

平成18年度

政策創薬総合研究  
重点研究報告書（I）

## 目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功 刀 浩	…… 344
KH31024	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	吉 岡 澄 江	…… 358
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合 田 幸 広	…… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工 藤 由 起 子	…… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能 美 健 彦	…… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉 里 勝 利	…… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜 山 行 雄	…… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎 藤 嘉 朗	…… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山 口 照 英	…… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 謙	…… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川 崎 ナ ナ	…… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内 田 恵 理 子	…… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純 一	…… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永 井 洋 士	…… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網 脇 祥 子	…… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍 兒	…… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名 和 行 文	…… 576



## 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

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

難溶性薬物を物理的安定性および消化管吸収性の優れた非晶質製剤に調製する普遍的な方法を確立することを旨として、ポリピ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・CMC 開発研究所 製剤研究部

高倉朝子、一尾俊司、佐久間 聡、林 隆志、

村主 教行

(3)アステラス製薬 製剤研究所

水野真康、平倉 稔、大塚圭一、出口収平、

田中和幸、北村 智

### 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、非晶質化による超難溶性薬物の効率的製剤化を実現することを目的とし、非晶質製剤のダイナミクスと安定性の関係を示差走査熱量計や微量熱量計による熱分析法、NMR、誘電緩和スペクトル法などによって検討するとともに、X線結晶構造解析、粉末X線回折測定、NIR およびFT-IR 測定などによって非晶質の微視的な物理的状態を解析し、添加剤による安定化メカニズムの解析を行った。さらに、非晶質製剤からの薬物溶出挙動の解析を行い、物理的安定性および消化管吸収性の優れた非晶質製剤の開発のための基盤的研究を行った。

### B. 研究方法

#### ①非晶質医薬品のダイナミクスと安定性の関係

ジヒドロピリジン誘導体の非晶質体およびニフェジピンとPVP およびHPMCの非晶質固体分散体は、薬物あるいは薬物と添加剤の混合物を溶融急冷することにより調製した。

誘電緩和測定により、非晶質薬物および非晶質分散体の $\alpha$ 緩和時間および $\beta$ 緩和時間を測定し、スケールの大きな運動の運動性とlocalな運動性を評価した。また、 $^{13}\text{C}$  固体高分解能NMRによって薬物炭素のスピン-格子緩和時間( $T_1$ )の測定を行い、薬物のlocalな運動性を評価した。非晶質薬物および非晶質固体分散体の結晶化速度は一定温度に保存した試料の $T_g$ における比熱変化をもとに算出し



た非晶質薬物の残存率に基づいて評価した。

### 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解析

難溶性薬物 (FK888 あるいは FK783) と PVP(K30, K90)あるいは HPMC (TC-5R) を用いて溶融急冷法で固体分散体を調製した。

FK783 非晶質分散体について、調製直後および  $T_g$  以下で保存後に DSC、FT-IR、微量熱量測定、粉末 X 線回折測定を行い、 $T_g$ 、エンタルピー緩和量、分子運動性、薬物-添加剤相互作用、結晶生成の有無などについて評価した。また、FK783 の X 線構造解析により、分子間水素結合の有無を確認した。さらに、FK888 非晶質分散体を  $70^\circ\text{C}$  で Aging を行い、Aging 前後の試料のマイクロバランス、NIR 測定(拡散反射法)を行い、吸湿性及び吸着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

ニフェジピンと PVP のみ、あるいはさらに尿素(以下、Urea)、若しくはニコチン酸アミド(以下、NA) を用いて溶媒留去法で固体分散体を調製した。

固体分散体をディスクに圧縮成型し、回転ディスク法による溶出試験を行った。少量の添加剤で溶出特性を改善するための処方最適化を行うとともに、固体分散体を  $40^\circ\text{C}$  で保存し、結晶化に関する固体分散体の状態変化を、粉末 X 線回折測定、IR スペクトル測定、DSC 測定、水の接触角測定などにより検討した。

