

特異的な結晶構造を有する
ナプロキセン-ニコチンアミド **cocrystal** の
物理化学的特性及びその構造解析

2013 年

安藤 茂

目次

総論の部

序論	1
第1章 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の物理化学的特性	5
第1節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の固有溶解速度	6
第2節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の吸湿性	7
第3節 結論	8
第2章 固体 NMR 測定による解析	9
第1節 dipolar INEPT測定及び ¹ H- ¹³ C CP-HETCOR NMR測定によるナプロキ センの各炭素原子及び水素原子のシグナル帰属	10
第2節 ¹³ C CP/マジック角回転(MAS) NMR測定による解析	16
第3節 ¹ H MAS NMR測定による解析	19
第4節 ¹ H- ¹³ C CP-HETCOR NMR測定による分子間相互作用の解析	21
第5節 結論	24
第3章 単結晶 X 線構造解析によるナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の評価	25
第1節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の単結晶 X 線構造解析	26
第2節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal 及びナプロキセン-イソニコチン アミド cocrystal の構造検討	30
第3節 単結晶 X 線構造解析結果と固体 NMR 測定結果の比較検討	32
第4節 結論	34
結語	35

謝辞	37
実験の部	38
参考文献	41
論文目録	44
主査、副査名	45

総論の部

序論

医薬品開発において医薬品原薬の物理化学的特性改善の手法として、cocrystalが注目を浴びている。Cocrystalは2種以上の異なる分子がイオン結合ではなく、水素結合や π - π 結合のような非イオン性の分子間相互作用により規則的に配列した結晶として定義され、塩とは異なる物理化学的特性を有した結晶である(Fig. 1)。既に、cocrystalに関して多くの研究がされており、溶解度¹⁾ や安定性の改善²⁾ などの物理化学的特性改善例、スクリーニング方法の構築³⁾ などが報告されている。さらに、効率的な晶析条件を考察するための溶解度相図⁴⁾ や晶析以外の方法での非溶媒系調製法として2軸押し出し造粒機を用いた製法⁵⁾ なども、商用製造を視野に入れて検討されている。

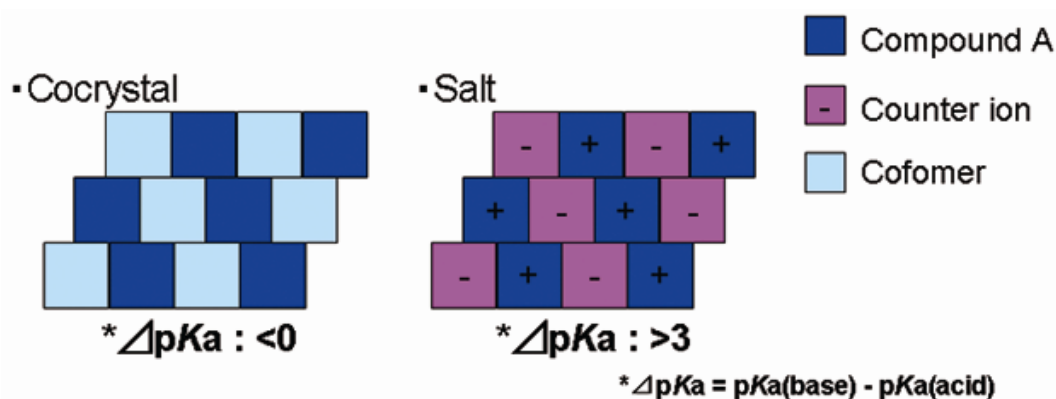


Figure 1. Classification of cocrystal and salt in multicomponent crystals.

Cocrystalに代表される複合体結晶の結晶構造を議論するためには、単結晶X線構造解析が最も有効であるが、単結晶を得ることが困難な場合がしばしば見られる。このような場合には、結晶構造変化を分子レベルで解析を行うことが可能な装置を用いる必要があるが、これには固体NMR測定が非常に有効な手法とされている。固体NMR測定では原子核の化学シフトの解析から水素結合や局所的な環境の変化を解析することが可能である。^{6,7)} 特に、 ^{13}C の化学シフトは0~200ppmと広い範囲で観察され、結晶格子中の化学量論比、非対称単位に存在する分子数といった結晶全体の構造情報、さらに結晶中での結合状態が大きく変化した部位周辺を推定するといった局所的な構造情報を

得ることが可能であるため、結晶の構造推定に広く用いられている。⁸⁾ 一方、固体の¹Hの化学シフトは、化学シフト範囲が10~15ppm程度と狭くシグナル分離度が低いためあまり利用されていなかったが、40 kHz以上の高速回転での測定が可能となったことから、分子間相互作用の強さやプロトンの授受による分子のイオン化の有無を議論されるようになった。^{9,10)} また、二次元固体NMR測定の一手法である¹H-¹³C 交差分極(CP)-異種核相関分光法(HETCOR) NMR測定は、一次元固体NMR測定では捉えきれないより詳細な分子内及び分子間相互作用の変化及びその部位の特定を解析することが可能である。^{11,12)} この¹H-¹³C CP-HETCOR NMR測定における¹H及び¹³C間の相関ピークは双極子相互作用に起因した磁化移動に基づくものであり、接触時間を適切な値に設定することにより相互作用距離の長短を区別することが可能である。そのため、二次元固体NMR測定を用いて、*pharmaceutical cocrystal*における分子間相互作用を検討した論文がいくつか報告されている。Khanらは¹H-¹Hや¹H-¹³C CP-HETCOR NMR測定等の測定手法を用いて*quinidine-methylparaben cocrystal*の特殊な分子間相互作用の解析を報告している。¹³⁾ また、Vogtらは¹H-¹³C CP-HETCOR NMR測定を利用して、複数の*pharmaceutical cocrystal*について化合物の局所環境や分子間相互作用を検討している。¹⁴⁾

今回、モデル薬物として用いたナプロキセン(Fig. 2a)は、プロピオン酸側鎖と芳香環を有するアリアル酢酸誘導体の非ステロイド性抗炎症薬である。適応疾患はリウマチ性関節炎等の疼痛領域であり、難水溶性化合物であることが知られている。溶解度改善のためにナトリウム塩が検討されているが、ナプロキセンナトリウムには無水物、1水和物、2水和物及び4水和物の4つの擬似多形が報告されており、製造工程や品質管理の面で問題点がある。coformerとして用いたニコチンアミド(Fig. 2b)は、FDAがGenerally Recognized as safeと認めている物質であり、安全性は高く、医薬品として利用価値が高い。¹⁵⁾ さらにアミド基及びピリジン環を有するため分子間水素結合を形成しやすいと考えられるため、*pharmaceutical cocrystal*のcoformerとして多くの研究に用いられている。^{3,16-18)} Castroらによってナプロキセンがニコチンアミドと化学量論比 2:1 で*cocrystal*を形成することが報告されている。¹⁶⁾ また、ニコチンアミドは酸性化合物との間で形成される*cocrystal*がいくつか報告されており、その内の数種の結晶構造が明ら

かとなっている。これらニコチンアミドを用いたcocrystalでは酸性化合物:ニコチンアミドの化学量論比が 1:1 や 1:2 であることが多い。^{3,17,18)} このことはcocrystal中でニコチンアミドがアミド基同士のダイマー様のamide-amide synthonを形成しているためと推定される。これに対し、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalは薬物:ニコチンアミドの化学量論比が 2:1 であることから他のcocrystalと比べて特異的な構造を有していると思われる。CastroらはKofler contact 法及びliquid-assisted ball-milling法にてナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalを調製し、加熱偏光顕微鏡、示差走査熱量測定、赤外分光測定及び粉末X線回折測定(XRPD)を用いて評価していた。¹⁶⁾ ナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalの ΔpK_a (pK_a (base) - pK_a (acid))が-0.85 であること及び赤外分光測定結果からカルボキシル基のヒドロキシル基とピリジン環のNとのO-H...N水素結合の形成が認められたことから、ナプロキセン及びニコチンアミドはイオン化せず水素結合等の非イオン性相互作用で結晶を形成していると予測していた。しかしながら、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalの詳細な結晶構造及び物理化学的特性は明らかとなっていない。

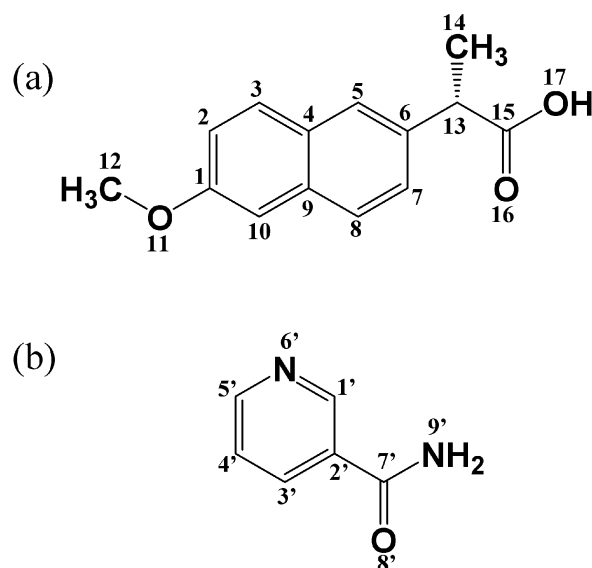


Figure 2. Chemical structure of (a) naproxen and (b) nicotinamide.

