



公益社団法人 日本薬剤学会

物性 FG（フォーカスグループ）セミナー 2019

熱分析を用いた 医薬品原薬・製剤の物性評価 —低分子から高分子まで—

主催： 日本薬剤学会 物性 FG

協賛学会： 日本化学会、日本薬学会、

粉体工学会、製剤機械技術学会

日時： 2020年2月21日（金）10：30~16：55

場所： 星薬科大学 百年記念館（東京都品川区）

参加概要

一般参加費：セミナー（7000円）、情報交換会（3000円）

学生参加費：セミナー（無料）、情報交換会（3000円）

会場：星薬科大学 百年記念館

URL：<http://www.hoshi.ac.jp/site/>

〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41

お問い合わせ・申込み先：

事務局：日本薬剤学会 物性FG事務局

担当 古石 誉之まで

〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41

星薬科大学薬品物理化学研究室内

電話/FAX：03-5498-5159

E-mail: apstj.fg.pp@hoshi.ac.jp

URL：<http://bussei-fg.com/>



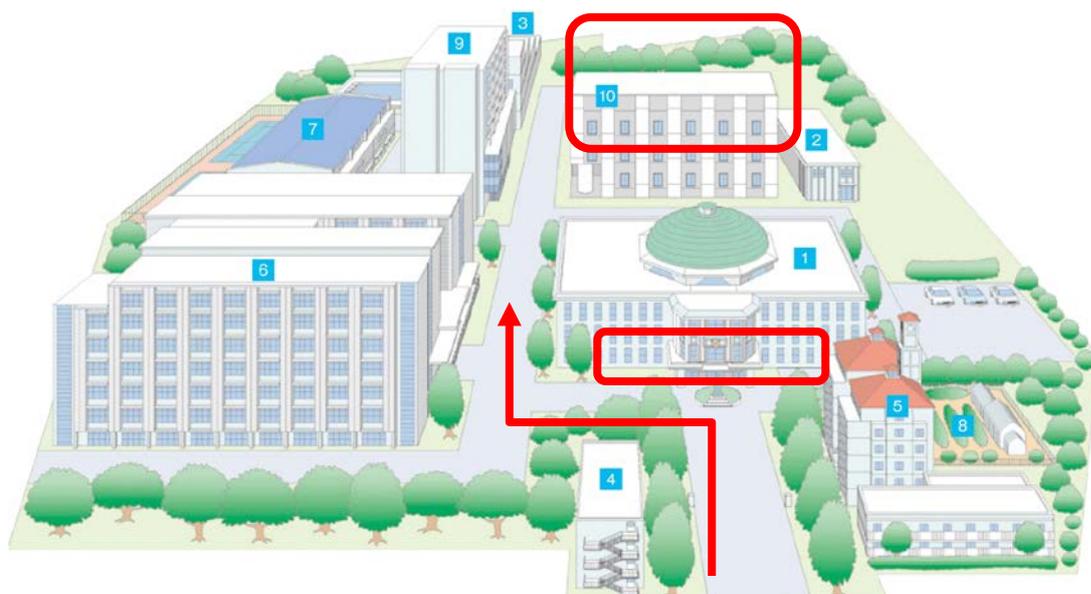
キャンパスマップ

会場 ⑩ 百年記念館

講演 3F C31 講義室

情報交換会 本館 1F カフェテリア「ステラ」

注) キャンパス内は屋外であっても全て禁煙となります。



- ① 本館 ② 1号館 ③ 6号館 ④ 7号館 ⑤ 医薬研/歴史資料館
⑥ 新星館 ⑦ 体育館 ⑧ 薬用植物園 ⑨ 第2新館 ⑩ 百年記念館

主旨

熱分析は、原薬の形態評価、フォーミュレーション研究の条件設定、品質管理などを目的として幅広く用いられており、医薬品開発において必要不可欠な手法である。熱重量測定法（TG）及び示差走査熱量測定法（DSC）は、日本薬局方の一般試験法として収載されており、すでに汎用的な分析法となっている。特に DSC の応用は著しく、測定対象は低分子から高分子医薬品まで広がり、温度変化に伴う結晶多形転移、ガラス転移、複合体形成、構造転移などの観察に多用されている。また、等温滴定カロリメトリー（ITC）についても高感度の装置が開発され、高分子創薬にも応用できる手法として注目を集めている。このように、熱分析法の汎用性・応用性は近年益々向上しており、今後も原薬・製剤の強力な物性評価法として更に多種多様の展開を見せると期待できる。本会は熱分析の初心者から中級者を対象に「わかりやすい」をコンセプトとしている。熱分析を用いて研究されている産官学の研究者からご講演頂き、熱分析について基礎から学ぶ。

