

FT-Raman 分光法による向精神薬の湿度による構造変化の解析

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社 IR/Raman 営業部
編集発行：マーケティング部

M99002

Key Words

- FT-Raman
- 向精神薬
- 湿度
- 黄変現象

はじめに

FT-IRスペクトルを測定するために良く用いられるKBr錠剤法は、KBr錠剤を作製する際にサンプルをすりつぶすため結晶系が変化する場合がある。これは、1つの結晶系しか薬効のない薬にとっては、IR分析法が不向きであることを意味する。一方、ラマン分光法はサンプルの前処理を必要としないので、薬の定性や定量等の分析に有用である。

抗不安薬であるクロラゼブ酸二カリウム(メンドン原末)は、向精神薬の1種で、緊張や抑鬱状態を改善するために用いられる。実際のカプセル中にはメンドン原末が、約7.5mg含まれており、残りは炭酸カリウムとタルクの混合物が賦形剤として含まれる。メンドン原末は、加湿することにより黄変するが、この変化は、図1に示すようなメンドン原末を水またはアルカリ溶液に溶解するとき起こる変化が起こっていると考えられる。しかし、加湿によるメンドン原末の化学変化はまだはっきりしていない。本研究は、FT-Raman分光法により、メンドン原末の加湿による黄変現象のメカニズムを明白にすることを目的とする。

実験

カプセル中のメンドン原末、炭酸カリウムとタルクの混合物(以後メンドン原末混合物と略す)を取り出しサンプルとした。サンプルを温度40℃、相対湿度0、30、60、90%の所に、30日放置した。ラマンスペクトルの測定にはサーモフィッシャー

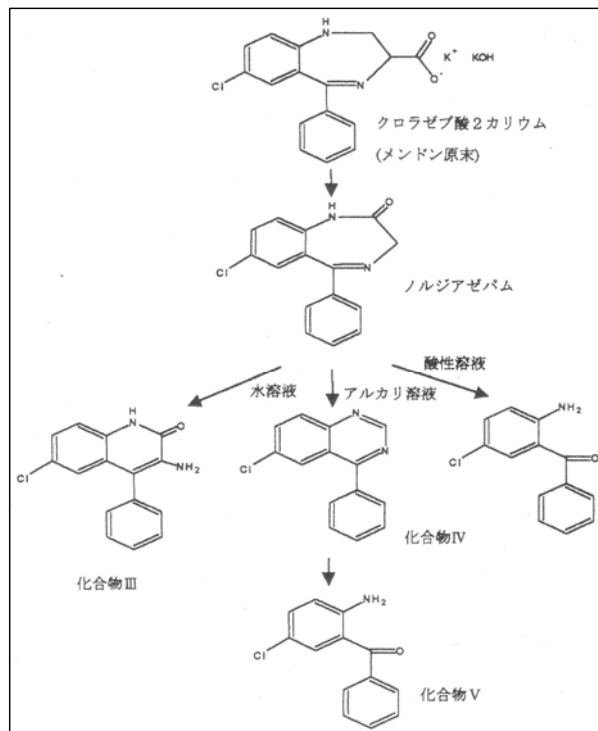
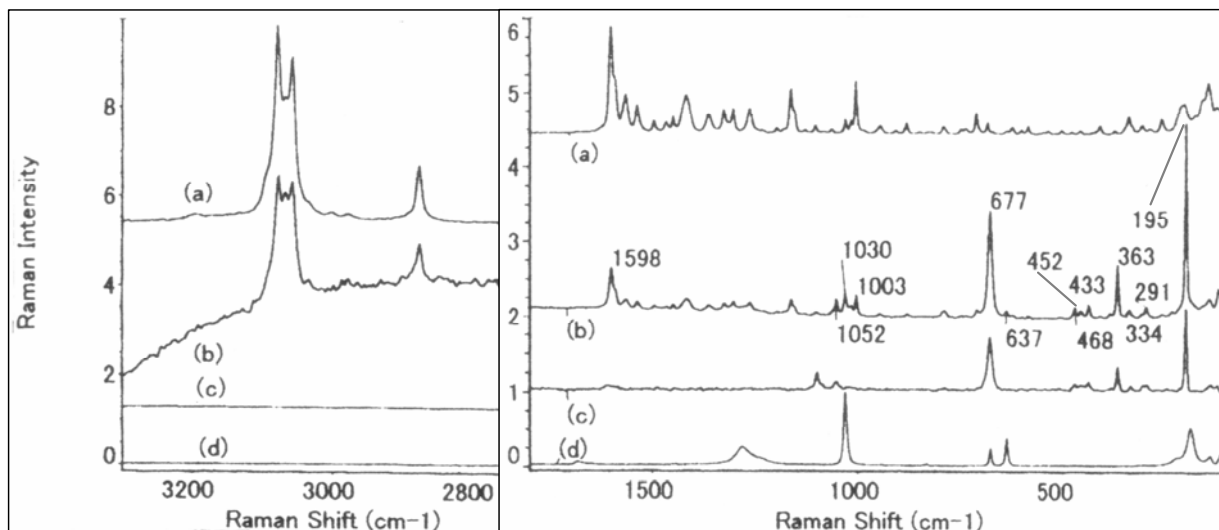


