

# 凡 例

キ ロ グ ラ ム	kg
グ ラ ム	g
ミ リ グ ラ ム	mg
プ ロ セ ン ト	%
キ ロ メ ー ト ル	km
メ ー ト ル	m
セ ン チ メ ー ト ル	cm
ミ リ メ ー ト ル	mm
リ ツ ト ル	l
立方センチメートル	cc
平方センチメートル	qcm
分 解 點	Zp
熔 融 點	Fp
沸 騰 點	Kp
減 壓 の 沸 騰 點	Kp <sub>10</sub> Kp <sub>5</sub>
比 重	D    D <sub>4</sub> <sup>20</sup>
定 規 溶 液	n- n/20- n/50-

# 目 次

1. 薬用カカオ脂代用品としてのヤブニクケイ脂に就て	刈岩 米尾 達夫	1
2. 當歸の成分 (第三報)	刈小 米谷 達夫	4
3. ドクウツギ成分 (第五報)	刈柏水 米木谷 達夫	6
4. 大風子油に就て (其六) 水溶性大風子油製劑に就て (其二)	近藤 藤水 龍二	9
5. d-グルコースァッカロソン酸ソーダの製造	藤今 岡川 忠仁	16
6. クロラミンの電解的製造	藤清 岡水 忠仁	32
7. 塩酸デフェニルアセチルデエチルアミノエタノール エステルの製造試験	田中 穰 谷正夫	45
8. デヒドロコデイノン及デヒドロモルヒノンの製造 に就て (第一報)	青山 新次郎 山口和一	50
9. 磷酸コデインの結晶水に就て	今野 運治 青山新次郎	60
10. 日本薬局方中砒素検出試験	今大 野武 運治	65
11. 有機水銀化合物の合成並其殺菌力試験 (第四報) 殺菌力試験の部	秋葉 朝一郎 風間美佐雄	70
12. 坐薬基礎劑としてのヤブニクケイ脂(肉桂脂)に就て	田邊 左門 須崎一男	112
13. 活性炭の研究 (其四)	勝田 田泰 福山富太郎	118
14. 活性炭及活性土の細菌吸着試験〔活性炭の研究(其五)及 活性土の研究(其三)〕	勝田 田泰 福山富太郎	132
15. 阿片試験報告 (第一報)	藤本 磯男	144
16. コカ葉及粗製コカイン試験報告	藤本 磯男	162
17. 阿片中のモルヒネ定量に就て (第一報)	市川 重春 伊藤政治	180
18. 阿片中のモルヒネ定量に就て (第二報)	市川 重春 山口和一	204
19. 無機塩に依る阿片中のモルヒネ精純化と之に基く 其改良定量案に就て	城野 清次郎	225
20. キナ皮中總アルカロイド及キニーネ定量試験報告	堀田 正道	254

# 衛生試験所彙報

## 第五十一號

### 薬用カカオ脂代用品としての ヤブニクケイ脂に就て

技師 刈 米 達 夫

助手 岩 尾 裕 之

カカオ脂はカカオ豆を壓搾して得らるる固形脂肪にして坐薬基礎剤として多量に用ひられ製菓用に更に多量を消費す。最近三年間の輸入額次の如し。

昭和 10 年		昭和 11 年		昭和 12 年	
數量(kg)	金額(圓)	數量(kg)	金額(圓)	數量(kg)	金額(圓)
662,923	745,781	429,382	556,980	651,712	1,140,342

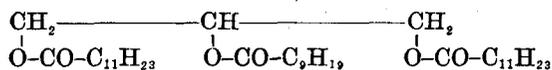
其の原植物たるカカオ樹は近年臺灣に試植せらると雖も未だ生産に至らず、余等は其の代用品を國産油脂中に求むべく研究に着手せり。

坐薬基礎剤としてカカオ脂代用品たるに必要な条件の主なるものは(1) 熔融點が體温より僅に低く32~35°の間にあること(2) 加温するも熔融點に達するまでは一部熔融し或は著く軟化せざること(3) 坐薬に配伍する藥品と良く混和し且つ坐薬に作製し易きこと(4) 粘膜に對し刺激性を有せざること。

以上の諸条件に適合する固形脂肪として先づ考慮せらるるは硬化椰子油(融點35°)或は木蠟(融點52~54°)、硬化油(余等の供試品融點62°)等と他脂肪油適量の混和物にして是等の内には上記(1)の条件に適するものあるも(2)に適合するもの無し。

ヤブニクケイ *Cinnamomum japonicum Sieb.* (クス科) の種子油は嘗て歐洲戰亂による藥品缺乏時代に藥學博士安香壽行氏其他によりカカオ脂代用品として推稱せられアマオ脂<sup>(1)</sup>なる名稱の下に市販されたることあるも廣く實用に供せらるるに至らざりき。其後も本脂肪は屢々カカオ脂の代用品として着眼せられ<sup>(2)</sup>製菓方面には近年多少試用せらるといふ。又、本

脂肪の水素添加により一層カカオ脂に近きものを得といふ<sup>(3)</sup>。本脂肪の成分に就ては樋口<sup>(4)</sup>、岩本・山田<sup>(5)</sup>、外山・土屋<sup>(6)</sup> 諸氏の研究報告あり。外山・土屋兩氏<sup>(6)</sup> は其の主成分が  $\alpha$ - $\alpha'$ -Dilauryl-monocaprin なるべきことを報告せり。



余等は大日本油脂株式会社技師長川上博士の好意により本脂肪を多量に入手し得たるを以て座薬基礎剤としての價値に就て研究せり。以後本報に於ては簡單の爲本脂肪を肉桂脂と呼ぶべし。

種子の壓搾によりて得たる粗製肉桂脂は酸數 8 内外にして遊離酸の爲に局處刺戟作用強く藥用に供し難し。之を熔融し十分一量の苛性ソーダ溶液(10%)と 2~3 時間 40~50° に加温しつゝ攪拌後分液し温湯にて數回洗滌し洗液がフェノールフタレイン溶液により着色せざるに至り脂肪を分取して保温漏斗を用ひ濾過すれば殆ど白色(帶微黄)に近き肉桂脂を得。粗製及精製肉桂脂の性状次の如し。

	融 點	凝固點	酸 數	鹼化數	ヨード數
粗 製 品	34~35°	28.8°	8.1	276.6	6.3
精 製 品	32~34°	30.9°	0.2	273.2	3.3

精製せる肉桂脂が貯藏中酸數を増加すること無きやを驗せるに著しき變化を認めず。

精製肉桂脂は無味無臭にして常溫に於て脆き固塊をなし 30° に加温すれば稍軟化するも肛門坐薬の形狀に製せるもの其の形を變ぜず。32° に至り熔融し初め 34° に於て完全に熔融す。東京帝國大學醫學部竝に金澤醫科大學各附屬病院藥局に各種坐薬の試製を依頼せる結果によればカカオ脂と全く同様に基礎薬に適す。其の粘膜に對する刺戟作用に就て當衛生試驗所田邊技師・須崎一男兩氏が家兎耳殻内皮下注射竝に注腸試験の成績によればカカオ脂に比し極めて僅微の刺戟性を認むるのみ(別項報文参照)。其の使用上の長短に就ては東京帝國大學附屬病院大槻外科に依頼し試験中にして今日迄内痔核、内痔瘻其他の患者 81 例に試用したる成績に於てはカカオ脂に比し何等の缺點を認めずといふ。尙長期に互る持續的使用竝に使用局所の精密なる検査を同外科に於て續行中なり。

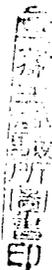
以上の成績によれば精製肉桂脂はカカオ脂の代用に供し得べく、本植物は熊本、鹿兒島、沖繩諸縣下に夥しく自生し又防風林として植栽せられ、現在に於ても粗製肉桂脂として年産額 15 トンを得るは容易にして若し其の採集を獎勵せば現在に於ても年額 50 トンを得べしと信ぜらるるを以てカカオ脂の藥用的用途を充すに充分なるべし。其の價格は精製脂 1kg 現在に

於て2圓以下にて供給可能なりといふ。

余等は尙此の機会にニクケイ *Cinnamomum Loureirii* Nees. の種子油の性状を比較せり。ニクケイ種子油に就ては未だ報文あるを聞かず。余等は高知縣永尾技師の好意により少量の肉桂種子を入手し得たるを以て種子油の性状を比較せるにヤブニクケイ脂に極めて近似す。但、原料豊富ならざるを以て實用に供し難し。(熔融點は壓搾油、他は四塩化炭素抽出油を用ふ)。融點 $32.5\sim 33.5^{\circ}$ 、凝固點 $28.7^{\circ}$ 、酸數 $0.85$ 、鹼化數 $265.7$ 、ヨード數 $3.6$  同屬植物クスノキ *Cinnamomum Camphora* Nees et Eberm. の種子油は融點遙に低く( $20\sim 23^{\circ}$ )代用品たり難し。

本研究に於て大日本油脂株式會社技師長川上八十太氏は原料を供給せられ且有益なる助言を與へられ、東京帝國大學醫學部附屬病院藥局長畑忠三氏、金澤醫科大學病院藥局長塚本越夫氏並に調劑手大島虎之助氏は坐藥の試製を快諾せられ又衛生試験所田邊技師、須崎一男兩氏は肉桂脂とカカオ脂の刺激性に就て詳細なる比較を遂げられたり。又東京帝國大學附屬醫院外科大槻教授、同鹽田外來醫長は臨床的試験を快諾せられたり。併せて此處に深謝す。

- 1) 岩本勝次郎：藥誌 36, 1036(大正5年)
- 2) 大日本山林會發行 森林植物油脂及樹脂 13頁, 72頁
- 3) 特許110986號(昭和10年)
- 4) 樋口修平：林業試験場報告 5, 170
- 5) 岩本義虎, 山口忠吾：工化 31, 964(昭和3年)
- 6) 外山修之, 土屋知太郎：工化 39, 558(昭和11年)



## 當 歸 の 成 分 (第三報)

技師 刈 米 達 夫  
囑託 小 谷 正 典

前報に於て刈米、菅野、杉野<sup>1)</sup>は當歸果實の芳香成分を當歸酸ラクトン Ligusticum-säurelacton  $C_{11}H_{14}(\cdot CO \cdot O \cdot)$ と命名し、その鹼化によりて得たる當歸酸  $C_{11}H_{13}O \cdot COOH$ は常法により容易にラクトンに復歸せず 100% 蟻酸と共に煮沸して始めて元のラクトンを得たり。

當歸酸の叙上の性質は、當歸酸ラクトンがオキシ酸ラクトンに非ずしてケトラクトンなることを示す。當歸酸メチルエステルに就いて Tschugajeff-Zerewitinoff 法により水酸基を検するに陰性なり。當歸酸又は其のメチルエステルをヒドラチンヒドラーと共に加熱するに反應物は固定し、之をアルコールより再結晶後融點  $153^{\circ}$ 、分析數  $C_{12}H_{14}ON_2$ なる板狀結晶を得たり。此時に當り野口、河南兩氏は本年四月藥學會總會に於て、同氏等が先に合成せる *n*-Valerophenon-*o*-carbonsäure 及其のラクトンなる *n*-Butylidenphthalid は夫々我々の當歸酸及當歸酸ラクトンと同一物なる事竝に當歸果實油中に其他 Sedanonsäure  $C_{12}H_{16}O_3$  及 *n*-Butylphthalid の存在を報告せり。依て余等は *n*-Butylidenphthalid を經て *n*-Butylphthalazon を合成せるに Fp.  $153^{\circ}$  にして、余等が當歸酸とヒドラチンヒドラーの作用により得たる物質と混融するに融點下降せず。當歸酸及當歸酸ラクトンが夫々 *n*-Valerophenon-*o*-carbonsäure 及び *n*-Butylidenphthalid なりとする野口、河南兩氏の説は正當なり。余等が従來當歸酸の分子式を  $C_{12}H_{16}O_3$  となせるは *n*-Valerophenon-*o*-carbonsäure  $C_{12}H_{14}O_3$  と Sedanonsäure  $C_{12}H_{16}O_3$  との混合物なりしに因るべし。

最後に余等は當歸根の成分として Bergapten を得たり。當歸の有效成分は Butylidenphthalid を主とすべきこと殆ど疑を容れざるも更に歐洲民間にて通經藥として用ひらるるベルガモット皮又はベルガモット油の成分たる Bergapten が當歸根中に存在するは興味ある事實にして本物質も亦恐らく當歸根の有效成分の一部をなすべし。

### 實 験 之 部

ノルマルブチルフタラツォン：當歸酸メチルエステル 5g にヒドラチンヒドラー (90%) 5g を加へ澄明に混和する迄純アルコール(約 3cc)を注加し水浴上に 2 時間加熱後冷却するに

結晶析出せり。水洗後 50% アルコールより再結晶するに融點 153° の純白色結晶 1g を得たり。

分析 物質 3.635mg, 3.635mg CO<sub>2</sub>, 9.580mg, 9.498mg H<sub>2</sub>O 2.395mg, 2.320mg C% 71.29,

71.26 H% 7.31, 7.14 物質 3.325mg N<sub>2</sub> 0.390cc (788.8mm, 14°) N% 13.98

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ON<sub>2</sub> 理論數 C% 71.29 H% 6.93 N% 13.86

尙當歸酸よりも前記同様の結晶を得。

#### ノルマルブチルフタラツォンの合成

(1) *n*-Butylidenphtalid ノルマル吉草酸より製したる無水吉草酸 14g に吉草酸ソーダ 14g, 無水フタル酸 14g を加へ 220~225° に 5 時間加熱す。冷後熱湯に溶解し稀アンモニア水にて微アルカリ性となし水蒸氣蒸溜に附す。溜液をエーテルにて振盪, エーテルを回収すれば當歸臭ある *n*-Butylidenphtalid 4g を得。

(2) *n*-Butylphtalazon *n*-Butylidenphtalid 1g にヒドラチンヒドラート (90%) 1g, 純アルコール 1cc を加へ, 封管中にて 100° に 1 時間加熱後冷却すれば結晶析出せり。水洗後 50% アルコールより再結晶すれば融點 153° の純白色結晶 0.2g を得。

前項當歸酸及其のメチルエステルより得たるノルマルブチルフタラツォンと混融するに融點下降せず。

#### 當歸根よりベルガブテン

當歸根 1kg を細切しベンゾールにて温浸し浸液を蒸溜濃縮し次で水蒸氣蒸溜に附す。殘溜液に熱湯を加へ全量約 300cc となし水酸化バリウム 30g を加へ 2 時間煮沸後炭酸ガスを通じ濾過し, 濾液を稀塩酸々性にしてエーテルにて振盪し之に移行せる物質をアルコールより再結晶すれば Fp. 188° を示し, 當歸果實より得たるベルガブテンと混融するに融點下降せず。收量 1g。

- (1) 刈米達夫, 菅野詢: 藥報 48, 5; 藥學雜誌 56, 662, (昭. 11). 刈米達夫, 杉野録郎: 藥報 49, 1; 藥學雜誌 56, 668, (昭. 11).

## ドクウツギ成分 (第五報)

技師 刈 米 達 夫

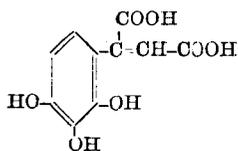
技手 柏 木 俊 二

助手 水 谷 三 郎

ドクウツギに含有せらるる無毒成分としては、刈米、佐藤<sup>1)</sup>はコリオールゼなるケトヘキソールゼ、木下廣野氏<sup>2)</sup>は Coriariasäure  $C_{10}H_8O_7$  なる物質を記載す。同様に外國産同屬植物より従來檢出確定されたる無毒成分は 歐洲産 Coriaria myrtifolia<sup>3)</sup> より没食子酸、エラグ酸、ミリセチン、クエルセチン等、濠洲産 C. ruscifolia 及び C. thymifolia<sup>4)</sup> より没食子酸等なり。

余等は其後ドクウツギ有毒成分抽出の残液より、エラグ酸、没食子酸、及びケンフェロールを分離するを得たり。殊に没食子酸は其の收得量乾燥葉の 0.5% に當り、分離極めて容易なり。

茲に注意すべきは文獻に所謂コリアリア酸なるものの記載を見るに其の物理的並びに化學的性質甚だ没食子酸に類し分析數も甚だ近似なるも、只分子量測定の結果により没食子酸  $C_7H_6O_5$  の約 7/5 倍なる  $C_{10}H_8O_7$  式を與へ而して乾溜によりピロガロールを生じ酸化によりアコニット酸及び所謂クマリン様反應を與ふる物質を得らるる事實に基き次の構造式を與へらる。

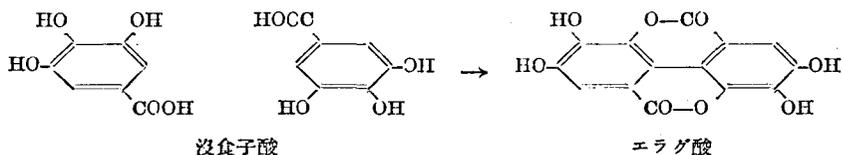


余等はコリアリア酸に疑問を抱き、更めて文獻に記載せらるる製法に従ひ所謂コリアリア酸を製造せるに略々文獻と同じ收得量に於て融點  $250^{\circ}$  の酸を得たり。その水溶液の塩化鐵による呈色反應、アンモニア性銀液に對する還元

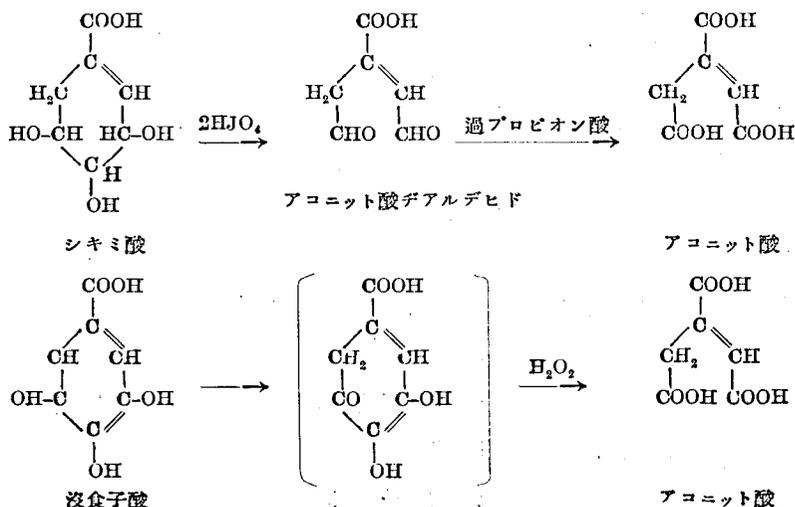
反應其他總てコリアリア酸の文獻に一致す。之を日本藥局方の没食子酸と混融するに融點下降せず。其のトリメチルエーテル及びトリアセチル化合物は融點夫々  $168^{\circ}$  及び  $170^{\circ}$  にして日本藥局方没食子酸より製せる之等誘導體と混融するに何れも同一なり。故に余等がドクウツギより得たるものは没食子酸に他ならず。之等の融點を文獻記載のコリアリア酸及其の各誘導體の融點と比較するに次表の如く  $2\sim 4^{\circ}$  の差あるも以上の事實により判斷して文獻の所謂コリアリア酸は没食子酸なりと信す。

	没食子酸 (日本薬局方)	没食子酸 (ドクウツギ葉より)	コリアリア酸 (文献所載)
遊離酸	249~250°	249~250°	254° (260°)
トリメチルエーテル	168°	168°	163~172°
トリアセート	170°	170°	173°
エチルエステル	158°		157~158°

文献によればコリアリア酸を過酸化水素にて酸化するにアコニット酸並びに少量の黄色物質を生じ後者は多数の有機溶剤に殆んど不溶にして只ピリデンを溶剤として再結晶し得べくその融點は 350° 以上にして此の黄色物質はドクウツギ中にも少量含有せらると記載す。余等は日本薬局方の没食子酸を 5% 過酸化水素にて酸化してアコニット酸並びにエラグ酸を得たり。即ちコリアリア酸の酸化により生ぜる所謂黄色物質はエラグ酸に他ならず。而して余等はドクウツギ葉中に少量のエラグ酸含有せらるることを證明せり。没食子酸の酸化によりエラグ酸の生成することは既知の事實にして即ち次の反應による<sup>5)</sup>。



没食子酸の酸化によりアコニット酸を生ずることは未だ文献上に記載なきもその機作は恐らく次掲の如くなる可く、恰も Hermann O. L. Fischer, Gerda Danschat 兩氏<sup>6)</sup>がシキミ酸(テトラヒドロ没食子酸)の酸化によりアコニット酸の生成を下式の如く説明せると同様に説明することを得べし。



前述ドクウツギ葉より得たる没食子酸を熱湯より再結晶する際熱湯に不溶なる黄色物質少量に存在す。之をアルコールに溶解し、石油エーテルを徐々に加へ最初生ずる灰褐色物質を除去せる後更に多量の石油エーテルを加へて生ずる沈澱を 50% アルコールより再結晶して黄色針狀結晶を得たり。其の融點 276~277°, 分析數  $C_{15}H_{10}O_6$ , アセチル化合物の融點 182~183°, メチルエーテルの融點 140~143°, 而してケンフェロールの之等の誘導體と混融により融點降下を示さず。

以上を要約するに余等はドクウツギ葉中にエラグ酸及びケンフェロールを新に検出し而して従來文獻に記載さるるコリアリア酸なるものは没食子酸に他ならざることとを證明せり。

## 實 験 之 部

### エ ラ グ 酸

ドクウツギ葉の水浸液よりエーテルにてコリアミルチンを擲取して得たる母液に鉛糖溶液を加へて生ぜる黄色沈澱をメタノールに浮遊せしめ硫化水素を通じて鉛塩を分解しその濾液を蒸溜濃縮し醋酸エチルにて數回振盪し醋酸エチルを溜去せる後残留物を 5% 硫酸にて煮沸すれば黑色の析出物を生ず。之を濾取してピリヂンより再結晶すれば無色針狀結晶を生じ、その收得量ドクウツギ乾燥葉の約 0.3% に當る。本物質は加熱して 350° に至るも熔融せずピリヂン以外の有機溶劑に殆んど不溶にしてアルコールには極めて僅かに溶解しその溶液は塩化鐵によりて藍綠色を呈す。エラグ酸に特有なる Grieszmeyer 反應 (亞硝酸含有硝酸にて血赤色) を呈す。

分析 物質 0.0720g  $CO_2$  0.1463g  $H_2O$  0.0146g C% 55.42 H% 2.27

理論數  $C_{14}H_8O_5$  として C% 55.63 H% 1.99

本物質を過剰の無水醋酸と共に約 3 時間徴に沸騰せしむるときは、放冷後純白色柱狀の結晶を生ず、之を無水醋酸より再結晶するに融點 342~343° (分解) を示す。之を合成せるテトラアセチルエラグ酸と混融するに融點降下せず。

分析 物質 0.0745g  $CO_2$  0.1527g  $H_2O$  0.0202g C% 55.90 H% 3.03

理論數  $C_{14}H_8O_5 (CH_3CO)_4$  として C% 56.17 H% 2.98

又本物質 2g を 10% 苛性カリ 100g に溶解し、ベンゾイルクロリド 18.7g を加へ析出せるベンゾイル化合物をニトロベンゾールより再結晶せるに Fp. 333~334° にして合成テトラベンゾイルエラグ酸と混融せるに融點降下せず。

### 没 食 子 酸

ドクウツギ葉のアルコール浸出液を真空下に蒸發濃縮し残留液をエーテルにて振盪し、エーテルを溜去すれば粗製コリアミルチンを得。之を純アルコールより再結晶してコリアミルチンを得たる母液を集め濃縮放置すれば多量の汚黄色析出物を生じ之を熱湯より再結晶更に熱湯に溶解し黙炭を用ひて脱色精製すれば純白色針狀結晶を生じ Fp. 249~250° なり。之を日本藥局方沒食子酸を同様に精製したるものと混融するに融點下降せず。收得量は原料乾燥葉の 0.5% なり。

分析 物質 4.22mg CO<sub>2</sub> 7.66mg H<sub>2</sub>O 1.46mg C% 49.51 H% 3.76

理論數 C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub> として C% 49.40 H% 3.50

本物質 1g を 10% ナトロン滴液 20cc に溶解し (水素氣流中) チメチル硫酸 3g を徐々に滴加し、水浴上にて約 1 時間半加熱したる後塩酸々性にし、析出物を 30% 醋酸より再結晶するに融點 168° にして合成トリメチル沒食子酸と混融するに融點下降せず。

分析 物質 4.42mg, 3.65mg, CO<sub>2</sub> 9.13mg, 7.56mg, H<sub>2</sub>O 2.28mg, 1.90mg, C% 56.30, 56.49

H% 5.76, 5.82, 理論數 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> として C% 56.60 H% 5.66

又本品 2g, 無水醋酸 10g, 塩化亞鉛 1g の混合物を水浴上に 2 時間加熱後水中に注ぎ析出せる結晶を 3% アルコール含有水より再結晶すれば Fp. 170° にして合成トリアセチル沒食子酸と混融せるに融點下降せず。

分析 物質 3.90mg CO<sub>2</sub> 7.48mg H<sub>2</sub>O 1.54mg C% 52.31 H% 4.42

理論數 C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (CH<sub>3</sub>CO)<sub>3</sub> として C% 52.70, H% 4.05

#### 沒食子酸の酸化

日本藥局方沒食子酸 10g を 3% 過酸化水素水 700cc と共に水浴上に約 4 時間加熱し一旦赤色となれる液が漸次褪色せんとする頃加熱を中止しエーテルにて振盪しエーテルを溜去するにシロップ狀淡黄色残留物を得。之を一夜放置するに多量の結晶を析出す。濾取せる結晶を少量の熱湯に溶解し不溶物を濾別す。此の不溶物はエラグ酸なり。濾液は再び蒸發し少量のエーテルに溶解し、石油エーテルを加へ初め析出する油狀物質を去りたる後多量の石油エーテルを加ふれば白色結晶を析出す。之を極めて少量の熱湯より再結晶後真空中に 100° に乾燥すれば Fp. 185° となり。別にクエン酸より製造せるアコニット酸と混融するに融點下降せず。

分析 物質 3.280mg CO<sub>2</sub> 5.000mg H<sub>2</sub>O 0.930mg C% 41.58 H% 3.173

理論數 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> として C% 41.366, H% 3.4

本物質を水に溶解し、ナトリウムアマルガムを加へて還元後、溶液を蒸發濃縮し塩酸々性

としてエーテルにて振盪するに Fp. 165° の針状結晶を得. 合成トリカルバリル酸と混融するに融點下降せず.

### ケンフェロール

曩に毒空木葉より没食子酸製造の際コリアミルチン再結晶母液より得たる汚黄色析出物を熱湯より再結晶し熱湯に不溶解の物質をアルコールに溶解し石油エーテルを徐々に加へ最初に析出する灰褐色沈澱を濾別し濾液に更に石油エーテルを加ふるに黄色針状結晶を得. 之を50% アルコールより再結晶すれば Fp. 276~277° を示す. 之を真空中 140° に乾燥し分析に附す.

分析 物質 4.55mg CO<sub>2</sub> 10.44mg H<sub>2</sub>O 1.50mg C% 62.58 H% 3.69

理論數 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> として C% 62.92 H% 3.52

本物質 1g を無水醋酸中に浮遊せしめ室温に約3時間放置後, 多量の水中に注ぎ析出せる微黄色物質をメタノールより再結晶すれば白色針状結晶を得. 融點を検するに 118° にて熔融したる後一旦固化し 182~183° にて更に熔融す. テトラアセチルケンフェロールと混融するに融點下降せず.

分析 物質 3.34mg CO, 7.14mg H<sub>2</sub>O 1.33mg C% 58.30 H% 4.46

理論數 C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (CH<sub>3</sub>CO)<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O として C% 58.47 H% 4.23

又本物質をジアゾメタンにてメチル化するに Fp. 143° の黄色針状結晶を得. 之をメチルケンフェロール (Fp. 143°) と混融するに融點下降せず.

### 文 獻

- 1) 刈米達夫, 佐藤輝夫: 彙報 40, 1; 薬誌 51, 990 (1931)
- 2) 木下廣野: 日本化学會誌 50, 570 (1929)
- 3) A. G. Perkin: Soc. 77, 429 (1900)
- 4) T. H. Easterfield, B. C. Aston: Soc. 79, 123 (1901)
- 5) V. Griessmeyer: A. 160, 55 (1872)
- 6) Hermann O. L. Fischer und Gerda Danschat: Helv. 18, 1204 (1935)

# 大風子油に就て (其六)

## 水溶性大風子油製劑に就て (其二)

技師 近 藤 龍  
技手 清 水 二 郎

先づ大風子油總脂肪酸3%を含む溶液に就て靜脈内注射及び筋肉内注射を試み、其の致死量に就て研究せり。

次に同じく大風子油總脂肪酸3%を含む溶液に葡萄糖を配合せる溶液に就ての二三の考察、又大風子油總脂肪酸の溶血作用に就ての考察を行へり。

其實験成績を示せば次の通りなり。

### 大風子油總脂肪酸3%含有液の靜脈内注射

大風子油總脂肪酸 150g (3%), トリエタノールアミン 160g (3.2%) 及び蒸溜水 4690g を採り調製す、本液の  $P_H$  8~8.5, 蒸氣滅菌 (100°, 1時間) をなす。

注射するに當りては、先づ兎の耳の靜脈部をアルコールにて濕しよく摩擦して血管を擴大せしめたる後施行す。尙注射の速さは1秒に1~2滴の程度なり。注射後は耳全體が青紫色を帯び、熱をもち、又靜脈硬化の現象を呈す。生きたる兎を其儘飼育するときは日數の經過と共に、時に壞疽を起すことあり。

### 豫 備 試 験

番 號	兎 の 體 重	兎の體重 1kg 當 注 射 量	注 射 全 量	兎の體重 1kg 當總脂肪酸量	總脂肪酸 全 量	經 過		
						第 1 日	第 2 日	第 3 日
15	kg 2.290	cc 1.5	cc 3.5	g 0.046	g 0.105	生	生	生
16	2.335	1.7	4.0	0.051	0.120	生	生	生
17	2.440	2.1	5.0	0.062	0.150	生	生	生
18	2.080	2.4	5.0	0.072	0.150	生	生	生
19	2.430	3.0	7.3	0.090	0.219	生	生	生
20	2.485	4.0	10.0	0.121	0.300	死		
21	2.665	6.8	18.0	0.203	0.540	死		

以上實驗の示す如く兎の體重 1kg 當 4cc 即ち 0.12g に於て致死する故大體 1kg 當 4cc を標準となし、之の前後の cc に於て實驗を試みたり。

番 號	兎の體重	兎の體重 1kg 當 注 射 量	注射全量	兎の體重 1kg 當總脂肪酸量	總脂肪酸 全 量	經 過		
						第 1 日	第 2 日	第 3 日
1	kg 1.990	cc 3.7	cc 7.40	g 0.111	g 0.222	生	生	生
2	2.100	3.7	7.77	0.111	0.233	生	生	生
3	2.210	3.7	8.20	0.111	0.246	死		

以上實驗に示す通り 1kg 當 3.7cc 即ち大風子油總脂肪酸 0.111g を靜脈内注射をなす場合 2 匹生きて 1 匹致死せり。

番 號	兎の體重	兎の體重 1kg 當 注 射 量	注射全量	兎の體重 1kg 當總脂肪酸量	總脂肪酸 全 量	經 過		
						第 1 日	第 2 日	第 3 日
4	kg 2.150	cc 3.8	cc 8.17	g 0.114	g 0.245	生	生	生
5	2.300	3.8	8.74	0.114	0.262	死		
6	2.550	3.8	9.69	0.114	0.291	死		
7	2.200	3.8	8.36	0.114	0.251	生	生	生
8	2.300	3.8	8.74	0.114	0.262	死		

以上の實驗の示す如く 1kg 當 3.8cc 即ち大風子油總脂肪酸 0.114g を靜脈内注射をなす時 3 匹致死し 2 匹生きてり。即ち生 40%、致死 60% を示せり。

番 號	兎の體重	兎の體重 1kg 當 注 射 量	注射全量	兎の體重 1kg 當總脂肪酸量	總脂肪酸 全 量	經 過		
						第 1 日	第 2 日	第 3 日
9	kg 2.010	cc 3.9	cc 7.84	g 0.117	g 0.235	死		
10	2.770	3.9	10.80	0.117	0.324	死		
11	2.460	3.9	9.60	0.117	0.288	死		

以上實驗に於て 1kg 當 3.9cc 即ち 0.117g の大風子油總脂肪酸を靜脈内注射をなすとき 3 匹共全部注射後 10~30 分に於て致死せり。

番 號	兎の體重	兎の體重 1kg 當 注 射 量	注射全量	兎の體重 1kg 當總脂肪酸量	總脂肪酸 全 量	經 過		
						第 1 日	第 2 日	第 3 日
12	kg 2.140	cc 4.0	cc 8.54	g 0.120	g 0.256	死		
13	1.870	4.0	7.48	0.120	0.224	死		
14	2.290	4.0	9.14	0.120	0.274	死		

以上の實驗に於て 1kg 當 4cc 即ち大風子油總脂肪酸 0.12g を靜脈内注射をなすとき 3 匹

共全部注射後數分にして致死せり。

以上實驗番號 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 及び 11 に於ける成績に明かなるが如く, 兎の體量 1kg 當 3.8~3.9cc の 3% 大風子油總脂肪酸溶液を注射したる場合に殆ど致死せるを以て, 其致死量は 0.114~0.117 即ち其平均 0.1155g と認む可きなり。

### 葡萄糖添加大風子油總脂肪酸溶液の靜脈内注射

#### 葡萄糖添加大風子油總脂肪酸溶液の調製

大風子油總脂肪酸 1.0g を採り, トリエタノールアミン及び葡萄糖を加へ, 更に水を加へて全量を 200cc とす。即ち大風子油總脂肪酸 0.5% 及び葡萄糖を含む場合の液を調製する試験成績は次の如し。

大風子油 總脂肪酸	トリエタノール アミン	葡 萄 糖	溶液の P <sub>H</sub>	溶液の狀態	
				常 温	45°
g 1.0	g 4.0 ( 2 )	g 2.0 ( 1 )	9.5	濁 濁	濁 濁
1.0	4.0 ( 2 )	6.0 ( 3 )	9.5	"	"
1.0	6.0 ( 3 )	2.0 ( 1 )	9.8	澄 明	澄 明
1.0	6.0 ( 3 )	6.0 ( 3 )	9.8	"	"
1.0	8.0 ( 4 )	6.0 ( 3 )	9.8以上	"	"
1.0	8.0 ( 4 )	10.0 ( 5 )	9.8以上	"	"

即ち 0.5% 大風子油總脂肪酸溶液は, トリエタノールアミン 3~4% を使用することによりて葡萄糖 1% より 5% 迄を含有せしめ得るものなり。

次に大風子油總脂肪酸 6.0g を採りてトリエタノールアミン及び葡萄糖を加へ更に水を加へて全量を 200cc とす。即ち大風子油總脂肪酸 3% 及び葡萄糖を含む場合の液を調製する試験成績は次の如し。

大風子油 總脂肪酸	トリエタノール アミン	葡 萄 糖	溶液の P <sub>H</sub>	溶液の狀態	
				常 温	45°
g 6.0	g 4.0 ( 2 )	g 2.0 ( 1 )	7.6	半 澄 明	不 澄 明
6.0	6.0 ( 3 )	6.0 ( 3 )	7.7	澄 明	"
6.0	6.4 ( 3.2 )	6.0 ( 3 )	8.0	"	澄 明
6.0	6.4 ( 3.2 )	10.0 ( 5 )	8.0	"	"

以上の實驗成績よりトリエタノールアミン 3.2% を使用するとき葡萄糖 5% 含有の水溶液を作ることを得。

## 葡萄糖含有大風子油總脂肪酸溶液の滅菌

葡萄糖を含有せしめたる大風子油總脂肪酸の溶液は加熱温度高きに過ぐる時は葡萄糖は分解し水溶液は著しく着色し来るを以て、該溶液の滅菌條件を決定す可く實驗を行ひ、温度は60°, 24時間放置3回の滅菌法を適當と認め、又加熱時間は毎回30分間とし液の變化無からしめたり。

滅菌前の液の旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 1.12$

60°, 30分間, 24時間を経て3回滅菌後の液の旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 1.11$

60°, 60分間, 24時間を経て3回滅菌後の液の旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 0.15$  (但し  $P_H 9.4$ )

大風子油總脂肪酸 150g (3%), トリエタノールアミン 160g (3.2%), 葡萄糖 250g (5%)  
 之に水を加へ全量を 5000cc としたるものを 60°, 30分間, 24時間を経て3回滅菌せるものを静脈内注射用液として使用せり。

## 葡萄糖5%含有大風子油總脂肪酸溶液の静脈内注射

番 號	兎の體重	兎の體重 1kg 當 注 射 量	注射全量	兎の體重 1kg 當總脂肪酸量	總脂肪酸 全 量	經 過		
						第1日	第2日	第3日
1	kg 2.890	cc 3.9	cc 11.80	g 0.117	g 0.339	生	生	生
2	2.410	3.9	9.40	0.117	0.282	死		
3	1.980	3.9	7.70	0.117	0.231	生	生	生
4	2.620	4.0	10.48	0.120	0.314	死		
5	2.750	4.0	11.00	0.120	0.330	死		
6	2.320	4.0	9.28	0.120	0.278	死		

上表より明かなるが如く葡萄糖含有の大風子油總脂肪酸溶液の静脈内注射に際し體重 1kg 當り脂肪酸 0.117g を使用したる場合に供試兎 3 匹中 2 匹生きて 1 匹死亡せり。然るに葡萄糖を含有せしめざる大風子油總脂肪酸溶液の使用に際しては他の條件は前同様の場合兎 3 匹共全部死亡せるを以て、大風子油總脂肪酸溶液は葡萄糖の添加の結果其毒性を緩和し得たりと言ふを得べし。而して含葡萄糖溶液は注射部位に何等の異狀を來すことなく注射を繰返し得る場合も認め得たるも、尙葡萄糖を含有せしめざる溶液使用の場合に起り得る注射部位の種々の反應は除去し得ざるものなり。

## 大風子油總脂肪酸 3% を含む溶液の筋肉内注射

成績を一括表示すれば次の如し。

番 號	兎の體重	兎 1 kg 當 注 射 量	注 射 全 量	兎 1 kg 當 總脂肪酸量	總 脂 肪 酸 全 量	經 過
1	kg 2.970	cc 10.1	cc 30.0	g 0.303	g 0.900	注射後約1ヶ月を經過するも元氣なり。體重2.930kg, 生
2	3.000	10.0	30.0	0.300	0.900	注射後1ヶ月を經過するも元氣なり。體重2.620kg, 生
3	2.850	14.0	40.0	0.421	1.200	注射後1ヶ月を經過するも元氣なり。體重2.560kg, 生
4	2.680	14.5	38.9	0.435	1.167	注射後6日目に死
5	2.000	14.6	29.2	0.438	0.876	注射後7日目に死
6	2.190	14.7	32.1	0.441	0.963	注射後6日目に死
7	2.720	14.7	40.0	0.441	1.200	注射後7日目に死
8	2.700	14.8	40.0	0.444	1.200	注射後4日目に死
9	2.310	15.0	34.7	0.450	1.041	注射後3日目に死
10	2.480	14.0	34.7	0.420	1.041	1ヶ月を經過するも元氣なり
11	2.670	13.5	36.0	0.405	1.080	1ヶ月を經過するも元氣なり

以上實驗の成績により筋肉注射致死量は 14cc 以上にて、14.5cc 即ち 0.435g の總脂肪酸を兎體重 1kg 當に注射するとき致死するものと認む。従つて靜脈内注射の場合と比較するとき其量は大體 3.7 倍に相當す。

筋肉内注射には兎の後脚の上を缺にて毛を切り、アルコールにてよく拭ひて後注射せり。注射後はよくその部分を充分に摩擦せり。暫時にして歩行困難となり、イザリ狀の歩行をなすに至る。糞尿の排泄は付きものにして次第に食慾減退して平均6日目に致死せり。致死せるものの注射せる部位を看るに青紫色を帯び、一部壞疽を起すものもあり。

大風子油總脂肪酸溶液の溶血作用

生理的食塩水5~1cc宛を小試験管數本に採り、種々の濃度の藥物の一定量を1滴宛加へ、更に山羊血液を生理的食塩水にて4回洗滌、次で原血液量迄生理的食塩水を加へ製したる赤血球浮遊液2滴宛を加へて振盪し38~40°の恒溫槽中に30分間放置し溶血現象の有無を検す。

赤血球浮遊液は當所細菌部調製によるものを譲り受けたるものを使用せり。實驗結果次の如し。

生理的食塩水	3% 大風子油 總脂肪酸溶液	葡 萄 糖	山 羊 血 液	溶 血 反 應
cc 5	cc 0	含有せず	2 滴	無
4	1	"	"	有
3	2	"	"	"
2	3	"	"	"
1	4	"	"	"

5	0	0.5% 含有	2 滴	無有
4	1	"	"	"
3	2	"	"	"
2	3	"	"	"
1	4	"	"	"
5	0	2% 含有	2 滴	無有
4	1	"	"	"
3	2	"	"	"
2	3	"	"	"
1	4	"	"	"

以上の成績により供試大風子油總脂肪酸溶液は總て溶血作用を示すことを知る。溶液中葡萄糖を含有するもせざるも同様なり。次に検液中には大風子油總脂肪酸の他にトリエタノールアミンを含有する故溶血作用を示す成分は彼我何れにあるかを決定する必要あり。依て下記各種の溶液を作り、100°, 30 分間蒸氣滅菌後其溶血作用の有無を検せり。

- (A) { 葡 萄 糖 5% ; (A') 葡 萄 糖 5%  
 トリエタノールアミン 4% }  
 (B) { 塩 化 カ ル シ ウ ム 2% ; (B') 塩 化 カ ル シ ウ ム 2%  
 トリエタノールアミン 4% }  
 (C) { 食 塩 0.85% ; (C') 食 塩 0.85%  
 トリエタノールアミン 4% }

検液の種類	検液の使用量	山羊血液	温 度	時 間	放置時間	溶血反應
A'	cc 5	滴 2	37°	分 60	晝夜 1	無
A	5	2	37°	60	1	"
B'	5	2	37°	60	1	"
B	5	2	37°	60	1	稍々有
C'	5	2	37°	60	1	無
C	5	2	37°	60	1	有

以上の結果 (A) を以て最上となす。即ち葡萄糖 5% 及トリエタノールアミン 4% の溶液に於ては溶血作用を認めず。依て此原液に大風子油總脂肪酸 0.5% の割合に溶解せるものに就て其溶血反應を試験したり。

検液の種類	同使用量	生理的食塩水	山羊血液	溶血反應
(A)+大風子酸(0.5%)	cc 5	cc 0	滴 2	有
"	4	1	"	" *
"	3	2	"	"
"	2	3	"	"
"	1	4	"	"

\* 山羊血液 2 滴を添加する時は其儘なるも之を振盪する時は透明に溶解せり。

又トリエタノールアミン 5% 及葡萄糖 10% を含む溶液は溶血作用を示さざるを以て、更

に之に大風子油總脂肪酸 0.5% を添加したる溶液に就て其溶血作用の有無を試験せり。

調製液使用量	生理的食塩水	山羊血液	溶血反應
cc 5	cc 0	滴 2	有
4	1	2	"
3	2	2	"
2	3	2	"
1	4	2	濁濁(全く透明とならず)

以上の實驗結果より推して大風子油總脂肪酸其ものが溶血作用あるものと認めらる。

#### 總 括

- I. 大風子油總脂肪酸 3% 含有液の兎の靜脈内注射により、大風子油總脂肪酸の兎の體量 1 kg 當致死量を 0.1155g と定めたり。  
本注射に於て靜脈硬化を認む。
- II. 大風子油總脂肪酸溶液に葡萄糖を添加すれば其毒性を緩和せしむ。但し尙靜脈硬化を除き得ず。
- III. 大風子油總脂肪酸溶液を筋肉内に應用したる場合の致死量は靜脈内に應用したる場合の約 3.7 倍に當る。
- IV. 大風子油總脂肪酸は溶血作用あり。  
本水溶性大風子油製劑の改良に就ては尙其研究を續行す。

## d-グルコ-サッカロソン酸ソーダの製造に就きて

1.  $\beta$ -チアセトンフルクトーゼよりチアセトン-2-  
ケト-グルコン酸ソーダの電解的製造(再試)
2. チアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダより 2-  
ケト-グルコン酸メチルエステルの製造
3. 2-ケト-グルコン酸メチルエステルよりd-グ  
ルコ-サッカロソン酸ソーダの製造

技師 藤 岡 忠 仁  
助手 今 川 博

先に本彙報第49號に於て蔗糖を原料とし之をアセトン化する事によりて  $\beta$ -チアセトンフルクトーゼを製造し次いでその電解酸化によりてチアセトン-2-ケトグルコン酸を製造する事の方法を發表せるが同時に之のチアセトン-2-ケトグルコン酸を原料としてd-グルコ-サッカロソン酸即ち所謂アスコルビン酸の異性體を製造する事の企圖ある事を豫告せり。此の豫告に基づき爾後余等はその製造研究を續行せしが茲に本報告所載の結果を得るに到れり。元來チアセトン-2-ケトグルコン酸より d-グルコ-サッカロソン酸に到るの製造方法は既に Ohle 氏が其の協同者と共に1930年 B.63に於て其の可能なるべきを暗示し爾後同氏及其の協同者は1932年より1933年にわたり *Angew. Chem.* 45 及 46 に於て d-グルコ-サッカロソン酸とアスコルビン酸との化學的類似性を指摘せり。之等の諸研究に暗示せられたるか1933年 Mauer 及其の協同者は B.66 に「グルコ-ゼより  $C_6H_8O_6$  なる酸を製造する方法」としてその具體的製造法を發表し次いで Dalmer 及其の協同者は *Zeit für physiologische Chemie* 116, 222, (1933) に於て前述 Ohle 氏等による製造方法の不明なる理由によりて前記 Mauer 氏等による製造方法に従ひて  $C_6H_8O_6$  を製造し之を「M-酸」と假稱しそれにつき藥理的試驗を行ひし結果徑口投與に於てはアスコルビン酸の 1/40, 非徑口投與に於ては其の 1/20 の抗壞血病性能を示すと發表せり。

次で1934年 Ohle 氏等は始めて B. 67, 324 に其の詳細なる製造方法を發表せり。之によれば Mauer 氏等の製造方法も Ohle 氏等のそれも其の製造原理に於ては全く同一にして共に等しく2-ケト-グルコン酸のメチルエステルより出發し此れを適宜の塩基によりて鹼化す

る事によりケト型を變じてエノル型となし同時に橋梁酸素を得んとするにあり。(後述第25頁参照)

予等が本報告に記述する製造法も亦此の製造原理に基くものなれども其の製造方法の難易に於て又は其の收得率の大小に於て前述2氏及其の協同者等のそれと異なる。

以下(1)β-チアセトンフルクトーゼよりチアセトン-2-ケトグルコン酸ソーダの電解的製造(2)チアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダより2-ケト-グルコン酸メチルエステルの製造(3)2-ケト-グルコン酸メチルエステルよりd-グルコ-サッカロソソ酸ソーダの製造の順を追ひて報告せんとす。尤も(1)のチアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダの電解的製造に關しては既に本彙報第49號に詳述したる所なるが前彙報發表後に於ける其の後の電解成績を茲に併せて報告し讀者の便に供せんとするものなり。

(1) β-チアセトンフルクトーゼの電解酸化によるチアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダの製造成績(再試)

電 解 液... { 5% NaOH 液 650cc  
                  KMnO<sub>4</sub> 6.5g

電 流... 4 amp.

温 度... 6~7°C

電 壓... 2.2~2.5 ボルト

	試 料 (g)	電氣總量 (amp時)	未反應量 (g)	反 應 量 (g)	收 得 量 (g)	同理論量 (g)	同收得率 (%)	電氣利用 率(%)
1	31.0	11.33	3.81	27.19	29.25	30.95	94.5	83.7
2	36.5	14.00	2.78	33.72	34.92	38.40	91.0	82.3
3	42.6	17.90	3.97	38.63	41.34	44.00	94.0	81.5
4	54.0	21.33	4.18	49.82	51.96	56.70	92.0	83.2
5	35.0	14.00	2.34	32.66	35.00	37.16	94.0	82.7
6	50.0	20.00	2.73	47.27	49.30	53.80	91.7	83.8
7	53.4	20.67	4.29	49.11	51.13	55.90	91.5	84.3
8	27.4	10.00	3.04	24.36	26.00	27.72	94.0	83.3
9	50.0	20.33	4.17	45.83	49.46	52.20	94.7	82.7
10	42.2	16.00	3.97	38.23	40.53	43.50	93.2	85.0
11	55.8	21.00	6.29	49.51	51.82	56.30	92.0	84.0

以上によればチアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダの物質收得率は理論数の91~94.7%に達し之等の平均値は92.9%なり。即ち本電解酸化は常に93.0%内外の物質收得率にて行はる。

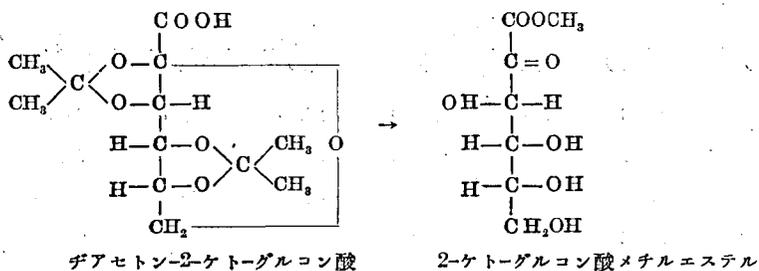
又之を電気利用率に就いて見れば 81.5~85.0% に達し之等の平均値は 83.3% なり。

本製品は之を直ちに次のエステル製造原料たらしめ得。

## (2) チアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダより2-ケト-グルコン酸メチルエステルの製造

### (1) 該製造に関する基礎的考察

Ohle 氏等は既に B. 63, 843 (1930) に於て2-ケト-グルコン酸ソーダ及チアセトン-2-ケト-グルコン酸カリを原料とする2-ケト-グルコン酸メチルエステルの製造法を發表せり。予等は之をチアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダより得んとせるものなり。Ohle 氏等によればカリ塩の 330g (=1 モル) を 5n-硫酸の 200cc, 水 150cc 及メタノール 350cc と共に 50° にて 6 時間加温,  $K_2SO_4$  を濾過して 300cc のメタノールにて洗滌し之を數日間放冷する事によりて 100~120g (50~60% 理論數) のメチルエステルを得たりといふ。即ち氏等は 1 モルのカリ塩に對して正確に當量の硫酸を使用せり。従つて該硫酸添加による反應系は略 1 モルの固體  $K_2SO_4$  と 1 モルの遊離チアセトン-2-ケト-グルコン酸と約 50% 濃度に相當するメタノールより成るべきを以て之に依れば本エステル化及脱アセトン化はほとんど無機酸の存在無しに單に  $K_2SO_4$  の觸媒的存在に於てチアセトン-2-ケト-グルコン酸とメタノール水溶液との間に 50° の加温によりて遂行せらるゝものの如し。

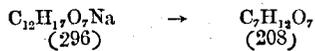


然れどもチアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダの場合はカリ塩とソーダ塩との相違に基づくものか然かく容易にエステル化及脱アセトン化を行はず例へば Na 塩 29.6g (=1/10 モル) に 5n-硫酸 20cc (=Na 塩に當量), 水 13cc 及メタノール 35cc を加へて 55° に加温する事 6 時間, 之を放冷する事旬日にして猶所期の結晶を得ず。又反應溫度を種々變更する事により或は使用硫酸數を種々變更する事によりて反應系の pH を調製する事により或は反應生成液を減壓濃縮して放冷する等によるも猶所期のエステルを收得する能はざりき。

かくて種々攻究の結果全く水を反應系に加へざる事によりてのみ所期の物質は實收せらるる事を知れり。即ち Na 塩とメタノールと濃硫酸との適量によりてのみエステル化及脱アセ

トン化の遂行せらるゝを認めたり。例へば7.4gのNa塩 (=1/10モル) を50ccのメタノールに溶解し冷後濃硫酸1.25g (=Na塩に當量) を加へてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を落し之を濾過、若干のメタノールにて洗滌したる後濾液及洗液を合して更に2.0gの濃硫酸を加へて放置せるに2.20gの結晶を生ぜり。

此の物はFp. 64°にして即ち所期のメチルエステルなり。その收得率は理論数の42.2%に相當せり。但し茲に理論數と言ふは、



(ジアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダ → 2-ケト-グルコン酸メチルエステル)

の如くNa塩の296gが208gのメチルエステルを與ふべき事を意味す即ちメチルエステルの生成係數は0.703なる事を示す。

結晶析出後の母液を放冷濃縮すれば更に若干の結晶を析出し又該母液を冷時CaCO<sub>3</sub>にて中和し濾過して減壓濃縮すれば常に若干の固體物質を得べし。此のものは淡黄乃至微黄色にして極めてよくメタノールに溶解しエステルの難溶性なるに比して顯著なる相違あり。此の何物なるかに關しては後日報告する所あるべし。

かくの如くして予等はNa塩を原料とする所要エステルの製法はOhle氏等によるK塩よりの製造法と可なり異なる點ある事を確認せるが更に其の收得率に關して種々攻究する所あり即ち使用原料に對するメタノールの割合、濃硫酸の過剰量の多少及反應温度の高低等が所要物質の收得率に關して如何なる影響を與ふべきかに就きて種々實驗を重ねたり。次に其の成績の一覽表を掲ぐ。

實驗 番 號	Na-塩 (g)	CH <sub>3</sub> OH (cc)	過 剩 濃硫酸 (g)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	溫 度 °C	エ ス テ ル (g)	同收得率 (%)	反應殘渣 (g)	摘 要
				CH <sub>3</sub> OH (10 <sup>-2</sup> g)					
18.a	7.4	50	2.0	4.0	室 溫	2.20	42.2	2.95	
18.b	"	"	3.0	6.0	"	2.86	55.1	—	
19.a	"	35	2.0	5.7	"	3.37	64.8	4.62	
19.b	"	"	3.0	8.6	"	3.54	68.1	3.64	
19.c	"	"	4.0	11.4	"	3.43	66.0	3.63	反應液着色す
19.d	"	"	5.0	14.3	"	3.22	61.8	1.88	"
20.a	"	70	2.0	2.8	30	2.85	54.8	4.29	
20.b	"	"	3.0	4.3	"	3.03	58.2	—	
20.c	"	"	4.0	5.7	"	3.50	67.5	—	

以上の実験はいづれも Na 塩をメタノールに溶解し冷後當量の濃硫酸を加へて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を落し濾過洗滌したるものを試料とせるものにして前掲  $\text{CH}_3\text{OH}$  欄の cc 数は即ち該試料の容量なり。之に冷時上記の濃硫酸を加へ次いで室温若しくは所記の反應溫度にて 1~2 日放置してエステルを晶析せしめ之を濾過し猶若干のメタノールにて洗滌し次いで母液及洗液を室温にて放置濃縮して第 2 の晶析を行ひその含量を前記エステルの量となせり。上表中最後の欄の反應殘渣はエステル收得後の母液及洗液を冷時  $\text{CaCO}_3$  にて中和濾過し減壓濃縮して得たるものにしてメタノールに易溶なる未定の Ca 塩なり其の本體に關しては未攻究なり。

上表によつて明かなる如く反應液の容量に對する濃硫酸の過剰量の割合は本製造に關する最も重大なる因子なり。

即ち此の割合の大なる程收得率を増大すれども其のあまりに過剰なる時は反つて之を減少し同時に反應液は炭化着色す。

反應溫度に關しては一般に室温に於けるよりも  $30^\circ$  に於けるものは、より良好の成績を舉ぐるものの如けれどもこの影響は前述の  $\text{H}_2\text{SO}_4$  の濃度程大なるものに非ず。ただ之によりて反應時間の長短に可なり相違を生ず。又  $\text{H}_2\text{SO}_4$  の濃度の如何によりては反應溫度の大なる事によりて反應液の炭化を誘導し従つて收得率の減退を伴ふ。故に本製造の要領は先づ可及的メタノールの量を少量ならしめ次に反應液に對する遊離の濃硫酸量を  $7\sim 8 \times 10^{-2} \text{g/cc}$  の如き割合にあらしめて之を室温に於て數日間放置するか或は炭化を伴はざる程度に加温して後 1~2 日間放冷するかにあり。

## (2) 晶析液を反復使用するエステル製造法

前述基礎的實驗に於ては晶析母液を更らに濃縮する事によりて第 2 晶析を得たれども此の第 2 晶析にあたりては母液概ね著しく炭化するを常とせり。故に予等は第 1 晶析の母液を次回の反應液に利用する事によりて母液殘存のエステルを回収し或は未反應の儘母液に殘留する事のあるべきジアセトン-2-ケトグルコン酸ソーダ若しくは遊離の 2-ケト-グルコン酸を次回のエステル化に應用し以てエステルの收得率を高めん事を企圖せり。

(1) Na 塩 14.8g (=  $\frac{1}{20}$  モル) をメタノールに溶解し之に當量の濃硫酸を加へて加温、濾過、洗滌し次いで若干のメタノールを蒸溜し去りて反應液を約 30cc に濃縮し、冷時 6g の濃硫酸 (= 約  $20 \times 10^{-2} \text{g/cc}$  に相當) を加へて室温に放置す。晶析量(メタノールより再結晶) 5.62g.

母液及若干の洗滌液に 14.8g の Na 塩を追加し加温して  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を落し温時濾過洗滌し次いで若干のメタノールを蒸溜し去りて反應液を約 30cc に濃縮し濃硫酸を加へず其の儘空

温に放冷せり。蓋し前回に使用したる 6g の遊離硫酸の中約其の半量は本回の Na 脱離に消費せられ他の半量は依然遊離濃硫酸として残存するものとの想定に基づきしものなり。即ち此の想定によれば本回の遊離硫酸の濃度は約  $10 \times 10^{-2} \text{g/cc}$  に相當し然も大體この濃度のもとにメタノール蒸溜に相當する加熱を受けたる事となる。晶析量(再結晶) 9.80g.

母液及若干の洗滌液は猶 3g の遊離濃硫酸を含有するものとの想定の下に更に 14.8g の Na 塩を加へ前述の如く加温、濾過、洗滌せり。(3g の遊離  $\text{H}_2\text{SO}_4$  はほぼ 14.8g の Na-塩に當量)

此の濾液及洗滌液に更に 4g の濃硫酸を追加して前述の如く處理して第 1 晶析を得次いで母液を常温濃縮して第 2 晶析を得たり。此の含量は再結晶後 7.32g となれり。即ち合計 44.4g の Na 塩より 3 回の操作にて純メチルエステルの 22.74g を得、理論數の 73.0% に相當せり。

(2) Na 塩 14.8g に對しメタノール 30cc と濃硫酸の當量を加へて 1 時間蒸氣浴上にて加温し次いで濾過洗滌して放冷せるに 2.58g の結晶を得たり。その母液に濃硫酸 4g (過剩硫酸濃度約  $5.7 \times 10^{-2} \text{g/cc}$ ) を加へて放置せるに更に 1.38g の結晶を得たり。次に母液に 14.8g の Na 塩を追加して蒸氣浴上に加熱 1 時間、之を濾過洗滌し、次いで加熱濃縮して約 30cc となし放冷せるに 7.16g の結晶を得たり。該反應にあづかれる遊離硫酸の濃度は約  $3 \times 10^{-2} \text{g/cc}$  と想像せらる。次に母液及洗滌液に 4.0g の濃硫酸を追加して更に 14.8g の Na 塩を加へ(遊離硫酸約 1.5g と算定せらる即ち遊離硫酸濃度 = 約  $3.5 \times 10^{-2} \text{g/cc}$ ) 蒸氣浴上に加熱する事 1 時間、温時濾過、洗滌、更に温時 30cc に濃縮して次いで放冷品析せしむ。

母液よりは再び室温濃縮によりて第 2 晶析を得たり。その含量 12.80g に達せり。以上 3 回の操作により純エステルの總收得量は 23.92g にして使用原料の 44.4g に對して 76.8% の理論收得率に相當せり。

### (3) 2-ケト-グルコン酸メチルエステルより d-グルコースァッカロソソ

#### 酸ソーダの製造

##### (1) Ohle 氏法と Mauer 氏法

2-ケト-グルコン酸メチルエステルより d-グルコースァッカロソソ酸ソーダを製造する方法は既に前記(18頁)の如く Ohle 氏一派によりて詳しく研究せられたるがその結果は後述予等の研究結果に比して稍低調なり。今之等の對比を明瞭ならしむべく氏の研究結果を摘録すれば次の如し。

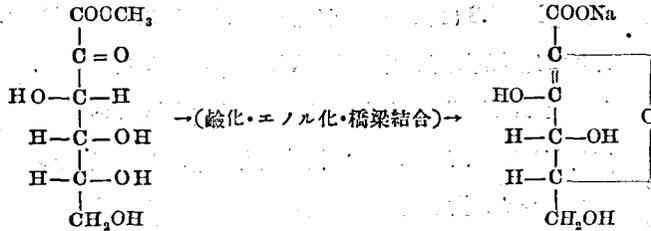
	2-ケト-グルコン酸若しくは其の誘導體	塩基	温度	$[\alpha]_D$	サツカロソン收得率(%)	摘要
1	メチルエステル	NaOH	0°	-74.2	4.0	NaOH溶液を一時に添加
2	"	"	50°	-36.1	25.0	NaOH液をフェノールフタレイン指示薬の下に滴下. pHは8附近まで.
3	"	"	50°	-21.3°	33.7	ノイtralロートを指示薬とす. 従つてpHは7附近まで
4	"	NaHCO <sub>3</sub>	60°	+13.5°	53.3	NaHCO <sub>3</sub> 固體を少量宛添加.
5	"	"	60°	+18.1	—	—
6	"	CaCO <sub>3</sub>	90°	+27.6	—	添加CaCO <sub>3</sub> が溶解するまで加熱す.
7	"	BaCO <sub>3</sub>	90°	+27.3	—	同上
8	"	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	90°	+30.7	63.0	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> の全量を一時に添加
9	ソーダ塩	"	90°	—	0.0	—
10	メチルエステル	—	20°	-58.7	9.0	H <sub>2</sub> Oにて2時間煮沸後冷時中和す.
11	酸	—	100°	—	0.0	水溶液にて1時間煮沸
12	"	—	"	—	2.75	同上. 但し冷却後中和す
13	メチルエステル	ピリヂン水 1:1	100°	—	70.0	—
14	メチルエステル	Na- メチラート	50~55°	結晶	—	94.6%純度の結晶, 得量率58.7%
15	"	"	煮沸	結晶 +82.84	—	86.6%純度の結晶若干
16	"	NaHCO <sub>3</sub>		結晶 +97.0	—	95.0%純度の結晶, 得量率70.0%

上表中(1)~(13)の實驗成績は反應生成液に就き其の沃度反應を檢定して得たる d-グルコ-サツカロソン酸の容量分析値なり.

蓋しd-グルコ-サツカロソン酸は彼のアスコルビン酸と同じくその酸性溶液に於て當量の沃度を消費すべければなり. 即ち1モルのd-グルコ-サツカロソン酸は酸性溶液に於て正確に20lの  $n/10\text{-J}_2$  液を消費す. 上表中(14)~(16)はd-グルコ-サツカロソン酸を其のソーダ塩の結晶として實收せし實驗例なり. 之によりて氏等はNaHCO<sub>3</sub>を使用する事の實效的なる事を結論せり. 即ち2-ケト-グルコン酸メチルエステルを70~80°に於て其の2倍量の水に溶解し之に當量のNaHCO<sub>3</sub>を2~3g宛投下攪拌して鹼化作用を行ふ事を以て最良法なりと報告せり. 即ち氏等は本法によりて1mol(208g)のエステルを鹼化するに2時間を要し之を0°に冷却して120~140gのグルコ-サツカロソン酸ソーダを得たりと言へり. 而して之のものは $[\alpha]_D^{20} = +97°$ なりと言へり. かくて氏等は先づ其の第1晶析に於て收得率55.5~64.8%を以てd-グルコ-サツカロソン酸ソーダを實收し得たり.

蓋し2-ケト-グルコン酸メチルエステル1モル(208g)はd-グルコ-サツカロソン酸ソー

ダ ( $C_6H_7O_6Na + H_2O$ ) の1モル(216g)を與ふるべければなり。



2-ケト-グルコン酸メチルエステル  
( $C_7H_{12}O_7$ )

d-グルコ-サツカロウン酸ソーダ  
( $C_6H_7O_6Na$ ) +  $H_2O$

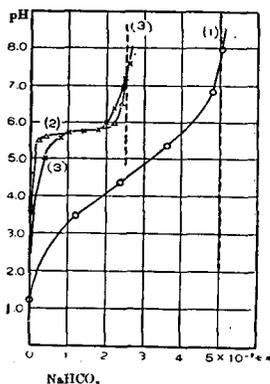
氏等は母液を減壓濃縮する事によりて更に第2晶析を得たり。之を第1晶析のそれと合算すれば95%純度のも70%(理論数216gに對して)の收得に相當せり。即ち氏等は208gのエステルより95%純度の製品159gを得たり。

Ohle 氏等の該報告に先ち Mauer 及 Schiedt 兩氏は Ber. 66, 1054(1933), に於て2-ケト-グルコン酸メチルエステルを原料とし之をピリチンに溶解し3倍量のメタノールを加へ次に2nのNa-メチラートを加ふる事によりて上述の鹼化、エノール化及橋梁結合に成功せりと報告せり。然れども該收得量は明記せられず又該生成物は黄色にしてなほ容易に潮解すと謂へり。之に比すれば其の操作の簡易なる事に於て Ohle 氏等の方法は遙かに勝れりと稱すべく又其の生成物の品質に於ても Mauer 氏のそれは遙かに劣等なるものの如し。予等の實驗に徴するも本品は無色にして然も Mauer 氏の謂ふが如く潮解し易からず。而して予等の方法は操作の簡易に於て其の收得率に於て又製品の品質に於て更に Ohle 氏等のそれを凌駕するものなる事後述の如し。

(2) 2-ケト-グルコン酸メチルエステル水溶液の  $NaHCO_3$  添加による pH の變化

2-ケト-グルコン酸メチルエステルを2~4倍量の水にて溶解し80°の溫浴に於て  $NaHCO_3$  の固體若しくは其の1定規溶液を少量宛滴加し其の都度pH試験紙にて反應生成液のpHを測定せるにその變化は次表及次圖の如し。

	試料	n/10 J <sub>2</sub> 數(cc)	旋光度 $[\alpha]_D^{15}$
(1)	{ エステル : 10.4g(=1/30モル) を 40cc に溶解 NaHCO <sub>3</sub> : 固體少量宛添加	360(=36.0%)	-10.75
(2)	{ エステル : 5.2g(=1/40モル) を 15cc に溶解 NaHCO <sub>3</sub> : 固體少量宛添加	186(=37.2%)	+ 2.36
(3)	{ エステル : 5.2g(=1/40モル) を 15cc に溶解 NaHCO <sub>3</sub> : 1定規溶液少量宛滴加	310(=62.0%)	+32.5



即ち圖に於て之を吟味するに該エステルの水溶液は強酸性にして略  $\text{pH}=1.2$  に相當せるが之を  $\text{NaHCO}_3$  にて中和鹼化する事によりて比較的明確に中和點 (Wendepunkt) を示せり。然も該中和點は  $\text{NaHCO}_3$  の當量に於て示され  $\text{pH}=7.2\sim 7.5$  の間に介在するが故にほぼ  $\text{NaHCO}_3$  溶液自身の  $\text{pH}$  に近く従つてフェノールフタレイン指示薬にては其中和點を見出し得ず。

之の Wendepunkt を過ぎて猶  $\text{NaHCO}_3$  を添加すれば生成反應液は著しく黄色を帯び更に褐變するが故に  $\text{NaHCO}_3$  の添加に伴ふ反應液の外観に注目すれば敢て  $\text{pH}$  の試験によらずとも猶容易に該 Wendepunkt に到達せるや否やを識別し得べし。

上表中  $J_2$  數は前述の如く所要物質 d-グルコサッカロソン酸ソーダの生成量を示すものなり。即ち生成反應液の一定量に就き之を  $\text{HCl}$  或は  $\text{H}_2\text{SO}_4$  にて酸性溶液となし  $n/10$ - $J_2$  溶液にて滴定したるものを全反應生成液に換算せるものにして同じく括弧内の數字はそれを理論生成量に比較せる%數なり。之を Ohle 氏等の得たる前表のそれに比すれば (1) は著しく不成績にして (2) は略それに匹敵し (3) は少しく良好なり。之の原因は  $\text{NaHCO}_3$  の添加様式に基くものなり。即ち (1) は特に細長き反應容器を使用したる爲  $\text{NaHCO}_3$  固體の添加に際して反應は主に液の上層に於て急激に行はれ攪拌を以てするも猶容易に下層に及ばざる憾あり。即ち反應は極めて不均一に行はれたる實驗例なり。之に反し (2) は廣底容器を振盪しながら  $\text{NaHCO}_3$  の固體を添加せる爲に比較的均一なる反應系を得たるものなり。同様の理由によりて (3) の  $\text{NaHCO}_3$  溶液を攪拌下に滴加せるものは最も均一なる反應系と温和なる反應速度とを得たるものにして従つてその結果は遙かに (1) を凌駕せり。

故に Ohle 氏等の  $\text{NaHCO}_3$  法はその添加方法の巧拙によりて著しく收得率に相違を生ず。要は可及的均一なる反應を得るにあり。然れども予等の實驗によれば本法によりて得たる反應水溶液より d-グルコサッカロソン酸ソーダの結晶を實收する事は難事なりき。Ohle 氏等によれば該水溶液を  $0^\circ$  に冷却する事によりて第 1 晶析を行ひ更に母液の濃縮によりて第 2 晶析を行ひしものの如けれど予等の實驗にては第 1 晶析は全く不成功に終り之を減壓濃縮して長時冷所に放置するに及んで漸く粘稠物質に汚されたる黄色の結晶を生ぜり。即ち予等は Ohle 氏等の  $\text{NaHCO}_3$  法によりては容易に所期の實收得率を得る事能はざりき。

### (3) 2-ケト-グルコン酸メチルエステル水溶液の $\text{NaHCO}_3$ 添加による $J_2$ 數と旋光度の變化

	NaHCO <sub>3</sub> (10 <sup>-2</sup> モル)	J <sub>2</sub> 数 (cc)	全生成量 (10 <sup>-2</sup> モル)	生成率(%)	反 應 率 ( $\frac{\text{生成量}}{\text{NaHCO}_3}$ )	旋 光 度		
						$\alpha_D^{15}$	c (g/cc)	$[\alpha]_D^{15}$
1	1.018	106.0	0.53	52.0	0.52	-10.1	0.248	-39.2
2	1.220	139.0	0.75	61.0	0.81	—	—	—
3	1.424	169.5	0.93	65.0	0.74	- 2.9	0.226	-12.8
4	1.830	208.0	1.15	63.0	0.50	—	—	—
5	2.14	239.0	1.34	62.5	0.50	+ 3.0	0.179	+16.7

本表はエステル 5.2g (=1/10モル) を約その2倍量の水に溶解したるものにつき 80° の温浴にて n-NaHCO<sub>3</sub> を添加せる時の J<sub>2</sub> 数の變化及旋光度の變化を見たるものにして第1欄は NaHCO<sub>3</sub> の添加總量を 10<sup>-2</sup> モルにて現はし第2欄は該添加によりて生成せる反應生成液の全 J<sub>2</sub> 数の換算數値を示し第3欄はそれを生成 d-グルコ-サッカロソソ酸に換算したるものを、第4欄は之を添加 NaHCO<sub>3</sub> の總量に相當する理論的生成量(即ち1モルのNaHCO<sub>3</sub>は1モルのd-グルコ-サッカロソソ酸を生成すべき事を理論とす)に比較したるものを、第5欄の反應率は NaHCO<sub>3</sub> の添加に伴ふ d-グルコ-サッカロソソ酸の各生成量の近似的割合を示す。第6欄は生成液の旋光度を示すものにして同欄中 c は使用エステルの量を反應生成液の量にて除せる値なり。故に此の値は正確に旋光物質の濃度を示すものに非ず。蓋し反應生成液中の旋光物質は未反應のエステルと鹼化生成物 即ち所要 d-グルコ-サッカロソソ酸ソーダとエノル化せざる2-ケト-グルコン酸ソーダの3成分なるべければ之等を等しくエステルと同量に見做す事の不合理的なると同時に、又等しく鹼化生成物と同量に取り扱ふ事も不合理なればなり。従つて  $[\alpha] = \alpha/c$  なる算法による同欄の比旋光度の數値も不合理なれども幸にしてエステルの分子量 208 に對して鹼化生成物は 216 にして僅か前者の 1.039 倍に相當するのみなれば 2~3% の誤差にて前掲の數値は許容せらるべし。

以上の諸數値によりて考察するに所要 d-グルコ-サッカロソソ酸ソーダの生成率即ちエノル化率は鹼化總量の略 60% 内外にして殘餘の 40% はエノル化せざる2-ケト-グルコン酸ソーダなり。

又之を旋光度の變化に就きて考察するに初め著しく左旋なりし反應系が NaHCO<sub>3</sub> の添加に伴ひて漸次右旋化し遂に右旋となるは所要 d-グルコ-サッカロソソ酸ソーダの増量を示すものなり。Ohle 氏の報告に従へば、

2-ケト-グルコン酸メチルエステル	$[\alpha]_D^{20} = -82.08^\circ (\rightarrow \text{變旋光 } -77.44^\circ)$
2-ケト-グルコン酸ソーダ	$[\alpha]_D^{20} = -81.72^\circ$

d-グルコースァカロソン酸ソーダ  $[\alpha]_D^{20} = +97.0^\circ$

なるが故に 2-ケトグルコン酸メチルエステル  $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-ケトグルコン酸ソーダ} \quad (1) \\ \text{d-グルコースァカロソン酸ソーダ} \quad (2) \end{array} \right.$

なる變化の中(1)による變化はほとんど反應生成液の比旋光度を變へざるに反し獨り(2)の變化のみは之れを右旋化するものなる事を知る。故に又反應生成液の旋光度の右旋化が大なれば大なる程所要物質の生成量の大きなる事は定性的に窺知し得べき理窟なるが更に之れを  $J_2$  數の増加量と對比すれば該旋光度の變化は全く上述3成分の各濃度に相當する各旋光度の加成的結果と見て大差なきを知る。即ち反應生成液を  $J_2$  測定によりて定量するも或は反應生成液の旋光度を測定して之を前記3成分の比旋光度より加成的に計算するもその結果は常にほとんど許容範圍に於て一致するを知る。

#### (4) 生成液の放置、稀釋、アルカリ添加の過剩等による $J_2$ 數及旋光度の變化

d-グルコースァカロソン酸ソーダの水溶液にアルカリを追加する事によりて  $J_2$  數の減退し而して旋光度の右旋化する事は既に Ohle 氏等の報告中に見えたり。予等の研究によれば更に該水溶液若しくは前記反應生成液を稀釋し或は放置する事によりても亦其の  $J_2$  數は減退し而してその旋光度は左旋化する。例へば反應生成液 5cc 中  $J_2$  數 15.73 ( $\alpha = +1.65^\circ$ ) なりしものが約  $10^\circ$  の室温に於て放置する事 4 日にして既に 14.05 ( $\alpha = +1.60$ ) に減量し又  $J_2$  數 15.9 ( $\alpha = +1.75$ ) のものが放置する事 3 日にして 1.44 ( $\alpha = +1.70$ ) に減量し 8 日にして 12.1, 13 日にして 11.0 ( $\alpha = +1.1^\circ$ ) にまで減量せり。又  $J_2$  數 18.35cc (反應液 5cc 中) のものにアンモニア水の 1 滴を加へて放置するに 2 時間にして 14.7cc に減量し更に放置後 1 日にして 11.9cc に減量せり。此の時原液其の儘の  $J_2$  數は 18.10 なりき又別に同時に若干の  $\text{CO}_2$  を通して放置したるものは 15.25 にまで減量せり。即ちアルカリによつて  $J_2$  數の減量する事は勿論、 $\text{CO}_2$  によりても猶その減量するを知るべし。次に前記 18.10 の  $J_2$  數のものを更に放置する事 10 日にして 15.30 にまで減量せるが之にピリヂンの微量を加へて加温したるものは 16.30 に増量せるは注目し値す。此の事は先に Mauer 氏及 Ohle 氏等の實驗中ピリヂン水を使用する事によりて比較的良好なる結果を得たる事に一致す。然るに之れを 2 倍に稀釋して 3 時間加温したるものは 11.1cc の  $J_2$  數に激減せり。以上の諸現象は宛も d-グルコースァカロソン酸ソーダと 2-ケトグルコン酸ソーダとの互變異性が水、溫度及若干の添加物等によりて可變的なる事を想起せしむるものなり。

#### (5) 可及的水を減量し或は全く水を使用せずして鹼化及エノル化を試みし實驗

予等は以上の事實に徴しエステルを鹼化及エノル化に際し可及的水の使用量を減じ又はほとんど或は全く水を使用せずして之を行はん事を企圖せり。尤も先に Ohle 氏等が固體の

NaHCO<sub>3</sub> を使用したるが如き又は Mauer 氏等がピリヂン溶液に於て Na-メチラートを  
 使用したるが如きも亦如上の企圖に基づきしものなるやも知れず。然るに固體 NaHCO<sub>3</sub> の少  
 量宛を投加する方法は上述の如く最高60%内外の容量分析的收得率を與ふるに過ぎず。予  
 等は之を NaHCO<sub>3</sub> 固體の鹼化作用がほとんど瞬間的にして従つて反應が局部的にのみ行は  
 るゝ事に基くものなるべしと思惟し、之に代ふるに作用の緩漫にして従つて反應の可及的均  
 一なるが如き物質を求めて例へば市販 MgO (MgOとしての含量80%)を以て之に代用せしめ  
 たる場合あり。尤も Ohle 氏等の實驗中にも NaHCO<sub>3</sub> の代りに CaCO<sub>3</sub> 及 BaCO<sub>3</sub> を用ゐ  
 たる場合あり。之れ或は予等と同様の考察に基づきしものなるやも測られざるも不幸にして  
 氏等の報告には其れ等諸實驗による生成率を缺如せり。又予等は全く水の存在を忌避する計  
 畫の下にエステルをメタノールに溶解して之に當量の固體 NaHCO<sub>3</sub> を投入反應せしめ或は  
 エステルのメタノール溶液に NaOH 若しくは KOH のメタノール溶液の計算量を作用せ  
 しめたる實驗例を有す。

#### (1) MgO を使用したる例

エステル 5.2g (=1/10モル) に市販 MgO (MgOとして80%含有) 0.624g (=1/10モル) を  
 混和し約 10cc の水を加へて蒸氣浴上加熱せるに暫時にして完全に溶解し微黄色溶液を得た  
 り。該溶液の全 J<sub>2</sub> 數は 260.6cc にして理論數の 52.0% に相當せり。之を更に數時間加熱  
 するも J<sub>2</sub> 數を増加せず反つて若干の減量を示せり。

之によりて見るに MgO の使用は NaHCO<sub>3</sub> の場合を凌駕するものに非ず。

#### (2) 固體 NaHCO<sub>3</sub> とメタノールとを使用したる場合

エステル 5.2g を煮沸によりて 140cc のメタノールに溶解し之に當量の固體 NaHCO<sub>3</sub>  
 2.10g (=1/10モル) を投じて煮沸を繼續せるに NaHCO<sub>3</sub> の大部分は溶解せず。之の反應生  
 成液の全 J<sub>2</sub> 數は 158.4cc (n/10) にして 31.6% の生成率に相當す。之に水 4cc を添加して  
 更に加温反應せしむるに J<sub>2</sub> 數は 310.8 に増大し 62.16% の生成率に相當せり。更に水を追  
 加する事 3cc にして加温反應を續行せるに J<sub>2</sub> 全數 420cc 即ち生成率 84.0% の反應生成液を  
 得たり。然れども猶 NaHCO<sub>3</sub> の一部は不溶殘存せるが故に更に 10cc の水を追加して之を加  
 温溶解せるに J<sub>2</sub> 全數は 396.4cc 即ち生成率 79.28% に減量せり。

之によりて見るにメタノール溶媒のみにては反つて所要物質の生成率を減少せしむれども  
 之に若干の水を含有せしめたるもの (例へば本實驗例に於てはメタノール:水=10:1容比)  
 は俄然其の生成率を増加せしめ更に水の過剰に過ぎたる場合は再び生成率を低減せしむるを  
 知る。

