

## 分子運動性に基づく非晶質ニフェジピンの物理的安定性の予測

阿曾幸男

## Prediction of physical stability of amorphous nifedipine based on the temperature dependence of molecular mobility

Yukio Aso

Amorphous pharmaceuticals are attracted attention because of their improved solubility for poorly water-soluble drugs. Crystallization during storage is one of concern for amorphous pharmaceuticals. Prediction of physical stability of amorphous nifedipine based on temperature dependence of molecular mobility is proposed.

Keywords: amorphous nifedipine, crystallization, stability prediction, molecular mobility, Adam-Gibbs-Vogel equation

## はじめに

現在、医薬品の候補化合物の半数近くが難水溶性であると言われており、難水溶性であることが製剤開発時のバリアーになることが増えている。水に溶けにくい有効成分を医薬品製剤として活用するためには、溶解性を改善する必要があるため、可溶性の塩にする方法、マクロゴールなどに溶解する方法、包接化合物にする方法、微粒化する、準安定形の結晶を用いる方法、非晶質状態にする方法などが試みられている。これらの方法のなかで、有効成分を非晶質化する方法は多くの有効成分に適用できる方法として注目されている。例えばイトラコナゾールはHPMCとともに非晶質化することにより、溶解性は結晶に比べ10倍近く改善し、動物に投与した時の血中濃度のAUCも2.5倍大きくなり、また、タクロリムスをHPMCと非晶質化することにより溶解性は25倍、AUCは10倍程度改善される。このような溶解性とAUCの改善は他の有効成分においても、観察されている<sup>1)</sup>。有効成分を非晶質物質に変換することは水に溶けにくい有効成分を医薬品製剤として活用するために利点となるが、非晶質状態は結晶状態に比べ化学的分解が起きやすいことや安定な結晶状態へ変化する可能性

を有することが、欠点となると考えられる。医薬品の多くは室温保存において、その有効期間が3年であり、有効期間の間、医薬品の品質が保たれていることが必要である。有効成分を非晶質化する方法を有効に活用するためには、安定性に関する懸念を払しょくし、室温保存で3年間品質が保たれていることを短期間に証明できるような安定性予測法が重要になると考えられる。

医薬品の安定性試験において、加速試験は長期保存試験に比べ高い温度に短期間保存する試験であり、長期保存条件における医薬品の品質の変化を短期間に評価するのに有用である。加水分解などの化学的な分解に関しては、加速試験によって得られたデータを基にアレニウス式を用いて室温における安定性の予測が多くの場合可能であるが、非晶質状態から結晶への変化のような物理的な変化を加速試験で予測することは難しいと考えられている。その理由の一つには、結晶化は結晶核の生成と核が結晶へと成長する二つの過程によって進行し、それぞれの過程の進行速度の温度依存性が熱力学的因子と分子運動性の因子の影響を受けることにある。例えば、球状の結晶核が生成するときの速度の温度依存性は1式で表される。

$$I = A \exp\left\{-\frac{(\Delta G_a + \Delta G^*)}{kt}\right\} \quad (1)$$

ここで、Aは定数であり、 $\Delta G_a$ は分子運動性の因子、すなわち、非晶質相から結晶相へ分子が移動するときのバリアーを表し、温度が高いほど速度を大きくする方向

To whom correspondence should be addressed:

Yukio Aso; Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6509; FAX: +81-44-270-6511; E-mail: aso@nihs.go.jp

に働く。  $\Delta G^*$  は熱力学的な因子を表し、クリティカルな大きさの結晶核が生成するときの自由エネルギー変化を表し、新たに結晶表面が生成することによる自由エネルギー的損失分と結晶相形成に伴い自由エネルギー的に得をする分のバランスによって決まり、温度が高いほど速度を小さくする方向に作用する。従って、核生成速度は図1に模式的に示すように、ある温度で極大値をもつような温度依存性を示す<sup>2)</sup>。また、非晶質は温度の上昇により、固体であるガラス状態から高粘度の過冷却液体に転移する。その温度をガラス転移温度 ( $T_g$ ) と呼ぶが、分子の運動速度の温度依存性の傾きは  $T_g$  を境に大きく変化することが知られており<sup>3)</sup>、  $T_g$  より高い温度での保存によって得られた結晶化速度を室温付近の温度に外挿するためには、  $T_g$  における分子運動性の温度依存性の傾きの変化も考慮する必要がある。結晶核の生成と核が結晶へと成長する二つの過程の進行速度の温度依存性に対する熱力学的因子と分子運動性の因子の影響について、AndronisとZografiraはインドメタシガラスを用いて詳細に検討した。その結果によると、核生成速度の極大値は  $T_g$  付近、また、結晶成長速度は  $T_g$  より数十度高い温度において極大値を示し、オーバーオールのインドメタシンの結晶化速度は  $T_g$  付近より低温の温度領域においては分子運動性の因子が支配的であることが示されている。この知見は  $T_g$  付近より低温の温度におけるオーバーオールの結晶化速度の温度依存性は分子運動性の温度変化と平行である可能性を示唆し、  $T_g$  付近の比較的高い温度におけるオーバーオールの結晶化速度と分子運動性の温度依存性がわかれば、室温における結晶化速度の予測が可能であると考えられる。本稿においては、ニフェジピンをモデルとし、薬物単独の系、PVPを添加した系、水分を制御した系におけるオーバーオールの結晶化速度と分子運動性を明らかにし、分子運動性に基づく結晶化速度の予測の可能性について考察する。

