

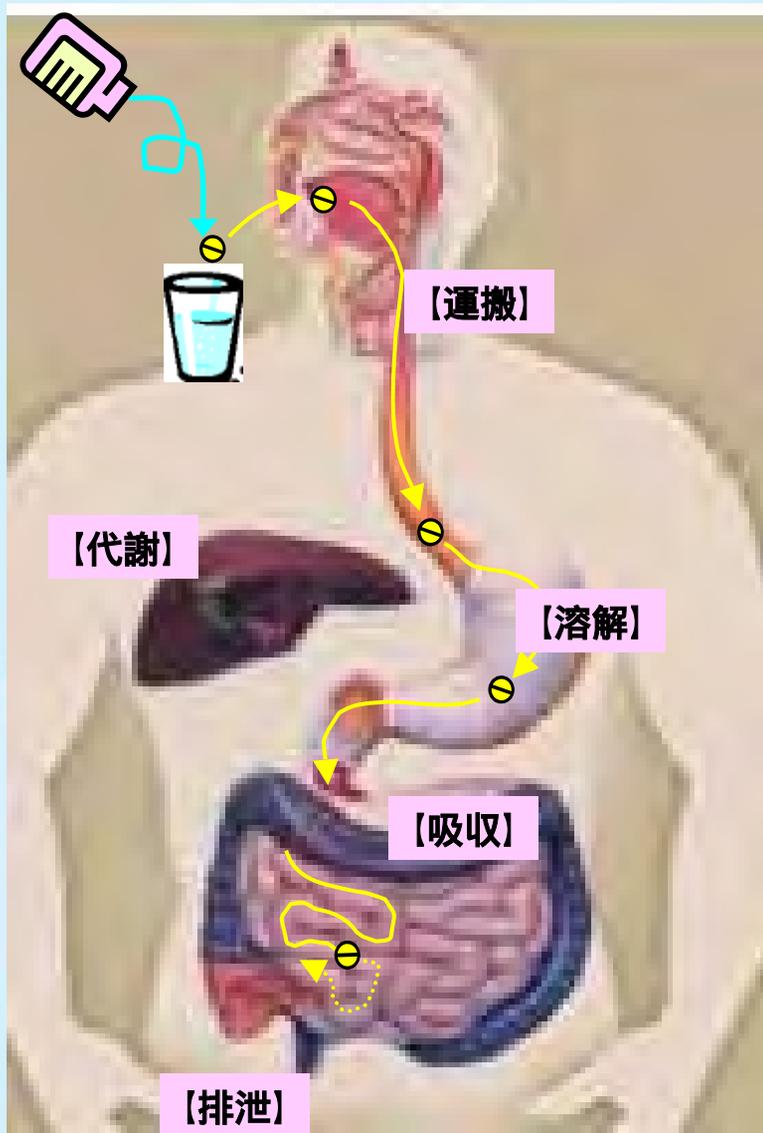
# SPring-8 産業利用報告会 (第5回)



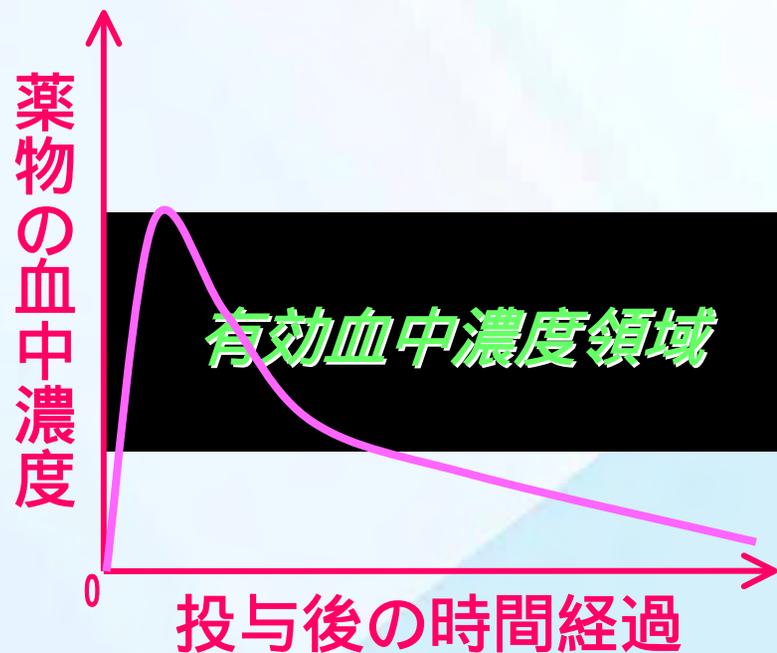
## 放射光粉末回折法を用いた 医薬品(固形剤)中の 微量主薬の検出と結晶状態解析 ～ 塩酸チアミン錠及びカンテック錠を例に～

19 Sep, 2008  
@日本科学未来館  
田辺三菱製薬(株)  
創剤研究部PF 増田勝彦

# 薬はどうして効くのか

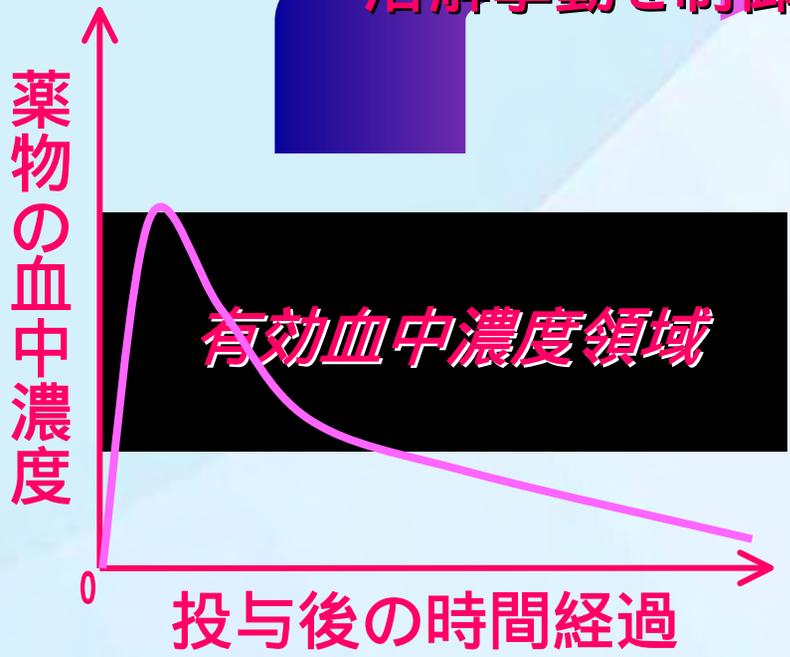


体内で薬物が溶けて吸収される



目的に応じた時間範囲で  
必要十分な薬物の有効血中濃度とする

意図的に  
溶解挙動を制御

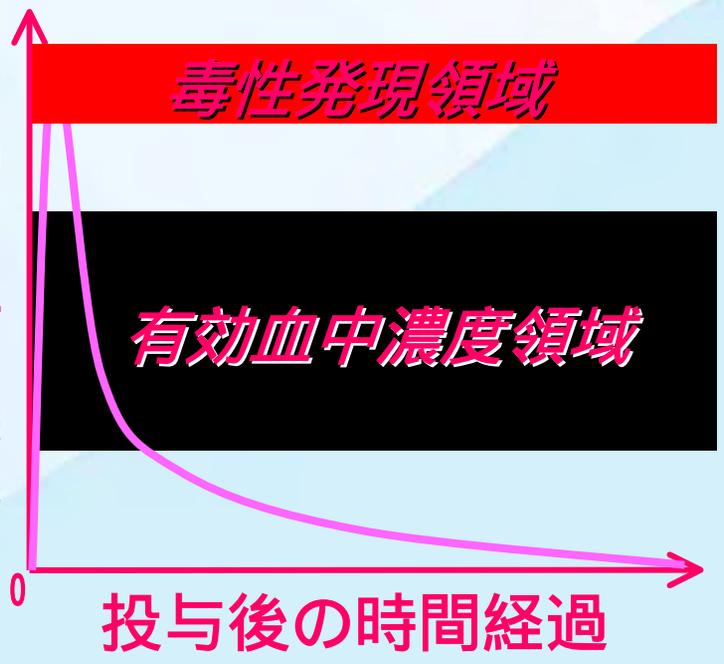


予期せぬ形態(結晶)変化  
(検討不十分)

