

11月28日(土) フラッシュトーク 3 (13:00~14:50)

13:00~14:20 フラッシュトーク (B会場)

12:45~13:00 接続テスト

13:00~13:40 座長：植草 秀裕 (東京工業大学)

FB-II-16 1-メチルヒスチジン水和物結晶の水和・脱水和挙動

○渡邊浩太・笠原康利・○山村滋典 (北里大理)

FB-II-17* カルバマゼピン共結晶の過飽和特性：co-former炭素数の影響

○大森まあや・井上大輔・菅野清彦 (立命館大学院薬)

FB-II-18* 医薬品開発における計算科学を用いた結晶多形の評価手法の開発

○内海洋平・梅田大貴・奥脇弘次・小畑繁明・中山尚史・後藤仁志・古石誉之・福澤薫・米持悦生
(星薬大・立教大理・コンフレックス(株)・豊橋技科大)

FB-II-19* クロルゾキサゾンおよびジソピラミド-フタル酸の結晶構造予測

○岡本 有史・奥脇弘次・古石誉之・福澤薫・米持悦生 (星薬科大学大学院・立教大)

13:50~14:00 接続テスト

14:00~14:30 座長：阿部 洋 (防衛大学校)

FB-II-21* 複素環化合物のキラル結晶化

○三谷悠太・勝海菜月・Iris Efeti・Emmanuel N.Nfor・原口知之・秋津貴城 (東理大理・University of Buea)

FB-II-22* アゾアゾメチン化合物の Nonsymmorphic な結晶多形

○須田進太郎・大波由佳・原口知之・秋津貴城 (東理大理工)

FB-II-23* 1,2-ビス(2,5-ジメチル-3-チエニル)ペルフルオロシクロペンテンの結晶成長とフォトメカニカル挙動

○磯辺菜実・北川大地・小島誠也 (大阪市立大学大学院 工学研究科)

1-メチルヒスチジン水和物結晶の水和・脱水和挙動

渡邊 浩太、笠原 康利、○山村 滋典
(北里大・理)

医薬品やバイオマテリアルとして広く利用されているアミノ酸は水和物として得られることが多く、結晶周りの温度・湿度などの環境により、水和水数が変化し構造変化を引き起こす場合もある。今回、1-メチルヒスチジン (1-MeHis) について、湿度・温度に依存した水和・脱水和挙動を、X線回折測定、熱重量測定により明らかにした。

室温下での相対湿度 (rh) に依存した粉末 X線回折図形の変化を図 1 に示す。市販の試薬は二水和物と他の相の混合物であったが (図中 50%rh)、その状態から湿潤させると二水和物の単一相となった (図中 70%rh)。二水和物を乾燥させると、0%rh においてほぼ結晶性が失われた無水物に変化した。この状態から湿潤させていくと、20%rh で別の無水物を経て、二水和物に戻った (図中 60%rh)。無水物から湿潤させることで、水和物でなく他の無水物を經由することは特徴的であると言える。

