

技術論文

平行ビーム X 線回折法と波長分散型蛍光 X 線分析法による アセチルサリチル酸を主成分とする鎮痛解熱薬の比較分析

岩田 明彦^{®1,2}, 河合 潤¹

薬品などの多くの有機物は、X 線回折法では試料の詰め方で結晶粉末の配向性に影響を与えやすく、正しい分析結果を得るためには、配向の影響を取り除くための専用の手法や装置を必要としている。又一般に蛍光 X 線法は、それらの有機物が軽元素を中心とした組成であることから不得手な分析対象と誤解されている。一方で、人工多層膜ミラーの製造技術の進歩は X 線を用いる X 線回折や蛍光 X 線分析法に新しい可能性をもたらしている。X 線回折では平行ビーム法 (Parallel Beam Method) が、人工多層膜ミラーからの高い分解能と十分な輝度の平行 X 線を用いることにより、広く利用されるようになった。蛍光 X 線分析ではホウ素、炭素、酸素などの軽元素の微量分析用に設計された人工多層膜ミラーの利用が可能になっている。この論文では、こうした近年の X 線回折や蛍光 X 線分析法の進歩が有機物や薬品の分析にどのように有効であるかの評価を、アセチルサリチル酸を主成分とする鎮痛解熱薬の比較分析という視点で行ったので報告する。

1 はじめに

鎮痛解熱薬として広く普及するアスピリンはアセチルサリチル酸を主成分とする鎮痛解熱薬の代名詞ともいえる薬品であり、世界中で広く使用されている。多くの国々で処方箋無しで簡単に手に入る。ドイツ・バイエル社の商標であったが、現在では日本薬局方でも「アスピリン」として登録されている¹⁾。

アスピリンはバイエル社だけでも、錠剤として服用するもの、水に溶かして服用するもの、水なしで口の中で噛み砕き唾液で溶かして服用するもの（日本薬局方では咀嚼錠またはチュアブル錠と定義される）など、幾つかの種類がある。バイエル社以外にもアセチルサリチル酸を主成分とする鎮痛解熱薬を「アスピリン」もしくは別の製品名で製造している製薬会社は多く存在する。世界中で簡単に手に入る薬であるが、その製造会社も一社にとどまらず、また製造場所も世界中に広がっていると思われる。同じアセチルサリチル酸を主成分とする鎮痛解熱薬であっても、製造会社、製造場所、服用方法の違いが、その成分の違いに何らかの影響を及ぼしているのか興味深い。また、薬品の製造現場では、品質管理などに様々な分析法が利用されているが、それらの分析では比較分析を行うことが少なくない。近年の X 線回折や蛍光 X 線分析の進歩がこうした薬品の比

較分析にどのように役立つかを検証するために、異なった国で購入された、異なったタイプのアセチルサリチル酸を主成分とする鎮痛解熱薬の X 線回折及び蛍光 X 線分析を行ったので報告する。

2 実 験

測定を行った試料は、日本、ドイツ、ポーランド、スロベニア、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、フランス、イギリスの 9 か国の薬局で購入された、合計 15 種類のアセチルサリチル酸を主成分とする鎮痛解熱薬（以下、本論文では鎮痛解熱薬と称する。）である (Table 1)。試料は、2010 年 6 月から 2011 年 3 月の 10 か月の間に購入され測定された。購入された国が異なっても、製造国や製造工場が同じ場合もあり、更に同じ製造工場でも、製造ロットが異なるなどの違いがある。又、集められた 15 種類の試料では、一つの錠剤に含まれるアセチルサリチル酸の含有量が 300 mg から 500 mg と一定ではない。また、同じ製造会社であっても服用方法の違いにより、錠剤中の添加物や賦形剤の種類や量も変わり、錠剤の重量も異なる。よってアセチルサリチル酸の含有比も異なってくる。

2・1 X 線回折分析

X 線平行ビームを用いた X 線回折法 (平行ビーム法, Parallel beam method) が近年広く利用されるようになった。人工多層膜ミラーを用い、高い分解能と十分な強度の平行ビームが得られたことで、普及が広がった。粉末回折測定では、従来広く用いられてきた集中法は高い回折 X 線

¹ 京都大学大学院工学研究科材料工学専攻：606-8501 京都府京都市左京区吉田本町

² Rigaku Europe SE: Grosse-Berliner Damm 151, 12487, Berlin Germany

Table 1 Parameters of analgesic antipyretic drugs

Manufacturer	Purchased Country	Production Country	Factory	Lot. No.	Tablet type	Size (mm) ^{a)}	Weight (mg)	Color
A	JAPAN	JAPAN	—	—	Standard	12.2 ϕ , 5.0t	597	White
A	GERMANY	GERMANY	G	—	Standard	12.2 ϕ , 5.0t	594	White
A	POLAND	GERMANY	H	J	Standard	12.2 ϕ , 5.0t	597	White
A	SLOVENIA	GERMANY	H	K	Standard	12.2 ϕ , 5.0t	596	White
A	ROMANIA	GERMANY	H	L	Effervescent	25.8 ϕ , 4.0t	3184	White
A	RUSSIA	GERMANY	H	M	Effervescent	25.8 ϕ , 4.0t	3165	White
A	UKRAINE	GERMANY	H	N	Effervescent	25.8 ϕ , 4.0t	3175	White
A	FRANCE	GERMANY	H	O	Chewable	18.3 ϕ , 5.2t	1521	Pink
A	SLOVENIA	GERMANY	H	P	Chewable	18.3 ϕ , 5.2t	1495	Pink
B	FRANCE	FRANCE	I	Q	Effervescent	23.0 ϕ , 4.4t	2677	White
B	RUSSIA	FRANCE	I	R	Effervescent	23.0 ϕ , 4.4t	2691	White
B	UKRAINE	FRANCE	I	S	Effervescent	23.0 ϕ , 5.6t	3469	White
C	UK (GB)	UK (GB)	—	—	Standard	12.8 ϕ , 4.0t	597	White
D	ROMANIA	ROMANIA	—	—	Standard	13.2 ϕ , 5.0t	843	White
E	JAPAN	JAPAN	—	—	Standard	10.2 ϕ , 5.4t	488	White

a) ϕ ; diameter, t ; maximum thickness

Table 2 Measurement conditions of XRD analysis

	Bragg-Brentano (BB)	Parallel beam (PB)
Scanning axis	θ -2 θ (θ s- θ d) ^{a)}	θ -2 θ (θ s- θ d)
Scanning mode	Continuous	Continuous
Scanning range (2 θ)	5 - 45°	5 - 45°
Sampling width	0.02°	0.02°
Scanning speed	5.0° /min	5.0 or 1.0° /min
X-ray Power	1.6 kW, 40 kV-40 mA	1.6 kW, 40 kV-40 mA
Multilayer mirror	Not used	Used
Incident Soller slit	5.0 deg	5.0 deg
Divergence slit	2/3 deg	1 mm
Vertical limitation slit	10 mm	10 mm
Parallel slit analyzer	Not used	0.114 deg
Scattering slit	2/3 deg	Open
Receiving Soller slit	5.0 deg	5.0 deg
Receiving slit	0.45 mm	Open
Slit for monochromator	0.8 mm	Not used
Monochromator	Bent	Flat

a) θ s ; θ source, θ d ; θ detector

強度と角度分解能の点で優れているものの、十分な試料量と平坦な試料表面を必要とする。また、試料表面と平行な結晶格子面からの回折線だけを検出することから、試料に結晶粉体粒子の配向などがある場合、回折 X 線強度比がデータベースに登録されているデータと食い違いを生じる。回折線の強度を重要視する定量分析などには不向きな測定法となる。一方、平行ビーム法は、高い X 線強度は期待できないものの、平坦な試料表面がなくとも比較的良質な回折データを与えることが知られ、微小領域の分析や、

