

各種機器 (UV, IR, NMR) を用いたパターン認識に基づく散剤の分析

鈴木敏夫, 伊原仁美, 佐藤悦子, 海野勝男

秋田大学医学部附属病院薬剤部*

Analysis of Admixture of Pulvis Based on Recognition of Spectrometric Patterns (UV, IR and NMR Spectrometers)

TOSHIO SUZUKI, HITOMI IHARA, ETSUKO SATO, KATSUO UNNO

Department of Pharmacy, Akita University Hospital*

(Received December 5, 1986)

Ultraviolet (UV), infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometers were introduced in order to find the errors of dispensation for admixture of pulvis. Analysis of each spectroscopic pattern turned out to be effective and reliable for finding the errors of dispensation even for admixture of pulvis containing much additive.

Keywords—admixture of pulvis; spectroscopic pattern; UV, IR and NMR

はじめに

調剤過誤を防止する目的として, 調剤終了時必ず監査が行われるが, 近年, 処方複雑多様化に伴い, 分担調剤が広く行われるようになり, 監査が必要かつ重要な業務となってきた¹⁾。錠剤およびカプセル剤の場合, 大きさ, 形, 包装形態, コード番号等から区別し易く, その調剤監査は比較的容易であるが, 混合散剤の場合外観による識別は極めて困難である。今回著者は, 混合散剤を正確かつ迅速に分析する手段として, UV²⁾, IR および NMR の分析機器の導入を試み, 精神科および小児科領域において使用頻度の高い抗てんかん薬, 精神安定薬を含む混合散剤の処方例を中心に, 調剤過誤の防止を目的として種々検討したのでその結果について報告する。

実験方法

1. 試料

調剤過誤の疑いのある処方からランダムに取り出した一包と, 対象とする散剤をそれぞれ乳ばちですりつぶし, 試料とした。今回使用した薬剤の成分の構造式を Fig. 1 に示した。

2. 測定方法

IR は試料 1mg を KBr 錠剤法により測定し, UV は試料を攪拌下メタノールに溶解し, 不溶物をろ過後, ろ液をメタノールで希釈して測定し, NMR は先の方法で得られたろ液を減圧下濃縮し, 内部標準物質としてテトラメチルシランを, 溶媒として重水素クロロホルムを用いて測定した。

3. 測定機器

IR は日本分光 IR-810, UV は島津ダブルビーム分光光度計 UV-200, NMR は日本電子 JNM-PMX60 を使用した。

結果及び考察

Table 1 において, 処方 1 は SM 散とバランス散の処方にドグマチール末を重ねて分包した疑いのあるもので, 重量および外観から判定が困難なものである。対象として処方 2 および 3 を調製し, IR, UV および NMR の分析機器を用いて得られるスペクトルのパターン認識からの分析が可能かどうかの検討を行った。処方 1 と 3 の UV スペクトルのパターンが極めて類似していることから, 直ちに処方 1 にドグマチールが混在しているものと判定することが可能であった。さらに先の判定が正しいことは, IR スペクトルにおいて処方 1 と 3 のパターンが類似していること, また処方 1 の NMR スペクトル