本研究では、まず、ナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalの物理化学的特性として

固有溶解速度及び吸湿性を評価した。さらに各種固体NMR測定及び単結晶X線構造解析による構造評価を行った。固体NMR測定による解析では、dipolar insensitive nuclei enhanced by polarization transfer (INEPT)¹⁹⁾及び¹H-¹³C CP-HETCOR NMR測定からナプロキセン及びナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal 中の各¹³C及び¹Hシグナルを帰属し、得られた¹³C及び¹Hシグナルの化学シフト値からcocrystal中の分子間相互作用を議論した。さらに¹H-¹³C CP-HETCOR NMR測定により直接的にナプロキセンとニコチンアミド間の相互作用部位及び分子間相互作用ユニットの基本パターン(synthon)について評価した。固体NMR測定から予測された特異的な相互作用様式について、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalの単結晶X線構造解析を行うことにより結晶構造を明らかにし、その詳細を検討した。

第1章 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の物理化学的特性評価

難水溶性化合物であるナプロキセンの溶解改善手法の1つとしてナトリウム塩が報告されている。しかしながら、ナプロキセンナトリウムはナプロキセンに比べ溶解性に優れた結晶であるが、高湿度下で吸湿することにより水和物結晶への結晶転移が起きることが知られており、その複雑な挙動から物理的安定性に問題のある結晶と考えられる。

本章では、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の物理化学的特性を明らかとすることを目的とし、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の固有溶解速度及び吸湿性の評価を行い、医薬品原薬に適した結晶であるかを判断した。

第1節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の固有溶解速度

ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalの固有溶解速度を評価した。ナプロキセン、ナプロキセンとニコチンアミドの物理的混合物(PM)及びナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalの第15改正日本薬局方崩壊試験第1液中での固有溶解速度測定結果をFigure 3に示す。試験開始から120分後までの固有溶解速度は、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalが $25.0\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$ を示した。これは、ナプロキセン単独の $8.9\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$ に比べて2.8倍、PMの $14.3\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$ に比べて1.8倍である。ナプロキセンはニコチンアミドとcocrystalを形成することに伴い溶解速度が改善されることが明らかとなった。

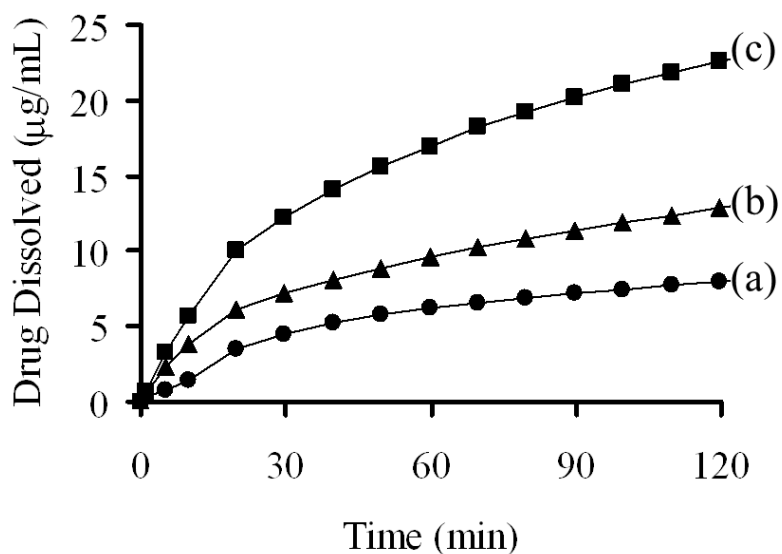


Figure 3. Dissolution profile in JP first fluid for (a) naproxen, (b) PM and (c) naproxen-nicotinamide cocrystal.

第2節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の吸湿性

ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal 及びナプロキセンナトリウム無水物の水蒸気吸脱着測定結果を Figure 4 示す。ナプロキセンナトリウムはナプロキセンに比べ溶解性に優れた結晶であるが、吸湿することにより 2 水和物及び 4 水和物への結晶形の変化が認められた。一方で、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の水蒸気吸脱着測定では、高湿度下においても 1.0%以下の重量増加のみであり吸湿性は認められなかった。さらに測定の前後で結晶形の変化は認められず物理的にも安定であった。

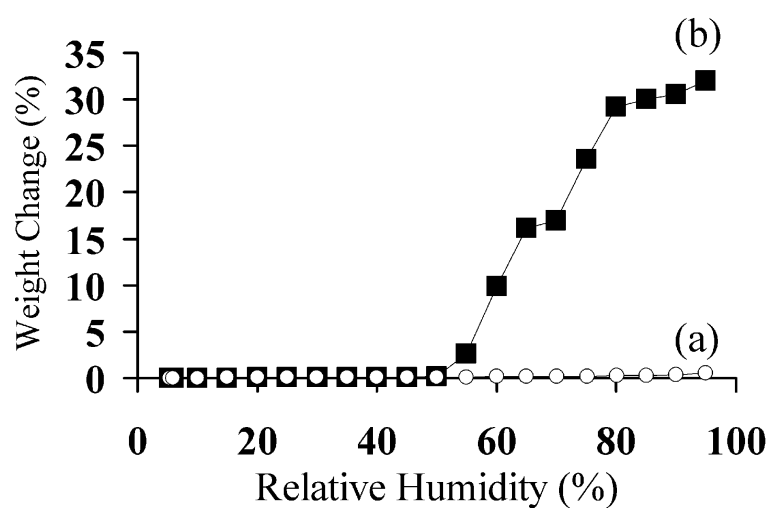


Figure 4. Dynamic vapor adsorption isotherm plots for (a) naproxen-nicotinamide cocrystal and (b) sodium naproxen.

第3節 結論

ナプロキセンはニコチンアミドと cocrystal を形成することにより、ナプロキセン単独に比べて固有溶解速度の改善が認められた。

ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal は吸湿性が低く、水和物への転移も認められず物理的に安定であった。

本研究により、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal は良好な溶解性及び低吸湿性であることから医薬品原薬として優れた物理化学的特性を有した結晶であることを明らかとした。

第2章 固体 NMR 測定による解析

2011年にcocystalに関するガイダンス案がFDAから公表され、固体状態でのイオン化・非イオン化状態の判断には分光学的手法での解析が必要であると言われている。固体状態での結晶構造を議論するためには、単結晶を調製可能であれば単結晶X線構造解析が最も有効である。しかしながら、単結晶が得られなかった場合には、単結晶X線構造解析の代わりに原子核の化学シフトの解析から水素結合や局所的な環境の変化を解析することが可能である固体NMR測定が有効な手法と考えられる。ナプロキセン及びニコチンアミドから形成される複合体結晶は、 ΔpK_a 及び赤外分光測定結果からナプロキセン - ニコチンアミド cocystalと推定されているが詳細な結晶構造は明らかとなっていない。

本章では、ナプロキセン - ニコチンアミドcocystalの分子状態を評価するために固体NMR測定を実施した。まず、ナプロキセン及びナプロキセン - ニコチンアミド cocystalの水素原子及び炭素原子のシグナル帰属をするために、dipolar INEPT測定及び接触時間0.1及び5msでの ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定を実施した。得られた ^{13}C 及び ^1H の化学シフト値からcocystal中の分子間相互作用を議論した。さらに接触時間5msでの ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定結果より、ナプロキセン及びニコチンアミド間における相互作用様式及びsynthonについて評価した。

第1節 dipolar INEPT測定及び ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定によるナプロキセンの各炭素原子及び水素原子のシグナル帰属

Dipolar INEPT測定は観測核に直接結合している磁気モーメントの大きい水素原子からの分極移動を利用して感度を向上させる手法である。炭素に結合している水素原子の数を同定するために用い、CH、CH₂、CH₃及び -C- は異なる2種の展開時間(τ)での測定結果のシグナル強度比から判別することが可能である。Wickramasinghe及びIshiiらは、 $\tau=4$ 及び $19\mu\text{s}$ での強度比 $I(19\mu\text{s})/I(4\mu\text{s})$ がCH、CH₂、CH₃及び -C- のそれぞれで69%、6%、136%及び217%–303%であると報告している。本手法を用いて今回ナプロキセン及びナプロキセン-ニコチンアミドcocrystalのCH、CH₂、CH₃及び -C- の帰属を実施した。それらの測定結果及び帰属結果はFigure 5に示す。

HETCOR NMR測定は分子内及び分子間相互作用を研究する上では非常に有用な手法であり、異種核の結合や相関を検討するために多くの研究に用いられている。^{11,12)} 接触時間0.1ms及び5msでの ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定結果をFigure 6及び7に示す。接触時間0.1msでの ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定により、直接結合している ^1H - ^{13}C 相関を観測し、その結果を参考にナプロキセンの炭素原子及び水素原子の2、3、5、7、8、10、12、13、14を帰属した。同様にナプロキセン-ニコチンアミドcocrystalの炭素原子及び水素原子の2、3、5、7、8、10、12、13、14、1'、3'、4'、5'を帰属した。また、接触時間5msでの ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定結果から、ナプロキセンのカルボキシル基のC15及びH17の帰属が可能であった。固体状態でのナプロキセンの炭素原子及び水素原子のシグナル帰属、及びナプロキセン-ニコチンアミドcocrystalの炭素原子及び水素原子のシグナル帰属をTable 1及び2に示す。

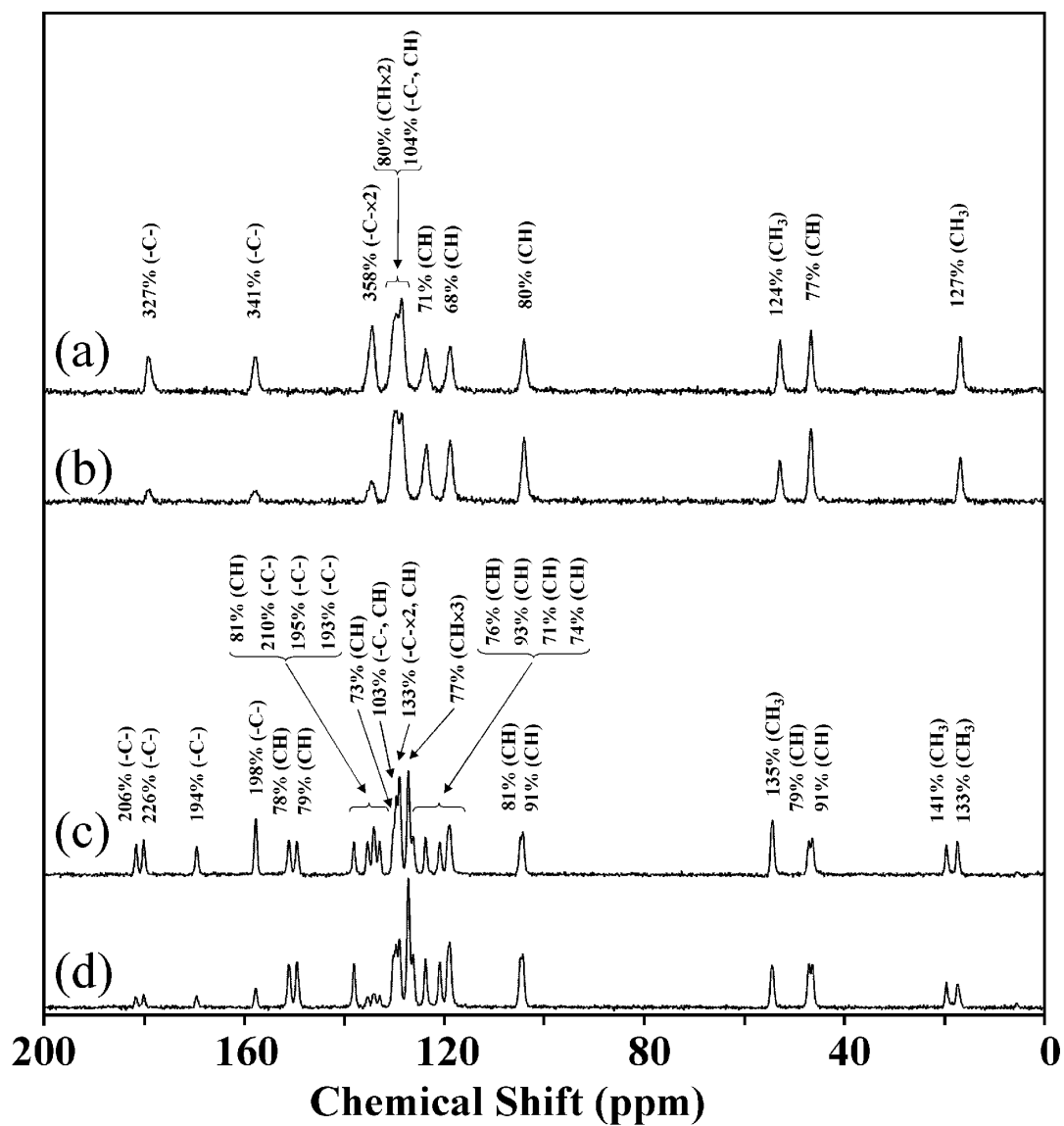


Figure 5. Dipolar INEPT NMR spectra of naproxen with $\tau =$ (a) $19 \mu\text{s}$, (b) $4 \mu\text{s}$, and naproxen-nicotinamide cocrystal with $\tau =$ (c) $19 \mu\text{s}$, (d) $4 \mu\text{s}$. $I(19 \mu\text{s})/I(4 \mu\text{s})$ values are shown in (a) and (c). Spinning rate: 20 kHz, recycle delay: 10 s, contact time: 3 ms.

