

# 平成22年度 調査研究報告書

## 調査研究課題

OTC薬の製剤設計に自由を与えるCocrystal技術の活用

## 所属機関及び調査研究者名

主任研究者：名古屋市立大学 大学院薬学研究科 薬物送達学分野 教授 尾関 哲也

(〒467-8603 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通 3-1 Tel.052-836-3463)

分担研究者：日本大学薬学部 薬剤学研究室 専任講師 深水 啓朗

(〒274-8555 千葉県船橋市習志野台 7-7-1 Tel.047-465-6699)

## 要旨

医薬品の Cocrystal 形成は、原薬の化学修飾を行わずに物性を改善する方法として注目されている。本研究では、解熱鎮痛薬として汎用されているアセトアミノフェン (APAP) について、混合粉砕による Cocrystal スクリーニングについて検討を行った。

カルボン酸 23 種類およびアミノ酸 20 種類を Coformer として選択し、混合粉砕法による Cocrystal スクリーニングを行った。APAP および Coformer (モル比 1 : 1) を乳鉢で 1 分間混合し、物理的混合物 (PM) とした。振動型ロッドミル (TI-200, CMT) で 1 時間、あるいはマグネット乳鉢 (MP-01, アズワン) で 12 時間、各 PM を室温で粉砕し、粉砕混合物 (GM) を得た。粉砕前後の試料について、粉末 X 線回折 (PXRD) 測定、示差走査型熱量測定 (DSC) および赤外吸収スペクトル (IR) 測定により評価を行った。

振動型ロッドミルで粉砕した場合、カルボン酸類のうちシュウ酸 (OXA) とジヒドロキシ安息香酸 (DHB)、アミノ酸類のうちプロリン (PRL) との GM で、PXRD パターンおよび IR スペクトルに変化が認められた。APAP と OXA の GM に関しては、既に報告されている Cocrystal (1 : 1) の PXRD パターンと一致したことから、混合粉砕法によっても同様の Cocrystal が形成されることを確認した。APAP と OXA の GM を DSC で測定したところ、150°C 付近に Cocrystal の融解に由来する吸熱ピークが観察された。一方、同 PM の DSC 曲線では 140°C 付近にも共融点と考えられるピークが認められたことから、共融過程においても Cocrystal が形成されると考えられた。マグネット乳鉢を用いた粉砕前後では、APAP と OXA の分子状態に変化が認められなかった。このことから、振動型ロッドミルを用いた混合粉砕では、強い剪断力とともに生じた摩擦熱による系の温度上昇が Cocrystal の形成促進に寄与していることが推察された。

## 1. 調査研究目的

医薬品の Cocrystal とは、原薬と各種の添加物からなる結晶性の複合体であり、その形成は原薬の化学修飾を行わずに物性を改善する方法として注目されている。OTC薬を Cocrystal 化することにより、溶解補助剤や安定化剤のような添加物の量や種類の低減が可能であり、原料費あるいは製造工程の削減によるコストダウン、また製剤設計における自由度の向上が期待できる。これらの利点は、既存薬の改良、あるいは新剤形の開発によるセルフメディケーションの振興に貢献すると考え、本研究ではアセトアミノフェン (APAP) をモデル薬物として検討を行った。APAP は作用が穏やかなことから、医療用および一般用医薬品として、小児から高齢者まで広く使用実績のある解熱鎮痛薬

である。APAPのCocrystalに関しては、打錠特性の改善などを目的として、これまで約10種類が報告されている<sup>1-2)</sup>。Cocrystalの形成スクリーニングには溶媒を用いたスラリー法が汎用されているが、混合粉砕法もまた補完的な方法としての有用性が報告されている。そこで本研究では、医薬品添加物として使用実績のあるカルボン酸類およびアミノ酸類を用いて、APAPとの混合粉砕によるCocrystalスクリーニングについて検討を行った。

## 2. 調査研究方法

### 2-1. 試薬

アセトアミノフェン (APAP)、カルボン酸類、アミノ酸類は和光純薬工業製を用いた。代表的なCoformerとして、シュウ酸 (OXA)、2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (DHB)、プロリン (PRL) の構造式を Fig. 1 に示す。その他の試薬はすべて試薬特級を用いた。

### 2-2. Cocrystal の形成スクリーニング

カルボン酸23種類およびアミノ酸20種類をCoformerとして選択し、混合粉砕法によるCocrystalスクリーニングを行った。APAPおよびCoformer (モル比1:1) を乳鉢で1分間混合し、物理的混合物 (PM) とした。振動型ロッドミル (TI-200, CMT, Fig. 2) で1時間、あるいはマグネット乳鉢 (MP-01, アズワン) で12時間、各PMを室温で粉砕し、粉砕混合物 (GM) を得た。粉砕前後の試料について、粉末X線回折 (PXRD) 測定、ラマンスペクトル測定 (Fig. 3)、示差走査型熱量測定 (DSC) および赤外吸収スペクトル (IR) 測定により評価を行った。

## 3. 調査研究結果

### 3-1. Cocrystal の形成スクリーニング

振動型ロッドミルを用いた混合粉砕によるCocrystalの形成スクリーニングをアセトアミノフェン (APAP) について行った結果、カルボン酸類のうちシュウ酸 (OXA) とジヒドロキシ安息香酸 (DHB)、アミノ酸類のうちプロリン (PRL) とのGMで、PXRDパターンに変化が認められた (Fig. 4, 5)。APAPとOXAのGMに関しては、既にKarkiらによって報告されている<sup>2)</sup>Cocrystal (1:1) の結晶構造データからシミュレートしたPXRDパターンと一致したことから、混合粉砕法によっても同様のCocrystalが形成されることを確認した (Fig. 4)。

