医薬品開発において見出された結晶多形の 物理化学的研究

宮 前 彰*
Akira MIYAMAE

1. 研究を始めた動機

藤沢薬品に入社後中央研究所物性研究(現、物性研究所)に配属され、以来各種機器分析を駆使し、構造解析や固体物性評価業務に従事してきた。その中で特に粉末X線回折法とは配属と同時に出会い、それ以来の付き合いである。当初は単にパターン比較以外に利用する術を知らず、全く興味が持てなかったが、仕事に慣れるに従い色々な活用方法があること、特に無機物質や高分子の分野では古くから確立された方法であることを知り、それらの医薬品開発への応用を試みてきた。幸いなことに、直属上司であった幸田繁孝博士がX線回折の専門家であり、その深い理解の下、研究を進めることが出来た。また、近年、医薬品の開発において結晶多形現象が注目されるようになり、藤沢薬品においても、初期段階において現実の開発に即した前処方研究が望まれようになってきた。そこで、物性研究者の立場から、製剤研究の専門家にとって有益な物性情報を提供すること、また、開発初期の段階においても製剤化を意識し、結晶多形現象を始めとする物理化学的性質の解明を行うこと、などを目標に研究を進めてきた。

2. 研究遂行上感じたこと

製剤学あるいは粉体工学については全くの素人で、

平成3年12月18日受付

* 藤沢薬品工業(株)物性研究所

(〒532 大阪市淀川区加島2-1-6) TEL 06-390-1171

(著者紹介)

1981年阪大薬学部修士課程修了、同年藤沢薬品工業(株)入社、中央研究所物性研究勤務、1983年物性研究所に改組、1990年4月～1991年3月神戸女子薬大製剤学研究室に研究生として在籍、現在、物性研究所主任、薬学博士。

専門：薬品物理化学、X線結晶学、特に、高分子などの分野で確立された粉末X線回折法の医薬品原末の固体物性評価への応用研究を試みている。

文献を頼りに研究を進めてみても、全般的な外れのことをしているのではないかといった不安と常に隣合わせであった。ある程度まとまったところで、専門家の批判を仰ぐべく、1988年福岡での製剤シンポジウムにおいて発表を行ったが、それに先立ち、研究内容について神戸女子薬科大学の松田芳久教授に見て頂いた。この時、見ず知らずの私に対して非常に懇篤な御指導を賜り、大変勇気づけられた。

粉末X線回折法は、医薬品等有機物を対象とする場合、回折線の多重、配向性の問題、相対強度の再現性など非常に問題点の多い評価方法であることを痛感した。そのため、繰り返し測定による平均化が必要である。しかし、相変化の様子が回折パターンの変化として神戸女子薬科大学の松田芳久教授に見ていただいた。この時、見ず知らずの私に対して非常に懇篤な御指導を賜り、大変勇気づけられた。

3. 研究の主な成果

医薬品原末の大部分は結晶性の有機化合物で多くの場合、結晶多形が存在する。結晶多形を有する医薬品については、それらの中から開発に最も適した結晶形を選択する必要がある、その選択の基準として体内における薬物の吸収性および熱力学的安定性が考えられる。しかし、体内吸収性に優れるとされる準安定形結晶はその熱力学的不安定性のために、製造、製剤化工程あるいは製品となった後の保存中に安定形への転移を生じる危険性があり、その取り扱いには十分な注意が必要となる。

本論文は、医薬品としての開発候補品について、上述の結晶多形の問題に取り組み、粉末X線回折法、X線結晶構造解析法、熱分析法などを用いて、製剤化を意識した原薬の物性評価のあり方について模索し、その研究結果をまとめたものである。

第1章では、新規抗潰瘍剤FR101853には2種の結

図1 FR101853の分子構造(ORTEP II)
 イミダゾピリジン環にはほぼ垂直の方向に2分子を投影したものおよびこの2分子を紙面横軸回りに90°回転させたもの。斜線はイミダゾピリジン環の部分的な重なりを、数字はスタッキングの距離を、また、細い線は水素結合を示す。

