



医薬品原薬微小単結晶のX線回折データ測定（実地研修 BL2S1）

野口修治¹，犬飼晃基¹，MD アシュラフ アリ¹

¹ 静岡県立大学 薬学部・薬学研究院

1. 背景と研究目的

クラリスロマイシン（CAM; $C_{38}H_{69}NO_{13}$; 図1）は、発がんの原因となるピロリ菌の除菌にも用いられる14員環マクロライド系抗生物質である。CAMによる除菌効果をより高めるためには、CAMを胃内に長時間滞留して持続的に薬物放出を行うよう製剤化する方法が有効である。これまでのCAMの製剤開発研究において、CAMは酸性の水溶液と接触するなど、服用後の条件によっては結晶多形相転移が生じ、製剤からのCAM放出速度が変化し得ることを明らかにしてきた[1, 2]。その過程で、食品にも含まれる有機カルボン酸が製剤からのCAMの放出を抑制する現象を見いだした。CAMと有機カルボン酸との相互作用様式の基礎的知見を得ることを目的として、薄くて脆いものの単結晶が得られたCAMクエン酸塩結晶について、結晶構造決定のための回折強度データ測定実験を行った。

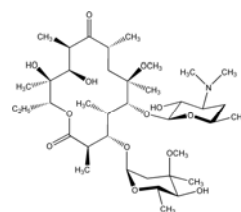


Fig. 1 CAMの化学構造

2. 実験内容

測定には、大きさが $0.01 \times 0.05 \times 0.4 \text{ mm}^3$ の単結晶を用いた。結晶は100 Kに冷却し、X線の波長は $0.750 \text{ \AA}$ ，振動角は 3° ，露光時間は10秒および2.5秒に設定した。データの完全性を高くするため、結晶の方位を初期取付位置から約 10° 傾けた条件でも測定を行った。格子定数決定と回折強度の算出はMOSFLMとXDSを、初期構造決定と構造精密化はSHELXTとSHELXLをそれぞれ利用して行った。

3. 結果および考察

CAMクエン酸塩結晶の空間群は $P2_1$ ，格子定数は、 $a = 20.29 \text{ \AA}$ ， $b = 14.32 \text{ \AA}$ ， $c = 9.02 \text{ \AA}$ ， $\beta = 101.9^\circ$ であり、 $\theta_{\text{max}} = 32.2^\circ$ （分解能 $0.703 \text{ \AA}$ ）までの97.3%の反射（観測反射数72,074，独立反射数14,930）を観測することができ、 $R_{\text{int}} = 0.035$ であった。SHELXTにより水分子以外の非水素原子の初期構造が得られた。精密化を進め、占有率の低い水分子以外の非水素原子に結合したすべての水素原子位置を差フーリエ図から決定できた。最終的にR因子は、 $R(F) = 0.0634$ ， $wR(F^2) = 0.1584$ に収束した。

結晶内においてCAM分子は、14員環部分の分子間水素結合を介して、 b 軸と平行にhead-to-tailの様式で直鎖状に配列していた。この分子配列様式は、これまで決定されたCAM結晶構造に共通して見られるものである。クエン酸分子はCAM分子の直鎖状配列の間に位置し、直鎖状配列間を橋渡しするようにCAMデソサミン部分のジメチルアミノ基および水酸基と水素結合を形成していた。クエン酸などのカルボン酸はCAMと粘性の高いゲルを形成することで放出抑制を起こすことが最近明らかとなっているが、ゲルにおいてもCAM分子配列同士を有機カルボン酸が水素結合を介して橋渡しする構造が存在する可能性が考えられる。

4. 参考文献

1. Suppressed release of clarithromycin from tablets by crystalline phase transition of metastable polymorph form I. Fujiki, S. *et al.* (2015). *J. Pharm. Sci.* **104**, 2641–2644.
2. Polymorphic transformation of antibiotic clarithromycin under acidic condition. Noguchi, S. *et al.* (2014). *J. Pharm. Sci.* **103**, 580–586.

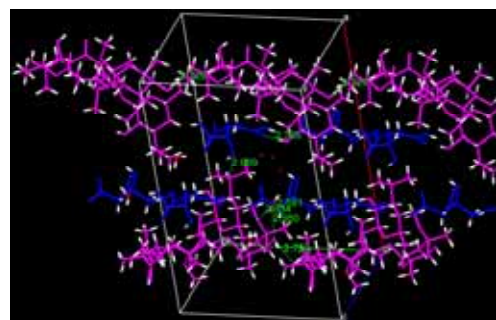


Fig. 2 CAMクエン酸塩の結晶構造（CAM，クエン酸，水分子はそれぞれ紫，青 赤で，水素原子は白で示す）