

BIOVIA COSMOtherm 共結晶スクリーニング

共結晶 (Cocrystal) は、2 種以上の化合物からなる複合体結晶で、水素結合や van der Waals (VDW) 相互作用などのイオン結合以外の分子間相互作用で形成される結晶です。共結晶が元の純物質の結晶と異なる物性を示すことから、近年、物性改善の方法、特に医薬品の溶解度改善の方法として期待されています。

2012 年に BIOVIA COSMOtherm 開発グループと Pfizer 社の共同研究において、BIOVIA COSMOtherm で得られる混合熱に基づき、医薬品有効成分 (API) と共結晶を形成しやすい共形成物 (CCF) をスクリーニングできることが示されました。BIOVIA COSMOtherm で計算される混合熱は、分子間のクーロン相互作用、水素結合、VDW 相互作用を考慮しており、混合熱が大きいほど分子間相互作用が発熱的、あるいは安定化に寄与することを示します。このため、混合熱が大きいほど、安定な共結晶構造が形成される可能性があると考えられます。

ここでは、BIOVIA COSMOtherm を用いた共結晶スクリーニング事例を紹介します。

■ 9種のAPIと22~57種のCCFとのスクリーニング方法

検討したAPIとそれらに対するCCFの数は、表1のとおりです。また、各APIの分子構造を図1に示します。

表 1. 検討した API と CCF の数

	API	CCF
1.	Diclofenac	22
2.	Piracetam	29
3.	Pyrazine carboxamide	45
4.	Acetazolamide	36
5.	Indomethacin	57
6.	Drug candidate	28
7.	Furosemide	28
8.	Nalidixic acid	22
9.	Paracetamol	37

スクリーニングでは、各APIとCCFの1:1混合における混合熱を推算し、混合熱が大きいほど、共結晶が形成されやすいとしてランキングし、実際の共結晶形成データと比較しました。評価方法としては、Enrichment Plotとそれに基づくスコアを用いました (図2)。

図2のようにEnrichment Plotでは、横軸にCCFのサンプリング率を、縦軸に共結晶の発見率 (=発見済みのCCF数/共

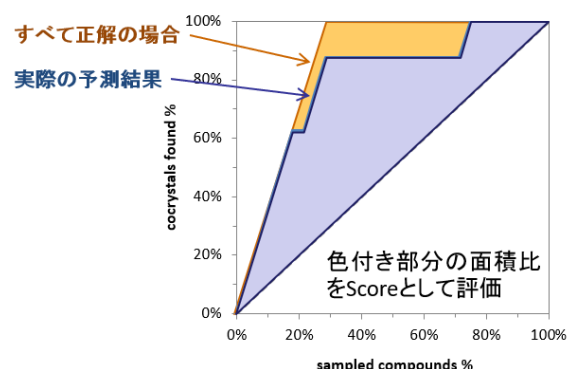


図 2. Enrichment Plot とスコア

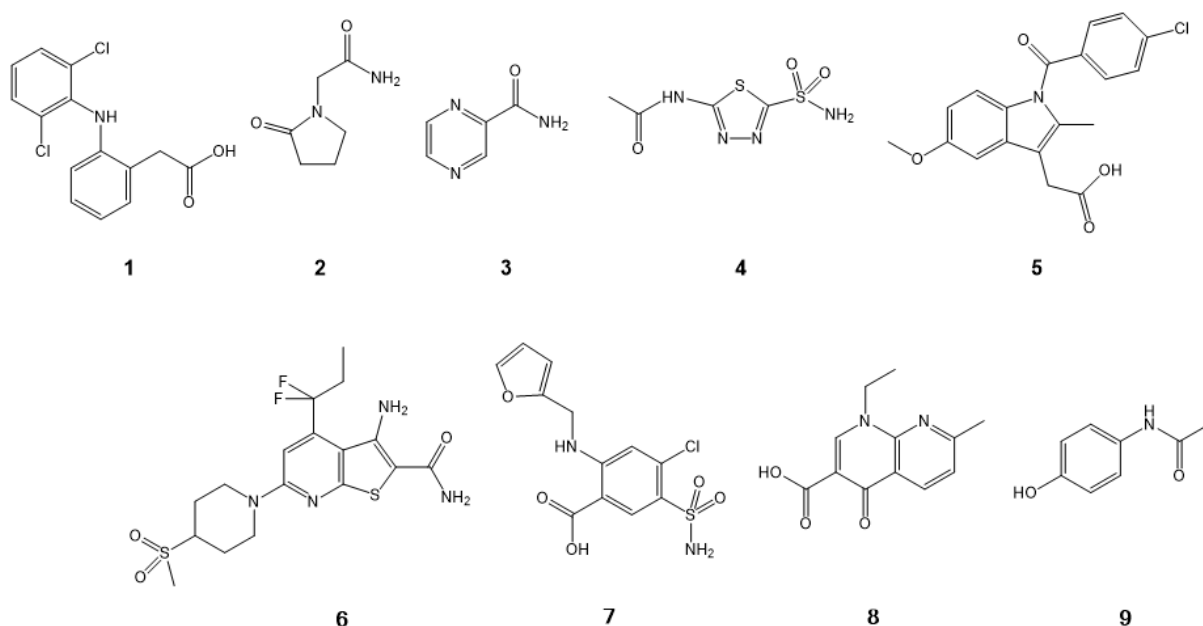


図 1. API の分子構造

結晶を形成した総CCF数)をプロットします。混合熱によるランキングを用いた場合の発見率が、無作為選択よりも高ければ、対角線よりも左上にプロットされます。また、対角線と発見率の点を繋いだ線で囲まれる面積に基づき、予測精度を定量評価します。理想的な発見率の場合の面積と比較し、その割合をスコアとします。スコアが0であれば、無作為選択と同等であることを示し、1であればスクリーニングにより共結晶を形成するCCFとそれ以外に完全に区別できることを示します。

