Mass Spectrometry による製剤分析 第8報*

解熱鎮痛剤 その3. スルピリン製剤について

Analysis of Mixed Drugs by Mass Spectrometry, VIII.

立 松 晃**・吉 住 秀 夫**・後 藤 俊 夫***

AKIRA TATEMATSU, HIDEO YOSIZUMI and TOSHIO GOTO

(1967年11月29日受理)

Although in previous paper, we reported that mass spectrum of sulpyrine (I), sodium methanesulfonate of monomethylaminoantipyrine (III), is difficult to measure due to its non-volatility.

It was found that reproducible mass spectrum of thermal degradation products of sulpyrine was obtained by raising temperature of ionization chamber and of heated inlet-system to about 250°.

The identification of sulpyrine in the various preparations, (powder, granule, tablet, and injection etc.) containing sulpyrine by examination of their mass spectra is thus possible.

By comparison of mass spectra of 4 kinds of pyrazolone derivatives, fragmentation of sulpyrine was also discussed.

1. 緒 言

前報¹⁾において、われわれはモノメチルアミノアンチピリン(III)のメタンスルホン酸ナトリウム塩であるスルピリン(I)は蒸気圧が小さいため質量スペクトルの測定が困難であることを報告した。

今回、スルピリンも加熱導入装置の温度を250°前後に上昇させれば、スペクトルを得ることができ、しかも特徴あるピークから製剤中からの確認が可能であることを認めたので、その点について種々検討を加え、さらにアミノピリン(II)、4-アミノアンチピリン(IV)など一連のピラゾロン系解熱鎮痛剤の質量スペクトルを比較して、スルピリンのフラグメンテーションについて検討を行ったので報告する。

2. 実 験

質量分析計は日立製 RMU-6E 型二重収束質量分析計を用い、加熱導入装置は全ガラス製試料導入系を用いた。そのほかのおもな条件はつぎの通りである。

イオン化電圧 70 eV

イオン加速電圧 1800 V

全放射電流 80 μA

* 第7報：立松晃，灘井種一，後藤俊夫，中島康雄，津山齊，土井紘，薬誌，87，329 (1967)

** 名城大学薬学部 (名古屋市昭和区天白町八事)

Faculty of Pharmacy, Meijo University (Showa-ku, Nagoya)

*** 名古屋大学農学部 (名古屋市千種区不老町)

Faculty of Agriculture, Nagoya University (Chikusa-ku, Nagoya)

イオン化室温度 220~250°C

試料加熱温度 150~250°C

なお高分解能質量スペクトルはすでに述べた方法²⁾により適当な内部標準物質を用いて、ミリマス単位まで読みとり、おもなピークの元素組成を決定した。

3. 結果および考察

3.1 スルピリンの質量スペクトル

スルピリンは水溶性を増大する目的でメタンスルホン酸ナトリウム塩として開発されたピラゾロン誘導体であり、他の誘導体に比して蒸気圧が小さいために質量スペクトルの測定が困難であるが、イオン化室温度を250°Cに上げ、試料加熱温度を250°Cにすると測定が可能となり質量スペクトルを得ることができる。

Fig. 1 にそのスペクトルを示す。

Fig. 1. Mass Spectrum of Sulpyrine at 250°C

Fig. 2. Mass Spectra of Pyrazolone Derivatives.

スルピリンの質量スペクトルではスルピリンの分子イオンピーク m/e 333 は観察されない。最も高質量部のピークは m/e 217 であり、それ以下のおもなピーク m/e 123, 119, 98, 91, 83, 77, 56 などは、モノメチルアミノアンチピリン (Ⅲ) の質量スペクトル (Fig. 2-b) とよく一致する。スルピリンは融点 224~225°C で分解し、メタンスルホン酸基がはづれることが知られており、酸性溶液ではさらに低温で分解する³⁾。

このことからスルピリンが電子衝撃を受ける前に、加熱導入装置内で熱により分解し、モノメチルアミノアンチピリン (Ⅲ) に変化するものと考えられる。

しかし、Fig. 1 と Fig. 2-b の両者のスペクトルを比較してみると、スルピリンのスペクトルはモノメチルアミノアンチピリンのそれとは区別しにくい、ただスルピリンのスペクトルには特徴的に m/e 64, 48 のピークがみられる。これらの各ピークは、熱により分解してはづれたメタンスルホン酸基がさらに分解して生成した SO_2 のスペクトルから由来するものであり、有機化合物で m/e 64, 48 のピークを与えるものは非常にまれであるので、この両ピークからスルピリンとモノメチルアミノアンチピリンとを区別し、他のピークからスルピリンを確認することが可能である。

