

OTC薬のライフサイクルマネジメントに有用な コクリスタルのナノ探索法に関する研究

主任研究者：日本大学薬学部 薬剤学研究室 准教授 深水 啓朗
(〒274-8555 千葉県船橋市習志野台 7-7-1 Tel.047-465-6699)

分担研究者：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, 特任講師 田上 辰秋
(〒467-8603 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通 3-1 Tel.052-836-3463)

要旨

医薬品のコクリスタル (Cocrystal, 共結晶) は, 医薬品の有効成分 (原薬, API; Active Pharmaceutical Ingredients) の化学構造を修飾することなく, その物理的・化学的性質 (溶解性や安定性等) を改良できることから, 製薬業界において注目される技術の1つとなっている. 本研究では, 微量かつ効果的な新規スクリーニング方法の開発を目的として, マイクロシリンジから微量容量の試料溶液をガラスプレート上に滴下した後, 析出した微細な結晶を評価するナノスポット法の検討を行った.

ガラスプレートの疎水化処理を行ったところ, 単独の疎水化試薬ではトリクロロオクタデシルシランが最も優れた効果を示し, 大きな接触角が得られた. アセトアミノフェン (APAP), シュウ酸 (OXA), プロリン (PRL) およびマレイン酸 (MLA) のエタノール (EtOH) 溶液 (各 1.0 mg/mL) を疎水化処理したガラスプレート上に 0.05 μ L 滴下したところ, 滴下直後は直径が約 950 μ m 程度であったが, 乾燥後には 50~100 μ m 程度に収縮した結晶が観察された. APAP と MLA に関しては, それらの粉体試料を測定した標準スペクトルと同様のピークが認められたことから, 試料量が約 50 ng でスペクトルを測定することができた. 一方, PRL では若干のピークシフト, OXA では明らかに異なるスペクトルが得られた. この原因は, PRL および OXA とも吸湿性が高いことから, ガラスプレート上で速やかに吸湿したことが考えられた.

本法をコクリスタルの探索スクリーニングに応用するために, 結晶性の良いカルバマゼピン (CBZ) をモデル原薬として選択し, CBZ とコクリスタルを形成することが報告されているカルボン酸についてナノスポットを行い, 顕微ラマンスペクトルを測定した結果, CBZ とコハク酸で僅かながら新たなピークが認められ, アジピン酸, 4-ヒドロキシ安息香酸およびグルタル酸では若干のピークシフトが観察された. また, 本法における更なる検出感度の向上を企図して表面増強ラマン散乱 (SERS) 効果の発現および利用を試みた. CBZ あるいはカルボン酸類の溶液に Au コロイドを添加した試料では, 測定位置によってラマン信号の強度に差が認められ, 最大で約 3 倍の増大が観察された. このことは, 試料溶液中に分散していた 50 nm 程度の金粒子が析出した結晶の一部に吸着し, レーザー光の照射部位や吸着状態といった条件が合致した場合に SERS が観察されたことによると推察された. 以上の結果より, 極微量の試料でスクリーニングを行うことのできる可能性が示唆された.

1. 調査研究目的

コクリスタル (Cocrystal, 共結晶) の定義は、いまだに議論中ではあるが、「室温で固体の分子が結晶格子内に2種類以上含まれており、その分子間相互作用がプロトンの移動を含まない(水素結合等である)もの」とするのが一般的になりつつある¹⁾。医薬品のコクリスタルは、医薬品の有効成分(原薬, API; Active Pharmaceutical Ingredients)の化学構造を修飾することなく、その物理的・化学的性質(溶解性や安定性等)を改良できることから、製薬業界において注目される技術の1つとなっている^{2, 3)}。OTC薬をコクリスタル化することにより、溶解補助剤や安定化剤のような添加剤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プロダクトライフサイクルマネジメントに貢献すると考えられる。コクリスタルの調製法としては、原薬および添加剤(コフォーマー; コクリスタルフォーマーとも呼ばれる)の混合液から再結晶化する方法⁴⁾や、固体状態で混合粉砕する方法⁵⁾が一般的によく用いられている。しかしながら、コクリスタルの探索スクリーニングにおいて新規のコクリスタルを見出す、あるいは見逃しを避けるためには、コフォーマーの種類、原薬とコフォーマーの濃度あるいは比率、温度、溶媒の種類等、様々な条件について試行する必要があるため、効率のよいスクリーニング方法が切望されている。そこで本研究では、微量かつ効果的な新規スクリーニング方法の開発を目的として、マイクロシリンジから微量容量の試料溶液をガラスプレート上に滴下した後、析出した微細な結晶を評価するナノスポット法の検討を行った。

2. 調査研究方法

2-1. 試薬

アセトアミノフェン (APAP, 東京化成工業) およびカルバマゼピン (CBZ, 和光純薬工業) をモデル原薬として用いた。代表的なコフォーマーとして、シュウ酸 (OXA), マレイン酸 (MLA), プロリン (PRL), 4-ヒドロキシ安息香酸 (4HBA), アジピン酸 (ADA), グルタル酸 (GTA) およびコハク酸 (SCA) (以上, 和光純薬工業) を用いた。ガラスプレートの疎水化試薬として、ヘキサメチルジシラザン (HMDS), トリクロロオクタデシルシラン (TCODS) (以上, 東京化成工業) およびジメチルジクロロシラン (DMDCS) (SUPELCO) を用いた。これらの構造式を **Fig. 1** に示す。その他の試薬はすべて和光純薬工業の試薬特級を用いた。

