

Fig. 4 Relationship between % degradation and % absorption of irradiated light energy

$$\log(C_0) = K \Delta E + B \quad \dots (3)$$

このことは、カルバマゼピンについては、表面色の変化を測定することによって、2次元分解率を推測できることを示している。

4. 化学的安定性

(a) 光吸収と分解

物質に光が吸収された場合、基本的には以下の4つの現象のうち1つだけが起こるとされている¹⁰⁾。

1. 吸収した分子が分解する。
2. 光エネルギーは、これが化学的に利用できるまで保持されるか、または分解の有無にかかわらず、他の分子に伝達される。
3. エネルギーは熱に変換されるが、反応は起こらない。
4. 吸収した分子は種々の波長の光(蛍光または燐光)を放射するが、反応は起こらない。

有機医薬品の光分解の大半は、上記の機構の1.に基づいている。しかし、冒頭で述べたように固体状態における光分解は不均一系であるので、前述した種々の因子が複雑に影響するのに加えて、反応の局在性のために定量的な評価は一般に行いにくく、かつ再現性は必ずしもよくない。したがって、信頼性のより高いデータを得るためには、粒子をできるだけ微細化し、かつ均一に分散

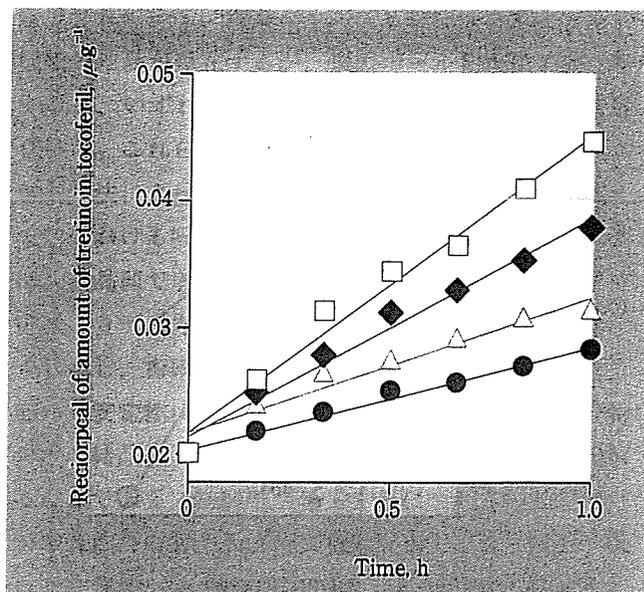


Fig. 5 Time-courses of photostability of tretinoin tocoferil at different illuminances by D65 fluorescent lamp
Illuminances (lx): ●, 1000; △, 2000; ◆, 3500; □, 5000

させた状態で曝光させる必要がある。

Fig. 4は、ユビデカレノンの希薄エーテル溶液をガラス板上に滴下した後、溶媒を蒸発させ、再結晶化した微細な試料に290~500nmの一定強度の光を照射した際に、光エネルギーの吸収率が分解率に及ぼす影響を示す¹¹⁾。両者の関係は片対数紙上で良好な2つの直線部からなり、吸収率が低い領域では分解率は吸収率に対して極めて敏感に対応したのに対して、吸収率が約43%を超えると分解率の増加は鈍化した。これは分解物の増加に伴う実質的な吸収率の低下に起因しているものと思われる。また、吸収率が30%以下では、分解は実質的に起こっていない。このことは、結晶に光が吸収されても光エネルギーは必ずしも分解に有効に利用されていないことを示唆しており、系内の温度を上昇させるにとどまっているものと推察された。

(b) 光分解の速度論的取り扱い

固体医薬品の光分解は不均一反応の典型例の1つであり、フロセミドのように、分解初期に誘導期を持つ比較的安定な医薬品の場合には固体化学反応速度式が適用できる場合もある⁷⁾。これまでに著者らが対象とした医薬品の大半は、照射直後に若干急激な残存率の低下が認められるが、見掛け上、1次反応過程で整理できた。しかし、トレチノイントコフェリル¹²⁾のように見掛け上、2次反応に従って分解が進行する場合もある(Fig. 5)。

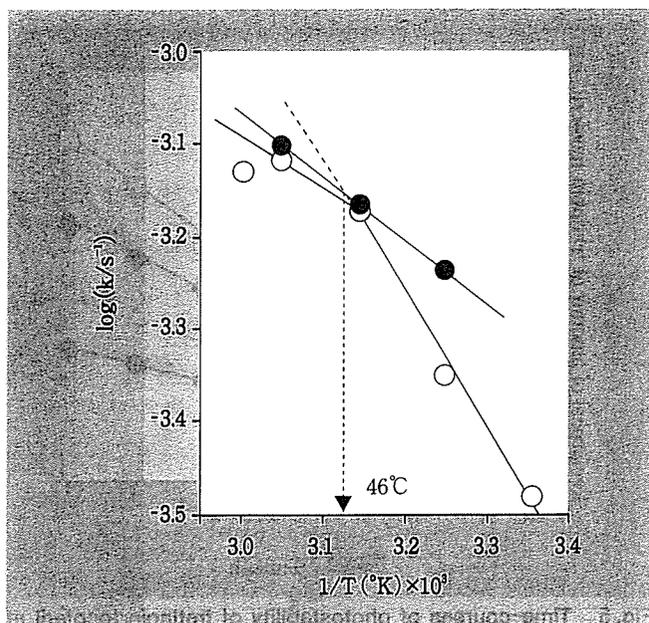


Fig. 6 Arrhenius plot for photolytic degradation in the solid- (○) and liquid-state (●) samples

(c) 光分解における温度依存性

光分解においても分解速度の温度依存性を把握しておくことは、製剤の保存条件を設定する際に重要である。前項のエピデカレンンは、融点が極めて低い(48°C)薬物であるが、Fig.6に示すように光分解においてもアレニウス式の適用が可能である。固体状態の試料(○)は融点に相当する46°C以上では融解し、その後の直線の傾きは最初から液体状態にしておいた試料(●)の傾きとほぼ同じ値を示した。固体状態および液体状態における活性化エネルギーは、それぞれ、27.9および13.1kJ/molであったが、両者の違いは試料内における分子の易動性によるものと推察された。また、トレチノイントコフェリル¹²⁾およびメナテトレノン¹³⁾については、それぞれ11.2および2.46kJ/molであった。さらに、ニフェジピン⁵⁾についても4水準の温度条件下における分解速度定数の間には有意な相違が認められず、活性化エネルギーは無視できる程度であったことを踏まえると、一般に光分解の温度依存性は極めて低く、このことは薬用保冷庫の中でも光分解は容易に進行することを示唆している。

(d) 光分解における波長依存性

光分解と薬物分子の紫外可視部吸収特性との間には密接な関係があり、その薬物の極大吸収波長から分解に影響を及ぼす波長を推測することが可能である。ニフェジピン⁵⁾では分解による残存率は380nm付近で極小値を示

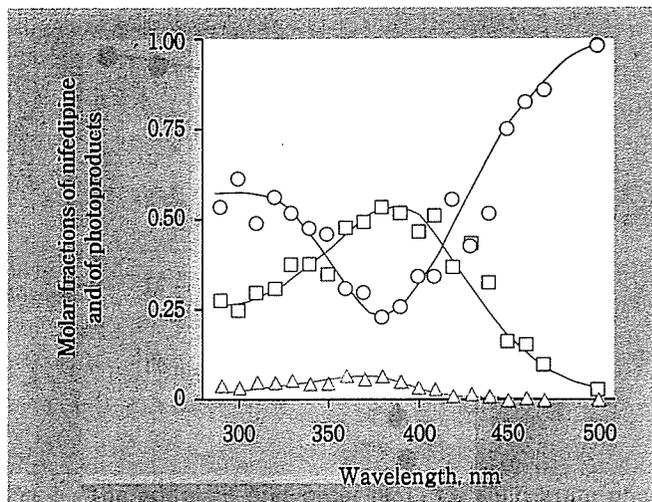


Fig. 7 Effect of wavelength on the photodegradation of nifedipine after exposure to light intensity of 5×10^4 J/m². ○, nifedipine; □, nitroso-derivative; △, nitro-derivative

したが、500nm付近の可視光線によっても分解することが判明した(Fig. 7)。

また、この結果はニフェジピン錠の光分解に及ぼす波長の影響の仕方¹⁴⁾にほぼ一致した。380nm付近の臨界波長は、ニフェジピン分子中のニトロ基とジヒドロピリジン環による特徴的な吸収帯(325~370nm)に極めて近接していた。また、主な分解物であるニトロソ体とニトロ体のうち、前者の生成率はニフェジピンの分解波長に対応するような形で380nm付近に極大値を示し、可視部でもかなり高いレベルで生成したのに対して、後者は紫外領域の光によって選択的に生成し、420nm以上の可視光線ではもはや生成しなかった。

また、トレチノイントコフェリル¹²⁾では、420nm付近で極大分解率を示し、480nmまでの可視光線によって分解した。

(e) 光分解における照射強度の影響

光に対して比較的不安定な医薬品の安定性を評価する場合には、加速試験を行うために照射強度の大きい光源(例えば、キセノンランプや水銀ランプ)を利用しなくても、蛍光灯を増設するか、または光源と試料間の距離を短縮することによって、照度を任意に調節することが可能である。この場合、同一光源であれば照射強度は照度に比例する¹³⁾。したがって、照度は温度の場合における熱エネルギーに対応することになり、分解速度定数の対数値と照度の逆数の間には、Fig. 8のようにアレニウスプロットと同様の整理が可能である^{12, 13, 15)}。したがって、

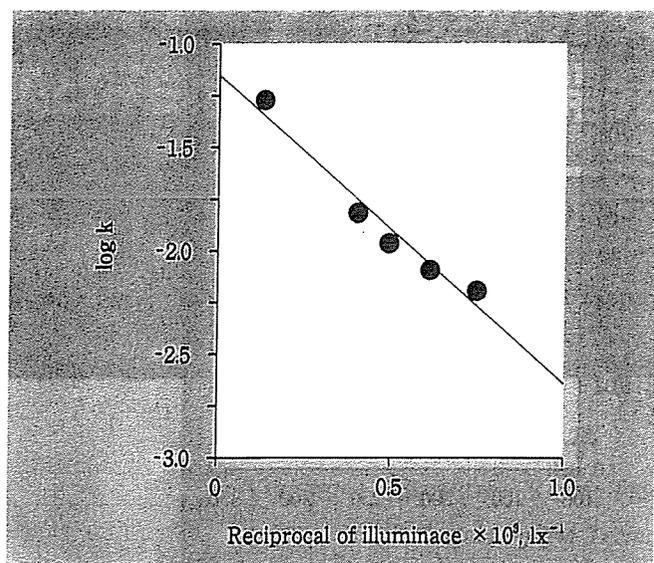


Fig. 8 Semilogarithmic plots of apparent degradation rate constant against the reciprocal of illuminance

照度を増大することによって短期間の実験結果から通常の照射条件下における安定性を定量的に推測することができることを示しており、光に対して、かなり不安定な医薬品については応用性が高いと思われる。

(f) 光分解における結晶性の影響

3.(d)ですでに述べたように、多形現象を示す医薬品については結晶形間で光安定性に相違を生じることが

確認されている。塩酸ニカルジピンには α 形と β 形の2種類の結晶が存在するが、振動ボールミルによって粉碎すると、いずれの試料も150分後にはほぼ非晶質状態になった。これらをペレットに成形し、FT-IR正反射スペクトル法によって測定した。C=O伸縮振動に帰属する波数における吸光度から求めた2次元残存率の経時変化は、結晶間で著しく異なり(Fig. 9)、見掛けの分解速度定数は β 形の方が α 形よりやや大きかった。

