

TAK-441 結晶形のキャラクタリゼーションと共結晶化による溶媒
和物形成の抑制および溶解性の改善

Characterization of TAK-441 Crystal Forms and Its
Cocrystallization for Solvatomorphism Suppression and
Solubility Enhancement

平成 28 年度 論文博士申請者 岩田健太郎 (Iwata, Kentaro)

指導教員 深水啓朗

低分子医薬品の多くは安定性や製造性で有利な結晶状態の原薬を用いて製剤化される。原薬はフリー体や塩、溶媒和物などの構成成分の違いに結晶多形を組合せた複数の結晶形をとることが多い。各結晶形は異なる物理化学的特性を示すため¹⁾、その特性を考慮した結晶形の選定は合理的な製剤設計と品質管理の観点から重要な課題である。

医薬品開発において、無水物あるいは水和物で開発される場合が多く、溶媒の毒性や脱溶媒による結晶形転移の懸念から有機溶媒を含む溶媒和物で開発することは極めて稀である。さらに、製品の安定供給などの観点から熱力学的に最も安定な結晶形の開発が望ましいとされている²⁾。

近年の開発化合物は、薬剤標的分子との結合親和性に基づいた化合物設計によって薬理活性が飛躍的に高まった。一方、化学構造の複雑化と分子量の増大に伴い脂溶性も高まっている。その結果、化合物の水溶性は低下するとともに、溶媒和物を形成しやすくなった。さまざまな有機溶媒と溶媒和物を形成する化合物は **promiscuous**

solvate former (PSF)として知られており、医薬品のなかにも少なからず存在する。PSF化合物では溶媒和物の形成を介して複数の無水物結晶多形が形成されることも多く、それらの結晶多形間の熱力学的関係を解析する方法は溶媒和物の形成によって制限されることなどから、医薬品開発を目的とした結晶形の最適化研究が難しい場合がある³⁾。それゆえ研究方法の確立には最適化に関連した研究成果の蓄積が必要である。しかしながら、PSF化合物に関する研究報告は極めて少ないうえに、PSF化合物の結晶形制御に積極的に取り組んだ研究報告はほとんど見あたらない。

さて、TAK-441(図1)は、武田薬品工業株式会社で創製された中性の抗がん剤候補化合物である⁴⁾。本化合物の膜透過性は高いものの、その溶解度は低いため、経口吸収性を促進させるために水溶性を高める必要がある。なお、

TAK-441は創製時にさまざまな溶媒和物を形成することが示唆されていた。

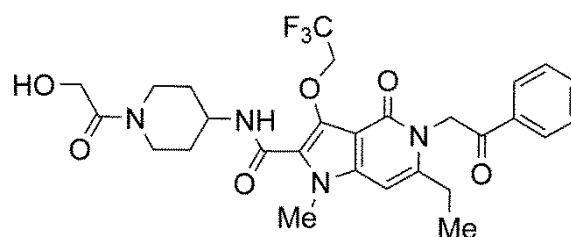


図1 TAK-441の化学構造

本研究では、TAK-441の結晶形を探索することにより開発に適した結晶形を選定し、PSF化合物の結晶形の最適化研究を深化させることを当初の目的とした。次に、中性化合物にも適用可能な共結晶形成を利用して⁵⁾、TAK-441の溶媒和物形成を抑制するとともに水溶性の改善を可能とする共結晶を見出すことを目的とした。

TAK-441の結晶形探索と開発に適した結晶形を選定⁶⁾

TAK-441をさまざまな有機溶媒で再結晶して開発に最適な結晶形を探索した。得られた結晶は、無水物 form Iを除いていずれも

溶媒和物であった。無水物 form I は X 線結晶構造からチャンネル構造の空隙を含む脱溶媒和物であった。したがって、TAK-441 は検討したすべての有機溶媒に対して溶媒和物を形成する PSF 化合物であることが明らかとなった。

