

解 説

ガラス性医薬品の分子運動性

川上亘作

(受取日：2008年7月5日，受理日：2008年7月30日)

Molecular Mobility of Glassy Pharmaceuticals

Kohsaku Kawakami

(Received July 5, 2008; Accepted July 30, 2008)

Although use of glassy state for pharmaceutical formulations is not a new idea, it is recognized again as a promising formulation technology to enhance dissolution rate due to increase in poorly soluble candidates. However, because of its low physical/chemical stability and difficulty in industrial manufacturing, number of commercialized formulations has still been limited. In this review, molecular mobility of glassy pharmaceuticals is introduced with great emphasis on its effect on the physical/chemical stability.

Keywords: glassy pharmaceuticals; molecular mobility; relaxation

1. はじめに

近年の医薬品開発においては，特殊な製剤技術に頼る必要のない化合物を創出することが基本戦略となっているものの，実際には物性に難のある化合物が候補となることも決して稀ではない。とくに難水溶性薬物は頻繁に候補化合物として選択されるが，経口吸収性に問題を抱えることが多いため，結晶状態と比較して溶解度が高いガラス状態が，その製剤化手段として選択されることがある。¹⁻³⁾ しかし注射剤にガラス状態が積極的に採用されている一方で，経口製剤にガラス状態が採用されている例はあまり多くない。その主な理由として，以下の点を挙げることができる。

(1) 物理的安定性が低い⁴⁾：注射剤は病院で管理されるため冷蔵保存を指示しやすいが，経口製剤は患者が直接管理することが多いため，高温に曝される危険性がある。さらに，長期保存時の安定性を予測する手法が未確立。

(2) 化学的安定性が低い⁵⁾：ペプチドのような高分子薬物の場合は，ガラス化によってむしろ安定化することがあるため，⁶⁾ 注射剤では安定化を目的にガラス状態を選択することもある。ただし経口製剤は一般的に低分子薬物であり，安定性はガラス化によって低下する。

(3) 特別な調製法が必要^{1,7)}：注射剤の場合は水を溶媒として用い，凍結乾燥によって簡単に調製ができる。経口製剤の場合は難水溶性薬物が対象のため，溶液から乾燥する手法では有機溶媒が必要となり，それに対応した調製設備が求められる。他の調製手法も採用されているが，一般的技術としての完成度が低い。

(4) 原薬のハンドリングが難しい¹⁾：ガラス性原薬は結晶性原薬と比較すると，吸湿性，付着性などの粉体特性が悪く，製剤化工程におけるハンドリングが難しいことが多い。

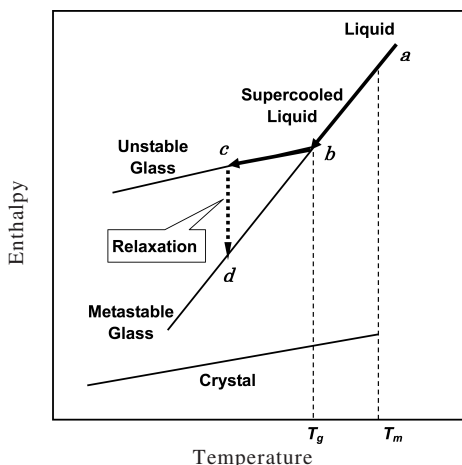


Fig.1 An enthalpy-temperature diagram of glassy and crystalline materials. T_g : glass transition temperature, T_m : melting temperature.

本解説で焦点を当てる分子運動性は、上記のうち物理的・化学的安定性と深く関連している。ガラス状態の物理的变化のうち、医薬品として明らかに許容できないものは結晶化である。ガラス性医薬品は、ガラス状態の高い溶解性⁸⁾を期待して採用されているため、保存中に結晶化が起こればその長所が再現できなくなってしまうためである。分子運動性はガラス転移温度以下では非常に小さいと考えられているものの、それでも結晶化には十分である。ここでは、ガラス性医薬品において、分子運動性が物理的・化学的安定性に与える影響について解説する。

