

《若手研究者紹介》



原薬形態スクリーニングシステムの構築と Cocrystal への応用

高 田 則 幸* Noriyuki Takata

中外製薬株式会社 創薬基盤技術研究部

1. はじめに

医薬品原薬のほとんどは結晶である。一言に「結晶」とは言え、その形態は多様である。フリー体、塩および Cocrystal, さらにはそれぞれの結晶多形が存在する可能性があり、各形態は、溶解性、物理化学的安定性、晶析および製剤化プロセス適性などの物理化学的性質、すなわち物性が異なる。従って、創薬された化合物の持つポテンシャルを最大化し、最良の医薬品を提供するためには、適切な原薬形態の選択が不可欠となる。特に、難水溶性化合物が臨床候補化合物として選択される傾向にある中、塩に加え、物性の改善を可能とする新たな原薬形態として Cocrystal が近年注目されている。

一方、結晶多形が存在する場合、熱力学的準安定形は最安定形へ転移する性質を有し、臨床開発段階および上市後の最安定形の出現は、開発の遅延や上市後の製品出荷中止などの原因となることもある。事実、上市後に最安定形が出現し溶出性が規格以下に低下したため、出荷中止後、再度製剤化および臨床試験を行った Ritonavir (Abbott 社) の事例が存在する¹⁾。

以上のような背景から、多様な原薬形態の中から実際に存在する原薬形態を探索する検討、すなわち、原薬形態スクリーニングの重要性が現在広く認知さ

れるに至っている。

2. 原薬形態研究への取り組み

筆者が原薬形態に関する研究に携わり始めたのは、創薬部門の物性研究グループへ転属した後の 1999 年からである。それまでは開発部門において、原薬および製剤の品質評価や製剤化プロセスの評価を担当していたが、固体化学については経験と知識がほとんどない状況でのスタートであった。

筆者が原薬形態スクリーニングシステムの構築に着手したのは 2002 年である。既にその当時、原薬形態スクリーニングの重要性は多くの製薬企業で認知されており、また、結晶多形と塩のスクリーニングを目的としたハイスループットのスクリーニングシステムも米国の Symyx 社から販売されていた。当時の弊社では、結晶化と物性評価はそれぞれ合成研究者と物性研究者が分担し実施していたが、原薬形態検討のレベルアップとスピードアップが求められる中、筆者はスループットの高いスクリーニングシステムの必要性を強く感じていたことから、システムの開発に着手した。Symyx 社のシステムの導入も考慮したものの、非常に高価であったため、独自にスクリーニングシステムを開発することを選択した。試行錯誤の結果、2003 年にはシステムの原型が完成し、社内プロジェクトへの適用を開始した。その後、ハイスループットの粉末 X 線回折装置も導入し、データの管理解析ソフトウェアの作成が完了することでシステムの完成に至った。分析装置以外に大きな開発コストを費やすことなく、実験器具の設計からソフトウェアのプログラミングまで、筆者一人でシステムの開発を達成したことは、貴重な経

*1994 年広島大学大学院理学研究科博士前期課程修了。1994 年中外製薬株式会社入社。2007 年東邦大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、博士(薬学)取得。2009 年日本薬剤学会第 34 回製剤セミナー Postdoctoral Presentation Award 受賞。連絡先: 〒412-8513 御殿場市駒門 1-135
E-mail: takatanry@chugai-pharm.co.jp

験であったと考える。

スクリーニングシステムをプロジェクトへ適用し始めた 2003 年頃から, Cocystal の医薬品化合物への応用事例が報告され始めた。筆者も, 塩の形成が不可能な解離基を持たない化合物の原薬形態による物性改善の必要性を認識していたことから, 解離基を持たない難水溶性化合物, 特にステロイド骨格の難水溶性化合物をモデル化合物として, 構築したスクリーニングシステムの Cocystal への応用検討を開始した²⁾。検討開始から約半年後, 初めてスクリーニングにより見出したのは Exemestane maleic acid 1:1 cocystal であった³⁾。単結晶構造解析により Cocystal を形成していることが実際に確認できたときの感動は, 非常に大きかったのを覚えている。

