

超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用 する技術とその評価法の確立

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
吉岡澄江

難溶性薬物を高分子と共に非晶質分散体にすることによって、保存安定性および消化管吸収性の優れた非晶質製剤を調製する普遍的な方法を確立することを目指して、ポリビニルピロリドンなどの高分子による安定化メカニズムおよび製剤からの薬物の溶出挙動の解析を行った。

分担研究者

(1)国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

阿曾幸男、宮崎玉樹

(2)塩野義製薬・生産技術研究所 製剤研究部

高倉朝子、林 隆志、村主 教行

(3)藤沢薬品工業 物性研究所

田中和幸、大塚圭一、出口収平、北村 智、

北川輝幸

A. 研究目的

コンビナトリアルケミストリーの発展とハイスループットスクリーニングの技術革新は、有効な薬理作用を有する医薬品シードを効率よく生み出すことを可能にした。しかし、このような医薬品シードの中には、溶解性が極端に悪いために、医薬品としての開発を断念せざるを得ない例が多数見られる。これら難溶性薬物の溶解度や溶解速度を高め、溶出特性を改善する汎用的な技術が開発されれば、新医薬品の効率的開発を大いに促進するものと考えられる。難溶性薬物の溶出特性を改善する手法としては、(1)薬物を可溶性の塩やプロドラッグにすること、(2)油性の基剤や界面活性剤により可溶化すること、(3)微粒子化、微細化によって表面積を増大することなどがあるが、適用可能な薬物の化学構造や界面活性剤などが制限されるという問題がある。一方、難溶性薬物の非晶質化は、高いエネルギー状態という非晶質の特異性に基づいて溶出特性を改善させる方法であり、薬物の構造に依らない普遍的で有用な手段である。しかし、非晶質は高いエネルギー状態にあるがゆえに、一般的に物理的状態が経時的に変化しやすいという特性を有することから、保存安定性に優

れた非晶質製剤の製剤化のための技術を開発することが緊急な課題となっている。本研究は、非晶質の特異性を決定する重要な要因であるダイナミックスの解析をととして非晶質の物理的状態の詳細を明らかにするとともに、非晶質の特性を最適化する製剤技術を開発し、さらにその評価法を確立することによって、超難溶性薬物の効率的製剤化を実現することを目的とする。

具体的には、示差走査熱量計や微量熱量計等による熱分析法、NMR、誘電緩和とスペクトル法など、非晶質製剤のダイナミックスの評価に有用な手法を用いて、非晶質の微視的および巨視的な物理的状態を解析するとともに、非晶質の経時的結晶化現象を速度論的および熱力学的に詳細に解析することによって、非晶質製剤の安定化の技術を開発する。特に、非晶質製剤の安定性が製剤の分子運動性によって強く支配されることが明らかになりつつあることを踏まえて、安定性を直接的に支配する分子運動を明らかにし、それを制御することによって非晶質製剤の安定化を図る手法を考察する。同時に、分子運動性のパラメータを用いて非晶質製剤の安定性を評価する方法を確立する。さらに、非晶質製剤からの薬物溶出挙動を詳細に解析して、優れた溶出性を生み出すべく非晶質の特性を最適化する技術の開発を目指す。

本年度は、①ニフェジピンおよびフェノバルビタールをモデルとした非晶質分散体において、薬物の結晶化が少量のポリビニルピロリドン(PVP)の添加によって抑制され、非晶質が安定化されるメカニズムを解析した。特に、微視的な分子運動性に注目し、 ^{13}C -NMR 緩和時間を指標として薬物分子自体の運動性と添加剤分子の運動性との関連を

明らかにした。②また、PVP およびヒドロキシメチルセルロース(HPMC)と水難溶性薬物からなる固体分散体を非晶質モデルとし、微量熱量計で測定される熱量変化を指標とし、非晶質薬物の結晶化メカニズム及び添加剤による安定化のメカニズムの検討、並びにマイクロバランス等を用い Aging の物性に与える影響についての検討を行った。③さらに、ニフェジピン及び PVP からなる固体分散体を非晶質モデルとして、非晶質製剤からの薬物溶出挙動に及ぼす添加剤の影響を調べ、溶出機構を解析するために分子量の異なる PVP 溶液中での薬物溶出速度、薬物溶解度、結晶析出抑制能などを比較した。

B. 研究方法

①ニフェジピンおよびフェノバルビタール-PVP 非晶質分散体の安定化とそのメカニズムの NMR 法による解析

ニフェジピンおよびニフェジピン-PVP 非晶質分散体は、ニフェジピンあるいはフェノバルビタールと PVP の混合物を 180℃、10 分間加熱し、液体窒素中で急冷することによって調製した。DSC によるガラス転移温度(T_g)の測定および、偏光顕微鏡による観察により試料が非晶質であることを確認した。

非晶質分散体の ^{13}C -NMR スペクトルは、Varian Unity plus スペクトロメーター (400 MHz) を用い、27℃で測定した。ケミカルシフトの校正はヘキサメチルベンゼンのメチル炭素(17.3 ppm)を外部標準として用いて行った。スピン-格子緩和時間(T_1)は Torchia の方法で測定した。

