

医薬品開発における結晶の多形制御とその戦略

Active control of crystal polymorph for drug development

大阪大学高等共創研究院¹, 大阪大学大学院工学研究科²,

京都府立大学大学院生命環境科学研究科³, ○丸山 美帆子^{1,2,3}

IACCS, Osaka Univ.¹, Grad. Sch. of Eng., Osaka Univ.², Grad. Sch. Life and Environ. Sci., Kyoto

Pref. Univ.³ ○Mihoko Maruyama^{1,2,3}

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

同じ化学式で表されるが結晶構造が異なる物質のことを結晶多形という。結晶構造が異なることにより、物質の性質は大きく異なる例が多い。ダイヤモンドと炭素はその良い例である。ある環境において融点が高く溶解度が小さいものを安定形といい、安定形に比べて化学ポテンシャルが高いために融点が低く溶解度が大きいものを準安定形という。医薬品となる有機低分子化合物も結晶多形を有しているものが多く、多形の違いにより、安定性、溶解性、バイオアベイラビリティ（薬剤としての作用を示す指標）、製剤特性など薬剤として極めて重要な性質が異なる。どの結晶多形が薬剤として適しているのかの判断が必要なため、薬剤を開発するにはまず網羅的に多形スクリーニングを行い、医薬品候補化合物を選択する。品質管理の点から、薬剤としては物質安定性に優れた多形を選択するのが一般的であるが、“より良く早く効く薬の開発”を考えると準安定形が持つ優れた溶解性やバイオアベイラビリティの応用は魅力的である。一方で、準安定形は結晶化制御が困難で100%純度のものが得にくいという問題点や、安定性が低く経時に伴い安定形に相転移してしまうなどの問題点があるため、製剤化において準安定形が選ばれるためには安定性の問題を解決しなければならない。いずれにしても存在する結晶多形の評価は必須であり、準安定形の結晶化制御技術、そして準安定形の安定性向上技術が求められている¹。

我々のグループではこれまでに、“高い安定性を有する準安定形結晶”を作る技術を開発してきた。その基本コンセプトは、非平衡な条件において素早く核形成を促して準安定形のみを得、その後結晶成長に適した低過飽和条件（新たな結晶核は発生しないが、既に存在する結晶が少しずつ成長できる環境）を整えて所望の結晶形を育てるというものであり、結晶成長の基礎に基づいている。本発表では、このコンセプトを実現するために開発してきたフェムト秒レーザーや超音波技術、ポリマー表面を用いた結晶化技術などの一連を紹介する。

1) 丸山美帆子*, 吉村政志, 高野和文, 森勇介, 第1編 第1章 医薬品化合物の結晶化技術, 医薬品原薬の結晶化と物性評価: その最先端技術と評価の実際, 川上編, pp.3-20.シーエムシー出版, 東京 (2019)