

氏名	おおくら りゅうへい 大倉 隆平
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	甲博薬科第1号
学位授与の日付	令和4年2月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	計算化学的手法によるメキタジン多成分結晶の構造解析
論文審査委員	(主査) 教授 土井 光暢 (副査) 教授 戸塚 裕一 (副査) 准教授 門田 和紀

論文内容の要旨

低分子医薬品の開発研究では、創薬研究によって見出された候補化合物の物理的・化学的特性（物性）を把握し、製剤化、原薬製造、品質管理を見据えた最適化研究を行う。経口固形製剤での原薬の形態の多くは結晶が選ばれているが、候補化合物の水溶性、吸湿性、結晶多形の制御などに問題がある場合、原薬の形態を変化させることによって物性改善を図ることが求められる。現在では、原薬と酸性又は塩基性のカウンターイオンによって構成される単一な結晶相と定義される塩が原薬の溶解性、物理化学的安定性、製造性の改善に広く用いられている。しかしながら、塩の形成には原薬の化学構造にイオン結合が可能な酸性及び塩基性の解離基の存在が必須であるため、解離基を有さない中性の原薬には適用することができなかった。近年では、解離基を有さない中性の原薬でも塩と同様の物性改善が期待できる共結晶が注目されている。共結晶はイオン結合以外の分子間相互作用によって二成分以上の構成分子で形成される単一な結晶と定義され、塩のカウンターイオンに相当する構成分子はコフォーマー (Coformer) や Co-crystal former (CCF) と呼ばれる有機低分子化合物であり、その候補数は数十種類以上あるとされている。また、近年ではコフォーマーをカウンターイオ

ンとした有機塩による開発が増加傾向にあり、これまで約 60 種程度の有機カウンターイオンが上市医薬品に用いられている。したがって、有機塩や共結晶での開発を行う場合、開発初期の試料量及び検討期間の限られる研究段階では効率的な探索が必須である。塩及び共結晶の物性は構成分子であるカウンターイオン及びコフォーマーとの組み合わせによって大きく異なるため、原薬物性の改善効果だけでなく、開発上望ましい形態であるか結晶多形、安定性、吸湿性などの物性を総合的に精査する必要がある。そのため、効率的な手法で塩、共結晶を探索できたとしても、取得した全ての塩及び共結晶の物性評価を行うことが開発形態の選定のボトルネックとなる可能性が挙げられる。結晶構造は溶解性、吸湿性や結晶多形の安定性などの物性と密接に関係しており、結晶構造を早期に把握することができれば、形態の結晶多形を含めた物性予測が可能となり、塩及び共結晶の形態の選定の効率化が期待できる。

本研究では、結晶構造に基づいた多成分結晶の効率的な物性評価の可能性を探るため、粉末結晶法による結晶構造解析及び計算化学的手法を活用した結晶多形評価を行うこととし、塩及び共結晶に関する研究事例のないフェノチアジン系抗ヒスタミン剤であるメキタジン (Mequitazine : MQZ) を用いた。

第一章では湿式粉碎法による MQZ 多成分結晶の探索をカルボン酸系化合物であるフマル酸 (Fumaric acid : FUM)、コハク酸 (Succinic acid : SUC)、グリコール酸 (Glycolic acid : GLC) 及びそれぞれのアミド体であるフマルアミド (Fumaramide : FUA)、コハクアミド (Succinamide : SUA) 及びグリコールアミド (Glycolamide : GLA) の計 6 種のコフォーマーを用いて実施した。その結果、フマル酸塩無水物 I 晶及び II 晶 (MQZ-SUC anhydrate form I, form II)、コハク酸塩水和物及び無水物 (MQZ-SUC hydrate, anhydrate)、グリコール酸塩水和物 (MQZ-GLC hydrate) 及びグリコールアミド共結晶 (MQZ-GLA anhydrate) を取得し、炭素骨格の類似したコフォーマー構造でも極性官能基や不飽和度の違いによって多成分結晶の形成の有無や結晶多形の多様性に違いがあることが判明した。

第二章では取得した MQZ 多成分結晶の結晶構造を単結晶法によって同定し、単結晶取得が困難であった形態は粉末結晶法による構造解析を試みた。分散力補正密度汎関数理論 (Density Functional Theory including Dispersion corrections : DFT-D) 計算による構造最適化は粉末結晶法の解析構造の妥当性評価が可能であることが示された。また、コフォーマー構造が多成分結晶の形成に及ぼす影響を同定した結晶構造を用いたコフォーマー置換による同型モデル構造及び DFT-D 計算によって考察した結果、コフォーマーのコンフォメーション障壁、水素結合 donor 及び acceptor が結晶多形や同型構造

の形成に大きく影響していることが明らかとなった。また、格子エネルギー計算による生成熱の算出によって多成分結晶の任意の構造が潜在的に形成しうる結晶構造であるか評価できる可能性が示された。

