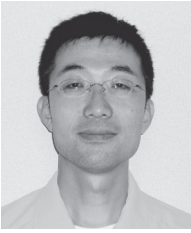


## 《若手研究者紹介》



## 固体分散体中薬物の安定化に及ぼすポリマーの効果

紺 野 肇\* Hajime Konno

アステラス製薬株式会社 CMC 開発部

## 1. はじめに

入社6年目に入社以来配属していた注射剤の研究室から経口剤の研究室に配属されてまもなくのある日、その当時の上司からある開発化合物の固体分散体の検討についてお話をいただいたのが固体分散体との初めての出会いであった。固体分散体についての情報は知っていたものの実際に作った経験はなかったが、いざ実験を開始すると、溶けなかった薬物が高い溶解性を示すようになるということを目の当たりにしたときは非常に驚きであった。固体分散体を製造していくと、なぜポリマーによって安定性が改善するのか、溶液の中でも高い溶解性を示すのか、など色々な疑問が湧いてきた。

固体分散体による非晶質薬物の再結晶化抑制に関しては数多くの研究がなされ、その一つとして水溶性ポリマーを担体として固体分散体を形成することが非晶質の再結晶阻害に有用であることが報告されている。固体分散体は薬物の特性に応じて、溶融法、溶媒法、噴霧乾燥法等の種々の調製法を選択することができるため、難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いる。ポリマーによる非晶質薬物安定化（再結晶阻害）のメカニズムとし

ては、ポリマーによって非晶質薬物の分子運動性が抑制されることや、薬物-ポリマー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。一方、固体状態における物理安定化に並んで、溶液中での物理安定性も製剤化研究においては重要である。一般に、非晶質薬物は結晶状態よりも高い過飽和溶解度を示すものの、水分との接触により再結晶化し、過飽和溶解度が著しく低下する場合がある。これに対し、固体分散体では非晶質薬物単独の場合よりも長く過飽和状態を維持することが報告されており、そのメカニズムとしてはポリマーによる過飽和状態からの薬物結晶化の阻害やポリマーと薬物が複合体を形成することで薬物の平衡溶解度が上昇することなどが考えられている。しかし、ポリマーによる非晶質薬物安定化効果のメカニズムの詳細については不明な点が存在し、製剤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。

以上のような背景から、製剤設計においてポリマーのどのような物理化学的性質が寄与しているか考察するため、モデル薬物として難溶性薬物である felodipine 及び3種のポリマー（PVP, HPMC, 及び HPMCAS (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)）を用いて行った固体分散体及びその過飽和溶液からの再結晶抑制に及ぼすポリマーの影響を検討した結果について本稿では紹介させていただきたい。

## 2. 固体分散体（固体状態）からの薬物再結晶に及ぼすポリマーの影響

固体分散体は非晶質薬物単独よりも物理安定性は

\*1997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月に藤沢薬品株式会社（現アステラス製薬株式会社）入社、製剤（注射及び経口）の製剤化業務に従事。2004年から1年間Purdue大学Lynne S. Taylor教授のもとに留学。2009年3月に京都大学より博士号（薬学）。好きな言葉：我々が行動可能なのは現在であり、また未来のみである。趣味：旅行、スポーツ観戦。連絡先：〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2丁目2-2 東京建物日本橋本町ビル  
E-mail: hajime.konno@jp.astellas.com

向上するが、固体分散体においても非晶質薬物の再結晶化をいかに抑制するかが製剤設計において大きな課題である。特に、固体状態における固体分散体の物理安定性には環境中の湿度が影響を与えることが知られており、担体であるポリマーを選択する上で経日保管後においても再結晶が抑制され、非晶質の特性を保持していることは非常に重要である。ここではまず、固体状態における固体分散体からの薬物再結晶に及ぼすポリマーの影響について検討した結果を紹介する。

