薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
117 (10·11)771—785(1997)

晶癖測定に基づく結晶性医薬品の偏光顕微鏡分析
微細結晶の晶癖，粒度，比表面積等の
迅速測定を目的として^{1, 2)}

渡辺 厚*

株式会社顕微光学研究所，〒659 芦屋市松の内町 7-4

**Polarizing Microscopy of Crystalline Drugs Based on the Crystal Habit
Determination for the Purpose of a Rapid Estimation of Crystal Habits,
Particle Sizes and Specific Surface Areas of Small Crystals^{1, 2)}**

Atsushi WATANABE

Kenbikogaku-kenkyusho, Ltd., 7-4 Matsunouchi-cho, Ashiya-shi 659, Japan

(Received July 3, 1997)

In 1939 the author reported the results of measured refractive indices of about a hundred crystalline drugs listed in [JP V] at the Takeda Research Laboratory using a Leitz PM polarizing microscope and newly developed immersion oils. When the author had reopened the study of crystalline drugs using a polarizing microscope at the Kobe-Gakuin University starting from 1975 one of the main purposes was to clarify the relation between crystal habits and refractive indices. It had been found that in most cases of crystal habits refractive indices were uniquely measured from a predominant pair of faces forming superior the habit, and they were called as “key refractive indices”. The author and his co-workers tried to investigate the possibility of measuring the key refractive indices widely from all the obtainable crystalline drugs listed in the [JP X] or [JP XI], co-operating with the Pharmacy of Kobe University Hospital. Thus, more than 170 kinds of crystalline drugs were tested for their key refractive indices and found that they were measured from about 60—70% of tested drugs. It was also clarified that the difference of 2 key refractive indices, $(n_2 - n_1)$, the birefringence of the section, was also an unique invariable number for the habit, and it played an important role not only for the graphic representation of $\log(n_2 - n_1)$, abscissa, against (n_1, n_2) , ordinate, for the sake of an analytical purpose but also to measure a thickness of a section (habit) using a retardation color.

Then, it had been cleared that the similarity of crystal habits in the microscopic field was based on the facts of measuring the same key refractive indices, and the author had developed a chart for measuring key refractive indices as well as producing a 3 dimensional orthographic projection of a crystal habit simultaneously applying a thickness measuring method using a birefringence. Finally 3 dimensional parameter a, b, c of a crystal habit and “habit coefficients” $T: \sqrt{ab}/c$ and $L: b/c$ were determined from the orthographic projection. In conclusion using the similarity in crystal habits the distributions

of particle sizes and specific surface areas of all the crystals in the microscopic field had been calculated by a personal computer putting in necessary habit coefficients and obtained data of parameter b . The relation between 2 dispersions of particle sizes in $\log(V)$ and specific surface areas in $\log(SSA)$ were shown under the rectangular coordinates $\log(V)$ on the abscissa and $\log(SSA)$ on the ordinate, where the loci of $\log(SSA)$ formed simple striped pattern composed of parallel straight lines depending on habit coefficients. It would be possible to estimate the value of a specific surface area of any crystalline substance by plotting the value of $\log(V)$ on the straight line of a locus of $\log(SSA)$ having the same habit coefficients.

Key words——polarizing microscopy; crystal habit determination; key refractive index; crystal habit coefficient; specific surface area distribution

この総説の目的は表題の通りであるが、古い研究で本論に関係のあることを先ず述べる。昭和9年5月から10年3月頃まで、著者は当時入社した(株)武田長兵衛商店勤務のまま、東北大学理学部岩石鉱物鉱床学教室の副手としてアスピリンの結晶晶癖（以下晶癖）に関する研究を行った³⁾（晶癖を単円ゴニオメータによる測角や偏光顕微鏡による光学的測定などで検索する方法はこの当時習得した）。その後会社の研究室にもどり、Leitz社の大型偏光顕微鏡を用い、当時の「日局V」収載の結晶性医薬品の浸液法による屈折率測定を行った。⁴⁾ 同じ頃、その2年程前に新設された大阪大学理学部の仁田 勇教授の下、渡辺得之助助教授の指導で、結晶のX線的研究や装置の組立などを学び、武田研究所内に整備し、結晶多形や樟脳誘導体によく現れる柔粘性結晶の物性研究などに役立てた。⁵⁾ また、ブロムワレリル尿素、⁶⁾ ブロムジェチルアセチル尿素⁷⁾ 及びスルファミン^{8,9)} などの多形をX線と晶癖の両面から解明し、それぞれ薬学雑誌、*Naturwissenschaften* などに発表した。¹⁰⁾ これらの研究実績を基礎として30数年後武田薬品の関係会社から神戸学院大学薬学部教授に転出した際、「偏光顕微鏡による結晶性医薬品の研究」を研究テーマに取り上げたのである。

第I章 晶癖の固有性、相似性に基づく結晶性医薬品の浸液法による偏光顕微鏡分析

1) はじめに 1975年4月著者は神戸学院大学薬学部教授に就任し、薬品物理化学の講義と少数の4回生に特別研究実習を指導することになったが、この時の研究テーマにかつて武田研究所で手掛けた結晶性医薬品の偏光顕微鏡分析を選んだ。有機化合物の偏光顕微鏡による光学的結晶学的データ測定による微量分析については、'39の著者の報告⁴⁾ 後 A. N. Winchell の著書、¹¹⁾ あるいは *National Formulary*¹²⁾ などに広範囲にやや専門的に収録されていたが、薬学への実際応用などについては、薬局方一般試験法における偏光顕微鏡の役割からみても、ほとんど手がつけられていないようだった。

著者らの新発足と同じ頃、J. K. Haleblan はその総説¹³⁾ で晶癖、多形あるいは clathrates などの薬剤学上の関与の重要性を論じており、特に晶癖は、dissolution behaviour, suspension syringeability, tableting behaviour などに影響する重要因子としているが、その測定法としては Reflecting goniometer を上げているに過ぎない。著者らは、X線、IR、電顕等でも不可能な微細結晶晶癖の定性並びに定量的測定に武田研究所当時発足した浸液法による偏光顕微鏡分析⁴⁾ を用いる方針を立て、浸液の調製に始まる諸準備を進めた。

2) 晶癖とキー屈折率 浸液法における各結晶の自然の状態で測定される屈折率をキー屈折率¹⁴⁾ と名付けた。晶癖に関する報告は極めて少ないが、同一物質種の複数の晶癖はキー屈折

