



粉末 X 線回折法による医薬品原薬の結晶構造解析

鈴木浩典, 徳永将大, 野口修治
東邦大学 薬学部

キーワード：医薬品原薬, 結晶多形, X 線回折

1. 背景と研究目的

医薬品原薬は、結晶形により溶解度や安定性が異なるため、製剤開発においては結晶多形または溶媒和物結晶の疑似多形を精密に制御する必要がある。結晶形の同定は、結晶構造を決定することが最も有効であり、単結晶 X 線結晶解析に適した大きさの単結晶が得られない試料については粉末 X 線結晶構造解析を行う必要がある。本申請では、抗生物質として臨床現場で広く利用されている、クラリスロマイシン(CAM)の新規無水物結晶の粉末 X 線回折測定を行うことにより、それらの結晶学的特徴づけを行った。

2. 実験内容

乳棒と乳鉢ですりつぶした結晶粉末を直径 0.3 mm のリンデマンガラスのキャピラリーに封入し、BL5S2 での粉末 X 線回折測定に供した。測定温度は 25 °C, X 線の波長を 0.99957 Å とし、PILATUS 100K を検出器として回折データの収集を行った。まず、露光時間 1 分で測定し指数付け可能かを検討した後、露光時間を 15 分として本測定を行った。粉末 X 線回折プロファイルの解析には Expo2014[1]を利用した。

3. 結果および考察

CAM IV 型三水和物結晶は、I 型準安定形結晶からの転移現象により得られる。一方、別に行った熱重量測定の結果から、IV 型結晶を脱水すると、I 型ではなく新規結晶形(VII 型)に転移することがわかっている[2]。また、VII 型は容易に吸湿し、VI 型へと可逆的に転移することも明らかとなっている。IV 型および VII 型の粉末 X 線回折強度データを収集し、格子定数の決定を行った(Table 1)。解析の結果、新規結晶形 VII 型は IV 型と同じ晶系、格子定数を有していることが明らかとなった。したがって、IV 型と VII 型との間の転移は、結晶格子中の CAM 分子の配置は変わらずに、分子間に存在する水分子が容易に出入りすることで起こることが示唆された。

Table 1 結晶学的パラメーター

	Form IV	Form VII
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic
Cell parameters		
a (Å)	15.7	16.1
b (Å)	18.9	18.5
c (Å)	15.0	14.9
Cell volume (Å ³)	4465.0	4454.0
Z^*	4	4

*Number of mol. in unit cell.

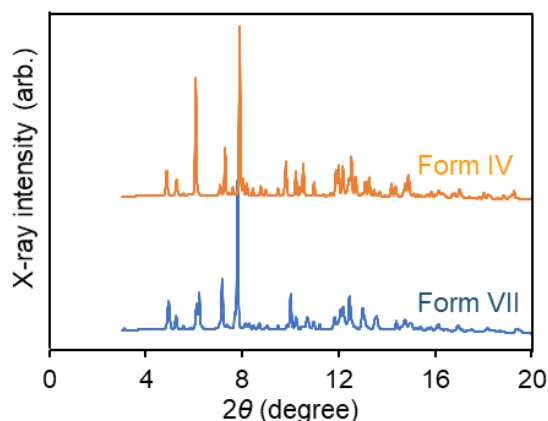


Fig.1 CAM IV型およびVII型結晶の粉末 X 線回折プロファイル

4. 参考文献

- Altomare et al. (2009). *J. Appl. Cryst.* **42**, 1197–1202.
- Ito et al. (2018). *Int. J. Pharm.* **547**, 258–264.