

多孔性粉体中の医薬品結晶の
熱的性質

Thermal Properties of Medicinal Crystals in
the Mixture of Porous Powders

1 9 8 7 年 2 月

泉川 智

目 次

総論の部	-----	1
緒言	-----	1
第1編 医薬品とPILMとの混合物中における医薬品の状態	-----	4
第1章 PILMの調製と生成の確認	-----	7
第2章 医薬品とNa-モンモリロナイトおよび各種PILM混合物のDSC測定	-----	10
第3章 医薬品とNa-モンモリロナイトおよびPILMの混合物の粉末X線回折測定	-----	13
第4章 赤外吸収スペクトル測定	-----	17
第5章 Na-モンモリロナイトおよびPILMとの混合物からの医薬品の溶出	-----	22
第6章 Na-モンモリロナイトおよび各PILM共存下でのアスピリンの固体状態における安定性	-----	27
第1節 各混合系におけるアスピリンの分解に関する相対湿度の影響	-----	28
第2節 混合物中のアスピリン結晶の経時変化に対する粉末X線回折測定	-----	32
第3節 アスピリンの安定性に関するピラーの構成成分の影響	-----	34
第4節 考察	-----	36

第2編	多孔性ガラス粉体中の医薬品結晶の熱的性質	38
第1章	多孔性ガラス粉体と医薬品低混合率混合物の粉末X線回折測定およびDSC測定	40
第2章	多孔性ガラス粉体と医薬品結晶の含量変化に伴うDSC挙動	42
第1節	CPG120混合系	42
第2節	CPG240混合系	44
第3章	多孔性ガラス粉体と医薬品混合物の加熱過程における医薬品の結晶性の変化	47
第4章	多孔性ガラス粉体の細孔径の違いが医薬品混合物のDSC挙動に与える影響	49
第1節	安息香酸30%混合系	49
第2節	安息香酸60%混合系	51
第5章	多孔性ガラス粉体と医薬品との混合物中における医薬品の3つの状態の定量	54
第6章	細孔径の異なる2種多孔性ガラス粉体と医薬品混合物中における医薬品の存在性	58
第1節	CPG120-CPG1000混合物における医薬品のDSC挙動	58
第2節	CPG120-CPG1000混合物中における医薬品存在性のUVによる定量	62
第7章	考察	68

謝辞	69
第1編 実験の部	70
I. 試料	70
II. 粉末X線回折測定	72
III. 比表面積測定	72
IV. 示差走査熱量測定(DSC)	73
V. 赤外吸収スペクトル(IR)測定	73
VI. 溶出実験	74
第2編 実験の部	75
I. 試料	75
II. 示差走査熱量測定(DSC)	75
III. 粉末X線回折測定	75
IV. CPG120-CPG1000混合物の調製	77
参考文献	78

総論の部

緒言

錠剤、カプセル剤など繁用されている経口投与剤形中での医薬品分子間、あるいは添加物との分子間に発現する相互作用およびその結果として現れる医薬品のバイオアベイラビリティなどについては、近年重大な関心が持たれている。¹⁾ 医薬品製剤の性質は、主薬の物理化学的性質に因ることは勿論、製剤中に添加されている添加剤の性質や製剤を調製する際の製剤化技術・単位工程などにも影響される。²⁾⁻⁴⁾ 特に賦形剤、結合剤、滑沢剤および溶解補助剤などとして加えられた各種添加剤は製剤の有効性、安定性および安全性に大きな影響を持つとされており、⁵⁾⁻¹⁰⁾ 添加剤によっては主薬の溶解性、安定性などを改善することの知られている反面、1968~1969年において、Phenytoin カプセル剤中の添加剤を $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ から乳糖に変更したために、Phenytoin の有効性が予想以上に増強され Phenytoin 中毒が多数報告された例¹¹⁾ など、予想を越えて主薬の物理化学的性質を著しく変化させる場合もある。最近の添加剤に関連した研究の特徴としては、製剤の性質の変化をマクロに見ることの他に、医薬品の分子レベルでどのような挙動を取っているのかを検討し、その相互作用の機構を解明しようとしている点が上げられる。シクロデキストリン(CD)はその代表的な例である。¹²⁾ CD分子内の空洞に種々の医薬品分子を化学量論的に包接させ得るため、医薬品は結晶状態とは全く異なる物理化学的性質を示し、これが直接的に有効性、安全性に影響を与えており、その研究報告は臨床的成果から

基礎的なものまで多数に及んでいる。¹³⁾⁻¹⁸⁾ 仲井等はCDのような分子内に空孔を持つ物質の他に、粒子内に細孔を持つ多くの多孔体と医薬品結晶との間に発現する現象について研究を進めてきている。¹⁹⁾⁻²²⁾ 活性炭、シリカゲル²³⁾などと医薬品結晶を混合すると医薬品は結晶状態から非晶質状態をとるようになることが粉末X線回折測定および熱測定から明らかになっており、その機構として医薬品分子が結晶状態から気相に昇華し、その後細孔内に取り込まれ、状態として安定な非晶質に移行するものと考えられている。²⁴⁾ 最近では、細孔径に分布を持たず、ある定まった細孔径のみを持つ多孔性ガラス (Controlled Pore Glass : CPG) 粉体をモデルとして医薬品分子の非晶質化の検討も仲井等の研究グループにより始められている。¹⁹⁾

本論文においては、こうした研究を背景として、多孔性粉体と医薬品結晶との間に生じる相互作用の性質および機構を明らかにすることを目的にするとともに、こうした現象と製剤を考える際に重要な性質である溶解性および安定性などの関係についても検討を行った。多孔性粉体としては、すでに研究が進められているCPGの他に層間化合物であるモンモリロナイトおよびその誘導体を用いた。²¹⁾ 今回用いた添加剤のモンモリロナイトは、ベントナイト (コロイド性含水ケイ酸アルミニウム) の主成分であり、パップ剤または賦形剤として用いられ、X線造影用硫酸バリウムと混ぜて内服する場合もあり、また化粧品の乳化剤、充填剤としてもよく利用されている。²⁵⁾ さらに最近注目されている経皮吸収^{26), 27)} という面からもモンモリロナイトが通常パップ剤など湿式で用いられることから興味ある素材であると思われる。モン

モリロナイトは水を吸収すると、アルミノシリケート層が層間に水を含むことにより広がり、大きな比表面積を与えるが水分がなくなると、アルミノシリケート層が近接してしまうためその比表面積値は急激に減少し、吸水時の $1/20 \sim 1/10$ の値にまで低下してしまう。そこで乾燥した粉体の状態でも大きな比表面積を与えるピラー・インターレイヤード・モンモリロナイト (P I L M) が最近注目されている。²⁸⁾⁻³¹⁾ この P I L M は、層間内に支柱構造を造ることにより層間が広がり、しかも支柱間に空間ができることにより、二次元の細孔構造を取るようになったものである。³²⁾⁻³⁵⁾ この粘土鉱物のモンモリロナイトおよび P I L M と医薬品との混合物中の、医薬品の物理化学的性質を詳細に検討するため、主に示差走査熱量測定 (D S C) を用いて行った。その D S C 測定後の混合物中の医薬品の、分子状態を赤外吸収スペクトル (I R) 測定を用いて検討した。さらに混合物中の医薬品の結晶性の経時変化を粉末 X 線回折測定より検討した。また溶出速度により実用性に対する有用性も考察した。

また、細孔径が制御されていて、モンモリロナイトよりも表面構造の単純な多孔性ガラス (C P G) を用いて、医薬品と C P G との混合による医薬品の挙動を、C P G の細孔径の大きさの影響を考慮して検討した。さらに、細孔径の大きさの異なる 2 種の C P G の混合物を調製し、その混合物に医薬品を混和した場合の医薬品の各 C P G への親和性を D S C および吸光度測定法によって検討した。

第 1 編

医薬品と P I L M との混合物中における医薬品の状態

多くの粘土鉱物はイオン交換能と大きな比表面積を持っており、とりわけモンモリロナイトは 0.8-1.5 meq/g のイオン交換能を持っている。³⁶⁾ モンモリロナイトは層間に陽イオンを含み、負に荷電した結晶層（アルミノシリケート層）との間の弱い静電力により層状結晶構造を持ち、そのアルミノシリケート層が1枚1枚剥がれると仮定すると 600-800 m²/g の大きな比表面積を持つことが知られている。³⁷⁾ しかし乾燥した粉体の状態では、アルミノシリケート層が、近接しているため、30-70 m²/g の比表面積しか与えない。近年、モンモリロナイトと医薬品間との相互作用に対して多くの研究がなされている。³⁸⁾⁻⁴⁷⁾ McGinity 等は、アンフェタミン-モンモリロナイト複合体が薬物単独に比べ持続放出を示すことを報告し、⁴¹⁾ Porubcan 等は、クリンダマイシン分子がモンモリロナイト表面に平行に配向しているのに対して、テトラサイクリン分子は傾いた配向を示していることを報告している。⁴²⁾ またジゴキシンとの混合においてはモンモリロナイトが著しくその加水分解を促進していることを報告している。⁴³⁾ モンモリロナイトのアルミノシリケート層は、アルミナの八面体層がシリカ四面体層でサンドイッチされた三層構造から成り立っている（Fig.1-1.）。アルミナ八面体層の Al³⁺ が Fe²⁺ や Mg²⁺ の 2 価イオンで、シリカ四面体層の Si⁴⁺ が Al³⁺ に一部置換されることにより、アルミノシリケート層内の電荷不足が生じ、これを補うのに層間内に Na⁺、K⁺ などの陽イオンが入り込

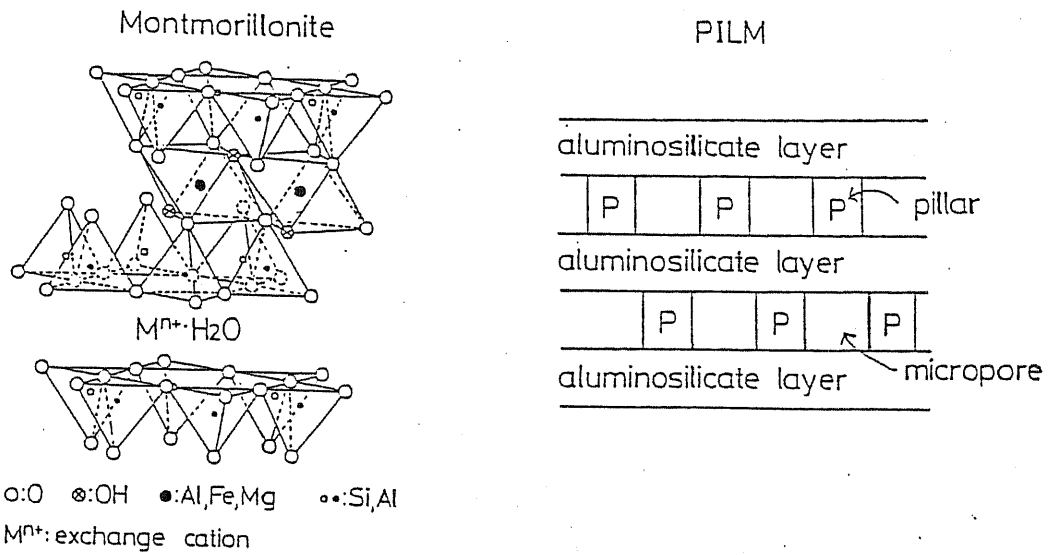


Fig.1-1. Schematic Model of Montmorillonite and Pillar Interlayered Montmorillonite(PILM)

み、この陽イオンは水和される。この種の水は層間水と呼ばれている。⁴⁸⁾ これらの層間水は加熱により容易に脱水する。

最近、多核水酸化アルミニウムイオン $[Al_{13}O_4(OH)_{24}(H_2O)_{12}]^{7+}$ がイオン交換によりアルミノシリケート層間に入り、脱水、乾燥後にはそれらが支柱構造の成分となったピラー・インターレイヤード・モンモリロナイト (PILM) が得られている。²⁸⁾⁻³²⁾ このPILMは粉体の状態でも大きな比表面積を持ち、かなり均一な二次元的細孔構造を取るため、新たな機能材料として注目されている。⁴⁹⁾ 一方、製剤領域においては、多孔性を持つ物質と医薬品分子の相互作用が現在研究されており、その際には活性炭、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、シリカゲルおよび Controlled Pore Glass などが用いられている。PILMは、細孔径の均一なこと、表面がCPGのような SiO_2 のみで出来ているものではないこと、もとの物質がモンモリロナイトであり、これまで製剤添加物として使われているものであることなど、多孔性粉体中の医薬品分子の分散状態、存在状態などを検討し、他の例と比較検討することはたいへん興味あることであり意義のあるものと考えられる。本編においてはPILMとの混合物中の医薬品分子の性質について検討を行った。

第1章 P I L Mの調製と生成の確認²¹⁾

P I L Mは、Shabtai、²⁸⁾ 松本³⁰⁾ 等の方法に従い合成した。合成法は後述の実験の部で記述してある。P I L Mは、最終的な加熱乾燥温度を 200℃、400℃、600℃とすることで、各々P I L M 2 0 0, P I L M 4 0 0, P I L M 6 0 0を得た。対照としては、N a -モンモリロナイトを用いた。Fig.1-2.には、N a -モンモリロナイトおよび調製して得られた各P I L Mの粉末X線回折図を示した。これらの回折パターンにおいて、N a -モンモリロナイトとP I L Mの相異は $2\theta = 10^\circ$ 以下で明らかに観察される。低角度側に現れる大きな回折ピークは、モンモリロナイトの(001)面に対応し、単位格子を考えたときにはC軸方向、すなわちアルミノシリケート層に垂直な方向の面間隔を示すものである。さてモンモリロナイトのアルミノシリケート層の厚さは 9.6\AA である。³⁰⁾ N a -モンモリロナイトの場合、回折ピークが $2\theta = 7.0^\circ$ に認められ、Bragg の式 ($2d\sin\theta = n\lambda$) から計算した面間隔は 12.4\AA となる。この値は、アルミノシリケート層と層間にナトリウムイオンを含めた距離の和であり、N a -モンモリロナイトが生成していることを示している。⁵⁰⁾ 一方、各P I L Mは、 $2\theta = 4.2^\circ$ 付近に大きな回折ピークが認められ、これをもとにして求めた層間距離は、各々のP I L Mとも約 20\AA となり、P I L Mが生成していることを示している。²⁸⁾⁻³⁵⁾ なおこの値は、アルミノシリケート層の距離 (9.6\AA) と内部の支柱の大きさ (約 10\AA) の和に対応することが妥当と考えられ、Fig.1-1.に示したmicropore の高さは約 10\AA と認められた。

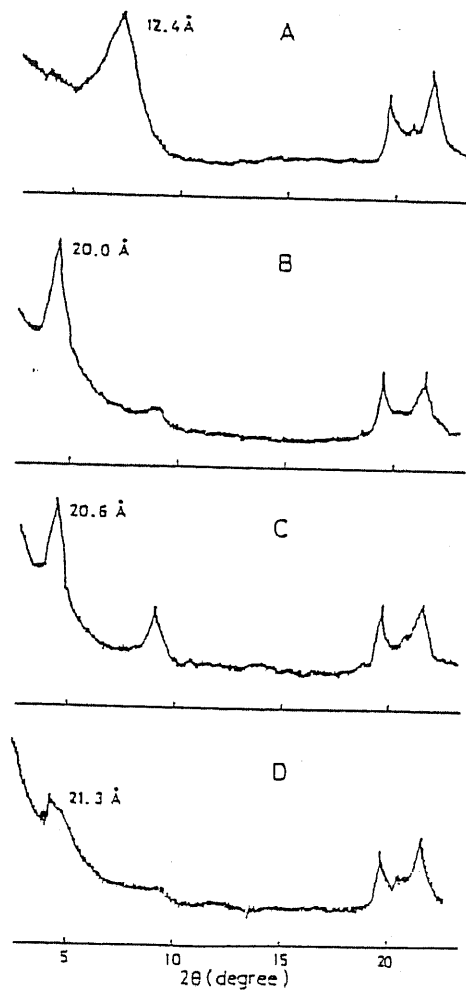


Fig.1-2. Powder X-Ray Diffraction Patterns of Sodium Montmorillonite and PILMs

(A),sodium montmorillonite; (B),PILM200; (C),PILM400; (D),PILM600. The numbers on the diffractograms indicate interlayer distances (Å) calculated from Bragg's equation.