## (3) NaOH-メタノールを使用したる場合

エステル5.2gを100ccのメタノールにて煮沸し之にNaOH-メタノール溶液(1.112nに相當)の22.0cc(理論數の98.5%)を徐々に滴加せるに暫時にして白濁を生じ遂に白色乃至微黄色の結晶を生成せり。所要のアルカリ-メタノールを滴加したる後直ちに放冷す。然る時は更に白色の結晶を析出せしむ。之を濾過し少量のメタノールにて洗滌し素焼板上に乾燥せるにほぼ純白の結晶4.8gを得たり。之のものは98.4%純度のものにして従つて該收得量は理論數の86.4%に相當す。濾液は猶0.2gに相當する $J_2$ 數を示せり。故に之等を合算すれば本法による理論的生成率は93.6%にして内86.4%は結晶として實收せられたる譯なり。之の結果はOhle氏等のそれに比して遙かに優秀なるものなり。濾液に更にアルカリ-メタノールを滴加する事によりて猶若干の結晶を得れどもこの時は母液著しく黄變し結晶も亦黄色を帯ぶるが故に本法に於ては過剰のアルカリ-メタノールを避けざるべからず。

## (4) KOH-メタノール溶液を使用したる場合

エステル5.2gのメタノール溶液を1.63nに相當するKOH-メタノール溶液15.0cc(理論數の97.7%)にて處理する事前述NaOH-メタノールの場合の如くす。此の場合はNaOH-メタノールの場合と異なり反應液は黄色となり反應器底には若干の微黄色の粘稠物質粘着せり。所要KOH-メタノールの滴加を終りて直ちに冷却すれば暫時にして該粘稠物質は固化し同時に多量の白色結晶を析出す。之を濾過乾燥する事前述NaOHの場合の如くして98.5%純度の製品4.72gを得たり。之の收得量は理論數の80.0%に相當せり。猶濾液には0.5gに相當する $J_2$ 數を殘存せり。故に本法による所要物質の生成率は理論數の86.2%に相當し内80.0%は結晶として實收せられたる譯なり。之の結果はNaOHの場合に比して稍劣り、然かも收得結晶は淡黄色なり。然れども之をOhle氏等の結果に比すれば猶遙かに優秀なるべき事は論を俟たず。

## (6) 反應生成物の實收方法に就きて

Ohle氏等の記載に依ればエステルの水溶液に $\text{NaHCO}_3$ の固體を投入する方法に依りて先づ所要物質の第1晶析を行ひ次に母液を濃縮する事によりて第2晶析を得たるもの之の如けれども予等の追試に依れば然かく容易に所期物質の結晶を得る能はずして反應生成液を減壓濃縮して放冷する事旬日にして漸く若干の結晶を認め得たるに過ぎず。

前述(2)の實驗例の如くエステルを $\text{NaHCO}_3$ -メタノールにて處理したる場合、その反應生成液を減壓濃縮せしめてほとんど乾涸するに及んで淡黄色の固體物質を得たり。然れども之の物の品質は79.4%純度に過ぎず即ち猶未反應のエステル若しくは若干の2-ケト-グル

コン酸ソーダを含有するものなり。又かくして得たる製品は前述苛性アルカリ-メタノール法によりて得られたる製品に比して極めて軽粗なり。以上の諸方法に比して(3)及(4)の予等の所謂「苛性アルカリ-メタノール法」による結晶收得は極めて簡易なり。即ち反應中に於て既に一部の晶析は行はれ之を冷却するに及んで殘餘の生成量の殆ど全部は緻密なる白色結晶として析出せられ母液に留まる部分は極めて僅少なり。之を濾過し少量のメタノールにて洗滌し素焼板上に乾燥すれば該製品は既にほとんど純品たり。尤も往々にして「苛性アルカリ-メタノール」處理中に前記の晶析を見ざる場合あり。此の時は所要の苛性アルカリ-メタノールを滴加後2~3滴の冷水を滴加する事により或は既製結晶の微量を投入する事によりて直ちに所期の晶析を全うし得べし。一般にかくして得たる結晶は反應中に晶析したるものに比して純白にしてその純度も高し。然れども如何にしてかゝる過飽和状態を得べきかの條件に就きては未定なり。

#### (7) 「NaOH-メタノール」法による d-グルコースァカロソン酸ソーダの製造

(1) 2-ケト-グルコン酸メチルエステル10.4g(=1/20モル)を200ccのメタノールにて煮沸溶解し熱時攪拌しながらNaOH-メタノール溶液(1.112-nに相當)の44cc(理論數の98.5%)を徐々に滴加し滴加終了後それを放冷す。晶析の完了を待つて濾別しメタノールの少量にて洗滌、次いで素焼板上に乾燥秤量す。

結晶收得量……9.5g

$n_{10} J_2$  數……9.15/0.1g (=99.0%純度)

Na……10.40% (理論數10.62%)(97.8%純度に相當)

$[\alpha]_D^{25}$  ……+95.0°

(2). (1)の母液にエステル10.4gを加へて煮沸溶解し前同様にしてNaOH-メタノール溶液44ccを滴加し冷却晶析後之を濾別し前同様に之を處理す。母液は稍微黄色となる。

結晶收得量……10.0g

$n_{10} J_2$  數……9.08/0.1g (=98.2%純度)

Na……10.38% (=97.4%純度に相當)

$[\alpha]_D^{25}$  ……+94.6°

(3). (2)の母液にエステル10.4gを加へて煮沸溶解し前同様NaOH-メタノール溶液45ccを滴加せるに次の結果を得たり。

結晶收得量……10.2g

$n_{10} J_2$  數……8.9/0.1g (=96.3%純度)

Na……10.33% (=97.4%純度に相當)

$[\alpha]_D^{20} \dots \dots +93.8^\circ$

即ち母液を連続使用する事によりてエステル總量 31.2g より 29.7g の d-グルコ-サッカロゾン酸ソーダを得たり。エステルの使用量 31.2g は 32.4g の所要物質を與ふべき計算なるを以て上述予等の收得量は實に理論數の 91.7% に相當せり。尤もその品質は平均 97.5% 純度のものなりしを以て之を換算すれば 89.4% の理論的收得量となる。之に母液中の殘存  $J_2$  數を加算すれば「NaOH-メタノール法」による d-グルコ-サッカロゾン酸ソーダの製造はほとんど定量的に行はるものと見做し得るが如し。但し母液の連続使用回数を重ねるに従つて溶液は漸次着色度を増し結晶は又少しく不純となるを免れず。

#### (4) 結 論

以上を結論するに次の如し。

(1) デアセトン-2-ケト-グルコン酸ソーダより 2-ケト-グルコン酸メチルエステルを製造する方法は原料をメタノールに溶解して當量若しくは  $3 \sim 4 \times 10^{-2} \text{g/cc}$  の過剰濃度に相當するが如く濃硫酸を加へて暫時加熱し温時に  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を濾過洗滌し次いで原料の 1 モルに對して 600~800cc なる様に反應液を加熱濃縮し次に冷時  $7 \sim 8 \times 10^{-2} \text{g/cc}$  濃度に相當する様に濃硫酸を加へて 1~2 日間室温にして放冷する事を要領とす。母液には猶多量のエステルと遊離濃硫酸とを含有するを以て更に母液及洗滌液を反復利用せざるべからず。即ち宛も之を原料溶解の爲のメタノール自身の如くに取り扱ひて前記の操作を繰り返へす事を特策とす。但し常に豫め其の遊離濃硫酸の含量を算定して或はそれを追加し或はメタノールを追加してその濃度を調節する事を怠るべからず。此の要領に従ひて予等は 3 回の連続操作に於て常に 75% 内外の理論收得率の純エステルを實收し得たり。

(2) 2-ケト-グルコン酸メチルエステルより d-グルコ-サッカロゾン酸ソーダを製造する方法は前記の所謂「アルカリ-メタノール」法に従ひ原料をメタノールに加熱溶解し次いで加熱、攪拌の下に正確なる理論量 (1 モルの原料に對して 1 當量のアルカリ) 若しくは其の約 98.0% の「アルカリ-メタノール」液 (特に NaOH-メタノールを最適となす) を注意して滴加し、滴加終れば直ちに冷却 (必要に應じては接種す)、晶析せしめその母液は更に次回の原料溶解に利用する事を要領と爲す。此の方法に従ひ予等は常に 90% 内外の收得率にて 97~98% の純度のものを實收せり。母液に殘存する  $J_2$  數を加算すれば所謂「アルカリ-メタノール法」は實に定量的製造法と見做し得るものの如し。

(3) 以上を綜合するに蔗糖を原料とする d-グルコ-サッカロゾン酸ソーダの製造工程中第 1 階梯たる  $\beta$ -デアセトン-フルクトーゼの收得率は最も不良にして前報第 49 號によれば

60%に過ぎず。従つて更に攻究の必要あり。次に稍不良にして更に攻究の必要を見るものは第3階梯たる2-ケト-グルコン酸メチルエステルの製造なり。予等は此の兩工程に關して猶研究續行中なり。以上。(昭和十三年一月三十一日提出)

## クロラミン及プロマミンの電解的製造 (第一報)

パラトルオール-スルファミド より クロラミンTの製造

パラトルオール-スルファミド より プロマミンTの製造

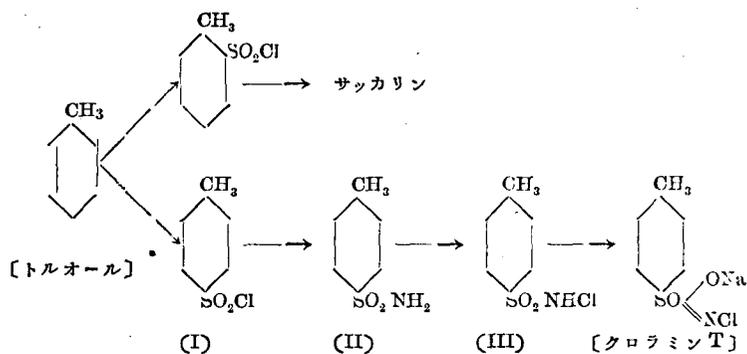
技師 藤 岡 忠 仁

技手 清 水 二 郎

クロラミンTの化学的名称は、パラトルオール-ナトリウム-スルホクロルアミドにして已に日本薬局方に記載せられあり。

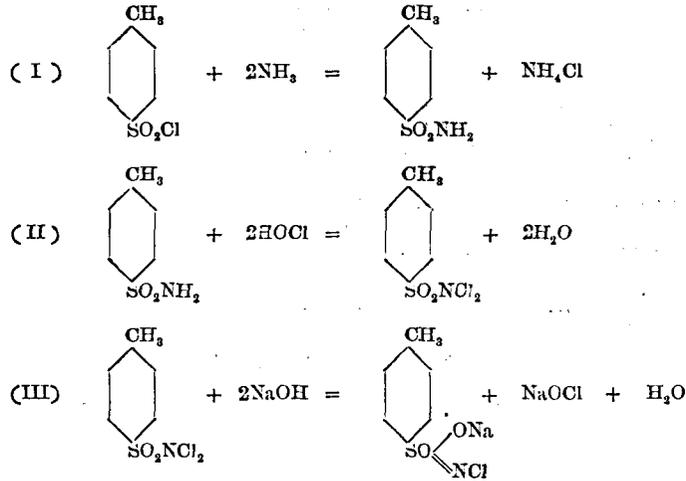
市販品には獨逸製品クロラミン-ハイデン、ミアニン、アクチヴィン、英國製品にトラミン、日本製品にハロミンあり。往時より晒粉は消毒薬として傳染病等の豫防に使用せられたるは既知の事なり。而れども之を臨牀上創傷の消毒に使用する場合には刺戟或は腐蝕する等種々取扱上の不便あり。茲に於て英國の醫師 H. D. Dakin 及 T. B. Cohen 氏等は有機性クロラミン類の消毒作用を研究せり。本邦に於ては既に大正八年藥學雜誌454號に衣笠氏のクロラミンT試験報告ありて、晒粉及石炭酸より優秀なることを報告せり。

之が製法に就ては既に 1905 年, 1915 年, F. D. Chattaway 氏の化学的研究あり。其の合成法は次の如し。

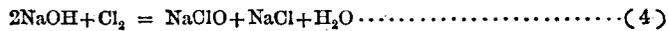
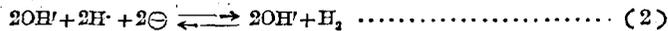


クロラミンはサッカリン製造の副産物たる、パラトルオール-スルホクロリド (I) をアンモニア水と共に振盪することにより簡単に其のアミド(II)に變じ、之をアルカリ性にて、次亜塩素酸ソーダを以つてクロル化してパラトルオール-スルホクロラミド (III) のナトリウム塩となし、之を食塩飽和溶液を以つて塩析せしむる法に依り合成せらる。其の他パラトルオール-スルファミド (II) を苛性ソーダの存在のもとに塩素瓦斯を通じつゝ 15°C 附近

に於て攪拌することによりても合成し得. 其の反應行程を示せば次の如し.



予等は (II) より (III) への所謂クロラミン化する行程を電解的に行はしめん事を企圖せり. そもそも食塩を無作用極及無隔膜にて電解する時は次式に示す如き電解反應を生ず.



即ちあたかも化學的製造に於て苛性ソーダ溶液に塩素瓦斯を通ずる場合とほぼ同様の反應系を得. 故に食塩を電解液として, パラトルオールスルファミドを添加, 温度を 10°C 附近に保持しつゝ電解操作を行ふ場合クロラミンTの合成せらる可きは略推定に難からず. 予等は此の推定のもとに實驗を試みたる結果, 幸ひに簡單なる電解操作にて得量 80% 以上の製造能率を得たる故こゝに其の實驗結果を報告せんとするものなり.

### 實驗行程

- (I) 食塩の無隔膜電解と電極の種類の関係
- (II) パラトルオールスルファミドの電解
  - (1) 電流密度と收得率
  - (2) 電解液の反復使用に關して
  - (3) 電解温度と物質收得率との關係
  - (4) 電解液の容量とクロラミンT收得率との關係

- (5) 電槽壓に就て
- (6) 陽極面の履歴とクロラミンT收得率との關係
- (7) 綜合的實驗
- (8) 工業用食塩を電解液としたる場合
- (9) 局方食塩及工業用食塩を電解液としたる場合の比較試驗
- (10) 工業用食塩より硫酸根を除去したる電解液に就て

(III) プロマミンTの製造に就て

(I) 食塩の無隔膜電解と電極の種類關係

予等はバラートルオールスルファミドの電解に先き立ち先づ食塩の無隔膜電解に於ける電極の種類、特に陰極の種類に就きて攻究せり。蓋し NaCl の無隔膜電解に於ては前記の電解機構の外に常に若干の陰極的還元を伴ひ、即ち



の反應によりて常に若干の NaClO の損失を免れず。然も此の陰極的還元の大小は使用陰極の種類に依りて夫々異なる。此の故に普通食塩の無隔膜電解に於ては此の陰極的還元の防止劑として約 0.2% 内外のクロム酸を添加するを常とす。然れども予等の場合クロム酸の添加は生成クロラミンを微に着色するの嫌ひあれば可及的此の添加劑の使用を避け専ら陰極の種類によりて陰極的還元を防止する様心懸けたり。故に陽極には常に炭素板を、陰極には白金網、ニッケル網、鐵網、マグネシウム棒、トタン板(灼熱して亞鉛を除去したるもの)、鐵線、ステンレス線(不銹鋼線)、ニクロム線等を、網の場合は陽極の半分の面積に、線の場合は陽極と等大の角型に曲げたるものを使用せり。

電解液は純塩化ソーダ(局方品)の 25% 溶液 300cc を以てし、之を 10° 内外の溫度に於て電解せり。電流密度 A. D=2.8amp/qdm, 各 1 amp 時毎に電解液 5cc を採り常法に隨ひて n/10-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> にて滴定なし、其の消費量によりて次亞塩素酸ソーダの生成量を測定せり。其の實驗成績は次の如し。

實驗 番號	電 解 液 隔膜なし	電 極		電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	時 間 (分)	溫 度 (°C)	n/10 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 消費量	理 論 n/10 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	電 流 能率	摘 要
		(陽極)	(陰 極)								
1	25%NaCl 300	炭素板	炭 素 板	1.0	3.1	60	10	18	373	4.82	電解液 100ccに對して0.2gのクロム酸カリ添加 クロム酸カリ添加
2	"	"	"	"	"	"	"	126	"	33.78	
3	"	"	Pt 網	"	4.0	"	"	270	"	72.38	

実験 番號	電解液 隔膜なし	電 極		電 流 (amp)	電 圧 (Volt)	時 間 (分)	温 度 (°C)	n/10 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 消費量	理 論 n/10 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	電流 能率	摘 要
		(陽極)	(陰 極)								
4	25%NaCl 300	炭素板	Pt	1.0	4.0-4.5	60	10	120	373	32.44	
5	"	"	Ni (8.13qcm)	"	4.0	"	"	174	"	46.65	
6	"	"	Fe (8.13qcm)	"	4.2	"	"	168	"	45.04	
7	"	"	Mg 棒	"	4.9	"	"	168	"	45.04	
8	"	"	ニクロム線	"	6.5	"	"	216	"	57.91	
9	"	"	トタン板 (8.13qcm)	"	4.5	"	"	186	"	49.86	
10	"	"	Fe 線	"	4.6	"	"	180	"	48.26	
11	"	"	ステンレ ス	"	4.8	"	"	216	"	57.91	
12	工業用 NaCl 300	"	"	"	5.0	"	"	174	"	46.65	

以上、クロム酸カリを添加せるものを除きて其の電流能率は實驗番號(8)(11)(10)を以て最良となす。即ち鐵線若しくはステンレス線を以て陰極と爲すべきを知る。

(II) パラトルオールスルファミドの電解

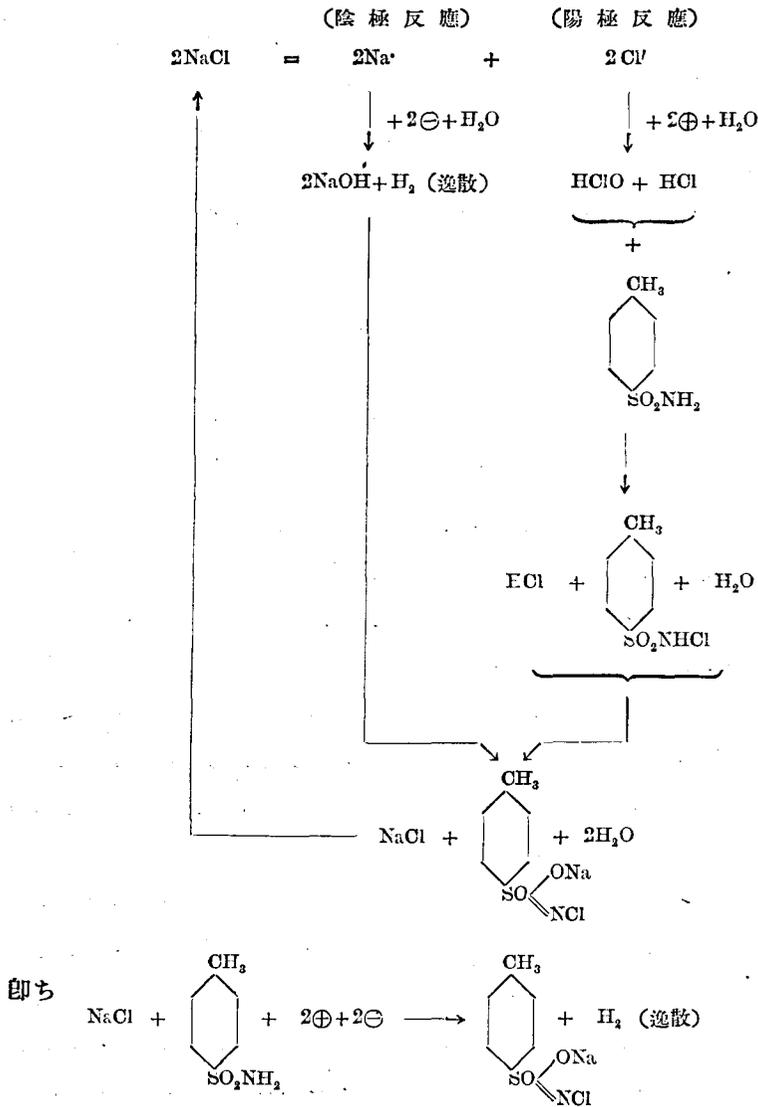
(1) 電流密度と收得率

前記 NaCl の電解に基づき陽極として炭素板(電解面積 6.5×5.5cm), 陰極として鐵線又はステンレス線を採用せり。電解の要領は全く前同様なり。即ち局方食塩の 25% 溶液 300cc にパラトルオールスルファミド 10g を懸濁せしめ激しく攪拌しつゝ之を理論電氣量 3.13 アンペア時にて電解せり。

茲に理論電氣量とは次頁所載の電解機構にてパラトルオールスルファミドの 1 モル(171.138g) が 2 ファラデー即ち 53.6 アンペア時の電氣量にて 1 モルのクロラミン T(281.6g) になるものとして算出せられたるものなり。

本電解の経過を見るに電解開始後暫時にして生成物は泡状をなして析出し來る。理論電氣量を通じたる後直ちに之を吸引濾別し素焼板上にて乾燥す。之を秤量したるものは後記粗クロラミン T の收得量なり。該電解生成物は微に炭素粉(極板の崩壊による)を混じ水には蛋白質濁をなして溶解す。

此の物のクロラミン T の含量は局方記載の試験法に従ひ n/10-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> にて測定せり。即ち電解生成物の 0.5g を秤取し水 25cc, 塩酸 1cc, KJ 1.0g とを加へてヨードを遊離せしめ之を n/10-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> にて滴定し、該滴定數を 35.2 にて除して % を求めてクロラミン T の純度となせり。蓋し局方所載に依れば試料 0.5g に對し少くとも 35.2cc の n/10-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を消費するものを以て純クロラミン T となすべければなり。



濾液は猶若干のクロラミンTを含有す。故にその5ccを秤取してその有効クロール數即ち  $n/_{10}\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の消費數を定量し、之を濾液の全容積に換算したるものに前記粗クロラミンTの收得量に相當する全有效クロール數即ち全  $n/_{10}\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の消費數を合算し、之を373ccにて除すれば該電解の有効電流量となる。之を使用電流量にて除したる%は所謂後記の電流能率なり。蓋し前掲の電解機構の如くクロラミンTの1モルを生成するに必要な理論電氣量は53.6amp時にして、クロラミンTの1モルは又  $n/_{10}\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の20lに相當する

有効クロール数を有すべければ結局 1 amp 時の電流量は  $n/10$ - $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の 373cc に相当するクロラミンTを生成すべければなり。

電流密度と收得率との関係次表の如し。

実験 番號	電解液 (cc)	電 極		電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	時 間 (時分)	温 度 (°C)	原料 使用量 (g)	粗クロラ ミンT 得量 (g)	粗クロラ ミンT の純度 (%)	クロラ ミンT 收得 量 (g)	クロラ ミン 收得 率 (%)	電流 能率 (%)
		(陽極)	(陰極)										
6	局方 NaCl 25% 300	炭素板	Fe 線	0.5	3.8-4.0	6.16	10	10	14.02	87.78	12.31	74.83	80.12
1	"	"	"	1.0	4.5-4.8	3.03	"	"	15.52	82.67	12.83	77.90	85.14
2	"	"	"	1.5	5.7-6.2	2.05	"	"	17.53	75.0	14.15	85.76	89.78
3	"	"	"	2.0	6.7-7.3	1.34	"	"	14.55	63.07	9.17	55.74	64.0
4	"	"	"	2.0	6.4-3.8	1.34	"	"	13.3	82.0	11.0	66.87	73.47
5	"	"	"	2.5	7.2-7.4	1.15	"	"	14.6	64.49	9.41	57.2	62.6
8	"	"	ステン レス線	1.0	5-5.7	3.08	"	"	15.6	80.1	12.49	75.93	82.5
10	"	"	"	1.5	5.7-6.1	2.05	"	"	13.7	85.79	11.75	71.43	79.5
9	電 解 液 クロム酸カリ	"	"	1.0	5-5.5	3.08	"	"	13.3	87.78	11.67	70.94	78.0

之によれば炭素の有効極面 35.75qcm に對して 1.0~1.5amp の電流を最適となす。即ち 2.7~4.0amp の範圍を以て本電解の最適陽極電流密度と爲すべし。

電流密度が高きに失する時は反つて能率を遞減すべき事、前掲(3)~(5)によりて明かなり。

又本表によれば陰極として Fe 線はステンレス線に少しく優れり。然れども前者は電解中クロールに胃されて錆を生じ屢々電解生成物を汚染するが故に一般にはステンレス線を以て優れりと爲すべし。

(2) 電解液の反復使用による物質收得率及電壓の關係及食塩の補給に就て

電解液は局方食塩 25% 溶液の 300cc にして、陽極は炭素板(35.75qcm)陰極はステンレス線、之等を電解液中に平行に懸垂せり。電流は 1.5amp, 冷水により温度 10° 附近に保持、原料 10g を添加攪拌しつゝ、理論電氣量 3.13amp 時にて電解す。電解終了後粗製クロラミンTと濾液とを分ち、濾液は再び次の電解液として使用に供し、適量の食塩を補給し、原料を添加電解す。此の操作を反復せる結果次の如き實驗成績を得たり。

実験 番號	電解液 使用回 數	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	時 間 (時分)	温 度 (°C)	原 料 使用量 (g)	粗クロラ ミンT 得量 (g)	クロラ ミンT の純 度 (%)	純クロラ ミンT 得量 (g)	クロラ ミン 收得 率 (%)	電 流 能 率 (%)	食 塩 添 加 量 (g)
10	1	1.5	5.7-6.1	2.05	10	10	13.7	85.79	11.75	71.43	79.5	
11	2	"	6.0-3.7	"	"	"	15.0	89.49	13.42	81.58	88.8	7.0 (2倍)

実験 番號	電解液 使用回 數	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	時 間 (時分)	温 度 (°C)	原 料 使用量 (g)	粗クロラ ミン得量 (g)	クロラ ミンTの純 度 (%)	純クロラ ミン得量 (g)	クロラミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (%)	食 塩 添 加 量 (g)
12	3	1.5	6.1-6.9	2.05	10	10	15.1	85.37	12.89	78.36	84.47	17.0 (5倍)
13	4	"	6.7	"	"	"	17.74	69.03	12.25	74.47	78.04	17.0 (5倍)
14	5	"	7.2-7.5	"	"	"	22.7	50.0	11.35	69.0	71.37	7.0 (2倍)
15	6	"	6.7-6.9	"	"	"	14.4	70.17	10.10	61.4	65.0	

電解液を繰返して使用する場合、第6回目の電解に於てはクロラミン收得率は61.4%、電流能率65%にして、第1回の場合より收得率に於て10.03%、電流能率に於て14.5%の低率を示せり。之に關聯して電壓に於ては約1Volt上昇し、電解液のpH試験に於ても、順次アルカリ性を増加す。

### (3) 電解温度とクロラミン收得率との關係

温度が10°の場合と10°以下の場合との電解成績は次の如し。その結果温度は10°以上を良好となすべし。(第42頁参照)

#### 電解温度の關係に就て

実験 番號	電解液 使用回 數	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時 間 (時分)	原 料 使用量 (g)	粗クロラ ミン得量 (g)	粗クロラ ミン中純 クロラミ ン純度 (%)	クロラ ミンT得量 (g)	クロラミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (%)	食 塩 添 加 量 (g)
10	1	1.5	5.7-6.1	10	2.05	10	13.7	85.79	11.75	71.43	79.5	
22	1	"	5.8-6.6	8	"	"	11.6	88.07	10.22	62.13	69.0	
11	2	"	6.0-6.7	10	"	"	15.0	89.49	13.42	81.58	88.8	7.0
23	2	"	7.0-7.3	8	"	"	11.6	60.23	6.99	42.49	49.82	"
12	3	"	6.1-6.9	10	"	"	15.1	85.37	12.89	78.36	84.47	"
24	3	"	6.6-7.2	8	"	"	14.3	54.00	7.70	46.8	53.00	"
13	4	"	6.7	10	"	"	17.74	69.03	12.25	74.47	78.04	"
25	4	"	7.5	8	"	"	13.9	63.35	8.80	53.33	57.57	"
温度 10° 附近の場合										4 回迄の平均	76.46	
温度 8° 附近の場合										4 回迄の平均	51.19	

### (4) 電解液の容量とクロラミンT收得率との關係

電解操作は前述の場合と全く同一なり。

実験 番號	電解液 使用回 數	電 解 液 NaCl 25%(cc)	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時 間 (時分)	原 料 使用量 (g)	粗クロラ ミン得量 (g)	粗クロラ ミン中純 度 (%)	純クロラ ミン得量 (g)	クロラミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (g)
26	1	300	1.5	6.0-7.1	8	4.12	20	27.25	65.5	17.84	54.22	56.5
27	1	600	"	5.0-5.2	8	4.12	"	27.5	58.52	16.1	48.93	56.47
28	1	600	"	4.9-5.8	8	4.12	"	29.1	66.19	19.26	58.54	62.95
29	2	No. 26 電解液	"	5.8-6.4	10-15	2.05	10	20.83	88.94	18.53	112.65	122.91
31	3	No. 29 電解液	"	5.8-6.0	10-15	4.12	20	35.9	88.92	31.92	96.96	100.94

原料 20g に對して電解液の 300 及 600cc の 2 種に就いて電解せるに、其の收得率は 300cc の場合 54.22%、600cc の場合 53.73% にしてほとんど相違を認めず。但し實驗(29) 及(31) は、前回の生成物質が電解液中に溶在せることゝ温度が 10° 以上なる原因によりて、收得率異常に良好なり。

(5) 電槽電壓に就いて

上記の如く本電解に於ける電槽電壓は一般に 5 ボルト以上にして電解液を反復使用する場合は特に上昇して 7 ボルト附近に達す。かゝる高電壓の原因の一は陰極としてステンレス線を使用した事にあれども、又電解液自身の抵抗の高き事も主原因たり。依つて予等は陰陽兩極の距離を可及的近接せしむる事によりて電槽壓の降下を企圖し併せて陰陽兩極の近接による電解成績を吟味せり。之の電解に使用せる電極の組立は次の如し。即ち炭素圓筒に無數の小孔を穿てるものを陽極となし、その外周に可及的近接せしめてステンレス線を捲きたるものを陰極とせる一對の電極を作り之によりて電解を行へり。

之を従來の電極使用の場合と比較すれば次の如し。

実験 番號	電解液 使用回 數	電極の 種 類	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時 間 (時分)	原 料 使用量 (g)	粗クロラ ミン得量 (g)	粗クロラ ミン中純 度 (%)	純クロラ ミン得量 (g)	クロラミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (g)
32	1	圓形炭素	1.5	3.8-4.1	10-15	2.05	10	14.5	82.4	11.95	72.64	81.41
35	1	炭 素 板	"	5.2-5.6	"	"	"	13.5	77.56	10.47	63.64	70.74
33	2	圓形炭素	"	4.1-4.2	"	"	"	15.6	92.33	14.4	87.54	93.82
36	2	炭 素 板	"	5.4-5.8	"	"	"	14.95	69.89	10.3	62.61	68.82
34	3	圓形炭素	"	4.1-4.4	"	"	"	15.7	82.67	12.98	78.91	84.37
38	3	炭 素 板	"	5.4-6.0	"	"	"	14.81	62.78	9.3	56.53	60.67
37	4	圓形炭素	"	4.2-4.4	"	"	"	12.58	89.20	11.22	68.21	74.44

實驗の結果上記圓形電極を使用した場合の 3 回迄の平均電壓は 4.12 ボルト、クロラミン

の平均收得率は 79.69% にして、従來の炭素板を電極としたる場合の 3 回迄の平均電壓 5.56 Volt, クロラミンの平均收得率 60.93% なるに比較すれば電壓に於て 1.44 Volt 低く 收得量に於て 18.76% の增收を生ぜり。以上實驗の示す如く陰陽兩電極を出来るだけ接近する事は電壓の降下のみならずクロラミンの增收ともなる。

#### (6) 陽極面の履歴とクロラミン T 收得量との關係に就て

先に(2)に於て同一電解液を反復使用せる場合は、第 6 回目の電解液に於ては、クロラミン T の收得率 61.4% にして、第 1 回の場合より 10.03% の低率を示し、而して電解液の pH は順次アルカリ性度を増し、電壓も 1 Volt 以上高くなる事を記述せるが、之の現象は恐らく陽極面の履歴の變化によるものなるべし。故に予等は陽極面履歴の調製を試みたり。即ち實驗番號(37)にて使用せる圓形炭素陽極を 10% 硝酸に 8 時間温浸してよく水洗したるものを陽極となし、實驗番號(37)の電解濾液を電解液として電解せり。

實驗番號	電解液使用回数	電流 (amp)	電壓 (Volt)	温度 (°C)	時間 (時分)	使用原料 (g)	粗クロラミン T 收得量 (g)	粗クロラミン純度 (%)	純クロラミン收得量 (g)	クロラミン收得率 (%)	電流能率 (g)
40	5	1.5	3.8-4.0	13-15	2.05	10	19.58	73.83	14.45	87.71	93.68
43	6	"	4.1-4.2	"	"	"	17.75	71.31	12.66	76.96	84.68

即ち陽極を 10% 硝酸にて温浸精製せる結果、その收得率及電流能率は前記實驗(37)に比し實驗(40)に於ては 19.50%、實驗(43)に於ては 8.75% の増率を示せり。其の他二三の實驗の結果につきて見るも陽極面調製による成績はいづれも良好なり。

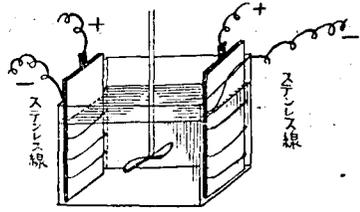
即ち陽極を硝酸(約 10%) 若しくは塩酸(約 10%) にて温浸し、或は室温にて洗滌する事によりて陽極面の機能を増進若しくは復活せしむる事を得べく従つてその物質及電流能率を増大せしむるを得べし。

#### (7) 綜合的實驗

以上の諸實驗を綜合すれば本電解の要領は次の如し。

即ち(1)炭素板陽極に對しステンレス線の陰極を最適となし、之を可及的近接せしめて裝備するを要す。(2)炭素陽極板は時々硝酸若しくは塩酸にて之を温浸洗滌し其の極面の履歴を調製するを要す。(3)電解液は中性若しくは微にアルカリ性なるを要す。(4)電解液は數回之を反復利用するを便とす。(5)電解温度は 10~15° なるを要す。(6)陽極電流密度は 3amp/qdm 附近なるを要す。

予等は以上の電解要領に従ひ、次の如き電槽にて稍大量の電解を行へり。



初回に於ける電解液は局方食塩の 25% 溶液 900cc に原料 50g を懸濁せしめたるものにして次回以後に於ては夫々前回の電解液に 所要の食塩及原料を補充し之を 900cc に調製したるものを以て電解液となせり。

其の電解成績次の如し。

実験 番號	電解液 使用回 番號	NaCl 添加料 (g)	電流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時 間 (時分)	使 用 原 料 (g)	粗クロラ ミン得量 (g)	粗クロラ ミン中純 度 (%)	純クロラ ミン得量 (g)	クロラミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (%)	pH
52	1	—	3	4.2-4.5	10-16	5.13	50	80.51	86.65	69.76	84.83	90.57	
53	2	17	"	4.3-4.4	"	"	"	74.6	86.93	64.85	78.85	94.88	
54	3	"	"	4.4-4.6	"	"	"	79.1	96.58	76.39	92.88	97.88	
55	4	"	"	"	"	"	"	80.4	94.74	76.17	92.61	95.61	B.T.B 微 緑

之によればその電解成績は果然良好なり。即ち其の平均收得率は 87.29% に達し平均電流能率は 94.74% なり。

(8) 工業用食塩を電解液となしたる場合

若し本電解を大規模に行はんとするに當り前諸例の如く局方食塩を使用せざるべからざる事は極めて不便なり。故に予等は之に代ふるに工業用食塩を以てすべき事を攻究せり。本電解に使用せる工業塩は次の組成を有せり。

}	水分	4.80%	}	水分	4.80%
	Cl'	53.75%		NaCl	87.70%
	Ca <sup>..</sup>	0.28%		MgCl <sub>2</sub>	1.32%
	Mg <sup>..</sup>	0.34%		Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2.57%
	SO <sub>4</sub> "	2.41%		CaSO <sub>4</sub>	0.95%

其の電解成績次の如し。

実験 番號	電解液 使用回 番號	食 塩 添加量	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時 間 (時分)	使 用 原 料 (g)	粗クロラ ミン得量 (g)	粗クロラ ミンの純 度 (%)	純クロラ ミン得量 (g)	クロラミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (%)
57	1	—	3	4.4-5.0	14-16	5.13	50.0	87.5	67.61	59.16	71.93	74.2
58	2	17.0	"	5.0	"	"	"	84.1	59.94	50.41	61.29	63.9
59	3	"	"	"	"	"	"	70.5	61.37	43.26	52.6	55.29
60	4	"	"	"	"	"	"	80.46	57.95	46.63	56.69	60.65

電解装置及電解條件は全く前同様なり。

之によれば電解液を4回反復使用せる時の收得率は60.62%，電流能率は63.51%にして、局方食塩を電解液として使用したる場合に比較すれば著しき低率なり。

### (9) 局方食塩及工業塩を電解液としたる場合の比較試験

#### 電解液の種類

- (A) 水 300cc に局方食塩を溶解して 25% 濃度となしたるもの。
- (B) 水 150cc, n/10-NaOH 150cc に局方食塩を溶解して 25% 濃度となしたるもの。
- (C) 水 300cc に工業塩を溶解して 25% 濃度のものとなし之を濾過したるもの。
- (D) 水 150cc, n/10-NaOH 150cc に工業塩を溶解して 25% 濃度のものとなし之を濾過したるもの。

以上の電解液に夫々 10g のパラトルオールスルファミドを加へて夫々同一の條件の下に電解せり。但し電解槽は前記第39頁所載の實驗と同一のものを使用せるを以て一般に電壓高く、クロラミン收得率及電流能率は低率なり。然れども猶以て局方食塩と工業塩との優劣を比較するに足るべし。即ち其れ等の電解成績を一覽表に示せば次の如し。

實驗 番號	電解液 使用回 數	電解液 種類	電流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時間 (時分)	原 料 使用量 (g)	粗クロラ ミン得量 (g)	粗クロラ ミン中の 純度(%)	純クロラ ミン得量 (g)	クロラミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (%)
62	1	B	1.5	5.9	15-17	2.05	10.0	16.26	80.68	13.12	79.76	86.40
63	1	A	"	6-6.2	"	"	"	15.0	81.82	12.27	74.59	82.36
64	1	D	"	6.4-6.8	"	"	"	15.3	86.08	13.17	80.06	89.19
65	1	C	"	6.6	"	"	"	14.02	66.76	9.36	56.9	61.4
66	2	D	"	7.2	"	"	"	13.8	79.98	10.89	66.2	71.4
67	2	C	"	6.8-7.4	"	"	"	15.35	77.84	11.95	72.65	78.38
68	2	A	"	6.1-6.5	"	"	"	17.15	82.39	14.13	85.9	92.43
69	2	B	"	6.0	"	"	"	16.0	83.52	13.36	80.61	87.89
70	3	D	"	6.7-7.3	"	"	"	14.65	82.95	12.15	73.86	81.88
71	3	C	"	6.4-7.4	"	"	"	13.3	67.61	8.99	54.65	62.29

#### 以上電解の結果

(A)	平均收得率	80.24%	平均電流能率	87.40%
(B)	"	80.17%	"	87.20%
(C)	"	{ 64.77% (2回反復) 61.40% (3回反復)	"	{ 69.90% 67.00%

(D) 平均收得率  $\begin{cases} 73.13\% & (2\text{回反復}) \\ 73.35\% & (3\text{回反復}) \end{cases}$  平均電流能率  $\begin{cases} 80.30\% \\ 80.80\% \end{cases}$

以上の如く (A) 及 (B) 即ち局方食塩を電解液としたる場合には電解液を微アルカリ性に調製する事の優劣は認め得られざるに反し (C) 及 (D) 即ち工業塩を電解液としたる場合にはその優劣明かなり。即ち豫め電解液を微アルカリ性に調製したるもの (D) は約 10% の増率を示せり。その理由を案ずるに前記工業塩の不純物たる Ca 分若しくは Mg 分が上述のアルカリ処理によりて著しく減量せられたるに由るものなるべし。

かくの如く工業塩使用の場合には之を豫め適量の NaOH にて処理する事によりて其の電解成績を上げ得ると雖猶局方食塩の場合に及ばず。之れ恐らくは工業塩含有の  $\text{SO}_4^{2-}$  による陽極的障害に起因するものに非るべきか。之の推定の下に予等は次の実験を行へり。

(10) 工業用食塩より硫酸根を除去したる電解液の使用に關して

工業用食塩 75g を水 300cc に溶解、之に約 10% の  $\text{BaCl}_2$  溶液の適量を添加し殆んど硫酸バリウムの沈澱を生ぜざるに至り之を濾別し濾液を電解液として使用する。電解液を反復使用する場合、補給食塩は  $\text{BaCl}_2$  にて処理せる食塩水を以つてせり。

以上の電解液に 10g のパラトルオールスルファミドを加へて電解せり。但し電解槽は前記 39 頁所載の實驗と同一のものを使用せるを以て一般に電壓高く、クロロミン收得率及電流能率は低率なり。

電解成績を一覽表に示せば次の如し。

實驗 番號	電解液 使用回 數	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時 間 (號分)	原 料 使用量 (g)	粗クロロ ミン得量 (g)	粗クロロ ミン中の 純度(%)	純クロロ ミン得量 (g)	クロロミ ン收得率 (%)	電 流 能 率 (g)
72	1	1.5	5.4-6.0	15	2.05	10.0	12.5	88.06	10.21	62.06	79.57
73	2	"	6.0-6.3	"	"	"	16.3	87.5	14.26	86.69	88.00
74	3	"	6.4-6.6	"	"	"	11.3	86.36	9.76 2.57	75.00	77.43
75	4	"	5.6-5.8	"	"	"	14.7	87.5	12.86	78.17	84.8

以上電解の結果、4 回迄の平均收得率 75.48%

平均電流能率 82.45%

之を前回(9)の NaOH のみにて処理せる場合に比較するときは、其の何れよりも良好なる成績を示せり。従つて工業用食塩を原料として電解する場合には、豫め食塩を  $\text{BaCl}_2$  と  $\text{NaOH}$  とにて処理する事によりて局方食塩を用ひた場合と殆んど同一の結果を得べきを知る。

## (III) プロタミンTの電解的製造

食塩の代わりにブromナトリウムを電解液として、パラトルオールスルファミドを添加電解せるにプロタミンTを得たり。

即ち25%のブromナトリウム溶液 300cc に、炭素板及ステンレス線を電極となし、10g のパラトルオールスルファミドを添加、温度 15°C 附近にて、1.5 amp. の電流を 2時5分通じたるに、第一回電解の場合にはプロタミンTは電解液中に溶解して析出し來らず NaBr にて塩析する事によりて所期物質を得たり。然れども電解液を反復使用する事によりて爾後はクロラミンTの場合と同様電解の進行に伴ひて析出し來る。

以上實驗成績は次の如し。

實驗 番號	電解液 使用回 數	電 流 (amp)	電 壓 (Volt)	温 度 (°C)	時 間 (時分)	原 料 使用量 (g)	粗物質 得 量 (g)	粗物質 の 純 度 (%)	純プロタミンT 得 量 (g)	プロタミン 收得率 (%)	電 流 能 率 (g)
1	1	1.5	5.9-6.1	15	2.05	10	11.7	95.65	11.22	59.0	62.93
2	2	"	5.2-5.4	"	"	"	19.8	98.2	19.44	102.31	114.20
3	3	"	5.0-5.1	"	"	"	16.3	99.64	16.24	85.47	86.11
4	4	"	4.8	"	"	"	15.5	80.00	12.4	65.26	85.31
5	5	"	5.3-4.9	"	"	"	15.0	94.57	14.2	74.74	94.85

以上實驗により 5 回迄の平均收得率は 77.36%

“ 平均電流能率は 88.68%

の成績をもつて、簡単にプロタミンTを合成し得たり。

但し上表に於て第1回の電解成績は異常に不良なるに反し第2回の成績は異常に良好なり。之れ第1回に於て生成物の塩析不十分なりしものが第2回に於て析出したるによるものなり。故に此の兩回の平均收得率 80.6%、電流能率 88.5% は略本電解の實際値に近し、以上。(昭和十三年一月卅一日提出)。

## 塩酸デフェニルアセチルジエチルア ミノエタノールエステルの製造試験

技師 田 中 稷  
囑託 神 谷 正 夫

醫藥品中鎮痙鎮痛劑は比較的需多き位置を占むるものなり。而して其の偉效を有するもの大體に於てアルカロイド或はその誘導體に多く、合成藥品に於て比較的其の數多からざるもの如し。然るに近時此等非アルカロイド性藥品の合成せらるるもの漸次増加する傾向にあり。

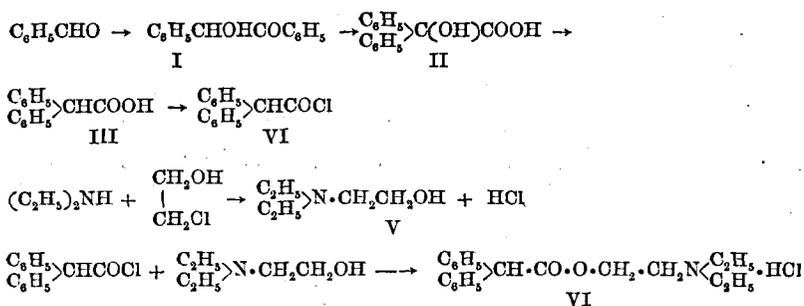
小官等官命により塩酸デフェニルアセチルジエチルアミノエタノールエステル Diphenylacetyldiäthylaminoäthanol hydrochlorid の製法を試みたれば茲に其成績を簡単に報告せんとす。

本品はトラセンチナ（本邦に於ける登録名）なる名稱により瑞西バーゼル化學工業會社より提供せられたる鎮痙藥にしてその物理的性狀は熔融點  $112\sim 114^{\circ}$  水に易溶性白色の結晶にして、其の效力は神経系に對してはアトロピン類似の作用を有し而してその他に嫌ふべき副作用なく且つババベリンの如く筋肉性作用を併有し毒性僅微にして生體內に於て比較的迅速に解毒せられ胃腸管の痙攣及び其他の滑平筋器管の痙攣を除去せしむと記載せらる。

本品の製造はデフェニル醋酸 Diphenyllessigsäure及びジエチルアミノエタノール Diäthylaminoäthanol の結合に依て行ひたり。先づデフェニル醋酸の製法は Symons, Zincke<sup>(1)</sup>兩氏によればフェニルブром醋酸 Phenylbromessigsäure 及びベンゾールを亞鉛末と作用せしめ、或は Staudinger<sup>(2)</sup>氏はデフェニルケテン Diphenylketen より得、又はベンジル酸 Benzilsäure を氷醋酸及びヨード水素酸又は氷醋酸及び赤磷を以て還元する方法<sup>(3)</sup>等あり。今回は都合によりベンジル酸の還元につき製造實驗を行ひたり。

初めベンズアルデヒドをアルコール溶液中にてシアンカリを陪用し縮合せしめてベンゾイン Benzoin (I) となし、更にブром酸ソーダにて酸化<sup>(4)</sup>しベンジル酸 (II) となす。此際ブром酸ソーダを塩素酸カリに代用し實驗したるに其の成績前者に於て收得率 93.02% 後者は 74.42% を得たり。次に之をヨード及び赤磷によりて還元<sup>(5)</sup>してデフェニル醋酸 (III) を得更に H. Staudinger<sup>(6)</sup> 氏の方法に従ひチオニルクロリドを作用してデフェニルアセチルクロリド Diphenylacetylchlorid (IV) を製す。ジエチルアミノエタノールは先づジエチル

アミン Diäthylamin を製し (本彙報第 46 號 168 頁参照) 之にエチレンクロロヒドリン Aethylenchlorhydrin を作用<sup>(7)</sup> してジエチルアミノエタノール (V) となし次でヂフェニルアセチルクロリドを結合せしめ 塩酸ヂフェニルアセチルジエチルアミノエタノールエステル (VI) となせり. 此に於て得たる物質の收得率は理論數の 54.05% なり.



本品は無水アルコール及エーテルより再結晶せば無色針狀結晶となり水に易溶にして熔融點 112~114° を示し文献の記載に一致せり.

## 實 験 之 部

### (1) ベンゾイン

93重量%アルコール 60cc, ベンズアルデヒド 50g, 水 50cc 及びシアンカリ 7g を溶解せる溶液を水浴上に振盪しつつ加温せば約 15 分の後ベンゾインの結晶析出し始め溶液激しく沸騰す. 更に 5~10 分間加温後放冷し析出せる結晶を濾集, 少量のアルコール及び水にて洗滌す. 物質は殆ど無色針狀結晶として得らる. 得量は 47g にして理論數に對する收得率は 94.00% なり. 本品をアルコールより再結晶せば無色針狀結晶となり Fp 131~132.5° なり.

### (2) ベンジル酸

#### 1. ブロム酸ソーダによる酸化の實驗

苛性ソーダ 50g, ブロム酸ソーダ 12g を水 200cc に溶解, 80~90° に於て攪拌しつつベンゾイン 45g を少量宛添加す. 添加完了後更に水 200cc を加へ 90~95° に於て攪拌しつつ酸化せしむ. 約 1~1.5 時間にして物質は溶消す. 之より更に約 4 時間同温度に於て, 蒸發する水を時々補給しつつ反應せしむ. 此間溶液の少量を採り水にて稀釋するに白濁せざるに至らば反應の終結を示す. 之に 100cc の水を加へ一夜间放置後濾過し濾液を注意しつつ稀硫酸 (1:3) にて中和し正にブロムを發生せんとする點に至らしむ. 之を少時放置し析出せるベンジル酸

を濾集す。殆んど無色針状結晶として得らる。

得量は 45g, 理論数に對する收得率は 93.02% にして本品を水より再結晶せば無色針状結晶となり Fp 149~150° なり。實驗の一二を表示せば次の如し。

	ベンゾイン (g)	ブロン酸 ソーダ (g)	苛性ソーダ (g)	水 (cc)	温 度 (°c)	時 間	ベンジル酸	
							得 量 (g)	收 得 率 (%)
1	45	10	50	300	90-95	5	32	66.25
2	45	17	50	300	90-95	4	43	88.47
3	45	12	50	400	90-95	4	45	93.02

## 2. 塩素酸カリによる酸化の實驗

苛性カリ 18g, 塩素酸カリ 3g を水 150cc に溶解し 70~80° に於て攪拌しつベンゾイン 10g を徐々に加へ前記方法に従ひ同様に反應せしむ。物質溶解後約 2 時間酸化を繼續す。之を 300cc の水にて稀釋し一夜間放冷後濾過し濾液を稀硫酸にて中和し析出する結晶を濾集す。得量 8g にして理論数に對する收得率は 74.42% なり。

	ベンゾイン (g)	塩素酸カリ (g)	アルカリ (g)	水 (cc)	温 度 (°c)	時 間	ベンジル酸	
							得 量 (g)	收 得 率 (%)
1	10	3	KOH 18	150	90-95	2	8	74.42
2	30	12	NaOH 50	500	90-95	6	25	77.39
3	30	12	NaOH 30	500	90-95	7.5	28	86.67

## (3) チフェニル醋酸

赤燐 1.5g, ヨード 0.5g を氷醋酸 25cc に混合溶解しベンジル酸 10g を添加し油浴上にて約 2.5 時間煮沸す。後之を熱時濾過し冷酸性亞硫酸ソーダ溶液(2.5:100) 中に攪拌しつ徐々に注加すれば過剰のヨードは脱色せられ物質は析出し來る。之を濾集すれば淡黄乃至淡褐色を有する結晶性の粉末として得らる。得量 8g にして收得率は 86.02% なり。之を水より再結晶すれば無色針状結晶となり Fp 144~145° を示す。

	ベンジル酸 (g)	ヨード (g)	赤 燐 (g)	水 醋 酸 (cc)	時 間	ヂフェニル 醋 酸	
						得 量 (g)	收 得 率 (%)
1	10	0.5	1.5	25	4	8	86.02
2	40	6		100	7	35	94.85

#### (4) ヂフェニルアセチルクロリド

ヂフェニル 醋 酸 10g を チオニルクロリド 15g 中に添加し水浴上に加温溶解し更に20分間加温沸騰せしめたる後減壓にて過剰のチオニルクロリドを溜去し放冷せば結晶性塊状物質を残留す。之をリグロイン又は石油エーテルより再結晶すれば菱形板状の結晶として得らる。得量10gにして理論數に對する收得率は 90.18%なり。更に再結晶したる物質は Fp 55~57° なり。

#### (5) ヂエチルアミン

本彙報第 46 號 168 頁記載の方法に従ふ。

#### (6) ヂエチルアミノエタノール

エチレンクロロヒドリン 18g 及び新製のヂエチルアミン 10g を加壓塔中に採り 100~105° に於て約 3 時間加熱す。之を放冷せば殆ど無色結晶性の塊状物質を生ず。内容は水に溶出し減壓にて蒸溜し過剰のエチレンクロロヒドリン及び水を除き乾燥せば塩酸塩となりて得らる。本品は頗る引濕性にして無色針状結晶なり。得量 20 g にして理論數に對する收得率は 94.32%なり。

次に本塩酸塩 15g を採り之に 20% 苛性ソーダ溶液 50cc を加へて遊離せしめ直ちにエーテルに分取しエーテル層を乾燥後エーテルを溜去しその残留液を蒸溜すればヂエチルアミノエタノールは 159~161° に於て溜出す。溜分 8g にして理論數に對する收得率は 70.42%。又ヂエチルアミンよりの收得率は 66.25%なり。

#### (7) 塩酸ヂフェニルアセチルヂエチルアミノエタノールエステル

ヂフェニルアセチルクロリド 5g を氷冷せる新製のヂエチルアミノエタノール 2.5g 中に徐徐に添加反應せしめ更に油浴上に約 130° にて 2 時間加熱し一夜間放冷すれば結晶性物質を固結す。此の間可及的外界の濕氣を防ぐ必要あり。之を水にて溶出し析出する不溶分をエーテルにて振盪除去し更に稀塩酸少量を加へ析出する物質あらば濾別し溶液は脱色後減壓にて蒸發乾燥すれば殆ど無色結晶性の物質を残留す。得量 4g にして理論數に對する收得率(ヂエチルアミノエタノールより) 54.05%なり。本品は無水アルコール及びエーテルより再結晶すべ

ば無色針状結晶として得 Fp 112~114° にして文献の記載に一致す。

昭和十三年一月

#### 引用文献

- (1) Symons, Zincke: A., 171, 122.
- (2) Staudinger: B. 38, 1737; A. 356, 76.
- (3) Klingemann: A. 275, 84; Jena: A. 155, 84.,  
Zimsser: B. 24, 3556
- (4) Organic Synthesis, Coll. Vol. 1. [New York 1932], S. 82.
- (5) Organic Synthesis, 3 [New York 1923], S. 45.
- (6) Staudinger: B. 44, 1620.
- (7) Ladenburg: B. 14, 1878.

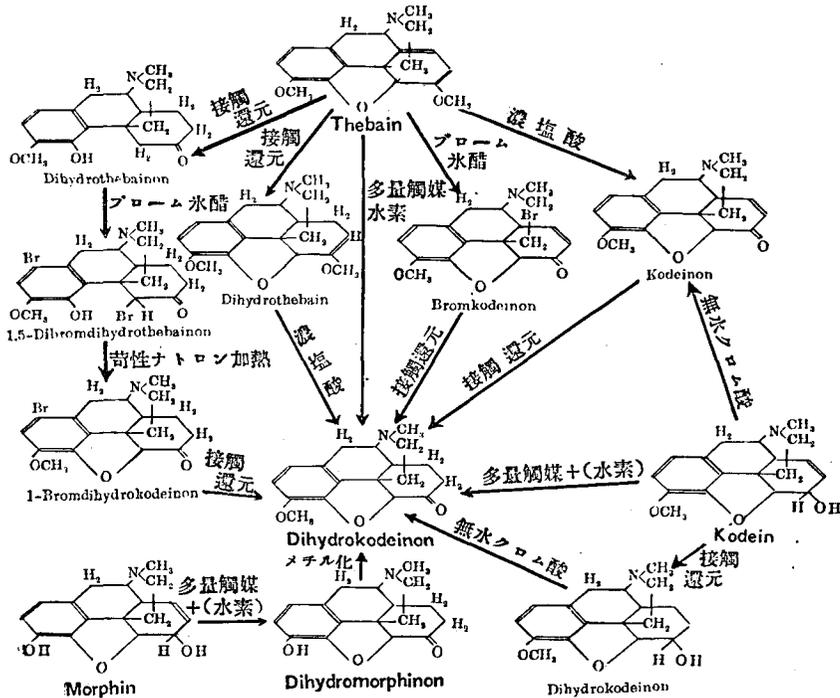
# デヒドロコデイン及デヒドロモルヒノンの製造に就て (第一報)

## デヒドロコデインの製造 (其の一)

技師 青山新次郎  
 助手 山口和一

デヒドロコデイン Dihydrokodeinon 及デヒドロモルヒノン Dihydromorphinon は各コデイン、モルヒネが水素加さるゝと同時に其分子中のアルコール性水酸基がケトンとなれるもの (構造は圖表を参照すべし) にして前者は其重酒石酸塩をデコデット Dicodid, 後者は其塩酸塩をデラウデット Dilaudid と稱し共に獨逸クノール會社の特許製品にしてコデイン、モルヒネ並びにデヒドロコデイン Dihydrokodein 及デヒドロモルヒネ Dihydromorphin に優る鎮痛・鎮靜・鎮咳劑にして不快なる副作用無きを以て特徴とすと稱せらる。

デヒドロコデイン及デヒドロモルヒノンの製法に關しては圖表に示す如く諸種の方法文獻に記載しあり。今それ等の方法の概要を記述する時は次の如し。



(A) デヒドロコデインの製法

原料としてモルヒネ、コデイン及テバインあり。其方法次の如し。

(1) モルヒネより得たるデヒドロモルヒノンをメチル化す。<sup>1)</sup>

(2) コデインを原料とする場合

(a) Knoll 會社特許法:

コデインの酸性溶液を多量の觸媒特に白金屬の觸媒の存在に於て水素にて處理するか<sup>1)</sup> 2) 又はコデインの溶液を觸媒の存在に於て水素を加へずに加熱す。<sup>3) 4) 5) 6)</sup>

(b) Merck 會社特許法:

デヒドロコデインを酸性溶液中に於て無水クロム酸若しくは重クロム酸塩にて酸化す。<sup>7)</sup>

(c) C. Mannich 及 H. Löwenheim 法:

コデインを酸化して得たるコデインを接觸還元す。<sup>8)</sup>

(3) テバインを原料とする場合

(a) Knoll 會社特許法:

テバインを酸性溶液中にて比較的少量の觸媒の存在に於て水素にて處理す。<sup>11)</sup>

(b) C. Schöpf 法:

デヒドロテバイン Dihydrothebainon を氷醋酸溶液中にてブロム化したる後アルカリ滴液にて處理して 1-ブロムデヒドロコデイン 1-Bromdihydrokodeinon となしたる後接觸還元す。<sup>10)</sup>

(c) E. Speyer 及 K. Sarre 法:

テバインを氷醋酸溶液中に於てブロム化して得たるブロムコデイン Bromkodeinon を接觸還元す。<sup>12) 13) 15)</sup>

(d) M. Freund 及 E. Speyer 法:

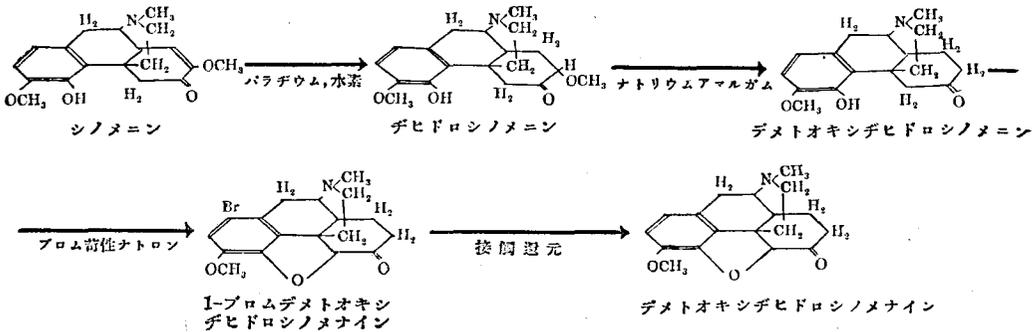
デヒドロテバイン Dihydrothebain を濃塩酸にて處理す。<sup>16)</sup>

(e) Cahn 法:

テバインを濃塩酸にて處理して得たる所謂赤色溶液を接觸還元す。<sup>17)</sup>

上記諸法に依りて得らるゝデヒドロコデインは左旋性にして文献に依れば、其塩酸塩は  $[\alpha]_D = -143^\circ$ , 重酒石酸塩は  $[\alpha]_D = -79^\circ$  なり。

然るに茲に興味ある事實はシノメニンより右旋性デヒドロコデインの得らるゝことなり。即ち後藤格次氏等に依れば下記工程に依り得らるゝデメトオキシデヒドロシノメニン Demethoxydihydrosinomenin ( $[\alpha]_D^{25} = +207.42^\circ$ , クロ、ホルム溶液) は C. Schöpf 法に依り得られたるデヒドロコデイン ( $[\alpha]_D^{25} = -208.22^\circ$ , クロ、ホルム溶液) と混合したるにラセミ化せりと云ふ。<sup>20)</sup>



## (B) デヒドロモルヒノンの製法

### (a) Knoll 會社特許法:

モルヒネの酸性溶液を多量の觸媒特に白金屬の觸媒の存在に於て水素にて處理するか<sup>1) 2)</sup>又はモルヒネの溶液を觸媒の存在に於て水素を加へずに加熱す。<sup>3) 4) 5)</sup>

### (b) 植村氏法:

モルヒネを氷醋酸溶液中にて過酸化水素にて酸化し得たるものを接觸還元す。<sup>6)</sup>

上記諸法中何れの方法が最も良好なるかを知らんが爲余等は先づコデインを原料とするデヒドロコデインの製造試験を行ひ、然る後逐次モルヒネ、テバインを原料とする製造法の試験を行ふこととせり。而して本報に於てはコデインを原料とする製法中デヒドロコデインを酸化する方法及コデインを接觸還元する方法に就き行ひたる試験の結果を報告すべし。

文獻に依ればデヒドロコデインは水に難溶にしてアルコール、アセトン、クロロホルムに溶解しアルコールより柱狀に結晶し左旋性にして後藤氏に依れば  $[\alpha]_D^{20} = -208.22^\circ$  (クロロホルム溶液) なり。而して其融點は Knoll 會社の特許明詳書に依れば  $193 \sim 194^\circ$  又は  $194.5 \sim 195.5^\circ$  M. Freund 氏に依れば  $197 \sim 198^\circ$  なり。而して余等が粗製デヒドロコデインをアルコールより再結晶を繰返せし結果は  $194.5 \sim 195.5^\circ$  にて融點一定せり。

俗デヒドロコデインを酸化して製造する方法に於てデヒドロコデインの製造法に關しては Oldenburg (觸媒: パラジウムコロイド)<sup>18)</sup>, Skita (觸媒: 塩化パラジウム又は塩化白金)<sup>19)</sup>, Mannich (觸媒: パラジウム化炭)<sup>9)</sup> 等の諸氏に依る方法の外當所に於ては石川、市川兩氏のコロイド白金を觸媒とする方法<sup>21)</sup>, 板井氏のニッケル觸媒に依る方法<sup>23)</sup>及び河田氏に依る電解的水素添加法<sup>24)</sup>の報告あるも不取敢余等は先きに余等の一人がオキシコデインの水素加<sup>22)</sup>に使用して良結果を得たる塩化白金及活性炭の混合物 (少しく灼熱せる活性炭を

水中に投入後濾過して得たるものに塩化白金溶液を吸収せしめたるもの)を觸媒として定規醋酸の溶液中にて水素加を行ひたるに簡単に操作し得られ且つ良好なる結果を得たり。即ち融點 111~112° の白色結晶性のデヒドロコデインを收得率 94.97% にて得たり。

而して一度使用せる觸媒に更に同一量の塩化白金を添加して再び水素加に使用する時は既報の如く吸収時間を短縮し得ること及び該觸媒を以て猶 4~5 回の水素加を行ひ得ることを認めたり。

茲に得たるデヒドロコデインを E. Merck の特許法 (1923)<sup>27)</sup> に基き、12% 硫酸溶液中に於て理論量の 4.5 倍の無水クロム酸にて酸化したる後アンモニアアルカリ性に於てエーテルにて浸出して得たる粗製デヒドロコデインの收得率は 5.4% に過ぎず、然かも黄色樹脂狀物質を夾雜し脱色精製に手数を要す。茲に余等は E. Merck の得量僅少なは酸化強烈なる爲大部分分解するに依るものと思惟し、酸化劑の量を減じたるも得量増加すること無く、却つて無水クロム酸を理論所要量の 2 倍以内に使用せし時はデヒドロコデインは未反應の儘回收されたり。又過マンガン酸カリ、過酸化水素に依る酸化を試みたるも成功せざりき。

猶 M. Freund 氏 (1921年) はデヒドロコデインは硫酸酸性溶液中に於て無水クロム酸と共に煮沸するも酸化されずと發表せるも同氏の無水クロム酸使用量は理論所要量の 2 倍以下なり。<sup>28)</sup>

次にコデインを接觸還元して製造する方法に於てコデインの製法に關しては次の諸法文獻に記載しあり。

(1) E. Merck 法: 本法に 2 法あり。

(a) コデインを弱酸の存在に於て無水クロム酸若しくは重クロム酸塩にて酸化す。<sup>27)</sup>

(b) メチルコデイン Methylkodein を弱酸の存在に於て無水クロム酸にて酸化す<sup>28)</sup>、而してメチルコデインはコデインと過酸化水素との混合物を加温して得たるコデインエヌオキシド Kodein-N-oxyl<sup>30)</sup> を苛性ナトロン及デメチル硫酸にてメチル化したる後亞硫酸にて還元して得らる。<sup>29)</sup>

(2) F. Ach 及 L. Knorr 法:

コデインをアセトン溶液中に於て過マンガン酸カリにて酸化す。<sup>27)</sup>

(3) C. Schöpf 法:

テバインの濃塩酸處理溶液所謂赤色溶液をナトロンアルカリ性となしエーテルにて浸出す。<sup>14)</sup>

上記諸法中 C. Schöpf 法はコデインは約7%の含量にて他の副成物と共存するものにして其分離抽出は困難なり。又 Merck 法 (b) は興味ある反應なれど工程長きに加へデメチル硫酸の如き毒物を使用する缺點あると共に實際的ならず。(2) は實驗の結果是亦良好ならず。結局工程短かく且つコデインの代表的製法と目さるゝ Merck 法 (a) に就き種々反應條件を變更して試験したるに融點 170~175° の粗製コデインを 50.37% の收得率にて得たり。

茲に得たる粗製コデインは未反應コデインを多分に含有す。余等は可及的正確なる比較實驗の結果を知らんと欲し之が精製を行ひたる後水素加を行ふこととせり。即ち醋酸エーテル又はアルコールにて反復再結晶し融點 185~186° の結晶を粗製コデインに對し約 25% の得量にて得たり。本品は操作中日光に觸れ表面微に橙赤色を呈せり。

次にコデインの接觸還元に関しては C. Mannich 及 H. Löwenheim の兩氏は觸媒として獸炭と塩化パラジウムとの混合物を使用せり<sup>9)</sup>。余等は同法を追試せるに融點 191~194° の白色結晶のデヒドロコデインを收得率 68.42% にて得たり。猶同時に活性炭と塩化白金との混合物を觸媒とする接觸還元を試みたるに塩化パラジウムに比し水素の吸収稍遅き嫌あるも得量其他に關しては大差無き結果を得たり。

## 實 験 の 部

### A. デヒドロコデインより製造する方法

#### 1. デヒドロコデインの製造

朝比奈式接觸還元装置の反應壘中にコデイン塩基 30g を取り定規醋酸 150cc に溶解せしめたる後活性炭 3g 及び 5% 塩化白金溶液 1.5cc (コデイン1モルに對し  $1^5/1000$  モルの割合なり) を加へ然る後反應壘内の空氣を水素にて置換す。次いで反應液を 45° に溫め振盪しつゝ水素を通ずる時は約 100 分にして水素吸収完了す。(二回目更に同一量の塩化白金を添加して (即ちコデイン1モルに對し合計  $3^5/1000$  モルの割合なり) 實驗せるに 20 分にして水素吸収完了せり。) 冷後觸媒を濾去し濾液は注意して低溫にて蒸發濃縮したる後、無水炭酸ソーダの粉末を加へ弱酸性となし、次いでよく攪拌しつゝ炭酸ソーダ濃厚溶液を稍過剰に注加する時はデヒドロコデインは白色結晶性物質として析出す。1 夜間放冷後濾取し素焼板上にて壓搾乾燥後 80~90° に於て 1 時間真空乾燥す。融點 111~112°。得量 28.68g にして理論量に對し 94.97% なり。

#### 2. デヒドロコデインの酸化

(a) E. Merck の特許法は次の如し。

デヒドロコデイン 5g を 12% 硫酸 25cc に溶解せる溶液を寒剤中に於て同じくよく冷却せる無水クロム酸 5g (理論所要量 1.1g) を水 10cc に溶解せる溶液と混合す。次いで反應液を 40~50° に温め初め生成せる油狀物質が溶消するや再びよく冷却し茲に析出せるクロム酸塩はアンモニア水にて分解したる後塩基をエーテルにて振取す。エーテル蒸溜殘渣は無水アルコールより再結晶す。

上法に従ひ酸化劑の量反應時間等を種々變更して得たる結果次の如し。

但し酸化後反應液を長時間放置せるもクロム酸塩析出せざりしに依り反應液を直ちにアンモニアアルカリ性となしエーテル浸出を行へり。而してエーテル浸出液は豫め秤量せる容器にて蒸溜濃縮して結晶析出せしめたる後其儘 80~90° にて 1 時間真空乾燥後秤量し得量と融點とを比較せり。但し實驗に使用せるデヒドロコデインは 80~90° に於て 1 時間真空乾燥せるものにして融點 111~112° なり。

實驗 番號	デヒド ロコデ イン (g)	酸化劑 (g)	溶 劑 (cc)		低温に於ける 反應條件		温時に於ける 反應條件		粗 製 デ ヒ ド ロ コ デ イ ノ ン			備 考
					温度	時間 (分)	温度	時間 (分)	得量 (g)	收得率 %	融 點	
1	3	CrO <sub>3</sub> 3	12% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 15	0~-5°	120	40~50°	10	0.136	4.56	182~19°	(1) 無水クロム酸の理論所要量は 0.66g なり (2) デヒドロコデインの F. P. は 194.5~195.5° なり	
2	"	"	"	"	20	"	60	0.150	5.03	180~190°		
3	"	"	"	"	240	"	10	0.140	4.70	184~189°		
4	"	"	"	"	20	"	"	0.133	4.66	180~189°		
5	"	"	"	"	"	"	"	0.161	5.40	184~190°		
6	"	" 2.5	"	"	"	"	60	0.160	5.36	160~175°		
7	"	" 1.5	"	"	"	"	"	0.850	28.00	110~137°		
8	"	" 0.9	"	"	"	"	"	1.020	—	110~112°		
9	"	" 0.7	"	"	"	"	"	1.155	—	"		
10	"	" 3	20% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 15	"	"	"	"	0.140	4.70	178~185°		
11	"	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 4.5	12% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 25	"	"	"	"	0.153	5.13	141~165°		

上表に依り知れる如く得量僅少にして最良の場合と雖も 5.4% に過ぎず (5號)。然かも茲に得たる粗製デヒドロコデインはエーテル浸出の際同時に浸出し來れる樹脂狀物質を少しく夾雜す。無水クロム酸の使用量を減するに従ひ融點降下し、理論所要量の 2 倍以内に於てはデヒドロコデインは未反應の儘回收さる (8 號及び 9 號)。

(b) 過マンガン酸カリに依る試験

F. Ach 及び L. Knorr 兩氏に依るコデインよりコデイノンの製造方法を参考とし、デヒドロコデイン 1g をアセトン 40cc に溶解せる溶液に攪拌しつつ過マンガン酸カリの細粉状となせるもの 1g (理論所要量 0.35g) を極めて少量宛 2 時間を費ひやして投下し後水浴上に於て還流冷却器を附し 1 時間煮沸す。然る後器底に沈降せる二酸化マンガンを濾過し濾液よりアセトンを溜去し得たる黄褐色の残渣は少量の水を加へエーテルを以て浸出す。エーテル浸出液は濃縮して結晶析出せしむ。融點 87~88° にして之を 80~90° に於て 1 時間真空乾燥せるに融點 111~112° となりデヒドロコデインと混融するに融點降下せず。

#### (c) 過酸化水素に依る試験

デヒドロコデイン 3g を氷醋 25cc に溶解し之に過酸化水素 (30% 重量) 3g を注加す。發熱なし。之を 21 日間空温に放置するに反應液微に赤褐色を帶ぶ。之に氷冷しつつ苛性ソーダ溶液を注加してアルカリ性となしクロロホルムを以て振盪浸出す。浸出液よりクロロホルムを溜去して得たる粘稠性物質は温アルコールに溶解せる後少量の水を注加して放置するに白色の結晶析出す。融點 87~88°。之を 80~90° に於て 1 時間真空乾燥するに 109~112° となりデヒドロコデインと混融するに融點降下せず。

次に硫酸鐵 0.1g, セニエツト塩 0.12g の混合物を反應促進劑として使用したるに 3~4 時間にして微赤褐色を帶びたるも未反應のデヒドロコデインを回收したるのみなりき。

### B. コデイノンより製造する方法

#### 1. コデイノンの製造

コデインを醋酸に溶解し初め寒劑中に於て續いて 40~50° の温度にて次の如く種々反應條件を變更して無水クロム酸にて酸化したる後再び寒劑中に 30 分間放置し、析出せる黒褐色のクロム酸塩は濾過し、アンモニア水を加へアルカリ性となし、分解して得たる塩基はエーテルにて浸出せり。エーテル浸出液は豫め秤量せる容器にて蒸溜濃縮して結晶を析出せしめ真空乾燥したる後秤量し得量と融點とを比較せり。

但し原料として使用せるコデインは 100° にて 1 時間真空乾燥せるものにして融點 155° なり。

下記の表に徴するに長時間放置して反應せしむる時は得量低下す。酸化劑を原報 (1~6 號) より増量せるに粗製コデイノンの融點上昇す。

コデインよりコデインの製造試験成績

実験 番號	コデ イン (g)	醋 酸 (25%) (cc)	無水ク ロム酸 (g)	低溫に於ける 反 應 條 件		溫時に於ける 反 應 條 件		粗 製 コ デ イ ノ ン			備 考
				溫 度	時 間 (分)	溫 度	時 間 (分)	得 量 (g)	收 得 率 (%)	融 點	
1	4	20	2	0~-5°	20	40~50°	5	1.90	47.85	163~168°	(1) 無水クロム酸の理論所要量は0.89gなり.
2	"	"	"	"	60	"	"	1.70	42.82	164~168°	
3	"	"	"	"	120	"	"	1.80	43.34	165~169°	
4	"	"	"	0~5°	"	"	"	1.75	44.08	165~170°	(2) コデインのF.P.は185~186°なり.
5	"	"	"	室 温 20~25°	24×60	"	2	1.16	29.22	162~167°	
6	"	"	"	0~5°	20	"	60	1.61	40.55	166~169°	
7	"	"	3	"	60	"	5	1.60	40.30	170~174°	
8	"	"	"	"	120	"	10	1.72	43.32	170~175°	
9	"	"	"	"	240	"	5	1.65	41.56	170~174°	
10	"	"	3.5	"	"	"	"	2.00	50.37	170~175°	

猶褐色のクロム酸塩を濾去せる母液はアンモニア水を加へアルカリ性となしエーテルにて浸出せしに融點低き粗製コデイン (融點 157~159°) を平均 3~5% の得量にて得たるに過ぎず。

上記の如くして得たる粗製コデインはアルコール又は醋酸エーテルにて反復再結晶を行ひしに融點 185~186° の柱狀結晶を得たり。但し茲に得たる精製コデインは不安定にして操作中日光に觸れ表面微に桃赤色を帯ぶるに至る。

2. コデインの接觸還元

コデイン (融點 185~186°) 1g を二分定規塩酸 8cc に溶解せる溶液に觸媒を加へ水素氣流中に於て約 45° にて振盪す。水素吸収緩慢となり最早吸収せざるに至り振盪を止め觸媒を濾去せる後濾液に少しく過剰の稀薄ナトリウム滴液を加へ塩基を析出せしめたり。茲に得たる白色結晶性物質は吸引濾過したる後素焼板上にて壓搾乾燥後 80~90° にて 30 分間真空乾燥して得量及融點を測定せり。其結果次の如し。

コデインの接觸還元成績表

実験 番號	コデ イ ン	觸 媒	吸 收 時 間	デヒドロコデイン			備 考
				得 量 (g)	收 得 率 %	融 點	
1	1	活性炭 0.1g+1%塩化パラジウム溶液0.5cc	20	0.681	67.62	190~194°	デヒドロコ デインのF.P. は 194.5~195.5 なり.
2	"	" + " 1.0 "	6	0.672	66.73	190~194°	
3	"	實驗1號に使用せる觸媒+" 0.5 "	5	0.689	63.42	191~194°	
4	"	活性炭 0.1g+ 5% 塩化白金溶液 0.1 "	90	0.651	64.65	188~193°	
5	"	" + " 0.2 "	30	0.648	64.35	189~193°	
6	"	實驗4號に使用せる觸媒+" 0.1 "	7	0.658	65.34	190~192°	

猶粗製デヒドロコデインを濾去せる母液に食塩少量を加へクロホルムにて振取せしに黄褐色粘稠性物質少量を得たり。

## 結 論

1. デヒドロコデインの製法中デヒドロコデインを酸化して製する方法はデヒドロコデインの収得率はコデインに對し 94.97% なるも、デヒドロコデインの酸化成績不良 (5.4%) にして其製品は不純なり。其収得率はコデインより通算するときは 5.1% に過ぎず。

2. コデインを接觸還元して製する方法に於てはコデインの得量良好ならずして粗製コデインの収得率はコデインに對し 50.37% にして猶多くの未反応コデインを含み、これを精製したるに純粹のコデインの収得率はコデインに對し 12.5% となれり。茲に得たる精製コデインを接觸還元して得たるデヒドロコデインは白色の結晶にして殆んど純品にしてコデインよりの収得率は約 68% なるもコデインより通算するときは 8.5% に過ぎず。

3. 上記 2 方法の中コデインよりする方法良好なりと認む。

一昭和十三年一月一

## 引 用 文 獻

- (1) Knoll : D.R.P. 368683 (1921)
- (2) " " 330919 (1922)
- (3) " " 607931 (1934)
- (4) " " 617238 (1934)
- (5) " " 623321 (1934)
- (6) " Schwz. P. 186447 (1935)
- (7) E. Merck : D.R.P. 415097 (1923)
- (8) 植村雄吉 : 日本特許公告 昭和12年298號
- (9) C. Mannich u. H. Löwenheim : Arch. 258, 295 (1920)
- (10) C. H. Boehringer Sohn A.G. : D.R.P. 533692 (1929)
- (11) Knoll : D.R.P. 441613 (1924)
- (12) M. Freund : B. 39, 844 (1906)
- (13) C. Schöpf : A. 452, 250 (1927)
- (14) " : A. 489, 224 (1931)
- (15) E. Speyer u. K. Sarre : B. 57, 1404 (1924)
- (16) M. Freund u. E. Speyer : B. 53, 2252 (1920)
- (17) Robert S. Cahn : Soc. 1933 1038
- (18) H. u. B. Oldenburg : D.R.P. 260233 (1911)
- (19) A. Skita u. H.H. Frank : B. 44, 2365 (1911)
- (20) 後藤 : A. 489, 86 (1931)

- (21) 石川. 市川 : 本彙報 **37**, 257 (1930)
- (22) 青山. 市川. 熊木 : 本彙報 **48**, 53 (1936)
- (23) 板井. 高山 : 本彙報 **48**, 159 (1936)
- (24) 河田 : 本彙報 **48**, 127 (1936)
- (25) Freund, Melber u. Schlesinger : *J. Pr. Ch.* **101**, 12 (1921)
- (26) F. Ach u. L. Knorr : *B.* **36**, 3070 (1903)
- (27) E. Merck : D.R.P. 408870 (1923)
- (28) " " 421217 (1923)
- (29) " " 418391 (1923)
- (30) M. Freund u. E. Speyer : *B.* **43**, 3310 (1910)

## 磷酸コデインの結晶水に就いて

技師 今 野 運 治  
 技師 青 山 新 次 郎  
 技師 松 島 義 一  
 技手 大 木 俊 夫  
 技手 中 川 雄 三  
 助手 福 田 現 八

薬品の種類によりては其の製造時の溶媒の種類、又は其の濃度或は結晶時の温度等の條件に依りて異りたる結晶水を有するものを生ずることあるは吾人の良く知る所なり。磷酸コデインに在りても此の性質を有するものと云はれ各國藥局方に於ても未だ全くは一致するに至らず。此所に各國藥局方に於ける磷酸コデインの結晶水の集成竝に水分（100°に於ける乾燥減失量）の許容量を列記するに次の如し。

