

熱分析の医薬品開発への応用

寺田 勝英

(受取日：2010年11月25日，受理日：2010年12月21日)

Application of Thermal Analysis to the Pharmaceutical Development

Katsuhide Terada

(Received Nov. 25, 2010; Accepted Dec. 21, 2010)

The pharmaceutical development challenges various processes from the exploration of potential candidates of API (active pharmaceutical ingredient) to the manufacturing of pharmaceutical products. To ensure the developability of drug candidates, the full understanding of physicochemical characteristics of API is indispensable for the formulation and manufacturing of pharmaceutical product.

We have introduced the usefulness of thermal analysis for the evaluation of various physicochemical characteristics of pharmaceuticals from API to pharmaceutical products. In the field of API, such as thermodynamic relative stability of polymorphs, quantitative relationship between dissolution rate and morphology, and crystallization mechanism of amorphous to polymorphs were studied. In the field of pharmaceutical products, such as compatibility of formulation, evaluation of stability of pharmaceuticals, monitoring of wetting and disintegration process, physical stability estimation of solid dispersion, optimum manufacturing process for freeze drying product were studied.

Keywords: polymorphs, hydrates, crystallinity, stability, solid dispersion, compatibility, lyophilization, dissolution, disintegration, phase transition

1. はじめに

医薬品開発において、新規化合物が選択されてから実際の製剤として世の中に出るまでには、10年以上の歳月と数百億円以上の開発費を必要とし、成功率も2万分の1以下といわれている。医薬品の薬理効果を最も有効に発揮させることができるよう物理的、生物学的性質を調べて有効性、安全性、安定性、機能性を考慮した製剤に仕上げることを製剤設計という。また、近年、医薬品開発の国際化に伴い、医薬品の品質に対する関心が高まり、医薬品の品質は製造された製品の品質を調べるのではなく、製造工程で品質を造り込むという思想のもとに製剤が製造される時代になりつつある。

私達は、医薬品の物性に関する研究を中心に行ってきた。その中で、熱分析法が医薬品の物性評価法として有用であり、原薬の性質から製剤化、さらには製品の品質評価に至

るまで広い領域で応用可能であることを明らかにしてきた。すなわち、原薬の性質としては、結晶多形や水和物のエネルギー関係、結晶化度と溶解性との相関、非晶質から結晶多形への生成機構などである。製剤においては、製剤処方における主薬と添加剤の配合性、製剤中の原薬の安定性の評価が可能であることを示した。製剤からの医薬品の放出においては、錠剤の濡れ、崩壊現象を追跡できることを示した。固体分散体中の医薬品の安定性予測、凍結乾燥製剤の最適製法などにも熱分析が有用であることを明らかにしてきた。

2. 私の研究領域と熱分析との出会い

大学院生時代に仲井由宣 千葉大学名誉教授のご指導のもと、「混合粉碎物中の医薬品の分子状態について」というテーマで研究を開始した。大学院修士課程修了後もそのまま助手に採用していただき研究を継続することになった。医

薬品に用いられる低分子有機化合物を振動ロッドミルという粉碎機で単独で粉碎しても粒子径が細くなる程度で結晶としての性質は保たれる。ところが、医薬品を結晶セルロース（直接打錠用の添加剤）と一定の混合比（通常、質量比で結晶セルロース：医薬品 = 9：1）で混合して粉碎するとDSCからは医薬品の融解熱が消失し、粉末X線回折では結晶としての回折ピークが消失する。このような挙動は、添加剤に環状オリゴ糖のシクロデキストリンと粉碎しても認められた。赤外吸収スペクトルを用いた解析から、粉碎物中では医薬品が結晶セルロースやシクロデキストリン中に分子レベルで分散していることを明らかにした。¹⁻¹⁰⁾ただし、鎖状のオリゴ糖を用いた時には、繰り返し単位が数分子以上ないと医薬品は非晶質にならないことも分かった。これらの研究で東京大学より薬学博士の学位をいただいた。その間、数十Å程度の細孔を有する多孔性物質と混合すると医薬品は熱的にもX線的にも非晶質になることが分かった。DSCからは多孔性物質中で医薬品は3つの状態で存在することが推測された。¹¹⁻¹²⁾すなわち、分子レベルまで微細となり細孔内に吸着された状態、乱れを多く含んだ結晶として存在する状態、結晶としての性質を有する状態である。また、パントラクトンという化合物が柔粘性結晶であることをDSCによる異常な相転移挙動から解明した¹³⁾等々である。その後、東邦大学薬学部の助教授、中外製薬の研究所で製剤部門、分析部門を担当し、1996年より東邦大学薬学部薬剤学教室教授として赴任し、現在に至っている。以下に東邦大学に移ってからの研究を紹介させていただく。