微量な試料、凸凹した試料にも利用が可能である²⁾。凸凹した試料にも利用可能であるということは、配向などのある試料では、配向の原因となる「加圧成型」をやめて、試料を試料板に載せて凸凹の状態そのままでも分析をすれば、配向の影響をある程度除いた X 線回折プロファイルの測定が可能となる³⁾。近年の X 線回折計の主流となった試料水平型 (θ - θ 型) の X 線回折計では、試料板が常に水平で測定中に動くことがなく、測定中の試料落下のトラブルが起こらないため、こうした加圧成型されていない試料の測定を可能とする。薬品などの多くの有機物は加圧成型による配向を持つことが多く、この手法は薬品の X 線回折分析に有用な手段と考えられるので、今回鎮痛解熱薬の X 線回折の分析にこの手法を用いた。

実験はリガク製 X 線回折装置 Ultima IV を用いて行った。Ultima IV は X 線源 (θ s) と検出器 (θ d) 軸が駆動する試料水平型 (θ - θ 型) の X 線回折計で、X 線源の最大出力は 3 kW、最大管電圧および最大管電流は 60 kV 60 mA である。クロスビームオプティクス (Cross Beam Optics) と名付けられた人工多層膜ミラーを用いた光学系が採用され、平行ビーム法と集中法が容易に切り替えられる⁴⁾。銅 X 線管球 (焦点サイズ ; $1 \times 10 \text{ mm}^2$)、電動でスリット幅の調整が可能な発散 (DS)、散乱 (SS)、受光 (RS) の 3 種のスリット、入射側と受光側の双方にソーラーズリットがあり数種の発散角のソーラーズリットが用意されている。受光側にグラファイト結晶を用いたモノクロメーターを有し、検出器にはシンチレーションカウンター (SC) を使用している。

平行ビーム法と集中法の比較を行うために、両手法を使用したので、Table 2 に両手法の分析に用いた測定条件を示す。比較の段階では 2 θ の走査速度を 5.0° /min としたが、本実験では、よりノイズレベルの低いデータを得るために走査速度に 1.0° /min を用いた。

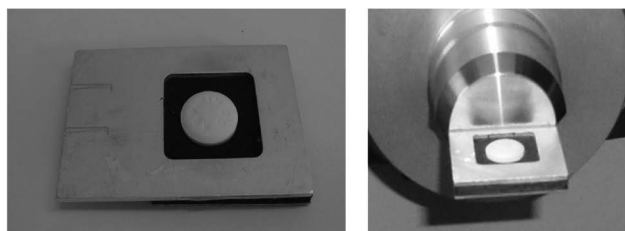


Photo 1 A tablet analgesic antipyretic drug on an Al sample holder

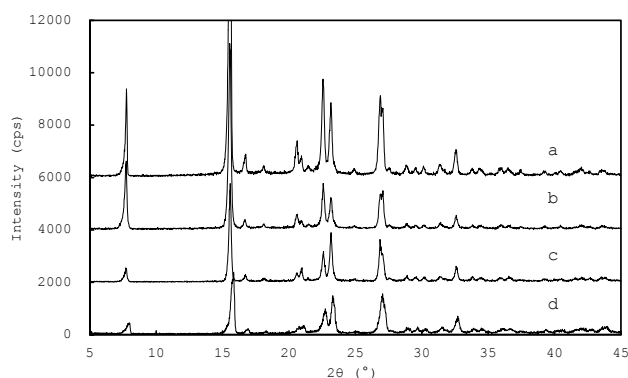


Fig. 1 XRD patterns of powder and tablet analgesic antipyretic drug with Bragg-Brentano (BB) and Parallel Beam (PB) methods; a) powder sample with BB, b) powder sample with PB, c) tablet sample with PB, d) tablet sample with BB (shifted)

最初に、平行ビーム法の比較分析への有用性を確認するために、次の測定を行った。(1) ドイツで入手された A 社製の、小型の錠剤で錠剤のまま服用する標準型錠剤をめのう乳鉢で粉碎し、装置に標準装備されている 0.5 mm 深さの溝を持ったガラス試料板に平坦な面を形成すべく加圧成型し、集中法と平行ビーム法で測定を行った。(2) 同じドイツで入手された A 社製の標準型錠剤を粉碎せず、装置に標準装備されているアルミニウム試料板に、錠剤がタブレットのまま装填できる加工を行い (Photo 1)、集中法と平行ビーム法で測定を行った。以上の測定データを Fig. 1 に示す。

粉碎後ガラス試料板に装填し測定したデータでは、平坦な試料面が得られているので、集中法が X 線強度と分解能に優れたデータをもたらした。最も強い回折強度を示す (002) 面の回折ピークの角度、強度、半価幅の情報を Table 3 に示す。タブレット試料では、集中法は X 線強度も分解能も極端に低下及び悪化する。平行ビーム法で、ガラス試料板に装填し測定した場合では、強度が集中法に比較し約半分に低下するが、分解能の悪化はそれほど大きくない。また、タブレット試料のデータも分解能の悪化は集中法ほど大きくなく、逆に X 線強度は集中法に比べ強くなっている。有機結晶の一部は粉碎によって非晶化することもあり³⁾、そうした粉碎による試料の変化を避けたい場

Table 3 Parameters of (002) diffraction peak in different measurement methods and sample preparations

	Peak position (2θ)	Peak top intensity	FWHM (Δ2θ)
Powder sample with BB ^{a)}	15.594°	9374 cps	0.206°
Powder sample with PB ^{b)}	15.560°	4402 cps	0.210°
Tablet sample with PB	15.577°	2235 cps	0.222°
Tablet sample with BB	15.824°	1536 cps	0.303°

a) BB ; Bragg-Brentano method, b) PB ; Parallel beam method

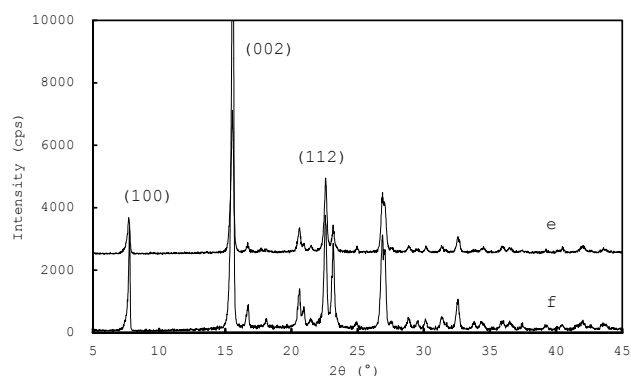


Fig. 2 XRD patterns of powder of analgesic antipyretic drug with ; e) smooth sample surface with BB method and f) rough sample surface with PB method (shifted)

合には、タブレットのまま、平行ビーム法を使用することでも有用であると考えられる。2θの低角度側に現れている回折線には、低角度側に裾をひくアンブレラ効果がみられる。ソーラースリットの発散角を狭めることで、この効果を抑えることが可能であるが、更なる X 線強度の低下を招きより長い分析時間を必要とする。今回は比較分析が目的であり、多くの試料を短時間で測定できることを優先し、装置に標準装備される最も発散角の広いソーラースリットを用いた。(002)面のICDDのデータベースによるピーク位置は15.63°(2θ)であり、集中法を用いたタブレット試料のデータでは、試料板表面よりもタブレットが若干突き出ているために、試料の偏心誤差の影響でピークが広角側にシフトしていることが観察されている。平行ビーム法を用いたタブレット試料のデータは、偏心誤差の影響を受けていない。

次に、試料を試料板に載せて、成型をせずに凸凹の状態そのまま平行ビーム法を用いて分析をしたデータと、ガラス試料板に平坦な面を形成すべく加圧成型し集中法を用いたデータの比較を Fig. 2 に示す。試料は同じ、ドイツで入手された A 社製標準型錠剤である。ICDDのデータベースでは、(002)面からの回折線と(112)面からの回折線の強度比は100:74とされているが、粉碎後ガラス試料板に