Spin-coating 法<sup>1)</sup>により製した固体分散体を用いて算出した結晶核生成速度を固体分散体中のポリマー量に対してプロットした結果を Fig. 1 に示す。乾燥状態で固体分散体を保管した場合、わずかなポリマー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、その効果はポリマー種に抛らず添加量依存的に再結晶が抑制されることが明らかとなった。一方、加湿下で固体分散体を保管した場合、乾燥状態同様にポリマー添加により結晶核生成は抑制されるが、相対湿度の上昇とともに結晶核生成速度が上昇しており、ポリマーの添加効果は減衰する傾向が認められ、乾燥状態では認められな

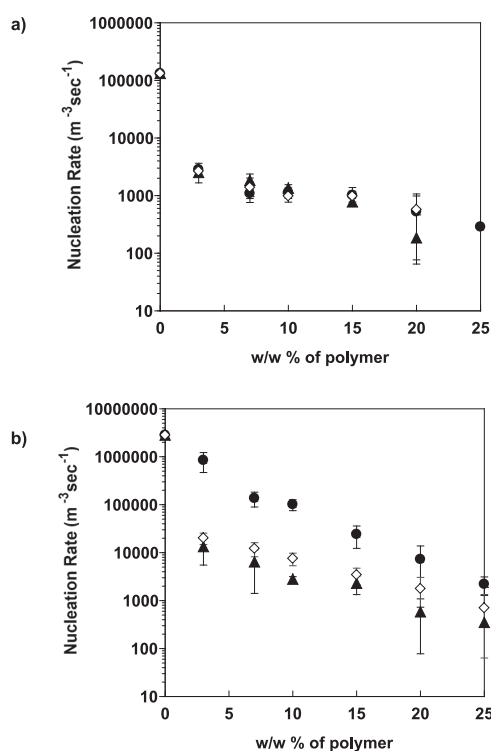


Fig. 1. Nucleation rate as a function of polymer concentration for solid dispersions stored at (a) 0% RH and (b) 75% RH. Felodipine with PVP (●), HPMCAS (▲) and HPMC (◇).

ったポリマー種による結晶核生成抑制効果の差異も認められた。このように結晶核生成速度の結果からは、乾燥状態と加湿状態で非晶質薬物の再結晶化に対するポリマーの効果は異なることが示唆された。このため、要因として考えられる水素結合のような相互作用や分子運動性の評価のため、FTIRによる評価やDSCを用いたガラス転移温度( $T_g$ )の評価を実施した。

FTIRで観察すると非晶質のfelodipineは $3,340\text{ cm}^{-1}$ 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(Fig. 2)。PVPを添加した固体分