3. 熱分析による原薬の結晶性の評価と 原薬特性への応用

医薬品は結晶多形、結晶化度の違いなど、固体内での分子配列の仕方や分子の規則性の違いにより、医薬品の含有エネルギーが異なるため、溶解性に違いが生じ、その結果、バイオアベイラビリティに影響することがある。¹⁴⁾そこで、医薬品がいろいろの履歴を受けて存在する状態を熱分析により熱的エネルギーとして表し、溶解性との関係を検討した。¹⁵⁾その際、医薬品は難溶性であること、初期の溶解、という条件で次の式を誘導した。

$$\ln(dC/dt) = -\{(1-T/\beta)/RT\} \Delta H_s + \ln k \quad (1)$$

ここで、 C ：溶液中の薬物濃度、 ΔH_s ：溶解熱、 β 、 k ：定数
モデル医薬品としてテルフェナジンをを用い、結晶多形、結晶化度、非晶質など様々な状態に調製したテルフェナジンの溶解熱を微量熱量計で求め、初期溶解速度を回転円板法で求めた。Fig.1に示すように溶解熱と溶解速度の対数との間には良好な直線相関が認められた。ただし、熱量計は

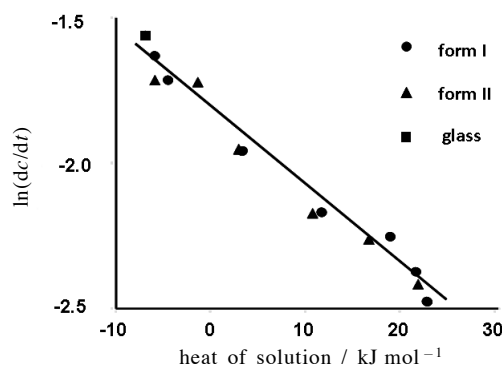


Fig.1 Relationship between heat of solution and logarithms of initial dissolution rate of terfenadine.

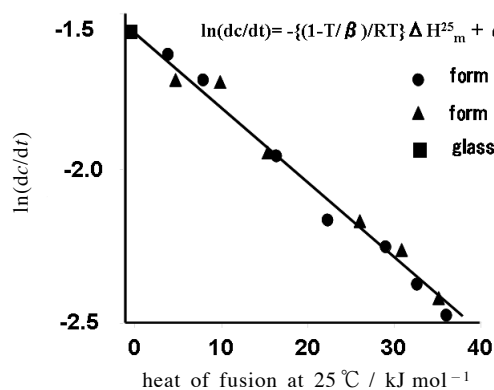


Fig.2 Relationship between heat of fusion and logarithms of initial dissolution rate of terfenadine.

測定に長時間を要するため、測定時間の短縮を考慮してDSCで評価できるかどうかを検討した。医薬品の溶解熱は、熱化学からは固体医薬品の気化熱と分子レベルで分散した医薬品と溶媒との混合熱の和で表される。そこで、DSCを用いて各状態のテルフェナジンが25℃で融解すると仮定した時の融解熱 (ΔH_m^{25}) を求め、融解熱と初期溶解速度との関係を調べた。¹⁶⁾ Fig.2に示すように医薬品の融解熱と初期溶解速度の対数との間に良い相関関係が認められた。¹⁷⁾なお、図中の式の α 、 β は定数である。医薬品の溶解熱あるいは融解熱は、医薬品がそれぞれの状態で存在する熱的な意味での結晶化度を示している。粉末X線回折、スペクトルなどからも定量できるが、熱分析法は医薬品の存在状態を熱エネルギーとして直接求めるものであり、医薬品のエネルギー状態を示すものであると考えられた。また、この手法は、結晶多形、水和物等に関係なく評価することができた。¹⁸⁾

なお、この評価法は、医薬品の系全体のマクロな評価で

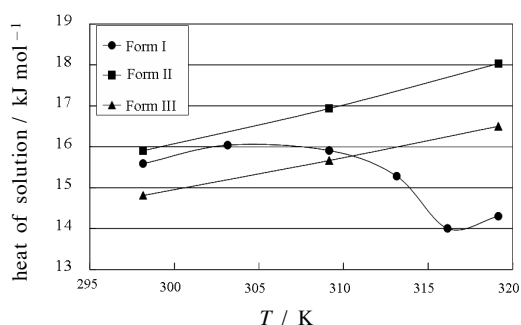


Fig.3 Heat of solution of Tolbutamide polymorphs.

