

戦略活用プログラム課題利用報告書

1. 実施課題番号 : 2005B0908
2. 実施課題名 : 放射光を用いた製造工程における医薬品の結晶状態の解析
3. 実験責任者 : 製剤機械技術研究会 会長 寺田勝英
共同研究者 : アステラス製薬(株) 北村智、エーザイ(株) 安藤英信、
三共(株) 長谷川晋 古山奈穂、第一製薬(株) 中上博一、
中外製薬(株) 高田則幸 白木広治、三菱ウェルファーマ
(株) 増田勝彦、東邦大学 米持悦生
4. 使用ビームライン : BL43IR
5. 実験結果 :

【目的】 医薬品は、ヒトに投与されるため、有効性、安全性、品質などが厳しく規定されている。さらに、近年においては医薬品開発が国際化されるに伴い、国際標準での品質保証が求められるため益々高度な品質保証が要求されるようになっている。原薬の物理化学的品質として厳しく規定されているが、現状では製剤の物理化学的品質としては問われていない。しかしながら、結晶多形や溶媒和物は、製剤工程中で他の結晶形に転移する可能性があり、最近、FDAより発表されたPAT (Process Analytical Technology)においても製品の品質を保証するには、工程を理解することの重要性が述べられている。しかし、これまで製剤中の医薬品の状態を評価する研究ほとんど行われていなかった。そこで我々は、実験室装置での平行ビーム X 線回折、固体 NMR、近赤外スペクトルなどで行ってきたが、測定感度において十分満足できる結果は得られていなかった。高輝度の赤外光で微小領域の分光が可能な BL43IR を使用することでテラヘルツ波長領域までのスペクトルマッピングにより実測可能となると考えられる。今回、大型放射光を用いて製剤中の結晶状態を感度よく解析する方法を確立し、より高品質の製剤製造技術及び品質管理への応用に活用するため、医薬品の製剤中の分散状態を微視的に評価する従来の手法では困難であった点の克服を目的とする。具体的には、造粒工程において造粒顆粒 (200~300 μm) 中の主成分の分布の微視的な分散状態の変化について検討した。

【実験】 医薬品としては、水溶性のアセトアミノフェン、難溶性のエテンザミドを選択し、造粒工程での湿式造粒による主薬の添加剤中への分散状態が変化する挙動について解析、検討した。顆粒製造のための賦形剤として、乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、を用いた。また、ポビドン添加剤として用いた固体分散体中でのトログリタゾンの結晶多形の存在状態についても検討した。試料形状は、製剤工程中における製剤の結晶状態がどの程度の感度で分析できるかを定量的に示すために、錠剤あるいは顆粒のままでの測定とした。

測定波長領域は、 $2.5\mu\text{m}$ から $25\mu\text{m}$ (120 から 12 テラヘルツ) とした。試料は赤外透過材料であるポリエチレンシートにのせて、透過配置でマッピング測定を行った。検出器としては、MCT(HgCdTe)検出器を用いた。測定領域は $120\mu\text{m} \times 120\mu\text{m}$ とし、 $15\mu\text{m}$ ステップでのマッピングを行った。

【結果と考察】

図 1 は流動層およびバーティカルグラニューレーター (VG) を用い造粒し、打錠した錠剤試料の近赤外領域での低分解能イメージング結果である。錠剤は、医薬品成分のエテンザ

