

# 新規な凍結造粒法で作成した乳糖の結晶相転移挙動の解析

(スペクトリス株式会社マルバーン・バナリティカル事業部) ○笹倉大督・上村祐一郎

(株式会社プリス) 三隅雄一・川口晋也

## 1. 緒言

有機化合物を主な成分とした薬物開発は、1990年代から始まった target-based screening 創薬設計技術と、それを実現できる種々の合成技術の発展に伴い、飛躍的に多くの有望な薬物が開発することが可能になった。その一方、多くの有用な薬物が難水溶性で製剤化において溶解性に課題がある場合も増えてきた。特に固形剤の開発においては、溶解性能が製品化の可否にかかわるため大きな課題となっている。一般に、同一構造を持つ有機化合物の場合、その各種物性を支配する重要な因子としては、粒子物性と結晶特性が考えられる。特に、難水溶性の改善には非晶質化が有望と考えられる。これを実現する手法の一つが、スプレードライ法 (Spray Dry: SPD 法) である。本工程の利点は、熱に敏感な物質であっても原料の変質が極めて少なく、多くの工程を One-Pod 化することで省略可能である点である。特に、医薬品製剤用途を鑑みた際の最も大きい利点は、粒度分布がシャープで、流動性の高い球形の乾燥顆粒粒子が非晶質化を伴って連続製造できることにある。しかしながら、従来の SPD 法にはいくつかの課題が指摘されている。その一つが、液滴から顆粒に乾燥される過程において、溶媒が急速かつ過度に移動することにより、顆粒中に局所的な不均一部位が生成し、物理的な空孔や溶質の再結晶化などが起きる可能性があることである。

この課題を解決するための新規技術として、我々は 1980 年代後半にスウェーデン・イエテボリのスウェーデンセラミック協会 (SCI) において、セラミック粉末の造粒向けに初めて開発された技術の凍結造粒法 (Freeze Granulation : FG 法) に着目した。この技術は、液体冷媒中に原料の液滴を噴霧し凍結顆粒体を作成した後、その顆粒を昇華現象により凍結乾燥させることで顆粒体内部における急速な物質移動を原理的に防止できることから結晶化や空洞の低減が期待できる。また、FG 法は SPD 法と比較して、乾燥時の収縮現象が起こらないので、粒子径の大きな顆粒が得られることが期待できる。我々は乳糖をモデルとして FG 法と SPD 法で得られた顆粒特性の比較検証を進めてきた。具体的には、粒子形態分析 (粒子径、形状) および環境制御 In-situ XRD 測定を用いた検証を行ってきたが、いくつかの興味深い知見を得られたので報告する。

## 2. 実験

### 2.1 試料の調製

乳糖 1 水和物を 30wt% の水溶液とし、凍結条件をえた FG 法 (FG1, FG2) およびディスクスプレーの回転数変化で噴霧条件を変えた SPD 法 (SPD8000rpm, SPD12000rpm) を使用した。

顆粒体をそれぞれで 4 種類の顆粒を作成し、比較評価した。

### 2.2 粒子形態分析および結晶化度評価

粒子形態分析に使用した装置は、全自動式粒子画像分析装置 Morphologi 4 (MalvernPanalytical 社製) で粒子径-形状分布画像分析を行った。撮像倍率は 75 倍 (対物鏡 2.5 倍) であった。粒子は数千個以上測定し、粒子径・形状を評価した。

結晶化度の評価には、卓上型 XRD 装置 Aeiris (MalvernPanalytical 社製) で得られたプロファイルを用いて Herman 法にて評価を行った。

### 2.3 環境制御 In-situ XRD

本検討に用いた装置構成は、XRD 分析装置 Empyrean (MalvernPanalytical 社製) と湿度-温度チャンバーを用いて温度 25°C、湿度 60% に固定し、透過測定光学系にて約 7.6 分/1 測定で時間変化測定をおこなった。

## 3. 結果

### 3.1 結晶化度解析

取得した XRD 回折プロファイルを図 1 に示した。非晶質のハローしか示さない FG 法で製造した顆粒と比較して、SPD 法では回転数に依存して、ピークが観察され、結晶部位が存在していることが示唆された。Herman 法を用いて SPD8000rpm、SPD12000rpm の結晶化度を計算すると、それぞれ 4.2% と 1.9% であり、相対比で概ね 2:1 で残存していることが示唆された。

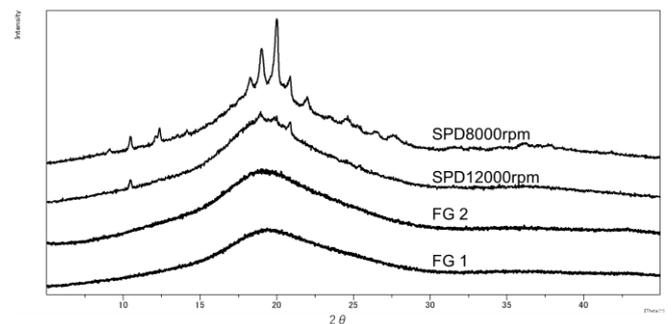


Fig.1 XRD profile to investigate crystallinity.

