

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	脂肪酸を媒体とした医薬品共結晶の形成機構に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	巽由奈
Author(English)	Yuna Tatsumi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第326号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:下山 裕介,久保内 昌敏,多湖 輝興,松本 秀行,森 伸介,青木 才子
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第326号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士論文

脂肪酸を媒体とした
医薬品共結晶の形成機構に関する研究

巽 由奈

東京科学大学理工学系

物質理工学院 応用化学系 応用化学コース

指導教員：下山 裕介

目次

第1章 緒言.....	6
1.1 研究背景.....	6
1.1.1 医薬品開発における結晶工学技術.....	6
1.1.2 共結晶の形成手法.....	7
1.1.3 共結晶形成に与える溶媒種の影響.....	8
1.2 研究目的.....	8
1.3 本論文の構成.....	9
第2章 既往研究.....	11
2.1 難水溶性原薬の経口投与を志向した結晶工学.....	11
2.1.1 分類.....	11
2.1.1.1 非晶質.....	12
2.1.1.2 結晶.....	13
2.1.2 溶解機構.....	14
2.2 共結晶.....	16
2.2.1 定義・分類.....	16
2.2.2 共有体の選定.....	18
2.2.3 共結晶医薬品の実用化例.....	19
2.2.4 形成手法.....	22
2.2.4.1 溶液法.....	22
2.2.4.2 固相法.....	24
2.2.4.3 超臨界流体法.....	27
2.2.5 共結晶の形成予測.....	32
2.3 脂質を活用した製剤化技術.....	34
2.4 相平衡の計算法.....	35
2.4.1 活量係数式.....	38
2.4.1.1 基礎式.....	38
2.4.1.2 経験的方法による近似式.....	39
2.4.1.3 グループ溶液論に基づく式.....	45
2.4.1.4 量子化学に基づく式.....	47
2.4.2 状態方程式.....	54

2.4.2.1 van der Waals 型状態方程式	54
2.4.2.2 ビリアル型状態方程式.....	57
2.4.2.3 混合則.....	58
第 3 章 脂肪酸媒体の共結晶形成への適用可能性の検証.....	60
3.1 本章の目的.....	60
3.2 計算手法.....	61
3.2.1 共結晶の形成過程の段階的分割とモデル化.....	61
3.2.2 ギブズエネルギーの変化量の計算.....	65
3.2.3 計算条件.....	68
3.2.3.1 量子化学計算.....	68
3.2.3.2 溶質.....	68
3.2.3.3 溶媒.....	69
3.2.3.4 その他の計算条件.....	69
3.3 結果と考察.....	69
3.4 本章のまとめ.....	79
第 4 章 脂肪酸を媒体とした共結晶の形成.....	81
4.1 本章の目的.....	81
4.2 実験操作.....	82
4.2.1 試料.....	82
4.2.2 共結晶の作製.....	82
4.2.3 粉末 X 線回折による結晶構造解析.....	83
4.2.4 示差走査熱量測定による熱挙動解析.....	84
4.2.5 光学顕微鏡による観察.....	84
4.2.6 紫外可視分光光度計による原薬濃度の測定.....	84
4.2.7 赤外分光イメージング法を活用した溶解挙動解析.....	86
4.3 結果と考察.....	89
4.3.1 共結晶形成に与える溶媒種の影響.....	89
4.3.2 脂肪酸を媒体として形成された共結晶の物性.....	94
4.3.2.1 熱挙動.....	95
4.3.2.2 溶解性：液相に関する評価.....	97
4.3.2.3 溶解性：固相に関する評価.....	99
4.4 本章のまとめ.....	106

第 5 章 共結晶の形成機構に基づく共結晶の形成促進の解析.....	108
5.1 本章の目的.....	108
5.2 共結晶の形成機構に基づく共結晶の形成促進に関するシミュレーション.....	109
5.2.1 共結晶の形成機構のモデル化.....	109
5.2.1.1 拡散.....	110
5.2.1.2 吸着.....	110
5.2.2 共結晶の形成促進に関するシミュレーション.....	113
5.2.2.1 有限差分法を用いた計算.....	113
5.2.2.2 共結晶の形成度合い.....	117
5.2.3 計算条件.....	119
5.2.3.1 原薬・共有体・溶媒種.....	119
5.2.3.2 量子化学計算.....	119
5.2.3.3 シミュレーションに関する条件設定.....	119
5.3 結果と考察.....	122
5.3.1 シミュレーション結果に基づく現象解析.....	122
5.3.2 溶媒種の及ぼす共結晶の形成促進効果への影響.....	127
5.3.3 脂肪酸の粘度低下が及ぼす共結晶の形成促進効果への影響.....	136
5.3.3.1 計算条件.....	137
5.3.3.2 シミュレーション結果.....	140
5.3.4 原薬・共有体ペア種の拡張.....	143
5.3.4.1 計算条件.....	143
5.3.4.2 シミュレーション結果.....	146
5.4 本章のまとめ.....	147
第 6 章 高圧 CO ₂ と脂肪酸の共利用による共結晶の形成促進.....	149
6.1 本章の目的.....	149
6.2 実験操作.....	149
6.2.1 試料.....	149
6.2.2 共結晶の作製.....	150
6.2.3 粉末 X 線回折による結晶構造解析.....	154
6.3 結果と考察.....	154
6.3.1 高圧 CO ₂ と脂肪酸の共利用による共結晶形成.....	154
6.3.2 共結晶形成に関する形成相の検証.....	155
6.3.3 共結晶の形成促進に及ぼす媒体粘度の影響.....	158

6.4 本章のまとめ.....	161
第7章 結言.....	162
参考文献.....	167
Appendix-1. 溶解度の推算	189
Appendix-2. Peng-Robinson 状態方程式を用いた気液平衡の推算.....	191
研究業績一覧.....	193
謝辞.....	199

第 1 章 緒言

1.1 研究背景

1.1.1 医薬品開発における結晶工学技術

新薬の開発品目は、アメリカ食品医薬品局(FDA)に承認された新薬に限定すると、2000 年代は年間 20 – 30 製品程度であった一方で、2018 – 2022 年は年間およそ 50 製品程度、2023 年には 55 製品と、大幅に増大している.[1] 新薬の開発品目のみならず、医薬品市場も増大している.[2] これらは、患者数の増大に伴う医薬品需要の拡大、および疾患の多様化によるものである。多様化する疾患に対応するため、近年ではオリゴ核酸を投与する核酸医薬や、ペプチドを投与するペプチド医薬、また抗体・抗体薬物複合体などのバイオテクノロジーを用いて製造されるバイオ医薬など、新しいモダリティが数多く開発されている。しかし FDA に承認された新薬をモダリティ別に分類すると、2023 年に承認された 55 製品は、従来の低分子化合物を投与する低分子医薬に 29 製品、ペプチド・核酸医薬に 9 製品、バイオ医薬品に 17 製品と分類される.[1] 2023 年以前においても、低分子医薬の品目数は概して最も多い。これは、低分子医薬は、他のモダリティと比較して安価に、かつ化学合成で製造でき、さらに口から投与される経口剤として開発可能であるという利点を有しているためと考えられる。このような背景から、低分子医薬は依然として主力のモダリティであり、今後も活発な研究開発がなされ则认为されている.[3]

低分子医薬は、投与の簡便性等の理由により、口から投与される経口剤として用いられることが多い。経口投与された原薬(薬効を示す有効成分)は、消化管内で溶解・消化管膜を透過し、門脈を通り肝臓を経由して、全身を血流に乗って循環することで、薬効を発揮する。そのため原薬の経口吸収性を担保するためには、水への溶解性・消化管への膜透過性を十分に高める必要がある。しかし、有機合成技術の進展による分子構造の複雑化・分子量の増大化に起因して、難水溶性を示す原薬が増加しており[4]、上市された原薬の約 40 %、開発初期から販売開始までの開発パイプラインにおける原薬の約 90 %は、水への溶解度が低いと報告されている[5,6]。

そこで、有機合成技術による原薬の分子構造の変更を行うことなく、原薬の溶解性・膜透過性を改善するための技術として、原薬の結晶形を制御する結晶工学[7]が注目さ

れてきた。結晶工学は、クリスタルエンジニアリングとも呼ばれる。原薬の分子構造を変えるのではなく、原薬の結晶形(結晶構造)を変えることで、溶解性・生体吸収性・物理的安定性・化学的安定性・融点等の物理化学的性質を変化させる。多形・非晶質といった原薬結晶の結晶形変更や、塩・共結晶といった原薬成分を含む多成分から構成される結晶形が知られている.[8]

特に、原薬分子と他成分分子で新たな結晶を形成する塩・共結晶は、それぞれ、実利用が進んでいる結晶形、実利用が期待される結晶形である.[9-11] 塩は、原薬分子と他成分分子がイオン結合を介して形成される結晶を指す。また共結晶は、原薬分子と共有体と呼ばれる他成分分子が、水素結合やファンデルワールス結合等の非イオン結合を介して形成される結晶を指す。塩は、承認されている医薬品の約半数を占めると報告される.[12] しかし、分子構造中に解離基を持たない原薬種はイオン結合を形成できないため、塩へ適用することはできない一方、その割合は増加しており、現在開発が進んでいる原薬種の半数を占める.[13] そのため共結晶は、塩に代わる結晶形として研究が進んでいる.[14]

1.1.2 共結晶の形成手法

共結晶の形成手法として、これまでに多くの手法が開発されており、これらの形成手法は溶液法・固相法・超臨界流体法のいずれかに分類される。

原薬・共有体を有機溶媒に溶解させるプロセスを有する溶液法は、これまで広く使用されてきたが、有機溶媒の大量使用は、環境や操作性、人体への安全性に、多大な影響を与える。例えばイギリスの製薬企業の一つである GSK 社は、溶媒は、原薬の製造プロセスにおける全プロセス重量のおよそ 85 %を占めており、そのうち 50 %は回収、再利用されていることを報告している.[15] 溶媒の回収及び再利用は、環境面への負荷を低減するためにも実施されているが、多大な労力・コストを要する。また、医薬品中の残留溶媒が引き起こす人体への安全性も懸念される。

このような理由から有機溶媒の使用量の削減を指向し、有機溶媒を使用しない固相法及び超臨界流体法の研究が行われてきた.[16-18] しかし、溶液法を用いた場合に共結晶の形成が確認されていた原薬・共有体ペアに関して、固相法または超臨界流体法を用いた場合は、共結晶の形成が確認されないという事例が報告されている.[19,20] このように、有機溶媒を使用しない固相法、及び超臨界流体法は、適用可能な原薬種の範囲に限りがあることが課題である。

そこで適用可能な原薬種の範囲の拡大を念頭に置き、少量の有機溶媒を用いた固相法及び超臨界流体法が提案されてきた。原薬・共有体種を少量の有機溶媒の存在下で攪拌混合する固相法を用いることで、有機溶媒を用いない固相法では共結晶が形成されない原薬・共有体ペア種に関し、その共結晶化に成功したことを報告している.[21] しかし一部の原薬・共有体ペア種では、製薬企業におけるスケールアップにおいて、人体への安全性の観点からほとんど使用されることのない溶媒種[22]を使用しており、実利用へ懸念が残る。また超臨界流体法においても、有機溶媒を使用することで適用可能な原薬種の範囲の拡大に成功したと報告されるが[23]、有機溶媒の使用量は溶液法と同等である。以上より、「人体に有害な有機溶媒を使用しないこと」と「高い汎用性を有すること」の双方を達成可能な、新規の固相法または超臨界流体法が求められる。

1.1.3 共結晶形成に与える溶媒種の影響

前項で述べた形成手法の種類に関わらず、共結晶形成において有機溶媒を媒体として使用する場合、共結晶の形成可否が溶媒種に依存することが報告されている.[24-26] これより実際の共結晶の作製においては、原薬・共有体のペア種毎に、共結晶形成を達成する最適な媒体を選定する必要があることがわかる。溶媒が与える共結晶形成への影響について、実験によって溶媒極性や溶媒粘度等との関連性を見出したことが報告されているが[27]、溶媒種の影響を考慮した共結晶の形成予測モデルや形成促進シミュレーションは、ほとんど報告されていない。また分子動力学計算を活用することで、溶媒種が与える共結晶形成の影響を解析したことが報告されているが[28]、検討されている溶媒種は Methanol などの代表的な溶媒種に限られている。現状では、試行錯誤による溶媒の選定が必須であり、時間・コスト・労力を要している。以上より、共結晶形成を達成する溶媒の探索指針の構築、さらには共結晶の形成促進を達成する溶媒の設計指針の構築が求められる。

1.2 研究目的

本研究では共結晶の形成手法に関して、「人体に有害な有機溶媒を使用しないこと」と「高い汎用性を有すること」の双方を達成可能な新規形成手法の提案を目指す。

そこで本研究では、安全性が高い液体媒体として、植物油に多く含まれており、日常的に体内に取り入れている液体脂肪酸に着眼した。脂肪酸に関して、これまでに共結晶における活用事例はほとんど報告されていないが、製剤化技術への活用事例が報告されている[29–31]。抗がん剤のキャリアとして脂肪酸を使用することで、原薬の安定性および生体利用能の向上が確認されている。[29] このような特性により、液体脂肪酸を有機溶媒の代替とした共結晶の形成手法は、安全性の担保された共結晶を形成可能と期待される。

また共結晶の形成可否が溶媒種に依存することから、本研究では、共結晶形成に対する脂肪酸種の適用可能性を評価する。共結晶の形成機構に基づいて、熱力学的観点から共結晶の形成に与える液体脂肪酸の影響の解析をおこなう。さらに、速度論的観点から共結晶の形成促進に与える液体脂肪酸の影響の解析をおこなう。これらの検討により、実験による試行錯誤を回避しつつ、幅広い原薬・共有体ペアの共結晶の作製を可能とする脂肪酸媒体の設計指針の確立が期待される。

以上より、本研究の目的を以下に示す2点とした。

- (1) 安全性の担保を念頭に、液体脂肪酸を有機溶媒の代替として用いた共結晶の形成手法を構築すること
- (2) 汎用性の獲得を念頭に、共結晶の形成機構に基づくモデル化を通じて、共結晶の形成または形成促進に与える液体脂肪酸の影響を解析し、各原薬・共有体ペアに適した脂肪酸媒体の設計指針を確立すること

1.3 本論文の構成

本論文は、Fig. 1-1 に示すように、全7章で構成される。

第1章では、研究の背景と目的について概説した。

第2章では、結晶工学、共結晶、脂質を活用した製剤化技術、平衡計算の観点から、本研究に関連する既往研究について述べた。

第3章では、幅広い原薬・共有体ペアの共結晶形成を可能とする脂肪酸媒体の探索指針の確立を目標とした。分子情報と熱力学量を用いることで、媒体種が共結晶形成に及ぼす影響を解析した。

第4章では、第3章において共結晶形成が期待される脂肪酸種を用いて、共結晶の形成を試みた。これにより、安全性の高い共結晶の形成手法の確立を目指した。

第5章では、共結晶形成を促進する脂肪酸媒体の設計指針の確立を目標とした。共結晶の形成機構に基づき、拡散方程式と吸着等温式を用いたモデルを構築することで、媒体種による共結晶の形成促進に関するシミュレーションを実施した。

第6章では、第5章において共結晶の形成促進が期待される脂肪酸媒体を用いて、媒体種の及ぼす共結晶の形成促進効果を検証した。具体的には、高圧CO₂雰囲気下で脂肪酸を用いることで得られるCO₂と脂肪酸の混合媒体に着目した。高圧CO₂雰囲気下で脂肪酸を用いることで、安全性の担保と共結晶の形成促進の両立を目指した。

第7章では、本研究で得られた結果及び考察をまとめ、本論文の結言とした。

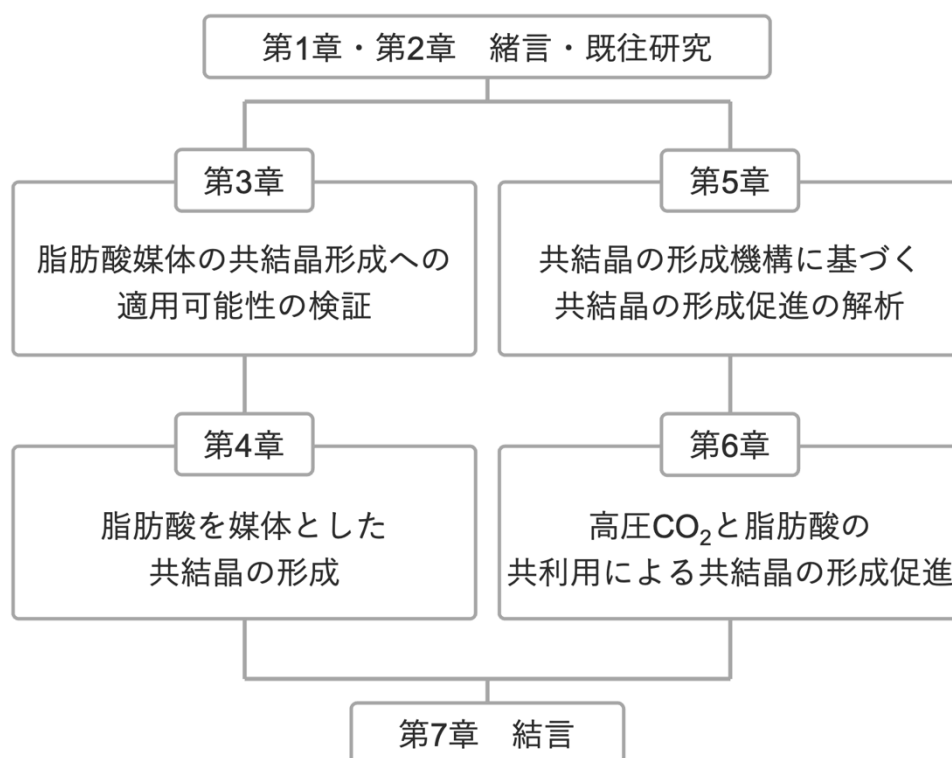


Fig. 1-1 Outline of this work.

第 2 章 既往研究

2.1 難水溶性原薬の経口投与を志向した結晶工学

原薬(Active pharmaceutical ingredients, APIs)の分子構造は、有機合成化学の進展により、分子構造の複雑性が向上・分子量が増大する傾向にある。原薬分子の分子量の増加に伴い、水への低溶解度を示す原薬種も増大傾向にある。医薬品の投与方法のうち、経口投与という口から投与する方法は、注射や点滴等の非経口投与と比較し、取扱いの簡便さから、最も多く用いられている。経口投与薬は水への溶解度が十分に高いことが求められるが、現在、上市された原薬の約 40 %、開発初期から販売開始までの開発パイプラインにおける原薬の約 90 %は、水への溶解度が低いと報告される.[5,6] 低溶解性を示す原薬種の増加は、新薬開発における課題とされている。

そこで原薬の分子構造を変えるのではなく、原薬の結晶形を変えることで、溶解性・生体吸収性・物理的安定性・化学的安定性・融点等の物理化学的性質を変化させる結晶工学(クリスタルエンジニアリング)が注目されてきた。なお結晶工学という単語は、1955 年に Pepinsky によって初めて作られた用語である.[32] 本節では、医薬分野において研究開発が行われている結晶形について紹介する。

2.1.1 分類

固体原薬の結晶形は、Fig. 2-1 に示すように非晶質・結晶の二種類に大別される。非晶質は、原子・分子の配列が不規則に配列する構造を、一方で結晶は、原子・分子が規則正しく配列する構造を指す。また結晶のうち、単成分から構成される場合・複数成分から構成される場合の二種類に大別される(Fig. 2-1)。本項では各結晶形の特徴と、実利用の実態について述べる。

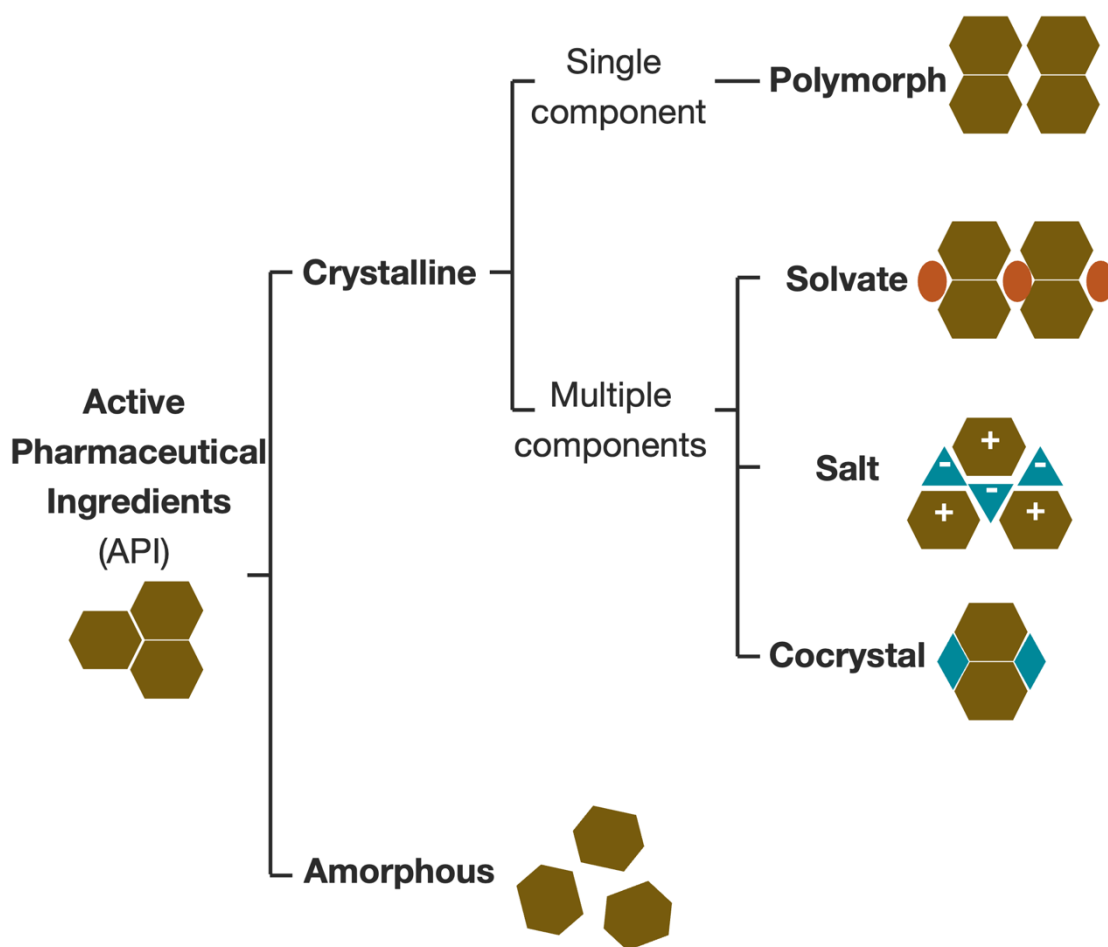


Fig. 2-1 Schematic classification chart for crystal engineering of active pharmaceutical ingredients.

2.1.1.1 非晶質

非晶質(Amorphous)とは、原子・分子の配列が不規則に配列する構造を指す。単一成分から構成される場合、複数成分から構成される場合の双方が存在する。非晶質は、熱力学的に不安定であるため高い溶解性を示すという利点を有する一方で、長期保存に不安を残すという課題を有する。

そこで担体中に非晶質原薬を分散させた非晶質固体分散体と呼ばれる可溶化技術により、非晶質原薬の安定性を高めることで、実利用が進んでいる。担体には一般的にポリマーが用いられており、hydroxypropyl methylcellulose 等のセルロース誘導体が代表例である。[33,34] 非晶質固体分散体をベースとした医薬品は、U.S. Food and Drug

Administration (アメリカ食品医薬品局, FDA)に既に承認され、販売されている事例もある。例えば、1985 年に FDA によって嘔吐への対処薬として承認された Nabilone は、Cesamet®という商品名で、2020 年に FDA によって承認された悪性腫瘍の治療薬の一つである Encorafenib は、Braftovi®という商品名で、それぞれ販売されている.[35]

2.1.1.2 結晶

・結晶多形 (Polymorphs)

結晶多形は、構成分子種は同一であるが、結晶内で異なる配列を持つ結晶形を指す.[36] 結晶多形は一般的に、溶液中から結晶が析出する際に、異なるエネルギー状態で析出し結晶化が進行するために生じる。結晶多形を有する原薬として、気管支喘息の治療に用いられる Theophylline[37], 抗菌薬の Sulfathiazole[38], アレルギー性鼻炎の治療に用いられる Flunisolide[39]等が知られる。結晶多形を有する原薬を使用する場合は、製造・保管中に他の結晶多形へ変化しないよう、製造条件・保管条件に注意を払う必要がある。

また、後述する塩・共結晶等の複数成分から構成される結晶形においても、結晶多形は存在する。

・溶媒和物 (Solvates)

溶媒和物は、固体分子・液体分子から構成される結晶形を指す.[7] 特に、溶媒種が水である場合を水和物(Hydrates)と呼ぶ。他の結晶形と比較して熱的・化学的安定性が劣るという欠点を有し、実利用はほとんど進んでいない。

・塩 (Salts)

塩は、原薬と他の化学物質を構成分子とし、これら構成分子同士がイオン結合を介して形成される結晶形を指す.[40] FDA 中で新薬の承認審査を担当する組織である Center for Drug Evaluation and Research (CDER)は、2015 年から 2019 年の間に、219 種の新薬を承認しており、そのうち 129 種の原薬が新規分子化合物であった.[41] その 129 種のうち約 48 %を占める 61 種の原薬は、塩として承認された.[41] このように塩の実利用は非常に進んでおり[42], その中でも特に、塩酸塩は最も汎用されている[43]。一般的に塩酸塩は、Ethanol 等のアルコール系の溶媒に構成分子成分を溶解させ、pH を調整するために

少量の濃塩酸を加えた後、アルコール系の溶媒を用いて結晶化させることで得られている。ただし塩酸塩の製造過程において、ハロゲン化水素ガスの発生による副反応等で不純物が発生する場合もあり、注意が必要である。[4]

塩はイオン結合を介して異分子が結合した多成分結晶であるため、構成分子中に解離基を有することが求められる。しかし、解離基を持たない原薬種は、全体の約半数以上を占めるとされる。[13] これら解離基を持たない原薬に対し、適用できないことが課題とされる。

・ 共結晶 (Cocrystals, Co-crystals)

共結晶とは、原薬と他の化学物質(共有体, cocrystal former の略語で coformer)が同一の結晶格子内に存在し、異分子間が水素結合やファンデルワールス結合等の非イオン結合を介して物理的に結合し、形成される結晶形を指す。つまり、共結晶を構成する分子は構造中に解離基を有する必要がない。以上より塩と共結晶の違いは、構成成分間の結合種が異なるという点のみであり、構成成分間の酸解離定数の差から、塩か共結晶かを簡易的に判断することが可能である。[44,45] なお、共結晶の構成分子は概して固体である。共結晶は、原薬の有する薬効を変えずに、安定性・溶解性・溶解速度・バイオアベイラビリティ等の物理化学的特性を改善することが可能である。[46] 共結晶に関しては、次節で詳細を述べる。

2.1.2 溶解機構

上述の結晶形の変更による薬物溶解性の改善は、Fig. 2-2 で示すように水中で原薬の過飽和状態が生成されることで、原薬の溶解度が向上するために起こる。[5,47] 例えば非晶質による過飽和状態は、非晶質が結晶より高いエネルギー状態であることにより、生成される。結晶多形による過飽和状態は、各結晶形の安定性が異なることにより生成される。溶媒和物・塩・共結晶といった、多成分から構成される結晶形の場合の過飽和状態は、原薬のペアとなる化合物種に依存する。[48] 概して、高い水溶性を示す化合物を共有体として選択した場合は、水と共結晶が接触すると共有体の溶解が瞬時に起こるため、高濃度の過飽和が生成され、原薬溶解度の向上が見られる。

しかし、過飽和状態は高エネルギー状態であるため、原薬は徐々に最安定状態へと推移していく.[5,47,49] 原薬の最安定状態は、原薬の結晶核生成と結晶成長により生成される。多くの場合、結晶の析出が観察される。これにより原薬の過飽和状態が失われることで、原薬の溶解度は減少する。そのため、過飽和状態が維持される時間は原薬の結晶核生成速度と結晶成長速度に依存している。結晶形の変更による薬物溶解性の改善は、過飽和状態の適切な維持が重要となる。

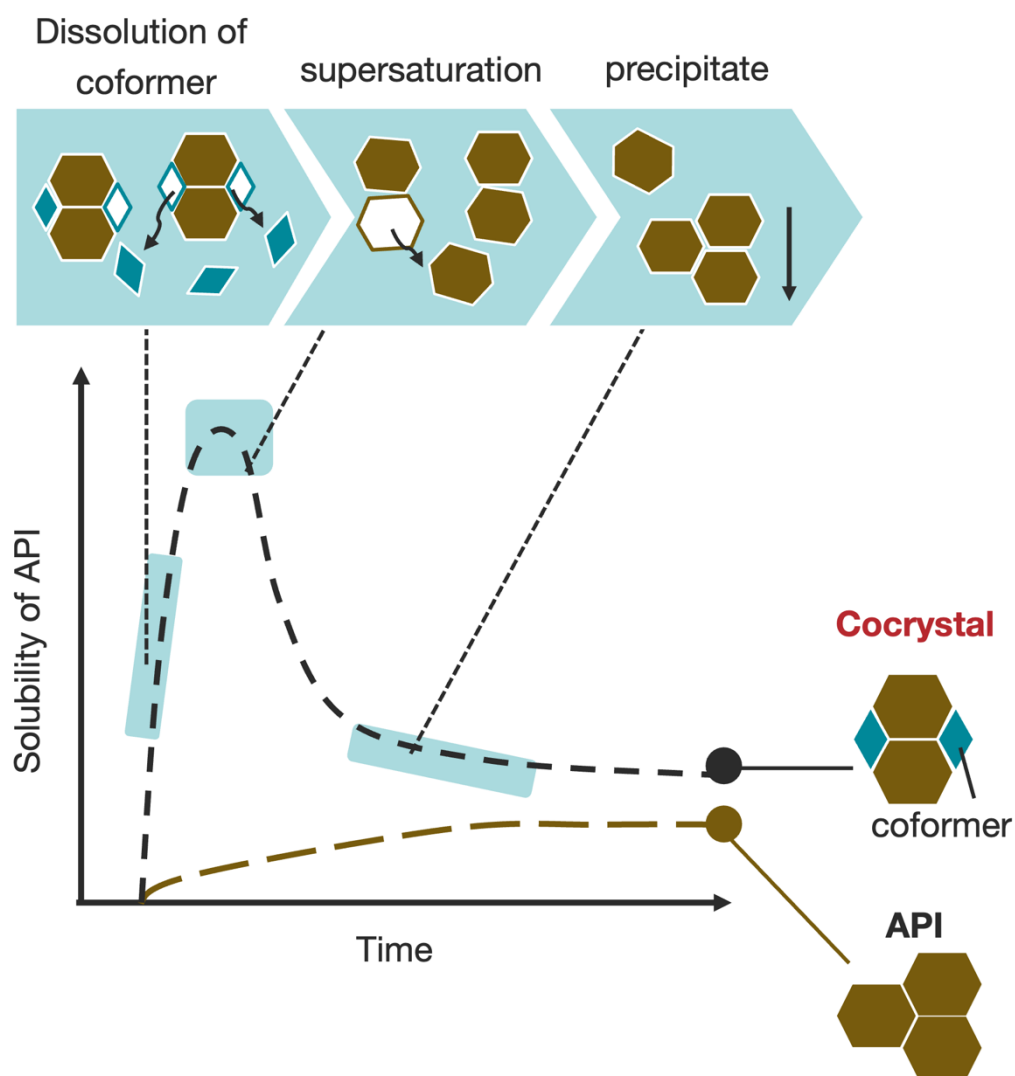


Fig. 2-2 Schematic diagram for dissolution behavior of API and cocrystal.

2.2 共結晶

上述の通り共結晶とは、原薬と共有体、または coformer と呼ばれる他の成分が同一の結晶格子内に存在し、異分子間が水素結合やファンデルワールス結合等の非イオン結合を介して物理的に結合し、形成される結晶形を指す。本節では、共結晶の定義や分類、共有体の選定、実用化例、形成手法に焦点を当てる。

2.2.1 定義・分類

共結晶の取り扱いは、日本国内では規制当局の見解が未だ明らかとなっていない一方で、欧米各局ではガイドラインの整備が進んできた。Table 2-1 において、ガイドラインの一部を抜粋して各局の姿勢を比較する。2013 年に発表された FDA が発表したガイドライン[50]においては、共結晶は、同一結晶格子内に 2 つ以上の成分が存在する結晶性を有する固体と定義され、製剤中間体(API-excipient)として分類された。続いて 2015 年に European Medicines Agency (欧州医薬品庁, EMA)が発表したガイドライン[51]には、共結晶は、塩などと同じく API とすることができると明記された。これは 2013 年の FDA により発表されたガイドライン[50]との大きな違いであり、実際 FDA は、2016 年にガイドラインの修正版[52]、2018 年に最終版[53]を発表する中で、共結晶を API とすると明記し、EMA と足並みを揃えた。これにより共結晶は、塩や結晶多形、溶媒和物と同じように取り扱うことが可能となった。しかしながら EMA と FDA で異なる見解を示す点もある。EMA は、溶媒和物は共結晶の一部と考え、coformer が室温で固体のものを共結晶、coformer がたまたま液体(溶媒)であったものを溶媒和物としている。さらに、共結晶を塩と明確に区別する必要はないとしている。これはイオン性・非イオン性の双方の結合を有する結晶もあることから、共結晶と塩で明確に区別することは難しいため、理論的な分類よりも、その固体形態の特性に重きを置くという立場をとっているためである。その一方で FDA は、共結晶は溶媒和物の一部と考え、coformer が非揮発性でないものを共結晶としている。さらに、共結晶と塩を区別する必要があるとしている。共結晶を構成する成分同士の酸解離定数の差から判断する、または分光学的手法等を用いることで、分子間結合が非イオン性であると示す必要があると明記されている。

Table 2-1 The comparison for guideline of pharmaceutical cocrystal between FDA and EMA.

	FDA (2013)	EMA (2015)	FDA (2018)
Definition	Solids that are crystalline materials composed of two or more molecules in the same crystal lattice	Homogenous (single phase) crystalline structures made up of two or more components in a definite stoichiometric ratio	Crystalline materials composed of two or more different molecules in the same crystal lattice
Components	API with a neutral guest compound being the excipient	API and co-formers	API and co-crystal formers (coformers)
Bond	Non-covalent bond	Non-covalent bond	Non-covalent bond
Classification	API-excipient (intermediate)	Solid-state form	Solid-state form
New API	Cocrystal is not regarded as new API	Cocrystal is not regarded as new API	Cocrystal is not regarded as new API
Relationship between solvate and cocrystal	—	Solvate is included in cocrystal	Cocrystal is included in solvate
Classification between salt and cocrystal	Important	Not important	Important

Table 2-1 で示した規制当局による定義・分類だけでなく、学術論文においては、Drug-Drug 共結晶・ナノ共結晶のような直感的な呼称も見受けられる。Drug-Drug 共結晶

は, coformer として原薬を用いることで, 二種類以上の原薬を構成分子とする共結晶を指す.[54,55] Drug-Drug 共結晶は物理化学的特性の改善に加え, 服薬回数の減少といった患者の服薬コンプライアンスの改善が期待される. またナノ共結晶は, 粒子サイズがナノスケールである共結晶を指す. ナノ共結晶は, 従来の共結晶と比較して粒子のサイズが非常に小さいことから, 溶解速度のさらなる改善が見込まれる. 例えば, 鎮痛薬の phenazopyridine と phthalimide の共結晶は $1\sim 2\ \mu\text{m}$ 程度の粒子であるが, 平均粒径が 20 nm 程度まで小さくなることで, 溶解速度が 3 倍程度向上したことが報告されている.[56] このようにナノ共結晶は, 従来の共結晶よりも原薬の溶解性を改善可能であることから, 今後の実利用が期待されている.[57]

2.2.2 共有体の選定

共有体は, 水への溶解度が高く, 原薬との分子間水素結合を形成する構造である必要がある. ここで, Web of Science で報告された共結晶に関する論文を対象として, 共有体として用いられる化合物の報告頻度を順位づけしたものを Fig. 2-3[58] に示す. Nicotinamide, Saccharin, Benzoic acid といった化合物に加えて, Oxalic acid, Succinic acid, Fumaric acid, Glutaric acid などのジカルボン酸が, 主な共有体として報告されていることがわかる. Nicotinamide, Saccharin は水に溶解しやすいことや[59,60], 構造中の NH が水素結合の供与体として作用すると期待されることから[61], 頻繁に使用されていると考えられる. Benzoic acid は, benzoic acid が共有体として用いられることに加え, 4-fluorobenzoic acid や 4-amino-benzoic acid などの benzoic acid の誘導体も共有体として用いられるために, 報告頻度が高いと予想される. ジカルボン酸は, 分子構造の両端にカルボキシ基を有していることから, 原薬との分子間水素結合が形成されやすいと考えられる. ジカルボン酸のうち, Oxalic acid, Succinic acid, Fumaric acid は水に溶解しやすい性質を示すことから, 特に報告事例が多いと考えられる. 次項で述べる, 実用化された共結晶医薬品においても, Oxalic acid, Fumaric acid といったジカルボン酸が使用されている.

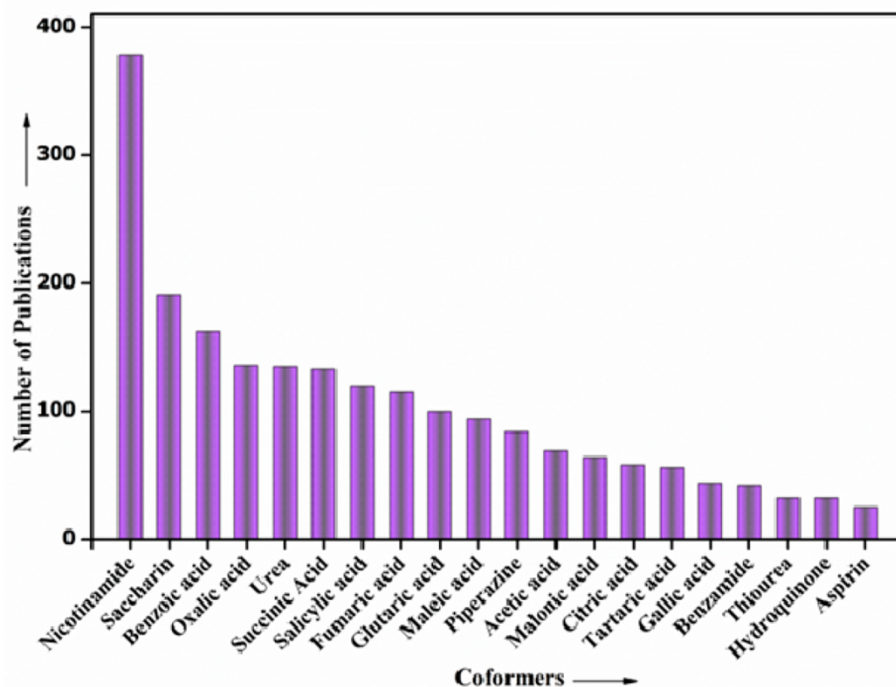


Fig. 2-3 Coformers used in high demand during the last 20 years by Web of Science[58].

2.2.3 共結晶医薬品の実用化例

本項では、共結晶化医薬品の実用化例を紹介する。共結晶医薬品の実用化例を Table 2-2 に示す。

Table 2-2 Summary of pharmaceutical cocrystal approved by FDA[58].

Brad name	Manufacturer, Country	Approval	Cocrystal	Dosage form	Therapeutic action
Beta-Chlor	Mead Johnson, United States	1963, FDA	Chloral hydrate + Betaine	Tablet	Sedation

Table 2-2 continued.

Depakote	Abbott Laboratories, United States	1983, FDA	Sodium valproate + Valproic acid	Tablet, capsule	Epilepsy, seizures, maniac, depression
Cafcit	Hikma Pharmaceuticals Plc, United Kingdom	1999, FDA	Caffeine + Citric acid	Injection	Infantile apnea
Lexapro	Allergan Inc., Ireland	2002, FDA	Escitalopram oxalate + Oxalic acid	Tablet	Depression
Suglat	Astellas Pharma, Japan and Kotobuki Pharmaceuticals, Japan	2014, Japan	Ipragliflozin + L-proline	Tablet	Diabetes
Entresto	Novartis, Switzerland	2015, FDA and EMA	Valsartan sodium + Sacubitril sodium	Tablet	Heart failure (chronic congestive cardiac failure)
Odomzo	Sun Pharma Global, India	2015, FDA	Sonidegib mono-phosphate + Phosphoric acid	Capsule	Basal cell carcinoma
Steglatro	Pfizer, United States	2017, FDA	Ertugliflozin + L-pyroglutamic acid	Tablet	Type 2 diabetes
Mayzent	Novartis, Switzerland	2019, FDA	Siponimod + fumaric acid	Tablet	Multiple sclerosis in adults
Seglentis	Pfizer, United States	2021, FDA	Celecoxib + Tramadol hydrochloride	Tablet	To relieve acute pain

承認されている共結晶医薬品には、FDA による承認後に、結晶構造が共結晶に分類されると明らかになった医薬品が含まれている。つまり承認された医薬品が、偶然共結晶であった例である。例えば Beta-Chlor®は、1963 年に FDA により承認されているが、共結晶と明らかになったのは 2016 年[62]である。元々は 1962 年の米国特許において、原薬 Chloral の味をマスキングするためと説明されていた.[63] また Cafcit®は、1999 年に FDA の承認されており、承認時点では Caffeine と Citric acid による複合体と考えられていたが、その構造が明らかとなったのは 2007 年のことである[64]。

一方で、FDA 等の承認時点で共結晶と判明していた医薬品は、2010 年代以降に承認された比較的新しい医薬品である。その一例である Suglat®は、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社によって開発され、2014 年に日本で使用が承認された。結晶形として共結晶が採用されたのは、原薬の共結晶化によって、保管時中の原薬の吸湿性を抑制でき、製剤化が容易であったためと説明されている.[65] なお Suglat®は SGLT-2 阻害薬という糖尿病の治療薬に分類され、他にも数種類の医薬品が SGLT-2 阻害薬として利用されているが、2016 年度には Suglat®は日本市場においておよそ 30 %のシェアを占め、売上高は 95 億円程度であったと報告されており[66]、有効性がうかがえる。また Novartis 社により開発された Entresto®は、同じく Novartis 社により 2002 年に開発された Valsartan を共結晶化した医薬品である。共結晶化によって Valsartan のバイオアベイラビリティを向上させ、投与量の低減に成功した.[58] さらに Drug-Drug 共結晶の実用例として、Seglentis ®と Entresto®が知られている。Seglentis ®は、非ステロイド性抗炎症薬の Celecoxib とオピセイド系鎮痛薬の Tramadol hydrochloride から、Entresto®は降圧薬として使用される二種類の原薬種から、それぞれ構成されている。このように商業化された Drug-Drug 共結晶は、類似した薬効を有する原薬同士によって構成されている。なお Entresto®中の原薬 Valsartan は、Valsartan のみで使用する時と比較し、バイオアベイラビリティが 50 %改善したと報告されている.[58]

以上のように、共結晶医薬品の実用化が進んできたが、1980 ~ 2022 年の間に FDA に承認された医薬品は 1355 製品[67]と報告されていることを鑑みると、承認済みの共結晶医薬品が非常に少ないことは明らかである。この主たる理由として、共結晶の形成手法が未だ発展途上であることが挙げられる.[68-70] 実用化を達成するには、実生産に耐えうる仕様であり[71]、かつ環境や人体へ害を及ぼさないような形成手法であることが求められる[72]。

2.2.4 形成手法

既往の共結晶の形成手法は、原薬・共有体を溶媒に溶解させるプロセスを有する溶液法、溶媒の使用量が非常に少ない固相法、超臨界流体を使用する超臨界流体法に大別される。本項では各手法について、その特徴と利用例を述べる。

2.2.4.1 溶液法

原薬・共有体を溶媒に完全溶解させた後、溶媒を分離することで、共結晶の形成を試みる手法である。溶液法として、一般的に以下に示す五種類が知られている。

・ Slow evaporation (溶媒蒸発) 法

主として室温で、原薬・共有体が溶解した溶液から、溶媒蒸発により溶媒を除去・分離することで、共結晶の析出を試みる手法である (Fig. 2-4).[26] 後述する他の溶液法と比較し、プロセスが簡便であるという利点を有する。この利点から、共結晶を形成可能な原薬・共有体のペアを探索するスクリーニングにおいて利用されることも多い。なお一般的に、溶媒の蒸発乾燥に 1~7 日程度を必要とする。そのため、長時間を要するという欠点を有する。

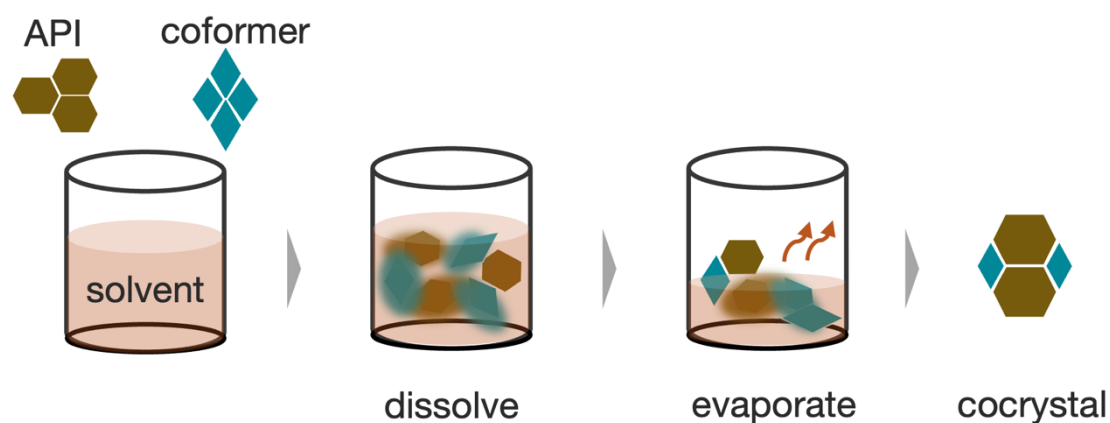


Fig. 2-4 Illustration of solvent evaporation to form cocrystal.

・ Slurry (スラリー) 法

高濃度の共有体溶液に原薬を懸濁させることで、共結晶の形成を試みる方法である.[73] 各成分を溶媒に完全溶解させる必要がないことから、Slow evaporation 法と比較して、使用する溶媒量を削減可能である。

・ Antisolvent (貧溶媒) 法

原薬・共有体が溶解した溶液に、それら化合物から形成される共結晶の貧溶媒を加え、過飽和を発生させることで共結晶の析出を試みる手法である.[74] 二種類以上の溶媒の混合過程を有することから、溶液法に分類される他の手法と比較して、溶媒処理工程にコストがかかることが想定される。

・ Freeze drying (凍結乾燥) 法

原薬・共有体が溶解した溶液を急速凍結・減圧し、溶媒の昇華により溶媒を除去することで、共結晶の析出を試みる手法である.[75] 凍結乾燥法では、溶媒として水を用いる事例が報告されている.[76]

・ Spray drying (噴霧乾燥) 法

高温かつ乾燥した気体中に、原薬・共有体が溶解した溶液を噴霧し、溶媒を蒸発・除去することで、共結晶の析出を試みる手法である.[77] Antisolvent 法と比較して溶媒分離工程が容易である点、Slow evaporation 法と比較して溶媒分離工程を素早く実施できる点に利点を有する。

以上のように溶液法は、多量の溶媒を使用するという共通点を有し、原薬・共有体の各ペア種に応じて適切な溶媒選択が要求される。溶媒選択が重要である理由は、主として二点ある。一点目は、原薬・共有体種によっては、溶媒中で溶媒和物(水の場合は水和物)となり結晶構造が変化する場合があるためである.[26] この結晶構造変化が共結晶の形成可否に影響したり、共結晶相と溶媒和物相の混合物が得られ、共結晶相のみを取得することが困難となったりすることが考えられる。二点目は、選択した溶媒への原薬・共有体の溶解度差が大きすぎる場合、共結晶相の他に、溶解度が低い方の成分のみ

から構成される結晶が析出することで、共結晶相のみを取得することが困難となるためである.[17]

また共結晶医薬品の実利用を念頭に置いた場合、溶液法は溶媒、概して有機溶媒を大量に使用することから、「医薬品中の残留溶媒が引き起こす、人体の安全性への懸念」及び「環境負荷への懸念」という課題を内包する。以上の理由により、有機溶媒の使用量を削減したプロセスへの転換が求められている.[72,78,79]

2.2.4.2 固相法

固相法は、溶媒を大量に使用する溶液法と比較し、有機溶媒の使用量が非常に少量、もしくは有機溶媒を使用しないという特徴を有する。この特徴ゆえ、固相法は、溶液法が内包する「医薬品中の残留溶媒が引き起こす、人体の安全性への懸念」及び「環境負荷への懸念」という課題を克服することが期待される。

固相法として、主に Grinding 法と Extrusion 法が知られている。Grinding 法は、原薬・共有体をバッチ式で攪拌混合させることで、共結晶の形成を試みる手法である。Extrusion 法は、原薬・共有体を連続式で押し出し混合させることで、共結晶の形成を試みる手法である。以下に、これらの詳細を示す。

・ Neat grinding (乾式粉碎) 法

原薬・共有体を粉碎することで、共結晶の形成を試みる手法である.[80] 溶媒は未使用である。

・ Mechanochemical grinding (メカノケミカル) 法

ビーズ等を用いた攪拌を通じて衝撃・摩擦の機械的エネルギーを与えることで、共結晶の形成を試みる手法である.[54] 溶媒は未使用である。また、Ball milling 法と表記されることもある。

本手法は、有機溶媒を用いない点に利点を有する。一方で、ビーズ等を用いた攪拌における摩擦により、反応器内は局所的に非常に高温となると考えられる。実際、Theobromine と Oxalic acid から構成される共結晶の形成過程において、攪拌中は攪拌機の表面温度が室温と比較して約 40 K 程度上昇したことが報告されており、攪拌機内は

表面温度よりもさらに高温であることが想定される.[81] そのため、高い温度条件で不安定となる化合物、熱変性を生じる化合物に対し、本手法の適用は困難である可能性がある.[82]

・ Liquid assisted grinding (液体アシスト粉碎, 溶媒支援粉碎) 法

原薬・共有体を、少量の溶媒を添加したのちに粉碎することで、共結晶の形成を試みる手法である(Fig. 2-5). Solvent assisted grinding 法と表記されることもある。

溶媒を少量添加した本手法は、Neat grinding 法と比較し、主に二点の優位性を持つ。一点目は、共結晶の高速形成を達成した点であり、単位時間あたりの生産量の大幅な向上が期待される。二点目は、原薬種の適用範囲が拡大された点である。溶媒の少量添加によって、Neat grinding 法では形成されなかった原薬・共有体ペアの共結晶が形成された事例が報告されており[21,64], 汎用性の獲得も期待される。

以上のように本手法は、溶媒の少量添加によって、共結晶の高速形成および汎用性の獲得が期待されている一方で、実利用への展開を可能とするために、克服すべき主な課題を三点有している。一点目は、溶媒の選定指針が未確立ということである。Liquid assisted grinding 法を用いた共結晶形成において、添加する溶媒種の違いが、原薬・共有体の構成比や、共結晶の形成可否を左右する事例が報告されている.[26] 溶液法と同様に本手法も、原薬・共有体の組み合わせによって、媒体として添加する溶媒種を適切に選択することが求められる。添加溶媒が与える共結晶形成への影響について、これまでに溶媒添加による分子輸送・溶媒極性・原薬や共有体の溶媒に対する溶解度との関連性が考察されているが[27,83], 統一的な見解は未だ報告されていない。そのため実験による試行錯誤によって、適切な溶媒種が決定されている。二点目は、医薬品中の残留溶媒が引き起こす、人体への安全性への懸念である。溶液法と比較して有機溶媒の使用量は大幅に削減されているが、本手法で使用される溶媒種の大半は、医薬品の残留溶媒ガイドラインにおいて、一日曝露許容量及び濃度限界値が厳しく定められていたり、使用を制限されていたりする溶媒種である[4]。三点目は、スケールアップの困難性である。本手法は乳鉢粉碎が一般的であり、乳鉢粉碎でのスケールアップは不可能である。しかし Simoloyer mill や Eccentric vibrating mill と呼ばれる粉碎機を用いることでバッチ式でもスケールを上げることが可能と考えられており、将来的なスケールアップが可能な装置として共振音響ミキサーが提案されている.[84–86]

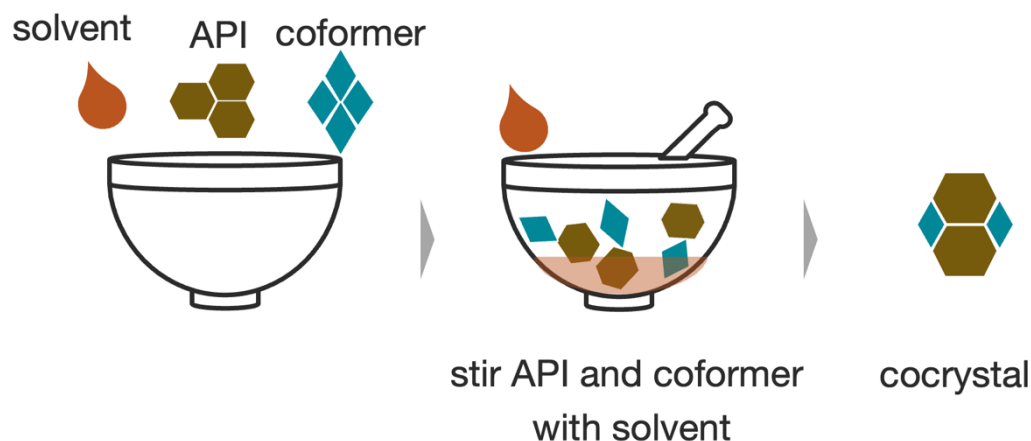


Fig. 2-5 Illustration of liquid assisted grinding to form cocrystal.

・ Extrusion (押し出し) 法

原薬・共有体の押し出し混合により共結晶の形成を試みる手法である(Fig. 2-6).[87] スクリューが2本の二軸押し出機を用いた場合, Twin-screw extrusion 法と表記されることがある。また混合押出をより効果的に実施するため, 一般的に, バインダーとして溶解させたポリマーを使用したり, 原薬・共有体のどちらか一方を融解させたりする。原料の一部または全てが融解している場合, 概して Hot melt extrusion 法と表記される。

Extrusion 法においては, スクリュー数や, フィード・混合・混練の各ゾーンにおけるスクリューエレメントの種類や長さ・温度を最適化する必要がある。特に Hot melt extrusion 法の場合は, 一般的に高温加熱を要するため, 熱的に不安定な化合物への適用は困難であるという課題を内包する.[16] その一方で, Grinding 法と異なり連続生産が可能という利点を有することから, 実生産のためのプロセスとしても期待されており[88], 汎用性の獲得を目指して研究が進んでいる。

以上のように, Grinding 法は, 有機溶媒未使用という条件下で化合物の適用範囲の拡張が困難という課題を, また Extrusion 法は, 高温加熱条件下で不安定化する化合物への適用は困難という課題を内包する。

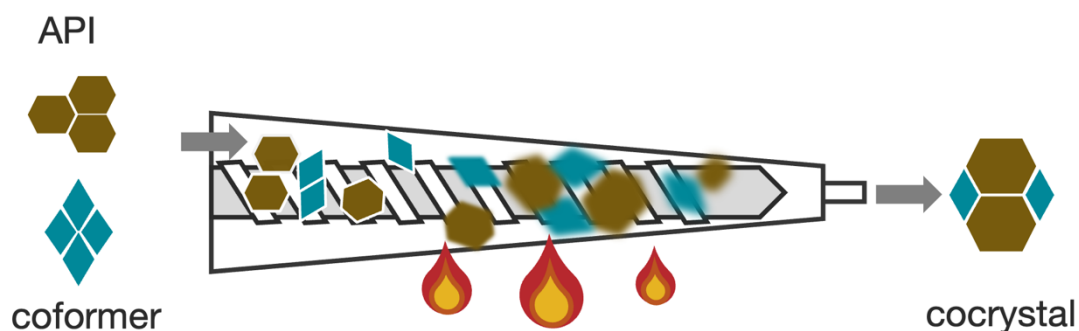


Fig. 2-6 Illustration of extrusion to form cocrystal.

2.2.4.3 超臨界流体法

超臨界流体法は、共結晶の形成プロセスにおいて超臨界流体を使用する手法の総称である。前述の固相法と同様に、有機溶媒を大量に使用する溶液法に代わる手法として注目されている。

超臨界流体として、一般的に超臨界二酸化炭素が用いられる。二酸化炭素の臨界温度は 31.04 °C, 臨界圧力は 7.83 MPa であり[89], 比較的柔和な条件で超臨界状態となる。超臨界二酸化炭素は、高密度で、低粘度, 高拡散性という特徴を有する流体である。これらの特徴により, Fig. 2-7 に示すように, 液体のように溶質を溶かし込んだり, 気体のように素早く入り込んだりする。超臨界流体法として知られる共結晶の形成手法は, これら特徴のどちらかに着眼・活用した手法である。前者の高い溶解性に着眼した手法として, Cocrystallization with Supercritical Solvent (CSS)法・Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS) 法の二種類が主に知られている(Fig. 2-8).[90] また後者の高い拡散性に着眼した手法として, Supercritical Anti-Solvent (SAS) 法, Atomization and Anti-Solvent (AAS)法, Gas Antisolvent Crystallization (GAS)法の三種類が主に知られている(Fig. 2-9).[90] 以下, 各手法の詳細を紹介する。

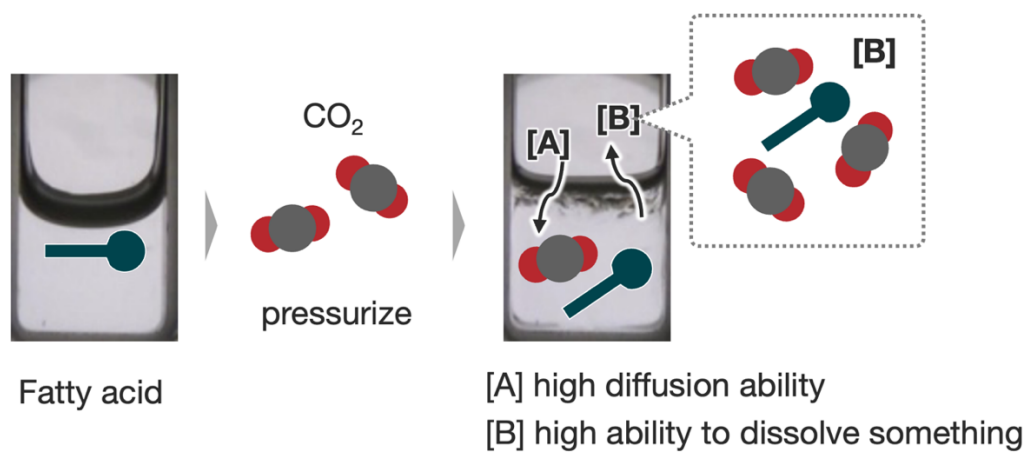


Fig. 2-7 Image for characteristics of supercritical carbon dioxide.

