



## XAFS-CT 法による錠剤中の医薬品原薬結晶性評価

野口 修治、黄 珍妃、鈴木 浩典、伊藤 雅隆  
東邦大学薬学部・大学院薬学研究科

キーワード：XAFS、X 線 CT 法、結晶多形、医薬品製剤

### 1. 背景と研究目的

医薬品原薬は、結晶あるいは非晶質であるかにより溶解度や溶解速度などの物性が異なるため、製剤中の医薬品原薬の結晶性評価は極めて重要な課題である。Cl、P、Br、S の元素に着目すれば、医薬品原薬の結晶形評価や結晶性評価に X 線吸収端近傍構造（XANES）スペクトル測定法が適用できることが最近明らかになっている<sup>[1-5]</sup>。本測定実験では、Br K 吸収端に着目し、Br 含有医薬品原薬の結晶および非晶質を含むモデル錠剤の CT-XAFS 測定を実施した。

### 2. 実験内容

ブロムヘキシシン塩酸塩（BRH）の II 形結晶と非晶質をそれぞれ半分の領域に含むモデル錠剤（直径 8 mm、厚さ 3 mm）を測定試料に用いた。エネルギーの校正は Au 箔の L3 吸収端を利用して行い、Br K 吸収端の 2 次元 XAFS 測定（13400-13650 eV, step 0.33 eV）と、XANES 領域を含む 8 点のエネルギー値での CT 測定を行った。

### 3. 結果および考察

2 次元 XAFS 測定による透過像（2048×2048 画素、1 画素 = 6.5  $\mu\text{m}$ ×6.5  $\mu\text{m}$ ）から得られた XANES スペクトルの比較から、錠剤試料の上端と下端では照射される X 線のエネルギーは約 40 eV の差があることが示唆された（Fig. 1）。BRH の II 型結晶と非晶質の Br K-XANES スペクトルには吸光度が最大となるピークの高エネルギー側で違いが見られ、その違いに基づいて II 型結晶と非晶質の区別が可能と推定された（Fig. 2）。今後、CT 測定データの処理ソフトウェアの整備を進めつつ、錠剤内における原薬の結晶性の三次元分布を明らかにする予定である。

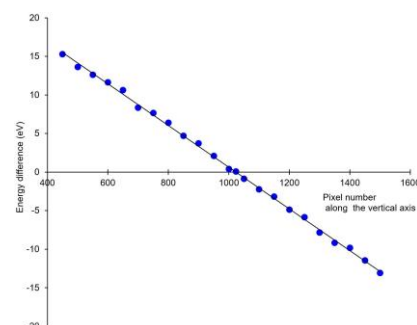


Fig. 1 試料照射位置によるエネルギーの違い

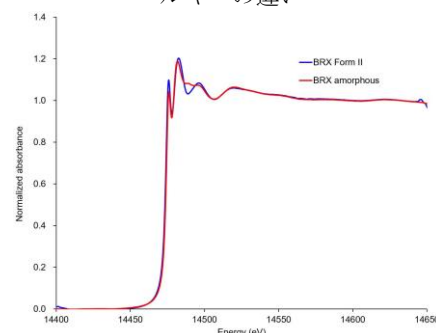


Fig. 2 Br K-XANES スペクトル

### 4. 参考文献

1. Direct detection of the crystal form of active pharmaceutical ingredients in tablets by X-ray absorption fine structure spectroscopy. Huang, Z. *et al.* (2022). *Int. J. Pharm.* **625**, 12257.
2. C-H $\cdots$ S hydrogen bonds in ampicillin and amoxicillin crystals investigated by sulfur K-edge X-ray absorption near-edge structure spectroscopy and single-crystal X-ray structure analysis. Suzuki, H. *et al.* (2022). *Chem. Pharm. Bull.* **70**, 731–734.
3. Investigation of physical properties of disodium etidronate tetrahydrate and application of phosphorus K-edge X-ray absorption near-edge structure spectroscopy. Ito, N. *et al.* (2021). *Pharm. Res.* **38**, 2147–2155.
4. Bromine K-edge X-ray absorption near-edge structure analysis on hydrobromide-salt crystals and the solid dispersion of active pharmaceutical ingredients. Suzuki *et al.* (2022). *Chem. Pharm. Bull.* **70**, 182–186.
5. Chlorine K-edge X-ray absorption near-edge structure discrimination of crystalline solvates and salts in organic molecules. Ito, M. *et al.* (2020). *Cryst. Growth Des.* **20**, 4892–4897.