 (a) 及國產品 3 種 (b, c, d) で, 參考の爲, 國產 Triacetyldiphenolisatin 錠 1 種 (T) に就いても試験した. 各 1 錠は 5 mg の主藥を含有する. (T も含めて)

試験はすべて同一標品を 2 回に互り月日を異にして購入したものに就て行つたが, 2 回共同一結果を得た.

1.) Diphenolisatin の混在に對する試験

Diphenolisatin が有毒であることに就ては, 慶松は既に説いた. 而して Diphenolisatin は水に可溶であるが, Diacetyl 或は Triacetyl 化合物は水に不溶である.¹⁾ 上の事實から, この試験は次の様に施行した. 即ち各標品 1 錠宛を 3 cc の

¹⁾ 昭和 10 年 4 月全國藥劑部長會講演; 慶松一郎: 治療學雜誌昭和 10 年 9 月號 1016 頁原報「イサチン系下劑の選擇に就て」

水と可及的速かに処理し、濾過し、濾液にナトロン濾液 1 cc を加へ、10 秒間²⁾煮沸し、直ちに赤血鹽溶液 1 滴を加へて赤色を呈するや否やを見ると、³⁾

第 1 表

a	b	c	d	T
-	-	+	+	-

即ち, a, b, T には Diphenolisatin の混在が認められぬに反し, c, d にはそれが認められる:

尙 c, d 中に Diphenolisatin が混在することに就て、貯藏中に Diacetyl 化合物が分解

したかも知れぬとの説に對しては、慶松が c, d が發賣される以前に自身製造した Diacetyldiphenolisatin には分解が認められなかつた⁴⁾ことを告げる。

2) 各標品の水 (37° 及 100°) による分解

37° の場合: 標品 3 錠を水 10 cc と共に 37° の水浴中に放置後濾過し、濾液 2 cc にナトロン濾液 1 cc を加へ 10 秒間煮沸し、之に赤血鹽溶液 1 滴を加へた際最初に赤色を呈するまでの時間を測定すると、第 2 表の通り。

第 2 表

	a	b	T
37° の水	30-60 分	50 分	30-60 分

c, d は既に最初から Diphenolisatin を混有するので當然直ちに着色する、このことは 100° の場合も同様である。

100° の場合: 標品 5 錠を水 20 cc と共に沸騰水浴中に 1 時間放置後、濾過し、濾液 2 cc にナトロン濾液 1 cc を加へ、之に赤血鹽溶液 1 滴を加へた處各標品共呈色しない。(第 3 表)

第 3 表

	a	b	T
100°, 1時間	-	-	-

37° では分解し、100° では分解が認められないことは既に Diacetyl-及び Triacetyldiphenolisatin 自身に就て経験した處であつて、⁵⁾ この原因は説明困難ではあるが、恐らくは、不溶な液

²⁾ この煮沸時間が長過ぎると、賦形藥の爲に着色し、赤血鹽を加へる際の着色が不明になる。種々實驗の結果 10 秒位が最も適當であるのを知つた。對稱試験に際してはこの煮沸時間を一定する必要がある。

³⁾ 日本準藥局方(第二改正) 17 頁 Bisatin の項參照。但し、本反應が如何なる機構に基づくかは著者は寡聞にして知らない。之に就ては目下研究實驗中。

⁴⁾ 1) の項參照

⁵⁾ 1) の項參照

中での反応であるから、加水分解によつてアセチル基が脱する作用よりも、脱水作用への化学平衡が成立するのであらう。尙、この際、c, d では、水で処理して直ちに濾過したものに就て赤血鹽の反応を検した際の色調と、100° の水で 1 時間処理したものに就て検した色調との間には、殆んど差を認めなかつた。

3) 人工胃液 (37°) による分解速度

實施法: 水溶液の場合と同様

第 4 表

	a	b	c	d	T
直ちに	—	—	+	+	—
最初に分解が認められるまでの時間	92 分	72 分	直ちに	直ちに	120分—

人工胃液では最初から Diphenolisatin を混有する標品は別として、實用上殆んど分解しないと言ひ得るが、この點 Tri-

acetyldiphenolisatin の標品は Diacetyldiphenolisatin (Bisatin) の標品よりも優れて居ると言ひ得る。

4) 人工腸液 (37°) による分解速度⁶⁾

人工腸液は、 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck 純) 0.35, NaCl 0.6, H_2O 100 (P.H. 約 9.5) を用ひた。1 回に標品 1 錠、腸液 3 cc を用ひた。37° に放置後、濾過し、濾液に 1 滴の赤血鹽溶液を加へ直ちに赤色を呈する迄の錠劑が腸液中にある最短時間を見出すと第五表の通りであるが、錠劑が腸に来る際には既に崩潰して居るものとして i) 之を乳鉢で粉末としたものと、ii) 腸液中でガラス棒で可及的速かに崩潰せしめたものに就て試験したが兩者の間に大した差異は認められなかつた。

c, d は不純物として遊離の Diphenolisatin を夾雜せるものである故、直ちに着色すべきであるが、他の標品とほぼ同様の時間で分解が認められる (數回試験

⁶⁾ 人工腸液とは我々が假に附した名稱である、尙腸液のアルカリ度に關しては種々の記載があるが、大體その平均をとつた。又この液中では各標品の一部は直ちに分解すべきであるが、それでは比較が出来ない故、上の方法を探つた。これによつて第 5 表の結果が出た譯である。

腸液のアルカリ度に關しては R. Rosemann: *Physikalische Eigenschaften und chemische Zusammensetzung* 865-868 頁參照。

第 5 表

	a	b	c	d	T
37° (乳鉢で粉碎)	19 分	7 分	15 分	8 分	15 分
37° (液中で崩潰)	21 分	7 分	15 分	8 分	17 分

した) のは, 夾雑せる Diphenolisatin が極めて微量である爲と考へられる.

5) 賦形薬の定性

澱粉: 各錠剤を水で冷浸した濾液に 0.1% ヨード溶液を滴下するも ヨード澱粉の色を呈しない.

よつて各濾紙上の残渣に 0.1% ヨード溶液を注ぐと次表の通り,

第 6 表

	a	b	c	d	T	同一濾紙
0.1 ヨード溶液	黒青色 ++	黒褐色 +	淡褐色 -	黒青色 +++	黒青色 ++	-

即ち c 以外が澱粉 (可溶性でない) を含むことは確實である.

乳糖: 各標品共 Phenylhydrazin によつて Phenylsazon Fp 203-204° を與へる. 乳糖の Phenylsazon との混融に於て融點降下を認めない.

タルク: 澱粉, 乳糖以外に水で浸出した際生ずる白濁及び標品を焼いた灰からタルクの少量の存在が想像される.

6) 各標品の乳糖の定量

レーマン氏法⁷⁾によつて行つた. 即ちその理論は Fehling 液一定量に對し, 糖液作用前後に於ける銅量をヨード法によつて滴定し, その差分より糖量を算定するもので

故に茲に溶在する銅 93.3 と當量なる遊離ヨード 126.9 を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で滴定す

⁷⁾ 池口, 川瀬: 衛生化學 (昭和 6 年版) 140 頁

ればよく, $N/_{10} Na_2S_2O_3$ (即ち $N/_{10} Jod$) 1 cc は Cu 6.33 mg に對應する. その実施法は, Fehling 液 60 cc に標品 5 錠を水 25 cc に溶解せしめたものを加へ, 6 分間煮沸後, 液をメスシリンデルに移し水を加へて正確に 250 cc となし, 還元せられた亞酸化銅は沈着せしめ, 上澄液 40 cc をとり, 濃硫酸を加へて酸性となし, ヨードカリ 2 g を加へ 5 分間振盪後, 遊離したヨードを $N/_{10} Na_2S_2O_3$ で滴定する, 之より銅量を算出し, Allihn 氏糖表に照して糖量を算定する.

第 7 表

	a	b	c	d	T
$N/_{10} Jod$ 消費量	3.6 cc	4.4 cc	5.8 cc	4.3 cc	5.2 cc
還元した銅量	141 mg	172.1 mg	227.2 mg	168.4 mg	203.7 mg
乳 糖	102 mg	125.5 mg	167.34 mg	122.4 mg	150 mg
錠剤 5 個の目方	190 mg	200 mg	270 mg	200 mg	230 mg
% 乳 糖	53.7%	61.3%	62%	61.2%	65.2%

7) 各標品 (錠剤) の崩潰時期

第 8 表

	a	b	c	d
人工胃液中 37°	11 分	5 分	2 分	10 分
温 水 中 37°	5 分	5 分	2 分	3 分

8) 各標品に對する石炭酸の混在試験⁹⁾

水浸液に鹽化第二鐵液を加ふるも呈色しない, 即ち石炭酸の混在は認められない.

9) 各標品に對する硫酸の混在試験⁹⁾

水浸液に鹽化バリウム液を加ふるも沈澱を生じない即ち硫酸の混在は認められない.

8) 9) 石炭酸及び硫酸は Diphenolisatin の合成材料なる故, それ等の混在は可能かと考へられる.

10) 各標品の主薬を定量する試み

錠剤そのもの或は錠剤を純アルコールで浸出した液を $N/10$ KOH (アルコール性) で鹼化し次に $N/10$ HCl で逆測してアセチル数を測定し様としたが, 液が着色してこのことは不能に終つた。

綜 括

市販 Bisatin 錠標品スイス品 1 種, 國產品 3 種について試験した結果, 國產品中には Diphenolisatin の混在を證明したすのもあつたが, この點は改良さるべきである。

37° の溫水中では (Diphenolisatin の混在せるものを除く) 各標品共 30-60 分間で最初の分解が認められるが, 100° の熱湯中では 60 分でも未だ分解が認められない, この現象は, Diacetyl-或は Triacetyl-diphenolisatin そのものに於ても認められる所であるが, 恐らくは 100° に於ては, 不溶な液中での反應なる故, 加水分解よりも脱水作用への化學平衡が成立するのであらう。

人工胃液中では Bisatin 錠は (Diphenolisatin の混在せるものを除く) 1 時間 10 分—1 時間 30 分で最初の分解が認められるが, 市販 Triacetyldiphenolisatin 錠では 2 時間にして尙分解が認められない。この點 Triacetyl 化合物は Diacetyl 化合物に優る。

人工腸液中では我々の方法によつては 10-20 分にして最初の分解が認められる。

尙, 水, 胃液或は腸液等に於ける分解時間が各標品に於て少しづつの差異が認められるのには主薬の粒子の大きさ或は錠剤の堅さも關係するが, 賦形薬の相異も相當重大な因子となり得ると我々は考へる。かかる薬品の錠剤 (例へばアスピリンの如き) の賦形薬のかかる見地からの研究も亦必要であらう。

尙, 賦形薬は澱粉の存在が認められぬ 1 種以外はすべて澱粉, 乳糖及タルクであると見られる。乳糖の含量は 54-65% であり, 標品各 1 錠の重量は大體 40-50 mg である。

以上により國產品中 Diphenolisatin を混有しないものはスイス品に匹敵することが知られたが, Diphenolisatin を混有するものは改良されねばならぬ。

然乍ら, 慶松は, Triacetyldiphenolisatin の方が Bisatin よりも薬品として優れて居ることを知見した, それ故, 我々は Bisatin よりも Triacetyldiphenolisatin

の製造竝に使用を勧告するものである。

次に, Bisatin の試験項目として心付いた點を挙げると,

i) 遊離 Diphenolisatin の混在に對する試験, 理由: このものが有毒で而もその混在が可能なる故, 之は是非共必要である. 方法は, 本文 1) 項記載を参考とされたい.

ii) 石炭酸の混在に對する試験.

iii) 硫酸の混在に對する試験.

この兩者は Bisatin の製造法から見てその混在が可能かと考へられる.

iv) 主藥即ち Diacetyldiphenolisatin の定量法: このよきものが考案されることを希望する.

終りに, 實驗に就て熱心に助力された西原陽子君に謝意を表する.

6.7—メチレンチオキシ—*N*—メチルフエナントリドン に就て

(石蒜アルカロイド研究 第九報)

近 藤 平 三 郎

上 尾 庄 次 郎

(東京帝國大學醫學部藥學科藥化學教室)

(昭和 10 年 10 月 1 日受理)

ヒガンバナ (*Lycoris radiata*) の主鹽基リコリンの研究に關して著者等の一人近藤は富村¹⁾ 桂²⁾ 兩氏と共に既に二つの報告を出してゐる. 今回第三報として報告せんとするものは主として本アルカロイドの基本骨格に關する我々の知見である.

先づリコリンの骨格に關する文獻を求むるならば嘗て Gorter³⁾ はリコリンを

¹⁾ 近藤, 富村, 本誌 48, 223 (昭 3)

²⁾ 近藤, 桂, 本誌 54, 997 (昭 9)

³⁾ Bell. Jardin. Bot. Buitenzorg (3) 1, 352 (1919)—2, 331 (1920)