

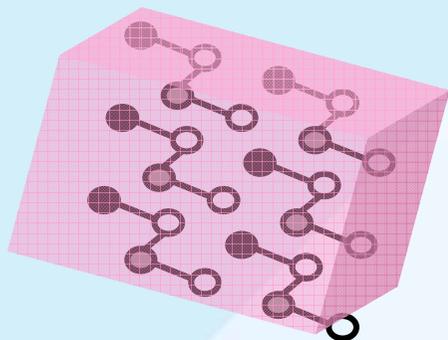
日本薬学会
第130年会 @岡山



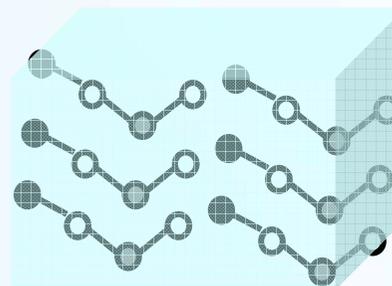
放射光を用いた粉末X線回折法による
錠剤中の微量の結晶多形の測定

29 Mar, 2010
@岡山大学 津島会場A21
田辺三菱製薬(株)
創剤研究部 増田勝彦

医薬品における結晶多形



形結晶



形結晶

- ・分子間相互作用の有無/強弱の違い
- ・分子運動性の違い
- ・固体表面分子部位の違い

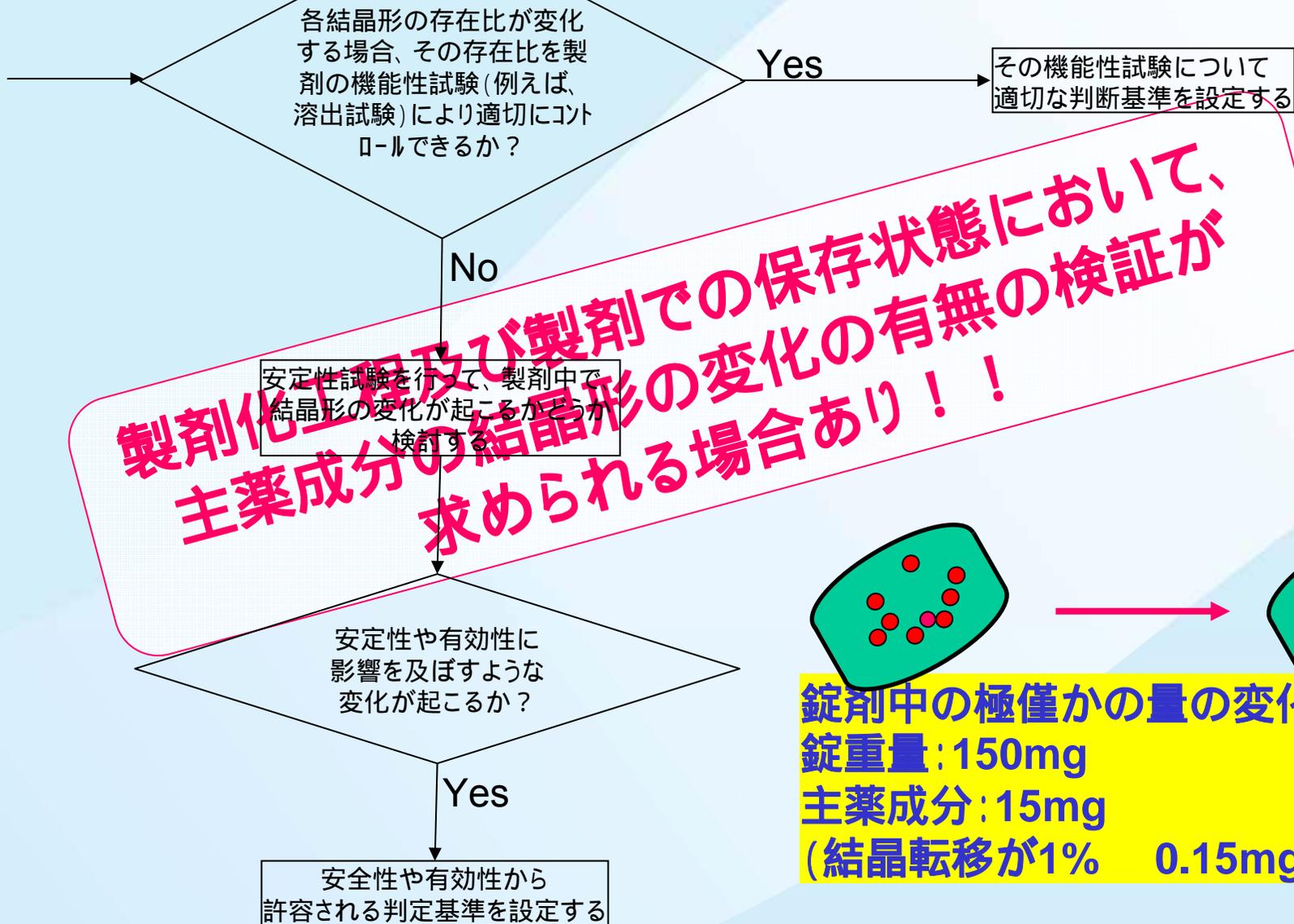
・溶解性(溶解速度)、ぬれ性が変化

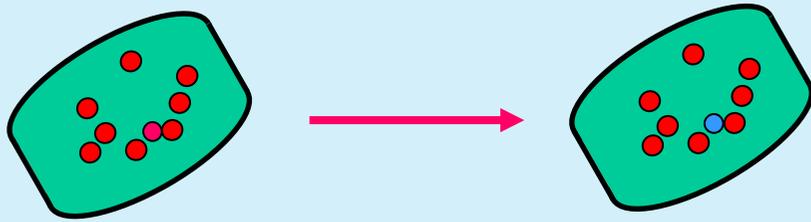
- ・物理的安定性が変化
- ・化学的安定性が変化
- ・製造性、収率が変化

血中濃度推移、薬理効果、毒性が異なる 場合がある

医薬品 結晶多形:レギュレーション

平成13年:医薬審発第568号





製剤中の微量の主薬成分の結晶の変化の確認方法

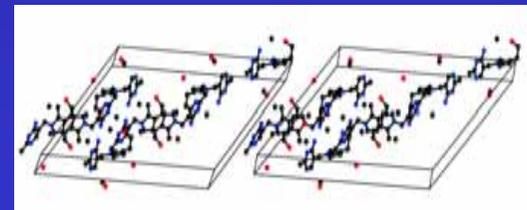
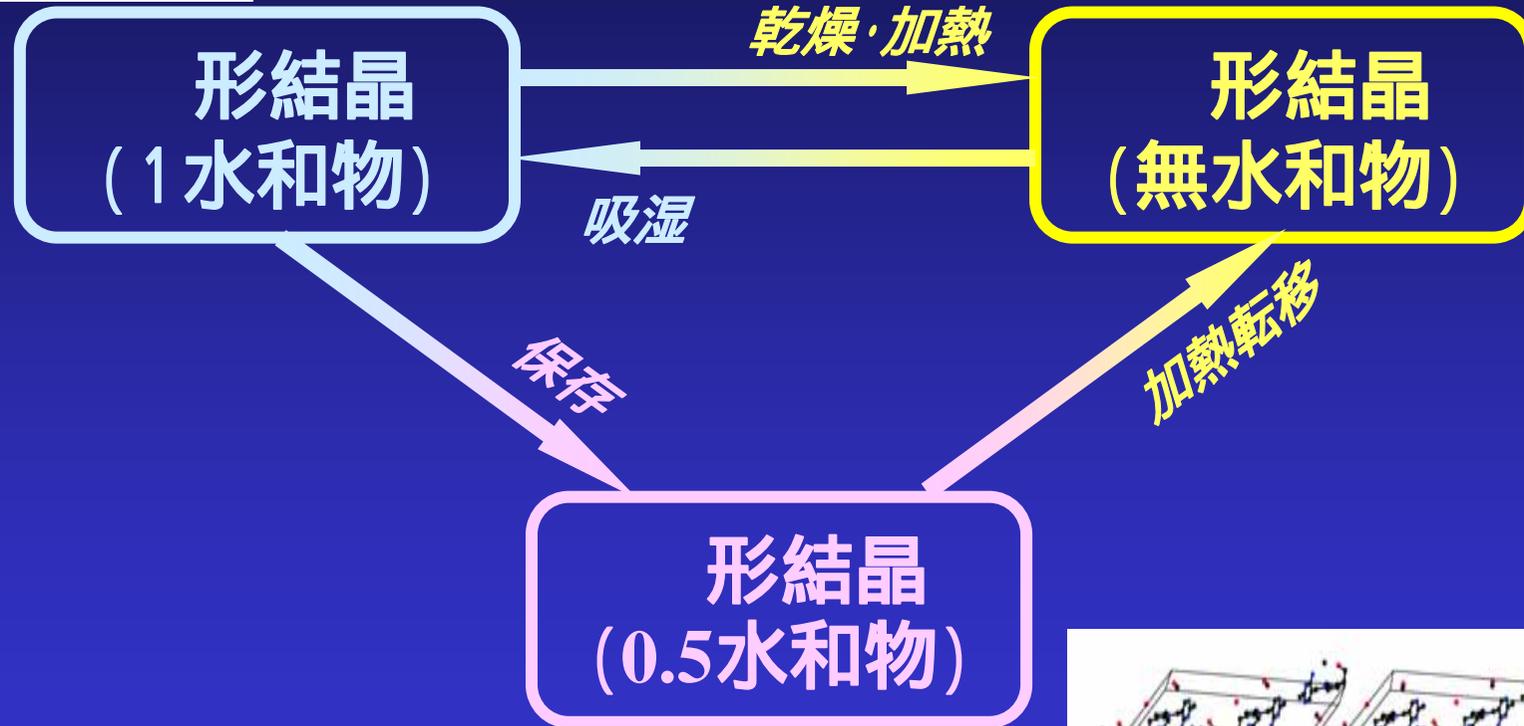
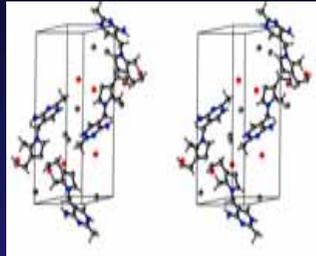
1. 直接的に確認する手法
粉末X線回折、ラマン分光法、THzスペクトラム
固体NMR、NIR・・・等々
2. 製剤物性/特性値の変化を確認する方法
溶出試験、崩壊試験、硬度・・・等々

