
 解説

固形医薬品と製剤添加剤との相互作用

米持悦生*, 山本恵司**

(受取日: 1998年9月16日, 受理日: 1998年9月21日)

Interaction between Solid Drug and Pharmaceutical Additives

Etsuo Yonemochi* and Keiji Yamamoto**

(Received September 16, 1998; Accepted September 21, 1998)

This review describes the interaction between drug and pharmaceutical additives. The potential compatibility of several commonly used pharmaceutical additives with picotamide was evaluated using DSC. Mechanical treatments (blending, grinding, or kneading) of samples were also evaluated. Mechanical stress displayed an increased hygroscopicity of mixtures with glucose and lactose, as well as some solid-solid interactions with lactose. DSC studies have been carried out with amorphous solid dispersions of indomethacin and PVP. Values of glass transition temperature as a function of mixture composition followed the ideal Gordon-Taylor equation up to about 50% PVP. Thermal properties of ethenzamide in the mixtures with porous additives, porous crystalline cellulose and controlled pore glasses, were investigated by DSC. In the DSC curves of the mixtures of drug and the porous additives, an anomalous endothermic peak was observed. This endothermic peak was related to the adsorption of the drug into the pore of porous additives. Thermal behaviors of the mixture of benzoic acid or methyl-p-hydroxybenzoate with cyclodextrins were studied by DSC. Several thermal events were observed on the DSC curves, which were assigned to the inclusion formation and the release of the guest molecules from inclusion compound by X-ray diffractometry and infrared spectrometry.

1. 緒言

固形製剤には通常数種類の添加剤が混合されており、製剤の開発時、特にプレフォーミュレーション時には、用いようとする添加剤と主薬たる医薬品との相互作用は非常に重要な因子となる。逆に、製剤開発時において、あらかじめ用いようとしている医薬品と添加剤の物理的、化学的相互作用の知識が得られた場合には、非常に大きなアドバン

テージとなりうる。さらに、固体分散体の調製による、添加剤を用いた医薬品の溶出性、バイオアベイラビリティの改善は、積極的に両者の相互作用を利用した例としてあげられる。固体分散体の調製には、マンニトール、シクロデキストリン (CD) などの糖類、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリビニルピロリドン (PVP) などの水溶性高分子化合物を用いる方法などが報告されている。これら固体分散体中では、医薬品の非晶質化などの物理的相互作用、

* 東邦大学薬学部, 〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1

School of Pharmaceutical Sciences, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

** 千葉大学薬学部, 〒263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-33

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, 1-33 Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

Table 1 Thermal parameters of picotamide (PICO) in binary mixtures with excipients.

Excipient	Peak $T / ^\circ\text{C}$				Onset $T / ^\circ\text{C}$				Enthalpy/ J g^{-1}			
	Physical		Aged		Physical		Aged		Physical		Aged	
	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix	Mix
Stearic acid	125.8	121.5	103.8	118.4	103.8	97.4	91.5	101.9	22.6	19.8	24.2	56.1
Palmitic acid	119.8	114.8	108.1	124.8	87.1	86.4	83.2	104.4	24.4	19.8	44.3	26.3
Stearyl alcohol	133.7	133.1	120.2	133.6	127.8	126.0	101.3	127.7	58.2	56.9	67.2	61.5
PEG 20000	132.0	130.4	111.0	131.8	123.2	120.4	83.2	124.6	23.7	32.1	57.8	41.4
Mg Stearate	135.4	133.8	135.1	134.9	128.9	127.6	128.5	127.6	73.6	66.0	35.7	65.1
Glucose	133.4	119.9	109.9	132.9	127.5	113.5	97.2	127.2	68.0	57.0	66.1	73.6
Sorbitol	110.3	106.7	102.8	111.4	102.7	90.8	-	92.0	57.4	27.3	-	28.8
Lactose	133.9	121.2	115.9	133.8	128.2	114.1	99.2	127.8	71.4	64.0	74.9	76.1
Mannitol	132.6	127.8	112.3	132.7	127.2	121.4	101.3	127.1	74.0	61.5	65.9	75.9