得られた溶媒和物は、粉末 X 線回折パターンから示唆される結晶構造の類似性から、form I に転移するタイプ 4 の溶媒和物を含む 4 種類のタイプに分類された(図 2)。タイプ 1 の溶媒分子は、隔離された空間にパッキングされて TAK-441 分子と水素結合を形成した結晶構造であ

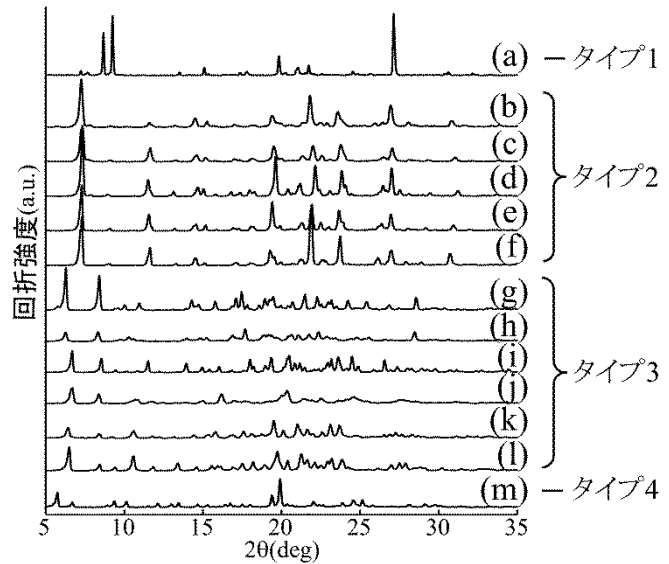


図2 各結晶形の粉末X線回折パターン

(a): エタノール溶媒和物、(b): アセトン溶媒和物、(c): 酢酸エチル溶媒和物 form B、(d): トルエン溶媒和物、(e): 酢酸イソプロピル溶媒和物 form B、(f): 酢酸イソブチル溶媒和物、(g): 2-プロパノール溶媒和物、(h): テトラヒドロフラン溶媒和物、(i): メチルエチルケトン溶媒和物、(j): 酢酸エチル溶媒和物 form A、(k): 酢酸イソプロピル溶媒和物 form A、(l): アニソール溶媒和物および(m): 無水物 form I。

った。残る 3 つのタイプの溶媒和物は、いずれもチャンネル構造中に溶媒分子を含んだ結晶構造であった。

タイプ 1、タイプ 2 あるいはタイプ 3 の溶媒和物を 80°C の真空乾燥で脱溶媒すると、それぞれ無水物 form II、form III あるいは form IV に転移した。さらに、これらの無水物あるいは溶媒和物は 130°C ~ 140°C で無水物 form V に転移し

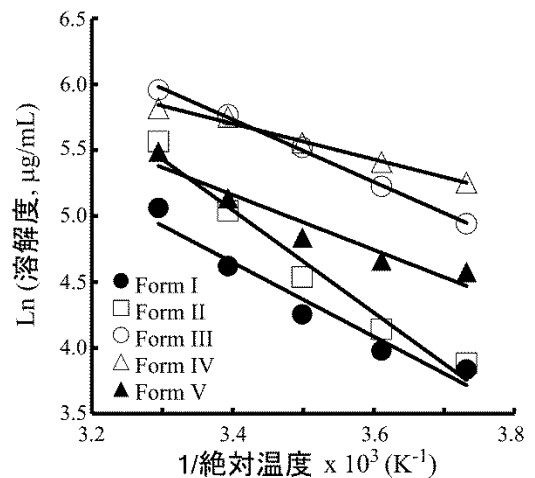


図3 各無水物の溶解度 van't Hoff プロット

た。Form I を含むこれらの無水物結晶多形の熱力学的なエネルギー

一準位を確認するため、溶解度を測定して van't Hoff プロットで解析した(図 3)。各結晶形は、温度により熱力学的な準位が逆転する互変性の関係を含む複雑な熱力学的関係にあった。Form I は室温以上の温度で最も安定であることが示唆されたため、開発に最適であると考えられた。

