

医薬品共結晶の微量探索法開発ならびに製剤学的応用

Development of Exploring Method in a Trace Amount for Pharmaceutical  
Cocrystals and Application for Active Pharmaceutical Ingredient

平成30年度 論文博士申請者 前野 祐介 (Maeno, Yusuke)

指導教員 深水 啓朗

医薬品が上市されるためには、有効性及び安全性の確保ならびに品質の担保が必須要件である。上市された医薬品原薬のうち低分子化合物が占める割合は高く、コンビナトリアルケミストリーをはじめとする創薬技術の発展により、探索段階において薬効の高い化合物をスクリーニングによって見出すことが可能となってきた。その反面、候補化合物の構造は次第に複雑化し、脂溶性が増大する傾向が認められている<sup>1)</sup>。特に近年では、有効性・安全性に関わる原薬の水に対する溶解性（溶解度、溶解速度）が深刻な課題となっている<sup>2)</sup>。その他、開発過程において品質に影響する化学的・物理的安定性、吸湿性あるいは粉体特性といった原薬固有の物性も課題となり得る。こうした物性を改善する手段の一つとして、結晶形態の変更が挙げられる。原薬の形態は結晶状態で開発されることが多く、フリー体や塩、共結晶及びそれらの結晶多形の中から選択される。開発過程で結晶形を可能な限り把握することは、最適な物性を持つ結晶形態の選定に寄与できるほか、製造部門に対して堅牢なプロセス確立に向けた有用な情報を与えることができる。複数の結晶形態のうち、共結晶は一般的に2種類以上の分子がイオン結合以外

の相互作用を形成するものと定義される。つまり、分子中にカルボキシル基やピリジン環に代表される塩を形成しやすい構造を持たない原薬及び対となる分子（コフォーマー）にも適用できるため、候補となる化合物は多岐にわたる。さらに新規結晶形を得るためには試料溶液の濃度、結晶化温度・速度など様々な因子を考慮した試験が必要である。しかしながら、開発の初期段階においては合成プロセスが最適化されておらず、原薬の製造費が高額になり、かつ合成量も限られることから、十分な原薬量の確保が困難である。また、見出された新規結晶形の中から最適な物性を持つ結晶形態を選択するためには、適切な評価装置を用いて個々の物性を明らかにする必要がある。医薬品としての共結晶は比較的新しい概念であるため、各国の医薬品審査当局によって申請時に求められる情報に差が生じている。欧州当局は塩と共結晶の区別は求めているが<sup>3)</sup>、米国当局は共結晶であることを明確にする（塩と区別する）ことを求めており<sup>4)</sup>、詳細な物性評価が必要となる。本研究では、医薬品開発初期段階への適用を目的とした共結晶の微量探索スクリーニング法を開発し、モデル薬物としてカフェイン（CAF）を用いて手法の妥当性を検証した<sup>5)</sup>。また、モデル薬物としてアセトアミノフェン（*N*-acetyl-*p*-aminophenol: APAP）の実用的な共結晶の探索を行い、得られた新規結晶形に対して種々の物性評価を行うとともに、新たな製剤学的応用について検討した<sup>6)</sup>。

#### 共結晶の微量探索法開発<sup>5)</sup>

本研究では、ナノスポット法と命名した共結晶の探索スクリーニング法を構築した。本法は、疎水化処理したガラスプレート上に微

量の試料溶液をマイクロシリンジで滴下し，析出した微細な結晶を顕微ラマン分光法にて評価する手法である（図 1）．顕微ラマンでの

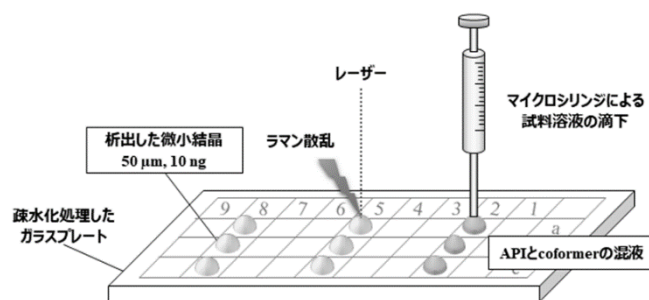


図 1. ナノスポット法の概要図

検出を容易にするためには，析出する結晶が凝集している必要がある．まず，この条件を満足させるガラス表面のコーティング剤を選定するため，炭化水素系及びフッ素系コーティング剤を用いて溶媒に対する接触角を測定した．表 1 に示す通り，水，メタノール（MeOH）及びジメチルスルホキシド（DMSO）に対する接触角は，炭化水素系コーティング剤トリクロロオクタデシルシラン（TCODS）が最も大きく，エタノール（EtOH）に対する接触角はフッ素系コーティング剤 Novec 1720 が最も大きかった．本研究では液滴が速やかに乾燥し，かつ CAF を溶解する EtOH を試料溶媒として選定し，その接触角が最大となる疎水化試薬としてフッ素系コーティング剤である Novec 1720 を選択した．

