

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14201

研究課題名(和文) 超臨界二酸化炭素中の医薬品有機化合物の結晶多形転移現象のメカニズム解明とその制御

研究課題名(英文) Mechanism elucidation and control of crystal polymorphic phase transitions of drugs in supercritical carbon dioxide

研究代表者

内田 博久 (UCHIDA, Hirohisa)

金沢大学・自然システム学系・教授

研究者番号：70313294

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、「医薬品有機化合物を超臨界二酸化炭素に接触・溶解させた後に減圧する手法」による結晶多形転移メカニズムの解明を目的とする。具体的には、超臨界二酸化炭素+テオフィリン混合系に対する種々の操作因子(超臨界二酸化炭素の温度と圧力、二酸化炭素の減圧速度および薬物の乾燥状態)の影響を検討した。温度、圧力および減圧速度を変化させた場合、全ての条件で結晶多形転移が生じた。次に、テオフィリンを十分に乾燥した後に超臨界二酸化炭素処理を行ったところ、結晶多形転移は起こらなかった。これより、超臨界二酸化炭素中のテオフィリンの結晶多形転移は、テオフィリンに含まれる水分が影響していることがわかった。

研究成果の概要(英文)：This work aims to elucidate the mechanism of a polymorphic phase transition of drugs treated by a new technique of decompressing carbon dioxide after contacting the drugs to supercritical carbon dioxide. In this work, we examined the effects of several operating parameters such as temperatures and pressures of supercritical carbon dioxide, decompression rates of carbon dioxide from supercritical conditions to an atmospheric pressure condition, and drying states of drugs: moisture in the drugs on a polymorphic phase transition of theophylline in supercritical carbon dioxide. In case of changing temperatures, pressures, and decompression rates, a new polymorphic phase transition was obtained. When theophylline samples after fully drying were contacted to supercritical carbon dioxide, polymorphic phase transitions were not obtained. This result showed that the moisture in theophylline would affect the polymorphic phase transitions of theophylline treated by the present technique.

研究分野：超臨界流体工学，結晶化学

キーワード：結晶多形 多形転移 超臨界二酸化炭素 薬物 テオフィリン

1. 研究開始当初の背景

「結晶多形現象」とは、同じ化学式（化学構造）で表される物質が複数の異なる分子配列（結晶構造）を有する現象である。結晶構造が異なるために、結晶形態や、融点、密度および溶解度などの物性値が異なる場合が多い。医薬品業界では、結晶多形により効能が異なる場合は特定の結晶多形析出が望まれることや、効能がほぼ同様である新規な結晶多形が発見された場合は新たな特許取得が可能であることから、結晶多形制御が必要不可欠となっている。結晶多形の発生・転移には、固相転移と溶媒媒介転移があるが、工業的には溶媒を利用した晶析操作が多いため、溶媒媒介転移の制御が重要である。その場合、溶媒の種類・組成、過飽和度、剪断応力（攪拌）、晶析場温度などの要因に影響されるが、結晶多形の発生や転移現象のメカニズムは多岐にわたり、それを制御することは現在でも困難であるのが現状である¹⁾。そのため、医薬品製造プロセスでは、特定の結晶多形を発生させること（制御）が可能であり、生体や環境に優しい製剤技術が求められている^{2) 3)}。我々は、結晶多形発生が可能な溶媒媒介転移用媒体として超臨界二酸化炭素の利用を考案し、医薬品有機化合物（テオフィリン）を超臨界二酸化炭素と一定時間接触・溶解させた後に減圧するという簡易な手法により、結晶多形転移（異なる多形析出）が生じることを見出した⁴⁾。

