

の本医薬品の光安定性についてはほとんど検討されていない。

そこで、著者らは日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の光安定性試験ガイドラインに提示されている昼光色蛍光ランプ (D₆₅ランプ) 下でのメキタジンシロップ剤の光安定性を検討した。さらに、この製剤の光安定性に及ぼす投薬容器の影響や種々の添加剤による光安定化設計についても検討した。

実験の部

1. 試薬

メキタジンおよび HPLC 用内部標準物質としてのクロルプロマジン-N-オキドは(株)アズウェルから恵与されたものをそのまま使用した。メキタジンシロップ剤として「ニポラジンシロップ」(1 mL 中メキタジン 0.3 mg 含有, (株)アズウェル)を使用した。光安定化のために検討したパラオキシ安息香酸メチル, 没食子酸プロピル, バニリンはナカライテスク(株)より購入した。その他の試薬はすべて HPLC 用試薬を使用した。

2. 光照射試料の調製

メキタジン原末を正確に秤量し、少量のエタノールに溶解後、等張緩衝溶液(クエン酸-リン酸水素二ナトリウム, pH5.6)を用いて 0.3 mg/mL の溶液を調製した。シロップ剤の安定性評価には「ニポラジンシロップ」をそのまま使用した。

3. 光安定性試験

調製したメキタジン溶液またはシロップ剤を層長 1 cm の石英ガラスセルに入れ、密栓後、色比較・検査用 D₆₅蛍光 (D₆₅) ランプを取り付けた光安定性試験装置 (Light-Tron LT-120, ナガノサイエンス(株)内)に置き、25°C, 3500lx の条件で光照射した。投薬容器の影響を検討する場合は、白色, 茶色, 黒茶色のポリプロピレン製容器, 黒色ポリ袋または点眼剤用の茶色投薬袋を切り取り、石英セルの照射前面に置き、その他の面はアルミホイルで覆って、同様の条件で光照射した。添加剤の影響を検討する場合は、パラオキシ安息香酸メチル, 没食子酸プロピル, バニリンを 0.028 w/v% の濃度でメキタジン水溶液に添加し、同一の条件で光照射した。

4. HPLC 分析

光照射後の水溶液およびシロップ剤中のメキタジンの残存率を HPLC システム (ポンプ: LC-10AD (株)島津製作所); 検知器: SPD-10A (株)島津製作所); オートサンプラー: Waters 712 (Waters); データ処理装置: Millennium32 (Waters)) により、経時的に以下の条件で測定し

た。

カラム: Lichrospher CN 5 μm, 4 × 150 mm (Merck), 移動相: アセトニトリル-メタノール-イソプロピルアルコール-水-pH7.2 1 M 酢酸アンモニウム緩衝液 (85 : 5 : 5 : 6.65 : 0.35) 混液; 流速: 1.4 mL/min.

検出波長は 254 nm に設定し、内部標準物質としてクロルプロマジン-N-オキドを用いた。

5. 投薬容器および添加剤溶液の透過率曲線の測定

投薬容器を適当な大きさに切り取り、紫外可視分光光度計 (UV-2500, (株)島津製作所) に薄膜測定用フィルムホルダを取り付け、300-600 nm の範囲の透過率曲線を測定した。添加剤の場合は、添加剤 3 mg をエタノール 1 mL に溶かし精製水で 10 mL にした溶液を調製し、この溶液 0.5 mL を 10 mL に希釈した液を層長 1 cm の石英セルに入れ、同じ波長範囲で紫外可視吸収スペクトルを測定した。なお、透過率および吸収スペクトルは、対照としてそれぞれ空気および 10% エタノール水を用いて測定した。

6. 保存後の試料の外観変化

光照射後の試料溶液の経時的な外観変化を測色色差計 (ND-300A, 日本電色工業(株)) で測定した。また、照射前後の色差 ΔE を (1) 式より求めた。

$$\Delta E = \sqrt{[(\Delta a)^2 + (\Delta b)^2 + (\Delta L)^2]} \quad (1)$$

ここで、a および b はクロマチクネス指数、L は明度指数を表し、Δa, Δb および ΔL は、それぞれ光照射前後の各指数の差を示している。

結果および考察

1. シロップ剤と等張緩衝液中のメキタジンの光安定性

Fig. 1 は光照射前後の溶液の外観変化 (色差 ΔE) を経時的に追跡した結果を示している。なお、ΔE は、色調変化や変色度を定量的に評価することが可能であり、この値が 3 以下では視覚的には色変化をほとんど識別できないとされている。Fig. 1 から遮光下では 48 時間後においても ΔE 値は 3 以下であり、着色変化はまったく認められなかったが、D₆₅ランプ下ではシロップ剤および水溶液の ΔE 値はそれぞれ 9.1 と 10.9 まで増加し、光照射によって著しく着色し、肉眼的にも無色透明の溶液が照射後には淡紅色に変化したことが認められた。

そこで、このような物理的変化がメキタジンの化学的安定性と関連性があるのかを検証するために、HPLC 法で光照射後の溶液中のメキタジンの残存量を測定した。

Fig. 2 は、測定したシロップ剤と等張緩衝液中のメキタジンの残存率の経時変化を示している。測色の結果と

同様に、遮光下では両者ともに残存率の低下はまったく認められなかった。一方、光照射した場合には、いずれの場合もメキタジンの分解が経時的に進行し、48時間後の残存率はシロップ剤の場合には72%、等張緩衝液の場合には34%まで低下した。これらのことから、等張緩衝液中よりもシロップ剤中のメキタジンの方が光分解を受けにくいことが判明した。ところで、インタビューフォームには、シロップ剤の添加剤としてD-マンニトールやシクロデキストリン等、数種類の添加剤が記載されてい

る。メキタジンと同じ骨格を有するフェノチアジンのシクロデキストリン包接体の光分解は、hydroxypropyl- β -CDを用いた場合には著しく加速され、 γ -CDの場合では逆に原体より光安定性が改善される¹⁾。このように薬物の光安定性がシクロデキストリンの種類によって改善される場合と逆に低下する場合がある²⁾。しかし、緩衝液中のメキタジンに β -CDや γ -CDを添加した場合、溶解度は改善されるが³⁾、安定化に対する効果は現在明らかではない。

一方、溶液の粘度は等張緩衝液よりシロップ剤の方が著しく大きかったことから、溶液の均一性に相違が生じ、シロップ剤よりも溶液の均一性に優れている等張緩衝液の方が光分解が速やかに進行したのではないかと考えられた。

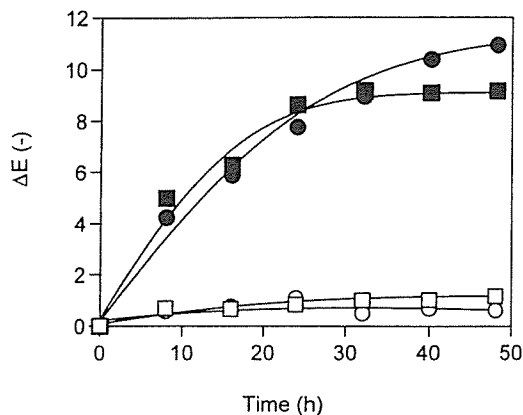


Fig. 1. Time-courses of Color Difference (ΔE) of Mequitazine in Syrup and Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by D_{65} Lamp. (□, ■), syrup; (○, ●), isotonic buffer solution
Open symbols were obtained in the dark and closed symbols were obtained under irradiation by D_{65} lamp (3500 lx)

2. メキタジンの光安定性に及ぼす投薬容器の材質の影響

シロップ剤は投与量に応じて投薬容器に分割して投与されるが、通常の医薬品の場合、容器として白色のポリプロピレン製容器が汎用されている。一方、光に不安定な医薬品の場合は、分解を防止するため同じ材質の黒茶や茶色の容器に分割されている場合があるが、白色容器に比べて目盛りが見づらいため計量しにくいという欠点がある。Fig. 3はこれら3種類の容器中での光安定性を比較検討するために、メキタジン等張緩衝液を入れた石英セルの照射面に容器切片を貼り付けて光照射を行った場合のメキタジン残存率の経時変化を示している。白色容器では48時間後の残存率が39%まで低下したのに対して、黒茶色容器では92%程度にとどまっております。