晶形(I形およびII形結晶と呼ぶ)が存在し、I形が安定形、II形が準安定形であること、およびX線結晶構造解析から、この多形現象がスタッキング様式と分子のコンホメーションの僅かな相違に起因することを明らかにした(図1)。

また、準安定形から安定形への転移現象に対する速度論的解析の結果、この転移が拡散機構に従うこと、さらに、準安定形(II形結晶)は、メカノケミカル効果を受けやすく、加圧のメカノケミカル効果によって転移反応の活性化エネルギーが低下し、準安定形の結晶格子に何らかの歪みが生じることを明らかにした。このように、粉碎あるいは加圧という機械的操作が医薬品の物理化学的性質に与える影響を定量的に評価することにより、製造あるいは製剤化工程の最適条件を求めることが可能となった。

第2章では、新規抗アレルギー剤FR62156の典型的なエナンチオトロピイの転移過程を、粉末X線回折法および熱分析法により確認し、開発過程において見過ごされがちな高温安定形の存在を明らかにした。図2に昇温および降温過程における粉末X線回折パターンの変化について示す。特に、転移温度の低い結晶形を

(a) 昇温過程

(b) 降温過程

図2 昇温および降温過程における粉末X線回折パターンの変化

図3 FR 58664 の結晶構造 (PLUTO)

選択した場合は、製造あるいは製剤化工程において「熱」の影響を受けないようにする工夫が必要であり、また、製品化後の医薬品の品質保証に重大な問題を生じる可能性があり注意が必要である。さらに、この転移現象が固体－固体間の転移であること、および高温安定形が約100℃以上で生じることを明らかにした。

また、固体¹³C-NMR法による検討の結果、この多形現象がアミド基周辺での分子のコンホメーションの僅かな相違に起因することを明らかにした。近年、固体NMR法により物質の構造に関する研究が行われるようになってきたが、このような方法による結晶多形の構造上の相違を明らかにする研究は前処方研究の重要なテーマの一つとして期待される。

第3章では、新規抗心不全剤FR58664には2種の結晶形(I形およびII形結晶と呼ぶ)の他にベンゼン含有結晶が存在することを明らかにした。結晶構造を図3に示す。多形間においてはI形が安定形、II形が準安定形であること、および両者がモノトロピーの関係にあることを明らかにした。また、X線結晶構造解析から多形間では全く異なるパッキング様式をとること、およびこの結晶多形の安定性の違いは π - π 相互作用の有無によるものであることを明らかにした。

また、本品は見掛け上転移現象を示さないものの、粉碎のメカノケミカル効果により、準安定形から安定形への転移反応が促進されることを明らかにするととも

図4 FR 58664の粉碎のメカノケミカル効果および加熱による各結晶の固体－固体間の相変化

に、粉碎試料の熱的挙動の研究から、固体－固体間の相互関係を明らかにした(図4)。これらの検討結果は製造、製剤化工程あるいは製品となった後の物理的、化学的安定性を確保する上で、有益な情報となり得るものである。

さらに、ベンゼン含有結晶からのベンゼンの脱離反応に対する速度論的解析および結晶構造に基づいた検討から、ベンゼンの脱離に伴って順次、安定形であるI形結晶に相変化すること、並びにこの相変化が3次元拡散機構に従うことを明らかにした。このように、医薬品として全く非実用的であるために見過ごされがちな有機溶媒含有結晶も、結晶多形の物理化学的性質の解明の手がかりとして有用であることを示すことができた。

4. 研究を終えた感想

今回対象とした3種の開発候補品については、原体としての物性研究は一応終えたつもりであるが、現実には数え切れないほどの化合物が医薬品の卵として我々の評価を受ける。これらの化合物はすべてが新規で、個性的で、我々の経験からは想像出来ない「奇妙な」性質のものや理解を越えるものも少なくない。毎日が新

