

微小規模攪拌造粒におけるテオフィリン製剤特性に与える影響

日大生産工（院） ○小川達也

日大生産工 高橋大輔，和泉剛

武蔵野大・薬 服部祐介，大塚誠

1. 緒言

製剤開発の初期段階において，医薬品原薬はコストが非常に高く，ごくわずかしかな入手できない．したがって，使用できる原薬量が限られるため，微小規模で効率的に製剤を作製する必要がある．一方，特定の医薬品原薬では製剤化過程において結晶多形転移が生じ，製剤特性が変動することが知られている¹⁾．

また，製剤特性は処方する添加剤によっても変動することから，製剤開発の際にはその妥当性を評価しなければならない²⁾．また，均一な品質の製品を作るためには薬物の結晶多形転移の制御が不可欠である．

そこで本研究では，数グラム程度で造粒が可能な微小規模攪拌造粒装置を用いて，結晶多形転移が知られているテオフィリン（TH）をモデル薬物として造粒を行い，製剤化過程中的結晶多形転移に及ぼす結合剤の分子量や分子構造の影響について評価した．

2. 実験

2-1. 材料

モデル薬物として無水テオフィリンを用いた．賦形剤として α -乳糖一水和物（乳糖：Pharmatose 200M），結晶セルロース（MCC：PH-101），結合剤として分子量の異なるヒドロキシプロピルセルロース（HPC：HPC-SSL，HPC-L，HPC-H）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：TC-5S）を用いた．結合溶液として超純水を用いた．

2-2. 造粒工程

微小規模攪拌造粒装置に材料を 5 g 投入した．装置内の特殊攪拌子を 500 rpm で回転させ，3 min 混合した．混合後，超純水 1.2 g を 5 分割し，2 min ごとに投入しながら，15 min 練合した．練合後，室温で試料を減圧乾燥した．

2-3. 分子量の異なる結合剤を用いた造粒

造粒工程で TH の結晶多形転移に及ぼす結合剤の分子量の影響を評価するため，結合剤として HPC-SSL（Mw：15,000-30,000），HPC-L（Mw：55,000-70,000），HPC-H（Mw：250,000-400,000）を用いて造粒を行い，粉末 X 線回折（XRD）を測定した．

2-4. 分子構造の異なる結合剤を用いた造粒

分子構造の異なる結合剤が造粒工程で TH の結晶多形転移に及ぼす影響を評価するため，結合剤として HPC-L，HPMC（Mw：60,000）を用いて造粒を行い，XRD 測定および近赤外（NIR）スペクトルを測定した．

2-5. ケモメトリックスによる TH 転移率予測

NIR スペクトルを Partial Least Squares（PLS）法により解析し，TH 転移率を予測する検量線を作成した．XRD 測定で得られた試料中の TH 一水和物の転移率を実測値とし，検量線から得られた予測値の相関性および傾きから検量線の妥当性を評価した．

Effect of Pharmaceutical Characteristic of Theophylline by Small-Scale Granulation

Tatsuya OGAWA, Daisuke TAKAHASHI, Tsuyoshi IZUMI, Yusuke HATTORI and Makoto OTSUKA

3. 結果

3-1. 分子量の異なる結合剤を用いた造粒

Fig. 1 に分子量が異なる HPC を用いて造粒した試料の XRD パターンを示す. 全ての試料中の TH は造粒工程で無水物から一水和物へ完全に擬似結晶多形転移していることが確認された. 全ての HPC は TH の擬似結晶多形転移を抑制しないことが確認され, 結晶多形転移への結合剤の分子量の影響は低いことが示唆された.

3-2. 分子構造の異なる結合剤を用いた造粒

Fig. 2 に HPC-L および HPMC を用いて造粒した試料の XRD パターンを示す. 結合剤として HPC-L を用いた試料中の TH は造粒工程で無水物から一水和物へ完全に擬似結晶多形転移を起こしていたが, HPMC を用いた試料中の TH は無水物のまま存在し, 擬似結晶多形転移を起こさなかった. HPMC は TH の擬似結晶多形転移を抑制し, 分子構造の違いによる影響は高いことが示唆された.

