薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (5) 481-490 (1985)

偏光顕微鏡による結晶性医薬品の研究 (第7報¹⁾) 「日局10」収載結晶性医薬品の
Polarizing Microscopy その3

渡辺 厚,^{*,a} 山岡由美子,^a 黒田耕司,^b 横山照由,^b 梅田常雄^b
神戸学院大学薬学部,^a 神戸大学医学部附属病院薬剤部^b

Study of Crystalline Drugs by Means of Polarizing Microscope. VII.¹⁾
Polarizing Microscopy of Crystalline Drugs Listed in the
Japanese Pharmacopoeia X (3)

ATSUSHI WATANABE,^{*,a} YUMIKO YAMAOKA,^a KOJI KURODA,^b
TERUYOSHI YOKOYAMA,^b and TSUNEO UMEDA^b

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe-Gakuin University,^a Arise, Ikawadani-cho,
Nishi-ku, Kobe, 673, Japan and Pharmacy, Kobe University Hospital,^b
Kusunoki-cho, Ikuta-ku, Kobe, 650, Japan

(Received November 27, 1984)

Seventy seven crystalline organic drugs listed mainly in JPX were investigated by polarizing microscope by using the already reported improved immersion method. Thirty six drugs were classified as group A and 14 drugs as group B, from which two or one key refractive indices were measured, respectively. As for 26 drugs it was difficult to measure definite two refractive indices from their natural positions at the immersion method and they were classified as group C. However, two refractive indices were measured and described from their frequently observable positions.

It was found that graphic representation of the correlation between refractive indices (n_1 , n_2) and common logarithms of birefringence, $\log(n_2 - n_1)$, was mostly convenient to use the results of polarizing microscopy for the purpose of analysis or identification of crystalline drugs not only in the cases of groups A and B, but also in the case of group C, sometimes by properly observing interference colors connected with birefringence.

Keywords—polarizing microscopy; crystalline drug identification; key refractive index; improved immersion method; JPX; refractive index-birefringence correlation

著者らは前々報²⁾で「日局10」収載の抗生物質32種について、浸液法によるキー屈折率の測定³⁾等を主体とする polarizing microscopy (PM法)⁴⁾を実施した結果を報告した。さらに前報¹⁾では、「日局10」収載の中核及び末梢神経系用薬26種と循環器、呼吸器、消化器等の個々の器官系用医薬品30種について、同様にPM法を試みた成績を報告した。これらの研究の目的は、古くから薬剤師が生薬の鑑別等に道具として用いてきた顕微鏡を偏光顕微鏡に置きかえ、浸液キットを併用することにより、広く結晶性医薬品全般の分析、同定、あるいは製剤中の主薬の簡易な鑑別、溶解性安定性等を含めた品質管理にも役立てようとするものである。

本報では、「日局10」収載の前2報で扱わなかった医薬品のうち、ビタミン剤、滋養強壯変質剤、外皮用薬、腫瘍用薬化学療法剤及びその他の入手できた結晶性医薬品77種について前報と同様にPM法を実施した結果について報告する。

キー屈折率(n_1 , n_2)と birefringence ($n_2 - n_1$)の関係を直角座標で図示することは、この種の物理的性状の特徴を観察し、分析、同定等にも役立てることができるので、前2報でも試みてきた。本報ではしかし($n_2 - n_1$)の値が0.01—0.1の間が密に過ぎ、分散が不均等になったので、縦軸の屈折率に対し、横軸を $\log(n_2 - n_1)$ として試みたところ疎密の度合が緩和された。結晶の屈折率と birefringence の関係を平面上に図示する最善の方法と考えられる。

本研究の基礎となる屈折率の測定に用いた浸液キットは入手後5年余を経過しているので、改めて全浸液の屈

折率を測定し、変動の著しかった n_D 1.65—1.70 の間には 2 種類を、1.73—1.75 の間にはヨウ化メチレンにイオウを添加して新しく 2 種類を補充した。これらについては実験の部で詳細に述べる。