3. 構築した原薬形態スクリーニングシステム

構築したスクリーニングシステムのワークフローを図 1 に示す。ワークフローは, スクリーニングフローとスケールアップフローから構成される。結晶を探索するスクリーニングフローでは, 適用する塩

種や Cocystal の Coformer および結晶化条件などのデザインに従い結晶化を実施した後, 得られた結晶の分析を行い, 主に粉末 X 線回折 (PXRD) パターンのクラスタリング結果を基に, 見出された結晶のそれぞれの Form を判別する。結晶化には, スループットの高い Slurry 法を主に用い, 必要に応じ他の結晶化法と組み合わせている。分析には, 偏光顕微鏡, PXRD に加え, 融点および溶媒和結晶の形成が評価できる TG/DTA を用いる。溶媒和結晶は多くの化合物に存在し, 時にはほとんどの結晶化溶媒と溶媒和結晶を形成する場合もある。水和結晶以外の溶媒和結晶は原則として原薬形態の候補となり得ないため, スクリーニングフローの段階で判別し候補から除外することで効率化をはかっている。スケールアップフローでは, 見出された各 Form をスケールアップ後, 各種分析法により各 Form の組成の決定を行い, さらにその固体状態を詳細にキャラクタライズする。以上のワークフローで得られた情報はすべて, データ解析管理ソフトウェアのデータベースへ保存し, 解析などの処理を行う。

