#### 二次元相関ラマン分光法によるテオフィリン擬似結晶多形転移の解析

日大生産工(院) ○小川達也 武蔵野大・薬 服部祐介,大塚誠 日大生産工 高橋大輔,和泉剛

### 1. 緒言

医薬品原薬は、製剤化過程において結晶多形 転移が生じ、製剤特性が変動することがある<sup>1)</sup>。 結晶多形転移は添加剤や水、温度など様々な要 因の影響を受けるため、転移メカニズムは複雑 であり、解明することは難しい。分光学的手法 は、結晶転移過程を分子レベルで解析すること ができることから、原薬の転移メカニズムの解 析に有効な手法である。

ラマン分光法は微少量かつ低侵襲・非接触で 効率的に分子構造や分子間相互作用の解析が行 える<sup>2)</sup>。また、試料に温度変化や吸湿などの摂 動を加え,経時的に測定したスペクトルを二次 元相関分光法で解析を行うことで、転移過程に おける分子の反応機構を解析することができる。 一般化二次元相関分光法はX軸方向とY軸方向 の両方にスペクトルを展開することにより、通 常の一次元では捉えにくいスペクトルの特徴を より明瞭に捉えることができ、バンド間での変 動の方向や順序を詳細に評価することができる。 摂動相関 Moving-Window 二次元 (PCMW2D) 相関法はスペクトル変化と摂動変化との相関を とることにより、スペクトル方向にあらわれる 分子レベルの情報と摂動方向にあらわれる系の 変化を詳細に評価することができる3)。

本研究では、一水和物への擬似結晶多形転移 が知られているテオフィリンをモデル薬物とし て、微少量の試料の吸湿時間に対するラマンス ペクトルを経時的に測定し、二次元相関分光法 での解析からスペクトルの変化を明瞭にし、結 晶転移過程の分子レベルの解析と添加剤が結晶 転移過程に及ぼす影響を評価した。

#### 2. 実験

### 2-1. 材料

モデル薬物として、無水テオフィリン (THA) を用いた。添加剤には結合剤として用いられるヒドロキシプロピルセルロース (HPC: HPC-L),ヒプロメロース (HPMC: TC-5S) を用いた。

試料は THA 単体, THA+HPC (9:1) 混合および THA+HPMC (9:1) 混合の3種を用いた。

# 2-2. テオフィリンの吸湿実験

密封容器に超純水を添加し,温度 30°C で高湿度状態を作り,微少量の試料を相対湿度 100%で保存した。密封容器は一部がガラスで覆われており、レーザーの照射が行える。

### 2-3. ラマンスペクトル測定

ラマンスペクトルの測定には非共焦点光学系顕微ラマン分光装置 (MR2D-01, レーザー分光) を用いた。測定条件は励起レーザー: He-Ne レーザー (632.8 nm-21 mW), 測定範囲: 3157-599 cm<sup>-1</sup>, 分解能: 3 cm<sup>-1</sup>, 積算回数: 10 回, 露光時間: 1 秒, 測定間隔: 15 分毎とした。

# 2-4. ラマンスペクトル解析

得られたラマンスペクトルの解析には 2Dshige (Kwansei-Gakuin University) を用いた。一般化二次元相関分光法では同時相関スペクトルを用いて吸湿に伴う擬似結晶多形転移のバンド強度の変化を評価し、異時相関スペクトルを用いてバンド強度の変化の順序を評価した。 PCMW2D 相関法では吸湿時間に対するバンド強度の変化を評価した。

# Analytical Study of Pseudopolymorphism Transformation of Theophylline Using Raman Spectroscopy and Two-Dimensional Correlation Spectroscopy

Tatsuya OGAWA, Yusuke HATTORI, Makoto OTSUKA, Daisuke TAKAHASHI and Tsuyoshi IZUMI

#### 3. 結果

3-1. テオフィリン擬似結晶多形転移のラマンスペクトル変化

Fig. 1 にカルボニル基に帰属される 1720-1640 cm<sup>-1</sup> のラマンスペクトルを示す。スペクトルは前処理としてスムージング、ベースライン補正およびノーマライズを行った。1700 および 1660 cm<sup>-1</sup> 付近に検出されたダブルピークが吸湿の進行による擬似結晶多形転移に伴い、1680 cm<sup>-1</sup> 付近に検出されたシングルピークへ変化した。

# 3-2. 二次元相関分光法によるラマンスペクトル 解析

一般化二次元相関分光法で解析した結果,3種の試料で同様の相関が見られた。このことより,添加剤の有無,種類に関わらずテオフィリンは同じ経路で一水和物へ擬似結晶多形転移していることがわかった。(データ未掲載)

Fig. 2 にカルボニル基に帰属されるラマンスペクトルの変動を PCMW2D 相関法で解析した結果を示す。正の値は吸湿に対するバンドの増加,負の値はバンドの減少,ピーク強度はバンド強度変化を示す。いずれの試料でもカルボニル基のダブルピークがシングルピークへ変化している様子が捉えられた。

Fig. 3 にカルボニル基のシングルピークに帰属される 1681 cm<sup>-1</sup> の相関強度の時間変化を示す。転移開始時間は全ての試料で同じであった。 THA と THA+HPMC はどちらも急激に転移し、速やかに安定した。しかし、THA+HPC では転移後に緩やかな変化が長時間続くことがわかった。結合剤高分子と水との相互作用は、僅かな分子種の違いによって異なり、テオフィリンの一水和物への転移現象に影響すると考えられる。

#### 4. まとめ

テオフィリンの擬似結晶多形転移に伴う分子 レベルの解析および結合剤が及ぼす影響をラマ ン分光法と二次元相関分光法を用いることで、 解析することができた。結合剤はテオフィリン の擬似結晶多形転移の転移速度を遅延させ、分 子種の違いにより、転移現象への影響が異なる ことが示唆された。

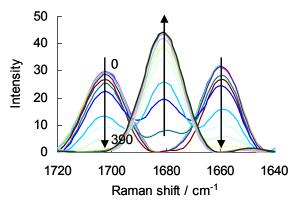


Fig. 1 Raman spectra of theophylline with moisture absorption time.

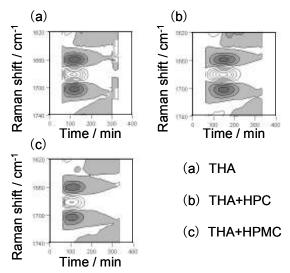


Fig. 2 PCMW2D correlation spectra of theophylline with moisture absorption time.

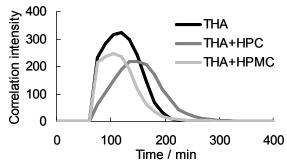


Fig. 3 Correlation intensity transformation of carbonyl group with moisture absorption.

#### 5. 参考文献

- 1) J. S. Tantry, J. Tank, R. Suryanarayanan, *J. Pharm. Sci.*, 96, (2007), 1434-1444
- F. Tian, J. A. Zeitler, C. J. Strachan, D. J. Saville,
  K. C. Gordon, T. Rades, J. Pharm. Biomed. Anal.,
  40, (2006), 271-280
- 3) S. Morita, H. Shinzawa, I. Noda, Y. Ozaki, *Appl. Spectrosc.*, 60, (2006), 398-406