

## 非晶質固体分散体の表面における構造緩和

長谷川 晋

(受取日：2011年4月7日，受理日：2011年5月18日)

### Structural relaxation of amorphous solid dispersion at the surface

Susumu Hasegawa

(Received Apr. 7, 2011; Accepted May 18, 2011)

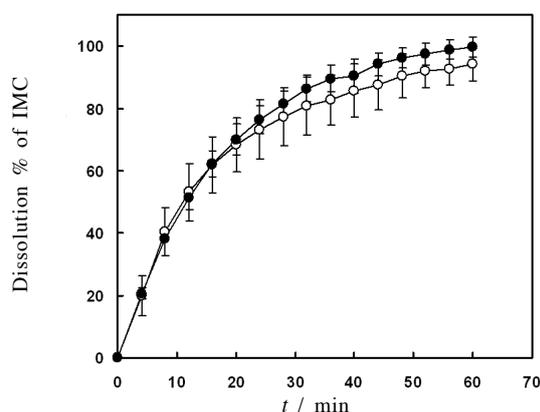
Amorphous solid dispersions provide an excellent way of increasing dissolution rates of poorly soluble drugs, but there may be concerns about stability. One way of assessing the stability of amorphous materials is the study of relaxation. In this study the relaxation at the surface of amorphous solid dispersions (SDs) was evaluated using inverse gas chromatography (iGC). A SD containing 70% indomethacin and 30 % PVP K30 was prepared by melt quenching. The SD was put into the iGC and heated to 17 °C below T<sub>g</sub> for aging, during which decane was injected repeatedly. The retention volume of decane decreased with aging time, indicating that the sample relaxed on the surface during aging. During this period of storage no crystallization was observed by PXRD or DSC. Therefore, it is obvious that the change in this retention volume is due to the structural relaxation of the amorphous solid dispersion. The data of retention volume showed a good fit on a Kohlraush-Williams-Watts (KWW) equation and the indicator of the structural relaxation,  $\tau$ , was estimated. This value was much lower than that of bulk relaxation estimated by DSC. Therefore, it can be concluded that the structural relaxation at the surface happens faster than that of the bulk.

Keywords: amorphous, structural relaxation, surface

#### 1. はじめに：非晶質医薬品と構造緩和

近年，開発される医薬品は水に対して難溶性の化合物が多く，こうした化合物はその溶出過程が律速となり，結果として吸収性が低くなるケースが存在する。吸収性が低いと，医薬品の有効性が十分に得られなくなるため，製剤技術を用いて溶出性を改善することが必要となる。難溶性薬物の溶出性を改善する方法として，非晶化は効果的な方法である。<sup>1)</sup> 非晶化は，化合物の結晶構造を壊し，化学ポテンシャルを大きくすることにより溶出性を改善する。ただし，薬物単独の非晶化は熱や水分により再結晶化を招く場合があり，このような場合には，一度溶出性を改善しても保存期間中に溶出性が低下してしまう懸念がある。<sup>2,3)</sup> このため，非晶化する場合には，高分子等を用いて固体分散体とし，物理的安定性を高める手法が用いられる。<sup>4-8)</sup> 固体分散体化

による安定化のメカニズムとしては，ガラス転移点の高い高分子を均一に分散させることで固体分散体のガラス転移点を高めること，<sup>9)</sup> および高分子との分子間相互作用により薬物の運動性を抑制することが考えられる。<sup>10-12)</sup> 非晶化において留意しなければならないことは，どのように安定性を評価するかである。一般に，医薬品は有効性と安全性を長期間（年単位）保証することが望まれる。固体分散体の安定性を評価するために長い年月を費やしては，優れた医薬品を速やかに患者さんの元へ届けるという製薬メーカーの使命が果たせなくなる。そこで，短期間で精度良く物理的安定性を予測することが出来れば，開発期間の短縮に大きく貢献することになる。ここで，話を非晶質の構造緩和に移したい。非晶質の構造緩和とは，非晶質をガラス転移点以下で保管した場合（この時非晶質は分子運動性が低いガラス状態で存在する）において，時間の経過とともに



**Fig.1** Dissolution profiles of indomethacin from solid dispersions (SDs) at pH 4.6 MacIvain buffer. Paddle rotation speed is 100 rpm. Open: fresh samples, closed: samples aged at 50°C for 18 days ( $n = 3$ ).

