

1. 実施課題番号 : 2006B0128
2. 実施課題名 : 放射光粉末回折法による粉末医薬品の結晶転移現象の構造解析に基づく評価
3. 実験責任者 : 製剤機械技術研究会 会長 寺田勝英
4. 使用ビームライン : BL19B2
5. 実験結果 :

近年開発される新薬は分子量が大きく難溶性であり、物理化学的に不安定な結晶多形や溶媒和物を持つ結晶も多い。このため製造工程や保存条件により結晶転移（結晶多形間の相転移や脱水・溶媒脱離）がしばしば生じるが、医薬品の品質保証・評価の観点から、このような転移現象を結晶構造に基づいて解明することは重要である。

最近発達している粉末結晶解析の技術は、粉末回折パターンから直接結晶構造を解析できるため、粉末として製造・利用される医薬品の結晶構造を調べ、多形転移現象を解明するためには最も適した方法である。本研究では高輝度放射光による高精度高分解能回折測定データを用いて、温度条件、脱溶媒条件による医薬品の未知の結晶多形の構造解析を行い、結晶転移現象の解明を目指すものである。さらに、高輝度放射光粉末回折法により固形製剤（錠剤）中の微量な医薬品成分を検出することを目的とした研究の一環として、錠剤中微量医薬品成分の定量検出限界を調べる測定を行った。

「粉末結晶構造解析」糖尿病治療薬（経口血糖降下薬）である Tolbutamide は、室温での安定相 I を加熱することにより、高温安定相 II へと多形転移することが知られていた。しかし、最近、その中間状態として、100°C以下で未知の I' 相が存在することが精密熱測定から示唆され、今回、粉末結晶構造解析を行った。測定は SPring-8 BL19B2 のデバイシェラーIP カメラを用い、波長はピークの分離を考慮して 1.2 Å とした。粉末試料は 0.3mmφ のガラスキャピラリーに充填しスピナーで高速回転することにより試料の不均一性を除いた。測定温度 300K で 20 分露光により粉末回折データを記録した後、吹きつけ型温度制御装置にて 368K に昇温し同様の条件で測定を行った。368K で測定した I' 相の回折データはプログラム DICVOL による指数付けを行い、Pawley 法による精密化の結果、空間群 Pna21, $a=20.8104$, $b=7.9328$, $c=9.0618$ Å, $V=1495.96$ Å³ ($R_{wp}=15.52$) となり、多形成分の混入は認められなかった。粉末結晶構造解析は分子力場計算から得られた分子モデルを用い、プログラム DASH のシミュレーテッドアニーリング (SA) 法で行った。最適解の分子構造を図 1 に示す。この分子構造を室温の安定相 I と比較すると、末端のアルキル基のコンホメーションのみが異なっており、また結晶中のパッキングには大きな違いがないことがわかった。このことは格子定数変化が小さいこと、転移による熱流量が小さいことと合っている。このような末端アルキル基は結晶中で乱れ構造をとる可能性があることを念頭に置き、現在 Rietveld 法による精密化を行っている。