次に、Na-モンモリロナイトと各PILMの比表面積を求めた。-196°Cにおける窒素ガス吸着等温線を測定後、BET法^{51), 52)}により比表面積を計算した (Table 1-1)。各PILMの比表面積値は、Na-モンモリロナイトの46.1 m²/gに比べ約4倍大きくなり、このことは層間に支柱が建つことにより、細孔が生じたためと考えられる。以上、粉末X線回折測定より求めた層間距離の増大および窒素ガス吸着法により求めた比表面積値の増加は、モンモリロナイトのアルミノシリケート層間に支柱構造が形成されていることを示すものであり、PILMが生成していると確認された。

Table 1-I. Specific Surface Area of Sodium Montmorillonite and Various PILMs Measured by the N₂ Gas Adsorption Method

	Specific surface area, m ² /g
sodium montmorillonite	46.1
PILM200	179.6
PILM400	144.8
PILM600	191.2

第2章 医薬品とNa-モンモリロナイトおよび各種PILM M混合物のDSC測定²¹⁾

混合物中の医薬品結晶の物理化学的性質を検討する手段として、熱分析は広く用いられている。特にエンタルピー変化を調べる差走査熱量測定(DSC)は非常に有用であり、最近多く用いられてきている。^{53), 54)} Fig.1-3.には、安息香酸40%とNa-モンモリロナイトおよび各PILMの物理的混合物のDSC曲線の1st run および 2nd run を示す。安息香酸単独では1st run、2nd run ともDSC曲線上に融解に基づく鋭い吸熱ピークが393Kに現れている(Fig.1-3(a))。一方、いずれの混合系においても、安息香酸結晶の融解に基づく吸熱ピークは低温側にシフトし、ブロードとなっていた。またその2nd runにおいて、ピークはさらに低温側にシフトしていた。特にPILM 200混合系において、2nd runにおける吸熱ピークは著しく小さくなり、さらにPILM 400混合系において、もはやピークが消失した(Fig.1-3(c), (d))。また各吸熱ピーク面積より求めた融解熱をTable1-2に示す。ここでの計算値(Calculated)は、安息香酸の融解エンタルピーが141.8 J/g⁵⁴⁾であるので、40%安息香酸が混合したと仮定した場合、何の相互作用もないとして求めた値であり、理論的に56.7 J/gとなることを表している。しかし各混合系とも融解熱として求められた値はこれよりも小さな値となり、このことは安息香酸が添加物であるNa-モンモリロナイトおよびPILMと何等かの相互作用を起こしていることを示唆するものである。さらにその傾向は2nd runにおいて顕著で

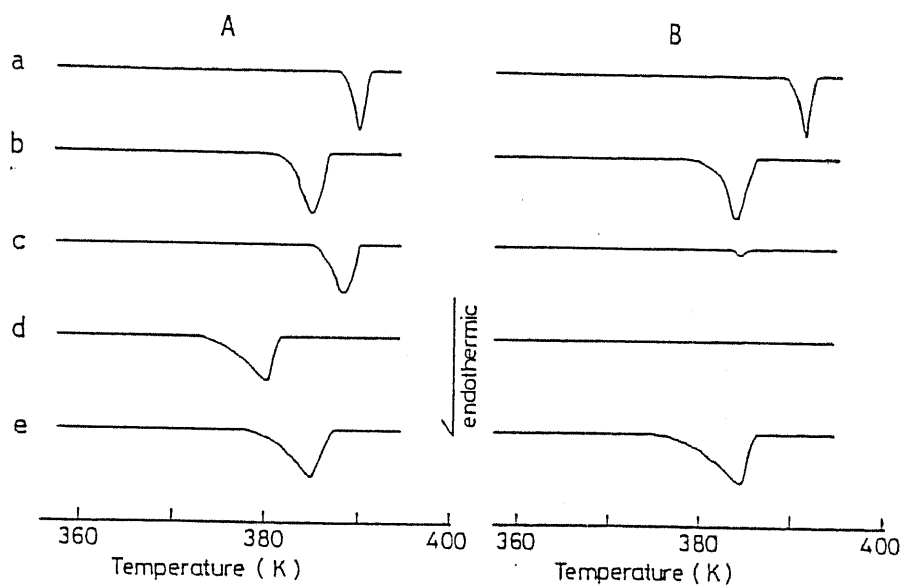


Fig.1-3. DSC Curves of the Physical Mixtures of 40% Benzoic Acid and Either 60% Sodium Montmorillonite or 60% PILMs

(A), 1st run; (B), 2nd run. (a), benzoic acid alone; (b), montmorillonite-benzoic acid; (c), PILM200-benzoic acid; (d), PILM400-benzoic acid; (e), PILM600-benzoic acid. Heating rate, 4K/min.

あり、各系ともエンタルピーは 1st run に比べて小さくなり、Fig.1-3.のDSC曲線からも明らかのように、PILM200およびPILM400混合系において、その値は極めて小さな値となり、もはや結晶としての安息香酸は系内に存在していないことが認められる。

Table 1-II. Enthalpy Change(ΔH) of the Fusion of Benzoic Acid in the Mixtures of 40% Benzoic Acid and Either 60% Sodium Montmorillonite or 60% PILMs

	ΔH (J/g)	
	1st run	2nd run
Calculated	56.7	56.7
Sodium montmorillonite	41.5	40.2
PILM200	37.5	1.0
PILM400	25.2	0
PILM600	36.6	35.1

第3章 医薬品とNa-モンモリロナイトおよびPILMとの混合物の粉末X線回折測定²¹⁾

前章で、安息香酸との混合物のDSC曲線上に比較的变化の少なかったNa-モンモリロナイト混合系と、DSC曲線のピークが著しく小さくなったPILM400混合系について、混合率を10%と低くし、40℃、相対湿度(RH) 0%および79%に保存した場合の医薬品の結晶性の変化を粉末X線回折測定から検討した。Fig.1-4,5.には混合直後と保存1日後の混合物の粉末X線回折図を示す。Na-モンモリロナイト混合系においては、混合直後および各相対湿度に保存1日後も安息香酸結晶に基づく回折ピーク(図中に'↓'で示す)が認められた。一方、PILM400との混合系においては、混合直後から粉末X線回折図の安息香酸結晶の回折ピーク強度は低下し、さらに保存1日後の試料は、各相対湿度に保存した試料で、安息香酸結晶の回折ピークが消失した(Fig.1-5.)。これらの結果は、Na-モンモリロナイト系では、安息香酸は結晶として長期間安定に存在し得ることを示しているのに対し、PILM400系では、安息香酸結晶は不安定であり、X線回折を示さない他の状態に容易に移行することを示している。X線回折を示さないことからその状態としては非晶質が考えられ、これは共存する多孔性のPILM400の影響によるものであるとすることは妥当と思われる。つまり安息香酸分子は結晶状態から気相中に移行し、こうしたガス状の安息香酸分子が幅10Å程度のPILM層間に侵入しその表面と相互作用し、結晶より安定な状態をとったものと推論できる。こうした

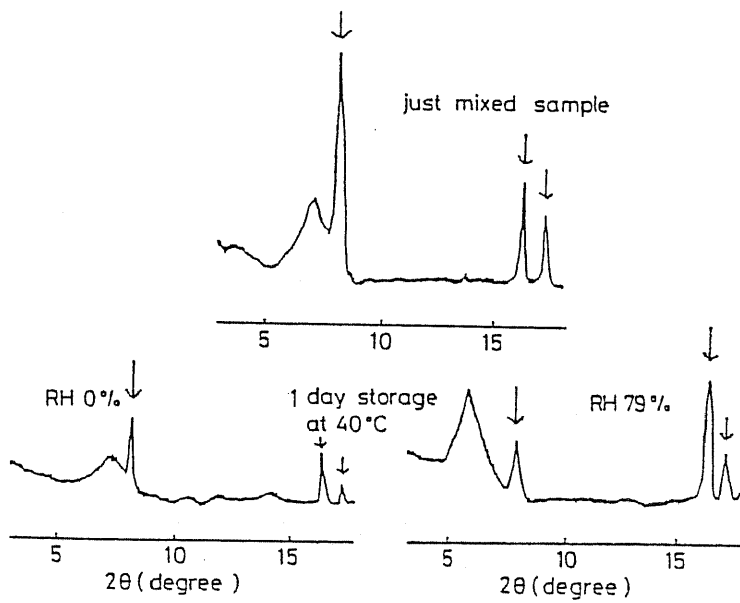


Fig.1-4. Powder X-Ray Patterns of the Mixture of 10% Benzoic Acid and 90% Sodium Montmorillonite

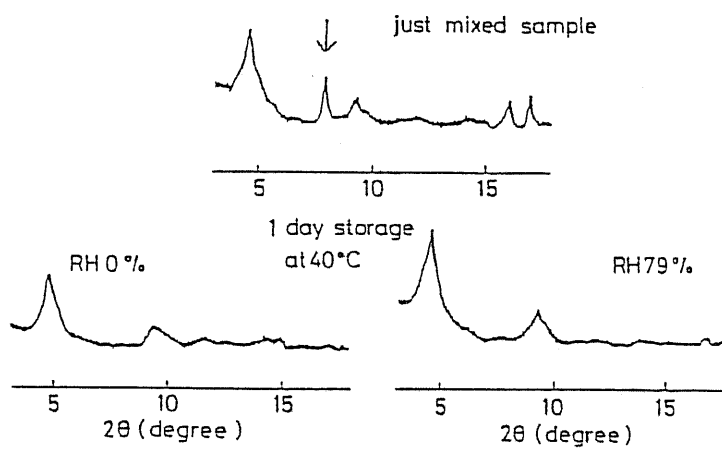


Fig.1-5. Powder X-Ray Patterns of the Mixture of 10% Benzoic Acid and 90% PILM400

考えはDSCの結果と矛盾せず、医薬品分子が細孔を持つ物質との共存下では、これまで知られていなかった挙動をとることが示唆された。

第4章 赤外吸収スペクトル測定²¹⁾

第2章におけるDSC曲線の吸熱ピークの消失および第3章における粉末X線回折測定での安息香酸結晶ピークの消失などが、PILMと安息香酸との混合系において認められたので、こうした系での、安息香酸の分子挙動を明らかにするため、IRスペクトルによりさらに検討を行った。安息香酸10%混合系に対しての結果をFig.1-6.に示した。安息香酸のカルボニル基の伸縮振動吸収による 1700cm^{-1} のピーク付近に注目すると、Na-モンモリロナイトの場合、混合直後には含有している多量の水とカルボニル基のピークとが重なり、この付近のピークはブロードとなることが認められた。RH 0%に保存1日後には、カルボニル基の 1700cm^{-1} のピークと水による 1640cm^{-1} のピークがはっきりと分離して認められるようになり、安息香酸分子には大きな変化のない事がわかる。一方、PILM400混合系においては、混合直後から安息香酸による 1700cm^{-1} のピークは消失し、代わって 1604 、 1564 、 1435cm^{-1} に新たなピークが出現した。一般に、安息香酸イオンは、 1400cm^{-1} 付近に弱い対称伸縮振動による吸収ピークと、 1610 - 1550cm^{-1} 付近に強い非対称伸縮振動による吸収ピークを示すと報告されている。^{55), 56)} Fig.1-6(A),(B).には、各々安息香酸と安息香酸ナトリウムのIRスペクトルを示した。安息香酸ナトリウムは、 1700cm^{-1} のピークがはっきりと消失しており、イオンとしての吸収ピークが示されている。PILM400混合系は、安息香酸ナトリウムとよい一致を示している。このことより、PILM混合物中で安息香酸はそのイオン形で存

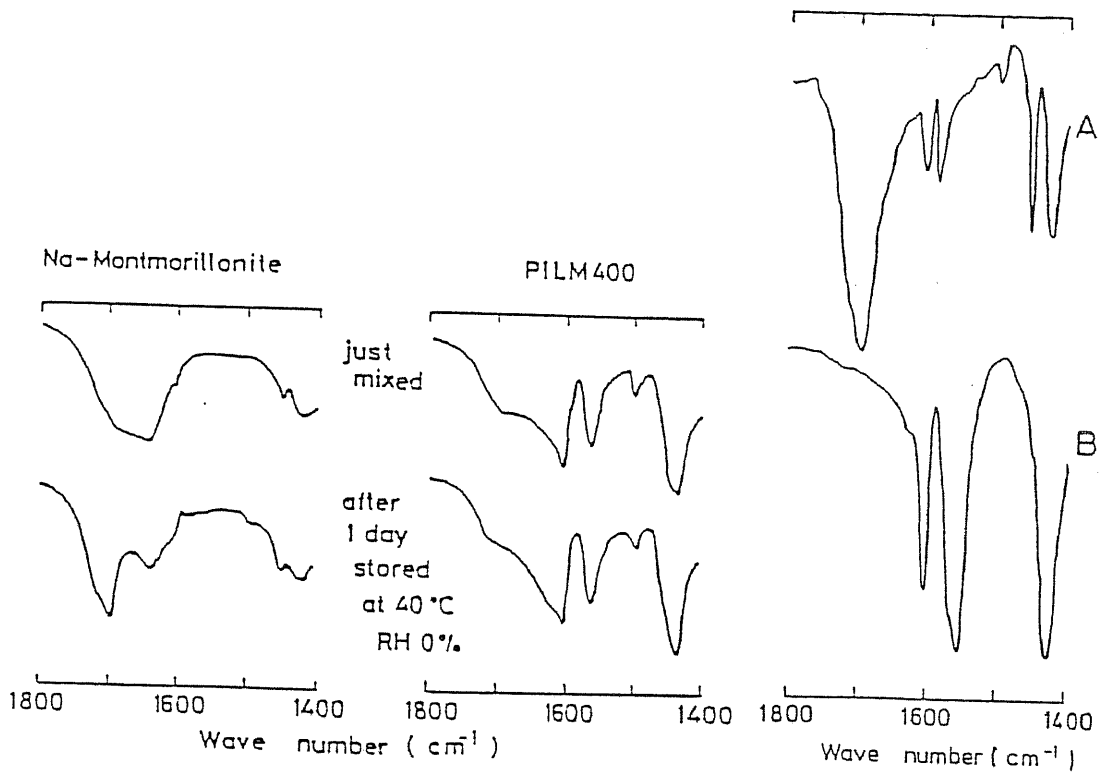


Fig.1-6. IR Spectra of the Mixtures of 10% Benzoic Acid and Either 90% Sodium Montmorillonite or 90% PILM400

(A), benzoic acid; (B), sodium benzoate

在しているものと考えられた。

さらに Fig.1-7.には 40% 安息香酸含有の混合物の IR スペクトルを示す。Na-モンモリロナイト混合物では、DSC 測定の前後で IR スペクトルに変化は認められなかったものの、PILM 400 混合物では DSC 測定後、先の安息香酸 10% 混合系と同様に 1700cm^{-1} のピークが消失し、 1604 、 1564 、 1435cm^{-1} にピークが出現している (Fig.1-7(C))。このことは混合物中で安息香酸がイオンになっていることを示しており、混合率の大きな場合においても低混合率時と同様の挙動をとる事が認められた。