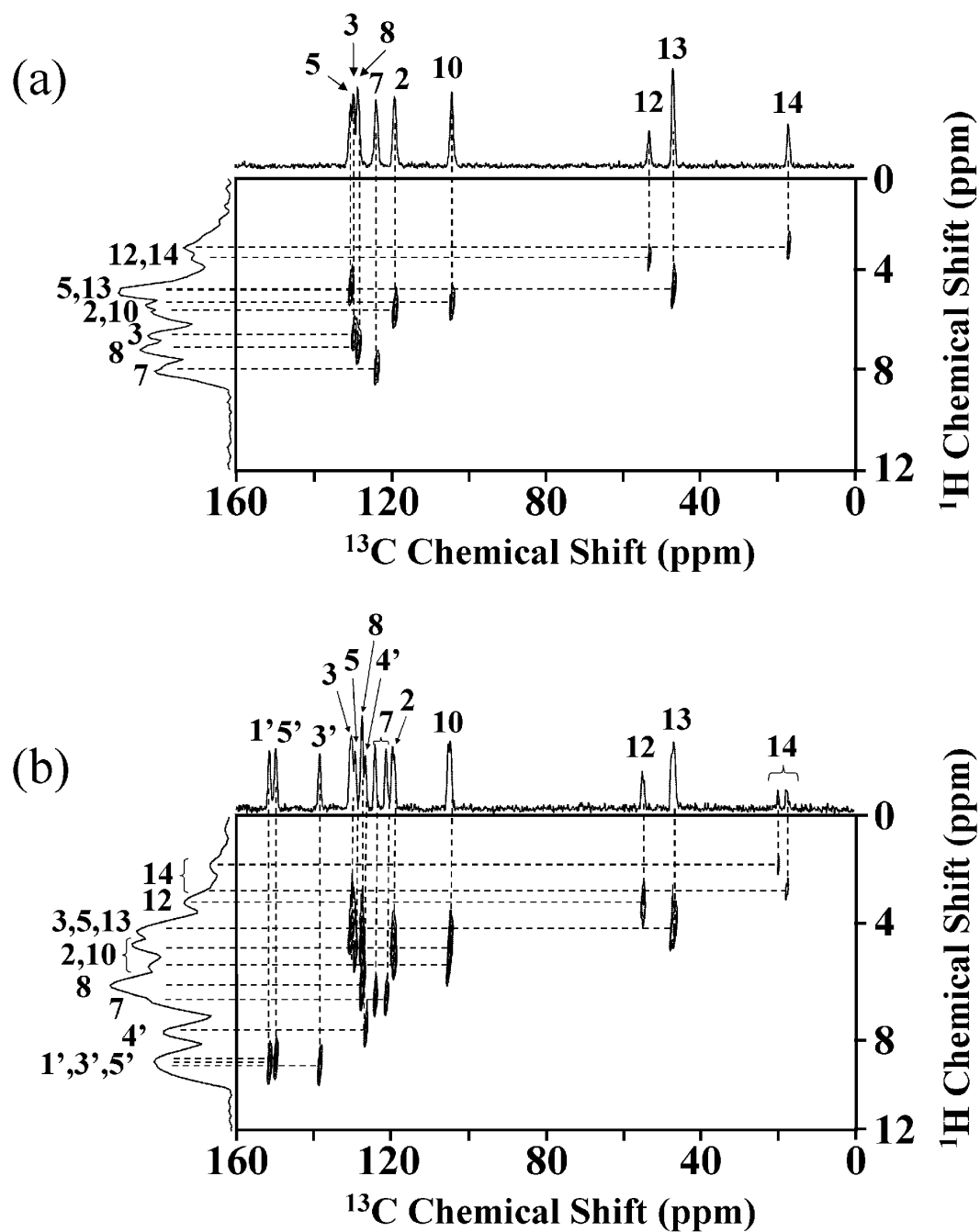


Figure 6. ^1H - ^{13}C CP-HETCOR spectra of (a) naproxen and (b) naproxen-nicotinamide cocrystal.

Spinning rate: 40 kHz, recycle delay: 18 s, contact time: 0.1 ms.

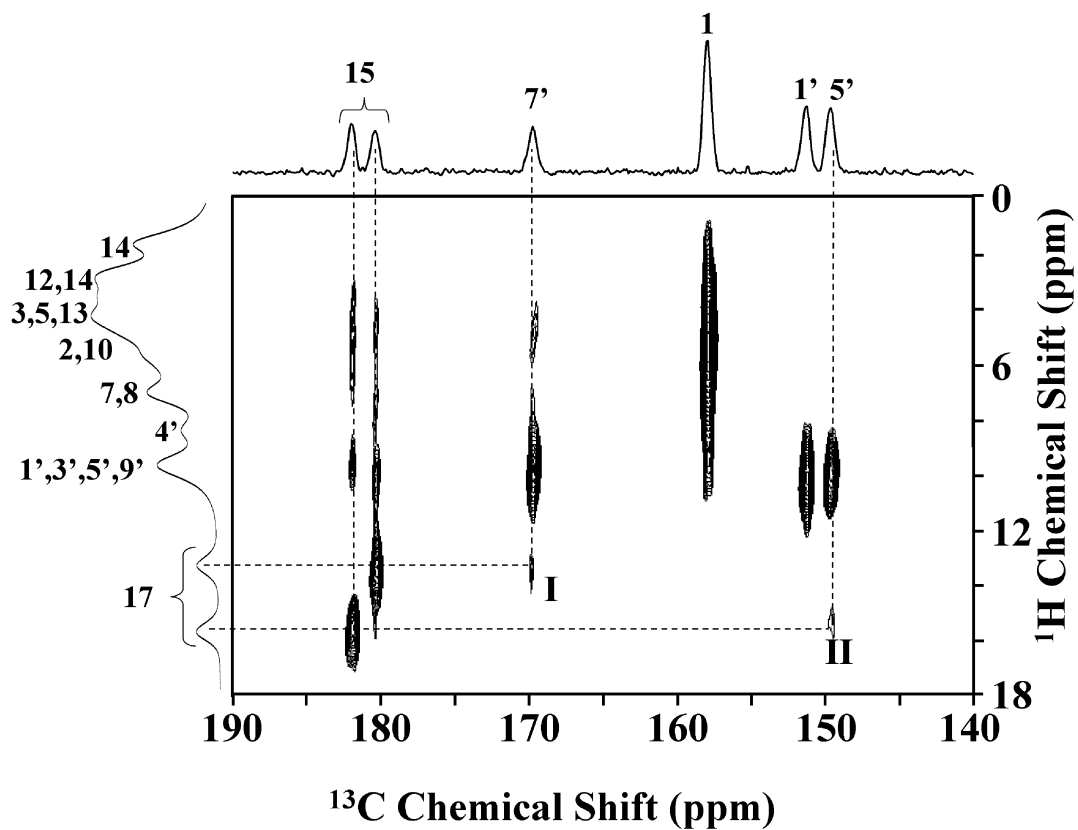


Figure 7. ^1H - ^{13}C CP-HETCOR spectrum of naproxen-nicotinamide cocrystal. Spinning rate: 40 kHz, recycle delay: 18 s, contact time: 5 ms.

Table 1. ^{13}C Chemical Shift and signal assignments of Naproxen and Nicotinamide.

	Assignment	^{13}C chemical shift (ppm)		
		Free acid/base	Cocrystal	Na salt
Naproxen	C1	157.8	157.8	157.6
	C2	118.9	119.2	119.2
	C3	129.3	129.8 129.1	129.6
	C4	128.5	129.1	129.6
	C5	130.1	130.5 127.4	129.6 125.5
	C6	134.5	135.5 133.1	139.6 136.7
	C7	123.7	123.9 121.1	125.5 123.8
	C8	128.5	127.4	131.0
	C9	134.5	134.3	134.1
	C10	104.1	105.1 104.5	104.7
	C11	53.1	54.6	53.6
	C12	46.8	47.2 46.5	51.4 48.1
	C13	17.1	19.8 17.6	22.3 15.4
	C14	179.2	181.8 180.4	183.7
Nicotinamide	C1'	151.9	151.3	-
	C2'	129.3	129.8	-
	C3'	138.1	138.3	-
	C4'	122.8	126.4	-
	C5'	149.1	149.7	-
	C7'	169.3	169.8	-

Table 2. ¹H Chemical Shift signal assignments of Naproxen and Nicotinamide.

