



打錠による結晶多形転移の 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ので、医薬品原薬の結晶形評価は重要な課題である。錠剤製造工程では打錠時に大きな圧力が付加されるため、結晶多形相転移が生じることがある。しかし、その過程の詳細は不明である。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2次元 XAFS 測定と CT-XAFS 測定を実施した。

2. 実験内容

加圧により結晶形が0型へと変化することが明らかとなっているブロムヘキシン塩酸塩のIII形結晶を含むモデル錠剤(直径8mm、厚さ3mm)を種々の打錠力で調製し、測定に用いた。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4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

III型結晶と0型結晶のXAFSスペクトルは、13,550 eV付近に違いが見られ、これらの結晶形はXANESスペクトルにより区別可能であることが明らかとなった(Fig. 1)。III型結晶を原料として打錠力1kNで調製した錠剤のXAFSスペクトルは、III型結晶のものと同であった。一方、4kNで調製した錠剤のXAFSスペクトルは0型結晶のものに酷似していた。ブロムヘキシン塩酸塩のIII形結晶は、4kN/錠剤の打錠圧を付加された場合に錠剤中で0型結晶へと相転移を起こすことが示唆された。今後、錠剤内における結晶形の分布をCT-XAFS 測定のデータを用いて解析していく予定である。

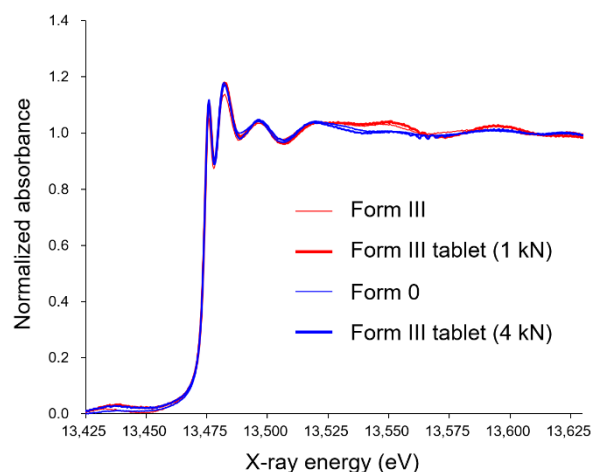


Figure 1. 2次元 XAFS スペクトル

4. 参考文献

1. 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.* **71**, 741–746.
2. Analysis of cimetidine crystal polymorphs by X-ray absorption near-edge spectroscopy. Suzuki, H. *et al.* (2023). *Mol. Pharm.* **20**, 1213–1221.
3. 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.