率が同じで、その物質に固有である。同一物質から同一条件で生成する晶癖は互いに相似性を示すことも分かった。一般に晶癖は対称性をもつ複数の晶面で囲まれ、多くの場合最も優勢な1対の晶面が固有の晶癖の中核となり、これがステージに平行に位置して2つのキー屈折率が測定される。優勢な1組の結晶面が晶癖の中核となると、結晶形は板状、平板状、鱗片状などに現れる場合が多く、A群である。一般的には物質により同様に優勢な面が2対又はそれ以上現れる場合もあり、出現確立から準キー屈折率を定める場合もあり、B群、C群などと Table 1 のように分けられる。¹⁵⁾ 序で述べた、アスピリンや数種の多形などの実際の晶癖をゴニオメータで扱って直視投影図¹⁶⁾を作成し、A, B, C 群などを例示したのが Fig. 1 である。¹⁷⁾

Fig. 1 に示される (a), (b), (c) はアスピリンの3種の晶癖で、この場合だけが晶癖の相違と

Table 1. Crystal Shape, Measurable Key Refractive Indices and Simple Classification of Crystal Habits

Crystal Shape Microscopy	Plates, scales lamellar or bladed	Elongated prisms or acicular		Isometric
		Observed	Observed	
Double refraction	Observed	Observed	Observed	Not observed
Mode of extinction	Parallel or inclined	Parallel	Inclined	
Measurable key Refractive index	2	1	none	1
Classification	A	B	C	D

Fig. 1. A Simple Classification of Crystal Habits According to Table 1

(a), (b) and (c) various habits of aspirin, (d) and (e) bromvalerylurea form I and II, (f) thiamine hydrochloride form I, (g) sulfamethoxydiazine form I, (h) bromdiethylacetylurea form I.

言える。(d), (e) はブロムワレリル尿素の多形 I, II で結晶系が違う。この場合同じ物質であるが晶癖が違うとは言わない。しかし違う晶癖係数とそれに対応する比表面積を求めることが出来、比重差を考慮してアスピリンの場合と同様晶癖差の取り扱いが出来る。(g), (h), (f) もそれぞれ多形の方で (d), (e) と同様である。

3) キー屈折率と晶癖の同時測定 キー屈折率を測定することは、Table 1 に示されるような A, B, C, D 群の振り分けとそれぞれの屈折率概測、晶癖測定など同時実施に繋がる。結晶が浸液に溶解する場合にはその程度により温度を下げるなどの対応を考え、晶癖測定の目的には両端の浸液を試用してみる。

実 験 の 部

浸液法によるキー屈折率と晶癖の同時測定 偏光顕微鏡の構造、機能及び浸液の組成、温度係数など¹⁸⁾と測定法¹⁷⁾も既報である。ここには新しいチャートを用い、一括測定の途を開く簡便法を実施例を用いて簡単に述べる。

Fig. 2. A Chart for a Measurement of Refractive Indices by an Immersion Method, and an Example of an Unknown Substance Using the Chart

Unknown substance: oxyphenbutazon; used immersion oil, I: n_D 1.580, II: n_D 1.640, III: n_D 1.540, 23°C; obtained data: $n_1=1.560-$, $n_2=1.620-$.

Table 2. Key Refractive Indices, Birefringence and Necessary Data Concerning Crystal Habits of Crystalline Drugs Listed in Japanese Pharmacopoeia X or XI

No.	Substance	n_1	n_2	$n_2 - n_1$	Remarks
A 1	Acetazolamide	(1.532)	(1.701)* ^{a)}	0.169	A,
A 2	Acetohexamide I ¹⁹⁾	(1.556)	(1.641)*	0.085	A, {8.6, 24.6} ^{b)}
A 3	Acetohexamide II	(1.571)	(1.601)*	0.030	B, (+) ^{c)}
A 5	Allopurinol	(1.47)	(1.75)	0.28	C, {3.1, 4.17}
A 9	Amobarbital	(1.471)	(1.538)*	0.067	A, pr ^{d)} in ^{e)}
A 10	Ampicillin (trihyd.)	(1.573)	(1.597)*	0.024	B, (+)
A 11	Ampicillin (anhyd.)	(1.607)	(1.651)	0.044	A, {4.7, 3.5}
A 13	Ascorbic acid	(1.478)	(1.670)	0.192	A, pl ^{f)}
A 14	Aspirin ³⁾	(1.569)	(1.652)*	0.083	A,
A 15	Aspirin aluminium	(1.558)	(1.582)	0.024	A,
B 1	Barbital	(1.460)	(1.553)	0.093	A, th. pl.
B 2	Benzoic acid	(1.618)*	(1.70)	0.082	B, (-) or (+)
B 3	Benzethonium chloride	(1.563)	(1.573)	0.010	A,
B 4	Benzylpenicillin pot.	(1.561)	(1.602)*	0.041	A, {9.2, 13.0}
B 5	Betamethasone	(1.55)	(1.662)*	0.112	B, (+)
B 6	Betamethasone valeate	(1.57)	(1.60)	0.030	C,
B 8	Bromovalerylurea I ⁶⁾	(1.530)	(1.586)	0.056	A, {11.2, 1.4}
B 9	Bromovalerylurea II	(1.525)*	(1.570)	0.045	B, el. pr.
B 10	Busulfan	(1.509)	(1.521)	0.012	C,
B 11	Bethanecol chloride	(1.49)	(1.525)	0.035	C,
B 12	Bromdiethylacetylurea I	(1.529)	(1.618)	0.089	C, pr. ⁷⁾
B 13	Bromdiethylacetylurea II	(1.527)	(1.603)	0.076	B, el. pr. (+)
C 2	Calcium lactate	(1.470)	(1.510)	0.040	A, (+)
C 3	Calcium pantothenate	(1.519)			D, isomet.
C 4	Ca. <i>p</i> -aminosalicylate	(1.60)	(1.67)	0.070	A, rod
C 5	<i>d</i> -Campher	(1.498)	(1.502)	0.003	A,
C 6	Carbamazepine	(1.589)	(1.75)	0.161	C, sol. in oils
C 7	Cefazolin sodium	(1.601)	(1.620)	0.019	A, pl.
C 8	Cephalexin	(1.619)*	(1.630)	0.011	A, {5.2, 2.3}
C 9	Cephalotin sodium	(1.565)*	(1.617)	0.052	B, {2.68, 4.06}
C 10	Cephaloridine	(1.595)	(1.728)*	0.133	A, {9.64, 1.60}
C 11	Chloramphenicol	(1.526)*	(1.609)	0.083	A, el. pl. (-)
C 12	Chloramphenicol pal. II	(1.530)	(1.568)	0.038	A, th. pl.
C 13	Chlordiazepoxide	(1.69)	(1.76)	0.070	C,
C 14	Chlormezanone	(1.578)	(1.650)	0.072	A, {2.16, 1.5}
C 15	Chlorpheniramine mal.	(1.540)	(1.624)	0.084	C, {1.38, 1.55}
C 16	Chlorpromazine hydr.	(1.59)	(1.78)	0.190	C,
C 17	Chlorzoxazone	(1.46)	(1.73)	0.270	C, s. rods
C 18	Chlorpropamide	(1.58)	(1.625)	0.045	C
C 19	Ciclacillin	(1.559)*	(1.623)	0.064	B, (-)
C 20	Citric acid	(1.495)	(1.507)	0.012	C,
C 23	Cyanocobalamin	(1.623)	(1.664)	0.041	A, (+), pl.
C 24	Cyclophosphamide	(1.490)	(1.550)	0.060	A,
C 25	Cycloserine	(1.583)	(1.594)	0.011	A,
C 26	Cyproheptadine hydr.	(1.618)*	(1.730)	0.112	B, {8.16, 1.5}
D 1	Dexamethasone	(1.56)	(1.59)	0.030	C,
D 2	Dextromethorphan hydarobr.	(1.574)	(1.618)	0.044	A, {3.55, 1.17}
D 3	Diazepam				solu. in oils
D 4	Dicloxacillin Sodium	(1.577)	(1.582)*	0.005	B, (+)
D 5	Diethylcarbamazine citr.	(1.524)	(1.535)	0.011	A,
D 6	Digitoxin	(1.522)	(1.557)*	0.035	B, {4.77, 4.38}
D 7	Dimenhydrinate	(1.551)	(1.625)	0.074	A, {2.53, 1.2}
D 8	Dimorphoramine	(1.525)	(1.621)	0.096	A,
D 9	Diphenhydramine hydr.	(1.597)	(1.623)	0.026	A,

