

1. 課題番号

2005B0913

2. 実験課題名

経口固形製剤の製剤工程における結晶形の変化に関する研究

3. 実験責任者所属機関及び氏名

塩野義製薬株式会社 生産技術研究所 品質評価研究部 中田 泰弘

4. 使用ビームライン

BL02B2

5. 実験結果

【目的】

結晶形が異なると、安定性、溶解性及び溶解速度などの特性が異なることがあり、有効成分（以下、原薬とする）の結晶多形（溶媒和物を含む）は、その医薬品の有効性、安全性及び安定性に大きな影響を及ぼす重要な要因である。原薬の結晶多形の有無は、医薬品の開発段階で綿密に調査され、安定性などの品質面、合成工程及び取り扱い易さなどを考慮し、特定の結晶形を原薬としている。

経口固形製剤として、最も一般的である錠剤は、製剤機能（崩壊性、溶出性など）を付加する目的や製剤化性能（流動性、打錠成形性など）を向上する目的で、種々の添加剤を使用し、複数の製造工程（混合、造粒、乾燥及び打錠など）で製造されるため、水分量の変動やメカニカルストレスによって、原薬の結晶形あるいは結晶化度が変化する可能性を否定できない。しかしながら、結晶性の添加剤が多く存在するうえ、一般的に製剤中の原薬量は添加剤に比べて低濃度であることから、市販装置では製剤中の原薬の回折ピークが添加剤の回折ピークに妨害され、製剤中の原薬の結晶形や結晶化度を確認することが非常に難しい。したがって、製剤の安定性や溶出率の変化などの品質劣化が、原薬の結晶形や結晶化度の変化の原因があったとしても、特定するのが困難である。そこで、高輝度・高分解能である SPring-8 (BL02B2) を用いることによって、製剤中の原薬の結晶形を確認することができるのであれば、製剤の安定性評価の指標となるだけでなく、製剤工程を最適化するための手法の一つに成り得る可能性があると考えられる。

カフェイン 1 水和物は、乾燥空气中で容易に結晶水が脱離して無水カフェインに変化することから、製剤工程における結晶形の変化を評価するのに適していると判断し、乾式打錠によって製造した 10% カフェイン錠（添加物として D-マンニトール及びステアリン酸マグネシウムを含有）をモデル製剤とし、製剤化前後、保存後の製剤及び加温して測定した製剤における原薬の結晶形変化の検討を行った。なお、製剤化した錠剤はガラス瓶に密封し冷所で測定まで保存しておいた。

【結果・考察】

図1に市販装置で測定したカフェイン1水和物錠の結果を、図2にSPring-8 (BL02B2)で測定したカフェイン1水和物、カフェイン1水和物錠及びプラセボ錠の結果を示す。なお、カフェイン1水和物の測定にはΦ1.0mmの石英製キャピラリーを用い、錠剤はサンプルホルダーに固定して測定を行った。市販装置では全体的にピークがブロードであり、約10.5°のD-マンニトール及び10.6°に得られるカフェイン1水和物のピークが全く分離できていないのに対し、SPring-8 (BL02B2)では完全でないものの分離できており、高分解能であることが確認できた。原薬と添加剤の僅かなピーク位置の違いでもピークを分離できることは、製剤中の原薬の結晶形を確認する上で非常に重要である。また、市販装置では不鮮明であった約11.8°及び12.0°に得られるカフェイン無水物特有のピークを確認することで、製剤化工程によってカフェイン1水和物の一部が無水物に変化していることも確認できた。

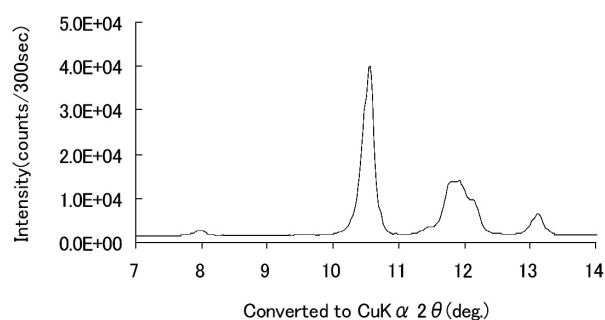


図1 市販装置での測定結果 (カフェイン1水和物錠)