2-2. 試料を滴下するガラスプレートの疎水化

スクリーニングの効率を上げるためにガラスプレートの疎水化について検討した。すなわち、滴下した試料溶液がプレート上で拡散するのを抑制することにより、微細な液滴の形成ひいては結晶の析出により、検出感度の向上ならびに試料数の増加を企図した。3種類の疎水化試薬 (HMDS, TCODS および DMDCS) を単独もしくは組み合わせでガラスプレート上に塗布し、以下の手順で疎水化処理を行った。4種類の溶媒 (水, メタノール: MeOH, エタノール: EtOH およびジメチルスルホキシド: DMSO) をマイクロシリンジ (7000.5KH, Hamilton Company, USA) で 300 nL 滴下し、接触角を $\theta/2$ 法で測定した (**Fig. 2**)。

<ガラスプレートの疎水化手順>

1. ガラスプレートを疎水化試薬 I に 3 分間浸す。
2. トルエンで洗浄して風乾する (疎水化試薬が 1 種の場合は 5 に続く)。

3. ガラスプレートを疎水化試薬Ⅱに3分間浸す.
4. トルエンで洗浄する.
5. MeOHで洗浄する.
6. 40°Cで30分間減圧乾燥する.

2-3. 試料溶液の滴下（ナノスポット）および乾燥による微結晶の析出

疎水化処理を行ったガラスプレートに、マイクロシリンジを用いて各試料（APAP、カルボン酸類およびアミノ酸類）の10 mg/mL (100 ng / 0.01 μ L = 10 nL) および1 mg/mL (50 ng / 0.05 μ L = 50 nL) のEtOHあるいはDMSO溶液を滴下し、室温環境下あるいは40°C（減圧）で静置して乾燥させた。また、表面増強ラマン散乱（SERS）の効果を検討するために、金コロイド溶液（i-colloid-Au, IMRA America Inc., USA）を0.05%添加した試料も作成した。滴下時の様子は目視が困難であったため、デジタルマイクロスコープ（Dino-Lite Pro 2 Premier, AnMo Electronics Corporation, Taiwan）を用いて観察した。また、滴下位置の目安となる5×5 mmのスケールを印刷したフィルムシートをプレートの裏側に貼付し、その中心付近に試料溶液を滴下した（Fig. 3）。

2-4. 顕微ラマンスペクトル測定

顕微ラマンスペクトル測定は、Lab RAM ARAMIS（HORIBA Jobin Yvon S.A.S.）を用いて以下の条件で行った。

レーザー（波長，出力）：633 nm，Filter：0.6～1.0，露光時間：1 s（32回積算），検出器：CCD検出器，解像度設定：Hole；500 μ m，Slit；100 μ m，Grating；300-600 nm

2-5. APAPおよびCBZのコクリスタル標準品の調製

APAPのコクリスタルは混合粉碎法で調製した。APAPおよびコフォーマー（モル比1：1あるいは1：2）を乳鉢で1分間混合した物理的混合物（PM）を振動型ロッドミル（TI-200, CMT）で1時間粉碎し、粉碎混合物（GM）を得た。CBZのコクリスタルについては既報⁶⁾を参照し、溶媒法あるいは粉碎法で調製した。調製した試料について、粉末X線回折（PXRD）測定によりコクリスタルの形成を確認した。

3. 調査研究成果

3-1. ガラスプレートの疎水化処理

ガラスプレートの疎水化処理を行った後、測定した接触角をTable 1に示す。単独の疎水化試薬では、TCODSが最も優れた効果を示し、大きな接触角が得られた（Fig. 4）。TCODSは、分子内の疎水部分を構成する炭素鎖がC18と長く、高い疎水性を有することから接触角が増大したと考えられた。また、エンドキャッピング（かさ高いオクタデシル基の立体障害により、反応せずに残存するシラノール基にも疎水化反応を促す反応）を企図して、疎水化試薬を組み合わせたが、接触角に著明な向上は認められなかった。

3-2. 顕微ラマンスペクトル測定および検出限界

APAP, OXA, PRL および MLA の EtOH 溶液（各 1.0 mg/mL）を疎水化処理したガラスプレート上に 0.05 μ L 滴下したところ、滴下直後は直径が約 950 μ m 程度であったが、乾燥後には 50～100 μ m

程度に収縮した結晶が観察された。それぞれの偏光顕微鏡写真および顕微ラマンスペクトルを **Fig. 5** に示す。APAP と MLA に関しては、それらの粉体試料を測定した標準スペクトルと同様のピークが認められたことから、試料量約 50 ng でスペクトルを測定することができた。一方、PRL では若干のピークシフト、OXA では明らかに異なるスペクトルが得られた。この原因は、PRL および OXA とも吸湿性が高いことから、ガラスプレート上で速やかに吸湿したことが考えられた。

3-3. 試料溶媒および乾燥条件の検討

試料溶媒に DMSO を用いた場合、EtOH と比較して乾燥速度が遅いことから、乾燥条件について検討した。試料をスポットした後、①常温で 24 時間静置、②40°C で減圧乾燥および③常温で 24 時間静置した後 40°C で減圧乾燥の 3 条件で比較した結果、②および③の条件では溶媒が揮発（乾燥）した。また、条件②よりも③において小さな固体粒子が観察された。DMSO は疎水性および親水性物質ともに良溶媒であり、接触角も大きいことから本法に適していると考えられるが、顕微ラマン測定に適した固体試料が得られるまで 24~48 時間程度を要することから、揮発速度の速い EtOH と混液にすることにより改善を試みた。