プログラム

(司会：武田薬品 岩尾 康範)

10：30-10：35 はじめに

深水 啓朗 (明治薬科大学)

(座長：国立医薬品食品衛生研究所 小出 達夫)

10：35-11：15 ◎熱分析 (TG-DTA・DSC) の基礎

益田 泰明 (リガク)

11：15-12：00 ◎熱分析を駆使した低分子医薬品の結晶多形・非晶質評価

川上 亘作 (物質材料研究機構)

12：00-13：00 休憩

(座長：大塚製薬 我藤 勝彦)

13：00-13：45 ◎凍結乾燥製剤の設計における熱測定の利用

伊豆津 健一 (国立医薬品食品衛生研究所)

13：45-14：30 ◎ITCによる高分子医薬品の評価：抗体を中心に

津本 浩平 (東京大学大学院工学系研究科)

14：30-14：45 休憩

(座長：中外製薬 高田 則幸)

14：45-15：30 ◎DSCを用いた生体高分子の熱安定性解析

長谷川 淳 (大阪大学大学院工学研究科)

15：30-16：10 ◎共結晶の熱分析

山下 博之 (アステラス製薬)

16：10-16：50 ◎企業における熱分析の利用

木本 香哉 (武田薬品工業)

16：50-16：55 おわりに

米持 悦生 (星薬科大学)

17：00-19：00 情報交換会

熱分析 (TG-DTA・DSC) の基礎

○益田 泰明

(株式会社リガク 熱分析機器事業部)

Basics of Thermal Analysis(TG-DTA・DSC)

○Yasuaki Masuda

(Thermal Analysis Division,Rigaku Corporation)

熱分析は主に材料の反応温度や反応量を調べる際によく用いられる分析手法の一つである。熱分析が利用される分野として、医薬品はもちろんのこと、高分子、セラミックス、金属、食品など幅広く利用され、用途も材料の研究開発部門のみならず品質管理部門などにもよく用いられている。

国際熱分析連合 (International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry ; ICTAC) による定義では、熱分析とは“物質の温度を一定の温度プログラムに従って変化させながらその物質の物理・化学的性質を温度または時間の関数として測定する一連の技法である。”とされる。測定対象とする物理・化学的性質により熱分析の種類は多岐に及び、目的に合った熱分析手法を選ぶ必要がある。例えば脱水や分解を測定する際には熱重量測定 (Thermogravimetry ; TG) を、融解や結晶化、結晶転移などの吸発熱反応を測定する際には示差熱分析 (Differential Thermal Analysis ; DTA) や示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry ; DSC) を使用することとなる。また、熱分析の非常に有用な利点として、試料の状態把握が簡便に可能であることが挙げられる。特に医薬品では化学的には同一であっても非晶、結晶、多形など状態が異なれば材料の特徴が異なるため、品質の安定性などにおいても材料の状態把握は重要な要素の一つとなる。材料の状態の違いは熱挙動に違いをもたらすため、熱分析の結果から材料の状態を判断することができる。もちろん結晶構造の把握などは X 線回折 (XRD) を行うことも望まれるが、熱分析を行うことでガラス転移温度、結晶化温度、結晶転移温度、融解温度などの熱挙動を把握することができる。

昨今の熱分析装置では、材料の熱物性をより詳細に把握するために、複合熱分析装置としての発展も進み、TG-DTA/MS、TG-DTA/FTIR や XRD-DSC など熱分析結果を補完する分析装置との同時測定も可能である。さらに、近年では観察カメラで測定中の試料画像を記録し、測定中の試料の色の変化や形状の変化などの情報を熱分析結果とリンクさせることができる試料観察熱分析など、熱分析装置はニーズに合わせた進化を続けている。

