

有効性の高い医薬品製剤開発のための溶出挙動メカニズムの解明

米持 悦生*

1. 研究目的

経口投与された固形製剤が作用部位で薬効が発揮されるには、消化管内で薬物が溶解してから消化管粘膜を通じて吸収される必要がある。その際、水に対して難溶性の薬物は溶解速度が体内への吸収に大きく依存するので、難溶性薬物の吸収を改善するには溶解速度の向上が重要となる。医薬品原薬は製造時において、スケールアップ、純度向上等により同一多形であっても、結晶形態が変化する場合がある。他にも薬物の溶解速度が変化する要因には、粉碎による非晶質化などがあげられる。異なる晶癖の結晶は、各結晶面の成長速度の違いから生じる。結晶面はそれぞれ異なる官能基が存在しているため、面ごとに物理化学的性質が異なることが推測される。したがって、晶癖の異なる結晶は結晶全体の物理化学的性質も異なることが予想される。しかし、これまでの晶析プロセスのモニタリング方法では、物質、結晶形、粒子径を評価している場合が多く、溶解速度に及ぼす結晶形態などの物理化学的性質の影響についての報告は十分になされているとはいえない。本研究では晶析モニタリングの基礎検討のために適応可能な測定手法として、XRD・粒子形状の直接観察などの適応性について検討した。さらに、製剤の溶出性の頑健性評価のための基礎検討として、溶出メカニズムと物理化学的要因の関係について検討した。

晶癖の異なる結晶の存在が報告されている医薬品の1つに抗てんかん薬のフェニトインがある。フェニトインは水に対し難溶性で、溶解速度が吸収に大きく依存することが既に知られている。フェニトインは結晶多形が報告されておらず、晶析条件の違いで異なる晶癖の結晶が精製される。そこで本研究では、まず晶癖の異なるフェニトイン結晶を調製し、溶解速度と結晶形態との関連性についての検討を行い、さらに、結晶形態の評価方法について検討した。

* 東邦大学薬学部准教授

2. 研究結果と考察

2.1 各試料粉末の溶出試験

図1は、3段階の粒子径の粉末のE結晶とEW結晶の溶出プロファイルを示す。縦軸の溶出量は実測値を単位表面積あたりの値に換算した。溶出プロファイルの傾きから求めた初期溶出速度{(mg/L)/m²/min}を比較すると、EW結晶の値はE結晶の約1.7倍であり、EW結晶はE結晶と比較して溶出性に優れていることが確認できた。また、E結晶の粒子径ごとの初期の溶出速度を比較すると(図2)、54、61、82{(mg/L)/m²/min}と粒子径が小さいほど単位表面積あたりからの溶出速度は大きいことが確認できた。同様にEW結晶についても粒子径ごとの初期の溶出速度を比較すると、95、106、131{(mg/L)/m²/min}と粒子径が小さいほど単位表面積あたりからの溶出速度は大きいことが確認できた。

