

# THz-Raman<sup>®</sup> Spectroscopy

## Microscope Module The “Structural Fingerprint” of Raman

### 錠剤中の物理的混合品と共結晶の分散状態の評価

#### 実験の目的

ラマン分光法は、試料の前処理が不要で非接触・非破壊の分析が可能で、有機・無機物の成分の測定が可能であり錠剤中の原薬の結晶形の評価に適した分光法である。高品質な医薬品を設計し品質管理するには、錠剤を構成している主薬、賦形剤などの成分のケミカルイメージングにより成分の分散状態を評価することが必要と考えられる。そこで、低波数領域測定用ラマンモジュールを既存のラマン顕微鏡に搭載し、物理的混合品と共結晶さらに添加剤として含有している結晶セルロースの錠剤中の分散状態を低波数領域のラマンスペクトルを用いて評価した結果を報告します。



低波数測定用モジュール  
(TR-Micro, Coherent)

ラマン顕微鏡  
(WorkStation, Kaiser)

低波数モジュールを搭載した  
ラマン顕微鏡 (TR-Micro WorkStation)

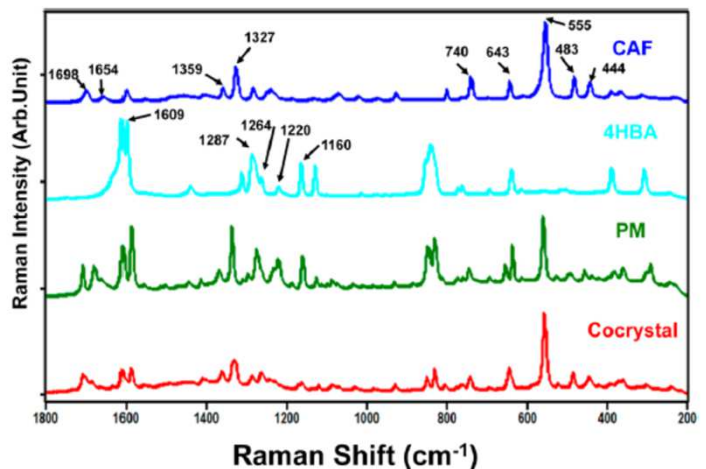
#### 実験に用いた装置及び測定条件

指紋領域のラマン測定には顕微ラマン分光装置 Workstation (Kaiser Optical Systems Inc., Ann Arbor, MI USA) を用い、低波数領域の測定にはTR-Micro (Coherent, Monrovia, CA USA) を顕微ラマン分光装置に搭載して測定を実施した。指紋領域測定は励起レーザー波長785nm、露光時間10秒、1回積算とし、低波数領域測定では励起レーザー波長976nm、露光時間1秒、1回積算、マッピング測定では露光時間2秒、1回積算で行った。測定点数は2500ポイント (X50ポイント Y50ポイント)、マッピング範囲は約2000  $\mu\text{m}$   $\times$  2000  $\mu\text{m}$  とし、イメージング解析にはISys (Malvern Instruments社) を用いた。

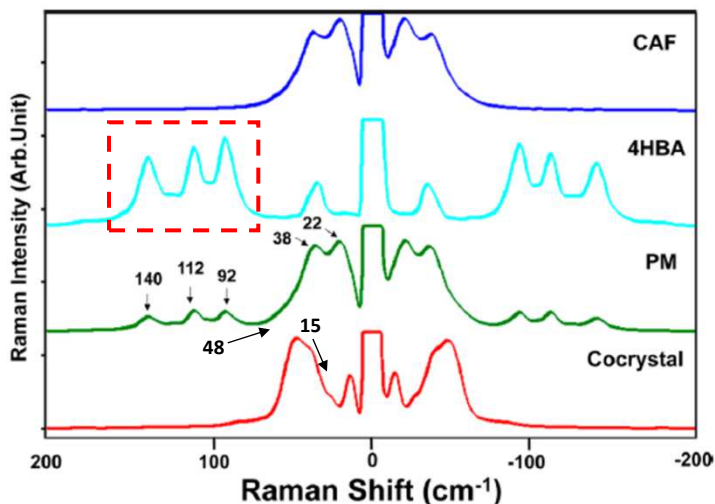
#### 実験に用いた試料および指紋領域のラマンスペクトル

4-ヒドロキシ安息香酸、カフェイン (シグマアルドリッチ) を用いて、物理的混合 (手混合 PM) とスラリー法から精製した共結晶を用いた。各試薬の含量比は4-ヒドロキシ安息香酸 (4HBA) : カフェイン (CAF) を 2 : 1 とした。マッピング測定に用いた錠剤には主薬含量10% (共結晶7.5%、PM2.5%) と結晶セルロース (旭化成ケミカル) 90%を含有している。

指紋領域の錠剤の構成成分のラマンスペクトルを示します。(右) PM、および共結晶の指紋領域のラマンスペクトルにはCAF、4HBAの特異的なピークが555  $\text{cm}^{-1}$  と1599  $\text{cm}^{-1}$ に強度の強いピークがあり、そして1327  $\text{cm}^{-1}$ には中程度の強度を持ったピークを確認することができます。544と1327  $\text{cm}^{-1}$ のピークはCAF由来であり1599  $\text{cm}^{-1}$ のピークは4HBA由来のピークである事はわかりました。



