

解説

結晶性医薬品の熱的評価と X線回折-DTA同時測定装置の開発

芦澤一英

(受取日1998年8月31日, 受理日: 1998年9月14日)

Characterization of Crystalline Pharmaceuticals and Development of Simultaneous Measurement System of X-ray Diffraction and DTA

Kazuhide Ashizawa

(Received August 31, 1998, Accepted September 14, 1998)

The molecular details and phase transition of drug crystal were studied by thermal analysis, combination of other measurements and simultaneous measurements of X-ray diffraction (XRD) and DTA systems. In the crystalline state, methosorbiniol have been shown to exist in two polymorphic crystalline forms, α - and β -form crystals by DSC and infrared spectroscopy. Transformation from the β - to α -form was observed at various heating rates, which were enhanced by the presence of a small amount of α -form crystals. Cefclidin has been shown to exist in three pseudopolymorphic crystalline forms, α -, β - and γ -form crystals by X-ray diffractometry. The relationship between the pseudopolymorphic crystal forms of cefclidin and water content was studied by X-ray diffractometry, moisture analysis and vacuum freeze drying experiments. The phase transition of crystalline cefclidin clearly indicated the effect of water content on dehydration. In studying phase transition of pseudopolymorphism of E4031 and E3060, XRD-DTA system technique which describe characterization of the phase transition of pseudopolymorphism has been developed. The present study clarified the phase behavior of pharmaceuticals with thermodynamics, and spectroscopic, and newly XRD-DTA system technique.

1. はじめに

本稿は結晶性医薬品の結晶多形 (polymorphism) と疑似結晶多形 (pseudopolymorphism) について、他測定を併用した熱的評価と新規開発したX線回折 (XRD)-DTA同時測定装置の利用について紹介することを目的とした。

医薬品は構造が複雑なるが故に、特に原薬が固体的場合

には、非晶質形を含め、結晶多形や水和物結晶等による疑似結晶多形の出現率が高く、多くの医薬品でこの現象が認められている。多形には安定形と準安定形があり、準安定形は熱力学的に高いエネルギー状態にあり、高い溶解度を示す。非晶質形固体はさらに高いエネルギー状態にある。このような、結晶多形や疑似結晶多形などの分子状態の差が、医薬品の溶解性、物理的および化学的性質を決定し、

生物の利用率や有効性、安全性に影響を与える。^{1,2)} 医薬品は種々の開発プロセスと長い年月を経て「くすり」になる。³⁾ 重要なことは開発の後期になって異なる結晶形が出現し、開発をふりだしに戻したり、断念したりすることがないように初期段階で十分に検討しておくことである。このことから、固体医薬品の分子状態や転移現象の研究はCMC (Chemistry and Manufacturing Control) 始動段階のプレフォーミュレーションと呼ばれる重要な検討項目の一つとなっている。当社においても、高品質な医薬品を患者さんに届けることを第一義とし、プレフォーミュレーション、製剤設計および品質管理の面から、これら結晶形の研究を実施している。⁴⁻⁷⁾

医薬品の結晶形態や分子状態を調べるための基本的な方法としては、熱分析法、IR スペクトル法、X線回折法、マイクロバランス法、顕微鏡法、ラマン分光法、NMRなどがあげられる。目的に応じて、単独あるいは他の方法と組み合わせ合わせて物性の解析が行われる。とりわけ、結晶相の熱力学的な状態の解明には熱分析法、熱量測定法が用いられ、結晶学的な状態を知るためにはX線回折法が使用される。さらに、IR スペクトル法、NMR等のスペクトルにより分子状態の把握が行われる。⁸⁾

ここでは、プレフォーミュレーションにおける結晶形態の研究を以下の3項目について報告する。すなわち、methosorbinilの結晶多形についての熱的評価とIRスペクトル法による分子状態の解析、cefclidin疑似結晶多形の多様な水状態についての脱水結晶転移と凍結乾燥（温度と真空度変化）による水状態の解析、ならびに新規開発したXRD-DTA同時測定装置の特徴および数種の医薬品の測定例について報告し概括したい。

2. 実験の部

2.1 測定に使用した試料

結晶多形を持つ化合物としてmethosorbinil、含水の結晶性医薬品として注射用セファロsporin系抗生剤cefclidin (E1040)、不整脈治療剤E4031、消化管機能改善剤E3620を用いた。

2.2 X線回折-DTA (示差熱) 同時測定

実験に使用した理学電機(株)社製、X線回折-DTA (示差熱) 同時測定装置について説明する。X線発生装置は、理学電機(株)社製、回転対陰極式、定格出力18 kWを使用。検出器はシンチレーションカウンター(SC)とPosition Sensitive Proportional Counter (PSPC)を2θ軸に一緒に搭載し、使用目的に合わせて切り替える方式とした。示差熱分析のDTA炉は温度応答性に優れる内熱型の小型炉を作成し、30℃ min⁻¹以上の速度で急速加熱や急速冷却を可能とした。PSPC使用時にはコリメータを用いて測定した。

