

ラマン分光法を用いた医薬品の 防湿包装の分析事例

Analysis of pharmaceutical moisture-proof packaging using Raman spectroscopy

2024年9月6日

株式会社テックアナリシス

博士（薬学）

久田 浩史

株式会社キッツマイクロフィルター

産業フィルター営業部

正田 賢正

KITZ
Group

©2024 KITZ MICRO FILTER CORPORATION All Rights Reserved

目次

- 1) 本プレゼンテーションの目的
- 2) 会社概要
- 3) 装置概要
 - 3)-1 湿度制御装置
 - 3)-2 ラマン装置
- 4) ラマン分光法を用いた医薬品の防湿包装の分析事例

保存時の医薬品や食品の品質を保証する観点から包装形態や材料の役割は大きい。

本プレゼンテーションでは、調湿環境下に包装したモデル製剤を設置し、ラマン分光法を用いてモデル製剤の物性変化をリアルタイムで分析、評価を行った事例を紹介する。

株式会社 キッツ マイクロフィルター



設立	2004年4月1日
資本金	9,000万円
本社	長野県茅野市金沢5125
工場	長野県茅野市（本社工場） 長野県諏訪市（第二工場）
事業内容	中空糸膜の成膜からフィルタ形状へのアッセンブリまで一貫して自社で対応。 エアフィルタ、薬液用フィルタの他、中空糸膜を用いた湿度制御装置の製造・販売

株式会社 テックアナリシス



設立	2012年3月30日
資本金	300万円
本社	大阪府寝屋川市田井西町18-10
事業内容	ラマン分光法を中心とした振動分光法を用いた測定法、解析技術、試験法（分析法）確立をハード、ソフト面から支援 装置の導入からアフターフォローまで対応



【エアドライヤ】

【エアフィルタ】

【薬液用フィルタ】

【湿度制御装置】



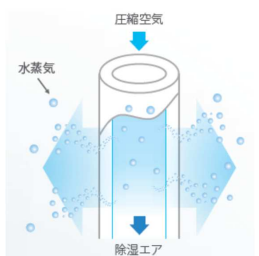
MarqMetrix All-In-One

© 2023 MarqMetrix®. All Rights Reserved.

中空糸膜を用いた 加湿・除湿

調湿性能

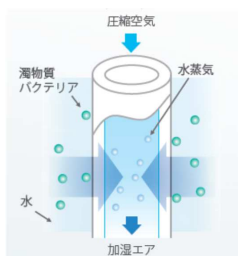
【除湿原理】



中空糸膜内部に圧縮空気を通しますと、水蒸気が中空糸膜外部に分離され、出口側で除湿エアが得られます。

→別途、乾燥空気や窒素をご準備頂く必要がありません。

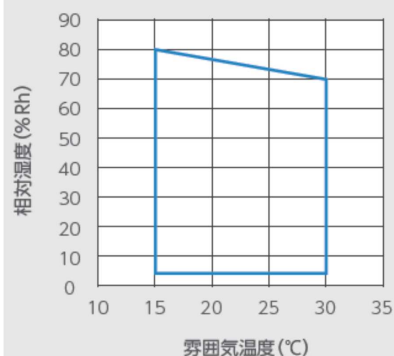
【加湿原理】



中空糸膜外部に供給された水から水蒸気のみが中空糸膜内部に透過し、圧縮空気に水蒸気が添加される事で、加湿エアが得られます。

→加湿用水中からのバクテリアや菌の流出がなく、クリーン加湿が可能です。

湿度制御可能範囲 (高加湿仕様)

