

Pharmaceutical Cocrystals の熱分析

深水 啓朗

(受取日：2010年12月1日，受理日：2010年12月19日)

Thermal Analysis of Pharmaceutical Cocrystals

Toshiro Fukami

(Received Dec. 1, 2010; Accepted Dec. 19, 2010)

Multicomponent crystals which contain API (active pharmaceutical ingredients) molecule are called as pharmaceutical cocrystals. Although there is currently some controversy regarding the classification and terminology for crystals consisting of more than one component, these systems are typically classified into salts, solvates (including hydrates) and cocrystals. Recently, the formation of cocrystal is attractive technique for improving the physicochemical properties of API. In this short review, screening and characterization of pharmaceutical cocrystals by using thermal analysis are introduced with advantages of cocrystallization in the development of solid dosage forms. In addition, preparing method of cocrystals for production scale by hot-melt extrusion technology is also described.

Keywords: pharmaceutical cocrystals, screening method, thermal analysis

1. はじめに

複数の成分から構成される分子結晶の呼称として，Cocrystal（共晶あるいは共結晶）が普及し始めたのは比較的最近のことである。複数成分系の結晶（Multi-component crystals）については19世紀から報告があり，^{1,2)} 分子配列（結晶構造）や分子間相互作用に対する理解が深まるとともに，その定義や区分も変遷してきた。Pharmaceutical cocrystals は，医薬品原薬（API, active pharmaceutical ingredients）を結晶構造中に含むCocrystalであり，2004年にAlmarssonとZaworotkoが最初に用語として提唱した。^{3,4)} Cocrystalの構成成分のうち，薬効を示すAPI以外の成分を，Cocrystal formerあるいは省略してCoformerと呼ぶことが多いものの，文献によってはGuestやLigand（配位子）等の呼称も見受けられる。⁵⁾

このように，用語や定義に関する議論は現在も継続中であり，Fig.1に示すようなSolvate（溶媒和物）およびSalt（塩）とCocrystalの区別がしばしば論点となっている。水や有機溶媒を結晶構造中に含む溶媒和物は，結晶多形と区別されて擬似多形と呼ばれることもあるため，酢酸のよう

に室温で液体の物質を結晶の構成成分中に含む場合が挙げられる。また，塩とCocrystalは分子間相互作用におけるプロトン移動の程度で見分けることが提唱されている。⁶⁾ Vishweshwarらは，これまでCocrystalとして報告された結晶の中に，溶媒和物や塩と表現するのが適切なものがあり，それらはFakeであるから注意すべきであると厳しく指摘している。⁷⁾

医薬品開発における技術の進展を顧みると，塩とCocrystalの区別は確かに重要である。Cocrystalが現在のように注目される以前から，APIの結晶化が困難な場合，あるいは物性の改善を検討する際，塩形成は合成化学者にとって一般的な方法であった。しかしながら，塩形成は原理的に酸-塩基反応を利用するため，解離基を有するAPIにその適応が限られてきた。ところが，APIとCoformerの組み合わせによっては，アミド基のような中性の官能基でも水素結合を介して複合化した結晶が生じうることから，そのターゲットはすべてのAPIあるいは新薬の候補化合物（NCE, new chemical entities）まで拡張された。このことは，Cocrystalの有用性について述べる際に欠かせない点である。

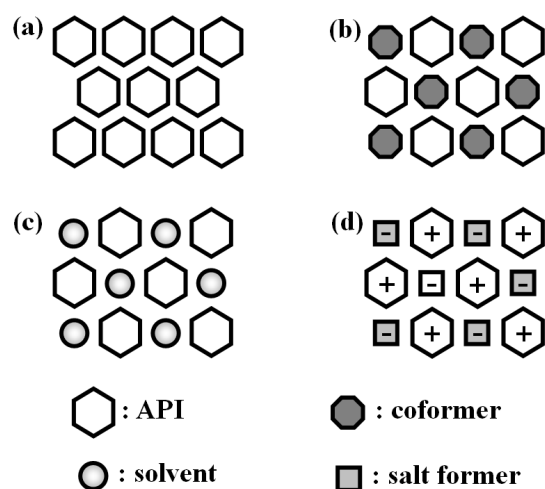


Fig.1 Schematic representation of crystalline forms; single component system (a) API crystal, multiple component system (b) cocrystal, (c) solvate, (d) salt.