しかし、粉碎によって両者の差異は一層拡大され、 β 形の光安定性は顕著に低下した。これは両者の粉碎物における結晶格子配列のランダムネス状態の相違に起因するためであり、融解熱が低下するにつれて分解速度定数が増大したことから、結晶性が低下するほど熱力学的にも光化学的にも不安定になることが明確に示された¹⁶⁾。なお、非晶質の方が結晶よりも光化学反応を受けやすいことは、MK-912¹⁷⁾においても確認されている。このように、FT-IR正反射スペクトル法は試料の化学的変化を非破壊的に検討することができるので、固体医薬品の光安定性を正確に評価する手段として好適である。なお、これらの結晶間で光照射による着色においても、 β 形の方が著しく大きい色差値を示した。

(g) 光分解における粒子径の影響

前項と同様に種々の平均粒子径を持つニフェジピンの

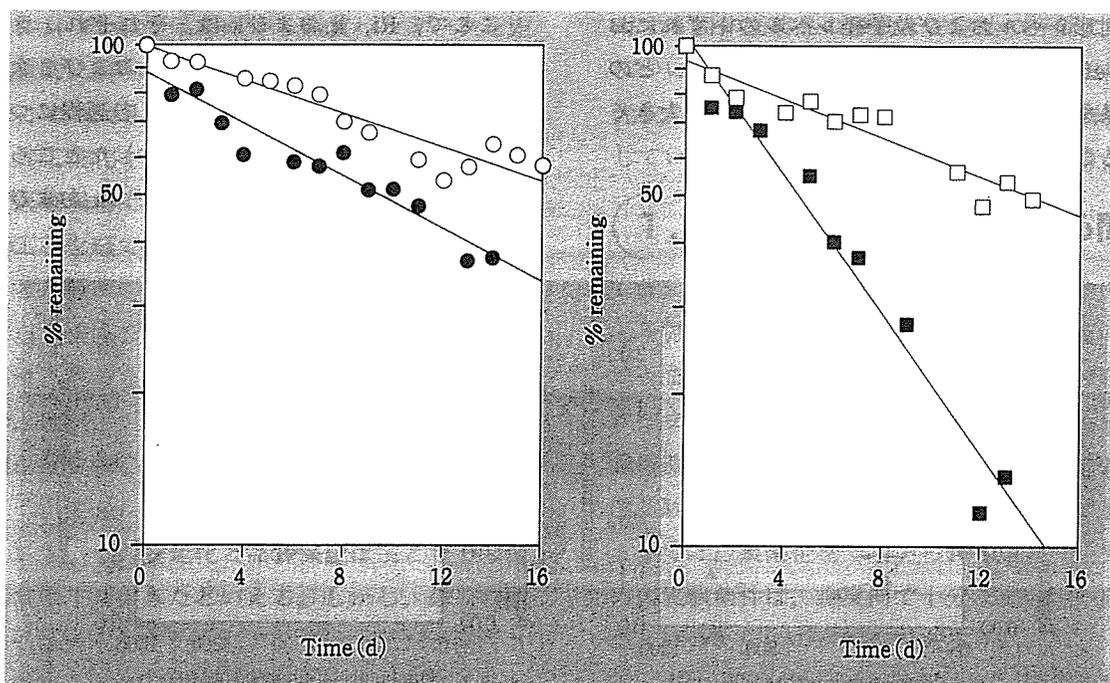


Fig. 9 Effect of grinding on the solid-state photostability of α - and β -forms of nicardipine hydrochloride (○, ●): α -form; (□, ■): β -form. The open and closed symbols represent intact and ground powder for 150 min, respectively.

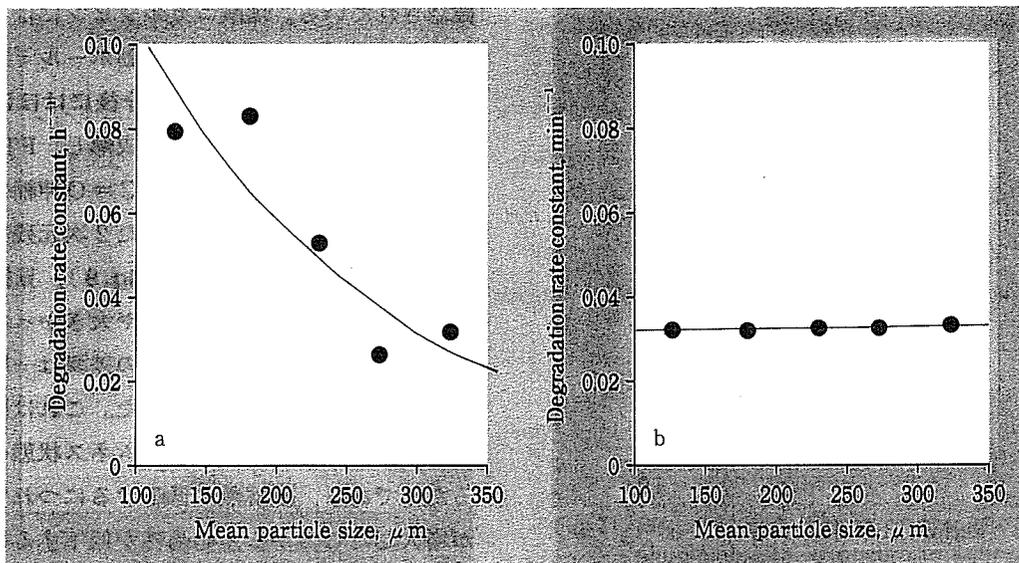


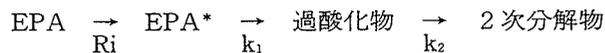
Fig.10 Effect of particle size on the photodegradation rate constant of nifedipine powder and tablet.

a, powder ; b, tablet

結晶とこれを成形したペレットについて、FT-IR正反射スペクトル法により2次元分解速度定数を測定した¹⁵⁾(Fig.10)。粒子状試料の場合には、粒子径の影響は明白であり、粒子径が増大するほど速度定数は逆に減少し、見掛け上、より安定化する傾向を示した。これに対してペレットにした場合には表面が平滑であるために粒子径の影響は完全に消去され、粒子径のいかんにかかわらず速度定数は一定となる。したがって、光安定性を評価する際には、剤形レベルおよび粒子径レベルのいずれにおいてもscale effectを考慮することが重要¹⁾であり、どのような実験系を設定するかによって結果の評価が大きく異なってくることに十分に注意する必要がある。

(h) 自動酸化反応における光照射の影響

標題のテーマから若干逸脱するが、光照射が油状薬物の自動酸化反応に関与する場合がある。イコサペンタエン酸エチル(EPA)¹⁸⁾は次のような経路に従って連続的に分解する。



ここで、 R_i 、 k_1 および k_2 は、それぞれ、ラジカル生成速度定数、過酸化物生成速度定数および2次分解物への転移速度定数である。これらの反応過程について速度定数に及ぼす照射強度の影響を検討したところ、紫外線照射下では照射強度が増大するほど、 k_1 および k_2 のいずれ

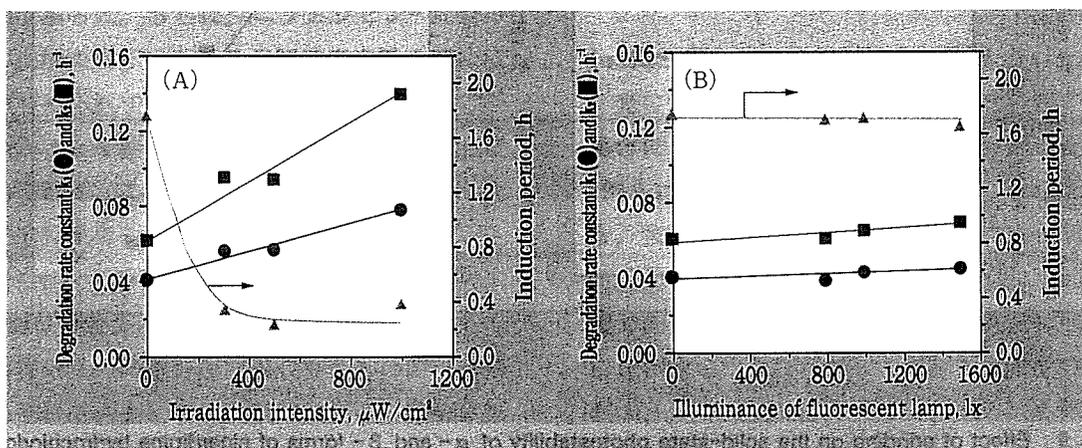


Fig.11 Effect of photoirradiation on the degradation rate constants and the induction period measured by POV. (A), UV irradiation ; (B), VIS irradiation

も増加し、誘導期も減少したが、可視光線下では3者とも有意に変化しなかった(Fig.11)。このことは、EPAの自動酸化は紫外線照射によっては加速されるが、可視光線ではその影響を受けないことを示唆している。

おわりに

光に対して敏感な固体医薬品の安定性は、光源側に関係する因子に加えて、試験条件や試料の性状および粉体物性によってかなり変動する可能性があるため、評価にあたっては科学的妥当性を踏まえて行う必要がある。また、このような医薬品の製剤開発においては、プレフォーミュレーション過程において得られた信頼性の高い結果に基づいて、安定化のための適切かつ合理的な製剤設計や包装設計を行うべきであろう。

参考文献

- 1) 松田芳久：Pharm Tech Japan, 10, 739-749(1994)
- 2) 厚生省薬新薬第30号新医薬品課長通知(平成6年4月21日)
- 3) Matsuda, Y., Mihara, M.: Chem. Pharm. Bull., 26, 2649-2656(1978)
- 4) 松田芳久, 寺岡麗子：薬誌, 100, 953-957(1980)
- 5) Matsuda, Y., Teraoka, R., Sugimoto, I.: Int. J. Pharm., 54, 211-221(1989)
- 6) Matsuda, Y., Tatsumi, E.: Int. J. Pharm., 60, 11-26(1990)
- 7) De Villiers, M.M., van der Watt, J.G., Lotter, A.P.: Int. J. Pharm., 88, 275-283(1992)
- 8) Pohlmann, H., Gulde, C., Jahn, R., Pfeifel, S.: Pharmazie, 30, 709-711(1975)
- 9) Matsuda, Y., Akazawa, R., Teraoka, R., Otsuka, M.: J. Pharm. Pharmacol., 46, 162-167(1994)
- 10) Connors, K.A., Amidon, G.L., Kenyon, L. ed.: Chemical Stability of Pharmaceuticals, pp.88-89, Wiley & Sons, New York, (1979)
- 11) Matsuda, Y., Masahara, R.: J. Pharm. Sci., 72, 1198-1203(1983)
- 12) Teraoka, R., Konishi, Y., Matsuda, Y.: Chem. Pharm. Bull., 49, 368-372(2001)
- 13) Teraoka, R., Matsuda, Y.: Int. J. Pharm., 93, 85-90(1993)
- 14) 杉本功, 松田芳久, 寺岡麗子, 他：薬誌, 101, 1149-1153(1981)
- 15) Teraoka, R., Otsuka, M., Matsuda, Y.: Int. J. Pharm., 184, 35-43(1999)
- 16) Teraoka, R., Otsuka, M., Matsuda, Y.: Int. J. Pharm., 286, 1-8(2004)
- 17) Qin, X., Frech, P.: J. Pharm. Sci., 90, 833-844(2001)
- 18) Teraoka, R., Otsuka, M., Matsuda, Y.: Pharm. Res., 11, 1077-1081(1994)



NEW 超小型 (φ18×L20mm) Micropack III 登場!!

