

SPring-8 戦略活用プログラム課題利用報告書

実施課題番号	: 2005B0910
実施課題名	: 顕微 IR による医薬品錠剤表面の成分マッピング
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 森脇太郎、池本夕佳 : 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	: BL43IR
ビームライン利用日	: 2005年11月28日 10:00~29日 10:00
実験結果	: 下記

要旨:

大型放射光施設 SPring-8 の顕微 IR 装置 (BL43IR) を利用し、異なる製造方法により製した医薬品錠剤 (アドナ錠) について、錠剤表面における主薬の分布分析を試みた。一定の表面領域内を $50\mu\text{m}$ 四方の単位区画に区切り、それぞれの区画における反射スペクトルを取得し、主薬特異的な波長に着目してピーク解析を行うことにより、主薬成分の分布状態を視覚化した。その結果、製造方法の違いによる主薬の分布状態の違いは明確ではなかったものの、錠剤表面の成分分布が一様でないことを示唆する結果を得ることができた。今後、処方系を考慮するとともに、測定条件を最適化し、利用価値の検証を行っていききたい。

目的:

赤外顕微鏡による化学分析法は、医薬品分野においては原料や最終製剤中の異物の同定などに利用されてきたものの、測定精度が低かったこともあり、応用範囲が限られていた。最近では、機器分析の高精度化に伴って、近赤外分光法による錠剤表面の各種構成成分のマッピングの試み⁽¹⁾、⁽²⁾も行われつつあるなど、医薬品製剤の分野においても赤外領域の分光化学分析が注目を集めている。SPring-8 の顕微 IR 装置 (BL43IR) は主に中赤外領域における高い分解能を有し、近赤外分析では得難い情報が得られる可能性がある。

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。本課題においては異なる造粒方法を経て調製した錠剤中の主薬成分の分布状態に着目し、顕微 IR による成分マッピングを試みた。

なお、SPring-8 を利用した研究は製剤分野において過去にほとんど例がないため、本課題においては、その利用価値の探索を目的の一つとし、瀬踏み研究的な位置付けで取り組むこととした。

方法：

【1】実験材料

アドナ錠の処方概略（表1）と製法（図1）に準じて調製した錠剤を用いた。概略を以下に示す。

（1）原料

主薬成分にはカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムを用いた。賦形剤成分には乳糖（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）を用いた。

（2）調製方法

乳糖とトウモロコシデンプンから成る顆粒は、高速攪拌造粒機（VG-50（パウレック社製））、または流動層造粒機（WSG-200（同））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、結晶セルロース、および滑沢剤を混合して打錠用顆粒とした。この顆粒をロータリー打錠機（コレクト43TRC（菊水製作所））にて圧縮成形（打錠）し、錠剤を得た。

【2】顕微 IR 測定

錠剤（アドナ錠）を試料板の上に固定し、MCT（HgCdTe）検出器を用いて、下記条件にて分析を行った。波長分解 4cm^{-1} 、積算 320 回、 $100\ \mu\text{m}/50\ \mu\text{m}$ ステップ \times $1500\ \mu\text{m}/50\ \mu\text{m}$ ステップ。

【3】データ処理

錠剤を構成する各成分の反射 IR スペクトルを取得し、主薬特異的と思われるピークの波長範囲を選択した。顕微 IR にて取得した各単位区画の IR スペクトルから、OPUS-Packages（No Bruker Libraries）を用いて各ピーク面積を算出し、主薬の含有確率の高低を視覚的に区別し、表現した。

結果：

異なる造粒方法により調製した顆粒は、各種評価によって異なる立体構造を持つことが明らかとなっている。例えば、SPring-8 の X 線 CT 装置（BL47XU）による内部 3 次元構造観察において、流動層造粒法により製した顆粒は表面および内部空隙が多く、次工程で混合する主薬（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム）の粒子が表面の凹部に入り込みやすいことが確認されている。一方、高速攪拌造粒法により製した顆粒は滑らかな表面を有し、密な内部構造のため、主薬粒子は表面に付着するのみである。今回主薬として用いたカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムは、そのもの自体が黄色であるため、これらの顆粒を打錠した場合、後者の造粒法を用いた錠剤では肉眼においてわずかな表面の色むらを生じる（賦形剤のみの白い顆粒が存在する部分）ことが一部観察されており、成分の表面分布状態が異なることを予め確認している。

本課題において、ビームライン 43IR を用いて錠剤表面の微視的領域での IR スペクトルを調べることにより、顕微 IR による成分マッピングが可能であること、および製造方法の違いによって主薬分布が異なることを証明することを目的として、いくつかの条件により分析を実施した。

