

赤外—遠赤外領域の放射光を用いた顕微赤外マッピング測定による製剤中の非晶質医薬品の安定性の評価

Evaluation of the Stability of Amorphous Drug in Dosage Form by Mapping Measurement Using Infrared–Far-infrared Light Source

米持 悦生^a, 寺田 勝英^{a,b}
Etsuo Yonemochi^a, Katsuhide Terada^{a,b}

^a 東邦大学薬学部, ^b 製剤機械技術研究会

^a Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University,

^b Japan Society of Pharmaceutical Machinery and Engineering

本研究では、高分子フィルム中に種々の医薬品を分散させ、種々の製造条件で処理した試料について、試料中の医薬品の分布を BL43IR におけるスペクトル・マッピングにより測定し、フィルム中の医薬品の拡散速度を測定した。種々の医薬品含有高分子フィルムについて、測定の結果得られた濃度プロファイルから、試料中における医薬品の拡散速度定数を算出され、高分子医薬品のガラス転移温度と実験温度の差と拡散速度定数の関係が明らかとなった。さらに、得られたスペクトルデータから、高分子と医薬品間における分子間相互作用の程度が医薬品の高分子中での拡散速度に影響を及ぼしていることが示唆された。

キーワード： 医薬品添加剤、非晶質医薬品、拡散速度定数、赤外スペクトル・マッピング

背景と研究目的：

医薬品製剤の一つである固体分散体の保存安定性にかかわる要因として、製剤中の非晶質医薬品の結晶化があげられる。非晶質医薬品の結晶化には、高分子中の医薬品分子の拡散による結晶核の形成と成長が重要な要因と考えられる。従って、固体分散体中における非晶質分子の拡散挙動の評価は、非晶質医薬品の結晶化しやすさの予測につながると考えられる。

本研究では、膜状に形成した高分子に医薬品を拡散させ、各医薬品の拡散速度定数を算出し、高分子中における医薬品の拡散挙動の解析を行った。具体的には、これまでの研究(2009A1472、2009B1470、2010A1357、2010B1212、2011A1164、2011B1275)により確立された手法[1, 2]、すなわち高分子フィルム中に医薬品を分散させた試料について、フィルム中の医薬品の分布を BL43IR におけるスペクトル・マッピングにより測定し、得られたスペクトルデータの解析により高分子中での医薬品分子の拡散速度を算出する方法を用いた。

実験：

実験用医薬品としては、固体分散体制剤で使用されているベンゾフェノン(BZP)、フェノフィブラート(FFB)、ケトプロフェン(KTP)、フェニルブタゾン(PBZ)を、高分子製剤添加剤(以下、“高分子”と表記)には、セルロース系高分子(Hypromerose: Hydroxypropyl Methylcellulose)の水酸基置換度が $-\text{CH}_3$: 22%, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$: 7%, $-\text{COCH}_3$: 8%, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$: 15%のHypromellose Acetate Succinateを用いた。高分子(AS-LGグレードAQOAT 信越化学工業)のガラス転移温度は393 K(120°C)である。医薬品を高分子中に混合し、ガラス転移温度以上に加熱し、溶解・分散させフィルムとした。マッピング測定用試料は、医薬品を含有した高分子フィルムおよび含有しないフィルムをガラス転移温度以上で接合し、冷却後マイクロトームにより切断し厚さ2 μm 程度の薄片とした。赤外物性ビームラインBL43IRでの測定は、測定波数領域6000–400 cm^{-1} 、分解能4 cm^{-1} の条件で行った。マッピング測定は、3 μm ステップで行った[1, 2]。

結果および考察：

医薬品の拡散は高分子の粘度の影響を受けるため、動的粘弾性測定装置を用いて、昇温時の粘度を測定し高分子のガラス転移点 T_g を求めた。図1にAS-LGの粘度曲線及び各医薬品の T_g を示

す。粘度曲線の変曲点(393K)を AS-LG の T_g とした。高分子の T_g 以上であれば医薬品の拡散は数日の実験時間で観測可能であったため、高分子の T_g 以上で医薬品の高分子への拡散実験を行った。ここでは AS-LG の T_g 以上の 3 点 393 K、403 K、413 K で拡散を行った。BZP、FFB、KTP、PBZ を高分子に分散させた試料については、393 K、403 K、413 K で数日保存し、マッピング測定を行った。図 2 に、高分子中での拡散させた後の、3 μm ごとの各位置における FFB の IR スペクトルを示す。混合膜側から高分子膜側(上から下)へ FFB 分子が拡散したことによる、FFB の濃度変化が明瞭に確認された。FFB 含有試料の、各ピークの相対強度から医薬品の濃度プロファイルを算出した。他の医薬品についても、処理温度、処理時間の異なる場合において、高分子中における濃度分布が再現性良く確認できた。さらに、図 3 に示すような高分子中での拡散後の濃度プロファイルを用い、各条件での高分子中への BZP、FFB、KTP、PBZ の拡散速度定数を算出した。得られた結果を表 1 に示す。各試料における医薬品分子の拡散速度定数は、医薬品の種類により顕著に異なっていた。