装填し測定したデータでは、その比率は 100 : 28 となる。これは (002) 面が試料の装填方法により配向し強度が強められていることによる。一方、試料を試料板に載せて、成型をせずに凸凹の状態そのまま平行ビーム法を用いて測定したデータでは、その比率は 100 : 56 となる。ICDD のデータベースにより近い値が得られる。完全に配向の影響を除くために用意された、キャピラリー試料ホルダーなどを用い試料の回転運動を併用した特殊な光学系ではないので、データベースの値と同じとはならないものの、試料を加圧成型無しで試料板に盛り付けて平行ビーム法で測定することは薬品などの有機物の比較分析においては極めて有効な手段であると考えられる。

更に、再現性について検討を行った。ドイツで入手された A 社製の標準型錠剤を粉碎の後に 5 回ガラス試料版に加圧成型をして装填し集中法で測定を行った。次に加圧成型することなく、5 回異なった試料の盛り方を行い平行ビーム法で測定を行った。Fig. 3 に加圧成型されていない五つの異なった試料の盛り方による平行ビーム法で測定を行ったデータを示す。配向の影響を受けている (002) 面の回折線の強度と、(002) 面からの回折線と (112) 面からの回折線の強度比、(112)/(002)、の変動を Table 4 に示す。(002) 面からの回折線の強度変動の相対標準偏差の値は、平行ビーム法のほうが集中法に比べ小さく、(112)/(002) の強度比も平均して平行ビーム法のほうが集中法に比べ ICDD

のデータベースに近いことが分かる。

以上の結果から、以降の X 線回折の実験は、すべての鎮痛解熱薬をめのう乳鉢で粉碎し、0.5 mm 深さの溝を持ったガラス試料板に載せて、加圧成型をせずに凸凹の状態そのまま平行ビーム法を用いて分析を行った。また、本測定の目的が比較分析であることから、定量的な比較も行いたいと考え、測定に使用する試料量をどの試料も同じとなるように、150 mg の試料を秤量して試料板に載せた。秤量は、0.1 mg 以下の誤差範囲内で行ったが、X 線回折法の定量分析はアスベストの定量などの特殊な場合を除き、数 % オーダーの精度が期待される程度であり、更に配向の影響も完全には除き切れていないことを考慮すると、1 mg 程度の秤量誤差は定量的な評価に影響を与えないと考えられる。集中法では、ガラス試料板に加圧成型をし、詰めて平坦な面を作る必要があることから、同じ試料重量に統一することは難しいが、平行ビーム法では容易であることも、この試料量一定の比較分析に向いている利点であると考えた。試料重量を一定にしたことによる分析結果の評価については、以降の実験結果及び考察の項で報告する。

2・2 蛍光 X 線分析

実験はリガク製波長分散型蛍光 X 線分析 (WD-XRF) 装置 Primus II を用い行った。Primus II は縦窓型ロジウム X 線管球を用い、その最大出力は 4 kW、最大管電圧および最大管電流は 60 kV 150 mA である。48 試料自動交換機構、4 種類の一次 X 線フィルター、分析領域径を 0.5 mm から 35 mm の間で変化させる 6 種類のダイアフラム、試料面内回転機構 (30 rpm)、3 種の異なった発散角を持つスリット、10 種類の分光結晶を装着できる結晶交換機構、検出器にはシンチレーションカウンター (SC) 及びプロポーションナルカウンター (PC)、を備える。

最適な測定条件を探すために、幾つかの予備測定を行ったが、その際に誤って長時間にわたり一次 X 線フィルターを入れずに測定を行ってしまい、試料を蒸発させて分析室内を汚染させ、洗浄の必要を生じた。有機物の測定で超微量成分を分析したい場合などに、長い分析時間を用いる際は必ずフィルターを入れる、もしくは不必要な長時間測定は避けるなどの注意が必要である。

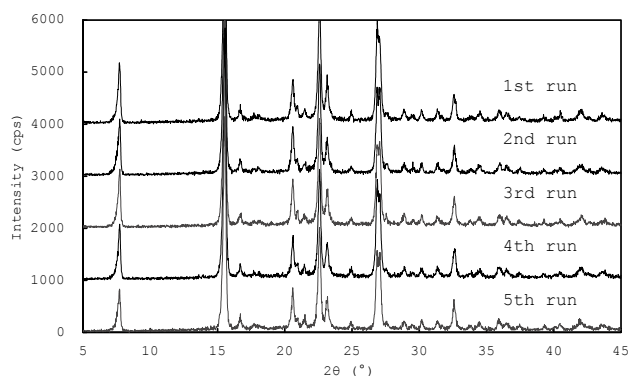


Fig. 3 XRD patterns of reproducibility measurement of analgesic antipyretic drug with rough sample surface with PB method (shifted)

Table 4 Reproducibility of (002) diffraction peak top intensity (Units ; cps) and ratios of (112)/(002) Diffraction peaks

		1st	2nd	3rd	4th	5th	Average	RSD ^{a)}
BB with Smooth surface	Intensity	10936	8833	9462	9930	8607	9554	9.8 %
	Ratio	0.25	0.31	0.30	0.30	0.34	0.30	—
PB with Rough surface	Intensity	2812	2576	2503	2912	2636	2688	6.3 %
	Ratio	0.56	0.57	0.62	0.54	0.60	0.58	—

a) Relative Standard Deviation

Table 5 Measurement conditions of XRF analysis (EZ Scan Standard Measurement)

Element	X-ray Power		Slit	Crystal	Detector	2-Theta (deg)		Step (deg)	Scan speed (deg/min)
	(kV-mA)	(W)				Low	High		
Heavy	50-60	3000	Fine	LiF	SC	5.000	90.000	0.02	30
Ca	40-75	3000	Normal	LiF	PC	110.000	116.000	0.05	30
K	40-75	3000	Normal	LiF	PC	133.000	140.000	0.05	30
Cl	30-100	3000	Fine	Ge	PC	90.000	96.000	0.05	10
S	30-100	3000	Normal	Ge	PC	107.000	114.000	0.05	20
P	30-100	3000	Normal	Ge	PC	137.000	144.000	0.05	20
Si	30-100	3000	Normal	PET	PC	106.000	112.000	0.05	20
Al	30-100	3000	Normal	PET	PC	140.000	148.000	0.05	20
Mg	30-100	3000	Normal	RX-25 ^{a)}	PC	35.270	41.270	0.05	15
Na	30-100	3000	Normal	RX-25	PC	43.498	49.498	0.05	15
F	30-100	3000	Normal	RX-25	PC	71.734	77.734	0.05	10
O	30-100	3000	Normal	RX-35 ^{b)}	PC	47.816	55.816	0.05	15
N	30-100	3000	Coarse	RX-40 ^{c)}	PC	38.582	52.582	0.05	20
C	30-100	3000	Coarse	RX-61 ^{d)}	PC	23.876	41.876	0.10	30
B	30-100	3000	Coarse	RX-75 ^{e)}	PC	40.718	60.718	0.10	20

a) ~ e) Synthetic multilayer mirror

幾つかの予備測定の結果, 異なった入手国及び異なったタイプの鎮痛解熱薬の元素組成の相対比較を目的とした測定には Primus II に用意されている「EZ Scan」と名付けられた簡易測定モードを用いた。分析条件の詳細は, メーカーがあらかじめ用意している推奨条件を用いることで, 分析者はそれらの入力が必要がない。単に, 分析元素範囲, 分析領域径, 試料のタイプ (酸化物, 金属), 測定時間の長短, 測定雰囲気 (真空, He 置換) の選択を行うだけで簡単に測定が行える。今回は「Standard」と名付けられている測定モードを選択し, 真空中で分析を行った。測定条件を Table 5 に示す。定量分析には, 標準試料を必要としない「SQX 分析」と名付けられたリガク製ファンダメンタルパラメーター法⁵⁾⁶⁾ソフトウェアを使用した。

