Jpn. J. Hosp. Pharm.
一般論文
18(3) 204-212 (1992)

メフェナム酸とデンプングリコール酸ナトリウムの 摩砕混合物の減圧、加温処理による結晶性の低下

櫻井正太郎*, 杉原正泰
東京女子医科大学病院薬剤部†

Decrease of Crystallization of Triturated Mixtures of Mefenamic Acid and Sodium Starch Glycolate by Heating at a Reduced Pressure

SHOTARO SAKURAI*, MASAYASU SUGIHARA
Hospital Pharmacy, Tokyo Women's Medical College†

(Received August 22, 1991)
(Accepted December 16, 1991)

The triturated mixtures of mefenamic acid (MFA) and Explotab® (EX) were prepared by means of powder/powder mixing technique. After storage under reduced pressure at 60°C for 5 hr, with scanning electron microscopy, it seemed likely that EX was transformed to a porous powder. The crystal peaks of MFA by X-ray diffraction had almost disappeared. The dissolution profiles of MFA from the triturated mixtures stored under reduced pressure at 60°C for 5 hr were enhanced in comparison with that from a freshly prepared mixture. With the increase of either the storage temperature or the time under reduced pressure, the particle size of MFA tended to increase on the surface of EX, and MFA also tended to peel from the surface of EX. Consequently, the crystallization of MFA was accelerated.

Keywords—mefenamic acid; Explotab; reduced pressure; dissolution profile; X-ray diffraction; scanning electron microscopy

メフェナム酸 (MFA) とデンプングリコール酸ナトリウム (EX) の粉体/粉体混合により, ordered mixture¹⁾ が形成され, 薬物溶解性の著しい促進効果が得られることが報告されている²⁾. これらの混合物の混合性と溶出におよぼす水分含量の影響について検討した結果, 減圧下で加温保存すると結晶性が低下する傾向がみられた³⁾. 仲井ら⁴⁾ や今野ら⁵⁾ は, 薬物と多孔性粉体との相互作用について報告し, 混合後, 常圧あるいは減圧下での加温処理によって, 薬物が非晶質化することを報告している. そこで, 今回 MFA の結晶性

の低下におよぼす減圧下での保存温度と時間の影響について検討を行い, 若干の知見を得たので報告する.

実験の部

1. 試料

難溶性薬物としてメフェナム酸 (MFA, ワーナーランバート㈱) を用い, 担体としてデンプングリコール酸ナトリウム (Explotab®, 以後 EX と略す, 木村産業㈱), バレイショデンプン (PS, 藤沢アストラ㈱) およびデンプンを物理的に変成させた⁶⁾ PCS (旭化成工業㈱) を用いた. その他の薬品は試薬特級品を用いた.

† 東京都新宿区河田町 8-1; 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

2. 試料の調製法

表面改質粉体は、自動乳鉢 (ANM-200 型, 日陶科学㈱) による粉体/粉体混合法により調製した。すなわち, MFA と EX をあらかじめ乳鉢中で, スパーテルによって簡単に混合したのち, 室温で 1 時間混合操作を行った。減圧, 加温処理は真空定温乾燥器 (DP-41, ヤマト科学㈱) 中で, 減圧下, 40~100°C で 5~40 時間保存して試料とした。

3. 表面状態の評価

1) 電子顕微鏡による観察

試料の表面状態を, 走査型電子顕微鏡 (以後 SEM と略す, JSM-T20, 日本電子㈱) により観察し, 写真撮影を行った。

2) 粉末 X 線回折測定

試料の結晶状態を X 線回折測定装置 (Geiger-flex-2012, 理学電機㈱, Ni-Filter, CuK α 線) により回折角 (2θ) 4~35° の範囲を室温で測定した。

3) 示差走査熱量 (DSC) の測定

示差走査熱量計 (DSC 8230B, 理学電機㈱) を用いて昇温速度 10°C/min で, 試料量 7.3~10.2mg をアルミニウムパンを用いて測定した。