■ 各APIにおけるEnrichment Plotとスコア

各APIのEnrichment Plotを図3に、スコアを表2に示します。いずれのAPIの場合においても、混合熱によるスクリーニングの発見率は無作為選択を上回り、その有効性が確認できます。特に、Piracetam (2)、Drug candidate (6)、Furosemide (7)、およびNalidixic acid (8)においては、スクリーニングの精度が非常に高いことを、プロットとスコアが示しています。

表 2. スクリーニングのスコア

API	Score
Diclofenac (1)	0.35
Piracetam (2)	0.86
Pyrazine carboxamide (3)	0.56
Acetazolamide (4)	0.37
Indomethacin (5)	0.31
Drug candidate (6)	0.80
Furosemide (7)	0.81
Nalidixic acid (8)	1.00
Paracetamol (9)	0.64

これらの結果から、ここで検討したAPIやCCFにおいても、混合熱に基づくスクリーニングが有効であることが確認されました。BIOVIA COSMOthermを用いて任意のAPIとCCFの組み合わせでスクリーニングが行えますので、実験前に共結晶が期待されるCCFを絞り込むことが可能です。また、実験では取り扱うことが難しい数のCCFの検討も可能で、発見されていないCCFを見出せる可能性も広がります。

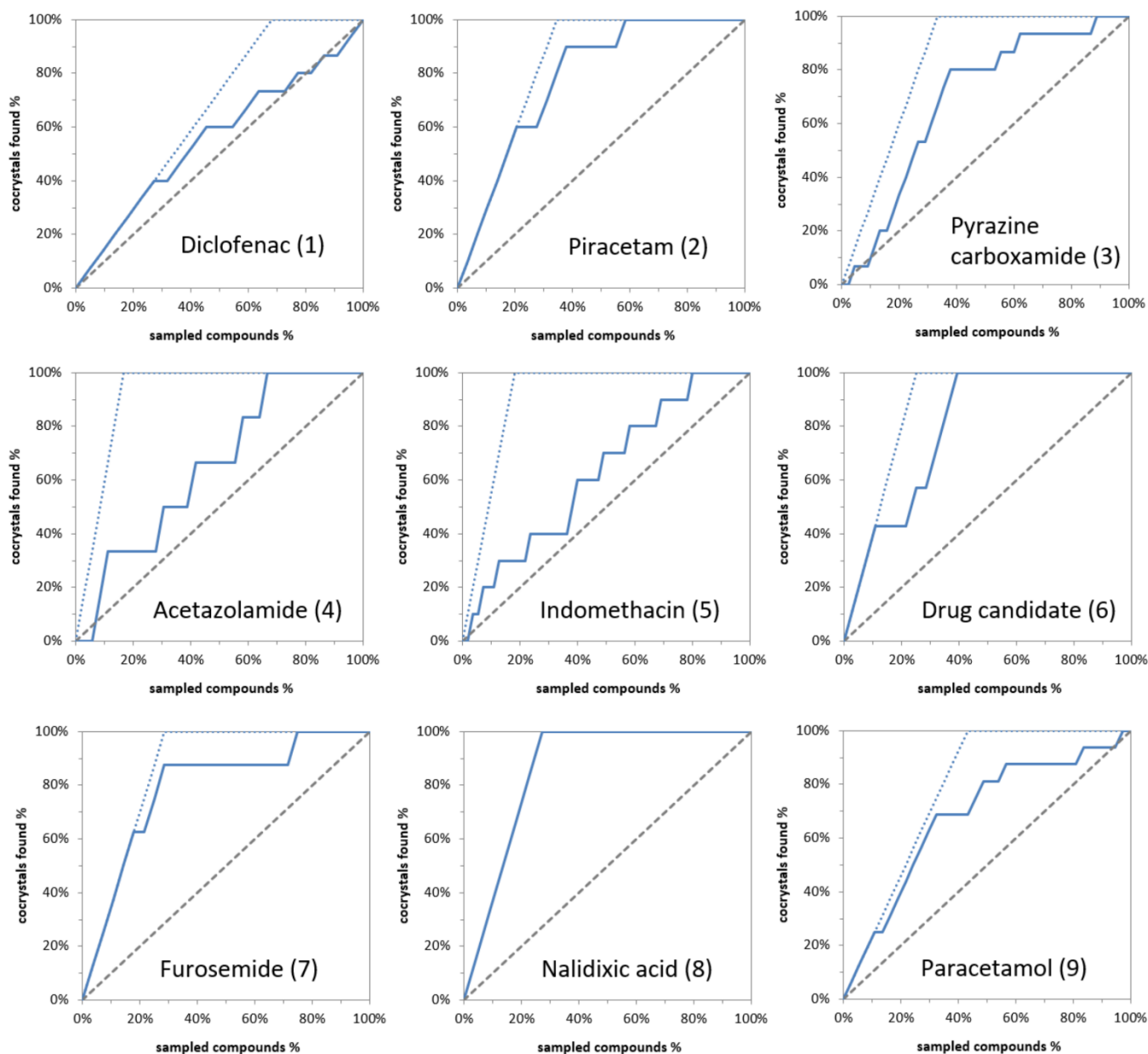


図 3. Enrichment Plot とスコア