



timegate
ahead of time

医薬品開発における固体形態の重要性和結晶多形の簡便な同定法

多くの医薬品固体は、異なる物理的形態で存在することができます。多形（ポリモーフ）は、化学組成が同じでありながら、分子の配置が異なる結晶性物質です。多形は固体形態の一種です。その他の固体形態には、ソルベート、水和物（ハイドレート）、および非晶質形態が含まれます。ソルベートは、同じ化学物質で構成されているものの、溶媒分子が規則的に取り込まれた独自の分子配置を持つ結晶性物質です。溶媒が水である場合、それはハイドレート（水和物）と呼ばれます。ある物質の非晶質形態は、同じ化学組成を持ちながら、同じ物質の結晶形態に見られる長距離の分子秩序を欠いています。有機化合物や無機化合物を含む多くの活性医薬品成分（API）は、複数の固体形態で存在する可能性があります。[1]

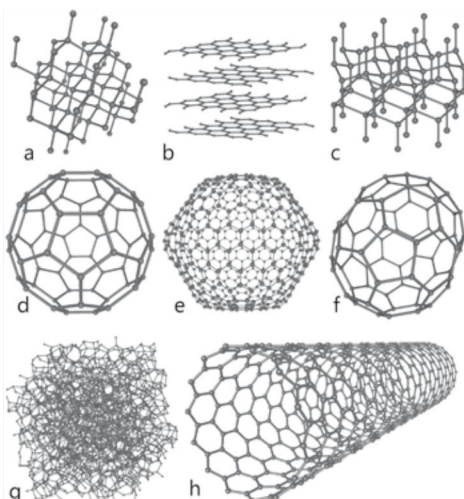


図1: ポリモーフィズム（多形）は、炭素の結晶形態の違いによって明確に示される概念です。ダイヤモンド、黒鉛、フラーレンはすべて純粋な炭素で構成されていますが、それぞれの物理的・化学的特性は大きく異なります。

AUTHORS:

Timegate Instruments Oy, Finland:

Lauri Kurki

Mari Tenhunen

University of Helsinki, Finland:

Tatu Rojalin

Clare Strachan

Tiina Lipiäinen



ポリモーフィズム(多形)は、炭素の結晶形態の違いによって明確に示される概念です。ダイヤモンド、黒鉛、フラーレンはすべて純粋な炭素で構成されていますが、それぞれの物理的・化学的特性は大きく異なります。医薬品においても、異なる固体形態(結晶多形)は、色、溶解度、結晶形状、水分吸収・脱離特性、粒子径、硬度、乾燥特性、流動性、ろ過性、圧縮性、密度といった物理化学的特性に影響を及ぼします。さらに、融点、分光特性、熱力学的安定性にも違いが生じることがあります。

このような固体形態の違いは、溶解性、溶出速度、安定性、経口吸収率、生体利用率、胃への刺激性、副作用、臨床試験の結果など、医薬品の品質に関わる重要な特性に影響を与えます。

最終的に、医薬品の安全性や有効性にも影響を及ぼすため、最適な固体形態を選択し、その結晶化プロセスを適切に管理することが重要です。

また、固体形態の変化は、API(原薬)の生産だけでなく、製剤化や医薬品製造の過程、さらには保管や使用時にも発生する可能性があります。そのため、結晶多形の変化を迅速かつ簡便に識別・監視できる方法が求められています。