本講演では、熱分析の基礎として TG-DTA 及び DSC の原理を中心に行い、上述した特徴的な応用熱分析手法についても触れたいと思う。

熱分析を駆使した低分子医薬品の結晶多形・非晶質評価

○ 川上 亘作

(物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点)

Thermal analysis to evaluate crystal polymorphism and glass properties of low-molecular-weight pharmaceuticals

○Kohsaku Kawakami

(International Center for Materials Nanoarchitectonics, National Institute for Materials Science)

熱分析は医薬品開発において必須の分析手段であり、融点、結晶多形、溶媒和、ガラス転移、構造緩和、結晶化など、多くの情報を微量のサンプルで得ることができる。しかしながら、この特長は欠点となることもある。知識と経験がなければ、測定中に多くの情報が同時に得られるサンプルの場合、データの解釈が困難となる。一方で熱分析は、測定条件を工夫することによって同一サンプルに対して様々な評価を可能とする、奥深い測定手段でもある。本講演においては、低分子医薬品の結晶多形および非晶質状態の評価における、熱分析の工夫の仕方について解説する。

- (1) 結晶多形評価：準安定形について DSC 測定を行なった場合、昇温途中で転移もしくは融解・再結晶が観察されるか、安定形とは異なる融点が観察される。これらの挙動は、ギブス自由エネルギー/エンタルピーと温度の関係を理解していれば自明である。ふたつの結晶形がエナンチオトロピーの関係にある場合は転移温度が存在するが、それが必ずしも昇温中に観察されるとは限らない。また転移が認められた場合でも、それが熱力学的転移温度で起こっているかどうか直ちには判断できないが、昇温速度を変えた観察や温度変調測定などで解決できる。
- (2) 非晶質状態の評価： 難水溶性薬物の製剤化手段として非晶質固体分散体は有力な選択肢の一つであるが、その採用にあたっては、まず薬物のガラス転移温度と結晶化傾向を熱分析によって把握しなければならない。非晶質薬物の物理安定性には多くの因子が関与するが、DSC 内においては温度履歴等の影響因子を厳密に制御した検討ができるため、薬物そのものが有する性質を評価しやすい。熱分析は一般に原薬の評価を得意とし、製剤の評価は困難なことが多いが、非晶質固体分散体における高分子添加剤との相溶性評価では威力を発揮する。

参考文献

川上亘作「熱分析・熱量測定」固体医薬品の物性評価 第2版, じほう, 51-68 (2018).

K. Kawakami, Pharmaceutical applications of thermal analysis, Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry "Recent Advances in Techniques and Applications", Elsevier, 613-641 (2018).

凍結乾燥製剤の設計における熱測定を活用

○伊豆津 健一

(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

Application of thermal analysis in the development of freeze-dried pharmaceutical formulations

○Ken-ichi Izutsu

(National International of Health Sciences)

用時溶解型の凍結乾燥注射剤は、タンパク質医薬品やリポソーム医薬品、ワクチンなど水溶液での保存安定性確保が難しい高分子やナノ・マイクロ粒子を広範に臨床使用するための手段として活用され、製剤には主薬とともに安定化剤や賦形剤、pH調整剤、等張化剤などが添加される。凍結乾燥により得られる固体では、構成成分が結晶または非晶質（アモルファス）の異なる物理状態で得られる事が特徴となっており、ショ糖やトレハロースなどアモルファス状態の固体を形成する添加剤は安定化剤として、またマンニトールやグリシンなど結晶固体を形成する糖アルコールは賦形剤として用いられる。

示差走査熱量計(DSC)による凍結乾燥固体の昇温測定では、ガラス転移温度 (T_g) や結晶の融解などが観察される。アモルファス固体では T_g 以上で分子運動性が大幅に上昇するため、保存中の収縮や化学変化を避けるには、添加剤の選択により十分に高い T_g を持つ処方設計が望ましい。なおアモルファス状態の添加剤は単独では一定温度に T_g を持つものの、 T_g は水分量にも左右されるため、複数成分で構成される製剤では熱測定結果の解釈が難しい場合も多い。

