

計算化学を活用した院内製剤のオンデマンド設計と調製法の開発

神野 伸一郎
(医療生命薬学研究ユニット)

医薬品は多様な構造をもつ有機化合物であるため、光により分解することが知られており、色調変化による QOL 低下や薬効低下のみならず、分解物による副作用の発現や使用方法の制限など、薬物治療を行う上で問題となっている。また薬剤師は、新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインに基づいて、光不安定医薬品の光感受性に関する情報を把握し、品質の維持と適正使用に貢献することが求められている。一方、医療ニーズに対応した製剤の設計と調製は、光に対する原薬と医薬品添加剤の関係が不明瞭であるため困難となっている。そこで本研究は、医薬品の光感受性を数値・定量化し、薬剤師が高品質な医薬品を保管、製剤の調製から治療提供できる新たな方法論を確立することを目的とする。2020年度は、フェノチアジン系抗精神病薬の光安定性の解明と評価法の開発を目指し、塩酸クロルプロマジン (**1**) の曝光試験と光分解物の同定を行った。

始めに、種々の溶媒中で **1** の吸収スペクトルを測定したところ、フェノチアジン環の π - π^* 遷移に由来する 255 nm 近傍と、 n - π^* 遷移に由来する 310 nm 近傍の吸収帯が観測され、溶媒間で吸収帯の位置に大きな差は見られなかった。続いて **1** の水溶液に対して 365 nm の LED 光を照射し、経時的な吸収スペクトルの変化を調べた結果、255 nm と 310 nm の吸収帯が消失し、紫外域と可視域に新たな吸収帯が出現した。また溶液は無色透明から橙色を呈した。そこで、**1** の光分解物の構造を同定するため、メタノール中で同様の光照射を 3 時間行い、生成物を単離した後、構造解析を行った結果、主生成物は塩酸クロルプロマジンスルホキシド (**2**) であることがわかった (Figure 1)。**2** の溶液は紫外域の光を吸収し、無色透明であった。一方、呈色体を単離できなかつたため、着色の原因となる成分を明らかにする目的で、反応中間体の構造について DFT 計算を行い、理論吸収スペクトルを算出した。その結果、呈色体は **1** のラジカルカチオン体、並びにジカチオン体であることが示唆された。

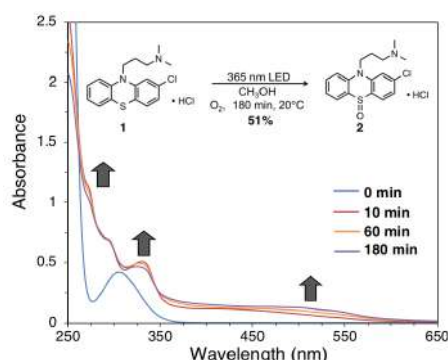


Figure 1. Changes in the absorption spectra of **1** in O₂-purged H₂O upon 365 nm LED light irradiation at 293K. Inset shows the photolysis of **1** in methanol.

続いて、蛍光指紋計測を利用した医薬品の光安定性の評価法を開発することを目指し、**1** の光反応を励起蛍光スペクトルで追跡した (Figure 2)。その結果、光照射時間の延長に伴い、**1** に由来する励起波長 255 nm と 310 nm・蛍光波長 450 nm 近傍のピークが減弱し、励起波長 280 nm と 340 nm・蛍光波長 370 nm 近傍とするピークが出現した。現在、光分解過程の蛍光指紋を網羅的に計測し、多変量解析を活用した蛍光スペクトルの成分分離に取り組んでいる。

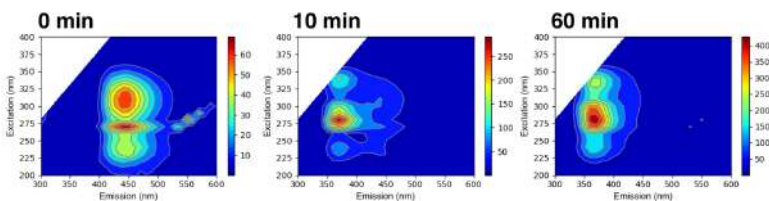


Figure 2. Excitation-emission spectra of **1** in O₂-purged methanol upon 365 nm LED light irradiation at 293K.