②薬物-PVP および HPMC 非晶質分散体の安定化とそのメカニズムの微量熱量分析等による解析

試料 A 非晶質分散体(添加剤濃度：5%,10%)は、薬物と添加剤を $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CHCl}_3(1:1)$ 混液に溶解後濃縮して得た混合物を 190℃で 30 分間加熱し、液体窒素中で急冷することにより調製した。FK888 非晶質分散体(添加剤濃度：50%)は、薬物と添加剤を $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CHCl}_3(1:1)$ 混液に溶解後濃縮することにより調製した。試料は冷蔵庫で保存し、使用前に P_2O_5 減圧下で 2 時間以上乾燥した。

試料 A 非晶質分散体の熱量変化は微量熱量計により、40℃(T_g 以下)又は 50℃(T_g 以上)で測定した。また、DSC、粉末 X 線により、エンタルピー緩和

量、結晶生成の有無について確認した。

FK888 非晶質分散体の Aging は 70℃で 3 日保存することにより行い、Aging 前後の試料につき、マイクロバランス、NIR 測定(拡散反射法)を行い、吸湿性及び吸湿水の存在状態について検討した。

③非晶質製剤からの薬物溶出挙動の解析

分子量約 3 万の PVP K25 又は分子量約 100 万の PVP K90 とニフェジピンをエタノールに溶解した後、減圧下で溶媒を除去し、得られた固形物を錠剤粉碎机で粉碎した。粉末 X 線回折により調べた固形物のニフェジピンの結晶形は非晶質であった。

ニフェジピン結晶 100mg 及び、ニフェジピン含量が 100mg に相当する固体分散体を 20 kN の圧力で圧縮成型し、直径 2cm のディスクとした。これらのディスクを用いて、試験液を蒸留水(900mL、37℃)とし、ディスクの回転数が 50、100、200 rpm の 3 条件で溶出試験を行った。試験液中のニフェジピン濃度を溶液モニター装置で 1 分毎に測定した。ニフェジピン濃度が飽和溶解度を超えた直後からニフェジピン濃度が時間に対して直線的に増加する期間のデータを用い、固体分散体からの単位面積・時間あたりのニフェジピン溶出速度($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$)を求めた。

また、試験液を蒸留水、0.1% PVP K25 及び 0.1% PVP K90 とし、ニフェジピン濃度 20mg/mL のメタノール溶液 5 mL を試験液に加えて日局パドル法(100rpm)で溶出試験を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は化学実験のみ実施したので、倫理面の問題は無い。

C. 研究成果

①ニフェジピンおよびフェノバルビタール-PVP 非晶質分散体の安定化とそのメカニズムの NMR 法による解析

(1) PVP の炭素のケミカルシフトおよび T_1 に及ぼす薬物の影響

^{13}C -NMR スペクトル(Fig.1)に示すように、175 ppm 付近に見られる PVP のカルボニル炭素は、フェノバルビタールと共に非晶質化すると低磁場側にシフトした。ニフェジピンとの非晶質化によっても同様に低磁場側にシフトした。PVP のカルボニル炭素のケミカルシフトは薬物含量が増える

と低磁場側にシフトし、フェノバルビタール含量が65%、ニフェジピン含量が70 w/w%以上になるとほぼ一定になった(Fig.2)。これらの薬物含量は薬物とPVPモノマーユニットのモル比が1:1となる含量に相当する。ポリビニルアセテートとポリビニルアルコールの高分子ブレンドにおいて、カルボニル炭素のケミカルシフトが水素結合により低磁場側にシフトすること、また、PVPのカルボニル基は水素結合するとラマンスペクトルやIRスペクトルの吸収波長がシフトすることが報告されていることから、今回観測されたPVPのカルボニル炭素のケミカルシフトの変化はPVPのカルボニル炭素が薬物の水素供与基と水素結合していることを示すものと考えられる。

PVPのカルボニル炭素は、薬物の存在によってケミカルシフトが変化するばかりでなく、 T_1 も変化し、薬物含量が増えるに従い T_1 は大きくなった(Fig.3)。観測された T_1 はslow motional regimeにあるので、 T_1 が大きいことは運動性が低いことを意味する。薬物含量が高いほど T_g は低く、非晶質体全体の平均の運動性は高くなるため、 T_1 が小さくなると期待されるが、逆の結果が得られたことは、PVPのカルボニル炭素の T_1 に反映される運動はマトリックスの平均の運動性ではなく、PVPのピリドン環のローカルな運動と考えられる。PVPのピリドン環の運動が薬物と相互作用することにより抑制された結果、 T_1 が大きくなったものと考えられる。

PVPのピリドン環のC-2炭素の T_1 は、カルボニル炭素の T_1 ほど変化は大きくないが、フェノバルビタール含量が増えると大きくなった。PVPのC-1とC- α が重なったシグナルの見かけの T_1 は、ニフェジピンおよびフェノバルビタールを含有するいずれの非晶質体においても、PVPのカルボニル炭素やC-2炭素と同様に、薬物含量が増えるに従い大きくなった。C-2炭素やC-1炭素は薬物と直接水素結合しないが、ピリドン環に存在するため、薬物とカルボニル基の水素結合により運動が抑制され、 T_1 の大きくなったものと考えられる。ケミカルシフトの変化がほとんど見られない炭素であっても、 T_1 の変化から示される運動性の変化を指標とすることにより、薬物とPVPとの相互作用の存在を明らかにすることが可能であることが示された。

