

レーザーラマンによる 医薬品結晶多形の解析

キーワード

顕微レーザーラマン、医薬品、結晶多形、マッピング

はじめに

商品化された医薬品は化学構造式や薬効の表示が義務づけられています。またその薬剤の結晶構造など物理情報なども法律や特許上では重要です。錠剤中の活性医薬品の構造式やその性質をレーザーラマンで調べるには、マクロ測定と顕微鏡によるミクロ的方法があります。試料の多いと

ときには標準の試料室で分析でき、多結晶の中で多くのバルクに加えて成分の中の活性物質の分子構造などを知ることができます。また顕微鏡測定では分散している違った成分を個々に測定することができます。



図1. Nicolet Almega顕微レーザーラマン分光装置。

図2はあるメーカーが特許を持つ医薬品のラマンのスペクトルです。医薬品は薬効や使用目的に添って構造式などが設計されます。製品化までに正確にその構造式を決められます。

図3の上段が製品、中段がその化合物の純粋なリファレンス (Form A)、下段は別の結晶形 (Form B) のスペクトルです。製品のスペクトルはForm AともForm Bとも違い、混合物らしい新しい吸収バンドも現れていることが分かります。

混合物の成分と物理的組成

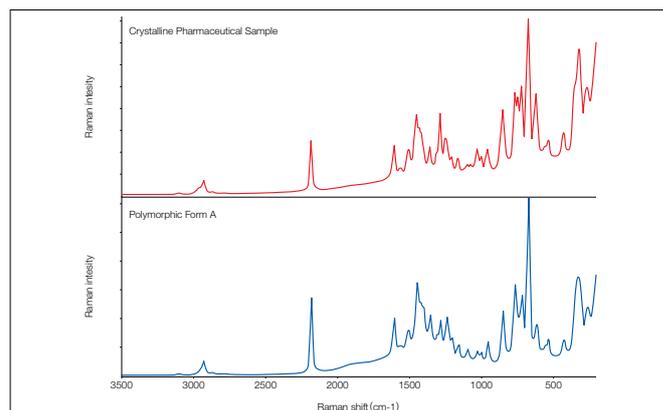


図2. 上段は製品化された医薬品のスペクトル。下段は設計された同じ医薬品のスペクトル。測定時間は5秒、励起レーザーは785 nm、標準の試料室にて測定。

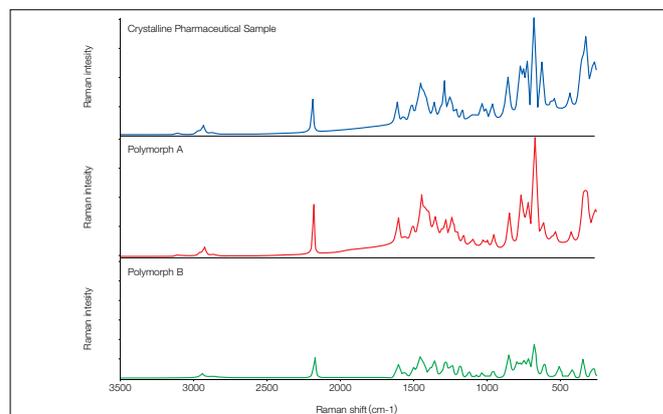


図3. 上段は製品、中段はリファレンス (Form A)、下段はリファレンスの別の結晶形 (Form B) のスペクトル。

図2の中のスペクトルの化学構造式は上下とも同じですが、上段は製品化された結晶多相の実測のスペクトルであり、下段は設計された理想的なリファレンス (Form A) のスペクトルです。測定時間は5秒、励起は785 nmのレーザー、標準の試料室で測定されました。成分のさまざまな結晶多形には物理的な性質の重要な情報も含まれています。結晶多形は化学構造式は同じですが違った結晶構造を示しており、顕微レーザーラマン分光装置 (図1: Thermo Scientific™ Nicolet™ Almega™ 顕微レーザーラマン分光装置) で測定した実例を挙げて、解説します。

図4は製品が完成してから2週間ごと、計8週間の経時変化です。1,000~300 cm⁻¹の間のピーク始めはForm Aに似たスペクトルでしたが次第にForm Bに移行していることが分かります。このように同じ医薬品のタブレットでも、雰囲気湿度や温度により結晶状態が変化していることをレーザーラマンで知ることができます。