あり、不均一状態での結晶化度を評価する場合には、それに合った手法で評価する必要がある。¹⁹⁾

4. 熱分析による結晶多形、疑似結晶多形の物理化学的安定性及び相転移の評価

数多くの医薬品が結晶多形、水和物などとして存在する。そのため、熱分析は、原薬の結晶多形や溶媒和物を評価するのに必須の分析法になっている。経口血糖降下薬であるトルブタミドには、4つの結晶多形が存在する。II形、III形、IV形結晶は、融点付近でいずれもI形結晶に転移することから、高温領域ではI形結晶が最も安定な結晶形であることが分かる。一方、室温付近で恒常的に取得可能な結晶形はI形結晶であり、融点付近の結晶多形のエネルギー関係を考えると、結晶多形の相転移がどのように起きているのかが不明である。そこで、晶析を考える上で重要となる室温付近での結晶多形のエネルギー関係をI形～III形結晶について溶解熱測定、溶解速度測定から検討した。Fig.3に各温度における溶解熱を示した。この結果から分かるように、結晶多形の物理的安定性は、40℃以下では、II形>I形>III形(安定形⇔準安定形)、40℃以上ではII形>III形>I形(安定形⇔準安定形)となり、40℃付近でI形結晶の相対的な安定性が変化するという奇妙な現象が認められた。溶解速度からも同様の結果が得られた。X線-DSC同時測定を行うとFig.4に示すように40℃付近でI形結晶が結晶転移を起こし、新たな結晶形に転移することが分かった。²⁰⁾この結晶多形を低温での結晶多形I^h形、高温での結晶多形I^l形と表すと、I^h形の比熱は0.37 kJ mol⁻¹ K⁻¹、I^l形の比熱は0.33 kJ mol⁻¹ K⁻¹となり、わずかではあるが熱容量に違いが認められた。この結晶多形転移は可逆的であり、高温相の単結晶を調製するのは難しいと考えられたため、放射光施設SPring-8にて粉末X線回折を測定し、粉末データから結晶構造解析を試みた。その結果、Fig.5に示すような結晶構造が得られ、結晶格子内ではほぼ同一の分子配列

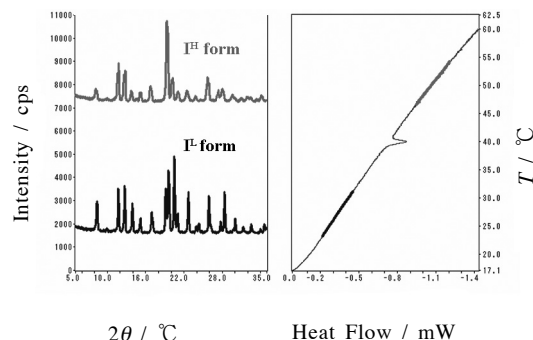


Fig.4 Simultaneous measurement of XRD-DSC for Tolbutamide form I.

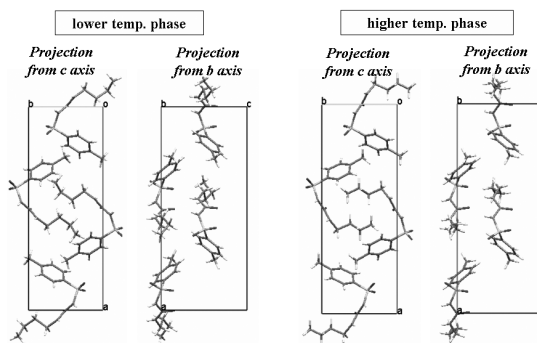


Fig.5 Comparison of molecular packing between at high temperature phase and at low temperature phase of Tolbutamide.

をし、アルキル鎖のコンフォメーションのみが異なる構造であることが確認された。固体NMRによるデータからもアルキル鎖のコンフォメーションのみが異なる構造であることが示された。

また、消毒薬であるアクリノールは、2-Ethoxy-6,9-diamino-acridineと乳酸の1:1コクリスタルであり、室温では、通常、それに1分子の水が結合した1水和物として存在する。このアクリノールをX線-DSC同時測定装置を用いて加熱するとFig.6に示すように100℃付近で脱水し無水物となる。この無水物は、195℃付近でさらに相転移を生じる。すなわち、無水物には、結晶多形が存在する。この無水物の結晶多形の低温側で存在する結晶多形を無水物A形、高温側で存在する結晶多形を無水物B形とした。水中でのアクリノール無水物の溶解速度を測定すると、無水物B形の方が無水物A形よりも初期の溶解速度が高く、DSCでの発熱ピークの説明ができなかった。この現象は溶出試験中の結晶転移であることが分かり、溶解熱、転移熱など

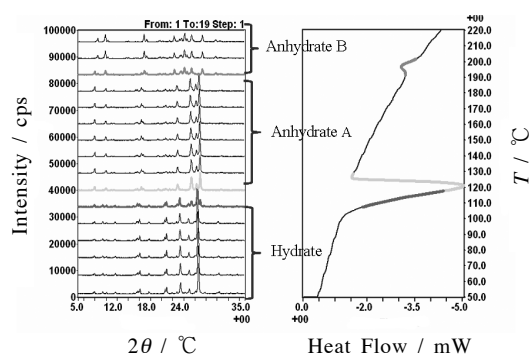


Fig.6 Phase transition of Acrinol Monohydrate by XRD-DSC.

