米國藥局方の試験法について

高 木 誠 司*

Tests Methods in United States Pharmacopoea.

By Seishi Takagi

現行の米國藥局方は第 13 改正版であつて、昨年4月1日から實施されました。わが國に輸入された藥局方は恐らく 10 冊とわ、ないことと思いますので、實踐藥學に御關係のある方の參考に供するために、私の讀んだ範圍で、その特徴を述べ、併せてわが藥局方と比較してお話いたします。

私の講演細目を別表に掲げましたが、私の講演中に進駐軍公衆衛生部の主腦者 Sams 準將が御來臨になられる豫定でありまして、その後のリセプションの時間が、決まっています關係上、數 10 分間私の講演を聞いて頂いて打ち切る積りです（最後に英語で解説した）。従つて別表の通りお話したさないかも知れませんから、豫め御諒承をお願いして置きます。

米國藥局方は全文 1000 頁にも及ぶもので世界最新のものであります。大體以前の米國藥局方は英國藥局方に追從してつくられていましたが戰時中の臨床醫學の躍進、また優秀醫藥品の發展に伴つて局方もすばらしく進歩してをり、現在の日本藥局方がドイツ局方に追從したものであるから相異點が多いのみならず、すでにかなり古いのであります。

さて米國藥局方は practicable であることを特に強調してをります。つまり誰が行つても確實である試験法を採用しているのです。即ち再現性の方法を採用しています。つまり甲、乙二人の分析者の結果が一致しにくいような規定はいけないわけです。できるだけ主觀的要素を除いて適當な數量關係で表わすがいゝのです。

すでに試験者も故人となられましたので申しても差支へないと思いますが、かつてこんなことがあります。というのは KMnO_4 の立派なのをつくつて持つて行つた所が試験に通らない。そのわけは局方の條文に「過マンガン酸カリ」ハ紫黑色乾燥稜柱狀結晶ニシテ……とあり、紫黑色の字句に重きがをかれたためにそのものが紫色を帯びていないという點で不合格だったのです。そこでわざわざ日光にさらして少し分解させて紫色を帯びさせた後再び持つて行くと今度はち

やんと試験に通つたのでした。實に皮肉なことで、この場合にも米國藥局方における如くブロンズ色のもあるという但しがきを條文につけてをけば practicable になるわけです。

また米國藥局方では不確かな試體法は採用していません。例へばアスピリンにおいてはその融點はまちまちで測定方法によつても差が大きいものですが、それを日局では「……約 $135^\circ =$ 於テ熔融ス」¹¹とあり、あいまいで一體何度までが限界なのかもわからない。米局方ではかゝる不確かな規定を採用しないようにしています。更に又不必要な項目をもはぶいています。例へばサツカリンにおいて不純物としての HCl や H_2SO_4 の規定が日局ではやかましいため試験に合格しにくいのですが、米局方では甘味劑としての用途から、それらの不純物をあまり重要視せず、その試験規定を省き、そのかわりに定量をする規定にしています。

米局方では重要な不純物はその試験法を必ず規定することにしています。例へば硫黃中の As については百萬分の二まで試験していますが日局ではそれを無視しています。内服する硫黃中の砒素を試験するのは當然でありますから手落ちといわねばなりません。即ちとかく日局での試験法が劃一的且つ簡易で俗に實用的になり過ぎてに對し米局方は重點的にやつているちがいが目立ちます。

前にも一寸申しましたが試験においてなるべく主觀的要素をさけ、量的に示すためには一定の標準が設けられてあります。判斷方法としては主にそれ自身の色、試薬を加へた時の混濁、呈色を不純物の試験方法とします。日局にてもこれは行はれていることですがやゝ抽象的で具體性に乏しいうらみがあります。従つてそれではあるかなきかの程度のときに困りますが米局方の如く標準がありますと量的の見當がつきやすく、その精密さは百萬分で表わせる程度のものとなつています。例へば呈色度のときは比色標準を用います。これは color standards といひ CoCl_2 、 CuSO_4 、 FeCl_3 の適當に配合したものを colorimetric solutions

