



高分子添加による固体分散体の結晶化抑制

紺野 肇

(受取日：2010年8月31日，受理日：2010年10月21日)

Inhibitory Effect of Polymer on Solid Dispersion against Crystallization

Hajime Konno

(Received Aug. 31, 2010; Accepted Oct. 21, 2010)

Solid dispersion is recognized as promising formulation technology to improve solubility and bioavailability of poorly soluble compounds. However, its practical application for commercial products is still challenging because of its physical/chemical instability. It is very important to know why polymers in solid dispersions stabilize amorphous compounds for coping with challenges. Although stabilization mechanisms of polymer in solid dispersions have been reported, their details are still need to be investigated. In this review, the study results investigating the effects of polymers in solid dispersions against crystallization are introduced to establish theoretical rationale for selecting appropriate carriers of solid dispersions in formulation development of pharmaceutical products.

Keywords: amorphous, solid dispersions, polymer, moisture

1. はじめに

薬物の溶解性は溶出性や経口吸収性に大きな影響を及ぼすが、昨今開発中の薬物においては難水溶性薬物の割合が増加し、このことが製剤開発における大きなハードルの一つとなっている。このため、難水溶性薬物の溶解性改善のために結晶のナノ粒子化やシクロデキストリンによる薬物の包接化など様々なアプローチが検討されているが、その中でも薬物の非晶質化は難水溶性薬物の溶出挙動や経口吸収性改善に有用なアプローチであることが広く一般に知られている。¹⁻⁵⁾

しかしながら、非晶質は熱力学的に不安定であり、結晶に比較して高い吸湿性を有するため、再結晶化することにより、経口吸収性改善に対するアドバンテージが消失することがある。このため、非晶質薬物の再結晶化抑制に関する数多くの研究がなされ、polyvinylpyrrolidone (PVP)⁶⁻⁸⁾ や polyethylene glycol (PEG)⁹⁻¹¹⁾ hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)^{12,13)} といった水溶性高分子を担体とした固体分散体を形成することが非晶質の再結晶化阻害に有用であることが報告されている。¹⁴⁻¹⁸⁾ ここでいう固体分散

体は、非晶質薬物を担体中に分子レベル状態で分散させたものである。薬物の特性に応じて、溶融法、溶媒法等の種々の調製法を選択することができる。難水溶性薬物の製剤化で実用性の高い製剤技術として注目されており、現在においては市販製剤においてもいくつかの成功例が報告されている。固体分散体技術は前述のとおり経口吸収性改善の技術として非常に魅力的であるが、数多くの成功例が論文等で発表されているのに比較して、実際の製品として適用された例が少ない。その理由としては、非晶質薬物に比較して物理化学的安定性が向上しているものの、結晶薬物と比較すると経日保管後における物理的、化学的安定性の観点で問題を有しているためと考えられる。この問題を克服するには、なぜ固体分散体が非晶質薬物を安定化させるかの知見が非常に重要であり、その特性を知ることでどのように安定性の良い固体分散体を製造するかが実際の製品に適用する上においては鍵となる。

固体分散体の高分子による非晶質薬物安定化（再結晶阻害）メカニズムとしては、高分子の有する抗可塑性効果、即ち高分子により固体分散体が非晶質薬物よりも低い分子運動性を有すること¹⁹⁻²¹⁾や、薬物-高分子間の水素結合のよ

うな特異的な相互作用などが寄与していると考えられている。^{8,22,23)} しかしながら、高分子による非晶質薬物の安定化効果（再結晶阻害効果）に関する詳細については未だ不明な点が存在するため、医薬品の製剤処方設計において適切な担体を選択するための理論的根拠を確立することは非常に重要である。そこで今回、製剤設計において高分子のどのような物理化学的性質が非晶質薬物の物理安定効果に寄与しているかを考察するため、固体分散体中非晶質薬物の再結晶化抑制に及ぼす高分子の影響をモデル薬物として難水溶性薬物であるCaチャンネル拮抗剤felodipineと3種の高分子（PVP、HPMC、及びHPMCAS（hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate））を用いて検討した結果について紹介する。

