

医薬品と医薬品賦形剤の結晶劈開面の分子モデリング

材料プロセスでは、結晶の劈開特性が重要です。粉碎や厚密化といった細分化の工程によって、材料が滑り面に沿って選択的に砕けることが多くあります。このため、結晶粉末では、総表面積が増加するだけでなく、さまざまな結晶面の相対露出が変化することになります。たとえば、滑り面の露出は多くなる可能性があります。さらに、粒子の形態が変わる可能性があり、その結果として粉体の流れ特性に影響が出ます。

これまでに、さまざまな計算アルゴリズムが結晶成長と結晶形態の予測に適用されてきました¹⁻³。ブラッドフォード大学の研究者グループは、これらの方法を拡張し、アスピリン、DL-マンニトール、パラセタモール（アセトアミノフェン）I形、DL-イブプロフェン、DL-ケトプロフェン、カルバマゼピンIII形、β-ラクトース、およびトルブタミドの8種類の医薬品と医薬品賦形剤の劈開挙動を調査しました⁴。

成長形態モデルに基づき、付着エネルギー、つまり成長していく結晶表面に成長片が付着することで放出されるエネルギーは、結晶面の成長に関連しています。任意の面上で最も有望な成長層は、結晶面への結合が最も弱くなっている層です。そのような層は、結晶をその面に平行に劈開することによって得られるすべての層の中で最も付着エネルギーが小さいものです。従って、最小の付着エネルギーを持つ表面が優先劈開面になるという仮定に基づいて、付着エネルギーから最も有望な劈開面を予測することができます⁵。

この点を考慮して、研究者グループはBIOVIAのMorphology moduleおよびDREIDING⁶とCOMPASS⁷の力場を使用して、構造最適化を行った場合と行っていない場合について8つの実験結晶構造に対する付着エネルギーを計算しました。次に、これらの付着エネルギーを用い、最も有望な劈開または滑り面を予測しました。この結果は表1にまとめています。この予測は実験観察結果と極めて良く一致しています。たとえば、

Industry Sector

医薬

Organization

Bradford大学

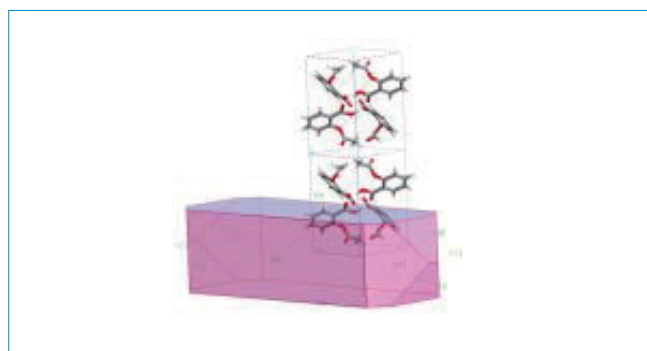
Products

BIOVIA Materials Studio Morphology

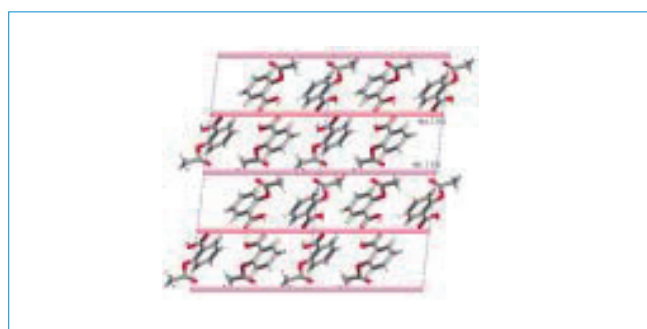
アスピリンは優先劈開面が(100)⁹であり、(100)と(001)⁹で劈開することが実験的に知られています。(100)と(001)の面の付着エネルギーは、それぞれ最小値と2番目に小さい値であり、劈開の観察結果と一致しています。

最小値と2番目に小さい値の付着エネルギーを持つ表面を特定する際に、COMPASSとDREIDINGで結果が異なるのはパラセタモールとケトプロフェンの2つの物質のみです。パラセタモールは、どちらの力場で計算しても、最も弱い3つの面の間のエネルギー差は比較的小さい値です。しかし、COMPASSで判明した最も結合が弱い面はケトプロフェンの(100)面でしたが、これはDREIDING力場では最も結合の弱い面より21または25 kJ mol⁻¹（それぞれ最適化構造および非最適化構造の値）強く結合しており、最も弱い面は(010)面でした。水素結合が切断されるのが避けられるため、(010)面の劈開がより妥当であると思われる。

この研究は、医薬品と賦形剤の範囲内で、劈開または滑り面の予測に付着エネルギーを用いることの妥当性を裏づけています。構造最適化は付着エネルギーの計算にはほとんど影響を与えません。通常、力場の選択によって、最も有望な劈開面の予測に差を生じることはありません。



Aspirinの結晶晶形



Aspirinの{100}劈開面

hkl	DREIDING 非最適化	DREIDING 最適化	COMPASS 非最適化	COMPASS 最適化
DL-マンニトール (<i>Pna2₁</i>)				
001	-80 C	-93 C	-73 C	-83 C
100	-120	-133	-86	-87
アスピリン (<i>P2₁/c</i>)				
100	-21 C	-23 C	-22 C	-26 C
001	-43	-45	-45	-46
パラセタモール I 形 (<i>P2₁/a</i>)				
010	-56 C	-55 C	-63	-63
110	67	-72	-56 C	-58 C
201	68	-74	-57 C	-57 C
DL-イブプロフェン (<i>P2₁/c</i>)				
100	-20 C	-20 C	-19 C	-19 C
001	-66	-66	-61	-63
DL-ケトプロフェン (<i>P-1</i>)				
010	-51 C	-53 C	-54	-55
110	-55	-59	-58	-59
001	-61	-63	-68	-65
100	-72	-78	-44 C	-51 C
カルバマゼピンIII形 (<i>P2₁/c</i>)				
110	-61 C	-66 C	-65 C	-68 C
001	-66	-72	-72	-78
β-ラクトース (<i>P2₁</i>)				
100	-109 C	-150 C	-101 C	-133 C
110	-148	-201	-122	-143
トルブタミド (<i>Pna2₁</i>)				
100	-37 C	-36 C	-32 C	-33 C
110	-68	-74	-59	-64

表1 付着エネルギー。エネルギーの単位は kJ mol⁻¹。最も有望な劈開面はCに分類。

References

1. Docherty, R.; Clydesdale, G.; Roberts, K.J.; Bennema, P., *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **24**, 89 (1991).
2. Donnay, J. D. H.; Harker, D., *Am. Mineral.* **22**, 463 (1937).
3. Grimbergen, R. F. P., Bennema, P.; Meeke H., *Acta Cryst.* **A54** (1998).
4. Osborn, J., York, P., 14th Int. Symp. Ind. Cryst. 1999. Cambridge, UK.
5. Robert, R.J., Rowe, R.C., York, P. *J. Mater. Sci.* **29**, 2289 (1994).
6. Mayo, S.L., Olafson, B.D., Goddard, W.A., *J. Phys. Chem.* **94**, 8897 (1990).
7. H. Sun, *J. Phys. Chem. B.* **102**, 7338-7364 (1998).
8. Winchell, A.N, *The Optical Properties of Organic Compounds*, 2nd Ed. (1954).
9. Masaki, N., Machida, K., Kado, H., Yokoyama, K., Tohda, T., *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 1899 (1991)

Molecular Modeling Of The Crystal Cleavage Of Drugs And Pharmaceutical Excipients