

表3 粒子径モニタリング条件

連続造粒処方 原料供給量 結合液供給量 (HPC-L7%水溶液)	5kg/H 乳糖：コーンスターチ=7：3 12.5/14.2/15.8/17.5/12.5g/min
操作条件 センターブレード回転数 スクレーパブレード回転数	6000/min (正面向かって時計方向) 60/min (正面向かって反時計方向)

表4 配合性調査の結果一覧

添加剤	塩化合物														
	a	c	d	e	l	b	f	g	i	h	j	k	m	n	o
添加剤 α群	クロスカルメロースNa	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	カルメロースCa	×	×	×	×	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	沈降炭酸Ca	×	×	×	×	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	ステアリン酸Mg	×	×	×	×	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	フマル酸ステアリルNa	×	×	×	×	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	カルボキシメチルスターチNa	×	×	×	×	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
添加剤 β群	リン酸水素Ca	○	○	○	○	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	無水リン酸水素Ca	○	○	○	○	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	結晶セルロース	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	マンニトール	○	○	○	○	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	乳糖水和物	○	○	○	○	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
	タルク	○	○	○	○	—	○	—	○	—	—	—	—	—	○
添加剤なし(塩化合物単体)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

×: 脱塩する
○: 脱塩しない
—: データ未取得

添加剤α群との混合で脱塩する化合物群: **A群**

添加剤との混合で脱塩しない化合物群: **B群**

厚生労働科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題 原薬及び製品の品質に影響する物性評価法の開発

研究分担者 寺田勝英 東邦大学薬学部 薬剤学教室教授

テラヘルツ波等振動分光を用いた口腔内崩壊錠の品質特性評価

要旨

口腔内崩壊（OD）錠の吸湿特性をテラヘルツ分光法により評価した。ロラタジン OD 錠を開封直後に測定した場合には、1.01THz、1.12THz、1.44THz 及び 1.91THz に特徴的な吸収が観察された。湿度 75%RH 環境で OD 錠を曝露した場合には静置後 5 分で波形が変化し、0.5～2.0THz の範囲で吸収の新たな吸収の出現が観察されたが、一部の吸収については、試料の乾燥防止のために乾燥空気のパーズを止めたことに起因する大気成分が検出された可能性が高いものと考えられた。一方で、周囲の雰囲気中に設置した OD 錠を経時的にテラヘルツ帯受信機を用いて 2 THz 付近を用いてリアルタイム測定を行ったところ、経時的に透過シグナルの減少（吸収の増大）が観察された。発振したテラヘルツ波を雰囲気中に伝搬させていること、また測定環境において湿度を 36%RH で制御していることなどから、2 THz 付近で観察されるテラヘルツ透過シグナルの減少は OD 錠が雰囲気中の水分の影響を受けている（吸湿）ことを反映しているものと推察した。本研究により、テラヘルツ分光法及びテラヘルツ波受信機を活用した OD 錠の吸湿性の評価が実施できる可能性が示された。

研究協力者

菅野清彦 東邦大学薬学部 薬剤学教室准教授
香取典子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
第三室長
坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
主任研究官

高める処方は雰囲気中の水分により吸湿しやすく、特に包装保管中の吸湿や吸湿に起因する分解物の生成など、製剤の品質不良につながる可能性もあるため、OD 錠における吸湿性は重要な品質パラメーターの 1 つとなっている。そこで迅速にかつ非破壊で吸湿性の評価を行うことを目的に分光学的手法の適用を試みた。

A. 目的

口腔内崩壊（OD）錠は、口腔内に錠剤を静置することで口腔内の唾液により速やかに崩壊する製剤であり、水なしでも服用できる利点がある。しかしながら、少量の水での崩壊性を

本年度は、分析種の結晶フォノン振動を検出し、水和などの擬似結晶形も含めた結晶多形を鋭敏に識別可能なテラヘルツ分光法を用いて OD 錠の吸湿に対する評価を行った。

テラヘルツ分光法で扱う電磁波の領域は、一般

に 0.1 THz~10 THz (30 μm ~3 mm, 3.3 cm^{-1} ~333.3 cm^{-1}) の範囲であり、主として結晶フォノン振動を含む分子骨格振動、分子間(内)水素結合、ならびにファンデルワールス結合等に起因する振動がこの領域に出現する。すなわち、分子結晶に固有の振動数を得ることで結晶性物質の定性確認ができ、このことは結晶形の違いを鋭敏に検知することを可能とする。本研究ではテラヘルツ分光法を用いて高湿度環境下における OD 錠のテラヘルツスペクトルの変化を観察した。さらに分光計測により得られる分子振動情報等を活用することで、OD 錠における処方成分の化学的変化を同時に調べ、物性との関連性について検討することも研究対象とした。

B. 研究方法

1. 高湿度曝露におけるロラタジン OD 錠のテラヘルツ波形の変化

市販のロラタジン OD 錠を包装シールから取り出し、塩化ナトリウム飽和水溶液 (75 %RH) を入れたデシケーター中に静置した。5 分後に OD 錠を取り出し、テラヘルツ分光器試料室に設置し、透過スペクトルを測定した。

添加剤の各標準物質はポリエチレン末に希釈して約 10 w/w% のポリエチレンディスクとした。ディスク 1 錠当たり 200 mg とし、標準物質 80 mg 及びポリエチレン末 720 mg をそれぞれ量り取りメノウ鉢に入れ、よくすり混ぜた (4 錠分)。混合物約 200 mg を量り取り、錠剤成形器に入れ、2 Ton で 2 分間加圧した。混合物約 200 mg を量り取る操作以下をさらに 2 回繰り返し、3 錠のポリエチレンディスクを製した。それぞれのディスクを測定に供した。

テラヘルツ分光器はアドバンテスト社製 TAS-7500 を用い、測定条件について、周波数

分解能は 7.5 GHz (0.007 THz)、測定範囲は 0 ~5 THz、積算回数は 16384 回 (推奨値: 自動設定) に設定した。リファレンスは空気とし、リファレンス測定時に試料室への乾燥空気のパーズは継続して行った。ロラタジン OD 錠をアルミシートから取り出した後、直ちに TAS-7500 の試料室内に設置した。試料測定時は乾燥空気のパーズを停止し、測定を開始した。

2. 雰囲気曝露におけるロラタジン OD 錠のテラヘルツ波形の変化

市販のロラタジン OD 錠を包装シールから取り出してテラヘルツ光学系光路上に設置した金属製治具に挟み込むように取り付けた。テラヘルツ発振器として量子カスケードレーザ (Easy QCL, Longwave 社製) を用い、検知器 (受信機) として低周波・高感度テラヘルツカメラ (日本電気製) を設置した。量子カスケードレーザより発振したテラヘルツ波をバンドパスフィルターにて 2 THz 付近の周波数帯を選別した。試料に照射したテラヘルツ波の反射波または透過波を低波数・高感度テラヘルツカメラを用いて検知した。透過スペクトルの計測は、空気 (照明のみ) をリファレンスとして用い、試料から得たテラヘルツイメージにおける 40 pixel x 40 pixel (15 mm^2) の信号値総和を求め、リファレンスにおける同エリアの信号値総和との比から透過率を算出した。

3. 試料

ロラタジン OD 錠は市販品を購入したものをを用いた。添加剤として用いられている D-(+)-マンニトール及びクエン酸無水物は試薬特級品 (和光純薬製) を、またゼラチンは食品用ゼラチン末 (新田ゼラチン製) をそれぞれ標準物質として用いた。

<倫理面への配慮>

本研究では、動物を用いた研究を行っておらず、配慮すべき事項は特になし。

C. 結果

C. 1. 高湿度曝露におけるロラタジン OD 錠のテラヘルツ波形の変化

図 1 にロラタジン OD 錠から得られたテラヘルツスペクトルを示す。0 THz~2.5 THz の範囲で 1.01 THz (33.6 cm^{-1}), 1.12 THz (37.3 cm^{-1}), 1.44 THz (48.0 THz) 及び 1.91 THz (63.6 THz) に特徴的な吸収が観察された。添加剤である D-(-)-マンニトール、ゼラチン及びクエン酸無水物のテラヘルツスペクトルを図 2~4 にそれぞれ示す。D-(-)-マンニトールから得たテラヘルツスペクトルでは、1.10 THz (36.6 cm^{-1}), 1.48 THz (49.3 cm^{-1}) 及び 2.28 THz (75.9 cm^{-1}) に特徴的な吸収が観察された。ゼラチンのテラヘルツスペクトルは 1.0~1.5 THz の範囲で特徴的なブロードの吸収を示した。クエン酸無水物のテラヘルツスペクトルは 1.68 THz (55.9 cm^{-1}) 付近に特徴的な吸収が観察された。

