

## SPring-8 戦略活用プログラム課題利用報告書

実施課題番号	: 2005B0867
実施課題名	: X線 CT 法による医薬品製剤用造粒顆粒の立体構造観察
実施責任者	: 田辺製薬株式会社製品研究所 山原弘
共同実験者	: JASRI/SPring-8 上杉健太郎 : 田辺製薬株式会社製品研究所 森田孝広、大和友子
使用ビームライン	: BL47XU
ビームライン利用日	: 2005年10月24日10:00~25日10:00、11月5日10:00~6日10:00
実験結果	: 下記

**要旨:**

固形医薬品製剤の製造において、錠剤へ成形するための造粒顆粒の特性を把握することは、造粒方法の選択も含めて、製剤としての機能性および品質を確保する上で重要な課題である。我々はこれまでに、アドナ錠を題材として各種造粒顆粒の物理化学的評価を行い、顆粒特性と錠剤品質の関係を明らかにしてきた。本課題においては、大型放射光施設 SPring-8 の高分解能 X 線 CT 装置 (BL47XU) を利用し、各種造粒顆粒の内部三次元構造観察を実施した。その結果、高速攪拌造粒法による造粒顆粒は空隙の少ない密な内部構造であったが、流動層造粒法による造粒顆粒は不定形である上に内部空隙も多いなど、造粒機構を反映した内部構造であることが確認できた。また、造粒顆粒の調製後に物理的に混合した主薬粒子の分布は顆粒表面凹部に留まり、顆粒内深部への分布は認められなかった。

本課題の実施により、医薬品製剤の分野における高分解能 X 線 CT 装置の利用価値を見出すことができた。

**目的:**

固形医薬品製剤 (錠剤) の製造法の中で、半直打法とは、賦形剤から成る造粒顆粒を予め調製し、これに主薬粉末を混合して打錠する製造法である。半直打法は、市販の賦形剤をそのまま用いる直接打錠法 (直打法) とは異なり、主薬特性や具備すべき錠剤特性に応じた造粒顆粒を調製することで、より合理的な製剤設計が可能となるなどの利点を有する。しかしながら、錠剤中の主薬含量の均一性や溶出特性などの錠剤品質を確保するための適切な造粒方法とその造粒物特性に関する研究はほとんどない。

我々は、(財) ヒューマンサイエンス振興財団主催の平成 16 年度ヒューマンサイエンス基盤研究プログラム (HS 研究) の採択課題として、高速攪拌造粒法または流動層造粒法により製した半直打用造粒顆粒の特性の違いに着目した研究を行い、流動層造粒物の持つ独特の立体構造がアド

ナ錠の品質確保の上で有用であることを明らかにした<sup>(1)</sup>。

そこで、本課題においては造粒顆粒の立体構造に着目し、造粒方法の違い（高速攪拌造粒法および流動層造粒法）による差異や、混合過程における主薬粉末の顆粒内分布に関して詳細な分析を試み、マイクロ構造と製剤の機能特性との関連を明らかにすることを試みた。

## 方法：

### 【1】実験材料

アドナ錠の処方概略（表1）と製法（図1）に準じて調製した半直打用造粒顆粒（組成を表2に示す）、および打錠用顆粒を用いた。概略を以下に示す。

#### （1）原料

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、乳糖（DMV社製、Pharmatose200M）、トウモロコシデンプン（日本食品加工）、軽質無水ケイ酸（日本アエロジール）、結晶セルロース（旭化成、アビセルPH102）、ステアリン酸マグネシウム（日本油脂）

#### （2）調製方法

半直打用造粒顆粒は、高速攪拌造粒機（VG-50（パウレック社製）、仕込量 12.5kg）、または流動層造粒機（WSG-200（同）、仕込量 219.2kg）にて調製した。この造粒顆粒に、主薬とトウモロコシデンプンの混合粉碎末、および結晶セルロースを混合（二重円錐混合機 2L、55rpm、10分間または20分間）し、更に滑沢剤を混合して打錠用顆粒とした。

