

医薬品と結晶多形

Drug and crystal polymorphism

川口洋子, 今野美智子, 會川義寛

Yoko KAWAGUCHI, Michiko KONNO, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学ライフサイエンス)

1. はじめに

人体に対する治療には、体表面に物理的刺激を加える治療（外治）と、体内に化学的薬物を投与する治療（内治）とがある。化学的薬物は、その体内への注入方法によって、体表から浸透させるハップ剤 Cataplasms・軟膏剤 Ointments や、消化管粘膜から吸収させる錠剤 Tablets・カプセル剤 Capsules・散剤 Powders・坐剤 Suppositories, 直接血中又は患部に注入する注射剤 Injections などに分けられる。このうち最も一般的に用いられるのは錠剤やカプセル剤などの経口投与 oral administration する薬剤である。

経口投与する薬剤 drug の薬効 drug efficacy は、その薬効成分が目的の箇所へ届いたのち、そこで本当に効くのかどうかという狭義の薬効の他に、その薬効成分は果たして本当にその目的の箇所へ届いているのかというもうひとつの問題がある。この問題の中には、まず第一に患者が口に入れ服用する気になるかという関門がある。次に薬効成分が消化管内に入ったとしても、消化管から果たして血中に吸収されるか、そして吸収された薬効成分が血中から本当に目的の箇所へ新和性を持ち集まりうるか、さらに薬効成分の血中濃度が必要な時間維持されるかという問題もある。これらの関門はいずれも直列をなしており、いずれの段階が障碍されても、全体として広義の薬効が消失してしまう。

本稿では、このうち消化管（主に小腸）から血中に薬効成分が吸収される過程に対する薬効成分の物性の役割を解説する。

2. 医薬品開発とその物性

一般に市販されている医薬品drugは、有効成分（主薬）active ingredientと賦形剤 diluentsなどからなる製剤drug productsである。これに対し主薬そのものだけの場合を原薬drug substancesとって製剤と区別している。この製剤と原薬はそれぞれ別個に製造承認許可を得る必要がある。このため、製薬会社も製剤、原薬それぞれについて研究している。

近年、日本の製薬会社では、新薬の製造販売の許可を日本よりも先にまづ米国のFDA (Food and Drug Administration) に申請することが多い。申請の際には、狭義の薬効だけでなく、原薬の結晶形crystal form（結晶多形を含む）や粒子径particle size等の固体物性に関しても言及することになっている。これは、消化管からの薬効成分の吸収特性を左右する因子としてこれらの物性が重要であることに配慮したものである¹⁾。

主薬の消化管内液に対する溶解性 solubility（溶解度および溶解速度）は、直接小腸からの吸収性absorbabilityに影響し²⁾、さらにその溶解性には主薬の結晶形や粒子径および消化管内液のpHなどが影響する。

米国FDAのガイドライン³⁾では、主薬のすべての結晶形の種類を記載し、それぞれの結晶形の単離・同定を行ない、その特徴を明確にすることを規定している。さらに、主薬の結晶形が一つしかないと主張する場合には、その根拠を明確にすることが求められている。

市販されている薬物にどのくらい結晶多形が存在するかをTable 1に示す⁴⁾。常用Steroid剤やBarbiturate鎮痛剤の半数以上が結晶多形を有し、Sulfonamide感染症治療薬でもその4割が結晶多形を有している。各医薬品は普通、2~5種類の結晶多形を有している。従って、製薬会社は主薬の薬効のみならず、結晶多形等の固体物性にも大きな配慮をせざるを得ないのである。

結晶多形判定の基準を設定する際のICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) が提示したフローチャートをFig. 1に示す⁵⁾。

3. 結晶多形

分子式が同じだが構造の異なる化合物が存在することを異性isomerismという。この異性には光学異性optical isomerismや幾何

異性geometrical isomerismなどの化学的異性chemical isomerismと、結晶多形crystal polymorphismや非晶amorphism等の物理的異性physical isomerismとがある。すなわち結晶多形は物理的異性の一つであり、結晶構造が消失すれば、すなわち融解fusionしたり溶解dissolutionしたりすれば、その構成分子は結晶多形間で全く区別がつかなくなる。共有結合部分に関しては全く同一であるにも関わらず、分子間相互作用において結晶配列が異なるもの、それが結晶多形である。その意味において非晶質も結晶多形と同等の物理的異性体とみなせる。水和物hydrate crystalはHaleblianの結晶形分類⁶⁾にも示される様に普通は結晶多形の中には含めない。