を詳細に調べることで、無水物の相対的エネルギー関係、結晶転移などを解明し、粉末構造解析で得られた結晶構造中の分子のパッキング状態と水分子の存在状態などを基に転移メカニズムを明らかにすることができた。²¹⁾

5. X線-DSC同時分析及び顕微熱分析による非晶質医薬品からの結晶多形生成の解析

瞬時に起こる結晶多形や非晶質から結晶への転移現象を捉え、非晶質から結晶を生じる際の微視的な現象を解明することはこれまでとても困難であった。X線-DSC同時測定は、物質に起きる熱的現象と構造的現象を同時に評価することが可能のため熱による物質の微細変化を捉えることができる。そこで、結晶多形を有するテルフェナジンの非晶質を融解物急冷法あるいは粉碎法により調製し、X線-DSC同時分析により結晶化挙動を調べた。粉碎法で得られた非晶質からは、昇温により安定形のI形結晶が生じた。一方、融解物急冷法で得られた非晶質からは、準安定形のII形を生じ、続いて安定形のI形に転移することが分かった。さら

に詳細に検討するため、サーマルプローブを有する原子間力顕微鏡を用いて融解急冷物により得られた非晶質からの結晶化における結晶多形の出現を微視的に調べた。その結果、非晶質表面における不均一な結晶化が認められた。そこで、融解急冷物により得られた非晶質を120℃、135℃で保存し、安定形であるI形結晶の生成する割合を求めた結果、それぞれ47%、79%であった。このことは、保存温度により結晶形の生成割合が異なることを示している。すなわち、非晶質からの結晶化は不均一に生じ、核形成速度、結晶成長速度の温度依存性のためにI形及びII形の結晶多形の生成割合が異なることを明らかにすることができた。²²⁾

6. 微量熱量計を用いた医薬品粉末及び錠剤の溶解挙動の解析

微量熱量計により原薬の溶解速度、結晶多形の転移現象、無水物から水和物への転移現象、さらには、錠剤の濡れ・崩壊・溶解現象、溶液中での非常に速い結晶多形転移、無水物から水和物への転移現象などの速度論的解析が可能であることを明らかにしてきた。非常に速い薬物の溶解を速度論的に解析し、錠剤からの溶解は圧縮圧力に依存することを示した。²³⁾ また、錠剤への水の浸透に関係する濡れ現象を速度論的に解析し、圧縮圧力が錠剤の濡れ、崩壊に与える影響を解明した。無水物医薬品から水和物への室内での保存中及び水中での転移を速度論的に解析することも可能にした。

ここでは、一定相対湿度で医薬品無水物を保存した時に生じる水和物への転移挙動、水中で無水物医薬品が水和物に転移する挙動を微量熱量計で速度論的に評価した例について示す。無水テオフィリンを25℃に保ち93.7%RH、95.4%RH、97.3%という高湿度条件下で保存すると水和物に転移する。²⁴⁾ その現象を微量熱量計で測定し、deconvolution法にて水和物に転移した割合を連続的に求め、

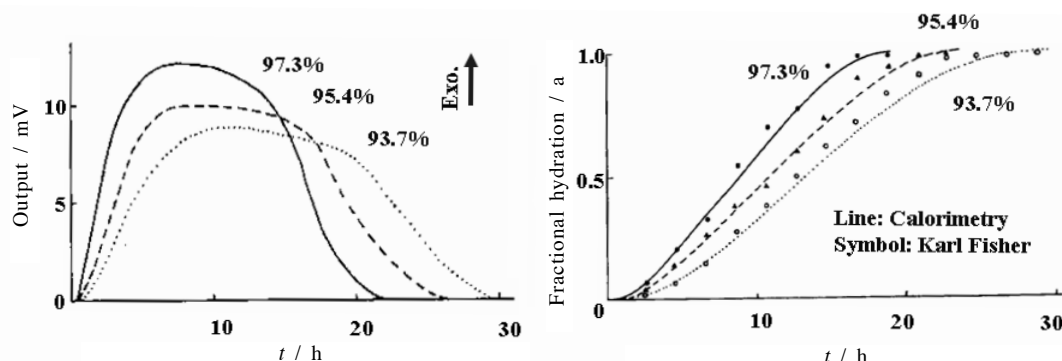


Fig.7 Hydration of Theophylline anhydrate powder stored at higher RHs at 25°C. Thermograms (left) and hydration profiles (right) showing random nucleation and two-dimensional growth of nuclei.

