

医薬品分析特集④

X線顕微鏡による固体医薬品観察

武田 佳彦*

1. はじめに

近年では苦味の抑制、溶解度の制御のために多層のフィルムコーティング錠や口腔内崩壊錠といった複雑な構造を持った機能性薬剤が開発されている。このような薬剤は生産工程によって製品としての薬剤特性が変化する。そのため原薬の成分や比率だけではなく、顆粒、錠剤の形態観察は新薬の研究開発、製品化、製造条件の最適化、品質管理等において欠かせない手法となっている。

薬剤を3次元観察する手法のひとつとしてX線マイクロCTが挙げられる。近年では分解能 $1\mu\text{m}$ というX線マイクロCTも市販されている。しかし、その透過力の高さゆえに構成物質が軽元素（有機物など）であるほど、また対象構造が小さいほどX線に対してサンプルが“透明”になり観察ができないという問題があった。実際、X線マイクロCTでは電子部品や骨などの重元素（金属など）サンプルの観察例が多く、製剤分野への応用はあまり進んでいない。また、打錠による顆粒の変形やマイクロクラックを評価するには、数 μm の微細構造を錠剤全体にわたって観察する必要がある。今までは、このような高分解能で大視野といった相反する条件を満たすX線測定は難しかったのが現実である。

そこで、リガクは顆粒、錠剤のミクロンオーダーの

構造を高感度で観察できる高分解能3DX線顕微鏡 nano3DXを開発し、製剤分野における有効性を評価するため市販薬の測定を試みた。

2. X線顕微鏡 nano3DX

X線顕微鏡 nano3DXは図2(b)のように発生する特性X線のエネルギーを変更できるリガク独自の高輝度X線源、新開発の実効画素サイズ数 270 nm ～数 μm の高分解能X線検出器、位置精度 500 nm 超の高精度自動ステージからなっている。サンプルは検出器直前に設置された自動ステージ上に配置される。サンプルを 180 度回転させながら複数枚のX線投影像を測定、演算することで3次元のCT再構成データを得ることができる。

ここでは nano3DXの特徴でもあり、固体医薬品の観察に必要な高分解能、高3次元分解能、大視野測定について説明をする。

2.1. 高感度X線イメージング（X線エネルギーとコントラスト）

X線は加速電子をターゲットと呼ばれる金属に当てることで発生する。このとき、幅広いエネルギーのX線からなる連続X線と、ターゲットの材質に特有なエネルギーを持つ特性X線が発生する。一般的なX線マイクロCTでは多くの光量を得るため、融点が高く、連続X線の量が多いWターゲットを用いている。また、発生する連続X線の量は電子の加速電圧の2乗に比例するため、数 10 kV という高い加速電圧をとることが多い。しかし、この方式では透過力の高いX線の割合が大きくなってしまい、軽元素/微細構造を描出することは難しくなる。

一方、nano3DXはリガク独自の高輝度X線源を利用し、X線のターゲットをCr, Cu, Mo, Wと変更することで特性X線のエネルギーを選ぶことができる。これにより、生体材料から顆粒、錠剤とサンプルに合わせて適切な感度を持ったX線で観察することができる（図3）。たとえば、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ から構成される軽元素材料では、 0.13 g/cm^3 の密度差があれば定量的に判別することができる⁽¹⁾。



図1. 高分解能3DX線顕微鏡 nano3DX.

