

プロセス解析を目指した時間領域 NMR を基盤とする製剤の物性評価

(富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 製剤設計学研究室) 岡田 康太郎

核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance ; NMR) は、さまざまな化合物の分子情報が得られるため、製剤を評価するための基盤技術として広く利用されてきた。一般に、NMR スペクトルは薬物の化学構造解析に活用されるが、NMR 緩和は試料の分子運動性を評価できる。たとえば、高分子化学の分野では、合成ポリマーの物性評価に NMR 緩和測定は広く用いられているが、製剤学の分野における NMR 緩和測定の適用例は限られている。

本研究の目的は、製剤物性の評価における NMR 緩和測定の有用性を明らかにすることである。製剤の種類は錠剤から液剤まで多岐にわたるため、形状を問わず NMR 緩和の測定を行えることが望ましい。そこで、本研究では、時間領域 NMR (time domain NMR ; TD-NMR) 法を用いることとした。TD-NMR 法は、NMR 緩和の測定に特化した技術であり、プロトン (^1H) の共鳴周波数が 20 MHz 程度であるベンチトップ型の装置を用いることが多い。また、TD-NMR 法は、気体以外であれば試料の形状を問わない。そのため、プロセス解析への応用が期待される。以下、代表的な研究である、固形製剤およびナノ懸濁剤を試料とした成果について記載する。

固形製剤の開発において、難水溶性の薬物の割合が増加しており、溶解性を向上させるため、さまざまな手法が利用されている。たとえば、薬物の非晶質化は、薬物の溶解性を向上させる代表的な技術であり、その結晶性は重要な評価項目である。モデル薬物として難溶性薬物のインドメタシン (IMC) を選択し、含まれる ^1H を NMR 緩和の観測対象とした。結晶および非晶質粉末の T_1 および T_2 緩和を測定し、それぞれの時定数である T_1 緩和時間および T_2 緩和時間を算出した。解析の結果、いずれのパラメータも結晶性を区別するのに有効であることが明らかとなった。

ナノ懸濁剤は、薬物粒子をナノメートルサイズまで微細化し、水に懸濁させた製剤であり、薬物の溶解性・吸収性を著しく向上させる。しかし、懸濁剤は熱力学的に不安定であり、ナノ化された薬物粒子の凝集・沈降を非破壊的に評価する手法が求められている。モデル薬物として IMC を含むナノ懸濁剤を調製し、媒体である水の ^1H を NMR 緩和の観測対象とした。なお、液体である水と、固体である薬物の分子運動性は著しく異なるため、パルスシーケンスの選択により、水に由来する NMR 緩和のみを観測できる。調製したナノ懸濁剤を調製直後から 25°C にて保存し、 T_2 緩和を経時的に測定した。解析の結果、観測された T_2 緩和時間の経時的な延長は、ナノ懸濁剤に含まれる IMC 粒子の凝集に主に由来することが明らかとなった。

以上から、TD-NMR 法による T_1 および T_2 緩和測定は、固形製剤に含まれる薬物の結晶性評価、およびナノ懸濁剤における薬物粒子の凝集評価において有用であった。すなわち、TD-NMR 法は、固形や液体を問わず、さまざまな製剤の物性評価に幅広く応用可能な優れた技術である。また、NMR 緩和は、ベンチトップ型の低磁場 NMR 装置を用いて取得できる。そのため、TD-NMR 法は、医薬品製造の品質評価における、プロセス解析技術としての応用が期待される。

岡田 康太郎 （おかだ こうたろう）

学歴

2008 年 富山大学 薬学部 卒業
2010 年 富山大学大学院 医学薬学教育部 博士前期過程 修了
2019 年 富山大学大学院 医学薬学教育部 博士後期課程 退学
2019 年 富山大学 博士（薬科学） 取得

職歴

2010 年 富山化学工業株式会社 総合研究所
2013 年 富士フイルム株式会社 医薬品ヘルスケア研究所（出向）
2019 年 富山大学 大学院医学薬学研究部（薬学） 製剤設計学講座 客員助教
2022 年 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 製剤設計学研究室 特命准教授
現在に至る

受賞歴

2018 年 Toyama Academic GALA 若手研究者部門 特別賞（富山大学）
2019 年 APSTJ Global Education Seminar Presentation Award 2019（日本薬剤学会）
2022 年 Postdoctoral Presentation Award（日本薬剤学会）