カルバマゼピン結晶多形の溶解挙動

金庭延慶,^{*,a} 市川順一,^a 山口哲夫,^a 林 健児,^a

渉 信敏,^a 鷺見正宏^b

昭和大学薬学部,^a 昭和大学歯科病院薬局^b

Dissolution Behaviour of Carbamazepine Polymorphs

NOBUYOSHI KANENIWA,^{*,a} JUN-ICHI ICHIKAWA,^a TETSUO YAMAGUCHI,^a

KENJI HAYASHI,^a NOBUTOSHI WATARI,^a and MASAHIRO SUMI^b

School of Pharmaceutical Sciences, Showa University,^a 1-5-8, Hatanodai,

Shinagawa-ku, Tokyo, 142, Japan and Showa University Dental Hospital

Pharmacy,^b 2-1-1, Kitasenzoku, Ohta-ku, Tokyo, 145, Japan

(Received April 16, 1987)

The kinetic dissolution behaviour of carbamazepine (CBZ) polymorphs, three anhydrous forms (I, II, and III forms) and one dihydrate form (IV form), were investigated in detail by the rotating disk and dispersion methods. All of anhydrous forms showed a simultaneous phase transition from an anhydrous form to a dihydrate form during dissolution. Accordingly, a model involving a term of phase transition during dissolution was used, and the solubilities of anhydrous forms, C_{sa} , and the rate constants of crystallization process, k_r , were calculated by the rotating disk method. I and II forms showed the highest values of the solubility and the phase transition rate, respectively. Furthermore, the values of C_{sa} and k_r obtained by the dispersion method used in the above model adding a term of variable particle size were in fair agreement with those by the rotating disk method.

Keywords—carbamazepine; polymorph; anhydrous form; dihydrate form; dissolution; rotating disk method; dispersion method; crystallization rate; particle size change

一般に医薬品はその結晶形により溶解性が大きく異なる場合が多い。また難溶性医薬品では生物学的利用率と *in vitro* における溶出挙動との間に相関性のあることもよく知られている。しかし、溶解中に相変化を起こす医薬品では投与時の結晶形が異なっても生物学的利用率は等しくなる場合のあることが報告されている。^{1,2)} 前報において、難溶性医薬品カルバマゼピン (CBZ) について結晶多形及び溶媒和物が 5 種存在することを確認し、その吸湿性及び吸湿による相転移について報告した。³⁾ 本報では、この CBZ の無水物結晶多形が溶解中に 2 水和物に転移することが認められたことからその溶解機構に関して回転円盤法及び分散法を用いて比較検討したので報告する。

実 験 の 部

試料 CBZ は日本薬局方原末 (新日本薬業 K.K.) を使用した。試料調製に用いた溶媒はすべて特級品を使用した。金庭らの報告³⁾ に従い無水物結晶多形 I 形, II 形, III 形及び 2 水和物の IV 形を調製した。なお, V 形はアセトン水和物であるので本報では用いなかった。

各結晶多形及び水和物の同定 粉末 X 線回折測定 (JPX-7E (日本電子), Target Cu, 電圧 20 kV, 電流 20 mA Ni フィルター, 走査角速度 1°/min, GM 管), 示差熱分析 (DT-20B (島津製作所), 昇温速度 10°C/min, 試料量 3 mg, 窒素気流の流速 20 ml/min), 赤外吸収スペクトル (IR-2 (日本分光), Nujol 法) により各結晶多形及び水和物の確認を行った。なお, II 形及び III 形はエタノール中に放置することにより I 形への転移が認められたことから多形調製には溶液内転移にも十分考慮する必要があることが示唆された。

溶解度測定 平衡濃度法により測定した。内容量 200 ml の溶出試験器に 100 ml の再蒸留水を入れ、温度

10, 20, 30, 40, 50°C ($\pm 0.02^\circ\text{C}$) とし, 4 枚羽根プロペラを用い, 回転数 200 rpm (± 10 rpm) で攪拌した. この溶液 0.7 ml を経時的に採取して 0.45 μm ミリポアフィルター (HAWP 1300) で濾過し, 希釈後, 波長 285 nm の吸光度を分光光度計 (日立 139 形 UV-VIS spectrophotometer) で測定し濃度を求めた.