<PSPC検出器>湾曲型PSPC-30、有効測角範囲28°、角度分解能0.1°を用い、位置分析回路とマルチチャンネルアナライザーから構成される。

<内熱式DTA>内熱型DTA、測定温度範囲は-30℃~350℃、昇温速度は一定昇温1℃ min⁻¹~30℃ min⁻¹で昇降温の繰り返し測定が可能。測定レンジは±5~±1000 μV。測定雰囲気は窒素ガス中、大気中、室温以上では加湿条件にて調湿測定が可能。試料容器はアルミニウム製、容量は0.04 mL (試料量として約10 mg使用)。

2.3 示差熱-熱天秤 (TG-DTA) 測定

理学電機(株)社製、TAS-200システム。概念設計時に基礎データを得るために用いた。

2.4 粉末X線回折装置

理学電機(株)社製、RAD-C-RINT1000システム。概念設計時に基礎データを得るために用いた。

2.5 マイクロバランス装置

VTI社(樋口商会)、モデル300G。含水結晶における水和水の結合状態を比較するために用いた。

2.6 熱量測定 示差走査熱量計

Perkin Elmer DSC-7型。

2.7 赤外線スペクトル測定

ニコレー社製、モデル730型。

2.8 凍結真空乾燥装置

日本エドワード社製、クニーゼ S 08型。

3. methosorbinilの結晶多形について^{4, 6)}

結晶多形は上述したように溶解性や吸収に大きな影響を与えることがある。このため、多形の存在とともにその熱力学的安定性を把握することは開発に最適な結晶形を選定する上で極めて重要である

methosorbinil (M79175)はアルドース還元酵素を阻害し、糖尿病性の神経症、白内障に対し強力な治療効果を示す新規の合成阻害剤である。化学構造の特徴はヒダントイン環(2つのアミノ基と2つのカルボニル基を持つ)と2つの不斉炭素を有することである。methosorbinilには少なくとも2つの結晶多形、高融点のα形と低融点のβ形が存在している。これら結晶多形の分子状態の差違についてはIRスペクトルによって比較することができる。Fig.1のcurve [II]と[I]はα形とβ形のIRスペクトルである。curve [II]において、α形結晶は3250 cm⁻¹にNH伸縮振動の吸収帯が集中して観測され、カルボニル基は1750と1700 cm⁻¹に観測される。一方、Curve-[I]のβ形結晶はNH伸縮振動は3150と3425 cm⁻¹の2本のピークに分裂し、カルボニル基は1700と1710 cm⁻¹に観測される。これは低エネルギー側のピーク(3150 cm⁻¹)は水素結合状態を示し、高エネルギー側のピーク(3450 cm⁻¹)は水素結合の

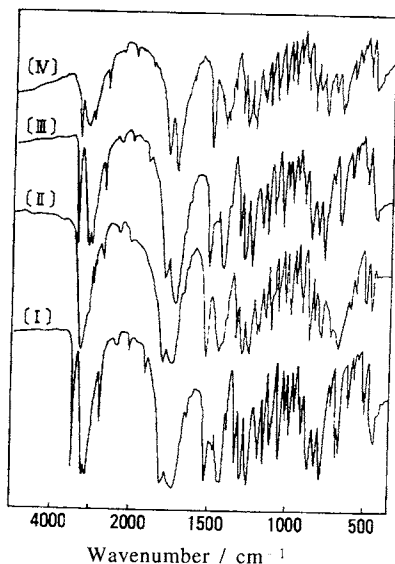


Fig.1 Infrared spectra of crystalline samples of methosorbinil. Curve I indicates the infrared spectra for β -form crystals; II, for α -form crystals; III, for β -form crystals preheated from 323 to 373 K; IV, for the 50:50 (w/w) mixture of α - and β -form crystals.

ない状態を示唆す。IR スペクトルから α 形結晶ではすべてのアミノ基とカルボニル基の水素結合が示された。 β 形結晶はアミノ基とカルボニル基の 1 対だけが水素結合していることが示され、単結晶の構造解析からもその分子状態が確認されている。⁶⁾

Fig.2 は α 形と β 形の 2 つの結晶多形の典型的な DSC 測定の結果である。I と II における吸熱ピーク A と B は β 形と α 形の融解である。融点は 501.0 と 517.5 K で融解エンタルピーは 31.3 と 26.3 kJ mol⁻¹ であり、融解のエントロピーは 62.5 と 50.8 J K mol⁻¹ と計算された。熱量測定から得られた結果は β 形の融解エンタルピー (31.3 kJ mol⁻¹ at 501.0 K) は α 形結晶の融解エンタルピー (26.3 kJ mol⁻¹ at 517.5 K) より大きく、 β 形の融解のエントロピー (62.5 J K⁻¹ mol⁻¹) も、 α 形の融解のエントロピー (50.8 J K⁻¹ mol⁻¹) より大きい。これは α 形結晶はより大きな乱雑さを持つことを示している。また、ピクノメータによる密度測定結果から、 α 形の分子容は β 形より大きくなっていった。通常の結晶多形における熱力学的関係は高融点結晶が安定形で、分子容が小さく、融解エンタルピーが大きく、秩序高い (融解エントロピーが大きい) ことが常である。このような観点から考えると、高融点の β 形結晶を一義的に安定形と決めつけ

