

《若手研究者紹介》



密封加熱熔融法を用いたトログリタゾン固体分散体調製

長 谷 川 晋* Susumu Hasegawa

第一三共株式会社 製剤技術研究所

1. は じ め に

入社3年目のある日、上司からトログリタゾンモデル化合物にして固体分散体の基礎研究をしてみないかという話をいただいた。その話をいただくまで固体分散体を作った経験はなかったが、試しにトログリタゾンとポリビニルピロリドン (PVP) の混合末をオープンで加熱して固体分散体を調製し、溶出試験を行った。この時の驚きは今でも忘れられない。混合末からは3%しか溶出しないトログリタゾンが固体分散体化するだけで100%溶出したのである。このたった1回の実験で、筆者は固体分散体の世界に魅了されてしまった。

固体分散体を正確に定義するのは難しいが、ここでは水難溶性薬物の溶出性改善を目的として、薬物を非晶質にして担体に分散させたものを固体分散体と定義する。固体分散体は溶出速度の改善とそれに伴う吸収性の改善が大きな魅力であるが、その反面、物理的、化学的安定性の観点で大きなハンデを有する。このため、固体分散体化技術が実際の製品に適用された例は少ない。こうした状況において、トログリタゾンは固体分散体化技術が実際の製品に適用された数少ない例であろう。実生産におけるトログリタゾン固体分散体の製法はスプレードライ法

であったが¹⁾、せっかくの基礎研究のチャンスに実生産と同じ方法で検討しても面白みに欠けると思い、全く異なる製法、熔融法で検討しようと考えた。

2. 密封加熱熔融法～可塑剤としての水の有用性～

一般に、熔融法で固体分散体を調製する場合、薬物の融点以上に加熱して薬物を溶かし、急速冷却することにより固体分散体を得るが、この場合、高温での加熱による薬物の熱分解に留意しなければならない。熱分解を抑制するためにはどうしたら良いか、当たり前の結論だが、可能な限り低い加熱温度で調製すれば良いと考えた。その場合、低い加熱温度で薬物を非晶質化しなければならないが、薬物自身を「溶かす」だけではなく「溶かす」ということも積極的に利用することで、薬物の結晶構造を破壊し非晶質化可能なのではないかと考えた。PVPを担体とした場合、担体である高分子にポリエチレングリコール (PEG) のような可塑剤を添加すると、PEGの可塑作用により高分子のガラス転移点が低下する。このガラス転移点以上の温度では、高分子は軟化し粘性の高い液体に変化する。この軟化したPVPに薬物を「溶かす」ことにより、薬物の結晶構造を破壊すれば良いと考えた。製造の面だけを考えれば、可塑剤としてPEGを使うことにより、溶出性の良い固体分散体が得られると考えられたが、PEGのような不揮発性物質を可塑剤として使用した場合、PEGが固体分散体に残存することにより、調製された固体分散体のガラス転移点が低下し、短期間で薬物の結晶化が起こる可能性が高くなる。そこで、可塑剤として揮発性である水を選択し、固体分散体調製後に乾燥で水を除去し、ガラス転移点の高い、つまり物理的に安定な固体分散体を得ようと思

*1996年3月京都大学薬学部卒業。1998年3月京都大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。同年4月三共株式会社(現第一三共株式会社)入社、固形製剤研究に従事。2007年3月から1年間ロンドン大学Graham Buckton教授のもとに留学。2007年8月東邦大学より博士号(薬学)を授与される。2002年3月日本薬剤学会年会最優秀発表者賞、2008年7月日本薬剤学会第33回製剤セミナー Postdoctoral Presentation Award 受賞。研究のモットー:何でもまずやってみる。趣味:旅行、ドライブ。

えた。この方法では、水の蒸発を防ぐ必要があるため、密封系での加熱が必要となる。そこで、今回の検討では注射用のアンプルを用い、このアンプルに薬物と担体の混合末、水を添加し、アンプルの口を熔封して加熱処理した。水の添加方法として、調湿塩を用いた調湿と直接添加が考えられるが、両者に差が認められなかったため、今回は直接添加にて取得したデータを紹介する。可塑剤として水を20%添加して調製した固体分散体とPEGを20%添加した固体分散体を熔融法で調製してガラス転移点を比較した結果、水を用いて調製した固体分散体は、ガラス転移点が40～60℃高くなることが明らかになった。この結果から、可塑剤として水を用いれば、製造時の分解に加え、保存時の結晶化を抑制可能であると考えられ、可塑剤としての水の有用性が示された。

3. 密封加熱熔融法を用いた固体分散体調製 (製造条件の影響)