先の DSC 測定において、PILM 200 および PILM 400 混合系における 2nd run で DSC 測定の吸熱ピークが消失したのは、安息香酸が化学種を変えて PILM 中に存在しているためと考えられ、安息香酸と PILM 表面での相互作用には、薬物のイオン化が関わっていることが明らかになった。つまり PILM の層間表面には Al^{3+} などの陽イオンが多く存在しており、気相中に存在する安息香酸分子は陰イオンに変化しその表面に分散するものと考えられる。また粉末 X 線回折の結果より考察された非晶質状態も安息香酸の分子形としてではなくイオン形をとって非晶質化していると考えることより矛盾なく説明できる。しかも 40% もの安息香酸をほとんどすべてイオン化させ得るのは、PILM が大きな比表面積を持つためと考えられる。安息香酸含量が 50% 以上になると、PILM の量に対して相対的に薬品の量が増えるため DSC 曲線の 2nd run でも結晶の融解ピークは消失せず、また IR 測定でも、 1700cm^{-1} の吸収ピークもはっきりと存在し、PILM としても安息香酸をイオンとして取り込む

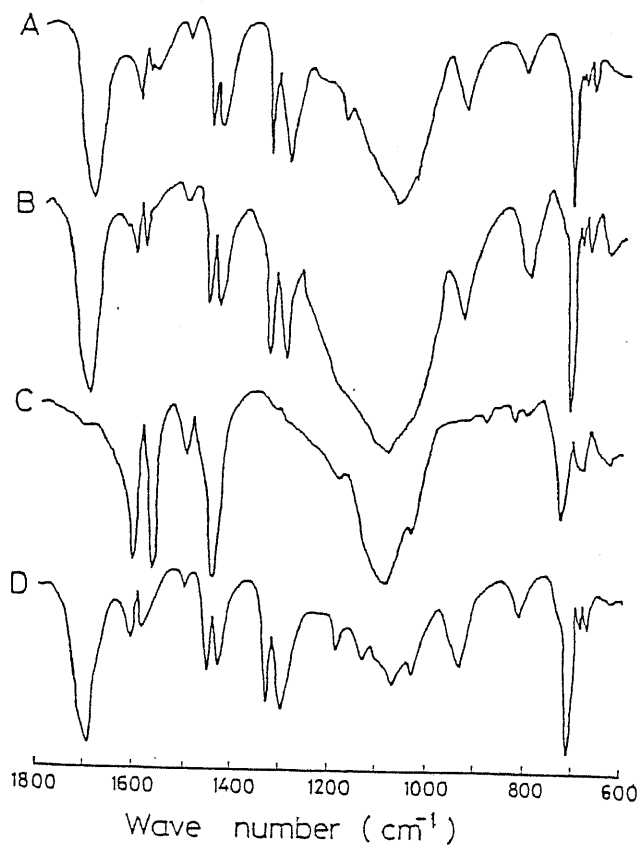


Fig.1-7. IR Spectra

(A), freshly prepared physical mixture of 40% benzoic acid and 60% PILM400; (B), after DSC measurement of the physical mixture of 40% benzoic acid and 60% sodium montmorillonite; (C), after DSC measurement of sample (A); (D), after DSC measurement of 40% benzoic acid and 60% PILM600.

All spectra were taken in KBr disks.

のに一定の capacity が存在し、それは細孔容積とも関係したものと考えられる。一方、P I L M 6 0 0 が大きな比表面積を持つものにもかかわらず、安息香酸がイオン化しないのは、600°C という加熱のため P I L M 6 0 0 では、P I L M 2 0 0、P I L M 4 0 0 と異なり細孔構造が一部壊れていること、あるいは層間表面に熱的变化等が生じたためと考えられた。

第5章 Na-モンモリロナイトおよびPILMとの混合物 からの医薬品の溶出

混合物からの医薬品の溶解性は、その医薬品の有用性、安全性を重要視する上で、またバイオアベイラビリティを論ずる上で重要である。⁵⁷⁾ 第3章の粉末X線回折測定よりPILM混合系において安息香酸は非晶質の状態が存在し、第4章のIR測定から安息香酸はイオンの状態で存在していることが示された。こうした存在状態の違いが医薬品の溶出挙動に与える影響について検討することは製剤を考える上で興味あることである。そこで、これらのPILM混合物およびNa-モンモリロナイト混合物を用いて、医薬品の水への溶出性について検討を行った。

Fig.1-8. にはNa-モンモリロナイトと安息香酸10% 混合物の溶出試験の結果を示す。これらのプロットには3回の実験結果の平均値および標準偏差を示してある。相対湿度(RH) 0%の保存条件の試料では、試料粉末からの安息香酸の溶出は溶出開始と同時に速やかに起こり、3分で全量の溶出が完了していることが認められた。このことはNa-モンモリロナイトのアルミノシリケート層間がより近接しているため安息香酸との相互作用が起こり難いからである。なおその後続く濃度低下は、サンプリング後にそれと同量の溶媒を加えたために起こったものである。一方、RH79%に保存した試料では、RH 0%保存試料と比較してはっきりと各時間の溶出量が低下していることが認められたが、この原因としてはアルミノシリケート層間に水が吸着し、粉末自体の重量が増加したが、水分含量の補正をしていないため、混合

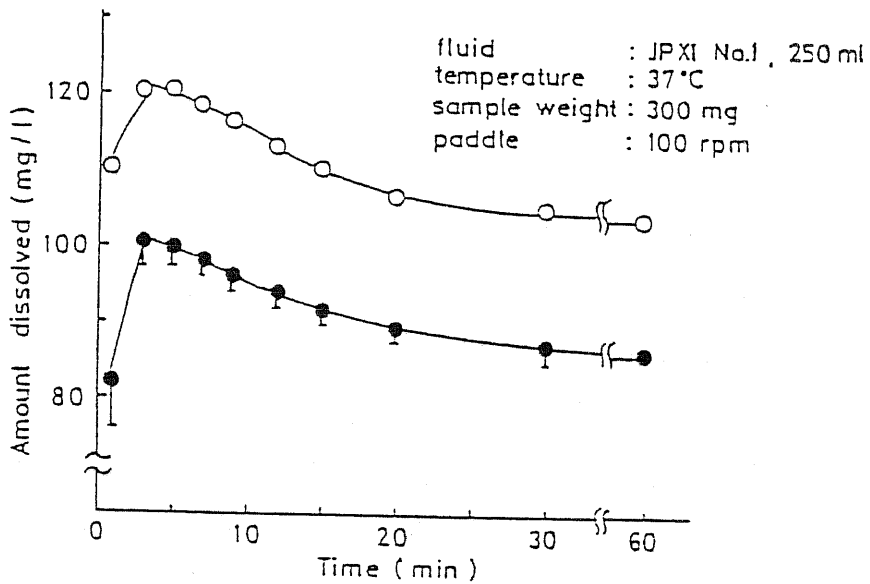


Fig.1-8. Releasing Patterns of Benzoic Acid from the Mixture of 10% Benzoic Acid and 90% Sodium Montmorillonite

○ : the mixture stored for 5 days at RH 0%, 40°C
 ● : the mixture stored for 5 days at RH 79%, 40°C

物中の安息香酸の絶対量が減少したからである。いずれの混合系においても、DSC、粉末X線回折、IR測定等で安息香酸とNa-モンモリロナイトとはほとんど相互作用は確認されておらず、ここで得られた結果は安息香酸結晶からの溶出パターンとも類似していることが認められた。

Fig.1-9,10.には各々、PILM200、PILM400混合系における安息香酸の溶出挙動を示す。各PILM混合系においては、Na-モンモリロナイト系とは異なり、安息香酸のPILM中からの溶出パターンは、特異的であることが示されている。つまりRH 0% 保存試料では、溶出開始3分以後も一定の値で安息香酸がPILM混合物中から溶出していた。RH79% 保存試料では0% 保存試料よりも溶出が一定になるまで時間がかかるものの、溶出開始15分後から一定な値で安息香酸が溶出していた。先の第3章の粉末X線回折測定から安息香酸は非晶質の状態で存在し、第4章のIR測定から安息香酸はイオン化した状態でPILM内に存在していると認められている。このような溶出パターンになったのは、PILM細孔内で安息香酸が、PILM表面と強いイオン結合をしているためと考えられる。また細孔を持つ物質からの溶出に対して、細孔中の空気を取り除くことにより溶出性が改善されたという報告があるが、⁵⁸⁾ ここで保存相対湿度条件により安息香酸の溶出パターンに違いが出たのは、PILMと安息香酸の相互作用の強さに分布のあること、また吸着水分が層間水として存在し、安息香酸とPILMとの相互作用に影響していることなどが考えられた。

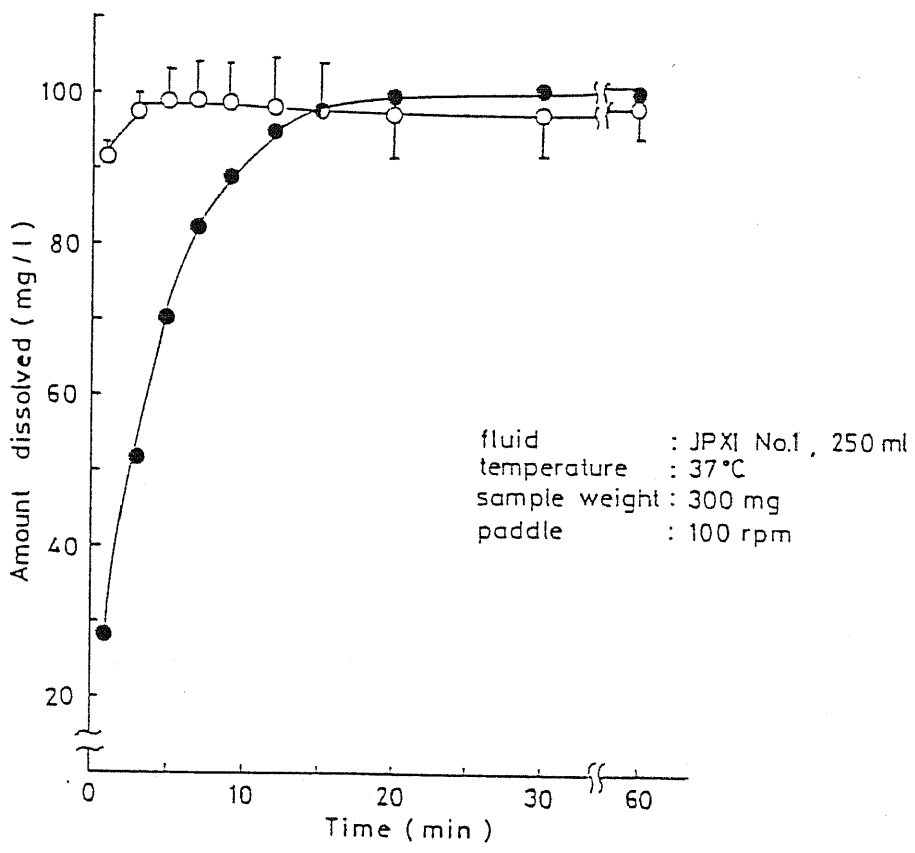


Fig.1-9. Releasing Patterns of Benzoic Acid from the Mixture of 10% Benzoic Acid and 90% PILM200

○ : the mixture stored for 5 days at RH 0% , 40°C
 ● : the mixture stored for 5 days at RH 79% , 40°C

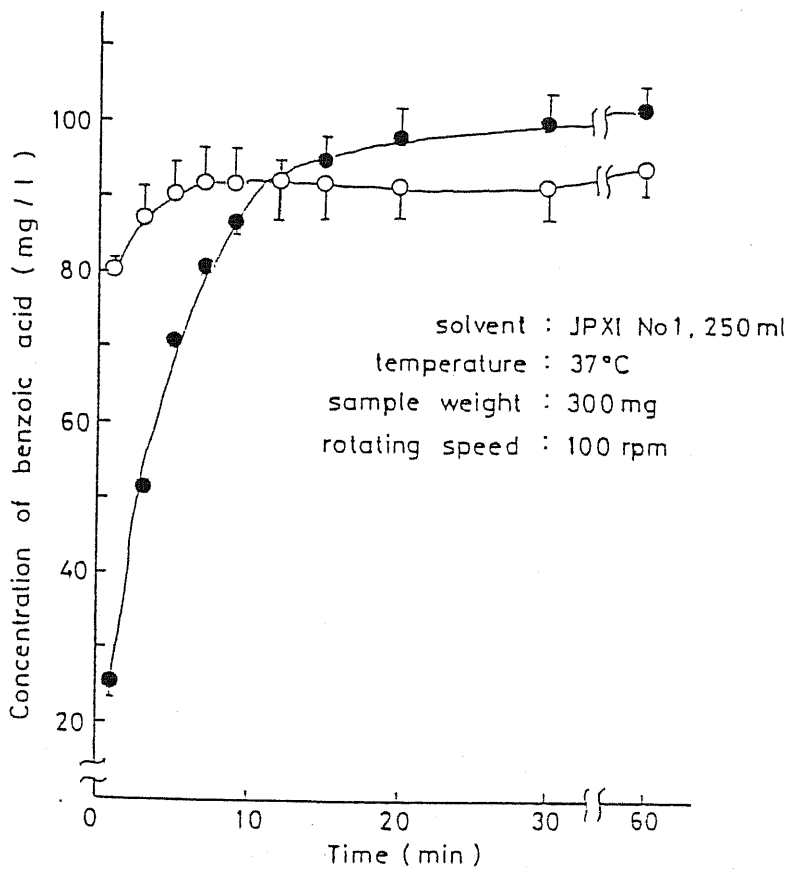


Fig.1-10. Releasing Patterns of Benzoic Acid from the Mixture of 10% Benzoic Acid and 90% PILM400

- : the mixture stored for 5days of RH 0% , 40 °C
- : the mixture stored for 5days of RH79% , 40 °C

第6章 Na-モンモリロナイトおよび各PILM共存下でのアスピリンの固体状態における安定性²¹⁾

医薬品製剤を考える上で重要で興味ある性質として、溶解性の他に製剤中での主薬の安定性があげられる。医薬品の安定性は、保存温度、湿度はもとよりその結晶状態、添加剤との間の相互作用により強く影響されることが知られている。⁵⁹⁾⁻⁶⁷⁾ 仲井等は多くの分散系中におけるアスピリンの加水分解挙動について実験を行っており、各種シクロデキストリン包接化合物、⁶⁸⁾ 混合粉砕物⁶⁹⁾ についての結果、CPG混合物系中での結果⁷⁰⁾ などで、それぞれの分散系に特有なアスピリン分解パターンを観察している。特にCPG混合系では、細孔内に存在するアスピリン分子は著しく早く分解し、かつ保存相対湿度の影響については通常認められている高湿度条件ほど分解速度の大きい現象が、より小さな細孔を持つCPG系で逆の現象として認められる⁷⁰⁾ など、細孔系内での挙動がこれまでの認識を越えた現象である可能性が示されている。本章では、こうした細孔系中での医薬品分子挙動に新たな知見を得ることを目的として、特にPILMは前章までに安息香酸を用いた実験で、医薬品分子と特異な表面上での相互作用のあることが認められており、二次元的で細孔構造を持つことと考え合わせて、医薬品の安定性に与える影響を明らかにすることは意義あることと思われる。

第1節 各混合系におけるアスピリンの分解に關与する

相対湿度の影響²¹⁾

Fig.1-11. にはNa-モンモリロナイトとアスピリン混合物中におけるアスピリンの安定性を、40°C、相対湿度(RH) 0%、31.3%、79% で保存し、アスピリンの残存率を検討した結果を示す。ここでは、RH79% の系でアスピリンの分解が最も早く起こっており、このことはモンモリロナイト層間に水が侵入することにより、層間が広がり表面積が大きくなるため、反応の場が増加したからと考えられる。またRH 0% の系では、早い分解のあと反応が極めてゆっくりと進んでいる。この初期の分解には、モンモリロナイト表面に初めから付着していた水が関与しているものの、RH 0% の乾燥条件下では、モンモリロナイト表面からの水の脱離の進行と共に分解反応が抑制されたためと考えられる。

Fig.1-12. には、各PILM混合系における各相対湿度条件保存後のアスピリンの残存率を示している。いずれの混合系においても、Na-モンモリロナイト系とは異なり、RH 0% に保存した場合が、最も早い分解を示している。この結果は、水溶液中、37°Cで最も安定な pH 2.32 における半減期約4日に匹敵する

²¹⁾ ほどの分解速度を示している。また生成条件の違いがはっきりとでており、PILMの製造時の加熱温度の低いほど分解速度が早くなっている。このことは、支柱構造中に含まれる水の影響が生じ、細孔構造に差が出ていることを示唆している。PILMは、Na-モンモリロナイトと異なり、0% 条件下でも層間内に細孔構造が維持されているため、アルミノシリケート層間に大

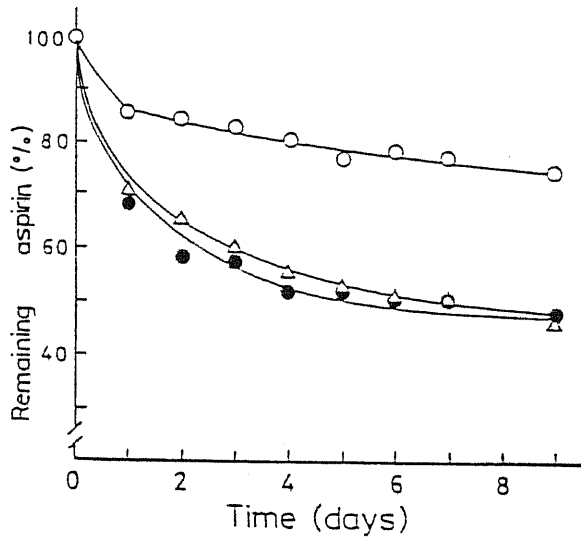


Fig.1-11. Decomposition Kinetics of Aspirin in the Mixture of 5% Aspirin and 95% Sodium Montmorillonite at 40°C

(○), RH 0%; (△), RH31.3%; (●), RH79%.