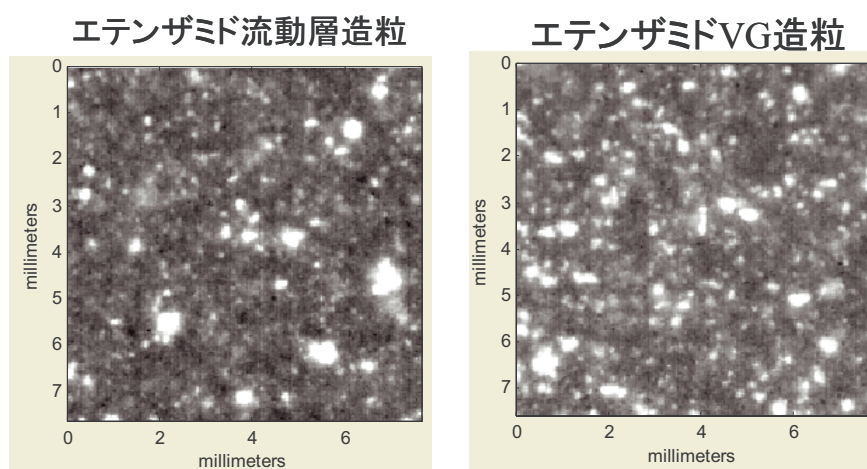


図 1 錠剤中におけるエテンザミド成分の分布
製造方法 左：流動層造粒、右：VG 造粒

ミド (図中白色) 及び、添加剤の乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースを含有している。錠剤中でのエテンザミド分布は、VG 造粒で製造したもののほうが、流動層造粒により製造したものに比べ均一に分散していることが確認される。一方、カフェイン錠では、主成分であるカフェインの分布は、流動層造粒により製造した錠剤のほうが、VG 造粒により製造したものに比べ、均一性に優れていた。透過配置によるテラヘルツ領域でのイメージング測定結果においても、製造条件の違いによる医薬品成分の分布の違いが認められ、イメージング測定は錠剤中の医薬品の分散状態評価有用であることが確認されたが、錠剤試料の厚さが厚い場合には、測定強度が不十分な場合があることも確認された。

さらに、ポビドン固体分散体中でのトログリタゾンの結晶多形の存在状態についても検討した。図 2 に、異なる条件 (105°C , 130°C 相対湿度 75%) で処理した試料中の H-form のイメージング結果を示した。 105°C 処理の試料では、H-form が高濃度で存在する部分 (図中○印) と存在しない部分が確認できるのに対し、 130°C 処理試料では、H-form は、試料全体に分布していることが確認された。

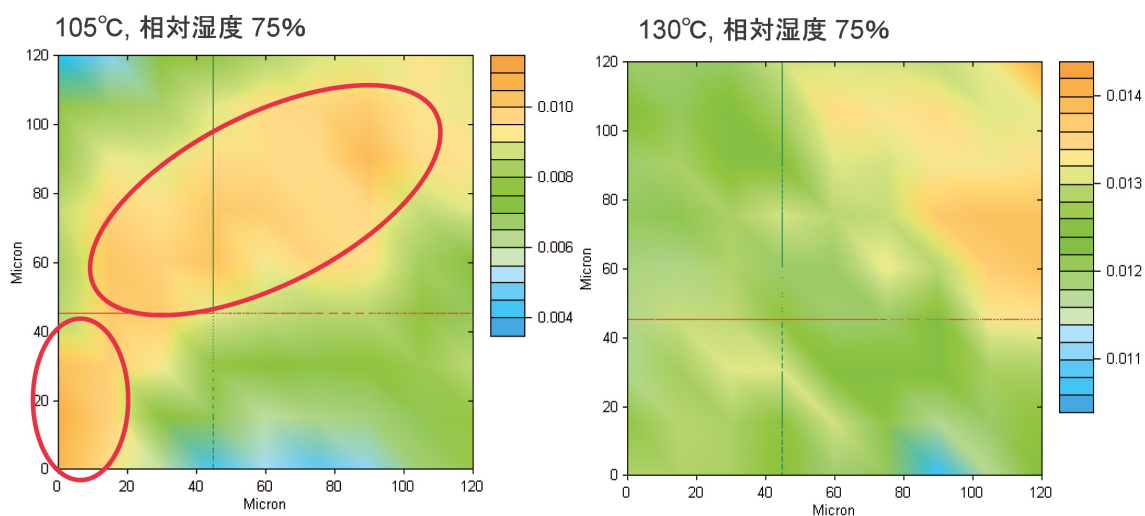


図2 固体分散体中での H-form 分散状態のイメージング測定結果
 左：105°C, 相対湿度 75%処理, 右：130°C, 相対湿度 75%処理

これらの結果より、医薬品関連の IR-マッピングの検討実験、特に波長領域は $2.5\mu\text{m}$ から $25\mu\text{m}$ (120 から 12 テラヘルツ) で、医薬品固体分散体試料の数十ミクロンの領域を透過配置でマッピング測定が可能であることが検証できた。今回の測定 ($120\mu\text{m} \times 120\mu\text{m}$, $15\mu\text{m}$ ステップ) では、1 試料あたり 7 時間程度を要したが、十分な空間分解能を確保し、試料全体を評価するためには、より広い範囲をより細かなステップで測定することが必要であることが明らかとなった。今後は、分散領域の大きさを考慮して数 100 ミクロンから数ミリの範囲での高精度なマッピング検討する必要がある。

顕微 IR などスペクトル測定と X 線による構造解析を併用することで、結晶多形の混在・転移状況も同時に高感度で観測される意義は大きい。放射光という最先端の大型機器を用いて医薬品製剤の品質保証を行う新たな技術の構築の確立がなされることにより、製剤分析技術、さらには医薬品開発の国際化への対応への早急な推進を図ることが期待できる。