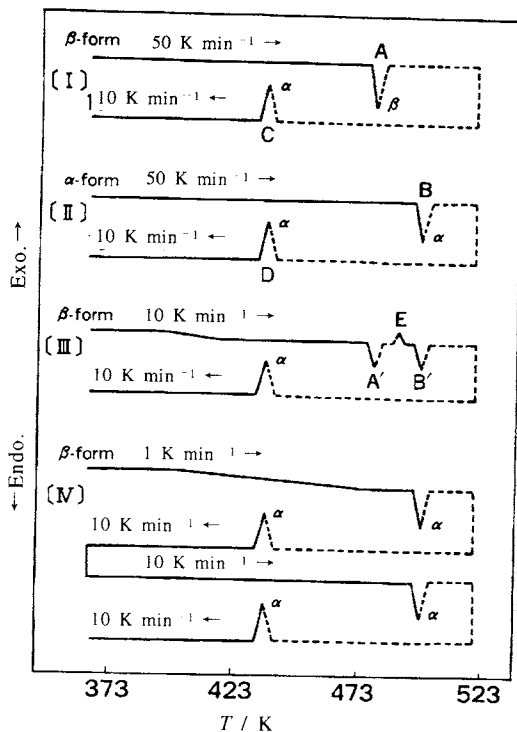


Fig.2 The DSC performance of α - and β -form crystals. key: [I] heating rate of 50 K min⁻¹ and cooling rate of 10 K min⁻¹ for β -form crystals; [II] heating rate of 50 K min⁻¹ and cooling rate of 10 K min⁻¹ for α -form crystals; [III] heating rate of 10 K min⁻¹ and cooling rate of 10 K min⁻¹ for β -form crystals; [IV] heating rate of 1 K min⁻¹ and cooling rate of 10 K min⁻¹ for β -form crystals.

ることはできない。

Lian は非常に興味深い提案をしている。⁹⁾ 多くの文献の融点のデータから、医薬品の結晶多形の熱力学的安定性について考察し、多形の関係 (monotropy, enantiotropy) を推定するモデルを示している。Lian の推定によれば methosorbinil の多形は enantiotropy であり、転移点は 170℃ と推定されている。Lian の試みは結晶多形の熱力学的安定性予測に貢献する有益な方法と推察した。

Fig.2 の発熱ピーク C と D は融液状態から α 形結晶が形成されたものであり、IR スペクトルによって確認された。Fig.2 の III と IV において、 β 形結晶の特異的な挙動が昇温速度に依存して出現する。例えば、10 K min⁻¹ の昇温速度において DSC サーモグラムのベース線は徐々に吸熱側にドリフトし、 β 形結晶の融解により生じる最初の吸熱ピーク

(A') は小さくなり、非常に小さな発熱ピーク (E) を導く。そして2番目の吸熱ピーク (B') は α 形結晶の融点として現れる。ピーク (A') とピーク (B') の中間のピーク (E) は β 形結晶の融液から α 形結晶が析出するためと考えられる。 β 形結晶をゆっくり (1 K min^{-1}) 加熱するとDSCベース線は吸熱側にドリフトし、たった1つの吸熱ピークが α 形結晶の融点に現れ、 β 形結晶の融解ピークは観測されず、 β 形結晶は自らの融点になる前に α 形結晶に移行する。このため、融点近くまで 10 K min^{-1} の速度で昇温した β 形結晶は2つの結晶形の混合物となる。 β 形結晶を 373 K から 473 K まで 10 K min^{-1} の速度で昇温した時の混合物がIRスペクトル (Fig.1のcurve III) によって確認された。Fig.1のcurve IIIのIRスペクトルは α 形と β 形の2つの結晶パターンを組み合わせたものであり、 α 形と β 形の50/50の混合物 (curve IV) と同一であった。以上の様な多形転移はゆっくりした昇温条件では β 形が α 形へ変化する転移現象が観測されるのに対し、 50 K min^{-1} の様な早い昇温速度においては β 形から α 形への転移は観測されなかった。

methosorbinilの結晶多形の研究において、昇温速度を 10 K min^{-1} だけに固定して測定を実施した場合には、 β 形結晶は2種類の結晶の混合物と判断したかもしれない。近年、DSC測定には高速昇温ができない熱容量の高い熱流速型DSCが汎用されている。しかし、methosorbinilの様な結晶多形の研究には、熱応答性の高い内熱型の熱容量の小さなDSCによる熱分析研究が有用と推察した。