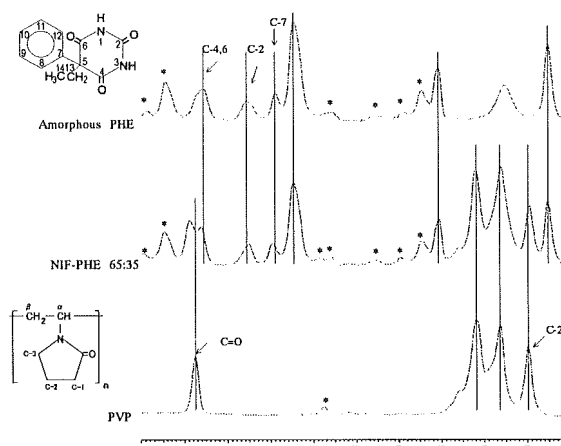


Fig.1. Typical ^{13}C CP/MAS spectra of amorphous phenobarbital-PVP

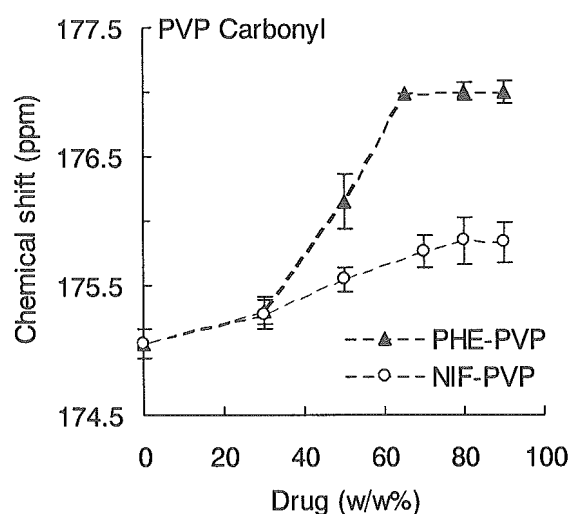


Fig.2. Effect of phenobarbital and nifedipine on the chemical shift of PVP carbonyl carbon.

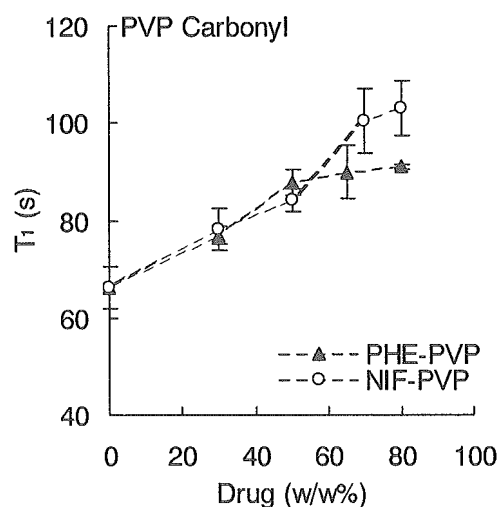


Fig.3. Effect of phenobarbital and nifedipine on the T_1 of PVP carbonyl carbon

(2) 薬物の炭素のケミカルシフトおよび T_1 に及ぼす PVP の影響

フェノバルビタールの C-2、C-4、C-6、C-7 炭素のケミカルシフトは PVP の共存によって変化した (Fig. 1)。C-2 炭素のケミカルシフトは、Fig. 4 に示すように、PVP 含量が増えるに従い高磁場にシフトし、フェノバルビタールと PVP モノマーユニットのモル比が 1:1 に対応する PVP 含量 (35w/w%) 以上ではほぼ一定の値になった。一方、C-2、C-4、C-5、C-6 炭素の T_1 は、PVP 含量が増えると大きくなり、フェノバルビタールと PVP モノマーユニットのモル比が 1:1 に対応する PVP 含量 (35w/w%) 以上では変化が緩やかになった (Fig. 5)。これらの結果から、フェノバルビタールのアミド水素と PVP のカルボニル基との水素結合が示唆された。

ニフェジピン炭素のケミカルシフトは PVP が存在してもほとんど変化しなかったが、環窒素近辺の炭素の T_1 は、フェノバルビタールと同様に、PVP 含量が増えると大きくなり、PVP のカルボニル基との水素結合が示唆された。

ニフェジピンやフェノバルビタールの T_1 の増大は PVP との水素結合により薬物のローカルな運動性が低下していることを示す結果と考えられる。ニフェジピンに比べ、多くのフェノバルビタール炭素において T_1 の増大が観察されたことは、フェノバルビタール (5%) の結晶化がニフェジピン (10%) よりも少量の PVP によって抑制され、PVP の安定化効果が大きいことに対応する結果と考えられる。PVP との水素結合相互作用によって薬物のローカルな運動性が抑制されることが、PVP の安定化機構の 1 つであることが示唆された。

上記のように、 ^{13}C -NMR によるダイナミックスの解析は非晶質体のそれぞれの成分のローカルな運動性に関する情報を与えるため、非晶質の特性や安定性を評価する上で有用であることが示された。

②薬物-PVP および HPMC 非晶質分散体の安定化とそのメカニズムの微量熱量分析等による解析

(1) 試料 A 非晶質分散体の熱量変化に基づく試料 A の結晶化メカニズム

試料 A/PVP 及び HPMC 分散体 (添加剤:10%) を 40°C (T_g 以下) で保存した場合の熱量プロファイル (Fig. 6) においては、いずれも発熱が観測され、0.3

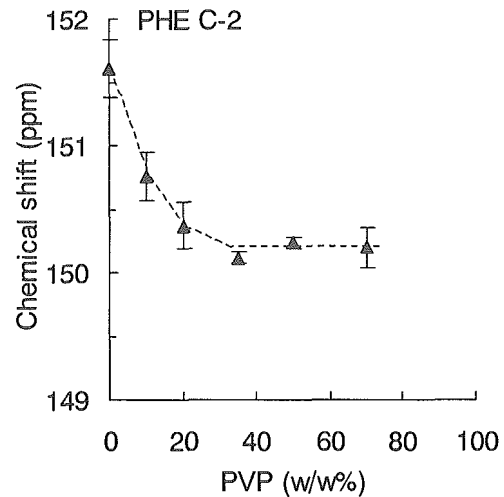


Fig.4. Effect of PVP on the chemical shift of C-2 carbon of phenobarbital.

