

粉末未知結晶構造解析によるセファロsporin系抗生物質結晶の 脱水相転移の解明

PXRD Structure Analysis of Dehydration of Cephalosporin Antibiotic Hydrate Crystal

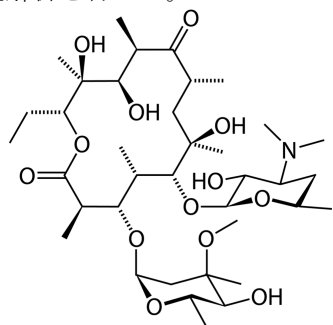
植草秀裕^{1*}、藤井孝太郎¹

¹東京工業大学大学院理工学研究科、〒152-8551 目黒区大岡山 2-12-1

1 はじめに

水和物結晶は安定な擬似多形として理解され、医薬品原薬として多用されるが、湿度や温度などの外部環境により水和数が変化し、それに伴って結晶構造および物性が変化する。よって水和結晶の溶解性・安定性などの物性変化を解明するためには、結晶構造解析から分子間相互作用を調べる必要がある。しかし、脱水転移により単結晶が粉末結晶へと変化することが多く、単結晶構造解析により転移後の構造を調べることは困難だが、最近では粉末結晶 X 線回折データを直接解析することで分子・結晶構造を決定する、粉末未知結晶解析の手法が実用化段階に入りつつあり、このような相転移現象の構造的解明に威力を発揮している。

セファロsporin系抗生物質であるエリスロマイシン（下図）は二水和物結晶として用いられるが、加熱により無水和物結晶 I へ、さらに溶解・再結晶により無水和物結晶 II に転移する事が分かった。そこで本研究では、これらの結晶構造について高分解能高精度放射光粉末 X 線回折データを測定し、粉末未知結晶構造解析を行った。



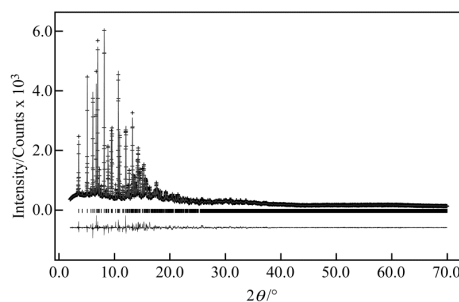
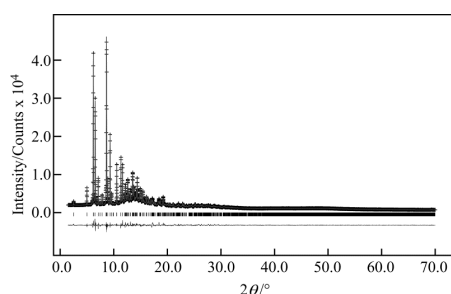
2 実験

無水和物結晶 I の粉末回折データは、SPring-8 BL02B2 の IP カメラで測定を行った（被災量子ビーム施設ユーザー支援課題として実施）。試料はキャピラリーに封じ、装置上で 100°C に加熱して脱水転移を行った。無水和物結晶 II は物質構造科学研究所・放射光科学施設（Photon Factory）4B2 の多連装型回折計 MDS を用いて行った。予め加熱により相転移した試料粉末をキャピラリーに封じて常温で測定を行った。粉末構造解析は既知の二水和物結晶中の分子構造をモデルとして実空間法（DICVOL04、

DASH, GSAS）により行い、それぞれの結晶構造を得た。

3 結果および考察

最終 Rietveld 構造精密化の結果を下に示す。無水和物結晶 II は独立分子数が 2 であり、26 のパラメータを使った大規模な構造解析となったが、最終 R_{wp} が 0.0528 と良好な解析結果となった。



最終 Rietveld fitting (上) I: $a = 9.5162(3)$, $b = 9.5449(3)$, $c = 46.255(1)\text{\AA}$, $V = 4201.4(3)\text{\AA}^3$, $P2_12_12_1$, $Z = 4$, $R_{wp} = 0.0374$, (下) II: $a = 32.6162(9)$, $b = 23.8539(7)$, $c = 10.7657(2)\text{\AA}$, $V = 8350.3(5)\text{\AA}^3$, $P2_12_12_1$, $Z = 8$, $R_{wp} = 0.0528$

無水和物結晶 I の結晶中では結晶水に相当する空間が void として残っており、水和物結晶の構造と近い事が分かった。これは脱水により PXRD パターンの変化が少ない同形脱媒現象を示す事、また低湿度でも吸湿して水和転移しやすい事をよく説明している。一方無水和物結晶 II は、全く異なる結晶構造を持ち、分子の周りに多数の疎水性 void を持つ特異な構造を持っていた。非化学量論的な水和が起こる事はこの結晶構造に起因すると考えられる。

* uekusa@cms.titech.ac.jp