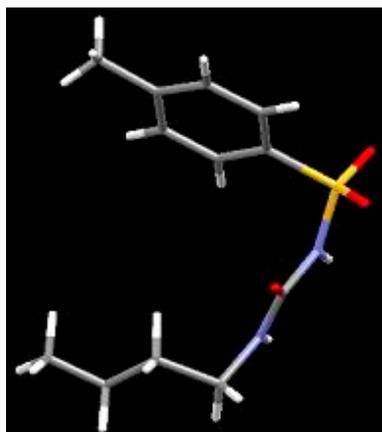


図1 Tolbutamide 最適解の分子構造

合成抗菌剤である Sulfaguanidine は室温で安定な 1 水和物結晶であるが、昇温により脱水し無水和物中間相へと転移する。さらに昇温することにより、高温相へと転移することが知られている。脱水により結晶構造の組み替え、結晶成長が期待されるが、その機構を明らかにするためにはそれぞれの結晶構造を知ることが重要である。回折測定は 1 水和物と 1 水和物を脱水させた中間相の無水和物を 300K で、高温相の無水和物はキャピラリーに充填した 1 水和物を 453K に昇温して、それぞれ前述の条件で行った。中間相の無水和物の回折データから指数づけ、Pawley 法による精密化を行った結果、空間群 P21/a, $a=24.5034$, $b=7.5330$, $c=9.9144$ Å, $\beta=95.296^\circ$, $V=1822.24$ Å³ ($R_{wp}=11.66$) であった。Tolbutamide と同様に SA 法で構造決定を行った結果、得られた結晶構造は水溶液から Crown ether 存在下で得られる既知の結晶相 (REFCODE: ZZZAYP03) とよく一致することが明らかになった。この無水和物結晶構造を 1 水和物の構造と比較すると、分子の Head-to-Tail 二量体モチーフおよびグアニジン部位が平行に集まり結晶中で親水層を作る点が類似していた。このように固相から成長した無水和物相が、水溶液から成長した結晶相と同じ構造を持つことは、無水和物結晶の安定性や結晶成長を考察する上で興味深い。高温相の無水和物については、現在、指数づけ、SA 法による解析を行っている。

「錠剤中の微量成分検出」先に実施した 2006B0129 課題では、高輝度放射光を使った錠剤中の微量成分検出の最適測定条件を決定した。これを受けて本課題では、微量成分の定量的な検出限界を調べることを目的とした測定を行った。試料錠剤は主剤としてフェノプロフェンカルシウム、賦形剤として乳糖を含む直径 6mm の錠剤 (素錠・コーティング錠) を用い、主剤濃度は 0.02-0.5% とした。まず波長可変実験により回折強度が最大になるような条件 (X 線の吸収と散乱能の関係) を調べ、波長 0.7 Å の X 線が最適であるという結果を得た。錠剤は円盤の回転軸をスピナーの回転軸に合わせ高速回転させながら、直径方向に X 線を入射する完浴条件とし、露光時間 20 分で測定を行った。定量性を見るため、主剤含有量が少ない錠剤では 3 回以上の測定を行った。測定の結果、溶解法による錠剤中の主剤含有量と、回折強度による含有量は直線関係 ($R=0.994$) となり、主剤回折線の強度を使っ

た本定量法で、0.02%までの低含有量を定量することが可能であることがわかった。また、含有量 0.02%錠剤とプラセボ錠剤との回折パターンの一部を図 2 に示す（それぞれ 3 回ずつ測定）。主剤によるピークがはっきりと見えている。これらのことから、放射光粉末回折法を用いることにより、錠剤中の極微量成分を非破壊で検出できることが明らかとなった。

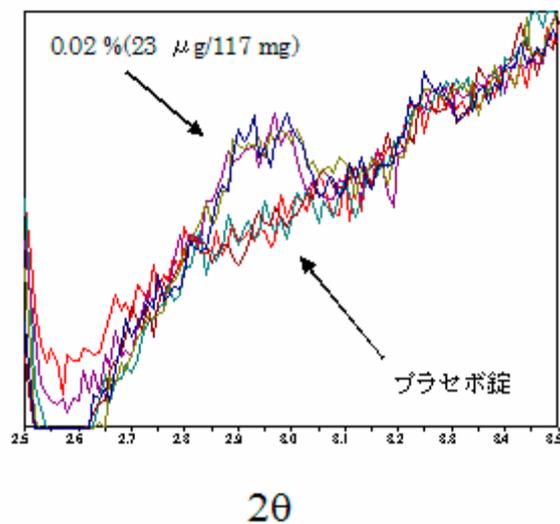


図 2 フェノプロフェンカルシウム含有量 0.02%錠剤とプラセボ錠剤との回折パターン