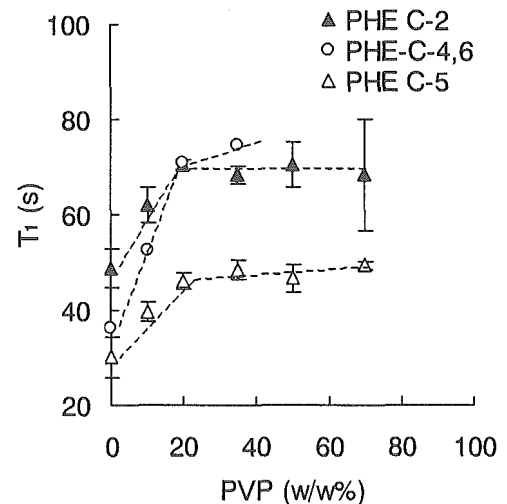


Fig.5. Effect of PVP on the T_1 of phenobarbital carbons.

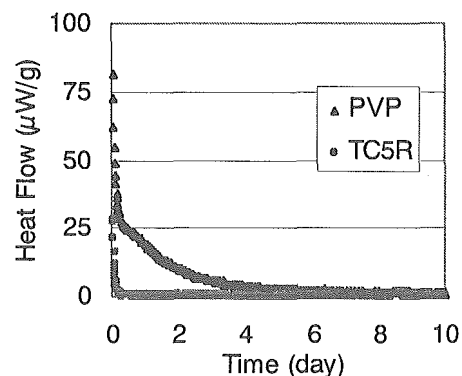


Fig.6. Heat flow as a function of time for Sample A solid dispersions. (excipient:10%) at 40°C .

日付近まで急激に減衰した。PVP 分散体の場合はその後ゆるやかに減衰する発熱を示したが、HPMC 分散体はその後熱量変化を示さなかった。熱量計で 11 日間保存後の試料につき、DSC 及び粉末 X 線回折を測定した結果、両分散体ともエンタルピー緩和量の増加が認められ、更に PVP 分散体では結晶化に基づく回折ピークが観測された。したがって、0.3 日付近までの発熱はエンタルピー緩和に基づくものであり、熱量計で観測された PVP 分散体の 0.3 日後のゆるやかな発熱変化は結晶化に基づくものと考えられた。これらの結果から、 T_g 以下における試料 A の結晶化は、エンタルピー緩和に基づく分子運動がドライビングフォースとなっており、結晶化の発生は分子運動の大きさに依存することが示唆された。一方、 50°C (T_g 以上)における熱量プロファイル(Fig.7)では、両分散体ともに 3~4 日目まで吸熱を示した後、徐々に発熱を示した。熱量計で 18 日間保存後の試料につき、DSC 及び粉末 X 線回折を測定した結果、両分散体ともに試料 A の結晶化が認められたことから、3~4 日目までの吸熱はガラス転移に基づくものであり、その後の発熱は結晶化に基づくものと考えられ、 T_g 以上においては、先ずガラス転移が生じ、その後結晶化が起こることが確かめられた。なお、 T_g 以上の保存温度では、試料 A の結晶化に対して添加剤の種類の影響はほとんど認められないことが判明した。

次に、試料 A/PVP 及び HPMC 分散体(添加剤:5%)につき、熱量計を用いて検討した結果、添加剤 10%の分散体と比べ、 40°C では初期の発熱が大きく、 50°C では吸熱から発熱に切り替わるまでに要する期間が短いことが判明した (Fig.8, Fig.9)。これらの結果は、添加剤 5%の分散体における結晶化量が添加剤 10%の分散体と比べて多いという結果を支持するものであった。

また、添加剤濃度 5%における HPMC 分散体の熱量プロファイルは、PVP 分散体と比べて 40°C における初期の発熱量が小さく、 50°C では吸熱から発熱への切り替わりが早いことから、HPMC の方が安定化効果が大きいものと考えられた。

上記のように、微量熱量計による熱量変化測定は非晶質体の運動性、相転移に関する経時的な情報を与えるため、非晶質の相転移メカニズムや安定性を評価する上で有用であることが示された。

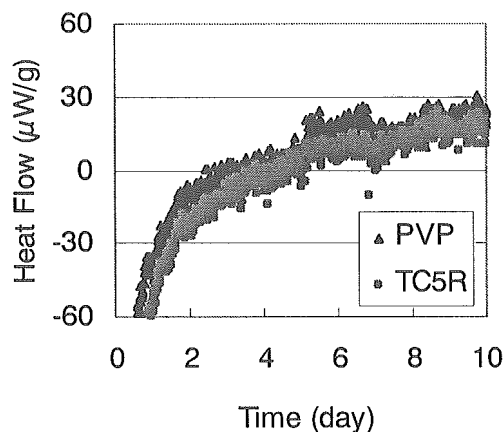


Fig.7. Heat flow as a function of time for Sample A solid dispersions (excipient:10%) at 50°C .