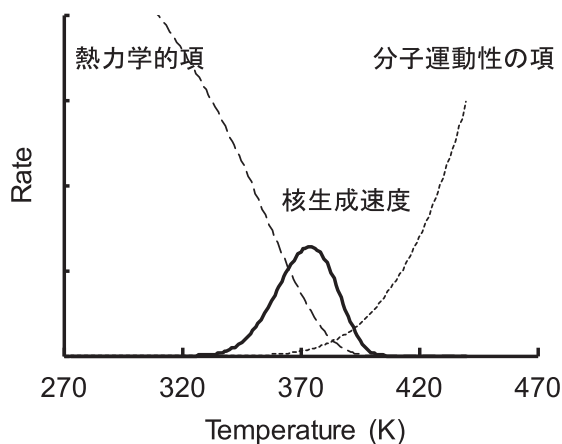


図1 非晶質物質の核生成速度の温度依存性を表す模式図

## 1. 非晶質物質の分子運動性の温度変化

非晶質物質の分子運動性は様々な方法によって測定される。  $T_g$  以下の温度領域ではエンタルピー緩和時間が、  $T_g$  以上の温度領域においては誘電緩和時間が代表的な分子運動性の測定法である。非晶質ニフェジピンの種々の温度におけるエンタルピー緩和時間と誘電緩和時間の温度変化を図2に示す。エンタルピー緩和時間と誘電緩和時間の温度依存性の傾きは異なっており、非晶質物質が  $T_g$  以上と  $T_g$  以下の温度で分子運動性の傾きに差があることを示している。しかし、エンタルピー緩和時間も誘電緩和時間も  $T_g$  付近の温度では測定が困難なため、  $T_g$  付近における分子運動性の正確な情報を得ることは難しい。また、  $T_g$  における緩和時間の理論値は100秒であるが、エンタルピー緩和時間のデータを  $T_g$  に外挿すると100秒より大きな値が推定され、誘電緩和時間のデータを外挿すると100秒より小さな値が推定される。これは  $T_g$  付近のデータがないこと、測定原理や試料の状態が両測定法において異なることなどの影響によるものと考えられる。

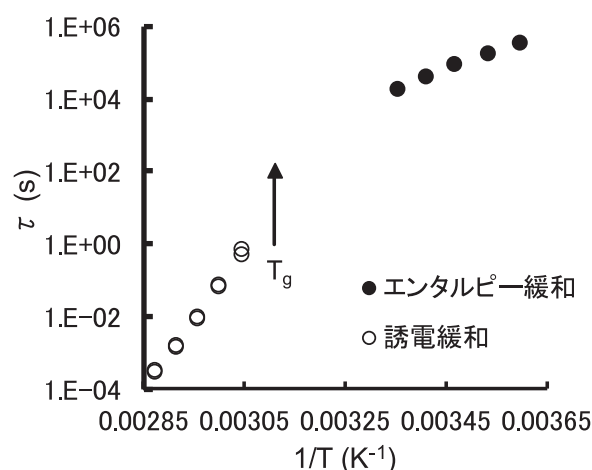


図2 非晶質ニフェジピンのエンタルピー緩和時間と誘電緩和時間の温度変化

種々の緩和時間を実測して分子運動性の温度変化を求めるかわりに、Adam-Gibbs-Vogel式 (AGV式, 2式) で表される構造緩和時間の計算式を用いることによって運動性の温度変化を得ることが可能である<sup>4)</sup>。

