



先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業 フォトンファクトリーの産業利用促進 利用報告書

課題番号： 2014I001

研究責任者： 佐野 秀祐 エーザイ株式会社 製剤研究部

利用施設： 高エネルギー加速器研究機構 放射光科学研究施設 BL-14B

利用期間： 2014年04月～2014年12月

X線CT法による錠剤成分の結晶多形及び空隙分布の評価 Evaluation of Polymorphs of Excipients and Porous Structure in Pharmaceutical Tablet using Synchrotron X-Ray CT

佐野 秀祐¹、新瀬 俊太郎¹、後藤田 正晴²
Syusuke SANO¹, Shuntaro ARASE¹, Masaharu GOTODA²

¹ エーザイ株式会社 製剤研究部、² エーザイ株式会社 分析研究部

¹ Eisai Co., Ltd. Formulation Research Laboratory, ² Eisai Co., Ltd. Analytical Research Laboratory

アブストラクト：

錠剤中の結晶多形の3次元分布および空隙ネットワークの評価を目的として、放射光X線CTを用いたイメージングを試みた。β型またはδ型結晶のマニトールを単一成分とする錠剤を調製し、回折強調法CT (DEI-CT) によるイメージングを行ったところ、屈折角像および超小角散乱像において両者にコントラスト差が得られた。また、吸収コントラストCTにより錠剤の調製条件が空隙ネットワークに及ぼす影響を確認することができた。本手法が医薬用経口固形製剤中の成分の結晶多形および空隙に関する3次元情報を得る有用な手段となる可能性を示した。

For the purpose of nondestructive evaluation of 3-dimensional polymorphs distribution and porous structure in pharmaceutical tablets, the imaging using synchrotron X-ray computed tomography (CT) was performed. A difference in the image was detected between the tablets composed of β-crystal mannitol or δ-crystal mannitol by diffraction enhancing imaging (DEI). In addition, a difference in porous structure of tablets caused by manufacturing process was detected by absorption CT. These results indicated that the synchrotron X-ray imaging technology has potential to evaluate the polymorph distribution and porous information.

キーワード： X線CT, 結晶多形, 空隙, 錠剤

1. はじめに： 医薬品として提供される錠剤には生理的活性成分である主薬や賦形剤、崩壊剤、結合剤などの成分が含まれている。これらの成分には結晶多形をもつものがあり、特に主薬の結晶多形においては溶解性や安定性に影響するケースが報告されている。そのため、製剤中における主薬の結晶形を適切に管理することが求められている。製剤中の主薬結晶形の評価には、ラマン分光や粉末X線回折等が利用されているが、ラマン分光では物質表面付近の情報しか得ることができず、非破壊で錠剤内部の結晶多形に関する情報を得ることは不可能である。また、粉末X線回折では結晶の混合比のみ（1次元情報）しか得ることができない。さらに、汎用されている吸収X線CTは非破壊での錠剤内部の観察が可能であるが、結晶多形のようにわずかな密度差を検出ことはできない。そこで、

本研究では吸収コントラスト法に比べて感度の高い位相コントラスト法の1種である回折強調法を用いたCT (DEI-CT) により錠剤成分の結晶多形を検出することを試みた。

さらに、錠剤における空隙の分布は服用時の錠剤の崩壊性に関連しており、製造条件が崩壊性に及ぼす影響を詳細に理解する上で錠剤内部の空隙分布の詳細な情報が得られることは大変有意なものである。特に、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠においては空隙の情報は重要となる。一般的に利用されている水銀圧入法による評価では、細孔径の分布情報が得られるが、細孔の三次元的な分布に関する情報を得ることができない。また、細孔サイズはサブミクロンオーダーから数百ミクロンオーダー、細孔分布は数マイクロオーダーであるため、立体的

