

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15976

研究課題名（和文）医薬品情報と分子科学情報に基づく機械学習を用いた深共晶探索法の開発と製剤化

研究課題名（英文）Development and formulation of deep eutectic search method using machine learning based on drug and molecular science information

研究代表者

大塚 裕太 (Otsuka, Yuta)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：10822520

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：医薬品情報および分子化学的情報の2つを組み合わせた深共晶および共アモルファスの探索方法の開発および見つけられた組み合わせによる分子複合体の製剤学的評価を目的としていた。インドメタシン/シメチジン、ピロキシカム/サッカリンなどの共アモルファスの発見とその製剤学的評価の報告に至り目的は達成されたと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品創製においては、候補化合物の溶解性の低さ、分配係数、保存安定性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。これらの問題の解決法の1つに、医薬品候補化合物と添加物による複合体形成による、溶解性の改善がある。我々は共アモルファスの合成に成功し、一定の知見を得た。これらの成果は医薬品開発における基礎的検討として学術的意味と社会的意味を持つ。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a search method for deep eutectic and co-amorphous structures by combining drug information and molecular chemical information, and to evaluate molecular complexes based on the combinations found. We believe that we have achieved our goal by discovering co-amorphous compounds such as indomethacin/cimetidine and piroxicam/saccharin and reporting their pharmacological evaluation.

研究分野：ケモメトリックス

キーワード：ケモメトリックス 共結晶 共アモルファス 深共晶 バイオマテリアル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

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、分配係数、保存安定性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、医薬品候補化合物と添加物による複合体形成による、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。深共晶または共結晶は、2 つ以上の化合物が水素結合性の複合体形成により、物理化学的特性が変化することが知られている。これらの組み合わせを見つめられる方法を開発することおよび、見つけた複合体の評価は医薬品創製において重要な知見となることが示唆された。

2. 研究の目的

医薬品情報および分子化学的情報の 2 つを組み合わせた深共晶および共アモルファスの探索方法の開発および見つけられた組み合わせによる分子複合体の製剤学的評価を目的としていた。インドメタシン/シメチジン、ピロキシカム/サッカリンなどの共アモルファスの発見とその製剤学的評価の報告に至り目的は達成されたと考える。

3. 研究の方法

インドメタシン/シメチジンの混合物は KBr とともに高温条件で熱融合された。合成された複合体の評価は FTIR スペクトルの測定と XRD の測定および熱分析によって達成された。ピロキシカム/サッカリンは湿式および乾式メカノケミカル合成法によって複合体形成が達成された。湿式のメカノケミカル合成において溶媒は、水、エタノール、アセトンの 3 つが採用された。FT-IR スペクトル、XRD パターン、近赤外分光スペクトル、熱分析によって評価された。ピロキシカムとサッカリンの等モル混合物は遊星型ボールミルによって粉碎された。1 時間ごとの結晶性の変化を評価するために XRD を用いて測定した。

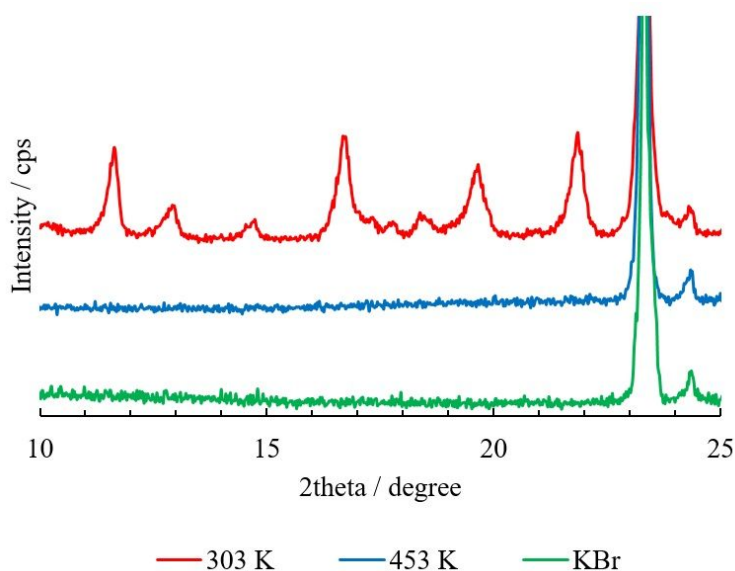


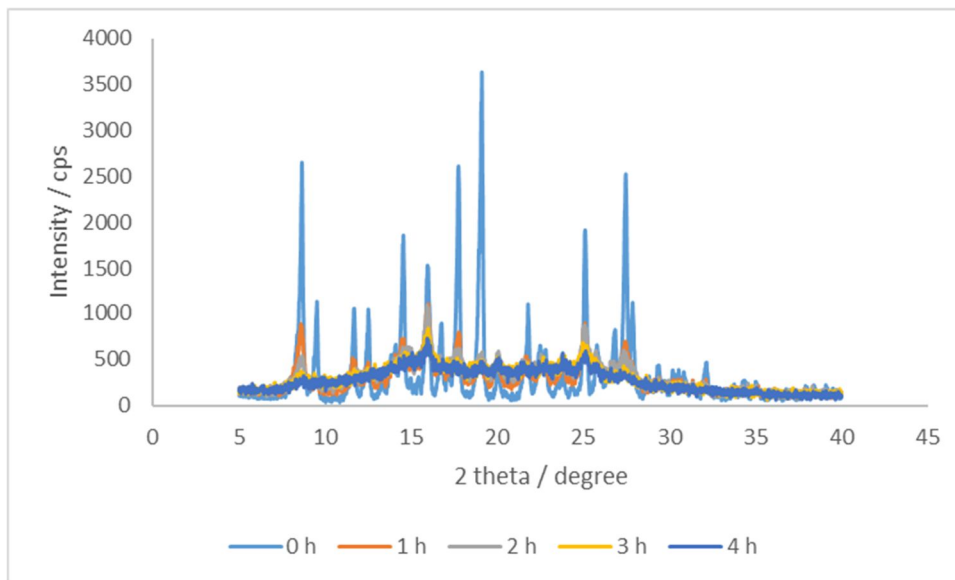
Figure 1 XRD diffractograms of Indomethacin/cimetidine mixtures with KBr.

