

称号及び氏名 博士（工学） 加藤 史恵

学位授与の日付 平成 27 年 2 月 20 日

論文名 「多形現象を示す医薬品のプレフォーミュレーション研究」

論文審査委員 主査 綿野 哲
副査 足立 元明
副査 岩田 政司

論文要旨

固体状態にある医薬品原末には、原子あるいは分子が三次元的な周期性をもって規則正しく配列している結晶と、規則構造をとらないランダムな配列状態の非晶質とがある。結晶多形とは、化学構造は同じであっても結晶構造が異なるものと定義されている。また、結晶化のプロセスにおいては、結晶中に溶媒分子を含んだ結晶が析出することがあり、これを溶媒和物または疑似多形という。医薬品の多くは複雑な構造であることから、約 70%以上が結晶多形あるいは疑似多形をもつことが知られている。

結晶形間では、密度、融点、融解熱、溶解度、溶解速度、結晶形態や色など種々の物理化学的特性や化学的安定性が異なることが知られており、このような物性の違いは原薬及び製剤の製造、安定性、品質、有効性及び安全性に大きな影響を与える可能性がある。特に、経口固形製剤においては、溶解性が薬物吸収に影響を及ぼし、薬効が変化する。したがって、原薬に多形現象が認められた場合には、最適な結晶形を選択してから製剤設計を進めていくことが極めて重要である。

一方、非晶質は溶融物や溶液を急激に急冷する、高分子化合物と複合体を形成させる、あるいは、粉砕などの製剤操作によって生成する。非晶質は結晶に比べて高エネルギー状態にあるため、溶解度や溶解速度が大きく、難水溶性医薬品の溶解性改善に有用であるが、より安定な結晶状態に移行したり、化学反応を起こしやすい状態となっていることから、原薬の結晶化度を把握しておくことは製剤開発過程において重要である。

本研究では、医薬品のプレフォーミュレーション過程における医薬品原薬の物理化学的特性を評価する手法を確立することを目的とした基礎的研究を行った。まずはじめに、結晶化度及び結晶多形の定量における近赤外分光法（NIR: Near-infrared）の有用性について、インドメタシンを用いて検証を行った。次に、非晶質の結晶化メカニズムの解析として、シメチジン非晶質を用い、等温微量熱量測定法により検討を行った。さらに、シメチジン、メフェナム酸、ファモチジンについて、結晶多形を単離して物理化学的特性を解析するとともに、医薬品の製造工程（粉砕、造粒、圧縮など）が結晶多形の物性に及ぼす影響について検討した。本論文はこれらの研究成果をまとめたものであり、全 7 章から構成されている。

第 1 章では、本研究の背景及び本研究に関連する既往の研究についてまとめ、本研究の目的と本論文の構成を示した。

第 2 章では、NIR を用いた結晶化度及び結晶多形含量の定量について、インドメタシンを用いて検討を行った。NIR 法によるインドメタシンの結晶化度の評価を重回帰分析法を用いて精度良く行うことができ、従来法である粉末 X 線回折法による結果との間に良好な相関性が得られた。また、結晶多形含量の評価を主成分回帰分析法を用いて精度良く行うことができ、解析に用いた主成分は、主に結晶間のスペクトルの相違を反映していることが確認できた。さらに、製剤中の結晶多形含量についても、主成分回帰分析法を用いることにより、精度良く評価することが可能であった。これらの結果より、NIR 法は短時間での測定が可能であり、さらに、非破壊分析法であることから、製剤工程においてオンラインでの結晶化度及び結晶多形含量の定量が可能であると考えられ、プロセス解析工学 (PAT: Process Analytical Technology) における有用な分析法であることを示した。

第 3 章では、2 種類の方法でシメチジン非晶質を調製し、物理化学的特性及び安定性について検討した。非晶質は、調製法により安定性が異なり、いずれも低湿度条件下では安定であった。一方、高湿度条件下では速やかに結晶化したが、調製法により転移する結晶形が異なることが明らかとなった。また、NIR 法を用いてシメチジン非晶質の結晶化における水分挙動を明らかにした。等温微量熱量測定法を用いて非晶質の結晶化について検討した結果、調製した非晶質はいずれも核形成及び核成長の両過程が律速となる反応に従い結晶化することが確認できた。さらに、それぞれの試料に種晶を少量添加して測定を行うことにより、結晶転移のメカニズムを詳細に検討することができた。これらの結果より、等温微量熱量測定法を用いて非晶質の室温付近での結晶化を速度論的に解析することができ、医薬品の安定性予測のための評価法として有用であることを示した。