に分子間距離が縮まり、自由体積が低下する現象である。<sup>13,14</sup> この緩和自体は明確な溶出性の低下をもたらさない。インドメタシンと水溶性高分子であるポリビニルピロリドン (以下PVP) の固体分散体 (配合比 7 : 3) を調製し、本固体分散体のガラス転移点より 17°C 低い温度である 50°C で 18 日間保管し、溶出性をパドル法 100 rpm, pH 4.6 McIlvaine buffer にて比較した結果を Fig.1 に示す。保存前後で溶出プロファイルに差は認められなかった。しかしながら、構造緩和は結晶化との間に関連性があるという報告もあり、結晶化の前段階と位置付けられるかもしれない。<sup>15,16</sup> つまり、構造緩和が速やかに起こるものは結晶化も速く、逆もまた成り立つと考えられる。こうした関連性が正しければ、評価に時間を要する結晶化を直接評価せずとも、その前段階の構造緩和を評価することで、適切な固体分散体の処方 (高分子のスクリーニング)、製造方法、製造条件を短期間に確立することが可能となる。

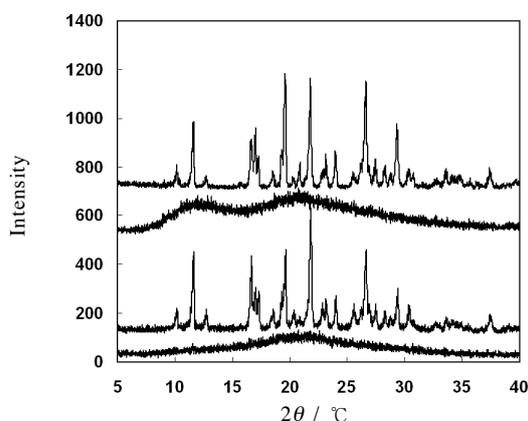
構造緩和を評価する方法として、一般に示差走査熱量計 (以下DSC) <sup>17,18</sup>、等温マイクロカロリメトリー<sup>19</sup> 等が用いられる。これら装置を用いた構造緩和の評価については Kawakami らの総説をご覧ください。<sup>20</sup> DSC、等温マイクロカロリメトリーは構造緩和を評価する方法として非常に有用であるが、どちらもバルク、つまりサンプル全体としての評価を行う装置である。しかしながら、結晶化の多くは粒子の表面から発生する。<sup>21</sup> 実際には、固体分散体粒子の比表面積を大きくした場合、結晶化速度が速くなるという報告がなされており、これは結晶化が粒子表面を基点として始まっていることを示唆している。<sup>22</sup> 表面から結晶化が発生しやすい原因としては、水分等、結晶化を誘発する

(分子運動性を高める) 因子の影響を内部より大きく受けること、周りに存在する分子数が少なく、内部に比べてももとの分子運動性が高まった状態であることが挙げられる。表面に存在する分子の数は限られているが、薬物の溶出は粒子表面から発生すると考えられるため、粒子表面で結晶化が起こると、溶出の低下率は非常に大きくなると予想される。このため、表面で発生する結晶化の程度はわずかであっても、十分留意しなければいけない。以上のように、非晶質医薬品の構造緩和の評価に際しては、特に表面の構造緩和が測定されることが望ましい。

