

顆粒内部における医薬品の拡散挙動の赤外分光による評価 Evaluation of Diffusion Characteristics of Drug in Pharmaceutical Granules by Infrared Spectroscopy

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

^a星薬科大学, ^b製剤機械技術研究会
^aHoshi University, ^bJapan Society of Pharmaceutical Machinery and Engineering

本研究では、高分子中に種々の医薬品を分散させ、種々の製造条件で調製した試料について、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、顆粒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薄片について、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、医薬品の高分子中における活性化エネルギーを算出した。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： 医薬品添加剤高分子、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、膜状に形成した種々の高分子に医薬品を拡散させ、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、2012A1401)により確立された手法[1, 2]、すなわち高分子中に医薬品を分散させた試料について、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、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 Fenofibrate(FFB)、Ketoprofen(KTP)、Phenylbutazone(PBZ)を、高分子製剤添加剤(以下、“高分子”と表記)には、アクリル系高分子(Eudragit[®], Evonik Industries)及びセルロース系高分子(Hypromerose, Shin-Etsu Chemical Co.,LTD)を用いた。Eudragit[®]については、導入された置換基の異なるカチオン性の EPO 及び RLPO のグレードを用いた。それぞれのモノマー組成は、EPO で Ethyl acrylate : Methyl methacrylate : Trimethylammonioethylmethacrylate = 1:2:0.2、RLPO で、Butyl methacrylate : (2-dimethylaminoethyl) methacrylate : Methyl methacrylate = 1:2:1 であった。一方、Hypromerose 誘導体については、水酸基置換度が -CH₃: 22%, -CH₂CH(OH)CH₃:7%, -COCH₃:8%, -CO(CH₂)₂COOH:15% の (Hypromellose Acetate Succinate : AS-LG)を用いた。医薬品は高分子中に混合し、ガラス転移温度以上に加熱し、溶解・分散させ試料とした。マッピング測定用試料は、医薬品を含有した高分子混合試料および高分子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 2~3 μm の薄片とした(図 1)試料の厚さは、試料中

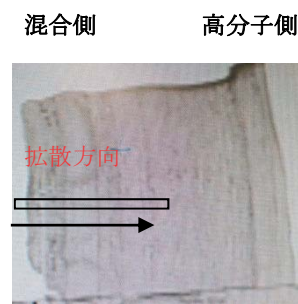


図 1. 試料切片の測定範囲

の医薬品含量に対応し変更した。赤外物性ビームライン BL43IR での測定は、アパーチャーサイズ 10 μm で透過法にて行った。

空間分解能向上のため、測定波数領域は、中赤外領域を中心とした 6000~400 cm^{-1} とし 分解能 4 cm^{-1} で測定した。マッピング測定は、5 μm ステップで行い、1 測定あたりの測定時間は 2 分程度であった[1, 2, 3]。

結果および考察：

各医薬品を Eudragit® EPO および RLPO に分散させた試料については、70°C~120°C で 48 時間保存し、マッピング測定を行った。FFB 含有試料の各測定点における、Eudragit®(3100-2700 cm^{-1}) および FFB(1630-1530 cm^{-1})由来のピークの相対強度から医薬品の濃度を算出した。図 2 に、各温度で保存後の、界面からの各位置における FFB の濃度と偏差を示す。図の縦軸は、界面における医薬品濃度で規格化した場合の各測定点での濃度を示す。混合膜側から高分子膜側(左から右)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。一方 KTP、PBZ を含有した試料については、今回の保存条件では拡散速度が遅かったため、解析に耐えうる濃度プロファイルが得られなかった。

拡散後の FFB 濃度プロファイル(図 2)を用い、各条件での高分子中への FFB の拡散速度定数を算出した。得られた結果を図 3 に示す。両試料における FFB 分子の拡散速度定数は、90°C においては、EPO 中では $10.7 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{h}$ であったが、RLPO 中では $6.2 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{h}$ と低かった。拡散過程の温度依存性を考察するため、算出した FFB 分子の両高分子中における拡散速度定数から拡散の活性化エネルギーを算出した。算出には拡散速度定数のアレニウスの式を用いた。図 4 に各高分子中における FFB の拡散の活性化エネルギーを示す。活性化エネルギーは EPO<RLPO<AS-LG の順で増加し、拡散の温度依存性はセルロース系高分子 AS の方が高かった。また、一般的な保存温度(25°C)への外挿より予測される拡散速度定数は、EPO との混合系で最も高く、AS-LG で最も低くなった。

