

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	薬物組成の柔軟な制御を目指した共結晶化基盤技術の構築				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 創剤科学・助教	氏名	畑中 友太
	研究分担者	所属・職名	薬学部 創剤科学・教授	氏名	近藤 啓
		所属・職名	薬学部 創剤科学・講師	氏名	照喜名 孝之
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部 創剤科学・助教	氏名	畑中 友太

講演題目	有機酸を利用した多剤含有三成分系共結晶の設計と評価
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】 共結晶や塩などの複合体結晶は複数の化合物から成る単一の結晶であり、医薬品やサプリメント中の有効成分の溶解性や物理安定性を改善する技術として注目されている。複数の有効成分を含有する共結晶製剤が服薬アドヒアランスの向上や治療効果の改善を目的として固定用量の配合剤への応用が期待されているものの、これまでに実用化された例はサクビトリルナトリウム-バルサルタンナトリウム (Entresto®) やセレコキシブ-トラマドール塩酸塩 (Seglentis®) の2剤に限定されている。2つの化合物を共結晶化させるためには、共結晶が各化合物単独の結晶に比べて安定である必要がある。結晶構造の安定化に重要な分子間相互作用は各化合物の化学構造に依存するため、任意の化合物を選択して、多剤を共結晶化することは困難である。そこで、本研究ではこれまでに複合体結晶が報告されていないカルベジロール (CVD) とアムロジピン (AML) をモデル薬物に用いて、水素結合や電荷支援型水素結合の形成による結晶構造の安定化が期待できるポリカルボン酸類を使用して三成分系結晶性複合体の設計を検討した。</p> <p>【方法】 ポリカルボン酸としてマレイン酸 (MA) やフマル酸 (FA) などのジカルボン酸を使用した。溶媒にエタノール (EtOH)、アセトン、ジクロロメタン (DCM) などを用いて、冷却法、蒸発法、スラリー法により結晶形の探索を行った。得られた沈殿物の結晶性を粉末X線回折測定、融点を示差走査熱量測定により評価した。また、各化合物間の分子間相互作用は赤外分光測定により評価した。</p> <p>【結果・考察】 DCMを溶媒に用いた冷却法や蒸発法では、CVD/MA/AMLの晶析過程でDCMと混和しないオイル相を形成することが確認された。EtOHを溶媒に用いてスラリー法により得られた粉末の結晶性を評価すると、CVD原末、AML原末、MA原末とは異なる結晶ピークが確認された。示差走査熱量測定ではCVD原末が約120℃に吸熱ピーク、AML原末が約140℃に吸熱ピーク、MA原末は約140℃に吸熱ピークを示し、いずれも報告されている融点と一致した。スラリー法から得られた沈殿物のDSC測定では約160℃に融解に由来する吸熱ピークが確認された。赤外分光測定の結果からCVDおよびAMLのアミノ基とMAのカルボニル基が結晶構造中の分子間相互作用に寄与していると考えられた。以上のことから、CVDとAMLの2つの薬物に対してジカルボン酸としてMAを利用することで新規複合体結晶の形成が可能であることが示唆された。</p>