

平成 21 年 6 月 9 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590044

研究課題名（和文）医薬品の品質を保證するための高度分析評価法の確立

研究課題名（英文）Establishment of Advanced Analytical Systems for the Quality Assurance of Pharmaceuticals

研究代表者 寺田勝英 (TERADA KATSUHIDE)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号 60114302

研究成果の概要：

放射光を用いて準安定形の結晶多形を粉末結晶から構造解析することに成功した。結晶転移については、固体 NMR から解明することができた。晶癖を有する結晶の溶解制御を溶解にともなう活性化エネルギー、計算科学による付着エネルギーから明らかにすることができた。難溶性医薬品の溶解性改善に Cocrystal 化が有効であることを明らかにした。Raman 分光法により結晶転移を速度論に解析することができ、また NIR スペクトル分析とケモメトリックス解析により製剤中の原薬の結晶状態が定量できることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：品質管理、放射光、固体 NMR、結晶多形、晶癖、結晶転移、計算科学、晶析

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発の国際化が大きく進む中で、新規医薬品が必要とされる患者の治療に少しでも早く使われるよう、合理的かつ効率的な開発を目指して、有効性、安全性及

び安定性に関する多くの国際調和（ICH）が日米欧3極の間で進められている。医薬品の品質は、常に一定に保持される必要があり、そのために医薬品の含量、純度試験、確認試験などにより医薬品の品質規格が

一定の水準に保たれていることを保証する試験が行われる。しかしながら、固体医薬品の品質を物性面から評価する分析方法は非常に少なく、日本薬局方の一般試験法においても粒子径、粒度分布、比表面積など限られた試験方法しか掲載されていない。

市場で使用される医薬品は、使用しやすい剤形であるため半分以上が固形製剤として開発される。固体医薬品は消化管を通して吸収されるため、常に一定した吸収性が求められる。そのため、錠剤ならば主薬の溶出が一定であること、すなわち溶出速度が常に一定であることが品質として求められる。固体医薬品が溶解する過程は、固体表面がまず濡れ、崩壊し、溶解の順で起こり、その後、消化管から主薬が吸収される。このことから、製剤の品質を一定に保つためには、溶解性が常に一定となるような製剤を製造することが求められる。

製剤は、様々な製造工程を経由して造られる。そしてそれぞれの製造工程が最終製剤の品質に影響を与える。これまでは、最終製品の品質を評価することで出荷の判定を行ってきたが、最近の米国食品医薬品局(FDA)あるいはICHは製造工程での品質の重要性を製薬業界に求めている。固形製剤の品質として重要なのは、常に一定の品質の溶解性であり、そのためには製造工程中で原薬の状態がロット間で変動することなく一定に保たれている必要がある。しかしながら、製剤工程中での医薬品の状態を評価する方法については、未だに十分に検討がなされていないのが現状である。

2. 研究の目的

固形製剤からの医薬品の吸収は、固体表面

の濡れ、崩壊、溶解という過程を経て消化管から吸収されるため、製剤の品質を常に保つためには、これらの性質が常に均質であることが求められる。しかしながら、固体医薬品の物性については定性的評価がほとんどであり、定量的に評価する方法はほとんどない。近年、新たな分析技術がいろいろと開発されており、解析技術も著しく進歩している。

そこで、本研究では、医薬品の品質に影響する物理化学的性質に関する新たな高度分析法を開発し、これらの分析法を通じて、原薬の物性や製剤の製造工程における物性の関する評価法を確立することを目的とする。基本的には、これら医薬品物性評価に関しては、原薬や製剤に関して分子レベルで検討することを目指しており、外部の研究施設を利用し、計算科学などの手法を応用することも目指している。

さらには、これらの物性評価法が、近年、米国食品医薬品局(FDA)あるいはICHにおける品質保証の問題に対する応用性についても検討を行う。

3. 研究の方法

1) 放射光を用いた粉末結晶からの構造解析
結晶多形が存在する場合には、品質に影響するため、構造データが必要であるが、単結晶として得られない場合がある。その場合には、放射光を用いた構造解析が近年海外では行われている。そこで、粉末結晶の結晶性などのパラメータをなるべく定量的に示し、どの程度の品質の粉末結晶であれば測定が可能かも明らかにすることで、今後の粉末結晶からの構造解析への応用性を検討する。これらのデータをもとに結晶多形の転移温度前後での粉末回折データによる構造解析を行う。水和構造の異なる結晶多形も頻発するため、湿度環境変化に伴う粉末回折デ