2. 固体分散体中薬物の結晶核生成速度への高分子の影響

固体分散体からの結晶生成過程を観察するためにSpin-coating法により調製した薄膜状の固体分散体を使用した。Spin-coating法とは高速度で回転するカバースリップなどの基盤上に薬物と高分子の溶解物を滴下する方法であり、溶質はカバースリップ上に広がりながら溶媒は蒸発するため、固体分散体が基盤上に薄膜として形成される。形成された固体分散体は数十 μm 程度と非常に薄いためFig.1に例示するように目視で結晶核の数や大きさを観察することができる。偏光顕微鏡により観察された結晶核数の時間に対する傾きから結晶核生成速度を算出した。²⁴⁾

結晶核生成速度を固体分散体中の高分子量に対してプロットした結果をFig.2に示す。乾燥状態（水分非共存下）で固体分散体を保管した場合、わずかな高分子添加でも非晶質薬物単独に比較して劇的に結晶核生成速度が抑制され、

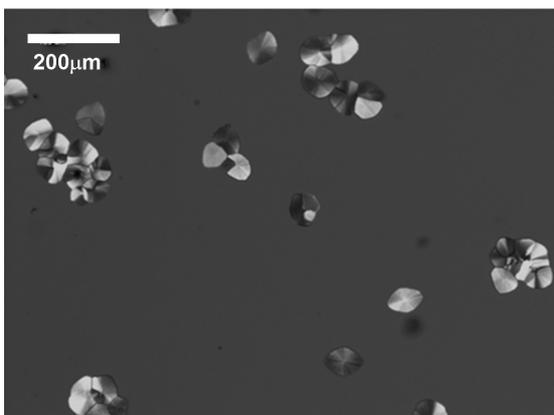


Fig.1 Photomicrograph of crystals grown from amorphous felodipine prepared by spin coating method.

その効果は高分子種による差異は認められず、高分子添加量依存的に再結晶化が抑制された（Fig.2(a)）。一方、加湿下で固体分散体を保管した場合、乾燥状態同様に高分子添加により結晶核生成は抑制されるが、水分（湿度）の上昇とともに結晶核生成速度が上昇しており、高分子の添加効果は低下する傾向が認められた（Fig.2(b)）。このように非晶質薬物の再結晶化においては、高分子と水分が相反する効果を有することが確認された。また、PVPの結晶核生成抑制効果はHPMCASやHPMCに比較して弱いという高分子種による安定化効果の差異が確認された。

3. 固体分散体の分子間相互作用に及ぼす高分子の影響

非晶質薬物と高分子の分子間相互作用が、固体分散体中の非晶質薬物の安定化に重要であると考えられている。そこで、固体分散体中の分子間相互作用の確認のため、FTIRにより検討を行った結果をFig.3に記す。FTIRでの評価において非晶質のfelodipineはNH伸縮振動部分の 3340 cm^{-1} に薬物分子間の水素結合に由来する特徴的なスペクトルを示す。²²⁾ PVPを添加した固体分散体では、添加量依存的に

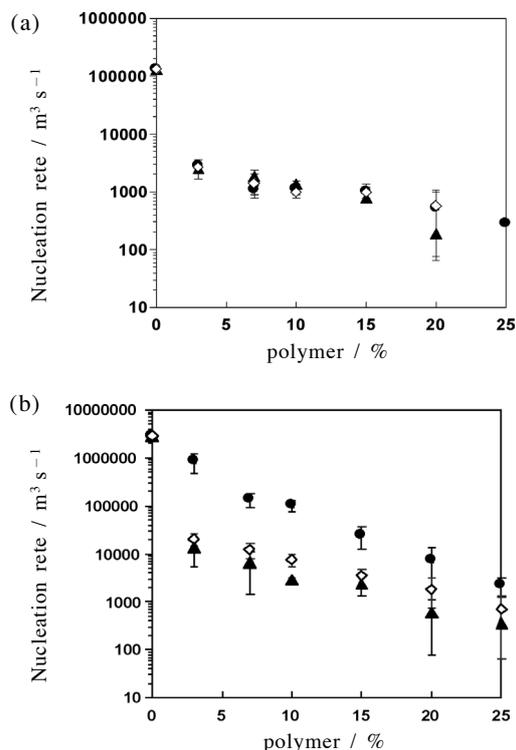


Fig.2 Nucleation rate as a function of polymer content (w/w %) in solid dispersions stored at (a) 0 % RH and (b) 75 % RH. felodipine with PVP (●), HPMCAS (▲) and HPMC (◇).