*秋田市本道 1 丁目 1-1; 1-1, Hondo 1-chome, Akita-shi, 010 Japan

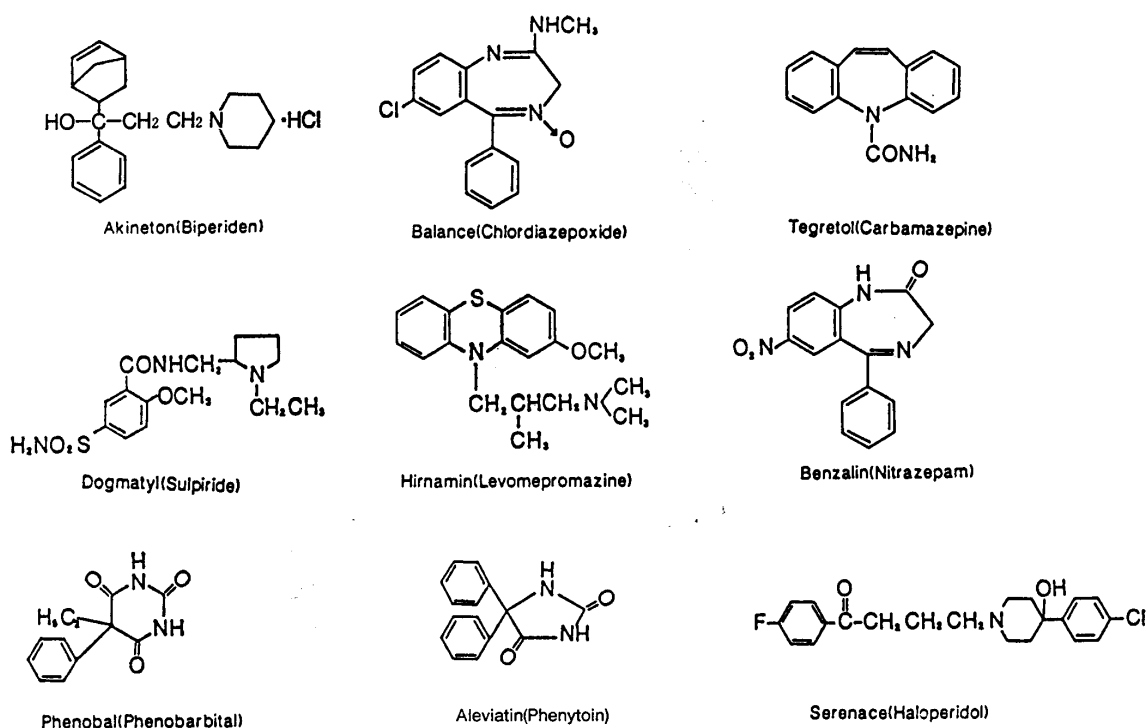


Fig. 1.

において 4.03ppm にドグマチールのメトキシ基にもとづく吸収が認められることから、処方1にドグマチールが混在していることは明らかである。

Table 2 において、処方1はフェニトインをフェノバルと読み違えて処方した疑いのあるもので、対象として2および3の処方を調製し測定した。UV スペクトルはいずれもベンゼン環の π 電子にもとづく $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移が 240nm 付近に、カルボニル基にもとづく $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移が 290nm 付近に現れており、UV スペクトルから直ちに判定することは困難であるが、IR スペクトルにおいて処方1と3のスペクトルが一致していることから、フェノバルの代わりにフェニトインを処方したことは明らかである。なお処方1と2のIR スペクトルにおいて 3500~3000 および 1100~1000 cm^{-1} に大きな差が認められるが、これはフェノバルに含まれる多量の多価アルコール性賦形剤のアルコールの吸収によるものと解釈することができる。さらに NMR スペクトルにおいて、処方2で見られるフェノバルのエチル基にもとづく吸収が、処方1では認められないことから、処方1にフェノバルが含まれていないことは明らかである。

Table 3 において、処方1はアレビアチンを加えたかどうか不明のもので、対象としてアレビアチン1gをとり試料とした。処方1と2のいずれのUV スペクトルにおいても $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移が見られることから、ベンゼン

環を有する薬物、すなわちアレビアチンの混在が考えられる。この判定を確かなものにするために、IR、NMR を測定したところ、IR スペクトルにおいては1、2のいずれの処方においても 1718 cm^{-1} にイミダゾリジンジオンにもとづく吸収が認められ、さらに NMR スペクトルにおいて 7.32ppm にフェニル基にもとづく吸収が認められることから、処方1にアレビアチンが含まれていることは明らかである。

Table 4 において、処方1はヒルナミンを加えたかどうか不明のもので、重量および外観からは判定が困難なものである。対象としてヒルナミン、ベンザリンをそれぞれ1gとり、試料とした。処方1と3のUV スペクトルにおいて 307 および 308nm にベンゾジアゼピン骨格に由来する $n \rightarrow \pi^*$ 遷移による吸収が認められることから、処方1にベンザリンが含まれていることは明らかであるが、問題となっているヒルナミンの存在はUV スペクトルにおいては不明である。そこで IR スペクトルを測定したところ、処方1と2の吸収パターンが極めて類似しており、処方1にヒルナミンが含まれていると推定できる。この判定を確認するために処方1の NMR を測定したところ、2.40' および 3.67ppm にヒルナミンのジメチルアミノ基、およびメトキシ基にもとづくシグナルが認められ、処方1にヒルナミンが含まれていることは明らかである。