4. cefclidinの疑似結晶多形について^{5,7)}

疑似結晶多形は、結晶多形と同様に溶解性や安定性、吸収などに大きな影響を与えることがある。とりわけ、水和物を形成する含水結晶は結晶水の結合力の強さにより、相対湿度変化に応じた結晶転移がしばしば観測され、相としての物理的安定性が問題となる。このため、疑似多形の存在とともにその物理的安定性を把握し、化学的安定性を確認することは開発に最適な結晶形を選定する上で極めて重要である。また、疑似多形の含水結晶中の結晶水と付着水量を見積もることも必要である。

cefclidin (E1040) は広範な抗菌スペクトルを有し抗緑膿菌活性が強い新規の注射用セファロsporin系抗生物質である。原薬の結晶化実験において、3種類の異なる結晶相を確認した；すなわち、 α 形結晶 (10水和物)、 β 形結晶 (5水和物) および γ 形結晶 (無水物) である。含水結晶中の水和状態を解析するには、単結晶によるX線結晶解析が最も有効である。しかしながら、単結晶化が困難な物質や結晶の物理化学的安定性が極めて悪い物質では単結晶による測定は難しい。

Fig.3に α 形結晶を 25°C で、0~100%の相対湿度 (RH)

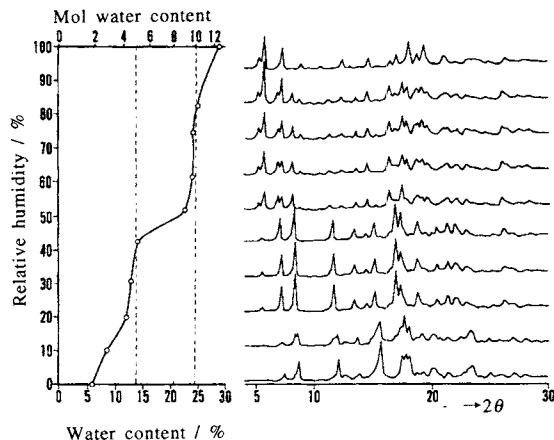


Fig.3 Relationship between change in water content and X-ray diffraction profiles of α -form crystals of cefclidin. The left curve indicates the water content-relative humidities (RH) diagram, and the right curve indicates change in the X-ray powder patterns of α -form crystals.

下に1週間保存した時の含水量変化 (図左) とX線回折パターン変化 (図右) を示した。 α 形結晶はRH 50%以上の条件では約10 mol/molの水分子を含み α 形を維持していることをX線回折結果は示している。しかし、RH 50%以下では、40~20%で結晶の含水量は約5 mol/molに減少し、これに伴い β 形へ転移した。さらに、RH 20%以下では含水量の低下とともにX線回折プロファイルの変化が確認された。 α 形結晶は相対湿度変化に伴い、脱水反応による多形転移を生じた。結晶中の水分量は微量水分計で測定した。相対湿度変化に対応する結晶中の含水量とX線回折パターンの比較から、 α 形結晶は10水和物、 β 形結晶は5水和物と考えた。しかし、この方法では結晶水と付着水を分離して確認することはできない。

Zogarifiらの研究によれば、¹⁰⁻¹²⁾ 結晶水とは結晶中の水分含量が化学量論的な構成比を示し、結晶格子の規則的な位置を占めている水和状態の水分子とされる。一方、付着水とは一定の水蒸気圧で固体表面に保持される水相とされている。次に、Zogarifiらの観点に基づいて α 形結晶を出発物質として減圧真空乾燥による検討を行った。

cefclidinの水和水の状態を明らかにするためにガラスバイアルに再結晶直後の α 形結晶を入れた。これを凍結乾燥装置を用い、低温下で減圧乾燥しながら経時的に試料をとりだして、水分量測定とX線回折測定を行った。Fig.4とFig.5に結果を示した。Fig.4は結晶を温度モニターしながら、真空度と乾燥庫の棚温度を変化させながらゆっくりと

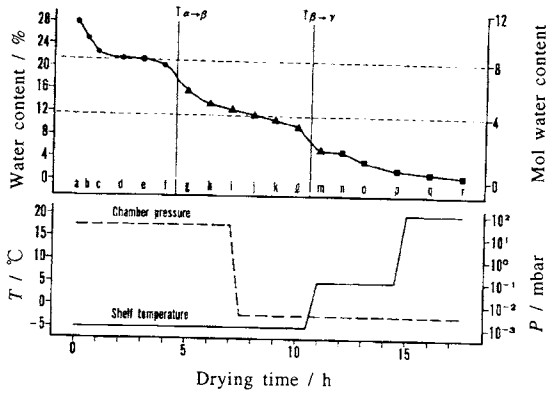


Fig.4 Changes in shelf temperature and vacuum pressure during vacuum freeze drying and drying following change in water content of crystalline cefclidlin.