分解などの化学的相互作用などが報告されており、その相互作用発現機構の簡便で高感度な解析方法に熱分析がしばしば利用されている。

2. DSC 測定による製剤添加剤と医薬品の相互作用

製剤開発におけるプレフォーミュレーション段階において、医薬品と添加剤との相互作用のスクリーニングへの熱分析の利用は、非常に有効であることが知られている。Table 1, Fig.1 は、DSC 測定により、繊維素溶解、抗血小板凝集薬 Picotamide (PICO) とステアリン酸、パルミチン酸など9種類の添加剤との相互作用発現の有無を検討したものである。¹⁾ ブドウ糖、乳糖との混合系の Coground mixture, Aged physical mixture などにおいて、吸着水による新たなピークが低温側に認められ、試料が吸湿していた。この結果は、これら添加剤の製剤への添加により、製造工程あるいは保存時に問題が生じる可能性がある。さらに、乳糖との混合系ではさらに、Coground mixture dehydrated においてもピーク形状に変化が見られ相互作用が起こっていた。また、ステアリン酸マグネシウムとの混合によっても、新たな吸熱ピークが確認され、DSC 測定が添加剤の簡便、迅速なスクリーニングに非常に有効であるといえる。

添加剤と医薬品の相互作用は、難溶性薬物の溶解性改善を目的とした、固体分散体調製時にもしばしば見受けられる。Fig.2 および Table 2 にインドメタシンと PVP をメタノールに溶解後、溶媒を留去し調製した固体分散体の、DSC 測定の結果を示す。²⁾ これら試料は非晶質であり、DSC 曲線にはガラス転移、結晶化および融解のピークが観察される。PVP 含量が増加するに従い、ガラス転移温度 (T_g)、結晶化温度 (T_c) の上昇、および、結晶化熱 (ΔH_c) の低下

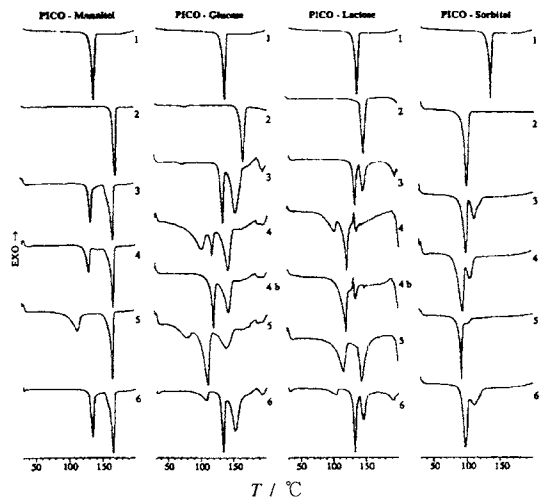


Fig.1 DSC curves of picotamide (PICO) and the 1:1 w/w mixed systems with excipients. 1, PICO; 2, excipient; 3, physical mixture; 4, coground mixture; 4b, coground mixture dehydrated; 5, kneaded mixture; 6, aged physical mixture.

が認められる。得られた試料の T_g と PVP 含量の依存性を Gordon-Taylor 式に当てはめると、PVP 含量 50% までは良好な適合性が認められた。低分子化合物の添加による高分子化合物の T_g の低下は、可塑効果として知られている。Gordon-Taylor 式は各成分の自由体積の重量分率による寄与をもとに導かれている式であり、実験結果がこの式に適合していることは、PVP 含量 50% 以下では、インドメタシンと PVP の間に複合体の生成などが起こっていないことを

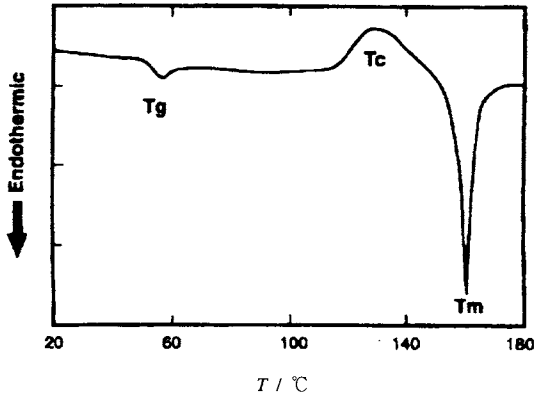


Fig.2 Typical curve obtained from DSC calorimetry of amorphous indomethacin-PVP coprecipitates.