結果を図2に示すが、主薬以外の成分との対比から主薬特異的なピークを数箇所選び、それらを用いて主薬の分布状態を可視化したところ、測定した150 μm ×1500 μm の領域内で不均一に分布していることが示唆された。しかしながら、異なる製法間での主薬分布の差は明らかではなかった。また、詳細な統計解析は行っていないものの、中赤外領域の各波長域(3190-3060 cm^{-1} 、1450-1400 cm^{-1} 、990-916 cm^{-1})での分析結果における相関性は定かではなかった。

瀬踏み研究として試行錯誤的な測定ではあったが、本課題の実施により、不十分なながらも、錠剤表面が不均一であることを観察できる目処をつけることができた。

今後、処方系を考慮するとともに、測定条件を最適化し、利用価値の検証を行っていきたい。また、単位分析領域をより小さくし(20 μm 以下)、なおかつその分布状態に機能的な差を見出せるような研究領域への応用についても併せて検討を行っていきたい。

参考資料：

- (1) 「PATを指向した近赤外化学イメージング」寺下、PHARM TECH JAPAN、21(5)、661、2005.
- (2) 「近赤外化学イメージングによる粒子の混合・分散状態および操作の解析」寺下ら、PHARM TECH JAPAN、21(11)、1805、2005.

以上

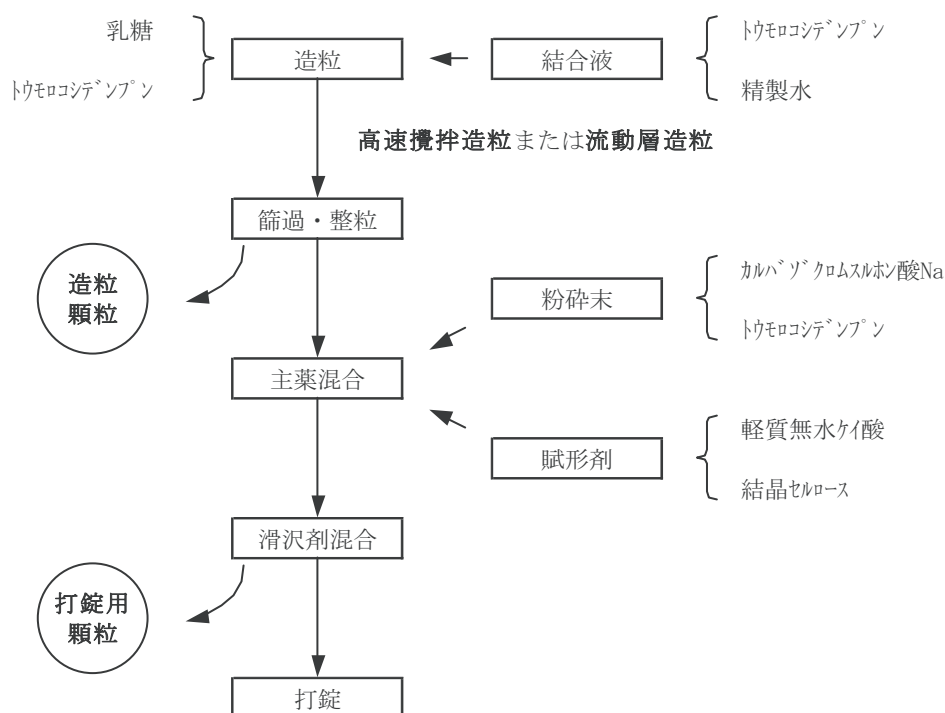


図1. アドナ錠の製造フロー概略

表1. アドナ錠30mgの処方概略（1錠当たり）

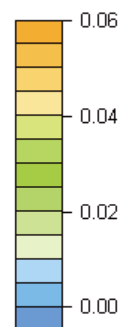
有効成分	日局	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	30.0 mg
賦形剤	日局	乳糖	各成分の配合量は非公開
賦形剤	日局	トウモロコシデンプン	
賦形剤	日局	結晶セルロース	
賦形剤	日局	軽質無水ケイ酸	
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	
合計			200.0 mg

(1) 3190-3060 cm^{-1}

(a) 高速攪拌造粒



(b) 流動層造粒

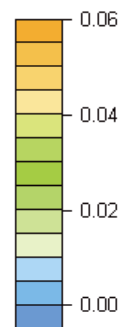


(2) 1450-1400 cm^{-1}

(a) 高速攪拌造粒



(b) 流動層造粒



(3) 990-916 cm^{-1}

(a) 高速攪拌造粒



(b) 流動層造粒

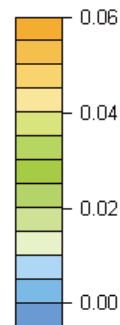


図2. 顕微 IR 分析によるアドナ錠表面の主薬分布
(150×1500 μm の表面領域を 50 μm ×50 μm 区画単位で分析した結果)