医薬品において、結晶多形が生物学的利用能bioavailabilityに影響を与える例を2つ示す。

抗生物質であるChloramphenicol PalmitateはA形、B形、C形の3つの結晶形を有する⁷⁾。この中で、安定形はA形であり、主に見られる準安定形はB形である。B形の融点が86℃であるのに対しA形は91℃、A形の溶解度はB形の28%に過ぎない。この抗生物質は懸濁シロップ剤として経口投与されるが、その際の粒子径は5 μmに調整されている。しかしながら、A形製剤を投与した場

Table 1. Polymorphism of drugs

Compounds	Number of studied	Having polymorphs	Unstable samples
		%	%
Steroids (m.p. less than 210°C)	48	67	17
Sulfonamides	40	40	23
Barbiturates	38	63	11

合はB形に比べ血中濃度は1/5にしかならない。従って、A形では期待した薬効が得られないことになり得るのでB形での開発が必要になる。

また、抗生物質であるAmpicillinの場合は、その結晶形は無水物結晶と3水和物結晶との2種類の結晶を示す⁸⁾。水への溶解度は無水物の方が高く、カプセル剤にした時の溶出速度も無水物は3水和物の約1/6の時間で溶出する。この様に、結晶多形のみならず、水和物

結晶も薬効成分の吸収性に大きな影響を及ぼす。

4. 結晶多形と溶解度

今、薬効成分が2つの結晶形AとBとを取るとしよう。そして、A形のエンタルピー H_A^0 がB形の H_B^0 よりも小さいとする($H_A^0 < H_B^0$)。従って以降、A形を安定形、B形を準安定形と呼ぶ。この2つの結晶AとBの水への溶解度を検討する。

