

原薬の結晶転移のモニタリング

特長

- In situ 晶析モニタリングおよびスラリーモニタリング
- API 操作の理解
- ラマン分光に基づく PAT により、迅速なプロセス最適化とスケールアップが可能

概要

製薬産業では、しばしば複数の結晶多型の存在に直面します。原薬 (API) に複数の多型が存在することは、固形の経口投与医薬品において特に大きな問題となります。これらの結晶多型の特性は、時には非常に類似していることもあります。多くの場合、多型の物理的・化学的特性は大きく異なります。こうした違いは、薬物動態、製造のしやすさ、剤形の安定性に大きな影響を及ぼします。結晶形態に応じて異なる物理的特性には、色、溶解性、結晶形、水分吸着性、粒径、硬度、乾燥性、流動性、ろ過性、圧縮性、密度などがあります。また、結晶形態が異なると、融点、スペクトル特性、熱力学的安定性も異なります。

原薬において、このような特性の違いが、溶解速度、経口吸収性、生体利用率、毒性試験結果、臨床試験結果の違いにつながる可能性があります。最終的には、結晶形態の違いによって安全性と有効性の両方が影響を受けることがあります。また、開発プロセス中に意図せず誤った多型が生成されやすいため、特に安定性が重大な懸念事項となります。さらに、日常的な API 製造工程や医薬品の製剤、保管、使用中に結晶転移が発生する可能性があります。このような理由から、製造者はしばしば、医薬品製剤の製造に役立つ望ましい特性を有する多型体を選択します。したがって、望ましい形態のバルク原薬 (API) を一貫して製造できる堅牢な晶析プロセスを備えることが重要になります。

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、経験的な分析から脱却し、科学に基づく製造手法を取り入れることを業界に奨励しています。業界では、知識を得るための適切なプロセスアナライザ (PAT ツール) の評価が行われています。ラマン分光法は、PAT ツールボックスにおける有用なツールの 1 つとして認識されています。PAT アプローチが成功すると、プロセスに関する知識が得られ、その結果、制御システムを用いた運転が最適化され、高い品質が保証されます。

本研究では、抗炎症薬であるフルフェナム酸 (FFA) の結晶形 I から III への溶媒媒介多型転移を、さまざまなプロセス条件下で、in situ (その場) ラマン分光法を用いて監視しました。

実験

この実験には、浸漬オプティック付き Rxn-10 プローブを備えたラマン分光計が使用されました。

スペクトルは、100 mW のレーザー出力で数秒以内に取得されました。cGMP 環境のさまざまなプロセス条件下で晶析とスラリー転移が調査されました。

結果

FFA の最も一般的な 2 つの形態 (結晶形 I および III) のラマンスペクトルを図 1 に示します。

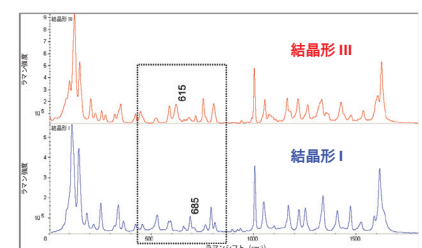


図 1: 特徴的なピークを示す FFA 結晶形態 (I および III) のラマンスペクトル

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。

ラマンスペクトルの豊富な情報量により、2つの多型体の特徴的なピークを同定し、監視することができました（結晶形 III：615 cm⁻¹、結晶形 I：685 cm⁻¹）。

図2は、エタノール/水（70/30 v/v）溶液からの FFA の種晶添加バッチ冷却晶析における結晶形 I および III のラマン強度プロファイルを示しています。この結果は、結晶形 III の種晶添加時に結晶形 I が結晶化したことを示唆しています。その後、溶液の温度が 50 °C から低下すると、結晶形 I の結晶が核となりました（結晶形 I は 50 °C で安定形態）。そして、結晶形 I の結晶を 30 °C で 8 時間攪拌

