解説

医薬品原薬における共結晶形成と熱挙動

山下 博之

アステラス製薬株式会社 研究本部 薬物動態研究所

(受取日: 2014年10月20日, 受理日: 2014年12月31日)

Cocrystal Formation and Thermal Behaviors in Active Pharmaceutical Ingredients

Hiroyuki Yamashita

Analysis & Pharmacokinetics Research Labs.
Drug Discovery Research
Astellas Pharma Inc.

(Received Oct. 20, 2014; Accepted Dec. 31, 2014)

Interest in cocrystals in the pharmaceutical industry has increased in recent years. Although a number of studies have reported that cocrystals can form by heating a physical mixture of two components, details surrounding heat-induced cocrystal formation remain unclear. Here, we attempted to clarify the thermal behavior of a physical mixture and cocrystal formation in reference to a binary phase diagram. Physical mixtures prepared using an agate mortar were heated using differential scanning calorimetry (DSC). Some mixtures were further analyzed using X-ray DSC and polarization microscopy. When a physical mixture consisting of two components which was capable of cocrystal formation was heated using DSC, an exothermic peak associated with cocrystal formation was detected immediately after an endothermic peak. In some combinations, several endothermic peaks were detected and associated with metastable eutectic melting, eutectic melting, and cocrystal melting. In contrast, when a physical mixture of two components which is incapable of cocrystal formation was heated using DSC, only a single endothermic peak associated with eutectic melting was detected. Using homogeneously-mixed fine particles in our study was crucial to eliciting the behavior noted in the binary phase diagrams.

Key words: cocrystal, thermal behavior, binary phase diagram, exothermic peak



山下 博之 Hiroyuki Yamashita E-mail: hiroyuki.yamashita@astellas.com

1. はじめに

医薬品業界において、塩の結晶は開発形態としてこれまで多数利用されてきた。最近、塩に代わる新たな形態として共結晶が注目され始めている。なぜなら、塩と同様、溶解性, $^{1-3}$)固体安定性, 4,5)物理的特性, 6,7)そして経口吸収性 8)といった原薬(active pharmaceutical ingredient (API))の物性を改善することが可能だからである。塩は開発形態としての実績が多数ある中で、共結晶も実際に医薬品として開発されているいくつかの事例がすでに存在する。例えば、2014 年 1 月に日本で承認された糖尿病治療薬 SGLT2阻害剤の ipragliflozin(L-proline 共結晶) 9)である。

一般的に,塩はイオン結合で API と Coformer が結合した結晶と定義されるのに対し, 共結晶は,非イオン結合によって結合した API と Coformer で構成される結晶として定義される。^{10,11)} 共結晶を形成するにあたっては解離基が必要でないため,塩以上に Coformer の選択肢が広がるといえる。それゆえ,共結晶の探索を行うスクリーニングに必要なサンプル量,時間などは,塩スクリーニング以上になり,より効率的な共結晶スクリーニング系が求められている。

Table 1 Difference between salt and cocrystal.

	塩	共結晶
結合方法	イオン結合	水素結合,分子間力
$\Delta pKa = pKa(base)$ -	3以上	無関係 (解離基を持
pKa (acid)	(解離基は必須)	たない化合物にも応
		用可能)
Coformer 候補数	8-15 種	100 種以上
過去の開発・承認 事例	多数	ほとんどない
主な例	塩酸塩,ナトリウ	尿素共結晶, L-プロ
	ム塩	リン共結晶
一般的な取得方法	溶液からの晶析	晶析, Slurry, Grinding

共結晶スクリーニングは、一般的にスラリー溶液法、12-14) 超音波晶析法,15) 蒸発法,16) もしくは超臨界流体法 17)など で実施されている。これらはすべて溶液晶析の一種であり、 共結晶を形成する二成分の溶解度差が大きい場合, API も しくは Coformer が単独で析出し、その結果、共結晶化しな いという問題が起こりうる。12) さらに、溶液晶析において は、晶析溶媒の多様性を重視する際、検討数が多くなりが ちであり、また有機溶媒の使用による環境への負荷という 問題が生じうる。代替手法としては、粉砕法、^{18,19)} 溶媒添 加粉砕法, 19-21) そして熱的手法 ^{8,22)} のような固体状態で共 結晶化させるスクリーニング法がある。しかし、これらの 手法は,一般的には,使用サンプル量が多く,またスルー プットが低い, さらには時間がかかるという課題がある。 これらの中でも熱的手法は加温によって共結晶化を生じさ せるシンプルな方法であるため、簡便にスクリーニングが 実施可能である。一方で、その熱的手法における共結晶化 の詳細なメカニズムは明らかとなっていない。そこで我々 は,この熱的手法に着目し,本手法による共結晶形成の現 象の解明、熱挙動の整理を試みた。

2. 相図からの熱的挙動の推察

共結晶を形成する二成分の物理混合物の相図 ²³⁾を **Fig.1** に記す。二つのタイプが知られており、一つは、Congruent タイプ, もう一つは、Incongruent タイプと呼ばれている。相図に基づく平衡論的な挙動は次のように考えられる。Congruent タイプにおいては(**Fig.1A**)、1:1 の物理混合物