超小型記憶式温度測定システム DATATRACE

食品・製薬業界における加熱殺菌・滅菌工程の HACCP, バリデーション対策用に最適です。
 アンプル：シリンジの温度計測にお試し下さい

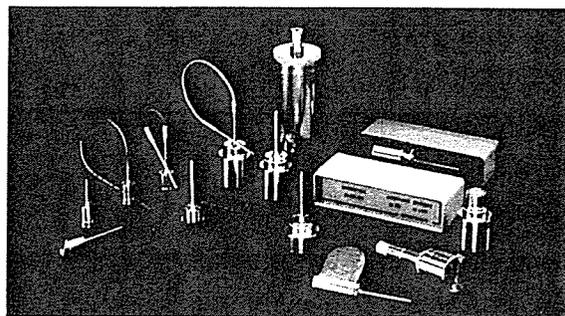
《特徴》

- 小型・軽量：φ18×L20mm, 17g
- バッテリー交換：ユーザーで交換可
- 測定レンジ：-20℃～+140℃
- 高温タイプ：100℃～360℃ (MP II を使用)
- 圧力：0～10.2kg/cm²A
- 湿度：25%～98%RH
- 高精度：±0.2℃
- データ数：16,000
- 高耐圧：10bar
- 日本語専用ソフトで温度履歴、表作成
- 日本語専用ソフトでF値、キープ時間を自動計算 (旧タイプと併用出来ます)

※このほか、温度・湿度・圧力・高温計測用 Micropack II シリーズも販売しております。



Micropack III



Micropack II/III のラインナップ

《システム構成》

- 温度データロガ Micropack III
- PC Interface System
- Windows 95, 98, 2000, XP 搭載 PC

日本総代理店

SSC 西華産業株式会社

電子情報本部 応用機器部第一課

〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-3-1 (新東京ビル3階)

☎03-5221-7119 FAX 03-5221-7136 URL: www.seika.com

製造元：米国 **Mesa Laboratoris Inc.**

DM資料請求カードNo.30

光に対して不安定な医薬品のための 種々の安定化設計 —固形製剤を中心として—

Some stabilization designs for photolabile drugs in solid dosage forms

神戸薬科大学 製剤学研究室
松田芳久, 寺岡麗子

YOSHIHISA MATSUDA, REIKO TERAOKA

Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University

Based on some valuable informations obtained in a series of studies on the evaluation of photostability of solid drugs (PHARM TECH JAPAN, 22, 1049-1057(2006)), which have been performed by the authors, several photostabilization designs for solid dosage forms are consecutively introduced. They are extensively and quantitatively evaluated from the view points of : (a) photostabilization in a model film-coating system containing various excipients, (b) microencapsulation containing various photostabilizing agents, and (c) photostabilization of soft elastic gelatin capsules and formulation factors. The results of some aspects of titanium dioxide as a pharmaceutical excipient for photostabilization are also briefly introduced.

はじめに

近年, 新薬の化学構造が複雑になるにつれて, 種々の環境因子(温度, 湿度, 光など)に対して不安定な医薬品が増加している。筆者らはこれらの因子のうち, 光に対して敏感な医薬品に関する安定性評価法がいまだ十分に確立されていない現状にかんがみて, 安定性を評価する際の種々の問題点や難点を整理し指摘してきた¹⁾²⁾。

ところで, 製薬企業におけるこのような医薬品の固形製剤の光安定化については, これまでの大多数の事例は遮光性を有するPTP用着色フィルムなどを用いた包装設計や製剤へのフィルムコーティングによって解決されてきたと言っても過言ではない。これらの包装素材の光透過特性を検討すると, 確かに光分解に影響を及ぼす低波長の光に対しては遮光効果が期待され, 出荷時における安定性はひとまず保証されているといえるであろうが, 他方, フィルムコーティングによる安定化については, その効果を実験的に検証した報告例は皆無に近い。ところが, 最近の医療機関においては1包化調剤の普及に伴って, 十分な安定化包装がなされた製剤であっても, 元封が開封された後で新たに異なる光透過特性を持つ包装

素材によって再構成されることになる。このため, 満足すべき光遮蔽効果が必ずしも期待できない包装素材のもとでは, 不適切な管理や保管に起因する製剤特性の劣化(着色, 変色など)に関する苦情や指摘が患者や医療スタッフからメーカー側へ寄せられており, 製剤に対する信頼性の低下に結びつきかねない事態を招くことがある。実際に, 病院薬剤師は不注意な取り扱いによって, このような医薬品の効力が低下することについて患者に注意を喚起しており, 医薬品の安定性を保持するためにはより細心の服薬指導が必要となる。

このような状況にかんがみて, 筆者らは以前から包装設計に加えて, 合理的な光安定化は原薬の光安定性を十分に精査した上で剤形レベルでより積極的に行うべきであるとの考えに基づいて, 種々の製剤設計について検討してきた。本稿では, 筆者らが試みたいいくつかの定量的安定化設計例について概説する。

1. フィルムコーティングによる 光安定化

錠剤を対象とした最も基本的な光安定化設計法はフィルムコーティングであり, 長年にわたってメーカーで広

*本稿は, 「第22回製剤と粒子設計シンポジウム」(2005年10月, 浜松)における特別講演の内容を加筆してまとめたものである。

なお本欄は, 製剤と粒子設計部会の編集・企画によるものである。

Table 1 Photostabilization of Drugs in Dosage Forms

Stabilizing Approach	Examples of Excipients
Coloring of tablet core ; tablet coating ; gelatin capsule shell	Food colorants ; flavonoids ; yellow-colored vitamins
Pigmentation of tablet core ; tablet coating ; gelatin capsule shell	Iron oxides ; titanium dioxide
Addition of UV absorbers	Benzophenones ; camphor derivatives ; <i>p</i> -amino benzoic acid ; vanillin
Increasing thickness of tablet coating ; gelatin shell	
Absorbing, opaque or non-transparent immediate container	
Addition of scavengers ; quencher ; antioxidants	Mannitol ; glutathione ; beta carotene ; ascorbic acid
Remove oxygen	Inert atmosphere (nitrogen)

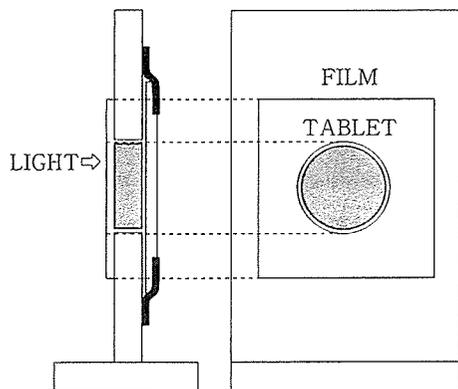


Fig. 1 Sample holder for exposure test

範囲に行われてきた。この場合、Table 1³⁾に紹介されているように、フィルム基剤中に着色剤または紫外線吸収剤を含有させる方法と酸化チタンなどの光線遮断剤を利用する方法がある。しかし、これまでに述べてきたように^{1,2)}、固体医薬品の光安定性には必然的に“スケール効果”が関係するので、製剤レベルでの安定性を非破壊的かつ定量的に比較・検討することは実際には不可能である。このため、筆者らはFig. 1に示すように中央に円孔を設けた金属板に試料を右側面から挿入・固定するとともに、左側面には種々の濃度の添加剤を含有し種々の膜厚で調製したフリーフィルムを固定し、このフィルムを通して錠剤または微細化した原薬結晶に光照射するという、モデルフィルムコーティング系を設定した。

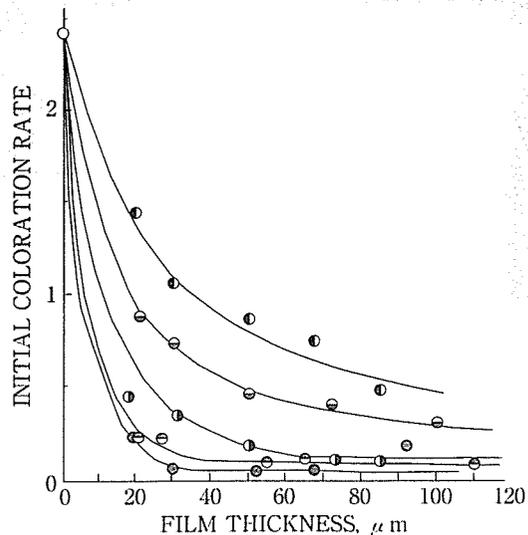


Fig. 2 Effects of film thickness and concentration of oxybenzone on initial coloration rate. Key : ○, control ; ◐, 0.5% ; ◑, 1% ; ◒, 2% ; ◓, 5% ; ◔, 10%

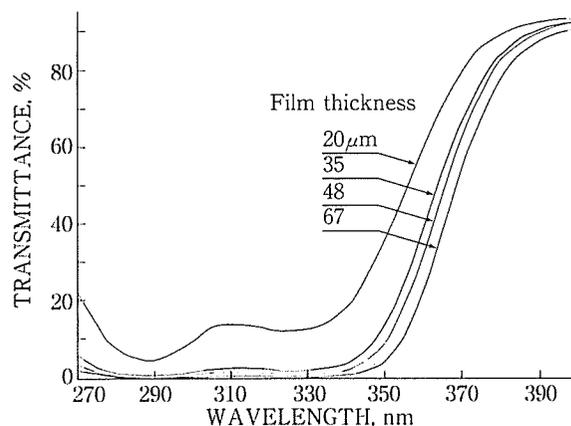


Fig. 3 Transmission curves of films containing 0.5% oxybenzone

(1) スルフィソミジン錠の着色抑制に及ぼすフィルムコーティング効果

上記の実験系において得られたスルフィソミジン錠剤表面の高圧水銀ランプ照射下での着色過程における測色指数(明度指数および、クロマチクネス指数 a および b)の経時的変化は、いずれも見かけ上 2 次反応に従って進行した⁴⁾。これらのデータからベクトル表示によって定義した錠剤の初期着色速度は、Fig. 2 に示すように紫外線吸収剤(オキシベンゾン)のいずれの添加濃度においても膜厚の増加に伴って著しく減少し、膜厚の大きい範囲では添加濃度が増加するにつれて着色抑制も良好となった。また、添加濃度が高くなると初期着色速度は膜厚が小さくてもほぼ 0 となり、添加濃度 10% では約 30 μ m の

膜厚でほぼ完全な保護効果を示すことが判明した。また、照射60分後の錠剤面の色差は裸錠の場合と比較して著しく改善され、過酷照射条件下においても2%の添加で視覚的に着色はまったく認められなかった。Fig. 3は一例として紫外線吸収剤を0.5%含有した種々の膜厚のフィルムの透過率曲線を示す。図から明らかなように、低濃度であっても膜厚が35 μm であれば、着色に関する紫外線をほぼ完全に遮断しており、錠剤のフィルムコーティングは光感受性のある医薬品に対して有効な製剤手法であることが判明した。

(2) フィルムコーティングによるニフェジピンの定量的光安定化設計

光安定性に極めて乏しいニフェジピンが錠剤として製剤化されることを想定して、フィルムコーティングにおける処方因子およびフィルムの光透過特性が安定性に及ぼす効果を定量的に比較評価した⁵⁾。ニフェジピンの光安定性に関する基礎データ^{6, 7)}に基づけば、この医薬品は紫外部から可視部にわたる広範囲な波長の光に対して強い感受性を示し、分子構造に起因して380nm付近で最大の分解率を示す。したがって、この医薬品について合理的な安定化を図るためには、フィルムの光透過特性において450nm以下の波長の光をできるだけ遮断する必要がある。

Fig. 4は、フィルム基剤として用いたHPMCに黄色色素であるタートラジンと、白色顔料である酸化チタンをいずれも単独(0.5%)または両者を等量(0.5%ずつ)添加し調製したフリーフィルムの透過率曲線を示す。いずれの処方においても、フィルムの透過率は全波長範囲にわたって膜厚の増加に伴って一様に低下した。タートラジンを添加したフィルム(a)はタートラジンの光吸収特性(λ_{max} : 428nm)に対応して370~480nmの光を効果的に遮断したが、逆に370nm以下の紫外部領域の光がかなり透過しており、この波長領域においては満足すべき遮光効果は期待できないことが示唆された。これとは対照的に、酸化チタン含有フィルム(b)は380nm以下の紫外部領域では良好な遮光特性を示したが、可視部領域では透過率は高い値を示し、この領域での遮光効果はあまり期待できないことが判明した。以上の結果から、タートラジンまたは酸化チタンのみの添加では遮光効果は狭い波長範囲に限定され、遮光剤としての機能を十分に発揮し得ないことが推測された。したがって、より広範囲(290~450nm)の光に対して安定化効果を発揮させるために