2. 研究の目的

本研究では、我々が見出した「医薬品有機化合物を超臨界二酸化炭素としばらく接触・溶解させた後に減圧する手法」による結晶多形発生メカニズムの解明を目的とする。具体的には、医薬品有機化合物の結晶多形転移が生じた理由が、1) 溶媒（超臨界二酸化炭素）中での自由エネルギー的に安定な構造の析出現象の差異、2) 二酸化炭素の減圧による急激な高過飽和度付与による準安定形の析出、3) その他（この場合は原因を探求する）、であるかを明らかにするために、超臨界二酸化炭素+医薬品化合物の混合系に対する種々の操作因子（温度、圧力、減圧速度、薬物の乾燥状態）の影響を検討する。さらに、本技術による結晶多形発生メカニズムが解明できた場合は、超臨界二酸化炭素を利用した結晶多形制御技術の開発に繋がる研究の方向性を見出し、今後の研究展開につなげたいと考える。

3. 研究の方法

本研究では、「① 本提案技術による結晶多形発生・転移現象のメカニズム解明」と「② 今後の技術展開への課題の明確化」の目的を達成するために、次の項目を2年間の研究期間で実施した。

(1) 本技術を実施可能な実験装置の設計・製作

(2) 超臨界二酸化炭素+テオフィリンの混合系に対する操作因子の影響検討

本研究で用いるテオフィリン（図1参照）は、呼吸器系疾患の治療に用いられるキサンチン誘導体であり、我々の予備検討⁴⁾により本技術によって結晶多形転移が起こることが見出されている。

テオフィリンには、熱力学的室温安定形 Form IV、速度論的室温安定形 Form II、高温安定形 Form I、準安定形 Form III、擬多形（水和物）Form M の5つの多形が報告されているが、

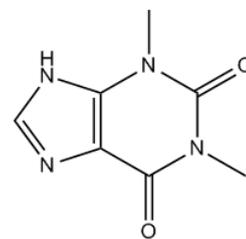


図1 テオフィリンの分子構造

原薬（オリジナルサンプル）は速度論的室温安定形 Form II を示し、一般的な有機溶媒に溶解させた後に析出させた場合は熱力学的室温安定形 Form IV が出現するため、Form II と Form IV の結晶多形転移が問題となる⁵⁻⁷⁾。つまり、溶液中では Form IV が安定形、Form II は準安定形であり、一般的な有機溶媒に対する溶解度は Form II の方が高い。一方、超臨界二酸化炭素に対する溶解度は Form IV の方が高いことが我々の研究で判明している⁴⁾。これより、超臨界二酸化炭素中では Form II が安定形である可能性が示唆されるが、我々の予備検討によると減圧後は Form IV が優先的に析出することが示されており、結晶多形発生・転移機構について未解明・不明な点が多い。Form II と Form IV の評価（同定）は、粉末 X 線回折（XRD）法およびフーリエ変換赤外分光（FT-IR）法（3200~2700 cm⁻¹ のスペクトル（ピーク波形）が異なる）により可能である。

本研究では、超臨界二酸化炭素+テオフィリンの混合系に対する種々の操作因子（温度、圧力、減圧速度および薬物の乾燥状態）の影響検討を行った。超臨界二酸化炭素処理前後のテオフィリンは、走査型電子顕微鏡（SEM）と高倍率デジタルマイクロスコープにより結晶形態を観察し、結晶構造を粉末 X 線回折計（XRD）、示差走査熱量計（DSC）、フーリエ変換赤外分光器（FT-IR）により検討した。

4. 研究成果

(1) 本技術を実施可能な実験装置の設計・製作

本提案手法、つまり医薬品有機化合物を超臨界二酸化炭素としばらく接触・溶解させた後に減圧することにより結晶多形を発生させることが可能な実験装置の設計・製作を行った。実験装置の概略図を図2に示し、実験手法について概説する。

実験装置は、「超臨界二酸化炭素の調製・送液部（部品(1)~(8)）」と「超臨界二酸化炭素と医薬品有機化合物の混合・接触部（部品(9)、(10)）」の二つの部分から構成される。