同時にカールフィッシャー法にて各時間後における試料の水分含量を求めて、無水物から水和物への転移を比較したのがFig.7である。この結果より、微量熱量計を用いることで結晶転移が連続的に評価できることが分かった。さらに、この転移挙動を速度式に当てはめることで、ランダム核発生2次元核成長で転移するという反応機構まで考察できることが分かった。また、錠剤や顆粒として存在する無水医薬品が水中で水和物に即座に転移する現象をスルファグアニジン無水物で測定した。スルファグアニジン無水物顆粒は、ほんの25秒程度で結晶転移が終了することが分かり、この転移挙動を速度論式に当てはめると、界面律速・界面減少反応の機構で転移することが分かった。²⁵⁾ このように微量熱量計を動的現象に応用することで医薬品の相転移を連続的に評価することが可能となった。

7. 熱分析による製剤の安定性予測と処方化への応用に関する研究

医薬品は、室温で長期安定性が維持されなければならない。そのため通常の医薬品では、長期安定性として25 ± 2℃/RH60 ± 5%において3年間の安定性を保証しなければならない。そのため原薬の安定性を評価することは勿論のこと、原薬と添加剤との配合性を短期間で選択し調べ処方を決めるのが一般的である。一般的には、原薬に適した添加剤の組合せを40 ± 2℃/RH75 ± 5%等の加速条件を行い、HPLCで化学的安定性を評価する。一方、HPLCを用いた安定性評価法は煩雑で、膨大な時間がかかる。そこで、高感度分析法である微量熱量計を用い、加速試験ではなく保存温度での短期安定性予測法への可能性を検討した。微量熱量計測定の施設間差、装置間差、測定者間差等のバイアスを考慮して行った。それと同時に測定に影響する

要因について検討し、比表面積及び粒子径の規格化、測定中に生じる可能性のある吸湿、非晶質部分の一部結晶化で生じる熱の影響等に注意が必要であることを確認した。²⁶⁾ 紙面の都合上図には示さないが、モデル薬物としてFlavoxate Hydrochlorideを用い40℃-RH53%、40℃-RH75%、40℃-RH96%における残存率をHPLCと微量熱量計から求めると、両者間で良好な一致を示した。また、微量熱量計で得られた結果は、95%信頼限界曲線内に入っており、短時間での微量熱量計で求めた残存率予想曲線は、信頼性の高い曲線であることが示された。また、Fig.8には、Oxybutynin Hydrochlorideと添加剤の配合変化を微量熱量計で測定したものである。すなわち、結晶セルロース、トウモロコシデンプンなど10種類の添加剤との物理的混合物をベースラインが安定してから40℃/5日間で発生した熱量 (mJ g⁻¹) の絶対値の平均値と偏差、HSD検定により求めた配合変化で得られた熱量データの有意水準95%信頼限界における臨界値で示した。²⁷⁻²⁸⁾ 比較のため40℃/75%RHの条件下で3ヶ月間保存した混合物のHPLCによる分解率測定の結果を示している。これからわかるように熱量計の結果とHPLCによる結果は、良い相関を示している。SEFA, LASAがHPLC測定ではあまり分解を生じないのに熱量計では大きな熱を発生したのは、X線-DSC同時測定を用いて結晶転移にともなう熱発生であることを確認している。このように微量熱量計が、短期間に製剤の最適な製剤処方化への応用が可能であることが分かった。

8. 熱分析による固体分散体の物理的安定性予測に関する研究

難溶性医薬品の溶解性改善には医薬品の非晶質化がよく用いられる。難溶性医薬品を非晶質化することで溶解性が改善し、溶解速度の増大とともにバイオアベイラビリティの改善が期待できるからである。しかし、非晶質医薬品はそのままの状態では物理的にとても不安定なため、医薬品を水溶性高分子に分散させ、固体分散体として調製し製剤化を試みる方法が多く取られる。しかしながら、固体分散体中においても非晶質医薬品は熱力学的には不安定な状態にあることから時間の経過とともに結晶化が起り、医薬品の有効性が低下する可能性がある。医薬品の結晶化抑制効果を定量的に予測することは、非晶質医薬品の物理的安定性の評価及び製剤設計において非常に有用である。すなわち、非晶質医薬品の結晶化抑制効果の高い高分子を選択し、非晶質状態を長期に保つことで、常に高い溶解性を維持できる安定な非晶質医薬品開発が可能となる。²⁹⁻³⁰⁾ しかし、非晶質医薬品の定量的な物理的安定性予測法は、いまだに確立されていない。そこで、ナプロキセンをモデル医薬品に選び固体分散体を調製し、DSCを用いて医薬品

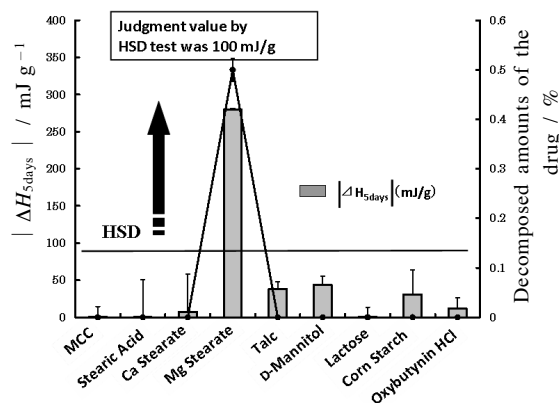


Fig.8 Compatibility between heat of decomposition ($\Delta H_{5\text{days}}$) and amounts of decomposed Oxybutynin HCl assayed by HPLC.