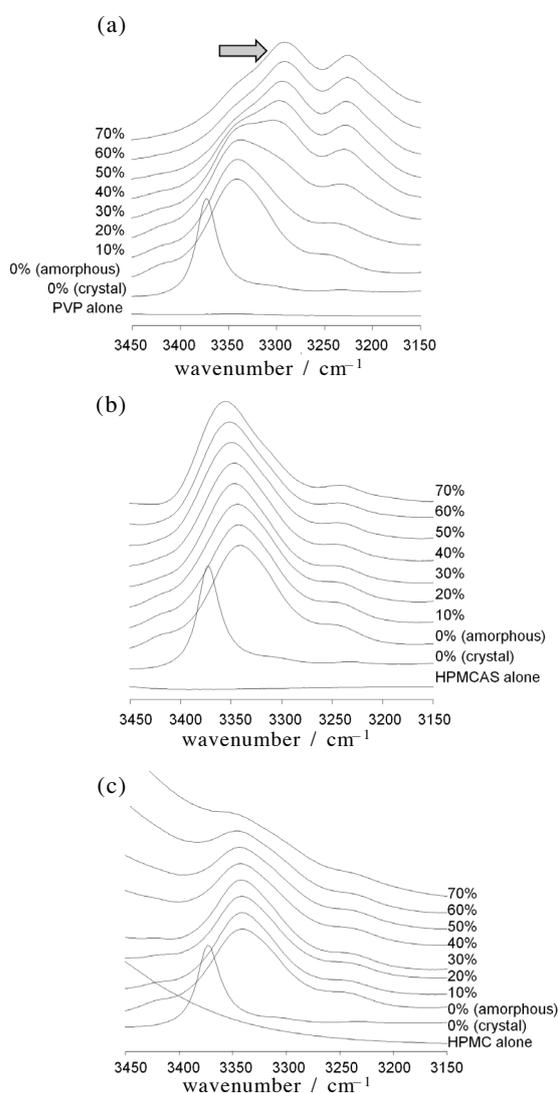


Fig.3 Infrared spectra of felodipine/polymer solid dispersion in the NH stretching region (3150 ~ 3450 cm⁻¹). Felodipine with (a) PVP, (b) HPMCAS and (c) HPMC.

felodipineのNH基由来のピークが低波数側へシフトするが、HPMCやHPMCASではそれぞれピークが移動しない、もしくは高波数側に若干シフトしており、非晶質薬物分子間と同程度か若干弱い水素結合が形成されることが観察される。このことから乾燥状態の固体分散体ではPVPは他の高分子よりもfelodipineと強固な水素結合を形成していることが示唆された。²²⁾

Fig.4に高分子が25%添加された固体分散体を25℃ 75% RHの加湿状態で経日保管した際のNH伸縮振動部分のFTIRスペクトルを記す。加湿状態の固体分散体では、PVP