トログリタゾンには4種の光学異性体の混合物であり、この内2種ずつが組み合わさり低融点結晶(L体, 融点約120℃)、高融点結晶(H体, 融点約175℃)を形成している。このことは図1のDSCプロファイルで確認可能である。トログリタゾンは消化管内pHにおいては1μg/mL以下しか溶けず、本化合物の製剤化には溶出性の改善が必要であると考えられた。上述のように、実生産においてはスプレードライ法を用いて固体分散体化されたが、本化合物の特徴的な熱挙動を考慮し、密封加熱熔融法にて固体分散体を調製する際、加熱温度や水添加量といった製造パラメータが、固体分散体の溶出性、結晶性にどのような影響を及ぼすか検証することとした。検討した加熱温度はトログリタゾンの融点を考慮し、105℃、130℃、150℃とし、いずれの温度においても添加水分量は0～18.3%とした。

調製された固体分散体は、物理的混合末に比して大きく溶出性が改善されたが、製造パラメータにより固体分散体の溶出性改善の程度が異なることが明らかになった(図2)²⁾。具体的には、水添加量が多いほど、加熱温度が高いほど溶出性は良好であった。H体の融点より十分低い130℃においても、水を適量添加することにより、100%溶出する固体分散体を調製可能であった。また、固体分散体の溶

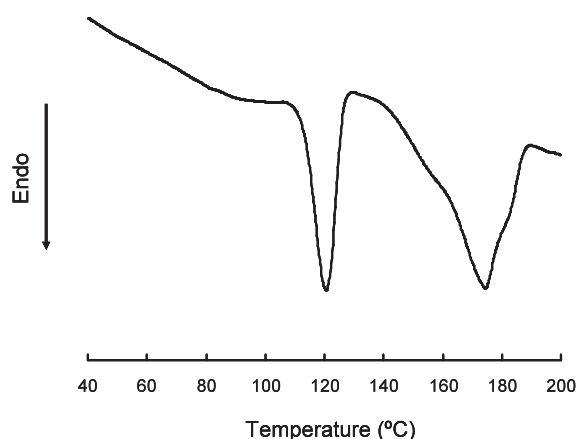


図1 トログリタゾン結晶のDSCプロファイル(昇温速度:10°C/min)

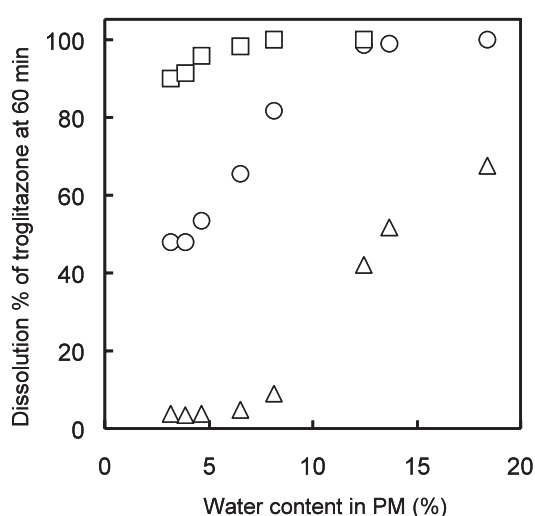


図2 添加水分、加熱温度の影響:物理混合末への添加水分量と調製された固体分散体からのトログリタゾン溶出率(60分後)の関係 △:加熱温度105℃, ○:加熱温度130℃, □:加熱温度150℃

出性と結晶性には良好な相関が示されたことから、溶出性の変化は結晶性の変化に起因していると推察された。調製時の加熱温度が高い場合、薬物の分解が懸念されることから、加熱温度を低く(H体の融点以下)設定できる本固体分散体調製方法は有用であると考えられた。

4. 非晶質化の機構

PVPのガラス転移点は水分量の増加により低下する。調製時のPVPの物理状態(ガラス状態かゴム状態か)と固体分散体中での薬物の結晶性との関連性を評価することにより、比較的低い温度でも溶出性の良い(結晶性の低い)固体分散体を調製できる原因について考察した。加熱時にPVPがガラス状態であるか、ゴム状態であるかという物理状態と固