Table 1. Characteristic Peaks of Prescription 1, 2 and 3 in UV, IR and ^1H NMR

	Rp.	UV (MeOH)	IR (KBr)	^1H NMR (CDCl_3)
1	P.S+M 3.0		1640~1650 cm^{-1} CONH $\leftarrow$ B	
	P.Balance(10%) 30mg	λ_{max} :232nm $\pi \rightarrow \pi^*$	N=C $\leftarrow$ A	4.03(s, O-CH ₃ , $\leftarrow$ B)
	3x1 put dogmatyl(50% 100mg 3x1) or not ?	λ_{max} :264nm $\pi \rightarrow \pi^*$	1540 cm^{-1} secondary amide	1.13(t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃ , $\leftarrow$ B)
2	P.S+M 3.0			
	P.Balance(10%) 30mg	λ_{max} :242nm $\pi \rightarrow \pi^*$	1650 cm^{-1} N=C	
	3x1	λ_{max} :268nm $\pi \rightarrow \pi^*$		
3	P.S+M 3.0			
	P.Balance(10%) 30mg	λ_{max} :234nm $\pi \rightarrow \pi^*$	1640 cm^{-1} CONH	3.93(s, O-CH ₃ ,)
	P.Dogmatyl(50%) 100mg 3x1	λ_{max} :264nm $\pi \rightarrow \pi^*$	1540 cm^{-1} secondary amide	1.10(t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃ ,)

A. Balance(Chlordiazepoxide), B. Dogmatyl(Sulpiride)

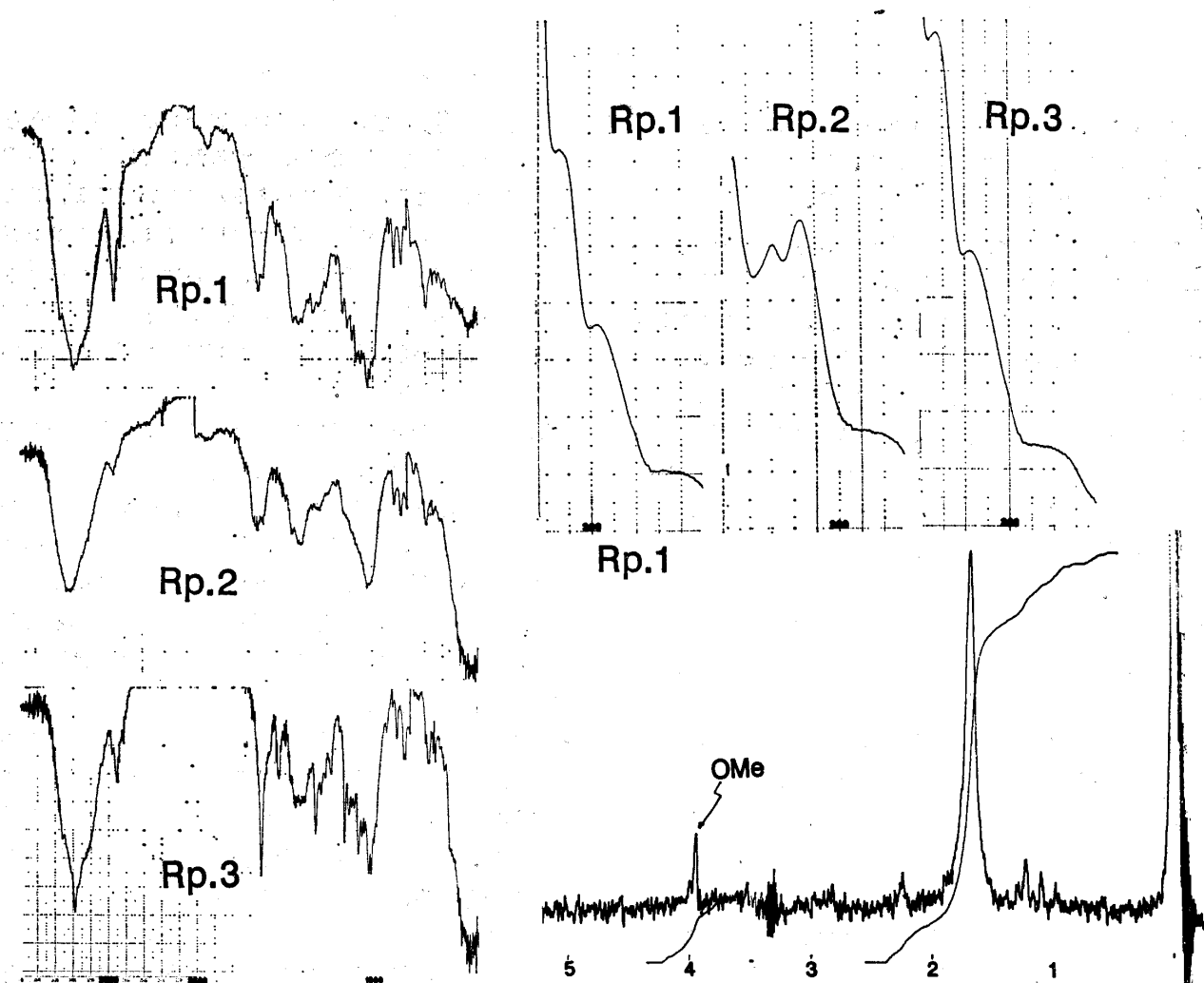
Chart 1. IR, UV and ^1H NMR Spectra of Prescription 1, 2 and 3