溶解速度測定 回転円盤法——先に報告したインドメタシンの装置を用い,⁴⁾ 関口らの方法⁵⁾ に準じて行った. 容量 200 ml の保温セルに再蒸留水 150 ml を入れ, 液温 20, 30, 40, 50°C ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) とし回転数 400 rpm でディスクを回転した. 溶液の採取はチューブポンプ (大洋科学工業製 Type 1500 N) で層長 5 mm の石英フローセルに流速 60 ml/min で還流し, 波長 285 nm の吸光度をレコーダーに記録し濃度を求めた. ディスクの調製は試料約 500 mg を約 2 ton/cm² で直径 20 mm の IR 打錠機で圧縮製錠した. たお, 圧縮による多形転移のないことを粉末 X 線回折測定により確認した.

分散法——分級のできる I 形についてのみ行った. 分級は Powder Tester PT-d 型 (細川鉄工所製) を使用し, 1 分間振動させ粒径 40, 110, 460, 1254 μ の 4 種を得て試料とした. 溶解速度測定は, 水浴中で日本薬局方溶出試験法用の容器に正確に量った再蒸留水 500 ml を入れ, 液温 20, 30, 40, 50°C ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) とし, 正確に量り取った試料約 0.3 g を加えて 4 枚羽根プロペラ付攪拌棒により回転数 500 rpm (± 5 rpm) で攪拌した. 溶液の採取はチューブポンプで採取口の先にガラスフィルター (40 μm) を付け濾過しながら層長 5 mm の石英フローセルに流速 45 ml/min で還流し, 波長 285 nm の吸光度をレコーダーに記録し濃度を求めた.

結 果 と 考 察

平衡濃度法による溶解度測定

Fig. 1 に平衡濃度法による溶解曲線を示した. I, II, III 形はいずれも一旦高い溶解濃度を示した後, 濃度の減少が観察され, その濃度の減少の速さは II, III, I 形の順であった. また, 23 時間後の I, II, III 形の濃度はいずれも IV 形と等しい濃度を示した. 溶解度測定後, 粉末 X 線回折測定を行ったところ, いずれの無水物も IV 形に転移していることが示された. なお, II 形の 40, 50°C は転移速度が速く測定が困難であった. 以上の結果より,

Fig. 1. Concentration-Time Curves for Forms I, II, III, and IV of CBZ in Water at Various Temperatures

(a) form I, (b) form II, (c) form III, (d) form IV. $\times$, 10°C; $\blacktriangle$, 20°C; $\triangle$, 30°C; $\bullet$, 40°C; $\circ$, 50°C.

I, II, III 形のいずれの無水物も溶解中にすみやかに 2 水和物に転移することが示され、平衡濃度法では I, II, III 形の溶解度測定は困難であることが示唆された。

回転円盤法による溶解度及び溶解速度測定

Fig. 2 に無水物である I, II, III 形及び 2 水和物である IV 形の回転円盤法による 20°C における溶解初期 10 分の溶解曲線を示した。IV 形はよい直線を示したのに対して、無水物はいずれも溶解途中で傾きが変わり、約 5 分後にはほぼ IV 形と等しい傾きを示した。このように溶解初期において無水物はいずれも 2 水和物の IV 形に転移することから、I, II, III 形と IV 形とを分けて検討した。

(A) IV 形 Fig. 3 に IV 形の溶解初期 10 分の各温度における溶解曲線を示した。温度の上昇に伴い溶解速度の増加が認められ、また、いずれの温度においても、よい直線を示したことから sink 状態とみなしその直線を最小 2 乗法で求め、その傾きを初期溶解速度 (dC/dt) とした。Table I に IV 形の各温度における dC/dt と上述の平衡濃度法より求めた溶解度 (C_{sh}) を示した。関口ら⁵⁾の方法に準じて、IV 形の dC/dt の対数と絶対温度 (T) の逆数との関係をプロットしたところ、よい直線を示したのでこの直線の傾きから、 $\Delta H + E_a$ (ΔH : heat of solution, E_a : activation energy) を求めた。更に IV 形についての van't Hoff plots の直線の傾きより ΔH を求め、

Fig. 2. Initial Dissolution Curves for Forms I, II, III, and IV of CBZ in Water at 20°C

○, form I; △, form II; □, form III; ●, form IV.

TABLE I. Dissolution Rate (dC/dt) and Saturated Concentration (C_{sh}) of Form IV of CBZ

Temp. (°C)	dC/dt ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$)	C_{sh} ($\mu\text{g/ml}$)
50	3.86	487
40	2.00	269
30	0.996	164
20	0.509	100

TABLE II. Thermodynamic Values of Form IV of CBZ

$\Delta H + E_a$ (kcal/mol)	12.7
ΔH (kcal/mol)	9.85
E_a (kcal/mol)	2.89

Fig. 3. Initial Dissolution Curves for Form IV of CBZ in Water at Various Temperatures

●, 20°C; □, 30°C; △, 40°C; ○, 50°C.