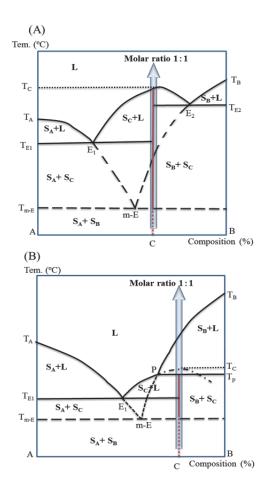


Fig.1 Binary phase diagrams of combinations capable of cocrystal formation. (A) Congruent melting system, (B) incongruent melting system. L, liquid; S_A , solid of Component A; S_B , solid of Component B; S_C , cocrystal; E, eutectic point; m-E, metastable eutectic point; P, peritectic point; T_{m-E} , metastable eutectic temperature; T_E , eutectic temperature; T_P , peritectic temperature; T_A , melting temperature of component A; T_B , melting temperature of corystal.

を加温したとき、成分 A と成分 B が準安定共融温度 (T_{m-E}) において準安定共融解し、その後すぐに共結晶を形成する。 そして、この共結晶は、共結晶の融点 (T_c) で融解する。 DSC を使った時には、準安定共融解温度 T_{m-E} における準安定共融解に伴う一つの吸熱ピークに続いて、共結晶化に伴う一つの発熱ピークが確認され、そして、その後、共結晶の融解に伴う別の吸熱ピークが温度 T_C において確認されると考えられる。

Incongruent タイプ(Fig.1B)においては、同じく1:1の物理混合物を加温したとき、成分 A と成分 B が準安定共融温度(T_{m-E})において融解し、共結晶を形成する。ここまでは、Congruent タイプと同じである。次に、包晶温度(T_P)において共結晶が融解すると同時に、成分 B の結晶化が起こると考えられる、この点が Congruent タイプと大きく異なる。その後、温度の上昇に伴い徐々に成分 B の結晶は融解していく。これを DSC で見た時には、準安定共融温度において準安定共融解に伴う一つの吸熱ピークと共結晶化に伴う一つの発熱ピークが確認されるはずである。さらに、温度 T_p において、共結晶の融解に伴う吸熱ピークおよび成分 B の結晶化に伴う発熱ピークが確認されると考えられる。その後、成分 B の結晶が徐々に融解することに伴うブロードな吸熱ピークが確認される。

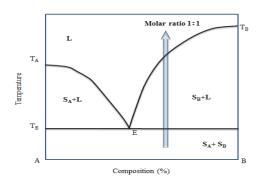


Fig.2 Binary phase diagram of a combination incapable of cocrystal formation. L, liquid; S_A , solid of Component A; S_B , solid of Component B; E, eutectic point; T_E , eutectic temperature; T_A , melting temperature of component A; T_B , melting temperature of component B.

共結晶を形成しない二成分の物理混合物の相図を **Fig.2** に示す。²³⁾

この物理混合物の平衡論的熱挙動は、次の通りである。 1:1 の物理混合物を加温した場合、成分 A のすべてと成分 B の一部が共融温度 (T_E) において融解し、残った成分 B の結晶は加温とともに徐々に融解すると考えられる。 DSC を使った場合には、共融温度 T_E で共融解に伴う一つの吸熱 E 一クがみられ、その後、成分 E が徐々に融解していくことに伴うブロードな吸熱ピークが確認されるはずである。

共結晶を形成する場合としない場合を比較したときに、大きく異なる点は、発熱ピークが生じる現象の有無である。共結晶を形成しうる二成分を加温した場合には、必ず一つもしくは二つの発熱ピークが理論的には検出される。平衡論的には、上記のとおりであるが、実際はいつも平衡論的な現象が生じるとは限らない。本研究においては、DSC測定、粉末 X 線測定、X 線 DSC、そして偏光顕微鏡などの分析装置を用いて、平衡論のみならず、速度論的な観点でも考察を試みた。また、共結晶形成の検出という観点から、粒子径や粉砕の影響の有無についても合わせて調べた。

3. 共結晶化と発熱ピーク

複数の化合物の物理混合物 (1:1) を調製し、粉砕後、昇温速度 2, 5, 10, 30 °C \min^{-1} の四条件で DSC 測定を実施した。まず、 caffeine-salicylic acid の熱分析の結果を $\mathrm{Fig.3}$ に示す。はっきりとした一つの吸熱ピークが 120 °C にて検出され、その直後に、共結晶の形成に伴う発熱ピークが確認できた。二つ目の吸熱ピークは、約 142 °C であり、これは文献 24 の共結晶の融点と一致した。いずれの昇温速度においても同様の熱挙動が確認できた。

次に、Theophylline-nicotinamide の物理混合物の熱挙動を Fig.4 に示す。124 °C にて吸熱ピークが検出された後、直後 に共結晶形成由来と考えられる発熱ピークが確認できた。 172 °C における 2 つ目の吸熱ピークは、共結晶の融解と考えられ、文献の融点 25 と一致した。一連の挙動は、どの昇温速度でも同様に観察された。