	Assignment	¹ H chemical shift (ppm)		
		Free acid/base	Cocrystal	
Naproxen	H2	5.3	5.0 5.6	
	H3	6.2	4.1	
	H5	4.2	4.9 5.2	
	H7	7.6	7.0 7.0	
	H8	6.7	6.5	
	H10	4.8	4.9 5.6	
	H12	3.0	3.4	
	H13	4.2	4.2 4.4	
	H14	2.4	1.9 2.8	
	H17	11.9	13.3 15.8	
	Nicotinamide	H1'	not assigned	9.5
		H3'	not assigned	9.6
H4'		not assigned	8.3	
H5'		not assigned	9.2	
H9'		not assigned	9.2	

第2節 ^{13}C CP/マジック角回転(MAS) NMR測定による解析

Figure 8 に ^{13}C CP/MAS NMR測定結果を示す。ナプロキセン及びニコチンアミド単独での各炭素原子は1本ずつのシグナルで観察されたことから、それぞれ非対称単位に1分子存在する結晶であることが分かる。ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalでは、単独のナプロキセン及びニコチンアミドと異なる化学シフトを示し、cocrystal形成に伴う変化と考えられる化学シフトの変化が認められた。ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalにおけるニコチンアミド由来の各炭素原子は、1本ずつのシグナルで観察されたことから、ニコチンアミドはcocrystal内の非対称単位に1分子のみ存在すると考えられた。一方のナプロキセンに由来する炭素原子のシグナルは、化学量論比でニコチンアミドの2倍量の積分値で観測され、また、C7、C13、C14及びC15など、2本のシグナルとして観察される炭素原子がいくつか存在していることが分かる。このことは、cocrystal内の非対称単位に2分子のナプロキセンが存在することを示しており、また、2つのナプロキセンは、非等価に存在することをあらわしている。さらに、結晶中で、2本のシグナルとして観測される炭素原子の周辺で、2つのナプロキセンの分子間相互作用の違いが大きい可能性が示唆された。

ナプロキセン単独の結晶ではナプロキセンのカルボキシル基が関与する水素結合様式はcatemer synthonであり、カルボキシル基のC15は1種の状態であることが報告されている(Fig. 9)。²⁰⁾ ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal形成に伴いナプロキセンのカルボキシル基由来のC15のシグナルで、179.2ppmから180.4及び181.8ppmへの低磁場シフトが観察された。これはナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal中でナプロキセンとニコチンアミドが形成している水素結合が、ナプロキセン単独での結晶中でナプロキセン同士が形成していた水素結合と比べて、より強固なものになったことを示していると考えられた。さらに、カルボキシル基のC15が2種の状態で存在していることが示唆された。ナプロキセンナトリウム無水物のカルボキシル基のC15シグナルではイオン化に伴う反遮蔽効果に起因すると考えられる比較的大きな低磁場シフトが観察された(183.7ppm)。この両者におけるカルボキシル基のC15シグナルの化学シフト変化の差は、

ナプロキセンナトリウムにおけるカルボキシル基のイオン化及びナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalにおけるカルボキシル基の非イオン化状態を反映したものと考えられた。

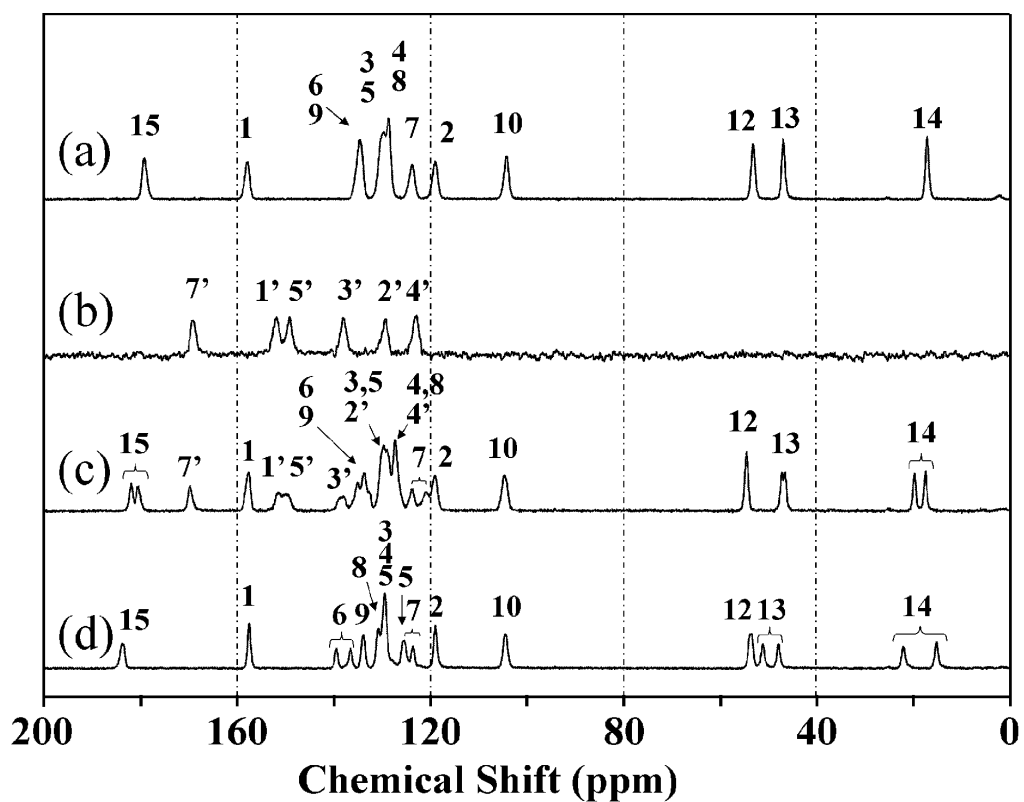
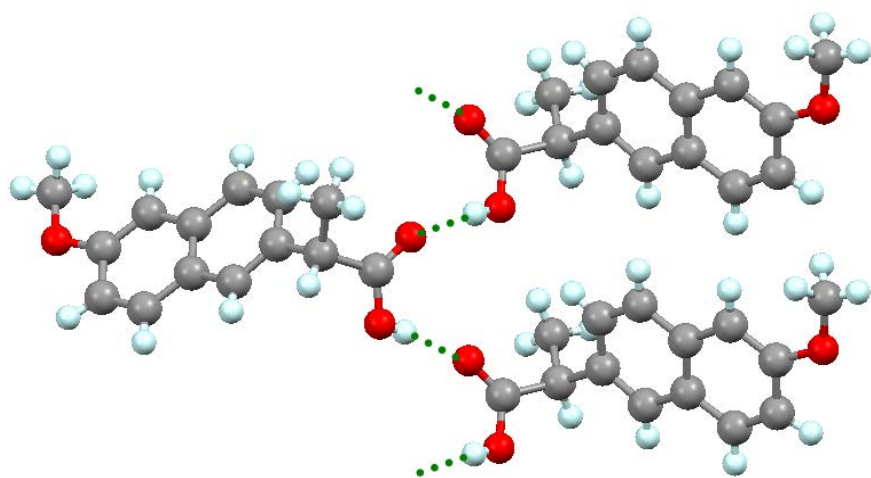


Figure 8. ^{13}C CP/MAS NMR spectra of (a) naproxen, (b) nicotinamide, (c) naproxen-nicotinamide cocrystal and (d) sodium naproxen. Spinning rate: 20 kHz, recycle delay: (a) 10 s, (b) 300s, (c) 10 s, (d) 10 s, contact time: 3 ms.



..... : **Hydrogen bonding**

Figure 9. Catemer synthon observed in naproxen.

第3節 ^1H MAS NMR測定による解析

Figure 10 には ^1H MAS NMR測定結果を示す。ナプロキセン及びナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalの各炭素原子及び水素原子を帰属した結果、ナプロキセンでは11.9ppmに、ナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalでは13.3及び15.8ppmに観測された ^1H シグナルが、ナプロキセンのカルボキシル基のH17シグナルであることが認められた。このことから、ナプロキセン及びナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalのカルボキシル基は、非イオン化状態であることを確認できた。従って、ナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalにおいて、ナプロキセン及びニコチンアミドの ΔpK_a からナプロキセン及びニコチンアミドがcocrystalを形成していると推定していた結果を、固体 ^1H MAS NMR測定からも非イオン化状態で結晶を構築しているcocrystalであることを裏付けることができた。ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalにおいて、ナプロキセンのカルボキシル基のH17シグナルの ^1H 化学シフトがナプロキセン単独の11.9ppmからcocrystal形成に伴い13.3ppm及び15.8ppmに大きく低磁場へとシフトすることが観察された。これは ^{13}C CP/MAS NMR結果におけるC15シグナルの結果と同様であり、cocrystal形成により強固な水素結合を形成したことを裏付ける結果と考えられた。加えてナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalにおいてH17シグナルは2本の ^1H シグナルとして観察されたことから、 ^{13}C CP/MAS NMR測定の結果と同様にcocrystal中の非対称単位に2分子のナプロキセンが存在することを示すと共に、ナプロキセン単独では1種であったsynthonがcocrystal化により2種のsynthonに変化したことを示していると考えられた。また、ナプロキセンのナフタレン環のH3及びH7シグナルの化学シフトは、ナプロキセン単独での結晶中で6.2及び7.6ppmであったが、ナプロキセン - ニコチンアミドcocrystal中では4.1及び7.0ppmにそれぞれ高磁場シフトを示した。これはcocrystal形成に伴いナフタレン環同士のCH- π 相互作用がより強まったためと考えられた。