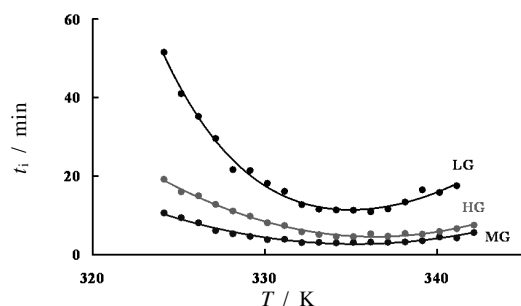


Fig.9 Effect of temperature on the induction period of crystallization of naproxen containing 50% of HPMCAS.

が結晶化（核発生）する開始時間を求めた。また、固体の均一核生成速度式を用いて、保存温度と核発生時間との関係をフィッティングさせ、室温保存条件下で結晶化が起こる時間を予測した。³¹⁾

非晶質ナプロキセンの結晶化開始時間をグレードの異なる HPMCAS-LG, HG, MG の 3 種類で固体分散体を調製し比較検討した。DSC 曲線から結晶化に伴う発熱を生じた時間を結晶化開始時間 (t_i) とした。 t_i は、Fig.9 に示すように測定温度範囲内において HPMCAS-LG < HG < MG の順に短くなり、グレードの違いにより結晶化抑制効果が異なることが分かる。HPMCAS-LG, MG 及び HG の等温放置温度に及ぼす t_i の変化は、高分子の種類に関わらず同様の傾向が認められ、333 K 付近で t_i は極小値をとった。このことは、高分子中でナプロキセンの核生成が均一核生成速度式に当てはまることを示唆している。また、特に、HPMCAS-LG で結晶化抑制効果が顕著であった。

固体分散体で得られた t_i に及ぼす温度変化を均一核生成速度式に当てはめた。ここで、結晶核が生成した時間 t_i までの間は結晶核生成速度 (I) が一定であると仮定し次式を導いた。

$$1/t_i = A' \cdot \exp\left(-\frac{16\pi\sigma^3 T_m^2 V_m^2}{3(T_m - T)^2 \Delta H_f^2 kT}\right) \cdot \exp\left(\frac{\Delta F}{kT}\right) \quad (2)$$

ここで、 σ ：界面自由エネルギー、 T_m ：医薬品の融点、 V_m ：結晶の体積、 ΔH_f ：融解のエンタルピー、 k ：Boltzmann 定数、 T ：測定温度、 ΔF ：拡散の活性化エネルギー、 A' ：定数

HPMCAS-LG, HG, MG の 3 種類の固体分散体で得られた t_i を式に当てはめた。Fig.10 に示すようにいずれの高分子においても均一核生成速度式に良く一致した。得られた結果から、均一核生成速度式から室温での結晶化開始時間を予測した。一般に製剤の保存安定性は 3 年間であり、

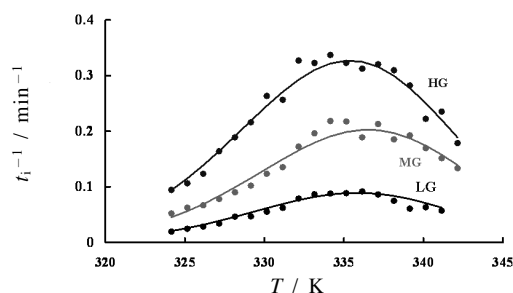


Fig.10 Plot of the homogeneous nucleation rate and the fitting to equation.

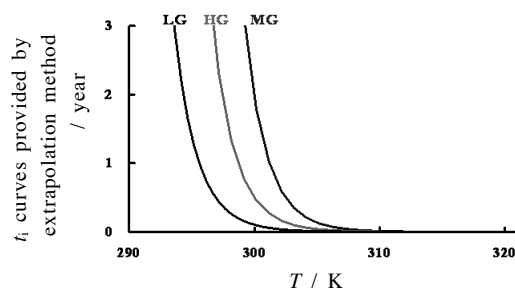


Fig.11 Prediction of induction period of crystallization of naproxen in 50% HPMCAS at desired temperature.