塩とCocrystalを区別する基準について、いくつかの方法が提唱されている。Aakeröyらは、カルボン酸とN複素環に分子間相互作用を有する85種類の結晶構造を詳細に解析した。その結果、カルボキシル基に存在する2つのC-O間距離の比は、プロトン移動の有無により2分でき、それぞれの平均値1.027および1.081より、塩およびCocrystalに分類できることを報告している (Fig.2(A))。⁶⁾ 筆者らの研究グループでは、抗炎症薬であるインドメタシンと局所麻酔薬であるリドカインの薬理的な相乗効果を期待した外用剤の開発を行う過程で、両者の結晶性複合体が形成されることを見出した。⁸⁾ そこでAakeröyらの基準にしたがって、結晶構造を詳細に評価したところ、インドメタシンのカルボン酸に由来するプロトンがリドカインのジメチルアミン基に移動していることが示唆されたため、この複合体は塩であると考えられた (Fig.2(B))。⁹⁾

上述したように、結晶性の複合体が得られても一概にCocrystalと判定することはできないが、2成分のみではなく3成分からなるCocrystalや、それらの結晶多形も見出されているため、現在はさながらCocrystal rushともいうべき状況となっている。¹⁰⁾ しかしながら、本邦の学会レベルにおいてさえ、Cocrystalは塩あるいは溶液中におけるMolecular complex (分子複合体) としばしば混同されているのが現状である。そこで本解説では、医薬品の開発におけるCocrystalの位置づけや意義についても触れながら、熱測定を応用した評価方法や製造法を紹介し、勃興しつつあるCocrystalの製剤化技術に関して知識と理解を深めたい。

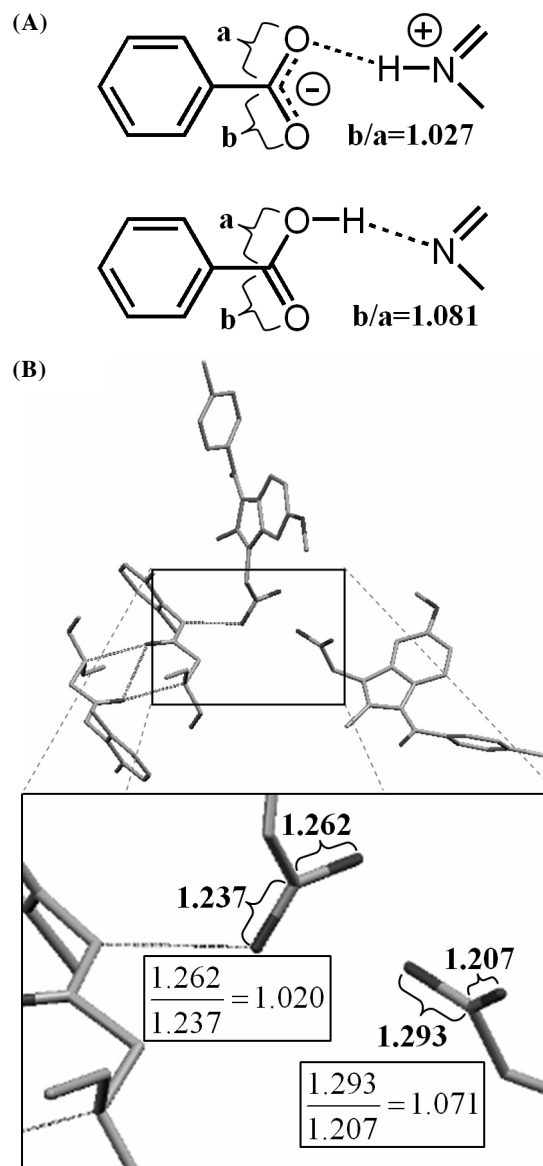


Fig.2 Environment around the carboxyl group of indomethacin (IDM) indicating C-O bond length as structural parameter in the IDM - lidocaine (LDC) complex, (A) classification as a salt (up) or cocrystal (down) determined by proton transfer,⁶⁾ (B) crystal structure of IDM-LDC crystalline complex.^{8,9)}

