医薬品粉体のメカノケミストリー — 環境温度の影響を中心に —

松 本 崇 弘*
Takahiro MATSUMOTO

1. 研究を始めた動機

大学入学当時から、漠然とはあったが大学の研究室という言葉の響きに興味が有り、大学院のシステムも良く知らずに大学院進学を心ひそかに希望していた。大学4年の春から薬剤学教室に出入りするようになり、当時、主任教授(現昭和大学名誉教授)であられた金庭延慶先生、大塚誠助手(現神戸女子薬科大学講師)のもと、結晶多形の物性とこれらをモデル薬物として粉碎あるいは圧縮による粉体物性や結晶構造の変化についての研究(メカノケミストリー)を始めた。元来、その気になりやすい性格と面白くなると没頭する性格から、実験中に起こる不思議な現象に興味を抱き、あっと言う間に5年間を過ごした。

2. 研究遂行上感じたこと

大学院生の生活は駅伝に似ている。監督は教授であり、走るのは我々大学院生である。大学院ではある程度のテーマが与えられており、駅伝でいう2区あるいは3区でたすきを受けることになる。4年生の最初に教室に配属された頃は、回りの景色も見えず、ただひたすら実験手法を習得することであった。しかし、走り始めてすぐに急な上り坂が立ちはだかった。粉碎処理しながら経時的に採取した試料の粉末X線回折や熱

分析を測定しても、どの試料もほとんど同じチャートを示すのである。後に気付いたことだが、2,3日室温で放置しておいたために格子不整がダイナミックに回復していたのである。まさに結晶は生きているのである。少し回りの景色が見えてくると当該分野に関する勉強がしたくなり、成書、文献を探し始めた。この分野に関する薬学的研究は少なく、独り図書館の暗がりでも文献を漁り、一つの情報を得るための苦労をそのとき知り、また、国会図書館という所は、本を直接閲覧できないことを初めて知った。この5年間で多くの先生の直接の御助言、励ましも忘れてはならない。私が、一人のランナーとして1区間を走り終えて、これから次の研究という道を走るにあたり大事であると感じることは、①テーマの選択、②テーマの背景をどれだけ把握するか、③テーマをどう展開し、そのために何をするか、④データをどうみよかの4点である。どれも当たり前のことだが非常に難しいことである。

3. 主な研究内容

本研究はこれまで無機化合物を中心に検討されてきたメカノケミストリーという、ここ十数年来急速に進歩してきた学問領域を、医薬品という有機化合物に応用したものである。現在のところ、無機化合物系で行われた実験系、概念を後追いする形となっているようである。メカノケミカル効果は、仕事印加時の機械エネルギーと粒子-粒子間の接触部位における局所的な熱との相互作用によって生じる効果であるといわれ、元来、機械的処理による粉体物性の変化や結晶構造の変化を研究するものであったが、最近ではこの効果を利用して種々の化学反応を誘起させたり、粒子の表面改質を行うことにも利用されている。一方、医薬品有機化合物は人に投与するものであり、製薬企業の製剤研究者は、原薬の薬効は勿論であるが安定性に対して

平成3年3月11日受付

*第一製薬(株)東京R&Dセンター

(〒134 江戸川区北葛西1-16-13) TEL 03-3680-0151

<著者紹介>

昭和35年1月 東京都杉並区生まれ

平成2年3月 昭和大学薬学部薬学研究所

博士課程修了、博士号取得、専攻薬剤学

平成2年4月 第一製薬(株)入社

現在同社製剤研究センター勤務

は極めて敏感で、メカノケミカル効果をもたらす結晶性の低下等の負の効果も見逃せない。これまで、数種の医薬品についてメカノケミカル効果による非晶質化や多形転移の例は報告されているが、いずれも室温条件下の実験で外的因子として環境温度の影響について検討されている例は少なかった。以下に、粉碎において著しく環境温度の影響を受けた消炎鎮痛薬インドメタシン結晶多形の例と圧縮における環境温度の影響について経口血糖降下薬クロルプロパミドの例について紹介する。

インドメタシンは、 α 形、 β 形、 γ 形の3種が報告されている。 α 形は準安定形で、どの温度領域でも安定形の γ 形より高い自由エネルギーを有し、互いにモントロピックな関係にある。 β 形はベンゼン和物で疑似多形である。 γ 形と α 形を4 $^{\circ}$ 、30 $^{\circ}$ Cで粉碎したとき、低温粉碎では両多形とも非晶質化するのに対し、高温粉碎では、非晶質は存在するものの一定量の再結晶化が進行し、全結晶化度が平衡に保たれる傾向がみられた。この現象は、応力印加中の摩砕による格子不整の増大と再安定化による。低温粉碎で非晶質化が進行するのは、環境温度が低いために結晶の非晶質化速度に比べ非晶質の再結晶化速度が抑制されることに起因するものと考えられる。一方、高温粉碎では、環境温度が高くなることにより固体の塑性は増大するものの非晶質の再結晶化能も同時に高まり、メカノケミカル平衡に達したと考えられる。このような平衡は、熱力学的平衡とは意味が異なり、系内の温度、圧力により一義的には定まらず、系内の温度、圧力、せん断力等の分布によって決まるとされている。

ここで、興味深い点は、非晶質の再結晶化に際して、高温粉碎では、 γ 形粉碎にみられるように一度生成した非晶質が粉碎時間の経過と共に準安定形の α 形として再結晶化し、メカノケミカル転移を起こしたことである。しかし、この転移の方向性については熱力学的相転移とは異なるため予測することは難しく、現状では、理論より実験事実の蓄積による経験的判断によって方向性を知ることとなる。