その間に結晶化が起こらない保存温度予測を行った。Fig.11 に示すようにいずれの高分子においても 310 K 付近以下で、急激に結晶化開始時間は遅くなることが分かった。これらの高分子において、3 年で非晶質ナプロキセンが結晶化する予測温度は、MG で 293 K、HG で 296 K、LG で 299 K であった。また、どの温度範囲においても、結晶化開始時間は LG > HG > MG の順となった。この手法により固体分散体の製剤化に対する水溶性高分子の選択や最適処方化検討が可能であると推察された。

9. 熱分析による凍結乾燥製剤の最適処方と製法に関する研究

凍結乾燥製剤は、溶液では不安定な注射剤の製法として幅広く用いられている剤形であるが、製法により製品品質の著しく異なる製剤が得られてしまう。我々は、これまで X 線-DSC 同時分析、DSC、凍結乾燥顕微鏡等を用いて凍結乾燥製剤処方におけるガラス転移温度、最大濃縮相ガラス転移温度等を求め、凍結乾燥の製造過程で処方成分がどのような状態で存在しているかを解明し、最適な凍結、一次乾燥、二次乾燥条件を算出し、効率的で高品質の凍結乾

凍結乾燥の製法に応用することを目指して検討してきた。³²⁻⁴⁰⁾凍結乾燥プロセスは凍結、氷を昇華する一次乾燥、固体を乾燥する二次乾燥の3つの段階で構成されている。凍結乾燥は高エネルギー消費プロセスであり、一次乾燥がプロセスの大半を占める。非晶質は、一次乾燥を高温にすると昇華は速くなるがコラプスと呼ばれる構造の変化を誘発しやすい。コラプスによる外観変化は製品として好ましくないだけでなく、品質にも様々な悪影響を及ぼすことから臨界となる温度、すなわちDSCにより最大濃縮相ガラス転移温度 (T_g') さらには凍結乾燥顕微鏡により凍結乾燥固体の構造崩壊が起こるコラプス温度 (T_c) を的確に捉え、製法設計に応用することが重要である。ほとんどの凍結乾燥医薬品は主薬に種々の添加剤を含んだ多成分系である。水溶液に含まれる複数の溶質は凍結により濃縮され、混合状態で存在する場合、複数の相に分離する場合がある。混合濃縮を示す溶質の組み合わせでは、一次乾燥の棚温度が T_g' より低いとケーキ構造の固体が得られたのに対し、 T_g' 以上ではコラプスが起り、 T_g' に依存した著しい違いが示された。相分離を起こす高分子の組み合わせも双方の T_g' 以下での乾燥によりケーキ構造の固体が得られた。2つの T_g' の間で一次乾燥を行うと、組成比によりケーキ構造を保つ場合と乾燥工程中に構造の崩壊を示す場合があり、濃度比の高い高分子の特性に乾燥固体の構造が依存することが明らかとなった。このように熱分析手法を利用してガラス転移温度、最大濃縮相ガラス転移温度をきちんと把握することで最適な製法への応用が可能になりつつある。

謝 辞

長年に渡り研究のご指導を賜りました恩師の仲井 由宣 千葉大学名誉教授、山本 恵司 千葉大学副学長、中島 新一郎 城西国際大学副学長に感謝申し上げます。

また、東邦大学で長年に渡り一緒に研究を行って参りました東邦大学薬剤学教室 米持 悦生 博士、吉橋 泰生 博士はじめ薬剤学教室同窓生に感謝致します。また、共同研究等を通じていろいろとご助言をいただきました東京工業大学 植草 秀裕 准教授、国立医薬品食品研究所 伊豆津 健一 博士、(独)物質・材料研究機構 川上 亘作 博士に感謝致します。

要 旨

医薬品開発において、新規化合物が選択されてから実際の製剤として製造されるまでには、多くの過程を経る。医薬品開発の中で、原薬の物性を十分に調べる確かな製剤設計を行うことは、効率的で成功確率の高い医薬品開発を推進する上でとても重要となる。私達は、熱分析法が医薬品の物性評価法として有用であり、原薬の性質から製剤化、さ

らには製品の品質評価に至るまで広い領域で応用可能であることを明らかにしてきた。すなわち、原薬の性質としては、結晶多形や水和物のエネルギー関係、結晶化度と溶解性との相関、非晶質から結晶多形への生成機構などである。製剤においては、製剤処方における主薬と添加剤の配合性、製剤中の原薬の安定性の評価が可能であることを示した。製剤からの医薬品の放出においては、錠剤の濡れ、崩壊現象を追跡できることを示した。固体分散体中の医薬品の安定性予測、凍結乾燥製剤の最適製法に熱分析が有用であることを明らかにした。