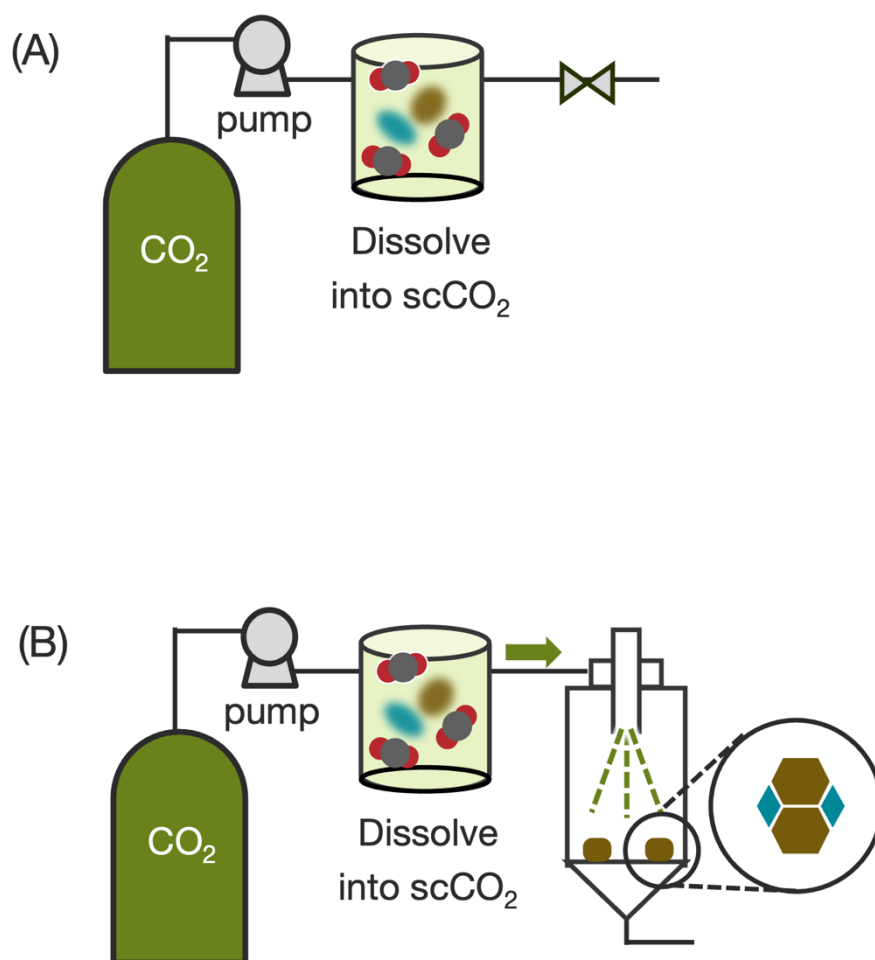


Fig. 2-8 Illustration of supercritical methods to form cocrystal when supercritical CO₂ is used as solvent. (A) CSS and (B) RESS.

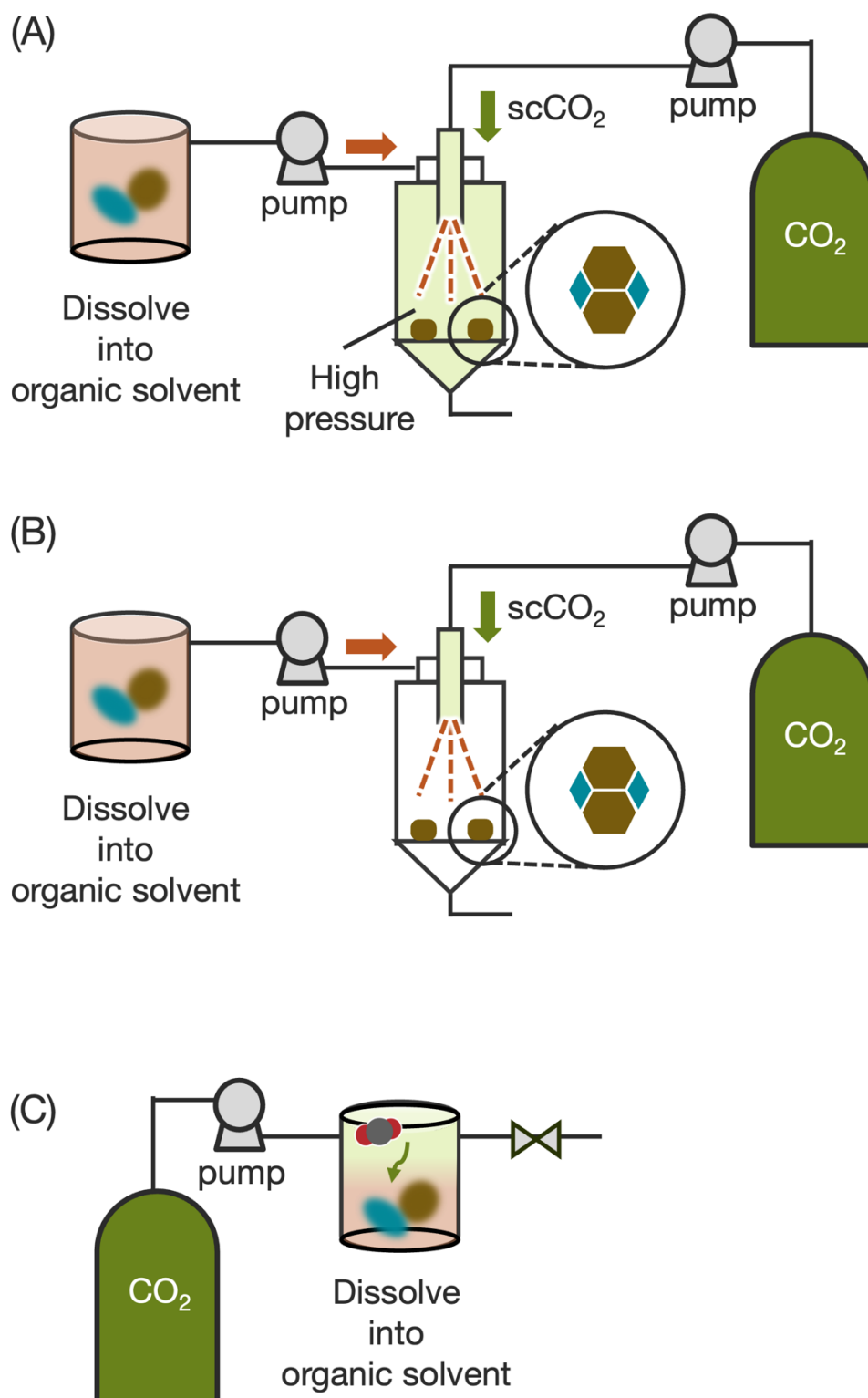


Fig. 2-9 Illustration of supercritical methods to form cocrystal when supercritical CO₂ is used as anti-solvent. (A)SAS, (B)AAS and (C)GAS.

・CSS 法

原薬・共有体を超臨界二酸化炭素と接触させ、溶解させた後、時間をかけて系内を減圧する。この過程で超臨界二酸化炭素から生成物を析出させることで、共結晶の形成を試みる手法である。[19,91,92]

本手法を用いる場合、原薬・共有体それぞれの超臨界二酸化炭素への溶解度が、共結晶の形成可否や収率に影響を及ぼすことが知られている。例えば、Padrela らは、Theophylline と Saccharin の共結晶の形成を試みた結果、二酸化炭素圧力の増大に伴う各化合物の二酸化炭素への溶解度の向上により、共結晶の形成収率の向上がみられたことを報告している。[19] また Cuadra らは、二酸化炭素雰囲気下に Methanol を少量添加することで、5-fluorouracil・Urea から構成される共結晶の形成に成功したことを報告している。[91] これは添加された Methanol が助溶媒として働き、各化合物の二酸化炭素への溶解度が向上したためと推察されている。以上のように CSS 法は、原薬・共有体種がそれぞれ超臨界二酸化炭素へ十分溶解することが求められる。そのため、適用可能な化合物種は限られており、汎用性の獲得が困難である。

・RESS 法

原薬・共有体が溶解した超臨界二酸化炭素を、ノズルを通じて低圧下へ噴霧することで、急減圧に伴う溶質の溶解度の急激な減少により生成物を析出させることで、共結晶の形成を試みる手法である。[93–96] CSS 法と同様に、原薬・共有体種を超臨界二酸化炭素に十分に溶解させる必要があり、適用可能な化合物種に限りがある。

・SAS 法

本手法では、超臨界二酸化炭素を貧溶媒として用いる。原薬・共有体が溶解した有機溶媒を超臨界二酸化炭素中で噴霧し、超臨界状態の二酸化炭素と溶液を混和させる。このとき超臨界二酸化炭素が貧溶媒として働くことで、溶質の有機溶媒への溶解度が減少する。その溶解度減少に伴い生成物を析出させることで、共結晶の形成を試みる手法である。[97–101]

上述のように、本手法では超臨界二酸化炭素を貧溶媒として用いることから、CSS 法・RESS 法のように、化合物を超臨界二酸化炭素へ溶解させる必要性はない。そのため、CSS 法・RESS 法と比較して、適用可能な化合物種が多いという利点を有する。一方で本手法は、溶液法と同様に、有機溶媒を大量に使用する。そのため有機溶媒の使用によ

る、医薬品中の残留溶媒が引き起こす人体の安全性への懸念や、環境負荷への懸念という欠点を有する。さらに、溶液と超臨界状態の二酸化炭素の混和による溶質の溶解度の減少に関する実験データは少なく、溶液の初期濃度及び溶媒種は、実験による試行錯誤によって決定されている。

・ AAS 法

原薬・共有体が溶解した有機溶媒を、ノズル中で溶液と超臨界二酸化炭素と混合させ、ただちに低圧下に噴霧する.[102] 超臨界二酸化炭素が貧溶媒として働くことによる溶質の溶解度の減少、及び急減圧に伴う溶質の溶解度の急激な減少によって、生成物を析出させることで、共結晶の形成を試みる手法である。SAS 法を、spray drying 法に適用させた手法である。利点、欠点は SAS 法と同様である。

・ GAS 法

原薬・共有体が溶解した有機溶媒中に、気体・液体・超臨界状態いずれかの CO₂ を混和させる。超臨界二酸化炭素が貧溶媒として働くことによる溶質の溶解度の減少により、溶質の析出をさせることで、共結晶の形成を試みる手法である。[92,103,104] GAS 法は噴霧工程がなく、これが SAS 法、AAS 法との相違点となる。利点、欠点は SAS 法、AAS 法と同様である。

以上のように超臨界流体法では、有機溶媒の使用量削減と、高い汎用性の獲得を両立することが未だ困難である。

このように固相法、超臨界流体法は、有機溶媒の使用量を削減したプロセスへの転換を指向して、溶液法に代わる共結晶の形成手法として研究が進められてきた。しかし固相法、超臨界流体法のどちらにおいても、人体に有害な有機溶媒を全く使うことなく、汎用性を向上させることは、概して困難であるという課題を有する。また有機溶媒を使用する場合、溶液法・固相法・超臨界流体法のいずれにおいても、実験的な試行錯誤による選定が一般的であり、最適な溶媒の選定に時間・コスト・労力を要することも課題である。

2.2.5 共結晶の形成予測

これまでの共結晶の形成予測は、ある原薬・共有体のペアが共結晶を形成し得るか否かを予測するものが一般的である。具体的には、酸解離定数・Hansen 溶解度パラメータ・格子エネルギー・エンタルピーのいずれかに基づいた予測手法、または機械学習を用いた予測手法が多数報告されている。以下、それぞれの特徴を述べる。

・酸解離定数

酸解離定数を用いた共結晶の形成予測では、原薬・共有体の酸解離定数の差(ΔpK_a)に基づき予測される。原薬分子と第二成分分子の ΔpK_a が、4 より大きい値を示す場合は塩、一方で-1 より小さい値を示す場合は共結晶という、簡易的な予測方法が知られている。[105]

・Hansen 溶解度パラメータ

Hansen 溶解度パラメータ[106]を用いた共結晶の形成予測では、原薬と共有体の Hansen 溶解度パラメータの差分を用いて予測される。二物質間の Hansen 溶解度パラメータの値の差が小さいと、その二物質は混和しやすいとされる。ここで共結晶を構成する原薬・共有体も、分子レベルにおいては混和していると仮定する。この仮定により、原薬と共有体の Hansen 溶解度パラメータの差分を用いて原薬・共有体の混和性を予測することで、共結晶形成の予測を試みている。[107]

・格子エネルギー

格子エネルギーを用いた共結晶の形成予測では、原薬・共有体分子から構成される多成分系の格子エネルギーと原薬・共有体それぞれの格子エネルギーの差分から、安定性を評価することで予測される。[108] 格子エネルギーは、分子間の反発・分散エネルギーと静電相互作用エネルギー、ガス相における分子配置から結晶格子中における分子配置へと変更する際に必要となるエネルギーから計算される。格子エネルギーの計算には、Crystal Explorer[109], FlexCryst[110]などのソフトウェアを使用した例が報告されている。

・エンタルピー

エンタルピーを用いた共結晶の形成予測では、原薬・共有体分子から構成される多成分系のエンタルピーと原薬・共有体それぞれのエンタルピーの差分から算出される過剰エンタルピーにより、安定性を評価することで予測される。各系のエンタルピーは、COSMO-RS 法に基づき算出される.[111,112] ソフトウェアとして、概して COSMOquick が使用されている.[113]

・機械学習

機械学習では、上記で紹介した Hansen 溶解度パラメータ、格子エネルギーやエンタルピー変化に加え、原薬・共有体それぞれの融点や、分子の化学構造を数値やビット列で表現するフィンガープリントを説明変数として、共結晶の形成可否を予測するモデルが報告されている。アルゴリズムは、Support Vector Machine[114,115]や Random Forest[115,116], 人工ニューラルネットワーク[117–120]などの、あらゆるモデルが活用されている。

上述のように、ある原薬・共有体ペアの共結晶の形成可否に関する予測は、主に熱力学的な計算や、分子記述子や熱力学量を説明変数とした機械学習モデルを用いて、研究が進んできた。一方で共結晶の形成には、原薬・共有体のペア種のみではなく、形成段階で使用する溶媒種にも依存することがわかっている.[24–26] これまでに、溶媒種が与える共結晶形成への影響を検証した研究は、医薬品の共結晶ではなく、爆薬や火薬等の高エネルギー物質の共結晶を対象とした研究に関して、複数の文献が報告されている.[28,121–124] これらの文献では、分子動力学計算を活用することで、溶媒種が与える共結晶形成への影響の解析を試みている。具体的にはシミュレーションセルへ、固体として存在する共結晶相と、共結晶を構成する各成分が溶媒へ溶解した溶液相を配置した分子動力学計算を行うことで、溶液相中の溶媒分子が共結晶相へ吸着されるか否かが検証されている。溶媒の吸着されやすさが溶媒種に依存することが示されており、共結晶相に吸着されにくい溶媒種は、共結晶を形成しやすいと示唆されている.[28] このように分子動力学計算は溶媒の影響を解析可能であるが、検討されている溶媒種は Methanol などの代表的な溶媒種に限られている。また、対象を医薬品共結晶に限ると、共結晶形成を達成する溶媒種の予測に関する研究は、ほとんど報告されていない。さら

に、溶媒の有無に関わらず、共結晶の形成促進に関するシミュレーションは、これまでほとんど報告されていない。

2.3 脂質を活用した製剤化技術

脂質は、これまで脂質ナノ粒子(Lipid nanoparticle)と呼ばれる薬物送達技術に活用されてきた。脂質ナノ粒子は、脂肪酸やリン脂質、ステロイド、グリセリド等の脂質で構成されたナノ粒子全般を指す。[125,126] 脂質は、消化管での可溶化を促進すると考えられており[127]、薬物送達のキャリアに適しているとされている。この特性により脂質ナノ粒子は、原薬を患部により効率よく送達することで、副作用の低減や生物学的利用能の向上を達成すると期待される。

脂質ナノ粒子の代表例として、リポソーム(Liposome)、エマルション(Emulsion)、ミセル(Micelle)、固体脂質ナノ粒子(Solid lipid nanoparticle)が知られている。以下、その特徴を述べる。

・リポソーム

脂質の一種であるリン脂質を主成分とした二重膜によって形成され、内部に水相を有する球形構造を指す。内部水相に親水性原薬を封入するか、脂質二重膜中に親油性プロドラッグを封入し、外部環境から保護することで、高効率で患部へ薬物を輸送することが可能である。[128] リポソーム内には、低分子化合物だけでなく、ペプチド[129]、タンパク質[130]、オリゴヌクレオチド[131]などの高分子化合物も封入できる。リポソーム製剤は、1995年に初めてFDAに承認されたDoxil®[132]に始まり、これまでに、がん治療薬やワクチン製剤等として25種程度が実用化されている[133,134]。

・エマルション

互いに混ざり合わない二つの液体のうち、一方の液体が微細な液滴となり、片方の液体中に分散した系を指す。水中に油滴が分散した系を Oil-in-water (O/W)エマルション、油滴に水滴が分散した系を Water-in-oil (W/O)エマルションと呼ぶ。薬剤を徐放し、作用時間を長くすることを目指して、親油性プロドラッグを内包する O/W エマルションが

適用された研究例が報告されている.[135,136] なおエマルションは、医薬品としてではなく、化粧品としての利用を指向した研究が多い.[137,138]

・ミセル

リン脂質、脂肪酸等の両親媒性分子が自己集合した、球形構造を指す。リポソームと異なり、ミセルは単層である。ミセルの表面は、両親媒性分子の親水基が並ぶことにより親水性を、ミセルの内側は、疎水基が並ぶことにより疎水性の特性を有する。ミセル内側に疎水性原薬が封入されることで、患部へ薬物を輸送することが可能である.[139,140]

・固体脂質ナノ粒子

固体脂質を用いたナノ粒子である。先述のリポソームと比較して、安定性に優れるとされる.[141] 固体脂質ナノ粒子は、Pfizer 社及び Moderna 社が開発した新型コロナウイルスのワクチンへ、メッセンジャーRNA(mRNA)という核酸医薬の一種を封入した製剤として活用され、実利用が進んでいる.[142] 固体脂質ナノ粒子中に mRNA を封入することで、分解酵素から mRNA が保護され、mRNA が標的細胞へ効果的に送達することが可能である.[143] またワクチン製剤のみならず、経鼻胃管投与や経皮投与を指向した固体脂質ナノ粒子の製剤に関しても、臨床実験が実施されている[144,145]。なお固体脂質ナノ粒子は、医薬品だけでなく化粧品としても実用化が進んでいる.[146,147]

2.4 相平衡の計算法

本項では相平衡の計算法について、相平衡計算周辺の基礎式を中心に記述する。[148]

相平衡とは、同一の物質が複数の相状態をとる平衡状態を指す。相平衡の計算は、各相における各成分の化学ポテンシャル μ が等しくなる条件を計算することである。これより二相平衡は次式で表現できる。

$$\mu_i' = \mu_i'' \quad (2-1)$$

下付き文字*i*は成分を示す. μ は分子容*v*を用いて以下のように表現される.

$$[d\mu_i = v_i dP]_T \quad (2-2)$$

また, 以下の式(2-3)に示すフガシティー*f*の定義式を用いることにより, 相平衡の計算は各相における各成分のフガシティーが等しくなる条件を計算することとも言い換えられる.

$$[d\mu_i = RT d\ln f_i]_T \quad (2-3)$$

なおフガシティーは次式で表される.

$$f_i = p x_i \phi_i \quad (2-4)$$

ここで ϕ はフガシティー係数である. 気相のフガシティーは, 上付き文字*V*を用いて式(2-5)で表される.

$$f_i^V = p y_i \phi_i^V \quad (2-5)$$

ここで*p*は圧力, *y*は気相モル分率である. 一方, 液相のフガシティーは, 上付き文字*L*を用いて式(2-6), または式(2-7)で表される.

$$f_i^L = p x_i \phi_i^L \quad (2-6)$$

$$f_i^L = x_i \gamma_i p_i^{\text{sat}} \phi_i^{\text{sat},V} \exp \int_{p^{\text{sat}}}^p \frac{V_i^L}{RT} dp \quad (2-7)$$

ここで, x は液相モル分率, γ は活量係数, V は液相モル体積, R は気体定数, T は温度, p^{sat} は飽和蒸気圧, $\phi_i^{\text{sat},V}$ は飽和蒸気圧での気相フガシティー係数を示す.

低圧系の場合は, ϕ が 1 に近い値を取り, 式(2-7)の $\exp$ 項も 1 に近似できる. このとき, 気液平衡に関しては, 式(2-5), (2-7)より次式が得られる.

$$p y_i = x_i \gamma_i p_i^{\text{sat}} \quad (2-8)$$

一方高圧系の場合は, 気相の非理想性が高まることから, 式(2-5), (2-6)で示す ϕ を 1 に近似することができない. これより, 気液平衡に関しては, 式(2-5), (2-6)より次式が得られる.

$$p y_i \phi_i^V = p x_i \phi_i^L \quad (2-9)$$

なお, フガシティー係数は以下の式で計算される.

$$\ln \phi_i = \frac{1}{RT} \int_V^\infty \left[\left(\frac{\partial p}{\partial n_i} \right)_{T,V,n_{j \neq i}} \right] dV - \ln z \quad (2-10)$$

ここで $z (= pV/nRT)$ は圧縮因子である. 圧力 p の偏微分項に状態方程式を代入し, 物質の P-V-T 関係を表すことでフガシティーを計算する.

以上をまとめると, 低圧系では活量係数式から, 高圧系においては状態方程式から, 相平衡が計算される. 以下, 活量係数式と状態方程式それぞれについて述べる.

2.4.1 活量係数式

ここでは活量係数式に関連する基礎式、及びその代表例を紹介する。

2.4.1.1 基礎式

混合物中の成分 i のフガシティー f_i が、以下の式(2-11)の関係を満たす場合、その混合物は理想溶液と呼ばれる。

$$f_i^{id} = k_i(T, P)x_i \quad (2-11)$$

ここで x はモル分率、上付き文字 id は理想溶液、下付き文字 i は成分である。しかし実在溶液は理想溶液からずれが生じるため、上式(2-11)は満足されない。ここで実在溶液と理想溶液との偏倚を示す状態量として、活量係数が以下のように定義される。

$$\gamma_i \equiv \frac{f_i(T, P, x)}{f_i(T, P', x')x_i} \quad (2-12)$$

ここで P' は任意の圧力、 x' は任意のモル分率を示す。式(2-3), (2-11), (2-12)より、成分 i の化学ポテンシャルの過剰量 μ_i^E は、

$$\mu_i^E = \Delta\mu_i - \Delta\mu_i^{id} = RT[\ln f_i - \ln f_i^{id}] = RT \ln \frac{\gamma_i f_i(T, P', x')}{k_i(T, P)} \quad (2-13)$$

と表される。式(2-12)の活量係数の算出における基準系を理想溶液とし、 $f_i(T, P', x') = k_i(T, P)$ となるようにすると、式(2-13)は以下のように表される。

$$\mu_i^E = RT \ln \gamma_i \quad (2-14)$$

ここでギブズエネルギー G は

$$G = \sum_i \mu_i x_i \quad (2-15)$$

と表されることから、混合物 n mol あたりの過剰ギブズエネルギーは、

$$G^E = \sum_i n_i \mu_i^E = RT \sum_i n_i \ln \gamma_i \quad (2-16)$$

で与えられる。逆に G^E が与えられた場合、成分 i の活量係数式は次のように表現できる。

$$RT \ln \gamma_i = \left(\frac{\partial G^E}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_j \neq n_i} \quad (2-17)$$

以上のように、活量係数は過剰ギブズエネルギーとの関係式で表現される。

2.4.1.2 経験的方法による近似式

・ Margules 式

1895 年に提案された Margules 式[149]は、過剰ギブズエネルギー G^E を組成のべき級数式で展開できるとして導出された式である。2 成分系に対する G^E の最も簡単な展開式は、以下のように表現できる。

$$\frac{G^E}{n} = x_1(1-x_1) \sum_{j=0}^{\infty} a_j x_1^j \quad (2-18)$$

ここで a は係数を示す. 上式(2-18)を $(x_1 - x_2)$ に関して展開し, 適当な項で打ち切り, 式(2-17)に代入すると, 項数に応じた活量係数式が得られる. ここでは第二項までで打ち切りとした活量係数式を以下に示す.

$$RT \ln \gamma_1 = (A + 3B)x_2^2 - 4Bx_2^3 \quad (2-19)$$

$$RT \ln \gamma_2 = (A - 3B)x_1^2 + 4Bx_1^3 \quad (2-20)$$

ここで, A, B はデータにより決定される定数を示す.

・ Scatchard-Hildebrand 式

Scatchard-Hildebrand 式[150,151]は正則溶液論による活量係数式である. Hildebrand と Scatchard は, 正則溶液を過剰エントロピー及び過剰体積が無視できる溶液と定義している.

本式においては, 分子の相互作用エネルギーを, 分子の凝集エネルギーとして捉えている. 混合物の凝集エネルギーを考える時, 分子対の分子間ポテンシャルエネルギーは分子の配置, つまり溶液の組成には無関係であり, 加えて分子の配置は完全にランダムであると仮定する. 以上の仮定から, ある分子対が形成される確率は, 分子の接触確率に比例するといえる. Scatchard-Hildebrand 式においては, 分子の接触確率を分子の容積分率 ϕ に比例すると仮定し, 各成分の容積分率 ϕ ・蒸発潜熱 ΔH^{vap} ・モル体積 v から活量係数を算出する. ここで2成分系の場合の活量係数式を以下で示す.

$$\ln \gamma_1 = \frac{v_1^L}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \phi_2^2 \quad (2-21)$$

$$\delta_i = \sqrt{\frac{\Delta H_i^{vap} - RT}{v_i^{\circ L}}} \quad (2-22)$$

ここで下付き文字 1, 2 は成分, 上付き文字 L は液相を示す.

・ Flory-Huggins 式

Flory-Huggins 式[152,153]は無熱溶液論による活量係数式である. 無熱溶液とは, 分子の大きさが極端に異なる成分から溶液が形成され, 過剰エンタルピーに比較して過剰エントロピーの項が支配的になる溶液を指し, 高分子溶液が例として挙げられる. ここで, 1 mol あたりの過剰ギブズエネルギーは次式で与えられる.

$$G_m^E = -TS_m^E = RT \sum_i x_i \ln \frac{\phi_i}{x_i} \quad (2-23)$$

ここで ϕ は Scatchard-Fildebrand 式と同じく容積分率, 下付き文字 m は 1 mmol あたりを意味する. 二成分系溶液における活量係数は, 式(2-23)を式(2-17)に代入し, 次式で与えられる.

$$\ln \gamma_1 = \ln \frac{\phi_1}{x_1} + \phi_2 \left(1 - \frac{v_1^{\circ L}}{v_2^{\circ L}} \right) = \ln \frac{\phi_1}{x_1} + 1 - \frac{\phi_1}{x_1} \quad (2-24)$$

・ Wilson 式

これまでの系では, 分子の大きさが等しい系では系中の分子の分布は完全ランダムであると仮定したが, 分子間相互作用に差がある系では厳密にはランダムな分布とはならない. これは, 引力の分子間相互作用が強い分子対を見出す確率が, ランダムに分子対が分布する確率と比較して高くなると考えられるためである. Wilson 式[154]では, 分子間相互作用に差がある系を再現するために, 系全体の組成と分子周辺の局所組成が異なり, その局所組成は分子 $i-j$ 間の相互作用エネルギー λ_{ij} を用いて表現されると

いう考え方を導入している．二成分系溶液において，成分 1 の分子を中心にしたセル 1 を考えると，セル 1 の中心の成分 1 分子の周囲で，成分 1 と 2 の各分子を見出す確率は，

$$\frac{x_{21}}{x_{11}} = \frac{x_2 \exp(-\lambda_{21}/RT)}{x_1 \exp(-\lambda_{11}/RT)} \quad (2-25)$$

と表現できる．成分 1 の分子周囲で成分 1 の占める局所容積組成 $\phi_{1,1}$ は，式(2-25)を用いて以下のようになる．

$$\phi_{1,1} = \frac{v_1^{\circ} x_{11}}{v_1^{\circ} x_{11} + v_2^{\circ} x_{21}} = \frac{1}{(1 + \frac{x_2}{x_1} \Lambda_{12})} \quad (2-26)$$

ここで，

$$\Lambda_{12} = \frac{v_2^{\circ}}{v_1^{\circ}} \exp \left[-\frac{(\lambda_{21} - \lambda_{11})}{RT} \right] \quad (2-27)$$

である．なお，セル 2 に対しても同様である．式(2-26)で示すような局所容積組成を，Flory-Huggins 式中の容積分率 ϕ の代わりに用いると，過剰ギブズエネルギーは次式で表される．

$$\frac{G_m^E}{RT} = -x_1 \ln(x_1 + \Lambda_{12} x_2) - x_2 \ln(x_2 + \Lambda_{21} x_1) \quad (2-28)$$

活量係数は，式(2-28)を式(2-17)に代入し，次式で与えられる．

$$\ln \gamma_1 = -x_1 \ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) + x_2 \left(\frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right) \quad (2-29)$$

Λ_{12} , Λ_{21} の値は実測値を用いて決定する必要があるが, Wilson 式は多くの系に対して高い精度で適用できる. また多成分系の活量係数の推算への拡張も容易である.

・ UNIQUAC 式

UNIQUAC 式[155]は, 先述の全ての経験式を統括し, 理論的厳密さが担保された式として提案されているが, 原報[155]通りの導出では以下に示す式(2-31), (2-32)が導出されないことから, 現在では Wilson 式の局所組成を念頭に置いた近似式と推察されている. ただし UNIQUAC 式は実用的に有用であり, 現在も広く使用されている.

2 成分系溶液において, 分子 1 に着目した場合, 分子 1 個あたりの外部接触点のうち分子 1 で占められている確率を θ_{11} , 分子 2 で占められている確率を θ_{21} とする. これを局所表面積分率と呼び, 次式の関係有すると定義する.

$$\theta_{11} + \theta_{21} = 1 \quad (2-30)$$

UNIQUAC 式では, 局所表面積分率を次式で表現する

$$\theta_{11} = \frac{\theta_1}{\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}} \quad (2-30)$$

$$\theta_{22} = \frac{\theta_2}{\theta_2 + \theta_1 \tau_{12}} \quad (2-31)$$

ただし

$$\tau_{21} = \exp \left[\frac{-(u_{21} - u_{11})}{kT} \right] \quad (2-32)$$

$$\tau_{12} = \exp \left[\frac{-(u_{12} - u_{22})}{kT} \right] \quad (2-33)$$

ここで, u_{ij} は成分 $i-j$ 間の相互作用エネルギー, k は Boltzmann 定数であり, $(u_{21} - u_{11}), (u_{12} - u_{22})$ は, 実測値により決定される. 成分 1 の活量係数は, Staverman-Guggenheim 式に基づく combinatorial 項と相互作用に基づく residual 項の足し合わせで表現できることから, 以下の式で表される.

$$\begin{aligned} \ln \gamma_1 &= \ln \gamma_1^C + \ln \gamma_1^R \\ &= \ln \frac{\phi_1}{x_1} + \frac{z}{2} q_1 \ln \frac{\phi_1}{x_1} + \phi_2 \left(l_1 - \frac{r_1}{r_2} l_2 \right) - q_1 \ln(\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}) \\ &\quad + \theta_2 q_1 \left(\frac{\tau_{21}}{\theta_1 + \theta_2 \tau_{21}} - \frac{\tau_{12}}{\theta_2 + \theta_1 \tau_{12}} \right) \end{aligned} \quad (2-34)$$

上付き文字 C, R は, combinatorial 項, residual 項を表す. ここで

$$l_1 = \frac{z}{2} (r_1 - q_1) - (r_1 - 1) \quad (2-35)$$

$$l_2 = \frac{z}{2} (r_2 - q_2) - (r_2 - 1) \quad (2-35)$$

である. 成分 2 の活量係数は, 式(2-34)の下付き文字 1, 2 を入れ替えることで得られる. UNIQUAC 式においては, 通常 $z = 10$ とされる. また, r, q は次式で与えられる.

$$r_i = \frac{V_{wi}}{V_{ws}} \quad (2-36)$$

$$q_i = \frac{A_{wi}}{A_{ws}} \quad (2-37)$$

ここで V_{wi}, A_{wi} は van der Waals 容積及び表面積, V_{ws}, A_{ws} は標準セグメント van der Waals 容積及び表面積である.

また, 多成分系の活量係数式は以下のようになる.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (2-38)$$

combinatorial 項, residual 項は, それぞれ以下で与えられる.

$$\ln \gamma_i^C = \ln \frac{\phi_i}{x_i} + \frac{z}{2} q_i \ln \frac{\phi_i}{x_i} + l_i - \frac{\phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (2-39)$$

$$\ln \gamma_i^R = -q_i \ln \left(\sum_j \theta_j \tau_{ji} \right) + q_i - q_i \sum_j \frac{\theta_j \tau_{ij}}{\sum_k \theta_k \tau_{kj}} \quad (2-40)$$

ここで

$$\tau_{ij} = \exp \left[\frac{-(u_{ij} - u_{jj})}{kT} \right], l_i = \frac{z}{2} (r_i - q_i) - (r_i - 1), \theta_i = \frac{q_i x_i}{\sum_j q_j x_j}, \phi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j r_j x_j} \quad (2-41)$$

である.

2.4.1.3 グループ溶液論に基づく式

前項で紹介した活量係数式中のパラメータは異種分子間に対するパラメータであるため, それらは実測値によって決定されるが, 実測データには限りがある. ここで分子は, OH や CH₃ 等のグループによって構成されていると考える. 分子種と比較してグループ種は極めて少ないことから, 分子間相互作用の代替としてグループ間相互作用を考えると, 少ないパラメータを組み合わせたのみで混合物性を容易に推算できると考えられる. この考え方をグループ溶液論と呼ぶ. グループ溶液論に基づく活量係数の推算式

として, Wilson 式を拡張させた ASOG 式[156], UNIQUAC 式を拡張させた UNIFAC 式[157]が主に知られている. ここでは UNIFAC 式について述べる.

・ UNIFUAC 式

UNIFAC 式は, UNIQUAC 式と同様に式(2-38)で与えられ, combinatorial 項は同一である. ただし式(2-41)中の r_i, q_i パラメータは分子固有の値であることから, UNIFAC 式ではグループへ分割し, 以下の式で考える.

$$r_i = \sum_k v_k^{(i)} R_k, \quad q_i = \sum_k v_k^{(i)} Q_k \quad (2-42)$$

ここで $v_k^{(i)}$ は, 分子 i 中のグループ k に属するセグメントの数, R_k はグループ k の体積, Q_k はグループ k の表面積を示す. なお residual 項は以下の式で表される.

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_k^{(i)} \{ \ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)} \} \quad (2-43)$$

ここで $\Gamma_k^{(i)}$ は基準として選ばれた純物質に関するものであり, Γ_k は次のように表される.

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left\{ 1 - \ln \left(\sum_m \Theta_m \Psi_{mk} \right) - \sum_m (\Theta_m \Psi_{mk} / \sum_n \Theta_n \Psi_{nm}) \right\} \quad (2-44)$$

ここで, Θ はグループの表面積分率, Ψ はグループ間相互作用パラメータである. Θ はグループ分率 X を用いて次のように表される.

$$\Theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n}, \quad X_m = \frac{\sum_i x_i v_m^{(i)}}{\sum_n \sum_i x_i v_m^{(i)}} \quad (2-45)$$

また、 Ψ は次式で表される。

$$\Psi_{mn} = \exp\left(-\frac{\phi_{mn} - \phi_{nn}}{RT}\right) = \exp\left(-\frac{a_{mn}}{T}\right) \quad (2-46)$$

パラメータ a_{mn} は、実測値をもとにグループについて決定されている。UNIFAC 式は有用な式であり使用頻度も高いが、未知のグループを含む分子については推算ができないことが課題となる。

2.4.1.4 量子化学に基づく式

量子化学に基づく式は、経験的方法による近似、またはグループ溶液論に基づく活量係数式に代わる新たな活量係数式として、注目されている。混合溶液中の成分の化学ポテンシャルを基に活量係数を算出する Conductor-like Screening Model for Real Solvents (COSMO-RS)式[158]、分子表面を小さなセグメントに分割し、その各セグメントの活量係数を基に全体の活量係数を算出する COSMO segment activity coefficient (COSMO-SAC) 式[159]が知られている。どちらの方法も、COSMO 法[160]に基づく量子化学計算結果を用いる。以下、COSMO 法、COSMO-RS 式、COSMO-SAC 式について述べる。

・COSMO 法

COSMO 法は、連続体溶媒モデルの一種として分類され、分子と溶媒の相互作用を決定するために使用される方法である。COSMO 法において、溶媒は誘電率 ϵ を有する連続体として扱う。COSMO 法における計算フローを以下に示す。

1. 与えられた分子形状に対し、連続誘電体中に分子の入る立体空間(空洞)を作成する。ここでファンデルワールス半径のおよそ 1.2 倍の半径を持つ原子を中心とした球体を組み合わせることで、空洞を生成する。(Fig. 2-10(A))
2. 作成された空洞表面を小さなセグメントに分割し、各セグメントの相互作用を計算する。算出したスクリーニング電荷を外部電場とし、それに対する応答として、分

子表面の電荷分布が再配分される. (Fig. 2-10(B))

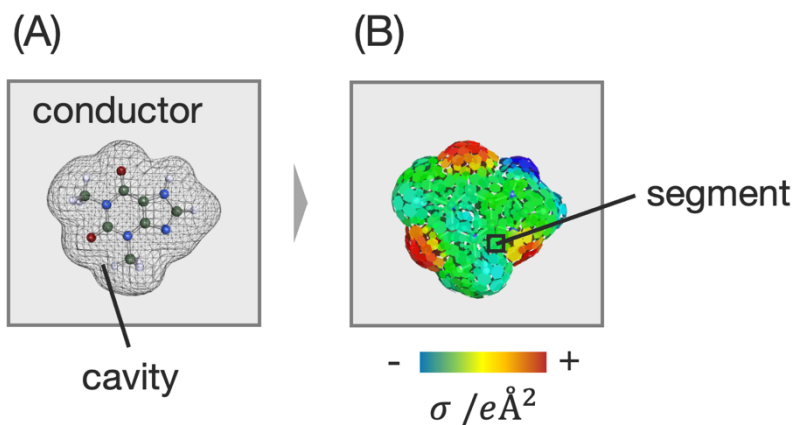


Fig. 2-10 Calculation flow of COSMO method. (A): the molecule is inserted in the conductor, which makes the cavity. (B) : the surface charges are turned on.

以上のフローにより、分子表面を多数のセグメントに分割した際の、各セグメントの位置情報・そのセグメントに割り当てられた電荷密度 σ が計算される。ここで各セグメントの位置情報を無視することで、Fig. 2-11 に示すように、電荷密度 σ を有する分子表面量に関する分布図が作成される。これは σ -profile と呼ばれる分子表面電荷の分布であり、後述する COSMO-RS 式・COSMO-SAC 式において使用される。 σ -profile は、以下の式で表現される。

$$p_i A_i(\sigma) = a_{\text{eff}} n_i(\sigma) \quad (2-47)$$

ここで a_{eff} は標準セグメント表面積、 $n_i(\sigma)$ は電荷密度 σ を有するセグメントの数を表す。

また σ -profile を表面積で規格化したものを $p(\sigma)$ と表すと、混合 σ -profile の $p(\sigma)$ は、成分のモル分率 x_i 、分子表面積 A_i を用いて以下の式で表される。

$$p(\sigma) = \frac{\sum_i x_i p_i A_i(\sigma)}{\sum_i x_i A_i} \quad (2-48)$$

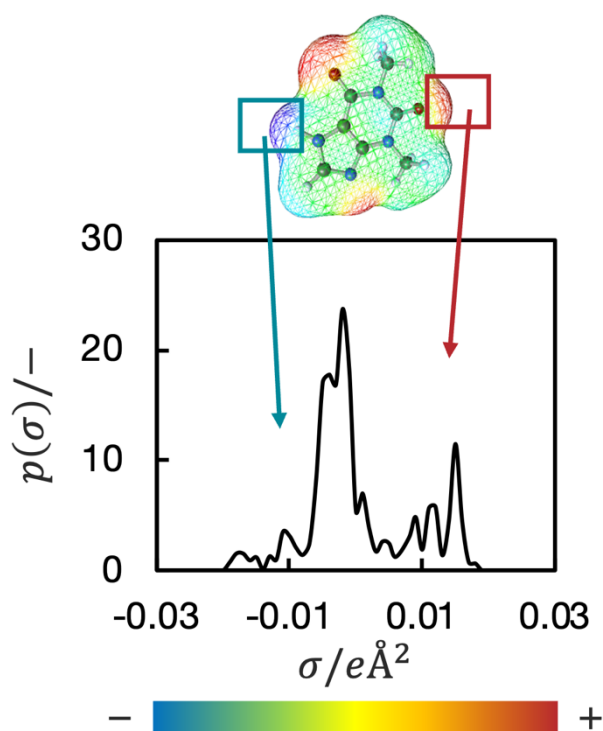


Fig. 2-11 σ -profile of theophylline.

・ COSMO-RS 式

COSMO-RS 式は, COSMO 法による量子化学計算から得られた σ -profile を用いて化学ポテンシャルを計算し, 得られた化学ポテンシャルを基に活量係数を計算する手法である.

COSMO-RS 式においては, 液体を, スクリーニングされる分子が緻密に隙間なく並べられた状態, つまり各分子表面は直接的に他の分子と接触するという状態として扱う. 電荷密度 σ_m, σ_n をそれぞれ有する分子表面の接触から生じる局所的な静電相互作用エネルギー $E_{mf}(\sigma_m, \sigma_n)$ は, 以下のように表される.

$$E_{\text{mf}}(\sigma_m, \sigma_n) = \frac{\alpha'}{2}(\sigma_m + \sigma_n)^2 \quad (2-49)$$

ここで α' は定数であり、真空誘電率 ε_0 を用いて次式で表現される。

$$\alpha' = \frac{0.64 \times 0.3 \times a_{\text{eff}}^{3/2}}{\varepsilon_0} \quad (2-50)$$

この静電相互作用エネルギーをミスフィットエネルギーと呼ぶ。このミスフィット項は、分子の分極を精度良く反映しているとされる。[158] しかし、分子内における基は全て独立であり、基同士の影響を無視するという仮定や、方向性を有する結合においてその相互作用のエントロピーの違いを正確に記述できないという制限を有していることから、水素結合はミスフィット項によって概ね考慮できるものの、さらにパラメータ化して考慮し直す必要がある。水素結合エネルギー $E_{\text{hb}}(\sigma_m, \sigma_n)$ は、2つの相反する極性を有する分子表面セグメント片が接触する場合に作用すると考えられることから、以下の式で表現される。

$$E_{\text{hb}}(\sigma_m, \sigma_n) = c_{\text{hb}} \min\{0, \min(0, \sigma_{\text{don}} + \sigma_{\text{hb}}) \max(0, \sigma_{\text{acc}} - \sigma_{\text{hb}})\} \quad (2-51)$$

ここで c_{hb} は水素結合の強さを示す定数、 σ_{hb} は水素結合作用のカットオフ値、 $\sigma_{\text{don}} = \min(\sigma_m, \sigma_n)$ 、 $\sigma_{\text{acc}} = \max(\sigma_m, \sigma_n)$ である。COSMO-RS 式においては、分子表面の相互作用エネルギー $E_{\text{pair}}(\sigma_m, \sigma_n)$ は、ミスフィット項と水素結合項の足し合わせにより表現できる。分子表面の各セグメントに、他の分子が直接接触している状態であるという仮定をとり、統計熱力学の式を解くことで、ある電荷密度 σ_m を有するセグメントの化学ポテンシャルは次の式で与えられる。

$$\mu_S(\sigma_m) = -RT \ln \left\{ \int d\sigma_n p(\sigma_n) \exp \left(\frac{\mu_S(\sigma_n) - a_{\text{eff}} E_{\text{pair}}(\sigma_m, \sigma_n)}{RT} \right) \right\} \quad (2-52)$$

なお式(2-52)は、反復法による数値計算で求まる。

ここで溶媒 S 中の溶質 i の化学ポテンシャルは、次式で表すように Staverman-Guggenheim 式に基づく combinatorial 項と、式(2-52)から算出される residual 項からもとまる。

$$\mu_S^i = \mu_{\text{res},S}^i + \mu_{\text{comb},S}^i = \int p^i(\sigma_n) \mu_S(\sigma) d\sigma + \mu_{\text{comb},S}^i \quad (2-53)$$

COSMO-RS 式における溶媒 S 中の溶質 i の活量係数 γ_S^i は、次式で与えられる。

$$\ln \gamma_S^i = \exp\left(\frac{\mu_S^i - \mu_i^i}{RT}\right) \quad (2-54)$$

・ COSMO-SAC 式

COSMO-SAC 式は、COSMO 法による量子化学計算から得られた σ -profile を用いて算出したセグメントの活量係数をもとに、活量係数を計算する手法である。前述の COSMO-RS 式とは、 σ -profile を用いる点は同様であるが、分子間相互作用のモデル化に関して違いがある。COSMO-RS 式は、分子全体の相互作用としてモデル化するのに対し、COSMO-SAC 式は表面セグメント間の相互作用としてモデル化する。

COSMO-SAC 式では、溶媒 S 中における溶質分子 i の溶媒和自由エネルギー $\Delta G_{i/S}^{\text{sol}}$ から活量係数($\gamma_{i/S}$)を算出する group contribution solvation (GCS)モデル[161]に基礎を置く。溶媒和自由エネルギーは、溶媒空間中に分子を入れ込む立体空間を形成するエネルギー $-\Delta G_{i/S}^{\text{cav}}$ と、溶質分子表面に電荷分布を再配分させるエネルギー $-\Delta G_{i/S}^{\text{chg}}$ の足し合わせにより計算される。前者の $\Delta G_{i/S}^{\text{cav}}$ は、Staverman-Guggenheim 式に基づく combinatorial 項から表現されることから[162], GCS モデルに基づく活量係数 $\gamma_{i/S}$ は以下のように表現される。

$$\ln \gamma_{i/S} = \frac{\Delta G_{i/S}^{\text{chg}} - \Delta G_{i/i}^{\text{chg}}}{RT} + \ln \gamma_{i/S}^{\text{SG}} \quad (2-55)$$

ここで $\gamma_{i/S}^{SG}$ は Staverman-Guggenheim 式に基づく combinatorial 項である.

GCS モデルでは溶媒中に分子を入れ込み電荷を復元すると考える一方で, COSMO 法では, 溶媒は誘電率 ϵ を有する連続体として扱い, 連続誘電体中に分子を入れ込み電荷を復元すると考える. この相違点により, $\Delta G_{i/S}^{*chg}$ は, 溶媒の誘電特性を導体とする過程のエネルギー $\Delta G_{i/S}^{*is}$ と, 導体中で溶質分子表面に電荷分布を再配分させるエネルギー $\Delta G_{i/S}^{*res}$ に分割される. $\Delta G_{i/S}^{*is}$ は, 溶質 i が溶媒 S に溶解する場合と, 溶質 i が自身の液体状態 i に溶解する場合とで差が生じないことから, 式(2-55)は $\Delta G_{i/S}^{*res}$ を用いて以下のように表される.

$$\ln \gamma_{i/S} = \frac{\Delta G_{i/S}^{*res} - \Delta G_{i/i}^{*res}}{RT} + \ln \gamma_{i/S}^{SG} \quad (2-56)$$

$\Delta G_{i/S}^{*res}$ は, ある電荷密度 σ を打ち消すため, 溶質表面にある電荷密度を有するセグメントを追加することに必要なエネルギーと等価である. ここで分子を構成するセグメントは互いに独立していると仮定すると, 統計力学に基づき, ある電荷密度 σ_m を有するセグメントの化学ポテンシャルは, 以下のように表される.

$$\mu_S(\sigma_m) = -kT \ln \left\{ \sum_{\sigma_n} \exp \left[\frac{-E_{\text{pair}}(\sigma_m, \sigma_n) + \mu_S(\sigma_n)}{kT} \right] \right\} + kT \ln p_S(\sigma_m) \quad (2-57)$$

ここで, $E_{\text{pair}}(\sigma_m, \sigma_n)$ は分子表面の相互作用エネルギーであり, 以下の式で表される.

$$\begin{aligned} E_{\text{pair}}(\sigma_m, \sigma_n) &= E_{\text{mf}}(\sigma_m, \sigma_n) + E_{\text{hb}}(\sigma_m, \sigma_n) + E_{\text{ne}}(\sigma_m, \sigma_n) \\ &= \frac{\alpha'}{2} (\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{\text{hb}} \max(0, \sigma_{\text{acc}} - \sigma_{\text{hb}}) \min(0, \sigma_{\text{don}} + \sigma_{\text{hb}}) + c_{\text{ne}} \end{aligned} \quad (2-58)$$

上式の $E_{mf}(\sigma_m, \sigma_n)$ はミスフィットエネルギー, $E_{hb}(\sigma_m, \sigma_n)$ は水素結合エネルギーであり, $E_{ne}(\sigma_m, \sigma_n)$ は非静電相互作用エネルギーで定数 c_{ne} と仮定する. なお $\alpha', c_{hb}, \sigma_{acc}, \sigma_{don}$ は, 式(2-50), (2-51)で説明した通りである. ここで, セグメントの活量係数 $\Gamma(\sigma)$ は,

$$\ln p_S(\sigma_m) \Gamma_S(\sigma_m) = \frac{\mu_S(\sigma_m) - \mu^0(0)}{kT} \quad (\mu^0(0) = \frac{1}{2} E_{pair}(0, 0)) \quad (2-59)$$

が成り立つとすると, $\Gamma(\sigma)$ は次式で与えられる.

$$\ln \Gamma_S(\sigma_m) = -\ln \left\{ \sum_{\sigma_n} p_S(\sigma_n) \Gamma_S(\sigma_n) \exp \left[\frac{-\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)}{kT} \right] \right\} \quad (2-60)$$

ここで $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$ は, 電荷(0, 0)のセグメントペアから電荷 (σ_m, σ_n) が得られるために必要な交換エネルギーである. これより, $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$ は式(2-58)を用いて次のように表される.

$$\begin{aligned} \Delta W(\sigma_m, \sigma_n) &= E_{pair}(\sigma_m, \sigma_n) - E_{pair}(0, 0) = \\ &= \frac{\alpha'}{2} (\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{hb} \max(0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}) \min(0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}) \end{aligned} \quad (2-61)$$

セグメントの活量係数 $\Gamma(\sigma)$ は, 式(2-56)と関連づけると, セグメントが同じ大きさであることから Staverman-Guggenheim 式に基づく combinatorial 項は 0 になることを考慮して, 以下のように表すことができる.

$$\ln \Gamma(\sigma_m) = \frac{\Delta G_{\sigma_m/S}^{*res} - \Delta G_{\sigma=0/\sigma=0}^{*res}}{RT} = \frac{\Delta G_{\sigma_m/S}^{*res}}{RT} \quad (2-62)$$

以上より $\Delta G_{i/S}^{*\text{res}}$ は、各セグメントからの寄与を合計することで以下のように表される。

$$\begin{aligned}\frac{\Delta G_{i/S}^{*\text{res}}}{RT} &= \sum_{\sigma_m} n_i(\sigma_m) \frac{\Delta G_{\sigma_m/S}^{*\text{res}}}{RT} = n_i \sum_{\sigma_m} p_i(\sigma_m) \ln \Gamma_S(\sigma_m) \\ &= \frac{1}{a_{\text{eff}}} \sum_{\sigma_m} p_i A_i(\sigma_m) \ln \Gamma_S(\sigma_m)\end{aligned}\quad (2-63)$$

ここで n_i は、分子表面のセグメントの総数である。COSMO-SAC 式における溶媒 S 中の溶質 i の活量係数 $\gamma_{i/S}$ は、式(2-63)を式(2-56)に代入することで、次のように表される。

$$\ln \gamma_{i/S} = n_i \sum_{\sigma_m} p_i(\sigma_m) [\ln \Gamma_S(\sigma_m) - \ln \Gamma_i(\sigma_m)] + \ln \gamma_{i/S}^{\text{SG}} \quad (2-64)$$

2.4.2 状態方程式

ここでは相平衡計算に用いられる状態方程式の代表例について述べる。

2.4.2.1 van der Waals 型状態方程式

・ van der Waals 式

van der Waals 式は、引力に関するパラメータ a 、分子の大きさに関するパラメータ b を導入することで、実在気体と理想気体のずれを表現した状態方程式であり、次式で表される。[163]

$$p = \frac{RT}{v-b} - \frac{a}{v^2} \quad (2-65)$$

$$a = \frac{27R^2T_c^2}{64p_c} = 3p_c v_c^2 = \frac{9RT_c v_c}{8} \quad (2-66)$$

$$b = \frac{RT_c}{8p_c} = \frac{v_c}{3} \quad (2-67)$$

ここで, v はモル体積, T_c は臨界温度, p_c は臨界圧力, v_c は臨界体積を示す.

・ van deer Waals 引力項の修正式

van deer Waals 式は, 特に引力項の密度依存性・引力に対する温度の影響を考慮していない. そこで引力の密度及び温度依存性を考慮するため, 経験的な修正を加えることで, van deer Waals 式では高密度領域の計算精度が不十分であった点を克服してきた. van deer Waals 引力項の修正式として, 次式のように, van deer Waals 式のモル容積 v に関する三次式としてまとめられている.

$$p = \frac{RT}{v-b} - \frac{a\alpha(v-\eta)}{(v-b)(v^2 + \delta v + \varepsilon)} \quad (2-68)$$

ここで α は物質に依存する定数を含む温度の関数, $\eta, \delta, \varepsilon$ は通常 b の関数として表される. これまでに数多くの改良を通じて $\alpha, \eta, \delta, \varepsilon$ が決定・提案されており, 以下に示す三つの式が代表例である.

・ Redolich-Kwong (RK)式 [164]

式(2-68)中の, $\alpha, \eta, \delta, \varepsilon$ はそれぞれ以下の通りである.

$$\alpha = T_r^{-0.5}, \eta = b, \delta = b, \varepsilon = 0 \quad (2-69)$$

ここで, $T_r = T/T_c$ である. なお RK 式において, 式(2-68)中の a, b は, 臨界点の条件より次式で与えられる.

$$a = 0.4278 \frac{R^2 T_c^2}{p_c}, b = 0.0867 \frac{RT_c}{p_c} \quad (2-70)$$

・ Soave-Redlich-Kwong (SRK)式 [165]

式(2-68)中の, $\alpha, \eta, \delta, \varepsilon$ はそれぞれ以下の通りである.

$$\alpha = [1 + \kappa(1 - T_r^{0.5})]^2, \eta = b, \delta = b, \varepsilon = 0 \quad (2-71)$$

ここで κ は偏心因子 ω を用いて以下のように表される.

$$\kappa = 0.480 + 1.574\omega - 0.176\omega^2 \quad (2-72)$$

なお, SRK 式において式(2-68)中の a, b は次式で与えられる.

$$a = 0.42747 \frac{R^2 T_c^2}{p_c}, b = 0.08664 \frac{RT_c}{p_c} \quad (2-73)$$

・ Peng-Robinson (PR)式 [166]

式(2-68)中の, $\alpha, \eta, \delta, \varepsilon$ はそれぞれ以下の通りである.

$$\alpha = [1 + \kappa(1 - T_r^{0.5})]^2, \eta = b, \delta = 2b, \varepsilon = -b^2 \quad (2-74)$$

ここで κ は偏心因子 ω を用いて以下のように表される.

$$\kappa = 0.37464 + 1.54226\omega - 0.26992\omega^2 \quad (2-75)$$

なお PR 式において、式(2-68)中の a, b は次式で与えられる.

$$a = 0.45724 \frac{R^2 T_c^2}{p_c}, b = 0.07780 \frac{RT_c}{p_c} \quad (2-76)$$

SRK 式, PR 式は、現在でも広く相平衡計算に使用されている.

2.4.2.2 ビリアル型状態方程式

理想気体の圧縮率 $z (= pv/RT)$ は 1 であるが、実在気体の圧縮率は 1 ではない. 実在気体と理想気体のずれを補正する項として、モル体積 v の逆数を用いてべき展開(ビリアル展開)すると、以下のように表される.

$$z = \frac{pv}{RT} = 1 + \frac{B}{v} + \frac{C}{v^2} + \cdots \quad (2-77)$$

ここで、係数 B, C はビリアル係数と呼ばれ、各物質の実験データにより決定される. 上式を状態方程式の形式、つまり $p = \cdots$ としたものがビリアル型状態方程式と呼ばれる. ビリアル型状態方程式の中では、8 つのパラメータ($B_0, A_0, C_0, b, a, \alpha, c, \gamma$)を用いて表現する Benedict-Webb-Rubin (BWR)式[167]が代表例である. BWR 式は、以下のように表される.

$$p = RT\rho + \left(B_0 RT - A_0 - \frac{C_0}{T^2}\right)\rho^2 + (bRT - a)\rho^3 + \alpha a \rho^6 + \frac{c\rho^3}{T^2}(1 + \gamma\rho^2) \exp(-\gamma\rho^2) \quad (2-78)$$

ここで ρ は密度である. BWR 式は、臨界密度程度までの気体の P-V-T 関係に対して高精度で相関する. しかし蒸気圧の低い領域、臨界点近傍の領域、過冷却液体領域を含めた

相関は困難とされている．そこで精度の向上を目指して，補正項，つまりパラメータ数を増加させた BWR 式の修正式が報告されている．現在では，修正 BWR 式の使用が一般的である．

2.4.2.3 混合則

van der Waals 型状態方程式を用いた相平衡計算において，二成分以上の系では混合則を適用し，組成に応じた混合物の状態方程式を用いる必要がある．混合則にはいくつか種類があるが，ここでは一般的に使用される簡易型混合則を紹介する．

・簡易型混合則

簡易型混合則では，van der Waals 型状態方程式中に導入された引力に関するパラメータ a ，分子の大きさに関するパラメータ b を，組成の関数として以下のように表現される．

$$a = \sum_i \sum_j x_i x_j a_{ij} \quad (2-79)$$

$$b = \sum_i \sum_j x_i x_j b_{ij} \quad (2-80)$$

二成分の場合は，

$$a = x_1^2 a_1 + 2x_1 x_2 a_{12} + x_2^2 a_2, \quad b = x_1^2 b_1 + 2x_1 x_2 b_{12} + x_2^2 b_2 \quad (2-81)$$

となる．また $i \neq j$ の時， a_{ij}, b_{ij} は，それぞれ純成分の a, b の幾何平均・算術平均を用いることで，以下のように表される．

$$a_{ij} = (1 - k_{ij}) \sqrt{a_i a_j} \quad (2-82)$$

$$b_{ij} = (1 - l_{ij}) \frac{b_i + b_j}{2} \quad (2 - 83)$$

ここで k_{ij}, l_{ij} は、異種分子の混合により生じる偏倚を示すパラメータである。通常、実験データへのフィッティングにより決定される。これらのパラメータの導入は、相平衡計算の精度向上に非常に有効である。また一般的に、 $l_{ij} = 0$ とし、 k_{ij} のみ考慮する場合が多い。このとき、式(2-80)は以下のように簡略化される。

$$b = \sum_i x_i b_i \quad (2 - 84)$$

第3章 脂肪酸媒体の共結晶形成への適用可能性の検証

3.1 本章の目的

第2章で述べたように、固相法・超臨界流体法は、有機溶媒の使用量を削減可能な共結晶の形成手法として期待されているが、「人体へ有害な有機溶媒を全く使用しないこと」と「適用可能な原薬種の範囲を拡大すること」の双方を達成することは概して困難である。そのため、これらを達成可能な新しい形成手法が望まれる。そこで本研究では、有機溶媒に代わる液体媒体として、人体への安全性が高い液体である液体脂肪酸に着眼した。液体脂肪酸は、植物油に多く含まれていて、日常的に体内に取り入れている物質である。これまで、液体脂肪酸の共結晶形成への活用事例はほとんど報告されていないが、製剤化技術への活用事例が報告されている。[29–31] 本研究において、Liquid assisted grinding 法で使用される有機溶媒の代替として液体脂肪酸を適用し、共結晶の作製を試みることで、医薬品中の残留溶媒の懸念を回避し、安全性が担保されることが期待される。また、共結晶の形成可否は溶媒種に依存することが報告されていることから[25,26]、「適用可能な原薬種の範囲を拡大すること」を達成するためには、脂肪酸を媒体とする本手法の汎用性を検証する必要がある。実験による試行錯誤を回避しつつも汎用性を検証するためには、計算によって、共結晶形成を達成する溶媒種を探索する必要がある。しかし医薬品共結晶の形成に関する溶媒種の探索に関する研究は、第2章で述べたように、概して実験による研究報告に限られており、計算による研究報告はほとんどない。

そこで本章では、実験による試行錯誤を回避しつつ、脂肪酸を媒体とする共結晶形成手法の汎用性を確認するため、脂肪酸媒体の共結晶形成への適用可能性の検証を試みた。まず、共結晶の形成機構のモデルを構築した。次に、構築モデルに基づいて、共結晶の形成されやすさに与える溶媒種の影響を解析した。それにより、液体脂肪酸が、既報で使用される有機溶媒の代替となり得るかを検証した。

なお共結晶形成へ液体脂肪酸を用いることに対する汎用性を確認するため、複数の原薬・共有体のペアをモデルとして、共結晶の形成されやすさを検証した。共有体は、共有体として用いられることが多い化合物群の中から選択した。共有体として報告数の多い化合物は、ジカルボン酸の化合物群と、ジカルボン酸以外の化合物群のいずれかに分類できる。[58] そこで、各化合物群の上位2種類ずつをモデル共有体として選択し、計

4 種類の化合物をモデル共有体とした。モデル共有体それぞれについて、共結晶形成が報告される原薬種を選択し、本計算における原薬・共有体ペアを設定した。また溶媒種の影響を解析するにあたり、液体脂肪酸 4 種類、有機溶媒 8 種類を、溶媒種として選択した。以上より、本章の目的を以下 2 点とした。

- (1) 溶媒の与える共結晶形成への影響を解析するモデルの構築
- (2) 共結晶形成を達成する溶媒種の解析と液体脂肪酸の適用可能性の検証

3.2 計算手法

3.2.1 共結晶の形成過程の段階的分割とモデル化

原薬・共有体の攪拌混合時に少量の溶媒を滴下する Liquid assisted grinding 法の共結晶の形成過程を段階的に分割することで、溶媒の与える共結晶形成への影響を解析するモデルの構築を試みた。

まずは、溶媒を用いない Grinding 法における共結晶の形成過程を段階的に分割する。原薬・共有体の攪拌混合により共結晶の作製を試みる Grinding 法において、結晶 *a* から結晶 *b* に移行する際は XRD では検出できない非晶質相を経由すると考察されている。[168–170] 共結晶形成においては、上述の結晶 *a* が原薬・共有体それぞれの単体の結晶、結晶 *b* が共結晶に相当する。これより非晶質相は、原薬・共有体それぞれの非晶質、または原薬と共有体から構成される非晶質と考えられる。以上より、共結晶の形成過程は、原薬・共有体それぞれの結晶、原薬・共有体それぞれの非晶質、原薬と共有体から構成される非晶質、共結晶(結晶状態)、という四段階を経ると考えられる。

原薬・共有体の攪拌混合時に少量の溶媒を滴下する Liquid assisted grinding 法においても同様に、結晶 *a* (原薬・共有体それぞれの単体)から結晶 *b* (共結晶)に移行する際は非晶質相を経由すると考えられる。ここで、実際の実験において Liquid assisted grinding 法では、共結晶の形成可否は溶媒種に依存することが知られている。[24–26] 結晶 *a* が原薬・共有体それぞれの単体、結晶 *b* が共結晶に相当し、結晶 *a*, *b* は溶媒と無関係に存在する結晶相と考えられることから、結晶 *a* から結晶 *b* に移行する際に経由する非晶質相

が溶媒と関係している可能性がある。これより Liquid assisted grinding 法において、結晶 a から結晶 b へ移行する際に経由する非晶質相は、溶媒環境下における非晶質相を含むと考えられる。前段落において Grinding 法における非晶質相は、原薬・共有体それぞれの非晶質、または原薬と共有体から構成される非晶質と考えていた。これより、①溶媒環境下における原薬、共有体それぞれの非晶質、②溶媒環境下における原薬及び共有体から構成される非晶質の、どちらか一方、または双方が存在すると考えられる。以上より、少量の液体媒体を用いた場合の共結晶の形成過程は、以下3パターンが考えられる。

(A)①と②の双方が存在する場合

: [I-1]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態, [II-1]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態, [III-1]溶媒中で、原薬・共有体が分子間結合を介して分子対を形成する状態, [IV-1]形成された分子対が析出することで、共結晶として存在する状態の、全四段階(Fig. 3-1).