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{DT_0}{T(1-T_0/T_f)}\right) \quad (2)$$

$$D = 2.303(m_{\min})^2 / (m - m_{\min}) \quad (3)$$

$$T_0 = T_g (1 - m_{\min} / m) \quad (4)$$

$$m_{\min} = \log(\tau_{T_g} / \tau_0) = \log(100 / 10^{-14}) = 16 \quad (5)$$

ここで、 $\tau_0$ は極限の温度における緩和時間(=10<sup>-14</sup>秒)である。AGV式のD及びT<sub>0</sub>は非晶質物質のT<sub>g</sub>およびfragility (m)が分かれば3式-5式の関係によって計算できる。また、Fictive温度(T<sub>f</sub>)はT<sub>g</sub>以上の温度においてはT<sub>f</sub>=Tであり、T<sub>g</sub>より低い温度においては近似的にT<sub>g</sub>の値を用いることができる。mの値は、T<sub>g</sub>における $\tau$ の温度依存性の傾きであり、T<sub>g</sub>の昇温速度依存性などの測定によって求めることができる<sup>5)</sup>。非晶質ニフェジピンについてT<sub>g</sub>の昇温速度依存性から算出したmの値を用い、AGV式に従って計算した構造緩和時間の温度依存性を図3に示す。T<sub>g</sub>においてその温度依存性が変化することがわかる。

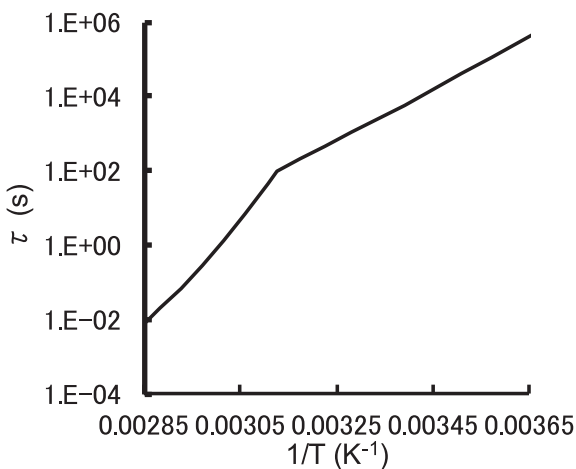


図3 AGV式を用いて計算された非晶質ニフェジピンの構造緩和時間の温度変化

## 2. 非晶質ニフェジピンの結晶化速度の温度依存性

非晶質ニフェジピンの結晶化の検出は、示差走査熱量計(DSC)を用いた。非晶質ニフェジピンを一定の昇温速度で加熱すると、図4に示すように、T<sub>g</sub>において比熱の急激な増加により不連続なベースラインが得られる。さらに温度を上昇させると結晶化による発熱ピークが観測される。T<sub>g</sub>における比熱の変化量(C<sub>p</sub>)あるいは結晶化ピーク面積(H<sub>c</sub>)は試料中の非晶質ニフェジピンの比率と比例関係にあるので、 $\Delta C_p$ または $\Delta H_c$ をもとに保存試料中の非晶質薬物の残存率(R(t))を算出できる<sup>6,7)</sup>。

$$R(t) = \Delta C_p(t) / \Delta C_p(0) = \Delta H_c(t) / \Delta H_c(0) \quad (6)$$

ここで $\Delta C_p(t)$ および $\Delta H_c(t)$ は時間t保存した試料のT<sub>g</sub>における比熱の変化量および結晶化ピーク面積を表し、 $\Delta C_p(0)$ および $\Delta H_c(0)$ は調製直後の試料のT<sub>g</sub>における比熱の変化量および結晶化ピーク面積を表す。

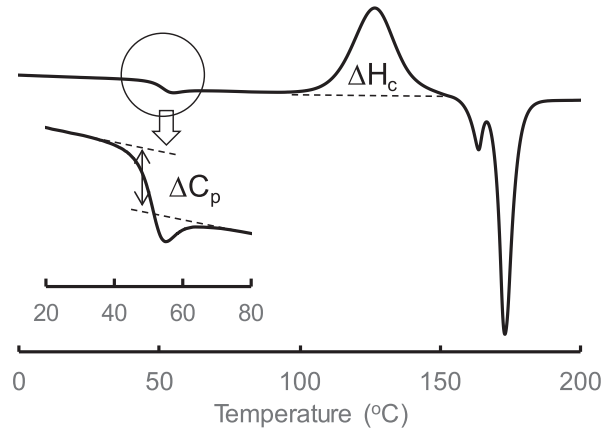


図4 10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体のDSCの測定例

図5に種々の温度に保存した非晶質ニフェジピンと10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体中の非晶質ニフェジピンの残存率の時間変化を示す。非晶質ニフェジピンの残存率は保存温度が高いほど速やかに減少