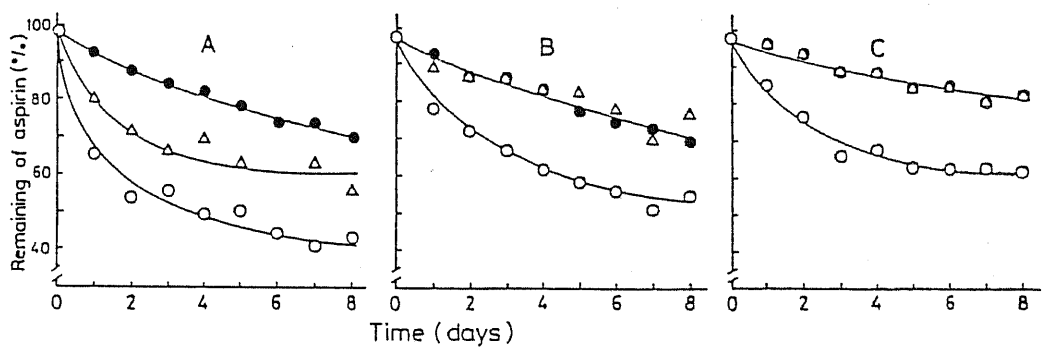


Fig.1-12. Decomposition Kinetics of Aspirin in the Mixture of 5% Aspirin and 95% PILMs at 40°C

(A),PILM200-aspirin; (B),PILM400-aspirin; (C),PILM 600-aspirin. (○),RH 0%; (△),RH 31.3%; (●),RH 79%.

きな比表面積を持つからと考えられる。

第2節 混合物中のアスピリン結晶の経時変化に対する 粉末X線回折測定²¹⁾

Fig.1-13.は、P I L M 2 0 0とアスピリン 5% 混合物の混合直後の試料と、40°C、各相対湿度で保存3日後および10日後の混合物の粉末X線回折図を示す。混合直後において、アスピリン結晶の回折ピークが $2\theta = 8^\circ$ 、 15.5° に認められるが、10日目の保存試料において、RH 0%に保存したものはアスピリンの回折ピークが消失している。つまり低相対湿度条件では、アスピリン分子は安息香酸で考えたのと同様に、結晶から昇華した分子が容易に細孔構造中に侵入し、非晶化していくものと認められ、こうした非晶質状態が、早い薬品の分解挙動と結びついているものと考えられた。なおアスピリンの場合は、保存前後のIRスペクトル測定に結果においても顕著なイオン化は認められず、分子状態としては分子形のままであることが認められている。一方、相対湿度の比較的高い条件の場合、結晶から非晶質への転移速度は極めてゆっくりとしており、そのため見かけ上アスピリンの分解速度は低湿度条件よりゆっくりとしたものと考えられた。RH 31.3%、79%に保存した試料は、10日目においてもなおアスピリン結晶による回折ピークがはっきりと観察され結晶のままで存在している。さらにアスピリンの分解生成物であるサリチル酸の回折ピークはどの系においても認められず、UV測定からは系内に残っていることが確かめられていることから、生成したサリチル酸も非晶質として細孔内に存在していると考えられた。

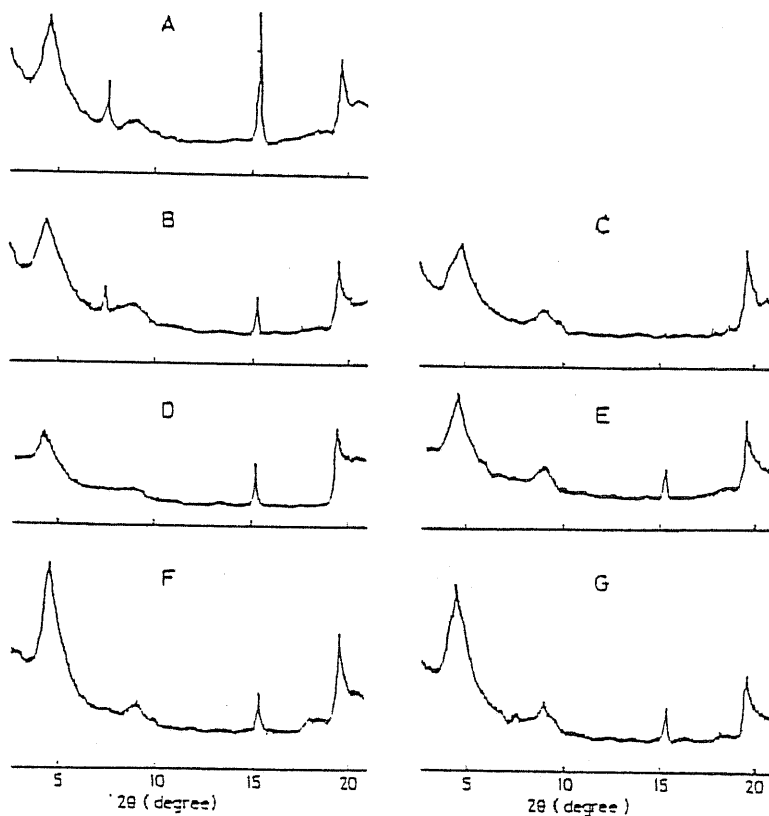


Fig.1-13. Powder X-Ray Diffraction Patterns of the Mixture of 5% Aspirin and 95% PILM200 at 40°C

(A), immediately after mixing; (B), after the storage for 3 day at RH 0%; (C), 10 day at RH 0%; (D), 3 day at RH 31.3%; (E), 10 day RH 31.3%; (F), 3 day at RH 79%; (G), 10 day at RH 79%.

第3節 アスピリンの安定性に関するピラーの構成成分の影響²¹⁾

アスピリンとP I L M混合系において、相対湿度 0% の系でアスピリンの分解が最も早かった。このことはピラーの構成成分の持つ性質とも考えられ、ピラーの構成成分であるアルミナ (Al_2O_3) および水酸化アルミニウム ($Al(OH)_3$) とアスピリンとの混合系でアスピリンの安定性を検討した。Fig.1-14.には、 $40^\circ C$ 、RH 0%、31.3%、79% で保存し、アスピリンの残存率を検討した結果を示す。 Al_2O_3 、 $Al(OH)_3$ 両混合系とも、相対湿度の高い系の方が分解が促進されていた。また分解速度も第1節に示したP I L M系よりも著しく遅く、ピラーの構成成分が特異的に作用しているとは認められない。このことからP I L M混合系でアスピリンの分解に関する主たる部位は、層間細孔内のアルミノシリケート層にあると考えられる。

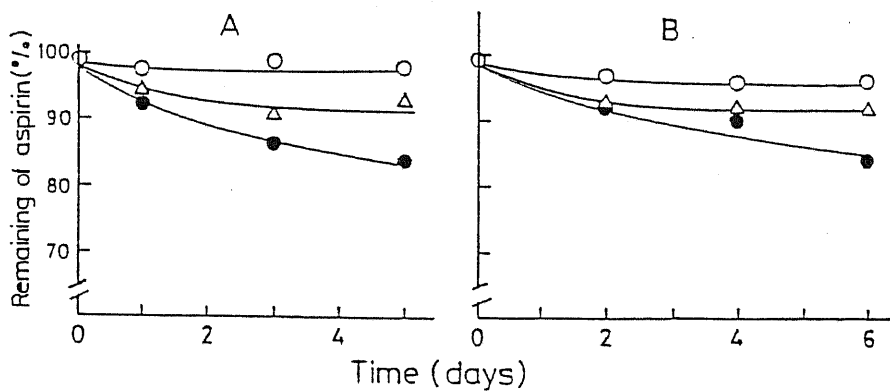


Fig.1-14. Decomposition Kinetics of Aspirin and Either 95% Al₂O₃ or 95% Al(OH)₃ at 40°C

(A), Al₂O₃-aspirin; (B), Al(OH)₃-aspirin ;
 (○), RH 0%; (△), RH 31.3%; (●), RH 79%.

第4節 考察

モンモリロナイト層間内の水（層間水）は相対湿度20- 25% 以上で保存した場合に存在するとされている。⁴⁸⁾ この層間水の状態は、陽イオンに配位している水、自由水、アルミノシリケート層に配位している水の3種類が考えられている（Fig.1-15.）。

⁷²⁾ Na-モンモリロナイト混合系で、RH79% およびRH31.3% 条件下でアスピリンの加水分解が促進されたのは、水の侵入により、層間が広がったため反応の場が増大し、さらに層間水のうちでも自由水が増えたからと考えられる。RH0% 条件下では、層間水が存在しなくなるためアスピリンの分解が抑制されたものと考えられる。一方、PILM混合系では、アスピリンは気相を介してPILM細孔内へ取り込まれ分解が起こる。PILM細孔内のアルミノシリケート層表面の固体酸としての働きが⁷³⁾ 一層分解を促進するように作用していることも考えられ、また乾燥条件下でもアスピリンの加水分解が促進されたのは、この分解に関与する水が、RH0% でも存在するPILM支柱構造を構成する水と考えると説明できる。一方、RH79% の条件下でRH0% に比べ、分解速度が遅くなったのは、細孔内への外部からの水の侵入がアスピリンよりも早く起こり、細孔内表面の活性サイトを水で覆ってしまったためと考えられる。

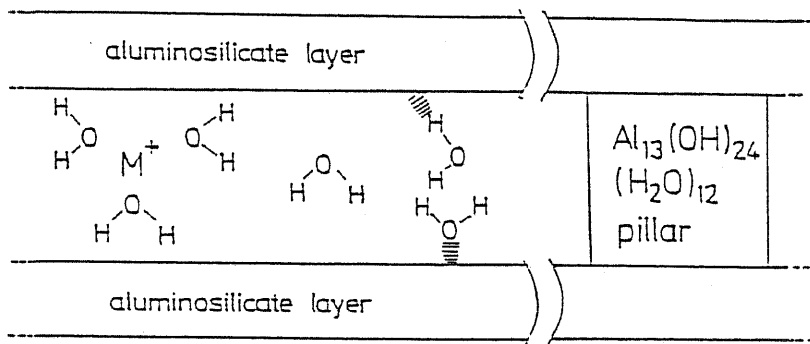


Fig.1-15. Water Environments in the Interlamellar Regions of Montmorillonite and PILM

第 2 編

多孔性ガラス粉体中の医薬品結晶の熱的性質

第 1 編において、モンモリロナイトのアルミノシリケート層間に支柱構造を造ることでモンモリロナイトに細孔構造を持たせ、新たな細孔性の素材である P I L M を合成し、この物質と医薬品分子との間に発現する相互作用に対し検討してきた。さてこれまで取り上げてきた P I L M の他にも多孔性物質は数多くあり、ゼオライト、シリカゲルや日本薬局方収載品として活性炭、合成ケイ酸アルミニウムなどがあげられる。多孔性物質と医薬品との相互作用は前編で述べた通り複雑であり、細孔径に多くの場合分布を持っていることも大きな要因となっている。多孔性材料の興味ある現象を解明するため、本編では P I L M よりも表面構造が比較的簡単で、しかも細孔径の制御された多孔性ガラス粉体 (Controlled Pore Glass : C P G) を用いて、C P G - 医薬品混合物中の医薬品結晶の挙動を検討した。C P G は逆浸透圧法による海水の脱塩や高純度化、⁷⁵⁾⁻⁷⁶⁾ 生化学への利用として各種酵素の固定化担体、⁷⁷⁾⁻⁷⁸⁾ 触媒の担体、⁷⁹⁾ さらに吸着剤、⁸⁰⁾ 高温における気体の分離^{81), 82)} などに利用されており、製剤学領域への応用として充分利用できる素材⁸³⁾ であり、仲井等はすでに均一な細孔径を持つ C P G と医薬品との混合系において生じる医薬品の非晶質化について報告している。⁸⁴⁾ 本編においては先に得られた実験結果をもとにして更に、この C P G と医薬品として安息香酸との混合による安息香酸の含量に対して検討した。さらに小さい細孔径を持つ C P G と、大きい細孔径を持つ C P G

とのCPG-CPG混合物中の安息香酸の各CPGへの分布性、
すなわち各CPGに対する安息香酸の親和性に対しても検討した。

第1章 多孔性ガラス粉体と医薬品低混合率混合物の粉末X線回折測定およびDSC測定

Fig.2-1.は、CPG120:95%と安息香酸5%混合物の粉末X線回折図とDSC曲線を示す。混合直後の粉末X線回折測定において、安息香酸結晶の回折ピークである $2\theta = 8^\circ$ 、 16° 、 17° において認められず、CPGのみの場合と区別できないハローパターンとなっている。このことは、安息香酸が混合直後に気相を介してCPGの細孔内もしくは表面に非晶質となって存在していることを示唆しており、またこの系のDSC測定において安息香酸の結晶の融解に基づく吸熱ピークが認められないこととも一致している。混合直後に医薬品が非晶質の状態に変化するのとは、第1編で示したPILM系と同様であるが、CPG混合系はPILM混合系と異なり、IRスペクトルの測定より安息香酸はイオン化した状態でCPG表面に存在しているのではなく混合前後において、IRスペクトルに変化は殆ど認められず分子形としてあるものと認められた。