共結晶化による溶媒和物形成の抑制および水溶性の改善⁷⁾

TAK-441 の溶媒和物形成の抑制と溶解性の改善を目的として、有機カルボン酸との共結晶スクリーニングを実施したところ、TAK-441/L-リンゴ酸(2:1)共結晶((TAK-441)₂/L-MA)および TAK-441/L-酒石酸(2:1)共結晶((TAK-441)₂/L-TA)を見出した。得られた共結晶のパッキング様式は、互いに類似しており(図 4)、結晶構造中に脱溶媒結晶を示唆する空隙をもたない無水物であった。

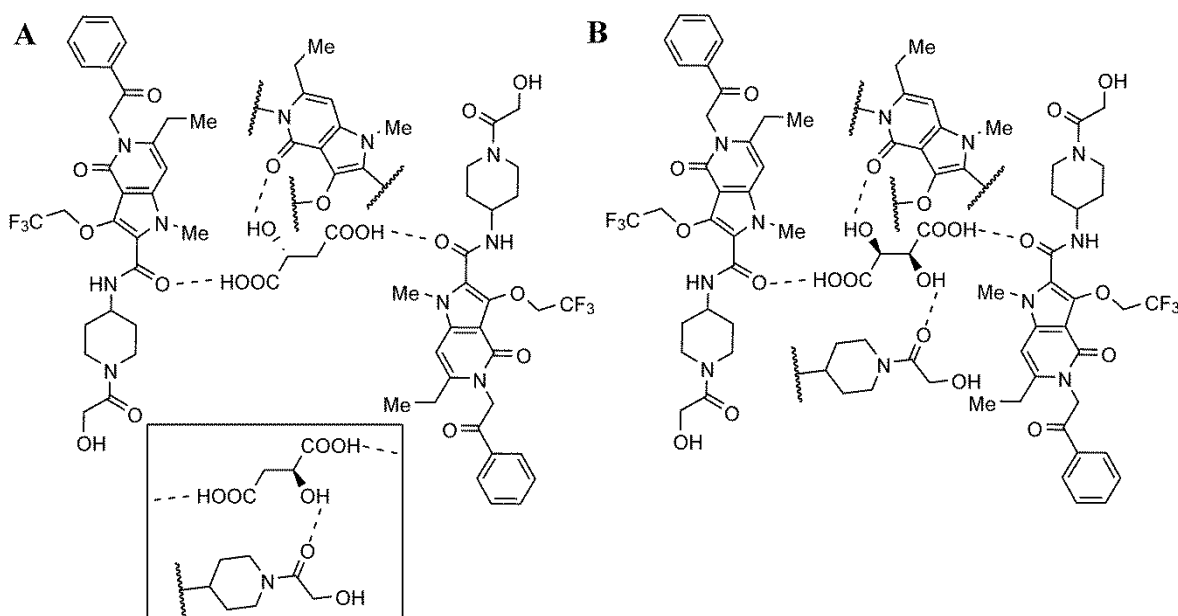


図4 各共結晶の結晶構造中の水素結合様式

A: (TAK-441)₂/L-MA(枠内はL-リンゴ酸もう一方の水素結合様式)、B: (TAK-441)₂/L-TA。破線は水素結合を示す。

溶媒和物を形成する性質の変化を確認するために各共結晶を用いて、各種有機溶媒中でのスラリー実験および再結晶実験を行った。いずれの共結晶も結晶多形や溶媒和物は見出されず、複数の溶媒か

ら元の共結晶が得られた。したがって、共結晶化によって TAK-441 の溶媒和物の形成が抑制されていることが示された。

水溶性の改善を確認するため、得られた共結晶とフリー体 form I の溶出プロファイルと溶解度を比較した。いずれの共結晶も絶食時の人工腸液 (FaSSIF) 中で早い溶出を示し、フリー体 form I の 2 倍程度の溶解度を数時間にわたっ

