

放射光粉末 X 線回折法による医薬品原薬クラリスロマイシンの 結晶多形構造解析

Structure determination for polymorphs of an antibiotics clarithromycin using synchrotron powder X-ray diffraction method

野口 修治^a, 三浦 圭子^b, 藤木 定弘^a, 岩尾 康範^a, 板井 茂^a
Shuji Noguchi^a, Keiko Miura^b, Sadahiro Fujiki^a, Yasunori Iwao^a, Shigeru Itai^a

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

クラリスロマイシンは 14 員環マクロライド系抗生物質である。粉末試料しか得られないために開発時より現在まで未解明であったクラリスロマイシン準安定形 I 型結晶の構造を粉末 X 線解析法により決定し、0 型から I 型結晶への多形転移の分子機構を明らかにした。本課題の成果は I 型結晶を利用した新規製剤開発を促進すると期待できる。なお、本課題の成果は 2012 年 1 月発行の *Acta Crystallographica Section C* にて公開した。

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：

結晶多形および多形間の転移現象は医薬品原薬に広く見られる事象である。医薬品としての重要な物性である溶解速度、安定性、およびバイオアベイラビリティなどは結晶形により大きく異なることから、医薬品の新規製剤開発や製造あるいは医薬品製剤の品質管理を適正に行うため、さらには医薬品製剤としての許認可を受けるためには、医薬品原薬の結晶多形について詳細に解明する必要がある。クラリスロマイシン(CAM; C₃₈H₆₉NO₁₃; 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[1,2]が広く臨床現場で利用されている。CAM は発がん因子である胃内ピロリ菌の除去にも多用されているものの、十分な治療効果が得られない場合もあるとの報告もあり、より治療効果の高い新規 CAM 製剤の開発が望まれている。CAM の結晶多形のうち、準安定形である I 型結晶は、II 型結晶に比べて溶解速度が速いなど新規製剤に応用可能な優れた特性を有しているが、良好な単結晶が得られないことから結晶構造は未知であり、粉末結晶試料の物性にも不明な点が多い。I 型結晶を利用した製剤開発を進めるための基礎的構造情報を得るため、放射光を利用して粉末 X 線回折データを収集し、I 型結晶構造を決定した。

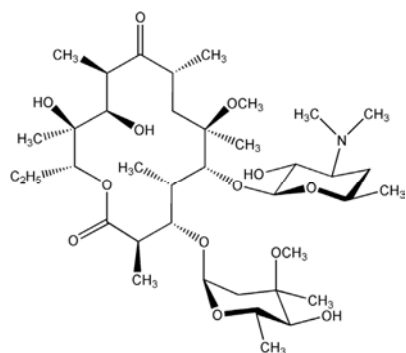


図 1. CAM の化学構造

実験：

CAMのII型結晶をエタノール溶液に溶解し、再結晶化することでまず0型結晶粉末を得た。0型結晶粉末を室温下減圧乾燥することでI型結晶へと相転移させた。I型結晶粉末を直径0.3 mmのリンデマンガラスキャピラリーに封入し、BL-19B2[3]に設置された大型デバイシェラーカメラとイメージングプレートを使用して粉末X線回折データ測定を行った。測定時の温度は300K、X線の波長は1.3000 Åに設定し、選択配向の影響を最小化するため測定中は試料を1 rpmの速度で回転させた。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。初期構造は、粉末X線回折データから抽出した面間隔17.3–3.0 Åの反射の積分強度データを用いて、0型結晶[5]をモデル分子とした用いた分子置換法により決定した。構造精密化は、リートベルト法によりRIETAN-FP[6]を利用して進めた。

結果および考察：

表1にI型結晶の結晶学的パラメータと結晶構造精密化後の統計値を、図2にリートベルト解析後の粉末回折パターンのフィッティングを示す。放射光X線を利用することで、粉末X線解析の対象としては長い格子定数を持つ粉末結晶試料ではあるものの、ピークの分離の良い粉末X線回折データが得られた。そのため精度の高い反射積分強度を抽出することができ、分子置換法を適用することで容易かつ迅速に初期構造を決定することが可能であった。

表1. CAM I型結晶構造の結晶学的パラメータと結晶構造精密化後の統計値

結晶学的パラメータ	
空間群	$P2_12_12$
格子定数	$a = 14.4531 \text{ \AA}, b = 34.6885 \text{ \AA}, c = 8.7114 \text{ \AA}$
Z	4
構造精密化	
$R_p = 0.038, R_{wp} = 0.057, S = 3.7$ ($2\theta = 3.00\text{--}65.00^\circ, \Delta\theta = 0.01^\circ, \lambda = 1.3000 \text{ \AA}$)	