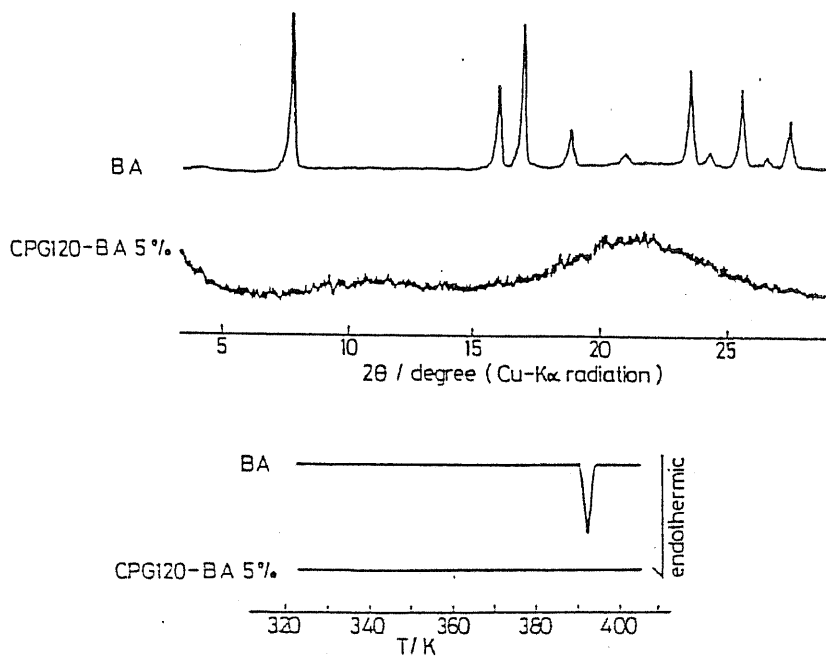


Fig.2-1. Powder X-Ray Patterns and DSC Curves of the Mixture with CPG120 and Benzoic Acid 5%

第2章 多孔性ガラス粉体と医薬品結晶の含量変化に伴う

DSC挙動

第1節 CPG120混合系

Fig.2-2.には安息香酸含量を 10% から 70% に変化させた場合の CPG120 との混合物の DSC 曲線の 1st run および 2nd run を示す。含量 10% 混合系においては、先に Fig.2-1. に示した混合系の場合と同様に、安息香酸の融解による吸熱ピークが観察されなかった (Fig.2-2(a))。また安息香酸含量 20%、30% および 40% の混合物では 370K 付近にブロードな吸熱ピークが認められた (Fig.2-2(b))。しかしこのブロードなピークは、安息香酸本来の融解ピーク温度 (392K) よりも低温側であった。安息香酸含量が 50% 以上の場合、380K 付近のブロードな吸熱ピークと 392K の鋭い吸熱ピークの 2 つのピークが観察された (Fig.2-2(e)、(f)、(g))。380K 付近の吸熱ピークの特徴は混合率 40% 以下の試料と同様に安息香酸の m.p. よりも低温側に現れたブロードなピークであると考えられる。もう一方の高温側に認められる鋭い吸熱ピークは、安息香酸本来の融解ピーク温度 (392K) と一致していることから、この鋭いピークは CPG120 と相互作用を起こさずに存在している過剰な安息香酸結晶に基づくものと考えられる。また各混合系においてその 2nd run の場合、それぞれ低温側にシフトし、しかもそのピークは 2 つのピークトップを持つようになった。またこの 2 つのピークは 3rd run、4th

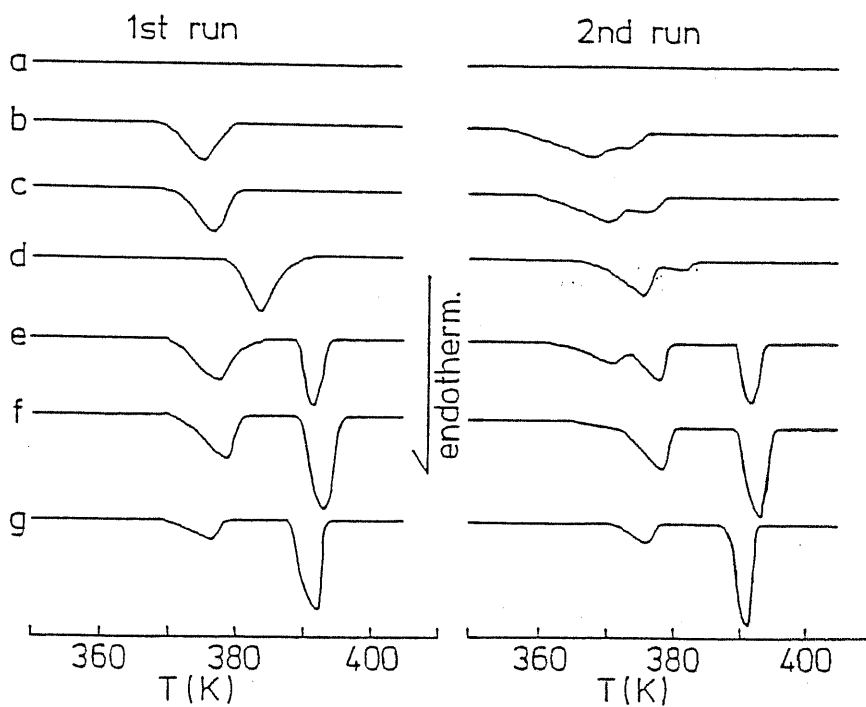


Fig.2-2. DSC Curves of CPG120-Benzoic Acid Systems
 (a), benzoic acid 10%; (b), benzoic acid 20%; (c),
 benzoic acid 30%; (d), benzoic acid 40%; (e), benzoic
 acid 50%; (f), benzoic acid 60%; (g), benzoic acid 70%.
 Heating rate, 4K/min.

run においても観察され、そのうえ、2nd run までDSC測定を行った試料を1日放置後に、その 3rd run を測定しても観察されたことより、この2つのピークトップを持つピークは、1st run の熱履歴により低温側でのブロードな吸熱ピークを示した状態がさらに2つの状態をとることを示唆している。ところで以上の結果は、先に仲井等により提唱された、結晶、乱れを多く含む結晶状態、表面吸着状態を含むアモルファスを仮定した 3 phase model¹⁹⁾ にも適合しており、この点については以後第5章において述べる。

第2節 CPG 240 混合系

Fig.2-3. にCPG 240 混合系について測定したDSC曲線を示す。安息香酸 10% 混合系では、CPG 120 混合系の場合と同様に、何等吸熱あるいは発熱ピークは観察されなかった (Fig. 2-3(a))。混合率 40% 以下の各系においては、ブロードな吸熱ピークが観察された。しかしこのピークはCPG 120 混合系よりも10K 高温側 (380K 付近) に認められた (Fig.2-3(b)、(c) (d))。また混合率 50% 以上の系では、1st run で2つの吸熱ピークが観察された (Fig.2-3(e)、(f)、(g))。このうち低温側に認められるピークは、CPG 120 混合系と比べ、DSC曲線上で、ピークの始まりが高温側にシフトしているためピーク形はCPG 120 系よりもはっきりと認められるようになっている。

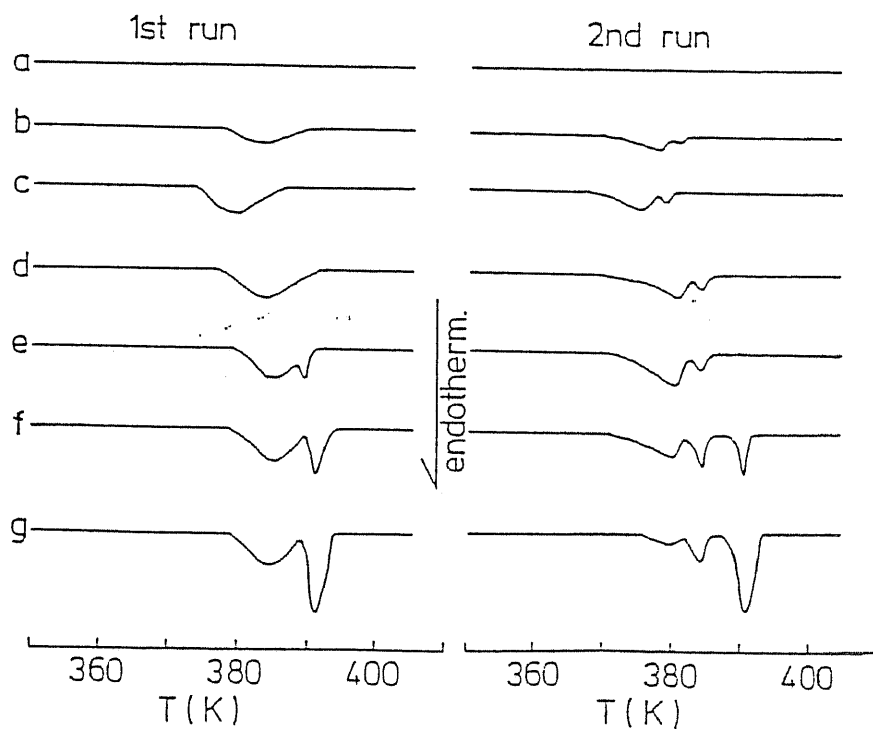


Fig.2-3. DSC Curves of CPG240-Benzoic Acid Systems
 (a), benzoic acid 10%; (b), benzoic acid 20%; (c),
 benzoic acid 30%; (d), benzoic acid 40%; (e), benzoic
 acid 50%; (f), benzoic acid 60%; (g), benzoic acid 70%.
 Heating rate, 4K/min.

さらに 2nd run においても、そうした傾向はよりはっきりとしており、ピークは顕著に認められるようになった。混合率50%の試料において安息香酸の結晶の融解ピークは 2nd run では消失しておりCPG120との混合系とは顕著に異なる点である。このことは加熱により安息香酸が融解することで、表面に存在していた安息香酸結晶がCPGの細孔中へ侵入していくことがCPG240系では可能であり、容易であることを示すものである。

以上の結果は、CPGの細孔径の大きさが混合物中での安息香酸の存在し得る状態に大きな影響を持っていることを示すものである。

第3章 多孔性ガラス粉体と医薬品混合物の加熱過程における医薬品の結晶性の変化

第2章において、CPG120混合系およびCPG240混合系で、安息香酸の混合率10%の場合、DSC曲線上にいずれの混合系でも安息香酸結晶の融解に基づく吸熱ピークは観察されなかった。そこでCPG240混合系における安息香酸の結晶性を粉末X線回折測定より検討した。Fig.2-4.にCPG240と安息香酸10%混合物の混合直後とDSC測定を2nd runまで行った試料の粉末X線回折図を示す。混合直後の試料において $2\theta = 8^\circ$ に観察される回折ピークは、混合物中の安息香酸結晶によるものである。したがって第1章で示した5%混合系と異なり、混合直後は明らかに結晶として安息香酸はCPG混合物中に存在していたことになる。しかしDSC測定後の試料において、 $2\theta = 8^\circ$ の結晶の回折ピークは消失していた。このことは、CPGの細孔外もしくは表面上で結晶として存在していた安息香酸が、加熱過程で細孔内へ気相を介して移行し、非晶質状態に変化したと考えられる。そのためこの10%混合系の場合、DSC曲線上にはっきりとした融解による吸熱ピーク観察されなかったものと推定される。さらに混合率が20%以上の試料において、DSCの2nd run測定後の試料においても安息香酸の結晶の回折ピークは強度が弱まっているものの認められ、DSC曲線上に認められた吸熱ピークと対応する結果であると考えられた。

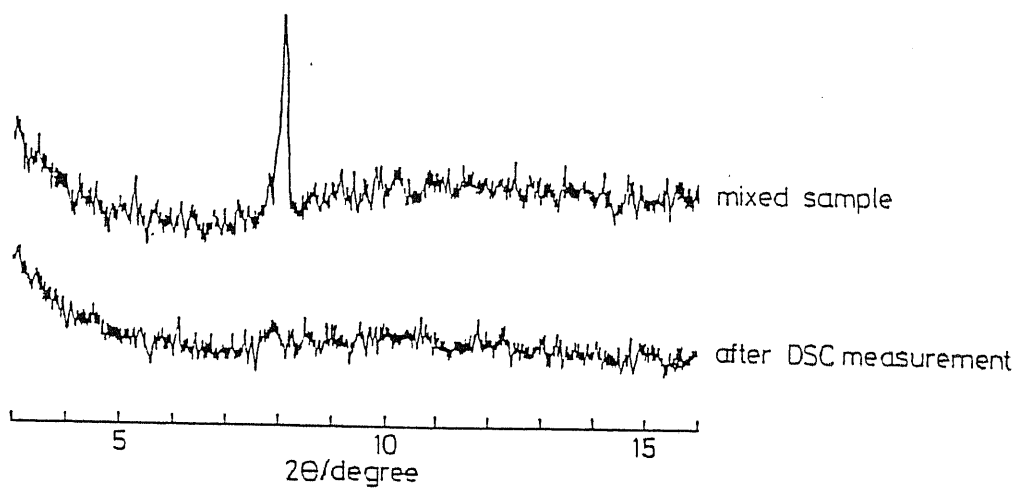


Fig.2-4. Powder X-Ray Patterns of the Mixture of CPG240 and Benzoic Acid 10%

第4章 多孔性ガラス粉体の細孔径の違いが医薬品混合物の DSC挙動に与える影響

第2章において、細孔径の大きさによりCPG混合物中の安息香酸のとり得る状態に変化が認められた。そこでCPGの細孔径の大きさを70ÅのCPG75から1000ÅのCPG1000までを用いて、安息香酸の混合物を調製しDSC測定を行った。なお試料は、低温にブロードなピークのみが観察される30%混合系と、安息香酸の融解ピークも観察される60%混合系に対して行った。

第1節 安息香酸 30% 混合系

Fig.2-5.は安息香酸量30%と一定にし、70Åから1000Åの細孔径の大きさの異なるCPGとの混合物のDSC曲線を示す。ここで、安息香酸の融点より低温側に認められるブロードな吸熱ピークは、細孔径の大きさが大きくなるに従い、高温側にシフトして行き、CPG1000では安息香酸本来の融解ピーク温度(392K)に一致している。また2nd runでは500Å以下の細孔を持つCPGで、2つのピークの出現が見られたが、細孔径が大きくなるとその区別は、はっきりとしなくなった。こうした2つのピークの出現については、そのうちの一つがCPG表面近傍での安息香酸分子によるものであり、他の一つが表面との相互作用より安息香酸分子同士の集合体としての性質を反映したものであ

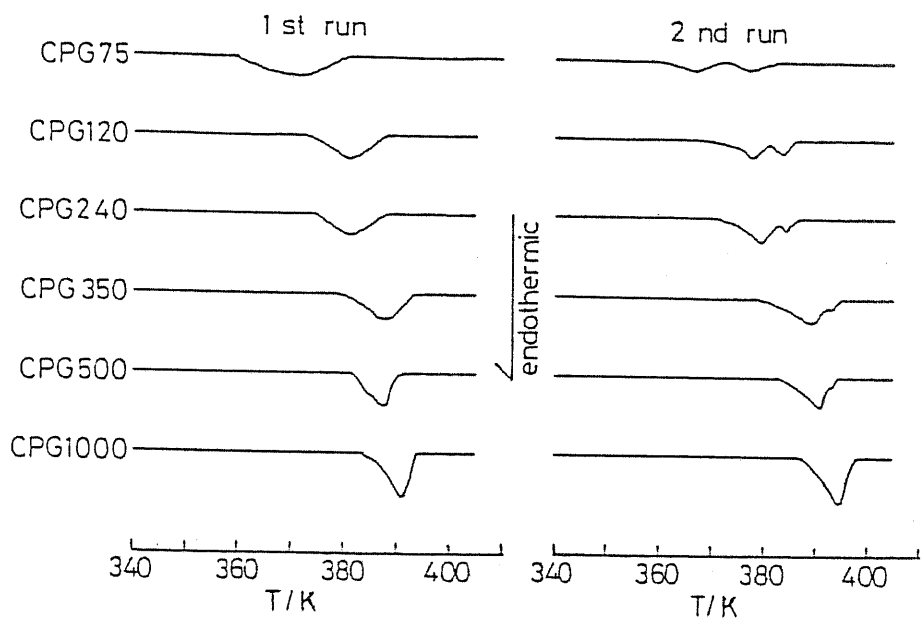


Fig.2-5. DSC Curves of the Mixture of Benzoic Acid 30% and Various CPGs

Heating Rate, 4K/min.