2. 構造緩和と分子運動性

構造緩和⁹⁻¹²⁾とは、ガラス性材料が自発的に構造変化を起こし、エネルギー的に有利な状態を獲得する現象である。DSCなどの熱的手段で緩和過程を評価する場合には、エンタルピー変化を観察することになるため、エンタルピー緩和と表現されることも多い。**Fig.1**にガラス状態と結晶状態の、温度とエンタルピーの関係を示す。ある化合物を液体状態から冷却すると（図中 $a \rightarrow b$ ）、通常は融点 T_m 以下で結晶化が起こる。しかし冷却速度が十分に速い場合には過冷却状態が得られ、それをさらに冷却するとエンタルピーと温度の関係に屈曲が生じる。この屈曲点（図中 b ）がガラス転移点であり、この温度以下に冷却すると（図中 $b \rightarrow c$ ）、不安定なガラス状態が得られる。準安定状態は、過冷却液体の低温側への外挿線上（図中 $b - d$ ）と考えられている。

$$\left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_p = C_p$$

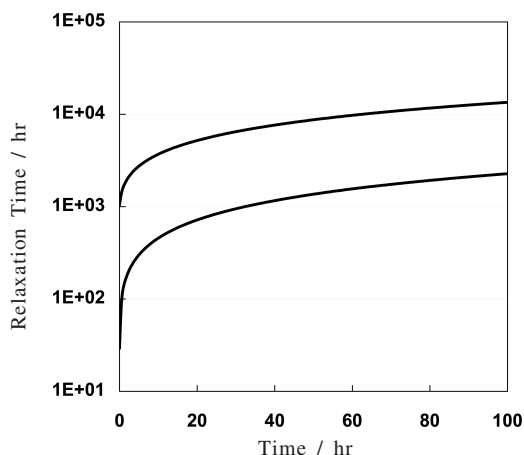


Fig.2 Simulation curves of structural relaxation time during annealing of sucrose-like materials at 40 °C (upper) and 50 °C (lower).

の関係が成立することから、図中の直線の傾きは熱容量に相当するため、新規に調製されたガラスの、任意温度 T における（準安定ガラスに対する）過剰エンタルピー H_{ex0} （図中 $c - d$ ）は次式で表すことができる。

$$H_{ex0} = \int_T^{T_g} \Delta C_p dT \quad (1)$$

ここで T_g はガラス転移温度、 ΔC_p はガラス状態と過冷却液体状態の熱容量の差である。この過剰エンタルピーは、経時的に少しずつ消費され、ガラス状態は少しずつ準安定状態に近づく（図中 $c \rightarrow d$ ）。この仮定が構造緩和である。任意時間 t における過剰エンタルピー H_{ex} は、次に示す指数関数型減衰曲線であるKohlrausch-Williams-Watts (KWW)式で大まかに把握することができる。¹⁰⁻¹²⁾

$$H_{ex} = H_{ex0} \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau} \right)^\beta \right], \quad 0 < \beta \leq 1 \quad (2)$$

ここで τ は緩和時間と呼ばれる減衰定数であり、これが分子運動性の指標となる。 β は経験的に導入されたフィッティングパラメータであるが、このようなパラメータが必要となるのは、緩和の進行が時間の経過とともに遅くなる傾向にあるためである。一般には、 β は緩和時間の分布を表すと解釈されており、¹³⁾ 全分子が同じ緩和時間を持つ場合には $\beta = 1$ 、分布が広がるほどその値は低下すると考えられている。

以上の議論は緩和時間を温度のみの関数と考えているが、緩和時間はガラス構造にも依存する。¹²⁾ すなわち τ は、温度のみの関数ではなく、時間の関数でもある。**Fig.2**はシヨ糖様物質（シヨ糖と同じガラス転移温度、熱容量などを仮定）