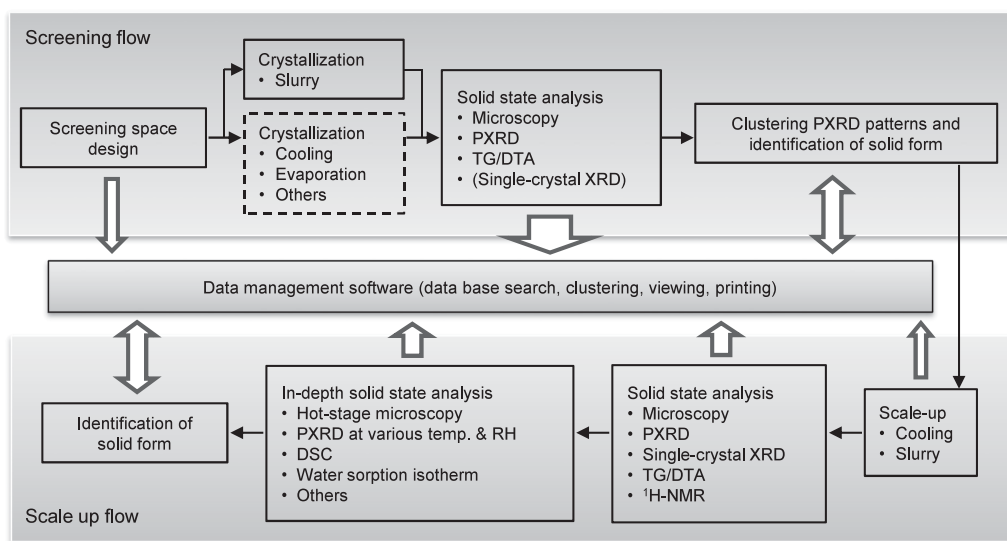


図 1 構築した原薬形態スクリーニングシステムのワークフロー

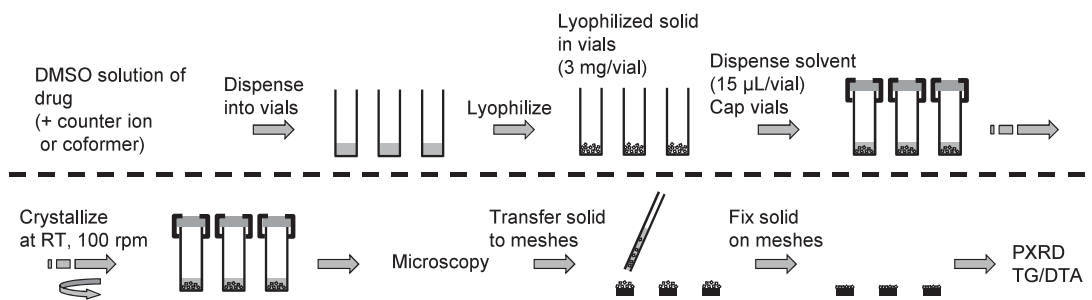


図 2 原薬形態スクリーニングシステムで主な結晶化法として採用した Slurry 法のプロセスフロー

主な結晶化法として採用した Slurry 法のプロセスフローを図 2 に示す。まず、凍結乾燥により結晶化用の各バイアルへ化合物を固体として、塩および Cocrystal の場合にはカウンターイオンまたは Coformer との混合物を固体として調製する。この固体へ結晶化溶媒を加え Slurry を調製後、攪拌しながら保存することで結晶化を行う。Slurry 法の特徴は、熱力学的最安定形結晶が得られやすい点にある⁴⁾。また、Cocrystal を結晶化する場合も、医薬品化合物と Coformer の溶解度を厳密に考慮する必要がなく、Cocrystal の結晶化に適した方法でもある²⁾。結晶化から分析までの操作はすべてマニュアルで行うが、いくつかの工夫の考案によりスループットを改善し、約 1 人のリソースで最大 1000 条件/週のスクリーニングを可能とした。例えば、PXRD 測定および TG/DTA には、バイアルから結晶を取り出し粉体として取り扱う必要があるが、微量の結晶を効率良く処理するため、結晶をステンレスメッシュに固定する方法を考案した。

4. 原薬形態選択のプロセス

弊社での原薬形態のスクリーニングおよび選択に関するプロセスの概略を図 3 に示す。プロセスは各製薬企業でほぼ共通するものと思われるが、筆者はステップ毎にスクリーニングの目的を明確化することで検討の効率化をはかっている。

最初のステップとして、原薬候補となる形態をスクリーニングする目的で Stable form screening を実施する。一つの化合物であってもその形態は多様であり、各種の塩および Cocrystal に加え、それぞれの結晶多形および溶媒和結晶を含めるとその可能性は膨大となり、これらをすべてスクリーニングすることは無駄が多く非効率である。そこで、原薬候補となり得る安定な形態、すわち、熱力学的最安定形および通常の温湿度環境で物理的に安定な水和結晶のスクリーニングに目的を限定し、このステップではそのスクリーニングに適した Slurry 法のみを結晶化法に用いている。

次のステップとして、Stable form screening で見出された各形態の物性を評価し、想定される投与ルートおよび投与形態（剤形）に対し最も適した原薬形態を選択する。投与ルートおよび投与形態により評価すべき物性は異なるため、異なる項目の評価

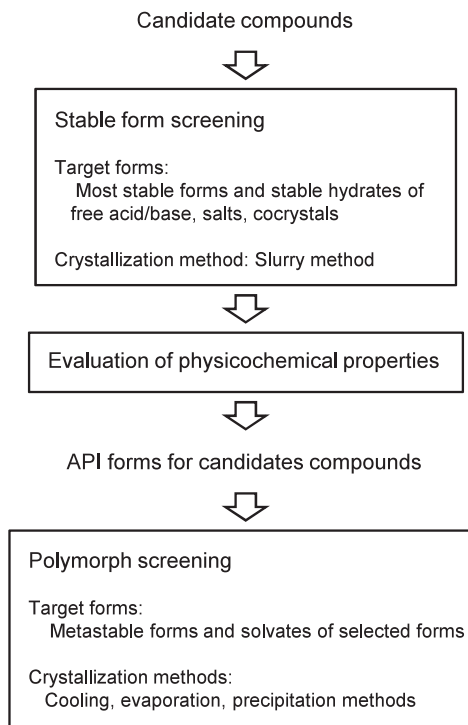


図 3 原薬形態のスクリーニングおよび選択に関するプロセス

が必要となる。また、標的とする投与ルートに複数の投与形態が想定できる場合には、それぞれに適する原薬形態を決定し、総合的な観点から原薬形態に加え投与形態も同時に選択する。