直接的 + 高感度で検出できる方法が望ましい

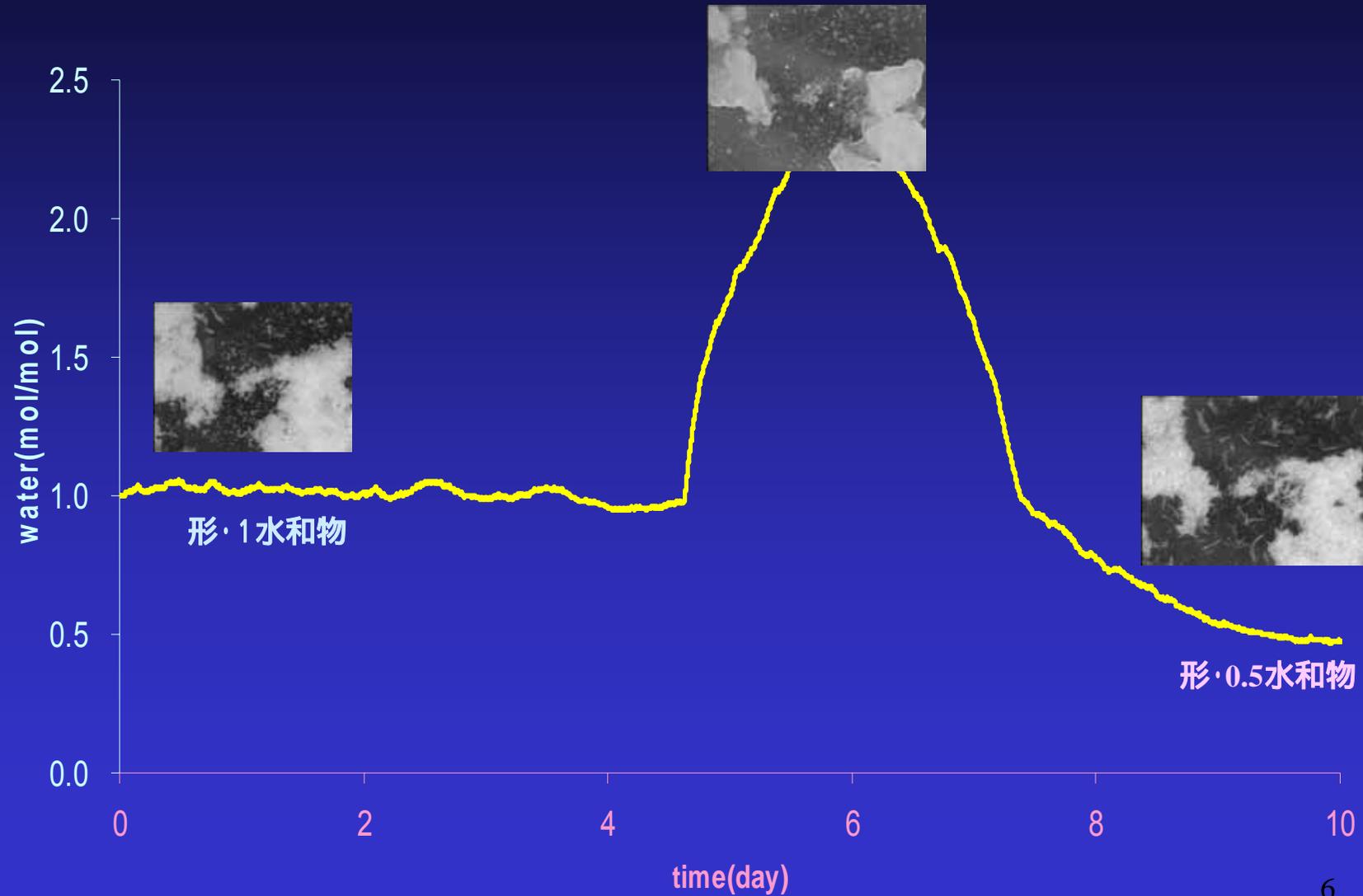
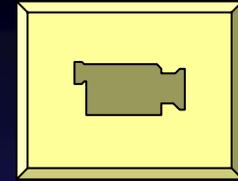
SP8放射光粉末回折法を用いてはどうか



塩酸アミン 擬似結晶多形 転移相関図



塩酸チアミン 形結晶 形結晶 (不可逆)
水分吸着測定 (87%RH)



塩酸チアミン (形結晶 形結晶) 転移速度解析

実験方法

4種の飽和塩を調製



相対湿度表

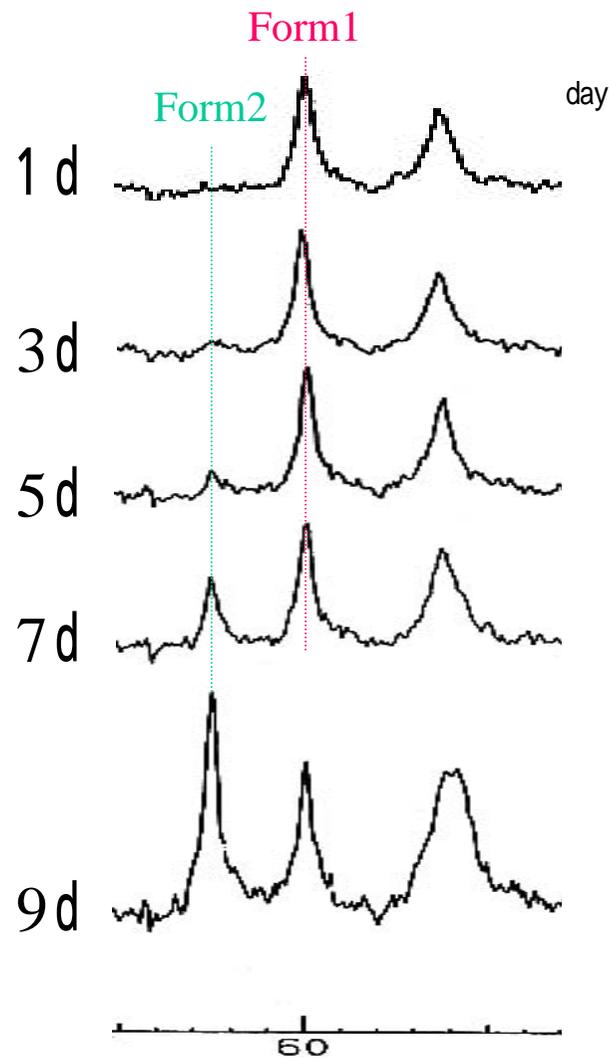
	sat. NaCl	sat. KBr	sat. KCl	sat. KNO ₃
25	75.3	80.9	84.3	93.6
30	75.1	80.3	83.6	92.3
40	74.7	79.4	82.3	89.0
50	74.4	79.0	81.2	84.8

デシケータに塩酸チアミン 形結晶を入れ、
25~50 のインキュベータに保存

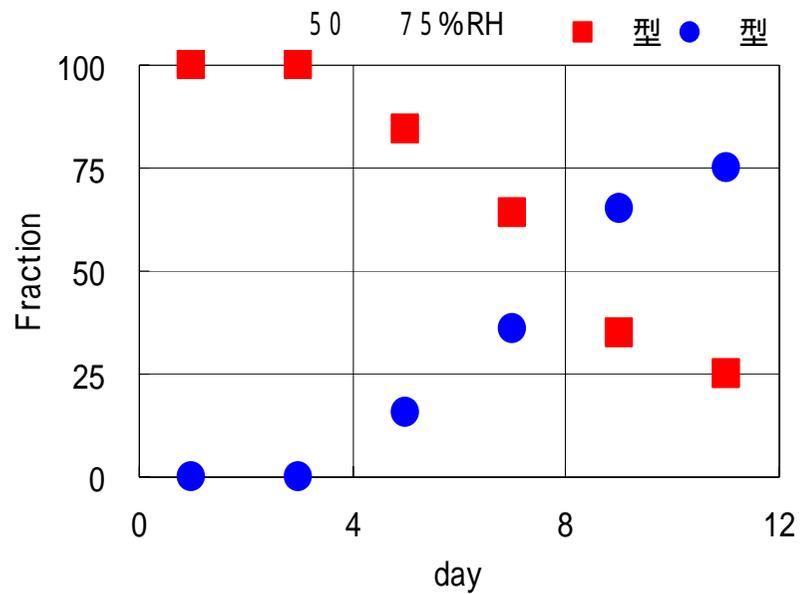


数時間 ~ (数日) ~ 百数十日間に取り出しXRD測定

Form1 (1水和物) 加湿 Form2 (0.5水和物)



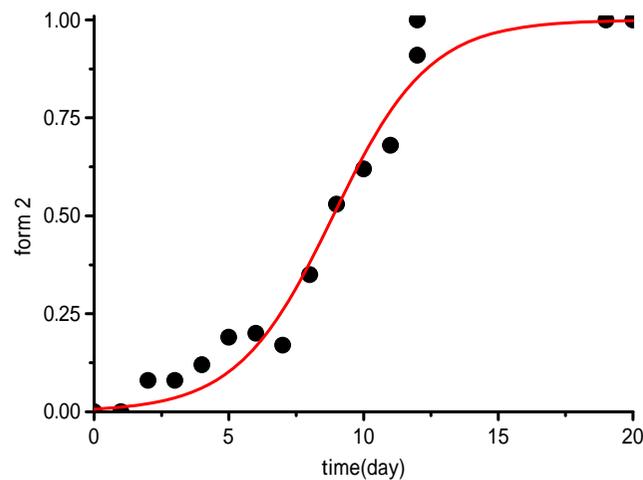
day	型	型	型	型
1	100	0	100.0	0.0
3	100	0	100.0	0.0
5	1.65	0.3	84.6	15.4
7	1.6	0.9	64.0	36.0
9	1.6	3	34.8	65.2
11	1	3	25.0	75.0



