アプリケーションノート　2093805

rigaku.comで見る

2093805 - 1064nm携帯型ラマン分光計Progenyによる結晶多形モニタリング

はじめに

多形は同じ原子成分を持つ化学物質ですが、分子の物理的配置は異なります。それらの構造の違いにより、多形は異なる挙動をとります。これは製薬業界では、生物学的利用能の変化を意味します。多形の変化は粒子サイズから溶解性までの物理的特性に影響を及ぼし、薬物の生物学的利用能に明確な影響を与えるため、あらゆる製剤で多形の種類を識別することが重要です。場合によっては、多形を誤ると製品の回収が必要となったり、工程ラインの見直しや製剤の再構築のための追加費用が発生したりする場合があります。

結晶多形モニタリングのための携帯型ラマン分光計

携帯型ラマン分光計には、多形の転移を分析し、それらを互いに識別する独自の機能があります。しかし、多形は分子的に非常に類似しているため、既製の定性モデル基準ではこれらの物質を分離できないことがあります。リガクの1064 nm携帯型ラマン分光計Progenyでは、より具体的にデータを掘り下げ、装置上で直接しきい値相関係数を変化させる手法を作成できます。この迅速なターンキー方式により、Progenyは最終製品中の医薬品原薬（API）の存在を確認することで、極めて容易に製剤の品質を分析することができます。

ラマンスペクトルに何が起こっているのか

ラマン分光法では、エネルギーが分子の官能基に影響を与えることでスペクトルが生成されます。多くの場合、2つの多形の違いは、化学的に等価な分子の1つまたは複数の主要な官能基の位置の変化に過ぎません。一見些細なことですが、官能基のわずかな回転が、分子内のエネルギーの動きを大きく変え、別の分子配置では不可能な方法で分子圧縮を妨害または許容するのです。構造のエントロピー状態が変化するため、他の分子と全く相互作用しない傾向も変化することがあります。2つの多形は、微小な構造の違いや多くの要因が重なって、個々のラマンスペクトルが互いに大きく異なる場合があります。

事例研究：結晶多形ライブラリーの構築

多形であることが知られているラニチジン塩酸塩は、制酸剤の製造に使用されます。ラニチジン塩酸塩には、Form 1とForm 2という2種類の多形が存在します。その違いは、図１に示すように、リガク1064 nm携帯型ラマン分光計Progenyによるラマンスペクトルの重ね合わせで可視化することができます。この2つの多形は、1250、1550 cm-1付近のメインピークの形状と680、1050、1180、1350 cm-1付近の微小ピークに違いが見られます。

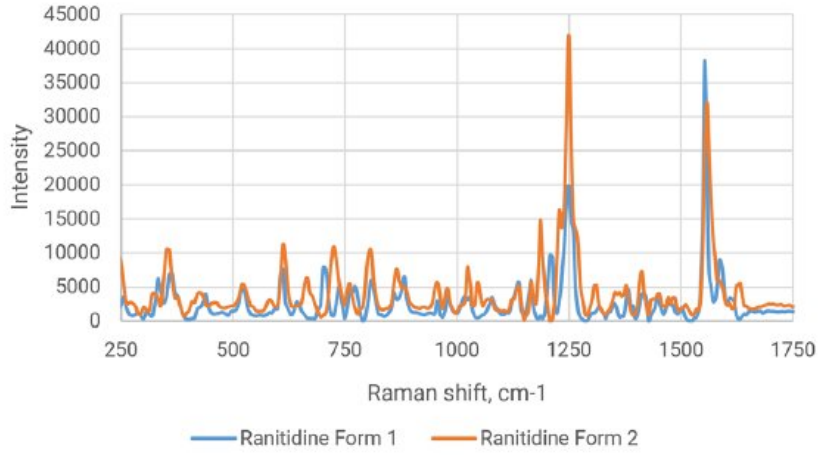

図1. ラニチジンForm 1とForm 2のスペクトル比較。

全体として、2つのスペクトルの間にはおよそ0.71の相関関係があります。これは、Progenyを使用して標準しきい値による合否判定をする際、ライブラリーにおいてラニチジンの2つの多型を識別するのに十分な値です。標準的な相関係数のカットオフ値（0.80〜0.95）を設定し、一方の多型であれば「合格」、他方の多型であれば「不合格」となるよう設定することもできます。この例では、一方の多型のみが製剤で使用されます。この2つの多形をライブラリーに追加することで、正しい結晶多形の正確な受け入れ確認と、不適切な多形を受け入れないよう保証する強固な検証が可能になります。