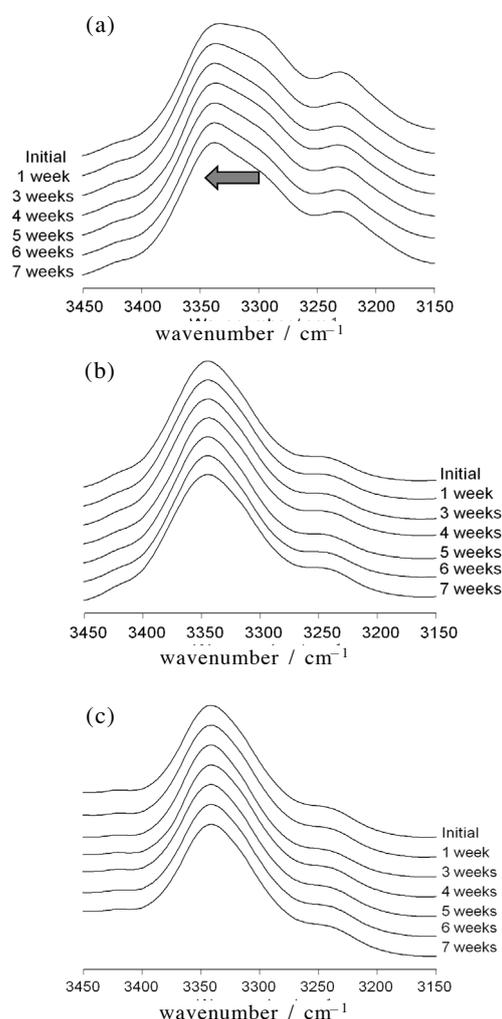


Fig.4 Infrared spectra of solid dispersions of felodipine with 25% of HPMC showing the NH stretching region (3150 ~ 3450 cm⁻¹) following exposure for various periods of time (up to 7 weeks) to 25℃ 75% RH. Felodipine with (a) PVP, (b) HPMCAS and HPMC (c). Residual moisture was removed from samples prior to analysis.

を添加した場合のみ保管期間が長くなるにつれて、乾燥状態で低波数側へのシフトが認められたピークが高波数側にシフトしていくことが観察された。HPMCAS及びHPMCを添加した固体分散体ではこのようなNH基のピークのシフトは経日保管後においてもみられないことから、固体分散体に吸着した水分により薬物-高分子間水素結合が消失していく傾向が確認された。このように、乾燥状態の固体分散体で観察された薬物-高分子間の強固な水素結合は、水分により減弱することがFTIRによる評価で確認された。

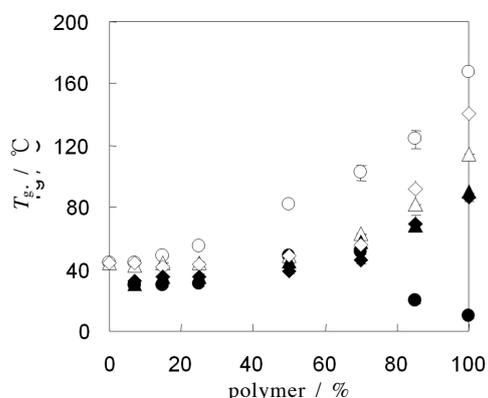


Fig.5 T_g values for dry solid dispersions and solid dispersions stored at 75 % RH as a function of polymer content (w/w %). Open symbols are for samples stored at 0 %RH, closed symbols are for samples stored at 75 % RH. PVP (circle), HPMCAS (triangle) and HPMC (diamond). Error bars represent the standard deviation, $n = 3$.

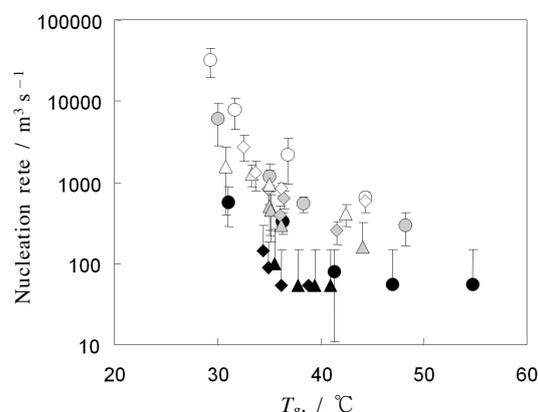


Fig.7 Nucleation rate as a function of T_g . Symbols indicate the type of polymer in solid dispersions; PVP (circle), HPMCAS (triangle) and HPMC (diamond) and polymer content; 7 % (open), 15 % (grey) and 25 % (black). Error bars represent the standard deviation, $n = 3$.

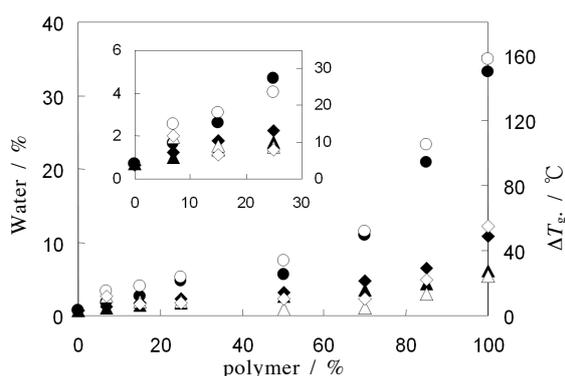


Fig.6 Difference in T_g values (ΔT_g) for dry samples and samples exposed to 75 % RH as a function of polymer content (w/w %: open symbol) and the amount of absorbed water (w/w %: closed symbol). PVP (circle), HPMCAS (triangle) and HPMC (diamond). The insert data for low concentrations of polymer.