溶媒として 10~50%の DMSO を含んだ EtOH をスポットしたところ、液滴が縮小する過程で接触角が著明に変化した。すなわち、スポット直後から EtOH は速やかに揮発するが、液滴の組成がほぼ DMSO になったと考えられる時点で接触角は急激に増大した。スポット直後に測定した液滴の直径ならびに液滴が観察できなくなるまでの時間を **Table 2** に示す。この結果から 10%の DMSO を含む EtOH を試料溶媒として、APAP, OXA, MLA および PRL の濃度 0.1, 0.2, 1.0 および 2.0 mg/mL) の試料溶液をスポットし、常圧下の常温およびホットプレート (40°C) で乾燥したところ、それぞれ微結晶が得られた。これらの試料について、顕微ラマン測定を行ったところ、標準試料のスペクトルとは異なる傾向が認められた。したがって、現段階では DMSO のような乾燥に時間を要する溶媒は不適當であると考えられたことから、溶媒を EtOH として検討を進めることにした。

3-4. 原薬およびコフォーマーの混合溶液に関する検討

本法をコクリスタルの探索スクリーニングに応用するために、APAP+OXA (1 : 1)、APAP+MLA (1 : 1) および APAP+PRL (1 : 2) の混合溶液について検討した。その結果、APAP+OXA および APAP+MLA の系では、乾燥後に微結晶の形成が観察された。一方 APAP+PRL の系では、常温静置および 40°C の減圧乾燥、ならびに常温静置後に冷蔵保存といった数条件で結晶化を試みたが、偏光顕微鏡下の観察では微小な液滴状であり、結晶を得ることができなかった。APAP と PRL は単一成分のスポット後でも結晶化し難い傾向が認められたこと、APAP-PRL の複合体は新規で結晶構造が決定されていないこと等から、新たなモデル原薬を検討することにした。

CBZ は自身が 4 つの結晶多形を有し、対称性のよい化学構造であることから予想されるように結晶性がよく、コクリスタルも多数報告されている⁶⁾ことから、新たなターゲット原薬とすることにした。まず、CBZ とコクリスタルを形成することが報告されているカルボン酸について、ナノスポット後の結晶性を確認した。各カルボン酸の EtOH 溶液（濃度 1.0 mg/mL）25 nL を疎水化プレートにスポットしたところ、OXA, MLA, 4HBA, ADA, GTA, SCA, 1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、フマル酸、マロン酸、しょうのう酸、L-(+)-酒石酸および DL-酒石酸の 13 種類で結晶化が認められた。このうち、混合粉砕法や溶媒法で標準品としてのコクリスタルが確認できたものは OXA, MLA, 4HBA, ADA, GTA および GCA と CBZ のコクリスタルであった。

これらの試料についてナノスポットを行い、顕微ラマンスペクトルを測定した結果、CBZとSCAでは僅かながら新たなピークが認められ、アジピン酸、4-ヒドロキシ安息香酸およびグルタル酸では若干のピークシフトが観察された (Fig. 6)。現時点では溶媒がエタノールに限られるため、試料によってはコクリスタル化せずにPMとして析出することもあったが、極微量の試料でスクリーニングを行うことのできる可能性が示唆された。

3-5. ナノスポット法における SERS 効果

本法における更なる検出感度の向上を企図して SERS 効果の発現および利用を試みた。CBZ あるいは各コフォーマー（カルボン酸類）の溶液に Au コロイドを添加した試料では、測定位置によってラマン信号の強度に差が認められ、最大で約 3 倍の増大が観察された (Fig. 7)。一例として、CBZ の結晶では細い柱状に析出する様子が観察され、CBZ のみの測定では顕著な差が認められなかった。一方 Au コロイド添加系では、測定サイトによっては CBZ のみの測定時と比較して明らかな信号強度の増強が観察された。このことは、試料溶液中に分散していた 50 nm 程度の金粒子が析出した結晶の一部に吸着し、レーザー光の照射部位や吸着状態といった条件が合致した場合に SERS が観察されたことによると推察された。現時点では、析出した微結晶の結晶状態が同程度であるという仮定に基づいているので、今後さらに結晶化や測定条件を検討することにより、SERS の効果を安定して利用できる条件を検討中である。

4. 考察

2011 年 10 月に米国 Washington DC で開催された米国薬学会 (American Association of Pharmaceutical Scientists: AAPS) の年会では、アカデミアだけでなく製薬企業からも医薬品コクリスタルに関する研究テーマが数多く発表されていた。しかしながら 2012 年の同年会 (於 Chicago) では、製薬企業からの発表が明らかに減少したという印象を受けた。このことは、1 つには医薬品コクリスタルが特許性も含めて実用化の段階に進み、製薬企業での研究開発が水面下に潜ったことを暗示していると考えられる。そのことを裏付けるイベントとしては、2011 年 12 月に FDA から医薬品コクリスタルの取扱いに関するガイドラインの案が発表された⁷⁾。また、米国で医薬品コクリスタルに関連した特許が相次いで成立していることも挙げられる^{8,9)}。

もう 1 つ、最近のブロックバスターとして知られるファイザー社のリピトールに関する訴訟の判決からは別の視点で考察することもできる。すなわち、その主薬であるアトルバスタチン Ca・3 水和物の物質特許期間が終了するのにもない、相次ぐ後発品の参入に対して結晶多形に関する特許の有効性を争点とする訴訟が提起されていた。しかしながら、その裁判において先発品の特許期間を結晶多形の特許で延長することは事実上無効であるという判決が下されたことから、これまでグレーゾーンであった新薬の結晶多形を根拠とする特許期間延長という戦略は、次第に採用されなくなると考えられる¹⁰⁾。

