

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
フィルム型製剤中の医薬品分子の拡散挙動に関する研究
Study for the Diffusion Property of Drug Molecule in Filmy Dosage Form
by Mapping Measurement using Infrared – Far-infrared Light Source

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、フェノフィブラート(FFB)など3種類の医薬品を、アミノアルキルメタクリレートコポリマー(Eudragit)フィルム中に分散させた製剤について、フィルム中の医薬品の分布をBL43IRにおいて、スペクトル・マッピングにより測定した。マッピングデータから得られたフィルム中の医薬品の濃度分布より、医薬品の製剤中での拡散速度定数を算出し、拡散速度定数の温度依存性から拡散の活性化エネルギーを評価した。本研究の結果、非晶質医薬品含有製剤中における、医薬品の拡散の活性化エネルギーから、製剤中の医薬品の物理的安定性が評価可能であることが示唆された。

キーワード： 非晶質製剤、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では、製造工程での主薬と添加剤の分散状態が変化する現象は、出来上がった製剤の安定性に大きく影響する。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主成分について、微視的な分子状態・分散状態を評価することは、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[1]。これまでの研究(2011A1164, 2011B1275, 2012A1401, 2012B1371)では、医薬品添加剤として汎用されている高分子中における、種々の医薬品分子の拡散性評価を行い、添加剤と医薬品の適合性を検討してきた。

本研究では、拡散性評価手法の適用性を拡大するため、新たに複数の医薬品について、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)により確立された手法[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：

医薬品としては、固体分散体製剤で使用されている、フェノフィブラート(FFB)、カルバマゼピン(CBZ)、テルフェナジン(TFD)を、高分子製剤添加剤としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマー(Eudragit)の構造の異なる3種類のグレードを用いた。それぞれのモノマー組成はEPO(Ethyl acrylate : Methyl methacrylate : Trimethyl-ammonioethylmethacrylate = 1:2:0.2)、RLPO(Butyl methacrylate : (2-dimethylaminoethyl)methacrylate : Methyl methacrylate = 1:2:1)、およびNE30D(Ethyl acrylate : Methyl methacrylate = 1:1)であった。Eudragit EPO, RLPOの軟化温度は、それぞれ50°C、70°Cであった。両高分子に、軟化温度-8°CのNE30Dを種々の濃度で添加することにより、軟化温度の異なる試料を調製した。医薬品および高分子中を溶媒中に溶解



図1. 試料切片の測定範囲

し、乾燥することによりフィルムを調製した。フィルム中の医薬品含量は3~15%とし、70~110°Cで24時間、48時間熱処理し試料とした。マッピング測定用試料は、マイクロトームにより切断し2~3ミクロンの薄片とした(図1)。赤外物性ビームラインBL43IRでの測定は、測定波長領域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、10 μm ステップで行った。

結果および考察：

図2に、Eudragit EPO 中においてを拡散させたフィルムについて、各位置におけるTFDの濃度プロファイルを示す。TFDはEPO中の方が、RLPO中よりもより深部にまで拡散していることが確認された。また、界面(x=0)におけるTFD濃度は、RLPO中では0.58とEPO中の0.52よりも高かった。他のフィルムについても、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。さらに各高分子中での拡散後の濃度プロファイルデータから、各高分子中へのTFD、FFB、CBZの拡散速度定数を算出した[3]。

図3に各処理温度における、EPOおよびRLPOフィルム中のFFB、CBZ、TFDの拡散速度定数を示す。図3(a)に示すように、FFB含有フィルムで拡散温度90°Cの試料(左上)においては、EPO中の拡散速度が10.7 x 10⁻⁵ mm²/hであり、RLPO(左下)中の値6.2 x 10⁻⁵ mm²/hよりも高かった。同様に、TFD含有フィルムにおいても(図3(b))、すべての温度においてEPO中でのTFDの拡散速度定数は、RLPO中における値よりも大きかった。一方、FFB(図3(a)左)とCBZ(図3(a)右)の拡散速度定数はいずれの温度においても、FFBの方がCBZよりも大きかった。この結果は、混合膜中における医薬品と高分子の分子間相互作用が医薬品の拡散に影響していることが示唆された。

図4にCBZ含有フィルムのIRスペクトルを示す。Eudragitとの混合試料においてCBZのベンゼン環由来の1600 cm⁻¹付近のピークが独立して存在していることを確認した。非晶質CBZの1680 cm⁻¹のC=O基二重結合に由来するピークに注目すると、EPO系のフィルムでは1686→1687→1689→1691 cm⁻¹に、RLPO系では1683→1684→1686→1688 cm⁻¹に、それぞれCBZ濃度の低下に伴って高波数側にシフトした。また、ピークシフトの大きさはEPO>RLPOであった。CBZ非晶質単体においては、分子同士が相互作用しており、Eudragitに分散することによりCBZ同士の相互作用が低下し、新たに高分子と相互作用が生じ、結果としてピークがシフトしたと推察された。さらに、CBZとRLPOはCBZとEPOよりも相互作用が強いため、ピークシフトが大きくなったと考えられた。TFD、FFBについても、高分子添加によるIRスペクトルのピーク波数を検討したが、顕著なピークシフトは観測されなかった。

