

酸性-塩基性薬物の錠剤化した混合物におけるFTIRを用いた 物理的な相互作用変化の解析

東京理大・薬

○桑島 航, 八巻 康宏, 塩野 香菜子, 島田 洋輔, 後藤 了

FTIR spectral analysis of intermolecular interaction change in the tablet of mixture of acidic and basic drugs

○Kuwashima Wataru, Yamaki Yasuhiro, Shiono Kanako,
Shimada Yohsuke, Goto Satoru
Fac. Pharm. Sci., Tokyo Univ. Sci.

【Abstract】 In industrial processes, the research for denaturation for drugs is extremely important. FTIR spectroscopy is the one of the method for non-destructive analysis with large data. Here, we attempted to apply singular value decomposition (SVD) for FTIR spectra. Experimentally, indomethacin and cimetidine were heated at various temperature and then cooled at room temperature. Then they were formed to pellets with KBr. SVD were applied for differentiated FTIR spectra of pellets. The results showed there were four significant singular values and spectral reconstruction were done. The four components about singular value and experimental condition were analyzed by principal component analysis (PCA). The results from PCA showed there were mainly three components. Scatter plot of the components showed the spectra of equimolar mixture changed at 383 K and the temperature were significantly lower that of IND and CIM. In conclusion, FTIR, SVD and PCA are highly effective to analyze the denaturation.

【序】 医薬品の製造プロセスでは、賦形剤をはじめとする様々な薬品における混合物間の相互作用や熱変性など様々な要因によって医薬品の性質が変化する場合がある。[1]こういった製剤の物性変化を調査するためには非破壊的な方法による分析が必要となるので、本研究では非破壊的で簡便な測定法として FTIR を用いて相互作用の変化について調査する。しかし、FTIR 分光法やテラヘルツ波のスペクトルは複雑なものとなっており、各薬品のシグナル分離をすることが難しくなっている。[2] そこで本研究では特異値分解 (SVD)を用いて FTIR スペクトルのより正確な解析を行った。

【方法】 様々な温度で加熱し、常温に戻した Indomethacin (IND)単独、Cimetidine (CIM)単独およびそれらの 1:1 混合物について KBr を圧力媒体として用い錠剤とした。その錠剤について FTIR スペクトルを測定し、FTIR スペクトルから微分スペクトルを算出した。得られた微分スペクトルに SVD を適用し、微分スペクトル行列 M を基底 U 、特異値 S 、実験条件ごとの寄与 V へ分解した。その結果から実験条件に対するスペクトル成分の変化およびスペクトルの再現を行った。更に SVD によって得た SV についてその特徴をより鋭敏に取り出すために計算の過程で SV 行列とその転置行列をかける主成分分析 (PCA)を行った。

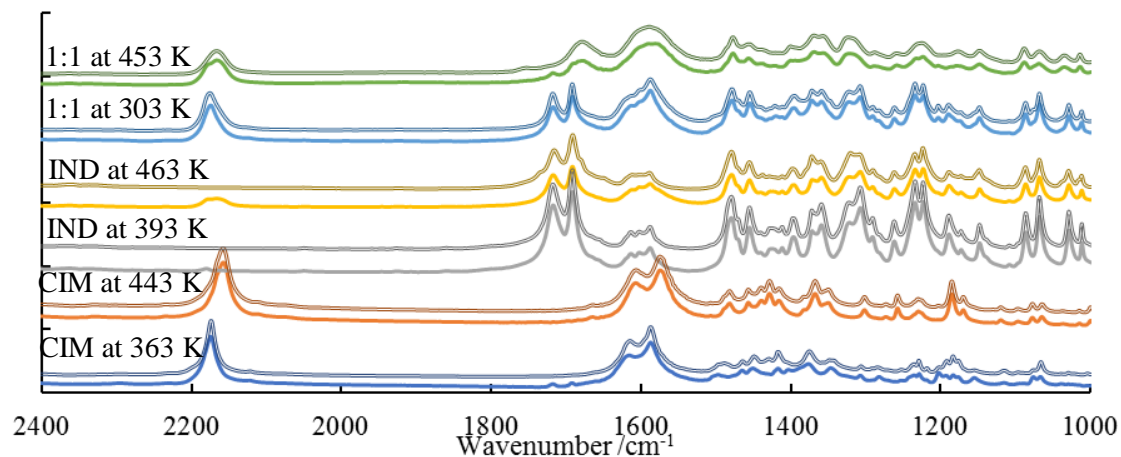


Fig.1. The spectra obtained by measurement from FTIR (single) and calculation from SVD (double).

【結果・考察】加熱処理を行った CIM、IND および混合物の微分スペクトルすべてに対して SVD を適用して得られた U について積分を行い、FTIR スペクトルを再現したところ上位 4 成分を用いることによってスペクトル形を再現することができた。(Fig. 1) 再現に使用した SV の上位 4 成分について PCA を行った。算出した固有値を比較すると 1.7318, 1.1219, 1.04882, 0.097436 であったため、上位 3 成分を用いて解析を行う。この上位 3 成分を立体空間上にプロットしたところ CIM、IND、混合物のいずれも平面による近似を行うことができた。また CIM および IND の平均値と混合物について比較した。(Fig. 2) どちらのプロットも加熱処理した温度が高くなると矢印の方向へ変化を示し、混合物は 423 K および 383 K 以降の温度で加熱処理をしたものが明確に変化した。平均値のプロットは CIM の融点である 412-417 K を超えたため変化をしたと考えられる。また IND の融点は 428 K-435 K であるため 1:1 混合物はどちらの融点よりも非常に低い温度でスペクトルの変化が起こったと考えられ、CIM-IND の反応物が生じ始めたと考えられる。これまでの結果から FTIR、SVD、PCA を用いることによって混合物の変化を明確に表すことができた。このことから以上の方法によって医薬品薬剤中の成分を非破壊的に分析することは非常に有効であると考えられる。他の医薬品についても結果を交えて討論する予定である。

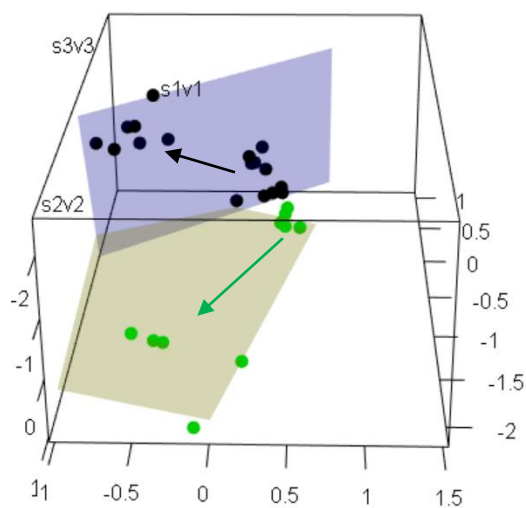


Fig. 2. Scatter plot from PCA. (●: equimolar mixture, ●: the average values of CIM and IND).

【参考文献】

1. H. Kataoka. et al. J Pharm Sci, in press.
2. I. Takeuchi. et al. J Pharm Sci, 2015, 104, 4307-4313.