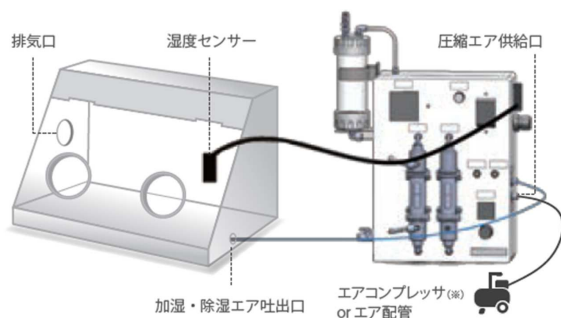


例)
除湿下限値：15～30°C⇒5%Rh
加湿上限値：15°C⇒80%Rh／30°C⇒70%Rh

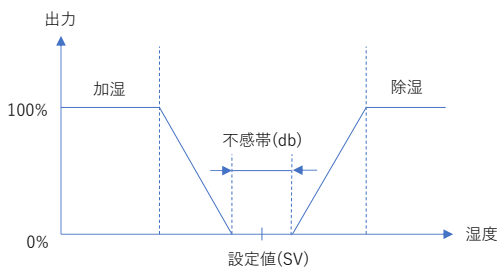
KITZ Group

©2024 KITZ MICRO FILTER CORPORATION All Rights Reserved | 5

調湿方法



【接続例】



【加湿エア・除湿エア供給の挙動イメージ】

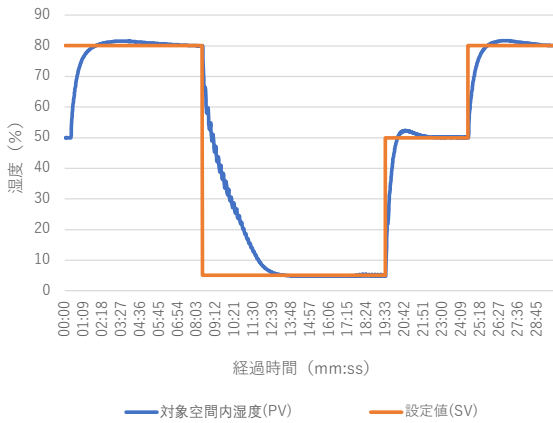
対象空間内の湿度制御のみに特化した装置です。(温度の制御は出来ません。)
対象空間内に任意の湿度の加湿エア・除湿エアのいずれかを供給する事で、対象空間内で湿度を制御します。(設定した湿度のエアが吐出される方式ではありません。)
また、PID制御によりエア流量を制御し、設定値に対するオーバーシュート、アンダーシュートを抑制します。

KITZ Group

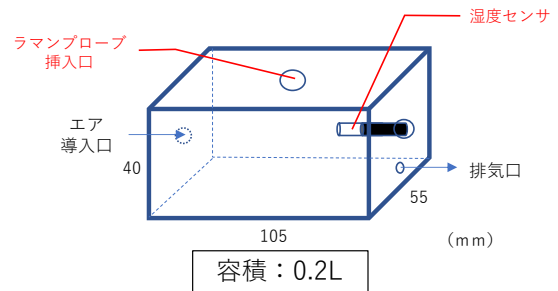
©2024 KITZ MICRO FILTER CORPORATION All Rights Reserved | 6

特長

【対象空間内の湿度推移】



調湿前湿度 (%)	設定値 (%)	設定値までの到達時間 (mm:ss)	最小/最大湿度 (%)	設定値到達後の制御幅 (%)
50	80	1:31	80/81.5	0~+1.5
80	5	5:07	4.8/5.4	-0.2~+0.4
5	50	0:45	49.9/52.4	-0.1~+2.4



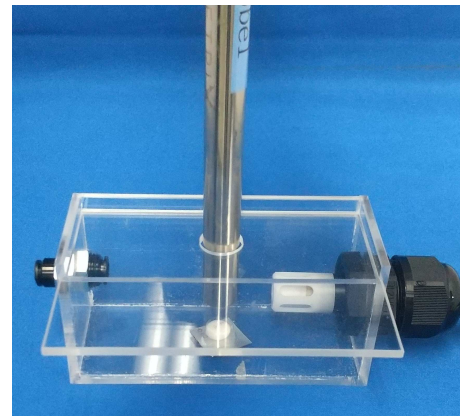
KITZ Group

©2024 KITZ MICRO FILTER CORPORATION All Rights Reserved | 7

ボックス（調湿対象空間）製作事例



96ウェルプレート用
(容積：約3L)



1 試料測定用
(容積：約0.2L)

ご要望に応じたボックスの製作が可能です。

KITZ Group

©2024 KITZ MICRO FILTER CORPORATION All Rights Reserved | 8



MarqMetrix All-In-One

© 2023 MarqMetrix®, All Rights Reserved.