Table 2. (Continued)

No.	Substance	n_1	n_2	$n_2 - n_1$	Remarks
D 10	Doxycycline hydr.	(1.580)	(1.733)*	0.153	A, {1.5, 2.0}
E 1	Ephedrine hydr.	(1.602)*	(1.64)	0.038	B, el. pr. (—)
E 2	Epinephrine	(1.539)	(1.602)	0.063	A, pl.
E 3	Ergocalciferol	(1.534)	(1.55)	0.016	C,
E 4	Erythromycin	(1.493)*	(1.501)	0.008	A, (—)
E 5	Erythromycin ethylsuc.	(1.492)	(1.516)*	0.024	A, (+)
E 6	Ethanbutol hydr.	(1.524)	(1.536)*	0.012	A, (+)
F 1	Fluocinolone acetnide	(1.532)	(1.580)	0.048	A,
F 2	Folic acid	(1.60)*	(1.72)	0.12	B, {12.4, 7.1}
G 1	Glucose	(1.528)*	(1.558)	0.030	B, (—)
G 2	Griseofulvin	(1.65)	(1.672)*	0.022	B, {2.57, 3.73}
H 1	Haloperidol	(1.584)*	(1.710)	0.126	B, (—)
H 2	Hydralazine hydrochl.	(1.528)*	(1.78)	0.252	A, {8.4, 2.8}
H 3	Hydrochlorothiazide	(1.498)*	(1.653)	0.155	A, {5.88, 3.01}
H 4	Hydroxocobalamin acet.	(1.618)	(1.645)*	0.027	B, (+)
I 1	Imipramine hydr.	(1.605)	(1.654)	0.049	A, {1.6, 1.3}
I 2	Indometacin	(1.55)	(1.75)	0.200	C, {4.85, 1.17}
I 3	Iotalamic acid	(1.642)*	(1.72)	0.078	B, (—)
I 4	L-Isoleucine	(1.537)	(1.561)	0.024	A,
I 5	Isoniazid	(1.508)*	(1.740)	0.232	A, (—)
J 1	Josamycin	(1.492)	(1.496)*	0.004	B, (+)
L 1	Lactose	(1.520)	(1.553)	0.033	A,
L 2	Lanatoside C	(1.521)*	(1.551)	0.030	A, {3.40, 2.10}
L 3	Levodopa	(1.625)	(1.703)	0.078	A, {3.12, 1.83}
L 4	Levomepromazine maleate	(1.61)	(1.64)	0.030	C,
L 5	Lidocaine	(1.482)	(1.52)	0.038	sol. in oils
L 6	L-Lysine hydr.	(1.55)	(1.57)	0.020	C,
M 2	Mercaptopurine	(1.45)	(1.652)*	0.202	B, (+)
M 3	Methicillin sodium	(1.550)	(1.588)*	0.038	B, (+)
M 4	L-Methionine	(1.563)	(1.568)	0.005	A
M 5	Methylbenactyzium brom.	(1.606)	(1.609)	0.003	A,
N 2	Nicotinamide	(1.525)	(1.550)	0.025	C,
N 3	Nicotinic acid	(1.47)	(>1.75)	0.28	C, rods
N 4	Noscapine hydrochl.	(1.550)	(1.694)	0.144	A, pl.
N 5	Nystatin	(1.513)*	(1.553)	0.040	B, {1.77, 2.50}
O 1	Oxyphenbutazone	(1.564)*	(1.619)	0.055	A, {5.22, 3.68}
P 1	Perphenazine	(1.56)	(1.73)	0.170	C,
P 2	Phenacetin	(1.572)*	(1.75)	0.178	C,
P 3	Phenethicillin pot.	(1.580)*	(1.598)	0.018	B, (—)
P 4	Phenobarbital	(1.557)	(1.621)	0.064	A, {2.53, 1.30}
P 5	Phenolphthalein	(1.64)	(1.67)	0.030	C,
P 6	Phenvalin	(1.592)	(1.607)	0.015	sol. in oils
P 7	Phenoxymethylpenicillin pot.	(1.588)	(1.607)*	0.019A	A, {4.63, 10.5}
P 8	L-Phenylalanine	(1.602)	(1.662)	0.060	A,
P 9	Phenylbutazone	(1.600)*	(1.616)	0.016	A, {3.40, 5.54}
P 10	Phenytol	(1.606)*	(1.631)	0.025	A, (—)
P 11	Potassium bromide	(1.557)		0	D, isomet.
P 12	Potassium chloride	(1.490)		0	D, isomet.
P 13	Potassium iodide	(1.667)		0	D, isomet.
P 14	Prenylamine lactate	(1.544)*	(1.631)	0.087	B, (—)
P 15	Primidone	(1.572)	(1.620)	0.048	C, {5.35, 1.39}
P 16	Probenecid	(1.553)*	(1.60)	0.047	B, {3.13, 1.87}
P 17	Procaine hydr.	(1.542)	(1.560)	0.018	A,
P 18	Procinamide hydr.	(1.64)	(1.742)	0.102	A,
P 19	Prochlorperazine mal.	(1.673)	(1.704)	0.031	A, {6.11, 1.71}