ータによる構造解析からどのような構造変化が生じたのかを分子レベルで説明することを試みる。

2) 単結晶が得られない医薬品の固体NMRデータを基にした結晶構造推定

結晶多形の単結晶が得られないために構造解析ができない場合があり、放射光を用いた検討を行う予定であるが、そのデータをサポートするために固体 NMR データを利用して結晶格子内に存在する分子のコンフォメーションデータとしてパラメータに組み込んで結晶構造解析に応用できるかどうかの検討を試みる。

3) 晶癖の異なる医薬品の表面状態の評価

晶癖の異なる結晶を調製し、濡れ性、溶解速度を評価する。また、同時に表面自由エネルギーを測定（極性成分 (s^p)、分散成分 (s^d)）し、濡れ性、溶解速度との関係について定量的に評価する。測定装置は、表面張力計、I G C (Inverse Gas Chromatograph)法を用いて行う。

4) 計算科学による結晶表面の分子状態と濡れ性及び溶解性との関係の明確化

結晶表面での分子の存在状態がその医薬品の濡れ性、さらには溶解性に関係することを実際の固体表面の表面自由エネルギーの値と計算科学で求めた固体表面の分子レベルでの配列状態あるいは結晶面間のパッキングエネルギーとの関係から明らかにする。このことは固体医薬品の濡れ性や溶解性を分子レベルで評価するのに重要と考える。

4. 研究成果

室温付近で結晶が転移するために、準安定形の単結晶構造解析が難しいと考えられた準安定形の結晶多形の構造解析を放射光を用いた粉末結晶の構造解析を行うことにより成功した。今まで確認されていなかった新規の結晶多形である。この新規結晶多形は、

温度により可逆的に構造が変わるため、粉末状で準安定形に転移する温度まで上昇させ温度をコントロールして測定することで構造解析が可能であった。この構造解析結果から、もとの安定形と準安定形とのあいだで結晶格子は一方向の軸のみほんの少し変化し、パッキングされた分子のコンフォメーションがほんの少し変わるだけの結晶転移であった。

固体 NMR による結晶多形の転移現象を温度可変測定により行い、安定形結晶から新規結晶多形である準安定形に転移することを明らかにし、転移による末端アルキル鎖のコンフォメーション変化に依存すると推定される支那なる変化を観察することができた。このことは、粉末 X 線による結晶構造解析結果による分子のコンフォメーション変化による結果を支持するものであった。

さまざまな結晶化条件により晶癖を有する医薬品を見出し、結晶の各面からの医薬品の溶解速度を測定した。その結果、各結晶面の単位面積あたりの溶解速度は、溶解にとまなう活性化エネルギーと相関し、また計算科学による付着エネルギーの大きさとも相関することが示された。このことは、原薬の溶解性を評価するのに、結晶の形状が影響することを示しており、溶解性のコントロールという立場からは、晶析条件として結晶形状を考慮して行うことの重要性を明らかにすることができた。

難溶性医薬品である **Exemestane**、**Megestrol acetate** をモデル化合物として選択し、**cocrystal** の調製を試みた。それぞれの **cocrystal** の基礎物性、結晶構造解析、安定性、溶解性について評価した。**Exemestane Maleic acid Cocrystal** の場合は、溶解後直ちに **Exemestane** が微細粒子として再結晶化することで溶解速度が改善していることが分

かった。一方、Megestrol acetate Saccharin Cocrystal の場合は、Megestrol acetate の溶解度よりも高い濃度を維持しており、Cocrystal が溶解改善に寄与していることが分かった。

トルブタミド結晶多形の物理化学的な性質を詳細に検討した結果、溶解熱測定、溶解速度測定から結晶多形 I 形は 313K 付近で異常な挙動を示すことを明らかにした。XRD-DSC 同時測定、示差走査熱量測定の結果、I 形結晶は 313K 付近で新たな結晶多形に転移することを明らかにした。放射光施設 SPring-8 を利用して粉末結晶からの回折パターンをもとに構造解析を試みた。粉末結晶から精度よく構造解析がなされ、多形転移による両結晶の構造変化は、同一結晶系の中で単位格子が約 4% だけ変化し、トルブタミド分子のアルキル鎖のコンフォーメーションだけが変化したものであることを明らかにした。また、晶析中に結晶多形転移が生じる場合に備え、Raman 分光法を用い in-line 測定により晶析過程をモニタリングし、結晶転移を速度論に解析可能であることを示した。セファロsporin 系化合物が湿度条件で容易に転移する開発中薬物の擬似結晶多形の存在状態を NIR スペクトル分析とケモメトリックス解析を組み合わせることで原薬ばかりでなく製剤中の原薬の状態を正確に定量できることを明らかにした。製剤工程の中で擬似結晶多形をコントロールする必要のある工程をモニタリングし、工程中で擬似結晶多形がコントロールされていることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