4. 研究成果

インドメタシン/シメチジン混合物の加熱前と加熱後の XRD ディフラクトグラムを Figure 1 に示す。453K まで加熱した後に放冷したサンプルのディフラクトグラムから、含まれている KBr は結晶性を保ったまま、インドメタシンとシメチジンが回折ピークを消失し、共アモルファス化したことが示唆された。FTIR で得られたスペクトルを機械学習(singular value decomposition)によって処理することで温度依存性を確認した。共アモルファス化によって分子間相互作用が変化しその影響によっていくつかの振動モードが変化することが明らかになった。ピロキシカム/サッカリンのメカノケミカル合成による共アモルファス化を見出した。ピロキシカムとサッカリンの混合サンプルをメカノケミカル法により 4 時間粉碎した。Figure 2 は調製した等モル混合物サンプルの 1 時間ごとの XRD ディフラクトグラムの変化を示します。回折ピークが 1 時間ごとに減少して、完全にアモルファスにはならなかったが、低結晶化していることが明らかとなった。個別に粉碎した場合には低結晶化は起こらないことを示したため、共アモルファス化していることが示唆された。熱分析により解析を行ったところ、90 と 140 において発熱ピークが観察された。また、融点に変化していた。このことから共アモルファス化していることが示唆された。共アモルファス化における FTIR スペクトルの変化は 1627cm⁻¹ から

1643cm⁻¹ へのピークシフトが観察された。他のアモルファス化の論文と比較すると、固体分散体形成時に各種ピークが消失するなどの報告があることから、水素結合形成によってこれら FTIR スペクトルの変化が起きていることが示唆された。近赤外スペクトルからも水素結合が形成されてピークが消失していることが示唆された。これら 3 つの分光法によって総合的に水素結合性の分子複合体が形成されていることが考えられた。

Figure 2 XRD diffractograms of Piroxicam/saccharin mixtures.



近赤外スペクトルによって得られた情報を機械学習によって処理することで、結晶性やその品質を管理できることが考えられた。これはアモルファスの医薬品製造時における品質安定性を簡便に評価できることを表す。近赤外スペクトルの測定時間は今回報告された方法では 10 秒以下であり、高い時間分解能を示している。製造工程における混合や打錠などの各プロセスにおいて一定時間ごとに近赤外スペクトルを測定し、リアルタイムでモニタリングすることも可能であることを示す。また、固体分散体などで調製された医薬品は比較的不安定であり、結晶化を伴うことが指摘されている。これらの問題に対して保管時に近赤外スペクトルを測定することで、安全に利用できるかどうかを分子科学的に評価することができる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Otsuka Yuta, Goto Satoru	4. 巻 67
2. 論文標題 Dry mechanochemical synthesis of ethenzamide and saccharin 1:1 cocrystal and their evaluation using powder X-ray diffraction and FT-MIR and NIR spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 102918 ~ 102918
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jddst.2021.102918	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, Goto Satoru	4. 巻 111
2. 論文標題 Dry and Wet Mechanochemical Synthesis of Piroxicam and Saccharin Co-Crystals and Evaluation by Powder X-Ray Diffraction, Thermal Analysis and Mid- and Near- Infrared Spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 88 ~ 94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xphs.2021.06.024	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, Pal Suvra	4. 巻 33
2. 論文標題 Predictive evaluation of multicomponent direct compress model tablets by integrating sphere UV-Vis spectroscopy and chemometrics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bio-Medical Materials and Engineering	6. 最初と最後の頁 183 ~ 194
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/bme-211269	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, Kuwashima Wataru, Tanaka Yuta, Yamaki Yasuhiro, Shimada Yohsuke, Goto Satoru	4. 巻 110
2. 論文標題 Effects of Heat Treatment on Indomethacin-Cimetidine Mixture; Investigation of Drug-Drug Interaction Using Singular Value Decomposition in FTIR Spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1142 ~ 1147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xphs.2020.09.049	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 Mai Nguyen Ngoc Sao, Otsuka Yuta, Goto Satoru, Kawano Yayoi, Hanawa Takehisa	4. 巻 61
2. 論文標題 Effects of polymer molecular weight on curcumin amorphous solid dispersion; at-line monitoring system based on attenuated total reflectance mid-infrared and near-infrared spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 102278 ~ 102278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jddst.2020.102278	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 近赤外分光法を用いたエテンザミド/サッカリンの共結晶化モニタリング
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	テキサス大学アーリントン校		