

粉末未知結晶構造解析によるスコポラミン臭化水素酸塩の
脱水・水和挙動の解明
Dehydration/Hydration mechanism of Scopolamine hydrobromide
investigated by SDPD

上野拓哉¹, 植草秀裕^{1,*}

¹東京工業大学理学院化学系, 〒152-8551 目黒区大岡山 2-12-1

Takuya Ueno¹ and Hidehiro Uekusa^{1,*}

¹Tokyo Institute of Technology, Ookayama 2, Meguro-ku, Tokyo 152-8551, Japan

1 はじめに

医薬品水和物結晶の脱水転移による結晶構造変化は、安定性や吸湿性、溶解性などの医薬品としての重要な物性の変化をもたらす。脱水転移の挙動は結晶構造の大きな変化を伴うものや構造を保ちながら起こるもの、アモルファス化するものと様々であり、大変興味深い現象であるとともにその解明をする上で結晶構造解析が重要である。

抗コリン薬であるスコポラミン臭化水素酸塩では、水和形態の1つとして1.5水和物の結晶構造が報告されている。この1.5水和物粉末結晶について湿度に対する重量変化を調べた結果、低湿度下で最大1分子の非化学量論的かつ可逆的な脱水和を起こすことが明らかになった(図1)。本研究では、相対湿度3%下に置いた1.5水和物の粉末結晶についてPF BL-4B2の検出器多連装型粉末回折計を用いて高分解能粉末X線回折データを測定し、実空間法による未知結晶構造解析(SDPD; Structure Determination from Powder diffraction Data)を行うことで低水和相である0.5水和物の結晶構造を決定した。

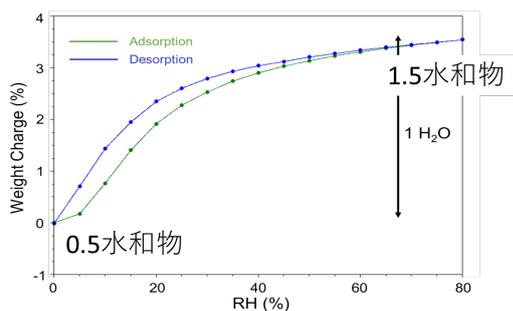


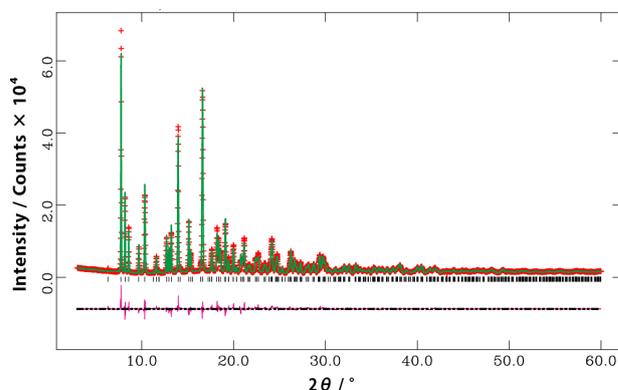
図1: 1.5水和物の水蒸気吸着等温線

2 実験

物質構造科学研究所・放射光科学研究施設(Photon Factory) BL-4B2の多連装型回折計MDSを用いて、放射光による高分解能粉末X線回折データ測定を行った(波長1.1977245 Å)。粉末は1.5 mm φのキャピラリーに充填し、常温で測定した。DICVOL06を用いて指数付け、DASHを用いて粉末構造解析、GSASにより結晶構造の精密化を行ってスコポラミン臭化水素酸塩0.5水和物結晶の結晶構造を得た。

3 結果および考察

0.5水和物結晶の最終的なリートベルト構造解析精密化の結果を以下に示す。 R_{wp} は0.0470となった。



最終リートベルトフィッティング

$$a = 11.83909(22) \text{ \AA}, b = 11.83909 \text{ \AA}, c = 26.5277(7) \text{ \AA}$$

$$V = 3718.22(18) \text{ \AA}^3, P4_32_1, R_{wp} = 0.0470$$

0.5水和物結晶は1.5水和物の同形脱溶媒和物であった。1.5水和物には水分子A(対称軸上・0.5分子)とB(1分子)が存在していた一方、0.5水和物では脱水和により水分子Bのみが脱離して空洞を生じていた(図2)。このような選択的な脱離は水分子Bの結晶構造での水素結合本数の少なさや、水素結合距離の長さ起因する。この時、水分子Bが脱離してもスコポラミン分子やBrを結ぶ結晶全体の水素結合ネットワークが保たれることから、結晶構造変化を伴わない脱水和および水和が起こったと考えられる。

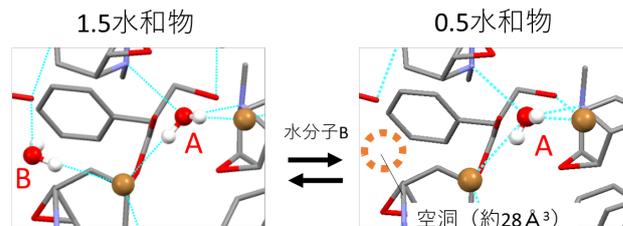


図2: 1.5-0.5水和物相の結晶水比較

* uekusa@chem.titech.ac.jp