

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：84502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790061

研究課題名(和文)放射光X線回折を用いた医薬品共結晶体の物性可視化法の研究

研究課題名(英文) Visualization of cocrystalized pharmaceutical functions using synchrotron radiation X-ray diffraction

研究代表者

杉本 邦久 (SUGIMOTO, Kunihisa)

公益財団法人高輝度光科学研究センター・利用研究促進部門・研究員

研究者番号：00512807

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品原末は、直接的な薬効だけでなく保存時の安定性も医薬品としての価値を決める。2つ以上の有機分子が静電的相互作用により構築される共結晶体は、医薬的効能を保持しながら物性の制御が可能であり、新しい創薬技術として注目されている。本研究では、物性可視化の方法論として放射光X線回折を用いた精密構造解析による電子密度分布について実験的な直接観察を行った。その結果、静電ポテンシャルの可視化により、シュウ酸とカフェイン分子の電荷密度の様子を明確に表現することに成功した。本研究成果によって、精密構造解析を用いた物理量の定量化による医薬品共結晶体の物性予測への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：For pharmaceutical complexes, it is important not only to have effect of medicine, but also to stabilize in preservation. One of crystal engineering, cocrystallization, attracts attention as new drug design technology in order to control and keep pharmaceutical functions. Cocrystal consists of more than 2 organic molecule by electrostatic intermolecular interactions. In this study, we carried out the direct visualization of cocrystalized pharmaceutical functions by charge density analysis using synchrotron radiation X-ray diffraction. We succeeded to visualize clearly the charge density and electrostatic potential of cocrystal of caffeine molecule and oxalic acid. The direct visualization of electrostatic potential expects to open a prediction of cocrystalized pharmaceutical complexes by physical quantification.

研究分野：構造物性学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：共結晶体 放射光X線 精密構造解析 物性予測制御

1. 研究開始当初の背景

医薬品原末の物性研究は、これまで多形、溶媒和物及びその塩化合物類に関するものに限られてきたが、得られた知見に基づいて溶解性や熱・湿度安定性などの物性をコントロールすることは困難を極めている。近年、これに代わる効率的な創薬技術として、知的基盤に基づく医薬品原末の共結晶体化が注目されている。共結晶体とは、2 つ以上の有機分子が静電的な相互作用によって構築される結晶体であり、共結晶体を構築することにより、医薬品原末の安定性を保持するだけでなく、溶解性や熱・湿度安定性などの物性をコントロールする研究が精力的に行われている。共結晶体の医薬品原末の構築は、主たる医薬化合物への修飾を必要とせず物性を調節することができるといった利点がある。しかしながら、共結晶体のクリスタルエンジニアリングは、無限の組み合わせから結晶化条件を探索する手法が行われており、決して効率的に合成が行われていない。仮に共結晶体の結晶化が成功しても、正確に溶解性や熱・湿度安定性を予測したり制御したりするには至っていない。物性制御した医薬品共結晶体の分子設計やより迅速かつ正確な共結晶医薬品の安定性予測を行うためには、共結晶体の物性を制御している物理量を特定する必要がある。

2. 研究の目的

医薬品原末は、直接的な薬効だけでなく保存時の安定性も医薬品としての価値を決める。2 つ以上の有機分子が静電的相互作用により構築される共結晶体は、医薬的効能を保持しながら物性の制御が可能であり、新しい創薬技術として注目されている。しかし、医薬品の安定性試験は多種多様な条件で行われるため多大な時間と労力が費やされている。本研究では、より迅速な共結晶医薬品の安定性予測を行うため、電子密度分布解析を基盤とした物性可視化法の構築を目的とした。