2. Cocrystalの探索スクリーニングにおける熱分析

医薬品の開発においてCocrystalが貢献しうる最大の利点は、API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。⁴⁾ 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API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API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API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APIの溶解性、ひいては生体での吸収性向上が期待できる。

Cocrystalの設計に関して、Crystal engineering（結晶工学）の概念に基づき、結晶構造のデータベース上で多く認められる官能基の組み合わせを基にCoformerを選択してCocrystalをデザインする、あるいは計算科学の手法によってCocrystal化の成否を予測する試みがなされているが、実用化にはまだ少し時間がかかりそうである。したがって、多数のCoformerや晶析条件（モル比、濃度、溶媒、温度等）を組み合わせた膨大な条件でスクリーニングを行う必要があるため、これまでの経験則を条件設定に加味して効率化を図っているように見受けられる。昨今の医薬品開発では、実験ロボットを用いたスクリーニング検討が、NCEの合成や薬効評価を始めとして、毒性（副作用）や物性の分野にも応用されている。Cocrystalスクリーニングにおける近年の進展は、高田による解説記事で詳述されている。^{12,13)}

熱測定に関連したCocrystalスクリーニングについては、DSCとホットステージ顕微鏡を用いた方法が報告されている。両手法とも、次項で述べるCocrystalの同定や2成分系相図の作成に汎用されている。一般的なスクリーニング法は、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、熱測定ではAPIとCoformer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いと考えられる。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。

2.1 DSCによるCocrystalスクリーニング

DSCを用いたスクリーニング方法は、Suryanarayananらの研究グループによって報告されている。¹⁴⁾ この著者らはCocrystalが共融状態から形成されるケースに着目し、DSCを用いてCocrystalの形成を迅速に判定する方法について検討した。カフェインとサリチル酸の系では、3種類のモル比（2:1, 1:1および1:2）で両者を混合した試料のいずれにおいても、124℃と140℃に特徴的な吸熱ピークが観察された（Fig.3）。カフェイン、サリチル酸およびCocrystal（1:1）単味のDSC曲線と比較した結果、カフェインとサ

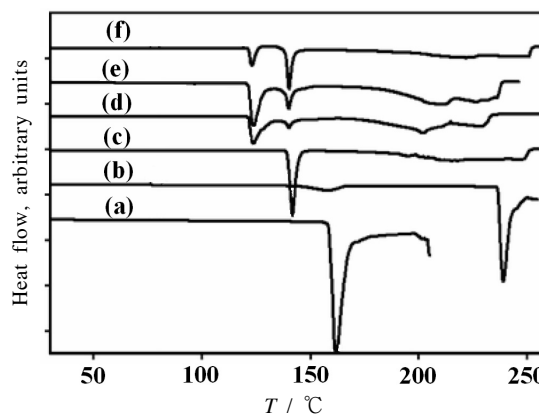


Fig.3 DSC heating curves of (a) salicylic acid (SAA), (b) caffeine (CAF) and (c) CAF - SAA cocrystal prepared by the slurry method. The curves (d), (e) and (f) are physical mixtures of CAF and SAA at 1 : 2, 1 : 1 and 2 : 1 molar ratios, respectively.¹⁴⁾

リチル酸の2成分混合物では、124℃において共融とCocrystalの結晶化が起こり、140℃で結晶相が融解したと考えられた。これらの現象は、昇温型の粉末X線回折測定や顕微鏡を用いた測定においても同様に観察された。この論文では、4種類のAPIと5種類のCoformerからなる20種類の組み合わせのうち、16種類でCocrystalの形成が認められ、そのうち9種類が新規なものであったことから、Cocrystalの検出に優れた方法であると結論づけている。DSCは既にNCEあるいはAPIと医薬品添加物の配合性を評価する試験に用いられていることから、測定方法の長所および短所ともにノウハウが蓄積されている。したがって、本法はDSCの応用範囲を広げる上でも興味深い検討結果と考えられる。

