

分光イメージング法による生体内結晶と 医薬品原末結晶配向性の 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6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、その製剤特性に関与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THzを測定し、結晶形とスペクトルと物理化学的特性の関係を確認し、その関係をケモメトリックス法により定量的に評価した。

[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。

【目的】難溶性薬物は、消化管吸収が悪く体内での利用率が低いため、医薬品としての利用が難しく、水への溶解性の改善が課題となっている。結晶性医薬品の溶解性を改善する方法の1つに、非晶質化がある。非晶質化により難溶性薬物の溶解性が向上し、製剤の生物学的利用能を改善することができる。しかし、非晶質は溶解性が改善される一方で、化合物自体の化学的安定性や、保存中の結晶化による製剤特性の変化に問題がある。そのため非晶質を原薬として利用するためには、物性と非晶質化メカニズムを詳細に解明する必要がある。そこで本研究では、テラヘルツ分光法を用いてアトルバスタチンカルシウム(AT)の非晶質化プロセスを解析し、その溶出挙動について物理学的及び化学的観点から解明することを目的とした。

【方法】AT 2 g を遊星ボールミルにて5分から120分間粉碎し、試料とした。XRDを用いて粉碎による結晶化度の変化を測定した。また、静止円盤法にて各試料の溶解度を算出し、テラヘルツスペクトルを用いて溶解度と構造変化の関係を解析した。

【結果・考察】 粉碎するにつれ結晶化度は低下していき、粉碎時間 30 分で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。溶解度を測定した結果、非晶質化することで溶解度が改善した。しかし、XRD 上では同じ非晶質であるにも関わらず、非晶質間での溶解度にも差がみられた。この原因を解明するために、テラヘルツスペクトルを測定した結果、80 分間粉碎非晶質以降はそれ以前の非晶質とは異なるピークを示していた。よって、非晶質間においても溶解度に差がみられたのは、60 分間粉碎非晶質まではダイマー構造を保っていたが、80 分間粉碎以降は著しく異なる非晶質構造に変化したため、溶解度に著しい影響を与えたことが示唆された。

(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、医薬品の有効性と安全性に直接関与する特性である。これらの特性を定量的に THz により評価することにより、より広い範囲での医薬品の権利化を確保できる可能性がある。医薬品開発の知的財産保全戦略上重要な位置を占める結晶形や非晶質に関する知見を評価できる THz 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. 小林真紀子, 服部祐介, 佐々木哲朗, 大塚 誠, テラヘルツを用いた粉碎による非晶質化メカニズムの解明, 日本薬学会第 136 年会, 2015 年 3 月 27 日 (横浜市).
2. **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 Interfaces for High Quality Advanced Materials and the 51st Summer Symposium on Powder Technology, Kurashiki, Japan, July 7-10, 2015.**

出張報告

氏名：大塚誠

所属：武蔵野大学薬学研究所

期間：2016年1月21日（木）～1月22日（金）

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