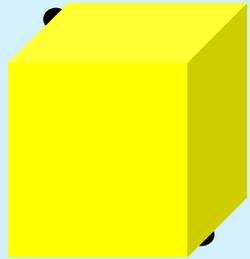
薬物の血中濃度



薬物の血中濃度



# 溶けてしまえば同じ有効成分であっても、 固体状態での結晶状態の違いで生じる現象



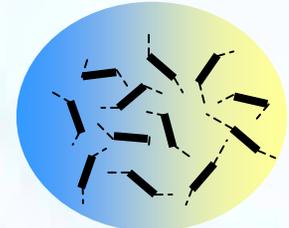
化合物A  
**塩酸塩**



化合物A **フリー体**  
**形結晶**



化合物A **フリー体**  
**形結晶**



化合物A  
**非晶質**

- ・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

# Cimetidine 薬理効果違いの例

## 薬理効果

シメチジン多形の主な特性と薬理効果 (ラット経口投与 投与量:12.5mg/kg)

結晶形	形状	融点(°C)	ストレス潰瘍抑制率(%)
A	板状	149-152	69.3
B	針状	152-154	<u>60.8</u>
C	ピラミッド状	81-83	<u>87.4</u>
D	立方状	146-147	64.1

M. Shibata, et al., *J.Pharm. Sci.*, 72, 1436 (1983)より作成

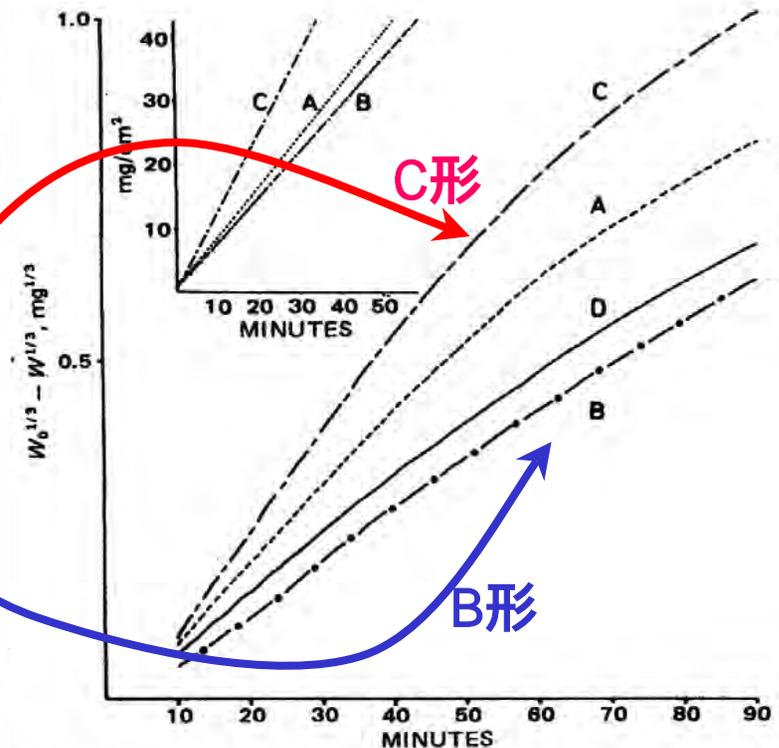


Figure 9—Dissolution profiles of the four crystalline forms in particle systems and those of the three crystalline forms in disk systems (inset)

# Indomethacin 急性毒性違いの例

マウス経口投与によるLD<sub>50</sub>

投与形態: 3%アラビ'アコム懸濁液

結晶形	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
形	16
形	32

A. Naciazek-Wieniawska, et al., Pol. J. pharmac. PHARM., 27, 245(1975)より一部引用

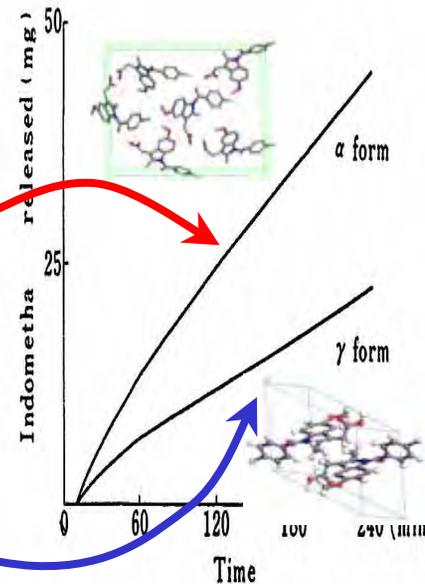


Fig. 3. *In Vitro* Release of Indomethacin Polymorphs  $\alpha$  and  $\gamma$  from Suppositories at 40°