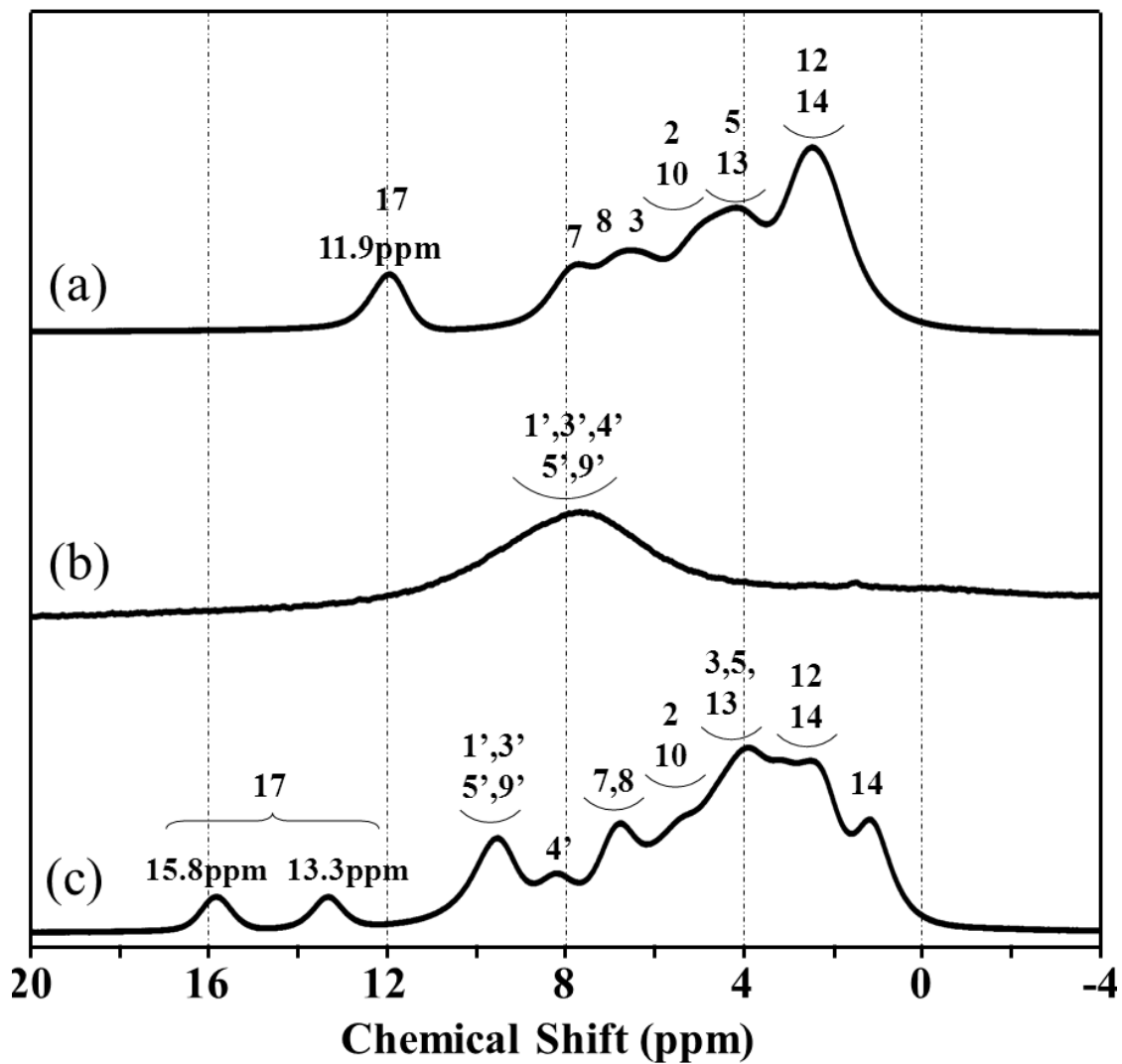


Figure 10. ^1H MAS NMR spectra of (a) naproxen, (b) nicotinamide and (c) naproxen-nicotinamide cocrystal. Spinning rate: 40 kHz, recycle delay: (a) 10 s, (b) 300 s, (c) 20 s.

第4節 ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定による分子間相互作用の解析

Figure 7 に示した接触時間 5msでのナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalの ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定を詳細に解析し、ナプロキセン・ニコチンアミド間の分子間相互作用様式を評価した。接触時間 5msの条件では分子内での共有結合で直接結合している原子間の相関に加えて、比較的距離の近い原子間の分子間相互作用がクロスピークとして観測され、直接的に分子間相互作用の議論が可能である。クロスピークIはニコチンアミドのアミド基のC7'とナプロキセンのカルボキシル基のH17 との分子間での相関を示している(Fig. 11)。このことから 13.3ppmに観測されたカルボキシル基のH17 シグナルは、アミド基との分子間水素結合O17-H17 \cdots O8'=C7'を形成しているカルボキシル基のH17 と判断された。クロスピークIIはニコチンアミドのピリジン環にあるN6 の隣に存在するC5'とナプロキセンのカルボキシル基のH17 の分子間での相関を示し、距離的に近いことが分かる(Fig. 11)。このことは、15.8ppmに観測されたカルボキシル基のH17 シグナルは、ピリジン環と分子間水素結合O17-H17 \cdots N6'を形成しているカルボキシル基のH17 と考えられ、先の 13.3ppmに観測されたカルボキシル基のH17 とは異なる分子間水素結合を形成していることが明らかとなった。以上のことから、ナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalは、ナプロキセンのカルボキシル基が関与するsynthonが2種存在することが示唆された。

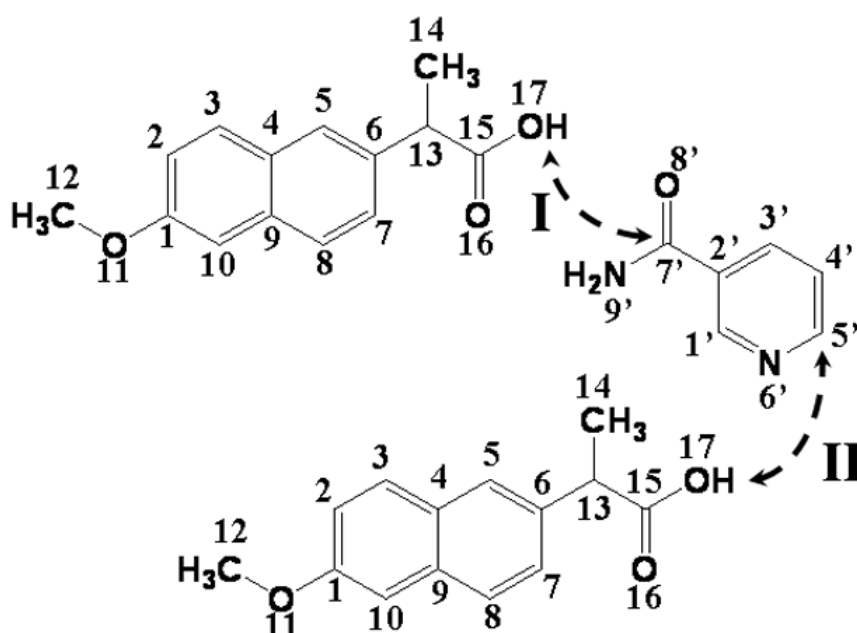


Figure 11. Intermolecular interactions between naproxen and nicotinamide expected by ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR.

医薬品原薬において、結晶中で 1 種のカルボキシル基が形成するsynthonが 2 種になることは多くはない。インドメタシン γ 型²¹⁾やイブプロフェン、²²⁾ フルルビプロフェン²³⁾等の多くの酸性医薬品原薬においてカルボキシル基が関与する分子間でのsynthonは 1 種であり、カルボキシル基同士のdimer synthonである(Fig. 12-I)。ナプロキセンはカルボキシル基同士のdimer synthonではなくcatemer synthon ではあるが、カルボキシル基が形成するsynthonはやはり 1 種である(Fig. 9)。医薬品原薬を用いたcocrystalにおいてもイブプロフェン - ニコチンアミド cocrystalやサリチル酸 - ニコチンアミド cocrystalでは結晶中のカルボキシル基が関与するsynthonはカルボキシル基とcoformer分子のアミド基及びピリジン環との間で形成されるsynthon(Fig. 12-II)またはピリジン環との間で形成されるsynthon(Fig. 12-III)であり、結晶中では 1 種である。³⁾ Cocrystalにおいてカルボキシル基が 2 種のsynthonを形成する例としてはフマル酸 - ニコチンアミド cocrystal、グルタル酸 - ニコチンアミド cocrystal及びピメリン酸 - ニコチンアミド cocrystal があるが、これらの酸性化合物はいずれもジカルボン酸であり 2 種のカルボキシル基がそれぞれ異なるsynthonを形成している。例えばフマル酸 - ニコチンアミド cocrystalでは、一

方のカルボキシル基はアミド基と、もう一方のカルボキシル基はアミド基及びピリジン環とsynthonを形成している(Fig. 12-IV)。モノカルボン酸であるナプロキセンが形成するナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal中で、カルボキシル基がアミド基及びピリジン環との間で異なる2種のsynthonを形成することは、特異的な構造であると言える。

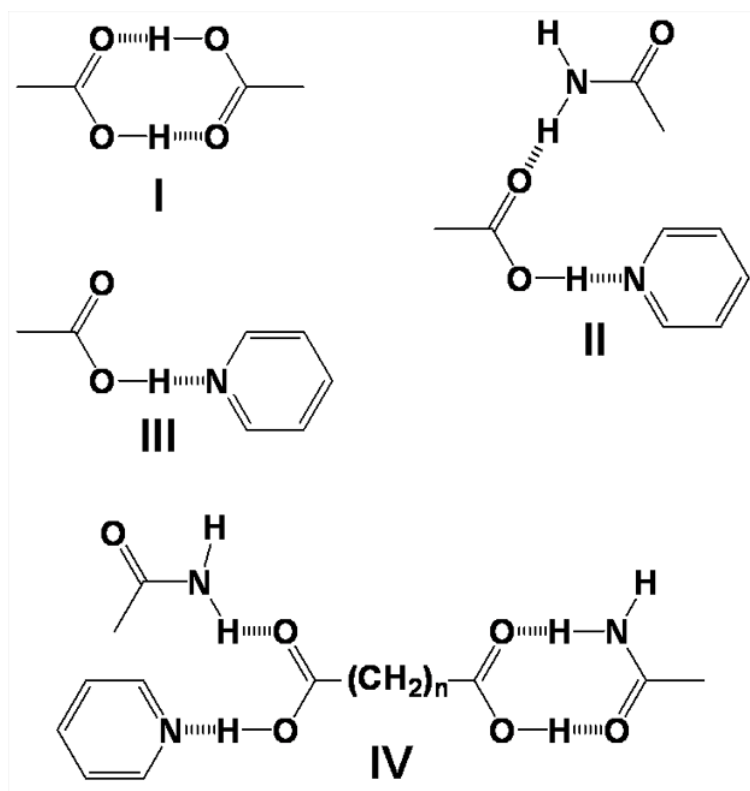


Figure 12. Various synthons observed in crystals.

第5節 結論

dipolar INEPT測定及び接触時間 0.1 及び 5msでの ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定から、ナプロキセン及びナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalの炭素原子及び水素原子のシグナル帰属を明らかとした。

^{13}C CP/MAS NMR測定より、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal内の非対称単位にナプロキセンが2分子、ニコチンアミドが1分子存在すると考えられた。

また、 ^1H MAS NMR測定より、cocrystal中でナプロキセン及びニコチンアミドのそれぞれが非イオン化状態で結晶を構築していることを明らかとした。Cocrystal形成に伴いナフタレン環同士のCH- π 相互作用がより強まったと考えられた。

さらに、 ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR測定より、ナプロキセンのカルボキシル基のH17はニコチンアミドのアミド基との分子間水素結合O17-H17 \cdots O8'=C7'及びピリジン環との分子間水素結合O17-H17 \cdots N6'を形成していると考えられ、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalは、カルボキシル基が関与するsynthonが2種であると推定された。以上の結果より、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalは、カルボキシル基が2種のsynthonを形成する特異的な構造を有していることが示唆された。

第3章 単結晶X線構造解析によるナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の評価

前章において固体 NMR 測定による固体状態での分子間相互作用の解析を行った結果、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal は、カルボキシル基が 2 種の synthon を形成することが示唆された。酸性化合物及びニコチンアミドから成る cocrystal では、化学量論比が 1:1 や 1:2 であることが多く、カルボキシル基がアミド基及びピリジン環との間で異なる 2 種の synthon を形成することは特異なことである。その形成メカニズムを解明することは今後の cocrystal 研究において有益な情報と考えられる。