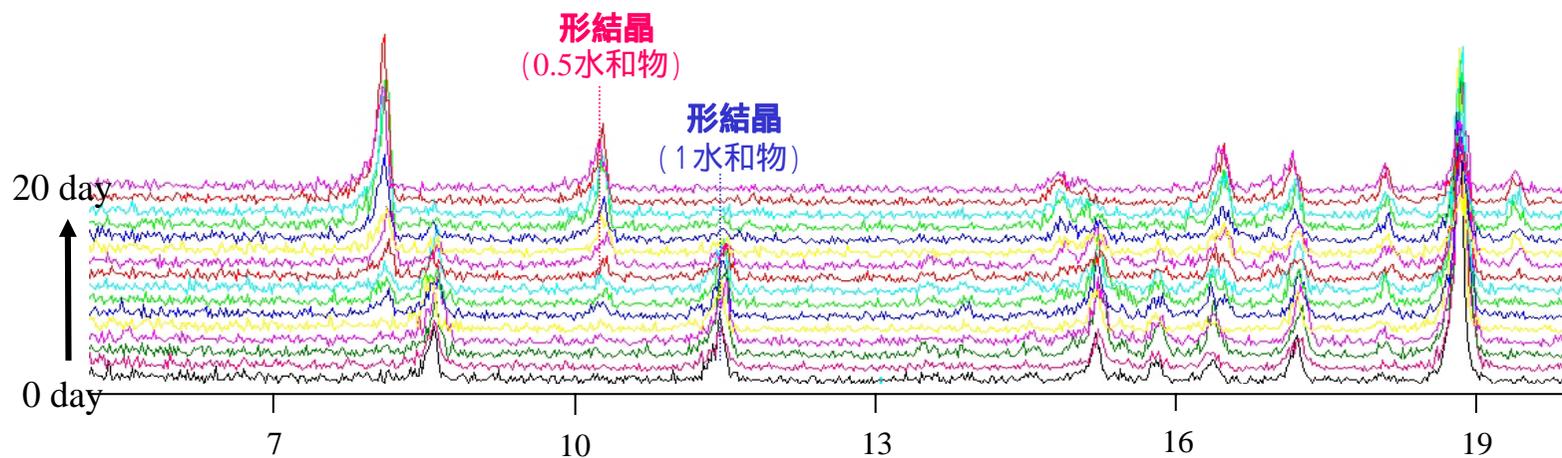
固体NMRによる定量

塩酸チアミン 形結晶 形結晶 (不可逆)

湿度制御下でのXRDパターン



50 sat-NaCl

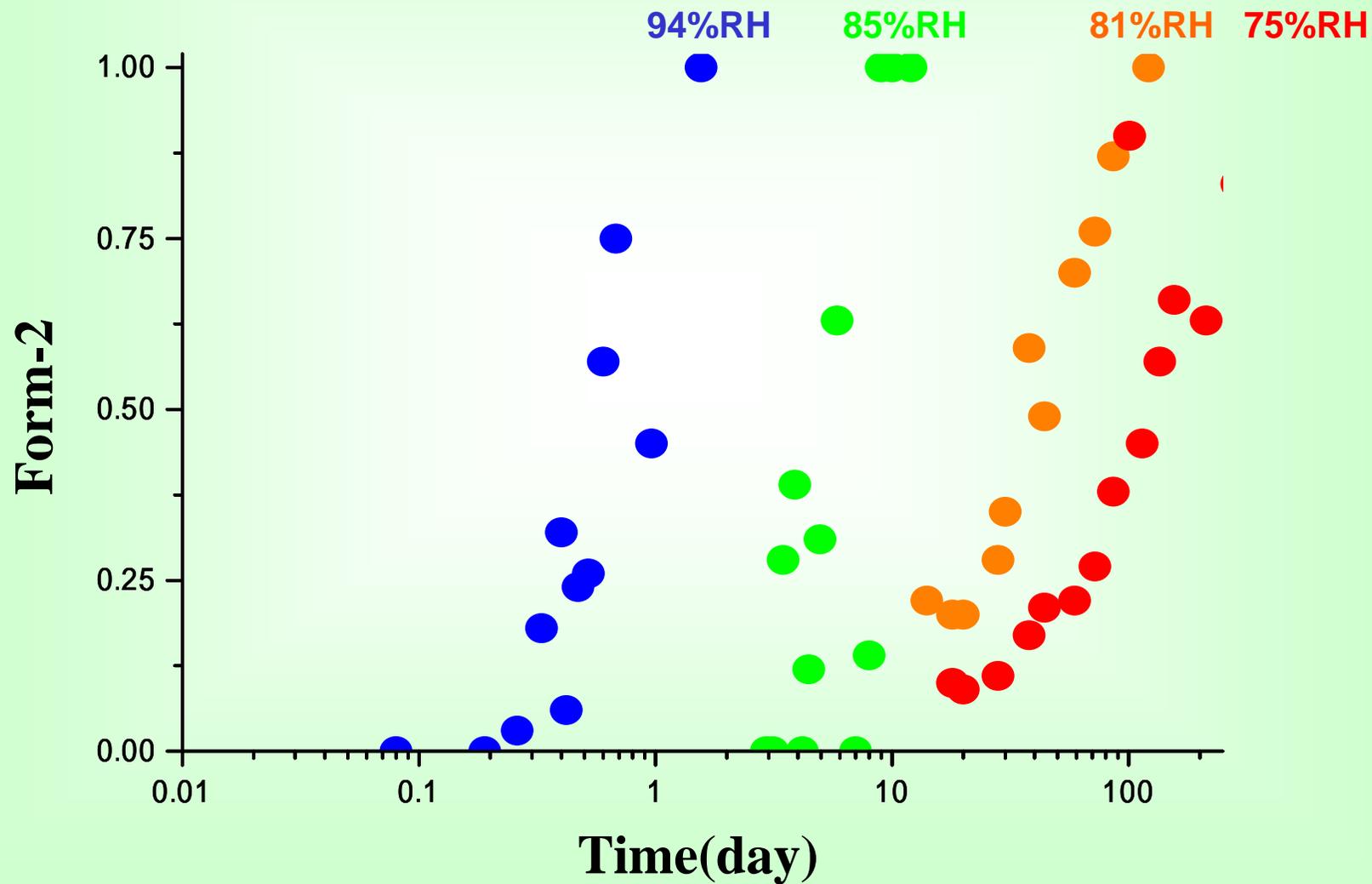


塩酸アミン

形結晶

形結晶 (不可逆)

25

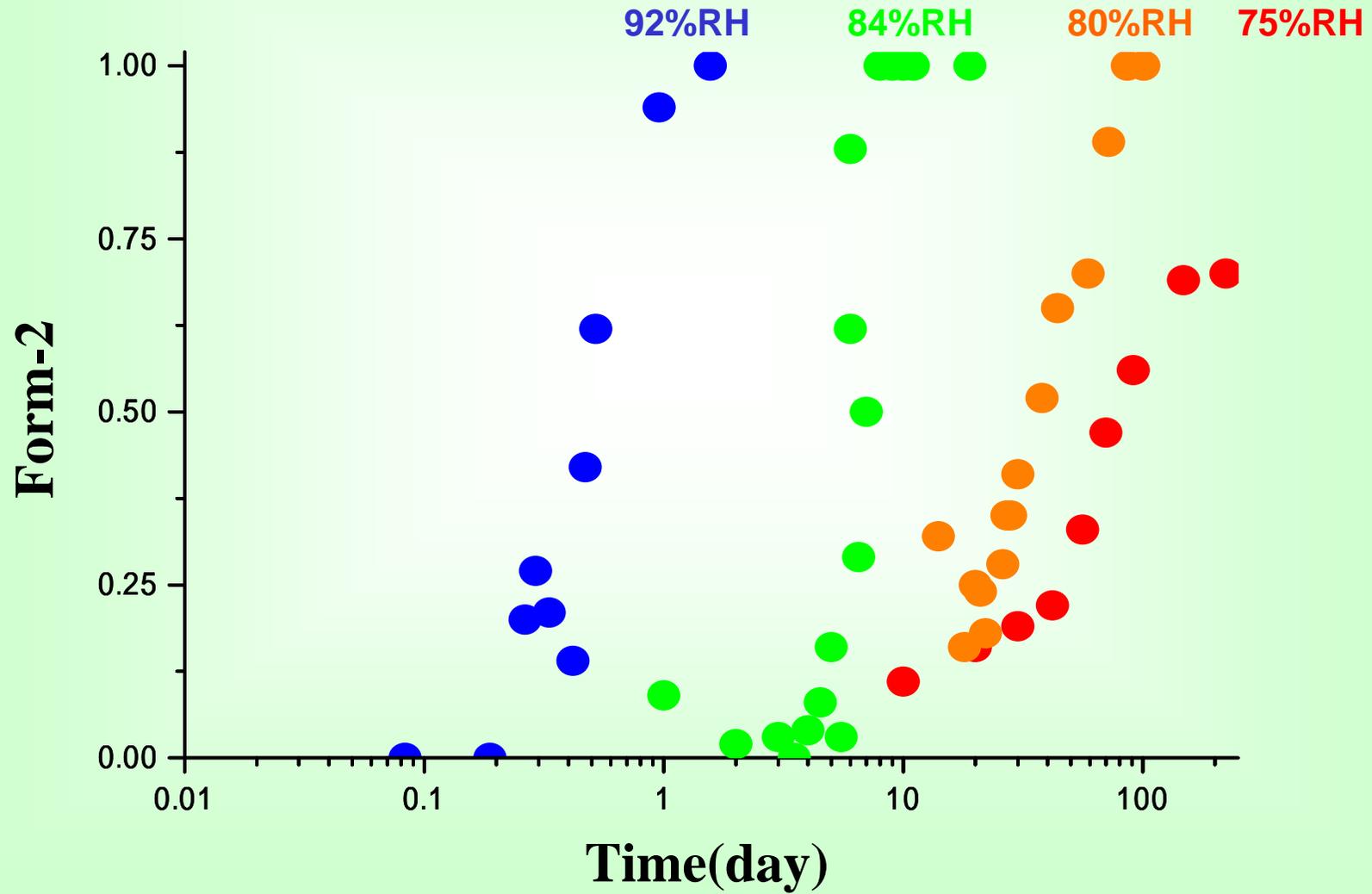


塩酸アミン

形結晶

形結晶 (不可逆)