Table 2 Glass Transition Temperature (T_g), Crystallization Temperature (T_c), and Heat of Crystallization (ΔH_c) for Indomethacin Coprecipitates Obtained by DSC.

%PVP (w/w)	$T_g/^\circ\text{C}$	$T_c/^\circ\text{C}$	$\Delta H_c/\text{J g}^{-1}$
0	50	97	87.0
5	55	129	67.6
10	60	133	21.2
20	66	135	4.4

Heating Rate, $20^\circ\text{C min}^{-1}$

示唆するものである。この実験結果は、DSC測定により固体分散体中での分子間相互作用の機構まで推察可能であることを示すものである。

この系の他にも、Ofloxacinと尿素、マンニトールの系、ウルソデスオキシコール酸とPEG6000、尿素あるいはマンニトールの系で調製した固体分散体中での分子間相互作用が、DSC、粉末X線回折(XRD)、IRスペクトル測定などにより検討されている。^{3,4)}

3. 多孔性添加剤と医薬品の相互作用

添加剤として細孔構造を持った多孔性添加剤を用い、医薬品と混合した場合の相互作用についてもDSCにより検討されている。添加剤として多孔性の結晶セルロース(Porous Crystalline Cellulose:PCC)、医薬品としてエテンザミド(EZ)を用いた混合系のDSC測定の結果をFig.3に示した。⁵⁾ EZ混合率10%以下の混合系の場合、DSC曲線上には何らピークは認められない。この試料のDSC測定後における

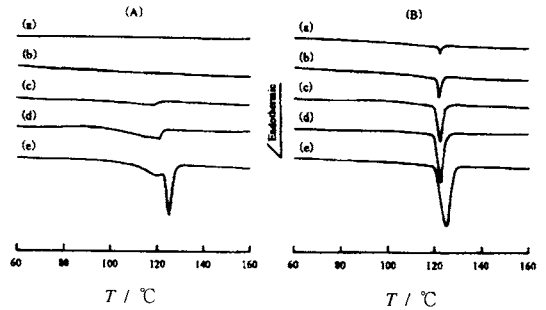


Fig.3 DSC curves of physical mixtures of PCC or MCC with EZ.

(A) PCC-EZ mixture, (B) MCC-EZ mixture; (a) 5% EZ, (b) 10% EZ, (c) 20% EZ, (d) 30% EZ, (e) 50% EZ; heating rate, 2°C min^{-1} .

XRD測定の結果、試料は非晶質状態であり、試料中のEZはDSC測定中に非晶質化していた。EZ混合率50%の試料では、123°CにEZの融解に由来する吸熱ピーク、さらにこの融解ピークの低温側に別の吸熱ピークが観察され、EZとPCCの間に何らかの相互作用が発現していた。一方、細孔構造を持たない結晶セルロース(Microcrystalline cellulose: MCC)との混合系では、EZの融解以外には何らピークが認められず、両者の間に相互作用は起こらなかった。これらの結果は、PCCとの混合系において120°C以下に認められた吸熱ピークが、PCCの細孔構造の影響によるものであることを示していた。