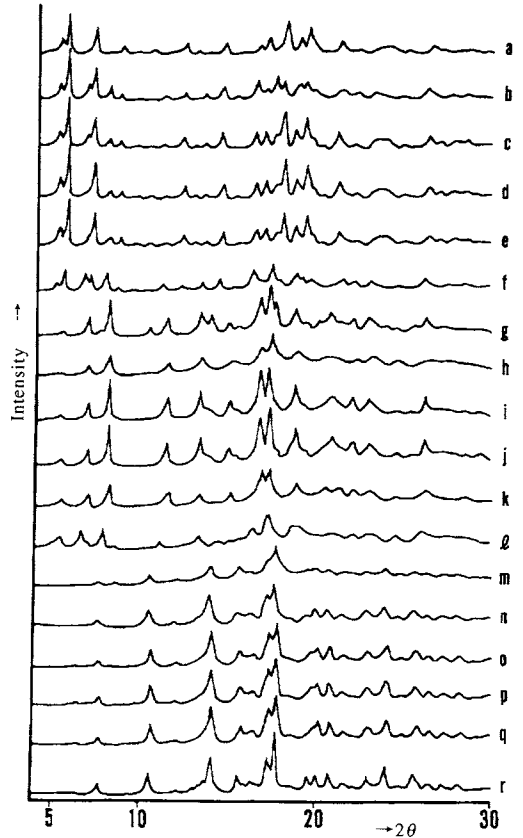


Fig.5 Change in powder X-ray diffraction patterns of crystalline cefclidlin during vacuum freeze drying dehydration. Powder X-ray diffraction curves a-f indicate patterns for the α -form, curves g-l are patterns for β -form crystals, and curves m-r are patterns for γ -form crystals.

減圧乾燥を行った乾燥プログラムの一例である。結晶の含水量は乾燥庫の圧力を大気圧から徐々に減圧し、 α 形結晶の試料温度を -5°C から昇温して行くと共に徐々に減少していくのが観察された。はじめ、結晶を -5°C に保持し、10-50 mbarで低温減圧乾燥して行くと、含水の α 形結晶は4 mol/molの水を失って、8水和物の α 形結晶 (Fig.4とFig.5のa-e参照) が生成することが水分測定とX線回折により明らかにされた。さらに、8水和物の α 形結晶は4 mol/molの水を失うことによって、4水和物の β 形結晶 (f-g参照) を形成することが確認された。次に結晶を -5°C に保持した状態で、 $0.005 \sim 0.01 \cdot 10^2 \text{ Pa}$ で低温減圧乾燥を続けることで、急速に約3mol/molの結晶水が失われた。棚温を 5°C 、さらに 20°C まで上げて減圧乾燥を続けると、この過程で4水和物の β 形結晶は γ 形結晶 (l-m参照) に転移することが明らかとなった。含水の α 形結晶を出発点とした減圧乾燥によって引き起こされる脱水転移はFig.4とFig.5に要約されている。 α 形から β 形、 β 形から γ 形への脱水による結晶転移に伴って、最低角側の回折位置は、より短時間側側に線幅を広げながらシフトしている。このことは、脱水転移により結晶格子を短縮させることを示す。先の、吸湿平衡実験の結果 (Fig.3)と低温減圧乾燥実験の結果 (Fig.4, Fig.5)を比較することによって、cefclidlin 含水結晶の結晶水と付着水を以下のごとく見積もることとした。すなわち、水和状態は周囲の相対湿度や圧力、温度変化によって変わる。吸湿平衡状態における α 形結晶は8 mol/molの結晶水と2 mol/molの付着水を含んでおり、 β 形結晶は4 mol/molの結晶水と1 mol/molの付着水を含んでいると結論付けた。

5. XRD-DTA同時測定装置の開発

実際の医薬品においては前述のmethosorbiniilやcefclidlinの様な多形現象に加え、分子化合物形成、共晶、混晶などの混合系の相挙動が出現する。また、複雑な物性を速度論や分子状態の構造的な知見を得るためには、目的に応じて他の方法と組み合わせた多くの物性評価法が必要とされる。

複雑な物性を解明するために、熱分析と他の方法を併用した幾つかの試みが行われている。ポリマーの分野において、吉田ら¹³⁻¹⁴⁾はIRスペクトルとX線回折と熱分析の同時測定により、ポリエチレンやポリフッ化ビニリデンの結晶化と分子状態レベルの構造形成過程を解明している。また、油脂の物性研究において、佐藤ら¹⁵⁻¹⁶⁾は熱測定と放射光を用いたX線回折およびIRスペクトル法によって、その場観察により、油脂混合系の結晶多形転移の複雑なメカ

ニズムを解明している。

とりわけ、X線回折測定および熱分析測定法は結晶形態の解析に有用な方法として汎用されているが両者の測定結果を比較するためには、測定条件を同一にして測定することが望まれるが、条件が相反するため同一条件での測定は難しい。X線回折測定法は温度を一定にし、走査時間をかけることを必要とするが、熱分析測定法は昇温速度を速めることで感度を稼がなければならない。1969年、後藤ら¹⁷⁾は、油脂化合物の研究でX線回折と示差熱同時測定の有用性の成果と同時測定装置について発表している。しかし、コンピュータや装置事情が現在とずいぶん異なっていたため、ルーチンで使用できる装置開発には至っていない。X線回折と熱分析を同時測定する装置開発の期待は大きいが、有機化合物に適した同時測定装置は未開発となっていた。結晶性医薬品における、安定形への転移速度や含水結晶の脱水転移速度は試料の状態（例えば、加熱時の昇温速度や固化温度、時間、試料の量など）で変化するため、同一条件でX線回折と示差熱同時測定ができれば便利であり、結晶転移挙動の同時測定のアデータが直接得られる。このような理由から、新規にX線回折とDTA（示差熱）同時測定がルーチンで使用できる装置を開発することとした。^{18,19)}

