

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07001

研究課題名(和文) X線吸収端微細構造測定法による医薬品原薬評価法の開発と評価

研究課題名(英文) Development and evaluation of drug substance evaluation method by X-ray absorption edge microstructure measurement

研究代表者

野口 修治 (NOGUCHI, Shuji)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：60237823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではX線吸収端微細構造測定法(XAFS法)に着目し、医薬品原薬および製剤の解析に適用可能かを評価した。

医薬品原薬の結晶多形についてX線構造解析とXAFSスペクトル測定を行い、X線吸収原子が結晶内で形成している相互作用様式とXAFSスペクトル形状を比較した。その結果、水素結合やハロゲン結合、ハロゲン-相互作用などの非共有結合性相互作用が形成される場合であってもXAFSスペクトル形状の違いとして検出できることが明らかとなった。

XAFS法は原薬の結晶形評価としてのみならず、原薬分子が製剤中などで形成する分子間相互作用に関する元素特異的な知見が得られる有用性の高い測定法と期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は医薬品分子の形成する非共有結合性の弱い相互作用の形成をXAFSスペクトルにより検知できることを初めて明らかにした。XAFS法を用いることで医薬品製剤における原薬分子の分子レベルの状態をより詳細に評価できることが可能となり、医薬品製剤の設計あるいは品質評価をより高いレベルで遂行することを可能にすると期待できる。

研究成果の概要(英文)： In this study, we focused on the X-ray absorption fine structure (XAFS) method and evaluated its applicability to bulk pharmaceuticals and pharmaceutical formulations.

X-ray structural analysis and XAFS spectroscopic measurements were performed on the crystal polymorphs of bulk pharmaceuticals, and the XAFS spectral shapes were compared with the interaction patterns formed by the X-ray-absorbing atoms in the crystals. The results demonstrated that the formation of non-covalent interactions such as hydrogen bonds, halogen bonds, and halogen-interactions can be detected as differences in XAFS spectral shape.

The XAFS method is expected to be useful not only for the evaluation of crystal form of API, but also for element-specific information on intermolecular interactions formed by API molecules in pharmaceutical formulations.

研究分野：製剤学

キーワード：X線吸収スペクトル測定法

### 1. 研究開始当初の背景

薬理作用を示す医薬品原薬(有効成分)は、その結晶形あるいは結晶性により溶解度や溶解速度が異なるので、治療効果も異なる。したがって、製剤学的に医薬品原薬の結晶形の評価を行うことは極めて重要な課題となる。原薬結晶形の評価は、これまで粉末 X 線回折法、赤外吸収スペクトル法などが多用されており、近年ではラマン分光法、固体 NMR 法、あるいはテラヘルツ分光法なども用いられている。しかしどの評価法も多種多様な添加剤が大量に共存している医薬品製剤に対する評価法としては一長一短がある。このため、原薬検出の特異性が高く、かつ製剤を非破壊的に評価できる新しい測定法の開発が望まれていた。

### 2. 研究の目的

医薬品原薬および製剤の新しい評価法として、X 線吸収端微細構造測定法(XAFS 法)に着目した。XAFS 法とは、放射光 X 線を光源として試料の吸光度スペクトルを測定する方法である。どの元素も内殻電子の軌道エネルギーに相当する X 線を強く吸収するが、その吸光度スペクトルは X 線吸収原子の電子状態に応じて X 線吸収微細構造と呼ばれる特有の形状を示す。このため、XAFS 法を用いれば、物質を同定することや X 線吸収原子近傍の構造情報を得ることが可能となる。本研究では、XAFS 法を原薬の結晶・非晶質や製剤の解析に適用できる新規測定法として確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

Cl、Br、S などの元素を含み、結晶多形の存在が知られている医薬品原薬(インドメタシン、ブロムヘキシシ、アンピシリン、シメチジン等)について、再結晶化法により結晶多形の調製、および非晶質固体分散体の調製を行った。構造未知の結晶多形は、単結晶 X 線回折法により結晶構造を決定した。XAFS 測定は、あいちシンクロトロン光センターのビームライン BL6N1 または BL5S2 にて実施した。結晶多形の違いで XAFS スペクトルの形状に違いが見られる試料について、吸光度が大きく変化する X 線吸収端のエネルギー値やピーク部分のエネルギー値、吸光度等に注目し X 線吸収原子とその近傍の原子との相互作用様式と比較することで、X 線吸収原子の近傍構造と XAFS スペクトルとの相関を検討した。

