

ラボから見える未来 #2 ～できる？できない？ 結晶多形について～

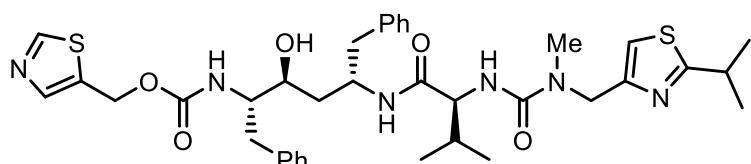
【はじめに】

医薬品の開発において、候補化合物の塩や和物を決定した後に結晶多形を検討して、開発化合物の構造をちゃんと決めてから非臨床の GLP 試験へ進むという流れが今では当たり前になっています。しかし以前は塩や和物の検討のみで結晶多形の優先順位がそれほど高くない時代がありました。今回は結晶多形が重要視されるようになった経緯やその影響などについて私見も交えてご紹介します。

【結晶多形の例】

- 一般的に結晶多形の代表例としてよく挙げられるのがダイヤモンドと黒鉛です。どちらも炭素原子のみから構成される物質ですが、その配置の違いにより一方は宝石として、もう一方は鉛筆の芯として利用されています。

- 医薬品において最も有名でインパクトのある結晶多形の例はリトナビル (Ritonavir) でしょう。リトナビルはアボット社によって 1996 年に上市された抗 HIV 薬です。上市から 2 年後の 1998 年、原薬の商用製造バッチとして実際に 240 バッチ目で突如、結晶多形の Form II が出現しました。これは最初にリトナビルがラボで合成されてから 6 年も経った後のことです。Form II のリトナビルは Form I よりも溶解度が低く、溶解性の規格から逸脱したために回収となり、市場から一時撤退を余儀なくされました。



Ritonavir

- リトナビルは新たな結晶多形の Form II が出現しただけではなく、純粋な Form I の結晶形を製造できなくなってしまいました。このように後から出現した結晶多形を late-appearing polymorph、作れなくなってしまった結晶多形を disappearing polymorph と呼んでいます^{*1}。アボット社は製造する結晶としては素性の悪い細長い針状晶の Form II を純度良く得るために製造プロセスを改良し、Form I よりも溶解度が低い Form II の吸収性を改善するために製剤処方を検討し直すなどして新処方のリトナビルを再上市しました^{*2}。

- ・分子の重なり方の違いで生じる結晶多形ではなく、異なるコンホメーションの分子に起因する結晶多形を conformational polymorphism と呼ぶことがあります、リトナビルの結晶多形は conformational polymorphism であることが解明されています^{*3}。
- ・注射剤や外用薬の場合は結晶多形は関係ないと考える人がいるかもしれません、結晶多形は固体状態や溶液中でより安定な多形に転移する場合があります。もしそうなるとダブルバッグ製剤で溶解できなくなる、溶液製剤から結晶多形が析出するなどの可能性があるので注射剤や外用薬にする化合物であっても結晶多形の検討は重要です。

【結晶多形と特許の関係】

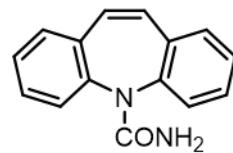
・結晶多形は物質特許とは別に特許を取得することが可能です。結晶多形の特許が取得できるとその結晶多形を他者が利用することを排除できます。結晶多形の違いで特許が成立することが多くの特許紛争を生んでいます。結晶多形の特許紛争で有名なのはファモチジン事件でしょう。山之内製薬が開発した当時はファモチジンに結晶多形があることがわかつていなかったため、結晶多形 A と B の混合物で上市されましたが、リヒターゲデオン社が結晶多形の A 形と B 形を発見し、溶解性に優れた B 形結晶に限定した特許を権利化しました。この特許に対して特許権を侵害しているとして差止請求が出されたのですが、結果的には国内での B 形結晶多形特許の独占的実施権を特許権者から取得することで和解しています。他にもニカルジピン事件やラニチジン事件など結晶多形の特許紛争について参考になる判例があります。これらは“XX 事件”でググるといろんな法律事務所が判例研究として解説していますので興味ある方は調べてみてください。

