

製剤添加剤との相互作用を利用した
難溶性医薬品の可溶化機構の検討

1997年1月

楊志軍

目 次

総論の部

序論	1
本論	5
第一章 固体分散体における医薬品の状態	5
§ 1-1. BDZU の多形とアモルファスの物 理化学的な性質	9
§ 1-2. 噴霧乾燥により調製した固体分散 体中での BDZU の分子状態	20
§ 1-3. ナノマイザー [®] 処理後噴霧乾燥による 固体分散体中の BDZU の分子状態	26
§ 1-4. 乾式粉碎によって調製した BDZU の 固体分散体	33
第二章 医薬品と製剤添加剤との溶液中での 分子間相互作用	39
第一節 BDZU についての検討	39

§ 2-1-1.	製剤添加剤添加による BDZU の UV スペクトル変化	40
§ 2-1-2.	BDZU の ¹ H-NMR スペクトルの特徴	42
§ 2-1-3.	重クロロホルム中での BDZU と製剤添 加剤との相互作用	45
(1).	BDZU と PVP との相互作用	45
(2).	PVP が存在する場合の BDZU の NMR スペクトルに対する温度の影響	52
(3).	BDZU と HCO-60 との相互作用	54
(4).	クロロホルムに不溶な HPMC と BDZU との相互作用	56
第二節	Nitrazepam についての検討	59
§ 2-2-1.	製剤添加剤添加による Nitrazepam の UV スペクトル変化	59
§ 2-2-2.	Nitrazepam の ¹ H-NMR スペクトルの特徴	63
§ 2-2-3.	重クロロホルム中での Nitrazepam と製剤添加剤との相互作用	66
(1).	Nitrazepam と PVP との相互作用	66
(2).	PVP が存在する場合の Nitrazepam の NMR スペクトルに対する温度の影響	67
(3).	Nitrazepam と HCO-60 との相互作用	73
(4).	クロロホルムに不溶な HPMC と Nitrazepam との相互作用	75

結論	77
実験の部	
第一章の実験の部	79
1. 試薬	79
2. 製剤添加剤との固体分散体 MS、PS、 AS などの調製	79
3. 粉末 X 線回折測定	81
4. BDZU 多形の調製	81
5. 単結晶 X 線回折測定による構造解析	82
6. 示差走査熱量(DSC)測定	83
7. フーリエ赤外(FT-IR)吸収スペクトル測定	84
第二章の実験の部	84
1. 試薬	84
2. UV スペクトルの測定	85
3. ¹ H-NMR スペクトルの測定	85
4. 重クロロホルムに分散した HPMC 粒子の 粒度分布測定	86
謝辞	87
参考文献	88

総論の部

序論

製剤学は、薬学領域においては長い歴史を持った分野であるが、最も新しい分野であるといっても過言ではない。というのは、ドラッグデリバリーシステム¹⁻⁴⁾ (Drug Delivery System, DDS) の概念が、現代の製剤学あるいは薬剤学領域の研究を網羅するものであり、実際に用いられる製剤も常にこの新しい概念により開発生産されているからである。

DDSの目的は、医薬品の体内挙動を合理的に、厳密に制御することであり、ターゲティングとコントロールドリリースの二つの言葉で代表されている。さらに、DDSでは、その重要な内容の一つとして、医薬品の吸収を促進すること⁵⁻⁷⁾、あるいはバイオアベイラビリティの改善をはかることもあげられる。製剤製品は薬物の製剤中さらに生体内移行過程における薬物と生体や、製剤素材などとの相互作用に関する多くの情報あるいは技術を盛り込んだ製剤設計により、つくり出されるものである。

固形製剤に関する研究は分子薬剤学 (Molecular Pharmaceutics) の発展にともなって、医薬品あるいは関係している製剤添加剤の結晶性、格子欠陥、高分子構造といった点からの報告が多くなってきている⁸⁻¹⁰⁾。さら

に、近來では超分子化学 (Supramolecular Chemistry)¹¹⁻¹³⁾ も生命科学分野において急速な進歩を遂げつつあり、高分子の分子集合体には特別な物性、機能があり、固形製剤に応用が期待されている。

固形製剤の経口投与において、投与された剤形及びその処方、または、その剤形の調製方法により、バイオアベイラビリティに差異がでることが報告されている。このバイオアベイラビリティの差異は製剤からの主薬の溶出あるいは溶解過程に通常深く関与し、また、吸収過程に影響を与える諸因子によって大きく影響されると報告されている¹⁴⁾。特に難溶性医薬品は、製剤からの溶出特性がそのバイオアベイラビリティに対する支配的な因子となることが知られている。そのため、固形製剤の吸収促進型の DDS の開発研究の一環として、難溶性医薬品の可溶化、バイオアベイラビリティの改善の研究が大きく発展してきた。

