

## 重点産業利用課題報告書

実施課題番号：2007B1958

実施課題名：放射光粉末回折法を用いた医薬品（固形剤）中の微量主薬の検出と結晶状態解析

実験責任者所属機関及び氏名：田辺三菱製薬(株) 創剤研究部・増田 勝彦

使用ビームライン：BL19B2

### 目的

一般に、製剤中における結晶多形間の変化について、製剤特有の賦形剤の存在により、微量の変化を初期的に捉えることは技術的に非常に難しいと言われている。そのため、一般に代替となる試験が製剤機能を管理するために用いられているのが実情であり、直接的に結晶多形違いの含量を測定することができれば、より確実な製剤の品質管理が達成される。

放射光粉末回折法は、放射光による強度の強い入射 X 線を用いることで高感度な測定が可能である。また、波長も任意に設定できるため、錠剤のように一定の厚みがある試料に測定条件を最適化することが可能である。

そこで、これまでに検討してきた放射光による粉末 X 線回折法を用いて、製剤（錠剤）を破壊することなく結晶多形違いの含量を測定することのできる最適条件を用いて、製剤中の原薬の結晶多形の変化の様子について観測を試みた。（測定条件の最適化検討は、2006 年度の戦略活用プログラムとして実施した）

### 試料

製剤：

塩酸チアミン錠（主薬含量 11mg） 6 × 3 mm 厚、錠重量 約 110 mg

カンテック錠（主薬含量 200mg） 9.6 × 5.4mm 厚、錠重量 約 365mg

### 測定条件

波長：0.7

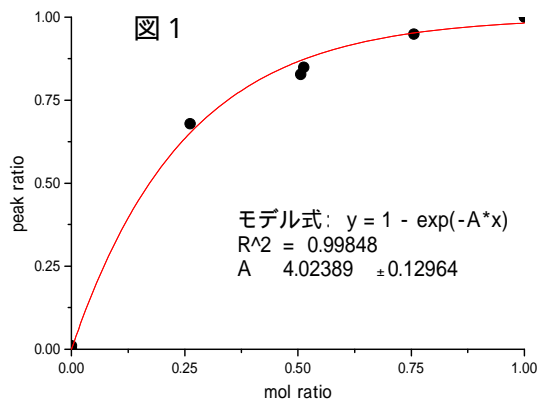
露光時間：20 分

### 実験結果

塩酸チアミン錠の加湿保存転移挙動

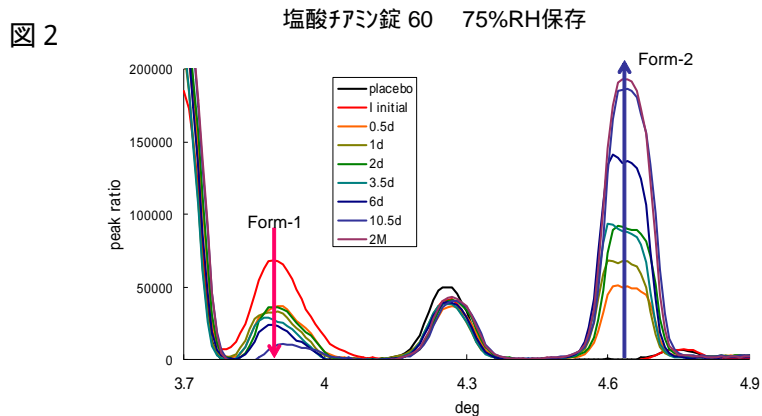
#### 1) 検量線の作成

錠剤中の原薬の形結晶及び形結晶の混合比を観測する目的で、原薬のみによる検量線の作成を行った。すなわち形結晶と形結晶との結晶多形の混合比を変えて（約 100:0, 75:25, 50:50, 25:75, 0:100）調製した試料について、錠剤を測定する際と同様の条件を用いて、放射光による粉末 X 線回折測定を行った。粉末 X 線回折図におけるベースライン補正を行った後、形結晶に由来するピーク（約 3.9°）及び形結晶に由来するピーク（約 4.6°）のそれぞれのピーク強度から形結晶由来のピーク強度比を算出し、既知の混合比に対してプロットを行い非線形最小二乗法によりフィッティングし検量線を作成した。その結果、図 1 に示すように R 二乗値で 0.998 の良好なフィッティング結果となった。



## 2) 塩酸チアミン錠の加湿保存状態での転移

塩酸チアミン錠を、60 75%RH (0.5 ~ 15 日間)、50 75%RH (2 ~ 30 日間)、40 75%RH (10.5 ~ 84 日間) 及び 25 75%RH (41 ~ 84 日間) の条件下に保存して適当なタイミングにて経時的に試料を取り出した。これらの試料につき、加湿条件において、塩酸チアミンの 形結晶から 形結晶へと擬似転移していく様子を観測した。例として図 2 に 60 に保存した塩酸チアミン錠の粉末 X 線回折パターンの変化の様子を示す。この図より塩酸チアミン錠を加湿保存条件に保存をすることで、経時的に 3.9° 付近の 形結晶に由来するピークが消失し、4.6° 付近の 形結晶に由来するピークが増大していく様子が明瞭に観測された。