るという考えもあるが、詳しくはなお現在においても検討中である。

第2節 安息香酸 60% 混合系

Fig.2-6. は安息香酸 60% と一定にして、30% 混合系と同様に、用いたCPGの細孔径の違いによるDSC曲線の変化を示す。この混合系では、30% 混合系よりも、低温側に観察されたブロードな吸熱ピークが高温側へシフトする挙動が顕著に認められた。しかし、CPG350以上になるとブロードなピークは鋭いピークと重なり合い、CPG1000ではもはや鋭いピーク1本だけになってしまっている。さらにその2nd run では、CPG500までは3つの吸熱ピークが認められが、CPG1000では1st run 同様に1つの鋭いピーク、すなわち安息香酸結晶の融解に基づく吸熱ピークだけになった。

以上、細孔径の変化に基づき安息香酸含量を変化させると、混合率60%以上で2つの吸熱ピークが認められた。高温側の鋭い吸熱ピークは、結晶の融解に基づくものであり、またブロードなピークは、細孔径の大きさが大きくなるに従い、徐々に結晶の融解ピーク温度へ近付いて行くという特徴的な挙動を示し、結晶とは異なるものの、一定の潜熱を示す状態のあることが認められた。さらにCPGの細孔径の小さい混合系で、混合率10%以下において、DSC曲線上に何等吸熱ピークが認められない吸着状態あ

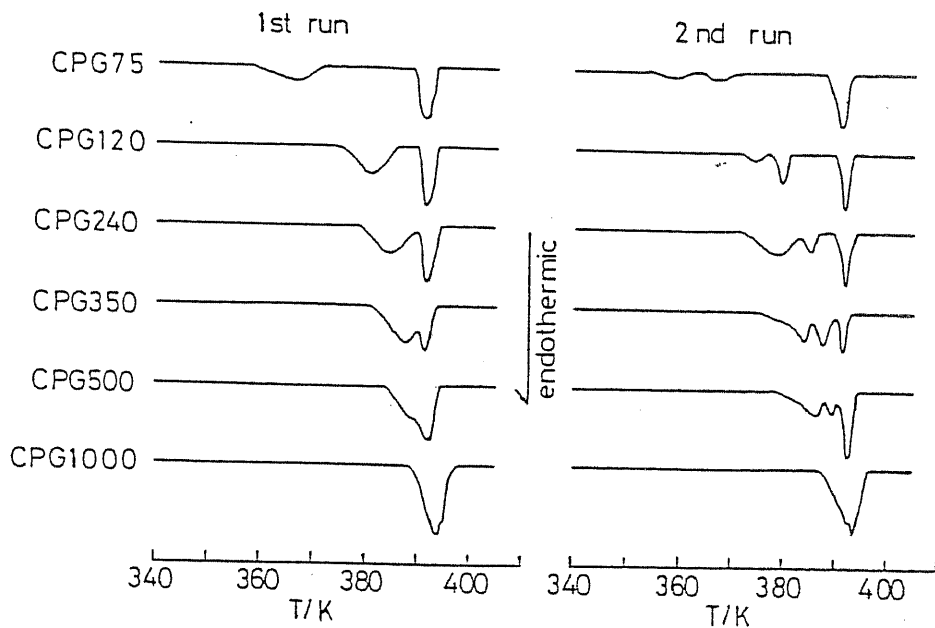


Fig.2-6. DSC Curves of the Mixture of Benzoic Acid 60% and Various CPGs

Heating rate, 4K/min.

るいは非晶質状態ともいえる3つめの状態が存在することが示された。

第5章 多孔性ガラス粉体と医薬品との混合物中における医薬品の3つの状態の定量

第1章、第2章、第3章、および第4章から医薬品とCPGとの混合系において、3つの状態が存在することが示唆された。すなわち低混合率ではDSC曲線上にピークが認められない状態、これは粉末X線回折測定で結晶による回折ピークが認められないのでCPG内で非晶質もしくは吸着した状態で存在している場合である。さらにDSC曲線上で、安息香酸の融点よりも低温側に認められるブロードなピークを示す場合、また安息香酸の結晶の融解に基づく吸熱ピークを示す場合である。これらの3つの状態をスキマティックに示した図を Fig.2-7. に示す。DSC曲線上で、m.p. での鋭いピークを phase 1、ブロードなピークを示す状態すなわち結晶格子に乱れを生じた状態を phase 2、DSC曲線上で何等熱の出入りが検知されない状態、すなわち非晶質もしくは表面に吸着した状態を phase 3 と呼ぶことにした。⁷⁰⁾ そこでDSC曲線上に現れた吸熱ピーク面積から熱量を算出し、さらにその熱量から3つの状態の定量化を行った。phase 1 および phase 2 は、各々のピーク面積より求め、phase 3 は初めに混合した安息香酸含量から、phase 1 および phase 2 量を差し引いて求めた。

Fig.2-8.には、CPG 1 2 0混合系、CPG 2 4 0混合系およびCPG 1 0 0 0混合系において、CPG 1mg に対し安息香酸量を増加させた場合の3つの状態量を示している。CPG 1 2 0混合系の場合、phase 1 は、安息香酸量が 0.75mg まで零値を示

phase 1: crystal

phase 2: disordered structure

phase 3: amorphous or adsorbed
on the pore walls

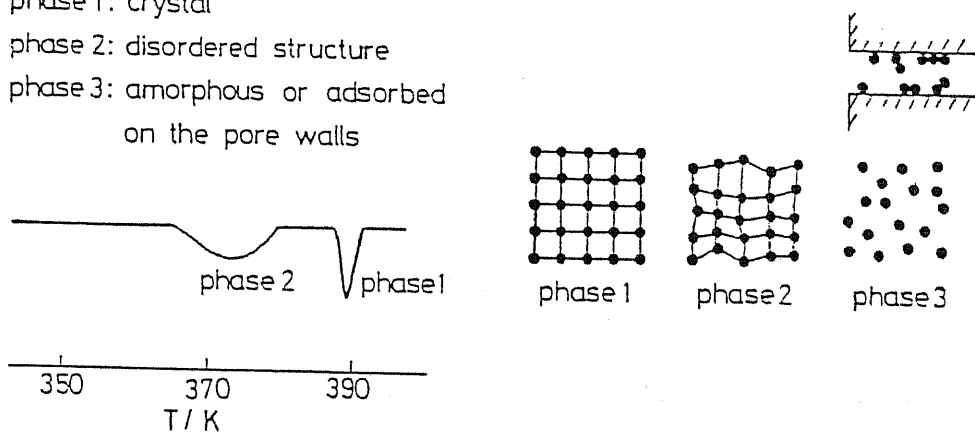


Fig.2-7. DSC Curve and the Model Structures of Benzoic Acid-CPG System

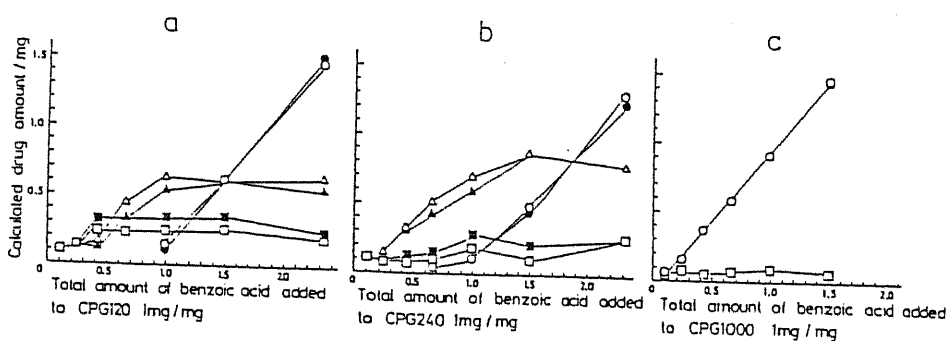


Fig.2-8. Relationship between Total Amount of Benzoic Acid added to the CPGs and Calculated Amounts of the Three Phases

(a), CPG120 mixture; (b), CPG240 mixture; (c), CPG1000 mixture. ○: phase 1, 1st run; △: phase 2, 1st run; □: phase 3, 1st run; ●: phase 1, 2nd run; ▲: phase 2, 2nd run; ■: phase 3, 2nd run.

し、1.0mg 以上の混合量で直線的に増加した。phase 2 の量は、約 1.0mg まで増加し一定値すなわち飽和量を示した。phase 3 量は約 0.4mg で飽和量となった (Fig.2-8(a))。2nd run では、phase 2 の飽和量が減少し、その量に見合うだけ phase 3 量の飽和量が増加した。CPG 240 混合系では、CPG 120 の系と同様に phase 1 が出現すると、安息香酸混合量が増加するに従い、直線的に増加した。しかし phase 2 は安息香酸が 1.5mg まで飽和せず、phase 2 の状態に存在する安息香酸が増加していた。2nd run では、CPG 120 混合系と同様に phase 3 の飽和量が増え、その代わりに phase 2 の飽和量が減少した。CPG 1000 混合系において、phase 1 の値は混合量に従い直線的に増加しているが、DSC 曲線上には phase 2 のブロードな吸熱ピークが認められなかったため、phase 2 は存在しないものと考えられた。しかし 0.1mg 程度の安息香酸の関与している phase 3 が存在した。この phase 3 は CPG 120 混合系および CPG 240 混合系よりも小さな値であった。

同一孔径 CPG に薬品濃度を变化させ混合した系の DSC 測定より想定した phase 1、phase 2 および phase 3 の状態のうち、phase 3 が最も医薬品のとり易い状態であり、続いて phase 2、phase 1 の順であると考えられた。したがって以上のことより、CPG との混合系中では結晶は存在しにくく、より安定な状態へ医薬品分子は優先的に移っていくことが示唆された。

第6章 細孔径の異なる2種の多孔性ガラス粉体と医薬品混合物中における医薬品の存在性

第5章において、CPG混合物中で医薬品分子はより安定な状態へ優先的に移動して行くことが示唆された。そこでこれらのことを明らかにするため、細孔径の異なるCPGであるCPG120およびCPG1000の2種を用いて混合物を調製し、さらに医薬品を混合し、混合物中の医薬品の挙動をDSCにより検討した。また溶解後のUV測定からも各CPG中に存在した医薬品濃度を詳細に検討した。

第1節 CPG120-CPG1000混合物における 医薬品のDSC挙動

Fig.2-9.に安息香酸含量20%と一定とし、CPG120とCPG1000との重量比を変えて混合した混合物のDSC曲線の1st run および 2nd run を示す。1st run において、CPG120 : CPG1000の割合が2 : 8の場合、2つのピークが観察された (Fig.2-9(a))。一方は 375K 付近から始まるブロードな吸熱ピークであり、もう一方は 392K 付近の鋭いピークである。第2章一第1節の Fig.2-2(b) に示したCPG120混合系において示したDSC曲線と比べると、この低温側のブロードなピークはCPG120と相互作用している安息香酸によるものであり、鋭いピークはCPG1000が共存しているために現れ

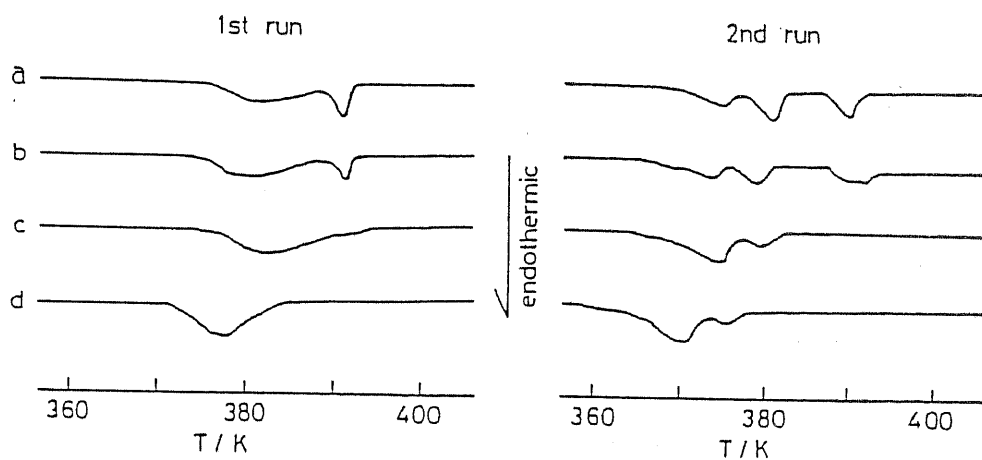


Fig.2-9. DSC Curves of Benzoic Acid 20% Mixed with the CPG120-CPG1000 Mixtures

(a), CPG120:CPG1000 = 2:8 ; (b), CPG120:CPG1000 = 3:7 ;

(c), CPG120:CPG1000 = 4:6 ; (d), CPG120:CPG1000 = 6:4.

Heating rate, 4K/min.

る安息香酸結晶によるものと考えられる。またその 2nd run においても各々の CPG に関与している吸熱ピークが認められる。しかしこの場合、重量比にして CPG 120 が僅か 20% 程度で、混合物中の安息香酸は、細孔径の小さい CPG 120 と相互作用していることになる。さらに CPG 120 の割合が増えることでその影響はより顕著に現れ、CPG 120 : CPG 1000 が 4 : 6 になると CPG 1000 に関与する安息香酸の鋭いピークがもはや認められなくなり、低温側のブロードな吸熱ピークのみとなっている。このことは加熱過程で安息香酸が CPG 120 の方へより優先的に存在して相互作用していることを示唆している。

以上のことをより定量化するため、DSC 曲線のピーク面積から求めた熱量から、各 CPG と相互作用している安息香酸量を縦軸にとり、横軸に CPG 120—CPG 1000 混合物中の CPG 120 の重量分率をとってプロットした結果を Fig.2-10. に示す。CPG 120 の割合が 10% ほどで、混合物中の全安息香酸量の 50% 以上が CPG 120 中に存在していることが認められた。さらに CPG 120 の割合が 45% では混合物中の全安息香酸が CPG 120 に存在している結果となった。DSC 曲線上で示された CPG 120—CPG 1000 混合物中の安息香酸は、明らかに小さい細孔径を持つ CPG 120 と相互作用していた。そこで次節では、このような挙動が DSC 測定による加熱過程でのみ認められるのかを検討するため、DSC 測定後の試料を取り出し、各 CPG への安息香酸の存在率を直接溶出させることにより求めた。

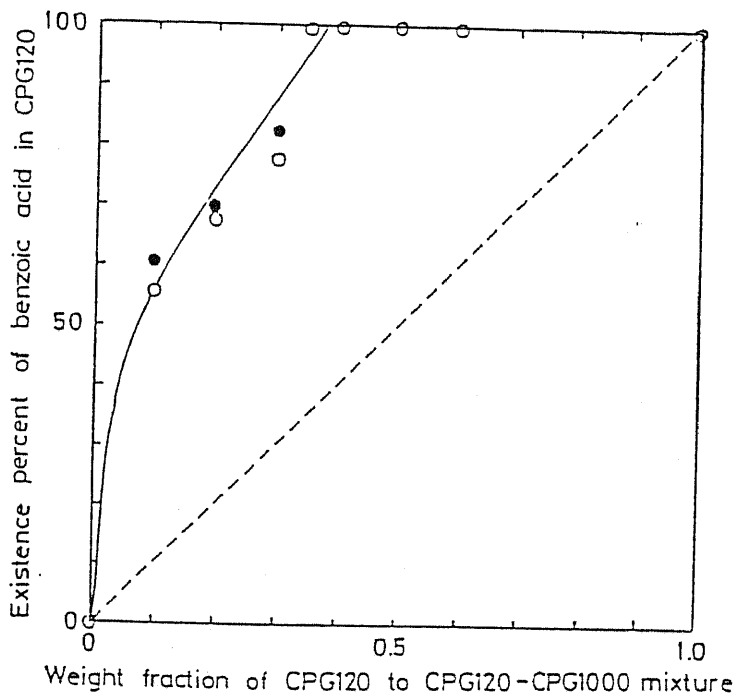


Fig.2-10. Weight Percent of Benzoic Acid Adsorbed on CPG120 in the Mixtures of the CPG120-CPG1000 and Benzoic Acid by DSC Peak Area

benzoic acid 20%

○ : calculated from the 1st DSC runs

● : calculated from the 2nd DSC runs

The broken line shows uniform existence of benzoic acid in the CPG120-CPG1000 mixtures.