3. 研究の方法

本研究の手法として、X 線精密構造解析による結晶内分子の電子密度分布などから分子の結合性、極性を明らかにし、共結晶体の物性を制御している分子間相互作用を数値化する方法論を確立することを検討した。共結晶体内分子の電子密度分布解析を基盤とした医薬品の物性制御方法の構築のため、カフェイン共結晶体群を対象として本研究を遂行した。カルボン酸基、ピリジン、アミド基を水素結合部位として持つ有機化合物により構築した類縁カフェイン共結晶体を合成した後、熱分析や安定性試験によって物性を明らかにする。さらに単結晶化した共結晶体は、大型放射光施設 SPring-8 を用いた X 線回折データから精密構造解析を行った。実験的に直接観察した電子密度分布、静電ポテ

ンシャル分布、電荷密度分布から分子内の結合性、電子分極及び分子の極性、分子間相互作用を定量化し、物性（溶解度、熱・湿度安定性）との相関関係について検討を行った。さらに、様々な分子間結合部位を有するカフェイン共結晶体群の定量的な知見に基づき分子間相互作用を数値化し、共結晶体内分子の電子密度分布解析を基盤とした医薬品の物性可視化法についても検討を行った。

4. 研究成果

本研究では、安定性や溶解性などの物性がよく知られているカフェイン（図 1）を用いることにより、共結晶医薬品の安定性の予測を検討した。カフェインは、湿度に依存して不安定性を示し、アルキル鎖の長さが異なるジカルボン酸基を有する分子と共結晶体を構築することが可能である。本合成では、カフェインと 8 種（新規カフェイン共結晶体 4 種を含む）のジカルボン酸化合物 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (Oxalic acid ($n = 0$), Malonic acid ($n = 1$), Maleic acid ($n = 2$), Glutaric acid ($n = 3$), Adipic acid ($n = 4$), Pimelic acid ($n = 5$), Suberic acid ($n = 6$), Azelaic acid ($n = 7$)) との共結晶体の合成に成功した。これらの共結晶体群については、粉末 X 線回折プロファイルから単体のカフェインあるいはジカルボン酸化合物で無いことを確認している。それぞれ得られた粉末結晶について TG/DTA による熱分析測定を行った結果、共結晶体の崩壊に伴う吸熱ピークは、アルキル鎖が長くなるにつれて低温側にシフトし、共結晶体の安定性が失われていくことが明らかになった。この結果は、分子技術により設計した共結晶体により物性制御が可能であることを示している。

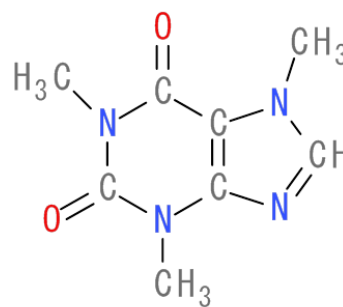


図 1 カフェインの分子構造図

水素結合部位を持つ有機分子と共結晶体を構築できる。

また、本研究では、物性可視化の方法論として放射光 X 線回折を用いた精密構造解析による電子密度分布について実験的な直接観察を行った。X 線回折は、物質の電子密度分布からの弾性散乱を解析する手法であり、原理的には電子密度分布の形で電子状態を観測できる。近年、情報理論の回折データへの適用による手法のマキシマムエントロピー法により、低分子の電子密度分布を HOMO、LUMO などのレベルで解析することが可能と

なった。空間的に広がった分子軌道の電子密度を観測するためには6桁のダイナミックレンジと統計精度が必要であるが、研究代表者が計測基盤を構築した回折装置が、このような精密構造解析を可能にした。一方、静電場解析は、この電子密度分布とEwald法により求めた核電荷密度を組み合わせることにより、実験的に結晶中の静電ポテンシャル分布を示すことができる。これらの静電ポテンシャル分布にトポロジカル解析を適用することにより、分子を構成する各原子の電荷密度分布を定量化することが可能になった。図2にシュウ酸とカフェインにより共結晶体を構築し、精密構造解析から明らかになった電子密度分布及び静電ポテンシャルを示す。

図2の右図は、等電子密度面上に静電ポテンシャルの電位を濃淡により可視化した図である。静電ポテンシャルの可視化により、シュウ酸とカフェイン分子の電荷密度の様子が明確に表現されており、精密構造解析を用いた物理量の定量化により医薬品共結晶体の物性予測への応用が期待できる。