さらに 60 75%RH 条件で最短保存時間の 0.5 日間にて、50 75%RH 条件で最短保存時間の 2 日間にて、転移初期の様子を捉えることに成功した。そこで、これらの条件下において経時变化的に 形結晶に転移している様子が明瞭に観測されたことから、転移速度論的解析を実施した。図 3 に各温度条件における 形結晶の増加の様子を示す。

これまでに塩酸チアミン原薬の 形結晶から 形結晶へと転移する挙動について、

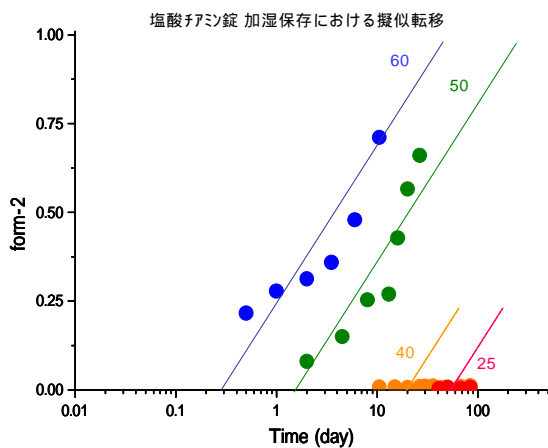
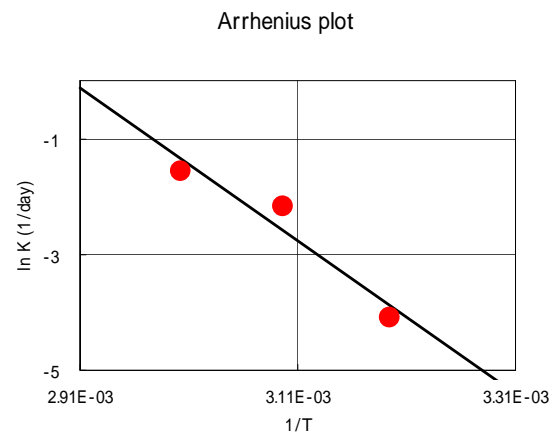


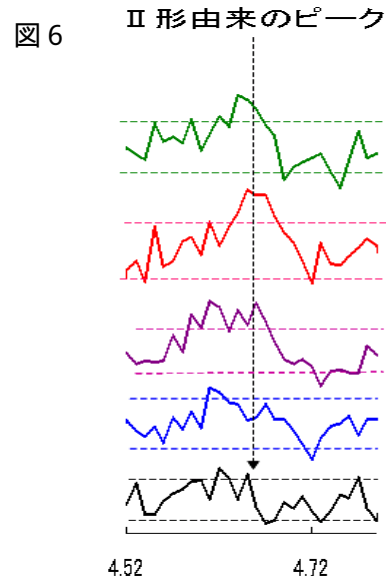
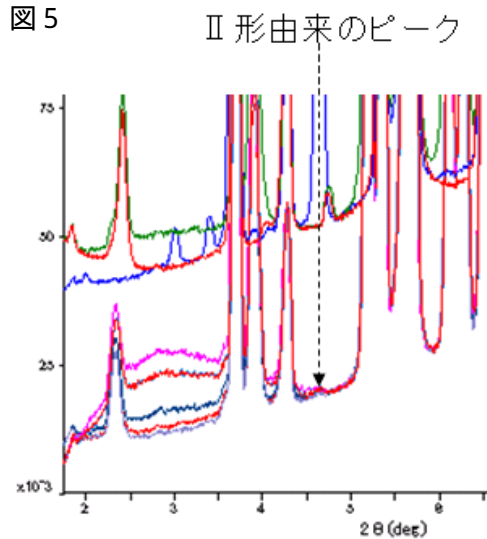
図 4



Prout-Tompkins 式に従いシグモイダル曲線となることが報告されている。そこで、今回の塩酸チアミン錠についても同様に Prout-Tompkins 式によるカーブフィッティングを行い、転移速度定数の算出を試みた。その結果、60 では、速度定数 0.21 (1/day) 半減期 6.3day、50 では、速度定数 0.12 (1/day) 半減期 18.2day と算出された。40 及び 25 においては擬似転移における初期段階のデータポイントしか存在せず外挿性が乏しいことから正確な速度論解析は困難と判断された。すなわち、速度定数算出時のカーブフィッティングの R 二乗値は、60 で 0.99、50 で 0.97 であるのに対して、40 では 0.49 となった。なお参考までに、60、50 及び 40 の速度定数 0.017 (1/day) について図 4 のように Arrhenius プロットを行い、活性化エネルギーを算出したところ、26Kcal/mol と算出された。

