

# 医薬品原薬及び製剤のバルク状態分析の重要性

東邦大学薬学部 助教授

米持悦生



## 1 はじめに

医薬品の開発特にリードオブティマイゼーションからプレフォーミュレーション

研究の段階において薬理作用のみならず原薬の物性、安定性評価が必要不可欠となってきている。このような現状において、候補化合物における生理活性度、毒性値、結晶特性、溶解度など医薬品分子の基礎物性はこれら性質を左右する重要なファクターであり、より良い医薬品の開発のためには、対象原薬の特性を深く理解することが重要と考えられる。実際、臨床段階に至った薬剤結晶が不安定なため、毒性を示した例さえ報告されており、このようなリスクを回避し、開発期間を短縮することが今ほど求められている時は無いと考えられる。しかしながら、対象医薬分子の十分なサイズの、可能な限り多くの種類の原薬を実験的に得ることは、スクリーニング前の候補化合物数の膨大さからこれまで事実上不可能と考えられていた。これまでの医薬品開発

の過程では、原薬物性評価は確かにその後の製剤開発のための重要な情報ではあったが、どちらかという申請資料としての必要性のため検討されていた感は否

めない。今後の創薬研究においては、製剤化を視野に入れた原薬物性評価、すなわち、製剤設計までを視野に入れた、探索研究の指標が必要と考えられる。高い製剤化技術（可溶化、安定化、ドラッグデリバリーシステム（DDS）等）、さらに高い製造技術（高精度な製造工程管理等）を持っている場合には、製剤化レベルで要求される原薬物性値のスクリーニングにおける閾値は当然変わってくると考えられる。この製剤化レベルでの要求される原薬物性値、いわゆるバルク状態での物性値を明らかにすることにより、これまでの原薬スクリーニングのハイスループットスクリーニング（HTS）化より一歩進んだ、製剤化まで含んだHTS化が可能と考えられる（図1）。これは、原薬物性評価と製剤化、両者のつながりをどのように考えたらよいか、どのような要因が重要であるかについて検討することに他ならない。この問題を解決するためには、原薬物性と製剤特性の関係を明らかとすることが不可欠と考えられるが、分子集合体である製剤の状態評価について

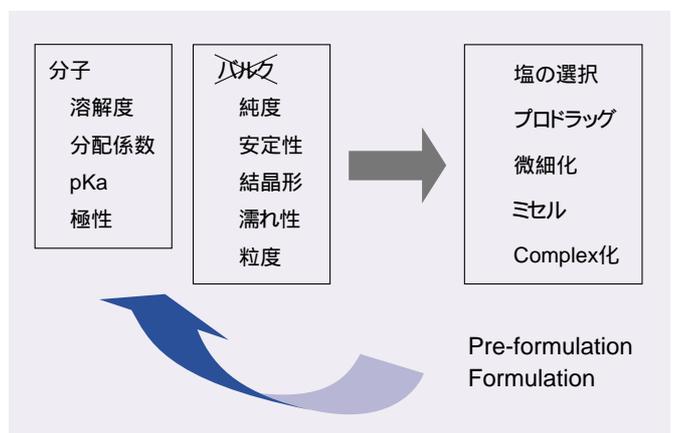


図1 医薬品製剤の処方設計時に求められる物性値

### 著者略歴

1987年3月 千葉大学大学院 薬学研究科  
博士前期課程 修了

1987年4月 千葉大学薬学部 教務職員  
1992年4月 千葉大学薬学部 助手

1997年3月 文部省在外研究員  
School of Pharmacy, University of London

1998年7月 東邦大学薬学部 助教授

2001年 日本薬剤学会 旭化成製剤学奨励賞

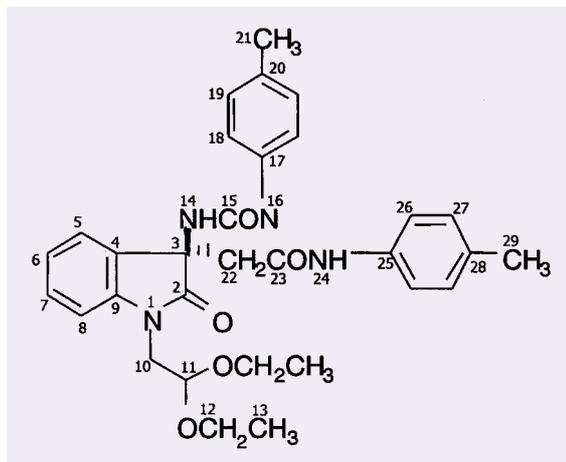


図2 AG-041Rの分子構造

は、これまであまり検討されてはいない。ここでは、固体医薬品の有効性と安全性に直接関係する製剤の物性評価に関する研究について紹介し、今後の製剤の物性評価の方向性について言及する。