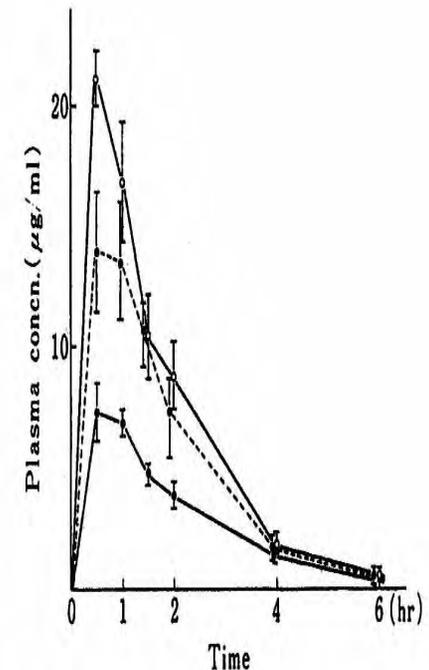
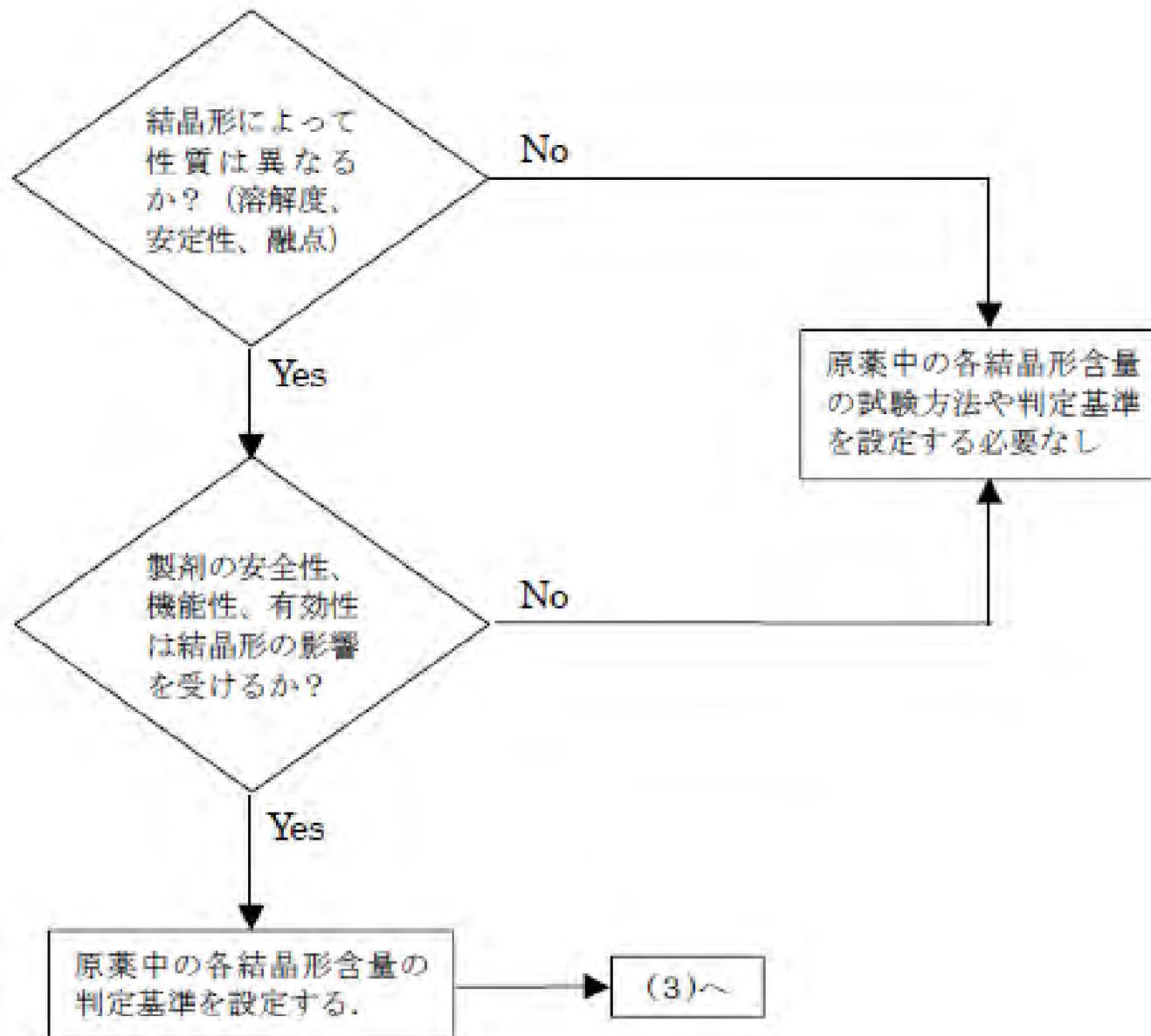


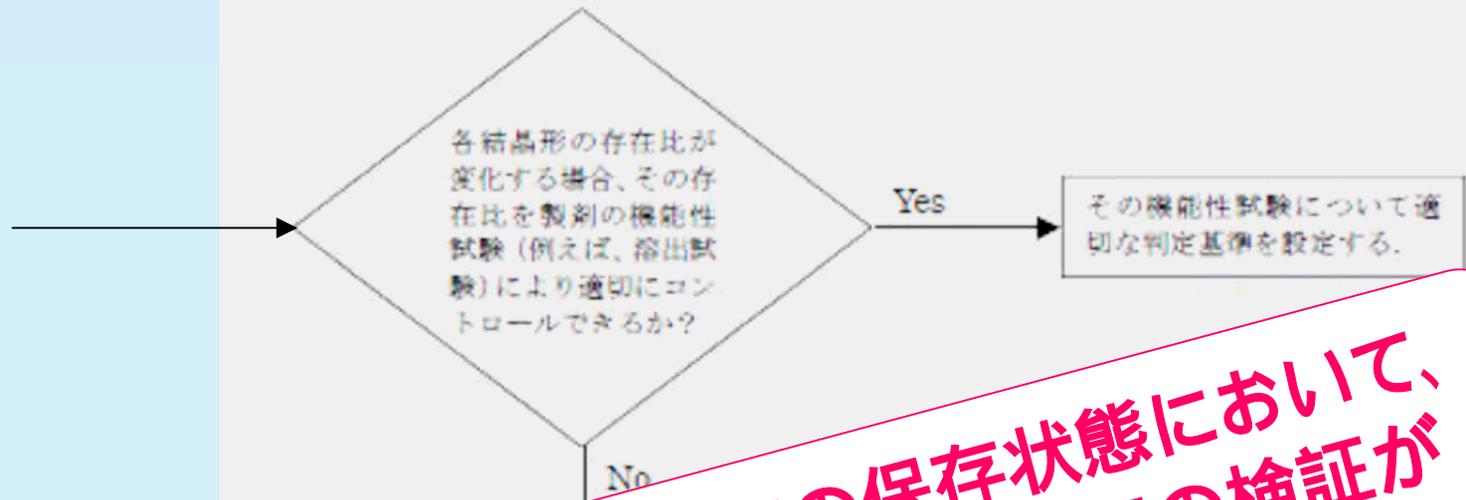
Fig. 4. Plasma Levels of Indomethacin following the Rectal Administration

—○—:  $\alpha$  form, —●—:  $\gamma$  form, - - -●- - : Inteban® (base, PEG).  
Points are given the mean  $\pm$  S.E. of six experiments.

# 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

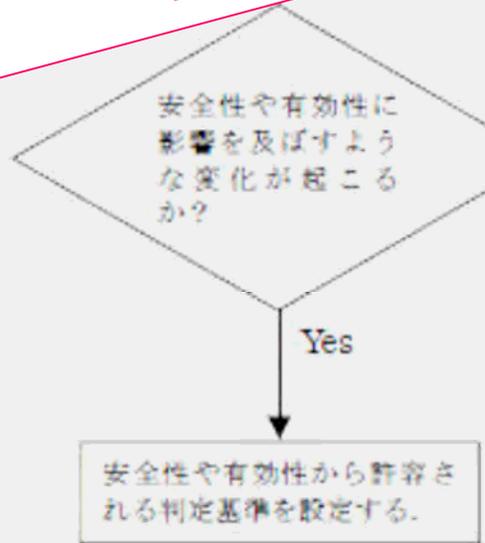


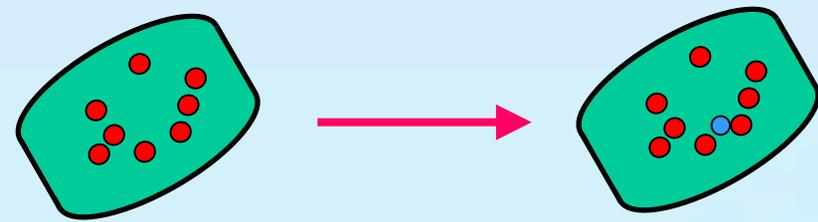


**製剤化工程及び製剤での保存状態において、主薬成分の結晶形の変化の有無の検証が求められる場合あり！！**



**錠剤中の極僅かの量の変化**  
**錠重量: 150mg**  
**主薬成分: 15mg**  
**(結晶転移が1% 0.15mg)**





## 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

2006年度：

## 錠剤中の微量原薬のXRPD測定最適化

放射光粉末回折法による低含量医薬品製剤中の主薬検出感度の評価 (No. 2006B0129)