な細孔分布を詳細に評価するためには高性能のCT測定技術が必要である。

2. 実験: 本検討は、PFのビームラインBL-14Bを利用して行い、2回に分けて実験を行った。

2-1. 結晶多形分布の評価

位相差CT (DEI-CT) により、錠剤構成成分の結晶多形を評価することを目的とした。

本検討では、単純な系とするために結晶多形を有する成分として生理活性物質の変わりに賦形剤として汎用されているD-マンニトールを使用することにした。D-マンニトールは3種類の結晶多形をもつが、その内β型およびδ型結晶を含む錠剤を調製し、それらを識別することが可能であるか評価した。

2-1-1. サンプルの調製

第1回目の実験では、D-マンニトールのβ型およびδ型結晶、そして崩壊剤として汎用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) の3成分がそれぞれ単一で存在するように3層からなる多層錠 (図1) を調製し、測定に使用した。各々の密度はD-マンニトールのβ型 1.500 g/cm^3 、同δ型 1.504 g/cm^3 、L-HPC 1.27 g/cm^3 (L-HPCのみ文献値) である。第2回目の測定では、錠剤中の固体分密度が概ね同じになるように質量と錠剤サイズを同一としてD-マンニトールのβ型およびδ型結晶の単一成分から成る質量50 mg、厚さ2.1 mm、直径5.0 mmの錠剤を調製した。

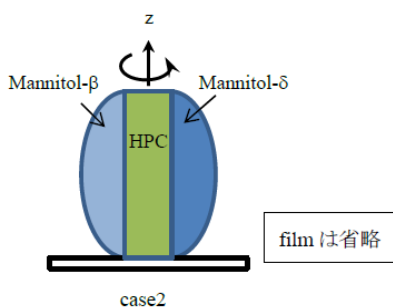


図1. 錠剤サンプルのイラスト

2-1-2. 光学系

DEI-CTの光学系を図2に示す。PFのリングから引き込まれたX線はコリメータ結晶で反射されて照射幅を広げ、測定対象を通過した後にアナライザ結晶に反射されてX線CCDカメラに入射する。アナライザ結晶の角度を調整することで屈折の異なるX線がCCDに到達するためアナライザ結晶の角度によりコントラストが

異なる像を得ることができる。DEIは、アナライザ結晶ロックアップの最大強度の1/2となる角度で測定した。CCDは、Photonic Science社のXFDDI 1:1およびXFDDI VHR40の2種類を第1回および第2回の実験でそれぞれ使用した。ピクセルサイズは $6.45 \times 6.45 \mu\text{m}^2$ (XFDDI 1:1) および $9.0 \times 9.0 \mu\text{m}^2$ (VHR 40) である。

第1回目の測定では、錠剤を試料台に乗せてフィルムで固定し、常温常圧下で測定を行った。一方、第2回目の測定では錠剤を樹脂に埋め込み、その錠剤を含む樹脂をスクロス60%水溶液内に配置して測定を実施した。樹脂には、ポリエステル系樹脂のTechnovit 4000 (Kulzer社)、アクリル系樹脂 (ノーブランド) を使用した。

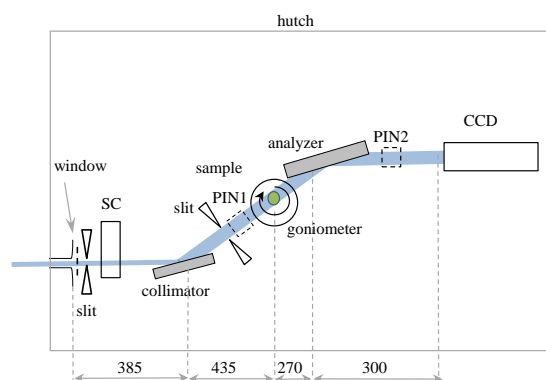


図2. DEI-CT光学系

2-1-3. 結果および考察

図3に第1回目の実験で得られたDEI-CT図を示す。結果より、3つの成分の層からなる多層錠を用いた1回目の評価では、マンニトールの結晶形を識別することはできなかった。その原因として、結晶多形間の位相差が錠剤と空気境界との位相差に比べて非常に小さく、コントラストを得られにくくなってしまったことが考えられた。また、評価に使用した錠剤は、段階的に成分を加えて圧縮することを繰り返して調製されたものであるため、各成分の層における固体密度が等しくなかったことも検出感を落とす要因となったと考えられる。