各標準物質から得た特徴的なテラヘルツ吸収から、OD 錠から得られたテラヘルツスペクトルで観察された吸収のうち、1.12 THz 及び 1.44 THz の吸収は D-(-)-マンニトール標準物質から得られた吸収の位置に極めて近く、OD 錠で観察された 1.12 THz 及び 1.44 THz の吸収は D-(-)-マンニトール由来の吸収であると結論した。一方で、1.01 THz 及び 1.91 THz に観察された吸収は何れの添加物のスペクトルにおいても該当する吸収はなく、主薬成分であるロラタジン由来の吸収である可能性が高いものと推察した。これらの吸収については、ロラタ

ジン標準物質が入手でき次第、確認する予定である。

高湿度 (75%RH) 曝露後に得たテラヘルツスペクトルの経時変化を図 5 に示す。0.5 THz~2 THz の範囲で 5 か所の吸収の変化 (矢印) が観察された。これらの吸収のうち、新たに出現した 1.66 THz (53.5 cm^{-1}) 及び 1.71 THz (56.9 cm^{-1}) と吸湿に由来する変化かどうか確認するため、1 分及び 3 分間の高湿度曝露後の OD 錠を測定したところ、経時的に相関がある吸収強度の変化は観察されなかった。さらに同様に高湿度環境に曝露した D-(-)-マンニトールを 10w/w% 含むポリエチレンディスクを測定した結果、同様に再現性のない吸収強度の変化が観察された。この 2 つの吸収の変化が吸湿によるものではない可能性を考慮し、バックグラウンド測定時に乾燥空気のパージを停止したところ、バックグラウンド波形上の当該周波数付近に吸収が発現したことから、パージ停止による水蒸気の光路への浸入が影響した可能性が高いものと推察した。実験室における湿度は 36%RH で一定に保たれており、また装置は試料室扉と外部扉と二重に外部環境と遮断されているが、乾燥空気のパージ停止直後から雰囲気環境が光路内に流入する構造であることが考えられた。他の吸収については、現在、確認中である。

C. 2. 雰囲気曝露におけるロラタジン OD 錠のテラヘルツ波形の変化

図 6 に雰囲気中に設置した OD 錠から得た 2 THz の周波数におけるテラヘルツイメージの経時変化を示す。各イメージの中央部に見える円状部分が錠剤の透過イメージを示している。また、イメージの中で緑色~黄色で示されている部分は透過率の高い部分 (吸収の低い部分)

であり、錠剤固定治具における金属アームが錠剤に接していない部分を示している。また、治具が接していない円状部分の外縁部が赤色を示しているが、これは錠剤が円柱形ではなく錠剤の両面で直径が異なるために生じた薄い部分においてテラヘルツ波の透過率が高くなっていることを表している。これらのイメージについて、高い透過率を示した3点を選定し、透過したシグナルの強度を経時的にプロットした(図7)。図7では、2 THz のテラヘルツ波の透過率が経時的に減少(吸収が増大)しているが、実験室内の温湿度が 28°C、36%RH で一定に保たれていること、またテラヘルツ波は雰囲気中を伝搬していることから、この現象は光路上の水蒸気の変化ではなく、吸湿により 2 THz 付近の吸収強度が高くなっている可能性が高いものと考えられた。

D. 考察

TDS-テラヘルツ分光器及びテラヘルツカメラを用いた検討から、当初、吸湿性の評価に用いたようとした吸収は、乾燥空気のパージ停止による雰囲気中の水蒸気が光路内に侵入したことによるものと結論付け、2 THz 付近の吸収の変化が吸湿により生じたものと推察した。この結果から、今後は 2 THz 付近の吸収の変化を中心に吸湿との関連性を評価することが適切であると考えた。また、パージを行わずに雰囲気環境のままバックグラウンド(リファレンスは空気)を測定した場合には、水蒸気の吸収が安定せず正確なバックグラウンド補正が困難であった。これらのことから TDS テラヘルツ分光器を用いて吸湿性の評価を行うには光路上の水蒸気の影響を減じるように工夫が必要と思われた。また、2 THz 付近の帯域のエネルギーが高いテラヘルツ波発振器または分光器を用

いることも相対的に水蒸気の影響を減じるためには有用であり、これらの解決策も含めて次年度以降の検討課題とした。

E. 結論

本研究により、ロラタジン OD 錠の吸湿性評価にテラヘルツ分光法が適用可能であることが示された。また、テラヘルツ波受信機(カメラ)によりロラタジン OD 錠のイメージング画像が得られ、今後、吸湿変化(分布)の観察などテラヘルツリアルタイムイメージング解析技術を用いた品質特性評価手法の開発が可能であることが示された。