*株式会社リガク X線研究所 要素技術研究部

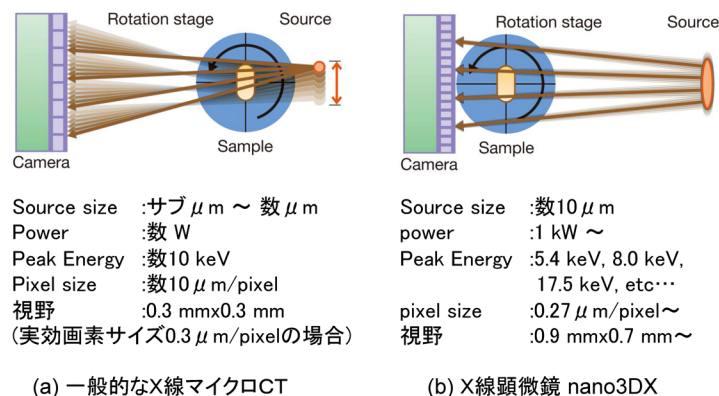


図2. 一般的なX線マイクロCTとnano3DXの光学系。

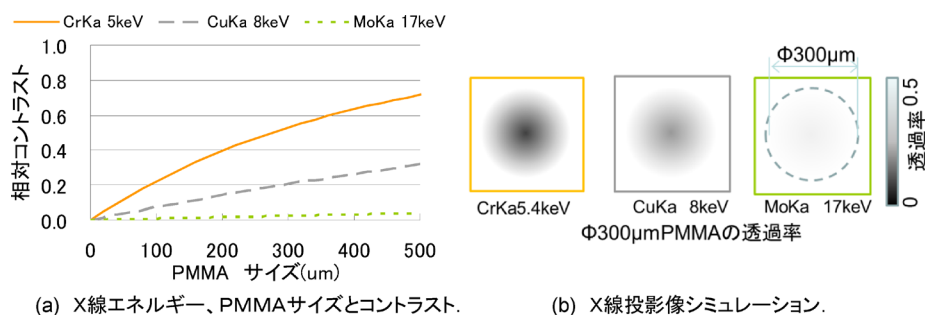


図3. X線エネルギーとコントラスト。

2.2. 高3次元分解能CT測定

X線マイクロCTの場合、3次元のCT再構成データを用いて対象構造の観察、解析を行うことが多い。そのため、レントゲン写真のような2次元データの空間分解能も重要であるが、3次元のCT再構成データの空間分解能が性能を評価する指標であるといえる。

従来のX線マイクロCTでは、画素サイズ10 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ 程度の検出器を使用している。そこで、図2(a)のように焦点サイズ数 μm という微細なX線源の近くにサンプルを配置し、幾何的な拡大投影を行っている。

しかし、X線焦点付近は数100度という高温になっている。数100枚～数1000枚に及ぶ2次元投影像を測定するX線CTでは、長時間の測定中に熱ドリフトによって焦点位置が変化してしまう。拡大投影方式では、この熱ドリフトの影響も拡大されるので再構成されたCT画像がボケてしまい、空間分解能を下げる要因となっていた。

一方、nano3DXは新規開発した最小画素サイズ270 nm/pixelという高分解能検出器を利用しており、無理に拡大投影をする必要がない。サンプルは図2(b)のようにX線検出器直前に配置され、CT測定中のX線源熱ドリフトが画像に及ぼす影響を小さくすることができる。その結果、2次元X線投影像で0.6 μm 、CT再構成画像でも0.8 μm という高い空間分解能を得られる⁽¹⁾。

2.3. 大視野高分解能X線投影像測定

打錠の影響を調べるには、個々の顆粒、マイクロクラックが解像できる空間分解能で錠剤全体の観察を行う必要がある。従来のX線マイクロCTでは錠剤全体をX線観察するには拡大率を下げる必要があり、微細な構造を観察することは難しかった。

一方、nano3DXでは図4のように錠剤全体をサブミクロンの画素サイズで非破壊観察することができ（特許出願中）、最初は大視野高分解能2次元観察をし、欠陥部位を特定してから対象領域のCT測定をすることも可能となった。

3. 観察例

nano3DXではX線ターゲットの種類によって、可視化できる構造が変わってくる。Cuターゲットは数10 μm ～数mm程度の顆粒をおよそ0.1 g/cm³の密度分解能で観察、賦形剤の違いまで描出するような高感度計測ができる。一方、透過力の高いMoターゲットは10 mm程度の製剤の非破壊観察に適している。これによりnano3DXでは混合、造粒から打錠後の製剤の観察までを行うことができる。

nano3DXの薬剤分野への応用の可能性を探るため、代表的な市販の固形医薬品の観察を試みた。図5(a)、(b)では視野は狭いものの、従来の顕微手法では観察が難しかった顆粒の3次元構造を可視化することに成功した。特に顆粒内部の気孔の体積計測や、コーティ