■ ベースユニット

励起レーザー波長	785nm
レーザー出力	5～450mW (可変)
測定可能波数範囲	100～3,200cm ⁻¹
スペクトル分解能	6cm ⁻¹ (測定領域平均値)
サイズ (分光器) コンピュータ内蔵	H:7.7cm/W:25cm/D:25cm
消費電力	100～240VAC 50/60Hz, 1.5A
レーザー出力規格	Class 3B laser device Reported to the FDA
検出器	2 – Stage TE Cooled CCD

■ コンピュータ

ソフトウェア	Marqmetrix Raman Suite
コントローラー	Integrated PC (Windows 10 OS)
オンボードメモリー	128GB standard
オンボードインターフェイス	RJ-45 Ethernet Port 1個 USB 3.0 3個
ビデオ出力	1 Display Port1.1 (VGA, DVI or HDMI with Adaptor)

◆ 製剤の安定性に影響する主要因の一つとして
吸湿容器の防湿性⇒製剤の安定性 (1)

◆ 包装およびその材料の種類的重要性
製剤が物的流通途上で損傷を受ける可能性 (2)

◆ 製剤の経時変化を追跡し保管条件を決定

◆ APIの結晶多形は、融点、溶解性、溶解速度
吸湿性、安定性などの物理化学的特性に影響 (3)

ラマン分光法

- ◆ 非接触・非破壊分析が可能
 - ◆ 結晶形の識別
- ◆ リアルタイム測定が可能

既存の試験・分析法

- ◆ 大型の安定性試験室
- ◆ PXRDによる評価
- ◆ 破壊分析 (熱分析など)



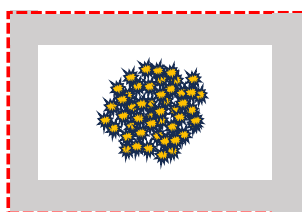
MarqMetrix All-In-One
© 2023 MarqMetrix®. All Rights Reserved.

- ◆ 励起レーザー波長 785 nm
- ◆ レーザー出力 450 mW
- ◆ 分解能 6 cm⁻¹
- ◆ 露光時間 5 秒
- ◆ 積算回数 1 回
- ◆ 測定間隔 10 分



モデル試料の設置




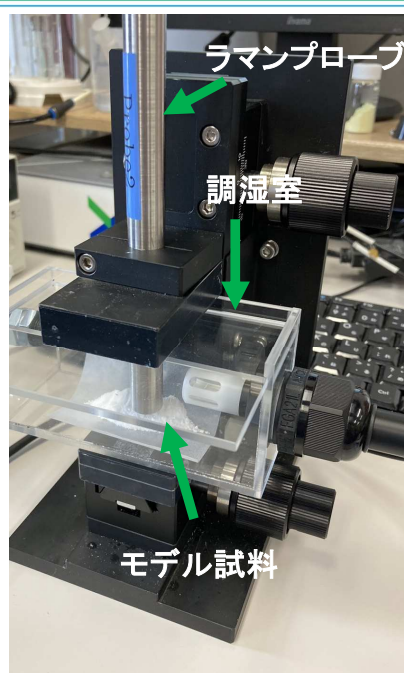
側面図



上面図

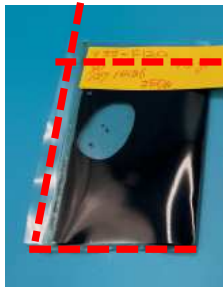

 モデル試料
 カフェイン
 
 包装材


 熱溶着箇所





【主な仕様】
 ブランド: Chamomile1011
 シーラー20cm卓上インパルスシーラー
 溶着式 シーラー
 機械寸法: 420 * 100 * 180mm、
 シーリングサイズ: 200 * 3mm、
 シール可能フィルム厚: 0.01-0.6mm



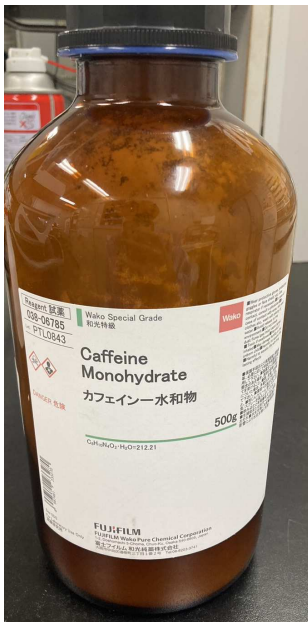
--- 熱溶着箇所

【ヒートシール】
 プラスチックの包装資材のほとんどの封緘にはヒートシールが使われている⁽⁴⁾
 ヒートシールとは、着剤を使わず、熱によってフィルム同士を接着させる技術で防湿性を高め内容物の味や香りなどの性質の変化を軽減するための利用されている⁽⁵⁾