第 4 章では、シメチジンの結晶多形 (A、B、C 及び D 形結晶) を単離し、各結晶形の物理化学的特性や製剤工程における結晶転移について検討を行った。4 種類の結晶多形を精度よく単離することができ、結晶多形間で種々の物理化学的特性が異なっていることが確認された。これまで、シメチジン結晶多形の同定は赤外吸収スペクトル (IR: Infrared) で行われていたが、今回全ての結晶形の粉末 X 線回折パターンを明らかにすることができた。また、A 及び D 形結晶の単結晶構造は報告されていたが、新たに B 形結晶の単結晶構造を明らかにした。造粒工程を想定して種々の溶媒中での結晶転移の有無について検討した結果、B 形及び D 形結晶は水中で安定であったが、A 形及び C 形結晶は B 形結晶に転移した。一方、高温・高湿度条件下ではいずれの結晶形も転移は認められなかった。いずれの結晶形も粉砕により非晶質化が確認され、A、B、C 形結晶は粉砕強度及び粉砕時間の増大によりいずれも非晶質を経て D 形結晶に転移する傾向を認めた。圧縮特性は、A 形結晶の圧縮成形性が最も良好であった。また、各結晶形の粒子特性が圧縮特性の相違に関与していることを明らかにした。さらに、粘弾性パラメータ (応力緩和速度及び応力緩和量) によって圧縮成形性及び硬度の相違を説明することができた。

第5章では、メフェナム酸の結晶多形（I及びII形結晶）を単離し、各結晶形の物理化学的特性や製剤工程における結晶転移について検討を行った。I形結晶は粉碎により非晶質を経由してII形結晶に転移した。この結晶転移には粉碎時の湿度が大きく関与しており、高湿度下で粉碎した場合は生成したII形結晶からI形結晶への転移も同時に起きていることが示唆された。一方、II形結晶は、粉碎により非晶質化したものの、完全には非晶質化せず、II形結晶と非晶質の間に可逆的な転移現象が成立することが明らかとなった。さらに、I形結晶は高温度条件下では不安定であるが、低温度条件下では転移は認められず、極めて安定であった。II形結晶は、エタノール及び水中でI形結晶に転移し、エタノール中ではより速く進行し、これには懸濁液へのメフェナム酸の溶解度が関与することが示唆された。また、懸濁溶媒中での結晶転移は、核発生及び核成長過程が律速となる反応であることを明らかにした。

第6章では、ファモチジンの結晶多形を調べるため、ファモチジンを種々の晶析条件下で単離して結晶形の確認を行い、さらに、2種類の結晶形（A及びB形結晶）について物理化学的特性や製剤工程における結晶転移について検討を行った。ファモチジンは、晶析速度により得られる結晶形が異なる傾向が認められた。結晶形間では種々の物理化学的特性が異なることが明らかとなった。A形結晶は溶媒中では極めて安定であり結晶転移は認められなかったが、B形結晶は種々の溶媒中でA形結晶に転移し、この転移にはファモチジンの懸濁溶媒中への溶解度と相関が認められた。さらに、B形結晶は湿度条件によって粉碎挙動が異なり、低湿度下では非晶質化し、高湿度下では完全には非晶質化せずA形結晶へ転移した。添加剤と混合粉碎した場合、添加剤によって粉碎挙動が異なり、乳糖と混合粉碎した場合はB形結晶単独粉碎と同様の挙動を示したが、ポリエチレングリコールと混合粉碎した場合は高湿度・低湿度いずれの場合も結晶転移や非晶質化が抑制されることが明らかとなった。

第7章では、本論文の結論を総括した。

審査結果の要旨

本論文は、医薬品のプレフォーミュレーション過程における医薬品原薬の物理化学的特性を評価する手法を確立することを目的とした基礎的研究であり、以下の成果を得ている。

(1) 近赤外分光法（**NIR: Near-infrared**）を用いてインドメタシンの物理化学特性を検討したところ、インドメタシンの結晶化度は重回帰分析法を用いることで精度良く評価できること、また、従来法である粉末X線回折法による結果との間に良好な相関性が認められることを明らかにした。

(2) 2種類の方法でシメチジン非晶質を調製し、物理化学的特性及び安定性について検討した。また、**NIR**法を用いてシメチジン非晶質の結晶化における水分挙動を明らかにした。さらに、等温微量熱量測定法を用いて非晶質の結晶化について検討した結果、非晶質の室温付近での結晶化を速度論的に解析することができ、医薬品の安定性予測のための評価法として有用であることを示した。

(3) シメチジンの結晶多形を単離し、各結晶形の物理化学的特性や製剤工程における結晶転移および安定性について検討を行った。その結果、全ての結晶形の粉末X線回折パターンを明らかにすることに成功した。また、各結晶の圧縮成形性を各結晶形の粒子特性および粘弾性パラメータにより説明することができた。

(4) メフェナム酸の結晶多形を単離し、各結晶形の物理化学的特性や製剤工程における結晶転移について検討を行ったところ、温度条件と安定性の関係および溶媒中での結晶転移現象を解明することができた。

(5) ファモチジンの結晶多形を調べるため、ファモチジンを種々の晶析条件下で単離し、それぞれの物理化学的特性や製剤工程における結晶転移について検討を行った。

さらに、乳糖およびポリエチレングリコールとの混合粉碎時における結晶転移や非晶質化の抑制メカニズムを明らかにした。

以上の諸成果は、医薬品のプレフォーミュレーション過程における医薬品原薬の物理化学的特性を評価する手法に関する重要な知見を与えており、本分野における学術・産業上の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が今後自立して研究活動を行う上で必要とされる能力と学識が備わっていることを証したものである。学位論文審査委員は、本論文の審査の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。