

# LabRam application(1)

## 医薬品の結晶多形とラマン分光

ラマンスペクトルから結晶多形の定性的・定量的情報を得ることができるが、医薬品の条件付けにおけるラマン分析法の潜在能力は、まだ最近注目されはじめたばかりである。今回は、簡単な有機化合物質の測定結果から、物質間の結晶多形の差を判別できることを紹介する。

*Key Word* : ラマン分光法、医薬品、多形、

### 1. 医薬品の結晶多形

この5～10年でやっと医薬品業界でも、薬品製造、安定性、活性の効能を見極めるため固体での分子状態の分析の必要性が認知されるようになってきた。加えて、特許保護のために特に結晶相を明確に規定することが分子組成と同じくらい重要になってきた。

この分野が大変重要になってきたために、医薬品の固体化学と呼ばれる学問が利用されるようになってきた(Byrn, Pfeiffer and Stowell, 1999)。物理的な状態が、医薬品の挙動に影響を与える可能性があり、何が結晶状態、固相反応、相安定性、溶解性を支配しているのかを知ることが重要になってくる。医薬品の固体組成を測定する方法は数多く知られているが、これらの中には、X線回折、顕微鏡観察、熱分析、溶解性試験、粒子径分布解析、NMR、赤外(IR)が含まれている。しかし、なぜか、ラマン分光法だけは分析手法のリストには現れてこない。おそらく分析手法としてあまり使われていなかったためであろう。

ラマン分光法は、必要なら1 $\mu\text{m}$ の空間分解能で、結晶多形の定性的・定量的情報を提供してくれる。ラマン分光法は新しい分析技術であり、他の従来分析手法を越える次のような優位点を持っている。

・試料は、顕微鏡用のスライドガラスや、プラスチックのコンテナ上で分析できる。

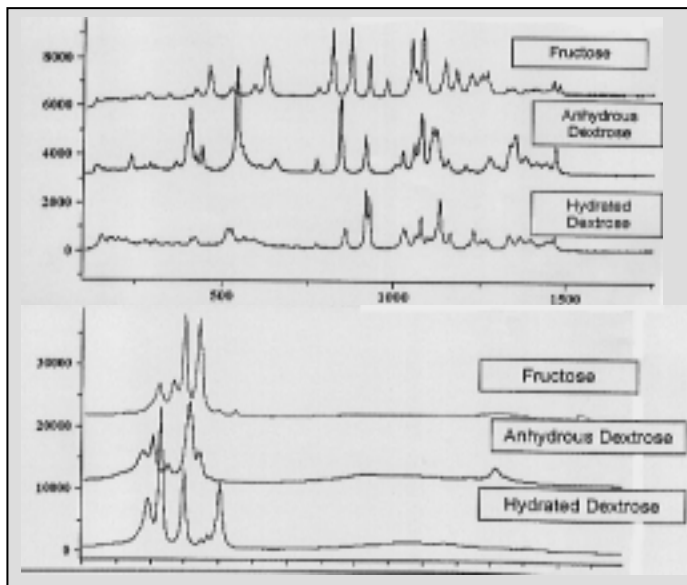
- ・1 $\mu\text{m}$ といった顕微鏡で観察しなければならない試料をマイクロプローブで特徴づけすることができる。
- ・顕微鏡で観察しなければならない試料中の多形相と擬似多形相の分布を測定できる。
- ・試料の前処理が不要である。

前処理が不要なことと、透過性があればバイアル瓶中でも試料を分析する能力があることが、特徴づけツールとしては重要な優位点となる。たとえば、同じ分子振動スペクトルを測定するツールとして広く使われている赤外分光(IR)の場合なら、コンテナの材質が赤外光の透過性を大きく制限し測定が不可能になることがすぐにご理解いただけると思う。また、通常IR分析をするためには、試料はKBrなどの塩と混合してプレスしたり、ヌジョールオイル(流動パラフィン)と混合し赤外用窓材に塗布する必要がある。この作業は、時間がかかり、化学物質の添加による変性や汚染が発生する原因になる可能性がある。加えて、錠剤化のためのプレスにより、圧力原因による多形転移を起す恐れもある。

医薬品業界では、これらの問題は慎重な取扱いが必要なため、ここではあえて医薬品のラマン分析の結果を提示することは避ける。そのかわり、ラマンスペクトルから結晶多形の情報を得ることができる可能性を示唆するモデルとしていくつかの有機化合物結晶のスペクトルを紹介する。