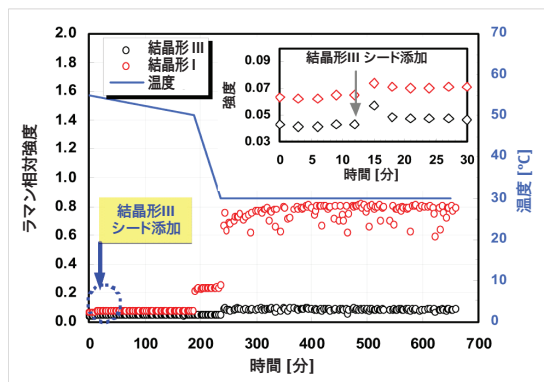


図2：種晶添加冷却晶析中の時間を変数としたときの結晶形 III および結晶形 I のラマン相対強度、およびスラリー温度。挿入図は、種晶添加時の相対的なラマン強度プロファイルの変化を示しています（種晶粒子：482.4mg、結晶形 III）。

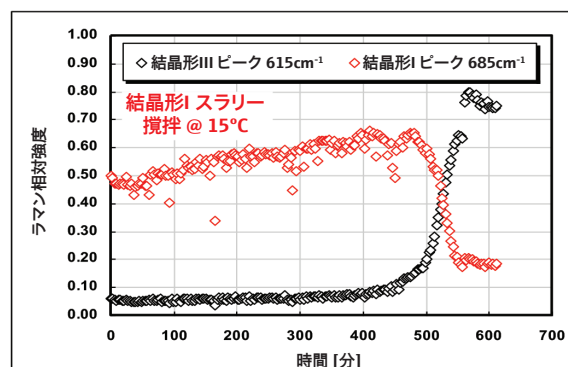


図3：スラリー変換実験中の結晶形 III と結晶形 I のプロファイル

しましたが、結晶形 III への変換は確認されませんでした（結晶形 I は 30 °C で準安定形態）。

結晶形 I の粒子は、エタノール/水（70/30 v/v）混合物では、15 °C でスラリー状になりました（図3）。結晶形 I から結晶形 III（15 °C で安定形態）に転移する速度は、比較的遅い（約 10 時間）ことがわかります。しかし、少量の結晶形 III を添加すると、溶媒媒介転移プロセスは加速されました（図4）。図4は、結晶形 I が 5 時間以内に結晶形 III に完全に転移することを示しています。

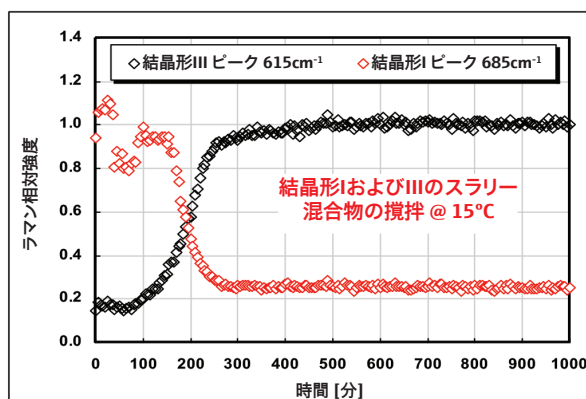


図4：スラリー変換実験中の結晶形 III および結晶形 I のプロファイル。80ml のエタノール/水（70/30 v/v）中で結晶形 I（≈ 95%）と結晶形 III（≈ 5%）の FFA 粒子を 15 °C で攪拌

結論

In situ ラマン分光法では、単変量解析法を用いて FFA の互変形の結晶転移を正確に追跡することができます。転移速度は、プロセス温度と安定形態の存在に依存することが判明しました。監視により、広い範囲のプロセス温度で多型転移の速度を予測できるようになりました。

ラマンスペクトルの豊富な情報量により、API 晶析およびスラリー化プロセスを in situ で特性評価し、最適化する手段が提供され、スケールアップや製造中の多型の制御が可能になります。このアプリケーションは、API ライフサイクル内での PAT ツールとしてのラマン分光法の有用性を裏付けるものになりました。