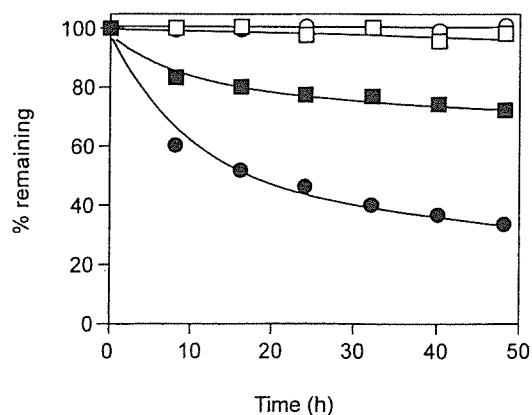


Fig. 2. Time-courses of Photodegradation of Mequitazine in Syrup and Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by D_{65} Lamp. (□, ■), syrup; (○, ●), isotonic buffer solution
Open symbols were obtained in the dark and closed symbols were obtained under irradiation by D_{65} lamp (3500 lx)

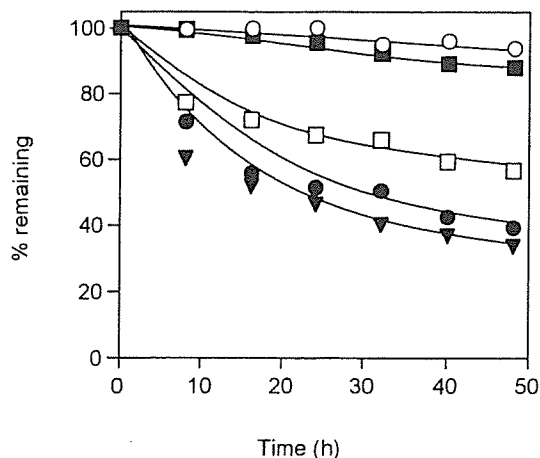


Fig. 3. Effect of Various Kinds of Containers on the Photostability of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution. ▼, quartz cell; ●, white polyethylene container; □, brown polyethylene container; ○, dark brown polyethylene container; ■, black polyethylene film

色容器に入れることによって、メキタジンの光分解が著しく抑制されることが判明した。

シロップ製剤においては白色または茶色容器中のメキタジンの48時間後の残存率はそれぞれ64.0%と80%まで低下したのに対して、黒茶容器および茶色容器を点眼剤用の茶色投薬袋で覆ったものでは残存率がそれぞれ99.8%、99.9%となり、いずれの場合もメキタジンの分解はほとんど認められなかった(Fig. 4)。以上の結果から、メキタジンシロップ剤を分割する容器として白色容器を用いた場合には、保存中に含量低下を起し、茶色容器単独でもメキタジンの十分な安定性は確保できないことが判明した。また、このような容器中の含量低下は点眼剤用の茶色投薬袋や家庭用黒色ポリ袋を利用することにより容易に防止できることが明らかとなった。しかし、このような袋に入れて保存すると、外部から中の容器を識別できないことや患者が確認を怠ること等により、投薬ミスリスクが高くなると考えられる。

ところで、このような容器間での薬物の安定性の相違は、容器素材の光透過特性に起因すると考えられたので、用いた投薬容器の透過率曲線を測定した(Fig. 5)。石英セルの場合、300~600nmの波長範囲の光をほぼすべて透過したのに対して、白色容器では石英セルに比べて透過率は全波長領域でかなり低下した。また、茶色容器では白色容器よりさらに透過率が全範囲にわたって低下し、黒茶容器ではこの範囲の光をほとんど透過しないことが判明した。そこで、これらの容器の光透過特性を定量的に把握するために、300~600nmの波長範囲の透過率曲線下面積を同じ波長範囲の100%透過率曲線下面積で除した値を、平均透過率と定義した。Fig. 6は、種々

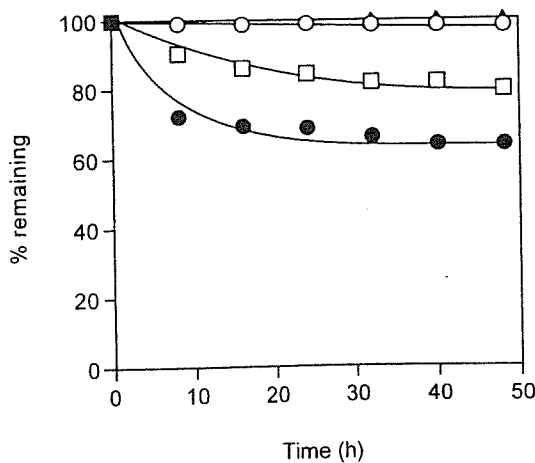


Fig. 4. Effect of Various Kinds of Containers on the Photostability of Mequitazine in Syrup.
●, white polyethylene container; □, brown polyethylene container; ○, dark brown polyethylene container; ▲, brown medication bag for ophthalmic preparations

の投薬容器の平均透過率に対して48時間照射後の等張緩衝液中のメキタジン残存率をプロットしたものである。平均透過率が20%までは透過率が増加すると残存率は急激に減少するが、これ以上では減少が緩慢になった。この結果からメキタジンの光安定性は容器の光透過特性の影響を大きく受け、わずかな光透過によっても光分解が進行することが判明した。

3. メキタジン等張緩衝液の光安定性に及ぼす添加剤の影響

光に不安定な医薬品製剤は着色アンプルや包装によって品質が保持されており、メキタジンシロップ剤も褐色ガラス容器に入れて市販されている。しかし、前述した

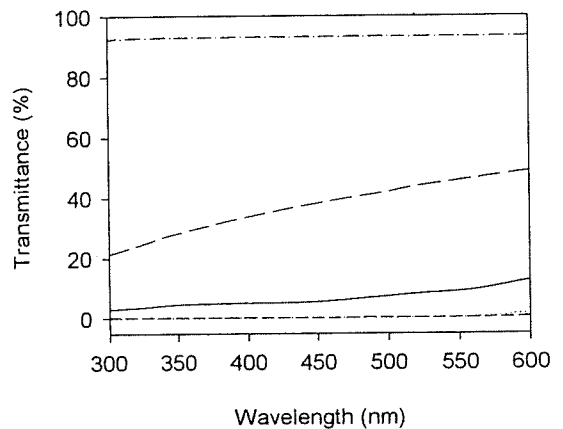


Fig. 5. Light Transmission Curves of Various Containers.
---, quartz cell; ·····, white polyethylene container;
—, brown polyethylene container;
- · - · -, dark brown polyethylene container;
·····, black polyethylene film

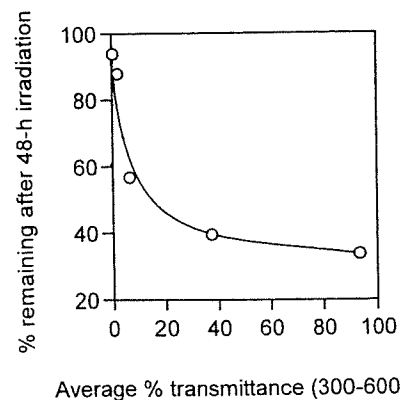


Fig. 6. Relationship between % Remaining of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution after 48-h Irradiation and Average Light Transmittance of Various Containers.