* 京都大學藥學科

としていますがその各々の標準原液は 1cc 中に $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ は 59.50mg, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ は 62.43mg, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ は 35.05mg を含むものを用い、それを一種乃至三種適當に組合はせて各種の standard をつくるのです。具體的に申しますとグリセリンについてはその規定の著色の項にその色は 50cc のネスラー管に入れて色をみたとき前記の FeCl_3 0.4cc を 50cc の水でうすめた比較液よりもこくないとしてあります。日局方ではこれが「……無色澄明シロツブ稠ノ液ニシテ……」とあり、單に無色とあるだけですから少しでも色があれば合格しません。それを米局方の如くすればその規定まではゆるす譯で極めて合理的であります。ワセリンの色についても同様にそのための standard をつくる處方があたへてあります。

そのほか有機性の不純物に對する H_2SO_4 による炭化試験に用いる比較液として A より T に至る 20 種の處方が記されてあります。その適用は例えばアスピリンの場合ではアセチルサルチル酸の 500mg を 5cc H_2SO_4 にとしたものの色は處方 No. 9 より色がこくないという規定があり、No. 9 の處方とは CoCl_2 0.2cc, FeCl_3 0.3cc, CuSO_4 0.1cc, H_2O 4.4cc 合せて 5cc の比較液であります。この場合にも日局方ですと殆ど「染色セズシテ」という風に記されてをりこの言葉が凝義あり且つ問題となるのですが米局方の如くにしてあれば極めて practicable であり紛争のたねとなる様なことはありません。一方また檢體中の目的成分と同じものから standard をつくるものもあります。アスピリンの遊離サルチル酸の試験などがそれです。ところでこのアスピリンの遊離サルチル酸の量ですが、日局の試験法によりますと私の研究ではその 0.1g 中 0.03mg 以下でなければならぬことになり相當嚴重な試験となつてゐるのに反し、米國試験法に従うと 0.1g 中 0.1mg までよい。即ち 0.1% の遊離サルチル酸をゆるしてをり、ある所では極めて嚴密である一方かゝる點ではラフにしてすべてを合理的にしています。

次に heavy metals test は重要な試験ですが、これについてはやはり標準をつくり限度 limit を設けてあります。これは古く英局方での standard comparison solution から來たものです。例へば PbNO_3 の一定量を H_2O にとかして standard をつくりますが、Pb として 1cc 中 0.01 mg を含む溶液を醋酸酸性にして適當にうすめ H_2S を通じて生ずる色を標準原液として用ひこれは檢體の百萬分の一前後に相當する比較溶液で不純物の量は Pb の量から測定でき、また或は

Pb の standard を一定にして檢體の量をかへ、かくして重金屬含有に limit を設けてをります。ついでにアメリカ局方は H_2S を主に使つていますがある種の新藥、例へばサルファサイアゾール、サルファダイアゼン、サルファメラデン等の重金屬の夾雜試験には Na_2S を用いています。というわけはそれ等はアルカリにとかして Na_2S を使うのが好都合で且つ合理的であるからです。

注射薬については pyrogen test 即ち發熱性物質の有無の試験を行つています。例へば rabbit に對してその 10cc を用ひて發熱するや否やを調べるのであります。また sterility test 殺菌試験が行はれ、局方の藥品に sterile と冠してあるものは滅菌を施して販賣せねばなりません。sterile Sulfathiazole Sodium などがその例です。

physical test について少しのべますと pH Measurement に於て比色法の他に硝子電極 glass electrode による方法がのせられてあり、これは仲々進歩的方法であります。例へば Insulin Injection の pH は 3.0~3.5 ですが比色法ではうまく行かず、又おそらく水素電極法でもだめなのでこの glass electrode を用いているのでせうがこの方法をやるには相當の熟練と素養がいるものですから、これを局方にのせることは米局方の著しい進歩性を物語るわけです。その他 consistency of petrolatum や粘度の試験項目があります。更に衛生材料の試験法は大切であるのに日局は簡單に外觀のみに終つていますが米局方は仲々行きとゞいてをり、わたやぬひ合せの糸等の試験までくわしく記しています。

順序があとさきになりましたが arsenic test は重要な試験です。米局方ではこれに Gutzeit method の變法を用いています。standard stain として $2\mu\text{g}$ の As_2O_3 を用ひこれを標準にして檢體の量を加減するわけですがこの時に HgBr_2 を使ふことをアメリカでは推賞しています。