インバースガスクロマトグラフィー (以下iGC) は物質の表面特性を調べるのに適した装置である。一般のガスクロマトグラフィーは、カラムでガス成分を分離、検出することで、ガス成分を定量的に評価する装置であるが、iGC は、表面特性の未知なる粉体をカラムに充填し、特性のよく理解されたガスを非常に薄い濃度で流し、粉体とガスの相互作用の程度を把握することで、表面自由エネルギーや吸着エネルギーといった、粉体表面の特性値を算出することができる装置である。<sup>23-25</sup> ガスとサンプルの相互作用はサンプル表面に限定されるため、本装置で取得されたデータは表面の情報を抽出していると考えられる。また、iGC はカラムオープンでサンプルの温度コントロールが可能であること、乾燥ガス、湿潤ガスの混合ガス (ガスはヘリウム) を用いることでサンプルの湿度コントロールが可能であり、湿湿度がサンプルに与える影響を評価可能である。本検討では、iGC を用いた表面の構造緩和測定を試み、得られた結果を、DSC を用いて算出したバルクの構造緩和と比較し、両者の挙動について比較、考察することを目的としている。

## 2. サンプル調製及び物性評価

今回の検討では、消炎鎮痛薬であるインドメタシン (以下IMC) をモデル薬物として選択した。固体分散体の担体としてはPVPを用い、メルトクエンチ法にて固体分散体を調製した。詳細を以下に示す。IMCを70%、PVPを30%の比率で十分乳鉢混合した後、オープンを用いて175°Cで15分間加熱熔融した。サンプルを均一にするため、加熱時はスパテルを用いて適宜混合した。その後液体窒素を用いて急速冷却し、1時間五酸化二リンとともに真空乾燥した。得られた乾燥物を乳鉢で軽く解砕し、90 µmの篩を通して粒度を揃えた後、再度五酸化二リンとともに1時間真空乾燥し非晶質固体分散体を得た。得られた非晶質固体分散体の水分は熱重量測定を行い、いずれのサンプルの水分値も0.5%以下であることを確認した。水分は非晶質の構造緩和に大きな影響を与えることが報告されている<sup>26</sup>が、本検討では、構造緩和に影響を与える因子を温度のみとする



**Fig.2** PXRD of samples used in this study. From top to bottom, Indomethacin, PVP, PM (7:3) and SD (7:3).

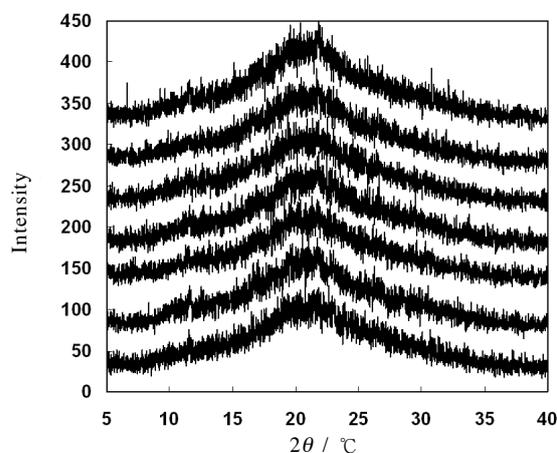
ため、水分は可能な限り排除して検討を実施した。固体分散体のガラス転移点を測定するため、DSC (Pyris 1, Perkin Elmer) を利用した。測定方法は、サンプル5 mg をアルミバンに取り、クランプした状態でDSCに設置後100℃まで加熱する。その後0℃まで冷却し、次に、ステップスキャンモードで100℃までデータを取得した。ステップスキャンモードのプログラムは、加熱速度：10℃ min<sup>-1</sup>、一回の温度上昇：2℃、等温時間：1分とした。得られたデータを可逆成分、不可逆成分に分け、可逆成分よりガラス転移点を算出した。この結果、67℃にガラス転移点が存在することを確認した。下に示すGordon-Taylor式から予測される本固体分散体のガラス転移点は70.7℃であり、実測値と予測値で大きな差異は認められず、分子レベルで均一な分散体となっていると考えられた。

$$T_g = (W_{IMC} T_{g IMC} + K W_{PVP} \cdot T_{g PVP}) / (W_{IMC} + K W_{PVP})$$