2.2 ホットステージ顕微鏡を用いた

Cocrystalスクリーニング

ホットステージ顕微鏡は、DSCで観測された熱イベントの視覚的な補完として汎用されており、Kofler法として知られている。¹⁵⁾ Berryらは、ニコチン酸アミドをCoformerとし、カルボキシル基を有する5種類の酸性APIおよびアミド基を有する2種類のAPIを組み合わせでCocrystalのスクリーニングを行なった。¹⁶⁾ 一例として、パラセタモール（本邦ではアセトアミノフェンという名称の方が一般的である）とニコチン酸アミドの組み合わせでは、両者の中間に共融混合物の相が観察されたのに対し（Fig.4(a)）、サリチル酸とニコチン酸アミドの組み合わせでは、その界面にCocrystalに由来する新たな結晶相の形成が認められたことを報告している（Fig.4(b)）。新たに出て現した結晶相を顕微

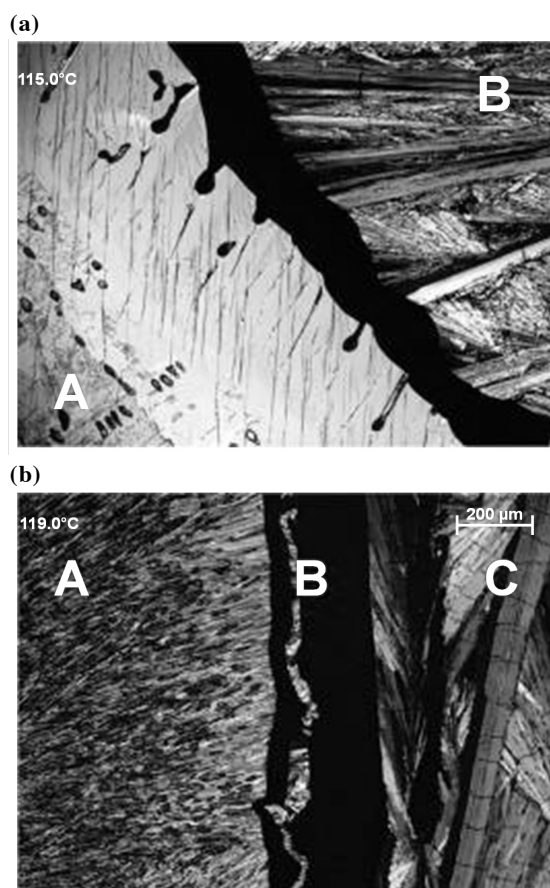


Fig.4 Outline of the new phase determined in the hot-stage screen; (a) paracetamol (PCM) - nicotinamide (NCA): simple eutectic system, phase A = PCM, phase B = NCA (115.0 °C), (b) salicylic acid (SAA) - NCA: cocrystal system, phase A = SAA, B = cocrystal (central), C = NCA (119.0 °C).¹⁶⁾

鏡観察のみで同定することはできないが、2成分系の組成比全域にわたる熱挙動を簡便に把握できることから、スクリーニングの効率化に役立つだろうと述べられている。

3. Cocrystal のキャラクタリゼーション における熱分析

Cocrystal 化によるNCEあるいはAPIの物性改善において、最も精力的に研究されているのは溶解性の改善^{15,17)}であるが、その他にも吸湿性ならびに安定性の改良や、最近では粉体の流動性や打錠特性といった製剤学的な視点に立った研究も報告されている。¹⁸⁾ 本項では、それらの応用的な物性の基となる熱力学的な物性の評価に熱測定を用いた例を紹介する。

