

## 【 熱測定応用研究のページ 】

DSC, ラマン分光同時測定を用いた  
医薬品の転移解析

鈴木俊之

株式会社パーキンエルマージャパン

Transform Analysis of a  
Pharmaceutical Sample by  
Simultaneous Technique of DSC  
and Raman spectroscopy  
(DSC-Raman)

Toshiyuki Suzuki

PerkinElmer Japan Co., LTD

## 1. はじめに

現在、熱分析では熱分析と熱分析以外の各種分析手法を組合せた同時測定技法が開発されている。これら同時測定技法の実施において、組合せた技法が互いの結果に影響せず、各々の測定技法から得られる結果が単独測定と同じ、あるいはより多くの情報が得られなければ、単独の測定で得た結果と変わらない。また、熱分析と他技法の同時測定であるからそれぞれから得られた結果を特定の軸、たとえば連続的に変化する温度や時間などを基準とした同一軸で解析できなければ同時測定の実施は意味をなさない。このため熱分析を用いた同時測定技法には時間、または温度に連続的な技法となる様、工夫されている。

ここで DSC とラマン分光の同時測定を考えると、DSC とラマン分光は共に試料の固体から液体までの特性が得られる点で共通し、DSC の結果に試料の構造、あるいは構造変化の情報を与え、ラマン分光の結果に正確な温度と共に連続的に構造変化の情報が得られる点で有効といえる。しかし、DSC とラマン分光を組合せるとラマン分光に用いるレーザー光は試料の温度を上昇させ、プログラムに従い温度変化する DSC に影響し、得られる DSC の温度とラマンスペクトルの関連付けを困難にしていた。そこで原理的に温度上昇を抑えられる入力補償 DSC と間欠照射を用いたラマン分光を用いることで連続的かつ温度に正確な同時測定法を開発した。<sup>1-3)</sup>

本稿では DSC とラマン分光法を組合せた同時測定 (DSC-Raman) 技法を用い、医薬品の転移解析に用いた結果を示す。

## 2. 装置及び条件

装置：

入力補償 DSC (DSC 8500, ParkinElmer 社製) とラマン

分光器 (Raman Station 400, PerkinElmer 社製) をレーザー照射用とラマンスペクトル取得用ファイバー、照射レンズ部、および照射制御のため、指定時間での照射・非照射を連続的に実施できるシャッター機構を持つインターフェース (Fig.1) で接続した。

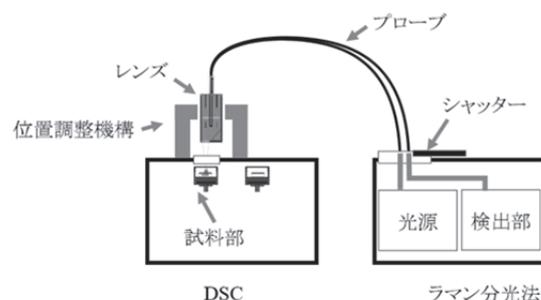


Fig.1 Basic concept of DSC-Raman (power compensation DSC and Raman spectroscopy).

試料および測定：

試料には室温で I 型を示す抗てんかん薬 東京化成工業製 標準試薬のカルバマゼピン ( $C_{15}H_{12}N_2O$ : Mw = 236.27) 2 mg をアルミニウム製容器に入れ、石英製カバーを載せた。ラマン分光は DSC の温度プログラムにより室温から 200 °C まで 5 °C min<sup>-1</sup> で昇温中、波長 785 nm にて強度 100 mW, 2 s 照射、積算 2 回で 3200 cm<sup>-1</sup> ~ 200 cm<sup>-1</sup> を連続測定した。

DSC-Raman 測定条件調整：

DSC-Raman のラマン分光法用レーザーは実測に用いる試料と異なる試料を準備し、2 mg をアルミ容器に入れた後、DSC 内に置き、レーザー照射前後の試料の温度変化が 0.2 °C 以内になる様、照射範囲、および焦点距離を調整した。また、DSC-Raman 同時測定に用いるラマン分光の条件、2 s 照射、積算 2 回であってもラマンスペクトルが得られることを確認したのち、試料を入れ替え、昇温測定した。

## 3. 結果

Fig.2 に DSC-Raman を用い、カルバマゼピンの昇温過程で得られた 25 °C、および 187 °C のラマンスペクトル (1800cm<sup>-1</sup>~200cm<sup>-1</sup>) を示す。25 °C と 187 °C で得られたカルバマゼピンのラマンスペクトルは特徴的なピーク位置および強度の異なるラマンスペクトルを示し、25 °C は Form I, 187 °C は Form III に帰属された。192 °C のラマンスペクトルは Form I, Form III と異なったスペクトルを示した。

DSC-Raman で得られたラマンスペクトルは DSC 昇温中連続で測定され、レーザー照射の試料温度への影響は 0.02 °C 以内に抑えられているから、DSC の温度と得られたラマンスペクトルを 1 対 1 で解析できる。ここでは Table 1

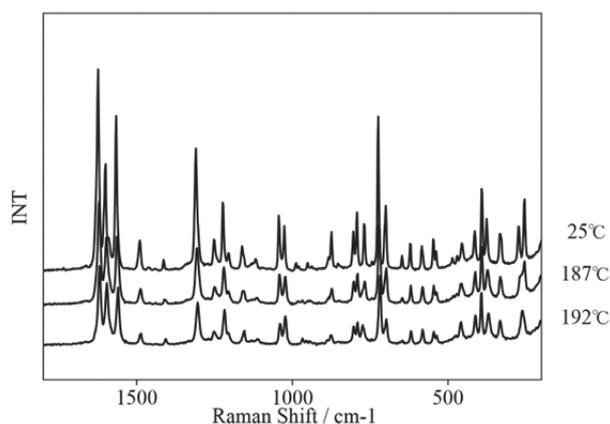


Fig.2 Obtained Raman spectrum at 25°C, 187°C and 192°C.