表 1. 疎水化処理で得られた接触角測定結果(°)

	H <sub>2</sub> O	EtOH	MeOH	DMSO
TCODS	113.09	39.31	42.31	80.97
HMDS	85.33	16.65	18.35	39.45
TCODS+HMDS	109.38	41.06	36.72	80.35
Novec 1720	107.24	48.56	37.64	43.37
Glass (control)	18.54	-	-	21.41

-: could not evaluate

CAF と共結晶を形成することが知られている 10 種<sup>7)</sup> のコフォーマーとの混液（0.2 mg/mL）を 50 nL 滴下して得られた結晶について，顕微ラマン測定を行った．CAF と 2,5-ジヒドロキシ安息香酸（2,5B），4-ヒドロキシ安息香酸（4B）及び 1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の組合せでは，新規ピークの出現あるいはピークシフトが観察

され、これらは別途調製した各共結晶の標準スペクトルと類似していたことから、スクリーニング手法の妥当性が示された（図 2）。本手法の開発により、1 測定条件あたり 10 ng と超微量の共結晶探索スクリーニングが実施可能となった。

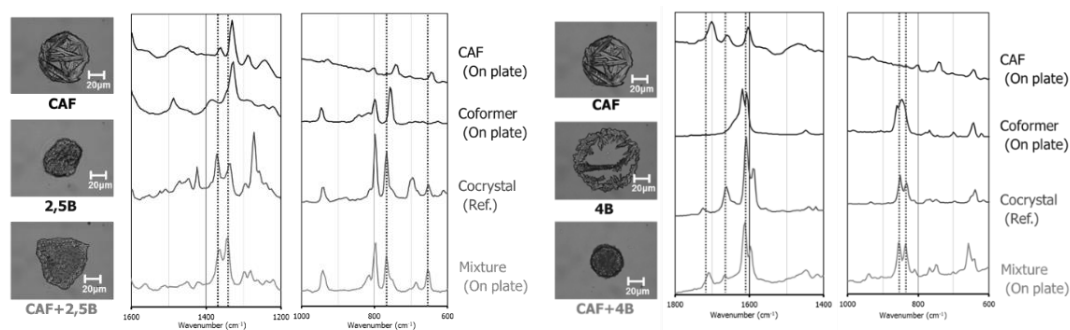


図 2. 得られた析出固体写真と顕微ラマンスペクトルの代表例

### 新規共結晶の製剤学的応用 6)

APAP は打錠時の圧縮成形性が乏しいことが知られており、シュウ酸（OXA）との共結晶化（APAP-OXA）による改善例が既に報告されている<sup>8)</sup>。一方 OXA は刺激性が強く、開発段階においてその毒性が議論になることも多い<sup>9)</sup>。そこで、医薬品として使用実績のある添加剤、あるいは医薬品との共結晶形成が報告されているコフォーマーについて、振動型ボールミルを用いた **grinding** 法による共結晶探索スクリーニングを実施した。その結果、粉末 X 線回折測定（XRD）、IR ならびに熱測定により、APAP とトリメチルグリシン（TMG）の組合せで新規結晶性複合体（APAP-TMG）が見出された。APAP、TMG の化学両論比が 1:1、1:2、2:1 となるように混合粉碎したところ、TMG 過剰の粉碎混合物（GM）1:2 では TMG 由来の X 線回折ピークが、APAP 過剰の GM