ここで、

$$K = (D_{IMC} T_{g IMC}) / (D_{PVP} T_{g PVP})$$

であり、 $W$ は各成分の配合比、 $D$ は密度で $D_{IMC}$ : 1.335 g cm<sup>-3</sup>、 $D_{PVP}$ : 1.25 g cm<sup>-3</sup>、 $T_g$ はガラス転移点で $T_{g IMC}$ : 315 K、 $T_{g PVP}$ : 429 Kとして計算を行った。次に、固体分散体の結晶性を確認するため、粉末X線回折(以下PXRD)を測定した。調製直後のPXRDをIMC結晶、PVP、両者の物理混合末とともにFig.2に示した。調製した固体分散体はハローパターンを示し、非晶質であることが確認された。また、50℃で18日まで保管したサンプルのPXRDをFig.3に示すが、全てのサンプルで結晶の存在を示唆するピークは観察されず、この条件で保管された固体分散体に関しては、結晶化は起こらないことが確認された。データには示さな



**Fig.3** PXRD of SDs during storage at 50C. From bottom to top, storage period are 0, 2, 4, 6, 9, 12 and 18 day.

いが、フーリエ変換型赤外分光法 (FT-IR) を用いた評価でも結晶化が起こっていないことを確認している。一般に、高分子の配合量が高いと物理的安定性が向上すると考えられるが、IMCとPVPの固体分散体は、比較的高分子配合比が低い場合(30%)においても、物理的安定性が高いことが示唆された。IMCとPVPはIMCのカルボン酸由来の水素とPVPのカルボニルの酸素間で水素結合が存在することが報告されており、<sup>27)</sup> こうした分子間相互作用が安定化に寄与していると推察される。

### 3. バルクとしての構造緩和測定]

一般に、構造緩和(バルクとして)を評価する際、DSCが汎用される。本検討においてもDSC(Pyris 1, Perkin Elmer)を用いて測定を行った。DSCの測定方法を簡単に示す。サンプル5 mgをアルミバンに取り、クランプした状態でDSCに設置後100℃まで加熱する。その後一旦0℃まで冷却し、次にガラス転移点より17℃低い50℃で一定時間(0, 2, 4, 8, 16, 48時間)保持し、0℃まで冷却した。次に、ステップスキャンモードで100℃までデータを取得した。ステップスキャンモードのプログラムは、加熱速度：10℃/min、一回の温度上昇：2℃、等温時間：1分とした。得られたデータを可逆成分、不可逆成分に分け、その不可逆成分のエンタルピー変化を構造緩和の指標とし、バルクとしての構造緩和の評価を行った。結果をFig.4に示す。保存時間が長くなると徐々にエンタルピー緩和が増大することが確認された。エンタルピー緩和は下記式で規格化されることが知られている。

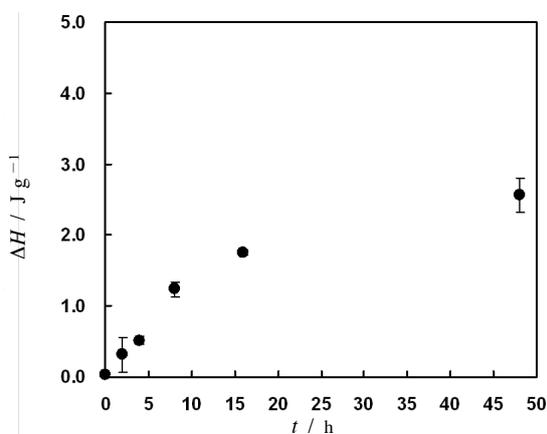


Fig.4 Enthalpy relaxation profiles of SDs over time ( $n = 3$ ).

$$\Phi = 1 - \Delta H / \Delta H_{\infty}$$

ここで、

$$\Delta H_{\infty} = \Delta C_p (T_g - T_a)$$

であり、 $\Delta C_p$ は比熱変化、 $T_g$ はガラス転移点、 $T_a$ は保存温度である。規格化されたデータを構造緩和の評価で用いられる Kohlraush-Williams-Watts (KWW) 式に当てはめ、構造緩和に関するパラメータを算出した。

$$\Phi(t) = \exp(- (t / \tau)^{\beta})$$

ここで、 $\Phi(t)$ は減衰関数、 $\tau$ は緩和時間定数、 $\beta$ は緩和時間分布定数、 $t$ は時間である。算出したパラメータを用いることで、固体分散体のバルクとしての構造緩和を関数としてあらわすことが可能となる。本結果に関しては、表面緩和との比較の際にデータを示し後述する。