Table 2. Characteristic Peaks of Prescription 1, 2 and 3 in UV, IR and ^1H NMR Spectra

	Rp.	UV (MeOH)	IR (KBr)	^1H NMR (CDCl_3)
1	Tegretol(50%) 600mg Phenobal(10%) 150mg 3x1	λ_{max} :240nm $\pi \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :287nm $\pi \rightarrow \pi^*$	similar with spectral pattern of 3 at 3000~3600 cm^{-1}	7.23~7.60(m, ArH $\leftarrow$ B, C) 6.87(s, ArCH=CHAr $\leftarrow$ C)
	put Phenytoin instead of phenobal?			
2	Tegretol(50%) 600mg Phenobal(10%) 150mg 3x1	λ_{max} :236nm $\pi \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :287nm $\pi \rightarrow \pi^*$		7.23~7.60(m, ArH $\leftarrow$ B, C) 6.87(s, ArCH=CHAr $\leftarrow$ C) 0.97(t, J=7Hz, CH_2CH_3 $\leftarrow$ A)
3	Tegretol(50%) 600mg Phenytoin 150mg 3x1	λ_{max} :240nm $\pi \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :288nm $\pi \rightarrow \pi^*$	similar with spectral pattern of 1 at 3000~3600 cm^{-1}	7.23~7.60(m, ArH $\leftarrow$ B, C) 6.87(s, ArCH=CHAr $\leftarrow$ C)

