

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 トンネル水型脱水転移の解明

PXRD Structure Analysis of Tunnel Water Dehydration of Cephalosporin Antibiotic Hydrate Crystal

植草秀裕^{1,*}, 藤井孝太郎¹, 青木雅英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

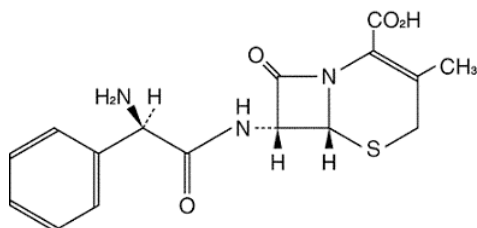
Hidehiro Uekusa^{1,*}, Kotaro Fujii¹, and Masahide Aoki¹

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

1 はじめに

水和物結晶は安定結晶相であり医薬品原薬として多用されるが、保管中の湿度や温度などの外部環境により水和数が増減し、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が、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である。しかしながら、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系抗生物質であるセファレキシン（下図）は無水和物から 2.5 水和物まで幅広い水和数を示す事が分かった。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。

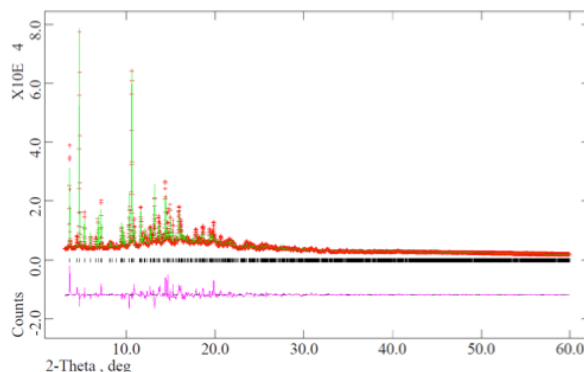


2 実験

高精度な放射光粉末 X 線回折データ測定は物質構造科学研究所・放射光科学研究施設（Photon Factory）4B2 の多連装型回折計 MDS を用いて行った。水和数の異なる試料は調湿キャピラリに封じて常温で測定を行った。粉末構造解析は既知の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

セファレキシン結晶はいずれも同形であり、独立分子数が 3 で 30 を超えるパラメータを使った大規模な構造解析であった。また、結晶構造中の結晶水分子は大きく乱れており、水分子の配置は差電子密度と結晶空間によりモデル化を行った。無水和物相結晶の最終 Rietveld 構造精密化の結果を下に示す。最終 R_{wp} は 0.095 となった。



最終 Rietveld fitting (無水和物相) $a=27.2537(11)$, $b=11.9023(6)$, $c=16.6744(6)\text{\AA}$, $\beta=108.8804(25)^\circ$, $V=5117.84(30)\text{\AA}^3$, $C2$, $Z=12$, $R_{wp}=0.0872$

水和物結晶と無水和物結晶の構造を比較した結果、結晶中では結晶水がトンネル構造に分布するトンネル水構造であった。また、この水和したトンネル構造は、水和数変化に伴い開口面積が変化しており、柔軟に結晶構造が変化する要因となっている。このような挙動は脱水により PXRD パターンの変化が少ない同形脱溶媒現象を示す事、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。また、トンネルの体積は水和数と比して大きく、親水性の壁面を持ちながら非化学量論的水和が起こる事が理解される。

* uekusa@cms.titech.ac.jp