について、全く緩和が進行していない状態からステップ状に時間を増加させてエンタルピー変化を計算し、既述のカーブフィッティングより得られる緩和時間の経過時間依存性を見積もったシミュレーション結果¹²⁾であるが、100時間のアニーリングの間に、緩和時間が2桁以上大きくなる可能性があることが分かった。これはガラス性物質の分子運動性が、保存中に顕著に低下する可能性を示している。しかしガラス性医薬品に関する研究のほとんどは、緩和時間を温度のみの関数として取り扱っているため、これは論文間における値の不一致の原因ともなる。例えばガラス状 Indomethacin の30℃における緩和時間は、Hancock らの実験¹⁴⁾では40時間程度と報告されているが、我々の検討¹²⁾では9時間となった。これはHancock らの検討がアニーリング実験を最長16時間まで行っているのに対し、我々の実験では6時間を最長としていたという点で説明がつく。このような不一致は、緩和時間 τ ではなく、フィッティングパラメータも含めた τ^β での比較を行うことによって解消される。¹²⁾

3. ガラス性医薬品の調製法

ガラス性医薬品の分子運動性について議論する前に、まずガラス性医薬品の調製法には様々な選択肢があり、その選択が諸物性に影響を与えることを理解する必要がある。現在、経口製剤を想定した場合、ガラス性医薬品を得る最も代表的な方法は Hot Melt Extrusion 法（溶融押出法）^{3,15)} であるが、これは担体（おもに高分子化合物）と薬物を、通常は担体のガラス転移温度以上かつ薬物の融点以下で機械的に混合する方法である。従って、製剤は高温状態を経験することになる。粉碎法は均一なガラス状態を得ることが比較的困難であるため工業的調製には適さないが、やはり高温状態を経験する調製法である。その一方で、冷却しながら粉碎を行う凍結粉碎法は、従来低融点薬物の粉碎に用いられてきた調製工程であるが、低温状態を経験することになる。粉碎法は局所的には非常に高温になるという考え方が一般的であるため、通常の粉碎においては局所的に融解が起こっていると考えることが多い。その一方で、凍結粉碎は純粋な機械力だけで粉碎するという考え方¹⁶⁾と、やはりいちど局所的には融解が起こっており、その後急冷されているという考え方¹⁷⁾がある。しかしいずれにせよ、粉碎法より得られるガラス製剤は結晶核もしくは微細な結晶の残存が疑われるケースも多く、融解・急冷より得られるガラス製剤と比較すると結晶化が速い傾向にある。¹⁶⁾ なお粉末 X 線回折で観察する限りはガラス状態であるが、X 線では検出できない微小結晶が混在している可能性を示唆する呼称として、「X-ray amorphous」という表現が用いられる場合がある。

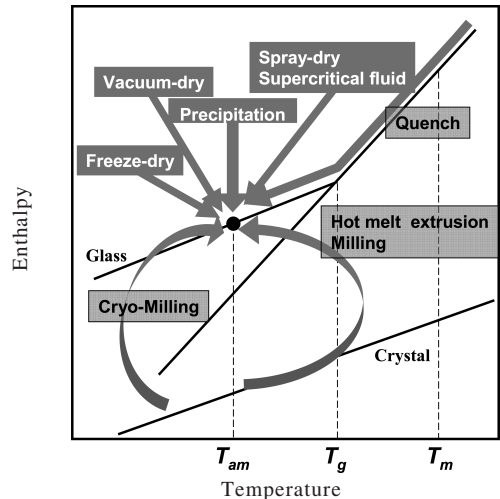


Fig.3 Visualization of thermal history for various preparation methods of glassy pharmaceuticals. The final state of the product is identical for all the preparation methods as shown by the closed circle. Note that the history of the preparation methods that use solvents (shown by white letters) cannot be drawn precisely in this figure, because composition changes during the preparation. T_{am} : ambient temperature, T_g : glass transition temperature, T_m : melting temperature.