30

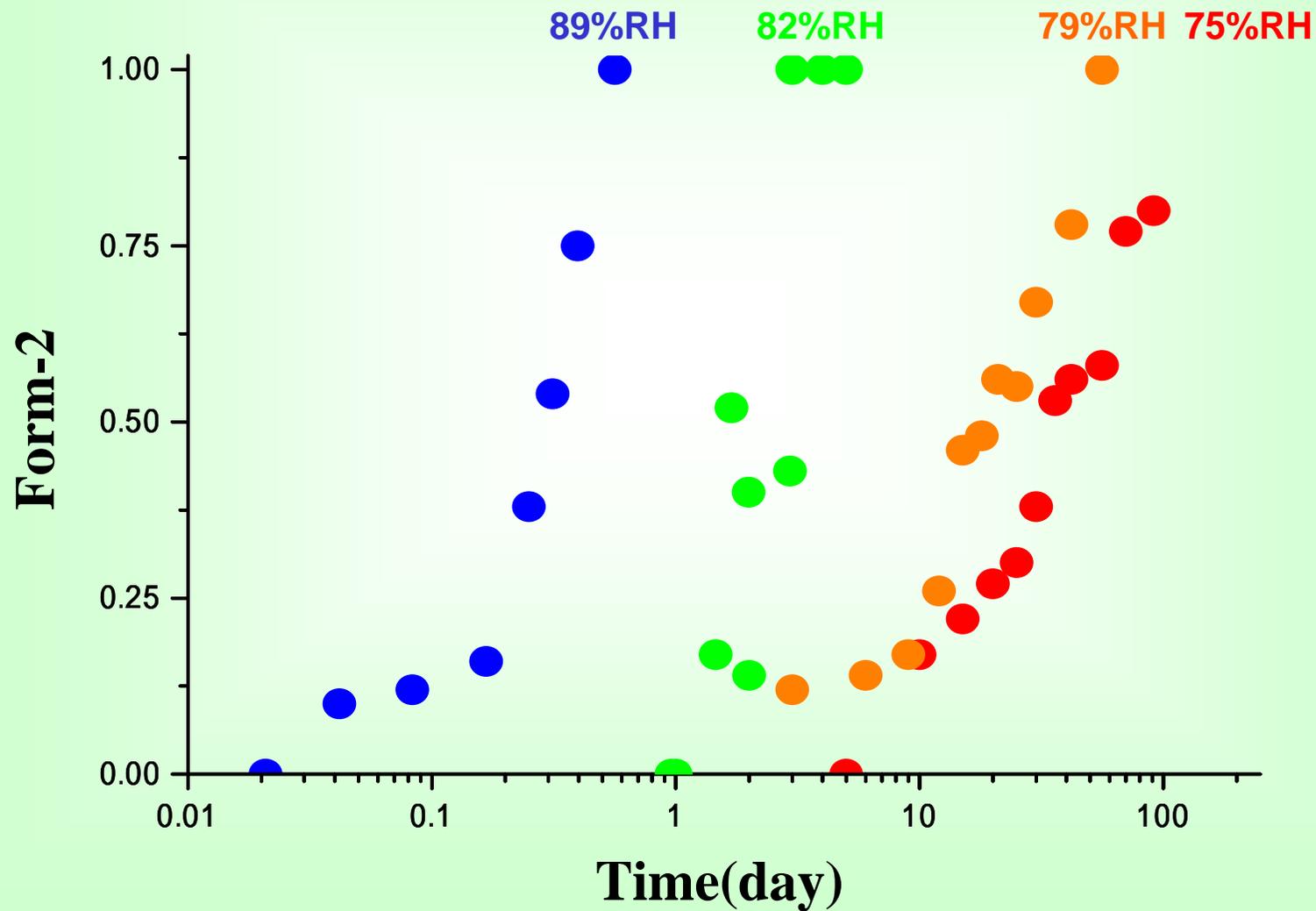


塩酸アミン

形結晶

形結晶 (不可逆)

40

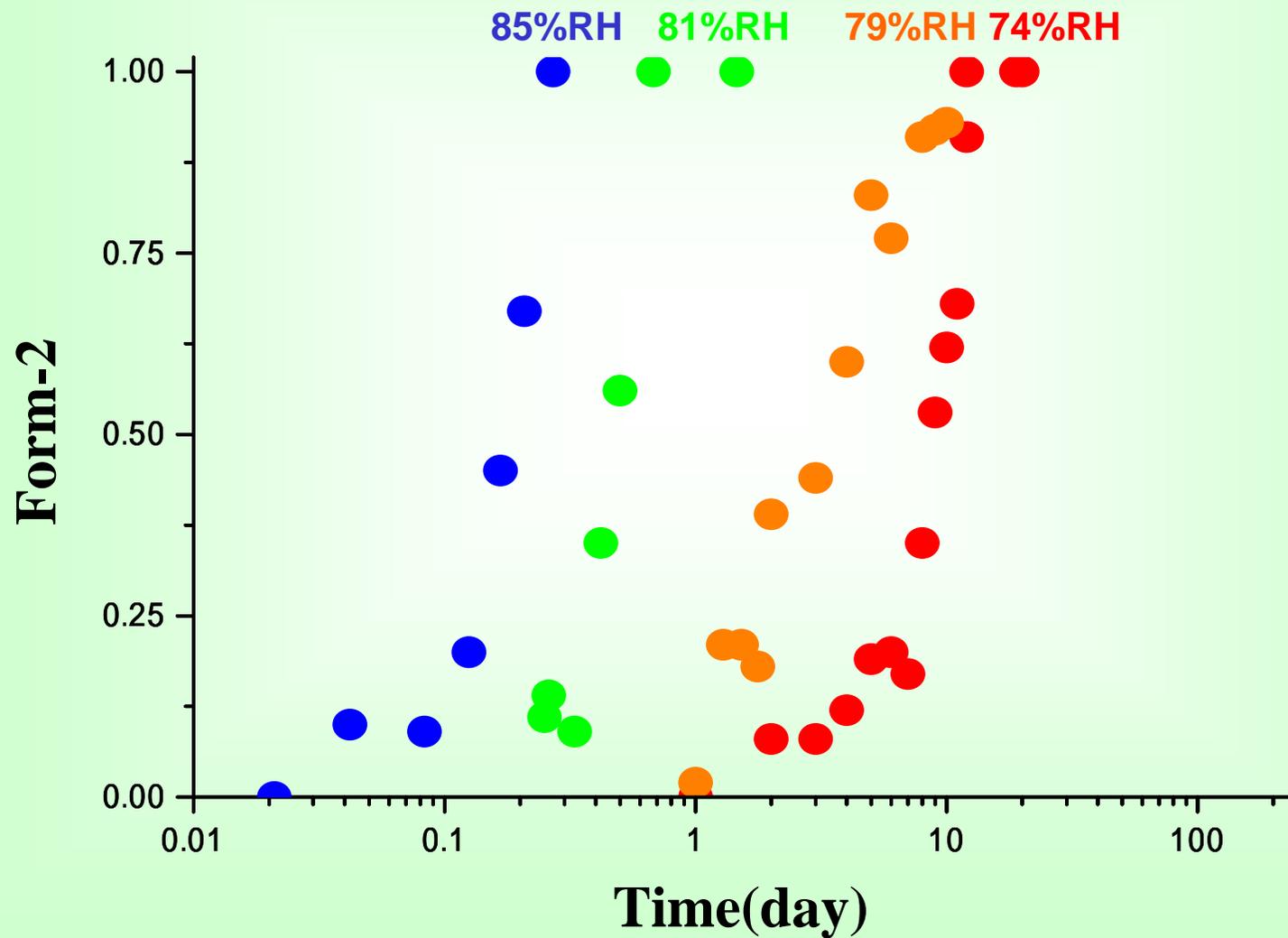


塩酸アミン

形結晶

形結晶 (不可逆)

50



塩酸アミン 形結晶 形結晶 (不可逆)

Arrhenius plot

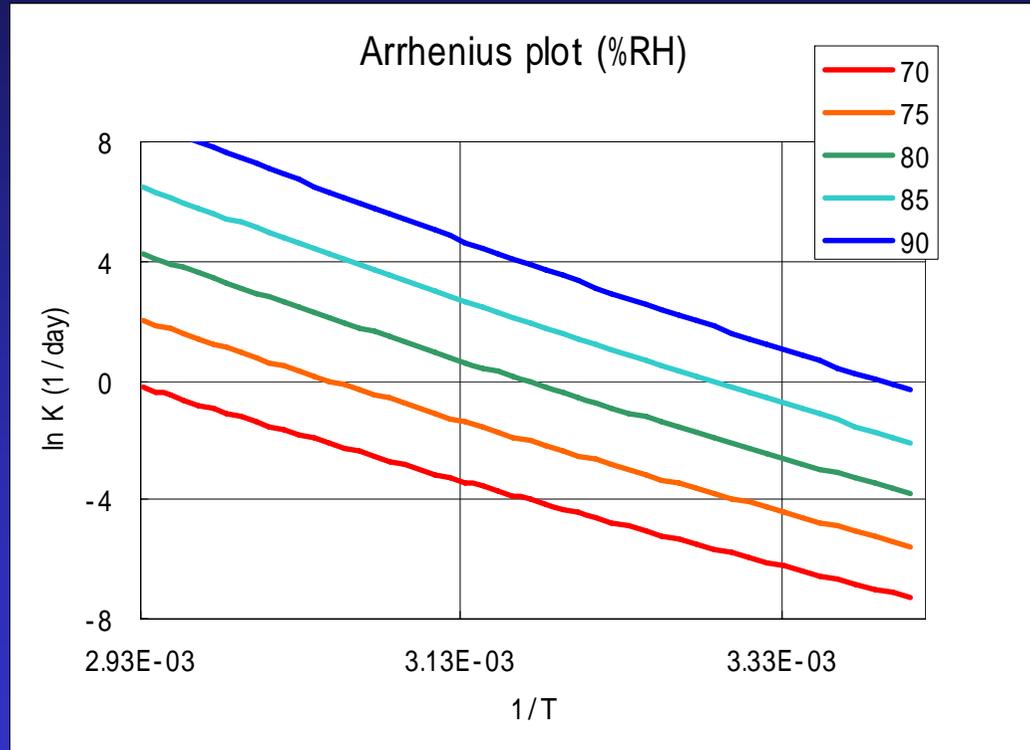
各温湿度での転移の
速度定数(K)を算出
(Prout-Tompkins)