DHBとPRLの場合、(スクリーニングの初期条件として行った) モル比1:1では、60分間粉砕したGM中に、新たな結晶構造の形成を示唆する新規な回折ピーク (Fig. 5中の茶色点線) が認められた。しかしながら、APAPの結晶に由来する回折ピーク (Fig. 5中の黒色点線) が減衰しながらも残存している様子が観察されたことから、Coformerの比率を増加させたモル比1:2で再度粉砕を行った。その結果、粉砕処理によって、新たな回折ピークが出現するとともに、APAPのピークが消失したことから、これらの化学量論比はモル比1:2であることが推察された。

### 3-2. 混合粉砕によるCocrystal形成の経時変化

APAPおよびCoformerのPMから、混合粉砕によってCocrystalが形成される過程を把握するために、PXRDパターンの経時変化について検討した。一例としてAPAPとOXAの系では、粉砕開始5分後から回折パターンが変化し、10分後以降はほぼ同様のパターンを示した (Fig. 6)。このとき、携帯型のラマン分光装置を用いて各粉砕時間における粉体試料を測定したところ、APAPおよびOXAのカルボニル基に由来すると考えられる1650および1720 $\text{cm}^{-1}$ 付近のピーク (Fig. 6中の黒色および青色

の点線)が粉碎時間の経過とともに減衰し,新たな散乱ピーク(茶色の点線)が出現した. ラマン測定の結果においても, 粉碎時間5分後はPMとCocrystalの中間的な様相を呈しており, PXRDの結果と一致していたことから, 本研究の粉碎条件では, 約10分でAPAPとOXAのCocrystalが調製されると考えられた.

### 3-3. Cocrystalのキャラクタリゼーション

APAP, CoformerおよびCocrystalの熱的な性質を検討するために, DSC測定を行った. APAPとOXAおよびPRLのGMをDSCで測定したところ, いずれも150°C付近にCocrystalの融解に由来する吸熱ピークが観察された(Fig. 7, 8). 一方, 同PMのDSC曲線では140および120°C付近にも共融点と考えられるピークが認められたことから, 共融過程においてもCocrystalが形成されると考えられた. DHBに関しては, PMおよびGMとも130°C付近に1つの吸熱ピークが認められ, Cocrystalの融点と共融点が近接していることが推察された(Fig. 8). 化学量論比が1:1と報告されているAPAPとOXAの系<sup>2)</sup>について, 複数のモル比からなるPMのDSC測定を行った. 種々の測定条件から推察し, 作成した相図をFig. 9に示す. APAPとOXAのPMは, いずれの比率においても140°C付近に共融およびCocrystalへの結晶化と考えられる熱挙動が観察された. また, Cocrystalの融点である150°C以上では, APAPおよびOXAの組成比に応じて, 両固相とCocrystalの共融曲線が認められた.

APAPとOXA, PRLおよびDHBの各粉碎時間におけるIRスペクトルをFig. 10に示す. APAPとOXAおよびPRLの組み合わせでは, いずれの場合もAPAPに由来する吸収ピーク(Fig中の黒色点線)は粉碎時間の経過とともに減衰し, 新たなピーク(紫色点線)が出現した. 一方, APAPとDHBの系は, スペクトル全般にわたって軽微なピークのシフトは認められるものの, 明瞭な変化は認められなかったことから, Cocrystal中でもAPAPあるいはDHB同士の分子間相互作用が保持されていることが示唆された.

## 4. 考察

医薬品の開発においてCocrystalが貢献しうる最大の利点は, 原薬の溶解性や安定性といった物性を分子レベルで, その化学的な構造を変えることなく, 改良できる可能性を秘めていることにある<sup>3)</sup>. 錠剤や顆粒剤のような固形の医薬品製剤においては, 可溶化や安定化を意図して種々の医薬品添加剤が加えられているが, その場合は原薬粒子と添加剤粒子の配合であり, 分子レベルで配列した結晶構造を有しているわけではない. それゆえ, 理想的にはヒトが安全に服用できる(医薬品として使用前例がある)添加剤と原薬との間にCocrystalが形成されることが望ましい. その際, 例えば難水溶性が問題となっている原薬と水溶性のカルボン酸類がCocrystal化することにより, 水に対する原薬の溶解性, ひいては生体での吸収性向上が期待できる.

Cocrystalのスクリーニング法として一般的な, 溶媒を用いた方法では, 有機溶媒を用いて試料を溶解あるいは懸濁させた状態で行うのに対し, 混合粉碎法では原薬と添加剤の2成分系であるため, 成分間における相互作用の有無を評価しやすという利点がある. 実験ロボットを用いたハイスループットな方法と比較して, 試料・測定数の点で劣ることは否めないが, 得られる情報がCocrystalの形成に密接に関連している場合は, かえって効率的な方法ということもできる.

本研究では, 混合粉碎法によるAPAPのCocrystalスクリーニングより, 新規な2種類を含む3種類のCocrystalが見出された. 結果の項には示さなかったが, 乳鉢を用いた粉碎前後では, APAPとOXA, PRLおよびDHBのいずれの組み合わせにおいても, 分子状態に変化が認められなかった.