最後のステップとして、選択した原薬形態の結晶多形および溶媒和結晶（擬似多形）をスクリーニングする目的で Polymorph screening を実施する。ここでは、Slurry 法に加え、準安定形の結晶化に適した Cooling, Evaporation, Precipitation 法を結晶化法に用い、さらに結晶化溶媒に関しても広く条件を適用する。Polymorph screening で得られた情報は、晶析および製剤化プロセス設計および品質設計に、特に晶析プロセス設計には不可欠なものとなる。また、塩および Cocrystal の場合、転移の可能性のあるそのフリー体の Polymorph screening も実施している。

5. Cocrystal による溶解性改善

従来、原薬形態を用いた物性の改善には、塩の形成が多用されてきた。しかしながら、塩は解離基を持つ化合物へのみ適用可能である。さらには、塩を形成可能な化合物の場合でも、しかるべき物性を有する塩の結晶が見出されない可能性がある。これに

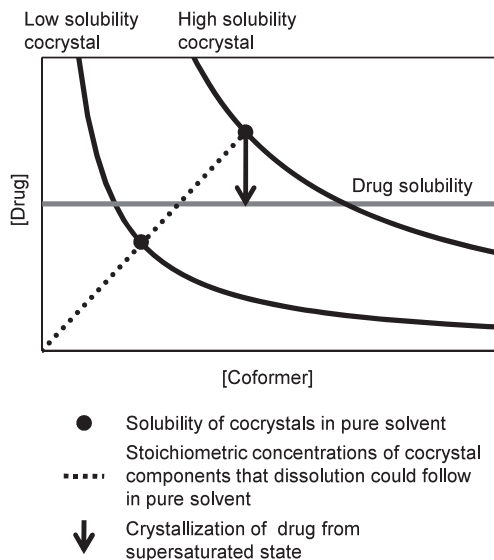


図4 溶解度が異なる2つのCocrystalのPhase solubility diagram

対し、Cocrystalは、解離基の有無に係わらず、すべての医薬品化合物に対して適用できる点で有用と考えられる。

溶解度の観点から、Cocrystalは大きく2つのタイプに、すなわち、医薬品化合物よりも低い溶解度を持つCocrystalと、高い溶解度を持つCocrystalに分類される⁵⁾。Cocrystalを溶媒に溶解したとき、溶媒中の医薬品化合物とCoformerの濃度は、その組成比に対応して、例えば1:1のCocrystalであれば1:1のモル濃度の比で高くなる。図4に示すPhase solubility diagramでこの溶解に伴う濃度の変化を点線で示すと、低い溶解度を持つCocrystalは医薬品化合物の溶解度を上回る前にCocrystalの溶解度に達し、溶解度は改善されない。一方、高い溶解度を持つCocrystalは、医薬品化合物の溶解度を超えCocrystalの溶解度に達し、医薬品化合物の溶解度に対して過飽和を生成する。この場合、Cocrystalにより溶解性は改善されるが、過飽和を維持できる時間は医薬品化合物の結晶核生成速度と結晶成長速度に依存する。従って、医薬品化合物よりも高い溶解度を持つCocrystalであっても、医薬品化合物の結晶核生成および成長速度が速い場合は、過飽和は時間とともに低下する。一方、速度が遅い場合には、過飽和は維持される。