### 【2】X線CT撮影

光学顕微鏡下で約 200  $\mu$ m 前後の顆粒 1 粒を選び、試料台先端に粘土、ガラスキャピラリおよび両面テープを用いて固定し、高分解能 X 線 CT 装置撮影手順書（SPring-8 BL47XU、2003/2/22 版）<sup>(2)</sup>に従って、下記条件にて CT 撮影を行った。

X 線エネルギー：7.2 keV、1 投影の露光時間：0.3 秒、投影数：1500

### 【3】データ処理

CT 撮影により得られた生データを用い、高分解能 X 線 CT 装置画像再構成手順書（JASRI/SPring-8、2004/7/4 版）<sup>(3)</sup>に従って画像再構成を行い、各サンプルにつき約 1,300 枚の連続断層写真、すなわち二次元画像（TIFF イメージ）群を得た。

## 結果：

高速攪拌造粒法および流動層造粒法について、造粒顆粒は各 1 例、主薬を含む全成分を混合した打錠用顆粒（混合時間 20 分）については各 3 例ずつの X 線 CT 観察を実施した。

各サンプルについて代表的な断層写真を図 2 および図 3 に示す。高速攪拌造粒法による造粒物（図 2(a)、図 3(a)）は、顆粒表面が比較的滑らかで、空隙の少ない密な内部構造であった。一方、流動層造粒法による造粒物（図 2(b)、図 3(b)）は顆粒が不定形である上に内部空隙も多い疎な内

部構造であった。一連の断層写真を連続再生して見ると、内部空隙の分布状態などがよく観察でき、それぞれの造粒機構をよく反映した内部構造であることが確認された。

一方、主薬成分と混合した後の打錠用顆粒においては、主薬粒子の顆粒内部への分布を含めて観察が可能であるため、予め定量的に評価した顆粒中の主薬含量との比較を試みた。その結果、打錠用顆粒（混合時間 20 分）の観察像において、主薬は粒子径の小さい針状結晶として顆粒表面付近に観察されたが、いずれのサンプルにおいても顆粒表面凹部への分布に留まり、顆粒内深部への分布は認められなかった。なお、写真は示さないが、造粒顆粒と主薬との混合時間が 10 分のサンプルにおいても、主薬の分布状態に顕著な違いは認められなかった。

流動層造粒物の場合、顆粒中の主薬含量が混合時間と共に上昇し、高速攪拌造粒物に比べて約 1.8 倍となることがわかっている<sup>(1)</sup>。今回得られたデータと併せて考察すると、主薬含量の増加は、顆粒内部への侵入よりはむしろ、流動層造粒物の方が表面の凹凸が顕著であるがために凹部への主薬付着量が多くなるためと考えられた。この点については、今後、適切な画像解析を施すことにより、ある程度の科学的裏付けとなり得るものと思われる。

本報告書では一次データのみを報告とするが、今後、適切な画像解析ソフトを用い、二次元画像の重ね合わせによる三次元可視化など、種々の画像データ処理を試みることにより、製剤内部のマイクロ構造解析における X 線 CT 法の有用性を検証する予定である。

#### 参考資料：

- (1) H16 年度 HS 研究分担研究者報告書（第 6 分野、課題番号 KH61061）
- (2) [http://www-bl20.spring8.or.jp/xct/manual/measure\\_bl147xu\\_2003\\_02\\_22.pdf](http://www-bl20.spring8.or.jp/xct/manual/measure_bl147xu_2003_02_22.pdf)
- (3) [http://www-bl20.spring8.or.jp/xct/manual/reconstruction\\_2004\\_07\\_04.pdf](http://www-bl20.spring8.or.jp/xct/manual/reconstruction_2004_07_04.pdf)

以上

表1. アドナ錠の処方概略（1錠当たり）

有効成分	日局	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	30.0 mg	各成分の 配合量は 非公開
賦形剤	日局	乳糖		
賦形剤	日局	トウモロコシデンプン		
賦形剤	日局	結晶セルロース		
賦形剤	日局	軽質無水ケイ酸		
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム		
			合計	200.0 mg