A. Phenobal(Phenobalbitar), B. Phenytoin(Aleviatin), C. Tegretol(Carbamazepine)

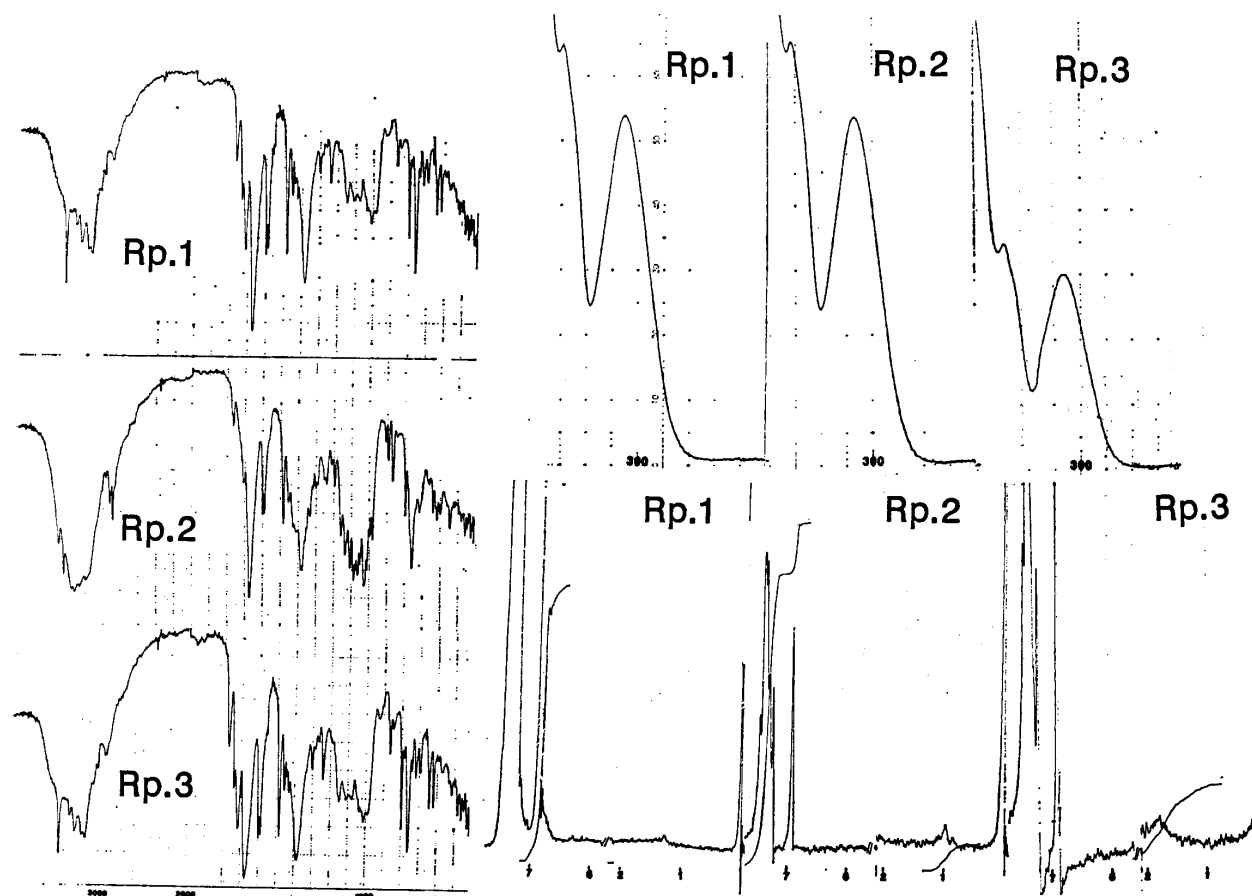
Chart 2. IR, UV and ^1H NMR Spectra of Prescription 1, 2 and 3

Table 3. Characteristic Peaks of Prescription 1 and 2 in UV, IR and ^1H NMR Spectra

	Rp.	UV (MeOH)	IR (KBr)	^1H NMR (CDCl_3)
1	Cinal 1.0	$\lambda_{\text{max}} < 210\text{nm}$ $\pi \rightarrow \pi^*$	1718 cm^{-1} 1740 cm^{-1} Imidazolidinedione ↑ A	7.32(s, ArH - A)
	P.S-M 1.5			
	Aleviatin 0.35			
	3x1 put aleviatin or not ?			
2	Aleviatin	$\lambda_{\text{max}} < 210\text{nm}$ $\pi \rightarrow \pi^*$	1720 cm^{-1} 1740 cm^{-1} Imidazolidinedione	7.32(s, ArH)