Table 1 characteristic peak assignment of Form I, and Form III.

25 °C Form I	187 °C Form III	Vibrational mode
1161	1155	$\nu(\text{CC})$ ring/(CNC) asymmetric
273	261	Lattice vibration

に示した Form I に特徴的な  $1161\text{cm}^{-1}$ , Form III に特徴的な  $1155\text{cm}^{-1}$ , Form III 格子振動に注目する。これら特徴的なピークは転移や融解による構造変化がない限り、同一のピーク位置を示すから、同一の構造であればピーク強度は一定である。構造が異なると、ピーク強度と位置が変化するからピーク強度が変化する。

Fig.3 に Table 1 に示したラマンスペクトルを温度に対する PCA の結果と同時に得られる DSC の結果を示す。Fig.3a の DSC では  $178^\circ\text{C}$  と  $191^\circ\text{C}$  に吸熱、 $180^\circ\text{C}$  に発熱が観察された。カルバマゼピンは室温で Form I を示す  $178^\circ\text{C}$  で融解し、その後 Form III へ結晶転移し、Form III が融解する。

Fig.3b, c, d はラマンスペクトルの主成分分析 (PCA) の結果を示す。Form I を示唆する Fig.3d は DSC の融解温度まで一定を示すが、融解温度以下の Fig.3 ①から著しく強度低下する。つまり、Form I の融解は DSC で得られるピーク以下の低温から開始することを示唆する。同時に格子振動を示すピークの強度 (Fig.3b) が Fig.3 ③で上昇する。また、Form III を示す  $1155\text{cm}^{-1}$  のピーク強度 (Fig.3c) は Fig.3 ②で開始し、 $180^\circ\text{C}$  で完了することから、DSC の  $180^\circ\text{C}$  に観察された結晶転移の発熱は Fig.3 ②から開始すると判断できる。つまり、DSC で得られた Form I の融解開始直後から Form III の結晶転移は開始し、Form I の融解と同時に進行することが DSC, およびラマンスペクトルから明確となった。また、DSC の融解温度以上であるから Fig.2 の  $192^\circ\text{C}$  のスペクトルはカルバマゼピンの融解後のスペクトルと判断できる。

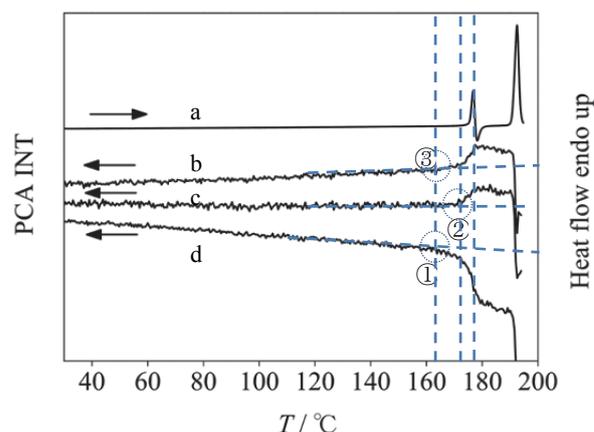


Fig.3 a) obtained DSC, PCA intensity of Raman spectrum at b)  $261\text{cm}^{-1}$ , c)  $1155\text{cm}^{-1}$ , d)  $1161\text{cm}^{-1}$ .

#### 4. まとめ

DSC-Raman を用い、医薬品の結晶転移の過程を構造変化とともに示した。ラマンスペクトルの変化は DSC で観察される融解より低温から開始し、融解のピークトップで Form III に転移が完了に近く、Form I の融解の終了温度では Form III の構造を示すことが明確となった。この結果はこれまでの DSC, あるいはラマン分光法単独では得られない結果であり、温度に対し連続な同時測定の意義を示すものである。材料の熱特性、構造特性を同時に得られ、結晶のみならず、非晶、結晶化ガラス、液晶をはじめ、結晶構造を持たない液体や液晶など、より高度な材料特性の解析に応用<sup>4,6)</sup> できることが期待される。

#### 文 献

- 1) 鈴木俊之, P. Kevin Menard, 辻井哲也, 熱測定 **37** (4), 176-177 (2010).
- 2) T. Suzuki, K. Takahashi, H. Uehara, and T. Yamanobe, *Journal of thermal analysis and calorimetry* **113** (3), 1543-1549 (2013).
- 3) 鈴木俊之, 山延健. "進歩総説 示差走査熱量分析: ラマン分光法と材料特性解析", *ぶんせき* **2014.12**, 683-688 (2014).
- 4) T. Suzuki, A. Ei, Y. Takada, H. Uehara T. Yamanobe, and K. Takahashi, *Beilstein journal of organic chemistry* **10** (1), 2997-3006 (2014).
- 5) Y. Nishimoto, H. Eguchi, E. Shimoda, and T. Suzuki, *Analytical Sciences* **31** (9), 929-934 (2015)
- 6) 鈴木俊之, 群馬分析研究会会報 **(41)**, 6-10 (2015).