ように患者には白色投薬瓶に小分けして投与されるため、品質の低下が予想される。このことから光に不安定な医薬品の確実な光安定化は包装レベルではなく製剤レベルで行われることがより好ましいと考えられる。実際に剤形レベルでの光安定化については種々の報告があり、例えば、フィトナジオン輸液の光分解反応はユビデカレノンやパルミチン酸レチノールの添加によって著しく抑制される⁴⁾。また、420nm 付近の光で分解を受けやすいトレチノインローションにこの領域に光吸収を示す黄色色素を添加すると、光分解が抑制されることが報告されている⁵⁾。そこで、患者が最も計量しやすい白色投薬瓶中に保存した場合のメキタジンの光安定性を確保するために、メキタジンの吸収スペクトルと同じ波長領域に吸収を示す種々の添加剤(没食子酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、バニリン)を添加し、これらの添加剤が液体製剤の外観変化やメキタジンの残存量に及ぼす効果を比較した。なお、これまでの結果から、シロップ剤と等張緩衝液中のメキタジンの光安定性は同様の挙動を示したので、以後の検討は等張緩衝液中で行った。

Fig. 7 は 3 種類の添加剤を加えたメキタジン等張緩衝液を48時間光照射した後の試料溶液の ΔE 値を示している。優れた抗酸化力を有するにもかかわらず、没食子酸プロピルを添加した場合には ΔE 値は13.8まで達し、メキタジンのみの場合より大きな値を示し、溶液は淡紅色に着色した。これに対して、バニリンまたはパラオキシ安息香酸メチルを加えた場合は ΔE 値は著しく減少し、着色もほとんど識別できなかった。

Fig. 8 は、Fig. 7 の溶液の残存率を経時的に測定した結果を示している。添加剤を加えない場合に比べて、いずれの添加剤についても光分解が抑制されることが確認できたが、とくにバニリンを用いた場合に光分解抑制が

顕著であった。なお、これまでの結果とは異なり、着色変化しなかったパラオキシ安息香酸メチルの場合、着色した没食子酸とほぼ同様にメキタジンが分解したことから、着色現象に対して添加剤が何らかの関与をしていると考えられる。

ところで、薬物分子によって吸収された光のみが光分解を引き起こすので、薬物分子が吸収する光を妨げれば光分解を避けることができる。すなわち、薬物の吸収スペクトルと重複させることができるような安定化剤を選択すれば光安定化が可能となる⁶⁾。

Fig. 9 はメキタジンおよび添加剤の紫外可視吸収スペクトルを示している。メキタジンは300~350nmの波長範囲に光吸収がみられたが、光安定化効果が低かった没食子酸プロピルはこの範囲でまったく光吸収特性を示さず、また、パラオキシ安息香酸メチルは320nmより低波長側で吸収を示し、メキタジンの吸収スペクトルの一部分が重なっていた。これに対してバニリンはメキタジンと同じ波長範囲に光吸収特性を示し、さらにいずれの添加剤よりも高い吸光度を示した。これらの結果から、バニリンの光安定化効果が優れていたのは、メキタジンが光を吸収する波長範囲で、バニリンが高いUV吸収能力を示すため、メキタジンの電子的励起状態へ移動する確率が低下したためであると考えられた。

そこで、優れたメキタジン光安定化効果を示したバニリンの添加濃度の効果について検討した。Fig. 10よりバニリンの添加濃度が上昇するにつれてメキタジンの光安定性は改善されるが、添加濃度が0.02w/v%以上に増加しても残存率はあまり上昇しないことが判明した。

以上のようにメキタジンシロップ剤は投薬容器に分割して保存した場合に、光照射下で淡紅色に着色し、分解することが明らかとなった。このため患者が服用するま

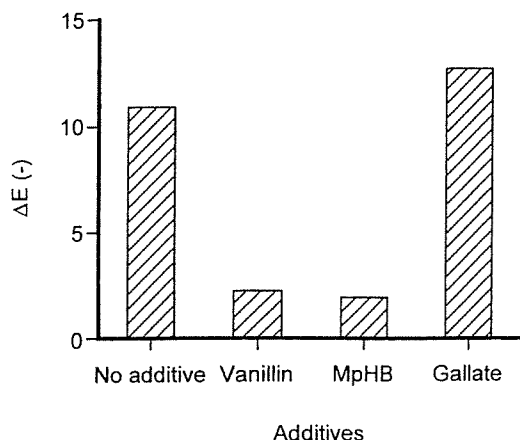


Fig. 7. ΔE of Mequitazine Isotonic Buffer Solution with Various Additives after 48-h Irradiation by D₆₅ Lamp (3500 lx). MpHB : methyl p-hydroxybenzoate ; gallate : n-propyl gallate

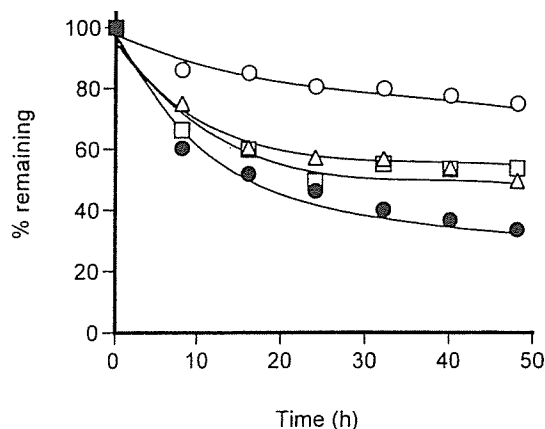


Fig. 8. Effect of Various Additives on the Photostability of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by D₆₅ Lamp ●, no additives ; □, n-propyl gallate ; △, methyl p-hydroxybenzoate ; ○, vanillin

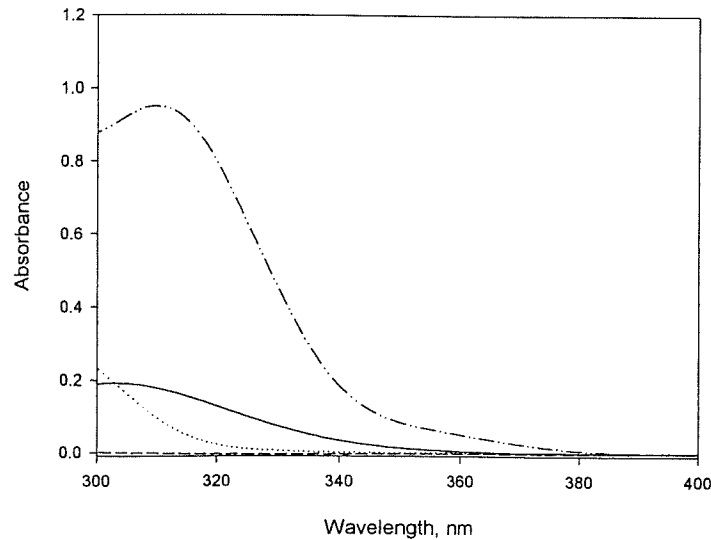


Fig. 9. UV-VIS Spectra of Mequitazine and Additives in Isotonic Buffer Solution

—, mequitazine; - - - - -, methyl p-hydroxybenzoate;
- · - · -, vanilline; ·····, n-propyl gallate

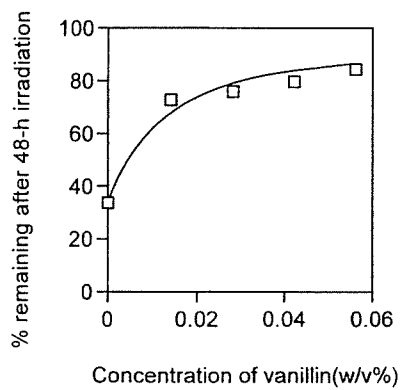


Fig. 10. Effect of Concentration of Vanillin on Photostability of Mequitazine in Isotonic Buffer Solution under the Irradiation by D₆₅ Lamp.

での期間、品質を保持するためには遮光性の高い適切な投薬瓶を選択する必要があるが、このような投薬瓶では逆に視認性が低下し、正確に一回量の計量を行うことが難しくなる。また、白色投薬瓶を黒色ポリ袋などに入れて保存すると品質を保持できる反面、内容物が外部から確認できないので誤投与のリスクが高くなる。これに対して剤形レベルで安定化できれば、通常の白色投薬瓶を用いることができる。そこで、メキタジンと同じ波長範囲に吸収スペクトルを示すバニリンを液状製剤に添加したところ、光照射下でも着色や含量低下が抑制された。このように、投薬瓶の変更やバニリン添加によってメキ

タジンの光安定性を効果的に改善できたが、光安定化効果は容器の光透過特性やバニリンの光吸収特性に大きく影響を受けることが明白になった。

謝辞 本研究にご協力いただいた谷本佳子氏に感謝いたします。

引用文献

- 1) A. Lutka, Effect of cyclodextrin complexation on aqueous solubility and photostability of phenothiazine, *Pharmazie*, **55**, 120-123 (2000).
- 2) B.D. Glass, M.E. Brown, S. Daya, M.S. Worthington, P. Drummond, E. Antunes, M. Lebeta, S. Anoopkumar-Dukie, and D. Maharaj, Influence of cyclodextrins on the photostability of selected drug molecules in solution and the solid-state, *Int. J. Photo.*, **3**, 205-211 (2001).
- 3) 長谷川正樹, 岡部剛久, 公開特許公報, 平2-3610, メキタジンの液状シロップ製剤.
- 4) 寺岡麗子, 松田芳久, 大塚誠, フィトナジオン輸液の光安定化設計—脂溶性ビタミンの添加による光分解抑制効果—, *病院薬学*, **22**, 449-456 (1996).
- 5) M. Brisaert and J. Plaizier-Vercammen, Investigation on the photostability of a tretinoin lotion and stabilization with additives, *Int. J. Pharm.*, **199**, 49-57 (2000).
- 6) K. Thoma and R. Klimek, Photoinstability and stabilization of drugs. Possibilities of a generally applicable stabilization principle, *Pharm. Ind.*, **53**, 504-7 (1991).