A. Aleviatin(Phenytoin)

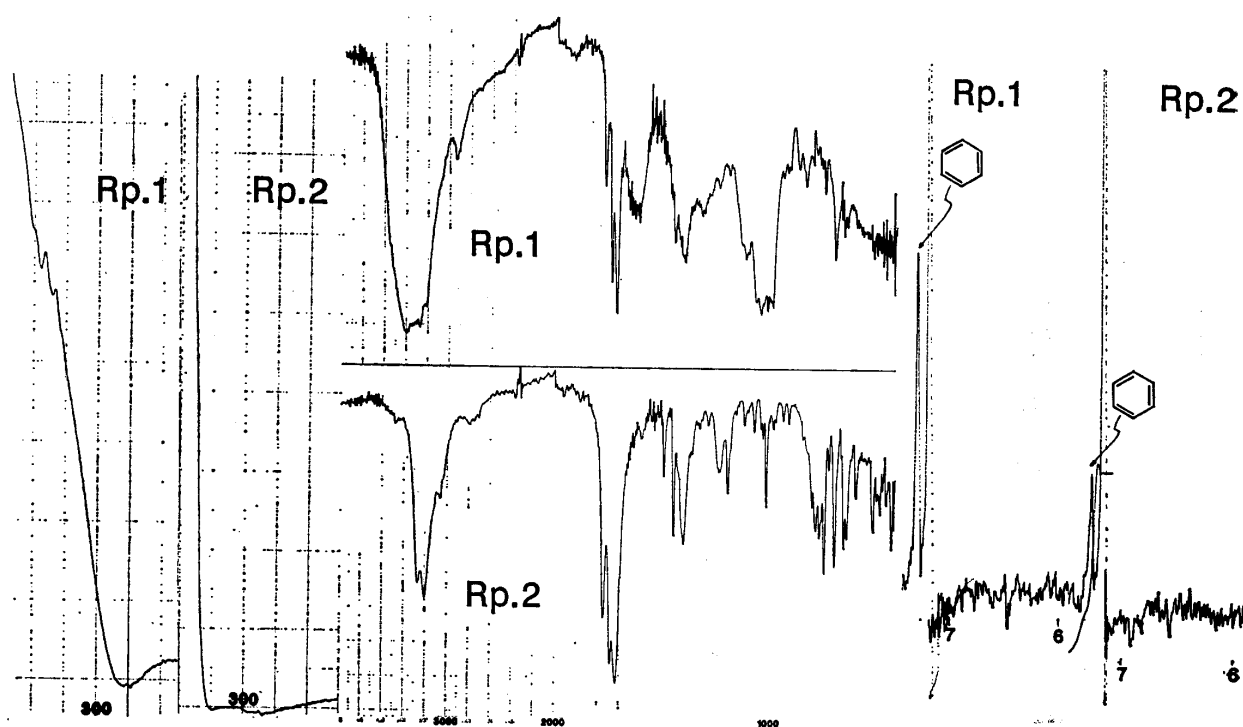
Chart 3. IR, UV and ^1H NMR Spectra of Prescription 1 and 2

Table 4. Characteristic Peaks of Prescription 1, 2 and 3 in UV, IR and ^1H NMR Spectra

	Rp.	UV (MeOH)	IR (KBr)	^1H NMR (CDCl_3)
1	Hirnamin(10%) 2mg Benzalin(1%) 20mg 2x1 put hirnamin or not ?	λ_{max} :307nm $n \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :256nm $\pi \rightarrow \pi^*$	1650cm $^{-1}$ NHCO $\leftarrow$ B similar with spectral pattern of 2 at 1300~1500cm $^{-1}$	2.4(s, NMe $_2$ $\leftarrow$ A) 3.67(s, OMe $\leftarrow$ A)
2	Hirnamin(10%)	λ_{max} :326nm $n \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :272nm $\pi \rightarrow \pi^*$	similar with spectral pattern of 1 at 1300~1500cm $^{-1}$	
3	Benzalin(1%)	λ_{max} :308nm $n \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :260nm $\pi \rightarrow \pi^*$	1650cm $^{-1}$ NHCO $\leftarrow$ B	