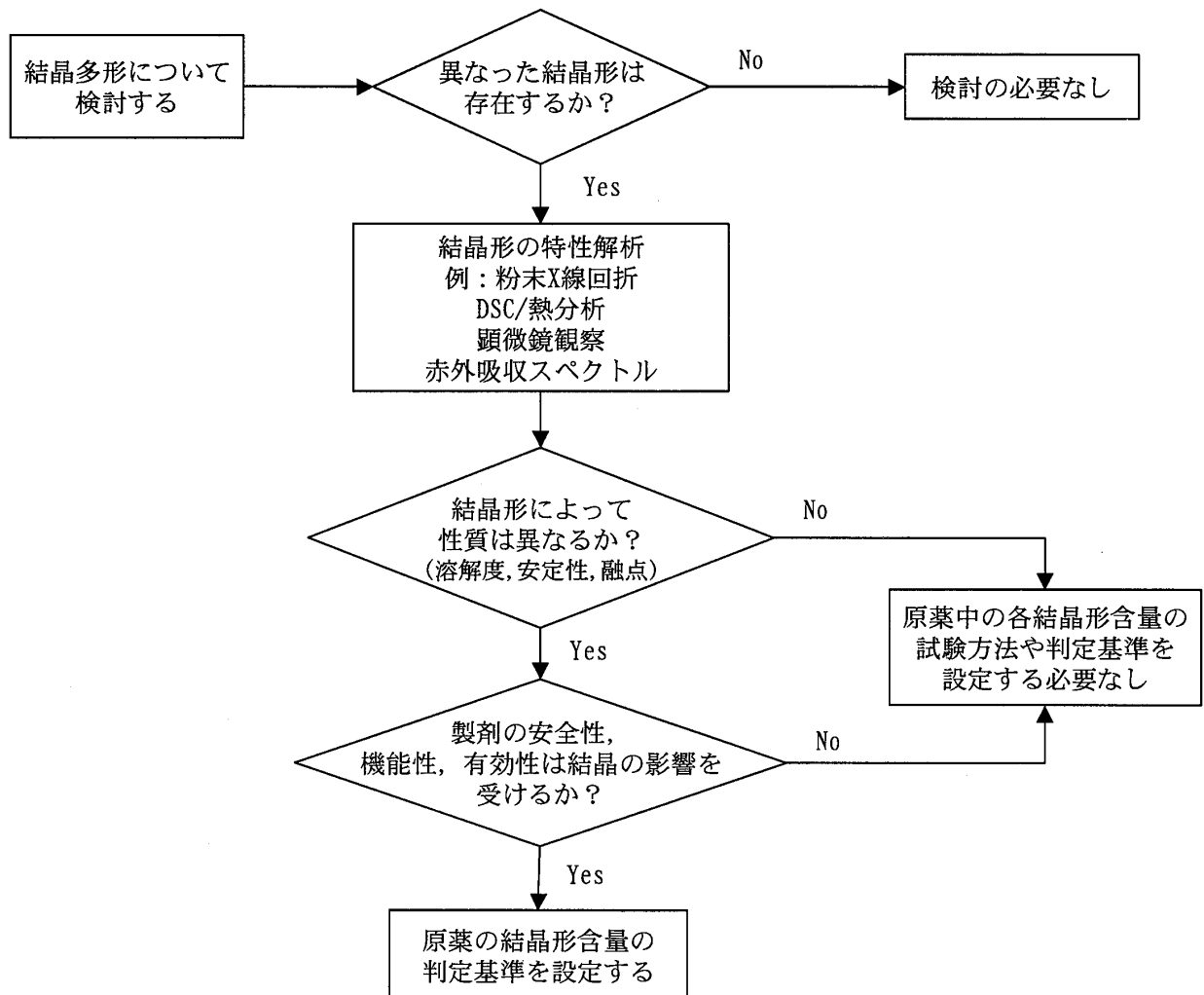


Fig. 1. Decision Tree : Investigating the need to set acceptance criteria for polymorphism in drug substances

水溶液中でのこの薬効成分の濃度を c とする。すると、水溶液中でのこの薬効成分の化学ポテンシャル μ_L は、

$$\mu_L = \mu_L^0 + RT \ln(c/c_0)$$

と表わされる。この水溶液中の薬効成分は、A 形の結晶が溶けたものか、B 形の結晶が溶けたものかには依存しない。

ところが、A 形および B 形結晶中の薬効成分の化学ポテンシャルはそれぞれ μ_A および μ_B であり、また結晶中の有効成分濃度は一定（純物質）なので、 $\mu_A = \mu_A^0$ 、 $\mu_B = \mu_B^0$ である。

今、A 形、B 形を同時に論ずるため、 $i=A, B$ として議論しよう。i 形の結晶と溶液とが平衡にあれば、その時 2 つの相の中の薬効成分の化学ポテンシャルは等しい。そして、その時の溶液中の濃度 c が飽和濃度 saturated concentration すなわち溶解度 solubility である。従って、

$$\mu_i^0 = \mu_L^0 + RT \ln(c/c_0) \quad (1)$$

である。これより、i 形結晶の溶解度 c は、

$$c = c_0 \exp(-\Delta_s \mu_i^0 / RT) \quad (2)$$

と表わされる。ここで、

$$\Delta_s \mu_i^0 \equiv \mu_L^0 - \mu_i^0 \quad (3)$$

は、i 形結晶形をとる薬効成分の水への溶解に伴う標準化学ポテンシャル変化である。(2)式より、結晶形 i により溶解度が異なることが注意される。以下、この溶解度の温度変化を見てみよう。

Gibbs-Helmholtz の式は、

$$H = (\partial(G/T)/\partial(1/T))_p \quad (4)$$

であった。この式の両辺に「 Δ_s 」をつけて「溶解に伴う変化」とし、かつ、 H と G の上添

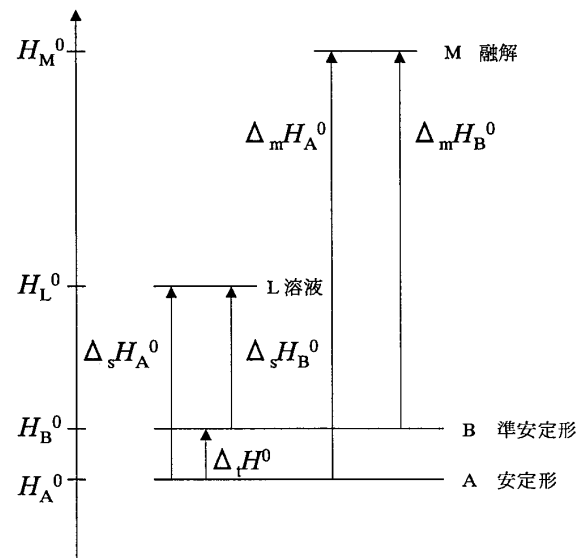
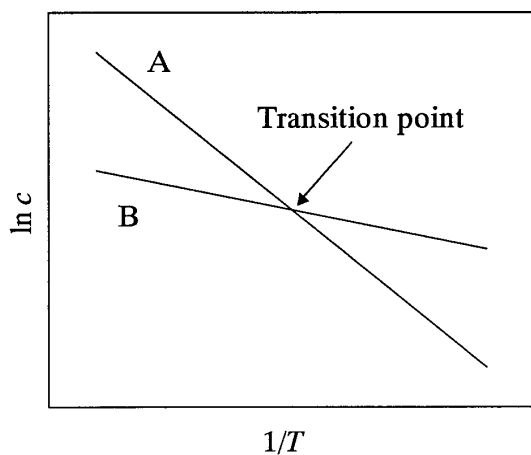


Fig. 2 Variation of solubility for polymorphism with temperature (a) and enthalpy change for dissolution and fusion (b)

字として「0」、下添字として「i」をつけて、それぞれ「標準状態」ならびに「固相の結晶形は i 形」であることを表わそう。さらに、溶解は体内で行われることを想定して圧力 p は一気圧一定として、 p 一定下の偏微分は常微分に書き直そう。すると(4)式は、

$$\Delta_s H_i^0 = d(\Delta G_i^0/T)/d(1/T)$$

となるが、ここで結晶 i は純物質として扱っているので、 $\Delta G_i^0 = \Delta \mu_i^0$ であることに注意して、かつ(1)式より、 $\Delta_s \mu_i^0 = -RT \ln(c/a)$ であることを考慮に入れれば、この式は、

$$d \ln c / d(1/T) = -\Delta_s H_i^0 / R \quad (5)$$

となる。

Fig. 2(b)より、安定形 A の標準エンタルピー H^0 は B よりも低いので ($H_A^0 < H_B^0$)、その溶解エンタルピー $-\Delta_s H^0$ は大きくなる。すなわち、

$$\Delta_s H_A^0 > \Delta_s H_B^0 \quad (6)$$

従って、横軸に $1/T$ 、縦軸に $\ln c$ をとって Fig. 2(a)のようにプロットすれば、その傾きは(5)式の右辺で表わされ、A の方が大きな傾きを持つことになる⁹⁾。Fig. 2(a)より、低温側では安定形 A の溶解度が小さいが、もし A, B, 2つの溶解度線が交差すれば、その交差温度よりも高温では、むしろ安定形 A の方が溶解度が大きくなることがあり得る。しかしながら、医薬品の場合、溶解温度は体温なので、この図の横軸の所定の位置でのみ 2つの溶解度を比べることになる。すなわち、

この交差点温度を転移温度 T_t とすれば、体温 T_0 との関係が $T_0 < T_t$ ならば、準安定形 B の方が溶解度が大きいという常識的な結果が得られる。

5. 結晶多形と安定性

前節と同じく、薬効成分の A 形を安定形、B 形を準安定形とする ($H_A^0 < H_B^0$)。さらに、M を同成分の融解液相とする。すると当然、

$$H_A^0 < H_B^0 < H_M^0$$

なので、融解過程を「 Δ_m 」、A から B への固相間転移を「 Δ_t 」とすれば、

$$\Delta_m H^0 > 0$$

$$\Delta_t H^0 > 0$$

となる。ここで、A 相、B 相及び M 相の自由エネルギーをそれぞれ G_A^0 、 G_B^0 及び G_M^0 とすれば、

$$G_A^0 = H_A^0 - T S_A^0$$

$$G_B^0 = H_B^0 - T S_B^0$$

$$G_M^0 = H_M^0 - T S_M^0$$

なので、 H^0 と S^0 の温度依存性が小さいとすれば、自由エネルギーの温度変化図は Fig. 4 のようになる¹⁰⁾。

ここで、3つの自由エネルギー線において、A と B の交点は固相転移温度 T_t を意味し、A と M との交点は A の融点 T_{mA} を、B と M との交点は B の融点 T_{mB} を意味する。

一般には、液相のエントロピーは固相に比べて十分に大きいので、Fig. 4(a)の様に、 $T_{mB} < T_{mA} < T_t$ の順序になる。すなわち、融点以

上では固相は存在できないので、2つの結晶形 A と B の安定性の逆転はありえない。この意味で、この場合を単変二形 monotropy という。

次に Fig. 4(b)の場合は、3つの自由エネルギー線が1点で交わる場合である。

もう1つ Fig. 4(c)に示した $T_t < T_{mA} < T_{mB}$ の場合、固相間相転移温度 T_t が存在しうる。この場合、 T_t 以上の温度では、A, B 間の安定性の逆転が存在する。この場合を互変二形 enantiotropy という。

ところが、この転移温度 T_t では、2つの固相の自由エネルギーは等しくなっているので、 μ_A^0 と μ_B^0 は等しい。従って、A と B の

溶解度も等しい。すなわち、Fig. 2(a)の2本の溶解度線の交点温度は、この転移温度 T_t に等しかったのである。換言すれば、固相の安定性と溶解のしにくさは対応しており、ある温度で溶けやすい結晶形を選べばその固相は不安定であり、医薬品として不都合になる。従って、高い溶解度を有する準安定形結晶の医薬品は、低温で保存し、その安定固相への転移速度を抑制しなければならないことが分かる。

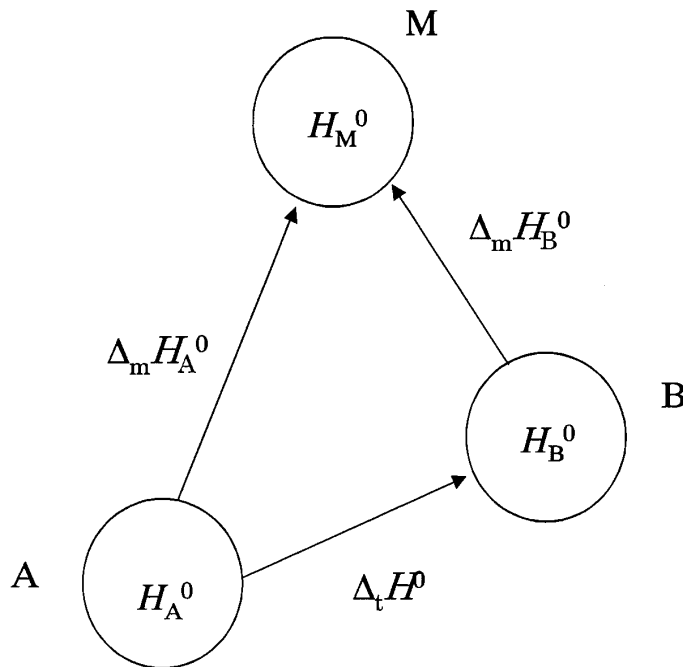
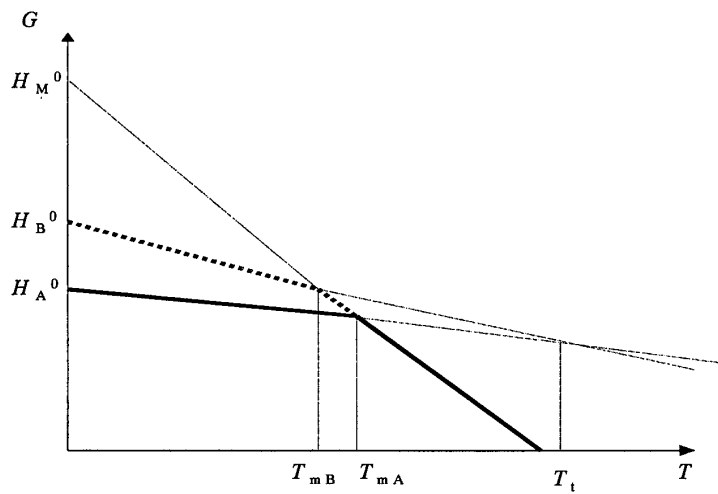
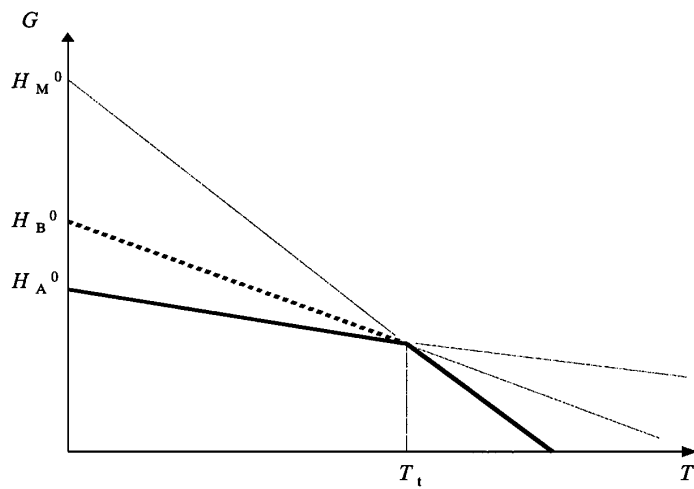


