

論文審査の結果の要旨

アセトアミノフェン共結晶およびアミド塩の物理的安定性

Physical Stability of Cocrystals and Amide Salts

Containing Paracetamol

論文提出者 鈴木 直人 (Suzuki, Naoto)

低分子化合物の物理学的特性の改善は、創薬研究における重要な課題であり、塩や共結晶などの結晶性複合体の適用は、その代表的な方法の一つである。高い物理的安定性を示す結晶性複合体の設計には、薬物と複合体を構成するカウンター物質(コフォーマー)を選択することが重要であるが、医薬品の製造工程を想定した環境下で異なるカウンター物質からなる結晶性複合体の物理的安定性を網羅的に検討した例は限定的であった。このような背景のもと、申請者は中性薬物であるアセトアミノフェン (APAP) を構成成分とする共結晶の調製法や保管条件における物理的安定性を評価することで、最適なカウンター物質を選定する手法について検証した。また、APAP とスルホン酸類からなるアミド塩を新たに見出し、共結晶に対する薬剤学的有用性を明らかにした。さらに、湿式攪拌造粒中における各共結晶の解離速度を測定することにより、製造工程における物理的安定性について比較した。

申請者はまず、共結晶である APAP-シュウ酸 (OXA) と APAP-マレイン酸

(MLA) の粉碎下における物理的安定性を比較した。APAP と各共結晶のコフォーマーである OXA および MLA を混合粉碎し、形成した共結晶を粉末 X 線回折測定 (PXRD) にて同定した。その結果、APAP-OXA のみが形成していることが明らかとなった。一方で、水存在下で粉碎した場合には、OXA の 2 水和物と APAP-MLA が形成した。さらに、有機溶媒を用いたスラリー法で共結晶を調製したところ、非プロトン性溶媒のアセトニトリル、アセトン中では APAP-OXA を形成した。共結晶の相対的な安定性は、調製条件や水の存在により変わることを明らかにした。

続いて、スルホン酸類をカウンターイオンとした APAP 含有アミド塩を探索し、その薬剤学的特性について共結晶である APAP-OXA および APAP-MLA と比較した。APAP と p-トルエンスルホン酸 (TOSA) または 2-ナフタレンスルホン酸 (NASA) を混合粉碎した結果、APAP-TOSA 水和物、APAP-NASA 水和物ならびに無水物が形成した。単結晶 X 線結晶構造解析より、いずれの結晶性複合体もアミド塩であることを明らかにした。新たに見出した APAP-TOSA の物理的安定性を共結晶と比較するため、APAP-MLA と TOSA を混合粉碎し PXRD により評価した結果、APAP-TOSA および MLA に由来するピークの強度が増加したことから、コフォーマーとカウンターイオンの交換反応が進行していることが明らかとなった。一方で、APAP-TOSA と MLA を混合粉碎した場合には、交換反応は進行しなかったことから、イオン結合からなるアミド塩は共結晶よりも安定であることが示唆された。

コフォーマーが共結晶の安定性に及ぼす影響を評価することを目的に、湿式攪拌造粒を低波数ラマン (LF ラマン) 測定によりモニタリングした。共結晶である APAP-OXA、APAP-MLA および APAP-トリメチルグリシン (TMG) では、造粒開始直後に認められた共結晶由来ピークは、造粒の進行に伴い強度が減少し、APAP 由来のピーク強度が増加した。多変量解析より、解離

速度は APAP-MLA、APAP-OXA、APAP-TMG の順に増加することを明らかにした。

湿式攪拌造粒中の APAP-OXA の解離速度に、崩壊剤が及ぼす影響を評価した。膨潤型の崩壊剤では、吸水率の増加に伴い解離速度は低下し、導水型の崩壊剤では、さらに低い解離速度を示した。

このように本研究では、共結晶や塩などの結晶性複合体を原薬形態として選定する際に、複合体の物理的安定性を担保し得るコフォーマーの選定ならびに製造工程に適した複合体含有処方設計を可能にする、有益な知見と技術を提供している。以上、申請者の研究は、博士（薬学）の学位を授与するのに相応しいと判断する。

令和 3 年 11 月 4 日

主査 明治薬科大学 教授

山 中 正 道 印

副査 明治薬科大学 准教授

下 川 健 一 印

副査 明治薬科大学 講師

伊 藤 元 気 印