

In situ技術を用いた造粒中のプロセス誘起転移の追跡

概要

原薬製造中に、原薬 (API) の特定の多型または水和物を選択することは、医薬品の安全性と有効性にとって極めて重要です。¹しかし、原薬製造において API 形状生成に成功した後も、医薬品の製造過程を通して多型または水和物の監視を行うことが重要です。経口製剤の製剤化において広く用いられている工程の 1 つに湿式造粒があります。湿式造粒工程は、打錠前に適切な粒径が得られるように設計されています。このプロセスの望ましくない副作用として、異なる結晶多型または異なる水和状態への API のプロセス誘起転移 (PIT) が生じる可能性があります。この変化は両方とも、剤形に劇的な影響を及ぼすことがあります。最終製剤に含まれる API の形態は患者に直接影響する可能性があるため、製造中に形態を監視・制御することは非常に重要です。従来、得られた粉末を識別し、バッチをリリースするか不合格にするかを判断するためにオフラインの X 線回析 (XRD) QA/QC 法が使用されてきました。XRD は、侵襲的で時間がかかり、サブサンプリング (不均一な混合物の代表的でない画分を分析すること) が起こりやすいものです。米国食品医薬品局 (FDA) のプロセス分析技術 (PAT) イニシアチブは、オフライン試験に固有の非効率性と潜在的なエラーを軽減するためのインプロセス試験の枠組みを提供し、医薬品製造の改善を目指します。²

近赤外線 (NIR) およびラマン分光法は、PAT ツールボックス内の分光法として評価されています。NIR とラマン分光法の両方が、乾燥水和物混合物の研究から適用可能であることが実証されています。³本研究では、無水物 (AT) から一水和物 (MT) へのテオフィリンの溶媒媒介擬似多型水和物転移が生じる湿式造粒単位操作を監視するために、両方の手法が用いられました。

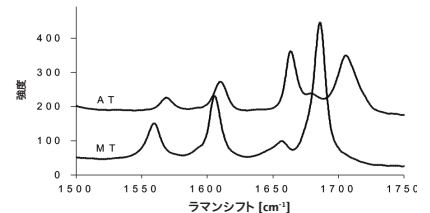


図 1: AT および MT のラマンスペクトル (Copyright © 2004 John Wiley & Sons および American Pharmaceutical Association. John Wiley & Sons, Inc. 子会社の Wiley-Liss, Inc. の許可を得て参考資料 4 を転載)

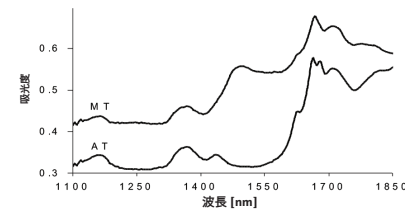


図 2: AT および MT の NIR スペクトル (1100 ~ 1850 nm) (Copyright © 2004 John Wiley & Sons および American Pharmaceutical Association. John Wiley & Sons, Inc. 子会社の Wiley-Liss, Inc. の許可を得て参考資料 4 を転載)

実験

この実験では、785 nm で動作するラマン分光計と浸漬光学プローブが使用されました。スペクトルは、100 mW のレーザー出力で 15 ~ 30 秒ごとに取得されました。

使用された NIR システムは、光ファイバープローブを備えた Control Development, Inc. 製の NIR 分光計でした。スペクトルは、5 ミリ秒の積分時間、積算 64 回で収集されました。

特長

- 高せん断湿式造粒中の水和物形成の監視
- In situ 分光法の比較
- 湿式造粒条件の最適化

① このアプリケーションノートに記載されているラマン分光計とプローブはすべて、Kaiser ラマンテクノロジーを搭載した Endress+Hauser 製品です。