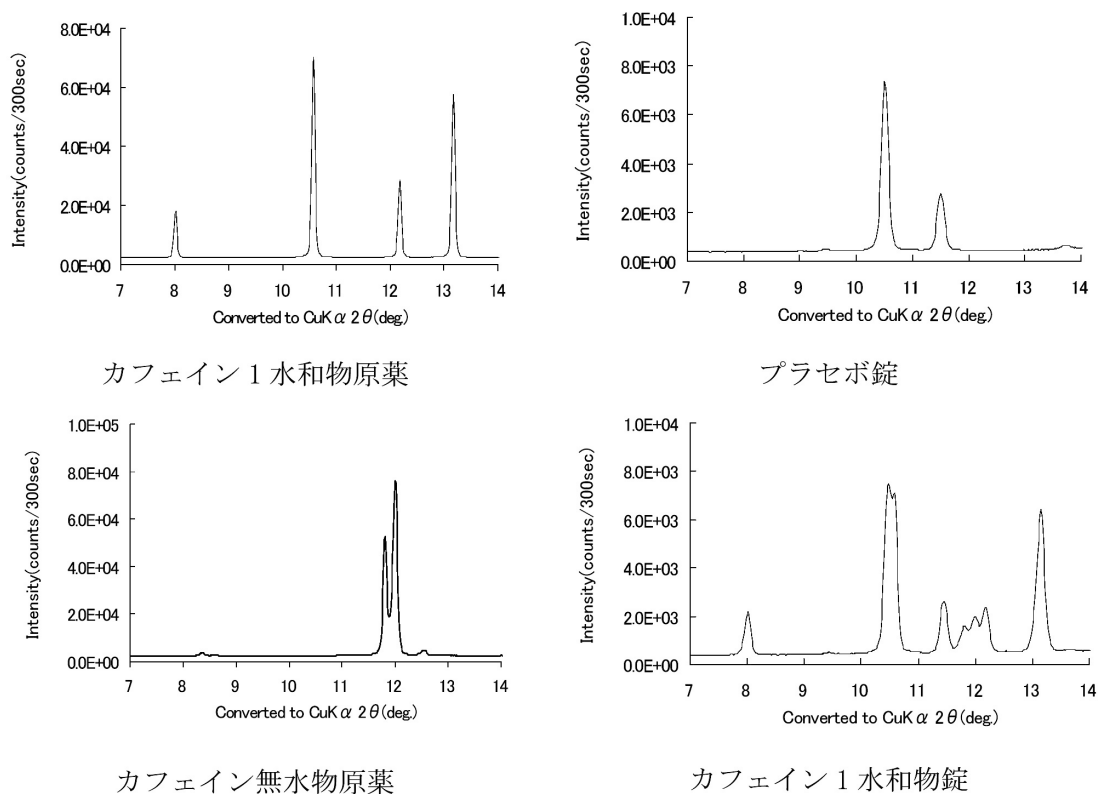


図2 BL02B2での測定結果

カフェイン 1 水和物錠の保存条件が原薬の結晶形に与える影響を検討するため、カフェイン 1 水和物錠をガラス瓶を開栓して、25°C・60% RH で 72 時間及び 60°C で 6 時間保存した後の検体と初期値の測定結果を図 3 に示す。25°C・60% RH で 72 時間保存した後では、カフェイン 1 水和物が若干残っているものの大部分がカフェイン無水物に変化し、60°C で 6 時間保存した後では完全にカフェイン無水物に変化していることが確認できた。