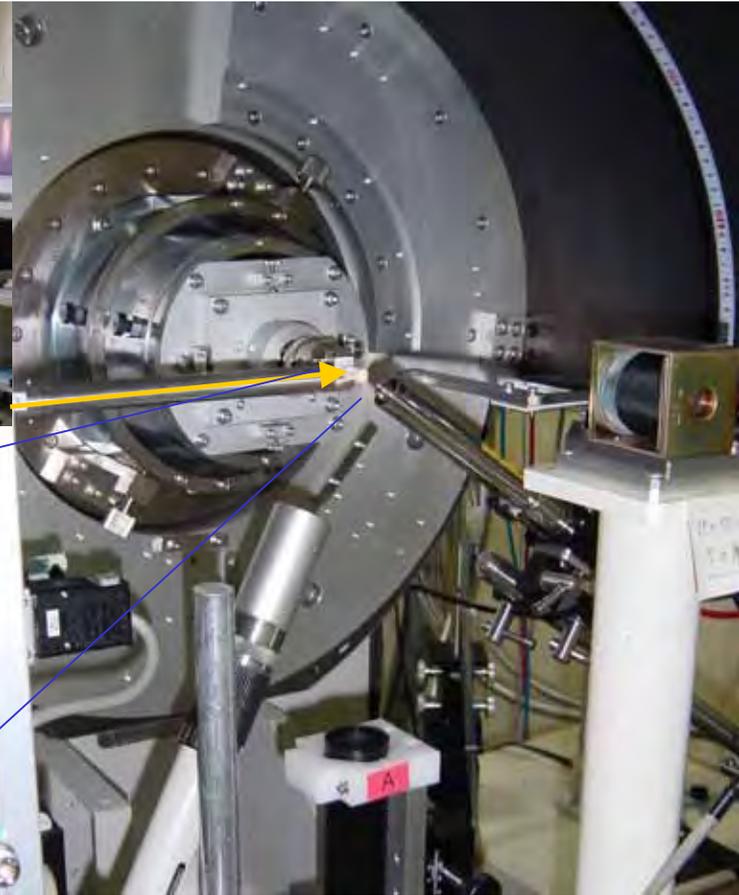
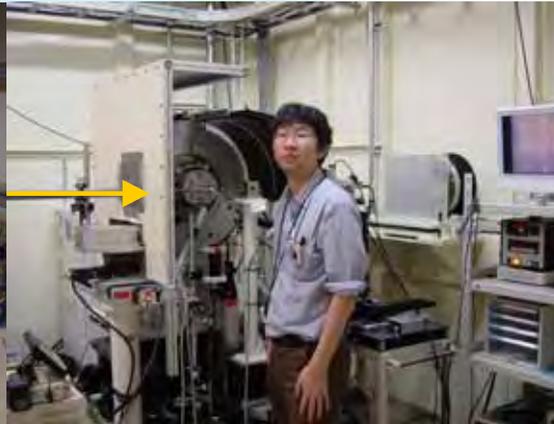
2007年度：

## 実錠剤における原薬形態の微量変化の検出

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

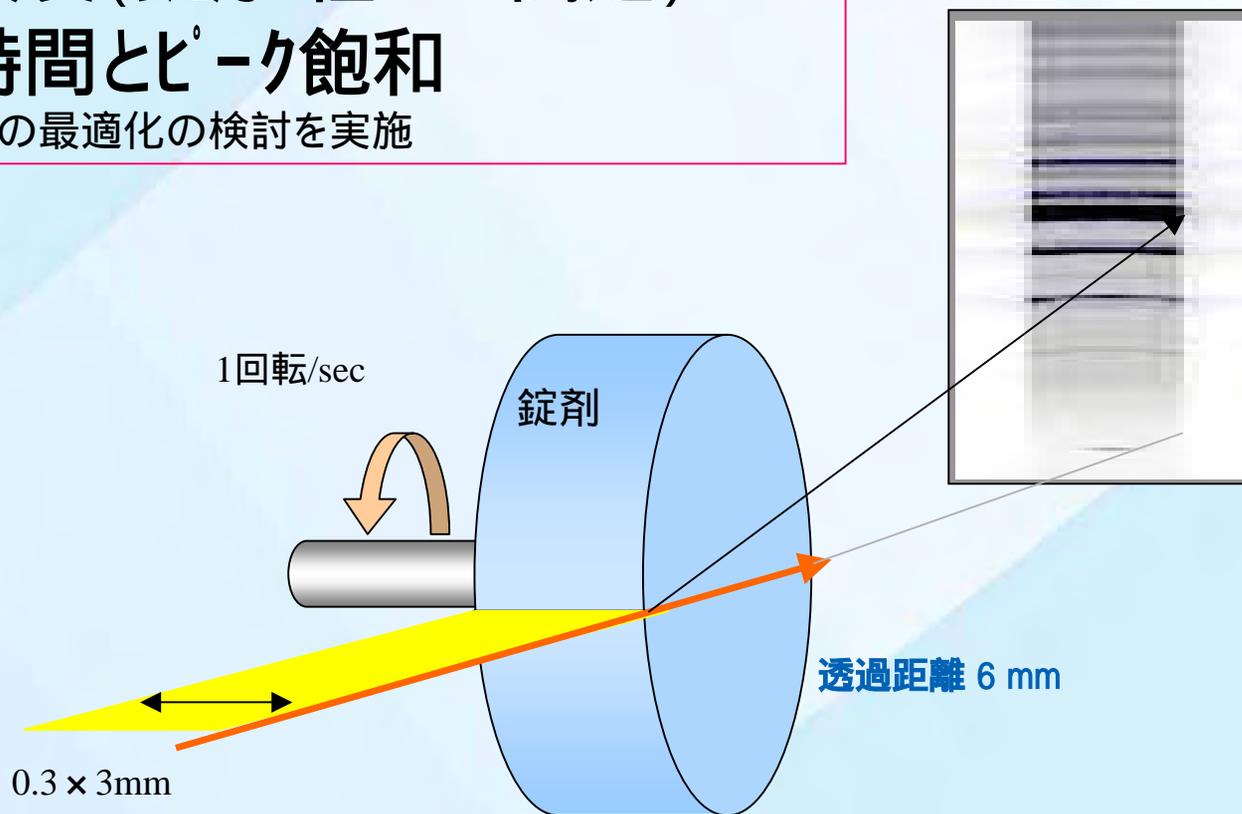
(No. 2007B1958)

# BL19B2の実験風景



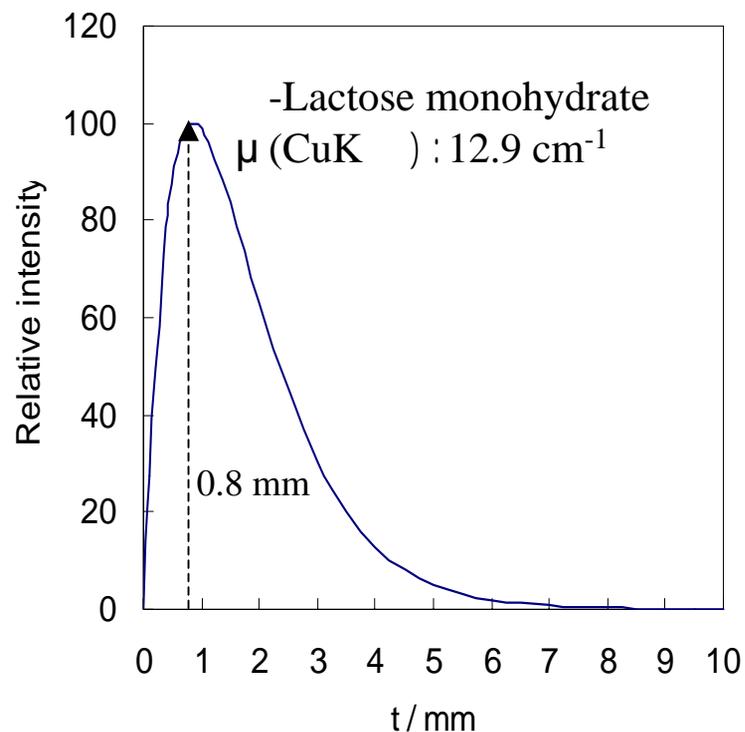
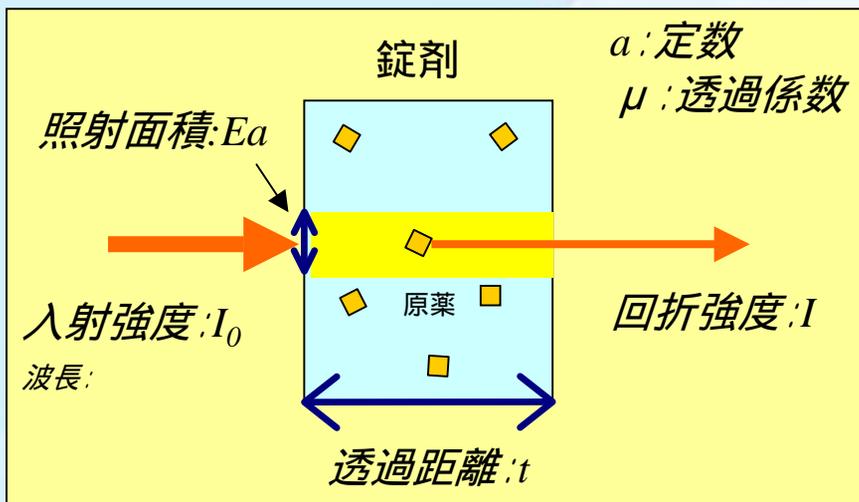
# 実験条件の最適化検討

