

強酸性条件下の医薬品クラリスロマイシンの結晶多形解析 Synchrotron X-ray Powder Diffraction Analysis for Polymorphs of Pharmaceutical Clarithromycin under Acidic Condition.

野口 修治^a, 瀧山 圭^a, 岩尾 康範^a, 三浦 圭子^b, 板井 茂^a
Shuji Noguchi^a, Kei Takiyama^a, Yasunori Iwao^a, Keiko Miura^b, Shigeru Itai^a

^a 静岡県大薬, ^b(公財)高輝度光科学研究センター
^a School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ^b JASRI.

抗生物質クラリスロマイシンの II 型結晶が低 pH 条件下で起こす相転移を BL19B2 の汎用デバイセラーカメラを用いた粉末 X 線回折法により解析した。II 型結晶は、低 pH 条件下でゲルへと変化した後、新規の A 型結晶を経て B 型結晶(塩酸塩)へと相転移することが初めて明らかとなった。B 型結晶生成の速度定数は、Hancock-Sharp 法により、 2.1 hr^{-1} (37°C, pH 1.5)と求められた。クラリスロマイシンの胃内滞留剤の開発を行う際は、低 pH 条件下での相転移を考慮する必要があることが強く示唆された。

キーワード： 結晶多形, 粉末 X 線解析, クラリスロマイシン

背景と研究目的：

クラリスロマイシン(CAM, $\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{NO}_{13}$, 図 1)は、クラミジアやマイコプラズマなどに対する広範な抗菌スペクトルをもつ 14 員環マクロライド系抗生物質であり、その安定形である II 型結晶を用いた製剤 [1] が広く臨床現場で利用されている。CAM をピロリ菌除去のために利用する場合は、制酸剤と併用して胃内の pH を上昇させることで抗菌作用を高める投与方法が標準となっている。しかし、胃内の pH が高い状態が続くと、人体が受ける負担が大きく、ピロリ菌が抗生物質の効果が及びにくい部位に移動することなども明らかとなってきている。CAM の II 型結晶は胃内を想定した塩酸水溶液中では速やかにゲルに変化することが報告されているが [2], より長い時間低 pH 条件下におかれたときの相転移については不明である。ピロリ菌の除菌をより効果的に行うためには、胃内に長時間にわたって滞留して CAM を放出する製剤が有効と考えられるが、そうした製剤を開発するためには、CAM の強酸性条件下での相転移についての知見が必須である。そこで本課題に関わる研究では、低 pH 条件下での CAM の相転移について粉末 X 線回折法による解析を進めた。

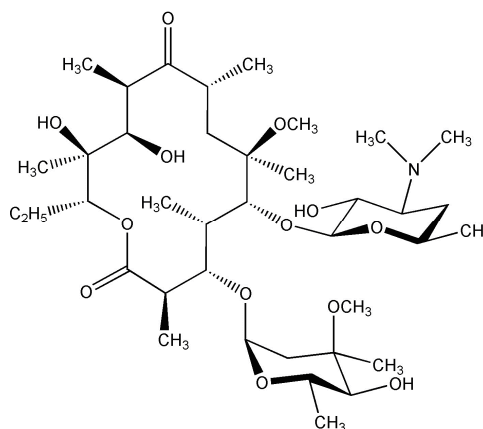


図 1. CAM の化学構造

実験：

CAM の II 型結晶に pH 1.0 の塩酸水溶液を添加し、乳棒乳鉢で混合すると、CAM はまずゲル状に変化し、続いて光沢を持つ結晶が生成した。この結晶を少量の蒸留水で洗浄後、pH 1.5, 2.5, および 3.4 の塩酸水溶液に懸濁し、遠心機を用いて直径 0.5 mm のリンデマンガラスキャピラリーに封入して測定試料とした。粉末 X 線回折データの測定は、BL19B2 [3] において、汎用デバイセラーカメラと 5 mm スリット幅による連続測定が可能であるイメージングプレートを利用して行

った。CeO₂ 標準結晶の粉末 X 線回折データから、X 線の波長は 0.9996(1) Å と求めた。試料の温度は 37°C とし、露光時間 5 分の測定を、最長 4 時間まで経時的に行った。得られた粉末 X 線回折データから EXPO2009 [4] を用いて格子定数と空間群の候補を決定した。粉末線回折ピーク強度の時間変化から結晶生成量の時間変化を求め、Hancock-Sharp 法により固体状態反応の速度定数を決定した。