各國藥局方に於ける磷酸コデインの結晶水竝に水分許容量

國 名	前 局 方			現 局 方		
	結 晶 水	同 理 論 量	水 分 許 容 量	結 晶 水	同 理 論 量	水 分 許 容 量
日 本	2 H <sub>2</sub> O	8.32%	~ 8.5%	2 H <sub>2</sub> O	8.32%	~ 8.5%
獨 逸	2 H <sub>2</sub> O	8.32"	8.2~ 8.5"	1½ H <sub>2</sub> O	6.37"	6.0~ 7.0"
米 國	2 H <sub>2</sub> O	8.32"	* ~ 11.0"	1½ H <sub>2</sub> O	6.37"	* ~ 7.1"
英 國	2 H <sub>2</sub> O	8.32"	—	H <sub>2</sub> O	4.34"	4.0~ 7.0"
瑞 西	—	—	~ 8.0"	約 1½ H <sub>2</sub> O	約 6.37"	6.0~ 7.0"

註 現局方は日本は第五版(昭和七年1932)、獨逸は第六版(1926)、米國は第十一版(1936)、英國は第五版(1932)、瑞西は第六版(1933)なり。

\* 米國藥局方に於ては乾燥減失量を記せずしてコデイン鹽基の含量を、前局方に在りては最少限 67%、現局方に在りては 70% と規定しあるを以て之れより計算して得たる數なり。

今、日本藥局方に於ける磷酸コデインの集成を見るに  $C_{17}H_{17}NO_2(OH)(OCH_3) \cdot H_3PO_4 + 2H_2O$  にして 2 分子の結晶水を有し、其の水分（100°に於ける乾燥減失量）の許容量は 8.5% とす。然るに著者等は水分 7~8% なる製品の包装後數旬にして開封せられし際其の内部紙袋に幾分濕氣を帯び且つ結晶粉末の多少固結せるを見、之れが製造上竝に試験上不合理の點あるを痛感したるを以て昭和 9 年 7 月以降之れが調査をなせり。

### (1) 磷酸コデインの製造

著者等は主として當所に於いて工業的に製造せる磷酸コデインに就いて其の水分を調査せり。而して調査着手當時と現今とに於いては其の製造上多少の變化あるを以て此處には只其の概要を記するに止む。

精製コデイン塩基を大約 75% のアセトン水に微温を加へ溶解し、濾過し、磷酸塩となす際急速に結晶の析出するを防ぐため濾液に水を加へてアセトンの濃度を低めたる後30~50% の磷酸を以て中和し、濾過し、濾液を攪拌しつつアセトンを注加して其の濃度を大約80% となし、析出する結晶をアセトンで以て洗滌し、遠心分離して磷酸コデインの結晶を得るものなり。是れを其の儘或は真空乾燥に附したる後水分調査の試料となせり。

### (2) 大氣中に於ける檢體放置の方法

未乾燥物質又は吸濕性物質を大氣中に放置するに當りて其の物質自身の性質に依るの外開放の程度に依つて乾燥又は引濕の速度に遅速あるは言を俟たず。著者等は試料を容れたる秤量瓶又は結晶皿を側管を有するエキシカートル型濾過瓶に收め其の側管を開放するか、或は檢體を容れたる容器をベッヘルに入れ、更に其の上より硝子鐘にて覆ひ其の下部に枕木を與へて間隙を作る方法の2様を用ひ、塵埃の浸入と空氣の動搖に依る結晶粉末の飛散を防止すべく充分なる注意を拂ひたり。

試験の方法は初め相當多量なる試料を廓大なる結晶皿に容れて放置し時に應じて其の内より一定量を秤取し之れが 100° に於ける乾燥減失量を測定し以て其の時の水分の量を知る法(實驗 4,5 號)と、先づ約 1g を秤取し放置試験に附し毎日或は一定時日を置き其の重量の増減を秤量し其の試験行程の最終に於いて 100° に乾燥して最終時の水分を知り之れより最初或は中間の水分を逆測する法(實驗 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 號)との2様に據れり。

### (3) 未乾燥結晶の放置試験

上記(1)の方法に依りて遠心分離して得たる未乾燥磷酸コデインは之れが水分(100°に於ける乾燥減失量)は其の遠心分離時の條件に依りて一定せざれ共概ね 6.5~8.2% なり。之れを放置試験に附し其の水分の増減を測定するに次の如し。

未乾燥磷酸コデインの放置試験に於ける水分變化表

月 日	室 温	濕 度	水 分			月 日	室 温	天 候	水 分	
			No. 1 (%)	No. 2 (%)	No. 3 (%)				No. 4 (%)	No. 5 (%)
昭和9年 7月16日	23.7°	78°	6.60	8.18	7.74	昭和12年 8月25日	31°	晴	7.48	8.13
17	24.5°	77°	6.61	7.80	6.76	31	32°	曇	7.58	7.00

月 日	室 温	湿 度	水 分			月 日	室 温	天 候	水 分	
			No. 1 (%)	No. 2 (%)	No. 3 (%)				No. 4 (%)	No. 5 (%)
18	23.5°	86°	6.62	6.82	6.73	9月8日	34°	晴	7.08	6.55
19	27.5°	83°	6.60	6.78	6.76	15	24°	曇	6.87	6.72
20	28.0°	72°	6.56	6.82	6.74	24	27°	晴	6.92	6.52
21	25.0°	89°	6.56	6.80	6.68	10月6日	26°	晴	6.75	6.49
23	28.0°	76°	6.54	6.74	6.66	16	20°	雨	6.55	6.49
24	29.0°	77°	6.50	6.72	6.69	29	20°	晴	6.66	6.47
25	27.0°	75°	6.46	6.75	6.67	11月28日	12°	晴	6.69	6.68
26	24.0°	91°	6.43	6.73	6.62	12月1日	21°	晴	6.70	6.69
27	27.5°	79°	6.44	6.68	6.67	昭和13年 1月24日	14°	晴	6.63	6.71
28	30.0°	76°	6.45	6.64	6.63					
30	27.0°	82°	6.38	6.62	6.65					
31	23.0°	82°	6.38	6.58	6.70					
8月1日	23.0°	96°	6.59	6.54	6.71					
2	24.0°	84°	6.59	6.52	6.72					
3	29.0°	77°	6.39	6.54	6.70					

但し室温及湿度は午前9時より11時迄の間の平均を以て示せり。

#### (4) 乾燥磷酸コデインの放置試験

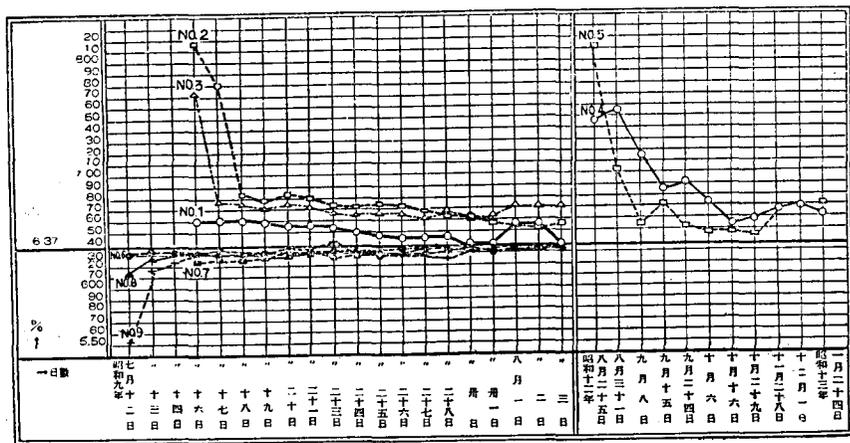
上記(1)の方法に依りて遠心分離して得たる磷酸コデインの結晶を真空乾燥に附す。而して其の時間或は温度を調節して水分含量 5.5~6.3% の製品を得て之れが放置試験を施行せり。其の成績次の如し。

乾燥磷酸コデイン(結晶水の一部を脱却せるもの)の放置試験に於ける水分變化表

月 日	室 温	湿 度	水 分			
			No. 6 (%)	No. 7 (%)	No. 8 (%)	No. 9 (%)
昭和9年 7月12日	22.5°	73°	6.32	—	6.15	5.51
13	24.0°	82°	6.31	—	6.28	6.17
14	24.5°	79°	6.35	—	6.31	6.21
16	23.7°	78°	6.33	6.22	6.30	6.31

月 日	室 温	湿 度	水 分			
			No. 6 (%)	No. 7 (%)	No. 8 (%)	No. 9 (%)
17	24.5°	77°	6.50	6.26	6.29	6.34
18	23.5°	86°	6.30	6.25	6.28	6.35
19	27.5°	83°	6.31	6.29	6.29	6.34
20	28.0°	72°	6.31	6.32	6.30	6.36
21	25.0°	89°	6.32	6.34	6.31	6.35
23	28.0°	76°	6.32	6.28	6.27	6.34
24	29.0°	77°	6.32	6.29	6.28	6.39
25	27.0°	75°	6.23	6.33	6.30	6.33
26	24.0°	91°	6.30	6.36	6.33	6.32
27	27.5°	79°	6.30	6.35	6.35	6.30
23	30.0°	76°	6.35	6.31	6.33	6.29
30	27.0°	82°	6.37	6.33	6.34	6.27
31	23.0°	82°	6.31	6.34	6.35	6.32
8月 1日	23.0°	96°	6.32	6.36	6.36	6.34
2	24.0°	84°	6.33	6.35	6.33	6.35
3	29.0°	77°	6.34	6.38	6.37	6.32
4	31.0°	77°	6.35	6.37	6.38	6.34

上記試験の結果を圖示するときは次の如し。



## (5) 包装せる製品の経年試験

水分 7~8% なる一製品が包装後数旬にして開封せられし際其の内部紙袋に幾分湿氣を帯び且つ結晶粉末の多少固結せるを見たる事は既に述べたるが如し。依つて夫れ以下の水分即ち 6~7% のもの或は更に少きものは永年貯藏に際し如何なる變化を來すやを知る可く、4.33% 及び 6.10% の水分を有する二種の製品を各正 100g 宛數個に分ち之れを二重の紙袋(内1枚は硫酸紙)に入れ更に之れを鉄力罐に納め、テープにて封じ室内に貯藏し下表の如く數ヶ月乃至數年放置後各箇別に開封し觀察定量せしに一般に重量を増加し水分は 6.4% 前後にまで増加する傾向を有し、内部紙袋の帶湿竝に結晶の固結を認めざりき。

包装せる燐酸コデインの経年試験に於ける水分變化表

檢 體 番 號	昭和9年7月24日包装		昭和9年12月10日開封		昭和10年3月5日開封		昭和12年12月17日開封	
	重 量	水 分	重 量	水 分	重 量	水 分	重 量	水 分
No. 10	100g	4.33%	102.0g	5.25%	102.7g	5.41%	102.2g	5.46%
No. 11	100g	6.10%	100.5g	6.42%	100.2g	6.43%	100.1g	6.36%

## (6) 水又は稀アルコール溶液より結晶せしめたる製品の水分

水又は 75% 内外の稀アルコール溶液より結晶せしめ真空濾過して得たる燐酸コデインの未乾燥製品に就て1~2調査したるに殆アセトン溶液より得たると同様なる結果を得たり。

## (7) 總括及び結論

大約 80% 以下のアセトン又はアルコールより結晶せしめて得たる燐酸コデインの未乾燥結晶は大氣中にて漸次乾燥して其の水分含量 6.3~6.7% となりて安定す。又乾燥して水分 4.3~6.3% としたるものは大氣中にて漸次水分を吸収して其の含量 6.3~6.7% となりて安定す。之れに依つて見れば該薬品の結晶水は 6.3~6.7% の附近なる可し。今燐酸コデインの結晶水を 2 分子、即ち集成を  $C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_2) \cdot H_3PO_4 + 2H_2O$  とすれば水分の理論含有量は 8.3% となり、 $1\frac{1}{2}H_2O$  とすれば 6.37%、 $1H_2O$  とすれば 4.34% となる。従つて上記の試験成績より燐酸コデインの結晶水は  $1\frac{1}{2}$  分子、其の集成は  $C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_2) \cdot H_3PO_4 + 1\frac{1}{2}H_2O$  とすを妥當とす。而して燐酸コデインは大氣中に於いて風化することなく、又乾燥して其の結晶水の一部を脱却せしめたる結晶は水分を吸収して  $1\frac{1}{2}$  分子の結晶水となる性質を有す。

## 日本藥局方中砒素檢出試驗

技師 今 野 運 治

技手 大 武 徳 之

第四改正日本藥局方即ち前藥局方の藥品試驗中砒素夾雜試驗は其反應甚だ不鋭敏にして確信を得ず又藥品に由りては試験管中に同様状態として検査する事不可能の場合あり現行第五改正となるに際し筆者等に於て之等實驗の必要を生じ調査を進めたり、當時其實験經過を記録せしものなかりし爲め改めて茲に其實験を報告せんとす。

### 試 薬

第四改正日本藥局方に據る試薬塩化第一錫溶液の製法は、

錫屑を温塩酸に溶解して得たる飽和液にして錫屑二三箇を投じて貯ふべし。

とあり、常に過剰の錫屑を存在せしめて遊離塩酸を成る可く少量に保つ如くなるも砒素の檢出に當りては之れに反し遊離塩酸の必要なることを確かめたり。遊離塩酸を多量に含有せる塩化第一錫溶液を製するに次の二案あり。

第一案は第四局方に據り得たる塩化第一錫溶液に乾燥塩酸ガスを通じて飽和する方法即ち錫屑を温塩酸に溶解して得たる飽和液に乾燥塩酸ガスを通じて飽和せしむ。

第二案は獨逸藥局方第五版に據り塩化第一錫溶液を製する方法即ち

結晶塩化第一錫五分と塩酸（25%）一分を混攪し粥狀となし之に乾燥塩酸ガスを飽和し後アスピストを以て濾過す。比重 1.900 以上なり。

前記二案に據り試製せし製品の性状次の如し。

### 第 一 表

塩化第一錫溶液表

	種 類	外 觀	比 重	SnCl <sub>2</sub> %	HCl%	備 考
A	四 局	無 色	1.447	33.38	9.01	
B	"	"	1.445	32.95	10.01	還流冷却器を附す
C	"	"	1.477	37.13	7.51	
D	第 一 案 (改 良)	"	1.500	27.28	33.98	Aに乾燥塩酸ガスを飽和す
E	"	"	1.498	26.69	30.33	Bに乾燥塩酸ガスを飽和す
F	第 二 案 (獨 局)	微 黄 色	1.944	50.47	19.34	
G	"	帶 綠 黄 色	2.010	58.09	16.01	

表中還流冷却器を附すとあるは試製に際し水分及塩酸の逃散を防ぐ爲めコルベンに該器を附したるものなり。

前記表に見る如く第一案及第二案に於ける  $\text{SnCl}_2$  含量と遊離塩酸との對稱は

第一案  $\text{SnCl}_2 < \text{HCl}$

第二案  $\text{SnCl}_2 > \text{HCl}$  となる。

第一案に據り試薬を試製するに當り此處に使用すべき錫屑及塩酸の割合不明の爲め塩酸に對する金屬錫の計算量を求むれば塩酸 100g に對して 錫 48.9g となる。而して實驗に際して塩酸と錫屑を作用するに當り殊に熱時に於て此處に發生する水素に伴はれ塩酸ガスの逃散免かれず爲めに錫屑の分量は計算量より遙かに少量にて足る。

前記の試製實驗等を基礎として改良案となす。即ち

錫屑一分を壺中に取り之に塩酸三分を和し重湯煎上に於て熱してガスの發生殆ど熄み其濾液の比重約 1.45 となるに至り之に乾燥塩酸ガスを通して飽和せしむべし。

之に従ひ比重測定迄實驗せる成績次の如し。

比重	
1. 1.449	—何れも錫屑の少量を残存せり—
2. 1.415	
3. 1.435	
4. 1.411	
5. 1.451……還流冷却器を附す—	

前記中 1 及 5 は乾燥塩酸ガスを通じて飽和せば直ちに試薬となり 2. 3. 及 4. は尙加熱を續けることにより比重約 1.45 となすを得。而して本案は第五改正日本藥局方の試薬と一致するものなり。

以下前記試薬は第四局方の改良品なるを以て改良試薬と稱し、第二案を獨局試薬と稱すべし。

#### 第四局方試薬 改良試薬並獨局方試薬の比較試験

本比較試験施行に當り砒素夾雜藥品を必要とするを以て亞砒酸を藥品に混入せり。即ち藥品粉末の場合は亞砒酸を其儘瑪瑙製乳鉢を使用して極めて丁寧に混和し液體の場合は亞砒酸を少量の塩酸に溶解し、水を加へて稀釋亞砒酸としての含有量を一定となして得たる溶液を加へたり。

以上の方法により砒素を夾雜せしめたる デルマトール、次サリチル酸砒鉛、塩化第二鐵

液、亞鉛華等を製し之に就き試薬の優劣比較試験を施行せしに、何れの薬品に於ても各試薬に對し殆ど同一の結果を得たり。次に塩化第二鐵液に施行せし成績を掲ぐ。

第 二 表

塩化第一錫溶液優劣表

検液=塩化第二鐵溶液 1cc 中  $As_2O_3$  0.1mg 入

種 類	検 液	試 薬	10 分 後	30 分 後	1 時 間 後
獨 局	1cc	3cc	微淡褐色	淡褐色	淡褐色
改 良	1"	3"	赤褐色僅微濁	暗褐色微濁	暗褐色微濁
第 四 局	1"	3"	淡綠色	淡綠色	淡綠色

検液=塩化第二鐵溶液 1cc 中  $As_2O_3$  0.05mg 入

種 類	検 液	試 薬	10 分 後	30 分 後	1 時 間 後
獨 局	1cc	3cc	微に着色	微に類褐色	褐色微濁
改 良	1"	3"	微淡褐色	赤褐色僅微濁	暗褐色微濁
第 四 局	1"	3"	淡綠色	淡綠色	淡綠色

以上の成績を見るに改良試薬の砒素析出力最も強く獨局試薬之れに次ぎ第四局試薬即ち遊離塩酸の最も少きものは砒素の検出不可能なるを知るべし。

第四改正日本薬局方薬品の砒素検出試験検討

第四改正日本薬局方中砒素夾雜試験條項ある薬品は總數34品に及び此等薬品に就き其試験條項の再検討を試む。先づ檢體と試薬との分量を比較すれば次の如し。

	檢體量	試薬量	薬品數
A	1	3	26
B	1	2	3
C	5	1.5	1
D	10	3	2
E	15	3	2

之れを見るに檢體量と試薬量との比 1:3 のもの大多數を占め 他は少數なり。而してC, D, E の如く檢體量より試薬量少なき時は砒素の検出困難或は不可能なるは我等の常に經驗する處にして何等か改正を必要とするものなり。又試験條項を操作上より検討するに、

薬品に直接試薬を加へるもの17品あり。内デルマトール及次サリテル酸苺鉛は其粉末容積

比較的大にして且つ試薬と混和するに溶解せず泥状となり又亜鉛華は試薬中の塩酸分と結合する爲め砒素の検出困難なり。其他の薬品には試験方法の不備を認めず。

次に薬品に簡單なる物理的操作を施行せし後試薬を和するもの8品あり。内塩化カルシウムは其水溶液(1+9)10ccに試薬3ccを和する爲め試薬稀釋せられて還元力現はれず砒素の検出不可能なり。其他の薬品には試験方法の不備を認めず。

次に薬品に簡單なる化學的操作を施行せし後試薬を和するもの9品あり。内次炭酸若鉛は其熾灼して得たる酸化若鉛を塩酸10ccに溶解し得たる溶液5ccに試薬1.5ccを加ふ、又キセロホルムは其1gより得たる酸化若鉛を塩酸約10ccに溶解し、之に3ccの試薬を加ふ。又メチレン青及ピオクタニン青は硝石及脱水炭酸ソーダを使用し燃化硫解し稀硫酸を加へたる後熱して硝酸を驅除し、水15ccに溶解し之に3ccの試薬を加ふ。斯くの如く檢體液量より試薬少量なれば液稀薄にして還元力及ばず又檢體水溶液に試薬を加へたる時も同様に砒素の検出は困難或は不可能なり。其他の薬品には試験方法の不備を認めず。

以上デルマトール以下ピオクタニン青に至る試験方法不備なりし8品の砒素検出を可能とならしむる爲め改正案を作成し之に就き比較試験を施行せり。其成績第三表の如し。而して現局方の各薬品條項中の砒素夾雜試験條項は此改正案と殆ど一致するを以て此處に記載を省略す。但し次サリチル酸若鉛並にキセロホルムの改正案は其1gを弱く熾灼し、之を強硝酸少量に溶解し蒸發乾燥し更に熱灼して酸化若鉛を得る方法にして現行局方の如く初めに強硝酸少量に溶解し蒸發乾燥して更に熱灼するものにあらず。現行の如くする時は極めて細心の注意を以てするも爆發的燃焼を起すものなり。尙當時鐵粉、還元鐵、塩化第二鐵液及硫酸第二鐵液の4品は第二鐵塩なる故試薬を酸化し其還元力を減退する恐れある爲め局方の如く檢體1に對して試薬3の使用を6に変更する他案あり將して其必要ありやを試験せしに實驗上其必要を認めざること第三表に見るが如し。

### 第 三 表

#### 第四日局と改正案との比較試験表

砒素入=薬品 1g 又は 1cc 中  $As_2O_3$  0.1mg を含有す

番號	薬名	方法	砒素入	試料	試薬	10分後	30分後	1時間後	
1	デルマトール	第四		1g	3cc	灰白色泥状	灰白色泥状	30分後に同	改正の要あり
		"	混	1"	3"	僅微帶褐灰白色泥状	微帶褐灰白色泥状	"	
		改		2cc	4"	淡黄色	淡黄色	"	
		"	混	2"	4"	赤褐色僅微濁	暗赤褐色微濁	"	

2	次サリチル酸 蒼鉛	第四	混	1g	3cc	白色泥狀	白色泥狀	30分後に同	改正の要あり
		改		1"	3"	灰白色泥狀	灰白色泥狀	"	
		"	混	2cc	4"	淡黄色	淡黄色	"	
				2"	4"	赤褐色僅微濁	暗赤褐色微濁	"	
3	鐵粉及 還元鐵	第四	混	1cc	3cc	殆ど無色	殆ど無色	"	改正の要なし
		改		1"	3"	僅微着色	僅微褐色	"	
		"	混	1"	6"	殆ど無色	殆ど無色	"	
				1"	6"	僅微着色	僅微褐色	"	
5	塩化第二鐵液 及 硫酸第二鐵液	第四	混	1cc	3cc	淡綠黄色	淡綠黄色	"	"
		改		1"	3"	赤褐色僅微濁	暗褐色微濁	"	
		"	混	1"	6"	淡綠黄色	淡綠黄色	"	
				1"	6"	赤褐色僅微濁	暗褐色微濁	"	
7	亞鉛華	第四	混	1g	3cc	殆ど無色	殆ど無色	"	改正の要あり
		改		1"	3"	殆ど無色	僅微着色	"	
		"	混	3cc	6"	殆ど無色	殆ど無色	"	
				3"	6"	赤褐色僅微濁	暗褐色微濁	"	
8	次炭酸蒼鉛	第四	混	5cc	1.5cc	殆ど無色	殆ど無色	"	"
		改		2"	4"	淡褐色僅微濁	暗赤褐色僅微濁	"	
9	キシロホルム	第四	"	10cc	3cc	僅微褐色	微淡褐色僅微濁	"	"
		改	"	2"	4"	淡褐色微濁	暗赤褐色微濁	"	
10	塩化カルシウム	第四	"	10cc	3cc	殆ど無色	殆ど無色	"	"
		改	"	1g	3"	淡褐色	暗赤褐色微濁	"	
11	メチレン青及	第四	"	15cc	3cc	殆ど無色	殆ど無色	"	"
12	ピオクタニン青	改	"	約1"	約2"	微淡褐色	淡褐色	"	

前表 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11 及 12 號の藥品の成績を見るに何れも第四改正藥局方の方法に據れば、砒素檢出困難或は不可能なれども改正案に従へば何れも明かに砒素の夾雜を確定するを得。故に改正の必要あり又 3, 4, 5 及 6 號の藥品は 第四改正藥局方と改正案との方法に據る成績には殆ど差を認めず。故に局方改正の必要なし。而して現行第五改正藥局方は次サリチル酸蒼鉛及びキシロホルムを除き此改正案に全く一致せるものなり。

## 有機水銀化合物の合成並其殺菌力試験 (第四報)

### 殺菌力試験の部

技師 秋葉朝一郎

囑託 風間美佐雄

### 目次

緒論	第3章 生体内殺菌力試験
第1章 試験管内殺菌力試験	第1節 静脈内に注射せる場合の血清及尿の殺菌力
第1節 滅菌水を medium とする場合の殺菌力	第2節 感染組織消毒力
第2節 ブイヨン又は血清加ブイヨンを medium とする場合の殺菌力	第1項 葡萄状球菌に対する消毒力
第2章 毒性	第2項 溶血性連鎖状球菌に対する消毒力
	第4章 總括

### 緒論

フェニール水銀ニトラート (phenyl-mercuric-nitrate  $C_6H_5HgNO_3$ ) は Robert Otto (1870) によりて創成せられ、其生物學的試験は Weed and Ecker (1931) によりて始めて試みられ、次いで Birkhaug (1933) の精細なる研究の發表あり、かくして本品が毒性比較的尠く併も強力なる殺菌力を有し、ワクチン血清類の制腐劑として並に創傷面及手術前の皮膚消毒、尿路系感染の消毒、腦脊髄液、膽囊其他の體腔の消毒等廣く體表並體內組織の消毒劑として應用し得らるべき事明にせられたるものなり。其臨床的應用に關しては Biskind, B. Levine 其他の報告あり。

茲に上記諸家の報告に基き phenyl-mercuric-nitrate の性状に關し其概要を記述すべし。

phenyl-mercuric-nitrate は極て輕き白色無晶形粉末にして水及アルコールに微量に溶解し、水に對する溶解度は 1l に付 0.799g なりと云ふ (Weed and Ecker)。かく本品は水に溶解し難けれども熱水には比較的溶け容易に飽和溶液を製する事を得。飽和水溶液は無色無臭にして、高温に處するも安定又光線に曝露するも或は長期間保存するも變化する事なし。

水溶液は金屬腐蝕性無く且ゴム類を變化せしめざるを以て、外科器械、ゴム手袋、カテーテル等の急速なる消毒に適すとす。

創面、表皮剝離面、皮膚、眼瞼結膜等に直接作用せしむるに輕度の刺戟性あるも細胞の治癒機轉を障碍する事無く又經口的に投與するも多量ならざる限り何等の症狀を呈せずと云

ふ。水溶液は血清、蛋白質等を凝固せず従つて血清によりて殺菌力の低下する事軽度なり。又血球溶解性なし。

試験管内殺菌力に於ては Merthiolate (sodium äthyl-mercuri-thiosalicylate), Metaphen (3, 5-diazetoxymerkuri-4-nitro-2-kresol), Mercurochrome (Na-salz der Oxymerkuridibromfluoreszein), 沃度丁幾, 昇汞, 石炭酸等に遙に優越し, 其 0.034% アルコール・アセトン溶液の皮膚表面の消毒力は, 2% マーキニコクローム・アルコール・アセトン溶液, 0.5% メタフェン・アルコール・アセトン溶液並沃度丁幾等の夫に比すれば, 効果極て顯著なりと云ふ (Birkhaug)。

又其水溶液を家兎, 犬等に經口的或は非經口的に投與するに, 血液, 尿, 腦脊髄液, 胸腔液, 膽汁等に顯著なる殺菌性を賦與し, 或は人體に膠囊入又は錠劑として 0.01g の少量を投與するに尿中に強力なる殺菌力を與へ得ると云ふ (Birkhaug)。

殺菌力極て強きに比すれば, 本品の毒性は比較的低しと云ふを得べく, 其致死量は體重 1kg に對し約 10mg なり。以上先進の報告に基き phenyl-mercuric-nitrate の生物學的研究の大要を略述せるも, 個々の精細なる記録は, 余等の實驗報告中關係ある項目に於て引用すべし。

余等は Weed and Ecker の報告に接してより, フェニール水銀鹽に對して興味を抱き, 之が追試を企圖し, 曩に phenyl-Hg-nitrate の合成法並簡易なる殺菌力試験成績及 phenyl-Hg-acetate, phenyl-Hg-lactate, phenyl-Hg-tartrate 等の合成法に關しては, 同題報告第 1~第 3 に於て, 共同研究者田中技師等によりて報告せる處なり。

茲に, 本報に於ては, 田中技師研究室にありて合成せられたる, フェニール水銀鹽に就て施行せる細菌學的研究結果を報告せんとす。

## 第一章 試験管内殺菌力試験

### 第一節 滅菌水を medium とする場合の殺菌力

#### (G.F. Reddish 法に準據する試験成績)

phenyl-Hg-nitrate は溶解度極て低き缺點あるを以て, 更に溶解度優良なる類似化合物を得んと欲し, phenyl-Hg-lactate, phenyl-Hg-tartrate, phenyl-Hg-acetate 等の化合物を合成せり (田中技師報告)。其溶解度次の如し。

phenyl-mercuric-nitrate	1 分	水約 1500分 (1250分 Weed and Ecker)
" "	-acetate 1 分	水約 200分

phenyl-mercuric-lactate	1分	水約 270分
" "	-tartrate 1分	水約 8000分

即上記のフェニール水銀塩は一般に難溶性なるも、acetate 並 lactate は溶解度比較的良好なり。而して、其水溶液を長期貯蔵するに安定なるは、phenyl-mercuric-nitrate 及 phenyl-mercuric-acetate なり。上記四種化合物の水溶液は全く無色無臭なり。

#### 実験方法

蒸留水を以て上記化合物の高濃度溶液をつくり、之を滅菌水を以て稀釋して各種濃度液となし、各稀釋液 5.0cc 宛を殺菌力試験用試験管に採り、之を 20° の水槽中に置き、検液 20° となりし後、之に可検菌種の 37° 24 時間ブイヨン培養 0.5cc 宛を注加し、作用時間 5 分、10 分、15 分毎に直徑 4mm の白金耳を以て、検液中より一白金耳量を 10cc ブイヨンに移植し、37° に 48~96 時間培養して菌發育の有無を検す。此方法に於ける諸種の條件は G. F. Reddish 法に準じたるものなり。尙對照として、現今消毒劑として廣く使用せらるる Mercurochrome, Trypaflavin, Rivanol 等の製劑に就て其殺菌力を比較検討せり。其成績第 1 表の如し。

第 1 表 A は Staphylococcus aureus (土屋) を使用して各消毒藥の殺菌力を比較せるものなり。

phenyl-Hg-nitrate, phenyl-Hg-acetate, phenyl-Hg-lactate の三者は殺菌力略々同等にして、12,000 倍稀釋液にて割然たる殺菌力を示し、14,000~18,000 倍にありては殺菌性なる場合と然らざる場合とあり、20,000 倍以上に於ては、菌の生存を常に認めたり。但し第 1 報に於て phenyl-mercuric-nitrate は葡萄狀球菌に對し 40,000~100,000 倍迄殺菌力ありと報告せる處と今回の報告との間には、大なる相違を示すものなれども、其理由未だ明ならざるも、製品の性状の相違に其主因存在するに非るかと思考す。使用菌株の抵抗力は石炭酸に對して略々同一にして、其他の實驗上の條件は全く同一なり。

phenyl-Hg-tartrate は前記の 3 種に少しく劣り、8,000 倍を限度とし 12,000 倍にて殺菌力を示さず。

尙、Trypaflavin 及 Rivanol の本法による殺菌力は、確實なるは 100 倍迄にして、200 倍にては±なり。

Mercurochrome は米國 Hyson, Wescott & Dunning 社製及本邦製品 2 種 (A, B) を使用せるに、H. W. D 社製及 A は 100 倍有效なりしに B は遙に強く 300 倍迄有效なり。Mercurochrome は現今の流行藥とも云ふべく、多種の製品販賣せられつゝあるも、之を調

査するに品質に相當著明なる相違ありて、殺菌力の低きは50倍にて尙無効なるが如きものずら存在する情況なり。巷間屢 Mercurochrome の効果を疑ふ聲あるも洵に當然りと云ふべく、其外觀色彩の同一を以て、效力同一ならんと推斷する事能はず。余等が、市販 Mercurochrome に就て其品質殺菌力等を調査せる成績は別報に於て報告すべし。

第1表 A 試験管内殺菌力試験 (G.F. Reddish 法)

菌株 *Staphylococcus aureus* 土屋

可 檢 藥	作用時間	稀 釋 倍 數									
		4,000	6,000	8,000	10,000	12,000	14,000	16,000	18,000	20,000	40,000
Phenyl-Hg-nitrate	5'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
	10'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
	15'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
Phenyl-Hg-acetate	5'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
	10'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
	15'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
Pheny.-Hg-lactate	5'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
	10'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
	15'	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+
Phenyl-Hg-tartrate	5'	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	10'	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	15'	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		50	100	200	300	400	500	600	700		
Trypaflavin	5'	-	-	+	+	+	+	+	+		
	10'	-	-	±	+	+	+	+	+		
	15'	-	-	-	+	+	+	+	+		
Rivanol	5'	-	-	+	+	+	+	+	+		
	10'	-	-	+	+	+	+	+	+		
	15'	-	-	±	+	+	+	+	+		

可 檢 藥	作用時間	稀 釋 倍 數									
		50	100	200	300	400	500	600	700		
Mercurochrome 220 (Hynson, Wescott & Dunning, U.S.A)	5'	-	±	+	+	+	+	+	+		
	10'	-	-	+	+	+	+	+	+		
	15'	-	-	+	+	+	+	+	+		
Mercurochrome A(邦産)	5'	-	+	+	+	+	+	+	+		
	10'	-	-	+	+	+	+	+	+		
	15'	-	-	+	+	+	+	+	+		
Mercurochrome B(邦産)	5'	-	-	-	-	+	+	+	+		
	10'	-	-	-	-	+	+	+	+		
	15'	-	-	-	-	+	+	+	+		
		60	70	80	90	100					
Phenol	5'	-	+	+	+	+					
	10'	-	+	+	+	+					
	15'	-	-	+	+	+					

註 表中(+)は菌の生存を(-)は菌の死滅を示す。

今、各種消毒薬の殺菌力比較に便ならしむる爲、Staphylococcus aureus に対する石炭酸係数を表示すれば次の如し。石炭酸係数は G. F. Reddish 法に従ひ、作用時間10分に於ける(可檢薬の有効最大稀釋倍数:石炭酸の有効最大稀釋倍数)を算出せるものなり。

薬 品 名	Staphy. aureus に 對する石炭酸係數
Phenyl-mercuric-nitrate	200
Phenyl-mercuric-acetate	200
Phenyl-mercuric-lactate	200
Phenyl-mercuric-tartrate	133
Trypaflavin	1.7~3.3
Rivanol	1.7
Mercurochrome (H.W.D.,U.S.A.)	1.7
Mercurochrome (邦産 A)	1.7
Mercurochrome (邦産 B)	5
Phenol	1

第1表 B Phenyl-Hg-acetate の試験管内殺菌力試験 (G.F. Rddish 法)

菌種	作用時間	稀 釋 係 數								
		1 萬	2 萬	4 萬	6 萬	8 萬	10 萬	12 萬	14 萬	16 萬
Streptococcus haemolyticus	5'	-	-	-	±	+	+	+	+	+
	10'	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	15'	-	-	-	-	-	±	+	+	+
Gonococcus	5'	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	10'	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	15'	-	-	-	-	-	-	-	+	+
B. coli	5'	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	10'	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	15'	-	-	+	+	+	+	+	+	+
B. typhi	5'	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	10'	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	15'	-	-	-	+	+	+	+	+	+
對 照		石 炭 酸								
		60	70	80	90	100	110	120		
Streptococcus haemolyticus	5'	-	-	+	+	+	+	+		
	10'	-	-	-	+	+	+	+		
	15'	-	-	-	-	+	+	+		
Gonococcus	5'	-	-	+	+	+	+	+		
	10'	-	-	-	+	+	+	+		
	15'	-	-	-	+	+	+	+		
B. coli	5'	-	-	+	+	+	+	+		
	10'	-	-	-	+	+	+	+		
	15'	-	-	-	+	+	+	+		
B. typhi	5'	-	-	-	-	+	+	+		
	10'	-	-	-	-	-	+	+		
	15'	-	-	-	-	-	+	+		

註 (+)は菌の生存を示し(-)は菌の死滅を示す。

次に、上記の如くフェニール水銀塩中 phenyl-Hg-nitrate, phenyl-Hg-acetate, phenyl-Hg-lactate は其殺菌力同等なりしを以て、3種中溶解度最良く且安定なる phenyl-Hg-acetate を選びて、Streptococcus haemolyticus, Gonococcus, Bac. coli, Bac. typhi 等に對する殺菌力試験を施行せり。其成績第1表Bに示すが如し。Streptococcus haemolyticus 及 Gonococcus に對しては 60,000 倍有效、B. coli に對しては 10,000 倍、B. typhi に對しては 40,000 倍迄有效なり。其石炭酸係数は以下の如し。

phenyl-Hg-acetate の石炭酸係數

菌 種	係 數
Staphylococcus aureus	200
Streptococcus haemolyticus	750
Gonococcus	750
B. typhi	400
B. coli	125

以上の余等の得たる成績と米國の Weed and Ecker 並 Birkhaug 等が、G.F. Reddish 法に據りて施行せる成績とを列擧して比較するに (第2表参照)、其間に相當大なる懸隔を見る。其理由を考ふるに、使用菌株の抵抗力の相違、製品の品質の相違、實驗方法上の若干の相違 (作用溫度、培養基の組成等の相違) 等を列擧する事を得べし。更に、看過すべからざるは、稀釋度の計算上の相違にして、Weed and Ecker 並 Birkhaug 等は共に、phenyl-Hg-nitrate の飽和水溶液をつくりて原液となし之より稀釋液を作り、其濃度の算出は、飽和溶液の濃度 (Weed and Ecker は 0.0799%, Birkhaug は 0.067%) を基準として行ひたるものにして、而して、かゝる難溶性物質の確然たる溶解度の決定は容易ならざるが故に、Weed and Ecker 並 Birkhaug 等は夫々異なる溶解度を指示せるが爲、之より算出せる數字は、當然兩者間の相違の因子となるのみならず、兩者の稱する溶解度が真正ならずとせば、更に第三者の成績とも、數字算出上の相違を招かん因子となるは明なり。

余等はいかゞの如き考慮の下に、檢體が確實に溶解する範圍に於ける高濃度溶液 (phenyl-Hg-nitrate は 2,000 倍、phenyl-Hg-acetate は 500 倍) をつくりて原液となしたるものなり。

第2表 Phenyl-Hg-nitrate (-acetate) の殺菌力比較  
(G.F. Reddish 法)

菌種	実験者	Weed and Ecker	Birkhaug	秋葉・風間	
	作用時間	5'	10'	5~15'	
	作用温度	20°	37°	20°	
	検體	Phenyl-Hg-nitrate	Phenyl-Hg-nitrate	Phenyl-Hg-nitrate	Phenyl-Hg-acetate
Staphy. aureus	50,000~62,500	192,000	12,000	12,000	12,000
Strept. haemolyticus	—	144,000	—	60,000	60,000
Gonococcus	—	90,000	—	60,000	60,000
Pneumococcus I	—	96,000	—	—	—
B. coli	50,000	48,000	20,000	10,000	10,000
B. typhi	62,500	—	40,000	40,000	40,000
B. proteus OX 19	62,500	—	—	—	—
B. proteus	50,000	—	—	—	—
B. lactis aersgeres	50,000	—	—	—	—
B. mucosus capsulatus	62,500	—	—	—	—
B. subtilis	—	65,000	—	—	—
Vibrion septique	37,500	—	—	—	—
B. histolyticus	37,500	—	—	—	—
B. chauvei	12,500	—	—	—	—
B. welchii	25,000	—	—	—	—
B. tetani	25,000	—	—	—	—
B. sporogenes	25,000	—	—	—	—

註 数字は有效最大稀釋倍数を示す。

以上の如き、誤差の諸要因を考慮する時、第2表に掲ぐるが如き成績の相違は當然と云ふべし。

### 第2節 ブイオン又は血清加ブイオンを medium とする 場合の殺菌力試験

Gerge F. Reddish 法に於ては滅菌水を medium とするものなるを以て、實地的應用の見地よりすれば環境の條件餘りに簡単に過ぎるの觀を免れざるを以て、medium 中に蛋白質、諸種の有機物質、塩類等の存在する条件下に於ける殺菌力を検討せざるべからず。而して之を G. F. Reddish 法に據る試験成績と比較すれば、可檢藥の性能の一端を明にする事

を得べし。

4種の有機水銀化合物中 phenyl-Hg-acetate は溶解度最も良く且安定にして又殺菌力他種化合物に劣らず。しかも尙其毒性は略々同等なるを以て、phenyl-Hg-acetat を以て、4種中の代表品として之に就て實驗する事とし、其對照消毒藥として、Rivanol, Trypaflavin 並 Mercurochrome を選び併せて同様の實驗を試みたり。

此等の消毒藥は、蛋白質、塩類等に對して不安定にして、其比較的高濃度の溶液をブイオン或は血清等に混和すれば、容易に沈澱を析出するを以て、先づ豫試驗として、ブイオン或は血清と混和して沈澱を生ぜざる檢體の濃度を定むるの必要あり。

即、檢體を蒸留水を以て稀釋し各稀液 1cc を、豫め小試験管に分注せるブイオン又は血清 1cc 中に注加し、振盪混和して放置し、沈澱、濁濁等の變化を觀察せるに成績次の如し。

第 3 表

檢 體		檢體稀釋倍数							
		200	400	800	1600	3200	5000	10,000	20,000
Phenyl-mercuric-acetate	ブイオン		白濁(卅)	白濁(+)	-	-	-	-	-
	馬血清		白濁(卅)	白濁(+)	-	-	-	-	-
Trypaflavin	ブイオン	濁(卅)	濁(卅)	濁(卅)	濁(+)	濁(+)	濁(+)	-	-
	馬血清	沈澱(卅)	沈澱(卅)	濁(+)	濁(±)	-	-	-	-
Rivanol	ブイオン	濁(卅)	濁(卅)	濁(卅)	濁(+)	濁(+)	濁(+)	濁(+)	-
	馬血清	沈澱(卅)	沈澱(卅)	沈澱(+)	沈澱(+)	-	-	-	-
Mercurochrome	ブイオン	-	-	-	-	-	-	-	-
	馬血清	-	-	-	-	-	-	-	-

等量のブイオン又は血清と混和する場合に、phenyl-Hg-acetate は 1,000 倍以上の濃度液に於ては白濁し、Trypaflavin は 1600 倍(血清)乃至 5,000 倍(ブイオン)以上の濃度液にては沈澱又は濁濁を生ず。Rivanol も Trypaflavin と略々同様にして、Mercurochrome は 200 倍以下の濃度液に於ては、何等の變化を示さず有機物、塩類等に對し最安定なり。

#### 實驗方法

phenyl-Hg-acetate, Trypaflavin, Rivanol 等の如くブイオン又は血清と混和して濁濁沈澱を生ずるものは、濁濁限界濃度迄は滅菌水を以て稀釋し、限界以下はブイオンを以て稀釋して各種濃度液をつくる。Mercurochrome は 1% 水溶液を原液とし之をブイオンを以て

稀釋す。

一列の滅菌小試験管にブイオン (或は葡萄糖ブイオン) 又は馬血清 2cc 宛を分注し置き、之に前記の検體稀釋液 2cc づゝを注加して混和す。即各検體の溷濁限界以上の濃度液は 50% ブイオン水又は 50% 血清水中に検體が溶解せられをるものにして、溷濁限界以下の濃度液は 50% 以上のブイオン水又は 50% 血清加ブイオン中に検體が溶解せられをる譯なり。

次で以上の 4cc の medium 中に *Staphylococcus aureus* (普通ブイオン), *Streptococcus haemolyticus* (葡萄糖ブイオン) の 24 時間培養液 2 滴づゝを滴下混和せる後に 37° に放置し、15 分、30 分、2 時、4 時、6 時、24 時間経過毎に、各試験管より渦巻白金耳を以て 2 白金耳量を取りて 10cc のブイオン (又は葡萄糖ブイオン) に移植培養 (後培養) せり。

尙、上記の (ブイオン (又は血清) + 検體 + 菌) 混和試験管は、後培養を施行せる後は、37° に 3 日間放置し、検體の菌發育阻止力を檢す。

其成績は第 4 表に示すが如し。

第 4 表 試験内殺菌力試験成績 (A) *Staphylococcus aureus*

稀釋倍數 (單位千)

消毒薬	Medium 作用時間	ブイオン						50% 血清ブイオン					
		15分	30分	2時	4時	24時	發育阻止	15分	30分	2時	4時	24時	發育阻止
Phenyl-Hg-acetate		10~20	10~20	10~20	20	400~800	1600~3200	10~20	10~20	10~20	20	100	400
Trypaflavin		0.8°	0.8°	0.8°	1.6°	20	20	0.4°	0.4°	0.8°	0.8°	10	10
Rivanol		0.8°	0.8°	0.8°	1.6°	20°	20°	0.8°	0.8°	1.6°	1.6°	10°	20°
Mercurochrome (H.W.D)		0.2	0.4	0.4	0.4	20	40	0.2	0.2	0.2	0.4	0.8	1.6

註. 數字の右肩の○印は50%ブイオン水又は50%血清水中に於ける殺菌力を示す。

第 4 表 試験内殺菌力試験成績 (B) *Streptococcus haemolyticus*

稀釋倍數 (單位千)

消毒薬	Medium 作用時間	葡萄糖ブイオン						50%血清加葡萄糖ブイオン					
		15分	30分	2時	4時	24時	發育阻止	15分	30分	2時	4時	24時	發育阻止
Phenyl-Hg-acetate		10	10~20	20	20	400	6400	10	10	12~20	20	80	1600
Trypaflavin		3.2°	5°	10°	10°	200	200	0.8°	0.8°	0.8°	3.2°	100	100
Rivanol		0.4°	0.4°	0.4°	0.4°	20°	20°	0.2°	0.2°	0.2°	0.2°	20°	20°
Mercurochrome (H.W.D)		0.4	0.4	0.8	0.8	100	100	0.4	0.4	0.8	0.8	10	20

註. 數字右肩の○印は50%ブイオン水又は50%血清水中に於ける殺菌力を示す。

(1) Phenyl-Hg-acetate 作用時間15分乃至4時間に於ける, Staphylococcus aureus 及 Streptococcus haemolyticus に對する殺菌力は 1~2 萬倍にして, 血清ブイオン及普通ブイオン兩者に於て同等なり. 即短時間の作用にありては, 血清の添加は phenyl-Hg-acetate の殺菌力に影響を認めず. 併し乍, 24時間作用に於ける成績を見るに Staphylococcus に對してはブイオン 40~80 萬倍, 50% 血清ブイオン 10 萬倍, Streptococcus に對してはブイオン 40 萬倍, 50% 血清ブイオン 8 萬倍にして, 作用長時間となれば, 血清の殺菌力低下作用が顯著となる. 更に發育阻止力に就て見るに, Staphylococcus に對してはブイオン中 160~360 萬倍, 血清ブイオン中 40 萬倍, Streptococcus に對してはブイオン中 640 萬倍, 血清ブイオン中 160 萬倍となり, 血清の殺菌力低減度著明にして約 $\frac{1}{4}$ に減弱す.

(2) Trypaflavin 作用時間 15 分乃至 4 時間に於ては, Staphylococcus に對する殺菌力は 50% ブイオン水中 800~1600 倍, 50% 血清水中 400~800 倍, Streptococcus に對する殺菌力は 50% ブイオン水中 3,200~10,000 倍, 50% 血清水中 800~3,200 倍にして, Trypaflavin は Streptococcus に對して一層強力なる殺菌性を有す. 又作用時間 24 時間に於ては, Staphylococcus に對する殺菌力はブイオン中 2 萬倍, 50% 血清ブイオン中 1 萬倍, Streptococcus に對する殺菌力はブイオン中 20 萬倍, 50% 血清ブイオン中 10 萬倍にして, 發育阻止力は 24 時間に於ける殺菌力に等し. Trypaflavin の殺菌力が, 血清添加によりて減弱せしめらるゝ程度は, Staphylococcus aureus に於ては 著明ならざるも, Streptococcus haemolyticus に對ては相當顯著にして,  $\frac{1}{4}$ に低減せしめらるゝ事あるも, 概して $\frac{1}{2}$ となる程度なり.

(3) Rivanol の殺菌力は Staphylococcus に對しては, Trypaflavin と略々比肩し得るも, Streptococcus に對しては, Trypaflavin に劣る成績を得たり. 而して血清添加の影響は Staphylococcus に於ては殆ど認めず, Streptococcus に於て其殺菌力が $\frac{1}{2}$ に減弱する程度なり.

(4) Mercurochrome (H. W. D.) は Streptococcus に對し Staphylococcus に對するよりも少しく強き殺菌力を有し, 血清添加による殺菌力の減弱は, 作用時間 4 時間以下なる場合に於ては大差なけれども, 24 時間作用又は發育阻止力に付て見るに, 血清添加により殺菌力は $\frac{1}{25}$  (Staphylococcus) 或は $\frac{1}{5}$ ~ $\frac{1}{10}$  (Streptococcus) に迄減弱す. かくの如く, 血清の影響が, 短時間作用の場合には僅にして, 長時間作用の場合に顯著となるは phenyl-mercuric-acetate と其軌を一にす.

次に, 上記消毒劑の殺菌力の比較に便ならしむる爲, phenyl-Hg-acetate の殺菌力を 100

とし、之に對する他種藥劑の殺菌力の比を算出すれば、第5表の如し。

第5表 試験管内殺菌力比較表

(A) <i>Staphylococcus aureus</i>										
消毒藥	作用時間		30分		4時間		24時間		發育阻止	
	medium		B	S.B	B	S.B	B	S.B	B	S.B
Phenyl-Hg-acetate	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Trypaflavin	8	4	8	4	5	10	1.25	2.5		
Rivanol	8	8	8	8	5	10	1.25	5		
Mercurochrome (H.W.D)	4	2	2		5	0.8	2.5	0.4		

(B) <i>Streptococcus haemolyticus</i>								
消毒藥	B	S.B	B	S.B	B	S.B	B	S.B
Phenyl-Hg-acetate	100	100	100	100	100	100	100	100
Trypaflavin	50	8	50	16	50	125	3.12	1.25
Rivanol	4	2	2	1	5	25	0.31	1.25
Mercurochrom (H.W.D)	4	4	4	4	25	12.5	1.56	1.25

註 (1) phenyl-Hg-acetate の消毒力を 100 として算出せり。

(2) Bはブイオンを S. B は 50% 血清ブイオンを意味す。

phenyl-Hg-acetate の試験管内殺菌力が他種藥劑に對し格段なる事を知るべし。

實用的價值如何の問題は別とし、試験管内殺菌力のみを標準として見れば、phenyl-mercuric-nitrate, phenyl-mercuric-acetate 等は、從來報告せられたる何れの消毒藥にも遙に優りたる殺菌力を有すと稱し得べし。

次に、medium 中に於ける有機物の存在と殺菌力との關係を見ん爲、G. F. Reddish 法による成績と本法に於ける試験成績とを比較検討すべし。phenyl-Hg-acetate の Reddish 法による *Staphylococcus aureus* に對する 15分間に於ける殺菌力は、12,000 倍なるに、ブイオン中に於ける 15分時の殺菌力は 10,000 倍にして、略々同等なり。

Trypaflavin 及 Rivanol は Reddish 法に於て 100倍なるにブイオン中に於ては 800 倍にして明に増強するを認む。Mercurochrome (H. W. D.) は Reddish 法に於て 100 倍、ブイオン中に於て 200 倍にして、少しく増強せり。

而して、Reddish 法と本項に於ける方法間の相違は、medium の相違 (水とブイオン) の他、菌量の相違が主たるものなるも、菌量の相違が成績に影響せざる事は實驗的に確認せる

處にして、結局 medium の相違が上記の如き成績の相違を招來せしものと認む。

Trypaflavin 及 Rivanol の殺菌力が、滅菌水を medium とする場合よりも、Bouillon を medium とする場合に、増強せらるゝは、Browning & Gilmour, Neufeld, Schiemann und Baumgarten 等の唱へし處にして余等の成績も之に一致せり。

## 第 2 章 毒 性

phenyl-mercuric-nitrate の毒性に関する Weed and Ecker 並 Birkhaug の報告を摘録するに次の如し。

Weed and Ecker は家兎、靜脈内注射の致死量は、體重當り 8mg なりとし、Birkhaug は家兎靜脈又は腹腔内注射何れも致死量當り 10mg なりと稱す。尙、經口投與に於ては 1250 倍液 10cc (Weed and Ecker), 1500 倍液 48cc (Birkhaug) を投與せる家兎は何等の症狀を呈せずと云ふ。

又人體に就ては、Weed and Ecker は飽和水溶液 (1:1250) 250cc を飲用せる 1 名に於て何等の症狀を認めざりしと云ひ、Birkhaug は結晶 0.04g (膠囊入) を 2 日間に 4 回投與せし人に於て軽度の下痢と腹痛を訴へ、0.01g を 1 日 2~3 回宛 1 週間投與せし場合に於ては、何等の副作用をも認めざりきと云ふ。

余等は phenyl-Hg-nitrate, phenyl-Hg-lactate, phenyl-Hg-acetate, phenyl-Hg-tartrate の 4 種並对照として、Trypaflavin, Rivanol 及 Mercurochrome (H. W. D) の 3 種、合計 7 種に付、雄マウスを使用し、主として尾靜脈内注射によりて、致死量 (Dosis letalis), 並耐量 (Dosis tolerata) を測定せり。

體重 13~17g の雄マウスを各組 3~6 匹宛使用し、其尾靜脈より、檢體各稀釋溶液を體重 10g に對し 0.5cc の比に注射し 2 週間觀察す。試獸の 2/3 以上斃死せる最低濃度を以て致死量となし、2/3 以上生存せる最高濃度を以て、耐量となす。成績第 6 表の如し。

第 6 表 毒 性 (雄マウス、尾靜脈内注射)

	致死量 (體重當 10g)	耐量 (體重當 10g)
Phenyl-Hg-nitrate	1: 3000, 0.5cc (0.167mg)	1: 4000, 0.5cc (0.125mg)
Phenyl-Hg-acetate	1: 4000, 0.5" (0.125" )	1: 5000, 0.5" (0.10" )
Phenyl-Hg-lactate	1: 3000, 0.5" (0.167" )	1: 4000, 0.5" (0.125" )
Phenyl-Hg-tartrate	1: 3000, 0.5" (0.167" )	1: 4000, 0.5" (0.125" )
Mercurochrome	1: 800, 0.5" (0.625" )	1: 1000, 0.5" (0.5" )
Trypaflavin	1: 2000, 0.5" (0.25" )	1: 3000, 0.5" (0.167" )
Rivanol	1: 500, 0.5" (1.0" )	1: 600, 0.5" (0.83" )

phenyl-Hg-acetate は phenyl-Hg-nitrate, phenyl-Hg-lactate, phenyl-Hg-tartrate に比すれば、毒性若干強きが如きも大差なく、Trypaflavin に比すれば約 2 倍、Mercurochrome に比すれば約 5 倍、Rivanol に比すれば約 8 倍の毒性を有す。

尙、phenyl-Hg-acetate 並 nitrate のマウス腹腔内或は皮下注射による毒性は静脈内注射と略同様なり。

而して、phenyl-Hg-nitrate の家兎静脈内注射による致死量は體重當り 7~8mg、海濱腹腔内注射による致死量は體重當り約 10mg なり。

phenyl-Hg-nitrate を家兎、モルモット、マウス等に投與致死(急性中毒)せしめたる場合の諸臓器の病變に就て、Birkhaug 並 Weed and Ecker 等の報告を綜合するに、本劑は一般水銀劑と等しく、腎親和性(nephrotropic)を有し、絲毬體は障碍せずして細尿管部を胃し所謂 nephrose を惹起するものなりと云ふ。又肝に於ては顆粒化(increased granulation) 並 hämosiderin の沈着を認むと云ふ。本劑を組織内に注入する時は著明なる腫脹を來たし、筋肉内に注入する場合は疼痛と局所の腫脹を呈す。又耐量を家兎の静脈内或は腹腔内に注射する時は(0.067% 10cc pro kg)一過性の戰慄、體溫上昇、心搏増加、全身遠和、白血球増加(中性多核白血球を主とす)を來たす。然れども耐量以下なれば此等の症狀を呈せずと云ふ(以上 Birkhaug)。Weed and Ecker は家兎の静脈内に phenyl-Hg-nitrate を體重 1kg に對し 8mg の比に注射し 7~38 時間を経て斃死せる試獸を剖見し、腎は重篤なる溷濁腫脹を示し、顯微鏡的には急性ネフローゼの像を呈するを認め、又致死量以上を腹腔内に注射し斃死せるマウスに就て、其腎組織を鏡檢し、溷濁腫脹、focal interstitial inflammation, hydropic degeneration 等を認めたりと云ふ。

余等の肉眼的所見に徴するも、フェニール水銀塩を注射致死せしめたるマウスに於て、腎の變化は著明にして、溷濁腫脹を示し、外觀は淡紅乃至灰白色にして之を縦斷するに、皮質のみ灰白色にして、髓質は健常腎と同様暗紅色を呈するを認む。又肝に就いては顆粒化を認め、尙十二指腸並小腸上部には膽汁充滿しありて、本劑に利膽作用あるに非るやを疑はしむ。

次に、phenyl-Hg-nitrate の 2,000~15,000 倍溶液 0.5cc をマウスの腹部皮下に注射せるに、何れも數日後には局所皮膚の壞死に陥るを認め、又 2,000 倍溶液 1cc をモルモットの腹部皮下に注射せる場合にありても、24 時間後に於て、注射局所は青紫色となりて紅暈をめぐらし、4 日後には壞死に陥り 2 週日後に至つて瘡痕治癒をなせり。此所見は phenyl-Hg-acetate に於ても同様にして、共に組織障碍作用ある事を示すものなり。

更に組織障碍作用を、Mercurochrome 及 Trypaflavin に就て見るに、マウス皮下に、

Mercurochrome 100~5,000 倍溶液, Trypaflavin の 15,000 倍液以上の高濃度液を注射せる場合に於ては總ての試験にありて, 注射局所の硬結, 壊死を認む。

かくの如く, phenyl-Hg-nitrate 或は acetate 等は Mercurochrome, Trypaflavin 等と同様, 組織障害作用相當強度なりと云ふべく, 従つて一面に於ては組織を刺戟する事によつて, 細胞新生を促進するの効果を期待し得べきも, 該藥劑の皮下又は筋肉内注射による用法の不可能なるを思はしむ。

### 第 3 章 生体内殺菌力試験

#### 第 1 節 靜脈内に注射せる場合の血清及尿の殺菌性

Birkhaug は實驗動物 (家兎及犬) に phenyl-Hg-nitrate を經口的に投與し或は靜脈内に注射する事によつて, 血清, 尿, 膽汁, 胸腔液, 腹腔液等に著明なる殺菌性を賦與し得る事を證明し, 其程度は Acriflavin, Caprokol (hexylresorcinol), Mercurochrome, Metaphen, butyloxy-diamino-azopyridine (Neotropin), 2, 4-diamino-4-ethoxy-azobenzene (Serenium) 及 Metanamine 等に優るものなりと報告せり。又人體に phenyl-Hg-nitrate 0.01g 入膠囊を 1 日 2~3 回 1 週間連續投與せるに尿に強度の殺菌性を賦與し, しかも何等の副作用をも認めざりきと云ふ。

余等はフェニール水銀塩の如き極て強力なる殺菌力を有し, 且色素劑と異り組織親和性の尠き化合物は, 生体内に注射せらるゝ時は, 血液に殺菌力を賦與するのみならず, 容易に尿中に排泄せらるゝを以て, 尿に強力なる殺菌性を賦與すべく推察せられ, こは著目すべき特性の一ならんかと思ひ, phenyl-Hg-acetate に就き之が検討を試み, 併せて尿路消毒劑として賞用せらるる Trypaflavin 及 Rivanol に関して追試し 3 者の性状を比較せり。

#### 實驗方法

體重 2~2.5kg の雄家兎を選り其耳靜脈内に phenyl-Hg-acetate 0.1~0.05% 液 5cc, Trypaflavin 0.5% 液 5cc, Rivanol 0.5% 液 5cc 等を各別に注射し, 所定時間後に血液及尿を無菌的に採取す。尿は高學士の考案せる家兎固定器を用ひて, 家兎を腹位に固定し, カテーテルを永續的に尿道に挿入し置き隨時採取せり。

血液は凝固せしめて血清を分離し, 血清に就て其殺菌性を檢せる場合と, 血液にクエン酸曹達を加へて凝固を防ぎ全血液の殺菌性を檢せる場合とあり。

尿は滅菌カテーテルを以て採取せる後 80° 10 分間の滅菌處置又は Berkefeld 濾過器による滅菌操作を施行せるも, Trypaflavin 及 Rivanol は濾過法による時は, 一部濾過筒に

吸着せられて殺菌力の低下を示せるを以て、主として加熱消毒を施行せり。

採取血清(血液)及尿は普通ブイヨン(Staphylococcus pyogenes に對し)若くは1%葡萄糖加ブイヨン(Streptococcus haemolyticus に對し)を以て倍數稀釋を行ひ、其各1ccに對し Staphylococcus pyogenes 或は Streptococcus haemolyticus 24時間ブイヨン培養1滴若くは10萬倍稀釋液1滴を滴下し、37°に48~96時間放置して菌發育の有無を検し、菌發育陰性なる最大稀釋度を以て、血清或は尿の殺菌力(菌發育阻止力 bacteriostatic action)の程度を表示したり。

接種菌數の上記の相違は、余等の實驗に於ては、發育阻止力の上に、相違を示さざりしを以て、多くの場合注加菌量は培養ブイヨン1滴とせり。

#### 實驗成績

phenyl-Hg-acetate は靜脈注射後30分乃至2時間にして既に尿中に排泄せられて強力なる殺菌性を示すを以て、靜脈注射の場合血液中に於ける殺菌力は注射直後乃至30分間に最高にして、phenyl-Hg-acetate が漸次尿中に排泄せらるゝに従ひ、血液中の殺菌力は低下すべし。Trypaflavin, Rivanol 等に於ても然り。茲に於て、血液の菌發育阻止力試験は靜脈注射後30分~3時間内に採血せるものにて施行せり。而して、全血液と血清との成績には相違を認めざりしを以て、血清に就て得たる成績のみを表示せり。

第7表 No. 1. Phenyl-Hg-acetate 1:1000, 5cc, 耳靜脈内注射  
公家兎體重 2,350g (17/IX 實驗)

#### (イ) 血清

	經過時間	稀釋倍數								
		原	2	4	8	16				
Staphylococcus aureus	注射前	+	++	+++	+++	+++				
	注射後 1/2 時間	+	++	+++	+++	+++				
	注射後 1 時間	+	++	+++	+++	+++				
	注射後 3 時間	+	++	+++	+++	+++				
Streptococcus haemolyticus	注射前	+	++	+++	+++	+++				
	注射後 1/2 時間	-	++	+++	+++	+++				
	注射後 1 時間	-	++	+++	+++	+++				
	注射後 3 時間	-	++	+++	+++	+++				

## (ロ) 尿

	経過時間	稀釋倍数							
		原	2	4	8	16	32	64	
Staphylococcus aureus	注 射 前	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
	注 射 後 5 時間	-	-	-	-	卅	卅	卅	
	注 射 後 24 時間	-	-	-	卅	卅	卅	卅	
Streptococcus haemolyticus	注 射 前	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
	注 射 後 5 時間	-	-	-	-	-	卅	卅	
	注 射 後 24 時間	-	-	-	-	-	卅	卅	

註 +, 卅, 卅……菌發育の程度を示し

- ……………菌發育せざるを示す。

第7表 No. 2. Phenyl-Hg-acetate 1:1000, 15cc. 耳靜脈内注射  
 公家兎體重 2310g (18/IX 實驗)

## (イ) 血 清

	経過時間	稀釋倍数				
		原	2	4	8	16
Staphylococcus aureus	注 射 前	卅	卅	卅	卅	卅
	注 射 後 1 時間	卅	卅	卅	卅	卅
	注 射 後 3 時間	卅	卅	卅	卅	卅
Streptococcus haemolyticus	注 射 前	卅	卅	卅	卅	卅
	注 射 後 1 時間	±	卅	卅	卅	卅
	注 射 後 3 時間	±	卅	卅	卅	卅

## (ロ) 尿

	経過時間	稀釋倍数							
		原	2	4	8	16	32	64	128
Staphylococcus aureus	注 射 前	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	注 射 後 2 時間	-	-	-	-	-	+	卅	卅
	注 射 後 6 時間	-	-	-	-	+	卅	卅	卅
	注 射 後 22 時間	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅

	稀釋倍數		原	2	4	8	16	32	64	128
	經過時間									
Streptococcus haemolyticus	注 射 前		+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	注射後 6 時間		-	-	-	-	-	-	-	+
	注射後 22 時間		+	+	+	+	++	++	++	++

第7表 No. 3. Phenyl-Hg-acetate 1:2000, 5cc. 耳靜脈内注射

合 家兔體重 2,280g (20/VII 實驗)

(イ) 血 清

	稀釋倍數		原	2	4	8	16	32		
	經過時間									
Staphylococcus aureus	注 射 前		++	+++	+++	+++	+++	+++		
	注射後 ½ 時間		++	+++	+++	+++	+++	+++		
	注射後 2 時間		++	+++	+++	+++	+++	+++		
Streptococcus haemolyticus	注 射 前		++	+++	+++	+++	+++	+++		
	注射後 ½ 時間		++	+++	+++	+++	+++	+++		
	注射後 2 時間		++	+++	+++	+++	+++	+++		

第7表 No. 4. Phenyl-Hg-acetate 1:2000, 5cc. 靜脈内注射

合 家兔體重 2300g (20/VII 實驗)

(ロ) 尿

	稀釋倍數		尿量 cc	pH	原	2	4	8	16	32	64
	經過時間										
Staphylococcus aureus	注 射 前		5.5	6.6	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
	注射後 0~4 時間		16.5	7.0	-	-	-	-	-	+++	+++
	注射後 4~22 時間		9	6.0	±	±	+++	+++	+++	+++	+++
Streptococcus haemolyticus	注 射 前		5.5	6.6	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
	注射後 0~4 時間		16.5	7.0	-	-	-	-	-	-	+++
	注射後 4~22 時間		9	6.0	±	±	++	+++	+++	+++	+++



(口) 尿

	稀釋倍數	尿量 cc	原	2	4	8	16	32		
	經過時間									
Staphylococcus aureus	注 射 前	23	+	+	+	+	+	+		
	注射後0~6時間	7	+	+	+	+	+	+		
	注射後 6~22 時間	10	+	+	+	+	+	+		
Streptococcus haemolyticus	注 射 前	23	+	+	+	+	+	+		
	注射後0~6時間	7	-	-	-	-	-	-		
	注射後 6~22 時間	10	-	-	-	-	+	+		

第8表 No. 2. Trypaflavin 1:200, 5cc 耳靜脈内注射

合家兎體重 2330g (7/VII 實驗)

血 清

	稀釋倍數	原	2	4	8	16	32		
	經過時間								
Staphylococcus aureus	注 射 前	+	+	+	+	+	+		
	注射後 40 分	+	+	+	+	+	+		
	注射後 2 時間	+	+	+	+	+	+		
Streptococcus haemolyticus	注 射 前	+	+	+	+	+	+		
	注射後 40 分	+	+	+	+	+	+		
	注射後 2 時間	+	+	+	+	+	+		

第8表 No. 3. Trypaflavin 1:200, 5cc 注射

合家兎體重 2130g (7/VII 實驗)

尿

	稀釋倍數	尿量 cc	原	2	4	8	16	32		
	經過時間									
Staphylococcus aureus	注 射 前	7	+	+	+	+	+	+		
	注射後 0~22 時間	46.5	+	+	+	+	+	+		
Streptococcus haemolyticus	注 射 前	7cc	+	+	+	+	+	+		
	注射後 0~22 時間	46.5	-	-	-	+	+	+		

第9表 No. 1. Rivanol 1:200, 5cc 靜脈内注射家兔血清の菌發育阻止力

家 兔	菌 種	稀釋倍數	原	2	4	8	16	32	
		經過時間							
合家兔 2470g (14/VII)	Staphylococcus aureus	注 射 前	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 ½ 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 2 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	
	Streptococcus haemolyticus	注 射 前	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 ½ 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 2 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	
合家兔 2150g (20/VII)	Staphylococcus aureus	注 射 前	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 ½ 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 2 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	
	Streptococcus haemolyticus	注 射 前	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 ½ 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	
		注射後 2 時間	+	++	+++	+++	+++	+++	

第9表 No. 2. Rivanol 1:200, 5cc 注射家兔尿の菌發育阻止力

家 兔	菌 種	稀釋倍數	尿量 cc	pH	原	2	4	8	16
		經過時間							
合家兔 2,290g (14/VII)	Staphylococcus aureus	注 射 前	14	/	+	++	+++	+++	+++
		注射後0~4時間	9.5	/	+	++	+++	+++	+++
		注射後 4~22 時間	31	/	+	++	+++	+++	+++
	Streptococcus haemolyticus	注 射 前	14	/	+	++	+++	+++	+++
		注射後0~4時間	9.5	/	±	++	+++	+++	+++
		注射後 4~22 時間	31	/	±	++	+++	+++	+++
合家兔 2,030g (20/VII)	Staphylococcus aureus	注 射 前	17	5.8	+	++	+++	+++	+++
		注射後0~6時間	93	7.2	+	++	+++	+++	+++
		注射後6~22時間	28	6.0	+	++	+++	+++	+++
	Streptococcus haemolyticus	注 射 前	17	5.8	+	++	+++	+++	+++
		注射後0~6時間	93	7.2	+	++	+++	+++	+++
		注射後6~22時間	28	6.0	+	++	+++	+++	+++

第10表 No. 1. 藥劑注射家兎血清の菌發育阻止力

注 射 藥	菌 種 家兎 番號	Staphylococcus aureus				Streptococcus haemolyticus			
		No. 1	No. 2	No. 3	正 常 清 血	No. 1	No. 2	No. 3	正 常 清 血
		Phenyl-Hg-acetate No. 1~2, 0.1% 5cc 靜注 3, 0.05% 5cc "	+	+	+	+	-	±	+
Trypaflavin 0.5% 5cc 靜注	+	+		+	+	+		+	
Rivanol 0.5% 5cc 靜注	+	+		+	+	+		+	

註 血清 2 倍稀釋以上に於ては、何れの場合にも菌發育阻止を認めず。

第10表 No. 2. 藥劑注射家兎尿の菌發育阻止力

注 射 後	菌 種 家兎 番號	Staphylococcus aureus				Streptococcus haemolyticus			
		No. 1	No. 2	No. 3	正 常 尿	No. 1	No. 2	No. 3	正 常 尿
		Phenyl-Hg-acetate No. 1~2, 0.1% 5cc 靜注 3, 0.05% 5cc "	4~8	8~16	2~16	0	16	64	2~32
Trypaflavin 0.5% 5cc 靜注	0	0		0	8	4		0	
Rivanol 0.5% 5cc 靜注	0	0		0	1	0		0	

註 表中の数字は、注射後24時間以内の排尿に於て、菌發育陰性なる稀釋倍数を示し、0は原尿自身に菌發育阻止力無きを示す。

第7~9表に掲示せる如き結果を得たるも、之を要約すれば第10表 No. 1~2に示すが如し。即注射家兎血清の殺菌性に就て論ずれば、phenyl-Hg-acetate 0.1% 5cc 1回の注射により、家兎血清は Staphylococcus aureus に對しては發育阻止力を示さざるも、Streptococcus haemolyticus に對しては軽度ながら發育阻止力を示す。之に反し、Trypaflavin 及 Rivanol は 0.5% 5cc 1回注射家兎血清は Staphylococcus 並 Streptococcus に對し全然發育阻止性を示さず。即 Phenyl-Hg-acetate は Trypaflavin 並 Rivanol の少量を靜脈内に注射するも、血清に賦與する殺菌性は Trypaflavin 及 Rivanol に優るものと云ふべし。

次に尿に賦與する殺菌性に就て見るに、第10表 No. 2に示すが如く、phenyl-Hg-acetate は強力なる殺菌性を尿に與ふるものなり。靜脈内注射後 30分、2時間、6時間の排尿中には

強力なる殺菌性あるも、22時間後の尿に於ては殺菌性著く低下するものにして、即 phenyl-Hg-acetate は比較的速に排泄せられ、注射後10時間位にして排泄終熄するが如し。

動物実験のみならず人體實驗に於ても、0.1% 10cc 注射後4時間乃至24時間の尿に於て、Staphylococcus aureus 並 Streptococcus haemolyticus に對し、相當著明なる殺菌性を認め得たり。

0.05~0.1% phenyl-Hg-acetate 5cc を體重 2300g 前後の家兎の靜脈内に注射せる場合、注射後6時間以内の排尿に於ては、Staphylococcus aureus に對し8~16倍、Streptococcus haemolyticus に對し16~64倍（尿稀釋倍數）に至る強力なる菌發育阻止力を認む。之に反し、Trypaflavin 0.5% 5cc 注射家兎尿は Staphylococcus aureus に對し全然殺菌性を示さず、Streptococcus haemolyticus に對し4~8倍の殺菌性を示し、Rivanol 0.5% 5cc 注射家兎尿は Staphylococcus aureus に對しては皆無、Streptococcus haemolyticus に對し極て微弱なる發育阻止力を示せるのみ。

即、phenyl-Hg-acetate, Trypaflavin 並 Rivanol を靜脈内に注射せる場合、尿に現るゝ殺菌性を動物實驗上より比較すれば、phenyl-Hg-acetate は Rivanol 並 Trypaflavin の  $\frac{1}{5}$ ~ $\frac{1}{10}$  量を使用するも、後者の數倍乃至拾數倍の殺菌力を尿に賦與し得るものなり。

## 第2節 感染組織消毒力

感染組織に對する消毒劑の効果を検討する方法を Schnitzer は次の方法に別ちおれり。

- (1) 全身感染に對する全身的處置 (die Allgemeinbehandlung allgemeiner Infektionen)
- (2) 全身感染に對する局所的處置 (die örtliche Behandlung bei allgemeinen Infektionen)
- (3) 局所的感染に對する局所的處置 (die örtliche Behandlung örtlicher Infektionen)
- (4) 局所的感染に對する全身的處置 (die Allgemeinbehandlung örtlicher Infektionen)

以上の4法の中、廣く使用せらるゝは(1)全身感染に對する全身的處置並に(4)局所的感染に對する局所的處置之二法にして、之によりて得たる成績に依り藥劑の性能を略々完全に了知する事を得。次いで(3)局所的感染に對する全身的處置法を利用す。(2)全身感染に對する局所的處置とは全身感染の源をなせる初感染部位に消毒藥を使用し、全身感染並初感染竈を同時に治療せんとする方法にして、全身感染に對する全身的處置と局所感染に對する局所的處置とを結合せるものと云ふべきも、結局、全身感染に對する全身的處置中に包含せら

るゝ結果となるべく、之を別個の方法となすは適切ならざるが故に通常使用せられざる方法なり。

余等は, phenyl-Hg-acetate, Mercurochrome, Rivanol 並 Trypaflavin に付, 其化膿球菌に對する消毒力を, 局所的感染に對する局所的處置並全身的感染に對する全身的處置の二法によりて検討せんと試みたり。

#### 第 1 項 葡萄状球菌に對する消毒力

*Staphylococcus haemolyticus* は一般に實驗小動物に對して毒性微弱なるを以て, 全身感染試験を試みるには適せず (Schnitzer), 専ら局所感染に利用せらるゝものなり。余等の人體化膿菌より分離せる菌株は, マウス通過を入念に試みたるも, 毒力高上せず, 全身感染を起さしむる爲には, 多量の菌量を必要とし, 爲に實驗上の不便尠からざりしを以て, 全身感染試験には連鎖状球菌を使用する事とし, 葡萄状球菌を以ては, 局所的感染試験のみを施行せり。

次に, *Staphylococcus haemolyticus* を以て組織感染を行ふ方法に就て考ふるに, 動物の皮膚に創傷を作りて感染せしむる方法と, 皮下に菌液を注射して感染せしむる方法とが主として利用せらるゝものなるも, 夫々一利一失あるを免れず。菌液を皮下に接種し次いで可檢藥液を接種部位に注射し, 24 時間後に試獸を致死せしめて, 感染部位を開き, 該部より菌培養を試みて菌の生否を検する方法 (Morgenroth und Wreschner) に於ては, 比較的明確なる成績を得らるゝを以て, 各種消毒藥の効果を比較するには便利なるも, 本法に於ては單に菌消失の有無によつて消毒効果を判定するのみにして, 病機の經過を觀察せざるが故に, 藥劑の發育阻止力が示す効果, 或は藥劑の創傷組織障害又は賦活作用等の性状に關しては全く考慮し得ざる結果となる等の缺點あり (H. Braun und R. Goldschmidt)。

之に反して, 創傷感染法即創傷をつくりて之に菌を附着せしめ, 後, 藥劑を以て洗滌し, 爾後各日創面を觀察すると共に, 創面の分泌物に就て菌の存否並多寡を培養によりて檢する方法に於ては, 創面の性状經過並菌の變化を觀察し得るの利點あるも, 本法に於ては, 明確且恒定的成績を得る事困難なり (Schnitzer)。

次に, *Staphylococcus haemolyticus* 或は *Streptococcus haemolyticus* を以てする, 局所的感染に對する局所的處置實施方法の概要を述べべし。

##### (A) 皮下接種法

Morgenroth und Wreschner (Deut. Med. Wschr., Nr. 42, 1923) は *Staphylococcus* を用ひたる場合の, Morgenroth und Abraham (Deut. Med. Wschr. Nr. 23, 1920) は

Streptococcus を用ひたる場合の、皮下接種感染組織消毒法を夫夫記述し居るも、何れも同巧異曲なるを以て、茲には Morgenroth und Wreschner の方法を記述すべし。

人體より新しく分離せる Staphylococcus haemolyticus を使用するも、業室保存陳舊菌株を使用するも同様の成績を示す。

菌液をマウス腹壁皮下に接種するに、24 時間後には著明なる蜂窩織炎を惹起し、接種部位を開皮搔破して血液寒天平板上に移植するに、全面に菌苔を生じ溶血現象著明なり。而して此事實は接種菌量の濃度に應じ、1 週日以上に互つて認める事を得。

かかる菌株の血清加ブイオン 20 時間培養をブイオンを以て 10 倍に稀釋し、共 0.2cc を 15~20g のマウス腹壁中央部皮下に接種す。該菌量は、通常、蜂窩織炎を惹起せしむるに必要な最小量の數倍量たるものなり。感染豫防試験 (prophylaktische Versuch) に於ては、接種後直ちに、可檢消毒藥稀釋液 1cc を接種部位並其周圍に注射す。治療試験に於ては接種後一定時間を経て (1~5 時間) 可檢藥液 3cc を注射す。接種後長時間を経たる場合に於ては、感染は全腹壁に瀰漫しをるを以て、藥液を全感染部位に浸潤せしむる爲には 3cc を要すと云ふ。

尙豫防試験に於ては 1 回注射によるも、治療試験に於ては連日數回の注射を行ふ。

但し、マウス、モルモット等は Staphylococcus haemolyticus に對し、相當強度の天然免疫を有するを以て、皮下接種を行ふに、一般には、進行性の蜂窩織炎を惹起せしむる事を得ず、多くの場合、接種局所は 24 時間後には局限して壞死に陥り、自然治癒に向ふ。即感染炎症機轉が速に停止するを以て、Staphylococcus 感染法を以てしては、藥劑の感染豫防試験は施行し得るも、治療試験を行ふ事は、強力なる菌株を得ざる限り、一般には不可能なりと云はる。

感染豫防試験に於ては、マウスは 24 時間後 (或は 3 日後) クロロホルムを以て致死せしめ、腹壁皮膚を開き、皮下組織を硝子棒 (glasspatel) を以て強く擦拭したる後之を血液平板上に塗抹して、24 時間培養し菌集落の發生如何を検す。

對照マウスに於ては藥劑の代りに 1cc の生理的食塩水を注射す。

對照獸に於ては、24 時間後の所見に於て、接種部位に顯著なる化膿を認めらるるも、有效なる藥劑を注射せるマウスに於ては、局所に病變なく、培養試験に於て菌の發育を認めず。

尙、接種部位より血液平板に移植培養を試みる際に、消毒藥の一部をも同時に、平板面上に移し、之によりて菌の發育を阻止する憂ありとし、此點を検討する爲、接種後可檢藥液注射マウス群中、最高濃度を注射せるマウス中の一部を、注射後直ちに屠殺して開皮し、接種