Photo.1 に新規開発したXRD-DTA同時測定装置の計測部の全体図を示す。本装置はゴニオメータの同軸上にPSPCとSCの両方を装備し、目的に応じて使い分けことが可能である。

6. 装置の概要

目的とする装置は、少量の試料で迅速に固体医薬品の熱的变化とX線回折の同時測定を達成する機能を有する。目標とする測定温度範囲は-30℃~350℃とした。同時測定における課題は試料の加熱測定に合わせたX線回折条件を決めることであり、これに合わせた装置設計を行った。まず最初に、同時測定の条件を決めるために概念設計を実施

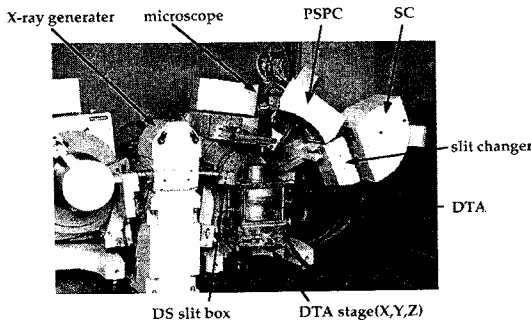


Photo.1 Construction of XRD-DTA systems.

した。概念設計では既存のX線回折装置、熱分析装置(DSC, TG-DTAなど)を用い、X線回折においては走査速度と分解能, S/N, 測定範囲, 試料量などについて、また熱分析については内熱型装置および熱流速度型装置を用い、昇温速度と分解能, S/N, 測定範囲, 試料量などのデータを取得概念設計に供した。また、X線回折の検出器として位置敏感検出器 (position sensitive proportional counter: PSPC)を用い、分解能, S/N, 測定範囲, 試料量などをシンチレーション計数管 (scintillation counter: SC)と比較検討した。概念設計の結果を基にDTA炉とゴニオメータ、光学系の配置、検出器の位置について検討し、設定した。DTA炉は内熱型を用い小型化を行い、サンプル測定側を手前にするなどの操作性の向上も工夫した。

7. XRD-DTA同時測定の結果

Fig.6にE4031・2水和結晶のXRD-DTA同時測定の結果を示す。Fig.6はいずれも昇温速度5 K min⁻¹で昇温したときXRDとDTAの同時測定の結果である。上の図 [I] は検出器にPSPCを使用した結果であり、下の図 [II] は検出器

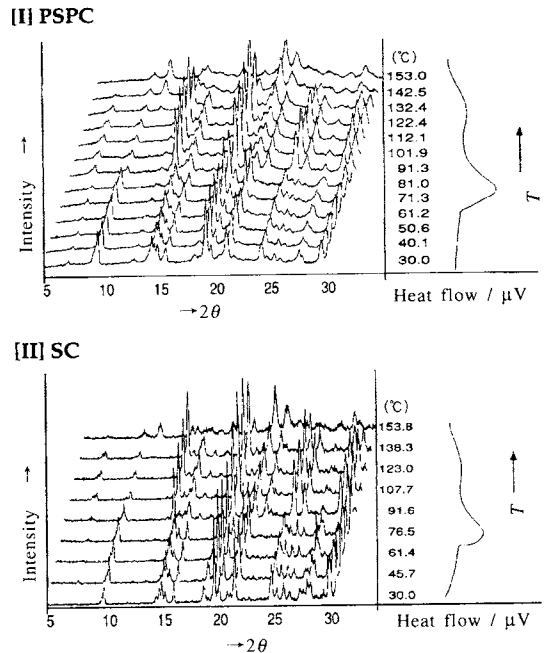


Fig.6 Relationship between change in XRD profile and DTA curve of dehydration of E4031 by measurement of XRD-DTA simultaneous system. [I] ; using PSPC detector (upper figure), [II] ; using SC detector (bottom).