本章では、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の単結晶 X 構造解析を行うことにより結晶構造を明らかにし、その特異的な結晶構造の詳細を検討した。また、ニコチンアミドと構造異性体であるイソニコチンアミドとナプロキセンとの cocrystal について、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal との構造的特徴の相違点について考察した。さらに、単結晶 X 線構造解析結果と固体 NMR 測定による解析結果との比較を行い、cocrystal 研究における固体 NMR 測定の有用性を併せて評価した。

第1節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の単結晶 X 線構造解析

Table 3 に単結晶X線構造解析結果を示す。単結晶X線構造解析結果から計算したナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalのXRPDパターンはsolvent drop grinding法で調製した検体のXRPDパターンと同一であり、得られた単結晶が妥当なものであることが認められた(Fig. 13)。単結晶X線構造解析結果からナプロキセン - ニコチンアミドcocrystalは非対称単位にナプロキセン 2 分子及びニコチンアミド 1 分子が存在する空間群 $P2_12_12_1$ の斜方晶であることが明らかとなった。Cocrystal中でのナプロキセン及びニコチンアミド間の分子間水素結合は4種の様式が存在しており、カルボキシル基とピリジン環及びアミド基間及びカルボキシル基とアミド基間の2種のsynthonであることが明らかとなった(Fig. 14)。非対称単位に存在する2分子のナプロキセンのうち、一方のナプロキセンは、自身のカルボキシル基とニコチンアミドのピリジン環との間で形成されるO17-H17...N6'及び、カルボキシル基とニコチンアミドのアミド基との間で形成されるC15=O16...H9'-N9'の2種の水素結合を形成していた。もう一方のナプロキセンは、自身のカルボキシル基とニコチンアミドのアミド基との間で形成されるO17-H17...O8'=C7'及びC15=O16...H9'-N9'の水素結合を形成し、cyclic carboxyl-amide synthonを形成していた。加えて、ナプロキセンのstackingによるナフタレン環同士のCH- π 相互作用を形成していることが認められた。

Table 3. Crystallographic Data of Naproxen-Nicotinamide Cocrystal.

Empirical formula	$2(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$
Formula weight	582.63
Temperature	223(2) K
Wavelength	1.54187 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 212121
<i>a</i>	5.96338(11) Å
<i>b</i>	15.1283(3) Å
<i>c</i>	32.5411(6) Å
<i>V</i>	2935.72(9) Å ³
<i>Z</i>	4
<i>D</i> calc	1.318 g/cm ³
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0896
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> >2s(<i>I</i>)]	0.0471
<i>R</i> ₂ (all data)	0.1487
<i>R</i> ₂ [<i>I</i> >2s(<i>I</i>)]	0.1027
Goodness of fit	1.147

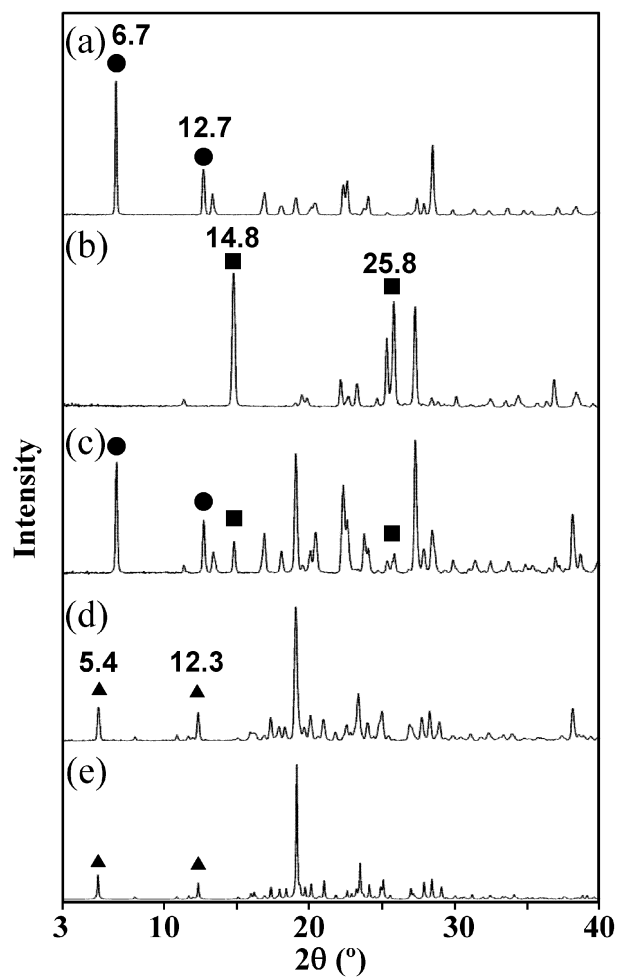


Figure 13. XRPD patterns of (a) naproxen, (b) nicotinamide, (c) PM, (d) SDG and (e) cocrystal (simulated).

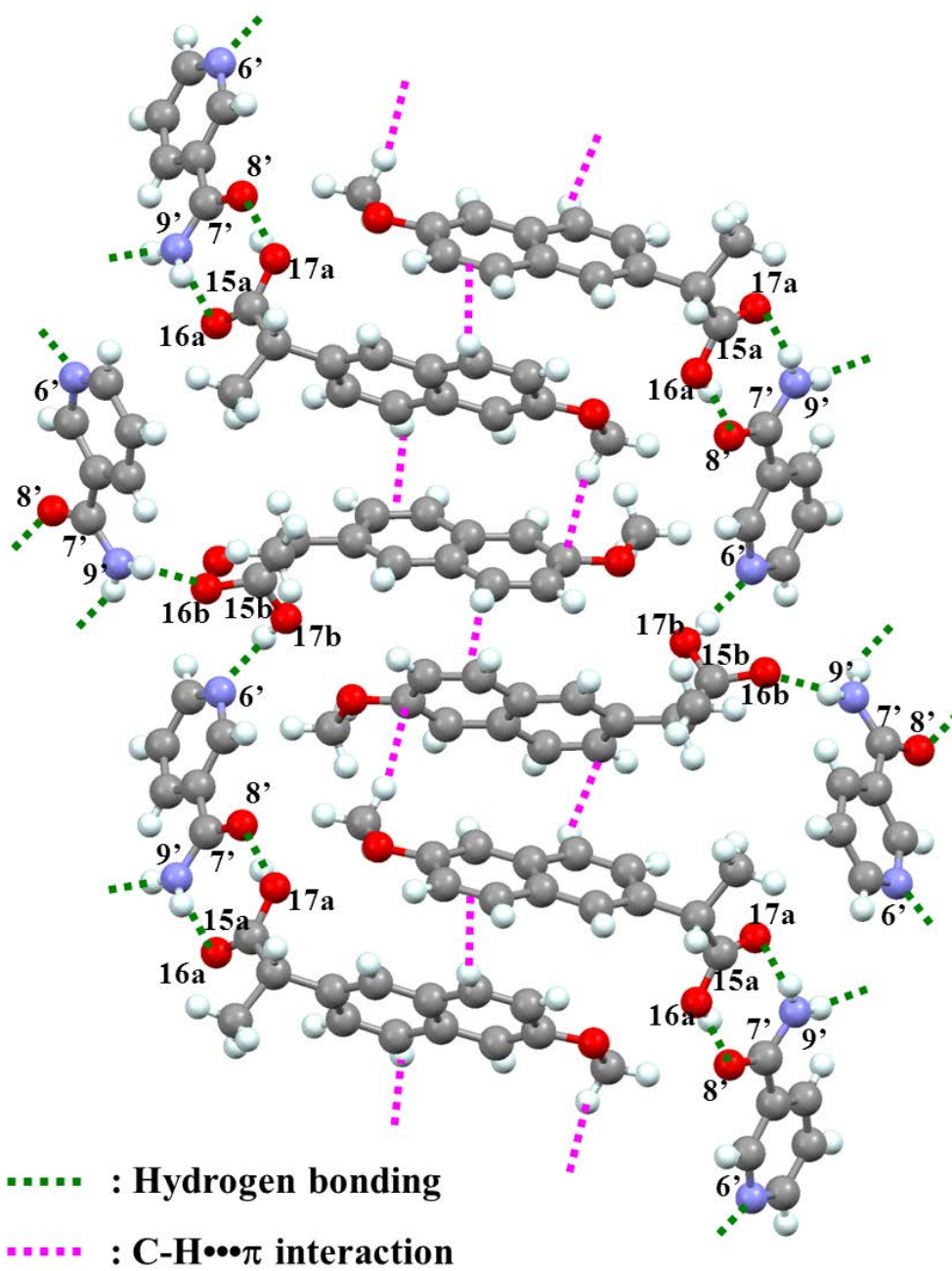


Figure 14. Packing diagrams of the naproxen-nicotinamide cocrystal as viewed along the a-axis.

第2節 ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal 及びナプロキセン-イソニコチンアミド cocrystal の構造検討

ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal が特異的な結晶構造を形成した機構を解明するため、化学量論比2:1で cocrystal 形成をしたナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal と化学量論比 1:1 で cocrystal を形成することが報告されているナプロキセン-イソニコチンアミドの構造に関する相違点を検討した。イソニコチンアミドはピリジン環の窒素原子に対してアミド基がパラ位に結合しているピリジンカルボキシアミドの一種であり、一方のニコチンアミドアミド基がメタ位に結合しているピリジンカルボキシアミドの一種である。Castro らによってナプロキセン-イソニコチンアミド cocrystal は非対称単位にナプロキセンとイソニコチンアミドのそれぞれが2分子ずつ存在し、化学量論比1:1で cocrystal を形成することが明らかとなっている。ナプロキセン-イソニコチンアミド cocrystal が形成している synthon は、イソニコチンアミドのアミド基同士の amide-amide synthon 及びナプロキセンのカルボキシル基がイソニコチンアミドのアミド基及びピリジン環と形成する2種の水素結合を含む synthon の計2種である(Fig. 15b)。ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal はピリジンカルボキシアミド誘導体同士の amide-amide synthon を形成せず、ナプロキセン・ピリジンカルボキシアミド誘導体間での cyclic carboxyl-amide synthon を形成している点がナプロキセン-イソニコチンアミド cocrystal と大きく異なる。イソニコチンアミドはカルボキシアミド基がピリジン環の窒素原子に対してパラ位にあるため、head-to-head でアミド基同士が水素結合し2量体構造を形成し、その反対側にあるそれぞれのピリジン環の窒素原子が直線状にナプロキセンと水素結合を形成しやすい環境にあると考えられた。一方でニコチンアミドはカルボキシアミド基がピリジン環のNに対してメタ位にあるため、head-to-head でアミド基同士が2量体構造を形成した際にピリジン環の窒素原子がナプロキセンと水素結合を形成した場合において、分子が直線状に並ぶことが出来ず歪みが生じてしまうと考えられた。このことはナプロキセンのナフタレン環同士の CH- π 相互作用形成に対して不利に働き構造を不安定化させると考えられた。ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal が

amide-amide synthon ではなく cyclic carboxyl-amide synthon を形成することによりナフタレン環同士の相互作用が効果的に働き、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal が化学量論比 2:1 という特異的な化学量論比で cocrystal を形成したと考えられた。