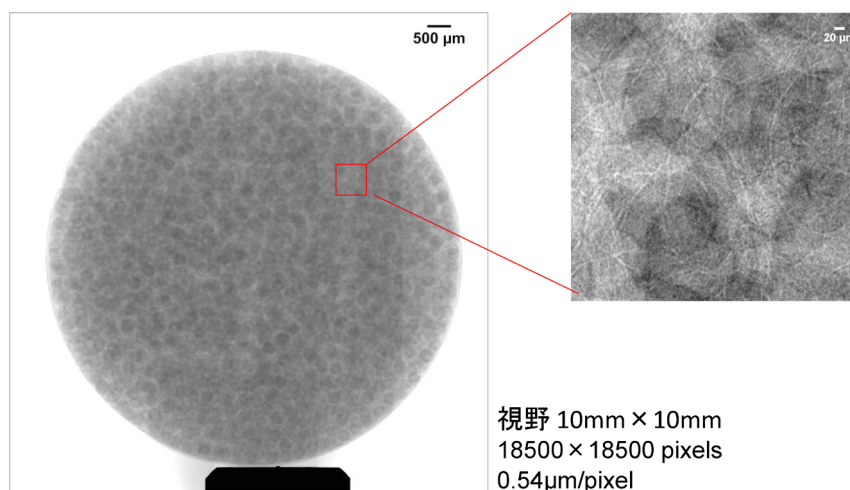


図4. 口腔内崩壊錠大視野高分解能投影像.

表1. Cu, Mo ターゲットの特長と使い分け.

ターゲット	サンプルサイズ	サンプル	観察内容
Cu (高感度、高分解能)	数10 μ m～数mm	顆粒	コーティング層、賦形剤、 μ mオーダーの空孔
		錠剤の一部	
Mo (厚みのあるサンプル)	～10mm	フィルムコーティング錠	フィルム層厚さ
		タブレット錠	内部クラック
		口腔内崩壊錠	顆粒形状、ばらつき
		カプセル薬	

表2. 図4, 5の説明.

	サンプル (測定法)	X線源 ターゲット	実効画素 サイズ	視野	わかること
図4	口腔内崩壊錠 (大視野高分解能X線投影)	Cu	0.54 μ m	10 mm $\times$ 10 mm	打錠による薬剤粒子の変形
図5(a)	カプセル薬中の粒子 (高感度CT測定)			0.9 mm $\times$ 0.9 mm $\times$ 0.7 mm	空孔体積、表面積、配向
図5(b)	口腔内崩壊錠 (高感度CT測定)			0.9 mm $\times$ 0.9 mm $\times$ 0.7 mm	薬剤粒子の微細形状、賦形剤
図5(c)	口腔内崩壊錠 (大視野CT測定)	Mo	8.64 μ m	7.1 mm $\times$ 7.1 mm $\times$ 5.4 mm	薬剤粒子のばらつき、 マイクロクラック
図5(d)	フィルムコーティング錠 (大視野CT測定)			7.1 mm $\times$ 7.1 mm $\times$ 5.4 mm	フィルム膜厚、薬剤層の形状、 マイクロクラック
図5(e)	サプリメント薬 (大視野CT測定)			7.1 mm $\times$ 7.1 mm $\times$ 5.4 mm	混合率、粒子体積、表面積

ング層の割れ、不純物等を描出できており、造粒工程等での研究開発に適している。一方、図5(c)～(e)ではコーティング層のムラや顆粒の形状、ばらつきなどを非破壊で描出することができている。このような非

破壊CT測定によって得られた形状情報と溶解度試験等の結果を照らし合わせることで、製剤工程の条件と製品としての製剤特性を結びつけることが可能になると期待される。

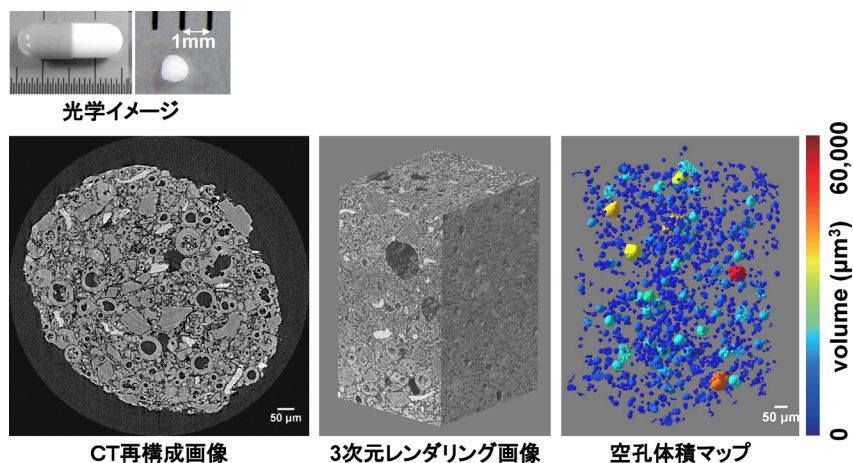


図5(a). カプセル薬中の薬剤粒子. 解析パラメータ: 体積, 表面積, 配向.