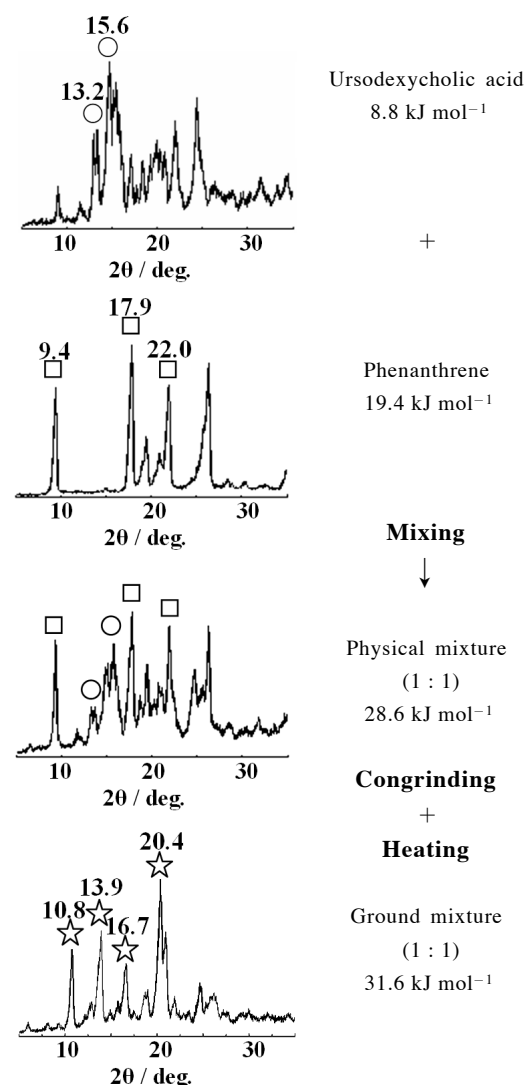


Fig.5 Powder X-ray diffractogram and heat of dissolution in equimolar system of the ursodeoxycholic acid (UDCA) and phenanthrene (PHN); ○: UDCA, □: PHN, ☆: UDCA - PHN cocrystal (1 : 1).²¹⁾

3.1 溶解熱測定によるCocrystalの キャラクタリゼーション

医薬品の分野において、溶解熱の測定はAPIの結晶化度の評価¹⁹⁾や初期の溶解過程における溶解速度を予測する²⁰⁾ために用いられている。著者らは、API、CoformerおよびCocrystalの熱力学的な安定性を評価する手法として、溶解熱の測定を行った²¹⁾。ウルソデオキシコール酸とフェナントレンの混合粉碎によるCocrystal形成を粉末X線回折および溶解熱測定で評価した結果を**Fig.5**に示す。各構成成分の

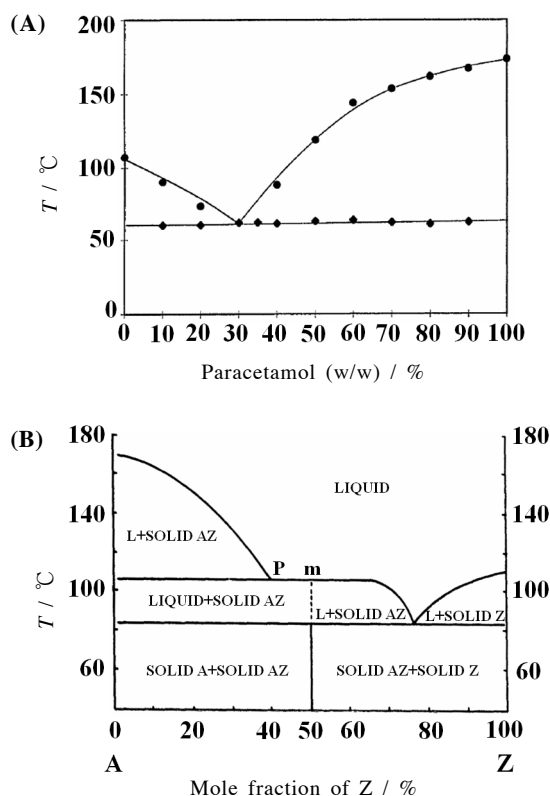


Fig.6 Phase diagram constructed by DSC measurement; (A) paracetamol (PCM) and propyphenazone system,²³⁾ (B) PCM and phenazone (PNZ) system, A: PCM, Z: PNZ, AZ: PCM - PNZ complex (1:1), L: liquid, P: peritectic point, m: congruent melting point of AZ.²⁴⁾