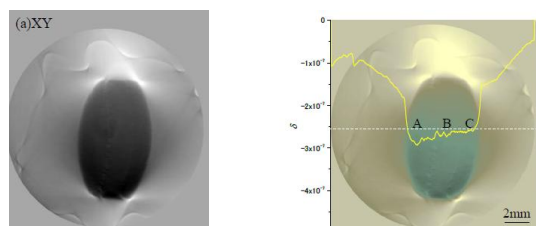


図3. DEI-CT図 (左) と位相差のラインプロファイルを重ねた図 (右)

屈折率は、主に組成と物体の密度に依存する

が、結晶多形間では構成原子が同じであるため、位相差は密度に依存すると考えられる。そこで、2回目の評価では、 β 型および δ 型結晶のマニトールからなる錠剤を別々に調製し、それらの形状を揃える事で固体密度を同程度にしたものを使用した。さらに、錠剤と空気境界との位相差を軽減させる目的として、錠剤の周りを錠剤の密度と同程度の樹脂やスクロース 60%水溶液で埋めた。

ポリエステル系樹脂で錠剤を固定したサンプルの DEI 図を図4に示す。図中の上側に位置している錠剤は β 型、下側に位置している錠剤は δ 型結晶のマニトールからなる錠剤である。

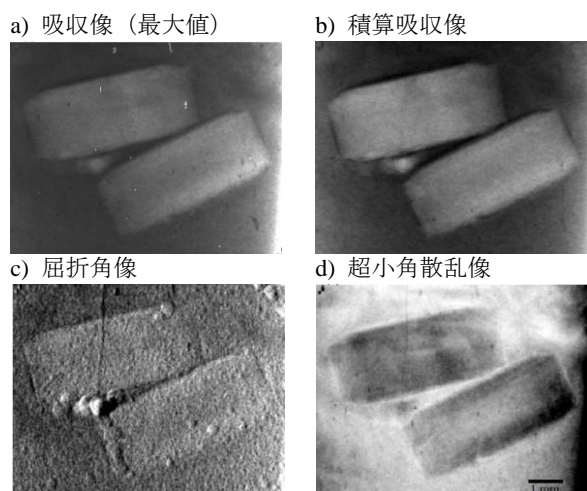


図4. DEI図

図より、屈折角像および超小角散乱像において、2つの錠剤にわずかではあるが差が見られた。特に、超小角散乱像では δ 型結晶の錠剤の周辺部（樹脂との接触部）においてコントラストが濃くなっており、 β 型結晶の錠剤と同程度の濃さであった。 δ 型結晶は、水分やエタノールなどの極性溶媒との接触により β 型結晶へ転移することが知られているため、樹脂に埋め込む際に溶剤との接触によって同様の転移を起こした可能性が示唆された。そこで、樹脂を削り錠剤を露出させ、ラマン分光により錠剤表面および内部の結晶形を確認した結果、表面部は β 型へ結晶転移をしていることが確認された。よって、図4で検出されたコントラストは、マニトール結晶の結晶形を反映していることが示唆された。しかし、本検討ではポリエステル系樹脂の密度が予想より大きくなってしまったことから立体再構成が困難となり、結晶形の3次元分布を得ることはできなかった。一方、アクリル系樹脂を用いた結果、立体再構成は可能であったものの樹脂を硬化させる際の脱泡が不十分であり、アーチファクトが強くなってしまった。

これらの結果より、測定条件の最適化を進めることで錠剤中の結晶多形分布を得られる可能性が示された。ただし、複数の成分が含まれる錠剤で多形の分布を得るにはさらに検出感度を高める工夫が必要であることが示唆された。

