

デバイシェラーカメラを用いた粉末 X 線回折法による医薬品錠剤の  
結晶多形評価

**Evaluation of polymorphism in medical tablets using Debye-Scherrer  
camera by powder X-ray diffraction method**

今吉 憲幸, 鈴木 健司

Noriyuki Imayoshi, Kenji Suzuki

SAI 株式会社

SAI Corporation

医薬品錠剤は製品ごとに大きさや形状が異なるため、錠剤への X 線照射方法によって期待された分解能が得られない場合がある。また、選択配向性の影響によって結晶多形の評価を誤る可能性がある。そこで、我々は高分解能測定かつ選択配向性の影響を低減できる錠剤保持装置を用い、錠剤中医薬品化合物の結晶形評価を行った。

入射 X 線に対する錠剤の保持角度を 90 度（錠剤の直径方向に垂直）にした場合、回折ピークの半値幅は最も小さく高分解能であった。さらに、錠剤の保持角度を 90 度に保ち、錠剤を円周方向に面内回転させることで、分解能を低下させることなく選択配向性の影響を低減することが可能であった。

キーワード： 錠剤、結晶多形、非破壊分析

**【経緯】**

医薬品化合物は結晶形によって、その溶解性および溶解速度が異なる。これら溶解性や溶解速度の変化は服用後、ヒトの血中濃度に大きく影響を及ぼすことがあり、本来期待されるべき薬効が得られないこと（場合によっては副作用が惹起）がある。このため、服用機会の多い、医薬品錠剤中の化合物の結晶形の正確な評価は極めて重要である。一方、医薬品を製造販売する企業側からみても、医薬品の安全・安定供給、知的財産およびプロダクトライフサイクルマネジメント観点から医薬品の結晶多形研究の重要性は増しているといえる。これまでにも、錠剤中の医薬品化合物の結晶形評価研究は精力的に行われている。中でも SPring-8 の実験施設を利用した事例として、錠剤を振動角 30°で振動させて測定する振動法（以下、従来法 1）と錠剤の直径方向を回転軸として錠剤を回転させる回転法（以下、従来法 2）等が報告されている。医薬品錠剤は製品ごとに大きさや形状が異なる場合が多く、高精度に結晶形評価を行うための一義的な手法の確立には至っていない。

そこで、我々は粉末 X 線回折法による高精度な医薬品錠剤の結晶多形評価のために、第一段階として、高分解能データの取得および試料の選択配向性の影響を低減させることにフォーカスした以下の実験を行った。

#### 【実験】

2008 年 4 月 15 日の 1 シフトで測定を行った。

試料としてアセトアミノフェン（医薬品原薬と錠剤）を用いた。医薬品原薬はキャピラリーに封入し、測定した。錠剤は専用ホルダーに固定した後、BL19B2 の回折系中心にあらかじめ設置した錠剤保持装置へセットし回転させた。

入射 X 線に対する錠剤の保持角度を変化させながら、X 線回折図を得た。次に、保持角度を固定し、錠剤を回転させながら、データ測定を行った。

また、既に報告されている従来法 1 および従来法 2 との比較を行った。

#### 【結果および考察】

錠剤保持装置を用いて、BL19B2 のデバイシェラーカメラで、短時間に高角度までの X 線回折データを取得することができた。また、専用ホルダーを用いることにより、従来必要とした測定ごとの試料センタリング作業が不要となったため、限られたビームタイムの中で効率的な試料交換およびデータ測定が可能であった。

回折ピークの半値幅は錠剤への X 線照射角度に依存した。入射 X 線に対して錠剤を 90 度（錠剤の直径方向に垂直）に固定した場合に半値幅が最も小さく高分解能であった。入射 X 線に対して錠剤を 0 度（錠剤の直径方向）に固定した場合、半値幅が広がり分解能は最も低く、ピーク形状の劣化(割れ、ゆがみ)が認められた（図 1）。

しかし、錠剤を 90 度に固定した場合でも、選択配向性に起因するとみられるピーク強度増大やピーク形状の劣化 (2 $\theta$ : 29.2°) が認められ、高精度な結晶形評価を行うためには選択配向性の影響を低減する必要があると考えられた。

そこで我々は、入射 X 線に対して錠剤を 90 度に保ち、錠剤の円周方向に面内回転させて測定を行った。本回転方法では、ピーク強度増大やピーク形状の劣化が認められず、選択配向性の影響を低減させることができた。さらに、これまでに報告されている従来法 1 および従来法 2 と比較すると、本測定手法ではピークの半値幅は最も小さく、高分解能であった（図 2）。

以上のことから、錠剤中に含まれる医薬品化合物の高分解能 X 線回折測定には、入射 X 線に対して錠剤を 90 度に保ち錠剤の円周方向に面内回転させる方法が最適であった。