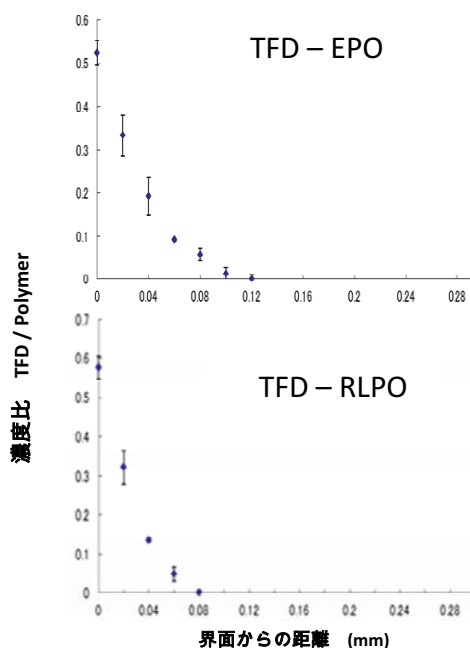


図2. Eudragit フィルム中における TFD の濃度プロファイル

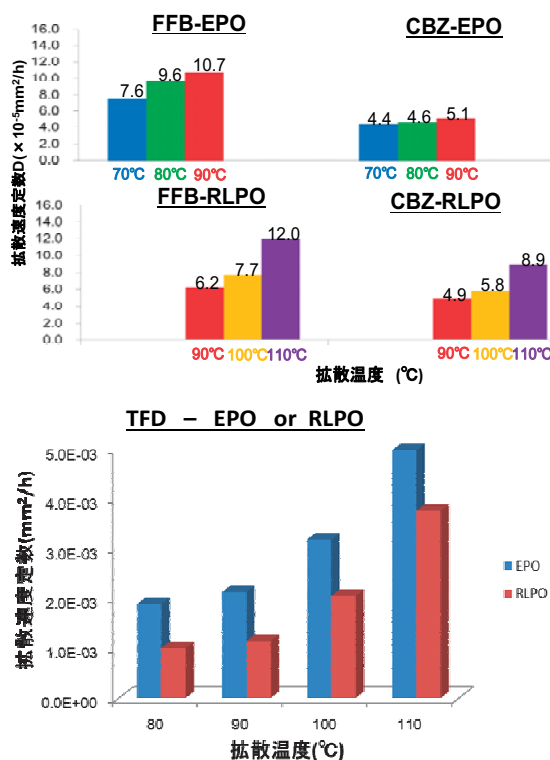


図3. 各拡散温度における高分子中の FFB, CBZ, TFD の拡散速度定数

図 5 に各医薬品の Eudragit 中における拡散の活性化エネルギーを示す。どの医薬品においても拡散の活性化エネルギーは、EPO 中の値が RLPO 中の値よりも低く、医薬品の拡散の温度依存性は、RLPO 中の方が高いことが明らかとなった。さらに、CBZ の拡散の活性化エネルギーが最も高く、CBZ と Eudragit 間の分子間相互作用の強さが、影響していることが示唆された。

本研究により、3 種類の医薬品(TFD, FFB, CBZ)について、Eudragit フィルム中における拡散測定数、拡散の活性化エネルギーが評価できた。本手法により、製剤中の医薬品の活性化エネルギーから非晶質医薬品の安定性を推測することが可能となり、非晶質医薬品を含有するフィルム型製剤の処方設計に有用と考えられる。

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).

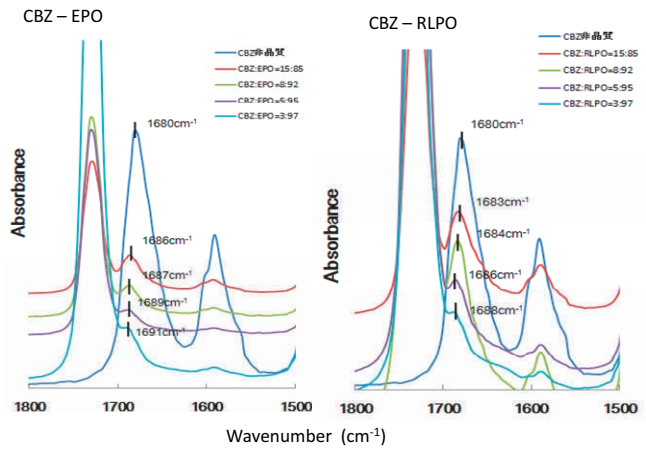


図 4. Eudragit との混合系における CBZ の IR スペクトル

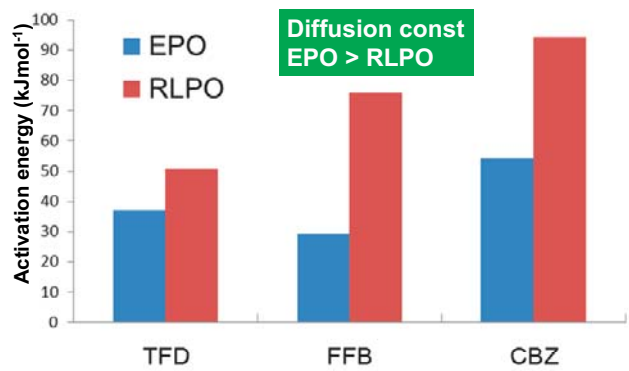


図 5. Eudragit 中における TFD, FFB, CBZ の拡散の活性化エネルギー