一方で凍結溶液の昇温測定では、添加剤の共晶形成・融解によるピークや、最大濃縮相ガラス転移と呼ばれる熱転移が観察される。水溶液に含まれる主薬と添加剤は氷晶の形成・成長によりその間隙へ高度に濃縮され、マンニトールやグリシンの他、塩化ナトリウムやリン酸二ナトリウムなどの無機塩は凍結濃縮の過程や濃縮後に結晶化しやすい。凍結溶液の熱測定は主に小型のアルミセルを用いて行われるが、バイアルを用いた凍結乾燥とは試料溶液量や冷却速度などが異なり、結晶化挙動などを十分に把握できない場合があることに注意が必要となる。

ショ糖やトレハロース、タンパク質を単独で含む凍結溶液では濃縮相がアモルファス状態を保持し、昇温測定では一定温度 (T_g') に最大濃縮相転移が観察される。この T_g' 以上で起こる濃縮相の粘度低下は一次乾燥過程の昇華界面からの構造崩壊（コラプス現象）の原因となるため、 T_g' は微視的環境下で凍結乾燥を再現する凍結乾燥顕微鏡で得られるコラプス温度 (T_c) とともに、一次乾燥における最高許容温度として工程制御の有力指標となっている。複数の溶質を含む水溶液の凍結では、氷晶間に濃縮される溶質が均一な混合状態にある場合とともに、組成が異なる複数のアモルファス相に分離する場合があります。また、 T_g' の挙動はその有用な評価手段となる。一般に凍結溶液の T_g' は高分子ほど高くなるため、混合濃縮で観察される単一の T_g' は、タンパク質など高分子の濃度比が高いほど上昇するとともに、高温で短時間の一次乾燥が可能となる。これに対し組成が異なるアモルファス相への分離は複数の T_g' として観察される。その例として2種の高分子の個別相への分離や、タンパク質と2糖類での混合相と単独相への分離を紹介する。

ITCによる高分子医薬品の評価：抗体を中心に

○津本 浩平^{1,2}

(¹東京大学大学院工学系研究科、²東京大学医科学研究所)

Evaluation of Macromolecular Drugs using ITC

○Kouhei Tsumoto^{1,2}

(¹School of Engineering, and ²The Institute of Medical Science, The University of Tokyo)

ITC原理と方法：

物質同士が結合する際には熱の発生や吸収を伴う。分子間の相互作用においても微小な熱量の変化が起きている。熱力学的解析は、この分子間の熱量変化を直接検出することにより評価することができ、その方法として、等温滴定型熱量測定(Isothermal Titration Calorimetry: ITC)が広く用いられている。1989年Brandtsらによって開発されたOMEGA (MicroCal社)によりハンドリングが容易になり、Originソフトの改良とVP-ITC開発により、基礎研究のみならず、いわゆるバイオ医薬品開発分野において一気に普及、iTC200開発により必要サンプル量の大幅な減少と感度の上昇が図られ、現在のPEAQ-ITCに至っている。サンプルセルに相互作用分子の一方を充填し、もう一方の分子を滴下シリンジに充填する。滴下シリンジを回転させながらサンプルセル内の溶液を常に攪拌させた状態に保ち、滴下シリンジ内の溶液を一定量ずつ滴下していく。この際、滴下ごとに分子Aと分子Bが結合することによる反応熱が発生する。滴下が続くと結合は飽和に達し反応熱は減少していく。この各滴下における熱量変化から得られるプロファイルより、結合エンタルピー ΔH 、会合定数 K_A 、そして結合量論比 n が求まる。さらに理論式より、分子間相互作用の結合自由エネルギー変化 ΔG と結合エントロピー変化 ΔS を得ることができる。