医薬品の開発において、これまで長い歴史のある塩と比較して、コクリスタルが注目される理由の 1 つは、塩のようなイオン性の相互作用ではなく、プロトン移動をともしない水素結合によって原薬と第 2 成分 (基本的には医薬品添加剤が用いられる) が新たな結晶構造を構築し、そ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、改良できることにある²⁾。これまで酸性あるいは塩基性の原薬のみで考慮されていた複数成分の結晶化が、解離基をもたない中性の原薬に対しても可能であることから、新薬のみならず既存の原薬に関しても、新た

な結晶形態を見出すことにより新規性を主張できるという認識が広がりを見せていると考えられる。そのような状況下において、医薬品コクリスタルの探索スクリーニングが盛んに行われることは自然な流れであるが、既存の原薬はともかく、開発段階にある新薬では原薬（候補化合物）の使用量に厳しい制限があることも事実である。各製薬企業の戦略、新規化合物の構造あるいは開発ステージや進行状況にもよるが、開発の初期段階で使用できる原薬量は多くて数 10g、少ない場合は 1g 未満と聞くこともある。したがって、本研究で試行している超微量のスクリーニングは、現在まさに医薬品開発の現場において切望されている技術といえることができる。

コクリスタルのスクリーニング法としては、溶液からの再結晶法、スラリー（懸濁液）法および混合粉碎法等が併用されている。溶媒を用いる方法は、均一系が得られやすいこと、永年に亘る技術（ノウハウ）の蓄積があること、スケールアップに既存の設備が応用可能であること等から第一選択的に用いられている。昨今では、実験ロボットを用いたハイスループットなスクリーニング方法が構築され、大手製薬企業では結晶多形、塩のスクリーニングに加えてコクリスタルに関しても開発初期の段階で探索が行われているようである。本研究では、原薬使用量の低減を第一の目的として、微量の試料で結晶状態を評価するために、顕微ラマン分光法での測定を考案した。微細な結晶を得るためには疎水化したガラス（試料プレート）表面で、微少容量の試料液滴を縮小（乾燥）させることを試み、結果的に 50 ng 程度の試料でラマンスペクトルの得られることが明らかとなった。顕微ラマン測定では、レーザーが集光された直径数 μm の範囲を照射しているに過ぎないため、約 50 ng の微結晶といっても検出に寄与しているのは一部分である。したがって、疎水化プレートの改良や、試料濃度を調整することにより、さらに微細化した液滴（結晶）が得られると考えられ、そのことにより、さらなる微量化が期待できる。また、SERS 効果は Au のような金属微（ナノ）粒子の間隙において増強することが知られているため、原薬および添加剤と Au コロイドがより均一に混合した試料結晶を調製することができれば、SERS 効果による検出感度の向上も考えられる。いずれにしても、本研究では液滴から析出させた微結晶と顕微ラマン測定を世界で初めて組み合わせることにより、医薬品コクリスタルの探索スクリーニングに応用可能で、超微量な方法の可能性を見出すことができた。

5. まとめ

医薬品コクリスタルの新規な探索スクリーニング法の開発を中心に述べた。本助成の申請書に記載した、APAP の新規コクリスタルの探索についても実施しており、ベタイン（トリメチルグリシン）との間に新たなコクリスタルを見出した。現在、製剤学的な特性の評価を行っている段階だが、圧縮成形性の改善について既報である APAP-OXA のコクリスタル¹¹⁾と比較して、良好な打錠性が認められるとともに、OXA よりも明らかに刺激性が低いことから、有望なコフォーマー候補の 1 つとしてベタインを見出すことができた。以上、申請時の計画通り、超微量の探索スクリーニング法について可能性を見出した。また、OTC 薬である APAP の新規コクリスタルの発見およびキャラクタリゼーションにも成功した。現在、平行して進めている噴霧乾燥法によるコクリスタルの調製に関しても、有用な知見となることが期待できる。以上の結果は OTC 薬のコクリスタル化をより一層推進し、ひいては新剤形の開発を促すことにより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、探索スクリーニングの操作条件最適化ならびにオートメーション化と、噴霧乾燥法によるコクリスタルの調製メカニズムの解明などについて検討する予定である。

6. 調査研究発表

- ・ 深水啓朗 (日本大薬), 医薬品 Cocrystal のスクリーニングに関する基礎検討, 創剤フォーラム第 18 回シンポジウムー有機分子集合体のサイエンスー (東京), 2012 年 9 月.
- ・ Toshiro Fukami, Toyofumi Suzuki, Kazuo Tomono (School of Pharmacy, Nihon University), A Comparison of the Physical Stability in Cocrystals Consisting of Paracetamol and Dicarboxylic Acids, 2012 AAPS Annual Meeting & Exposition (Chicago, USA), 2012 年 10 月.
- ・ 亀谷晋央¹, 田上辰秋¹, 尾関哲也¹, 酒匂川徹², 染谷亮太², 深水啓朗², 鈴木豊史², 伴野和夫² (¹名市大院薬, ²日本大薬), スプレードライヤーによるアセトアミノフェン cocrystal の調製, 第 29 回製剤と粒子設計シンポジウム (愛知), 2012 年 10 月.
- ・ 笠原明澄海¹, 片倉直哉¹, 小嶋里美¹, 深水啓朗¹, 川幡正俊², 山口健太郎², 鈴木豊史¹, 伴野和夫¹ (¹日本大薬, ²徳島文理大香川薬), アセトアミノフェン-ベタイン Cocrystal のキャラクター化, 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013 年 3 月.
- ・ 鈴木晃¹, 小牧大悟¹, 伊藤和美¹, 前野祐介², 深水啓朗¹, 鈴木豊史¹, 伴野和夫¹ (¹日本大薬, ²日産化学), Cocrystal の探索スクリーニングに用いるナノスポット法の開発, 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013 年 3 月.
- ・ 深水啓朗¹, 鈴木晃¹, 前野祐介², 鈴木豊史¹, 伴野和夫¹ (¹日本大薬, ²日産化学), ナノスポット法による Cocrystal スクリーニングおよび表面増強ラマン散乱, 日本薬剤学会第 28 年会 (名古屋), 2013 年 5 月 (予定, 要旨提出済).