(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非晶質医薬品のダイナミクスと安定性の関係

非晶質ニフェジピンやフェノバルビタールの結晶化速度は PVP や HPMC などの高分子添加剤を添加することによって効率よく抑制され、10%の PVP の添加では 2~3 オーダー小さくなるようになった。結晶化するときに必要となる分子の並進や回転運動などのスケールの大きな運動 ( $\alpha$ 緩和) をエンタルピー緩和時間や誘電緩和時間を指標として測定したところ、PVP はエンタルピー緩和時間や誘電緩和時間を増大させたことか

ら、 $\alpha$ 緩和を抑制することが明らかになった。しかし、その抑制は 1 オーダー程度であり、PVP による安定化効果は  $\alpha$ 緩和の抑制効果だけでは説明できないことが分かった。

$\alpha$ 緩和にくらべスケールの小さい local な運動性を  $T_1$  を指標として測定した結果、フェノバルビタールのカルボニル炭素の  $T_1$  は PVP や HPMC の添加により大きくなり、 $T_1$  に反映される分子運動性がこれらの添加剤により抑制されることが示された。フェノバルビタールの  $T_1$  の増大は、結晶化の抑制効果が HPMC より大きい PVP を添加した方が顕著であったことから、local な運動性が PVP によってより強く抑制されることが示された。これらの結果から、非晶質医薬品の結晶化速度を支配する因子として local な運動性が重要であることが明らかになった。また、 $T_1$  は安定な添加剤のスクリーニングの指標として有用であると考えられる。

local な運動性の重要性は薬物単独の系においても示された。類似の構造を有する非晶質ニフェジピン、ニトレンジピン、ニルバジピンの結晶化速度はニフェジピン>ニトレンジピン>ニルバジピンの順であるが、誘電緩和時間として測定した薬物分子の並進運動や回転運動に関連する  $\alpha$ 緩和時間は薬物間に差がみられないのに対して  $\beta$ 緩和時間は薬物間に有意な差があること(ニルバジピンの  $\beta$ 緩和時間はニフェジピンに比べ約 2 オーダー大きい)などが明らかになり、非晶質の安定性と  $\beta$ 緩和を引き起こす local な運動性との関連性をさらに普遍的に確認することができた。

### 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解析

FK783-PVP、FK783-HPMC 固体分散体の結晶化速度を支配する因子として、非晶質全体の運動性に加え、C-H...O のような比較的弱い水素結合や調製条件も重要であることが明らかになった。FK783 の X 線結晶構造解析の結果、フェニル基は水素原子と酸素原子(C=O)が水素結合を形成するように配向していることが確かめられた。即ち、分子間 C-H...O 水素結合が FK783 の結晶構造を安定化していると考えられた。C=O 基の赤外吸収波数測定の結果から、この水素結合は FK783 非晶質においても保持されているが、固体分散体中では C-H...O 水素結合は切断されること、PVP の方が



HPMC よりも C-H $\cdots$ O 水素結合を切断する割合が高いことが示唆された。C-H $\cdots$ O のような弱い水素結合による局所的な相互作用が物理化学的な安定性に影響を及ぼすことが明らかになった。

また、FK783-PVP 及び HPMC 分散体の結晶化現象につき、微量熱量計を用いて評価した。その結果、 $T_g$  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。さらに、添加剤の量や種類は、 $T_g$  以下では分子運動性、 $T_g$  以上ではガラス転移に要する時間に影響を及ぼすことが検出された。したがって、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。

室温で 1.5 年間保存した FK783-HPMC (9:1) 固体分散体は偏光顕微鏡観察の結果から、試料表面に結晶の析出が認められた。DSC を用いて試料中の非晶質薬物の残存率を算出したところ、析出した結晶は非常に少量であったことから、内部にくらべ、表面における結晶化が速やか起こることが判明した。したがって、粒子径が小さく表面積の大きな固体分散体は結晶化しやすいものと考えられる。また、熔融状態からの冷却速度も結晶化速度に影響し、室温まで自然放冷した方が、液体窒素で急冷した試料より再結晶化し難いことが判明した。これらの結果から、冷却速度などの調製条件を最適化することにより安定な固体分散体を製造できることが示唆された。また、非晶質医薬品は吸湿性に課題があるが、FK888/HPMC 分散体を  $T_g$  以下で Aging することにより、吸湿性が改善されることが判明した。したがって、Aging が非晶質分散体の安定性改善のための一つの手段となることが示唆された。