### 4. 研究成果

Cl 元素を持つインドメタシンの結晶多形(α、β、γ 形)では、Cl K 吸収端 XAFS スペクトルが結晶多形毎に特有の形状を示した(図 1)。解析に適した単結晶構造が得られた α 形と β 形の結晶構造について高精度 X 線回折データを用いて結晶学的構造精密化を進めたところ、ベンゼン環に共有結合している Cl 原子は、α 形については結晶内で非共有結合性の相互作用は形成していないが、β 形ではカルボキシル基の酸素原子あるいはメトキシの酸素原子とハロゲン結合を形成していることが明らかとなった。このことから、ハロゲン結合の形成によって Cl 原子の電子状態が変化し、そのことが XAFS スペクトルの違いとして観測されたことが初めて明らかとなった。

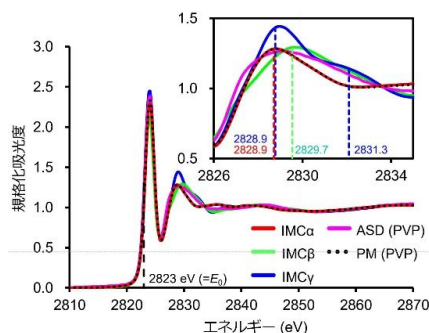


図 1 インドメタシン結晶の XAFS スペクトル

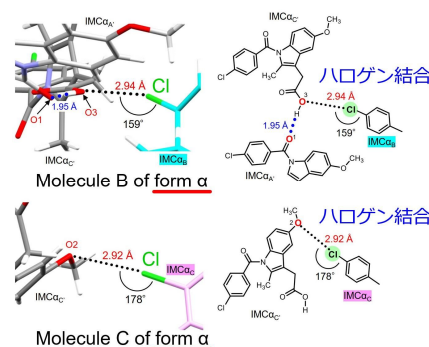


図 2 インドメタシン結晶中のハロゲン結合

Br 原子を持つブロムヘキシシ塩酸塩について、その 4 種の結晶形(0、1、2、S 形)の Br K 吸収端の XAFS スペクトルも結晶形により固有の形状を示した(図 3)。単結晶が得られた α、β、γ および S 形の X 線結晶構造解析の結果、これらの結晶構造間には、Br の関与するハロゲン結合形成の有無、Br に隣接するアミノ基の混成軌道様式、および Br と隣接分子のベンゼン環の間のハロゲン-π 相互作用(図 4)の有無など、Br の電子状態に影響を与える相互作用様式の違いがあることが明らかとなった。こうした違いが Br 原子の電子軌道の形状あるいはエネルギーを変化させたために、XAFS スペクトルの形状の違いとして観測されたと考えられた。

さらに、複数の製薬企業から上市されているブロムヘキシシン塩酸塩錠について、アルミ箔とポリプロピレンからなる製剤包装中のみまま XAFS 測定を行った場合でも、XAFS スペクトルに基づいて錠剤中の結晶形を同定できることを初めて明らかにした。

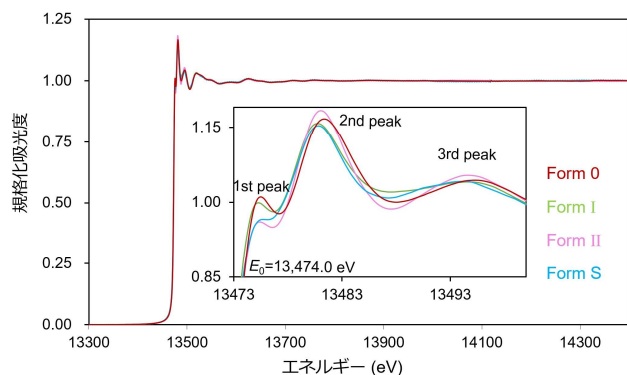


図3 ブロムヘキシシン結晶の XAFS スペクトル

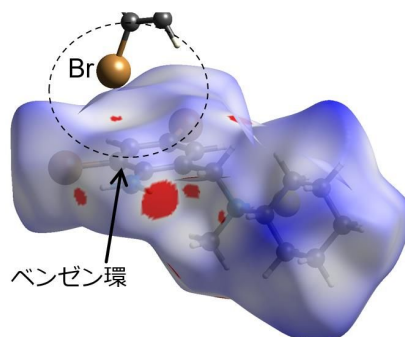


図4 ハロゲン- $\pi$ 相互作用

スルフィド結合を形成している S 原子を持つ抗生物質のアンピシリン（無水物結晶と 3 水和物結晶）とアモキシシリン（三水和物結晶）の S K 吸収端 XAFS スペクトルの例では、アンピシリン無水物結晶のみが他とは異なる特有の形状を示した（図 5）。結晶構造を詳細に検討したところ、各結晶の S 原子は共通して水素結合を形成していたが、その幾何学的配置および、水素供与基の種類が芳香族性の C 原子か飽和炭化水素鎖かという違いが見られた（図 6）。この違いが S 原子の電子状態の違いを引き起こして XAFS スペクトルの違いとして観測されたと考えられた。また、シメチジン結晶の例では、シメチジン分子の持つスルフィド結合性の S 元素が形成する水素結合様式の違いとともにシメチジン分子のコンフォメーションの違いによる S 原子の結合角の変化が XAFS スペクトルの変化を引き起こしている可能性も明らかとなった。