2-2. 錠剤中の空隙ネットワークの評価

吸収コントラスト CT (Abs-CT) により、錠剤中の空隙ネットワークを評価することを目的とした。通常、Abs-CTの空間分解能は検出器の性能に支配され、本施設における解像度は $15\ \mu\text{m}$ 程度となるが、今回の実験ではさらなる高分解像を得ることを目的として CT では珍しい拡大光学系を採用した。

今回の実験サンプルには、湿った粉体を比較的低い圧力で錠剤の形に圧縮成型する湿製打錠法によって調製されたモノ（湿製錠）を用いた。湿製錠は乾いた粉体を錠剤に圧縮成型する乾式打錠法で得られた錠剤に比べて高い空隙率を有するため崩壊性に優れているが、一方で強度が低くなる欠点がある。この欠点を補うために、通常錠剤に成型された湿った錠剤が通風乾燥で乾燥されることをマイクロウェーブオーブンで膨化乾燥させることで崩壊性を維持したまま強度を改善する手法が開発された [1, 2]。しかし、崩壊性が維持される原因は推察の域を出ておらず、今回錠剤内の空隙の分布に着目してその原因を究明することを目的とした。

2-2-1. サンプルの調製

δ 型結晶マニトール 5.1 gとL-HPC 0.9 gを乳鉢と乳棒でよく混合し、水 1.5 gを加えてさらに混合することで造粒した。造粒顆粒を日局16号で篩過することで整粒をし、打錠用顆粒を得た。打錠用顆粒62 mgをはかりとり、直径5.0 mm（二段R）の杵と臼を用いて、万能試験機Autograph AG-5000A（島津製作所社）で圧縮することで錠剤に成型した。得られた湿製錠を $60\ ^\circ\text{C}$ で乾燥させて試料1（00F14Z0100-1）を得た。また、別途湿製錠を電子レンジで1000 Wで5分間加熱し、試料2（00F14Z0100-2）を得た。各試料の錠剤厚さは3.29 mmおよび3.38 mmであり、マイクロウェーブ（MW）加熱により錠剤が膨化した。

一度に測定ができるように試料1および試料2の錠剤を粉砕し、得られた断片を樹脂（アロン α ）で固めたものを測定に用いた（図5）。

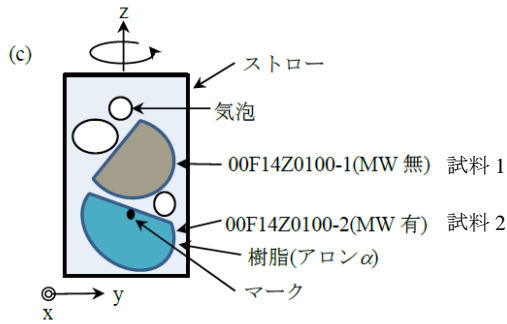


図5. Abs-CTに用いたサンプルのイメージ

2-2-2. 光学系

Abs-CT の光学系を図 6 に示す. PF リングより引き込まれた X 線は測定対象物を透過し, その後拡大光学素子で反射されて CCD に入る拡大光学系を用いた. 今回は, 拡大光学素子として Si (220) 非対称結晶 (非対称因子 0.22@12.1 keV) を用いたため, 拡大率は 4.5 倍となる. CCD は, Photonic Science 社の XFDI VHR40 を使用した. binning は, デフォルトの binning 2 とした.