4) 比表面積測定

EX の比表面積を BET 法による流動式比表面積測定装置 (フローソープ II 2300, ㈱島津製作所) を用いて測定した。

4. 溶出試験

各試料の溶出性は, 日局 11 溶出試験法第 2 法 (パドル法) により, 日局 11 崩壊試験法第 2 液 (pH 6.8) を用い, MFA として溶解度の 1/3 以下の量を投入するみかけの sink 条件下で行った。MFA 単独の溶出試験には摩砕混合物と同様に処理したものをを用いた。

結果と考察

1. 粉末 X 線回折パターンの解析による結晶状態の評価

減圧下, 5 時間加温保存した時の温度の影響について検討し, 各試料の粉末 X 線回折パターンを

測定した結果を Fig. 1 に示す。加温温度の違いによって回折ピークに違いが見られ, とくに E で示した 60°C 付近で, MFA 由来の回折角 13.8, 21.3, 26.3° の大きな回折ピークが消失あるいは減少し, 著しい結晶性の低下が認められた。また, 100°C の保存条件下では, 回折ピークの強度がむしろ大きくなっていた。今野⁷⁾ は, 薬物と多孔性粉体との混合物を減圧下, 加温保存した場合, 薬物の非晶質化には薬物自身の蒸気圧が関係しており, 蒸気圧の高いもののほど多孔性粉体との相互作用を起こしやすいことを報告している。MFA は蒸気圧が 0.00018mmHg⁷⁾ と比較的小さく, このため, 今回の実験条件下では結晶性は低下するものの, 完全に非晶質化しにくいものと考えられる。

Fig. 2 は, EX, PS および PCS と MFA の摩砕混合物の減圧下, 加温保存したものの X 線回折パターンを比較した結果である。

PS は, MFA と混合すると EX 同様, 黄色に着色するが, 混合直後および減圧下, 60°C で 5 時間加温保存したものいずれも X 線回折ピークには著しい変化が見られなかった。また, PCS との摩砕混合物は着色せず, 回折ピークにも著しい変化が見られなかった。

黄色に着色する原因については, 何らかの相互作用が考えられ今後の検討が必要であるが, PS, PCS とともに MFA の結晶性の低下はみられなかった。

2. 電子顕微鏡による観察

MFA, EX および MFA と EX の摩砕混合物の走査型電子顕微鏡写真を Fig. 3 に示す。A の混合直後の試料では, EX 表面を MFA が粒子状に, あるいは変形して一様に覆っている様子が観察される。これを減圧下, 加温保存すると 60°C 付近で外観上, 表面の凹凸が激しく変化していた。さらに, 80°C, 100°C と保存温度を上げていくにしたがい, MFA がやや大きな粒子状態で付着していることが観察された。100°C では粒子が凝集し, 脱落しやすくなっているように見える。これらの現象は, より高温の処理により, 付着した MFA の大粒子への変化や凝集を引き起こ

Fig. 1. Changes in the X-Ray Diffraction Patterns of Triturated Mixtures of MFA and Explotab® Stored under Reduced Pressure at Various Temperature
A, MFA crystals; B, triturated mixture (fresh); C, Explotab®; D, 40°C; E, 60°C; F, 80°C; G, 100°C.

Fig. 2. Changes in the X-Ray Diffraction Patterns of Triturated Mixtures of MFA and PS or PCS Stored under Reduced Pressure at 60°C
PS: A, PS only; B, triturated mixture of MFA and PS (fresh); C, stored for 5h;
PCS: D, PCS only; E, triturated mixture of MFA and PCS (fresh); F, stored for 5h.

Fig. 3. Scanning Electron Micrographs of Triturated Mixtures of MFA and Explotab®
Stored under Reduced Pressure at Various Temperature
A, fresh; B, 40°C; C, 60°C; D, 80°C; E, 100°C.

