

乱用薬物錠剤のままでの
放射光 X 線回折測定による成分分析の評価実験
**Development of formulation analysis
in intact tablets of abuse-drug using SR XRD**

三浦 圭子^a, 松本 拓也^a, 二宮 利男^a, 杉村 高志^b
Keiko Miura^a, Takuya Matsumoto^a, Toshio Ninomiya^a, Takashi Sugimura^b

^a財高輝度光科学研究センター, ^b兵庫県立大学
^aJASRI, ^bUniv. of Hyogo.

医薬品錠剤中の原薬成分の同定・分析に放射光利用の粉末 X 線回折が有効であり、その利用展開を乱用薬物の定性・定量分析に行うとして、向精神薬フルニトラゼパム錠を用いた評価実験を行った。原薬の含有量の違い、製造元の違いに関わらず分析可能であった。原薬のみの粉末 X 線回折データからは、結晶形および結晶構造情報も解析出来たことから、汎用データベースも合わせて、複雑な錠剤成分回折データの理論的解析が可能となった。今後の乱用薬物の解析手法への展開が期待される。

キーワード： 粉末 X 線回折、錠剤、乱用薬物

【背景と研究目的】

我が国は、現在、第三次覚せい剤乱用期にあるとされ、覚せい剤の錠剤タイプや MDMA（合成麻薬の一種、通称エクスタシーともいわれる）錠剤の乱用も目立ってきており、一方で、向精神薬錠剤の乱用も増加しつつある。このような状況のなかで、錠剤そのまま放射光 X 線回折を測定し、今まで検出が困難であった錠剤中の微量成分由来の弱い回折ピークを明瞭に検出することができれば、覚せい剤錠剤や合成麻薬錠剤の密造方法や密輸ルートの解明や、向精神薬錠剤メーカーの異同識別に非常に有効なデータとなる可能性が高い。そこで、今回の実験では、有効成分が同じでメーカーの異なる向精神薬錠剤や、有効成分の異なる向精神薬錠剤の、錠剤そのままの放射光 X 線回折測定を行い、錠剤中の微量成分由来の弱い回折ピークを用いた定性・定量分析の検討を行うこととした。

【実験】

回折データ測定は、BL19B2 の汎用粉末 X 線回折計大型デバイ・シェラーカメラを用いた。錠剤の大きさ（直径 9mm 厚さ 2.7mm）とその主成分である賦形剤の乳糖などの X 線吸収率を考慮して、X 線エネルギーは 17.7keV（波長 0.7Å）にて行った。検出器はイメージングプレート（IP）を用い、原薬由来の弱い回折ピークを S/N 良く観測する際には、BAS2500 を用いた IP 読取時の感度を高く設定して行った。錠剤の取扱い方法は、寺田ら[1]、増田ら[2]による錠剤実験に準じているが、錠剤を X 線に完浴するように、錠剤の円盤状の下面をエポキシ系接着剤で取付金具先端

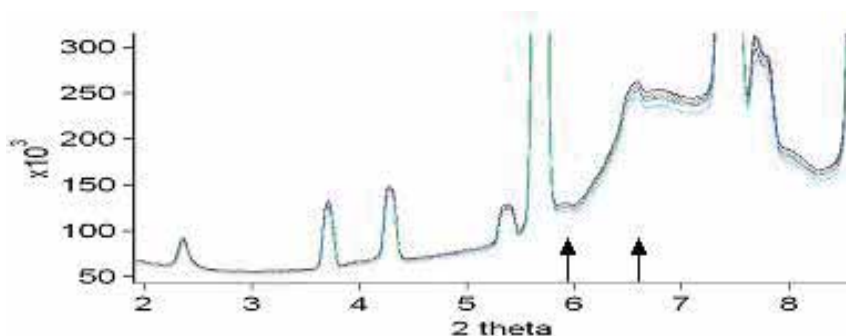
のキャピラリーに固定し、スピナーで回転する方式に変更している[3]。露光時間は10分から15分間として、弱いピークを観測するために30分露光も試みた。今回は、有効成分として向精神薬フルニトラゼパムを含有するもので、含有量および製造元3社の異なる錠剤を用いることを主として行った。尚、原薬フルニトラゼパム由来の回折ピークについては、それぞれの製造元から入手したものをキャピラリー封入後に同条件で測定することで確認に用いた。