$$\log\left(\frac{x}{1-x}\right) = Kt + C$$

相対湿度 v.s. lnKで
直線関係を確認

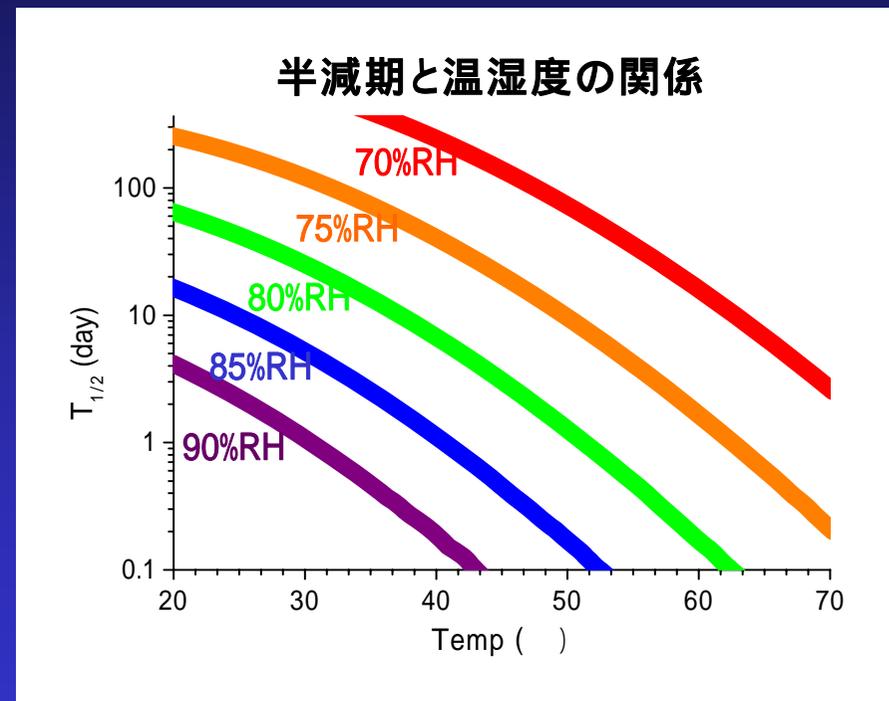
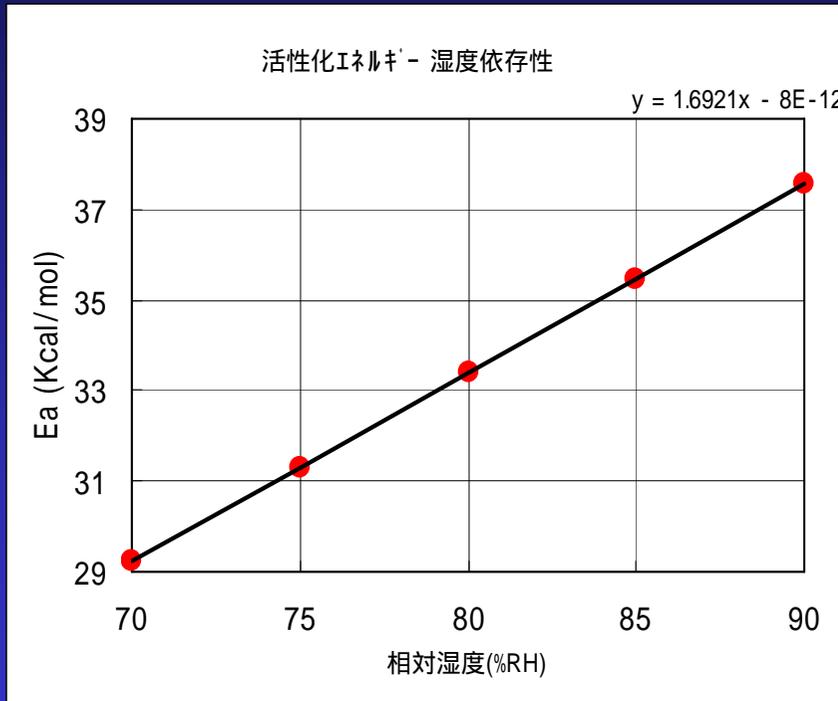
(0.98)

この関係式から



塩酸アミン 形結晶 形結晶 (不可逆)

