

1. 課題番号： 2006A0224
2. 課題名： 放射光粉末回折法による有機医薬品複合体結晶の結晶構造解析
3. 実験責任者： 製剤機械技術研究会 寺田勝英
共同研究者： 中外製薬（株）高田則幸 白木広治、三菱ウェルファーマ（株）増田勝彦、東邦大学 米持悦生、東京工業大学 植草秀裕
4. 使用ビームライン： BL19B2
5. 実験結果：

本課題では、医薬品原薬の三次元結晶構造を粉末回折データから直接解析し、結晶中の分子配列や相互作用を明らかにすることを主な目的としている。これにより原薬の物理的性質を詳細に検討することが可能になる。また、医薬品錠剤中の原薬について、その結晶構造や含有率・多形の混入などを錠剤の非破壊直接測定により調べる手法の確立を目指した粉末回折測定を行った。

結晶性物質の物理的性質を調べるためには、三次元結晶構造解析による分子構造・分子配列を知ることが不可欠である。しかし医薬品原薬は粉末状態で取り扱われることが通例であり、また、単結晶の作成が困難な場合や解析が困難な双晶となることも多い。つまり、生成した粉末結晶のまま測定・構造解析を行う手法が不可欠である。微量の粉末試料からの粉末結晶解析は、SPRING-8 BL19B2 のデバイ・シェラーIP カメラを用い高輝度・高分解能放射光粉末回折データにより初めて可能になる技術である。

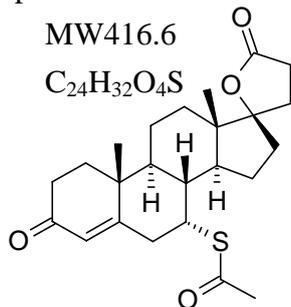
医薬品原薬であるスピロノラクトン、スタノロン、テストステロン誘導体は、難溶性のため溶解性の改善を目的として、さまざまな晶析条件で低分子賦形剤との複合体結晶 (Co-crystal) が粉末結晶として調製される。この様な粉末結晶中の原薬複合体結晶の結晶構造を粉末結晶解析から明らかにするために、キャピラリー封入試料の粉末回折測定を行った。

測定試料はスピロノラクトン：サッカリン、スタノロン：L-酒石酸、テストステロン：サッカリンを用い、調製粉末を 0.3mm 径のボロンシリケートキャピラリーに充填した。測定は BL19B2 のデバイ・シェラーIP カメラ、23°C、波長 1.2368 Åで行い、キャピラリーはスピナーを使用して高速回転させた。露光時間は 30 分とした。