水素結合やファンデルワールス力が主に関与している場合は発熱反応（いわゆる ΔH 駆動）が観察される。一方で疎水性相互作用が結合に主に関与している場合は、吸熱反応（いわゆる ΔS 駆動）が観察される。これは相互作用界面の疎水場に存在する水和水が、相互作用の過程で界面から放出される際の脱水とエネルギーに由来する。このように、熱力学的駆動力は結合における相互作用機構によって異なってくる。注目すべき点は、熱量変化は結合界面における分子間の直接的な非共有結合のみでは決まらないということにある。疎水性相互作用における脱水とエネルギーから明らかかなように、結合において相互作用部位の水の状態がどのように変化するのも熱力学的パラメータに反映される。

応用例：

条件を適切に設定できれば実験そのものの再現性はきわめてよく、化学量論比はもとより熱力学的パラメータの変化は、解析している分子の長期保存などに伴う状態変化を強く反映することから、バイオ医薬品など高分子医薬品の品質管理、状態解析に威力を発揮する。

既存の抗体を改良し、機能や物性を付加・向上させることで価値を高める次世代抗体戦略の期待は大きい。高親和性を創出したい場合、相互作用界面に存在するすべてのアミノ酸が、それぞれ相互作用に好ましい寄与を果たし、その相互作用の界面積を増加することにより非常に高い結合親和性が達成されるはずである。しかしながら、実際の抗体の相互作用界面に存在する様々な非共有結合の中には、相互作用の寄与に関する強弱が存在することから、各アミノ酸のエネルギー的寄与、その熱力学的性質を知ることが、抗体の機能改変・改良には重要なのである。加えて、相互作用に伴う熱量すべてを合わせて測定するため、官能基レベルの議論のためには、構造情報、熱安定性情報、変異解析等と組み合わせる必要がある。我々は、親和性向上において、非共有結合の効率的な導入、界面水と構造の変化、という二つの戦略があることを提案している。

Wiseman, et al. (1989) *Anal. Biochem.* 179, 1362-1367

Kiyoshi et al. (2014) *PLoS One.* 9(1):e87099.

Akiba and Tsumoto (2015) *J Biochem.* 158(1):1-13. Review.

Yamashita et al. (2019) *Structure.* 27(3):519-527.e5.

DSC による生体高分子の熱安定性解析

○長谷川 淳

(大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻高分子バイオテクノロジー)

Thermal stability analysis of biological macromolecules by using DSC

○Jun Hasegawa

(Department of Biotechnology, Graduate School of Engineering, Osaka University)

タンパク質工学の進歩に伴いアミノ酸レベルでタンパク質を自由に設計し、遺伝子組み換え技術によって大量の変異タンパク質を生産できるようになってから久しいが、安定性の高い変異タンパク質を獲得することは科学的な側面からだけではなく、工業的にも非常に重要な課題となっている。例えば近年大いに注目を浴びている抗体医薬では、その活性本体である抗体が低分子の医薬品と比較すると分子量 15 万にも及ぶ複雑な高分子であるために、物性的にも不安定なものが多く、安定性を含めた様々な物性を評価することは非常に重要な課題となっている。実際に様々な手法を用いて多面的な物理化学的な解析が行われているが、その中でも構造安定性の評価は非常に重要な課題である。これは、抗体医薬の大きな特徴である高い特異性が、その特異的に形成された立体構造に起因しているためであり、抗体の製造、保存および輸送などの多くの工程で、高次構造が安定に保持されていることを評価する必要がある。

蛋白質の構造安定性は CD スペクトルや蛍光スペクトルなど種々の分光法でも評価できるが、高感度 DSC は微量の蛋白質溶液をそのまま測定可能であり、また個々のドメインごとの構造安定性を評価する方法として非常に有用であるため、抗体医薬の物性解析には必須の手法として使用されている。DSC 測定からは、 ΔH , ΔS および ΔC_p などの熱力学パラメータを得ることが出来、それらを用いることにより詳細に安定性を評価することが出来る。さらに、立体構造から得られる情報と合わせるにより、設計段階においても有用な指針を与えてくれる場合がある。