したがって、振動型ロッドミルを用いた混合粉碎では、強い剪断力とともに生じた摩擦熱による系の温度上昇が Cocrystal の形成促進に寄与していることが推察された。

近年、Hot-melt Extrusion法（溶融押出法）を用いて、原薬をガラス状態にした経口製剤の開発が検討されている。医薬品の多くは有機化合物であり、生産工程で高温の環境に曝すことは分解や添加剤との相互作用が懸念されることから、高温条件を用いることは、生産コスト的にも不利と考えられる。しかしながら、Hot-melt extrusion法では、2軸 Extruder と呼ばれる押出装置を用いることにより、試料の高温暴露を短時間に抑え、連続的に生産できること、また、有機溶媒を用いないことから、実生産の製法として近年盛んに検討されている<sup>4)</sup>。本研究の実験計画では、実生産へのスケールアップが可能である噴霧乾燥法を予定しているが、機器と条件を整えば溶融押出法での調製も検討の価値がある。噴霧乾燥<sup>5)</sup>および溶融押出法<sup>6)</sup>による Cocrystal の調製は、いずれも 2010 年に初めて報告されていることから、本邦でも遅滞なく検討を開始する必要があると考えられる。そのためにも、各成分および混合物の融点や各種溶媒への溶解特性といった諸物性についても知見を深めることが重要である。

Cocrystal 化することによる原薬（APAP）物性の改善に関しては、現在まだ予備検討の段階であるが、原薬の溶出挙動や粉碎表面の親水性に変化が示唆された。製剤からの薬物放出を徐放化することにより、持続的な薬物吸収や原薬の苦味マスキング、あるいは物理的・化学的な安定性の向上が可能である。したがって、今後さらに製剤学的な特性について検討することにより、その利点をより明確にできると考えられる。

## 5. まとめ

混合粉碎法による APAP の Cocrystal スクリーニングにより、新規な 2 種類を含む 3 種類の Cocrystal が見出された。また、APAP と PRL および DHB から形成される新規な Cocrystal の化学量論比は、いずれも 1 : 2 であると考えられた。以上、申請した計画の通り、OTC 薬である APAP を Cocrystal 化することに成功した。この結果は製剤設計における自由度を向上させ、既存薬の改良あるいは新剤形の開発によるセルフメディケーションの振興に貢献すると考えられる。今後はさらに、温度による Cocrystal 化メカニズムの解明、粒子・製剤設計によるマイクロ・ナノ粒子製剤の創製などを検討する予定である。

## 6. 調査研究発表

### 6-1. 口頭発表

深水啓朗<sup>1</sup>，東初樹<sup>1</sup>，亀谷晋央<sup>2</sup>，辰巳泰我<sup>2</sup>，古石誉之<sup>1</sup>，鈴木豊史<sup>1</sup>，尾関哲也<sup>2</sup>，伴野和夫<sup>1</sup>（<sup>1</sup>日本大薬，<sup>2</sup>名市大院薬）混合粉碎法によるアセトアミノフェンの Cocrystal 形成に関する検討，日本薬学会第 131 年会（静岡），2011 年 3 月。

深水啓朗<sup>1</sup>，小宮佑太<sup>1</sup>，青木麻里子<sup>1</sup>，亀谷晋央<sup>2</sup>，辰巳泰我<sup>2</sup>，鈴木豊史<sup>1</sup>，尾関哲也<sup>2</sup>，伴野和夫<sup>1</sup>（<sup>1</sup>日本大薬，<sup>2</sup>名市大院薬）混合粉碎法による Cocrystal 形成に及ぼす温度条件の影響，日本薬剤学会第 26 年会（東京），2011 年 5 月（要旨提出済）。

### 6-2. 誌上発表

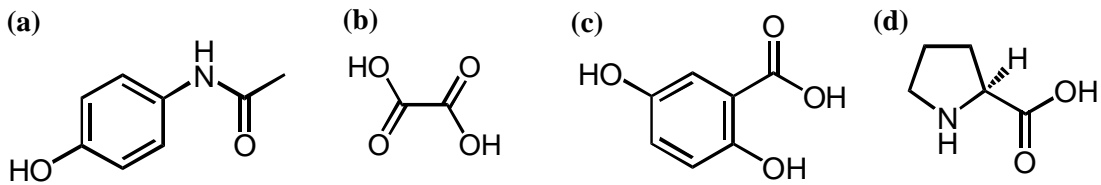
深水啓朗，Pharmaceutical Cocrystals の熱分析，*熱測定*，38 (1)，16-22 (2011)。