次に, 有害元素として振る舞う可能性のある, クロム, 銅, 亜鉛, ヒ素, カドミウム, スズ, 水銀, 鉛を, 極微量の検出を目的に長めの時間をかけて測定を試みた。測定時間は元素により異なり, 銅; 100 秒, クロム, カドミウム, スズ; 200 秒, ヒ素, 水銀, 鉛; 250 秒, の時間を使って $K\alpha_1$ 線または $K\beta_1$ 線のスペクトル測定を行った。

試料の前処理方法の検討のために, フランスで入手された A 社製チュワブル型錠剤と日本で入手された E 社製標準型錠剤を, 粉碎をせずにタブレットのまま, 10 mm 径のダイアフラムで分析領域を制限して測定を行った。A 社製チュワブル錠剤では, 表面 (製品名の表記のある面) からの分析値には 7 % を超えるアルミニウムがみられたが, 裏面からの分析値は 0.5 % に満たない。この錠剤は, アルミニウムコーティングされた錠剤包装材が使われていたが, 錠剤表裏面共にアルミニウムに接触しており, この結果は包装材からの表面汚染ではないと判断した。さらにナトリウムやマグネシウムの値も 2 から 4 倍ほどの違いがみられた。E 社製標準型錠剤では, 表裏面の比較に加え, 粉碎し

た後にプレスをしたディスクの分析値との比較を行った。粉碎後の分析値に比べ表裏面からの分析値にはアルミニウムやマグネシウムが少ない等の顕著な差が確認できた。一般に標準型錠剤やチュワブル型錠剤などは層構造を持つことが多く, こうした違いが表れると考えられる。念のため, 発泡型錠剤についても, 錠剤のままで分析した値と粉碎後プレスをしたディスクの分析値の比較を A 社製発泡型錠剤で行ってみたところ, ナトリウムの分析結果に 5 ~ 6 % の有意な差が確認できた。

以上の結果から, 試料粉碎が比較分析に適した前処理方法と考えられたので, すべての試料をめのう乳鉢で粉碎し, 30 mm 径の塩化ビニル製のリングを用いて 10 t/cm² の圧力でプレスをして測定ディスクを作成し, 分析領域を 20 mm 径のダイアフラムで制限し分析を行った。

3 実験結果

Fig. 4 に 9 か国で入手された 15 種類の鎮痛解熱薬の X 線回折プロファイルを示す。予想されたごとく, 服用方法の違いにより成分が異なることが X 線回折法により確認がされた。また, 同じメーカーで同じタイプの錠剤であっても, 入手した国によって若干の違いが確認されている。以降で, 詳細の検討結果について述べる。

日本, ドイツ, ポーランド及びスロベニアで入手された, A 社製の標準型錠剤のプロファイル (Fig. 5) は, 回折線の強度比にわずかな違いがみられるものの, ほぼ同じ形である。定性分析の結果, 検出されたほとんどの回折線はアセチルサリチル酸の回折線であった。成分表示ではアセチルサリチル酸が 500 mg 含まれるとある。測定された四つの錠剤の平均の重さが 596 mg であるので, 残り 96 mg が, 成分表に添加物として表記のあるセルロースとトウモロコシデンプンであるが, アセチルサリチル酸の同定に使用さ

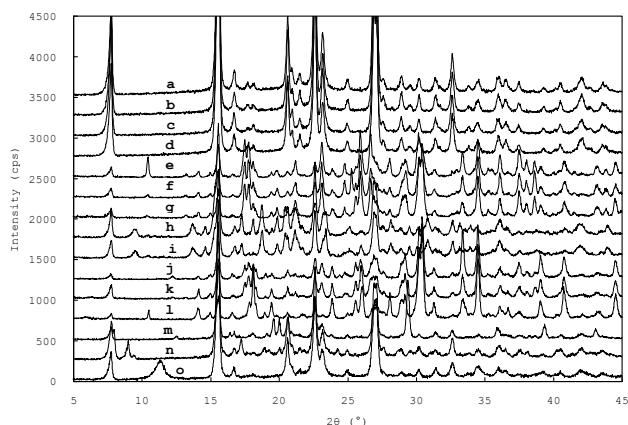


Fig. 4 XRD patterns of analgesic antipyretic drug ; a) Standard ^{*1} A Japan, b) Standard A Germany, c) Standard A Poland, d) Standard A Slovenia, e) Effervescent ^{*2} A Romania, f) Effervescent A Russia, g) Effervescent A Ukraine, h) Chewable ^{*3} A France, i) Chewable A Slovenia, j) Effervescent B France, k) Effervescent B Russia, l) Effervescent B Ukraine, m) Standard C UK, n) Standard D Romania, o) Standard E Japan (shifted)

^{*1} : standard tablet, ^{*2} : effervescent tablet, ^{*3} : chewable tablet, A ~ E : company name

れなかった数本の微弱な回折線はそれらの成分からの回折線とは合致しなかった。

ルーマニア、ロシア、ウクライナで入手された、A社製のビタミンCが添加されていると表記のある発泡型錠剤については、アセチルサリチル酸の回折線以外に、ビタミンC (L-アスコルビン酸) や、発泡し水に溶解しやすくするために添加されている炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸の回折線が検出されている (Fig. 6)。アセチルサリチル酸からの回折線は、標準型錠剤の回折線に比べて小さくなっている。発泡成分としての添加物や賦形剤の添加により、測定に用いた 150 mg の試料中に含まれるアセチルサリチル酸の量が減っていることと、元々錠剤中に存在するアセチルサリチル酸の総量が成分表で 400 mg とあり、標準型錠剤の 500 mg と比べ少ないことによる。測定された 150 mg の試料の中に存在するアセチルサリチル酸の量を計算すると、標準型錠剤 : 発泡型錠剤 = 6.6 : 1 となる。実際に測定されたアセチルサリチル酸の回折線、(100), (002), (112) 面の三強線の積分強度を計算すると、標準型錠剤 : 発泡型錠剤 = 12.0 : 1 となる。ナトリウムの入った添加剤がアセチルサリチル酸よりも質量吸収係数が大きく、吸収によってアセチルサリチル酸の回折ピークの強度が測定されたアセチルサリチル酸の重量比から予想される値よりも減衰していると考えられる。この3か国で入手された試料は、製造国、製造工場も同じであるが、製造ロットが異なっている。ルーマニアで入手された試料では、 $2\theta = 10^\circ$ 近傍に検出される L-アスコルビン酸の (200)

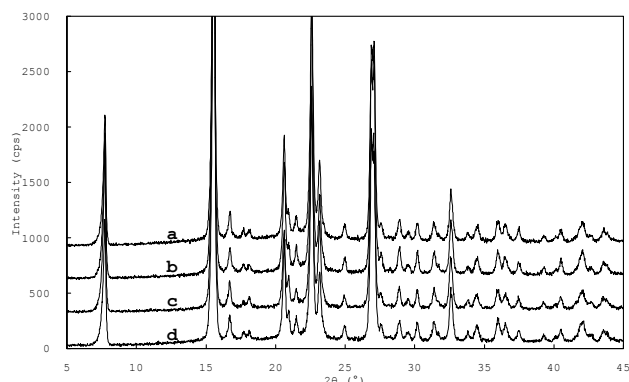


Fig. 5 XRD patterns of standard type tablet analgesic antipyretic drug from company A ; a) Japan, b) Germany, c) Poland, d) Slovenia (shifted)