講演では、温度依存性と併せ、1-MeHis の水和・脱水和挙動について議論する。

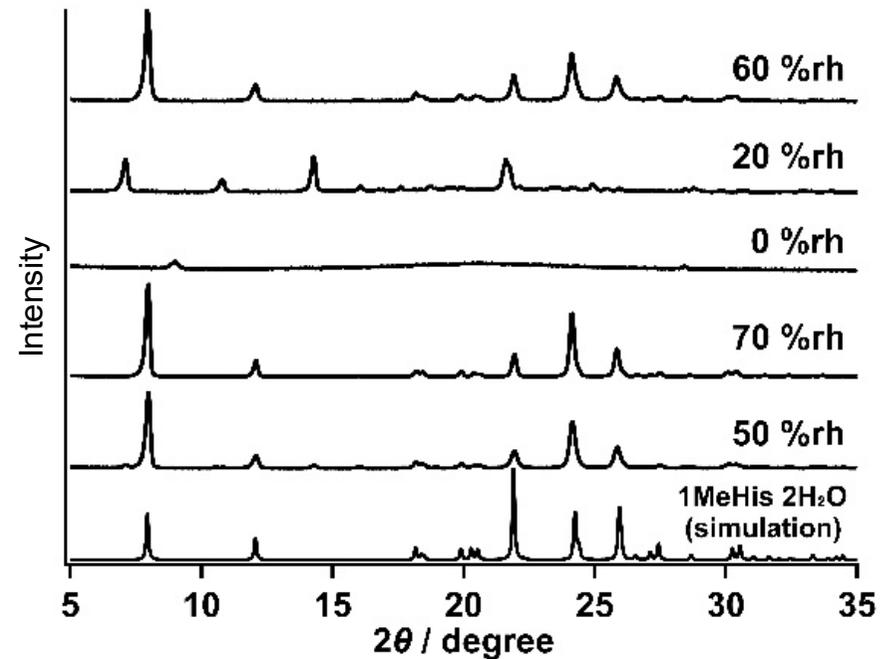


図 1 . 1-MeHis の粉末 X線回折図形の湿度依存性

カルバマゼピン共結晶の過飽和特性：co-former 炭素数の影響

○大森まあや・井上大輔・菅野清彦
(立命館大学大学院 薬学研究科)

【緒言】新薬候補化合物の多くは、難水溶性を示す。そのため、経口投与製剤開発のための難水溶性改善技術として、共結晶化が注目されている。本技術は、主に消化管内での過飽和形成により、薬効の増大を図る。しかし、共結晶粒子表面におけるフリー体への速やかな溶媒媒介転移が原因で、過飽和が誘導されない場合がある。本研究では、粒子表面における溶媒媒介転移と過飽和誘導特性に co-former の炭素数が与える影響を検討した。

【方法】モデル薬物として、カルバマゼピン(CBZ)を用いた。Co-former としてジカルボン酸($\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$) 5種類($n=0\sim 4$)を選択した[シュウ酸(OXA;C2), マロン酸(C3), コハク酸(SUC;C4), グルタル酸(C5), アジピン酸(ADP;C6)]. 薬物の溶出性評価に用いられる溶出試験法を用いて、pH 6.5 リン酸緩衝液および 0.1% ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)溶液中での溶出性評価を過飽和が評価できる条件下で行った。ま

た、溶出試験中の粒子を溶出初期から経時的に採取し、粉末 X 線回折、示差走査熱量測定、電子顕微鏡、および偏光顕微鏡により観察した。また、各溶液中における共結晶粒子の溶媒媒介転移をリアルタイム偏光顕微鏡で観察した。

【結果・考察】pH 6.5 リン酸緩衝液中における溶出試験では、すべての共結晶で過飽和は誘導されなかった。一方、HPMC 溶液中では炭素数が偶数の共結晶(CBZ-OXA, CBZ-SUC, CBZ-ADP)のみ過飽和を誘導した。過飽和を誘導しない共結晶では、CBZ $2\text{H}_2\text{O}$ への溶媒媒介転移が粒子表面で 10 秒以内に起こり、その後、短時間で粒子全体に進行した。一方、過飽和を誘導する共結晶では、粒子表面での溶媒媒介転移が緩やかに進行した。以上の結果から、co-former の炭素数により、共結晶粒子表面での溶媒媒介転移速度が異なり、共結晶の過飽和誘導特性に影響を与えることが示唆された。

医薬品開発における計算科学を用いた結晶多形の評価手法の開発

○内海 洋平¹、梅田 大貴¹、奥脇 弘次²、小畑 繁明³、
中山 尚史³、後藤 仁志⁴、古石 誉之¹、福澤 薫¹、米持 悦生¹
(¹ 星薬大、² 立教大理、³ コンフレックス(株)、⁴ 豊橋技科大)

結晶多形は異なる物理化学的特性を示すため、医薬品開発において、期待される物性や安定性を示す結晶構造をより正確に予測する技術が課題として挙げられる。どの結晶構造が安定であるかを予測する計算科学手法として、本研究では、フラグメント分子軌道(FMO)法を用いて結晶多形の評価を行った。評価を行った結晶は、6回目の結晶構造予測のブラインドテストにおいて予測対象となった化合物である Target XXIII を用いた。

CONFLEXによる結晶構造予測の後、汎関数 PBE-TS を用いた DFT 計算によってエネルギー評価された予測構造に対し、FMO 法から算出した結晶エネルギーで再度評価をした。計算に用いた結晶モデルは、微結晶モデルを作成し中心分子を決め、半径 12.5 Å で切り出した構造を計算に使用した。計算条件は MP2/6-31G* のレベルで、スーパーコンピューター Oakforest-PACS(OFP)を用いて行った。得られたフラグメント間の相互作用エネルギー

