

4D07

## 加熱処理によるインドメタシン-シメチジン1:1混合物の分子間相互作用 変化の赤外分光法による解析

東京理大薬

○大塚裕太, 桑島 航, 島田洋輔, 後藤 了

### Intermolecular interaction analysis on Indomethacin/cimetidine 1:1 mixture by infrared spectroscopy

○Yuta Otsuka, Wataru Kuwashima, Yosuke Shimada, Satoru Goto  
*Department of Pharmaceutical sciences, Tokyo University of Sciences, Japan*

**【Abstract】** This study investigated the effect of phase transformation on indomethacin (IMC), cimetidine (CIM) and their 1:1 metastable mixture used by IR spectra and multivariate analysis. The IMC form  $\gamma$ , CIM form A and IMC-CIM 1:1 mixture molar ratio samples were heated at 303-453 K for 5 min. The heated samples were investigated by Powder X-ray diffraction analysis and infrared spectroscopy. The PXRD patterns were suggested the IMC form  $\gamma$ , CIM form A and their 1:1 mixture samples phase transformed into IMC low crystallinity form  $\gamma$ , CIM amorphous and IMC-CIM 1:1 complex samples, respectively. IR spectroscopic analysis combination with singular value decomposition (SVD) suggested the polymorphic transformations of their samples. The principal components shown the process of phase transformation of IMC-CIM 1:1 mixture samples. The vibrational spectroscopy suggested the hydrogen bonding between imidazole groups of CIM and carbonyl group of IMC was one of important factors on their molecular interactions. Abstract in English (ca. 150 words).

#### 【序】

医薬品の溶解性は生物学的利用能を左右する重要な物理化学特性の1つである。インドメタシン(IMC)-シメチジン(CIM) 1:1混合物は加熱処理によって異分子間での相互作用が形成され非晶質化し、水への溶解性が向上することが報告されている。[1] また、非晶質状態を利用した化学的安定性が低いことが知られており[2]、分子間相互作用や熱安定性が非晶質品質管理に重要となる。主薬の水への溶解性が医薬品候補化合物の可否につながる重要な因子となるため、異分子間の相互作用解析法の開発が求められる。IMC-CIM加熱混合物は低結晶性であるため、粉末X線回折法などの結晶解析での評価は難しい。本研究では、同加熱混合物における相互作用の解析を目的とし、赤外分光法および情報工学的手法を組み合わせることによって評価した。

#### 【方法】

IMC form  $\gamma$ , CIM form A および物質量比 IMC:CIM=1:1 (ICmix)からなる物理混合物の試料各 103mg を 303 K から 463 K まで 5 分間加熱し、室温にて放冷した。加熱した試料を KBr 粉末と混合粉碎し、粉末 X 線回折装置(RINT 2000, Rigaku, Co., Tokyo, Japan)によって測定した。また混合粉碎物を直径 13.05mm および圧力 20.0 MPa にて圧縮成形し、窒素ガス雰囲気下、波数範囲 400  $\text{cm}^{-1}$  to 4000  $\text{cm}^{-1}$  にて赤外分光計(Nicolet is5, Thermo Fisher Sci., U.S.A)にてスペクトルを測定した。

#### 【結果と考察】

加熱された IMC form  $\gamma$ , CIM form A および ICmix の結晶性を PXRD 回折パターンに

より結晶性を評価した。加熱された IMC form  $\gamma$  試料は各回折各における回折強度が低下し、部分的な非晶質化が示された。加熱後の CIM および ICmix 試料では、ハローパターンとなった。CIM form A および物理混合物から非晶質状態に移ったことが示された。

加熱された試料の IR スペクトルの評価にて分子間相互作用を調査した。IMC form  $\gamma$  は加熱による部分非晶質化によって  $1736\text{ cm}^{-1}$  に C=O 結合由来の新たなピークが生じた。CIM form A は加熱による非晶質化によって C $\equiv$ N 結合由来のピークが  $2176\text{ cm}^{-1}$  から  $2161\text{ cm}^{-1}$  にシフトした。より詳細な非晶質化評価のために、それぞれの 1 次微分 IR スペクトル行列を説明変数に特異値分解(SVD)によって各パラメーターを算出した。算出された残差平方和と試料の化学的構成から主成分数を 2 とみなした。非晶質化温度を、加熱温度と算出されたスコア値のロジスティック曲線近似によって推定した。曲線近似から算出した非晶質化温度は IMC, CIM および ICmix においてそれぞれ、 $473.9\text{ K}$ ,  $415.1\text{ K}$  および  $383.5\text{ K}$  となった。IMC form  $\gamma$  および CIM form A はそれぞれ報告されている融点と一致した。[3] また、ICmix 試料では IMC および CIM の融点よりも低くなったことが示された。構築された SVD モデルの特異ベクトルによって、各試料の非晶質化に伴う IR スペクトルのシフトを評価した。その結果、CIM form A での分子内水素結合および IMC form  $\gamma$  における分子間水素結合が加熱によって変化していることが示唆された。加熱して放熱された ICmix 試料は、物理混合状態よりも CIM と IMC の分子間に新たな水素結合ネットワークを形成し非晶質状態になることが熱力学的に安定であることが考えられた。

[1] Lim, A. W., Löbmann, K., Grohgan, H., Rades, T., Chieng, N. (2016) Journal of Pharmacy and Pharmacology, 68(1), 36-45.

[2] 川上 亘作 (2016) ファルマシア 52(5), 402-406.

[3] Shimada, Y., Goto, S., Uchiro, H., Hirabayashi, H., Yamaguchi, K., Hirota, K., Terada, H. (2013) Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 102, 590-596.