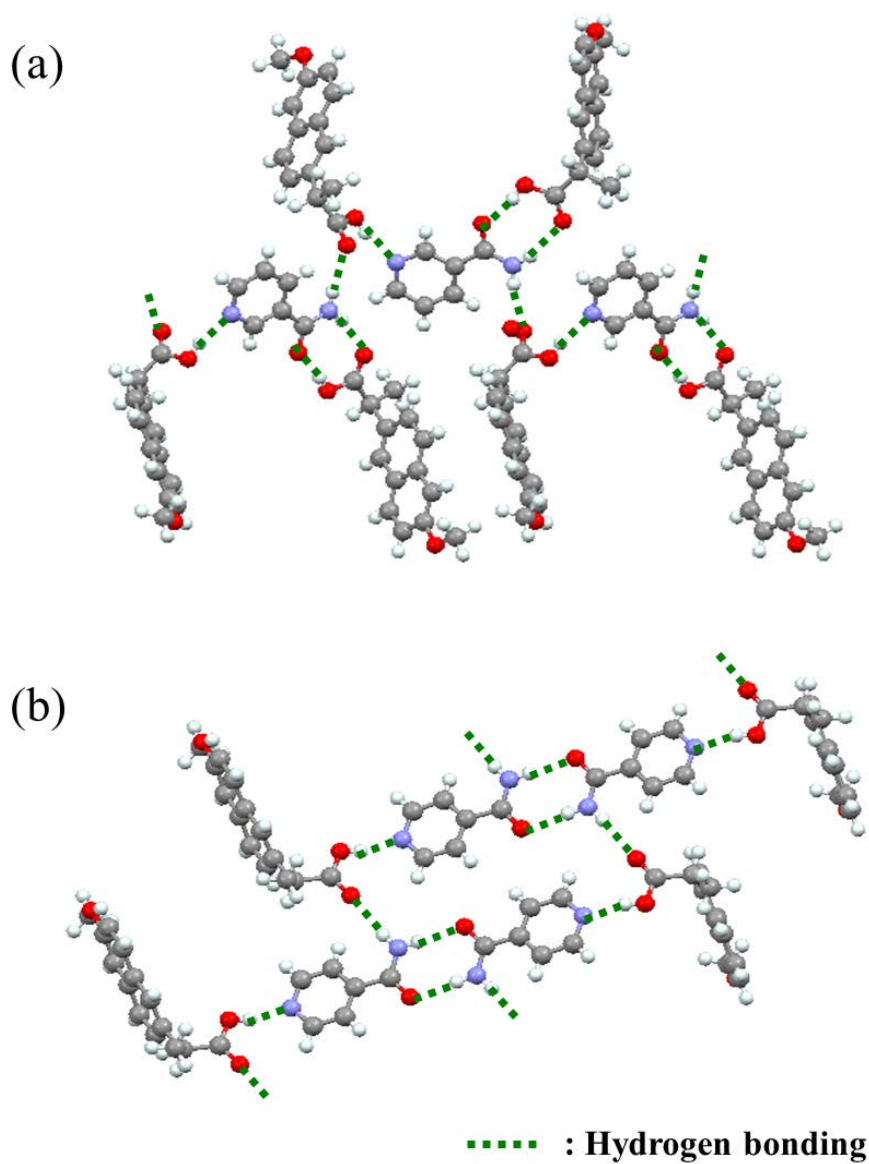


Figure 15. Hydrogen bonding network of (a) naproxen-nicotinamide cocrystal and (b) naproxen-isonicotinamide cocrystal.

第3節 単結晶 X 線構造解析結果と固体 NMR 測定結果の比較検討

単結晶X線構造解析結果から、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalは結晶内の非対称単位にナプロキセン2分子、ニコチンアミド1分子存在することが明確になったが、これは固体NMR測定において観察された炭素原子及び水素原子のシグナルの積分比に合致した。ナプロキセン単独におけるカルボキシル基のヒドロキシル基が形成している水素結合O17-H17...O16=C15 の水結合距離は 2.681(7)Åであることが報告されている。一方でナプロキセン - ニコチンアミド cocrystalにおいて、ナプロキセンのカルボキシル基のヒドロキシル基が形成している水素結合は 2 種存在し、それらの水素結合距離は O17-H17...O8'=C7'が 2.620(4)Å、O17-H17...N6'が 2.667(4)Åであった。これらのcocrystal形成に伴うナプロキセンが形成する2種のより短い分子間水素結合は、cocrystalでの¹H MAS NMR測定結果において 13.3 及び 15.8ppmにそれぞれ反遮蔽化された水素原子が2種観測されたことと合致しており、それぞれ 13.3ppmの水素原子がO17-H17...O8'=C7'の H17、15.8ppmの水素原子がO17-H17...N6'であった。NMR測定において水素原子の化学シフトは一般的に水素結合距離が短い方が低磁場に変化するとされている。単結晶X線構造解析結果から算出された水素結合距離から判断すると、¹H MAS NMR測定結果の 15.8ppmに観測されたH17がより水素結合距離の短いO17-H17...O8'=C7'の水素結合を形成している水素原子と考えられた。しかしながら、¹H-¹³C CP-HETCOR NMR結果からは 15.8ppmのH17が、より水素結合距離が長いピリジン環との水素結合を形成しているO17-H17...N6'の水素原子と推定された。この大きなH17シグナルの低磁場シフトは、水素結合による効果と水素結合を形成したピリジン環の環電流効果による反遮蔽効果に起因したものと考えられる。その結果、水素結合距離が 2.667(4)ÅとO17-H17...O8'=C7'の 2.620(4)Åよりも長い結果であっても、O17-H17...N6'の水素原子がより低磁場に観察されたと考えられた。これらの単結晶X線構造解析結果と固体NMR測定結果比較結果との比較から、¹³C CP/MAS NMR測定は、非対称単位内の分子の数の決定と分子の対称性の判断に有効であり、¹H MAS NMR測定から得られる水素原子の化学シフトはCH-π相互作用の変化やイオン結合と水素結合の判別を評価に

有効である。以上、固体NMRはcocrystal研究において原子状態を評価するためには有効な手法であることを明らかとした。

第4節 結論

単結晶 X 線構造解析結果からナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の結晶構造を明らかとした。その結果、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal は、カルボキシル基とピリジン環及びアミド基とが形成する synthon(O17-H17 \cdots N6'及び C15=O16 \cdots H9'-N9')及びカルボキシル基とアミド基とが形成する cyclic carboxyl-amide synthon(O17-H17 \cdots O8'=C7'及び C15=O16 \cdots H9'-N9')を形成していることが明らかとなった。さらに、ナプロキセンのナフタレン環同士での CH- π 相互作用についても観察された。これら単結晶 X 線構造解析結果は、固体 NMR 測定から考察された分子間相互作用を支持しており、cocrystal 研究において、固体 NMR 測定による解析が有効であると言える。

Amide-amide synthon を形成するナプロキセン-イソニコチンアミド cocrystal とは異なり、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal は、cyclic carboxyl-amide synthon を形成するため、化学量論比が 2:1 となり、また、カルボキシル基が 2 種の synthon を形成し、他の pharmaceutical cocrystal とは異なり特異的な結晶を構築すると結論付けられた。

結語

本研究では、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の物理化学的特性として固有溶解速度及び吸湿性を評価するとともに、各種固体 NMR 測定及び単結晶 X 線構造解析による構造評価を行った。

ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の溶解速度はナプロキセン単独と比較して改善され吸湿性も認められなかったことから、医薬品原薬として適切な物理化学的特性を有する結晶であることが明らかとなった。Dipolar INEPT 測定及び ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR 測定ではナプロキセン及び cocrystal の ^1H 、 ^{13}C の各シグナル帰属が可能であった。その帰属結果から結晶中のナプロキセンのカルボキシル基がイオン化していない cocrystal であることが明らかとなった。結晶状態における構造的特徴については、結晶構造データがなくても固体 NMR 測定から議論することが可能であった。特に低磁場に観測されたカルボキシル基が関与する 2 種の synthon を的確に捉えることができたことは非常に有用な結果と考えられた。単結晶 X 線構造解析結果からはナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal がカルボキシル基とピリジン環及びアミド基とが形成する synthon(O17-H17 \cdots N6'及びC15=O16 \cdots H9'-N9')及びカルボキシル基とアミド基とが形成する cyclic carboxyl-amide synthon(O17-H17 \cdots O8'=C7'及びC15=O16 \cdots H9'-N9')を構築していることが明らかとなった。さらに、ナプロキセンのナフタレン環同士での CH- π 相互作用についても観察された。これらの結果は、固体 NMR 測定から考察された分子間相互作用を支持しており、cocrystal 研究において、固体 NMR 測定による解析が有効であると言える。ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal は amide-amide synthon を形成するナプロキセン-イソニコチンアミド cocrystal とは異なり、cyclic carboxyl-amide synthon を形成するため、化学量論比が 2:1 となり、また、カルボキシル基が 2 種の synthon を形成したと考えられた。1 種のカルボキシル基が結晶内で 2 種の synthon を有することは珍しく、本 cocrystal が特徴的な構造を有していることが明らかとなった。

本研究により、他の pharmaceutical cocrystal とは異なる特異的な結晶を構築するナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の構造的特徴が明らかとなったことから、今後の

cocrystal 研究において結晶構造に関する議論をする際の一助になることが期待される。

謝辞

本研究において終始御懇篤なる御指導ならびに御鞭撻を賜りました恩師 千葉大学大学院薬学研究院 教授 山本恵司先生に衷心より深甚なる謝意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、終始有益なる御指導と御助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 准教授 森部久仁一先生ならびに助教 東頭二郎先生に深く感謝いたします。

本研究の機会を与えていただき、貴重な御支援を賜りました塩野義製薬株式会社 創薬・探索研究所長 石崎順博士ならびに創薬・探索研究所 医薬応用化学部門長 馬場良泰博士に心より厚く御礼申し上げます。

本研究完成に至るまで、終始有益なる御指導ならびに御助言を賜りました塩野義製薬株式会社 創薬・探索研究所 医薬応用化学部門 物性製剤グループ 主席研究員 井田泰夫氏ならびに主幹研究員 菊池純子博士に心より厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、種々の御協力をいただきました塩野義製薬株式会社 創薬・探索研究所 創薬化学部門 計算化学グループ 藤村木綿子氏に心から感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、終始御助言、ご協力をいただきました塩野義製薬株式会社 創薬・探索研究所の諸氏ならびに千葉大学大学院 薬学研究院 製剤工学研究室の皆様心から感謝いたします。