3-3. ケモメトリックスによる TH 転移率予測

HPC-L および HPMC を用いて造粒した試料から得られた NIR スペクトルを PLS 法で解析し, TH の一水和物への転移率を予測した. Fig. 3 に XRD から算出した実測値と PLS 法から算出した予測値の関係を示す. 実測値と予測値が良好な相関係数および傾きを示したことから, NIR ケモメトリックス法による TH の一水和物への転移における定量的予測が可能であることが示唆された.

4. まとめ

造粒工程で添加する結合剤の分子量や分子構造の違いが TH の結晶多形転移に及ぼす影響を微小規模で評価した. また, NIR ケモメトリックス法を用いることで TH 転移率の評価を効率的に行うことができると考えられる.

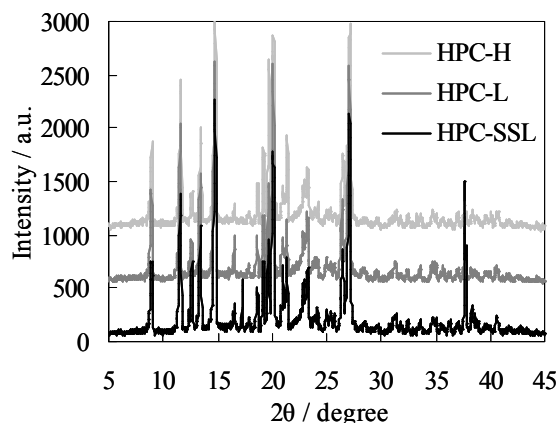


Fig. 1 XRD patterns of granules using various HPCs with different molecular weight

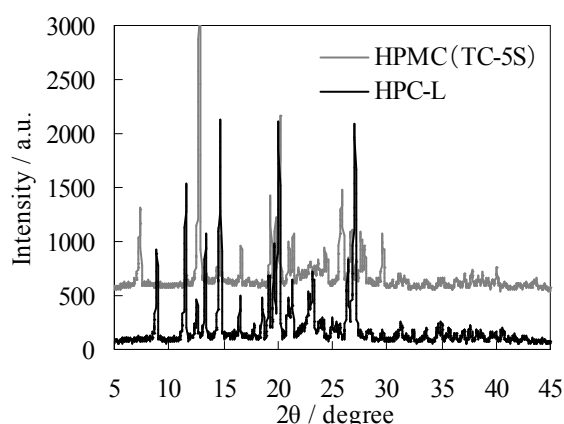


Fig. 2 XRD patterns of granules using HPC-L and HPMC (TC-5S)

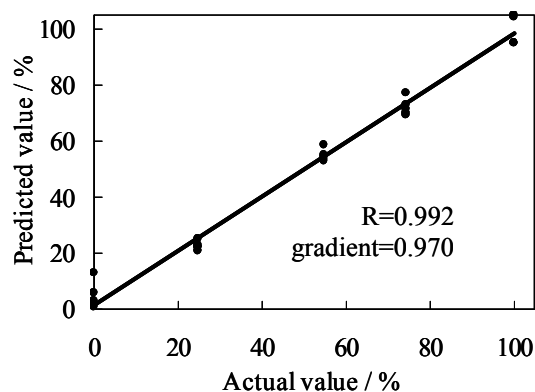


Fig. 3 Relationship between actual value and predicted value from theophylline crystal transition by PLS

5. 参考文献

- 1) J. S. Tantry, J. Tank, R. Suryanarayanan, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 96, No. 5, (2007), 1434-1444
- 2) A. C. Jørgensen, S. Airaksinen, M. Karjalainen, P. Luukkonen, J. Rantanen, J. Yliruusi, *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol. 23, (2004), 99-104