

医薬品の結晶転移の その場モニタリング

概要

多くの有機化合物は、多型と呼ばれる複数の異なる型で結晶化することがあります。生物活性のある多型は溶解度と安定性が異なるため、生体利用率も異なります。薬剤化合物の有効性は、その特定の多型に大きく依存します。

結晶多型には、単変型 (monotropic) と互変型 (enantiotropic) の2つのタイプがあります。単変型の系では、融点以下のすべての温度において、一方の多型が他方の多型よりも安定しています。互変型の系では、ある温度以上では一方の多型が他方の多型よりも安定があり、その温度以下では他方の多型がより安定します。さらに、一部の系には水和物と溶媒和物があります。水和物では結晶格子内に水が含まれており、溶媒和物には他の溶媒分子が含まれます。水和物と溶媒和物は、結晶格子の3次元配列だけでなく、それ以上の違いがあるため、真の多型ではありません。しかし、これらは実際の系では多型とともに生じるため、同じ文脈で考察することが重要です。

多型分析

オンライン技術には、以下のような利点があります。

- 多型転移をリアルタイムで観察するための高速サンプリング
- サンプルの調製や破壊は不要
- プロセス条件の擾乱なし

最近使用されているオンライン技術には、収束ビーム反射測定法、FTIR、近赤外 (NIR)、ラマン分光法などがあります。^{1,2} そのうち、ラマン分光法のみが、採取サンプルを必要とせず、*in situ* (その場) で多型転移に関する定量的データを提供できると報告されています。本稿では、*in situ* ラマン分光法を用いて、半水和物が無水多型に、そして、その後別の多型に変化する反応速度論を調べる方法について説明します。

実験

本稿に記載されている化合物は、Merck Research Laboratory (ニュージャージー州ローウェイ) で開発された独自の化合物です。¹ この化合物には、4つの異なる無水多型、さらに半水和物、二水和物、溶媒和物があります。多型は、A型、B型、C型、D型と呼ばれます。本稿では、半水和物からC型、およびC型からA型への転移について説明します。A型とC型は互変型であり、21℃以上ではA型の方が安定します。すべての転移は、酢酸イソプロピル懸濁液内で行われました。サファイア窓付き浸漬プローブと連動するラマン分光計を使用して、785 nmのスペクトルを1スペクトルあたり12回積算して収集しました。各サンプルの合計収集時間は1分でした。

半水和物 → C型転移

半水和物からC型への転移を表すラマンウォーターフォールプロットを図1に示します。

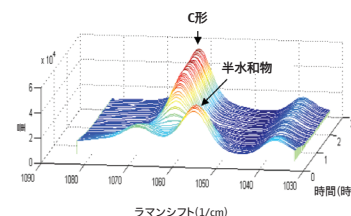


図1: 半水和物/C型転移のラマンウォーターフォールプロット (許可を得て参考資料1を転載。Copyright 2002 American Chemical Society)

① このアプリケーションノートに記載されているラマン分光計とプローブはすべて、Kaiserラマンテクノロジーを搭載したEndress+Hauser製品です。

特長

- プロセス条件の擾乱がない、リアルタイムの晶析モニタリング
- スラリーの代表サンプリング
- 精密分析機器を用いた結晶多型の同定

図2は、15℃および25℃における半水和物/C型転移のプロファイルを示しています。反応速度論データは、二次微分処理とPCAにより、C型の1062 cm⁻¹ピークと半水和物の1055 cm⁻¹ピークの強度から導き出されました。予想通り、温度が高いほど転移は速くなります。その速度は表1に記載されています。

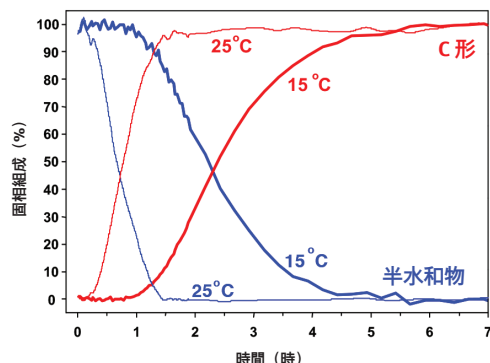


図2：半水和物/C型転移のプロファイル（許可を得て参考資料1を転載。Copyright 2002 American Chemical Society）

C型→A型転移

半水和物からC型への転移の後、さらにC型からA型への転移が発生します。この転移は、1062 cm⁻¹ピークから1060 cm⁻¹へのシフトに注目することによって監視され、ラマン分光計が提供する優れた波長軸安定性が実証されます。図3は、C型とA型の混合物を定量化するためにPLS回帰により計算された検量線を示します。この転移の速度についても、表1に記載されています。

温度 (°C)	速度 (mmol L ⁻¹ min ⁻¹)	
	半水和物 → C	C → A
15	2.5	
21.5		0
25	6.1	1.9
35		2.7
65		31.5 ± 1.7 (N = 7)

表1：反応速度論データ（許可を得て参考資料1を複製。Copyright 2002 American Chemical Society）

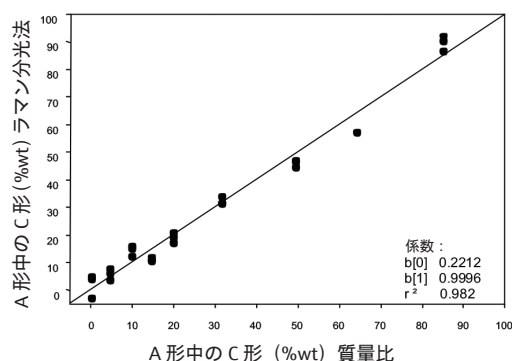


図3：多型A型とC型の混合物の検量線プロット（許可を得て参考資料1を転載。Copyright 2002 American Chemical Society）

結論

ラマン分光法は、真の多型転移だけでなく、水和物や溶媒和物が関係する転移に対しても感受性があります。ラマン分光法が提供する定量的な結果は、堅牢な反応速度論データの生成や、効率的なプロセスサイクルの構築に利用できます。

ラマン測定は、工業用プロセスラインで実施することが容易です。ラマンは吸光法ではなく散乱法であるため、不透明なスラリーにも適用できます。結果は、サンプルの調製なしで、オフラインのPXRDに必要な時間よりも短時間で得られたにもかかわらず、PXRDの結果と一致します。ラマン分光法は、NIRやFTIRに比べて、水分の信号が低いことや、組成情報を非常に特異的に取得できることなど、いくつかの利点があります。さらに、ラマンは分子構造に関する情報を提供する低波数スペクトル領域にアクセスでき、水系環境下での直接測定が可能です。これらの理由から、現在ではラマン分光法が、インラインの多型測定に推奨される方法となっています。

参考資料

- Starbuck, C.; Spartalis, A.; Wai, L.; Wang, J.; Fernandez, P.; Lindemann, C.M.; Zhou, G.X.; Ge, Z. Process Optimization of a Complex Pharmaceutical System via *In Situ* Raman Spectroscopy. *Crystal Growth & Design*, Vol. 2, **2002**, 515, and references therein.
- Zhou, G.; Wang, J.; Ge, Z.; Sun, Y. Ensuring Robust Polymorph Isolation using *in situ* Raman Spectroscopy. *American Pharmaceutical Review*, **Winter 2002**.