深水啓朗，Nair Rodríguez-Hornedo，共結晶（Cocrystals）の溶解挙動を理解する，*製剤機械技術研*

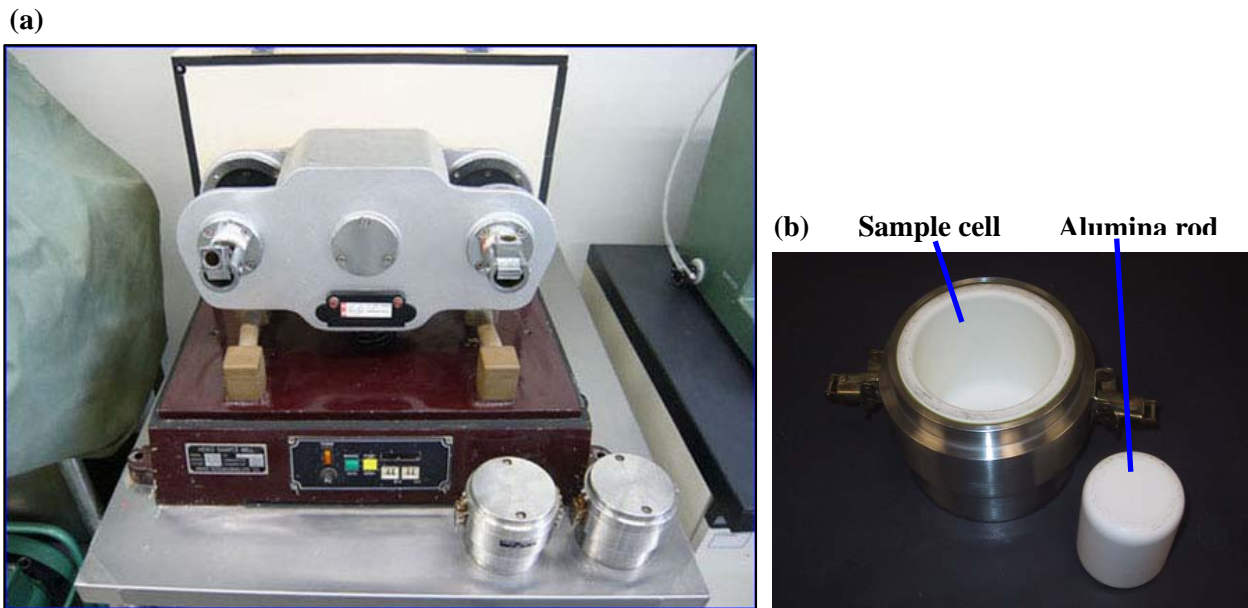
究会誌, 20 (2), 2011 掲載予定).

## 7. 引用文献

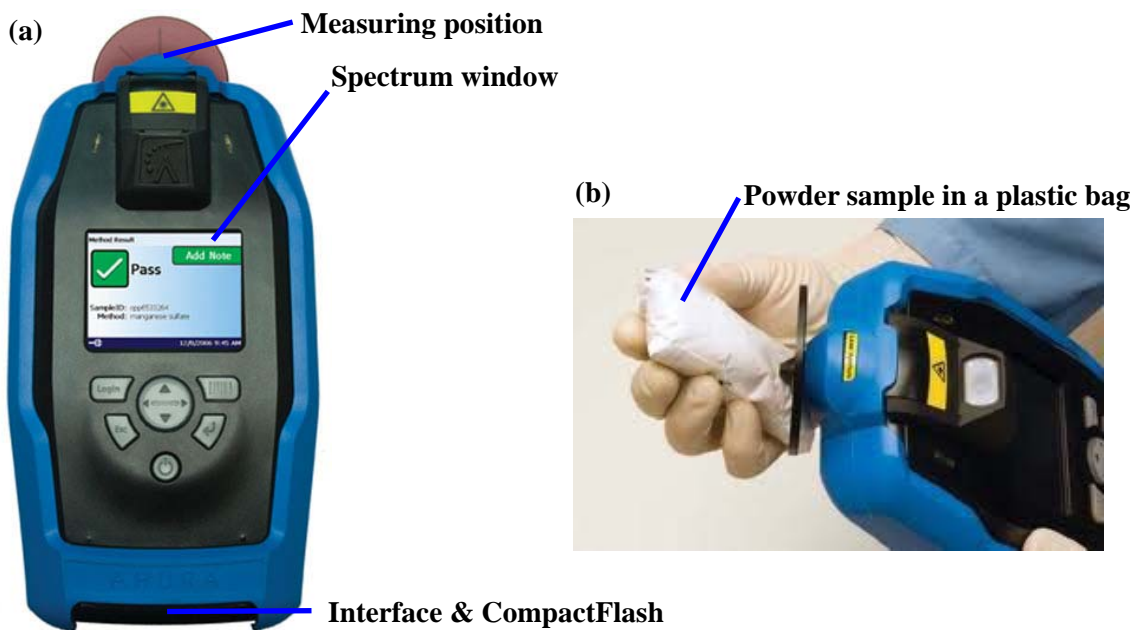
- 1) D. J. Berry, C. C. Seaton, W. Clegg, R. W. Harrington, S. J. Coles, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, R. Storey, W. Jones, T. Friščić and N. Blagden, Applying hot-stage microscopy to co-crystal screening: a study of nicotinamide with seven active pharmaceutical ingredients, *Cryst. Growth Des.*, **8**, 1697-1712 (2008).
- 2) S. Karki, T. Friščić, L. Fábián, P. R. Laity, G. M. Day and W. Jones, Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: new compressible forms of paracetamol, *Adv. Mater.*, **21**, 3905–3909 (2009).
- 3) T. Friščić and W. Jones, Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: an update, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 1547-1559 (2010).
- 4) 川上亘作, ファームテクジャパン 20, 2099-2108 (2004).
- 5) A. Alhalaweh and S. P. Velaga, Formation of cocrystals from stoichiometric solutions of incongruently saturating systems by spray drying, *Cryst. Growth Des.*, **10**, 3302-3305 (2010).
- 6) R. S. Dhumal, A. L. Kelly, P. York, P. D. Coates and A. Paradkar, Cocrystalization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion, *Pharm. Res.* **27**, 2725-2733 (2010).



