

# プローブ型ラマン分光法による 気密容器内のカフェイン水和物の擬似多形転移の研究

## Study of pseudo-polymorphic transition of caffeine hydrate in an airtight container using probe-type Raman spectroscopy

### 【実験の目的】

固体製剤の有効成分の結晶形は溶解度に影響し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。(1, 2) 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。(3) このように製剤の安定性と有効性に直結する意味で固体製剤の吸湿の防止の研究がされてきた。(4) 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、材料が異なる気密容器に入れたモデル製剤のカフェインを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気密包装中の原薬の結晶形をリアルタイムで非接触・非破壊の観察に有効であることを示し、さらに包装材料が結晶転移速度に影響することも本実験で明らかにした。

### 【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)そしてキーボード、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

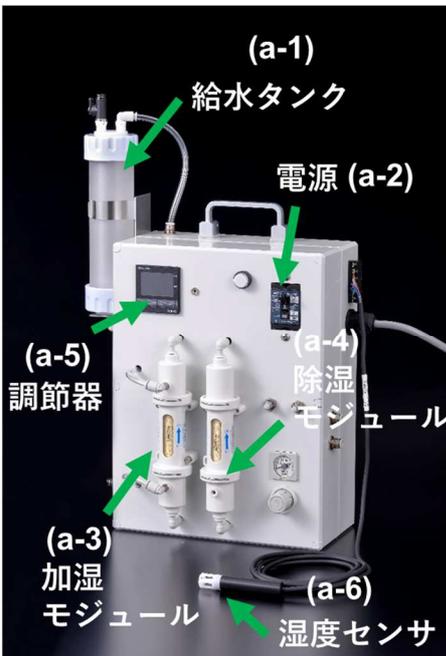
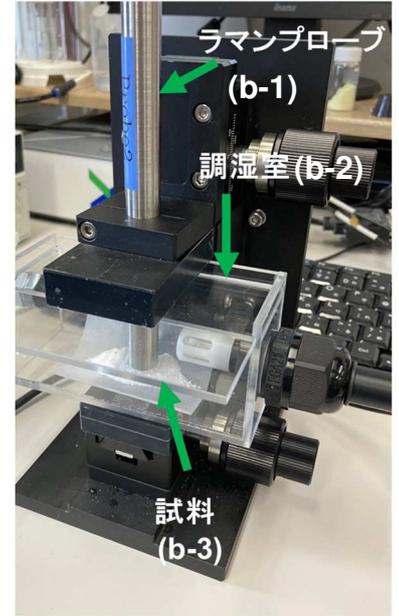


Fig. 2

### 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

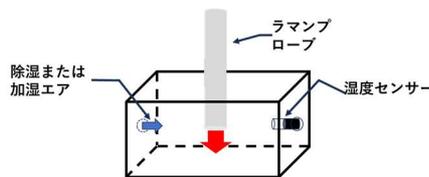


Fig. 3

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ー(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10分とした。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。包装材料の仕様と規格をTable 2に示す。

## 【実験に用いた包装材料（仕様と規格）】

部品番号	材料	厚さ ( $\mu$ )	透湿度 ( $g/m^2 \cdot 24hr$ )
無	ポリエチレン 単層シート	20	5~10 <sup>(1)</sup>
FCL-1131	PVC200/76 UltRx 3000	276	0.1 <sup>(2)</sup>
VSS-F120	硬質塩化 ビニル単層	250	3.2 <sup>(3)</sup>

- (1) <https://sanyo-gravure.jp/cms/wp-content/uploads/2018/10/film.pdf>  
 (2) <https://www.sumibe.co.jp/product/film-sheets/pharmaceutical/sumilite-fcl/spec/index.html>  
 (3) <https://www.sumibe.co.jp/product/film-sheets/pharmaceutical/sumilite-vss/spec/index.html>

Table 2

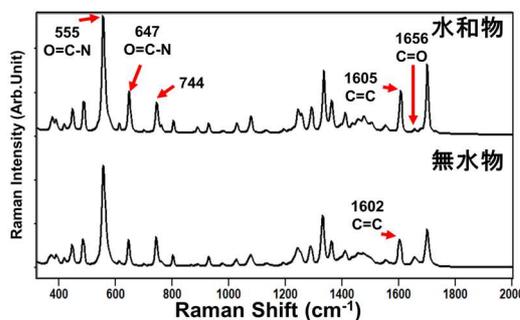
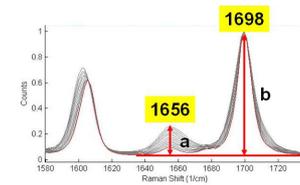


Fig. 4

## ピーク高さによる結晶転移量の解析方法



Peak Height Ratio (a / b)  
 水和物から無水物への転移量

PHR 小さい 水和物 > 無水物  
 PHR 大きい 水和物 < 無水物

Fig. 5

## ピーク位置と強度の変化

Hydrate 水和物	Anhydrous 無水物	官能基帰属
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.

