



放射光粉末 X 線回折法による医薬品原薬の結晶構造解析

鈴木浩典, 松島将仁
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や溶媒和物結晶などの疑似多形を理解して、精密に制御する必要がある。我々はこれまでに XAFS 測定 (BL6N1 にて実施) により結晶多形の判別が可能であるという知見を得ている。すなわち、XAFS スペクトルの違いが結晶構造の違いに反映していると考えられ、XAFS スペクトルと結晶構造とを結び付けた議論を実施したいと考えている。結晶形の同定には結晶構造を決定することが最も有効であり、単結晶 X 線結晶構造解析が最良となる。しかし、良質な単結晶が得られないことも多く、その場合には粉末 X 線結晶構造解析を行う必要がある。ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬であるシメチジンはいくつか結晶多形が存在するものの、微細な粉末を得ることしかできず、単結晶 X 線結晶構造解析を行うことは困難である。そこで、本申請では粉末 X 線解析法によってシメチジンの結晶構造決定を行うことを目的とする。

2. 実験内容

シメチジンの各結晶多形 (Form A, B, C, E) を再結晶化により調製した。乳鉢と乳棒ですりつぶし、さらに篩に通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 0.99968 Å, PILATUS 100K を検出器 (カメラ長 750 mm) として回折強度データの収集を行った。まず、露光時間 2 分で測定し回折強度と指数付け可能かを検討した後、露光時間を 40–55 分として本測定を行った。X 線回折プロファイルの解析には Expo2014 を利用した。

3. 結果および考察

シメチジンの Form A–C の三種は別に行った熱重量測定の結果から無水物結晶であることがわかっている。一方、Form E のみ一水和物である。Form A は原薬であり、単結晶構造が報告されているが、それ以外の結晶形については単結晶を得ることが難しいことから、これらの粉末 X 線回折強度データを収集した (Fig. 1)。Form B は非晶質性が高く格子定数を決定するには至っていない。Form C はいくつかの格子定数の候補が得られ、解析を進めている。また Form E は Table 1 に示す格子定数を有しており、結晶構造解析を進めている。

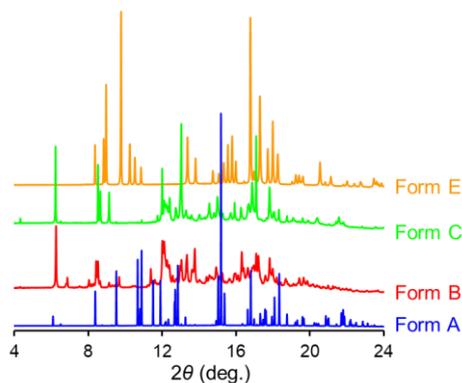


Fig. 1 シメチジン結晶多形の粉末 X 線回折プロファイル

Table 1 Form E の結晶学的パラメーター

Form E	
Space group	Cc
Cell parameters	
<i>a</i> (Å)	12.6
<i>b</i> (Å)	7.8
<i>c</i> (Å)	14.8
<i>α</i> (°)	90.0
<i>β</i> (°)	111.7
<i>γ</i> (°)	90.0
Cell Volume (Å ³)	1348.9
Z*	4

*Number of mol. in unit cell.