

令和元年6月12日現在

機関番号：35307

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08213

研究課題名(和文) 顕微ラマン分光法を用いた医薬品製剤中の一次粒子イメージング法の開発

研究課題名(英文) Primary Particle Imaging of Active Pharmaceutical Ingredient in Formulations by Raman Crystal Orientation Mapping

研究代表者

森山 圭 (Moriyama, Kei)

就実大学・薬学部・准教授

研究者番号：60345163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、現在のラマンイメージング技術を発展させ、製剤中での医薬品原薬の一次粒子像をイメージングできる手法を確立した。モデル原薬として、フェニトインおよびシロスタゾールを用い、原薬結晶の結晶軸と入射レーザーの偏光方向とのなす角度に応じてラマンスペクトルが微細に変化することを利用して、原薬およびモデル製剤中での原薬一次粒子イメージングが可能であることを示した。また、これらのモデル製剤について溶出試験を行い、一次粒子形状と溶出速度の関連について調査した。その結果、フェニトインとシロスタゾールでは、原薬溶出速度に及ぼす原薬粒子形状の影響が異なることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品の研究・製造現場において、医薬品原薬の分散状態を簡便に可視化できるラマンイメージング法は極めて重要な分析ツールとなっている。ただし、ここで可視化できている原薬像はあくまでもその凝集塊のものであり、一次粒子の形態まで把握できるイメージング法は本研究開始当初には存在していなかった。近年開発されている医薬品原薬は難溶性のものが多く、一次粒子の粒子形態がその溶出挙動に極めて重要な要因となっている。本研究で開発した製剤中原薬の一次粒子イメージング法は、製剤からの原薬溶出挙動の予測および評価をより高次元で行うことを可能とするものであり、医薬品の品質安定化に大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop an imaging method of primary particles of active pharmaceutical ingredients (API) in formulations by Raman crystal orientation mapping (RCOM) method. Raman spectrum is determined based on the angle between the polarization direction of excitation laser and the crystal axes; therefore, the spectral transition is observed on the boundary of the primary particles of the API, which forms the concept of RCOM. We applied this technique to visualize the primary particles in the formulations using phenytoin and cilostazol as the model API. Also, we performed dissolution tests for model tablets of phenytoin and cilostazol and revealed the relationship between the primary particle morphology and the dissolution rate. We believe that the application of the RCOM method would facilitate visualization of the primary particles of various APIs in a formulation for the better understanding of the dissolution behavior of the formulation.

研究分野：分光分析学、製剤学

キーワード：ラマン分光法 製剤 原薬 一次粒子 イメージング 溶出 粉碎 分級

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品の研究・製造現場において、非接触、非破壊で医薬品原薬の結晶状態や分散状態に関する情報が得られるラマンイメージング法は極めて重要な分析ツールとなっている。ただし、ここで可視化できている医薬品原薬の像はあくまでもその凝集塊のものであり、一次粒子の形態まで把握することができるイメージング法は研究開始当初には存在していなかった。近年開発されている医薬品原薬は難溶性のものが多く、一次粒子の粒子形態がその溶出挙動に極めて重要な要因となっている。このような難溶性医薬品製剤の製剤化後の一次粒子イメージングと粒子把握が可能となれば、原薬の溶出挙動の予測および評価が現在の技術よりも確実なものとなるので、医薬品の品質安定化に大きく寄与するものと考えられていた。

## 2. 研究の目的

ラマンイメージング技術を発展させ、製剤中での医薬品原薬の一次粒子像をイメージングできる手法を確立する。また、製剤からの原薬溶出挙動と得られた一次粒子イメージング像との関連を調査し、製剤中の原薬一次粒子イメージングが詳細な溶出挙動の把握には不可欠であることを示す。

## 3. 研究の方法

医薬品原薬結晶の結晶軸と入射レーザーの偏光方向とのなす角度に応じてラマンスペクトルが微細に変化することを利用して、凝集塊中での原薬一次粒子イメージング法の確立を試みた。モデル医薬品原薬としては、結晶性がよく、結晶多形の報告のないフェニトインを用いた。フェニトイン結晶のX線結晶構造解析から単位格子の結晶軸方向を明確にし、ラマンスペクトル測定時の入射レーザーの偏光方向と結晶軸のなす角度に応じたラマンスペクトルの変化を把握した。この情報に基づいて、原薬のみの集合、およびモデル製剤中の原薬凝集塊中の原薬一次粒子イメージングを行い、原薬一次粒子形状を可視化した。作製したモデル製剤について溶出試験を行い、一次粒子形状と溶出速度の関連について調査した。次いで、モデル原薬をシロスタゾールに変え、同様の研究を行った。