共結晶を形成しないと報告²⁴⁾されている caffeine - nicotinamide の熱挙動の結果を **Fig.5** に示す。共融解に伴う一つの吸熱ピークが 119 ℃ にて確認されるのみであり、発熱ピークはどの昇温速度においても検出されなかった。

これまでに行ったすべての実験の結果を Table 2 にまとめて記す。

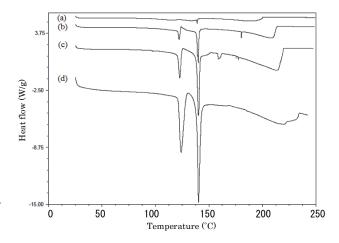


Fig.3 Thermal behavior of a physical mixture of caffeine and salicylic acid. Heating rates of (a) 2 °C min⁻¹, (b) 5°C/min, (c) 10 °C min⁻¹ and (d) 30 °C min⁻¹.

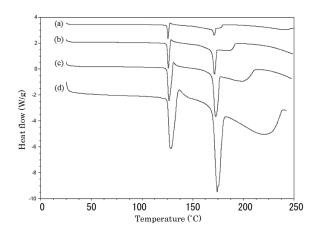


Fig.4 Thermal behavior of a physical mixture of theophylline and nicotinamide. Heating rates of (a) $2 \, ^{\circ}\text{C} \, \text{min}^{-1}$, (b) $5 \, ^{\circ}\text{C} \, \text{min}^{-1}$, (c) $10 \, ^{\circ}\text{C} \, \text{min}^{-1}$, and (d) $30 \, ^{\circ}\text{C} \, \text{min}^{-1}$.

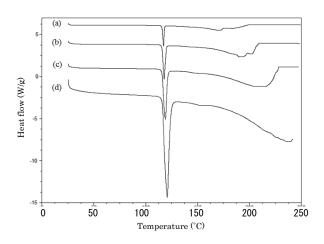


Fig.5 Thermal behavior of a physical mixture of caffeine and nicotinamide. Heating rates of (a) 2 °C min⁻¹, (b) 5 °C min⁻¹, (c) 10 °C min⁻¹ and (d) 30 °C min⁻¹.

Table 2 Summary of detection of exothermic peaks in DSC.

API	API MP (°C)	CCF		Cocrystal reported? ^a		Exo- thermic peak (°C) b
Indometh acin	162	Saccharin	225-227	Yes (26)	182	153
Piroxicam (PIR)	198-200	Saccharin	225-227	Yes (27)	220	171
Theophyll ine (THE)	272	Glutaric acid	98	Yes (4)	118	102
		Nicotinamide	128	Yes (25)	172	127
		Saccharin	225-227	Yes (24)	207	186
		Urea	135	Yes (24)	205	137
Caffeine		Glutaric acid	98	Yes (24)	96	85
	142	Saccharin	225-227	Yes (24)	155	150
		Salicylic acid	159	Yes (24)	142	124
		Nicotinamide	128	No (24)	-	N.D.
		Urea	133-135	No (24)	-	N.D.
Carbamaz epine (CAR)	191	Benzoic acid	122	Yes (28)	113	78
		(+)-Camphoric acid	186	Yes (28)	156	119
		Fumaric acid	200	Yes (28)	189	165
		Glutaric acid	98	Yes (28)	125	97
		L-Tartaric acid	169	Yes (28)	160	133
		Nicotinamide	128	Yes (29)	157	127
		Saccharin	225	Yes (28)	174	128
		Succinic acid	187	Yes (28)	189	179
		Hippuric acid	187	No (24)	-	N.D.

^a Figures in parentheses indicate reference numbers.

二十種の物理混合物のうち、共結晶の報告があるのは十七種である。4,24-29) これら十七種の物理混合物すべてにおいて共結晶形成に伴う発熱ピークを確認することができた(結晶多形や水和物の転移でも発熱ピークが示すことあるが、本研究においては、そのような挙動を示さないAPIおよび Coformer を選んで用いた)。これらの結果とは対照的に、過去に共結晶の報告が無い三種(CAR-hippuric acid、caffeine-nicotinamide、および caffeine-urea)24)の組み合わせにおいては発熱ピークは検出されなかった。これらの結果は、物理混合物を加温した場合、二成分の相図に基づいて理論通りに発熱ピークとして、共結晶の形成が確認できる、ということを示している。つまりは、DSC において発熱ピークの有無によって共結晶のスクリーニングへの応用が可能である、ということを示している。

4. 複数の吸熱ピークの検出

いくつかの物理混合物において、発熱ピークに加えて、複数の吸熱ピークが DSC 上において確認されたため、相図に基づいて現象の解明に取り組んだ。CAR-(+)-camphoric acid の熱的挙動を **Fig. 6** に示す。 2° C min⁻¹ の昇温速度の場合、およそ 110° C、 140° C、 148° C、そして 151° C において発熱ピークおよび吸熱ピークが確認された。吸熱ピークとしては、合計四つ検出された(**Fig. 6** の矢印)。