Table 2. (Continued)

No.	Substance	n_1	n_2	$n_2 - n_1$	Remarks
P 20	Propantheline bromide	(1.561)	(1.645)	0.084	A, {6.0, 9.0}
P 21	Propranolol hydr.	(1.567)	(1.678)	0.111	A, {4.2, 1.4}
P 22	Prothionamide	(1.575)	(1.75)	0.175	C,
P 23	Pyrazinamide	(1.495)*	(1.692)	0.187	A, (-)
Q 1	Quinidine sulfate	(1.591)	(1.671)*	0.080	B, (+)
Q 2	Quinine ethylcarbonate	(1.57)	(1.68)*	0.110	B, (+)
Q 3	Quinine hydr.	(1.613)	(1.657)*	0.044	A, (+)
R 1	Riboflavin	(1.71)	(1.75)*	0.040	B, (+)
R 2	Rolitetracycline	(1.595)	(1.666)*	0.071	A, (+)
S 1	Salicylic acid	(1.55)	(1.74)	0.190	C,
S 2	Santonin	(1.59)	(1.66)	0.070	C, pr.
S 3	Sodium benzoate	(1.55)	(1.66)*	0.110	B, (+)
S 4	Sodium bicarbonate	(< 1.40)	(1.580)*	0.18	B, (+)
S 5	Sodium borate	(1.447)	(1.469)*	0.022	A,
S 6	Sodium chloride	(1.545)		0	isomet.
S 7	Sodium cromogliclate	(1.541)*	(1.598)	0.057	B, (-)
S 8	Sodium salicylate	(1.435)	(1.686)	0.251	A,
S 9	Sodium thiosulfate	(1.495)	(1.531)	0.036	C
S 10	Sulfisomidine	(1.588)*	(1.74)	0.152	B, (-)
S 11	Sulfisoxazole	(1.646)	(1.72)	0.074	C,
S 12	Sulpyrine	(1.521)*	(1.602)	0.081	A, (-)
S 13	Suxamethonium chloride	(1.526)	(1.573)	0.047	A,
T 1	Tetracycline	(1.617)	(1.683)	0.066	A, {1.27, 1.30}
T 2	Tetracycline hydr.	(1.687)	(1.710)	0.023	B, {2.30, 1.0}
T 3	Thiamazole	(1.69)	(1.717)	0.027	C,
T 4	Thiamine hydrochl. I ³³⁾	(1.605)	(1.689)	0.084	A,
T 5	Thiamine hydrochl. II	(1.617)	(1.638)	0.021	A,
T 6	Thiamine nitrate	(1.598)	(1.672)	0.074	C,
T 7	L-Threonine	(1.530)	(1.597)*	0.067	A, (+)
T 8	Tolbutamide I ¹⁹⁾	(1.550)*	(1.599)	0.049	A, (-)
T 9	Tolbutamide II	(1.517)	(1.565)	0.048	A,
T 10	Triamcinolone acetonide	(1.55)	(1.58)	0.030	C, {1.29, 1.66}
T 11	Triamteren	(1.522)	(1.78)	0.250	C,
T 12	Trichlormethiazide	(1.534)*	(> 1.76)	0.226	A, {3.3, 1.7}
T 13	Trihexyphenidyl hydr.	(1.567)	(1.589)	0.022	A, {13.2, 2.0}
T 14	Trimethadione	(1.476)	(1.539)	0.063	A,
T 15	L-Tryptophan	(1.636)	(1.641)	0.005	C
T 16	Tubocurarine chloride	(1.606)	(1.621)	0.015	A
V 1	L-Valine	(1.552)	(1.581)	0.029	A
Z 1	Zinc sulfate	(1.460)	(1.490)	0.030	C

a) most reliable data, data along elongated direction, b) habit coefficients, {T, L}, c) elongation, d) pr: prisms, f) pl: plates, e) in: inclined extinction.

実施例 (1): X 物質の場合

(i) 任意の浸液, 例えばキット No. 58₀ を用い操作して鏡検する. $\times 100$, 細長い板状で斜消光, 消光位の 1 つでベッケ線観察, 強度+, (58, +20) に (I-1) 印, 23°C, (ii) そのままステージを 90° 回転, もう 1 つの消光位でベッケ線観察, 強度- (ステージと対物レンズを離すときベッケ線が結晶から離れる), (58, -10) に (I-2) 印, 23°C, (iii) 浸液 No. 64₀ を用い操作して鏡検する. $\times 100$, (I-1) と同じ消光位でベッケ線観察, 強度-, (64, -10) に (II-1) 印, (iv) (I-1) 調整: (I-1) と (II-1) を横軸平行線上に移動し, 両者が同一斜線上に乗るように調整する. 結果は, (I-1, 2) と (II-1, 2) とし, 1.620 で中央線を切る斜線に乗った. (v) 浸液 No. 54₀ を用

い, (I-2) の消光位でベッケ線観察, (III-2) を求めた. 先に得られた (I-2) と同一斜線に乗るように調整し, (III-2, 1), (I-2, 2) が 1.560 で中央線を切る斜線に乗せた. 温度などによる微補正が残されているが, 2つの屈折率が測定され, A 群の oxyphenbuthazon が推定された. oxyphenbuthazone の確認と直視投影図作成: 浸液 No. 62₀ 又は No. 56₀ を用い, 結晶を 1 個ずつ中心部での消光位でベッケ線を観察し図の形状と消光位並びに残存ベッケ線の移動方向などの同一性を確かめる. 残存ベッケ線の強さと, 温度から測定した屈折率の微補正を行う. $n_1=1.564$, $n_2=1.619$, $n_2-n_1=0.055$ 適当な結晶を消光位から 45° 回転し, 形状, 色調, 寸法などをスケッチし, Fig. 2 のチャートの一部に書き入れる. この図から直視投影図が作成出来る.