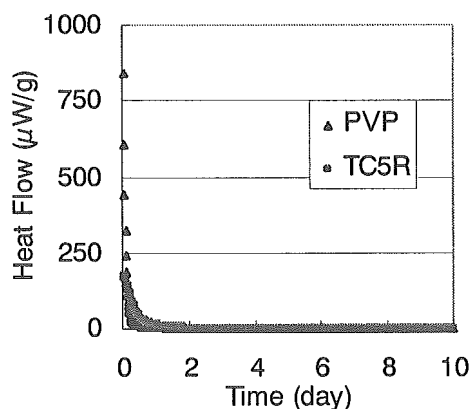


Fig.8. Heat flow as a function of time for Sample A solid dispersions (excipient:5%) at 40°C .

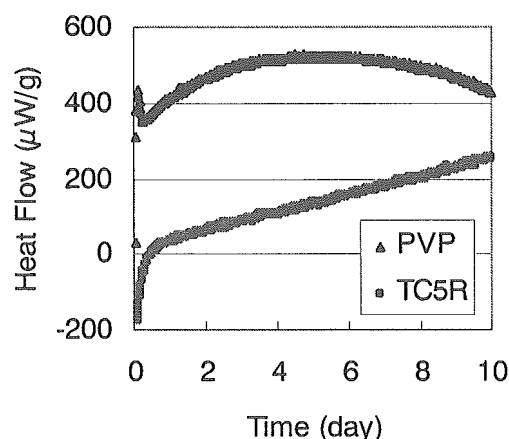


Fig.9. Heat flow as a function of time for Sample A solid dispersions (excipient:5%) at 50°C .

(2) FK888 非晶質分散体の物性に与える Aging の影響

FK888/PVP 及び HPMC 分散体(添加剤:50%)の吸脱湿プロファイル(Fig.10, 11)は、PVP 分散体では Aging により影響を受けなかったが、HPMC 分散体では Aging 後のものは高湿度下における吸湿速度が抑えられることが確かめられ、FK888 原薬同様、構造緩和によって吸湿特性が改善されることが示唆された。これらの分散体の吸湿試料につき、NIR 測定を行い 2 次微分して解析したところ、水の結合音領域(5200cm^{-1} 付近)にいずれも 2 つのピークが観測され、存在状態の異なる水が 2 種存在することが確かめられた。吸湿によるこれら 2 つのピークの挙動を解析したところ、FK888 原薬と HPMC 分散体は Aging により低波数側のピークが小さくなり、同等の挙動を示すことが判明し、Aging による吸湿速度の差と相関するものと考えられた。上記のように、非晶質分散体においても Aging により吸湿特性の改善を認めたことから、Aging が非晶質分散体の安定性改善のための 1 つの手段となることが示唆された。また、NIR は相互作用の違いによるバンドシフトが大きいことから、吸湿水など水の存在状態の解析に有用であることが示された。

③非晶質製剤からの薬物溶出挙動の解析

回転ディスク法により求めた PVP K25 及び PVP K90 の固有溶解速度は、それぞれ、6.47、1.01 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ であり、分子量が小さい PVP K25 の固有溶解速度は、分子量が大きい PVP K90 の約 6.4 倍であった。非晶質製剤からの薬物溶出速度は薬物の種類に関係なく、製剤中の添加剤の溶出速度と等しいことが知られていることから、PVP K25 を配合した固体分散体からの溶出速度は、PVP K90 を配合した固体分散体の場合よりも速いと推測された。

溶出機構を解析するため、蒸留水、0.1% PVP K25 水溶液又は 0.1% PVP K90 を試験液とし、これにニフェジピンのメタノール溶液を加えた後の薬物濃度推移を調べた(Fig.12)。濃度の低下は、ニフェジピンが析出していることを示す。ニフェジピンの析出速度は、蒸留水 $\gg$ 0.1% PVP K25 $>$ 0.1% PVP K90 の順に速かった。このことは、試験液に溶解している PVP はニフェジピンの析出を抑制することを示し、PVP K25 を配合した固体分

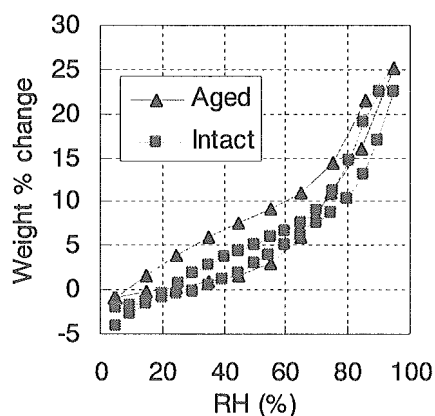


Fig.10. Water vapor sorption behavior of intact and aged FK888/PVP(1:1) solid dispersion at 25°C.

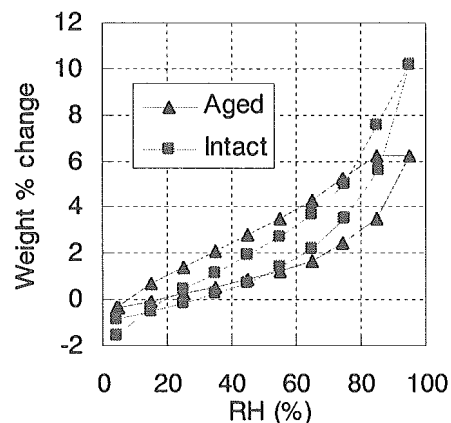


Fig.11. Water vapor sorption behavior of intact and aged FK888/HPMC(1:1) solid dispersion at 25°C.