4. 固体分散体の分子運動性に及ぼす高分子の影響

固体分散体の物理安定性には高分子による分子運動性の抑制が要因の1つとして考えられており、測定が簡便なことからガラス転移温度 (T_g) は分子運動性の指標として有用である。高分子がガラス転移温度に及ぼす影響をFig.5に示す。乾燥状態では高分子の添加とともにガラス転移温度は上昇していくことが確認できる。しかし、結晶核生成速

度を評価した高分子濃度範囲 (3~25 %) に限るとPVPを添加した場合にはガラス転移温度が高分子濃度の増加に応じて上昇するのに対し、HPMCAS及びHPMC添加の場合は明確な上昇が認められておらず、乾燥状態におけるガラス転移温度の高分子間の差異は結晶核生成速度には影響していないことが示唆される。一方、加湿状態で保管した固体分散体では、HPMCASやHPMCではガラス転移温度は乾燥状態よりも低下した。乾燥状態と同様に高分子量増加に伴いガラス転移温度は上昇する傾向を示したが、PVP添加固体分散体では、高い高分子含有量においてガラス転移温度が低下する現象が認められた。

Fig.6に固体分散体の水分吸着等温線より算出した75 % RHの環境下で固体分散体に吸着した水分量、並びに乾燥状態と75 % RHに加湿した状態でのガラス転移温度の差異 (ΔT_g) を高分子添加量に対してプロットした図を示した。Fig.6で明らかなように、固体分散体に吸着した水分量とガラス転移温度の差異に相関関係が認められ、水分による固体分散体の可塑化効果は固体分散体中の高分子の吸湿性に密接に関連していることが示された。

5. 高分子による固体分散体中非晶質薬物の結晶化抑制機構に関する考察

ガラス転移温度と結晶核生成速度の相関について評価を行った結果をFig.7に示す。Fig.7で明らかなようにガラス転移温度が同じ程度でも結晶核生成速度が大きく異なるなど、ガラス転移温度と結晶核生成速度に一義的な相関関係

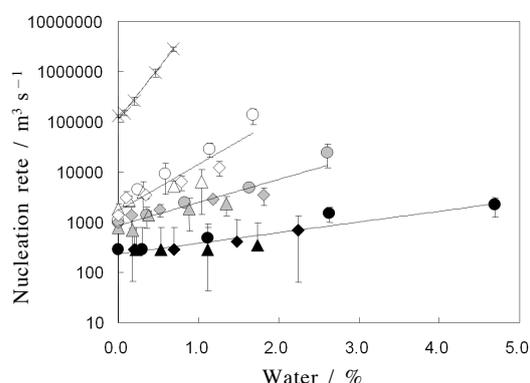


Fig.8 Nucleation rate as a function of water content (w/w %). Symbols indicated the type of polymer in solid dispersions; PVP (circle), HPMCAS (triangle) and HPMC (diamond) and polymer content; 0 % (amorphous felodipine) (×), 7% (open), 15 % (grey) and 25 % (black). Error bars represent the standard deviation, $n = 3$. The solid line represents the linear-regression curve (R^2 values are 0.9942 (0 % polymer), 0.8463 (7 % polymer), 0.8873 (15 % polymer) and 0.8592 (25 % polymer). represent the weight percentage of PVP in the solid dispersion.

は認められなかった。また、加湿状態で保存した非晶質薬物の結晶核生成速度は高分子を添加した系に比較して felodipine 単独の場合の方が非常に早かったことを考慮すると、結晶核生成速度の差異をガラス転移温度の差異のみでは説明できないと考えられる。この考察に関しては、ガラス転移温度よりも低い温度においても非晶質薬物が結晶化すると報告^{25,26)}もあり、妥当性のあるものと考えられる。

一方、前述の通り結晶核生成速度が水分に大きく影響されること、固体分散体に吸着する水分量とガラス転移温度に良好な相関関係が認められたことから、等温吸湿曲線から得られた各固体分散体に吸着した水分量に対する結晶核生成速度の相関について評価した (Fig.8)。その結果、薬物単独の場合には非常に少ない水分量しか吸着しないにも関わらず、結晶核生成速度は水分量に対し非常に敏感に反応することや、高分子含有量が高い場合は多くの水分を吸着しても結晶核生成速度が薬物単独のように大きく変化しないことが明らかとなった。また一定の高分子含有量で比較すると、結晶核生成速度は固体分散体の保持する水分量に非常に良く相関していることが明らかとなり、異なる高分子種での再結晶化阻害効果の違いは固体分散体の吸着水分量の差異に起因していることが示唆された。