1) Formulation approach for nicorandil pulsatile

release tablet, Hiroyuki Maeda, Yutaka Ogawa, Masato Ishiyama, Tomoaki Hirayama, Katsuhide Terada, Chem. Pharm. Bull., 56, 464-467(2008).

2) Applicability of DPI formulations for novel neurokinin receptor antagonist, M. Kumona, Y. Yabe, Y. Kasuya, M. Suzuki, A. Kusai, E. Yonemochi, Katsuhide Terada, Int. J. Pharm., 356, 102-109(2008).

3) Evaluation of dispersion state of the two racemic compounds of troglitazone in pharmaceutical granules using IR-to-THz imaging, E. Yonemochi, N. Furuyama, M. Bunko, T. Moriwaki, Y. Ikemoto, Katsuhide Terada, Infrared Physics & Technology 51, 450-453 (2008).

4) Application and mechanism of inhalation profile improvement of DPI formulations by mechanofusion with magnesium stearate, M. Kumon, S. Machida, M. Suzuki, A. Kusai, E. Yonemochi, Katsuhide Terada, Chem. Pharm. Bull., 56, 617-625(2008).

5) Evaluation of risk and benefit in the application of near-infrared spectroscopy to monitor the granule coating process, Yoshiteru Kato, Daisuke Sasakura, Tsuyoshi Miura, Akifumi Nagatomo and Katsuhide Terada, Pharmaceutical Development and Technology, 13, 205-211(2008).

6) Glass-state amorphous salt solids formed by freeze-drying of amines and hydroxy carboxylic acids: effect of hydrogen-bonding and electrostatic interactions, S. kadoya, K. Izutsu, E. Yonemochi, Katsuhide Terada, C. Yomota, T. Kawanishi, Chem. Pharm. Bull. 56, 821-826 (2008).

7) Development of a method for the determination of caffeine anhydrate in various designed intact tablets by near-infrared spectroscopy: a comparison between reflectance and

- transmittance technique, M. Ito, T. Suzuki, S. Yada, A. Kusai, H. Nakagami, E. Yonemochi, Katsuhide Terada, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 47, 819-827(2008).
- 8) Effect of grinding on the dehydration behavior of medocromil sodium hydrates, H. Hoshi, E. Yonemochi, M. Takagi, Y. Yoshihashi and Katsuhide Terada, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 92, 471-476(2008).
- 9) Influence of temperature of injection vial and water for injection on reconstitution time in preparation of EMBLEL[®] injection, E. Yonemochi, S. kadoya, Katsuhide Terada, Jpn. J. Pharm. Health Care Sci. 34, 601-605(2008).
- 10) Evaluation of solid dispersions on a molecular level by the Raman mapping technique, N. Furuyama, S. Hasegawa, T. Hamaura, S. Yada, H. Nakagami, E. Yonemochi, Katsuhide Terada, Int. J. Pharm., 361, 12-18 (2008).
- 11) Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol, Y. Kuno, M. Kojima, H. Nakagami, E. Yonemochi and Katsuhide Terada, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 69, 986-992 (2008).
- 12) Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization, N. Takada, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi and Katsuhide Terada, Crystal Growth and Design, 8, 3032-3037(2008).
- 13) Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds K. Shiraki, N. Takada, R. Takano, Y. Hayashi and Katsuhide Terada, Pharm. Res. 25, 2581-2592(2008).
- 14) Hydrogen-bonding in glass-state ammonium carboxylate and alkali-metal carboxylate solids, K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, S. Kadoya, E. Yonemochi, Katsuhide Terada, Cryobiology and Cryotechnology, 54, 103-107(2008).
- 15) Effect of physical properties of troglitazone crystal on the molecular interaction with PVP during heating, S. Hasegawa, N. Furuyama, S. Yada, T. Hamaura, A. Kusai, E. Yonemochi and Katsuhide Terada, Int. J. Pharm., 336, 82-89 (2007).
- 16) Stabilization of freeze-dried protein in glass solids formed by alkaline amino acids and dicarboxylic acids, K. Izutsu, S. Kadoya, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, Katsuhide Terada, Cryobiological and Cryotechnology, 53, 117-121(2007).
- [学会発表] (計 19 件)
- 1) Katsuhide Terada Case studies of Successfully Implementing of PAT and QbD, Informa Life Sciences (Invited Lecture) March 10-11, 2009 London (England)
- 2) 寺田勝英 粉末結晶解析の製剤開発への応用 第6回 有機・粉末結晶構造解析研究会 (招待講演) 東京 2009年1月30日
- 3) 寺田勝英 分子製剤学に基づいた医薬品の物性評価と製剤設計(受賞講演) 第25回製剤と粒子設計シンポジウム、大津、2008、11
- 4) 寺田勝英 製剤開発を効率的に展開するための医薬品物性からのアプローチ Formulation Technologies Seminar (招待講演), 東京 2008年10月20日
- 5) 寺田勝英 スクリーニングシステムを用いた原薬物性改善への応用 Symyx Symposium (招待講演)2008, 京都 2008年9月9~11日
- 6) Katsuhide Terada, Prediction and Quality Control of Drug Release from Tablets Using Near Infrared Spectroscopy, Federation of International Pharmaceutics (Invited Lectur