活性化エネルギー - の湿度依存性と 半減期

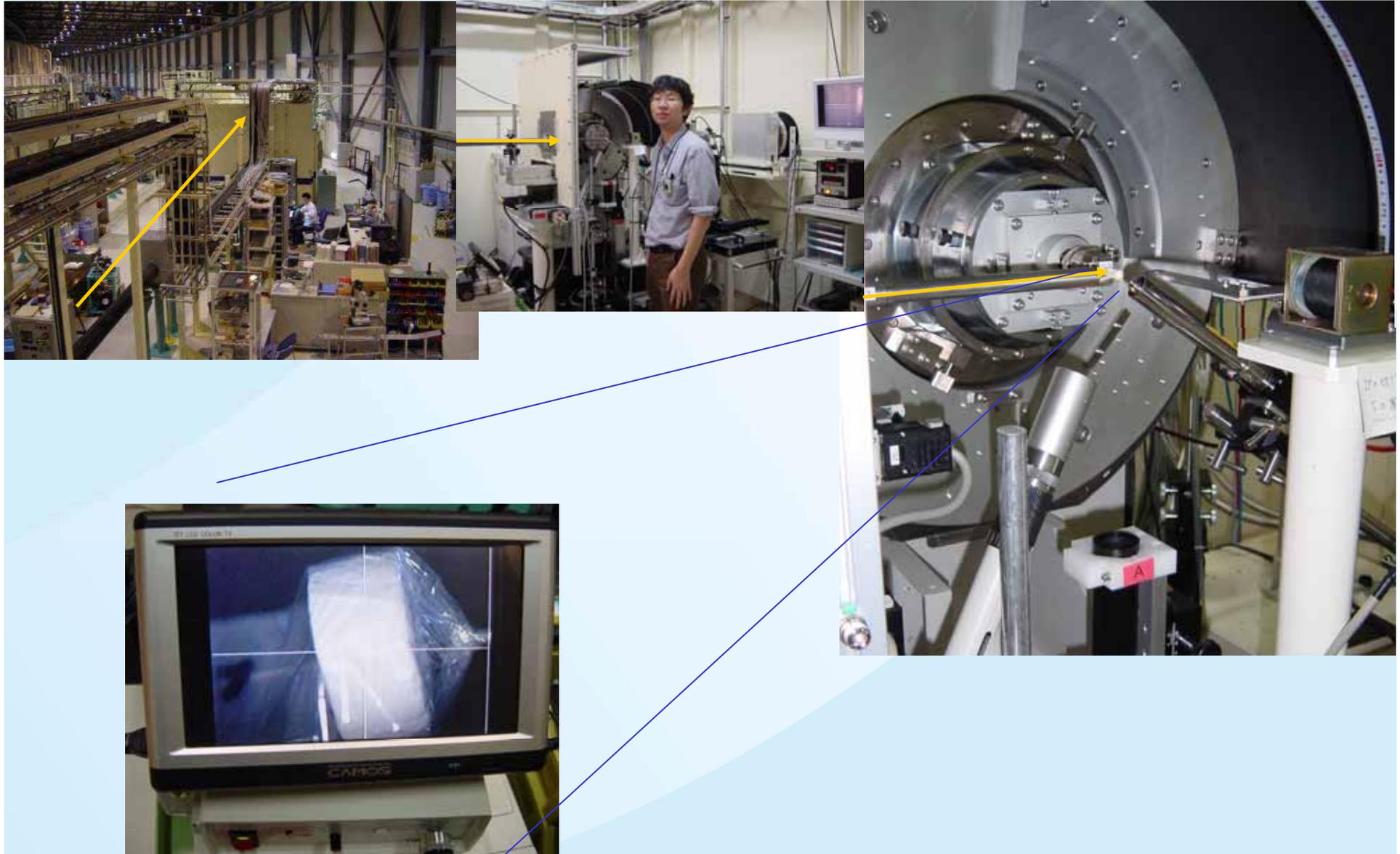


さて、この塩酸チアミン(原薬)を製剤化(錠剤)とした場合、
微量の 形結晶 形結晶
の変化をモニターできるかどうか



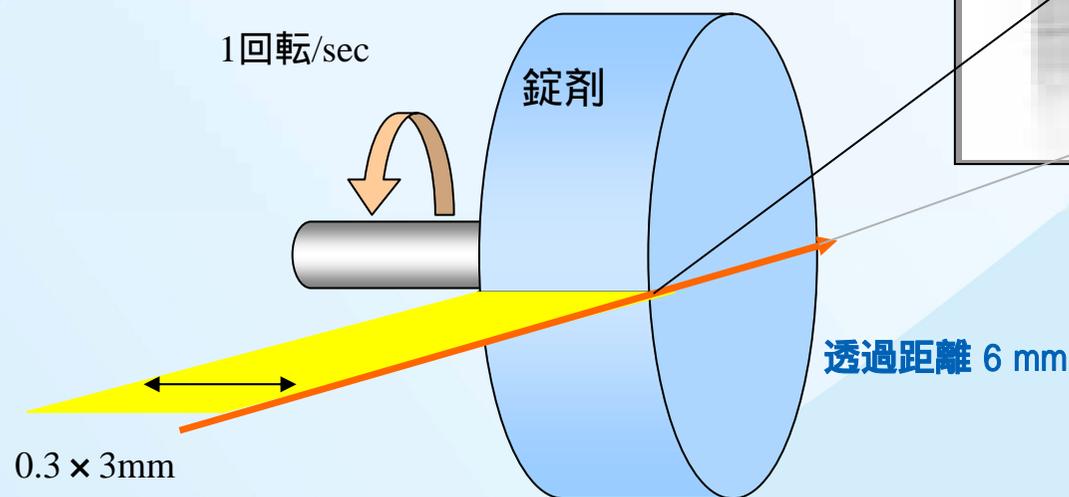
**放射光施設 (SP8) に
塩酸チアミン錠を持ち込んで検討**

BL19B2の実験風景



実験条件の最適化検討

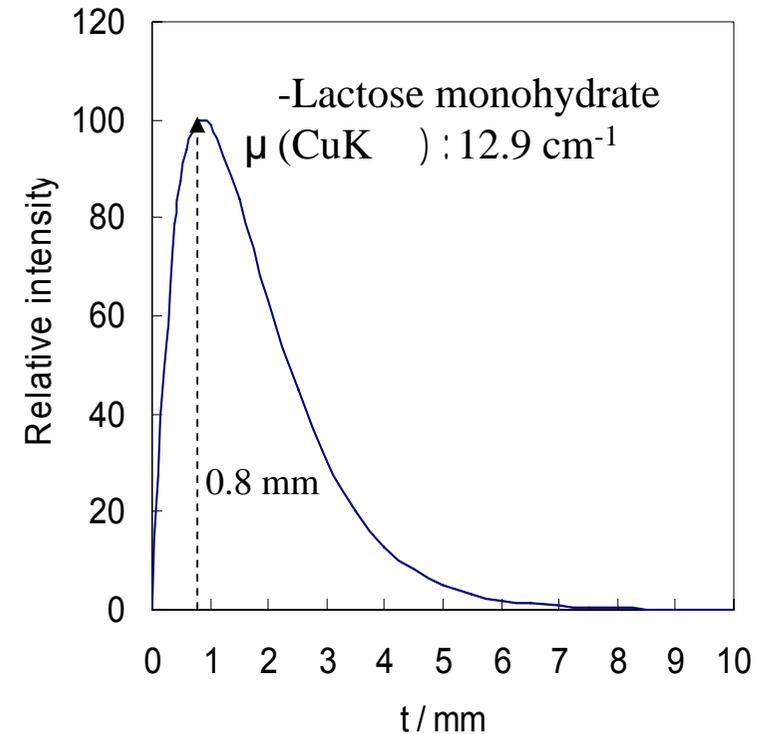
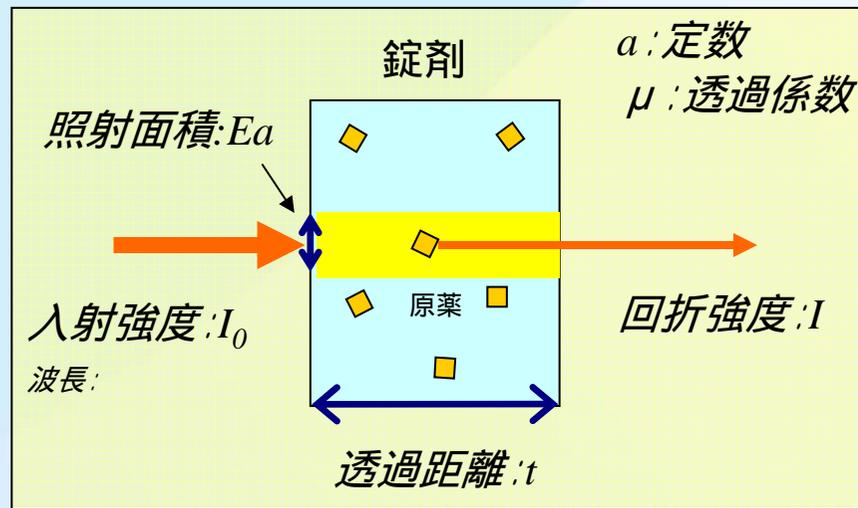
- ・錠剤の取り付け方法
 - ・測定波長(錠厚/径との関連)
 - ・露光時間とピーク飽和
- …等々の最適化の検討を実施



錠剤をそのまま測定する点がカギ

実験条件の最適化検討

$$I = a_{\lambda} \times I_{0\lambda} \times (C_{API} \times Ea \times t) \times e^{-\mu_{\lambda} t}$$



錠剤中の原薬の回折強度が最大となる
波長, 透過距離を確認

実験条件の最適化検討

波長

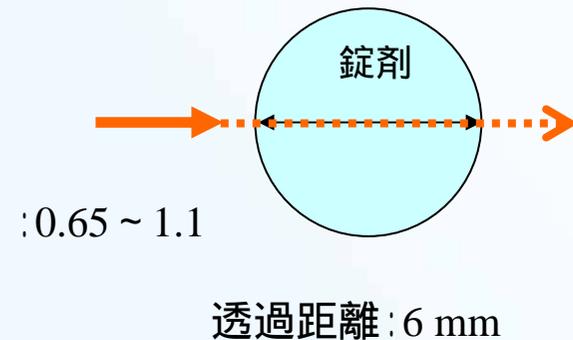
試料: 0.5% モデル錠 (6 × 3 mm)

透過距離: 6 mm (直径方向)