超臨界二酸化炭素の調製・送液部では、ガスボンベ(1)から供給される二酸化炭素は高圧ポンプ(4)により所定の圧力に加圧後、空気恒温槽(10)内を通ることにより超臨界状態の二酸化炭素(超臨界二酸化炭素)が調製される。一方、超臨界二酸化炭素と医薬品有機化合物の混合・接触部では、あらかじめテオフィリン(約3.4g)を充填した高圧容器(9)を所定の温度に調整された空気恒温槽(10)内に設置した。バルブV2を開放し、所定の温度・圧力に調整された超臨界二酸化炭素を耐圧石英窓付き容器(8)内に導入し、高圧容器(9)内のテオフィリンと12h以上接触させた。この際、系内の温度はデジタル温度計(TI)、圧力はデジタル圧力計(PI)で測定した。所定の接触時間後、バルブV3を開放し、所定の流量(減圧速度)に調節して、高圧容器(9)内の二酸化炭素を流出させた。

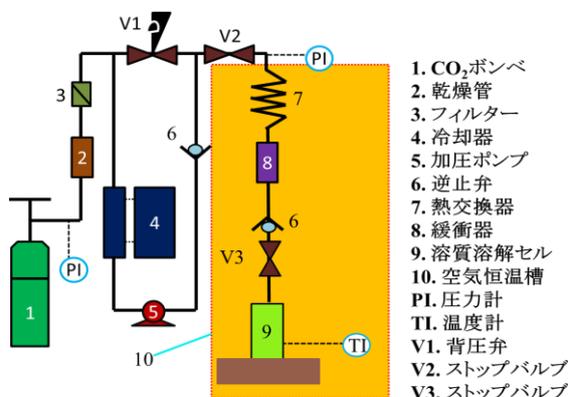


図2 医薬品有機化合物の超臨界二酸化炭素処理装置(結晶多形転移装置)

(2) 超臨界二酸化炭素+テオフィリンの混合系に対する操作因子の影響検討

本研究では、超臨界二酸化炭素+テオフィリンの混合系に対する種々の操作因子(温度、圧力、減圧速度および薬物の乾燥状態)の影響を検討した。検討した実験条件は、温度313.2~338.2 K、圧力14~22 MPa、接触時間14~40時間、減圧速度0.08~0.39 MPa/sである。

二酸化炭素は昭和電気ガスプロダクツ製(純度99.99%)、テオフィリンは和光純薬工業製(純度99%)を用いた。

テオフィリンには、熱力学的室温安定形Form IV、速度論的室温安定形Form II、高温安定形Form I、準安定形Form III、擬多形(水和物)Form Mの5つの多形が報告されている⁵⁻⁷⁾。超臨界二酸化炭素処理前のサンプルを分析したところ、結晶形態は柱状であり、結晶構造は速度論的室温安定形Form IIであることがわかった。このサンプルのSEM写真を図3、XRDによる分析結果を図4に示す。

温度、圧力および減圧速度を変化させた場合、全ての条件でForm IIの一部がForm IVまたは新たな結晶多形に転移を行っていることがわかった。このときの結晶形態は、柱

