

放射光粉末 X 線結晶構造解析による 医薬品原薬セファレキシンのトンネル水脱水挙動の解明

青木雅英・植草秀裕（東工大院理工）

医薬品結晶の脱水・水和転移は原薬の安定性や溶解度、バイオアベイラビリティといった重要な物性の変化を伴う場合が多く大変興味深い現象であるとともに、その詳細を解明する上で結晶構造情報は必要不可欠である。セフェム系抗生物質として知られるセファレキシシン（図 1）は湿度環境の変化によって無水物 (R.H.0%)、0.3~0.4 水和物 (R.H.5~10%)、1~1.4 水和物 (R.H.15~70%)、1.8~2.1 水和物 (R.H.75~95%)、2.4~2.5 水和物 (R.H.100%) の五段階の脱水・水和構造転移を起こす化合物であり、それに伴う結晶構造変化を解明することは重要である。セファレキシシンは単結晶を得ることが難しく、さらに脱水によって結晶性が低下するため本研究では粉末 X 線結晶構造解析による転移挙動の解明を目的とした。粉末回折データは PF (BL-4B2) の検出器多連装型粉末回折計を用いて測定した。

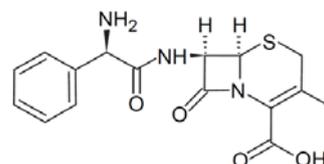


図 1：セファレキシシン

構造解析の結果、セファレキシシン無水物、1~1.4 水和物、2.4~2.5 水和物はともに独立三分子であり、類似したブロック構造と *b* 軸方向に水和水を含むトンネルが存在していることがわかった。また脱水・水和に伴い *a* 軸が 31.8630(24) Å から 27.253(4) Å まで大きく変化するのに対し *b*、*c* 軸の変化はわずかであった。各相の構造を比較すると、脱水・水和の過程でセファレキシシン分子のブロック構造がスライドしてトンネルサイズを調節していることがわかり、主にこのトンネル部分で水分子の出入りが起こっていると考えられる（図 2）。また格子定数の異方的な伸縮も、ブロック構造のスライドによるものと説明できる。

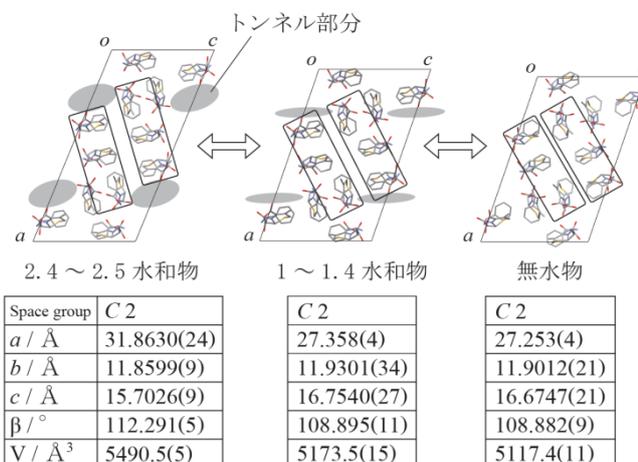


図 2：脱水・水和に伴う構造変化