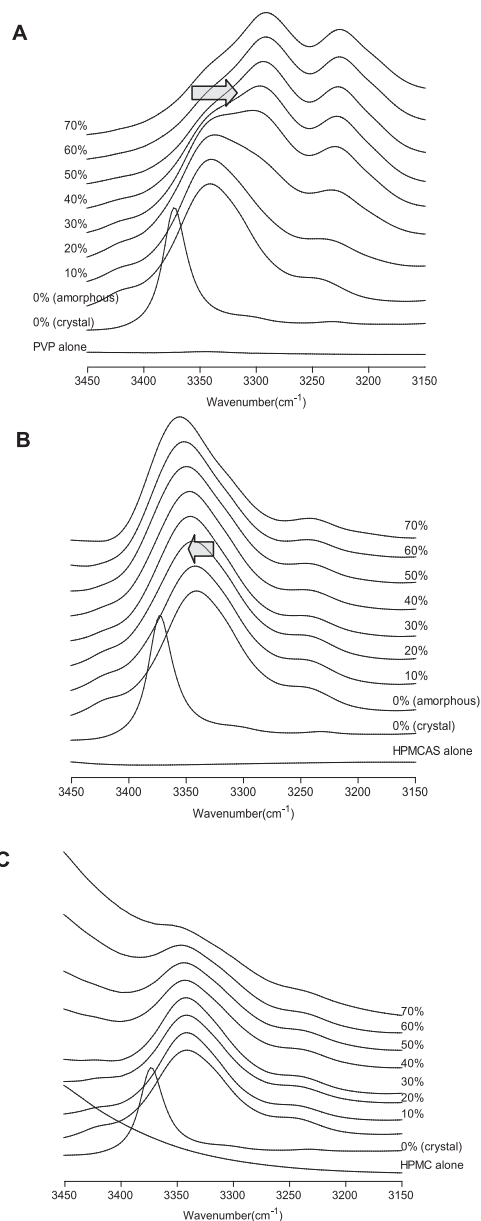


Fig. 2. Infrared spectra of felodipine/polymer solid dispersion in the NH stretching region ( $3,150\text{--}3,450\text{ cm}^{-1}$ ). Felodipine with (A) PVP, (B) HPMCAS and HPMC (C).

散体では HPMC や HPMCAS を添加した場合と異なり、ポリマー量依存的に felodipine の NH 基由来のピークが低波数側へシフトしたが、これは非晶質薬物分子間よりも強固な薬物-PVP 間水素結合が形成されること<sup>1)</sup>を示唆している。これに対し、加湿状態の固体分散体では、PVP を添加した場合のみ経日保管後にピークが高波数側にシフトしていくことが観察され、乾燥状態で形成された強固な薬物-PVP 間の水素結合は水分により消失していくことが明らかとなった。

固体分散体の物理安定性にはポリマー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。ガラス転移温度の推移に及ぼすポリマーの影響を評価したところ、乾燥状態ではポリマーの添加とともにガラス転移温度は上昇していくことが認められた。しかし、結晶核生成速度を評価したポリマー濃度範囲(3~25%)に限ると PVP を添加した場合ではポリマー濃度の増加に応じて原薬単独よりもガラス転移温度が上昇するのに対し、HPMCAS 及び HPMC 添加の場合は有意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ポリマー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た。また、加湿状態で保管した固体分散体では乾燥状態よりも水分の影響によりガラス転移温度は低下するが、HPMCAS や HPMC ではポリマー量増加に伴いガラス転移温度が上昇する傾向を示すのに対して、PVP 添加固体分散体ではポリマー含有量が高くなるとガラス転移

温度がむしろポリマーを添加しない場合よりも低下する現象が認められた<sup>2)</sup>。

一般にガラス転移温度が高いほど分子運動性が抑制されるので、固体分散体の物理安定性が良いとされているが、Fig. 3 に示すようにガラス転移温度と結晶核生成速度の相関について評価してみると、ガラス転移温度の高低の差異からだけでは結晶核生成速度の差異は説明できない。一方で、前述の通り水分が結晶核生成速度やガラス転移温度へ及ぼす影響は大きいと考えられるため、固体分散体中の吸着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。その結果、Fig. 4 に示す通り薬物単独の場合、非常に少ない水分量しか吸着しないにもかかわらず、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、ポリマー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はそれほど変化しないことが明らかとなった。また一定のポリマー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、異なるポリマー種での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考えられた。

これらの結果から、固体状態における固体分散体の物理安定性は、乾燥状態ではポリマー特性に抛らずに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ポリマーの非特異的障害効果が起因していると考えられること<sup>1)</sup>、及び加湿状態ではポリマーの非特異的障害効果に加えてポリマーの水に対する親和性(吸湿性)の違いが非晶質薬物の安定性に影響を与えることが示唆された<sup>2)</sup>。

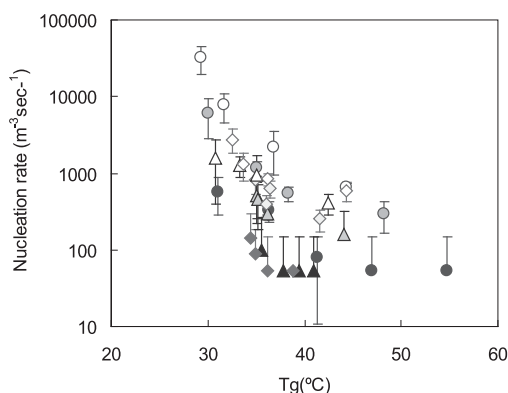


Fig. 3. Nucleation rate as a function of  $T_g$ . Polymer type; PVP (●), HPMCAS (▲) and HPMC (◆). Polymer content; closed (25% polymer), translucent (15% polymer) and open (7% polymer).