ここで、[II-1]は、溶媒中に原薬・共有体が溶解した状態、[III-1]は、溶媒中に溶解した原薬、共有体が反応し、分子対を形成する状態と考えられる。このとき、[II-1]、[III-1]は、それぞれ①、②に対応する非晶質状態と考えられる。

(B)①のみが存在する場合

: [I-2]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態, [II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態, [III-2]固相の共有体の結晶表面上に、溶媒中の原薬分子が析出した状態(またはその逆の状態), [IV-2]析出した原薬分子と、共有体の結晶表面上の共有体分子が、分子間結合を介して配列されなおして分子対となることで、共結晶として存在する状態(またはその逆の状態)の、全四段階(Fig. 3-2).

このとき、[II-2]は①に対応する非晶質状態、[III-2]は固相における非晶質状態と考えられる。

(C)②のみが存在する場合

: [I-3]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態, [II-3]固相で原薬・共有体の非晶質が存在する状態, [III-3]溶媒中で、原薬・共有体が分子間結合を介して分子対を形成する状態, [IV-3]形成された分子対が析出することで、共結晶として存在する状態の、全四段階.

ここで[III-3]は、溶媒中に溶解した原薬、共有体が、分子対を形成することにより得られる状態と考えられる。これより[II-3]の状態から、溶媒中で原薬・共有体が存在する状

態(①に対応する非晶質状態)をとった後に, [III-3]の状態(②に対応する非晶質状態)を取
ると考えられる. そのため, ②の非晶質状態のみを取る可能性は低く, (C)は無視でき
ると考えられる.

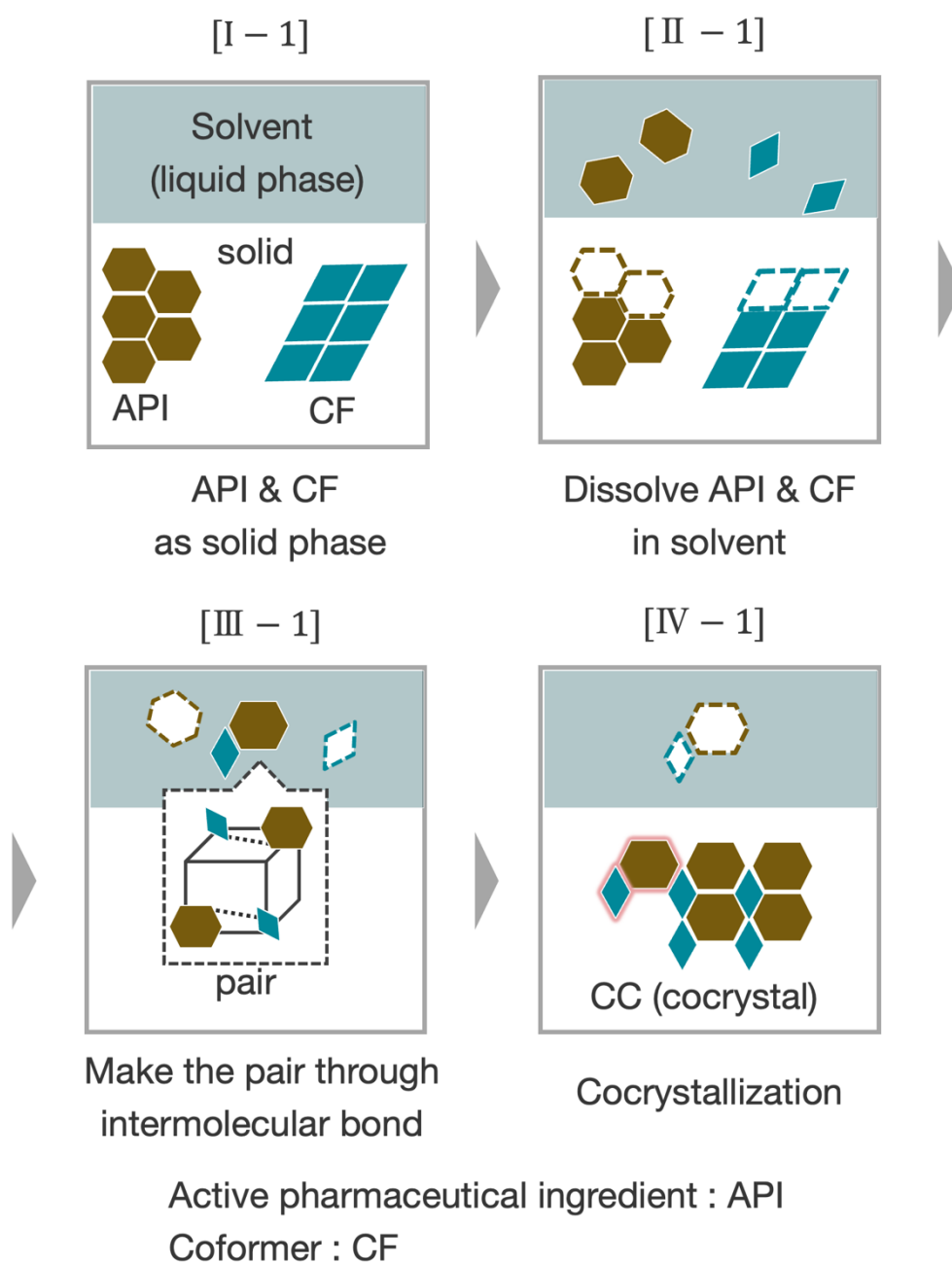


Fig. 3-1 Illustration of cocrystallization with small amount of solvent. [I-1] is to exist API and CF as solid phase, [II-1] is to dissolve API and CF in solvent, [III-1] is to make the pair of API and CF in solvent and [IV-1] is to crystallize the pair and then fabricate cocrystal as solid phase.

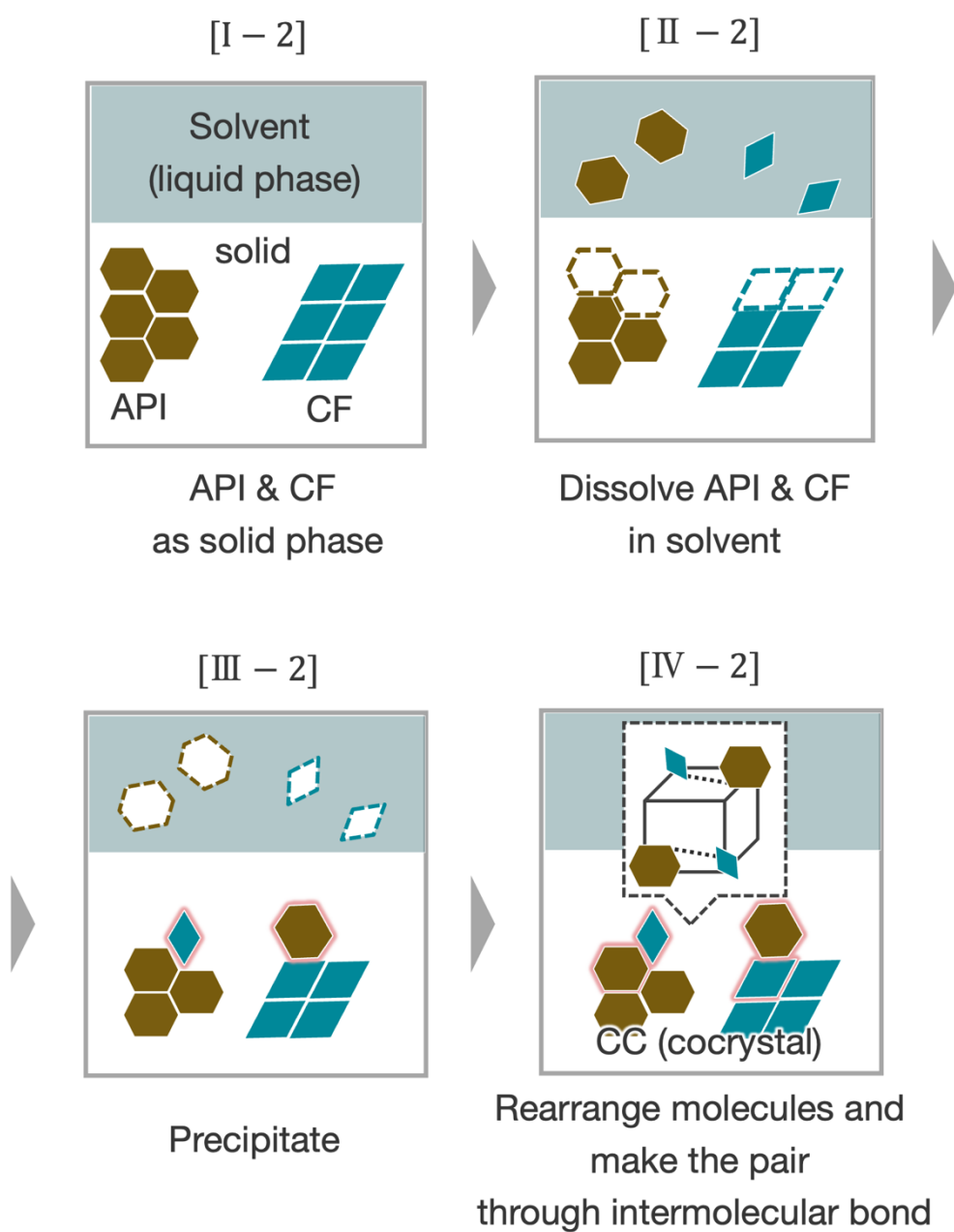


Fig. 3-2 Illustration of cocrystallization with small amount of solvent. [I-2] is to exist API and CF as solid phase, [II-2] is to dissolve API and CF in solvent, [III-2] is to precipitate API on CF crystal surface or precipitate CF on API crystal surface and [IV-2] is to make the pair of API and CF through intermolecular bond and then fabricate cocrystal as solid phase.

以上より、少量の液体媒体を用いた場合の共結晶の形成過程として、(A)または(B)が考えられる。ここで(A)の形成過程をとる場合、原薬、共有体がともに溶媒へ溶解する必要がある。しかし既報[171]より、Liquid assisted grinding 法を用いた Caffeine – L-manilic acid の共結晶形成において、溶媒への Caffeine の溶解度と L-manilic acid の溶解度に 100 倍以上の違いがあった場合も、共結晶が形成されることが報告されている。このように、溶解度に大きな差がある場合も共結晶が形成されていることから、(A)の形成過程より (B)の形成過程の方が、主要な形成過程である可能性がある。

そこで本研究では(B)を、少量の液体媒体を用いた場合の主要な共結晶の形成過程と考え、特に本章では(B)のうち、溶媒種が関与する状態に着目した。溶媒種が関与する状態として[II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態に着目し、[I-2]から[II-2]への系全体のギブズエネルギーの変化量($\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2}$)を算出することで、[I-2]と[II-2]のどちらが安定であるかを溶媒種別に評価できる。[I-2]から[II-2]への系全体のギブズエネルギーの変化量が負の値である、つまり段階[II-2]の方が[I-2]より安定と示唆される溶媒種は、段階[II-2]の状態を取りやすいと考えられる。また、[I-2]から[II-2]への原薬、共有体それぞれのギブズエネルギーの変化量を算出することで、各構成成分の[II-2]の安定性を評価できる。共結晶の形成可否は溶媒種に依存することが報告されている一方[171]、(B)の形成過程において溶媒が影響する段階は[II-2]のみである。これより(B)の形成過程が主要な形成過程である場合、溶媒種が及ぼす段階[II-2]の状態の取りやすさと共結晶の形成されやすさに、関連がある可能性がある。以上から、[I-2]から[II-2]への系全体、原薬、共有体のそれぞれのギブズエネルギーの変化量を算出し、段階[II-2]の状態の安定性に及ぼす溶媒種の影響を評価した。

3.2.2 ギブズエネルギーの変化量の計算

本項では、[I-2]から[II-2]への系全体のギブズエネルギーの変化量($\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2}$)、原薬のギブズエネルギーの変化量($\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2_API}$)、共有体のギブズエネルギーの変化量($\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2_CF}$)の計算について述べる。

まず段階[I-2]、[II-2]のそれぞれの状態について考える。段階[I-2]は、原薬・共有体が固体で存在する状態である。段階[II-2]は、原薬・共有体がそれぞれ溶媒中で存在する状態である。[I-2]から[II-2]への系全体のギブズエネルギーの変化量 $\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2}$ は以下のように表現される。

$$\begin{aligned}
\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2} &= G_{II-2} - G_{I-2} \\
&= (v_{API} \mu_{API/sol} + v_{CF} \mu_{CF/sol}) - (v_{API} \mu_{API/API} + v_{CF} \mu_{CF/CF}) \\
&= \{ (v_{API} (\mu_{API/sol} - \mu_{API}^{\text{ref}}) + v_{CF} (\mu_{CF/sol} - \mu_{CF}^{\text{ref}})) \} \\
&\quad - \{ (v_{API} (\mu_{API/API} - \mu_{API}^{\text{ref}}) + v_{CF} (\mu_{CF/CF} - \mu_{CF}^{\text{ref}})) \}
\end{aligned} \tag{3-1}$$

ここで下付き文字 API, CF, sol は、それぞれ原薬、共有体、溶媒であり、 $\mu_{i/j}$ は、 j の環境下における i の化学ポテンシャル、 v は化学両論数を示す。なお上式において v は 1 とした。ここで μ_i^{ref} は標準化学ポテンシャルである。 μ_i^{ref} を電荷 0 の化学ポテンシャルとすることで、 $\mu_{i/S} - \mu_i^{\text{ref}}$ は、連続誘電体の空間 S 中において溶質 i の分子表面に電荷が帯びる前後でのエネルギー ($\Delta G_{i/S}^{\text{chg}}$) を用いて以下のように表現できる。[159]

$$\mu_{i/S} - \mu_i^{\text{ref}} = \Delta G_{i/S}^{\text{chg}} = RT \frac{A_i}{a_{\text{eff}}} \sum_{\sigma_m} p_i(\sigma_m) \ln \Gamma_S(\sigma_m) \tag{3-2}$$

上式において、 $a_{\text{eff}} [\text{\AA}^2]$ は標準セグメント表面積、 $A_i [\text{\AA}^2]$ は表面積、 $\sigma [\text{e \AA}^{-2}]$ は電荷密度、 $p_i(\sigma)[-]$ は溶質の σ -profile、 $\Gamma_S(\sigma)[-]$ は溶媒のセグメントの活量係数、 R は気体定数、 T は温度を示す。式(3-1)、(3-2)より、 $\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2}$ は $\Delta G_{i/S}^{\text{chg}}$ を用いて次のように表される。

$$\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2} = (\Delta G_{API/sol}^{\text{chg}} + \Delta G_{CF/sol}^{\text{chg}}) - (\Delta G_{API/API}^{\text{chg}} + \Delta G_{CF/CF}^{\text{chg}}) \tag{3-3}$$

同様に、[I-2] から [II-2] への原薬のギブズエネルギーの変化量 ($\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2_API}$)、共有体のギブズエネルギーの変化量 ($\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2_CF}$) は、次のように表される。

$$\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2_API} = \Delta G_{API/sol}^{\text{chg}} - \Delta G_{API/API}^{\text{chg}} \tag{3-4}$$

$$\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2_CF} = \Delta G_{CF/sol}^{\text{chg}} - \Delta G_{CF/CF}^{\text{chg}} \tag{3-5}$$

また σ -profile は, Fig. 2-11 に示すような電荷密度 σ を有する分子表面量に関する分布図のことを指し, 分子表面電荷密度とも呼ばれる. ここで σ -profile は, 以下の式で表現される.

$$p_i(\sigma) = \frac{p_i A_i(\sigma)}{A_i} = \frac{a_{\text{eff}} n_i(\sigma)}{A_i} \quad (3-6)$$

ここで, $p_i A_i(\sigma)[\text{\AA}^2]$ は表面積を乗じた σ -profile, $n_i(\sigma)[-]$ は電荷密度 σ を有するセグメントの数を表す.

またセグメントの活量係数は以下の式で求められる.

$$\ln \Gamma_S(\sigma_m) = -\ln \left\{ \sum_{\sigma_n} p_S(\sigma) \Gamma(\sigma_n) \exp \left[\frac{-\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)}{kT} \right] \right\} \quad (3-7)$$

ここで $k[\text{kcal mol}^{-1} \text{K}^{-1}]$ は気体定数, $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)[\text{kcal mol}^{-1}]$ は, 電荷密度 σ_m, σ_n の交換エネルギーである. $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$ は, 以下の式で表される.

$$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n) = \frac{\alpha'}{2} (\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{\text{hb}} \max[0, \sigma_{\text{acc}} - \sigma_{\text{hb}}] \min[0, \sigma_{\text{don}} + \sigma_{\text{hb}}] \quad (3-8)$$

ここで, α' はミスフィットエネルギーの定数, c_{hb} は水素結合に関する定数, σ_{hb} は水素結合のカットオフ値, $\sigma_{\text{acc}}, \sigma_{\text{don}}$ は σ_m, σ_n の数値がそれぞれ大きい方と小さい方を示す. なお α' は, 以下の式で計算される.

$$\alpha' = \frac{0.64 \times 0.3 \times a_{\text{eff}}^{3/2}}{\varepsilon_0} \quad (3-9)$$

上式において、 ε_0 は真空誘電率を示す。また本研究で用いた定数項は、Table 3-1 にまとめた数値を使用した。

Table 3-1 Parameters of constant value in this work's calculation[159].

Parameter	Value
a_{eff}	$7.5 / \text{\AA}^2$
ε_0	$2.395 \times 10^{-4} / \text{e}^2 \text{ mol kcal}^{-1} \text{\AA}^{-1}$
c_{hb}	$85580 / \text{kcal \AA}^4 \text{ mol}^{-1} \text{e}^{-2}$
σ_{hb}	$0.0084 / \text{e \AA}^{-2}$

3.2.3 計算条件

3.2.3.1 量子化学計算

COSMO 法による量子化学計算には、TURBOMOLE7.8[172]を使用した。初期構造は、Universal Force Field を用いた力場計算により最適化した構造を使用した。得られた初期構造を基として構造最適化を行い、COSMO 計算を実施した。このとき基底関数に def2-TZVP、汎関数に B3LYP を用い、誘電率は無限大として計算した。

3.2.3.2 溶質

3.1 節で述べたように、共有体に、共有体として用いられることが多い化合物群の中から 4 種類を選択し、原薬に、モデル共有体それぞれについて共結晶形成が報告される化合物種を選択することで、モデルとなる原薬・共有体のペアを得た。まず共有体に関して、共有体としての報告が多い化合物は、ジカルボン酸の化合物群と、ジカルボン酸以外の化合物群のいずれかに分類可能であり[58]、各化合物群の上位 2 種類をモデル共有体として選択した。これよりジカルボン酸の化合物群から Oxalic acid (OXA), Succinic acid (SUC)が、ジカルボン酸以外の化合物群から Nicotinamide (NA), Saccharin (SAC)が選択された。続いて原薬に関して、モデル共有体それぞれについて、共結晶形成が報告さ

れる化合物種を選択した。以上を通じて選択されたモデル原薬・共有体のペアを, Table 3-2 にまとめて示す。

Table 3-2 Model pair between API and CF in this work.

Pair	API	CF	Ref.
#1	Theophylline (TPL)	NA	[173]
#2	Carbamazepine (CBZ)	SAC	[26]
#3	Rebamipide (REB)	OXA	[174]
#4	Itraconazole (ITZ)	SUC	[175]

3.2.3.3 溶媒

溶媒の情報は, 式(3-2)中の $\ln\Gamma(\sigma)$ へ反映される。式(3-2)中の $\ln\Gamma(\sigma)$ は, σ -profile を用いて, 式(3-7)から求めた。溶媒種の影響を解析するにあたり, 液体脂肪酸 4 種類, 有機溶媒 8 種類を, 溶媒種として選択した。液体脂肪酸として Linoleic acid (LA), Oleic acid (OA), Eicosapentaenoic acid (EPA), Docosahexaenoic acid (DHA) の 4 種類を, 有機溶媒として Hexane, 1-octadecene (1-OD), Toluene (TL), Acetonitrile (ACN), Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH), N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP), Acetone (ACE) の 8 種類を用いた。

3.2.3.4 その他の計算条件

ギブズエネルギーの変化量は, 温度を 298 K として計算した。

3.3 結果と考察

式(3-1)より算出される[I-2]から[II-2]へのギブズエネルギーの変化量により, Fig. 3-2 で示す共結晶の形成過程の段階[II-2]「溶媒中に原薬・共有体が存在する状態」の安定性に及ぼす溶媒種の影響を評価した。これにより, 共結晶の形成過程に及ぼす溶媒種の影響を解析することで, 液体脂肪酸が, 既報で使用する有機溶媒の代替となり得るかを検証した。

・ TPL-NA 共結晶

原薬を TPL, 共有体を NA とした場合の, 溶媒種別の[I-2]から[II-2]への系全体のギブズエネルギーの変化量を Fig. 3-3 に示す. 系全体に関するギブズエネルギーの変化量は EtOH, MeOH, EPA, LA, DHA, NMP の合計 6 種の溶媒種で負の値を示した. また[I-2]から[II-2]への原薬のギブズエネルギーの変化量を Fig. 3-4 に, [I-2]から[II-2]への共有体のギブズエネルギーの変化量を Fig. 3-5 に, それぞれ示す. Fig. 3-4 より, 原薬のギブズエネルギーの変化量に関して, ACE, EPA, EtOH, MeOH, DHA, NMP の合計 6 種の溶媒種で負の値を示し, Fig. 3-5 より共有体に関するギブズエネルギーの変化量に関して, OA, MeOH, EPA, LA, DHA, NMP の合計 6 種の溶媒種で負の値を示した. ここで EtOH を少量用いた Liquid assisted grinding 法によって, TPL-NA 共結晶が作製されたことが確認されている.[173] EtOH を用いた場合, 系全体のギブズエネルギーの変化量は負の値を示した. また EtOH は, 原薬のギブズエネルギーの変化量は負の値を示した一方で, 共有体のギブズエネルギーの変化量は正の値を示した. これらより, 共結晶形成を達成する溶媒は, 原薬, 共有体の双方でギブズエネルギーの変化量が負の値を示す溶媒である必要はなく, どちらか一方のギブズエネルギーの変化量が正の値を示した場合であっても, 系全体のギブズエネルギーの変化量が負の値を示す溶媒であると考えられる. 以上より共結晶形成を達成する溶媒は, 系全体において段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒である可能性がある.

次に, TPL-NA 共結晶形成に関する脂肪酸の適用可能性に着目する. 脂肪酸種 OA, LA, EPA, DHA のうち, LA, EPA, DHA のいずれかを溶媒とした場合, 系全体のギブズエネルギー変化量は, 負の値を示した. 脂肪酸 LA, EPA, DHA は, 系全体において, 段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒と考えられる. ここで EtOH を用いた場合, 実験により共結晶が作製されており, また, 計算により EtOH は, 系全体において段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と示唆されていた. これより脂肪酸 LA, EPA, DHA は, EtOH と同様に段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と考えられ, 共結晶形成を達成する溶媒である可能性がある. さらに LA, EPA, DHA は, EtOH と比較してギブズエネルギーの変化量の絶対値が大きいことから, EtOH よりも, 段階[II-2]の状態を取りやすい可能性がある. 以上より液体脂肪酸は, TPL-NA 共結晶形成が報告されている有機溶媒 EtOH の代替となり得る可能性がある.

以上より, [I-2]から[II-2]への系全体のギブズエネルギーの変化量が負の値を示す溶媒

に着目することで、共結晶形成を達成する溶媒を検証できる可能性がある。以降の原薬・共有体ペアは、[I-2]から[II-2]への系全体のギブズエネルギーの変化量に着目して、共結晶形成に及ぼす溶媒種の影響の解析を試みた。

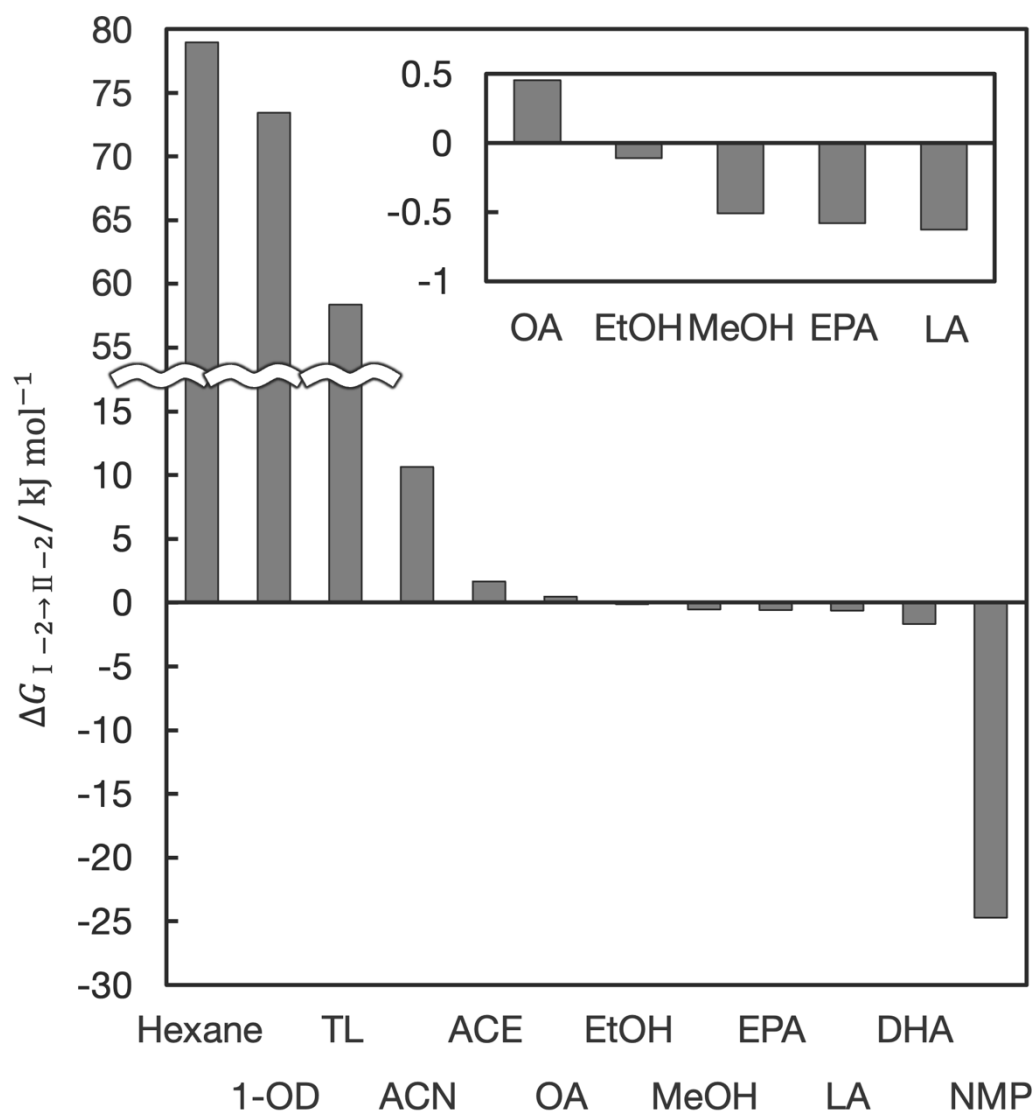


Fig. 3-3 Gibbs energy changes of API and CF between G_{I-2} and G_{II-2} in each solvent. TPL and NA were used as API and CF, respectively.

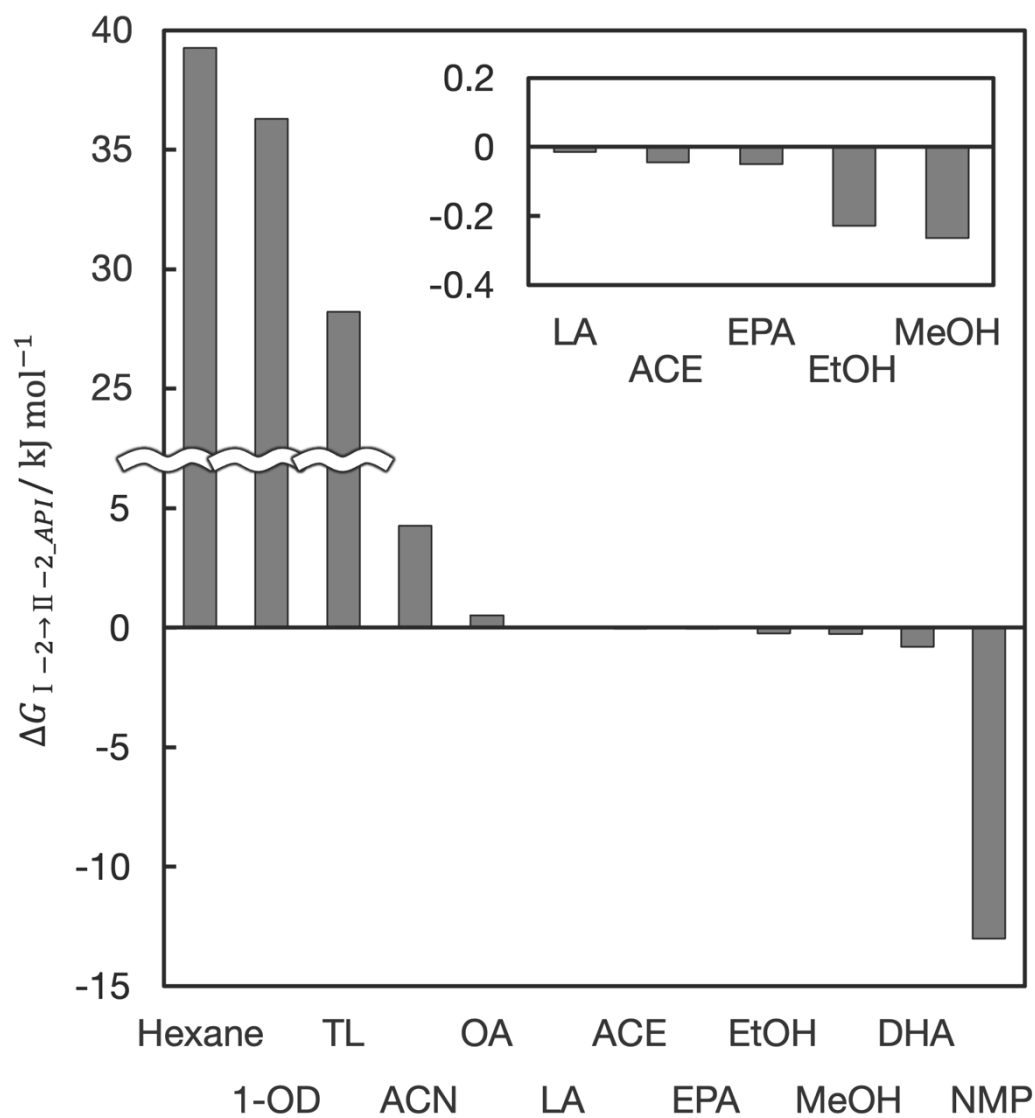


Fig. 3-4 Gibbs energy changes of API between G_{I-2} and G_{II-2} in each solvent. TPL was used as API.

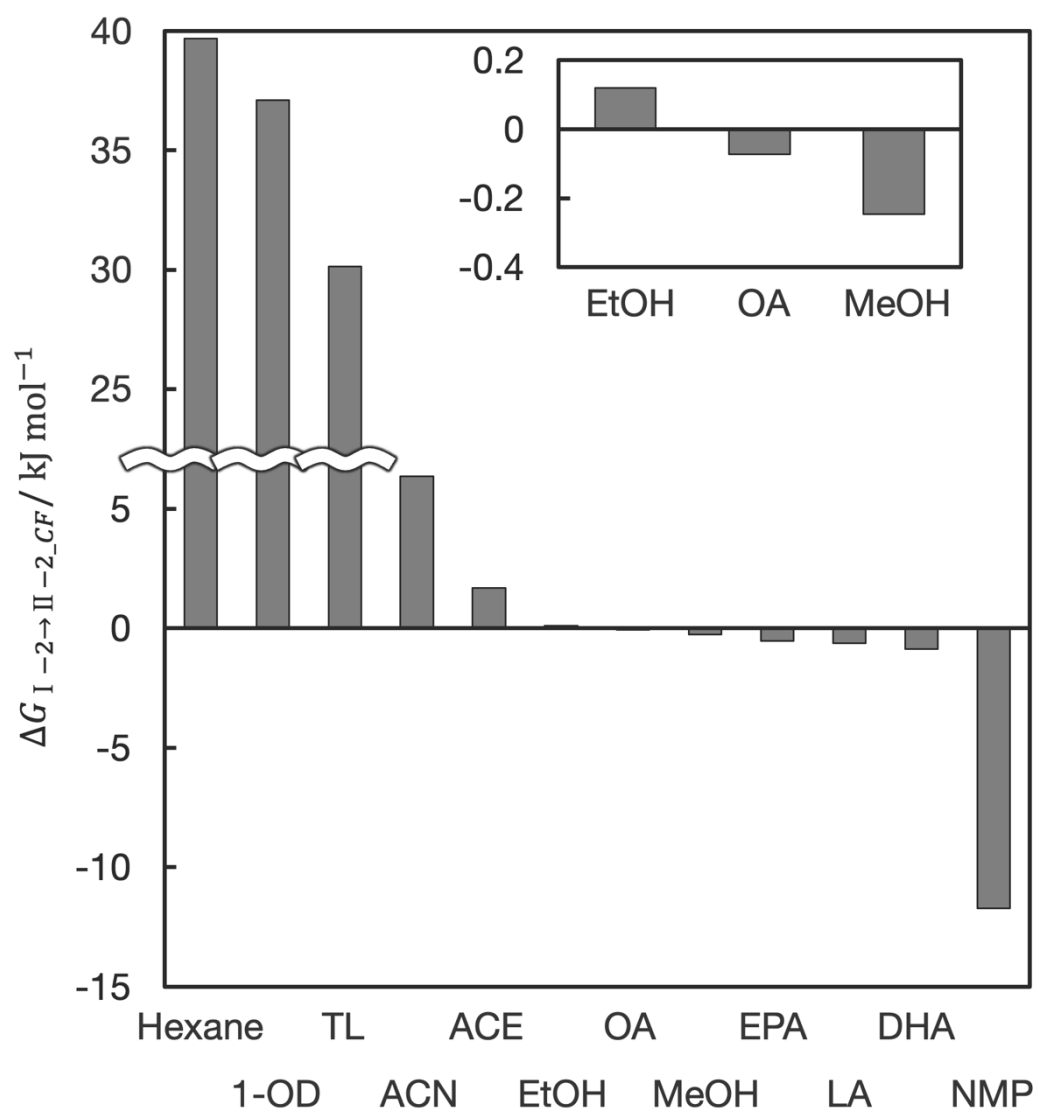


Fig. 3-5 Gibbs energy changes of CF between G_{I-2} and G_{II-2} in each solvent. NA was used as CF.

・ CBZ-SAC 共結晶

Fig. 3-6 に、原薬を CBZ、共有体を SAC とした場合の、溶媒種別の系全体のギブズエネルギーの変化量を示す。ギブズエネルギーの変化量は、Hexane, 1-OD, TL, ACN, OA, LA, MeOH, EtOH, EPA, DHA, ACE, NMP の順で減少し、ACN 以降の合計 9 種類の溶媒で負の値を示した。ここで Liquid assisted grinding 法によって、MeOH を用いた場合は CBZ-SAC 共結晶が作製された一方、TL を用いた場合は作製されなかったことが確認されている。[26] TL を用いた場合のギブズエネルギーの変化量は正の値を示した一方、MeOH を用いた場合のギブズエネルギーの変化量は負の値を示した。これにより TL は、段階 [II-2] より段階 [I-2] が安定である溶媒と考えられることから、溶媒中で原薬 CBZ、共有体 SAC が安定に存在しにくい溶媒であると示唆される。一方で MeOH は、段階 [I-2] より段階 [II-2] が安定である溶媒と考えられることから、溶媒中で原薬 CBZ、共有体 SAC が安定に存在しやすい溶媒であると示唆される。以上より、共結晶形成を達成する溶媒は、系全体に関して、段階 [I-2] より段階 [II-2] が安定な溶媒である可能性がある。

次に、CBZ-SAC 共結晶形成に関する脂肪酸の適用可能性に着目する。脂肪酸種 OA, LA, EPA, DHA のいずれかを溶媒とした際の系全体のギブズエネルギーの変化量は、全て負の値を示した。これより、検討した脂肪酸種全てが、段階 [I-2] より段階 [II-2] が安定である溶媒と考えられることから、溶媒中で原薬、共有体が安定に存在しやすい溶媒であると示唆される。ここで MeOH を用いた場合、実験により共結晶が作製されており、また計算により、段階 [I-2] より段階 [II-2] が安定である溶媒と示唆されていた。これより脂肪酸 OA, LA, EPA, DHA は、MeOH と同様に段階 [I-2] より段階 [II-2] が安定である溶媒と考えられ、共結晶形成を達成する溶媒である可能性がある。さらに EPA, DHA を溶媒とした場合、MeOH と比較してギブズエネルギーの変化量が負方向に増大したことから、MeOH よりも、段階 [II-2] の状態を取りやすい可能性がある。以上より液体脂肪酸は、CBZ-SAC 共結晶形成が報告されている有機溶媒 MeOH の代替となり得る可能性がある。

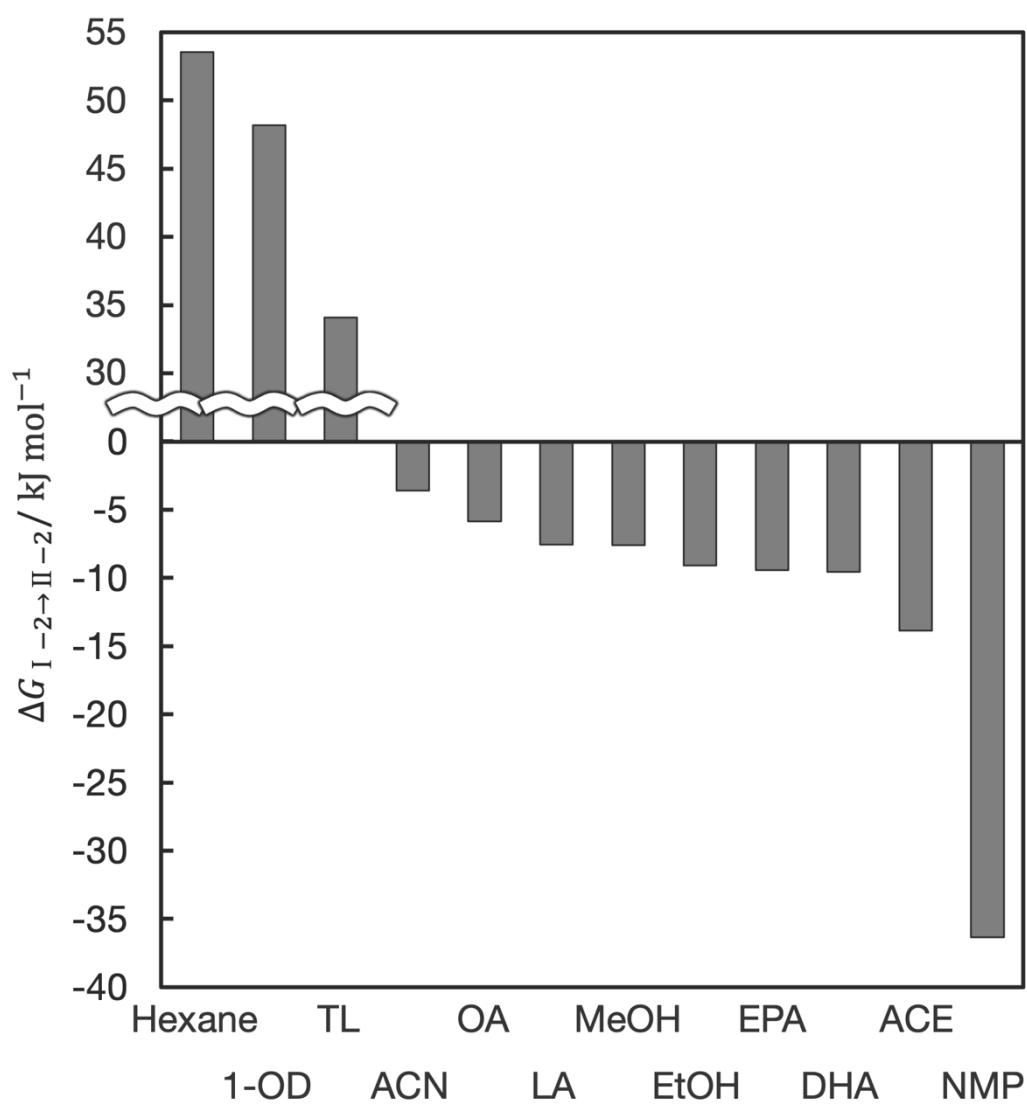


Fig. 3-6 Gibbs energy changes of API and CF between G_{I-2} and G_{II-2} in each solvent. CBZ and SAC were used as API and CF, respectively.

・ REB-OXA 共結晶

Fig. 3-7 に、原薬を REB、共有体を OXA とした場合の、溶媒種別の系全体のギブズエネルギーの変化量を示す。ギブズエネルギーの変化量は、Hexane, 1-OD, TL, OA, LA, DHA, EPA, ACN, MeOH, EtOH, ACE, NMP の順で減少し、DHA 以降の合計 7 種類の溶媒で負の値を示した。ここで Liquid assisted grinding 法によって、MeOH を用いた場合に REB-OXA 共結晶が作製されたことが確認されている。[174] MeOH を用いた場合のギブズエネルギーの変化量は負の値を示したことから、MeOH は、段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と考えられる。つまり、溶媒中で原薬 REB、共有体 OXA が安定に存在しやすい溶媒であるとし唆される。これより、共結晶形成を達成する溶媒は、系全体に関して、段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒である可能性がある。

次に、REB-OXA 共結晶形成に関する脂肪酸の適用可能性に着目する。脂肪酸種 OA, LA, EPA, DHA のうち、EPA, DHA は系全体のギブズエネルギーの変化量が負の値を示した。これより、脂肪酸 EPA, DHA は、段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と考えられる。ここで MeOH を用いた場合、実験により共結晶が作製されており、また計算により、段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒とし唆されていた。これより脂肪酸 EPA, DHA は、MeOH と同様に段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と考えられ、共結晶形成を達成する溶媒である可能性がある。しかし EPA, DHA と比較して、MeOH の方がギブズエネルギーの変化量が負方向に大きい値を示した。これより EPA, DHA は、MeOH と比較して、段階[II-2]の状態を取りにくい可能性がある。以上より、液体脂肪酸 EPA, DHA は、REB-OXA 共結晶形成が報告されている有機溶媒 MeOH の代替となると示唆される一方で、MeOH の方が共結晶形成に優位である可能性がある。

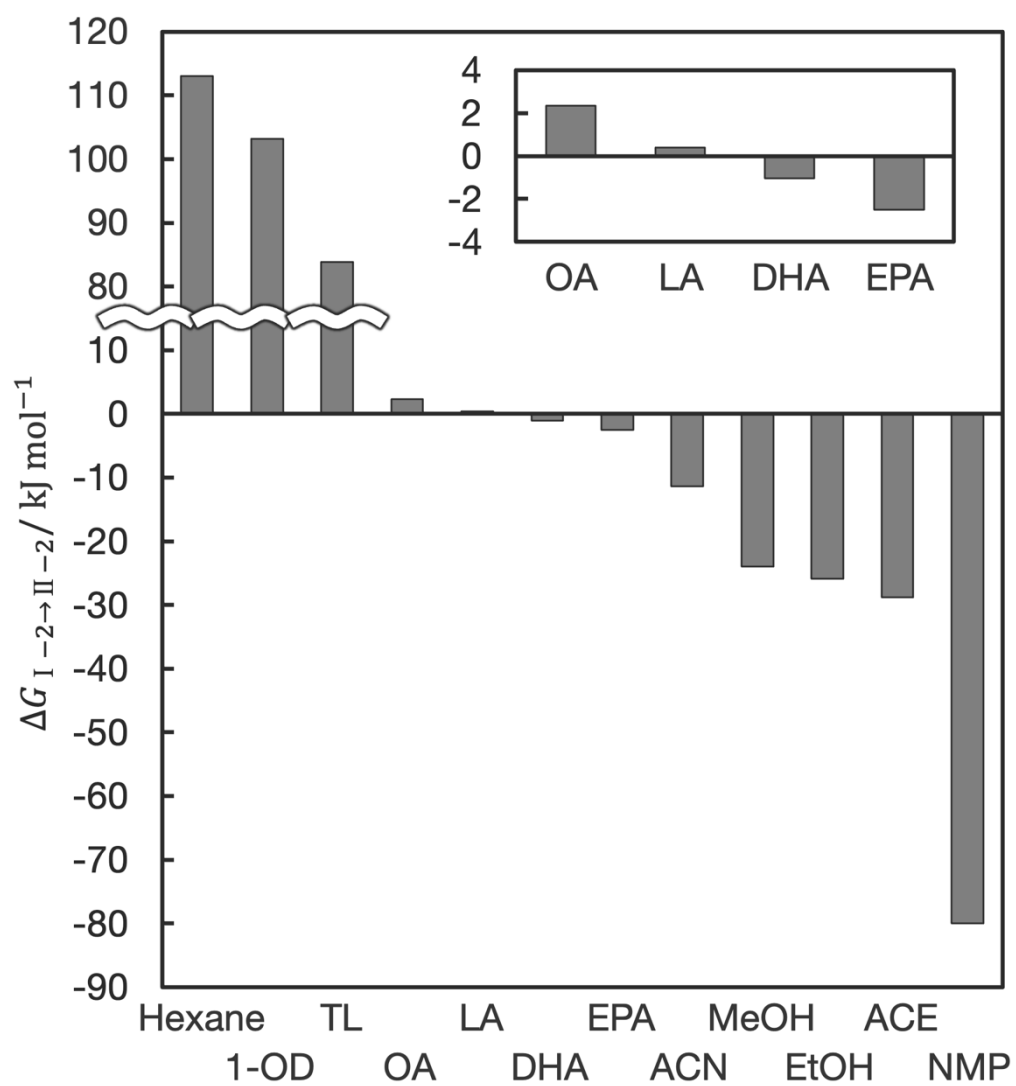


Fig. 3-7 Gibbs energy changes of API and CF between G_{I-2} and G_{II-2} in each solvent. REB and OXA were used as API and CF, respectively.

・ ITZ-SUC 共結晶

Fig. 3-8 に、原薬を ITZ、共有体を SUC とした場合の、溶媒種別の系全体のギブズエネルギーの変化量を示す。ギブズエネルギーの変化量は、Hexane, 1-OD, TL, ACN, MeOH, EtOH, OA, ACE, LA, EPA, DHA, NMP の順で減少し、MeOH 以降の合計 8 種類の溶媒で負の値を示した。ここで Liquid assisted grinding 法によって、ACE を用いた場合に ITZ-SUC 共結晶が作製されたことが確認されている。[175] ACE を用いた場合のギブズエネルギーの変化量は負の値を示しており、ACE は、段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と考えられる。つまり ACE は、溶媒中で原薬 ITZ、共有体 SUC が安定に存在しやすい溶媒であると示唆される。これより、共結晶形成を達成する溶媒は、系全体に関して、段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒である可能性がある。

次に、ITZ-SUC 共結晶形成に関する脂肪酸の適用可能性に着目する。脂肪酸種 OA, LA, EPA, DHA のいずれかを溶媒とした際の系全体のギブズエネルギーの変化量は、全て負の値を示した。これより、検討した脂肪酸種全てが、段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と考えられる。ここで ACE を用いた場合、実験により共結晶が作製されており、また計算により、段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と示唆されていた。これより脂肪酸 OA, LA, EPA, DHA は、ACE と同様に段階[I-2]より段階[II-2]が安定である溶媒と考えられ、共結晶形成を達成する溶媒である可能性がある。さらに LA, EPA, DHA を溶媒とした場合、ACE と比較してギブズエネルギーの変化量の絶対値が大きいことから、ACE よりも、段階[II-2]の状態を取りやすい可能性がある。以上より液体脂肪酸は、ITZ-SUC 共結晶形成が報告されている有機溶媒 ACE の代替となり得る可能性がある。

以上の 4 種類のモデル原薬・共有体ペアについて、ギブズエネルギーの変化量の計算結果と既報の実験結果の比較から、共結晶形成を達成する溶媒は、系全体において、段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒である可能性がある。これより、ギブズエネルギーの変化量に基づいて、共結晶形成を達成する溶媒種を解析できる可能性が示された。また液体脂肪酸は、各モデル原薬・共有体ペアについて、実験により共結晶形成が報告された有機溶媒と同様に、系全体において、段階[I-2]より段階[II-2]が安定に存在する溶媒であることが示唆された。これより液体脂肪酸は、有機溶媒に代わる媒体種として、共結晶形成に汎用的に活用できる可能性がある。

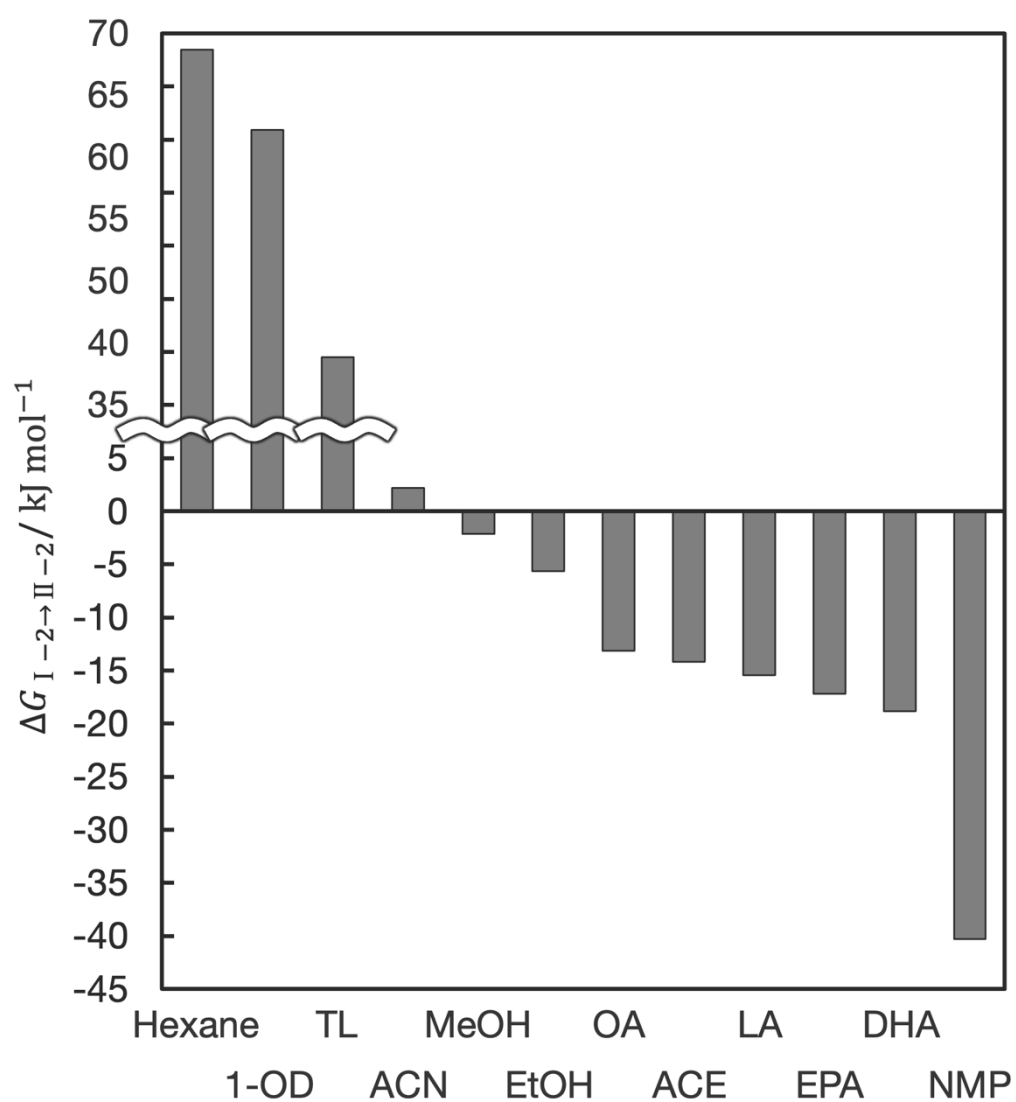


Fig. 3-8 Gibbs energy changes of API and CF between G_{I-2} and G_{II-2} in each solvent. ITZ and SUC were used as API and CF, respectively.

3.4 本章のまとめ

本章では以下の2点を目的とし、研究を実施した。

- (1) 溶媒の与える共結晶形成への影響を解析するモデルの構築
- (2) 共結晶形成を達成する溶媒種の解析と液体脂肪酸の適用可能性の検証

その結果、以下の成果を得た。

- (1) 溶媒を少量用いて共結晶を形成する手法の形成機構を, [I-2]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態, [II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態, [III-2]固相の共有体の結晶表面上に, 溶媒中の原薬分子が析出した状態(またはその逆の状態), [IV-2]析出した原薬分子と, 共有体の結晶表面上の共有体分子が, 分子間結合を介して配列されなおして分子対となることで, 共結晶として存在する状態(またはその逆の状態)の, 全四段階に分割した。
- (2) [I-2]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態から, [II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態への, 系全体のギブズエネルギーの変化量を算出することで, 段階[II-2]の状態の安定性に及ぼす溶媒種の影響を解析可能とした。
- (3) ギブズエネルギー変化量の計算から, 共結晶形成を達成する有機溶媒種は, 系全体において, 段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒であることが示唆された。ギブズエネルギーの変化量に基づき, 共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針を構築できたと言える。
- (4) ギブズエネルギー変化量の計算から, 一部の液体脂肪酸は, 共結晶形成を達成する有機溶媒種と同様, 系全体において, 段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒であることが示された。液体脂肪酸は, 有機溶媒の代替として, 幅広い原薬・共有体ペアの共結晶形成に活用できる可能性が示された。

以上より, 本章の目的を達成したといえる。

第 4 章 脂肪酸を媒体とした共結晶の形成

4.1 本章の目的

第 3 章において、ギブズエネルギーの変化量による計算から共結晶形成に与える溶媒種の影響の熱力学的解析を試みることで、有機溶媒の代替として、液体脂肪酸を共結晶形成に活用できる可能性が示された。そこで本章では、共結晶形成に与える溶媒種の影響を実験的に確かめることで、第 3 章のギブズエネルギーによる計算の妥当性を検証し、さらに液体脂肪酸を活用した共結晶の作製を試みた。

モデル原薬、共有体ペアとして、第 3 章で検討した中から、Theophylline (TPL), Nicotinamide (NA)のペアを用いて実験を行った。TPL-NA 共結晶は、Ethanol (EtOH)を用いた Liquid assisted grinding 法や、Slow evaporation 法等、あらゆる手法を用いて共結晶形成が報告されており[77,87,173,176,177]、知見を有している。TPL-NA 共結晶形成に与える溶媒種の影響を実験的に確かめることで、第 3 章で構築した共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針の妥当性を検証した。また第 3 章で検討した液体脂肪酸の中で、人の体内で合成できないために食物から摂取する必要があるオメガ 6 系脂肪酸の一つとして知られる Linoleic acid (LA)[178,179]に着目し、LA を用いて形成された TPL-NA 共結晶に対して、共結晶の融点や溶解度等に及ぼす LA の影響を検証した。以上より本章の目的を、次に示す 3 点とした。

- (1) 第 3 章で構築した共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針に関する妥当性の検証
- (2) 液体の脂肪酸を媒体として活用した共結晶の作製
- (3) 共結晶の物性に及ぼす脂肪酸の影響の解析

なお、Liquid assisted grinding 法は乳鉢粉碎を使用することが一般的であるが、粉碎機を用いることによる Liquid assisted grinding 法のスケールアップが提案されていること[84-86]を念頭に置き、本章では乳鉢粉碎の代替としてスターラーによる攪拌を用いた。

4.2 実験操作

4.2.1 試料

窒素ガスとして、藤井物産株式会社製の一般窒素ガス (純度 99.95 %以上) を使用した. TPL (純度 99.0 %以上), NA (純度 98.0 %以上), LA (純度 88.0 %以上), Oleic acid (OA, 純度 65.0 %以上), 1-octadecene (1-OD, 純度 90.0 %以上), EtOH (超脱水, 純度 99.5 %以上), Hexane (純度 96.0 %以上), Toluene (TL, 純度 99.5 %以上), Acetonitrile (ACN, 純度 99.5 %以上), Acetone (ACE, 純度 99.5 %以上), Methanol (MeOH, 純度 99.8 %以上), N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP, 純度 99.0 %以上)を, 富士フイルム和光純薬株式会社より購入し使用した.