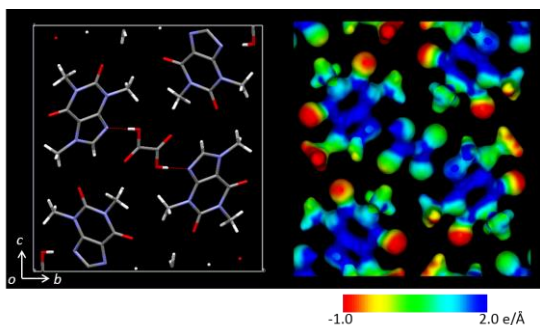


図2 カフェイン-シュウ酸共結晶体の分子パッキング図(左図)および等電子密度(0.8 e/Å³)面上に静電ポテンシャルをマッピングした図(右図)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計31件)

- ① 「共結晶中に見られた安定な環状 S₆ 分子の構造」, 杉本邦久, 藤原明比古, 上町裕史, 前川雅彦, 日本結晶学会誌, 56, 2014, 査読有り.
DOI:http://dx.doi.org/10.5940/jcrsj.56.49
- ② “A cubic dipole lattice of water molecules trapped inside carbon cages,” S. Aoyagi, N. Hoshino, T. Akutagawa, Y. Sado, R. Kitaura, H. Shinohara, K. Sugimoto, R. Zhang, Y. Murata, *Chem. Commun.*, 50, 524–526 2014, 査読有り.
DOI:10.1039/C3CC46683C
- ③ “Air-Stable Cyclohexasulfur as Cocrystal,” K. Sugimoto, H. Uemachi, M. Maekawa, A. Fujiwara, *Cryst. Growth*

Des., 13, 433–436 2013, 査読有り.

DOI:10.1021/cg301526f

- ④ “A-Type Antiferro-Orbital Ordering with I_41/a Symmetry and Geometrical Frustration in the Spinel Vanadate MgV₂O₄,” S. Niitaka, H. Ohsumi, K. Sugimoto, S. Lee, Y. Oshima, K. Kato, D. Hashizume, T. Arima, M. Takata, H. Takagi, *Phys. Rev. Lett.*, 111, 267201 2013, 査読有り.
DOI:10.1103/PhysRevLett.111.267201
- ⑤ “Quantitative relation between structure and thermal conductivity in type-I clathrates X₈Ga₁₆Ge₃₀ (X = Sr, Ba) based on electrostatic-potential analysis,” A. Fujiwara, K. Sugimoto, C. H. Shih, H. Tanaka, J. Tang, Y. Tanabe, J. Xu, S. Heguri, K. Tanigaki, M. Takata, *Phys. Rev. B*, 85, 144305, 2012, 査読有り.
DOI:http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.85.144305
- ⑥ “Nematic and meta-nematic transitions in the iron pnictides,” S. Kasahara, H. J. Shi, K. Hashimoto, S. Tonegawa, Y. Mizukami, T. Shibauchi, K. Sugimoto, T. Fukuda, T. Terashima, A. H. Nevidomskyy, Y. Matsuda, *Nature*, 486, 382–385, 2012, 査読有り.
DOI:10.1038/nature11178

[学会発表] (計2件)

- ① 杉本邦久・藤原明比古・上町裕史、共結晶体による環状 S₆ 硫黄の分子安定化、日本結晶学会年会、2012年10月26日、仙台
- ② 杉本邦久・上町裕史・前川雅彦・藤原明比古、共結晶体による環状 S₆ 硫黄の分子安定化、日本化学会春季年会、2014年3月27日、名古屋

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

http://www.spring8.or.jp/ja/memberdata/06544

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 邦久 (SUGIMOTO, Kunihisa)

(公財)高輝度光科学研究センター・研究員
研究者番号:00512807

(2) 研究分担者

無し

(3)連携研究者

無し