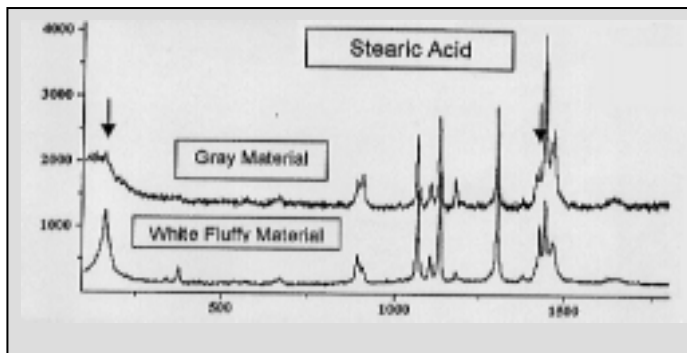
## 2. フルクトース、無水D-グルコース、D-グルコース水和物

これら3種の化合物は医薬品ではないが、そのスペクトルから、医薬品にも共通する重要な点を説明することができる。フルクトースと無水グルコースは同じ分子式( $C_6H_{12}O_6$ )を持っているが、性質の異なる化合物(異性体)である。水和物の結晶には水和した水分子が存在する点で無水物とは異なっている(擬似多形)という。わかりやすいように3種類のスペクトルの比較を、指紋領域( $100 \sim 1750\text{cm}^{-1}$ )とCH/OH領域( $2500 \sim 3700\text{cm}^{-1}$ )に分けて右図に示す。スペクトルを観察すると、これらのスペクトルがはっきりと異なっており、ラマン測定の実用性を示している。ラマン分光法は、このような構造の類似した薬品の迅速同定に有効である。



## 3. ステアリン酸

右図は、ヘキサン溶解後、蒸留中に沈殿した物質から得られたステアリン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ のスペクトルである。顕微鏡観察により、灰色でかなり平らな物質と白色で綿状の物質の2つの相が確認された。図中のスペクトルは、かなり良く似ているように見えるが、白色相から測定されたスペクトルには約 $165\text{cm}^{-1}$ に明確な波形(ピーク)が認められ、さらに $1400 \sim 1500\text{cm}^{-1}$ 領域の比較強度において差が見られる。(図中矢印を参照のこと。)



この差は、上に示す灰色物質のスペクトルが下に示す綿状の白色物質のスペクトルに比べて結晶性物質が少ないことが原因と考えられる。 $165\text{cm}^{-1}$ 付近のピークは、結晶相においてのみ存在すると考えられる。類似の構造を持つポリエチレン( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>の研究結果を参照すると、その結晶性により、この領域のピークが影響を受けることがわかっており、完全結晶ポリエチレンの系統的な研究から、結晶化した時には約 $1420\text{cm}^{-1}$ に、アモルファス相では見られないかなり強い吸収帯が存在することが示されている。<sup>1,2</sup>

## 4. まとめ

一般に市販されている有機化合物質の簡単なラマン測定から、次の原因による差を判別できることがわかった。

- ・ 異性体
- ・ 結晶多形
- ・ 水和水分子による擬似多形

医薬品の申請や品質確認のための分析において、ラマン分析装置の潜在能力は最近注目されはじめたばかりである。

### (参考文献)

1. G. R. Strobl and Hagedorn, Raman Spectroscopic Method for Determining the Crystallinity of Polyethylene, J. Polymer Sci.: Polymer Phys. Ed. **16**, 1181-1193(1978).
2. M. Glotin and L. Mandelkern, A Raman Spectroscopic Study of Morphological Structure of the Polyethylenes, Colloid & Polymer Sci. **260**, 182-192(1982)

## 堀場製作所

〒801-8510 京都府南区吉原致楽の裏町2 (075)313-8121(代) <http://www.horiba.co.jp>

東京セールスオフィス (03)3861-8231(代) 〒101-0031 東京都千代田区東神田1-7-8(東神田大造ビル)  
 横浜営業所 (045)510-4181(代) 〒230-0095 横浜市鶴見区鶴見中央5-11-8(電子ビル2F)  
 埼玉営業所 (048)333-9380(代) 〒336-0007 浦和市神宮町1-14-3(三井生命浦和ビル7F)  
 名古屋セールスオフィス (052)938-5781(代) 〒461-0004 名古屋市中区東3-15-31(住友生命千種東2ビル)  
 大阪セールスオフィス (06)6390-8011(代) 〒532-0011 大阪市北区西中島7-4-17(阪大上野原ビル6F)  
 西部セールスオフィス (092)472-5041(代) 〒812-0013 福岡市博多区博多駅前2-6-26(宝くじ館ビル6F)