第2節 CPG120—CPG1000混合物中における医薬品存在性のUVによる定量

第1節でDSC曲線の吸熱ピークを検討したところ、安息香酸は小さい細孔径を持つCPGと相互作用し易いことが認められた。そこで、CPG120とCPG1000の粒度の異なる試料を使用して同様にDSC測定を行い、測定後試料を取り出し、ふるい分けにより各CPGに分離し、各CPG中に存在する安息香酸を直接溶出させることで、安息香酸をUVにより濃度を測定した。各CPGに存在する安息香酸濃度の和を100とし、そのうちのCPG120に存在した安息香酸のパーセント量を縦軸にとり、横軸にCPG120—CPG1000混合物中のCPG120の重量分率をとった結果を Fig.2-11. に示す。CPG120が5%加わることにより、混合物中の安息香酸の60%以上がCPG120の方に存在していた。さらにCPG120の重量比率が増えることにより、混合物中の安息香酸は、すべてCPG120の方へ移行しており、DSC曲線に見られた各CPGと相互作用しているピークと考えられた結果と対応する結果が得られた。このことは、加熱後も細孔径の小さいCPGへ安息香酸が存在し易いことを示している。なおCPG120およびCPG1000の粒子サイズを、各々CPG120が200/400 mesh に、CPG1000が80/120 mesh に変えた場合も同様な結果が得られた。

さてここで両CPGに対しては、細孔径の大きさも異なるが、CPG120とCPG1000では比表面積も異なり、CPG120は $155 \text{ m}^2/\text{g}$ 、CPG1000は $26.1 \text{ m}^2/\text{g}$ であり、約6

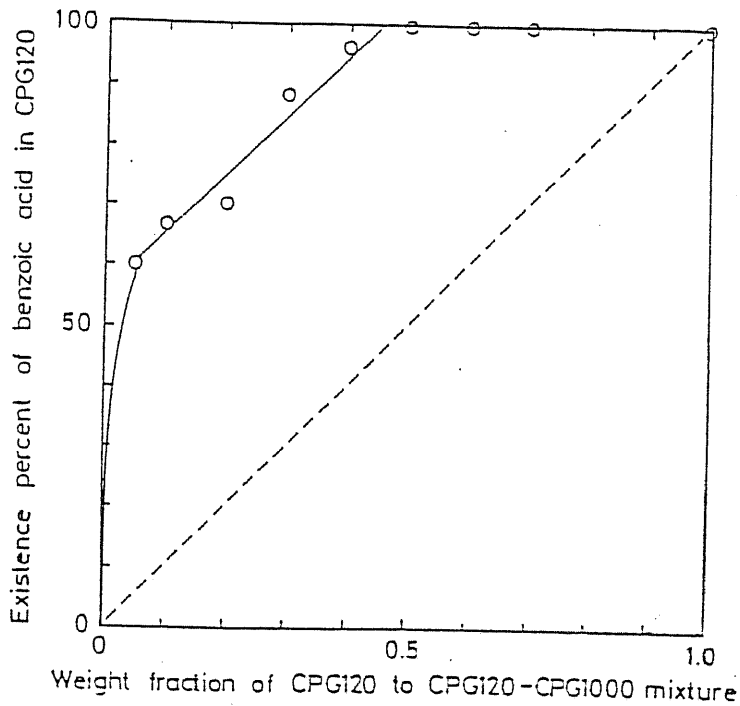


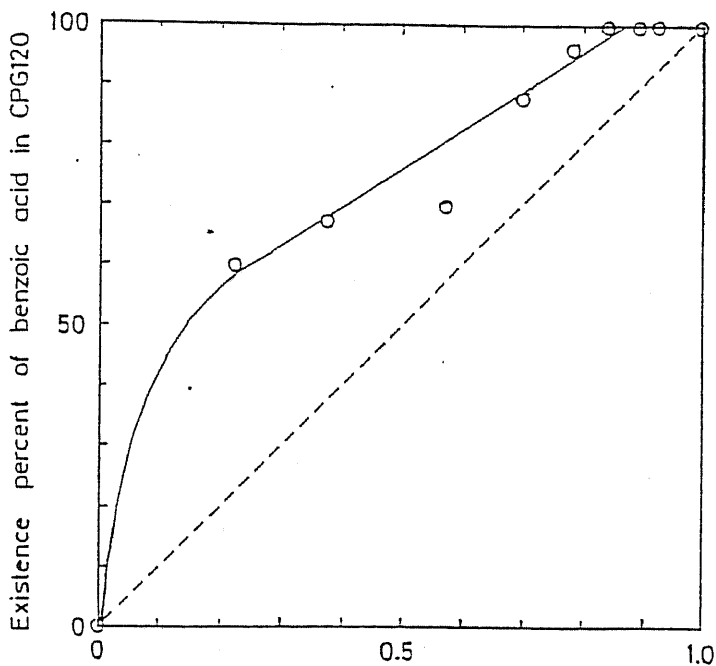
Fig.2-11. Weight Percent of Benzoic Acid Adsorbed on CPG120 in the Mixtures of the CPG120-CPG1000 and Benzoic Acid by UV Method

benzoic acid 20%

CPG120 : 80/120 mesh

CPG1000 : 200/400 mesh

The broken line shows uniform existence of benzoic acid in the CPG120-CPG1000 mixtures.



Surface area fraction of CPG120 to CPG120-CPG1000 mixture

Fig.2-12. Weight Percent of Benzoic Acid Adsorbed on CPG120 in the Mixtures of the CPG120-CPG1000 and Benzoic Acid by UV Method
benzoic acid 20%

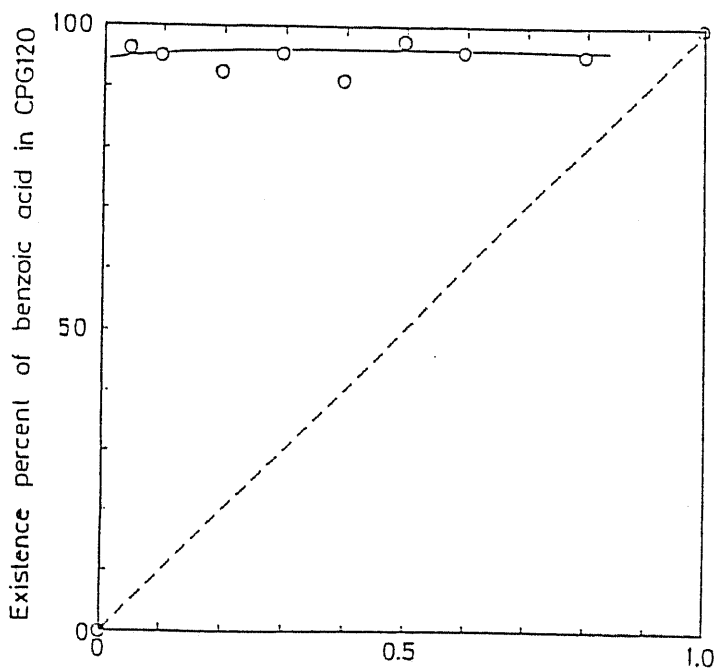
CPG120 : 80/120 mesh

CPG1000 : 200/400 mesh

The broken line shows uniform existence of benzoic acid in the CPG120-CPG1000 mixtures.

倍CPG120の方が大きいため、その影響も十分考慮に入れなければならない。吸着剤として医薬品で用いられている薬用炭もその比表面積の大きいことを利用している。そこで、この影響を考慮するため比表面積比をとり、プロットし直した結果を Fig.2-12. に示す。ここでの破線は均一に安息香酸が各CPGに存在したと仮定した場合を示している。測定結果は、この破線より上方にあり、これはCPG120の方に安息香酸が有意に多く存在していることを示している。

これまでの結果は、安息香酸の混合率が20%の場合であったが、よりこれらの相互作用を初期の段階で観察するため、混合率を5%と低くして検討した。Fig.2-13.にはその結果を示す。低混合率で安息香酸を混合した場合、上で示した安息香酸のCPG120への偏りがより明確となった。つまりCPG120の混合重量割合で5%のレベルにおいて、混合物中の安息香酸の殆ど全ては、細孔径の小さいCPG120の方へ移っていることが認められた。さらに比表面積比をとり、プロットし直した結果を Fig.2-14. に示す。ここでもCPG120の方へ安息香酸が多く分布していることが認められる。これらのことは、混合物中の医薬品の存在性において、比表面積値も影響を与えていると考えられるものの、医薬品の低濃度混合条件では、細孔の小ささが大きな因子となり医薬品の移行に作用していると考えられた。

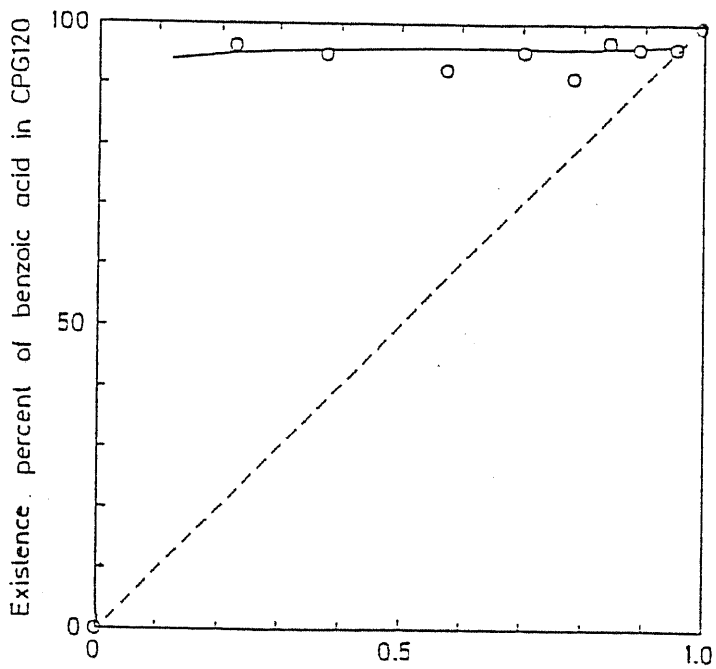


Weight fraction of CPG120 to CPG120-CPG1000 mixture
 Fig.2-13. Weight Percent of Benzoic Acid Adsorbed on
 CPG120 in the Mixtures of the CPG120-CPG1000
 and Benzoic Acid by UV Method
 benzoic acid 5%

CPG120 : 80/120 mesh

CPG1000 : 200/400 mesh

The broken line shows uniform existence of benzoic acid in the CPG120-CPG1000 mixtures.



Surface area fraction of CPG120 to CPG120-CPG1000 mixture
 Fig.2-14. Weight Percent of Benzoic Acid Adsorbed on
 CPG120 in the Mixtures of the CPG120-CPG1000
 and Benzoic Acid by UV Method
 benzoic acid 5%

CPG120 : 80/120 mesh

CPG1000 : 200/400 mesh

The broken line shows uniform existence of benzoic acid in
 the CPG120-CPG1000 mixtures.

第7章 考 察

細孔径の制御されたCPGを用いて、医薬品と混合することによりDSC測定から、医薬品は3つの状態をとり、CPGとの混合物中でより安定な状態へ優先的に移行していくことが示唆された。また細孔径の大きさを変化させることで結晶格子の乱れた状態である phase 2 をとる医薬品は、細孔径に依存して細孔径の大きさが大きくなるに従い、相互作用をしていないと考えられる結晶の状態である phase 1 へ連続的に変化することが示された。また細孔径の異なるCPG混合物中の医薬品は、表面積の影響よりも細孔径の小ささが、医薬品の混合物中での存在性に大きな影響を持っており、医薬品はCPG混合物中で、より安定な状態へ移行し易く、結晶として存在しにくいことが示唆された。

謝 辞

終わりに臨み、本研究に際し終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました、千葉大学薬学部仲井由宣教授に謹んで謝意を表します。

また、種々の有益な御助言と御指導を賜りました、千葉大学薬学部山本恵司助教授に深謝致します。

なお、実験の一部に御協力を頂いた、中野園子学士、太田美和子学士、奥平裕子学士に厚く御礼申し上げます。

また、有益なる御指導、御助言を頂きました小口敏夫氏並びに千葉大学薬学部製剤工学研究室の卒業生、教室員の皆様に心より感謝致します。

さらに、有益なる御助言などを頂きました、東邦大学薬学部寺田勝英助教授に感謝致します。

第 1 編 実験の部

I. 試料

1) Na-モンモリロナイトの調製

モンモリロナイトは半井化学薬品から購入したベントナイトを用いた。ベントナイトの主成分はモンモリロナイトが 90% 以上を占め、残りは長石、硫酸カルシウムなどである。²⁵⁾ モンモリロナイトの層間内には、交換可能なイオンとして、 Na^+ の他に Mg^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Ca^{2+} などが含まれている。⁴²⁾ そこで層間の陽イオンを Na^+ イオンに置換するため、1N-NaCl 液で3度洗いイオン交換した。さらに過剰な Cl^- イオンを硝酸銀テストで Cl^- イオンが検出されなくなるまで水（逆浸透膜透過後、イオン交換精製し、さらに蒸留した水、以下すべてこの水を使用）で洗った。残ったスラリーは、 120°C で乾燥し、これを Na-モンモリロナイトとして用いた。(Chart)

2) PILMの調製

AlCl_3 水溶液 (0.3M、180ml) を激しく攪拌し、1.0M-NaOH を OH/Al 比が 2.37 になるまで滴下する。すると多核水酸化アルミニウムゲル $[\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}(\text{H}_2\text{O})_{12}]^{7+}$ が形成される。^{28), 30)} これを Na-モンモリロナイト層間に、イオン交換により取り入れ支柱構造を形成させる。次に、3% Na-モンモリロナイト水溶液に、この多核水酸化ゲルを滴下する。Na-モンモリロナイトは約 1meq/g のイオン交換能を持つので、その約 5 倍量を滴下する。余分な多核水酸化アルミニウムゲルおよび Cl^- イオンは、水で洗い、Na-モンモリロナイト調製と同様に硝酸銀テストで

PILM Sample Preparation

1. Na-Montmorillonite

3% suspended

Montmorillonite solution

↓ 1N-NaCl solution
ion exchange

↓
dialysis

↓
393K oven (over night)

↓
Na-Montmorillonite

2. Pillar Interlayered Montmorillonite (PILM)

AlCl_3 (0.3 mol/l) + NaOH (1.0 mol/l)

↓ OH/Al ratio = 2.37

$[\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}(\text{OH}_2)_{12}]^{7+}$

(Al-hydroxide oligomer solution)

3% suspended

Na-Montmorillonite solution

← added dropwise
(ca. 5 meq/g)

↓
centrifugation

↓
dialysis

↓
393K oven (over night)

↓
473K oven (2h)

↓
PILM 200

Chart

陰性になるまで行う。得られたスラリーは、120℃で 24時間乾燥し、さらに 200℃、400℃、600℃で 2時間乾燥し、各々 P I L M 2 0 0、P I L M 4 0 0、P I L M 6 0 0とした。(C h a r t)

医薬品としては、小宗化学薬品製の安息香酸 (m. p. 122.4℃) を使用した。

物理的混合物は乳鉢中で医薬品と各 P I L M または N a - モンモリロナイトを各重量比で混合して調製し、これを試料として用いた。

他の試薬および溶媒はすべて市販の特級品を用いた。

II. 粉末 X 線回折測定

理学電気製 2027 型粉末 X 線回折装置により測定を行った。

測定条件は以下のように行った。

Target	: Cu	Filtter	: Ni
Voltage	: 30 kV	Current	: 5 mA
Time Constant	: 0.5 s	Scanning Speed	: 2° /min
Chart Speed	: 40 mm/min	Count Range	: 400 cps