## 4. 研究成果

最初のモデル医薬品原薬としてはフェニトインを用いた。様々な粉碎状態のフェニトイン原薬について、原薬のみ、あるいは製剤化後に原薬の一次粒子イメージングが可能であり、凝集塊中での一次粒子形状の可視化が可能であることを示すことができた。ここで作成したモデル製剤について溶出試験を行ったところ、フェニトインでは一次粒子径よりも凝集塊径が溶出速度に大きく寄与していることがわかった。次に、モデル原薬をシロスタゾールに変え、同様の手法で研究を行った。シロスタゾールにおいてもフェニトインと同様に原薬のみあるいはモデル製剤中での原薬一次粒子イメージングが可能であった。溶出試験の結果から、シロスタゾールではフェニトインと異なり、製剤中の一次粒子径が溶出速度の主要な決定要因となっていることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Moriyama, K. (2016) Advanced Applications of Raman Imaging for Deeper Understanding and Better Quality Control of Formulations, *Curr. Pharm. Des.*, 22, 4912-4916.

Moriyama, K., Yasuhara, Y. and Ota, H. (2017) Visualization of Protonation/Deprotonation of Active Pharmaceutical Ingredient in Solid State by Vapor Phase Amine-Selective Alkyne Tagging and Raman Imaging, *J. Pharm. Sci.*, 106, 1778-1785.

Kimura, K., Onishi, S. and Moriyama, K. (2018) Fluorescence-Based High-Throughput Salt Screening, *J. Pharm. Sci.*, 107, 1870-1878.

Moriyama, K., Yakushige, A., Yamamoto, M., Ogura, Y., Fukushima, S., Kamei, T., Akagi, S., Tokuda, H., Takayanagi, K. and Takami, Y. (2018) Applications of Raman Spectroscopy on Quality Control of Hospital Formulations, YAKUGAKU ZASSHI, 138, 1561-1568.

森山 圭 (2019) 医薬品の品質管理とラマン分光法：開発初期から投薬まで, ファルマシア, 55, 310-314.

〔学会発表〕(計 8 件)

大西 宏来, 森山 圭 (2016) 結晶配向性ラマンイメージングによるメトホルミン製剤中の原薬一次粒子イメージング, 日本薬剤学会第 31 年会 (岐阜市)

Moriyama, K. (2016) Raman Crystal Orientation Mapping: Visualization of Primary Particle of API in Formulations, The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (Kyoto, Japan).

森山 圭 (2016) 薬学分野におけるラマン分光法応用研究の最先端, 最先端光計測とライフサイエンスの近未来 (仙台市).

Moriyama, K. (2017) A Sound Medication in Sound Analyses: Advanced applications of Raman spectroscopy for formulation design and quality control, International symposium on Raman spectroscopy for biomedical applications (Tokyo, Japan).

榎本 千夏, 木村 和恵, 森山 圭 (2018) 結晶配向性ラマンイメージングによる製剤中の原薬一次粒子径評価と溶出挙動との関連性調査, 日本薬剤学会第 33 年会 (静岡市).

Enomoto, C. Kimura, K. and Moriyama, K. (2018) Primary Particle Imaging of Active Pharmaceutical Ingredient in Formulations by Raman Crystal Orientation Mapping (RCOM), The 26th International Conference on Raman Spectroscopy (Jeju, Korea).

森山 圭 (2018) 医薬品の開発・製造過程におけるラマン分光法の応用, 日本分光学会夏期セミナー (千葉市).

矢野 遥子, 大森 翔太, 森山 圭 (2019) 結晶配向性ラマンイメージングによる製剤中の原薬一次粒子径評価と溶出挙動との関連性調査：第 2 報, 日本薬剤学会第 34 年会 (富山市).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

就実大学薬学部医薬品構造解析学講座ホームページ  
<http://moriyamalab.com/>

就実大学薬学部製剤ラマンイメージングデータベース  
<https://info.shujitsu.ac.jp/raman/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。