並注射部位を glasspatel を以て擦拭して血液平板面に塗布培養す。食塩水注射マウスに於ても同様の對照試験を行ふ。此兩對照に於ては、平板上多數の菌集落發生すべきものなり。

以上は Morgenroth und Wreschner の *Staphylococcus hämolyticus* 皮下接種法による感染組織消毒法なるも、Nodake は該法を少しく改變し、Glasspatel を以て、接種皮下組織を擦拭する代りに、該部の組織小片を切り取り、之を以て血液平板上に塗抹する方法を提唱し、かくする事により僅少の生存菌をも培養證明し得べしと稱す。

### (B) 創傷感染法

マウス又はモルモットを使用し、之に人工的切創をつくり、*Streptococcus haemolyticus* 或は *Staphylococcus haemolyticus* を感染せしめ、次で創面を、消毒薬溶液、軟膏、撒布劑等を以て處理し、以て藥劑の消毒力を検討せる報告尠からざるも (Reinhardt, Schiemann, Weise 其他)、其方法は略々同様なるを以て、茲には Schiemann 並其協同研究者の方法を記述すべし。

體重 10~20g のマウスの背面尾根部の上方に、鋏を以て直徑約 1cm の十字切創をつくり、筋肉を損傷する事なく筋膜を露呈せしむれば、略々菱形の廣く淺き創面となる。次いで、連鎖狀球菌又は葡萄狀球菌の血清加ブイオン 24 時間培養 (稀釋又は非稀釋) の 1~2 滴を創面に滴下し、滅菌小試験管 (Uhlenhuth の沈降反應用) 底面を以て擦り込み組織感染を容易ならしむ。

創傷感染後 30 分乃至 2 時間後に 2~3cc の消毒薬をピペットを以て創面に滴下し創面全體を入念に洗滌す。對照は生理的食塩水 2~3cc を以て滴下洗滌するものとす。

粉末の消毒力を檢する場合には創面に充分撒布し (此際創面を豫め水を以て濕す時は粉末の附着を助く)、軟膏なる場合には小刀を以て、創面上に 1mm の厚さに積層し、餘分は綿を以て拭去す。

連鎖狀球菌は毒力強くマウスを敗血症を以て致死せしめ得るものを使用し、消毒效果の有無即感染成立の有無は、試獸の敗血症死によつて判定するものなり。斃死獸は心血培養並心血及脾臟液の塗抹標本の鏡檢によりて、全身感染死なりや否やを決定す。

葡萄狀球菌の場合にありては、マウスに對して毒力弱く敗血症死を惹起せしむる事不可能なるを以て、感染局所の消毒效果の判定に感染死を利用する事能はざるが故に、消毒後 4 時間、24 時間、48 時間等の間隔を以て、創面分泌液を取りて培養に附し、葡萄狀球菌集落の發生如何或は多寡を以て消毒效果を判定す。痂皮を形成せる場合には、創面を開きて分泌液を培養し或は鏡檢す。又此方法に於ては、創面の變化を觀察する事を得。

尙 Schiemann 門下の R. Weise の考案せる方法は次の如し。

家兎の前肢を剃毛せる後長さ  $1\frac{1}{2}$ cm の深さ筋膜に達する尖刀創をつくり、之を 0.5cc の葡萄状球菌浮游液 ( $\frac{1}{2}$ 白金耳量の *Staphy. aureus* 及 *Staphy. albus* を混合せるもの) を以て感染せしめ、1時間後に 2cc の消毒薬を以て洗滌す。一肢に 2 條づつ都合 4 條の切創をつくり、其 1 創を以て對照となし、對照創は 2cc の生理的食塩水を以て洗滌す。

爾後毎日創面の炎症を觀察し、創面分泌物又は膿を取りて鏡檢及培養を行ふ。對照創に於ては、第 1 日より創面の軽度の腫脹、分泌を認め、第 2 日には創縁並其周邊に著明なる炎症病狀を呈し化膿し、5 日後に於ても略同様の所見を呈し、第 10 日頃より炎衝消退し始め痂皮を形成し、19 日後に至れば炎衝全く去り粟粒大の痂皮を残存する程度となる。1 週間以内の分泌液中には多數の葡萄状球菌を認むと云ふ。

#### 實驗方法

余等は上掲の皮下感染法並創傷感染法とを比較考量し、條件單純にして比較的恒定的なる成績を得る事並 *Staphylococcus aureus* はマウスに對し毒力弱く全身感染死を招來せしめ得ざるを以て創傷感染法に依ては、消毒效果判定上明確なる成績を得難かるべき事を慮り、先づ以て、皮下接種法によりて、感染組織の消毒効果を窺知せんと欲せり。その實驗方法次の如し。

余等の使用せる *Staphylococcus aureus* No. 6 は人體化膿菌より分離せるものにして、其馬血清加ブイオン 20 時間培養の 20 倍稀釋液 0.2cc をマウス皮下に接種せる場合に於ても、24 時間後に屠殺剖見するに、接種局所に化膿乃至壞疽を認め得るものなるも、接種局所の炎症 (Phlegmone) の著明なるは 6 倍稀釋迄なり。而して、原液 0.2cc を注射するも敗血症死を見る事なし。

本菌株の 20% 馬血清加ブイオン 24 時間培養の 2 倍稀釋液 0.2cc を 12~18g マウスの腹壁中央部の皮下に接種し、接種後 30 分を経て、接種部位並其周圍に可檢液をマウス體重 10g に對し 0.5cc の比に注射す。對照マウスには生理的食塩水を注射す。注射後 24 時間を経て、マウスをクロロホルムを以て致死せしめ、無菌的に腹部皮下を開きて、接種局所の變化を觀察し、又感染部位にあたる皮下組織並腹筋部を、白金耳を以て、廣く且強く搔擦して之を寒天平板上に塗布し、菌集落の發生如何を検す。尙、對照として試みたる接種並消毒薬注射直後、致死せしめたるマウスより培養せる場合には常に菌集落の發生を認め、可檢藥移植による菌發育阻止作用は認めざりき。

實驗成績 第 11 表に示すが如し。

第11表 Staphylococcus aureus 皮下接種消毒試験

## (A) Phenyl-Hg-acetate. (10/XII~15/XII 試験)

稀釋倍數	マウス體重 (g)	局 所 所 見	培養所見 (集落)
1,000.....	14.5	炎症なし, 刺戟症状(++)	-
	"	" "	"
2,000.....	14.5	炎症なし, 刺戟症状(++)	-
	"	" "	"
4,000.....	16.5	炎症なし, 刺戟症状(+)	-
	"	" "	"
6,000.....	15	炎症なし, 刺戟症状(+)	-
	14.5	" "	"
8,000.....	15.5	軽度の充血, 刺戟症状(±)	±
	16	炎症なし	-
10,000.....	15	化膿(±), 刺戟症状なし	+
	15	化膿(±)	+
	15	限局性充血	+
	15.5	" "	+
20,000.....	14.5	化膿(++), 刺戟症状なし	++
	15	化膿, 小壞瘍	"
	14	限局性充血	"
	15.5	限局性充血	+
對 照.....	15	化膿(++), 壞瘍,	++
	16	" "	"
	15.5	" "	"
	14.5	" "	"
	15	" "	"

註 (1) 局所所見の項に就て (±~++) は症状の強弱の程度を示し

(2) 培養所見の項に於て (-) は菌集落の發生せざるを, (+~++) は發生せる集落數の多寡を表示す。

第11表 Staphylococcus aureus 皮下接種消毒試験

## (B) Trypaflavin (10/XII~13/XII)

稀釋倍數	マウス體重 (g)	局 所 所 見	培養所見
2,000.....	15	炎症所見なし	-
	15	"	"
4,000.....	14.5	炎症所見なし	-
	15	"	"

稀釋倍數	マウス體重 (g)	局 所 所 見	培養所見
6,000.....	15	炎症所見なし	—
	16	"	"
8,000.....	15	軽度の充血	—
	14.5	"	"
10,000.....	15	瀰漫性充血	—
	16	"	"
20,000.....	13.5	軽度の充血, 化膿(+)	卅
	14	" "	"
40,000.....	15	炎症著明, 化膿(卅)	卅
	15	" "	"
對 照.....	16	化 膿 (卅)	卅
	15	"	"
	16	"	"
	14.5	"	"

第11表 Staphylococcus aureus 皮下接種消毒試験

(C) Rivanol (6/XII)

稀釋倍數	マウス體重 (g)	局 所 所 見	培養所見
500.....	13.5	炎症なし	—
	"	"	"
1,000.....	14.5	炎症なし	—
	13	"	"
2,000.....	14.5	炎症なし	—
	13	軽度の充血	+
3,000.....	15.5	軽度の充血, 化膿(+)	卅
	15	化膿(+), 小壊瘍	"
4,000.....	13.5	化膿(+), 小壊瘍	卅
	14	軽度の充血	卅
對 照.....	14	炎症著明, 化膿(卅)	卅
	13.5	" "	"
	15	" "	"
	15	" "	"

第11表 Staphylococcus aureus 皮下接種消毒試験

(D) Mercurochrome (H. W. D)

稀釋倍數	マウス體重 (g)	局 所 所 見	培養所見
200.....	13	炎症なし	-
	"	"	"
500.....	13	炎症なし	-
	"	"	"
1,000.....	13	軽度の充血	+
	"	化膿(+)	冊
2,000.....	14	壊瘍, 化膿(+)	冊
	"	" "	"
對 照.....	13.5	壊瘍, 化膿(+)	冊
	14	" "	"
	13	" "	"

phenyl-Hg-acetate の *Staphylococcus aureus* 皮下接種局所の消毒力は第11表(A)に示す如し。感染局所の症状より見る時は20萬倍稀釋液注射(4萬倍以下の成績は表に於ては省略)に於ても、對照に比し、化膿並壊死の程度は明に軽度にして、且培養所見に徴するも集落の發生は對照に比して僅少なり。されども、炎症の極て軽度なると集落發生の皆無若くは極て尠き限界とを求むれば、8000倍稀釋液迄となすべし。

表中、刺戟症状となせるは、phenyl-Hg-acetate の組織障害作用を意味するものにして、2,000倍以上の濃度液を注射せる部位は、皮下組織蒼白色を呈し漿液涸溜し、濃度2,000倍以下となれば蒼白色を呈する部位漸次縮少し來たり、10,000倍以下の濃度に於ては、全く變化を認めず。

次に、phenyl-Hg-nitrate, phenyl-Hg-lactate等に就て檢せる成績は、phenyl-Hg-acetateと同様なるを以て表示を省略せり。

尙、對照として施行せる、Trypaflavin, Rivanol, Mercurochrome等の成績は第11表B~Dに示すが如し。

茲に、*Staphylococcus aureus* 皮下接種による感染組織消毒力を比較せん爲、各種消毒薬の有効最大稀釋倍數を掲ぐれば次の如し。

Phenyl-Hg-acetate (nitrate, lactate)	8,000 倍
Trypaflavin	10,000 倍
Rivanol	2,000 倍
Mercurochrome (H.W.D)	500 倍

以上の成績を、血清ブイオンをMediumとする場合の消毒力と對照せんに、24時間に於ける殺菌力は phenyl-Hg-acetate を100とすれば、Trypaflavin 10, Rivanol 10, Mer-

eurochrome 0.8 にして、而して感染組織消毒力に於ては Trypaflavin のみ特に強きも、phenyl-Hg-acetate、Rivanol 並 Mercurochrome は試験管内試験成績と同一順位なり。而して、組織消毒力に於て、色素製剤が、試験管内消毒力と異り、比較的優秀なる成績を示すは、組織親和性を有し、感染組織に附着して長時間作用し得るが爲ならんと思ふ。

尙、Staphylococcus aureus に對し、試験管内試験に於ては、Rivanol の消毒力が Trypaflavin に優るは、凡に唱へられし處にして、余等の成績も亦一致する處なるも、感染組織消毒力に於ては、Trypaflavin の方 Rivanol に優る成績を得たるものにして、此點興味ありと云ふべし。

## 第2項 溶血性連鎖球菌に對する消毒力

Streptococcus haemolyticus 感染組織消毒力試験方法には前項 Staphylococcus の項に於て詳述せし如く、皮下接種法と創傷感染法との兩法あり。Staphylococcus に於ては、皮下接種法を採用したるにより、本項に於ても之に従ふ事となしたるも、Streptococcus を使用する時は創傷感染法に於ても、比較的恒定的成績を得らるゝを以て、創傷感染法によりて効果を檢定する事も亦必要なり。余等は創傷感染法による試験をも施行せるも、未だ、發表の期に到らざるを以て、其報告は後日に譲る事とせり。

Streptococcus haemolyticus 皮下接種法に於て、消毒効果の有無を判定するに當り、感染局所に於ける炎症機轉並菌の存否を以てする方法と、試獸の敗血症死の有無を以てする方法とあり。

Morgenroth und Abraham の方法は前者に従ふものにして、其詳細は Staphylococcus の項に於て記述せし、Morgenroth und Wreschner の方法と同様なるも、其概要を述べれば、人體より新しく分離せる菌株を使用し、其血清加ブイオン培養の稀釋液(10~50 minimale Phlegmonendosis) [0.2cc をマウス腹壁中央部皮下に接種し、直ちに 1.0cc の消毒薬を接種部位並に其周圍に注射して、接種局所に充分に浸潤 (infiltrieren) せしめ、24時間後に到つて、マウスをクロロホルムを以て致死せしめ、腹部皮膚を開きて、皮下組織を glasspatel を以て擦拭し、之を血液寒天平板面に塗布培養し、接種局所に於ける菌の生存如何を檢し、併せて心血に就て平板培養を行ひ敗血症の成否を檢する方法なり。

併し乍ら、Streptococcus haemolyticus 中にはマウスに對し弱毒にして、容易に全身感染を起す事なく、接種局所の炎症を著明に惹起し、Morgenroth und Abraham の方法に適切なる菌株と、マウスに對し強毒にして、局所の病變著明ならざる中に、全身敗血症を以て試獸を斃死せしむる菌株とあり、余等の使用せる菌種は、後者に屬するものなると、且消毒效

果の判定上敗血症死を以てする方法が一層便利ならんかとの理由より、本報告に於ては、敗血症死を以て効果判定の基準となしたり。然し乍ら本法が妥當なりや否やは疑問とする處にして、各種方法の得失に就ては、後日の研究に俟たんと欲す。

### 實驗方法

*Streptococcus haemolyticus* No. 3 の 10% 馬血清加葡萄糖ブイヨン 24 時間培養 0.2cc (100 Dosis letalis minima) を體重 12~15g の雄マウスの腹壁皮下に接種し、注射直後 (約 5 分経過) に該接種部位並其周圍に可檢消毒藥各種稀釋液を體重 10g に對し 0.5cc の比に注射す。對照マウスに對しては生理的食塩水を注射す。以上は感染豫防試験の術式なり。

試獸は 2 週間觀察する事とし、其間に於て斃死せるものは、剖見して接種局所の病變を検したる後、胸腔並腹腔を開き、心血の培養と心血並脾の塗抹標本を作製鏡檢したり。心血培養により *Streptococcus haemolyticus* を純粹に培養し得、且脾塗抹標本に於て、多數の *Streptococcus haemolyticus* の存在を認めたるものを以て敗血症死となす。此兩成績は常に一致するものなるも、心血の鏡檢所見に於て陰性なる場合も心血培養並脾塗抹標本に於ては檢出し得る事屢々にして、心血の鏡檢は意義尠し。而して、心血培養を行はず、脾塗抹標本鏡檢のみによつて判定するも (體内の菌數極て尠き場合は敗血症ならずと誤認する事ありとするも、かゝる場合は稀なるを以て) 略々誤り無く敗血症死と認定し得べく考ふ。

上記の方法に據る Phenyl-Hg-acetate, Mercurochrome, Trypaflavin, Rivanal 等の感染豫防效果試験成績は第 12 表に掲示するが如し。

第 12 表 *Streptococcus haemolyticus* 感染豫防試験

#### (A) Phenyl-Hg-acetate (5/XI 實驗)

稀釋倍数	マウス體重 (g)	轉 歸	局所所見	死 因
1,500.....	15	死 4	化膿著明	敗血症
	18	" 3	"	"
	15	" 4	"	"
3,000.....	14	" 4	"	"
	14	" 4	"	"
	14	" 4	"	"
5,000.....	14	" 6	"	"
	15	生	痲 皮	
	15.5	死 6	化 膿	敗血症

稀釋倍數	マウス體重 (g)	轉 歸	局所所見	死 因
10,000.....	14	死 3	化 膿	敗血症
	13.5	" 1	變化なし	"
	12.5	" 3	"	"
對 照.....	18	" 1	"	"
	14.5	" 1	"	"
	14	" 3	化 膿	"
	14	" 1	殆變化なし	"
	14	" 1	"	"

註 轉歸の項中數字は斃死迄の日數を示す。

第12表 (B) Streptococcus haemolyticus 感染豫防試験 (27/X 實驗)

消 毒 薬	稀釋倍數	マウス體重 (g)	轉 歸	局所所見	死 因
Mercurochrome (H.W.D)	500.....	15	死 4	化膿著明	敗血症
		15.5	" 3	"	"
		14.5	" 1	殆變化なし	"
	1,000.....	15.5	" 4	化膿著明	"
		18	" 3	"	"
		15	" 3	"	"
	2,000.....	15	" 1	殆變化なし	"
		14.5	" 4	化膿著明	"
		16	" 1	殆變化なし	"
	4,000.....	16	" 3	化膿著明	"
		15.5	" 3	"	"
		16.5	" 4	"	"
Trypaflavin	1,000.....	15	死 2	殆變化なし	敗血症
		13	" 4	化膿著明	"
		15.5	" 6	"	"
	2,000.....	14	" 4	炎症輕度	"
		15.5	" 3	"	"
		14	" 2	殆變化なし	"
	4,000.....	14	" 2	"	"
		15	" 6	化膿著明	"
		13	" 4	"	"
	8,000.....	15.5	" 4	"	"
		15.5	" 2	殆變化なし	"
		14.5	" 4	化膿著明	"

消毒薬	稀釋倍數	マウス體重 (g)	轉 歸	局所所見	死 因	
Rivanol	500.....	15.5	生	癥 痕	敗血症	
		14	死 2	炎症輕度		
		13.5	生	壞 死		
	1,000.....	14	生	"	"	敗血症
		13.5	"	"	"	
		16	死 3	化 膿	"	
	2,000.....	15	" 2	殆變化なし	"	敗血症
		17.5	生	化 膿	"	
		16.5	死 2	殆變化なし	"	
	4,000.....	15.5	" 1	"	"	敗血症
		15.0	生	壞 疽	"	
		15.0	死 6	化膿著明	"	
對 照	生理的 食鹽水 注 射	14.5	死 4	化膿著明	敗血症	
		14.5	" 6	"	"	
		15.5	" 4	"	"	
		13.	" 1	變化なし	"	
		15.5	" 4	化膿著明	"	

## 試験成績

phenyl-Hg-acetate 1,500~5,000 倍溶液を注射せるマウスは對照マウスに比し明に、斃死に要する日數大なり。殊に靜脈注射による耐量たる 5,000 倍液注射に於ては 3 匹中 1 匹は生存し、他の 2 匹は 6 日後に斃死せるものにして、最效果著明なり。而して 10,000 倍溶液注射マウスは對照マウスと殆ど死期を同うし全く無効なり。尙、1,500~3,000 倍液注射が 5,000 倍注射に劣る成績を得たるは、其毒性強きが爲ならんも、しかもかゝる高濃度液を以てしても、接種局所の連鎖狀球菌を絶滅し得ず、結局、敗血症を以て斃死せるものなるは注目に値すべし。即 1,500~5,000 倍溶液は、接種局所の菌を相當程度に滅殺し得るも、完全に滅殺し得ざるが故に、殘存菌は漸次増殖するに到り、マウスの抵抗力に打ち勝ちて斃死せしむるものにして、消毒力 (+ の力) と毒性即抵抗力障碍作用 (- の力) との總和が最大なる 5,000 溶液に於て最著しき效果を示せるものなり。

Mercurochrome (H.W.D) に於ては、靜脈注射による致死量以上の 500 倍溶液或は耐量たる 1,000 倍溶液乃至 2,000~4,000 倍溶液を以て消毒するも、對照に比し全然感染豫防效果を認め得ざりき。

Trypaflavin に於ても、致死量以上の 1,000~2,000 倍並耐量に近き 4,000 倍溶液を以て消

毒せるマウスは總て敗血症を以て斃死し、其死期も亦對照に比して長からず、即無效と云ふべく此結果は寔に意外とする處なり。

Rivanol に於てのみ、感染豫防効果を認め得たるものにして、耐量に近き 500~1,000 倍液を注射せるマウスにありて、各 3 匹の試獸中 2 匹生存し、2,000~4,000 倍液に於ては 3 匹中 1 匹生存し、500~1,000 倍液の消毒効果は明瞭なり。

以上を要約すれば、余等の實驗方式に従つてなせる成績によれば、Streptococcus haemolyticus 感染防禦力は Rivanol (耐量 500~1,000 倍) に於て最顯著にして、Phenyl-Hg-acetate (耐量 5,000 倍) 之に次ぎて其效を認め、Trypaflavin, Mercurochrome は其耐量を以てせるも無效なり。

マウスを試獸とする場合、Staphylococcus aureus に對しては感染局所の消毒力に比較的優秀なる成績を得たるに反し、Streptococcus haemolyticus に於て、優秀ならざる成績を得たる事實に關し、其理由を考察するに、菌種の相違と實驗方法の相違とを擧ぐる事を得べし。

Staphylococcus aureus 皮下接種、30 分後消毒液注射、24 時間後開皮、培養の方法に於ける消毒效力の限界と、Streptococcus haemolyticus 皮下接種、5 分後消毒薬注射、全身敗血症死検査の方法に於ける消毒效力の限界とを表示すれば次の如し。

	Staphylococcus	Streptococcus	耐量 (靜注)
Phenyl-Hg-acetate	1 : 8,000	1 : 5,000	1 : 4,000
Trypaflavin	1 : 10,000	1 : 2,000~4,000 無效	1 : 3,000
Rivanol	1 : 2,000	1 : 1,000~2,000	1 : 600
Mercurochrome	1 : 500	1 : 500~1,000 無效	1 : 1,000

Staphylococcus aureus に對し Trypaflavin は 10,000 倍迄、Phenyl-Hg-acetate は 6,000~8,000 倍迄、Mercurochrome は 500 倍迄、夫夫接種局所の菌を培養的には絶滅し得、且何等の病徴をも示さざりしに拘らず、Streptococcus haemolyticus に對しては、接種局所の菌を滅殺し得ざる結果を示せるは、上記の消毒薬が Streptococcus に對し、Staphylococcus に對するよりも一層顯著なる殺菌力を示せる試験内試験成績に徴し、寔に了解に苦しむ處にして、其理由は、試験方法の鋭敏度の相違に因由するものならんかと思ふ。即 Staphylococcus aureus に對して施行したる培養法に於ては、僅微の殘存菌は検出し得ざるに非るか。而して、Streptococcus haemolyticus はマウスに對して病原性強きが故に、僅微の殘存菌と雖も、消毒薬の吸収されし後には、容易に増殖して全身感染を惹起せしむる

に非るか。果して然りとせば、感染組織の消毒効果を判定するに當り、培養法を以てすれば、優秀なる成績を得、敗血症死を判定の指標とせば、劣弱なる成績を示すの結果となるべし。此點の解決の爲には、Streptococcus haemolyticus に付、Morgenroth und Abraham の方法即培養法による試験を施行するの要あるものにして、此問題は各種感染組織消毒力試験方法の検討として目下研究中なれば、後報に於て詳述すべし。

余等の實驗方法に於て缺點とすべきは、消毒薬の皮下注射を行ひ且敗血症死を効果判定の指標とするが爲に、消毒力と毒性との總和を検和するの結果となり、耐量以上の濃度液の消毒効果は、之を單獨の要素として検査し得ざる事なり。従つて、本法に於て効果を認め得ざりしもの、或は實驗不可能なりし濃度と雖も、消毒薬の毒性を比較的控除し得る創傷感染法によれば其効果を検定し得べし。

Streptococcus haemolyticus 感染創傷消毒試験方法によれば、Trypaflavin 1:500 の消毒効果は Rivanol 1:100 の効果と同様なりとは Weise の報告せる處なれども、余等の試験方法に於ては、Rivanol の方遙に優秀なる感染豫防効果を示したるものにして、かゝる相違の理由は、余等の方法に於ては感染局所の消毒効果以外に各種の要素が加味せらるゝが故ならん。

前記感染豫防試験の結果、phenyl-Hg-acetate, Mercurochrome (H.W.D), Trypaflavin 等の耐量1回注射は、確實なる感染豫防効果を挙げ得ざる事を知りたるを以て、感染豫防無効果量(耐量以下)を、接種後毎日4回に至る迄接種局所に注射し、全身感染に對する治療効果を検討すべく、次の實驗を試みたり。

Streptococcus haemolyticus No.3 の血清加葡萄糖ブイヨン24時間培養 0.2cc をマウス腹壁皮下に注射し、接種後30分を経て、可檢消毒薬を接種部位並其周圍に注射し、爾後毎日生存マウスに對し、第1回と同一濃度液を同量同一部位に注射せり。注射量はマウス體重10gに對し0.5ccの比なり。對照マウスには生理的食塩水を注射す。

斃死せるマウスは常に、心血培養並脾塗抹標本鏡檢によりて敗血症死なるや否やを確む。其成績は第13表に示すが如し。

即、phenyl-Hg-acetate は5,000~30,000倍溶液を使用したも、感染治療効果全然認められず。

Mercurochrome (H.W.D) 1,000~8,000倍溶液も亦全然無効なり。

Trypaflavin 5,000~40,000倍溶液に於ては、感染治療効果を認め、60,000倍液に於ては無効なり。

Rivanol は 5,000~40,000 倍溶液に於て有效なり。

かくの如く, Trypaflavin 及 Rivanol は Streptococcus haemolyticus 全身感染マウスに對し, 著明なる治療効果を示すものにして, 今兩者に付其有效最大稀釋倍数と耐量(靜注)

との比即治療効果係數 (Der chemotherapeutische Index =  $\frac{\text{Dosis curativa}}{\text{Dosis tolerata}}$ )

を算出するに,

$$\text{Trypaflavin} = \frac{3,000}{40,000} = \frac{1}{13.3}, \quad \text{Rivanol} = \frac{600}{10,000} \sim \frac{600}{40,000} = \frac{1}{16.7} \sim \frac{1}{66.7}$$

にして, 此見地よりすれば, 連鎖状球菌全身感染マウスに對する治効力は Rivanol が Trypaflavin に優ると云はざるべからず。

第13表 Streptococcus haemolyticus 感染治療試験

(A) Phenyl-Hg-acetate (13/X)

稀釋倍数	マウス體重 (g)	轉 歸	死 因	注射回数
5,000.....	13.5	死 2	敗血症	2
	13.5	" 1	"	1
	17	" 2	"	2
8,000.....	14.5	" 1	"	1
	15.5	" 2	"	2
	18	" 6	"	4
10,000.....	16	" 1	"	1
	15	" 1	"	1
	17.5	" 1	"	1
15,000.....	15	" 5	"	4
	14	" 3	"	3
	13.5	" 2	"	3
對照..... (0.9% NaCl)	15.5	" 2	"	2
	12	" 2	"	2
	18	" 10	"	4

註 轉歸の項中數字は接種後踏死に至る日數を示す。

第13表 B. Streptococcus haemolyticus 感染治療試験

消 毒 薬	稀釋倍数	マウス體重 (g)	轉 歸	死 因	注射回数	
Mercurochrome (H.W.D)	1,500.....	18	死 2	敗血症	2	
		17	" 2	"	2	
		18	" 1	"	1	
	2,000.....	14	" 2	"	2	
		16	" 3	"	3	
		19.5	" 5	"	4	
	4,000.....	14	" 2	"	2	
		15	" 3	"	3	
		18.5	" 3	"	3	
	8,000.....	15	" 3	"	3	
		15	" 5	"	4	
		17	" 2	"	2	
	對照..... 0.9%NaCl	16.5	" 5	"	4	
		16	" 5	"	4	
		16	" 1	"	1	
	Trypaflavin	10,000.....	18	生		4
			15.5	"		4
			15.5	"		4
20,000.....		14	"		4	
		16	"		4	
		15	"		4	
40,000.....		16.5	"		4	
		13.5	"		4	
		14.5	"		4	
60,000.....		15	死 3	敗血症	4	
		15	" 2	"	4	
		16	" 3	"	4	
Rivanol		5,000.....	12	死 2	敗血症	2
			15.5	生		4
			15	"		4
	10,000.....	16	"		4	
		15	"		4	
		17.5	"		4	
	20,000.....	16	"		4	
		14.5	死 2	敗血症	2	
		16	" 4	"	4	

消 毒 薬	稀釋倍數	マウス體重 (g)	轉 歸	死 因	注射回数
Rivanol	40,000.....	16	死 2	敗血症	2
		17	生		4
		15.5	"		4
	60,000.....	15	死 5	敗血症	4
		14.5	" 5		4
		15	生		4
對 照 (Trypaflavin, Rivanol) 共 通	0.9% NaCl-Lg.....	16	死 5		4
		16	" 5		4
		13.5	" 4		4
		16	" 2		2
		14	" 5		4

註 轉歸の項中數字は接種後斃死に至る日數を示す。

倍而、感染豫防試験に於て有效なりし、phenyl-Hg-acetate が、治療試験に於て無効なりし事、並に感染豫防試験に於て無効なりし、Trypaflavin が治療試験に於て顯著なる効果を示す事實は、興味ある點と云ふべし。

phenyl-Hg-acetate が、試験管内殺菌力或は發育阻止力に於ては Trypaflavin 並 Rivanol を遙に凌駕するのみならず、之を生體に注射せる場合、血清、尿等に賦與する殺菌力に於ても亦優るものなる事は前述の如し。然るに、全身感染マウスに對する治療効果に於ては、Trypaflavin 並 Rivanol に遙に劣る事實は、試験管内試験に於て認め得る殺菌力は、治療効果の本態に非る事を示唆するものにして、Trypaflavin 並 Rivanol の有效なる作用機轉の主體は、菌に對する直接的殺菌作用よりは寧ろ、生體の防禦機能を賦活せしむる間接作用に在るべきを推察せしむ。かくの如き In vitro に於ては殺菌力を有せず、しかも、Streptococcus haemolyticus 全身感染試験に對して、顯著なる治療作用を示す適例は Prontosil 並 Sulfanilamid なり。

#### 第 4 章 綜 括

##### (1) 試験管内殺菌力

(イ) 滅菌水を medium とする場合(作用時間 5~15 分)の Staphylococcus aureus に對する殺菌力は phenyl-Hg-nitrate, phenyl-Hg-acetate, phenyl-Hg-lactate は略々同等にして 12,000 倍迄有效(石炭酸係數 200), phenyl-Hg-tartrate は少しく劣りて 8,000

倍迄有效 (石炭酸係數 133), Trypaflavin, Rivanol, Mercurochrome の3種は概略同等の殺菌力を示し100倍迄有效 (石炭酸係數 1.7) なり。尙, phenyl-Hg-salz の代表品として phenyl-Hg-acetate を採り, 各種細菌に對する殺菌力を檢したるに, Streptococcus haemolyticus 並 Gonococcus に對し 60,000 倍迄有效 (石炭酸係數 750), B. typhi に對し 40,000 倍迄有效 (石炭酸係數 400), B. Coli に對し 10,000 倍迄有效 (石炭酸係數 125) にして, 既往の消毒薬に見ざる強度の殺菌力を示せり。

(ロ) ブイオン又は血清加ブイオンを medium とする場合に付て見るに, phenyl-Hg-acetate の殺菌力は作用時間短き場合には滅菌水を medium とする場合の夫と大差なく, 尙血清添加の影響は, 作用時間比較的短かき4時間以内の成績に於ては認められず, 24時間に於ける殺菌力並發育阻止力に於ては, 血清添加は抗菌力を約 $\frac{1}{4}$ に減弱せしむ。

Mercurochrome に於ても之と同様にして, 血清添加の影響は, 24時間に於ける殺菌力並發育阻止力に於て著明なり ( $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{20}$  に減弱)。

Trypaflavin 並 Rivanol は少しく前者と趣を異にし medium 滅菌水なる場合よりも, 有機物の存在するブイオン又は血清等を medium とする場合に殺菌力は増強す。然れどもブイオンに血清を添加する事によりて, 24時間に於ける殺菌力並發育阻止力は約 $\frac{1}{2}$ に減弱す。

要之, 血清の減弱作用は何れの消毒薬にも認められし所なるも, 其程度は, Trypaflavin 並 Rivanol に比し, phenyl-Hg-acetate 及 Mercurochrome に於て著明なり。

而して, 殺菌力に就て比較するに, ブイオン又は血清加ブイオンを medium とする場合に於ても, phenyl-Hg-acetate は他の3種に比し, 斷然強力なる成績を示し, 作用時間4時間以内に於ける Streptococcus 並 Staphylococcus に對する殺菌力は1~2萬倍, 24時間に於ては10~20萬倍, 發育阻止力は40~640萬倍にして, 發育阻止力を以て比較すれば, Trypaflavin, Rivanol, Mercurochrome 等の數拾倍の效力を示す。

(2) 毒性 phenyl-Hg-nitrate, phenyl-Hg-acetate, phenyl-Hg-lactate, phenyl-Hg-tartrate 等のマウスに對する致死量は略々同様なるも, phenyl-Hg-acetate のみ少しく強く, 其靜脈注射による致死量は體重當 10g 0.125mg にして, 前3種は 0.167mg なり。而して, マウスに對する致死量を以て, 假りに其毒性を比較すれば, phenyl-Hg-acetate は Trypaflavin の約2倍, Mercurochrome の約5倍, Rivanol の約8倍の毒性を有する事となる。

尙, phenyl-Hg-nitrate の家兎靜脈内注射による致死量は體重當 kg 7~8mg, モルモット腹腔内注射による毒性は當 kg 約 10mg なり。

(3) phenyl-Hg-acetate, Trypaflavin 及 Rivanol の3種に付、之を家兎の靜脈内に注射し、注射後血清及尿に現はる、Staphylococcus 並 Streptococcus に對する菌發育阻止力を比較せるに、phenyl-Hg-acetate は Trypaflavin 及 Rivanol に優る成績を示せり。3者の家兎血液に賦與する殺菌力は何れも極て輕微なるも、尿に於ては比較的著明にして、之によりて比較するに、phenyl-Hg-acetate は、Trypaflavin 若くは Rivanol の  $\frac{1}{6}$ ~ $\frac{1}{10}$  量を注射するも、後2者の數倍乃至拾數倍の殺菌力を尿に賦與し得るものなり。尙 phenyl-Hg-acetate 0.05% 10cc を靜脈内に注射せる人體に於ても、明かに排尿中に殺菌力を證明し得たり。

(4) Staphylococcus aureus をマウス皮下に接種し次いで消毒薬を1回接種部位に注射浸潤せしめ、24時間後屠殺し接種局所の菌を培養して消毒力を檢する Morgenroth und Wreschner の方法に準據して、phenyl-Hg-acetate の感染組織消毒力を試験せるに、8,000倍迄有效なるを認む。尙 Trypaflavin は 10,000 倍、Rivanol 2,000 倍、Mercurochrome 500 倍の成績を得たり。

(5) Streptococcus haemolyticus をマウス皮下に接種し、接種直後消毒薬を接種局所に1回注射し、敗血症死の有無を以て、消毒効果を判定する方法によりて、感染防禦力(感染局所消毒力)を檢討せるに、Rivanol (1:1,000~2,000) 最有効にして、phenyl-Hg-acetate (1:5,000) 之に次ぎ、Trypaflavin 及 Mercurochrome は其耐量を以てするも効果を認め得ざりき。茲に得たる成績は Staphylococcus aureus に於ける成績と著く相違する處なるも、其理由は主として實驗方法の相違に基因するならんと思ふ。

本方法に於ては、消毒効果と毒性との總和が、成績として表示せられるを以て、感染局所の消毒効果(感染防禦力)を單獨に檢查する爲には適切ならざるが故に、前記 Staphylococcus に於て採用せるが如き培養法により或は感染創傷消毒法によりて更に検討するの要あり、目下此種の實驗は施行中なるを以て、後報に譲る事となせり。

(6) Streptococcus haemolyticus 全身感染マウスの治療試験(消毒薬各日最高4回注射)に於ては、phenyl-Hg-acetate 並 Mercurochrome は無効にして、Rivanol 及 Trypaflavin は有效なる成績を得たり。

## 文 獻

- (1) Weed, L. A. and Ecker, E.E. : The Utility of Phenyl-mercury-nitrate as a Disinfectant. Jour. Infect. Dis., 49, 440, 1931
- (2) \_\_\_\_\_ : Bactericidal Action of Phenyl-mercury-nitrate. Jour.

- Infect. Dis., **51**, 399, 1932
- (3) \_\_\_\_\_ : Phenyl-mercuric-compounds, Their Action on Animals and their Preservative Values. Jour. Infect. Dis., **52**, 354, 1933
- (4) Birkhaug, Konrad E. : Phenyl-mercuric-nitrate. Jour. Infect. Dis., **53**, 250, 1933
- (5) Benjamin Levine : Use of Phenyl-mercuric-nitrate in Tinea and Yeast Infections of the Skin. Jour. Am. Med. Assn., **101**, 2109, 1933
- (6) R. Schnitzer : Methodik der Chemotherapie bakterieller Infektionen. Abderhalden : Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden. Abt. VIII, Teil 2, 115, 1932

## 坐藥基礎劑としてのヤブニクケイ脂 (肉桂脂) に就て

技師 田 邊 左 門  
助手 須 崎 一 男

### 緒 言

支那事變の勃發は、俄然輸入防遏を以て刻下の喫緊事となすに至れり。日本藥局方所載の藥品中にも輸入に仰げるものあるを以て、之を適當なる國産品を以て代用する事は、甚だ望ましき所と云はざるべからず。右に鑑みて、當所刈米技師は、其の第一着手として、坐藥基礎劑たるカ、オ脂の國産代用品として、ヤブニクケイ脂の研究に着手し、其の製品の動物試験を余等に委嘱せられたり。依て茲に余等の行ひたる實驗の概略を記述し、其の實驗成績の考察に就て余等の所信を述べんとするものなり。

### 第一章 肉桂脂の化學的性狀

刈米技師によれば、ヤブニクケイ脂は本邦暖地に豊富に自生するクス科喬木ヤブニクケイ (*Cinnamomum japonicum* Siebold) の種子油にして、其の主成分は Capryl-dilaurin  $C_9H_{18}$  ( $C_{10}H_{18}O_2$ ) ( $C_{12}H_{22}O_2$ )<sub>2</sub> にして、猶ほ其の外に Myristin 酸及び Olein 酸の Glycerid の少量を含有すと云ふ。融點は 32~34° にして坐藥として適當なり。本脂肪は、嘗て大正4、5年頃、安香藥學博士等によりてカ、オ脂代用品として推奨せられ、市場にも提供せられたる事あるも、廣く用ひらるゝに至らずして止みたる由なり。刈米技師は本脂肪を簡略の爲、肉桂脂と呼稱する事を提議せられたるを以て、余等も暫く之に従ひ、以下之を肉桂脂と呼ぶべし。

余等は同技師より、2回に分ちて5種類の製品を領受せり。今其の性狀を略記すれば次の如し。

#### A 品

本品は粗製肉桂脂にして、ヤブニクケイ種子の溫壓によりて得たる儘の脆き固塊なり。帶褐黄色を呈し、固有の臭氣あり、融點は 34~35° にして、熔融すれば帶黄褐色、ほとゞ澄明の液體となる。本品の酸數は 8.1 なり。

**B 品**

本品はA品を或程度脱酸せるものにして、帯黄白色の固塊、僅かに固有の臭氣を有す。融點は  $32\sim 34^{\circ}$  にして、熔融すれば濁濁せる黄色の液體となる。本品の酸數は0.4なり。

**C 品**

本品はB品を更に脱酸せるものにして、色調僅かに黄色を帯ぶるも殆ど白色に近き固塊なり。融點は  $32\sim 34^{\circ}$  にして、熔融すれば黄色澄明の液體となる。本品の酸數は0.3なり。

**D 品**

C品と同様に精製せる肉桂脂を、室溫に一週間空氣中に放置せるものにして、其の化學的性狀はC品と全く同じと云ふ。

**E 品**

肉桂脂に水素を添加し不飽和化合物を飽和せるものにして、白色、無味、無臭の固塊なり。融點は  $34\sim 35^{\circ}$ 、熔融すれば濁濁せる乳白色の液體となる。併し乍ら、本品は homogen の液體となり難く、注射器内にて屢々粒狀物を生じ、爲に注射針を閉塞して注射を困難ならしむる事多かりき。

## 第二章 動物實驗

### 第一節 實驗方法

坐藥の效果は、之に混合する藥劑をして粘膜又は露呈せる粘膜下組織に作用せしめ、鎮痛、收斂等の效を發揮せしむる外に、體溫によりて熔融せる脂肪が創面を被覆し、外的刺戟より庇護すると共に、表面を滑潤ならしめ、以て治癒を促進するにあり。故に坐藥基礎劑には絶対に刺戟性あるべからず。然らば、刺戟性の有無或は強弱を、動物實驗によりて如何にして判定すべきかと云ふに、これは頗る困難なる業と云はざるべからず。何となれば、吾人が坐藥を使用する肛門、腔、尿道等の粘膜は、正常なる状態に於てすら外的刺戟に對し頗る敏感なり。況や、之等の粘膜が炎症を惹起し、上皮剝脱若くは出血等を來せる場合に於ては、甚しき疼痛を感じ人をして堪へざらしむるなり。されば、動物の健常なる組織を使用し、坐藥基礎劑の刺戟性を他覺的に檢せんとするは頗る難事にして、實驗の結果一應の成績を得るとも、其の價值判斷には自ら限度あるを免れざるなり。されば、各種藥劑に於けると同様、最終的判定は人體試驗の結果に俟たざるべからず。而して、坐藥の如く連用するものにありては、短期の人體試驗成績を以て判斷する事は勿論慎むべき事なるが、猶ほ其の上に坐藥は適用する場所の關係上人體試驗其のものにも困難を伴ふなり。即ち、殊に肛門に於ては、局所

は常に汚物によりて汚染せられ刺戟を蒙るが故に、純粹に坐藥の効果のみを判断する上に甚だしき支障を受くるなり。唯、人體試験に於ては、動物試験に比し患者の自覺症狀を知り得るは利點なり。以上論述せる所は、余等の實驗成績を判断する上に於て、將又、肉桂脂の坐藥基礎劑としての價値を判断する上に於て、必ず考慮さるべき事柄なり。

余等は、種々考究の結果、家兎耳殻皮下組織に注射を行ひ、局所の反應（充血、硬結、痂皮形成等）を検する方法が最も簡單にして且つ鋭敏なるを思ひ、主として此の方法によりて肉桂脂の刺戟性をカ、オ脂と比較しつゝ、檢せり。尙ほ之と同時に、家兎點眼法、剔出家兎腸管粘膜に對する滴下試験、及び家兎及び犬に於ける注腸試験等をも併せ行へり。以下實驗成績の概略を述べん。

## 第二節 實 驗 成 績

### 1. 家兎耳殻皮下注射試験

各種肉桂脂製品並びにカ、オ脂を約 40° に熱して熔融し、 $\frac{1}{4}$ 。注射針を附したる 1cc 注射器を用ひて、家兎耳殻皮下組織内に注射せり。注射量は毎回 0.05cc 及び 0.1cc の 2 種類とし、一側の耳殻には肉桂脂を、他側にはカ、オ脂を注射し、其の反應度を隨時比較觀察し、且つ圓形發赤部の直徑を計測せり。注射の場所は、左右兩耳殻のなるべく對稱の場所を選択し、注射に際しては細小血管を損傷する事なきやう注意したり。

余等は先づ A 品と B 品とに就て試験を行ひたるが、本試験に於て對照たるカ、オ脂の注射部位は、注射後 18 時間目の觀察に於て僅かに發赤せるを認め、其の面積は注射量の多少によりて差異を認めず、0.05cc を注射せる部位も、0.1cc を注射せる部位も共に直徑 1.0cm の發赤を生ぜり。右發赤は、注射後 7 日目に觀察せる際には既に殆ど全く消褪し、該部位に黄色の脂肪殘存せるを認めたり。

之に對し、A 品、即ち酸數 8.1 を數ふる粗製品は、注射後 18 時間目に於て、甚しき發赤を來たせるのみならず、局所は腫脹し、發赤部の直徑は、注射量 0.05cc の部位に於ては 1.2 cm、注射量 0.1cc の部位に於ては 1.5cm を示し、カ、オ脂注射部位に比し、著しく面積大なり。加之、一週間後の検査に於て、發赤部には硬結を生じ、注射孔には痂皮を形成せり。本試験成績によれば、A 品の刺戟性は強烈なるものなり。

B 品は、A 品に比すれば頗る優良にして、注射後 18 時間目に於ける成績は、發赤部直徑は共に 1.2cm にして注射量による差異を認めず。然れども、發赤の色調に於てはカ、オ脂に比して強く、其の差異は一見して明かなり。

局所の反應は、注射後 7 日目に觀察せる際には、殆ど全く消褪し居りたれども、消褪の速

度はカ、オ脂肪注射部位に比して遅々たり。即ち、本品はカ、オ脂に比すれば尙ほ明かに劣れり。

次に余等が領受せるはC, D, E の3種類にして、C品及びD品は共に酸数0.3にして、D品は製造後一週間を経過せるの差あるのみなりと云ふ。余等の実験によるも、此の2種類の間には差異を認め難ければ、茲に兩者を一括して記述すべし。

B品の実験成績に基きて、C, D 兩品の優良なるべき事を豫想したるを以て、前回よりも頻回観察を行へり。肉桂脂及びカ、オ脂の注射部位は、共に注射後5時間目に至りて初めて認め得べき發赤を生じ、其の色調は僅かに肉桂脂に於て強きを認む。然れども、其の差異は極めて僅かにして、前記A, B品に比し格段の相違を示す。注射後20時間目に於ては、兩者共に既に消褪の傾向を現し、注射後50時間目に於ては、カ、オ脂注射部位は殆ど全く舊に復せるに對し、肉桂脂による發赤は猶ほ僅かに残存す。勿論、兩者共硬結、潰瘍等を形成せず。發赤部の直徑は、カ、オ脂に比して殆ど差異を認めざるなり。今之をC品に就て表示せん。

品名	注射量 (cc)	發赤部直徑 (cm)		
		5時間後	20時間後	50時間後
肉桂脂 (C品)	0.05	1.0	1.0	1.0
	0.1	1.2	1.2	1.2
カカオ脂	0.05	1.0	1.0	0.8
	0.1	1.3	1.2	1.2

斯の如く、本実験の成績によれば、C及びDの兩製品は頗る優良にして、カ、オ脂に比して僅かに劣ると雖も、殆ど之に比肩する成績を示せり。

之に反し、E品、即ち二重結合部位を飽和せしめたるものは頗る劣り、注射後漸次に發赤の度を増し、50時間目には濃赤紫色に變じ、軽度の硬結をすら感知し得。本品の化學的性状に就きては詳かならざるを以て、右の刺戟性が何に起因せるや明かならず。本品を熔融せる場合、粒状の浮游物を生じ易き事より見れば、他の製品に比し異物としての器械的刺戟強かるべきは想像し得らるゝ所なれども、果して器械的刺戟のみに歸し得るや否や。

## 2. 家兎點眼試験

一側の家兎眼瞼結膜に檢體を點眼し、他側の健常なる眼瞼結膜を對照とし比較検査せり。14頭の家兎を使用し、内2頭にはオレーフ油の點眼をも試みたり。実験期間は6日間にして、毎日點眼を施行せり。本法は家兎耳殻皮下組織内注射試験に比し、反應の敏度に於て著

しく劣り、最も刺激性強きA品に於て、點眼第3日目に到りて充血を認むるの程度にして、C、Dの如き肉桂脂精製品とカ、オ脂との間には全く差異を認むる事能はず。換言すれば、6日間の點眼試験に於て、家兔眼瞼結膜は酸數0.3なる肉桂脂とカ、オ脂とに對して識別し得る反應の差違を示さざりしものなり。

### 3. 別出せる家兔腸粘膜に對する滴下試験

檢體が室溫にて凝固する性質ある爲に、別出せる家兔腸管を凡そ40°に保温するの必要あるを以て、豫めリンガー氏液を35~40°に溫め置き、之に浸漬せる脱脂綿上に切り開きたる腸を載せ、粘膜面に熔融せる檢體を滴下して觀察したるに、腸粘膜は漸次浮腫狀に膨隆(aufquellen)し來り、到底實驗に堪へざるを認めたるを以て實驗を中止せり。惟ふに、本法は強酸若くは強アルカリ等の作用強烈なる藥液の腸粘膜に對する作用を觀察する場合にのみ用ふべき方法にして、本實驗の如く、假令刺激性ありとするも極めて微弱なるべき檢體を試験するには不適當なる方法なり。

### 4. 家兔及び犬に於ける注腸試験

別出家兔腸管粘膜の用ふべからざるを知りたる余等は、動物の直腸内に檢體を注入する事を試みたり。即ち、草食動物として總計24頭の家兔(内3頭は注腸を行はざる對照動物)、肉食動物として4頭の犬(内2頭は注腸を行はざる對照動物)を使用し、家兔には上記の諸種肉桂脂製品及び對照としてカ、オ脂及びオレーフ油の注腸を6~11日間連續施行し、犬に於ては酸數0.21なる精製肉桂脂の注腸試験のみを行へり。其の要領は、肉桂脂及びカ、オ脂は熔融して液狀となし、オレーフ油は其の儘の状態にて10ccの注射器に長さ約10cmのカテーテルを附し、毎日2cc宛直腸内に注入し、最後の注腸を終るや其の日に動物をクロ、ホルム致死せしめ、直腸を肛門より約20cmの高さにて結紮切除し、内腔を開きて指頭を以て糞便を取り除き粘膜の性状を肉眼的に検査せり。

本實驗の結果は、家兔腸粘膜に於ては何等の異常を認めざりしも、犬に於ては、肉桂脂を注入せる2例に於て、腸粘膜に所々不定形の充血せる小斑點を發見せり。是れ、肉桂脂の刺激性によれるものなりや、或は偶發的合併症なりしやは決定し難き所なれども、家兔耳殻皮下注射試験の成績より考ふれば、恐らくは後者ならんか。

本試験の結果は斯の如く陰性若くは判斷困難なりしが、坐藥基礎劑の刺激性を検するには、必ず一應試むべき實驗方法なりと信ず。

考 按

以上の實驗成績によりて按ずるに、酸數 0.4 なる肉桂脂はカ、オ脂に比して明かに遜色を認むれども、酸數 0.3 なる肉桂脂のカ、オ脂に比して劣る度合は、家兎耳殻皮下注射法によりて僅かに識別し得る程度にして、他の方法によりては之を識別し得ざるなり。而して、家兎耳殻皮下注射によりて識別し得る差異も極めて僅少にして、右の差異が、人體に坐薬として應用せる場合に幾何の意義を有するやは全く余等の判斷し得ざる所にして、こは一に臨床家の實驗成績に俟つの外なきなり。余等は、余等の實驗成績に徴し、酸數 0.3 以下なる精製肉桂脂ならば、カ、オ脂に代用し得るに非ずやと想像したるを以て、之を人體試驗に移すべく、東京帝國大學醫學部大槻外科教室主任教授大槻菊男博士に御依頼したる所、幸ひに快諾を得たるを以て、目下同外科外來患者診療所に於て、外來醫長塩田時夫博士擔當の下に試驗施行中なり。冒頭に於て説べたる如く、時局は今や輸入防遏を必須とせるを以て、或る期間内の人體試驗の結果、缺點を認めざりし場合は、本劑をカ、オ脂代用品として暫定的に日本藥局方に收載し、最終的判定は之を後日に期するを以て現下に於ける最も適當なる處置と信するものなり。

拙筆に臨み、本實驗施行に關し、多大の御助言を賜りたる恩師東京帝國大學教授田村憲造博士に感謝の意を表し、同じく人體試驗を快諾せられたる同大學教授大槻菊男博士並びに直接試驗を擔當せられつゝある塩田時夫博士の御厚意を深謝するものなり。

昭和 13 年 1 月

## 活性炭の研究 (其四)

### 液相に於ける活性炭の吸著力に就て

囑託 勝 田 泰

助手 福 山 富 太 郎

余等は曩に色素類、アルカロイド類、酵素、蛋白質、ペプトン、アミノ酸類等の若干の溶液中に於ける各種活性炭の吸著力を験したるに活性炭は溶液中に於ける吸著に際し相反する特異性を示す2種屬に大別し得る事を見出し之に $\alpha$ 型活性炭及び $\beta$ 型活性炭なる假稱を與へたり。其概要は既に前報(本彙報第49號)に報告せしが、之に引き續きて行ひたる實驗成績に就きて見るに活性炭の溶液中に於ける吸著力は溶質粒子の化學的分子構造、物理的形狀、電氣的性狀等に依り影響せらるる外に尙溶質粒子の大きさ如何に依りても極めて重大なる影響を受くるものと考へ得らるるに至れり。

以上の考へ方に據れば現在の活性炭製品は眞溶液及膠質溶液中に於ける吸著に際して其吸著に最適なる粒子の大きさ異なる2群に大別し得られ、之即ち $\alpha$ 型活性炭及び $\beta$ 型活性炭の類別の生ぜし所以なりとす。以下實驗成績に就き其概要を述べん。猶本號所載の活性炭及活性土の細菌吸著試驗成績〔活性炭の研究(其五)及活性土の研究(其三)〕は本報告の内容と密接なる關聯あり。

### 1 アルカロイド水溶液吸著試験

重硫酸キニーネ及塩酸キニーネの吸著試験に就きては既に報告せし通りなり。燐酸コデイン及塩酸エチルモルヒネ(デオニン)に對する吸著力試験成績を此處に補足せんとす。

#### (1) 燐酸コデイン吸著試験法

120° に乾燥せる試料 0.1g に 0.15% 燐酸コデイン溶液(局方燐酸コデイン 1.5g に蒸溜水を和して 100.0cc となせるもの)の一定 cc を加へ5分間振盪し定量用濾紙(東洋濾紙株式會社製 No. 5c. 11cm)にて濾過す。濾液 4.0cc にマイエル氏試薬 6滴を加へて生ずる濁濁を比濁標準液と比較す。

比濁標準液 0.15% 燐酸コデイン溶液 10.0cc に蒸溜水を加へ全容を 1000.0cc とせるもの4.0cc にマイエル氏試薬 6滴を加へたるもの。

#### (2) 塩酸エチルモルヒネ吸著試験法

120°にて乾燥せる試料 0.1g に 0.15% 塩酸エチルモルヒネ溶液(局方塩酸エチルモルヒネを使用せり)の一定 cc を注加し 5 分間振盪し定量用濾紙を以て濾過す。濾液 4.0cc に硫酸々性 10% 燐ウオルフラム酸溶液 3 滴を加へて生ずる濁度を標準液と比較す。

比濁標準液 0.15% 塩酸エチルモルヒネ溶液 10.0cc に蒸留水を和して全容を 1000.0cc とせるもの 4.0cc に硫酸々性 10% 燐ウオルフラム酸溶液 3 滴を加へたるもの。

(3) 實驗成績

供試活性炭としては α 型及 β 型活性炭の代表的試料各 1 種と其性状之等の中間に位し分類上は α 型と見做し得るもの 1 種に就き試験を施行せり。吸著力は前記試験法に於ける濾液と標準液との濁濁度が一致せし場合に添加せる 0.15% 検定用溶液の cc 数を以て表すものとす。其成績第 1 表の如し。

第 1 表

吸著力 供試品名	メチレン青脱色力 cc 数(参考)	燐酸コデイン吸著力 cc 数	塩酸エチルモルヒネ 吸著力 cc 数	アスファルト著色石 油脱色力 cc 数(参考)
メルク薬用炭	21.0	23.0	26.0	5.0
國産品 C	16.0	15.0	15.0	13.0
國産品 D	7.0	5.5	6.0	22.5

α 型活性炭の代表的試料として撰定せるメルク薬用炭は新しき包装より採りたるに其メチレン青脱色力 21.0cc を示し前報〔活性炭の研究(其三)〕所載の實驗に使用せしもののメチレン青脱色力 19.0cc に對し 2.0cc 丈け該脱色力を増加せり。β 型活性炭の代表的試料として選定せる國産品 D は前報所載の實驗に使用せしものと同一物なり。其性状兩者の中間に位し大別上 α 型に屬する國産品 C は新しき包装より採りたるに之亦前回使用せしもののメチレン青脱色力 14.5cc に比し 16.0cc を示し其品質幾分の向上を來せり。

扱第 1 表に就て見るに各行及各列の數字を比較すれば燐酸コデイン及塩酸エチルモルヒネに對する吸著力は重硫酸キーネ及塩酸キーネの場合に於けるが如く其強さの順位メチレン青脱色力と全く同一にして α 型活性炭最大 β 型活性炭最小なり。本成績の検討は他の成績と一括して後節にて述べんとす。

2 ヨード吸著試験

(1) 室温に於ける吸著試験

試料 0.1g に 0.15% ヨード溶液(ヨード 15.0g 及局方ヨードカリ 30.0g に蒸留水を和し

1000.0cc となし  $n/10$  次亜硫酸ソーダ溶液を以てヨード含有量を決定し、ヨード 1.5g を含有する容量を採り蒸留水にて 1000.0cc とす) 一定 cc を注加し室温 (21~23°) に於て 10 分間振盪したる後定量用濾紙を以て濾過す。濾液に局方澱粉溶液 3 滴を加へ着色せざる最大 cc 数を以て吸著力を表す。

(2) 70° に於ける吸著試験

試料 0.1g に 0.15% ヨード溶液一定 cc を加へ 70° の水槽中に於て時々振盪しつつ 30 分間放置し直ちに定量用濾紙を以て濾過し、濾液を放冷したる後局方澱粉溶液 3 滴を加へ着色せざる最大 cc 数を以て吸著力を示す。猶本試験は日本薬局方及陸軍薬局方に準據し特に之を施行せるものとす。

(3) 實驗成績

供試活性炭としては上述のアルカロイド溶液吸著試験に使用せる 3 種及當試験室にて調製せる試製品 1 種に就き試験を実施せり。試験成績第 2 表の如し。

第 2 表

供試品名	吸著力 ヨード吸著力 cc 数(室温)	ヨード吸著力 cc 数(70°)	メチレン青 脱色力 cc 数(参考)	アスファルト 著色石油 脱色力 cc 数(参考)	備 考
メルク 藥用炭	16.0	13.0	21.0	5.0	代表的 $\alpha$ 型活性炭
國 産 品 C	17.0	14.0	16.0	13.0	中間的性状を有し類別すれば $\alpha$ 型に屬す
試 製 品 4 號	17.0	14.0	12.0	24.5	中間的性状を有し類別すれば $\beta$ 型に屬す
國 産 品 D	8.0	7.0	7.0	22.5	代表的 $\beta$ 型活性炭

註 (メチレン青脱色力を示す數値)/(アスファルト著色石油脱色力を示す數値) なる數値が大なるもの程代表的  $\alpha$  型、小なるもの程代表的  $\beta$  型と暫定し置かんとす。

本成績に就て見るに強力なるメチレン青脱色力を有し、且つ代表的  $\alpha$  型なるメルク藥用炭のヨード吸著力は強力なるアスファルト石油脱色力を有し且つ代表的  $\beta$  型なる國産品 D の夫れよりも大にして即ちメチレン青脱色力の順位と同一なり。又メチレン青水溶液並アスファルト著色石油溶液の何れに對しても相當の脱色力を保持せる國産品 C 並試製品 4 號は表中最大の吸著力を示せり。尙本試験成績に就きては後節に於て述べんとす。

### 3 色素水溶液脱色力試験

既に得たる諸種の溶液中に於ける諸種の活性炭及び活性土の吸著力試験成績を考察検討す

るに當り吸著剤の吸著力は被吸著物の粒子の大きさに據りて重大なる影響を蒙ると考へざるを得ざる結果にしばしば相會せり。1例を擧げんかα型活性炭として典型的なるメルク藥用炭とβ型として典型的なる國産品Dとの吸著力を若干の溶液中に於て比較するにロードミン及バターエローの石油溶液に於てはα型>β型にしてアスファルトの石油溶液に於てはα型<β型なり。アスパラギン、グルタミン酸及アルギニンの水溶液に於てはα型>β型にしてペプトン、膵臓トリプシン等の水溶液に於てはα型<β型なり。又メチレン青、タルトラチン、トリパフラビン、ロードミン及バターエロー等の水溶液中に於てはα型>β型にして若干の天然色素水溶液の脱色試験の結果(後文参照)に依れば醤油、糖蜜、紅茶、葡萄酒の色素等に於てはα型<β型なり。即ち以上の範圍に於ては明かに粒子の比較的小なる溶質に對しては其吸著力の順位α型>β型にして比較的大なる溶質に對しては該順位α型<β型なり。斯の如き關係を尙多くの色素粒子に就き檢せんとして先づ若干の色素溶液の脱色力試験を実施せり。供試色素はカールバウム、メルク或はグリユーブラー等の製品を使用せり。試験法としては既載の色素脱色力試験と同様に120°に5時間乾燥せる活性炭試料0.1gに0.15%色素溶液の一定ccを加へ5分間振盪したる後定量用濾紙にて濾過し濾液を標準液と比色し其兩者の色度が一一致せし場合の消費cc數を以て脱色力を示せり。比色標準液としては發色良きものにては0.15%色素溶液の10,000倍稀釋液を使用し比較的發色良からざるコンゴレド、アシッドヴァイオレット、ウォータープリュー、パテントプリュー、ダイヤモンドブラック等に於ては1,000倍稀釋液を使用せり。

供試活性炭としてはα型活性炭としてメルク藥用炭及β型活性炭として國産品Dの2種を選定し各色素溶液に對する兩者の吸著力の比較を試みたり。又必要に應じては更にα型としては國産品Cをβ型としては試製品4號をも使用に供せり。

(1) アゾプリュー及コンゴレド溶液脱色試験成績

水溶液中に於て典型的の膠質液を形成するものと考へらるるアゾプリュー(C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>1</sub>S<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>)及コンゴレド(C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>)に對する脱色力を4種の活性炭に就き檢したるに其成績第3表の如し。

第 3 表

吸著力 供試品名	アゾプリュー溶 液脱色力 cc數	コンゴレド 溶液脱色力cc數	メチレン青溶液 脱色力 cc數	アスファルト著色 石油脱色力 cc數	備 考
メルク藥用炭	14.5	9.5	21.0	5.0	α型活性炭
國 産 品 C	14.5	11.0	16.0	13.0	α型活性炭
試 製 品 4 號	16.0	12.5	12.0	24.5	β型活性炭
國 産 品 D	15.5	12.0	7.0	22.5	β型活性炭

備考 参考としてカーバウム製活性炭の活性度を挙げればメチレン青溶液脱色力 8.0cc 及アスファルト著色石油脱色力 8.5cc なり。即ち本試験に使用せるものは現在に於ける活性炭製品としては極めて優良なるもののみなり。

以上の成績に就て見るに余等の豫想せるが如く水溶液中に於て相當大なる粒子を形成せるアゾブリュー及コンゴレドに対する吸着力は  $\alpha$  型活性炭  $<$   $\beta$  型活性炭にして尙其れ等の吸着力順位はメチレン青の場合とは異なりアスファルト著色石油の場合に一致せり。

### (2) フクシン及エオシン溶液脱色力試験

フクシン ( $C_{20}H_{18}N_2 \cdot HCl$ ) 水溶液に対する脱色力試験成績は第 4 表の如く

第 4 表

供試品名	脱色力 フクシン溶液脱色力 cc 数	メチレン青溶液 脱色力 cc 数	アスファルト著色 石油脱色力 cc 数	備 考
メルク薬用炭	17.0	21.0	5.0	$\alpha$ 型
國産品 D	7.0	12.0	34.0	$\beta$ 型

備考 本試験に使用せる國産品 D は最近購入せるものにして従來のもの (メチレン青に対する活性度 7.0 及アスファルトに対する活性度 22.5) に比し品質の向上顯著なり。

以上に就て見るにフクシンに対する活性度の順位は  $\alpha$  型  $>$   $\beta$  型なり。

尙エオシン ( $C_{20}H_{18}O_2BrK_2$ ) に対し定性的試験を行ひたる結果は  $\alpha$  型  $>$   $\beta$  型なり。即ち之等の溶質粒子の大きに於ては其順位はメチレン青の夫れと一致せり。

### (3) 高次の色素化合物吸着試験

アゾブリュー及コンゴレドの如き高次の化學的構造を有する若干の色素に就き試験を實施せり。選定せる色素は 次の 6 種にして

アシッドヴァイオレット	$C_{22}H_{25}N_3O_9S_3Na_2$
ウォーターブリュー	$C_{37}H_{49}N_3O_6S_2Na$
パテントブリュー	$(C_{27}H_{31}N_2O_7S_2)_2Ca$
ダイヤモンドブラック	$C_{27}H_{16}N_4O_7SNa_2$
メチルヴァイオレット	$C_{31}H_{34}N_3Cl$
ゲンチアンヴァイオレット	$C_{24}H_{28}N_3Cl$

其成績は第 5 表の如し。

第 5 表

供試品名	吸着力 アシッド オレ 脱色力 cc	ウオータ ー 脱色力 cc	パテント ブリュー 脱色力 cc	ダイアモ ンドブラ ック脱色 力 cc	メチルヴ アイオレ ット脱色 力 cc	ゲンチア ン オレ 脱色力cc	メチレン 青脱色力 cc	アスファ ルト著色 力 cc	備考
メルク薬用炭	3.5	0.5	22.0	3.0	13.0	7.0	21.0	5.0	α 型
國産品 D	14.5	4.5	20.0	5.5	18.0	13.0	12.0	34.0	β 型

備考 國産品Dは新に購入せるものにして従來のもの(メチレン青脱色力 19.0 及アスファルト著色石油脱色力 22.5) に比するに品質の向上を認めたり。

以上の成績に就て見るにパテントブリューを除ける殘餘に對する活性度は悉く α 型 < β 型 なり。パテントブリューに於ては α 型 > β 型 なれどもメチレン青に於けるが如く甚だしき相違は認められず。大體余等の豫想せし通りの結果を得たり。

(4) 天然色素水溶液脱色試験

(イ) 着色阿片アルカロイド溶液脱色試験

本試験の目的はアルカロイド浸出液中に溶存せる天然色素に對する活性炭の吸着力が α 型 > β 型 なるや α 型 < β 型 なるやを検せんとするに在りたれども、其成績を見るに藥品製造化學上多少參考となる可きものあるを以て特に試験法をも併記せんとす。本試験に使用せる着色阿片アルカロイド溶液は當試験所燐酸コデイン製造部より入手せしものを濾紙を以て濾過し蒸溜水にて 2 倍に稀釋せるものなり。

(A) 試料 0.1g に着色阿片アルカロイド溶液一定 cc を加へ 10 分間振盪し定量濾紙を以て濾過したる後濾液を標準液と比色す。

比色標準液 着色阿片アルカロイド溶液 10.0cc に蒸溜水を加へ 1000.0cc としたるもの。試験成績は第 6 表の如く α 型活性炭の吸着力最小なり。

第 6 表

供試品	吸着力	脱色力 cc 數
メルク薬用炭		10.0
國産品 O		14.0
國産品 D		20.0

(B) 試料 0.2g に着色阿片アルカロイド溶液一定 cc を加へ、10 分間振盪し定量用濾紙にて濾過し濾液の無色となる cc 數を求む。

試験成績は第 7 表の如く第 6 表の試験成績とは反對にメルク薬用炭の吸着力最大なり。

第 7 表

供試品名	吸着力	脱色力 cc 数
	メルク薬用炭	
國産品 C		6.0
國産品 D		6.0

(C) 試料 0.2g に着色阿片アルカロイド溶液を脱色するに至る最大 cc 即ちメルク薬用炭には 10.0cc, 國産品 C には 6.0cc, 國産品 D には 6.0cc を各々注加し, 10分間振盪したる後濾過し濾液を夫々蒸留水にて適當倍數に稀釋し其 4.0cc を採り  $n/_{10}$ -H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1.0cc 及マイエル氏試薬 6 滴を加へ濁濁の有無により濾液のアルカロイド残量を比較すれば次の如く

- メルク薬用炭 濾液の 30 倍稀釋液より澄明となる  
 國産品 C 濾液の 50 倍稀釋液より澄明となる  
 國産品 D 濾液の 70 倍稀釋液より澄明となる

濾液中のアルカロイド残量比較はメルク薬用炭<國産品 C<國産品 D となる。

(D) 試料 0.2g に着色阿片アルカロイド溶液 8.0cc を加へ 10分間振盪し定量用濾紙を以て濾過す。濾液を蒸留水にて適當倍數に稀釋し其 4.0cc を採り  $n/_{10}$ -H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1.0cc 及マイエル試薬 6 滴を加へ濁濁の有無により濾液中のアルカロイド残量を比較すれば次の如く

- メルク薬用炭 濾液の 10 倍稀釋液より澄明となる  
 國産品 C 濾液の 70 倍稀釋液より澄明となる  
 國産品 D 濾液の 80 倍稀釋液より澄明となる

即ち濾液中のアルカロイド残量を比較すればメルク薬用炭<國産品 C<國産品 D なり。従てアルカロイド吸着力の順位はメルク薬用炭>國産品 C>國産品 D なり。

以上の諸試験成績を表示すれば第 8 表の如し。

第 8 表

吸着力 供試品	脱色率 90% なら しむる脱色力 cc 数	脱色率 100% なら しむる脱色力 cc 数	脱色率 100% の各 濾液中のアルカロ イド含量比	活性炭 0.2g に 8cc 宛に 加へたる後のアルカロ イド含量比
メルク薬用炭	10.0	5.0*	8	7
國産品 C	14.0	3.0*	7	5
國産品 D	20.0	3.0*	1	3

備考 (イ) \* 印を附せるは試料 0.2g に就き試験せる cc 数を 0.1g に相當する脱色力 cc 數に換算せる

ものなり。

(ロ) 濾液中に残留するアルカロイド含有量の比の逆数は即ちアルカロイドに対する各試料の吸着力の比を示すものなり。

以上の成績に就て見るに著色原液の色度の 90%迄脱色せしむる場合に於ける吸着力は所謂β型活性炭なる國産品D最も強く、而して 100%脱色せしむる場合にはα型のメルク薬用炭最も強し。著色阿片アルカロイド溶液中には少くも稍や色調を異にする2種の色素存在するものの如し。其一は比較的少量に存在し一般に活性炭により吸著され易く而して特にβ型活性炭には最も強く吸著さる。他の一は比較的少量に存在すれども一般に活性炭には前記の色素程吸著され易からず且つβ型活性炭には特に吸著され悪しきものの如し。尙此際活性炭は同時にアルカロイドをも吸著するものにして其吸着力順位はα型>β型なりとす。

以上の如き現象には薬品製造工業等に於て脱色炭を使用する際常に遭遇するものと考へざる可からず。

(ロ) 天然色素水溶液の脱色定性試験

若干の食物中に含有さるる色素に対する脱色試験を定性的に施行せるに紅茶、葡萄酒、醤油、粗糖等に含まるる色素に対する脱色力の順位は何れもメルク薬用炭(α型)<國産品D(β型)なり。

尚活性炭の脱色力検定に使用せらるるカラメル溶液に就きて行ひたる簡單なる試験成績に就き述べん。

白砂糖の水溶液を單に熱して生ぜしめたるカラメル溶液は水素イオン濃度を變化せしむるも色度に變化なく其各種活性炭に依る脱色力順位はメルク薬用炭<國産品C<國産品Dなり。之に反し白砂糖のアルカリ性水溶液を加熱して生ぜしめたるカラメル溶液は水素イオン濃度を變化せしむる時其色度に變化を生ず。例へば之を酸性とすれば著色度は急激に減少す。試みに pH=7.40に於て脱色力を檢するに其順位はメルク薬用炭>國産品C>國産品Dとなり pH=4.70(塩酸々性となす)に於ては之に反しメルク薬用炭<國産品C<國産品Dとなる。

以上に據れば粗糖溶液中の色素と白砂糖水溶液を加熱して生ぜしめたるカラメル溶液中の色素とは同一なる事が豫想せらる。亦白砂糖のアルカリ性溶液を加熱して生ぜしめたるカラメル溶液中には少くも2種の色素の存在が豫想せられ即ち其一つは前記の色素と同一なるもの他の一はアルカリ性に於てのみ發色し酸性に於ては消失するものなりとす。

#### 4 粉乳溶液清澄力試験

溶液中に於ける吸着作用を研討するに當り溶質粒子として小は電解質より大は細菌(本炭

報所載の細菌吸着試験成績参照)に至るものを撰定して實施せる試験成績に就て見るに斯る擴大なる領域に涉る一般的通則としては吸着劑の吸着力と溶質粒子の大きさの關係を研討究明する以外に適法なきものの如く亦斯くの如き觀點より見れば極めて複雑多様な實驗成績の結果も一應は明快に總括的解説をなし得るものと考へらる。溶質粒子の大きさを考へる時色素の膠質溶液と細菌、浮塵等の間に尙相當の間隙あるを以て此中間に介在するものとして粉乳を撰定せり。

粉乳溶液 金太郎印粉乳 1.5g に 50° の温湯を加へ軽く動搖して均等なる乳狀液となし流水中にて放冷後全容を蒸溜水にて 1000cc とす。

試験法 120° に 5 時間乾燥せる試料 0.1g に粉乳溶液一定 cc を加へ 10 分間振盪したる後定量濾紙を以て濾過し全く澄明となる cc 數を求む。

9 種の活性炭に就き試験を實施せり。尙酸性白土及び附活白土に就て行ひたる試験成績をも併記して参考に資せり。其成績は第 9 表の如し。

第 9 表

供試品名	粉乳 濾澄力 cc 數	メチレン青脱色 力 cc 數	アスファルト著 色石油脱色力 cc 數	備 考 (活性炭類別)
メルク藥用炭	11.0	21.0	5.0	α 型
國 産 品 A	12.0	10.0	15.0	β 型
國 産 品 B	2.0	12.0	7.5	α 型
國 産 品 C	12.0	14.5	13.0	" 型
國 産 品 D 1	6.0	7.0	22.5	β 型
國 産 品 D 2	13.0	12.0	34.0	" 型
試 製 品 4 號	4.0	12.0	24.5	" 型
試 製 品 5 號	4.0	8.0	9.5	" 型
試 製 品 6 號	3.0	8.0	16.5	" 型
酸 性 白 土	4.0	6.0	2.0	α 型活性土
炭酸ソーダ活性 化白土	8.0	18.0	1.7	" 型活性土
塩酸活性化白土	2.0	0	8.0	β 型活性土

備考 (イ) 國産品 D は新に購入せるものの品質頗る向上せるを認む。従來のものを國産品 D 1 とし新しきものを國産品 D 2 とす。

(ロ) 活性土類にも活性炭に於ける如く 2 種別ありて或る點に於ては極めて活性炭の 2 種屬に相似す。本表に於ける諸成績等は然りとす [活性土の研究(其二)参照]。併し乍ら大いに趣を異にする場合も存す。之等に就ては活性土の研究の續報に於て報告せんとす。

(ハ) 塩酸活性化白土のメチレン青脱色力が 0 とあるは皆無なる意に非ず。0.5cc 以下なりとの意なり。

以上の成績に就て見るに其清澄作用は  $\alpha$  型活性炭及  $\beta$  型活性炭の何れが強きや不明にして此點に就て言へば別報の細菌吸着力に稍々其趣を同じくするもの如し。尙本成績に就ては後節に一括して述ぶる所あるべし。

### 5 實驗成績に就きて

前報及本報に於て報告せし諸種溶液の吸著試験成績に於ては努めて實驗方法及結果に就きて記載するに止め何等の考察をも加へざりき。蓋し溶液中に於ける吸著現象は極めて複雑なる問題にして限定せられたる局部的實驗成績を以てしては直ちに一般其通則に類するが如き事柄を簡切に解説せんとするも到底不可能なればなり。

既述せるが如く諸種の活性炭に依る諸種溶液中に於ける吸著力試験成績は全く混沌として釋明に窮する所なりとす。余等は活性炭素に少くも  $\alpha$  型及  $\beta$  型の 2 種別ある事實に立脚し更に活性炭の吸著力と溶質粒子の大きさとの間に密接不可分なる關係ありとの假説に基き既に得たる諸成績を整理して聊か之に研討解説を加へんとす。

今諸試験成績を整理するに當り各溶質粒子の大きさを考慮して數群に分ち之等に就き  $\alpha$  型及  $\beta$  型活性炭の脱色力及吸著力を比較せんとす。分子量の大なるもの或は原子數の多きもの或は構造複雑なるもの等は大体粒子も亦大なれども必ずしも然りとは言ひ得ず。されど本目的には溶質粒子の大きさの順序に正しく配列するを要せざるなり。局部的に順位轉倒するも支障を生ぜず。以上の如き考へに基き表を作製すれば第 10 表の如し。

第 10 表

溶 質		溶 媒	脱 色 力 及 吸 著 力 比 較		
色 素 類	非 色 素 類		$\alpha$ 型	$\beta$ 型	備 考
	グリコロール	水	—	—	吸著極めて微弱
	アラニン	"	—	—	"
	アスパラギン	"	大	小	吸著微弱
	グルタミン酸	"	"	"	吸著弱し
	アルギニン	"	"	"	吸著す
ビクトリアエロー		"	"	"	"
アリザリンエロー		"	"	"	"
バターエロー		"	"	"	"
"		石油	"	"	"

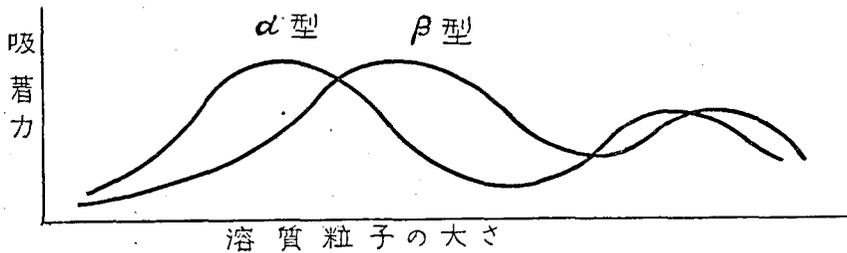
溶 質		溶 媒	脱色力及吸着力比較		
色 素 類	非 色 素 類		α 型	β 型	備 考
トリパフラビン		水	大	小	吸著強し
タルトラチン		"	"	"	"
メチレン青		"	"	"	"
フクシン		"	"	"	"
エオシン		"	"	"	"
	塩酸エチルモルヒネ	"	"	"	"
	燐酸コデイン	"	"	"	"
	塩酸キニーネ	"	"	"	"
	重硫酸キニーネ	"	"	"	"
ローダミン		"	"	"	"
"		石油	"	"	"
パテントブルー		水	"	"	"
ゲンチアンヴァイオレット		"	小	大	"
アゾブルー		"	"	"	"
コンゴレッド		"	"	"	"
アシッドヴァイオレット		"	"	"	"
ウオーターブルー		"	"	"	"
ダイヤモンドブラック		"	"	"	"
紅茶の色素		"	"	"	"
葡萄酒の色素		"	"	"	"
粗糖の色素		"	"	"	"
醤油の色素		"	"	"	"
アスファルト		石油	"	"	"
	ペプトン	水	"	"	"
	トリブシン	"	"	"	"
	アルブミン	"	"	"	吸著す
	グロブリン	"	"	"	"
	卵 白	"	大	小	吸著稍弱
	カゼイン	"	"	"	"
	粉 乳	"	不明	不明	吸著強し
	細 菌 (参考)	"	"	"	"

以上の表に就て見るに

(1) 構造比較的簡單にて分子量も大ならずして従て粒子の大きさ餘り大ならずと認められ溶液中に於て眞の分子状溶液若しくは其れに近き半膠質溶液を形成するものに於ては $\alpha$ 型活性炭の吸着力は $\beta$ 型の夫れよりも大なり。之に反し比較的高次の化合物にて分子量も大きく従て粒子の大きさも相當大にして溶液中では膠質状態に在るものにては $\alpha$ 型活性炭の吸着力は $\beta$ 型活性炭の夫れよりも小なり。

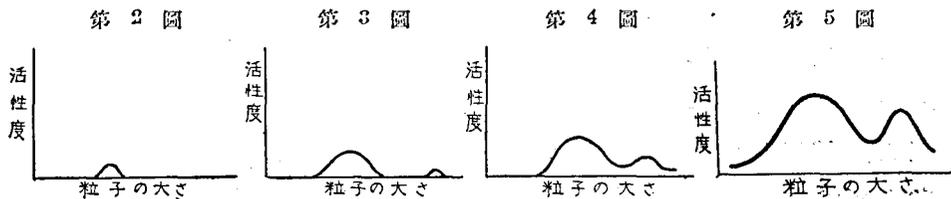
(2) 活性炭の吸着力は粒子の大きさの變するに従ひ消長あるものの如く従て各活性炭は夫れ夫れ選擇吸著に最適なる溶質粒子の大きさを多少異にするものの如し。而して斯る最適粒子は一般に一ヶ所に限らるる事なく數ヶ所に存在する事第1圖の如きを豫想さるるなり。

