

様式2

平成28年度 生体医歯工学共同研究実施報告書

受理年月日	
受理番号	2042

平成 29年 3月 23日

生体医歯工学共同研究拠点 研究所長会議 議長 殿

共同研究代表者
 所属機関 武蔵野大学
 職 名 教授
 氏 名 大塚 誠 印
 勤務先所在地 〒202-8585
 西東京市新町1-1-20
 電話番号 042-468-8658
 FAX番号 042-468-8658
 E-mailアドレス : motsuka@musashino-u.ac.jp

下記により、共同研究の実施報告を致します。

記

研究題目	(和)テラヘルツ分光法による共結晶含有製剤の原薬特性変化の医薬品製造工程における非破壊・非接触モニタリング (英)Non-destructive and non-contact monitoring in the pharmaceutical manufacturing process of the drug properties of the formulations containing co-crystals by the terahertz spectroscopy		
研究領域	1. 生体材料に関する基礎・応用研究 2. 生体工学に関する基礎・応用研究 3. 生体機能分子に関する基礎・応用研究 ○4. 化学・電気・機械・材料工学の生体応用研究		
研究期間	平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日		
研究組織			
氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
大塚 誠	武蔵野大学・薬学研究所	教授	研究計画立案・ 医薬品製造
所要経費			
旅費総額	研究・会議費総額	消耗品費総額	
150000 円	0 円	50000 円	
生体医歯工学共同研究拠点内対応教員	(共同研究をした教員名を記載) 静岡大学電子工学研究所・佐々木哲朗		
共同研究継続の希望について	有○ ・ 無	平成29年度研究費 総額(千円)	200
		※継続を希望される場合記入してください	

研究成果	
<p>医薬品と添加剤(コフォーマー)とで構成されるコクリスタルは、有効成分の化学構造の変化を伴わずに、その物理化学的性質を変えることができる。ゆえに、近年、難溶解性医薬品に易水溶性添加剤とのコクリスタルの形成により水溶性を改善して、製剤の生物学的利用能を高める研究が活発に行われている。コクリスタルの調製法は、溶媒留去法、スラリー法、混合粉碎法、熔融法等、種々の方法が知られているが、それらの方法で調製されたコクリスタルの性質が同一であるかの保証はない。よって本研究ではモデル薬物をイブプロフェンとニコチンアミドとし、種々の方法により調製したコクリスタル試料の物理化学的性質の差異の検証を行った。</p> <p>1) コクリスタルの作製方法：本研究では共粉碎法、溶媒留去法、再結晶法の3手法を用い、5種類のコクリスタルを作製した。イブプロフェンを難水溶性医薬品として、ニコチンアミドをコフォーマーとして用いた。また溶媒留去法と再結晶法の溶媒にエタノール、アセトンを用いた。</p> <p>2) コクリスタルの物理化学的特性の測定：全てのコクリスタルは粉末X線回析法(XRD)、示差走査熱量計(DSC)、フーリエ変換赤外分光光度計(FT/IR)、近赤外分光法(NIR)、テラヘルツ分光吸収スペクトル測定計(THz)を用いて測定を行った。</p> <p>3) コクリスタルの物理化学的特性の評価：XRD測定ではコクリスタルA,B,C,D,Eで$2\theta=9^\circ$及び13°付近に、THz測定(Figure1)では3.5及び4.1THz付近に原末には見られないピークが形成されていることが確認された。これは結晶構造、水素結合ともに同じフォーメーションを取っていることを示している。すなわち、イブプロフェンとニコチンアミドのコクリスタルにおいては、共粉碎法、溶媒留去法、再結晶法のいずれの調製方法を選択しても、ほぼ同一の物理化学的性質を持つコクリスタルが得られることが示された。</p>	
使用した設備・資料・試料等	粉末X線回析法、示差走査熱量計、フーリエ変換赤外分光光度計、近赤外分光法、テラヘルツ分光吸収スペクトル測定計、医薬品原薬、イブプロフェンとニコチンアミド、遠心ボールミル粉碎装置。
本研究成果に関連する論文発表状況	
<ol style="list-style-type: none"> 1. T. Sasaki, O. Kambara, T. Sakamoto, M. Otsuka, J. Nishizawa, Single crystal growth and polarization absorption spectroscopy of theophylline anhydrous for terahertz vibrational mode assignment, <i>Vibrational Spectroscopy</i>, 85, 91-96. doi:10.1016/j.vibspec.2016.04.003 (2016). 2. 石原聡恵、服部祐介、大塚誠、イブプロフェン/ニコチンアミドのコクリスタルの調製方法とその物理化学的特性の測定及び評価、生体医歯工学共同研究拠点成果報告会、2017年3月24日、東京医科歯科大学。 3. 佐々木 哲朗、坂本 知昭、大塚 誠、高精度テラヘルツ分光スペクトル測定による中分子量医薬品のスペクトル観察、日本薬学会 第137年会、2017年3月24-27日、仙台 4. 石原聡恵、服部祐介、佐々木哲朗、大塚 誠、昇温赤外スペクトルによるイブプロフェンとニコチンアミドのコクリスタル生成過程の分子挙動とその速度論、日本薬学会 第137年会、2017年3月24-27日、仙台 	