最後に、終始あたたかく見守って下さいました両親ならびに妻に感謝します。

実験の部

実験の部

1. 試料

モデル薬物には、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム(いずれも Sigma-Aldrich)及びニコチンアミド(ナカライテスク)を用いた。ナプロキセンナトリウムについては 40°C、3 時間乾燥させることにより無水物として用いた。アセトニトリル(ナカライテスク)は試薬特級を用いた。

2. 検体調製

2-1. Solvent drop grinding 法によるナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal 調製

ナプロキセン及びニコチンアミドをモル比 2:1 で乳棒乳鉢を用いて物理混合し、物理的混合物 (PM)とした。PM 1.0g に対してアセトニトリル 200 μ L を滴下し、乳棒乳鉢を用いて練合し、得られた検体を 40°C にて 1 時間減圧乾燥することにより残留溶媒を除去し、Solvent drop grinding 検体 (SDG)とした。得られた SDG の結晶形を XRPD にて確認したところ、Castro らが報告した結晶形と同一であることが認められたことから、ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal として用いた。

2-2. ナプロキセン - ニコチンアミド cocrystal の単結晶調製

ナプロキセン 0.115g とニコチンアミド 0.031g をアセトニトリル 2.0mL に 60°C 加温溶解させ、その後室温にて静置することにより針状の単結晶を得た。

3. 測定法

3-1. 固有溶解速度(IDR; Intrinsic Dissolution Rate)測定

IDR測定にはpION製 μ DISS Profilerを用いた。測定に用いる錠剤はHealth Science製 Mini-IDR™を用いて調製した。約 50 mgの検体をステンレス製の金型に充填し、約 300bar にて 1 分間圧縮することにより錠剤を成型した。試験液には 10mLの第 15 改正日本薬局方溶出試験液第 1 液(pH1.2)を用い、温度を 37°C、回転速度を 100rpmに設定した。検出

にはプローブ式検出器を用い、波長を 226nm に設定した。

3-2. 水蒸気吸脱着測定

水蒸気吸脱着測定は Hiden 社製 IGAsorp を用いて実施した。約 15mg の検体を用いて、温度 25°C にて相対湿度 5% から 95% まで 5% の間隔で段階的に湿度を変化させ、その重量変化を観察した。

3-3. 固体 NMR 測定

固体 NMR 測定は Varian 製 NMR System を用いて実施した。共鳴周波数は 150.8MHz (^{13}C) 及び 599.8MHz (^1H) であり、使用したプローブは 3.2mm または 1.6mm である。マジック角回転 (MAS) 速度は 3.2mm プローブでは 20kHz、1.6mm プローブでは 40kHz に設定した。高速回転による温度上昇を最小限にするため測定時の温度は 10°C に設定し測定を実施した。 ^1H MAS 測定は 1.6mm プローブを用い、スペクトル幅 43103Hz、acquisition 時間 0.04s、recycle delay 時間 10-300s、 ^1H の 90° パルス長 2.2 μs で実施した。Dipolar INEPT 測定は、modified dipolar INEPT シークエンスを用いた。 ^{13}C CP/MAS 及び dipolar INEPT 測定は 3.2mm プローブを用い、スペクトル幅 43103Hz、acquisition 時間 0.04s、recycle delay 時間 10-300s、接触時間 3ms、 ^{13}C の 90° パルス長 2.0 μs 、 ^1H の 90° パルス長 2.2 μs で実施した。 ^1H - ^{13}C CP-HETCOR NMR 測定は 1.6mm プローブを用い、64 t_1 increments、720 transition、acquisition 時間 0.04s、recycle delay 時間 18s、接触時間 0.1 及び 5ms、 ^{13}C の 90° パルス長 2.0 μs 、 ^1H の 90° パルス長 2.2 μs で実施した。化学シフトの補正にはアダマンタンを用いて、アダマンタンの ^{13}C を 38.52ppm 及び 29.47ppm に、 ^1H を 1.91ppm に補正した。

3-4. 単結晶 X 線構造解析

単結晶 X 線構造解析はリガク製イメージングプレート単結晶自動 X 線構造解析装置 R-AXIS RAPID (Cu-K α 線、波長 $\lambda = 1.54187\text{\AA}$) を用いた。測定に使用した単結晶は大きさ 0.10mm \times 0.10mm \times 0.03mm のものを用い、ガラスファイバー上に取り付け測定した。窒素吹付型冷却装置により -50 \pm 1°C 条件下、 ω 測定法により測定を行い、5368 個の独立な

反射強度を収集し回折強度測定を実施した。構造決定はプログラム SHELXL-97 を用いて直接法にて実施し、フーリエ合成法により H 原子を除く原子の位置を求めた。H 原子を除く原子についての構造の精密化は異方性温度因子を含んだ形でのフルマトリックス最小二乗法によって行った。また、H 原子の位置は差フーリエ合成の結果から決定し、精密化は riding model を用いフルマトリックス最小二乗法によって実施した。

参考文献

1. Remenar JF, Morissette SL, Peterson ML, Moulton B, MacPhee JM, Guzmán HR, Almarsson Ö. 2003. Crystal engineering of novel cocrystals of a triazole drug with 1,4-dicarboxylic acids. *J Am Chem Soc* 125:8456–8457.
2. Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. 2005. Pharmaceutical cocrystallization: engineering a remedy for caffeine hydration remedy for caffeine hydration. *Cryst Growth Des* 5:1013–1021.
3. Berry DJ, Seaton CC, Clegg W, Harrington RW, Coles SJ, Horton PN, Hursthouse MB, Storey R, Jones W, Friščić T, Blagden N. 2008. Applying hot-stage microscopy to co-crystal screening: a study of nicotinamide with seven active pharmaceutical ingredients. *Cryst Growth Des* 8:1697–1712.
4. Sheikh AY, Rahim SA, Hammond RB, Roberts KJ. 2009. Scalable solution cocrystallization: case of carbamazepine-nicotinamide I. *Cryst Eng Comm* 11:501–509.
5. Dhumal RS, Kelly AL, York P, Coates PD, Paradkar A. 2010. Cocrystalization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion. *Pharm Res* 27:2725–2733.
6. Tishmack PA, Bugay DE, Byrn SR. 2003. Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy—pharmaceutical applications. *J Pharm Sci* 92:441–474.
7. Harris RK. 2006. NMR studies of organic polymorphs & solvates. *Analyst* 131:351–373.
8. Harris RK. 2004. NMR crystallography: the use of chemical shifts. *Solid State Sci* 6:1025–1037.
9. Emmler T, Gieschler S, Limbach HH, Buntkowsky G. 2004. A simple method for the characterization of OHO-hydrogen bonds by ¹H-solid state NMR spectroscopy. *J Mol Struct* 700:29–38.
10. Chierotti MR, Gobetto R. 2008. Solid-state NMR studies of weak interactions in supramolecular systems. *Chem Comm* 14:1621–1634.
11. Gu Z, Ridenour CF, Bronnimann CE, Iwashita T, McDermott A. 1996. Hydrogen

- bonding and distance studies of amino acids and peptides using solid state 2D ^1H - ^{13}C heteronuclear correlation spectra. *J Am Chem Soc* 118:822–829.
12. Brus J, Jegorov A. 2004. Through-bonds and through-space solid-state NMR correlations at natural isotopic abundance: signal assignment and structural study of simvastatin. *J Phys Chem A* 108:3955–3964.
 13. Khan M, Enkelmann V, Brunklaus G. 2010. Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals: application of methyl paraben as molecular hook. *J Am Chem Soc* 132:5254–5263.
 14. Vogt FG, Clawson JS, Strohmeier M, Edwards AJ, Pham TN, Watson SA. 2009. Solid-state NMR analysis of organic cocrystals and complexes. *Cryst Growth Des* 9:921–937.
 15. U.S. Food and Drug Administration. Database of Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Reviews. Accessed January 2012, at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=scogsListing>.
 16. Castro RAE, Ribeiro JDB, Maria TMR, Silva MR, Yuste-Vivas C, Canotilho J, Eusébio MES. 2011. Naproxen cocrystals with pyridinecarboxamide isomers. *Cryst Growth Des* 11:5396–5404.
 17. Fábíán L, Hamill N, Eccles KS, Moynihan HA, Maguire AR, McCausland L, Lawrence SE. 2011. Cocrystals of fenamic acids with nicotinamide. *Cryst Growth Des* 11:522–3528.
 18. Das B, Baruah JB. 2011. Supramolecular synthons and hydrates in stabilization of multicomponent crystals of nicotinamide and isonicotinamide with N-containing aromatic dicarboxylic acids. *Cryst Growth Des* 11:5522–5532.
 19. Wickramasinghe NP, Ishii Y. 2006. Sensitivity enhancement, assignment, and distance measurement in ^{13}C solid-state NMR spectroscopy for paramagnetic systems under fast magic angle spinning. *J Magn Reson* 181:233–243.
 20. Kim YB, Song HJ, Park IY. 1987. Refinement of the structure of naproxen,

- (+)-6-methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetic acid. Arch Pharm Res 10:232–238.
21. Kistenmacher TJ, Marsh RE. 1972. Crystal and molecular structure of an antiinflammatory agent, indomethacin, 1-(*p*-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid. J Am Chem Soc 94:1340–1345.
 22. Shankland N, Wilson CC, Florence AJ, Cox PJ. 1997. Refinement of ibuprofen at 100 K by single-crystal pulsed neutron diffraction. Acta Crystallogr C53:951–954.
 23. Flippen JL, Gilardi RD. 1975. (\pm)-2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionic acid (flurbiprofen). Acta Crystallogr B31:926–928.
 24. Chen X, Morris KR, Griesser UJ, Byrn SR, Stowell JG. 2002. Reactivity differences of indomethacin solid forms with ammonia gas. J Am Chem Soc 124:15012–15019.
 25. Karki S, Frišćić T, Jones W. 2009. Control and interconversion of cocrystal stoichiometry in grinding: stepwise mechanism for the formation of a hydrogen-bonded cocrystal. Cryst Eng Comm 11:470–481.

論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

S. Ando, J. Kikuchi, Y. Fujimura, Y. Ida, K. Higashi, K. Moribe, K. Yamamoto,
Physicochemical characterization and structural evaluation of a specific 2:1
cocrystal of naproxen-nicotinamide, *J. Pharm. Sci.*, 101, 3214-3221(2012)

本学位論文の審査は千葉大学大学院医学薬学府で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大学大学院医学薬学府教授 工学博士 根矢 三郎

副査 千葉大学大学院医学薬学府教授 薬学博士 堀江 利治

副査 千葉大学大学院医学薬学府教授 薬学博士 戸井田 敏彦