第 1 圖



即ち活性炭の吸着力は圖の如き活性度曲線或は吸着力曲線或は收着力曲線とも言ふべきものを以て表さる可きものならん。而して諸種活性炭の本曲線は夫れ夫れ特異的のものなるも之を大體2種の曲線群に類別し得るものにして其一群の曲線を有する活性炭が即ち $\alpha$ 型活性炭にして他の一群が $\beta$ 型活性炭なりと考へらるるなり。

以上の考へ方に依りて試みに活性炭の活性化の過程を圖に依り解説すれば第2圖～第5圖の如し。



又本活性度曲線は活性化方法に依りて決定さるるものなり。例へば塩化亜鉛附活法に依れば $\beta$ 型の活性曲線を有するものを得可く水蒸氣活性化法に依れば $\alpha$ 型の活性曲線を有するものを得るなり。活性化に際し原料、附活劑、附活方法、附活溫度其他微細なる操作上の相

違たりと雖も直ちに本活性度曲線に影響せらるるなり。猶附活劑は本曲線に最も重大なる關係あり。之等に關する綜合的研究は目下進行中なるを以て後日報告の機會あるべし。此處にては以上の程度の豫報に止めんとす。

(3) 活性炭による吸著力測定によりて溶質粒子の大きさを決定し得る筈なり。例へば $\alpha$ 型活性炭と $\beta$ 型活性炭の何れに依りてより強く吸著されるやを決定すれば大體該溶質粒子の大きさを想像し得る場合ある可きなり。若し本假設正しきものとすれば既報の實驗成績より

(イ) カラメル溶液中の色素には少くも粒子の大きさを異にする2種あり。一は典型的膠質にして他は眞溶液を形成す。

(ロ) 着色阿片アルカロイド溶液中にも少くも粒子の大きさを異にする2種の色素あり。一は典型的膠質を他は眞溶液を形成す。

(ハ) 醬油、粗糖、紅茶、葡萄酒中の色素は膠質狀に在り。アスファルトも亦石油中に於て膠質狀を呈せり。

(ニ) 諸種の色素類の溶液中に於ける状態が膠質狀か眞の分子狀かを大體決定し得べし。

(第10表参照)

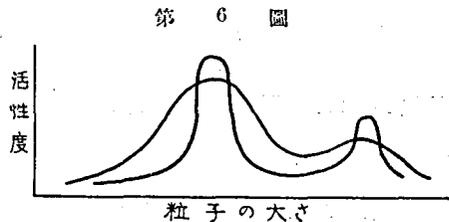
(ホ) ペプトン、トリブシン、グロブリン、アルブミン等は典型的の膠質を形成す。近年の研究によればトリブシンは一種のグロブリンなりとの説有力となれるが其眞否は兎に角今粒子の大きさのみを考へればトリブシンとグロブリンとに大なる相違をみとめず。

(ヘ) ヨードのヨードカリ溶液中に於ける状態は眞の分子形よりもむしろ膠質狀を形成するものと考へらる。

(ト) 斯る活性炭の性状は瓦斯の吸著現象にも現れるものと豫想さる。即ち氣體吸著に際しても活性炭の吸著力は氣體の種類に依り極めて重大なる影響を蒙る事實を説明するに吸著力は氣體粒子の大きさに依り影響さるるものとの假説に立脚して之を説ける報告は既に少からざる處なり。余等は氣體に對しても活性度曲線の如きものの存在を豫想して目下實驗を進めつつあり。

(チ) 活性炭の活性度曲線には $\alpha$ 型と $\beta$ 型以外に第6圖の如く吸著に最適なる粒子の大きさの範圍の廣きものと狭きものあり。

例へばメチレン青に對しても又アスファルト石油溶液に對しても相當の吸



著力を有する活性炭は此前者の典型的なるものとす。

## 6 結 論

余等の前報にて報告せる  $\alpha$  型活性炭及  $\beta$  型活性炭なる考へは遂に本報に至りて活性炭の活性度曲線なる考へに到達せり。以上は専ら液相に於て示す活性炭の特性として論じたるも恐らくは氣相に於ても全く同様なる現象の存在を豫想し得るなり。果して然らば活性炭の研究上亦應用上本考へ方の應用範圍は決して少なからざるものあらん。諸家にとり多少の参考とならば幸甚なり。尙酸性白土及活性化白土類にも活性炭と同様に  $\alpha$  型及  $\beta$  型の存在するは既に活性土の研究(其二)に於て報告せし處なり。尙其後の實驗により活性度曲線の存在をも確認せり。近々稿を改めて報告せんとす。

活性炭と活性土に限らず凡そ吸著劑に於ける各自特有の活性度曲線の存在は最早や想像の範圍を越えたる確定的のものなりと言ふも過言に非らざるを余等は固く信ぜんと欲するものなり。

# 活性炭及活性土の細菌吸着試験

## 活性炭の研究(其五)及活性土の研究(其三)

囑託 勝 田 泰  
助手 福 山 富 太 郎

### 1 緒 言

吸着剤の溶液中に於ける吸着現象は極めて複雑なる作用にして例へばメチレン青水溶液中に於て強力なる脱色能を示す活性炭はタルトラチン、フクシン、エオシン、ローダミン、バタエロー等の水溶液中に於ては同様に強力なる脱色能あれどもコンゴレツド、アゾブリユール、アシッドヴァイオレット、メチルヴァイオレット、ウォーターブリユール、ゲンチアンヴァイオレット等の水溶液中に於ては其れ程ならず。亦例へばローダミン石油溶液中に於ては強き脱色能を示すもアスファルト石油溶液中に於ては然らず。又將に此逆の性状を有する活性炭あり。余等は曩に前者の如き性能を示すものに $\alpha$ 型活性炭、後者の如き性能を示すものに $\beta$ 型活性炭なる名稱を與へたり。更に其後の探究に據り一般に吸着剤の吸着力は被吸着物の粒子の大きさの大小に依りて重大なる影響を受くるものなりとの確信を得るに至れり。此假説に基けば活性炭及活性土等の溶液中に於ける吸着能には溶質粒子の大きさ如何に依りて消長あるは當然なり。従て吸着剤の吸着能とは特定の溶液中に於ける吸着能を以て代表さる可き性質のものには非らずして被吸着物粒子の大きさと吸着力との關係を示す吸着力曲線(或は活性度曲線)にて示されざる可からず。以上は數多の實驗的證例に基きて得たる結論にして其詳細は前報〔本彙報所載活性炭の研究(其四)〕に於て報告せり。

以上に依れば吸着剤の細菌吸着力は先づ第一に細菌其物に對して吸着試験を実施する以外に方法なく亦假りに便法として或る溶液中に於ける吸着能を以て代表せしむるにしても其吸着能と細菌吸着能との間に正比例的關係の存するや否やを決定せる後に非らざれば之をなし得ざるや柄なり。

細菌浮游液に在りては之を溶液中に於ける溶質粒子が極めて大となれる特別の場合と考へる時其粒子の大きさは既に吸着剤と被吸着剤と大差なき域にありて普通の溶液中に於ける吸着現象とは大いに趣を異にすべく豫想せらる。猶被吸着剤が生活態なるを考慮すれば吸着現象としては極めて特種の興味ある場合なりと思はせらる。

$\alpha$ 型活性炭と $\beta$ 型活性炭との何れが細菌吸着能強きや、 $\alpha$ 型活性土(アルカリ活性化白土)と $\beta$ 型活性土(塩酸活性化白土)との何れが強きや、吸着剤の細菌吸着力は活性度曲線の上に如何なる位置を占むるや等々解決を待つ問題尠からず。以上之等に就き實驗を試みたる結果の概要を報告せんとす。

## 2 供 試 吸 着 剤

活性炭としてはメルク藥用炭、タケダ、エドコール(A)、エドコール(B)、カーボライト(2號)の諸市販品並に當試驗室にて調製せる試製品6種を使用せり。活性土としては酸性白土(石川縣産)、塩酸處理法に依り活性化せる活性化白土及び炭酸ソーダ處理法に依れる活性化白土を使用せり。之等は何れも諸種溶液中に於ける吸着作用を検して各溶質に對する吸着力を測定し以て其活性度曲線の性狀を大體決定して本試驗成績の結果と比較研討に資したり。

## 3 實 驗 方 針

實驗方法は各項に於て述ぶるも大體の方針としては大腸菌のブイオン浮游液及生理的食塩水浮游液中に吸着剤を混じ10分間振盪したる後二重滅菌濾紙を以て濾過し濾液の一定量を採りて平板培養を行ひ發生する集落數を算定して吸着力の程度を知りたり。

又細菌浮游液中の菌數、吸着剤の添加量、吸着試驗時の水素イオン濃度、培養に際し採りたる濾液量等を若干變更せしめて可及的に異なる條件下に於て試驗を行ひ以て實驗の精密度の増進に努めたり。

## 4 實 驗 成 績

本試験に際し痛感せるは細菌吸着試験に於ては眞溶液或は膠質溶液中に於ける吸着試験とは大いに其趣を異にし、如何に慎重なる試験操作に依るとも反覆試験の成績は毎回美事なる一致を見るものには非らざる一事なりとす。

蓋し既に述べたるが如く吸着剤の粒子と細菌體粒子との大きさは大差なきものにして即ち吸着剤と被吸着物質とは略對等の大きさを有するものにして且つ後者は生體なるを思へば怪しむに足らざる可し。

以下諸條件下に於ける實驗成績に就き報告せんとす。

(I) 大腸菌ブイオン浮游液中に於ける吸着試験(其一)(pH=7.0)

- 試験材料
- a. 大腸菌ブイオン浮游液 (pH=7.0) Liebig の肉エキス 5.0g ペプトン 10.0g 及食塩 5.0g を蒸留水 1000.0cc に溶解し、10.0% 炭酸ソーダ液を以て pH=7.0 とし、濾紙を以て濾過せるものを滅菌し之に大腸菌を浮游せしむ。
- b. 試料は 120°C に於て 5 時間乾燥す。
- c. 使用濾紙 東洋濾紙株式會社製 No. 5c. 11cm のもの。

### 試験法

試料の一定量を採り滅菌し之れに大腸菌ブイオン浮游液 (pH=7.0) 10.0cc を加へ、10 分間振盪したる後滅菌二重濾紙を以て濾過し、濾液の一定量を遠藤氏フクシン寒天培地に培養し發生する集落数を計算す。實驗成績は第 1 表に示す如し。

第 1 表 pH=7.0 なる大腸菌ブイオン浮游液中に於ける吸著力  
(試料 0.1g, 濾液 0.1cc 培養集落數)

集落數 供試品名	第一回	第二回	第三回	第四回	平均
	對照 193500	對照 198450	對照 182000	對照 144200	對照 179538
メルク藥用炭	1485	1308	673	1530	1249
國産品 A	1126	609	615	369	680
" B	2775	1425	2466	1187	1963
" C	1709	430	474	279	736
" D	1619	590	475	264	737
試製品 1 號	1857	326	335	96	654
" 2 號	1435	235	377	212	565
" 3 號	1681	393	242	333	664
" 4 號	1528	427	426	113	624
" 5 號	2705	988	1119	953	1441
" 6 號	2053	585	1128	408	1044
酸性白土	4000	1791	1836	1319	2237
炭酸ソーダ附活土	1825	663	992	462	986
塩酸活性化白土	10360	10253	6640	10040	9323

本成績に就て見るに此成績のみに依りて各種供試品の細菌に對する吸著能力の順位を決定するは極めて大膽と言はざる可からず。然れどもメチレン青脱色力に於ては之に比す可きも

のなき程強力なるメルク薬用炭が本試験に於ては特に優れたる性能を示さざる事及び塩酸活性化法に據りて活性化せられアスファルト着色石油中に於て酸性白土よりも遙に強き吸着能を有する活性化白土が本試験に於ては明かに極めて成績不良なる事等は最早疑ふ可からざる處なり。

第2表は細菌浮游液の菌数を減少せしめ一方供試料の添加量を増加せしめ以て細菌數對供試料量の比を著しく變更せしめたる場合の試験成績なり。

第2表 pH=7.0 なる大腸菌ブイオン浮游液中に於ける吸着力  
(試料 0.5g, 濾液 0.1cc 培養集落數)

供試品名	集落數	第一回	第二回	平均
		對照 13900	對照 15300	對照 14600
メルク薬用炭		7	2	5
國産品 A		1	1	1
” B		19	19	19
” C		0	1	1
” D		0	2	1
試製品 2號		0	0	0
” 4號		0	1	1
” 5號		23	168	97
” 6號		12	1	7
酸性白土		103	61	82
炭酸ソーダ附活土		0	0	0
塩酸活性化白土		168	155	162

第1表及第2表の成績を綜合するに第1表に就て述べたる事は益々確實性を増し來れり。尙此處に至りて相當確實なりと言ひ得るは活性炭はα型なるとβ型なるとを問はず相當の活性度を眞溶液乃至膠質溶液中に於て示すものは少くともブイオン中の細菌吸着力に於ては期待せる程の相違を示さざる事なり。亦炭酸曹達法に據る活性化白土は優秀なる活性炭に伍して其細菌吸着力少しも劣らざる事なり。

第1表の集落數より大腸菌の吸着殘量及吸着量をプロセントにて示さば次の如し。

第 3 表

供試品名	集落数%	第一回	第二回	第三回	第四回	平均残量	平均吸着量
		対照集落数 193500	対照集落数 198450	対照集落数 182000	対照集落数 144200	対照集落数 179538	(菌数%)
メルク薬用炭		0.77	0.66	0.37	1.06	0.72	99.28
國産品 A		0.58	0.31	0.34	0.26	0.37	99.63
" B		1.43	0.72	1.35	0.82	1.08	98.92
" C		0.88	0.24	0.26	0.19	0.39	99.61
" D		0.84	0.39	0.20	0.18	0.38	99.62
試製品 1 號		0.96	0.16	0.18	0.07	0.34	99.66
" 2 號		0.74	0.12	0.21	0.15	0.31	99.69
" 3 號		0.87	0.20	0.13	0.23	0.36	99.64
" 4 號		0.79	0.22	0.23	0.08	0.33	99.67
" 5 號		1.40	0.50	0.61	0.66	0.54	99.46
" 6 號		1.06	0.29	0.62	0.28	0.56	99.44
酸性白土		2.07	0.90	1.01	0.91	1.22	98.78
炭酸ソーダ附活土		0.94	0.33	0.55	0.32	0.54	99.46
塩酸活性化白土		5.35	5.17	3.65	6.96	5.28	94.72

第2表の集落数より大腸菌の吸着残量及吸着量をプロセントにて示さば次の如し。

第 4 表

供試品名	集落数%	第一回	第二回	平均残量	平均吸着量
		対照集落数 13900	対照集落数 15300	対照集落数 14600	(菌数%)
メルク薬用炭		0.05	0.01	0.03	99.97
國産品 A		0.01	0.01	0.01	99.99
" B		0.14	0.12	0.13	99.87
" C		0	0.01	0.01	99.99
" D		0	0.01	0.01	99.99
試製品 2 號		0	0	0	100.00
" 4 號		0	0.01	0.01	99.99
" 5 號		0.19	1.10	0.65	99.35
" 6 號		0.03	0.01	0.05	99.95
酸性白土		0.74	0.40	0.57	99.43
炭酸ソーダ附活土		0	0	0	100.00
塩酸活性化白土		1.21	1.01	1.11	98.89

(II) 大腸菌ブイオン浮游液中に於ける吸着試験 (pH=8.0)

試験材料

a. 大腸菌ブイオン浮游液 (pH=8.0)

肉エキス 5.0g ベプトン 10.0g 及食塩 5.0g を蒸留水 1000.0cc に溶解し、10.0% 炭酸ソーダ液を以て pH=8.0 となし、濾紙を以て濾過せるものに大腸菌を浮游せしむ。

b. 試料及使用濾紙 pH=7.0 に於けると同様

試験法

試料の一定量を採り之れに大腸菌ブイオン浮游液 (pH=8.0) 10.0cc を加へ 10 分間振盪したる後滅菌二重濾紙を以て濾過し、濾液の一定量を遠藤氏フクシン寒天培地に培養し發生する集落数を計算す。本試験成績を表示すれば第 5 表の如し。

第 5 表 pH=8.0 なる大腸菌ブイオン浮游液中に於ける吸着力  
(試料 0.1g, 濾液 0.1cc 培養集落數)

供試品名	集落數	第一回	第二回	第三回	平均
		對照 68567	對照 80700	對照 12100	對照 53789
メルク 藥用炭		562	67	—	(對照 74334) 315
國産品 A		1023	27	100	385
" B		2092	79	181	784
" C		253	13	1	89
" D		805	35	33	291
試製品 1 號		145	—	—	(對照 68567) 145
" 2 號		90	8	—	(對照 74634) 49
" 3 號		137	4	—	(對照 74634) 71
" 4 號		161	27	47	78
" 5 號		582	56	11	216
" 6 號		170	23	2	65
酸性白土		971	151	66	396
炭酸ソーダ附活土		308	77	23	136
塩酸活性化白土		3032	3288	566	2315

本試験は腸液の水素イオン濃度に於て如何なる吸着力を示すやを檢せんが爲に施行せられたり。

大腸菌の吸着残量及吸着量をプロセントにて示せば次の如し。

第 6 表

供試品名	集落数%	第一回	第二回	第三回	平均残量	平均吸着量
		對照集落数 68567	對照集落数 80700	對照集落数 12100	對照集落数 53789	(菌数%)
メルク薬用炭	0.82	0.08	—	—	(對照 74634) 0.45	99.55
國産品 A	1.50	0.03	0.83	0.83	0.79	99.21
” B	3.05	0.10	1.50	1.50	1.55	98.45
” C	0.37	0.02	0.01	0.01	0.13	99.87
” D	1.17	0.04	0.27	0.27	0.49	99.51
試製品 1 號	0.21	—	—	—	(對照 68567) 0.21	99.79
” 2 號	0.13	0.01	—	—	(對照 74634) 0.07	99.93
” 3 號	0.20	0.01	—	—	(對照 74634) 0.11	99.89
” 4 號	0.23	0.03	0.39	0.39	0.22	99.78
” 5 號	0.85	0.07	0.09	0.09	0.34	99.66
” 6 號	0.25	0.03	0.02	0.02	0.10	99.90
酸性白土	1.42	0.19	0.55	0.55	0.72	99.28
炭酸ソーダ附活土	0.45	0.10	0.19	0.19	0.25	99.75
塩酸活性化白土	4.51	4.07	4.68	4.68	4.42	95.58

第7表 pH=8.0 なる大腸菌ブイヨン浮游液中に於ける吸着力  
(試料 0.5g, 濾液 0.1cc 培養集落數)

供試品名	集落数	第一回	第二回	第三回	第四回	平均
		對照 26100	對照 25100	對照 15600	對照 8600	對照 18850
メルク薬用炭	23	78	9	17	32	
國産品 A	1	1	4	1	2	
” B	161	95	45	27	75	
” C	0	1	1	1	1	
” D	71	1	19	1	23	
試製品 4 號	171	0	2	11	46	
” 5 號	7	9	11	35	16	
” 6 號	2	10	6	21	10	
酸性白土	156	92	121	42	103	
塩酸活性化白土	120	132	139	141	133	
炭酸ソーダ附活土	0	0	0	0	0	
シリカゲル	99	12	52	9	43	

大腸菌の吸着残量及吸着量をプロセントにて示さば次の如し。

第 8 表

供試品名	集落数%	第一回	第二回	第三回	第四回	平均残量	平均吸着量
	対照集落数	対照集落数	対照集落数	対照集落数	対照集落数	対照集落数	(百分%)
		26100	25100	15600	8600	18850	
メルク薬用炭		0.09	0.31	0.06	0.20	0.17	99.83
國産品 A		0	0	0.03	0.01	0.01	99.99
” B		0.62	0.38	0.29	0.31	0.40	99.60
” C		0	0	0.01	0.01	0.01	99.99
” D		0.27	0	0.12	0.01	0.10	99.90
試製品 4 號		0.66	0	0.01	0.13	0.20	99.80
” 5 號		0.03	0.04	0.07	0.41	0.14	99.86
” 6 號		0.01	0.04	0.04	0.24	0.08	99.92
酸性白土		0.60	0.37	0.78	0.49	0.56	99.44
塩酸活性化白土		0.46	0.53	0.89	1.64	0.88	99.12
炭酸ソーダ附活土		0	0	0	0	0	100.00
シリカゲル		0.38	0.05	0.33	0.1	0.22	99.78

第9表 pH=8.0 なる大腸菌ブイヨン浮游液中に於ける吸着力

(試料 0.5g, 濾液 1.0cc 培養集落数)

供試品名	集落数	第一回	第二回	平均
		対照	対照	対照
		58300	101800	80050
メルク薬用炭		125	45	85
國産品 A		14	35	25
” B		127	132	130
” C		14	42	28
” D		45	71	58
試製品 4 號		49	37	43
” 5 號		189	44	117
” 6 號		107	68	88
酸性白土		64	152	108
炭酸ソーダ附活土		4	17	11
塩酸活性化白土		570	597	584
シリカゲル		79	100	90

大腸菌の吸着残量及吸着量をプロセントにて示せば次の如し。

第 10 表

供試品名	集落数%	第 一 回	第 二 回	平均 残 量	平均 吸 着 量
		對照集落数 58300	對照集落数 101800	對照集落数 80050	(菌数%)
メルク 薬用炭		0.21	0.04	0.13	99.87
國 産 品 A		0.02	0.03	0.03	99.97
” B		0.22	0.13	0.18	99.82
” C		0.02	0.04	0.03	99.97
” D		0.08	0.07	0.08	99.92
試 製 品 4 號		0.08	0.04	0.06	99.94
” 5 號		0.32	0.04	0.18	99.82
” 6 號		0.18	0.07	0.13	99.87
酸 性 白 土		0.11	0.15	0.13	99.87
炭酸ソーダ附活土		0.01	0.02	0.02	99.98
塩酸活性化白土		0.98	0.59	0.79	99.21
シリカゲル		0.14	0.10	0.12	99.88

以上の諸試験は腸管内に於ける吸着力を類推するが爲に特にブイオン中に細菌を浮游せしめて被吸着性を有する蛋白質、アルブミン、ペプトン、塩基性アミノ酸等の存在の下に於ける之が吸着作用を検せしなり。

次に菌體と吸着剤とのみの共存せる場合に於ける吸着現象を検せんがために生理的食塩水中に於て實驗を行ひたり。

### (III) 大腸菌生理食塩水浮游液中に於ける吸着試験

大腸菌生理食塩水浮游液 (pH=5.80)

寒天斜面培養大腸菌を白金耳を以て搔取り生理食塩水中に充分均等に浮游せしむ。

#### 試 験 法

試料 0.1g に大腸菌生理食塩水浮游液 10.0cc を加へ 10 分間振盪したる後滅菌二重濾紙を以て濾過し、濾液 0.1cc を遠藤氏フクシン寒天培地に培養し發生する集落数を計算す。

本試験成績を表示すれば第 11 表及第 12 表の如し。

第 11 表 大腸菌生理食塩水浮游液中に於ける吸着試験

(試料 0.1g 濾液 0.1cc 培養集落數)

供試品名	對 照	第 一 回	第 二 回	第 三 回	第 四 回	第 五 回	平 均
	94500	226600	206200	14600	26100	113600	
メルク藥用炭	76	278	191	168	277	198	
國 産 品 A	408	163	708	84	344	241	
” B	108	95	2	0	1	41	
” C	96	166	203	223	288	195	
” D	2970	6387	2668	110	3254	3078	
試 製 品 1 號	9					(對照94500) 9	
” 2 號	52	403	375	430	214	295	
” 3 號	181	250	247	252	173	221	
” 4 號	175	14	156	1	1	69	
” 5 號	440	4472	1725	202	1298	1627	
” 6 號	121	189	219	147	174	170	
酸 性 白 土	21	0	0	0	0	4	
塩酸活性化白土	2265	829	499	664	993	1050	
炭酸ソーダ附活土	171	149	303	1	8	126	
シリカゲル	86	2520	880	62	180	746	
新潟産酸性白土				1	1	(對照20650) 1	

大腸菌生理食塩水浮游液中に於ける吸着殘量及吸着量をプロセントにて示せば次の如し。

第 1 2 表

供試品名	集落數%	第 一 回	第 二 回	第 三 回	第 四 回	第 五 回	平 均 吸 着 殘 量	平 均 吸 着 量
	對照集落數 94500	對照集落數 226600	對照集落數 206200	對照集落數 14600	對照集落數 26100	對照集落數 113600	對照集落數	(菌數%)
メルク藥用炭	0.08	0.12	0.09	1.15	1.06	0.59	99.50	
國 産 品 A	0.43	0.07	0.34	0.58	1.32	0.55	99.45	
” B	0.11	0.04	0	0	0	0.03	99.97	
” C	0.10	0.07	0.10	1.53	1.10	0.58	99.42	
” D	3.14	2.82	1.29	0.75	12.47	4.09	95.91	
試 製 品 1 號	0.01					(對照94500) 0.01	99.99	
” 2 號	0.06	0.18	0.18	2.95	0.82	0.84	99.16	

供試品名	集落数	第一回	第二回	第三回	第四回	第五回	平均吸 著残量	平均 吸著量
	対照集落数 94500	対照集落数 223600	対照集落数 206200	対照集落数 14600	対照集落数 26100	対照集落数 113600	対照集落数 113600	
試製品 3 號	0.19	0.11	0.12	1.73	0.66	0.56	99.44	
" 4 號	0.19	0.01	0.08	0.01	0	0.03	99.94	
" 5 號	0.27	1.97	0.54	1.38	4.97	1.93	98.07	
" 6 號	0.13	0.08	0.11	1.01	0.67	0.40	99.60	
酸性白土	0.02	0	0	0	0	0	約100.00	
塩酸活性化白土	2.40	0.37	0.24	4.55	3.80	2.27	97.73	
炭酸ソーダ附活土	0.18	0.07	0.15	0.01	0.03	0.09	99.91	
シリカゲル	0.09	1.11	0.43	0.42	0.69	0.55	99.45	
新潟産酸性白土				0.01	0	0.01	99.99	

## 5 試験成績に就きて

前節に報告せし実験成績を一括して表し更に参考としてメチレン青水溶液脱色試験及アスファルト著色石油脱色試験の兩成績をも附記すれば第13表の如し。

第 13 表

供試品	吸着力 アイオン 中の試験 1(順位)	同試験 2	同試験 3	同試験 4	同試験 5	食鹽水中 の試験 (順位)	メチレン 青脱色力 cc	アスファ ルト脱色 力 cc	備 考
メルク薬用炭	10	3	9	6	6	8	19	7.0	α 型
國産品 A	5	2	10	3	2	11	10	15.0	β 型
" B	12	5	12	9	10	3	12	7.5	α 型
" C	7	2	5	2	3	7	14.5	13.0	"
" D	8	2	8	7	5	14	7.0	22.5	β 型
試製品 1 號	3					2	14.0	23.5	"
" 2 號	1	1	1			10	15.5	19.5	α 型
" 3 號	4		3		4	9	15.5	17.5	"
" 4 號	2	2	4	8	4	4	12.0	24.5	β 型
" 5 號	11	7	7	5	9	13	8.0	9.5	"
" 6 號	9	4	2	4	7	6	8.0	16.5	"
酸性白土	13	6	11	10	8	1	6.0	2.0	α 型
アルカリ活性化土	6	1	6	1	1	5	21.0	1.6	"
酸活性化土	14	8	13	11	11	12	0.5-α	5.0	β 型

本表に就きて解説し得る事項を列挙すれば次の如し。

(1) 生理的食塩水とブイオン中とに於ける細菌吸着試験成績の順位とは一般に一致せず。ブイオン中には被吸着性を有する蛋白質、アルブミン、ペプトン、アミノ酸等の共存せる爲なる可し。

(2) ブイオン中に於ても水素イオン濃度、細菌の濃度、吸着剤の添加量、培養すべき濾液量等を變へる時は一般に試験成績の順位は一致せず。亦以上の諸條件を全く同一ならしめても尚毎回の試験成績は普通の溶液中に於ける溶質の吸着力試験成績の如く美事なる一致は示さず。之全く實驗誤差に基くものに非ずして吸着體と被吸着體との粒子の大きさが殆ど同一程度にして且つ被吸着體が生體なるに基くものと思考せらる。

(3) 從來最も優秀なる吸着力ありと信ぜられたる代表的 $\alpha$ 型なる某外國製品はブイオン中に於ても生理的食塩水中に於ても優秀なる成績を示さず、亦代表的 $\beta$ 型として優秀なる國産品Dも決してメルク藥用炭に勝れりとも言ふを得ず。即 $\alpha$ 型及 $\beta$ 型の何れが細菌吸着に於てより強力なりとも斷言し得ず。恐らく細菌吸着力はメチレン青脱色力にもアスファルト吸着力にも比例せずして全く獨立せる別箇のものならん。

(4) アルカリ活性化白土の吸着能はブイオン中に於ても食塩水中に於ても現在に於ける最も優秀なる活性炭に對し充分伍し得るのみならずブイオン中に於ては最も優秀なる成績を示す。塩酸活性化白土は何れの場合に於ても成績不良なり。

(5) 酸性白土は食塩水中に於てのみ極めて強き吸着能を示す。本實驗は特に慎重に反覆せし結果決して實驗誤差の如きものに非ずして驚くべき奇異なる事實なり。

(6) 要之活性炭並に活性土の細菌吸着試験成績は細菌試験成績以外の吸着力試験成績より推測する事は極めて危險なる誤謬に陥る恐れあり。即ち本吸着力は吸着剤の活性度曲線上に全く他と獨立せる位置を占むるものなり。

(7) 余等の囊に呈出せる活性度曲線なる考へは小は電解質溶液より大は細菌體の如きに至る迄良く複雑極りなき吸着能力の變化を解説するに足るものなりとの確信を深くせり。

# 阿片試験報告 (第一報)

技手 藤 本 磯 男

## 内 容 目 次

### 緒 言

### 試 料

#### 第1次試験

##### 試験法

- (1) 水分の検定
- (2) 水可溶分の定量
- (3) モルヒネの定量
  - (イ) 英國藥局方規定法(1914)
  - (ロ) 同上變法
  - (ハ) 和蘭藥局方變法(5版)
  - (ニ) 瑞西藥局方變法(エム・エーデル M. Eder 法)
  - (ホ) 第1次イ・ナーフルレンツ(E. Knaffl-Lenz)法
  - (ヘ) エヌ・ラスチング(N. Rusting)法
  - (ト) 第5改正日本藥局方規定法

##### 試験成績

#### 第2次試験

##### 第1次國際聯盟試験法

- (1) 水分の検定
- (2) 石灰水可溶分(消石灰の存在に於ける水に可溶分)の定量
- (3) モルヒネの定量

##### 試験成績

### 列國試験成績の比較

#### 第3次試験

##### 第2次國際聯盟試験法

- (1) 試料の調製
- (2) 乾燥減失量の検定
- (3) 石灰水可溶分の測定
- (4) モルヒネの定量

##### 試験成績

#### 第4次試験

##### 第11版米國藥局方規定によるモルヒネの定量

##### 試験成績

#### 第1—4次試験成績比較

#### 第5次試験

- (1) 試料の調製
- (2) 水分の検定
- (3) モルヒネの定量
  - (a) 第2次國際聯盟試験法
  - (b) 第2次國際聯盟試験法の變法
  - (c) 第11版米國藥局方規定法
  - (d) 第5改正日本藥局方規定法
  - (e) 第5改正日本藥局方變法

##### 試験成績

#### 第5次試験に就ての考察

### 附 記

## 緒 言

大正十四年(1925年)ブラッセルに開催せられたる毒劇藥處分統一に關する第二回國際會議(衛生局より野副氏出席)に於て毒劇藥の定量方法を統一する必要を認め日、獨、英、佛、蘭、米及瑞西等の諸國より各一名宛の委員を選定し國際委員會を組織することを決議し尙該委員會は將來國際聯盟に於ける保健機關の下に置くことを妥當と認め發起委員會に依頼し國際聯盟の協力を求むることに努力せんことを決議し、本邦委員として東京帝國大學教授朝比奈博士を推薦せり。(衛生局發行毒劇藥處分統一に關する第二回國際會議取極案 第三十七條

参照) 當時朝比奈教授は該委員會の事業は自然日本藥局方調査會の研究事項に關係する處尠からずとなし同調査會に提案し非公式に其同意を得て委員たることを承諾されたり。

其後該委員會は國際聯盟保健部の管理に歸し昭和六年(1931年)國際保健委員會は阿片及其他危險藥賣買諮問委員會より各種阿片中に含有するモルヒネの含量測定標準方法決定方に關し研究ありたき旨の請求を受け保健委員會々長は之に應ずることとし、本問題の緊急性に鑑み昭和六年四月九日及十日の兩日ジュネーブに於て専門委員會を招集せり。

#### 専門委員會

議長(委員長) エル・ヴァン・イタリー教授(ライデン) L. van Itallie

委員 エッチ・バグゲスガードラスムッセン教授(コペンハーゲン)

H. Baggesgaard-Rasmussen

アール・エーデル教授(チューリッヒ) R. Eder

エ・ゴーリス教授(パリー) A. Goris

イー・ナーフルレンツ教授(ウイン) E. Knaffl-Lenz

ドクトル・アイ・ワッセルベルグ(同上) Dr. I. Wasserberg

ダンカン・ハール(聯盟事務局) Dancan Hall

シ・マンニッヒ教授(ベルリン) C. Mannich (缺席)

英國未定

エル・ヴァン・イタリー氏委員會々長に就任しモルヒネ含量測定上の一般方法に關し充分に討議せり。而して上記委員の外

チャールス・エッチ・ラ・ワール教授(フィラデルフィア)

Challs H. La Wall.

エム・ゼ・アール・ニコルス教授(ロンドン) M. J. R. Nicholls

朝比奈泰彦教授(東京)

の諸氏を委員に推薦したり。

然るに朝比奈教授は本問題の性質に鑑み衛生試験所に於て調査するを適當となし該委員を當時の東京衛生試験所長西崎弘太郎博士に譲り以て現東京衛生試験所長衣笠豊博士之を繼承し委員として現在に至れり。

斯くして専門委員會の各委員は各自の研究所に於て阿片中のモルヒネ定量法を研究することとなり其研究資料として委員會はベルシャ産、スミルナ産、ユーゴスラヴィア産及産地不明の四種の阿片細末を各委員に配布せり。

本資料は昭和六年十二月二十八日入手せり。小官は西崎衣笠兩所長の命により昭和七年二月以來本問題に關する試験に従事しつゝあり。而して本試験は未だ全く完結したるものに非らざるも現在まで終了したるものを纏め茲に第1回報告として録せんとす。

## 試 料

昭和八年十二月二十八日送附の試料は次の四種とす。

- |   |             |                  |      |
|---|-------------|------------------|------|
| A | ベルシヤ産阿片     | (Persia)         | 240g |
| B | スミルナ産阿片     | (Smyrna)         | 255g |
| C | 産地不明        | (origin unknown) | 235g |
| D | ユーゴスラヴィア産阿片 | (Yugo-Slav)      | 200g |

本試験に於ける試験方法は専門委員會々長より指示せられたるものにして次の如し。

## 第 1 次 試 験

### 試験法

#### (1) 水分の検定

阿片末 1g を正秤し 103~105° に於て恒量を得るに至るまで乾燥し其減失量 (水分) を % に換算すべし。

#### (2) 水可溶分の定量

阿片末 1g を正秤し水 2cc を加へ全質均等の稠糊となし豫め秤定したるコルペンに水を以て洗入し、更に水を加へて内容物の總量を 10.5g となし絶えず強く振盪しつゝ 30分間放置し、ショット氏漏斗 (3G3) を以て吸引濾過し其濾液の可及的多量を重量既知の秤量壺に取り秤定したる後蒸發乾涸し次で之を 103~105° に於て恒量を得るに至るまで乾燥し除濕器内に放冷し秤定し次式に従ひ % を算出すべし。

$$X = \frac{m(950+Y)}{P-m}$$

m = 秤定したる水溶性物質の g 量

P = 秤取したる水浸液の g 量      Y = 阿片の水分 %

#### (3) モルヒネの定量

モルヒネの定量に就ては次の諸法の指示を受けたり。依て此等の方法と共に第5改正日本藥局方規定による試験を併せ之を施行せり。

##### (イ) 英國藥局方規定法 (1914)

##### (ロ) 英國藥局方變法 (同上)

- (ハ) 和蘭藥局方變法(五版)
- (ニ) 瑞西藥局方變法(エム・エーデル M. Eder 法)
- (ホ) 第1次イー・ナーフルレンツ(E. Knaffl-Lenz)法
- (ヘ) エヌ・ラスチング(N. Rusting)法
- (ト) 第5改正日本藥局方規定法
- (イ) 英國藥局方規定法

阿片末 8g, 消石灰 2g, 及水 20cc を乳鉢に容れ均等の稠糊となし更に水 60cc を加へ屢攪拌しつゝ30分間冷浸し濾過し其濾液 51cc (檢體 5g に相當す) を適當の容器にとりアルコール(90%) 5cc 及エーテル 25cc を加へて振盪し, 更に塩化アンモン 2g を加へ30分間強く振盪したる後20時間放置してモルヒネを析出せしめ次に均等なる2枚の濾紙を小漏斗中に敷き其1枚の濾紙の三重面が他の濾紙の一重面と重なる様に裝備し, エーテルを以て濕潤せしめ然る後小ピペットを用ひて容器中のエーテル層を可及的完全に分取して濾過し容器に更にエーテル 10cc を加へピペットを用ひてエーテルを分取し濾過し濾紙は徐々に且少量宛全量 5cc のエーテルにて洗滌すべし. 濾紙を氣中に於て乾燥し然る後容器中の内容物を濾紙上に移し粒狀モルヒネ結晶を可及的完全に濾紙上に集め溶液濾過し終るに及び容器中に殘留するモルヒネをモルヒネ飽和水にて全く濾紙上に洗入し, 更にモルヒネ結晶を濾液無色となるまで洗滌し, 初め 60° に於て次に 115° に於て2時間乾燥し茲に於て内側濾紙中の結晶を外側濾紙と平衡せしめて秤定し, 次に此モルヒネ結晶 0.2g をとり  $n/10$  硫酸 10cc に溶解しメチルオレンジ溶液を標示薬として  $n/10$  ナトロン液を以て還測すべし. アルカロイドによつて中和されたる酸 1cc は純無水モルヒネ 0.0285g に對應す, 滴定に依て得たる純無水モルヒネ量に操作中に於ける平均損失量 0.051g を加算すべし. 斯くして得たるモルヒネ總量 0.5g は乾燥阿片 100g 中に於ける無水物としてのモルヒネ 10g を示すものなり.

(ロ) 英國藥局方變法

英國藥局方規定の方法に據り試験を施行しエーテル及塩化アンモンを加へて析出したる結晶を規定の方法により洗滌したる後更にベンゾール 5cc を以て2回洗滌し乾燥し次に此結晶を初め熱メタノール 10cc を以て溶解し次に2回各メタノール 5cc を以て更に熱湯 10cc を以て洗滌したる後水 60cc を加へて稀釋し  $n/10$  塩酸 35cc を加へメチルロート溶液を標示薬として  $n/10$  カリ液を以て還測し, 結合したる酸液の量より算出したるモルヒネの量に 0.051g を加算し檢體中のモルヒネの%を算出すべし.

(ハ) 和蘭藥局方變法

阿片末 3.3g を約同量の水と注意して混和し更に水 10cc を加へて稀釋したる後石灰乳(新に製したる消石灰と水の混液(1+19)) 10cc を加へ15分間研磨すべし。然る後豫め秤定したるコルペン中に水を以て洗入し其内容物の總量を上記(1)及(2)によりて求め得たる水分の%量及水に可溶分の%量を用ひて次式に従ひ算出したる量となすべし。

$$33.3 - \frac{(X+Y)3.3}{100} \quad X = \text{水に可溶分の\%量} \quad Y = \text{水分の\%量}$$

此混和物を水中(15°)に於て1時間放置し次にショット氏漏斗(3G3)を用ひて濾過し其濾液 20g(阿片 2g に相當す)を秤取し之にエーテル 10cc 及塩化アンモン 0.2g を和し15分間劇しく振盪し12時間放置しショット氏漏斗(3G4)を用ひて初めエーテル次で水液を濾過し、然る後水 15cc を以てコルペン及漏斗の結晶を洗滌し、乾燥し更に之をベンゾール 5cc を以て2回洗滌し再び乾燥すべし。コルペン及漏斗中の結晶を熱アルコール(90%) 10cc に溶解しコルペン及漏斗は2回各熱アルコール 5cc にて洗滌し最後に熱湯 10cc にて洗滌し濾液に水 60cc を加へて稀釋しメチルロート溶液(0.2+1000) 10滴を添加し  $n/10$  塩酸を滴加して中和すべし。

(=) 瑞西藥局方變法(エム・エーデル M. Eder 法)

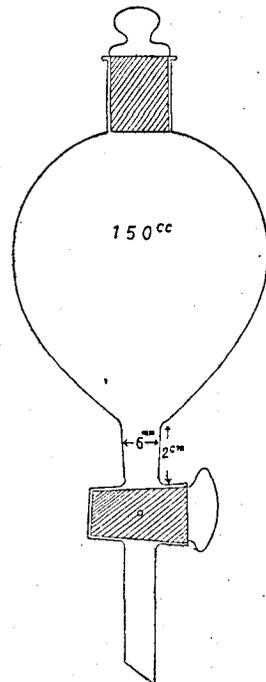
正秤せる阿片末 2.6g に水約 4cc を加へて研磨し全質均等の稠糊となし内容約 50cc の重量既知のコルペン中に水を以て洗入し其内容物の總量を水分の%量及水に可溶分の%量を用ひて次式に従ひ算出したる量となすべし。

$$28.6 - \frac{(X+Y)2.6}{100} \quad Y = \text{水分の\%量} \quad X = \text{水に可溶分の\%量}$$

此混和物を 30 分間強く振盪し直徑約 7cm の乾燥濾紙を用ひて濾過し濾液 20g を次に記載したる分液漏斗(第1圖参照)に秤取すべし。分液漏斗は内容約 150cc にして括栓に接する狭小部は直徑約 6mm 長さ約 2cm にして其内部に脱脂綿塊 0.3g を充填し其綿塊の上部は分液漏斗の廣徑部に約 5mm 突出せしめピベットを用ひて之に水約 1cc を加へて濕潤せしめ然る後秤定したるものなり。

濾液にエーテル 3cc(アルコール不含)を加へ之に精密ピウレットより  $n$  アンモニア液 3.5cc を滴下し分液漏斗を密栓し30分間振盪し(乳化する程強く振盪すべし)更にベンゾール 100cc を加へ30分間振盪しつゝ放置すべし。(乳化する程強く振盪すべからず)茲に於て栓を開き弱く吸引して水液及ベンゾールを可及

第一圖 分液漏斗



的完全に分取し分液漏斗の栓を水 5cc にて洗ひ其洗液を以て分液漏斗の内壁及析出せるモルヒネを注意して洗滌し、之にベンゾール 5cc を加へて再び振盪し、水液及ベンゾールを吸引分取し更に水及ベンゾール各 5cc を以て此操作を反復し最後に水 5cc を以て同様に洗滌し水液を可及的完全に吸引し然る後針金を以て綿塊を分液漏斗の廣徑部に押し括栓を閉ぢ上部の栓を去り 103~105° に於て 1 時間乾燥してベンゾールを完全に驅除したる後  $n/_{10}$  塩酸 15cc を加へモルヒネの完全に溶解するまで強く振盪し、次に之に水 50cc 及メチルロート溶液 10~20 滴を加へ  $n/_{10}$  苛性ソーダ液を以て過剰の酸を還測すべし。

$n/_{10}$  塩酸 1cc は無水モルヒネ 0.0285g に對應す、検出したるモルヒネの量に試験に際し止むを得ざる溶解損失の補正として尙 0.008g のモルヒネを加算すべし。

#### (ホ) 第 1 次イー・ナーフルレンツ (E. Knaffl-Lenz) 法

阿片末 2.0g を硝子製乳鉢に取り水約 2cc を加へ次に生石灰 0.5g 及水 15cc の混和物を加へ完全に混和したる後 15 分間放置し、ショット氏漏斗 (3G3) を用ひて吸引濾過し乳鉢及漏斗は 2 回各 5cc 次に 3 回各 2cc の水を以て洗ひ各回洗液充分に濾過するまで吸引すべし。茲に於て濾液に蓆酸ソーダ 0.3g を加へ 20 分間振盪し、ショット氏漏斗 (3G4) を用ひて吸引濾過し漏斗上の残渣は 3 回各熱湯 3cc を以て洗滌し各回充分に濾過するまで吸引し濾液の總量少くも 35cc 以上たらしむべし。此濾液に塩化アンモン 0.5g 及エーテル 10cc を加へ數分間強く振盪し、次に 24 時間放置し茲に析出したるモルヒネをショット氏漏斗 (3G4) 上に集め初めエーテル 5cc 次に 3 回各水 2cc を以て洗滌し、茲に得たるモルヒネをメチルロート溶液を標示薬とし還測法に據り滴定すべし。

#### (ヘ) エヌ・ラスチング (N. Rusting) 法

阿片末 2.0g を水 2cc と共に全質均等となし更に水 10cc を徐々に加へて稀釋し、之に亞塩化マンガン 0.5g 加へて溶解し。次に消石灰 1g を加へ數分間連続攪拌したる後ショット氏漏斗 (3G3) 中に注ぎて吸引し濾液流下し始むるや吸引装置の括栓を閉ぢ、濾過したる後 6 回各水 2cc を以て容器を洗滌しつゝ漏斗上に注ぎ、最後に濾液の可及的多量に分取するため活栓を開きて強く吸引すべし。濾液の全量は大約 20g となし、之にエーテル 15cc を加へて 2 分間振盪し、次に塩化アンモン 0.3g を加へて再び 15 分間振盪し 24 時間放置したる後エーテル層を分取し残留液にエーテル 5cc を加へ再び振盪し前と同様にエーテル層を分別し次で残留液を直徑 5cm の濾紙を用ひて濾過し 5 回各モルヒネ飽和水 5cc を以て洗ひコルペン中のモルヒネ結晶を  $n/_{10}$  塩酸 15cc に溶解し、之を温め其温溶後を徐々に濾紙上に注ぎて全部の結晶を溶解せしめ、少量の熱湯を以てコルペン及濾紙を洗滌し洗液酸性反應なきに至り、メチルロート溶液を標示薬とし  $n/_{10}$  カリ液を以て還測すべし。

## (ト) 第5改正日本薬局方規定法

第5改正日本薬局方阿片末中モルヒネ定量法なり。其方法は之を省略す。

## 試験成績

以上の試験法による試験成績次の如し。

第 1 表

試料	水分% (103~105°) 乾燥	水可溶分 %	モルヒネ%						
			日本薬局 方規定法	英國藥局 方規定法	英國藥局 方變法	オランダ 藥局方變 法	スイス藥局 方變法(エム・ エーデル法)	イ・ナ フルレ ンツ法	ゴス・ラ スチング 法
A ベルシャ産	5.20	61.60	11.35	12.92 11.85	12.46 11.33	12.78	11.85	10.90	11.35
B スミルナ産	6.19	49.39	16.79	18.47 17.89	18.04 16.95	17.51	16.41	16.18	16.94
C 産地不明	6.64	57.44	14.16	15.71 14.62	15.46 14.36	15.57	14.85	13.58	13.58
D ユーゴスラヴ ニア産	3.58	57.09	17.99	19.12 18.06	19.10 18.04	19.14	19.07	18.10	17.00

表中太數字は規定の補正をなしたるものなり。

## 第 2 次 試 験

第2次試験として専門委員會は同委員會指定の方法(以下第1次國際聯盟試験法と稱す)とスイス藥局方變法(〔エム・エーデル法〕第1次試験参照)による法との比較を求めたり。其法次の如し。

## 第1次國際聯盟試験法

## (1) 水分(103~105°に於ける乾燥減失量)の検定

阿片末 1,000g を共秤秤量壺に正秤し 103~105° に於て 2 時間乾燥の後秤量し更に之を乾燥し 2 時間毎に秤量し其減失量 0.005g を超えざるに至らしむべし。水分は阿片の%量として算出すべし。

## (2) 石灰水可溶分(消石灰の存在に於ける水に可溶性エキス分)及(3)モルヒネの定量

阿片末 4.00g 消石灰 1.00g 及水 10cc を乳鉢中に混和して均等の稠糊となし更に水 10cc を和し反復攪拌しつゝ 15 分間冷浸し、次に之を豫め秤定したる小コルペン中に少量の水を以て洗入し更に水を加へて總量を 45g となしコルペンを密栓し 30 分間強く振盪したる後ショット氏漏斗(3G3)を用ひて可及的徐々に吸引濾過し茲に得たる濾液の 1 部を以て石灰水可

溶分を他の1部を以てモルヒネを定量すべし。

上記濾液約 3g を秤量壺中に正秤し水浴上に蒸發乾涸せしめたる後之を 103~105° に於て乾燥し1時間の乾燥に於て 0.03g を超えざるに至らしめ次式により石灰水可溶分の量 E を算出すべし。

$$E = \frac{(1000 + F) M}{P - M}$$

但 F は阿片の水分の % 量, M は乾燥物の g 量, P は秤取したる濾液の g 量。

上記の濾液 25,000g を小コルベン中に秤取し、之にアルコール 2.5cc (90%) 及エーテル 12.5cc を加へ密栓して搖動し次に塩化アンモン 1.00g を加へ5分間強く振盪し更に30分間適度に振盪し(振盪時間合計15分間)1夜間靜置したる後最初エーテル層を可及的完全にショット氏漏斗(3G4)上に傾瀉し、次にコルベン中にエーテル 5cc を加へ軽く搖動しエーテル液を再び前の漏斗上に傾瀉し吸引濾過し漏斗はエーテル 2.5cc を以て洗し最後に水液を濾過すべし。モルヒネ結晶の附着せるコルベン及漏斗はモルヒネ飽和水を以て洗ひ洗液塩素の反應を呈せざるに至らしめ、然る後漏斗及コルベンを30分間 103~105° に乾燥し冷後コルベン中に残留せるモルヒネを熱メタノール10ccに溶解し其溶液を漏斗中のモルヒネ結晶上に注加して之を溶解し尙熱メタノール 5cc 宛を以て3~4回同様にして反復操作しモルヒネを完全に溶解せしめ冷後メチルロート溶液15滴を和し  $n_{10}$  塩酸を滴加して溶液微に紅色を呈するに至らしめ之に水 60cc を加へて褪色せしめ更に紅色を呈するに至るまで酸液を滴加すべし。

モルヒネ含量 X を次式に依り算出すべし

$$X = \frac{(1000 + E + F)(0.02852 \times A + 0.025)}{25}$$

本算式は析出せざるモルヒネに對し 25mg を加へて補正したるものにして A は滴定に要したる  $n_{10}$  塩酸の cc 數なり。

### 試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

第 2 表

試料	水分%	第1次國際聯盟試験法		スミス藥局方變法 (エム・エーデル法)	
		石灰水可溶分	モルヒネ%	水可溶分	モルヒネ%
A	5.676	43.731	12.064	61.80	11.85
B	7.311	42.681	17.553	49.39	16.41
C	6.821	44.437	14.981	57.44	14.85
D	6.748	44.755	18.090	57.09	19.07

## 列國試験成績の比較

専門委員会は昭和八年五月十九日付を以て各國委員の試験成績對照表を送附し來れり。即ち次表の如し。

第 3 表 の 1

試料 "A" (ペルシヤ産阿片)

	水分 %	石灰水 可溶分 %	水可溶分 %	モ ル ヒ ネ %			
				第2次國際聯盟法試験		スチス藥局方變法 (エム・エーデル法)	
				原品に 對し	乾燥品に 對し	原品に 對し	乾燥品に 對し
チヌウリツヒ	3.9	—	—	11.85	12.33	15.32	15.93
ウキーン	8.95	47.32	75.23	10.92	11.99	13.62	14.96
ベルリン	7.57	40.50	73.20	11.01	11.91	14.23	15.39
ロンドン	5.85	41.46	77.10	12.08	12.82	13.85	14.72
コペンハーゲン	8.18	42.50	75.10	11.19	12.18	12.64	13.76
パリ	5.29	41.52	76.65	11.07	11.68	12.46	13.15
ライデン	3.74	42.70	75.60	12.09	12.58	14.25	14.80
ハリソン及セルフ Harrison & Self	4.40	—	—	11.78	12.32	—	—
東京	5.68	43.73	61.60	11.38	12.06	11.23	11.85

第 3 表 の 2

試料 "B" (スミルナ産阿片)

	水分 %	石灰水 可溶分 %	水可溶分 %	モ ル ヒ ネ %			
				第2次國際聯盟法試験法		スチス藥局方變法 (エム・エーデル法)	
				原品に 對し	乾燥品に 對し	原品に 對し	乾燥品に 對し
チヌウリツヒ	4.60	—	—	17.10	17.94	19.43	20.32
ウキーン	9.22	46.51	69.94	16.61	18.29	17.70	19.50
ベルリン	7.08	39.05	67.60	16.38	17.63	19.14	20.60
ロンドン	6.60	40.42	69.20	16.91	18.01	17.85	19.12
コペンハーゲン	7.16	40.80	70.80	16.18	17.43	17.59	18.97
パリ	5.25	39.35	71.15	16.14	17.03	16.96	17.90
ライデン	5.69	41.20	71.00	16.94	17.94	17.99	19.07
ハリソン及セルフ Harrison & Self	4.80	—	—	16.98	17.83	—	—
東京	7.31	42.68	49.39	16.27	17.55	15.40	16.41

第 3 表 の 3

試料 "C" (産地不明の阿片)

	水分 %	石灰水 可溶分 %	水可溶分 %	モ ル ヒ ネ %			
				第2次国際聯盟試験法		スチス薬局方變法 (エム・エーデル法)	
				原品に 對し	乾燥品に 對し	原品に 對し	乾燥品に 對し
チュウリツヒ	5.30	—	—	14.55	15.36	16.83	17.77
ウキ	6.57	43.73	69.76	13.77	14.74	15.30	16.37
ベルリン	7.63	40.14	71.40	13.70	14.83	15.67	16.97
ロンドン	6.96	41.63	71.30	14.65	15.75	15.00	16.12
コペンハーゲン	6.64	42.00	72.30	13.33	14.27	13.97	14.96
パリ	5.60	41.54	73.75	14.04	14.87	14.96	15.85
ライデン	6.09	41.26	73.10	14.43	15.36	15.76	16.78
ハリソン及セルフ Harrison & Self	5.20	—	—	14.16	14.93	—	—
東 京	6.80	44.46	57.44	13.96	14.98	13.87	14.85

第 3 表 の 4

試料 "D" (ユーゴスラヴィア産阿片)

	水分 %	石灰水 可溶分 %	水可溶分 %	モ ル ヒ ネ %			
				國際聯盟法		スチス薬局方變法 (エム・エーデル法)	
				原品に 對し	乾燥品に 對し	原品に 對し	乾燥法に 對し
チュウリノヒ	2.10	—	—	18.29	18.65	20.31	20.74
ウキ	7.36	46.29	66.75	17.24	18.61	17.10	18.45
ベルリン	5.51	42.63	69.80	17.45	18.47	20.90	22.10
ロンドン	6.98	42.07	67.60	17.63	18.96	17.95	19.30
コペンハーゲン	7.17	42.00	68.70	16.53	17.80	16.76	18.05
パリ	3.67	43.63	68.40	17.18	17.83	16.39	17.01
ライデン	5.85	43.25	71.90	17.49	18.56	18.55	19.68
ハリソン及セルフ Harrison & Self	2.90	—	—	17.72	18.08	—	—
東 京	6.75	44.75	57.09	16.87	18.09	18.39	19.07

前表に就き之を見るに各委員の成績區々にして果して何れが正確なるや之を判断することを得ざれ共其モルヒネ含量は英國ハリソン博士の成績と小官の成績殆ど一致せるを認むべし。即ち試料A及Bに於てはハリソン博士の成績 0.16% 及 0.21% 夫々高く C及Dに於て

は小官の成績 0.05% 及 0.01% 夫々高きを示せるも此程度の差異は定量法の恒差とするも差支へなかるべし。従來國際間の阿片の取引にあたりてはハリゾンテスト最も重要視されたるは取扱者の夙に熟知せる所にして同氏の採用せる試験法の優秀なるに因るや或は同博士の試験の正確なるに因るや不明なるも同博士と小官と同一試料に就き同一試験法を施行するときは殆ど全く同一成績を得ることを本對照表によりて實證せられたり。

次にエム・エーデル法による水に可溶分並にモルヒネ含量成績に就きて看るに小官の成績のみ他の委員の夫れに比し著しく低き數値を示せるは奇異の現象と認めざるを得ず。之れが原因不明なるも列國各委員の採用せる方法は或は當方に指示されたる所謂エム・エーデル法と多少異なるものにあらずやと思惟するものなり。

### 第 3 次 試 験

第 3 次試験は次の第 2 次國際聯盟試験法に従ひ之を施行せり。

#### (1) 試料の調製法

試料は均等となるまで混合し或は乾燥して均等なる粉末となすべし。此粉末は 0.3mm を超えざる篩目の篩を以て全部篩過すべし。

#### (2) 乾燥減失量の檢定

阿片末 1.0g を共栓硝子秤量埜に秤取し(正確度 5mg) 103~105° に於て 2 時間乾燥の後秤量し更に 1 時間乾燥し其減失量 0.005g を超えざるに至らしめ之を%として算出すべし。次式に於ては此%量を "F" を以て表示す。

柔軟阿片の場合は少量の水を加へて研磨し薄層となし乾燥すべし。

#### (3) 石灰水可溶分及モルヒネの定量

阿片末 4.0g (5mg まで正秤す) を乳鉢内に於て消石灰 1g 及水 10cc と共に全質均等の稠糊となし更に水 10cc を加へて攪和し屢攪拌しつゝ 15 分間放置し次に此混合物を少量の水を以て豫め秤定したるコルペン中に洗入し更に水を加へて總量 45g となすべし。(0.1g まで正秤) 茲に於てコルペンを密栓し 30 分間連續強振し然る後内容物を硝子製吸引濾過器(ショット氏漏斗 [3G3] 或は他の適當なる物) に移し初めは可及的弱く吸引しつゝ濾過し茲に得たる濾液の 1 部を石灰水可溶分の定量に他の部分をモルヒネの定量に使用すべし。

上記の濾液約 3.0g (0.1g まで正秤) を水浴上に於て蒸發したる後 103~105° に於て乾燥し 1 時間の乾燥に於て減失量 0.003g を超えざるに至らしむべし。此残渣の量より阿片 100g 中に含有する石灰水可溶分を次式に従ひ算出すべし。

$$E = \frac{(1000 + F) M}{P - M}$$

P = 秤取したる濾液の g 量    M = 乾燥残渣の g 量    F = 水分%量なり.

上記濾液 25g (0.1g まで正秤) を豫め秤定したる内容約 50cc のエルレンマイエルコルペン或は他の適當の容器中に秤取し之にアルコール 2.5cc 及エーテル 12.5cc を加へコルペンを密栓し軽く搖動し次で鹽化アンモン 1.0g を加へ5分間強く振盪し更に30分間屢振盪し然る後1夜間放置すべし. 茲に析出せるモルヒネを搖動して水液中に浮遊せしめ内容物を可及的完全に且漏斗の上部に附着せしめざる様注意して吸引漏斗(ショット氏漏斗[3G4]) 中に移し弱く吸引しつゝ濾過すべし. コルペンはエーテル 3cc を以て洗ひ其エーテルを吸引漏斗中に移し吸引を停止して漏斗を傾斜圓轉して内壁を洗ひ然る後吸引してエーテルを濾過すべし. コルペン及漏斗は更にモルヒネ飽和水 3cc 宛を以て塩素の反應を認めざるに至るまで洗滌し次にコルペン及漏斗を 103~105° に於て 30 分間乾燥し冷後ワセリンを漏斗の内壁周に約 0.5cm の幅に塗布し之を内容約 300cc の吸引罎に連結しコルペンに温メタノール 10cc を加へ殘存せるモルヒネの結晶を溶解し此温溶液を漏斗上に注ぎ漏斗を圓轉してモルヒネの大部分を溶解せしめ然る後吸引濾過し更に温メタノール 10cc 宛を以て2回同様に反復操作し漏斗又は漏斗の下部に結晶物の附着するときは小洗氣罎を用ひて温メタノール 10cc を注ぎ溶解せしむべし. モルヒネ中の不純物は濾過板上に殘留す.

溶液は全く澄明なる様に注意し若し幾分なりとも結晶析出せば之を徐々に温めモルヒネを溶解せしむべし. 斯くしてメチルロート溶液 5~10 滴を加へ n/10 塩酸或は硫酸を滴加して溶液微に橙紅色となるに及び新に煮沸し冷却したる水 120cc を加へて稀釋し溶液を黄色となし更に該酸液を滴加して紅色に至らしむべし. モルヒネの含量 X は次式により算出すべし.

$$X = \frac{(1000 + E + F)(A + 1) 0.114}{100 - F} \quad \text{乾燥品中の\%}$$

$$X = \frac{(1000 + E + F)(A + 1) 0.114}{100} \quad \text{原品中の\%}$$

E = 石灰水可溶分%

F = 試料の水分%

A = 滴定に要したる n/10 酸液の cc 數

1 = モルヒネ 0.0285g に對應する n/10 酸液 1cc にして析出せざるモルヒネに對し補正を加へたるものなり.

#### 試験成績

上記試験法による試験成績次の如し.

第 4 表

試料	水分 %	石 可 灰 溶 % 水分	モ ル ヒ ネ %	
			原 品 中	乾 燥 品 中
A	5.676	43.731	11.52	12.21
B	7.311	42.681	16.41	17.70
C	6.821	44.457	14.10	15.13
D	6.748	44.755	17.00	18.24

## 第 4 次 試 験

第4次試験に於ける定量法は第11版米國藥局方規定に係るものなるも本試験當時は未だ米國局方の改正發表されず専門委員會より1改正案として指定されたるものなり。試験法及成績次の如し。

生阿片の場合には細切したるもの乾燥阿片の場合には細粉となしたるもの6gを乳鉢に取り水約40ccを加へて15分間研和したる後温湯30ccを以て混合物をコルベン中に移しコルベンを密栓し10分間宛1時間振盪するか又は振盪器に掛け1時間振盪し次に内容物を直径約10~11cmの濕潤濾紙或は寧ろ吸引装置を施したる硝子製半融底板を有する漏斗中に成べく平等に移し濾過終れば水20ccを注意して濾紙の邊緣及内容物上に滴下せしめつつ之を洗滌すべし。

濕潤せる殘渣を乳鉢に取り軟膏様に研和し水40ccを以て原コルベン中に洗入し10分間善く攪和したる後混和物を再び前の濾紙上に移して濾過し濾紙上の殘渣を少量の水を以て濾液の殆ど着色せざるに至るまで洗滌すべし。濾洗液は之を秤定せる蒸發皿中に蒸發して約30gとなし冷後新に製したる消石灰3gを加へ15分間攪拌したる後豫め秤定したるコルベン中に少量の水を以て洗入し更に水を加へて全量54gとなしよく混和し此混和物を直径10~11cmの乾燥濾紙を用ひて乾燥圓筒又は小コルベン中に濾入すべし。濾過の際は硝子板を以て漏斗上に蓋を施し漏斗の先端は受器の頸部中に挿入し置くべし。

濾液34g(阿片4gに相當す)を適當のエルレンマイエルコルベンに取りアルコール2cc及エーテル15ccを加へ搖動したる後更に塩化アンモン1gを加へ密栓し10分間劇しく振盪し然る後冷所に1夜間靜置すべし。茲に於てコルベンの栓を去り之に附着せる結晶をコルベン中に移しエーテル層を小濾紙を用ひて濾過し水液には更にエーテル15ccを加へ該エーテルを以て前の濾紙を洗滌し濾紙は更に少量のエーテルを以て洗滌しエーテルを完全に流下し

たる後水液を析出せる結晶に顧慮することなく濾紙上に注加しホルベン中の結晶及濾紙中の内容物をモルヒネ飽和水を以て濾液の無色となるまで洗滌し最後に 2~3 滴の水を以てモルヒネ飽和水を驅除し結晶附着のホルベンに温メタノール 10cc を加へ搖動してモルヒネを可及的完全に溶解せしめ其溶液を濾紙内の結晶上に注ぎ濾液を適當の受器中に集むべし。斯くして 3~4 回各温メタノール 5~7cc を以て同様に反復操作してモルヒネを全溶せしむべし。茲に得たるメタノール溶液の冷却を待ち  $n_{10}$  硫酸 20cc 或は 25cc を加へ更に水 50cc を追加して稀釋しメチルロート溶液を標示薬とし  $n_{10}$  ナトリオン液を以て過剰の酸を滴定すべし。 $n_{10}$  酸液 1cc は無水モルヒネ 0.02852g に對應す。

試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

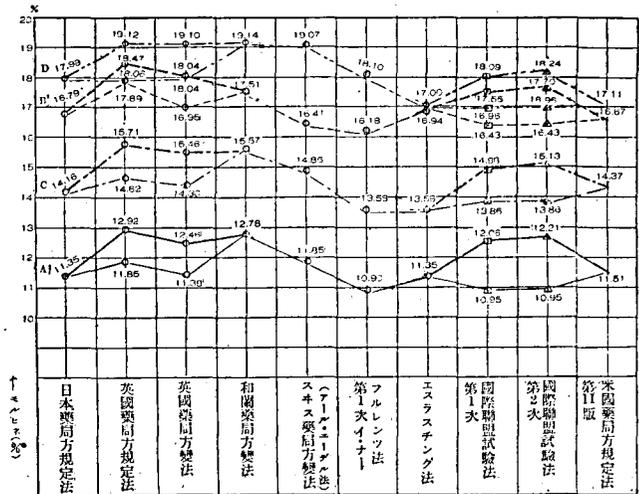
第 5 表

試料	水分 %	モルヒネ %	
		原品に就て	乾燥品に就て
A ベルシャ産	5.24	10.90	11.51
B スミルナ産	2.50	16.25	16.67
C 産地不明	2.80	13.93	14.37
D ユーゴスラヴィア産	4.22	16.39	17.11

第 6 表

第 1~4 次試験成績の比較

以上第 1 次より第 4 次に至る試験成績を一括して曲線を以て示せば第 6 表の如し。



試験方法 → 表中太線は規定の修正をなしたるものなり

## 第 5 次 試 験

本試験に於ては委員會送附の試料缺乏せるを以て参考の爲め當所阿片3種に就き下記の諸法を試みたり。

### (1) 試料の調製

1. 日本産阿片 (モルヒネ含量低位のもの)
2. トルコ産阿片 (モルヒネ含量約13%のもの)
3. 日本産阿片 (モルヒネ含量高位のもの)

以上3種の生阿片を 60° に於て乾燥し搗碎し均等の粉末となし第5號篩を以て篩過じたり。

### (2) 水分の検定

上記粉末阿片 1.0g を共栓秤量壺に正秤し 103~105° に於て乾燥し恒量を得るに至らしめたり。

### (3) モルヒネの定量

(a) 第2次國際聯盟試験法 (試験法省略第3次試験参照)

(b) 第2次國際聯盟試験法の變法

本法は(a)法に於ける第2次國際聯盟試験法中塩化アンモンの量を半減し0.5g使用したり。

(c) 第11版米國藥局方規定法 (試験法省略第4次試験参照)

(d) 第5改正日本藥局方規定法 (試験法省略)

(e) 第5改正日本藥局方變法

上記粉末阿片 10g に消石灰 2g を和し水 100cc を加へ屢強く振盪しつゝ冷浸すること2時間の後濾紙上に置きたる布片内に傾瀉し之を絞搾して濾過し其濾液 50cc にアルコール 5cc を混和し1時間放置し更に濾過し其濾液 44cc にエーテル 20cc 及塩化アンモン 0.5g を混和し30分間強く振盪し24時間放置すべし。茲に於てコルベンを強く振盪し析出したるモルヒネを浮遊せしめコルベン中の内容物を可及的完全にショット氏漏斗(3G4)中に移し(此際漏斗の上部を濕潤せしめざるやう注意すべし)弱く吸引して溶液を完全に濾過すべし。

コルベンに純エーテル 10cc を加へて洗滌し其洗液を吸引することなく漏斗上に注ぎ漏斗を傾斜轉廻して其内壁及結晶物を洗ひ然る後吸引しエーテルを濾過すべし。コルベン及漏斗はモルヒネ飽和水 5cc 宛を以て反復洗滌し塩素の反應を呈せざるに至らしめモルヒネを容れたる漏斗及コルベンを 103~105° に於て30分間乾燥し冷後ワセリンを漏斗の内壁面に上部より 0.5cm の幅に塗布し之を内容約 300cc のコルベンに連結し吸引装置を施し先きのコルベ

ンに温メタノール 10cc を加へ附着したるモルヒネ結晶を溶解せしめ此温溶液を漏斗中に移し漏斗を徐々に揺動しモルヒネの大部分を溶解せしめ、然る後吸引濾過し更に温メタノール 5cc 宛を以てモルヒネの完全に溶解するまで同様に反復操作しメタノール溶液の冷後 n/10 塩酸 25cc 或は他の適當量を加へ然る後新に煮沸し冷却したる水 120cc 及メチルロート溶液 3 滴を加へ n/10 カリ液を以て過剰の酸を滴定すべし。

モルヒネの量 X は次式に據て算出すべし。

$$X = \frac{(1000 + F) \times A \times 0.00713}{100}$$

A = モルヒネと結合したる n/10 塩酸の cc 數

F = 阿片の水分%量

試験成績

上記第5次試験の成績は第7表の如し本成績を曲線表を以て示せば第8表の如し。

第 7 表

試 料	水分 %	第2次國際聯 盟試驗法		第2次國際聯 盟試驗法變法		第11版米國藥 局方規定法		第5改正日本 藥局方規定法		第5改正日本 藥局方變法		
		石灰水 可溶分 %	モルヒネ%		モルヒネ%		モルヒネ%		モルヒネ%		モルヒネ%	
			原品に 就て	乾燥品 に就て	原品に 就て	乾燥品 に就て	原品に 就て	乾燥品 に就て	原品に 就て	乾燥品 に就て	原品に 就て	乾燥品 に就て
1 日本産	3.64	47.82	6.35 5.15	6.59 5.35	6.71 5.51	6.97 5.72	6.13	6.36	5.99	6.22	5.44	5.65
2 トルコ産	4.59	41.23	13.59 12.40	14.25 13.00	13.65 12.46	14.31 13.06	12.87	13.56	12.41	13.01	12.24	12.82
3 日本産	5.12	48.41	18.98 17.78	20.00 18.73	18.98 17.78	20.00 18.73	18.18	19.16	17.83	18.79	17.53	18.51

表中太數字は規定の補正をなしたるものなり

第5次試験に就ての考察

参考試験に就き之を考察するに各法何れも石灰法(モルヒネを石灰水にて浸出する法)に屬し且つ同一の藥品及水を使用するも第9表に示すが如く各其量を異にするを以てモルヒネの得量(含量となる)及其抽出モルヒネの純度に影響することは言を待たず、即ち次の如し

(1) モルヒネの得量は第11版米國藥局方規定法最高値を示せり。第2次國際聯盟試驗法及同變法最高値を示すが如きも是等は何れも損失補正をなしたる量にして其實測量は米國局方の成績に劣るものと謂ふべく、従つて第11版米國藥局方規定法、第2次國際聯盟試驗法變

法、第2次國際聯盟試驗法、日本藥局方規定法及同變法の順位を示せり。

(2) 抽出モルヒネの純度に就いて看るに滴定に供すべきモルヒネの外観は日本藥局方變法によるもの着色最も僅微にして色相良好なり。次で日本藥局方規定法、第2次國際聯盟試驗法變法、第2次國際聯盟試驗法及アメリカ藥局方法の順位を示しモルヒネ含量成績と正反對の結果を示せり。而して其順位は滴定時に於けるモルヒネのメタノール溶液の着色度に於ても亦同一關係を現はしメタノール不溶分の量は之と正反對の順位を示せり。

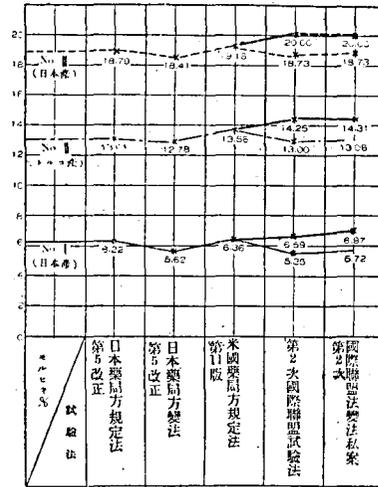
是等モルヒネの得量と其純度との關係はモルヒネ定量法中重要事項の一たるべく、最も注意を要することなり。

(3) 第2次國際聯盟試驗法及同變法に就ては後法は前法に優れるを認むべし。即ち前掲含量表の如く試料(2)及(3)に於ては殆ど同成績を得たるも試料(1)に於ては變法良好なる成績を示し且つモルヒネの純度も亦良好なり。之れが原因は第2次國際聯盟試驗法は塩化アンモンの使用量過大に失する爲めなるべし。

(4) 日本藥局方及同變法の比較に於て前者のモルヒネ含量高値を示すは石灰の混入の爲めなり。

(5) 第2次國際聯盟試驗法及同變法と日本藥局方變法とを比較するに前2者は其抽出操作中重量法を用ひ甚だ繁雜なるを以て1試料の試験に於ても相等の時間を要し同時に多數の試料を試験することは困難なる嫌あり。然るに日本藥局方變法は容量法に屬し操作簡單にて同時に多數の試料を試験するに適し且其算式に重量法に於ける如く試料の含有水分量も加算されたるを以て最も合理的の方法なりと思料す。

第 8 表



表中太線は規定の矯正となしたるものなり

第 9 表 添加藥品及水の比率 (阿片 1g に対する量)

	日本藥局方及同變法	第2次國際聯盟試驗法	第11版米國藥局方規定法
水	10.0cc	10.0 g	8.5g
アルコール	1.0 "	1.0cc	0.5cc
エーテル	5.0 "	5.0 "	3.75 "
消石灰	0.2g	0.25g	0.5g
塩化アンモン	0.125 "	0.4 "	0.25 "

## 附 記

第5次参考試験の成績は之を國際聯盟に提出したるに第6次試験として委員會より次の4法による比較調査を指示せられたり。

## モルモネ定量法

- (1) 改正國際聯盟法
- (2) 第2次イー・ナーフル・レンツ (E. Knaffl-Lenz) 法
- (3) 第11版米國藥局方規定法
- (4) 第5改正日本藥局方變法

本試験は新に交付さるべき試料に就き比較試験を遂行する豫定なり。

# コカ葉及粗製コカイン試験報告

技手 藤 本 磯 男

## 内 容 目 次

### 緒 言

#### (甲) コカ葉に関する試験

##### 試 料

##### 第1次試験

##### A エクゴニンの定量

(1) エーテルメタノール法

(2) ベンゾール・メタノール法(デ・ヨング  
de Jong 法)

(3) 同上變法

##### B 水分の検定

##### 試験成績

##### 第2次試験

##### A 總アルカロイド含量の測定

エーテル法

##### B エクゴニン總量の測定

ベンゾール法

##### C 水分の検定

##### 試験成績

##### 第3次試験

##### 第1試験法

##### A 試料の調製

##### B 水分の検定

##### C 總アルカロイド含量及エクゴニン含量の測定

エーテル法變法

(1) (イ)重量法 (ロ)酸滴定法 (ハ)加水分解法

(2) 旋光度法

##### 第2試験法

エーテル可溶エクゴニンの検定(エム・ゼ・ア  
ール・ニコルス M. J. R. Nicholls 法)

(イ) 重量法

(ロ) 容量法

##### 試験成績

##### 第1~3次試験成績の比較

##### 列國試験成績の比較

##### 結 論

#### (乙) 粗製コカインに関する試験

##### 試 料

##### 第1次試験

水分及エクゴニンの定量

##### 試験成績

##### 第2次試験

エクゴニンの定量(エツチ・バツゲスガード

ラスムツセン・H. Baggesgaard-Rasmussen

法)

##### 試験成績

##### 第3次試験

##### 第1試験法

水分、灰分、エクゴニン及結合酸の定量

##### 試験成績

##### 第2試験法

水分、エクゴニン及結合酸の定量(エム・ゼ

ール・ニコルス M. J. R. Nicholls 法)

##### 試験成績

##### 第1~3次試験成績の比較

##### 列國試験成績の比較

##### 結 論

## 緒 言

國際聯盟保健部に屬する阿片中モルヒネ含量測定法に関する専門委員會は昭和六年四月、  
ジュネーブに於て關係せる同會議に於てコカ葉及エクゴニン等に關し次の如き意見の一致を  
見たり。即ち生阿片のモルヒネ含量嚴重取締能否に關する答辯は之を粗製モルヒネ竝にコカ

葉、粗製コカイン、エタゴニン及其誘導體のアルカロイドに対しても亦之を準用すべし。尤も是等物質の分析方法に關する問題は嚴格に謂へば本委員會の權限外なるも委員會としては其權限を是等物質迄及ぼさんことを希望するものなり……との趣意により阿片の試験と共にコカ葉及粗製コカインに就き含有アルカロイド試験を調査することとなり該委員會は各地の委員宛コカ葉細末2種及粗製コカイン1種を發送せり。是等の試料は昭和八年四月入手せり。而して本試験も亦阿片試験法調査と共に衣笠所長の命により施行せるものなり。

本試験に於ける檢定方法は何れも該専門委員會長より指示に係るものなり。

## 甲 コカ葉に關する試験

### 試 料

- (1) ジャバ産 (Folia Coca Javanensis) 500g 入 2 罐
- (2) ベルー産 (Folia Coca Cuzco) 500g 入 2 罐

本試験に使用すべき試料として送附のコカ葉は上記の2種4罐にして何れも細末となしたるものなり。之に就き委員會長より指示せられたる次の如き試験を施行したるに第1號試料ジャバ産品は毎々殆ど同一の成績を得たるもベルー産品は試験成績一致せざるのみならず試験を反復するに従ひ其成績は次第に低下するを見たり。斯くして數次の試験に試料を消費し盡したるを以て試料の再交附を乞ひ昭和十年七月前記(1)及(2)の試料夫々500g宛入手し之に就き第3次試験を行ひたるに第1號ジャバ産品は良好なる成績を示し、更に之につき第1次試験に於ける方法に従ひ試験したるに第1次と同様の成績を得たり。然るに第2號ベルー産品は既に變質し居り之を定量することを得ざりき。

### 第 1 次 試 験

#### A. エタゴニンの定量

##### (1) エーテル・メタノール法

佛國中央藥學研究室 (主任 Prof. A. Goris) に於て施行する法

分液漏斗中括栓の上部に豫め吸濕綿 (水分をよく吸収し得る綿即ち乾燥せる脱脂綿を使用すれば可なり) を入れ置き次に試料 25g を之に容れアンモニア水 (20%) 2cc エーテル 100cc 及メタノール 5cc の混液を加へ内容物の均等に濕潤する様注意して充分混和し 12 時間浸出したる後徐々に分液漏斗の括栓を開きて浸液を他器に流下し残留物に更にエーテル 100cc 及メタノール 5cc の混液を加へ 12 時間放置浸出すべし。此浸出を反復すること 3 回約 36 時間を要すべし。浸出の完結はエーテル・メタノール浸出液數 cc を硝子皿に取り蒸發せしめ殘

留物を少量の稀塩酸に溶解し珪タングステン酸（燐タングステン酸更に可なり）を加へ沈澱の生起せざるを以て之を確認す。エーテル・メタノール浸液は新なる分液漏斗に移し最後に容器はエーテル・メタノール混液 30cc にて 3 回洗滌すべし。

エーテル・メタノール浸液を 2n 塩酸 10cc 次に 5cc 更に 5cc を以て逐次 3 回振盪し酸性液をキールダール・コルペン中に合し水浴上に加熱してエーテル分を完全に驅逐すべし（約 1 時間を要す）。次に冷却器を附し之を砂浴上に 2.5~3.0 時間沸騰せしめて加水分解し脱脂綿を用ひて内容 25cc のメスコルペン中に濾過し前のコルペンは水を用ひて數回洗滌し濾過し全液を 25cc となし 18° に於て其旋光度を検し次の算式により エクゴニンの量を求むべし。

旋光度を A

測定管の長さを 2dm とせば

$$\text{算式} \quad \frac{A \times 25}{2 \times 57} \quad (\text{試料 25g 中のエクゴニンの g 数を示す})$$

