

1. 実施課題番号 : 2006B0129
2. 実施課題名 : 放射光粉末回折法による粉末医薬品の結晶転移現象の構造解析に基づく評価
3. 実験責任者 : 製剤機械技術研究会 会長 寺田勝英
4. 使用ビームライン : BL19B2
5. 実験結果 :

【目的】

本研究は医薬品固形製剤中に含まれる微量（1%未満）の不純物を非破壊で測定し、検出する技術の開発を目的としている。固形製剤は製造工程の圧力・湿度条件などにより、その中で物理化学的に不安定である結晶多形・擬似多形（溶媒和物）の混入・生成の可能性があるが、近年は品質保証・評価の観点から、これら微量の多形成分を検出する技術開発が重要となっている。一般に製剤中の不純物は製剤を溶解し既存の分析技術（HPLC, LC-MS など）を使うことにより検出することが可能であるが、結晶多形は同じ化合物でありながら結晶構造のみが異なる不純物であることから、溶解を必要とするこれらの方法を使うことが出来ない。また一般的な非破壊分析である、IR、ラマン分光法では、1%以下の微量な多形成分について十分な感度を有していないため、製剤の評価には用いることが出来ない。

一方、高輝度放射光による回折測定を行うことにより、固形製剤（錠剤）中の結晶構造の異なる成分（多形成分）による回折ピークを直接観測できる。この手法は完全な非破壊分析であり、さらに数ミリメートルの広い範囲に X 線を照射することができるため、錠剤内部の成分分布の不均一性の影響を受けない、錠剤全体を平均化したデータを得ることが出来る。また、表面を被覆しているコート型錠剤であっても、X 線が被覆を透過するため、問題なく内部を調べることが出来る。これらの利点により、放射光を使った回折法は固形製剤（錠剤）の評価方法として大変優れている。

【実験】

今回の測定では、1) 高輝度放射光を使った、錠剤の最適な測定条件を調べること、2) 微量成分の検出限界を調べること、の二点を目的とした測定を行った。試料錠剤は主剤としてフェノプロフェンカルシウム、賦形剤として乳糖を含む直径 8mm の錠剤を用いた。主剤・賦形剤ともに結晶構造は既知であり、主剤結晶からの回折の最強線（回折角約 5°（波長 1.2Å）の二重線（Fig.1 の F））が、賦形剤の回折線（Fig.1 の L1, L2）とまったく重ならないことを確認している。測定は SPring-8 BL19B2 の IP デバイシユラカメラを用い測定波長は有機物結晶に最適な 1.2Å とした。

【結果・考察】

＜最適条件の探索＞錠剤形状は直径 8mm で厚さが 2.5mm, 5.0mm, 5.0mmR, 5.0mmR コート錠の 4 種類を使用した。それぞれについて、主剤 1%濃度および、プラセボ（主剤を含有しない）を用意した。最初に測定方法の検討として、2.5mm, 5.0mm 厚錠剤および同プラセボを用い、振動角 30° の振動法と直径を回転軸とする回転法で 15 分露光測定を行った。なお、IP の読み取りによる変動を避けるため、できるだけ同条件で読み取りを行っている。その結果、主剤によるピークはいずれの錠剤でも確認できた。2.5mm 厚（振動法）の測定データ（主剤からの回折ピーク F および賦形剤によるピーク L1, L2）を図 1 に示す。

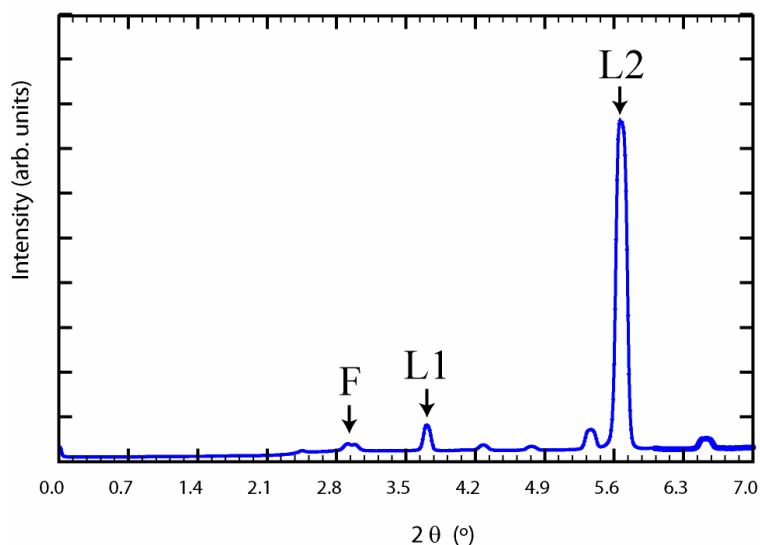


図 1 錠剤からの回折データ

ピーク強度は 2.5mm 厚（振動法）、2.5mm 厚（回転法）、5mm 厚（振動法）、5mm 厚（回転法）の順に強いことが分かった。最も強い 2.5mm 振動法と最も弱い 5mm 回転法では、約 4 倍の強度差があった。これは、錠剤の大部分を占める乳糖による X 線の吸収が大きいためと考えられる。振動法では、ほぼ厚さ方向にのみ X 線が透過するが、回転法では、X 線が錠剤の直径（8mm）方向を透過する角度が存在するため、錠剤による X 線の吸収の影響を大きく受け、ピーク強度が減少するとともに、高角側のピーク形状がやや崩れる傾向が見られた。しかしながら、錠剤試料全体を平均化した情報を得るためには、錠剤全体に X 線が照射される回転法が最も望ましいため、以後は回転法を用いた測定とした。従って試料による吸収の影響は X 線の波長選択により最適化することを考慮する必要がある。

一方、R 錠（丸みを持つ錠剤）、コート錠（表面をフィルムコートした錠剤）についても同様の条件で測定を行い、ピーク強度が平型錠とほぼ同じになることが確認できた。ただし、コート錠では、わずかにピーク強度が減少しており、コート成分による X 線吸収が無視できないことが分かった。

＜検出限界の見積もり＞検出限界の推定を S/N 比を元にして行った。すなわち検出限界を $C \cdot 3 \cdot N_b / N_p$ （ただし、C は主剤濃度、 N_b はベースライン変動、 N_p はピークの高さ）と考え、上記の各条件で計算を行った。 N_b はいずれの測定条件でも約 200 カウントであったため、検出限界はピークの高さに依存する結果となり、それぞれ 0.09, 0.10, 0.19, 0.36%であった。このことは検出限界が錠剤の形状や測定方法により大きく影響を受けること、測定条件の最適化により、0.1%以下の成分の検出が十分に期待できることを意味している。一方、定量方法をさらに検討した結果、内部標準として乳糖のピーク（図 1, L1 と L2）を、信号強度としてピーク面積を使う内標準法により、錠剤の形状や測定方法の影響を比較的減らした測定が可能であることが示された。しかしながらこのデータ処理を行ってもピーク強度比に 10%以内の値のばらつきが残っているため、測定方法の違いは無視することが出来ない。

最後に、検量線法による定量分析を行う予備測定として、5mm 厚錠剤を回転法で測定し、0.1, 0.05, 0.02, 0.01, 0.005 重量%濃度の検出を試みた。この測定は微小なピークの検出を期待し露光時間を 1 時間とした。測定の結果、S/N 比を考慮しないピークの検出という点では、濃度 0.02%以上で主剤によるピークを確認することが出来た。

以上、本実験では錠剤形状と主剤検出限界の条件を明らかにすることができた。この結果は今後予定している検量線を用いた微量成分の定量分析を行う上で重要と考えている。