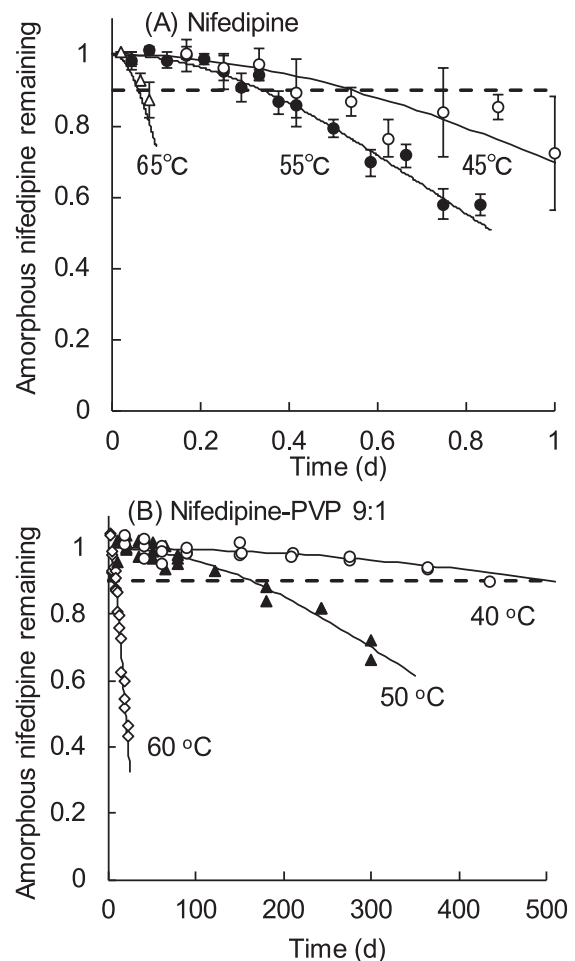


図5 非晶質ニフェジピン(A)および10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体(B)の結晶化のタイムコース

した。また、10%のPVPを添加することにより非晶質ニフェジピンの結晶化は百分の一程度まで遅くなることが示された。それぞれのタイムコースから非晶質の残存率が0.9になる時間 ( $t_{90}$ ) を求め、以下において、結晶化速度の指標として用いる。

図6に $t_{90}$ と保存温度の関係を示す。図5のタイムコースからも明らかなように、10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体の $t_{90}$ は非晶質ニフェジピンと同じ温度で比較すると100倍以上長く、安定化されていることが示された。また、 $T_g$ において $t_{90}$ の温度依存性の傾きが変化することも示された。

10%のPVPを添加した非晶質ニフェジピン分散体を相対湿度58%および75%の条件で保存することにより水分含量を調整したものについて、 $t_{90}$ と保存温度の関係を示す。同じ温度で比較したとき、水分含量が高い試料ほど $t_{90}$ が短く、水分は非晶質ニフェジピンを不安定化することが示された。

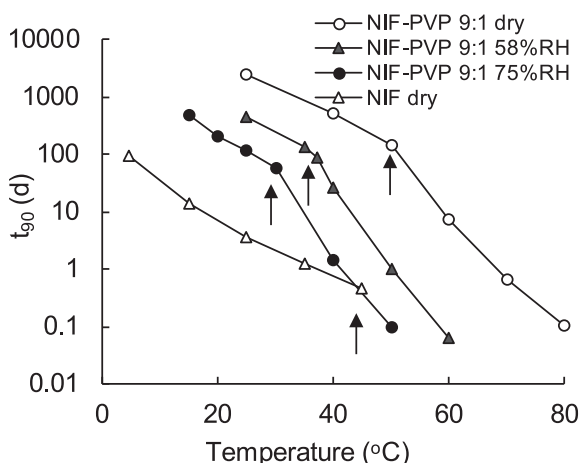


図6 非晶質ニフェジピンの結晶化の $t_{90}$ の温度変化  
矢印は $T_g$ を表す

### 3. 分子運動性に基づく結晶化速度の予測の可能性

非晶質ニフェジピンの室温における安定性を加速試験のデータをもとに予測可能かを考察する。結晶化が分子運動性に依存すると仮定すると、ある温度 $T_1$ における結晶化速度 $k_{T_1}$ と $T_g$ における結晶化速度 $k_{T_g}$ の比は7式に示すように、分子運動性を表す拡散係数 $D_{rT_1}$ と $D_{rT_g}$ の比と近似的に等しいと考えることができる。

