

Mini Disc 法と Powder 法による固有溶解速度の取得

フィジオマキナ株式会社株式会社 応用技術研究所 CTO 武田日出夫 Hideo Takeda

【はじめに】

固有溶解速度(Intrinsic Dissolution Rate, IDR)は、一定の表面積からの医薬品有効成分(API)の溶出速度である。

溶解速度は一般に、単位時間あたりに溶解媒体中に現れる溶質の質量(例： $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$)として表されるが、固有溶解速度は表面積に対して正規化されており、単位面積あたりの速度(例： $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)として表される。固有溶解速度は、多形体や溶媒和物を含む結晶状態、非晶質の程度などの固有の固体特性によって影響され、また、医薬品原料の製造工程に関連する不純物の影響によっても溶解特性は大きく変化する可能性がある。IDRはこのように医薬品開発および品質の確認に有益な情報をもたらす。米国薬局方(USP)においては<1087> INTRINSIC DISSOLUTION—DISSOLUTION TESTING PROCEDURES FOR ROTATING DISK AND STATIONARY DISKとして General Information Chapter に記載されている試験法である。

一般的に、IDRを取得するためには、試料の表面積を一定に保つための専用の圧縮ツールと DISK ツール、平底ベッセル(図1)を用いて溶出試験を実施する。しかし、一般的な溶出試験器を用いた IDR 試験では、数 100mg/ベッセルの API を使用するケースが多く、医薬品の初期段階においては API の確保が困難な場合がある。本アプリケーションノートでは、 μ DISS システムと Predictor ソフトウェア(いずれも Pion,

Inc.)を用いた、小容量での IDR 測定手法を紹介する。



図1 一般的な DISK ツールと平底ベッセル

【 μ DISS と Predictor ソフトウェア】

Pion, Inc.の μ DISS システム(図2)は、 $\sim 20\text{mL}$ の少量の試験液で溶出試験を実施することのできるシステムである。 μ DISS システムは In-Situ UV プロブを備えており、試料溶液中の化合物濃度を最短 2 秒間隔で記録することができる。小容量溶出試験器のゴールドスタンダードとして、Pion, Inc.の本社である米国のみでなく、欧州、日本を含むアジア各国で医薬品開発に広く使用されている。

Predictor ソフトウェアは、2023 年にリリースされた μ DISS など取得されたデータの解析用ソフトウェアである。ヒトにおける %Fa 予測など様々な機能を備えたソフトウェアであるが、本アプリケーションノートでは Mini Disc IDR 解析と Powder IDR 解析に焦点を当てる。



図2 μDISS システム

【Mini Disc IDR 法】

<理論>

(Mini)Disc IDR 法においては、濃度-時間曲線から近似直線を作成し、近似直線の傾きから単位時間あたりの API 濃度変化を求め、IDR を算出する(式 1)。

$$IDR_{Disc} = V \frac{dc}{dt} \times A_{Disc} \quad \text{式 1}$$

V: 試験液量(mL, Predictor での表示: Assay Volume)

A_{Disc} : Disc の表面積(cm^2 , Predictor での表示: Disc Surface Area)

<試料の準備>

専用の圧縮ツールを使用して、直径 3mm の Mini Disc に API を 50kgf で 1 分間圧縮する。圧縮後、Mini Disc を Disc 用スターラーにセットし、圧縮された API 表面が平らでなめらかであることを確認する(図 3)。



図3 Mini Disc に圧縮された API(カルバマゼピン)

<試験の開始>

μDISS 用 24mm バイアルに Mini Disc をセットしたスターラーを入れ、UV プローブを下降させる。

試験開始とともに試験液(事前に脱気し、37°Cに加熱した液)を分注し、スターラーを回転させる(図 4)。



図4 Mini Disc IDR Assay のセットアップ

<試験終了>

試験終了後、試料表面が平らで滑らかな状態を保っていることを確認する。式 1 に示したように、 A_{Disc} は試験全体を通して一定である必要があるため、試験後に試料が崩壊している場合は圧縮荷重を変更するなどの検討を行う。

<データの解析>

Predictor ソフトウェア上で溶出曲線を確認し、濃度が直線的に増加している領域を選択する(図 5)。Disc IDR Assay の解析に必要なパラメーターである Assay Volume (mL)、Disc Surface Area (cm², 3mm Disc を使用する場合は 0.0707 cm²)を入力する。

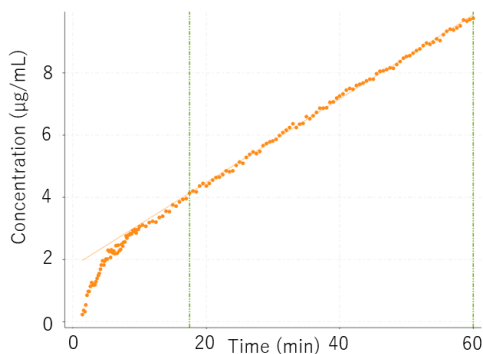


図 5 Predictor ソフトウェア上で表示させた Disc IDR Assay の時間-濃度曲線。例として、カルバマゼピンの Disc IDR Assay 結果を示す。例黄緑色の点線で挟んだ時間範囲(17 分~60 分、選択範囲内の R²>0.998)を IDR 計算に使用した。