この例の他にも、非常に均一な細孔径を持った多孔性添加剤、多孔性ガラス粉体(Controlled Pore Glass: CPG)を用いて、添加剤-医薬品間の相互作用について検討されている。Fig.4は、平均細孔径120ÅのCPG120にMethyl Parahydroxybenzoate(MPHB)を異なった混合率で混合した試料のDSC測定の結果である。⁶⁾ DSCの1st runから明らかなように、MPHB 10%混合系では110°C付近に融点とは異なったブロードな吸熱ピークが観察され、MPHBの融点付近には何ら熱的な反応は認められなかった。MPHB含量を増加させるに従い、110°C付近のブロードなピークは明確になった。MPHB含量30%未満の試料では、MPHB結晶融解によるピークは認められず、混合系中のすべてのMPHBはDSC測定後にはCPG細孔中に存在していると考えられた。DSCの2nd runにおいてはMPHB含量40%以下の試料では、吸熱ピークは20°C低温側へシフトし、さらに2つに分裂した。混合比40%以上でも、1st runで認められたブロードなピークは、低温側へシフトし2つに分裂した。一方、MPHBの融解によるピークでは、温度は変化しないものの、ピーク面積は減少した。DSCの1st run

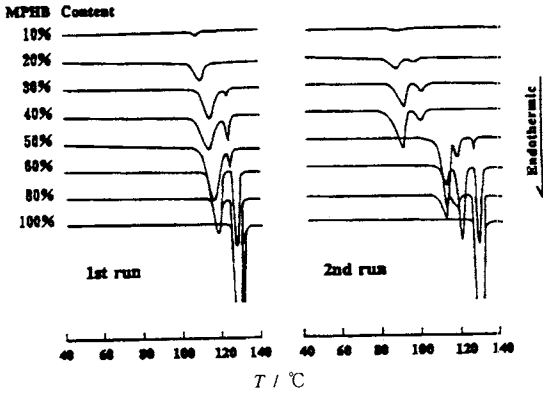


Fig.4 DSC curves of physical mixtures of MPH and CPG120 at various MPH contents.

後の試料のXRD測定では、MPH結晶の回折ピーク強度の減少が観察された。さらにIRスペクトル測定からも、CPG細孔中へのMPHの吸着が観察された。また、DSCの1st runにおいて観察される110℃付近の吸熱ピークには、測定圧力依存性が認められ、このピークがCPG細孔中へのMPHの吸着によるものであることが確認された。一方、DSCの2nd runで認められる低温側の吸熱ピークは、CPGの細孔径が小さくなるほど低温側にシフトする傾向が認められた。この結果は、細孔中に存在する結晶の融点降下現象から導かれた式に良く適合し、2nd runにおける低温側の吸熱ピークは、CPG細孔中でのMPHの融解によるものであることが確認された。このような、医薬品の加熱中における添加剤への吸着現象は、細孔構造を持たなくとも大きな比表面積を持った添加剤の場合にも報告されている。⁷⁾ 製剤添加剤として汎用されている軽質無水ケイ酸と安息香酸の混合系についてDSC測定を行ったところ、安息香酸の融解ピークは、添加剤の混合率が多くなるに従い低温側へシフトし、さらに、ピーク面積はその混合物中の安息香酸が本来示すはずの結晶の融解ピーク面積より減少した。安息香酸含量20%以下の試料では、安息香酸の融解ピークは認められなかった。

4. シクロデキストリンとの密封系における相互作用

近年、医薬品添加物として種々研究がなされて使用されているシクロデキストリン (CD) は、非還元性の環状オリゴ糖であり、構成単位のD-グルコピラノースが α -1,4結合している。構成単位のD-グルコピラノースが6あるいは7個からなるものをそれぞれ α 、 β -CDという。 α -CD6水和物には2種の結晶形があることが知られており、そのひとつは2個の結晶水がCD空洞内部に位置するForm A、もう

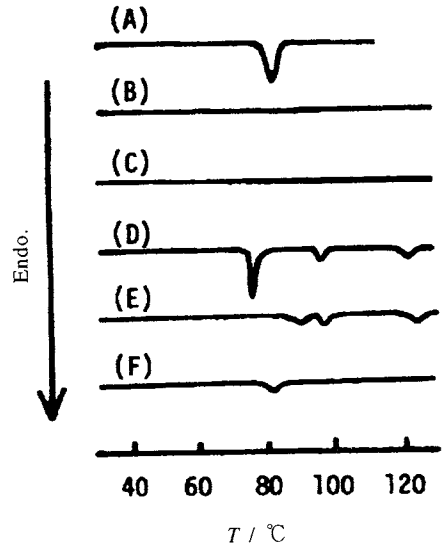


Fig.5 DSC curves of CD and benzoic acid (BA)-CD hydrate systems.