B 群又は C 群結晶の場合: 上記と同様のチャートを用い, 一種の浸液で 2 種以上の屈折率の存在が測定される場合である. 出現の頻度から複数の組み合わせを作って処理するのであるがここでは省略する.

4) 「日局 X」収載結晶性医薬品のキー屈折率測定と結果 キー屈折率 (n_1 , n_2) は偏光顕微鏡分析で測定される重要なデータであり, その差複屈折 (birefringence, n_2-n_1) もまた分子種とその晶癖にとって固有の定数であり, この後の晶癖測定による粒度及び比表面積測定などの開発研究の基礎となった. この研究を幅広く強力に進めるために, 著者は, かねて結晶多形の研究など^{19, 20)} で協力していた神戸大学医学部附属病院薬剤部 (部長黒田耕司博士) と共同研究する話し合いを進めて実行に移した. 共同研究の成果は順次薬学雑誌, *Chem. Pharm. Bull.* などに報告された.²¹⁻²³⁾ 「日局 X」収載結晶性医薬品の 170 種余の約 70% 余は A, B 群で, 少数の, 恐らく粉碎末と推定される C 群を含め, キー屈折率, 複屈折, A, B, C 等の群別及び一部の薬品では晶癖係数 T, L などを Table 2 に表示した.

Fig. 3. A Simplified Black and White Chart for Evaluating the Thickness of a Crystal Section from the Retardation and $\log (n_2 - n_1)$

偏光顕微鏡による結晶性薬品の分子種の識別, 同定, 確認などの目的には A 群及び B 群の結晶についてはキー屈折率などのデータが応用できる. 縦軸キー屈折率 (n_1 , n_2), 横軸 $\log (n_2 - n_1)$ の図を作成し, 必要に応じ横軸を充分長くにとって分析の便宜に供することが出来る.²⁴⁾

Table 2 に示されるように, A 群では複屈折 ($n_2 - n_1$) が新たな定数として加えられた. 後に複屈折から求められる 1 次赤の厚さと共に晶癖測定 (定性的, 定量的) に欠かせない定数である. Table 2 は第 II 章の重要な入り口でもある.

第 II 章 晶癖の定量的測定と, 粒度, 比表面積及びそれらの分布などの迅速測定

1) 始めに 本章では A 群の晶癖を, 分子種に固有な, 相似性を持つ, 長方形の立方体として必要な定数を定めて, かつて J. K. Haleblian¹³⁾ が予言的に述べている晶癖の bioavailability 関与を粒度, 比表面積などの迅速同時測定によってある程度解明しようとする.

2) 結晶の厚さの測定 浸液法で直交ニコル下の結晶に現れる干渉色は鏡筒軸方向の直交する 2 つの偏光の速度差 (retardation) によるもので, この方向の結晶の厚さ $D(\mu\text{m})$, 複屈折 ($n_2 - n_1$), retardation R (nm) の間には

$$D = R / (n_2 - n_1) \quad (1)$$

の関係が成立することが知られている.²⁵⁾ 両辺の対数をとれば

$$\log (D) = \log (R) - \log (n_2 - n_1) \quad (2)$$

著者は縦軸に $\log D$, 横軸に $\log (n_2 - n_1)$ をとり, $\log R$ の軌跡が虹色の縞模様に見える「結晶の厚さを測るチャート」を開発した.²⁶⁾ 任意の医薬品の浸液法におけるキー屈折率の差の対数 $\log (n_2 - n_1)$ の値から, チャート上の同次同色の干渉色の厚さを求めることが出来る. ただし retardation color が現れる範囲は 250—2200 nm 程度で, この内外では灰白色—無色になり, 厚さも測れなくなる. 300 nm 以下の場合は, 偏光顕微鏡に retardation 530 nm のジプサム検板を

Table 3. Various Crystal Habits and Polymorphic Modifications, and Their Characterizations

Substance	Habit or P. Modif.	Key Refr. Indices	Habit coeff.	Remarks & References
Aspirin	Habit (1)	n_1 : 1.569 n_2 : 1.652	T: 5.32 L: 3.53	Difference in habits among domestic aspirins and Bayer (photos) ³¹⁾ ; various aspirin habits obtained by recrystallization and their dissolution behaviour ³¹⁾
	Habit (2)	same as (1)	T: 34.6 L: 3.0	
	Habit (5)	same as (1)	T: 9.32 L: 15.9	
Phenytoin	F2	n_1 : 1.606 n_2 : 1.631	T: 2.5 L: 2.7	Slight difference in habits and particle sizes in several phenytoin materials accepted from Fujinaga Pharm. Co. Ltd. ¹⁾ Particle size difference and bioavailability ³²⁾
	F5	same as F2	T: 3.0 L: 1.2	
	Reagent	same as F2	T: 2.3 L: 1.6	
Phenobarbital	S	n_1 : 1.557 n_2 : 1.621	T: 4.05 L: 1.17	Difference in habits and particle sizes between 2 imported materials, S and A ³³⁾
	A	same as S	T: 2.53 L: 1.30	
Bromvalerylurea	Phase I	n_1 : 1.530 n_2 : 1.586	T: 11.2 L: 1.4	Results of the studies ⁶⁾
	Phase II	n_1 : 1.525 n_2 : 1.570	T: 2.43 L: 5.92	

挿入し、既報のカラーチャート²²⁾を用い、その結晶の *retardation* を求め、この値を前述の「カラーチャート」^{[26, 28)} か、Fig. 3 の「代用する白黒チャート」に適用して結晶の複屈折との交点から厚さを求めるのである。