溶媒を用いる手法としては、高温を経験する手段として噴霧乾燥法、超臨界流体法、低温を経験する手段として凍結乾燥法を挙げることができる。また常温付近で操作する減圧乾燥法も、局所的には溶媒留去時に低温状態となると推測される。さらに貧溶媒を用いて沈殿させる手法でもガラス状態を得ることができる。溶媒を用いる手法はいちど確実に結晶構造を破壊しているため、操作の不十分さに由来する結晶核の残存は想定されないものの、残留溶媒は結晶化を促進する原因となり得る。凍結乾燥法などは注射剤において一般的なガラス製剤調製法であるが、難水溶性薬物の経口製剤化を想定した場合には t -ブタノールのような可燃性溶媒の利用が想定されるため、¹⁸⁾ 製薬企業が保有する注射剤設備をそのまま転用するのは通常困難である。

Fig.3 は、以上の各調製法の履歴を概念的に示したものである。各種粉碎法や Hot Melt Extrusion 法は結晶状態を初期状態とし、高温もしくは低温状態を経由してガラス化する。溶融法は液体状態が初期状態となる。溶媒を用いる手法は操作中に組成変化が起こるため、この図の中で正確に履歴を表現することは不可能であるが、高温状態を経験す

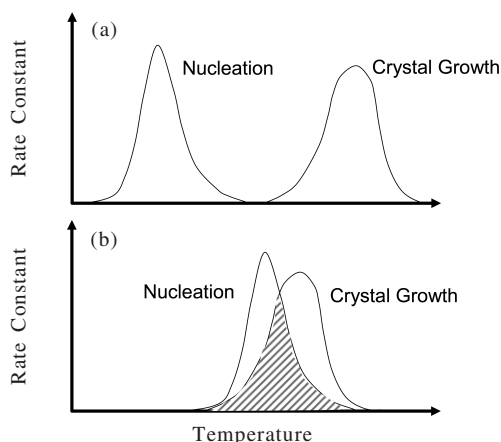


Fig.4 Dependence of rate constants of nucleation and crystal growth processes on temperature. (a) Physically stable glass (b) Physically unstable glass.

るか低温状態を経験するかを大まかに示した。履歴に影響を受ける物性としては、溶解速度や結晶化速度に関する指摘が多いが、それらは通常、核形成や緩和によって説明することができる。従って、ガラス状態の物理変化がどのように進行するかを温度依存性も含めて定量的に把握できていれば、調製法が変わった場合の物性変化についても、ある程度は理論的に予測が可能であると言える。

4. ガラス状態の物理的安定性

ガラス性医薬品が保存中に何らかの物理変化を起こすことは古くから知られており、とくに溶出速度が保存によって低下する現象¹⁹⁾は、頻繁に報告されている。大抵の場合はガラス状態の緩和現象と深く関連があると考えられるが、以下は最も極端な物理変化とも言える結晶化挙動について解説する。

結晶化挙動は核形成と結晶成長の二つのプロセスより成ると考えられており、それぞれの過程の速度定数は異なる温度依存性を持つ。これらの温度依存性が離れている場合には一般に結晶化は進行しにくく (**Fig.4(a)**)、オーバーラップしている場合には進行しやすい (**Fig.4(b)**) と考えられているが、通常は核形成過程の直接観察は困難であり、結晶成長過程が解析の対象となる。解析には様々な固体反応式が試みられるものの、ガラス性医薬品の結晶化挙動は、次の Avrami-Erofeev 式によって、時間 t の関数として表現されることが多い。²⁰⁻²²⁾

$$X = 1 - \exp \{ -k_c (t - d)^n \} \quad (3)$$

ここで X は結晶化度、 k_c は結晶化速度定数、 d は結晶化が始

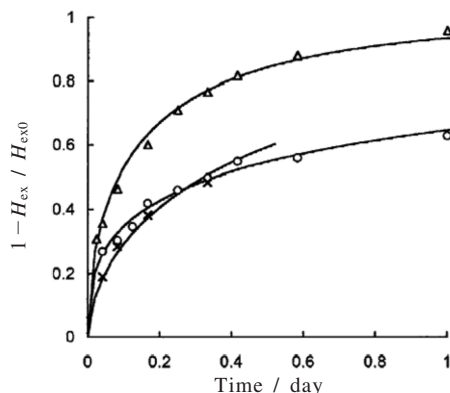


Fig.5 Time profiles of relaxation enthalpy for glassy nifedipine (Δ), phenobarbital ($\circ$), and flopropione ($\times$). The solid lines were generated by fitting the data to the KWW equation. Temperature: nifedipine, 30 °C ($T_g - 18.6$ °C); phenobarbital, 25 °C ($T_g - 20.4$ °C); flopropione, 45 °C ($T_g - 17.1$ °C). (Reproduced from reference [25] with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

