



## 粉末X線回折法による医薬品原薬の相転移過程の解析

野口修治<sup>1</sup>, 渡邊美笛<sup>1</sup>, 犬飼晃基<sup>1</sup>

1 静岡県立大学薬学部

### 1. 背景と研究目的

医薬品製剤では、医薬品原薬の特定の結晶形のみを用いて製造する必要がある。抗生物質クラリスロマイシン (CAM) では、投薬治療に利用できる II 型結晶を製造するために、準安定形 I 型結晶を 140°C 以上まで加熱して相転移を起こさせるというコストと手間のかかる工程が含まれている。最近、脂肪酸等を添加すると CAM の I 型から II 型結晶への相転移がより低い温度で起きることを見だし、特許出願を行った [1]。この現象の反応機構を明らかにするため、BL5S2 において、昇温時における I 型から II 型結晶への相転移過程の粉末 X 線回折データ測定を行った。

### 2. 実験内容

定法により製造した CAM の I 型結晶を乳鉢で粉碎し、単独あるいは添加剤と混合して直径 0.3 mm のキャピラリーに封入した。BL5S2 のデバイセラーカメラに試料を取り付け、気流吹きつけ装置で 25°C から最大 200°C まで 10°C/min の速度で加熱し、 $2\theta$  が 16° までの粉末 X 線回折データを連続的に PILATUS 100K で測定した。露光時間は 6 秒または 18 秒に、X 線の波長は 1.000Å に設定した。

### 3. 結果および考察

図 1 (a) に示すように、昇温により I 型から II 型へと変化する過程を粉末 X 線回折データのピーク強度変化として明瞭かつ定量的に観測することができた。回折 X 線ピークの強度から試料中の I 型および II 型結晶の割合の変化を算出したところ、添加剤が存在するときは転移過程で非晶質成分が生じていることが示唆された (図 1 (b), (c))。添加剤が存在すると、昇温時に CAM と添加剤の共融混合物が生じ、その混合物から II 型結晶の核が形成され結晶成長が起きる可能性が考えられる。今後、添加物の化学構造および物性と、転移温度および相転移機構との相関について検討を進める予定である。

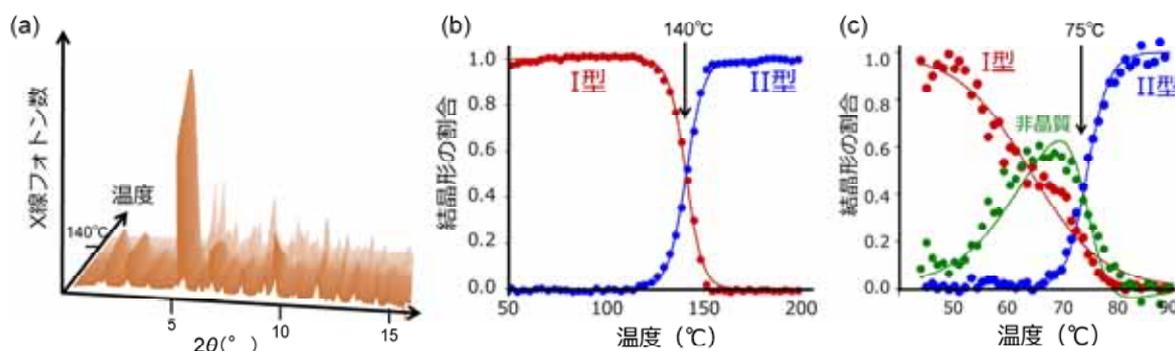


Fig. 1. (a) CAM I 型結晶の昇温過程における X 線粉末回折プロファイルの変化。(b) 添加剤非存在下での昇温過程における I 型および II 型結晶の割合の変化。(c) 添加剤 (パルミチン酸) 存在下における結晶形の割合の変化。全体から I および II 型の割合を差し引いたものを非晶質の割合とした。

### 4. 参考文献

1. 特許出願 2014-197259 「クラリスロマイシン製剤の製造方法」 出願人 静岡県立大学法人，発明者 板井茂，野口修治，岩尾康範，野沢健児，青木肇。