$$\frac{k_{T_1}}{k_{T_g}} \approx \frac{D_{rT_1}}{D_{rT_g}} \quad (7)$$

拡散係数は粘度 $\eta$ と温度 $T$ の関数であり、粘度 $\eta$ は構造緩和時間 $\tau$ と比例関係にある。

$$D_r = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (8)$$

$$\eta \propto \tau \quad (9)$$

これらの関係を6式に代入すると結晶化速度と分子運動性の指標である構造緩和時間 $\tau$ との関係は10式で表される。

$$\frac{k_{T_1}}{k_{T_g}} \approx \left( \frac{\tau_{T_g}}{\tau_{T_1}} \right) \left( \frac{T_1}{T_g} \right) \quad (10)$$

$$\frac{1/t_{90}(T_1)}{1/t_{90}(T_g)} \approx \frac{k_{T_1}}{k_{T_g}} \quad (11)$$

$$\frac{t_{90}(T_1)}{t_{90}(T_g)} \approx \left( \frac{\tau_{T_1}}{\tau_{T_g}} \right) \left( \frac{T_g}{T_1} \right) \quad (12)$$

12式で表される関係が成り立つかを確認するため、図6に示す $t_{90}$ と温度の関係を表すデータについて、ある温度における $t_{90}$ と $T_g$ における $t_{90}$ との比とその温度における緩和時間と $T_g$ における緩和時間の比を計算し、図7にプロットした。横軸の値が1の時の $T_g$ におけるデータに相当し、 $T_g$ より低温のデータは横軸が1より大きいところにプロットされる。12式が成り立つときには、データは図の破線上にプロットされる。 $T_g$ 以上の温度で測定されたデータ(横軸が1より小さいプロット)は、 $T_g$ から離れたデータほど破線から外れる傾向がみられる。 $T_g$ 以下の温度で得られたデータは非晶質ニフェジピンも10%のPVPを添加したニフェジピン分散体(乾燥状態、水分を含む状態)も破線上にプロットされた。このことから、 $T_g$ 以下の温度において結晶化速度は分子運動性の温度依存性と同様の傾きで変化することが示される。 $T_g$ 付近の比較的高い温度で得られた結晶化のデータとAGV式によって計算される緩和時間の温度依存性のデータがあれば、25°Cにおける結晶化速度を予測できると考えられる<sup>6,7)</sup>。

今後、分子運動性の温度依存性と結晶化の温度依存性の関連が他の有効成分においても明らかになれば、加速試験を有効に利用し、室温における安定性を短期間にサポートできるデータが得られるようになるものと期待される。

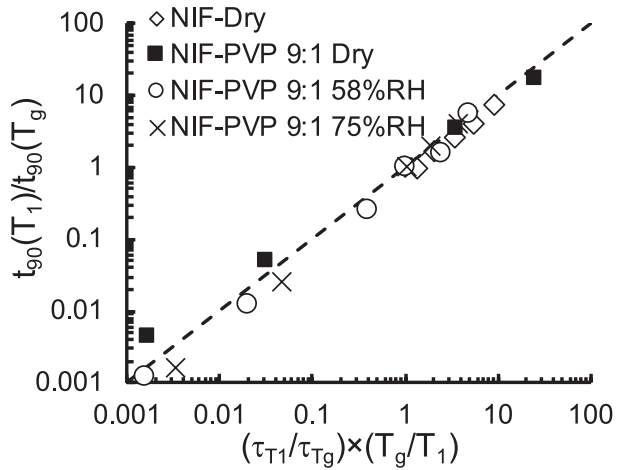


図7  $T_g$ における $t_{90}$ および緩和時間で規格化したときのニフェジピンの結晶化の $t_{90}$ と緩和時間の関係

#### 引用文献

- 1) 川上恒作著, 難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開, シーエムシー出版, 東京, pp.222 (2010)
- 2) Andronis V, Zografi G: *J Non-crystalline Solids*, 2000;271:236-48.
- 3) Hancock BC, Zografi G: *J Pharm Sci*, 1997;86:1-12.
- 4) Shamblin SL, Tang X, Chang L, Hancock BC, Pikal MJ: *J Phys Chem B*, 1999;103:4113-21.
- 5) Crowley KJ, Zografi G: *Thermochimica Acta* 2001;380:79-93.
- 6) Aso Y, Yoshioka S, Kojima S: *J Pharm Sci*, 2001;90: 798-806.
- 7) Aso Y, Yoshioka S, Kojima S: *J Pharm Sci*, 2004;93: 384-91.