(IFIE)は、静電相互作用(ES)・分散相互作用(DI)・交換反発(EX)・電荷移動(CT)のエネルギー成分に分割し解析した。

ES は水素結合に、DI はスタッキングによる相互作用と関係がある。どの多形においても ES より DI が大きかったことから、スタッキングによる相互作用の重要性が明らかとなった。また、予測構造の中には COOH の向きが実験構造と異なる構造が確認できた。それらは歪みエネルギーを加味して結晶エネルギーを算出したところ不安定であることが分かり、実験構造と同様のコンフォメーションをとる構造がより安定な構造であることが分かった。結晶多形を FMO 法で評価するには、歪みエネルギーを考慮することが重要であると考えられる。さらに、実験構造やブラインドテストで正解とされた構造においても FMO 法による評価で上位に入ることから、FMO 法による評価が有用であることが示された。

クロルゾキサゾンおよびジソピラミド-フタル酸の結晶構造予測

○岡本 有史¹、奥脇 弘次²、古石 誉之¹、福澤 薫¹、米持 悦生¹
 (¹ 星薬科大学大学院、 ² 立教大)

【目的】我々は、様々な医薬品化合物の結晶構造予測を行っている。本研究では、計算ソフト CONFLEX を用いてクロルゾキサゾンおよびジソピラミド-フタル酸塩の結晶構造を予測し、計算条件を検証した。【方法】Figure. 1 に計算手順を示す。結晶構造探索(Ⅱ)を行い、得られた構造について、水素結合の形成の有無(Ⅲa)、長周期構造のパターン(Ⅲb)、CH/ π 、 π - π の形成(Ⅲc)を指標として、実験構造との類似性を検証した。また、分子複合体を予測する場合は、2分子の構造予測である配座探索(Ⅰ)を行い、初期構造を決定した。【結果・考察】自由度が8と高く、格子体積が3216 \AA^3 と大きいジソピラミド-フタル酸塩の予測構造は、水素結合と長周期構造の形成は、実験構造と一致していた。しかし CH/ π 相互作用と二面角が実験構造と異なっていた。一方、Fig. 2 から自由度が0と低く、予測構造の格子体積が378 \AA^3 と小さいクロルゾキサゾンは、水素結合・長周期構造・結晶格子の大きさが実

験構造とほぼ一致していた。他の結晶構造予測の結果からも、自由度が1以下と低く、格子体積が1000 \AA^3 以下の結晶の構造予測は可能であるが、分子複合体のように自由度や格子体積が大きい結晶構造予測は、CH/ π や二面角を適切に評価することが、課題であることが分かった。

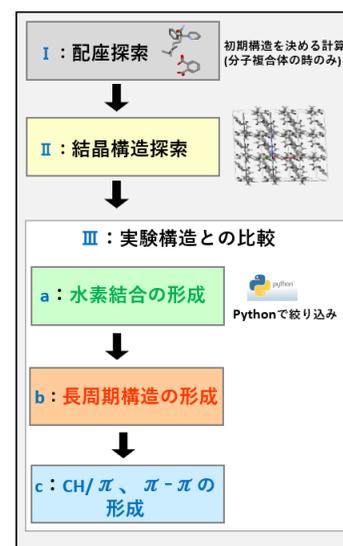


Fig. 1 計算手順

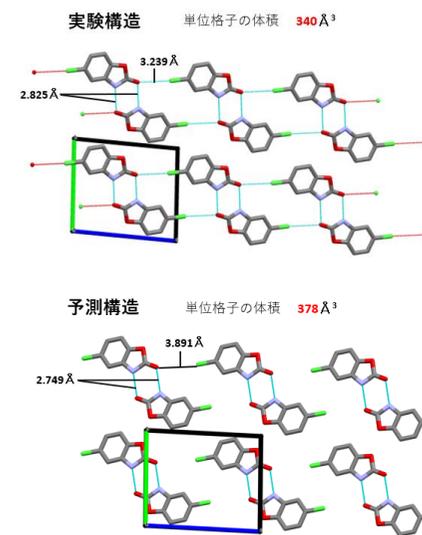


Fig. 2 クロルゾキサゾン計算結果

複素環化合物のキラル結晶化

Cyprain M. Chunkang¹ · Iris E. Ikome¹ · Emmanuel N. Nfor¹ ·
 ○三谷悠太² · 勝海菜月² · 原口知之² · 秋津貴城²
 (¹University of Buea, ²東理大理)