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%



- ◆ カフェイン一水和物
- ◆ 和光特級 Wako Special Grade
- ◆ 規格含量：99.0+% (HPLC)
- ◆ 製造元：富士フイルム和光純薬(株)
- ◆ LOT#:PTL0843

透湿度（参考情報）

「透湿度」とは、生地1㎡あたり、24時間で何gの水分を透過した（外に出す）かを示した数値。

分野 製品 等	透湿度 (g/m ² /24hr)
(衣料品) ムレにくいレインウェア	5,000~10,000 ⁽¹⁾
(衣料品) アウトドアウェア	10,000~20,000 ⁽¹⁾
(食品) 防湿セロファン	1500~2000 ⁽¹⁾
(食品など) アルミニウム箔	23.3~0 ⁽²⁾
(食品など) ポリエチレン	1.2 ⁽²⁾

参考文献

- (1) <https://work-on-cw.jp/pages/92/>
- (2) 古田守夫. (1955). 食品の包装材料について. 農産加工技術研究會誌, 2(4), 162-167.

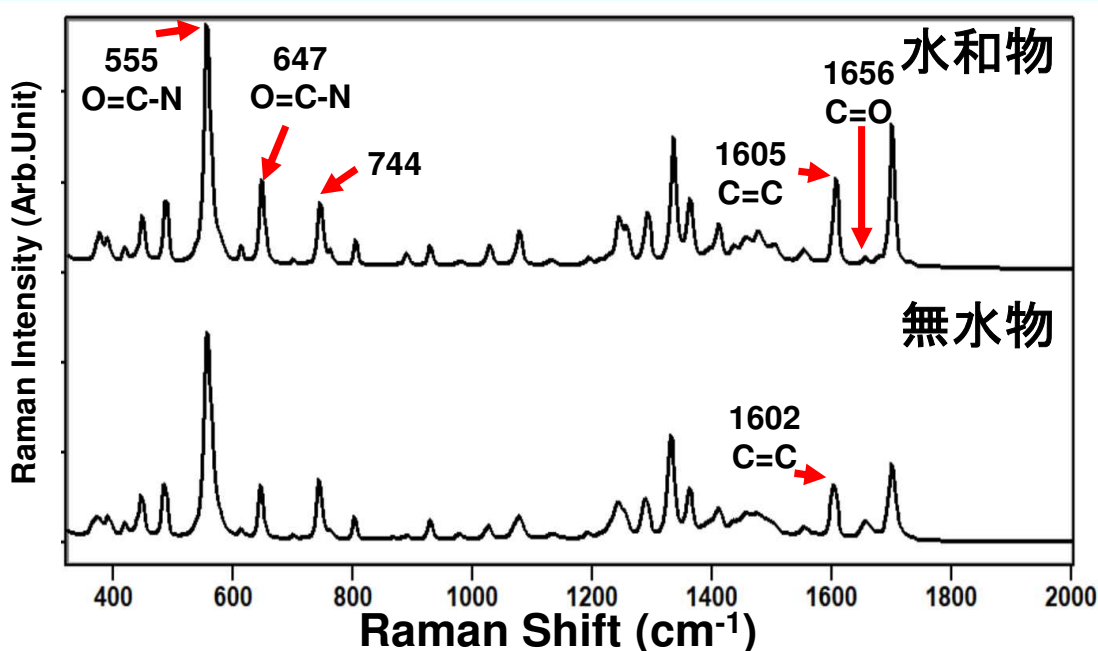
部品番号	材料	厚さ (μ)	透湿度 ($g/m^2 \cdot 24hr$)
無	ポリエチレン 単層シート	20	5~10 ⁽¹⁾
FCL-1131	PVC200/76 UltRx 3000	276	0.1 ⁽²⁾
VSS-F120	硬質塩化 ビニル単層	250	3.2 ⁽³⁾

(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>

カフェインのラマンスペクトル 水和物と無水物



【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.