7. 引用文献

- 1) N. Schultheiss, A. Newman, Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties, *Cryst. Growth Des.*, **9**, 2950-2967 (2009).
- 2) T. Frišćić, W. Jones, Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: an update, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 1547-1559 (2010).
- 3) 深水啓朗, Cocrystal に関する話題 (概念と実際), *ファルマシア*, **47**, 1044-1048 (2011).
- 4) D. J. Good, N. Rodríguez-Hornedo, Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals, *Cryst. Growth Des.*, **9**, 2252-2264 (2009).
- 5) T. Frišćić, W. Jones, Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding, *Cryst. Growth Des.*, **9**, 1621-1637 (2009).
- 6) S. L. Childs, N. Rodríguez-Hornedo, L. S. Reddy, A. Jayasankar, C. Maheshwari, L. McCausland, R. Shippletta, B. C. Stahly, Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine, *Cryst. Eng. Comm.*, **10**, 856-864 (2008).
- 7) Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-crystals; Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, December 2011.
- 8) S. Aitipamula et al., Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name?, *Cryst. Growth Des.*, **12**, 2147-2152 (2012).
- 9) M. Imamura, K. Nakanishi, R. Shiraki, K. Onda, D. Sasuga, M. Yuda, Cocrystal of C-glycoside derivative and L-proline, *U.S. Patent* 8,097,592 (2012).
- 10) 屋代順治郎, リピトール[®]製剤特許・結晶形特許無効判決～先発メーカー, ジェネリックメーカーの特許を巡る攻防～, *PHARM TECH JAPAN*, **47**, 59-62 (2013).
- 11) S. Karki, T. Frišćić, L. Fábíán, 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).

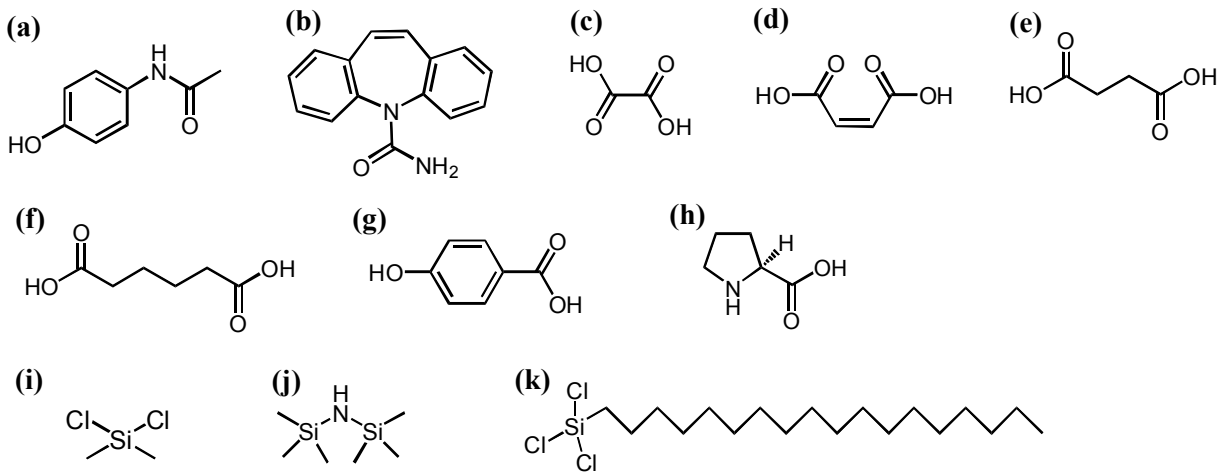


Fig. 1 原薬およびコフォーマーの化学構造；(a) アセトアミノフェン (APAP)，(b) カルバマゼピン (CBZ)，(c) シュウ酸 (OXA)，(d) マレイン酸 (MLA)，(e) コハク酸 (SCA)，(f) アジピン酸 (ADA)，(g) 4-ヒドロキシ安息香酸 (4HBA)，(h) プロリン (PRL)，(i) ジメチルジクロロシラン (DMDCS)，(j) ヘキサメチルジシラザン (HMDS)，(k) トリクロロオクタデシルシラン (TCODS)。