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表等

論文発表等

該当なし。

学会発表等

該当なし。

報道発表等

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

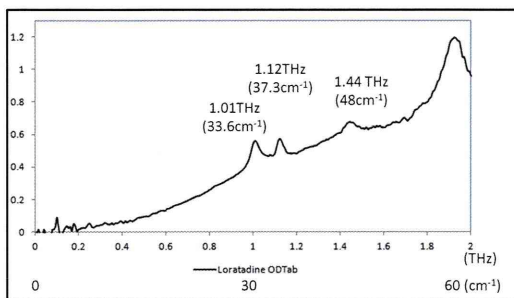


図1 ロラタジン OD錠のテラヘルツスペクトル

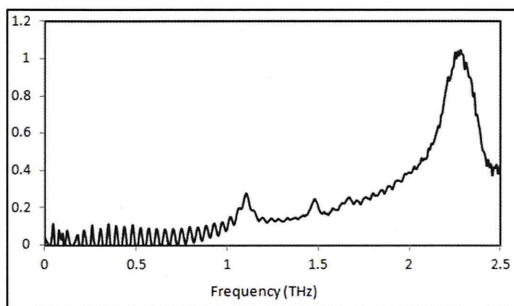


図2 D-(-)-マンニトールのテラヘルツスペクトル

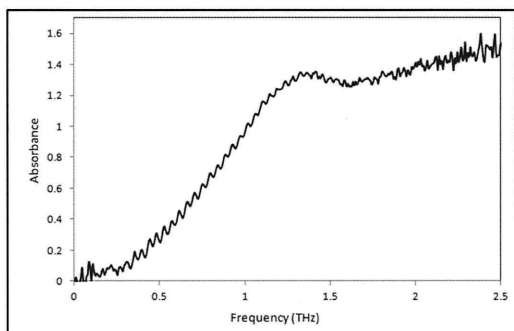


図3 ゼラチンのテラヘルツスペクトル

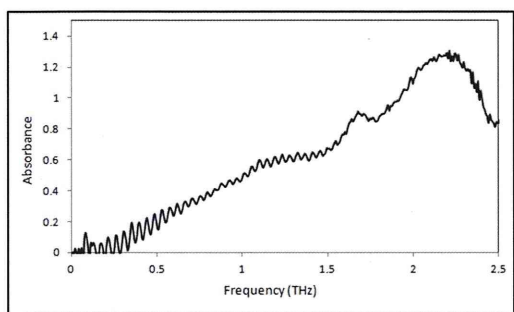


図4 クエン酸無水物のテラヘルツスペクトル

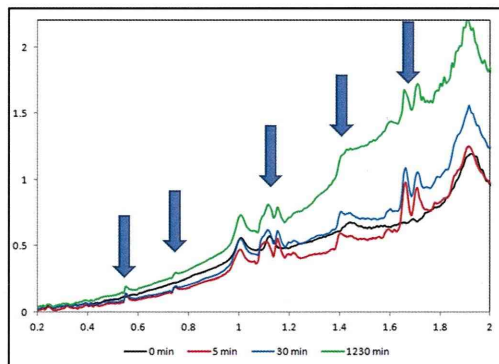


図5 高湿度 (75%RH) 曝露時の OD錠のテラヘルツスペクトルの経時変化

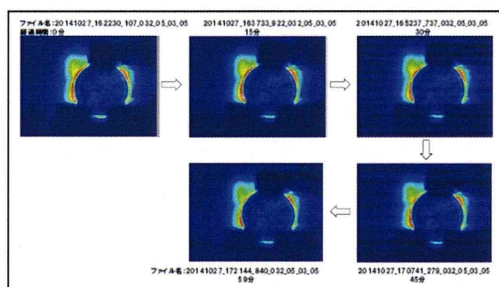


図6 雰囲気中に設置した OD錠から得た 2 THz の周波数におけるテラヘルツイメージの経時変化

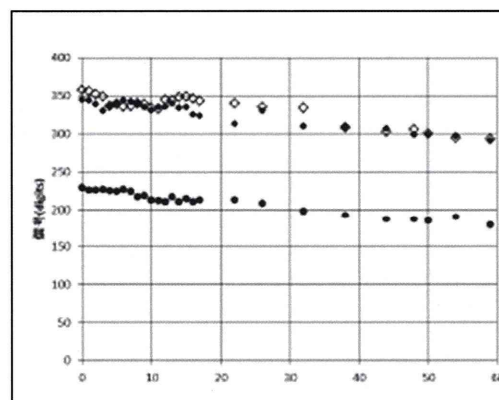


図7 テラヘルツ波 (2 THz) の OD錠 (錠剤イメージ中 3点) 透過率の経時変化

厚生労働科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題 難水溶性薬物製剤の製剤特性評価技術の開発

研究分担者 阿曾幸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第2室長

非晶質製剤の安定性改善を目的とした co-amorphous の製剤への応用に向けた物性評価

要旨

コアモルファスの形成及び物理的安定性を予測するための評価手法の確立を試みた。その結果、コアモルファスの形成は混合エンタルピー及び薬物間の Log P 値の差により予測可能であることが示された。また、コアモルファスの物理的安定性には、混合エンタルピー及び構成するそれぞれの薬物の非晶質状態の安定性が寄与することが示唆された。コアモルファスの吸湿性評価を行ったところ、非晶質状態で吸湿性の低い薬物同士の組み合わせにおいては、吸湿性の低いコアモルファスが得られることが明らかとなった。また、コアモルファスにおいて水素結合が形成される場合には、単体の amorphous と比較して吸湿性が改善される可能性が示唆された。

ニフェジピン (NFD) とニコチン酸アミド (NA) を 1:1 のモル比で調製したコアモルファス (co-NFD/NA) は、NFD 単独に比べて室温付近における非晶質状態の物理的な安定性が向上した。co-NFD/NA のガラス転移温度は NFD 単独の非晶質よりも低下したが、同じ温度で比較した場合のエンタルピー緩和時間は増大しており、分子運動性の低下が結晶化の抑制に寄与していると推察された。また、粉末 X 線回折スペクトルより、NFD と NA を等モル混合したコアモルファスの再結晶化においては、両薬物のコクリスタル形成が示唆された。

研究協力者		技術本部 物性研究所 主任研究員
瀧本 直人	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 分析第二研究室 室長	水野 真康 アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 主任研究員 平倉 譲 アステラス製薬株式会社
藁谷 美香	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 研究員	技術本部 物性研究所 分析第一研究室 室長
牧島 隆	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 研究員	宮崎玉樹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 主任研究官
宮西 秀雄	アステラス製薬株式会社	

A. 目的

新規医薬品候補化合物のうち、難水溶性化合物が占める割合は増加傾向にあり、このような化合物には、可溶化を目的とした種々の製剤化技術が適用されている。その中でも、薬物の分子配列を崩すことにより準安定状態を作り出し、溶解性を改善する非晶質製剤は、効率的かつ汎用的な製造法が確立されており、得られた製剤も比較的扱いやすいことから、可溶化製剤の第一選択の一つに考えられている。

非晶質製剤の課題として、保存中の品質低下が挙げられる。非晶質製剤においては、薬物が物理的に不安定な状態にあるため、熱や水分などの刺激により、保存中に再び結晶へと転移し、期待していた溶出プロファイルを得られなくなる場合がある。従って、非晶質製剤の処方設計においては、物理的安定性に優れた製剤を設計することが重要となる。非晶質を安定化する工夫として、高分子などの不活性な担体中に、薬物を非晶質状態で分散させた固体分散体が広く用いられている。その安定化メカニズムとしては、非晶質薬物と比較して、高いガラス転移点(T_g)を有していること、及び分子運動性が低いことが推察されている。一方で、固体分散体も万能ではなく、担体に由来する嵩高さや高い吸湿性が、製剤応用に際して問題となる。

近年、新たな非晶質の安定化手法として、コアモルファスが注目を集めている。コアモルファスとは、複数成分の低分子薬物からなる非晶質であり、単体の非晶質薬物と比較して、優れた物理的安定性を示す場合もある。さらに、高分子などの担体を用いないことから、嵩高さや吸湿性といった固体分散体の弱点を克服できる可能性が示唆されている。従って、固体分散体に代わる非晶質化技術として、製剤への応用が期待されている。しかしながら、コアモルフ

ァスの物性や、形成及び非晶質の安定化メカニズムについては、未だ不明な点も多く、効果的な製剤応用のためには、これらの知見を深めることが重要となる。

そこで本年度の研究では、コアモルファスの形成及び安定性改善メカニズムを明らかにすることを目的として、様々な薬物の組み合わせでコアモルファスの形成を試み、形成及び物理的安定性に寄与する因子について調査を行った。また、製剤応用に向けた物性評価として、吸湿性の評価を行った。さらに、カルシウム拮抗剤のニフェジピン(NFD：対象薬物)と水溶性ビタミンのニコチン酸アミド(NA：コフォーマー)からなるコアモルファス(co-NFD/NA)をモデルとして、両薬物の混合比とコアモルファスの形成性、結晶化速度と分子運動性の関係などについて検討を行った。

B. 研究方法

B.1.1. 試薬、試液

インドメタシン (和光純薬)、シメチジン (和光純薬)、フェロジピン (東京化成)、ニフェジピン (東京化成)、ナプロキセン (和光純薬)、ロラタジン (東京化成)、イトラコナゾール (東京化成)、スクロース (関東化学)、D-サリシン (和光純薬)、マルチトール (ACROS Organics)、プロブコール (東京化成)、トレハロース (林原)、クロトリマゾール (和光純薬)、カルベジロール (東京化成) をモデル化合物として使用した(図1)。

HPMC(TC-5E, 信越化学工業)、PVP(Kollidon 30, BASF)、HPMC-AS (信越化学工業)、HPC (SL, 日本曹達) 及び Copolyvidone (VA64, BASF) を高分子の吸湿性評価に使用した (図2)。

アクアミクロン AX (三菱化学) 及びアクアミクロン CXU(三菱化学)を水分の滴定試薬として

用いた。

B. 1. 2. コアモルファスの形成評価

各種薬物のモル比 1:1 の物理混合物約 6 mg を A1 製クリンパパンに入れ、DSC Q1000 (TA インスツルメント) の炉内で各薬物の融点より 10°C 以上高い温度に加熱し、融解させた。20°C /min で 0°C まで冷却し、20°C/min で 120°C まで再昇温した。再昇温時に T_g が 1 点のみ観察された組み合わせは、モル比 1:1 の co-amorphous を形成する、 T_g が 2 点観察された組み合わせは、モル比 1:1 の co-amorphous を形成しないと判断した。

B. 1. 3. 混合エンタルピー (ΔH_{mix}) の計算

熱力学物性推算ソフトウェア COSMO*Therm*(菱化システム)を用い、Conductor like Screening Model for Realistic Solvation (COSMO-RS) 法により、混合エンタルピー (ΔH_{mix}) を計算した。