A. Hirnamin(Levomepromazine), B. Benzalin(Nitrazepam)

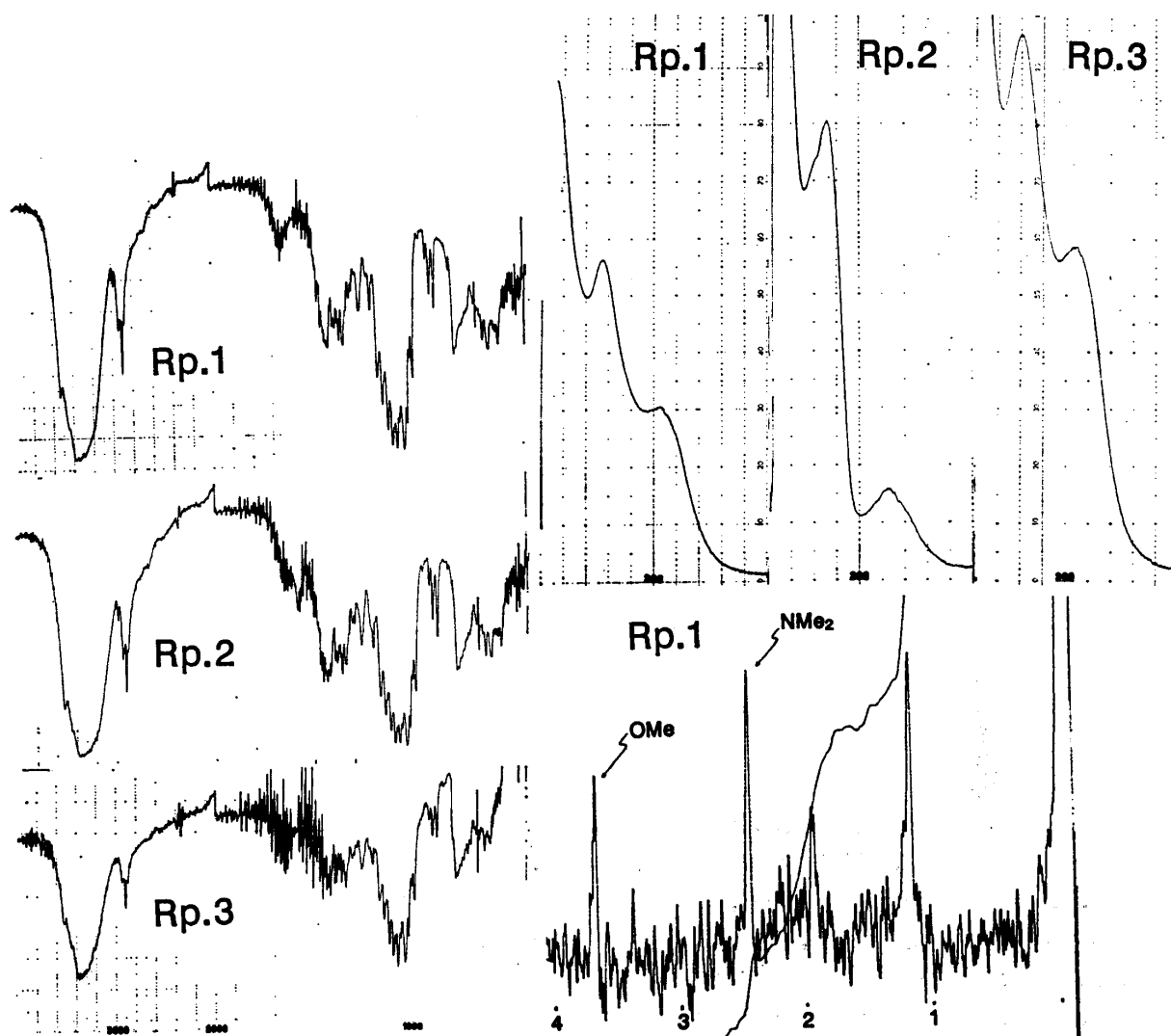
Chart 4. IR, UV and ^1H NMR Spectra of Prescription 1, 2 and 3

Table 5. Characteristic Peaks of Prescription 1, 2, 3 and 4 in UV, IR and ^1H NMR Spectra

	Rp.	UV (MeOH)	IR (KBr)	^1H NMR (CDCl_3)
1	Serenace(1%) 6mg Akineton(1%) 6mg Hirnamin(10%) 5mg 3x1 put hirnamin or not ?	λ_{max} :310nm $n \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :249nm $\pi \rightarrow \pi^*$	does not observe characteristic peak or difference between 1 and 2~4 due to much diluents bases	2.4(s, $\text{NMe}_2 \rightarrow \text{A}$) 3.67(s, $\text{OMe} \rightarrow \text{A}$)
2	Serenace(1%)	λ_{max} :244nm $\pi \rightarrow \pi^*$		
3	Akineton(1%)	$\lambda_{\text{max}} < 220\text{nm}$ $\pi \rightarrow \pi^*$		
4	Hirnamin(10%)	λ_{max} :323nm $n \rightarrow \pi^*$ λ_{max} :272nm $\pi \rightarrow \pi^*$		