ピーク位置と強度の変化

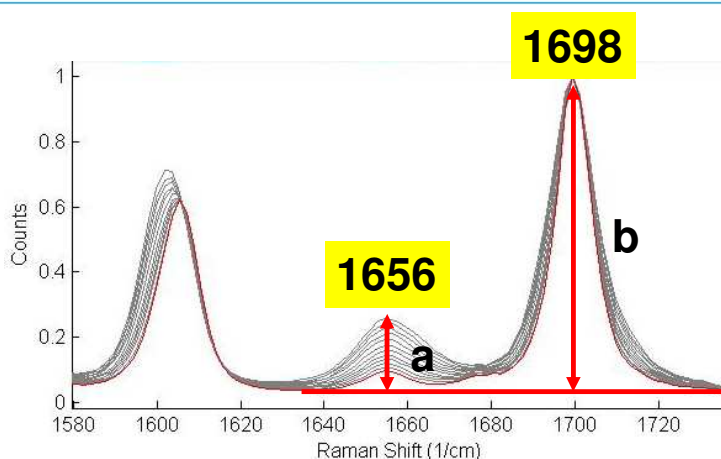
Hydrate 水和物	Anhydrous 無水物	官能基帰属
555(s)	556(s)	O=C-N
647(m)	644(m)	O=C-N
744(m)	741(m)	
1605(s)	1602(s)	C=C
1656(w)	1656(m)	C=O

(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.

ピーク高さによる結晶転移量の解析方法

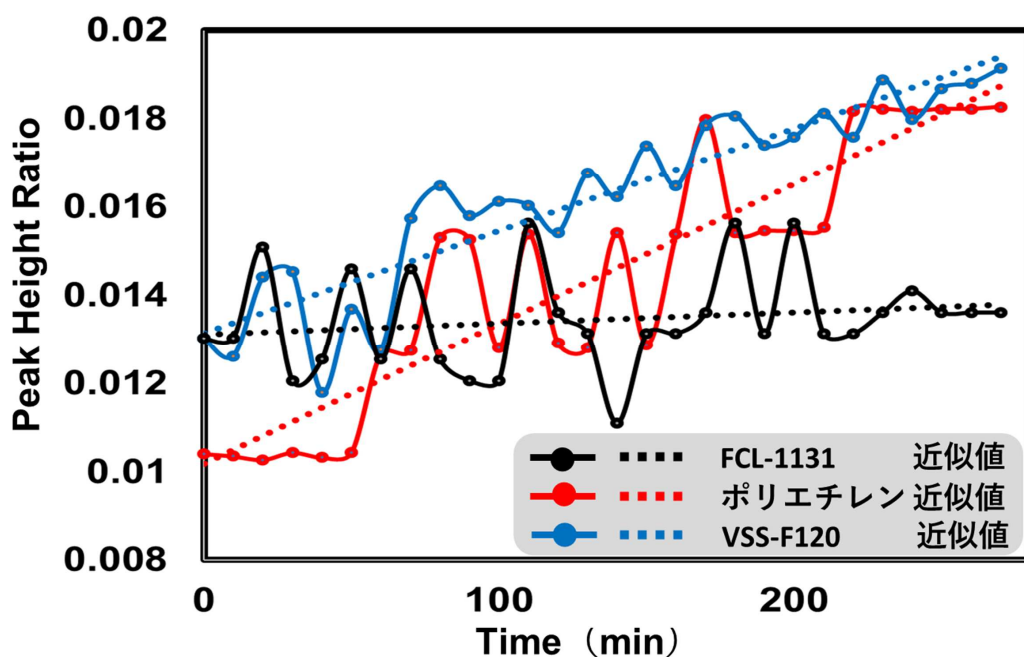


Peak Height Ratio (a / b)

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



解析結果（2）

部品番号	材料	厚さ (μ)	透湿度 ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$)	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 ⁽¹⁾	0.008
VSS-F120	塩化ビニル	250	3.2 ⁽²⁾	0.0074
FCL-1131	PVC200/76 UltRx 3000	276	0.1 ⁽²⁾	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>

(1) 非接触・非破壊というラマン分光法の特徴と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。

(2) ラマン分光法を用いれば、包装材中の有効成分の**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。

(1) 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。

(2) 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なことが本実験で明らかになった。

- (1) 金山明夫. (1971). 医薬品容器の透湿に関する研究.
- (2) 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.
- (3) Karpinski, P. H. (2006). Polymorphism of active pharmaceutical ingredients. *Chemical Engineering & Technology: Industrial Chemistry - Plant Equipment - Process Engineering - Biotechnology*, 29(2), 233-237.
- (4) 菱沼一夫. (2005). ヒートシールの数量化管理の研究 (第2報) 包装材料毎の溶着温度の確定法の開発. *日本包装学会誌*, 14(3), 171-179.
- (5) https://www.sanipak.jp/faq/words/heat_seal.html

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。



質疑応答



ご清聴有難うございました。

ブースNo.8B-302にて
実機展示しておりますので、
是非お立ち寄り下さい。

