



## Cl または S 含有医薬品原薬の XAFS 測定

鈴木浩典<sup>1</sup>, 渡辺竜矢<sup>2</sup>, 太田寧々<sup>1</sup>

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

### 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。そのため、医薬品製剤の開発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、精密に制御する必要がある。これまで結晶形の評価には粉末 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 Cl または S 含有医薬品原薬を測定の対象とし、結晶中および固体分散体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網羅的に検証する。今回のビームタイムでは Cl 原子が共有結合した医薬品原薬結晶とその非晶質固体分散体を用いて、Cl-K 吸収端近傍構造スペクトルを取得した。

### 2. 実験内容

Cl 含有医薬品原薬として、Cl 原子を構造中に一つもつ非ステロイド性抗炎症薬インドメタシンを用いた。インドメタシンの準安定形である  $\alpha$  型を EtOH より再結晶化して調製し測定試料とした。また、ポリマーを用いてインドメタシンの非晶質固体分散体 (Solid dispersion : SD) を作製して測定試料とした。SD は 40°C, 湿度 75% で数日インキュベートし、一部を結晶化させた試料も調製し、XAFS スペクトルを測定した。各試料の Cl-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  $K_2SO_4$  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

測定した各試料の Cl-K 吸収端近傍構造スペクトルを Fig. 1 に示す。いずれの試料も 2823 eV に吸収端をもつ。インドメタシン  $\alpha$  型および固体分散体は 2829 eV に第 2 のピークをもつが、2830–2850 eV におけるスペクトル形状が明らかに異なり、XAFS スペクトルの取得によって両者を区別することが可能である。インドメタシンの非晶質固体分散体は高温、高湿度下での保存で  $\alpha$  型へと結晶化することが粉末 X 線回折測定により明らかとなっているが、その過程を XAFS スペクトルによっても追跡できることが明らかとなった。

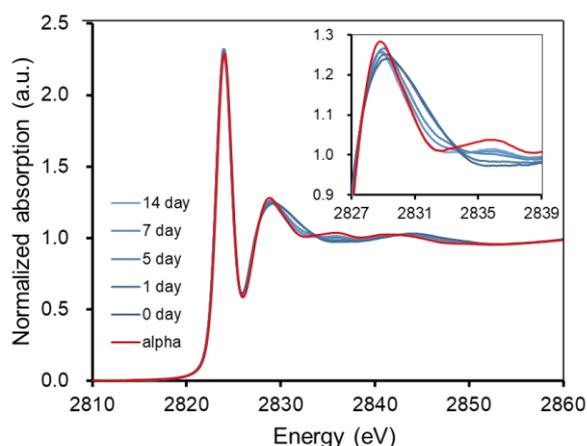


Fig. 1. インドメタシン固体分散体 (青) および  $\alpha$  型結晶 (赤) の XAFS スペクトル

### 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).