▶ 一般試験法の改正点

粉体物性に関連する試験法

松田 芳久

神戸薬科大学製剤学 教授

はじめに

原薬や医薬品添加剤の大多数が結晶または固体状態で製造されているという現状に鑑みると、このようなバルク医薬品の粉体物性を規格化し適切な品質管理のもとに製剤化を行うことは、最終剤形のいかんに関わらず、工程の円滑化や製品の品質確保・保証を的確に行ううえにおいて極めて重要である。このような観点から、日・米・EUのいずれの薬局方においても粉体物性の規格化の重要性に対する認識がますます深まっており、国際調和のもとに共通の測定・評価基準を設定し、これを各薬局方中に取り込む作業が順調に進行している。現在、3極で審議・検討(調和済のものを含む)されている、粉体物性に関連する一般試験法または参考情報は、粉体の粒子密度測定法、固体または粉体の密度、比表面積測定法、かさ密度およびタップ密度測定法、ふるい分け法、光学顕微鏡法、粉体の流動性、粉体の細かさ、レーザー回折法による粉体粒度測定、粉体の吸湿性測定法などである。

粒度測定法

粉体粒度測定法については、試料の物性・性状や目的に応じて種々の原理に基づく測定

法が利用されている。これらの測定法のうち、日本薬局方(以下、日局)ではふるい分け法が十五改正第一追補において初めて掲載された。次いで、同第二追補で光学顕微鏡法が掲載されたのに伴って両試験法は粉体粒度測定法として統合され、後者が第1法、前者が第2法として位置づけられた。その後、これらの試験法は3薬局方によって2004年6月に国際調和に達し、各薬局方は調和文書を取り込むことになった。十五改正における粒度測定法は、十四改正と基本点に関する変更はないものの、国際調和文書に基づいて制定されているため、文章および基本項目の構成については全面的に改められている。なお、測定法の名称は本文中の“粉末状等の…”の表現からも明らかのように、対象粒子は必ずしも固体粒子とは限らないとしたため、十四改正における名称中の「粉体」を削除し、「粒度測定法」に改められた。また、試験法中における◆・・・◆内の文章は、日本薬局方による独自記載部分(補足的な説明など)であり、十四改正の内容が踏襲されている。

主な変更点は、以下の通りである。

① 第1法 光学顕微鏡法

- ① 十四改正では0.5~100 μm の範囲にある粒子に適用できるとされていたが、1 μm 以下の微粒子を対象とする場合には、走査型電子顕微鏡による観察および測定による方

がはるかに優れているため、顕微鏡の分解能に基づいて測定下限が1 μ mに改められ、上限は設定されなくなった。

- ② 結晶性の要件が満たされているかを確認するために、「結晶性の評価」の項目で、より詳細な記述がなされている。
- ③ 「顕微鏡法による粒子径の限界試験」が新項目として設定されたが、十五改正において適用を受ける各条品目はない。
- ④ 「粒子径の評価」の項目が設定され、顕微鏡法で汎用されているフェレー径、マーチン径、ヘイウッド径などが定義されている。
- ⑤ 「粒子形状の評価」の項目が設定され、形状に関する用語とその定義が記述されている。
- ⑥ 「一般的観察」の項目が設定され、粒子の形態、凝集の程度、状態、表面特性などに関する用語とその定義が記述されている。

第2法 ふるい分け法

十五改正では国際調和文書が取り入れられたため、全体的により詳細でかつ解説的な記述が増している。

- ① 「ふるい分け法の原理」が新たに設定された。
- ② 「試験用ふるい」の項目が設定され、ISO公称ふるい番号、USP(米国薬局方)ふるい番号、EP(欧州薬局方)ふるい番号、日本薬局方ふるい番号の相互対応関係をまとめた表が提示されている。
- ③ 「終点の決定」の項目において、十四改正では“連続して5分間ずつふるい分け操作を繰り返し行ったとき、いずれのふるい上の試料の質量変化も5%又は0.1g以下となったときをふるい分けの終点とする。”とされていたが、これに“所定のふるい上の残留量が全試料質量の5%未満となった場合には、終点は、そのふるい上の質量変化を直前の質量に対して20%まで引き上げる。”な

どの記述が追加された。

- ④ 「ふるい分け法」の項目が設定され、この中で 1) 機械的振とう法 乾式ふるい分け法、2) 気流中飛散法 エアー・ジェット及びソニック・シフター法に関する解説と留意点が記述されている。
- ⑤ 「結果の解析」においては、結果は積算質量基準分布に変換すると便利であること及び、分布を積算ふるい下質量基準で表示するのが望ましい場合には、用いたふるい範囲に全試料が通過するふるいを含めておくことが記載されている。

比表面積測定法

本試験法は十三改正第二追補において初めて収載され、次いで、同第二追補において若干の追加・修正(本法の定義、アボガドロ数、窒素及びクリプトン分子1個の有効吸着断面積の数値)がなされた。その後、EPによって作成・提案された国際調和案が3薬局方で審議された結果、2003年11月に合意に達し、これら3者によって国際調和文書に調印された。これに基づいて、十五改正では本試験法は国際調和文書がそのまま収載されている。したがって、十四改正と基本点に関する変更はないものの、文章および基本項目の構成については全面的に改められている。なお、試験法中における◆・・・◆内の文章は、日本薬局方による独自記載部分(補足的な説明など)であり、十四改正の内容がそのまま踏襲されている。

主な変更点は、以下の通りである。

- ① BET吸着等温式中の吸着平衡圧及び測定温度における吸着気体の蒸気圧の単位が、国際調和により、いずれもkPaからPaに改められた。
- ② 十四改正における液体窒素の沸点(-196 $^{\circ}$ C)

が国際調和により -195.8°C に改められた。

- ③ 十四改正ではBET多点法と一点法が簡単に述べられていたが、十五改正ではこれらについて詳細な記述がなされ、多点法では直線回帰における統計的厳密性が要求されている。
- ④ 十四改正では第2法：容量法については装置の概略図は示されていなかったが、十五改正では第2法も第1法：動的流動法と同様に概略図が示されている。

粉体の粒子密度測定法

本測定法は十四改正第二追補において新たに収載された試験法であり、国際調和過程では現在Stage 4段階にある。この調和原案に示された3種類の固体の密度(結晶密度、粒子密度、かさ密度及びタップ密度)のうち、日局では粒子密度を分離して「粉体の粒子密度測定法」として一般試験法に収載し、調和原案における前文に相当する部分は、後述の「固体又は粉体の密度」の名称で[参考情報]としての取り扱いをすることとされた。

本測定法で規定される粒子密度は気体置換型ピクノメータ法により測定するものであるが、この方法では気体が侵入し得るすべての空隙および細孔部分の体積を除いて粉体の体積と評価するため、結晶密度にほぼ等しい測定値が得られる。本測定法では、同一の試料について同一条件下での測定をくり返すとき、連続して測定した試料体積が0.5%以内で一致することを確認することとされている。なお、十五改正の段階で改正点はない。