なり。

上記算式により得たる數に 1.1946 又は 1.8351 なる係数を乗すれば夫々塩酸エクゴニン又は塩酸コカインの量を得べし。

## (2) ベンゾール・メタノール法 (デ・ヨング de Jong 法)

### 試験装置

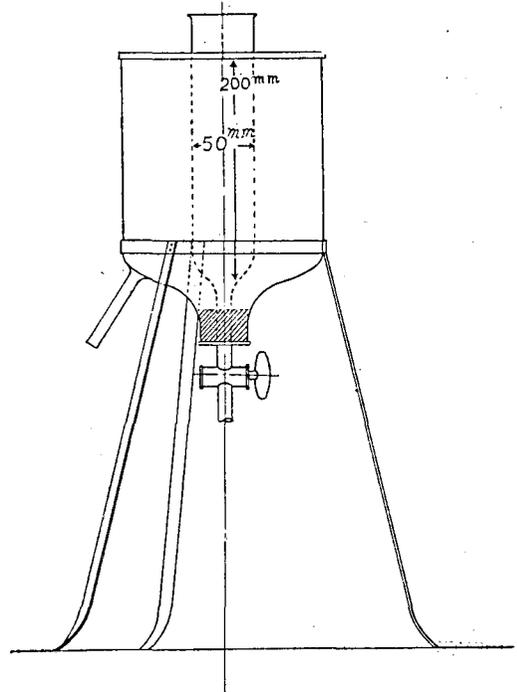
本試験に於ては小圓筒形浸出器（第 1 圖参照）を使用すべし。浸出器は直徑 50mm 長さ 200 mm の硝子製小圓筒にして圖の如くコルクを以て銅、眞鍮若は錫製の水浴中に裝定し上口は分液漏斗を挿入せるコルクを以て閉塞し下部は稍々管狀に延展せしめ之に括栓を附す。圓筒中括栓の上部に豫め脱脂綿を詰め綿層は浸出器の廣徑部分に達せしめ綿層の上に穿孔濾過板を裝置し綿の逸散を防ぐに供す。

### 試験法

試料 25g を括栓を閉ぢたる浸出器に容れ之にアンモニア水 (20%) 2cc ベンゾール 100cc 及メタノール 10cc の混液を加へ上口は分液漏斗を附せるコルクを以て緩く栓塞し水浴を熱し 30 分間にて 55° に達せしめ同溫度を保ちつつ温浸し内容は時々硝子棒を以てよく混攪し 30 分の後浸液を殆ど全部流下せしめ殘留物にベンゾール 300cc 及メタノール 15cc の混液を加へて完全に浸出し盡すべし。浸出液は分液漏斗に移し容器はベンゾール 100cc 及メタノール 5cc の混液少量を以て洗滌し洗液を分液漏斗中の浸出液に合し之に 2n 塩酸 10cc を加へて振盪しアルカロイドを轉溶せしむべし。此際生成する乳化は分液漏斗を轉位し括栓を開き約

50~60° の水浴中に浸漬すれば容易にベンゾール層より酸液を分離することを得べし。斯くして酸液を分別濾過し更にベンゾール層に2回2n塩酸5cc宛を加へて振盪し分離後酸液を前の濾紙を用ひて濾過し全酸液を集むべし。此際分液漏斗の内壁に附着せる酸液は分液漏斗を轉位動搖し可及的完全に主液に合せしむべし。全酸液は之を内容約100ccのキールダール・コルペンに移し約1時間水浴上に加熱してベンゾール及メタノールを驅逐し次に之に還流冷却器を附し砂浴上若は金網上にて5時間煮沸し冷後之を少量の脱脂綿を用ひて内容25ccのメスコルペン中に漉過しコルペン及脱脂綿を數回2n塩酸數滴宛を以て洗滌し全量を25ccに達せしむべし。次に脱色炭(ノーリット)100~200mgを3分し3分間隔を以て3回に加へ毎回よく振盪し液を殆ど脱色せしめ小乾燥濾紙を用ひて濾過し最初の濾液2ccを廢棄し續て得る濾液を集め長さ2dmの旋光度測定管に封入し約15°に於て0.02°を確實に讀取し得る旋光器を用ひて觀測すべし。計算は第1次試験第1試験法に據るべし。コカ葉が完全に浸出されたるや否やを確むるには浸出殘留物にベンゾール300cc及メタノール15ccの混液を加へて上記の方法に従ひ55°に於ける浸出を反復し其浸出液に就き同様に處理し試験すべし。

第1圖 浸出器



(3) ベンゾール・メタノール法の變法

本法はアンモニアを水溶液として加へず之に代ふるに乾燥アンモニア瓦斯をメタノール中に通じて得たるアンモニアメタノール溶液を使用するものなり。

試験法

試料25gを取り乾燥ベンゾール500cc及1.2nメタノール性アンモニア液25ccの混液210ccを加へ此混合液を第1次試験第2試験法に掲げたる方法に據りて加温しつゝ浸出しベンゾール・メタノール混液の殘餘は更に繼續浸出に使用すべし。

全浸出液は之を壺に取り還流冷却器を附しアンモニアを驅除し次に此浸出液を温に乗じて

分液漏斗に移し2n 塩酸を加へて振盪し以下前記(2)ベンゾール・メタール法に於けると同様の方法に従ひ試験すべし。

脱色には脱色炭 200mg を3回に分ちて使用すべし。

### B. 水分検定

第1次試験に於ては専門委員会より試料中の水分検査を要求し居らざるも小官は参考の爲め試料約1gを取り之を103~105°に於て恒量を得る迄乾燥し秤定して之を検定せり。

### 試験成績

以上の試験法による試験成績次の如し。

甲 第 1 表

試料の種類	水分 %	エーテル・メタノール法			ベンゾール・メタノール法			ベンゾール・メタノール法變法		
		旋光度	エクゴニ ン %	乾燥物中 エクゴニ ン %	旋光度	エクゴニ ン %	乾燥物中 エクゴニ ン %	旋光度	エクゴニ ン %	乾燥物中 エクゴニ ン %
Java	8.00	-1.00	0.877	0.95	-0.80	0.702	0.76	-1.00	0.877	0.95
Java	6.67	-0.97	0.851	0.91	-0.75	0.658	0.71	-0.97	0.851	0.91
平均	7.355	—	0.863	0.93	—	0.68	0.74	—	0.864	0.93
Cuzco	6.94	-0.80	0.702	0.75	-0.70	0.614	0.66	-0.80	0.702	0.75
Cuzco	6.00	-0.65	0.57	0.61	0.50	0.439	0.47	-0.55	0.482	0.51
平均	6.47	—	0.636	0.68	—	0.527	0.57	—	0.592	0.67

## 第 2 次 試 験

### A. 總アルカロイド含量の測定

#### エーテル法

試料 20g を乳鉢中にて 20% 炭酸ソーダ溶液 22.5cc と共に混和したる後浸出器(第2圖参照)に移し直ちにエーテルを以て浸出すべし。此浸出は8時間繼續すべし。即ち初め若干時間浸出をなし翌日殘餘時間を繼承し同様に操作すべし。エーテル浸出液は分液漏斗に移しホルベンはエーテルを以て洗ひ洗液を浸出液に合し之を初め水 10cc 及 10% 酒石酸溶液 10cc との混液を以て振盪し次に水 10cc 及 酒石酸溶液 5cc との混液を以て最後に水 10cc を以て順次振盪し各振盪水液は同一小濾紙を以て新なる分液漏斗中に濾入し、之にエーテル 30cc を加へ次に無水炭酸ソーダ約 3g を加へてアルカリ性となし強く振盪し水液を分離し

更に之にエーテル 30cc を加へ振盪し前後のエーテル液を合し乾燥炭酸ソーダ 1g を加へて乾燥したる後乾燥濾紙を用ひて豫め秤定したる秤量埴中に濾入しコルペン及濾紙は少量のエーテルを以て逐次 2 回洗滌し次にエーテルを蒸發し 103~105° に於て恒量を得るに至るまで乾燥し冷後秤量すべし。

B. エクゴニン總量の測定

ベンゾール法

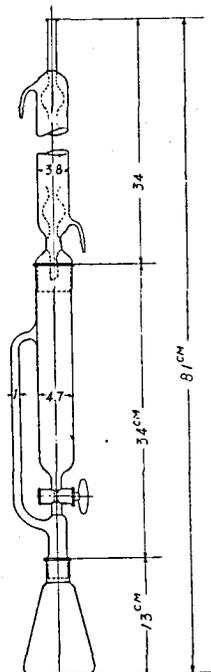
試料 25g を乳鉢に容れ水 5cc とよく混和し(此混和は 1 時間斷續的に反復すべし) 他の乳鉢に乾燥炭酸ソーダ 1.5g を取り極細末となし之に前記水を加へて濕潤せしめたる試料を少量宛混和し全部を加へ終りたる後更に 1 時間斷續的に混攪を持續すべし。然る後此混合物を圖の如き(2 圖参照) 浸出器を用ひ 10 時間ベンゾールを以て浸出すべし。浸出に際しては試料上に絶へずベンゾールの薄層を停留する様調節すべし。茲に得たるベンゾール浸出液に就き下記の方法によりエクゴニンを測定すべし。

(甲) 既述(第 1 次試験, 第 2 次試験法参照)の如くベンゾール浸出液は 2n 塩酸 10cc, 5cc 及 5cc を以て 3 回逐次振盪すべし。振盪は徐々に行ひ乳化の解消するを待たば乳化液を混ぜざる酸液をキールダール・コルペンに容るゝを得べし。

(乙) ベンゾール浸出液は水浴中に於て蒸餾しコルペン中の殘留物(コカ蠟)に 2n 塩酸 5cc を加へて振盪し次に幾分殘留せるベンゾールの全部蒸發し去るまでコルペンを水浴中に加熱し塩酸溶液コルペンの底部に集まるに至りコルペンを振盪することなく水浴中に於けると同位に保ちつゝ之を取り出し水にて冷却し次に塩酸溶液を脱脂綿の小片を用ひてキールダール・コルペン中に濾入しコルペン中の殘留物に再び 2n 塩酸 4cc を加へ蠟の熔融するまで加熱すべし。然る後溶液を振盪し以下上記と同様に處理し斯く 2n 塩酸 4cc 宛を以て逐次 3 回反復操作したる後尙コルペン中に殘留せる塩酸は少量の脱脂綿を用ひて吸取し之をキールダール・コルペン中に壓濾すべし。

上記(甲)及(乙)より得たる塩酸溶液を夫々 5 時間煮沸し冷後少量の脱脂綿を用ひて之を内容 25cc のメスコルペン中に濾入し綿及コルペンを少量の 2n 塩酸を以て洗滌し標線に達せしめ次に脱色炭少量を加へて振盪し乾燥濾紙を用ひて濾過し濾液に就き其旋光度を測定すべし。

第 2 圖 浸出器



エクゴニンの量 (X) を求むる算式は次の如し。

$$X = \frac{a \times 100}{l \times 51}$$

但し  $l$  = 管長  $a$  = 旋光度

### C. 水分の検定

第2次試験に於ても亦水分検定の要求なきも参考の爲め第1次試験と同様の方法に従ひ之を検定せり。

### 試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

甲 第 2 表

試料の種類	水分 %	エーテル法		ベンゾール法 (A) 及 (B) 法		
		アルカロイド %	乾燥物中アルカロイド %	旋光度	エクゴニン %	乾燥物中 エクゴニン %
Java	2.98	1.35	1.39	-1.16	1.02	1.05
Java	4.72	1.39	1.46	-1.16	1.02	1.07
平均	3.85	1.38	1.43	—	1.02	1.06
Cuzco	3.12	1.10	1.14	-0.75	0.65	0.67
Cuzco	3.68	0.99	1.03	-0.75	0.65	0.67
平均	3.40	1.05	1.19	—	0.65	0.67

## 第 3 次 試 験

### 第1試験法

#### A. 試料の調製

試料は 0.25mm の篩眼を通過するまで粉碎すべし。

#### B. 水分の検定

試料 2g (正確度 5mg) を共栓硝子秤量壺中に秤取し 103~105° に於て 2時間乾燥し硫酸除湿器中に放冷秤量すべし。但し乾燥及秤量を 30分間隔に於て之を行ひ 5mg 以上を減失せざるに至るまで繼續し其結果を試料 100g に對する g 量を以て表記すべし。

#### C. 總アルカロイド及エクゴニンの含量測定

(エーテル法變法)

##### (イ) 重量法

試料 20g を乳鉢に取り 2n 炭酸ソーダ液 20cc を加へて 30分間密和し繼續浸出に適す

る容器（第2圖参照）に移し直ちにエーテルを以て浸漬し還流冷却器を附し8時間即ち最初2~3時間繼續浸出を行ひたる後1夜間粉末をエーテルにて浸漬して放置し（括栓を閉ぢ置けば可なり）翌日再び浸出操作を繼續すべし。茲に得たるエーテル浸出液を分液漏斗に移しコルベンにエーテルを以て洗ひ洗液を分液漏斗中のエーテル液に合し、之を初め水 10cc 及 10%酒石酸溶液 10cc の混液次に水 10cc 及酒石酸溶液 5cc の混液最後に水 10cc を以て連續振盪し各振盪水液を同一の小濾紙を以て第2の分液漏斗中に濾過しエーテル 30cc を加へ次に乾燥炭酸ソーダ約 3g を加へてアルカリ性となし屢々強く振盪したる後エーテルを分取し水液は更に2回各エーテル 30cc を以て同様に振盪しエーテル液を合し乾燥炭酸ソーダ 1g を加へて乾燥し次に乾燥濾紙を用ひて濾過し（受器は豫め秤定したる内容約 200cc のエルレンマイエルコルベンを用ふるを便とす）容器はエーテル少量宛を以て2回洗滌し濾過しエーテルを蒸發し硫酸除濕器中に於て減壓の下に恒量を得るに至るまで乾燥しアルカロイドの量を秤定すべし。

(ロ) 酸滴定法

茲に得たる秤定物をアルコール (95%) 10cc に溶解しメチルロート溶液 (0.05%) 3滴を加へ  $n/10$  硫酸或は  $n/10$  塩酸を滴加して淡橙紅色となし新に煮沸し冷却したる水 120cc を加へて稀釋し更に淡紅色となるまで酸を滴加すべし。

(ハ) 加水分解法

酸滴定後  $n/10$  アルカリ液 25cc を加へ30分間煮沸し冷後フェノールフタレイン溶液 (1%) 2滴を加へ過剰のアルカリを  $n/10$  酸を以て滴定すべし。

使用したる  $n/10$  酸液 1cc はエクゴニン 0.018512g に對應し  $n/10$  アルカリ液 1cc はエクゴニン 0.009256g に對應す。

(ニ) 旋光度法

試料 20g を取り之を前法(イ)法に従ひ處理して得たるエーテル浸出液を分液漏斗に移し初め 2n 塩酸 10cc を以て次に2回各同塩酸 5cc を以て逐次振盪し酸液を合し還流冷却器を附し5時間煮沸し冷後少量の脱脂綿を用ひて内容 25cc のメスコルベン中に漉入し容器及脱脂綿は少量宛の 2n 塩酸を以て數回洗滌し全量を 25cc となし之に脱色炭 100~200mg を3分間隔に3回に分ちて加へ毎回振盪して溶液を殆ど脱色すべし。然る後乾燥濾紙を用ひて濾過し初濾液 2cc を除去し爾後の濾液を集め  $0.02^\circ$  を正確に讀取し得る旋光器にて  $15^\circ$  に於て 2dm 管を用ひて其旋光度を検すべし。

試料中エクゴニンの量 (X) は次式により得べし。

$$X = \frac{a \times 125}{2 \times 57}$$

定量の結果は乾燥試料の%として計算すべし。

## 試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

甲 第 3 表

試料の種類	試験回数	水分	乾燥物中の含量				
			重量法によるアルカロイド %	重量法によるアルカロイドを換算したる %	アエゴニンによる %	酸滴定法によるエクゴニン %	加水分解法によるエクゴニン %
Java	1	6.72	1.82	1.13	1.14	0.99	1.06
	2	—	1.83	1.13	1.14	0.99	1.06
	3	—	1.80	1.13	1.13	0.99	1.06
平均	—	—	1.82	1.12	1.14	0.99	1.06

## 第2試験法

エーテル可溶エクゴニンの検定

エム・ゼ・アール・ニコルス (M. J. R. Nicholls) 法

## (イ) 重量法

試料 20g 及 2n 炭酸ソーダ液 20cc を乳鉢中に於て30分間密和し此混合物を繼續浸出に適する容器 (第2圖参照) 中に移し直ちにエーテルを以て浸漬し還流冷却器を附し8時間浸出すべし。浸出は第一法に於ける如く調節し即ち最初數時間浸出し然る後試料をエーテル中に浸漬しつゝ1夜間放置し翌日殘餘の時間を繼承して操作すべし。斯くして得たるエーテル浸出液を分液漏斗中に移し、容器はエーテルを以て洗ひ洗液は分液漏斗中の主液に合し之を  $n/10$  塩酸 10cc と共に1分間劇しく振盪し下層の酸液を小濾紙を用ひて第3圖に示せる如き噴瀉装置のA管中に濾入しエーテル液は更に  $n/10$  塩酸 15cc 及 10cc を以て2回同様に處理してアルカロイドを轉溶せしめ酸液を同一濾紙を用ひてA管中に濾入し之にエーテル2分及石油エーテル (Kp 40~60°) 1分の混液 30cc を加へ次に重炭酸ソーダ約 1g を加へてアルカリティとなし栓塞し1分間劇しく振盪し兩液層の分離後噴瀉装置を有する栓を施し小洗氣壺を附し空氣唧筒を用ひてエーテル性液層を噴出せしめ、乾燥濾紙を用ひて之を既秤のコルベン中に濾入しアルカリ性水溶液は前記のエーテル石油エーテル混液 30cc 宛を以て2回同様に處理してエーテル性液を上記のコルベン中に濾入したる後約 30° に於て溶劑を液面に送風しつゝ減壓の下に蒸餾すべし。之には該コルベンに2孔を有する栓を施し其1孔に下部細く引き延ばしたる硝子管を挿入し其下端を液面より 2~3cm 離れしめ蒸餾に際し該硝子管を通じて小氣流を液面に衝突せしめ以て蒸餾を促進せしむるに供し他の1孔に約直角に曲れる硝子管を挿入し之に冷却器を連結し約 40cm の減壓の下に之を蒸餾するを便とす。

殘渣は減壓硫酸除濕器中に於て恒量を得るに至るまで乾燥し秤定すべし。

## (ロ) 容量法





## 結 論

以上の試験方法を抽出剤に従ひ之を分類すれば

(イ) エーテル法

第2次試験総アルカロイド含量の測定

第3次試験(第1及第2試験法)

(ロ) エーテル・メタノール法

第1次試験(1)

(ハ) ベンゾール法

第2次試験エクゴニン總量の測定

(ニ) ベンゾール・メタノール法

第1次試験(2)及(3)

となる。而してエーテル法はベンゾール法に比し操作中乳化の虞なく取扱に便にして良好なる成績を得たり。

又エーテルにメタノールを混和したるエーテル・メタノール法は特にメタノールの混入による効果を現はす事なく寧ろエーテルのみ使用の場合優れるを認めたり。

次に添加アルカリに就いて考察するに本試験に於ては當初アンモニア水、メタノール性アンモニア液次で炭酸ソーダ溶液、炭酸ソーダ末、更に炭酸ソーダ溶液を使用したり。是等の試験法中炭酸ソーダ溶液を使用する場合最も良好なるを認めたり。

又抽出物中のアルカロイド竝エクゴニン測定法は旋光度検定法、重量法及容量法に大別することを得。而して旋光度検定法は操作繁雑なるのみならず測定時の温度及観測者による示度讀取の相違等より良好なる試験法と云ふを得ず。次に重量法による成績の他に比して高値を示すは不純物の混入によるものと思せらる(重量法による含量をエクゴニンに換算したるものを曲線表中に對照して示せり)。

以上の諸點より考察するに小官は操作比較的簡易にして含量も過大に失せず僅少に陥らず重量法による含量及容量法による含量に於て互に近似數値を得る第3次試験第2試験法たるエム・ゼ・アール・ニコルス(M. J. R. Nicholls)博士法を推奨せんとするものなり。

## 乙 粗製コカインに関する試験

### 試 料

本試験に供用せる試料は次の2種なり。

- (1) Huanuco Rohcocain 20g  
 (2) Huanuco Rohcocain Merck 50g

(1) 號試料は昭和八年四月専門委員会より送附に係り之に就き第1次試験を施行せり。(2) 號試料は昭和九年四月再度交付を受けたるものにして第2次以下の試験に於ては専ら本試料に就き試験を施行せり。

## 第 1 次 試 験

### (1) 水分の検定

試料 0.5g を真空硫酸除濕器中に於て乾燥し原品 1g に對し 1mg 以上を減失せざるに至り秤定すべし。

### (2) エクゴニンの定量

試料 0.5g をキールダール・コルベンに取り 2n 塩酸 20cc を加へ還流冷却器を附し 5 時間煮沸すべし。爾後の操作はコカ葉試験法第1次試験(2)ベンゾール・メタノール法中還流冷却器を附し砂浴上若は金網上に 5 時間煮沸し冷後以降に従ひ之を行ひ エクゴニンを定量すべし。

### 試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

乙 第 1 表

試 料	水 分	旋 光 度	エクゴイン %	乾燥物中エクゴイン %
Huanuco Rohcocain	2.06	-1.25	54.824	55.98

## 第 2 次 試 験

エクゴニンの定量(エッチ・バグセガード・ラスムッセン H. Baggesgaard-Rasmussen 法)

試料 0.5g をキールダール・コルベンに取り 2n 硫酸 20cc を加へて溶解し還流冷却器を附し 5 時間煮沸し冷後溶液及洗液を分液漏斗に移し分解コルベンにエーテルを以て洗滌し分液漏斗に更にエーテルの多量を加へて 2 時間振盪し抽出すべし。茲に得たるエーテル溶液は下記(a)容量法に従ひ結合酸の試験に供用し水液は下記(b)旋光度法に従ひ其旋光度を検し含有エクゴニンを測定すべし。

### (a) 容量法

エーテル溶液はエーテルを除去し残渣を  $n/10$  ナトリウム液 20cc に溶解し注意しつつ加温し全くエーテル臭なきに至らしめ冷後数滴のフェノールフタレイン溶液を添加し過剰のアルカリを  $n/10$  塩酸を以て還測すべし。

$n/10$  ナトリウム液 1cc はエクゴニン 0.018512g に對應す。

(b) 旋光度法

エクゴニン含有の水液は之をキールダール・コルペンに取り水浴上に於て約 10g まで蒸發し還流冷却器を附しコカ葉試験報告第 1 次試験(2)ベンゾール・メタノール法中還流冷却器を附し砂浴上若は金網上に 5 時間煮沸し冷後以降に準じて試験すべし。但し該法に於て使用せる 2n 塩酸は本法に於ては 2n 硫酸を代用すべし。

試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

乙 第 2 表

試料	水分 %	容量法によるエクゴニン %	容量法による乾燥物中エクゴニン %	旋光度法によるエクゴニン %	旋光度法による乾燥物中エクゴニン %
Huanuco Rohcocain Merck	0.48	68.53	68.53	67.98	68.31

第 3 次 試 験

第 1 試験法

(1) 水分の検定

試料 1.0g を共栓硝子秤量壺中に 5mg の正確度に於て秤取し下記 (a) (b) 2 法を各別に試験すべし。

a 法

103~105° に於て 2 時間乾燥し次に硫酸除濕器中に放冷し秤量すべし。爾後乾燥及秤量を 30 分間隔に施行し其減失量 2mg を超えざるに至らしむべし。

b 法

減壓硫酸除濕器中に於て減失量 2mg を超えざるに至らしむべし。

結果を試料 100g 中の g 量を以て表記すべし。

(2) 灰分の検定

試料 2~3g を 5mg の正確度に於て白金或は陶製皿に秤取し低温に於て燃化せしめ更に

炭化物なきまでに灼熱し冷後秤量し灰分の%を乾燥物に對する%に改算すべし。

(3) エクゴニンの定量

試料 0.5g を 4n 硫酸 20cc に溶解し還流冷却器を附し 5 時間煮沸し冷後少量の脱脂綿を用ひて 25cc のメスコルペン中に流入し容器及脱脂綿を數回數滴宛の 2n 塩酸を以て洗滌し全量を 25cc となし之に脱色炭(ノーリット) 100~200mg を 3 回に加へ 3 分間宛振盪し脱色せしむべし。茲に於て小乾燥濾紙を用ひて濾過し初濾液 2cc を除去し次の濾液を集め 0.02° を正確に讀取し得る旋光器を用ひて 15° に於て 2dm 管を使用し其旋光度を測定すべし。

次式によりエクゴニンの量(X)を求め更に之より乾燥物に對する%を算定すべし。

$$X = \frac{a \times 200 \times 25}{2 \times 57} \quad a = \text{旋光度}$$

結合酸の定量(重量法)

試料 0.5g に 2n 苛性ソーダ液 10cc を加へ還流冷却器を附し 5 時間煮沸し冷後之を分液漏斗に移しコルペンは水 2cc 宛を以て 2 回洗滌し次に 4n 硫酸 10cc を混和し之にエーテル 30cc を加へて振盪しエーテル液を分取し此操作を前後 3 回反復しエーテル液を合し乾燥芒硝 0.5g を和して脱水し乾燥濾紙を用ひて既秤のコルペン中に濾過し濾紙は 2 回少量宛のエーテルを以て洗滌し減壓のもとにエーテルを溜去し減壓硫酸除濕器中に於て恒量を得るに至るまで乾燥し秤量すべし。結合酸の含量は乾燥試料中の % 量として算出すべし。

試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

乙 第 3 表

試 科	試 験 回 數	水 分 %	乾 燥 品 中 の %		
			灰 分	エ ク ゴ ニ ン	結 合 酸
Huanuco Roh- occain Merck	1	a 0.65 b 0.37	1.31	58.58	37.24
	2	—	—	"	37.72
	3	—	—	"	38.34
	平 均	—	—	58.58	平均 37.76

第2試験法 (エム・ゼ・アール・ニコルス M.J.R. Nicholls 法)

(1) 水分検定

試料約 1g を共栓硝子秤量壺中に正秤し減壓硫酸除濕器中に於て恒量を得るに至るまで乾燥秤定し水分を粗製コカインの%として算出すべし。

(2) エクゴニン定量 (旋光度法)

試料約 0.5g をキールダール・コルベン中に正秤し 2n 塩酸 20cc を加へて溶解し軽石小片を加へ還流冷却器を附し 5 時間煮沸し冷後脱脂綿の少量を用ひ 25cc のメスコルベン中に濾入し容器及脱脂綿を 2n 塩酸少量宛を以て數回洗滌し全量を 25cc に達せしむべし。必要あらば脱色炭(ノーリット) 0.1~0.2g を 3 分し 3 分間隔に加へて振盪脱色し然る後小乾燥濾紙を用ひて濾過し初濾液 2cc を除去し爾後の濾液を集め 0.02° を正確に讀取し得る旋光器を用ひ 20° に於て 2dm 管を使用し旋光度を測定すべし。

次式によりエクゴニンの量 (X) を求め更に之より乾燥試料に對する%を算定すべし。

$$X = \frac{a \times 100 \times 25}{2 \times 57 \times W} = \frac{22a}{W}$$

a = 旋光度 W = 秤取したる試料の g 數

(3) 結合酸の定量

(甲) 重量法

試料約 0.5g をキールダール・コルベン中に正秤しアセトン 5cc 及 2n 苛性ソーダ液 5cc を加へて溶解し軽石少片を加へ還流冷却器を附し 15 分間煮沸したる後冷却器を去り水浴上に於てアセトンを蒸散せしめたる後之をココ葉第 3 次試験第 2 法に於て示せる噴瀉装置の A 管 (甲第 3 圖参照) に移しコルベンは水約 15cc を以て洗入し之に 2n 塩酸 10cc を加へ次にエーテル 2 分及石油エーテル (Kp 40~60°) 1 分の混液 30cc を加へ栓塞し 1 分間劇しく振盪し兩液の分離後噴瀉装置を有する栓を施し小洗氣壺を附し空氣唧筒を用ひてエーテル性液層を噴出せしめ、次にエーテル 5cc を以て管壁を洗滌し洗液を再び噴瀉せしめて分取し酸液を同一の方法に據りエーテル及石油エーテル混液 30cc 宛にて更に 2 回抽出すべし。(茲に得たるエーテル性液は上記 A 管中に於て劇しく振盪し然る後分離せしむるに際し遠心分離器を用ひて分離せしむれば下記の濾過を省略するも可なり) エーテル性抽出液を既秤のコルベン中に濾入し濾紙は少量のエーテルを以て洗滌し溶劑を約 30° に於て減壓の下に且液面に送風しつつ溜去すべし。(ココ葉試験第 3 次試験第 2 試験法参照) 残渣は減壓硫酸除濕器中に於て恒量を得るに至るまで乾燥し秤定すべし。

(乙) 容量法

上記重量法により秤定して得たる残渣を豫めフェノールフタレインに對し中性となしたるアルコール (95%) 5cc に溶解し n/10 カリ液或はナトロン液を以て滴定すべし。

n/10 アルカリ液 1cc = 安息香酸 0.0122g  
 桂皮酸 0.0148g  
 エクゴニン 0.0185g

に對應す。定量結果を乾燥試料の%として算出すべし。

試験成績

上記試験法による試験成績次の如し。

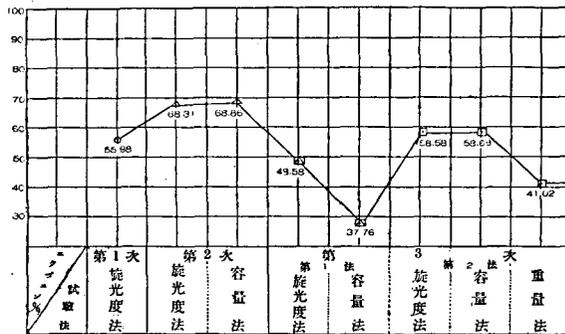
乙 第 4 表

試 料	試 験 回 數	水 分 %	乾 燥 物 中 %		
			旋光度法による エクゴニン	重量法による酸 性物	容量法によるエ クゴニン
Huanuco Rohcocain Merck	1	0.37	58.58	40.55	58.68
	2	—	"	40.85	"
	3	—	"	41.65	"
				平均 41.02	

第 1~3 次試験成績の比較

以上第 1~3 次試験成績を一括し曲線を以て示せば次の如し。(第 1 次試験に於ける試料は第 2~3 次試験に於ける試料と之を異にす)

乙 第 5 表



列國試験成績比較

第 3 次試験第 2 試験法(エム・ゼ・アール=コルス, M. J. R. Nicholls 法)の成績に就ては委員々長より次の如き各地委員の成績比較表(乙第 6 表)の送附ありたり。依て之に就き列國

成績中の最高最低値列國最高最低値と小官の成績との比較並提案者たるエム・ゼ・アール・ニコルス (M. J. R. Nicholls) 博士と小官の成績との對照を示せば次 (乙第7表) の如し。

乙 第 6 表

分 析 所	番 號	水 分	エ ク ゴ ニ ン %		
			旋 光 度 法	重 量 法	容 量 法
チ ュ ー リ ッ ヒ	No. 1	0.18	59.53	39.50	57.41
ロ ン ド ン	"	0.28	58.75	41.60	58.80
パ ー	"	0.10	58.80	40.45	56.50
ウ ャ ー	"	0.20	58.09	44.44	57.74
ラ イ デ ン	"	0.35	59.19	39.66	57.29
コ ペ ン ハ ー ゲ ン	"	0.10	58.30	38.81	58.70
東 京	"	0.37	58.58	41.02	58.68

乙 第 7 表

試 験 法	列國成績中最高最低比較			列國最高最低と小官の成績との比較			ニコルス博士の成績と小官の成績との比較	
	最 高	最 低	共 差	小 官 の 成 績	最 高 と 最 低 と の 差	最 低 と 最 高 と の 差	ニ コ ル ス 博 士 の 成 績	共 差
旋 光 度 法	59.53	58.09	1.44	58.58	-0.95	+0.49	58.75	-0.17
重 量 法	44.44	38.81	5.63	41.02	-3.42	+2.21	41.60	-0.58
容 量 法	58.70	56.59	2.20	58.68	-0.02	+2.18	58.30	+0.38

而して是等の成績につき考察するに小官の成績と列國最高最低の差は列國のみの最高最低の差に比するに只一種容量法に於て超過するのみにて他は何れも列國最高最低の範囲内にあり且提案者たるエム・ゼ・アール・ニコルス (M. J. R. Nicholls) 博士の成績と比較するに何れも小數點以下 (-0.17%, -0.58%, +0.38%) に於ける僅少なる差違を示し列國の最高最低の差 (1.44%, 5.63%, 2.20%) に比すれば約十分の一に値するに過ぎず故に殆ど相一致すと云ふも敢て過言に非らざるべし。

### 結 論

以上粗製コカイン中エクゴニンの檢定方法を通覽するに第1次及第2次試験に於ける試験方法は何れも含量過大の成績を示し之に反し第3次試験第1試験法は僅少に失し第3次試験第2試験法たるエム・ゼ・アール・ニコルス (M. J. R. Nicholls) 博士法は最も優秀なる方法として推奨に値するものなり。

## 阿片中のモルヒネ定量に就て (第一報)

技手 市 川 重 春

助手 伊 藤 政 治

阿片中のモルヒネ定量は阿片の品位を評價する上に極めて重要な周知の事實なり。文献を繙くに阿片中のモルヒネ定量に關する最初の研究者は藥劑師 Guillermond<sup>7)</sup>にして1828年阿片中のモルヒネ定量法を發表せり。

爾來モルヒネ定量に就ては其改良法或は改變法等年と共に發表せられ現今其數實に百數十種の多きに及ぶと雖も未だ絶對的正確なる値を與ふるものなきの現状なり。

之れ阿片は一種複雑なる天然物にして其組成甚だ雜多にして單にモルヒネの含量に就きても2.7~33%の間を動搖するものなることは文献に徴して明かなる所なるも副アルカロイド及 Ballaststoff (色素, ゴム質, カウチウク様物質等)等に於ても亦同様の動搖ある事實は認めらるゝ所にしてモルヒネと之等の物質との完全なる分離抽出の不可能なるに基因するものなるべし。

今試に阿片の諸成分中稀有アルカロイド並化學的に未だ究明せられざる Ballaststoff を除外したる所謂阿片の主要アルカロイドの特性に就きて表示すれば次表の如し。(B. Kljatschkina<sup>11)</sup>):

第1表 阿片主要アルカロイドの酸及アルカリに對する性質

アルカロイド 名 稱 (塩基)	解離恒數	酸に對する 溶 解 度		醋酸ソー ダに依る 沈澱力	解離恒數 (酸)	アルカリに對 する溶解度		電離度 (pH)	完全沈澱を 生ずる物質	特 殊 反 應
		塩酸	醋酸			アンモ ニア	苛性ソ ーダ			
モルヒネ	7.5 <sup>10</sup> -7	可溶	可溶	沈澱不能	1.4 <sup>10</sup> -10	僅溶	可溶	9.0	礫 砂	Fe <sup>+++</sup> , Hg <sup>++</sup> , JO <sub>3</sub> <sup>+</sup> を還元す
ナルセイン	2 <sup>10</sup> -11	"	不溶	濃溶液より 沈澱可能	5 <sup>10</sup> -10	"	"	6.4	濃溶液にて 醋酸ソーダ	
ナルコチン	1.5 <sup>10</sup> -8	"	僅溶	沈澱可能		不溶	不溶			鹼化性あり
パバベリン	8.5 <sup>10</sup> -9	"	"	"		"	"			
コデイン	9 <sup>10</sup> -7	"	可溶	沈澱不能		水に懸け ると同様に 可溶	"			
テパイン	9 <sup>10</sup> -7	"	"	"		不溶	"			酸によりて分 解す

第2表 水及び有機性溶剤に對する各種アルカロイドの溶解度

アルカロイド 名稱	水		アル コール 50%	アルコール		エーテル	石油 エーテル		ベン ゼール	クロロ ホルム	フェノール・クロ ロホルム
	冷時	熱時		冷時	熱時		冷時	熱時			
モルヒネ	$\frac{1}{5000}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{460}$	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{1760}$		$\frac{1}{25000}$	$\frac{1}{7525}$	易 溶
ナルセイン	$\frac{1}{1238}$	$\frac{1}{60}$		"	易 溶	不 溶	不 溶		不 溶	僅 溶	可 溶
ナルコチン	$\frac{1}{25000}$	$\frac{1}{7000}$	$\frac{1}{2000}$	"	可 溶	$\frac{1}{170}$	"	可 溶	$\frac{1}{28}$	$\frac{1}{3}$	"
パバベリン	不 溶	不 溶	$\frac{1}{170}$	$\frac{1}{90}$	$\frac{1}{4}$	不 溶		"	$\frac{1}{36}$	易 溶	"
コ デ イ ン	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{15}$	可 溶	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{0.9}$	$\frac{1}{12}$		"	$\frac{1}{12}$	"	"
テ バ イ ン	僅 溶	僅 溶	"	可 溶	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{140}$	僅 溶		$\frac{1}{19}$	$\frac{1}{18}$	"

第3表 振盪劑に對する各種アルカロイドの性質

アルカロイド 名 稱	苛性アルカリ性溶液より				アンモニアアルカリ性溶 液より				弱醋酸酸性溶液より			
	エーテ ル	ベン ゼール	クロロ ホルム	フェノール・クロ ロホルム	エーテ ル	ベン ゼール	クロロ ホルム	フェノール・クロ ロホルム	エーテ ル	ベン ゼール	クロロ ホルム	フェノール・クロ ロホルム
モルヒネ	不 溶	不 溶	不 溶	可 溶	難 溶	不 溶	難 溶	可 溶	不 溶	不 溶	不 溶	不 溶
ナルセイン	"	"	"	"	不 溶	"	"	"	"	"	難 溶	可 溶
ナルコチン	可 溶	可 溶	可 溶	"	可 溶	可 溶	可 溶	"	可 溶	可 溶	可 溶	"
パバベリン	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
コ デ イ ン	易 溶	易 溶	易 溶	易 溶	"	"	"	"	不 溶	不 溶	不 溶	不 溶
テ バ イ ン	可 溶	可 溶	可 溶	可 溶	"	"	"	"	"	"	"	"

阿片中のモルヒネ定量法は多數ありと雖も其原理は何れも上記諸表に掲げたるモルヒネ及副アルカロイドの間の性質の差異に基けるものにして之を大別すれば次の如し。(Jermstad<sup>9)</sup>):

1. アルコール法.
2. 水浸法.
3. 石灰法.
4. 沈澱及還元法.
5. 旋光法.
6. 其他の方法.

註：Hollmann<sup>6)</sup> は次の如く分類せり。

A. 化學的方法：

I. 結晶法（結晶析出したるモルヒネを重量法又は容量法に由り定量す）。

(1) アルコール法；(2) 水浸法；(3) 石灰法。

II. 還元法（之は酸化法とも稱することを得）。

III. 沈澱法。

IV. 其他の方法。

B. 物理的方法：

I. 旋光法。

II. 屈折法。

先づ上記の分類法に従ひ其梗概を記述すべし。

I. アルコール法 阿片の抽出はアルコールにて行ひモルヒネの沈澱は常法に従ひアンモニア水或は炭酸アンモンにて行ふものなり。

II. 水浸法 本法の原理は阿片を水にて抽出し其浸液より分割沈澱法に依て先づ少量のアンモニア水にて難溶性のアルカロイドを沈澱せしめ、次いで多量のアンモニア水を添加しモルヒネを沈澱せしめ同時に上記の振盪劑（第3表）の一種を以て副アルカロイドを分離せしむ。

III. 石灰法 阿片を石灰乳にて抽出するを以て浸液中にはアルカロイドとしてはモルヒネ以外に一、二のアルカロイド（可溶性なるコデイン及ナルセインカルシウム等）のみ存在す。之に塩化アンモンを添加してモルヒネを沈澱せしむると同時にコデインは振盪劑（例へばエーテル）にて除去する方法にして此際ナルセインは沈澱せずして母液中に溶存す。

IV. 沈澱法 モルヒネを種々の沈澱劑例へば  $K_2HgJ_4$  (Mayer; Duflos<sup>9)</sup>) 或は  $KJ_4$  (Gordin 及 Prescott<sup>6)</sup>), 珪ウオルフラム酸等にて沈澱せしめモルヒネを間接に定量す。

V. 還元法 モルヒネが Oxydimorphin (Pseudomorphin) に酸化せられる際一定量の酸素を必要とする故に消費したる（或は過剰の）酸化劑を比色法或は容量法に依り定量しモルヒネに換算するものにして酸化劑としては  $HJO_3$  (Stein<sup>10)</sup>),  $AgNO_3$  (Reichard<sup>15)</sup>) 或は  $K_3Fe(CN)_6$  (Kieffer<sup>10)</sup>) が使用せらる。

VI. 旋光法 本法はモルヒネを他の光學的能力ある物質に由り何等妨害さるゝ恐れなき程度に純粹にしたる後其旋光力を測定す。

VII. 其他次の如き方法あり。

1) 阿片を  $Ba(OH)_2$  を添加したる水にて抽出し其浸液に  $CO_2$  を通じモルヒネを遊離せしめ次いで蒸發乾涸しモルヒネを純アルコールにて抽出する法 (V. Perger<sup>22)</sup>)。

2) アルカロイドを炭酸ソーダ或はアンモニア水にて遊離せしめ副アルカロイドを例へばベンゾールにて除去せしめ次いでモルヒネは熱アミルアルコール (Schachttrupp<sup>8)</sup>) 或はクロロホルム・アルコール (Gordin 及 Prescott<sup>9)</sup>) にて振盪する法。

3) イソブチルアルコールにて振盪する法 (Anneler;<sup>1)</sup> Marden 及 Elliot<sup>23)</sup>).

4) クロロホルム・イソプロピルアルコールにて振盪する法 (Baggesgaard-Rasmussen 及 Schou<sup>2)</sup>; Stucki<sup>21)</sup>).

以上の中 2) より 4) に至る 3 法は振盪法とも稱すべきものなり。

A. Jermstad<sup>19)</sup> は 1920 年迄に發表されたる總てのモルヒネ定量法 (125 種以上あり) に就き比較研究の結果 Helfenberger 法 (水浸法) 及石灰法のみが使用し得べきモルヒネの値を與へ而かも石灰法は Helfenberger 法よりも遙かに不純のモルヒネを生ずるを以て石灰法にて得たるモルヒネ含量は Helfenberger 法にて定量したる値よりも高き事を示し更に石灰法にて得たるモルヒネをベンゾール及アルコールにて處理し、ナルコチン及メコン酸石灰を除去してモルヒネを精製すれば Helfenberger 法に近似せる値を得ることを報告せり。又モルヒネ定量にはエキス物質を定量すること必要なりとしエキス物質の算出式として次式を提出せり。

$$X = \frac{K \cdot 100 \cdot m}{P - m}$$

但し P=秤量したる阿片浸液の量 (g); m=P より得たる乾燥残渣の量 (g); K=阿片の浸出に使用したる水 (倍數を以て示す)。

Hollmann<sup>8)</sup> は 1926 年重要なるモルヒネ定量法——Helfenberger 法, 石灰法及旋光法——に就き實驗したる結果次の結論に到達せり。

現在に於ては種々の方法を比較せんがための基準とすべき方法なし。従つて可及的正確なるモルヒネの値を得んと欲せば Helfenberger 法又は石灰法の何れに據るも茲に析出したるモルヒネの純度試験竝に母液中に移行したる水分及エキス物質の定量をも共に施行する事を推奨せり。而して又次のエキス物質算出式を提出せり。

$$X = \frac{m(K \cdot 100 + Y)}{P - m}$$

但し Y=阿片の水分 (%); P=秤量せる阿片浸液の量 (g); m=P より得たる乾燥残渣 (g); K=浸出に使用せる水の量 (倍數)。

1926年 R. Eder<sup>5)</sup> は諸方法を比較研究の結果次の結論を得たり。

a) Helfenberger 法により得たるモルヒネは多くは純粹なるも其含量は石灰法よりも低し。

b) 石灰法はモルヒネの完全なる抽出は可能なるも析出せるモルヒネは不純にして且又カルシウム及副アルカロイドを夾雜する事あり。

c) Helfenberger 法及石灰法に於けるモルヒネ損失は主としてモルヒネを沈澱せしむる際の pH 價及其液量に關係す。

d) 阿片中のモルヒネ定量には水分及エキス物質の定量は重要なり。

以上の結果を基礎として Eder はベンゾール法を推奨せり。

E. Stuber 及 B. Kljatschkina 兩氏<sup>20)</sup>は阿片中のモルヒネ定量法として藥局方に收載せる方法は何れも過小の結果を與へ、殊にモルヒネ含量低き阿片にありては其傾向著しきはフェノール塩基としてのモルヒネが沈澱劑の過剰に溶解するがためなりとし塩酸モルヒネ及阿片に就きて研究したる結果モルヒネをアンモニア水にて沈澱せしむる際アンモニア水の過剰及溶液中に存在するエキス物質のために相當量のモルヒネが溶液中に移行する事を認めたり。氏等の研究による時は阿片浸液(1:8)をアンモニア水にて沈澱せしむる時 pH 9.1 の濾液 40~42cc 中には約 54mg (1.3mg pro cc) のモルヒネが溶存す。此故に氏等はモルヒネを溶解すること少なき沈澱劑として硼砂を推奨せり。

F. Reimers<sup>19)</sup>は 1931 年最近 10 年間に公表されたる阿片中のモルヒネ定量法(特に結晶法)に就き比較試験したる結果阿片中のモルヒネ定量問題は尙未だ満足なる解決を得る能はず。現今使用さるゝ方法に依り短時間に於て比較的良好にして且實際的に使用し得べき結果を得べしと雖も阿片或は阿片浸液中のモルヒネの眞正の含量は尙定量する能はざるのみならず、あらゆる種類の阿片中のモルヒネを同様な正確度を以て定量し得る方法は一つとして存在せずとせり。

N. Rusting<sup>17)</sup>は和蘭藥局方第 5 版の阿片中のモルヒネ定量法(石灰法)實施の際に遭遇する種々の困難—— a) 阿片及石灰溶液の混合物の濾過困難; b) エーテルと振盪の際の乳狀形成; c) 著色甚しきモルヒネ析出のため標示藥の變色點を認め難きこと; d) 析出モルヒネに炭酸カルチウム或はメコン酸石灰の混有——は阿片の種類に依りては時としては定量の實施不能となる事實に鑑み  $MnCl_2$  法を提出せり。

更に又 Rusting は此研究に於て pH 價及阿片中のエキス含量は定量の結果に大なる影響を與へずとせり。

1932 年 Stucki<sup>21)</sup>は阿片中のモルヒネ新定量法に就て研究の結果從來の阿片中のモルヒネ定量法は種々の點に於て満足なる結果を與へず、近似値を與ふるのみなることを示し、只一つ Baggesgaard-Rasmussen 及 Reimers<sup>22)</sup>が Tetrapon 中のモルヒネ定量に使用したるクロホルム・イソプロピルアルコール振盪法が良好なる結果を與ふることを認め之に多少の改良を加へて阿片中のモルヒネ定量に應用せり。

上記諸氏の説を通覽するに Jermstad, Hollmann 及 Eder 等は水分及エキス物質の定量はモルヒネの良き分離及滴定と同様に重要な事を主張せるに反し Rusting は全然之等を無視せり。又阿片の抽出及モルヒネの析出, 洗滌, 滴定, 浸液の pH 價等に関しても研究者の異なるに従ひ甲論乙駁にして之等に就ての決定的結論を發見する能はず。

而して多數のモルヒネ定量法中水浸法 (Helfenberger 法) 及石灰法の 2 法のみが現今に於ける最も近似値を與ふる實際的方法として採用せられつゝあり。

今兩方法を採用せる藥局方を列記すれば次の如し。

A. 水浸法 (Helfenberger 法):

獨逸局方 (1926); 瑞典局方 (1925); 伊太利局方 (1929); 露西亞局方 (1925); ルーマニア局方 (1929); セルビア局方 (1926).

B. 石灰法:

和蘭局方 (1926); 佛國局方 (1920); 西班牙局方 (1926); 米國局方 (1926); 日本局方 (1932); 瑞西局方 (1933).

然るに之等の方法が眞の値を與へざることは已に論述せる如し。

上述せる如く振盪法にも數種の方法ありと雖も Stucki の方法は最近發表されたるものにして瑞西局方 (1933) 阿片製劑中のモルヒネ定量に採用され余等の研究の結果に依るときは良好なる結果を與へ且又其方法は比較的簡便にして實用に適することを認めたるが故に更に進んで本方法に二, 三の改良を加へ合せて前記諸方法中次に記述する代表的の方法によりて行ひたる結果と比較したり。其種類及方法は次に示す如し。

R. Eder 法<sup>5)</sup> (水浸法中ベンゾール法)

A. 阿片の水浸液中に移行する部分の定量

先づ約 1g の阿片末(少くとも  $\frac{1}{20}$  g 迄正確に秤量すべし)を  $100^{\circ}$  に於て恒量を得る迄乾燥し水分を定量し此乾燥阿片を約 2cc の水にて均等なる粥狀となし豫め秤量せるコルベン中に洗入し更に水を加へ全量を 10.5g となし 30 分間強く振盪す。次に豫め秤量せる皿中に全量を濾入し其濾液を精確に秤量したる後水浴上に蒸發乾涸し  $100^{\circ}$  に於て恒量を得る迄乾燥す。之を除濕器内に冷却後少くとも  $\frac{1}{20}$  g 迄精確に秤量す。然る時は阿片の水浸液に移行したるエキス物質の含量 (%) X は  $\frac{M(950+Y)}{P-M}$  なり。

但し Y=阿片中の水分(%); P=秤量せる阿片浸液の量(g); M=P より檢出したる乾燥残渣。

B. 嚴密なるモルヒネ定量

2.60g の阿片末を約 4cc の水を以て均一なる粥状となし、之を豫め秤量せるコルペン中に洗入し更に水を添加して總量を  $\left(28.6 - \frac{(X+Y) \cdot 2.6}{100}\right)$  g とす。之を 30 分間屢々強く振盪し直径 7cm の平滑濾紙を用ひて豫め秤量せる内容 150cc の無色壺中に其 20.00g=(阿片 2g) を濾入す。次いで之に 2n-ソーダ溶液 (或は n-NH<sub>4</sub>OH) 2.5cc を動揺しつゝ徐々に添加し 10 分間放置す。然る後之にベンゾール 100cc を添加しコルペンを完全に密閉し 10 分間混和して絶えず振盪す。後屢々軽く動揺しつゝ約 20 分間放置してベンゾールを充分分離したる後ベンゾール溶液を直径 9cm の平滑乾燥濾紙を以てメスチリンダー中に濾入し更にベンゾール 20cc を添加してベンゾールを再び濾紙上に注入す。濾紙は空氣中にて乾燥後ベンゾールの殘部のある水溶液を濾紙上に注入し水溶液の流下したる後ベンゾールは濾紙上に於て空氣中又は 50° の乾燥箱中に於て迅に蒸發せしむ。次いでコルペン及濾紙はモルヒネ飽和水を以て洗滌す。(此際ソーダ溶液を使用したる時は濾液 5cc を石灰水 1cc と共に加熱するに最早溼濁せざるに至らしむべし、又アンモニア水を使用したる時は濾液 2cc がネスレル試薬 2 滴にて直ちに強き黄色を呈せざるに至らしむべし)。次いで濾紙をコルペンの内容物と合併し n/10-HCl 15cc 及水 50cc (メチルロート中性) と共に動揺し、モルヒネを溶解せしめ之にメチルロート溶液 4~6 滴を添加後酸の過剰を n/10-NaOH を以て逆測す。(精密ビュレット使用) 茲に得たる結果に 6mg を加算し更に % に換算す。

### E. Sluber 及 B. Kljatschkina 法<sup>20)</sup> (水浸法):

本法にはアンモニア法及礬砂法の 2 方法あり。

#### A) アンモニア法

檢體の秤取量は阿片末 (水分約 8%) ならば 30g、水分約 15% の生阿片ならば 35g、水分約 30% の生阿片ならば 40g、とし之を 8 倍量の水にて抽出す。即ち

檢體は磁製の乳鉢中に容れ 55° の水同量又は 2 倍量を注ぎ完全なる均等の塊となる迄研磨す。(阿片が研磨し難き小塊片或は表皮を含有するときは乳鉢を 2~3 時間温處 (55~60°) に放置して膨脹せしめて研磨し易からしむ)。均一に研磨したる塊は温水 (55°) にて豫め秤量せるコルペン中に洗入し更に水を加へて内容物の總量を上記の量に達せしむ。

後コルペンを木栓にて密栓し 3 時間温處 (55°) に放置し時々強く振盪す。然る後室温にて 1 夜間放置し更に強く振盪し静置沈降せしめ濾過速度早き濾紙にて濾過し茲に得たる浸液に就て次の定量を施行す。

#### 1. エキス物質の定量

時計皿にて蓋をなせる平たき磁皿に 5~10g の浸液を秤量し水浴上に蒸發し 100° に於て

恒量を得る迄乾燥す。其結果を 100g の浸液に換算す。

## 2. 浸液の酸度決定

別に 10~15g の浸液を秤量し之を  $n/_{10}$ -NaOH にて滴定す。此アルカリ定規液は最初に 1 次に  $\frac{1}{2}$ , 次いで  $\frac{1}{4}$ cc と添加す。かくして各々を添加後溶液の反應を試験す。(硝子棒にて鋭敏なる青色ラクムス紙に小滴を附着せしめて行ひ滴定の終りには赤色紙に就きても亦試験す) 毎回生じたる色を比較して中和即ち兩性點の状態を定量す。

## 3. モルヒネの定量

### a) ナルコチン及樹脂様物質の沈澱

前項にて定量せる酸度に基きて算出せる浸液の一部を中和するに要する  $n/_{10}$  アルカリ溶液の一定量を添加し軽く動搖して直ちに濾過し沈澱物を除去し之をナルコチン濾液とす。

### b) モルヒネの沈澱

ナルコチン濾液を 36g 宛 3 個の厚壁コルペン中に秤量しエーテル 25cc 宛を添加し第一壘には 4cc, 第二壘には 5cc, 第三壘には 6cc の  $n$ -NH<sub>4</sub>OH を加へてモルヒネを沈澱せしむ。純粹のモルヒネ沈澱を得るために  $n$ -NH<sub>4</sub>OH は一頓に添加せずして 2 回に分ち先づ 1cc を加へて生じたる渾濁が消失する迄強く振盪したる後残りの  $n$ -NH<sub>4</sub>OH を加へ 1~2 分間再び強く振盪し然る後 6~18 時間室温にて放置すべし。

### c) 沈澱の洗滌

析出したるモルヒネ沈澱はショット製硝子濾過器にて濾過しエーテル 10cc にて洗滌し然る後エーテル飽和水にてアルカリ性反應の消失する迄洗滌す。

硝子濾過器及厚壁コルペンを 70~80° に於て乾燥し冷後ベンゾール 10cc 宛にて 3 回洗滌し再びベンゾール臭の消失する迄乾燥す。

### d) モルヒネの滴定

濾過器及厚壁コルペン中のモルヒネは各  $n/_{10}$ -HCl 25~30cc を加へて溶解濾過し特に濾過器は極めて注意して酸性の消失する迄洗滌す。

茲に得たる 3 種のモルヒネ溶液は  $n/_{10}$ -NaOH を滴下して過剰の酸を逆測し(標示薬メチルロート) モルヒネ量を算出す。但し 1cc  $n/_{10}$ -HCl=28.52mg C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> なり。

### e) 計算

上に得たる 3 種の結果の中最も高きものを正しき値とす。但し  $n$ -NH<sub>4</sub>OH 5cc にて最高結果が得られ且又二つの隣接せる沈澱の間の差異が分析誤差(阿片に換算して約 0.2%)より大ならざる時のみ限る。若し最高結果が 4 或は 6cc の  $n$ -NH<sub>4</sub>OH にて得られ、此二つの間

の差及隣接せる値の差が 0.2% より大なる時は 3.5 或は 7cc の n-NH<sub>4</sub>OH にて第四の沈澱を生ぜしむ。かくして得たる最高結果に該濾液に溶存せるモルヒネに對する補正として 1cc に付き 1.3mg を加算すればナルコチン濾液 36g 中に含まるゝ全モルヒネの量 (M<sub>1</sub>) を得。

$$M_1 = M + (36 + N_2) \cdot 1.3 \dots\dots\dots I$$

但し M = モルヒネ沈澱の時に得たる最高結果; N<sub>2</sub> = 此沈澱の時に使用せる n-NH<sub>4</sub>OH の cc 數。

依つて含水阿片中のモルヒネ含量 (%) M<sub>2</sub> は次の如し。

$$M_2 = \frac{100 M_1}{O_p} \dots\dots\dots II$$

但し O<sub>p</sub> はナルコチン濾液 36g に相當する阿片にして次式より算出す。

$$O_p = \frac{100 - E}{100m + W} \times \frac{45}{45 + N_1 - 0.4} \times 36$$

但し E = 阿片浸液のエキス含量; W = 阿片中の水分%; m = 使用したる水の量 (倍數); 45 = ナルコチンの沈澱に使用したる浸液の量 (g); N<sub>1</sub> = 沈澱したるナルコチン、樹脂様物質及色素の大約量; 36 = モルヒネの沈澱に使用したるナルコチン濾液の量 (g)。

然して無水阿片中のモルヒネ含量 (%) M<sub>3</sub> は次の如し。

$$M_3 = M_2 \cdot \frac{100}{100 - W}$$

#### B) 硼砂法

阿片浸液は上記の A) アンモニア法の様にして製造しナルコチンは溶液を中和して除去しナルコチン濾液約 40g にエーテル 20cc を加へ硼砂飽和液 (約 8%) の半量~同量にてモルヒネを沈澱せしむ。翌日之を濾過しナトリウムの焰色反應の消失する迄洗滌し以下前記アンモニア法に従ひて定量す。但し溶解度に對する補正は濾液 1cc に付き 1.1mg なり。

#### N. Rusting<sup>17)</sup> 法 (石灰法中 MnCl<sub>2</sub> 法):

阿片 2g を注意して水 2cc にて完全なる均等の塊となし、之に徐々に水 10cc を加へ更に MnCl<sub>2</sub> 0.5g を加へて溶解せしめ最後に消石灰 1g を添加す。此混合物を 2~3 分間絶えず攪拌したる後ショット製硝子濾過器 (Nr. 3G3) に移し吸引濾過し濾液の流出し始むるに至りて吸引を中止し濾過コルブ内の減壓に於て濾過せしめ續いて水 2cc 宛にて 6 回洗滌す。然して最後に濾液が可及的大量 (22g) となる迄強く吸引す。此全量 22g となれる濾液にエーテル 15cc を加へ 2 分間動搖し塩化アンモン 0.3g を加へ再び 10 分間強く振盪しエーテル層を傾瀉し再びエーテルを加へ動搖し之を分離す。次いで直径 5cm の濾紙にて濾過しモルヒネ飽和水溶液 3cc 宛にて 5 回洗滌す。コルベン中に残留せるモルヒネを n/10-HCl 15cc に可及的溶解せしめ此溶液を加温し徐々に濾紙のモルヒネを總て溶解せしむ。コルベン及濾

紙は少量の熱湯にて酸性の消失する迄洗滌す。次いで酸の過剰をメチルロート溶液 1~2 滴を添加して  $n/10$ -NaOH にて逆測す。

#### 第五改正日本薬局方法 (石灰法):

60° を超えざる温を以て乾燥したる検體 10g に消石灰 2g を和し水 100cc を加へ屢々強く振盪しつゝ冷浸すること 2 時間の後濾紙上に置きたる布片内に傾瀉し之を絞搾して濾過し其濾液 50cc にアルコール 5cc を混和し振盪し 1 時間靜置し更に濾過し其濾液 44cc にエーテル 20cc 及塩化アンモン 0.5g を混和し 30 分間強く振盪し 24 時間放置したる後茲に析出せる結晶を濾紙上に集めエーテルを飽和したる水 15cc を以て洗滌し 60° を超えざる温に於て乾燥し冷後純エーテル 10cc を以て濾紙上の結晶を洗滌し初め微温次に 96~100° に於て乾燥したる後更に此結晶を  $n/10$ -HCl 25cc に溶解し之にメチルロート溶液 3 滴を和し  $n/10$ -KOH を滴下し中和す。

國際聯盟委員會提案法 (石灰法): 本法は昭和 9 年 7 月 7 日受領の最近の提案法なり。

檢體は均等なる塊となる様に混和すべし。若しも原檢體が乾燥物なる時は均等なる粉末となし此粉末の全部を網眼 0.3mm 以下の篩にて篩過すべし。

#### I. 乾燥に依る減失量定量

阿片 1g (5mg まで正確に秤量す) を硝子栓付秤量壺中に秤取し 103~105° に於て 2 時間乾燥し秤量後更に 1 時間宛乾燥するに毎回の減失量 0.005g より小となるに至りて止め其減失量より % を算出す。

軟質の阿片にありては塊を少量の水にて研磨し薄片となし乾燥すべし。

#### II. エキス分及モルヒネの含有量決定

阿片 4g (5mg 迄正確に秤量す) を乳鉢中にて消石灰 1g 及水 10cc と共に均等なる混和物となる迄研磨したる後更に水 10cc と共に屢々攪拌しつゝ 15 分間放置す。

後少量の水にて豫め秤量せるコルペン中に洗入し更に水を添加して全量を 45g とす。(0.1g 迄正確に秤量す) 次いでコルペンを密栓し 30 分間絶えず烈しく振盪し内容物を硝子製吸引濾過器にて最初は最小限度の減壓にて濾過す。此濾液は一部分エキスの定量に他の一部分はモルヒネ含有量の定量に使用す。

#### A. エキス分の含有量決定

濾液の 3g (0.1g 迄正確に秤量す) を水浴上に蒸發し 103~105° に於て乾燥す。(1 時間乾燥毎に秤量し毎回の減失量 0.003g より小となるに至る迄) 茲に得たる残渣の重量より次式に依り阿片 100g 中のエキス量 (E) を計算す。

$$E = \frac{M(100 + F)}{3 - M}$$

但し M=濾液 3g よりの乾燥残渣 (g); F=阿片中の水分 %.

#### B. モルヒネ含有量の決定

濾液の 25g (0.1g 迄正確に秤量す) を内容 50cc の共栓瓶中に秤取しアルコール (90V%) 2.5cc 及エーテル 12.5cc を添加す. 然る後密栓し動搖せしめたる後塩化アンモン 1g を加へ 5 分間烈しく振盪し更に 30 分間屢々振盪したる後 1 夜間放置す. 析出せるモルヒネは烈しく振盪して懸垂せしめ瓶の内容物は可及的完全にショット製硝子濾過器 (3G4) 中に注入す (濾過器の上部を濡らさざる様に注意すべし). 然る後軽く吸引すれば液體は完全に濾過す. 瓶はエーテル 3cc を容れて振盪しエーテルを吸引濾過器中に吸引することなく注入す. 濾過器は傾斜して廻轉しつゝ洗滌し然る後溶液を完全に吸引す. 瓶及濾過器の洗滌はモルヒネ飽和水 3cc 宛にて濾液に塩化物の反應なきに至る迄反復行ふべし. 然る後瓶及濾過器は 103~105° に於て 30 分間乾燥す. 冷後濾過器の上部の内壁に約 0.5cm の幅にワセリンを塗布しゴム栓にて内容 300cc の吸引壺に連結す.

次に瓶にはメチルアルコール 10cc を容れ加温し附着せるモルヒネを溶解せしめ次いで温メチルアルコール溶液は吸引することなく吸引濾過器中に注入し濾過器を動搖せしめてモルヒネの主なる塊を溶解せしめたる後吸引す. 此操作は毎回メチルアルコール 10cc 宛にて 2 回反復すべし. 然る後温メチルアルコール 10cc を以て吸引濾過器及其管の下部をも洗滌すべし. (然る時はモルヒネ中の不純物は濾過板上に残留す). 濾液は絶対に透明なる様に注意すべし. (若しも若干のモルヒネが析出する時は静かに加温して溶解せしむべし). 之にメチルロート溶液 5~10 滴を加へ  $n/_{10}$ -HCl を液が微に橙黄色となる迄加えたる後新に煮沸し冷却せる蒸溜水 120cc を加へ液色を黄色となし再び  $n/_{10}$ -HCl にて赤色となる迄滴定す.

モルヒネの含有量は次式に依りて計算す.

$$a) \text{ 乾燥阿片の \% としては } \frac{(1000+E+F)(A+1) 0.114}{100-F}$$

$$b) \text{ 生阿片の \% としては } \frac{(1000+E+F)(A+1) 0.114}{100}$$

但し E=阿片より計算せるエキス (%); F=阿片中の水分 (%); A=滴定に使用したる  $n/_{10}$ -HCl の cc 数; (A+1) の 1 は  $n/_{10}$ -HCl 1cc にしてモルヒネ 0.0285g に相當する補正值なり.

#### 第五改正瑞西藥局方法 (石灰法):

阿片末 (V) 5.00g を内面凹凸ある乳鉢中に入れ水 10cc にて注意して研磨し均等なる粥状となす. 然る後消石灰 2g を添加し更に注意深く研磨して混和し次いで水 40cc を注加し

30分間烈しく攪拌す。次に直径 10cm の乾燥せる裏附濾紙にて濾過す。濾液 26cc (=阿片 2.5g) を内容 50cc の共栓瓶中に精確に秤取す。之にアルコール (90V%) 2.5cc 及エーテル 12.5cc を添加し瓶を密栓し暫時振盪す。次いで塩化アンモン 1g を添加し 5 分間絶えず烈しく振盪したる後尙 30 分間屢々振盪し 12 時間放置す。

析出せるモルヒネを烈しく振盪して懸垂せしめ瓶の内容物を可及的完全にシヨット製硝子濾過器 (3G4) 上に注入す。(此際濾過器の上部を濡らすべからず)。之を弱く吸引して完全に濾過す。瓶はエーテル 3cc を以て振盪して洗滌しエーテルは吸引することなく硝子濾過器上に注ぎ之を傾斜し動搖して濾過器を洗滌し再び完全に吸引す。瓶及濾過器は水 3cc 宛にて尙 3 回同様にして洗滌す。後瓶及硝子濾過器は 103~105° に於て乾燥す。硝子濾過器は冷却したる後内側の上部に約 0.5cm の幅にワセリンを塗布し内容 300cc の吸引瓶にゴム栓を以て連結す。瓶にはメチルアルコール 10cc を注加し加温して残留せるモルヒネを溶解し此温溶液を吸引することなく硝子濾過器に注入し動搖してモルヒネの主分を溶解せしめたる後吸引す。此操作はメチルアルコール 10cc 宛を以て尙 2 回反復行ふべし。次に更にメチルアルコール 10cc を以て硝子濾過器を洗滌す。(然る時はモルヒネの不純物は灰色の残渣として濾過板上に残留す)。

茲に得たる完全に透明なる濾液にメチルロート溶液 10 滴を添加し  $n/_{10}$ -HCl を微に橙黄色となる迄滴下す。次いで之を新に煮沸し再び冷却せる水 120cc にて稀釋すれば液色再び黄色に變ずるが故に  $n/_{10}$ -HCl を以て液色赤色となり始むる迄滴定すべし。(1cc  $n/_{10}$ -HCl = 0.0285g モルヒネ)。

### W. Stucki<sup>21)</sup> 法 (振盪法):

#### A. 阿片中の水分定量

阿片約 1g (正確に秤量す) を 103~105° に於て乾燥す。(1 時間毎に秤量するに毎回の減失量 0.01g より小となるに至りて止む)。

#### B. 浸液中に移行するエキス物質の定量

阿片末 (V) 0.50g を  $n$ -HCl 約 1cc にて研磨して均等なる粥状となし重量已知の共栓瓶中に  $n$ -HCl にて洗入し更に  $n$ -HCl を追加して全量を 10.25g となしたる後 30 分間屢々烈しく振盪し次いで豫め秤量せる皿中に可及的濾入し秤量後水浴上に蒸發乾涸し 103~105° に於て乾燥す。(1 時間毎に秤量するに毎回の減失量 0.03g 以下となる迄) 残渣を除濕器中に於て冷却後秤量し次式によりてエキス量 (%) X を算出す。

$$X = \frac{m(1950 + Y)}{P - m}$$

但し Y=阿片中の水分(%); P=秤量せる浸液の量(g); m=Pより検出せる残渣の量(g):

### C. 正確なるモルヒネ定量法

阿片末 1.3g を内容 50cc の厚壁硝子壺中に n-HCl 約 2cc にて洗入し、更に n-HCl を添加して全量を  $\left(27.30 - \frac{(X+Y) \cdot 1.3}{100}\right)$  g とす。此混合物を30分間屢々烈しく振盪したる後直径 7cm の濾紙にて濾過す。濾液の 20g を内容 125~150cc の分液漏斗中にてクロロホルム・イソプロピルアルコール (3容+1容) 30cc と共に暫時振盪し次いで絶えず動揺しつつ、10n-NaOH 2.5cc(正確に測る)を滴加し、副アルカロイドを抽出するために2分間烈しく振盪す。液層が少量の乳状化せる中間層<sup>\*</sup>を形成する迄静置したる後尙幾分濁れるクロロホルム・イソプロピルアルコール層を第二の同容量の分液漏斗中に注入す。(若し稀に分液漏斗中の全内容物が分離し難き乳状となる時と雖も副アルカロイドの抽出の際に多量のクロロホルム・イソプロピルアルコールにて振盪すれば可なり。例へば 30cc の代りに 60cc 宛3回振盪す。同様に後のモルヒネの定量の時も同じく 60cc 宛3回振盪すべし) アルカリ性溶液はクロロホルム・イソプロピルアルコールにて同様に尙2回振盪す。然る後第二の分液漏斗中に合併せるクロロホルム・イソプロピルアルコール溶液は其中に溶存せる少量のモルヒネを抽出するために n/10-NaOH 10cc を以て2分間振盪す。溶層の分離後下層をクロロホルムにて濡らしたる直径 8cm の平滑二重濾紙を以て二、三の硝子珠を容れ豫め秤量せる内容 250cc の共栓瓶中に濾入す。分液漏斗中に残留せる n/10-NaOH 10cc は麻醉用エーテル 20cc にて2分間振盪し副アルカロイドの最後の残留分を分離す。液層が分離し透明となるに至らば n/10-NaOH を第一の分液漏斗中に残留せるアルカリ性液と合併しエーテル層はクロロホルム・イソプロピルアルコール浸液中に濾過し濾紙は少量のエーテルを以て洗滌す。(合併せるアルカリ性溶液はモルヒネを含有しクロロホルム・イソプロピルアルコール・エーテル溶液は副アルカロイドを含有す)。

茲に得たるクロロホルム・イソプロピルアルコール・エーテル溶液は溶劑を水浴上にて完全に蒸溜し其残渣を 103~105° に於て恒量を得る迄乾燥し除濕器内にて冷却後秤量す。(阿片 1g よりの粗製の副アルカロイド)。

モルヒネを定量するには合併せるアルカリ性溶液をクロロホルム・イソプロピルアルコール混液 60cc 及硫酸アンモン 0.6g と混和し先づ已に添加せる 60cc にて振盪し次いで 40cc 宛の混液にて尙2回2分間宛烈しく振盪す。液層分離後順次にクロロホルムにて濡らしたる直径 8cm の平滑二重濾紙を以て二、三個の硝子珠を容れたる内容 300cc の共栓瓶中に濾入し濾紙は少量のクロロホルム・イソプロピルアルコールを以て洗滌す。次いで溶劑を水浴上

にて完全に蒸溜す。残渣をアルコール 5cc と共に微に加温し溶解せしむ。然る後  $n/_{10}$ -HCl 15cc を加へモルヒネを加温することなく動搖して完全に溶解せしむ。之を新に煮沸したる後再び冷却せしめたる蒸溜水 100cc にて稀釋シメチルロート溶液 10~12 滴を加へ酸の過剰を  $n/_{10}$ -NaOH にて逆測す。(精密ビュレット)

$$1cc \ n/_{10}\text{-HCl} = 0.0285g \ C_{17}H_{19}NO_5$$

上記の諸方法に従ひ局方規定に近き品位の阿片標本 2 種に就きモルヒネ定量を施行しその成績を比較したるに第 4 表に掲ぐる如き結果を得たり。

第 4 表 各法比較試験成績表

定 量 法 檢 體	R. Eder 法 (水浸法中 ベンゾ- ル法)	E. Stuber 及 B. Kijtschkina 法		N. Rusting 法 (石灰法中 MnCl <sub>2</sub> 法)	現 行 日 本 藥 局 方 (石灰法)	國 際 聯 盟 法 (石灰法)	現 行 瑞 西 局 方 (石灰法)	W. Stucki 法 (振盪法)
		(水浸法中 アンモ ニア法)	(水浸法中 硼砂法)					
産地不明 阿片 A	9.56%	8.58%	9.69%	9.26%	9.45%	9.76%	9.46%	12.65%
	9.61%	8.73%	9.72%	9.22%	9.53%	9.75%	9.55%	12.82%
		8.62%				9.69%	9.57%	
		8.65%				9.64%		
		8.72%						
		8.68%						
内地産阿片 B		11.95%	11.90%	12.14%	10.71%	11.75%	11.06%	14.88%
		11.96%	11.86%	11.99%	10.64%	11.77%	11.05%	14.99%
		12.01%	11.74%	11.94%	10.81%	11.68%	11.14%	14.82%
			11.84%		10.73%	11.71%	11.23%	14.71%
							11.26%	

第 4 表の成績より觀察すれば Stucki 法以外は何れの方法に依るも大なる差異を認めざるを以て上記諸方法中の第五改正日本藥局方、國際聯盟法及 Stucki 法の 3 法を選定し更に品位の異なる種々の阿片に就きモルヒネ定量を施行し其成績を比較したるに第 5 表の結果を得たり。

第 5 表 品位の異なる阿片に就き施行せる第五改正日本藥局方、國際聯盟法及 Stucki 法の比較試験成績表

檢 體	第五改正日本 藥局方	國 際 聯 盟 法	Willi Stucki 法
生阿片 C	{ 5.01% 5.05% 5.09% 5.12%		{ 8.83% 8.89% 8.84% 8.94%

検 體	第五改正日本 藥局方 法	國際聯盟法	Willi Stucki 法
生阿片 D	{ 9.09% 9.12%	{ 9.81% 9.83% 9.89% 9.86%	{ 12.54% 12.59% 12.51% 12.68%
生阿片 E	{ 13.82% 13.92% 13.95% 13.93%	{ 14.67% 14.61% 14.70% 14.75%	{ 17.61% 17.69% 17.59% 17.61%
生阿片 F	{ 23.11% 23.18% 23.24% 23.28%		{ 24.57% 24.74% 24.62% 24.51%

第5表の成績より見れば日本藥局方及國際聯盟法との間の差異は小なるも Stucki 法と前2者との間の差異は極めて大にして而かも其差異はモルヒネの含量少き阿片に於て殊に著しく大なるを認むべし。

第4表及第5表の成績より Stucki 法は總ての種類のア片に於て最も高き値を與ふる事は明白なり。而して茲に問題となるは Stucki 法の値は如何なる程度に信頼し得べきや又日本藥局方及聯盟法に於て前者は母液中に溶存せるモルヒネ量を顧慮せざるに反し後者は之を補正值として結果に加算するものなるが此補正の必要なきか或は此補正數が正しきや否やの諸點なり。此疑問を解決すべく更に純モルヒネを使用し上記3法の比較試験を施行せり。

本試験に使用したる純モルヒネは日本藥局方の塩酸モルヒネより得たるモルヒネ塩基をアルコールより數回再結晶せしめたるものにして70°に於て減壓乾燥したるものは次の如き純度を有す。

物質 5.681mg      N=0.235cc (17° 750mm)      N=4.71%  
C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 理論數      N=4.91%

而して純モルヒネの使用量は5%、10%、及20%のア片を定量すると等しからしむるために各方法の檢體秤取量を次の如く變化せしめたり。而して其各々は括弧内に示せる品位のア片に相當す。

- I. 第五改正日本藥局方 : a) 0.5g (=5%ア片); b) 1.0g (=10%ア片); c) 2.0g (=20%ア片)
- II. 國際聯盟法 : a) 0.2g (=5%ア片); b) 0.4g (=10%ア片); c) 0.8g (=20%ア片)
- III. Stucki 法 : a) 0.065g (=5%ア片); b) 0.13g (=10%ア片); c) 0.26g (=20%ア片)

上記の檢體に就き規定の處理法により得たる結果は第6表の如し。

第6表 純モルヒネに就き施行せる第五改正日本薬局方、國際聯盟法及 Stucki 法の比較試験成績表

檢體 定量方法	a (5%阿片相當)			b (10%阿片相當)			c (20%阿片相當)			備 考			
	モルヒネ 理論數 (g)	モルヒネ 檢出數 (g)	正確度 (%)	モルヒネ 理論數 (g)	モルヒネ 檢出數 (g)	正確度 (%)	モルヒネ 理論數 (g)	モルヒネ 檢出數 (g)	正確度 (%)				
第五改正 日本薬局方	0.2000	{ 0.1830 0.1825 }	{ 91.54 91.26 }	0.4000	{ 0.3738 0.3758 }	{ 93.47 93.95 }	0.8000	{ 0.7646 0.7695 }	{ 95.57 96.18 }				
國際聯盟法	0.1250	1. (1)	0.0998 0.1233	79.85 102.61	0.2500	1. (1)	0.2127 0.2112	85.10 96.51	0.5000	1. (1)	0.4350 0.4665	87.61 92.31	(1) 補正せる數
		2. (2)	0.1009 0.1294	80.76 103.58		2. (2)	0.2133 0.2418	85.33 96.73		2. (2)	0.4363 0.4648	87.27 92.97	(2) 補正せる數
W. Stucki 法	0.0500	0.0495	99.24	0.1000	0.0997	99.75	0.2000	0.1999	99.96				

第6表の成績に就きて觀察するに第五改正日本薬局方は含量低き a) に於ては約 9.5%, b) に於ては約 6%; c) に於ては約 4.5% 低き値を與ふるを認む。又國際聯盟法は a) に於ては約 3% 高く; b) に於ては約 3.5% 低く; c) に於ては約 7% 低き値を與ふるを認む。(若しも日本薬局方の如く補正值を加算せざる時は a) に於ては約 20% 低く; b) に於ては約 15% 低く; c) に於ては約 13% 低き結果を得) 故に上記兩法中日本薬局方は國際聯盟法に比し遙かに良好なる結果を與ふる事を立證せり。而して兩法とも補正值を顧慮すべき必要あるは明らかなる事實にして且其補正值は阿片の品位即ちモルヒネの含量に従ひ適宜に變更すべきものにして總ての阿片に對して一定量の補正值を加算するは一考を要すべき點なりと思惟せらる。然るに Stucki 法は前2法と異り理論數に最も近似せる良好なる値を與ふるを認む。

依て次に Stucki 法の正確度を阿片竝に阿片製品中のモルヒネに就きて次の如く試験したり。

I. Stucki 法原報に就きての盲驗

Stucki 法の原報に従ひ檢體を使用せずして盲驗を行ひしにクロロホルム・イソプロピルアルコール混液に移行せる副アルカロイド分に相當する部分は秤量し得る量を檢出せず。依て之を n/10-HCl にて滴定するも該液を消費せず。又モルヒネに相當する部分も n/10-HCl を消費せず。

II. 阿片中のモルヒネ以外の成分に依る影響

上記の純モルヒネに就きての試験成績は極めて良好なるも若しモルヒネが副アルカロイド

及 Ballaststoff 等と共存せる場合に於ては如何なる影響を受くるやを決定せんがために次の諸項に就きて Stucki 法を施行したるに第7表の如き結果を得たり。

第 7 表

検 體	モルヒネ 理論 (%)	モルヒネ 検出 (%)	正 確 度 (%)	備 考
(a) 第1號阿片		9.13		
(b) 純モルヒネ	100	99.75	99.75	檢體0.26g秤取し定量す。
(c) 第1號阿片 +純モルヒネ	14.13	14.03	99.33	第一號阿片 1.3g+純モルヒネ 0.065g
(d) 副アルカロイド塩酸塩 +純モルヒネ	50.76	50.63	99.75	阿片主要アルカロイド塩酸塩 混合物に純モルヒネを全量の 50.76%に調合す。
(e) 總アルカロイド A.		38.99		檢體 0.65g 秤取し定量す。
(f) " B.		31.24		
(g) 總アルカロイドA +純モルヒネ	21.69	21.23	98.06	總アルカロイド 0.39g +純モルヒネ 0.13g
(h) 總アルカロイドB +純モルヒネ	19.37	19.68	101.58	"
(i) 賦容質 (Ballaststoff)	0	0		檢體 1.3g 秤取し定量す。
(j) 賦容質+純モルヒネ	10.00	9.13	91.26	賦容質1.17g+純モルヒネ0.13g
(k) 精製モルヒネ A.		88.70		檢體 0.13g 秤取し定量す。
(l) " B.		91.55		
(m) 精製モルヒネA +純モルヒネ	18.87	18.88	100.05	各 0.13g 宛調合し定量す。
(n) 精製モルヒネB +純モルヒネ	19.16	19.34	100.94	"

備考：第7表中副アルカロイド塩酸塩は阿片の重要アルカロイドの塩酸塩の混合物にして本品100分中にはモルヒネ10分，ナルコチン6分，ババウエリン1.2分，コデイン1分，テバイン1分，ナルセイン0.5分の比に各塩基を含有す。又總アルカロイドは阿片の醋酸水浸出液よりアンモニア水により沈澱せしめて得たる阿片中のアルカロイドの混合物なり。(本彙報46號石川，市川：阿片アルカロイド塩酸塩製造工程圖表参照)。