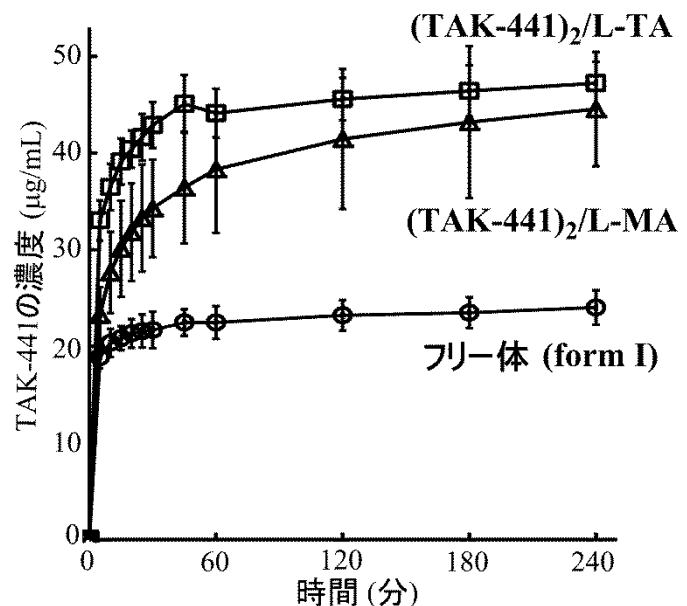


図5 FaSSIF中における共結晶あるいはフリー体 form I 結晶と乳糖との混合末の溶出プロファイル
エラーバーは各ポイントの±標準偏差(n=3)を示す。

て維持した(図 5)。また、いずれの共結晶もフリー体 form I より高い溶解度を示した。したがって、見出された共結晶はいずれもフリー体 form I に比べて高い経口吸収性を示すことが期待された。

長期保存中の化学的安定性を予測するため、得られた共結晶を 60°C(密閉)あるいは 60°C 相対湿度 75%(開栓)の過酷条件で 3 ヶ月間保存した。共結晶はいずれの条件においても、分解を示唆する含量低下および結晶形転移が認められなかった。この結果と Arrhenius の式から、25°C で少なくとも約 3.5 年間安定であることが予測された。したがって、いずれの共結晶も一般的な有効期間において品質を保持できることが示唆された。

以上の結果から、見出した共結晶はいずれも溶媒和物の形成を回避した、生産と品質を長期間保持できる結晶であり、フリー体に比

べて高い経口吸収性が期待できることが示された。

総括

TAK-441 の結晶形の最適化研究から、PSF 化合物のなかには有機溶媒中で溶媒和物として結晶化しても、溶液からの単離直後に溶媒を失ってあたかも無水物が結晶化したように誤解しやすい化合物が存在することを明らかにした。さらに、TAK-441 の共結晶研究から、共結晶化は PSF 化合物の溶媒和物形成を抑制するとともに水溶性を改善できる優れた技術であることを示すことができた。

本研究の成果は、低分子医薬品の結晶形を最適化する研究の発展に貢献するとともに、医薬品開発における製品の価値を高めるための実用的な手法の発展に寄与するものと考えている。

参考文献

1. Hilfiker R., ed., "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.
2. Llinàs A., Goodman J. M., *Drug Discovery Today*, **13**, 198-210 (2008).
3. Campeta A.M., Chekal B. P., Abramov Y. A., Meenan P. A., Henson M. J., Shi B., Singer R. A., Horspool K. R., *J. Pharm. Sci.*, **99**, 3874-3889 (2010).
4. Ohashi T., Oguro Y., Tanaka T., Shiokawa Z., Tanaka Y., Shibata S., Sato Y., Yamakawa H., Hattori H., Yamamoto Y., Kondo S., Miyamoto M., Nishihara M., Ishimura Y., Tojo H., Baba A., Sasaki S., *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 5507-5517 (2012).
5. Schultheiss N. and Newman A., *Cryst. Growth Des.*, **9**, 2950-2967 (2009).
6. Iwata K., Kojima T., Ikeda Y., *Cryst. Growth Des.*, **14**, 3335-3342 (2014).
7. Iwata K., Karashima M., Ikeda Y., *Cryst. Growth Des.*, **16**, 4599-4606 (2016).