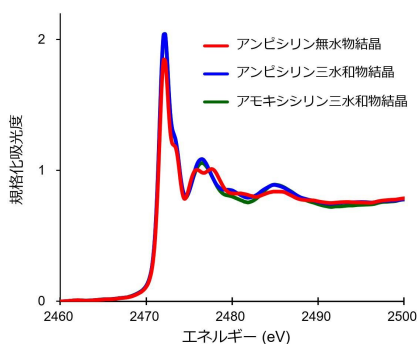


図5 アンピシリン・アモキシシリン結晶の XAFS スペクトル

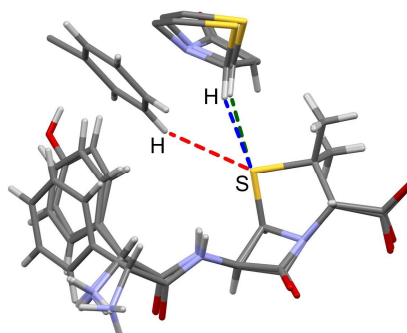


図6 アンピシリン・アモキシシリン結晶の C-H...S 水素結合

このように、水素結合やハロゲン結合、ハロゲン- $\pi$ 相互作用など、比較的弱いと考えられてきた非共有結合性の相互作用を医薬品分子が形成する場合であっても、XAFS スペクトル形状の違いとして検出できることが本研究により初めて明らかとなった。これらの相互作用は、医薬品原薬結晶や医薬品製剤において一般に形成されるものであるが、これまで特異的に検出することは困難であった。したがって、XAFS 法は原薬の結晶形評価としてのみならず、原薬分子が製剤中などで形成する分子間相互作用に関する元素特異的な知見が得られる新規測定法として幅広い応用が可能であると期待できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Naoya, Hashizuka Takahiko, Ito Masataka, Suzuki Hironori, Noguchi Shuji	4. 巻 635
2. 論文標題 Comparison of the physical properties of disodium etidronate amorphous forms prepared by different manufacturing methods	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 122723 ~ 122723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2023.122723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hironori, Matsushima Masahito, Ito Masataka, Noguchi Shuji	4. 巻 20
2. 論文標題 Analysis of Cimetidine Crystal Polymorphs by X-ray Absorption Near-Edge Spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1213 ~ 1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Huang Zhenni, Suzuki Hironori, Ito Masataka, Noguchi Shuji	4. 巻 625
2. 論文標題 Direct detection of the crystal form of an active pharmaceutical ingredient in tablets by X-ray absorption fine structure spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 122057 ~ 122057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2022.122057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hironori, Matsubara Daiki, Nakata Yuuki, Ito Masataka, Noguchi Shuji	4. 巻 70
2. 論文標題 C-H...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	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 731 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hironori, Tomita Asumi, Ito Masataka, Noguchi Shuji	4. 巻 70
2. 論文標題 Bromine K-Edge X-Ray Absorption Near-Edge Structure Analysis on Hydrobromide-Salt Crystals and the Solid Dispersion of Active Pharmaceutical Ingredients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 182 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Naoya, Hashizuka Takahiko, Ito Masataka, Suzuki Hironori, Noguchi Shuji	4. 巻 38
2. 論文標題 Investigation of Physical Properties of Disodium Etidronate Tetrahydrate and Application of Phosphorus K-Edge X-Ray Absorption Near-Edge Structure Spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 2147 ~ 2155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-021-03151-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Tatsuya, Ito Masataka, Suzuki Hironori, Terada Katsuhide, Noguchi Shuji	4. 巻 607
2. 論文標題 Reduced deliquescency of isosorbide by cocrystallization and mechanisms for hygroscopicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120959 ~ 120959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.120959	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hironori, Iwata Moemi, Ito Masataka, Noguchi Shuji	4. 巻 18
2. 論文標題 X-ray Absorption Near-Edge Spectroscopy Analysis of Indomethacin in Crystalline Forms and in Amorphous Solid Dispersions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 3475 ~ 3483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00405	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Masataka, Suzuki Hironori, Noguchi Shuji	4. 巻 20
2. 論文標題 Chlorine K-Edge X-ray Absorption Near-Edge Structure Discrimination of Crystalline Solvates and Salts in Organic Molecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 4892 ~ 4897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.0c00790	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 黄 Zhenni、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 X線吸収微細構造分光法を併用したCTによる錠剤の構造解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村 洋介、坂本 詩織、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 グリクロピラミド共結晶のX線吸収端近傍構造解析スペクトル測定による分子間相互作用の評価
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 直也、橋塚 貴彦、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 エチドロネートの物性評価とX線吸収スペクトルの適用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 間柄 遥陽、桑原 優太、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 X線吸収端近傍構造スペクトル測定によるフィブラート系薬剤を用いた固体分散体中の分子間相互作用解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 黄 Zhenni、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 Structure analysis of the tablet by CT combined with X-ray absorption fine structure spectroscopy