### 3) 検出感度限界付近での再現性

40 75%RH の条件に 10.5 日間保存した塩酸チアミン錠剤につき、試料取り出しからの 5 回の繰り返し測定を実施し、錠剤中の Ⅱ 形結晶の検出についての再現性を検証した。その結果、図 5 及び図 6 に示すように、5 回中 3 回は 4.6° 付近の Ⅱ 形由来のピークは検出されず、残りの



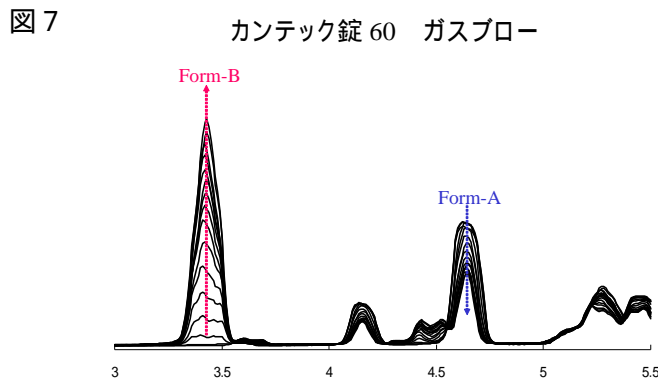
2 回についても S/N 比 1.3 ~ 1.5 倍程度の僅かにピークが観測されたのみであり、十分な再現性及び検出強度のデータを得ることはできなかった。今回の実験は検出限界付近のデータであると思われる。今回の積算時間（露光時間：20 分）の 4 倍（80 分）以上の時間をかける測定を行うことで、十分に再現性のあるデータ（S/N 比 3 以上）が得られるものと推察される。

なお、この検出限界付近の n=5 のデータの中から視覚的に Ⅱ 形由来のピークの観測されたデータから、上述 1) の検量線を用いて Ⅱ 形結晶の量を算出すると、約 0.004%であった。今回の積算時間で再現性よく検出するためには約 0.01%以上 Ⅱ 形結晶が存在している必要があると推察された。

### カンテック錠の加熱転移挙動

#### 1) カンテック錠の加熱ガスブローによる経時変化

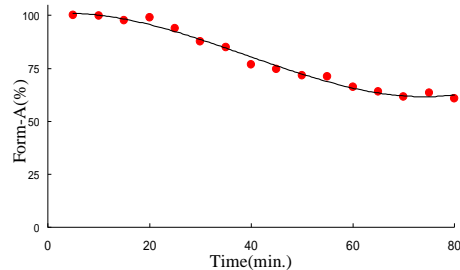
カンテック錠につき 60 の加熱窒素ガスを吹き付けながら、粉末 X 線回折の測定を行った。これにより、錠剤中の原薬の結晶転移の初期状態を捉えることを試みた。その結果、図 7 に示すように、錠剤を加熱状態においた場合の結晶転移の様子を経時的に捉えることに成功した。



## 2) カンテック錠中の加熱転移挙動の算出

カンテック錠は通常（32 以下）においては、原薬は、A 形結晶で存在していることが知られている。このものを 32 以上に加熱をすることで、B 形結晶に転移が生じる。そこで、この変化について、4.6° 付近に生じる A 形結晶由来のピーク強度比から、A 形結晶（Form-A）の存在比を算出し、経時的にプロットを行った（図 8）。

図 8 カンテック錠 60 ガスブロー



この結果から、カンテック錠は錠剤表面に 60 の温風をブローすると、15 分程度で 1~2% 程度、A 形結晶から B 形結晶へ転移することが確認された。また、80 分程度温風をブローしたところ、A 形結晶含量は 60%まで低下することが確認され、合わせてこの時点で、転移速度が緩やかとなる現象も確認された。錠剤外部からの加熱である点から、錠剤内部での熱伝導が一定ではない点はその理由であると考察される。ここで、定量的な温風ガスブローの流速や流量のコントロールをすると共に、錠剤内部の温度変化をモニターすることができれば、より詳細な速度論的解析が可能と思われる。今後の放射光施設のハード面での改良に期待したい。

### まとめと今後の予定

塩酸チアミン錠においては、加湿状態保存における擬似転移の挙動を錠剤のまま確認することができた。本測定法においてはその検出限界は 0.01%付近であると見積もられた。またこの転移における活性化エネルギーの概算を行った。今回の実験にて特筆すべき点は、塩酸チアミン錠中の微量の B 形結晶について、放射光を用いた粉末 X 線回折が高感度であるため、比較的短時間での測定を達成できた点である。今後ラボ機の粉末 X 線回折装置を用いて同様の実験を実施し、どの程度マシタイムを必要とするのか、比較検討を行ってみたい。

カンテック錠においては、温風をブローすることで A 形結晶から B 形結晶に転移していく様子を錠剤のまま観測することに成功した。錠剤の温度が不明である点から詳細な速度論解析には至らなかった。今後のハード面で改良によりこのような実験が精度よくできるようになることに期待したい。