かさ密度及びタップ密度測定法

本測定法は十四改正第一追補において新たに収載された試験法であるが、国際調和過程においては現在EPによる原案がStage 4段階にあり、最終調和にはまだ至っていない。本測定法は、粉末状医薬品を容器に圧密せずゆるやかに充てんすることにより得られるみかけの密度(かさ密度)と、この粉体を入れた測定用容器を機械的にタップすることにより得られるみかけの密度(タップ密度)を測定する方法である。一般に充てん性と流動性の間には密接な関係が成立し、これらは製剤工程におけるカプセルや錠剤機の臼中への粉体の高速充てんに伴う製剤の質量偏差に直接に影響するので、かさ密度及びタップ密度は粉体の充てん性を評価するための重要なパラメータである。十四改正においてはかさ密度及びタップ密度のいずれについても、測定法として第1法(定質量法)と第2法(定容量法)が示されているが、十五改正における改正点はない。

固体又は粉体の密度[参考情報]

十四改正第二追補において新たに収載された項目であるが、前述のように、本項のような国際調和原案(EP作成)中の前文に相当する部分は日局の一般試験法として馴染まないとの判断に基づいて、これを分離し[参考情報]として取り扱うこととされた。

固体の密度を(1)結晶密度、(2)粒子密度、(3)かさ密度及びタップ密度に分類し、これらについて定義がなされている。なお、(2)粒子密度については、前述のピクノメータ法による測定のほか、水銀圧入法による測定についても記述されている。また(3)かさ密度及び

タップ密度については国際調和原案では定質量法についてのみ述べられているが、別に日局では定容量法による測定も規定していることが明記されている。十五改正における改正点はない。

粉体の流動性 [参考情報]

本測定法は2004年6月における国際調和文書に基づいて十五改正薬局方において新たに取り入れられたものであるが、内容的に日局の一般試験法には馴染まないとの判断から、十五改正では[参考情報]として取扱うこととされた。

冒頭でも述べたように、固形製剤の製造工程の円滑化を図り適切な製品特性を維持するためには、粉末状医薬品の流動性及び充てん性を的確に評価し、これらの物性を所定の管理範囲内に収めておくことが極めて重要である。しかし、前項のかさ密度及びタップ密度は測定条件を比較的規格化しやすいのに対して、流動性については関係する因子が多岐に及ぶため、規格の設定は極めて困難であり、得られた測定値の評価についても信頼性・有用性や再現性の点においてかなりの問題点が残る。したがって、JISにおいても流動性測定法の規格化は、一部の工業用粉体に限られている。

本測定法では、異なった原理または粉体現

象に関係する、1) 安息角測定法、2) 圧縮度及びHausner比測定法、3) オリフィスからの流出速度測定法、4) せん断セル法が流動性の評価パラメータとしてあげられている。これら4種類の測定法について、基本的測定法、推奨される測定手順、測定に関して留意すべき点などが述べられているが、いずれもガイドライン的な内容に止まっており、当然、判定基準などは明示されていない。

レーザー回折法による粉体粒度測定 [参考情報]

最近、粉体を扱うあらゆる工業分野で汎用されているレーザー回折法による粒子径測定法を医薬品粉体にも適用する目的で、EPによって国際調和原案が作成されており、現在、Stage 4段階にある。この調和作業の進行を睨みながら日局でも審議・検討した結果、十五改正では新たに[参考情報]として収載されることとなった。標題中では粉体粒度測定とされているが、粉体粒度測定用標準粒子を用いて装置の校正が適切に行われていれば、エマルションの粒子径測定も可能である、とされている。構成は、1. レーザー回折法の原理、2. 装置、3. 測定、4. データ解析、5. 測定に際しての留意点から成り、ガイドライン的な内容としてまとめられている。なお、標準粒子はいまだ公的には規定されていないが、参考例があげられている。

*

*

*

原薬の光安定性の評価 —製剤の開発過程における プレフォーミュレーション研究—

Evaluation of photostability of active ingredients

—Preformulation studies during the pharmaceutical development process—

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

The photodegradation of solid pharmaceutical drugs and preparations is one of typical topochemical reactions. In review this article, based on the results of several research works performed by the authors, some essential and important problems and factors concerning the evaluation of photostability of photo-labile drugs are presented and extensively discussed from the view points of both appearance change (discoloration) and photodegradation.

はじめに

医薬品の開発過程は、しばしば長大な河の流れに例えられるが、その源流領域をカバーするプレフォーミュレーション過程では、原薬について分子レベルから結晶、さらには粉体レベルに至るあらゆる品質パラメータを定性的かつ定量的に解明しておくことが要求される。したがって、ここでの大きな課題は、化学構造や各種の物性をいかにして工業化や臨床の場で活かすか、ということであろう。医療現場で使用されている医薬品原体の95%以上は晶析工程を経て製造されているが、このような状況を鑑みると、原薬の固体状態における物性を的確に把握し、これらの情報を集積しておくことは、その後の開発計画を円滑に進めるうえで極めて重要である。

ところで、近年、ジヒドロピリジン骨格を持つカルシウム拮抗薬などを中心として、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、その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。しかし、最近の医療機関における調剤システムにおいては、元封が開封された後、一包化システムによって処方成分が再構成されるケースが多いにもかかわらず、このようなシステムに

おける包装素材では満足すべき光遮蔽効果は期待できない状況にある。したがって、薬剤が患者に交付された後の保管状況によって、安定性の確保に少なからぬ影響を及ぼすことが予想される。

そこで、本稿では、著者らの研究成果を中心に、光に対する固体医薬品の挙動と安定性の評価に関する問題点について概説する。なお、著者は本誌において、すでに光安定性に関する解説¹⁾を著しており、内容が一部重複していることをあらかじめご容赦いただきたい。

1. 光安定性の評価における問題点

光に対して不安定な医薬品製剤のインタビューフォームを通観すると、光安定性情報の取り扱いについては、最近まで各社まちまちであり、長らく統一的な評価基準が望まれていた。すなわち、ICH(日米EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議)において光安定性試験法のガイドライン策定に向けた最終合意がなされるまでは、製薬企業で用いられてきた光安定性評価のための実験条件は、企業間で十分な整合性が確認されてきたとはいえないのが実情であろう。

一方、学界においても光安定性に関する報告例は、他の研究テーマに比較して極端に少ないが、これらの状況

*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)での特別講演の内容を加筆してまとめたものである。

は原薬の固体状態における光安定性を評価する際に、常に以下の難点が付きまとうことに起因している¹⁾。すなわち、①光による医薬品の物性変化は、粒子表面またはその近傍に極限されたトポケミカルな不均一系反応である。したがって、固体光化学反応においてはscale effectが関係し、必然的に溶液系におけるように普遍的な分解率を定義することができない、②用いる光源によって照射強度や分光放射エネルギー分布が異なる、③医薬品側においても、光感受性において波長依存性を示す、などである。特に③については、後述するように、分解に関係する波長は医薬品分子中の官能基の光吸収特性と密接な関係を持つので、光源の種類によって光安定性に関する挙動が当然異なることを示唆している。

これらの問題点を考慮して、光安定性を評価する際に留意すべき実験条件をあげると、①光源の種類、②光源の強度および分光エネルギー分布、③照射波長、④積算照射量、⑤試料の形状、大きさ(粒子径)、充てん密度、表面状態など、⑥容器の素材および色などとなり、安定性に及ぼす実験条件は極めて多岐にわたり、かつ複雑である。なお、①の光源において、強度を任意に設定でき、かつ単一波長光線を波長ごとに照射できる回折格子型照射分光器は、波長依存性を精査するためには不可欠であり、光安定性研究においては決定的な武器となる。

2. 光安定性試験のためのガイドライン

前述したように種々の複雑な因子が関係するために、これまで光安定性試験においては温度や湿度のように統一的な試験条件の設定が困難であったが、ICHにおいて、最近ようやく、新原薬および新製剤を承認申請する際に必要とされる光安定性に関する情報を得ることを目的として、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」²⁾が合意された。なお、これによって医療用の新有効成分含有医薬品の光安定性試験で、平成10年4月1日以降に開始する試験は、本ガイドラインに従って行われることが推奨されている。また、本ガイドラインは投与後(使用時)の光安定性については適用されない。本ガイドラインによれば、試験条件の概要は以下のとおりである。