- ・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



# 実験条件の最適化検討

$$I = a_{\lambda} \times I_{0\lambda} \times (C_{API} \times Ea \times t) \times e^{-\mu_{\lambda} t} \quad \dots \text{式1}$$



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

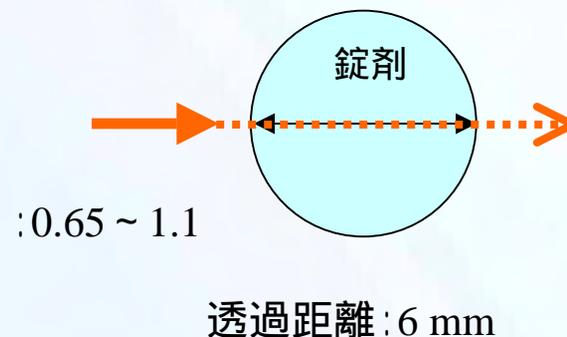
試料: 0.5% モデル錠 (6 × 3 mm)

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

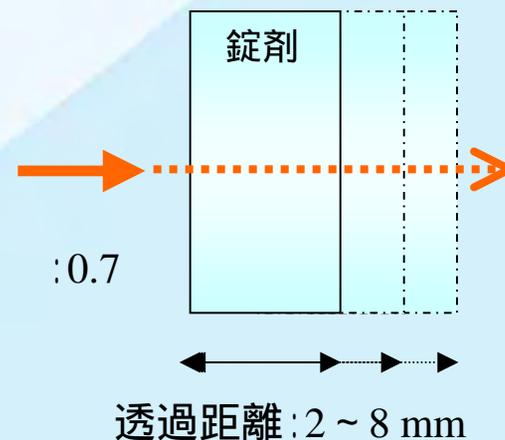