賦容質は粗製モルヒネの精製に際し其醋酸溶液に水を加へて稀釋する際に析出せるフォーム物質を醋酸水及水にて數回洗滌後乾燥したるものなり(同上参照)。

精製モルヒネは粗製モルヒネを精製したるものなり(同上參上)。

第7表の結果を通覽するに(j) Ballaststoff+純モルヒネを除きては何れも良好なる成績を

與へ他の副成分により支障を來すことなき事を立證せり。(註: (j) は Ballaststoff の割合量多きに過ぎたるため極めて頑固なる乳狀層を形成し、これがため分離操作中モルヒネの損失を來たせしものと思ふ)。

茲に注意すべきは阿片中にはモルヒネと同様フェノール性水酸基を有する副塩基(ナルセイン、ラウダニン、ラウダニチン、コダミン、オキシヂモルヒネ等)の存在する事にして此等の副アルカロイドは從來のモルヒネ定量法に於ても恐らくモルヒネと共に定量されしならんも Stucki の振盪法に於ても亦モルヒネと共に定量さるゝものなるが此等のアルカロイド中ナルセインを除きては稀有アルカロイドにして其含有量極めて微量なる故實際的には阿片中のモルヒネ定量には影響せざるべし。然るに含量比較的多きナルセインを含有する副アルカロイド塩酸塩に就きて行ひたる試験成績(d)に就て見るもナルセインは實際的には殆ど影響せず Stucki<sup>21)</sup> も亦ナルセインはモルヒネの滴定には決して影響せざることを主張せり。余等は更に此事實を確認すべくナルセイン塩基(0.0187g; 0.0128g)をn/10-HCl 5cc 宛に溶解し蒸溜水 100cc にて稀釋シメチルロート溶液 2 滴を加へn/10-KOH にて逆測したるにn/10-KOH の消費量夫々 4.98cc にして殆んど n/10-HCl を消費せず。然るに文献に徴するに阿片中のナルセイン含量は最高 0.2% にして従つて檢體 1.3g 中のナルセインは 0.0026g に相當するが故に、かゝる微量のナルセインは無視するも何等支障なかるべし。

以上の試験に依り Stucki 法原報の信頼し得べき事を認めたり。然るに本法はエキス分及水分の定量を行ふべきことを規定せり。此豫備操作は稍煩雜にして而かも Rusting<sup>17)</sup> の如く之を必要とせざる説もあれば若し此操作を省略し得れば大に簡便なるべし。

元來阿片中のモルヒネ定量に際し水分並エキス分の定量の重要なりや否やに就ては意見一致せず Jermstad,<sup>9)</sup> Hollmann<sup>8)</sup> 及 Eder<sup>5)</sup> 等は極めて重要な事を主張せるも Rusting<sup>17)</sup> は之等は大きな關係なしとせり。而して余等は前記の試験成績(第4表)により水分及エキス分を顧慮したる方法と然らざる方法との間には大きな差異を發見せざるを以て Rusting の説に賛成するものなり。然るに Stucki は前3者の説に賛意を表し其水分及エキス分を定量し此際前者の説の如く恒量を得る迄乾燥するは時間を浪費すとの理由の下にその乾燥限度——水分(0.01g 以下許容す)、エキス分(0.03g 以下許容す)——を定めたり。依て余等は更に全然水分及エキス分定量を省略すれば如何なる結果を得るやに就き次の研究を行ひたり。

A) Stucki 法原報に従ひ n-HCl を添加し全量を  $\left(27.30 - \frac{(X+Y) \cdot 1.3}{100}\right)$  g となしたるものゝ濾液 20g を秤取し定量す。

B) Stucki 法原報の水分及エキス分定量を省略し n-HCl を添加し全量を 26g となしたるものゝ濾液 20g を秤取し定量す。

A) 及 B) 法に依りて得たる成績は第8表の如し。

第8表 Stucki 法原報並水分及エキス分定量省略法に依り各種の阿片に  
就き施行せる比較試験成績表

検 體	A. Stucki 法原報 〔全量を $(27.30 - \frac{(x+y) \cdot 1.3}{100})$ g とす〕	B. 水分及びエキス 分省略 (全量を 26g とす)	備考. $27.30 - \frac{(x+y) \cdot 1.3}{100}$
第 1 號 阿 片 (石灰法にてのモル ヒネ含量 5.06%)	8.93% 8.95%	9.08% 9.13%	$27.30 - \frac{(86.483 + 8.147) \cdot 1.3}{100}$ = 26.0698g
第 2 號 阿 片 (石灰法にてのモル ヒネ含量 10.80%)	14.82% 14.78%	14.99% 14.93%	$27.30 - \frac{(70.00 + 4.30) \cdot 1.3}{100}$ = 26.3294g
第 3 號 阿 片 (石灰法にてのモル ヒネ含量 23.24%)	25.25% 25.11%	25.59% 25.47%	$27.30 - \frac{(80.595 + 5.144) \cdot 1.3}{100}$ = 26.1854g

第8表の結果は水分及エキス分の定量を省略するも著しき差異なき事を立證せり。依て以下の研究試験は水分及エキス分定量を省略せり。

### III. n-HCl の代りに n/2-HCl を倍量使用するの可否に就いて

余等は純モルヒネに就き試験中純モルヒネ 0.26g を使用する時 (第6表 c) は Stucki 法原報に従ひ n-HCl を添加し全量 26g となし30分間振盪するも塩酸モルヒネを析出し全溶せず。依つて之を加温し全溶せしめたるに冷後再び析出するを以て之を温時に於て 20g 秤取し定量を施行したるに第9表×の成績を得たり。然るに純モルヒネ 0.26g に n/2-HCl を添加し全量 52g とす時は完全なる溶液を得られ、此の濾液 40g に就き溶剤其他は原報通りを使用して定量を施行したるに第9表○にて示せる如く其成績極めて良好なり。故にモルヒネ含量大なる時は n-HCl にて 26g とすよりも n/2-HCl にて 52g となして定量するを可とす。

然るに茲に問題となるは純モルヒネに非らざる阿片等に含有せらるゝモルヒネは酸の濃度の減少のため抽出不完全となるに非らざるやの疑問なり。此疑點を解決すべく次の試験を行ひたるに其成績は第9表の如し。

第9表 Stucki 法に於て n-HCl 並 n/2-HCl 倍量使用の比較試験成績表

検 體	n-HCl (全量 26g とす)	n/2-HCl (全量 52g とす)	備 考
第 I 號 阿 片 (石灰法にての モルヒネ含量 5.06%)	9.13% 9.09%	9.21%	

検 體	n-HCl (全量26gとす)	n/2-HCl (全量52gとす)	備 考
第 II 阿 片 (石灰法にての モルヒネ含量 10.80%)	14.93%	14.82%	
第 III 號 阿 片 (石灰法にての モルヒネ含量 23.24%)	25.59% 25.48%	25.57% 25.59%	
純 モ ル ヒ ネ	× 99.25%	○ 99.75%	檢體 0.26g 秤取定量す

上記試験成績の結果は何れも大なる差異を認めず。依つて余等はモルヒネ含量 15% 以下の阿片に於ては原報通り n-HCl を使用し全量 26g となしモルヒネ含量大なる阿片に就きては n/2-HCl を使用し全量 52g となして定量する事とせり。

#### IV. 振盪抽出劑回収品の使用適否に就て

上記諸項に於ける試験成績は何れも満足なる結果を與へしも抽出劑なるイソプロピルアルコールは價格の廉ならざるの缺點あり。

併して余等の使用せるイソプロピルアルコールは次の規格の品なり。

比重 0.797(15°); 沸騰點 80.5~81.5°; 本品 1 容はクロロホルム 3 容に無色透明に混和す。

余等の入手せる市販品中には比重、沸騰點及クロロホルムとの混和狀況凡て不純のものあり。例へばクロロホルム 1.5 容にイソプロピルアルコール 1 容を混合するも已に白濁するものあり。余等はかくの如き純度のもとと比較試験を施行したるに不良の成績を示せり。(第10表参照)

於此上記規格に適合せるイソプロピルアルコールを用ひて試験終了後の回収品が使用に適するや否やに就て研究せり。即ち先づ回収品が何回返使用に堪へ得るかを試験し次いで回収品に原品を添加し其比重を修正して比較試験を施行したるに第10表の成績を得たり。

第10表 振盪抽出劑回収品の使用適否比較試験成績表

抽 出 劑	比 重	第 I 號 阿 片 (石灰法にての モルヒネ含量 5.06%)	第 II 號 阿 片 (石灰法にての モルヒネ含量 10.80%)	第 III 號 阿 片 (石灰法にての モルヒネ含量 23.24%)	純モルヒネ	總アルカロ イド
原 品	1.314	9.21%	14.93%	25.25%	99.95%	
第一回収品	1.323	9.09%	14.76%	25.11%	99.81%	A. 39.05% B. 38.76%
第二回収品	1.339	9.18%	14.82%		99.75%	A. 39.33% B. 38.84%

抽出劑	比 重	第 I 號阿片 石灰法にての モルヒネ含量 5.06%	第 II 號阿片 石灰法にての モルヒネ含量 10.80%	第 III 號阿片 石灰法にての モルヒネ含量 23.24%	純モルヒネ	總アルカロ イド
第三回回收品	1.357	8.86%	14.48%		98.75%	
第四回回收品	1.372		14.02%		98.47%	
第三回回收品+ イソプロピル アルコール に修正す	1.314	9.04%	14.93%		100.04%	
不純市販品+ クロロホルム				×23.01%		

上記の成績より見れば振盪抽出溶劑は第二回回收品迄は其儘完全に使用し得べく第三回回收品は比重も大となり、之をそのまま使用する時は實驗誤差と認むるには過大なる誤差を生ずることを示せり。然るに第三回回收品に新しくイソプロピルアルコールを補給し其比重を原品と同一に修正す（回收品 200cc に付きイソプロピルアルコール新品約 20cc を添加するを要す）れば再び原品を使用せる時と同様な結果を與ふるを認め得べし。

以上の試験成績を總括して結論すれば次の如し。

## 結 論

1. 現行各國藥局方に收載せる阿片中のモルヒネ定量法は何れも補正することを必要とす。而して其の補正值は阿片の種類に依り異にすべきものにして總ての品位の阿片に一定數の補正值を用ふるは當を得たるものに非らずと思考す。
2. 局方に採用せられざる改變法中其處理法最も簡單にして而かも析出せるモルヒネ不純ならず、從つて滴定容易なるは Rusting の改良法なり。本法は水分及エキス分を定量せざるのみならず補正值をも加算せずして比較的良好なる結果を得。
3. 余等の研究の結果によれば今日迄公表されたる阿片中のモルヒネ定量法中 Stucki 法が優秀なるも其決定は後續すべき研究に譲らんとす。
4. Stucki 法原報の水分及エキス分の定量は之を省略するも其結果に及ぼす影響は許容し得べきものなり。
5. Stucki 法原報規定の n-HCl 使用量は局方規定の品位の阿片に於ては適當なるもモルヒネ含量高き（15%以上）阿片に就きて定量する際は抽出に使用する n-HCl は規定の量にては不充分なり。
6. Stucki 法をモルヒネ含量の多寡に拘はらず總ての種類阿片に適用し得るためには

n-HCl の代りに  $n/2$ -HCl を規定量の倍量使用するを要す。

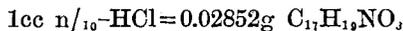
前記の理由に依り Stucki 法を次の如く改良する事を推奨す。

阿片末 1.30g を秤取し内容 100cc の豫め秤量せる共栓壺中に  $n/2$ -HCl を以て洗入し更に  $n/2$ -HCl を添加し内容物の全量を 52g とす。此混合物を 30分間屢々烈しく振盪したる後直徑 7cm の濾紙にて濾過す。此濾液 40g を内容 150~200cc の分液漏斗に取りクロロホルム・イソプロピルアルコール混液 (3容+1容以下單に混液と稱す) 30cc を注加し(此際混液は一度に注加せず 10cc 宛3回濾液 40g を秤量せるコルペンを洗滌しつゝ加ふべし) 暫時振盪し次いで絶えず動搖しつゝ 10n-NaOH 液 2.5cc (ピベットにて正確に秤取す) を滴加し強アルカリ性となし2分間烈しく振盪す。液層分離後尙幾分濁れる混液層を第二の同容量の分液漏斗に注入す (若しも萬一稀に分液漏斗内の内容物が分離し難き乳狀層を形成する時は混液を追加し行ふべし。例へば 30cc 宛3回の代りに 60cc 宛3回振盪すべし。後のモルヒネ定量の時も同様にすべし)。アルカリ性の溶液は同様にして尙2回振盪し分離す。(最後に新しき混液 10~15cc をアルカリ性の溶液に注加し振盪せずして分離せしめ之にて分液漏斗の管壁及管端等を注意して良く洗滌したる後第二の分液漏斗中に合併し以て副アルカロイドのモルヒネ分に混入し來る危険を防止すべし)。然る後第二の分液漏斗中に合併せる混液は  $n/10$ -NaOH 液 10cc にて2分間強く振盪す(之強アルカリ性の溶液を混液にて振盪せる時モルヒネの少許が副アルカロイドに伴はれ副アルカロイド分中に混有せらるゝを顧慮し此の少許のモルヒネを  $n/10$ -NaOH 液中に回収せんがためなり)。液層分離後下層の混液層をクロロホルムにて濡らしたる平滑なる直徑 8cm の二重濾紙にて二、三個の硝子球を容れ豫め秤量せる内容 250cc の共栓壺中に濾入し(混液分を濾入し終らば残れる  $n/10$ -NaOH 液に新しく混液 10cc を追加し振盪せずして分離せしめ分液漏斗の管壁を洗滌したる後濾入し最後に管端及二重濾紙は新しき混液を以て注意深く洗滌するを要す)溶剤を水浴上にて蒸溜す。(此蒸溜残渣を A とす)〔註:茲にエーテルを合併するに先だち混液を蒸溜するは混液の回収品を再び使用せんがためなり〕。

第二の分液漏斗中に残留せる  $n/10$ -NaOH 液 10cc は麻醉用エーテル 20cc にて2分間振盪して副アルカロイドの最後の残留分(主としてコデイン)を分離す。液層分離し透明となるに至らば  $n/10$ -NaOH 液を第一の分液漏斗中に残留せるアルカリ性溶液と合併す。エーテル層には水 5cc を添加し振盪する事なく分離せしめ此水を以て分液漏斗の管壁等を良く洗滌し此洗液もアルカリ性溶液に合併す。然る後エーテル層は前の混液の蒸溜残渣 A 中に前と同一の濾紙にて濾入し漏斗及濾紙は少量のエーテルにて洗滌し、エーテルを蒸溜後其残渣を

103~105° に於て恒量を得る迄乾燥し除濕器内に冷却後秤量す(阿片 1g よりの粗製副アルカロイド量。但し此量は阿片の品質に依りては不正確なる數を與ふべし)。

モルヒネを定量するには第一分液漏斗中に合併して得たるアルカリ性溶液を 60cc の混液及 0.6g の硫酸アンモンと混和し 2 分間強く振盪し次いで 40cc 宛の混液にて尙 2 回同様に處理す。液層分離後順次に混液層をクロロホルムにて濡らせる直徑 8cm の平滑なる二重濾紙にて二、三個の硝子球を容れたる内容 300cc の共栓壘中に濾入し最後に混液 10cc を添加し振盪せずして分離せしめ以て分液漏斗の管壁を良く洗滌し後管端及濾紙は少量の混液にて洗滌す。次いで溶劑を水浴上に於て完全に蒸溜せしめ得たる残渣をアルコール 5cc と共に加温溶解せしめ冷却せしめたる後(モルヒネ多き時は結晶を析出す)之に  $n/_{10}$ -HCl 15cc を加へ加温する事なく動搖してモルヒネを完全に溶解せしむ。之を新に煮沸したる後再び冷却せしめたる蒸溜水 100cc にて稀釋しメチルロート溶液 10~12 滴を加へ酸の過剰を  $n/_{10}$ -KOH にて還測す(阿片 1g よりのモルヒネ量)(精密ビュレット使用)。



7. 振盪抽出溶劑のクロロホルム・イソプロピルアルコール混液(3V+1V)は第二回回收品迄は其儘にて再使用に適し且又第三回回收品と雖も之に新しくイソプロピルアルコールを補給し其比重を 1.314 とする時は再び使用し得。

本研究は昭和 8 年末(1933年)より昭和 10 年 3 月(1935年)の間に於て行ひたるものにして當所技師青山新次郎氏の御懇篤なる御指導に依るものなり。

昭和 10 年 3 月

### 引用文献

- 1) Auneler: Ar. 250, 186 (1912).
- 2) Baggesgaard-Rasmussen und Reimers: Dansk Tidsskrift for Farmaci 5, 21, (1931).
- 3) Baggesgaard-Rasmussen und A. Sehou: Ar. 268, 673 (1930).
- 4) Duflos: Hager Kommentar 1874, Bd. 2, 528.
- 5) R. Eder: Tschirch-Festschrift 1926, 392.
- 6) Gordin und Prescott: Ar. 237, 380 (1899); 238, 377 (1900).
- 7) Guillermond: Journ. de Pharm. et de Chim. 14, 436 (1828).
- 8) Hollmann: Over de quantitative Bepaling van Morphin in Opium, Dissert. Amsterdam 1926.
- 9) Jermstad: Monographie und Kritik d. Methoden zur Bestimmung d. Morphins im Opium. Dissertation Barel 1920.
- 10) Kieffer: A. 103, 271 (1857).
- 11) Kljatschkina: Ar. 271, 550 (1933).

- 12) Kolthoff: Biochem. Ztschr. 162, 289 (1925).
- 13) Rakshit: The Analyst 43, 320 (1918); nach Pharm. Weekblad 52, 470 (1919).
- 14) Rapp: (Apoth.=Ztg. 35, 17, 1920) ref. chem. Centralbl. 2, 392 (1920).
- 15) Reichard: Chem. Ztg. 1900, 1061.
- 16) Reimers: Ar. 269, 506 (1931).
- 17) Rusting: Ar. 269, 609. (1931) und 270, 323 (1932). C. 1934, 10, 1657.
- 18) Schachtrupp: Ar. 182, 17 (1867).
- 19) Stein: Polytechn. Zentralbl. 1869, 1251.
- 20) Stuber und Kljatschkina: Ar. 268, 209 (1930) und 271, 217 (1933).
- 21) Stucki: Über eine neue Methode zur Bestimmung des Morphins in Opium (1932).
- 22) v. Ferger: Journ. f. prakt. chem. 29, 97 (1884).
- 23) Marden und Elliot: Journ. of Industry and Enginer Chem. 6, 931 (1914).

## 阿片中のモルヒネ定量に就て (第二報)

技手 市 川 重 春

助手 山 口 和 一

第一報に於ては今日迄公表されたる阿片中のモルヒネ定量法中其代表的なるもの數種に就き比較試験を行ひたる結果 W. Stucki の振盪法の優秀なるを認め且阿片の浸出に際し Stucki の提唱したる n-HCl の代りに n/-HCl を用ふるときは良好なる結果を得ることを報告せり。

然して第一報に於て使用せる溶劑はクロロホルム・イソプロピルアルコール混液 (3V+1V) にして之を用ひて定量後回収して得たる溶劑は第2回回収品迄は其儘にて再使用に適し、且又第3回回収品と雖も之に新しくイソプロピルアルコールを補給し其比重を 1.314 とする時は再び使用に堪ゆることを認めたり。然るにイソプロピルアルコールの價格低廉ならざるを以て爾來純アルコール、93% アルコール並メタノールとクロロホルムとの混液を使用して改良私案法の處理法 (第一報結論参照) を施行し是等の溶劑がイソプロピルアルコールの代用品として使用し得るや否やの比較試験を行ひたり。

本報に於ては其比較試験の成績に就き報告し併せて第一報發表後に現はれたる最近のモルヒネ定量法の追試験の成績に就きて報告し更に振盪法の正確度に就きて行ひたる試験の結果を報告す。

### 各種混液 (3V+1V) に就いての比較試験

先づクロロホルムと各種の溶劑との混合比例を (3V+1V) としたる各種の混液を使用して第一報結論に於て推奨せる改良私案法の處理法に依り比較試験を行ひたるに第1表の如き成績を得たり。

第1表 各種混液 (3V+1V) を使用せる改良私案法の比較試験成績表

検 體	混 液 の 種 類	モルヒネ 含 量 (%)	副アルカロ イド含量 (%)	備 考
内地産阿片G	クロロホルム・イソプロピルアルコール	7.53	16.44	日本藥局方による モルヒネ含量 4 %
	クロロホルム・純アルコール	7.36	16.08	
	クロロホルム・93%アルコール	7.46	16.37	
	クロロホルム・メタノール	9.49	16.03	

検 體	混 液 の 種 類	モルヒネ 含 量 (%)	副アルカロ イド含量 (%)	備 考
内地産阿片Ⅱ	クロロホルム・イソプロピルアルコール	13.63	16.20	日本薬局方による モルヒネ含量 10.21%
	クロロホルム・純アルコール	13.17	16.31	
	クロロホルム・93%アルコール	13.45	16.60	
	クロロホルム・メタノール	12.79	19.02	
内地産阿片Ⅰ	クロロホルム・イソプロピルアルコール	19.16	14.18	日本薬局方による モルヒネ含量 17%
	クロロホルム・純アルコール	18.79	14.24	
	クロロホルム・93%アルコール	18.87	14.30	
	クロロホルム・メタノール	17.31	13.89	
純モルヒネ	クロロホルム・イソプロピルアルコール	99.72		
	クロロホルム・純アルコール	99.49		
	クロロホルム・93%アルコール	99.65		
	クロロホルム・メタノール	94.97		
阿片アルカロ イド塩酸塩	クロロホルム・イソプロピルアルコール	49.55		検體は内地産阿片を 原料とする自製品
	クロロホルム・純アルコール	49.34		
	クロロホルム・93%アルコール	49.45		
	クロロホルム・メタノール	48.63		

第1表試験成績の結果よりクロロホルム・純アルコール(3V+1V)並にクロロホルム・93%アルコール(3V+1V)はクロロホルム・イソプロピルアルコール(3V+1V)に代用し得べしと思はれるもクロロホルム・メタノール(3V+1V)は代用する能はず、依つて更にクロロホルム・メタノール混液の混合比例を種々變化せしめたる混液を使用して代用し得べきや否やに就きて研究せるに第2表の結果を得たり。

第2表 クロロホルム・メタノール混液の混合比例が定量結果に及ぼす影響に就き比較したる試験成績表

クロロホルム・メタノール混合比	モルヒネ 含 量 (%)	副アルカロ イド含量 (%)	備 考
31V + 1V	35.36	27.83	検體は第1表検體阿片アルカロイド塩酸塩にして次の品位なり クロロホルム・イソプロピルアルコール:
15V + 1V	43.92	—	

クロロホルム・メタノール 混合比	モルヒネ 含量 (%)	副アルカロイド含量 (%)	備 考
7 V + 1 V	49.05	32.30	モルヒネ 49.55%, 副塩基 29.23% クロロホルム・93%アルコール:
3 V + 1 V	48.63	30.98	モルヒネ 49.45%, 副塩基 29.01%
1 V + 1 V	副アルカロイド抽出の際第三回振盪後の液は均等に混和し液層分離せず。従つてモルヒネの検出は不能となれり。		

第2表の成績よりクロロホルム・メタノール混液は混合比例(7V+1V)の際に最も高き値即ちクロロホルム・イソプロピルアルコール(3V+1V)及クロロホルム・93%アルコール(3V+1V)に最も近き値を検出せりと雖も副アルカロイド部分の値は前二者のそれと著しき差を示しクロロホルム・イソプロピルアルコール(3V+1V)の代用品としては不適當なるを認めたり。

以上の試験成績の結果より見れば純アルコール及93%アルコールは何れもイソプロピルアルコールの代用として使用し得べきも價格の點より考慮して93%アルコールが最も適切なりと思惟せらるるを以て更にクロロホルム・93%アルコール混液(3V+1V)を使用し品位異なる阿片並其の他の檢體に就きクロロホルム・イソプロピルアルコール混液(3V+1V)との比較試験を行ひたるに第3表の結果を得たり。

第3表 種々の檢體に就きて施行せるクロロホルム・イソプロピルアルコール混液(3V+1V) 並クロロホルム・93%アルコール混液(3V+1V)の比較試験成績表

檢 體	モルヒネ 含量		副アルカロイド含量		備 考
	クロロホルム・イソプロピルアルコール (%)	クロロホルム・93%アルコール (%)	クロロホルム・イソプロピルアルコール (%)	クロロホルム・93%アルコール (%)	
内地産阿片 J	7.25	7.45	18.10	17.45	日本藥局方によるモルヒネ含量 4%
内地産阿片 K	14.66	14.45	14.67	14.85	" 10%
内地産阿片 L	19.47	19.47	17.43	17.25	" 16%
外國産阿片 A	11.77	11.85	22.27	22.05	" 9.95%
粗製モルヒネ A	43.29	43.44	30.75	30.25	
" B	35.20	35.27	27.50	27.55	
" C	78.92	79.36	10.00	10.10	" 77.73%

第3表の試験成績はクロロホルム・93%アルコール混液(3V+1V)は如何なる檢體に就きててもクロロホルム・イソプロピルアルコール混液(3V+1V)とよく一致せる値を與ふる

を示せり。

而して各種混液の比重並其回收品の比重の變化は第4表の如くにしてクロロホルム・93%アルコール混液(3V+1V)の回收品も亦クロロホルム・イソプロピルアルコール混液(3V+1V)の回收品と同様に其比重を補正し1.319となす(回收品100ccに付93%アルコール約12ccを添加するを要す)時はよく反復して使用し得ることを認めたり。

第4表 各種振盪溶剤混液(3V+1V)の比重並其回收品の比重變化表

溶 剤 混 液 の 種 類	原混液比重	混液回收品 比 重	備 考
クロロホルム・ イソプロピルアルコール (3V+1V)	1.314	1.338	混液回収率約90% 比重1.338の回收品100ccに付イソプロピル アルコール5.6ccを添加すれば原混液の比重 1.314となる
クロロホルム・ 純アルコール (3V+1V)	1.316	1.357	混液回収率約84.5% 比重1.357の回收品100ccに付純アルコール 7.8ccを添加すれば原混液の比重1.316となる
クロロホルム・ 93%アルコール (3V+1V)	1.319	1.368	混液回収率約84.5% 比重1.368の回收品100ccに付93%アルコ ール12ccを添加すれば原混液の比重1.319と なる
クロロホルム・メタノール (3V+1V)	1.320	1.417	混液回収率約72.3%

#### 標示薬としてメチルロート溶液及メチレン青溶液

##### 併用の可否に就いて

余等の改良私案法の如き振盪法にありては阿片の種類によりモルヒネ部分が強く著色せるため且其色調が褐色なるため滴定に際し變色點の明瞭を缺くものあり。最近 Baggesgaard-Rasmussen and Svend Aage Schou<sup>2)</sup> は水溶液中のモルヒネ定量に、又 Ferenc Szeghő<sup>6)</sup> は阿片製剤中のモルヒネ定量にメチルロート溶液及メチレン青溶液の混合物を標示薬として用ひたり。余等も亦之を余等の方法に採用せんと欲し先づ定規液に於て其性能を確かめたる後阿片に就きても實驗したるに極めて好結果を得たり。且又其色相の變化は藍紫→緑にして余等の如き方法の場合に適當せることを認めたり。

##### (a) 定規液に就ての比較試験

標 示 薬	$n/_{10}$ -HCl	$n/_{10}$ -KOH	備 考
メチルオレンジ	5cc	4.98cc	
メチルロート	5cc	4.99cc	
{メチルロート及 メチレン青混液	5cc	4.99cc	{メチルロート溶液 8 滴 メチレン青溶液 4 滴

(b) 阿片に就て日本薬局方並クロロホルム・93%アルコール混液(3V+1V)を使用せる私案法に依り得たるモルヒネ部分を滴定に際しメチルロート溶液のみ並メチルロート溶液にメチレン青溶液を添加して行ひたるに次の成績を得たり。

モルヒネ部分	メチルロート溶液	{メチルロート溶液 メチレン青溶液	備 考
日本薬局方のもの	8.34%	8.56%	メチルロート溶液10滴+メチレン青溶液2滴
私案法によるもの	14.74%	14.83%	メチルロート溶液 8滴+メチレン青溶液2滴

阿片中のモルヒネ以外の成分が改良私案法の定量結果に  
及ぼす影響に就て

余等の改良私案法によりて得たるモルヒネ部分中にナルコチン、コデイン等の混有するや否やの問題に關しては已に第一報に於て他の副成分に依り支障を來すことなきを立證せり。

本報に於ては更に振盪劑としてクロロホルム・イソプロピルアルコール混液の代りにクロロホルム・93%アルコール混液を使用せる際に於ける影響を比較試験せんがために次の如き研究を施行せり。

I. 阿片並阿片に塩酸ナルコチン及塩酸コデインを追加せる檢體に就ての比較試験

先づ阿片を定量し置き次に同一の阿片に塩酸ナルコチン及塩酸コデイン(兩者共に瑞西局方第5版の適品を真空乾燥して無水物となせるものを使用す)を添加したる後定量したるに其成績第5表の如し。

第5表 改良私案法に依るモルヒネ部分中にナルコチン、コデインの混有  
し來るや否やに就ての比較試験成績表

檢 體	溶 劑 混 液	モルヒ ネ含量 (%)	副アル カロイ ド含量 (%)	備 考
内地産阿片D	クロロホルム・ イソプロピルアルコール (3V+1V)	14.08	16.16	

検 體	溶 劑 混 液	モルヒ ネ含量 (%)	副アル カロイ ド含量 (%)	備 考
内地産阿片 D + 塩酸ナルコチン + 塩酸コデイン	クロロホルム・ イソプロピルアルコール (3V+1V)	14.03	22.83	阿片 D1.3g + 塩酸ナルコチン 0.0788g (=ナルコチン 0.0724g) + 塩酸コデ イン 0.0133g (=コデイン 0.01185g) 即ち副アルカロイド 6.48% を添加す。
内地産阿片 D	クロロホルム・ 93% アルコール (3V+1V)	13.75	16.00	
内地産阿片 D + 塩酸ナルコチン + 塩酸コデイン	クロロホルム・ 93% アルコール (3V+1V)	13.80	22.20	阿片 D1.3g + 塩酸ナルコチン 0.0802g (=ナルコチン 0.0736g) + 塩酸コデ イン 0.0131g (=コデイン 0.01167g) 即ち副アルカロイド 6.56% を添加す。

第5表の成績を見るに阿片に副アルカロイドを添加したるものを検體とし私案法により處理するにモルヒネ%には何等影響なきも副アルカロイド%は副アルカロイドの添加量(%)だけ増加せり。

## II. 改良私案法の正確度に就て

余等の改良私案法の正確度を確むべき一方法として次の研究を施行せり。

先づ多量の阿片(改良私案法規定の10倍量)を秤取し之を私案法により處理して得たるモルヒネ部分を秤量し其一部分に就き私案法により純度を定量し此純度を先のモルヒネ部分に乗じて阿片の品位を算出し別に同一の阿片を改良私案法の規定により定量して得たる品位とを比較したるに次表の如く其成績良く一致せり。

阿 片 の 種 類	阿片より改良私案法の規定 により測定せる阿片の品位 (%)	多量の阿片より私案法により 得たるモルヒネ部分×其純度 =阿片の品位(%)
A	7.93	7.28
B	12.64	12.37
C	18.65	18.38

上記の成績を得たる試験の實施法に就きて詳述すれば次の如し。

(a) 多量の阿片を改良私案法に附し得たるモルヒネ部分を秤量し其一部に就き改良私案法により純度を決定し此純度をモルヒネ部分に乗じて阿片の品位決定。

品位異なる3種の阿片(A, B 及 C)粉末を改良私案法の規定量の10倍(13.00g)宛を秤取し混液其他の試薬を何れも10倍量宛使用して得たるモルヒネ部分にアルコール 50cc 宛を注加し加温溶解せしめたる後結晶形となし真空乾燥器中に容れ 75° に於て恒量を得る迄乾燥するに收得量次の如し。

A. 1.062g ; B. 1.5902g ; C. 2.1682g

茲に得たるモルヒネ部分は瑪瑙乳鉢中にて研磨し全質均等となし更に真空乾燥に附し恒量となしたる後 0.13g 宛を正確に秤取し改良私案法に準據し處理したるに其純度次の如し。

A. 68.59% ; B. 77.83% ; C. 84.79%

上記の純度を先の恒量となれるモルヒネ部分の收得量に乗じて阿片中のモルヒネ含量 (阿片の品位) を算出すれば次の如し。

A. 7.28% ; B. 12.37% ; C. 18.38%

(b) 阿片より直接改良私案法に依る阿片の品位決定

(a) に於て使用せると同一の3種の阿片粉末 1.3g 宛を正確に秤取し改良私案法に従ひてクロロホルム・93%アルコール混液 (3V+1V) を使用して得たる試験成績は次の如し。

A. 7.93% ; B. 12.64% ; C. 18.65%

上述の試験成績は改良私案法に依り直接阿片より得たるモルヒネ%と多量の阿片より改良私案法に依り得たるモルヒネ部分を秤量し之に其純度 (改良私案法に依り決定す) を乗じて得たるモルヒネ%とは阿片の品位如何に拘らずよく一致す。これ即ちモルヒネの純度の如何に拘はらず本方法が一定の價を與ふことを示すものなり。

III. 改良私案に依るモルヒネ部分の不純物に就て

上記 II の (a) に於ける試験の結果は品位異なる A. B. C 3種の阿片に就き改良私案法により得たるモルヒネ部分の純度は A. B. C の順にて阿片の品位即ちモルヒネの含量高くなるに従ひ其純度も亦高くなるを示せりと雖も何れも不純物を含有す。

此モルヒネ部分に含有する不純物は阿片中に含有するモルヒネ以外の副アルカロイドなるか或は色素其他の Ballaststoff なるかを決定せんがために次の處理法により之を研究せり。

(1) 上記 II の (a) の試験に於けるモルヒネ部分の純度定量の際アルカリ性に於て溶劑に移行する部分即ち副アルカロイドに相當する部分は極めて少許にして之に就きて檢するにモルヒネの存在は勿論他の副アルカロイドの反應も亦認むる能はず。此點よりすればモルヒネ部分の不純部分は恐らく Ballaststoff ならんと思考す。

(2) モルヒネ部分のベンゾール可溶分に就いて

最近城野氏<sup>12)</sup>は瑞西局方による阿片エキス及チンキ中のモルヒネ定量法 (振盪法) により得たるモルヒネ部分をベンゾールにて浸出するときは可溶分の存在することを示し、このものがモルヒネに非らずして他の副アルカロイド (ナルコチン, コデイン) なることを發表せり。依つて余等は改良私案法によるモルヒネ部分 [上記 II (a) の試験に於て得たる均等に粉

末とし恒量となせるモルヒネ部分を使用す) 1.0g を秤取し内容 100cc のマイエルコルペンに取り純ベンゾール (化學用純ベンゾールを Na にて處理したる後沸點 78~81° の部分を蒸溜して採集せるもの) にて 20cc 宛 3 回毎回 30 分間温浸し冷後濾過するに黄色の濾液を得。3 回分の濾液を合併しベンゾールを溜去するに結晶を析出せり。之に少量のアルコールを注加し全部結晶形となしたる後真空乾燥により恒量となるに至らしむ [收得量檢體 (c) 0.00375g] 茲に得たるベンゾール可溶分 0.00375g に  $n/_{10}$ -HCl 10cc を加へ溶解せしめたる後蒸溜水 20cc を以て稀釋しメチルロート溶液 10 滴及メチレン青溶液 2 滴を添加し  $n/_{10}$ -KOH にて滴定するに  $n/_{10}$ -KOH の消費量 7.95cc にして即ち  $n/_{10}$ -HCl 2.05cc を消費せり。

以上の結果より見ればモルヒネ部分即ち粗製のモルヒネをベンゾールにて處理するときにはベンゾールに溶解するものの存在するは事實にしてベンゾール 20cc 宛 3 回温浸したる時の可溶分は阿片 C にありては上述の如くモルヒネ部分に對して 6.75% なるを示せり。依つて更に先に 3 回温浸終了後のモルヒネ部分をベンゾール 20cc 宛 7 回前と同様に温浸したるに回を重ねる毎に浸液の黄色は漸次淡黄色となり行くもベンゾール蒸溜殘渣は毎回結晶を生ぜり。

茲に得たる 7 回のベンゾール浸液の蒸溜殘渣に就き呈色反應を検するにモルヒネの反應は何れも顯著なるもナルコチン及コデインの反應は毫も認むる能はず。

然して最初の 3 回分のベンゾール可溶分は上述の如く  $n/_{10}$ -HCl 2.05cc を消費せるが此  $n/_{10}$ -HCl を消費せるものはモルヒネなるか或は副アルカロイドなるかを確めんために滴定後の中和液に  $n/_{10}$ -KOH を滴加してアルカリ性となしたるに毫も溷濁は認められず。更に之に 10n-NaOH 10 滴を添加し強アルカリ性となしたる後クロロホルム 20cc 宛 3 回振盪したるに標示薬の色素は全部クロロホルム中に移行し水液分は黄色となれり。クロロホルム分を合併し蒸溜して得たる殘渣をアルコールにて處理するに何等結晶を認めず且ナルコチン、コデインの反應なし。水液分に硫酸アンモン 0.5g を加へクロロホルム・93% アルコール混液 (3V+1V) (30, 20, 20cc) にて振盪抽出後溶劑を溜去するに殘渣を得。此殘渣はアルコールにて處理して結晶となし之を真空乾燥に附し恒量となすに收得量 0.0318g を得。茲に得たる結晶に就き呈色反應を試むるにモルヒネの反應は何れも顯著なるもナルコチン、コデインに類する反應は毫も認められず。更に此結晶に就きモルヒネなることを確めんがために之を塩酸塩となし精製後アンモニア水を加へ析出せしめたる結晶に就き熔融點を検するに 230° にして純モルヒネと混融するも融點降下せず。(備考: クロロホルム・93% アルコール混液にて 3 回振盪後の水液分は尙 3 回同様に振盪を繰返へすに毎回の蒸溜殘渣は何れも結晶性にし

て此結晶は何れもモルヒネの呈色反應顯著なり。

上述の試験成績によれば余等の改良私案法によりて得たるモルヒネ部分中にはベンゾール可溶分の存するは事實なるも其可溶分中にはアルカロイドとしてはモルヒネを含有することを確認したるもナルコチン、コデインの存在は認むる能はず。

(備考：モルヒネ塩基のベンゾールに対する溶解度は W. Müller, Florio, E. Schmidt, Prescott 等によれば 1:1600~1:8930 なりしも Anneler<sup>1)</sup> は 1:100000 なりと報告し後 Eder<sup>2)</sup> も亦 1:100000なるを確定し實際的には不溶と認むるも可なる程の微量なるも之は純モルヒネの結晶に就きて常温に於て施行せる溶解度にして上述の試験の檢體の如く純度低きモルヒネ部分をベンゾールにて温浸せる成績と同一に論すべきものにあらず。余等の使用せる如き純度のモルヒネ部分をベンゾールにて温浸する時は他の不純物と共にモルヒネの著量がベンゾール中に轉溶せらるるは蓋し當然なるべし)。

以上の試験成績により余等の改良私案法によるモルヒネ部分中の不純分は阿片中に含有する色素其他の Ballaststoff に起因すと思ふるを妥當なりと信ず。

#### VI. モルヒネ部分中の不純分が滴定に及ぼす影響に就て

然らば此不純分を構成する色素其他の Ballaststoff はモルヒネ部分を  $n/10$ -HCl に溶解し  $n/10$ -KOH にて滴定する際支障を來すや否やの問題を惹起するならん。此問題の中色素は明らかに滴定に際し色の變化を不明瞭ならしむるの悪影響を及ぼすは已に述べたる處にして此缺點はメチルロート溶液及メチレン青溶液併用の標示薬に依りて解消せり。残る問題は色素及 Ballaststoff が  $n/10$ -HCl を消費するや否やの點なり。此疑問を解決すべく余等は次の如き研究を行へり。

上述の如き問題を解決するに使用する檢體としては阿片アルカロイドを含有せず而かも阿片の他の成分を完全に保有するが如き檢體を理想とするもかゝる檢體は入手不可能なるを以て此理想に近き條件を具備せる檢體を探究せる結果先づ其一種として石灰法によりてモルヒネ沈澱を濾集して得たる母洗液を電氣透析法に附してアルカロイドを完全に除去せる液を製造し之を檢體とせり。檢體の製造法を述べれば次の如し。

母洗液を別圖の如き硫酸紙の隔膜を有する電氣透析器の一方に容れ他方に同容量の蒸溜水を容れ白金線の螺旋状となせるものを兩極とし母洗液の方を⊕とし蒸溜水の方を⊖とし 0.2 Amp の電流を通ずる時は蒸溜水の方は漸次に淡黄色アルカリ性の液となる。1時間毎に蒸溜水を更新したるに第 3 回目よりは中性淡黄色の液となり第 13 回に及べばマイエル氏試薬の反應



も僅微となり第14回目には 0.05Amp の電流しか通過せざるに至り水の部分も著色せずマイエル氏試薬の反応も陰性となるに至れり。依つて透析を中止し茲に得たる透析によりアルカロイドの反応陰性となり色素及 Ballaststoff を含有せる淡赤褐黄色の母洗液を檢體として改良私案法の處理を施行し得たる副アルカロイド部分並モルヒネに相當する部分に就き Fröhde 試薬に依る呈色反應を檢するに兩部分共に陰性なり。依つて尙念のためモルヒネに相當する部分に就き滴定法により  $n/10$ -HCl を消費するや否を檢するに毫も  $n/10$ -HCl を消費せず。

以上試験の結果は電氣透析法によりアルカロイドを除去せる後の色素其他の Ballaststoff を保有する殘液を余等の改良私案法により處理するもモルヒネに相當する部分に轉溶し來る不純物は滴定に際し  $n/10$ -HCl を消費せず滴定に何等影響なきことを立證せり。

前述せる諸項の試験成績より見れば余等の改良私案法を忠實に實施する(殊にゴヂツクにて示せる箇處を注意す)時は副アルカロイド部分とモルヒネ部分との分離は完全にしてモルヒネ部分中に副アルカロイドの混有するが如きはあるべからざる事なるも萬一モルヒネ部分に副アルカロイドの混有するが如き事あらばそれは技術上の缺陷に基くものならん。蓋し本法は副アルカロイド分の分離後直ちにモルヒネ部分の定量に移る故分液漏斗の管壁其他に副アルカロイドを含有せる混液の附着せる事を顧慮せず。次の操作に移るが如き事をなさば副アルカロイド混有の恐れあるを以て此點充分に注意せざるべからず。

### 最近發表のモルヒネ定量法に就ての追試験

余等が阿片中のモルヒネ定量に就て(第一報)發表後入手せるモルヒネ新定量法中主なるものとしては Mannich<sup>8)</sup> 法及城野氏<sup>12)</sup>法の 2 法なり。前者はモルヒネを難溶性の誘導體(デニトロフェニルモルヒネ)として沈澱せしめ重量法によりて定量し更に此一部分を秤量し滴定法によりて其純度を確定するものにして從來の諸法と其原理を全く異にし水浸法及石灰法の缺點の一部を除去せる斬新なる一方法にして後者は Rusting 法(石灰法)の改良法なり。

以下此兩法の實施法を抄録し之に従ひて施行せる試験成績と余等の改良私案法並現行日本藥局方法との比較試験成績に就て記述すべし。

### C. Mannich 法の實施法(重量法)

#### (A) 乾燥による減失量の定量

阿片 1g ( $\pm 5$ mg まで精確に秤量す)を磨り合せ栓を有する秤量瓶中に秤取し 103~105° に於て 2 時間乾燥したる後秤量す。乾燥は 1 時間宛乾燥するに共減失量 5mg より大ならざるに至る迄繼續す。減失量は%に換算す。軟稠なる阿片にありては塊を少量の水にて研磨し

薄片となし乾燥すべし。

(B) エキス分及モルヒネの定量

阿片 4g (±5mg の正確度に秤取す) を消石灰 1g 及水 10cc と共に乳鉢中にて均一なる混合物となる迄研磨す。然る後尙 10cc の水にて混和し屢々烈しく攪拌しつつ 15 分間放置す。次いで混合物を少量宛の水にて秤量せる共栓瓶中に洗滌し全量を 45g (±0.1g の正確度に秤量す) となる迄水を添加す。然る後密栓し 30 分間烈しく振盪し硝子濾過器 (Schott 3G3) 或は他の類似の幅及大きさを有する濾過器にて初めは吸引せず後に可及的弱く吸引して濾過す。濾液は一部をエキスの定量に一部分はモルヒネの定量に使用する。

(a) エキス含量の定量

濾液の 3g (±0.1g の正確度にて秤量す) を水浴上にて蒸發乾涸し 103~105° に於て 1 時間毎に秤量するに其減失量 3mg より大ならざるに至る迄乾燥す。残渣の量より次式によりエキス含量 (%)=(E) を換算す。

$$E = \frac{(1000 + F) M}{3 - M} \quad (\text{但し } M \text{ は残渣の量, } F \text{ は阿片の水分}\%)$$

(b) モルヒネの定量

濾液の 25g (±0.1g の正確度に秤量す) を内容 100cc のマイエルコルペン中に容れ之に先づメタノール 38g, 次にアルカリ性の蓚酸カリ溶液 [100g 中に中性の蓚酸カリ (C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>K<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O) 18.4g 及 n-KOH 10cc を含有す] 7g と混和し總量を 70g (±0.1g) とす。コルペンは弛く栓をなし水浴上に 50° に於て 15 分間加温したる後冷却す。冷後蓋を施せる皺襞濾紙 (直徑 8cm) 或は遠心器により濾過し濾液の 56g (±0.1g) を秤取し之に 2,4-ヂニトロ-1-クロルベンゾール 0.6g をメタノール 10g に溶解せる溶液及水 10g を混和し一夜放置して結晶を析出せしむ。

次いで沈澱を磁製の濾器 (例へば H. Grösse 1, der staatl. Porzellan-Manufaktur, Berlin) 中に採集し極めて弱く吸引し順次にメタノール 2cc, 水 5cc, メタノール 8cc にて洗滌し, 次にエーテル 4cc 宛 2 回洗滌す (毎回洗滌の間には吸引す)。然る後モルヒネエーテルは 100~103° に於て 30 分間乾燥し秤量す。而してモルヒネの含量は次式に従ひて算出す。

$$(a) \text{ 無水阿片中のモルヒネ}\% = \frac{(1000 + E + F) G \cdot 3.16}{100 - F}$$

$$(b) \text{ 生阿片中のモルヒネ}\% = \frac{(1000 + E + F) G \cdot 3.16}{100}$$

但し E = 阿片中のエキス%; F = 阿片の乾燥減失量(%), G = 秤量せる沈澱の量(g)。

然してモルヒネエーテルの純度は次の如くして滴定法によりて確定す。

秤量して得たる デニトロフェニルモルヒネ 中より 0.25~0.35g を内容 100cc のエルレンマイエルコルベン中に正確に秤取し  $n/_{10}$ -HCl 10cc を添加す。次いで水浴上に於てエーテルが溶解する迄加温す。此熱溶液に水 15cc を添加し冷却せしむ。かくてモルヒネエーテルの塩酸塩が析出したる後食塩 5g 及水 20~30cc を添加す (稀薄なる結晶粥となりて容易に振盪し得る様になる迄水を加ふ)。之にメチルロート溶液 3 滴を加へたる後過剰の酸を  $n/_{10}$ -KOH にて逆測す (精密ピュレット)。

$$n/_{10}\text{-HCl } 1\text{cc} = 0.045119\text{g モルヒネエーテル}$$

### C. Mannich 法薬局に於ける實施法 (滴定法)

阿片中未 4.50g を内面に凹凸ある乳鉢中に取り消石灰 1.5g 及水 10cc と共に注意して研磨し、次いで水 35cc を添加し 30 分間烈しく攪拌したる後直径 10cm の乾燥皺襞濾紙にて濾過す。濾液 26g (=阿片 2.50g) を内容 100cc のマイエルコルベン中に於てメタノール 38g を混和し、次いでアルカリ性の砒酸カリ溶液 [100g 中に中性砒酸カリ ( $\text{C}_2\text{O}_3\text{K}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ) 18.4g 及  $n$ -KOH 10cc を含む] 7g を混和す。之を 15 分間水浴上に於て  $50^\circ$  に加温したる後冷却し蓋を施せる直径 8cm の皺襞濾紙にて濾過す。濾液 56g (=阿片 2g) にデニトロクロルベンゾール 0.6g をメタノール 10g に溶解せる溶液を加へ然る後水 10g を混和し一夜放置してモルヒネエーテルを結晶沈澱せしむ。次いで沈澱を上部の直径約 5cm にして其管を小さき綿花束にて閉ぢたる分液漏斗上に採集す。液體の流下したる後沈澱を分液漏斗の中央に持ち來り (例へば先端にゴム管を附したる硝子棒の如きものを使用す)。母液は極めて弱く吸引して分離しメタノール 5cc を徐々に添加し弱く吸引しつつ洗滌し、次いで水 (5~10cc) にて濾液がラクス紙に中性となる迄洗滌す。かくて得たる殆ど無色の沈澱を綿花束と共に内容 100cc の廣口マイエルコルベン中に容れ分液漏斗は水にて洗滌す。之に  $n/_{10}$ -HCl 10cc を添加し暫時水浴上に於て沈澱の溶解する迄加温す。冷後之に食塩 5g, メチルロート溶液 3 滴及水 (全液量約 50cc となり結晶粥が容易に振盪し得る迄) を添加し過剰の酸を  $n/_{10}$ -KOH にて還測す。

モルヒネエーテルの中和に使用せる  $n/_{10}$ -HCl の量に 0.11cc (溶液中に残留せる部分に對する補正值) を加算したる數を 0.02852 倍すれば阿片 2g 中に含有するモルヒネ量を得、又 1.426 倍すれば阿片中のモルヒネ含量%を得。

$$1\text{cc } n/_{10}\text{-HCl} = 0.02852\text{g モルヒネ, 標示薬メチルロート.}$$

### 城野氏改良案 (第二) 温時浸出法實施法

城野氏改良案には第一冷時浸出法, 第二温時浸出法, 第三微量定量法及第四急速定量法あ

るも其中最も良好なりと稱する温時浸出法の實施法に従ひ比較試験を施行せる故茲には第二温時浸出法のみにつき述ぶべし。

阿片粉末(又は均等なる粗末) 5g に少許の海砂を和し水 50cc を混和密栓し 50° の温に於て浸出を行ふこと 1 時間冷後水化石灰 1g を加へ屢々強く振盪しつゝ冷浸 30 分の後濾紙上に置きたる布片内に之を傾瀉し絞搾して濾過し其濾液 30cc に硫酸マグネシア 0.1g を溶和し、次いで之に水化石灰 0.1g を加へ 30 分時間振盪して濾過し其濾液 20cc にエーテル 10cc 及塩化アンモン 0.4g を混和し 30 分時間強く振盪し 20 時間放置後先づエーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し次いで其母液を速に濾過したる後エーテル飽和水 5cc を以て硝子埴内の結晶を濾紙上に移し次で其 5cc を以て残留せる結晶を完全に濾紙中に移したる後更に其 10cc を以て洗滌し 60° を超へざる温に於て乾燥し冷後ベンゾール 10cc を以て結晶を洗滌し、初め微温次に 93~100° に於て乾燥したる結晶を n/10-HCl 20cc に溶解し之に 3 滴のメチルロート溶液を滴加し n/10-KOH を以て之を中和するに該液を費すこと 12.2~12.9cc ならざるべからず。

上述の實施法に準據し追試せるに次表(第 6 表~第 9 表)の如き成績を得たり。

第 6 表 純モルヒネに就き施行せる Mannich 法の試験成績表

純モルヒネ 使用量 (g)	モルヒネエー テル(理論数) (mg)	モルヒネエー テル(検出数) (mg)	モルヒネエー テル(純度) (%)	検出せるモルヒネ% = 正確度		備 考
				重量法 (%)	滴定法 (%)	
No. 1 0.4000	290.349	281.2	98.49	9.68=96.85	—	検出すべき理論 モルヒネ 10%
No. 2 "	"	279.7	98.88	9.63=96.34	—	" "
No. 3 0.4500				—	10.21=102.10	" 10%
No. 4 0.2250				—	5.30=106.08	" 5%

第 7 表 内地産阿片 M に就きて施行せる Mannich 法の試験成績表

檢 體	水 分 (%)	エキス分 (%)	モ ル ヒ ネ 含 量		備 考
			重 量 法 (%)	滴 定 法 (%)	
内地産阿片 M	7.74	45.59	{ 13.13 (生) 14.23 (無水)	13.30	石灰法(日本薬局方)による モルヒネ含量 11%
"	"	"	{ 13.25 (生) 14.36 (無水)	13.35	
"	"	"	{ 13.12 (生) 14.26 (無水)		
内地産阿片 M + 純モルヒネ		48.55	{ 15.60 (生) 16.91 (無水)		純モルヒネ 0.1g 即ち 2.5% 添加せり

第8表 内地産阿片N及Oに就きて施行せる各法比較試験成績表

A

日本薬局方	国際聯盟法	城野氏法	著者改良私案法		備考
			クロロホルム・ イソプロピルアルコール	クロロホルム・ 93%アルコール	
8.56%	{ 9.59%(無水) 9.24%(生) 10.09%(無水) 9.72%(生)	9.26%	11.77%	11.85%	檢體 内地産阿片N
8.64%		9.01%			
8.80%					

B

檢體	日本薬局方	獨逸藥局方	Mannich法		著者改良私案法	
			重量法	滴定法	クロロホルム・ インプロピル アルコール	クロロホルム・ 93%アルコール
内地産 阿片O	10.89%	10.58%	{ 13.52%(生) 14.12%(無水)	13.25%	13.66%	13.45%
	10.81%	10.44%		13.36%	13.56%	13.44%

第9表 純モルヒネに就き施行せる各法比較試験成績表

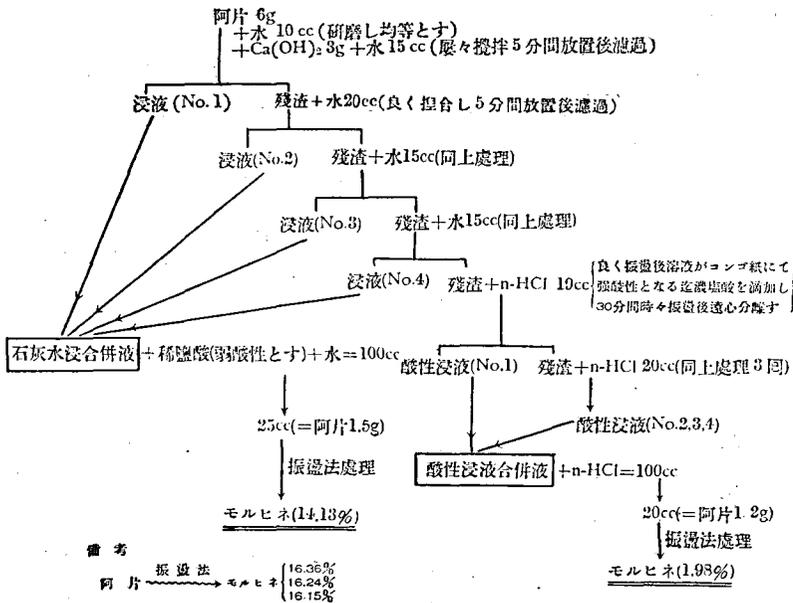
檢體 定量方法	a. (5%阿片に相當)			b. (10%阿片に相當)			c. (20%阿片に相當)			備考
	モルヒネ 理論數 (g)	モルヒネ 檢出數 (g)	正確度 (%)	モルヒネ 理論數 (g)	モルヒネ 檢出數 (g)	正確度 (%)	モルヒネ 理論數 (g)	モルヒネ 檢出數 (g)	正確度 (%)	
日本藥局方法	0.2000	{ 0.1830 0.1825	{ 91.54 91.26	0.4000	{ 0.3738 0.3738	{ 93.47 93.95	0.8000	{ 0.7646 0.7695	{ 95.57 96.18	
国際聯盟法	0.1250	I. 0.0998	79.85	0.2500	I. 0.2127	85.10	0.5000	I. 0.4380	87.61	I. 補正せる數
		(I) 0.1283	102.67		(I) 0.2412	96.51		(I) 0.4665	93.31	
		II. 0.1009	80.76		II. 0.2153	85.33		II. 0.4363	87.27	II. 補正せる數
		(II) 0.1294	103.58		(II) 0.2418	96.73		(II) 0.4648	92.97	
W. Stucki法	0.0500	0.0496	99.24	0.1000	0.0997	99.75	0.2000	0.1999	99.96	
C.Mannich法	A.	—	—	A. 0.1834	{ 0.1777 0.1763	{ 96.84 96.40				A. 學術的方法 (重量法) B. 藥局に於ける 方法 (滴定法)
	B.	0.1061	106.09	B.	0.2042	102.10				

上記諸表に於ける試験成績を通覽するに C. Mannich 法は可成正確なることを示し今日迄に發表されたる結晶析出によるモルヒネ定量法としては蓋し優良なる一方法なりと思考

す。然れども本法は其處理法比較的煩雜にして細心の注意と熟練を要し時間を要し、且又 Mannich<sup>9)</sup>の實驗報告せる如く副アルカイド殊にナルコチンの含量多き檢體に於ては豫め副アルカイドを除去したる後に於て行ふにあらずんば種々の支障を來す——例へばオピアルームの如き組成の檢體にありてはナルコチンは難溶性なるため容易にモルヒネのデニトロフェニルエーテルと共に沈澱するを以て副アルカイドを顧慮せずして本法を實施する時は高き値を與ふる結果となるべし——は本法の最大缺點なり。城野氏はモルヒネ部分の精純化等特殊の操作を施行したるに拘はらず單にその滴定せる成績に就てのみ比較するときは大同小異にして折角の改良法も從來の石灰化合物等の夾雜を何等顧慮せざる石灰法と玉石混淆に終れり。

抑々石灰法に於てモルヒネ損失を來す最大原因の一はモルヒネが母液中に溶存することにして此量を恒數として補正值を加算せるは最近のモルヒネ定量法の傾向なり(第一報参照)。然るに上記城野氏及日本藥局方法は何れも母液中のモルヒネに就きては何等言及せず。文献を徴するに母液中に溶存せるモルヒネの定量法としては古くは Dietrich<sup>4)</sup>, Schreve<sup>11)</sup>の方法ありしが最近 Stuber 及 Kljasehkina<sup>14)</sup>はフェノール・クロロホルムにて振盪する方法を報告せり。

圖表 A: W. Stuecki 氏に依る石灰抽出法の不充分なるを實驗せし處理法。



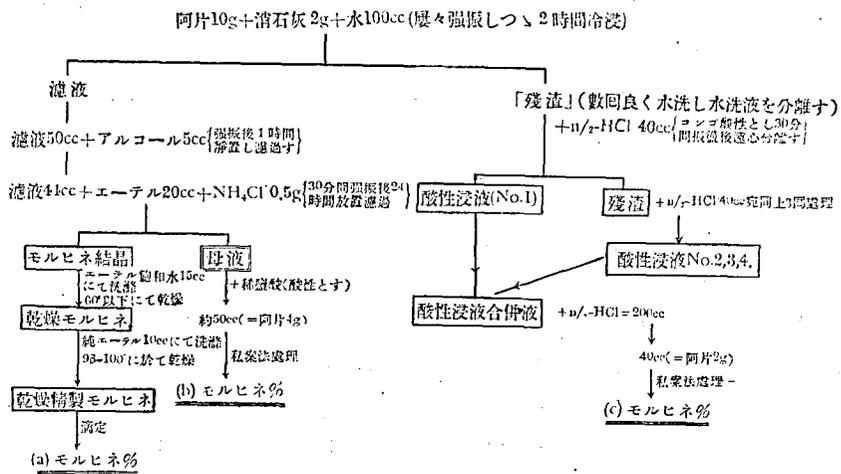
又阿片よりモルヒネを抽出するに際しての抽出法も亦モルヒネ損失の一因をなすは當然にして抽出剤としての石灰水の適否に關しても多數研究者の贊否兩論ありて意見一致せざるも W. Stucki<sup>15)</sup> は圖表 A の處理法により石灰法による 浸出残渣より n-HCl にて浸出したる酸性液に就き振盪法によりて 1.98% のモルヒネを検出し石灰浸出法はモルヒネの抽出が不充分なりと報告せり。

依つて余等は石灰法(現行日本藥局方及城野氏浸法)に於ける石灰浸出残渣及母液中に溶存せるモルヒネ量を知らんと欲し兩法に準據し、圖表B及Cの如く處理して得たる石灰『残渣』及モルヒネ濃集後の『母液』を夫々 n/2-HCl 及稀塩酸にて處理したる後改良私案法の處理を施行したるに第10表の如き結果を得たり。

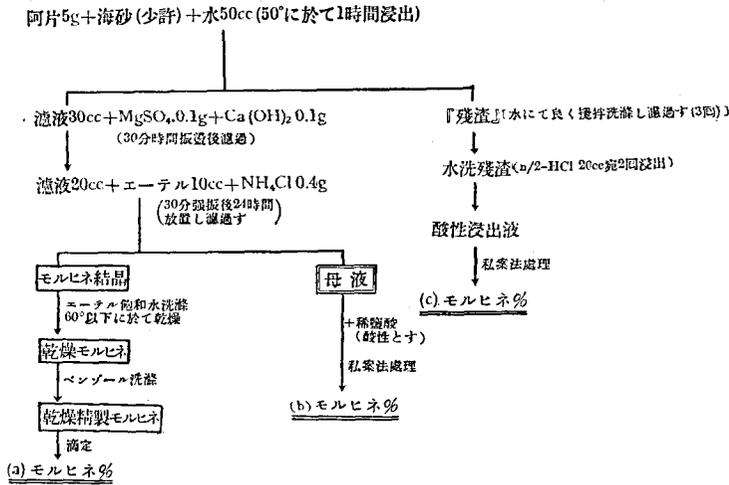
第10表 圖表B及Cの處理法による試験成績表

定 量 法	モ ル ヒ ネ			備 考
	(a) 主 分	(b) 母 液	(c) 残 渣	
日 本 藥 局 方	7.48%	2.94%	0.21%	檢體阿片P
"	8.64%	3.10%	—	檢體阿片N
城 野 氏 法	7.74%	2.92%	0.40%	檢體阿片P
"	9.01%	2.68%	—	檢體阿片N

圖表 B:



圖表 C :



圖表B及Cの處理法によれば第10表に見る如く石灰法の浸出残渣よりは少量のモルヒネを検出せしのみなるも母液よりは著量のモルヒネを検出せり。上記試験の結果より石灰法によるモルヒネ定量法(日本藥局方及城野氏法)に於て母液中に溶存するモルヒネ量は全然之を度外視して阿片の品位を決定するは一考を煩はすべきにあらずやと思ふ。

現行日本藥局方法及城野氏法の正確度に就て

余等の改良私案法に依るモルヒネ部分の純度並私案法の正確度に就ては既述せる如し。更に余等は石灰法なる日本藥局方及城野氏温浸法により得たるモルヒネ部分を秤量し此の一部に就き私案法により純度を決定し、其純度を先のモルヒネ部分の重量に乗じてモルヒネ含量を算出し、又別に同一の阿片を各法の規定により定量して得たるモルヒネ含量を比較したるに第11表の如き成績を得たり。

第11表 各法の正確度比較試験成績表

檢 體	定 量 法	モルヒネ部分重量 (g)	モルヒネ部分純度 (%)	重量×純度=% (%)	各法の規定によりて測定せるモルヒネ%
阿 片 A	改良私案法	1.0620	68.60	7.23	7.93%
阿 片 B	改良私案法	1.5902	77.83	12.37	12.37
"	日本藥局方法	0.3520	85.05	7.64	8.60
"	城野氏法	0.1082	83.91	7.06	9.23
阿 片 C	改良私案法	2.1682	84.79	18.38	18.73

第11表の成績に就きて見るに改良私案法により得たるモルヒネ部分の純度は阿片の品位と共に高まると雖も其品位の如何に拘はらずモルヒネ部分に其純度を乗じて得たるモルヒネ%と; 阿片を直接私案法に附して得たるモルヒネ%とは何れもよく一致し私案法の正確度を示せり。然るに石灰法によるモルヒネ部分の純度を同一の阿片より私案法により得たるモルヒネ部分の純度と比較するに明らかに其純度高きに拘はらず、モルヒネ部分に其純度を乗じて得たるモルヒネ%と同一の阿片より直接石灰法の規定に従ひ定量せるモルヒネ%との間には著しき差異を示せり。

本表の成績は石灰法によりて得たるモルヒネ部分の純度は改良私案法により定量せるも若し石灰法により其純度を定量したらんには其差は益々大となるべし。

#### 振盪法によるモルヒネ定量法の批判文獻に就て

最近入手せるモルヒネ定量に關する文獻中 Stucki の振盪法を批判せるは次の諸氏なり。

A. Richard Bliss jr., E. D. Davy, Joseph, Rosin, W. H. Blome und R. W. Morrison<sup>9)</sup>は阿片中のモルヒネ定量法5種に就きて協同比較試験の結果 Stucki 法は煩雜にして檢體の秤取量少量なるため誤差大なりとの理由を以て本法を非難せり。

C. Mannich<sup>8)</sup>は Stucki 法に就きて何等追試を行はずして單に振盪法は今迄大した意義を獲得するを得ずと報告せり。

Joseph Rosin und C. G. Williams<sup>7)</sup>は石灰法の改良法數種並振盪法の比較試験の結果、石灰法改良法の尙不満足なる諸點を指摘し、振盪法は多量の檢體を使用し短時間に施行し得るならば最も有望なる方法なりと述べたり。

城野清次郎<sup>12)</sup>氏は Stucki の阿片中のモルヒネ定量法に就きて直接批判せざるも瑞西局方第5版による阿片エキス及チンキ中のモルヒネ定量法(振盪法)によりて得たるモルヒネ部分には副アルカロイドを混有せりと報告せり。

以上諸氏の振盪法に對す難點は大體次の三項目なり。

- 1) 操作煩雜にして時間を要する事。
- 2) 供試料の少量なる事。
- 3) 副アルカロイドの混有する事。

叙上の3項目に就きて余等の試験の結果より見たる意見を述べれば次の如し。

第1)項目に就きては Stucki の原報のまゝにては操作稍々煩雜なりと雖も之を余等の改良私案法の如く改良すれば振盪法は今日迄發表されたる諸法中最も短時間に終了す。且又余等の經驗によれば内地産阿片を檢體とするときはモルヒネの含有量如何に拘はらず實に圓滑

に進捗し其操作上何等支障を來たさず、只檢體として阿片中の總アルカロイド混合物（阿片浸出液よりアンモニア水によりて沈澱せしめたる阿片アルカロイドの混合物なり）を供用する時は頑固なる乳狀化を來し液層の分離に相當時間を消費するも其他の檢體にありては初心者と雖も短時間内に定量結果を検出し得べし。

第2) 項目の供試料に就きて見るに Stucki 法は 1.3g を秤取するを以て從來の文獻に記載せる一般供試料3~15g の範圍に比較すれば少きに失するの嫌ひなきにあらざるも、阿片の如き高價なる藥品を供試料として多量使用するは不經濟なる事にして、近年に於ては阿片の使用量を減少すべく研究に努力されし結果阿片供試料は可及的少量に限定されつゝあり。之を文獻に徴するも水浸法に於ては獨逸藥局方第6版は 3.5g の阿片を秤取し、ナルコチン沈澱後の濾液 18g (=2g 阿片) を定量に使用するを初めとし、尙一層少量の阿片を使用するは Soderberg<sup>11)</sup> (1g), Thoms<sup>10)</sup> (0.7g) の諸法あり。又石灰法に於ても Dieterle<sup>9)</sup> (0.3g), Rusting<sup>10)</sup> (2g), 城野氏微量定量法案<sup>12)</sup> (阿片 1g を秤取し濾液 7.5cc=阿片 0.5g 使用)等續續發表せられ、何れも少量の阿片を供試料として良好なる成績を與へ得べき事を報告せり。尙余等の經驗より見るも振盪法にありては用意周到に實施法を嚴守すれば供試料の多寡により定量結果に影響せず。(改良私案法の正確度に就ての項参照)

第3) 項目の問題に關しては已に上述の III. 改良私案法によるモルヒネ部分の不純物に就きての項に於て改良私案法の處理法を嚴守すれば振盪法によるモルヒネ部分中には副アルカロイドの混有せざる事を述べたりと雖も、更に城野氏に依るモルヒネ部分中の副アルカロイド検出の處理法に準據し余等の改良私案法による阿片より得たるモルヒネ部分中に副アルカロイドを検出するや否やを試験せり。

即ち前述 II. の(a) 試験中に於て得たるモルヒネ部分(瑪瑙乳鉢にて研磨し均等の粉末とし恒量となせるもの) 0.5g をベンゾール 10cc 宛3回温浸して得たる浸出濾液を蒸溜したるに残渣 (0.0325g=6.5%) を得。之を少量の稀醋酸(約3cc) に溶解するに殆ど全溶して黄色液となり少許の蠟様物質を器壁に附着残留す。依て之を濾過し濾液を稀ナトロン滴液にて弱酸性となすに少しく潤濁せり。之を暫時放置後濾過し濾紙上の残渣は良く水洗後アルコールに溶解し、アルコール溶液を蒸發し得たる残渣に就き呈色反應を試むるにアルカロイドに該當する反應なし、依て此残渣を稀塩酸に溶解しマイエル試薬を加ふるに4滴にて極めて僅微に潤濁するのみなり。又先のコルベンの器底及器壁に附着せる蠟様物質はよく水洗後之にアルコール少許を注加するに容易に溶解せり。此溶液を蒸發し其残渣に就き呈色反應及マイエル試薬による沈澱反應を検するに何れも陰性なり。弱酸性となれる先の濾液(主分)は更に稀

ナトロン滴液を滴加し中和點に達すれば灰白色絮狀にして後に結晶となる析出物を生ぜり。依て此沈澱物を濾過し良く水洗後呈色反應を試みたるに Fröhde 試薬により紫紅色となりモルヒネなる事を示せるもナルコチン、コデインの呈色反應は毫も認むる能はず。更に此沈澱物に就きモルヒネなることを確めんと欲し、之を塩酸塩となし精製後アンモニア水を加へ遊離析出せしめたる結晶に就き融點を検するに  $230^{\circ}$  を示し、又純モルヒネと混融するも融點降下せず。尙上記中和點に達し生成せる析出物は更に稀ナトロン滴液を追加し強アルカリ性となせば沈澱物は全部溶解して黄色透明の液となれり。之醋酸モルヒネ溶液よりナトロン滴液により一度析出せるモルヒネがナトロン滴液の過剰によりモルヒネナトリウムに變化して溶解するによるなるべし。

上記試験の結果は阿片より余等の改良私案法により得たるモルヒネ部分中のベンゾール可溶分中にはモルヒネを検出せるも副アルカロイドの存在を認むる能はず。

上述の諸試験の結果を總括して結論を下せば次の如し。

## 結 論

1. 余等の改良私案法の振盪劑クロロホルム・イソプロピルアルコール混液 (3V+1V) 中のイソプロピルアルコールは純アルコール並 93% アルコールを以て代用し得べし。メタノールは混合比例を種々變化するも代用する能はず。
2. 改良私案法に依るモルヒネ部分の純度は阿片の品位高きもの即ちモルヒネ含量の多きもの程高く其不純物として共存する物質は恐らくは色素其他の Ballaststoff ならんも副アルカロイドは混有せず。
3. 改良私案法によるモルヒネ部分の不純物は阿片の種類により時として滴定に際しメチルロートの色の變化點を不明瞭ならしむるの缺點あるも此支障はメチレン青溶液を添加することによりて解消す。
4. 石灰法にてモルヒネを析出せしめて得たる母液を電氣透析に附し阿片中のアルカロイドを全部除去したる残留母液に就き改良私案法を施行したるに副アルカロイド部分に移行するもの殆どなく、又モルヒネ部分に移行するものは少しも  $n/10$ -HCl を消費せず。
5. 改良私案法の規定量の10倍量の阿片に就き私案法により得たるモルヒネ部分を秤量し之に其純度 (改良私案法により確定す) を乗じて得たるモルヒネ% と同一阿片を直接改良私案法に附し得たるモルヒネ% とは阿片の品位如何に拘はらずよく一致し本法の正確なることを示せり。

6. 改良私案法の処理法を忠實に嚴守すればモルヒネ部分中に副アルカロイドの混有し來る恐れなしと認む。

7. 最近發表されたるモルヒネ定量に關する諸法中 Mannich 法は従來のモルヒネ定量法と其原理を異にせる點注目に値するも操作煩雜なると時間と熟練を要する點及副アルカロイドの含量多き檢體に就きては副アルカロイド除去の豫備操作を行はざるべからざるの諸點は缺點なり。其他の石灰法變形法は其原理を改變せざる限り正しき値を與ふるものにあらずと思考す。

以上の結果によりて余等はクロロホルム・93%アルコール混液(3V+1V)による振盪法は阿片中のモルヒネ定量法として正確且實用に適する方法なりと信ずるも、現今一般には應用せられず且又一部には其不適當なることの報告せらるゝことあることを考ふるときは振盪法を最も優良なる方法なりとして推奨するには更に多數の實驗を経ざれば之を輕々に斷定することを得ず大方諸賢の是正を希望して止まざる次第なり。

本研究は當所技師青山新次郎氏の御指導に依るものなり。

昭和十一年九月

### 引用文献

- 1) Anneler: Ar. 250, 186 (1912).
- 2) Baggesgaard-Rasmussen und Svend Aage Schou: Ar. 268, 673 (1930).
- 3) Dieterle: Ar. 261, 87 (1923).
- 4) Dietrich: Helfenberger Annalen, I. Dezen. 1886—96, 103.
- 5) Eder: Tschirch-Festschrift: 1926. 392.
- 6) Ferenc Szeghő: C. 1935. II. 82.
- 7) Joseph Rosin und C. J. Williams: C. 1936. 4761.
- 8) Mannich: Ar. 273, 97 (1935); C. 1935. II. 2030.
- 9) Richard jr., E. D. Davy, Joseph. Rosin, W. H. Blome und R. W. Morrison: C. 1934. I. 1361.
- 10) Rusting: C. 1934. 10. 1637.
- 11) Schreve: Jauru. of Ind. & Eng. Chem. 4, 514 (1921).
- 12) 城野清次郎: 日本藥學會誌. 650 (昭11. 4).
- 13) Soderberg: Farm. Revy 17, 102 (1918).
- 14) Stuber und Kljaticzkina: Ar. 271, 217 (1933).
- 15) Stucki: Über eine neue Methode zur Bestimmung des Morphins in Opium (1932). Pharm. Acta Helv 7. 259 (1932) C. 1933. I. 2850.
- 16) Thoms: B. 33, 27 (1923).

## 無機塩に依る阿片中のモルヒネ精純化 と之に基く其改良定量案に就て

囑託 城野清次郎

曩時第四版改正日本薬局方に於て規定されたる阿片のモルヒネ定量法は其定量の結果が試験品中に實在するモルヒネ量よりも常に低寡なる含量數を示し然もこの傾向が阿片の品位の漸下するに従つて倍々顯著なる事實あるは藥學雜誌第524號に於て既に詳述せるところなり。然るに此點に關しては其後日本局方に於ては其正文に改訂を加へられたるも此改正に於て阿片供試用量は10gと規定せられ従つて阿片原料の製劑即ち阿片チンキ同エキス、ドーフル散等の主成分檢定に當つては勢ひ高價なる試験材料の相當多量を用ひざる可らざる憾あり。惟ふにこの事たるや唯に消費經濟の念よりするも將又實際分析に當り操作手技の便宜の上より考ふるも今少しく供試量を減却し可成之を少量となすことは實際上便益なると共に又之が更改の可能なるを豫想し著者は之に關し屢次幾多の實驗研究を行ふと共に其分析成績に基き昭和3年4月藥學總會に於て之が大要を報告したることありき。従つて爾後之に關する報文を同會々誌に投寄するの意圖なりしも病痾休養に次ぐに身邊の事故多かりしたため之を果さず加之爾來更に之に關する實驗を行ひ其結果に徴して更に改訂を加へ昨春藥學總會に於て公表したる急速定量法をも加へ以て茲に其全般を記述し更めて報告せんとするものなり。

現在の日本薬局方モルヒネ定量法は之を前版のものに比すれば遙に正確なる%數を與ふるも阿片の供試量に於ては前局方の場合の2倍となれる結果浸漬溶解に由つて愈多くの不純物を夾有する阿片の濃厚水溶液を得るが故に此方法に従つて本液より析出せしめたるモルヒネの結晶は著色愈強く且ナルコチン、樹脂、其他の不純成分の夾雜も亦顯著なるが故にこの結晶を定規塩酸に溶解する時其溶液は著しく著色し尙ほ微細なる浮遊物を殘留し、ためにモルヒネの滴定に當り標示藥の示す反應終末の變化を看取し難き憾あり、蓋此點に關しては尙ほ實驗に徴し改良すべき多少の餘地あるを想憶するのみならず元來薬局方のモルヒネ定量法は醫藥用阿片を對照として規定せられたるものなるが故に若し之に準據して爾餘の阿片のモルヒネ定量を行はんとせんか其正文中に規定せられたる  $n/10$ -HCl 25cc を以て測定し得べきモルヒネの最高含量即ち限度は約17.8%にしてそれ以上高含量のものに在つては包含する全モルヒネと結合すべき上記塩酸のcc數に不足を來すこと明かなるが故に若し醫藥用阿片以上の高含量の阿片（生阿片の場合など）に就きその品位を檢定せんとする場合に於ては豫め

上記の定規塩酸 (25cc) の上に更に同一定規塩酸の必要量以上を追加して滴定上缺漏なきを期せざる可からず。乃ち生阿片として普通に有り得べきモルヒネの最高含量を 25% とする時其滴定に當つては供試阿片 4g 中に含むモルヒネと結合すべき  $n/10$ -HCl 35cc 以上を用ひざる可からざるは言を俟たざるどころなるも萬一にも試験者にして此點に意を拂ふなく如何なる品位の阿片に對しても局方所定のままに之が定量を行ふ時はために思はざる過誤に陥るべく、蓋し此點は最も注意を拂ふべき事項なるが故に著者は阿片の定量法として供試用量は成るべく之を少量 (6g 以下) に止め又其定量法が如何なる品位の阿片にも之を適用し得べきものたらしめんと意圖の下に先づモルヒネ結晶の析出をより良好ならしめ同時に樹脂等の夾雜を少からしむる方途に據り以て滴定の際中和點表示の限界を明確ならしめ一層適正なる含量測定を行ひ得るの方法を得んがため種々の實驗研究を行ひたる結果本法改善に關する一、二の成案を得たるを以て次に之を記述せんとするものなり。

今茲に其順序として著者改良案の骨子に就て述べんに、この考案には阿片を冷浸して浸出液を作る方法即ち冷時浸出法 (第 1 案) と温浸に依り浸出液を作る所謂温時浸出法 (第 2 案) の二つありて方案の要旨としては何れも供試量を 5g とし阿片浸出液は之に特定の無機塩を加へて樹脂様物質其他の夾雜物を可及的に沈抑し茲に得る澄明なる濾液に塩化アンモンの適當量を加ふることによつてモルヒネの析出を順當ならしむると共に析出する結晶を成るべく精純化し尙又石灰を含有するアンモニヤ性母液よりモルヒネ結晶を別つに當りては氣中に於ける炭酸 (アンモニヤ母液中の石灰が  $\text{CO}_2$  を吸収し  $\text{CaCO}_3$  をモルヒネ結晶に夾雜すべきにより) 或は母液中の夾雜アルカロイド其他メコン酸塩等の影響を避けんがため結晶を迅速に母液より別つと共に直ちに水又はエーテル飽和水を以て洗滌し樹脂様物質の夾雜物を除脱する方法を講ずるに在り以下之に關聯して行ひたる實驗の概要を敘述し新案を加へたるモルヒネ定量法及日本藥局方又は其他のものとの比較試験を行ひ其成績を掲げて参考に供せんとす。

#### (1) 供試量浸出液の對照量とモルヒネ定量數とに就て

前述の主旨に基き阿片の供試量を可及的少量に止めんとを試みに於て阿片の 2g, 3g, 4g, 5g, を各別に秤量し 8 倍, 10 倍, 12 倍, 15 倍の對照に於て浸出液を和し著者の改訂案に依りてモルヒネ含量を測定し之が成績を比較するに塩化アンモンの使用量及其他の條件 (浸出濃度と塩化アンモン添加量の關係の條参照) を適當にして行ふ時は供試用量又は浸出濃度の異ると共に其間差なきにあらざるも大體に於て其定量數に著しき相違を見ざるの結果を得るのみならず浸出液の濃度の低きがために生ずるモルヒネの損失もこの改良案に依る時はアル

コールの不添加（アルコールを添加すれば母液はアンモニヤ性酒精性溶液となり寧ろモルヒネに對する溶解力を高むるのみならず温度の影響に依り其析出に不良なる結果を興ふ）に由りモルヒネ析出に好影響を及ぼし、その缺漏を補訂するの成績を見るが故に次表並に末掲微量定量法の項に掲ぐる現局方との比較試験成績に照し見るときはモルヒネの定量に供すべき阿片の使用量は 5g 又はそれ以下にて何等支障あるを認めず又著者の定量法に於ては温時浸出法（第 2 案）はモルヒネの定量數に於て冷時浸出法（第 1 案）に比して一層良好なる成績を示すは自ら明かなることとす。

供試量を 5g 以下に減じ前記 第 1. 第 2 案に従つて定量したるモルヒネ%數の比較對照

第 1 表 A.

