

粉末X線未知結晶構造解析による医薬品脱水転移現象の解明

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)

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。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。

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℃, 82℃)で得られる一水和物、無水和物の結晶構造を PF4B2 多連装型粉末回折計で測定した高分解能粉末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。

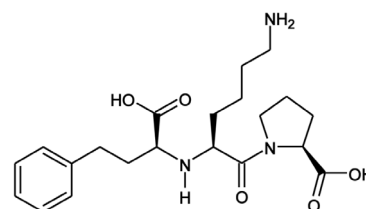


図 1: リシノプリル

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閉じるという構造変化を起こしており、その際にリシノプリルのもつエチルフェニル基が約 160° ねじれることで、このような変化が可能になっている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。

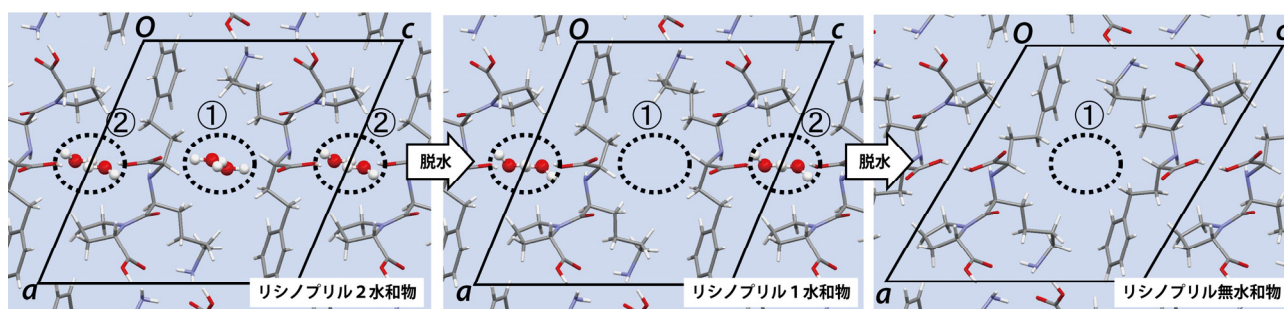


図 2: リシノプリル(a)二水和物, (b)一水和物, (c)無水和物の結晶構造 (b 軸投影図)。