- ・作れなくなってしまった disappearing polymorph を作れるようにした製法にも特許性があり、リトナビルの Form I の製法特許が複数社から出願されています。
- ・これらのように自社化合物であっても、他社に結晶多形やその製法の特許権を取られてしまうということが起こり得ます。結晶多形の違いによって特許が成立する一方で、物質としては同じなので結晶多形の違いで CAS 番号は変わりませんし承認申請上も一変扱いです^{*4}。これは自社製品のライフサイクルマネジメント (LCM)の有力な手段として捉えることができます。また、自社で late-appearing polymorph が出現することによる GLP 試験やプロセス開発の

やり直しや、自社化合物の結晶多形を他社に特許で押さえられてしまうことにより状況によっては開発自体ができなくなる、市場からの製品の回収や撤退というリスクがあります。これらのベネフィットとリスクの理解が進んだことで、現在のように結晶多形の検討の優先順位が高くなりました。

【どんな化合物に結晶多形が存在するか】

- ・ではどういう化合物に結晶多形が存在するのでしょうか。全ての化合物に結晶多形が存在するのか、だとしたら何種類あるのか、これは誰にもわかりません。結晶多形の検討方法はいろいろとありますが、これが正解という方法はありませんし同じ方法でも結晶多形が出たり出なかったりします^{*5}。それらに大きなチャンスとリスクが潜んでいます。
- ・二面角が多いとか互変異性があつてコンホメーションがたくさんあるような化合物は結晶多形がありそうだなというのは何となくわかると思います。例えば上記のリトナビルやアジスロマイシンなどです。リトナビルはその後、FormⅢが発見されています^{*6}。アジスロマイシンは少なくともA形～R形の18種類の結晶多形があるようで多くの企業から特許が出願されています。
- ・その一方で、カルバマゼピンのような比較的簡単な構造の化合物にも少なくともI形からIV形の4種類の結晶多形が知られています。このように構造の見た目で結晶多形の有る無しを判断するのは難しいことがわかります。カルバマゼピンのIV形結晶は水和物ですが、水和物や溶媒和物は結晶多形の1つに分類される場合があり（擬多形、pseudopolymorphsと呼ばれます）、それらにもさらに結晶多形が存在する場合があるのでとても複雑です。



- ・ここでちょっと豆知識です。結晶多形の表し方は Form I や I 形、A 形などいろいろありますが、特に法則はありません。
- ・今では ICH (International Council for Harmonisation)ガイドラインの Q6A で結晶多形に関する規定が定められており、少なくともフローチャート #4 (DECISION TREE#4)を満足する必要があります^{*7}。

【製造中間体の結晶多形】

- ・結晶多形の違いは原薬だけでなく、その製造中間体にも活かすことができます。結晶多形の違いによって安定性や溶解性、製造作業で重要な渋過速度や流动性、不純物や残留溶媒の量などが異なってきます。また、今問題になっていニトロソアミンやその前駆体の除去効率にも影響すると考えられます。
- ・弊社の結晶多形スクリーニングを用いた製造中間体の結晶多形の例を挙げてありますので興味のある方はご覧ください^{*8}。この製造中間体の場合は結晶多形の違いによって形だけでなく色も異なっていることがわかります。late-appearing polymorph が出現して異なる物性や性状の結晶が出来てしまうと逸脱になるだけでなく、原因究明と解決に時間と労力がかかってしまいます。

【まとめ】

少し駆け足で結晶多形についてご紹介しました。端折った部分もかなりあるのでご不明な点や自社化合物の結晶多形スクリーニングを委託したいなどございましたらお気軽に Info@d-pharma.co.jp までお問合せください。次回はクラスⅡ回収と結晶多形の不思議な一致についてご紹介したいと思います。

では今回はこの辺で失礼します。

*1 : <https://doi.org/10.1021/ar00052a005>

*2 : <https://doi.org/10.1021/op000023y>

*3 : <https://doi.org/10.1023/A:1011052932607>

*4 : https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb7376&dataType=1&pageNo=1

*5 : https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpstj/64/1/64_50/_pdf/-char/ja

結晶多形の作成を学生実習で実施した先生の体験談がまさにそれです。

*6 : <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.09.026>

*7 : <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>

<https://www.pmda.go.jp/files/000156301.pdf>

*8 : <https://d-pharma.co.jp/news/結晶多形スクリーニングの受託のご紹介/>