

# 調湿条件下における，プローブ型ラマン分光法による カフェイン水和物の擬似多形転移の研究

## Probe Raman Spectroscopy Study of Pseudo-Polymorphic Transition of Caffeine Hydrate under Humidity Condition

### 実験の目的

固体製剤として経口投与される有効成分の結晶形変えることによって溶解度が改善されバイオアベイラビリティの向上や保存条件が変わるなど、医薬品の多形および水和物、無水物などの擬似多形は製剤において医薬品の品質に大きく影響を与えることが知られている。<sup>(1,2)</sup> また、安定性試験ガイドラインには温度、湿度、光等の様々な環境要因の影響下で製剤の有効期間及び医薬品の貯蔵条件を決定するための安定性試験は医薬品承認申請に必要な試験であると記載されている。<sup>(3)</sup> そこで、非接触の測定が可能で粉末X線回折と同様に結晶多形の識別に使われているラマン分光法を使って、環境要因の1つである「湿度」に着目し、モデル製剤のカフェインの調湿条件下で水和物から無水物への結晶転移をラマンスペクトルで分析・評価を行い、ラマン分光法が調湿条件下で原薬の結晶形の観察に有効であることを示した。

### 実験に用いた装置

Fig. 1 a)に本実験で用いたラマン分光計All-In-One (以降、本装置)の外観を示す。本装置は、プローブ部 (a-1)、モニター部、レーザーや光学部品を含んだベースユニット部 (a-2) としてキーボード、マウスで構成されている。コンピュータを内蔵したベースユニットは幅、奥行きともに25 cm以内と非常にコンパクトで、測定場所への移動も簡単である。

搭載しているレーザーは励起波長785 nm、出力は5~450 mWの間で可変である。内蔵しているコンピュータには128 GBの記憶容量やUSB、インターネット接続用コネクタなども搭載されている。Fig. 1 b)に測定の様子を示す。ラマンプローブ (b-1)は調湿室 (b-2)に直接挿入し試料 (b-3)に非接触の状態での測定を実施した。



Fig. 1

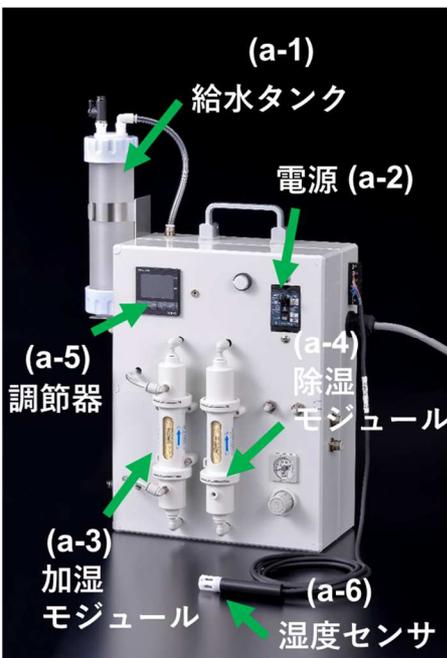
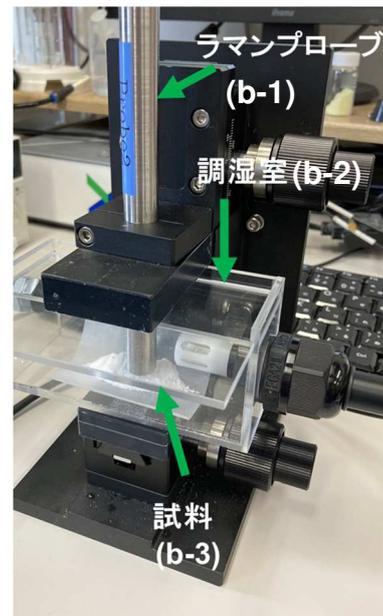