試料回転: 1 rps

波長: 0.65 ~ 1.1

露光: 5 分



透過距離

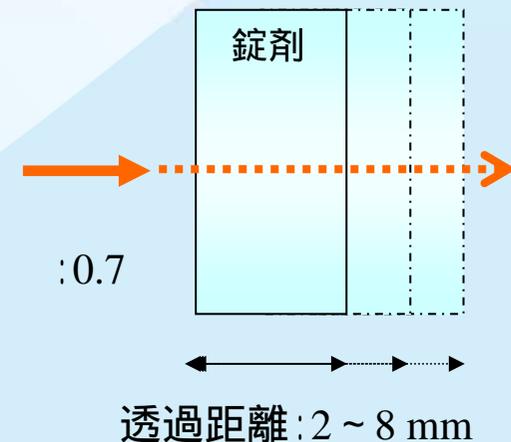
試料: 1% モデル錠 8

厚み: 2, 3, 4, 5, 6(3+3), 7(3+4), 8(4+4) mm

透過距離: 2 ~ 8 mm

波長: 0.7

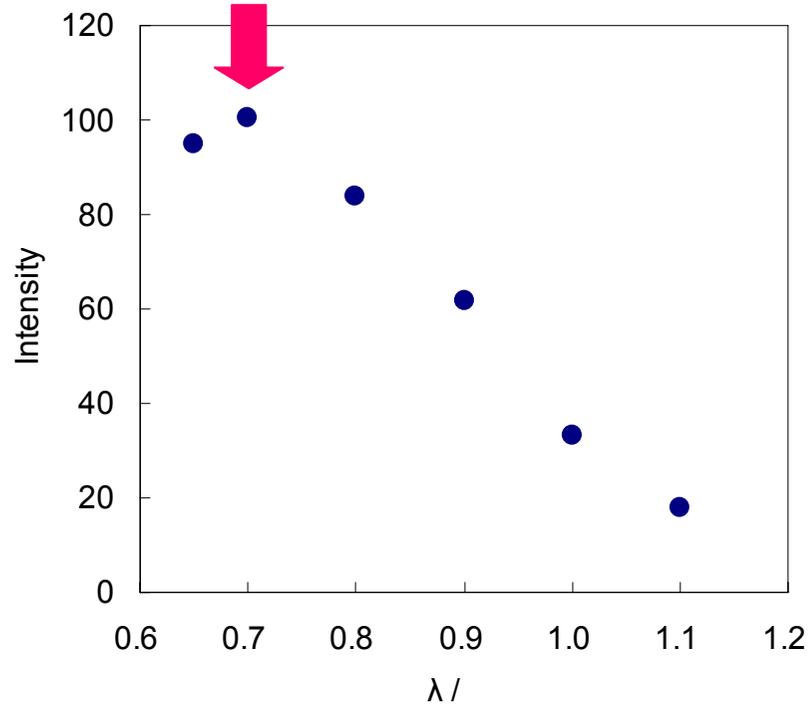
露光: 5 分



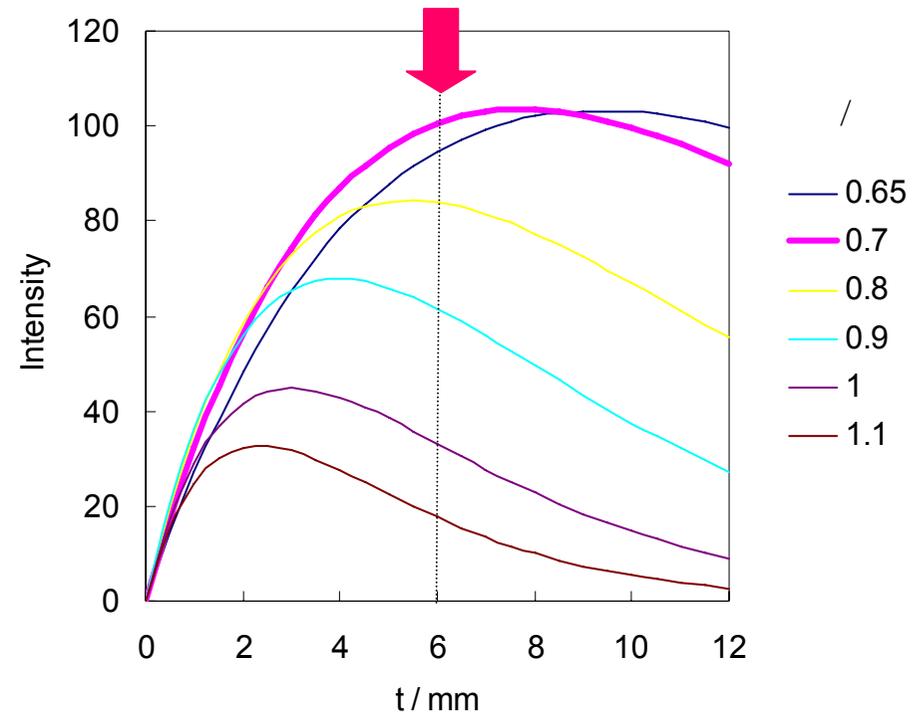
実験条件の最適化検討: 波長



0.5 % モデル錠(6mm厚)の
原薬の回折強度



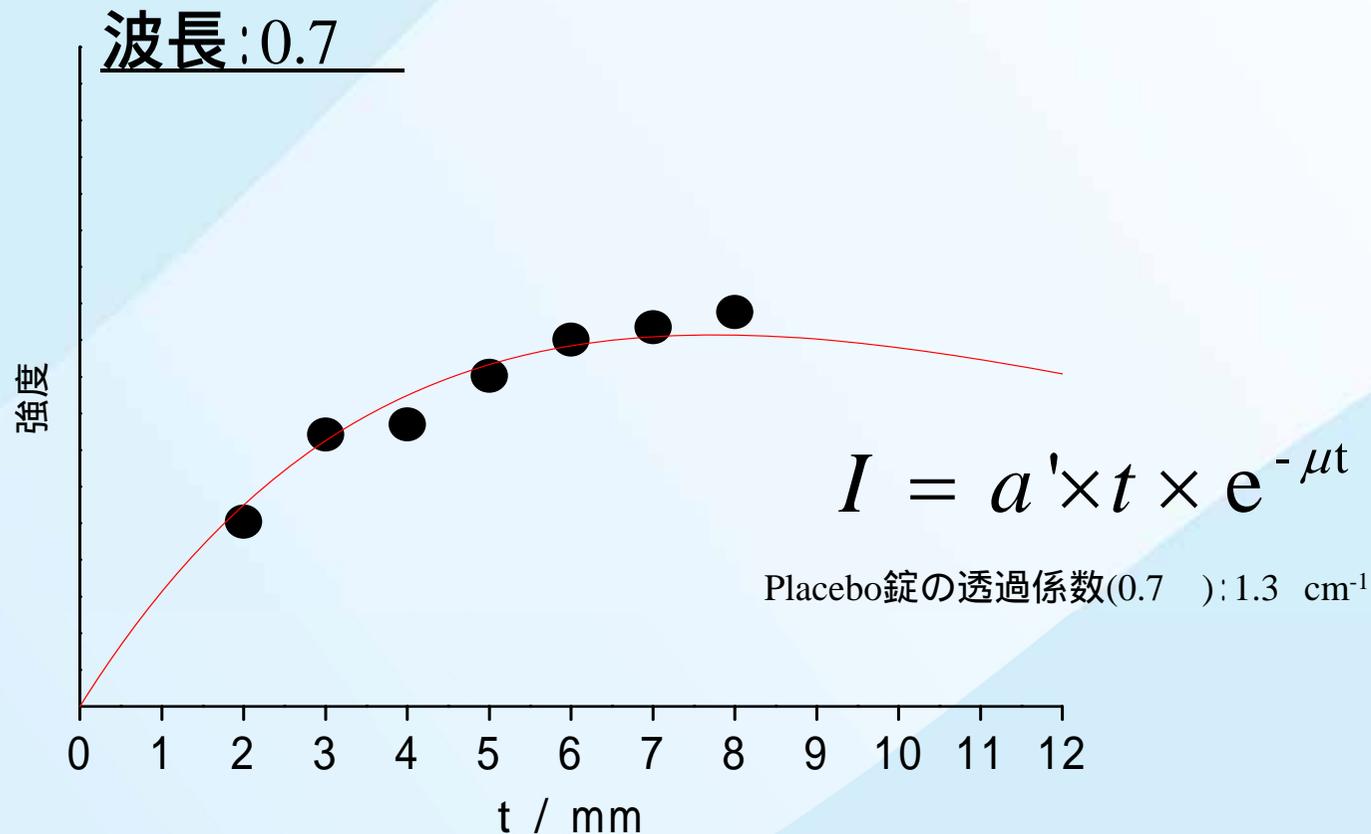
透過距離を変えたときの原薬の
回折強度シミュレーション



0.7 が最適

* 波長 0.7 において、薬物由来のピークと賦形剤由来のピークが明瞭に分離していた点も考慮

実験条件の最適化検討: 透過距離



理論と実測は良く一致し、6 mm以上で強度最大

実験-1 塩酸チアミン錠の加湿保存



試料：塩酸チアミン錠（主薬含量11mg）

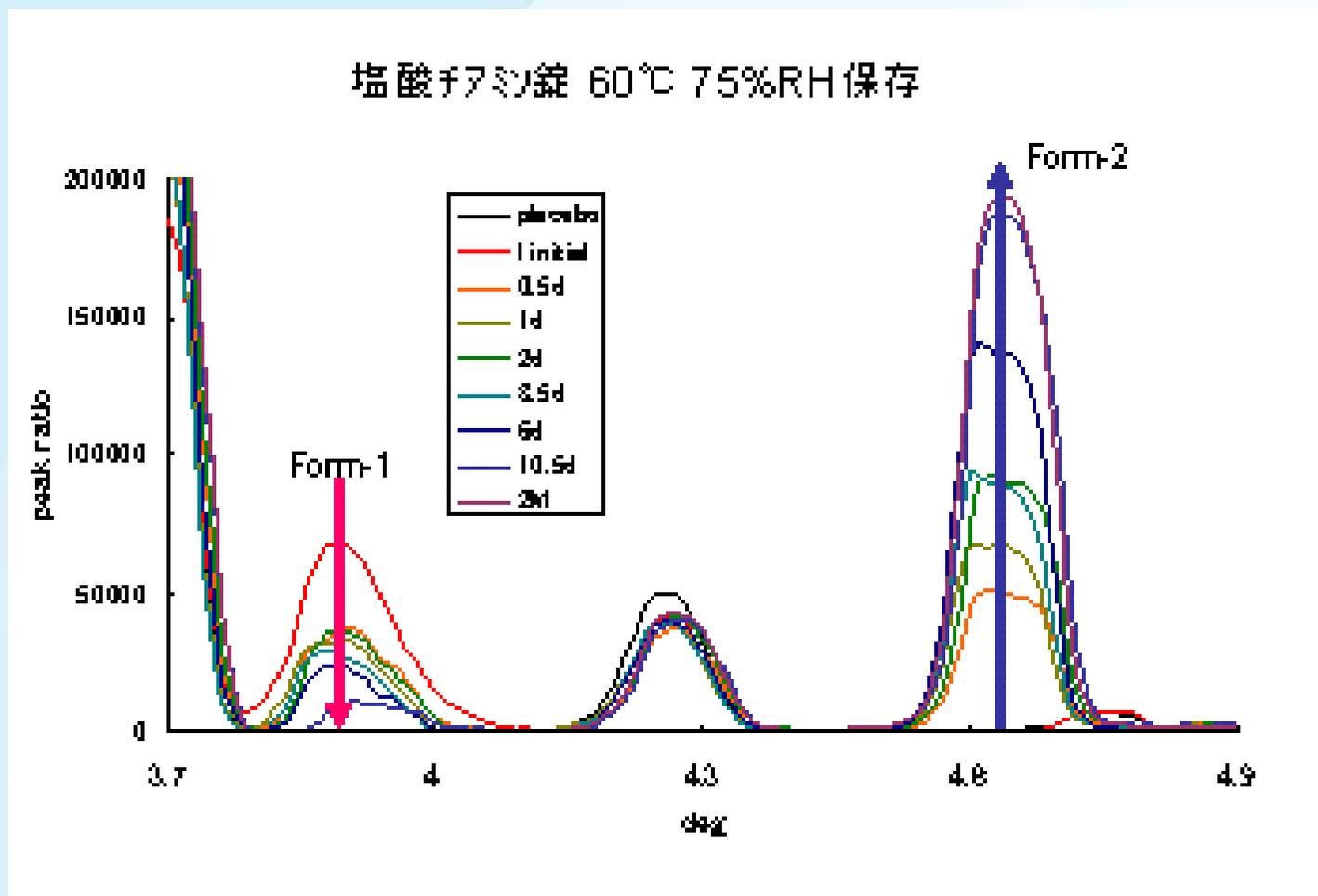
6 × 3 mm厚、錠重量 約110 mg

保存条件： 25、40、50、60 各 75%RH

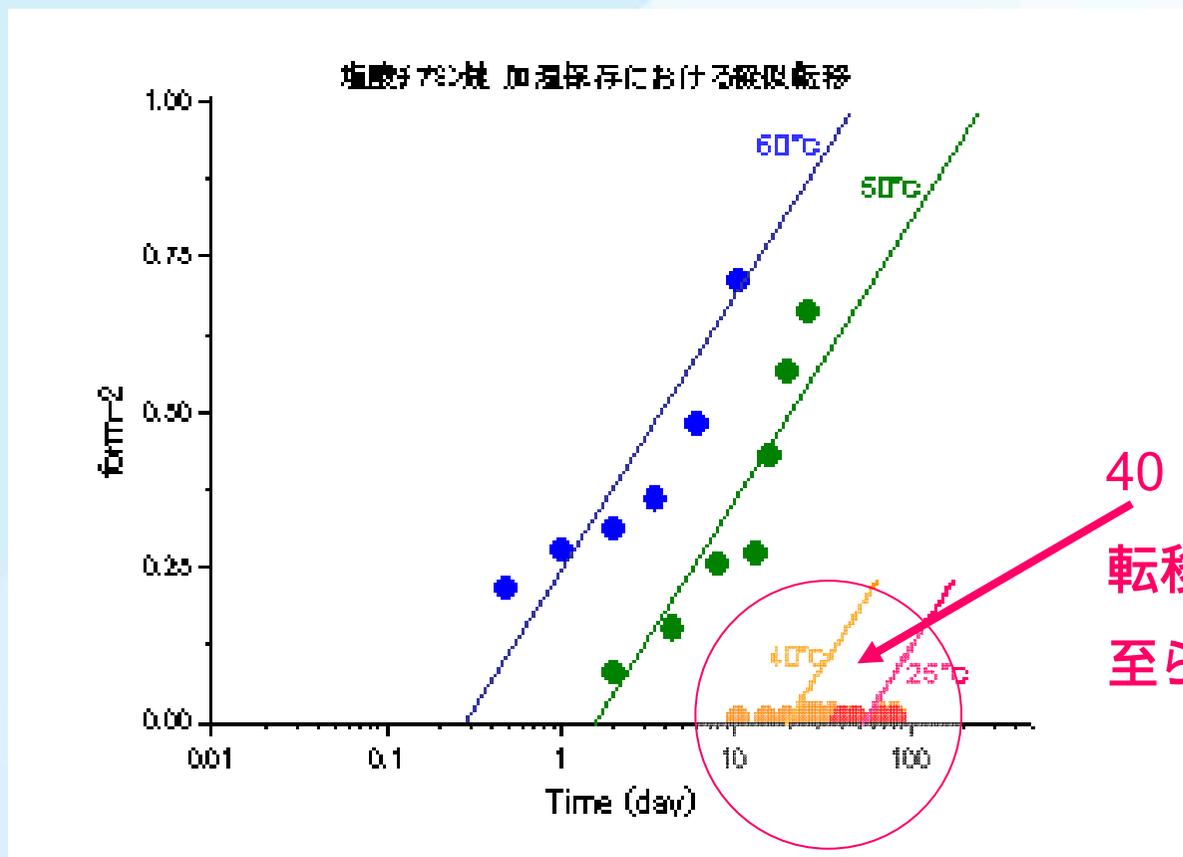
適当な時点で取り出し、乾燥条件保存



塩酸アミン錠 測定結果(例)



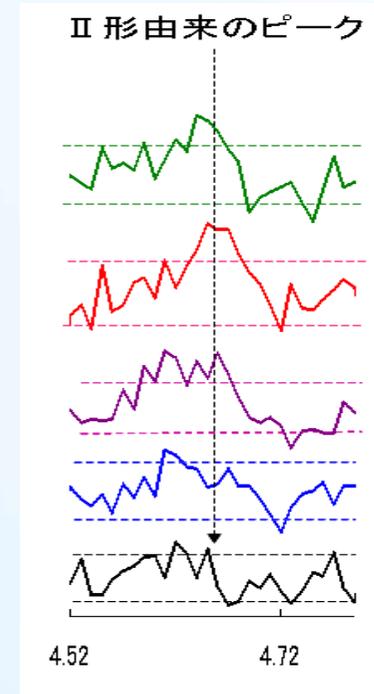
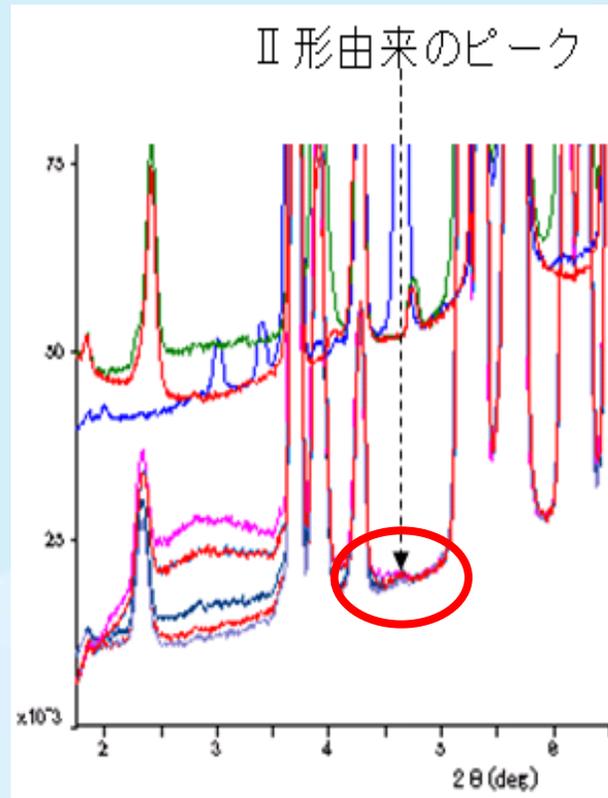
塩酸チアミン錠 転移速度解析