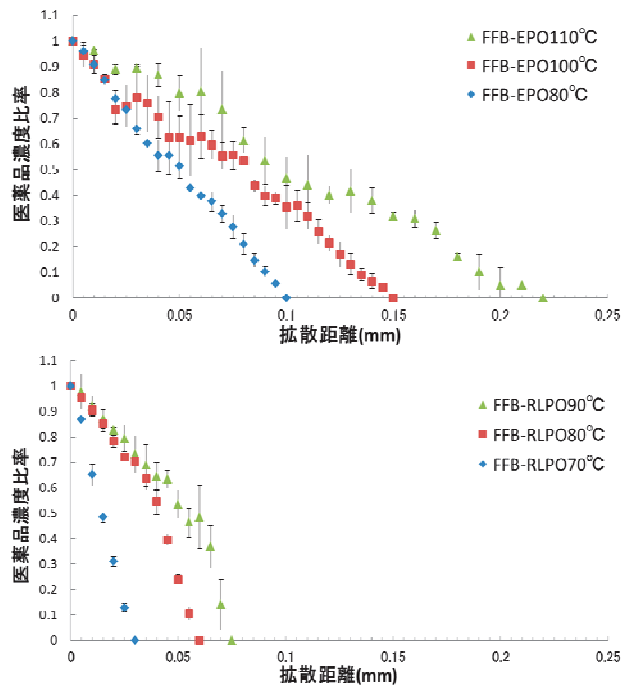


図 2. 各温度での拡散後の Eudragit® EPO および RLPO 中での FFB の濃度プロファイル

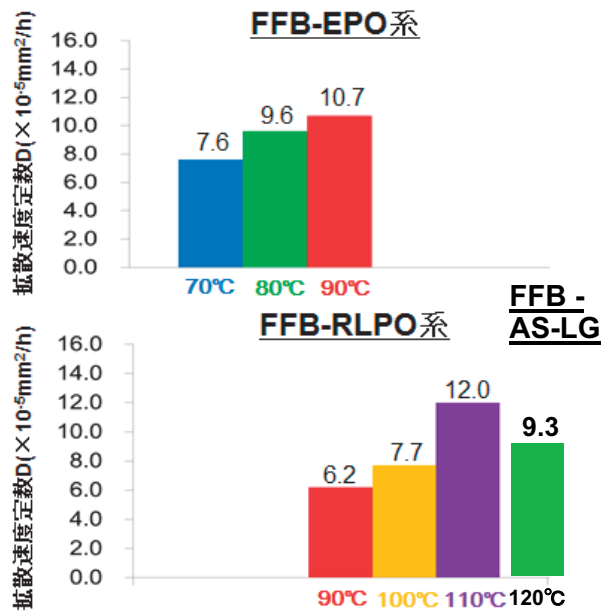


図 3. 各温度の高分子中における FFB の拡散速度定数

この結果は、高分子と医薬品の混合物である製剤を室温で保存した場合、保存中における医薬品の分散状態が添加する高分子の種類より変化することを示唆している。より安定な Eudragit[®] 製剤を調製するためには、Trimethylammonium 基を有する RLPO を用いたものが EPO 添加製剤に比較し、より安定であることが明らかとなった。

今後の課題：

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制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).
- [3] E. Yonemochi et al., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **113**, 1505-1510, (2013).

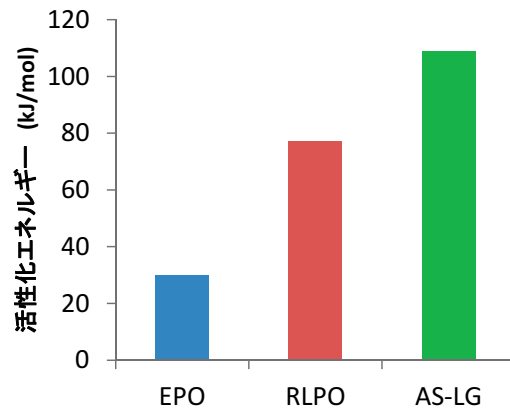


図 4. 各高分子中における FFB の拡散の活性化エネルギー