4.2.2 共結晶の作製

・ 本研究の手法

Fig. 4-1 に示すように, 10 ml のバイアル管に, 原薬として TPL (1 mmol), 共有体として NA (1 mmol), 溶媒(0.1 g)を導入した. 溶媒は, 脂肪酸の一種である LA, OA, 有機溶媒である 1-OD, TL, ACE, ACN, MeOH, Hexane, NMP, 既報[173]で用いられた有機溶媒 EtOH のいずれかとした. 実験温度は室温(295 K)とし, 原料を攪拌速度約 300 rpm で攪拌することで共結晶の形成を試みた. 攪拌時間は 24, 48, 96 時間のいずれかとした.

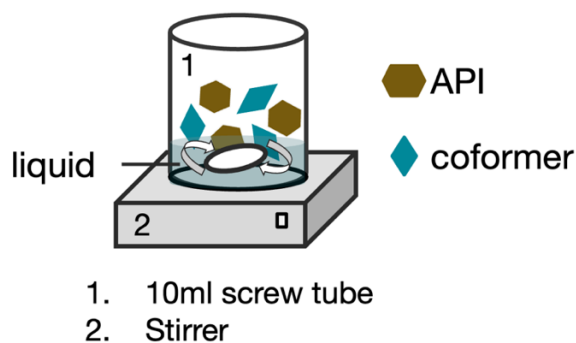


Fig. 4-1 Experimental apparatus for cocrystallization.

・既往の TPL-NA 共結晶の形成手法 (reference)

脂肪酸を媒体とした本研究手法との比較のため、既往の形成手法(Liquid assisted grinding 法)を基に作製を試みた試料を reference とした。10 ml のバイアル管に、原薬として TPL (1 mmol) と共有体として NA (1 mmol) を導入した。EtOH[173] (約 0.1 ml)を滴下し、原料を 2 時間攪拌した後、試料を 24 時間風乾した。

4.2.3 粉末 X 線回折による結晶構造解析

粉末 X 線回折 (Powder X-Ray Diffraction, PXRD, 株式会社リガク)により、試料の結晶構造解析を行った。光学条件として、入射ソーラーは Soller (inc) 2.5 deg, DS は 0.625 deg, HIS は 10 mm, SS は 13.0 mm (Open), 受光フィルターは K β フィルター(×1.5), 受光ソーラーは Soller (inc) 2.5 deg, RS は 13.0 mm (Open)とそれぞれ設定した。X 線発生装置として、管電圧は 40 kV, 管電流は 15 mA, X 線管球は Cu を使用した。検出器は D/teX Ultra2 を使用した。測定条件として、ステップサイズは 0.02 deg, スキャン速度は 2.0 deg min⁻¹ とそれぞれ設定した。

また共結晶の形成度合いの評価として、PXRD 分析から得られた原薬、共有体と共結晶の代表的なピーク強度に着目した(Fig. 4-2)。混合物中の成分の質量比が、それら成分の代表的なピーク強度の比に比例すると仮定することで、混合物中に存在する成分比を半定量的に算出することが可能とされる Reference Intensity Ratio (RIR)法[180]を活用した。本研究では、以下に示す式より、共結晶の形成度合いを共結晶が形成された割合として算出し、評価した。

$$I_{cc} = \frac{CPS_{CC}}{CPS_{CC} + CPS_{API} + CPS_{CF}} \quad (4-1)$$

ここで、 I_{cc} は共結晶の形成度合い(Cocrystallization degree), CPS はピーク強度, 下付き CC, API, CF はそれぞれ共結晶, 原薬, 共有体を示す。なお PXRD 分析を使用した共結晶の形成度合いの評価は、複数の文献で用いられている。[19,181]

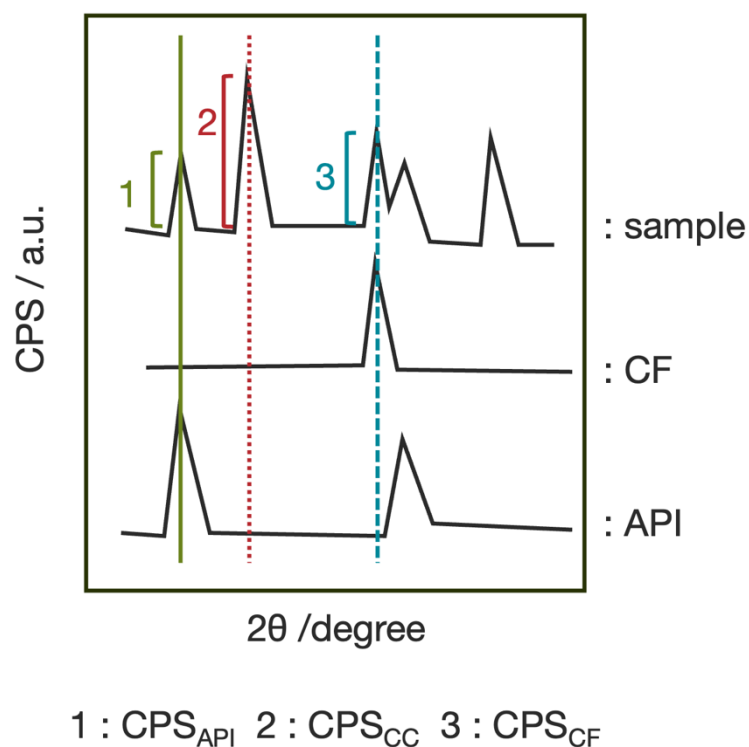


Fig. 4-2 Illustration for CPS values used to calculate the cocrystallization degree from PXRD measurement.

4.2.4 示差走査熱量測定による熱挙動解析

示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry, DSC, 株式会社島津製作所) により, 試料の熱挙動を測定した. 窒素 80 mL min^{-1} 雰囲気下において, 温度範囲は $30 - 300 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 昇温速度は $5 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ と設定し, 試料をアルミニウムパンに封入して測定した.

4.2.5 光学顕微鏡による観察

光学顕微鏡 (株式会社 朝日光学機製作所) により, 試料のモルフォロジーを観察した.

4.2.6 紫外可視分光光度計による原薬濃度の測定

紫外可視分光光度計 (Ultraviolet-Visible Absorption Spectroscopy, UV-vis, 日本分光株式会社)を用いて、濃度測定を行った。

・超純水への原薬濃度測定による溶解性評価

作製した共結晶中の原薬濃度は以下のように測定した。試料中の原薬が過飽和量になるように、試料を超純水へ投入し、原薬の過飽和溶液を調製した。時間ごとに懸濁液を少量サンプリングした後、0.2 μmのシリンジフィルターを使用して懸濁液をろ過した。ろ過した原薬の溶液を超純水で希釈し、UV 測定を行った。また 6 時間後までの、原薬濃度の経時変化を測定した。ここで、混合物の吸光度が、単体それぞれの吸光度の足し合わせであると仮定し、以下の式を用いて薬物濃度を算出した。

$$A_{sample} = C_x A_x + C_y A_y \quad (4-2)$$

ここで、 A は各物質の吸光度 (今回は波長 207~340 nm における吸光度)、 C は濃度、下付き $sample, x, y$ はそれぞれ試料 (混合物)、単体 x (今回は原薬)、単体 y (今回は共有体)である。既知濃度の単体溶液に対し UV 測定を実施した後、未知濃度の混合物溶液を UV 測定し得られた混合物の吸光度へ、 C_x, C_y をフィッティングパラメータとしたフィッティングを行い、原薬濃度 C_x を取得した。また、超純水中において、本波長内で LA は吸光を持たないことを確認した。測定データは、Fig. 4-3 で示すようにフィッティングの結果と良好に一致したため、本手法を用いて超純水への原薬濃度を算出した。

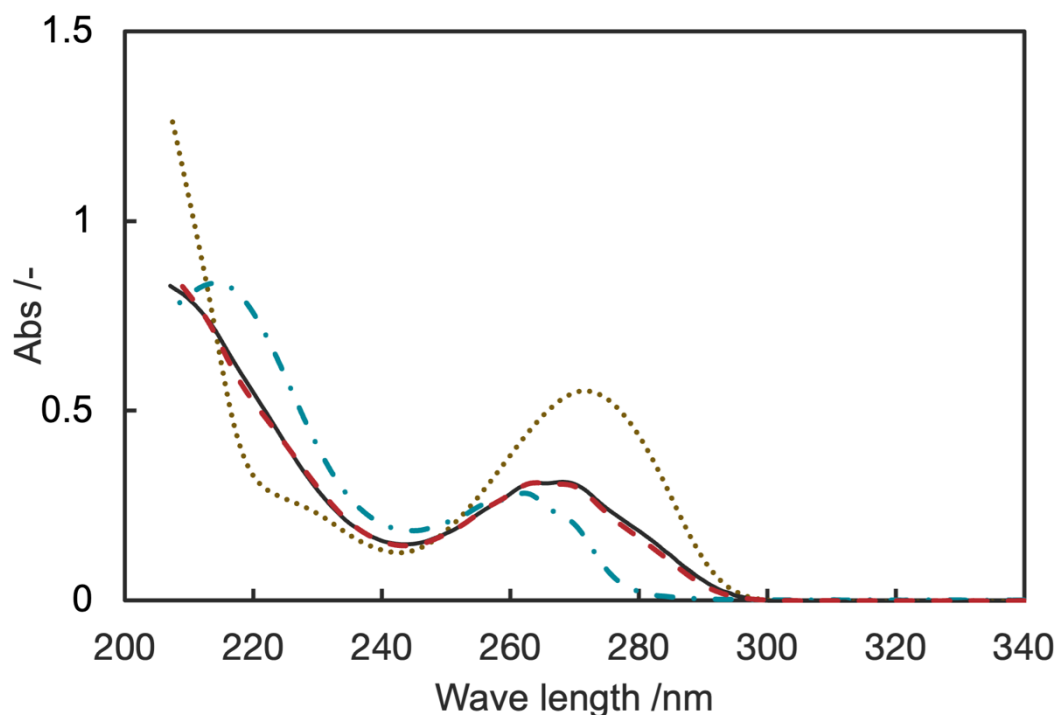


Fig. 4-3 UV-vis absorption spectra of TPL (brown dot line), NA (blue dashdotted line), TPL:NA/LA (black solid line) and fitting (red dash line) in ultrapure water.

4.2.7 赤外分光イメージング法を活用した溶解挙動解析

全反射フーリエ変換赤外分光(ATR-FTIR)イメージング法を活用し、溶解中の固体試料表面のキャラクタリゼーションを実施した。

Fig. 4-4 に示すように, ATR-FTIR イメージング測定系, 試料の溶解現象の観察セル, セル内に超純水を流入するための流量制御ポンプから構成される実験装置を用いた. ATR-FTIR イメージング測定系は, FTIR 分光器(Bluker Corp.), 焦点面アレイ(focal plane array detector, FPA, Santa Barbara Focalplane), ATR アクセサリから構成された. 本研究で用いた FPA は, 解像度が 64×64 ピクセルであった. また ATR アクセサリは, ダイヤモンドを内部反射エレメントとした Golden Gate (Specac Ltd.)を使用した. なおイメージングエリア $0.6 \times 0.55 \text{ mm}^2$, 空間分解能 $15 \text{ } \mu\text{m}$ であった. 観察セルは既往研究[182]により自作された.

実験の操作手順は以下の通りである. まず, 原薬または 4.2.2 で作製した共結晶の粉

末試料を押し固め、直径 3 mm の錠剤を作製した。錠剤の作製には Fig. 4-5 で示した器具を使用した。Fig. 4-5 に示すように、器具中の穴に粉末試料(約 12 mg)を投入した後、金属棒を差し込み、金属棒の上に 2847 g のおもりを 5 分間載せることで、粉末試料を押し固めて錠剤を作製した。[183] 次に、作製された錠剤を内部反射エレメントであるダイヤモンド結晶の上に静置し、錠剤を取り囲むようにゴム製の O リングを設置した。観察セルを、O リングが観察セルの中央に位置するように設置した後、観察セルの四隅をネジで固定することで、錠剤と内部反射エレメントが十分に接触されるようにした。なお観察セルは、流体が流れるための細い管が埋め込まれており、底面に二つの穴が開いている。これらの管を介して O リング内に超純水を送液させるため、観察セルの出入口双方の管にゴムチューブを接続し、さらに入口側のゴムチューブにはシリンジを接続した。シリンジを送液ポンプに接続することで、観察セルへ超純水を送液した。流速は流速 0.5 mL min^{-1} に設定した。測定条件は、範囲 $3900 - 900 \text{ cm}^{-1}$ 、スキャン数 32、分解能 4 cm^{-1} とした。観察セル内に超純水を送液する前の段階を初期状態(Dry)と定義した。また溶解挙動の観察実験は、セル内に超純水が流入した時点を 0 min と定義して開始した。なお、一測定の所要時間はおおよそ 160 秒であった。TPL, NA, LA の各物質の分布を示すイメージング画像は、Table 4-1 に示した特定のバンドに現れるピーク積分値を、全ピクセルにわたり算出し、カラーバーを用いてピーク積分値に色を割り当てることで得た。なお、各物質のイメージング画像の算出に使用した波数帯に、他物質のピークが存在しないことを確認した。

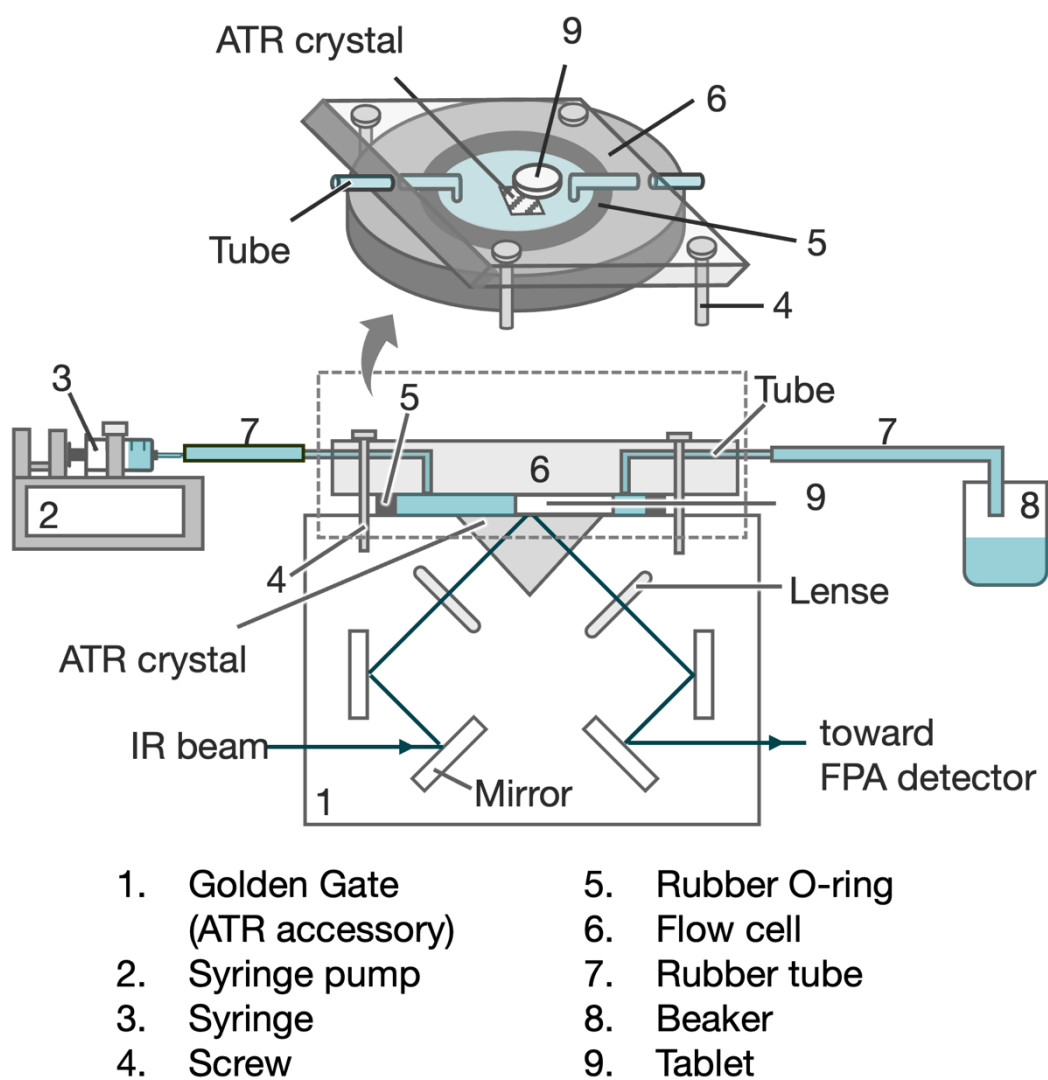


Fig. 4-4 Schematic diagram for dissolution experiments using ATR- FTIR spectroscopic imaging.

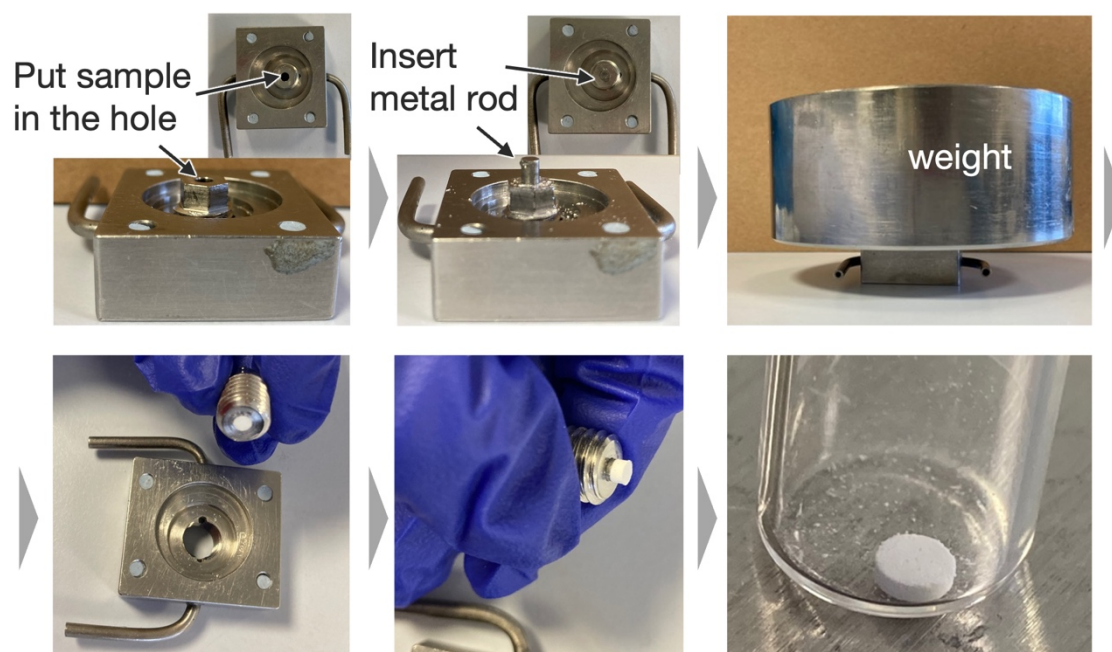


Fig. 4-5 Design and operating principle of the compaction cell.

Table 4-1 Absorption band range that was integrated to get ATR-FTIR spectroscopic images.

Material	Absorption band range /cm ⁻¹	Approximate description	Ref.
TPL	1577 - 1535	$\nu_{CC} + \nu_{CN}$	[184]
NA	1437 - 1408	ν_{CC}	[185]
LA	2867 - 2840	ν_{CH}	[186]

4.3 結果と考察

4.3.1 共結晶形成に与える溶媒種の影響

第3章において、液体脂肪酸である LA は、既報で使用されていた EtOH と同様、系全

体において、段階[I-2]「原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態」より段階[II-2]「溶媒中に原薬・共有体が存在する状態」が安定である溶媒と考えられ、TPL-NA 共結晶が形成される溶媒である可能性が示唆されていた。本項では、共結晶形成に与える溶媒種の影響を実験的に確かめ、さらに液体脂肪酸の有する共結晶の形成能を評価した。

Fig. 4-6 に、原薬 TPL、共有体 NA、溶媒を使用し、反応時間を 24 時間として、前述の本研究手法で共結晶の形成を試みた試料の PXRD の測定結果を示す。なお溶媒は、液体脂肪酸の OA, LA 有機溶媒の Hexane, TL, 1-OD, ACE, ACN, EtOH, MeOH, NMP のいずれかとした。点線で示すように、全ての試料において、TPL, NA それぞれと異なる回折角度に新たなピークが出現した。これらのピークは TPL-NA 共結晶に由来するピーク [176]であった。各試料において、TPL-NA 共結晶に由来するピークの回折角度に大きな変化はないことが確認された。以上より、これらの溶媒は TPL-NA 共結晶の結晶構造に大きな影響を与えていないことがわかる。

Fig. 4-7 に、溶媒種別の TPL-NA 共結晶の形成度合い(Cocrystallization degree)を示す。なお共結晶の形成度合いは、Fig. 4-6 中で点線、実線、破線で示した、TPL-NA 共結晶、TPL, NA それぞれの特徴的なピーク強度を式(4-1)に代入することで算出した。溶媒に Hexane, 1-OD, TL のいずれかをを用いた場合、共結晶の形成度合いは 0.3 以下と小さな値を示した。一方、その他の溶媒のいずれかをを用いた場合、共結晶の形成度合いは 0.8 以上と大きな値を示した。ここで Hexane, 1-OD, TL を溶媒とした場合、反応時間を 48, 96 時間として共結晶の形成を試みた試料における共結晶の形成度合いは、Fig. 4-8 に示すように 0.3 以下の値を示した。反応時間を延長しても、共結晶の形成度合いの数値は大きく変化しなかったとわかる。以上より、Hexane, 1-OD, TL をを用いた場合は、TPL-NA 共結晶が形成されにくいこと、その他の溶媒(LA, OA, ACE, ACN, EtOH, MeOH, NMP)を用いた場合は、形成されやすいことが示唆される。また Fig. 3-3 から、[I-2]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態から[II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態への系全体のギブズエネルギー変化量 $\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2}$ は、Hexane, 1-OD, TL をそれぞれ溶媒とした時、正の値を示していた。これらの溶媒中では、原薬・共有体は[I-2]の状態にいる方が安定であり、共結晶が形成されにくい可能性があると考えられていた。したがって、実験により確認された TPL-NA 共結晶が形成されにくい溶媒種は、計算により示唆された TPL-NA 共結晶が形成されにくい溶媒種と傾向が一致したことがわかる。さらに Fig. 3-3 から、系全体のギブズエネルギー変化量 $\Delta G_{I-2 \rightarrow II-2}$ は、EtOH, MeOH, LA, NMP をそれぞれ溶媒とした時、負の値を示していた。これらの溶媒中では、原薬・共有体の系は[II-2]の状態にいる方が安定であり、共結晶が形成されやすい可能性があると考えられていた。EtOH, MeOH, LA,

NMP の合計 4 種類の溶媒に関しては、第 3 章の計算結果と第 4 章の実験結果で傾向が一致したと考えられる。しかし ACN, ACE, OA のいずれかを用いた場合, Fig. 4-7 に示す実験の結果において、共結晶の形成度合いは 1 近傍の値を示し、共結晶が形成されやすいとわかった一方で, Fig. 3-3 に示す計算の結果において、系全体のギブズエネルギーの変化量は正の値を示し、共結晶が形成されにくいことが示唆されていた。これらの 3 種類の溶媒種に関しては、第 3 章の計算結果と第 4 章の実験結果が、相反する結果を示したと考えられる。したがって、検証に用いた溶媒種の半数以上は、実験と計算の傾向が一致したと言える。以上より、第 3 章で構築した、ギブズエネルギーの変化量に基づいた共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針は、実験結果を概ね良好に表現するといえる。

さらに Fig. 4-7 に示したように、液体脂肪酸である LA を用いた場合の共結晶の形成度合いは 1 近傍の値を示し、既報で使用されていた EtOH を用いた場合と同程度の値を示した。これより、脂肪酸 LA は EtOH と同等に、共結晶が形成されやすいと考えられる。以上より、液体脂肪酸である LA は、既報において共結晶形成を達成した有機溶媒の代替として、共結晶形成に活用できると考えられる。

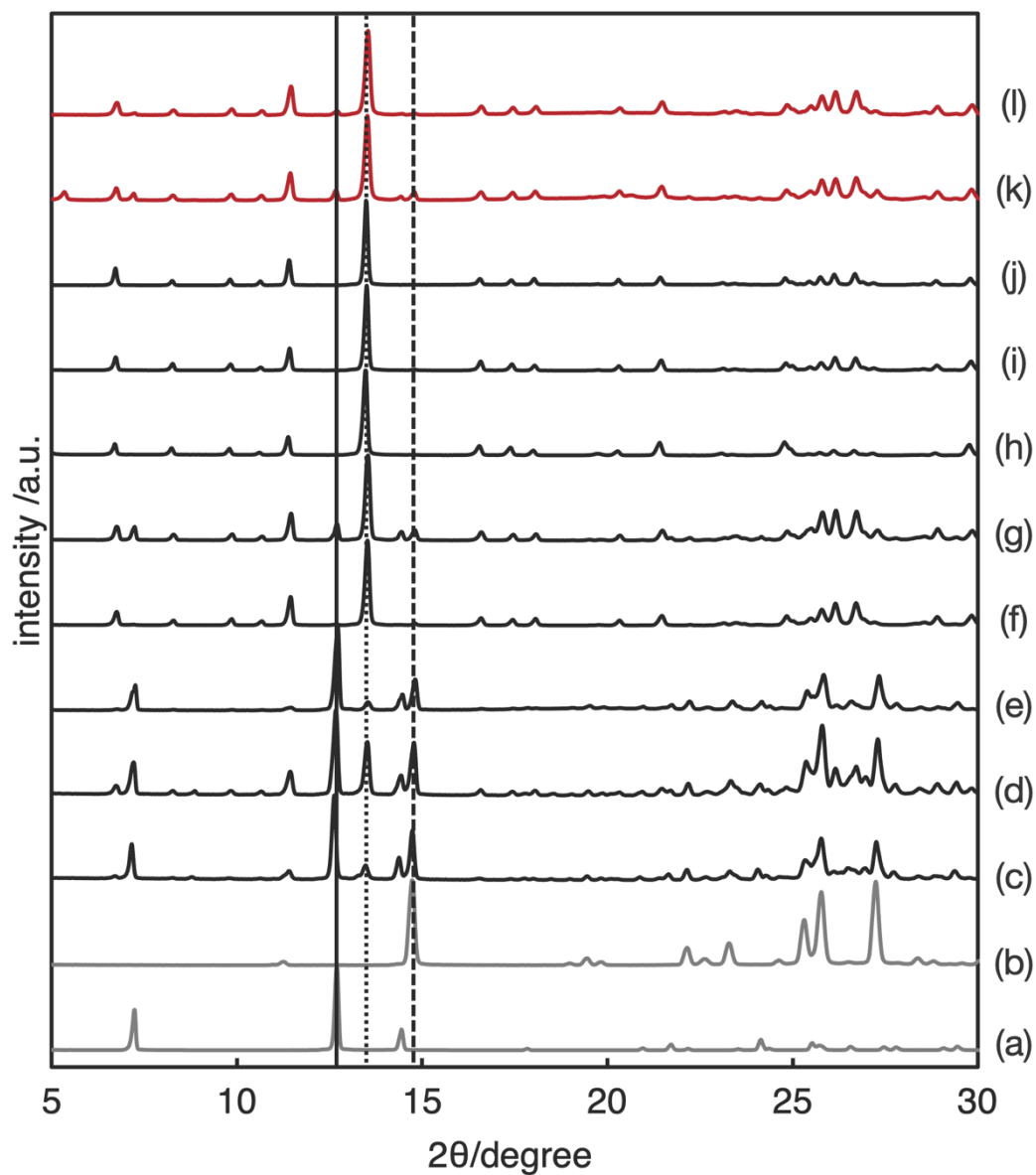


Fig. 4-6 PXRD patterns of (a) TPL, (b) NA, (c) TPL:NA/Hexane, (d) TPL:NA/TL, (e) TPL:NA/1-OD, (f) TPL:NA/ACE, (g) TPL:NA/ACN, (h) TPL:NA/EtOH, (i) TPL:NA/MeOH, (j) TPL:NA/NMP, (k) TPL:NA/OA and (l) TPL:NA/LA. Characteristic peaks of cocrystal, TPL and NA is guided by dotted[176], solid and dashed lines, respectively. Reaction time was set as 24 h.

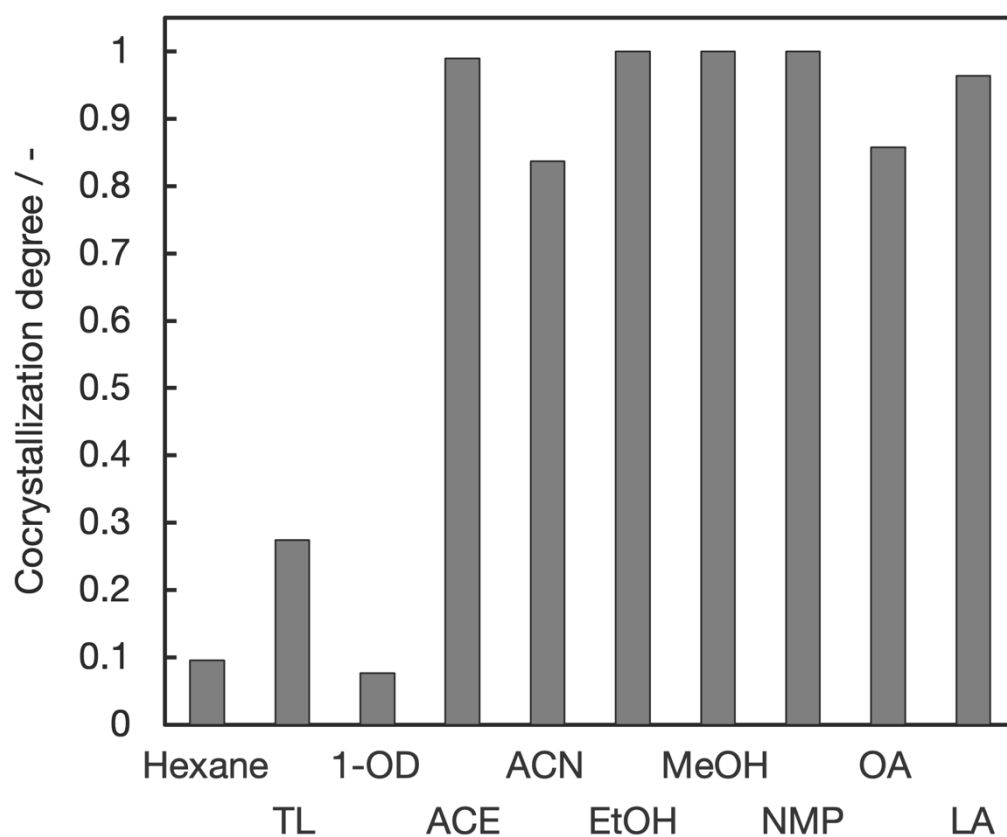


Fig. 4-7 CocrySTALLization degree of TPL:NA/Hexane, TL, 1-OD, ACE, ACN, EtOH, MeOH, NMP, OA and LA. Reaction time was set as 24 h.

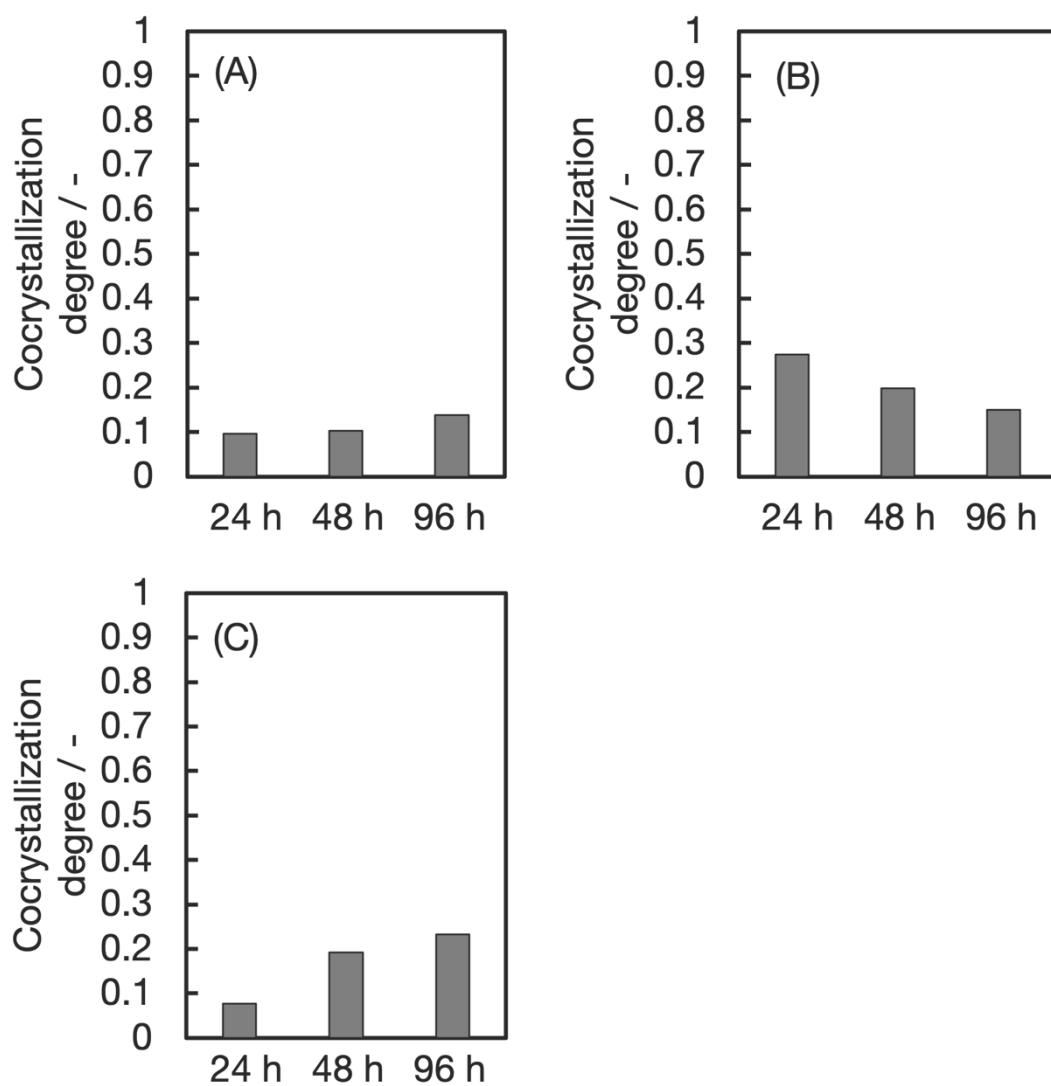


Fig. 4-8 Time dependence for cocrystallization degree. (A) TPL:NA/Hexane, (B) TPL:NA/TL and (C) TPL:NA/1-OD.

4.3.2 脂肪酸を媒体として形成された共結晶の物性

前項において、液体の脂肪酸 LA を媒体とすることで、TPL-NA 共結晶が形成されたことがわかった。本項では、脂肪酸を媒体として形成された共結晶の医薬品としての活用を念頭に置いて、その熱挙動・溶解挙動といった物性を評価し、脂肪酸を用いずに形成

された共結晶の物性と比較する。

脂肪酸を用いずに形成された共結晶を作製するため、4.2.2 で述べた既往手法で TPL-NA 共結晶の形成を試みた。Fig. 4-9 に、reference の試料の PXRD の測定結果を示す。点線で示すように、reference の試料(以下、TPL:NA(reference)と記載)は、TPL, NA それぞれと異なる回折角度に新たなピークが出現した。これらのピークは TPL-NA 共結晶に由来するピーク[176]であった。これより TPL:NA(reference)は、脂肪酸を用いずに作製された TPL-NA 共結晶といえる。

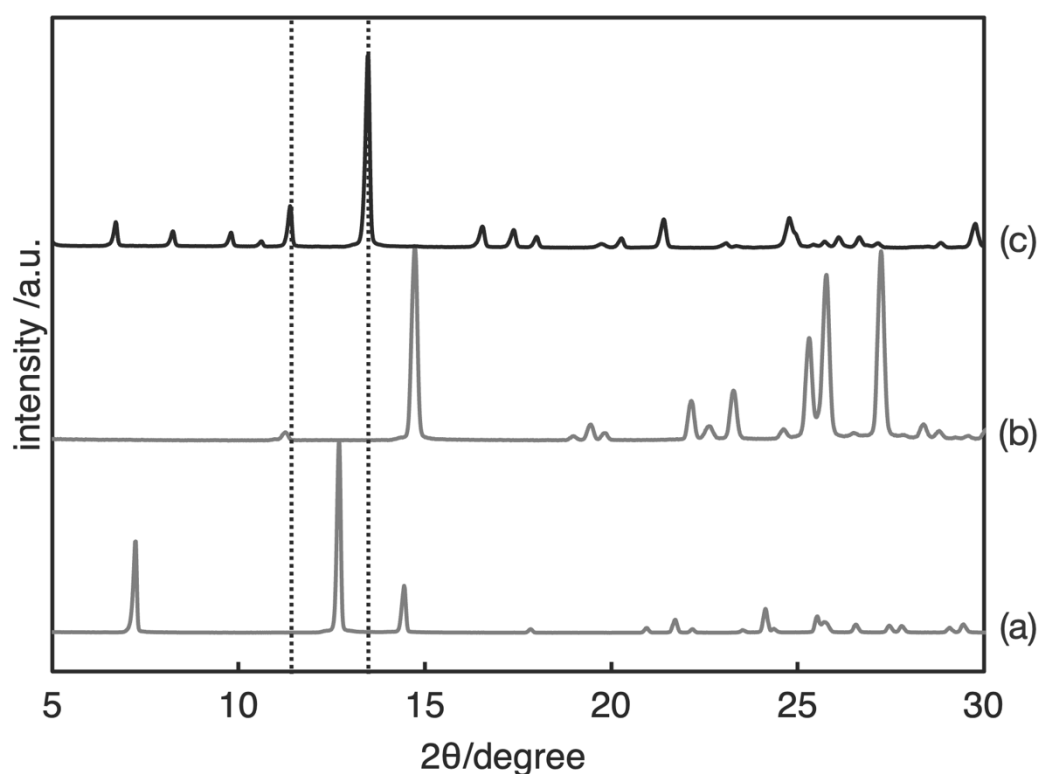


Fig. 4-9 PXRD patterns of (a) TPL, (b) NA and (c) TPL:NA(reference). Characteristic peaks of cocrystal are guided by dotted lines. [176]

4.3.2.1 熱挙動

Fig. 4-10 に、TPL, NA, 試料 TPL:NA(reference), 試料 TPL:NA/LA の DSC の測定結果を示す。TPL, NA の吸熱ピークは融解現象によるピークとしてそれぞれ割り当てられた。また試料 TPL:NA(reference)は、ピークトップが 172.6 °Cである吸熱ピークを示し、既報

[176]より TPL-NA 共結晶の融解による吸熱と割り当てられた。試料 TPL:NA/LA は、ピークトップが 162.8 °C である吸熱ピークを示した。これは既報[176]の TPL-NA 共結晶の融解による吸熱の近傍であることから、共結晶の融解による吸熱と割り当てられた。これより、試料 TPL:NA/LA が試料 TPL:NA(reference)より低い融点を有することがわかる。ここで Fig. 4-11 に、TPL, NA, 試料 TPL:NA(reference), 試料 TPL:NA/LA の光学顕微鏡による観察結果を示す。Fig. 4-11(D)より、結晶が LA 中に埋め込まれている様子が確認された。なお脂肪酸を担体とする薬物キャリアは、原薬単体と比較して融点が低下することが報告される。[187] 本研究において脂肪酸を用い形成された共結晶は、共結晶の周囲を脂肪酸が取り囲んでおり、共結晶と脂肪酸の複合体として存在することが示唆される。そのため既報の脂肪酸を担体とする薬物キャリアと同様に、脂肪酸を用いて形成された共結晶は、脂肪酸を使用せず形成された共結晶と比較して、融点が低下したと考えられる。

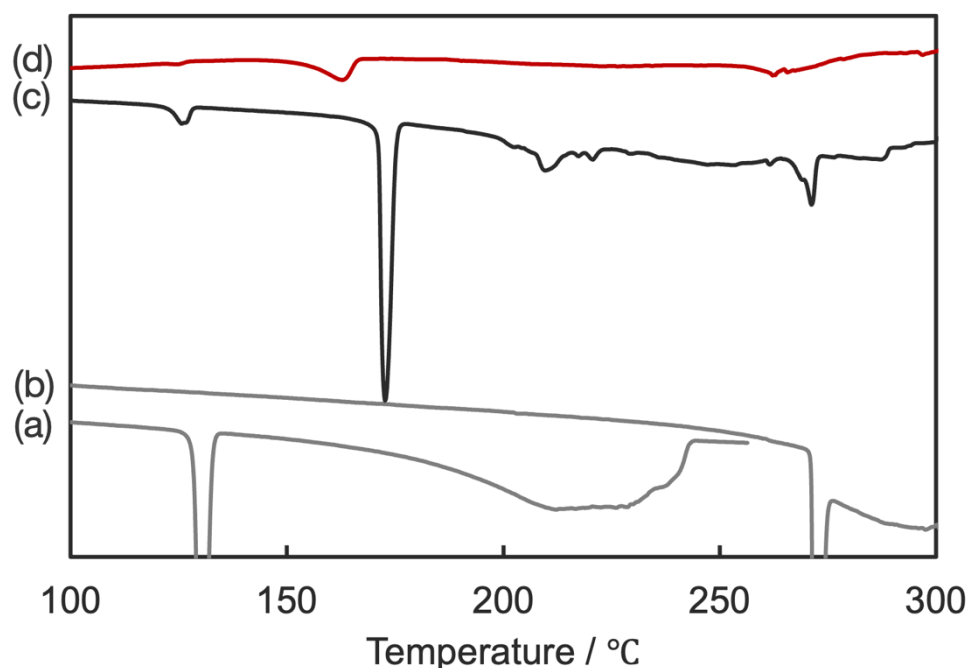


Fig. 4-10 Thermal behavior obtained from DSC analysis of (a) NA, (b) TPL, (c) TPL:NA (reference) and (d) TPL:NA/LA.

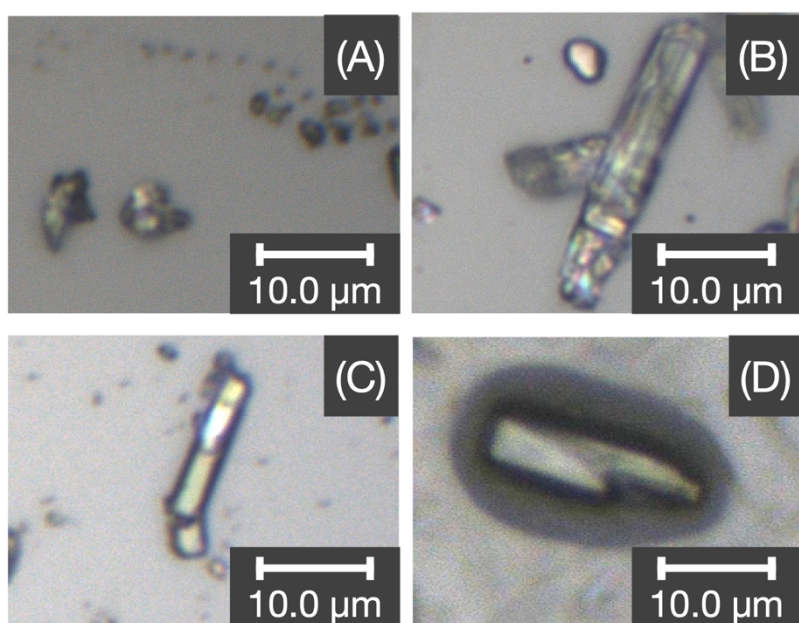


Fig. 4-11 Optical images of (A) NA, (B) TPL, (C) TPL:NA (reference) and (D) TPL:NA/LA.

4.3.2.2 溶解性：液相に関する評価

原薬濃度は、液相と固相の平衡により決まる。第 2 章で述べたように共結晶は、溶解中に共結晶の結晶構造が逐次的に変化し、原薬濃度も変化する。そこで、液相に着目した評価により原薬濃度を測定し、固相に着目した評価により溶解過程における共結晶の結晶構造を追跡した。本項では液相に着目した評価について、次項では固相に着目した評価について、それぞれ述べる。なお液相・固相に着目した評価において、4.2.6 および 4.2.7 で述べたように使用した実験装置が異なることから、時間軸を揃えた比較は困難であることに留意したい。

TPL, 試料 TPL:NA(reference), 試料 TPL:NA/LA に対し、UV-vis 測定により得られた超純水への濃度変化に関し、超純水への投与後 0 – 360 min までを Fig. 4-12(A), 0 – 60 min までの拡大図を Fig. 4-12(B)に示す。

・ TPL

TPL は投与後 0 min から 5 min にかけて原薬濃度が減少し、その後はおよそ一定の原薬濃度を示した。TPL の結晶構造は、水中において、無水物から一水和物へと変化する

ことが知られている。水中における TPL の最安定構造へと結晶構造が変化したことで、原薬濃度が減少した可能性がある。

・ TPL:NA(reference)

TPL:NA(reference)は投与後 0 min から 5 min はおよそ一定の原薬濃度を示し、5 min から 30 min にかけて緩やかに原薬濃度が減少した後、およそ一定の原薬濃度を示した。全ての測定データ点において、TPL:NA(reference)は、TPL と比較してより高い原薬濃度を示したことから、共結晶化により、難水溶性薬物の原薬濃度が向上したといえる。ここで TPL の平衡溶解度、NA の平衡溶解度は、それぞれ $4.09 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ [188], 4.06 mol L^{-1} [60] と報告される。これより TPL:NA(reference)は、溶解度の高い NA が水に溶解して共結晶の結晶構造が崩れ、TPL が準安定形のまま水と接触することで、TPL の安定形より高い原薬濃度を示したと考えられる。

・ TPL:NA/LA

TPL:NA/LA は、投与後 0 min から 15 min にかけて原薬濃度が急激に上昇した後、およそ一定の原薬濃度を示しており、TPL および TPL:NA(reference)で示された時間経過に伴う原薬濃度の減少は確認されなかった。また TPL:NA/LA は、投与後 60 min までは、TPL:NA(reference)と比較してより低い原薬濃度を示した一方で、投与後 120, 240, 360 min では、TPL:NA(reference)とほぼ同じ原薬濃度を示した。Fig. 4-11(D)で示したように、TPL:NA/LA は LA 中に結晶が埋め込まれていることが確認され、結晶と LA の複合体として存在すると示唆されることから、原薬は LA 中を拡散した後に水へ溶解すると考えられる。これにより、投与後 60 min までの TPL:NA/LA の原薬濃度は、TPL:NA(reference)と比較して低かった可能性がある。

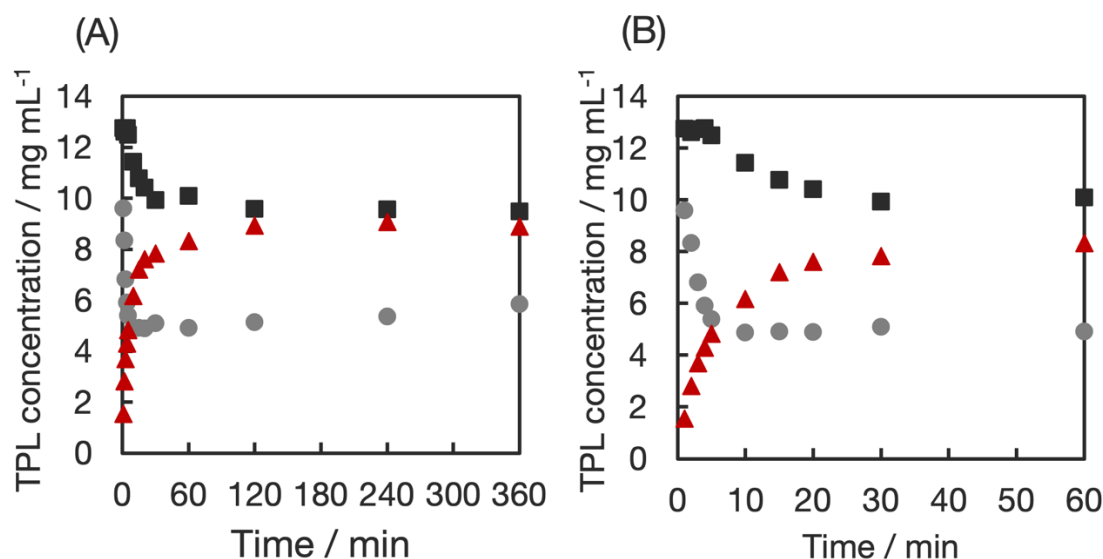


Fig. 4-12 (A) TPL concentration time profile by UV-vis from 0 to 360 min and (B) that from 0 to 60 min. Gray circle: TPL, black square: TPL:NA(reference) and red triangle: TPL:NA/LA.

4.3.2.3 溶解性：固相に関する評価

TPL, 試料 TPL:NA(reference), 試料 TPL:NA/LA に対し, Fig. 4-4 に示す実験装置を用いて溶解実験を実施した. 二次元領域の測定面各点における赤外スペクトルに対して, Table 4-1 に示す各ピークの積分値を算出し, ピーク積分値の大小に基づき色を割り当てることで, 各成分の存在分布の可視化を図った.

・ TPL

Fig. 4-13 に, TPL 溶解実験における TPL のイメージング画像の経時変化を示す. イメージ画像右下の TPL が存在する部分における色の変化に着目すると, 0 min においては主として赤・オレンジ・黄色で可視化され, 5 min 以降は主として黄・緑・淡い青色で可視化された. 5 min 以降は時間の経過に伴い, 濃青色で可視化された面積が次第に増大した. ここで濃青色の箇所はピーク積分値が 0 近傍を示す箇所であることから, TPL が存在しないことを意味する. 以上より, TPL が時間の経過に従い溶解したことがわかる.

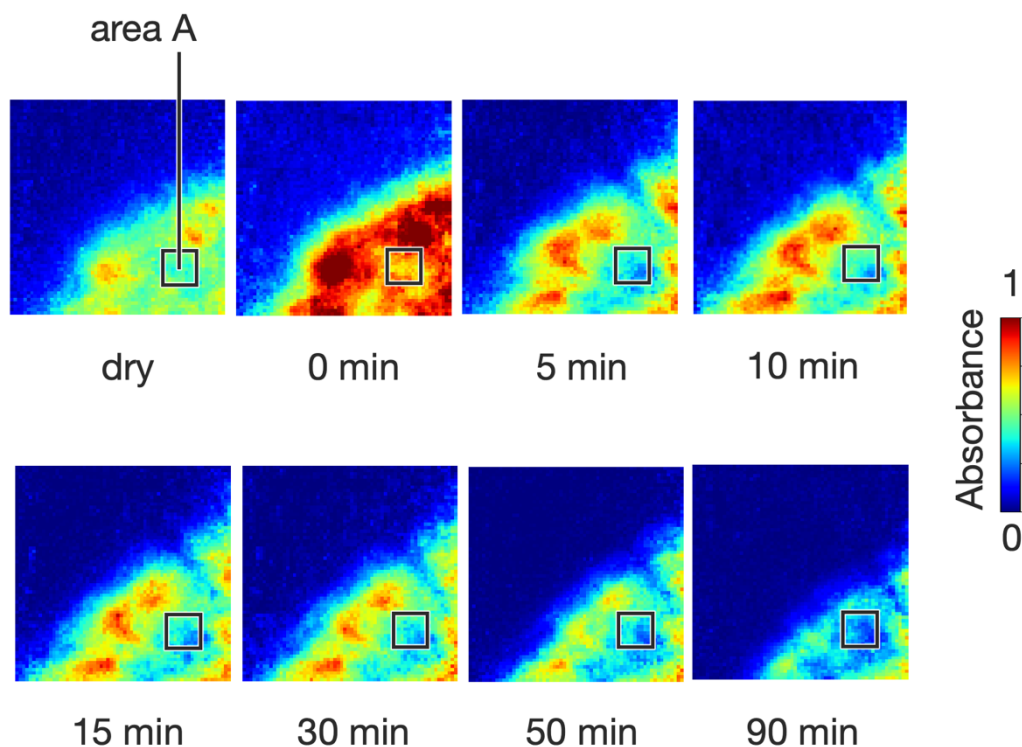


Fig. 4-13 ATR-FTIR spectroscopic images of TPL during dissolution.

Fig. 4-14 に, Fig. 4-13 に示した area A 中の全素子(ピクセル)により測定された赤外スペクトルの平均スペクトルを示す. area A は一辺が 10 ピクセルの正方形であり, area A の右下の頂点のピクセルは, Fig. 4-13 の右下の頂点から左上に 10 ピクセルずつ移動したピクセルとした. $1736 - 1688 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の C=O 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数に着目すると, Dry では 1708 cm^{-1} , 5 min では 1699 cm^{-1} であった. また $1577 - 1535 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の CC, CN 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数に着目すると, Dry では 1564 cm^{-1} , 5 min では 1552 cm^{-1} であった. ここで TPL は, 乾燥空気中で無水物として存在するが, 水中で一水和物として存在することが知られている.[189–191] TPL 無水物から一水和物へと結晶構造が変化することに伴い, $1736 - 1688 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の C=O 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数は 1713 cm^{-1} から 1692 cm^{-1} に, $1577 - 1535 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の CC, CN 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数は 1565 cm^{-1} から 1556 cm^{-1} に推移することが報告されている.[184] さらに本研究においても, TPL 無水物を水と 5 分間接触させた後に減圧乾燥をした試料の PXRD の測定結果(Fig. 4-15)において, TPL 一水和物に帰属されるピークが確認されたことから, TPL 無水物は TPL

一水和物へ推移することがわかる。以上の赤外スペクトルのピークシフトに関する既報[184], 及び本研究での結晶構造解析の結果から, Fig. 4-14 中の Dry から 5 min へと経過した際の赤外スペクトルのピークシフトは, 水との接触により, TPL 無水物から一水和物へと結晶構造が推移したことに起因すると考えられる。また, 液相での評価(Fig. 4-12)において TPL は投与後すぐに原薬濃度が減少したが, この原薬濃度の低下は, TPL が無水物から一水和物と結晶構造が推移し, 水中で安定な結晶形をとったことに起因する可能性がある。

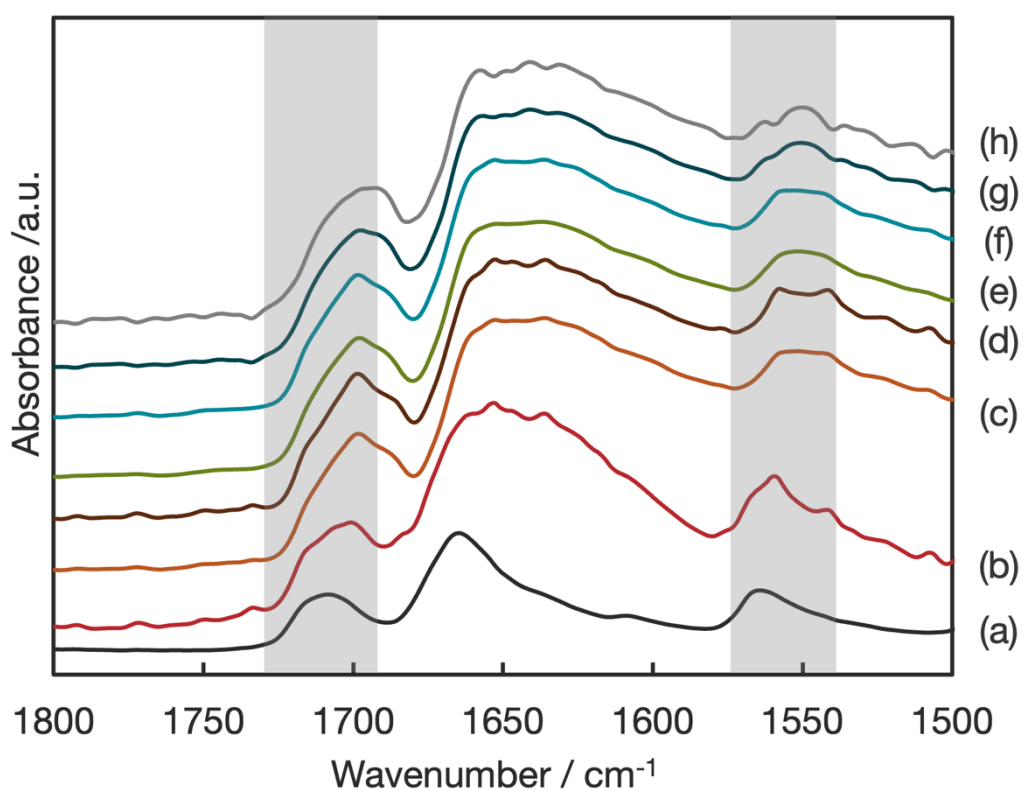


Fig. 4-14 Time dependence of spectra. Spectra at each time condition were average of all spectra extracted within the area A in **Fig. 4-13**. The peaks around $1736 - 1688 \text{ cm}^{-1}$ and $1577 - 1535 \text{ cm}^{-1}$ were guided by the gray bars. (a) dry, (b) 0 min, (c) 5 min, (d) 10 min, (e) 15 min, (f) 30 min, (g) 50 min and (h) 90 min.