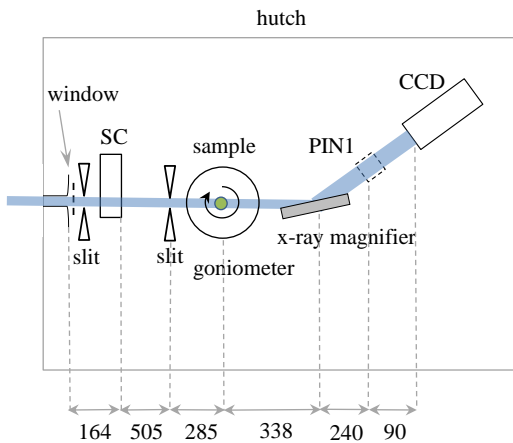


図6. Abs-CT光学系

2-2-3. 結果および考察

吸収コントラスト CT の XZ 断面図を図 7 に, 3 次元構成した図を図 8 に示す. 図 7 より MW 処理をしていない錠剤 (図上部) では比較的大きい空隙が表面付近に点在しているが, MW 処理をした錠剤 (図下部) では比較的小さい空隙が錠剤中に均一に分布していることが示された. この傾向は図 8 に示す 3 次元構成図からも示されており, MW 処理による膨化に伴って錠剤の厚さが増加する際に主に錠剤中心部の空隙が増えることが示された. また, 空隙の増加は錠剤中にほぼ均一に生じていることが確認された. なお, MW 処理によって増加した空隙が互いに

連結して大きな空隙となった場合には錠剤の強度低下が懸念されるが, そのような大きな空隙は観察されていないため, 本技術に対する強度低下のリスクは低いことが示唆された.

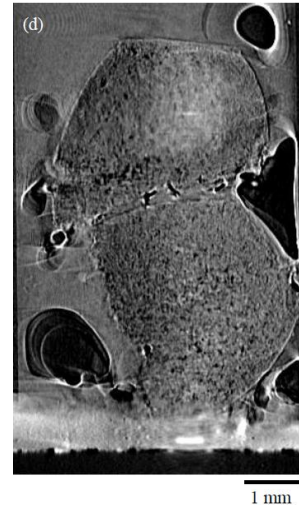


図7. Abs-CT図 (XZ断面)
上: MW無し, 下: MW有り

a) 吸収像 (最大値) b) 空隙のみ

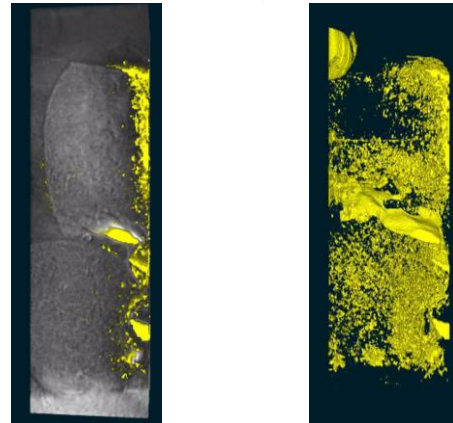


図8. Abs-CT図 (3次元)
空隙を黄色で表示

3. まとめ: 本検討では, 錠剤成分の結晶多形の 3 次元分布情報を得ることを目的に位相差 CT の 1 種である DEI-CT にて評価を行い, わずかではあるが結晶多形の差を検出することができた. しかし, 実験系の最適化が不十分であり, 3 次元再構成をすることができなかったため, 結晶形の 3 次元分布に関する情報を得ることはできなかった. 実用化に至ってはコントラストや解像度の向上が必須ではあるが, CT を用いて結晶多形間の差を検出した事例はなく, 新たな評価系として大変有意義なものであると考えられる. なお, コントラストに関しては回折強調法に比べて感度が良いとされる干渉法を用いるこ

とや測定条件を最適化することによって改善される可能性が高いため、今後の進展を期待したい。

空隙ネットワークの評価に関しては、拡大光学系の採用によって MW 処理による膨化現象が錠剤内の空隙分布に及ぼす影響を明確にすることができ、錠剤物性の変化との関連性を追及することができた。得られた情報は、特に口腔内崩壊錠の設計において有用な情報となることに疑いの余地はない。今後は上述の結晶多形分布の評価と組み合わせることにより、放射光を利用しない汎用な X 線 CT 装置と差別化され、強力な分析ツールとなることが考えられる。

なお、本研究は、文部科学省の先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業の補助をいただき、実施致しました。

参考文献

- [1] S. Sano, et al., *Int. J. Pharm.* **416** (2011) 252.
- [2] S. Sano, et al., *Int. J. Pharm.* **448** (2013) 132.