檢體	現局方 成績	供試量 濃度 冷温	5g の 場 合			4g の 場 合			3g の 場 合			2g の 場 合		
			10倍	12倍	15倍									
No. 1	10.86	冷時浸出	11.88	11.83	11.76	11.80	11.76	11.75	11.80	11.74	11.67	11.76	11.70	11.62
		温時浸出	12.71	12.51	12.49									
No. 2	12.48	冷時浸出	12.88	12.86	12.79	12.88	12.83	12.79	12.86	12.83	12.69	12.84	12.78	12.65
		温時浸出	13.43	13.21	13.10									
No. 3	16.92	冷時浸出	17.32	17.21	17.20	17.30	17.20	17.14	17.29	17.18	17.14	17.11	17.07	17.06
		温時浸出	17.91	17.81	17.62									

B.

第 2 案に従つて濃度を 8 倍と 10 倍として定量せる場合のモルヒネ%數の比較對照は左の如し：

檢體	定量法 局方	著者 第 2 案	
		8 倍	10 倍
No. 1	9.94	10.62	10.18
" 2	11.40	12.12	11.47
" 3	11.97	12.83	12.43
" 4	12.18	12.69	12.26
" 5	15.25	15.89	15.25

以上の試験成績に依れば阿片のモルヒネ定量上の浸出液の濃度は 8~10 倍を適當とし特に濃度を 8 倍とせる場合最も良好の成績を示すを見るべし。

(2) モルヒネ浸出液中の樹脂様物質其他夾雜物の除去に就て

阿片の石灰性浸出液は種々のアルカロイドの外メコン酸塩、蛋白質、粘液質、樹脂、色素等數多の成分を包含するが故に日本藥局方モルヒネ定量法の條に於ては阿片の石灰浸出液にアルコールを注加して沈澱（主として粘液、メコン酸塩を沈澱せしむ）を生ぜしめ之を濾別する後モルヒネを析出せしむる方法に依れり。而して之を案ずるに本法に於てアルコールの添加はメコン酸石灰及粘

質物の一部を沈澱せしめ且又樹脂の溶解度（母液中に）を幾分か高むるの外大なる効果ありと思はれず。而して前段に於て述べたるが如く此場合之が使用は却つて塩化アンモン添加後の該溶液をしてアンモニヤ性酒精溶液とならしむるが故に之をアルコール不添加の場合に比すればモルヒネに對する溶解力を増し之がため却つて其析出に不良の影響を及ぼす（アルコール 5cc 添加, 1 時間の放置に於てはモルヒネ石灰浸出溶液中の不純物脱除（阿片の品種によりては）充分の効果なきものにしてメコン酸石灰, 粘液, 樹脂等を充分に沈抑せんとするには少くとも 1 晝夜間若くは其以上放置するを要すべし。或はアルコール無添加の場合はそれ以上放置するの要あり加之アルコールの添加は嚴密の意味よりすれば阿片溶液の容量を縮收し（規定の法に従ひ阿片浸出液 50cc に 5cc のアルコールを添加するときは其全容 55cc とならずして實際の容量 54.6cc を示すべし）共に定量上の缺陷たるを免れざるが故に著者改訂案に於ては豫め無機塩を以て阿片浸出液中の樹脂様物質を除去するの手段を講じたり。即ちこの目的に於て銅, アルミニウム, 亞鉛, マグネシウム等の塩類を用ひ其成績に就て見るに此等のものは何れも阿片浸出液中の夾雜物を或程度まで沈降せしめ, その新生水酸化物は殊に良好なる沈抑作用をなすのみならず斯の如くして不純成分を可及的に除去したる阿片浸出液は自然之がためにその著色度を減じ淡黄赤色乃至淡赤褐色澄明なる溶液を得るが故に之より析出するモルヒネの結晶は之を従來のものに比すれば色相遙に良好（微に著色するに過ぎず）にして爾餘のアルカロイド又は石灰分等定規塩酸による測定の結果に影響を及ぼすべき不純物を包含すること遙に寡く又改訂案はアルコール不添加の下に不純物除去法を講じて定量分析を行ふものなるが故にモルヒネ析出の狀ために良好加之また反應終末點の表示明瞭にして確實に滴定の目的を達し得るの便あるものとす。

### （3）阿片浸出液中不純物沈降劑としての金屬化合物の効力比較

銅, アルミニウム, 亞鉛, マグネシア, マンガン等の化合物が阿片浸液中の樹脂, 粘液等を除去するに相當効果を有することは前章に於て述べたるが如し。而して此等金屬の酸化水化物或は塩類等種々の化合物を試験のため阿片の石灰性溶液中に加へて振盪し濾過後其濾液の脱色せられたる程度竝にモルヒネ析出の狀況等を觀察するに特に水に可溶性塩類はこの目的に對して良好なる結果を與ふるが如し。因つて此等のものの中何れを適當とするやを知らんがため硫酸マグネシア, 醋酸アルミニウム, 硫酸銅, 又は塩化亞鉛等の金屬塩の一つを夫々阿片の石灰性浸出液の中に加へて振盪し濾過後其濾液の著色狀態を比檢するに硫酸銅使用のものを除くの外は溶液の色相略同等にして其モルヒネ析出の狀況に於てマグネシア塩使用の場合特に一段と良好また其析出モルヒネの純化の程度に於て他に優れるの結果を得

たり。而して各塩類を使用したる場合のモルヒネ定量数を茲に擧ぐれば次表の如し。

第 2 表

檢體	Mg加用の場合	Cu加用の場合	Zn加用の場合	Al加用の場合
No. 1	6.7194	6.6784	5.9164	5.9714
" 2	9.7443	9.5827	9.3403	9.3165
" 3	10.3812	10.2367	10.1246	10.1246
" 4	11.7716	11.6932	11.2178	11.0657
" 5	13.3093	13.2381	13.0241	12.8340
" 6	18.3668	18.1957	18.1387	17.8249

冷浸法(第1案)に依り Mg. Zn. Al. Cu を加へたる場合のモルヒネ定量成績(第2表)。

N. Rusting 氏の阿片中のモルヒネ定量法(Archiv der Pharmacie 1913 Heft 8. 609)は亞塩化マンガンに依つて阿片中の不純成分を除去する方法にして従來の定量法に比して良結果を與ふることを報告せり。本法はアルコール無添加竝に無機塩使用の點に於て著者案の旨意に類するところあるも元

來本法はモルヒネの抽出方法を異にし析出せるモルヒネはメコン酸及 Ca の反應を呈し尙又其滴定方法を異にする結果第15表に對照せるが如く、日、瑞局方の成績に比するも尙低き百分數を與ふるものなり。

#### (4) 冷、温浸出法に依る阿片浸出液の濃度、之に添加すべき塩化アンモン量即ち其アンモニアアルカリ度に就て

阿片は本來アンモニア塩の少許を包含しトムソン氏が外國産阿片に就きて行ひたる分析成績に據ればトルコ阿片は 0.09~0.47% 印度阿片は 0.17~0.27% 又ベルシャ阿片に於ては 0.15~0.21% の含量に在るが如く著者が日本産阿片に就きて行ひたる分析成績に據れば其含量は上記に比して概して多きのみならず其検出量は阿片中のモルヒネ含量と反比の關係に在るは本章末に掲げたる分析數の示すが如く即ち阿片20種の分析數平均に於て其アンモニア含量は約 0.4% を示す。而して阿片は其品位及浸出液の濃度の低下すると共に測定せるモルヒネの含量が其實際量よりも一層低き數字を與ふる傾向を有すること竝に之が原因等に就きては本誌 524 號に掲げて詳なるものあるも嚴密なる意味よりすれば又阿片自體のアンモニア塩が  $\text{NH}_3$  を遊離することに由つてモルヒネ定量上些少なながらも其餘波を及ぼすべきは推測に難からず今茲に本邦産阿片中の  $\text{NH}_3$  量を 0.4% として之が影響を考へんに阿片 2g が水化石灰に由り遊離すべき  $\text{NH}_3$  量は上記含量に基く時は 0.008g に當り此場合液の容積は 20cc なるを以て  $\text{NH}_3$  の濃度は其 100cc 中 0.04g に該當すべし。且又實驗に徴するに 0.04% のアンモニア水溶液 20cc はモルヒネ(無水物)の約 0.013g を溶解するものにして阿片浸出液に在りて多少溶液の状態を異にするも本來の溶解力に至つては恐らくは大差なかるべく従つて實驗上モルヒネ定量の場合石灰に由つて遊離せらるる  $\text{NH}_3$  (添加  $\text{NH}_4\text{Cl}$  より遊離するもの以外)に由つて微少の影響を受くべきの理なるも下段に於て述ぶるが如く塩化アンモ

ンの適當なる過量添加に因り其反響を抑制するの結果を得べし。

阿片の石灰性浸出液中に添加すべき塩化アンモン量に就ては本誌（前と同號）に記述せられたるところあり。要するに其添加の過量に失するときはモルヒネの析出を不良ならしむるが故に之が適當なる添加量は理論上のみならず其實験の結果に徴して定むべき必要あり。

今  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の添加量を考究するに先んじ先づ純モルヒネの石灰性溶液に就て述べんに此場合モルヒネは石灰と結合し一種の塩を形造りて存在し又其溶液は  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  を以て飽和せられたる状態に在り之に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加ふれば交換分解の結果石灰アルカリ性がアンモニア、アルカリ性に變ずると共にモルヒネはここに遊離析出するに至るものなるが故に此場合添加すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  は理論上  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  竝に  $(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2\text{Ca}$  の  $\text{Ca}$  と交換するに足る分量を以てすれば可なる譯なるも實際に於ては否らずして之に由つて遊離する  $\text{NH}_3$  即ち其アンモニア性水溶液中に幾何かのモルヒネが溶解し逃潛するの結果を見るが故に之が影響を抑遏するためには溶液中尙ほ適當なる過量の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の存在を必要とす。乃ち實驗成績に徴するに此場合供試溶液 20cc 中に溶存する全  $\text{Ca}$  と交換すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の 2~2.5 倍 (0.15~0.35g 平均約 0.25g) を必要とすることは次の實驗例に依て明なるべし。

下記 A 表は 0.04g のモルヒネ（無水物 0.0376g に當る）0.1g のモルヒネ（無水物 0.094g）0.2g のモルヒネ（無水物 0.1881g に當る）0.4g のモルヒネ（無水物 0.376g に當る）0.5g のモルヒネ（無水物 0.4702g に當る）を夫々 20cc の石灰性水溶液となし常法に従ひ此溶液よりアルコール不添加の下に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加へモルヒネを析出分離せしめ之れを滴定したる實驗成績にして今之に就て觀るに第 1 の場合即ち 0.04g のモルヒネ石灰性溶液に對し  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の添加量は 0.15g, 第 2 の場合（モルヒネ 0.1g を 20cc の石灰性水溶液となしたるもの）は 0.15g, 第 3 の場合（モルヒネ 0.2g のもの）は 0.25g, 第 4 の場合は 0.3g, 第 5 の場合は 0.35g を以て適量と見るを得べし。

本實驗は純粹モルヒネを供試し其石灰性溶液に就て行ひたる成績なるも後に述ぶるが如く阿片の場合に於ても其結果に大差なく A 表の供試モルヒネ溶液は阿片溶液と假定すれば其 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, のものに當り普通阿片中のモルヒネ含量は大體 10%~20% 前後を普通とし従つて定量上の通準としての  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の最適添加量は 0.3g なるべし。又 B 表は A と同一のモルヒネ溶液（各 20cc）に付き總  $\text{Ca}$  量, モルヒネと結合せる  $\text{Ca}$  量（溶液中のモルヒネ量に基きて算定せる）,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  として存すべき  $\text{Ca}$  量遊離  $\text{NH}_3$  量總  $\text{Ca}$  と交換すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量, 實驗上最適當なる  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の添加量及び最後の二者の差數等を實驗に徴し此れを表示せるものなり。但し  $\text{Ca}$  量より算定せる  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量は實驗に用ひたる市販

品が 95%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  に該當するが故に市販品としての當該量を以てし A, B 兩表中 ( ) 内の數字は凡て無水モルヒネ量を表示するものなり。

含量を異にせるモルヒネの石灰性溶液 200cc 中よりモルヒネを析出せしむべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の最適添加量

A 表

石灰浸液20cc中に溶解せるモルヒネ量	0.04g (0.0376)	0.1g (0.094)	0.2g (0.1881)	0.4g (0.3762)	0.5g (0.4703)
添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 量					
0.06 g	(0.0099)	—	—	—	—
0.10	(0.0299)	—	—	—	—
0.15	(0.0528)	(0.0867)	(0.1844)	(0.3706)	(0.4551)
0.20	(0.0328)	(0.0867)	(0.1858)	(0.3749)	(0.4662)
0.25	(0.0313)	(0.0858)	(0.1872)	(0.3749)	(0.4684)
0.30	—	(0.0841)	(0.1872)	(0.3755)	(0.4692)
0.35	—	—	—	(0.3752)	(0.4698)
0.40	—	—	(0.1815)	(0.3744)	(0.4687)
0.50	—	—	—	—	(0.4698)

A と同一の石灰性溶液 20cc に對しモルヒネ定量上添加すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の最適量と其所含 Ca 量より算定せる  $\text{NH}_4\text{Cl}$  添加量等の對照

B 表

石灰浸液20cc中溶解モルヒネ量	Ca 量			$\text{NH}_4\text{Cl}$ 添加により析出する $\text{NH}_3$ 量	$\text{NH}_4\text{Cl}$ 量		過剰となるべき $\text{NH}_4\text{Cl}$
	Ca と $\text{NH}_4\text{Cl}$ 量	總 Ca 量	モルヒネと結合 Ca		Ca(OH) <sub>2</sub> としての Ca	總 Ca より算定の $\text{NH}_4\text{Cl}$	
0.04g (10.0376)		g	g	g	g	g	g
0.10 (10.094)	0.022	0.0026	0.0194	0.0186	0.062	0.15	0.088
0.20 (10.1881)	0.026	0.0066	0.0194	0.0220	0.073	0.15	0.077
0.40 (10.3762)	0.0322	0.0132	0.0190	0.0273	0.090	0.25	0.16
0.50 (10.4703)	0.0462	0.0264	0.0198	0.0392	0.130	0.30	0.17
20cc飽和石灰水	0.053	0.0350	0.0200	0.0449	0.149	0.35	0.20
	0.0198	—	—	0.0167	0.055	—	—

モルヒネ塩溶液よりモルヒネを晶析せしむる場合單にアンモニヤにてアルカリ性となすも

の(獨局方規定の如く)と更に之れに  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を添加せる場合の其析出量の多寡如何を検したるに次の結果を得たり。

C 表

NH <sub>3</sub> 水 (獨局方 アンモニア水 17g・ホ <sub>3</sub> )	甲 法		乙 法				丙 法			
	A	B	A		B		A		B	
			晶析放置 時間20分	„24時間	„20分	„24時間	„20分	„24時間	„20分	„24時間
2.5 <sup>cc</sup>	殆ど析 出せず	0.0285 <sup>g</sup>	0.0014 <sup>g</sup>	0.0057 <sup>g</sup>	0.0256 <sup>g</sup>	0.0263 <sup>g</sup>	0.0023 <sup>g</sup>	0.0199 <sup>g</sup>	0.0235 <sup>g</sup>	0.0242 <sup>g</sup>
1.5	0.0014g	0.0328	0.0042	0.0156	0.0266	0.0299	0.0035	0.0256	0.0258	0.0271
0.5	0.0299	0.0299	0.0249	0.0271	0.0228	0.0299	0.0242	0.0299	0.0256	0.0256
0.15	0.0214	0.0171	0.0213	0.0214	0.0037	0.0071	0.0085	0.0199	0.0006	0.0014

甲 法はモルヒネ溶液をアンモニア、アルカリ性とし析出補助剤を用ひず

乙 法は同一溶液に補助剤エーテルを使用し

丙 法は獨局方規定に準じモルヒネを定量す

A は何れの場合に於ても  $\text{NH}_4\text{Cl}$  無添加に(甲, 乙, 丙, 共)したる場合

B は前B表過量  $\text{NH}_4\text{Cl}$  欄の約平均量の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加へたる場合の成績とす

以上の結果に據ればモルヒネの分離析出を可能ならしむるには溶液中の總  $\text{Ca}[\text{Ca}(\text{OH})_2]$  及  $(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2\text{Ca}$  の  $\text{Ca}$  と交換すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量以上に尙一定の過剰を添加するの必要あり。その過量はB表の數字に従へば 0.16~0.17g を程度(阿片にありては其普通の含量 10~20% 前後のものに該當す)とすべくこの場合遊離せらる可き  $\text{NH}_3$  は約 0.033g にして之を阿片の場合に考及せば此外尙ほ阿片自體の  $\text{NH}_4$  塩の分解に由り生ずべき 0.008g(阿片 2g よりの  $\text{NH}_3$ )を加へたる 0.04g 程度のものと考へ得べし。而して各種の實驗に徴するにモルヒネの析出に際し遊離  $\text{NH}_3$  の比較的少量なる場合(アンモニア塩を多量に含有する場合或はモルヒネ含量低き阿片を獨局方に據りモルヒネを分離するが如き場合等)には之がため意外にもモルヒネの相當量が溶解せらるるものなるも適當量の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の添加は共通イオンの影響に由り遊離  $\text{NH}_3$  のアルカリ性を弱めるが爲に其液中に溶有せらるるモルヒネを析出し其損失補正の作用をなすものなり。(C表参照)斯の如くモルヒネ 晶析作用は阿片溶液又はモルヒネ溶液を獨局方の如く單にアンモニア水のみによりモルヒネを分離する場合ここに得らるる透明濾液(モルヒネ濾過後の液)に適量の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を添加すれば猶ほ母液中に存在するモルヒネを容易に晶析せしむる事實に徴して之を認識するを得べし。

以上の實驗に依り  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量はモルヒネ石灰浸液中の總  $\text{Ca}$  量  $(\text{Ca}(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2$  及び  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  の  $\text{Ca}$ ) と交換するに要する分量以上に尙一定過量を要する事は上記の事實に見

て明かなる處なるも  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の添加量はモルヒネ含量高き場合（従つて遊離  $\text{NH}_3$  の多き場合）に於ては其過量添加もモルヒネ析出上に著しき影響を及ぼさざるに反し含量低き場合（遊離  $\text{NH}_3$  の少き場合）に於ては影響を大ならしむるものにして前者の場合は遊離  $\text{NH}_3$  のモルヒネに對する溶解影響が過量の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  に由り抑制せらるるも後者の場合は之と反對に析出すべきモルヒネに對して必要以上の過量の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  が存在することとなり従つてその溶解作用に由つて定量上の損失を來すものなり。茲に参考のため種々の濃度の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液に就き其 100cc が幾何程のモルヒネを溶解すべきやを検したるに次の結果を得たり。

D 表

$\text{NH}_4\text{Cl}$ 液	0.5%	1.0%	2.0%	4.0%	5.0%
モルヒネ溶解量	0.059g	0.079g	0.109g	0.159g	0.207g

上記の試験成績に就て見るに  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液はモルヒネの幾分を溶解する性ありて其溶解度は  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量の増加と共に高めらるる傾向あり。

次に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量とモルヒネ析出のための放置時間を變じたる場合定量上如何なる影響を及ぼすやを見んと欲し純モルヒネの石灰浸液各 20cc（モルヒネ 0.2g 溶有）を供試とし之に夫々  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.25, 0.5g, 0.8g, 1.0g を添加し一つは一晝夜間又一つは二晝夜間放置し又別に同一の試験溶液に豫めアルコール 2cc を加へたるものの定量分析成績を對照視檢するに次表の如し。

E 表 (1)

アルコール無添加

添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 量	モルヒネ析出放置時間		
	1日間	2日間	差量
0.25g	0.1856	0.1859	0.0003
0.5	0.1819	0.1825	0.0006
0.8	0.1782	0.1790	0.0008
1.0	0.1774	0.1788	0.0014

E 表 (2)

アルコール添加

添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 量	モルヒネ析出放置時間		
	1日間	2日間	差量
0.25g	0.1782	0.1782	0
0.5	0.1739	0.1747	0.0008
0.8	0.1696	0.1725	0.0029
1.0	0.1639	0.1696	0.0057

即其の成績に依れば晝一の下に於て  $\text{NH}_4\text{Cl}$  添加量の増加はモルヒネ析出量の遞減を來し又放置時間の影響を見るに該表 (1) 及 (2) の場合に依りモルヒネの % 量に於ては異なるも  $\text{NH}_4\text{Cl}$  添加量の適量を得たる場合即ち其 0.25~0.3g 程度の場合は 1 日間及 2 日間の放置に依り析出量に殆ど差異を認めざるも過量添加の場合は放置時間の長短に依り析出量に多少の差異あるが如く之れ恐らくは添加量の増加と共に溶存せるモルヒネの時間経過と共に漸次晶析す

るに至るものあればなるべく而してアルコールの添加の場合は無添加の場合に比し其影響大なるを見るが故に一般石灰浸出法に在つて放置時間一晝夜なる場合はモルヒネの分離析出を可及的良好ならしむるため  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の添加量を最も適當ならしむるの要あるべし。

以上はモルヒネの石灰溶液を供試としたる實驗の結果なるも阿片の場合も亦同様の傾向を有するものにしてここに石灰浸出法の一つたる international method を引例として實驗するに本法は阿片 2g に對應する石灰浸出液に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  1g を添加する方法なるも参考のため本法に準據せる場合 (a), 析出放置時間を延長し之を 2 倍としたる場合 (b), 及本法規定の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  添加量を 0.3g に減却したる場合 (c), の三場合に分ちその析出モルヒネ量を比驗するに次表の如し。

F 表

本表定量数は實際に析出せるモルヒネの滴定數なり

定量法 檢體	a. (規定法)	b.	c.
No. 1	10.06	10.66	10.86
" 2	11.12	11.48	11.77
" 3	11.04	11.39	11.57

左記 a と b 及 a と c の成績を比較するに放置時間延長に由る析出量の増加よりも寧ろ添加量減却の場合の析出量増加が一層大なるを見るべし。

元來著者の改訂案に於ては前に述べしが如くアルコールを加用せず無機塩の媒用に依りて不純物の除去方法を講ずると共に阿片浸出液の濃度を比較的高くするときは  $\text{NH}_4\text{Cl}$  添加量の適量以上に稍過剰となる場合と雖も之がために著しき影響を被らず殊にその 8 倍濃度

の場合は更に其影響少きものにして浸出液の濃度が上部のものよりも低下せる場合 (例へば阿片と浸液の量の對照が 1:8 より漸次 1:15 となる場合の如き) と雖茲に加ふべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  の量の適正なるを得るに於ては定量の結果に著しき影響を認めず。此故に石灰浸出法に依るモルヒネ定量分析に於て添加すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量は以上の事實に鑑みて適正なるを必要とす。乃ち著者案に於てこの旨意の下に幾多の試驗を行ひ其結果に基きて冷時浸出法に於ては阿片 2g につき 8~10 倍濃度の浸液に於て之に添加すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量は 0.3~0.4g 程度 (各種含量の阿片を通じての實際添加量は寧ろ 0.3g を可とすべし)。

冷時浸出法に據る浸出濃度と之に加ふべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量並檢出モルヒネ量の對照表

第 4 表 日本産阿片

添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 量	0.15g	0.25g	0.3g	0.4g	0.5g
濃度とモルヒネ含量					
浸出液の濃度 8 倍のときの 檢出モルヒネ%	—	—	9.69	9.70	9.87
	—	—	12.26	12.29	12.27

濃度とモルヒネ含量	添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 量				
	0.15g	0.25g	0.3g	0.4g	0.5g
浸出液の濃度10倍のときの 検出モルヒネ%	—	9.39	9.49	9.41	9.11
	10.91	11.55	11.62	11.58	11.48
	11.47	11.81	11.96	11.48	11.36
	18.10	18.59	18.76	18.34	17.95
浸出液の濃度12倍のときの 検出モルヒネ%	—	10.57	10.68	10.72	10.59
	10.58	11.15	11.23	11.26	11.10
	—	13.00	13.05	13.15	12.98
	—	16.88	17.07	17.15	17.10
浸出液の濃度15倍のときの 検出モルヒネ%	—	9.56	9.59	9.58	9.03
	9.48	11.43	11.76	11.91	11.82
	15.43	17.56	17.84	17.91	17.56

上表8倍のとき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量は 0.3 又は 0.4g の何れにしても其結果に於て大同小異なるが如し。然れども8倍浸出液に於ては嚴密にこれを觀ればそのアルカリ性もやゝ強くなり 0.4g の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を以てすればその量的相互關係を寧ろ佳適ならしむ共通イオンの影響に由り幾等かその結果を良好ならしむるが如し。

## 第 5 表

溫時浸出液の濃度と浸出液に加ふべき塩化アンモンとの量及検出モルヒネ含量の對照表

## A

濃度とモルヒネ含量	添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 量				
	0.15g	0.25g	0.3g	0.4g	0.5g
浸出液の濃度8倍のときの 検出モルヒネ%	—	—	10.26	10.37	10.19
	—	—	12.08	12.29	12.33
浸出液の濃度10倍のときの 検出モルヒネ%	11.58	12.22	12.31	12.40	—
	17.85	18.40	19.08	19.16	18.46
浸出液の濃度12倍のときの 検出モルヒネ%	9.76	10.55	10.86	10.98	10.69
	10.59	11.81	12.25	12.54	12.10
浸出液の濃度15倍のときの 検出モルヒネ%	10.66	11.57	11.64	11.69	11.24
	17.49	18.65	19.01	19.13	19.10

12~15 倍濃度に於ては 0.4g 又温時浸出法に在つては 8~15 倍の各濃度を通じて 0.4g 程度を適當なる添加量と見做すべきは上記の實驗成績 (第 4, 第 5 表) に見て之を驗察するを得べし。

茲に本章末に於て先に述べたる日本産阿片のアンモニア含量と其モルヒネ含量を對照し又冷時浸出法に據れる阿片浸出液の濃度と之に添加すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量等の關係を表示して參考の資とすべし。(第 4 表及第 5 表 A, B 表參照)

本邦産阿片の品位と包含せるアンモニア量の對照

B

モルヒネ含量	供試品	檢出せる $\text{NH}_3$ %	モルヒネ含量	供試品	檢出せる $\text{NH}_3$ %
3%前後のもの	No. 1	0.463	14%前後のもの	No. 1	0.408
	" 2	0.533		" 2	0.579
5% "	" 1	0.599	16% "	" 1	0.553
	" 2	0.591		" 2	0.523
7% "	" 1	0.493	18% "	" 1	0.366
	" 2	0.260		" 2	0.497
10% "	" 1	0.553	20% "	" 1	0.251
	" 2	0.493		" 2	0.298
12% "	" 1	0.446	21% "	" 1	0.332
	" 2	0.472		" 2	0.319

(5) モルヒネ析出幫助並に不純物洗滌の目的に於て使用する有機性溶劑に就て

阿片の浸出液よりアンモニア, アルカリ性に於てモルヒネを析出せしむる場合通常之にエーテルを加へて振盪し其析出を促進すると同時に伴隨する不純物を之に依つて洗除するの方便に依る。而して文獻に依ればエーテルは母液より析出する無晶形モルヒネを幾分か溶解する性あるも一とたび之が結晶性に變ずる場合は甚難溶性となり一旦溶解せるものも漸次定量的に析出するに至るべし。而してエーテルは一面に於て附順夾雜し來る他のアルカロイド(主としてナルコチン等) 及樹脂様物質を溶解して之を脱除する效あり, 實驗に依ればモルヒネの結晶化せるものは水を以て飽和せるエーテル中僅かに共 1/26300 量程度を附與するに過ぎず普通のエーテルに對しても亦殆んど同様なるが故にモルヒネ定量分析の工程中に於て使用

するその 20cc に由つて唯僅に其 0.00076g 程度を損失するに過ぎず従つて之が析出を促進し又これを洗滌するにエーテルを使用するは最も利便の方法なりと言べく而してベンゾールはエーテルに比すればナルコチン其他のアルカロイド及樹脂等を溶解する力強くモルヒネは之に對して不溶性なるが故に其析出幫助劑としては遙に優るものなりと雖ベンゾールはアルカリ性水溶液と共に振盪するとき之と相和してエムルジオンを形成し、ために兩液層の分離容易ならざる缺點あり、而して獨逸藥局方に於ては同じ目的に於て醋酸エチル(アンモニア、アルカリ性に於てモルヒネ晶析に之を用ふるに短時間放置にては結晶の析出良好ならざるも一夜間放置せば析出上良好の結果を得)を採用せり。

詮するに阿片の浸出液よりモルヒネの晶析を促がし同時に附隨し來る來雜物を溶除するにはエーテルを用ふるを便とするもモルヒネ分別に當りエーテルの漏斗内に於て蒸散するや濾紙面竝に其上部周邊に水分の凝結を來し尙ほ蒸散と共に溶解せる黄色樹脂様物質を濾紙面に附著殘留し濾過を困難ならしむるに由り濾過後は直ちにエーテル飽和水を以て洗滌しモルヒネ結晶を乾燥したる後は少量のベンゾールを用ひて之を洗滌するを可とす。ここに参考のため數種有機性溶劑のナルコチン溶解度を附記すること次の如し。

溶 解 薬	10cc 中のナルコチンの溶解度(概量)
1. Benzol	ca. 3.91g
2. Essigaether	" 1.57g
3. Aether	" 0.21~0.4g
4. Aether + Benzol (1:1)	" 1.09g
5. " " (8:2)	" 0.42g

#### (6) モルヒネ結晶の濾別竝に其洗滌に就て

阿片の石灰アルカリ性浸出液に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加へてアンモニア、アルカリ性に變ぜしめエーテルを加へて振盪析出せしめたるモルヒネは周到なる注意の下に迅速に之を濾過分別するを要す。否らざれば大氣中の  $\text{CO}_2$  を吸収する虞(母液アルカリ性なるが故に石灰の一部分炭酸鹽となりモルヒネ結晶と共に濾紙上に附順することあればなり)ありて酸に依る測定の結果に影響を及ぼすべし、故に之を濾別するに當つては勉めて其影響少き場所に於て迅速に之を行ひ速に水洗するの必要あり、而してモルヒネ結晶の母液より析出するや常にナルコチン〔成書の記載に依ればナルコチンはアルカリに對して殆んど不溶性なるが如くなるも實際に於てはモルヒネのアルカリ性浸出液中に夾有せられ(コデイン、パバペリンも亦)モルヒネ析出の際夾雜物として之に伴隨し來るものなり〕樹脂様物質等の不純物を伴ひ殊に低温時に析出するモルヒネは其結晶細小にして夥しく器壁に附著するが故に豫めゴム管を以て先端を

被覆せる硝子棒を用ひて反復器壁を輕抄して結晶を離脱せしむると共に之を濾紙上に移すべし。而して濾過の際エーテルの蒸散に伴ひ濾紙面及其周邊部に既述の如く水分凝結し又溶有せし樹脂を残留し之がために濾過快速ならざる場合多し。而してこの間に於て母液中の石灰の一部分が炭酸塩に變じ濾過の際モルヒネと共に濾紙中に殘入する虞なきにあらず。故に著者はこの場合濾過を可及的容易迅速ならしめんがためモルヒネ析出用に供する振盪瓶として收容液の約2倍程度の内容を有する長形マイエル壺を使用し又濾過に當つては初め先づ上部のエーテル層を濾紙内に傾瀉して濾過し然る後水性母液を可及的迅速に濾過し後直ちに水5ccを以つて壺内の結晶を濾紙上に移易し次の5ccを以て結晶の殘部を洗ひ込むと共に水10ccを点滴狀に濾紙周邊を巡りて滴下洗滌すべし。(エーテル飽和水15ccを3回に分用し同様に使用するも可なり。局方の定量法に於ては屢々遭遇するが如くモルヒネ結晶の樹脂様物質に依りて著しく不純化せられたるものありてはモルヒネ飽和水を使用し洗液の無色となるまで洗滌すべし)而して後章に於て別に記述するところのモルヒネ微量定量法に在つてはモルヒネ結晶洗滌に當り其微少の損失と雖も測定の結果に著しき影響を及ぼすが故に特に其損失を阻止するの目的に於て水に代ふるにモルヒネ飽和水を洗滌用とするものなり。

今茲に水竝にエーテルに對するモルヒネの溶解度を成書竝に實驗の結果に就て見るにモルヒネは23°に於て水の11650ccに溶解しエーテル飽和水に對しては約その5300cc(23°)に又エーテル或は水飽和エーテルには約其24400ccに溶解すべし。果して然るときは著者の定量方法に於てモルヒネ洗滌のために使用する水20ccは本成分の約0.0017g(エーテル飽和水の場合は約其0.0031g)を溶解するに過ぎざるが故に之が損失量は微少にして定量上考慮に價せず。尙又末掲微量定量法に於てモルヒネ飽和水がモルヒネ結晶洗滌の際その結晶内竝に濾紙中に吸収せられ殘存するものは多くとも1ccなるべくこの内にはモルヒネ0.0001gを保有するに過ぎざるが故に其影響も亦考慮に値せずと雖洗滌の最後に少量の水にて洗去するも亦可なり。

以上にてモルヒネ定量法の改良に關する旨意の大要を述べたり。依つて次に著者の定量方法を記述し併せて本法竝に現藥局方所定法に依る定量分析成績を掲げて比較對照すべし。

#### 著者改良案(第1)冷時浸出法

60°を超へざる溫に於て乾燥したる阿片粉末5gに水化石灰1g及少許の海砂を和し水50ccを加へ屢々強く振盪しつつ冷時浸出を行ふこと1時間の後之を濾過し其濾液30ccに硫酸マグネシア0.1gを溶和し次で水化石灰0.1gを加へ30分時間振盪し其濾液20ccにエーテル10cc及塩化アンモン0.3gを混和し30分時間強く振盪し次で20時間放置する後先づエ

ーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し次で母液を速に濾過したる後エーテル飽和水 5cc を以て硝子塚内の結晶を濾紙上に移し次で其 5cc を以て残留せる結晶を完全に濾紙内に移易したる後更に其 10cc を以て洗滌し 60° を超へざる温に於て乾燥し冷後ベンゾール 10cc を以て結晶を洗滌し初め微温次に 96~100° に於て乾燥したる後結晶を  $n/10$ -HCl 20cc に溶解し之に 3 滴のメチルロート溶液を滴加し  $n/10$ -KOH を以て之を中和するに該液を費すこと 12.2~12.9cc ならざるべからず。

(注) モルヒネ洗滌には水よりもエーテル飽和水を使用するを可とす。何れもモルヒネ溶解力極めて微弱なるも後者は一面に於て樹脂を溶解し易きが故に之を洗滌するに效あればなり。又モルヒネの結晶を洗滌するにはエーテルよりもベンゾールを使用すれば便なり。蓋ベンゾールはモルヒネを溶解せず洗滌の際水分を凝結せしめざるのみならず其價格も亦廉なればなり。

本法に依る定量分析の成績竝に他法との比較對照は次の如し。

本法と現局方所定法との比較分析成績

第 6 表

定量法		現 局 方	著者冷時浸出法	定量法		
供試品				供試品		
No. 1	1.7825		2.1105	No. 13	10.2311	10.4668
" 2	1.0095		1.6541	" 14	10.3029	10.8091
" 3	2.8064		2.9946	" 15	10.7663	11.5506
" 4	2.2460		2.5388	" 16	14.4739	15.0585
" 5	4.6345		4.9839	" 17	14.7235	15.2581
" 6	4.3493		4.4491	" 18	14.8304	15.3722
" 7	6.9161		7.1015	" 19	16.2564	16.8838
" 8	6.4883		6.7872	" 20	16.5773	16.9979
" 9	6.9824		7.4722	" 21	16.1851	16.6860
" 10	8.0926		8.3278	" 22	18.1102	18.8232
" 11	8.5560		8.8992	" 23	18.4667	19.1369
" 12	8.0569		8.2138	" 24	18.3241	19.0799

著者改案(第2)温時浸出法

阿片粉末(又は均等なる粗末) 5g に少許の海砂を和し水 50cc を混和密栓し 50° の温に於て浸出を行ふこと 1 時間冷後水化石灰 1g を加へ屢々強く振盪しつつ冷浸 30 分の後濾紙上に置きたる布片内に之を傾瀉し絞搾して濾過し其濾液 30cc に硫酸マグネシア 0.1g を溶和し、次で之に水化石灰 0.1g を加へ 30 分時間振盪して濾過し其濾液 20cc にエーテル 10cc

及塩化アンモン 0.4g を混和し30分時間強く振盪し20時間放置したる後先づエーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し次で母液を速に濾過したる後エーテル飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を濾紙上に移し次で其 5cc を以て残留せる結晶を完全に濾紙中に移したる後更に其 10cc を以て洗滌し 60° を超えざる温に於て乾燥し冷後ベンゾール 10cc を以て結晶を洗滌し初め微温次に 96~100° に於て乾燥したる結晶を  $n/10$ -HCl 20cc に溶解し之に 3 滴のメチルロート溶液を滴加し  $n/10$ -KOH を以て之を中和するに該液を費すこと 12.2~12.9cc ならざるべからず。

本法に依る分析數竝に比較試験成績は次の如し。

現在局方所定法と改良案冷、温浸出法に依る定量の比較分析成績 (第7表)

第 7 表

試験品	定量法	現局方に依る定量數	冷時浸出法に依る定量數	温時浸出法に依る定量數
No. 1		7.0231	7.1300	7.3439
" 2		9.6433	10.5704	10.7900
" 3		11.1585	12.0140	12.3349
" 4		11.4437	11.6575	11.6932
" 5		14.7591	15.2938	16.3277

上記成績に據れば著者冷時浸出法は之を現局方所定法の成績に比較し其定量數一般に高きに居るも之を温時浸出法に比すれば同法は加温浸出の下に得たる阿片の溶液を資用するが故に其成績更に良好に屬し又温時浸出法は供試品の粉末なると否とを問はず容易に主成分を抽出し得るの效あり之を瑞、獨、英の各局方及び日本藥局方の成績と比較するに本法は何れの方法よりも高く且正確なる定量數を與ふるのみならず析出モルヒネの純度優り尙且定量上の操作比較的簡潔なる點に於て優に改良方法たるを信するものなり。

#### (7) 改良方案に依り析出せしめたるモルヒネの純雜試験成績

上記温浸法に依り阿片の石灰浸出液より析出せしめたるモルヒネに就き其純度試験竝に自餘の試験を施行したるに次の結果を得たり。

1. 外觀 帶黄灰白色鬆疎の結晶粉末をなす。
1. 石灰水に對する溶狀 0.2g に石灰水 20cc を和するに澄明に溶解す。
1.  $n/10$ -HCl 竝に  $n/10$ -KOH. 澄溶す。
1. メコン酸 0.1g を  $n/10$ -HCl に溶解し之に塩化第二鐵溶液を加ふるも赤色を呈せず。

1. 灰分, 殆ど中性

阿片 2g に對應する析出モルヒネ中の灰分

局方規定法に依るもの	灰分 0.0028g	{ 最多 0.0040g 最小 0.0014g Calcium, 最多 0.0013g 最小 0.0009g             }
改良案に依るもの	灰分 0.0017g	

1. エーテル, ベンゾール溶分 (他のアルカロイド, 樹脂一部) 阿片 2g より析出せるモルヒネ結晶を塩酸水に溶解しアンモニア水にて適度にアルカリ性となし上記溶媒と共に振盪抽出せるもの (表 I).

表 I.

試験品	局方の場合	改良法に依れる場合
No. 1	0.0142 <sup>g</sup>	0.0093 <sup>g</sup>
" 2	0.0166	0.0100
" 3	0.0135	0.0117
" 4	5.0131	0.0096
" 5	0.0148	0.0113

表 II.

試験品	局方の場合	改良法に依れる場合
No. 1	0.1110 <sup>g</sup>	0.0095 <sup>g</sup>
" 2	0.0197	0.0113
" 3	0.0018	0.0006
" 4	0.0513	0.0025
" 5	0.0431	0.0025

1. 析出モルヒネを塩酸水に溶解し弱酸性とせる場合析出せる不純物の比較

局方に依る析出モルヒネの塩酸溶液は著しく赤褐色を呈し不溶分多きに反し改良法に在つては其著色度遙に弱く不溶分亦少し。此溶液に注意しつつアンモニア水を滴加し酸を鈍めて放置したる後析出物を濾別し之を定量するに阿片 2g より析出せるモルヒネ中の樹脂様物質及ナルコチン等, (表II) の如し。

(8) モルヒネ微量定量法に就ての實驗

阿片のモルヒネ含量検定法に關し成書に記載するところを参照するに一般に其供試用量は 3~15g の範圍に在りてそれ以下の量を以てするものは稀なりとす。然れども阿片は元來高價なる藥品なるが故に其 1~2g 程度の少量を以てなし得るならば更に大なる利便を與ふべきが故に著者は此點に關し實驗研究を行ひ之が微量定量に就いての方案を得たるを以て茲に

其詳細を叙述せんとす。

少許の阿片を供試用とし其中に包含するモルヒネ量を検定すべき所謂微量定量法に於ては其供試量僅少なるが故に可及的正確なる結果を得んとするには供試浸出液の可及的多量を取用するを可とすべきは言を俟たざるところにして即ち著者の案に於ては供試量を 1g となしこの場合其浸出液は之を倍濃度のものとし (15倍以下の濃度のものに在りては其濾液の多量取用困難なれば) 且本定量に在つてはモルヒネを抽出測定するに良好の結果を與ふる既述の温時浸出法を以てするものとす。

本法は先きに記載したる定量改良案と其理義を同ふするも元來微量定量法に屬するが故に此場合は供試量を可及的少量とし而してモルヒネ浸出に用ふる石灰性浸出液並に實際定量に供すべき阿片浸出液の定量等は別に之を制めれば此等の點に於て先の定量法と稍異るところあるものとす即ち其方案次の如し。

#### 微量定量方案

本品 1g に水 15cc を和し 50° を超えざる重湯煎上に於て 1 時間加温しつつ時々振盪し冷後水化石灰 0.2g を和し振盪すること 30 分時間の後小濾紙上に置きたる布片にて壓搾濾過し濾液 10cc (Op. 0.666g) に硫酸マグネシア 0.02g を次で水化石灰 0.02g を加へ 30 分間振盪したる後徑 5cm の濾紙にて濾過し其濾液 7.5cc (Op. 0.5g) にエーテル 3cc 及塩化アンモン 0.1g を和し 30 分間強く振盪し 20 時間放置したる後先づエーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し尋で母液を速に濾過したる後モルヒネ飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を濾紙上に移し次で其 5cc を以て残留せる結晶を完全に濾紙中に移したる後同一の液 5cc を以て洗滌し洗液のよく滴下したる後 60° を超えざる温に於て之を乾燥し冷後ベンゾール 2~3cc を以て濾紙上の結晶を洗ひ微温にて乾燥後此結晶を n/100-HCl に溶解し之に 2 滴のメチルロート溶液を和し n/100-KOH にて測定すべし。

n/100-HCl 1cc はモルヒネ 0.0057g に對應す。

$$X = \frac{0.0057 \times (a - b) \times 100}{0.5}$$

a はモルヒネ溶解に要せし n/100-HCl の cc 數

b は中和に消費せし n/100-KOH の cc 數

今上記の方法に依つて得たるモルヒネ定量數を G. Söderberg 氏定量法及日本藥局方所載法並に著者改良に係る既述のモルヒネ定量法を用ひ試みに測定したる % 數を對照表示するに次の如し。

第 8 表

試験品	微量定量法		日本局方	冷時浸出法	温時浸出法
	定量法	著者案の Ig 法   G. Söderberg法			
No. 1		4.5632   2.5531	4.3493	4.6345	5.2479
" 2		8.2708   6.0043	6.3457	6.7735	8.4243
" 3		7.7637   4.6649	6.7735	7.0587	7.9143
" 4		10.4954   9.1087	10.2074	10.3385	11.0515
" 5		11.4065   9.9488	10.8014	11.1418	12.3590
" 6		13.4040   12.4471	12.4894	12.7627	13.5700
" 7		15.3827   13.1546	15.3295	15.6290	16.5416
" 8		18.9425   18.2395	17.6943	18.3882	19.7547

上記の成績を以てする時は著者微量定量案に依るモルヒネの定量数は Söderberg 氏法及現局方所定法に依る成績に比して高きに居り著者改良案（モルヒネ冷、温浸出法）に依る分析成績に較ぶれば其中間の数字を示し又其析出したるモルヒネの純度に於ても之と伯仲の間に在りて相當正確なる%數を與ふるのみならず之に従つて得たるモルヒネの外観も濃度低き溶液より析出せしめたるものなるが故に一層佳良なり。

#### (9) 阿片製劑中のモルヒネ定量法

モルヒネ定量に關し重要なる條件としては 1) 供試量の可及的小量なること、2) 分析操作の可成簡潔なること、3) モルヒネを可及的純精なるものとなし分離測定し且定量数の可及的正確たるべきこと等にして局方試験或は多數檢體を一時に取扱はんとする特殊の場合に在りては更に時間の短縮と分析操作の簡便を計ること必要にして殊に阿片製劑（ドーフル散、阿片チンキ、阿片エキス等）は何れも相當高價なる藥品なるが故に現局方條下に從ひ之を定量せんとするには自然供試量の多量を消費せざる可らざるが故に著者は前述の旨意の下に余の定量案（冷浸法）を茲に應用し尙又上述微量定量方法を試用として成績の如何を檢察するに唯に満足すべき結果を得るのみならず幾多實驗成績に徴するに供試量は相當にこれを減却し得るのみならずドーフル散其他のものに在りても所要時間を縮約し得るの効果あるが故に茲に各定量方法を較べモルヒネ所含量を測定すると共に一方日本藥局方の規定に準じ（但し供試量を半減し）てその含量を測定し比較對照するに其成績は第 9~11 表の如し。

##### 1) ドーフル散

本品中のモルヒネを定量するに現局方に於ては其 60g に稀アルコール 300cc を和し屢々

振盪しつつ12時間冷浸するの後濾液 250cc (Op. 5g に對應) を蒸發乾涸して之に就き檢定を行ふに在るも著者は之を行ふ試験者の服務時間其他實際上の諸關係を考慮し其浸出時間を半減して6時間とし前述の冷浸法によりて定量を行ひ之を現局方の成績と對照するに定量數は寧ろ稍多きも先づ伯仲の間に在りて見て差支なく又著者の第2案即ち溫時浸出法を之に應用するに溫時浸出の故に稀アルコール浸出時間を更に著しく短縮し得らるるものにして即ち此場合は浸出を行ふこと僅に1時間にて足り加之現局方に依る時はモルヒネ析出迄の工程に約3日間の時日を要するに反し著者の方法にては1日にて終了するを得。即ち此間の所要時間を約1/3に短縮し得るものなり。而して著者の溫浸法は冷浸法に比して一般に成績良好なるも阿片製劑中のモルヒネ定量は豫め稀アルコール又は水にて主成分を浸取し之を供試となすが故に此場合は必しも溫時浸出法に依らず冷時浸出法にて相當満足なる結果を得るものとす。

#### 方法 (著者案)

本品 30g に稀アルコール 300cc を加へ密栓し 50° の溫に於て屢々振盪しつつ溫浸すること1時間冷後濾過し其濾液 250cc (Op. 2.5g に對應) を蒸發乾燥し其殘留物に水 25cc 及び水化石灰 0.5g を混和し1時間振盪後濾過し其濾液 16cc に硫酸マグネシア 0.05g を次で水化石灰 0.05g を和し30分間振盪し濾過し濾液 10cc にエーテル 5cc 及び化塩アンモン 0.15g を和し30分間強く振盪し20時間放置したる後先づエーテル層を濾紙上に傾寫して濾過し次で速に母液を濾別したる後エーテル飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を濾紙上に集め次で其 5cc を以て殘留せる結晶を完全に濾紙中に移したる後更に其 10cc を以て洗滌し 60° を超えざる溫に於て乾燥し冷後ベンゾール 50cc を以て結晶を洗ひ初め微溫次に 96~100° に於て乾燥したる後此結晶を  $n/_{10}$ -HCl 10cc に溶解し之に3滴のメチルロート溶液を和し  $n/_{10}$ -KOH を滴加して中和するには該液を費すこと 6.1~6.45cc ならざる可らず。

以上の方法に従つて定量せる分析數と現局方に據る定量數とを比較對照すれば次の如し。

第 9 表  
ドーフル散(モルヒネの含量  
約1%のものとする)

檢 體	日 局 方	著者改案に 依る定量數
No. 1	0.8690%	0.9750%
" 2	0.9696	1.0465
" 3	0.9690	0.9860
" 4	0.9269	0.9654
" 5	0.9697	0.9982

#### 2) 阿片チンキ, 阿片エキス

瑞西局方に依る阿片チンキ, 阿片エキス中のモルヒネ定量法は同局方阿片の條に規定せるモルヒネ石灰浸出法と其趣を異にし阿片の水溶性浸出液をナトロン, アルカリ性となし之より有機性溶劑を以て主成分を抽出する方法に基くものにして即ち 3:1 容のクロロホルム・イソプロピルアルコールの混液を以て抽出す。而して本法

に依る時は一定量毎に約其 240cc を要し兩溶劑共に其價格高價なるが上に抽出せられたるモルヒネは樹脂及ナルコチン、コデイン等他のアルカロイドをも夾有し其外觀褐色を呈し著しく不純にして之を定規塩酸に溶解するに著色且溷濁を生じ之を滴定するに反應終末點明確ならざるのみならず之が定量數も亦自然正確ならず (10, 11, 及 12 表参照) 而して其阿片チンキ、阿片エキス中のモルヒネ定量法はチンキ、エキスの水溶液中のモルヒネをナトロン、アルカリ性水液中に轉移シクロホルム・イソプロピルアルコール (3:1) の混液を以て他のアルカロイドを抽出除去し然る後硫酸アンモンを添加シアンモニア、アルカリ性となし同一の混液を以てモルヒネを抽出し其蒸發殘を少量のアルコール (チンキの場合) 或はアセトン (エキスの場合) に溶解したる後  $n/_{10}$ -HCl を注加し水 100cc を以て稀釋シメチルロート溶液を滴加して  $n/_{10}$ -KOH を以て滴定するに在り。

本定量法と瑞局方 (阿片の場合) 及日本局方等の定量法を比較するに前者は阿片のアルカリ性溶液より溶媒を用ひて主成分を抽出し滴定するの方案なるに反し後者はモルヒネを結晶状態に於て母液より分離析出せしむるの方途に基き前者はモルヒネ以外のアルカロイド (主としてナルコチン) 及樹脂等を著しく夾有するに反し後者は之を結晶となして析出せしむる法即ち可及的純化したるモルヒネの定量に屬するが故に此兩者間其%數に於て可なり大なる徑庭を見るは自然の理なるも後者の方法は正確度に於て遙に優ることは勿論なり。茲にチンキ、エキスの著者定量方案を記せば下の如し。

#### 阿片チンキ中のモルヒネ定量法

本品 25g を蒸發乾燥し其殘留物に水 25cc 及び水化石灰 0.5g を和し 1 時間振盪し其濾液 16cc に硫酸マグネシア 0.05g を次で水化石灰 0.05g を和し 30 分時間振盪し濾過し其濾液 10cc にエーテル 5cc 及び塩化アンモン 0.15g を和し 30 分間強く振盪し 20 時間放置したる後先づエーテル層を濾紙上に傾寫して濾過し尋で母液を速に濾別したる後エーテル飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を濾紙上に集め次で其 5cc を以て残留せる結晶を完全に濾紙上に洗移したる後更に其 10cc を以て洗滌し  $60^{\circ}$  を超えざる温に於て乾燥し冷後ベンゾール 5cc を以つて濾紙上の結晶を洗ひ初め微温次に  $96\sim 100^{\circ}$  に於て乾燥したる後此結晶を  $n/_{10}$ -HCl 10cc に溶解し之に 3 滴のメチルロート溶液を和し  $n/_{10}$ -KOH を滴加して中和するには該液を費すこと 6.1~6.45cc ならざるべからず。

#### 阿片エキス中のモルヒネ定量法

本品 1.5g に水化石灰 0.5g 及少許の海砂を和し水 25cc を加へ 1 時間振盪後濾過し其濾液 16cc に硫酸マグネシア 0.05g を次で水化石灰 0.05g を和し 30 分時間振盪後濾過し其濾

液 10cc にエーテル 5cc 及塩化アンモン 0.2g を和し 30分時間強く振盪し 20時間放置したる後エーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し尋で母液を速に濾別したる後エーテル飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を濾紙上に集め次で其 5cc を以て残留せる結晶を完全に濾紙上に洗移したる後更に其 10cc を以て洗滌し 60° を超えざる温に於て乾燥し冷後ベンゾール 5cc を以て濾紙上の結晶を洗ひ初め微温次に 96~100° に於て乾燥したる後此結晶を  $n/_{10}$ -HCl 10cc に溶解し之に 3 滴のメチルロート溶液を和し  $n/_{10}$ -KOH を滴加して中和するには該液を費すこと 6.1~6.45cc ならざる可らず。

以上の方法に従つて製劑中のモルヒネ含量を検定し之を現局方竝に瑞西局方に依る分析成績と比較對照するに次表の如し。

第 10 表 阿片エキス

檢 體	日 局 方	著 者 改 案 に 依 る 定 量 數	瑞 西 局 方	瑞局方滴定後の廢液 の蒸發殘渣を用ひ著 者案に依り再定量せ る數
No. 1	16.6366	17.3496		
" 2	17.8250	17.8544		
" 3	20.3205	20.9480		
" 4	21.3134	22.1030		
" 5		18.3000	21.5326	
" 6		19.3698	22.7447	19.3223
" 7		19.4886	23.1012	19.4649
" 8		19.3936	22.3882	19.3223
" 9		19.1797	21.1048	19.1084
" 10		19.6788	22.0317	19.5362
" 11		20.1066	22.5308	20.1066

阿片チンキ (1.0~1.1% のモルヒネを含有す)

第 11 表

檢 體	日 局 方	著 者 改 案 に 依 る 定 量 數	瑞 西 局 方	瑞局方滴定後の廢液 の蒸發殘渣を用ひ著 者案に依り再定量せ る數
No. 1	0.9768	0.9839		
" 2	0.9768	0.9803		
" 3	1.0053	1.0124		
" 4	1.0552	1.0552		
" 5	1.1479	1.1907		
" 6	1.2156	1.2349		
" 7		0.9554	1.2192	0.9696
" 8		1.0124	1.2996	0.9696
" 9		1.0267	1.3618	1.0195
" 10		1.0980	1.3191	1.0837
" 11		1.1463	1.3832	1.1693
" 12		1.2548	1.4403	1.1998

上記の成績に依れば著者改訂案に従つて阿片製剤の供試量を半減するも何等支障なく其分析成績に於ては日局方のそれよりも寧ろやや高き數價を與へ又瑞局方に依れる阿片エキス及阿片チンキのモルヒネ定量數は著者改訂案に依るものに比すればエキスに於ては平均 3.0% チンキの場合は 0.26% 高き成績を示す。由て試に瑞局方に據る滴定後のモルヒネ塩酸塩溶液を濃縮し著者改訂案に従つてモルヒネを再測定するに前後に於ける其分析數 (第10表及第11表の a, b) に於ては殆ど異差なく懸隔を認めざるに拘らず瑞局方の成績にありてはチンキに於て 0.26%, エキスに在りては 2.8% の過剩數を示す。因つて檢察の爲同局方に依り阿片チンキ及阿片エキスより抽出したるモルヒネをベンゾールを以てよく洗滌し、その溶質を検するに樹脂様物質の外主としてナルコチンを檢出しコデインの如きもその微量を包有するが如し。念の爲に滴定するにチンキに在つては 0.4~0.9cc (ナルコチンとして 0.016~0.037g) エキスに在つては 0.7~1.2cc (ナルコチンとして 0.029~0.049g) の  $n/10$ -HCl を消費す。(チンキ 20g 又エキスの 2g に付) 又其ベンゾール溶分を醋酸水に溶解し稀薄ナトリオンを以て弱き酸性となすに忽ちにして淡褐色絮狀にして後に結晶を呈する析出物を生ず。依つて阿片エキス 2g より得たる上記の析出物を濾過水洗し之と結合すべき  $n/10$ -HCl の消費量を求むるに 0.4~1.2cc を得たり。而して之に對應すべきナルコチン量は 0.016~0.049g にして前記のナルコチン量に略ぼ一致するところより觀れば析出物は此場合主としてナルコチンと認め得るが故に瑞局方に據るモルヒネ抽出劑を以てするときは日本局方又は著者改訂法の場合に比し夫れだけ不純物の多くを夾有するものなり。加之瑞局方に於て使用するイソプロピルアルコールは確に高價なるのみならずモルヒネに對する溶解度に於て寧ろ無水アルコールよりも劣り瑞局方モルヒネ定量の條下に準據しプロピルアルコールに無水アルコールを代用したる場合はその分析成績却つて優る結果を得るを以て此場合特にプロピルアルコールを使用するの要なきは次の成績を見るも明かなり。

瑞西局方の規定法と抽出劑の一つたるイソプロピルアルコールに  
無水アルコールを代用せるものの比較試験成績

第 12 表

阿片エキス 檢 體	クロロホルム・ イソプロピルア ルコール	滴定後のモルヒネ塩酸塩 溶液を蒸發し著者案に量 り測定せるモルヒネ含量	クロロホルム・ アルコール	滴定後のモルヒネ塩酸塩 溶液を蒸發し著者案に依 り測定せるモルヒネ含量
No. 1	21.1048%	19.1084%	22.9586%	19.2510%
" 2	22.0317	19.5362	24.2420	19.8214
" 3	22.5308	20.1066	23.5290	19.9640

阿片チンキ 檢 體	クロロホルム・ イソプロピルア ルコール	滴定後のモルヒネ塩酸塩 溶液を蒸發し著者案に依 り測定せるモルヒネ含量	クロロホルム・ アルコ ール	滴定後のモルヒネ塩酸塩 溶液を蒸發し著者案に依 り測定せるモルヒネ含量
No. 1	1.2264%	1.0338%	1.3251%	1.0401%
" 2	1.3120	0.9982	1.3261	1.0267
" 3	1.3048	1.1550	1.3404	1.1550

以上の實驗に依れば瑞局方モルヒネ定量數の特に高きは畢竟モルヒネ以外のアルカロイド(主としてナルコチン)樹脂様物質等に基因するを以て阿片のアンモニア性水溶液よりクロロホルム、アルコールの混液を以てモルヒネを抽出し之を滴定する方法はその結果正確なるものとなし難く之に反し石灰浸出法に依れば比較的純精化の方法の下にモルヒネを結晶として析出せしむるものなるが故に不純物を夾伴すること尠く操作簡便而も正確なるモルヒネ定量法としては是以上適切なものなかるべく強て尙ほ理想的正確度を有する%數を求めんと欲せば定量損失量を考慮に加へ實驗的に之を測定補足するの要なきにあらざるも一般的には上述の正確度を以て満足するも可なりと思料す。

#### (10) 阿片製劑のモルヒネ微量定量法

前章に於て阿片の製劑中のモルヒネ定量法を敘述したるも更に供試用量を減ずれば如何なる結果を及ぼすべきやに就き茲には第8章に掲げたる所謂微量定量(阿片)法の理義に依り更に其定量案を考定し之が實驗的成績を日局方のそれと對照すること次の如し。

##### ドーフル散

##### 定量案

本品 10g (阿片 1g に相當す)に稀酒精 100cc を和し密栓し 50° の温に於て屢々振盪しつゝ加温振出を行ふこと 1 時間、冷後濾過し其濾液 80cc (阿片 0.8g に對應)を蒸發乾燥し殘留物に水 12cc 及び水化石灰 0.2g を混和し振盪すること 1 時間の後濾液 7cc (Op. 0.466g) に硫酸マグネシア液(1:50) 1cc を和し水化石灰 0.02g を加へて 30 分時間振盪後濾過し其濾液 6cc (Op. 0.349g) にエーテル 3cc 及び塩化アンモン 0.07g を和し 30 分時間強く振盪し 20 時間放置の後先づエーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し尋で母液を速に濾過したる後モルヒネ飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を濾紙内に移易し次で 5cc を以て殘留せる結晶を完全に濾紙中に移したる後同一の液 5cc を以て洗滌し洗液のよく滴下したる後 60° を超へざる温に於て之を乾燥し冷後ベンゾール 2~3cc を以て濾紙上の結晶を洗ひ微温にて乾燥後此結晶を  $n/_{100}$ -HCl に溶解し之に 2 滴のメチルロート溶液を和し  $n/_{100}$ -KOH にて測定す。

##### 阿片チンキ

## 定量案

本品 10g (阿片 1g に對應) を蒸發乾燥し其殘留物に水 15cc 及び水化石灰 0.2g を和し 1 時間振盪後濾過し濾液 10cc (阿片 0.666g に對應) に硫酸 マグネシア 0.02g を次で水化石灰 0.02g を加へて 30 分時間振盪後濾過し濾液 7.5cc (阿片 0.5g に對應) にエーテル 3cc 及び塩化アンモン 0.1g を和し 30 分時間強く振盪し 20 時間放置したる後先づエーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し尋で母液を速に濾過したる後モルヒネ飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を洗移し次で其 5cc を以て殘留せる結晶を完全に濾紙中に移したる後同一の液 5cc を以て洗滌し洗液のよく滴下したる後 60° を超へざる温に於て之を乾燥し冷後ベンゾール 2~3cc を以て濾紙上の結晶を洗ひ微温にて乾燥後此結晶を  $n/_{100}$ -HCl に溶解し之に 2 滴のメチルロート溶液を和し  $n/_{100}$ -KOH にて測定す。

## 阿片エキス

## 定量案

本品 1g に水 15cc 及び水化石灰 0.5g を和し 1 時間振盪後濾過し濾液 10cc (阿片エキス 0.666g に對應) に硫酸 マグネシア 0.02g を次で水化石灰 0.02g を加へて 30 分間振盪後濾過し濾液 7.5cc (阿片エキス 0.5g に對應) にエーテル 3cc 及塩化アンモン 0.15g を和し 30 分時間強く振盪し 20 時間放置したる後先づエーテル層を濾紙上に傾瀉して濾過し尋で母液を速に濾過したる後モルヒネ飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を洗移し次で其 5cc を以て殘留せる結晶を完全に濾紙中に移したる同一の液 5cc を以て洗滌し洗液のよく滴下したる後 60° を超へざる温に於て之を乾燥し冷後ベンゾール 2~3cc を以て濾紙上の結晶を洗ひ微温にて乾燥後此結晶を  $n/_{100}$ -HCl に溶解し之に 2 滴のメチルロート溶液を和し  $n/_{100}$ -KOH にて測定す。

以上の方案に依り試験的に阿片製劑中のモルヒネ含量を検定し之を日本藥局方に依れるものと比較するに次の如し。

第 13 表

微量定量法に基く阿片製劑のモルヒネ定量分析成績右表の示すところに従へば阿片製劑の可及的少量 (日本局方に比しドーフル散に在つては 1/6 チンキに在つては 1/5, エキスに在つては 1/3 量) を供試とする所謂微量分析を以てする場合と雖其定量數に於ては相當の正確度を示

試験品	定量法		
		日局方規定法	微量定量法
ドーフル散	No. 1	0.9697%	0.9674%
	" 2	0.9518	0.9461
阿片チンキ	No. 1	1.0552	1.0053
	" 2	1.2156	1.1270
阿片エキス	No. 1	20.3205	20.4393
	" 2	21.3181	21.2982

し日局方規定法に依れるものとの比較對照に於て略ぼ同等の%數を與ふるを見るべし。

### (11) 阿片中のモルヒネ急速定量法

水化石灰を溶出劑とするモルヒネ定量法は藥局方所定方法として最も簡便適當なるも若し時間の關係等を考慮し最も迅速なる施行の下に一日にて之を完了するの要ある場合は獨局方アンモニア法に依るか否らずんば瑞局方阿片エキス又は阿片チンキのモルヒネ定量法を應用するを便とするが如きも既に述べたる如くこれ等のものは餘り正確なる定量數を與へず之を以て著者は多くの藥局方が現に採用せる石灰浸出法と異曲同工にして且尙ほ著しく時間を節約し得る定量案を設定せり。本法は日局方等の對照に於て其定量分析數概して稍高きも(まづ伯仲と見做して可なり)著者溫時浸出法に比較すれば其成績少しく劣るものなり。

著者が昭和3年藥學總會に於て述べたる改良案の骨子はマグネシア塩の幫助に依り阿片の石灰浸液より豫め不純物を除去しこの母液よりモルヒネを析出せしむるものなるも本法に在つては更に時間を省縮し急速なるモルヒネの一定量法として適應せしめんがためモルヒネ浸出と不純物除去手段を同時に行ひ装作の簡易化を企圖せるものにして浸出方法としては冷、溫浸2方案の内比較的簡易に且安全に浸出の目的を達し得る溫浸法に基き又モルヒネ析出を迅速容易ならしむるのみならず又其損失を可及的に少からしめんがため塩化アンモンの添加量、振盪時間等を變更し晶析上氷を以て冷却する等の方便を講じたるものにして茲に其方法を述べれば次の如し。

#### 方 法

本品 4g に 1% 硫酸マグネシア (或は塩化マグネシア) 液 40cc と海砂小許を加へて密栓し 50° を超へざる溫に於て屢々振盪する事 1 時間冷後水化石灰 2g を加へ振盪する事 30 分の後濾紙上に置きたる布片内に傾瀉絞搾し之を濾過し其濾液 20cc にエーテル 10cc 及塩化アンモン 0.5g を混和し密栓して 1 時間強く振盪し後氷を以て冷却しつつ屢々振盪する事 2 時間の後エーテル層を濾紙上に傾瀉し尋で母液を可及的迅速に濾別したる後エーテル飽和水 5cc を以て硝子壺内の結晶を濾紙上に集め次に其 5cc を以て反復完全に之を集めたる後上記の液 10cc を以て洗滌し 60° を超へざる溫に於て乾燥し冷後ベンゾール 10cc を以て濾紙上の結晶を洗滌し初め微溫次に 96~100° に於て乾燥したる後此結晶を  $n/10$ -HCl 20cc に溶解し之に 3 滴のメチルロート溶液を和し  $n/10$ -KOH を以て滴定す。

更に又この急速定量法に依つてモルヒネを定量し之を前年總會に於て發表したる著者改良案の冷、溫浸法、日局方、ル氏法、獨局方と比較對照すれば次の如し。

急速定量法と日局方の定量分析試験成績比較

第 14 表

検 體	定量法		検 體	定量法	
	現 日 局 方	著者の急速法		現 日 局 方	著者の急速法
No. 1	3.27	3.99	No. 17	12.40	12.54
" 2	4.63	4.84	" 18	12.12	12.19
" 3	4.77	4.84	" 19	13.68	13.90
" 4	6.30	6.27	" 20	13.19	13.54
" 5	6.76	6.70	" 21	14.18	14.33
" 6	7.55	7.62	" 22	14.33	14.71
" 7	7.48	7.44	" 23	14.54	14.54
" 8	7.48	7.70	" 24	15.47	15.47
" 9	8.12	8.05	" 25	16.32	16.61
" 10	8.48	8.62	" 26	17.32	17.39
" 11	8.34	8.60	" 27	18.11	18.25
" 12	8.77	9.22	" 28	18.25	18.53
" 13	7.41	7.84	" 29	18.11	18.18
" 14	10.47	11.05	" 30	19.46	19.53
" 15	10.62	10.83	" 31	20.32	20.74
" 16	11.48	11.55	" 32	20.67	21.46

著者急速定量法と日局方、ル氏法、獨局方、竝に瑞局方に依る定量比較試験成績

第 15 表

検 體	著 者 案			日 局 方	ル 氏 法	獨 局 方	瑞 局 方
	急 速 法	冷 浸 法	温 浸 法				
No. 1	6.44	6.34	6.56	6.27	5.84	5.49	5.64
" 2	7.84	7.70	8.05	7.84	7.34	6.63	7.58
" 3	10.55	10.55	11.33	10.62	10.33	9.55	10.83
" 4	10.62	10.69	11.33	10.69	10.12	8.69	11.00
" 5	10.76	10.69	11.48	10.26	9.83	9.55	11.06
" 6	12.23	12.19	12.76	12.12	11.69	10.40	12.03
" 7	13.69	13.69	14.19	13.54	12.69	12.04	13.69

以上の試験成績に徴するときは著者の急速定量法は元來温時浸出に據るが故に日局方所定

法及著者の冷浸定量法の成績に比すれば其定量數概して高く又温浸定量法に比すれば其成績稍劣るも獨、瑞局方及ルスティング氏法に比較すれば之に優越するの結果を與ふるに由り本法は急速施行法として最正確なる結果を得るものなりと言ふを得べし。

## 總 括

- 1) 阿片中のモルヒネ含量を定むるには種々の方法あれども其實施方法の比較的簡便にして而も正確なる定量數を期待し得べき石灰浸出法を使用するを可とす。
- 2) モルヒネ抽出分離するには之に適する有機溶劑を以て之が溶取方法を講ずるよりも寧ろモルヒネを精純化し得べき晶析法を以てするを可とす。何となれば阿片のアルカリ性溶液よりモルヒネを抽出するに當りては常に樹脂様物質及びモルヒネ以外のアルカロイド(ナルコチンを主として其他コデイン、パパペリンの少許之に伴ふ場合多し)を夾伴するが故にモルヒネを可及的に純化する方途に依り正確に之を滴定するの要あればなり。
- 3) 石灰浸出法に於てモルヒネのアンモニア性溶液にアルコールを添加することはモルヒネの析出分離を沮抑するの傾向あるを以て之が添加を行はざるを可とし且又阿片の浸出液は豫め之に水溶性マグネシア塩を加へ不純物を除去することにより浸出液の着色度を減じモルヒネの純度を高め得ると共に滴定の結果を明瞭且正確ならしむべし。
- 4) モルヒネのアルカリ性溶液(石灰性又はナトロン、アルカリ性)をアンモニア、アルカリ性となすために添加すべき  $\text{NH}_4\text{Cl}$  量に就ては之が添加量は少くとも溶液中の  $\text{Ca}$  と交換すべき分量又夫れ以上なるを要しモルヒネ含量高き場合從つて遊離アンモニアの比較的多き場合に於てはその過剰の添加もモルヒネ析出に關しては著しき影響を及ぼさざるに反し含量低き場合(遊離アンモニアの比較的少きとき)にあつては反響を大ならしむべし。
- 5) 著者改良案はモルヒネ浸出より分離に至る其間の手技及び操作比較的簡易尙ほ供試量を半減し得る方途に依り本案には冷、温浸出法の二つあり共に正確なる結果を與ふるものにして日本藥局方及び其他の局方と比較對照するも常に卓異の%數を與ふべし。而して此二つの方法の内温時浸出法に於て特に然りとす。
- 6) 著者案に係る微量定量法に在りても日本藥局方規定法其他 G. Söderberg 法等との對照比檢に於て一般良好の成績を示し(第8章8表參照)又阿片製劑のモルヒネ定量上に之を應用するも日本藥局方との對照に於て其成績伯仲の間にあり(第10章13表參照)本法は總て石灰浸出に基くものなるもこの場合最初の浸出劑としてはナトロン、アルカリ

性を以てし後アンモニア、アルカリ性としクロロホルム、純アルコールの混和液を以て先づモルヒネを分離抽出し其抽出物の石灰性水溶液を作りて供試となすときは其結果一段良好なるも現下之が實驗を重ねつつあるを以て之が報告は後日に譲るべし。

- 7) 阿片を比較的速に定量するには獨局方及び瑞局方阿片製劑のモルヒネ定量法を應用し得べきも一つは不純物多く一つはモルヒネの損失を容易ならしむるの缺點を有し、而して瑞局方の使用するイソプロピルアルコールは價格低廉ならざるのみならずクロロホルムとの混液を以て抽出せるモルヒネは甚だ不純にして之が滴定數は正確のものとなし難く著者實驗に依れば此場合無水アルコールを代用せば更に%數のより高きものを得るも不純物夾有の點に於ては依然異ならず故に著者は此等の缺漏を補はんがため有效且適切なる一新急速定量法を制めたり。本法は溫時浸出法に基くが故に其成績良好にして瑞局方、獨局方所定法、Rusting 法及著者冷浸法に比すれば其定量數概して高きのみならず甚だ正確にして且抽出より結晶分別に至る所要時間を  $1/4 \sim 1/5$  時間に縮約完了するを得。眞の急速施行法として満足すべき結果を得るものなり。(第10章14表参照)本定量法に就ては其實驗成績以上の如くなるを以て阿片製劑に就ては別に驗察を行はずと雖も此場合に於ても勿論適切なる急速定量法として之を應用し得るものと信ず。

本研究に當り所長町口博士が特に時間を附與せられ且實驗上懇篤なる御指導を賜はりたること茲に附記し謹んで深謝の意を表す。

## キナ皮中總アルカロイド及キニーネ 定量試験成績

囑託 堀 田 正 道

キナ皮の試験法竝に其試験成績に就ては従來種々の報文の有るを見るも何れも總アルカロイドの定量に止り特にキニーネ量をも検定したるもの甚少く明治二十八年藥學雜誌第164號所載杉山仲藏氏の試験報告も亦キナ皮標本四十餘種に互り之が總アルカロイド量のみを算定せるに止れるものなり。

今茲に掲げんとする成績は昭和六年以降數ヶ年に互り試験を行ひたる約五十種の品に就き其の總アルカロイド量竝に特に其のキニーネ量を爪哇官設キナ試験場所定の試験法に準據して施行したる分析の結果なり。而して該キナ皮中には往々偽似品もありて既に其の外觀に依つてキナ皮と異なるを認め得るものあり。或は又外觀氣味等に於て殆ど異狀なきも規那アルカロイドの反應を缺如するものあり。其他キナ皮の實性たるグラ―へ反應を徵するもタルレイオヒン或はエリトロヒン反應陰性なるもの等もありき。

従來キナアルカロイド定量法として知られたるものは二、三に止らざるも總アルカロイドの定量は日本藥局方規定の方法に據るを便とし又キニーネ定量法としては爪哇官設規那試験場所定の方法が便利にして且之に依つて相當正確なる結果を得らるゝが故に余の試験は右の二法に基きて之を行へり。而して今其試験の成績に就て見るに總アルカロイドとキニーネとの量的關係は無論試験品に依りて大いに不同あり即ち總アルカロイド量及キニーネ量の共に多きもの或は總アルカロイド量の比較的多きに反してキニーネ量の甚少きもの或は又全く之を検出せざるもの等品質區々なるものあり。

即ち後掲試験成績表中1號、18號、34號等の總アルカロイド量は何れも8%又は其以上を含有するも1號品のキニーネ量は6.62% (總アルカロイド量の68.11%に當る) なるに比し十八號品は1.81% (總アルカロイド量の22.46%) また34號品は總アルカロイド量の10.39%を含有するに過ぎず又18號品と21號品及31號品と32號品とを比較對覽するに前二者のキニーネ量は共に1.81% なるに總アルカロイド量に於て一は8.06% (總アルカロイド量に對するキニーネ量の%數は22.46%) 他の一は4.07% (同上キニーネの對照%數43.47%) を示し又後二者にあつて其のキニーネ量は何れも約1%なるに總アルカロイド量に於て一は4.88% (同上キニーネの對照%數24.33%) 他の一は1.67% (同上キニーネの對照%數62.28%) に

して稀には45號乃至47號の如く總アルカロイド量約5%以上を示すに拘らず全然キニーネを検出せるものあるは注目に値すべし。

茲に上記の定量を行ふに當り準由したる爪哇キナ試験場設定の試験方法を附記すれば次の如し。

先づ細末キナ皮 20g に消石灰 6g を密和し之に 5% 苛性ソーダ溶液 18cc を加へ注意して均等に濕潤せしめ大型ソクスレット浸出器（浸出筒内容約 180cc）に致しベンゾール約 200cc を以てアルカロイドを充分抽出し此のベンゾール液に定規塩酸及水各 10cc を加へてベンゾール分を溜去すればアルカロイドは塩酸塩溶液となり一部の樹脂と共に残存するが故に此の液を綿栓を施したる硝子漏斗を以て 50cc 及 100cc の標線を附したる内容約 150cc のペーヘル中に濾入し水を以て全容 100cc となるに至る迄洗滌す。而して總アルカロイドの定量は此液を水浴上に温め 0.5% メチルロート溶液 2 滴を標示薬として過剰の塩酸を定規アルカリ溶液を以て滴定す。

$$\text{キナアルカロイド含量} = \frac{(10-n) 3.1}{2} \text{ cal. } (10-n) 0.31 \cdot 5$$

但し n は消費せる定規アルカリ量にしてキナアルカロイドの平均分子量は 309.2 なり。

滴定後此の中和液を水浴上にて 50cc に濃縮し冷後析出する不純物を濾別して 100cc に至る迄洗滌し水浴上に温め之に微に酒石酸々性となせるセニエット塩溶液（40%）10cc を加へ再び 50cc に濃縮し一夜放置すればキニーネ及シンコニヂンの酒石酸塩は水に難溶性なるが故に結晶となりて析出す。余の實驗に據れば試験品がキニーネに富める場合は美麗なる無色針狀の結晶を析出せり。乃ち其酒石酸塩は之を已秤濾紙上に集め少許の水にて數回洗滌し（洗液は 100cc となす）110° に於て 4 乃至 5 時間乾燥し之を秤定す。尙酒石酸は一部水に溶解するを以て濾液 100cc に附 75mg を加算補正す。次に此結晶 0.5g を精秤し定規塩酸 3.75cc に溶解し水を以て 25cc となし直徑 9cm の硬濾紙を以て濾過し之を 20cm 測定管に入れ室温に於て旋光度を測定し 17° に於ける旋光度に補訂す〔藥學雜誌 460 號（大正九年六月）刈米技師報文參照〕茲に補正されたる酒石酸塩量に右の旋光度に相應するキニーネのファクターを乗じ〔藥學雜誌 497 號（大正十二年七月）石川技師報文參照〕更に此積に 5 を乗ずればキニーネの含量を得るなり。

上記方法に依る試験成績を表示すれば次の如し。

## 試 験 成 績

番 號	總アルカロイド量	キニネ量	總アルカロイド量に對するキニネ量 %	備 考
1	9.72	6.62	68.11	
2	6.98	4.68	67.05	南米ボリビア
3	6.57	4.23	64.38	" マビリ
4	6.20	4.03	65.00	" ボリビア
5	5.58	3.88	69.53	同 上
6	6.20	3.69	59.52	同 上
7	5.69	3.63	63.80	
8	6.39	3.49	54.62	
9	6.05	3.30	54.55	南米ボリビア
10	5.58	3.13	56.09	同 上
11	4.71	2.89	61.36	同 上
12	5.14	2.72	52.92	
13	4.50	2.66	59.11	
14	4.34	2.27	52.30	南米ボリビア
15	3.95	2.25	56.96	
16	4.19	2.19	52.27	南米産
17	7.75	2.05	26.45	
18	8.06	1.81	22.46	Kork- schicht } 厚き板状をなせ Rinde } るものを削りて } 同一 } 分離せり } 檢體
19	7.43	0.43	5.79	
20	6.96	0.37	5.32	細卷状をなせるもの
21	4.07	1.81	43.47	
22	7.78	1.76	22.62	
23	7.95	1.42	17.86	ジャバ産
24	3.45	1.40	40.58	
25	3.48	1.37	39.37	
26	3.76	1.34	35.64	
27	4.41	1.31	29.70	
28	4.50	1.26	28.00	
29	7.16	1.17	16.34	
30	7.48	1.10	14.71	

番 號	總アルカロイド量	キニーネ量	總アルカロイド量に對するキニーネ量 %	備 考
31	4.88	1.09	24.33	南米コロムビア
32	1.67	1.04	62.28	
33	3.99	0.97	24.31	
34	8.57	0.89	10.39	
35	2.72	0.88	32.35	
36	7.95	0.79	9.94	
37	2.90	0.76	26.21	
38	5.12	0.74	14.45	
39	3.29	0.71	21.58	
40	3.06	0.67	21.90	
41	3.21	0.59	18.38	
42	2.83	0.59	20.85	
43	2.87	0.48	16.72	
44	2.83	0.41	14.49	
45	6.82	—	—	南米コロムビア
46	6.05	—	—	同 上
47	4.65	—	—	南米ペルー
48	3.27	—	—	
49	0.08	—	—	
50	—	—	—	