

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：32660

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06115・19K21233

研究課題名（和文）共結晶化による製剤物性向上を目的とした医薬品情報からの共結晶探索法の研究

研究課題名（英文）Cocrystal screening for drug information for improving physical properties of drug product by cocrystallization

研究代表者

大塚 裕太 (Otsuka, Yuta)

東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・助教

研究者番号：10822520

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：医薬品創薬，製剤物性の向上を目的に，ビッグデータから共結晶化シード化合物探索法の開発と共結晶化メカニズム解析および物性変化の実験的検証を行う。また，合成されたカフェインシュウ酸共結晶における温度応答性についての解析を行う。創薬探索法の新しい手法として応用例を示すことで，新薬開発やケモメトリックス，ケモインフォマティクス分野の進歩に貢献する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品候補化合物の溶解性の低さなどの物理化学特性がしばしば製剤化の断念につながり，このことが医薬品開発の遅れの一因になっている。この問題の解決法の1つに，医薬品候補化合物の共結晶化による溶解性の改善やバイオアベイラビリティの向上が提案されている。共結晶は2つ以上の化合物が水素結合により，特性が変化することが知られている。しかし，組み合わせについては未解明な点が多く，非効率的なスクリーニングが現状である。この問題を解決するために，共結晶の水素結合ネットワーク形成による結晶の変化や物理化学的特性変化を分光や熱分析などの測定データから機械学習による詳細な物理化学情報の抽出を報告した。

研究成果の概要（英文）：For the purpose of drug discovery and improvement of formulation properties, we will develop a method for searching co-crystallization seed compounds from big data, analyze co-crystallization mechanism and experimentally verify changes in physical properties. We also analyze the temperature response of the synthesized caffeine oxalate co-crystal. We will contribute to the progress of new drug development, chemometrics and chemoinformatics fields by showing application examples as new methods of drug discovery search.

研究分野：物理化学

キーワード：医薬品情報 共結晶

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品創製においては、候補化合物の溶解性の低さなどの物理化学特性がしばしば製剤化の断念につながり、このことが医薬品開発の遅れの一因になっている。この問題の解決法の1つに、医薬品候補化合物の共結晶化による溶解性の改善やバイオアベイラビリティの向上が提案されている。共結晶は2つ以上の化合物が水素結合ネットワークの形成により、物理化学的特性が変化することが知られている。しかし、主薬が共結晶化可能であるかどうか、良好な組み合わせについては未解明な点が多く、膨大な主薬原末と有機溶媒を用いた非効率的なスクリーニングが現状である。この問題を解決するために、共結晶の水素結合ネットワーク形成による結晶の変化や物理化学的特性変化を分光や熱分析などの測定データから機械学習による詳細な物理化学情報の抽出を報告した。

一方、医薬品情報に基づく解析や機械学習を行うデータマイニング研究が申請時にめざましい発展を遂げていた。医薬品に関する膨大なデータから共結晶の合成方法および水素結合ネットワークの自発的形成へのアプローチ方法を模索した。

2. 研究の目的

医薬品創薬、製剤物性の向上を目的に、医薬品情報および医薬品化合物の物理化学情報から共結晶化シード化合物探索法の開発と共結晶化メカニズム解析および物性変化の実験的検証を行う。共結晶研究の新しい手法として応用例を示すことで、新薬開発やケモメトリックス、ケモインフォマティクス分野の進歩に貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

カフェイン無水物およびシュウ酸二水和物をクロロホルム-エーテル 1:1 溶液に溶解させた後にエバポレートすることによってカフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶を合成した。

合成されたカフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶の示差走査熱量測定、近赤外および全反射減衰中赤外スペクトル測定および粉末 X 線回折測定を行った。

サンプル粉末 25 mg または 50 mg を、乳鉢と乳棒を使用して 450 mg または 475 mg のポリエチレン粉末とそれぞれ混合し、吸光度を制御した。調製したサンプル粉末を直接圧縮して、5 および 10 wt% の希釈錠剤を調製したサンプルを温度 70 K から 300 K の間で連続波テラヘルツ分光にて測定した。得られたテラヘルツスペクトルを階層的クラスタ分析であるワード法にて分類した。

4. 研究成果

共結晶は2つの分子が水素結合を介してネットワークを構築するため、水への溶解時に主薬と共結晶化剤の2つを同時に水溶液中に放出する。複数の化合物の溶出挙動を自動・簡便化および同時測定するため、脱気能を備えた自動溶出試験装置を開発し、溶出挙動の部分最小二乗法およびサポートベクターマシンによる評価を行った。その成果をもとに共結晶合成例として最も応用例の多いニコチンアミドをモデル配合剤に適応させた。

次に共結晶合成法探索のため水素結合ネットワークの温度応答性を評価した。医薬分子の共結晶化と、その物理化学的および医薬的特性の改善に対するその効果は、広く研究されている。その特性には、医薬品有効成分の水溶性、保存安定性、製造時における粉体流動性の改善等が含まれる。また溶解挙動を向上させるための結晶工学における重要な方法の1つでもあり、溶解挙動の向上には生物学的利用能の改善も示唆された。保存安定性においては

主薬の共結晶化による水素結合ネットワークの構築が水分子による吸湿性を防ぐことも報告されている。共結晶を評価する一般的に使用される分析方法は粉末 X 線回折法、示差走査熱量測定法、ラマン、中赤外または近赤外分光法などが挙げられる。テラヘルツ分光法は固体状態における結晶多形を非破壊非接触で評価するための有用なツールである。サンプル結晶の振動モードに基づいて定性分析をすることができる。また、クライオスタットシステムを備えた連続波型テラヘルツ分光測定法は、時間領域型テラヘルツ分光装置よりも高い感度で広い波数範囲、高い分解能で測定することができる。本研究では低温条件下でカフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶の連続波テラヘルツ分光測定を行い、水素結合ネットワークへの温度の影響を評価した。

図 1 は得られた近赤外スペクトルの一次微分を示す。近赤外領域では合成されたカフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶に差はなく、シュウ酸二水和物に含まれていた 1400-1500 nm における結合水ピークが消失していることが示された。カフェインと同共結晶の類似性を示す相関係数値は 0.919 であった。近赤外領域での定性分析および定量分析は多変量解析を用いることが有効であると考えられた。

Figure 2 は、カフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶の全反射減衰-中赤外スペクトルにおける共結晶化の影響を示す。カフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶は水素結合ネットワーク形成を窒素環とカルボニル基の間に形成することが知られている。カフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶の本結果においては、水素結合ネットワークの形成に伴い 1900cm⁻¹ においてブロードピークを示し、さらに他のピークにおいてもレッドまたはブルーシフトが観察された。

図 3 はカフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶のテラヘルツスペクトル領域における温度の影響を示している。温度応答性は 3.5-4.5THz の間のピークに大きく表れた。300 K のスペクトルでは単一ピークであるが 70 K まで冷却することによってピーク分解能の向上およびピークシフトが示された。これらの 5 つの吸光ピークのレッドシフトは水素結合ネットワークが各温度で異なることを示唆した。

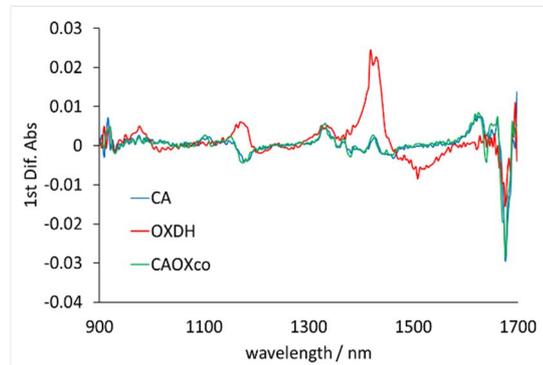


Fig 1 Effect of cocrystallization on NIR spectra of caffeine/oxalic acid mixture.

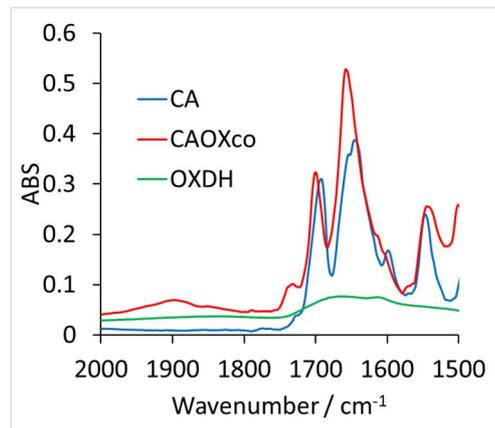


Fig 2 Effect of cocrystallization on Attenuated total reflection - Mid Infrared spectra of caffeine and oxalic acid dihydrate.

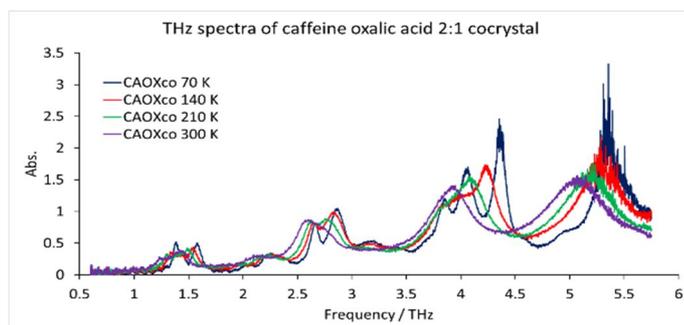


Fig 3 Effect of temperature on THz spectra of caffeine/oxalic acid 2:1 cocrystal.

本報告では、医薬品共結晶のテラヘルツスペクトルに対する温度応答性を見出した。カフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶は特徴的な温度応答性ピークが 2.5-3.0 および 3.5-4.5THz 領域に示された。テラヘルツ分光測定は結晶多形や定量分析だけでなく振動モードに基づく水素結合ネットワークの温度応答性を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuta Otsuka, Akira Ito, Toru Takahashi, Saki Matsumura, Masaki Takeuchi, Hideji Tanaka	4. 巻 67
2. 論文標題 Bilayer Tablet Dissolution Kinetics Based on a Degassing Cyclic Flow UV-Vis Spectroscopy with Chemometrics.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 361-366
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yuta Otsuka, Akira Ito, Suvra Pal, Hajime Mitome, Masaki Takeuchi, Hideji Tanaka	4. 巻 49
2. 論文標題 Prediction of differential scanning calorimetry curve of theophylline direct compression model tablet using Raman spectra	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 254-259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yuta Otsuka, Akira Ito, Masaki Takeuchi, Hideji Tanaka	4. 巻 297
2. 論文標題 Effect of amino acid on calcium phosphate phase transformation: attenuated total reflectance-infrared spectroscopy and chemometrics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloid and Polymer Science	6. 最初と最後の頁 155-163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1007/s00396-018-4438-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Otsuka Yuta, Ito Akira, Takeuchi Masaki, Sasaki Tetsuo, Tanaka Hideji	4. 巻 56
2. 論文標題 Effects of temperature on terahertz spectra of caffeine/oxalic acid 2:1 cocrystal and its solid-state density functional theory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 101215 ~ 101215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大塚 裕太, 後藤 了
2. 発表標題 積分球式紫外可視分光スペクトルを用いたモデル直打配合錠成分の多成分同時定量予測
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----