鮮な驚きの連続であり、『製剤化を意識した物性研究』には終わりが無いように思われる。しかし、次のステップとして、『製剤化後の物性研究』が必要と考えている。医薬品原体に用いた手法を創意工夫して、たとえば、結晶転移の様子をX線回折によって直接観察したように、医薬品製剤中の主薬の物性を直接評価できるようにするのが目下の夢である。

(学位授与は1991年10月、大阪大学)

新しい言葉

古い言葉

超塑性 (Superplasticity)

「超塑性」の一般的標準的な表現についてごく最近ニューマテリアルセンターの標準化委員会で検討されつつある内容(案)を紹介すると次のようである。

「引張変形において局部収縮(ネッキング)を生ずることなく巨大伸び値を示す現象をいう。巨大伸び値の程度は材料によって異なるが、通常の方法に比べてけた違いに大きいものをいう。金属材料の場合数百%以上である。巨大伸び値の得られる条件は大きな流動応力のひずみ感受性指数であり、一般に流動応力は非超塑性状態よりも著しく低い。

超塑性は構造超塑性 (Structural Superplasticity : 微細粒超塑性とも言う) と変態超塑性 (Transformation Superplasticity) に分類できる。工業的には前者が重要である。(註: 下線付きはキーワード)

一般に固体は適当な条件下におかれると、外力に対して理想的な弾性体としてふるまわず、永久歪みを生じながら連続的に変形する。このような性質を塑性といい金属材料などの延性、展性や靱性の一部がこの性質に属する。ところで、1912年に、多結晶組織をもつ合金 (Cu-Zn 系) に引張荷重を加えると、ある条件下で“異常に大きい伸び”が生じるという報告がされ、以来、異常伸び値に関心が持たれはじめた。その後、Pearson (1934) によって共晶合金 (Bi-Sn 系) が2000%近くもの伸びを示し、そのときの材料組織が微細結晶粒から成り、変

形中に結晶粒界で滑りが生じるが、変形後には結晶粒の形状変化がないことなどが明らかにされた。このような大きな伸び現象を超塑性と呼ぶようになった。超塑性が発現する条件は、材料の微視的構造(内的因子)と、温度および歪み速度(外的因子)の2大因子の兼ね合いで決まる。すなわち、

[内的因子]

- 素材を構成する結晶の粒径が微細に制御されたマイクロ組織で、結晶粒が等方等軸で分布幅が狭いこと。
- ミクロ組織の熱的安定性がある、すなわち、結晶粒の成長速度が小さいこと。

[外的因子]

- 融点の半分以上の高い温度 [K] 範囲であること。
- $10^{-4} \sim 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 程度の比較的低い歪み速度範囲。

超塑性流動応力と歪み速度の現象論的基礎式としては、レオロジーで一般に使われている指数モデルと同じ形の次式の表現が良く適用される。すなわち、

$$\sigma = K \dot{\epsilon}^m$$

ここで、 σ : 変形応力、 $\dot{\epsilon}$: 歪み速度、 K, m : 試験温度や結晶粒径に依存した定数である。特に指数部は $m = \partial \log \sigma / \partial \log \dot{\epsilon}$ で表され、歪み速度感受性指数 (m 値) と呼ばれている。超塑性を示すときには m 値は0.5以上の大きい値をとる。

超塑性材料は複雑形状の一体成形や、難加工材料の成形に応用利用すべく活発に研究開発が進んでいる。すでに Al-Cu 系合金で5500%以上の伸びが記録された例をはじめ、セラミックス材料についてもマイクロ組織を制御して発現条件を満足すれば超塑性を示すことが報告されている。また、マイクロ組織を有する超塑性粉粒体に微粒子充填材を超塑性の発現条件下で混合し、粒子内部の結晶粒界に微粒子を配置するような複合材開発への新しい試みもされている。

(佐藤 宗武)