

Title	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
Author(s)	宮前, 彰
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37869">https://hdl.handle.net/11094/37869</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	宮前彰
博士の専攻分野 の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 9928 号
学位授与年月日	平成 3 年 10 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(主査) 教授 富田 研一 (副査) 教授 今西 武 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲

### 論文内容の要旨

近年、医薬品による疾病の治療効果の向上を目指して、新薬の開発と相まって、種々の新しい製剤技術が考案され、実用化されている。この技術を応用した最適の製剤処方を選定するためには、その治療目的のみならず、主薬の物理的、化学的性質を十分に理解しておくことが必要で、そのための処方研究の充実、これからの医薬品開発にとって非常に重要である。

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及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、初期物性評価の一環とし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、及び熱分析法による物理化学的研究成果をまとめたものである。

第 1 章では、新規抗潰瘍剤 F R 101853 には 2 種の結晶形 (I 形及び II 形結晶と呼ぶ) が存在することを明らかにした。粉末 X 線回折法及び熱分析法による検討結果、I 形が安定形、II 形が準安定形であること、及び 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。この現象は、赤外吸収スペクトルを用いた検討によっても確認した。

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、更に、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 F R 62156 の典型的なエナンチオトロピイの転移過程を、粉末 X 線回折法及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。特に、転移温度の低いものは、製造あるいは製剤化工程において「熱」がかからない工夫が必要であり、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。更に、この転移現象が固体-固体間の転移であること、及び高温安定形が約100°C以上で生じることを明らかにした。

また、固体<sup>13</sup>C-NMR法による検討結果、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 F R 58664 には2種の結晶形（I形及び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。粉末 X 線回折法及び熱分析法による検討結果、I形が安定形、II形が準安定形であること、及び両者がモノトロピイの関係にあることを明らかにした。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、及びこの結晶多形の安定性の違いは $\pi-\pi$ 相互作用の有無によるものであることを明らかにした。この現象は、赤外吸収スペクトルを用いた検討によっても確認した。

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共に、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。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。

更に、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及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であっても、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。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、新しい医薬品の開発にともなって最適の製剤処方を行うために必要な医薬品結晶の物理化学的性質を明らかにすることを目的として、結晶多形を示す三種の医薬品を取上げ、粉末 X 線回折、

熱分析およびX線結晶構造解析の各方法を用いて熱による構造転移反応、加圧などによるメカノケミカル効果などの実験ならびに速度論的解析を行い、結晶多形間の安定性や物理化学的性質の違いを明らかにした。

これらの研究成果は、医薬品の開発および医薬品の体内における適応性を高める上で重要な情報を与えるものであり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。