単味、物理的混合物 (Physical mixture, PM) および粉碎混合物 (Ground mixture, GM) の溶解熱を比較した結果、PM の溶解熱は、各成分の溶解熱の和とほぼ等しく、本測定で用いたエタノール溶媒中では成分同士の相互作用は認められなかった。一方、混合粉碎および加熱によって調製したCocrystalでは、 3 kJ mol^{-1} 程度の増加が認められたことから、2成分の混合物よりもCocrystalの方がエンタルピー的に安定であることが示唆された。極低温 (約 -180°C) で混合粉碎を行った場合、粉碎直後の試料はアモルファスに近い状態であったが、室温環境下で保存すると1週間程度でCocrystalとして結晶化したことから、溶解熱の測定結果と一致した傾向が観察された。²²⁾ 溶解熱の測定においては、結晶化度の寄与を無視できないため、特に粉碎の系においては結果の解釈に注意を要するが、試料間の相対的な物理的安定性を予想するためには有用な手法と考えられる。

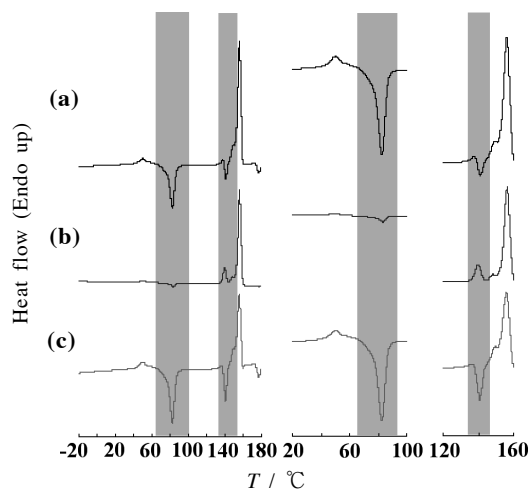


Fig.7 Modulated-temperature DSC curves of carbamazepine and 4-amino-benzoic acid; (a) total heat flow, (b) reversible heat flow, (c) non-reversible heat flow.

3.2 DSC による相図の作成

複数の組成比からなるAPIとCoformerの混合物についてDSC測定を行うことにより、そのプロファイルから2成分系の相図が作成できる。Zalacらは、パラセタモールとプロピフェナゾン (別名: イソプロピルアンチピリン) の2成分系において、DSC測定による相図作成を行い、パラセタモール:プロピフェナゾンの質量比が30:70 (モル比は約2:3) のとき、共融混合物が形成されることを報告している (Fig.6(A))。²³⁾ 一方、パラセタモールとフェナゾン (別名: アンチピリン) の組み合わせでは、DSCの昇温過程において、共融点 (83°C) の他にCocrystal (文献中ではComplexと記述されている) の融解に由来する吸熱ピークが 107°C に観測された。ピークの温度を組成比に応じてプロットし、相図を作成したところ、物理的な混合物 (PM) と一旦溶融して冷却した混合物 (FM, Fused-cooled mixture) の間で異なる相図が得られた。PMでは、分子レベルでの混合均一性が不十分であるため、FMの測定により真の相図 (Fig.6(B)) を作成できると説明されている。²⁴⁾ PMのDSC測定は、前項で述べたスクリーニング方法として利用できるため、FMの測定結果も加味することで、より正確な知見を得ることが可能となる。

3.3 温度変調DSCによるCocrystalの形成プロセス解析

Cocrystalの調製方法は種々報告されているが、固体状態でCocrystal化反応を行う混合粉碎法では、各粉碎時間における試料の分子状態を評価することにより、形成過程のメカニズムを検討することが可能である。溶液状態からの晶析と異なり、粉碎操作の中断により見かけ上Cocrystalの形