厚み: 2,3,4,5,6(3+3),7(3+4),8(4+4)mm

透過距離: 2 ~ 8 mm

試料回転:  $\pm 15^\circ$

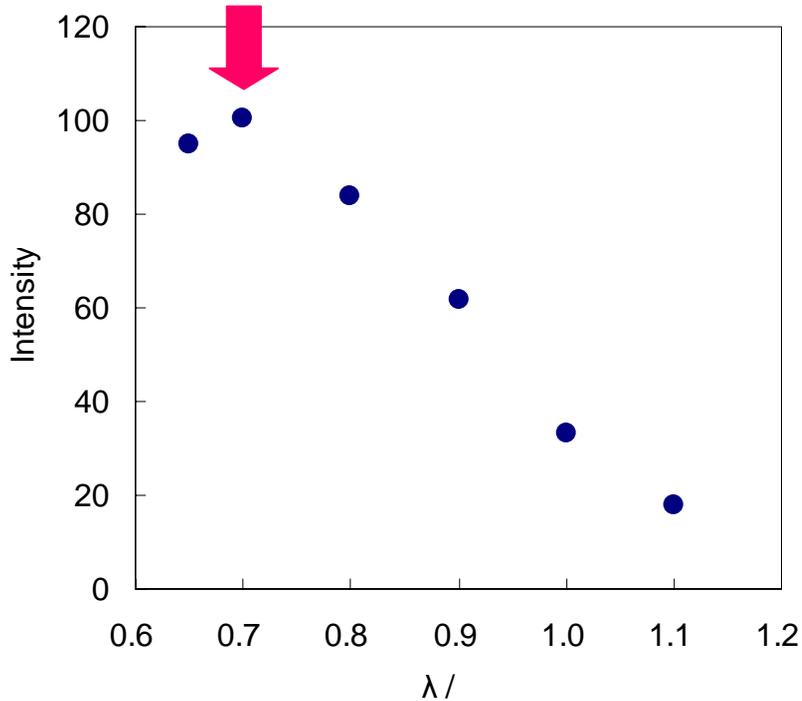
波長: 0.7

露光: 5 分

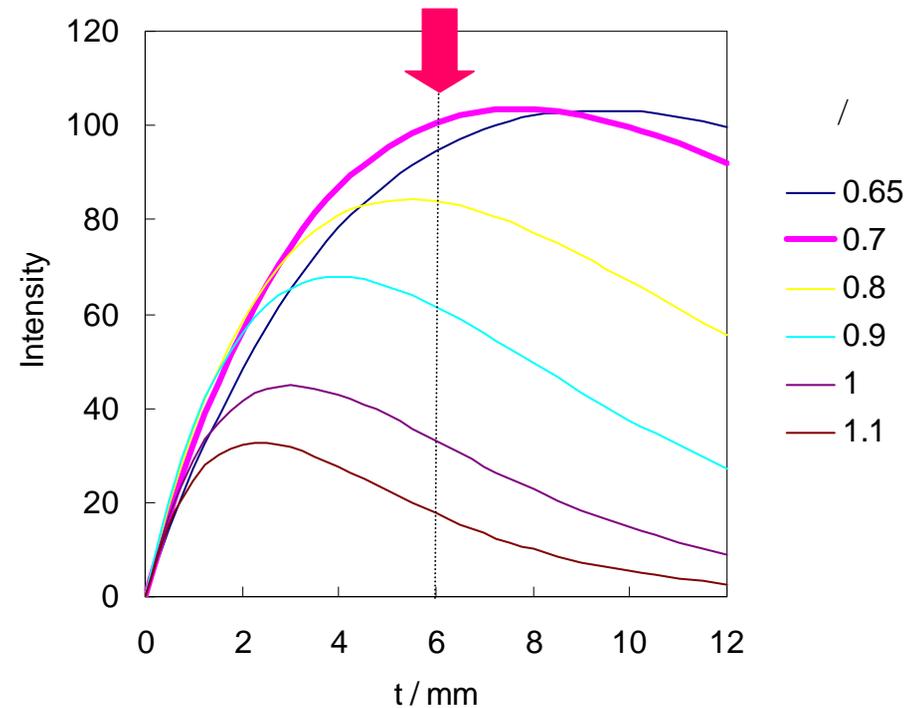


# 実験条件の最適化検討: 波長

0.5 % モデル錠(6mm厚)の  
原薬の回折強度

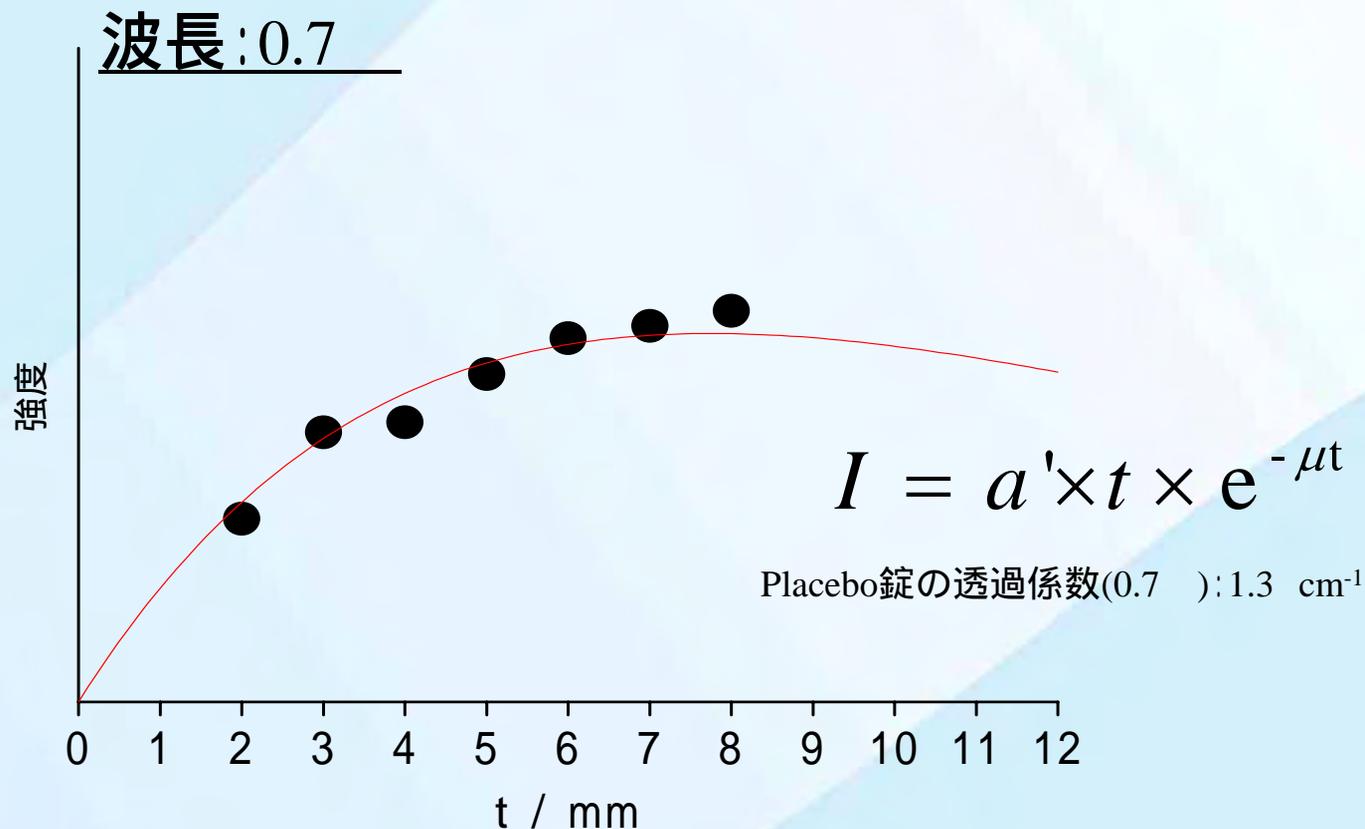


透過距離を変えたときの原薬の  
回折強度シミュレーション



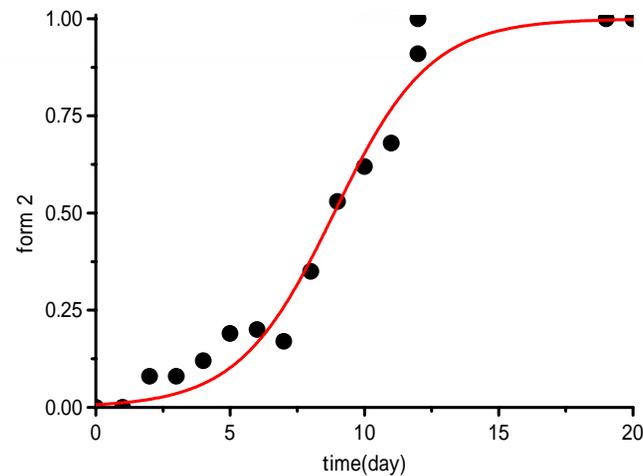
**0.7 が最適**

# 実験条件の最適化検討: 透過距離

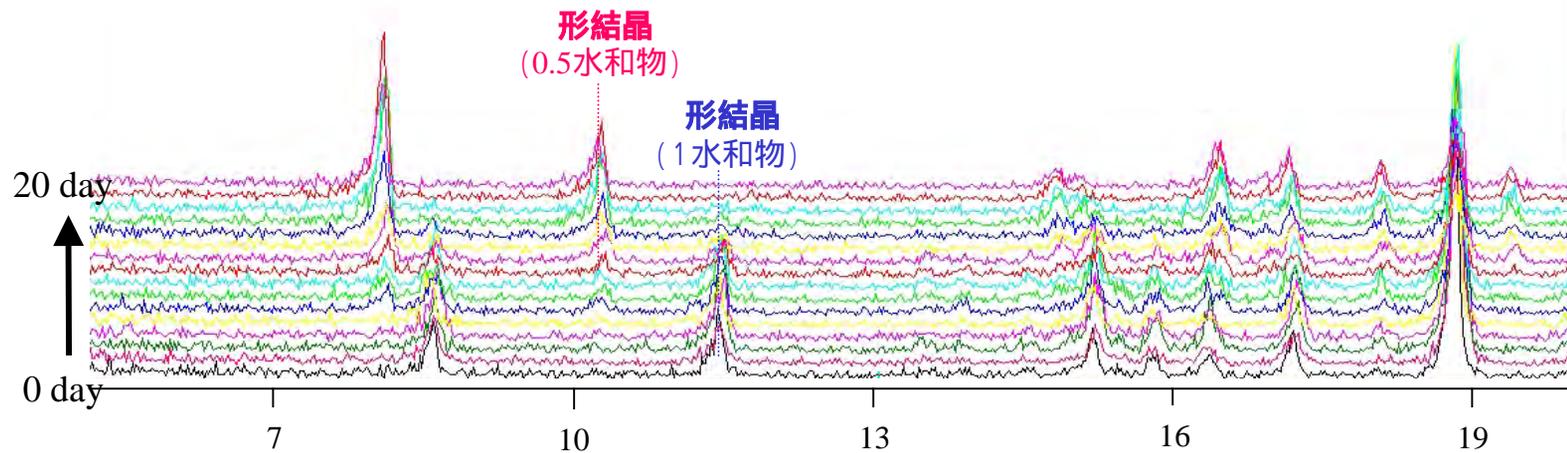