A. Hirnamin(Levomopromazine)

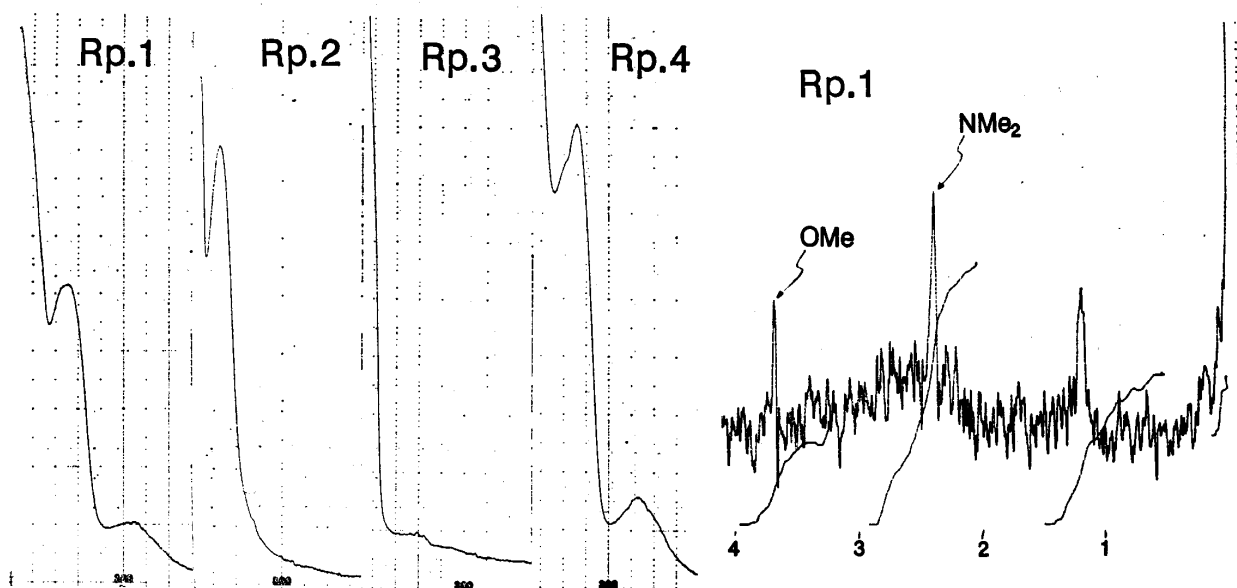
Chart 5. IR, UV and ^1H NMR Spectra of Prescription 1, 2, 3 and 4

Table 5 において、処方1は先と同様ヒルナミンを加えたかどうか不明なもので、対象としてセレネース、アキネトン、ヒルナミンをそれぞれ1gとり、試料とした。先の事実からも明かなように、化合物BおよびCにメトキシ基およびジメチルアミノ基が存在していないことから、NMRを測定することにより容易に判定できるものと考え、処方1のNMRを測定したところ、先

と同様に2.40および3.67ppmにシグナルが認められた。以上の事実は処方1にヒルナミンが含まれていることを明らかにするものであるが、念のためUVおよびIRスペクトルを測定したところ、UVスペクトルにおいては薬物間の相互作用等により吸収がシフトしたり、IRスペクトルにおいては多量の賦形剤の吸収により判定が困難であった。

結 論

測定条件の設定にかなりの時間を要する高速液体クロマトグラフィーによる分析と比較したとき、本法による分析は使用する機器ならびに対象とする薬物の特徴をよく理解し、かつ巧みに分析機器を組み合わせることにより、精神科および小児科領域において使用される薬物で、原末含有量の少ない倍散処方例においても、正確かつ5～10分程度の短時間に分析可能であり、調剤過誤の発見と防止に貢献できるものと考えられる。

文 献

- 1) 山田泰寿, 藤田 一: 病院薬学, 3(2), 88(1977); 3(3), 182 (1977)。
- 2) 鶴岡道雄, 橋本強, 前田共秀, 瀬尾量, 安田孝一, 安河内一弘, 甲斐順子: 病院薬学, 7 (4), 227 (1981)。