Fig.9 に固体分散体から析出したフェロジピン結晶の顕微

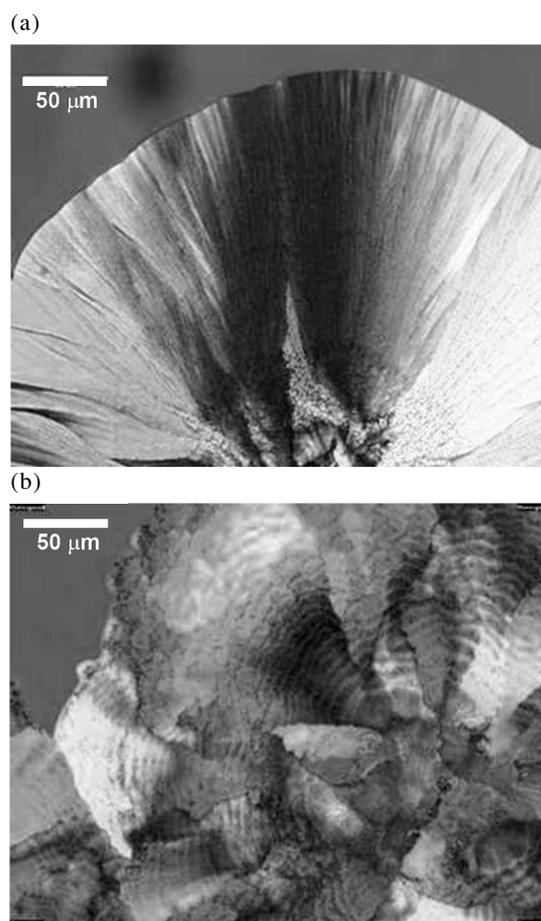


Fig.9 Photomicrographs of crystal grown from amorphous felodipine at 22 °C; (a) without polymer; (b) with 3% of PVP solid dispersion.

鏡写真例を示すが、高分子を添加しない非晶質フェロジピンからは非常に滑らかな界面を有する結晶が析出してくるのに対し、高分子を添加した固体分散体からは界面が歪で内部に指紋様を示す結晶が析出した。高分子添加固体分散体結晶に認められる指紋様の暗色の部分は高分子量の多い相であると考えられ、²⁷⁾ 固体分散体から結晶が析出した際には薬物と高分子の相分離が起こっていることが示唆される。また歪な界面は高分子がフェロジピン単独における結晶析出時のような円形状の結晶成長を阻害している事を示唆している。

このように、固体分散体の高分子による再結晶化抑制効果は、乾燥した状態では高分子の特性に拠らず、非晶質から結晶に転移する際の薬物の並進などの運動に対する高分子の非特異的障害効果が起因していると考えられる²⁸⁾が、加湿状態では高分子の非特異的障害効果に加えて高分子の

水に対する親和性（吸湿性）の違いにより非晶質薬物の安定性に影響を与えることが示唆される。²⁹⁾

6. まとめ

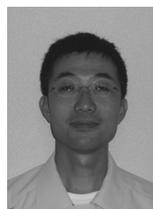
以上、固体分散体中薬物の物理安定化に関して、固体状態における検討結果について紹介した。固体分散体の経日保管時の物理的安定性向上のためには、薬物と高分子の相性のみならず、水分との親和性も考慮に入れて高分子を選択する必要があることについてフェロジピンをモデル薬物として示した。今回紹介した結果は、フェロジピンのみならず難水溶性薬物の経口吸収性改善を目的とした固体分散体調製時における高分子の最適化の手法の一つとして、幅広く活用され得るものと考えているが、固体分散体の物理安定性に及ぼす高分子の影響については包括的な理解を行なうために、課題は多く残されている。これは、更なる研究の余地が多く残されているということであり、固体分散体をより汎用的な製剤化技術とするための今後の研究の進展が期待される。