・光源

次に示す2つのオプションの光源のいずれかを用いる。

A: オプション1

D65またはID65の放射基準に類似の出力を示すように設計された光源

(例)可視光と紫外放射の両方の出力を示す昼光色蛍光灯ランプ、キセノンランプ、ハロゲンランプなど

ここで、D65は、ISO10977(1993)に規定されている屋外の昼光の標準として国際的に認められたもの。また、ID65は、それと同等の室内の間接的な昼光の標準。

イ: オプション2

白色蛍光灯ランプと近紫外蛍光灯ランプによる照射を同一の試料を用いて行う。ここで、白色蛍光灯ランプは、ISO10977(1993)に類似の出力を示すもの。また近紫外蛍光灯ランプは320~400nmにスペクトル分布を持ち、350~370nmに放射エネルギーの極大を示すもの。

・試験の実施方法

光安定性を確認するための試験(確認試験)では、試料は総照度として120万lx・h以上および総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²以上の光に曝す。

・試料の配置

固体原薬の場合には、適切な量の試料を採り、適切なガラスまたはプラスチック製の皿状容器に入れる。一般的には3mm以下の厚さになるように容器中に広げる。

・試料の分析

曝光終了時に、試料の物理的性質(外観など)の変化を検討するとともに、光分解過程で生じ得る分解物について適切にバリデートされた方法を用いて、含量および分解物の量を測定する。なお、著者らの長年にわたる経験に基づいて上記の試験条件を検討した場合、まだかなり曖昧な部分が残されており、光源の種類を除いては必ずしも厳密な条件設定がなされているとは言いがたい。

3. 光安定性の評価

(1) 物理的安定性

(a) 局方における医薬品の光に対する性状表示

前述のガイドラインでも触れているように、固体医薬品の光に対する挙動として外観変化(着色、変色など)と内部変化(化学的变化)があるが、両者の間には何らかの関係を有する 경우가少なくない。したがって、外観変化は第1選択の簡易的な評価項目として有用であるが、評価基準や表示法については、いまだ公的に統一見解が見出されるまでには至っていない。そこで、局方中で“本品は、光によって徐々に着色する”と表示されている5種類のスルホンアミド錠について蛍光灯下で総照度50万lx・hで照射した錠剤の着色度(色差)の変化を経時的に追跡したところ、表示通り著しい着色が認められたものもあるが、逆に過酷な照射条件下でも肉眼的にまったく

着色せず、光に対して安定な試料もあった³⁾。このことは、同じ基本骨格を持つ化合物であっても官能基の違いによって安定性が著しく異なることを示している。同時に、これらの結果から判断すると、局方における原薬性状の表示は妥当性を欠いていることになる。

(b) 光安定性における作用スペクトル

局方収載の医薬品の中から光に対して敏感であるという表示のある8種類の試料を選び、回折格子型照射分光器によって300~475nmの波長範囲内(ガイドライン中、オプション2に該当する波長領域)で一定強度の光を単一波長ごとに照射した際の錠剤表面の着色度の波長依存性を検討したところ、着色の程度や安定性に及ぼす照射波長の影響は試料によって著しく異なることが判明した⁴⁾。したがって、分光放射エネルギーの異なる光源を用いた場合には、これらの医薬品の着色度の順位は光源によって異なるはずである。事実、4種類の光源のもとで曝光させた着色度の経時変化は、これらの光源間で必ずしも一致しなかった。これらの結果から、光安定性は、今後、前述の「ガイドライン」に基づいた光源を用いて合理的に評価する必要がある。

(c) 加速試験による光安定性の予測

前項の結果から明らかのように、照射強度の大きい光源を用いた加速試験の結果から、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、一般には困難であるといえる。しかし、同一の医薬品(ニフェジピン)については、たとえ光源が異なってもその医薬品の着色または分解に関与する波長範囲内での総照射エネルギー量が同じであれば、ほぼ同一水準まで着色する⁵⁾。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を概略的に推測することが可能である。なお、著者らは曝光前後の色差(ΔE)の経時変化については、照射時間(t)との間に反応速度式に類似した、式(1)の関係(ただし、 k および n は定数)が広範囲に成立することを確認している⁶⁾。

$$d(\Delta E)/dt = k(\Delta E)^n \quad \dots(1)$$

上式を積分すると、式(2)のように ΔE と t の間には、両対数紙上で直線関係が成立することになるので、この関係を利用すれば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総照度




GASKET SERIES

ラバーファブ社のガスケットシリーズは
高い安全性と簡単な取付けで
配管の温度バリデーション・サンプリングを容易にします。

スマートガスケット

ガスケットに最大4個の穴があり温度センサーやサンプリングノズルを差し込むことにより、簡単に配管内のバリデーションができます。



スポア・トラップホルダー付ガスケット

BI (Biological Indicator) のホルダーが付いたガスケットです。温度センサーと組み合わせて使用することにより、配管の滅菌状態を簡単に検証することができます。



薬液コンディショニングガスケット

配管のフラッシング等に最適! メッシュスクリーン付ガスケット。



米国RUBBER FAB社 日本総代理店

ジャパンマシナリー株式会社

JAPAN MACHINERY COMPANY

ハイテック営業部 (JMCハイテックセンター)

〒144-0046 東京都大田区東六郷2-4-12 TEL (03) 3730-4891(代) FAX (03) 3730-3737

大阪支店 〒530-0002 大阪市北区曽根崎新地1-3-16(京富ビル)
TEL (06) 6342-1551 FAX (06) 6342-1555

名古屋支店 〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦2-2-13(名古屋センタービル)
TEL (052) 201-6971 FAX (052) 203-4728

広島支店 〒730-0017 広島県広島市中区鉄砲町8-18(広島日生みどりビル)
TEL (082) 221-8871 FAX (082) 228-8660

E-mail: jmhitec@japanmachinery.com <http://www.japanmachinery.com>

DM資料請求カードNo.84

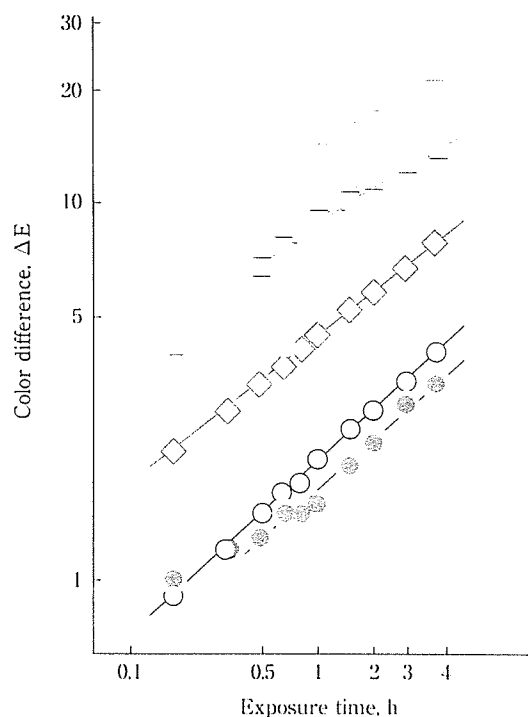


Fig. 1 Double-logarithmic plots for coloration process of furosemide modifications under irradiation by mercury vapor lamp.

