

粉末 X 線結晶構造解析で説明する医薬品化合物の物性

藤井孝太郎・植草秀裕(東工大院理工)
井戸田尚子・長谷川玄・米持悦生・寺田勝英(東邦大薬)

【はじめに】

医薬品原薬は製剤や保存の過程で多形転移や脱水・水和転移などを起こすことがあり、このような転移は医薬品として重要な物性(溶解度・安定性・バイオアベイラビリティ)に影響するため問題となっている。固体物性の理解や転移現象の解明には結晶構造情報が必要不可欠であるが、多くの転移は単結晶の崩壊を伴うため、単結晶法による結晶構造解析が適用できない。このような転移現象の解明には、近年発展した粉末 X 線回折データから有機物の未知結晶構造解析法が重要な鍵となる。我々はこれまでに粉末 X 線回折データからの未知結晶構造解析によって、溶媒蒸気による結晶転移現象の解明¹⁻³や医薬品トルブタミドの相転移挙動解明などに成功しており⁴、その手法の有効性を示している。本発表では、最近の研究成果として医薬品原薬水和物の脱水転移や多形転移の構造変化を粉末 X 線結晶構造解析の手法から明らかにし、そのメカニズムや物性と構造の関係を解明した結果について報告する。

【医薬品リシノプリルの脱水転移現象】

リシノプリル(図 1)は降圧剤として広く使われている医薬品で、二水和物の結晶が安定である。この二水和物結晶は昇温によって二段階の脱水を起こすことが知られていたが、その転移メカニズムは明確にされておらず、また、リシノプリル二水和物結晶も良質な単結晶を成長させることが難しいため、これまで結晶構造の報告はされていない。そこでリシノプリル二水和物と、二段階の脱水(62°C, 82°C)で得られる一水和物、無水和物の結晶構造を粉末 X 線回折データから解析し、脱水における結晶構造変化の解明を行った。

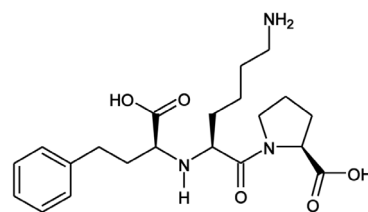


図 1: リシノプリル

それぞれ放射光粉末回折データを基に結晶構造解析した結果、二水和物の結晶には二種類の水のチャンネルがあり、一段階目の脱水では①の水が抜け、二段階目の脱水では②の水が抜けていることが明らかとなった(図 2)。興味深いことに、①のチャンネルは脱水後も閉じることなく空のチャンネル構造を保持しており、これは一水和物と無水和物のどちらの構造にも存在していた。このような空のチャンネルの存在は構造として不安定であると考えられ、これは一水和物や無水和物が大気下で容易に水和する性質を説明するものである。一方、②のチャンネルは脱水と共にそのチャンネルを閉じる構造変化を起こしており、リシ

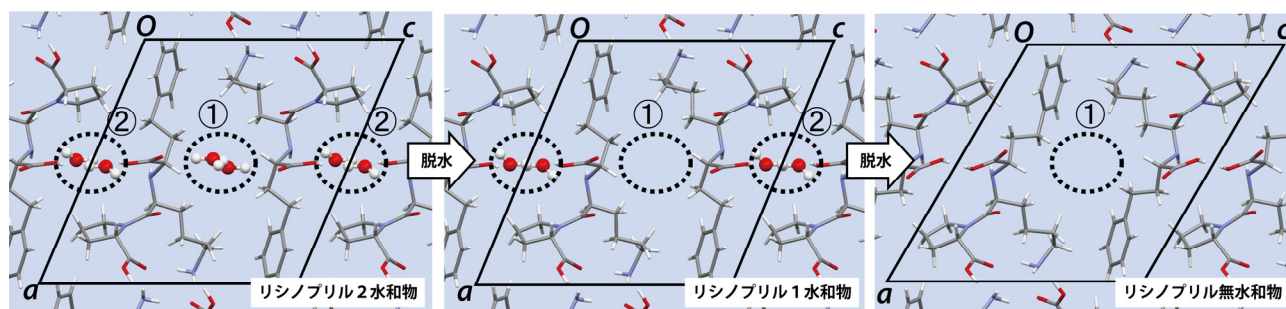


図 2: リシノプリル(a)二水和物, (b)一水和物, (c)無水和物の結晶構造 (b 軸投影図)。

ノプリルのもつエチルフェニル基が 160° ねじれることで、チャンネルが閉じることを可能にしていたことも明らかとなった。段階的な脱水を起こす理由は、各チャンネルにおける水の水素結合環境の違いから説明でき、水素結合距離の比較より、①の水は②の水に比べて弱い水素結合で周囲と相互作用していることから①の水が先に抜けることが明らかとなった。