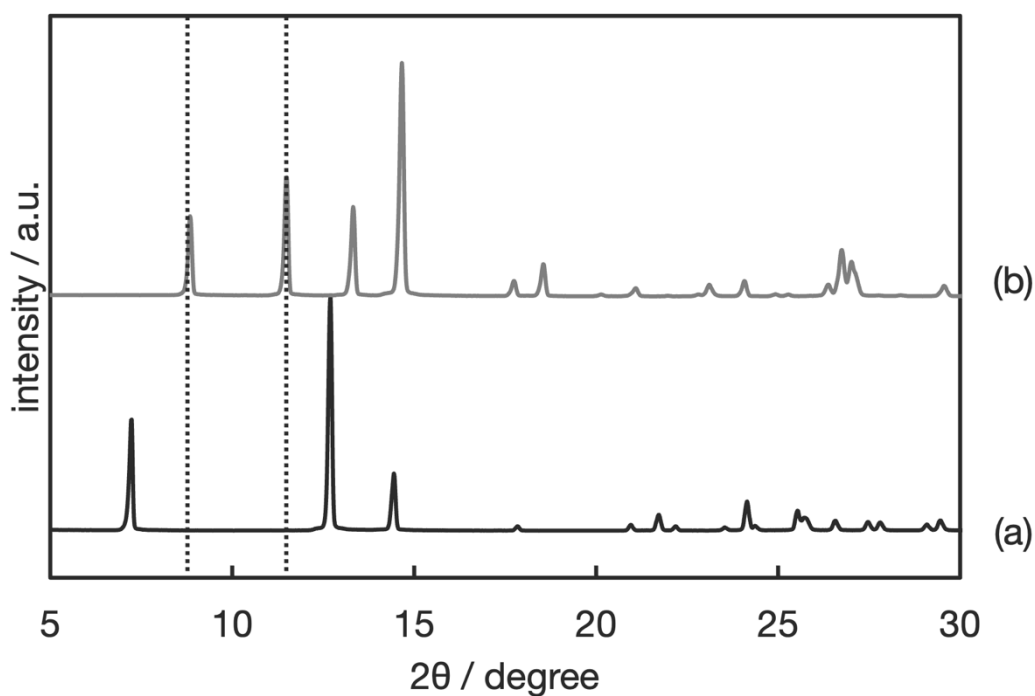


Fig. 4-15 PXRD patterns of (a) TPL and (b) TPL left in water for 5 min. Characteristic peaks of TPL monohydrate are guided by dotted lines.[191]

・ TPL:NA(reference)

Fig. 4-16 に、試料 TPL:NA(reference)溶解実験における TPL および NA のイメージング画像の経時変化を示す。水との接触開始から 20 min 後に、TPL と NA がイメージング画像から消失した。これより、TPL と NA がおよそ同時に溶解したと考えられる。また Fig. 4-16 において、TPL, NA の双方で、Dry と 0 min で、強度が大きい箇所が増大した。これは、試料の錠剤表面の一部が粗かったことで ATR 結晶と錠剤表面の微小な隙間があったと考えられ、その隙間に水が微量入り込み、濡れ性が向上したことに起因する可能性がある。

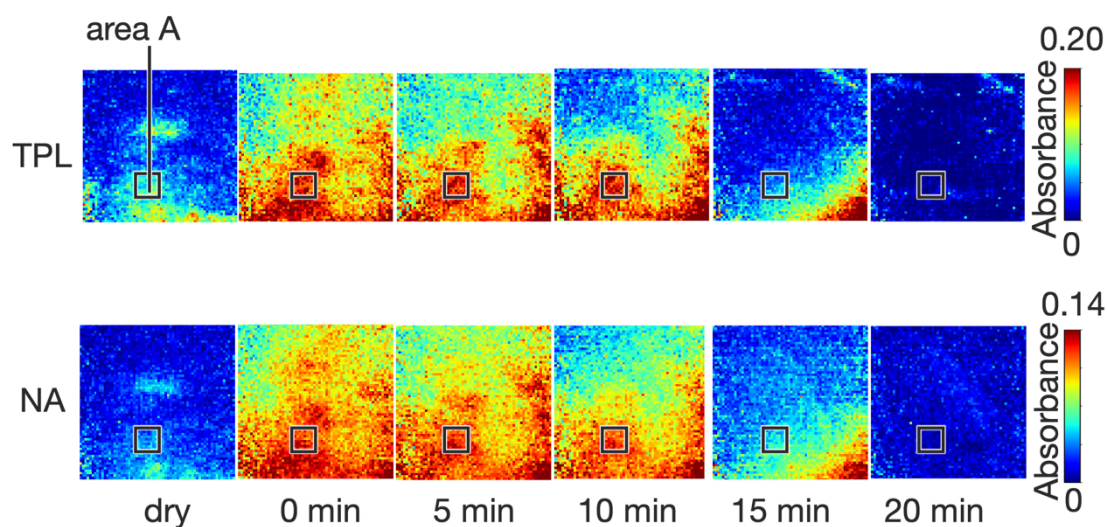


Fig. 4-16 ATR-FTIR spectroscopic images for the distribution of components in a cocrystal during dissolution. The cocrystal is composed of TPL and NA.

Fig. 4-17 に, Fig. 4-16 に示した area A 中の全素子(ピクセル)により測定された赤外スペクトルの平均スペクトルを示す. area A は一辺が 10 ピクセルの正方形であり, area A の右下の頂点のピクセルは, Fig. 4-16 の右下の頂点から左上方向へ縦 10 ピクセル, 横 30 ピクセルずつ, 移動したピクセルとした. Dry では, $1736 - 1688 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の C=O 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数は 1712 cm^{-1} , $1577 - 1535 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の CC, CN 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数は 1562 cm^{-1} であった. TPL-NA 共結晶を構成する TPL は, 1712 cm^{-1} [173], 1562 cm^{-1} にピークトップを有することから[192], TPL-NA 共結晶へと帰属された. 一方で, 水と接触して 5 min 後では, $1736 - 1688 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の C=O 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数は 1699 cm^{-1} であり, TPL 一水和物のピークトップと近接していることから[184], TPL 一水和物へと帰属された. これらのピークシフトから, TPL-NA 共結晶の溶解過程においては, TPL 一水和物が析出する可能性が示唆された.

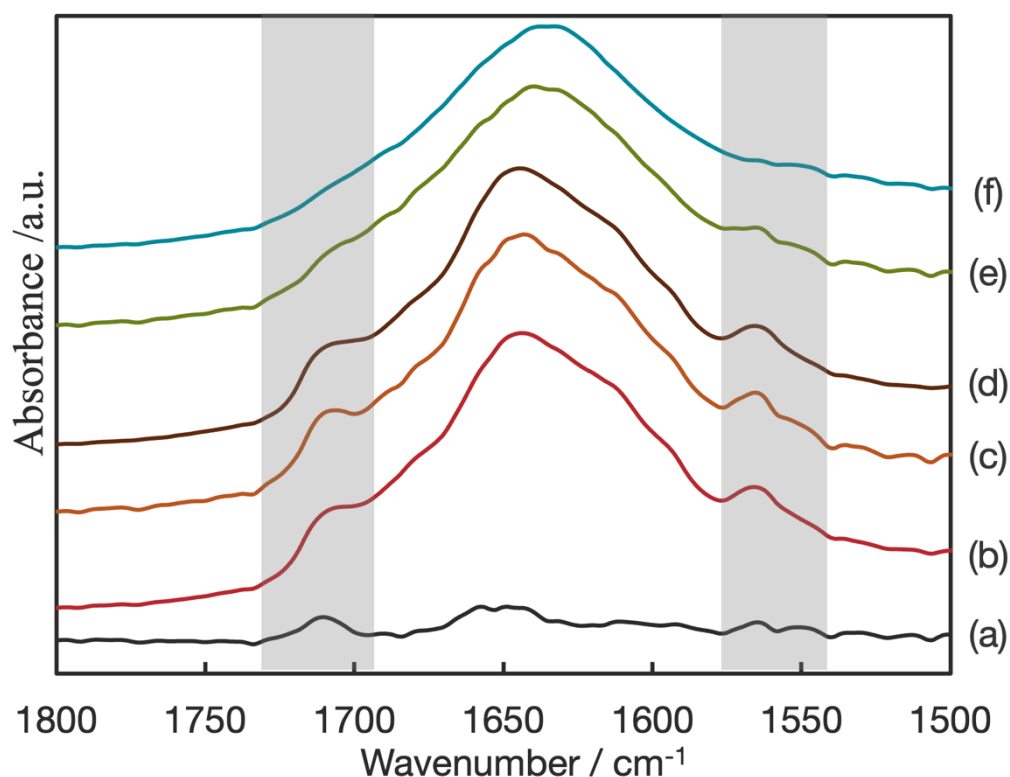


Fig. 4-17 Time dependence of spectra. Spectra at each time condition were average of all spectra extracted within the area A in **Fig. 4-16**. The peaks around $1736 - 1688 \text{ cm}^{-1}$ and $1577 - 1535 \text{ cm}^{-1}$ were guided by the gray bars. (a) dry, (b) 0 min, (c) 5 min, (d) 10 min, (e) 15 min and (f) 20 min.

・ TPL:NA/LA

Fig. 4-18 に、試料 TPL:NA/LA 溶解実験における TPL, NA, LA のそれぞれのイメージング画像の経時変化を示す。水との接触開始から 20 min 後に、TPL と NA がイメージング画像から消失した。これは、TPL と NA がおよそ同時に溶解したことを意味する。一方 LA は、Dry 及び水との接触開始から 0 min 後は、TPL・NA と同じ場所に位置し、15, 20 min 後にかけて主に画像左側において強度が増加した。これは、TPL・NA の溶解により錠剤が崩壊することに伴って LA も流出し、一部 LA が ATR 結晶表面上に付着したことに起因すると考えられる。

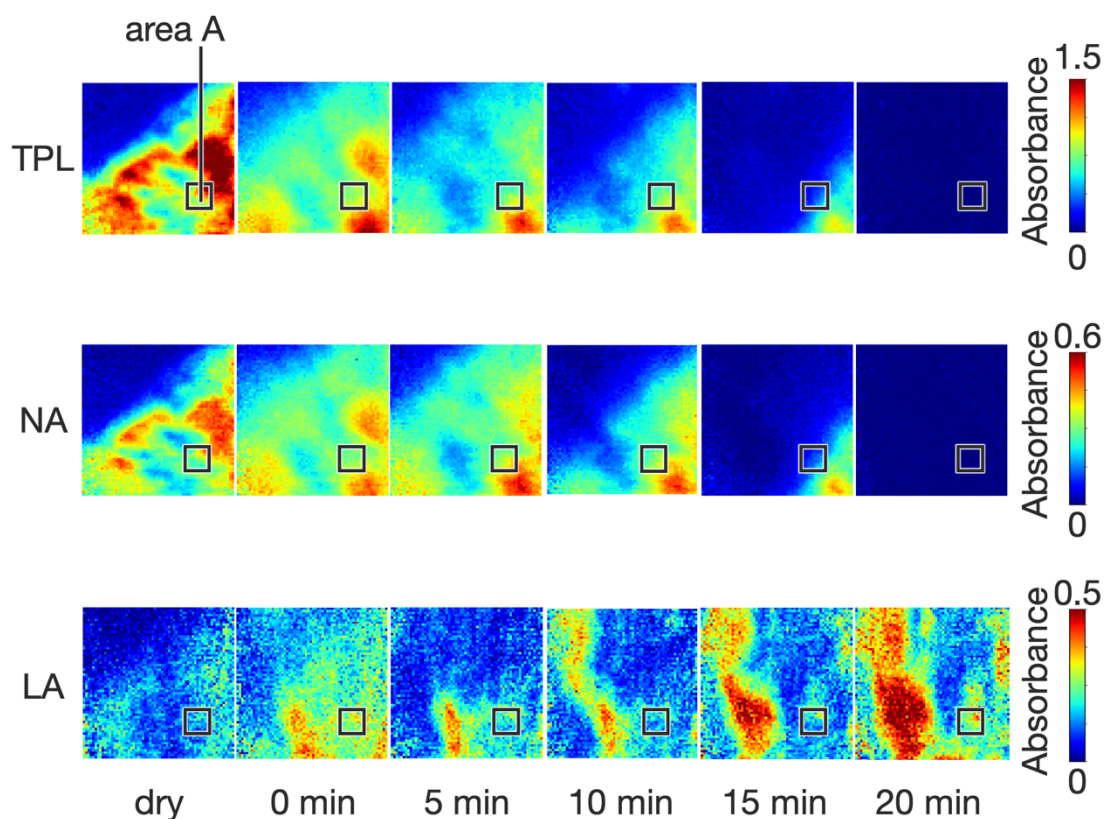


Fig. 4-18 ATR-FTIR spectroscopic images for the distribution of components in a cocrystal with fatty acid (LA) during dissolution. The cocrystal is composed of TPL and NA.

Fig. 4-19 に、Fig. 4-18 に示した area A 中の全素子(ピクセル)により測定された赤外スペクトルの平均スペクトルを示す. area A は一辺が 10 ピクセルの正方形であり、area A の右下の頂点のピクセルは、Fig. 4-18 の右下の頂点から左上に 10 ピクセルずつ移動したピクセルとした. Dry, 水と接触して 5 min, 15 min 後の赤外スペクトルに関して、 $1577 - 1535 \text{ cm}^{-1}$ の範囲に存在する TPL の CC, CN 伸縮振動に帰属されるピークのピークトップの波数は、それぞれ $1564, 1566, 1564 \text{ cm}^{-1}$ であった. TPL-NA 共結晶を構成する TPL は 1562 cm^{-1} にピークトップを有することから[192], これら全てのピークは TPL-NA 共結晶へと帰属された. ここで Fig. 4-17 の結果から、TPL:NA(reference)は、水と接触後に TPL 一水和物に帰属されるピークが確認され、水中での原薬の最安定構造が析出することが示唆されている. これより、LA を媒体とし形成された TPL-NA 共結晶の溶解過程において、TPL 一水和物に帰属されるピークが確認されなかったことから、TPL 一水和物は析出しなかった可能性がある. また、液相での評価(Fig. 4-12)において、TPL および

TPL:NA(reference)と異なり, TPL:NA/LA は原薬濃度の大幅な減少は確認されていなかったが, これは TPL の水和反応が抑制されたことに起因する可能性がある.

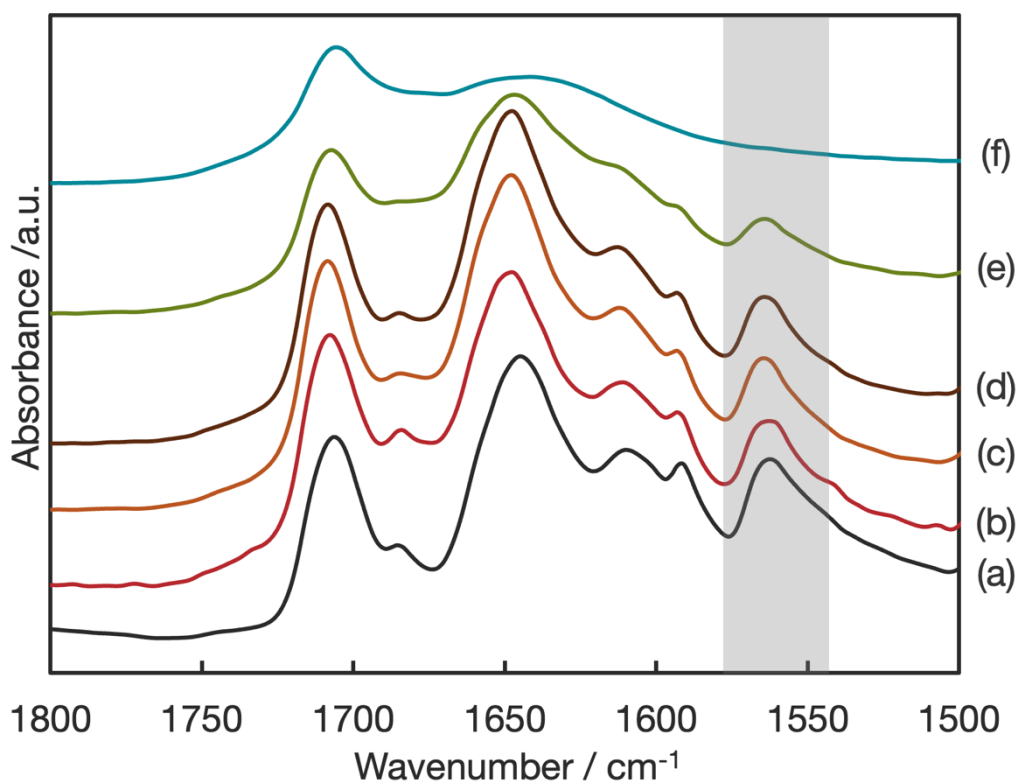


Fig. 4-19 Time dependence of spectra. Spectra at each time condition were average of all spectra extracted within the area A in **Fig. 4-18**. The peak and $1577 - 1535 \text{ cm}^{-1}$ was guided by the gray bar. (a) dry, (b) 0 min, (c) 5 min, (d) 10 min, (e) 15 min and (f) 20 min.

4.4 本章のまとめ

本章では以下の3点を目的とし, 研究を実施した.

- (1) 第3章で構築した共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針に関する妥当性の検証
- (2) 液体の脂肪酸を媒体として活用した共結晶の作製

(3) 共結晶の物性に及ぼす脂肪酸の影響の解析

その結果、以下の成果を得た。

- (1) 第 3 章において構築された、ギブズエネルギーの変化量に基づく共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針は、実験結果を概ね良好に表現するとわかった。
- (2) 液体の脂肪酸の一種である LA を用いることで、TPL-NA 共結晶が作製された。LA は、既報で使用された有機溶媒 EtOH と同様、TPL-NA 共結晶が形成されやすい媒体種として活用できるとわかった。
- (3) LA を用いて作製された TPL-NA 共結晶は、その溶解過程において、原薬濃度の大幅な減少が確認されなかった。これは、ATR-FTIR イメージング法を用いた経時解析で示唆されたように、TPL の水和反応が生じていないことに起因する可能性がある。

これより、本章の目的を達成したといえる。

第 5 章 共結晶の形成機構に基づく共結晶の形成促進の解析

5.1 本章の目的

第 2 章で紹介したように、共結晶の形成予測モデルは、ある原薬・共有体のペアが共結晶を形成し得るか否かを予測するものが一般的である。これまでに、熱力学的な計算や、分子記述子や熱力学量を説明変数とした機械学習モデルを用いて、共結晶の形成可否が予測されてきた。実験により、溶媒添加による分子拡散の促進と共結晶の形成促進の関連が見出されている一方で[27,193,194]、共結晶の形成促進に関するシミュレーションは、これまでほとんど報告されていない。

また第 3, 4 章では、計算と実験の双方によって、液体脂肪酸を媒体とすることで、有機溶媒の代替として共結晶を形成可能であることを明らかとしてきた。第 4 章でモデル原薬とした喘息治療薬 Theophylline (TPL)は、分子サイズが比較的小さい原薬として分類できる。ここで共結晶の構成成分の分子サイズが増大すると、共結晶が形成されにくいことが経験的に知られており[175]、共結晶の形成に時間を要すると推察される。分子サイズの大きい成分の共結晶を形成するには、熱力学的に形成されやすいだけでなく、速度論的に形成を促進しやすい溶媒種を選択する必要があると考えられる。一方、第 3, 4 章では液体脂肪酸が与える共結晶の形成促進効果は検証されておらず、共結晶形成を促進する脂肪酸媒体の設計指針は未確立である。

そこで本章では、共結晶形成を促進する脂肪酸媒体の設計指針の確立を念頭に置き、溶媒添加による共結晶の形成促進をシミュレーションすることを試みた。まず共結晶の形成機構の数理モデルを構築した。次に構築モデルに基づいて、溶媒添加による共結晶の形成促進に関するシミュレーションを実施することで、液体脂肪酸などの溶媒種が与える共結晶の形成促進効果を解析した。以上より、本章の目的を以下 3 点とした。

- (1) 共結晶の形成機構を表現する数理モデルの構築
- (2) 共結晶の形成促進に関するシミュレーションを活用した、溶媒種が与える共結晶の形成促進効果の解析
- (3) 共結晶の形成促進が期待される脂肪酸媒体の設計指針の確立

5.2 共結晶の形成機構に基づく共結晶の形成促進に関するシミュレーション

5.2.1 共結晶の形成機構のモデル化

Fig. 3-2 で述べたように、本研究において、少量の液体媒体を用いた場合の共結晶の形成過程は、[I-2]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態、[II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態、[III-2]固相の共有体の結晶表面上に、溶媒中の原薬分子が析出した状態(またはその逆の状態)、[IV-2]析出した原薬分子と、共有体の結晶表面上の共有体分子が、分子間結合を介して配列されなおして分子対となることで、共結晶として存在する状態(またはその逆の状態)の、全四段階から構成されると考える。ここで、これまでに溶媒添加による分子拡散の促進と共結晶の形成促進の関連が見出されていることから[27,193,194]、本研究では上述の共結晶の形成過程は拡散律速であると仮定した。段階[II-2]から[III-2]の状態をとる過程に着目して共結晶の形成機構の一部をモデル化することで、共結晶の形成度合いの時間依存性をシミュレーションできると考えた。

本研究では、モデル化にあたって析出を吸着として考えることとし、Fig. 5-1 に示すように、段階[II-2]の状態から、溶媒へ溶解した原薬(API と表記)、共有体(CF と表記)の各分子が拡散し、結晶表面に吸着されることで、段階[III-2]へ移行されると仮定した。吸着される固体結晶は原薬または共有体とした。以下、拡散・吸着の各過程のモデルの詳細を述べる。

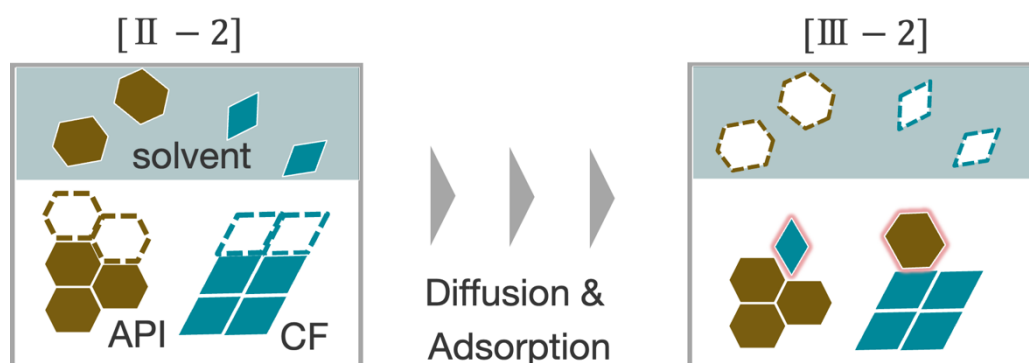


Fig. 5-1 Illustration for modeling of cocrystallization mechanism with small amount of solvent. [II-2] is to dissolve API and CF in solvent. [III-2] is to precipitate API on CF crystal surface or precipitate CF on API crystal surface.

5.2.1.1 拡散

拡散過程において、拡散される溶質分子間の相互作用は無視でき、原薬および共有体の濃度分布は互いに影響されないと仮定して、モデル化を検討した。ここで拡散方程式は、一般的に以下のように表される。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (5-1)$$

ここで、 C は濃度である。本研究において拡散係数 D は、拡散係数の推算式として知られる Wilke-Chang の式[195]を用いて算出した。Wilke-Chang の式は以下のように表される。

$$D = 7.4 \times 10^{-8} \frac{(\delta M)^{0.5} T}{\eta V^{0.6}} [\text{cm}^2 \text{s}^{-1}] \quad (5-2)$$

ここで δ は溶媒の会合度パラメータ、 M は溶媒の分子量、 η [cP]は溶媒の粘度、 V [$\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$]は溶質の沸点分子容、 T [K]は温度である。ここで本研究において、溶質として考えられる原薬、共有体は、固体として存在する物質であり、固体から液体へ移行する際に分子体積が変化しないと仮定した。この仮定により、溶質の沸点分子容 V は、溶質分子のモル体積を使用した。分子のモル体積は、COSMO 法に基づく量子化学計算から得られる分子体積を用いて推算した。量子化学計算については後述する。

5.2.1.2 吸着

モデルの単純化のため、吸着過程は単層吸着であり、固体結晶の表面上に存在する吸着サイトが等価であると仮定した。また溶媒分子の吸着は無視できるとした。以上の仮定から、液相吸着において用いられる Langmuir の吸着等温式[196]を用いたモデル化を検討した。Langmuir の吸着等温式を以下に示す。

$$\theta = \frac{K_L C}{1 + K_L C} \quad (5-3)$$

ここで θ [-]は表面被覆率, K_L [-]は平衡定数である. 以下, 平衡定数を, 吸着質を q , 吸着剤を Q として K_{L-q-Q} と表現する. 平衡定数は次のように表される.[197,198]

$$K_{L-q-Q} = \frac{\alpha_{q-Q/Q}}{\alpha_{q/sol} \alpha_{Q/Q}} \quad (5-4)$$

ここで α は活量であり, 下付き文字 $sol, q-Q$ は, それぞれ溶媒, 吸着質が吸着剤に吸着した状態である. 活量 $\alpha_{i/j}$ は, i が j の中に存在する時の活量を指す. $\alpha_{i/j}$ は, 化学ポテンシャル μ を用いて以下のように表される.

$$RT \ln \alpha_{i/j} = \mu_{i/j} - \mu_i^{\text{ref}} \quad (5-5)$$

ここで μ_i^{ref} は標準化学ポテンシャルである. 本研究では, μ_i^{ref} を電荷0の化学ポテンシャルとすることで, $\mu_{i/s} - \mu_i^{\text{ref}}$ を, COSMO-SAC 法[159]を用いて以下のように表現する.

$$\mu_{i/s} - \mu_i^{\text{ref}} = \Delta G_{i/s}^{\text{chg}} = RT \frac{A_i}{a_{\text{eff}}} \sum_{\sigma_m} p_i(\sigma_m) \ln \Gamma_S(\sigma_m) \quad (5-6)$$

上式において, $a_{\text{eff}} [\text{\AA}^2]$ は標準セグメント表面積, $A_i [\text{\AA}^2]$ は表面積, $\sigma [\text{e \AA}^{-2}]$ は電荷密度, $p_i(\sigma) [-]$ は溶質の σ -profile, $\Gamma_S(\sigma) [-]$ は溶媒のセグメントの活量係数, R は気体定数, T は温度を示す. 以上より, 平衡定数は式(5-4)–(5-6)から次のように表される.

$$K_{L-q-Q} = \frac{\exp\left(\frac{\Delta G_{q-Q/Q}^{\text{chg}}}{RT}\right)}{\exp\left(\frac{\Delta G_{q/sol}^{\text{chg}}}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta G_{Q/Q}^{\text{chg}}}{RT}\right)} \quad (5-7)$$

なお $\Delta G_{q-Q/Q}^{*chg}$ の計算に際し、式(5-6)で示すように $q-Q$ の σ -profile($p_{q-Q}(\sigma)$)、表面積 (A_{q-Q})が必要となる。ここで $q-Q$ は、吸着質 q が吸着剤 Q に吸着した状態である。これより $q-Q$ の σ -profile は、 q, Q が等モル量で構成される混合 σ -profile と考え、式(2-48)より算出した。 $q-Q$ の表面積は、 q, Q の各表面積の足し合わせとした。

また吸着過程は、段階[II-2]から[III-2]へ移行する際に起きると仮定している。吸着質 q として、溶質である原薬または共有体が、吸着剤 Q として原薬または共有体の結晶表面が考えられる。表面被覆率を $\theta_{q,Q}$ と表記しなおすと、以下に示す 4 種類の吸着が考えられる。

(a) 溶媒中の原薬分子が原薬の結晶表面に吸着する場合

$$\theta_{API_API} = \frac{K_{L_API_API} C_{API}}{1 + K_{L_API_API} C_{API}} \quad (5-8)$$

(b) 溶媒中の原薬分子が共有体の結晶表面に吸着する場合

$$\theta_{API_CF} = \frac{K_{L_API_CF} C_{API}}{1 + K_{L_API_CF} C_{API}} \quad (5-9)$$

(c) 溶媒中の共有体分子が原薬の結晶表面に吸着する場合

$$\theta_{CF_API} = \frac{K_{L_CF_API} C_{CF}}{1 + K_{L_CF_API} C_{CF}} \quad (5-10)$$

(d) 溶媒中の共有体分子が共有体の結晶表面に吸着する場合

$$\theta_{CF_CF} = \frac{K_{L_CF_CF} C_{CF}}{1 + K_{L_CF_CF} C_{CF}} \quad (5-11)$$

(a), (d) は吸着質 q と吸着剤 Q が同じ分子種であり、(b), (c) は吸着質 q と吸着剤 Q が異なる分子種である。これより [III-2] において、(a), (d) の吸着を経て [IV-2] の状態をとる場合は再結晶、(b), (c) の吸着を経て [IV-2] の状態をとる場合は共結晶形成と考える。

なお本シミュレーションは Fig. 5-1 に示したように、Liquid assisted grinding 法と呼ばれる、原薬と共有体の固体粉末を、少量の溶媒を添加し攪拌混合する共結晶の形成手法における形成過程の一部をモデル化したものであるが、攪拌混合による影響ではなく、溶媒種が与える影響に焦点を当てたものとした。攪拌混合により、攪拌による対流と、粒子間の摩擦および粒子の粉砕による影響が考えられる。攪拌による対流は、液相厚さを短くすることで表現できる可能性がある。また粒子間の摩擦および粒子の粉砕は、粉砕により新たに生じた固体表面における吸着過程を考慮することで表現できる可能性がある。しかし、粉砕により生じる固体表面における吸着は、局所的に生じる事象であることから、そのモデル化は困難と考えられる。また粉砕により生じる固体表面における吸着は、より高い反応性を有する可能性が考えられ、吸着質の吸着されやすさに影響を及ぼす可能性がある。以上の理由から、攪拌混合による影響を考慮せず、溶媒種が与える影響に焦点を当てたシミュレーションのモデルを構築することとした。

5.2.2 共結晶の形成促進に関するシミュレーション

前項において、共結晶の形成段階における段階[II-2]から[III-2]の状態をとる過程を、拡散・吸着の観点から説明することで、共結晶の形成機構をモデル化した。そこで表面被覆率 θ_{API_CF} および θ_{CF_API} から、共結晶の形成度合いを算出することで、拡散・吸着過程を組み込んだモデルにより共結晶の形成促進をシミュレーションすることが可能と考えた。以下、5.2.2.1 項で拡散方程式と吸着等温式の計算に関して、5.2.2.2 項で共結晶の形成度合いの算出に関して、それぞれ詳細を述べる。

5.2.2.1 有限差分法を用いた計算

本研究では有限差分法を用いることで、式(5-1)で示す原薬、共有体それぞれに関する拡散方程式と、式(5-8) – (5-11)で示した吸着等温式の計 6 つの式を解いた。差分法の計算に際し、Fig. 5-2 に示すように x 方向を設定した。液相厚さを L [m]、共有体結晶と液相の固液界面を $x = 0$ 、原薬結晶と液相の固液界面を $x = L$ とした。ここで以下、時刻 t を n (ステップ)、位置 x を i 、溶質種を q にそれぞれ対応させ、 $C(t, x)$ を $C_{q,i}^n$ と表す。時間 Δt 、また距離 Δx の分、時刻や位置座標が増加する場合に、 n, i の数値を 1 つ増加させて表す。

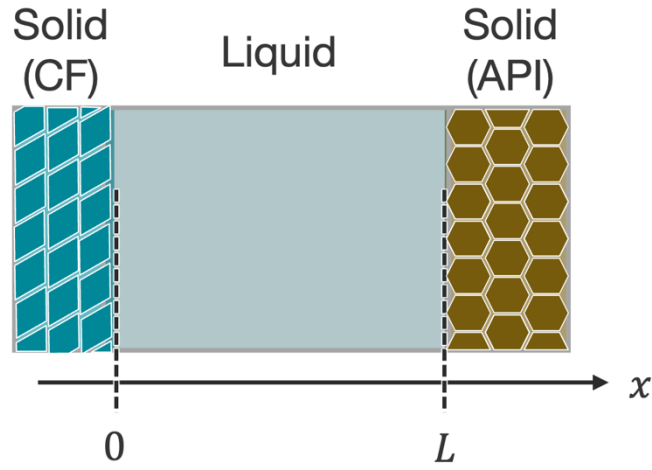


Fig. 5-2 Illustration of calculation coordinates under finite-difference methods.

・ 拡散項

式(5-1)の拡散方程式における一次微分項，二次微分項は，テイラー展開により以下のように表される．

一次微分項について

$$\frac{\partial C_{q,i}^n}{\partial t} = \frac{C_{q,i}^{n+1} - C_{q,i}^n}{\Delta t} \quad (5-12)$$

二次微分項について

$$\frac{\partial^2 C_{q,i}^n}{\partial x^2} = \frac{C_{q,i+1}^n - 2C_{q,i}^n + C_{q,i-1}^n}{(\Delta x)^2} \quad (5-13)$$

式(5-12), (5-13)より，式(5-1)で示した拡散項は，以下のように表される．

$$\frac{C_{q,i}^{n+1} - C_{q,i}^n}{\Delta t} = D_q \frac{C_{q,i+1}^n - 2C_{q,i}^n + C_{q,i-1}^n}{(\Delta x)^2} \quad (5-14)$$

式変形により，以下の式が得られる．

$$C_{q,i}^{n+1} = D_q \frac{C_{q,i+1}^n - 2C_{q,i}^n + C_{q,i-1}^n}{(\Delta x)^2} \Delta t + C_{q,i}^n \quad (5-15)$$

・初期条件および固液界面における条件

差分法を用いることから，初期条件および固液界面($x = 0, L$)における条件を設定する必要がある．

初期条件として，原薬濃度，共有体濃度は 0 とした．ただし共有体結晶と液相の固液界面($x = 0$)において，共有体の濃度を飽和溶解度 C_{S_CF} ，また原薬結晶と液相の固液界面($x = L$)において，原薬の濃度を飽和溶解度 C_{S_API} とした．

また固液界面($x = 0, L$)における条件を，次のように設定した．まず固体原薬・共有体から分子が新たに溶解するよりも，溶媒中での拡散の方が迅速であると仮定した．これより時間によらず，共有体結晶と液相の固液界面($x = 0$)において，共有体の濃度を飽和溶解度 C_{S_CF} ，原薬結晶と液相の固液界面($x = L$)において，原薬の濃度を飽和溶解度 C_{S_API} と設定した．次に，原薬，共有体それぞれのもう一方の液相端における濃度は，物質収支を算出することで求めた．物質収支は，拡散流束密度と，単位面積あたりの濃度の時間変化が等しいと考えて，以下の式より求めた．

・ $x = 0$ における原薬濃度 ($C_{API}(x = 0, t)$)

$$\Delta x \frac{C_{API,i=0}^{n+1} - C_{API,i=0}^n}{\Delta t} = D_{API} \frac{C_{API,i=1}^n - C_{API,i=0}^n}{\Delta x} \quad (5-16)$$

なお $x = 0$ において， $i = 0$ とする．

・ $x = L$ における共有体濃度 ($C_{CF}(x = L, t)$)

$$\Delta x \frac{C_{CF,i=Nx}^{n+1} - C_{CF,i=Nx}^n}{\Delta t} = D_{CF} \frac{C_{CF,i=Nx-1}^n - C_{CF,i=Nx}^n}{\Delta x} \quad (5-17)$$

ここで Nx は、 x 方向の分割数である。

・吸着項

表面被覆率 $\theta_{q,Q}$ について、吸着は固液界面で生じる。原薬結晶と液相の固液界面($x = L$)で吸着される場合、式(5-8), (5-10)中の $C_q(t, x)$ は、 $x = L$ における濃度である。また、共有体結晶と液相の固液界面($x = 0$)で吸着される場合、式(5-9), (5-11)中の $C_q(t, x)$ は、 $x = 0$ における濃度である。以上より、式(5-8) – (5-11)は、 i, n, Nx を用いると次のように表される。

(a) 溶媒中の原薬分子が原薬の結晶表面に吸着する場合 (式(5-8))

$$\theta_{API_API}^n = \frac{K_{L_API_API} C_{API,i=Nx}^n}{1 + K_{L_API_API} C_{API,i=Nx}^n} \quad (5-18)$$

ここで原薬結晶と液相の固液界面($x = L$)において、原薬の濃度は飽和溶解度 C_{S_API} としたことから、 $C_{API,i=Nx}^n$ は C_{S_API} である。つまり $\theta_{API_API}^n$ は、時間によらず一定値を示すと考えられる。

(b) 溶媒中の原薬分子が共有体の結晶表面に吸着する場合 (式(5-9))

$$\theta_{API_CF}^n = \frac{K_{L_API_CF} C_{API,i=0}^n}{1 + K_{L_API_CF} C_{API,i=0}^n} \quad (5-19)$$

(c) 溶媒中の共有体分子が原薬の結晶表面に吸着する場合 (式(5-10))

$$\theta_{CF_API}^n = \frac{K_{L_CF_API} C_{CF,i=Nx}^n}{1 + K_{L_CF_API} C_{CF,i=Nx}^n} \quad (5-20)$$

(d)溶媒中の共有体分子が共有体の結晶表面に吸着する場合 (式(5-11))

$$\theta_{CF_CF}^n = \frac{K_{L_CF_CF} C_{CF,i=0}^n}{1 + K_{L_CF_CF} C_{CF,i=0}^n} \quad (5-21)$$

ここで共有体結晶と液相の固液界面($x = 0$)において、共有体の濃度は飽和溶解度 C_{S_CF} としたことから、 $C_{CF,i=0}^n$ は C_{S_CF} である。つまり $\theta_{CF_CF}^n$ は、時間によらず一定値を示すと考えられる。

(a), (d)の場合は、5.2.1.2 で述べたように共結晶形成ではなく再結晶となること、さらに時間によらず一定値を示すことから、本研究における共結晶の形成促進に関するシミュレーションでは、これらの影響を無視することとした。以上より、式(5-15)に示す原薬、共有体それぞれに関する拡散方程式と、式(5-19), (5-20)に示す吸着等温式を用いて、共結晶の形成促進に関するシミュレーションを実施した。

5.2.2.2 共結晶の形成度合い

前項より求められる $\theta_{API_CF}^n, \theta_{CF_API}^n$ を基に、時刻 $t = n$ における共結晶の形成度合いを算出することを試みた。

$\theta_{API_CF}^n$ は共有体の結晶表面における原薬分子の吸着率である。共有体の結晶表面に吸着できる原薬の最大質量を $w_{API_ad_all}$ 、共有体の結晶表面に吸着した原薬の質量を w_{API_ad} 、未吸着の原薬の質量を w_{API} とすると、 $\theta_{API_CF}^n$ は次のように表現できると考えられる。

$$\theta_{API_CF}^n = \frac{w_{API_ad}^n}{w_{API_ad_all}^n} = \frac{w_{API_ad}^n}{w_{API_ad}^n + w_{API}^n} \quad (5-22)$$

本モデルにおいて、共有体の結晶表面に吸着した原薬分子は、共有体の結晶表面に存在する共有体分子と、分子間結合を介して分子対を形成し、共結晶となると考えられる。これより下付き文字 CC を共結晶として、 $w_{API_ad}^n$ は w_{CC}^n と表すことができる。式(5-22)を整理すると、以下の式が得られる。

$$\frac{w_{API}^n}{w_{CC}^n} = \frac{1}{\theta_{API_CF}^n} - 1 \quad (5-23)$$

$\theta_{CF_API}^n$ も同様に,

$$\theta_{CF_API}^n = \frac{w_{CF_ad}^n}{w_{CF_ad_all}^n} = \frac{w_{CF_ad}^n}{w_{CF_ad}^n + w_{CF}^n} \quad (5-24)$$

と表現できる. $w_{CF_ad}^n$ を w_{CC}^n と表して整理すると, 次式が得られる.

$$\frac{w_{CF}^n}{w_{CC}^n} = \frac{1}{\theta_{CF_API}^n} - 1 \quad (5-25)$$

また第4章の実験において, 共結晶の形成度合いは, 粉末X線回折の測定結果から得られた原薬, 共有体と共結晶の代表的なピーク強度に着目し, 式(4-1)に示した式より算出した値を用いることで評価していた. 式(4-1)の右辺を整理すると, 次式が得られる.

$$I_{CC} = \frac{1}{1 + \frac{CPS_{API}}{CPS_{CC}} + \frac{CPS_{CF}}{CPS_{CC}}} \quad (5-26)$$

上式において, I_{CC} は共結晶の形成度合い, CPS はピーク強度を示す. ここで Reference Intensity Ratio (RIR)法[180]より, 混合物中の成分の質量比がそれら成分の代表的なピーク強度の比に比例することから, 質量比 w_{CF}/w_{CC} はピーク強度比 CPS_{CF}/CPS_{CC} に, 質量比 w_{API}/w_{CC} はピーク強度比 CPS_{API}/CPS_{CC} に, それぞれ比例する. これより, 式(5-23), (5-25), (5-26)を合わせると次式が得られる.

$$\begin{aligned}
I_{CC} &\propto \frac{1}{1 + \frac{w_{API}^n}{w_{CC}^n} + \frac{w_{CF}^n}{w_{CC}^n}} = \frac{1}{1 + (\frac{1}{\theta_{API_CF}^n} - 1) + (\frac{1}{\theta_{CF_API}^n} - 1)} \\
&= \frac{1}{\frac{1}{\theta_{API_CF}^n} + \frac{1}{\theta_{CF_API}^n} - 1}
\end{aligned} \tag{5-27}$$

以降, $1/(\frac{1}{\theta_{API_CF}^n} + \frac{1}{\theta_{CF_API}^n} - 1)$ を, $I_{CC_calc}^n$ と表現する.

以上より, $\theta_{API_CF}^n, \theta_{CF_API}^n$ を基に $I_{CC_calc}^n$ を算出することで, 時刻 $t = n$ における共結晶の形成度合いが求まることから, 共結晶の形成度合いの経時変化をシミュレーションすることが可能と考えた.

5.2.3 計算条件

5.2.3.1 原薬・共有体・溶媒種

原薬, 共有体はそれぞれ, 第4章で用いた TPL, Nicotinamide (NA)とし, TPL-NA 共結晶の形成促進に及ぼす溶媒種の影響をシミュレーションした. 溶媒は, 有機溶媒である Ethanol (EtOH), Acetone (ACE), 1-propanol (1-PrOH), Methanol (MeOH), 2-propanol (2-PrOH), 液体脂肪酸である Linoleic acid (LA)のいずれかとした.

5.2.3.2 量子化学計算

COSMO 法による量子化学計算には, TURBOMOLE7.8[172]を使用した. 初期構造は, Universal Force Field を用いた力場計算により最適化した構造を使用した. 得られた初期構造を基として構造最適化を行い, COSMO 計算を実施した. このとき基底関数に def2-TZVP, 汎関数に B3LYP を用い, 誘電率は無限大として計算した.

5.2.3.3 シミュレーションに関する条件設定

・拡散項

Wilke-Chang の式を用いた拡散係数の算出のために使用した、溶媒に関する物性値を、Table 5-1 に示す。溶媒の会合度パラメータについて、LA は極性溶媒ではないことから 1 とした。温度は 298 K とした。また、推算された拡散係数を Table 5-2 にまとめて示す。

なお溶質に関する物性値である溶質の沸点分子容 V は、5.2.1.1 で述べたように、COSMO 法の量子化学計算により得られる分子体積から推算された分子のモル体積を使用した。

Table 5-1 Physical properties used to estimate diffusion coefficient in this work.

Solvent	Association parameter δ	Molecular weight M	Viscosity η at 298 K [cP]
EtOH	1.5 [199]	46.07	1.0826 [200]
ACE	1 [199]	58.08	0.3029 [200]
1-PrOH	1.2 [199]	60.10	1.943 [200]
MeOH	1.9 [199]	32.04	0.5513 [200]
2-PrOH	1.2 [199]	60.10	2.0436 [200]
LA	1	280.4	17.86 [201]

Table 5-2 Estimated diffusion coefficients (D_{API} and D_{CF}) at 298 K in each solvent. TPL and NA were used as API and CF, respectively.

Solvent	D_{API} [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]	D_{CF} [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]
EtOH	9.68×10^{-10}	1.16×10^{-9}
ACE	3.17×10^{-9}	3.80×10^{-9}
1-PrOH	5.51×10^{-10}	6.61×10^{-10}
MeOH	1.79×10^{-9}	2.14×10^{-9}
2-PrOH	5.24×10^{-10}	6.28×10^{-10}
LA	1.18×10^{-10}	1.42×10^{-10}

・吸着項

式(5-7)より算出された平衡定数を、Table 5-3 に示す。

Table 5-3 Calculated equilibrium constant ($K_{L_API_CF}$ and $K_{L_CF_API}$) at 298 K in each solvent. TPL and NA were used as API and CF, respectively.

Solvent	$K_{L_API_CF}$ [-]	$K_{L_CF_API}$ [-]
EtOH	0.658	0.581
ACE	0.611	0.308
1-PrOH	0.501	0.421
MeOH	0.668	0.673
2-PrOH	0.681	0.512
LA	0.604	0.780

・シミュレーション

シミュレーション時間は 5.0×10^{-2} [s]とした。

・液相厚さ

液相厚さ L は、 $L = 1.8 \times 10^{-6}$ [m]とした。液相厚さは、溶媒体積を、固体の表面積で除することで得た。溶媒体積は、溶媒を LA, 添加量を 0.1 g とした時の溶媒体積を使用した。固体の表面積は、TPL の比表面積[202]を用いて、TPL 1 mmol に相当する固体表面積を算出し、使用した。

・初期条件および固液界面($x = 0, L$)における条件

5.2.2.1 で述べたように、初期条件および固液界面での濃度を求めるためには、原薬、共有体の飽和溶解度が必要である。飽和溶解度は、溶質のモル分率を溶媒体積で除することで得た。ここで Table 5-4 に、温度 298 K における飽和溶解度を示す。なお TPL, NA の LA に対する溶解度は、実験値が報告されていないことから、Appendix-1 に示す方法で推算した。

Table 5-4 Saturated solubility of TPL and NA at 298 K in each solvent.

Solvent	Solute	Molar ratio of solute in liquid phase [-]	Solubility [mol m ⁻³]
EtOH	TPL	0.00116 [203]	19.8
EtOH	NA	0.046 [204]	825
ACE	TPL	0.00093 [203]	12.6
ACE	NA	0.0191 [205]	262
1-PrOH	TPL	0.00135 [203]	18.2
1-PrOH	NA	0.0378 [205]	524
MeOH	TPL	0.00137 [203]	33.9
MeOH	NA	0.0766 [204]	2050
2-PrOH	TPL	0.00117 [206]	15.3
2-PrOH	NA	0.0328 [206]	443
LA	TPL	0.0016 (Appendix-1)	5.27
LA	NA	0.034 (Appendix-1)	115

5.3 結果と考察

θ_{API_CF} , θ_{CF_API} を基に算出した I_{CC_calc} を共結晶の形成度合いとし, I_{CC_calc} の経時変化をシミュレーションにより求めた. 式(5-27)より I_{CC_calc} は, 実験において共結晶の形成度合い I_{CC} と比例関係にあることから, 本節では, I_{CC_calc} の値が 0 から徐々に増加し, 1 に達するまでの過程ではなく, ある一定値に達するまでの過程に着眼した. I_{CC_calc} の時間に対する増加速度に着目し, 溶媒種ごとに比較することで, 共結晶の形成促進に及ぼす溶媒の影響を解析することを試みた.

5.3.1 シミュレーション結果に基づく現象解析

本項では, 脂肪酸を媒体とした場合に, 構築モデルによって共結晶の形成促進に関するシミュレーションが可能かどうかを検証した. さらに段階[III-2]として取り得る「固相

の共有体の結晶表面に、溶媒中の原薬分子が析出する状態」と「固相の原薬の結晶表面に、溶媒中の共有体分子が析出する状態」の、どちらの現象が促進されているかを解析した。

まず、 θ_{API_CF} , θ_{CF_API} を基に算出した I_{CC_calc} を共結晶の形成度合いとし、溶媒を LA とした時の共結晶の形成促進に関するシミュレーション結果を Fig. 5-3 に示す。時間の増大に伴い、 I_{CC_calc} が増大していることがわかる。構築モデルにより、共結晶の形成促進をシミュレーションすることができると考えられる。

ここで、本シミュレーションと実際の実験では、時間スケールは大きく異なると考えられる。これは、本モデルを構築する際の仮定条件が実際の状況と異なるため、本シミュレーションが形成過程の一部のみを考慮したものであるための、双方が要因と考えられる。特に前者については、モデルの単純化のため、溶質同士の相互作用や溶媒分子の吸着を無視したモデルを構築しているが、実際は、溶質同士の相互作用によって拡散に影響があることや、溶媒分子が固体結晶の表面に吸着されており、溶媒分子の脱着を考慮に入れる必要があると考えられる。またモデルの単純化のため、単層吸着を仮定したモデルを構築しているが、実際は原薬結晶上に共有体分子が吸着された後に、原薬分子が吸着される、といった吸着現象が生じている可能性がある。以上の要因により、本シミュレーションと、実際の実験では時間スケールが大きく異なる可能性がある。

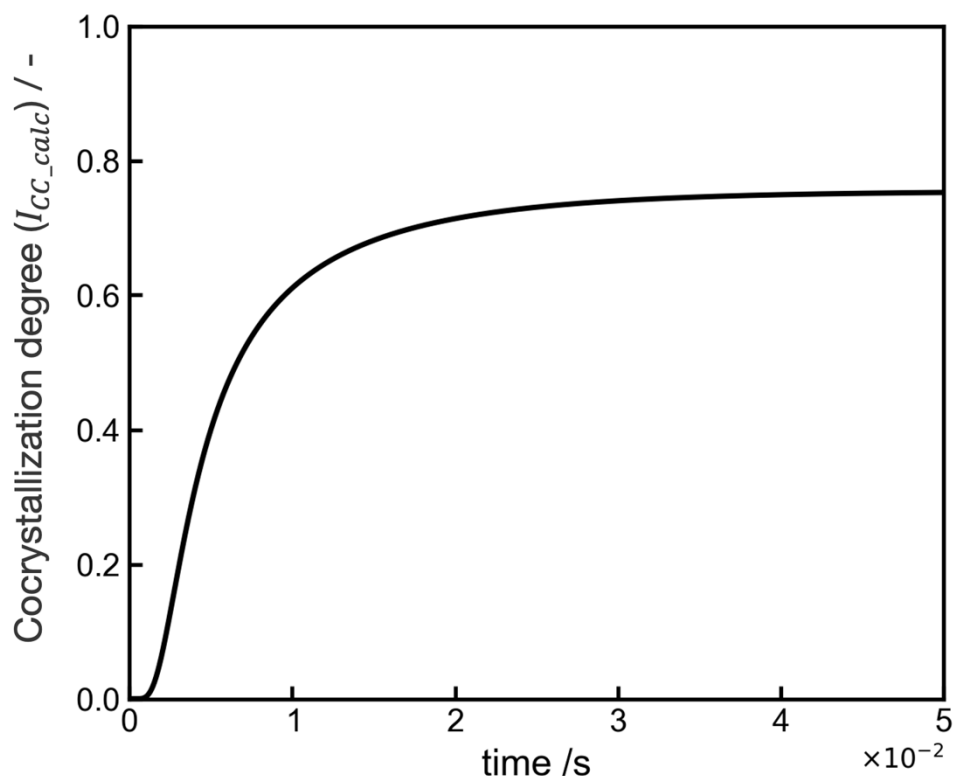


Fig. 5-3 Time dependence for cocrystallization degree (I_{cc_calc}) calculated at 298 K with LA as solvent.

次に、段階[III-2]として取り得る「固相の共有体の結晶表面に、溶媒中の原薬分子が析出する状態」と「固相の原薬の結晶表面に、溶媒中の共有体分子が析出する状態」の、どちらの現象が促進されているかを解析するため、 θ_{API_CF} と θ_{CF_API} のシミュレーション結果を比較した。Fig. 5-4 に、 θ_{API_CF} 、 θ_{CF_API} の計算結果を示す。 θ_{CF_API} の方が、 θ_{API_CF} と比較して、よりはやく数値が増大していることがわかる。ここで θ_{q-Q} は平衡定数 K_{L-q-Q} と固液界面における濃度 C_q から算出されている。平衡定数を比較すると、 $K_{L_API_CF}$ と $K_{L_CF_API}$ は、Table 5-3 より近い値を示す。これより、平衡定数 $K_{L_API_CF}$ 、 $K_{L_CF_API}$ が θ_{API_CF} 、 θ_{CF_API} それぞれに与える影響は小さいと考えられる。一方で濃度を比較すると、吸着が生じる固液界面における濃度(原薬濃度に関しては $x = 0$ 、共有体濃度に関しては $x = L$)は、Fig. 5-5 に示すように、原薬濃度より共有体濃度の方が、濃度上昇がはやいことがわかる。これより、 θ へ及ぼす固液界面における濃度の影響は大きいと考えられる。ここで原薬、共有体の拡散係数は、Table 5-2 より近い値を示す一方で、飽和溶解度は、

Table 5-4 より共有体の方が大きい値を示すことから、共有体の濃度勾配は原薬と比較して大きいと考えられる。このことから、共有体の濃度上昇は原薬と比較してはやかったと考えられ、Fig. 5-4 で示したように θ_{CF_API} の方が、 θ_{API_CF} と比較してはやく数値が増大した可能性がある。以上より、原薬を TPL、共有体を NA、溶媒を LA とした本系においては、共有体が原薬結晶に吸着される現象が促進されていると考えられ、これは飽和溶解度が大きい方の物質が、小さい方の物質の結晶表面に吸着される現象が促進されることに起因すると示唆される。

また θ_{CF_API} は 1 に近い値で一定値を示したが、 θ_{API_CF} は 1 に達することなく一定値を示した。これは、 θ_{API_CF} 、 θ_{CF_API} の算出に使用する原薬、共有体の各濃度に影響されると考えられる。これらの濃度は飽和溶解度を超えることはなく、また Table 5-4 より、原薬の飽和溶解度は共有体の飽和溶解度と比較して非常に小さい。原薬の飽和溶解度が非常に小さいために、 θ_{API_CF} は 1 に達することなく一定値を示したと考えられる。また Fig. 5-3 において、 I_{CC_calc} も θ_{API_CF} 同様に、1 に達することなく一定値を示した。 I_{CC_calc} は θ_{API_CF} 、 θ_{CF_API} より算出されていることから、 I_{CC_calc} が 1 に達することなく一定値を示したことは、 θ_{API_CF} が 1 に達することなく一定値を示したことに起因する、つまり原薬の飽和溶解度が非常に小さいことに起因すると考えられる。

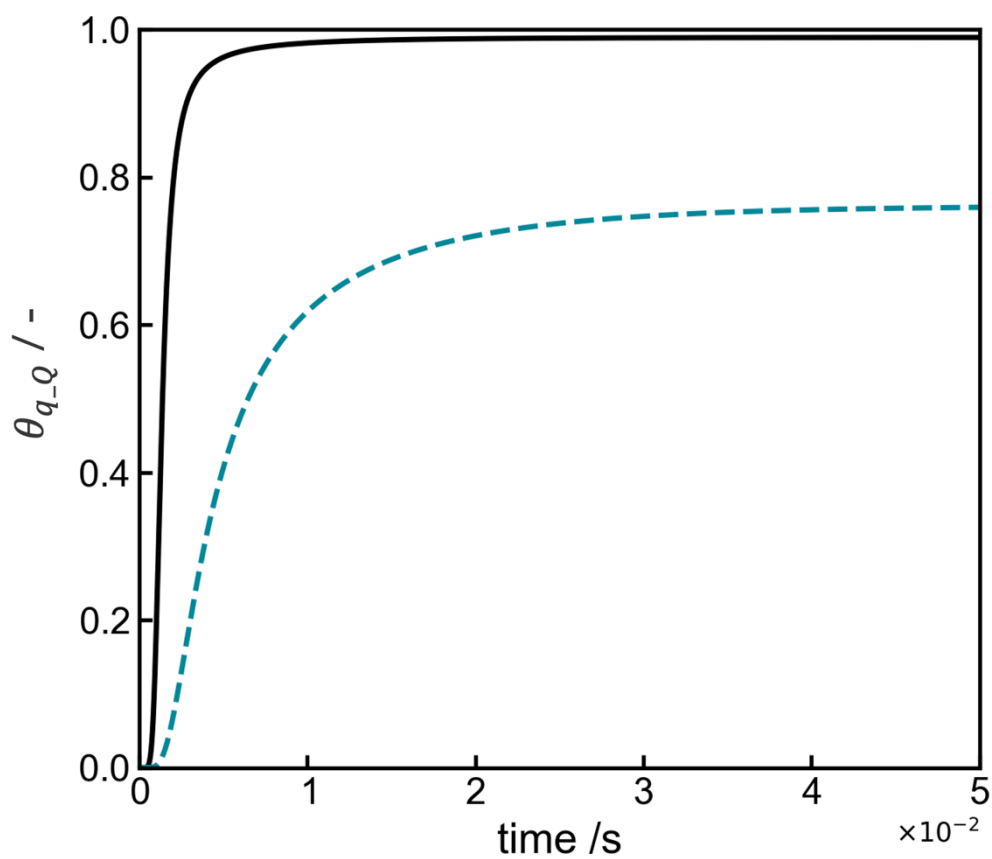


Fig. 5-4 Simulation results for fractional occupancy of the adsorption sites (θ_{CF_API} (black solid line) and θ_{API_CF} (blue dashed line)) calculated at 298 K with LA as solvent. TPL and NA were used as API and CF, respectively.

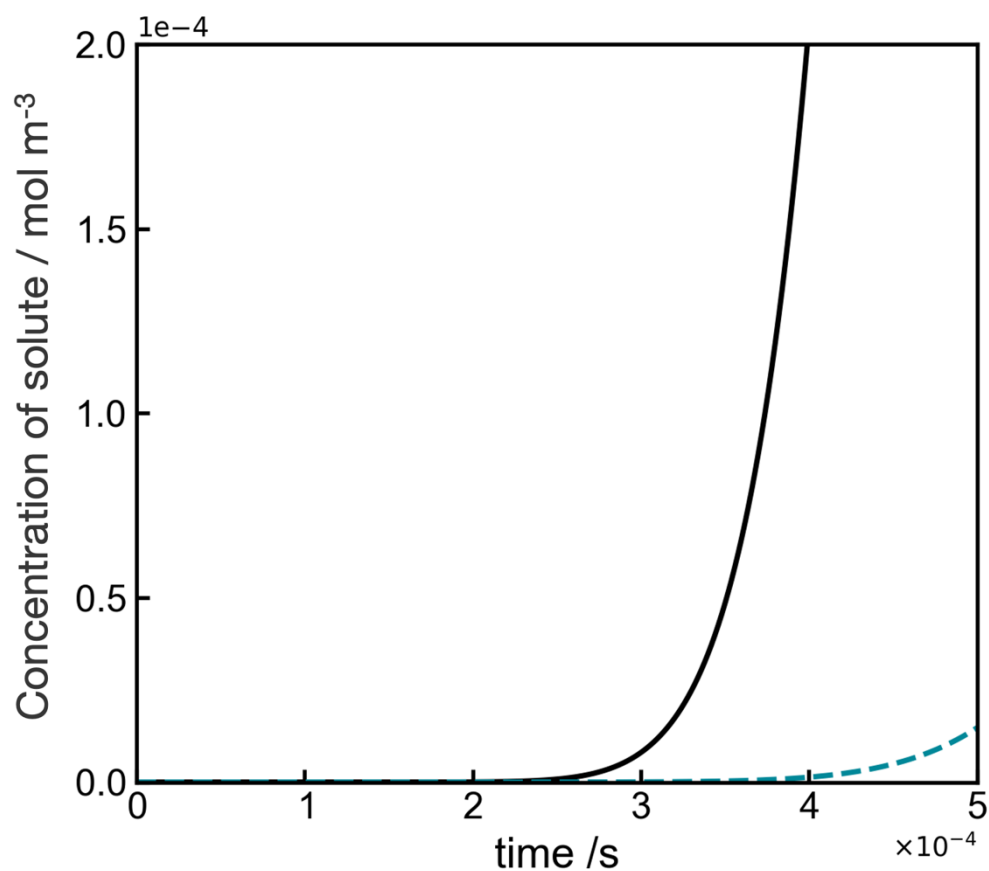


Fig. 5-5 Time dependence for concentration of CF (NA, black solid line) and API (TPL, blue dashed line) at the adsorption point at 298 K. Adsorption point of API on CF crystal surface was set as $x = 0$ and that of CF on API crystal surface was set as $x = L$.

5.3.2 溶媒種の及ぼす共結晶の形成促進効果への影響

本項では、溶媒種別の共結晶の形成促進に関するシミュレーションにより、 θ_{API_CF} , θ_{CF_API} を基に算出した I_{CC_calc} を共結晶の形成度合いとして、 I_{CC_calc} の値が一定となるまでの増加速度に着目することで、溶媒が及ぼす共結晶の形成促進への影響を解析した。

溶媒を EtOH, ACE, 1-PrOH, MeOH, 2-PrOH, LA のいずれかとした時の共結晶の形成促

進に関するシミュレーション結果を Fig. 5-6 に示す. 時間の増大に伴い, I_{CC_calc} も増大しており, I_{CC_calc} の増加速度が溶媒種に依存していることがわかる. 以上より, 共結晶の形成促進が溶媒種に依存していることがわかる.