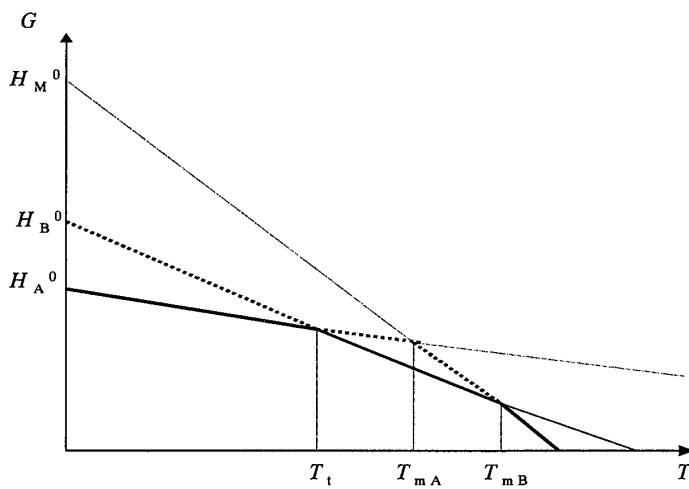
Fig. 3 Enthalpy change for fusion and phase transition



(a) monotropy ($T_{mB} < T_{mA} < T_t$)



(b) $T_t = T_{mB} = T_{mA}$



(c) enantiotropy ($T_t < T_{mA} < T_{mB}$)

Fig. 4 Variation of Gibbs free energy for polymorphism with temperature

6. おわりに

本稿では、薬効成分の物理的安定性や溶解性に関して述べた。だが、実際の製剤としてはこの他に、賦形剤や乳化剤や懸濁剤などによる主薬の溶出の制御や、保存性などの化学的安定性や、携帯性などの使用利便性などに関する配慮も重要な要素である。しかしながら、最終的に消化管壁から有効成分が吸収されるためには、消化管内液に溶解することが必須であることには変わりがない。従って、結晶多形の問題は医薬品製造上、避けては通ることが出来ないのである。

References

1. 芹澤一英, *Pharm Tech Japan*, 17, 1687 (2001).
2. 南原利夫監修, 「物理薬剤学」, 株式会社ミクス, 1998.
3. FDA, "Guideline for submitting supporting documentation in drug application for the manufacture of drug substances", (February, 1987).
4. Haleblian, J., McCrone, W., *J. Pharm.Sci.*, 58, 911 (1969).
5. ICH Guideline, Q6A (2001).
6. Haleblian, J.K., *J.Pharm.Sci.*, 64, 1269 (1975).
7. Aguiar, A.J., Krc, J.Jr., Kinkel, A.W., Samyn, J.C., *J.Pharm.Sci.*, 56, 847 (1967).
8. Poole, J.W., Owen, G., Silverio, J., Freyhof, J.N., Rosenman, S.B., *Current Therap.Res.*, 10, 292 (1968).
9. 芹澤一英, *Pharm Tech Japan*, 17, 1863 (2001).
10. Lian Yu, *J. Pharm. Sci.*, 84, 966 (1995).