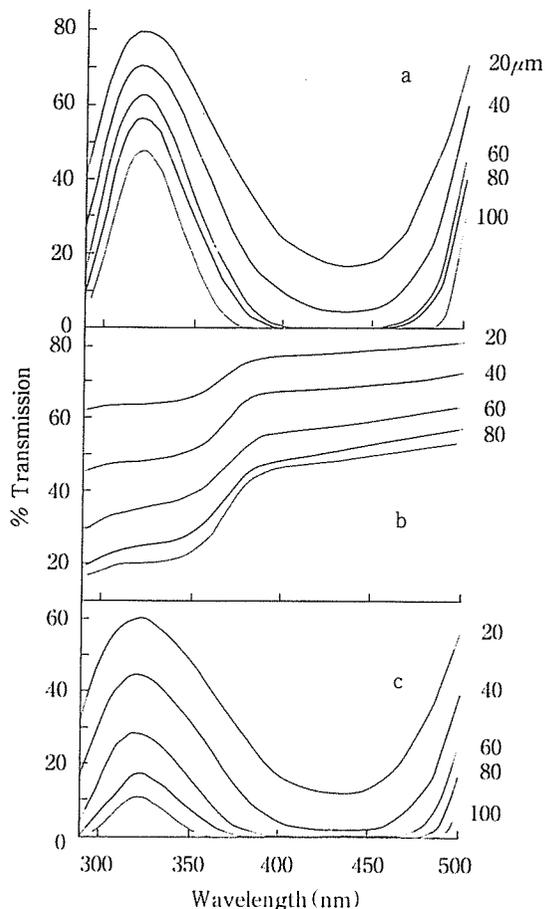


Fig. 4 Light transmission curves of films containing 0.5% of tartrazine(a), titanium dioxide(b), and each 0.5% of these colourants(c).

は、これらの添加剤を併用することによって遮光性の不十分な波長領域を互いに補完することが期待できる。実際に、これらの添加剤を等量添加したフィルム(c)の透過率を単独処方における同じ膜厚のフィルムと比較すると、透過率は全波長範囲にわたって(a), (b)いずれの場合よりもかなり低下し、特に紫外部において遮光性が顕著に改善された。この図から推測すると、混合処方では膜厚60 μm のフィルムをコーティングすれば、ニフェジピンの光分解に対して十分に満足すべき分解抑制効果が得られることになる。

ところでFig. 1の実験系において、水銀ランプ(400W)照射下で測定したニフェジピンの光分解は見かけ上1次反応過程に従って進行したが、前述したように混合処方系では膜厚100 μm の場合には8分間の過酷照射条件下でも残存率はなお95%以上を維持しており、この結果から推測すると通常の照射条件下ではほぼ完全に安定化されているといえる⁶⁾。本フィルムコーティング系では、

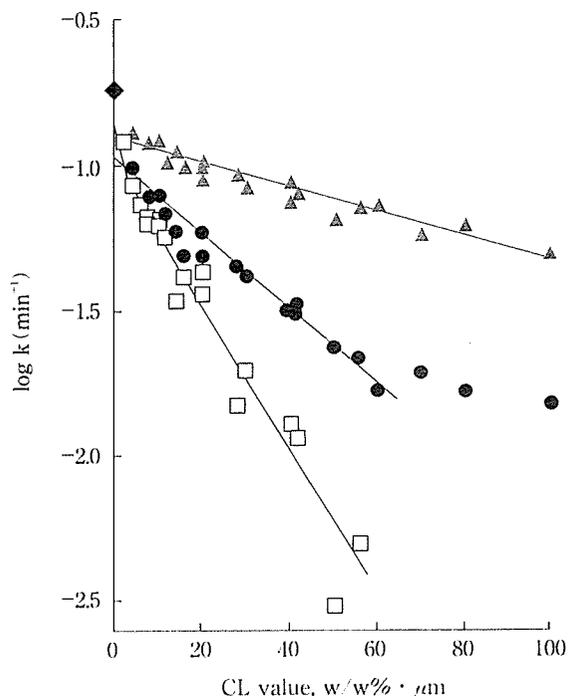


Fig. 5 Relationship between degradation rate constant of nifedipine and CL value of film in three formulation systems. Key : (◆), without film ; (●), tartrazine system ; (▲), titanium dioxide system ; (□), binary mixture system

これらの残存率曲線の傾きから得られる分解速度定数は添加剤濃度(C)と膜厚(L)の関数となるが、この場合、フィルムの単位面積当たりには含有される添加剤量が等しい場合、すなわち、同一のCL値(C×L)をもつフィルムは、同等の分解抑制効果を示すはずである。そこで、総合的パラメータとしてCL値を用いてフィルムの遮光効果を直接的に評価した。各処方フィルムについて、CL値を算出し分解速度定数との関係をプロットしたところ、膜厚のいかんに関わらず、いずれの処方系についても両者の間には片対数紙上で良好な直線関係が成立した(Fig. 5)。

すなわち酸化チタン系では、CL値が増加しても分解速度定数の減少は極めて緩慢であり、添加濃度や膜厚を増加させても安定化効果はあまり向上しない。これに対して、タートラジン系と混合系ではCL値の増加に伴って分解速度定数は急激に減少し、この傾向は混合系において特に顕著であった。このように、CL値が増大するほど酸化チタン系に比べてタートラジン系と混合系の優位性がより明確になり、混合処方の場合に最も高い安定化効果を示すことが明らかとなった。このようにCL値と分解速度定数との間に良好な関数関係が認められたこ

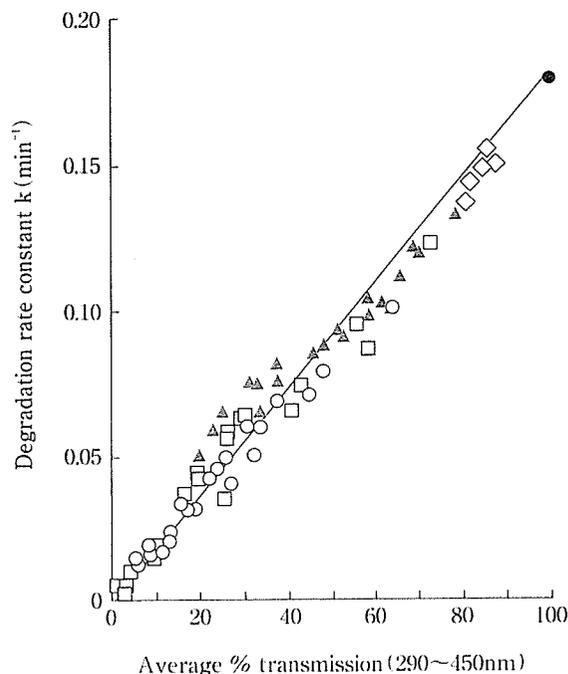


Fig. 6 Relationship between degradation rate constant of nifedipine and average percent transmission of film in three formulation systems. Key : (●), without film ; (○), tartrazine system ; (▲), titanium dioxide system ; (□), binary mixture system ; (◇), without colourant

とから、同一の処方系では同じCL値をもつフィルムであれば同じ平均透過率を示すはずであると推測された。そこで、すべての処方についてニフェジピンの分解に係る波長範囲(290~450nm)における平均透過率に対して分解速度定数をプロットした(Fig. 6)。この結果、フィルムコーティングされていない対照データ(●)を含めて、すべてのデータ(n=66)は原点と対照データを結ぶ直線上付近に分布することが判明した。このことは、ニフェジピンの光安定性は、原体単独の場合における分解速度定数を測定しておけば、処方のいかんにかかわらずフィルムの平均透過率のみによって容易に推測できることを明確に示している。なお、このような結果は、ゼラチンカプセル剤のモデル実験⁸⁾における、インドメタシンの着色速度定数に及ぼすゼラチン皮膜厚と添加剤濃度の測定結果から、着色速度はカプセル殻の平均透過率によってのみ支配されたこととよく符合している。以上のことから、フィルムの平均透過率は、フィルムコーティングされた医薬品の光安定性を定量的に評価する際に重要かつ有用なパラメータとなることが判明した。

2. マイクロカプセル化による光安定化

(1) ユビデカレノンの光安定化

ユビデカレノンは固体状態でも光に対して極めて不安定であり、その安定性は照射波長および照射強度によって著しく影響を受ける⁹⁾。この医薬品は脂溶性であるが、融点が低いので製剤の輸送中や保存期間中に融解し、外観変化(錠剤表面のシミ)をきたす場合がある。そこで、新規な光安定化法として、この医薬品と同様に脂溶性でかつ光に不安定なビタミン類(フィトナジオン、酢酸トコフェロール、 α -トコフェロール)を添加剤とし、噴霧乾燥法によりマイクロカプセル化することによって安定化することを試みた¹⁰⁾。すなわち、これらのビタミン類は自動酸化における抗酸化剤のように、光分解において拮抗剤または光安定化剤として有効に作用するのではないかと期待した。ユビデカレノンに対するビタミン類の安定化効果を比較検討するに先立って、これらのビタミンまたはユビデカレノンを単独含有するマイクロカプセルを調製

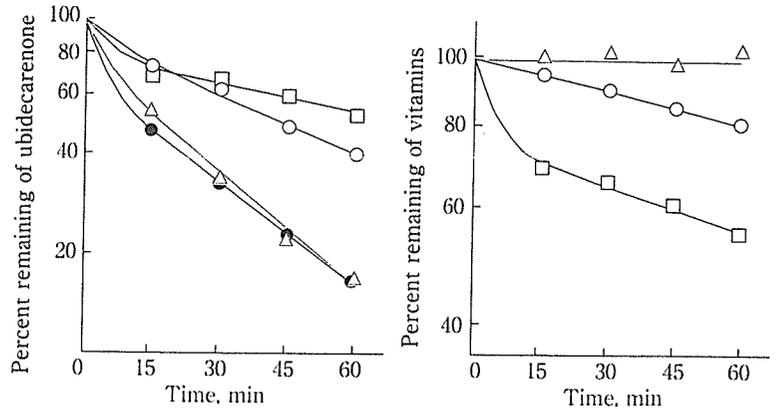
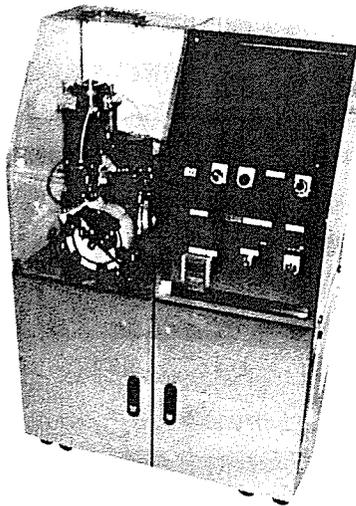


Fig. 7 Photostability of ubidecarenone and vitamins incorporated in a molar ratio of 20:1 in microcapsules: □, phytonadione; ○, tocopherol; △, tocopherol acetate; ●, without vitamins

し光安定性を比較したところ、これら4種の試料中でフィトナジオンが最も速く分解し、ユビデカレノンより不安定であることが明らかとなった。そこでFig. 7にユビデカレノンに対してこれらのビタミンを20倍のモル比で添加して調製した2成分系マイクロカプセルについて、同時定量によって求めたカプセル中のユビデカレノン(左図)とビタミン(右図)の残存率の経時変化を示す。ユビデカレノンの分解は、フィトナジオンまたはトコフェ

