

エチドロン酸Ⅱナトリウムにおける構造解析 ② Structure Analysis of Etidronate Disodium ②

島倉 宏典^a, 橋塚 貴彦^b, 尾原 幸治^c
Hironori Shimakura^a, Takahiko Hashidsuka^b, Koji Ohara^c

^a 新潟薬科大学, ^b 大日本住友製薬(株), ^c (公財)高輝度光科学研究センター
^aNUPALS, ^b Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., ^c JASRI

より安定なアモルファス製剤の開発を目的として、骨代謝改善剤ダイドロネルの主成分であるエチドロン酸Ⅱナトリウムの合成法に依存した構造差異について検討を行った。今回測定した試料は四水和物結晶、無水物結晶、加熱法により作成したアモルファス、及び凍結乾燥法で作成したアモルファスであり、それらについてBL04B2のX線全散乱を用いて解析した。測定試料は石英キャピラリに封入し透過法で測定を行い、良質な全散乱データを取得した。全二体相関関数の結果から、四水和物結晶と無水和物結晶では、4.0–5.0 Å というエチドロン酸分子同士の相関に関する領域での構造が異なること、各手法で作成したアモルファス間では7.0–8.0 Å という中、長距離相関距離に違いが表れることが分かった。今後構造モデルを構築し、より詳細な構造の差異について検討を行っていく。

キーワード： アモルファス製剤、X線全散乱測定、PDF解析

背景と研究目的：

難溶性薬剤はアモルファス化することでその溶解度を向上させることができ、医薬品開発において広く利用されている。ゆえに、安定なアモルファスの作成は重要であり、アモルファスの安定化に影響を与える因子を解明する必要がある。その一方で、医薬品の主成分は分子であるため、分子内構造と分子間構造の変化を同時に解析する必要がある。

本研究はエチドロン酸Ⅱナトリウム(ダイドロネル)のアモルファス分子構造の構造研究である。医薬品はその構造の安定性や結晶転移による薬効の変化予防などの観点から安定な結晶形を原薬として使用してきた。しかし、エチドロン酸Ⅱナトリウムは現在アモルファス状態を原薬として販売されており、生成手法によりアモルファスの安定性や分子形に差が生じている。これらアモルファス製剤の安定性を評価する方法はその形状の医薬品の増加に伴い、従来の熱分析や長期安定性試験だけでなく、分子運動性に基づく物理的安定性の予測などが行われており[1]、多くのアモルファス製剤にも利用可能な手法の確立が求められている。本研究では実際に得られたアモルファス製剤の構造を直接測定し、実験結果に合う構造モデルの構築を行うため、湿度や温度などの外部の因子による結晶化可能性の予測を行う基礎的な知見になる。

実験：

測定試料は、四水和物結晶とそれを加熱することで作成したアモルファス、アモルファスをさらに加熱させることで得られる無水物結晶及び水溶液から凍結乾燥法で作成したアモルファスの4つである。作成した試料は外形2 mmの石英製キャピラリに詰め、トールシールによる封止を行った。

X線全散乱測定は高エネルギーX線ビームラインBL04B2を使用して実施し、測定にはSi湾曲分光結晶の220反射により61.4 keVに単色化された入射X線を使用した。試料からの散乱X線は、約8°おきに配置されたCdTeおよびGe検出器で測定し、測定した角度は0.3–48°であり、測定波数領域は0.2–25.5 Å⁻¹であった。試料チャンバー内を真空排気することにより試料周りにおける空気散乱によるバックグラウンドを抑えた。高波数領域における十分な散乱強度を確保することを目的とし、入射X線の形状は2.0 (height) × 2.0 (width) mm²程度とした。測定は全て室温で行い、石英製キャピラリからのバックグラウンドを取り除くため、空のキャピラリの測定も行った。測定時間は十分な統計を得るために1試料あたり2時間程度とした。

結果および考察：

Fig. 1 はエチドロン酸(II) ナトリウム四水和物結晶と無水物結晶の構造因子 $S(Q)$ 及び Barnett ら[2]によって報告された四水和物結晶構造を基に計算した構造因子を示したものである。今回測定した四水和物結晶はほぼ Barnett らによって報告された構造と同様のスペクトルを示していることから、今回使用した四水和物結晶が Barnett らのモデルに近いものを示していることがわかる。

Fig. 2 に四水和物結晶及び無水物結晶の構造因子から計算した減衰二体分布関数 $G(r)$ を示す。4.0 Å 以下の距離にある分子形状と関係するピークにはほとんど変化はなく、エチドロン酸分子の構造に变化がないことがわかる。その一方で、4.0 Å 以上の分子間距離に相当する領域では、四水和物結晶と無水物結晶との間に違いが表れていることがわかる。特に、無水物結晶においては4.0–5.0 Å の位置にピークが表れており、エチドロン酸分子同士の配置に違いが表れていることがわかる。

Fig. 3 に加熱法で作成したアモルファス試料および凍結乾燥法で作成したアモルファスの構造因子 $S(Q)$ を示す。どちらの試料においても、高波数空間までブラッグピークが観測されておらず、アモルファス試料が得られていることがわかる。また、分子形状を反映する高波数領域の構造因子はほぼ変化がなかったものの、中距離、長距離相関を示す低波数領域においては第一、第二ピークの強度とその位置に違いが表れていることがわかった。