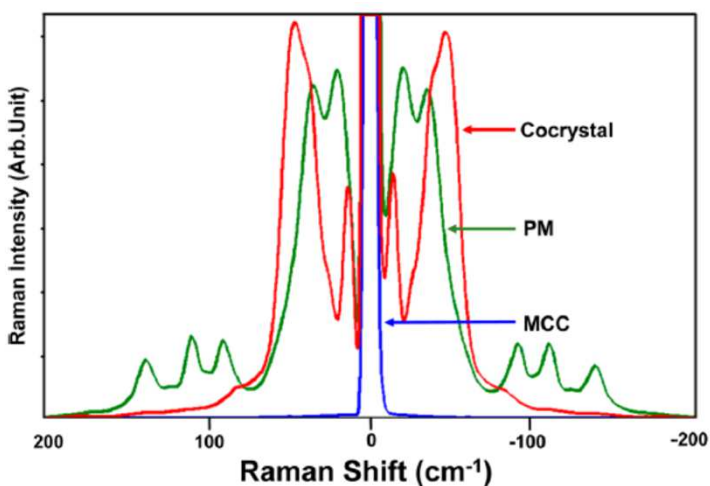
各成分の指紋領域のラマンスペクトル



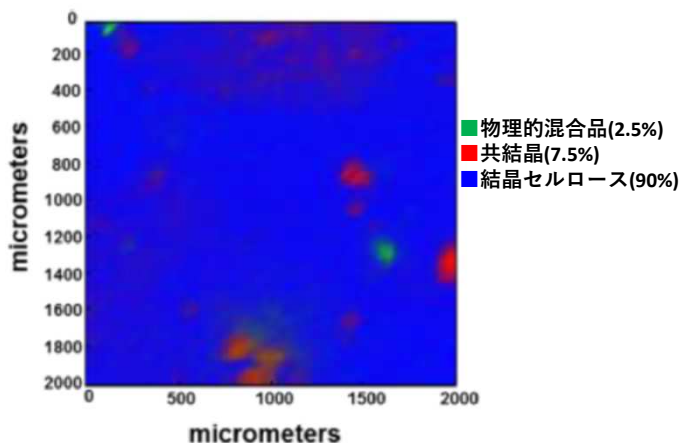
### 各成分の低波数領域ラマンスペクトル

低波数領域で測定した各成分のラマンスペクトルを示します。(左) PMのラマンスペクトルには 22, 38, 92, 112, 140  $\text{cm}^{-1}$  にピークを確認できる一方、共結晶に 15  $\text{cm}^{-1}$  と 48  $\text{cm}^{-1}$  の強度の強いピークはあるが、4 HBAおよびCAFにはありません。この事は共結晶の結晶構造が 4 HBA, CAFの結晶構造と異なる事を示唆し、それは 4 HBAにある 40-140  $\text{cm}^{-1}$  のピーク (朱点線囲み) が共結晶のラマンスペクトルに無い事でも証明されています。

### 各成分の低波数領域のラマンスペクトル



### 錠剤中の低波数領域のラマンスペクトル



### 錠剤中のラマンイメージング (低波数領域)

### 低波数領域のラマンスペクトルによるイメージング

主薬含量10% (2.5%のPMと7.5%の共結晶) と結晶セルロース90%を使ってモデル製剤を用意しマッピング測定を実施しました。共結晶とPMそして、結晶セルロースの低波数領域ラマンスペクトルを示します。(左) 低波数領域には結晶セルロースには顕著なピークが存在しない事がわかりました。この事は固形製剤の主薬の結晶形の評価などの物性評価や製剤の構成成分の分散状態を評価するためには重要です。つまり、指紋領域には結晶セルロースも多くのピークがあり、それらのピークは主薬、共結晶のピーク位置と重なることで、測定後の解析を複雑化や精度を落とす原因となる場合があります。低波数領域でマッピング測定した結果を示します。(右) 低波数領域ラマンスペクトルを用いたケミカルイメージングを使えば、低含量の2.5%のPM (■) と7.5%の共結晶 (■) が精度よく定量的、定性的に可視化して評価出来ることが示唆された結果となりました。

本資料に掲載している図の引用元：

Reprinted with permission from Hisada, H., Inoue, M., Koide, T., Carriere, J., Heyler, R., & Fukami, T. (2015). Direct high-resolution imaging of crystalline components in pharmaceutical dosage forms using low-frequency Raman spectroscopy. *Organic Process Research & Development*, 19(11), 1796-1798. Copyright © 2015, American Chemical Society

### 【日本国内販売代理店】

デモ、価格などの詳細お問い合わせは  
株式会社テックアナリシス  
〒572-0020 大阪府寝屋川市田井西町18-10  
電話/FAX 072-380-6245  
メールアドレス: hisada@tekanalysis.jp  
ホームページ: <http://tekanalysis.jp/>  
携帯電話番号: 090 4037 2065