錠剤中の原薬回折ピーク強度算出等には、ソフトウェア WinPLOTR を、原薬のみの粉末回折データからの結晶パラメーター算出・結晶構造確認には、ソフトウェア DASH を用いた。

【結果および考察】

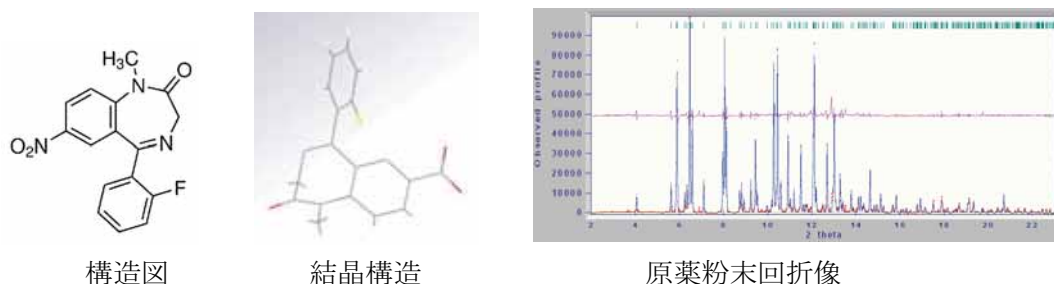
計3社の1mgおよび2mgのフルニトラゼパム含有錠剤を3個もしくは5個ずつ連続測定し、強い賦形剤由来の回折ピークの中に原薬由来ピークを確認し、その中心位置 $2\theta=5.90^\circ$ および 6.54° とした積分強度を算出して、測定誤差は1.5%以内と評価できた。その折、強度再現性の評価のために $2\theta=3.71^\circ$ の乳糖由来ピークとの回折強度比変動も評価した。尚、今回用いた錠剤は含有量の違いに伴い錠剤全体のサイズも異なるため、その2種類間での回折ピーク強度と原薬量の定量性は反映しない。(図1)

図1. 錠剤回折像中のフルニトラゼパムの回折ピーク



原薬のみのフルニトラゼパムの粉末回折データについては、実空間結晶構造解析ソフトウェア DASH を用いて、空間群 $P2_1/n$, $a=7.341\text{\AA}$, $b=13.701\text{\AA}$, $c=14.386\text{\AA}$, $\beta=96.64^\circ$, $R_{wp}=16.6$ (after Pawley refinement) となり、PDF-4 Organics[4]登録のものと一致する結晶形であることも確認出来た。CSD[5] CAGWUC 相当。(図2)

図2. フルニトラゼパム原薬情報



ちなみに、上記錠剤中の定量に用いた回折ピーク ($2\theta=5.90^\circ$ および 6.54°) は、それぞれ (0,2,0) (-1,0,1) および (1,0,1) (-1,1,1) の強い反射となる。

尚、今回用いた 3 社とも医薬品添付書類から判断出来る賦形剤・添加剤等は同様のもの (乳糖・セルロース、ステアリン酸マグネシウム など) であったため、その主たる回折ピーク位置は同じであり、それからの製造上の相違性は判断しにくい。2次元検出器 IP 上の回折イメージより粒子サイズの違いが想定される傾向は確認出来た。

以上の結果から、この錠剤そのままを放射光 X 線回折測定する方法は、錠剤中に主として含まれる賦形剤や添加剤成分由来の強い回折ピークの中から、1% (2mg/200mg 総重量) 含まれる有効成分の確認ができることが明らかとなった。錠剤全体からの回折ピーク強度を正確に測定することにより、その定量性も反映出来ることを確認した。今後、この手法は、他の乱用薬物分析の一環として、覚せい剤錠剤や合成麻薬錠剤の密造方法の推定や密輸ルートの解明にも非破壊で測定出来る手法として、有効な情報提供に寄与することが期待される。以上まとめて、日本法科学技術学会第 14 回学術集会 (2008 年 11 月) にて発表する。

以上

【参考資料】

- [1] 寺田勝英 他、SPring-8 重点産業利用課題成果報告書 2006B0129
- [2] 増田勝彦 他、SPring-8 重点産業利用課題成果報告書 2007B1958
- [3] 三浦圭子 他、SPring-8 利用報告書 2007B2057
- [4] PDF-4/Organics 2008 (ICDD)
(The database of Powder Diffraction File from the International Centre for Diffraction Data)
- [5] CSD v.5.28 (Cambridge Structure Database from Cambridge Crystallographic Data Centre)