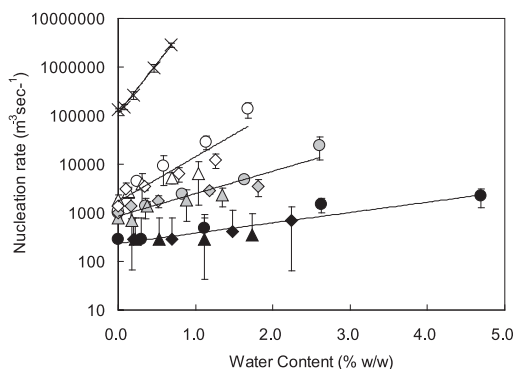


Fig. 4. Nucleation rate as a function of water content. Polymer type; PVP (●), HPMCAS (▲) and HPMC (◆). Polymer content; 0% (amorphous felodipine) (×), 7% (open), 15% (grey) and 25% (black).

### 3. 過飽和溶液状態からの薬物再結晶に及ぼす ポリマーの影響

固体状態における固体分散体の物理安定性に及ぼすポリマーの影響については前項で紹介した通りであるが、固体分散体の製剤設計においては溶液中での固体分散体からの薬物放出特性も経口吸収性の観点からは非常に重要な特性であり、製剤設計における適切なポリマー選択の判断材料となる。ここでは固体分散体を水溶液に懸濁した場合の薬物溶出挙動、並びに過飽和溶液からの再結晶化に及ぼすポリマーの影響について評価を行った結果について記す。

固体分散体におけるポリマー選択において薬物放出特性を考えた場合、水溶液中の固体分散体から放出された薬物が高い過飽和溶解度を示すことが指標となるため、pH 6.8 のリン酸緩衝液に固体分散体を懸濁させ、固体分散体からの薬物放出挙動を評価した。その結果、ポリマーにより過飽和状態が形成され、薬物の見かけの溶解度が上昇することや、Fig. 5 に示すようにポリマー種によって到達する過飽和溶解度の程度が大きく異なることが確認された。ポリマーによって過飽和溶解が認められる要因としては、①非晶質薬物が固体分散体から溶出することで形成された過飽和状態がポリマーにより安定化されている、若しくは②ポリマーによって結晶薬物の溶解度そのものが向上していることが考えられるが、予めポリマーを溶解した溶液に結晶の felodipine を添加しても溶解度は上昇が認められなかったことか

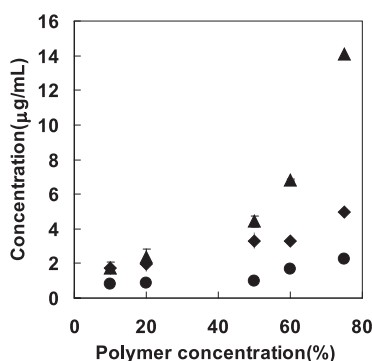


Fig. 5. Maximum solubility of felodipine in the test fluid attained during dissolution test at 0–360 min as a function of polymer concentration in solid dispersions. Symbol represents the type of polymer in solid dispersions; PVP (●), HPMCAS (▲) and HPMC (◆). Error bar represents standard deviation.

ら後者の理由は考えにくく、過飽和状態がポリマーにより安定化しているものと推察される。

固体分散体からの薬物放出時に到達する過飽和溶解度の高さや並んで、放出された過飽和状態をいかに長く維持させるか、すなわち再結晶化をいかに長く抑制するかもポリマーの選択には重要な指標であるため、ポリマーを予め溶解させた試験液に felodipine のエタノール溶液を添加し、経時的に溶液中 felodipine 濃度を測定することで過飽和状態の維持に対するポリマーの影響を評価した。Fig. 6 に示す通り felodipine 単独では過飽和状態を維持することなく速やかに再結晶化が起こるが、HPMCAS や HPMC を添加した場合には、添加直後（添加 5 分後）に理論薬物濃度（15 µg/mL）からの濃度低下（8–9 µg/mL）が認められるものの、その後は 4 時間以上経過しても再結晶化に起因する大きな濃度の減弱は認められなかった。一方で、PVP を添加した場合には、時間の経過とともに再結晶化して felodipine 単独程度に徐々に濃度が低下するという結果が得られた。