Fig. 4. Plots of the Reciprocal of Apparent Dissolution Rate Constant, $1/k_{app}$, vs. That of Square Root of Rotating Velocity for Form IV of CBZ in Water at 30°C

この ΔH の値を用いて E_a を算出した. 以上 IV 形についての熱力学的パラメーターを Table II に示した. また, 野上ら⁹⁾ の報告に基づき回転数を 200, 400, 600 rpm と変化させそのときのみかけの溶解速度定数 (k_{app}) の逆数と回転数の $-1/2$ 乗との関係を Fig. 4 に示した. よい直線が得られ, 直線がほぼ原点を通ることと, Table II に示した E_a が数 kcal/mol で界面反応などが律速となる場合に比較して極めて小さいことから IV 形の溶解はほぼ拡散律速に従うと考えられた.

(B) I, II, III 形 Fig. 2 に示したような溶解初期の無水物から水和物への相転移に関して野上ら⁷⁾ は次式のような溶解速度式を導いた.

$$dC/dt = k_t \{ C_{sa} \cdot \exp(-k_r t) + C_{sh} [1 - \exp(-k_r t)] \} \quad (1)$$

$$C = k_t (C_{sa} - C_{sh}) [1 - \exp(-k_r t)] / k_r + k_t C_{sh} t \quad (2)$$

ここで C_{sa} 及び C_{sh} はそれぞれ無水物及び水和物の溶解度, k_t 及び k_r はそれぞれ拡散移行及び結晶化の速度定数である. 結晶多形では同一溶媒中への同一分子の拡散移行であるから, I, II, III 形の k_t は IV 形の k_t の値に等しい. また, IV 形同様 I, II, III 形とも拡散律速に従うと仮定すると $k_{app} = k_t$ である. この (2) 式より, I, II, III 形の C_{sa} 及び k_r を非線形最小 2 乗法 (MULTI)⁸⁾ を用いて各温度について求めた. 得られた値を Table III に示した. C_{sa} は測定温度範囲内では I 形が一番高い値を示した. 一方, k_r は II 形が I, III 形の約 2 倍高い値を示し, II 形から IV 形への転移速度が一番速いことが示唆された. 得られた k_r 及び C_{sa} について Arrhenius plots 及び van't Hoff plots を行い, それぞれの直線の傾きから E_a 及び ΔH を求め Table IV に示した.

分散法による溶解度及び溶解速度測定

次に回転円盤法と比較検討するために, 分級可能な粒子形状をした CBZ の I 形について分散法により溶解性を検討した. Fig. 5 に I 形の 50°C, 0–10 分における粒子径の溶解性に及ぼす影響を示した. 粒子径の減少に伴って溶解速度の増加する傾向が示された. しかし, 1254 μm 以外の粒子径の試料はぬれが悪く試料が水面に浮いて水中に分散しにくいことと, またフィルター部で目づまりを起こすため溶解度及び溶解速度測定には不適であった. そこで, 1254 μm の粒子径の試料についてのみ溶解性の検討を行った. Fig. 6 に I 形, 1254 μm の分級試

TABLE III. Saturated Concentrations, C_{sa} and C_{sh} , and Rate Constants of Crystallization and Dissolution, k_r and k_t , for Form I, II, and III of CBZ at Various Temperatures

Temp. (°C)	Form	C_{sh} ($\mu\text{g/ml}$)	k_t (1/min)	C_{sa} ($\mu\text{g/ml}$)	k_r (1/min)
50	I			1260	0.342
	II	487	0.378	959	0.637
	III			1017	0.329
40	I			785	0.253
	II	269	0.336	531	0.561
	III			504	0.222
30	I			455	0.200
	II	164	0.290	338	0.454
	III			292	0.175
20	I			292	0.151
	II	100	0.243	275	0.369
	III			196	0.130

TABLE IV. Activation Energy of Crystallization, E_a , and Heat of Solution, ΔH , for Form I, II, III, and IV of CBZ

Sample	Form I	Form II	Form III	Form IV
E_a (kcal/mol)	5.05	3.48	5.68	—
ΔH (kcal/mol)	9.28	7.86	10.6	9.85

Fig. 5. Effect of Particle Size on Dissolution Rate for Form I of CBZ at 50°C

Fig. 6. Initial Dissolution Curves for Form I of CBZ in Water at Various Temperature by Dispersion Method

●, 20°C; □, 30°C; △, 40°C; ○, 50°C.