#### 4. 表面の構造緩和測定

固体分散体の表面における構造緩和を測定するため、インバースガスクロマトグラフィ (iGC, Surface Measurement Systems) を用いた。800 mg の非晶質固体分散体をガラスカラム (内径 3 mm, 長さ 30 cm) に充填し、15 分間タッピング装置で十分にタッピングを実施した。その後、ガラスカラムを iGC のオープンにセット、25 °C で保管し、乾燥したヘリウムガスを 20 mL min<sup>-1</sup> でパージし、10 時間乾燥した。次にオープン を 50 °C に上げ、構造緩和を誘発した。構造緩和を誘発させた温度は、DSC と同じく、ガラス転移点より 17 °C 低い 50 °C とした。温度を上げるとともに、ガス流量を 10 mL min<sup>-1</sup> に低下し、デカン (ガス濃度は 3%) をメタン (標準ガス) とともに繰り返しインジェ

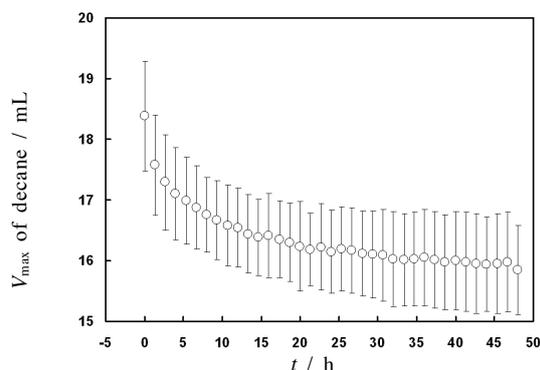


Fig.5 Time course of  $V_{\max}$  (decane) ( $n = 3$ ).

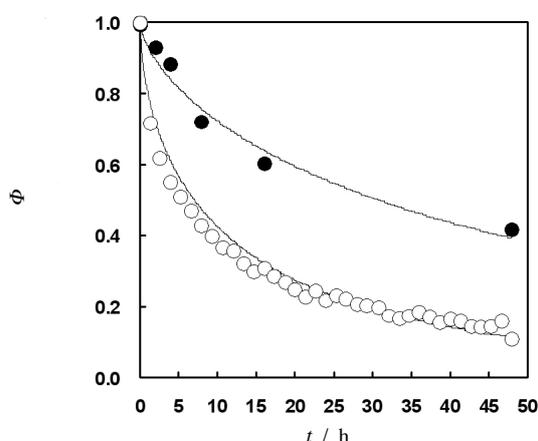
クションし、FIDにて上記ガスを検出した。デカンのリテンションタイム (retention time) を下記式でリテンションボリューム ( $V_{\max}$ ) に換算し、流量や温度に依存しない普遍的な値へ変換した。

$$V_{\max} = J F_{(\text{retention time})} T / 273$$

ここで、 $J$ : James-Martin の圧力補正、 $F$ : ガス流量、 $T$ : 温度である。この  $V_{\max}$  の変化を示した結果を Fig.5 に示す。 $V_{\max}$  は経時的に減少することが観察された。特に最初の 10 時間程度で大きい低下を示した。結晶のインドメタシンを同様にして測定した場合、 $V_{\max}$  の変化は認められないこと、また測定後のサンプルにおいて PXRD, DSC ともに結晶化の特徴を示していない (Fig.3 に示したように 50 °C では 18 日間結晶化しないことを確認) ことから、本現象は非晶質固体分散体の表面における構造緩和を捉えたものと推察された。 $V_{\max}$  が減少する理由については現時点で十分な検証がなされていないが、構造緩和により表面に存在する IMC と PVP の組成にわずかな変化が生じたか、微小なレベルでの形状変化が発生したことに起因しているのではないかと推察している。次に、この  $V_{\max}$  の収束点を下記式 (改変した KWW 式) で予測した。