結果および考察：

ゲルから生成した結晶(A 型)の粉末 X 線回折データから、空間群は C2 と推定され、格子定数は $a = 27.5 \text{ \AA}$, $b = 9.8 \text{ \AA}$, $c = 23.3 \text{ \AA}$, $\beta = 117^\circ$ と求められた。この格子定数を持つ CAM の結晶は今まで報告されておらず、新規結晶と判断した。37°C, pH 1.5 の条件下で、A 型結晶は、回折パターンの異なる B 型結晶へと転移した(図 2)。B 型結晶の粉末 X 線回折データを用いて決定した格子定数から、B 型結晶は既に報告されている斜方晶系の CAM 塩酸塩結晶 [5] であると判断した。ブラッグ反射の積分強度から見積った B 型結晶の生成量はシグモイド型の経時変化を呈した。三次元核成長の固体反応を表す Hancock-Sharp 式($\alpha = 1 - \exp(-kt)^3$, α : 結晶の生成率, k : 反応速度定数, t : 時間)を当てはめたところ、図 3 に示すように観測値と理論式が良く一致し、その反応速度定数は 2.1 hr^{-1} であった。A 型から B 型結晶への相転移は pH 2.5 および 3.4 においても生じ、pH が高くなるほど遅くなる傾向が見られた。

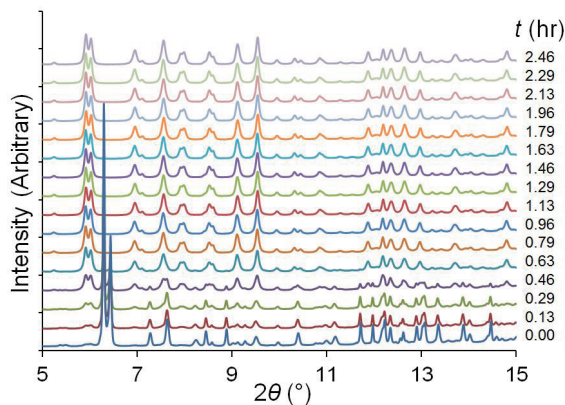


図 2. CAM A 型結晶の粉末 X 線回折プロファイルの経時変化。pH 1.5, 温度 37°C。

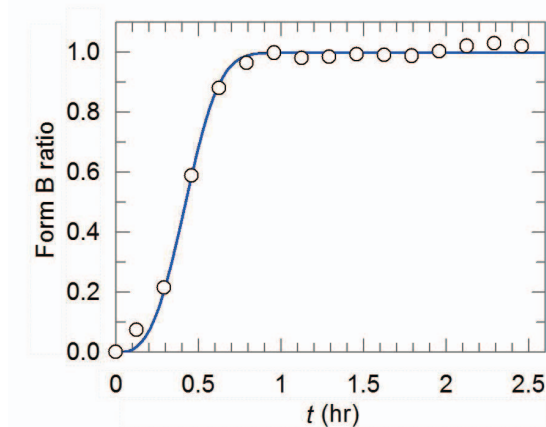


図 3. CAM B 型結晶生成割合の時間変化。pH 1.5, 温度 37°C。最小二乗法で当てはめた Hancock-sharp 式の理論曲線を青で示す。

本申請課題に関わる研究により、低 pH 条件下において CAM の II 型結晶は、ゲル状態から新規の A 型結晶を経由して塩酸塩結晶へと相転移することが、初めて明らかとなった。胃内滞留製剤の設計と開発は、このような相転移が胃内でも起こりうることを考慮して行う必要があると考えられる。現在、pH 2.5 と 3.4 における反応速度の詳細な解析と、A 型結晶の構造決定、および日本薬局方記載の溶解試験法による各結晶の溶解速度の測定を進めている。

参考文献：

- [1] T. Yajima *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* **47**, 220 (1999).
- [2] S. Fujiki *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* **59**, 553 (2011).
- [3] K. Osaka *et al.* *AIP Conf. Proc.* **1234**, 9 (2010).
- [4] A. Altomare *et al.* *J. Appl. Crystallogr.* **42**, 1197 (2009).
- [5] M. Parvez *et al.*, *Acta Crystallogr.* **C56**, e398 (2000).