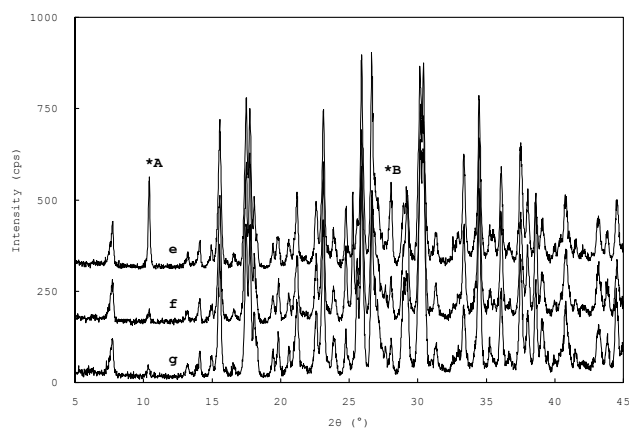


Fig. 6 XRD patterns of effervescent type tablet analgesic antipyretic drug from company A ; e) Romania, f) Russia, g) Ukraine (shifted)

*A : (200) diffraction peak of Vitamin C (L-ascorbic acid), *B : (002) diffraction peak of Vitamin C (L-ascorbic acid)

面からの回折線 (Fig. 6 *A) が他の2か国に比べて5倍程の大きな回折強度を示す。 $2\theta = 28^\circ$ 近傍に検出される L-アスコルビン酸の最大強度の (002) 面 (Fig. 6 *B) も他の2か国に比べ大きい、5倍までではなく2倍ほどの強度である。その他の回折線は他の成分の回折線と重なり評価が難しく、原因については特定できなかった。

次に、フランスとスロベニアで入手されたA社製のチュアブル錠剤の比較を行った (Fig. 7)。この二つの試料は、製造国、製造工場も同じであるが、入手国と、更に製品名も異なっていた。どちらもチュアブル錠剤であることを容易に識別できるようにピンクで着色されて、外形が同じで重量もほぼ同じであった。二つの試料の回折プロファイルの間には若干の強度比の違いはあるものの、大きな相違点を見いだせなかった。添加物としては、発泡成分は入っておらず、代わって、マンニトールの回折線が検出された。負

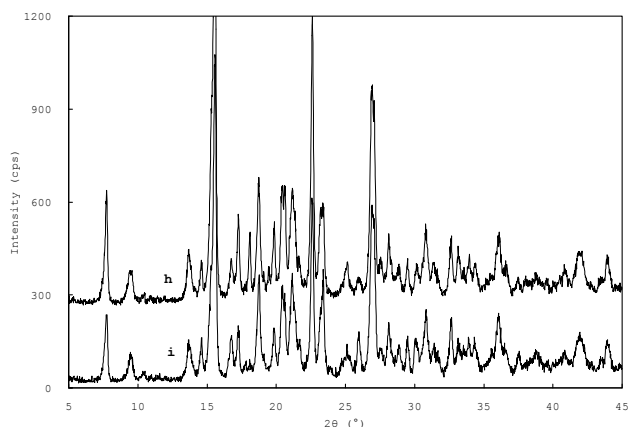


Fig. 7 XRD patterns of chewable type tablet analgesic antipyretic drug from company A ; h) France, i) Slovenia (shifted)

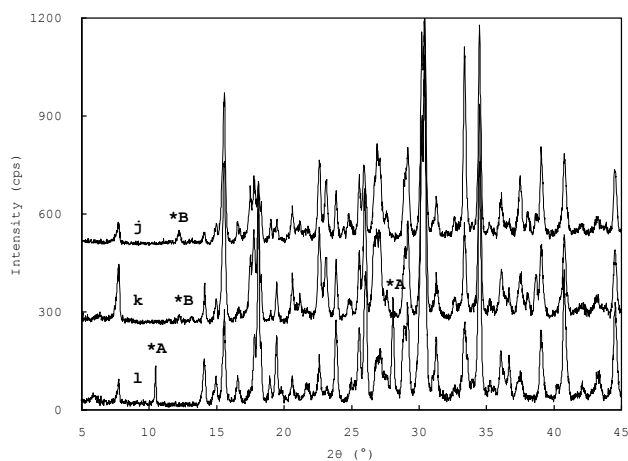


Fig. 8 XRD patterns of effervescent type tablet analgesic antipyretic drug from company B ; j) France, k) Russia, l) Ukraine (shifted)

*A : Diffraction peaks of Vitamin C (L-ascorbic acid),
*B : Not assigned diffraction peak

の溶解熱を持つことから、舐めたときに冷やりとする爽快感を与える効果と、甘味料としての役割を持っていると考えられる⁷⁾。同定に用いられなかった数本の回折線があるが、蛍光 X 線分析の結果で示されている、高いマグネシウム、アルミニウム、カルシウムに起因する成分を X 線回折では特定できなかった。

フランス、ロシア、ウクライナで入手された B 社製の発泡型錠剤の比較を行った (Fig. 8)。入手国は異なるが、同一国、同一工場で製造された、製造ロットの異なる試料である。ウクライナの試料では L-アスコルビン酸の回折線 (Fig. 8 *A) が検出された。フランスとロシアの試料では $2\theta = 12^\circ$ 近傍に回折線が検出され (Fig. 8 *B)、定性分析の結果からアスコルビン酸の異性体であるイソアスコルビ

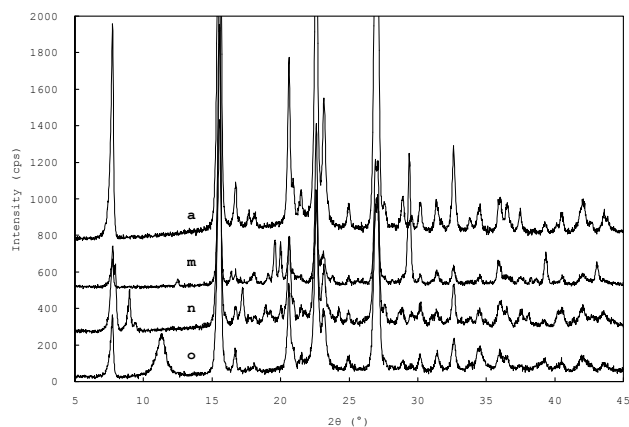


Fig. 9 XRD patterns of standard type tablet analgesic antipyretic drug ; m) company C UK, n) company D Romania, o) company E Japan and a) company A Japan as a reference (shifted)

ン酸が得られたが、この $2\theta = 12^\circ$ 近傍の回折線以外のほとんどの回折線が他の成分の回折線と重なり、断定できる情報は得られなかった。三つの試料でアセチルサリチル酸の回折線に強度の違いが見られた。成分表にはアセチルサリチル酸の含有量がそれぞれ、フランス 500 mg、ロシア 500 mg、ウクライナ 330 mg と表記されている。Table 1 のごとく錠剤の大きさも異なり、ウクライナのは厚く、添加物が多いことが想像できた。先に行ったように、測定された試料量 150 mg 中のアセチルサリチル酸の量を計算し、回折線の強度比を予想すると、フランス : ロシア : ウクライナ = 2 : 2 : 1 となる。実際の三強線の積分強度から計算した値は 1.9 : 2.5 : 1 であった。いずれの錠剤にもナトリウムを含んだ添加剤を含み、吸収の影響が大きく違うことから、予想値と実測値が近づいたと思われる。

次に A 社及び B 社以外の会社で製造されている鎮痛解熱薬の比較を行った。英国で入手された C 社製標準型錠剤、ルーマニアで入手された D 社製標準型錠剤、日本で入手された E 社製標準型錠剤の回折プロファイルを Fig. 9 に示す。比較のために日本で入手された A 社製の標準型錠剤のデータも同図に示した。C 社製標準型錠剤からは、アセチルサリチル酸の回折線以外に、炭酸カルシウム及びラクトース（乳糖）の回折線が検出された。D 社製標準型錠剤からは、グルコン酸カルシウム水和物の回折線が確認されている。E 社製標準型錠剤からは、ハイドロタルサイトの回折線が検出された。成分表にはアセチルサリチル酸の含有量がそれぞれ、C 社製標準型錠剤 300 mg、D 社製標準型錠剤 500 mg、E 社製標準型錠剤 330 mg と表記されている。先に行ったように、測定された試料量 150 mg 中のアセチルサリチル酸量を計算すると、A 社 : C 社 : D 社 : E 社 = 1 : 0.6 : 0.7 : 0.8 となる。実際に測定された三強線の積分強度の値は 1 : 0.2 : 0.5 : 0.5 であった。いずれの試料にも後