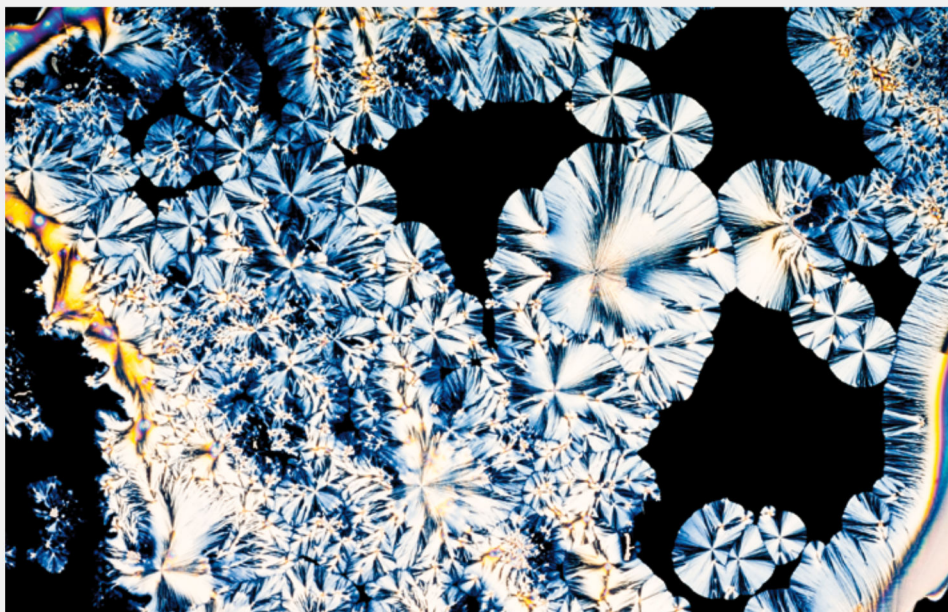


図2: 単一の医薬品物質の異なる固体形態

結晶多形の特性評価に用いられる技術

固体形態の特性評価には、示差走査熱量測定 (DSC)、熱重量分析 (TGA)、ホットステージ顕微鏡および光学顕微鏡固体NMR、赤外 (IR) およびラマン分光法、X線粉末回折 (XRPD) などがあります。

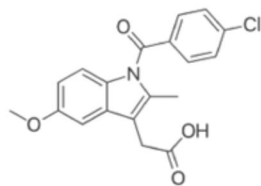
振動分光法を用いた多形の特性評価は、多くの研究で実証されています。特にラマン分光法は、化学的同一性の確認や固体形態の同定、さらには配合中の多形の相対量の定量予測にも利用できます。しかしながら、従来のラマン分光法の課題として、蛍光がラマン信号を部分的または完全にマスクする可能性があります。この課題を解決する手法として、本研究ではTimegatedラマン分光法の有用性を示します。

ラマン分光法を用いた結晶多形の特性評価

本研究では、ヘルシンキ大学で行われた医薬品の結晶多形に関する研究を紹介します。ラマンスペクトルは、連続波(CW)レーザー励起(785 nm)を用いた従来型ラマン分光装置とパルス発振マイクロチップレーザー(532 nm)を用いたTimegatedラマン分光装置の2種類のシステムを用いて測定しました。

さらに、参照分析として、DSCおよびATR-IR分析も実施されました(詳細は文献[2-5]を参照)。ここでは、代表的な非ステロイド性抗炎症薬であるインドメタシンおよびピロキシカムの結晶多形研究について紹介します。

インドメタシンの結晶多形評価



インドメタシンは、炎症による発熱や痛み、こわばり、腫れを軽減するために使用される処方薬です。現在、12以上のブランド名で販売されており、これまでに α 、 β 、 γ 、 δ といった古くから知られる多形に加え、最近では ϵ 、 ζ 、 η の新しい多形が発見されています[6]。

Timegatedラマン分光装置では、532 nmのパルスレーザーを用い、CMOS SPAD検出器の高速電子ゲーティング機能を活用して、ラマンスペクトルを蛍光バックグラウンドから時間分解測定することが可能です。