表2. 半直打用造粒顆粒の組成

乳糖	51.1 %
トウモロコシデンプン	48.9 %

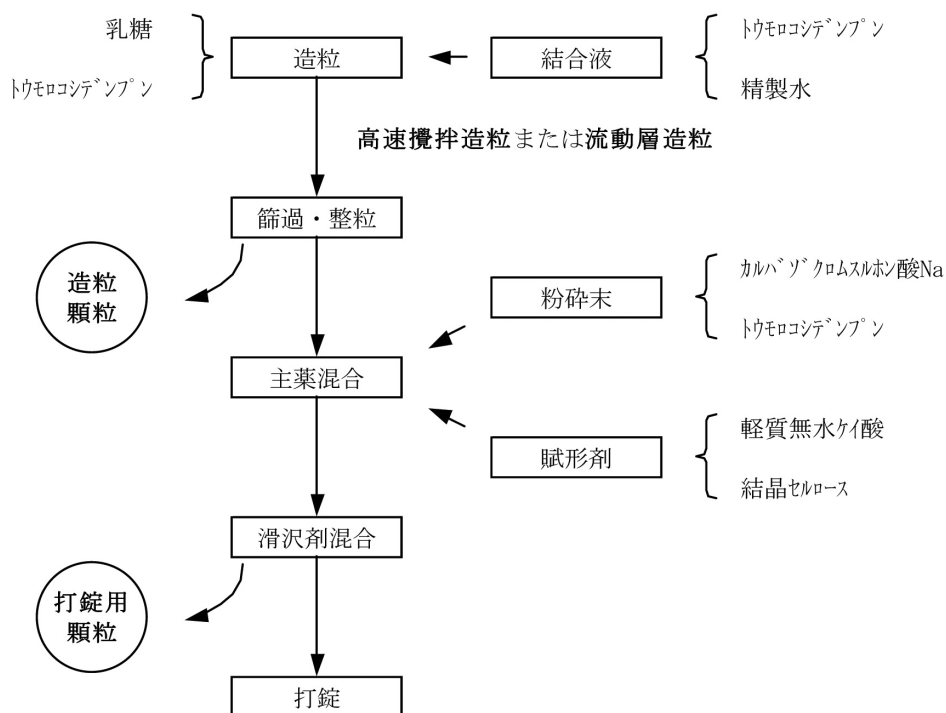


図1. アドナ錠の製造フロー概略



(a) 高速攪拌造粒物  
(051024a-rec650)

(b) 流動層造粒物  
(051024c-rec750)

