

戦略活用プログラム課題利用報告書

1. 実施課題番号 : 2005B0841
2. 実施課題名 : 放射光を用いた製造工程における医薬品の結晶状態の解析
3. 実験責任者 : 製剤機械技術研究会 会長 寺田勝英
共同研究者 : 東邦大学 米持悦生、東京工業大学 植草秀裕、アステラス製薬 北村智、エーザイ(株) 安藤英信、三共(株) 長谷川晋 古山奈穂、第一製薬(株) 中上博一、中外製薬(株) 高田則幸 白木広治、三菱ウェルファーマ(株) 増田勝彦、(財)高輝度光科学研究センター 三浦圭子
4. 使用ビームライン : BL19B2
5. 実験結果など :

【背景および目的】 医薬品は製造工程の微妙な条件の違いにより結晶多形を生じることが多々あり、溶解性、安定性が異なる場合は、有効性、安定性に影響するため、厳しく品質規格が定められている。このような結晶多形の物理化学的な品質の違いを規定するには、結晶構造の原子座標データを基に品質保証を行えばよいが、単結晶が得られない場合が多かったため、必ずしも全ての結晶形について解釈されていなかった。特に、化合物の分子量が大きくなり分子構造が複雑になるにつれ、安定形の単結晶は得られても準安定形は粉末状のままであることが多々あり、問題となっている。そこで本研究では、医薬品原薬製造工程の粉末試料のままで、特に結晶多形に注目した結晶構造の解明を、放射光粉末X線回折法で効率的に行うことを目的として実施する。さらに、近年においては医薬品開発が国際化されるに伴った国際標準での結晶多形制御の品質保証が求められるため、本実験手法の早期適用を目指す。

【実験】 粉末試料は、結晶多形を有する医薬品として **Indomethacin, Carbamazepine, Ritonavir, Itraconazole, Terfenadine, Telmisartan, Spironolactone** を、溶媒和物として **Oxyphenbutazone, Fenopropfen Calcium, Cefazolin sodium** などの水和物を用いた。

粉末回折データ測定は BL19B2 においてイメージングプレートを検出器とする大型デバイ・シェラーカメラを用いて、X線エネルギー10keV (波長 1.23736Å) にて行った。0.3mm径のリンデマンキャピラリーに封入した粉末試料を高速スピナーで回転させながら、10分程のX線露光で実施した。データ解析には、実空間法ソフトウェア DASH などを用いた。

【結果と考察】

上記医薬品粉末試料を用いて測定した粉末回折データは総じて良好なものであり、2θ低角 3°・10° で半値幅 0.02° 程度のものであった。今回用いた結晶多形例は全て結晶格子長および空間群が異なったため、構造解析の第一段階である指数付けにおいても有効な回折データが迅速に測定出来ることが確認された。以下に代表的な結晶多形解析の例を記す。

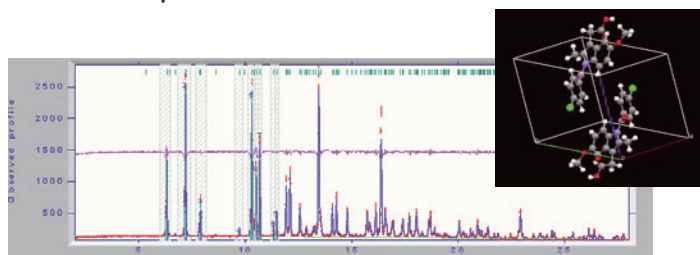
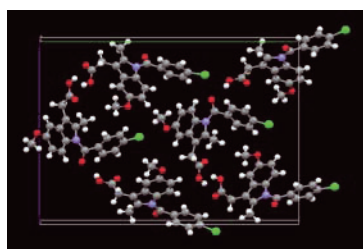
1) **Indomethacin** <単位胞あたりの独立分子数が3個(α)と1個(γ)と異なる多形>
($C_{19}H_{16}Cl_1N_1O_4$, MW 357.8)

Form α : Monoclinic $P2_1$, $a = 18.745 \text{ \AA}$, $b = 25.499 \text{ \AA}$, $c = 5.510 \text{ \AA}$, $\beta = 102.42^\circ$, $Z=6$

Form γ : Triclinic $P-1$, $a = 10.841 \text{ \AA}$, $b = 9.767 \text{ \AA}$, $c = 11.001 \text{ \AA}$, $\alpha = 69.33^\circ$, $\beta = 106.01^\circ$, $\gamma = 126.56^\circ$, $Z=2$

Form α

Form γ



2) **Carbamazepine** ($C_{15}H_{12}N_2O$, MW 236.3) <2水和物を含めた3種類の多形>

Form I : Monoclinic $P2_1/n$, $a = 13.924 \text{ \AA}$, $b = 11.162 \text{ \AA}$, $c = 7.538 \text{ \AA}$, $\beta = 92.87^\circ$, $Z=4$

Form III : Triclinic $P-1$, $a = 5.17 \text{ \AA}$, $b = 20.526 \text{ \AA}$, $c = 22.234 \text{ \AA}$, $\alpha = 84.00^\circ$, $\beta = 92.87^\circ$, $\gamma = 85.04^\circ$, $Z=8$

2水和物 : Orthorhombic $C222_1$, $a = 19.748 \text{ \AA}$, $b = 4.924 \text{ \AA}$, $c = 28.659 \text{ \AA}$, $Z=8$

S A解析時のそれぞれの分子の自由度は、7, 28, 13として、解析した。

3) **Ritonavir** ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, MW 720.95) <空間群が明確に異なる2種類の多形>

Form I : Monoclinic $P2_1$, $a = 26.7418 \text{ \AA}$, $b = 5.2305 \text{ \AA}$, $c = 13.3964 \text{ \AA}$, $\beta = 103.58^\circ$, $Z=2$

Form II : Orthorhombic $P2_12_12_1$, $a = 20.5549 \text{ \AA}$, $b = 18.7091 \text{ \AA}$, $c = 10.0111 \text{ \AA}$, $Z=4$

Indexing 空間群決定は、N-TREORを用いた。Form I / $F(40)=75$, Form II / $M(20)=128$

いずれも結晶構造は、実空間法 S A プログラム DASH を用いて解析した。解析された結晶構造は、単結晶構造解析において既に解析されているデータと一致し、構造精密化後は R 値の十分低い精度のよい解析が可能であった。得られた結晶構造から結晶多形間の分子間水素結合の距離・角度の違いが明確であるので、その物性データ (熱分析、IR, Raman スペクトルデータなど) との相関関係を詳細検討する予定である。

今回検討した多形試料では、測定から解析 (この部分は分子の自由度によるが) までの時間は数時間程度であり、放射光を利用した粉末試料からの迅速測定および構造解析が有用であることが示されたことになる。

医薬品産業の国際化、国際的な調和 (International Conference on Harmonization) のもとでの新薬申請の背景から、構造物性に関する提出資料についても可能な限りの高い技術レベルでのデータが求められており、既に ESRF などで行先実施されている医薬品結晶多形解析の例のような欧米と同等の技術データが求められることを考慮すると、本研究結果は、日本の製薬会社の製剤物性研究および技術力の向上に寄与すると期待される。