投与直後（添加 5 分後）に認められる薬物濃度低下は、結晶核生成（nucleation）速度が真の溶解度（結晶の溶解度）に対する見かけの溶解度（過飽和溶解度）の比に応じて上昇する<sup>3)</sup>ことに由来すると考えられ、いずれのポリマーでも投与直後の濃度低下は同程度であることから判断すると、結晶核生成にはポリマー特性は影響を及ぼしていないことが推察される。一方で、生成した結晶成長（crystal growth）速度に関しては、溶液中 felodipine 濃度の経時的な

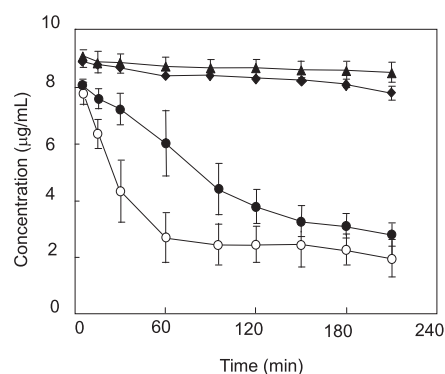


Fig. 6. Inhibitory effects of polymers on the recrystallization of supersaturated solutions of felodipine (initial concentration of 15 µg/mL) at pH 6.8; the test fluids contain 150 µg/mL of polymer. PVP (●), HPMCAS (▲) and HPMC (◆) and in the absence of any polymer (○).

溶液中濃度変化に依存しているが<sup>4)</sup>, HPMC や HPMCAS では felodipine 単独や PVP よりも経時的な濃度変化が非常に遅いことから, ポリマー溶液中における薬物の過飽和状態の維持は, ポリマーが結晶の成長を阻害していることに起因していることが推察される<sup>5)</sup>. なお, Fig. 5 に示した到達過飽和溶解度が Fig. 6 の結果よりも高い値を示しているが, 固体分散体を懸濁した場合は, 薬物が溶解する際にポリマーが近傍に存在するため, ポリマー溶液よりは結晶核生成そのものも抑制している可能性もあるのではないかと考えている.

#### 4. お わ り に

ポリマーによる非晶質薬物の安定化効果に関する研究は, 製剤設計で担体を選択するための理論的根拠を確立する上で重要である. 固体分散体のポリマーによる安定性改善のメカニズムについてはまだ研究の余地が多く残されており, 本研究が固体分散体検討におけるポリマーの最適化の手法, 並びにそのメカニズム解明の手法の一助となれば幸いである.

最後に, 本稿で紹介した研究を行うに際し, 終始御懇篤なる御指導, 御鞭撻を頂きました元京都大学薬学部 半田哲郎教授 (現鈴鹿医療科学大学薬学部教授), Purdue 大学 Lynne S. Taylor 教授, ならびに長年に渡り多大なご助言を頂きましたアステラス製薬株式会社関係諸氏に心より深謝致します.

#### 引 用 文 献

- 1) H. Konno, L.S. Taylor, Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine, *J. Pharm. Sci.*, **95**, 2692–2705 (2006).
- 2) H. Konno, L.S. Taylor, Ability of different polymers to inhibit the crystallization of amorphous felodipine in the presence of moisture, *Pharm. Res.*, **25** (4), 969–978 (2008).
- 3) D. Turnbull, J.C. Fisher, Rate of nucleation in condensed systems, *J. Chem. Phys.*, **17**, 71–73 (1949).
- 4) J. Garside, A. Mersmann, J. Nyvlt, Measurement of crystal growth and nucleation, *ICHEME*, 2nd ed., p. 15 (2002).
- 5) H. Konno, T. Handa, D. Alonzo, L. Taylor, Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **70**, 493–499 (2008).