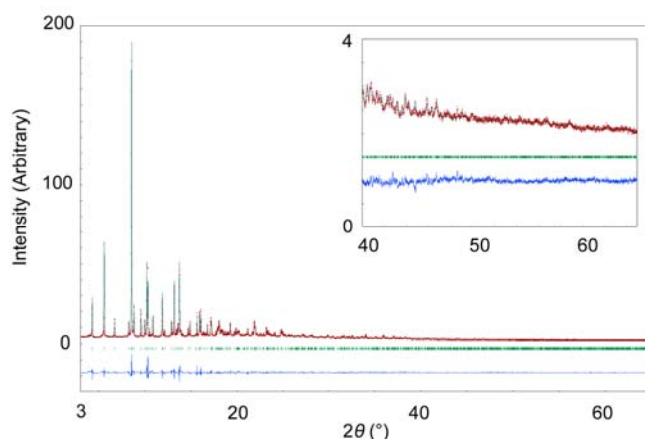


図2. リートベルト解析後の粉末回折パターン

赤、緑、青の線はそれぞれ実測の回折パターン、計算回折パターン、実測と計算の残差を示している。緑の縦線はブラッグ反射の位置を示している。

I型結晶構造では非対称単位に1分子のCAMが含まれている。結晶内には溶媒分子が存在できる空隙は存在せず、その知見は結晶中に溶媒分子は存在しないという熱重量分析の結果と一致した。結晶の密度の計算値は 1.138 g/cm^3 であり、安定型のII型結晶より4%ほど小さい。I型結晶では、CAM分子の14員環部分の水酸基の酸素原子(O6)と、クラジノース環部分の水酸基の酸素原子(O12)がhead-to-tailの様式で分子間水素結合を形成しており、 a 軸に沿ってCAM分子が直鎖状に配列している(図3a)。その直鎖状の分子配列間では、デソサミン環部分のジメチルアミノ基が互いに組み合わさるような配置で密なファンデルワールス接触を形成している。水素結合を介したCAM分子の直鎖状配列は0型結晶構造においてもみられるが(図3b)、0型結晶ではエタノール分子がCAMのジメチルアミノ基の近傍に位置している。こうした結晶構造上の特徴が

ら、0型結晶からI型結晶への相転移は、0型結晶中のエタノール分子が減圧乾燥により失われてできた空隙をジメチルアミノ基が埋めるように、CAM分子が分子間水素結合を伴う直鎖状配列を維持したまま移動することで起こると推定された。

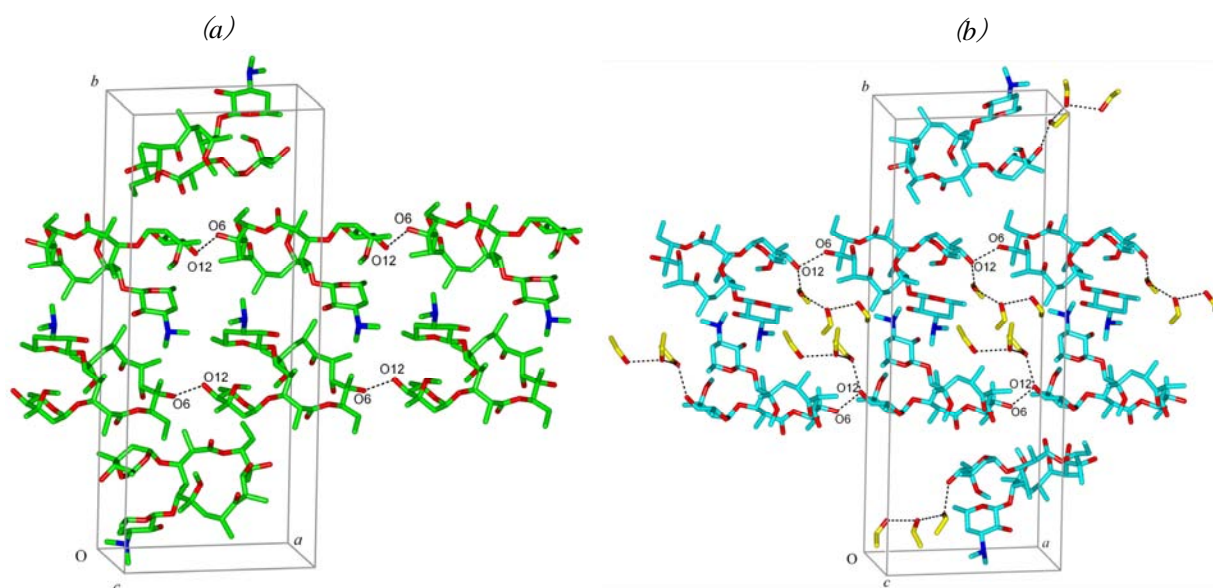


図3. CAM (a) I型結晶と (b) 0型結晶[5]の結晶内分子パッキング

水素結合を黒の点線で示す。酸素原子と窒素原子はそれぞれ赤と青で示す。炭素原子のうち、I型結晶のものは緑、0型結晶のCAMのものは淡青、0型結晶のエタノールのものは黄で示す。

今後の課題：

筆者らは、CAM I型結晶は高湿度条件下で結晶転移を起こすことを最近明らかにしている。CAM I型結晶を利用した製剤を実用化するためには、高湿度条件下での結晶転移や多形混在についても放射光粉末X線解析法により詳細に解明する必要がある。

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] J. Tian *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 1399 (2011).
- [6] F. Izumi, K. Momma. *Solid State Phenom.* **130**, 15 (2007).

本課題の成果は下記論文として公表されている。

S. Noguchi, K. Miura, S. Fujiki, Y. Iwao, S. Itai. *Acta Crystallogr.* **C68**, o41 (2012).