B. 1. 4. $\Delta \text{Log P}$ の計算

各薬物の Log P の文献値 (表 1) を用いて薬物間の Log P 値の差 ($\Delta \text{Log P}$) を計算した。

B. 1. 5. コアモルファスの物理的安定性の評価

B. 1. 5. 1 試料の調製

インドメタシン及びフェロジピンのモル比 5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5 の物理混合物約 0.5g をアルミシャーレに入れ、171°C で約 5 分間加熱し融解させた。金属板の上にアルミシャーレを取り出し、室温まで冷却した。10%RH 以下の低湿環境下で、メノウ乳棒及び乳鉢を用いて粉碎した後、ふるいを用いて 75-250 μm の粒子径に整粒し、コアモルファスを得た。

B. 1. 5. 2 試料の保存

各試料をシリカゲル入りのデシケーターに入れ、40°C に設定した小型高温チャンバー (ST-120B2, エスペック) に保管した。

B. 1. 5. 3. 物理的安定性の評価

各試料につき、粉末 X 線回折測定を行い、結晶化の有無を確認した。ガラス製試料台に試料適量を載せ、RINT-TTRIII (リガク) を用いて、平行ビーム法にて測定した。管電圧は 50 kV, 管電流は 300 mA とし、Cu $K\alpha$ 線を測定に使用した。走査範囲は 5° -40° (2θ), 走査速度は 10° /min とした。

B. 1. 6. 吸湿性の評価

B. 1. 6. 1. 試料の調製

各薬物、及び各薬物の重量比 1:1 の物理混合物約 0.5g をアルミシャーレに入れ、融点よりも 10°C 以上高い温度で約 5 分間加熱し、融解させた。金属板の上にアルミシャーレを取り出し、室温まで冷却した。10%RH 以下の低湿環境下で、メノウ乳棒及び乳鉢を用いて粉碎し、薬物単独の非晶質及びコアモルファスを得た。

B. 1. 6. 2. 水分含量の測定

薬物単独の非晶質、コアモルファス及び高分子につき、ふるいを用いて 75-250 μm の粒子径に整粒した。5-80 mg を精密に量り、ヘッドスペースバイアルへ入れた。このバイアルを 25°C 60%RH の条件下で 3 時間保存した後、セプタム付のキャップで密封した。水分気化装置 (885, メトローム) を用いて 120°C に加熱し水分を気化させた後、カールフィッシャー水分計 (831, メトローム) を用いて電量法により水分含量を測定した。

薬物単独の非晶質及びコアモルファスについては、別途整粒した試料を 25°C 60%RH の条件下で 3 時間保存した後、粉末 X 線回折測定を行い、結晶化の有無を確認した。測定条件は

B. 1. 5. 3 に従う。

B. 1. 6. 3. 薬物単独の非晶質の物理混合物の推定水分含量の計算

薬物単独の非晶質の水分含量の結果から，式 1 に従い，重量比 1:1 の物理混合物の推定水分含量を計算した。

$$W_{\text{calc}} = (W_{\text{drugA}} + W_{\text{drugB}}) / 2 \quad (1)$$

W_{calc} : 非晶質の薬物 A 及び B の物理混合物 (重量比 1:1) の推定水分含量

W_{drugA} : 非晶質の薬物 A の水分含量

W_{drugB} : 非晶質の薬物 B の水分含量

B. 2. 1. 非晶質試料の調製

薬物単独の場合は市販の試薬を，コアモルファスの場合は任意の比で混合した NFD と NA の物理混合物を 160~190°C に加熱後冷却し，熔融法でコアモルファスを調製した。保存安定性試験など示差走査熱量計 (DSC) を用いて測定する場合は DSC 用のアルミパン中に，粉末 X 線回折 (PXRD) 測定の場合はホットプレート用試料板 (ステンレス製) の中に非晶質試料を作成した。

B. 2. 2. フラジリティ測定

非晶質試料のフラジリティは，DSC 測定におけるガラス転移温度 (T_g) の昇温速度依存性から求めた。非晶質 NFD と co-NFD/NA の場合は，ハーメチックアルミパン中で融解した約 5mg の試料を 5, 10, 20 あるいは 40°C/分で冷却し，その後，冷却速度と同じ速度で昇温する過程においてオンセットの T_g を得た。NA の場合は冷却時の結晶化を避けるため，試料を熔融後，ハーメチックアルミパンを液体窒素中で急冷して非晶質 NA を作成した。作成後速やかに試料を DSC セル内にセットし，約 -100°C から 5, 10, 20 あるいは 40°C/分で昇温する過程においてオンセット T_g を測定した。

$$\frac{-\Delta E_{T_g}}{R} = \frac{d(\ln q)}{d(1/T)} \quad (2)$$

$$\frac{\Delta E^*}{R} \equiv \frac{d(\ln \tau)}{d(1/T)} = \frac{DT_0}{(1-T_0/T)^2} \quad (3)$$

τ : 緩和時間

T_0 : 分子運動がゼロになる温度

D : フラジリティパラメータ (定数)

$$m \equiv \left. \frac{d \log \tau}{d(T_g/T)} \right|_{T=T_g} = \frac{\Delta E_{T_g}}{(\ln 10)RT_g} \quad (4)$$

$$m = \frac{D(T_0/T_g)}{(\ln 10)(1-T_0/T_g)^2} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} m_{\min} &= \log \left(\frac{\tau(T_g)}{\tau_0} \right) \\ &= \frac{D(T_0/T_g)}{(\ln 10)(1-T_0/T_g)} = 16 \end{aligned} \quad (6)$$

$$D = \frac{(\ln 10)m_{\min}^2}{m - m_{\min}} \quad (7)$$

T_g における構造緩和の活性化エンタルピー (ΔE_{T_g}) は，DSC 測定 of 昇温・冷却速度 (q) と式 (2) の様な関係にある。さらに，見かけの活性化エンタルピー (ΔE^*) は，緩和時間の温度依存性を表す式 (3) で記述することが出来る。式 (2)，(3) は共に，温度に対する非晶質マトリクス of 分子運動性の変化を示すものであり， ΔE_{T_g} と ΔE^* を等価とみなすと，代替的なフラジリティパラメータ m は式 (4) で表わされる。

B. 2. 3. エンタルピー緩和時間測定

ハーメチックアルミパン中に調製した非晶質試料 (約 5mg) を五酸化リンを共存させたデシケーターに入れ，非晶質 NFD は 5~40°C，co-NFD/NA は 0~15°C の一定温度，乾燥条件下で保存した。所定時間経過後，昇温速度 20°C/

分で DSC 測定を行い、 T_g に現れる吸熱ピークの熱量を求めた。経時的な熱量変化の解析には Kohlrausch-Williams-Watts (KWW) 式を用い、緩和時間 τ と緩和時間の分布を示すパラメータ β を得た。

B. 2. 4. 非晶質試料の保存安定性試験

ハーメチックアルミパン中に調製した非晶質試料(約 5mg)を五酸化リンを共存させたデシケーターに入れ、15~40°Cの一定温度、乾燥条件下で保存した。所定時間経過後、昇温速度 20°C/分で DSC 測定を行い、 T_g における比熱の変化(ΔC_p)を非晶質残存量の指標とした。 ΔC_p の経時的な変化を Avrami 式でフィッティングし、結晶化速度を求めた。さらに、温度に対して「時間」の次元でプロットするため、得られた結晶化速度から 90%非晶質残存時間(結晶化が 10% 進行した時点、 t_{90})を算出した。

B. 2. 5. PXRD 測定

PXRD 測定には単色化した Cu の $K\alpha$ 線(40kV, 15mA)を用い、以下の条件で行った。

スリット：発散スリット 1.250°
散乱スリット 8.0mm
受光スリット 13.0mm

測定範囲：5.0~40.0° (2 θ)

測定ステップ：0.01°

測定速度：10.0° /分

NFD の準安定形結晶は、非晶質 NFD を 70°C に保存して調製した。NA の準安定形結晶は、160°C で融解した NA を室温で放冷することにより調製した。測定した単成分試料の PXRD パターンは結晶データベース(ICDD PDF-2)で照合を行い、該当する化合物に一致することを確認した。