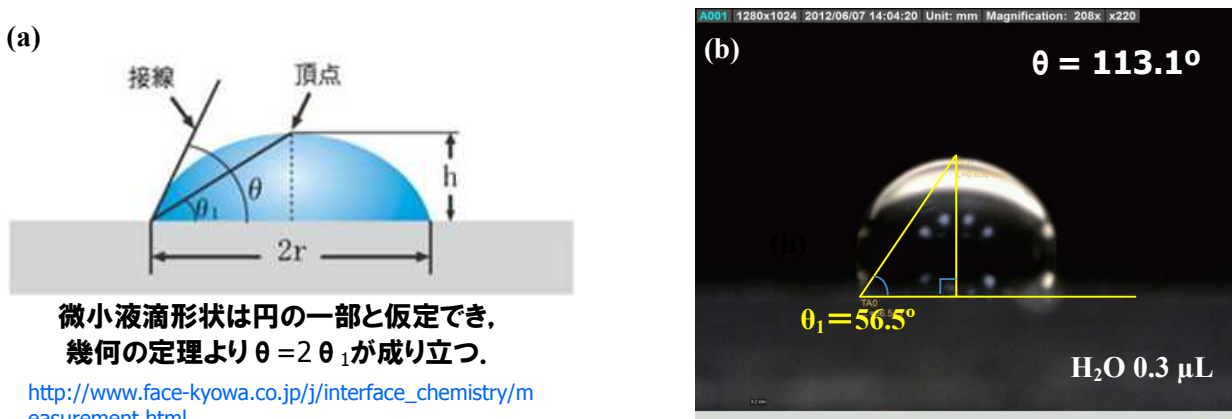


Fig. 2 接触角測定の実験原理 (a) および測定例 (b)。

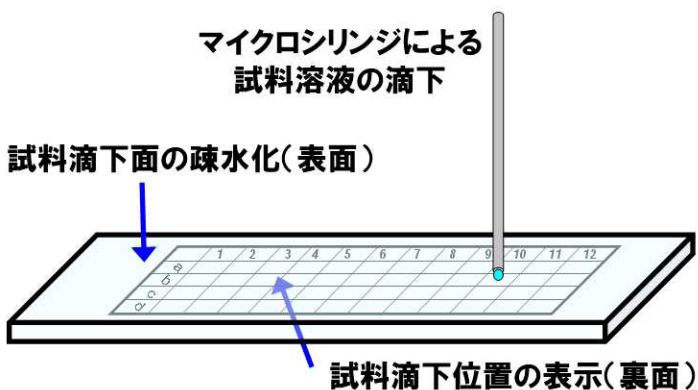


Fig. 3 試料ガラスプレートの調製。

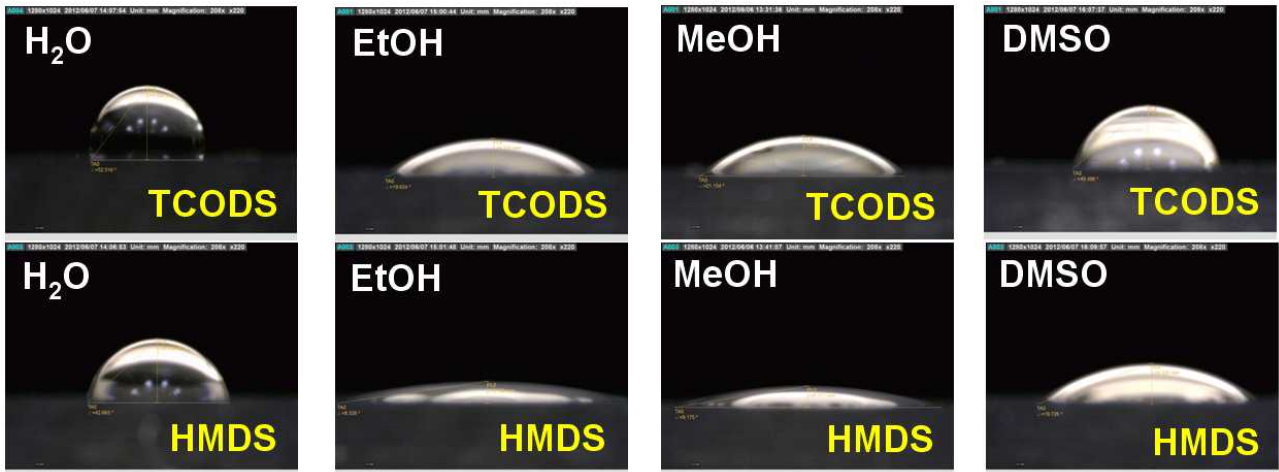


Fig. 4 TCODS および HMDS による疎水化処理を行ったプレート上の液滴.