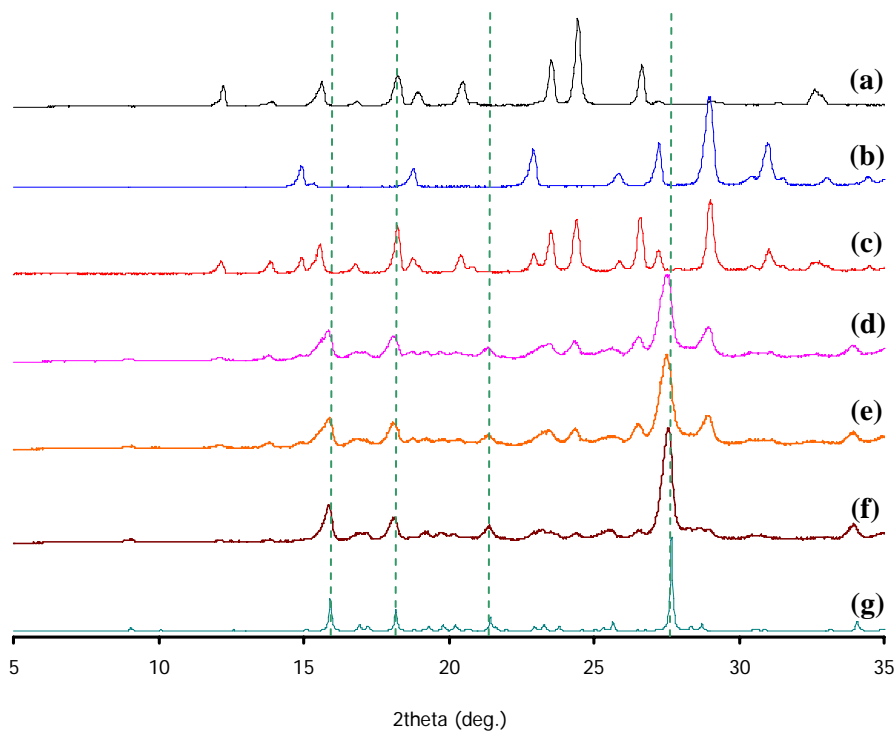
**Fig. 1** Chemical structures of APAP and cofomers; (a) acetaminophen (APAP), (b) oxalic acid (OXA), (c) 2,5-dihydro benzoic acid (DBH) and (d) proline (PRL).



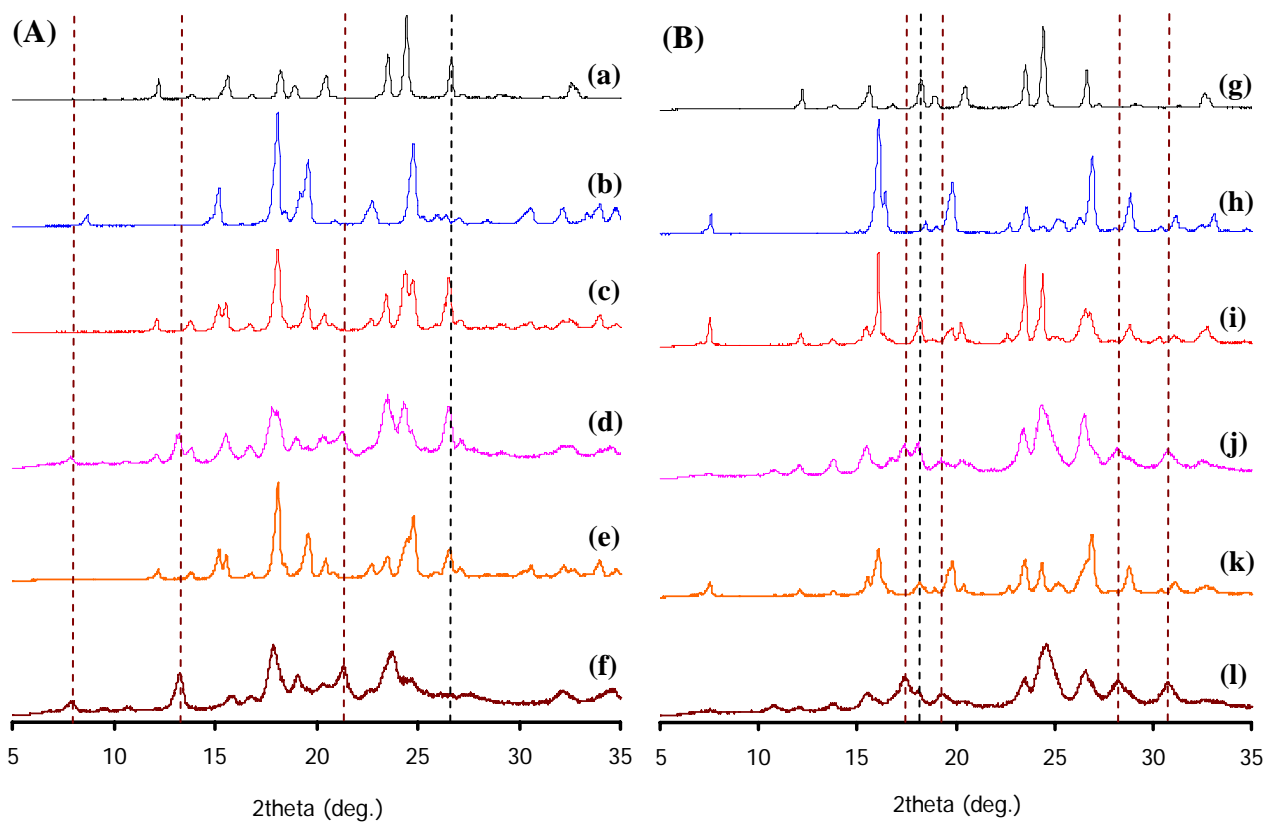
**Fig. 2** Vibrating rod mill (TI-200, CMT Co. Ltd.).



