

31-1146

原薬ロット間差による懸濁液の粘度変動機構およびその変動要因の検討

○杉沢 圭一¹, 佐護 毅¹, 金子 敬¹, 船井 一也¹, 森川 馨² (¹グラクソ・スミスクライン 今市工場,²国衛研)

【目的】レイヤリングによる顆粒剤の製剤化検討で、スプレーする懸濁液の粘度が原薬ロットにより極端に変動し、製造に支障をきたす問題が発生した。この懸濁液粘度の変化機構及びこの原薬ロット間差の変動要因について検討を行った。

【方法】懸濁液の粘度評価はテクスチャーアナライザーを用いた。原薬の物性評価は各温度での溶解度、粒度分布測定、SEM 観察、XRPD 及び DSC を用いた。

【結果及び考察】懸濁液の粘度変動は、懸濁液中の原薬が無水物から水和物へ結晶転移することで変化し、懸濁液粘度が低い原薬は、懸濁後自発的に結晶転移を起こすことが懸濁液固形物の XRPD 及び DSC 測定により示された。一方、懸濁液粘度が高い原薬は懸濁液中でも結晶転移しなかった。さらに結晶転移する温度にロット間差があり、転移温度は 35℃～15℃付近に分布していた。転移温度が懸濁液調製時の温度 (22.5℃付近) 以上のロットと以下のロットがあることにより、原薬懸濁液粘度が高粘度と低粘度に極端に二分した値を示すと考えられた。無水物及び水和物の懸濁溶媒に対する見かけの溶解度を測定したところ、温度により溶解度が逆転することが示され、その逆転温度は各ロットの結晶転移温度と対応していた。この溶解度逆転から、結晶転移は溶媒媒介転移によるものと推察された。また、溶解度の逆転温度と各ロットの結晶化度の相関性を調査した結果、良好な相関性 ($R^2=0.87$) が観察され、常に粘度の低い懸濁液を得るためには結晶化度の低い原薬が必要なことが示唆された。一般的に原薬の晶析では、溶解度の問題が無い限り高い結晶化度が望まれるが、この事象は製剤製造の観点から原薬の製造条件を最適化する必要がある一例であった。

(本研究は創薬等ヒューマンサイエンス研究事業として行ったものである。)