生物学的特性と特徴的な共役分子構造により 4-ヒドロキシクマリンは薬理効果を示し、大きな関心を呼んでいる[1-3]。これとピラジナミドをエタノール溶液中の氷酢酸の存在下で反応させることにより、ヒドラゾンシッフ塩基リガンドを合成しようとした。このときに偶然得られた複素環式 4-ヒドロキシクマリン化合物でキラル結晶化[4-6]が観察されたので、関連する反応の他の化合物の結晶構造とともに報告する。

エタノールから再結晶した C₉H₈O₄ (CA-1) の単結晶を VariMax RAPID RA-Micro7 (Mo K α)で測定し、

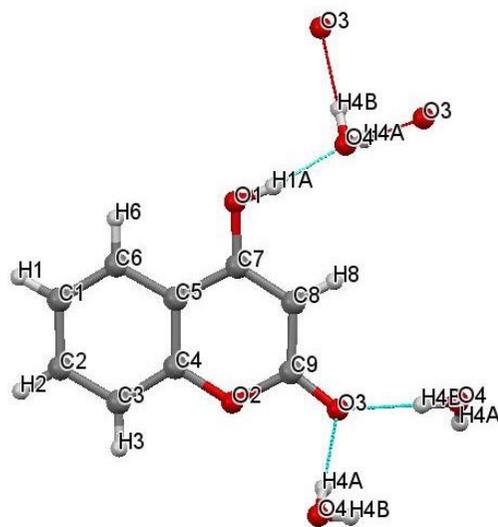


図 1 C₉H₈O₄ の構造

Crystal Structure (SHELXT, SHELXL)で構造解析した。Orthorhombic, $P2_12_12_1$ (#19) $Z=4$, $a=6.76165(13)$, $b=9.94327(19)$, $c=12.2069(2)$ Å, $V=820.71(3)$ Å³, $R_1=0.0304$, $R_w=0.0309$, $S=1.089$ であった。炭素六員環と複素環部位は平面構造をとり、これらは結晶中で平行に配列していた。結晶水(O4)の周囲に O1-H1A \cdots O4, O4-H4A \cdots O3, O4-H4B \cdots O3'の水素結合が存在した。

- [1] J.-C. Jung, O.-S. Park. *Molecules*, **14**, 4791 (2009).
- [2] S. Shapiro, B. Sherwin, *N.Y State J. Med.*, **43**, 45 (1943).
- [3] W. L. Butsch, J. D. Stewart. *Arch. Surg.*, **45**, 551(1942).
- [4] S. Yagi, T. Akitsu *et al.*, *Acta Cryst.*, **E74**, 1421 (2018).
- [5] S. Yamazaki, T. Akitsu *et al.*, *Acta Cryst.*, **E74**, 1424 (2018).
- [6] Y. Onami, T. Akitsu *et al.*, *IUCr Data*, **4**, x190220 (2019).

アゾアゾメチン化合物の Nonsymmorphic な結晶多形

○須田進太郎¹・大波由佳¹・原口知之¹・秋津貴城¹
(¹東理大理)

金属イオンに配位しやすいアゾメチン基と光異性化するアゾベンゼン部位を有するアゾアゾメチン化合物[1, 2]は、単独で色素としても、また光機能性金属錯体の配位子としても重要である。今回金属錯体の合成で副生成物として得られた単結晶を構造解析すると、既報[3] (Monoclinic, $P2_1/c$, $Z=4$, $a=10.336(5)$, $b=12.585(5)$, $c=12.384(5)$ Å³, $\beta=100.497(5)^\circ$, $V=1583.9(12)$ Å³) の 4-[(*E*)-Phenyldiazenyl]-2-[(*E*)-phenyliminomethyl] phenol とは異なる晶系 Orthorhombic の多形で、やはり Nonsymmorphic な空間群、 $Pna2_1$ だったので報告する。

エタノール中で、含アゾ基アルデヒド、アニリン、酢酸鉄(II)を約 40°C で 4 時間攪拌すると、主生成物の鉄(II)錯体と、副生成物のプリズム晶を得た。Bruker APEXII (MoK α)で測定、SAINT (SHELXS97, SHELXTL)で構造解析した。対称心無しと判定され ($Pnam$ は棄却)、結晶学的データは Orthorhombic, $Pna2_1$ (#33), $Z=4$, $a=18.351(4)$, $b=17.575(4)$, $c=4.5722(9)$ Å, $V=1495.3(5)$ Å³, $R_1=0.0760$,