次にクロルプロパミドを用い、圧縮による多形転移におよぼす環境温度の影響について紹介する。クロルプロパミドは数種の結晶多形が報告され、その名称も文献によりまちまちである。その中で転移点を約110 $^{\circ}$ Cに有し、互いにエナンチオトロピックな関係にある低温安定形のForm Aと高温安定形のForm Cを用い実験を行った。既にForm Aは、室温で圧縮によりForm Cにメカノケミカル転移することは知られていたが、

室温における個々の多形の繰り返し圧縮実験によりForm A、Form Cともに互いにメカノケミカル転移することが明らかとなった。これらの情報を半定量化することは、圧縮装置に圧力測定用ロードセル、変位計を装着することによって可能であり、プレフォームレーションの段階での原薬の基礎物性値の一つとして品質確保の上からも重要であると考えられる。Form Aは、圧縮圧約196MPa、圧縮仕事量20J/gで約8%がForm Cに転移し、Form Cは同圧力で約10%がForm Cに転移した。さらに繰り返し圧縮により、Form Aの場合100J/g以降、Form Cの場合300J/g以降、いずれもForm A; 約45%、Form C; 約25%の平衡状態に達した。

次に圧縮時の温度がメカノケミカル効果によって誘起される多形転移にどのように影響をおよぼすかを検討した。試料を250~350 μ mに分級後、臼を温度制御した単発打錠機によって5 $^{\circ}$ 、45 $^{\circ}$ Cにて実験を行った。ボールミル粉碎のような持続的かつ、せん断力の強い作用と比較すると極めて短い時間で、かつ破砕の要素の強い圧縮という操作では、個々の粒子の破砕性、塑性が重要な因子となる。Form A粒子は、同一仕事量に対し高温圧縮のほうが約2倍量Form Cに転移したが、Form C粒子は、圧縮温度を変えても転移量に差は認められなかった。この結果は、Form Aは、再結晶時に一次粒子が粒子接点で集合した二次粒子を形成していること、高温圧縮のほうが粒子の塑性変形領域で空隙の低下が著しいことから(図1)、破砕を受けた一次粒子表面の塑性が、高い圧縮温度で増大したためであると考えられた。Form Cは、Form A粒子を110 $^{\circ}$ C 3時間加熱処理するために細かい粒子の高次の凝集体を形成していること、圧縮時初期の二次粒子の破砕変形領域で高温圧縮のほうが圧密化されていることから(図1)、温度によって二次粒子の破砕性が高まったのみであるためと考えられた。圧縮において粒子の性質が重要であることは既存の事実であるが、逆に粒子の性質を制御することによりメカノケミカル効果を最小限に抑えることも可能であるとも言える結果ではないだろうか。また、粒子の破砕性を良くするため低温粉碎したり、熱に不安定な原薬を低温圧縮する技術は知られているが、このような機械的処理のメカノケミカル効果が与える付加的影響は少なからずあるのではないだろうか。

4. 研究を終えて

現在、大学薬学部講座で固体、粉体物性について研

図1 圧縮温度の粉体層-圧曲線におよぼす影響

究する講座が少なくなってきたせいもあるだろうが、薬学領域でのメカノケミストリーという言葉が、表面改質、マイクロカプセル等の粒子設計に使われることが多くなっている。しかし、近年の医薬品有機化合物は、光学異性体、結晶多形、疑似多形を有するものが多くなり、製剤プロセスで踏まれる機械的工程に対し、原薬の基礎物性を損なわないためにもプレフォーミュレー

ションの段階から、固体物性あるいは結晶学的見地に立ったメカノケミストリーの概念は重要であると考えられる。現在製剤研究に携わり、良く効く原薬を優れた製剤として高い生産性をもって供給するために、製剤研究者には、基礎研究から応用研究まで幅広い研究知識を要求されていることを強く感じる今日このごろである。

新しい言葉

古い言葉

マイクロコンタミネーション (micro-contamination)

超LSIなどの半導体製品で代表されるように、重厚長大から軽薄短小へ世の中の関心が移り変っている中で、マイクロコンタミネーションという言葉が、分野によってはまだ必ずしも市民権を得ていないが、盛んに使われる兆しがでてきている。(社)日本空気清浄協会の年会にあたる研究発表会の名称として数年前から“空気清浄とコンタミネーションコントロール研究大会”が用いられており、最近のこの大会ではマイクロコンタミネーションという言葉が多用されるようになっている。単なるコンタミネーションコントロール(汚染制御)では物

足らず、より微小な粒子あるいは微量成分による汚染を強調したいために“マイクロ”が接頭語として加えられたようである。

たとえば、コンパクト・ディスク(CD)の光情報のもとになる溝は $1\mu\text{m}$ 、磁気ディスクのヘッドの浮上量は $0.25\mu\text{m}$ 、4メガビット、ダイナミックRAM(4MDRAM)に加工される最小の線幅は $0.8\mu\text{m}$ であることから、極めて微小な粒子が汚染制御のターゲットとなることが容易に理解されるであろう。工業の分野だけでなく微生物を扱う分野、病院の手術室や製薬分野などにおいてもやはり微小、微量の汚染制御が重要な課題となっており、科学・技術の高度化にともなって、マイクロコンタミネーションコントロールの重要性がますます高まっていくと思われる。

粉体の分野に目を向けると、粉碎操作における粉碎媒体および容器壁からの汚染による粉碎生成物の純度の低下も、そのうち“マイクロ”を意識した汚染制御の問題として、高品質化への指向とともにクローズアップされてくるとと思われる。

(向阪 保雄)