## 2 医薬品製剤の不均一性と製剤表面の役割

医薬品開発におけるスクリーニング技術の向上に呼応するかのようになり、リード化合物の分子量は増加し水溶性は低下している。このような場合、溶解性の向上のため高分子との混練、噴霧乾燥、凍結乾燥などの方法による固体分散体の調製が、医薬品の非晶質化方法として試みられることが多い。また医薬品の放出制御など製剤特性を向上させるために作られた剤型中では主薬は非晶質となることが多く、溶解性の面からは歓迎されている。一方、非晶質状態はエネルギー的に高い状態であり、熱力学的には不安定であるため、製剤開発においては両者の高い次元でのバランスが要求されている。製剤中におけ

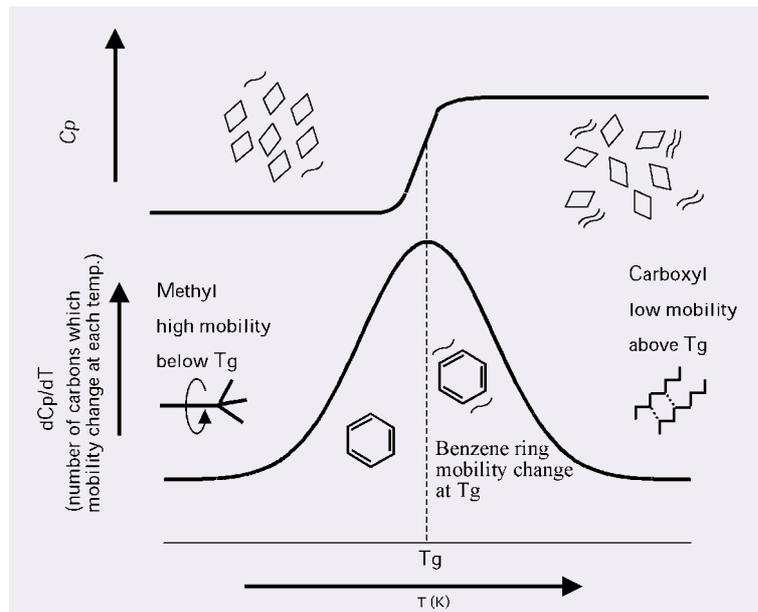


図3 AG-041Rのガラス転移点前後における各官能基の分子運動性

る医薬品と添加剤分子の分子間相互作用を解明するために、製剤の基礎物性の評価、すなわち、結晶学、熱分析、NMR、さらに赤外、ラマン、蛍光などの分光学的手法を用い、製剤中の主薬の分子状態を多方面から検討することは非常に有効である<sup>1),2)</sup>。

一例としてAG-041R原薬のガラス転移点前後における、分子を構成している各官能基の分子運動性について固体C<sup>13</sup>NMRを用い検討した結果を示す<sup>3)</sup>。図2から明らかなように、

この分子は、methyl, methyl-ene, acetal, benzene ring, quaternary, carbonylなどの炭素で構成されており、非晶質として非常に安定であることが知られている。各官能基のガラス転移温度前後での運動性を検討した結果(表)、ガラス転移温度以下においても運動性の高いmethyl基が存在する、一方、分子間、分子内で水素結合していることが知られているcarbonyl基は、ガラス転移温度以上でも分子運動性が低いこ

表 AG-041Rの各官能基における分子運動性、寄与する炭素の数、不均一性

Functional group	Mobility		Number of carbon	Inhomogeneity
	below Tg	above Tg		
methyl C13,21,29	high	high	4	no
methylene C10,22	high/low	high	2	yes
acetal C11,12	high/low	high	3	yes
benzene ring C4,5,6,7,8,9,17,18, 19,20,25,26,27,28	low	high	18	no
quaternary C3	high/low	high/low	1	yes
carbonyl C2,15,23	low	low	3	no