$$V(t) = V_{\infty} + A \exp(- (t / \tau)^{\beta})$$

ここで、 $V(t)$  は各時点でのデカンの  $V_{\max}$ 、 $\tau$  は緩和時間定数、 $\beta$  は緩和時間分布定数、 $t$  は時間、 $A$  は定数である。イニシャルの  $V_{\max}$  を 1、収束点を 0 として  $V_{\max}$  の値を規格化し、KWW 式にて速度論的解析を行った。なお、50 °C で 14 日間保管した後の  $V_{\max}$  の値は上記式で予測された値と非常に近いことを確認しており、上記式による収束点の予測に問題がないことを確認している。また、非常に希薄なガスではあるものの、デカンやメタンをインジェクションすることにより、構造緩和が促進されている可能性も否定できない



**Fig.6** Structural relaxation decay functions determined from DSC and iGC data (aging temperature: 50 °C). Open: iGC, closed: DSC. Fitted lines were estimated from KWW equation.

ため、以下の検証を行った。調製した固体分散体を二分割し、一方は通常通りiGCで $V_{max}$ を測定し、もう一方はデカン、メタンのインジェクションを行わずに温度を50℃に上げてから12時間後にインジェクションを開始した。その結果、12時間以降の両者のデータ推移はほぼ同様であったことから、構造緩和誘発後12時間までの変化に希薄なデカンやメタンのインジェクションは影響を与えないと考えられた。

### 5. バルクと表面の構造緩和の比較

DSC から得られたバルクとしての構造緩和とiGC から得られた表面の構造緩和を比較した結果をFig.6に示す。この比較結果から、バルクの構造緩和に比べて表面の構造緩和は速やかに進行することが示唆された。構造緩和のパラメータとして $\tau$ を指標とすると、表面の緩和時間はバルクの緩和時間と比して1/3.6倍、Kawakamiらが推奨する $\tau^{\beta}$ (データ取得ポイントが異なる場合特に有効)を指標とすると1/3.4倍となることが示された。ガラス転移点以下における結晶化速度は表面とバルクで少なくとも2オーダー程度異なり、表面においてより速やかに生じると報告されている。<sup>22)</sup> さらにナノレベルの薄いコーティングを施すだけで非晶質の結晶化を大きく抑制できるとの報告もある。<sup>28)</sup> こうしたことから、物理的に安定な非晶質固体分散体の処方を確立するためには、表面に特化した研究や表面をコントロールできる手法の確立が重要になるであろう。

### 6. まとめ

以上のように、iGCを用いて $V_{max}$ を連続的に測定するこ

とにより、非晶質固体分散体の表面における構造緩和挙動を評価可能であった。表面の構造緩和は結晶化と密接に関連していると考えられるため、本手法は今後の非晶質医薬品の物理的安定性評価に有用であると考えられる。

### 謝 辞

本研究は、ロンドン大学Graham Buckton教授のご指導の元、Peng Ke博士と共同で行われたものである。熱心に指導して下さいましたBuckton教授、Peng Ke博士に深く感謝する。また、このような留学の機会を与えていただいた第一三共株式会社と関係諸氏に感謝する。