(A), α -CD hydrate (form A); (B), α -CD hydrate (form B); (C), β -CD hydrate; (D), physical mixture of BA and α -CD hydrate (form A); (E), physical mixture of BA and α -CD hydrate (form B); (F), physical mixture of BA and β -CD hydrate.

1種 (Form B) は1個の結晶水が空洞内部に位置する。Form Aは、加熱によりForm Bへ転移することが知られている。また、吸湿した非晶質 α -CD (水分含量14%)は、DSC測定容器内で加熱すると75℃で結晶化を起こしForm Bが生成することが知られている。⁸⁾

このCDに安息香酸を混合し、両者の相互作用を検討するためDSC測定が行われている。Fig.5は、CD水和物および、安息香酸とCD水和物の混合系について液体試料用密封パンを用いてDSC測定を行った結果である。Form Aは、78℃にForm Bへの転移による吸熱ピークが認められるが、Form Bではいずれのピークも認められない。Form A-安息香酸系 (D) (モル比 1:1) では、78、93℃に吸熱ピークが認められ、Form B-安息香酸系 (E) (モル比 1:1) では、87、93℃に吸熱ピークが認められた。これら試料と同条件で加熱した試料のXRDパターンの測定結果をFig.6に示した。 α -CD6水和物-安息香酸混合物は、90℃での加熱により包接化合物が生成しており、これら吸熱ピークが包接化合物形成に関係していることが推察された。さらに、得られた包接化合物は、共沈法により生成するモル比 1:2の包接化合物とは異なった結晶構造、筒型構造であった。一方、 β -CD水和物のDSC曲線 (C) 上には130℃以下に何もピーク

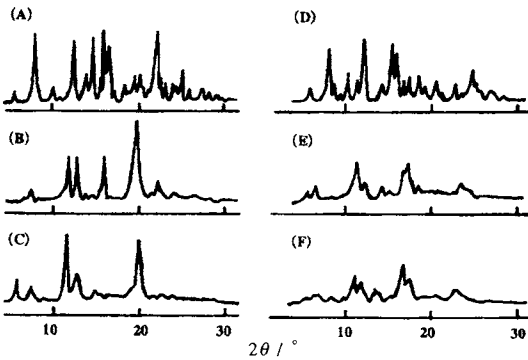


Fig.6 Powder X-ray diffraction patterns of BA-CD hydrate system.

(A), physical mixture of BA and α -CD hydrate; (B), mixture of BA and α -CD hydrate heated at 90 °C for 30 min; (C), BA and α -CD inclusion compound prepared by the coprecipitation method; (D), physical mixture of BA and β -CD hydrate; (E), mixture of BA and β -CD hydrate heated at 90 °C for 30 min; (F), BA and β -CD inclusion compound prepared by the coprecipitation method.

クが認められなかったが、 β -CD水和物-安息香酸系 (F) のDSC 曲線では、82 °C に小さな吸熱ピークが認められた。90 °C まで加熱した同試料のXRD パターンから、この吸熱ピークが安息香酸分子のCD 空洞内への包接化によるものであることが確認された。また曲線D, E 上の121 °C における吸熱ピークは過剰の安息香酸結晶の融解によるものであった。この他にも、医薬品としてMPHBを用い α -CDとの混合系についてDSC, XRD測定が行われている (Fig.7)。⁹⁾ DSC 曲線で認められる78 °Cの吸熱ピークより高い85 °Cまでの加熱においては、XRD パターン (B) にMPHBと α -CD 6水和物のForm Bの特微的な回折ピークが確認された。95 °Cまで加熱した試料のXRDパターン (C) は、MPHBと α -CDの包接化合物に一致し、包接化合物形成が確認された。