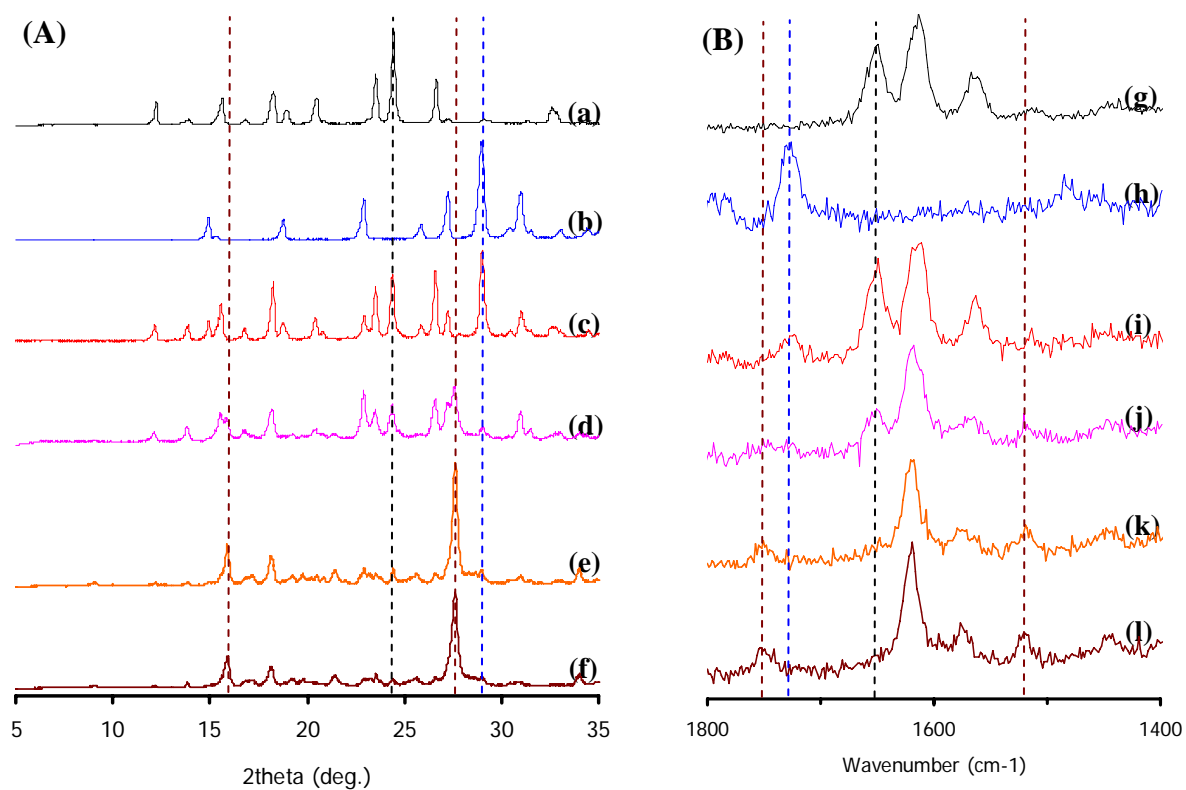
**Fig. 3** Hand-held Raman spectrometer (Truscan®, Thermo Scientific Inc.).



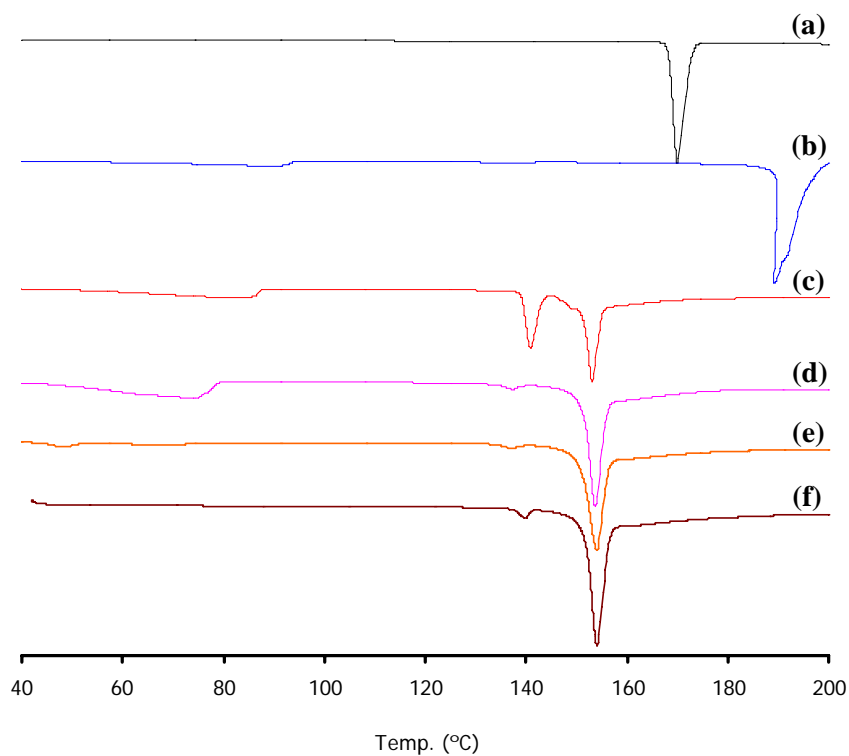
**Fig. 4** PXRD patterns of APAP and OXA system; (a) APAP, (b) OXA, (c) PM(1:1), (d) GM(1:1)30min, (e) GM(1:1)60min, (f) GM(1:1)120min, (g) simulated.



