

様式2

平成29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	2049

平成30年3月12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29年4月1日～平成30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・医薬品の製造
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		

研究成果		
<p>難水溶性医薬品化合物と易水溶性添加剤(コフォーマー)の組み合わせによるコクリスタル(共結晶)は、医薬品化合物の化学構造変化を伴わずに、溶解性などの物性を変えることができる。そのため近年、製剤の生物学的利用能の改善を目的に活発に研究されている。難水溶性のイブプロフェン(ibu)とニコチンアミド(na)は、様々な製法によりコクリスタルを形成することが報告されており、その中で共粉碎法、溶媒留去法、再結晶法は同じ物性のコクリスタルが得られることを前回報告した。しかし、コクリスタル形成のプロセス、分子挙動の詳細は明らかにされておらず、コクリスタル形成メカニズムの解明、調製法の最適化が求められている。本研究では熔融法におけるコクリスタルの形成過程について、X線回折(XRD)、示差走査熱量(DSC)測定を行い、コクリスタル形成の速度論解析に基づき形成メカニズムを解明した。ibu との na をモル比 1:1 のコクリスタルの XRD-DSC においてibu 熔融-ibu/na 形成-ibu/na 融解が起こっていることが示された。より詳細に昇温にともなう分子挙動と速度論を解析するため、昇温 FT/IR スペクトル測定と Alternating Least Squares (ALS) 解析によりコクリスタル形成率を求め、Criado の非等温固体反応式に従いコクリスタル形成の活性化エネルギー(ΔE)を求めた。ibu/na 形成反応は 1 次反応に従うことが解明され、また、C=O 伸縮振動による吸収から求めたΔEがスペクトル全体から求めたΔEよりも大きいことから、C=O が関与する反応が ibu/na 形成の律速段階であった。</p>		
使用した設備・資料・試料等	<p>難水溶性イブプロフェン(ibu)、ニコチンアミド(na)、 X線回折装置(XRD)、示差走査熱量装置(DSC)、 昇温フーリエ変換赤外吸収スペクトル装置</p>	
本研究成果に関連する論文発表状況		
<p>高精度テラヘルツ分光スペクトル測定による有機結晶中の高感度不純物検出, 佐々木 哲朗, 坂本知昭, 大塚 誠, 日本薬学会 138 年会 (2018.3.25-28) 金沢</p> <p>三次元ボールミル粉碎によるイブプロフェン/ニコチンアミドのコクリスタル生成過程とその速度論, 石原聡恵, 服部祐介, 長尾文喜, 佐々木哲朗, 大塚誠, 日本薬剤学会年会 32 年会 (2017.5.11-13) 大宮</p>		
次年度の共同研究継続の有無	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無	<p>拠点内対応教員とご相談の上ご記入ください。</p> <p>継続の場合には次年度の研究計画をご記入願います。</p>
次年度の研究計画(継続の場合)		
<p>最近の新薬開発に問題点として、薬理的に有用な候補化合物が複雑構造の化合物で水難溶解性であり、薬物送達特性の問題で製剤化が困難となる問題がある。結晶多形や共結晶は、溶解性を改善する方法として活用されている。特に最近、注目される共結晶, Cocrystal の定義は、「室温で固体の分子が結晶格子内に 2 種類以上含まれており、その分子間相互作用がプロトンの移動を含まない(水素結合等である)もの」とするものである。医薬品の共結晶や共非晶質は、医薬品の有効成分(原薬, Active Pharmaceutical Ingredients)の化学構造を修飾することなく、その物理的・化学的性質(溶解性や安定性等)を改良できることから、製薬業界において注目される技術である。医薬品の連続生産を達成するためには、原料結晶特性を非破壊・非接触で高速に計測する技術が求められている。これらの共結晶や共非晶質の固体状態を非破壊・非接触で分析測定できる方法としてテラヘルツ分析法は期待される。テオフィリンを原薬、サッカリンを添加剤として新規の攪拌造粒機を用いた造粒過程において共結晶後、顆粒を調製する。共結晶を形成するコフォーマーとして造粒行程を再現し、長された顆粒剤の製剤特性を評価する。</p>		