ELS-P1

外部滑沢噴霧システム



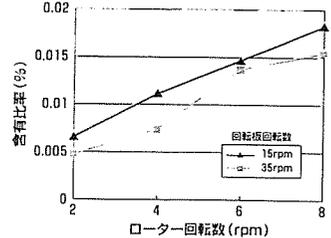
錠剤を生産するためには、主薬、賦形剤に加え、打錠障害の抑制のために予め少量の滑沢剤を混合させておく必要が有りますが、反面、その滑沢剤が錠剤の硬度や崩壊性に悪影響を及ぼすことが知られています。本システムは、微量の滑沢剤を上下杵、臼へ直接噴霧し、滑沢剤の皮膜を粉末の接触面に形成することにより、内部に滑沢剤を含まない錠剤の生産を可能にしました。また帯電装置を使用しますとより良い皮膜形成を行うことができます。既存機にも改造取付が可能です。

「外部滑沢法による効果」

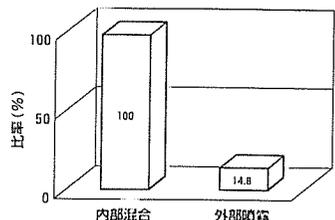
- 成形性の向上
- 速崩壊性
- 打錠障害の抑制
- 生産コストの削減
- 新製剤への可能性



●ローター回転数別Mg-St添加量



●投入量比較



株式会社 菊水 製作所

本社工場 〒604-8483 京都市中京区西ノ京南上合町104番地
東京営業所 〒101-0044 東京都千代田区錦糸町二丁目2番3楼井ビル3階

TEL.075-841-6326(代) FAX.075-803-2077
TEL.03-3252-5966(代) FAX.03-5295-8065

【工場】

錠剤機/フェライト成型機/セラミック成型機/樹脂成型機/カーボンブラシ成型機/造粒機/混合機/球合機/真空造粒コーティング機/その他製薬化学工業用機械

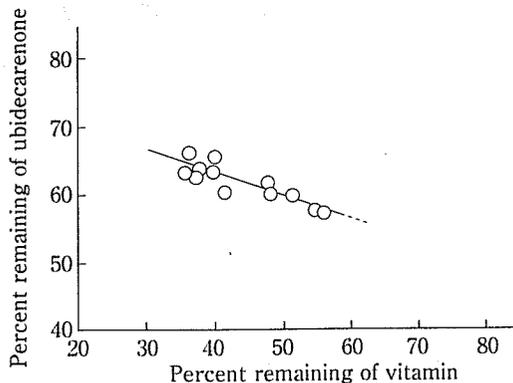


Fig. 8 Relationships between percent remaining of ubidecarenone and that of phytonadione in microcapsules irradiated under the same intensity at different wavelengths

ロールを添加した場合には効果的に抑制された。ユビデカレノンの光分解に対してフィトナジオンが安定化効果を示した原因は、以下のように推察できる。すなわち、入射光のエネルギー総量は、ユビデカレノンとフィトナジオンの両分子に吸収されるが、入射光の総量は変化しないので、フィトナジオン分子に吸収されるエネルギー量はその添加量が増すにつれて増大する。このため、ユビデカレノン分子に吸収されるエネルギー量が相対的に低下し、その結果、光分解が抑制されるという“身代わり効果”によるものと考えられる。前図において、安定化効果が最も優れていたフィトナジオンが逆に最も著しい残存率低下を示したことは、この推論を裏付けている。

ところで、前述のようにユビデカレノンの光安定性は波長依存性を示すので、マイクロカプセル中のユビデカレノンの光安定性は、添加剤であるビタミンの光吸収特性に依存して変化すると推測される。このため一定強度の単色光を波長ごとに照射した実験では、照射後に得られたマイクロカプセル中のこれら2成分の残存率曲線は互いに逆の傾向を示し、フィトナジオンの極大吸収波長(330nm)に対応する波長領域で最も良好な安定化効果が得られた。そこで、これらのデータに基づいて各波長における両者の残存率の関係をプロットしたところ、Fig. 8のように両者は照射波長のいかんに関わらず直線関係を示し、フィトナジオンの残存率が低下するにつれて逆にユビデカレノンの安定性が高まるという、前述の“身代わり効果”を支持する結果が得られた。なお、これら脂溶性ビタミン類の添加による安定化効果は、前述のように十分に満足すべき効果を期待するためにはかなりの添加量を必要とするので、今回のデータに限って言えば実

用化には難点を残しているといえる。しかし、今後、これらの化合物と同様の安定化機構に基づいたより一層効果的な添加剤が探索できれば、マイクロカプセル化は低融点医薬品や液状医薬品の粉末化による取り扱い性の改善に加えて、光安定化の面からも合理的な製剤設計法の1つとして利用価値があると考えられる。

(2) トレチノイントコフェロールの光安定化

トレチノイントコフェロール(TT)はレチノイン酸と α -トコフェロールのエステル体で、褥瘡・皮膚潰瘍治療薬として皮膚科領域での適用拡大が期待されている。しかし、TTは松ヤニ状の物質であるため取り扱い性が極めて悪く、光および熱に対して不安定であることが確認されており¹¹⁾、固形または半固形製剤化する際には種々の難点を伴う薬物である。そこで、この医薬品の徐放性経皮吸収製剤への応用を想定して、この医薬品を内容液であるナタネ油に溶解して噴霧乾燥法によりマイクロカプセルを調製し、D65ランプ(照度：3500 lx)下で照射した¹²⁾。この結果、TTの分解は見かけ上2次反応過程で進行したが、照射1時間後には残存率は46%まで低下し、原薬のみでは単にマイクロカプセル化するだけでは依然として極めて不安定であることが判明した。

ところで、すでに述べてきたように、処方設計の観点からの光安定化は筆者らの一連の研究以外にはThomaら¹³⁾およびTakeuchiら¹⁴⁾の報告等があるにすぎない。そこで、筆者らは皮膚に塗布された際の薄膜状態での光および熱に対する安定化設計を試みた。この場合、この医薬品の光分解は酸素の影響を若干受けることが判明したので、抗酸化剤として使用されていて、なおかつ光分解の抑制も期待できると思われる一連の添加剤(クルクミン、タートラジン、セサモール、L-アスコルビン酸二パルミチン酸エステル(以下、アスコルビン酸誘導体)、 α -トコフェロール、BHAおよび没食子酸n-プロピル)を選択し、これらを内容液に添加することによりマトリックス型マイクロカプセル中での安定化機能を比較・評価した。Fig. 9はこれらの添加剤を用いた場合に、2次反応過程に基づいて得られた回帰直線から求めたTTの半減期を示す。その結果、処方中にクルクミンおよびタートラジンを添加した場合、半減期はそれぞれ約2.5時間および約1.8時間となり、無添加の場合(約0.7時間)に比べてそれぞれほぼ3.5および2.6倍の時間延長が認められた。ところでThomaら¹³⁾は300~450nmの波長領域に吸収を示すニフェジピンに同じ波長範囲に吸収スペクト

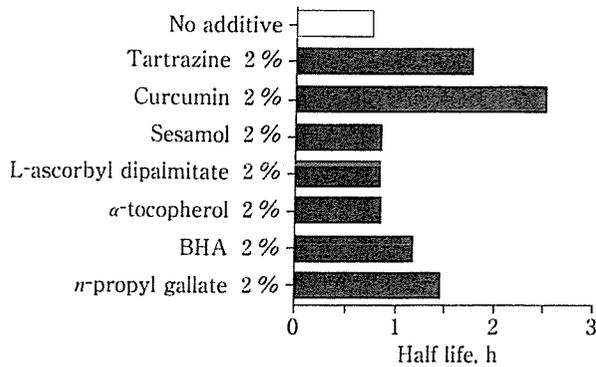


Fig. 9 Effect of kind of various additives on the half-life of microencapsulated tretinoin tocoferil under the irradiation by D65 lamp (3500 lx)

ルをもつクルクミンを添加することによって、光安定性が改善されたことを報告している。今回、クルクミンやタートラジンに優れた光安定化効果が認められたのは、この報告と同様に、これらの添加剤がTTの光分解を最も受けやすい420nm付近の光に対して高い光吸収特性を示したためであると推察された。これらに対して、紫外部に吸収特性を示したほかの添加剤は、TTの光分解が可視部光線の影響を最も強く受けているため、十分な安定化効果が得られなかったものと推察された。なお、紫外部におけるクルクミンの光安定化機能を補完するために、同濃度(2%)のアスコルビン酸誘導体を併用すると、半減期は5.1時間まで延長され、安定性のより一層の改善を図ることができた。

3. メナテトレノン含有ソフトカプセル剤の光安定化設計

メナテトレノン(ビタミンK₂)は血液凝固に関係する因子として見出され、広く医薬品として供されている。これまでに医療現場における注射剤や輸液中のメナテトレノンについては品質保証の観点から検討した結果がいくつか報告されており、顕著な光分解を起こすことが確認されている。しかし、注射剤中に添加されている可溶化剤によると思われるアナフィラキシーショックにより患者が死亡するという事故が発生して以来、注射剤に替わる経口投与製剤の開発が開始された。この場合、この医薬品は融点が低く(34~38℃)、脂溶性であることから、ソフトカプセル剤が最も適切な剤形であると考えられる。そこで、筆者らはまずソフトカプセル化による光安定化設計を合理的に行うに先立って、この医薬品の光安定性に及ぼす内容液(ナタネ油)中での薬物濃度、温度、照度、

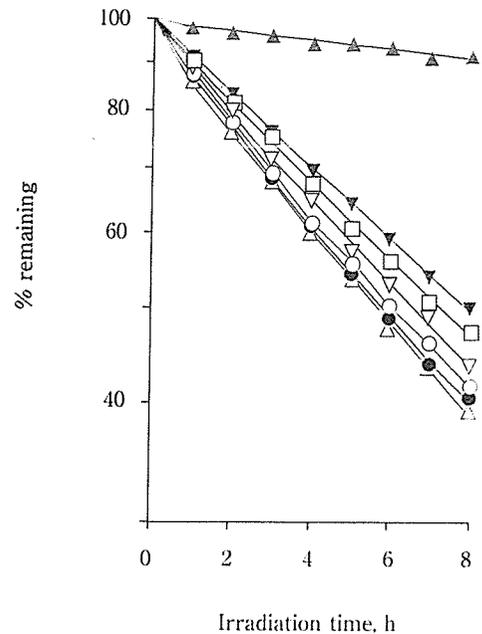


Fig.10 Effect of various additives on the photostability of menatetrenone in rape seed oil (additive ratio to menatetrenone : 0.09) under the irradiation by fluorescent lamp (2000 lx).