Table 6 Elemental analysis result of analgesic antipyretic drugs (Units : mass%)

Manu- facturer	Purchased country	Tablet type	Measured element												
			F	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca	Ti	Fe	Sr
A	JAPAN	S ^{a)}	—	0.0207	0.0023	0.0009	0.0014	0.0042	0.0051	—	—	0.0030	—	—	—
A	GERMANY	S	—	0.0264	0.0026	0.0017	0.0022	0.0064	0.0097	—	—	0.0025	—	—	—
A	POLAND	S	—	0.0166	0.0027	0.0011	0.0017	0.0039	0.0050	—	—	0.0029	—	—	—
A	SLOVENIA	S	—	0.0171	0.0029	0.0009	0.0024	0.0050	0.0052	—	—	0.0020	—	—	—
A	ROMANIA	E ^{b)}	—	13.5	—	0.0015	0.0010	0.0006	—	—	—	0.0029	—	—	—
A	RUSSIA	E	0.0627	13.9	—	0.0012	0.0007	0.0006	—	0.0019	—	0.0029	—	—	—
A	UKRAINE	E	0.0101	14.0	—	0.0010	0.0008	0.0004	—	—	—	0.0027	—	—	—
A	FRANCE	C ^{c)}	0.0673	0.968	6.12	0.140	0.0049	0.0016	0.0109	0.0082	0.0054	0.0728	—	—	—
A	SLOVENIA	C	0.194	1.00	6.44	0.135	0.0050	0.0023	0.0105	0.0083	0.0049	0.0792	—	—	—
B	FRANCE	E	—	14.6	—	0.0008	0.0010	—	—	—	—	0.0022	—	—	—
B	RUSSIA	E	0.0414	12.6	—	0.0013	0.0005	—	—	—	—	0.0028	—	—	—
B	UKRAINE	E	0.0931	10.6	—	0.0015	0.0008	—	—	—	—	0.0042	—	—	—
C	UK	S	—	0.192	0.0358	0.0078	0.0136	0.0134	0.157	0.0029	0.0051	9.36	—	—	0.0031
D	ROMANIA	S	—	0.0055	1.27	0.0237	3.55	0.0080	0.0056	0.0053	0.0028	2.19	—	0.0195	—
E	JAPAN	S	—	0.0106	5.36	1.47	0.0060	0.0059	0.0175	0.0102	—	0.0397	0.0963	—	—

a) Standard type, b) Effervescent type, c) Chewable

の蛍光 X 線分析の項目で述べるように、多くの C, H, O よりも重い元素を含んだ添加剤があり、その吸収の影響で予想される回折強度と実測値が離れていると思われる。

蛍光 X 線分析の比較分析の実験結果を Table 6 に示す。X 線回折法と同じく蛍光 X 線分析法でも、服用方法の違いにより元素組成が異なることが確認された。また、同じ製造会社で同じ種類の鎮痛下熱薬であっても、入手した国によって若干の違いが確認されている。特徴と考察を以下に記す。

- 1) X 線回折の結果と同じく、日本、ドイツ、ポーランド及びスロベニアで入手された A 社製標準型錠剤の元素分析の結果もよく似た傾向を示し、大きな違いは見られなかった。
- 2) ルーマニア、ロシア、ウクライナで入手された、A 社製のビタミン C が添加されていると表記のある発泡型錠剤についても、X 線回折のデータと同様にルーマニアの元素分析の結果が、他の 2 か国の結果と少し異なっていた。ナトリウムの含有量がやや少なく、フッ素が観察されなかった。この三つの試料は、入手された国は異なるが、製造国、製造工場も同じで、製造ロットが異なる。
- 3) フランスとスロベニアで入手された A 社製のチュアブル錠剤の比較も X 線回折の結果と同じく、分析結果に違いは見いだせなかった。高い含有量を示す、マグネシウム、アルミニウムとカルシウムについて、X 線回折のデータは断定的な回答を与えなかった。
- 4) フランス、ロシア、ウクライナで入手された B 社製の発泡型錠剤の分析結果も X 線回折同様、製造工場は同じであるが、製造ロットが異なっており、各国（ロット）ごとに何らかの特徴を有している。フランスは最も多いナトリウムの量を示す。ロシアのナトリウム量はフランスに比べ 2 % 少なく、ウクライナのナトリウム量は更に 2 % 少ない。フランスの錠剤からはフッ素が検出されな

かったが、他の 2 か国の錠剤からは検出されている。

- 5) 英国で入手された C 社製標準型錠剤では、硫黄の含有量が高いのが特徴であった。これは成分表に記載のある甘味料のサッカリンや乳化剤のラウリル硫酸ナトリウムと考えられる。ストロンチウムも検出されているが、この根拠となる成分は成分表にも X 線回折法の結果から見当たらなかった。
- 6) ルーマニアで入手された D 社製標準型錠剤では、X 線回折で検出されたグルコン酸カルシウム水和物に起因する高いカルシウム濃度が検出された。マグネシウムとシリコンも他に比べ高い濃度で存在するが、X 線回折のデータからこれらの要因を特定することはできなかった。更に鉄の存在が確認されているが、これも微量であり X 線回折のデータからこれらの要因を特定することはできなかった。
- 7) 日本で入手された E 社製標準型錠剤ではマグネシウムとアルミニウムが高い値を示した。これはハイドロタルサイトに含まれるマグネシウムとアルミニウムからのものと考えられる。このほかに成分表に記載のある酸化チタンからのチタンが検出されている。

次に、有害元素として振る舞う可能性のある、クロム、銅、亜鉛、ヒ素、カドミウム、スズ、水銀、鉛を、極微量の検出を目的に測定条件を変えて測定を試みた結果を示す。すべてのアスピリンで、有害と考えた元素からのピークは特に観察されなかった。一例として、ドイツで入手された A 社製標準型錠剤で測定された各元素のプロファイルを Fig. 10 に示す。クロムで若干ピークらしいものが観察されたが、ブランクのデータから X 線管球の汚染と判断した。