中間および最終製品の多形体検証は、現場全体の品質意識を高めるために非常に重要です。また、工程の最後にスペクトル分析の迅速確認を追加することで、最終製品（この場合は主要なOTC制酸剤）に正しい多形が使用されているか確認することも可能です。この制酸剤にはラニチジンForm 2が含まれており、Progenyを使用することで正しい多形が添加されていることを確認できます。制酸剤のスペクトルをラニチジン塩酸塩 Form 2 のスペクトルと重ね合わせると、よく一致していることがわかります（図2参照）。

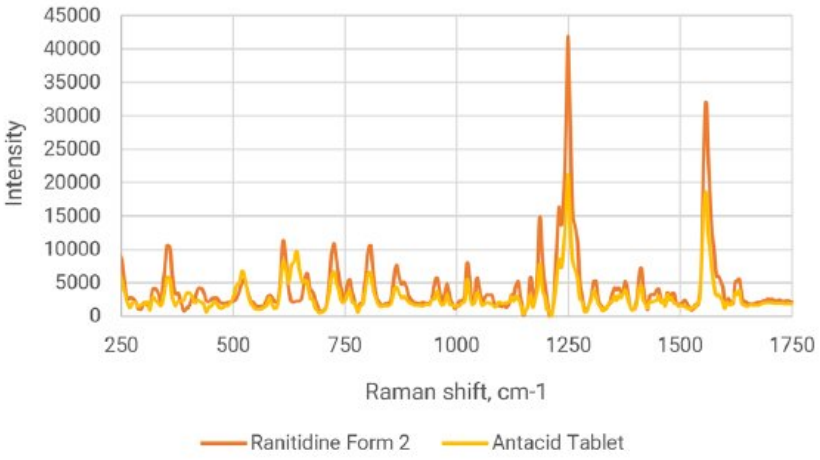

図2. 制酸剤およびラニチジンForm 2の類似したスペクトル（Progenyで制酸剤中のラニチジンを同定可能）

制酸剤は製剤であるため、他の添加剤によるピークが存在します。制酸剤を2つの多形と比較すると、Form 2の場合0.80、Form 1の場合0.31の相関があり、最終製品における2つの多形間の選択性を示す明確な違いがあります。

事例研究：工程中における中間多形体の確認

現代の製薬会社において、工程に標準的な集計作業以上のものが含まれることも少なくありません。また、ドープポリマーの押出成形など、より特異的な製造工程が含まれることもあります。さまざまな有効成分と非常に複雑な徐放性賦形剤を含むバイオセーフポリマーは、現在最先端の超徐放性カプセル化デバイスに利用されています。

これらのドープポリマー製品の製剤には、複数の有効成分の形式をもつ分子がよく用いられます。ある多形は、他の多形よりもはるかに優れた製剤結果をもたらすため、製造工程全体を通じて多形の完全性を維持することが不可欠です。使用される独自の押出工程は、非常に高い圧力と温度を伴う場合があり、それらが分子のシフトと多形の変化を引き起こすことで最終製剤の有効性を制限するおそれがあります。したがって、押出成形品における最終多形を工程の中で中間確認するために、バッチ追加前および製品開発・製造工程の両方で多形を同定できることが重要です。

まとめ

多形は分子製剤に特異な性質を与えるため、医薬品製造の分野で広く使用されています。リガクの1064 nm携帯型ラマン分光計Progenyは、簡単な同定アプリケーションの構築と異なる多形の分析を可能にします。Progenyは、スキャンとモデルのパラメーターを完全に制御し、装置に直接モニタリング手法を構築できる汎用性の高いツールです。

おすすめの製品

Progeny

1064 nmラマン分析を用いて、原材料の識別および最終製品の品質確認を行う携帯型ラマン分光計