Additives : (○), no additive ; (▲), β-carotene ; (▽), ubiquinone ; (□), phenyl salicylate ; (▽), retinyl acetate ; (●), dl-α-tocopherol ; (△), propyl gallate

カプセルの幾何学的形状や大きさの影響について基礎データを集積した¹⁵⁾。この結果、480nm以下の光により残存率の著しい低下がみられ、430nm近辺で残存率は極小値を示すことが明らかとなった。これらの知見に基づいてソフトカプセル剤の光安定化を図るために、抗酸化剤(α-トコフェロール、没食子酸プロピル)および紫外線吸収剤(サリチル酸フェニル)、光に対して不安定な脂溶性ビタミン類(α-トコフェロール、レチニルアセテート、ユビデカレノン)、一重項酸素消去剤(β-カロテン)を選択し、安定化効果を比較検討した。その結果、蛍光灯照射(2000 lx)下におけるメナテトレノンの残存率曲線(Fig.10)から明らかなように、β-カロテンはほかの添加剤とは際立った、画期的な安定化効果を示した。すなわち、分解速度定数と半減期(Fig.11)はα-トコフェロールと没食子酸プロピルの場合は原薬のみの場合とほぼ同じ値を示し、また、レチニルアセテート、ユビデカレノンおよびサリチル酸フェニルのいずれを添加しても安定性はほとんど改善されなかった。これらに対してβ-カロテンの場合には分解速度定数は原薬の場合の約1/10まで減少し、半減期も原薬と比較して約62時間も延長さ

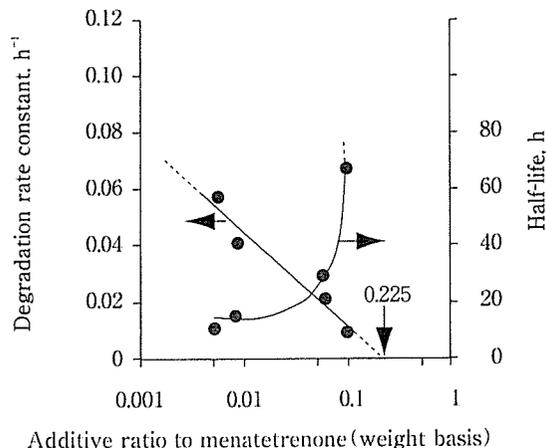


Fig.11 Effect of additive ratios of β -carotene on the degradation rate constant and half-life of menatetrenone irradiated by fluorescent lamp (2000 lx)

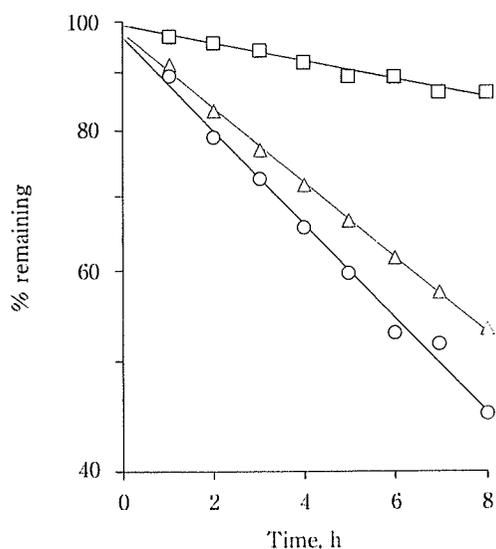


Fig.12 Effect of concentration of β -carotene on the photostability of menatetrenone in seamless soft gelatin capsule (6 mm ϕ) under irradiation by fluorescent lamp (2000 lx)
Additive ratio (weight basis): \circ , no additive; \triangle , 0.004; \square , 0.009

れた。さらに、添加濃度の影響についてはほかの添加剤では安定化効果の向上がまったく認められなかったのに対して、 β -カロテンはさらに低い濃度でも十分な効果が認められた。そこで、 β -カロテンを内容液に添加して実用カプセル剤における有用性を検討した。Fig.12は同心二重ノズル方式による滴下法によって製造したシームレスカプセル(直径: 6 mm, 膜厚: 180 μ m)に光照射した場合のメナテトレノンの残存率の経時変化を示す。 β -カロテン無添加のカプセル剤では速やかに分解

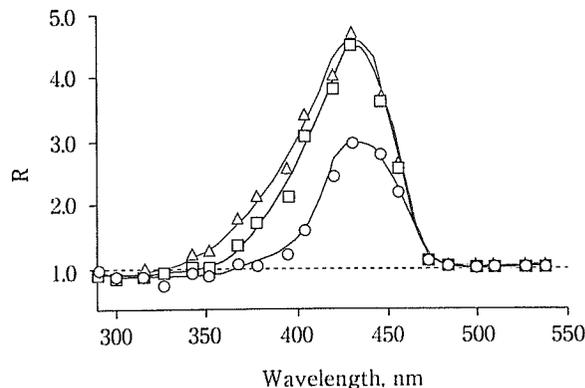


Fig.13 Effect of additive concentration of β -carotene on the degree of stabilization of menatetrenone
Additive ratio (weight basis): \circ , 0.008; \square , 0.055; \triangle , 0.092

したが、添加重量比が1:0.009でもカプセル剤中のメナテトレノンの安定性は著しく向上し、 β -カロテンは実用的にも新規で優れた光安定化剤として十分に利用可能であることが証明された¹⁶⁾。

そこで、 β -カロテンによる安定化機構を解明するために、これをナタネ油中に溶解させた溶液に一定強度の単色光を波長ごとに照射したところ、これ自体は290~550nmの波長範囲の光ではまったく分解せず極めて安定であるという興味深い結果が得られた。また、 β -カロテンを種々の添加比でメナテトレノンの油溶液中に添加し、上記と同じ強度の単色光を波長ごとに照射し、メナテトレノンの残存率に及ぼす照射波長の影響を検討したところ、メナテトレノンの分解が最も起こりやすい波長範囲(350~480nm)で残存率の増加が認められ、分解が効果的に抑制された。この効果は添加濃度が増すにつれて400~500nmの波長範囲で特に顕著に現れた。そこで、安定化度Rを P_A/P_0 (P_A および P_0 はそれぞれ β -カロテン添加および無添加の場合の残存率)として定義し、各波長ごとにRを求めた(Fig.13)。この定義によればR=1の場合には安定化効果はまったくなく、1より大きくなるほど効果は高くなる。この結果、350nm以下の波長領域ではRはほぼ1となり、この領域での効果は認められなかったが、350~470nmの範囲では、特にメナテトレノンが最も分解を受けやすい430nm付近に符合するような状態で最大値を示したことから、安定化が最も効率的に行われたことが定量的に確認できた。なお、 β -カロテンはメナテトレノン以外のビタミン類に対しても優れた光安定化剤となり得ることが判明している。

4. 光安定化における酸化チタンの利用に関する問題点

酸化チタンは白色度が高く光遮蔽性に優れているために、添加物に関する2, 3の資料^{17, 18)}によれば、固形製剤における用途としてコーティング剤および着色剤などが記載されており、錠剤やカプセル剤においては糖衣・フィルムコート層やカプセル基剤中に添加されている。一方、これらの資料中では賦形剤としての使用実績もあることが示されているが、この場合には製剤処方中に添加されるので、有効成分粒子との直接的な接触頻度は飛躍的に増大することになる。ところが、酸化チタンは光エネルギーを吸収することにより励起状態となり、粒子表面上で酸化還元反応が誘起される。この結果、酸化チタンは強力な光触媒としての機能を果たすことになり、しかもルチル形とアナターゼ形でその機能性が異なることが知られている。

これらのことから有効成分が光に対して不安定な場合には、製剤処方中へ酸化チタンを添加すると、光触媒活性によって医薬品の光安定性が影響を受ける可能性がある。筆者らは一連の実験によって、単独では光に対して安定なフェモチジン錠が酸化チタンの添加によって照射と湿度により著しく着色し、その程度や分解物量は2つの結晶形間で有意に異なること¹⁹⁾、ニソルジピンの光分解は酸化チタンの添加によって有意に促進され、同一の結晶形であっても酸化チタンの光触媒活性が製品間で著しく異なり、また活性は相対結晶化度と密接な関係を示すこと²⁰⁾、さらにメキタジンの光分解においても結晶形間で分解の程度が異なり、添加と無添加の場合で光分解機構が異なること²¹⁾など、種々の興味深い現象を明らかにしてきた。これらの新しい知見はいずれも、酸化チタンを処方中で利用する場合には、これらが光安定化の面においては“負の効果”を示すことになるので、利用にあたっては試料の結晶および粉体物性を十分に把握した上で適切な選択をする必要があることを示唆している。なお、これらの詳細については誌面の都合上、別稿として紹介したい。

おわりに

医療機関で交付された製剤が患者によって適切に使用されるまでの品質確保を考えた場合、固形製剤の光安定化設計については、製剤レベルと処方レベルの両面において合理的に行う必要があることを筆者らのいくつかの

研究例に基づいて述べてきた。この分野における安定性評価の重要性に対する理解と関心は確かに次第に深まりつつあるものの、製剤の安定性確保は包装設計によってほとんどが解決できるという認識に加えて、光分解が典型的な不均一系現象であるため、これまで必ずしも十分に定量的で信頼性のある評価がなされてきたとは言いがたい。製剤研究の中では地味な分野ではあっても、今後、研究の進展によって製剤特性の一層の向上が図られることを期待したい。

参考文献

- 1) 松田芳久: Pharm Tech Japan, 10, 739-749(1994)
- 2) 松田芳久, 寺岡麗子: Pharm Tech Japan, 22, 1049-1057(2006)
- 3) Tonnensen, H.H.ed.: Photostability of Drugs and Drug Formulations, 2nd Ed., p.365, CRC Press, New York(2004)
- 4) Matsuda, Y., Inoue, H., Nakanishi, R.: J.Pharm.Sci., 67, 196-201(1978)
- 5) Teraoka, R., Matsuda, Y., Sugimoto, I.: J. Pharm. Pharmacol., 41, 293-297(1988)
- 6) Matsuda, Y., Teraoka, R., Sugimoto, I.: Int. J. Pharm., 54, 211-221(1989)
- 7) 杉本 功, 松田芳久, 寺岡麗子: 薬誌, 101, 1149-1153(1981)
- 8) Matsuda, Y., Itooka, T., Mitsuhashi, Y.: Chem. Pharm. Bull., 28, 2665-2671(1980)
- 9) Matsuda, Y., Masahara, R.: J. Pharm. Sci., 72, 1198-1203(1983)
- 10) Matsuda, Y., Teraoka, R.: Int. J. Pharm., 26, 289-301(1985)
- 11) Teraoka, R., Konishi, Y., Matsuda, Y.: Chem. Pharm. Bull., 49, 368-372(2001)
- 12) 小西康行: 神戸薬科大学修士論文(2000)
- 13) Thoma, K., Klimek, R.: Int. J. Pharm., 67, 169-175(1991)
- 14) Takeuchi, H., Sasaki, T., Niwa, T., Hino, T., Kawashima, Y., Uesugi, K., Ozawa, H.: Int. J. Pharm., 86, 25-33(1992)
- 15) Teraoka, R., Matsuda, Y.: Int. J. Pharm., 93, 85-90(1993)
- 16) Matsuda, Y., Teraoka, R., Tanaka, Y., Abe, H.: US Patent, 5,180,747(1993)ほか
- 17) Kibbe, A.H., ed.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd. Ed., pp. 563-567, Amer. Pharm. Assoc., Washington, 2000.
- 18) 日本医薬品添加剤協会 編: 医薬品添加物事典, p.59, 薬事日報社, 1994.
- 19) Kakinoki, K., Yamane, K., Teraoka, R., Otsuka, M., Matsuda, Y.: J. Pharm. Sci., 93, 582-589(2004).
- 20) Kakinoki, K., Yamane, K., Igarashi, M., Yamamoto, M., Teraoka, R., Matsuda, Y.: Chem. Pharm. Bull., 53, 811-815(2005).
- 21) Kakinoki, K., Yamane, K., Yamamoto, M., Teraoka, R., Sugimoto, I., Matsuda, Y.: Chem. Pharm. Bull., 53, 1092-1096(2005).