本講演では、まずシングルドメイン構造を有するモデルタンパク質を用いて、DSC による熱安定性解析の基礎を説明する。シングルドメインタンパク質では、上述した熱力学パラメータを温度の関数として得られる場合が多く、これらのパラメータを元に任意の温度での ΔG を算出して比較することが出来るので、変異体間での安定性を詳細に比較することが可能である。次に、実際の抗体医薬などのマルチドメインの DSC による熱安定性解析について説明する。マルチドメインタンパク質の場合、理想的には得られたサーモグラムから各ドメインごとのデコンボリューションを行って熱力学パラメータを算出し、任意の温度での ΔG を比較することにより抗体の安定性を評価・比較すべきである。しかしながら、この解析は、各ピークがよく分離している場合にのみ可能であり、またドメイン間の相互作用まで考慮した精密な解析は、ごく限られた例でしか実施することができない。このため、現実的には安定性を評価する熱力学パラメータとしては、各ピークの頂点を T_m として用いることが多い。 T_m を用いて解析する場合の仮定について説明し、有用性と注意点についても説明する予定である。

共結晶の熱分析

○山下 博之、平倉 穰

(アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 創薬技術研究所)

Thermal analysis of cocrystals

○Hiroyuki Yamashita, Yutaka Hirakura

(Pharmaceutical Science & Technology Labs., Pharmaceutical Technology, Astellas Pharma Inc.)

近年、溶解性や吸湿性といった固体物性を改善することを目的として、開発形態としての共結晶が注目されている。共結晶のスクリーニング（探索）手法としては、スラリー法や粉碎法などいくつか報告されている。これらの中で、我々は熱分析法に注目した。二成分の物理的混合物を加温することにより共結晶が形成するという報告例は複数存在するが、その詳細については未解明の部分が多い。本研究では、二成分の相図に基づいて物理的混合物の熱的挙動と共結晶形成の関係についての解明を試みた。医薬品成分（Active Pharmaceutical Ingredient, API）と有機化合物（Cocrystal former, CCF）の1:1の混合物をメノウ乳鉢で粉碎し、均一な物理的混合物を調製した。示差走査熱量測定装置（Differential Scanning Calorimetry, DSC）を使って、昇温速度2, 5, 10, そして30°C/minの4条件で測定を実施した。その結果、共結晶を形成しうるAPIとCCFの物理的混合物をDSCを使って加温した時、共融解に伴う吸熱ピークの後に、共結晶化に伴う発熱ピークが確認できることが明らかとなった。また、いくつかの物理的混合物においては、準安定共融解、共融解、そして共結晶の融解に伴う複数の吸熱ピークが検出された。一方、共結晶形成し得ない二成分の物理的混合物を加温した場合、共融解に伴う1つの吸熱ピークのみがDSCにおいて観察された。このような熱的挙動を再現良く観察するためには、十分な粉碎による均一な物理的混合物を調製することが重要であることも明らかとなった。一連の検討により、物理的混合物における熱的挙動と相転移の関係、さらには、吸発熱と共結晶形成の関係が明らかとなった。また、DSCにおける吸発熱ピークにより、共結晶を形成しうるかどうかの判断が可能であるということが示唆された。

さらに、上記の結果に基づいた新しい共結晶スクリーニング系の構築を行った。そして、モデル化合物を用いて、その構築した熱分析法での共結晶スクリーニング結果と一般的なスクリーニング法であるスラリー法の結果との比較を行った。その結果、有機溶媒に対する溶解度が低い、もしくは、溶媒和物を形成しやすいAPIにおいては、スラリー法よりも熱分析法の方が良好なスクリーニング結果を示した。一方、融液からの塩共結晶形成に高い速度論的遮蔽がある、または、準安定共融温度において分解する化合物ではスラリー法の方が良好な結果を示した。以上の結果より、熱分析法とスラリー法は相補的な関係にあると考えられた。

当日は、上記の我々の研究成果の解説に加えて、共結晶と熱分析に関する最近の研究事例についても触れる予定である。

参考文献：

1. Yamashita, H., Hirakura, Y., Yuda, M., Teramura, T. & Terada, K. Detection of Cocrystal Formation Based on Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis. *Pharm. Res.* 30, 70–80 (2013).
2. Yamashita, H., Hirakura, Y., Yuda, M. & Terada, K. Coformer screening using thermal analysis based on binary phase diagrams. *Pharm. Res.* 31, 1946–1957 (2014).