40 以下の
転移速度論解析には
至らなかった

50 75%RH半減期の変化:
薬効成分のみ → 10days
製剤 → 18days

塩酸チアミン錠 結晶転移 検出限界



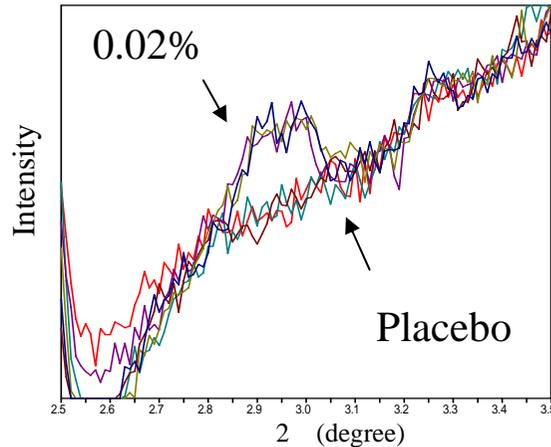
40 75%RH 10.5days保存品
N=5繰り返し実験

残念ながら、検出限界以下であった。

検出限界及び定量限界



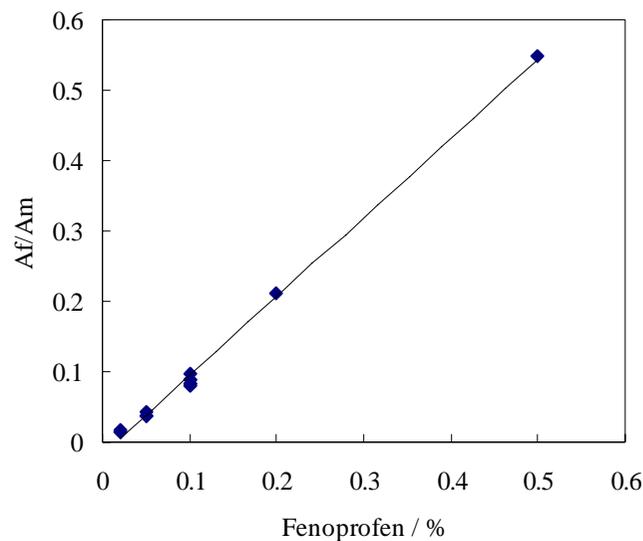
(1) 視覚的評価



一般に、**ベースライン・ノイズ**を伴う分析では、**S/N比= 2 ~ 3** を検出下限とする

Placebo (n=3) and 0.02%(n=3)

(2) レスポンスの標準偏差と回帰直線の傾き



項目	値
観測数:n	14
切片:I	-0.017 ± 0.003
傾き:S	1.121 ± 0.020
相関係数:r	0.9981
回帰直線の標準偏差: 1	0.0088
回帰直線から推定した濃度ゼロにおけるシグナルの標準偏差: 2	0.0094
検出限界:DL	0.028 %
定量限界:QL	0.083 %

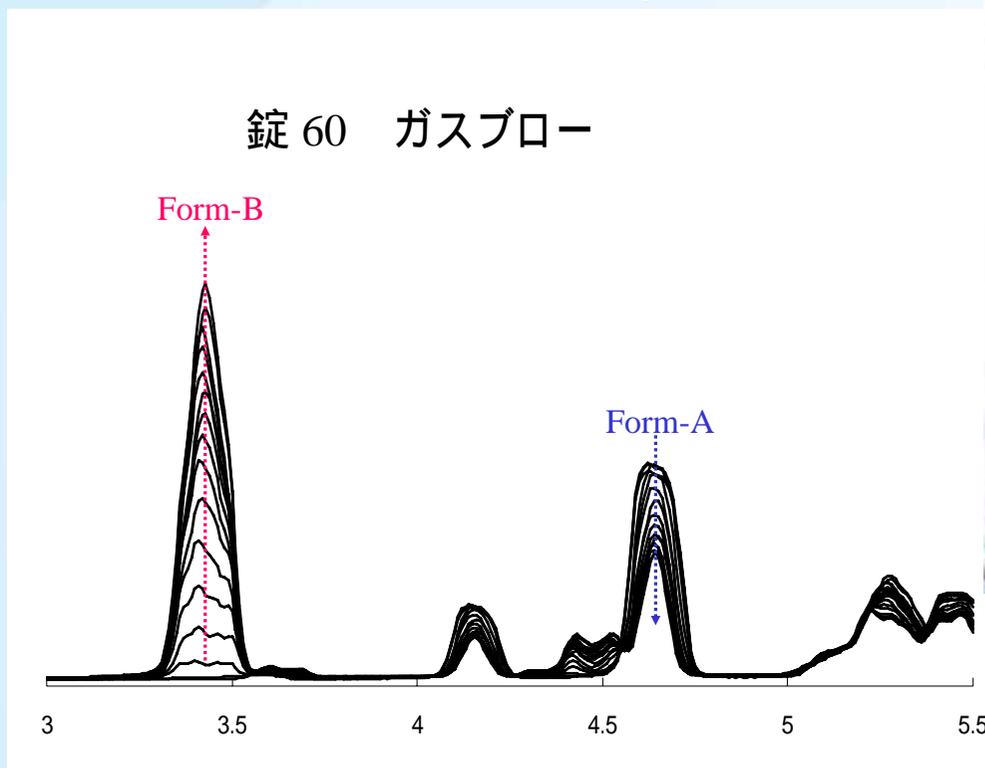
検出限界* 0.02~0.03% , 定量限界 0.08%**

* DL=3.3 /slope

** QL=10 /slope

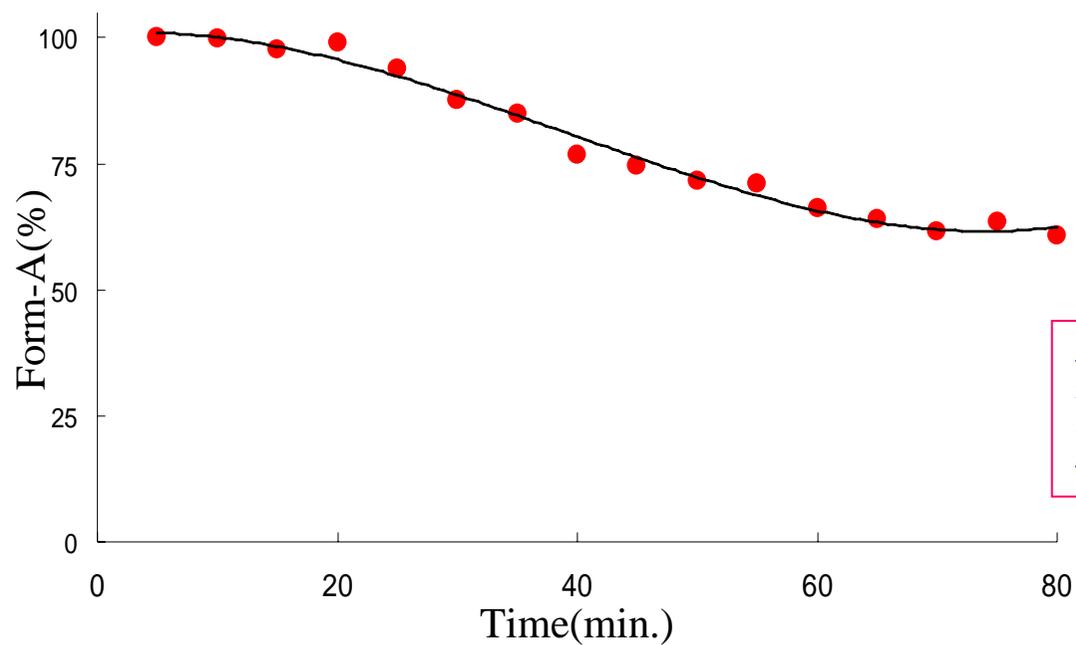
実験-2 錠剤-Xの熱転移(可逆)

錠剤-X (主薬含量200mg)
(9.6 × 5.4mm厚、錠重量 約365mg)



錠剤-X:加熱転移経時変化

錠 60 ガスブロー



錠剤熱伝導の問題
精度の悪い温調

まとめと今後の予定



通常錠剤(6)を想定した、

錠剤中の微量の結晶状態の測定方法の最適化を行った。

医薬品(固形剤)中の微量主薬(0.02%)の検出ができる方法を確立した。

*錠重量150mg(10%主薬):検出絶対量 30 μ g(0.2%の転移に相当)

実例として、

塩酸チアミン錠:

- 擬似転移の挙動を錠剤のまま確認
- 主薬成分のみよりも製剤化することで、転移速度が低下

錠剤-X:

- 温風ブローにて転移過程を錠剤のまま観測
- 錠剤の温度が不明であり、詳細な速度論解析には至らず

今後の課題



1. ラボ機との比較検証実験

- ラボ機においても錠剤測定ユニットが市販されている。
- 感度差等、比較検討を実施
 ラボ機 / 放射光施設 の使い分け

2. 錠剤加熱装置

- 全体を均一に温度制御でき、しかも簡便な装置のアイデアが必要。
- 理想的には錠剤の実温度の測定ができると嬉しい

acknowledgement



東邦大 薬: 寺田 勝英 教授

東工大 <院> 理工:

植草 秀裕 准教授、
藤井 孝太郎 様

財) 高輝度光科学研究センター 産業利用推進室

三浦 圭子 主幹研究員

松本 拓也 業務協力員、佐藤 眞直 副主幹研究員

田辺三菱製薬(株):

CMC研究センター 製剤研究部 製剤研究1Gr

木下 肇、坂 亞矢子

CMC研究センター 分析研究部 分析研究5Gr

山田 裕之

創薬化学研究所 創剤研究部 DDSGr/PFGGr

野村 達雄、泉田 良郎、鈴木 由紀

駒坂 太嘉雄、石毛 孝征