### ③非晶質製剤からの薬物溶出挙動の解析

ニフェジピン-PVP 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た。

ニフェジピン含量が 30% の固体分散体においてはディスクの回転速度を 200rpm に上げた場合のみ、薬物が過飽和溶解した。このことから、試料の溶解過程において、試料表面近傍の拡散層における薬物の析出速度が速いために一部が析出していると推察された。

薬物含有率 30% の固体分散体の溶解性を改善するために、これまでに確立した固体分散体からの薬物溶出モデルに基づき、(a) 溶出速度の速い添加剤を配合し、製剤全体の溶出速度を上げる、(b) 薬物可溶化能が高い添加剤を配合し、拡散層における薬物の析出速度を遅くするアプローチを考えた。添加剤として Urea 及び NA を選定した。PVP、Urea、NA の固有溶解速度はそれぞれ 7.3、210、142 mg/cm<sup>2</sup>/min であり、Urea 又は NA を配合した固体分散体からの溶出速度は、PVP のみを基剤とした固体分散体よりも速くなることが推測された。ニフェジピン可溶化能は NA > PVP > Urea の順であった。Urea は(a)の機能のみ、NA は(a)及び(b)の両方の機能による溶出性改善を期待できる。ニフェジピン/PVP/NA (30/63/7) 固体分散体では製剤中の薬物が速やかに過飽和溶解した。ニフェジピン/PVP/Urea (30/63/7) 固体分散体は NA 配合製剤の約 1/2 の薬物濃度で過飽和溶解し、両製剤とも薬物含有率が 30% の製剤の溶解特性を大きく改善することができた。

ニフェジピン-PVP、ニフェジピン-PVP-Urea 及びニフェジピン-PVP-NA、の 3 種の固体分散体を、40℃で保存して経時的な溶出特性・物性変化を調べた結果、いずれの固体分散体の溶出特性に大きな変化は見られず、粉末 X 線回折測定では非晶質であることが示された。一方で、IR スペクトル、DSC、接触角の測定では、結晶化の前段階での固体分散体の状態変化を捉えることができ、ニフェジピン-PVP-Urea 及びニフェジピン-PVP 分散体中のニフェジピンは、非晶質状態ではあるものの、40℃保存後において調製直後よりも結晶化しやすい状態へと変化していることが示唆された。3 種の固体分散体中では、ニフェジピン-PVP-NA 分散体が最も安定な非晶質であることが示された。難溶性薬物と高分子からなる固体分散体に、低分子の添加剤を加えることで、溶出安定性のみならず非晶質状態の安定性にも優れた非晶質製剤にする製



剤処方を見出すことができた。

#### D. 考察

非晶質製剤中の薬物の結晶化速度は製剤の $\alpha$ 緩和および local な分子運動性と密接に関連していることが明らかになり、分子運動性を指標とした安定性評価法や安定化法の開発への期待が大きくなったが、さらに信頼性を高めるためには、広い温度領域において安定性と分子運動性の関係を今後検討する必要があると考えられる。また、非晶質製剤中の分子間相互作用が物理的安定性に大きな影響を及ぼすことや、製剤の調製条件によって製剤表面の物性が変化することなどが明らかになり、今後さらに、薬物-添加剤相互作用の微視的解析や製剤の不均一性の考察が必要と考えられる。

添加剤処方を最適化することによって溶解性および非晶質状態の安定性を改善できることが明らかになったが、今後さらに、非晶質薬物が結晶化する前段階の物性変化と保存による溶出挙動変化の関係を明らかにし、非晶質製剤の溶出挙動の安定性評価法の確立が必要であると考えられる。