有機試験薬を用いた例では dithizon test があります。dithizon は化學名 diphenyl thiocarbazon であつてこれを米局方では methyl-rozarilin-chloride 即ち日本局方の crystal violet と methyl violet の混合物に相當するものの中の Pb や Zn の試験に用いています。また Mg 等の定量には 8-hydroxy-quinoline を用いたりかうした仲々しやれた有機試験を局方に使つてゐる。一例をこゝにのべたいです。ところで米國局方では定量試験を可及的に採用するために、特徴のあるものを行ふ反面に極めて平凡なるものをも定量しています。

これもやはり主観的要素をさけるために正確な規定を設けているわけなのです。日局方では行っていない明ばん中の Al 定量などはその好例です。

NaCl の定量には我國では Volhard 法を用いていますが、この方法は出来たロダシ銀が Fe^{+++} を吸着して終點を不明にし誤差が生じやすいものをそのままにしているわけですが、米國局方ではこのときにニトロベンゾールを加えて振盪しロダシ銀の表面に Fe^{+++} がつかなくなるのを利用しています。これなどは比較的新しい近代的方法として注目されるものです。新定量法としてはまた dimethylnaphthoquinone 即ちビタミン K の定量があります。これは檢體を醋酸、鹽酸に溶解し亜鉛末を加えて還元、ヒドロヒノン誘導體として硫酸セリウムの規定液により Indicator として Ortho-phenanthroline を使つて滴定するものがあります。この Indicator は $\text{Fe}(\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2)_3^{+++}$ なる $\text{Fe}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_3^{+++} + \text{F}$ なる反應で、 Fe^{++} とは赤色、 Fe^{+++} とは lightblue を呈するのでヒドロヒノンの酸化が終れば赤くなる變化を利用するわけです。かうした硫酸セリウム法による定量を實用分析に使ふ米局方の進歩性に敬意を表するものであります。Hexyl-resorcinol の定量は嚴格に Br 法を使用する一方サルファニールアミド類ではアニリン類滴定の常法たる NaNO_2 による滴定を行つているのはこの方法が誤差を生ずるだけに含量についてそう嚴正にはないといふ所に歸するとも思はれます。とにかくきはめて精密な方法を採用する反面に相當ラフなきわめてやさしい工業的分析をも採用しているのであります。

只今丁度 Sams 準將がお見えになりましたので私の講演をこの邊で打ち切りといたします。御靜聽を謝します。

U.S.P. XIII

April 1, 1947

Standard Temperature: 25°

Specific Gravity: 25°
 25°

Color Standards: Colorimetric Solutions

CoCl_2 , CuSO_4 , FeCl_3

pH Measurement: Colorimetric, Glass Electrode

Consistency of Petrolatum

Viscosity, Kinethatic

Gel Strength

Containers, Standard

Light Transmission: Spectrophotometer

Heavy Metals Test: Standard Comparison Solution

Standard lead solution

Limit: part per million parts

Sterility Test: Sterilization Process

Bacteriological Examination of Gelatin

Pyrogen Test

Absorbency of Purified Cotton.

Absorbent Ganze.

Fiber length of Cotton.

Tensile Strength Determination, Sargical Silic.

Diameter of Sutures

Arsenic Test: Modified Gutzeit Method

Kemmerer, Schrenk, 1926

Standard Stain $2\mu\text{g As}_2\text{O}_3$

Dithizon Test for Lead

Zinc in Insulin Injection

Vitamin A and D Assay

Thiamine Assay

Riboflavin Assay

Nicotinic Acid Assay.

南山堂新刊

東邦藥科大學教授 清水藤太郎著

日本藥學史

最新刊 A5判 544頁 定價 750圓 ㊦(書留) 70圓

本書は我國に於ける藥學藥業の歴史であつて、醫療に供する藥物資材の變遷を敘述し、その因果關係を明かにし、同時にその生産から取扱、消費の徑路及び之に關係した人々の精神的物質的活動の沿革を審かにし、藥物の製産や不良化防止に如何なる努力を拂つたか、以て藥學が民族發展上如何なる影響を與えたかを論述したものである。