文 献

- 1) B. C. Hancock and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **86**, 1-12 (1997).
- 2) B. Makower and W. C. Dye, *J. Agri. Food Chem.* **4**, 72-77 (1956).
- 3) H. Imaizumi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 2565-2569 (1980).
- 4) C. Schmitt, C. W. Davis, and S. T. Long, *J. Pharm. Sci.* **85**, 1215-1219 (1996).
- 5) V. Andronis, M. Yoshioka, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **86**, 346-351 (1997).
- 6) A. P. Simonelli, S. C. Mehta, and W. I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **59**, 633-637 (1970).
- 7) M. Yoshioka, B. C. Hancock, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **84**, 983-986 (1995).
- 8) L. S. Taylor and Zografi, *G. Pharm. Res.* **14**, 1691-1698 (1997).
- 9) W. L. Chou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.* **58**, 1505-1509 (1969).
- 10) C. W. Lin and T. M. Cham, *Int. J. Pharm.* **127**, 261-272 (1996).
- 11) P. Mura, A. Manderioli, and G. Bramanti, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**, 909-916 (1996).
- 12) T. Hino and J. L. Ford, *Int. J. Pharm.* **219**, 39-49 (2001).
- 13) K. Yamashita, T. Nakate, K. Okimoto, A. Ohike, Y. Tokunaga, R. Ibuki, K. Higaki, and T. Kimura, *Int. J. Pharm.* **267**, 79-91 (2003).
- 14) K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 866-872 (1961).
- 15) W. L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.* **60**, 1281-1302 (1971).
- 16) J. L. Ford, *Pharm. Acta Helv.* **61**, 69-88 (1986).
- 17) A. T. M. Serajuddin, *J. Pharm. Sci.* **88**, 1058-1066 (1999).
- 18) C. Leuner and J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 47-60 (2000).
- 19) J. E. Jolley, *Photo. Sci. Eng.* **14**, 169-177 (1970).
- 20) G. Van den Mooter, M. Wuyts, N. Bleton, R. Busson, P. Grobet, P. Augustijns, and R. Kinget, *Eur. J. Pharm. Sci.* **12**, 261-269 (2001).
- 21) C. A. Oksanen and G. Zografi, *Pharm. Res.* **7**, 654-657 (1990).
- 22) X. C. Tang, M. J. Pikal, and L. S. Taylor, *Pharm. Res.* **19**, 477-483 (2002).
- 23) T. Miyazaki, S. Yoshioka, Y. Aso, and S. Kojima, *J. Pharm. Sci.* **93**, 2710-2717 (2004).
- 24) V. Andronis and G. Zografi, *J. Non-Crystal. Solids.* **271**, 236-248 (2000).
- 25) Y. Abe, T. Arahori, and A. Naruse, *J. Am. Cer. Soc.* **59**, 487-490 (1976).
- 26) M. Yoshioka, B. C. Hancock, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **83**, 1700-1705 (1994).
- 27) K. Nitta, Y. Shin, H. Hashiguchi, S. Tanimoto, and M. Terano, *Polymer.* **46**, 965-975 (2005).
- 28) H. Konno and L. S. Taylor, *J. Pharm. Sci.* **95**, 2692-2705 (2006).
- 29) H. Konno and L.S. Taylor, *Pharm. Res.* **25**(4), 969-978 (2008).

要 旨

固体分散体は、難水溶性薬物の溶解性や経口吸収性の改善に有用な製剤技術として注目されている。しかし、物理的・化学的な安定性が低いことから実用される技術としてはまだ課題が多い。この課題の克服には、なぜ固体分散体の高分子が非晶質薬物を安定化させる機構を知ることが非常に重要である。高分子による固体分散体の安定化のメカニズムについてはいくつかの報告がなされているが、その詳細については不明な点が多い。本解説においては医薬品の製剤処方設計において適切な担体を選択するための理論的根拠を確立することを目的として実施した固体分散体中非晶質薬物の再結晶化抑制に及ぼす高分子の影響に関する知見について紹介する。



紺野 肇 Hajime Konno
 アステラス製薬株式会社 CMC 開発部,
 Project & Quality Management, Astellas
 Pharma Inc., E-mail: hajime.konno@
 jp.astellas.com
 研究テーマ：新規医薬品候補化合物の製
 剤処方化検討
 趣味：旅行、スポーツ観戦