成反応が停止するため、中間状態の試料が得やすいためである。温度変調DSCは、上述したようなCocrystalの形成過程を評価するために有用なツールとなる。著者らは、モル比1:1および2:1のCocrystalが見出されているカルバマゼピンと4-アミノ安息香酸の系について、温度変調DSCを用いた形成メカニズムの検討を行った。室温で混合粉碎を行う場合、生じた摩擦熱によって系の温度が上昇するため、粉碎のメカニカルな作用と温度の影響を考慮しなければならない。そこで、カルバマゼピンと4-アミノ安息香酸の混合物（モル比2:1）を液体窒素冷却下（約-180℃）で混合粉碎したところ、室温粉碎で観察されるCocrystalの形成は認められず、両成分のアモルファス化が観察された。この試料を温度変調DSCで測定し、可逆的あるいは非可逆的な熱イベントに分離した結果をFig.7に示す。まず80℃付近における発熱ピークは、ほぼ非可逆的な成分として観測されたことからCocrystal（1:1）の結晶化であることが考えられた。また、140℃付近の発熱ピークは可逆的および非可逆的な成分からなり、それぞれCocrystal（1:1）の融解とCocrystal（2:1）の結晶化に由来していると推察された。この結果より、モル比2:1の系においてはまずCocrystal（1:1）が形成された後、Cocrystal（2:1）に転移する過程を明らかにすることができた。

4. Hot-melt extrusion 法によるCocrystalの調製

近年、Hot-melt extrusion法（溶融押出法）を用いて、API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。²⁵⁾ Ravindraらは、イブプロフェンとニコチン酸アミドのCocrystalについて、Hot-melt法を用いた製造法を開発した。²⁶⁾ まずDSC測定を行ったところ、74℃における共融とCocrystalの形成が示唆された。そこで、その温度前後で製造条件を検討した結果、70℃ではイブプロフェンおよびニコチン酸アミド結晶の混合物が観察され、初期状態から変化が認められなかったが、80℃以上ではCocrystalの収率が著明に増加した。この結果の興味深いところは、共融によりCocrystalが形成される系（例えばFig.3に示すカフェインとサリチル酸）への応用が容易に考えられる点である。融解と同時に分解するAPIへの適用は制限されるものの、溶媒を用いずに連続生産が可能なことから、最も実用化が期待される方法である。

5. まとめ

複数の成分から構成される分子結晶の厳密な定義や区分について現在も活発な議論が続いていることは、Cocrystalに纏わる多様性の表れとも解釈することができる。近年、新薬の創出が困難とされる状況において、CocrystalはNCEだけでなく、既存のAPIに関しても無限の組み合わせがあり、かつそれぞれに複数の化学量論比および結晶多形が存在しうることから、創剤の新世代を担う可能性を有している。本解説は、Pharmaceutical cocrystalsに関して熱測定の観点から一端を垣間見たに過ぎないが、今後はCocrystalの設計だけでなく、生産工程や製品としての保管中に生じ得る不慮のCocrystal化あるいは主薬と添加剤間における相互作用についても有用な情報を与えることが期待される。