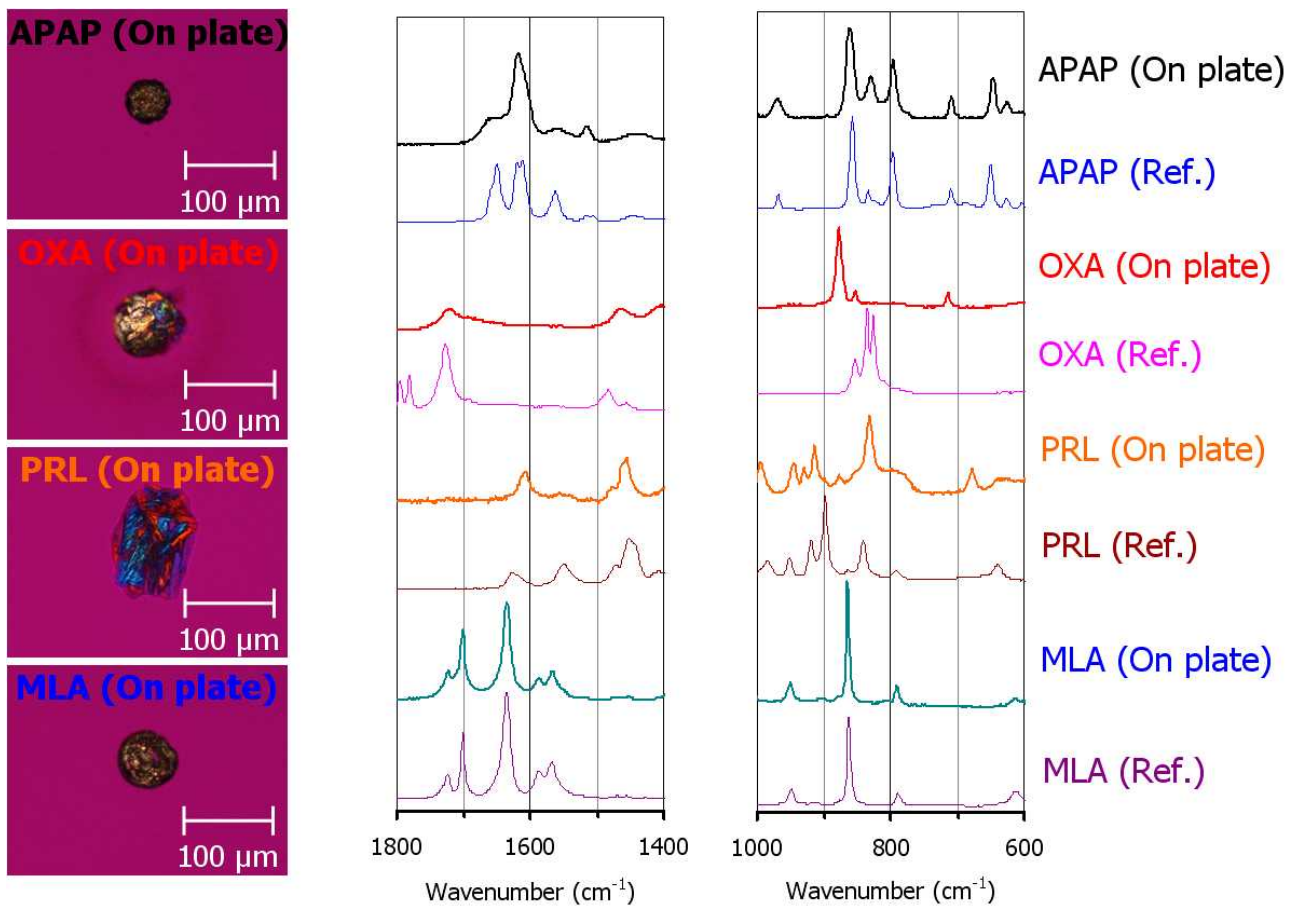


Fig. 5 APAP と Coformer の顕微ラマンスペクトル測定結果 (溶媒 : EtOH 1.0mg/mL 50nL).