**理論と実測は良く一致し、6 mm以上で強度最大**

# 塩酸アミン 形結晶 形結晶 (不可逆) 湿度制御下でのXRDパターン



50 75%RH



# 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

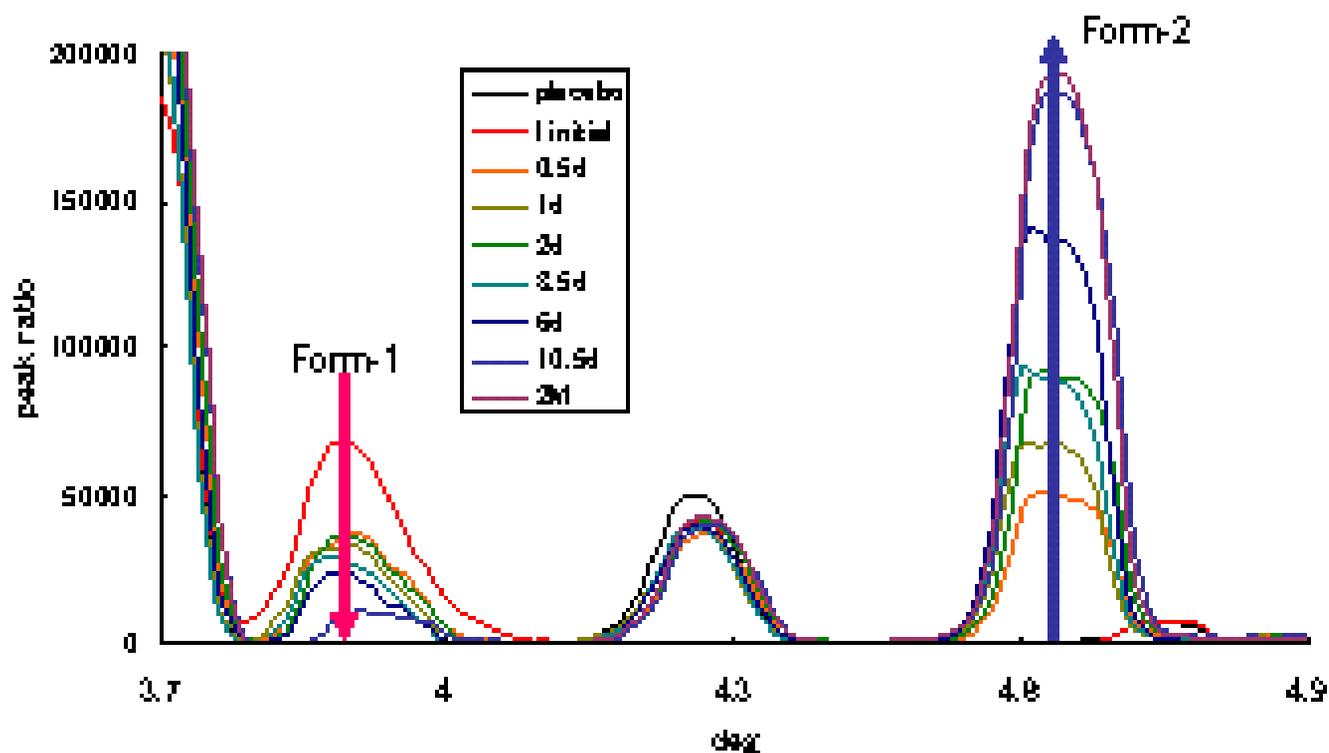
保存条件： 25、40、50、60 各 75%RH

適当な時点で取り出し、乾燥条件保存

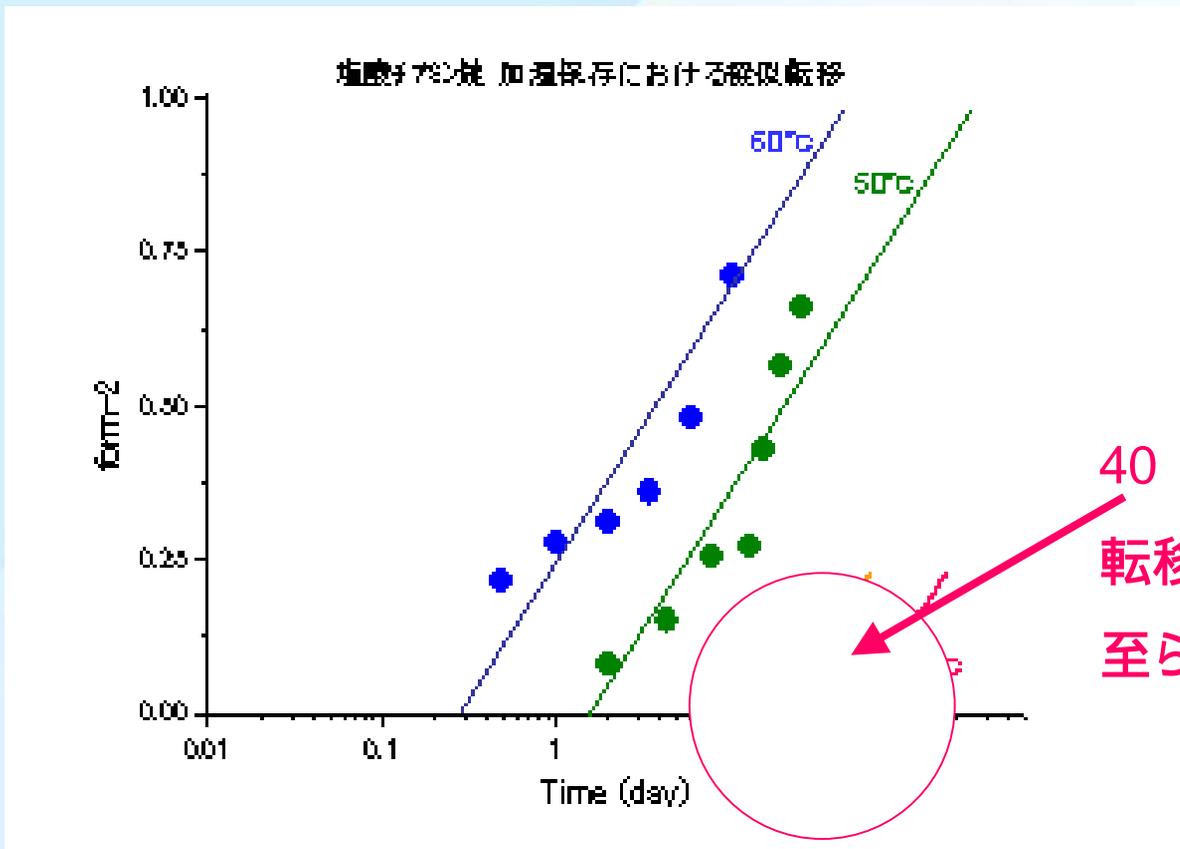


# 塩酸アミン錠 測定結果(例)

塩酸アミン錠 60℃ 75%RH 保存



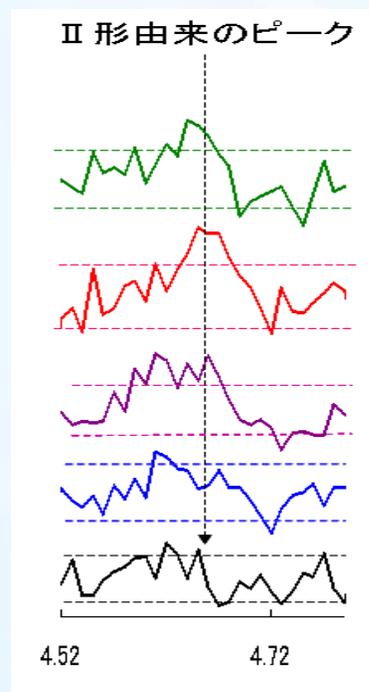
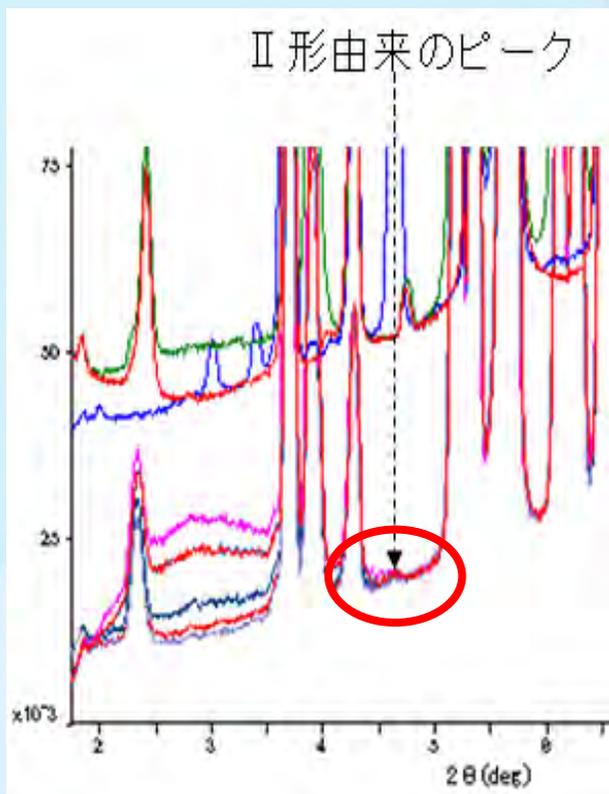
# 塩酸チアミン錠 転移速度解析