Fig. 2

### 調湿装置の主な仕様

供給エア圧力	0.5MPa
除湿エア流量	5L/min
加湿エア流量	5L/min
制御可能範囲	5~80%Rh

調湿精度 ±3%

\*1 対象空間温度により加湿上限値が変わります。

Table 1

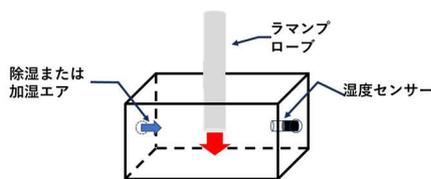


Fig. 3

Fig. 2に本実験で用いた調湿装置 (株式会社キッツマイクロフィルター)の外観とTable 1に調湿装置 (以降、本装置)の主な仕様を示す。プローブは調湿室上部から挿入され、試料に非接触の状態での測定が実施されている。(Fig. 3)本装置は、供給エアを加湿する加湿モジュール (a-3)、除湿する除湿モジュール (a-4)により、調湿室の調湿を行う。加湿時に使用する水は、給水タンク (a-1)から加湿モジュールに供給され、水分中から水蒸気のみを中空糸膜の内部に透過させる事で、加湿エアを生成している。湿度設定は、電源 (a-2)をONにした後、調節器 (a-5)により簡易的設定し、調湿室内に設置した湿度センサ (a-6)が感知した湿度に従って、自動的に加湿エア、除湿エアを相互に使ってFig. 3の調湿室の調湿が行われる仕組みである。

### 実験に用いた試料と測定条件

モデルにカフェイン一 (いち) 水和物 (富士フィルム和光純薬(株)LOT#:PTL0843)を用いた。露光時間: 60秒, 積算回数: 3回, スペクトル分解能: 6cm<sup>-1</sup>を採用し測定間隔は60秒とした。調湿開始後約5分で調湿室の湿度は5%になっていることは運転時適格性試験で確認している。

## 結果と考察

Fig. 4にカフェイン水和物（上段）と無水物（下段）のラマンスペクトルを示す。カフェイン水和物のラマンスペクトルには555, 647, 744, 1605, 1658そして1698 $\text{cm}^{-1}$ に顕著なピークを確認することができる。無水物と水和物のラマンスペクトルの違いをTable 2に示す。O=C-N由来の水和物の555 $\text{cm}^{-1}$ のピークは556 $\text{cm}^{-1}$ へシフトし、同様にO=C-N由来のピークは644 $\text{cm}^{-1}$ にシフトしていることを確認した。(4) このように水和物と無水物のピーク位置と強度の違いを指紋領域に複数確認できる。医薬品添加剤に用いられる乳糖やショ糖など単糖類、二糖類の添加剤の特異的なピークは800~900 $\text{cm}^{-1}$ と1200~1480 $\text{cm}^{-1}$ 領域に現れ、セルロースなどの多糖類は850~1500 $\text{cm}^{-1}$ 領域に特異的なピークが現れることが知られている。(5) 本解析では、添加剤由来のピークに重畳しない領域の水和物の1605 $\text{cm}^{-1}$ のピーク位置と1656 $\text{cm}^{-1}$ のピーク強度の変化に着目して結晶転移の解析を実施した。

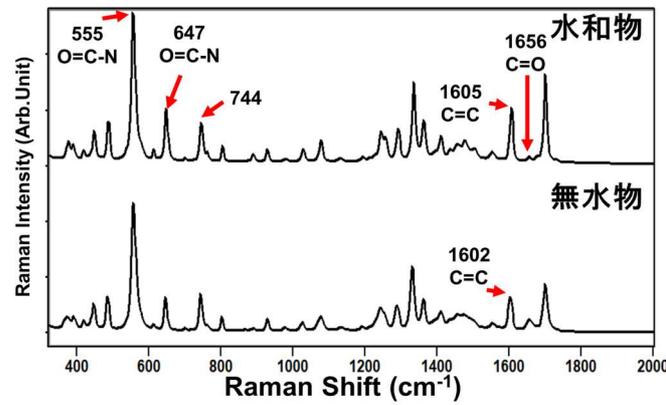


Fig. 4

### ピーク位置と強度の変化

Hydrate	Anhydrous	官能基帰属
水和物	無水物	
555(s)	556(s)	O=C-N
647(m)	644(m)	O=C-N
744(m)	741(m)	
1605(s)	1602(s)	C=C
1656(w)	1656(m)	C=O

(s)=Strong, (m)=Medium, (w)=Weak

【参考文献】  
De Matas, M., Edwards, H. G. M., Lawson, E. E., Shields, L., & York, P. (1998). FT-Raman spectroscopic investigation of a pseudopolymorphic transition in caffeine hydrate. *Journal of molecular structure*, 440(1-3), 97-104.