#### E. 結論

非晶質製剤中の薬物の保存による結晶化は、製剤の $\alpha$ 緩和および $\alpha$ 緩和よりスケールの小さい local な分子運動を抑制する作用を持つ添加剤を用いることによって効率的に抑制できることが、ニフェジピン等の薬物および PVP 等の添加剤の系において明らかになった。また、非晶質状態の保持に必要な薬物-薬物分子間相互作用を阻害しない添加剤を用いることによって、保存による結晶化を抑制し、非晶質製剤の物理的安定性を改善できることが明らかになった。

一方、非晶質製剤からの薬物の溶解性は、溶出速度の高い添加剤を配合して製剤全体の溶出速度を高め、さらに薬物可溶性が高い添加剤を配合して拡散層における薬物の析出速度を遅くすることによって、効果的に改善できることが明らかになった。

#### F. 研究発表

##### 1. 誌上発表

1) T. Miyazaki, S. Yoshioka, Y. Aso, T. Kawanishi, Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature. *Int. J. Pharm.* (2006) Accepted.

- 2) S. Yoshioka, Y. Aso, Correlations between molecular mobility and chemical stability during storage of amorphous pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.*, (2006) Accepted.
- 3) S. Yoshioka, T. Miyazaki, Y. Aso, Degradation rate of lyophilized insulin, exhibiting an apparent Arrhenius behavior around glass transition temperature regardless of significant contribution of molecular mobility. *J. Pharm. Sci.*, (2006) 95, 2684-2691.
- 4) S. Yoshioka, T. Miyazaki, Y. Aso.  $\beta$ -relaxation of insulin molecule in lyophilized formulations containing trehalose or dextran as a determinant of chemical reactivity. *Pharm. Res.*, (2006) 23, 961-966.
- 5) T. Miyazaki, S. Yoshioka, Y. Aso, Physical Stability of amorphous acetanilide derivatives improved by polymer excipients. *Chem. Pharm. Bull.*, (2006) 54, 1207-1210.
- 6) S. Yoshioka, Y. Aso, T. Miyazaki, Negligible contribution of molecular mobility to the degradation rate of insulin lyophilized with poly(vinylpyrrolidone). *J. Pharm. Sci.*, (2006) 95, 939-943.
- 7) Y. Aso, S. Yoshioka, Molecular mobility of Nifedipine-PVP and Phenobarbital-PVP Solid dispersions as measured by  $^{13}\text{C}$ -NMR spin-lattice relaxation time. *J. Pharm. Sci.*, (2006) 95, 318-325.
- 8) S. Yoshioka, Y. Aso, Comparison of the glass transition temperature and fragility parameter of isomalto-oligomer predicted by molecular dynamics simulations with those measured by differential scanning calorimetry. *Chem. Pharm. Bull.* 53:1443-1445 (2005).
- 9) S. Yoshioka, Y. Aso, A quantitative assessment of the significance of molecular mobility as a determinant for the stability of lyophilized insulin formulations. *Pharm. Res.* 22: 1358-1364 (2005)
- 10) Y. Aso, S. Yoshioka, Effect of freezing rate on physical stability of lyophilized cationic liposomes. *Chem. Pharm. Bull.*, 53, 301-304 (2005).
- 11) 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).
- 12) K. Tanaka, S. Kitamura, T. Kitagawa, Effect of structural relaxation on the physical and aerosol properties of amorphous form of FK888(NK1 Antagonist). *Chem. Pharm. Bull.*, 53, 498-502 (2005).
- 13) M. Mizuno, Y. Hirakura, I. Yamane, H. Miyanishi, S. Yokota, M. Hattori, A. Kajiyama, Inhibition of a solid phase reaction among excipients that accelerates drug release from a solid dispersion with aging. *Int. J. Pharm.*, 305, 37-51 (2005)
- 14) 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).
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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).
2. 学会発表
- 1) Yoshioka, S., Miyazaki, T., Aso, Y.: Relationship between storage stability and  $\beta$ -relaxation for lyophilized insulin and  $\beta$ -galactosidase formulations, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2006.11)