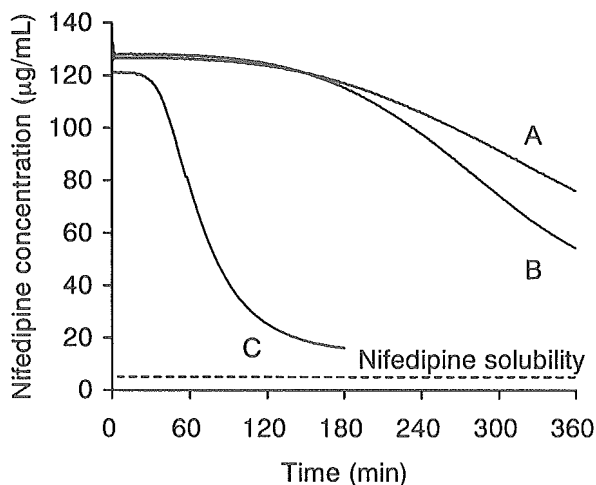


Fig.12. Time-course of nifedipine concentration after pouring nifedipine methanol solution into A: 0.1% PVP K90, B: 0.1% PVP K25, C: water (n=3).

散体溶解後の過飽和溶液からの析出速度は、PVP K90 を配合した固体分散体の場合よりも速いと推測された。

非晶質製剤からのニフェジピンの溶出挙動を解析するために、ニフェジピン結晶、ニフェジピンの PVP K25 又は PVP K90 との固体分散体の溶出挙動を、回転ディスク法(50、100、200rpm)で調べた。ニフェジピン結晶は溶出速度が遅く、180分までに飽和溶解度に達しなかった。これに対し、PVP K25 の固体分散体(ニフェジピン/PVP 比：6/94、1/9、2/8)ではニフェジピンが速やかに過飽和溶解した。また、PVP K90 の固体分散体(ニフェジピン/PVP 比：1/9、2/8)では、ニフェジピンが過飽和溶解したものの、PVP K25 の場合に比べて薬物濃度が低く推移した。このことから、溶出速度が速い高分子基剤を配合した方が、非晶質製剤中の薬物がより高濃度に過飽和溶解することが示唆された。一方、ニフェジピン/PVP 比が 3/7 の固体分散体は、PVP K25、K90 とともに非晶質であるにもかかわらずニフェジピンの溶出速度は遅かった。

溶出プロファイルから算出した PVP の固体分散体中のニフェジピン含有率とニフェジピン溶出速度との関係を Fig.13 に示す。PVP K25、K90 とともにニフェジピン含有率が 0～20%の範囲において、含有率と溶出速度の間にほぼ直線関係が見られた。このことは、含有率が 0～20%の範囲において、ディスク全体が溶解する速度が一定であることを示唆している。一方、PVP K25、K90 製剤ともにニフェジピン含有率が 30%の製剤では 0～20%の結果から外挿されるよりもニフェジピン溶出速度が極端に小さく、0～20%の製剤とは溶出挙動が異なっていた。

PVP K90 固体分散体からのニフェジピン溶出速度は、PVP K25 固体分散体と比べ、PVP 自体の溶出速度の差(K25 の溶出速度は K90 の約 6.4 倍)から予想されるよりも遅かった。固体分散体溶解後のニフェジピン析出速度は PVP K25 の方が速いこと(Fig.12)を考えると、PVP K90 自体の溶出速度が遅いことが原因で、PVP K90 固体分散体の溶解過程においてニフェジピンが一部析出していることが考えられた。

ディスク回転数と PVP K25 固体分散体からの薬物溶解速度との関係を Fig.14 に示す。拡散過程が溶解の律速過程である場合、攪拌速度と溶出速度定数には、式(1)の関係があることが知られている。

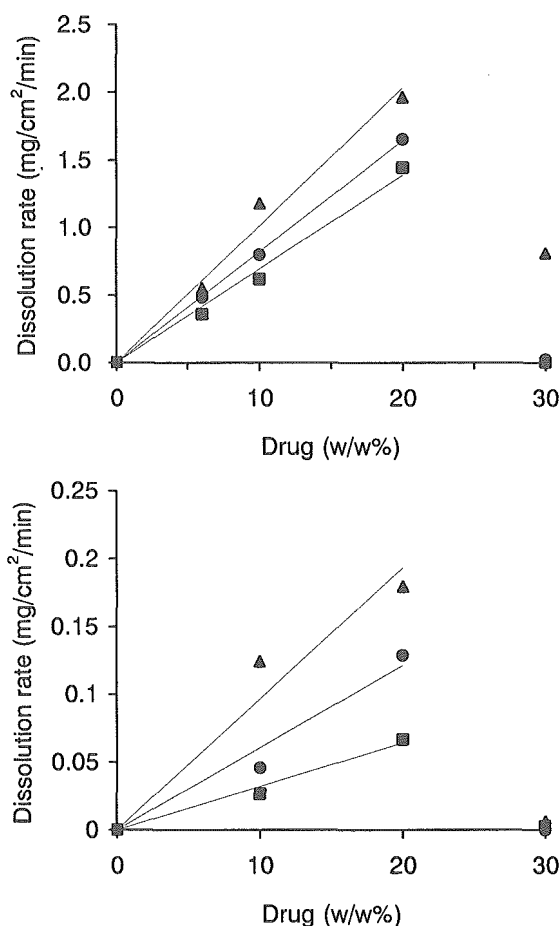


Fig.13. Effect of nifedipine-PVP composition of solid dispersions on dissolution rate. (a) nifedipine-PVP K25, (b) nifedipine-PVP K90, ■ : 50rpm, ● : 100rpm, ▲ : 200rpm