し、EX 表面からの脱落を促し、MFA の結晶性を高める結果になっていると考えられる。

3. DSC 測定

Fig. 4 に DSC の測定結果を示す。MFA は 232.3°C に吸熱ピークが見られ、EX は 169°C 付近に幅の広い吸熱ピークが観察された。MFA と EX の摩砕混合直後では、 206°C 付近に大きな吸熱ピークが出現し、EX 由来のピークが 162°C 付近に降下しており、何らかの相互作用が示唆された。また、 232°C 付近にも小さなピークが存在し、MFA 単独の結晶が若干残っているためと考えられた。これを減圧下、加温保存したものは、摩砕混合直後と比べ、著しい変化は見られなかった。

Fig. 5 に PS あるいは PCS と MFA との摩砕混合物の DSC 測定結果を示す。PS あるいは PCS と MFA との摩砕混合直後および減圧下、

Fig. 4. DSC Curves of Triturated Mixtures of MFA and Explotab® Stored under Reduced Pressure at Various Temperature for 5h
A, MFA crystals; B, Explotab® only; C, triturated mixture (fresh); D, 40°C ; E, 60°C ; F, 80°C ; G, 100°C .

Fig. 5. DSC Curves of Mixtures of MFA with PS or PCS Stored under Reduced Pressure at 60°C
PCS: A, fresh; B, stored for 5h;
PS: C, fresh; D, stored for 5h

加温処理したもの、いずれも 232°C 付近の MFA 由来の吸熱ピークのみが観察され、EX の場合と異なり、相互作用の可能性は少ないと考えられた。

4. 処理時間の影響

Fig. 6 は減圧下、 60°C での保存時間の影響について粉末X線回折パターンを示したものである。5時間、20時間、40時間と保存時間を長くし

Fig. 6. Changes in the X-Ray Diffraction Patterns of Triturated Mixtures of MFA and Explotab® Stored under Reduced Pressure at 60°C for Various Time A, fresh; B, 5h; C, 20h; D, 40h.

ていくと、5時間保存した場合よりも回折ピークの強度がむしろ大きくなっていた。処理時間の延長により、MFA の EX 表面からの脱落や大粒子への変化が促進されていると考えられる。さらに、SEM 写真の撮影結果を Fig. 7 に示した。保存時間の延長により EX 表面に付着している MFA は、大きな粒子状あるいは凝集体に変化しており、粉末X線回折パターンの解析結果を反映していた。

5. EX の各種保存条件下での SEM による評価

Fig. 8 に各種の方法により保存した EX のみの SEM 写真を示す。A の EX を室温でデシケータ中に保存した場合、表面に小粒子が付着しているように見える。B の相対湿度 (RH) 65% に保存したものは、吸湿によりやや膨潤しているように見えるが、A と著しい違いはない。C は RH 40% に 50°C で 48 時間保存したもので、著しく変化し、表面が非常に滑らかになっている。D はデシケータ中に保存しておいたものを減圧下、 60°C で 5 時間保存したもので、いずれの粒子も表面の凹凸が激しい状態に変化していた。E は同様に減圧下、 100°C で 5 時間保存したもので、表面は B に近い状態になっていた。このように、保存条件によって EX の表面構造に著しい違いが見られ、減圧、加温保存による表面構造の変化が MFA の結晶状態の変化をもたらす原因の一つとなっていると考えられた。

Fig. 7. Scanning Electron Micrographs of Triturated MFA and Explotab® Stored under Reduced Pressure at 60°C for Various Time A, 20h; B, 40h.

Fig. 8. Scanning Electron Micrographs of Various Treated Explotab®

- A, at room temp. in desiccator;
- B, under atmospheric pressure at room temp., RH 65% for 24h;
- C, under atmospheric pressure at 50°C, RH40% for 48h;
- D, under reduced pressure at 60°C for 5h;
- E, under reduced pressure at 100°C for 5h.

6. 比表面積測定

Table 1 に EX をデシケータ中に保存しておいたもの、減圧下、60°C および 100°C で 5 時間保存したものの比表面積測定結果を示す。EX の比表面積は、活性炭 ($1208\text{m}^2/\text{g}$)⁸⁾ やメタケイ酸アルミン酸マグネシウム ($375\text{m}^2/\text{g}$)⁵⁾ などと比べ、著しく小さい値であった。減圧下、60°C で

Table 1. Specific Surface Area of Explotab®

Explotab®	Specific surface area (m^2/g)
Stored in desicator	0.22
Stored at 60°C*	0.25
Stored at 100°C*	0.23

* Stored at reduced pressure for 5hr

Fig. 9. IR Spectra of MFA in Triturated Mixtures with Explotab® Stored under Reduced Pressure at 60°C for 5hr
A, Ex; B, fresh; C, MFA; D, 60°C; E, 80°C; F, 100°C.