Spirolactone

MW416.6

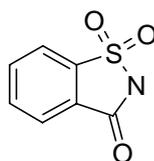
$C_{24}H_{32}O_4S$



Saccharin

MW183.2

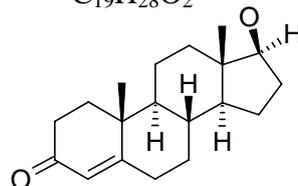
$C_7H_5O_3NS$

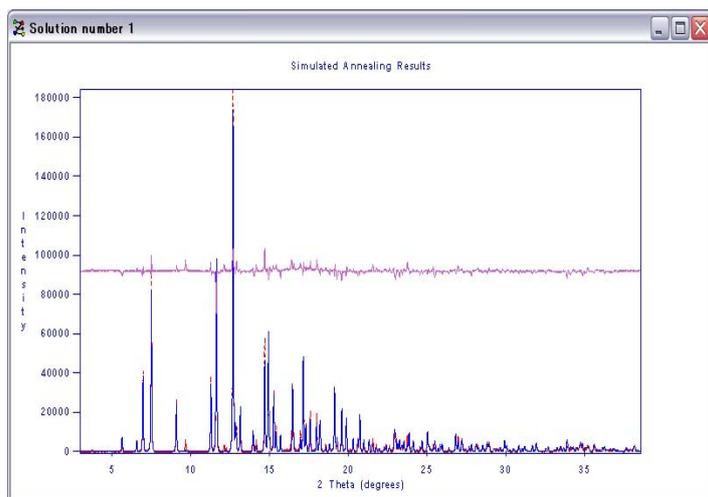


Testosterone

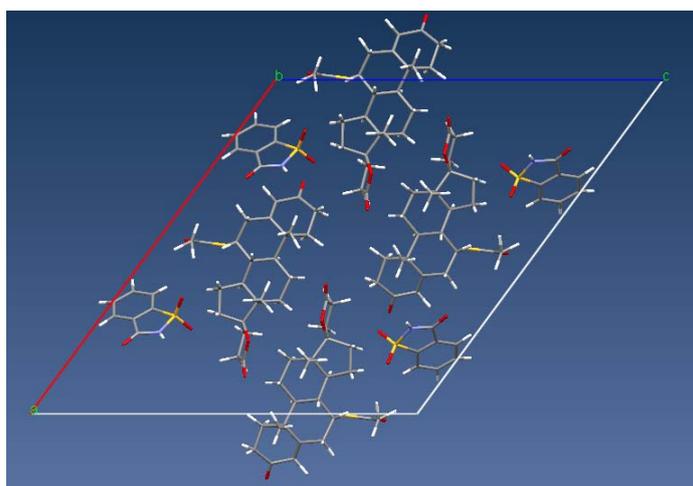
MW288.2

$C_{19}H_{28}O_2$





「図1」スピロラクトン:サッカリン(1:1)結晶の最良解のフィッティングパターン 紫色は実測と計算の残差プロット



「図2」スピロラクトン:サッカリン(1:1)の結晶構造(b軸投影図) 白線は水素結合部位

スピロラクトン:サッカリンの構造解析結果を次に示す。プログラム DICVOL04 による指数付けの後、Pawley 法による全パターンフィッティングを行った。空間群 $C2$ 、格子定数 $a=25.2597$ 、 $b=6.4059$ 、 $c=23.4865$ (Å)、 $\beta=126.157$ (°)、 $M(20)=46.9$ 、 $F(20)=180.8$ 、および 2θ $3.00-38.58$ (°) のフィッティングで 299 reflections/3559 points、 R_{wp} 7.07 (%), R_{exp} 2.96 (%), χ^2 5.716 となり残差の少ない良好なフィッティングが得られた。次に CSD に収録されている既知の分子構造をモデルとして用い、プログラム DASH で Simulated Annealing 法により結晶構造解析を行った。最良解の結果は profile χ^2 46.08, Intensity χ^2 134.81 となり、残差の少ないよいフィッティングパターンとなった(図1)。結晶構造の吟味の結果、化学的・結晶学的に不都合のない構造であるため、正しい結晶構造を得たと判断できる(図2)。

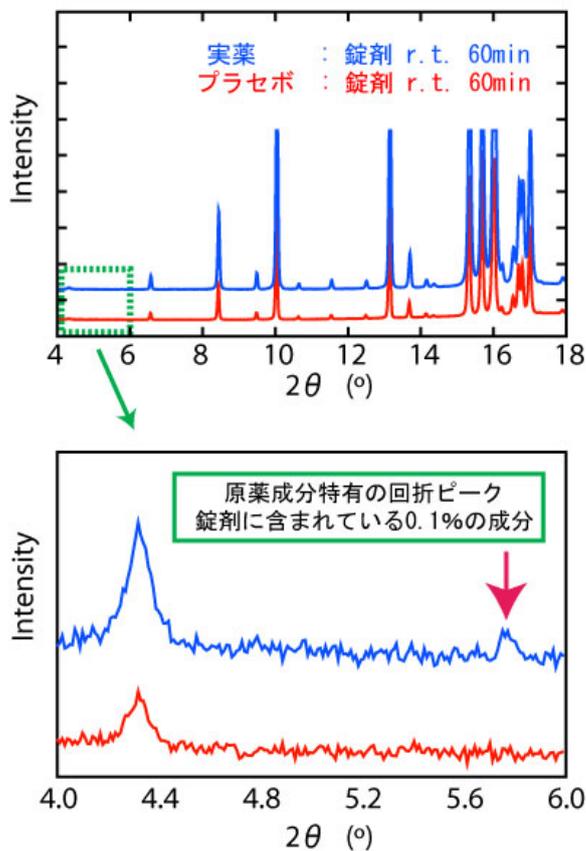
結晶構造中ではサッカリン分子とスピロラクトン分子の間に

N-H...O 水素結合 (N...O 2.71 Å) が見られたが、それ以外は目立った相互作用はなく、ファンデルワールス相互作用により成り立っていると考えられる。このことが複合体結晶の溶解性に影響を与えていることが予想され、スピロラクトンを含む類似複合体結晶との構造比較を検討している。同時に各種の物性・スペクトルデータと合わせて構造と分光学的データの相関も検討している。

一方、テストステロン:サッカリン複合体結晶については、DICVOL04 による指数付けにより斜方晶系、 $a=41.8587$ 、 $b=8.6107$ 、 $c=7.8256$ Å ($M(19)=32.2$ 、 $F(19)=111.4$) の 1:1 の複合体結晶であることが分かったが、指数のつかないピークの存在から多形成分の混入が考えられ、引き続き解析を進めている。

医薬品錠剤中の原薬が所期の結晶構造として保たれているか、またその濃度や製造工程中での結晶転移による多形や擬似多形の混入の有無を調べることは製剤の分野で非常に重要な問題であり様々な手法で検討を行ってきたが、微量の原薬を既存の分析手法で正確に評価するには限界がある。そこで錠剤中の微量な結晶性原薬成分を、錠剤をそのまま測定することによってその場検出可能であるかどうかを調べるために、濃度 0.1% のテオフィリン錠剤 (10mm φ で賦形剤として乳糖水和物結晶を含有) を用いた回折測定を行った。また、比較のために賦形剤のみを含む同形のプラセボ錠剤についても同じ条件で測定を行った。

マイラーフィルム被覆した平型錠剤の直径方向に回転軸を設定し、スピナーで高速回転させることにより、錠剤の大部分が X 線に露光する様にした。測定条件は、上記実験と同様である。



「図 3」 錠剤中の 0.1% 原薬成分の検出

この錠剤では、原薬結晶からの強い回折線は賦形剤である乳糖水和物結晶からの回折線にほぼ重なり、単独ピークとしては観測できず、 2θ 約 5.8° の比較的弱い回折線のみが観測できるという困難な条件であったが、1 時間の積算を行った結果、実薬とプラセボの回折データの比較で濃度 0.1% の原薬成分の回折ピークを検出できた (図 3)。この結果から、市販の錠剤をそのまま用いた非破壊その場測定により、微量成分を検出できることが示され、錠剤製品の品質管理上の新たな手法としての展開が期待できる。今後は本手法の定量性や検出限界について研究展開を期待している。

以上より、高輝度放射光を用いた高精度・高分解能粉末 X 線回折測定により、製薬企業で実際に用いられている、粉末試料・錠剤試料をそのままサンプリングしての解析が可能であり、そこから薬学・製剤学上で重要な知見が得られた。これらの結果は、製薬企業の製剤物性研究に大きく寄与することが期待される。