

テラヘルツイメージング法による医薬品原末分布と 結晶多形含有量による製剤特性変動の ファーマコインフォマティク解析

[1] 組織

代表者：大塚 誠

(武蔵野大学薬学研究所)

対応者：佐々木哲朗

(静岡大学電子工学研究所)

分担者：

服部祐介 (武蔵野大学薬学研究所)

小林真紀子 (武蔵野大学薬学部5年)

[2] 研究経過

研究目的：

医薬品製剤を迅速・非破壊・非接触なテラヘルツ分光法によりイメージング測定し、その製剤特性に関する物理化学的情報を多変量解析によりすることにより製造工程を管理する方法を開発する。

研究計画及び内容：

近年、テラヘルツ (THz) 分光法は、光と電波の中間領域の性質を持つTHz領域の波長を利用した、新しい結晶評価法として注目されている。一方、結晶性医薬品は、同じ物質でも結晶多形や結晶化度により物理化学的性質が異なり、製剤の安定性や体内動態に影響するため、製造工程中の結晶状態の管理は品質だけでなく、有効性・安全性の保持に重要である。このため、原末の品質評価は、粉末X線回折法 (XRD) や熱分析などの手法により測定評価されているが、瞬時にその固体物性を評価することは困難である。分光学的手法は、非破壊・非接触で瞬時にその物性を評価できる点で有効である。特にTHz分光法は、その波長特性から、分子全体あるいは数分子の分子間相互作用を直接測定することが可能であり、固体分子状態の評価に適している。この手法は、分子状態の包括的把握と言う側面から、結晶多形状態や非晶質状態に加え、水和物などの溶媒和物の生成過程を時間分解で測定することができる。加えて、近年注目されている非晶質多形や共晶

化合物の形成を観察することができる。また、イメージング法を併用することにより、結晶中の分子情報の時間分解能に加えて、空間的分解能を付加することができる。医薬品の薬効を支配する要因の一つである水への溶解度は、これらの粉体・固体の化学ポテンシャルに依存している、即ち、固体中の分子存在状態を直接観察できれば、溶解度を制御することに大きな福音となる。本年度は、これらの目的を達成するための試料としての抗高脂血症薬アトルバスタチンカルシウム(AT)の結晶多形と非晶質の物理化学的性質の確認と評価をした。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す AT の本研究における有用性を明らかにする研究成果を得た。

AT 結晶を粉砕することで、XRD 上に特異的なピークを示さなくなり、非晶質となることが確認できた。結晶と非晶質の近赤外 (NIR) スペクトルを比較すると、非晶質では、AT のアミド基によるピークが高波数側にシフトしていた。

熱分析の結果より、結晶はDSC曲線上では50,125,150°Cの三つの吸熱ピークを示したが、TG上では、50°Cと150°Cの二段階の質量減少、脱水ピークを示していた。DSC上、125°Cの二つ目の吸熱ピークでは、TGでの水分量質量がほとんど変化していなかった。XRD-DSCの結果では、結晶を加熱し脱水することにより、次第にXRD回折ピーク強度は減少し、125°C以降ではブロードなピークを示していた。これらのことから、125°Cの吸熱ピークは非晶質化と考えられる。図1に結晶の加熱処理による近赤外スペクトルへの影響を示した。結晶を加熱すると、5250-5000cm⁻¹あたりのピークが減少した。さらに温度を上げて脱水すると、5250 cm⁻¹あたりのシャープなピークも減少した。また、脱水するにつれ、6750-6550cm⁻¹あたりの水素結合したアミドのピークが高波数側にシフトした。これらの試料のTHzスペクトルにより確認した。

これらの結果から、粉碎によってアミド基・水分子間の水素結合が切れて非晶質

Interfaces for High Quality Advanced Materials and the 51st Summer Symposium on Powder Technology, Kurashiki, Japan, July 7-10, 2015.

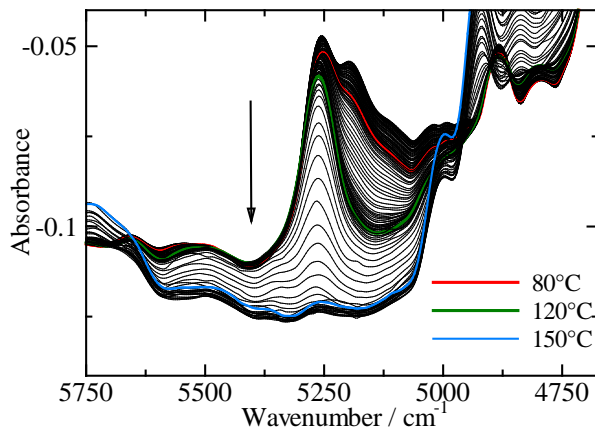


図1. AT結晶のNIRスペクトルへの熱処理による影響

化が起こっており、また加熱の場合、1)付着水の脱水が起こり、つづいて 2) 結合水から付着水への変化とともに非晶質化し、最終的に 3) 完全に脱水すると考えられる。

以上のことから NIR, THz と熱分析などの結果を組み合わせ、AT の結晶構造において、アミド基間における水が結晶の安定化に寄与しており、水との水素結合が切れることで非晶質化が起こることが示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

結晶多形や非晶質の現象は、医薬品の溶解性や安定性を支配する重要要因であることから、医薬品開発の知的財産保全戦略上重要な位置を占めているが、THzほかの分光学的手法および装置が、医薬品化合物多形定量の標準手法となれば、日本がこの分野で国際的にイニシアティブを取ることができる。

[4] 成果資料

(1) M. Kobayashi, Y. Hattori, T. Sasaki, M. Otsuka, Analysis of physicochemical properties and hydration states of atorvastatin calcium hydrate, Abstract of The 5th Int'l Conf. on the Characterization and Control of

出張報告

氏 名：大塚誠

所 属：武蔵野大学薬学研究所

期 間：2014年12月17日（水）～12月18日（木）

用務先：静岡大学 電子工学研究所

用務内容：研究打合せ、試料調整、テラヘルツ測定

主たる対応者：佐々木 哲朗

氏 名：小林真紀子

所 属：武蔵野大学薬学部

期 間：2014年12月17日（水）～12月18日（木）

用務先：静岡大学 電子工学研究所

用務内容：研究打合せ、試料調整、テラヘルツ測定

主たる対応者：佐々木 哲朗