

レーザラマンによる医薬品結晶多形の解析

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社 IR/Raman 営業部
編集発行：マーケティング部

M00002

Key Words

- ・顕微レーザラマン
- ・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る。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重要である場合が多い。とくに錠剤中の活性成分のさまざまな結晶多形には重要な物理的な性質の情報も含まれている。結晶多形は化学構造式は同じであるが違った結晶構造を示しており、顕微レーザラマン分光装置(図1: Nicolet Almega)で測定した実例をあげて、解説する。



混合物の成分と物理的組成

医薬品の構造式やその性質をレーザ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る。試料の多い時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知ることができる。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る。

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



図1 Nicolet Almega 顕微レーザラマン分光装置

図2の中のスペクトルの化学構造式上下とも同じであるが、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(FormA)のスペクトルである。測定時間は5秒、励起は785nm のレーザ、標準の試料室で測定された。

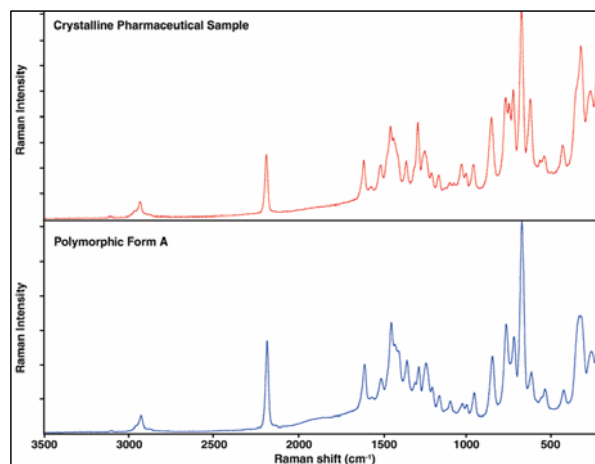


図2 上段は製品化された医薬品のスペクトル
下段は設計された同じ医薬品のスペクトル
測定時間は5秒、励起レーザは785nm
標準の試料室にて測定

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(FormA) 下段は別の結晶形(FormB)のスペクトルである。製品のスペクトルは FormA とも FormB とも違い、混合物らしいあたらしい吸収バンドも現れていることがわかる。

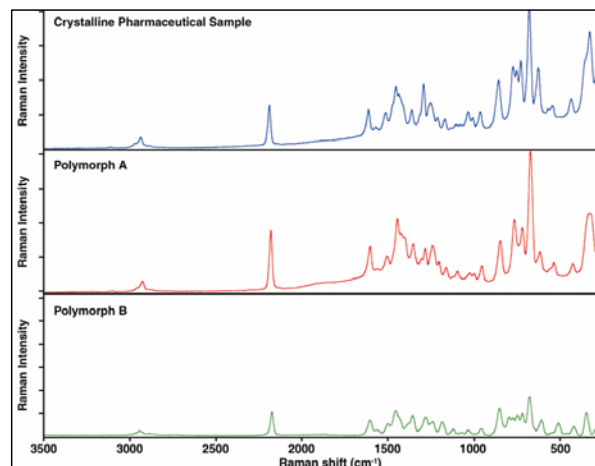


図3 上段は製品、中段はリファレンス(FormA)
下段はリファレンスの別の結晶形(FormB)の
スペクトル

図4は製品が完成してから2週間ごとの計8週間の経時変化のデータである。1000~300cm⁻¹の間のピーク始めはFormAに似たスペクトルであったが次第にFormBに移行していることがわかる。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がレーザーラマンで知ることができる。

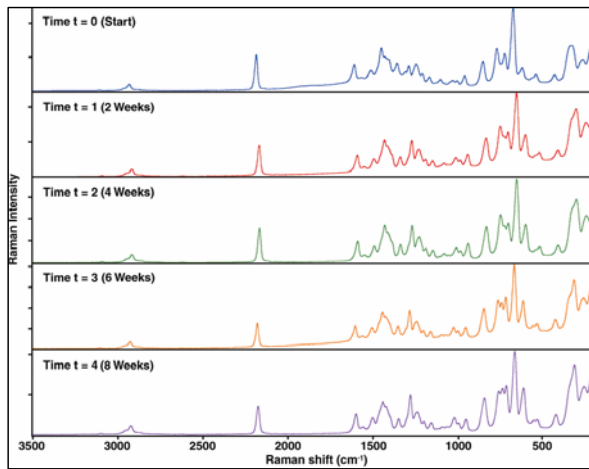


図4 FormA からFormA とFormB の混合結晶に移行する 8 週間の経時変化

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ある。このスペクトルは FormA の単結晶のスペクトルと同じであるのでこの領域は FormA であることがわかる。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を得ることができる。

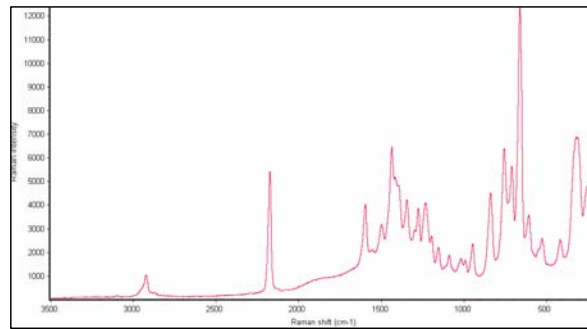


図6 FormA の活性物質の単結晶スペクトル

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か、温度などの影響を受けたものなのかをつきとめる重要な手がかりとなりうる。

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、FormA と FormB の結晶相がランダムに分布していることがわかる。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る。

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同士の関係も認識できる。

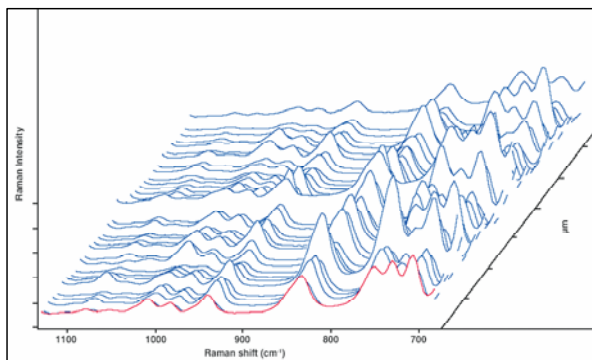


図5 FormA の顕微鏡のラインマッピング

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ある。ラマンと FT-IR はよく対比されている。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るがラマンでは容易に測定できる。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ので製薬メーカーでは必要不可欠の装置である。サーモフィッシャーサイエンティフィックは、顕微レーザーラマン、FT-ラマン、FT-NIR および FT-IR などの分子分光装置のほか、クロマトグラフィー、質量分析装置、粉末X線回折装置などの製品群をもつ総合分析機器メーカーである。今後は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ある。

M00002

サーモフィッシャー
サイエンティフィック株式会社

スペクトロスコピー営業本部
IR/Raman 営業部

横浜本社
045-453-9210

大阪支店
06-6863-1552

E-mail
info-jp@thermo.com

www.thermofisher.co.jp
(日本)
www.thermo.com
(グローバル)

©2007 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.

Specification, terms and pricing are subject to change. Not all products are available in all countries. Please consult your local sales representative for details.