<倫理面への配慮>

本研究では、化学実験のみを実施したので、倫理面の問題はないと判断した。

C. 結果

C. 1. 1. コアモルファスの形成を予測する評価手法の確立

コアモルファスが形成される条件を調査するため、図 1 に示した各種薬物を使用して、溶融法によりモル比 1:1 のコアモルファスの形成スクリーニングを実施した。その結果、幅広い薬物の組み合わせでモル比 1:1 のコアモルファスが形成されることが明らかとなった(表 2)。溶融法においては、2 種の薬物を融点以上に加熱して液体状態とした後に、急冷することでコアモルファスを得るため、2 種の薬物が液体状態で混合する場合にコアモルファスが形成されるのではないかと推察された。液体の混合の可否は、混合に伴うギブズエネルギー変化により予測することが可能である。混合時にギブズエネルギーが減少する場合には、個々の成分が単独で存在するよりも、混合状態で存在した方が安定となることを意味するため、2 種の薬物は混合する。このギブズエネルギー変化は、式 8 のように混合エンタルピー及び混合エントロピーに分解して考えることができる。

$$\Delta G_{\text{mix}} = \Delta H_{\text{mix}} - T \Delta S_{\text{mix}} \quad (8)$$

ΔG_{mix} : 混合に伴うギブズエネルギー変化

ΔH_{mix} : 混合エンタルピー

ΔS_{mix} : 混合エントロピー

式 8 に従うと、 ΔH_{mix} は値が小さいほど、 ΔS_{mix} は値が大きいほど、 ΔG_{mix} が小さくなるため、混合に有利に働く。

まず、COSMO-RS 法により各薬物の組み合わせにおける ΔH_{mix} を計算し、コアモルファス形成との相関を調査した(表 2)。その結果、 ΔH_{mix} が正の値を示す組み合わせにおいては、いずれ

もコアモルファスが形成されないことが明らかとなった。一方で、 ΔH_{mix} が負の値を示すにも関わらず、コアモルファスが形成されない組み合わせが認められた。これらの組み合わせにおいては、混合に伴うエンタルピーの減少をエントロピーの減少が打ち消していると推察された。

液体の混合においては、基本的にエントロピーの増大を期待できるが、非常に強い相互作用が形成される、あるいは疎水性相互作用様の効果が働く場合には、薬物分子の自由度が低下し、エントロピーが減少すると考えられる。表2のコアモルファスが形成されない組み合わせにおいては、著しく小さな ΔH_{mix} を示す組み合わせは認められないため、これらの薬物間で強い相互作用が形成されるとは考えにくい。従って、疎水性相互作用様の効果により ΔS_{mix} が混合に不利に働いていると推察された。疎水性相互作用様の効果は、薬物のLog P値の乖離が大きいほど強く働く傾向があると推察されるため、各薬物の組み合わせにおけるLog P値の差($\Delta \text{Log P}$)を計算し、コアモルファス形成との相関を調査した(表2)。

図3は横軸に ΔH_{mix} を、縦軸に $\Delta \text{Log P}$ をとり、コアモルファス形成の結果をプロットしたグラフである。 ΔH_{mix} が負を示す組み合わせにおいても、 $\Delta \text{Log P}$ が大きい場合には、コアモルファスは形成されないことが確認された。今回検討した薬物の組み合わせにおいては、 ΔH_{mix} が負、且つ $\Delta \text{Log P}$ が6未満の場合に、必ずコアモルファスが形成されていた。従って、これらがモル比1:1のコアモルファス形成のための十分条件と考えられた。また、 $\Delta \text{Log P}$ が6以上の組み合わせにおいても、 ΔH_{mix} が負に大きい場合には、コアモルファスが形成される傾向が認められた。

以上の結果より、コアモルファスの形成は熱力学により予測可能であることが確認された。

C.1.2. コアモルファスの安定性を予測する評価手法の確立

インドメタシン及びフェロジピンの系をモデルとして、構成モル比を変化させた際のコアモルファスの物理的安定性を評価した。

モル比1:5, 1:3, 1:1, 3:1及び5:1のコアモルファスにつき、シリカゲルの存在下、40°Cで保存した際の粉末X線回折測定の結果を図4に示す。それぞれ、保存開始5日後、6日後、10日後、11日後及び7日後に薬物結晶に由来する回折ピークが認められた。同様の条件で保管したインドメタシン及びフェロジピン単体の非晶質は、それぞれ2日後及び1日後に結晶化が確認されているため(図5)、いずれのモル比のコアモルファスにおいても、薬物単体の非晶質と比較して、物理的安定性が改善されることが確認された。さらに、同じ薬物の組み合わせにおいても、構成モル比により安定性が変化することが明らかとなった。

コアモルファス形成による物理的安定性の改善には、異種分子間で形成される相互作用が寄与していると推察される。この相互作用は ΔH_{mix} に反映されると考えられるため、各モル比でインドメタシン及びフェロジピンを混合させた際の ΔH_{mix} を計算し、物理的安定性に及ぼす影響を調査した。表3に結果を示す。インドメタシン及びフェロジピンの ΔH_{mix} は、モル比1:1で極小値をとり、この比率から離れるほど増加することが明らかとなった。 ΔH_{mix} とコアモルファスの物理的安定性を比較したところ、 ΔH_{mix} の小さなモル比のコアモルファスほど高い安定性を示す傾向が認められた。一方で、インドメタシン:フェロジピン = 5:1及び1:3

の比率においては、 $\Delta H_{\text{mix}} = -0.334 \text{ kcal/mol}$ 及び -0.359 kcal/mol とほぼ等しい値を示すにも関わらず、インドメタシン：フェロジピン = 5:1 の比率のコアモルファスの方が、より安定であった。図 5 に示した通り、インドメタシン単体の非晶質はフェロジピン単体の非晶質よりも優れた安定性を示す。よって、インドメタシン：フェロジピン = 5:1 のコアモルファスは、非晶質状態での安定性が高いインドメタシンの割合が多いことにより、モル比 1:3 のコアモルファスよりも安定であったと推察された。

以上の結果より、コアモルファスの物理的安定性には、 ΔH_{mix} 及び薬物単体の非晶質の安定性が寄与することが示唆された。

C. 1. 3. コアモルファスの吸湿性評価

コアモルファスの利点の 1 つとして、適切な薬物の組み合わせを選択することにより、吸湿性を抑えることが可能であり、固体分散体において問題となる、吸湿による T_g 低下を起こしにくいことが期待されている。しかしながら、コアモルファスの吸湿性に関する具体的な評価は未だ行われておらず、効果的な薬物の組み合わせや、固体分散体と比較してどの程度吸湿性を抑えられるのかは、明らかとなっていない。

そこで、各種薬物担体の非晶質及びこれらを組み合わせて調製したコアモルファスにつき、 25°C 60%RH の条件下で 3 時間保管した際の水分含量を測定することにより、吸湿性を評価した。さらに、固体分散体に汎用される高分子についても同様の方法で吸湿性を評価し、コアモルファスの吸湿性と比較した。

表 4 に薬物単体の非晶質の結果を示す。薬物単体の非晶質の吸湿性は、薬物の種類によって大きく異なり、溶解性の高い薬物ほど、高い吸湿性を示すことが明らかとなった。薬物結晶に

おいては、細孔を有するなど特殊な場合を除き、水分子は結晶表面に吸着するため、吸湿性は結晶表面の状態に左右される。一方で、非晶質状態においては、自由体積が大きいことから、水分子が薬物内部まで侵入する。このとき、水分子と薬物との親和性が高いほど吸湿性も高くなると考えられるため、amorphous の吸湿性と薬物の溶解性が相関することは、合理的な結果である。

表 5 に固体分散体に汎用される高分子の吸湿性評価の結果を示す。程度に差はあるものの、総じて高い吸湿性を示すことが確認された。

表 6 にコアモルファスの吸湿性評価の結果を示す。コアモルファスの吸湿性も、薬物の組み合わせにより大きく異なり、非晶質状態での吸湿性が低い薬物同士の組み合わせにおいては、吸湿性の低いコアモルファスが形成され、非晶質状態での吸湿性が高い薬物同士の組み合わせにおいては、吸湿性の高いコアモルファスが形成された。

薬物単体の非晶質の水分含量から、物理混合物の推定水分含量を計算し、同じ組み合わせの薬物からなるコアモルファスの水分含量と比較したところ、ほとんどの場合において、コアモルファスの方が低い水分含量を示すことが明らかとなった (表 6)。これは、コアモルファス形成に伴い、薬物間で水素結合が形成されたことにより、水分子との相互作用部位が減少したためと考えられた。さらに、非晶質薬物の物理混合物の推定水分含量に対する、コアモルファスの水分含量の割合を計算したところ、非晶質状態での吸湿性が低い薬物同士の組み合わせにおいて、低い割合を示す傾向が認められた (表 6)。これは、水分子との相互作用部位を多く有する吸湿性の高い薬物においては、コアモルファスが形成されても、立体障害により水素

結合を形成しないフリーの相互作用部位が生じやすい一方で、水分子との相互作用部位が少ない吸湿性の低い薬物においては、効率的に水素結合が形成されることにより、全相互作用部位に対する薬物間水素結合の占有率が高くなりやすいためと推察された。この吸湿性の低い薬物の組み合わせの中で、イトラコナゾールとクロトリマゾールの組み合わせにおいては、例外的にコアモルファスの水分含量が非晶質薬物の物理混合物の推定水分含量と一致していた。イトラコナゾール及びクロトリマゾールはいずれも hydrogen acceptor のみを有する薬物であり (図 1), これらのコアモルファスにおいては, hydrogen donor が存在しないため, 水素結合が形成されないと考えられる。よって, コアモルファス形成により水分子の相互作用部位が減少することはなく, コアモルファスは非晶質薬物どうしの物理混合物の推定水分含量とほぼ等しい水分含量を示したと推察された。

以上の検討結果より, 非晶質状態で吸湿性の低い薬物の組み合わせにおいては, コアモルファスの吸湿性も低くなることが明らかとなった。更に, 薬物間で効率的に水素結合が形成されるコアモルファスにおいては, 安定性改善と吸湿性改善の相乗効果が得られる可能性が示唆された。

C. 2. 1. co-NFD/NA の物理的安定性

NFD と NA のモル混合比が 3:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:9 の co-NFD/NA について DSC 測定を行ったところ, いずれの co-NFD/NA でも 1 つの T_g が観察され, NFD のモル分率が 10-75% の範囲において, 両薬物のコアモルファスは単一相を形成していると考えられた。 T_g の値は NA の割合が多くなるほど低下し (表 7), NFD のモル分率に対する T_g のプロットは直線性を示した。

DSC 測定を 20°C/分の昇温速度で行った際, 非晶質 NFD と非晶質 NA, co-NFD/NA (1:9), (1:3), (3:1) では T_g の高温側において, 結晶化あるいは結晶転移による発熱ピークと結晶の融解による吸熱ピークが見られた。これに対し co-NFD/NA (1:1) と (1:2) では, DSC 測定中の結晶化が見られなかった。co-NFD/NA の保存安定性試験を 40°C で行ったところ, NFD と NA を等モル混合したコアモルファス以外は全て非晶質 NFD よりも速やかに結晶化が進行し, 1 日後の非晶質残存量は 2 割以下であった。他方, co-NFD/NA (1:1) は非晶質 NFD よりも T_g が約 25°C 低いにもかかわらず, 結晶化速度は非晶質 NFD とほぼ同等であった (図 6(a))。また, 25°C 保存においては, NFD 単独よりも結晶化速度が有意に低下していた (図 6(b))。変温条件下 (DSC 測定中) および恒温条件下での試験結果より, co-NFD/NA の物理的な安定性は両薬物の混合比によって異なり, 等モル混合の場合に安定性が最も向上することが分かった。

C. 2. 2. 非晶質 NFD および co-NFD/NA (1:1) の分子運動性

コアモルファス化による結晶化抑制効果を評価するにあたり, 両者の非晶質マトリクスの分子運動性を比較するため, エンタルピー緩和時間およびフラジリティの測定を行った。

典型的なエンタルピー緩和挙動を図 7 に示す。非晶質 NFD と co-NFD/NA (1:1) では, 緩和時間の分布を示すパラメータ β が各々約 0.4 と 0.7 で差が認められたため, 緩和時間を比較する際は τ^β を指標とした。 τ^β の保存温度依存性を図 8 に示す。この温度範囲 (15-40°C) は非晶質 NFD にとっては T_g 以下であるのに対し, co-NFD/NA (1:1) にとっては 15°C 以外 T_g よりも高温側である。分子運動性の指標とした緩和時

間の測定は、 T_g 以下の温度でしか実験的に求めることが出来ない。そこで、 T_g の昇温速度依存性から非晶質試料のフラジリティパラメータ D を求め、 T_g 以上の温度における緩和時間の予測を試みた。図 9 に T_g の測定値と昇温速度の関係を示す。各々のプロットの勾配と $10^\circ\text{C}/\text{分}$ で測定した場合の T_g 値から算出した D 値は、非晶質 NFD が 22.5、非晶質 NA が 20.7、co-NFD/NA(1:1) が 18.7 であった。co-NFD/NA(1:1) について、フラジリティパラメータ等の値から VTF 式および Adam-Gibbs-Vogel (AGV) 式を用いて予測した緩和時間を図 8 中に実線 (T_g 以下) および破線 (T_g 以上) で示した。 T_g (約 18°C) 以上において τ の温度依存性は勾配が大きくなり、 40°C における co-NFD/NA (1:1) の τ^b は非晶質 NFD の約 $1/50$ 倍と予測された。co-NFD/NA (1:1) が、 25°C では非晶質 NFD よりも優れた安定性を示したにも関わらず、 40°C では結晶化速度が非晶質 NFD とほぼ同等であったのは (図 6, 8)、この分子運動性の大幅な増大が原因と考えられた。

C. 2. 3. co-NFD/NA 中で形成される結晶形の推定

データは示していないが、NFD と NA の 1:1 物理混合物の PXRD パターンは、両成分 (安定形) のパターンを足し合わせた形状に類似した。物理混合物を融解・冷却して得られた試料はハローパターンを示し、非晶質であることが確かめられた。co-NFD/NA (1:1) を 40°C で 40 時間保存した試料には、結晶の存在を示すピークが認められた。ピークの強度は、5 日目まで経時的に増大した。図 10 に、得られた PXRD パターンを示す。

結晶化した co-NFD/NA (1:1) の PXRD パターンでは、図中に破線で示した $2\theta=7.3, 9.0, 10.5-10.7, 12.2, 16.7, 24.0$ に特徴的なピークが見られた (図 10(a))。NFD あるいは NA のス

ペクトルと比較したところ、これらのピーク位置および形状は図 10(b)-(e) のいずれにも合致するものがなかったことから、結晶化の過程において NFD と NA のコクリスタルが形成された可能性が示唆された。データは示していないが、co-NFD/NA (3:1) が結晶化した場合には、図 10(a) のパターンに NFD の安定形結晶のパターンが足し合わされたような形状が見られた。対になる NA と結合した NFD はコクリスタルを形成し、モル分量として過剰な NFD は単独で結晶化したものと考えられた。

C. 2. 4. co-NFD/NA の保存安定性と分子運動性の関係

今回調製した co-NFD/NA ではいずれも 1 つの T_g しか観察されなかったことから、NFD のモル分率が 10-75% の範囲において、両薬物のコアマルフラスは単一相を形成していると考えられた。co-NFD/NA の物理的な安定性は両薬物の混合比によって異なり、等モル混合の場合に安定性が最も向上した。今回、保存安定性試験は $15-40^\circ\text{C}$ で行い、非晶質 NFD と co-NFD/NA (1:1) の安定性を比較している (図 8)。この温度範囲は非晶質 NFD にとっては T_g 以下であるのに対し、co-NFD/NA (1:1) にとっては 15°C 以外 T_g よりも高温側と言える。分子運動性の指標とした τ の測定は、 T_g 以下の温度でしか実験的に求めることが出来ないため、フラジリティパラメータ等の値から VTF 式および Adam-Gibbs-Vogel (AGV) 式を用いて co-NFD/NA (1:1) の緩和時間の予測値を算出した (図 8 中の実線)。 T_g (約 18°C) 以上において τ の温度依存性は勾配が大きくなり、 40°C における co-NFD/NA (1:1) の τ^b は非晶質 NFD の約 $1/50$ になると予測された。co-NFD/NA (1:1) が、 25°C では非晶質 NFD よりも優れた安定性を示したにも関わらず、 40°C では結晶化速度が非

晶質 NFD とほぼ同等であったのは(図 6, 8), この分子運動性の大幅な増大が原因と考えられた.

D. 結論

コアモルファスの形成は熱力学により予測可能であることが確認された. また, コアモルファスの物理的安定性にも, 熱力学が寄与すると示唆された.

非晶質状態で吸湿性の低い薬物同士の組み合わせにおいては, 吸湿性の低いコアモルファスが得られることが明らかとなった. また, コアモルファスにおいて水素結合が形成される場合には, 薬物単体の非晶質と比較して吸湿性が改善される可能性が示唆された.

NA とのコアモルファス化により, 非晶質 NFD の物理的な保存安定性が向上した. コアモルファスの結晶化速度には, 非晶質マトリクスの分子運動性が大きく影響していることが分かった. 来年度は, NFD あるいは NA と構造の類似した薬物を用いた場合のコアモルファス形成性や保存安定性について検討を行い, コアモルファスの物理化学的特性評価の指標となり得る因子の解明を目指す.

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表等

論文発表等

なし

学会発表等

- 1) 植田廣, 佐久間聡, 井田泰夫, 村主教行, 阿曾幸男: 物理化学的評価に基づいた drug-drug co-amorphous の構造安定性に関

する研究 (口頭発表) (日本薬剤学会第 29 年会, 2014. 5. 22-22, さいたま市)

- 2) MIYAZAKI, Tamaki, ASO, Yukio, GODA, Yukihiro “Physical properties and stability of co-amorphous nifedipine-nicotinamide”, 2014 AAPS Annual Meeting, Nov. 3-7 (2014) San Diego, USA.
- 3) 宮崎玉樹, 阿曾幸男, 合田幸広: co-amorphous ニフェジピン-ニコチン酸アミドの物理化学的特性. 日本薬学会第 135 年会 (2015. 3. 25-28, 神戸)
- 4) 阿曾幸男, 宮崎玉樹, 合田幸広: コアモルファスニフェジピン-アセトアミノフェンの結晶化速度と分子運動性の関連. 日本薬学会第 135 年会 (2015. 3. 25-28, 神戸).

報道発表等

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 薬物の Log P

薬物	Log P
インドメタシン	4.3
シメチジン	0.4
フェロジピン	3.9
ニフェジピン	2.2
ナプロキセン	3.3
ロラタジン	5.2
イトラコナゾール	5.7
スクロース	-3.7
D-サリシン	-1.2
マルチトール	-5.2
プロブコール	11.3
トレハロース	-4.2
クロトリマゾール	3.5
カルベジロール	4.2

表 2. Co-amorphous 形成のスクリーニング結果

薬物		Co-amorphous 形成	ΔH_{mix} (kcal/mol)	$\Delta \text{Log P}$
ニフェジピン	ナプロキセン	○	-0.84	1.0
ニフェジピン	ロラタジン	○	-0.54	1.8
ニフェジピン	インドメタシン	○	-0.59	1.3
ニフェジピン	イトラコナゾール	○	-0.2	4.8
ニフェジピン	スクロース	×	0.11	5.9
ニフェジピン	D-サリシン	○	-0.23	3.4
プロブコール	スクロース	×	-0.21	15.3
プロブコール	マルチトール	×	-0.26	16.8
プロブコール	ニフェジピン	○	-1.75	9.1
プロブコール	イトラコナゾール	○	-3.17	4.5
プロブコール	トレハロース	×	-0.37	15.8
プロブコール	D-サリシン	×	-0.02	12.4
プロブコール	クロトリマゾール	○	-4.36	7.8
プロブコール	インドメタシン	○	-0.51	7.0
プロブコール	カルベジロール	×	-1.79	7.1
プロブコール	シメチジン	×	-2.1	10.9
イトラコナゾール	インドメタシン	○	-2.42	1.4
イトラコナゾール	クロトリマゾール	○	-0.2	2.2
イトラコナゾール	シメチジン	○	-0.2	5.3
イトラコナゾール	カルベジロール	○	-0.17	1.5
イトラコナゾール	シメチジン	○	-0.2	5.3
イトラコナゾール	マルチトール	×	-1.03	10.9
イトラコナゾール	スクロース	×	-1.49	9.4
インドメタシン	フェロジピン	○	-0.53	0.4
インドメタシン	シメチジン	○	-1.89	3.9
インドメタシン	スクロール	×	0.27	8.0
クロトリマゾール	カルベジロール	○	-0.68	0.7
クロトリマゾール	インドメタシン	○	-3.16	0.8
クロトリマゾール	マルチトール	×	-1.52	8.7
クロトリマゾール	スクロース	×	-1.87	7.2
シメチジン	マルチトール	○	-0.8	5.6
カルベジロール	スクロース	×	0.09	7.9

表 3. インドメタシン及びフェロジピンの ΔH_{mix}

モル比 (インドメタシン：フェロジピン)	ΔH_{mix} (kcal/mol)
1 : 5	-0.256
1 : 3	-0.359
1 : 1	-0.533
3 : 1	-0.439
5 : 1	-0.334

表 4. 25°C 60%RH の条件下で 3 時間保存した薬物 amorphous の水分含量

薬物	溶解度	水分含量 (%)	結晶化の有無
プロブコール	5 ng/mL	0.06	一部結晶化
イトラコナゾール	10 ug/mL	0.89	amorphous
クロトリマゾール	55 ug/mL	1.14	amorphous
インドメタシン	10 ug/mL	1.19	amorphous
カルベジロール	22 ug/mL	2.32	amorphous
シメチジン	2.6 mg/mL	6.76	amorphous
マルチトール	2000 mg/mL	10.97	一部結晶化
カルベジロール	2115 mg/mL	21.87	amorphous

表 5. 25°C 60%RH の条件下で 3 時間保存した高分子の水分含量

高分子	水分含量 (%)
HPMC	8.07
PVP	25.21
HPMC-AS	3.78
HPC	7.19
Copolyvidone	15.19

表 6. 25°C 60%の条件下で 3 時間保存した co-amorphous の水分含量及び amorphous の物理混合物の推定水分含量

Co-amorphous		A:水分含量	B:Amorphous の 物理混合物の 推定水分含量	A/B	結晶化 の有無
プロブコール	イトラコナゾール	0.31 %	0.47 %	65 %	Co-amorphous
プロブコール	クロトリマゾール	0.23 %	0.60 %	38 %	Co-amorphous
プロブコール	インドメタシン	0.39 %	0.62 %	62 %	Co-amorphous
イトラコナゾール	クロトリマゾール	1.09 %	1.01 %	107 %	Co-amorphous
イトラコナゾール	インドメタシン	0.84 %	1.04 %	80 %	Co-amorphous
クロトリマゾール	インドメタシン	0.56 %	1.16 %	48 %	Co-amorphous
イトラコナゾール	カルベジロール	1.37 %	1.61 %	85 %	Co-amorphous
クロトリマゾール	カルベジロール	1.16 %	1.73 %	67 %	Co-amorphous
インドメタシン	カルベジロール	1.70 %	1.75 %	97 %	Co-amorphous
イトラコナゾール	シメチジン	3.36 %	3.83 %	88 %	Co-amorphous
クロトリマゾール	シメチジン	3.16 %	3.95 %	80 %	Co-amorphous
インドメタシン	シメチジン	3.06 %	3.98 %	77 %	Co-amorphous
カルベジロール	シメチジン	3.60 %	4.54 %	79 %	Co-amorphous
シメチジン	マルチトール	8.17 %	-	-	一部結晶化
マルチトール	スクロース	9.88 %	-	-	一部結晶化