Fig. 4 に中距離相関の違いを明確にするために減衰二体分布関数 $G(r)$ と距離 r の積をとったものを示す。どちらのアモルファスにおいても 4.0–5.0 Å にピークが表れており、エチドロン酸分子の周辺構造は四水和物結晶と比べ、無水物結晶に近い構造となっていることがわかる。また、7.0–8.0 Å のピーク形状が異なっていることから、アモルファス間でも中、長距離構造に違いが出ている可能性が考えられる。

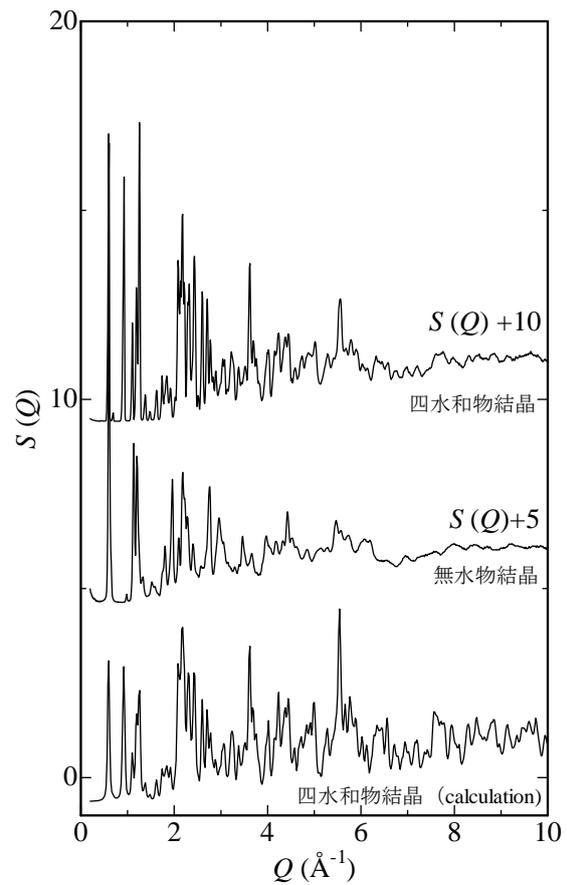


Fig. 1 実験から得られたエチドロン酸ナトリウム四水和物、無水物結晶及び Barnett ら[2] によって報告された四水和物結晶構造から計算した構造因子 $S(Q)$ 。

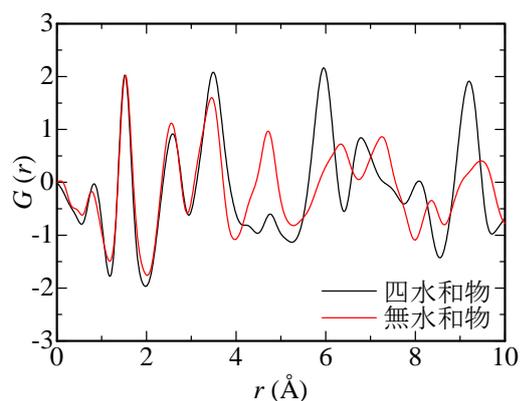


Fig. 2 エチドロン酸ナトリウム無水物、四水和物結晶の減衰二体分布関数 $G(r)$ 。

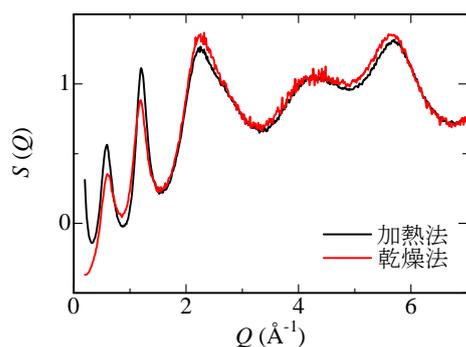


Fig. 3 加熱法と凍結乾燥法で作成したアモルファスの構造因子 $S(Q)$

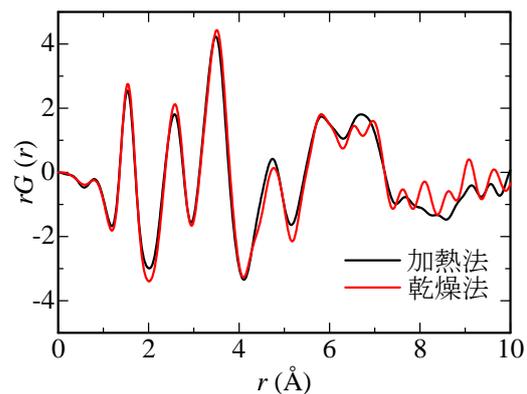


Fig. 4 加熱法と凍結乾燥法で作成したアモルファスの減衰二体分布関数×距離 $rG(r)$ 。

今後の課題：

本課題の実施により、広い波数領域にわたって良好な S/N 比の構造因子を得ることに成功した。また、サンプルによって中距離相関が異なることが示唆された。今後は実験データを再現する構造モデルを構築することで、その中距離相関の違いを明らかにしていく。

参考文献：

- [1] E. Yonemochi, *Cryobiology and Cryotechnology*, **51** (2005) 25.
- [2] B. L. Barnett, L. C. Strickland, *Acta Crystallographica, Section 35* (1979) 1212.