4 考 察

人工多層膜ミラーを使用した X 線回折平行ビーム法は、

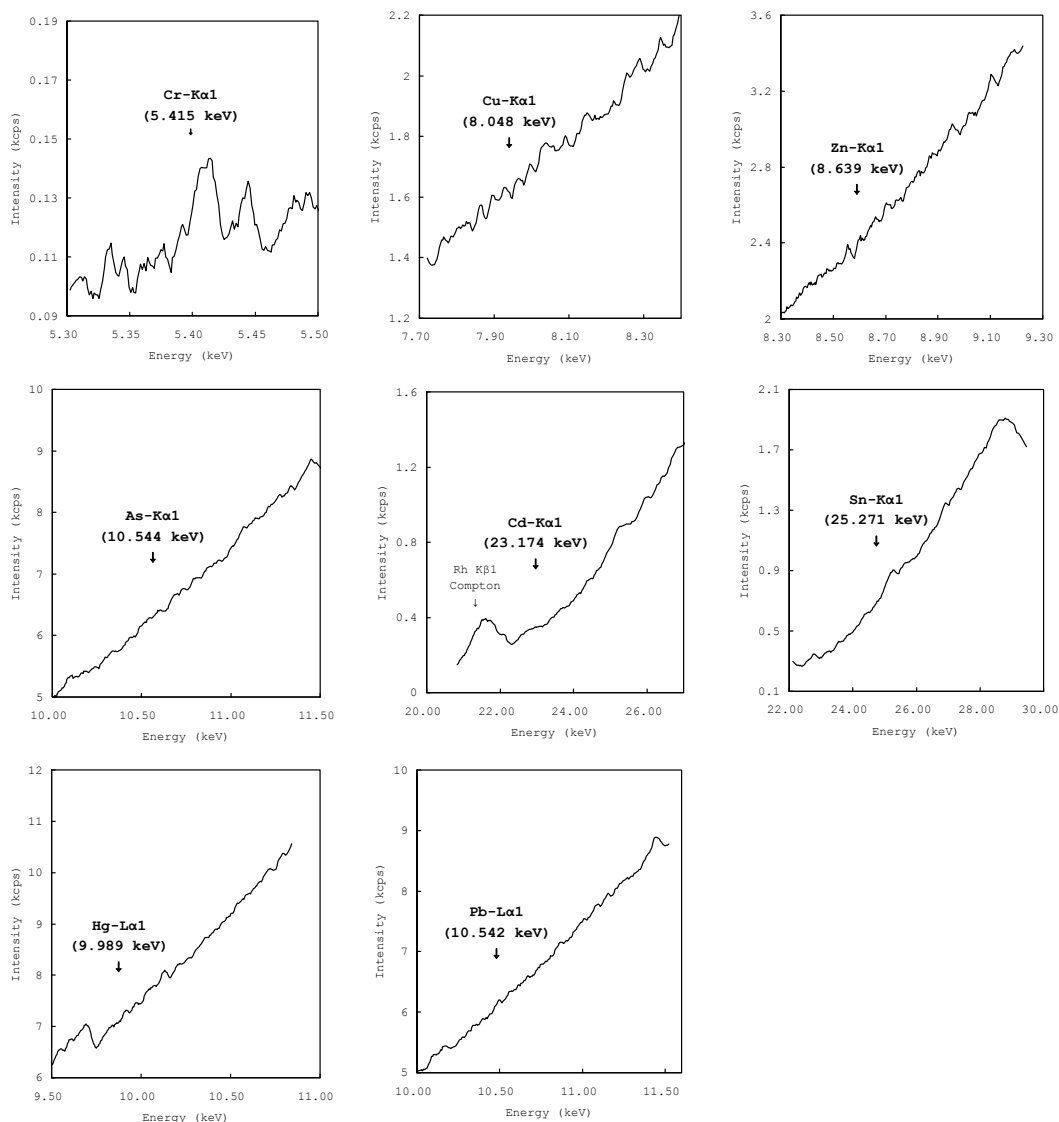


Fig. 10 Possible hazardous elements XRF spectra of standard type tablet analgesic antipyretic drug from company A (Germany)

試料表面が凸凹した状態でも、有機物や薬品の比較分析を行うために十分な分解能を与えることが定性分析の結果から分かった。主要成分からの回折線は十分に分離され、各々を同定することがほとんどの試料で可能であった。但し、一部の回折線は完全には同定されず、また非晶成分や微量な成分も検出されなかった。しかしながら、今回の目的が比較分析であることを考えれば、結果は期待したとおりであった。一部の試料においては、製造会社や服用方法の違いだけでなく、同一工場の製品であっても製造ロットの違いによる、有意な差を観察することができた。

試料表面が凸凹でも分析が可能であることは、試料量一定の実験を可能とし、更に試料表面を凸凹にすることで配向の影響もかなり除去でき、この2点のことから、回折線の強度から定量的な比較・検討ができることが理解された。配向の影響を完全に除去するための特殊な装置等が開

発されているが、その利用は容易ではない。今回分析に使用した汎用的な X 線回折装置で、回転試料台やキャピラリー試料台がなくとも、ある程度の配向の影響が除去できることは有用である。

更に、蛍光 X 線分析法と X 線回折法を併用することは、双方の分析結果を正しく理解する上で大変有用であった。特に X 線回折の定性分析においては、元素の情報は効率的に正しい分析結果に到達する助けとなった。更に蛍光 X 線分析の元素の組成情報は、X 線回折で各成分の定量的な比較をする際に、回折 X 線の吸収の度合いを見積もる上で、役立つ情報であることが理解できた。

以上述べてきた考察から今一步踏み込んで試料量一定法による、定量分析の可能性について以下に考察を行ってみる。定量分析の基本式で、Alexander と Klug によって導かれた式は以下に与えられる⁸⁾⁹⁾。

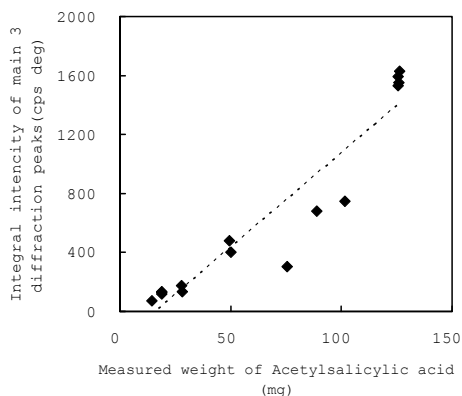


Fig. 11 Measured weight vs. Integral intensity of Acetylsalicylic acid

$$I_j = K_j \frac{V_j}{\bar{\mu}} \quad (1)$$

ただし、 I_j は j 成分からの回折積分強度、 K_j は試料の量・種類によらない定数、 V_j は j 成分の体積比、 $\bar{\mu}$ は全成分による平均線吸収係数。これを重量比に置き換えると、以下の式が導かれる¹⁰⁾。

$$I_j = K_j \frac{W_j}{\bar{\mu}/\rho} \quad (2)$$

ただし、 W_j は j 成分の重量比、 $\bar{\mu}/\rho$ は全成分の平均質量吸収係数。

今回の比較分析では、測定に用いた試料量を 150 mg に統一したために、アセチルサリチル酸からの回折 X 線強度は、150 mg に含まれるアセチルサリチル酸の量に比例する。しかしながら、他の成分、今回の場合では添加剤や賦形剤などの、質量吸収係数が分からない場合は、正しい定量値は導けないし、単純な比較分析においても、あまり有用な結果とは考えられない。それは、実験結果の中で、回折強度の予想値と実測値が異なっていたことで理解される。Fig. 11 に測定に用いられたアセチルサリチル酸の量と、アセチルサリチル酸の主要 3 回折線の積分強度の合計をプロット図で示すが、吸収についての考慮がされておらず、直線にはなっていない。

しかしながら、波長分散型蛍光 X 線分析装置 (WD-XRF) はホウ素からの超軽元素の測定を可能としており、有機物の主成分である、炭素、酸素の含有量を正しく測定することが可能である。残念ながら水素の定量はできないが、水素は質量吸収係数が小さいことから、厳密な測定をせずとも、測定試料全体の質量吸収係数を導くことは難しくない。今回の分析結果は炭素 (C) の分析結果を CH に置き換えて、ファンダメンタルパラメーター法にて定量分析を

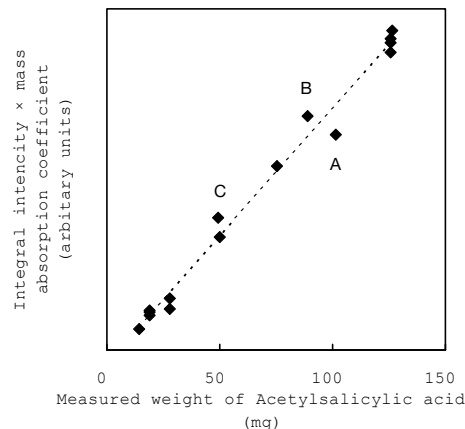


Fig. 12 Measured weight vs. Integral intensity x mass absorption coefficient of Acetylsalicylic acid