固形医薬品の光安定性の評価と 2, 3 の安定化設計

松 田 芳 久 Yoshihisa Matsuda

神戸薬科大学製剤学研究室

1. は じ め に

近年、新薬の化学構造が複雑になるに伴って、光に対して不安定な医薬品が増加している。このような医薬品の固形製剤については、これまでメーカー側による安定化と品質保証は、主として包装設計によってなされてきたといえる。ところが、医療機関における最近の調剤システムでは元封が開封された後、製剤は1包化包装として再構成される場合が多く、この場合、簡易的な包装形態や素材では満足すべき光遮蔽効果は期待できないことが以前から指摘されている。製品の品質に対する患者や医療スタッフからの苦情の大多数が元封開封後に発生したものに集中しているという現状に鑑みると、このような医薬品については製剤の開発過程におけるプレフォーミュレーションの段階で光安定性をまず的確に評価し、これに基づいた合理的な処方設計を含む製剤設計によって、よりの確で十分な安定化を図ることがきわめて重要である。本稿ではこのような観点から、筆者の研究室で展開してきた固形医薬品の光安定性評価に関する一連の研究と、これに基づいたいくつかの製剤設計について基礎的観点から得られた成果の一部を紹介する。

2. 光安定性の評価における問題点

溶液系における光安定性の評価とは異なって、固形医薬品（製剤）の安定性評価は関係する因子が複雑に絡むため、普遍的な取扱いは極めて行いにくい。ICHにおいて光安定性試験法のガイドライン策定のための最終合意がなされるまでは、製薬企業で行われてきた光安定性評価のための実験条件につ

いては、会社間で十分な整合性が確認されてきたはいえないのが実情であろう。これは、固体医薬品の光安定性に以下の難点が関わっており、これら問題点が安定性研究の体系化をより困難にしているためである。すなわち、①光による医薬品の物性変化は、粒子表面又はその近傍に局限されたトポケカルな不均一系反応である、②試料の大きさがみかけの安定性に影響し、常に「スケール効果」が関する、③光源や照射条件によって照射強度や分光射エネルギーが異なる、④医薬品においても分子造に関連して光感受性において波長依存性を示すなどである。

これらの問題点に基づいて、光安定性を評価する際に考慮すべき実験条件として、①光源の種類、光源の強度及びエネルギー分布、③照射波長、④算照射強度、⑤試料の形状と大きさ（粒子径）、てん密度、表面状態、⑥容器の組成、色などが挙げられる。

3. 光安定性の評価

3.1 物理的安定性

固体医薬品の安定性評価に際して直接的に利用できる指標は外観変化（着色、変色など）であるがこの変化は化学的な内部変化と何らかの関係を有する場合が少なくない。しかし、その評価基準や表法については未だ公的な見解が出されるには至っていない。局方中での性状の項で光安定性に関する述を見ると、極めて不統一な取扱いがなされている。このような外観変化を定量的に整理するためには照射前後の試料表面の色差を測定するのが適切である。この場合、色差 ΔE の経時変化が速度論的

)式に従うとし、これを積分すると(2)式の関が得られる。(2)式は両対数紙上で ΔE と時間 t 間に直線関係が成立することを示している。

$$d(\Delta E)/dt = k(\Delta E)^n \quad (k \text{ 及び } n \text{ は定数}) \quad (1)$$

$$\log(\Delta E) = [1/(1-n)] \log t + [1/(1-n)] \log [(1-n)k] \quad (n \neq 1) \quad (2)$$

筆者らはこれまで多くの医薬品の着色現象において(2)式が広く適用できることを確認してきた。この結果、局方の性状の記述には必ずしも十分に信頼を確認することができない医薬品もあることが判した。

ところで、温度に関する加速試験とは異なって、安定性の場合には照射強度の大きい光源を用いた速実験の結果から、蛍光灯などによる通常の照射条件下での安定性を薬品間で比較・評価することは般には困難であるといえる。しかし、同一の医薬(例えば、ニフェシピン)であれば、たとえ光源異なってもその医薬品の着色又は分解に関与する長範囲内での総照射エネルギー量が同じであれば、(2)式に従って2つの光源下で得られた直線はく一致し、ほぼ同一水準まで着色する¹⁾。このような関係が成立する場合には、加速照射実験によって、通常の光源下における長時間照射後の着色状態概略的に推測することが可能となる。また、(2)のもう一つの応用性は、比較的短時間の照射によって得られた数点のデータから直線部の外挿によって規定の照射時間後における着色度を容易に推定できることである。

3.2 多形現象を示す医薬品の光安定性評価

光に対して不安定な医薬品で、かつこれが多形現象を示す場合には、結晶間で結晶格子に関するパラメータが異なるので、光に対する挙動に相違を生じることが予想される。“光によって徐々に着色する”表示されているフロセミドには4種類の多形のほかに、無晶形および2種類の溶媒和物が存在する。これらのうち、安定形は過酷照射条件下でもほとんど着色せず外観的には安定であったが、他の結晶形溶媒和物は著しく着色し、かつ結晶間で有意な相が認められた²⁾。また、カルバマゼピンには3種類の結晶形が確認されているが、光照射によって少なくとも2種類の分解物を生成することが判明し、そこで、これらの結晶をペレットに成形した試料についてFT-IR正反射スペクトルを測定し、光分

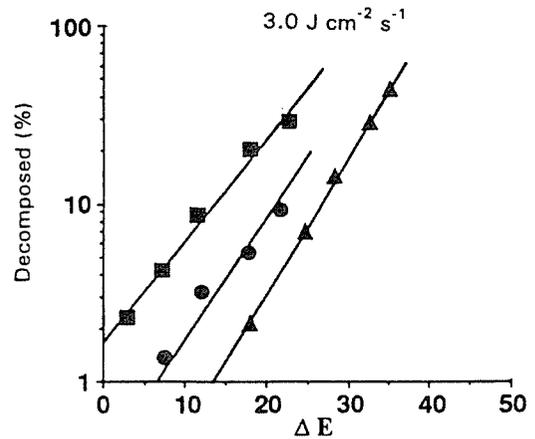


Fig. 1. Relationship between Colour Difference (ΔE) and Percent Decomposition of Carbamazepine Polymorphs. ●, I; ▲, II; ■, III.

解に関係した特定の波数におけるピーク強度の変化に着目して得られた2次元残存率はみかけ上1次反応に従って減少し、Fig. 1のように各時点における残存率の対数値と色差の間には結晶形毎に着色度が異なり、いずれも明確な相関関係が得られた³⁾。このことは、表面色の変化を測定することによって非破壊的に2次元残存率を推測できることを示唆している。

3.3 化学的安定性

信頼性の高い安定性データを得るためには、粒子をできるだけ微細化し、かつ均一に分散させた状態で曝光させる必要がある。筆者らは試料を有機溶媒に溶解し、希薄な溶液をガラス板上に滴下した後、溶媒を蒸発させ、再結晶化した極めて微細な試料に照射することにより、再現性の高いデータを得ることができた。このような試料に回折格子型照射分光器によって同一強度の光を波長毎に照射すると、医薬品の分解における波長依存性を把握することができる。ニフェシピン¹⁾では分解による残存率は分子中のニトロ基とジヒドロピリジン環による特徴的な吸収帯に極めて近接した380 nm付近で極小値を示したが、500 nm付近の可視部光線によっても分解することが判明した(Fig. 2)。ところで、光分解における温度依存性については、ユビデカレノン⁴⁾、トレチノイントコフェロール⁵⁾及びメナテレノン⁶⁾の場合、活性化エネルギーは2.5~27.9 kJ/mol程度であった。これらのことから光分解の温度依存性は一般に極めて低いといえる。

既に述べたように、多形現象を示す医薬品については結晶間で光安定性に相違を生じることが確認されたが、結晶性と光安定性の関係についても明らかにする必要がある。塩酸ニカルジピンには α 形と β 形の2種類の結晶形が存在するが、振動ボールミルによって粉碎するといずれも150分後にはほぼ非晶質化した⁷⁾。これらをFT-IR正反射スペクトル法によって測定すると、両者の光安定性の差異は粉碎により一層拡大され、 β 形の安定性はより顕著に低下した (Fig. 3)。この相違は熱力学的データによって

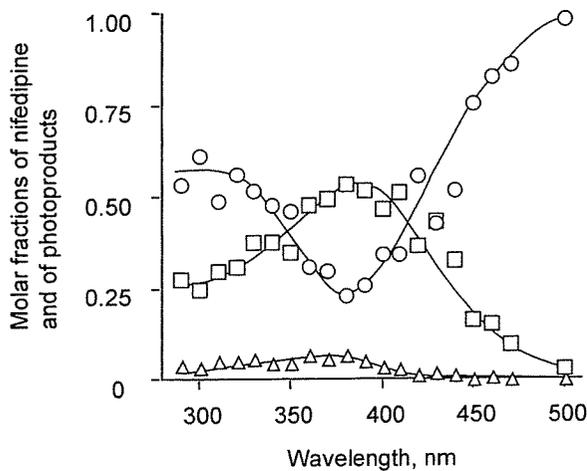


Fig. 2. The Effect of Wavelength on the Photodegradation of Nifedipine after Exposure to Light Intensity of $5 \times 10^4 \text{ J/m}^2$. \circ , nifedipine; \square , nitroso-derivative; \triangle , nitro-derivative.

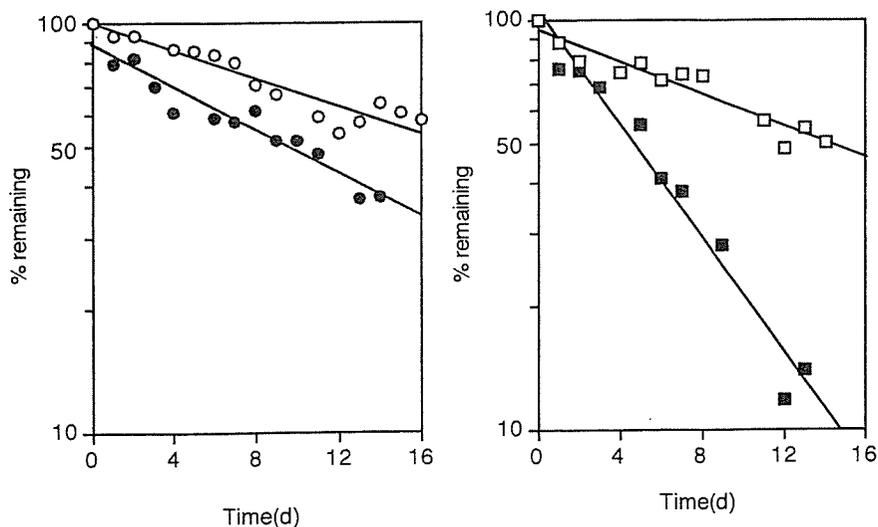


Fig. 3. Effect of Grinding on the Solid-State Photostability of α - and β -Forms of Nicardipin Hydrochloride. (\circ , \bullet), α -form; (\square , \blacksquare), β -form. The open and closed symbols represent intact and ground powder for 150 min, respectively.

も説明することができる。さらに、粒子径の影響についても種々の粒子径をもつニフェジピンを対象して同様の方法で2次元分解速度定数を測定したところ、粒子状試料の場合には粒子径の影響は明白あり、粒子径が増大するほど、みかけ上、より安定化する傾向を示した。これに対してペレットにした場合には表面が平滑であるため粒子径の影響は完全に消去され、粒子径のいかんにかかわらず速度定数は一定となった⁸⁾ (Fig. 4)。したがって、光安定性を評価する際には、粒子レベルおよび剤形レベルいずれにおいても、どのような実験系を設定することによって結果が大きく異なってくることに十分に注意する必要がある。

4. 光安定化のための製剤設計

前項までに得られた知見に基づいて、適切な安定化をはかるために基礎的観点からいくつかの製剤設計を試みてきた。以下にその一部を紹介する。

4.1 モデルフィルムコーティング系における安定化

ニフェジピンが錠剤として製剤化されることを想定して、フィルムコーティングにおける処方因子及びフィルムの光透過性が安定性に及ぼす影響を定量的に比較・評価した。この場合、種々の膜厚で設計したフリーフィルムを裸錠の表面に固定し、このフィルムを通して錠剤に光照射するという、モデル

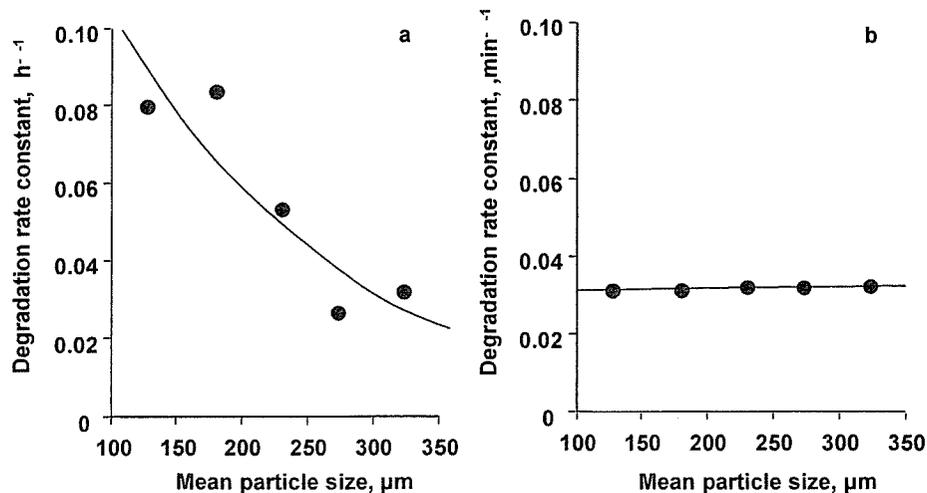


Fig. 4. Effect of Particle Size on the Photodegradation Rate Constant of Nifedipine Powder and Its Tablet. a, powder; b, tablet.