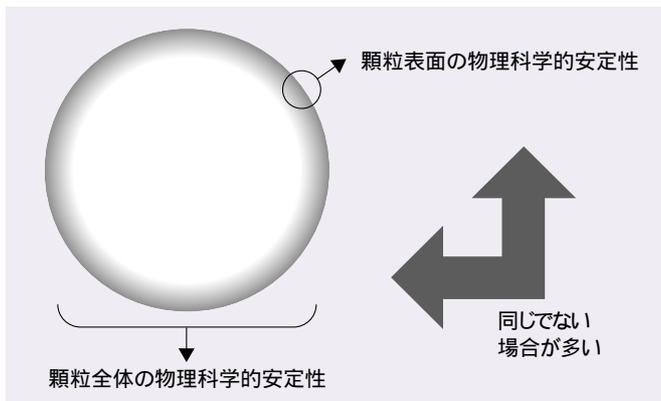


図4 高分子を配合して調整した医薬品顆粒の模式図

とが確認されている。さらに、quaternary carbon (C3) の運動性は2種類存在することが確認され、運動性の高い分子と低い分子が非晶質中で存在、すなわちこの試料が不均一であることが確認された。この結果は、医薬品分子内においても、官能基のサイズ、形状、さらに相互作用の程度により、運動性が異なっていることを示すものであり、単に医薬品分子全体をひとまとめに測定する熱分析等の分析手法では、分子の集合体である非晶質製剤の性質を詳細に評価することが不可能であることを示している。

前述の種々の非晶質化方法は、製剤中で各分子がバラバラな単分子状態にすることであったが、その分子の分散状態は決して製造法間で同一ではないと考えられる。このことは、結晶化度などの試料全体の分析による物性評価では、実際の製剤の性質を十分説明しきれないことを意味していると思われる。現実には、製剤では全体が均一であることは皆無であり、粒子全体の数パーセントにも満たない表面が非晶質状態であった

がゆえ、その粒子の性質が左右されている場合があっ

た(図4)。このことは、表面と内部がわずかでも不均一な製剤においては、製造方法あるいは製造条件の微妙な違いにより、溶出性をはじめとする製剤特性が顕著に変化する危険性をはらんでいることを示しているものである。

製剤の物理化学的安定性に影響する要因、特に固形製剤における表面は反応場として最も重要な役割を担う。例えば顆粒の吸湿、酸化、凝集などが起こるのは表面からである。著者らはバルク特性を評価するものさしとして、試料表面の表面エネルギーを利用している<sup>4)</sup>。原薬結晶、製剤の表面自由エネルギーは、水との相互作用という観点からは、医薬品の濡れ性、溶解性の予測を可能とするものである。さらに、製剤中に生じる医薬品粒子間の相互作用という観点からは、医薬品の安定性に関する情報が得られることになる。またこの方法は製剤中における、医薬品と医薬品添加剤との適合性につい

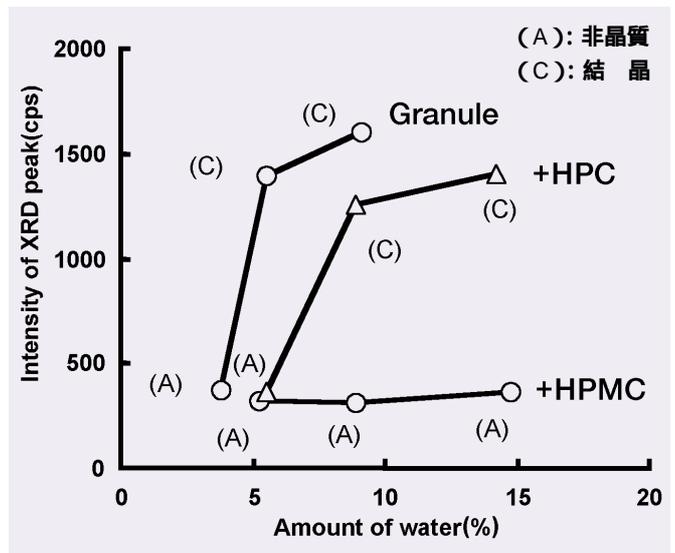


図5 医薬品顆粒の物理的安定性に及ぼす製剤添加剤の影響

ても有益と考えられる。この評価方法により、医薬品顆粒の物理的安定性について検討した結果を図5に示す<sup>5)</sup>。医薬品単独で造粒した顆粒は5日後には結晶化しているが、添加剤としてHPMCを添加した顆粒は15日後においても変化しなかった。各試料の表面状態を表面エネルギーにより評価したところHPMCを添加した試料のほうが、造粒後の試料表面においてcarbonyl基の露出が抑えられていることが推察された。このようなバルク特性の評価は、製剤設計の効率化につながり、さらに、製剤特性データベースを構築することにより、製造プロセス設計のin Silico化、シミュレーションの導入が可能になると考えられる。