同様の実験は、シクロデキストリンの2,6位の水酸基がメチル化されたジメチル β -シクロデキストリン (DM β CD) との混合系についても検討されている。¹⁰⁾ 等モルの安息香酸とDM β CDの混合物のDSC測定結果および、各温度まで加熱した試料のXRDパターンから、この系においてもDSC 曲線上100 °C付近の吸熱ピークが、包接化合物形成によるものであり、230 °C付近の吸熱ピークが、包接化合物からの安息香酸の昇華によるものであることが確認された。さらに、非晶質CDとの混合系ではより複雑なDSC挙動が観察された。¹¹⁾ 等モルの安息香酸とDM β CDの混合粉砕物の

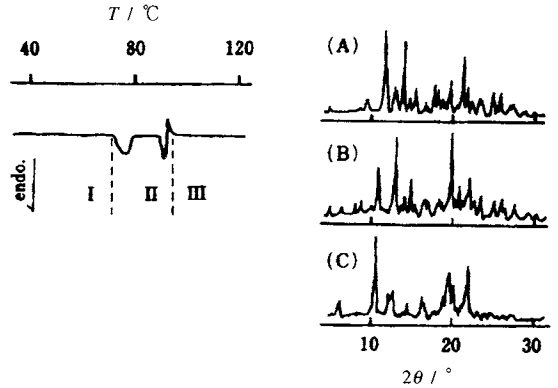


Fig.7 DSC curve and powder X-ray diffraction patterns of a mixture of methyl-*p*-hydroxybenzoate and α -CD.

(A), heated to 70 °C; (B), heated to 85 °C; (C), heated to 90 °C.

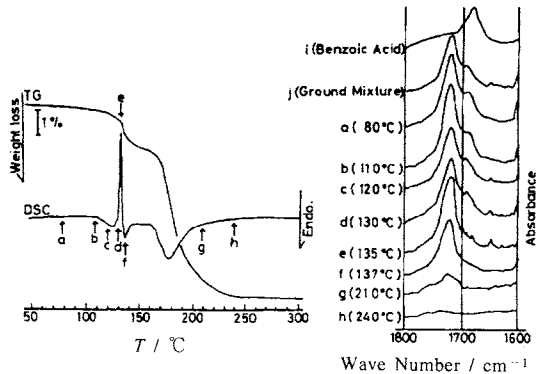


Fig.8 Correlation of TG and DSC curves with FTIR spectra of DM β CD-benzoic acid ground mixture (a molar ratio, 1 : 1) heated up to (a) 80 °C, (b) 110 °C, (c) 120 °C, (d) 130 °C, (e) 135 °C, (f) 137 °C, (g) 210 °C, (h) 240 °C; (i) benzoic acid without heating, (j) ground mixture without heating.

DSC, TG測定結果および、各温度まで加熱した試料のIRスペクトルをFig.8に示す。DSC 曲線上130 °Cに発熱ピーク、137, 175 °Cに吸熱ピークが観察された。TG 曲線から、吸熱ピークが観察された温度領域で重量減少が見られ、安息香酸が昇華していることが確認された。さらに、IR スペクトルから、安息香酸結晶で認められる1683 cm^{-1} のピークが135 °Cで消失し、包接化合物由来の1720 cm^{-1} のピークのみとなることより包接化合物生成が確認された。この試

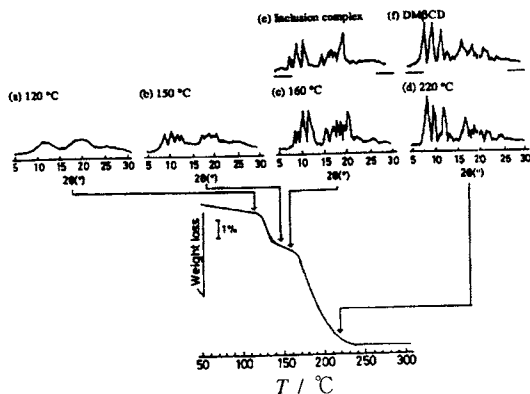


Fig.9 X-ray diffraction patterns of DMβCD-benzoic acid mixture after heating to various temperatures; heating to (a) 120 °C, (b) 150 °C, (c)160 °C, (d) 220 °C, (e) inclusion complex, (f) DMβCD crystals.