図1 クロラゼブ酸二カリウム(メンドン原末)を水、アルカリ溶液または酸性溶液に溶解した場合に起こる化学変化

社製 FT-Raman 専用機を用いた。分解能は 4cm^{-1} 、積算回数は 256~1000 回であった。



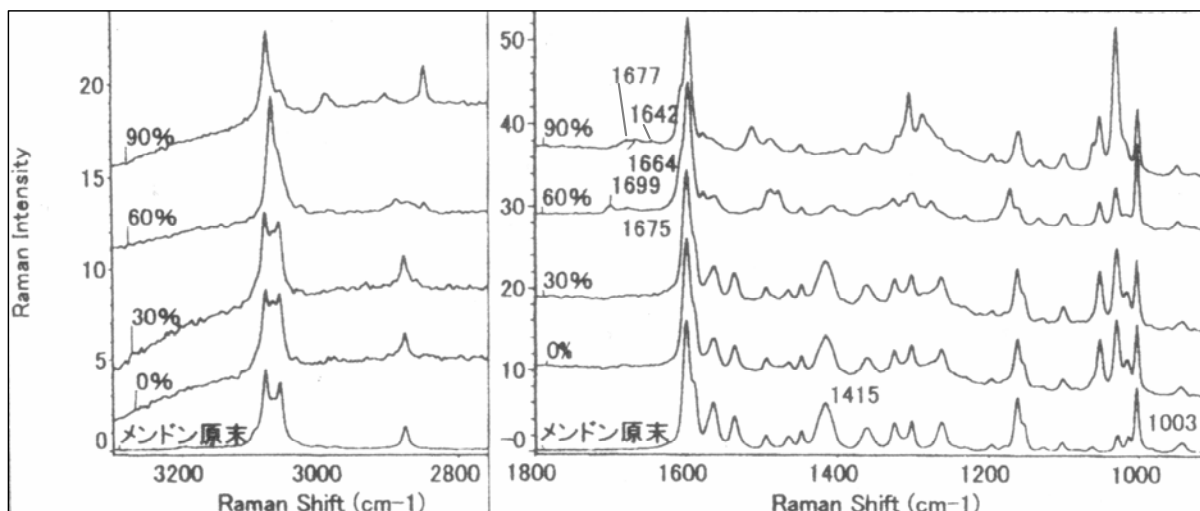


図3 相対湿度90%、温度40°Cで30日間保存したメンドン原末混合物(一番上)、相対湿度60%、温度40°Cで30日間保存したメンドン原末混合物(上から2番目)、相対湿度30%、温度40°Cで30日間保存したメンドン原末混合物(上から3番目)、相対湿度0%、温度40°Cで30日間保存したメンドン原末混合物(下から2番目)、およびメンドン原末(一番下)のFT-Ramanスペクトル

