

ジフルニサルの多形検討での標的化スクリーニング手法と方向付けされた結晶化実験の連携

AstraZeneca Plc (英国), University of Manchester School of Chemical Engineering and Analytical Sciences, およびアクセルリス株式会社の研究者達は, ジフルニサル(非ステロイド抗炎症剤として用いられるフッ化芳香族カルボン酸)の多形スクリーニングについて新しいアプローチを探求してきました。これは結晶構造予測ソフトウェアパッケージの活用と, それに続く, 明確に標的を定めた結晶化実験とを連携し実施されました。

構造の予測プロセスの使用, 水素結合モチーフの特定と分析, および結晶化実験の合理的設計に対するデータの適用によって, 研究者達は限られた実験的スクリーンからかなりの数の, いままで未解決だった新しいジフルニサルの結晶性多形を得ることができました。組み合わせたソフトウェア/実験プロセスはこの成功によって認証されました。コンピュータを用いて有機化合物で考えられる多形の分子充填を探求できることは, バイオ技術産業および製薬産業にとって極めて重要であり, 実験に役に立つだけでなく時間と資金の節約にもつながります。

多形性は有機化合物では一般的なことであり, たとえば官能基の水素結合の多様性によって, 結晶化形状での分子充填についてさまざまな可能性が導き出されます。これらの多形結晶はそれぞれ融点や溶解性などの物理的および機能的な物性が異なります。また規制基準は薬品の開発中に考えられる多形の調査やテストのすべてに対して存在します。

一般的にこの研究は長期にわたって行われ, 成功するとは限りません。溶剤のスクリーン(化合物をさまざまな溶剤から再結晶する)のみを使用する従来の実験手法では, 考えられるすべての変異形を分離することはできません。そのため, 新しい分子について考えられるすべての多形を追究する場合に役立つものは, どんなものでも研究者にとっては非常に貴重なものとなります。

Crystal Growth and Design¹に報告されているように, AstraZeneca Plc, University of Manchester およびアクセルリス株式会社は‘全出力戦略’(‘出力結果すべてを活用する戦略’)を開発しました。この戦略はソフトウェアと実験を相乗的に用いて結果を産出するもので, まず Polymorph PredictorTM,²を用いて5つの最も一般的な

Industry Sector

医薬

Organization

AstraZeneca Plc, UK

University of Manchester,
School of Chemical
Engineering and Analytical
Sciences

Accelrys

Key Product

Material Studio
Polymorph Predictor
Reflex Plus, X-Cell
COMPASS, Discover
Dmol3

空間群 P1, C2/c, P21, P212121, P21/c にある, ジフルニサルの考えられるすべての多形をその分子構造に基づいて予測しました。その後すべての出力結果をグラフセット分析³を用いて検討し, 一般的な水素結合のモチーフが特定されました。結晶化条件は, 望ましいモチーフを含む結晶の形成を促進する溶剤の選択によって操作されました。この研究では結晶は酢酸, トルエン, クロロフォルム, エタノール, エタノールと水の混合物から形成されています。

単結晶の X 線研究に適切な大きさの結晶を形成することは非常に難しかったため, 粉末回折データが構造解明を可能にするために収集されました。粉末回折パターンは最初に X-Cell⁴を用いて指数付けされました。Discover の COMPASS 力場⁵を用いて, ジフルニサル分子の構造最適化が行われました。そして最適化構造は結晶構造の決定の為に Reflex Plus⁶ モジュールに渡されました。

