

アシクロビル共結晶の粉末X線構造解析による生成機構の研究 Study of co-crystal formation of acyclovir by crystal structure determination using powder diffraction data

米持悦生^{1*}, 寺田勝英², 藤井孝太郎³, 植草秀裕³

¹ 星薬科大学医薬品化学研究所、〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41

² 東邦大学大学院薬学研究科、〒274-8510 船橋市三山 2-2-1

³ 東京工業大学大学院理工学研究科 〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1

Etsuo Yonemochi^{1*}, Katsuhide Terada², Kotarou Fujii³ and Hidehiro Uekusa³

¹Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University, Tokyo, Japan

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Chiba, Japan

³Department of Chemistry and Materials Science, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan

1 はじめに

アシクロビルは、最も重要な抗ウイルス薬の一つとして、内服、静注、外用と様々な投与形態で用いられており、結晶多形についても報告されている。

[1] 本薬は汎用されているにもかかわらず、いくつかの物性上の課題を持っている。例えば、アシクロビルの固体医薬品におけるバイオアベイラビリティの低さは、水への溶解性の低さと関係している。固体医薬品における溶解性改善のため様々な手法がこれまでに研究されてきているが、近年、薬物と1種以上の化合物で複合体を形成する共結晶が注目されている。共結晶は塩形成と異なり薬物をイオン化することなく利用できるため適用範囲が広く、さらに、原薬の相手化合物の候補として安全性の高い医薬品添加物を利用できるというメリットがある。

このような結晶の溶解性・安定性などの物性を説明し、合理的な開発に結びつけるためには、結晶構造を解析し、特に分子間相互作用（水素結合など）の強さを調べる必要があるが、これら結晶は粉末結晶状態で作製・加工・使用されるため、粉末状態で物性測定及び結晶構造解析を行うことが重要である。本研究では、アシクロビルの物性改善を目的とし、ゲスト化合物として安全性が高い医薬品添加物30種類を用いて共結晶スクリーニングを行い、得られた結晶について、粉末X線回折データを測定し、結晶構造解析を行った。また、それぞれの結晶構造に対して格子エネルギーを計算し、分子構造の観点から共結晶の安定性に寄与する要因を検討した。

2 実験

共結晶スクリーニングと候補化合物のキャラクタリゼーション：30種類のゲスト化合物を用いて、solvent drop grinding法[2]によりスクリーニングを行った。得られた候補化合物のキャラクタリゼーションには、粉末X線回折、TG-DTA、FT-IRを用いた。

結晶構造解析：単結晶X線構造解析と粉末X線構造解析により結晶構造を解析した。粉末X線結晶構造解析法はまず、DICVOL04を用いて格子定数の決定を行った。次にDASHを用いてSimulated Annealing法により初期構造を求めた。得られた初期構造は、プログラムGSASを用い、原子位置、温度因子、格子定数などを精密化した。

格子エネルギーの計算及び共結晶の安定性に寄与する要因の検討：Material Studioを用いて、それぞれの結晶構造から格子エネルギーを計算し、安定化に寄与する要因を考察した。

3 結果および考察

スクリーニングの結果と候補化合物のキャラクタリゼーション

スクリーニングの結果、アシクロビルとグルタル酸の共結晶(glu-acv)、アシクロビルとマレイン酸の共結晶(male-acv)、アシクロビルとゲンチジン酸の共結晶(gen-acv)、アシクロビルとフマル酸の共結晶(fum-acv)の4つの候補化合物を見出した。これら候補化合物の粉末X線回折パターンは原薬、ゲスト化合物とは異なる特徴的なピークを示した。さらに、TG-DTA、FT-IRにより評価した結果、これらは新規化合物だと確認できた。

共結晶の結晶構造解析

得られたmale-acv結晶構造は、単結晶X線回折測定で、glu-acv、fum-acv及びgen-acvの結晶構造は、粉末X線回折データより構造解析を行った。得られた結果を、表1に示す。male-acv、glu-acv結晶の結晶形は両者ともTriclinicであった。一方、fum-acv及びgen-acv結晶は、それぞれMonoclinic、Orthorhombicであった。ホスト化合物とゲスト化合物のシントンを形成した水素結合の様式を図1に示した。シントンは全てアシクロビルのC=N=Cの水素結合サイトで形成され、その位置で立体障害が少ない傾向にあり、ホスト化合物の分子構造は共結晶形成に大きく影響があることが示唆された。

表 1 male-acv, glu-acv, fum-acv 及び gen-acv の結晶構造データ

	male-acv	glu-acv	fum-acv	gen-acv
Crystal system	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	P1	P1	C2/C	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	7.1016(3)	8.199	21.289(11)	35.676(6)
b (Å)	8.7242(3)	8.886	6.721(25)	10.907(15)
c (Å)	11.9667(3)	11.675	18.124(14)	4.441(4)
α	104.546(2)	70.215	90	90
β	99.135(2)	86.606	91.108(6)	90
γ	92.943(2)	80.647	90	90
V(Å ³)	705.3	790	2593	1728
Z	2	2	8	4