これらの温度で何が起きているのかを調べるために、CAR - (+)-camphoric の共結晶を溶液晶析により調製し、種々の実験をおこなった。 (+)-camphoric acid, CAR,そしてその共結晶を室温にて粉砕し、粉末 X 線回折測定を実施した (Fig.7)。特徴的な回折ピークには印を記載した。また、API, Coformer それぞれ単独の X 線回折-示差走査熱量同時

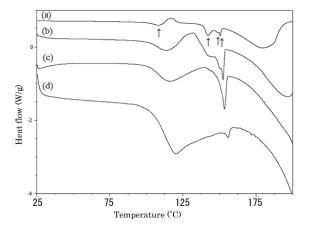


Fig.6 The thermal behavior of a physical mixture of carbamazepine and (+)-camphoric acid. Heating rates of (a) $2 \,^{\circ}$ C min⁻¹, (b) $5 \,^{\circ}$ C min⁻¹, (c) $10 \,^{\circ}$ C min⁻¹, and (d) $30 \,^{\circ}$ C min⁻¹.

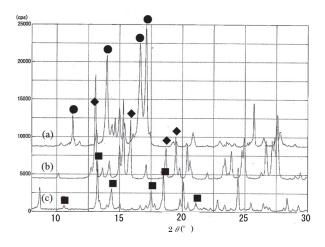


Fig.7 PXRD patterns of (+)-camphoric acid, carbamazepine (CAR), and cocrystal prepared from solution. (a) (+)-camphor acid, (b) Carbamazepine, and (c) cocrystal. Analyzed at 25 °C after grinding. ● arrows indicate typical diffraction peaks of the cocrystal, ♦ those of (+)-camphoric acid, and ■ those of the stable form of CAR at low temperatures.

測定 $(X \, \text{線 DSC})$ を実施したところ, $25 \, ^{\circ}$ C から $150 \, ^{\circ}$ C までに回折パターンに変化は見られなかった (データ非掲載)。

CAR - (+)-camphoric acid の X 線 DSC の測定結果(昇温速 度は2°C min⁻¹) を **Fig.8** に示す。約 110°C にて発熱ピーク とともに共結晶由来の新しいピーク (20 = 10.5°, 13.7°, 14.2°, 17.5°, 18.1°, そして 21.4°) が確認されたことから, 110 °C における最初の吸熱ピークは、CAR - (+)-camphoric acid の準安定共融解に伴うものであると考えられた。140℃ においては CAR の回折ピーク 13.3°, 15.9°, 18.7°, そして 19.5 °が消えた一方, (+)-camphoric acid 由来の回折ピーク 14.0°, 16.8°, そして 17.2°が残ったので, 140℃ における二 つ目の吸熱ピークは、(相図 Fig.1 の) T_{E1} における CAR と その共結晶の共融解に伴うものであると考えられた。 (+)-camphoric acid 由来の典型的な回折ピークが 148°C にて 消えたため、三番目の小さい吸熱ピークは、(+)-camphoric acid と共結晶との T_{E2} における共融解由来と考えられた。 151°C にある最後の吸熱ピークは、Tcにおける共結晶の融 解に伴うものと思われた。共結晶が融解後に発熱が確認さ れなかったことから、CAR - (+)-camphoric acid の相図は、 Congruent タイプと考えられた。

^b The temperatures of the major exothermic peaks are shown. API: active pharmaceutical ingredient, CCF: coformer, MP: melting point, N.D.: not detected

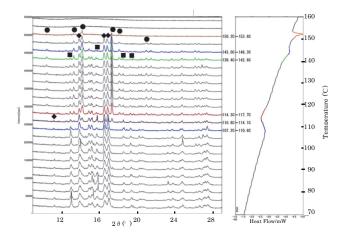


Fig.8 X-ray DSC analysis of a physical mixture of carbamazepine (CAR) and (+)-camphoric acid. ■ indicate typical diffraction peaks of the cocrystal, ◆ those of (+)-camphoric acid, and ■ those of the stable form of CAR at low temperatures as in Fig.7.

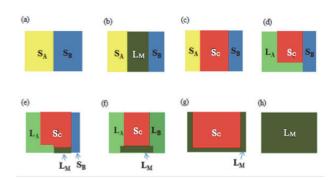


Fig.9 Schematic illustration of thermal events observed with a congruent melting system at $T_{\text{m-E}}$, T_{E1} , T_{E2} , and T_{C} . S_{A} , solid of Component A; S_{B} , solid of Component B; S_{C} , cocrystal; L_{A} , A-rich liquid; L_{B} , B-rich liquid; L_{M} , liquid of cocrystal forming composition; $T_{\text{m-E}}$, metastable eutectic temperature; T_{E1} , eutectic temperature 1; T_{E2} , eutectic temperature 2; T_{C} , melting point of cocrystal. (a) S_{B} contacts with S_{A} in a physical mixture. (b) Eutectic melting of S_{A} and S_{B} occurs at $T_{\text{m-E}}$ to form L_{M} . (c) Cocrystal (S_{C}) forms from L_{M} to hinder the contact of S_{A} with S_{B} . (d) Eutectic melting of S_{A} and S_{C} occurs at T_{E1} and L_{A} appears. (e) S_{B} contacts with and dissolves into L_{A} to form L_{M} to induce cocrystallization. (f) Eutectic melting of S_{B} and S_{C} occurs at T_{E2} and L_{B} appears. (g) L_{A} and L_{B} are mixed to each other to form L_{M} to induce cocrystallization. (h) Cocrystal melts at T_{C} .