(Switzerland, Basel), August 31-September 3 (2008).

7)寺田勝英：原薬や添加剤の物性評価と製剤特性、千葉、粉体工学会関東談話会平成20年度第2回談話会（招待講演）2008,6

8)寺田勝英 医薬品製造プロセスでの物性問題－医薬品製造プロセスにおける物性の諸問題－（東京）第20回「化学工学物性定数の最近の動向」講演会（招待講演）2008.6.24

9)寺田勝英 物理薬剤学を取り巻く環境の変化と進歩（静岡）第45回薬剤学懇談会研究討論会（基調講演）2008.6.19

10)Katsuhide Terada Structural Determination of Novel Metastable Form of Tolbutamide by Synchrotron X-ray Powder Diffraction, International Workshop on Physical Characterization of Pharmaceutical Solids 10 (Invited Lecture), (Bamberg, German), June 9-13(2008).

11) Terada K Simultaneous XRD-DSC Measurement and AFM for the Evaluation of Phase Transition of Pharmaceuticals (Invited Lecture), GEA-NUS 10th Anniversary Commemorative Pharmaceutical Technology Conference, Singapore, 2007. 12

12)寺田勝英 固体医薬品の物性評価と計算化学（招待講演）結晶解析セミナー、東京、2007. 10

13)寺田勝英 医薬品の物性評価と品質保証（招待講演）第7回創薬工学シンポジウム21世紀の創薬・製剤工学と化学工学、札幌2007. 9

14)Terada K, Physical characterization and quality assurance of pharmaceutical drug (Invited Lecture), 1st Asian Pharmaceutical Science Technology Symposium, Shenyang, China, 2007, 7

15)寺田勝英 物性評価法の進歩と製剤開発

への応用（招待講演）製剤技術とエンジニアリングを考える会（東京）2007. 7

16)寺田勝英 創薬及び製剤開発における医薬品の品質保証（招待講演）日本PDA製薬学会講演会、富山、2007. 7

17)Terada K Simultaneous XRD-DSC measurement and AFM for the evaluation of phase transition of amorphous terfenadine (Invited Lecture), International Workshop on Physical Characterization of Pharmaceutical Solid, Boston, USA, 2007. 6

18)寺田勝英 PATのコンセプト（招待講演）日本薬剤学会第22年会、大宮、2007,5

19)寺田勝英 結晶状態評価－原薬および製剤の評価－（招待講演）分離技術講演会、東京、2007、5

〔図書〕（計6件）

1)寺田勝英（編集）：物理薬剤学・製剤学 製剤化のサイエンス 朝倉書店(2008).

2)寺田勝英（分担執筆）：ベーシック薬学教科書シリーズ 薬剤学 化学同人(2008).

3)寺田勝英（編集）：基礎から学ぶ製剤化のサイエンス エルゼビア・ジャパン株式会社(2008)

4)寺田勝英（編集）：パートナー薬剤学 南江堂(2007).

5)寺田勝英（編集）：製剤化のサイエンス ネオメディカル 改訂第3版(2007).

6)寺田勝英（分担執筆）：分離技術シリーズ 9 実用製造プロセス物性集覧 分離技術会(2007).

6. 研究組織

(1)研究代表者

寺田勝英

東邦大学 薬学部 教授

研究者番号 60114302

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし