

## 《若手研究者紹介》



## 医薬品クラスレートの水和特性及び原薬・製剤安定性

三 村 尚 志 Hisashi Mimura

アステラス製薬株式会社 製剤研究所 製剤分析研究室

## 1. はじめに

“ $\alpha$  (アルファ)”. 我々はセファゾリンナトリウム  $\alpha$  形結晶をそう呼んでいた。私が“ $\alpha$ ”の研究に取り組んだのは、“若手研究者”と呼ばれても未だ恥ずかしくなかった頃であった。

セファゾリンナトリウムは注射用セファロsporin 剤で、現在では世界各国で後発品も含め上市されている。当時、セファゾリンナトリウム製品は凍結乾燥製剤であったが、社内の別研究グループ（当時の生産技術研究所）が、より生産性に優れる粉末充填型製剤の開発を目指していた。

「“ $\alpha$ ”を乾燥して結晶水を“少し”抜くと安定性が良くなる。」ある日、不可解な情報が流れてきた。セファゾリンナトリウムには無晶形、 $\alpha$  形、 $\beta$  形、 $\gamma$  形の結晶状態があり、“ $\alpha$ ”は5水和物である（と知られていた）。“ $\alpha$ ”は熱安定性に問題があり、それまで製品化出来ていなかったが、化学的安定性をコントロールし、粉末充填製剤として開発・生産出来ればメリットは大きい。しかし、結晶水を抜いて、他の安定な結晶状態に転移するでもなく、なぜ安定化するのか、理解できなかった。

著者紹介：広島県生まれ。1989年3月大阪大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。同年4月藤沢薬品工業（現 アステラス製薬株式会社）入社、物性研究所配属。2004年3月 Fujisawa Healthcare Inc.（現 Astellas Pharma US, Inc.）Technical Services 出向、2004年9月同 Regulatory Affairs 出向。2006年4月アステラス製薬技術本部製剤研究所製剤分析研究室へ帰任。主管研究員。2007年3月東邦大学より博士号（薬学）取得。2007年7月日本薬剤学会 Postdoctoral Presentation Award 受賞。研究のモットー：自律。勿嘗糟粕（そうはくをなめるなかれ）。

物理化学的に理解できていないものは、出来上がった製品の品質が（たまたま）良くても優れた製品とはなれない。品質設計・製剤化工程の最適化、コントロール、有効期間内の品質保証に困難を伴う。ICH Q8「製剤開発」「Quality by Design」の概念においても、我々製剤研究に携わる研究者に対し「単に出来上がった製品の品質を評価する」のではなく、「開発段階で設計した品質を製品中に造り込む」ことを求めている。

“ $\alpha$ ”に関する研究の結果、私は“ $\alpha$ ”が“クラスレート”という結晶に分類され、特異な水和構造を有することを明らかとした。“ $\alpha$ ”の化学的安定性をコントロールして製品化に繋げるにあたり、その水和構造の解明が重要な鍵となった。

一方、“ $\alpha$ ”の研究とほぼ同時期に、私は経口セファロsporin 剤として開発が進められていた FK041（自社開発番号）結晶がやはりクラスレートに属し、特異な水和及び溶媒和特性を有することを明らかとした。クラスレート水和物における水和特性と安定性を研究するにあたり、これら2つの結晶を手にしたことは幸運であった。

2. クラスレートとは<sup>1)</sup>

本研究のテーマとなったクラスレートは、非化学量論的な水和あるいは溶媒和の状態を取りうる結晶の総称である。クラスレートにおける非化学量論的な水和（溶媒和）は、ホストとなる結晶構造中の特定空間（チャンネル型、層型、籠型に分類される）に本来位置するゲスト分子が部分的に欠如することにより生じる。水和あるいは溶媒和が飽和した状態では化学量論的な分子比となる。ゲスト分子はホス

ト空間内に医薬品分子との弱い水素結合や van der Waals 相互作用により包接されている。そのため、水和（溶媒和）量の変化が結晶格子の変化を伴わない、もしくは変化しても結晶格子の僅かな伸縮に留まる場合がある。医薬品の中では warfarin sodium, erythromycin A, cephalexin などがクラスレートとして存在しうることが知られている。

### 3. “α” の水和特性<sup>2)</sup>

X 線結晶構造解析の結果、“α” は 5 水和物であることが確認された。これまでも“α” の X 線結晶構造解析が試みられてきたが、測定中の水和状態の維持が困難であり、水和構造までは明らかとなっていなかった。今回、単結晶表面を接着剤高分子（アラルダイト）で皮膜することにより、水和構造を説明するに至った。

図 1 の a 軸投影図において認められる水分子が集まる空間は a 軸方向（紙面に対し垂直方向）に連なり、“α” がチャンネル型のクラスレートであることが確認された。また、このウォーターチャンネル内に位置する 3.5 mol/mol の酸素原子（占有率 1.0 の酸素原子が 2 種、占有率 0.5 の酸素原子が 3 種）中 1.5 mol/mol に相当する占有率 0.5 の酸素原子 3 種は温度因子が大きく、一部の水分子は弱い水和状態にあることが示唆された。一方、その他の水分子はセファゾリン分子や水分子相互と水素結合のネットワークを形成し、結晶格子及びウォーターチャンネル構造を物理的に安定化していると考えられた。

次に、“α” を低湿度下に置き水和量を 5 水和から

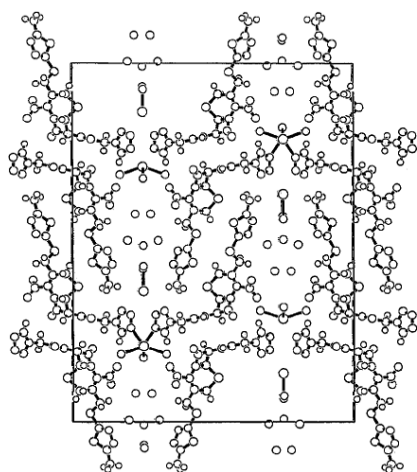


図 1 セファゾリンナトリウム α 形結晶の結晶構造 (a 軸投影図)

種々の水和量に減じた検体の粉末 X 線回折を測定した結果、5 水和から 4 水和への変化は回折パターンに変化を来たさず、結晶性の低下も認められなかった。一方、4 水和を下回ると、水和量の減少に伴い結晶性が低下した。

以上の結果から、“α” は飽和水和量が 5 水和のチャンネル型クラスレート水和物であり、ウォーターチャンネル内に結晶格子の構造変化を伴うことなく水和・脱離するクラスレート水を取り込む特殊な水和特性を有していることが明らかとなった。本稿の冒頭で述べた「“α” を乾燥して結晶水を“少し”抜く」状態は、この弱く結合しているクラスレート水を取り除いた状態である。

### 4. FK041 クラスレートの水和及び溶媒和特性<sup>3)</sup>

FK041 は水和物あるいは 2-プロパノール、エタノールやアセトンの晶析共溶媒を取り込んだ水和物として結晶化した。これら結晶の水和量や溶媒和量は非化学量論的で、しかも一定の範囲内でロット間でばらつきが認められた。更に特徴的なことに、これら組成及び組成比の異なる結晶は、同一の粉末 X 線回折パターンを与えた。これらの特徴は FK041 結晶がクラスレート構造をとっていると考えられることにより理解される。

各種吸湿平衡実験、熱分析及び粉末 X 線回折測定の結果、FK041 結晶は FK041 及び水分子が 1 : 1 の組成比でホスト構造を形成し、最大 3 mol/mol の水分子をチャンネル空間内に取り込むクラスレート

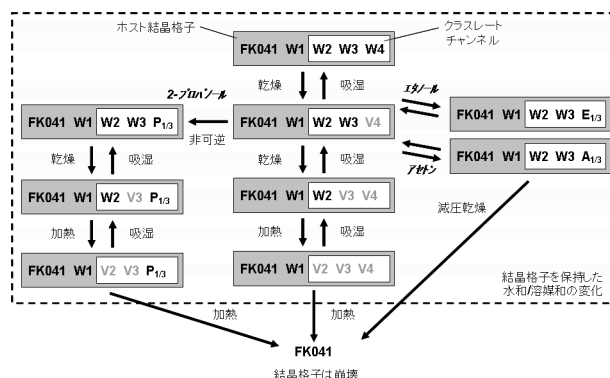


図 2 FK041 クラスレート結晶の水和及び溶媒和特性 W1 : 1 mol/mol の結晶水。W2, W3, W4 : 各 1 mol/mol のクラスレートに取り込まれた水分子。P<sub>1/3</sub>, E<sub>1/3</sub>, A<sub>1/3</sub> : 各 1/3 mol/mol のクラスレートに取り込まれた 2-プロパノール、エタノール及びアセトン分子。V2, V3, V4 : ウォーターチャンネル内の W2, W3, W4 が占有していない空間。

であることが推定された。また、3 mol/mol のクラスレート水のうち 2 mol/mol は相対湿度変化により結晶格子に変化を来たすことなく水和・脱離できる特性が認められた。更に、これらクラスレート水は、結晶格子に影響することなく 2-プロパノール、エタノールやアセトンと 3:1 の化学量論比で置換される。これらの水和及び溶媒和特性を図 2 にまとめた。

### 5. “ $\alpha$ ” 及び FK041 クラスレート水和物における水和量と安定性の関係<sup>2)</sup>

“ $\alpha$ ” 及び FK041 クラスレート水和物におけるクラスレート水の水和量は相対湿度に依存して連続的な変化を示す。裏返すと、図 3 に示すように、クラスレート水の水和量が、結晶の持つ水分活性（水和が平衡となる水蒸気圧）を司り、密閉容器中の相対湿度をセルフコントロールする（ここがクラスレートにおける水和特性の最大の特徴である）。すなわち、水和量の増加は容器中の相対湿度を上昇させ、セ

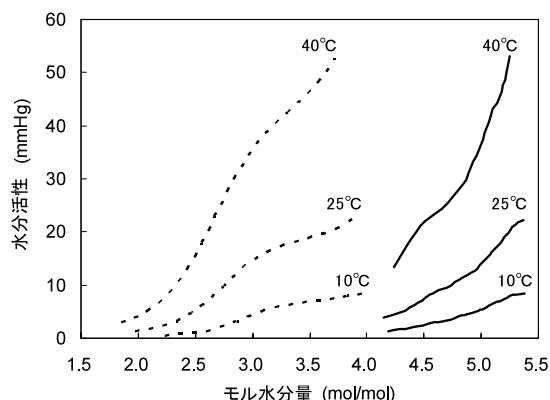


図 3 セファゾリンナトリウム  $\alpha$  形結晶 (実線) 及び FK041 クラスレート水和物 (破線) における水和量と水分活性

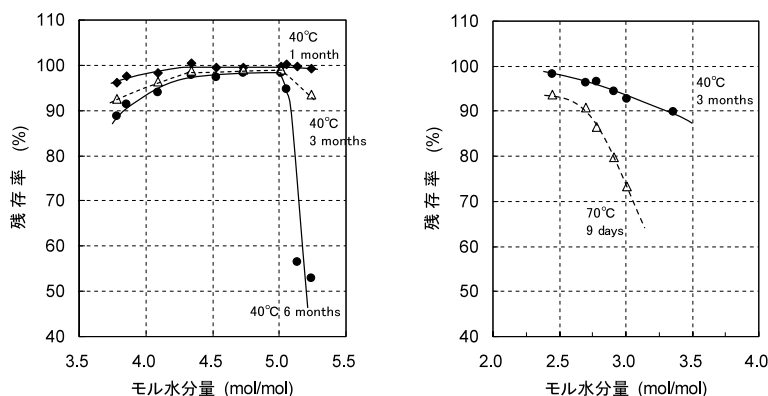


図 4 セファゾリンナトリウム  $\alpha$  形結晶 (左) 及び FK041 クラスレート水和物 (右) における水和量と化学的安定性の関係

ファロスポリンのように水分に対し化学的に不安定である化合物では化学的安定性への悪影響が大いに懸念される。逆に、クラスレート水は結晶構造中に包接されることにより、結晶格子を物理的に安定化し、ひいては化学的に安定化する効果もあると考えられる (space filling 効果)。したがって、クラスレートを医薬品原薬、製剤に用いる場合、クラスレート水が安定化と不安定化に寄与するバランスを把握し、水和量をコントロールする必要がある。