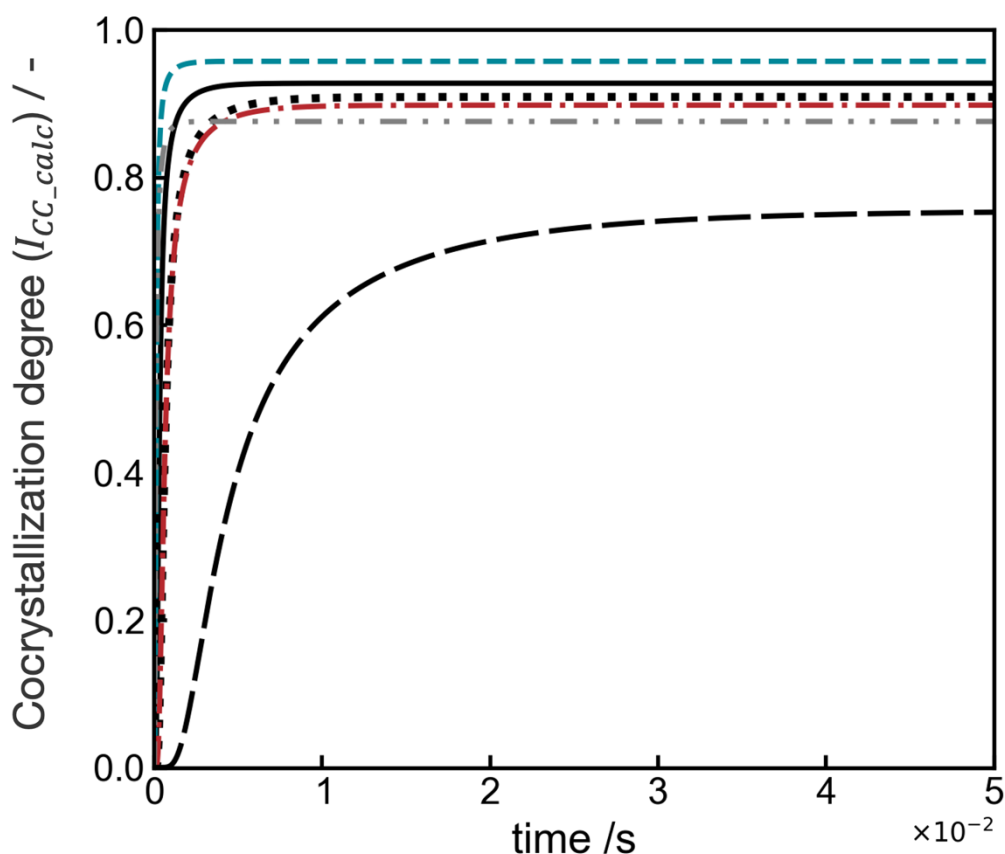


Fig. 5-6 Time dependence for cocrystallization degree (I_{CC_calc}) with EtOH (black solid line), ACE (gray two-dot dashed line), 1-PrOH (red dashdotted line), MeOH (blue dashed line), 2-PrOH (black dotted line) and LA (black long dashed line). TPL and NA were used as API and CF, respectively.

I_{CC_calc} に与える溶媒種の影響をより詳細に検討するため, I_{CC_calc} の算出に用いる $\theta_{API_CF}, \theta_{CF_API}$ に着目し, $\theta_{q,Q}^n$ の最小値と最大値の平均値における接線の傾きと, 拡散係数 D_q ・ 飽和溶解度 $C_{S,q}$ ・ 平衡定数 $K_{L,q,Q}$ が与える影響を検証した. Fig. 5-7, 5-8, 5-9 に, $\theta_{API_CF}, \theta_{CF_API}$ の最小値と最大値の平均値における接線の傾きと, 拡散係数, 飽和溶解度, 平衡定数それぞれとの関係を示す. Fig. 5-7, 5-8 から, 拡散係数および飽和溶解度の

増大に伴い、 θ の接線の傾きが増大することが確認される一方、Fig. 5-9 から、平衡定数と θ の接線の傾きの関連性は低いことがわかる。また $\theta_{API_CF}, \theta_{CF_API}$ の接線の傾きと、拡散係数 D_{API}, D_{CF} の相関係数は、それぞれ 0.89, 0.76 と算出され、 $\theta_{API_CF}, \theta_{CF_API}$ の接線の傾きと、飽和溶解度 C_{S_API}, C_{S_CF} の相関係数は、それぞれ 0.63, 0.78 と算出された。これより、飽和溶解度および拡散係数は、 θ の接線の傾きと正の相関を持つと考えられる。さらに拡散係数は、 θ の接線の傾きとの相関係数の値がより 1 に近いことから、 θ へ及ぼす影響度が最も大きい可能性がある。これより拡散係数を増大させる溶媒種は、 $\theta_{API_CF}, \theta_{CF_API}$ の最小値と最大値の平均値における接線の傾きの増大に、最も寄与すると考えられる。ここで θ_{q-Q} の接線の傾きが大きな値を示す溶媒は、 θ_{q-Q} の値が増加する速度が大きいと考えられる。以上より、拡散係数を増大させる溶媒種は、 θ_{q-Q} の増加速度の増大に、最も寄与すると考えられる。

また、平衡定数と θ の接線の傾きの関連性は低いこと、さらに平衡定数の値は溶質の吸着されやすさを表現すると考えられることから、吸着過程は律速でないと考えられる。モデルの構築において拡散過程が律速であると仮定したが、この仮定に矛盾のない結果であると考えられる。

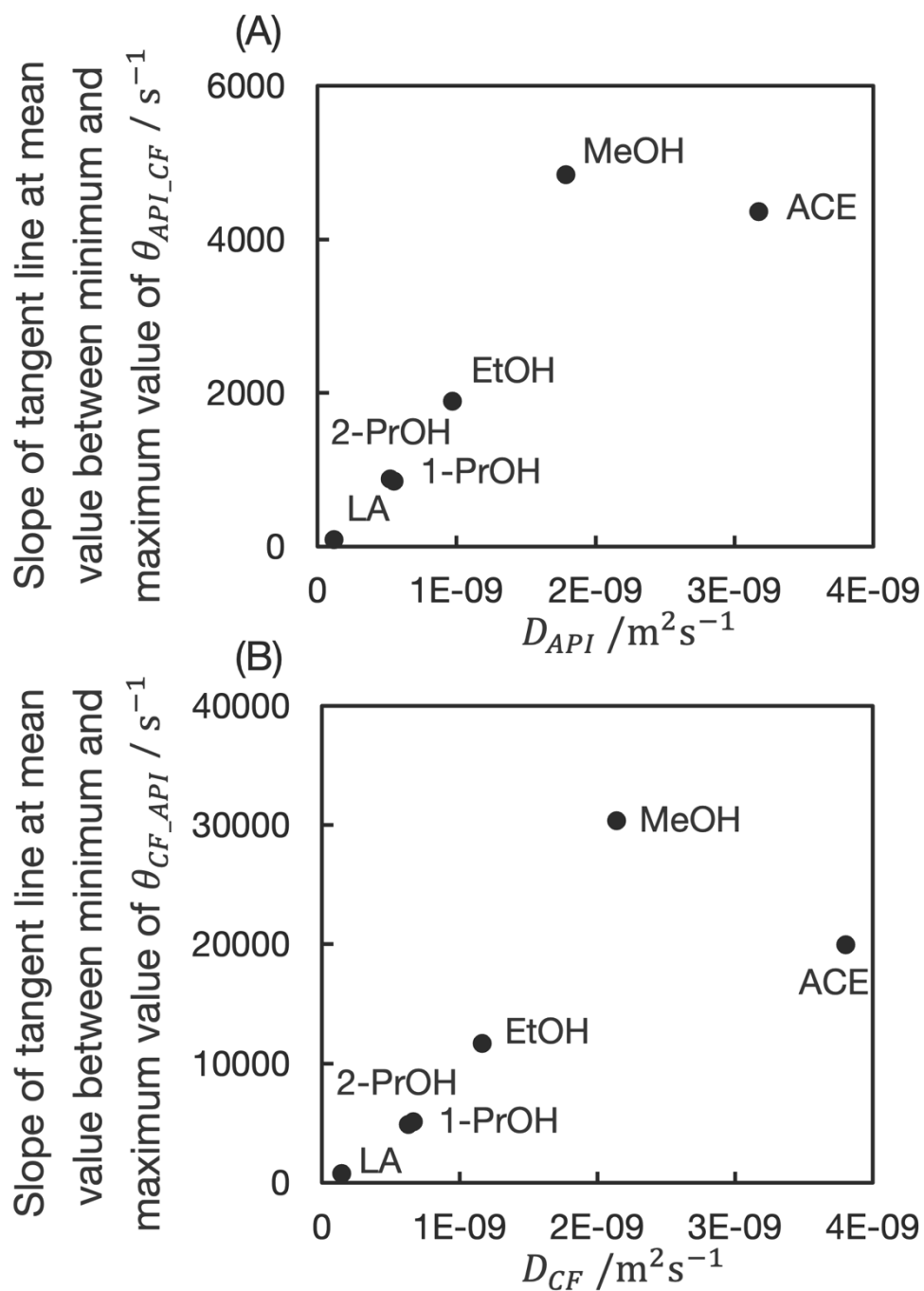


Fig. 5-7 (A) Relationship between the diffusion coefficient of API and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of θ_{API_CF} . (B) Relationship between the diffusion coefficient of CF and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of θ_{CF_API} . TPL and NA were used as API and CF, respectively.

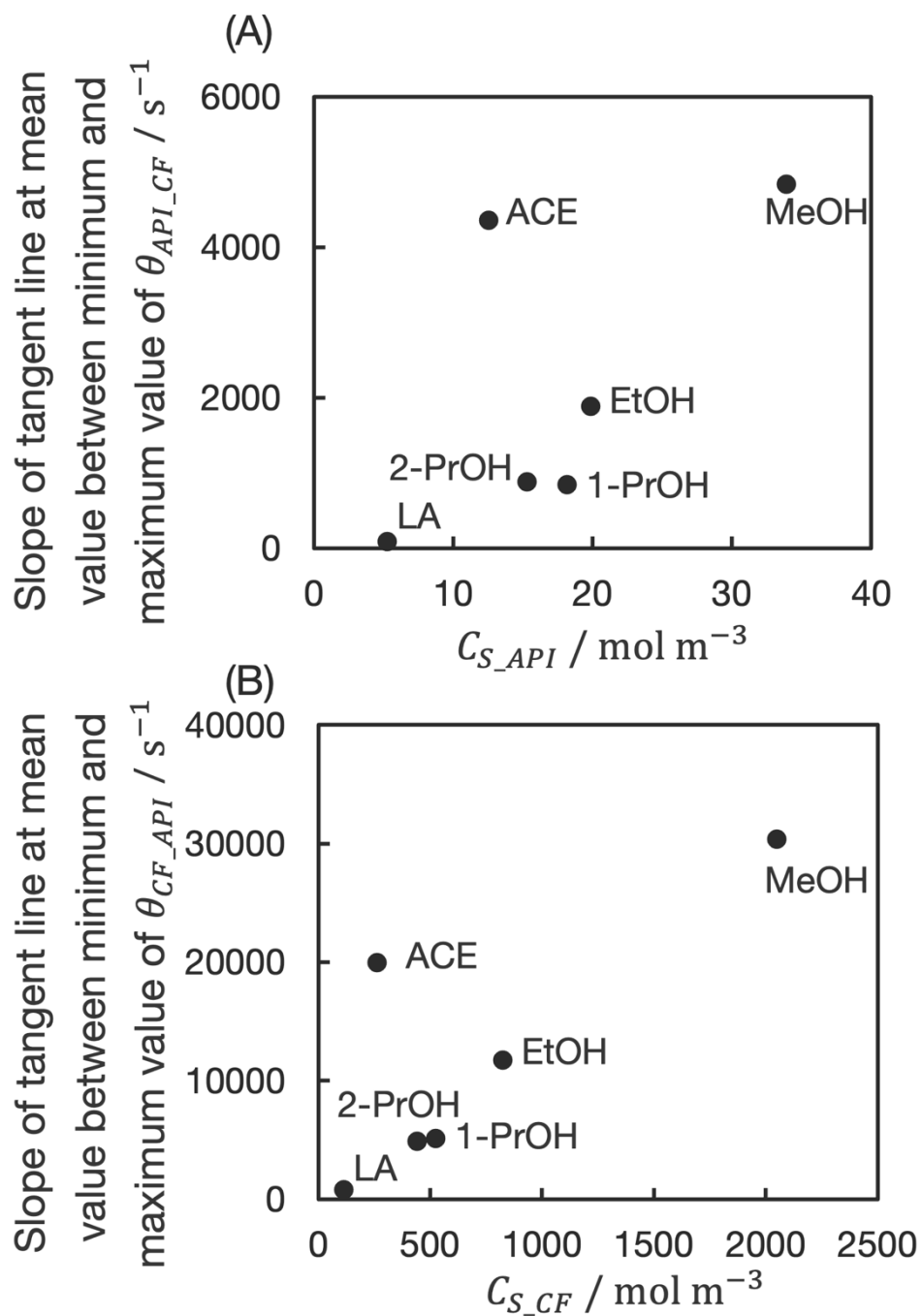


Fig. 5-8 (A) Relationship between the saturated solubility of API and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of θ_{API_CF} . (B) Relationship between the saturated solubility of CF and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of θ_{CF_API} . TPL and NA were used as API and CF, respectively.

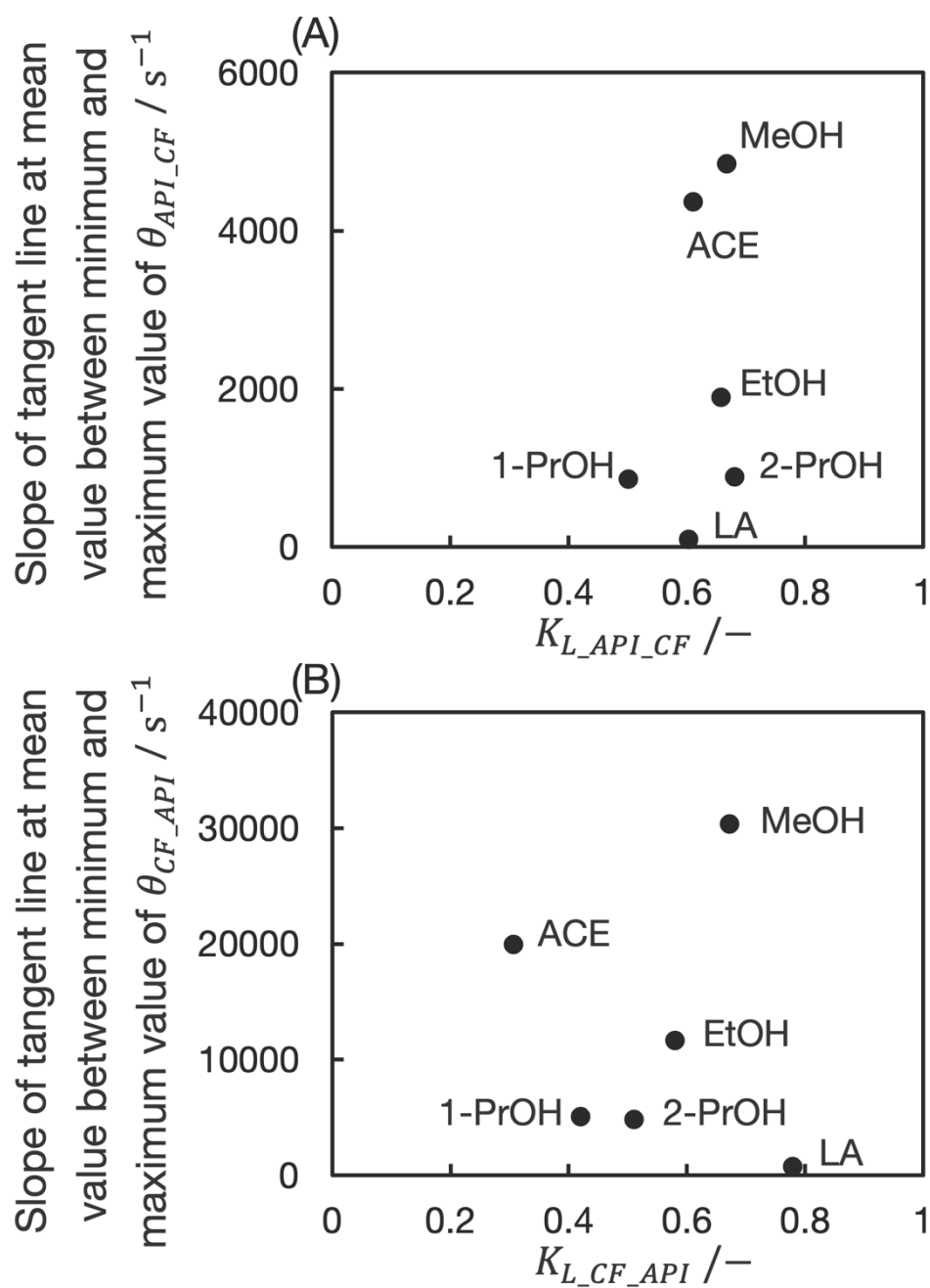


Fig. 5-9 (A) Relationship between the equilibrium constant of API and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of θ_{API_CF} . (B) Relationship between the equilibrium constant of CF and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of θ_{CF_API} . TPL and NA were used as API and CF, respectively.

ここで溶媒中の原薬、共有体の濃度分布に着目することで、溶媒変更による拡散係数の増大に伴う、 θ_{API_CF} , θ_{CF_API} の最小値と最大値の平均値における接線の傾きの増大を、詳細に説明できると考えた。Table 5-2 で示されたように、原薬、共有体の拡散係数が大きい値を示す EtOH、小さい値を示す LA を例として、EtOH, LA を溶媒とした時の原薬、共有体の濃度分布に着目した。Fig. 5-10 に、EtOH, LA を溶媒とした時の、原薬の濃度分布を示す。EtOH を溶媒とした場合、吸着が生じる固液界面における濃度($x = 0$)は、時間の経過に伴い濃度が上昇し、その後は x 座標によらず飽和溶解度に近しい値を示している。一方で LA を溶媒とした場合、吸着が生じる固液界面における濃度($x = 0$)は、時間の経過に伴い濃度が上昇しているが、EtOH と比較して濃度の増加速度は非常に小さい。これより、LA が溶媒の場合は、EtOH と比較して原薬の拡散が遅いことがわかる。Fig. 5-11 に示す EtOH, LA を溶媒とした時の共有体の濃度分布に関しても、吸着が生じる固液界面における濃度($x = L$)は、同様の傾向が示すことが確認される。以上より、原薬および共有体の拡散係数の増大により、分子拡散が促進された結果、吸着が生じる固液界面における濃度の増加速度が大きくなることで、 θ_{API_CF} , θ_{CF_API} の最小値と最大値の平均値における接線の傾きが増大したと考えられる。

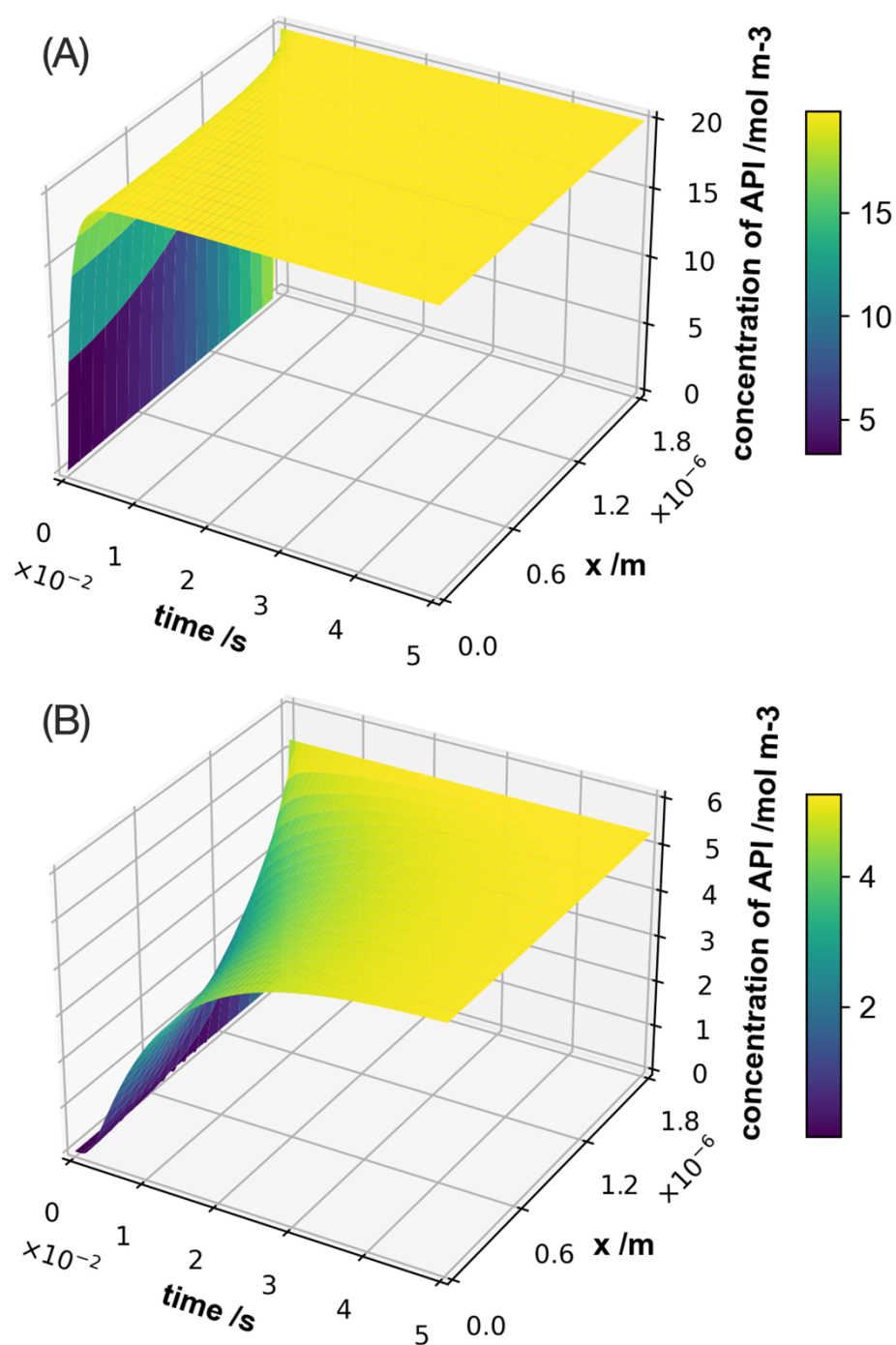


Fig. 5-10 Three-dimensional concentration distribution of API (TPL) in (A) EtOH and (B) LA.

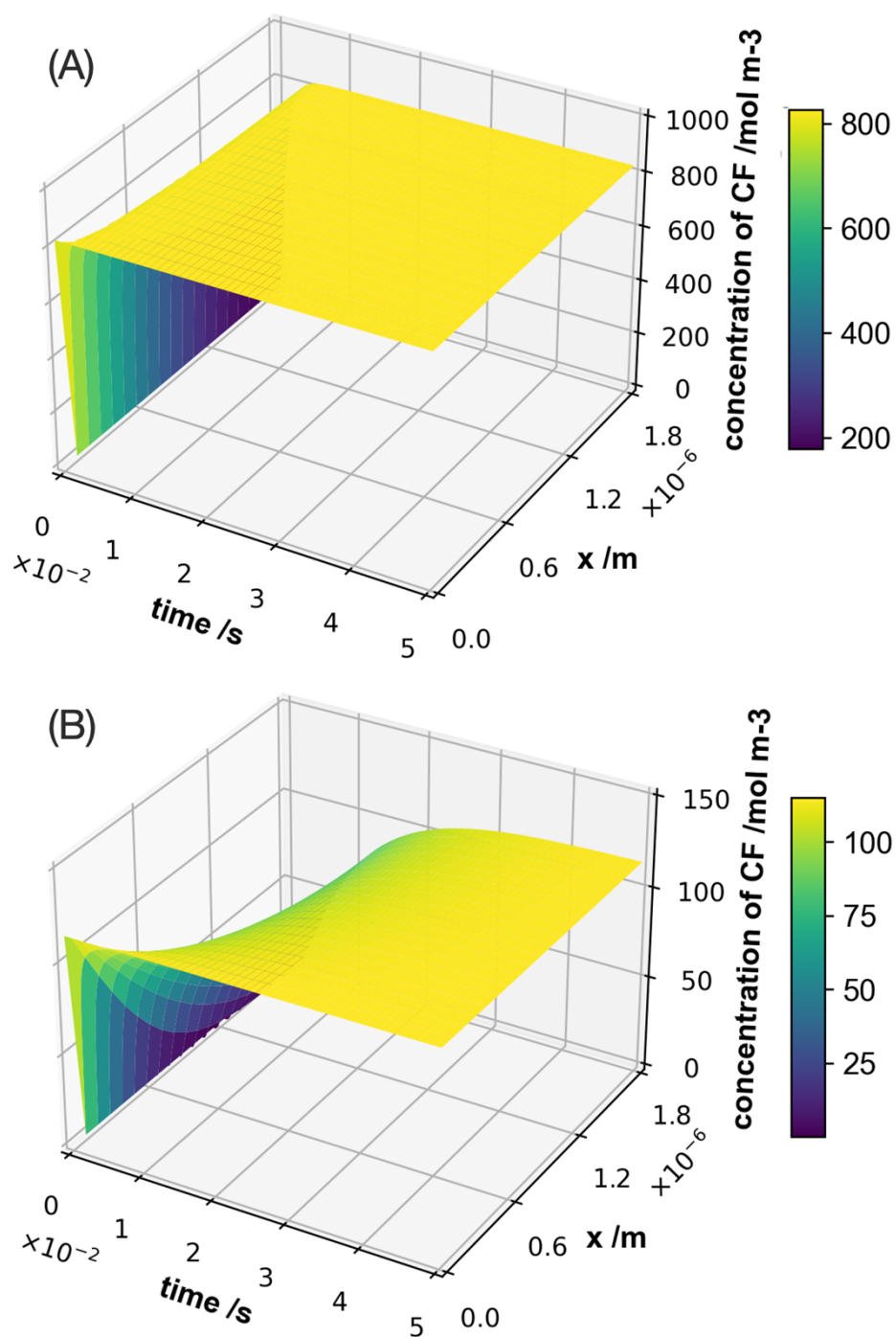


Fig. 5-11 Three-dimensional concentration distribution of CF (NA) in (A) EtOH and (B) LA.

以上より、拡散係数を増大させる溶媒種、つまり粘度の低い溶媒種は、 θ_{API_CF} , θ_{CF_API} の最小値と最大値の平均値における接線の傾きに寄与し、同時に I_{CC_calc} の最小値と最大値の平均値における接線の傾きへ影響を与えと考えられる。これより、 I_{CC_calc} の最小値と最大値の平均値における接線の傾きを算出し、溶媒粘度との関係性を検証した。Fig. 5-12 に、 I_{CC_calc} の接線の傾きと溶媒粘度の関係を示す。溶媒粘度の低下に伴い、 I_{CC_calc} の接線の傾きの増大が確認される。 I_{CC_calc} の接線の傾きが大きな値を示す溶媒は、 I_{CC_calc} の値が増加する速度が大きいと考えられ、共結晶形成が促進されると示唆される。以上より、溶媒粘度の低下により分子拡散が促進された結果、共結晶形成が促進されたと考えられる。なおこのような分子拡散の促進と共結晶の形成促進の関係は、文献でも報告されている。[27,193,194]

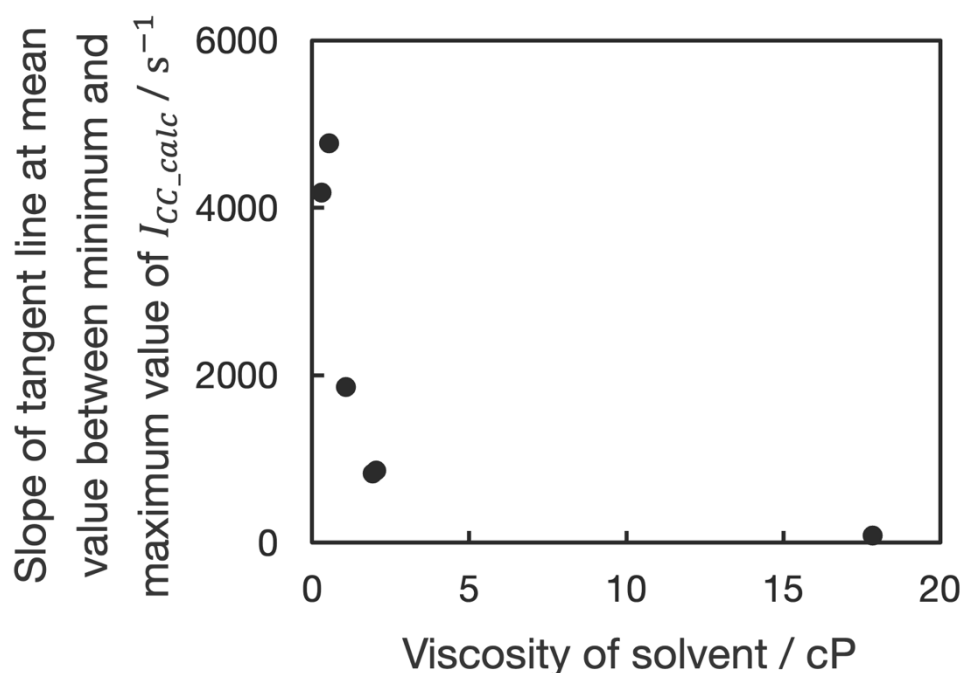


Fig. 5-12 Relationship between the viscosity of solvent and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of I_{CC_calc} .

5.3.3 脂肪酸の粘度低下が及ぼす共結晶の形成促進効果への影響

前項までのシミュレーション結果より、粘度の低い溶媒を用いることで共結晶形成

が促進されると考えられることから、LA の粘度を低下させることで、共結晶形成が促進されると期待される。一般的に液体脂肪酸は、温度の上昇により粘度が低下する。また液体脂肪酸は、高圧 CO₂ 雰囲気において、高圧 CO₂ の高拡散性により CO₂ が液体脂肪酸中へ拡散することで、脂肪酸の粘度が低下することが報告されている.[207] そこで、温度の上昇または高圧 CO₂ の活用による、液体脂肪酸の粘度低下が及ぼす、共結晶の形成促進効果への影響をシミュレーションすることを試みた。高温条件として、前項の 298 K よりも 25 K 高い 323 K を用い、また高圧 CO₂ を活用する条件として、CO₂ の臨界点を超える条件を用いることとし、温度 323 K、圧力 10 MPa の条件を用いた。

さらに脂肪酸の種類を変更し、粘度の低い脂肪酸を用いることで、脂肪酸媒体による共結晶の形成促進が期待される。そこで 298 K において室温で存在する脂肪酸に着目し、脂肪酸種の変更が及ぼす、共結晶の形成促進効果への影響をシミュレーションすることを試みた。

5.3.3.1 計算条件

シミュレーションに際し、原薬および共有体の種類、量子化学計算、シミュレーション時間、液相厚さは、5.2.3 に示した通りとした。以下に相違点のみ示す。

・溶媒種

溶媒は、液体脂肪酸 LA, Oleic acid (OA), Eicosapentaenoic acid (EPA), または、高圧 CO₂ 雰囲気下における LA とした。

高圧 CO₂ 雰囲気下において液体脂肪酸 LA を添加すると、CO₂ と LA の二成分系気液平衡により、CO₂-rich 相と LA-rich(脂肪酸 rich)相の二相を形成する。本章では、LA-rich 相を溶媒として取り扱った。LA-rich 相は、LA と CO₂ の混合溶媒(以下、LA/CO₂ と表記)と考えられる。LA-rich 相中の LA, CO₂ の比率は、CO₂ と LA の二成分系気液平衡を推算することで求まる液相モル分率を用いた。温度 323 K, CO₂ 圧力 10 MPa の場合、Appendix-2 に示した CO₂ と LA の二成分系気液平衡の計算より、CO₂ の液相モル分率 x_{CO_2} は 0.70 と推算された。

・シミュレーションの条件設定

Wilke-Chang の式を用いた拡散係数の算出のために使用した、溶媒に関する物性値を、

Table 5-5 に示す. LA/CO₂ の場合, 溶媒の分子量は, 各成分のモル分率と分子量の足し合わせで表現した. LA/CO₂ の場合の溶媒の会合度パラメータは, LA, CO₂ は共に極性溶媒でないことから, 1 とした. LA/CO₂(温度 323 K, CO₂ 圧力 10 MPa) の場合, LA-rich 相の粘度は, 温度 313 K, CO₂ 圧力 10 MPa の場合の粘度, 温度 333 K, CO₂ 圧力 10 MPa の場合の粘度をそれぞれ推算し[207], それらの平均値を使用した. 平均値を用いた理由は, 粘度の推算式に必要なフィッティングパラメータが, CO₂ と LA の二成分系において, 313 K, 333 K の条件では報告されている一方[207], 323 K の条件では未報告であったためである.

Table 5-5 Physical properties used to estimate diffusion coefficient in this work.

Solvent	Association parameter δ	Molecular weight M	Viscosity η [cP]	Temperature T [K]	Pressure [MPa]
LA	1	280.4	8.04 [201]	323	0.1
LA/CO ₂	1	114.9	1.32 [207]	323	10
OA	1	282.5	28.9 [201]	298	0.1
EPA	1	302.5	2.78 [201]	298	0.1

また, 算出された拡散係数, 吸着における平衡定数を, まとめて Table 5-6 に示す.

Table 5-6 Estimated diffusion coefficients (D_{API} and D_{CF}) and calculated equilibrium constants ($K_{L_{API}_{CF}}$ and $K_{L_{CF}_{API}}$) in each solvent. TPL and NA were used as API and CF, respectively.

Solvent	D_{API} [m ² s ⁻¹]	D_{CF} [m ² s ⁻¹]	$K_{L_{API}_{CF}}$ [-]	$K_{L_{CF}_{API}}$ [-]	Temperature T [K]	Pressure [MPa]
LA	2.73 $\times 10^{-10}$	3.27 $\times 10^{-10}$	0.593	0.727	323	0.1
LA/CO ₂	1.11 $\times 10^{-9}$	1.33 $\times 10^{-9}$	0.641	0.572	323	10
OA	7.34 $\times 10^{-11}$	8.79 $\times 10^{-11}$	0.485	0.628	298	0.1
EPA	7.90 $\times 10^{-10}$	9.47 $\times 10^{-10}$	0.612	0.755	298	0.1

ここで平衡定数は、 $\Delta G_{i/S}^{*chg}$ を用いて、式(5-7)で算出される。式(5-7)中の $\Delta G_{q/sol}^{*chg}$ は、式(2-63)より明らかなように、溶媒のセグメントの活量係数 $\Gamma_{sol}(\sigma)$ を用いて計算される。特に LA と CO₂ の混合溶媒を溶媒とする場合は、混合溶媒を構成する各溶媒のモル分率を用いて式(2-48)より混合 σ -profile を求め、式(2-60)中の $p(\sigma)$ に適用することで、 $\Gamma(\sigma)$ を算出した。

・初期条件および固液界面($x = 0, L$)における条件

5.2.2.1 で述べたように、初期条件および固液界面での濃度を求めるためには、原薬、共有体の飽和溶解度が必要である。

TPL, NA の OA, LA, EPA に対する飽和溶解度は、Appendix-1 より推算した。推算結果を Table 5-7 に示す。

Table 5-7 Saturated solubility of TPL and NA in each solvent.

Solvent	Solute	Temperature T [K]	Pressure [MPa]	Molar ratio of solute in liquid phase [-]	Solubility [mol m ⁻³]
LA	TPL	323	0.1	0.0043 (Appendix-1)	13.9
LA	NA	323	0.1	0.075 (Appendix-1)	259
OA	TPL	298	0.1	0.0033 (Appendix-1)	10.3
OA	NA	298	0.1	0.095 (Appendix-1)	302
EPA	TPL	298	0.1	0.0034 (Appendix-1)	10.7
EPA	NA	298	0.1	0.047 (Appendix-1)	147

溶媒と CO₂ の混合溶媒への溶解度に関して、CO₂ の貧溶媒効果により、混合溶媒中の CO₂ のモル分率の増加に伴って、溶質の液相モル分率が減少することが報告されている。[208,209] しかしその報告データは極めて少なく、推算も実験データへのフィッティングが必要である。LA/CO₂ の混合溶媒に対する TPL, NA の溶解度データは報告されていないことから、各成分のモル分率を用い、以下の式で液相モル分率を概算した。

$$z_{i_LA/CO_2} = x_{CO_2} z_{i_CO_2} + x_{LA} z_{i_LA} \quad (5-28)$$

ここで、 x は混合溶媒を構成する溶媒成分のモル分率、 $z_{i,j}$ は溶媒(j)への溶質(i)のモル分率である。なお x は、Appendix-2 に示した CO_2 と LA の二成分系気液平衡の計算から、温度 323 K、 CO_2 圧力 10 MPa における液相モル分率を求めることで得た。温度 323 K、 CO_2 圧力 10 MPa における CO_2 への TPL および NA の溶解度は、文献値[210]および Chrastil 式[211]を用いた推算値[212]から、それぞれ求めた。LA への TPL および NA の溶解度は、上述のように Appendix-1 より推算することで求めた。式(5-28)より求まる $z_{i,\text{LA}/\text{CO}_2}$ を、Peng-Robinson 式[166]より算出された液相モル体積で除することで、飽和溶解度を求めた。以上を通じ、TPL の LA/CO_2 に対する飽和溶解度は 8.81 mol m^{-3} 、NA の LA/CO_2 に対する飽和溶解度は 154 mol m^{-3} と求められた。

5.3.3.2 シミュレーション結果

・脂肪酸を用いた際の温度上昇、または高圧 CO_2 との共利用による影響

$\theta_{\text{API}_{\text{CF}}}$, $\theta_{\text{CF}_{\text{API}}}$ を基に算出した $I_{\text{CC}_{\text{calc}}}$ を共結晶の形成度合いとし、溶媒種および温度条件を、LA_298 K, LA_323 K, LA/ CO_2 _323 K とした時の共結晶の形成促進に関するシミュレーション結果を Fig. 5-13 に示す。 $I_{\text{CC}_{\text{calc}}}$ の傾きは、LA_298 K, LA_323 K, LA/ CO_2 _323 K の順番で増加していることがわかる。これより、LA_298 K, LA_323 K, LA/ CO_2 _323 K の順番で、共結晶形成が促進されていると考えられる。ここで前項 5.3.2 において、 $I_{\text{CC}_{\text{calc}}}$ の算出に用いる $\theta_{\text{API}_{\text{CF}}}$, $\theta_{\text{CF}_{\text{API}}}$ の増加速度と媒体粘度の低下、および飽和溶解度の増加は、それぞれ正の相関があることが示唆されていた。溶媒種および温度条件を LA_323 K とした場合、LA_298 K とした場合と比較して、温度上昇によって脂肪酸の粘度が低下し、飽和溶解度が増加する。温度上昇による、粘度の低下および飽和溶解度の増加の双方によって、共結晶の形成が促進される可能性がある。また溶媒種および温度条件を LA/ CO_2 _323 K とした場合は、LA_323 K とした場合と比較して、媒体粘度、飽和溶解度の双方が低下する。LA/ CO_2 _323 K とした場合は、LA_323 K とした場合と比較して、飽和溶解度の低下による共結晶の形成抑制効果よりも、媒体粘度の低下による共結晶の形成促進効果の方が、より大きく影響したために、共結晶形成が促進されていると考えられる。

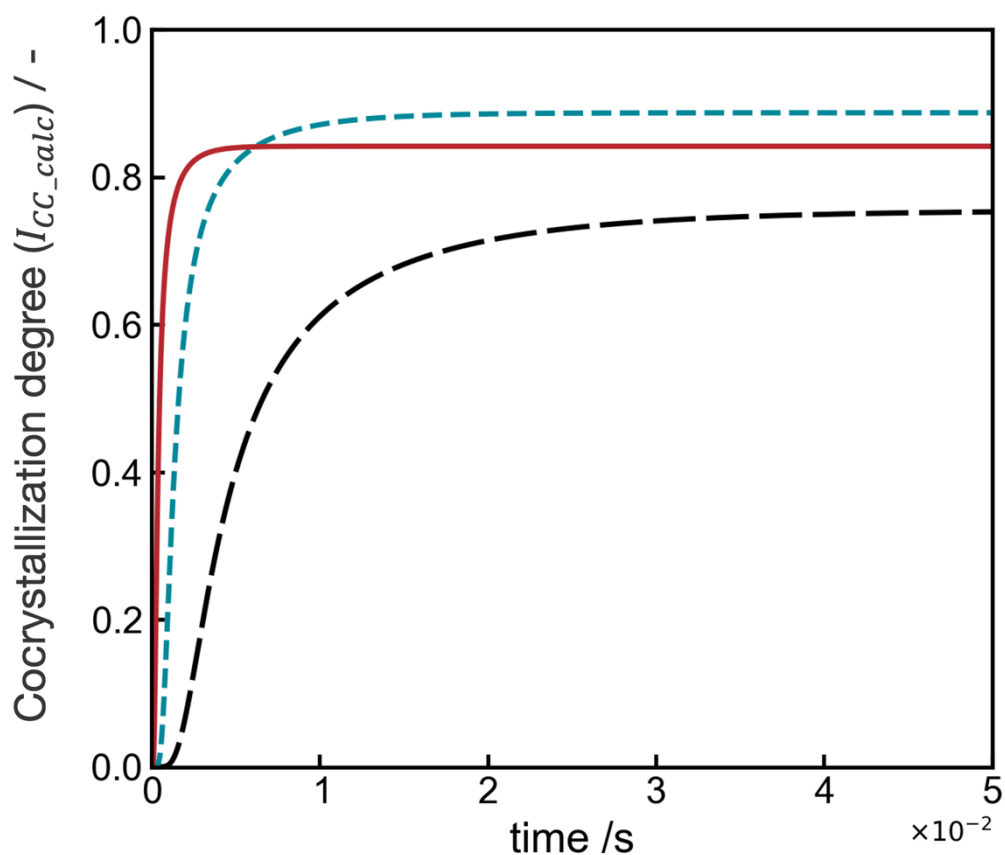


Fig. 5-13 Time dependence for cocrystallization degree (I_{cc_calc}) with LA_298 K (black long dashed line), LA_323 K (blue dashed line) and LA/CO₂_323 K (red solid line). TPL and NA were used as API and CF, respectively.

・脂肪酸種の変更による影響

$\theta_{API_CF}, \theta_{CF_API}$ を基に算出した I_{cc_calc} を共結晶の形成度合いとし、溶媒種および温度条件を、LA_298 K, OA_298 K, EPA_298 K とした時の共結晶の形成促進に関するシミュレーション結果を Fig. 5-14 に示す。 I_{cc_calc} の最小値と最大値の平均値における接線の傾きの大きさは、OA_298 K, LA_298 K, EPA_298 K の場合、それぞれ 74.5, 84.5, 942 であり、OA_298 K, LA_298 K, EPA_298 K の順番で増加していることがわかる。これより、OA_298 K, LA_298 K, EPA_298 K の順番で、共結晶形成が促進されていると考えられる。Table 5-1, 5-5 より、OA, LA, EPA の順番で脂肪酸の粘度が低下していることから、媒体の

粘度低下に伴い分子拡散が促進されることで、共結晶形成が促進されることが考えられる。

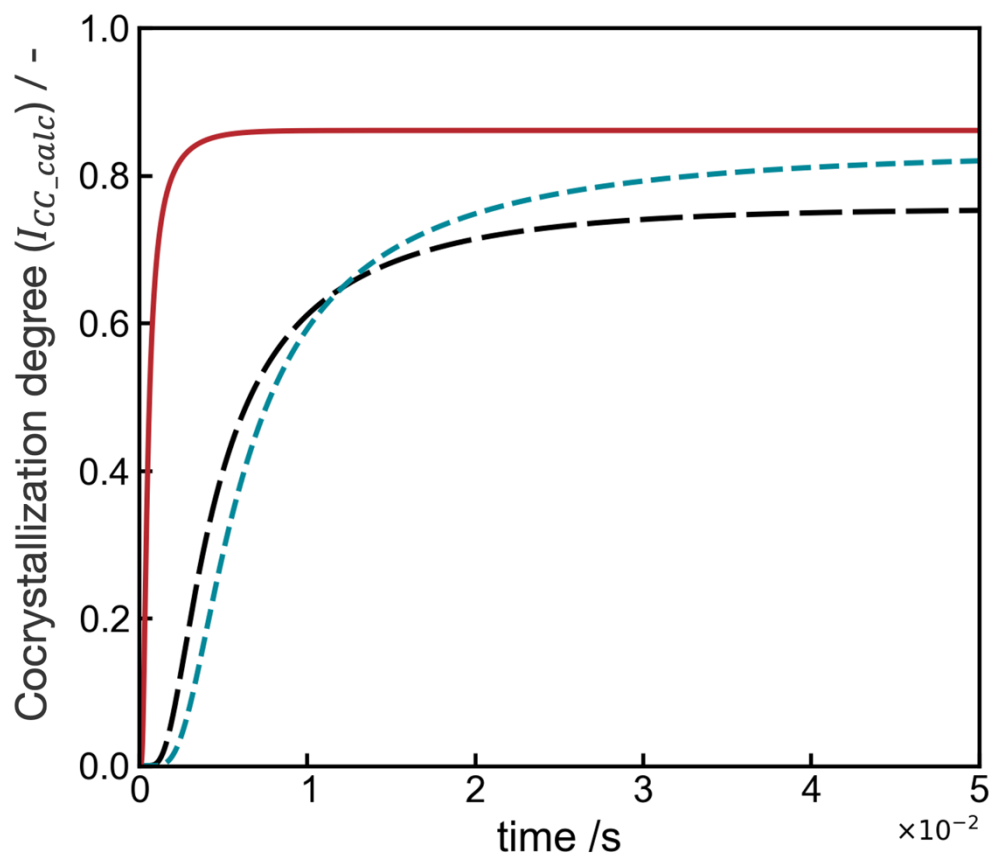


Fig. 5-14 Time dependence for cocrystallization degree (I_{cc_calc}) with LA_298 K (black long dashed line), OA_298 K (blue dashed line) and EPA_298 K (red solid line). TPL and NA were used as API and CF, respectively.

さらに前項までに得られた、 I_{cc_calc} の最小値と最大値の平均値における接線の傾きと溶媒粘度との関係性をまとめて、Fig. 5-15 に示す。以上のように、脂肪酸の粘度を低下させることで、共結晶形成が促進されたと考えられる。

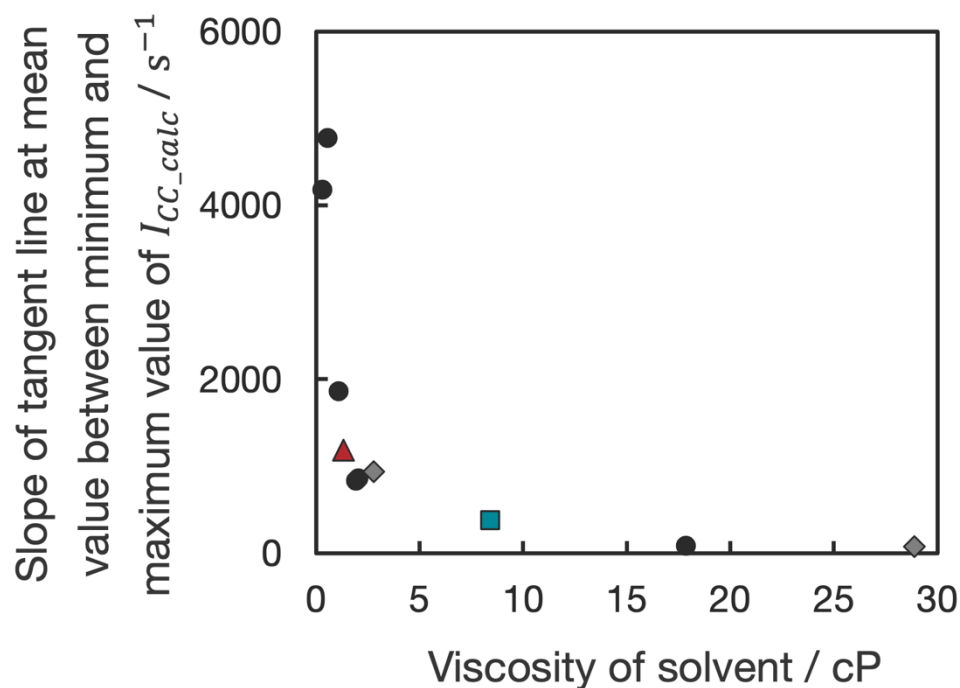


Fig. 5-15 Relationship between the viscosity of solvent and the slope of tangent line at mean value between minimum and maximum value of I_{cc_calc} . Black circle : solvent at 298 K shown as **Fig. 5-12**, blue square : LA at 323 K, red triangle : LA/CO₂ at 323 K and gray diamond : the other fatty acids (OA and EPA).

5.3.4 原薬・共有体ペア種の拡張

前項において、高圧 CO₂ の活用によって液体脂肪酸の粘度が低下することで、TPL-NA 共結晶形成が促進されることが示唆された。そこで本項では脂肪酸の粘度低下によって、他の原薬・共有体ペアの共結晶の形成促進を達成できるかを検証した。

5.3.4.1 計算条件

シミュレーションに際し、量子化学計算の詳細な条件設定、シミュレーション時間、液相厚さは、5.2.3 に示した通りとした。以下に相違点のみ示す。

・原薬, 共有体種

原薬として TPL, 共有体として Urea を選択した. TPL-Urea 共結晶は, Grinding 法を用いて作製されると報告されている. [213]

・溶媒種

溶媒は, 液体脂肪酸 LA または, 高圧 CO₂ 雰囲気下における LA とした.

高圧 CO₂ 雰囲気下において液体脂肪酸 LA を添加すると, CO₂ と LA の二成分系気液平衡により, CO₂-rich 相と LA-rich(脂肪酸 rich)相の二相を形成する. 5.3.3 項と同様に, LA-rich 相を LA と CO₂ の混合溶媒(LA/CO₂)として取り扱う. LA-rich 相中の LA, CO₂ の比率は, CO₂ と LA の二成分系気液平衡を推算することで求まる液相モル分率を用いた. 温度 313 K, CO₂ 圧力 15 MPa の場合, Appendix-2 に示した CO₂ と LA の二成分系気液平衡の計算より, CO₂ の液相モル分率 x_{CO_2} は 0.80 と推算された.

・シミュレーションの条件設定

Wilke-Chang の式を用いた拡散係数の算出のために使用した, 溶媒に関する物性値を, Table 5-8 に示す. LA/CO₂ の場合, 溶媒の分子量は, 各成分のモル分率と分子量の足し合わせで表現した. LA/CO₂ の場合の溶媒の会合度パラメータは, LA, CO₂ は共に極性溶媒でないことから, 1 とした.

Table 5-8 Physical properties used to estimate diffusion coefficient in this work.

Solvent	Association parameter δ	Molecular weight M	Viscosity η [cP]	Temperature T [K]	Pressure [MPa]
LA	1	280.4	11.1 [201]	313	0.1
LA/CO ₂	1	114.9	1.28 [207]	313	15

また, 算出された拡散係数, 吸着における平衡定数を, まとめて Table 5-9 に示す.

Table 5-9 Estimated diffusion coefficients (D_{API} and D_{CF}) and calculated equilibrium constants ($K_{L_API_CF}$ and $K_{L_CF_API}$) in each solvent. TPL and urea were used as API and CF, respectively.

Solvent	D_{API} [m ² s ⁻¹]	D_{CF} [m ² s ⁻¹]	$K_{L_API_CF}$ [-]	$K_{L_CF_API}$ [-]	Temperature T [K]	Pressure [MPa]
LA	1.99 $\times 10^{-10}$	3.16 $\times 10^{-10}$	0.391	0.195	313	0.1
LA/CO ₂	9.85 $\times 10^{-9}$	1.56 $\times 10^{-9}$	0.413	0.101	313	15

・初期条件および固液界面($x = 0, L$)における条件

5.2.2.1 で述べたように、初期条件および固液界面での濃度を求めるためには、原薬、共有体の飽和溶解度が必要である。

温度 313 K において、TPL, Urea の LA に対する飽和溶解度は、Appendix-1 より推算した。また LA/CO₂ の混合溶媒に対する TPL, Urea の溶解度データは報告されていない。そこで 5.3.3.1 項と同様に、TPL, Urea それぞれに対して、313 K, 0.1 MPa における LA に対する液相モル分率と、313 K, 15 MPa における CO₂ に対する液相モル分率[210,214]を用いて、式(5-28)より LA/CO₂ の混合溶媒に対する液相モル分率を概算した。概算された液相モル分率を、Peng-Robinson 式[166]より算出された液相モル体積で除することで、飽和溶解度を求めた。以上のように求められた飽和溶解度を、Table 5-10 にまとめて示す。

Table 5-10 Saturated solubility of TPL and urea in each solvent.

Solvent	Solute	Temperature T [K]	Pressure [MPa]	Solubility [mol m ⁻³]
LA	TPL	313	0.1	12.0
LA	Urea	313	0.1	536
LA/CO ₂	TPL	313	15	6.63
LA/CO ₂	Urea	313	15	294

5.3.4.2 シミュレーション結果

$\theta_{API_{CF}}, \theta_{CF_{API}}$ を基に算出した $I_{CC_{calc}}$ を共結晶の形成度合いとし、原薬・共有体・溶媒種および温度条件を、TPL-urea/LA_313 K, TPL-urea/LA/CO₂_313 K とした時の、共結晶の形成促進に関するシミュレーション結果を Fig. 5-16 に示す。 $I_{CC_{calc}}$ の時間に対する増加速度は、TPL-urea/LA_313 K, TPL-urea/LA/CO₂_313 K の順番で増大していることがわかる。これより、TPL-urea/LA_313 K, TPL-urea/LA/CO₂_313 K の順番で、共結晶形成が促進されていると考えられる。ここで 5.3.2 において、 $I_{CC_{calc}}$ の算出に用いる $\theta_{API_{CF}}, \theta_{CF_{API}}$ の増加速度と媒体粘度の低下、および飽和溶解度の増加は、それぞれ正の相関があることが示唆されていた。TPL-urea/LA/CO₂_313 K とした場合、TPL-urea/LA_313 K とした場合と比較して、媒体粘度、飽和溶解度の双方が低下する。TPL-urea/LA/CO₂_313 K とした場合は、TPL-urea/LA_313 K とした場合と比較して、飽和溶解度の低下による共結晶の形成抑制効果よりも、媒体粘度の低下による共結晶の形成促進効果の方が、より大きく影響したために、共結晶形成が促進されていると考えられる。

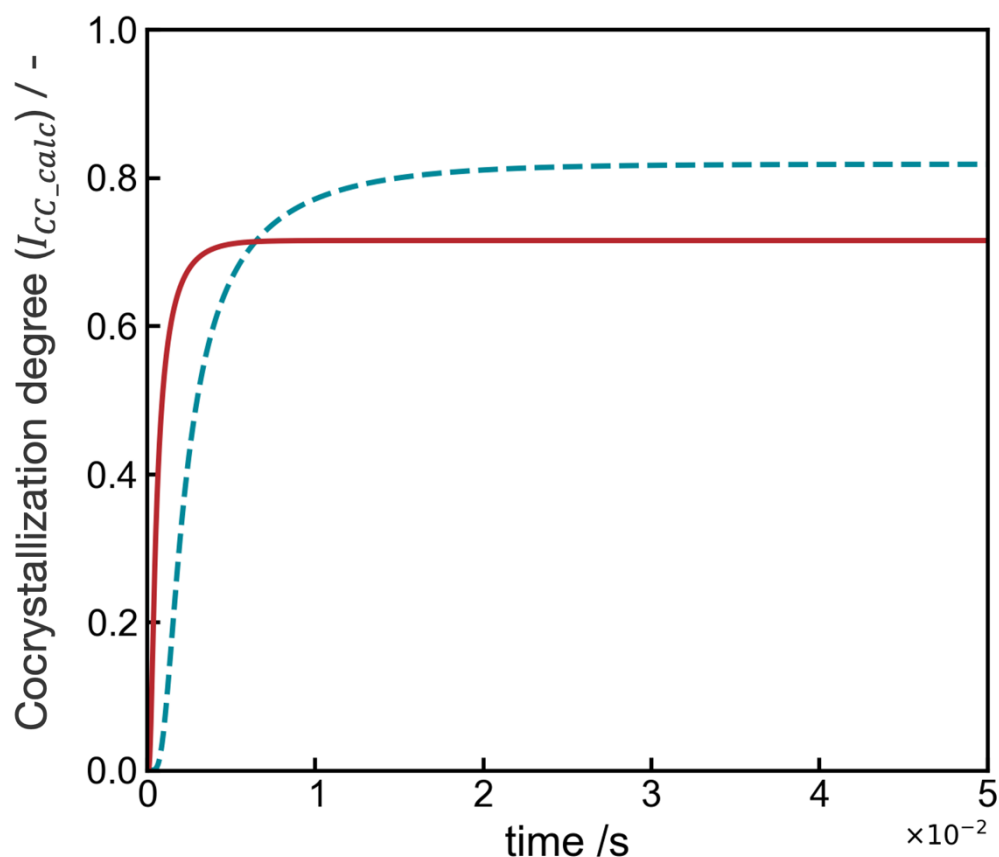


Fig. 5-16 Time dependence for cocrystallization degree (I_{cc_calc}) with TPL-urea/ LA_313 K (blue dashed line) and TPL-urea/ LA/CO₂_313 K (red solid line).

このように5.3.3, また5.3.4の双方において, 脂肪酸媒体の粘度が低下した場合に, 共結晶形成が促進されることが示唆される. 以上より, 原薬・共有体ペア種に関わらず, 脂肪酸の粘度低下により分子拡散が促進されることで, 共結晶形成が促進される傾向を示す可能性がある.

5.4 本章のまとめ

本章では以下の3点を目的とし, 研究を実施した.

- (1) 共結晶の形成機構を表現する数理モデルの構築

(2) 共結晶の形成促進に関するシミュレーションを活用した、溶媒種が与える共結晶の形成促進効果の解析

(3) 共結晶の形成促進が期待される脂肪酸媒体の設計指針の確立

その結果、以下の成果を得た。

(1) 溶媒中の原薬・共有体が拡散し、原薬の結晶表面に共有体が吸着される、または共有体の結晶表面に原薬が吸着されることで、共結晶が形成され则认为した。これにより共結晶の形成機構をモデル化した。

(2) 拡散方程式と吸着等温式を用いることで、共結晶の形成促進のシミュレーションに成功した。

(3) シミュレーション結果より、溶媒添加による共結晶の形成促進には、溶媒中での分子拡散の促進が大きく寄与していることが示唆された。これより、共結晶の形成促進には粘度の低い溶媒の活用が効果的である可能性がある。

(4) シミュレーション結果より、液体脂肪酸 LA は、EtOH や MeOH といった有機溶媒と比較して共結晶形成が促進されないことが示唆された。しかし高圧 CO₂ 雰囲気下で LA を用いた場合、CO₂ により LA の粘度が低下することで、LA の単独利用の場合と比較し、共結晶形成が促進される可能性が示された。

以上より、本章の目的を達成したといえる。

第 6 章 高压 CO₂ と脂肪酸の共利用による共結晶の形成促進

6.1 本章の目的

第 5 章では、共結晶の形成促進に関するシミュレーションを実施し、高压 CO₂ 雰囲気下で液体脂肪酸 Linoleic acid (LA)を用いた場合、CO₂ により LA の粘度が低下することで、LA の単独利用の場合と比較し、共結晶形成が促進される可能性が示された。そこで本章では、高压 CO₂ 雰囲気下で脂肪酸 LA を媒体とした共結晶の形成を試み、LA の単独利用と比較して共結晶形成が促進されるかを確かめることで、第 5 章のシミュレーションの妥当性を検証した。またモデル原薬として抗真菌薬の Itraconazole (ITZ)、共有体として Succinic acid (SUC)を用いて共結晶の形成を試みた。ここで分子サイズが大きい成分の共結晶は、形成されにくいことが経験的に知られており[175]、作製に時間を要すると推察される。ITZ は分子量 705.6 の原薬である一方、第 4 章の検討で用いた喘息治療薬 TPL は分子量 180.2 の原薬であることから、ITZ は TPL と比較して共結晶が形成されにくいと考えられる。そのため、ITZ-SUC 共結晶の形成には、高压 CO₂ と脂肪酸の共利用による共結晶の形成促進効果が顕著に生じる可能性がある。以上より、本章では次に示す 3 点を目的とした。

- (1) 高压 CO₂ および脂肪酸の共利用による ITZ 共結晶の作製
- (2) 高压 CO₂ と脂肪酸の共利用による共結晶の形成促進
- (3) 第 5 章の共結晶の形成促進に関するシミュレーションの妥当性の検証

6.2 実験操作

6.2.1 試料

二酸化炭素として、藤井物産株式会社製の液化炭酸ガス (純度 99.5 %以上) を使用し

た. SUC (純度 99.5 %以上), LA (純度 88.0 %以上)を, 富士フイルム和光純薬株式会社より購入し, 使用した. ITZ (純度 98.0 %以上)を, 東京化成株式会社より購入した.