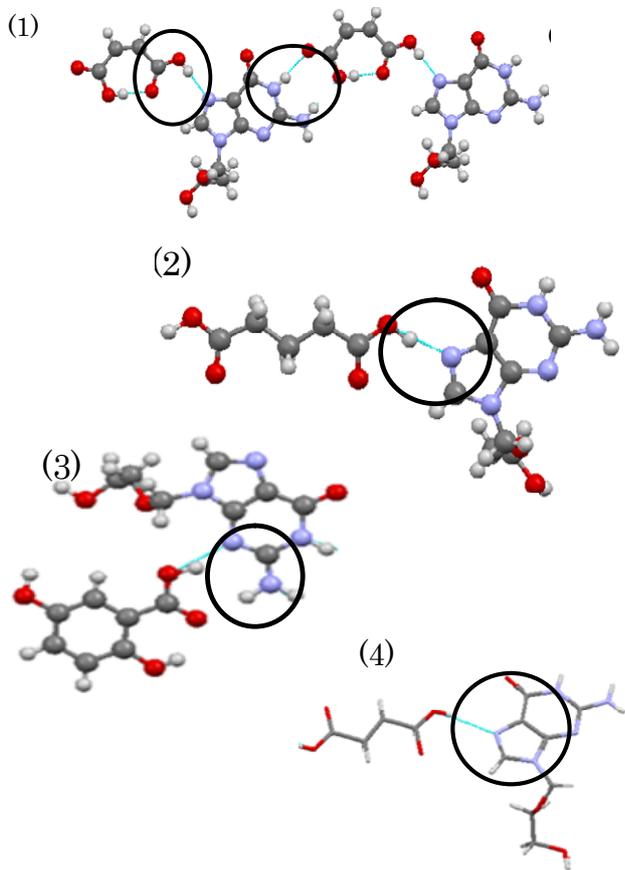


図 1 ホスト化合物とゲスト化合物のシントンを形成した水素結合の様式

各結晶の格子エネルギー及び安定性

各結晶の格子エネルギーを図 2 に示す。各共結晶とも格子エネルギーの大部分は静電エネルギーが占めていた。さらに、静電エネルギーと共結晶の N---O 水素結合距離の相関性を図 3 に示す。両パラメータには相関が認められ、共結晶の水素結合距離には静電エネルギーが大きく関与することが示唆された。

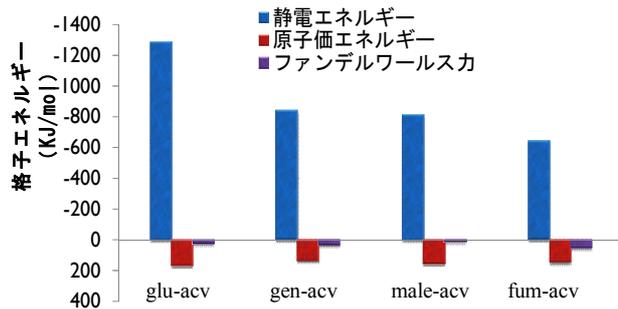


図 2 各結晶の格子エネルギー

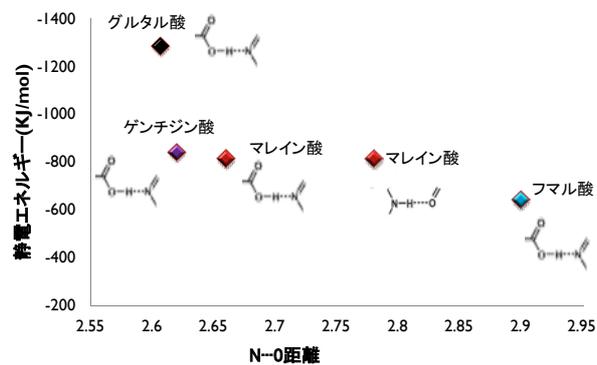


図 3 水素結合距離(Å) (N...O 距離)と静電エネルギー

4 まとめ

スクリーニングの結果、アシクロビルについて 4 つの共結晶が新たに見出された。さらに、得られた共結晶の結晶構造を粉末 X 線回折データにより解析した。また、各共結晶の結晶構造から、格子エネルギーを計算した結果、格子エネルギーの大部分を静電エネルギーが占めており、共結晶の安定性には水素結合を形成した原子の静電的な相互作用の寄与が大きいことが示唆された。

本研究により、これまで解析されていなかった種々のコホーマーと複合体結晶を形成するアシクロビルについて、結晶中の分子配列と分子間相互作用から、結晶安定性、更には、溶解性等の物性が説明できる可能性が明らかとなった。また、本手法により、粉末状態を壊さずに複雑な未知結晶構造解析が可能であることが示され、医薬品業界での粉末結晶解析がより一般的となることが期待される。

参考文献

[1] K. Terada, H. Kurobe, M. Ito, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Fujii and H. Uekusa, *J. Therm. Anal. Calorim.* **113**, 1261 (2013).
 [2] T. Masuda, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Fujii, H. Uekusa, and K. Terada, *Int. J. Pharm.*, **422** (2012) 160.

* e-yonemochi@hoshi.ac.jp