



粉末 X 線回折法による医薬品原薬の相転移の解析

野口 修治, 伊藤 雅隆, 矢代 みのり, 新川 真樹子
東邦大学 薬学部

1. 背景と研究目的

医薬品原薬の安定性を評価することは製剤の品質評価を精密に行うために必須であり、特に医薬品原薬が溶媒和物結晶の場合は脱溶媒反応について明らかにする必要がある。モサプリドはセロトニン 4 受容体に結合して刺激することによりアセチルコリンの遊離を促進させ、消化管運動を活発化させる薬物であり、そのクエン酸塩二水和物結晶が医薬品製剤に用いられている。モサプリドクエン酸塩二水和物は加熱により脱水することが知られているが、脱水機構の詳細は明らかになっていない。本申請課題に関わる実験では、モサプリドクエン酸塩二水和物結晶の昇温時の相転移過程を粉末 X 線回折法により解析した。

2. 実験内容

乳棒と乳鉢ですりつぶしたモサプリドクエン酸塩二水和物結晶の粉末を直径 0.3 mm のキャピラリーに詰め、気流吹きつけ装置で 25°C から 150°C まで昇温させながら粉末 X 線回折プロファイルを連続的に撮影した。昇温速度は 2, 5 または 10°C/分、露光時間は 3 または 6 秒とした。X 線の波長は 1.000 Å に設定し、検出器は PILATUS 100K を用いた。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

モサプリドクエン酸塩二水和物に由来する回折 X 線強度は 100°C 付近から減少し始め、103°C でほぼ消失した。したがって、試料が昇温により非晶質化することが明らかとなった。別に行った熱重量測定の結果から、モサプリドクエン酸塩二水和物は昇温時に水分子が 1 分子ずつ 2 段階で脱水していくことが示唆されている。これらの知見を、温度を基準にして詳細に比較して検討した結果、モサプリドクエン酸塩二水和物は、2 分子の結晶水のうち、1 分子が失われた時点で非晶質化すると考えられた。今後、モサプリドクエン酸塩二水和物単結晶の X 線構造解析を進め、結晶構造に基づいて脱水反応機構の解明を進めていく予定である。

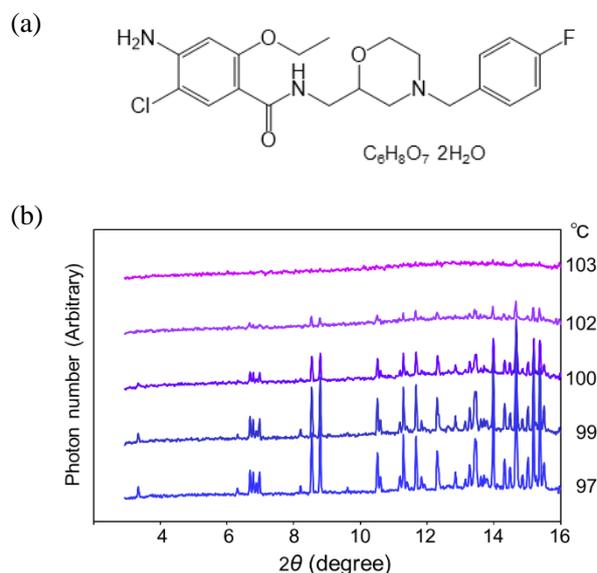


Fig. 1

- (a) モサプリドクエン酸塩二水和物の化学構造。
(b) 昇温過程での粉末 X 線回折プロファイルの変化

4. 参考文献

1. Altomare *et al.* (2009). *J. Appl. Cryst.* **42**, 1197–1202.