Tablet : (○)form I, (□)form III, (△)DMF solvate, (◇)dioxane solvate. Powder : (●)form I, (○)form II

(例えば, 120万lx・h)における色差値を推測することも可能である。

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

(d) 多形現象を示す医薬品の光安定性

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が生じることが予想される。“光によって徐々に着色する”と表示されているフロセミドは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⁹⁾が, 安定形(I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のに対して, 他の結晶形や溶媒和物は著しく着色し, かつ結晶間でも有意な相違が認められた(Fig. 1)。著者らのこのような結晶間での光安定性の相違に着目して, Villiersら⁷⁾は, フロセミドの光分解に核形成および核成長過程からなる固体反応モデルを適用した結果, I形と

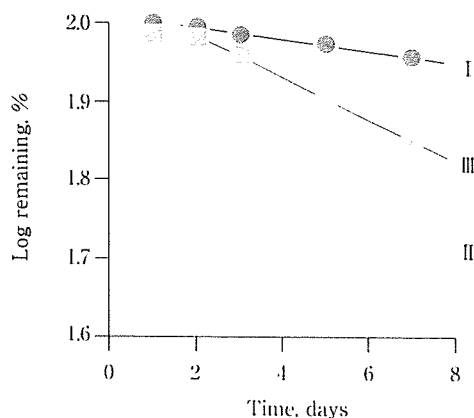


Fig. 2 The apparent first-order plots for solid-state photodegradation of carbamazepine polymorphs at the irradiation intensity of $3.0 \text{ J cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ under near-UV fluorescent light

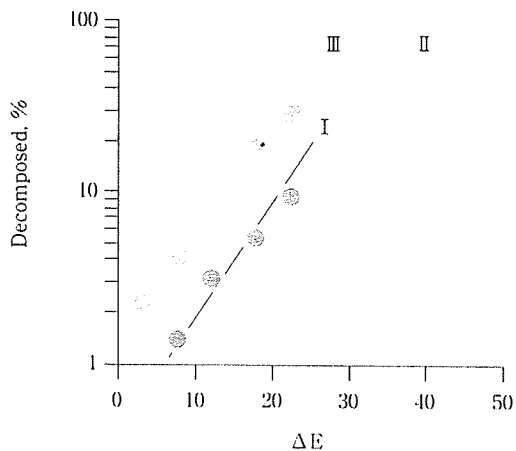


Fig. 3 Relationship between color difference (ΔE) and percent decomposition of carbamazepine polymorphs

II形の間で速度論的パラメータにおいて明確な差異が認められたことを報告している。

一方, カルバマゼピンには3種類の結晶形が確認されている⁹⁾が, これらは光照射によっていずれも少なくとも2種類の分解物を生成することが判明した⁹⁾。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, 光分解に関係した特定波数におけるピーク強度の変化に着目し, 検量線を利用して得られた2次元残存率は, Fig. 2のように, 見掛け上, 1次反応式に従って減少し, かつ結晶形間で顕著な相違を示した。また, これらの直線部から求めた残存率(C_0)と着色に伴う色差(ΔE)の間にはFig. 3に示すように式(3)で表される良好な相関関係が得られた(ただし, KおよびBは定数)。

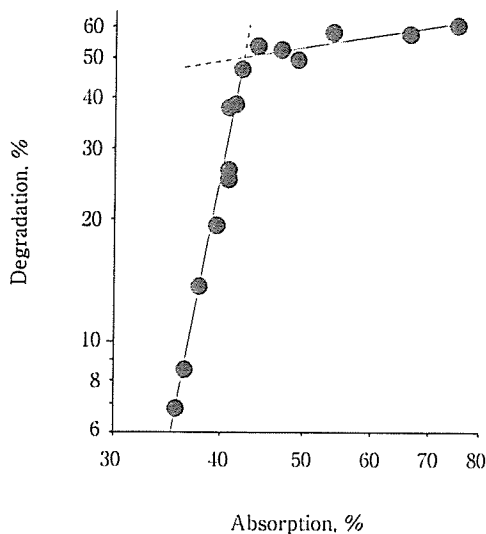


Fig. 4 Relationship between % degradation and % absorption of irradiated light energy

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

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

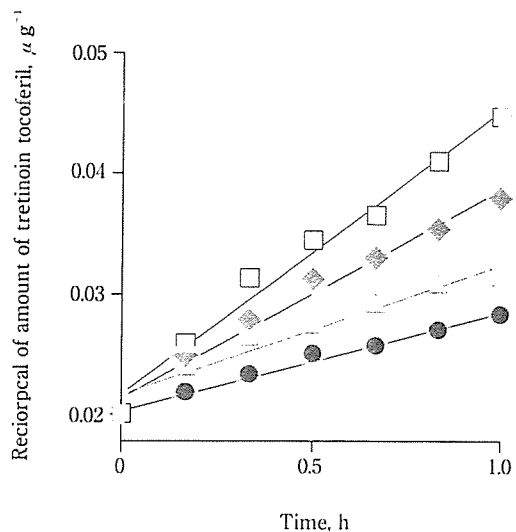


Fig. 5 Time-courses of photostability of tretinoin tocoferil at different illuminances by D65 fluorescent lamp
Illuminances (lx): ●, 1000; △, 2000; ◆, 3500; □, 5000

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)。

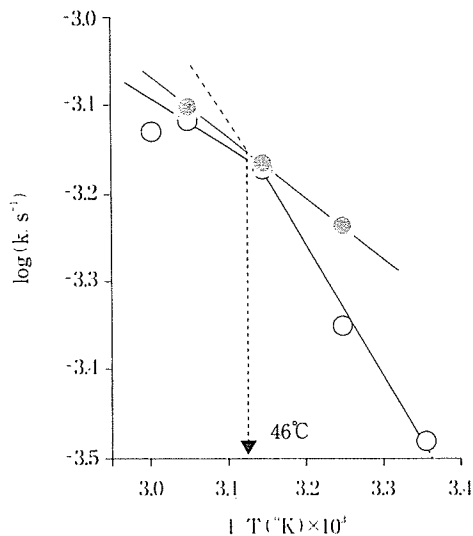


Fig. 6 Arrhenius plot for photolytic degradation in the solid-state (○) and liquid-state (⊙) samples

(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⁹⁾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⁹⁾では分解による残存率は380nm付近で極小値を示

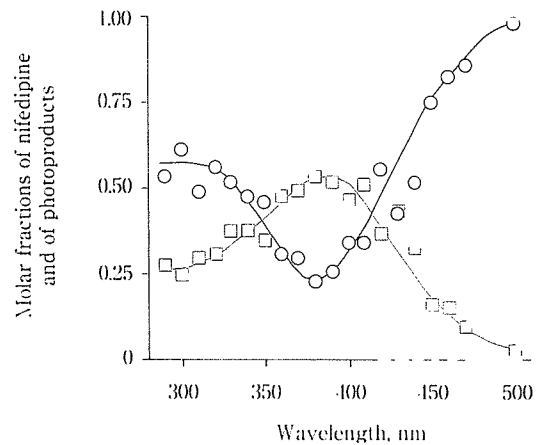


Fig. 7 Effect of wavelength on the photodegradation of nifedipine after exposure to light intensity of 5×10^4 J/m². ○, nifedipine; □, nitroso-derivative; △, nitro-derivative

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⁾にはほぼ一致した。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¹⁵⁾。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、

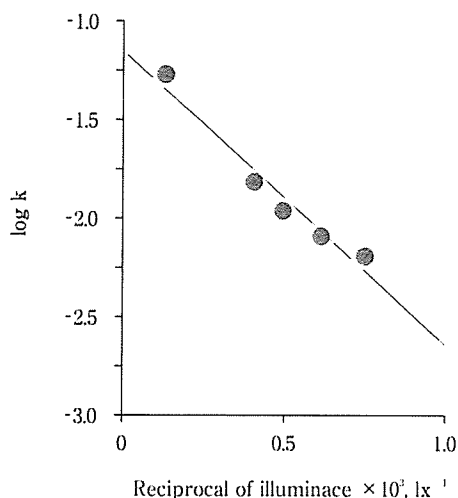


Fig. 8 Semilogarithmic plots of apparent degradation rate constant against the reciprocal of illuminance

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

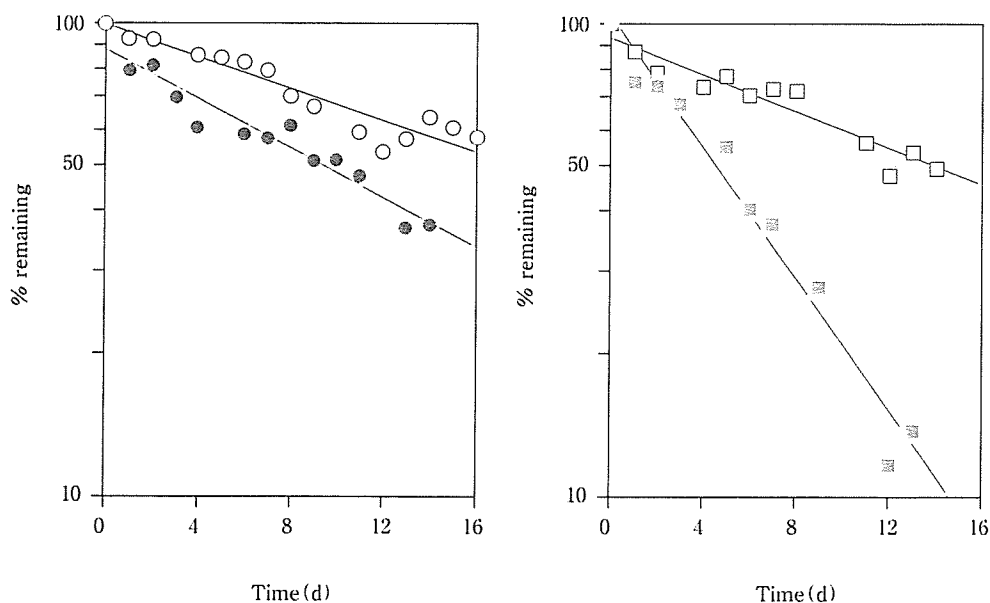


Fig. 9 Effect of grinding on the solid-state photostability of α - and β - forms of nicardipine hydrochloride (O, ●): α -form; (□, ▣): β -form. The open and closed symbols represent intact and ground powder for 150 min, respectively.