第三章では結晶多形として水和物を形成する MQZ-GLC 及び MQZ-SUC の水分吸脱着挙動を評価し、実験室環境で直ちに水和物に転移する MQZ-GLC 無水物の結晶構造を In-situ 粉末回折測定を用いた粉末結晶法により同定した。さらに、水和物及び無水物の結晶構造を用いた分子間相互作用の比較及び DFT-D 計算により MQZ-GLC 及び MQZ-SUC の水和脱水転移メカニズムを考察した。その結果、水和脱水転移挙動は結晶水が関与する分子間相互作用、転移過程におけるパッキング構造の変化及び結晶構造の相対的な安定性によって支配されており、格子エネルギー計算による転移エンタルピーの算出によって、固相での水和転移が自発的に駆動されるか定量的に予測できることが示された。また、水和物構造から結晶水を除去した脱水モデルの構造最適化計算は結晶水の脱離のしやすさや脱水過程で生じる空隙の挙動、無水物構造の形成メカニズムの把握に有効であることが示された。

以上の結果から、多成分結晶の形成及び結晶多形挙動の理解には結晶構造の把握が重要であることが示された。パッキング構造、分子間相互作用、コフォーマー構造や結晶水が結晶多形挙動に及ぼす影響は DFT-D 計算を活用することで定量的に予測することが可能であり、多形リスク評価やコフォーマー構造のデザインによる多形制御への応用が期待できる。また、粉末結晶法は単結晶取得が困難な形態の解析に適用することができ、数 mg 程度での解析が可能であることから、試料量が限られる開発初期において有効な手法であると考えられる。本研究によって、多成分結晶の形態の選定の効率化という位置づけにおいて粉末結晶法と計算化学技術を活用した構造特性に基づく物性予測の可能性を見出すことができた。また、計算化学に関する本研究の知見は、結晶構造予測 (Crystal Structure Prediction : CSP) 技術と親和性が高く、Wet な実験を必要としない物性研究の発展にも貢献できると考えられる。

論文審査の結果の要旨

低分子医薬品の開発研究では、創薬研究によって見出された候補化合物の物理的・化学的特性（物性）を把握し、製剤化、原薬製造、品質管理を見据えた最適化研究を行う。経口固形製剤での原薬の形態の多くは結晶が選ばれているが、候補化合物の水溶性、吸湿性、結晶多形の制御などに問題がある場合、塩、共結晶といった多成分結晶に原薬の形態を変化させることによって物性改善を図ることが可能である。しかしながら、探索によって得られた全ての多成分結晶の物性評価を行うことが開発速度を抑える可能性が懸念されている。

本研究の目的は、結晶構造に基づいた多成分結晶の効率的な物性評価の可能性を探ることである。本論文では、粉末結晶法による迅速な結晶構造解析及び計算化学を活用した結晶多形評価を実施することで、物性予測による開発期間短縮の有用性を示しており、本研究は多成分結晶での開発研究への取り組みを向上させることが期待できる。

第一章では抗ヒスタミン薬であるメキタジンを用いた湿式粉碎法によって多成分結晶の探索に成功している。その結果、炭素骨格の類似したコフォーマー構造であっても極性官能基や不飽和度の違いによって多成分結晶の形成の有無や結晶多形の多様性に違いがあることを見出したことは評価に値する。

第二章では取得した単結晶取得が困難であった多成分結晶の結晶構造を粉末結晶法及び分散力補正密度汎関数理論（DFT-D）計算による構造最適化によって同定している。また、結晶構造を用いたコフォーマー置換による同型モデル構造及びDFT-D計算によってコフォーマー構造が多成分結晶の形成に及ぼす影響を多角的な視点から考察し、コンフォメーション障壁、水素結合donor及びacceptor、生成熱が結晶多形の形成に影響していることを見出しており、非常に有用な情報が得られている。

第三章では結晶多形として水和物を形成するメキタジングリコール酸塩及びコハク酸塩の水分吸脱着挙動を評価し、不安定なグリコール酸塩無水物の結晶構造をIn-situ粉末回折測定を用いた粉末結晶法により同定している。また、水和物及び無水物の結晶構造を用いた脱水モデルの構造最適化計算によって水和物タイプの分類や結晶水の実験的な挙動を正確に再現している。さらに、転移エンタルピーの算出によって固相転移の駆動力を定量的な評価に成功しており、結晶構造から水和脱水転移挙動を予測できる可能性を見出し、面白い成果であると評価できる。

以上の結果から、本論文では多成分結晶の形成及び結晶多形挙動の理解に結晶構造の活用が有効であることが示されている。パッキング構造、分子間相互作用、コフォーマー構造や結晶水が結晶多形挙動に及ぼす影響は計算化学を活用することで定量的に予測することが可能であり、多形リスク評価やコフォーマー構造のデザインによる多形制御の可能性が示されている。また、粉末結晶法は単結晶取得が困難な形態の解析に適用することができ、試料量が限られる開発初期において有効な手法であると考えられる。本研究によって、多成分結晶の形態の選定の効率化という位置づけにおいて粉末結晶法と計算化学技術を活用した構造特性に基づく物性予測の可能性を見出している。計算化学に関する本研究の知見は、結晶構造予測技術と親和性が高く、Wetな実験を必要としない物性研究の発展にも貢献できると考えられるため、申請者の本論文は本学博士論文として評価に値する。

以上により、上記の論文は、博士(薬科学)論文として適当と判断する。