料を200℃以上に加熱することにより、 1720cm^{-1} のピークが消失し、安息香酸が昇華したことが確認された。加熱による試料のXRDパターン変化 (Fig.9) から、160℃までの加熱により包接化合物が結晶化し、同時に、余分な安息香酸分子が昇華すること、さらに、220℃までの加熱により包接化されていた安息香酸分子がCDから脱離することが確認された。このほかにもNaphthalene, *p*-Nitrophenol, 1-AdamantanolとDMβCDの混合系でも、DSC測定中に包接化合物が生成することが確認された。^{12,13)}

文 献

- 1) P. Mura, M. T. Faucci, A. Manderioli, S. Furlanetto and S. Pinzauti, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**, 747 (1998).
- 2) M. Yoshioka, B. C. Hancock and G. Zografis, *J. Pharm. Sci.* **84**, 983 (1995).
- 3) S. Okonogi, T. Oguchi, E. Yonemochi, S. Puttipatkhachorn and K. Yamamoto, *Int. J. Pharm.* **156**, 175 (1997).
- 4) S. Okonogi, E. Yonemochi, T. Oguchi, S. Puttipatkhachorn and K. Yamamoto, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **23**, 1115 (1997).
- 5) K. Matsumoto, Y. Nakai, E. Yonemochi, T. Oguchi and K. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 314 (1998).

- 6) E. Yonemochi, M. Kojima, A. Nakatsuji, S. Okonogi, T. Oguchi, Y. Nakai and K. Yamamoto, *J. Colloid Interface Sci.* **173**, 186 (1995).
- 7) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, T. Oguchi and M. Yamamoto, *Yakugaku Zasshi* **107**, 294 (1987).
- 8) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada and D. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 4609 (1987).
- 9) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, T. Oguchi, H. Saito and D. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **37**, 1055 (1989).
- 10) T. Hanawa, Y. Nakai, E. Yonemochi, T. Oguchi and K. Yamamoto, *Netsu Sokutei* **22**, 11 (1995).
- 11) T. Hanawa, E. Yonemochi, T. Oguchi, Y. Nakai and K. Yamamoto, *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **15**, 91 (1993).
- 12) D. Watanabe, M. Ohta, Z. J. Yang, E. Yonemochi, T. Oguchi and K. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **44**, 833 (1996).
- 13) T. Oguchi, K. Kojima, D. Watanabe, E. Yonemochi and K. Yamamoto, *Yakuzaigaku* **56**, 92 (1996).

要 旨

固形医薬品と製剤添加剤の相互作用について概説した。医薬品Picotamideへの汎用されている製剤添加剤の適合性についてDSCを用いて検討した。さらに、試料の熱的性質への、混合・粉碎・混練などの物理的処理の影響について検討した。これら処理の結果、Picotamideとブドウ糖、乳糖との混合系では、吸湿性の変化、さらに乳糖との系では相互作用の発現が観察された。インドメタシンとPVPの非晶質固体分散系についてDSC測定を行った。PVP含量50%以下の系においては、試料のPVP含量とガラス転移点の関係は、Gordon-Taylor式に良く一致した。多孔性添加剤(多孔性結晶セルロース, 多孔性ガラス)とエテンザミド, Methyl Parahydroxybenzoateとの相互作用についてDSC測定を行った結果、これら試料のDSC曲線には融点より低温側に異常なピークが観察された。この吸熱ピークは薬品の添加剤細孔中への吸着によるものであった。安息香酸, Methyl Parahydroxybenzoateと各種シクロデキストリンとの加熱による相互作用についてDSCにより検討した。種々の吸熱ピークがDSC曲線上に観察された。粉末X線回折測定, IRスペクトル測定による検討の結果、これらピークは、薬品とシクロデキストリンとの包接化合物生成, 包接化合物結晶からのゲスト薬品の脱離によるものであった。