前章で述べたように、A 群結晶の固有な定数としてキー屈折率による複屈折が定着するならば、干渉色の 1 次赤 (2, 3, 4 次赤) に対応する厚さもまたその晶癖セクションの定数と考えられる。この値は、Fig. 3 のような白黒のチャートを用意しておき、必要な医薬品の $\log (n_2 - n_1)$ を横軸にプロットして縦軸平行線を引き適宜求められる。2, 3 次赤では 1 次赤の 2, 3 倍の厚さになる。

3) 晶癖の直視投影図作成と晶癖係数 I-3 の実験の部でも述べたように偏光顕微鏡の直交ニコル下の干渉写真をトレースして投影的形状と厚さに寸法を入れて作図し、直視投影図を作成する。^{27, 28)} 形状、体積などが近似するように長方形の立方体を作図し、それらの 3 稜をこの晶癖のパラメータ a, b, c (b は最長, c は厚さ) とする。 $T = \sqrt{ab}/c$, $L = b/a$ を晶癖係数と定義する。²⁹⁾

再結晶などにより、ある化学種から結晶が生成する場合、生まれる結晶について次のような

Fig. 4. Particle Size and Specific Surface Area Distribution of a Few Habits of Aspirin, Nystatin, Cephalotin Sodium and Pheneticillin Potassium Prepared by Plotting $\log (V)$ of Each Particle in mm^3 at the Abscissa and Both Weight % and Specific Surface Area, SSA, in $\text{mm}^{-1}\text{d}^{-1}$ and $\log (SSA)$ at the Ordinates as Shown in the Figure

Table 4. Calculation of Particle Size and Specific Surface Area Distribution of Nystatin Crystals, an Example

b in μm	N	$V(abc)$ in mm^3	$\log(V)$	$\log(V) \cdot 10^7$	Wt. %	SSA $\text{mm}^{-1}d^{-1}$	$\log(SSA)$
14	1	$3.922 \cdot 10^{-7}$	7.593	0.593	2.87	899.8	2.95
13	3	$3.140 \cdot 10^{-7}$	7.497	1.491		969.0	2.98
12	2	$2.470 \cdot 10^{-7}$	7.393	0.768		1049.8	3.02
11	3	$1.902 \cdot 10^{-7}$	7.279	0.837	4.963	1145.2	3.06
10	11	$1.429 \cdot 10^{-7}$	7.155	1.705		1259.7	3.10
9	9	$1.042 \cdot 10^{-7}$	7.018	0.162		1399.7	3.14
8	33	$7.318 \cdot 10^{-8}$	8.864	2.852	35.54	1174.6	3.20
7	65	$4.902 \cdot 10^{-8}$	8.690	4.485	7.336	1799.6	3.25
6	75	$3.087 \cdot 10^{-8}$	8.489	3.667	29.73	2099.5	3.32
5	98	$1.787 \cdot 10^{-8}$	8.252	2.470	6.137	2519.4	3.40
4	107	$9.147 \cdot 10^{-9}$	9.961	1.047	7.82	3149.3	3.50
3	96	$3.859 \cdot 10^{-9}$	9.586	0.563	1.614	4199.0	3.62
2	48	$1.143 \cdot 10^{-9}$	9.058	.0006	.003	6298.6	3.80
1	3	$1.429 \cdot 10^{-10}$	10.155	.0002	.001	12597.2	4.10

Fig. 5. Loci of $\log(SSA)$ of Various Crystalline Drugs Representing Parallel Straight Lines Depending upon Their Habit Coefficients under the Rectangular Coordinates by Plotting $\log(V)$ of Each Particle in mm^3 at the Abscissa and Specific Surface Area, SSA , in $\text{mm}^{-1}d^{-1}$ at the Ordinate

場合が考えられる。

(i) 結晶構造やキ一屈折率は変わらないが晶癖係数が異なる、したがって溶状も違う数種の結晶が得られる。Table 3, Fig. 4, 6 などのアスピリン各晶癖の場合

(ii) 結晶構造やキ一屈折率は変わらないが晶癖係数が異なり、それに従って粒度分布が異なり、溶状に差が出る場合がある。Table 3 及び既報¹⁾ のフェニトイン各晶癖

(iii) 多形の場合、結晶構造やキ一屈折率等は皆変わる。溶状の変化は比重差もわずかに加わるが、晶癖係数と粒度の影響も見逃せない。Table 3, Bromvalerylurea I, II

晶癖係数、粒度、比表面積の相互関係を追求する必要がある。晶癖、多形などについて、著者らの研究例を中心に Table 3 に例示される。

4) 晶癖の相似性を利用し晶癖係数を用いる結晶性粉末の粒度及び比表面積の分布曲線作成³⁰⁾ 既に述べて来ているように、晶癖のパラメータ a, b, c 晶癖係数 $T = \sqrt{ab}/c, L = b/a$ などを用い、体積 $V = abc$ 、比表面積 $SSA = 2(ab + bc + ca)/V$ などを、適当なパソコンを用い、変数 b と T, L を input しつつ、相似性のある全粒子の粒度分布、比表面積分布などを計算することが出来る。Fig. 4 には、アスピリン (2), (3) とセファロチン Na 及びナスタチンなどの粒度及び比表面積分布の結果が示される。

Fig. 6. Some Examples of Particle Size Distributions of Crystalline Drugs Described in Table 5 of Which Peaks are Plotted on the Chart for a Rapid Estimation of Specific Surface Areas Forming Necessary Parallel Straight Lines of the Loci of $\log(SSA)$ Depending Upon Habit Coefficients Under the Rectangular Coordinates, $\log(V)$ at the Abscissa and $\log(SSA)$ at the Ordinate

A14-1: aspirin, market product; A14-2: aspirin, thin plates; A14-3: aspirin, elongated prisms; A14-4: crushed powder of market product; B8: bromvalerylurea I, thin plates; F2: folic acid; P 20: propantherin; P7: phenoxymethylpenicillin potassium; G2: griseofulvin; C9: cephalotine sodium; N5: nystatin.