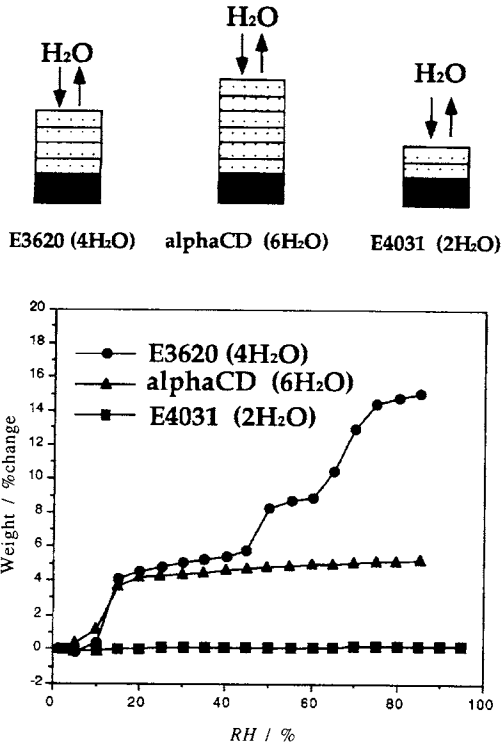


Fig.7 The model for state of water associated with solid is illustrated. Comparison of water vapor sorption for the hydration solids of three pharmaceuticals indicated the left model (E3620) and upper curve to possess weak association water but not the right model (E4031) and bottom curve. Center curve and model indicates of α -CD.

にSCを使用した結果である。PSPCの測定条件は各測定点で測定積算時間を45 sとした。SCは各測定を20° min⁻¹で角度走査した。検出器にSCを用いた場合には、ゴニオメータの駆動に連動した定期ノイズが発生し、良好なDTAパターンを得るための測定条件は非常に限定されるものとなった。また、SC測定ではX線ビームはラインを用いるため回折パターンのノイズは大きくなった。一方、検出器にPSPCを使用した場合、湾曲型の検出器であるため、2 θ 範囲を一度に測定できる。そして、回転対陰極のX線発生装置を用いることで秒単位でパターン全体の測定を行うことができた。また、PSPCはゴニオメータの駆動がないため角度走査が不要で、常に良好なDTAパターンが得られた。さらに、X線ビームはコリメータにより絞るため、X線照射幅が一定となり、少量試料においてさえ良好な回折パターンを得ることができた。回折線の強度が非常に弱い場合、X線出力を上げて、積算時間を調節することにより相対強度

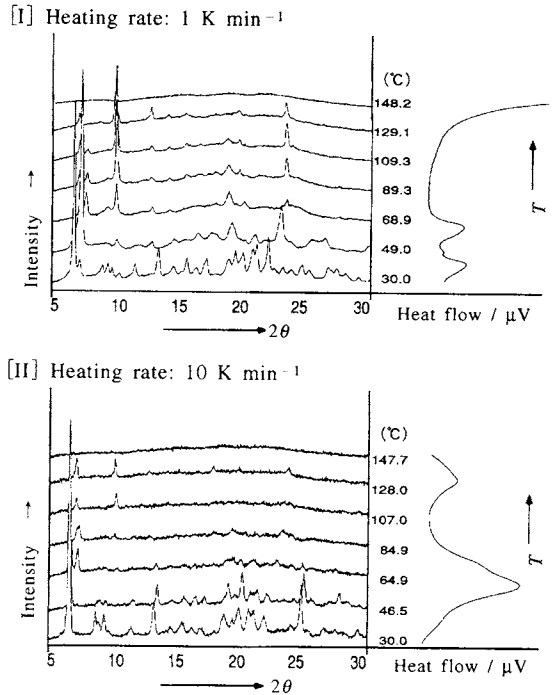


Fig.8 Relationship between change in XRD profile and DTA curve of dehydration of E3620 by measurement of XRD-DTA simultaneous system using PSPC detector. [I]; heating rate of 1K min⁻¹ for E3620 tetrahydrate (upper figure), [II]; heating rate of 10 K min⁻¹ for E3620 tetrahydrate (bottom).

の精度(回折強度/バックグラウンド)を上げることができた。良好な分解能を得る場合にはSCの使用が有利であるが、満足できるデータを得るためには多大な測定時間を必要とした。短時間のルーチン測定ではPSPCを使用した方がはるかに精度の高い回折データが得られ、操作性も便利であった。

Fig.7はXRD-DTA同時測定に用いた含水結晶中の水和水について、マイクロバランスによる水蒸気自動吸着測定装置²⁰⁾を用いて、相対湿度下における水の吸着特性を示した結果である。25°Cにおける相対湿度の変化に対し、水和水の脱着がまったく生じないE4031結晶と無水物から4水和水物まで変化するE3620結晶が確認された。水蒸気吸着測定の結果は水和水の結合状態の違いを示している。結合力の異なる水和水の熱的挙動についてXRD-DTA同時測定装置を用いて検討した。

Fig.8にE3620 4水和水結晶のXRD-DTA同時測定の結果

を示す。上の図 [I] は加熱速度 1 K min^{-1} で昇温したとき XRD と DTA の同時測定の結果で、下の図 [II] は、加熱速度 10 K min^{-1} で昇温したとき XRD と DTA の同時測定の結果である。いずれの測定においても検出器は PSPC を使用した。加熱速度 1 K min^{-1} で昇温したときには、 49°C 付近に 4 水和から 2 水和に転移する中間相が観測されるのに対し、 10 K min^{-1} で昇温したときにはこの中間相は観測されなかった。E3620 の 2 水和結晶の結晶水は昇温速度の上昇にしたがって高温側にシフトし、昇温速度が $10^\circ\text{C min}^{-1}$ の時には一つの吸熱ピークに変わった。このことは同一条件で X 線回折と示差熱同時測定が実施されていない場合には、熱履歴現象をもつ試料については結果の解釈を誤ったものとする可能性を示唆している。