### 文 献

- 1) B. C. Hancock and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **86**, 1-12 (1997).
- 2) H. Imaizumi, N. Nambu, and T. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 2565-2569 (1980).
- 3) M. Yoshioka, B.C.Hancock, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **83**, 1700-1705 (1994).
- 4) M. Yoshioka, B. C. Hancock, and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **84**, 983-986 (1995).
- 5) W. L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.* **60**, 1281-1302 (1971).
- 6) J. L. Ford, *Pharm. Acta Helv.* **61**, 69-88 (1986).
- 7) A. T. M. Serajuddin, *J. Pharm. Sci.* **88**, 1058-1066 (1999).
- 8) C. Leuner and J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 47-60 (2000).
- 9) 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).
- 10) L. S. Taylor and G. Zografi, *Pharm. Res.* **14**, 1691-1698(1997).
- 11) T. Matsumoto and G. Zografi, *Pharm. Res.* **16**, 1722-1728 (1999).
- 12) Y. Shibata, M. Fujii, M. Kokudai, S. Noda, H. Okada, M. Kondoh, and Y. Watanabe, *J. Pharm. Sci.* **96**, 1537-1547 (2007).
- 13) I. M. Hodge, *J. Non-Cryst. Solids* **169**, 211-266 (1994).
- 14) C. A. Angell, K. L. Ngai, G. B. McKenna, P. F. McMillan, and S. W. Martin, *Appl. Phys. Rev.* **88**, 3113-3157 (2000).
- 15) C. Bhugra, R. Shmeis, S. L. Krill, and M. J. Pikal, *Pharm. Res.* **23**, 2277-2290 (2006).
- 16) C. Bhugra, R. Shmeis, and S. L. Krill, M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* **97**, 455-472 (2008).
- 17) B. C. Hancock, S. L. Shamblin, and G. Zografi,

- Pharm. Res.* **12**, 799-806 (1995).
- 18) D. Q. M. Craig, M. Barsnes, P. G. Royall, and V. L. Kett, *Pharm. Res.* **17**, 696-700 (2000).
- 19) J. Liu, D. R. Rigsbee, C. Stotz, and M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* **91**, 1853-1862 (2002).
- 20) K. Kawakami and M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* **94**, 948-965 (2005).
- 21) K. J. Crowley and G. Zografu, *Pharm. Res.* **20**, 1417-1422 (2003) .
- 22) T. Wu and L. Yu, *Pharm. Res.* **23**, 2350-2355 (2006).
- 23) G. Buckton, and H. Gill, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **59** 1474-1479 (2007).
- 24) H. H. Y. Tong, B. Y. Shekunov, P. York, and A. H. L. Chow, *Pharm. Res.* **18**, 852-858 (2001).
- 25) M. Ohta and G. Buckton, *Int. J. Pharm.* **272**, 121-128 (2004) .
- 26) R. Surana, A. Pyne, and R. Suryanarayanan, *Pharm. Res.* **21**, 867-874 (2004).
- 27) T. Watanabe, S. Hasegawa, N. Wakiyama, A. Kusai, and M. Senna, *Int. J. Pharm.* **250** 283-286 (2003).
- 28) T. Wu, Y. Sun, N. Li, M. M. de Villiers, and L. Yu, *Langmuir* **23**, 5148-5153 (2007).

### 要 旨

非晶質固体分散体は、難溶性薬物の溶出性を改善する有用な方法であるが、安定性に懸念がある。非晶質の安定性

を評価する一つの方法として、構造緩和を測定する方法が挙げられる。ここでは、インバースガスクロマトグラフィー（以下iGC）を用いて、非晶質固体分散体の表面に関する構造緩和測定を行った結果について紹介する。インドメタシン70%，ポリビニルピロリドン30%の非晶質固体分散体をメルトクエンチ法で調製した。このサンプルをiGCのカラムに充填し、カラムオープンにて50℃（サンプルのガラス転移点より17℃低い温度）で構造緩和を誘発し、連続的にデカン、メタンをインジェクションしてデカンのリテンションボリュームを連続的に取得した。その結果、デカンのリテンションボリュームは低下傾向を示した。測定前後でサンプルの結晶化が起こっていないことから、この現象は表面の構造緩和に由来するものと考えられた。得られたデータをKohlraush-Williams-Watts (KWW) 式でフィッティングし、構造緩和に関するパラメータを算出した。一方、DSCにてバルクとしての構造緩和を測定し、同様の式で解析し、iGCから得られた表面の構造緩和の結果を比較したところ、表面の構造緩和の方が速やかに進行することが示された。

長谷川 晋 Susumu Hasegawa  
 第一三共（株）製剤技術研究所, Daiichi Sankyo, Co.  
 E-mail: hasegawa.susumu.fs@daiichisankyo.co.jp