企業における熱分析の利用

○木本 香哉、竹内 祥子、辛島 正俊、池田 幸弘

(武田薬品工業株式会社 ファーマシューティカル・サイエンス アナリティカル・デベロップメント)

Application of thermal analysis in industrial research

○Kouya Kimoto, Shoko Takeuchi, Masatoshi Karashima, Yukihiro Ikeda

(Analytical Development, Pharmaceutical Sciences, Takeda Pharmaceutical Company Limited)

熱重量測定法(TG)および示差走査熱量測定法(DSC)を用いた熱分析は低分子医薬品の創薬研究において、粉末X線回折測定(XRPD)および溶解度と並ぶ固体物性評価の根幹となる分析法の一つである。また、近年では低分子医薬品のみならず、中分子および高分子医薬品に対する熱分析の応用が盛んであり、創薬研究初期における物性評価から、製剤化研究、品質評価まで応用は多岐に亘っている。本発表では特に創薬初期における利用法について紹介する。

熱分析の代表として汎用的に使用される TG および DSC は、低分子原薬の温度変化に伴う化学的および物理的状態やその変化を少量、簡便かつ高感度で評価可能である。創薬初期では、融点を示す結晶もしくは非晶質、単一成分もしくは溶媒や水分などを含んだ複合成分の原薬形態の判断材料として用いられ、さらに、熱分解温度や吸発熱の熱挙動より、結晶化、結晶多形の有無や熱力学的な安定性を含めた物理的性質評価として有用である。創薬研究では、医薬品候補化合物の開発可能性の判断も求められることから、状態変化の現象のみならず、得られる数値を開発判断の「ものさし」とする役割も重要となる。中でも融点は、与えられる熱エネルギーに対して結晶を維持できる許容値、つまり、液体との Gibbs の自由エネルギーの交点を表しており、取得された融点の値は、溶解度リスク、製造性および可溶化特殊製剤選択などの観点において、大まかな判断基準として使用できる。

TG 及び DSC の熱分析は様々な状態変化を、データおよびその解釈として捉えられるが、全てにおいて万能という訳ではなく、熱分析による特性解析の第一歩に過ぎない。そのため、より詳細な「何の変化」といった理解には、熱変化と組み合わせた XRPD-DSC、TG-MS、偏光顕微鏡昇温ステージなどの複合装置や、溶解カロリメトリーなどの異なる特性の熱分析装置を駆使して、熱特性を解明する必要がある。特に、医薬品の結晶多形における開発形選定では、van' t Hoff 式が適用困難な化合物への微小熱量計の適用など、熱分析の重要性は非常に高い。微小熱量計を使用した溶解カロリメトリーによって、溶解熱を測定し、結晶多形間の転移熱から溶解度もしくは溶解速度との関数式より転移温度を求め、開発形を選定することが可能である。

中分子における熱分析法の利用としては、熱変化と吸光度を組み合わせた複合装置を使用した2重鎖核酸の熱的安定性のパラメーターとなる融解温度測定が挙げられる。融解温度は、RNase 分解やノックダウン活性に相関すると報告されており、RNase に対する安定化のために塩基修飾が実施される。その安定化指標として融解温度が評価され、創薬研究初期において有用な評価法として示唆される。

本発表では、創薬研究において必須の分析法の一つとなっている熱分析について、実際の具体例を中心に紹介する。

協賛一覧

- ・スペクトリス株式会社
- ・ネッチ・ジャパン株式会社
- ・メトラー・トレド株式会社
- ・株式会社リガク

(順不同)

協賛企業 4 社に厚く御礼申し上げます。

日本薬剤学会 物性 FG セミナー2019

『熱分析を用いた医薬品原薬・製剤の物性評価—低分子から高分子まで—』

講演プログラム集

2020/02/21 発行

発行・編集

日本薬剤学会 物性 FG

星薬科大学 薬品物理化学研究室

東京都品川区荏原 2-4-4 1

<http://bussei-fg.com/>

*無断転写禁止