一般的に、共結晶を形成する場合の二成分においては、 準安定共融温度において個々の成分が融解し、そしてその 共結晶が形成する。この場合、一つの吸熱ピークの直後に 発熱ピークが確認される。Congruent タイプにおいては、そ の後、融点で共結晶が融解し、その時、一つの吸熱ピーク が検出される。それゆえ、合計で二つの吸熱ピークが確認 されるのが典型的なパターンである。しかし、時々、共結 晶形成による物理的障害のため、結果として、複数の吸熱 ピークが確認されることが起こると考えられる(Fig.9)。 つまり準安定共融温度において、共結晶が形成した時に、 成分 A と B の物理的接触が遮られる、ということである。 二成分の物理的接触が分において共結晶が形成されること は、顕微鏡を使った過去の研究から明らかとなってい る。8.30 A と B の接触が共結晶の形成によって物理的に阻 害されることによって、 T_{m-E} における成分 A と B の準安定 共融解, そしてその後に起こる共結晶形成の一連の反応が, 一部遮られることになる。その後も加温し続けると、共融 温度 (T_{El}) において残りの成分 A と共結晶が共融解し、そ の後さらに共融温度 (T_{E2}) において成分 B と共結晶が共融 解する。最終的には、共結晶の融点 $(T_{\rm C})$ ですべて融解す る。このようにして, Fig.6 でみられたように, 合計四つの 吸熱ピークが確認されることになる。この場合、原則的に は、 T_{m-E} 以外に T_{E1} や T_{E2} でも共結晶化は生じるので、それ ぞれの吸熱ピークに続いて、最大で三つの発熱ピークが検 出されることがあり得る (Fig.9)。 固体成分 B が T_{E1} におい て生じた A リッチな融液に溶け込み, そして共結晶化しう る不安定な液体となり,その結果として,共結晶化が生じ, 発熱ピークが得られる。これでも共結晶化反応が中途半端 な場合は、 T_{E2} において B リッチな融液ができて、もとも とある液体と混合され, 共結晶化しうる組成となり, その 結果共結晶化が生じ、それに伴う発熱ピークが再び検出さ

Incongruent タイプにおいては、相図に基づくと最大三つ(T_{m-E} , T_{E1} , そして T_P)の吸熱ピークが検出されうる。 Congruent タイプでは、発熱の現象は共結晶化に伴うものだけであったが、Incongruent タイプでは、それに加えて、包晶温度 (T_P) における成分 B の再結晶化に伴う発熱現象もある。つまり、このタイプにおいては、共結晶化以外の現象によって発熱ピークが検出されることがある、ということである。重要なことは、Incongruent タイプも、共結晶化する二成分に分類されるということであり、「発熱ピークがある」=「共結晶化する二成分である」、という観点では特に矛盾はない。

5. 昇温速度と共結晶化の速度論的考察

二成分の相図に基づくと、共結晶化する二成分の物理混合物を加温したとき、共結晶化に伴う発熱現象はいつも起こると考えられる。すでに本文中で述べたとおり、実際に様々な種類の物理混合物において DSC 上で発熱ピークが確認できた。しかし、特定の昇温速度において発熱ピークが確認できなかったケースが、いくつかの混合物においてみられた。

PIR - saccharin の熱挙動を **Fig.10** に示す。昇温速度 2 °C および 5 °C \min^{-1} においては、明確な吸熱および発熱ピークが約 170 °Cにおいて確認できた。また、昇温速度 10 °C \min^{-1} においては、同じく 170 °C 付近で、明確な吸熱とブ

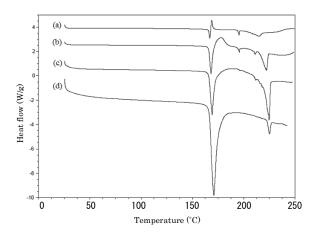


Fig.10 The thermal behavior of a physical mixture of piroxicam and saccharin. Heating rates of (a) 2 °C min⁻¹, (b) 5 °C min⁻¹, (c) 10 °C min⁻¹, and (d) 30 °C min⁻¹.