例えば、黄色のアモルファス形態のインドメタシンでは、従来のCW 785 nmラマン分光装置では蛍光の影響でラマンバンドを検出できませんでした。

一方、Timegatedラマン分光装置では、明瞭なラマンバンドを観測することができました（図3参照）。

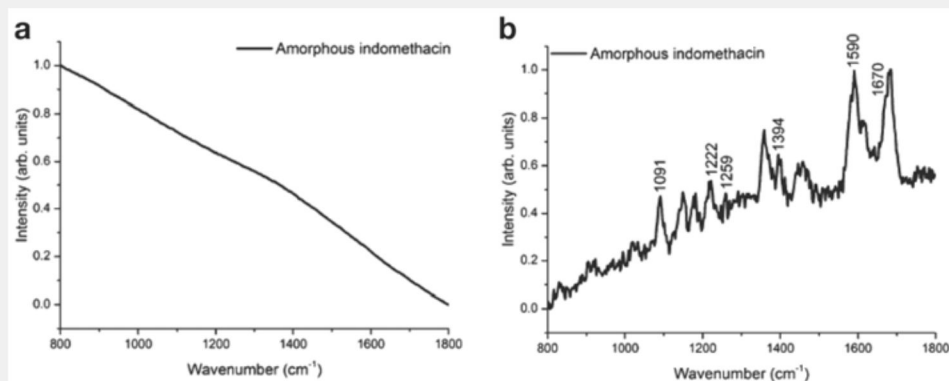


Figure 3:

アモルファスインドメタシンを、(a) CW(連続波)および(b)Timegated[®]ラマン装置で測定[4]。



現在のTimegated®ラマン分光装置には、主に二つの機能があります。一つは、十分に長寿命な蛍光やその他のバックグラウンド放射をラマン信号から排除すること、もう一つは、スペクトル分解された蛍光減衰プロファイルを測定することです（図4参照）。さらに、将来的には、多重指数関数的減衰パラメータの解析など、一般的な蛍光減衰プロファイルの詳細な分析能力の拡充が進められる予定です。