料の各温度における溶解初期 10 分の溶解曲線を示した。いずれの温度においても溶解曲線の傾きの変化が観察された。これは溶解中において水和物への転移及び粒子径の変化によると考えられた。そこで、(1) 式を基に粒子径の変化すなわち表面積の変化を考慮したモデルを検討した。溶解に伴い減少する表面積は (3) 式で表される。

$$S = \frac{6}{\rho d_0} \cdot W_0^{1/3} \cdot W^{2/3} \quad (3)$$

ここで S は表面積、 ρ は粒子密度、 d_0 は溶解初期の粒子直径、 W_0 は溶解初期の総重量、 W は時間 t のときの総重量である。(1) 式の k_t は $DS/\delta V$ (D : 拡散定数、 δ : 拡散層の厚さ、 V : 溶液の体積) で表されるので (3) 式を用いて k_t を表すと

$$k_t = \frac{6DW_0^{1/3}}{\delta V\rho d_0} \cdot W^{2/3} \quad (4)$$

更に $C = (W_0 - W)/V$ であるので、 $6DW_0^{1/3}/\delta V\rho d_0 = H$ とおくと

$$k_t = H \cdot (W_0 - VC)^{2/3} \quad (5)$$

(5) 式を (1) 式に代入して積分すると、分散法による溶解曲線は次式で与えられる。

$$\frac{3}{V} \cdot [W_0^{1/3} - (W_0 - VC)^{1/3}] = H \cdot \{(C_{sa} - C_{sh})[1 - \exp(-k_r t)]/k_r + C_{sh}t\} \quad (6)$$

TABLE V. Saturated Concentrations, C_{sa} and C_{sh} , and Rate Constants of Crystallization, k_r , of Form I of CBZ at Various Temperatures by Rotating Disk Method and Dispersion Method

Temp. (°C)	C_{sh} (μg/ml)	C_{sa} (μg/ml)		k_r (1/min)	
		Disk method	Dispersion method	Disk method	Dispersion method
50	487	1261	1294	0.342	0.339
40	269	785	746	0.253	0.251
30	164	455	457	0.200	0.203
20	100	292	292	0.151	0.151

TABLE VI. Activation Energy of Crystallization, E_a , and Heat of Solution, ΔH , for Form I of CBZ

Activity energy E_a (kcal/mol)		Heat of solution ΔH (kcal/mol)	
Disk method	Dispersion method	Disk method	Dispersion method
5.05	5.02	9.28	9.43

この (6) 式を用いて回転円盤法と同様に非線形最小 2 乗法により各パラメーターを算出した。得られたパラメーターを回転円盤法の値と合わせて Table V に示した。各温度とも C_{sa} 及び k_r は回転円盤法と分散法でよい一致を示した。得られた k_r 及び C_{sa} について Arrhenius plots 及び van't Hoff plots を行い、それぞれの直線の傾きから E_a 及び ΔH を求め Table VI に示した。 E_a 及び ΔH ともに回転円盤法の値とよい一致を示した。

総 括

CBZ の無水物結晶多形 I, II, III 形及び 2 水和物の IV 形について溶解性を検討したところ、無水物はすべて溶解中にすみやかに IV 形に転移することが示された。この無水物について溶解中での安定形への結晶化を考慮したモデルを用いて回転円盤法により k_r 及び C_{sa} を求めた。その結果、IV 形への転移速度は II 形が最も速く、溶解度は I 形が最も大きいことが示された。このことより、溶解度が最も大きく、転移速度の比較的遅い I 形の製剤への適用が期待された。更に上記モデルに粒子径の減少すなわち表面積の変化を付加したモデルを用いて分散法により、同様に k_r 及び C_{sa} を求めたところ、いずれも回転円盤法との結果とよい一致が得られた。

引 用 文 献

- 1) D. L. Simmons, R. J. Ranz, N. D. Gyanchandani, *Can. J. Pharm. Sci.*, **8**, 125 (1973).
- 2) H. Ueda, N. Nambu, T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 244 (1984).
- 3) 金庭延慶, 山口哲夫, 涉 信敏, 大塚 誠, 薬誌, **104**, 184 (1984).
- 4) 金庭延慶, 大塚 誠, 市川順一, 林 哲夫, 林 健児, 梅沢 修, 薬誌, **107**, 308 (1987).
- 5) M. Kanke, K. Sekiguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 878 (1973).
- 6) H. Nogami, T. Nagai, E. Fukuoka, T. Yotsuyanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 23 (1969).
- 7) H. Nogami, T. Nagai, T. Yotsuyanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 499 (1969).
- 8) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakasawa, T. Uno, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 879 (1981).