



錠剤中における結晶多形転移の XAFS-CT 測定による解析

野口 修治
東邦大学薬学部

キーワード：XAFS、X線 CT 法、結晶多形転移、医薬品製剤

1. 背景と研究目的

医薬品原薬は、結晶形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形評価は重要な課題である。結晶多形の転移は温度や圧力の変化により引き起こされることがあるため、製剤製造工程において医薬品原薬の結晶多形転移が生じるリスクがある。これまで医薬品原薬の結晶形は 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を明らかにしてきたが[1-3]、本測定実験では錠剤製造時の圧力により Br 含有医薬品原薬結晶が錠剤内で相転移を起こす機構を明らかにするために CT-XAFS 測定を実施した。

2. 実験内容

加圧により結晶形が変化することが明らかとなっているブロムヘキシシン塩酸塩のⅢ形結晶を含むモデル錠剤 (直径 8 mm、厚さ 3 mm) を測定試料として用いた。Au 箔の L3 吸収端を利用してエネルギーの校正を行った。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 5 点のエネルギー値での CT 測定を実施した。

3. 結果および考察

2 次元 XAFS 測定による透過像 (2048×2048 画素) では、上端と下端では照射される X 線のエネルギーに差があることがこれまでの測定実験で明らかとなっている。そのエネルギー差を補正するため、2 次元 XAFS 測定の透過像データからエネルギーの値が同じである画素のみを抽出して新しい透過像データとして再構成するソフトウェアを開発した。同ソフトウェアにより処理して得られた透過像データでは、透過像の位置に関わらず同一の XANES スペクトルが得られようになった (Fig. 1)。今後、2 次元 XAFS 測定から得られた XANES スペクトルを基準として、CT 測定から得られる断層画像中の結晶形の同定をすすめ、錠剤内における原薬結晶形の三次元分布を明らかにしていく予定である。

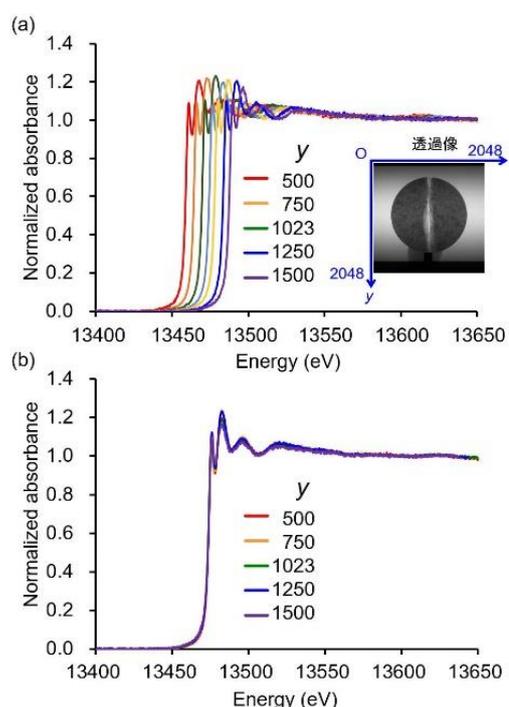


Figure 1. 2 次元 XAFS スペクトル
(a) エネルギー値による画素再構成の補正前。
(b) 補正後。

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. Analysis of cimetidine crystal polymorphs by X-ray absorption near-edge spectroscopy. Suzuki, H. *et al.* (2023). *Mol. Pharm.* **20**, 1213-1221.
3. Characterization of ambroxol and its hydrochloride salt crystals by bromine K-edge X-ray absorption near-edge structure spectroscopy and X-ray crystal structure analysis. Huang, Z. *et al.* *Chem. Pharm. Bull.*, in press.