#### 【今後の課題】

今回の実験では詳細な条件検討等に 1 シフト（8 時間）の時間を要したため、1 化合物の評価しか行えなかった。今後、多種類の錠剤についてより詳細な検討を行いたい。

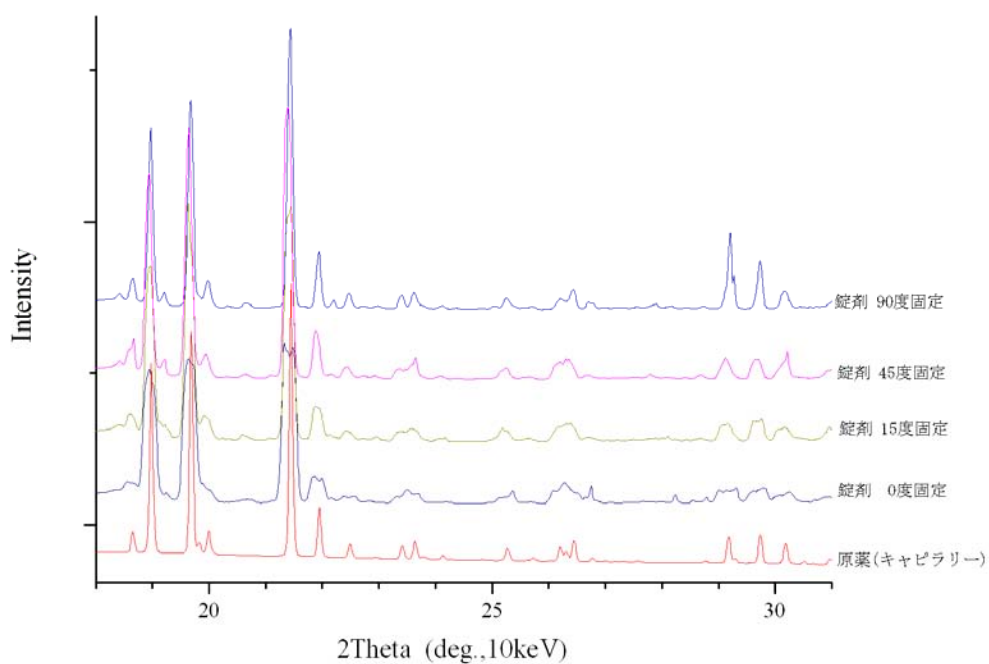


図1 分解能に及ぼす X 線照射角度の影響

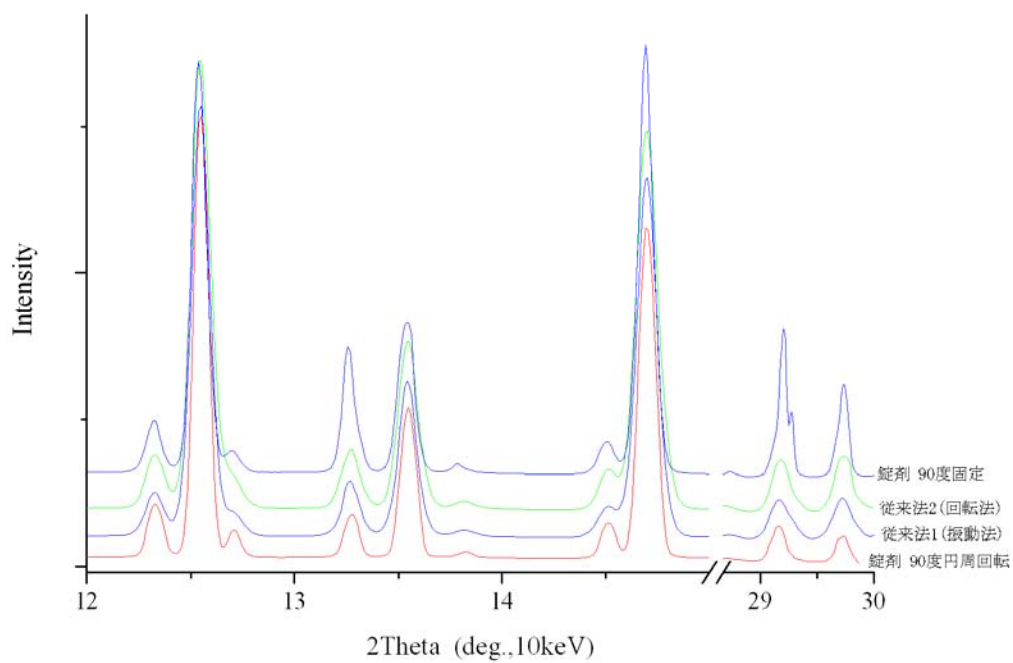


図2 選択配向性及び分解能に及ぼす錠剤回転方法の影響