$S=1.079$ となった (解析中)。今回の分子構造も (*E*)-体だが 3 つの六員環が既報よりも平面的に配列する差異がある。今回分子内水素結合 O1-H1A...N1 のみが存在し、既報の分子間 C-H...O 水素結合は見られなかった(図 1)。

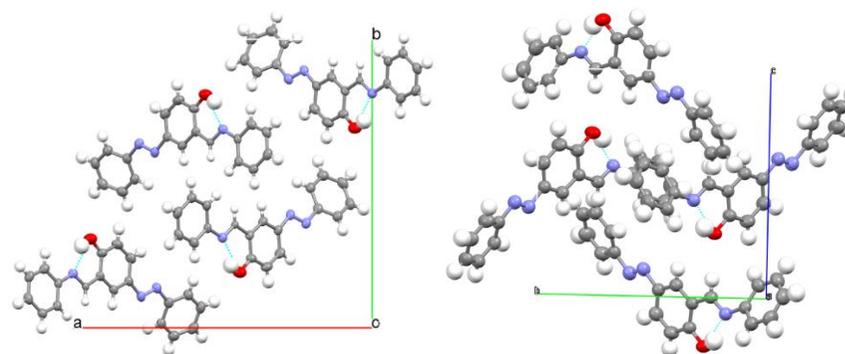


図 1 今回(左)と既報(右)の C₁₉H₁₅N₃O の結晶構造

- [1] R. Moriwaki, T. Akitsu, *Acta. Cryst.* **E71**, o886 (2015).
 [2] R. Moriwaki, T. Akitsu *et al.*, *IUCr Data*, **2**, x170979 (2017).
 [3] M. Aslantas, N. Kurtoglu, E. Sahin, M. Kurtoglu, *Acta. Cryst.* **E63**, 3637 (2007).

FB-II-23

1,2-ビス(2,5-ジメチル-3-チエニル)ペルフルオロシクロペンテン の結晶成長とフォトメカニカル挙動

○磯辺茉実, 北川大地, 小畠誠也
(大阪市立大学大学院工学研究科)

これまでに報告されたフォトクロミックジアリールエテンにおいて、同一分子からなり形状の異なる結晶の作製手法および得られた結晶の光誘起形状変化について検討されていない。1,2-ビス(2,5-ジメチル-3-チエニル)ペルフルオロシクロペンテン (**1a**) は再結晶や昇華によりひし形や長方形の面をもつ結晶が生成し、結晶状態でもフォトクロミズムを示す。我々は **1a** の昇華条件を検討したところ、2種類の異なる形状をもつ棒状結晶が得られ、それらが中空結晶と羽型結晶であることを見出した。そこで本研究では、昇華による **1a** の結晶成長の過程を詳細に観察し、それらの生成条件を詳しく検討した。また、得られた各形状の結晶におけるフォトメカニカル挙動について考察した。

1a 粉末結晶を高さ 1.5 cm のシャーレに仕込み、100 °C で 2 時間昇華したところ、氷冷したガラス基板上に高密度に成長した棒状結晶が生成した。その基板上的結晶

を成長先端の上方から観察したところ、それらが中空であることが明らかとなった。また同時に、中空結晶より大きなサイズの羽型結晶が得られ、基板の側面方向から結晶成長過程を撮影したところ、羽型結晶は約 2.0 $\mu\text{m/s}$ で成長し、中空結晶は基板に対して垂直に近い角度で約 0.2 $\mu\text{m/s}$ で成長する様子が観察された。次に、XRD 測定によりこれらの結晶の面指数を特定すると、中空結晶と羽型結晶では、結晶成長初期において、ガラス基板に面する結晶面が異なることが分かった。最後に、各結晶についてフォトメカニカル挙動を観察すると、羽型結晶は光源から遠ざかる方向へ屈曲するのに対し、中空結晶は光源に向かって屈曲した。その屈曲速度は結晶への照射面に依存し、吸収の大きさの差異による照射方向依存性が見られた。

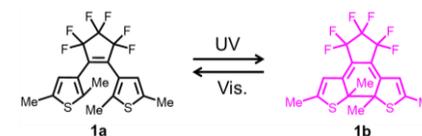


図 1. 1,2-ビス(2,5-ジメチル-3-チエニル)ペルフルオロシクロペンテン (**1a**) におけるフォトクロミズム。