6.2.2 共結晶の作製

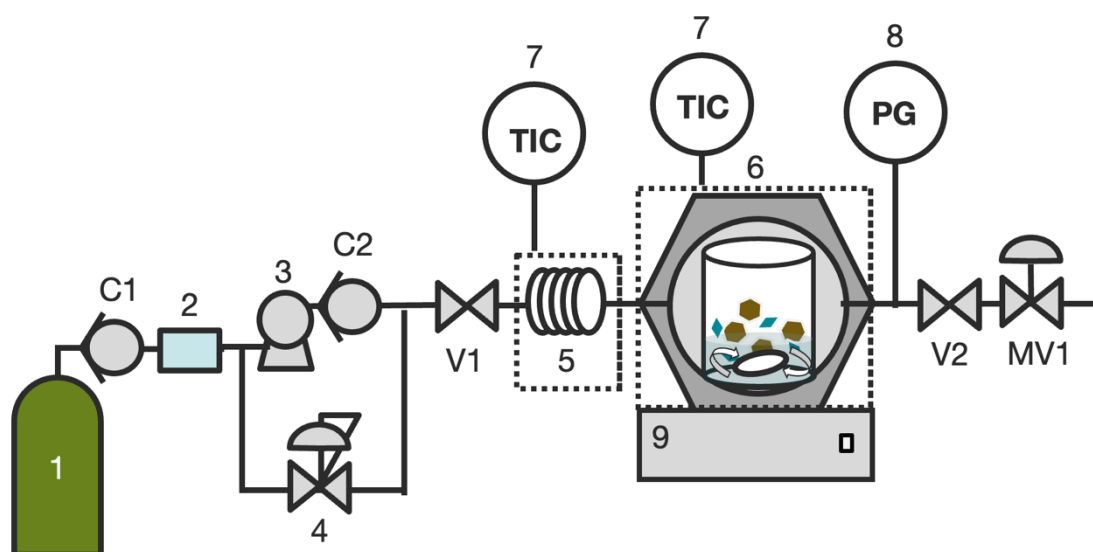
・基本操作 : 高压 CO₂ と脂肪酸の共利用による共結晶形成

まず 10 ml のバイアル管に, 原薬として用いた ITZ (0.2 mmol) と共有体として用いた SUC (0.1 mmol) を導入した. 添加媒体を用いる場合は, 原薬・共有体が入ったバイアル管に追加で添加媒体を導入した. なお媒体種・添加量は Table 6-1 に示す通りとした. 攪拌子をバイアル管へ入れた後, 約 3 cm 四方に切り出したナイロンメッシュ (平均目開き 30 μ m)をバイアル管の上部に被せ, テープで固定した.

次に, 原薬・共有体等を導入したバイアル管を, Fig. 6-1 で示す実験装置中の可視化窓付き耐圧セル (容積 72 ml, 耐圧硝子工業株式会社)内へ静置した. 可視化窓付き耐圧セル入口のバルブを開け, CO₂ を導入し, ポンプを用い昇圧速度 2 ml min⁻¹ で目的圧力まで加圧を行った. 実験温度・CO₂ 圧力・反応時間は Table 6-1 に示す通りとし, 攪拌速度を約 300 rpm とした. その後, 可視化窓付き耐圧セル出口のバルブを開け, CO₂ を系外へ流出させて系内の減圧を行った. 減圧終了後, 可視化窓付き耐圧セルからバイアル管を取り出し, 生成物を回収した.

Table 6-1 Experimental conditions in the chapter 6.

	CO ₂ /Air	Pressure /MPa	Temperature /K	Time /h	Amount of LA /g
#1	CO ₂	0.1	323	2	0
#2	CO ₂	0.1	323	2	0.4
#3	CO ₂	10.0	323	2	0
#4	CO ₂	10.0	323	2	0.4
#5	CO ₂	10.0	323	2	2.0×10^{-3}
#6	CO ₂	0.1	323	4	0.4
#7	CO ₂	0.1	323	10	0.4
#8	CO ₂	0.1	323	24	0.4
#9	CO ₂	2.5	323	2	0.4
#10	CO ₂	5.0	323	2	0.4
#11	CO ₂	15.0	323	2	0.4



- | | |
|-------------------------------------|---------------------|
| 1. CO ₂ gas cylinder | C1-2. Check valve |
| 2. Cooler | V1-2. Valve |
| 3. Pump | MV1. Metering valve |
| 4. Back pressure valve | |
| 5. Pre-heating coil | |
| 6. View cell | |
| 7. Temperature indicator controller | |
| 8. Pressure gauge | |
| 9. Stirrer | |

Fig. 6-1 Experimental apparatus for the cocrystallization under high pressure CO₂.

・ 高圧 CO₂ と脂肪酸の共利用における共結晶の形成相の確認

高圧 CO₂ 雰囲気下において液体脂肪酸 LA を添加すると、CO₂ と LA の二成分系気液平衡により、CO₂-rich 相と LA-rich (脂肪酸 rich)相の二相を形成することから、どちらの相が主要な共結晶形成相であるかを検証した。LA の添加量について、ある圧力時の LA の飽和溶解量を基準に、その基準値を上回る量と下回る量それぞれを適用し、上述の共結晶の形成実験を行った。ある CO₂ 圧力における LA の飽和溶解量を上回る量を添加する場合は、Fig. 6-2(A)に示すように、液相 (LA-rich 相)、気相 (CO₂-rich 相)の二相が形成される。一方、飽和溶解量を下回る量を添加する場合は、Fig. 6-2(B)に示すように、添加した LA の全てが CO₂ へ溶解し、気相 (CO₂-rich 相)のみの一相が形成される。CO₂ の圧力と LA の添加量を Table 6-1 の条件番号の範囲#4, 5 の通りとすることで、LA-rich 相と

CO₂-rich 相の双方を有する場合と、CO₂-rich 相のみを有する場合の比較を行った。

ここで、高圧 CO₂ への LA の飽和溶解量は、CO₂ と LA の二成分系気液平衡を計算することで算出した。計算の詳細は Appendix-2 に示す。

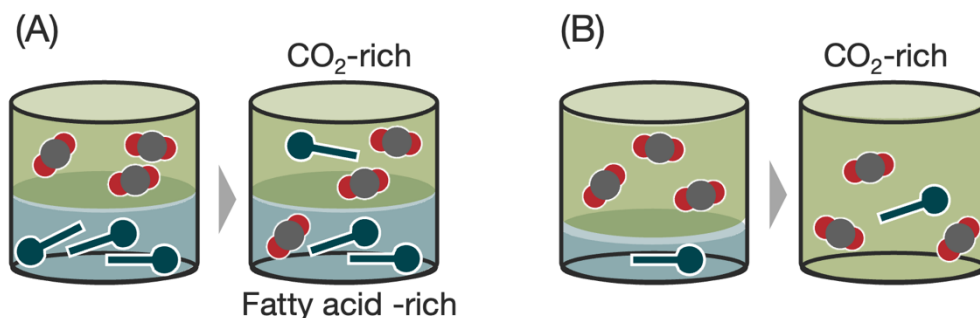


Fig. 6-2 Illustration of phase system between fatty acid and CO₂. (A) two phase system between CO₂-rich phase and fatty acid-rich phase. (B) single phase system of CO₂-rich phase.

・媒体粘度が及ぼす共結晶の形成促進に関する実験条件

第 5 章における検討から、高圧 CO₂ と脂肪酸の共利用において、CO₂ により脂肪酸粘度が低下することによる共結晶の形成促進が期待される。そこで、媒体の粘度低下による共結晶の形成促進効果を検証した。

まず Table 6-1 の条件番号#2, 6-8 に示すように、CO₂ の圧力を 0.1 MPa とした場合、時間を 2, 4, 10, 24 時間と延長して実験を行った。媒体粘度が高いと予想される場合においても、時間を延長することで共結晶が形成されるかを確認した。次に Table 6-1 の条件番号#2, 4, 9-11 に示すように、時間を 2 時間、CO₂ の圧力を 0.1-15.0 MPa の範囲内のいずれかとして実験を行った。全ての条件で LA-rich 相と CO₂-rich 相の双方を有する一方、CO₂ 圧力に応じて各相における LA, CO₂ の存在比率が異なる。CO₂ の存在比率の上昇に伴い、LA-rich 相の媒体粘度が低下することから[207]、共結晶の形成促進が期待される。以上の検討により、CO₂ が共結晶形成に及ぼす影響を検証した。

6.2.3 粉末 X 線回折による結晶構造解析

粉末 X 線回折 (Powder X-Ray Diffraction, PXRD, 株式会社リガク)により, 試料の結晶構造解析を行った. 光学条件及び測定条件は, 前章と同様とした.

また共結晶の形成促進度合いの評価として, 第 4 章と同様に, Reference Intensity Ratio (RIR)法[180]による, PXRD 分析から得られた原薬と共結晶の代表的なピーク強度の比に着目した. 式(4-1)を用いて, 共結晶の形成度合いを共結晶が形成された割合として算出し, 評価した.

6.3 結果と考察

6.3.1 高圧 CO₂ と脂肪酸の共利用による共結晶形成

Fig. 6-3 に, 原薬に ITZ, 共有体に SUC を使用し, Table 6-1 の条件#1 – 4 で ITZ-SUC 共結晶の形成を試みた試料の PXRD の測定結果を示す. 高圧 CO₂ 雰囲気下で脂肪酸 LA を添加した条件#4 の試料にのみ, 点線で示すように ITZ, SUC それぞれと異なる回折角度に新たなピークが出現した. これらのピークは ITZ-SUC 共結晶に由来するピーク[23]に帰属されたことから, 条件#4 では ITZ-SUC 共結晶が形成されたとわかる. さらに条件#1 – 3 では ITZ-SUC 共結晶に由来するピークは確認されなかったことから, ITZ-SUC 共結晶は形成されなかったとわかる. 以上より, 高圧 CO₂ と LA の共利用により, LA の単独利用と比較して, ITZ-SUC 共結晶の形成が促進されたとわかる.

高圧 CO₂ と LA は, CO₂ 中に一部 LA が溶解した CO₂-rich 相と, LA 中に一部 CO₂ が溶解した LA-rich 相(脂肪酸 rich 相)の二相を形成する. ITZ-SUC 共結晶は, CO₂-rich 相, LA-rich 相のどちらか, もしくは両方を形成相として形成されたと考えられる.

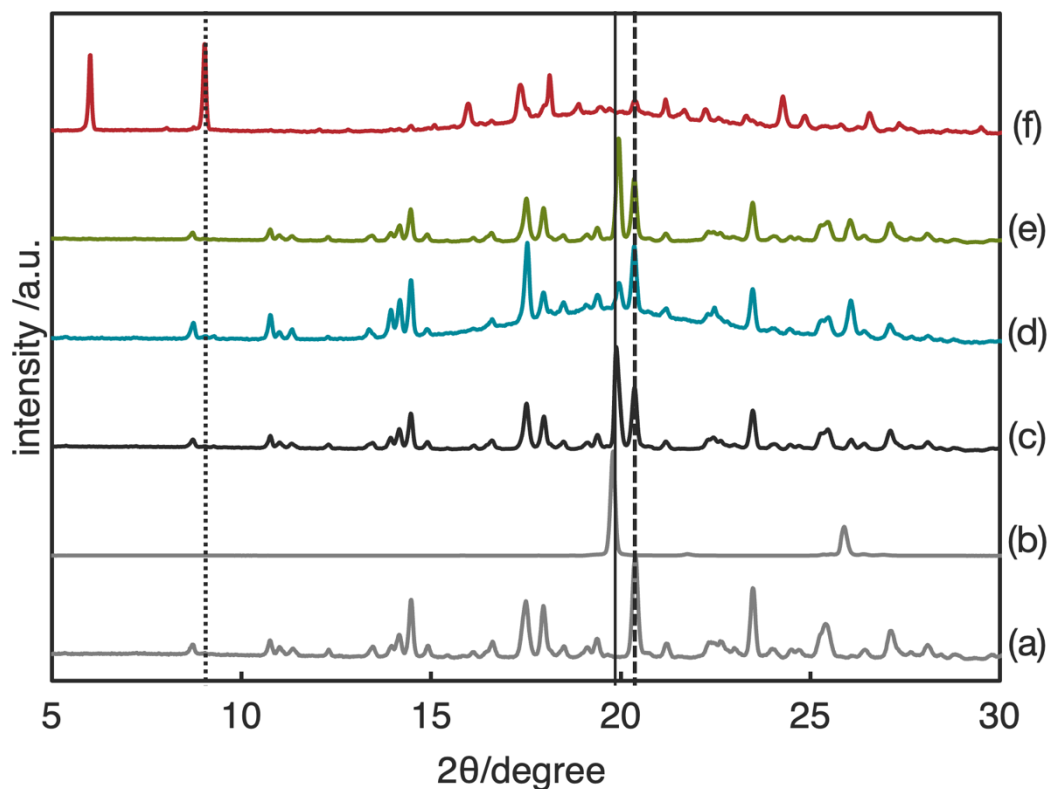


Fig. 6-3 PXRD patterns of (a) ITZ, (b) SUC, (c) ITZ:SUC_CO₂ (0.1 MPa) (#1), (d) ITZ:SUC/LA_CO₂ (0.1 MPa) (#2), (e) ITZ:SUC_CO₂ (10 MPa) (#3) and (f) ITZ:SUC/LA_CO₂ (10 MPa) (#4). Characteristic peaks of cocrystal, ITZ and SUC are guided by dotted[23], dashed and solid lines, respectively.

6.3.2 共結晶形成に関する形成相の検証

ITZ-SUC 共結晶の主要な形成相を検証するため、高圧 CO₂ と LA の共利用により生成される CO₂-rich 相, LA-rich 相に着目した. CO₂-rich 相と LA-rich 相の二相を形成する two phase system(Fig. 6-2(A)), CO₂ と LA が均一相を形成する single phase system(Fig. 6-2(B)) のそれぞれの条件において, ITZ-SUC 共結晶の形成を試みることで, ITZ-SUC 共結晶の主要な形成相を確認することを目指した.

準備段階として, two phase system/single phase system のそれぞれを形成する LA 添加量を決定するため, CO₂ と LA の二成分系気液平衡の計算を通じて, LA の CO₂ への飽和溶解量を算出した. 気液平衡の計算の詳細は Appendix-2 に示した. その結果, 温度 323 K, CO₂ 圧力 10 MPa における LA の飽和溶解度は, $3.17 \times 10^{-4} \text{ mol kg}^{-1}$ と推算された. 本研究で使用した耐圧セルの容積が 72 ml であることを考慮すると, LA 添加量が 0.4 g, $2.0 \times 10^{-3} \text{ g}$ の条件は, $5.15 \times 10^{-2} \text{ mol kg}^{-1}$, $2.58 \times 10^{-4} \text{ mol kg}^{-1}$ に, それぞれ相当する. 以上より LA 添加量 0.4 g の条件(Table 6-1 の条件#4)は two phase system を, LA 添加量 $2.0 \times 10^{-3} \text{ g}$ の条件(Table 6-1 の条件#5)は single phase system を, それぞれ実現する条件として, ITZ-SUC 共結晶の形成を試みた.

Fig. 6-4 に, 条件#4(two phase system)または条件#5(single phase system)の条件で ITZ-SUC 共結晶の形成を試みた試料の PXRD の測定結果, 及び共結晶の形成度合いを示す. Fig. 6-4(A)中の点線で示した ITZ-SUC 共結晶に由来するピーク[23]に関して, 条件#4 の試料で見られるピーク強度の方が, 条件#5 の試料で見られるピーク強度よりも, はるかに大きい値を示した. さらに Fig. 6-4(B)より, 条件#5 の共結晶の形成度合いは非常に小さい値を示した. なお共結晶の形成度合いは, Fig. 6-4(A)で示す PXRD 中の点線, 破線, 実線で示した共結晶, 原薬, 共有体それぞれの特徴的なピーク強度を用いて, 式(4-1)より算出した. これらの結果から, CO₂ と LA が形成する均一相では ITZ-SUC 共結晶はほとんど形成されないことがわかる. ここで, single phase system における均一相での LA 濃度は, two phase system における CO₂-rich 相での LA 濃度と, ほぼ同等の値を示すと考えられる. 条件#5 の結果から, two phase system における CO₂-rich 相においても ITZ-SUC 共結晶はほとんど形成されないと考えられる. しかし, Fig. 6-4(B)より, 条件#4 の共結晶の形成度合いは, 条件#5 と比較して非常に大きな値を示したことから, 条件#4 においては, CO₂-rich 相ではなく LA-rich 相が主要な ITZ-SUC 共結晶の形成相であることが示唆される. 以上より, 高圧 CO₂ と LA の共利用による ITZ-SUC 共結晶の形成においては, LA-rich 相が主要な形成相であったと示唆される.

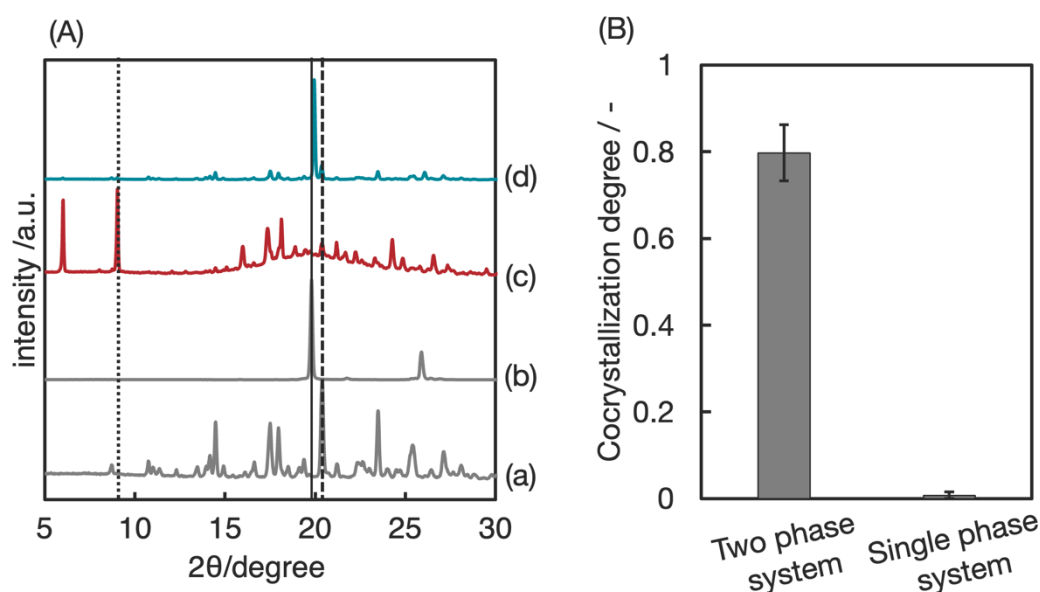


Fig. 6-4 (A) PXRD patterns of (a) ITZ, (b) SUC, (c) ITZ:SUC/LA_CO₂ (10 MPa) by two phase system (#4) and (d) ITZ:SUC/LA_CO₂ (10 MPa) by single phase system (#5). Characteristic peaks of cocrystal, ITZ and SUC are guided by dotted[23], dashed and solid lines, respectively. (B) CocrySTALLization degree for ITZ:SUC/LA_CO₂ (10 MPa) by two phase system and single phase system. CocrySTALLization degree are mean values, with their standard deviations, determined by performing two experiments under the same condition.

さらに、高圧 CO₂ と液体脂肪酸の共利用による本形成手法は、高圧 CO₂ を用いることから、超臨界流体法として分類できる。第 2 章で述べたように、超臨界 CO₂ を用いた既往の共結晶の形成手法は、CSS 法・RESS 法といった超臨界 CO₂ を良溶媒として用いる手法と、SAS 法・AAS 法・GAS 法といった超臨界 CO₂ を貧溶媒として用いる手法に大別される。ここで本項において、高圧 CO₂ と液体脂肪酸の一種である LA の共利用時において、共結晶形成の主要な形成相が LA-rich 相、つまり少量の溶媒-rich 相であることが示唆された。これより高圧 CO₂ と液体脂肪酸の共利用により共結晶を形成する本手法において、CO₂ は良溶媒・貧溶媒のいずれとも異なる役割を有していると考えられ、新たな超臨界流体法として分類可能と考えられる。

6.3.3 共結晶の形成促進に及ぼす媒体粘度の影響

6.3.1 から、高圧 CO_2 と LA の共利用により、LA の単独利用と比較して、ITZ-SUC 共結晶の形成が促進されたことが示唆された。また 6.3.2 から、高圧 CO_2 と LA の共利用により生成される CO_2 -rich 相、LA-rich 相のうち、LA-rich 相が主要な共結晶形成相であることが示唆された。これらの結果から、高圧 CO_2 と LA の共利用による共結晶の形成促進は、LA の単独相から、LA と CO_2 が共存した LA-rich 相となることで生じたと考えられる。LA の単独相から LA-rich 相となり CO_2 が LA と共存することで、媒体粘度が低下することから[207]、分子拡散が促進されると考えられる。それにより、共結晶の形成が促進された可能性がある。

そこで本項では、媒体粘度の低下による共結晶の形成促進効果を検証するため、二つの検討を行った。まず、LA を単独で用いた場合に形成時間を延長することで、 CO_2 を用いない場合でも ITZ-SUC 共結晶が形成されるか否かを検証した。次に、高圧 CO_2 雰囲気下で LA を用いた場合に、 CO_2 圧力の増大に伴い LA-rich 相の媒体粘度が低下する[207] ことに着目して、共結晶の形成度合いに与える CO_2 圧力の影響を検証した。

・ LA を単独で使用した場合に、形成時間を延長することによる影響

形成時間を延長し、Table 6-1 の条件#6 – 8 で ITZ-SUC 共結晶の形成を試みた試料の PXRD の測定結果を Fig. 6-5 に示す。LA のみの利用の場合、形成時間を 4 時間とした条件#6 の試料には、点線で示した ITZ-SUC 共結晶に由来するピーク[23] が確認されなかったが、10 または 24 時間とした条件#7, 8 の試料には、ITZ-SUC 共結晶に由来するピーク[23] が確認された。これより CO_2 を用いない場合でも、形成時間を延長することで ITZ-SUC 共結晶が形成されることがわかる。ここで Fig. 6-3 に示したように、高圧 CO_2 と LA の共利用の場合(条件#4)は、形成時間を 2 時間とした場合において、ITZ-SUC 共結晶の形成が確認されていた。LA と高圧 CO_2 の共利用の場合(条件#4)は、LA のみの場合(条件#2, 6 – 8)と比較して媒体粘度が低下することから[207]、Fig. 3-2 の[II-2]から[III-2]の状態に移行する拡散過程が促進されることで、ITZ-SUC 共結晶形成に必要な形成時間が短縮されたと考えられる。

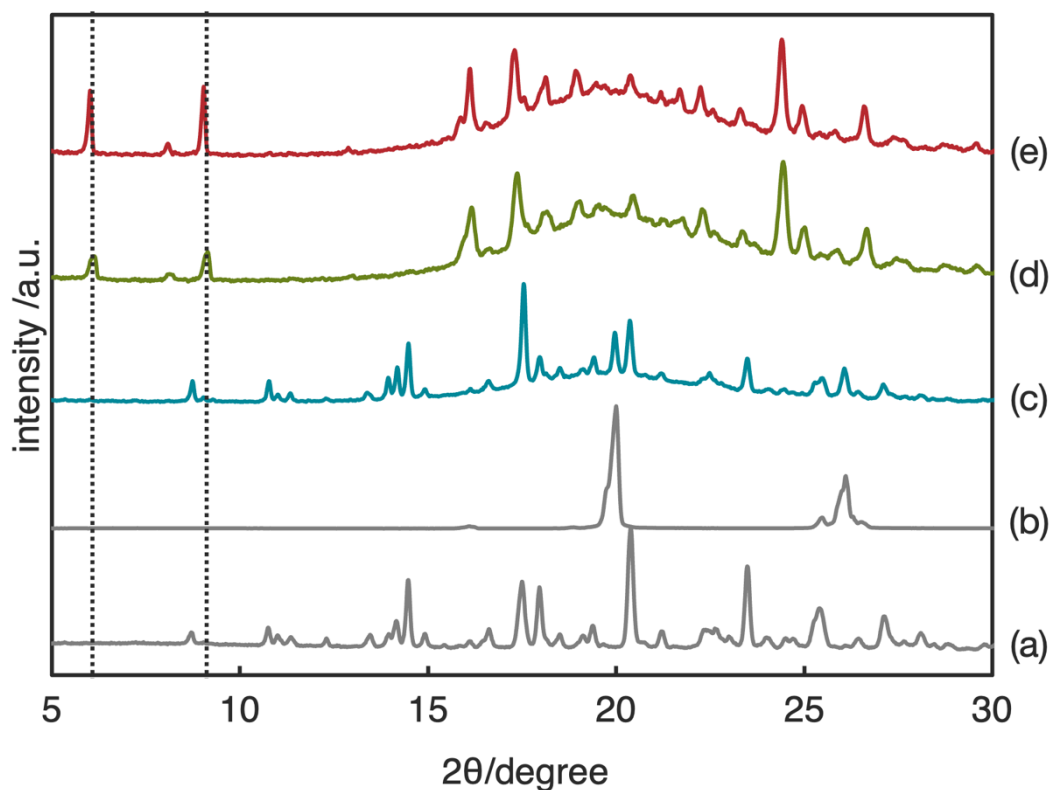


Fig. 6-5 PXRD patterns of (a) ITZ, (b) SUC, (c) ITZ:SUC/LA_CO₂(0.1 MPa, 4 h) (#6), (d) ITZ:SUC/LA_CO₂(0.1 MPa, 10 h) (#7) and (e) ITZ:SUC/LA_CO₂(0.1 MPa, 24 h) (#8). Characteristic peaks of cocrystal are guided by dotted lines.[23]

また第5章のシミュレーション結果から、LAとCO₂が共存する媒体を用いることで、LAのみの媒体と比較して、媒体粘度が低下し、分子拡散が促進されることで共結晶の形成が促進されると示唆されている。これより第5章のシミュレーションと第6章の実験の双方で、媒体粘度の低下に伴う共結晶形成の促進が確認されることから、シミュレーションと実験の結果は同様の傾向を示すと考えられる。以上より、第5章で取り組んだ拡散方程式と吸着等温式を用いた共結晶の形成促進に関するシミュレーションモデルは、実験結果を良好に表現できる可能性があることがわかった。

・CO₂圧力によるLA-rich相の媒体粘度の影響

Fig. 6-6(A)に、原薬に ITZ、共有体に SUC を使用し、Table 6-1 の条件#2, 4, 9–11 で ITZ-SUC 共結晶の形成を試みた試料の、PXRD 測定から算出した共結晶の形成度合いを示す。CO₂ 圧力が 0.1 MPa から 5 MPa に増大するにつれ、共結晶の形成度合いは増大した。一方で、CO₂ 圧力が 5 MPa から 15 MPa の間は、CO₂ 圧力に関わらず共結晶の形成度合いは同程度の数値を示した。CO₂ と LA の二成分系気液平衡から、CO₂ 圧力の増大に伴い、LA-rich 相における CO₂ のモル分率が増大することから、LA-rich 相の媒体粘度は低下する。LA-rich 相の媒体粘度の低下により、Fig. 3-2 の[II-2] から[III-2]の状態に移行する拡散過程が促進されることで、共結晶の形成が促進された可能性がある。その一方で Fig. 6-6(B)に示すように、CO₂ 圧力の増大に伴い、LA の CO₂ への溶解度が増大することで、LA-rich 相を構成する LA 量が減少した。LA-rich 相を構成する LA 量の減少に伴い、LA-rich 相に溶解する ITZ・SUC の絶対量が減少することで、Fig. 3-2 の[II-2]の状態で存在する原薬・共有体の絶対量は減少すると考えられる。これにより、ある一定の CO₂ 圧力を超えると共結晶形成が抑制されることが示唆される。以上より、CO₂ 圧力の増大は、Fig. 3-2 の[II-2] から[III-2]の状態に移行する拡散過程が促進されることで、共結晶の形成促進効果を示すことが示唆される一方で、ある一定圧力以上での CO₂ 圧力の増大は、Fig. 3-2 の[II-2]の状態で存在する原薬・共有体の絶対量は減少による共結晶の形成抑制効果と、先述の共結晶の形成促進効果が、共存して示されることが示唆される。

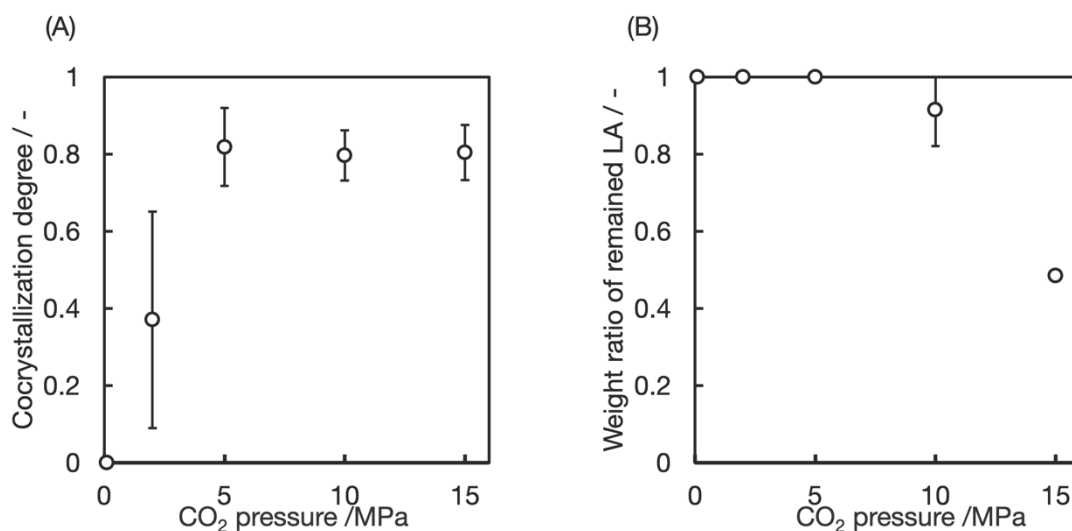


Fig. 6-6 (A) Effect of CO₂ pressure on cocrystallization degree for ITZ:SUC/LA_CO₂ (#2, 4, 9–11). (B) Effect of CO₂ pressure on weight ratio of remained LA. Cocrystallization degree and weight ratio of remained LA are mean values, with their standard deviations, determined by performing two experiments under the same condition.

6.4 本章のまとめ

本章では以下の3点を目的とし、研究を実施した.

- (1) 高圧 CO_2 および脂肪酸の共利用による ITZ 共結晶の作製
- (2) 高圧 CO_2 と脂肪酸の共利用による共結晶の形成促進
- (3) 第5章の共結晶の形成促進に関するシミュレーションの妥当性の検証

その結果, 以下の成果を得た.

- (1) 高圧 CO_2 雰囲気下で液体の脂肪酸の一種である LA を用いることで, ITZ-SUC 共結晶の形成に成功した.
- (2) 高圧 CO_2 と LA の共利用における共結晶の主要な形成相は, CO_2 が LA 中に溶解することで生成される LA-rich 相であることが示唆された.
- (3) (2)により, 本手法において CO_2 が有する役割は, 既往の超臨界流体法のいずれとも異なると考えられる. これより, 高圧 CO_2 と LA の共利用に特徴を有する本手法は, 新たな超臨界流体法として提案可能である.
- (4) 高圧 CO_2 雰囲気下で LA を用いる場合に, 大気圧下で LA を用いる場合と比較し, ITZ-SUC 共結晶の形成が促進されることがわかった. これは高圧 CO_2 の高拡散性により, LA の粘度が低下することに起因することが示唆された.
- (5) (4)により, 第5章で取り組んだ拡散方程式と吸着等温式を用いた共結晶の形成促進に関するシミュレーションは, 実験結果を良好に表現できることがわかった.

これより, 本章の目的を達成したといえる.

第7章 結言

本研究では、脂肪酸を媒体とした医薬品共結晶の形成機構に関する研究を実施した。

共結晶医薬品の実利用の促進に向けて、「人体に有害な有機溶媒を使用しないこと」と「適用可能な原薬種の範囲を拡大すること」の双方を達成する、新しい共結晶の形成手法の確立が求められる。有機溶媒を使用する場合、医薬品中の残留溶媒による安全性への懸念が課題である。加えて、共結晶の形成促進を達成する溶媒は、一般的に実験的な試行錯誤により選定されており、最適な溶媒の選定に時間やコスト、労力を要することも課題とされる。そこで本研究では、日常的に体内に取り入れている物質である液体脂肪酸に着目し、有機溶媒の代替媒体として液体脂肪酸を活用した共結晶の形成手法を構築した。さらに、共結晶の形成機構に基づいたモデル化により、共結晶の形成または形成促進に与える液体脂肪酸の影響を解析することで、実験による試行錯誤を回避しつつ、幅広い原薬・共有体ペアの共結晶形成を可能とする脂肪酸媒体の設計指針の確立を目指した。これらにより「人体に有害な有機溶媒を使用しないこと」と「適用可能な原薬種の範囲を拡大すること」の双方を達成可能な共結晶の形成手法を構築することを目指した。以下、本研究で得られた成果について示す。

第3章では幅広い原薬・共有体ペアの共結晶形成を可能とする脂肪酸媒体の探索指針の確立を目標とした。共結晶の形成機構に基づき、分子情報と熱力学量を用いることで、媒体種が共結晶形成に及ぼす影響を解析した。その結果、以下の成果が得られた。

- (1) 溶媒を少量用いて共結晶を形成する手法の形成機構を、[I-2]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態、[II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態、[III-2]固相の共有体の結晶表面上に、溶媒中の原薬分子が析出した状態(またはその逆の状態)、[IV-2]析出した原薬分子と、共有体の結晶表面上の共有体分子が、分子間結合を介して配列されなおして分子対となることで、共結晶として存在する状態(またはその逆の状態)の、全四段階に分割した。
- (2) [I-2]原薬・共有体それぞれが単体で存在する状態から、[II-2]溶媒中に原薬・共有体が存在する状態への、系全体のギブズエネルギーの変化量を算出することで、段階[II-2]の状態の安定性に及ぼす溶媒種の影響を解析可能とした。
- (3) ギブズエネルギー変化量の計算から、共結晶形成を達成する有機溶媒種は、系全体

において、段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒であることが示唆された。ギブズエネルギーの変化量に基づき、共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針を構築できたと言える。

(4) ギブズエネルギー変化量の計算から、一部の液体脂肪酸は、共結晶形成を達成する有機溶媒種と同様、系全体において、段階[I-2]より段階[II-2]が安定な溶媒であることが示された。液体脂肪酸は、有機溶媒の代替として、幅広い原薬・共有体ペアの共結晶形成に活用できる可能性が示された。

第4章では、第3章において共結晶形成が期待される脂肪酸種を用いて共結晶の形成を試みた。また、第3章において構築された共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針の妥当性を検証した。さらに医薬品としての応用利用を念頭に置き、共結晶の物性に及ぼす脂肪酸の影響を検証した。これらにより、安全性の高い共結晶の形成手法の確立を目指した。その結果、以下の成果が得られた。

(1) 第3章において構築された、ギブズエネルギーの変化量に基づく共結晶形成を達成する溶媒種の探索指針は、実験結果を概ね良好に表現するとわかった。

(2) 液体の脂肪酸の一種である LA を用いることで、TPL-NA 共結晶が作製された。LA は、既報で使用された有機溶媒 EtOH と同様、TPL-NA 共結晶が形成されやすい媒体種として活用できるとわかった。

(3) LA を用いて作製された TPL-NA 共結晶は、その溶解過程において、原薬濃度の大幅な減少が確認されなかった。これは、ATR-FTIR イメージング法を用いた経時解析で示唆されたように、TPL の水和反応が生じていないことに起因する可能性がある。

このように第3,4章の結果から、ギブズエネルギーの変化量を活用することで共結晶形成を可能とする脂肪酸媒体の探索指針を確立し、また、その探索指針に基づき、液体脂肪酸を媒体とすることで実際に共結晶形成に成功したと言える。

次に第5章では、共結晶形成を促進する脂肪酸媒体の設計指針の確立を目標とした。共結晶の形成機構のモデル化に基づき、拡散方程式と吸着等温式を用いることで、媒体種による共結晶の形成促進に関するシミュレーションを実施した。その結果、以下の成果を得た。

(1) 溶媒中の原薬・共有体が拡散し、原薬の結晶表面に共有体が吸着される、または共有体の結晶表面に原薬が吸着されることで、共結晶が形成され则认为した。これにより共結晶の形成機構をモデル化した。

(2) 拡散方程式と吸着等温式を用いることで、共結晶の形成促進のシミュレーションに成功した。

(3) シミュレーション結果より、溶媒添加による共結晶の形成促進には、溶媒中での分子拡散の促進が大きく寄与していることが示唆された。これより、共結晶の形成促進には粘度の低い溶媒の活用が効果的である可能性がある。

(4) シミュレーション結果より、液体脂肪酸 LA は、EtOH や MeOH といった有機溶媒と比較して共結晶形成が促進されないことが示唆された。しかし高圧 CO₂ 雰囲気下で LA を用いた場合、CO₂ により LA の粘度が低下することで、LA の単独利用の場合と比較し、共結晶形成が促進される可能性が示された。

第 6 章では、第 5 章において共結晶の形成促進が期待される脂肪酸媒体を用いて、媒体種の及ぼす共結晶の形成促進効果を検証した。具体的には、高圧 CO₂ 雰囲気下で脂肪酸を用いることで得られる CO₂ と脂肪酸の混合媒体に着目した。高圧 CO₂ 雰囲気下で脂肪酸を用いることで、安全性の担保と共結晶の形成促進の両立を目指した。その結果、以下の成果を得た。

(1) 高圧 CO₂ 雰囲気下で液体の脂肪酸の一種である LA を用いることで、ITZ-SUC 共結晶の形成に成功した。

(2) 高圧 CO₂ と LA の共利用における共結晶の主要な形成相は、CO₂ が LA 中に溶解することで生成される LA-rich 相であることが示唆された。

(3) (2)により、本手法において CO₂ が有する役割は、既往の超臨界流体法のいずれとも異なると考えられる。これより、高圧 CO₂ と LA の共利用に特徴を有する本手法は、新たな超臨界流体法として提案可能である。

(4) 高圧 CO₂ 雰囲気下で LA を用いる場合に、大気圧下で LA を用いる場合と比較し、ITZ-SUC 共結晶の形成が促進されることがわかった。これは高圧 CO₂ の高拡散性により、LA の粘度が低下することに起因することが示唆された。

(5) (4)により、第 5 章で取り組んだ拡散方程式と吸着等温式を用いた共結晶の形成促進に関するシミュレーションは、実験結果を良好に表現できることがわかった。

このように第 5,6 章の結果から、シミュレーションを通じて共結晶形成を促進する媒体の設計指針を確立し、また、その設計指針に基づき、高圧 CO₂ 雰囲気下で脂肪酸を媒体とすることで実際に共結晶の形成促進に成功したと言える。液体脂肪酸を用いる新規の共結晶の形成手法の構築できたといえる。

以上, 本研究の成果を Fig. 7-1 にまとめて示す. 共結晶の形成機構をモデル化することで, 第 3 章では共結晶形成を達成する脂肪酸媒体の探索指針を, 第 5 章では共結晶形成を促進する脂肪酸媒体の設計指針を, それぞれ確立した. これらの指針により, 液体脂肪酸は幅広い原薬・共有体ペアの共結晶形成に活用できる可能性, さらには脂肪酸媒体の粘度を低下させることで共結晶の形成促進を達成できる可能性が示された. またこれらの指針に基づいた第 4, 6 章での実験により, 脂肪酸の利用は共結晶形成に有効であること, また脂肪酸媒体の粘度低下を指向した高圧 CO₂ と脂肪酸の共利用は, 共結晶の形成促進に有効であることが示された. 以上より, 脂肪酸を媒体とした共結晶形成手法の構築と, 共結晶の形成機構に基づいた脂肪酸媒体の設計指針の確立の, 双方を達成できたと考えられる. 本研究の成果は, 脂肪酸媒体によって安全性の担保された共結晶を作製すること, さらに共結晶の形成および形成促進の達成において最適な脂肪酸媒体を, 各原薬・共有体のペアに対して設計することに, 有効であると考えられる.

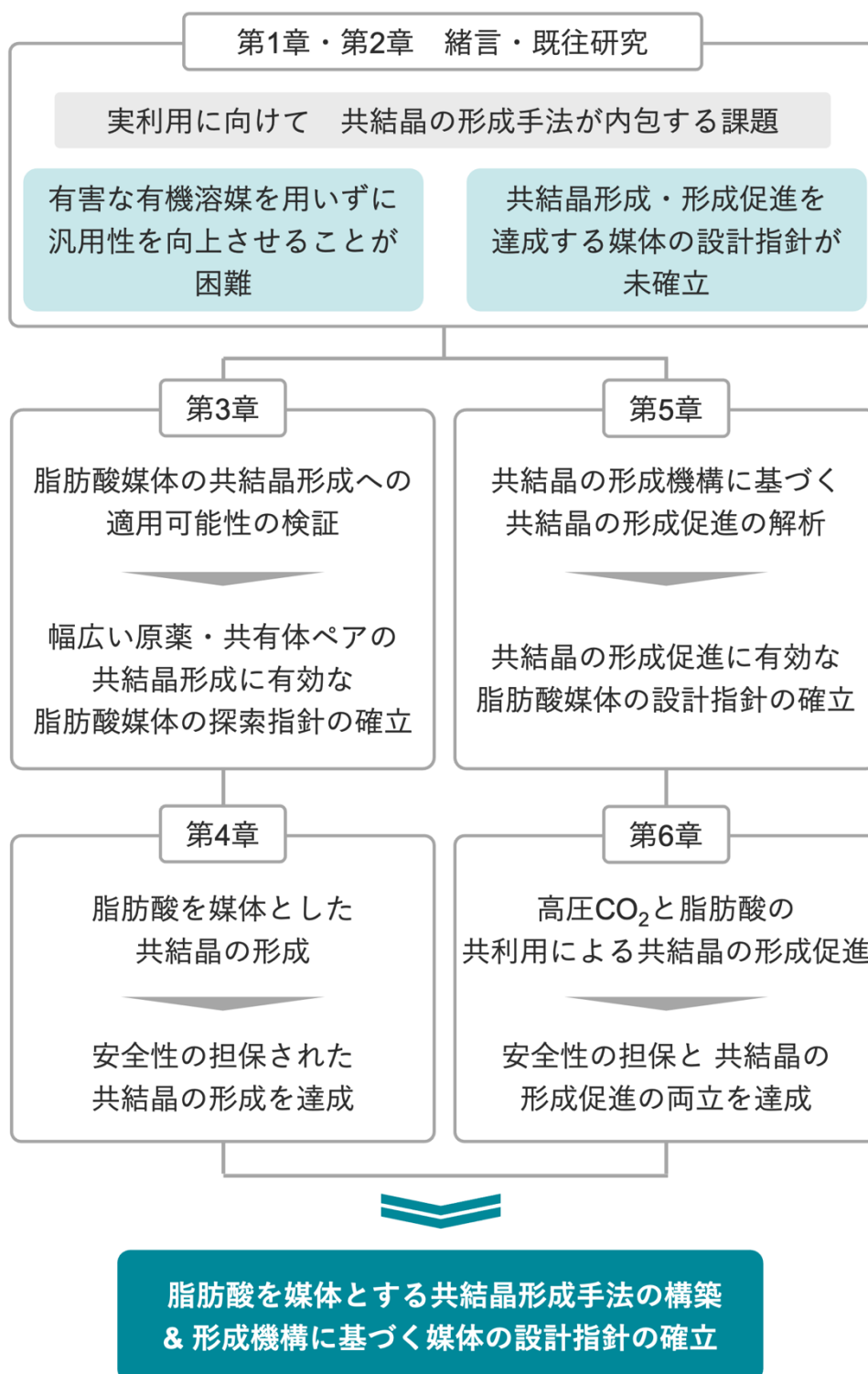


Fig. 7-1 Summary of this work.

参考文献

- [1] B.G. de la Torre, F. Albericio, The Pharmaceutical Industry in 2023: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules, *Molecules*. 29 (2024) 585. <https://doi.org/10.3390/molecules29030585>.
- [2] IQVIA Institute for Human Data Science, The Global Use of Medicines 2022, outlook to 2026, (2021) 1–63. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2022>.
- [3] H. Beck, M. Härter, B. Haß, C. Schmeck, L. Baerfacker, Small molecules and their impact in drug discovery: A perspective on the occasion of the 125th anniversary of the Bayer Chemical Research Laboratory, *Drug Discov. Today*. 27 (2022) 1560–1574. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.02.015>.
- [4] 川上亘作 監修, 難水溶性薬物の経口製剤化技術最前線 普及版, 株式会社シーエムシー出版, 2023.
- [5] N.J. Babu, A. Nangia, Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals, *Cryst. Growth Des.* 11 (2011) 2662–2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>.
- [6] L.Z. Benet, F. Broccatelli, T.I. Oprea, BDDCS applied to over 900 drugs, *AAPS J.* 13 (2011) 519–547. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9290-9>.
- [7] M. Guo, X. Sun, J. Chen, T. Cai, Pharmaceutical cocrystals : A review of preparations , physicochemical properties and applications, *Acta Pharm. Sin. B.* 11 (2021) 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>.
- [8] S. Aitipamula, R. Banerjee, A.K. Bansal, K. Biradha, M.L. Cheney, A.R. Choudhury, G.R. Desiraju, A.G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P.P. Ghogale, S. Ghosh, P.K. Goswami, N.R. Goud, R.R.K.R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A.S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C.M. Reddy, N. Rodriguez-hornedo, R.D. Rogers, T.N.G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C.C. Sun, J.A. Swift, R. Thaimattam, T.S. Thakur, R.K. Thaper, S.P. Thomas, S. Tothadi, V.R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D.R. Weyna, M.J. Zaworotko, Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What ’ s in a Name?, *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 214702152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>.
- [9] A. Tilborg, B. Norberg, J. Wouters, Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino

- acids : A brief structural overview of the state-of-art, *Eur. J. Med. Chem.* 74 (2014) 411–426. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.045>.
- [10] S. Domingos, V. André, S. Quaresma, I.C.B. Martins, M.F. Minas Da Piedade, M.T. Duarte, New forms of old drugs: Improving without changing, *J. Pharm. Pharmacol.* 67 (2015) 830–846. <https://doi.org/10.1111/jphp.12384>.
- [11] A. V. Trask, W.D.S. Motherwell, W. Jones, Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization, *Int. J. Pharm.* 320 (2006) 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.04.018>.
- [12] C. Saal, A. Becker, Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book, *Eur. J. Pharm. Sci.* 49 (2013) 614–623. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.05.026>.
- [13] R. Thakuria, B. Sarma, Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach, *Crystals*. 8 (2018) 101. <https://doi.org/10.3390/cryst8020101>.
- [14] P. Roy, A. Ghosh, Progress on cocrystallization of poorly soluble NME's in the last decade, *CrystEngComm*. 22 (2020) 6958–6974. <https://doi.org/10.1039/d0ce01276a>.
- [15] D.J.C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R.K. Henderson, Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry, *Org. Process Res. Dev.* 11 (2007) 133–137. <https://doi.org/10.1021/op060170h>.
- [16] M. Malamataris, S.A. Ross, D. Douroumis, S.P. Velaga, Experimental cocrystal screening and solution based scale-up cocrystallization methods, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 117 (2017) 162–177. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.08.006>.
- [17] R. Thakuria, A. Delori, W. Jones, M.P. Lipert, L. Roy, N. Rodríguez-Hornedo, Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs, *Int. J. Pharm.* 453 (2013) 101–125. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.043>.
- [18] N. Qiao, M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, G. Trappitt, Pharmaceutical cocrystals: An overview, *Int. J. Pharm.* 419 (2011) 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.037>.
- [19] L. Padrela, M.A. Rodrigues, J. Tiago, S.P. Velaga, H.A. Matos, E.G. De Azevedo, Insight into the Mechanisms of Cocrystallization of Pharmaceuticals in Supercritical Solvents, *Cryst. Growth Des.* 15 (2015) 3175–3181. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00200>.

- [20] H. Wei, N. Gao, L. Dang, Solubility and Thermodynamic Properties of Sulfamethazine–Saccharin Cocrystal in Pure and Binary (Acetonitrile + 2-Propanol) Solvents, *Trans. Tianjin Univ.* 27 (2021) 460–472. <https://doi.org/10.1007/s12209-020-00255-7>.
- [21] N. Sakamoto, N. Tsuno, R. Koyama, K. Gato, V. Titapiwatanakun, K. Takatori, T. Fukami, Four Novel Pharmaceutical Cocrystals of Oxyresveratrol, including a 2:3 Cocrystal with Betaine, *Chem. Pharm. Bull.* 69 (2021) 995–1004. <https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00375>.
- [22] 村瀬徳晃監訳, プロセス化学 第2版 - 医薬品合成から製造まで, 丸善出版株式会社, 2014.
- [23] C.A. Ober, R.B. Gupta, Formation of itraconazole-succinic acid cocrystals by gas antisolvent cocrystallization, *AAPS PharmSciTech.* 13 (2012) 1396–1406. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9866-4>.
- [24] S. Abd Rahim, C.C. Tan, N.A. Ramle, Carbamazepine-fumaric acid co-crystal screening using solution based method, *MATEC Web Conf.* 69 (2016) 03003. <https://doi.org/10.1051/mateconf/20166903003>.
- [25] K. V. Drozd, A.N. Manin, A. V. Churakov, G.L. Perlovich, Novel drug-drug cocrystals of carbamazepine with: Para -aminosalicylic acid: Screening, crystal structures and comparative study of carbamazepine cocrystal formation thermodynamics, *CrystEngComm.* 19 (2017) 4273–4286. <https://doi.org/10.1039/c7ce00831g>.
- [26] D.R. Weyna, T. Shattock, P. Vishweshwar, M.J. Zaworotko, Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: Mechanochemistry vs slow evaporation from solution, *Cryst. Growth Des.* 9 (2009) 1106–1123. <https://doi.org/10.1021/cg800936d>.
- [27] P. Ying, J. Yu, W. Su, Liquid-Assisted Grinding Mechanochemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals, *Adv. Synth. Catal.* 363 (2021) 1246–1271. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001245>.
- [28] Y. Liu, R. jun Gou, S. hai Zhang, Y. hong Chen, H.J. Cheng, M. hua Chen, Solvent effect on the formation of NTO/TZTN cocrystal explosives, *Comput. Mater. Sci.* 163 (2019) 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2019.03.035>.
- [29] E. Rostami, S. Kashanian, A.H. Azandaryani, H. Faramarzi, J.E.N. Dolatabadi, K. Omidfar, Drug targeting using solid lipid nanoparticles, *Chem. Phys. Lipids.* 181 (2014) 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2014.03.006>.
- [30] H. Mu, R. Holm, A. Müllertz, Lipid-based formulations for oral administration of poorly

- water-soluble drugs, *Int. J. Pharm.* 453 (2013) 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.054>.
- [31] M. Gunawan, V. Boonkanokwong, Current applications of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as vehicles in oral delivery systems for antioxidant nutraceuticals: A review, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 233 (2024) 113608. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113608>.
- [32] R. Pepinsky, *Crystal Engineering-New Concept in Crystallography*, in: *Phys. Rev. Am. Phys. Soc.*, USA, 1955: p. 971.
- [33] A.B. Gangurde, H.S. Kundaikar, S.D. Javeer, D.R. Jaiswar, M.S. Degani, P.D. Amin, Enhanced solubility and dissolution of curcumin by a hydrophilic polymer solid dispersion and its insilico molecular modeling studies, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 29 (2015) 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.08.005>.
- [34] J. Chen, J.D. Ormes, J.D. Higgins, L.S. Taylor, Impact of surfactants on the crystallization of aqueous suspensions of celecoxib amorphous solid dispersion spray dried particles, *Mol. Pharm.* 12 (2015) 533–541. <https://doi.org/10.1021/mp5006245>.
- [35] S. V Bhujbal, B. Mitra, U. Jain, Y. Gong, A. Agrawal, S. Karki, L.S. Taylor, S. Kumar, Q. Zhou Tony, Pharmaceutical amorphous solid dispersion : A review of manufacturing strategies, *Acta Pharm. Sin. B.* 11 (2021) 2505–2536. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>.
- [36] J. Henck, J. Bernstein, A. Ellern, R. Boese, Disappearing and Reappearing Polymorphs . The Benzocaine : Picric Acid System, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 1834–1841. <https://doi.org/10.1021/ja002113o>.
- [37] M.A. Rodrigues, L. Padrela, V. Geraldes, J. Santos, H.A. Matos, E. Gomes, Theophylline polymorphs by atomization of supercritical antisolvent induced suspensions, *J. Supercrit. Fluids*. 58 (2011) 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.05.012>.
- [38] A. Kordikowski, T. Shekunov, P. York, Polymorph Control of Sulfathiazole in Supercritical CO₂, *Pharm. Res.* 18 (2001) 682–688. <https://doi.org/10.1023/A:1011045729706>.
- [39] M. Bartolomei, Solid-state studies on the hemihydrate and the anhydrous forms of flunisolide, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 24 (2000) 81–93. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(00\)00390-3](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(00)00390-3).
- [40] S.C. Sahoo, A. Tharalekshmy, S.W. Ng, P. Naumov, Glucosamine Salts : Resolving

- Ambiguities over the Market-Based Compositions ¥, *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 5148–5154. <https://doi.org/10.1021/cg301276y>.
- [41] S.S. Bharate, Recent developments in pharmaceutical salts: FDA approvals from 2015 to 2019, *Drug Discov. Today*. 26 (2021) 384–398. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.016>.
- [42] C. Saal, A. Becker, Pharmaceutical salts : A summary on doses of salt formers from the Orange Book, *Eur. J. Pharm. Sci.* 49 (2013) 614–623. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.05.026>.
- [43] G.S. Paulekuhn, J.B. Dressman, C. Saal, Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the orange book database, *J. Med. Chem.* 50 (2007) 6665–6672. <https://doi.org/10.1021/jm701032y>.
- [44] A.J. Cruz-Cabeza, M. Lusi, H.P. Wheatcroft, A.D. Bond, The role of solvation in proton transfer reactions: implications for predicting salt/co-crystal formation using the ΔpK_a rule, *Faraday Discuss.* 235 (2022) 446–466. <https://doi.org/10.1039/d1fd00081k>.
- [45] S. Das, S.M. Pratik, A. Datta, Crystals of Organic Acid–Base Complexes Defy the ΔpK_a Rule Under Compression, *J. Phys. Chem.* Accepted (2024). <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.4c05301>.
- [46] 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 (2008) 2581–2592. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9676-2>.
- [47] D.D. Bavishi, C.H. Borkhataria, Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility, *Prog. Cryst. Growth Charact. Mater.* 62 (2016) 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2016.07.001>.
- [48] M. Banik, S.P. Gopi, S. Ganguly, G.R. Desiraju, Cocrystal and salt forms of furosemide: Solubility and diffusion variations, *Cryst. Growth Des.* 16 (2016) 5418–5428. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00902>.
- [49] J. Chen, M. Guo, R. Fan, Y. Peng, T. Cai, Impact of bile salt on solution-mediated phase transformation of pharmaceutical cocrystals: The importance of coformer release kinetics, *Chem. Eng. J.* 435 (2022) 134928. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.134928>.
- [50] Food and Drug Administration, Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry Regulatory Classification of

Pharmaceutical Co-Crystals, (2013) 1–5.

- [51] European Medical Agency, Reflection paper on the use of cocrystals and other solid state forms of active substances in medicinal products, (2015) 1–10. https://www.gmp-navigator.com/files/guidemgr/reflection-paper-use-cocrystals-active-substances-medicinal-products_en.pdf (accessed September 30, 2024).
- [52] Food and Drug Administration, Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals, (2016) 1–4. <https://www.fda.gov/media/99917/download> (accessed September 30, 2024).
- [53] Food and Drug Administration, Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals, (2018) 1–4. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM281764.pdf> (accessed September 30, 2024).
- [54] S. Darwish, J. Zeglinski, G.R. Krishna, R. Shaikh, M. Khraisheh, G.M. Walker, D.M. Croker, A New 1:1 Drug-Drug Cocrystal of Theophylline and Aspirin: Discovery, Characterization, and Construction of Ternary Phase Diagrams, *Cryst. Growth Des.* 18 (2018) 7526–7532. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01330>.
- [55] K. V. Drozd, A.N. Manin, A. V. Churakov, G.L. Perlovich, Drug-drug cocrystals of antituberculous 4-aminosalicylic acid: Screening, crystal structures, thermochemical and solubility studies, *Eur. J. Pharm. Sci.* 99 (2017) 228–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.12.016>.
- [56] Y. Huang, J.M. Li, Z.H. Lai, J. Wu, T.B. Lu, J.M. Chen, Phenazopyridine-phthalimide nano-cocrystal: Release rate and oral bioavailability enhancement, *Eur. J. Pharm. Sci.* 109 (2017) 581–586. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.020>.
- [57] T. Jianbing, L. Jianhao, R. Liling, A Review of Pharmaceutical Nano-Cocrystals : A Novel Strategy Soluble Drugs, *Crystals.* 11 (2021) 1–14. <https://doi.org/10.3390/cryst11050463>.
- [58] M. Singh, H. Barua, V.G.S.S. Jyothi, M.R. Dhondale, A.G. Nambiar, A.K. Agrawal, P. Kumar, N.R. Shastri, D. Kumar, Cocrystals by Design: A Rational Coformer Selection Approach for Tackling the API Problems, *Pharmaceutics.* 15 (2023) 1161. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041161>.
- [59] A. Alhalaweh, L. Roy, N. Rodríguez-Hornedo, S.P. Velaga, PH-dependent solubility of

- indomethacin-saccharin and carbamazepine- saccharin cocrystals in aqueous media, *Mol. Pharm.* 9 (2012) 2605–2612. <https://doi.org/10.1021/mp300189b>.
- [60] A. Shayanfar, S. Velaga, A. Jouyban, Solubility of carbamazepine, nicotinamide and carbamazepine-nicotinamide cocrystal in ethanol-water mixtures, *Fluid Phase Equilib.* 363 (2014) 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.11.024>.
- [61] Y. Gao, J. Liao, X. Qi, J. Zhang, Coamorphous repaglinide-saccharin with enhanced dissolution, *Int. J. Pharm.* 450 (2013) 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.032>.
- [62] D. O’Nolan, M.L. Perry, M.J. Zaworotko, Chloral Hydrate Polymorphs and Cocrystal Revisited: Solving Two Pharmaceutical Cold Cases, *Cryst. Growth Des.* 16 (2016) 2211–2217. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b00032>.
- [63] V. PETROW, J.T. ALAN, O. STEPHENSON, Compound of betaine and chloral and method for preparing same, United States Pat. (1962) No. 3028420. <https://doi.org/10.17077/0031-0360.24332>.
- [64] S. Karki, T. Friščić, W. Jones, W.D.S. Motherwell, Screening for pharmaceutical cocrystal hydrates via neat and liquid-assisted grinding, *Mol. Pharm.* 4 (2007) 347–354. <https://doi.org/10.1021/mp0700054>.
- [65] M. Imamura, K. Nakanishi, R. Shiraki, K. Onda, D. Sasuga, M. Yuda, Cocrystal of C-glycoside derivative and L-proline, United States Pat. (2012) No. 8097592B2.
- [66] Astellas Pharma, Annual Report: Maximizing the Product Value. Astellas Pharma, Astellas Pharma. (2017). https://www.astellas.com/en/system/files/2017ar_en_0.pdf (accessed September 30, 2024).
- [67] E. Seoane-Vazquez, R. Rodriguez-Monguio, J.H. Powers, Analysis of US Food and Drug Administration new drug and biologic approvals, regulatory pathways, and review times, 1980–2022, *Sci. Rep.* 14 (2024) 3325. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53554-7>.
- [68] S.N. Madanayake, A. Manipura, R. Thakuria, N.M. Adassooriya, Opportunities and Challenges in Mechanochemical Cocrystallization toward Scaled-Up Pharmaceutical Manufacturing, *Org. Process Res. Dev.* 27 (2023) 409–422. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00314>.
- [69] O.N. Kavanagh, D.M. Croker, G.M. Walker, M.J. Zaworotko, Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application, *Drug Discov. Today.* 24 (2019) 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.023>.