3.2 各種製剤中からスルピリンの確認

第3報⁴⁾で述べたと同じように、散剤、顆粒剤ならばそのまま、錠剤、糖衣錠ならば半分に割って中味を直接少量とり、また液剤ならば1~2滴を直接試料として、スルピリンを含有する各種製剤から直接質量スペクトルを測定しスルピリンを確認することができるか否かの検討を行った。

その結果、液剤中、内服液剤 (内服用アンプル剤)

では他の添加物などのためスルピリンが容易に分解するためか、その確認が困難であったが、注射剤をはじめ散剤、顆粒剤、錠剤などからは直接スルピリンを確認することができた。

現在一般に使用されているスルピリン製剤をみてみると

- (i) スルピリンは水に易溶性のため、他のピラツォロン系誘導体アンチピリン、アミノピリンなどよりも非常に多く使用されている。
- (ii) またスルピリンは常用量が比較的多く (1回 0.3, 1日 1g)³⁾、主薬として1回 500 mg 前後配合されることが多く、製剤中でもその含有量が大きい。
- (iii) しかもスルピリンとアミノピリンとが同時に処方されることはほとんどなく、どちらか一方を含んだ製剤が多い^{**)}。
- (iv) モノメチルアミノアンチピリンとは区別しにくい、が、モノメチルアミノアンチピリンは現在、この種解熱鎮痛剤にはほとんど使用されていない。
- (v) スルピリンなどピリン系解熱鎮痛剤を含む内服液剤 (アンプル剤) は現在製造販売が禁止されている。

以上のことから、ピラツォロン系製剤中におけるスルピリンの質量スペクトルによる確認方法は有効に利用できるものと考えられる。

3.3 スルピリンのフラグメンテーション

スルピリンは Fig. 1 に示したごとく、モノメチルアミノアンチピリン (Ⅲ) と全く同様なスペクトルを与えるし、両スペクトルともはっきりした準安定イオンピークが認められない。

しかし他のピラツォロン系誘導体 (Ⅰ~Ⅳ) と比較した結果、スルピリンのフラグメンテーションはつぎのように考えられる。

スルピリンはすでに述べたように熱によってモノメ

***) 実際の製剤にあたってみて、スルピリンと同時にアミノピリンは配合されないけれども、製剤のあるものにはピラピタールの配合された製剤もあった。すでに報告したように⁴⁾ピラピタールはアミノピリンとパルピタールとの分子化合物であるからアミノピリンの質量スペクトル (M^+ = m/e 231) も当然現われてくるわけで、そうした場合でもスルピリンが含有されておれば m/e 217 以下のスルピリンの各ピークおよび m/e 64, 48 などのピークからスルピリンの確認は容易である。

チルアミノアンチピリンに分解しそのスペクトルが得られると考えると m/e 217 を M^+ ピークとみなすことができる。そしてこの後の開裂はつぎの3つの過程に大別される。

m/e 119 以下にやはり共通してみられる m/e 91, 77, 51 のピークのうち m/e 77 と m/e 51 とはモノ置換ベンゼン誘導体に一般にみられるフラグメントイオンピークで、その組成は $[C_6H_5]^+$ および $[C_4H_3]^+$ であるが、 m/e 91 は m/e 119 から生成するとすればその組成は $[C_6H_5N]^+$ であり、環の開裂に伴う転位が考えられればトロピリウムカチオン $[C_7H_7]^+$ の

Fig. 1 および Fig. 2 の a~c の4つの質量スペクトルに共通してみられるピークで、 m/e 119 のイオンはピラツオロン環の開裂にもとづくつぎのフラグメントイオン d であると考えられる (Scheme I)

3.3.1 の開裂のもう一方の部分がカチオンとして存在する場合、スルピリンでは m/e 98 のフラグメント

イオン e となる (Scheme II)

(Scheme II)

このイオン e は Scheme II のごとく4位の置換基によってその質量数が異なり、アミノピリン (II) では m/e 112 に、4-アミノアンチピリン (IV) では m/e 84 にシフトしている。同じように m/e 98 から4位において $H\cdot$ ラジカル、 $CH_3\cdot$ ラジカルなどの脱離が各