【医薬品アクリノールの脱水・多形転移現象】

アクリノール(図 3)は殺菌消毒薬として知られている医薬品であり、エタクリジン、乳酸、水からなる有機塩である。このアクリノールについて熱分析を行ったところ、 102°C で脱水して無水 A 相へと転移し、さらに 190°C で多形転移を起こして無水 B 相へと転移することを見出した。興味深いことに無水 A 相は相対湿度

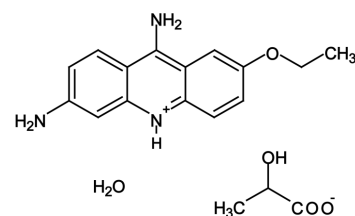


図 3 : アクリノール

10%で水和物へと戻るのに対し、無水 B 相は相対湿度 80%まで安定で、水和しにくい結晶相であることが明らかとなった。このような物性の違いを調べるため、また転移挙動の解明のために、脱水や多形転移によって得られる粉末結晶の無水 A 相、無水 B 相の結晶構造を粉末 X 線回折データから解析した。

脱水・多形転移における結晶構造の変化を図 4 に示す。脱水の過程では全体的な構造の変化は小さく、水が抜けた部分を埋めるように、エタクリジンの並進が起き、合理的な水素結合形成のために乳酸の配向が変化していた。一方、多形転移では、エタクリジンの積層構造など、類似する構造モチーフも見られたものの、全体的な構造は大きく変化していた。このような結晶構造の考察から、無水 A 相は水和物に類似した構造であるため水和物へと戻りやすいこと、また無水 B 相は水和物とは大きく構造が異なることから水和が起きづらいことが説明できる。さらに、医薬品として重要な物性である初期溶出速度の測定を行った結果、無水 B 相($39.8\text{mg/ml}\cdot\text{min}$) > 無水 A 相($19.9\text{mg/ml}\cdot\text{min}$) > 水和物($7.8\text{mg/ml}\cdot\text{min}$)という溶出速度の違いを見つけた。本研究で新たに得られた無水 B 相は、水和物の約 5 倍の溶出速度をもっており、多形制御によって物性を大きく変化させることができた。

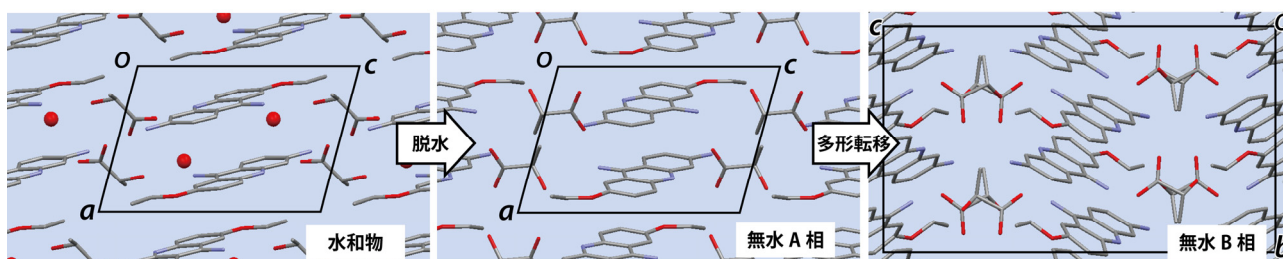


図 4 : アクリノール (a)水和物, (b) 無水 A 相, (c) 無水 B 相の結晶構造. (a)と(b)は b 軸投影図, (c)は a 軸投影図.

1. S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, K. Fujii, H. Uekusa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**(36), 6013 – 6016.
2. K. Fujii, Y. Ashida, H. Uekusa, S. Hirano, S. Toyota, F. Toda, Z. Pan, K. D.M. Harris, *Cryst. Growth Des.*, *in press*.
3. 藤井孝太郎, 植草秀裕, 『粉末 X 線結晶構造解析で解明する 5-メチル-2-ピリドン共結晶の光反応性と転移現象』日本結晶学会誌, *in press*.
4. G. Hasegawa, T. Komasa, R. Bando, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Fujii, H. Uekusa, K. Terada, *Int. J. Pharm.*, *in press*.