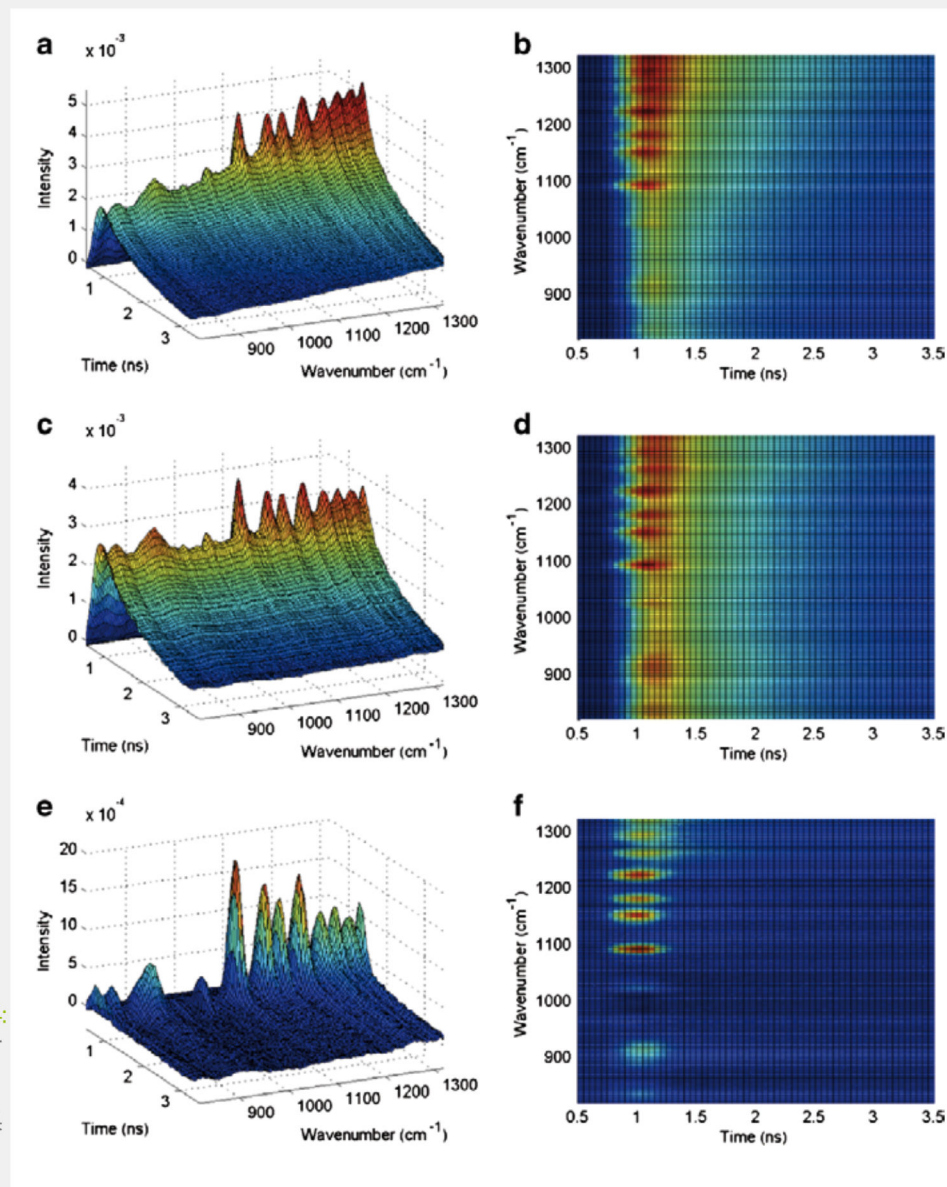


図4:

Timegated®によるアモルファスインドメタシンの生データ (A、B)、ベースライン補正データ (C、D)、および蛍光補正後のデータ (E、F)。左側のパネルは、各波数に対する強度と時間の測定結果を3Dスタックとして示したもの。右側のパネルは、そのトップビューを示している[4]

ピロキシカムの結晶多形評価

ピロキシカムは、関節炎などの痛みを伴う炎症性疾患の症状を和らげるために使用される非ステロイド性抗炎症薬です。1980年にファイザーからFeldeneというブランド名で発売され、1992年にジェネリック医薬品として市場に登場し、現在では世界中で様々なブランド名で販売されています。