Table 5. Peaks of Particle Size Distributions Shown in $\log(V)$ Area Calculated from Habit Parameter b and Habit Coefficients T , L of Some Crystalline Drugs Described in Table 2

No. Name & Habit Coeff.	$b, \mu\text{m}$	V, mm^3	$\log(V)$ Area	SSA $\text{mm}^{-1}d^{-1}$	Remarks	
A14 Aspirin market product {5.3, 3.5}	1	400	1.81×10^{-3}	3.26	72	left end
		700	9.72×10^{-3}	$\overline{3.5}\text{--}\overline{2.0}$	41	2nd peak
		1200	4.89×10^{-3}	$\overline{2.5}\text{--}\overline{1.0}$	24	1st peak
A14 Aspirin thin plates {34.6, 3.0}	2	100	5.61×10^{-6}	6.75	1257	left end
		300	1.50×10^{-4}	$\overline{4.0}\text{--}\overline{4.5}$	427	2nd peak
		750	2.35×10^{-3}	$\overline{3.0}\text{--}\overline{3.5}$	171	1st peak
A14 Aspirin elongated prisms {9.3, 15.9}	5	30	1.03×10^{-6}	$\overline{6.01}$	967	left end
		130	8.41×10^{-5}	$\overline{5.5}\text{--}\overline{4.0}$	223	2nd peak
		200	3.06×10^{-4}	$\overline{4.0}\text{--}\overline{4.5}$	145	1st peak
		320	1.25×10^{-3}	$\overline{5.5}\text{--}\overline{4.0}$	91	right end
A14 Aspirin crushed powder {2.0, 1.1}	4	38	4.25×10^{-7}	7.63	2307	left end
		77	3.40×10^{-6}	$\overline{6.5}\text{--}\overline{5.0}$	1153	2nd peak
		154	2.74×10^{-5}	$\overline{5.0}\text{--}\overline{5.5}$	575	1st peak
H2 Hydralazine hydr. {8.4, 2.8}		29	6.20×10^{-7}	7.79	1231	left end
		120	4.39×10^{-5}	$\overline{5.5}\text{--}\overline{4.0}$	298	2nd peak
		187	1.66×10^{-4}	$\overline{4.0}\text{--}\overline{4.5}$	191	1st peak
P21 Propranolol hydr. {4.2, 1.4}		19	9.80×10^{-7}	7.49	775	left end
		38	7.89×10^{-6}	$\overline{6.5}\text{--}\overline{5.0}$	387	1st peak
		48	1.59×10^{-5}	$\overline{5.0}\text{--}\overline{5.5}$	307	2nd peak
P24 Promethazine hydr. {2.0, 1.5}		59	5.88×10^{-5}	5.77	164	left end
		124	5.46×10^{-4}	$\overline{4.5}\text{--}\overline{3.0}$	78	1st peak
		153	1.03×10^{-3}	$\overline{3.0}\text{--}\overline{3.5}$	63	2nd peak
C11 Chloramphenicol {6.1, 4.1}		48	2.18×10^{-6}	6.34	727	left end
		77	8.94×10^{-6}	$\overline{6.5}\text{--}\overline{5.0}$	454	2nd peak
		110	2.62×10^{-5}	$\overline{5.0}\text{--}\overline{5.5}$	317	1st peak
C9 Cephalotone sodium {2.7, 4.1}		12	5.58×10^{-8}	8.75	2021	left end
		110	4.30×10^{-5}	$\overline{5.5}\text{--}\overline{4.0}$	220	2nd peak
		160	1.32×10^{-4}	$\overline{4.0}\text{--}\overline{4.5}$	151	1st peak
G2 Griseofulvin {2.6–3.7}		4	3.46×10^{-9}	9.54	4847	left end
		9	3.94×10^{-8}	$\overline{8.5}\text{--}\overline{7.0}$	2154	1st peak
		14	1.48×10^{-7}	$\overline{7.0}\text{--}\overline{7.5}$	1385	2nd peak
D2 Dextromethorphan hydrobromide {3.6, 1.2}		34	8.75×10^{-6}	6.94	353	left end
		67	6.69×10^{-5}	$\overline{5.5}\text{--}\overline{4.0}$	179	2nd peak
		125	4.34×10^{-4}	$\overline{4.5}\text{--}\overline{3.0}$	96	1st peak
P20 Propantheline brom. {6.0, 9.0}		43	4.91×10^{-7}	7.09	1302	left end
		58	1.20×10^{-6}	$\overline{6.0}\text{--}\overline{6.5}$	965	1st peak
H3 Hydrochlorothiazide {5.9, 3.0}		29	7.94×10^{-7}	7.90	980	left end
		96	2.88×10^{-5}	$\overline{5.0}\text{--}\overline{5.5}$	296	2nd peak
		217	3.33×10^{-4}	$\overline{4.5}\text{--}\overline{3.0}$	131	1st peak
N5 Nystatin {1.8, 2.5}		4	9.15×10^{-9}	9.96	3149	left end
		6	3.09×10^{-8}	$\overline{8.0}\text{--}\overline{8.5}$	2100	2nd peak
		8	7.32×10^{-8}	$\overline{8.5}\text{--}\overline{7.0}$	1174	1st peak
		12	3.92×10^{-7}	7.59	900	right end

Table 5. (Continued)

No. Name & Habit Coeff.	$b, \mu\text{m}$	V, mm^3	$\log(V)$ Area	SSA $\text{mm}^{-1}d^{-1}$	Remarks
P3 Pheneticillin pot. {2.5, 5.0}	6	7.67×10^{-9}	9.88	3878	left end
	11	4.72×10^{-8}	$\bar{8}.5\text{--}\bar{7}.0$	2115	2nd peak
	17	1.74×10^{-7}	$\bar{7}.0\text{--}\bar{7}.5$	1369	1st peak
	32	1.16×10^{-6}	6.07	727	right end
P7 Phenoxyethylpeni- cillin potassium {4.6, 10.5}	48	7.02×10^{-7}	7.85	1104	left end
	96	5.61×10^{-6}	$\bar{6}.5\text{--}\bar{5}.0$	552	2nd peak
	115	9.65×10^{-6}	$\bar{6}.5\text{--}\bar{5}.0$	460	1st peak
P15 Primidon {5.4, 1.4}	19	8.07×10^{-7}	7.91	906	left end
	45	1.08×10^{-5}	$\bar{5}.0\text{--}\bar{5}.5$	381	2nd peak
	58	2.18×10^{-5}	$\bar{5}.0\text{--}\bar{5}.5$	302	1st peak
B8 Bromovalerylurea I {11.2, 1.4}	35	2.31×10^{-6}	6.36	894	left end
	230	6.55×10^{-4}	$\bar{4}.5\text{--}\bar{3}.0$	136	1st peak
B4 Benzylpenicillin potassium {9.2, 13.0}	20	1.84×10^{-8}	8.26	4742	left end
	134	5.54×10^{-6}	$\bar{6}.5\text{--}\bar{5}.0$	707	2nd peak
	468	2.35×10^{-4}	$\bar{4}.0\text{--}\bar{4}.5$	202	1st peak
F2 Folic acid {12.4, 7.1}	22	5.46×10^{-7}	$\bar{7}.5\text{--}\bar{6}.0$	1052	1st peak
	10	4.80×10^{-8}	$\bar{8}.5\text{--}\bar{7}.0$	2366	2nd peak
	5	6.00×10^{-9}	$\bar{9}.78$	4733	left end