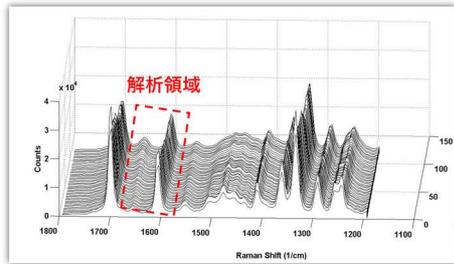


Fig. 5

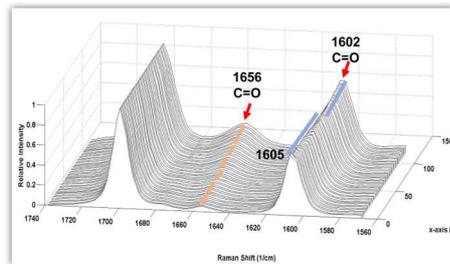


Fig. 6

Table 2

Fig. 5に測定した1200~1800 $\text{cm}^{-1}$ の領域のラマンスペクトルをX軸はラマンシフト、Y軸は測定時間（手前が開始時を示す）そしてZ軸はラマン強度を使った3次元表示で示す。この領域の水和物と無水物のピーク位置と強度の大きな変化は確認できなかった。Fig. 6に1560~1740 $\text{cm}^{-1}$ （朱点線囲み）の領域のスペクトルを示す。水和物の特異的な1605と1656 $\text{cm}^{-1}$ のピーク位置と強度に経時変化を確認することができた。1605 $\text{cm}^{-1}$ のピークは1602 $\text{cm}^{-1}$ にピーク位置はシフトし、1656 $\text{cm}^{-1}$ のピーク強度は経時的に大きくなっていることから、水和物から無水物への結晶転移が経時的に進んだことが示唆される結果となった。(4)

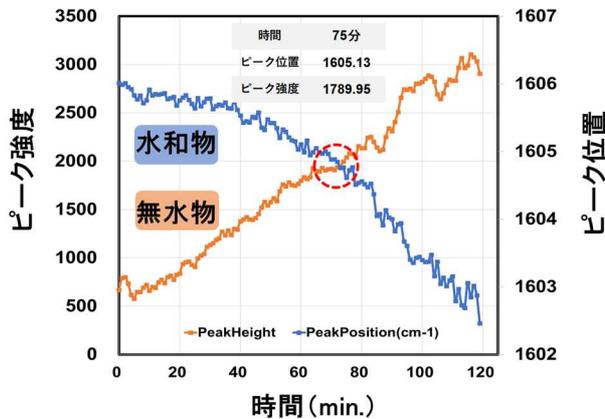


Fig. 7

### 【参考文献】

- (1) Mukaida, M., Watanabe, Y., Sugano, K., & Terada, K. (2015). Identification and physicochemical characterization of caffeine-citric acid co-crystal polymorphs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79, 61-66.
- (2) Censi, R., & Di Martino, P. (2015). Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. *Molecules*, 20(10), 18759-18776.
- (3) 安定性試験ガイドラインの改定について 医薬審発第0603001号 平成15年6月3日
- (4) De Matas, M., Edwards, H. G. M., Lawson, E. E., Shields, L., & York, P. (1998). FT-Raman spectroscopic investigation of a pseudopolymorphic transition in caffeine hydrate. *Journal of molecular structure*, 440(1-3), 97-104.
- (5) De Veij, M., Vandenabeele, P., De Beer, T., Remon, J. P., & Moens, L. (2009). Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipients. *Journal of Raman Spectroscopy: An International Journal for Original Work in all Aspects of Raman Spectroscopy, Including Higher Order Processes, and also Brillouin and Rayleigh Scattering*, 40(3), 297-307.

1605 $\text{cm}^{-1}$ のピーク位置と1656 $\text{cm}^{-1}$ のピーク強度の経時変化のプロファイルをFig. 7に示す。水和物は経時的に減少し、無水物は増加していることを明確に示されている。これらのプロットは約75分後に交差しており、この時間内に水和物の約半分が無水物へ転移したと考えられる。

### まとめ

ラマン分光法により、カフェインの水和物と無水物の識別が可能なが分かったが、両者のラマンスペクトルの差は微弱である。結晶形の識別可能なラマン分光法の特徴と本装置と組み合わせたプローブ型ラマン装置を採用すれば、リアルタイムで原薬の結晶転移を分析・評価することが可能であることが示された。

調湿下における製剤中やカプセルに充填された原薬の結晶転移の観察などの今後の実験を通じて、本装置とラマン分光法の組み合わせたシステムの有用性を明確化していきたいと考える。

謝辞 本研究は明治薬科大学 分子製剤学研究室の院生や学部生の方々にご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

### 【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