



Cl または S 含有医薬品原薬の XAFS 測定

鈴木浩典, 中村祐子, 松島将仁
東邦大学薬学部

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。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 S 原子を含む医薬品原薬シメチジンを用いて、その各種結晶多形の S-K 吸収端近傍構造スペクトルを取得した。

2. 実験内容

S 含有医薬品原薬としてシメチジンを用い、各種結晶多形 (Form A, B, C) を再結晶化により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 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

作製した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. 1a 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 (Fig. 1b および c)。スペクトル形状は Form A だけが明らかに異なり、Form B と C は類似していた。ただし、Form B と C はピーク強度がことなり、2472 eV 付近の第一のピーク強度は B のほうが大きく、一方、2477 eV 付近の第二のピーク強度は C のほうが大きかった。これらの違いは、結晶中での S 原子の周辺環境の違いを反映していると考えられ、現在、結晶構造と関連付けた説明が可能か解析を進めている。

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).

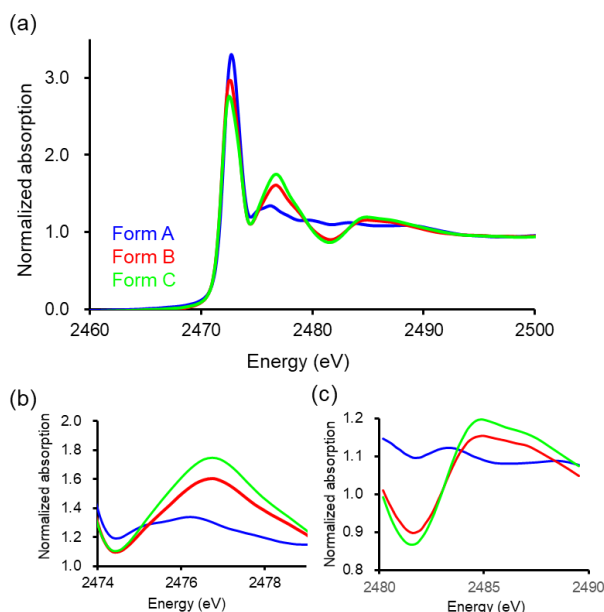


Fig. 1 シメチジン各結晶多形の S-K 吸収端近傍構造スペクトル。