まるまでの時間である。 n は結晶化機構によって変わる定数²²⁻²⁴⁾であるが、その詳細はここでは省略する。この式は結晶成長速度を解釈するためのものであるが、 d の長さは核形成速度の指標となり、また n は核形成速度の均一さを類推する根拠となるため、この解析によって核形成過程に関する情報も得られる。

実際にガラス性医薬品を採用するためには、保存中に結晶化が進行しないことを保障する必要がある。化学的な安定性の場合には、高温条件における加速・過酷試験から室温条件の分解速度を予測するプロトコルがほぼ確立されているが、物理安定性の場合にはそれが現状の知見では不可能である。⁴⁾ 近年の医薬品開発研究においては、臨床試験までに与えられる製剤開発期間は極めて短く、数ヶ月で処方設定を行うようなケースも稀ではないため、物理安定性の「予測」ができないことは、ガラス状態の採用の大きな障害となっている。

結晶化挙動の支配因子として古くから関与が指摘されているのが、分子運動性である。一般に、ガラス転移温度よりも 50 °C 以上低い温度で保存すれば、結晶化は進行しないと考えられている²⁾が、これは化合物にかかわらず、ガラス転移温度よりも 50 °C 以上低い温度条件下では分子運動性がほぼ凍結されることを根拠としている。**Fig.5** は、ほぼ同じガラス転移温度を有する 3 種類の薬物について、ガラス転移温度から約 20 °C 低い温度条件におけるエンタルピー緩

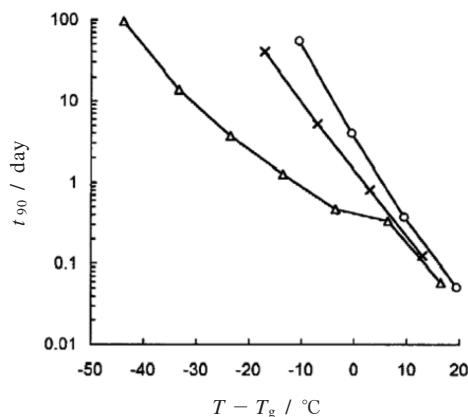


Fig. 6 Time required for 10 % of glassy nifedipine (Δ), phenobarbital ($\circ$) and flopropione ($\times$) to be crystallized, t_{90} , as a function of scaled temperature, $T - T_g$. (Reproduced from reference [25] with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

和量の経時変化を比較したものである。²⁵⁾ エンタルピー緩和量（縦軸）は理論上の最大緩和量で規格化しているため、これら3本の線は一致することが期待されるが、Nifedipineは他の2種類の薬物よりも緩和が速く進行することが分かる。これはNifedipineの分子運動性が、他の薬物より相対的に高いことを示している。**Fig. 6**は、それぞれの薬物について結晶化に要する時間（10 %が結晶化する時間）を比較した結果であるが、²⁵⁾ Nifedipineの結晶化は他の薬物と比較して速い。従って、分子運動性が結晶化に大きく影響していることを、この結果から読み取ることができる。

しかしその一方で、分子運動性のみでは結晶化挙動を説明できないケースも多い。**Fig. 7**は凍結乾燥法によって調製したガラス状態のトレハロースについて、非等温条件下における結晶化挙動をDSCで観察した結果であるが、²⁶⁾ 昇温前のアニーリングの効果について検討を行っている。ガラス転移温度以上では分子運動性が高いため、ガラス転移温度より20℃以上高い温度を数分経験すれば、その検体が過去に経験した熱履歴の影響は消去されると一般的に考えられているが、¹²⁾ ガラス転移温度よりも30℃以上高い温度で起こる結晶化挙動に、アニーリングが影響を及ぼしていることが分かる。過去に100℃で長時間アニーリングした検体ほど結晶化温度が低下しており、これはアニーリング中の核形成の影響が消えていないことを示している。分子運動性が結晶化に影響を与える唯一の因子であれば、過去のアニーリング条件にかかわらず同じ結晶化挙動が観察されるはずであるため、本実験は分子運動性だけでは結晶化挙動が説明できないことを示している。