実 験 の 部

器機 偏光顕微鏡は前報と同様にニコン偏光顕微鏡 POH⁹⁾ と、オリンパス双眼偏光顕微鏡 BHA⁹⁾ とを用いた。また、浸液の屈折率測定にはアップ屈折計⁷⁾ (n_D 1.47—1.70 の間) 及び K 型屈折計⁸⁾ (n_D 1.65—1.75) を用いた。アップ屈折計は定温の水を還流して用いたが、K 型屈折計は還流できないので一定の室温で測定し、1.65—1.69 の間で両屈折計を同時に使用し測定値の調整を行った。

屈折率測定用浸液 前報と同様屈折率測定用浸液キット⁹⁾を用いた。全浸液の屈折率は改めて測定した。測定値は斜線法¹⁰⁾による屈折率測定の目的で作図した。Fig. 1 のチャートに、新たに調製した 4 種の浸液の屈折率と共に書き込まれている。浸液キットは室温に 5 年余り放置したものであるが、 n_D 1.47—1.65 の間は実用上ほぼ安定とみなされる。

試料 実験に供した試料は主として「日局 10」規格の医薬品で、Table I に示される。前報と同様に、各医薬品には 3 桁数字の番号を付けている。最初の数字は、日本標準商品分類 (1975 年改訂) の薬効別分類表に基づくもので、1. 神経系及び感覚器官用、2. 個々の器官系用、3. 代謝性、4. 組織細胞の機能用及び腫瘍用、6. 対病原生物用、7. 治療を目的としない医薬品などとなっている。抗生物質だけは数が多いので最初の数字 6 の代りに A を用いてすでに前々報に報告している。続く 2 桁の数字は薬効別分類と薬局方各条の配列順等を考慮して重複しないよう配列した。医薬品の製造元は判明しているものは注に記した。

PM 法の実施と屈折率の測定 前報までに述べてきたように、PM 法の実施は、医薬品の粉末を少量の浸液とスライドガラス上で混和懸濁させ、カバーガラスで抑えて偏光顕微鏡下に形状、消光位、干渉色等の観察から始められる。既報⁴⁾のように、A, B, C, D の 4 群に大別したのち、それぞれのキー屈折率又は頻度の高い位置での屈折率の測定を行う。ここでは斜線法による屈折率の具体的な測定法を述べる。

(a) 屈折率測定用チャートの作成: 浸液キットは使い始めてから約 5 年経過しているので、先に述べたように全浸液の屈折率を測定しなおした。この測定値に、新たに調製した 4 種の浸液の屈折率を加えて Fig. 1 に示されるようなチャートを作成した。このチャートでは縦軸に屈折率、横軸にはベッケ線の明るさが 0—|10| で目盛られており、各浸液はその屈折率に相当する横軸の平行線で示されている。

(b) 実施例: No. 145 クロルメザノンの場合について述べる。図に示されるように、 $\textcircled{145}$, $\textcircled{145}$ のマークを横断する斜線が中央線と交差する点の屈折率がそれぞれ n_1 , n_2 の値である。 n_1 の場合点線の斜線は浸液 No. 570 と +6 で交差し、浸液 No. 580 と -4 で交差している。20°C で No. 570, No. 580 の浸液を用いた際のベッケ線の明るさが +6, -4 であった結果である。この際斜線の角度は屈折率差 0.010 に対応するベッケ線の明るさを |10| としている結果求められたものでこのチャートでは一定である。全く同様に n_2 が求められる。温度に対する補正は得られた結果に対して行えばよい。例えば Fig. 1 のようなクロルメザノンの実験が 24°C で行われたとすると、 n_1 の実験値 1.578 に浸液キット付属の補正表から得られる補正值 -0.002 を加えて 1.576 が求める n_1 (D 線) の値となる。結晶の場合は浸液と違い温度による屈折率の変化がほとんど無視できるからである。

Fig. 1 のチャート上にはクロルメザノンの外、No. 651 イソニアジド、No. 653 塩酸モロキシジン、No. 656 スルファメチゾール、No. 162 塩酸ジフェンヒドラミン、No. 658 スルフィソミジン、No. 642 カイニン酸、No. 643 クエン酸 ジエチルカルバマジン、No. 654 グリセオフルビン、についての 実験値がそれぞれ図示されている。

