



# Cl, S または P 含有医薬品原薬結晶多形の XAFS 測定

鈴木浩典  
東邦大学薬学部

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、結晶形ごとに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、医薬品の開発や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、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医薬品原薬の結晶形の評価に用いられてきた。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、Cl や S 原子を持つ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 Cl 原子を含む高脂血症試料薬であるベザフィブラート (BZF, Fig. 1) を用いて、その試料の Cl-K 吸収端近傍構造スペクトルを取得した。

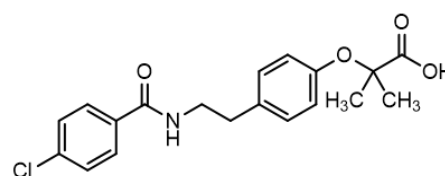


Fig. 1. BZF の化学構造

## 2. 実験内容

BZF の結晶多形 (BZF- $\alpha$  と BZF- $\beta$ ) を調製し測定試料とした。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 KCl の Cl-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

BZF- $\alpha$  と BZF- $\beta$  の Cl-K 吸収端近傍構造スペクトルを Fig. 2 に示す。いずれも 2823 eV に吸収端をもつが、吸収端よりも高エネルギー側のスペクトル形状が結晶形ごとに異なっていた。BZF は Cl が結合したベンゼン環のパラ位にアミド結合を有しており、ベンゼン環とともに共鳴構造をとっている。アミド結合は隣接分子と水素結合を形成することが明らかとなっていることから[2], その影響によってスペクトル形状が変化したと考えられる。現在、Cl 原子に影響を与える要素について、結晶構造のより詳細な検証を進めている。

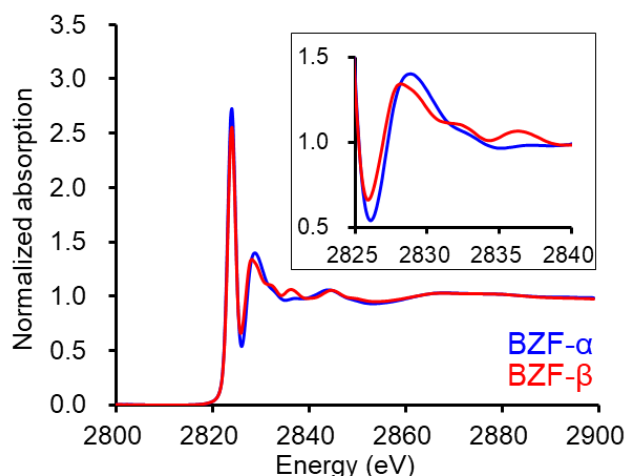


Fig. 2. BZF の Cl-K 吸収端近傍構造スペクトル

## 4. 参考文献

1. Ravel and Newville, 2005, *Journal of Synchrotron Radiation*.
2. Loya et al., 2018, *Cryst. Growth Des.*