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

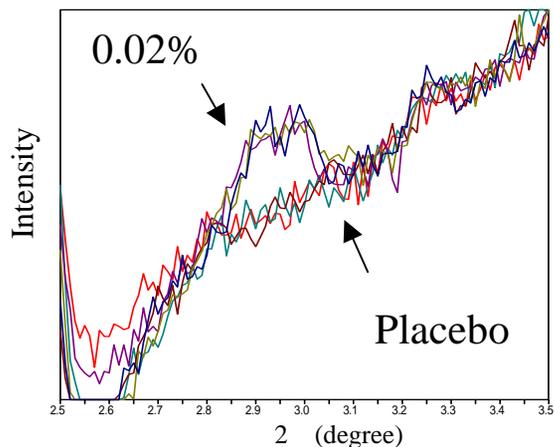


40 75%RH 10.5days保存品  
N=5繰り返し実験

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

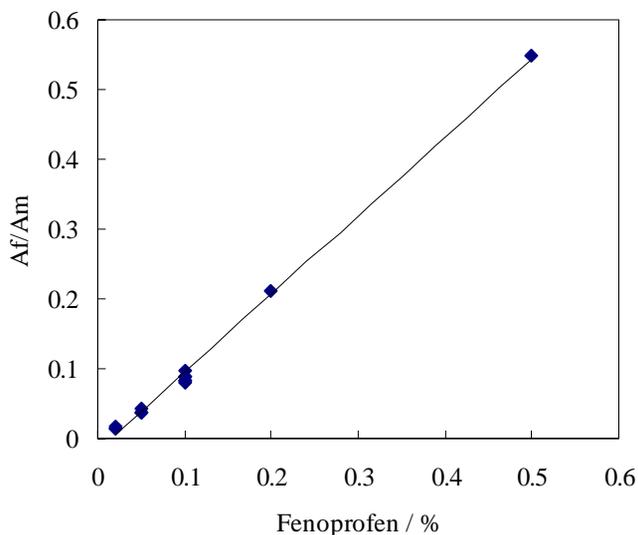
## (1) 視覚的評価



一般に、 $\delta$ -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%

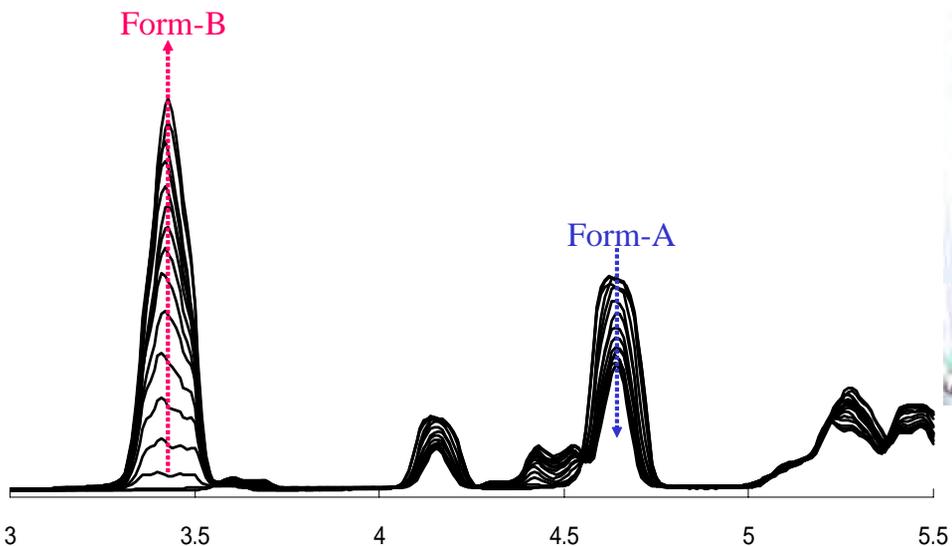
\* DL=3.3 /slope  
\*\* QL=10 /slope

# 実験-2カンテック錠の熱転移(可逆)

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

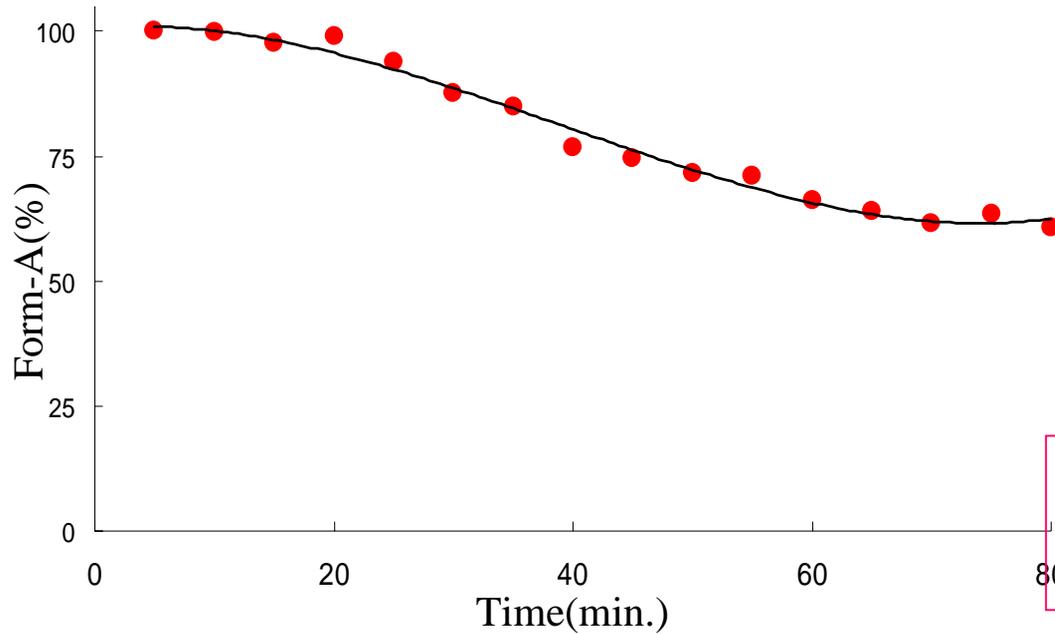


カンテック錠 60 ガスブロー



# カンテック錠:加熱転移経時変化

カンテック錠 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



通常の錠剤(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。

(150mg錠(10%主薬):絶対量0.3mg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

カンテック錠:

- 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

- 
- ・ラボ機との比較
  - ・錠剤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

# 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 様、松本 拓也 様、佐藤 眞直 様

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