

中性子回折による有機化合物結晶の構造解析

利用者 後藤田正晴
 所属 エーザイ(株)

1. 目的

医薬品原末（以下、原薬）の結晶構造は、安定性・溶解性・体内での吸収効率等と密接に関係している。したがって、より良い医薬品を開発するためには、原薬の結晶構造と固体物性との相関を正確に把握することが極めて重要になる。本課題では、医薬品開発における中性子回折利用の可能性を探ることを目的とし、低分子有機化合物の結晶構造を中性子回折により解析した。

2. 実験

（実験装置・実験期間）

単結晶回折：BIX3（2007年4月11～20日）

粉末回折：HRPD（2007年4月13～14日）

（単結晶回折実験）

中性子回折による単結晶構造解析では、大きくかつ質の高い結晶が必要であることから、モデル化合物としてアクリノール（水和物乳酸塩）、メントール、及びシチジンを選択し、結晶化を行った（大きさは結果の項を参照）。これらの結晶を波長1.51 にて3°オシレーションで10分露光、軸に対して0°と90°の方向から1°オシレーションで25分露光の測定を行い、回折ピークの出方からそれぞれの結晶の質を評価した。最も質がよいと判断したシチジン結晶について、フルデータ測定を実施した。なお、メントールは室温で徐々に揮発するため、結晶表面をコーティングして測定に供した。

（粉末回折実験）

アクリノール粉末結晶2.6 gを試料ホルダーに詰め、波長1.88 にて室温で2日間測定した。

3. 結果

（単結晶回折実験）

結晶の質を評価した結果を以下にまとめた。

試料	大きさ	回折ピーク	コメント
アクリノール	0.6 x 0.6 x 0.4 mm	x	質が悪いと判断
メントール	1.5 x 1.5 x 4 mm		高角のピークの出がよくない
シチジン	0.1 x 0.5 x 20 mm		高角までピークが認められた

シチジン結晶を用いてフルデータ測定を行い、 $R_{merge}=8.4\%$ 、 $Completeness=84\%$ のデータを得た。このデータを用いて結晶構造の精密化を行った結果、 $R=13.6\%$ の構造を得ることができた。 R 値が下がらなかった原因として、シチジン分子の30原子のうち異方性温度因子で精密化できたのは11原子のみであったことが考えられる。これは高角のデータ数が不足していたためと考察している。

得られたパッキング図を右図に示す。理想的な位置からずれる水素原子が若干あったが、水素の位置に制限を加えていない精密化の結果としてはリーズナブルであると判断できる。特に末端水酸基の水素がカルボニル酸素と水素結合する位置に存在しており（白丸で示した部分）、水素の位置を精度よく決めることができたと考えられる。

（粉末回折実験）

2θ = 162.4°までの回折データを得ることができたが、バックグラウンドが非常に高くなってしまった（右図）。重水素化を行っていないことと室温で測定したことが原因の一つと考えられる。今後リートベルト法による結晶構造解析を実施する予定である。

4. 感想

単結晶中性子回折実験には大きな結晶が必要と言われていたが、シチジンのように質のよい結晶を用いることにより、比較的小さな結晶でも解析できるデータ取得が可能であることを実感できた点は大きな収穫であった。現状では測定に長時間かかることが最大のネックであるが、水素原子の位置を精度よく決める必要がある場合には、中性子回折は有用であると思われる。より一般的に中性子回折を利用するためには良質な結晶を作成する技術力向上が不可欠であるので、結晶成長の分野での技術進歩にも期待したい。

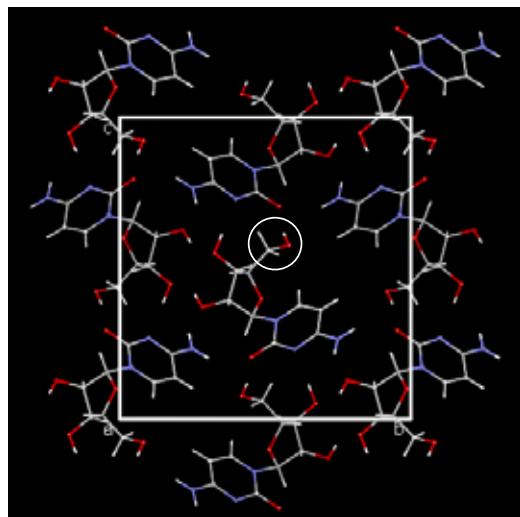


図1 中性子線で解析したシチジンの結晶構造

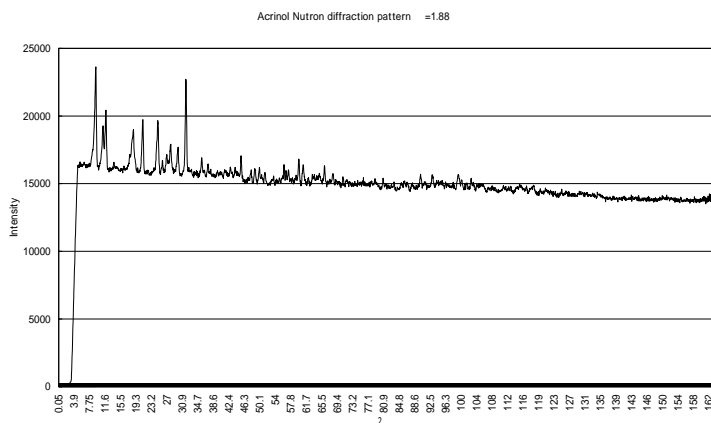


図2 アクリノールの粉末中性子回折パターン