### 3.2 粒子形態解析結果

APIA 法にて得られた粒子径と形状の結果を Fig.2 および Fig.3 にそれぞれ示した。粒子径は FG2 がもっとも大粒子であった。一方、他試料において FG 2 との差異と比較すると大きく変わらず、特に製造法が異なる FG 1 と SPD8000rpm の場合は、Dv50 で同じ分布を示した。一方、粒子形状は製造法に依存して大きく異なり、SPD 法は FG 法と比較して有意に丸い形状をしていることが明らかになった。

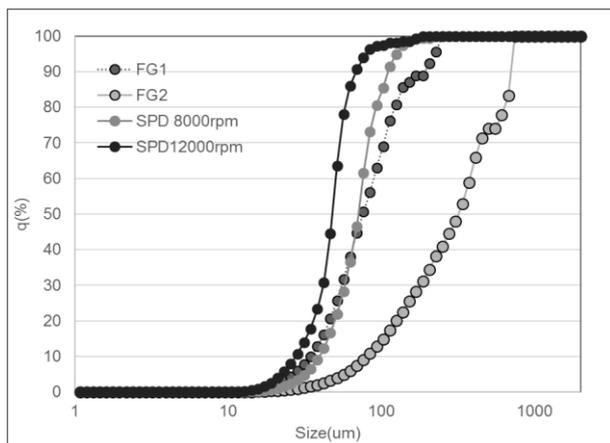


Fig.2 Volume based particle size distribution using APIA

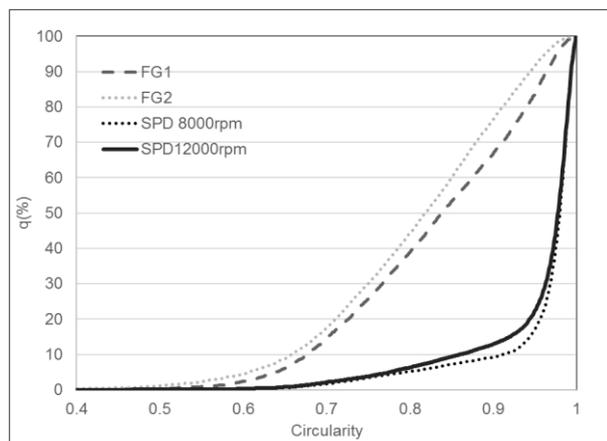


Fig.3 Number based Circularity distribution using APIA.

### 3.3 環境制御 in-situ XRD 測定結果

結晶化の速度評価を行うため、原材料の XRD ピークと回折ピーク変化が完全に停止したと思われる調湿終点における回折ピークを比較し、16 度近傍に特異的、かつ、干渉の少ない高強度のピークを見出した。このピークをマーカーとし、時間による強度変化を正規化して解析したトレンドプロットを Fig.4 に示した。このプロットから、結晶化開始時間 (Onset) および結晶化速度を 20~80% の変化量の傾き (Slope) から解析を行い、Table 1. に示した。

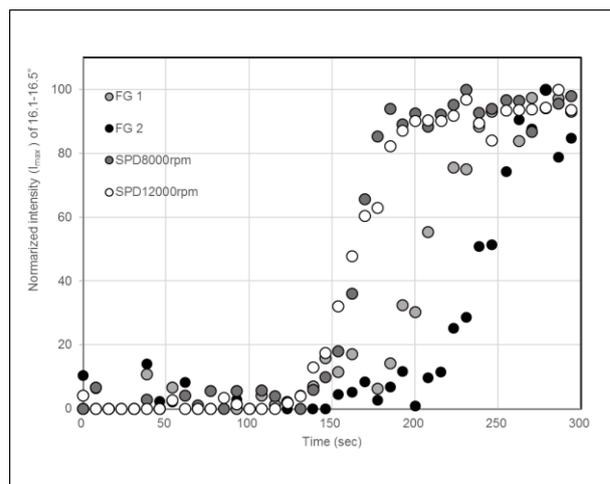


Fig.4 Trend plot using max intensity of approx. .16 degree on XRD profile.

Table 1. Crystallinity behavior evaluation using Onset and Slope.

Sample	Onset(min)	Slope (20~80%)
FG 1	180	1.314
FG 2	200	1.540
SPD8000rpm	150	3.861
SPD12000rpm	150	1.355

上記より、結晶化開始時間は SPD が有意に早く、しかもほぼ同時に起きること示唆された。一方で、FG の場合は、結晶化時間は SPD に比較して遅かったが、その順序は凍結法に依存して順列を持った。また、Slope 解析による結晶化速度に関しては、SPD12000rpm、FG 1、FG 2 においてほぼ同じであったが、SPD8000rpm のみ有意に 2 倍程度早いことが示唆された。

### 4. まとめ

今回の検討により、SPG 法と FG 法に関しては有意に FG 顆粒の結晶化時間 (Onset) が長いことが示唆されている。このことは、FG 顆粒の有する高い非晶質性に依存するものと思われるが、FG 間にも結晶化時間に差異が見られている。これは、粒子径の差異か表面状態の違い、あるいは非晶質内部の微細構造の違いに起因するものと考えている。また、SPD8000rpm の結晶化速度 (Slope) の差異に関しては、あらかじめ有している内部結晶の量が影響している可能性が考えられ、この場合は粒子形態に関する影響はより少ないものと考えている。