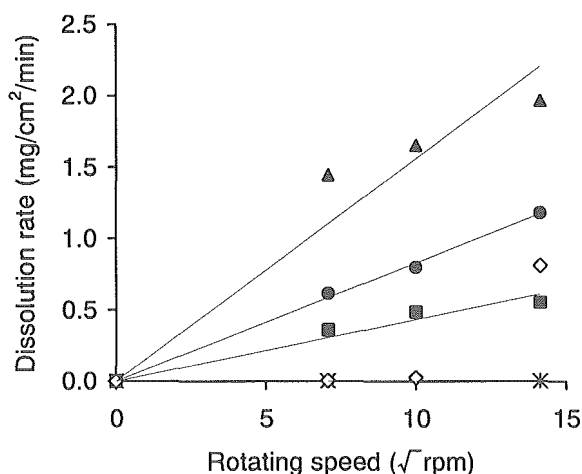


Fig.14. Effect of the rotating speed on dissolution rate of solid dispersions or crystal nifedipine. ■ : nifedipine-PVP K25(6/94), ● : nifedipine-PVP K25(1/9), ▲ : nifedipine-PVP K25(2/8), ◇ : nifedipine-PVP K25(3/7), * : crystal nifedipine

$$J = k\sqrt{\omega} \quad \text{式 (1)}$$

J: 単位面積あたりの溶出速度、

k: 定数、 ω : ディスク回転数

したがって、直線からの乖離は、溶解過程において拡散以外の要因が働いていることを示唆している。ニフェジピン/PVP K25 (3/7) 固体分散体は、非晶質であるにもかかわらず溶出速度が遅く、ディスクの回転数を上げることにより溶出速度が若干増加した(Fig.14)。このことから、本試料の溶解過程において、拡散層での析出速度が速いために薬物が一部析出していると推察された(Fig.15 (a)、(b))。また、溶出性が改善されるためには薬物含有率に限界があることが示された。

D. 考察

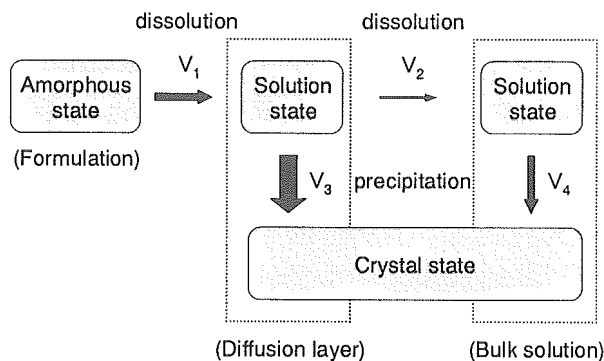
非晶質製剤の保存中の結晶化速度が、DSC、IMC および NMR 等によって測定される分子運動性と密接に関連しており、分子運動性を低下させることによって結晶化を抑制できることを明らかにすることができ、安定な非晶質製剤の開発のための重要な知見が得られたと考える。また分子運動性を指標にすることによって、非晶質製剤の保存安定性を予測できる可能性も示唆され、安定性評価法として有用な手段になると考えられる。今後さらに、研究対象を種々の物性を有する広範囲の薬物および添加剤に広げ、普遍性を検証することが必要と考える。分子運動性の評価法としては、非晶質の物性や分子運動の機構に基づいて、DSC、IMC および NMR 等を適切に選択することが重要であると考えられる。

非晶質製剤の消化管内での結晶化は、拡散層の薬物溶解度を高める添加剤、さらに溶出速度の速い添加剤を選択することによって抑制できることが明らかになり、非晶質製剤の処方設計に有用な知見を得ることができた。さらに、過飽和状態の持続のメカニズムを検討し、溶出挙動の詳細を明らかにすることが今後の課題と考えられる。

E. 結論

①ニフェジピンおよびフェノバルビタール-PVP の非晶質分散体において、PVP のカルボニル炭素のケミカルシフトがニフェジピンやフェノバルビタールが存在すると低磁場側にシフトすること、また、薬物の窒素原子の近傍の炭素の T_1 および PVP のカルボニル炭素の T_1 が共に増大するこ

(a) 50rpm (V_2 : slow, V_3 : very fast)



(b) 200rpm (V_2 : fast, V_3 : very fast)

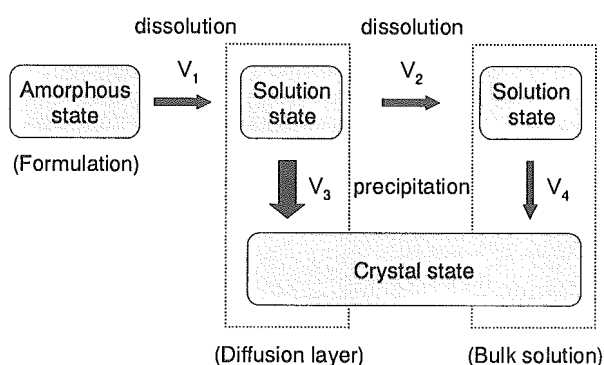


Fig.15. Proposed models of dissolution process of solid dispersions of nifedipine-PVP K25(3/7). V_1, V_2 : dissolution rate, V_3, V_4 : precipitation rate.