筆者が構築した原薬形態スクリーニングシステムのCocrystalへの応用事例の一つとして、Megestrol acetateの溶解性改善の結果を紹介する³⁾。Megestrol

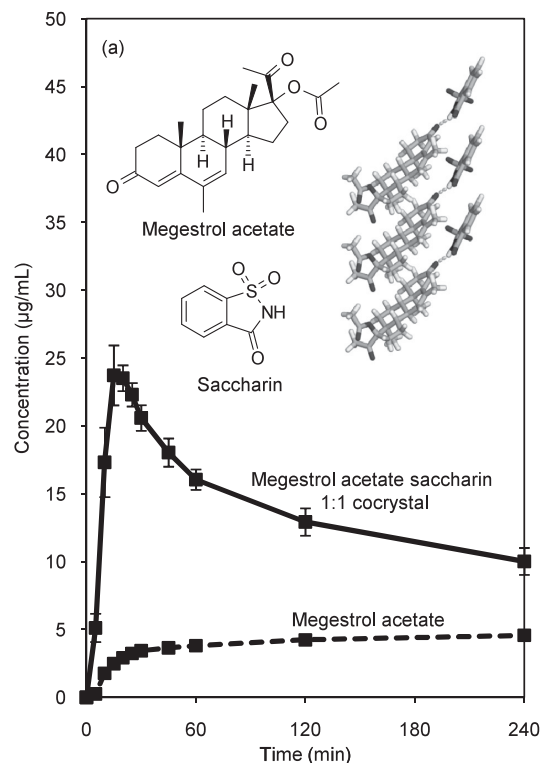


図5 Megestrol acetate saccharin 1:1 cocrystalの結晶構造と溶出プロファイル

acetateは、Biopharmaceutical classification systemのClass 2化合物に分類される難水溶解性化合物である。解離基を持たないことから塩の適用が不可能であり、Elan社のNanoCrystal®技術を適用した製剤MEGACE®ESも上市されている。複数の医薬品として許容されるCoformerとのCocrystalスクリーニングを行った結果、Megestrol acetate saccharin 1:1 cocrystalを見出した。Cocrystalの結晶構造と、空腹時小腸模擬液(FaSSIF, pH 6.5)中での溶出プロファイルを図5に示す。Cocrystalは顕著に溶解度を改善し、溶出後約20分から過飽和は徐々に減少したものの、Megestrol acetateの結晶に対し溶出後15分で約6倍の過飽和を示した。この結果から、塩の形成が不可能な解離基を持たない化合物に対しても、Cocrystalを適用することで原薬形態による溶解性改善が可能であることが示された。

6. おわりに

原薬形態の持つ可能性は大きく、時に開発が困難と思われる化合物であっても、その物性を大きく改善することができる。その可能性を引き出すため、スクリーニングと見出された各形態の物性評価に

よって、原薬形態は検討されている。今後は、現在のこのような探索的手法をさらに効率化してだけでなく、積極的に原薬形態をデザインする手法も求められていくものと思われる。そのためには、化学構造から結晶構造を予測し、さらに化学構造と予測された結晶構造から物性を予測する計算化学を用いたアプローチの進歩が必要と考えられる。

引用文献

- 1) J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism, *Pharm. Res.*, **18**, 859–866 (2001).
- 2) N. Takata, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi, K. Terada, Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization, *Cryst. Growth Des.*, **8**, 3032–3037 (2008).
- 3) K. Shiraki, N. Takata, R. Takano, Y. Hayashi, K. Terada, Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds, *Pharm. Res.*, **25**, 2581–2592 (2008).
- 4) C. Gu, V. Young, Jr., D.J.W. Grant, Polymorph screening: Influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation, *J. Pharm. Sci.*, **90**, 1878–1890 (2001).
- 5) D.J. Good, N. Rodriguez-Hornedo, Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals, *Cryst. Growth Des.*, **9**, 2252–2264 (2009).