文 献

- 1) Y. Nakai, S. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada, and T. Konno, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 2419 (1978).
- 2) Y. Nakai, S. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada, and T. Konno, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 652 (1980).
- 3) Y. Nakai, S. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada, and T. Konno, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 1552 (1980).
- 4) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and H. Horibe, *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 1796 (1982).
- 5) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and H. Horibe, *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 3745 (1983).
- 6) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and K. Akimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 685 (1984).
- 7) K. Terada, K. Yamamoto, and Y. Nakai, *Labo-Pharma Probl. Tech.* **339**, 95 (1984).
- 8) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and H. Horibe, *J. Incl. Phenom.* **2**, 523 (1984).
- 9) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and A. Kajiyama, *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 5110 (1985).
- 10) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and Y. Ueno, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 315 (1986).
- 11) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and J. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 4566 (1984).
- 12) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, T. Oguchi and S. Izumikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 4760 (1986).
- 13) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, and T. Oguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 3549 (1986).
- 14) K. Terada and Y. Yoshihashi, *Netsu Sokutei* **25**, 105 (1998).
- 15) E. Yonemochi, Y. Yoshihashi, and K. Terada, *Pharm. Res.* **17**, 90 (2000).
- 16) K. Terada, H. Kitano, Y. Yoshihashi, and E. Yonemochi, *Pharm. Res.* **17**, 918 (2000).
- 17) Y. Yoshihashi, H. Kitano, E. Yonemochi, and K. Terada, *Int. J. Pharmaceutics.* **204**, 1 (2000).
- 18) Y. Yasuo, E. Yonemochi, and K. Terada, *Pharm. Dev. Tech.* **7**, 1 (2002).
- 19) Y. Yokoi, E. Yonemochi, and K. Terada, *Int. J. Pharmaceutics* **280**, 67 (2004).
- 20) G. Hasegawa, T. Komasa, R. Bando, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, K. Fujii, H. Uekusa, and K. Terada, *Int. J. Pharm.* **369**, 12 (2009).
- 21) K. Fujii, H. Uekusa, N. Itoda, G. Hasegawa, E. Yonemochi, K. Terada, Z. Pan, and K. D. M. Harris,

- J. Phys. Chem. C* **114**, 580 (2010).
- 22) E. Yonemochi, T. Hoshino, Y. Yasuo, and K. Terada, *Thermochimica Acta* **432**, 70 (2005).
- 23) Y. Yoshihashi, M. Makita, S. Yamamura, E. Fukuoka and K. Terada, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 473 (1998).
- 24) Y. Yoshihashi, M. Makita, S. Yamamura, E. Fukuoka and K. Terada, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 1148 (1998).
- 25) Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, M. Makita, S. Yamamura, E. Fukuoka, and K. Terada, *Chem. Pharm. Bull.* **48**, 208 (2000).
- 26) Y. Yoshihashi, E. Yonemochi and K. Terada, *Netsu Sokutei* **31**, 80 (2004).
- 27) Y. Yoshihashi, T. Masuda, S. Matsumaru, Y. Morimoto, E. Yonemochi, and K. Terada, *Yakuzaigaku* **64**, 370 (2004).
- 28) K. Terada, T. Masuda, Y. Yoshihashi, and E. Yonemochi, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **85**, 675 (2006).
- 29) Y. Yoshihashi, H. Iijima, E. Yonemochi, and K. Terada, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **85**, 689-692 (2006).
- 30) S. Hasegawa, T. Hamaura, N. Furuyama, S. Horikawa, A. Kusai, E. Yonemochi, and K. Terada, *Int. J. Pharmaceutics* **280**, 39-46 (2004).
- 31) Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, Y. Maeda, and K. Terada, *J. Thermal Analysis and Calorimetry* **99**, 15 (2010).
- 32) H. Egawa, E. Yonemochi, and K. Terada, *Thermochimica Acta* **431**, 138-143 (2005).
- 33) E. Yonemochi, Y. Yoshioka, Y. Yoshihashi, and K. Terada, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **85**, 689-692 (2006).
- 34) T. Ito, Y. Yoshioka, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, and K. Terada, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **85**, 731-739 (2006).
- 35) K. Izutsu, S. Kadoya, C. Yomota, T. Kawanishi, Y. Yoshihashi, E. Yonemochi, and K. Terada, *Cryobiological and Cryotechnology* **53**, 117-121 (2007).
- 36) S. Kadoya, K. Izutsu, E. Yonemochi, K. Terada, C. Yomota, and T. Kawanishi, *Chem. Pharm. Bull.* **56**, 821-826 (2008).
- 37) K. Izutsu, C. Yomota, T. Kawanishi, S. Kadoya, E. Yonemochi, and K. Terada, *Cryobiology and Cryotechnology*, **54**, 103-107 (2008).
- 38) K. Izutsu, S. Kadoya, C. Yomota, T. Kawanishi, E. Yonemochi, and K. Terada, *Chem. Pharm. Bull.* **57**, 43-48 (2009).
- 39) K. Izutsu, S. Kadoya, C. Yomota, T. Kawanishi, E. Yonemochi, and K. Terada, *Chem. Pharm. Bull.* **57**, 1231-1236 (2009).
- 40) S. Kadoya, K. Fujii, K. Izutsu, E. Yonemochi, K. Terada, C. Yomota, and T. Kawanishi, *Int. J. Pharmaceutics*, 107-113, 389 (2010).



寺田 勝英 Katsuhide Terada
 東邦大学薬学部専門系薬剤学教室, Toho University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, E-mail: terada@phar.toho-u.ac.jp
 研究テーマ：様々な分析機器を用いた固体医薬品の物性評価や製剤設計に関する研究
 趣味：音楽鑑賞