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野瀬 直希、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 揮発性深共晶溶媒を用いた固体分散体の調製
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐々木 祐莉、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 CMCナノファイバーを用いた苦味マスキング粒子の調製
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤 有里、伊藤 雅隆、坂本 知昭、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 テラヘルツ分光法を用いた錠剤物性評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 若尾 なつみ、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 XANESと熱分析によるコアモルファスの分子間相互作用評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎 広泰、岩田 結里子、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 深共晶溶媒に対する医薬品原薬の溶解度測定
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 雅隆、岩田 結里子、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 深共晶溶媒を利用した医薬品原薬の共結晶及び塩結晶の調製
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 伊藤 雅隆、榎本 梨沙、藤沼 健太、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 インパースガスクロマトグラフィー及び電荷量測定装置を用いた水和物/無水物APIの粉体物性評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 槌野 文音、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 XANES測定法及び単結晶X線構造解析によるバダデュスタットの結晶多形評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口修治
2. 発表標題 XANES測定法による医薬品原薬・製剤の解析
3. 学会等名 名古屋大学シンクロトン光研究センターシンポジウム(2022) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内盛 天智、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、武田 佳彦、野口 修治
2. 発表標題 カルメロースを用いた医薬品原薬の苦味マスキング
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蕁澤 明音、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 スルファミトキサゾールの新規塩の構造解析及び溶解性測定
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高倉 弘樹、田邊 優衣、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 溶解性改善を指向したファモチジン-ニコチン酸塩の調製と物性解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhenni Huang, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi
2. 発表標題 Chlorine K-edge X-ray absorption fine structure spectroscopy analysis of bromhexine hydrochloride polymorphs
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井出村 泰明、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 ペミロラストカリウムの多成分結晶化による水和物転移の抑制
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 祐子、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 アルベンダゾールの共結晶調製による溶解性改善
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 雅隆、渡辺 竜也、鈴木 浩典、寺田 勝英、野口 修治
2. 発表標題 共結晶化によるイソソルピドの潮解性改善および吸湿機構の解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 我妻 杏美、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 スプレードライヤーを用いた医薬品原薬の苦味マスキング
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田邊 優衣、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 X線吸収端近傍構造解析によるファモチジンとその共結晶の性状解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木 航、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 カルメロース類を用いた苦味マスキングの検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大桑 星、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 共結晶化によるピリドスチグミン臭化物の潮解性改善
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松島 将仁、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 シメチジン結晶多形のX線吸収端近傍微細構造解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zhenni Huang, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi
2. 発表標題 Evaluation of the crystal polymorphs of bromhexine hydrochloride by X-ray absorption fine structure spectroscopy
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 太田 寧々、鈴木 浩典、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 X線吸収端近傍構造スペクトル解析によるクロピドグレル結晶多形の評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本 隆矢、伊藤 雅隆、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 ホスラブコナゾール L-リシン エタノール溶媒和物の脱溶媒機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhenni Huang, Hironori Suzuki, Masataka Ito, Shuji Noguchi
2. 発表標題 塩酸プロムヘキシシンのX線吸収微細構造分析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 雅隆、丸山 紗季、鈴木 浩典、野口 修治
2. 発表標題 オルメサルタンメドキシミルの結晶構造解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 浩典、岩田 萌美、伊藤 雅隆、野口 修治
2. 発表標題 X線吸収端近傍構造スペクトル測定によるインドメタシン結晶多形の判別と固体分散体中の結晶状態評価
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 浩典  (SUZUKI hironori)  (20625694)	東邦大学・薬学部・講師   (32661)	
研究分担者	伊藤 雅隆  (ITO Masataka)  (30792410)	東邦大学・薬学部・講師   (32661)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------