

L-ロイシルグリシン水和物の温湿度に依存した構造転移の解析

Structural transition of L-Leucylglycine hydrate induced by temperature and humidity

清谷多美子^{1,*}, 菅原洋子²

¹昭和薬科大学, 〒194-8543 町田市東玉川学園 3-3165

²北里大学理学部, 〒252-0373 相模原市南区北里 1-15-1

Tamiko Kiyotani^{1,*} and Yoko Sugawara²

¹Showa Pharmaceutical University, 3-3165 Higashi-Tamagawagakuen, Machida, Tokyo, 194-8543, Japan

²School of Science, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa, 252-0373, Japan

1 はじめに

湿度および温度条件など環境の変化に伴う医薬品の結晶構造の変化は、薬効に影響を及ぼす可能性があることが知られており、医薬品の製造、流通から患者への投薬、服用に至るまでの各段階での構造変化の有無と品質保持の観点からも、その特性を明らかにすることは重要である。従って、粉末試料の形態で、詳細な構造を明らかにすることの意義は高い。

オリゴペプチドは、生理活性を持つものが多く、医薬品や甘味料、食品添加物などとして広く用いられている。我々はオリゴペプチドの一つであるL-ロイシルグリシン（以下、Leu-Gly）の二水和物結晶を新規に得て、単結晶構造解析により構造決定を行った（図1）[1]。また、実験室系粉末X線

回折装置により $(\text{Leu-Gly})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の湿度および温度に依存した構造変化の解析を行った（図2）。室温では、乾燥窒素ガス気流下に置いても回折図形には極めてわずかな変化しか認められなかった。一方、乾燥窒素ガス気流下で昇温すると、90°Cで回折図形が大きく変化するが、この変化は可逆的で温度を室温まで戻すと、昇温前とほぼ同じ回折図形に戻った。従って、この変化は、結晶水の数の変化は伴わない、多形間の転移現象と考えられる。一方、更に昇温すると110°C付近で第2の変化が起こり、示差走査熱量測定（DSC）により、110°Cで無水物へと転じていることを確認した。

本実験課題では、BL-4B2の多連装粉末回折計を用いて、 $(\text{Leu-Gly})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の昇温に伴い90°C近傍で生じる多形の構造、およびLeu-Gly無水物の結晶構造を明らかにすることを目指している。

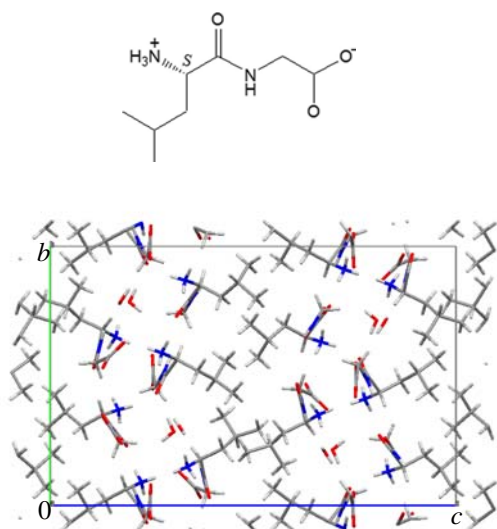


図1. Leu-Glyの構造式（上）と $(\text{Leu-Gly})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の結晶構造（下）

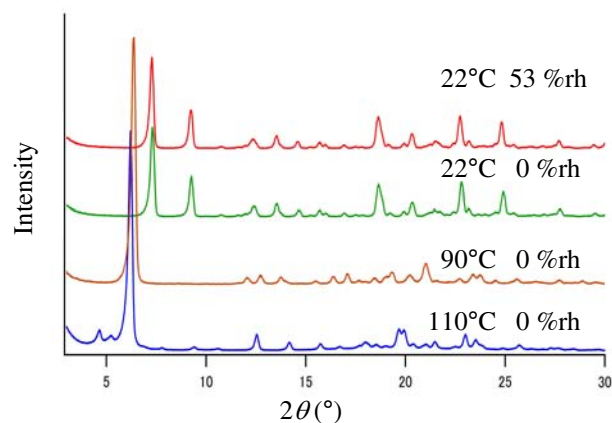


図2. $(\text{Leu-Gly})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の温度および相対湿度(rh)に依存した回折図形の変化（実験室系での測定）