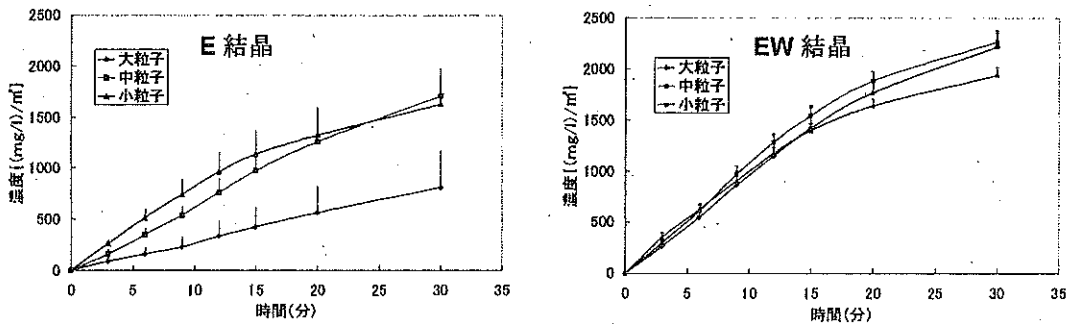


図1 E結晶とEW結晶の溶出プロファイル

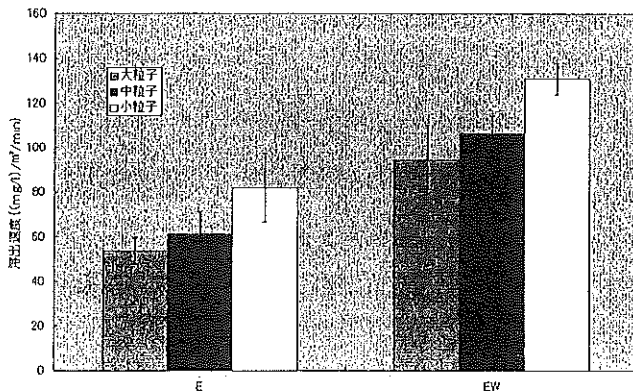


図2 各試料からの単位面積当たりの初期溶解速度

2.2 各試料の集中法によるX線回折測定

図3にE結晶とEW結晶の各結晶面のX線回折ピークの各面の相対強度を示した。E結晶の各結晶面の相対強度を各粒子径ごとに比較すると、粒子径が大きい方から順に(002)面の相対強度が小さくなることが確認できた。この結果から、粒子径が小さいE結晶ほど(002)面が表に現れていることが推察された。EW結晶では各結晶面の相対強度には特に粒子径による差は見られず、面の現れ方に差がないことが推察された

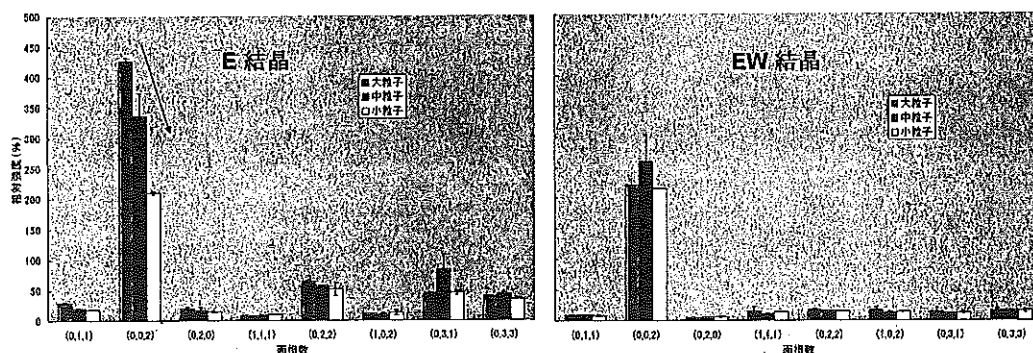


図3 各結晶面由来のX線回折ピークの相対強度

2.3 結晶形態と溶出速度の関係

図4に(002)面の相対強度に対する各結晶の溶出速度の関係を示した。E結晶においては、相対強度が小さくなるほど単位表面積あたりからの溶出速度が大きくなり、(002)面が多く表に現れるほど溶出速度が大きくなる傾向が見られた。EW結晶では同様な傾向は見られず、粒子径で面の現れ方が変化していないこと、界面活性剤の影響で溶出しにくい面のぬれ性が上がったことなどが原因として考えられた。また、EW結晶の1m²あたりからの溶出速度がE結晶と比較して高かったのは、EW結晶がE結晶と比較して(002)面が多く表面に現れていたためと推察できた。図5には、静止円盤法による溶出試験での、結晶形態と溶出速度の関係を示した。EおよびEW結晶ともに、粉末試料での結果と同様に、(002)面の回折ピーク強度と溶出速度に関連性があることが確認された。しかし、この実験系では、EW結晶の溶出速度がE結晶の溶出速度に比較し顕著に大きい傾向が認められた。図6には、試料の圧縮時の圧縮圧が(002)面のピーク強度に及ぼす影響について示した。図からも明らかな

ように、E結晶では異なる粒子サイズ間で打錠圧の変化に対する(002)面のピーク強度に差が認められなかったのに対し、EW結晶では、大、中粒子と小粒子間で2倍弱のピーク強度の差が認められた。この原因は、結晶試料の圧縮充填操作により、特定の結晶面が揃ってしまう現象、いわゆる選択配向が起こっていることが推察された。