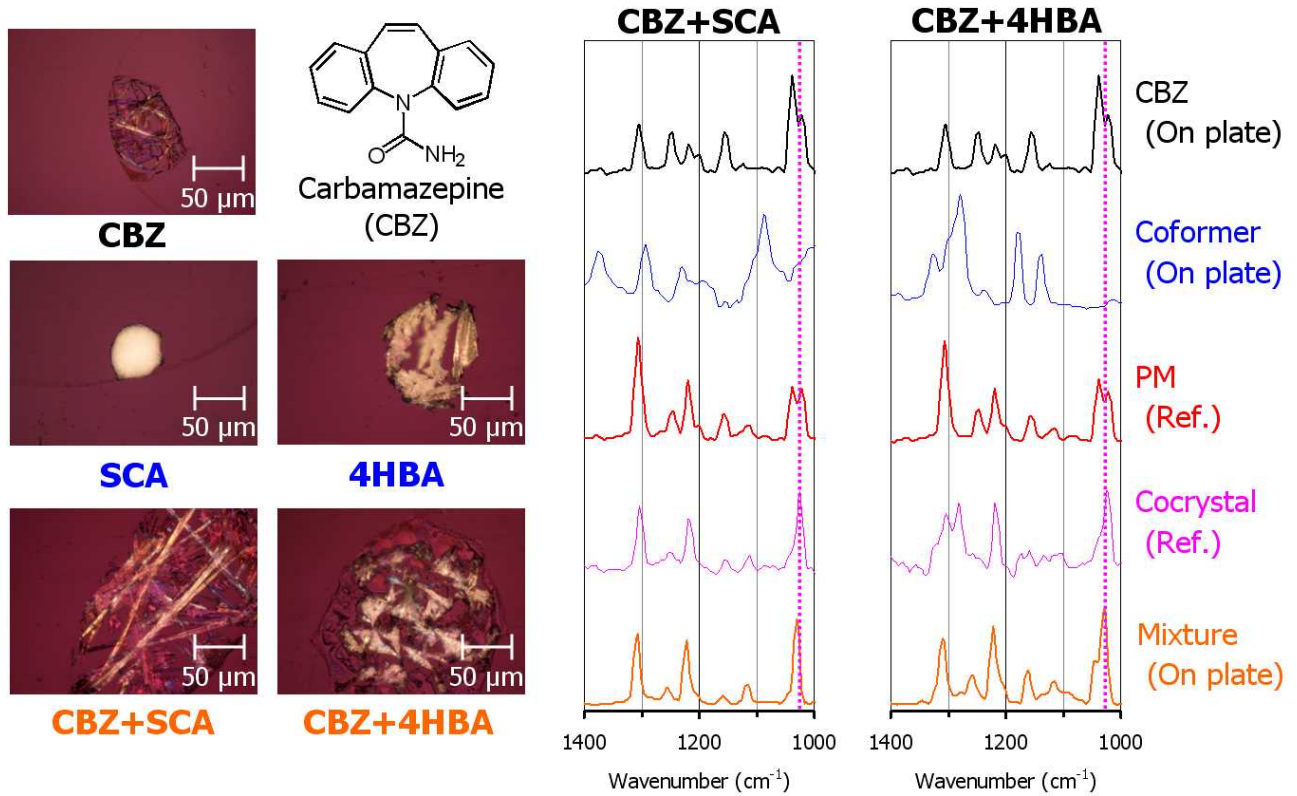


Fig. 6 CBZ と Coformer の混液における顕微ラマンスペクトル測定結果.

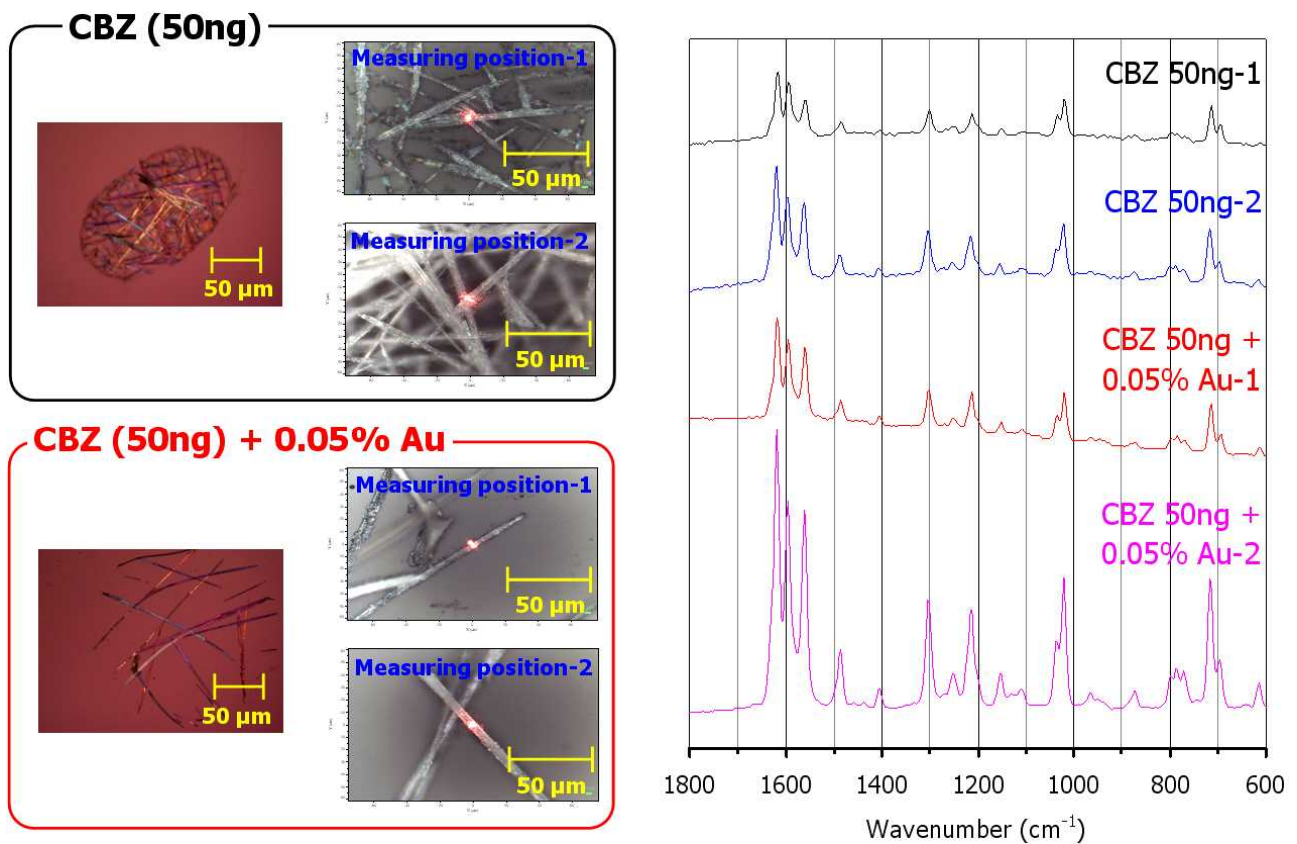


Fig. 7 CBZ と金コロイド溶液の混液から析出した微結晶の顕微ラマンスペクトル.

Table 1 疎水化処理で得られた接触角の測定結果 (°)

Water repellent	Solvent	H ₂ O	EtOH	MeOH	DMSO
	TCODS		113.1	39.3	42.3
DMDCS		103.1	33.0	37.0	76.3
HMDS		85.3	16.7	18.4	39.5
TCODS+DMDCS		105.0	34.2	41.7	79.7
TCODS+HMDS		109.4	41.1	36.7	80.4
DMDCS+HMDS		95.3	24.9	22.9	65.6

Table 2 EtOH および DMSO の混液における液滴縮小過程の液滴直径

EtOH : DMSO	液滴直径 (mm)				揮発するまでの 時間 (min)
	滴下直後	10s	30s	10min	
10:1	0.632	0.427			17
5:1	0.777	0.383			30
3:1	0.691			0.506	45
1:1	0.665			0.591	53
1:3	0.688		0.652		56