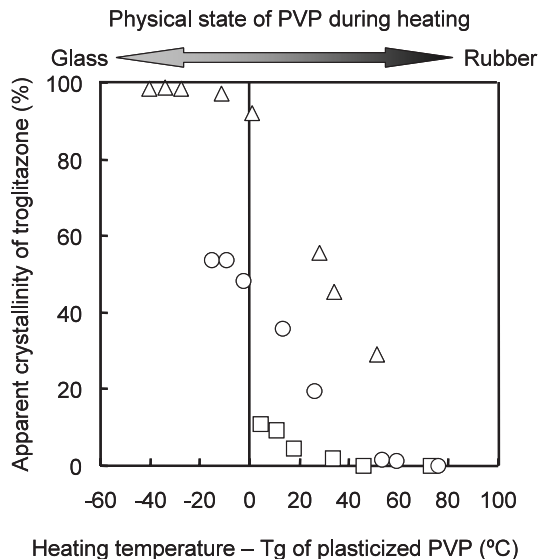


図3 加熱時のPVPの物理状態とトログリタゾン原薬の結晶化度の関係 △：加熱温度105°C，○：加熱温度130°C，□：加熱温度150°C

体分散体中のトログリタゾンの結晶化度をプロットしたのが図3である。PVPが軟化している場合、横軸は正の値となり、逆にPVPがガラス状態のままであれば、負の値となる。図3からわかるように、横軸が負から正に変化するところを境として、固体分散体中のトログリタゾンの結晶化度が大きく低下する傾向が確認された。これは、軟化したPVPにトログリタゾン結晶が溶け込み、固化する際に非晶化していることを示している。ただし、PVPの物理状態が同じ（つまり横軸が同じ値の時）であっても、加熱温度が異なると溶出性に違いがみられることから、各加熱温度における薬物側の物理状態も固体分散体の溶出性、結晶性に影響していると考えられた。具体的には、加熱温度が105°Cの場合、主に水の可塑効果で軟化したPVPにトログリタゾンが溶け込み非晶質化したと考えられるが、130°C、150°Cにおいては、本機構に加え、トログリタゾンの融解によっても非晶質化したと考えられた。本考察はトログリタゾン結晶を単独で加熱し、粉末XRDにて結晶性を評価した場合の結果からも支持される。

5. 密封加熱熔融法を用いた固体分散体調製 (原薬の影響)

次に、固体分散体の溶出性に及ぼす原薬側の影響について検証するため、インパクトミル、ジェットミルで粉碎したトログリタゾンを調製した。各原薬の比表面積は未粉碎品:0.9 m²/g、インパクトミル粉

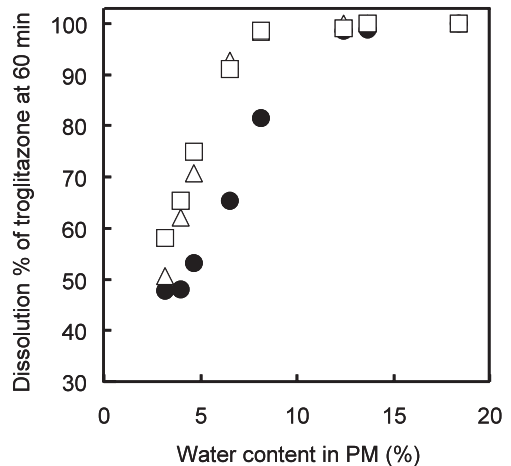


図4 原薬粉碎の影響：物理混合末への添加水分量と調製された固体分散体からのトログリタゾン溶出率（60分後）の関係 ●：未粉碎品，△：インパクトミル粉砕品，□：ジェットミル粉砕品

砕品：1.4 m²/g、ジェットミル粉砕品：4.7 m²/gであった。当初の予想では、粉碎された薬物の比表面積に応じて、必要とする水添加量が異なるのではないかと考えていた。実際、粉碎品を用いて固体分散体を調製した場合、未粉碎のトログリタゾンを用いた場合より、少量の水添加であっても100%溶出する固体分散体を調製可能であることが示されたが、興味深いことに、両粉碎品を比較すると、比表面積は大きく異なるにもかかわらず、100%溶出する固体分散体を調製するのに必要な水分量に差は認められなかった（図4）³⁾。このことは、軟化したPVPへの「溶け込み」に関しては、薬物の比表面積が重要なのではなく、粉碎の有無だけが影響を及ぼすということを示している。よって、粉碎により比表面積以外の何らかの変化が生じ、それにより溶け込み量が変化したものと考えられた。そこで、インバースガスクロマトグラフィーを用いてトログリタゾンの表面の物性値を測定、比較してみたところ、表面自由エネルギー、吸着エネルギーに関して、両粉碎品の間で非常に近い値を示した。このことから、原薬粉碎により、結晶の粉碎面が新たに現れ、この粉碎面の影響により、原薬表面の特性が大きく変化し、加熱時に軟化したPVPと相互作用しやすくなったのではないかと推察された。