5 時間保存した EX の比表面積が若干ではあるが增加している結果から、EX 表面の構造の変化を反映しているものと考えられる。

7. IR 測定

Fig. 9 に MFA と EX の摩砕混合物を減圧下、加温処理したときの IR スペクトルを示す。加温温度の違いによる IR スペクトルの吸収波数に著しい変化になかったが、60°C で 5 時間保存した場合、ピークがややブロードになり、 1510cm^{-1} 付近に見られるベンゼン環の二重結合の伸縮振動由来の吸収が約 20cm^{-1} 低波数側にシフトしていた。MFA と EX の間には、ベンゼン環の π 電子系と水酸基の水素結合などの微弱な相互作用が示唆されるが、水溶液中では起こり得るが、固体状態では厳密な位置関係が要求され、考えにくい⁴⁾とされているため、今後詳細な検討が必要と考える。

8. 溶出性

Fig. 10 は各試料からの MFA の溶出性について示した。減圧下、50°C および 60°C で 5 時間保存の場合、摩砕混合直後よりもよい溶出性を示し、MFA の結晶性の低下に原因しているものと考えられる。また、80°C、100°C と処理温度を

Fig. 10. Dissolution Profiles of MFA from Triturated Mixtures Stored under Reduced Pressure at Various Temperature
●, fresh; □, 50°C; ○, 60°C; △, 80°C; ▲, 100°C; ■, MFA crystals.

Fig. 11. Dissolution Profiles of MFA from Triturated Mixtures with Various Carriers Stored under Reduced Pressure at 60°C for 5hr

●, Ex, fresh; ○, Ex, 60°C; ▲, PCS, fresh; △, PCS, 60°C; ■, PS, fresh; □, PS, 60°C.

上げると、摩砕混合直後よりもむしろMFAの溶出性が低下する傾向を示した。これは粉末X線解析やSEM写真より明らかなように、減圧下、加温によるMFA粒子の大粒子化や凝集およびEX表面からの脱落、さらに水分の蒸発による溶媒への濡れの悪さなどが原因しているものと考えられる。Fig. 11には、同様にPSおよびPCS摩砕混合物に減圧下、加温保存した試料からのMFAの溶出性について示した。PS、PCSとも保存による影響はほとんど見られず、溶出性の改善効果はEXに特有の現象であると考えられる。

結 論

MFAとEXの摩砕混合物を粉体/粉体混合法により調製し、減圧下、60°Cで5時間保存すると、EX表面の凹凸が激しい状態に変化し、MFAの結晶性が低下する傾向を示し、溶出性も改善された。同様に、減圧下、保存温度をさらに上げるかあるいは保存時間をさらに長くすると、MFA粒子が大粒子化し、EX表面から脱落しやすくなり、MFAの結晶性を高めると考えられた。MFAとEXの摩砕混合物を減圧、加温処理によって溶解性を高めるためには、最適な処理条件のあることが示唆された。

謝辞 この研究にご協力いただいた星薬科大学、永井恒司教授、町田良治助教授、高山幸三講師に感謝いたします。

引用文献

- 1) J. A. Hersey, *Powder Technol.*, 11, 41-44 (1975).
- 2) 櫻井正太郎, 鈴木佐智子, 渡辺 敦, 杉原正泰, *薬剤学*, 51, 44-50 (1991).
- 3) 櫻井正太郎, 渡辺 敦, 海老原毅, 杉原正泰, 日本薬学会第110年会(札幌, 1990).
- 4) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, J. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 4566-4571 (1984).
- 5) T. Konno, K. Kinuno, K. Kataoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 301-307 (1986).
- 6) 旭化成工業株式会社資料
- 7) T. Konno, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 1032-1034 (1990).
- 8) 炭素材料学会編, “活性炭—基礎と応用”, 講談社, 東京, 1975, p. 23.