結果および考察

図2 に、メンドン原末(a)、相対湿度0%に保存したメンドン原末混合物(b)、タルク(c)、及び炭酸カリウム(d)のFT-Raman スペクトルを示した。相対湿度0%に保存したメンドン原末混合物のスペクトルには、1052、677、及び195cm⁻¹ および 468～291cm⁻¹ にバンドがあり、これらのバンドはタルク由来である。また、1030 および 637cm⁻¹ バンドは炭酸カリウム由来である。それ以外のバンドは、非常にメンドン原末に酷似している。この事から、相対湿度0%では、メンドン原末の化学変化は殆ど起こっていないと考えられる。また、Raman スペクトルは IR に比べバンドが非常にシャープなので、賦形剤が混入したままの状態でも、黄変現象を調べられることが 図2 から分かる。

図3 に、メンドン原末混合物を相対湿度90、60、30 および 0%に保存したサンプルの FT-Raman スペクトルと共にメンドン原末の FT-Raman スペクトルを示した。これらのスペクトルは芳香環の伸縮振動に帰属できる 1598cm⁻¹ で規格化している。メンドン原末の 1415cm⁻¹ バンドはカルボン酸イオンの対称伸縮振動に帰属できると考えられる。相対湿度0%及び 30%で保存されたメンドン原末混合物の 1415cm⁻¹ バンドの強度がメンドン原末の 1415cm⁻¹ バンドより僅かながら小さい事より、相対湿度30%以下では、量は少ないながら脱炭酸が起こりノルジアゼパムに変化していると思われる。一方、相対湿度が 60% では、1415cm⁻¹ のバンドが殆ど消失している事から、ほとんどのクロラゼパ酸二カリウム分子で脱炭酸が起こった事がわかる。また、メンドン原末にある -CH₂- の CH₂ 対称伸縮振動に帰属できる 2880cm⁻¹ のバンドが、相対湿度60%のサンプルでは消失していることから、クロラゼパ酸二カリウムの脱炭酸とともに、ノルジアゼパムを経て、さらに、化合物ⅢかⅣかⅤに変化したと考えられる。尚、3100～3000cm⁻¹ のバンドは、=CH- および =CH₂ の CH または CH₂ 伸縮振動に

帰属できる。相対湿度 60% のスペクトルの 1699 および 1675cm⁻¹ のバンドはアミド I バンドおよび共役ケトンの伸縮振動に帰属できると考えられるので、Ⅲ及びⅤが生成したと思われる。相対湿度90%のサンプルについては、3000cm⁻¹ 以下に新たなバンドが生じていること、また、一置換の芳香環の環の骨格振動に帰属できる 1004cm⁻¹ のバンドが減少していることから、芳香環の開裂が起こっており、その結果、アルカンC=C が生成されたと思われる。これは、新たに生じた 1664 または 1642cm⁻¹ のバンドがこれに基づくものと考えた。また、3000～2800cm⁻¹ に新たにバンドが生じていることから、共役していない C-H が生成している。一方、相対湿度60%に共存する 1699cm⁻¹ のアミド I バンドが90%では消失していることより、Ⅲの化合物は相対湿度90%では存在しない事がわかる。また1030cm⁻¹ のバンドの強度が非常に増しているが、この 1030cm⁻¹ のバンドは1,2-二置換の芳香環の骨格振動に帰属できるものと思われる。もし1,2-二置換の芳香環が生成されるためには、芳香環からの脱塩素が起こらなければならない。すなわち、90%の相対湿度では、一置換芳香環の開裂により新たにアルカンC=Cが生成し、更に水素付加から OH 付加によりアルカン型の C-H が生成したと思われる。以上の事から、相対湿度30%以下ならば、メンドン原末は比較的安定であることが分かった。このように、FT-Raman 分光法を用いることにより、賦形剤が混入したままの状態でも、薬効成分の変化を追うことができた。

謝辞

山梨医科大学薬剤部の花輪先生の御許可により、データを掲載させて頂きました。ここに感謝の意を表します

M99002

サーモフィッシャー
サイエンティフィック株式会社

スペクトロスコピー営業本部
IR/Raman 営業部

横浜本社
045-453-9210

大阪支店
06-6863-1552

E-mail
info-jp@thermo.com

www.thermofisher.co.jp
(日本)
www.thermo.com
(グローバル)

©2007 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.

Specification, terms and pricing are subject to change. Not all products are available in all countries. Please consult your local sales representative for details.