Table 3

## 【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, 1656そして1698 $cm^{-1}$ に特異的なピークを確認することができる。<sup>(5)</sup> Fig. 5に1656と1698 $cm^{-1}$ のピーク強度の経時的変化を示す。1656 $cm^{-1}$ のピーク強度は経時的な変化をしているが1698 $cm^{-1}$ のピーク強度には変化がないことが分かる。Table 3に1656 $cm^{-1}$ のピーク強度は水和物から無水物と転移により強くなることが示されている。本解析ではこの両ピークの特徴的な変化を使って、カフェイン水和物から無水物への結晶転移の解析を行った。（Fig. 5）

## 解析結果(1)

### ポリエチレン, VSS-F120, FCL-1131

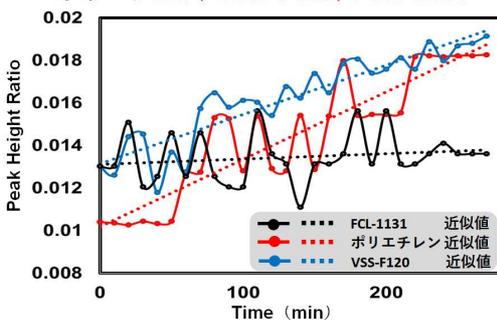


Fig. 6

## 解析結果(2)

部品番号	材料	厚さ ( $\mu$ )	透湿度 ( $g/m^2 \cdot 24hr$ )	ピーク比率 転移量
	未包装			0.158
無	ポリエチレン 単層シート	20	5~10 <sup>(1)</sup>	0.008
VSS-F120	塩化ビニル	250	3.2 <sup>(2)</sup>	0.0074
FCL-1131	PVC200/76 UltRx 3000	276	0.1 <sup>(3)</sup>	0.0009

- (1) <https://sanyo-gravure.jp/cms/wp-content/uploads/2018/10/film.pdf>  
 (2) <https://www.sumibe.co.jp/product/film-sheets/pharmaceutical/sumilite-vss/spec/index.html>  
 (3) <https://www.sumibe.co.jp/product/film-sheets/pharmaceutical/sumilite-fcl/spec/index.html>

Table 4

異なる包装材料に充填されたカフェインの特異的なピークである1605 $cm^{-1}$ と1698 $cm^{-1}$ のピーク強度比の経時的変化を表すプロファイルを図6に示す。その結果、水和物から無水物への一定期間内の結晶転移量はポリエチレン、VSS-F120そしてFCL-1131の順で転移量が小さくなったことが分かった。Table 4に各包装材料の透湿度を示す。透湿度が高い順にポリエチレン、VSS-F120そしてFCL-1131であり、ラマン分光法を用いた転移量の測定結果と同様の傾向を示した。

## 【まとめ】

ラマン分光法を用いれば、包装材料中の有効成分の結晶転移量と速度を調湿下でリアルタイムで評価することが可能であることが示された。さらに、包装材料の種類によって結晶転移量と速度が異なることも明らかになった。ラマン分光法を用いれば、製剤の安定性に影響を与える吸湿容器の防湿性を評価することが可能であることが示唆された。さらに容器中の有効成分の結晶形がリアルタイム評価できたことにより、流通途上で損傷を受ける条件を事前に予測し、医薬品応じた保管条件を決定することが可能であることが本実験で明らかになった。

謝辞 モデル製剤の準備やスペクトル測定のご支援をいただきました明治薬科大学分子製剤研究室の深水教授と学生諸君に深謝いたします。

本実験で用いた医薬品用PTP包装材料（VSS-F120, FCL-1131）のご提供いただきました住友ベークライト株式会社様に深謝いたします

## 【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) 金山明夫. (1969). 医薬品の防湿包装 (スコープ). ファルマシア, 5(9), 619-623.  
 (5) 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.

## 【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