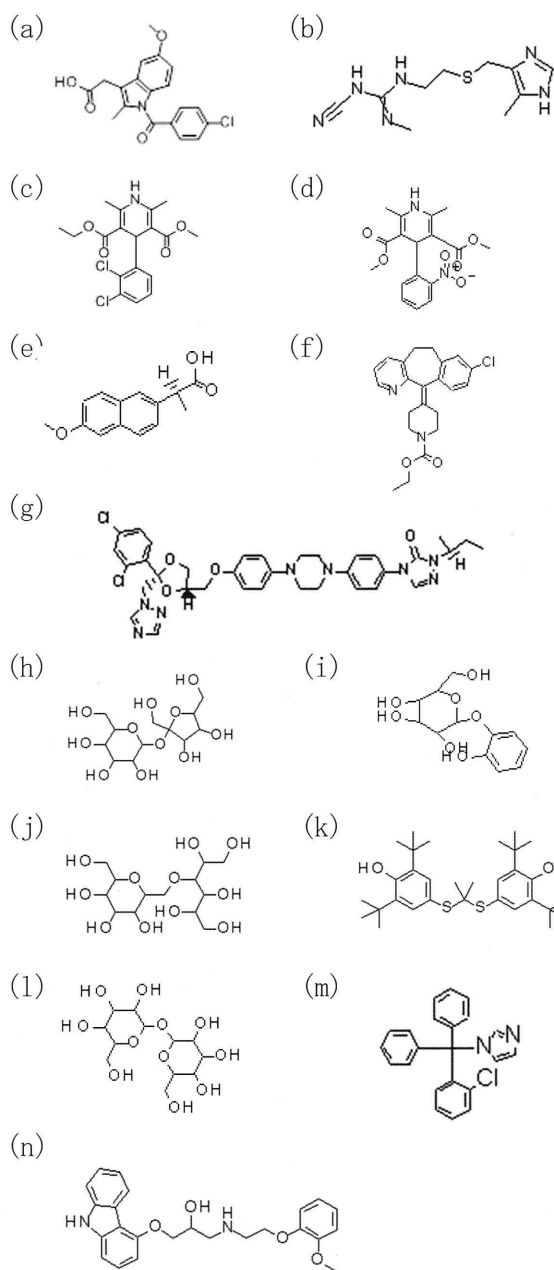


図1. 薬物の分子構造 (a)インドメタシン, (b)シメチジン, (c)フェロジピン, (d)ニフェジピン, (e)ナプロキセン, (f)ロラタジン, (g)イトラコナゾール, (h)スクロース, (i)D-サリシン, (j)マルチトール, (k)プロブコール, (l)トレハロース, (m)クロトリマゾール, (n)カルベジロール

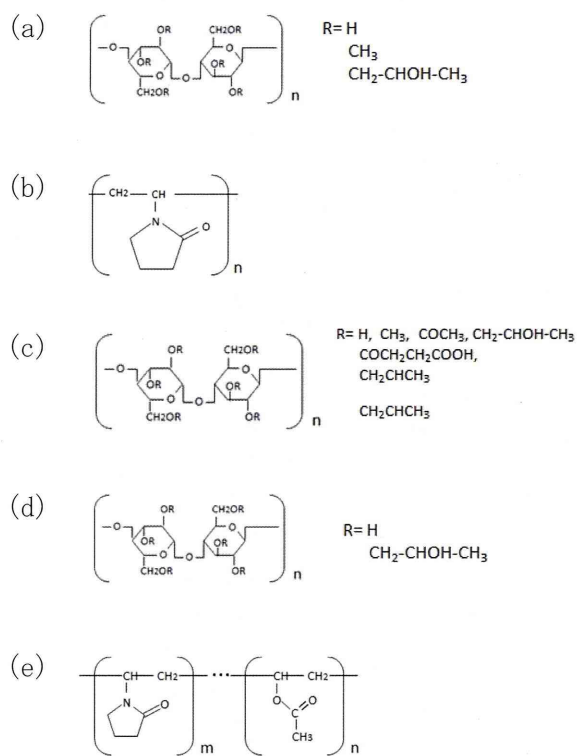


図2. 高分子の分子構造 (a)HPMC, (b)PVP, (c)HPMC-AS, (d)HPC, (e)copolyvidone

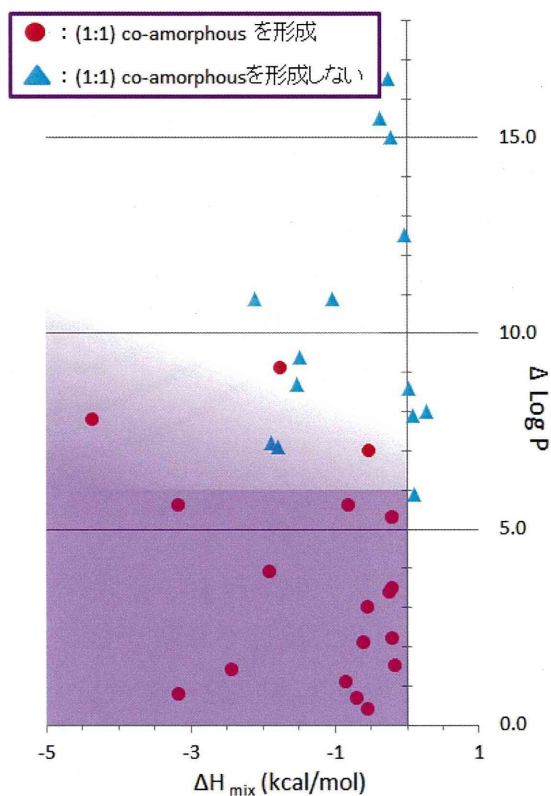


図3. Co-amorphous の形成に及ぼす ΔH_{mix} 及び $\Delta \text{Log } P$ の影響

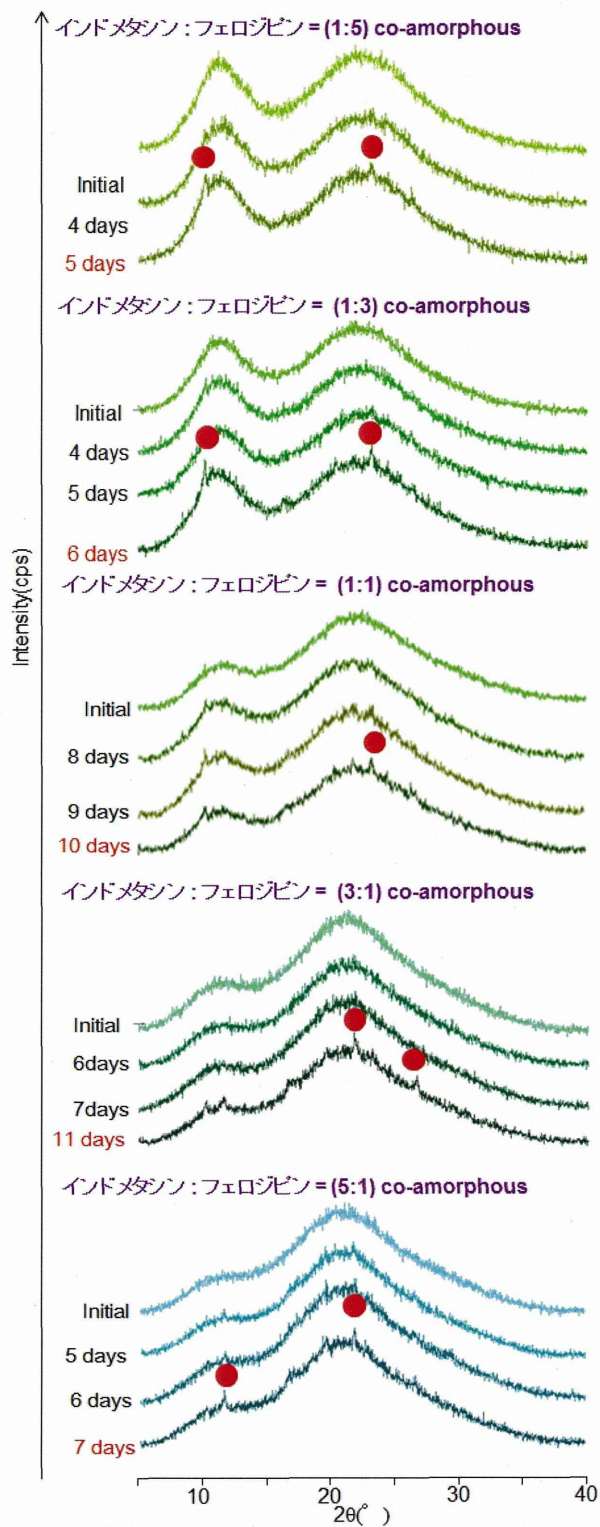


図 4. 40°C (シリカゲル存在下) で保管した際のインドメタシン及びフェロジピン co-amorphous の粉末 X 線回折パターン