ロードな発熱ピークが確認できる。一方, 昇温速度 30 $^{\circ}$ C \min^{-1} においては, 吸熱ピークのみであり, 発熱ピークは確認できなかった。

CAR - nicotinamide の熱挙動を Fig.11 に示す。昇温速度 $30\,^\circ\text{C}$ \min^{-1} のときに明確かつ大きな吸熱および発熱ピーク が約 $110\,^\circ\text{C}$ で確認できる。また,昇温速度 $10\,^\circ\text{C}$ \min^{-1} の昇温速度においては,小さな吸発熱ピークが確認できる。一方, $2\,^\circ\text{C}$ \min^{-1} および $5\,^\circ\text{C}$ \min^{-1} の遅い昇温速度においては, $110\,^\circ\text{C}$ 付近において,吸熱も発熱ピークも確認できなかった。

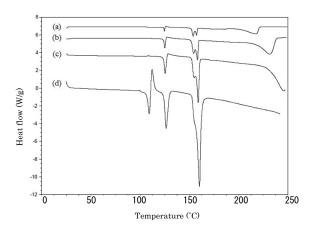


Fig.11 The thermal behaviors of a physical mixture of carbamazepine and nicotinamide. Heating rates of (a) $2 \,^{\circ}\text{C min}^{-1}$, (b) $5 \,^{\circ}\text{C min}^{-1}$, (c) $10 \,^{\circ}\text{C min}^{-1}$, and (d) $30 \,^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

CAR - nicotinamide の物理混合物の X 線 DSC の測定結果を Fig.12 に示す。昇温速度 $2 \, ^{\circ} \mathrm{C} \, \mathrm{min}^{-1}$ でサンプルを加温したところ, $110 \, ^{\circ} \mathrm{C} \, \mathrm{J}$ 過ぎたあたりから共結晶由来の回折ピーク($8.9 \, ^{\circ}$, $10.0 \, ^{\circ}$, $13.4 \, ^{\circ}$, $17.8 \, ^{\circ}$ そして $22.9 \, ^{\circ}$ が表れ始めた。このことは, $110 \, ^{\circ} \mathrm{C} \, \mathrm{M}$ ごの二成分の準安定共融温度($T_{\mathrm{m-E}}$)であることを示している。大きな吸熱ピークに続いて,発熱ピークが $125 \, ^{\circ} \mathrm{C} \, \mathrm{H}$ 近で検出された。この $125 \, ^{\circ} \mathrm{C} \, \mathrm{H}$ 近においては, $\mathbf{Fig.12} \, \mathrm{e}$ 見ると, $\mathbf{nicotinamide} \, \mathrm{d}$ 由来の典型的な回折ピーク($14.8 \, ^{\circ}$, $22.1 \, ^{\circ} \, \mathrm{a}$ および $25.7 \, ^{\circ} \mathrm{)}$ が消える一方,共結晶由来の回折ピークの高さが伸びていることから, $\mathbf{nicotinamide} \,$ と共結晶の共融解(T_{EI})に続いて共結晶化が生じ,それに伴う発熱ピークが得られたと考えられる。

DSC 上で吸熱および発熱ピークが検出できるかどうか は、昇温速度だけではなく、共結晶形成における速度論的 な差異に依存すると考えられる。(核形成と結晶成長で構成 される) 共結晶化は、準安定共融解が起きた後であれば、 いつでも起こりうる現象である。一般的に、準安定共融温 度 (T_{m-E}) もしくは共融温度 $(T_{E1}$ もしくは $T_{E2})$ 以上の温 度で共結晶化が生じた時, 吸熱および発熱ピークの両方が DSC 上では検出されると考えられる。共融解 ($T_{\text{m-E}}, T_{\text{El}}$, も しくは T_{E2}) と共結晶化がほぼ同時に起きた場合には、そ の吸熱ピークと発熱ピークが互いに打ち消しあい、結果と して、DSC上で両方検出されないことが起こるとも考えら れる。昇温速度の観点から考えた時には、より遅い昇温速 度の方が、DSC の温度分解能はより良くなる。それゆえ、 吸熱ピークと発熱ピークをはっきりととらえたい場合には, より遅い昇温速度の方が適していると思われる。 実際に Fig.10 においては、共結晶化に伴う発熱ピークが、速い昇 温速度では、吸熱ピークに打ち消されて観察されていなか った。一方,対照的に, **Fig.11** においては, 2 °C min⁻¹より も30°C min⁻¹の方が110°C付近においてはっきりと吸熱ピ ークと発熱ピークを検出していた。この興味深い現象の理

由としては、二つあると考えている。一つの可能性としては、Fig.12 に示すように T_{m-E} のみならず T_{EI} においても共結晶化が激しく起きているので、昇温速度が遅い方が、(物理的阻害を含む)速度論的な障壁が高くなる傾向にあるのではないだろうか。また、別の理由としては、昇温速度が遅くなると、検出感度が低くなり、今回、検出感度以下となったため、観察されなかったのかもしれない。いずれにせよ、DSC において共結晶化に伴う発熱ピークを検出するにあたって最適な昇温速度を決めるのは難しい。完璧な昇温速度というものはなく、それゆえ、昇温速度を早くしたり遅くしたり条件を変えて実験を行うのが重要であると考えられる。

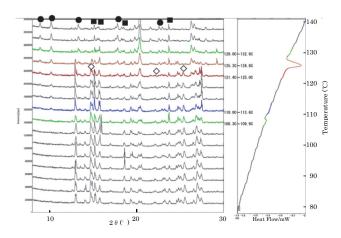


Fig.12 X-ray DSC analysis of a physical mixture of carbamazepien (CAR) and nicotinamide. ● indicate typical diffraction peaks of the cocrystal, ♦ those of nicotinamide, and ■ those of the stable form of CAR at low temperature.