謝 辞

本研究の一部は、財団法人セルフメディケーション振興財団による研究助成を得て行われた。

文 献

- 1) F. Wöhler, *Annalen* **51**, 153 (1844).
- 2) A. R. Ling and J. L. Baker, *J. Chem. Soc., Trans.* **63**, 1314 (1893).
- 3) Ö. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* **17**, 1889 (2004).
- 4) T. Friscić and W. Jones, *J. Pharm. Pharmacol.* **62**, 1547 (2010).
- 5) G. P. Stahly, *Cryst. Growth Des.* **9**, 4212 (2009).
- 6) C. B. Aakeröy, M. E. Fasulo, and J. Desper, *Mol. Pharmaceutics* **4**, 317 (2007).
- 7) P. Vishweshwar, J. A. McMahon, J. A. Bis, and M. J. Zaworotko, *J. Pharm. Sci.* **95**, 499 (2006).
- 8) Y. Umeda, H. Nagase, M. Makimura, K. Tomono, M. Shiro, and H. Ueda, *X-ray Struct. Anal. Online* **23**, 15 (2007).
- 9) Y. Umeda, T. Fukami, T. Furuishi, T. Suzuki, K. Tanjoh, and K. Tomono, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **35**, 843 (2009).
- 10) 深水啓朗, *ファルマシア* **46**, 1081 (2010).
- 11) 大島孝雄, 藺田良一, 大熊盛之, 青山昭則, 畑 芳幸, 保田国伸, 砂田久一, *医療薬学* **34**, 403 (2008).
- 12) N. Takata, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi, and K. Terada, *Cryst. Growth Des.* **8**, 3032 (2008).
- 13) 高田則幸, *ファームテクジャパン* **25**, 2543 (2009).
- 14) E. Lu, N. Rodríguez-Hornedo, and R. Suryanarayanan, *Cryst. Eng. Comm.* **10**, 665 (2008).
- 15) D. P. McNamara, S. L. Childs, J. Giordano, A. Iarricchio, J. Cassidy, M. S. Shet, R. Mannion, E. O'Donnell, and A. Park, *Pharm. Res.* **23**, 1888-1897 (2006).
- 16) 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. Frisčić, and N. Blagden, *Cryst. Growth Des.* **8**, 1697 (2008).
- 17) K. Shiraki, N. Takata, R. Takano, Y. Hayashi, and K. Terada, *Pharm. Res.* **25**, 2581-2592 (2008).
- 18) S. Karki, T. Frisčić, L. Fábián, P. R. Laity, G. M. Day, and W. Jones, *Adv. Mater.* **21**, 3905 (2009).
- 19) E. Yonemochi, Y. Ueno Y, T. Ohmae, T. Oguchi, S. Nakajima, and K. Yamamoto, *Pharm. Res.* **14**, 798 (1997).
- 20) E. Yonemochi, Y. Yoshihashi, and K. Terada, *Pharm. Res.* **17**, 90 (2000).
- 21) T. Oguchi, K. Kazama, T. Fukami, E. Yonemochi, and K. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76**, 515 (2003).
- 22) 深水啓朗, 戸塚裕一, 森部久仁一, 鈴木豊史, 伴野和夫, 小口敏夫, 山本恵司, 製剤機械技術研究会誌 **17**, 5 (2008).
- 23) S. Žalac, M. Z. I. Khan, V. Gabelica, M. Tudja, E. Mestrovic, and M. Romih, *Chem. Pharm. Bull.* **47**, 302 (1999).
- 24) D. J. W. Grant, H. Jacobson, J. E. Fairbrother, and C. G. Patel, *Int. J. Pharm.* **5**, 109 (1980).
- 25) 川上亘作, ファームテクジャパン **20**, 2099 (2004).
- 26) R. S. Dhumal, A. L. Kelly, P. York, P. D. Coates, and A. Paradkar, *Pharm. Res.* **27**, 2725 (2010).

要 旨

医薬品原薬の分子を含む複数成分からなる結晶は Pharmaceutical cocrystals と呼ばれている。2つ以上の成分から構成される結晶の分類や用語に関する議論は現在も続いているものの、これらの系は通常、塩、溶媒和物（含水和物）および Cocrystal（共晶あるいは共結晶）に分類される。近年、Cocrystal の形成は、医薬品原薬の物理的・化学的性質を改善するための方法として注目される技術である。本解説では、熱測定を応用した Cocrystal のスクリーニングやキャラクタリゼーションについて、固形製剤の開発における Cocrystal 化技術の利点とともに紹介する。また、溶融押出法による実生産スケールを企図した Cocrystal の製造法についても述べる。



深水 啓朗 Toshio Fukami
日本大学薬学部 薬剤学研究室
Department of Pharmaceutics, School
of Pharmacy, Nihon University, E-mail:
fukami.toshio@nihon-u.ac.jp
研究テーマ：Cocrystal の固相合成, 半
固形製剤の物性評価
趣味：小林ケンタロウのレシピ研究