PM 法による屈折率の測定などが困難な医薬品 常温で浸液に速かに溶解する場合は屈折率の測定ができないう。No. 128 ジアゼパム、No. 234 フェノバリン、No. 356 コルヒチンなどがその例であった。一般に浸液 No. 470 のオリーブ油には溶解する速度が遅いので形状や消光角あるいは干渉色などを観察することができる。微少な結晶が塊となっているような場合も屈折率の測定が困難である。No. 310 リン酸リボフラビンがこの例であった。

結 果 と 考 察

実験の部試料の項に述べた「日局 10」収載の医薬品約 80 種について PM 法を試みた。結果は Table II 及び III に表示される。

Table II には主として代謝性医薬品と小数の外皮用薬等 34 種、Table III には抗生物質以外の病原生物に対する医薬品、比較的小数の感覚器官用薬、アレルギー用薬あるいは腫瘍用薬、調剤用薬等 43 種が表示される。各

TABLE I. Drugs Used in the Present Polarizing Microscopy Study

1. Drugs acting on the nervous system and the sense organs	12. No. 126 indometacin, No. 127 chlorzoxazon, No. 129 primidone
	13. No. 130 lidocaine
	14. No. 141 ethyl aminobenzoate No. 142 suxamethonium chloride, No. 143 tubocurarine chloride, No. 144 procaine hydrochlor., No. 145 chlormezanone, ¹¹⁾ No. 146 propantheline bromide, ¹²⁾ No. 147 naphazoline nitrate ¹³⁾
	15. No. 151 cortisone acetate, No. 152 prednisolone acetate, No. 153 dexamethasone
	16. No. 161 promethazine hydrochlor., ¹⁴⁾ No. 162 diphenhydramine hydrochlor., ¹⁵⁾ No. 163 cyproheptadine hydrochlor., ¹⁶⁾ No. 164 chlorpheniramine maleate
2. Drugs acting on individual organs	23. No. 234 phenovalin ¹⁴⁾
	26. No. 261 benzethonium chloride, ¹⁷⁾ No. 262 fluocinolone acetonide, ¹⁸⁾ No. 263 prednisolone, No. 264 betamethasone valerate, ¹⁴⁾ No. 265 hydrocortisone
3. Drugs affecting metabolism	30. No. 301 ascorbic acid, No. 302 thiamine hydrochlor. I, ¹⁹⁾ No. 302' thiamine hydrochlor. II, ¹⁹⁾ No. 303 pyridoxine hydrochlor., No. 304 hydroxocobalamin aretate, ¹⁹⁾ No. 305 thiamine nitrate, No. 306 nicotinamide, No. 307 nicotinic acid, No. 308 calcium pantothenate, No. 309 riboflavin, ²⁰⁾
	31. No. 310 riboflavin phosphate, No. 311 ergocalciferol, ²¹⁾ No. 312 cyanocobalamin, No. 313 folic acid
	32. No. 321 L-isoleucine, No. 322 L-tryptophan, No. 323 L-threonine, No. 324 L-valine, No. 325 L-phenylalanine, No. 326 glucose, ¹¹⁾ No. 327 L-methionine, No. 329 L-leucine,
	33. No. 330 lysine hydrochlor.
	35. No. 351 acetohexamide I, ¹⁴⁾ No. 351' acetohexamide II, ¹⁴⁾ No. 352 allopurinol, ¹⁸⁾ No. 353 chlorpropamide, No. 354 tolbutamide I, ²²⁾ No. 354' tolbutamide II, ²²⁾ No. 355 probenecid, ¹⁶⁾ No. 356 colchicine ¹⁴⁾
4. Drugs functionally affecting histogenous cells	42. No. 421 cyclophosphamide, No. 422 busulfan, ¹⁹⁾ No. 423 mercaptopurine
6. Drugs used for the treatment of pathogenic organisms	64. No. 641 quinine hydrochlor., No. 642 kainic acid, No. 643 diethylcarbamazine citrate, ¹⁸⁾ No. 644 salicylic acid, No. 645 santonin ²³⁾
	65. No. 651 isoniazid, No. 652 ethambutol hydrochlor., No. 653 moroxydine hydrochlor. (JP.IX), No. 654 griseofulvin, ¹⁹⁾ No. 655 nalidixic acid, ¹¹⁾ No. 656 sulfamethizole, No. 657 sulfisoxazole, ²⁴⁾ No. 658 sulfisomidine (JP.IX), ¹²⁾ No. 659 calcium <i>p</i> -aminosalicylate
	66. No. 660 pyrazinamide, No. 661 prothionamide
7. Drugs whose primary use is not the treatment	71. No. 711 lactose, No. 712 citric acid
	72. No. 721 iotalamic acid, ¹¹⁾
	73. No. 731 benzethonium chloride, No. 732 benzoic acid, No. 733 sodium benzoate