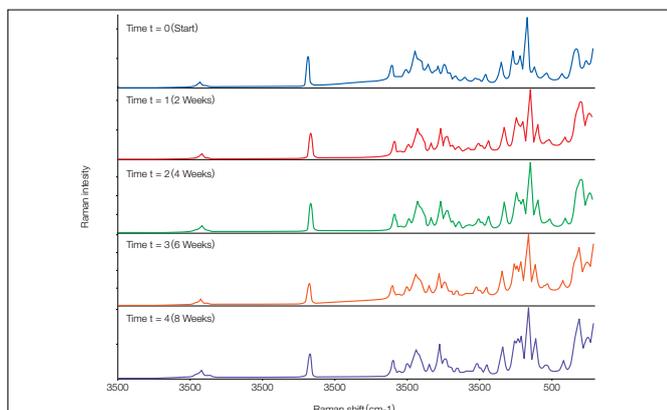


図4. Form AからForm AとForm Bの混合結晶に移行する8週間の経時変化。

タブレットのマッピング測定

顕微鏡を用いたマッピング測定を行い、マイクロ領域で起こる変化の分布を得ることで、その変化が水や酸素の影響を受けたものなのか、温度などの影響を受けたものなのかを突き止める重要な手がかりとなり得ます。

図5はタブレットの外側から内側に向かってラインマッピング測定した結果であり、Form AとForm Bの結晶相がランダムに分布していることが分かります。この分布によりこの変化が雰囲気中の水や酸素の影響を受けたものではなく、温度や時間の影響により自発的に変化したことが示唆されます。

さらに結晶相分布だけでなく各ピークの高さやその相対的な関係から結晶相の各組成の化学構造式や結晶間土の相関も認識できます。

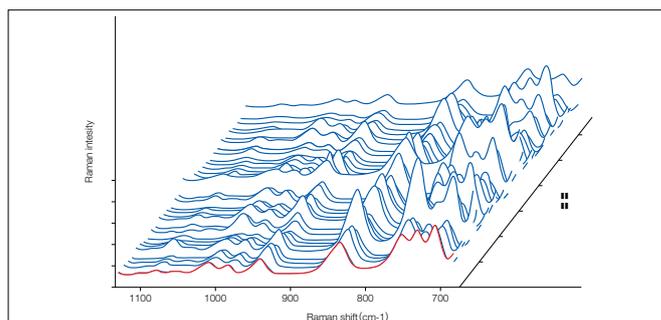


図5. Form Aの顕微鏡のラインマッピング。

図6は薬剤のタブレット表面の小さな結晶を顕微鏡で測定したものです。このスペクトルはForm Aの単結晶のスペクトルと同じなのでこの領域はForm Aであることが分かります。このようにタブレットをマッピング測定することにより、結晶相の確認やその相の中の活性物質の純粋なスペクトルの取得ができます。

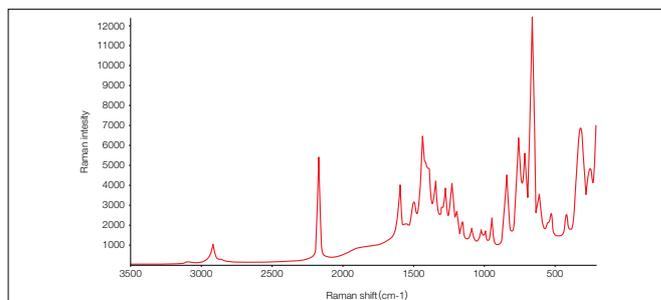


図6. Form Aの活性物質の単結晶スペクトル。

まとめ

製薬メーカーでは薬剤の正確な化学的な構造決定ばかりでなく、相転移の研究などにも有用なレーザーラマン装置は欠かせない分析装置です。ラマンとFT-IRはよく対比されています。タブレットのマッピング測定の場合は、IRにおいて反射や透過の原理から測定技術に課題が残りますが、ラマンでは容易に測定できます。このようにIRとラマンは測定方法や使用目的により相補的な役割があるため製薬メーカーでは必要不可欠の装置です。当社は、顕微レーザーラマン、FT-ラマン、FT-NIRおよびFT-IRなどの分光分析装置のほか、クロマトグラフ、質量分析装置、粉末X線回折装置などの製品群を提供しています。今後もそれぞれの目的に合った測定技術やアプリケーションデータを数多く紹介する予定です。

研究用のみ使用できます。診断用には使用いただけません。

© 2022 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

実際の価格は、弊社販売代理店までお問い合わせください。

価格、製品の仕様、外観、記載内容は予告なしに変更する場合がありますのであらかじめご了承ください。

標準販売条件はこちらをご覧ください。thermofisher.com/jp-tc FTIR148-A2209CE

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

分析機器に関するお問い合わせはこちら

TEL: 0120-753-670 FAX: 0120-753-671

Analyze.jp@thermofisher.com

facebook.com/ThermoFisherJapan

@ThermoFisherJP

thermofisher.com