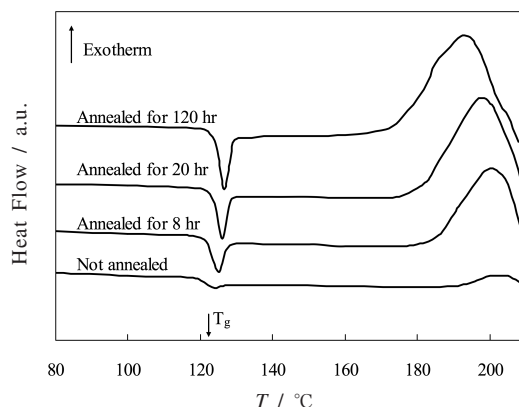


Fig. 7 DSC heating curves of glassy trehalose annealed at 100 °C. The heating rate was 10 °C min⁻¹. The annealing time is given above each of the curves. The intact (freshly freeze-dried) sample served as control.

5. ガラス状態の化学的安定性

ガラス状態が結晶状態より化学的安定性の点で劣ることは、分子運動性が大きく異なることで説明される。またガラス転移温度を境にして分解速度の温度依存性が大きく変化することも頻繁に観察されるが、²⁷⁾ これも分子運動性の影響と考えられている。従ってガラス性医薬品の設計には、ガラス転移温度が高い添加物の使用が極めて有効と考えられている。ガラス転移温度以上における分解速度の温度依存性は、以下に示すWilliams-Landel-Ferry (WLF) 式で説明されることが多い。²⁷⁾

$$\log \left(\frac{k_{T_g}}{k_T} \right) = \log \left(\frac{\tau_T}{\tau_{T_g}} \right) = \frac{-C_1(T - T_g)}{C_2 + T - T_g} \quad (4)$$

ここで k , τ はそれぞれ下付き温度における分解速度定数と緩和時間で、 C_1 , C_2 は定数である。ペプチド製剤を中心として、この式で分解速度が説明できる例が多く報告されている。²⁷⁾

さらには、ガラス転移温度以下のガラス状態のみに注目しても、僅かな運動性の差が化学安定性に影響を及ぼすと指摘されている。既述の通りガラス状態の分子運動性はアニーリングによって低下するため、もし化学安定性が分子運動性によって支配されるならば、アニーリングによって安定性の改善が可能となる。**Fig. 8**はHot Melt Extrusion法で調製したNifedipineのガラス製剤について、アニーリングが光安定性におよぼす影響を検討したものである。³⁾ Nifedipineは光に対して不安定な薬物であるため、曝光下条件において5時間で含量は11 %まで低下したが、この製

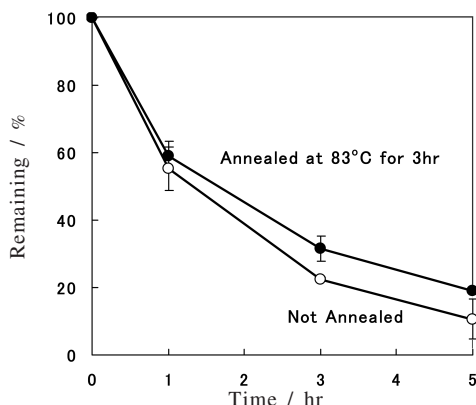


Fig. 8 Photostability of glassy nifedipine formulations (nifedipine/ polyvinylpyrrolidone K25/mannitol = 5/9/1) prepared by hot melt extrusion method. The glass transition temperature of the formulation was about 90 °C (DSC onset temperature). One of the formulations was annealed at 83 °C for 3 hours prior to the stability test. The lamp used was of D65 type (7140 lux).

