

フェムト秒レーザー誘起結晶化による医薬化合物インドメタシンの結晶多形制御

Polymorphism control of pharmaceutical compound indomethacin

by femto-second laser induced nucleation

阪大院工¹, 創晶², 埼玉大院理工³, 阪大院理⁴, 京府大院生命環境⁵, 東工大院生命理工⁶○池田憲治¹, 山田利彦¹, 森陽一朗¹, 高橋義典^{1,2}, 丸山美帆子¹, 吉川洋史^{1,3}, 岡田詩乃²,安達 宏昭^{1,2}, 杉山成⁴, 高野和文^{2,5}, 村上聡^{2,6}, 松村浩由^{1,2}, 井上豪^{1,2}, 吉村政志¹, 森勇介^{1,2}¹Grad. Sch. of Eng., Osaka Univ., ²SOSHO Inc., ³Dept. of Chem., Saitama Univ., ⁴Grad. Sch. of Sci., Osaka Univ.,⁵Grad. Sch. of Life and Environ. Sci., Kyoto Pref. Univ., ⁶Grad. Sch. of Biosci. And Biotech., Tokyo Inst. of Tech.,°K. Ikeda¹, T. Yamada¹, Y. Mori¹, Y. Takahashi^{1,2}, M. Maruyama¹, H. Yoshikawa^{1,3}, S. Okada², H. Adachi^{1,2}, S. Sugiyama⁴,K. Takano^{2,5}, S. Murakami^{2,6}, H. Matsumura^{1,2}, T. Inoue^{1,2}, M. Yoshimura¹, Y. Mori^{1,2}

E-mail: ikeda@cryst.eei.eng.osaka-u.ac.jp

1) はじめに

結晶多形とは同一化合物でありながら結晶内の分子配列やコンフォメーションが異なる現象であり、特に医薬化合物の場合、結晶多形が生体内での吸収性（薬効）や流通時の経時安定性に直結するため、開発段階で全多形の探索、最適多形の決定と晶出制御は極めて重要である。しかし、近年新規に開発されている医薬候補化合物は、そのほとんどが難溶性化合物であるため、結晶化や多形探索自体の困難性が増してきており、効率的に多形探索や目的多形の晶出を制御する技術が必要である。我々はその技術として、過去に難結晶化タンパク質の結晶化・高品質化で実績のある¹⁾フェムト秒レーザー照射による強制的結晶核発生技術に着目し、本研究ではモデル材料としてインドメタシンを用い、結晶化促進と多形制御の可能性を検証した。

2) 実験と結果

インドメタシンは湿布または座薬として市販化されており、現在3種の結晶多形（ α 、 β 、 γ 形、 γ 形が最安定形）が報告されている医薬化合物²⁾である。まず、インドメタシン-アセトニトリル溶液(25 mg/ml)を調製、溶解後、過飽和状態である0°Cまで冷却して3日間保持し、その後未晶出であった29本のうち9本を静置、10本にフェムト秒レーザー照射(照射エネルギー30 μ J/pulse, パルス幅 200 fs, パルス数 60000 pulses)、残り10本に比較用の結晶化促進手段としてスターラー攪拌(以降「攪拌」)を導入し、各条件の晶出確率と経時安定性を比較した。晶出多形の同定は粉末X線回折法にて行った。結果、静置条件からは未晶出であったのに対し、レーザー照射では9/10本(90%)、攪拌条件では10/10本(100%)と高確率で結晶化する傾向が見られた(図1(a))。尚、得られた結晶は全て準安定形の α 形であった。また、晶出した α 形は経時安定性に差があり、攪拌条件の場合1日後に全て最安定形の γ 形に多形間転移していたのに対し、レーザー照射条件では1日後も α 形を維持していた(図1(b))。両者の差は結晶品質の差に起因しており、レーザー照射にて、結晶がより高品質化したためと現時点では考えているが、少なくとも、レーザー誘起結晶化技術が、結晶化促進、経時安定性の高い多形の晶出制御技術として有効であることを示唆する結果であった。

参考文献

- 1) H. Adachi *et al.*: Jpn. J. Appl. Phys. **43** (2004) L1376.
- 2) 金庭, 大塚, 林, 製薬工場, **5** (1985) 738.

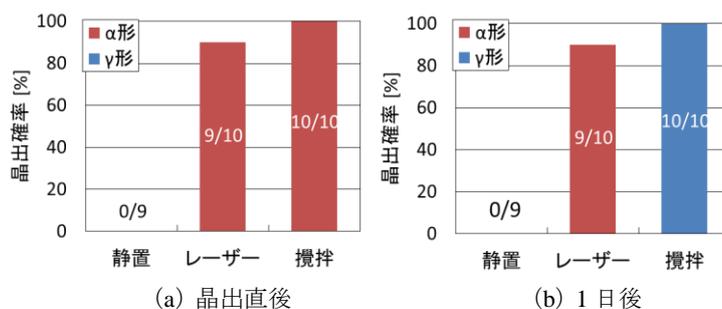


図1 晶出方法と晶出確率