



医薬品原薬準安定結晶試料の XANES 測定

野口 修治, 伊藤 雅隆, 司馬 理佳
東邦大学 薬学部

キーワード：XANES, 結晶形, 医薬品原薬

1. 背景と研究目的

医薬品原薬は、経口投与後に相転移を起こし、原薬の溶出性や薬効に影響を与える可能性がある。14員環系マクロライドであるクラリスロマイシン (CAM) の安定形 II 型結晶は、胃内のような塩酸酸性条件下ではゲル化した後に準安定 A 型塩酸塩結晶を経て、安定 B 型塩酸塩水和物結晶に転移することが知られている[1]。A 型は乾燥すると非晶質化するなど非常に不安定であるため、その性状についての詳細は不明である。本測定実験では、A 型結晶に含まれる Cl⁻イオンに着目し、塩化物イオンの結晶内での化学的環境に関する知見を得るため、XANES 測定を実施した。

2. 実験内容

CAM 安定形 II 型結晶と塩酸水溶液から調製した A 型結晶試料を湿潤状態でポリエチレンに封入し、Cl K 吸収端 XANES 測定を BL6N1 で実施した。比較試料として、塩酸水溶液と B 型結晶粉末試料、およびシプロヘプタジン塩酸塩を用いた。測定は He 置換雰囲気下の室温で行い、エネルギーの校正は K₂SO₄ の硫黄 K 吸収端を利用した。測定時の検出モードは、ポリエチレンに封入した A 型結晶試料および塩酸塩水溶液試料の場合は蛍光収量法、結晶粉末試料の場合は電子収量法を用いた。測定した XANES スペクトルの表示と解析には Athena を利用した。

3. 結果および考察

CAM 塩酸塩 A 型結晶の XANES スペクトルは 2824–2829 eV の付近になだらかなピークをもつ形状であった。その形状は、CAM の三級アミンと Cl⁻イオンがイオン結合を形成している CAM 塩酸塩 B 型結晶やシプロヘプタジン塩酸塩結晶のものとは異なり、塩酸水溶液のものと酷似していた。このことは、A 型結晶中の多くの Cl⁻イオンは塩酸水溶液中の状態に近いことを示唆している。A 型結晶は、粉末 X 線回折データから決定された格子定数から、溶媒が占める体積の割合は約 35 % と非常に高い可能性が示されている。したがって、A 型結晶中では、Cl⁻イオンは CAM の三級アミノ基と強固にイオン結合を形成しているのではなく、溶媒領域に拡散しているものの割合が高いと考えられる。今後、他の医薬品原薬塩酸塩結晶の XANES スペクトルと比較し、スペクトルの形状と結晶構造中での Cl⁻イオンと他の原子・分子との相互作用様式との相関を検討する予定である。

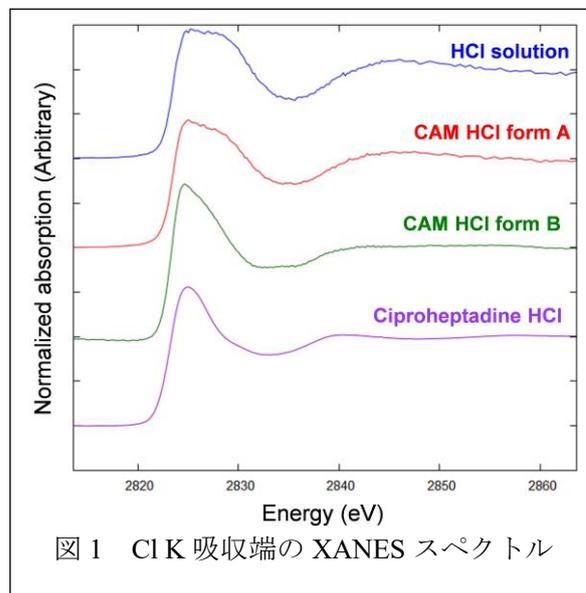


図1 ClK 吸収端の XANES スペクトル

4. 参考文献

1. Noguchi, S., Takiyama, K., Fujiki, S., Iwao, Y., Miura, K. & Itai, S. (2014). Polymorphic transformation of antibiotic clarithromycin under acidic condition. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **103**, 580–586.