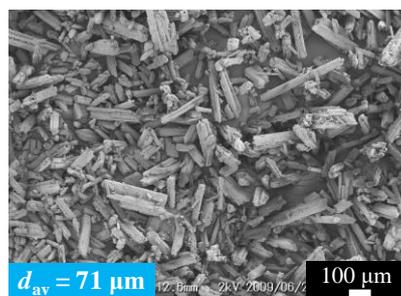


図3 超臨界二酸化炭素処理前のテオフィリンのSEM写真

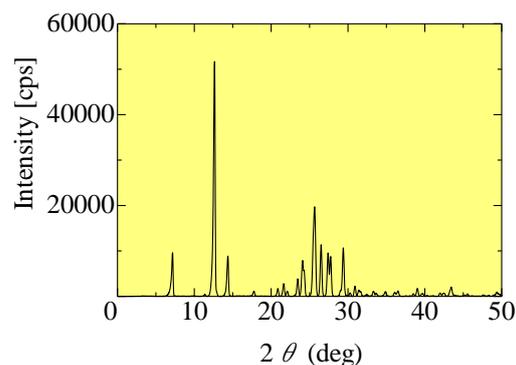


図4 超臨界二酸化炭素処理前のテオフィリンのXRD分析結果

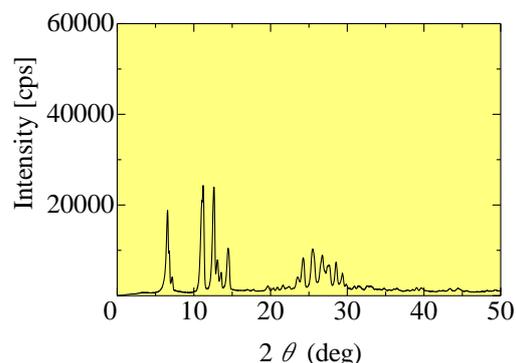


図5 超臨界二酸化炭素処理後(温度338.2 K, 圧力22 MPa, 減圧速度0.17 MPa/s)のテオフィリンのXRD分析結果

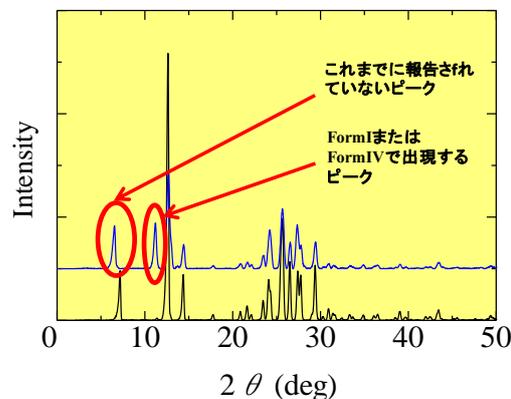


図6 超臨界二酸化炭素処理前と処理後(温度338.2 K, 圧力22 MPa, 減圧速度0.17 MPa/s)のテオフィリンのXRD分析結果

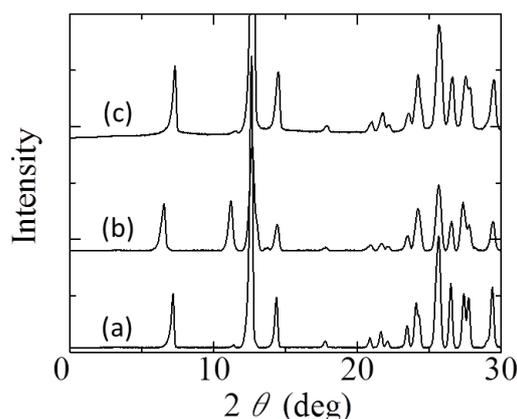


図7 テオフィリンのXRD分析結果[(a)超臨界二酸化炭素処理前(原薬), (b)処理後, (c)原薬の乾燥処理後に超臨界二酸化炭素処理を行ったサンプル]

状であった。ただし、結晶多形の同定は、DSC分析およびFT-IR分析では困難であり、XRD分析のみで判明した。そこで、超臨界二酸化炭素処理後のサンプルのXRD分析結果の例を図5に示す。さらに、超臨界二酸化炭素処理前のテオフィリン原薬と処理後のテオフィリンに関するXRD分析結果を同一の図に掲載したものを図6に示す。ピークの比較を行ったところ、実験前後でテオフィリンの結晶構造が変化しており、結晶多形転移していることがわかる。テオフィリン原薬(Form II)と比べると、実験後のテオフィリンは7°付近のピークが消失し、新たなピークが6°と11°付近に出現している。得られた結晶多形について、文献値⁷⁾と比較すると、11°のピークはForm II以外の多形に確認されているが、6°のピークはどの多形にも存在しなかった。

また、操作条件として温度、圧力および二酸化炭素の減圧速度を変化させたが、どの条件においても多形転移が発生した。

次に、テオフィリンの乾燥状態(含水率)を変化させた実験についてXRDによる分析結果を図7に示した。乾燥状態については、原薬をデシケータ内で1~2日放置し、乾燥させた原薬を高圧容器内に充填し、超臨界二酸化炭素と接触させた。実験終了後、高圧容器を開放して減圧し、内部のテオフィリンについてX線回折装置(XRD)により分析した。分析結果について、セル充填前のテオフィリン原薬との比較を行い、結晶多形転移が発生しているかどうかを調査した。原薬の乾燥処理を行った場合には、超臨界二酸化炭素処理後のテオフィリンと原薬のXRDピークは一致しており、多形転移が発生していない。このことから、原薬の乾燥処理を行うことでテオフィリンの結晶多形転移を抑制できることが明らかとなった。