剤をガラス転移温度より7 °C低い83 °Cで3時間アニーリングしてから同様の検討を行った結果、残存率は19 %に改善した。DSC測定からは、このアニーリング中に1.5 J g⁻¹のエンタルピー緩和が進行したことが確認されており、それに伴って分子運動性が低下したために、光に対する反応性が改善されたものと考えられる。

Fig. 9はEthacrynate ナトリウム塩の分解（二量体形成）速度について、ガラス性固体分散体を様々な担体を用いて調製し、その緩和時間と10 %分解時間の相関を調べたものである。²⁸⁾ なお先に述べた理由により、緩和時間の比較には τ^β を採用しているが、分解時間との間には相関が認められており、分子運動性が化学安定性の支配因子となっていることが分かった。しかし言うまでもなく、全ての化学反応が分子運動性によって支配されているわけではない。例えばCefoxitin ナトリウム塩の50 °Cにおける緩和時間は、ショ糖を10倍量添加したガラス化によって29時間から7時間に、すなわち分子運動性が非常に大きくなるが、それに対応する10 %分解時間は20時間から60時間になり、安定性が向上する。²⁸⁾ このような薬物に対しては、アニーリングによる安定性改善は望めない。ガラス性医薬品の化学安定性に対する支配因子については、さらなる詳細がYoshiokaらの総説²⁷⁾にまとめられているが、活性化エネルギーがより重要と考えられるケースも多い。例えばインスリンのトレハロース製剤は、低湿度環境下においては分子運動性が支配因子であるが、高湿度環境下では活性化エネ

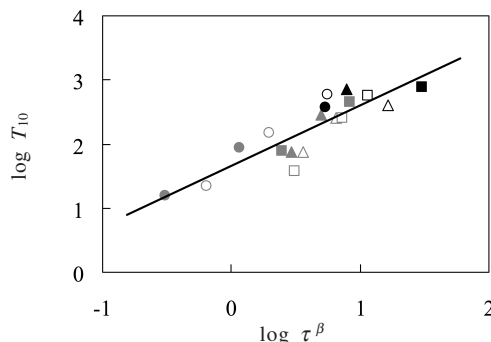


Fig. 9 10 % degradation time (T_{10}) of Ethacrynate sodium salt in mixtures with sucrose (●,○), trehalose (■,□) and polyvinylpyrrolidone (▲,△) plotted versus structural relaxation times. Closed symbols indicate 1:10 mixtures and open symbol indicated 1:3 mixtures. Relaxation times directly measured at 50 °C using isothermal microcalorimetry are shown as dark symbols and theoretically calculated relaxation times at 60 °C and 70 °C are shown as grey symbols.

ルギーが重要と指摘されている。²⁹⁾ また分子運動性が支配的な場合でも、局所的な運動性が重要なケースがあり、このような場合はマクロ物性を評価する手法ではなく、NMRなどを用いて局所物性を評価する必要がある。さらには、製剤には通常添加剤が含まれているが、添加剤との相互作用が化学反応に影響を与える場合には、解釈が複雑となることが多い。

6. まとめ

以上、ガラス性医薬品の分子運動性と、物理的・化学的安定性の関係について、最近の知見を紹介した。いずれの安定性についても、分子運動性との関連の高い事例が多く報告されており、ガラス性医薬品開発のためには、分子運動性の評価および制御技術が重要であることを示している。しかし分子運動性が安定性の支配因子とならないケースも決して珍しくなく、さらに物理安定性は化学安定性に対する影響因子でもあり、これらの包括的な理解のためには、まだまだ解明すべき課題が多く残されている。

文 献

- 1) A. B. T. Serajuddin, *J. Pharm. Sci.* **88**, 1058 (1999).
- 2) L. Yu, *Adv. Drug Delivery Rev.* **48**, 27 (2001).
- 3) 川上亘作, *ファームテックジャパン* **20**, 2099 (2004).
- 4) C. Bhugra and M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* **97**, 1329 (2008).