Disc IDR 計算結果 : 38.2 µg · min⁻¹ · cm⁻²

【Powder IDR 法】

<背景と理論>

Disc IDR 法は、IDR の算出に広く使用される一般的な手法である。一方、溶解度が低い API においては、試料溶液が低濃度となるため、データのばらつきを抑えた十分に直線性の良いデータを得るためには長時間の試験が必要となる場合がある(図 6)。

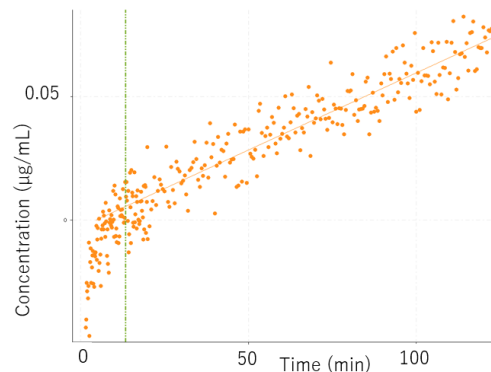


図 6 低溶解度の API を用いた場合の Disc IDR Assay。例として、アリピラゾールを用いて、pH6.5 のリン酸緩衝液中で 2 時間のアッセイを行った結果を示す。

選択範囲内の R²=0.8758,

Disc IDR 計算結果 : 0.177 µg · min⁻¹ · cm⁻²

Disc IDR法でのIDR取得が困難な場合、粉末試料を用いたPowder IDRが有効な場合がある。粉末試料を用いることで試料の表面積を増やし、時間当たりの溶解量を増加させることができるためである。

Powder IDRの計算は、PredictorソフトウェアのPowder Dissolution Assayを用いる。Powder Dissolution Assay においては、濃度-時間曲線から、式2に示す指数式への近似を行い、APIの溶解度(S)および溶解速度係数(k_{Diss})を決定する。

$$C(t) = S \cdot (1 - e^{-k_{Diss} \cdot (t-t_0)}) \quad \text{式2}$$

式 2 の計算が完了すると、Predictor は k_{Diss} の値を適用して、粒子サイズ分布が単分散であると仮定して、粉末の初期面積、初期半径、粒子数、API の固有溶解速度を算出する。

<試料の準備>

飽和溶解度の 10 倍程度の量になるように、粉末の API を秤取する。μDISS 用クロススターラーバーを入れる。

<試験の開始>

μDISS 用 24mm バイアルにクロススターラーバーおよび前手順で秤取した API を入れ UV プロブを下降させる。

試験開始とともに試験液(事前に脱気し、37°Cに加熱した液)を分注し、スターラーを回転させる。

<試験終了>

試験終了後、試験液中に十分な量の粉体試料が溶け残っていることを確認する。Powder IDR においては、粉体の表面積(すなわち粒子数と粒子径)が一定であるという仮定が行われているため、試験終了後に十分な量の粉体が溶け残るよう、飽和溶解度の 10 倍程度の量の粉体を使用することが重要である。

<データの解析>

Predictor ソフトウェア上で溶出曲線を確認し、溶出曲線の立ち上がりから濃度がプラトーに達している領域までを選択する(図 7)。Powder IDR の計算に必要なパラメーターである Assay Volume (mL)、API Weight, Molecular Weight, Density, Temperature, Stir Speed を入力する。

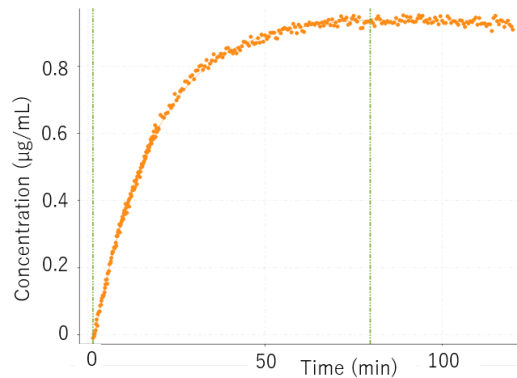


図 7 低溶解度の API を用いた場合の Powder IDR 解析結果。例として、アリピプラゾールを用いた結果を示す。

選択範囲内の $R^2=0.9720$,

Powder IDR 計算結果 : $0.125 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$

【まとめ】

一般的には溶出試験器を使用して実施される固有溶解速度(IDR)の算出について、本アプリケーションノートではμDISSシステムを使用した場合の試験手順の概要を解説した。μDISSシステムを用いることで、(別途検量線の作成は必要であるが)数 mg という少量の API で試験が可能である。Disc IDR 法での定量が難しい難溶性化合物の IDR においては、Powder IDR 法による IDR の算出も行うことができる。

試験手順や機器について詳細のご説明を希望される場合は、フィジオマキナ株式会社担当者までお問い合わせください。