可能性も考えられるわけである。そこでアミノピリンについて高分解能質量スペクトルを測定した結果、 m/e 91 のイオンの元素組成は $[C_6H_5N]^+$ 91.0422 (実測値, 91.0414, 標準物質 n-プロピルベンゼン) であることが判明し、したがって m/e 119 と同系列のフラグメンテーションに入れるべきであると思われる。

I, III	$R_1=CH_3$	$R_2=H$	m/e 98
II	$R_1=CH_3$	$R_2=CH_3$	m/e 112
IV	$R_1=H$	$R_2=H$	m/e 84

誘導体において、それぞれ対応したピークとして現われ (Fig. 1 および Fig. 2) その後共通した基準ピーク m/e 56 になると考えられる。したがって基準ピーク m/e 56 はつぎのイオン f であると推定できる (Scheme III)

以上の推定はアミノピリンの高分解能質量スペクトルに示す。
 ルの測定によって確かめられた。その結果を Table I

Table I Elemental Composition of several intense peaks of Aminopyrine by high-resolution mass spectra.

m/e	組成	計算値	実測値	標準物質
112	$C_6H_{12}N_2$	112.1000	112.1002	ナフタリン
111	$C_6H_{11}N_2$	111.0922	111.0881	〃
97	$C_5H_9N_2$	97.0766	97.0784	ジフェニル
83	$C_4H_7N_2$	大 83.0609	83.0610	シクロヘキサン
	C_5H_9N	小 83.0735	83.0736	〃
56	C_3H_6N	56.0500	56.0498	シクロヘキサン

3・3・3 $M^+ \longrightarrow$ 123 の過程

最後に m/e 123 のイオンであるが、このイオンの元素組成はアミノピリンの高分解能スペクトルの結果 $C_6H_7N_2O$ 123.0558 (実測値 123.0571, 標準物質 =

トロベンゼン) であった。この m/e 123 のピークは (I)(II)(III)の化合物に共通してみられ(IV)では m/e 109 にシフトして現われることからつぎの Scheme IV の関係が得られる。

そして m/e 216 $\rightarrow$ m/e 123, m/e 202 $\rightarrow$ m/e 109 への開裂は93質量単位の脱離である。

そこで93質量単位の脱離を考えてみると、もとの分子の構造から考えて $C_6H_5-NH_2$ が最も普通に考えられる。

確かに m/e 93 の高分解能質量スペクトルの測定の結果その元素組成は C_6H_7N 93.0578 (実測値 93.0581, 標準物質 n-プロピルベンゼン) であった。

しかしもとの分子の構造から、m/e 93 のイオンが生

成するためには水素原子が2個転位しなければならず、どの水素原子が転位するかについては現在まだ確かめていないが、種々の重水素化合物を合成し、高分解能質量スペクトルの結果と対応させて、そのフラグメンテーションをさらに検討してゆく予定である、終りに4つのピラゾロン系誘導体のおもなピークの相対強度を Table II に示す。終りにのぞみ、純品の試料を種々御恵与下さった第一製薬株式会社に厚く感謝致します。

Table II Relative Intensities of Peaks in the Spectra of 4 kinds of Pyrazolone Derivatives.

m/e	I	II	III	IV
232		29		
231		100		
218	22		15	

217	78		79	
216	22		23	
215	53		11	
203			1	95
202			1	18
124	18		10	
123	72	18	43	
122	11		4	3
121	6	5	4	
120	10		3	5
119	44	6	5	8
112		20		
111		39		
109		4		
98	35	9	25	
97	36	72	13	
96	21	3	9	
93	14	3	4	16
92	12		4	6
91	36	7	8	10
84	12	4	8	86
83	63	10	63	57
82		10		3
77	42	23	21	39
71		19		
64	52	6	6	8
57	38	13	29	85
56	100	89	100	100
55	18	13	8	9
52	12		4	5
51	25	7	10	18
48	16			
44	26	5	3	3
42	52	19	38	62

文 献

- 1) 立松晃, 後藤俊夫, 中村遠, 山口定男, 薬誌, **86**, 195 (1966).
- 2) 立松晃, 講座“有機質量分析”(Ⅲ), 質量分析, **15**,

122 (1967).

- 3) “日本薬局方”第一部解説書, p. c-824, 広川書店, 東京(1965).
- 4) 立松晃, 後藤俊夫, 薬誌, **85**, 631 (1965).