

23P-pm04S

調温調湿ステージを用いた低波数ラマン分光測定による原薬結晶の微量評価

○伯 遼太郎¹, 大橋 健人¹, 田邊 佑太¹, 前野 祐介², 久田 浩史¹, 深水 啓朗¹ (¹明治薬大学, ²日産化学)

【目的】医薬品開発初期における原薬の物性評価は重要であるが、使用できる原薬の量には制限があるため、より少量での物性評価法が求められている。これまで我々は、超微量の原薬で結晶形態の探索スクリーニングを行うナノスポット法を報告してきた¹⁾。本研究では調温および調湿測定を組み合わせることで、温度や湿度の原薬に対する影響について評価を試みた。【方法】試料としてテオフィリン (THP) とクエン酸 (CA) の共結晶を用いた。THP と CA をアセトニトリルに溶解し、疎水化処理した石英プレート上にマイクロシリンジを用いて 50 nL 滴下して試料結晶を調製した。この結晶を顕微鏡測定用のホットステージ (リンカム社製) を用いて調温または調湿しながら、低波数領域 (LF) 顕微ラマン分光測定により評価した。【結果及び考察】プレート上に析出した理論値で 200 ng の結晶は、THP-CA 共結晶と同様の LF ラマンスペクトルを示したことから、プレート上に共結晶が析出したと考えられた。この結晶をホットステージで加熱しながら LF ラマン測定を行ったところ、130°C からピークがシフトし始め、170°C で THP Form II に類似したスペクトルが確認された。また、共結晶を相対湿度 90% の条件下で静置し、経時的にラマン測定を行ったところ、2 日後に結晶の一部でスペクトルの変化が現れ、8 日後にはその領域が拡大していた。変化後のスペクトルは、やはり THP Form II と同様であったことから、加熱あるいは大気中の水分による共結晶の解離を観察することができた。以上の結果より、本法は温度や湿度による結晶形の転移を超微量で評価することが可能であり、医薬品原薬の評価法として有用と考えられた。1) Y. Maeno *et al.*, *Cryst. Eng. Comm.*, **18**, 8004-8009 (2016).