Table の第 1 欄には薬効別分顧の第 1 桁数字をもつ No. が、第 3 欄には A, B, C 群を通じて頻度の高い位置から測定される 2 つの屈折率、第 5 欄は birefringence ($n_2 - n_1$), そして第 6 欄には $\log(n_2 - n_1)$ が示されている。後述されるように屈折率と birefringence の関係を図示する場合に、($n_2 - n_1$) の代りに $\log(n_2 - n_1)$ を用いる方がよりよい分散性を示したからである。第 8 欄には形状、消光位と消光角及び elongation (直消光の場合、伸長方向が X か Z か) 並びに同種の方法で測定された既往の文献がある場合にはその文献等を一応記載した。

Fig. 1. Chart for Measuring Refractive Indices of Crystals Using the Kit of Immersion Oils by Oblique Line Method

a) No. of immersion oils of the kit (each No. corresponds to the refractive index, n_D^{20} , prepared about 5 years ago). b) Observed refractive indices of the immersion oils (n_D^{20}). The difference of the data between a) and b) represents a variation of refractive indices after 5 years storage at a room temperature. c) No. of newly prepared immersion oils as well as their observed refractive indices. d) Experimental data of n_2 of the drug No. 651 (Isoniazid) observing brightnesses of Becke lines using immersion oils No. 730 and No. 750.

Table II 及び III を通覧すると、A 群の数が 36 で 46.8%、B が 14 で 18.2%、C が 26 で 33.7%、D が 1 で 1.2% となっている。キヤ屈折率をもつ A と B の和は 50 で 64.9% に相当し、前報又は前々報の場合に比べるとやや低率である。つまり C に属する結晶が多いのである。多くの結晶性医薬品に対し PM 法を実施している間に、C 群の比率が比較的多い Table II 及び III のような状態が一般的な姿ではないかと考えられてきた。C 群結晶に対して、形状、消光角、屈折率等を 1 組の情報として分析、同定の方に集約させるのが PM 法のより広い応用に重要であると思われる。そのためには干渉色に結びつく ($n_2 - n_1$) と屈折率の関係の直角座標による図示がより重要な役割をもつことになる。

TABLE II. Results of the Polarising Microscopy of Vitamins, Nutrients, Dermatologicals and Other Drugs for Metabolising Diseases Listed in the JPX

No.	Name	Refractive index n_1	n_2	Group	$n_2 - n_1$	$\log(n_2 - n_1)$	Shapes, extinction, elong., and lits.	Remarks
301	Ascorbic acid	<u>1.478</u>	<u>1.670^{e)}</u>	A	0.192	$\bar{1}.283$	Thick plates, inclined ext. (4.5°)	
302	Thiamine hydrochlor. I	<u>1.605</u>	<u>1.689</u>	A	0.084	$\bar{2}.924$	Lamellar, inclined ext. (14°), ¹⁰⁾	
302'	Thiamine hydrochlor. II	<u>1.617</u>	<u>1.638</u>	A	0.021	$\bar{2}.322$	Plates, elong. +, ¹⁰⁾	
303	Pyridoxine hydrochlor.	<u>1.688</u>	<u>1.712</u>	C	0.024	$\bar{2}.380$	Prisms, inclined ext. (28°), ⁴⁾	
304	Hydroxocobalamin acetate	<u>1.618</u>	<u>1.645</u>	B	0.027	$\bar{2}.431$	Prisms, elong. +, ⁴⁾	
305	Thiamine nitrate	<u>1.598</u>	<u>1.672</u>	C	0.074	$\bar{2}.869$	Plates, inclined ext. (8°)	
306	Nicotinamide	<u>1.525</u>	<u>1.550</u>	C	0.025	$\bar{2}.398$	Plates	
307	Nicotinic acid	<u>1.47</u>	<u>1.75</u>	C	0.28	$\bar{1}.447$	Prisms, ²⁵⁾	
308	Calcium pantothenate	<u>1.519</u>		D			Amorphous	
309	Riboflavin	<u>1.71</u>	<u>1.75</u>	B	0.040	$\bar{2}.602$	Needles, elong. +	
311	Ergocalciferol	<u>1.534</u>	<u>1.55</u>	C	0.016	$\bar{2}.204$	Irregular plates	
312	Cyanocobalamin	<u>1.623</u>	<u>1.664</u>	A	0.041	$\bar{2}.613$	Plates, elong. +	
313	Folic acid	<u>1.60</u>	<u>1.72</u>	B	0.12	$\bar{1}.079$	Rods, elong. —	
321	L-Isoleucine	<u>1.537</u>	<u>1.561</u>	A	0.024	$\bar{2}.380$	Scales, elong. +	
322	L-Tryptophan	<u>1.636</u>	<u>1.641</u>	C	0.005	$\bar{3}.699$	Lamellar, elong. +	
323	L-Threonine	<u>1.530</u>	<u>1.597</u>	A	0.067	$\bar{2}.826$	Thick plates, elong. +	
324	L-Valine	<u>1.552</u>	<u>1.581</u>	A	0.029	$\bar{2}.462$	Parallelogram scales	

No.	Name	Refractive index		Group	$n_2 - n_1$	$\log(n_2 - n_1)$	Remarks	
		n_1	n_2				Shapes, extinction, elong., and lits.	
325	L-Phenylalanine	<u>1.602</u>	<u>1.662</u>	A	0.060	$\bar{2}.778$	Thick plates	
326	Glucose	<u>1.528</u>	<u>1.558</u>	A	0.030	$\bar{2}.477$	Lamellar, elong. — ²⁶⁾	
327	L-Methionine	<u>1.563</u>	<u>1.568</u>	A	0.005	$\bar{3}.699$	Scales	
329	L-Leucine	<u>1.526</u>	<u>1.542</u>	A	0.016	$\bar{2}.204$	Tiny plates	
330	L-Lysine hydrochlor.	1.55	1.57	C	0.020	$\bar{2}.301$	Prisms, inclined ext.	
351	Acetohexamide I	<u>1.556</u>	<u>1.641</u>	A	0.085	$\bar{2}.924$	Lamellar, inclined ext. (40°), ²⁷⁾	
351'	Acetohexamide II	<u>1.571</u>	<u>1.601</u>	B	0.030	$\bar{2}.477$	Elongated plates, elong. +, ²⁷⁾	
352	Allopurinol	1.47	1.75	C	0.280	$\bar{1}.447$	Elongated pcisms, inclined ext. (24°)	
353	Chlorpropamide	1.58	1.625	C	0.045	$\bar{2}.653$	Small rods, elong. —	
354	Tolbutamide I	<u>1.550</u>	<u>1.599</u>	A	0.049	$\bar{2}.690$	Elongated plates, elong. —, ²⁷⁾	
354'	Tolbutamide II	<u>1.517</u>	<u>1.565</u>	A	0.048	$\bar{2}.681$	Plates, ²⁷⁾	
355	Probenecid	1.55	1.60	C	0.050	$\bar{2}.699$	Small rods, inclined ext. (17°)	
261	Benzethonium chloride	<u>1.563</u>	<u>1.573</u>	A	0.010	$\bar{2}.0$	Plates, soluble in oils	
262	Fluocinolone acetonide	<u>1.532</u>	<u>1.580</u>	A	0.048	$\bar{2}.681$	Plates, irregular shaped	
263	Prednisolone	1.58	1.61	C	0.030	$\bar{2}.477$	Tiny plates	
264	Betamethasone valerate	1.57	1.60	C	0.030	$\bar{2}.477$	Small rods	
265	Hydrocortisone	1.54	1.62	C	0.080	$\bar{2}.903$	Tiny plates	

a) Key refractive indices are written in under line.

TABLE III. Results of the Polarizing Microscopy of the Other Various Drugs Listed in the JPX

No.	Name	Refractive index		Group	$n_2 - n_1$	$\log (n_2 - n_1)$	Remarks Shapes, extinction, elong, and lits.
		n_1	n_2				
126	Indomethacin	1.55	1.75	C	0.200	1.301	Small rods
127	Chlorzoxazone	1.46	1.73	C	0.270	1.431	Small prisms
129	Primidone	1.572	1.620	C	0.048	2.681	Small plates
130	Lidocaine	1.482	1.52	C	0.038	2.580	Soluble in immersion oils
141	Ethyl aminobenzoate	1.532	1.75 ^(a)	B	0.218	1.339	Plates, elong, +, ^(a)
142	Suxamethonium chloride	1.526	1.573	A	0.047	2.672	Tiny plates
143	Tubocurarine chloride	1.606	1.621	A	0.015	2.176	Thin plates
144	Procaine hydrochlor.	1.542	1.560	A	0.018	2.255	Hexagonal plates
145	Chlormezanone	1.578	1.650	A	0.072	2.857	Hexagonal plates
146	Propantheline bromide	1.561	1.645	A	0.084	2.924	Plates, irregular shaped
147	Naphazoline nitrate	1.560	1.617	A	0.057	2.756	Plates, inclined ext. (5°)
151	Cortisone acetate	1.547	1.585	C	0.038	2.580	Tiny plates
152	Prednisolone acetate	1.580	1.656	A	0.076	2.880	Plates, elong. +
153	Dexamethasone	1.56	1.59	C	0.030	2.477	Small prisms
161	Promethazine hydrochlor.	1.675	1.722	B	0.047	2.672	Plates, elong. +, ^(a)
162	Diphenhydramine hydrochlor.	1.597	1.623	A	0.026	2.415	Plates, elong. —
163	Cyproheptadine hydrochlor.	1.618	1.730	B	0.112	1.049	Prisms, elong. —
164	Chlorpheniramine maleate	1.540	1.624	A	0.084	2.924	Plates
421	Cyclophosphamide	1.490	1.550	A	0.060	2.778	Parallelogram plates, inclined ext. (22°)
422	Busulfan	1.509	1.521	A	0.012	2.079	Prisms, inclined ext. (28°)
423	Mercaptopurine	1.45	1.652	B	0.202	1.305	Prisms, elong, +
641	Quinine hydrochlor.	1.613	1.657	A	0.044	2.644	Lamellar, elong. +, ^(a)

No.	Name	Refractive index		Group	$n_2 - n_1$	$\log(n_2 - n_1)$	Remarks Shapes, extinction, elong., and lits.
		n_1	n_2				
642	Kainic acid	<u>1.556</u>	<u>1.571</u>	A	0.015	$\bar{2}.176$	Plates, elong. —
643	Diethylcarbamide citrate	<u>1.524</u>	<u>1.535</u>	A	0.011	$\bar{2}.041$	Hexagonal plates, elong. +
644	Salicylic acid	<u>1.55</u>	<u>1.74</u>	C	0.190	$\bar{1}.279$	Needles, inclined ext. (42°)
645	Santonin	<u>1.59</u>	<u>1.66</u>	C	0.070	$\bar{2}.845$	Plates, elong. —, ²⁰
651	Isoniazid	<u>1.508</u>	<u>1.740</u>	A	0.232	$\bar{1}.366$	Plates, elong. —
652	Ethambutol hydrochlor.	<u>1.525</u>	<u>1.535</u>	B	0.010	$\bar{2}.00$	Needles, elong. +, ³
653	Moroxydine hydrochlor.	<u>1.558</u>	<u>1.724</u>	A	0.166	$\bar{1}.220$	Plates, elong. —, JP. IX
654	Griseofulvin	<u>1.65</u>	<u>1.672</u>	B	0.022	$\bar{2}.342$	Rods, elong. +
655	Nalidixic acid	<u>1.53</u>	<u>1.75</u>	C	0.220	$\bar{1}.342$	Irregular shape
656	Sulfamethizole	<u>1.628</u>	<u>1.643</u>	A	0.015	$\bar{2}.176$	Plates
657	Sulfisoxazole	<u>1.646</u>	<u>1.72</u>	C	0.074	$\bar{2}.869$	Plates, inclined ext. (36°)
658	Sulfisomidine	<u>1.588</u>	<u>1.74</u>	B	0.152	$\bar{1}.182$	Lamellar, elong. —, JP. IX, ³
659	Calcium <i>p</i> -aminosalicylate	<u>1.60</u>	<u>1.67</u>	C	0.070	$\bar{2}.845$	Rods, inclined ext. (23°)
660	Pyrazinamide	<u>1.495</u>	<u>1.690</u>	A	0.195	$\bar{1}.290$	Lamellar, elong. —
661	Prothionamide	<u>1.575</u>	<u>1.75</u>	C	0.175	$\bar{1}.243$	Plates
711	Lactose	<u>1.520</u>	<u>1.553</u>	A	0.033	$\bar{2}.518$	Plates, elong. +, ²⁰
712	Citric acid	<u>1.495</u>	<u>1.507</u>	C	0.012	$\bar{2}.079$	Plates
721	Iotalamic acid	<u>1.642</u>	<u>1.72</u>	B	0.078	$\bar{2}.892$	Prisms, elong. —
731	Benzethonium chloride	<u>1.563</u>	<u>1.573</u>	A	0.010	$\bar{2}.00$	Plates
732	Benzoic acid	<u>1.618</u>	<u>1.70</u>	B	0.082	$\bar{2}.914$	Needles, elong. —, ²⁰
733	Sodium benzoate	<u>1.55</u>	<u>1.66</u>	B	0.11	$\bar{1}.041$	Needled, Elong. +

a) Key refractive indices are written in under line.

屈折率と $\log(n_2 - n_1)$ の関係

Fig. 2 には Table II, III に示される 77 種の医薬品について、縦軸に屈折率、横軸に $\log(n_2 - n_1)$ の値をとって図示される。上方の横軸には birefringence ($n_2 - n_1$) の値を目盛った。結晶の屈折率 (n_1, n_2) と birefringence ($n_2 - n_1$) との関係を直角座標で二次元平面に図示する試みは前報でも述べた。この方法で物質に固有な光学的性質である 2 種のキー屈折率 (またはキーに準ずる) をその差との関係で平面上に図示し、分散性の観察、分析や同定への応用の資料として検討した。最初前報と同様の図示を試みたが、($n_2 - n_1$) の値が 0.01—0.09 の辺りで密集し、0.1—0.25 の辺りは逆に過疎となる。 $\log(n_2 - n_1)$ を横軸にとると、Fig. 2 に示されるように 0.005—0.05 の間隔が広がり、密集が緩和されている。 $(n_2 - n_1)$ の値が小さくなれば横軸の左方向に無限に伸びてゆくが、実際には 0.003 ぐらいが限界で、カンフルまたはその誘導体の分子性結晶に見られる。複屈折が観察されない D 群すなわち isometric または amorphous の場合は、Fig. 2 では ($n_2 - n_1$) = 0 の縦軸に平行な直線で示されている。

Fig. 2 からわかるように、医薬品の結晶は横軸の $\log(n_2 - n_1)$ の目盛が等間隔にきざまれた $\bar{3}.6 - \bar{1}.5$ の間に分散している。この間隔は必要に応じ広げることができるので医薬品または化学薬品の数が増加しても混乱せずに図示することが可能であろう。このことは、($n_2 - n_1$) の値が小数以下 3 位まで適当に正確に測定でき、物質に固有であることを前提とすれば、このような屈折率— $\log(n_2 - n_1)$ 関係の図示が分析または同定等を目的とする図示法として最も適当であることを示唆する。