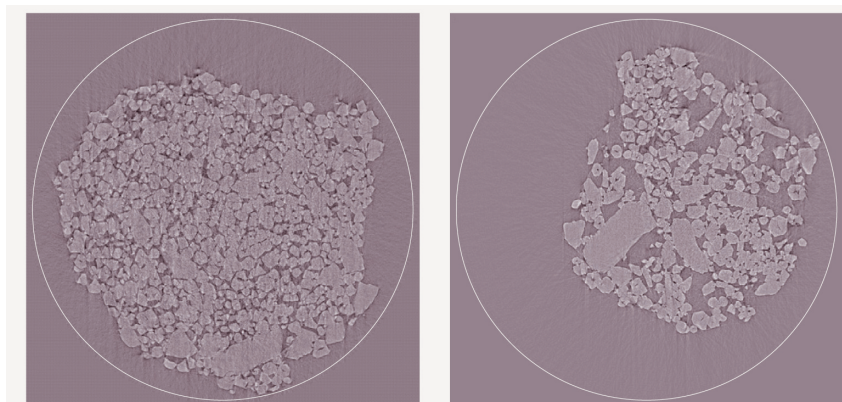


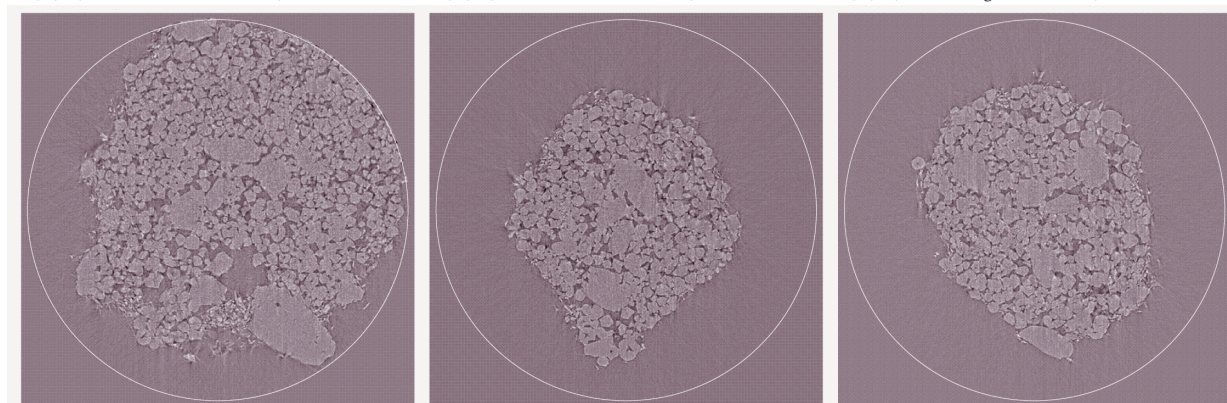
図 2. 各種造粒法により製した半直打用造粒顆粒の  
高分解能 X 線 CT 装置 (SPring-8 BL47XU) による断層写真 (視野直径は約 400  $\mu$  m)

(a) 高速攪拌造粒法による造粒顆粒を用いた打錠用顆粒

(1) (051024d-rec780)

(2) (051024h-rec780)

(3) (051024j-rec780)



(b) 流動層造粒法による造粒顆粒を用いた打錠用顆粒

(1) (051024f-rec780)

(2) (051024g-rec780)

(3) (051024i-rec780)

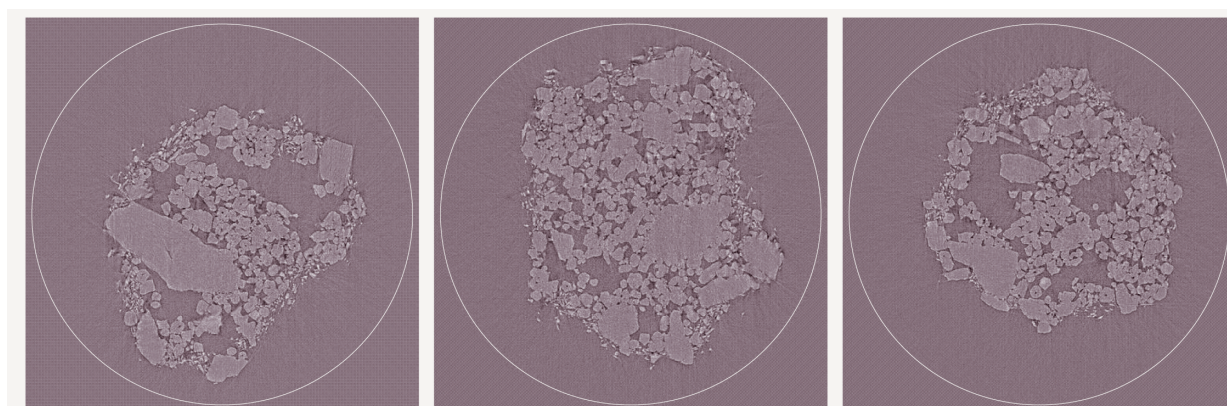


図 3. アドナ錠 30mg の打錠用顆粒 (混合時間 20 分) の  
高分解能 X 線 CT 装置 (SPring-8 BL47XU) による断層写真 (視野直径は約 400  $\mu$  m)