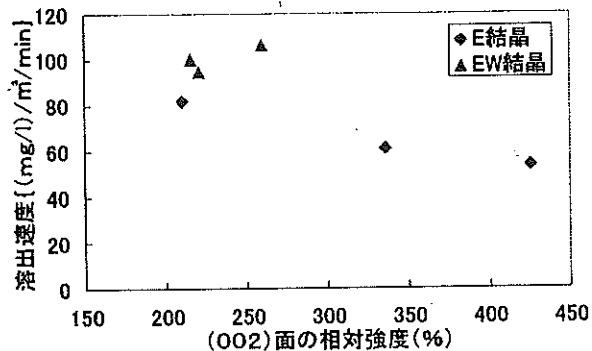


図4 粉末試料の溶出試験における、(002)面由来のX線回折ピークの相対強度と溶出速度の関係

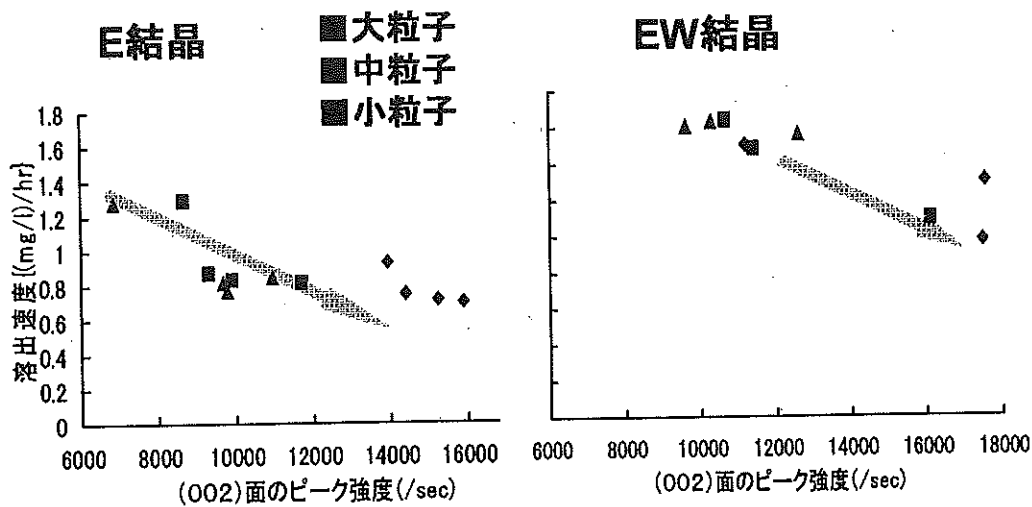


図5 静止円盤法による溶出試験における、(002)面由来のX線回折ピークの強度と溶出速度の関係

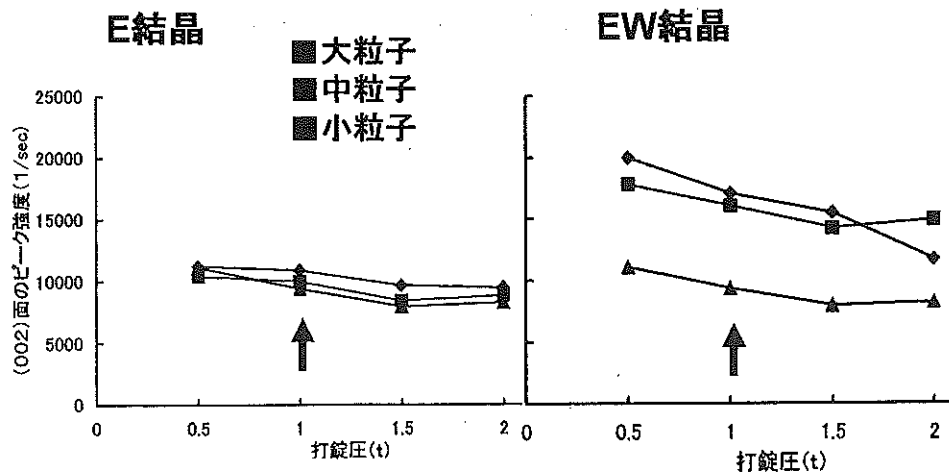


図6 粉末試料圧縮圧が(002)面由来のX線回折ピークの強度に及ぼす影響

3. 結 論

フェニトイン結晶の(002)面は、他の面と比較すると溶出の活性化エネルギー、結晶面の結合エネルギーが低く溶出しやすい。フェニトイン結晶のように晶析条件により結晶形態の異なる医薬品においては、溶出性の高い結晶面の結晶全体に占める割合を知ることにより、結晶全体の溶出速度変動因子を制御可能となることが示唆された。

本研究成果はフェニトインのみでの結果であり、今後他の医薬品についても同様の検討が必要と思われる。今後、更なるデータの蓄積を行い、溶出メカニズムの解明、確認が進むことにより、医薬品製剤の溶出プロファイルの科学的制御が可能になるとと思われる。また、本検討結果は、溶出プロファイルの頑健性を評価する場合のモデル系としての利用も考えられ、今後本分析手法の、医薬品製剤開発及び製造工程管理への応用が期待される。