- 2) Aso, Y., Miyazaki, T., Yoshioka, S.: Determination of molecular mobility of phenobarbital in solid dispersions with PVP and HPMC by  $^{13}\text{C}$ -NMR relaxation measurement in relation to phenobarbital crystallization, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2006.11)
- 3) Yoshioka, S., Aso, Y.: The relative contribution of molecular mobility and chemical activation barrier to the chemical reactivity of lyophilized insulin formulations, Amorph 2006 - Molecular Basis of Stability in Pharmaceutical and Food Glasses (2006.7)
- 4) 吉岡澄江, 宮崎玉樹, 阿曾幸男: ポリビニルピロリドンおよびポリアミノ酸等の高分子含有凍結乾燥製剤におけるインスリンの化学的分解速度の決定要因としての分子運動性の重要度. 日本薬学会第 126 年会 (2006. 3)  
講演ハイライト「タンパク質医薬品の品質変化は分子の動きで予測できる」p.35.
- 5) 阿曾幸男, 吉岡澄江: ポリビニルアルコールゲルに内包した  $\beta$ -ガラクトシダーゼの活性に及ぼす保存の影響. 日本薬学会第 126 年会 (2006. 3)
- 6) 宮崎玉樹, 吉岡澄江, 阿曾幸男: ニフェジピン類薬物の結晶化速度と分子運動性についての検討. 日本薬学会第 126 年会 (2006. 3)
- 7) 吉岡澄江, 宮崎玉樹, 阿曾幸男: 糖類および水溶性高分子含有凍結乾燥製剤中のインスリンの分解速度と固体  $^{13}\text{C}$  NMR で測定した  $\beta$ 緩和速度との関係. 日本薬学会第 21 年会 (2006. 3)
- 8) 高倉朝子, 林隆志, 村主教行, 久米龍一, 固体分散体中の添加剤が製剤の溶出特性に与える影響. 日本薬学会第 21 年会 (2006. 3)
- 9) 阿曾幸男, 吉岡澄江,  $^{13}\text{C}$ -NMR による ニフェジピン-およびフェノバルビタール-HPMC 固体分散体の分子運動性の測定. 日本薬学会第 21 年会 (2006. 3)
- 10) Yoshioka, S., Aso, Y. Relative contributions of molecular mobility and chemical activation barrier to the degradation rate of lyophilized insulin, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2005.11)
- 11) Aso, Y., Yoshioka, S. Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers in solid dispersions, as determined by  $^1\text{H}$ -NMR spin-lattice relaxation measurements, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2005.11)
- 12) Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y. Effect of drug-polymer interaction on crystallization of amorphous acetanilide derivatives in the solid dispersions, American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2005.11)
- 13) 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)
- 14) 阿曾幸男, 吉岡澄江 デキストランゲルに内包した  $\beta$ -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)
- 15) 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)
- 16) 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. 日本薬学会第 20 年会 (2005. 3)
- 17) 阿曾幸男, 吉岡澄江  $^{13}\text{C}$ -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. 日本薬学会第 20 年会 (2005. 3)
- 18) 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. 日本薬学会第 20 年会 (2005. 3)
- 19) 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, Annual Meeting (2004.11)
- 20) Aso, Y., Yoshioka, S. Molecular mobility of solid dispersions of nifedipine-PVP as measured by  $^{13}\text{C}$ -CP/MAS NMR. American Association of Pharmaceutical Scientists, Annual Meeting (2004.11)
- 21) Yoshioka, S., Can molecular dynamics simulation predict the glass transition temperature of freeze-dried formulations? Pharmaceutical Sciences World Congress (2004.6)
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
特許出願  
出願番号 2006-80778



---

平成18年度  
政策創薬総合研究  
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団  
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号  
共同ビル(小伝馬町駅前)4F  
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社