Fig. 2 の横軸の ($n_2 - n_1$) は、

$$R = (n_2 - n_1)D, [R: \text{retardation}, D: \text{厚さ}]$$

の関係から、直交ニコル下に結晶が示す干渉色 (R) と関連している。したがって PM 法では多くの結晶群をそれらが示す干渉色の order によりいくつかの群に分けることができる。このことは例えば混合製剤中のいくつかの主剤を鑑別する場合などに有力な手段となるであろう。既報のデータも併せて次報で詳しく論じたいと思う。

Fig. 2. Correlation between Refractive Indices (n_1, n_2) and $\log(n_2 - n_1)$

a) Each No. of 3 figures corresponds to the drug shown in Tables I, II and III. b) Six kinds of symbols are used corresponding to the initial figure: 1. $n_1 \triangle, n_2 \nabla$, 2. $n_1 \square, n_2 \boxplus$, 3. $n_1 \diamond, n_2 \circ$, 4. $n_1 \blacksquare, n_2 \blacksquare$, 6. $n_1 \bullet, n_2 \bullet$, 7. $n_1 \blacktriangle, n_2 \blacktriangledown$.

引用文献及び注

- 1) 第6報: A. Watanabe, Y. Yamaoka, E. Akaho, K. Kuroda, T. Yokoyama, T. Umeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1599 (1985).
- 2) 渡辺 厚, 山岡由美子, 黒田耕司, 横山照由, 薬誌, **104**, 896 (1984).
- 3) A. Watanabe, Y. Yamaoka, K. Kuroda, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 372 (1980).
- 4) A. Watanabe, Proceedings of the 8th Asian Congress of Pharmaceutical Sciences and 9th General Assembly, 1980, p. 59.
- 5) 日本光学工業株式会社, 東京都千代田区丸の内 3-2-3 富士ビル.
- 6) オリシマス光学工業株式会社, 東京都千代田区神田駿河台 3-4, 龍名館ビル.
- 7) アタゴ・アッペ屈折計, 株式会社アタゴ, 東京都板橋区本町 32-10.
- 8) K 型屈折計 RK-5, 日本地科学社(株), 京都市中京区麩屋町通御池上る.
- 9) 株式会社顕微光学研究所, 兵庫県芦屋市松ノ内町 7-4.
- 10) A. Watanabe, Yu. Tanaka, Yo. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2239 (1977).
- 11) 第一製薬株式会社, 東京都中央区日本橋 3-14-10.
- 12) 大日本製薬株式会社, 大阪市東区道修町 3-25.
- 13) チバガイギー株式会社, 宝塚市美幸町 10-66.
- 14) 塩野義製薬株式会社, 大阪市東区道修町 4-3.
- 15) 興和株式会社, 名古屋市中区錦 3-6-29.
- 16) 日本メルク万有株式会社, 東京都中央区日本橋 3-9-2.
- 17) 三共株式会社, 東京都中央区日本橋本町 3-1.
- 18) 田辺製薬株式会社, 大阪市東区道修町 3-21.
- 19) 武田薬品工業株式会社, 大阪市東区道修町 2-27.
- 20) 東京田辺製薬株式会社, 東京都中央区日本橋本町 2-7.
- 21) エーザイ株式会社, 東京都文京区小石川 4-6.
- 22) ヘキストジャパン株式会社, 東京都赤坂 8-10-16.
- 23) 日本新薬株式会社, 京都市南区西大路通八条下ル.
- 24) 山ノ内製薬株式会社, 東京都中央区日本橋本町 2-5.
- 25) "The National Formulary XIII, First Supplement," 1970, pp. 1041—1056.
- 26) 渡辺 厚, 薬誌, **59**, 131 (1939).
- 27) 横山照由, 梅田常雄, 小西 明, 黒田耕司, 渡辺 厚, 薬剤学, **38**, 229 (1978).