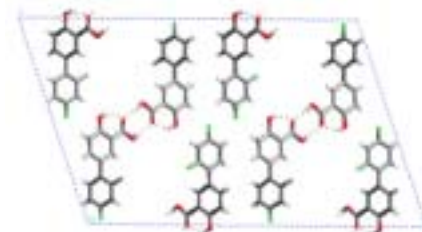
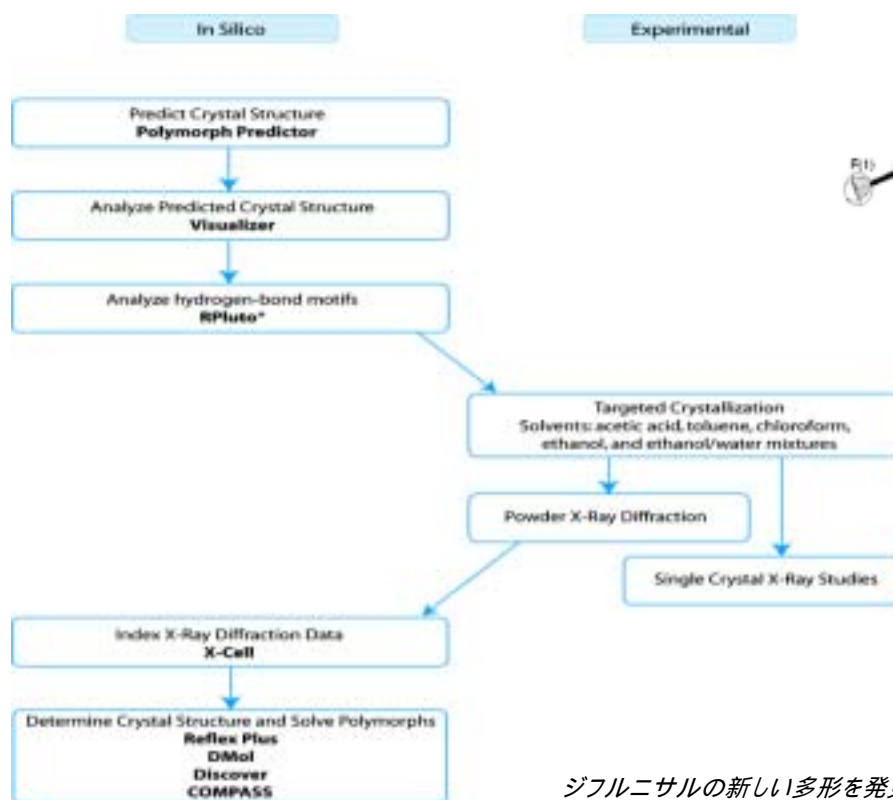


図1 ジフルニサルの多形状の充填図 (Cambridge 構造データベースより)

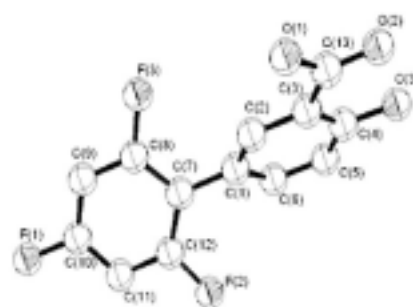


図2 不規則フルリン構造を持つジフルニサルの、一多形体の分子構造

ジフルニサルの新しい多形を発見するために用いられたワークフローの簡略図。実験とインシリコデータとの連携による。

注: 太字の文字はソフトウェアのモジュールを表す。

* RPluto は Cambridge Crystallographic Data Center の製品です。

結論

得られた結晶構造中の水素結合のモチーフは、以前に明確化された一般的に見られるモチーフと比較して注意深く検討されました。その結果により、多形予測およびグラフセット分析によって提案された結晶化モデルが検証評価されました。

新しい‘全出力戦略’（‘出力結果すべてを活用する戦略’）を用いることにより水素結合モチーフの特徴付けや、予測した構造の分類、実験的プロトコルの誘導を行うことができました。その結果、限られた範囲の実験的スクリーニングで、以前は未解決だったジフルニサル新しい結晶多形を多量に得ることができ、モデリングとシミュレーションソフトウェアによって得られる有益な洞察を際立たせる結果となりました。

References

1. Cross, W., Blagden, N., Davey, R., Pritchard, R., Neumann, M., Roberts, R., and Rowe, R., *Crystal Growth & Design*, 2003, 3(2), 151-158.
2. Verwer, P., and Leusen, F. J. J., in: *Reviews in Computational Chemistry, Volume 12*, edited by Lipkowitz, K.B., and Boyd, D. B., Wiley-VCH, New York, 1998 pp. 327 - 365.
3. Bernstein, J., Davis, R.E., Shimon, L., Chang, N.-L., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1994, 34, 1555-1573.
4. Neumann, M. A., *J. Appl. Cryst.*, 2003, 36, 356-365.0
5. Sun, H.J., *Phys. Chem. B*, 1998, 102, 7338.
6. Engel, G. E., Wilke, S., Konig, O., Harris, K.D.M., and Leusen, F.J.J., *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, 32, 1169-1179.