とから、両者の間で水素結合相互作用が起きていることが強く示唆された。 T_1 の増大で示されるように、薬物および PVP 分子の局所的な運動が水素結合を介して互いに抑制され、非晶質分散体の安定化に繋がっていることが示唆された。

②試料 A/PVP 及び HPMC 分散体では、試料 A の結晶化は、熱量プロファイルから、 T_g 以下においてはエンタルピー緩和に続いて起こること、 T_g 以上においてはガラス転移に続いて起こることが強く示唆された。添加剤の量や種類は、 T_g 以下では分子運動の大きさに関連すると考えられる初期発熱量に、 T_g 以上ではガラス転移に要する時間に影響を及ぼし、その結果、結晶化現象に影響を与えるものと考えられた。また、FK888/HPMC 分散体は、原薬同様 Aging により吸湿速度が抑えられることが明らかになり、Aging が非晶質分散体の安定性改善のための 1 つの手段となることが示唆

された。

③固体分散体について、回転ディスク法による溶出試験を行なった結果、ニフェジピン含有率が20%までの固体分散体ではニフェジピンが速やかに過飽和溶解した。また、PVP K90の固体分散体では、ニフェジピンが過飽和溶解したものの、PVP K25の場合に比べて薬物濃度が低く推移した。このことから分子量の小さい高分子基剤を配合した方が、高分子の溶出速度が速くより高濃度に薬物が過飽和溶解することが示唆され、消化管吸収が改善されることが期待される非晶質製剤の処方設計のために有用な知見が得られた。

F. 研究発表

1. 誌上発表

- 1) S.Yoshioka, Y.Aso, Glass Transition -Related Changes in Molecular Mobility below Glass Transition Temperature of Freeze-dried Formulations, as Measured by Dielectric Spectroscopy and Solid State NMR. *J.Pharm. Sci.*, 94, 275-287 (2005).
- 2) Y. Aso, S. Yoshioka, Effect of Freezing Rate on Physical Stability of Lyophilized Cationic Liposomes. *Chem. Pharm. Bull.*, 53, 301-307 (2005).
- 3) T. Miyazaki, Y. Aso, S. Yoshioka, S. Kojima. Ability of polyvinylpyrrolidone and polyacrylic acid to inhibit the crystallization of amorphous acetaminophen. *J. Pharm. Sci.*, 93: 2710-2717 (2004)
- 4) S.Yoshioka, Y.Aso, S.Kojima. Temperature- and glass transition temperature- dependence of bimolecular reaction rates in lyophilized formulations described by Adam-Gibbs-Vogel equation. *J.Pharm. Sci.*, 93, 1062-1069 (2004)
- 5) Y. Aso, S. Yoshioka, S. Kojima, Molecular mobility-based prediction of the crystallization rate of amorphous nifedipine and phenobarbital in PVP solid dispersions. *J. Pharm. Sci.*, 93, 384-391 (2004).
- 6) W. Takada, T. Adachi, N. Kihara, S. Kitamura, T. Kitagawa, M. Mifune, Y. Saito, Quantative Determination Method for Trace

Amount of Penicillin Contaminants in Commercially Available Drug Product by HPLC Coupled with Tandem Mass Spectrometry. *Chem. Pharm. Bull.*, 53, 172-176 (2005).

2. 学会発表

- 1) 吉岡 澄江、阿曾 幸男 凍結乾燥製剤のSub-Tg領域における分子運動性の変化に対するNMRおよび誘電緩和の検出力の比較、日本薬学会第125年会 (2005. 3)
- 2) 阿曾幸男、吉岡澄江 デキストランゲルに内包した β -ガラクトシダーゼの活性に及ぼす凍結乾燥および保存の影響、日本薬学会第125年会 (2005. 3)
- 3) 吉岡 澄江、阿曾 幸男 インスリン凍結乾燥製剤の安定性に対する分子運動性および熱力学的ファクターの相対的寄与率の解析、日本薬剤学会第20年会 (2005. 3)
- 4) 阿曾 幸男、吉岡 澄江 ^{13}C -NMR緩和時間測定に基づくニフェジピンおよびフェノバルビタールとPVPの相互作用の検討、日本薬剤学会第20年会 (2005. 3)
- 5) 宮崎 玉樹、吉岡 澄江、阿曾 幸男 非晶質アセトアニリド誘導体の結晶化に及ぼす薬物-高分子間相互作用の影響、日本薬剤学会第20年会 (2005. 3)
- 6) Yoshioka, S., Aso, Y. Effect of molecular mobility as indicated by glass transition temperature on insulin degradation in lyophilized formulations. American Association of Pharmaceutical Scientists, 2004 Annual Meeting (2004.11)
- 7) Aso, Y.,Yoshioka, S. Molecular mobility of solid dispersions of nifedipine-PVP as measured by ^{13}C -CP/MAS NMR. American Association of Pharmaceutical Scientists, 2004 Annual Meeting (2004.11)
- 8) Yoshioka, S., Can molecular dynamics simulation predict the glass transition temperature of freeze-dried formulations? Pharmaceutical Sciences World Congress (2004.6)
- 9) 高倉朝子、林 隆志、村主 教行、久米 龍一 非晶質製剤中の添加剤が製剤の溶出特性に与え

る影響に関する研究、日本薬学会第125年会
(2005. 3)

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし