29Q-pm29S

酸性条件下におけるクラリスロマイシンの結晶多形相転移の解析

○瀧山　圭[1], 藤木　定弘[1], 岩尾　康範[1], 野口　修治[1], 三浦　圭子[2], 板井　茂[1]
([1]静岡県大薬, [2]高輝度光科研セ)

【目的】14 員環マクロライド系抗生物質のクラリスロマイシン (CAM) は広範な抗菌スペクトルを有することから胃内ピロリ菌の除菌等，様々な感染症に用いられている．これまで, CAM は 0, I, II, III, IV, V 型結晶，塩酸塩水和物，methanol 溶媒和物の8つの結晶多形は報告されており，医薬品には安定形であるII型結晶が利用されている．既に当研究室では, II 型結晶が酸性条件下でゲル化することを明らかにしているが，胃内長期滞留を想定した酸性条件下におけるゲル化後の相転移については, いまだ明確になっていない. そこで本研究では, 酸性条件下での CAM の相転移について，粉末 X 線回折法 (PXRD) による解析を行った.

【方法】CAM II 型結晶と pH1.0 の HCl 水溶液を混合したものから，ゲルを経て生じる光沢のある結晶を遠心分離により回収し，洗液の pH が 3 以上になるまで蒸留水で洗浄した．その後，結晶を pH1.5，2.5，3.4 の HCl 水溶液中に懸濁し，粉末X線回折データを測定した．測定は，放射光施設 SPring-8 BL19B2 にて行い (課題番号 2012A1733) ，波長は 0.9996Å，温度は 37°C に設定した．

【結果・考察】PXRD の結果より，酸性条件下において II 型結晶から生じたゲルからは単斜晶系と考えられる新規結晶 (A 型) が生成し，続いて斜方晶系の塩酸塩結晶 (B 型) へ転移することが明らかとなった．さらに，B 型結晶由来の回折 X 線強度の時間変化を Hancock-Sharp 式を用いて解析したところ，B 型結晶の生成パターンは三次元核成長であり，その生成速度は，pH1.5 ; 2.096±0.034 h^{-1}，pH2.5 ; 0.755±0.018 h^{-1}，pH3.4 ; 0.380±0.005 h^{-1} と，pH が高くなるほど低下する傾向が認められた．以上より, CAM II 型結晶は，胃内に長時間滞留する場合，ゲルを経て A 型及び B 型結晶へと転移する可能性が考えられる．