- 5) S. R. Byrn, W. Xu, and A. W. Newman, *Adv. Drug Delivery Rev.* **48**, 115 (2001).
- 6) M. J. Pikal and D. R. Rigsbee, *Pharm. Res.* **14**, 1379 (1997).
- 7) 萩澤 稔, 池田正弘, *ファルマシア* **38**, 229 (2002).
- 8) D. Q. M. Craig, *Int. J. Pharm.* **231**, 131 (2002).
- 9) I. M. Hodge, *J. Non-Cryst. Solids* **169**, 211 (1994).
- 10) C. A. Angell, K. L. Ngai, G. B. McKenna, P. F. McMillan, and S. W. Martin, *Appl. Phys. Rev.* **88**, 3113 (2000).
- 11) 川上亘作, *熱測定* **31**, 74 (2004).
- 12) K. Kawakami and M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* **94**, 948 (2005).
- 13) S. L. Shamblin, B. C. Hancock, Y. Dupuis, and M. J. Pikal, *J. Pharm. Sci.* **89**, 417 (2000).
- 14) B. C. Hancock, S. L. Shamblin, and G. Zografi, *Pharm. Res.* **12**, 799 (1995).
- 15) J. Breitenbach, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **54**, 107 (2002).
- 16) K. J. Crowley and G. Zografi, *J. Pharm. Sci.* **91**, 492 (2002).
- 17) G. J. Fan, F. Q. Guo, Z. Q. Hu, M. X. Quan, and K. Lu, *Phys. Rev. B* **55**, 11010 (1997).
- 18) D. J. van Drooge, W. L. J. Hinrichs, and H. W. Frijlink, *J. Pharm. Sci.* **93**, 713 (2004).
- 19) E. Sjökvist, C. Nystrom, M. Alden, and N. Caram-Lelham, *Int. J. Pharm.* **79**, 123 (1992).
- 20) D. Zhou, E. A. Schmitt, G. G. Zhang, D. Law, S. Vyazovkin, C. A. Wight, and D. J. W. Grant, *J. Pharm. Sci.* **92**, 1779 (2003).
- 21) K. Kawakami, K. Miyoshi, N. Tamura, T. Yamaguchi, and Y. Ida, *J. Pharm. Sci.* **95**, 1354 (2006).
- 22) K. Kawakami, *Pharm. Res.* **24**, 738 (2007).
- 23) E. D. Zanolto, *Thermochim. Acta* **280/281**, 73 (1996).
- 24) 作花済夫, *ガラス科学の基礎と応用*, 内田老鶴園 第2版 (2000).
- 25) Y. Aso, S. Yoshioka, and S. Kojima, *J. Pharm. Sci.* **89**, 408 (2000).
- 26) R. Surana, A. Pyne, and R. Suryanarayanan, *Pharm. Res.* **21**, 867 (2004).
- 27) S. Yoshioka and Y. Aso, *J. Pharm. Sci.* **96**, 960 (2007).
- 28) S. L. Shamblin, B. C. Hancock, and M. J. Pikal, *Pharm. Res.* **23**, 2254 (2006).
- 29) S. Yoshioka and Y. Aso, *Pharm. Res.* **22**, 1358 (2005).

要 旨

医薬品へのガラス状態の利用は決して新しい製剤技術ではないが、溶解性を改善する経口製剤化手段として、難水溶性薬物の増加を背景としてあらためて注目が集まっている。しかし物理的・化学的安定性の低さや、工業的調製の難しさから実際の利用はまだまだ限定的である。本解説においては、ガラス性医薬品の分子運動性について、その物理的・化学的安定性との関連を中心として最近の知見を紹介する。



川上亘作 Kohsaku Kawakami
 独立行政法人物質・材料研究機構 生体材料センター, National Institute for Materials Science, Biomaterials Center,
 TEL. 029-860-4424, FAX. 029-860-4714, e-mail kawakami.kohsaku@nims.go.jp
 研究テーマ：新規製剤技術の開発, 原薬物性評価
 趣味：各種スポーツと小動物とLOHASな生活