ピロキシカムは、少なくとも4つの無水結晶多形に加え、一水和物およびアモルファス形態が存在します。

図5は、Timegatedラマン分光装置を用いて測定したピロキシカムI型、II型、一水和物のラマンスペクトルを示しています。

これらの異なる結晶構造は、Timegatedラマンスペクトルに基づいて明確に識別できます。

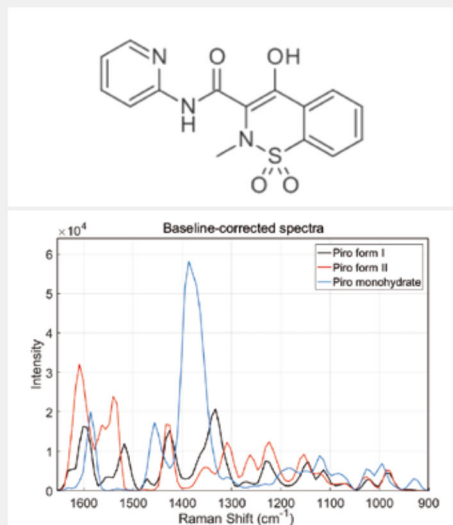


図5: Timegated®ラマン分光法によるピロキシカムI型、II型、および一水和物のスペクトルの比較

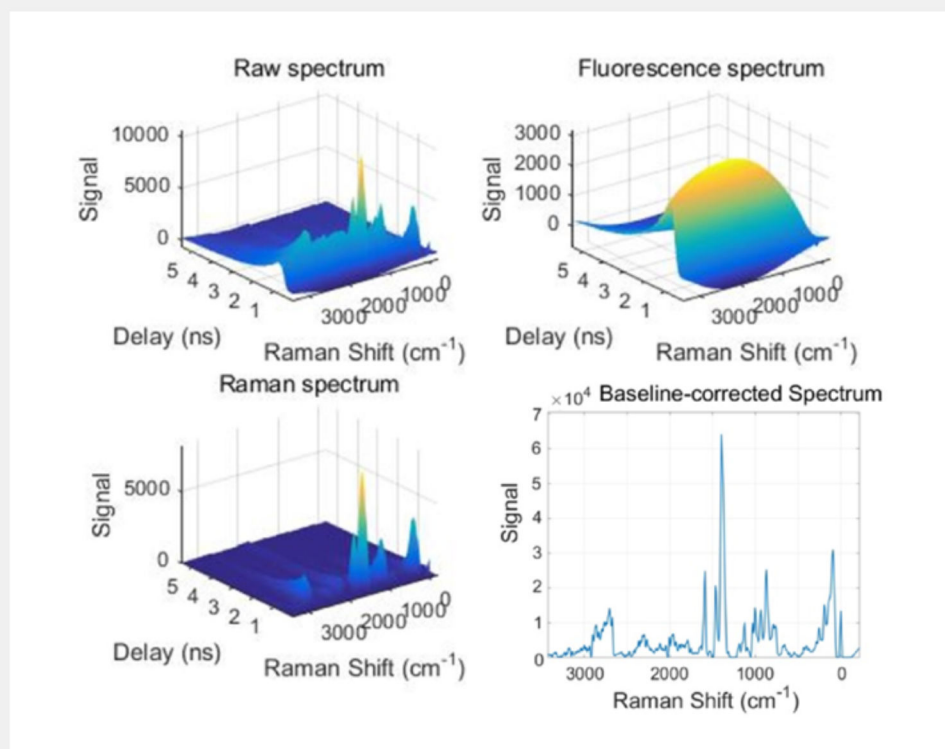


図6: Timegated®データによるピロキシカム一水和物の3D生データ、3D時間分解蛍光、ラマンスペクトル、およびベースライン補正後のラマンスペクトル。



Summary

結晶多形や固体状態の変化は、医薬品業界において重要な課題であると同時に、新たな機会をもたらす可能性もあります。既存の医薬品の異なる固体形態を調査することで、吸収速度の向上、生体利用率の向上、持続放出特性の付与、その他の治療効果の向上が期待できます。しかし、これらの研究には高効率な解析手法が求められます。

Timegatedラマン分光法は、医薬品の結晶多形研究において、蛍光の影響を除去し、より明瞭なスペクトル情報を得るための有力なツールとなることが示されました。今後も本手法の応用範囲を拡大し、さらなる分析精度の向上を目指します。

01

医薬品の多形構造や化学組成に関する情報を提供

02

効率的な蛍光干渉の除去により、使いやすさを実現

03

サンプルの前処理が不要

04

医薬品開発、API合成、製剤化・製造、溶解性・生体利用率研究、保管中の医薬品安定性の検証など、さまざまな測定・モニタリングのニーズに容易に適応可能

References

1. Hilliker, R. (ed.), (2006), Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry, Wiley VCH, Germany.
2. Rojalin, T., Konventionaalinen Raman-spektroskopia ja aika-erotteinen Raman-spektroskopia ei-fluoresoivien ja fluoresoivien lääkeaineiden tutkimuksessa, MSc. Thesis, 2014, Univ. Helsinki.
3. Rojalin, T. et al. Fluorescence Suppressed Time Resolved Raman Spectra of Drugs, Oral presentation in IFPAC2015.
4. Rojalin et al., Fluorescence-suppressed time-resolved Ramanspectroscopy of pharmaceuticals using complementary metal-oxide semiconductor (CMOS) single-photon avalanche diode (SPAD) detector, Anal. Bioanal. Chem., 2015, Vol. 408, No. 3, p. 761-774.
5. Lipiäinen, T., Time-resolved Ramanspectroscopy for fluorescence-suppressed qualitative and quantitative analysis of pharmaceutical solids, Poster presentation in AAPS2016, November, Denver, U.S.
6. Strachan et al., Indomethacin: New Polymorphs of an Old Drug, Mol. Pharmaceutics, 2013, 10 (12), pp 4472–4480.

timegate

ahead of time

Visiting address:

Timegate Instruments Oy
Teknologiantie 5B
90590 Oulu
Finland

Info@timegate.fi

日本販売店



HORIZO Inc.

ホライゾ株式会社

<https://www.horizo.co.jp>

contact@sub.horizo.co.jp

お気軽にお問い合わせください