2 実験

(Leu-Gly)₃ · 2H₂O を窒素雰囲気下、90°Cで処理した試料（試料 I）、および窒素雰囲気下、110°Cで脱水処理した試料（試料 II）をそれぞれガラスキャピラリーに封入し、BL-4B2 の多連装粉末回折計を用いて室温で粉末 X 線回折強度測定を行った。

3 解析および結果

多連装粉末回折計を用いて測定した回折パターンを図 3 に示す。試料 I（90°C、窒素雰囲気下で処理した後、室温で回折強度測定）は、十分に良好な結晶性を保持していた（図 3 (a)）。粉末回折図形から格子定数の決定ができ、単結晶構造解析で決定した (Leu-Gly)₃ · 2H₂O の結晶学データと一致することを確認した（表 1）。本試料は、多形間の転移を経て、元の構造に戻った状態と考えられ、この構造転移の前後では良好な結晶性が保持されることが確認できた。今後、90°Cに保持した状態での測定を行い、構造を決定したいと考えている。

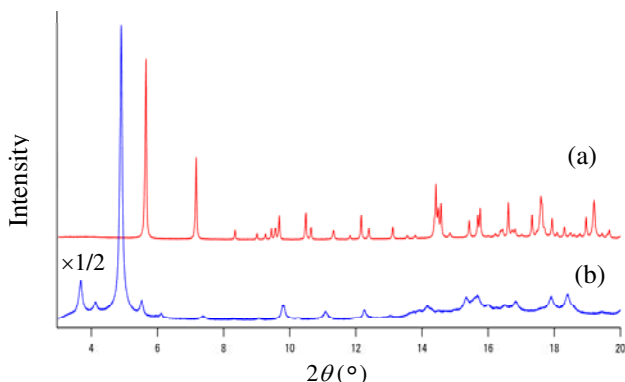


図 3. 多連装粉末回折計により測定した Leu-Gly の粉末 X 線回折図形
(a) 試料 I（二水和物） (b) 試料 II（無水物）

表 1. 結晶学的データ

	試料 I	(Leu-Gly) ₃ · 2H ₂ O[1]
晶系	斜方晶系	斜方晶系
空間群	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> / Å	8.729	8.735(5)
<i>b</i> / Å	15.546	15.540(10)
<i>c</i> / Å	24.230	24.238(15)

一方、試料 II ((Leu-Gly)₃ · 2H₂O を窒素雰囲気下、110°Cで脱水処理) については、実験室系の装置を用いて得た無水物の粉末回折図形と対応していることを確認したが、脱水転移に伴い結晶性が劣化しており、現段階では格子定数の決定には至っていない（図 3 (a)）。今後、試料調整条件を工夫して、データの質の改善を図り、再度、回折強度データを得て、構造解析を進めることを予定している。

4 まとめ

(Leu-Gly)₃ · 2H₂O について、相対湿度 0%、90°C 近傍で起こる多形間の構造転移については、転移前後で良好な結晶性が保持されることが確認された。今後、90°Cでの X 線回折強度データの測定方法を検討することを予定している。一方、相対湿度 0%、110°Cにおいて、(Leu-Gly)₃ · 2H₂O の脱水転移により得られる無水物は、転移に伴い結晶性の劣化が見られ、試料調整条件の改善を行う必要があることが明らかになった。

参考文献

- [1] T. Kiyotani, Y. Sugawara, *Acta Cryst.* **C68**, o498 (2012).

*kiyotani@ac.shoyaku.jp