**Fig. 5** PXRD patterns of (A) APAP-PRL system; (a) APAP, (b) PRL, (c) PM(1:1), (d) GM(1:1)60min, (e) PM(1:2), (f) GM(1:2)60min, and (B) APAP-DHB system; (g) APAP, (h) DHB, (i) PM(1:1), (j) GM(1:1)60min, (k) PM(1:2), (l) GM(1:2)60min.

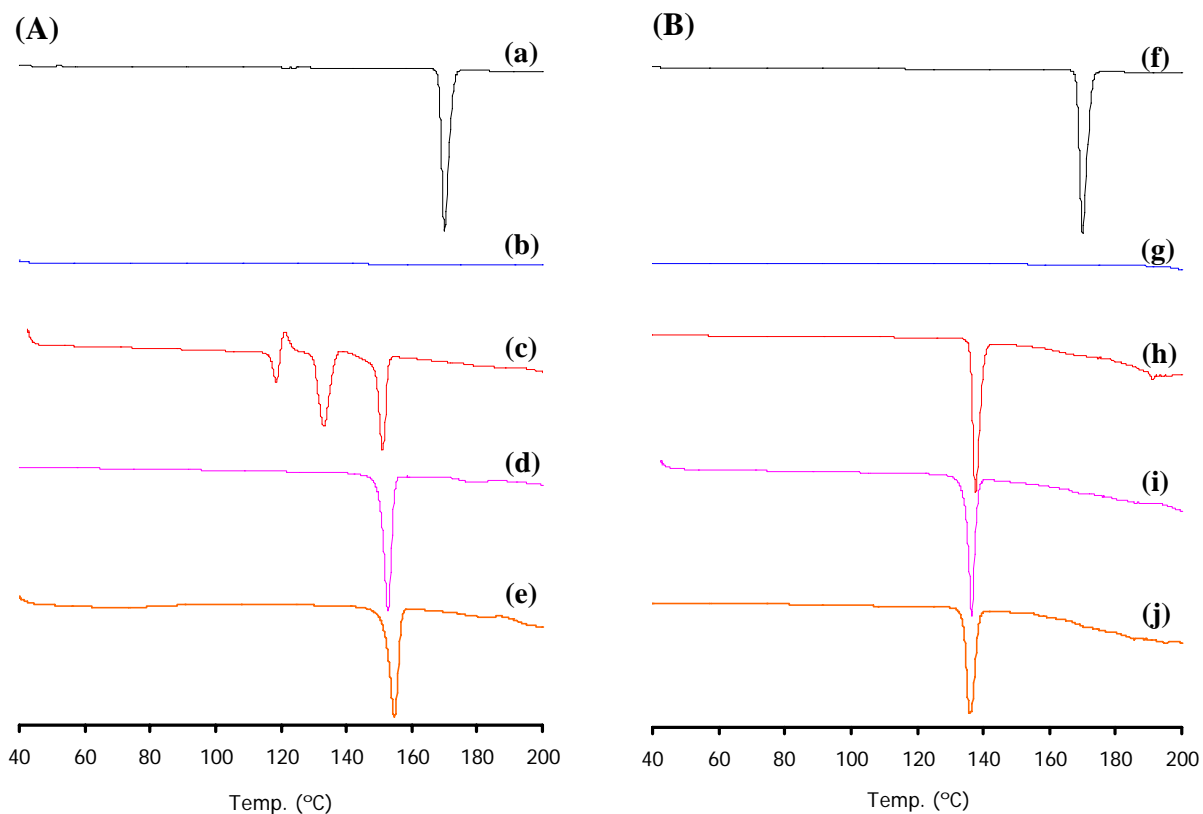


**Fig. 6** Comparison of (A) PXRD patterns and (B) Raman spectra in the system of APAP and OXA; (a)(g) APAP, (b)(h) OXA, (c)(i) PM(1:1), (d)(j) GM(1:1)5min, (e)(k) GM(1:1)10min, (f)(l) GM(1:1)15min.