これらはいずれも前章 I-3 実験の部などで述べたキー屈折率、晶癖同時測定の方法で晶癖係数を求め、カラー写真のトレースから全粒子のパラメータ b を読み、 T, L と併せて計算した結果である。ナスタチンはジプサム検板を用い $T: 1.77, L: 2.50$ の晶癖係数を求め、Table 5 に示されるような計算結果から Fig. 4 が得られた。同時に示されているフェネチシリンカリウムと共に極めて微細な粒子の例である。²⁾

5) 結晶性医薬品の粒度、比表面積又はその分散の簡易迅速概測法²⁾ 前節 Fig. 4 から明らかなように $\log(V)$ vs. $\log(SSA)$ の直角座標における $\log(SSA)$ の軌跡は、晶癖係数 $\{T, L\}$ にだけ依存する平行直線群を形成する。Fig. 5 にアスピリン外 10 種ほどの $\log(SSA)$ 直線群を示したが、直線上に各薬品の粒度のピークを $\log(V)$ 値でプロットして行けば縦軸から SSA 値を読み取ることが出来る。

Fig. 6 は晶癖係数 $\{T, L\}$ の出現の可能性を考慮し、組み合わせを適当に選んであらかじめ用意したチャートである。必要な医薬品の $\{T, L\}$ は前章 I-3 の実験の部によるキー屈折率晶癖同時測定と Fig. 3 などによって求められる。

Table 5 には水に難溶の数種の医薬品について偏光顕微鏡写真のトレースの粒度簡易分析を行い、1st peak, 2nd peak などを求めた結果を記した。そしてその結果を Fig. 6 のチャートに入れてみた。微細な結晶性粉末の dissolution behaviour をその比表面積から概測する方法として応用される。

謝辞 本研究を進めるに際しては共同研究者の山岡由美子博士に大変お世話になった。また、神戸大学医学部附属病院薬剤部の黒田耕司教授、横山照由博士には共同研究を御了承戴き種々ご協力に預かった。厚く御礼申し上げる。藤永製薬藤永善作会長には貴重な研究資料をご恵与賜り深謝する次第である。

引用文献及び注

- 1) 渡辺 厚, 大沼惟子, 薬誌, **116**, 822 (1996).
- 2) 渡辺 厚, 大沼惟子, 日本薬学会 117 年会要旨集 4, 東京, 1997, p. 293.
- 3) Watanabe S., Watanabe A., *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*, **11**, 379 (1935).
- 4) 渡辺 厚, 薬誌, **59**, 30 (1939); *idem, ibid.*, **59**, 131 (1939).
- 5) Watanabe A., *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*, **15**, 349 (1939).
- 6) 渡辺 厚, 薬誌, **58**, 41 (1938); *idem, ibid.*, **58**, 565 (1938).
- 7) 渡辺 厚, 薬誌, **60**, 163 (1940); *idem, ibid.*, **60**, 416 (1940).
- 8) Watanabe A., *Naturwissenschaften*, **29**, 116 (1941).
- 9) 渡辺 厚, 神尾英雄, 薬誌, **62**, 501—503 (1943).
- 10) 晶癖を主眼とした結晶多形に関する一連の研究.
- 11) Winchell A. N., "The Optical Properties of Organic Compounds," Academic Press Inc., Publishers, New York, N.Y. 1954.
- 12) "The Optical Crystallographic Data of NF Drugs Compiled by Eisenberg, National Formulary XIII," First Supplement, 1041, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C., 1970.
- 13) Halebian J. K., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1269 (1975).
- 14) Watanabe A., Yamaoka Y., Kuroda K., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 372 (1980).
- 15) Watanabe A., Proceedings of the 8th Asian Congress of Pharmaceutical Sciences and the 9th General Assembly, **59**, 1980, Kyoto, Japan.
- 16) 渡辺 厚, 大沼惟子, 薬誌, **112**, 401 (1992).
- 17) Watanabe, A., Yamaoka, Y., Kuroda K., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 372 (1980).
- 18) 渡辺 厚, 医薬品研究, **10**, 836 (1979).
- 19) 横山照由, 梅田常雄, 小西 明, 黒田耕司, 渡辺 厚, 薬剤学, **38**, 229 (1978).
- 20) Yokoyama T., Umeda T., Kuroda K., Watanabe A., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1044 (1978).
- 21) 渡辺 厚, 山岡由美子, 黒田耕司, 横山照由, 薬誌, **104**, 896 (1984).
- 22) Watanabe A., Yamaoka Y., Akaho E., Kuroda K., Yokoyama T., Umeda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1599 (1985); Watanabe A., *ibid.*, **26**, 1044 (1978).
- 23) 渡辺 厚, 山岡由美子, 黒田耕司, 横山照由, 梅田常雄, 薬誌, **105**, 481 (1985).
- 24) 渡辺 厚, 薬誌, **106**, 825 (1986).
- 25) 坪井誠太郎, "偏光顕微鏡," 岩波書店, 1984, 20 刷, p. 160.
- 26) Watanabe A., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2599 (1986).
- 27) 渡辺 厚, 大沼惟子, 薬誌, **108**, 659 (1988).
- 28) 渡辺 厚, "医薬品の偏光顕微鏡分析," 広川書店, 1992, p. 45.
- 29) 渡辺 厚, 大沼惟子, 薬誌, **115**, 329 (1995).
- 30) 渡辺 厚, 大沼惟子, 薬誌, **116**, 822 (1996).
- 31) Watanabe A., Yamaoka Y., Takada K., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2958 (1982).
- 32) Yakou S., Yamazaki S., Sonobe T., Sugihara M., Fukumuro K., Nagai T., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4400 (1986).
- 33) 渡辺 厚, 大沼惟子, 薬誌, **114**, 80 (1994).