

27Q-am069

複数の化学量論比を有する Cocrystal の固相合成に関する研究

○深水 啓朗^{1,2}, 古石 誉之¹, 鈴木 豊史¹, Nair RODRIGUEZ-HORNEDO²,
伴野 和夫¹(¹日本大薬,²ミシガン大薬)

【目的】近年、原薬物性を改善するための技術として共結晶 (Cocrystal) の調製が注目されている。しかしながら、乾式混合粉碎による Cocrystal の形成では、その過程について、まだ不明な点が多く残っている。本研究では、抗てんかん薬であるカルバマゼピン (CBZ) と 4-アミノ安息香酸 (4ABA) をモデル系とし、混合粉碎時の操作条件を変動させることにより、Cocrystal の形成過程について検討した。

【方法】振動型ボールミルを用い、CBZ と 4ABA (モル比 2 : 1, 1 : 1 及び 1 : 2) を室温あるいは液体窒素環境下で混合粉碎した。試料の分子状態は粉末 X 線回折 (PXRD), 赤外分光法 (IR) 及び示差走査熱量測定 (DSC) により評価した。

【結果及び考察】CBZ 及び 4ABA 粉碎混合物の PXRD 及び IR 測定より、各成分の混合比、粉碎時間及び温度に応じて 1 : 1 及び 2 : 1 の Cocrystal が形成された。一例としてモル比 2 : 1 の混合物を室温で粉碎した場合、粉碎時間 5~15 分においては 1 : 1 の Cocrystal が形成され、30 分以上では 2 : 1 に転移した。粉碎中の温度変化は、15 及び 30 分後において、それぞれ約 70 及び 80° C まで上昇した。DSC の結果より、粉碎温度は 1 : 1 から 2 : 1 への転移速度に関与していることが示唆された。一方、液体窒素を用いた極低温下で粉碎した場合、いずれのモル比においても両成分の非晶質化のみが認められ、室温粉碎で観察された Cocrystal の形成反応は進行しなかった。しかしながら、極低温での粉碎で得られた非晶質の混合物は、室温保存中に Cocrystal へと変化したことから、Cocrystal は各成分の非晶質状態を経由して形成されることが示唆された。以上の結果より、Cocrystal の固相合成においては系の温度がその反応過程に影響を及ぼすこと、また粉碎条件の工夫によって反応の進行程度や生成物の制御が可能であると考えられた。