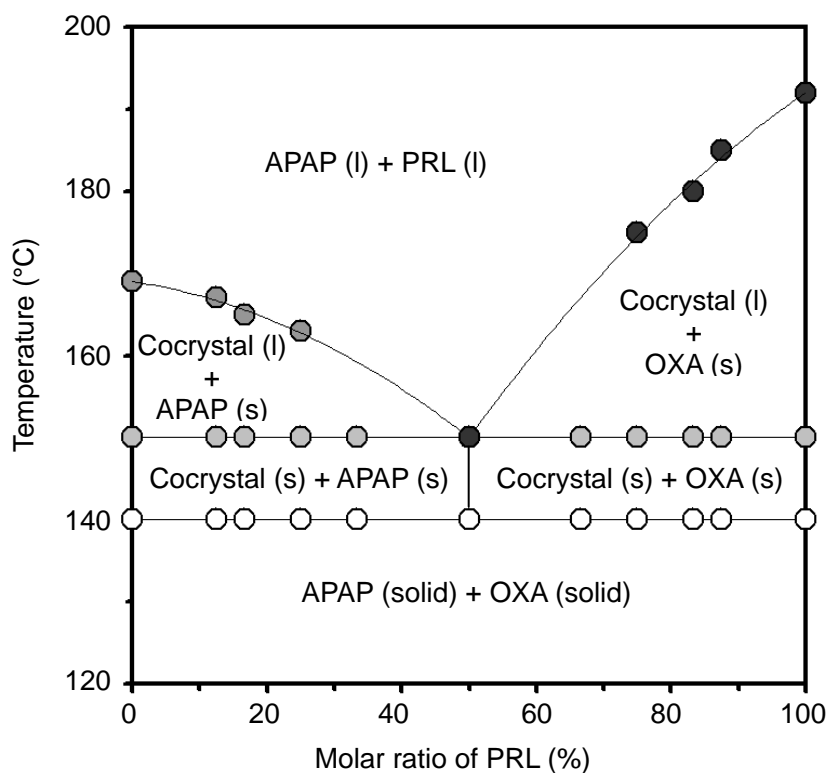


**Fig. 7** DSC curves of APAP-OXA system; (a) APAP, (b) OXA, (c) PM(1:1), (d) GM(1:1)60min, (e) GM(1:1)120min, (f) solvent evaporated.

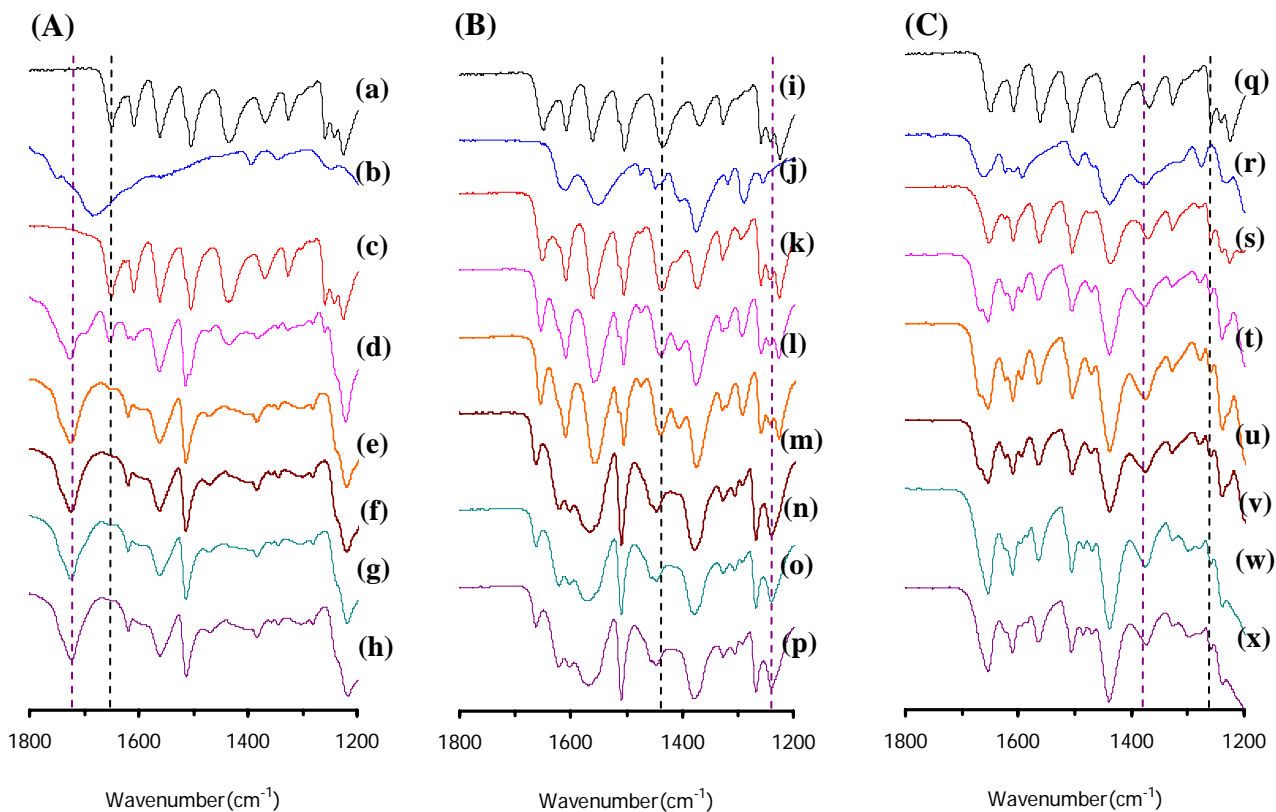




**Fig. 8** DSC curves of (A) APAP-PRL system; (a) APAP, (b) PRL, (c) PM(1:2), (d) GM(1:2)120min, (e) solvent evaporated, and (B) APAP-DHB system; (f) APAP, (g) DHB, (h) PM(1:2), (i) GM(1:2)120min, (j) solvent evaporated.



**Fig. 9** Phase diagram of APAP-OXA system speculated from DSC measurement.



**Fig. 10** IR spectra of (A) APAP-OXA, (B) APAP-PRL and (C) APAP-DHB systems; (a)(i)(q) APAP, (b)(j)(r) each coformer, (c)(k)(s) PM, (d)(l)(t) GM5min, (e)(m)(u) GM10min, (f)(n)(v) GM15min, (g)(o)(w) GM30min, (h)(p)(x) GM60min.