そこで、“ $\alpha$ ” 及び FK041 クラスレート水和物につき、水和量と化学的安定性の関係について調べた。図 4 に示した結果から、“ $\alpha$ ” ではクラスレート水の水和が化学的安定化に働いているのに対し、FK041 クラスレート水和物では水和は不安定化に働いていることが判る。“ $\alpha$ ” では、クラスレート水の水素結合ネットワーク形成が結晶格子の物理的安定化に大きく寄与し、化学的安定化に繋がっているものと考察される。

### 6. “ $\alpha$ ” 粉末充填製剤の製剤特性<sup>4)</sup>

上述の研究成果に基づき、生産技術研究所 (当時) において “ $\alpha$ ” の晶析粒子設計が粘り強く行われた。その結果、従来の凍結乾燥製剤に比べ熱及び光安定性に優れる粉末充填型バイアル製剤及びノンバイアルキット製剤の製品化に成功した。

一方、“ $\alpha$ ” の結晶特性は、その外にも意外な製剤特性を生み出す。“ $\alpha$ ” 粉末充填製剤と凍乾バイアル製剤 (無晶形) の再溶解速度を比較すると、“ $\alpha$ ” の方が再溶解時間が短い。通例、水和物と無晶形の溶解性を比較すると、無晶形の方が溶解度が高く溶解速度も大きいと考えられるが、“ $\alpha$ ” と凍結乾燥品 (無

晶形)との比較においては、この関係は逆転する。これは、“ $\alpha$ ”が粒径の大きな柱状結晶であり再溶解時の凝集性が凍結乾燥品に比べ低いためだけでなく、クラスレート水が溶解時にいわゆる「誘い水」として働き、結晶構造を支えている分子間結合の開裂を促進しているためと推定出来る。

## 7. お わ り に

医薬品原薬の結晶状態に関する研究は、開発候補化合物の物理化学的特性を把握し、適切な製剤処方設計及び製法設定へと導く上で重要である。クラスレートの水和特性と化学的安定性の関係については文献等での報告例が無く、独創的な研究を展開できたと思う。本研究が今後、クラスレートの一般結晶特性を理解し、更にはその評価体系を確立していく上での一助となれば幸いである。

最後に、本研究をまとめるに当たり、丁寧にご指導頂きました東邦大学薬学部教授・寺田勝英先生、

長年ご指導頂いておりますアステラス製薬(株)・北村智博士に心より感謝致します。

## 引 用 文 献

- 1) J.K. Haleblan, Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications, *J. Pharm. Sci.*, **64** (8), 1269–1288 (1975).
- 2) H. Mimura, K. Gato, S. Kitamura, T. Kitagawa, S. Kohda, Effect of water content on the solid-state stability in two isomorphous clathrates of cephalosporin: Cefazolin sodium pentahydrate ( $\alpha$  Form) and FK041 hydrate, *Chem. Pharm. Bull.*, **50** (6), 766–770 (2002).
- 3) H. Mimura, S. Kitamura, S. Kohda, Characterization of the non-stoichiometric and isomorphous hydration and solvation in FK041 clathrate, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **26**, 397–406 (2002).
- 4) 植村俊信, 小谷雅昭, 中嶋隆規, 細谷武士, 百永眞士, 三村尚志, 西村健一, 粉末充填用セファゾリンナトリウム水和物の晶析粒子設計および $\alpha$ 形結晶の製剤学的有用性, *PHARM TECH JAPAN*, **15** (10), 89–95 (1999).