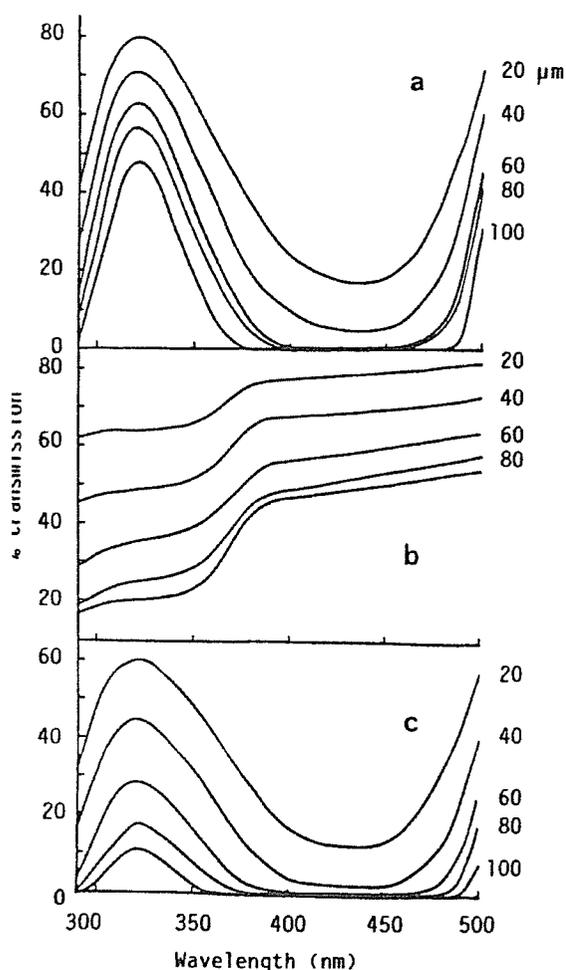


Fig. 5. Light Transmission Curves of Films Containing 0.5% of Tartrazine (a), Titanium Dioxide (b), and Each 0.5% of These Colorants (c).

コーティング系を設定した。Fig. 5 はフィルム基剤として用いた HPMC に黄色色素であるタートラジンと白色顔料である酸化チタンをいずれも単独 (0.5%) 又は両者を等量 (0.5% ずつ) 添加して調製したフリーフィルムの透過率曲線を示す。ニフェジピンの光分解に関する波長範囲が 290 ~ 450 nm であったという結果を踏まえると、これらを単独で使用する場合には可視部又は紫外部のいずれかにおいて遮光効果が不十分であることが分かる。したがって、各々の不完全領域を補完するために両者を併用したフィルム (c) の透過率は全波長範囲にわたって (a) 及び (b) のいずれの場合よりかなり低下し、特に紫外部における遮光性が顕著に改善された⁸⁾。

このよう実験系におけるニフェジピンの光分解はみかけ上 1 次反応過程に従って進行した。ところで、これらの片対数紙上における残存率曲線の傾きから得られる分解速度定数は添加剤濃度 (C) と膜厚 (L) の関数となるが、この場合、フィルムの単位面積あたりに含有される添加剤量が等しい場合、すなわち、同一の CL 値 ($C \times L$) をもつフィルムは同等の分解抑制効果を示すはずである。そこで、総括パラメータとして CL 値を用いてフィルムの遮光効果を直接的に評価した。各処方フィルムについて CL 値を算出し分解速度定数との関係をプロットしたところ、膜厚及び添加濃度のいかんにかかわらずいずれの処方系についても両者の間には片対数紙上で良好な直線関係が成立した (Fig. 6)。酸化チタン系では CL 値が増加しても分解速度定数の減少

特集

第15改正日本薬局方

①

製剤総則と製剤試験法の改正について

Revision of General Rules for Preparations and Pharmaceutical Tests
in 15th Japanese Pharmacopoeia

国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員

青柳伸男

NOBUO AOYAGI

National Institute of Health Sciences

はじめに

近年、医薬品を取り巻く環境の変化は著しく、日本薬局方も科学技術の進歩、国際化、医薬品のレギュレーションの変革等への対応を迫られている。製剤総則と製剤試験法も例外でない。第15改正では、ICH、薬局方の国際調和の影響が大きく、製剤試験法の主要な改正箇所はほとんどが国際調和によるものである。

一方、日本薬局方も製剤総則、製剤試験法に影響を与える改正を行っている。一般試験法がカテゴリー分けされ、製剤総則に記載されていた主要な製剤試験法は判定基準とともに一般試験法に移され、製剤総則では試験項目のみが示されることとなった。また、USP等と同様、各医薬品に必要な試験法は個別に記載されることとなった。

従来は、医薬品の製法欄に「注射剤の製法により製する」と記載されている場合、製剤総則の注射剤に記載されたすべての試験法が適用されたが、改正により試験法のケースバイケースの適用が可能となった。

以下に、日局15の製剤総則、製剤試験法の主要な改正点を紹介する。

① 製剤総則

製剤総則は、医薬品製剤を適切に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、貯法等を示すことにある。これまで製剤総則はほとんど改正されてこなかったが、

今回は国際調和等に配慮し、いくつかの大きな改正がなされた。

(1) 製剤通則

通則の主な改正箇所は、「本通則は、製剤全般に共通する事項を記載する」と規定したこと、および通則の中で不要、不都合な事項を削除し、必要と思われる事項を記載したことである。削除されたのは、製剤の含量に関する規定、製剤を製する場合の注意書き、必要に応じ処方、製法変更ができる等の記述で、常識的内容または現在のレギュレーションの趣旨にそぐわない記述のため削除した。新たに書き加えられたのは、添加剤の定義および放出機能に基づく経口製剤の分類と定義である。後者は溶出試験の国際調和を受けてのものであり、経口製剤は放出調節製剤に分けられ、放出調節製剤はさらに腸溶性と徐放性製剤に分けられることが、各製剤の定義とともに示されることとなった。

また、無菌操作が省略できる場合を明確にするため、パラメトリックリリースという用語が追記された。

(2) 製剤各条

新規に収載された製剤は経皮吸収型製剤で、本製剤はすでに欧米薬局方に収載され、多くの製剤が市販されているため収載された。そして放出を制御している製剤が多いため、放出特性の試験への適合を求めることとした。一方、経皮吸収型製剤の収載に合わせて、貼付剤は局所作用型の外用剤に限定された。

また、製剤通則で徐放性および腸溶性製剤が規定され

たことに合わせて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤の中に、徐放性、腸溶性製剤を記載した。さらに、錠剤では糖衣錠、フィルムコーティング錠、多層錠、有核錠を追記した。注射剤では、調製から滅菌に至る操作は通例、8時間以内と規定されていたが、時間まで規定する必要はないとの考えから、操作は速やかに行うに改めた。また、不溶性微粒子試験法の改正に伴い、乳剤性注射剤および懸濁性注射剤に対する適用除外規定が削除された。さらに、エンドトキシン試験を広く適用できるよう、10mLの容量規定等の制限事項が削除された。その他、エキス剤の製法が一部修正された。

製剤試験法

改正された試験法は、欧米薬局方との間で調和に達した含量均一性、質量偏差、注射剤の採取容量、注射剤の不溶性微粒子、崩壊、溶出試験法である。錠剤の摩損度試験法も調和に達したが、規格試験として使用されないため、参考情報に記載された。調和に達した試験法は英文で書かれており、邦訳して日局15に掲載されたため、上記の試験法の記事構成は日局14とかなり異なっている。なお、試験法の中には調和に達しなかった非調和事項(主に各薬局方の独自要求事項)が含まれているが、それらは区別できるように記載されている。

(1) 製剤均一性試験法

本試験は従来の含量均一性と質量偏差試験法を統一したもので、有効成分と添加剤の混合性がよい場合、製剤質量のばらつきは含量のばらつきとみなすことができ、含量均一性試験の代わりに質量偏差試験の適用が可能となる。

主な改正点は、質量偏差試験の適用条件を決め、含量の変動に対応できるよう判定値の計算法を修正したことである。質量偏差試験の適用条件は、①錠剤、カプセル等の場合は、個々の製剤中の有効成分含量が25mg以上で有効成分濃度が25%以上の製剤、または②有効成分濃度の相対標準偏差(RSD)が2%以下の製剤であると規定された。図1に含量均一性、質量偏差試験の検査特性(OC)曲線を示したが、有効成分濃度のRSDが2%であれば、含量均一性と質量偏差試験のOC曲線はほぼ同じで、質量偏差試験を適用できることが理解されよう。

判定値の計算法に関しては、下記の式(1)において、日局14ではMは特に規定しない限り100%を用いていた

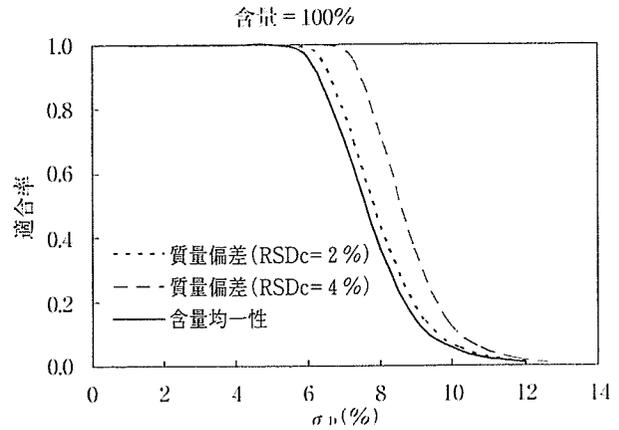


図1 有効成分濃度の相対標準偏差(RSDc)と検査特性(OC)曲線
 σ_D : 含量の標準偏差

が、日局15では目標含量(T)を導入し、 $T=100\%$ で平均含量が98.5~101.5%の範囲内にあるとき、Mに平均含量を用いることができるように改められた。含量の変動に配慮したものである。

$$\text{判定値} = (M - \bar{X}) + ks \quad (1)$$

なお、Mは基準値、 \bar{X} は平均含量、kは係数、sは試料の標準偏差

また、分解しやすい有効成分の増量仕込みに対応できるよう、 $T > 100\%$ で平均含量が98.5~T%の範囲内にあるときには、同様にMの値として平均含量を使用できることとなった。また、含量均一性試験のOC曲線が日局14とUSP23の試験法の間になるように、kの値が変更された¹⁾。

カプセル剤の質量偏差試験については、日局14ではカプセル殻を含む全質量を製剤の質量とみなし試験を行っていたが、有効成分を含まない部分を質量に含めるのは適切でないため、内容物の質量のみを測定する方法に改められた。

今回の改訂に伴い含量均一性試験の適用製剤が増え、品質管理に果たす試験の負担の増大が予想される。しかし、製造要因を適切に制御することによりスキップ試験を適用できるので、GMP事例集のスキップ試験実施手順を参考にスキップ試験を活用されたい。

(2) 注射剤の採取容量試験

本試験は、実質的には日局14の実容量を測定する試験と同じであるため、採取容量試験の記載に伴い実容量の規定は製剤総則から削除された。採取容量試験では、単回投与注射剤、分割投与注射剤、充填済注射剤、輸液用