6. メノウ乳鉢を用いた粉砕の重要性

本研究においては、DSC の分析前に二成分の混合物に対してメノウ乳鉢を用いた粉砕を毎回実施した。熱挙動を正確に観察するうえでは、この粉砕が非常に重要であるという結果が実験的に得られたためである。Fig.13 および Fig.14 に粉砕前後の偏光顕微鏡写真と DSC の結果を示す。CARfumaric acid の組み合わせは、共結晶を形成することで知られているが、粉砕しない場合は、DSC 上において発熱ピークを確認することはできなかった(Fig.13C)。一方、粉砕を行った場合は、 170° C 付近において共融解および共結晶化に伴うはっきりとした吸発熱ピークが検出された (Fig.13D)。

また,共結晶を形成しない組み合わせである CAR-hippuric acid においては,粉砕しない場合,DSC上において複数の吸熱ピークが確認された(Fig. 14C)。しかし,粉砕を行うと,共融解に伴う一つの吸熱ピークのみがしっかりと確認できた(Fig. 14D)。粉砕の有無に基づく熱挙動の著しい違いは,粒子径や接触面積の違いによるものと考えられる。CAR - fumaric acid の物理混合物の粒子径は,粉砕前は直径 100 μ m 以上であったが,粉砕後は直径 30 μ m 以下となった(Fig. 13AB)。粉砕前後での粒子径の違いは,CAR - hippuric acid においては,より顕著であった。二成分の相図に基づく熱挙動を観察するためには,細かい粒子が均一に混合されている(例えば,メノウ乳鉢を用いて 1分間粉砕する)ことが非常に重要であるということが明らかとなった。

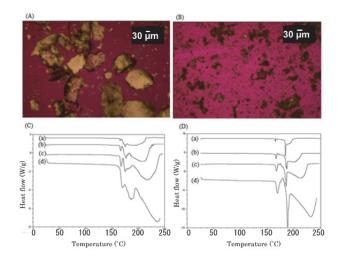


Fig.13 The microscopic observation and thermal behavior of a physical mixture of carbamazepine and fumaric acid. Polarization microscopic picture before (A) and after (B) grinding. Thermal behavior before (C) and after (D) grinding. Heating rates of (a) 2 °C min⁻¹, (b) 5 °C min⁻¹, (c) 10 °C min⁻¹, and (d) 30 °C min⁻¹.

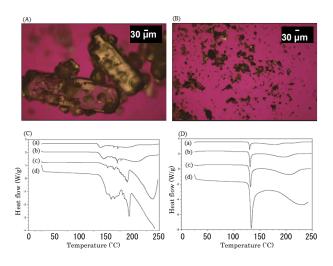


Fig.14 The microscopic observation and thermal behavior of a physical mixture of carbamazepine and hippuric acid. Polarization microscopic picture before (A) and after (B) grinding. Thermal behavior before (C) and after (D) grinding. Heating rates of (a) 2 °C min⁻¹, (b) 5 °C min⁻¹, (c) 10 °C min⁻¹, and (d) 30 °C min⁻¹.

粉砕自体が時として共結晶化を起こしたり、結晶化度を低くしたりすることがありうる。過去に、CAR - saccharinの物理混合物を粉砕する(自動粉砕、30分)ことで共結晶が形成されたという報告がある。³¹⁾ 我々の研究では、メノウ乳鉢で30秒粉砕するという手順になっており、実際に共結晶化や結晶化度の低下は確認されなかった(データ非掲載)。過去の報告と我々の研究の違いは、粉砕の強度や時間によるものと考えられた。

7. まとめと創薬研究への応用

共結晶を形成する二成分の物理混合物を DSC で加温した場合,共結晶化に伴う発熱ピークが複数の混合物において検出された。いくつかの物理混合物においては,準安定

共融解, 共融解, そして, 共結晶の融解に伴う複数の吸熱 ピークが確認された。一方、共結晶を形成しない二成分の 物理混合物を DSC で加温した場合においては, 共融解に伴 う一つの吸熱ピークのみが観察された。また, 二成分の相 図に基づく熱挙動を観察するためには、細かい粒子をしっ かりと混合することが非常に重要であることがわかった。 さらに, 昇温速度によって吸熱と発熱ピークの打ち消しあ いがおこり,必ずしも共結晶化に伴う発熱ピークが確認さ れない場合もありうるが、複数の昇温速度を採用すること により、本課題を克服することができることがわかった。 これらの結果により、二成分の物理混合物の熱挙動と共結 晶形成の関係が明確となった。32) 本結果に基づき熱的手法 によるオリジナルの共結晶スクリーニングシステムを社内 に構築し、創薬における開発形態の探索研究で利用してい る。33)これにより溶媒を用いない効率的な共結晶スクリー ニングが可能となり、創薬研究の進捗に貢献している。

謝辞

本研究を実施するに当たり,ご指導およびご助言をくださいましたアステラス製薬株式会社物性研究所の平倉穣氏,同薬物動態研究所の湯田真道氏,そして,東邦大学薬学部の寺田勝英教授に厚く御礼申し上げます。