また、X 線回折測定と示差熱測定においては使用する試料量が極端に異なるため、熱伝導による影響についても見逃すことはできない。通常の粉末法による X 線回折測定では数 100 mg の試料を使用するのにに対し、熱分析では数 mg の試料となる。このため、試料差を見積もった測定結果の解釈は困難である。

Fig.6 および Fig.8 に示した様に 2 つの含水結晶について XRD-DTA 同時測定を実施し、DTA の昇温に対応した X 線回折の結果を確認した。結果は十分満足できる良好なものであった。

8. まとめ

X 線回折と DTA 同時測定ができる装置の開発により、X 線回折測定、示差熱測定の単独では観察が困難な結晶の転移挙動を迅速に少量の試料で測定することができた。新しい化合物を医薬品として世に送り出すためには、開発の早い段階で良く調べておかなければならないし、この問題に対する物理化学的取り組みの組み合わせが医薬におけるマテリアルサイエンスを確立していくことに役立つと信じている。

今後さらに実験を重ね、本装置の有用性を明確化しつつ、速度論的、定量的な解析を実施していきたいと考える。

文 献

- 1) J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.* **64**, 1269 (1975).
- 2) J. K. Haleblan and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.* **58**, 911 (1969).
- 3) 山川浩司, 金岡祐一, 岩澤義郎, “メデイシナルケミストリー”, 講談社, 1.5 (1987).
- 4) K. Ashizawa, K. Uchikawa, T. Hattori, T. Sato and Y. Miyake, *J. Pharm. Sci.* **77**, 635-637 (1988).
- 5) K. Ashizawa, K. Uchikawa, T. Hattori, T. Sato and Y. Miyake, *J. Pharm. Sci.* **78**, 893-899 (1989).

- 6) K. Ashizawa, *J. Pharm. Sci.* **78**, 256-260 (1989).
- 7) 芦澤一英, 内川清彦, 服部慎一, 石橋泰雄, 三宅康夫, 里 忠, 薬学雑誌 **110**, 191-01 (1990).
- 8) 仲井由宣, 薬学雑誌 **105**, 801-811 (1985).
- 9) Yu Lian, *J. Pharm. Sci.* **84**, 966-974 (1995).
- 10) G. Zografi, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **14**, 1905-1926 (1988).
- 11) G. Zografi, G. P. Grandrofi, M. J. Kontny, *Int. J. Pharm.* **42**, 77-88 (1988).
- 12) G. Zografi, G. P. Grandrofi, A. Y. S. Yang, *Int. J. Pharm.* **18**, 99-116 (1984).
- 13) 吉田博久, 第 33 回熱測定討論会, 特別講演 1S1110, p.6 (1997).
- 14) 吉田博久, 第 30 回熱測定討論会, p.122 (1994).
- 15) 佐藤清孝, “油脂物性フォーラム' 97”, p.21-34 (1997).
- 16) A. Minato, S. Ueno and K. Sato, *J. Phys. Chem.* **101**, 3498-3505 (1997).
- 17) 後藤みどり, 浅田栄一, 内田博, 小野勝男, 油化学 **6**, 299-305 (1969).
- 18) 芦澤一英, 石田真理, 内川清彦, 安藤英信, 浅川直樹, ファームテクジャパン **13**, 881-887 (1997).
- 19) 芦澤一英, 第 33 回熱測定討論会, p.138 (1997).
- 20) 米持悦生, 山本恵司, ファームテクジャパン **12**, 1235-1241 (1996).

要 旨

他測定を併用した熱的評価と新規開発した X 線回折 (XRD)-DTA 同時測定装置を用いて医薬品結晶の結晶多形と疑似結晶多形の相転移と分子状態の研究を行った。methosorbini は結晶状態において、2 つの結晶多形、 α 形結晶と β 形結晶が存在することを DSC と赤外線スペクトル法によって示した。また、DSC の昇温速度に依存して起こる β 形結晶から α 形結晶の移行は、固体状態で起こる α 形の核形成と結晶成長により促進されることが観察された。疑似結晶多形の研究において、cefclidin は結晶状態において、3 つの疑似結晶多形、 α 形結晶、 β 形結晶および γ 形結晶の存在を X 線回折測定によって示した。そして、cefclidin の疑似結晶多形と含水量の相関関係については X 線回折測定、水分量測定および凍結真空乾燥実験により研究した。cefclidin 結晶の相転移は脱水によって起こることが明らかとなった。E4031 と E3060 の疑似結晶多形の研究では相転移の新規な評価法として X 線回折 (XRD)-DTA 同時測定装置を開発した。よって、本研究は熱的、分光学的ならびに新規の X 線回折 (XRD)-DTA 同時測定を用いて結晶性医薬品の相転移挙動を明らかにした。