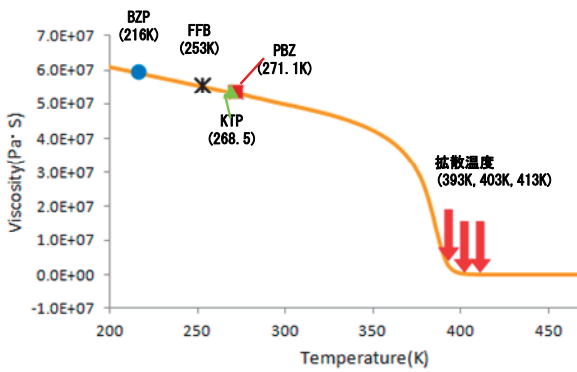


図 1. AS-LG の粘度曲線及び各医薬品の T_g

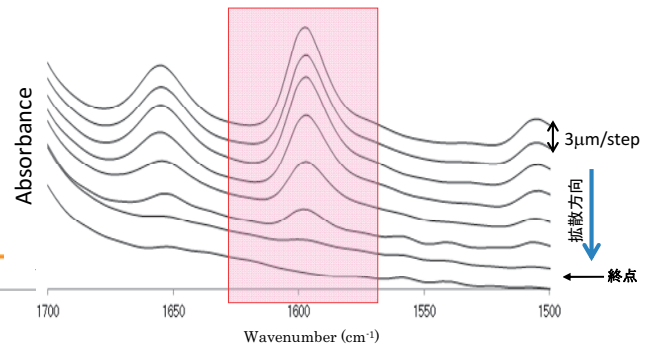


図 2. 高分子中での拡散させた後の各位置における FFB の IR スペクトル

得られた各試料中における医薬品の拡散速度定数 D と拡散温度 T と各医薬品のガラス転移温度 T_g の差 $T-T_g$ の関係を図 4 に示す。すべての医薬品において、 $T-T_g$ の増加に従い D が上昇する傾向が認められ、両者には良好な相関関係があることが明らかとなった。この結果より、実験温度である T と T_g の差が大きいほど、医薬品の分子運動性が増大すること、すなわち、 T_g が低い医薬品ほど、高分子中での分子運動性が高く、医薬品の拡散性が高いことが示唆された。

図 5 に FFB、FFB と高分子の混合膜(図中では“混合膜”と表記)高分子膜の IR スペクトル(1800~1600 cm^{-1})を示す。FFB の 1731 cm^{-1} のカルボニル基のピークは、混合膜中では 1712 cm^{-1} に認められた。ピーク位置が 19 cm^{-1} 低波数へシフトしていることから、FFB と高分子は相互作用(水素結合)していることが示唆された。他の医薬品についても程度は異なるものの、高分子中ではカルボニル基のピーク位置が結晶状態と異なっていることが確認された。

図 6 は、拡散速度定数と各医薬品の結晶状態と高分子中でのカルボニル基のピーク位置の差 $\Delta\nu$ (cm^{-1}) の関係を示す。 $\Delta\nu$ の大きい PBZ、FFB は $\Delta\nu$ の小さい BZP、KTP より拡散速度定数が小さい。これらの結果より、混合膜中における医薬品の拡散には分子間相互作用が影響していることが示唆された。

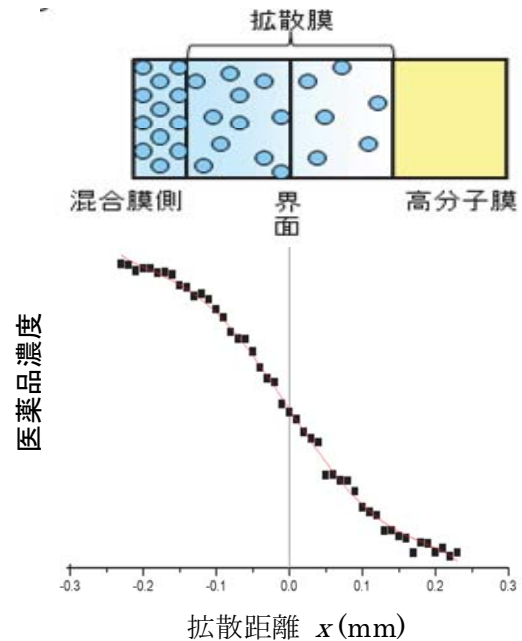


図 3. FFB の高分子中での拡散後の濃度プロファイル

表 1. 各医薬品の高分子中での拡散速度定数

医薬品 T_g / K	拡散温度 T / K	拡散速度定数 D / $\text{mm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$
BZP 216	393	3.320×10^{-4}
	403	6.460×10^{-4}
	413	8.584×10^{-4}
FFB 253	393	9.363×10^{-5}
	403	1.979×10^{-4}
	413	4.765×10^{-4}
KTP 268.5	393	9.903×10^{-4}
	403	1.688×10^{-4}
	413	2.632×10^{-4}
PBZ 271.7	393	2.361×10^{-4}
	403	4.264×10^{-4}
	413	8.646×10^{-4}

