



Cl または S 含有医薬品原薬共結晶の XAFS 測定

鈴木浩典¹, 渡辺竜矢², 田邊優衣¹, 松原大樹¹

1 東邦大学薬学部, 2 東邦大学大学院薬学研究科

キーワード：医薬品原薬, XAFS, 結晶多形, 共結晶

1. 背景と研究目的

医薬品原薬は、結晶形の違いにより溶解度や安定性などの物理化学的性質が異なることがあるため、医薬品製剤の開発・保存においては結晶多形や溶媒和物結晶の疑似多形を理解し、それらを精密に制御する必要がある。これまで結晶形の評価には、主として粉末 X 線回折法や赤外吸収スペクトル法などが用いられてきた。我々はこれまでに Cl または S を含む医薬品原薬を用いて、結晶中で各原子が置かれる環境の違いを Cl-K または S-K 吸収端近傍構造スペクトルの違いとして捉えることが可能であるという知見を得ている。本申請では、様々な化学構造を有する S 含有医薬品原薬を測定の対象とし、結晶中での対象原子周辺の環境の違いと、XAFS スペクトルの違いがどのように違うのかを検証する。今回のビームタイムでは S 原子を含むヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬であるシメチジン (CIM) とファモチジン (FAM)、およびその共結晶を用いて、その各試料の S-K 吸収端近傍構造スペクトルを取得した。

2. 実験内容

シメチジン (CIM) の結晶多形 (CIM_A と CIM_E) とファモチジン (FAM) の結晶多形 (FAM_A と FAM_B), および FAM とマレイン酸 (MALE) の共結晶 (FAM-MALE) を調製し測定試料とした。各試料の S-K 吸収端の測定を BL6N1 にて実施した。測定は He 置換雰囲気下の室温で行い、エネルギー校正は K₂SO₄ の S-K 吸収端を、測定時の検出モードは電子収量法を用いた。測定した XAFS スペクトルの表示と解析には Athena [1] を利用した。

3. 結果および考察

シメチジンの各結晶多形の S-K 吸収端近傍構造スペクトルを Fig. 1 に示す。いずれも 2472 eV に吸収端をもつが、吸収端よりも高エネルギー側の 2474–2490 eV 付近のスペクトルが結晶形ごとに異なっていた。今回新たに取得した CIM_E は 1 水和物であり、結晶構造においては、水分子がシメチジンの S 原子近傍に位置しており、その影響を受けてスペクトルに変化が見られたと考えられる。ファモチジンにおいても、結晶形ごとにスペクトル形状が異なっていた (Fig. 2)。1 分子の FAM には 3 つの S 原子が存在し、それらを平均したスペクトルが得られると考えられる。現在、結晶構造中での各 S 原子の周囲環境の解析を進めている。

4. 参考文献

1. B. Ravel and M. Newville, ATHENA, ARTEMIS, HEPHAESTUS: data analysis for X-ray absorption spectroscopy using IFEFFIT, *Journal of Synchrotron Radiation* **12**, 537–541 (2005).

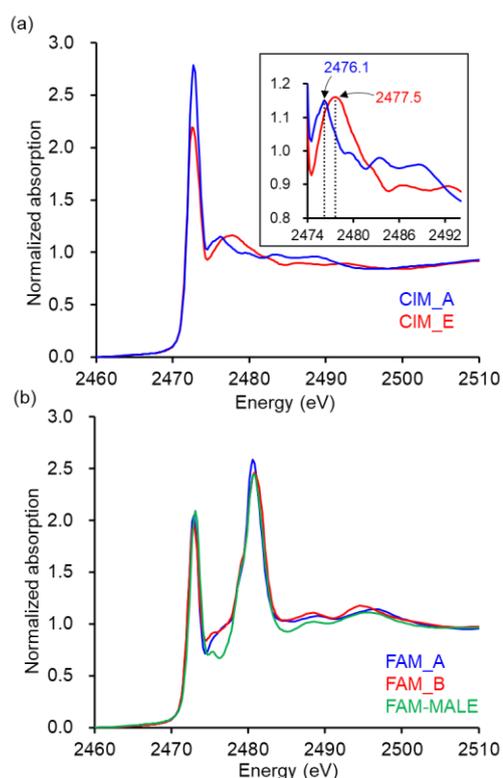


Fig. 1 シメチジン (a) およびファモチジン (b) 各結晶形の S-K 吸収端近傍構造スペクトル。