結果

AT および MT のサンプルのラマンスペクトルを図 1 に示します。AT の特徴的なピークは 1664 と 1707 cm^{-1} 、MT は 1686 cm^{-1} で観察されました。サンプル中の AT と MT の比率を特定するために、単変量キャリブレーションモデルが使用されました。図 2 は、NIR スペクトルを示しています。

ラマンおよび NIR スペクトルのウォーターフォールプロットを図 3 と 4 に示します。ラマン分光法を用いて湿式造粒を監視すると、転移を追跡することが可能です。しかし、NIR の場合、観察される主な違いは水の存在に起因します。水のマスキングと干渉により、NIR による湿式造粒中の転移動態の監視はできませんでした。

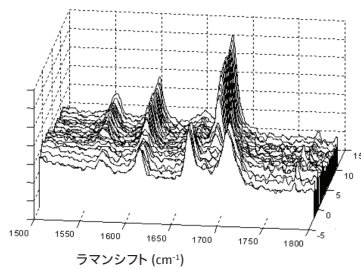


図 3：ラマンスペクトルのウォーターフォールプロット (Copyright © 2004 John Wiley & Sons および American Pharmaceutical Association. John Wiley & Sons, Inc. 子会社の Wiley-Liss, Inc. の許可を得て参考資料 4 を転載)

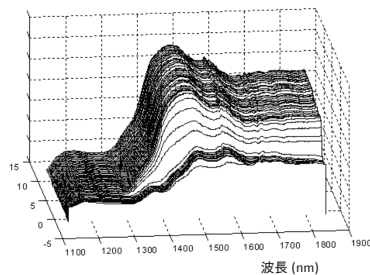


図 4：NIR スペクトルのウォーターフォールプロット (Copyright © 2005 John Wiley & Sons および American Pharmaceutical Association. John Wiley & Sons, Inc. 子会社の Wiley-Liss, Inc. の許可を得て参考資料 4 を転載)

PIT 後の AT と MT の比率を監視することに加えて、他の影響として造粒機の混合速度の変化も含まれていました。さらに、API の表面特性や初期表面積、そして結合剤添加プロセスの変更による影響も評価されました。これらの実験により、何が造粒プロセスに影響を及ぼさないか、プロセスの理解が深まりました。たとえば、種晶添加に対する影響は見られませんでした。また、API の充填量が大幅に増加した場合でも、変換率に違いは発生しませんでした。結合剤添加プロセスの変更（固体粉末の添加から水溶液の添加）も、変換率に影響を与えませんでした。造粒に影響を及ぼした 2 つの要因は、混合速度とボールミルされた AT の使用でした。

結論

本研究では、*in situ* ラマン分光法を用いて、テオフィリン含有製剤の高せん断湿式造粒を観察しました。ラマン分光法は、API の溶媒媒介擬似多型変換を追跡できることが証明されました。バルク水の吸光度が高く、変換に関連するスペクトル情報が実質的に隠されているため、NIR 分光法を使用して PIT を監視することはできませんでした。NIR データは、主に造粒中の水分含有量に関する情報を提供します。変換の時間スケールが比較的短い場合でも、変換速度を求めることができました。

ラマンスペクトルの高い情報量は、一貫性のある終点を得るために、API の特性を評価し、プロセスパラメータを最適化するための手段を提供します。このアプリケーションにより、プロセス誘起型の固体状態転移の理解と制御を可能にする *in situ* PAT ツールとしてのラマン分光法の優れた能力が明らかになりました。

参考資料

1. Morris, K.R.; Griesser, U.J.; Eckhardt, C.J.; Stowell, J.G.; Adv. Drug. Deliv. Rev., 48, 1, 91 (2001).
2. www.fda.gov/cder/guidance/5815dft.pdf.
3. Rantanen, J.; Wikstrom, H.; Rhea, F.E.; Taylor, L.S.; Appl. Spectrosc., 59, 942-951 (2005).
4. Wikstrom, H.; Marsac, P.J.; Taylor, L.S.; J. Pharm. Sci., 94, 209-219 (2005).