III. 比表面積測定

測定装置は Mellon Institute of Industrial Research の Technical Bulletin⁸⁵⁾ により自製したものを使用した。窒素ガス吸着等温線を求めた後、B E T 法^{51), 52)} により比表面積を求めた。死容積はヘリウムガスを用いて測定した。

IV. 示差走査熱量測定 (DSC)

示差走査熱量測定は、Perkin Elmer 社製 DSC-1B 型を用い、アルミ製液体試料用パンに 4-7mg の試料を秤り取り、昇温速度 4K/min、range 4mcal/s(10mV)、チャートスピード 20mm/min、窒素気流下の条件に設定し、323K から 395K まで昇温し、直ちに同じ 4K/min で 323K まで降温し、さらに同じ操作を繰り返した。第 1 の操作を 1st run と呼び、第 2 の操作を 2nd run と呼ぶ。熱量の測定は、ピークと同形に小林記録紙を切り取り、秤量してピーク面積を求め、そこから計算して行った。

V. 赤外吸収スペクトル (IR) 測定

日立 295 型ダブルビーム IR スペクトルメーターを使用した。測定には加圧錠剤法 (KBr 法) を用いた。加重圧力は約 400 kg/cm² で、KBr は減圧デシケーター中で乾燥したものを使用した。

測定条件を以下に記す。

Scanning Range : 4000 ~ 250 cm⁻¹
Parameter Mode : 3
Slit : normal
Gain : normal
Scan Speed : M-1
測定温度 : 22 ± 3°C

VI. 溶出実験

第1編第3章の実験で使用した試料をさらに40℃、5日間、相対湿度0%、79%に保存した混合物を試料として用いた。溶媒は、日本薬局方第11改正崩壊試験法第1液(pH約1.2)を用い、37℃で行った。溶出試験は試料粉末(300mg)を試験液に投与後、一定時間ごとに溶出液を採取した。実験条件は500mlのビーカーに試験液250mlを入れ、パドルは大きさ10×20mmのものを用い、回転数100rpmとした。試験液採取には、ホールピペットを用い採取後直ちに等容量の溶媒を補充した。採取した試験液は2000rpmで3分間遠心後、メンブランフィルター(0.2μm)で濾過し、UV(島津製作所製UV-200S型分光光度計:273nm)により安息香酸濃度を求めた。

VII. 混合物中のアスピリンの固体状態における安定性

40℃の空気恒温槽中で、相対湿度0%(P₂O₅)、31.3%(MgCl₂·6H₂O)および79%((NH₄)₂SO₄)に調湿したデシケーター中に各PILMおよびNa-モンモリロナイトとアスピリン(局方品)の物理的混合物を保存した。なお混合物中のアスピリン含量は5%とした。経時的に試料を採取し、0.1N-HCl:エタノール(35:65容量)溶液に溶かし、30秒間超音波でよく振盪してから、3000rpmで3分間遠心後、上澄みをメンブランフィルター(1.2μm)で濾過し、UVにより波長275nmと303nmからアスピリンとサリチル酸濃度を測定しアスピリンの残存率を求めた。⁸⁶⁾

第 2 編 実験の部

I. 試料

多孔性ガラス粉体 (Controlled Pore Glass : CPG)は、Electro-Nucleonics 社製のものを使用した。CPGは予め120℃、2時間五酸化ニリン下減圧乾燥し、室温で五酸化ニリン減圧デシケーター中に保存して使用した。以下の実験で使用したCPGはこの処理条件に従った。用いたCPGの公称細孔径および比表面積を Table に示す。医薬品として、小宗化学薬品製の安息香酸を第1編同様に用い、物理的混合物も同様に各重量比で乳鉢中で混和し試料とした。

II. 示差走査熱量測定 (D S C)

D S C測定は、第1編と同様に行ったが、測定温度範囲は323K から 405K とした。

III. 粉末 X 線回折測定

第1編と同一条件で行った。

Table
 Mean Pore Diameters and Surface Areas
 of Various CPGs

CPG	Mean pore diameter (Å)	Surface area (m ² /g)
CPG 75	70	207
CPG 120	116	155
CPG 170	169	161
CPG 240	226	94
CPG 350	347	68.4
CPG 500	546	43.1
CPG 700	729	24.9
CPG1000	962	26.1

IV. CPG120—CPG1000 混合物の調製

1) DSC測定で用いたCPG—CPG混合物は Table に示したCPG120およびCPG1000を用いて、各重量比で混和し、さらに安息香酸を混合し試料とした。なお安息香酸含量は20%とした。

2) ふるい分けによる各CPGへの分離は、粒子径の大きさの異なるCPGを用いて行った。以下のような2種類のCPG—CPG混合物を調製した。混合物 i としては、CPG120 (80/120 mesh、細孔径 115Å、比表面積 119.5 m²/g) とCPG1000 (200/400 mesh、細孔径1010Å、比表面積 21.8 m²/g) を各重量比で混和した。混合物 ii としてはCPG120 (200/400 mesh、細孔径 117Å、比表面積 119 m²/g) とCPG1000 (80/120 mesh、細孔径 962Å、比表面積 26.1 m²/g) を同様に各重量比で混和した。混合物 i および混合物 ii に安息香酸含量は 20% および 5% とした。この混合に際しては各CPGの粒子を砕かないように注意して行った。

各々の試料のDSC測定を第2編で行った同一条件で 2nd run まで行い、試料を取り出し、150 mesh および 200 mesh のふるいを用いて、150 mesh に残った分画および 200 mesh 通過分画の2つに分け、日本薬局方崩壊試験法第1液を溶媒とし、超音波でよく振盪し安息香酸を溶出させた。さらに 2000rpm で3分間遠心し、ミリポアフィルター (0.2μm) で濾過後、UV (273 nm) により定量した。なお1回のDSC測定でふるい分けし集まる試料は少ないので、DSC測定を4回から8回行い試料を集めた。

参 考 文 献

- 1) 鈴木徳治, “薬物のバイオアベイラビリティ”, 薬業時報社, 1976.
- 2) 仲井由宣, 月刊薬事, 16, 1091 (1974).
- 3) 仲井由宣, アビセル時報, 42, 29 (1983).
- 4) 仲井由宣, 月刊薬事, 25, 2171 (1983).
- 5) P.Singh, J.K.Guillory, T.D.Sokoloski, and L.Z.Benet, J. Pharm. Sci., 55, 63 (1966).
- 6) W.L.Chiu, J. Pharm. Sci., 60, 1376 (1971).
- 7) 仲井由宣, 中島新一郎, 福岡英平, 薬誌, 97, 1058 (1977).
- 8) 仲井由宣, 中島新一郎, 薬誌, 97, 1168, (1977).
- 9) W.L.Chiu, J. Pharm. Sci., 66, 989 (1977).
- 10) T.Konno, K.Kinuno, and K.Kataoka, Chem. Pharm. Bull., 34, 301 (1986).
- 11) J.H.Tyrer, M.J.Eadie, J.M.Sutherland, and W.D.Hopper, Brit. Med. J., 4, 271 (1970).
- 12) 上釜兼人, 薬誌, 101, 857, (1981).
- 13) K.Uekama, F.Hirayama, K.Ikeda, and K.Inaba, J. Pharm. Sci., 66, 706 (1977).
- 14) K.Uekama, F.Hirayama, Chem. Pharm. Bull., 26, 1195 (1978).
- 15) N.Nambu, K.Kikuchi, T.Kikuchi, Y.Takahashi, H.Ueda, and Y.Nagai, Chem. Pharm. Bull., 26, 3609 (1978).
- 16) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, and H.Horibe, Chem. Pharm. Bull., 30, 1796 (1982).
- 17) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, and K.Akimoto, Chem. Pharm. Bull., 32, 685 (1984).
- 18) G.A.El-Gendy, K.Terada, K.Yamamoto, and Y.Nakai, Int. J. Pharm., 31, 25 (1986).

- 19) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, and J.Ichikawa, Chem. Pharm. Bull., 32, 4566 (1984).
- 20) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, and T.Oguchi, J. Pharmcobio-Dyn., 9, s-9 (1986).
- 21) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, T.Oguchi, and S.Izumikawa, Chem. Pharm. Bull., 34, 4760 (1986).
- 22) 仲井由宣, 薬誌, 105, 801 (1985).
- 23) C.C.Liano C.I.Jarowski, J. Pharm. Sci., 73, 401 (1984).
- 24) 仲井由宣, 山本恵司, 小口敏夫, 山本 勝, 薬誌, 印刷中.
- 25) "第十一改正 日本薬局方解説書. D.", 日本公定書協会, 広川書店, 1986.
- 26) 瀬崎 仁, "ドラッグデリバリーシステム", 南江堂, 1986.
- 27) 中野眞汎, 森本雍憲, 杉林堅次, "ドラッグデリバリーシステム", 南山堂, 1986.
- 28) N.Lahav, U.Shani, and J.Shabtai, Clays Clay Miner., 26, 107 (1978).
- 29) T.J.Pinnavaia, Science, 220, 365 (1983).
- 30) M.Matsumoto, S.Shinoda, H.Takahashi, and Y.Saito, Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 1 (1985).
- 31) 山中昭司, 化学, 39, 280 (1984).
- 32) M.L.Occelli and R.M.Tindwa, Clays Clay Miner., 31, 22 (1983).
- 33) M.Matsumoto, M.Suzuki, H.Takahashi, and Y.Saito, Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 1 (1985).
- 34) 榎本敏行, 家本 勅, 奥原敏夫, 御園生 誠, 日化, 6, 1097 (1985).
- 35) D.T.B.Tennakoon, J.M.Thomas, W.Jones, T.A.Carpenter, and S.Ramdas, J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1, 82, 545 (1986).

- 36) M.S.Whittingham and A.J.Jacobson, "Intercalation Chemistry", Academic Press, New York, 1982.
- 37) J.L.White and S.L.Hem, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 22, 665 (1983).
- 38) K.Wai, H.G.Dekay, and G.S.Banker, J. Pharm. Sci., 55, 1244 (1966).
- 39) J.T.Carstensen and K.S.E.Su, J. Pharm. Sci., 60, 733 (1971).
- 40) J.T.Carstensen and K.S.E.Su, J. Pharm. Sci., 61, 139 (1972).
- 41) J.W.McGinity and J.L.Lach, J. Pharm. Sci., 66, 63 (1977).
- 42) L.S.Porubcan, C.J.Serna, J.L.White, and S.L.Hem, J. Pharm. Sci., 67, 1081 (1978).
- 43) L.S.Porubcan, C.J.Serna, J.L.White, and S.L.Hem, J. Pharm. Sci., 68, 358 (1979).
- 44) J.E.Browne, J.R.Feldkamp, J.L.White, and S.L.Hem, J. Pharm. Sci., 69, (1980).
- 45) M.S.Camazano, M.J.Sanchez, M.T.Vicente, and A.Dominguez-Gill, J. Pharm. Sci., 69, 1142 (1980).
- 46) H.Takenaka, Y.Kawashima, and S.Y.Lin, J. Pharm. Sci., 70, 1256 (1981).
- 47) R.Shrivastaka, S.R.Jain, and S.G.Frank, J. Pharm. Sci., 74, 214 (1985).
- 48) 粘土研究会編, "粘土科学の進歩(2)", 技報社, 1960.
- 49) 平岡道夫, 柳田博明, 小原正明, 古賀憲司, "ホスト・ゲストケミストリー", 講談社, 1984.
- 50) U.D.Pennio, E.Mazzega, S.Valeri, A.Alietti, M.F.Brigatti, and L.Poppi, J. Colloid Interface Sci., 84, 301 (1981).

- 51) S.Brunauer, P.H.Emmett, and E.Teller, J. Am. Chem. Soc., 60, 309 (1938).
- 52) S.J.Gregg and K.S.W.Sing, "Adsorption, Surface Area and Porosity", 2nd ed., Academic Press, New York, 1982.
- 53) 泉川 智, 神戸雄子, 熱測定, 12, 57 (1985).
- 54) 神戸博太郎, "熱分析", 講談社, 1975.
- 55) 中西香爾, "赤外線吸収スペクトル, 定性と演習", 南江堂, 1960.
- 56) 仲井由宣, 山本恵司, 寺田勝英, 松岡吉憲, 薬剤学, 40, 219 (1980).
- 57) 米国薬学会, L.J.Lessen and J.T.Carstensen 編, 永井恒司, 日本チバガイギー開発室グループ共訳, "医薬品の溶出", 地人書館, 1977.
- 58) D.E.Wurster and J.A.Seitz, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 49, 335 (1960).
- 59) E.Nelson, D.Eppich, and J.T.Carstensen, J. Pharm. Sci., 63, 755 (1974).
- 60) H.M.El-Banna, N.A.Daabis, and S.A.Ei-Fattah, J. Pharm. Sci., 67, 1631 (1978).
- 61) P.K.Narang J.K.Lim, J. Pharm. Sci., 68, 645 (1979).
- 62) W.H.Yang and D.Brooke, Int. J. Pharm., 11, 271 (1982).
- 63) S.R.Byrn, "Solid State Chemistry of Drug", Academic Press, New York, 1982.
- 64) A.L.W.Po and P.V.Mroso, Int. J. Pharm., 18, 287 (1984).
- 65) T.Ando, Y.Kanaya, and K.Asahina, Chem. Pharm. Bull., 33, 3340 (1985).
- 66) D.J.Ager, K.S.Alexander, A.S.Bhatti, J.S.Blackburn, D.Dollimore, T.S.Koogan, K.A.Mooseman, G.M.Muhvic, B.Sims, and V.J.Webb, J. Pharm. Sci., 75, 534 (1986).
- 67) Z.T.Chowhan and L.H.Chi, J. Pharm. Sci., 75, 534 (1986).

- 68) K.Terada, K.Yamamoto, and Y.Nakai, Labo-Pharm-Probl. Tech., 339, 95 (1984).
- 69) Y.Nakai, S.Nakajima, K.Yamamoto, K.Terada, and T.Konno, Chem. Pharm. Bull., 25, 3340 (1978).
- 70) 市川順一, Ph.D. Thesis 1985.
- 71) L.T.Edwards, Trans. Faraday Soc., 48, 696 (1952).
- 72) M.P.Atkins, D.J.H.Smith, and D.J.Westlake, Clay Miner., 18, 423 (1983).
- 73) 桜井宏昭, 卜部和夫, 泉 有亮, 触媒, 28, 397 (1986).
- 74) 原 伸宜, 高橋 浩, "ゼオライト", 講談社, 1975.
- 75) 牧島亮男, J.D.Mackenzie, 窯業協会誌, 83, 507 (1975).
- 76) P.W.McMillan and C.E.Matthews, J. Mater. Sci., 11, 1187 (1976).
- 77) P.J.Robinson, P.Dunnilland, and M.D.Lilly, Biochim. Biophys. Acta, 242, 659 (1971).
- 78) T.Mizutani, J. Non-Cryst. Solids, 55, 173 (1983).
- 79) T.P.Kobylnski, J.J.Hammeland, and H.R.Swift, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 14, 147 (1975).
- 80) J.D.Mackenzie, Proc. the Xth. Intern. Congr. Glass, Kyoto, 4, 71 (1974).
- 81) 亀山哲也, 土器屋正之, 横川晴美, 福田健三, 材料科学, 15, 104 (1978).
- 82) T.Kameyama, M.Dokiya, M.Fujishige, H.Yokokawa, and K.Fukuda, Ind. Eng. Chem. Fundam., 20, 97 (1981).
- 83) 細井文雄, 斎藤健司, 幕内恵三, 小石真純, 高分子論文集, 42, 415 (1985).
- 84) 仲井由宣, 山本恵司, 寺田勝英, 市川順一, 薬誌, 105, 296 (1985).

- 85) P.A.Faeth and C.B.Willigham, "Technical Bulletin on the Assembly, Calibration and Operation of a Gas Adsorption Apparatus", 1955.
- 86) R.B.Tinker and A.J.McBay, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 43, 315 (1954).