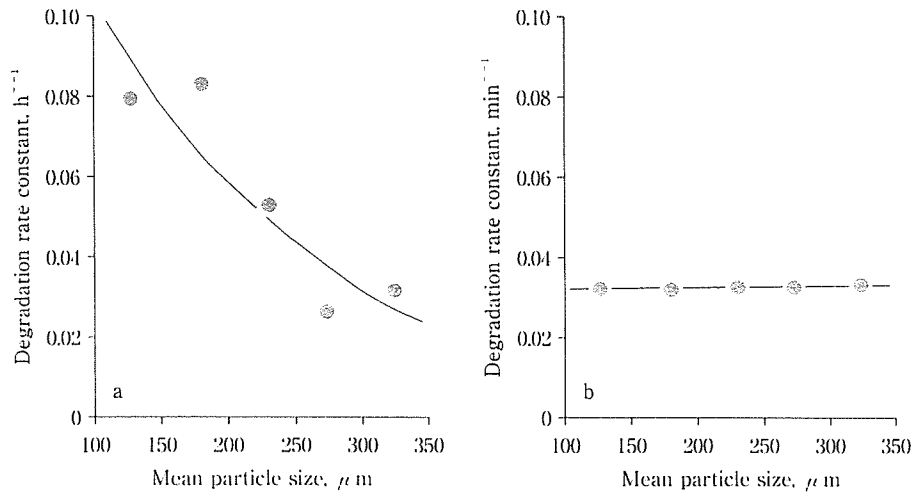
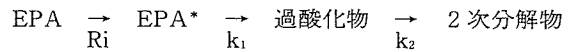


Fig.10 Effect of particle size on the photodegradation rate constant of nifedipine powder and its tablet.
a, powder ; b, tablet

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、 Ri 、 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

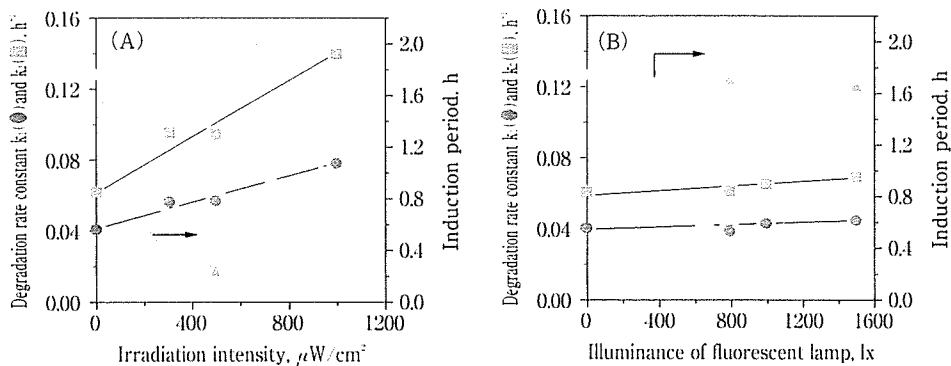


Fig.11 Effect of photoirradiation on the degradation rate constants and the induction period measured by POV. (A), UV irradiation ; (B), VIS irradiation

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

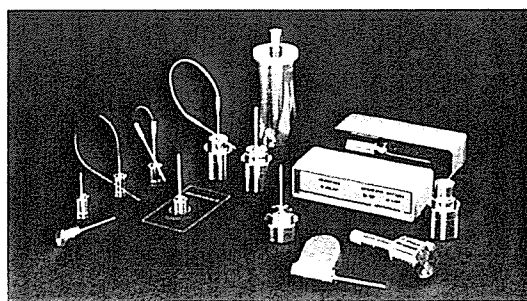
食品・製薬業界における加熱殺菌・滅菌工程の
HACCP, バリデーション対策用に最適です。
アンプル: シリンジの温度計測にお試し下さい

【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】

- 温度データロガー Micropack III
- PC Interface System
- Windows95, 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まだ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。

このような状況をかんがみて、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

*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 cap- sule shell	Food colorants ; flavonoids ; yellow-colored vitamins
Pigmentation of tablet core ; tablet coating ; gela- tin capsule shell	Iron oxides ; titanium diox- ide
Addition of UV absorbers	Benzophenones ; camphor derivatives ; <i>p</i> -amino ben- zoic acid ; vanillin
Increasing thickness of tablet coating ; gelatin shell	
Absorbing, opaque or non- transparent immediate con- tainer	
Addition of scavengers ; quenchers ; antioxidants	Mannitol ; glutathione ; beta-carotene ; ascorbic acid
Remove oxygen	Inert atmosphere (nitrogen)

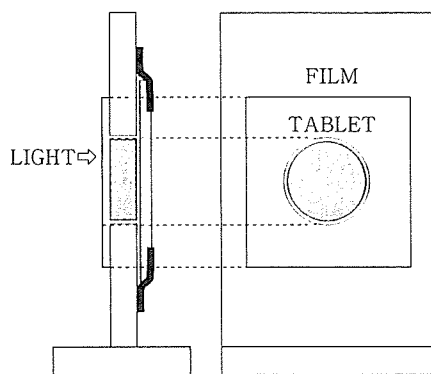


Fig. 1 Sample holder for exposure test

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。

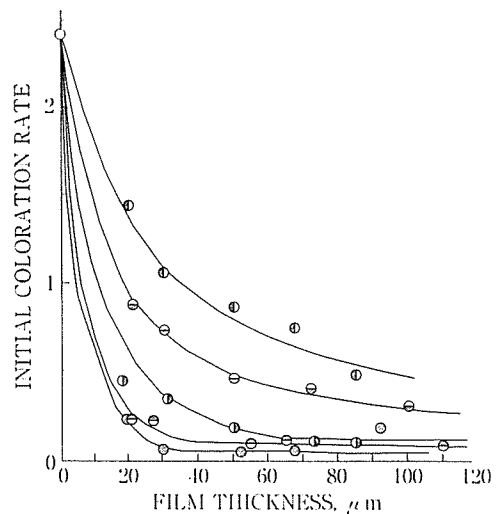


Fig. 2 Effects of film thickness and concentration of oxybenzone on initial coloration rate. Key : ○, control ; ⊙, 0.5% ; ⊖, 1% ; ⊕, 2% ; ⊗, 5% ; and ⊛, 10%

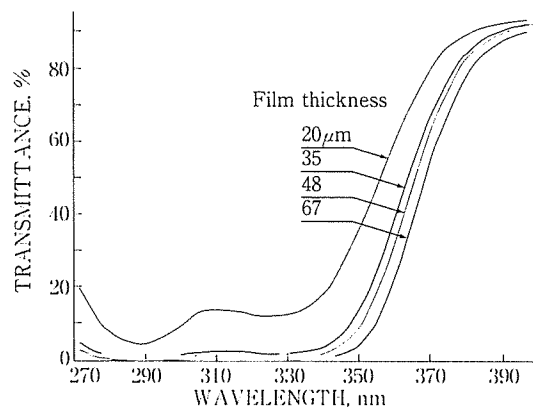


Fig. 3 Transmission curves of films containing 0.5% oxybenzone

(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