本検討により、テオフィリン原薬に含まれる水分が結晶多形転移の発生機構に関わっていることがわかった。つまり、超臨界二酸化炭素中のテオフィリンの結晶多形転移は、

溶媒(超臨界二酸化炭素)中での自由エネルギー的に安定な構造の析出現象の差異や二酸化炭素の減圧による急激な高過飽和度付与による準安定形の析出が原因ではなく、テオフィリンに含まれる水分が超臨界二酸化炭素に溶解し、水分が溶解した超臨界二酸化炭素中の溶媒媒介転移により結晶多形転移が起こると推察される。

<引用文献>

- 1) 松岡正邦 監修, 結晶多形の基礎と応用, シーエムシー出版(2010)
- 2) J.-P. Brog *et al.*, *RSC Advances*, **3**, 38 (2013)
- 3) A. Y. Lee *et al.*, *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **2**(2), 259 (2011)
- 4) 佐野恭平ら, 化学工学会第46回秋季大会, U116 (2014)
- 5) P. Szterner *et al.*, *J. Therm. Anal. Cal.*, **99**, 325 (2010)
- 6) L. Seton *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **10**, 3879 (2010)
- 7) D. Khamar *et al.*, *Cryst. Growth Des.*, **12**, 109 (2012)

5. 主な発表論文等

[学会発表](計7件)

- ① 天羽隆太, 内田博久, 超臨界二酸化炭素中のテオフィリンの結晶多形転移現象の発生要因の解明, 分離技術会年会2017, 2017.5.26, 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
- ② 林陽一, 渡邊航平, 内田博久, ガス飽和溶体噴霧乾燥(PGSS-SD)法によるテオフィリン微粒子創製に対する溶液流量および混合部圧力の影響, 分離技術会年会2017, 2017.5.26, 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
- ③ 吉田慎吾, 渡邊航平, 内田博久, CO₂を用いたRESS法による*S-(+)*-ナプロキセンのナノ粒子創製に対する操作因子の影響, 化学工学会第48回秋季大会, 2016.9.6, 徳島大学常三島キャンパス(徳島県・徳島市)
- ④ K. Watanabe, H. Uchida, Production of Fine Powders of Theophylline by Particles from Gas Saturated Solutions with Spray Drying (PGSS-SD) Using Supercritical Carbon Dioxide, 15th European Meeting on Supercritical Fluids (EMSF 2016), 2016.5.9~5.10, Essen (Germany)
- ⑤ H. Uchida, T. Hirota, R. Nakazawa, Production of Theophylline Microparticles by Supercritical Antisolvent Recrystallization Using a Micro Device (SAS-MD), 15th European Meeting on Supercritical Fluids (EMSF 2016), 2016.5.9~5.10, Essen (Germany)
- ⑥ M. Natsume, K. Sano, H. Uchida, Effects of Crystal Polymorphism on Solubility of

Theophylline in Supercritical Carbon Dioxide, 2015. 8. 7, 福岡大学七隈キャンパス (福岡県・福岡市)

- ⑦ 夏目実佳, 佐野恭平, 坂部淳一, 下山裕介, 内田博久, 超臨界二酸化炭素中のテオフィリンの結晶多形転移現象の溶解度に対する影響の解明, 分離技術会年会 2015, 2015. 5. 29, 明治大学生田キャンパス (神奈川県・川崎市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 博久 (UCHIDA, Hirohisa)

金沢大学・理工研究域・自然システム学系・教授 (変更: 平成 28 年 10 月 1 日)

信州大学・学術研究院工学系・准教授

(平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 9 月 30 日)

研究者番号: 70313294

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

無し

(4) 研究協力者

無し