難溶性医薬品アセクロフェナクの多成分結晶化と溶解性

(東工大理) ○大畠孝介・関根あき子・植草秀裕

Multicomponent crystallization and solubility of aceclofenac

(*Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology*) ○Kosuke Obatake, Akiko Sekine, Hidehiro Uekusa

We designed a multicomponent crystal (co-crystal or salt) of a NSAID of Aceclofenac (AFC, Fig.1) to control solubility in water by modifying the crystal structure. After slurry screening, co-crystals, and salt crystals with two hydrogen bonds to the partner molecule forming a 6-7 membered ring structure were obtained. In the AFC -trometamol hydrate salt crystal (Fig. 2), the trometamol cation is the hydrogen bond donor and the carboxyl anion of AFC is the acceptor, forming two $NH^{+}...O^{-}$ and $OH...O^{-}$ charge assisted hydrogen bonds forming a R22(9)-type seven-membered ring structure. The crystal structure shows a layered structure with a hydrophobic layer consisting of AFC assembled by CH... π (benzene) interactions with each other and a hydrophilic layer consisting of trometamol, carboxyl anions, and crystal water. Such a layered structure is known to affect the solubility of the crystals.

Keywords：aceclofenac; Multicomponent crystal; X-ray crystal structure analysis

抗炎症薬として広く用いられる医薬品原薬アセクロフェナク(図１)は、水に対してほぼ不溶性である。本研究では、アセクロフェナクの末端カルボキシ基を標的部位とし、共結晶・塩形成により多重水素結合を導入した多成分結晶を設計することで、溶解性などの物理的性質を制御し、結晶構造との関係を調べた。スラリー法による結晶化スクリーニングを行い、アセクロフェナク・コフォーマー分子複合体の再結晶により、コフォーマー分子との間に二本の水素結合を持ち 6-7 員環状構造を形成した複数の共結晶、塩結晶の作成に成功した。アセクロフェナク-トロメタモール水和物塩結晶 (図 2) では、トロメタモール陽イオンを水素結合供与体、アセクロフェナクのカルボキシル陰イオンを受容体とし、$NH^{+}\cdots O^{-}$、$OH\cdots O^{-}$の二つの電荷支持型水素結合を形成した $R_2^2(9)$型 7 員環構造が観測された。結晶構造では、アセクロフェナクのベンゼン環が互いに CH…π相互作用により集合した疎水性層とトロメタモールとカルボキシル陰イオンと結晶水による親水性層の層状構造が見られた。このような層構造は結晶の溶解性に影響を及ぼすことが知られており、また、溶解性の高い分子との塩結晶を形成したことで、この結晶は母体結晶より溶解性が大きく向上した。

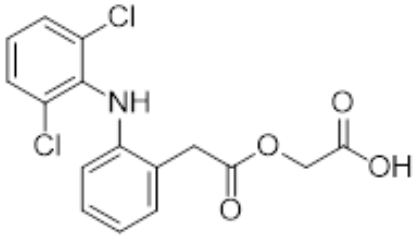

図 1. アセクロフェナク

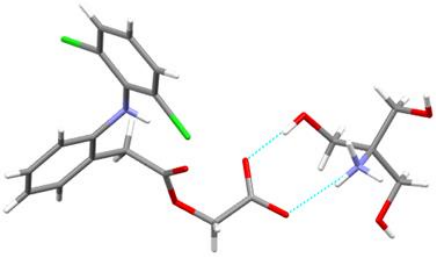

図 2. アセクロフェナク-トロメタモール塩の構造

© The Chemical Society of Japan