6. 固体分散体の均一性

固体分散体中のトログリタゾンの分布を観察するため、Electron probe micro-analyzer (EPMA) を

用いて固体分散体中の原薬マッピングを行った⁴⁾。EPMAは電子線をサンプル表面に照射し、この時サンプル分子（厳密にはサンプルを構成する元素）から得られる特性X線を検出することにより元素の存在位置を評価する装置である。トログリタゾンの構造中には、PVPに存在しない硫黄元素が存在しているため、この硫黄の分布を知ることにより、トログリタゾンの分布を知ることが可能となる。この結果、結晶化度0%の固体分散体は、均一なトログリタゾンの分布を示したのに対し、結晶化度36%の固体分散体では薬物が密に存在している部分と疎に分布している部分が確認され、本方法により固体分散体の均一性を評価可能であることが示された。

ただし、固体分散体中の均一性を評価する際には、単なる成分の分布だけではなく、その物理状態（非晶か結晶か）の均一性に関しても留意する必要がある。EPMAでは薬物の分布を評価することは可能であったが、物理状態を把握することは困難であるため、次に、サンプルの物理状態を評価可能であるmicro-thermal analysis (μ TA)を用いた検討を実施した⁴⁾。本装置は原子間力顕微鏡 (AFM) の先端に熱プローブが付いており、サンプルのTopography, Thermal conductivity 測定その他、指定した場所のピンポイントでの熱分析が可能である。本装置を用い、異なる二点で熱分析を行った結果、point 1では、150°C付近にて熱プローブ位置の変化、吸熱変化を示し、トログリタゾンH体が融解したものと考えられた。point 2では融解のような特徴的な熱挙動は観察されず、薬物もしくはPVPの非晶質部分であったと推察された。本結果より、 μ TAを用いることで、サンプルの均一性を物理状態も考慮しつつ評価可能であることが示された。

次に、固体分散体中の結晶がL体であるのか、H体であるのかという問題をより明確に解明することを目的として、ラマンマッピングを用いた評価を行った⁵⁾。この結果、固体分散体に結晶が残存した場合、これらの結晶がL体かH体かという情報を得られることが明らかになった。さらに、トログリタゾンの非晶質部分とPVPの存在部分が一致していたことから、調製時に軟化したPVPにトログリタゾンが「溶ける」ことにより非晶質化していることが視覚的に確認された。以上の結果より、これら評価方法は、固体分散体の物理状態を含めた均一性評

価に有用であることが示された。

7. おわりに

固体分散体化は安定性、均一性等の観点で克服すべき点が多いが、薬物の溶出性、吸収性を改善する有用な方法である。今回検討に用いた密封加熱熔融法を実生産に適用するのは、生産性、設備面で困難であるが、固体分散体の溶出性と薬物、担体の物理状態の関連性を評価するために非常に有用な方法である。一方、薬物を担体に「溶かす」ことをより効率的に行うため、粉体にせん断力を加えながら加熱熔融させる混練熔融法に関する検討が行われている⁶⁾。これにより、処理量が大きくなっても連続的な処理が可能となり、熔融法がより実用的になると期待される。

最後に、本研究にあたり、懇切なるご指導いただきました東邦大学薬学部・寺田勝英教授、米持悦生准教授に心から感謝の意を表します。また、研究を指導、協力して下さった第一三共株式会社製剤技術研究所・浜浦健司博士、古山奈穂学士および関係者の方々に厚くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) 日本プロセス化学会, プロセスケミストリーの展開 (2007).
- 2) S. Hasegawa, T. Hamaura, N. Furuyama, A. Kusai, E. Yonemochi, K. Terada, Effects of water content in physical mixture and heating temperature on crystallinity of troglitazone-PVP K30 solid dispersions prepared by closed melting method, *Int. J. Pharm.*, **302**, 103–112 (2005).
- 3) S. Hasegawa, N. Furuyama, S. Yada, T. Hamaura, A. Kusai, E. Yonemochi, K. Terada, Effect of physical properties of troglitazone crystal on the molecular interaction with PVP during heating, *Int. J. Pharm.*, **336**, 82–89 (2007).
- 4) S. Hasegawa, T. Hamaura, N. Furuyama, S. Horikawa, A. Kusai, E. Yonemochi, K. Terada, Uniformity and physical states of troglitazone in solid dispersions determined by electron probe microanalysis and microthermal analysis, *Int. J. Pharm.*, **280**, 39–46 (2004).
- 5) N. Furuyama, S. Hasegawa, T. Hamaura, S. Yada, H. Nakagami, E. Yonemochi, K. Terada, Evaluation of solid dispersions on a molecular level by the Raman mapping technique, *Int. J. Pharm.*, **361**, 12–18 (2008).
- 6) 中道孝一, 新しい製剤設計法としての加熱熔融混練技術の開発と応用展開, 製剤機械技術研究会第13回大会講演要旨集 (2003).