文 献

- C. B. Aakeroy, S. Forbes, and J. Desper, J. Am. Chem. Soc. 131, 17048 (2009).
- J. F. Remenar, S. L. Morissette, M. L. Peterson, B. Moulton, J. M. MacPhee, H. R. Guzman, and O. Almarsson, *J. Am. Chem. Soc.* 125, 8456 (2003).
- 3) D. J. Good and N. Rodriguez-Hornedo, *Cryst. Growth. Des.* **9**, 2252 (2009).
- 4) A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, and W. Jones, *Int. J. Pharm.* **320**, 114 (2006).
- A. V. Trask, W. D. S. Motherwell, and W. Jones, *Cryst. Growth. Des.* 5, 1013 (2005).
- S. Karki, T. Friscic, L. Fabian, P. R. Laity, G. M. Day, and W. Jones, *Adv. Mater.* 21, 3905 (2009).
- 7) C. C. Sun and H. Hou, Cryst. Growth. Des. 8, 1575 (2008).
- 8) D. P. McNamara, S. L. Childs, J. Giordano, A. Iarriccio, J. Cassidy, M. S. Shet, R. Mannion, E. O'Donnell, and A. Park, *Pharm. Res.* **23**, 1888 (2006).
- A. Tahara, E. Kurosaki, M. Yokono, D. Yamajuku, R. Kihara, Y. Hayashizaki, T. Takasu, M. Imamura, L. Qun, H. Tomiyama, Y. Kobayashi, A. Noda, M. Sasamata, and M. Shibasaki, *J. Pharmacol. Sci.* 120, 36 (2012).
- W. Jones, S. Motherwell, and A. V. Trask, Mrs. Bull. 31, 875 (2006).
- 11) G. P. Stahly, Cryst. Growth. Des. 7, 1007 (2007).
- G. G. Z. Zhang, R. F. Henry, T. B. Borchardt, and X. C. Lou, J. Pharm. Sci.-Us 96, 990 (2007).
- 13) N. Takata, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi, and K. Terada, *Cryst. Growth. Des.* **8**, 3032 (2008).
- 14) T. Kojima, S. Tsutsumi, K. Yamamoto, Y. Ikeda, and T. Moriwaki, *Int. J. Pharm.* **399**, 52 (2010).
- 15) T. Friscic, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, and W. Jones, *Crystengcomm.* 11, 418 (2009).
- D. R. Weyna, T. Shattock, P. Vishweshwar, and M. Zaworotko, J. Cryst. Growth Des. 9, 1106 (2009).
- L. Padrela, M. A. Rodrigues, S. P. Velaga, A. C. Fernandes, H. A. Matos, and E. G. de Azevedo, *J. Supercrit. Fluid.* 53, 156 (2010).

- 18) Z. B. Li, B. S. Yang, M. Jiang, M. Eriksson, E. Spinelli, N. Yee, and C. Senanayake, *Org. Process. Res. Dev.* **13**, 1307 (2009).
- S. Karki, T. Friscic, W. Jones, and W. D. S.Motherwell, *Mol. Pharm.* 4, 347 (2007).
- S. R. Bysouth, J. A. Bis, and D. Igo, *Int. J. Pharm.* 411, 169 (2011).
- J. R. Patel, R. A. Carlton, T. E. Needham, C. O. Chichester, and F. G. Vogt, *Int. J. Pharm.* 436, 685 (2012).
- 22) 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. Friscic, and N. Blagden, *Cryst. Growth. Des.* 8, 1697 (2008).
- 23) G. W. Castellan, *Physical Chemistry* 3ed.; Benjamin Cummings Pub. Co., San Francisco (1983).
- E. Lu, N. Rodriguez-Hornedo, and R. Suryanarayanan, Crystengcomm. 10, 665 (2008).
- 25) J. Sangster, J. Phys. Chem. Ref. Data. 28, 889 (1999).
- S. Basavoju, D. Bostrom, and S. P. Velaga, *Pharm. Res.* 25, 530 (2008).
- 27) P. M. Bhatt, N. V. Ravindra, R. Banerjee, and G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* 1073 (2005).
- S. L. Childs, N. Rodriguez-Hornedo, L. S. Reddy, A. Jayasankar, C. Maheshwari, L. McCausland, R. Shipplett, and B. C. Stahly, *Crystengcomm.* 10, 856. (2008)
- S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMahon, B. Moulton, R. D. B. Walsh, N. Rodriguez-Hornedo, and M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth. Des.* 3, 909 (2003).
- 30) K. Chadwick, R. Davey, and W. Cross, *Crystengcomm.* 9, 732 (2007).
- 31) A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao, and N. Rodriguez-Hornedo, *Pharm. Res.* **23**, 2381 (2006).
- 32) H. Yamashita, Y. Hirakura, M. Yuda, T. Teramura, and K. Terada, *Pharm. Res.* **30**, 70 (2013).
- 33) H. Yamashita, Y. Hirakura, M. Yuda, and K.Terada, *Pharm. Res.* **31**, 1946 (2014).