本研究で確立された、高輝度の赤外光で微小領域の分光が可能な BL43IR を使用し、スペクトルマッピングにより固体分散体製剤中の医薬品成分について、微視的な分散状態を評価する手法は、安定性の高い製剤の製造方法を確立するうえで有用と考えられる。

本研究の結果、高分子中における医薬品の拡散には拡散温度 T と医薬品の T_g の差及び高分子と医薬品の相互作用が関与していることが示唆された。すなわち、物理的安定性の高い固体分散体製剤を製造するためには、含有する医薬品分子の拡散性の低い、すなわち分子運動性の低い状態の固体分散体を設計することが重要であることが明らかとなった。今後、さらに各種高分子について実験データを積み重ね、本実験結果と市販製剤における安定性の関係を明らかにすることにより、高品質の固体分散体製剤の製造条件と品質の関係がより明確になるとと思われる。

参考文献：

[1] E. Yonemochi et al., *Infrared Phys. Tech.*, **51**, 450-453, (2008).
 [2] M. Fujinaga et al., *J. Soc. Powder Technol, Japan*, **48**, 618-624, (2011).

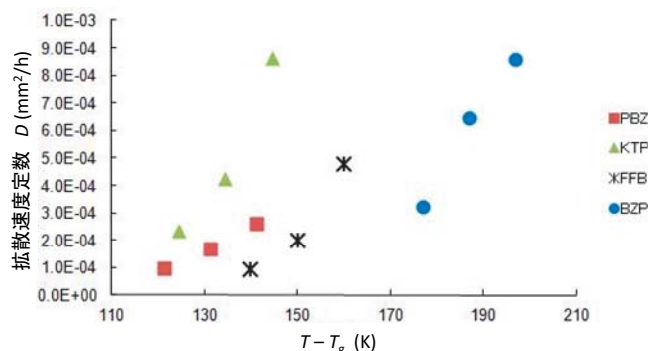


図 4. 拡散速度定数 D と拡散温度とガラス転移温度の差 $T-T_g$ の関係

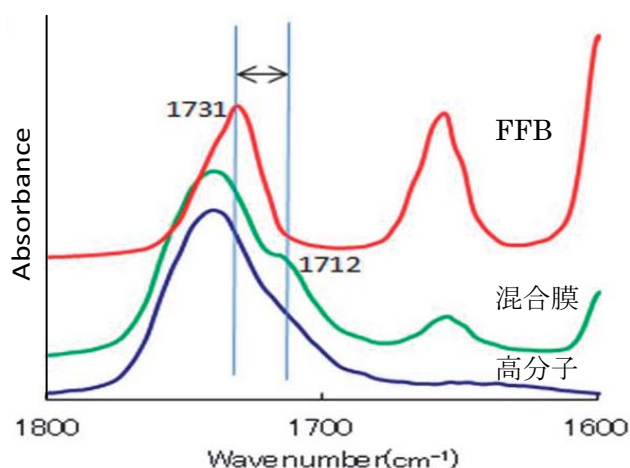


図 5. FFB の IR スペクトル(1800~1600 cm^{-1})

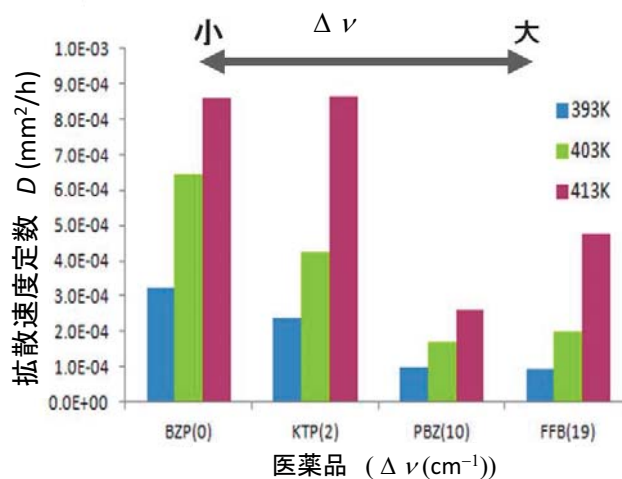


図 6. 各医薬品の高分子中での拡散速度定数 D と各医薬品の呼応分子添加によるピークシフト $\Delta\nu$ の関係