- [70] M.A.P. Rajendran, R. Allada, S.S. Sajid, Co-crystals for generic pharmaceuticals: An outlook on solid oral dosage formulations, *Recent Adv. Drug Deliv. Formul.* 15 (2021) 15–36. <https://doi.org/10.2174/2667387815666210203151209>.
- [71] M. Rodrigues, B. Baptista, J.A. Lopes, M.C. Sarraguça, Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges, *Int. J. Pharm.* 547 (2018) 404–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.024>.
- [72] S. Aitipamula, G. Bolla, Optimizing Drug Development: Harnessing the Sustainability of Pharmaceutical Cocrystals, *Mol. Pharm.* 21 (2024) 3121–3143. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00289>.
- [73] M.M. Haskins, M.J. Zaworotko, Screening and Preparation of Cocrystals: A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods, *Cryst. Growth Des.* 21 (2021) 4141–4150. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00418>.
- [74] N.H. Chun, I.C. Wang, M.J. Lee, Y.T. Jung, S. Lee, W.S. Kim, G.J. Choi, Characteristics of indomethacin-saccharin (IMC-SAC) co-crystals prepared by an anti-solvent crystallization process, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85 (2013) 854–861. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.02.007>.
- [75] J. Lee, Y. Cheng, Critical freezing rate in freeze drying nanocrystal dispersions, *J. Control. Release.* 111 (2006) 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.12.003>.
- [76] M.D. Eddleston, B. Patel, G.M. Day, W. Jones, Cocrystallization by Freeze-Drying: Preparation of Novel Multicomponent Crystal Forms, *Cryst. Growth Des.* 13 (2013) 4599–4606. <https://doi.org/10.1021/cg401179s>.
- [77] A. Alhalaweh, W. Kaialy, G. Buckton, H. Gill, A. Nokhodchi, S.P. Velaga, Theophylline Cocrystals Prepared by Spray Drying : Physicochemical Properties and Aerosolization Performance, 14 (2013) 265–276. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9883-3>.
- [78] I. Nugrahani, M.A. Jessica, Amino acids as the potential co-former for co-crystal development: A review, *Molecules.* 26 (2021) 3279. <https://doi.org/10.3390/molecules26113279>.
- [79] T.R. Sekharan, O. Katari, S.N. Ruhina Rahman, D.M. Pawde, A. Goswami, R.M. Chandira, T. Shunmugaperumal, Neoteric solvents for the pharmaceutical industry: an update, *Drug Discov. Today.* 26 (2021) 1702–1711. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.03.005>.
- [80] L. Jie, R. Sohrab, Preparation and Characterization of Theophylline-Nicotinamide

- Cocrystal, *Org. Process Res. Dev.* 13 (2009) 1269–1275. <https://doi.org/10.1021/op900047r>.
- [81] H. Kulla, M. Wilke, F. Fischer, M. Röllig, C. Maierhofer, F. Emmerling, Warming up for mechanosynthesis - temperature development in ball mills during synthesis, *Chem. Commun.* 53 (2017) 1664–1667. <https://doi.org/10.1039/c6cc08950j>.
- [82] M. Karimi-Jafari, L. Padrela, G.M. Walker, D.M. Croker, Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications, *Cryst. Growth Des.* 18 (2018) 6370–6387. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00933>.
- [83] A.M. Belenguer, G.I. Lampronti, A.J. Cruz-Cabeza, C.A. Hunter, J.K.M. Sanders, Solvation and surface effects on polymorph stabilities at the nanoscale, *Chem. Sci.* 7 (2016) 6617–6627. <https://doi.org/10.1039/c6sc03457h>.
- [84] J.F. Reynes, V. Isoni, F. García, Tinkering with Mechanochemical Tools for Scale Up, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 62 (2023) e202300819. <https://doi.org/10.1002/anie.202300819>.
- [85] J. Salan, S. Anerson, D.J. Am Ende, A method to produce cocrystals and salts via resonant acoustic mixing, *United States Pat.* (2013) No. 61/873,656.
- [86] D.J. Am Ende, S.R. Anderson, J.S. Salan, Development and scale-up of cocrystals using resonant acoustic mixing, *Org. Process Res. Dev.* 18 (2014) 331–341. <https://doi.org/10.1021/op4003399>.
- [87] M. Gajda, K.P. Nartowski, J. Pluta, B. Karolewicz, Tuning the cocrystal yield in matrix-assisted cocrystallisation via hot melt extrusion: A case of theophylline-nicotinamide cocrystal, *Int. J. Pharm.* 569 (2019) 118579. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118579>.
- [88] D. Douroumis, S.A. Ross, A. Nokhodchi, Advanced methodologies for cocrystal synthesis, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 117 (2017) 178–195. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.008>.
- [89] E. Bertakis, I. Lemonis, S. Katsoufis, E. Voutsas, R. Dohrn, K. Magoulas, D. Tassios, Measurement and thermodynamic modeling of solid-liquid-gas equilibrium of some organic compounds in the presence of CO₂, *J. Supercrit. Fluids.* 41 (2007) 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2006.10.003>.
- [90] L. Padrela, M.A. Rodrigues, A. Duarte, A.M.A. Dias, M.E.M. Braga, H.C. de Sousa, Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals – A comprehensive review, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 131 (2018) 22–78. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.010>.

- [91] I.A. Cuadra, A. Cabañas, J.A.R. Cheda, M. Türk, C. Pando, Cocrystallization of the anticancer drug 5-fluorouracil and coformers urea, thiourea or pyrazinamide using supercritical CO₂ as an antisolvent (SAS) and as a solvent (CSS), *J. Supercrit. Fluids.* 160 (2020) 104813. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104813>.
- [92] B. Long, V. Verma, K.M. Ryan, L. Padrela, Generation and physicochemical characterization of posaconazole cocrystals using Gas Antisolvent (GAS) and Supercritical Solvent (CSS) methods, *J. Supercrit. Fluids.* 170 (2021) 105134. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.105134>.
- [93] K.C. Müllers, M. Paisana, M.A. Wahl, Simultaneous formation and micronization of pharmaceutical cocrystals by Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS), *Pharm. Res.* 32 (2015) 702–713. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1498-9>.
- [94] C. Vemavarapu, M.J. Mollan, T.E. Needham, Crystal doping aided by rapid expansion of supercritical solutions, *AAPS PharmSciTech.* 3 (2002) 29. <https://doi.org/10.1208/pt030429>.
- [95] M. Herrmann, U. Förter-Barth, H. Kröber, P.B. Kempa, M. Del Mar Juez-Lorenzo, S. Doyle, Co-Crystallization and characterization of pharmaceutical ingredients, Part. Part. Syst. Charact. 26 (2009) 151–156. <https://doi.org/10.1002/ppsc.200800046>.
- [96] L.A. MacEachern, G. O'Connor, J. Shojaeiarani, M. Mirmehrabi, A. Kermanshahi-pour, Influence of solvent selection and RESS processing conditions on formation of a praziquantel-malonic acid cocrystal in supercritical CO₂, *J. Supercrit. Fluids.* 215 (2025) 106417. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2024.106417>.
- [97] C. Neurohr, A. Erriguible, S. Laugier, P. Subra-Paternault, Challenge of the supercritical antisolvent technique SAS to prepare cocrystal-pure powders of naproxen-nicotinamide, *Chem. Eng. J.* 303 (2016) 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.05.129>.
- [98] C. Neurohr, A.L. Revelli, P. Billot, M. Marchivie, S. Lecomte, S. Laugier, S. Massip, P. Subra-Paternault, Naproxen-nicotinamide cocrystals produced by CO₂ antisolvent, *J. Supercrit. Fluids.* 83 (2013) 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.07.008>.
- [99] Z. Zhao, G. Liu, Q. Lin, Y. Jiang, Co-Crystal of Paracetamol and Trimethylglycine Prepared by a Supercritical CO₂ Anti-Solvent Process, *Chem. Eng. Technol.* 41 (2018) 1122–1131. <https://doi.org/10.1002/ceat.201700638>.
- [100] I.A. Cuadra, A. Cabañas, J.A.R. Cheda, F.J. Martínez-Casado, C. Pando, Pharmaceutical co-crystals of the anti-inflammatory drug diflunisal and nicotinamide obtained using

- supercritical CO₂ as an antisolvent, *J. CO₂ Util.* 13 (2016) 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2015.11.006>.
- [101] I.A. Cuadra, A. Cabañas, J.A.R. Cheda, C. Pando, Polymorphism in the co-crystallization of the anticonvulsant drug carbamazepine and saccharin using supercritical CO₂ as an anti-solvent, *J. Supercrit. Fluids.* 136 (2018) 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.02.004>.
- [102] L. Padrela, M.A. Rodrigues, S.P. Velaga, H.A. Matos, E.G. de Azevedo, Formation of indomethacin-saccharin cocrystals using supercritical fluid technology, *Eur. J. Pharm. Sci.* 38 (2009) 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.05.010>.
- [103] N. Wichianphong, M. Charoenchaitrakool, Application of Box-Behnken design for processing of mefenamic acid-paracetamol cocrystals using gas anti-solvent (GAS) process, *J. CO₂ Util.* 26 (2018) 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2018.05.011>.
- [104] J.L. Dias, E.A. Rebelatto, D. Hotza, A.J. Bortoluzzi, M. Lanza, S.R.S. Ferreira, Production of quercetin-nicotinamide cocrystals by gas antisolvent (GAS) process, *J. Supercrit. Fluids.* 188 (2022) 105670. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105670>.
- [105] A.J. Cruz-Cabeza, Acid-base crystalline complexes and the pK_a rule, *CrystEngComm.* 14 (2012) 6362–6365. <https://doi.org/10.1039/c2ce26055g>.
- [106] C.M. Hansen, The Universality of the Solubility Parameter, *I&EC Prod. Res. Dev.* 8 (1969) 2–11. <https://doi.org/10.1021/i360029a002>.
- [107] M.A. Mohammad, A. Alhalaweh, S.P. Velaga, Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation, *Int. J. Pharm.* 407 (2011) 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.01.030>.
- [108] N. Issa, P.G. Karamertzanis, G.W.A. Welch, S.L. Price, Can the formation of pharmaceutical cocrystals be computationally predicted? I. Comparison of Lattice Energies, *J. Chem. Theory Comput.* 9 (2009) 442–453. <https://doi.org/10.1021/cg800685z>.
- [109] H. Mei, N. Wang, D. Wu, Q. Rong, X. Bai, X. Huang, L. Zhou, T. Wang, H. Hao, Novel Pharmaceutical Cocrystals of Tegafur: Synthesis, Performance, and Theoretical Studies, *Pharm. Res.* 41 (2024) 577–593. <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03668-4>.
- [110] L.N. Kuleshova, D.W.M. Hofmann, R. Boese, Lattice energy calculation-A quick tool for screening of cocrystals and estimation of relative solubility. Case of flavonoids, *Chem. Phys. Lett.* 564 (2013) 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.02.008>.

- [111] Y. Deng, Y. Chen, F. Xie, J. Tang, R. Zhang, H. Yang, Y. Jiang, S. Liu, Minoxidil Multi-Component Crystals with Aromatic Carboxylic Acids: Theoretical Calculation and Structural Analysis, *Cryst. Growth Des.* 22 (2022) 3941–3953. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00339>.
- [112] D. Wu, B. Zhang, Q. Yao, B. Hou, L. Zhou, C. Xie, J. Gong, H. Hao, W. Chen, Evaluation on Cocrystal Screening Methods and Synthesis of Multicomponent Crystals: A Case Study, *Cryst. Growth Des.* 21 (2021) 4531–4546. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00415>.
- [113] J. Roshni, T. Karthick, A Comprehensive Review on Theoretical Screening Methods for Pharmaceutical Cocrystals, *J. Mol. Struct.* 1321 (2025) 139868. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139868>.
- [114] J.G.P. Wicker, L.M. Crowley, O. Robshaw, E.J. Little, S.P. Stokes, R.I. Cooper, S.E. Lawrence, Will they co-crystallize?, *CrystEngComm.* 19 (2017) 5315–5494. <https://doi.org/10.1039/c7ce00587c>.
- [115] X. Liang, S. Liu, Z. Li, Y. Deng, Y. Jiang, H. Yang, Efficient cocrystal coformer screening based on a Machine learning Strategy: A case study for the preparation of imatinib cocrystal with enhanced physicochemical properties, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 196 (2024) 114201. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114201>.
- [116] D. Wang, Z. Yang, B. Zhu, X. Mei, X. Luo, Machine-Learning-Guided Cocrystal Prediction Based on Large Data Base, *Cryst. Growth Des.* 20 (2020) 6610–6621. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00767>.
- [117] J.J. Devogelaer, H. Meekes, P. Tinnemans, E. Vlieg, R. de Gelder, Co-crystal Prediction by Artificial Neural Networks, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 59 (2020) 21711–21718. <https://doi.org/10.1002/anie.202009467>.
- [118] H. Yue, J. Wang, M. Lu, Neural Network Prediction Model of Cocrystal Melting Temperature Based on Molecular Descriptors and Graphs, *Cryst. Growth Des.* 23 (2023) 2540–2549. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01441>.
- [119] M.E. Mswahili, M.J. Lee, G.L. Martin, J. Kim, P. Kim, G.J. Choi, Y.S. Jeong, Cocrystal prediction using machine learning models and descriptors, *Appl. Sci.* 11 (2021) 1323. <https://doi.org/10.3390/app11031323>.
- [120] P. Kim, I.S. Lee, J.Y. Kim, M.E. Mswahili, Y.S. Jeong, W.J. Yoon, H.S. Yun, M.J. Lee, G.J. Choi, A study to discover novel pharmaceutical cocrystals of pelubiprofen with a machine learning approach compared, *CrystEngComm.* 24 (2022) 3938–3952.

<https://doi.org/10.1039/d2ce00153e>.

- [121] S.F. Zhu, S.H. Zhang, R.J. Gou, C.L. Wu, G. Han, H.Y. Jia, Understanding the Effect of Solvent on the Growth and Crystal Morphology of MTNP/CL-20 Cocrystal Explosive: Experimental and Theoretical Studies, *Cryst. Res. Technol.* 53 (2018) 1700299. <https://doi.org/10.1002/crat.201700299>.
- [122] J.W. Li, S.H. Zhang, R.J. Gou, G. Han, M.H. Chen, The effect of crystal-solvent interaction on crystal growth and morphology, *J. Cryst. Growth.* 507 (2019) 260–269. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2018.11.007>.
- [123] S. Wang, Y. Hao, S. Ba, F. Wang, Theoretical Calculation into the Structures and MD Simulation of CL-20/DNDA5 Cocrystal, *Cryst. Res. Technol.* 56 (2021) 2100107. <https://doi.org/10.1002/crat.202100107>.
- [124] J. sen Mao, B. guo Wang, J. chen He, C. shu Yang, J. bo Fu, Y. fang Chen, Prediction of morphology of CL-20/TFAZ cocrystal crystals in binary solvents based on modified attachment energy model, *J. Cryst. Growth.* 637–638 (2024) 127718. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2024.127718>.
- [125] A. Akinc, M.A. Maier, M. Manoharan, K. Fitzgerald, M. Jayaraman, S. Barros, S. Ansell, X. Du, M.J. Hope, T.D. Madden, B.L. Mui, S.C. Semple, Y.K. Tam, M. Ciufolini, D. Witzigmann, J.A. Kulkarni, R. van der Meel, P.R. Cullis, The Onpattro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs, *Nat. Nanotechnol.* 14 (2019) 1084–1087. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0591-y>.
- [126] C. Loira-Pastoriza, J. Todoroff, R. Vanbever, Delivery strategies for sustained drug release in the lungs, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 75 (2014) 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.017>.
- [127] O.A. Madkhali, Perspectives and Prospective on Solid Lipid Nanoparticles as Drug Delivery Systems, *Molecules.* 27 (2022) 1543. <https://doi.org/10.3390/molecules27051543>.
- [128] U. Bulbake, S. Doppalapudi, N. Kommineni, W. Khan, Liposomal formulations in clinical use: An updated review, *Pharmaceutics.* 9 (2017) 1–33. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>.
- [129] F. Hajos, B. Stark, S. Hensler, R. Prassl, W. Mosgoeller, Inhalable liposomal formulation for vasoactive intestinal peptide, *Int. J. Pharm.* 357 (2008) 286–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.01.046>.

- [130] F. Yu Liu, Z. Shao, D.O. Kildsig, A.K. Mitra, Pulmonary Delivery of Free and Liposomal Insulin, *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* 10 (1993) 228–232. <https://doi.org/10.1023/A:1018934810512>.
- [131] O.B. Garbuzenko, M. Saad, S. Betigeri, M. Zhang, A.A. Vetcher, V.A. Soldatenkov, D.C. Reimer, V.P. Pozharov, T. Minko, Intratracheal versus intravenous liposomal delivery of siRNA, antisense oligonucleotides and anticancer drug, *Pharm. Res.* 26 (2009) 382–394. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9755-4>.
- [132] Y. (Chezy) Barenholz, Doxil® - The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned, *J. Control. Release.* 160 (2012) 117–134. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>.
- [133] T. Peng, W. Xu, Q. Li, Y. Ding, Y. Huang, Pharmaceutical liposomal delivery—specific considerations of innovation and challenges, *Biomater. Sci.* 11 (2022) 62–75. <https://doi.org/10.1039/d2bm01252a>.
- [134] S. Giordani, V. Marassi, A. Zattoni, B. Roda, P. Reschiglian, Liposomes characterization for market approval as pharmaceutical products: Analytical methods, guidelines and standardized protocols, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 236 (2023) 115751. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115751>.
- [135] P. Daull, C.A. Paterson, B.D. Kuppermann, J.-S. Garrigue, A preliminary evaluation of dexamethasone palmitate emulsion: a novel intravitreal sustained delivery of corticosteroid for treatment of macular edema, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 29 (2013) 258. <https://doi.org/10.1089/jop.2012.0044>.
- [136] B.B. Lundberg, V. Risovic, M. Ramaswamy, K.M. Wasan, A lipophilic paclitaxel derivative incorporated in a lipid emulsion for parenteral administration, *J. Control. Release.* 86 (2003) 93–100. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00323-1](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00323-1).
- [137] F. Calvo, J.M. Gómez, L. Ricardez-Sandoval, O. Alvarez, Integrated design of emulsified cosmetic products: A review, *Chem. Eng. Res. Des.* 161 (2020) 279–303. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2020.07.014>.
- [138] E. Guzmán, F. Ortega, R.G. Rubio, Pickering Emulsions: A Novel Tool for Cosmetic Formulators, *Cosmetics.* 9 (2022) 68. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9040068>.
- [139] Y. Zhao, S. Duan, X. Zeng, C. Liu, N.M. Davies, B. Li, M.L. Forrest, Prodrug strategy for PSMA-targeted delivery of TGX-221 to prostate cancer cells, *Mol. Pharm.* 9 (2012) 1705–1716. <https://doi.org/10.1021/mp3000309>.
- [140] F. Li, C. Snow-Davis, C. Du, M.L. Bondarev, M.D. Saulsbury, S.O. Heyliger, Preparation

- and Characterization of Lipophilic Doxorubicin Pro-drug Micelles, *J. Vis. Exp.* 114 (2016) 54338. <https://doi.org/10.3791/54338>.
- [141] K. Mo, A. Kim, S. Choe, M. Shin, H. Yoon, Overview of Solid Lipid Nanoparticles in Breast Cancer Therapy, *Pharmaceutics*. 15 (2023) 2065. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082065>.
- [142] B. Wilson, K.M. Geetha, Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 74 (2022) 103553. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103553>.
- [143] B. Fongaro, B. Campara, G.Y. Moscatiello, A. De Luigi, D. Panzeri, L. Sironi, P. Bigini, G. Carretta, G. Miolo, G. Pasut, P. Polverino De Laureto, Assessing the physicochemical stability and intracellular trafficking of mRNA-based COVID-19 vaccines, *Int. J. Pharm.* 644 (2023) 123319. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123319>.
- [144] G. Garg, S. Garg, P. Patel, G. Das Gupta, B. Das Kurmi, Advances in solid-lipid nanoparticle chemistry as drug delivery vehicles, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* (2024) 1–15. <https://doi.org/10.1080/00914037.2024.2344603>.
- [145] G. Mistraletti, R. Paroni, M. Umbrello, B. Moro Salihovic, S. Coppola, S. Froio, E. Finati, P. Gasco, A. Savoca, D. Manca, D. Chiumello, R.J. Reiter, G. Iapichino, Different routes and formulations of melatonin in critically ill patients. A pharmacokinetic randomized study, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 91 (2019) 209–218. <https://doi.org/10.1111/cen.13993>.
- [146] J. Pardeike, A. Hommoss, R.H. Müller, Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products, *Int. J. Pharm.* 366 (2009) 170–184. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.10.003>.
- [147] J. Ahmad, Lipid nanoparticles based cosmetics with potential application in alleviating skin disorders, *Cosmetics*. 8 (2021) 84. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030084>.
- [148] 斎藤正三郎, 藤田重文, 統計熱力学による平衡物性推算の基礎, 培風館, 1983.
- [149] M. Margules, Über die Zusammensetzung der gesättigten Dämpfe von Mischungen, *Akad. Wiss. Math.-Naturw., Kl.Abt. IIa*. 104 (1895) 1243–1278.
- [150] J.H. Hildebrand, Solubility. III. Relative Values of Internal Pressures and Their Practical Application, *J. Am. Chem. Soc.* 41 (1919) 1067–1080. <https://doi.org/10.1021/ja02228a004>.
- [151] S. George, Equilibria in Non-electrolyte Solutions in Relation to the Vapor Pressures and

- Densities of the Components, *Chem. Rev.* 8 (1931) 321–333.
<https://doi.org/10.1021/cr60030a010>.
- [152] P.J. Flory, Thermodynamics of high polymer solutions, *J. Chem. Phys.* 10 (1941) 51–61.
<https://doi.org/10.1063/1.1723621>.
- [153] M.L. Huggins, Some properties of solutions of long-chain compounds, *J. Phys. Chem.* 46 (1942) 151–158. <https://doi.org/10.1021/j150415a018>.
- [154] G.M. Wilson, Vapor-Liquid Equilibrium. XI. A New Expression for the Excess Free Energy of Mixing, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 127–130.
<https://doi.org/10.1021/ja01056a002>.
- [155] D.S. Abrams, J.M. Prausnitz, Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems, *AIChE J.* 21 (1975) 116–128. <https://doi.org/10.1002/aic.690210115>.
- [156] K. Tochigi, M. Hiraga, K. Kojima, Prediction of liquid-liquid equilibria for ternary systems by the asog method, *J. Chem. Eng. Japan.* 13 (1980) 159–162.
<https://doi.org/10.1252/jcej.13.159>.
- [157] A. Fredenslund, R.L. Jones, J.M. Prausnitz, Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures, *AIChE J.* 21 (1975) 1086–1099.
<https://doi.org/10.1002/aic.690210607>.
- [158] A. Klamt, Conductor-like screening model for real solvents: A new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 2224–2235.
<https://doi.org/10.1021/j100007a062>.
- [159] S.T. Lin, S.I. Sandler, A priori phase equilibrium prediction from a segment contribution solvation model, *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (2002) 899–913.
<https://doi.org/10.1021/ie001047w>.
- [160] A. Klamt, G. Schüürmann, COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* (1993) 799–805. <https://doi.org/10.1039/P29930000799>.
- [161] S.-T. Lin, S.I. Sandler, Infinite dilution activity coefficients from ab initio solvation calculations, *AIChE J.* 45 (1999) 2606–2618. <https://doi.org/10.1002/aic.690451217>.
- [162] A.J. Staverman, The entropy of high polymer solutions. Generalization of formulae, *Recl. Des Trav. Chim. Des Pays-Bas.* 69 (1950) 163–174.

<https://doi.org/10.1002/recl.19500690203>.

- [163] J.D. van der Waals, Die Continuität des Gasförmigen und Flüssigen Zustandes (Barth, Leipzig, 189, Barth, 1899).
- [164] O. Redlich, On the Thermodynamics of Solutions. V. An Equation of State. Fugacities of Gaseous Solutions, *Chem. Rev.* 44 (1948) 233–244. <https://doi.org/10.1021/cr60137a013>.
- [165] G. Soave, Equilibrium constants from a modified Redlich-Kwong equation of state, *Chem. Eng. Sci.* 27 (1972) 1197–1203. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(72\)80096-4](https://doi.org/10.1016/0009-2509(72)80096-4).
- [166] D. Peng, D.B. Robinson, A New Two-Constant Equation of State, *Ind. Eng. Chem. Fundam.* 15 (1976) 59–64. <https://doi.org/10.1021/i160057a011>.
- [167] M. Benedict, G.B. Webb, L.C. Rubin, An empirical equation for thermodynamic properties of light hydrocarbons and their mixtures. I. Methane, ethane, propane and n-butane, *J. Chem. Phys.* 8 (1940) 334–345. <https://doi.org/10.1063/1.1750658>.
- [168] I. Halasz, A. Puškarič, S.A.J. Kimber, P.J. Beldon, A.M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R.E. Dinnebier, B. Patel, W. Jones, V. Štrukil, T. Friščić, Real-time in situ powder X-ray diffraction monitoring of mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystals, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 52 (2013) 11538–11541. <https://doi.org/10.1002/anie.201305928>.
- [169] S. Lukin, I. Lončarić, M. Tireli, T. Stolar, M. V. Blanco, P. Lazić, K. Užarević, I. Halasz, Experimental and Theoretical Study of Selectivity in Mechanochemical Cocrystallization of Nicotinamide with Anthranilic and Salicylic Acid, *Cryst. Growth Des.* 18 (2018) 1539–1547. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01512>.
- [170] N. Biliškov, In Situ Monitoring of a Quasi Solid-State Diffusion-Driven Cocrystallization in the Diphenylamine-Benzophenone System, *Cryst. Growth Des.* 21 (2021) 1434–1442. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00991>.
- [171] T. Friscic, S.L. Childs, S.A.A. Rizvi, W. Jones, The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome, *CrystEngComm.* 11 (2009) 418–426. <https://doi.org/10.1039/B815174A>.
- [172] COSMO logic GmbH & Co. KG, Turbomole 7.8, (2023) Leverkusen, Germany.
- [173] P. Li, Y. Chu, L. Wang, R.M. Wenslow, K. Yu, H. Zhang, Z. Deng, Structure determination of the theophylline-nicotinamide cocrystal: A combined powder XRD, 1D

- solid-state NMR, and theoretical calculation study, *CrystEngComm*. 16 (2014) 3141–3147. <https://doi.org/10.1039/c4ce00012a>.
- [174] A. Jindal, R. Singh, S. Tomar, J. Dureja, M. Karan, R. Chadha, Engineering a Remedy to Modulate and Optimize Biopharmaceutical Properties of Rebamipide by Synthesizing New Cocrystal: In Silico and Experimental Studies, *Pharm. Res.* 38 (2021) 2129–2145. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03132-7>.
- [175] A. Shevchenko, I. Miroshnyk, L.O. Pietilä, J. Haarala, J. Salmia, K. Sinervo, S. Mirza, B. Van Veen, E. Kolehmainen, Nonappa, J. Yliruusi, Diversity in itraconazole cocrystals with aliphatic dicarboxylic acids of varying chain length, *Cryst. Growth Des.* 13 (2013) 4877–4884. <https://doi.org/10.1021/cg401061t>.
- [176] J. Lu, S. Rohani, Preparation and characterization of theophylline-nicotinamide cocrystal, *Org. Process Res. Dev.* 13 (2009) 1269–1275. <https://doi.org/10.1021/op900047r>.
- [177] P. Srinivasan, M. Almutairi, N. Dumpa, S. Sarabu, S. Bandari, F. Zhang, E. Ashour, M. Repka A., Theophylline-nicotinamide pharmaceutical co-crystals generated using hot melt extrusion technology : Impact of polymeric carriers on processability, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 61 (2021) 102128. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102128>.
- [178] J.K. Innes, P.C. Calder, Omega-6 fatty acids and inflammation, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 132 (2018) 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.004>.
- [179] T. Gocen, S.H. Bayarı, M.H. Guven, Effects of chemical structures of omega-6 fatty acids on the molecular parameters and quantum chemical descriptors, *J. Mol. Struct.* 1174 (2018) 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.075>.
- [180] H. Toraya, Direct derivation (DD) of weight fractions of individual crystalline phases from observed intensities and chemical composition data: incorporation of the DD method into the whole-powder-pattern fitting procedure, *J. Appl. Crystallogr.* 51 (2018) 446–455. <https://doi.org/10.1107/S1600576718001474>.
- [181] K. Shimono, K. Kadota, Y. Tozuka, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, J. Hidaka, Kinetics of co-crystal formation with caffeine and citric acid via liquid-assisted grinding analyzed using the distinct element method, *Eur. J. Pharm. Sci.* 76 (2015) 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.05.017>.
- [182] J. Van Der Weerd, S.G. Kazarian, Release of poorly soluble drugs from HPMC tablets studied by FTIR imaging and flow-through dissolution tests, *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 2096–2109. <https://doi.org/10.1002/jps.20428>.

- [183] J. Van Der Weerd, K.L.A. Chan, S.G. Kazarian, An innovative design of compaction cell for in situ FT-IR imaging of tablet dissolution, *Vib. Spectrosc.* 35 (2004) 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2003.11.004>.
- [184] M.M. Nolasco, A.M. Amado, P.J.A. Ribeiro-Claro, Computationally-assisted approach to the vibrational spectra of molecular crystals: Study of hydrogen-bonding and pseudo-polymorphism, *ChemPhysChem.* 7 (2006) 2150–2161. <https://doi.org/10.1002/cphc.200600308>.
- [185] S. Ramalingam, S. Periandy, M. Govindarajan, S. Mohan, FT-IR and FT-Raman vibrational spectra and molecular structure investigation of nicotinamide: A combined experimental and theoretical study, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 75 (2010) 1552–1558. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.02.015>.
- [186] B.M. Abdullah, N. Salih, J. Salimon, Optimization of the chemoenzymatic mono-epoxidation of linoleic acid using D-optimal design, *J. Saudi Chem. Soc.* 18 (2014) 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.07.012>.
- [187] B. Iqbal, J. Ali, S. Baboota, Silymarin loaded nanostructured lipid carrier: From design and dermatokinetic study to mechanistic analysis of epidermal drug deposition enhancement, *J. Mol. Liq.* 255 (2018) 513–529. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.141>.
- [188] S.H. Yalkowsky, Y. He, P. Jain, *Handbook of Aqueous Solubility Data*, 2nd Editio, CRC Press, Boca Raton, 2010. <https://doi.org/10.1201/EBK1439802458>.
- [189] N. Rodríguez-Hornedo, D. Lechuga-Ballesteros, Hsiu-Jean Wu, Phase transition and heterogeneous/epitaxial nucleation of hydrated and anhydrous theophylline crystals, *Int. J. Pharm.* 85 (1992) 149–162. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90144-Q](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90144-Q).
- [190] S. Airaksinen, P. Luukkonen, A. Jørgensen, M. Karjalainen, J. Rantanen, J. Yliruusi, Effects of excipients on hydrate formation in wet masses containing theophylline, *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) 516–528. <https://doi.org/10.1002/jps.10328>.
- [191] K. Matsuo, M. Matsuoka, Solid-state polymorphic transition of theophylline anhydrate and humidity effect, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 411–415. <https://doi.org/10.1021/cg060299i>.
- [192] T. Ervasti, J. Aaltonen, J. Ketolainen, Theophylline-nicotinamide cocrystal formation in physical mixture during storage, *Int. J. Pharm.* 486 (2015) 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.012>.

- [193] T. Friscic, W. Jones, Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding, *Cryst. Growth & Design*. 9 (2009) 1621–1673. <https://doi.org/10.1021/cg800764n>.
- [194] G.A. Bowmaker, Solvent-assisted mechanochemistry, *Chem. Commun.* 49 (2013) 334–348. <https://doi.org/10.1039/c2cc35694e>.
- [195] C.R. Wilke, P. Chang, Correlation of diffusion coefficients in dilute solutions, *AIChE J.* 1 (1955) 264–270. <https://doi.org/10.1002/aic.690010222>.
- [196] I. Langmuir, The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum, *J. Am. Chem. Soc.* 40 (1918) 1361–1403. <https://doi.org/10.1021/ja02242a004>.
- [197] T. Zuyi, C. Taiwei, On the applicability of the langmuir equation to estimation of adsorption equilibrium constants on a powdered solid from aqueous solution, *J. Colloid Interface Sci.* 231 (2000) 8–12. <https://doi.org/10.1006/jcis.2000.7057>.
- [198] R.A. Latour, The Langmuir isotherm: A commonly applied but misleading approach for the analysis of protein adsorption behavior, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*. 103 (2015) 949–958. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35235>.
- [199] F.P. Lees, P. Sarram, Diffusion Coefficient of Water in Some Organic Liquids, *J. Chem. Eng. Data*. 16 (1971) 41–44. <https://doi.org/10.1021/je60048a005>.
- [200] 公益社団法人 日本化学会編, 化学便覧 基礎編 改訂 6 版, 丸善出版, 2021.
- [201] J. Rabelo, E. Batista, F.W. Cavaleri, A.J.A. Meirelles, Viscosity prediction for fatty systems, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 77 (2000) 1255–1262. <https://doi.org/10.1007/s11746-000-0197-z>.
- [202] M. Ono, Y. Tozuka, T. Oguchi, K. Yamamoto, Effects of dehydration temperatures on moisture absorption and dissolution behavior of theophylline, *Chem. Pharm. Bull.* 49 (2001) 1526–1530. <https://doi.org/10.1248/cpb.49.1526>.
- [203] J. Zhong, N. Tang, B. Asadzadeh, W. Yan, Measurement and Correlation of Solubility of Theobromine, Theophylline, and Caffeine in Water and Organic Solvents at Various Temperatures, *J. Chem. Eng. Data*. 62 (2017) 2570–2577. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b00065>.
- [204] H. Wu, L. Dang, H. Wei, Solid-liquid phase equilibrium of nicotinamide in different pure solvents: Measurements and thermodynamic modeling, *Ind. Eng. Chem. Res.* 53 (2014) 1707–1711. <https://doi.org/10.1021/ie403628d>.

- [205] J. Ouyang, Y. Zhang, B. Na, Z. Liu, L. Zhou, H. Hao, Solubility Determination of Nicotinamide and Its Application for the Cocrystallization with Benzoic Acid, *J. Chem. Eng. Data.* 63 (2018) 4157–4165. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.8b00560>.
- [206] S. Khope, S. Pal, Gibbs Formation Energy of a Cocrystal that Dissociates into a Hydrate, *Cryst. Growth Des.* 22 (2022) 4777–4786. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00206>.
- [207] P. Kashulines, S.S.H. Rizvil, P. Harriott, J.A. Zollweg, Viscosities of fatty acids and methylated fatty acids saturated with supercritical carbon dioxide, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 68 (1991) 912–921. <https://doi.org/10.1007/BF02657535>.
- [208] P. Subra, C.G. Laudani, A. Vega-González, E. Reverchon, Precipitation and phase behavior of theophylline in solvent-supercritical CO₂ mixtures, *J. Supercrit. Fluids.* 35 (2005) 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2004.12.010>.
- [209] A.L. Revelli, S. Laugier, A. Erriguible, P. Subra-Paternault, High-pressure solubility of naproxen, nicotinamide and their mixture in acetone with supercritical CO₂ as an anti-solvent, *Fluid Phase Equilib.* 373 (2014) 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.03.029>.
- [210] C. de la F. Juan, N. Gonzalo, M. del V. Jose', Solubility of 1,3-Dimethyl-7H-purine-2,6-dione (Theophylline) in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data.* 54 (2009) 3034–3036. <https://doi.org/10.1021/je900099m>.
- [211] J. Chrastil, Solubility of Solids and Liquids in Supercritical Fluids, *J. Chem. Phys.* 86 (1982) 3016–3021. <https://doi.org/10.1021/j100212a041>.
- [212] P. Kotnik, M. Škerget, Ž. Knez, Solubility of nicotinic acid and nicotinamide in carbon dioxide at T = (313.15 to 373.15) K and p = (5 to 30) MPa: Experimental data and correlation, *J. Chem. Eng. Data.* 56 (2011) 338–343. <https://doi.org/10.1021/je100697a>.
- [213] F. Leng, K. Robeyns, T. Leyssens, Urea as a cocrystal former—study of 3 urea based pharmaceutical cocrystals, *Pharmaceutics.* 13 (2021) 671. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050671>.
- [214] O.J. Catchpole, S.J. Tallon, P.J. Dyer, J.S. Lan, B. Jensen, O.K. Rasmussen, J.B. Grey, Measurement and modelling of urea solubility in supercritical CO₂ and CO₂ + ethanol mixtures, *Fluid Phase Equilib.* 237 (2005) 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2005.09.004>.
- [215] S.S. Kang, J. Lee, J.W. Kang, An extended COSMO-SAC method for the prediction of carboxylic acid solubility, *Fluid Phase Equilib.* 521 (2020) 112673.

<https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112673>.

- [216] T. Gondová, P. Králik, J. Gonda, Determination of some thermodynamic characteristics of melting of 8-alkyltheophyllines by the DSC method, *Thermochim. Acta.* 156 (1989) 147–155. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(89\)87180-1](https://doi.org/10.1016/0040-6031(89)87180-1).
- [217] D.J. Good, R.H. Naír, Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals, *Cryst. Growth Des.* 9 (2009) 2252–2264. <https://doi.org/10.1021/cg801039j>.
- [218] U.S. Rai, R.N. Rai, Physical chemistry of organic eutectics, *J. Therm. Anal. Calorim.* 53 (1998) 883–893. <https://doi.org/10.1023/A:1010190402954>.
- [219] V. Vinš, A. Jäger, J. Hrubý, R. Span, Phase equilibria of carbon dioxide and methane gas-hydrates predicted with the modified analytical S-L-V equation of state, *EPJ Web Conf.* 25 (2012) 01098. <https://doi.org/10.1051/epjconf/20122501098>.
- [220] J.N. Jaubert, F. Mutelet, VLE predictions with the Peng-Robinson equation of state and temperature dependent k_{ij} calculated through a group contribution method, *Fluid Phase Equilib.* 224 (2004) 285–304. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2004.06.059>.
- [221] M. Zou, Z.R. Yu, P. Kashulines, S.S.H. Rizvi, J.A. Zollweg, Fluid-Liquid phase equilibria of fatty acids and fatty acid methyl esters in supercritical carbon dioxide, *J. Supercrit. Fluids.* 3 (1990) 23–28. [https://doi.org/10.1016/0896-8446\(90\)90046-O](https://doi.org/10.1016/0896-8446(90)90046-O).
- [222] G.D. Pappa, V. Louli, K. Dedousi, E.C. Voutsas, Phase equilibria of mixtures containing CO₂ and organic acids using the UMR-PRU model, *J. Supercrit. Fluids.* 58 (2011) 321–329. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.07.013>.

Appendix-1. 溶解度の推算

溶解度は、固液平衡により計算される.

$$f_i^S = f_i^L \quad (\text{A1-1})$$

ここで f_i は純成分 i のフガシティ, 上付き文字 S, L はそれぞれ固相, 液相を表す. 各相のフガシティは, 活量係数 γ , 液相モル分率 x , 固相モル分率 z を用いて以下のように表される.

$$z_i \gamma_i^S f_i^{\circ S} = x_i \gamma_i^L f_i^{\circ L} \quad (\text{A1-2})$$

純成分 i について, $f_i^{\circ S}, f_i^{\circ L}$ の比は, 融解過程を考えることで以下のように表される.[215]

$$\ln \frac{f_i^{\circ S}}{f_i^{\circ L}} = \frac{\Delta H_{fus,i}}{R} \left(\frac{1}{T_{fus,i}} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta C p_i}{R} \left(1 - \frac{T_{fus,i}}{T} \right) + \frac{\Delta C p_i}{R} \ln \frac{T}{T_{fus,i}} \quad (\text{A1-3})$$

ここで, ΔH_{fus} は融解エンタルピー, T_{fus} は融点, $\Delta C p$ は固相と液相での定圧モル比熱の差, R は気体定数, T は温度である. 式(A1-3)は, 右辺の第二項, 第三項は符号が逆で打ち消しあう傾向にあり[215], 第一項が支配的であることが知られている. 以上より, 式(A1-2), (A1-3)から次式が得られる.

$$\ln \frac{x_i \gamma_i^L}{z_i \gamma_i^S} = \frac{\Delta H_{fus,i}}{R} \left(\frac{1}{T_{fus,i}} - \frac{1}{T} \right) \quad (\text{A1-4})$$

ここで, 固体は純固体と考えると, $z_i = 1, \gamma_i^S = 1$ と考えられることから,

$$\ln x_i \gamma_i^L = \frac{\Delta H_{fus,i}}{R} \left(\frac{1}{T_{fus,i}} - \frac{1}{T} \right) \quad (\text{A1} - 5)$$

となる.

本研究では, 式(A1-5)を用いて, Linoleic acid への Theophylline, Nicotinamide および Urea の溶解度を計算した. 使用した物性値を Table A1-1 に示す. また活量係数は, COSMO-SAC 式[159]より算出した.

Table A1-1 Physical properties (T_{fus} , ΔH_{fus}) under vapor-liquid equilibrium calculation

	T_{fus} /K	ΔH_{fus} /kJ mol ⁻¹	Ref.
Theophylline	544	28.2	[216]
Nicotinamide	403.8	23.8	[217]
Urea	406.7	14.6	[218]

Appendix-2. Peng-Robinson 状態方程式を用いた気液平衡の推算

CO₂ と液体脂肪酸 Linoleic acid の二成分系気液平衡は、以下の式より計算できる．

$$f_i^L = f_i^V \quad (\text{A2} - 1)$$

ここで f_i は純成分 i のフガシティ，上付き文字 L, V はそれぞれ液相，気相を表す．各相のフガシティは，フガシティ係数 ϕ ，液相モル分率 x ，気相モル分率 y を用いて以下のように表される．

$$px_i\phi_i^L = py_i\phi_i^V \quad (\text{A2} - 2)$$

液相，気相のフガシティ係数の算出に関し，本研究では Peng-Robinson 式 (PR-EOS)[166]を用いた．PR-EOS は高圧系における相平衡計算で広く用いられる状態方程式の一つであり，以下のように表される．

$$p = \frac{RT}{v-b} - \frac{a}{v(v+b) + b(v-b)} \quad (\text{A2} - 3)$$

ここで p, v, R, T, a, b は，それぞれ圧力，モル体積，気体定数，温度，分子間相互作用パラメータ，分子体積パラメータを意味する．パラメータ a, b は，以下に示す混合則，及び異種分子の混合により生じる偏倚を修正する異種分子間相互作用パラメータ k を用いて，次式のように表現される．

$$a = \sum_i \sum_j x_i x_j a_{ij} \quad a_{ij} = (1 - k_{ij})\sqrt{a_i a_j} \quad (\text{A2} - 4)$$

$$b = \sum_i \sum_j x_i x_j b_{ij} \quad b_{ij} = \frac{b_i + b_j}{2} \quad (\text{A2} - 5)$$

また純物質のパラメータ a, b は, 臨界温度 T_C , 臨界圧力 p_C , 偏心因子 ω を用い, 以下のよう
に計算される.

$$a = 0.45724 \frac{R^2 T_C^2}{p_C} \left\{ 1 + (0.37464 + 1.54226\omega - 0.26992\omega^2)(1 - T_r^{\frac{1}{2}}) \right\}^2 \quad (\text{A2-6})$$

$$b = 0.07780 \frac{RT_C}{p_C} \quad (\text{A2-7})$$

式(A2-5)中の異種分子間相互作用パラメータ k_{ij} は, 通常実験データへのフィッティングにより算出されるパラメータであり, 温度依存性が報告されている[219,220]. 本研究では, CO₂/linoleic acid の二成分系気液平衡の実験データに対するフィッティングにより k_{ij} を求めた. 本研究では, 313 K および 323 K において気液平衡を推算した. なお 323 K における気液平衡の実験データは未報告であったため, 323 K における k_{ij} は, 実験データが報告されている 313 K/333 K の各温度条件において, 実験データ[221]へフィッティングして推算された k_{ij} ($k_{ij} = 0.068$ (313 K), $k_{ij} = 0.066$ (333 K))の平均値とした. なお Table A2-1 に, 本研究における気液平衡推算において使用した T_C, P_C, ω に関する物性値を示す.

Table A2-1 Physical properties (T_C, P_C, ω) under vapor-liquid equilibrium calculation[222].

	T_C /K	P_C /MPa	ω /-
CO ₂	304.19	7.38	0.2276
Linoleic acid	775	1.41	1.1762

研究業績一覧

■ 業績-学術論文 (全て査読あり)

1. Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Lipid-mediated cocrystallization for pharmaceutical compounds, *Crystal Growth & Design*, 22 (2022) 5176-5181.
2. Yuna Tatsumi, Ayumu Kobayashi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Itraconazole cocrystal formation using fatty acid media under high pressure CO₂, *The Journal of Supercritical Fluids*, 201 (2023) 106022.
3. Yuna Tatsumi, Yusuke Shimoyama, Sergei G. Kazarian. Analysis of the dissolution behavior of theophylline and its cocrystal using ATR-FTIR spectroscopic imaging, *Molecular Pharmaceutics*, 21 (2024) 3233-3239.

■ 業績-学術雑誌等または商業誌における解説, 総説等 (全て査読なし)

4. 下山裕介, 巽由奈. 脂質メディアを利用した医薬品成分の共結晶形成, *粉体工学会誌*, 60 (2023) 149-153.
5. 下山裕介, 巽由奈. 脂肪酸を媒体として利用した共結晶の形成, *PHARM TECH JAPAN*, 39 (2023) 204-208.
6. 巽由奈. FTIR 分光イメージングを活用した医薬品共結晶の溶解挙動解析, *PHARM TECH JAPAN*, 40 (2024) 143-145.

■ 業績-国際会議における成果 (全て査読あり)

7. [口頭] Ying-Chieh Hung, Yuna Tatsumi, Chieh-Ming Hsieh, Shiang-Tai Lin, Yusuke Shimoyama, Controlling the CO₂-lipid liquid phase separation via process tuning and lipid structural design, 9th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation, OL06, in Virtual, Sep. 2021.
8. [口頭] Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Cocrystal formation with liquefied fatty acids toward energy-saving pharmaceutical process, 2nd Energy & Informatic International Forum, B017, Hawaii, Dec. 2022.
9. [口頭] Yuna Tatsumi, Yusuke Shimoyama. Modeling of melting point depression under high-pressure CO₂ through molecular information, The 12th International Conference on Separation Science and Technology, AO-03, Okinawa, Nov. 2023.
10. [口頭] Yusuke Shimoyama, Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita. Molecular informatics toward estimation of binary parameter in Peng-Robinson equation of state on solubility prediction

for supercritical CO₂ system, The 12th International Conference on Separation Science and Technology, AO-07, Okinawa, Nov. 2023.

11. [口頭] Yusuke Shimoyama, Mimu Fujimori, Yuna Tatsumi, Taishi Kataoka, Yasuhiko Orita. High-pressure phase equilibrium calculation by cubic equation of state with various α -functions, 2024 AIChE Annual Meeting, 203j, San Diego, Oct. 2024.
12. [ポスター] Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Ying-Chieh Hung, Yusuke Shimoyama, Estimation of melting point depression driven by CO₂ from molecular informatic approach, The 18th European Meeting on Supercritical fluids, NP47, in Virtual, May 2021.
13. [ポスター] Yuna Tatsumi, Hao Yingquan, Yusuke Shimoyama, High-pressure CO₂ for lipid-mediated cocrystallization of theophylline and nicotinamide, 25th Congress of the International Union of Crystallography, A77, Prague, Czech Republic and in Virtual, Aug. 2021.
14. [ポスター] Yuna Tatsumi, Hao Yingquan, Yusuke Shimoyama, Itraconazole cocrystallization in fatty acid under high-pressure CO₂, 9th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation, PA06, in Virtual, Sep. 2021.
15. [ポスター] Yuna Tatsumi, Yusuke Shimoyama, Lipid-mediated cocrystallization for formation of theophylline-nicotinamide cocrystal, The 8th Asian Particle Technology Symposium, P3-12, in Virtual, Oct. 2021.
16. [ポスター] Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Pharmaceutical cocrystal formation using lipid media in supercritical CO₂, 7th International Conference on Advances in Functional Materials, P2-22, Fukuoka, Jan. 2023.
17. [ポスター] Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Cocrystal formation using fatty acid toward a sustainable, easy and rapid pharmaceutical process, 2023 AIChE Annual Meeting, 224d, Orlando, Nov. 2023.
18. [ポスター] Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Molecular surface charge informatics with atom-connectivity for understanding pharmaceutical cocrystal formation, 10th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation, PP14, Fukushima, Aug. 2024.
19. [ポスター] Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Lipid media with supercritical CO₂ for promoted formation of itraconazole cocrystals, 11th Edition of Global Conference on Pharmaceutical and Novel Drug Delivery Systems, PP5, Rome, Sep. 2024.
20. [ポスター] Yuna Tatsumi, Yasuhiko Orita, Yusuke Shimoyama. Thermodynamics analysis with molecular informatics for understanding pharmaceutical cocrystallization promoted in fatty acid media, , 184n, San Diego, Oct. 2024.

■ 業績－国内学会における成果（全て査読なし）

21. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 分子情報による状態方程式中の相互作用エネルギーを用いた高圧 CO₂ 中の融点降下の予測, 化学工学会第 51 回秋季大会, Y104, オンライン開催, 2020 年 9 月.
22. [口頭] 巽由奈, Hao Yingquan, 下山裕介. 脂質メディアによるテオフィリン共結晶の形成促進, 化学工学会秋田大会, A105, オンライン開催, 2021 年 7 月.
23. [口頭] 巽由奈, Hao Yingquan, 下山裕介. 分子情報の入力による学習とデータ処理を活用した高圧 CO₂ 融液システムの設計, 化学工学会第 52 回秋季大会, VF109, オンライン開催, 2021 年 9 月.
24. [口頭] 小林歩, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 脂肪酸メディアを利用した抗結核薬 Drug-Bridge-Drug 共結晶の形成, 第 24 回化学工学会学生発表会, A02, オンライン開催, 2022 年 3 月.
25. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 薬物溶解性の制御に指向した超臨界 CO₂ 中における脂メディア共結晶の形成, 粉体工学会 2022 年度春期研究発表会, BP-B1, 兵庫, 2022 年 5 月.
26. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 分子情報と熱力学量に基づく脂肪酸媒体での医薬品共結晶の形成機構の解析, 化学工学会第 53 回秋季大会, CA107, 長野, 2022 年 9 月.
27. [口頭] 小林歩, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 脂肪酸を形成媒体とした抗結核薬の Drug-Bridge-Drug 共結晶の形成, 化学工学会新潟大会, E217, 新潟, 2022 年 11 月.
28. [口頭] 小林歩, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 抗結核薬の Drug-Bridge-Drug 共結晶の形成における脂肪酸媒体の影響, 分離技術会年会, S8-1, オンライン開催, 2022 年 11 月.
29. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 高圧 CO₂ 中の脂質メディアにおける医薬品共結晶の形成と予測手法の構築, 第 39 回製剤と粒子設計シンポジウム, 奨励賞対象講演 2, 兵庫, 2022 年 11 月.
30. [口頭] 秋吉ゆかり, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 抗菌剤シプロフロキサシンを用いた CO₂ 封入型分子結晶の形成プロセス, 化学工学会山形大会, A222, 山形, 2023 年 8 月.
31. [口頭] 與語文香, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 超臨界二酸化炭素の溶媒抽出能力を活用した drug-drug 共結晶形成プロセスの開発, 化学工学会山形大会, B225, 山形, 2023 年 8 月.
32. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, Sergei G. Kazarian, 下山裕介. ATR-FTIR イメージングを活

- 用した医薬品共結晶の溶解メカニズムの解析, 化学工学会第 54 回秋季大会, Y304, 福岡, 2023 年 9 月.
33. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, Sergei G. Kazarian, 下山裕介. ATR-FTIR イメージングを活用した画像解析と数値モデルによる共結晶の溶解挙動の解明, 第 40 回製剤と粒子設計シンポジウム, 奨励賞対象講演 2, 兵庫, 2023 年 11 月.
34. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 脂肪酸メディアを活用した抗真菌薬 Itraconazole の共結晶形成における高圧 CO₂ の効果, 化学工学会第 89 回年会, D113, 大阪, 2024 年 3 月.
35. [口頭] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 分子情報と熱力学量を駆使した高圧 CO₂ が及ぼす薬物共結晶の形成促進効果の解析, 化学工学会第 55 回秋季大会, Q115, 北海道, 2024 年 9 月.
36. [口頭] 秋吉ゆかり, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. In situ Raman 分光法による抗菌薬 CO₂ 分子結晶の形成機構の解明, 化学工学会第 55 回秋季大会, R219, 北海道, 2024 年 9 月.
37. [口頭] 與語文香, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 超臨界二酸化炭素と助溶媒の混合流体相を用いた drug-drug 共結晶形成の促進, 化学工学会第 55 回秋季大会, R217, 北海道, 2024 年 9 月.
38. [口頭] 藤森美夢, 巽由奈, 片岡大志, 織田耕彦, 下山裕介. 超臨界 CO₂ サイクル発電システムにおける作動流体の最適化にむけた気液平衡の推算, 化学工学会第 55 回秋季大会, R117, 北海道, 2024 年 9 月.
39. [口頭] 工藤梅花, 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 高圧二酸化炭素による融液を媒体とした高純度な共結晶の形成, 分離技術会年会 2024, S1-1, 島根, 2024 年 12 月.
40. [ポスター] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 超臨界 CO₂ 中における Lipid 融解液を形成場とした共結晶形成プロセス, 化学工学会第 86 年会, PD365, オンライン開催, 2021 年 3 月.
41. [ポスター] 巽由奈, 織田耕彦, 下山裕介. 高圧 CO₂ 中における脂質メディアを活用した共結晶の形成機構, 化学工学会第 87 年会, PC208, オンライン開催, 2022 年 3 月.
42. [ポスター] 巽由奈, 小林歩, 織田耕彦, 下山裕介. 高圧 CO₂ による脂肪酸の融解を利用した難水溶性薬物の共結晶形成, 日本混相流学会 混相流シンポジウム 2023, P051, 北海道, 2023 年 8 月.
43. [ポスター] 藤森美夢, 巽由奈, 片岡大志, 織田耕彦, 下山裕介. 二酸化炭素の変換プロセスにおける広い温度領域での気液平衡の推算, 化学工学会第 89 回年会, PB207, 大阪, 2024 年 3 月.

■ 業績－受賞

44. 9th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation, Student Poster Presentation Award 受賞, 2021 年 9 月 (業績 14).
45. AY2022 TAC-MI 4th International Forum (TAC-MI program), Best Presentation Award 受賞, 2022 年 12 月.
46. AY2022 Intelligent Services: a Social Perspective workshop (TAC-MI program), Originality Award 受賞, 2022 年 12 月.
47. 2nd Energy & Informatic International Forum , Silver Medal Award 受賞, 2022 年 12 月 (業績 8).
48. 10th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation, Student Poster Presentation Award 受賞, 2024 年 8 月 (業績 18).
49. 11th Edition of Global Conference on Pharmaceutical and Novel Drug Delivery Systems, Best Poster Award 受賞, 2024 年 9 月 (業績 19).
50. 化学工学会第 51 回秋季大会, 基礎物性部会シンポジウム最優秀学生賞 受賞, 2020 年 9 月(業績 21).
51. 化学工学会第 86 年会, 優秀学生賞 受賞, 2021 年 3 月(業績 40).
52. 化学工学会秋田大会, 優秀学生賞 受賞, 2021 年 7 月(業績 22).
53. 化学工学会第 52 回秋季大会, 基礎物性部会シンポジウム最優秀学生賞 受賞, 2021 年 9 月(業績 23).
54. 化学工学会第 87 年会, 優秀学生賞 受賞, 2022 年 3 月(業績 41).
55. 粉体工学会 2022 年度春期研究発表会, ベストプレゼンテーション賞, 2022 年 5 月 (業績 25).
56. 東京工業大学 物質・情報卓越教育院 TAC-MI 優秀特別賞 受賞, 2022 年 6 月.
57. 化学工学会第 53 回秋季大会, 基礎物性部会シンポジウム最優秀学生賞 受賞, 2022 年 9 月(業績 26).
58. 物質・情報プラクティススクール, 優秀賞 受賞, 2023 年 8 月.
59. 化学工学会第 54 回秋季大会, 基礎物性部会シンポジウム最優秀学生賞 受賞, 2023 年 9 月(業績 32).
60. 化学工学会第 55 回秋季大会, 超臨界流体部会 学生賞 受賞, 2024 年 9 月(業績 35).

■ 業績－その他

61. 東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 早期卒業(半年), 2020 年 9 月.
62. 東京工業大学 物質・情報卓越教育院 2021 年度(春期) 登録学生採択, 2021 年 4 月.
63. 東京工業大学大学院 物質理工学院 応用化学系 修士課程 2022 年度卒業生 正代表

選出, 2022 年 9 月.

64. 東京工業大学 次世代研究者挑戦的研究プログラム 採択 (採用期間: 2022 年 10 月-2023 年 3 月).
65. 東京工業大学 次世代研究者挑戦的研究プログラム 次世代研究者挑戦的研究プラス(70 万円/半年) 研究費獲得 (採用期間: 2022 年 10 月-2023 年 3 月).
66. 東京工業大学 次世代研究者挑戦的研究プログラム 学外研鑽プラス 採択 (採用期間: 2023 年 2 月-2023 年 3 月).
67. 一般社団法人 新製剤とエンジニアリング振興基金, 2022 年度後期海外留学研究助成金 採択, 2023 年 1 月.
68. 日本学術振興会 特別研究員-DC1 採択 (採用期間: 2023 年 4 月-2026 年 3 月).
69. JASSO 第一種奨学金(修士)修士課程の業績が認められ全額返還免除, 2023 年 7 月.
70. 公益財団法人 ホソカワ粉体工学振興財団, 令和 5 年度研究者育成 採択, 2024 年 3 月.

謝辞

本研究の遂行にあたり、終始適切なご指導ご鞭撻を賜りました、東京科学大学理工学系 物質理工学院 下山裕介教授、織田耕彦助教、National Taipei University of Technology の Assistant Professor Ying-Chieh Hung に心より厚く御礼申し上げます。

本研究の共同研究者であり、約 1 ヶ月半の留学中のみならず、留学終了後も、数多くの貴重なご助言ご指導を賜りました、Imperial College London の Professor Sergei G. Kazarian に深く感謝の意を表します。

本論文の審査を快く引き受けてくださり、また審査にあたり数多くの有益なご助言ご指導を賜りました、東京科学大学理工学系 物質理工学院 久保内昌敏教授、多湖輝興教授、松本秀行教授、森伸介准教授、青木才子准教授に、厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、独立行政法人 日本学術振興会より特別研究奨励費 (課題番号：23KJ0950)を、国立研究開発法人 科学技術振興機構より JST 次世代研究者挑戦的研究プログラムの支援 (課題番号：JPMJSP2106)を、一般社団法人 新製剤技術とエンジニアリング振興基金より海外留学研究助成金を、公益財団法人 ホソカワ粉体工学振興財団より研究者育成の支援を頂きましたことを記し、ここに謝意を表します。

物質・情報卓越教育院の先生方、ならびに企業会員の皆様には、研究の遂行にあたり数多くのご助言ご指導を賜りましたことに深く感謝いたします。

東京科学大学理工学系 物質理工学院 応用化学系 下山研究室の皆様には、研究の遂行にあたり、日頃より有益なご討論をしていただきましたことに厚くお礼申し上げます。

最後になりますが、これまで支えてくれた家族に心より感謝いたします。