A : company E Japan, B : company D Romania, C : Chewable type company A France

しており、その結果から、測定された各試料の平均質量吸収係数を簡単に導くことができる。その値とアセチルサリチル酸の主要 3 回折線の積分強度の合計値とを掛け合わせた値と、測定された 150 mg に含まれるアセチルサリチル酸の量を Fig. 12 にプロット図で示す。先ほどの質量吸収係数を考慮に入れていない、プロット図に比べ、直線性が高くなっていることが観察できる。分析されたアセチルサリチル酸の量が分かることから、これらのプロット図の近似直線を検量線とみなし、質量吸収係数を考慮に入れた場合と入れない場合の正確度 (σ_d = accuracy) を以下の式を用いて求めた。

$$\sigma_d = \sqrt{\frac{\sum_i (C_i - \hat{W}_i)^2}{n - m}} (\text{mass}\%) \quad (3)$$

ただし、 C_i は分析されたアセチルサリチル酸の含有量、 $\hat{W}_i$ は X 線強度から計算される含有量、 n は測定試料点数、 m は一次式として $m = 2$ 。

質量吸収係数を考慮に入れない場合で 10.52 mass%，考慮に入れた場合で 3.52 mass% の正確度が得られた。一般に X 線回折法に期待される数% オーダーの分析精度にほぼ合致する値であった。配向が完全に除去されていないこと、更に粉碎、サンプリング、秤量の過程で生じる不均一性や誤差を含めての正確度であるにもかかわらず、質量吸収係数を考慮に入れることにより、その検量線の正確度は X 線回折法での定量分析に期待される精度に見合うものとなった。

Fig. 12 で示される日本で入手された E 社製標準型錠剤 (A)、ルーマニアで入手された D 社製標準型錠剤 (B)、フランスで入手された A 社製チュワブル型錠剤 (C) の 3 点が質量吸収係数を考慮に入れた場合の検量線からも比較的

離れていることが観察される。これらの三つの試料よりも更に質量吸収係数が高い試料が検量線に沿って観察されることから、この結果が質量吸収係数によるものではないことが理解でき、蛍光 X 線分析から得られた元素情報に基づく質量吸収係数の補正は十分に効果があったと考えられる。断定的な結論は得られていないが、これらの試料には、各々独特の添加剤などが含まれており、それらがアセチルサリチル酸の配向性に影響を及ぼし、凸凹な試料表面の状態を用いても他の試料に比べ十分に配向の影響が除去できなかった可能性があると考えられる。

最後に、両手法を通じて言えることは、今回用いた試料前処理の方法が、極めて簡便で個人差が生じにくい前処理方法であったことである。X 線回折では、試料量の秤量が必要としたが、それほど厳密な精度は要求されておらず、試料を装填する際には、適当に凸凹に盛り付けるだけであった。蛍光 X 線分析では、試料を粉碎しプレスを行ったが、これも特に試料調製で大きな個人差を生む手法ではない。

5 結 論

平行ビーム X 線回折法は、凸凹な試料表面の状態であっても定性分析で主成分の定性を行うに十分な質の回折プロフィールを与えることが分かった。更に、凸凹な試料表面は、配向の影響を除くために有効であった。凸凹な試料表面の状態であっても良質な回折データを得られるということは、試料の量を一定にして比較分析を行うことを可能とした。試料量が一定であることはその中に含まれるある特定の成分の量を比較する際に、単純に回折線の強度比を議論するだけで済む。更に、同時に波長分散型蛍光 X 線分析で求められた元素情報から、平均の質量吸収係数を算出することが可能であり、定量的な比較の精度を高めることが可能であった。

X 線回折法は、蛍光 X 線分析法に比べて、定量分析に用いられることが少ない。特に有機物の分析では、配向などの影響もあって、その傾向が顕著であると考えられる。今回行った X 線回折における定量分析の手法は、従来の分類

から言えば、「吸収回折法」にあたる。教科書では、質量吸収係数を単色された X 線を用いて求めることが必要とある。質量吸収係数の測定には、試料の厚みを正しく調整する必要がある、試料によっては容易ではない。また、試料量が十分に入手されない場合にも、その測定は難しい。しかし、蛍光 X 線分析法の結果を用いれば、簡単に質量吸収係数を求めることが可能である。平行 X 線ビーム法が蛍光分析法との併用で、新たな定量分析の手法を提供する可能性をこの論文で示すことができたと思う。平行ビーム X 線回折法と蛍光 X 線分析法との併用が、今後有機物の分析に広く活用されることを期待する。

謝 辞

蛍光 X 線分析の測定条件等の設定では株式会社リガク X 線解析事業部の関歳浩平氏から、適切かつ丁寧な助言を頂いた。また、蛍光 X 線分析の途中で分析室内を汚染させてしまい、Rigaku Europe SE の進藤信之氏にその洗浄に尽力頂いた。また、査読者におかれては、非常に丁寧な査読を行って頂き、大変有益な助言を寄せて下さった。これらの方々にこの場を借りて深く謝意を表します。

文 献

- 1) 厚生労働省: 第十五改正日本薬局方, 厚生労働省告示 285 号, 268, (2006. 03. 31).
- 2) K. Shimizu, K. Omote: *The Rigaku J.* Vol. 24 No. 1, 1 (2008).
- 3) 株式会社リガク: “X 線回折ハンドブック 第 5 版”, p. 42 (2006), (株式会社リガク).
- 4) 株式会社リガク: 日本特許庁特許公報, 特許第 3548556 号 (P3548556), (2004. 4. 23).
- 5) J. Sherman: *Spectrochim. Acta*, 7, 283 (1955).
- 6) T. Shiraiwa, N. Fujino: *Jpn. J. Appl. Phys.*, 5, 886 (1966).
- 7) 厚生労働省: 第十五改正日本薬局方, 1055, 厚生労働省告示 285 号, (2006. 03. 31).
- 8) L. Alexander, H. P. Klug: *Anal. Chem.*, 20, 886 (1948).
- 9) H. P. Klug, L. Alexander: “*X-ray diffraction procedures*” (2nd edition) (1973), (John Wiley & Sons, Inc., New York).
- 10) 株式会社リガク: “X 線回折ハンドブック 第 5 版”, p. 62 (2006), (株式会社リガク).

Comparative Analysis of Acetylsalicylic Acid Based Analgesic Antipyretic Drugs Using XRD Parallel Beam Method and Wavelength Dispersive-XRF

Akihiko IWATA^{1,2} and Jun KAWAI¹

¹ Department of the Materials Science and Engineering Kyoto University, Sakyo-Ku, Kyoto 606-8501

² Rigaku Europe SE, Grosse-Berliner Damm 151, 12487, Berlin, Germany

(Received 18 April 2011, Accepted 1 June 2011)

Many organic compounds, including medicines, have preferred orientation, affected by the sample-preparation methods, which might cause problems in X-ray diffraction (XRD) analysis. To arrive at accurate and correct XRD analysis results of such compounds, we need a specially designed diffractometer, or special techniques to avoid the preferred-orientation effect. X-ray fluorescence (XRF) analysis is liable to cause misunderstandings that it is weak for analyzing organic compounds, since they are composed in mainly of light elements. The recent progress of synthesized multilayer mirror technology has brought new possibilities in XRD and XRF analyses. The parallel beam method has been widely used in XRD analysis due to its high resolution and sufficiently good brilliance. In XRF analysis, specially designed synthesized multilayer mirrors enable us to carry out low-concentration light elemental analysis such as for boron, carbon, oxygen and so on. In the present work we evaluated the availability of recent progress related to the synthesized multilayer mirror technology in XRD and XRF techniques for organic compounds, including medicines, by performing comparative analyses of acetylsalicylic acid based analgesic antipyretic drugs.

Keywords : comparative analysis ; synthesized multilayer mirror ; XRD parallel beam method ; WD-XRF ; acetylsalicylic acid.