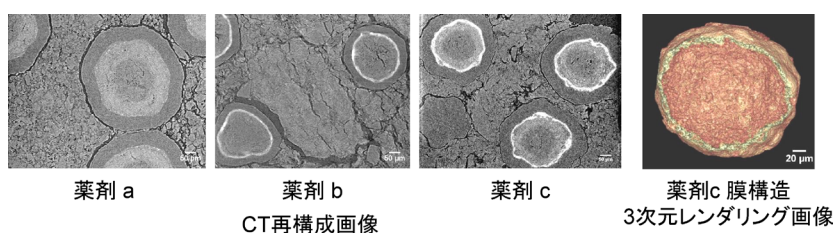


図5(b). 口腔内崩壊錠 高感度CT測定. 同様の薬効の口腔内崩壊錠でも薬剤構造の違いが見られた.

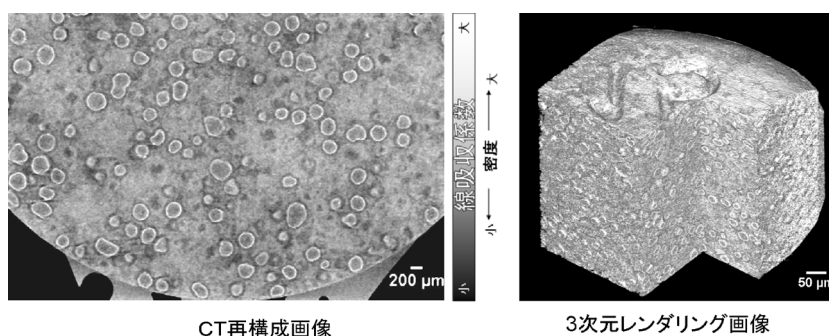


図5(c). 口腔内崩壊錠 大視野CT測定. 錠剤内の薬剤粒子にばらつきが見られた.

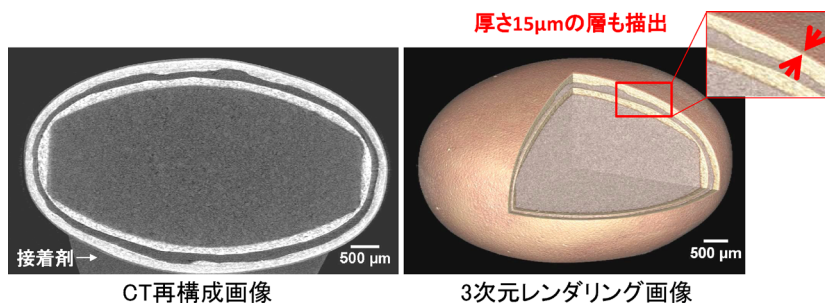
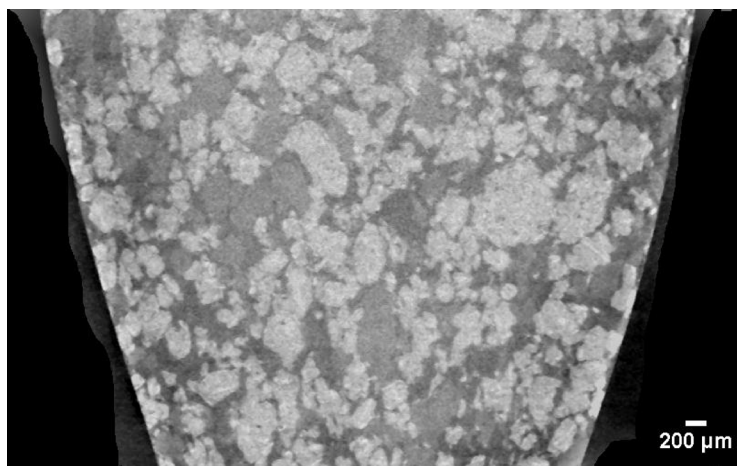


図5(d). フィルムコーティング錠.

4. まとめ

高感度高分解能3次元X線顕微鏡 nano3DXにより顆粒, 錠剤の構造を非破壊で観察, 内部の構造を定量解析することができた. このような形態情報や空孔体積

などの3次元データと照らし合わせながら溶解度等の特性試験を行うことによって, 製剤工程の新たな評価方法になることが期待される.



CT再構成画像

図5(e). Mg, Ca, Znサプリメント剤.

参考文献

- (1) リガクジャーナル, **43** (2012), No. 2, 28–30.