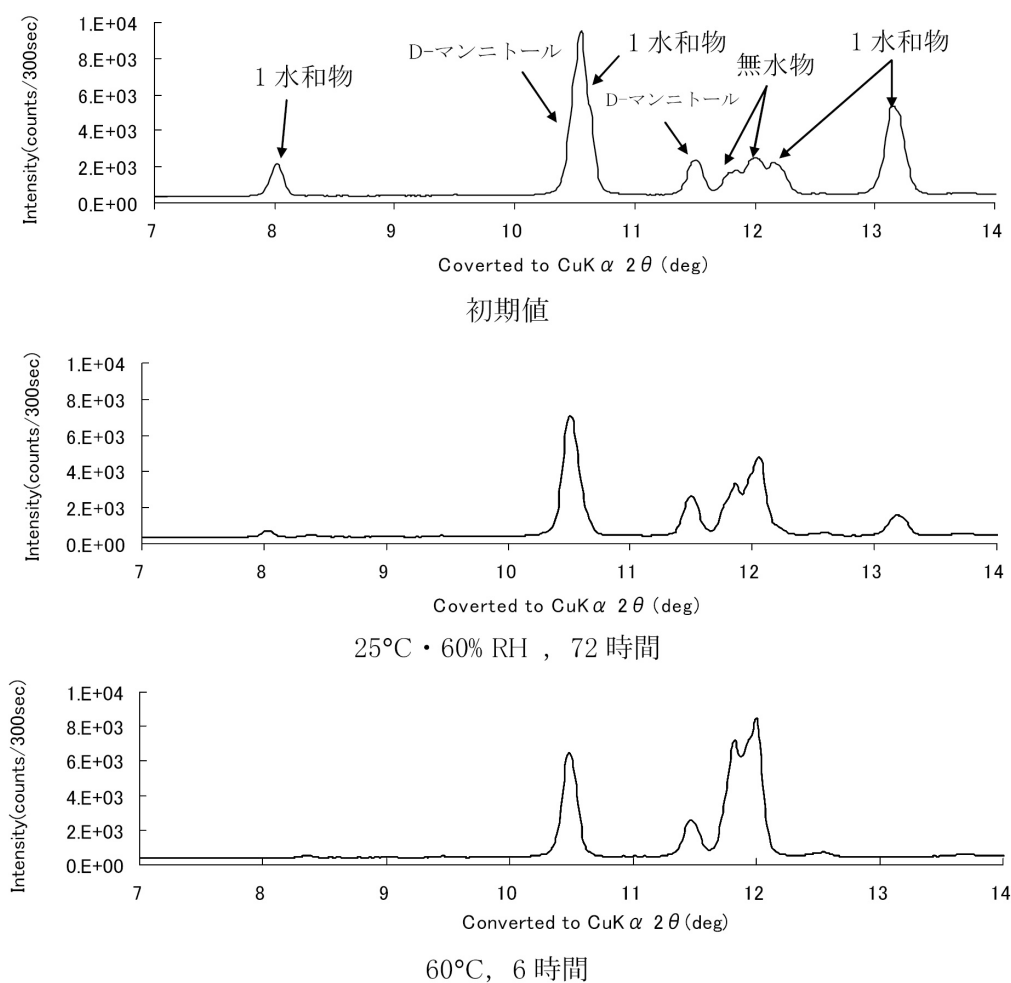


図 3 各条件保存後の測定結果

次に製剤からの水の脱離挙動に関する情報を得るため、カフェイン 1 水和物錠を 25°C で測定後 40°C に加温し 5 分毎に繰り返し測定した結果を図 4 に示す。加温によってカフェイン 1 水和物の結晶水が脱離することによって、カフェイン 1 水和物のピークが減少し、無水物のピークが増加していく様子をはっきりと確認することができた。このような製剤中におけるカフェイン 1 水和物から無水物への比較的速い結晶形変化を、連続的かつ高分解能で測定することは市販装置では困難であると思われる。

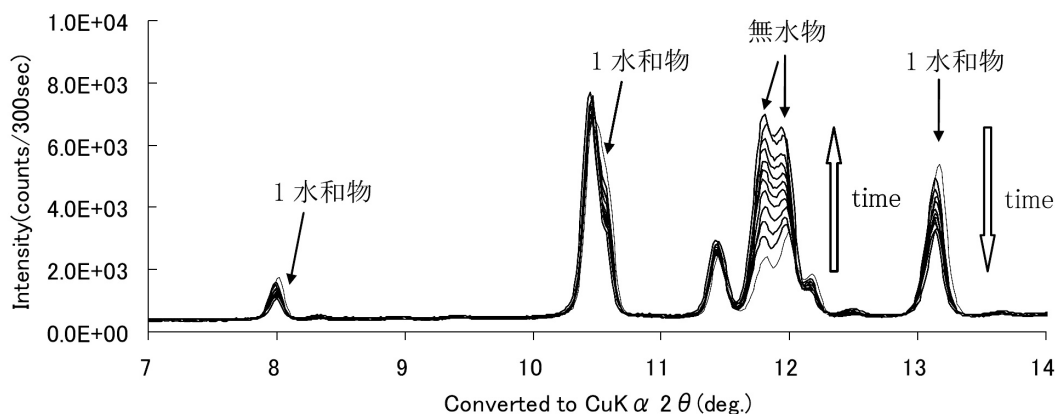


図4 BL02B2におけるカフェイン1水和物錠の測定結果

【総括】

以上から、SPring-8を用いることによって、製剤中の原薬の結晶形を確認することができ、また、温度変化させたときの製剤中での原薬の結晶形変化を高分解能で捉えることができた。このことは、製剤化工程や各種保存条件下における製剤の安定性評価等に利用することができ、より短期間で高品質な製剤の開発に繋げられる可能性があると考えられる。今回の実験では混合及び打錠が原薬の結晶形に及ぼす影響、各種保存条件下及び加温時の原薬の結晶形変化に関する知見を得ることができた。しかし、製剤化工程には、今回行った混合及び打錠以外にも造粒、乾燥等の工程や混合条件、打錠圧及び添加剤の影響等、原薬の結晶形に影響を与える要因が数多く考えられ、さらに検討を進めていく必要がある。

なお、本実験を行うことによって今後解決していかなければならない問題点が見出された。まず、錠剤全体における評価を行う場合には錠剤全領域での測定を行う必要があるが、X線の照射範囲が狭いため、極限られた範囲での測定となってしまうことが挙げられる。今回の実験においても、錠剤間や測定部位によってピーク強度が異なる場合があり、定量的な評価を行うことはできなかった。また、錠剤測定においても、既成の治具で対応可能と考えていたが、正確な回折パターンを得るためには位置調整が難しく、セッティングに非常に時間を要した。そのため、錠剤を正確かつ迅速に測定するためには、錠剤専用の治具を設計する必要がある。また、特に錠剤のように複数の成分が混在している場合は、より分解能が高い測定の方が有利であると考えられるので、たとえば、BL24（ハッチ B）のシンチレーションカウンタで実現されている程度の分解能がより望ましいと考える。

製剤中における原薬の結晶形評価は、原薬のみの場合に比べ、測定に影響を与える要因が多いため、原薬以上に市販装置での検討を重ねてより確実な実験系を計画してから SPring-8 を利用する必要がある。製剤中の原薬の結晶形評価に関する検討は現在重要性が増しており、特に低含量製剤では市販装置での評価が困難な場合が多いため、今後さらに SPring-8 の利用が望まれると考えられる。しかし、そのためには、より適切な測定技術や装置の確立が必要であり、それによって SPring-8 の産業利用がより大きく加速されるものと思われる。