

# 29TC-am04

分子構造の観点からみた Cocrystal 形成メカニズムの解明

○佐藤 大幹<sup>1</sup>, 吉橋 泰生<sup>1</sup>, 米持 悦生<sup>1</sup>, 寺田 勝英<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東邦大薬)

【目的】NSAID は現在では最も広く使用されている薬物群のうちの一つであり、Cocrystal を形成することが報告されている。本研究では、NSAID であるエトドラク、アスピリン、メフェナム酸、ナプロキセンを Host 化合物とし、様々な Guest 化合物を選択し Cocrystal 形成スクリーニングを行うとともに、Cocrystal 形成メカニズムの解明を試みた。

【方法】スクリーニング方法として、適切な溶媒に溶解させた Host、Guest 化合物を、Extended Core Module (Symyx 社) を用いて様々な組み合わせとなるように 96well plate にそれぞれ分注させた。これを 1~2 週間静置し、ゆっくりと溶媒を蒸発させることで、結晶を析出させた。得られた結晶を粉末 X 線回折、融点測定、FT-IR にて確認し、複合体を形成しているかを確認した。このうち得られた複合体の単結晶を採取し、単結晶構造解析装置にて結晶構造解析を行った。

【結果・考察】Guest 化合物をアミノ酸類、有機酸類、アミド類、含芳香族窒素類に大別し、上記 4 種類の Host 化合物との組み合わせでスクリーニングを行い、得られた結晶についてキャラクタリゼーションを行ったところ、Guest 化合物にアミド類、含芳香族窒素類を選択した場合に複合体の形成を示唆する結果が多く得られた。中でも、分子内に複数の窒素を含む Guest 化合物においては、それぞれの窒素部位が空間的により離れている構造をもつ場合に、また分子内対称面を持つ Guest 化合物を選択した場合に、有意な Cocrystal 形成が確認できた。さらに、単結晶構造解析により、Host 化合物の持つカルボキシル基と Guest 化合物の持つ窒素とで形成される水素結合 (OH...N) が Cocrystal 形成のドライビングフォースとなっていることが確認できた。