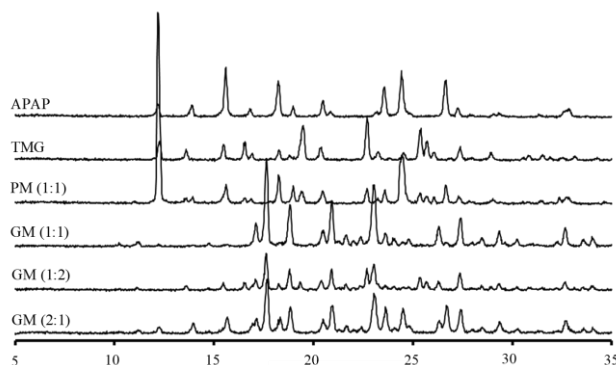


図 3. APAP-TMG 系の XRD 回折パターン

2:1 では APAP 由来の X 線回折ピークが残存していたことから、APAP-TMG の化学両論比は 1:1 であることが示唆された (図 3)。

続いて単結晶を調製し、単結晶 X 線構造解析を行ったところ、図 4

に示す立体構造であることが明らかとなった。APAP-TMG の複合

体は、APAP と TMG の分子間ならび

に APAP 同士の分子間で水素結合を

形成していた。即ち、APAP と TMG

の分子間でプロトンの移動が認めら

れなかったことから、この複合体は

共結晶であると判断した。

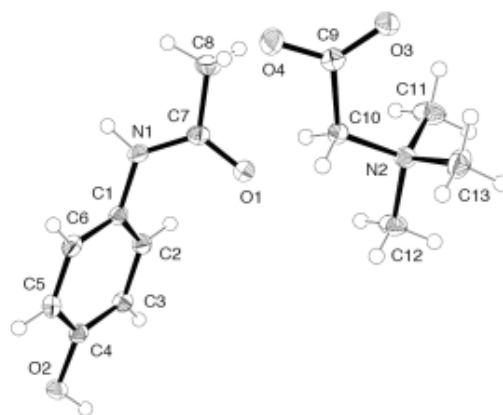


図 4. APAP-TMG の結晶構造 (ORTEP)

APAP-TMG の製剤学的評価として、圧縮特性の評価を行った。

APAP 単独の圧縮成形品はモンサント硬度計に錠剤をセットする

過程で崩壊してしまった (N.D.) が、APAP-TMG の成形性は良好

であり、既報の APAP-OXA とほぼ同等の硬度を有していることが

明らかとなった (表 2)。溶出特性においては、みかけの溶解速度定

数  $K'$  の値から、APAP-TMG は APAP 単体及び APAP-OXA と比較

して同等あるいは僅かに溶解速度の向上が認められた (表 2)。さら

に、味覚センサーを用いた評価を行い、ヒトが感じる「苦味」と「渋

み」を軸とした二次元散布図を作成したところ、図 5 のように TMG

の濃度依存的に苦味・渋味ともにセンサーの応答が小さくなったこ

とから、TMG 添加による苦味抑制効果が期待できることが示唆さ

れた。以上の結果より、APAP-TMG のキャラクタリゼーションに

より共結晶であることを明らかにし、種々の製剤学的な応用に関す

表 2. APAP-TMG, APAP-OXA, APAP の硬度試験及び見かけの溶解速度

	APAP-TMG	APAP-OXA	APAP
硬度 (kg)	11.6±1.5	13.0±1.4	N.D.
$K'$ ( $\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ )	2.94±0.34×10 <sup>-4</sup>	2.62±0.29×10 <sup>-4</sup>	2.48±0.25×10 <sup>-4</sup>

る可能性を示すことができた。

## 総括

本研究では，医薬品共結晶の新規微量探索手法を開発し，医薬品開発の初期段階に適用可能

であることを実証した。また，見出された新規共結晶の製剤学的な応用に成功し，共結晶化という新規性に加えて新たな進歩性を示すことができた。

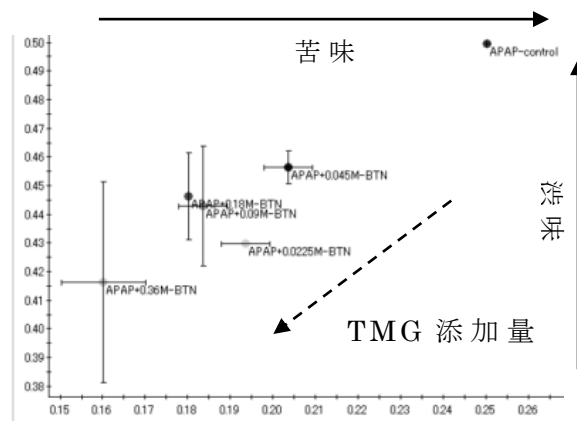


図 5. 苦味と渋味の二次元散布図

## 参考文献

- 1) Faller B., Ottaviani G., Ertl P., Berellini G., Collis A., *Drug Discovery Today*, **16**, 976-984 (2011).
- 2) Qiao N., Li M., Schlindwein W., Malek M., Davies A., Trappitt G., *Int. J. Pharm.*, **419**, 1-11 (2011).
- 3) Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products, European Medicines Agency (2015).
- 4) Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-crystals, Food and Drug Administration (2018).
- 5) Maeno Y., Inoue M., Suzuki T., Tomono K., Fukami T., *CrystEngComm*, **18**, 8004-8009 (2016).
- 6) Maeno Y., Fukami T., Kawahata M., Yamaguchi K., Tagami T., Ozeki T., Suzuki T., Tomono K., *Int. J. Pharm.*, **473**, 179-186 (2014).
- 7) Goyal S, Thorson M. R., Zhang G. G. Z., Gong Y., Kenis P. J. A., *Cryst. Growth Des.*, **12**, 6023-6034 (2012).
- 8) Karki S., Frišćić T., Fabian L., Laity P. R., Day G. M., Jones W., *Adv. Mater.*, **21**, 3905-3909 (2009).
- 9) Stahl P.H., Wermuth C.G., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use Verlag Helvetica Chimica Acta.*, Zurich and Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).