### 3 非破壊、非侵襲分析の重要性

医薬品、特に固形製剤として開発される原薬の製剤化には、その処方中に必ず製剤添加剤が加えられる。当然であるが製剤の特性は、単に

その構成成分の物性を加えたものである場合はほとんど無い。製剤としての総合的な性質は、すべての構成成分による複合的な相互作用等のバランスによりもたらされている。近年医薬品製造においては、科学に基づいた品質保証が求められるようになった。その結果これまで製剤特性とひとくくりにされていた、溶出性や崩壊性などの変動要因究明のため、製剤中の主薬の分子状態評価に対するニーズが非常に高まってきている。このような目的の場合、従来のような製剤を破壊し、抽出し、成分をクロマトグラフィー等で分析する手段は無力であり、その汎用性から近赤外吸収スペクトルなどが用いられている<sup>6)</sup>。

図6には一般的な錠剤の製造プロセスと各プロセスに関連した特性値を示す。図からも明らかなように混合、造粒、打錠など、製剤の単位操作により主薬の物性が変わりうることは、想像に難くない。実際、原薬あるいは製剤の製造条件が同一でも、製造環境、製造機械等を変更した場合に、製剤の有効性が変化する場合がある。特に、開発途中において、このような問題が発生することは開

発計画を遅延させることとなる。そのため、製造時のプロセスコントロールが重要であるが、どんな要因をどの程度の範囲で制御すればいいのかが決定することは容易ではない。このような事態に直面した時、出来上がった製品の物性測定は非常に重要である。しかし、従来の分析方法による単なる成分含量の定量では、製品のロット間差を定量的に評価するのは、困難を極める場合が多く、結局、製造プロセスの種々の要因について試行錯誤で問題解決をはかることとなる。また、開発スケジュールのタイトさもあり、一旦解決してしまった問題については、なぜそのような現象が起こったのかを系統的に検討することもままならず、結局、問題解決に費やされた努力と得られた知識は、その後の日の目を見ることほとんど無いのが現状であろう。FDAによる品質保証のための考え方、Process Analytical Technology (PAT) Initiative でも指摘されていることであるが、医薬品製剤の製造においては、製品の品質を担保するにあたってはいかに、criticalな製造過程を特定し、より効率的、合理的な製剤設計をしていくかが重要とな

ってきている<sup>7)</sup>。この場合、製造プロセスに影響を与えず、そのままの状態を評価できる分析法のニーズが非常に高まっている。

#### 4 おわりに

これまで、バルク状態での物性評価の現状と必要性について述べてきた。すなわち非破壊、非侵襲なオンライン分析法による、製剤(バルク)レベルでの要求される物性値を明らかにすることは、製剤の製造プロセスの最適化に必須なものになっていくと思われる。また、医薬品原薬、添加剤、さらに製剤の物性、特に従来あまり検討されていなかった表面状態の評価方法の確立は、製剤の開発の上で今後一層重要となると考えられる。

#### 文 献

- 1) 寺田勝英, 山本恵司, 米持悦生編, 医薬品の物性評価, じほう, (2003)
- 2) E. Yonemochi et al., Comprehensive Handbook of Calorimetry and Thermal Analysis, -Medicines-, Wiley, (2004).
- 3) A. Koga et al., Int. J. Pharm., 275, 73-83 (2004).
- 4) E. Yonemochi, J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng., 11, 298-303 (2002).
- 5) Y. Yokoi et al., Int. J. Pharm., in press
- 6) E. Yonemochi, J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng., 12, 106-113 (2003)
- 7) FDA guideline, Process Analytical Technology (PAT) Initiative (<http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>)



図6 固形製剤の製造プロセスと関係する製剤特性