現在、難溶性医薬品を可溶化させ、製剤を構築する方法としては、Tween-60、HCO-60などの界面活性剤を利用するミセル法^{15, 16)}、シクロデキストリンなどを利用する包接化合物法^{17-25, 38)}、フォスファチジルコリン、コレステリンなどを利用するリポソーム法²⁶⁻²⁸⁾、化学合成を利用するプロドラッグ法²⁹⁾、マクロゴールなどを用いる水溶性高分子キャリアー法³⁰⁻³⁴⁾などが知られている。

また、難溶性医薬品の可溶化のために、医薬品を非晶

質化する固体分散体の調製が頻繁に行われるようになってきている³⁵⁻³⁹⁾。固体分散体の調製法は様々であるが、混合粉碎法⁴⁰⁻⁴³⁾、密封加熱法^{20,21,24,25)}、圧縮法^{44,45)}、物理混合法^{46,47)}、加熱溶融法^{48,49)}などの溶媒を用いない方法、及び、凍結乾燥法⁵⁰⁻⁵³⁾、噴霧乾燥法⁵⁴⁻⁵⁶⁾、溶解後高分子担体に薬品を分散させる方法⁵⁷⁻⁶⁴⁾などの溶媒を用いる方法の二つが知られている。

例えば、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油-60(HCO-60)、マクロゴール(PEG)などの高分子担体に薬品を分散させ、医薬品を非晶質化することより、その溶解度、バイオアベイラビリティなどが変化する⁶⁵⁻⁷⁰⁾。また、固体分散体中では均一に、そして、安定に医薬品分子を系中に分散させるため、医薬品と製剤添加剤との溶媒中での相互作用をうまく利用して、調製することも重要であると考えられている。

このように溶媒を利用して製剤添加剤により、医薬品を非晶質化させ、固体分散体を調製する場合、その溶媒の果たす役割や、製剤添加剤と医薬品とが溶媒中でどのような相互作用をしているのかが問題となる。どの様な医薬品とどの様な製剤添加剤とが相互作用を起こすのか、また製剤の医薬品のバイオアベイラビリティ向上に際し、これらの間の相互作用がどんな役割を果たすのかといっ

た問題に対し、メカニズムの面から検討をすることは非常に有意義である。これを基に、より効率的な製剤調製法を選び、またより有効な医薬品製剤の剤形を得ることが可能であると考えられる。

これまで、医薬品の固体分散体中での主薬と製剤添加剤との相互作用についていくつか研究されている⁷¹⁻⁷³⁾。しかし、製剤を製造する各段階での各々の相互作用の関連性、例えば、溶媒中での分子間相互作用と固体分散体中での医薬品の非晶質化との関連にまで及んで検討されているものは少ない。また、難溶性医薬品を PEG や、PVP などの水溶性高分子中に分散させ、医薬品の非晶質状態を得る方法は多く報告されているが、その溶媒中での相互作用、複合体あるいは会合体の形成、高分子の溶解にともなう医薬品の溶解性などについて十分な検討はなされていない。

そこで、本研究においては、医薬品として Fig. 1 に示す (*R*)-1-[2,3-dihydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea (BDZU)⁷⁴⁻⁷⁵⁾ と Nitrazepam を用い、同様に Fig. 1 に示した PVP、及び HPMC、HCO-60、PEG との固体分散体における医薬品の分子状態の解析を行った。さらに、これらの医薬品と溶媒中に溶解している PVP、HCO-60 などの製剤添加剤との相互作用、あるいは溶媒中で不溶の HPMC と医薬品との吸着作用についての分析を行った。

本論

第一章 固体分散体における医薬品の状態

医薬品と製剤添加剤とを固体分散体として調製することにより、固体分散体中で医薬品分子が分子分散の状態となることが考えられている。セルロースは各種誘導体も含めて優れた材料として種々の工業分野で幅広く用いられている⁷⁶⁾。薬剤学・製剤学領域では、賦形剤、コーティング剤、乳化・懸濁化剤として使用されている。さらに、セルロースは、医薬品との疎水性結合や水素結合などの分子間相互作用を利用し、マトリックスの素材として、難溶性医薬品の可溶化に有効な製剤添加剤として用いられている^{45,72)}。

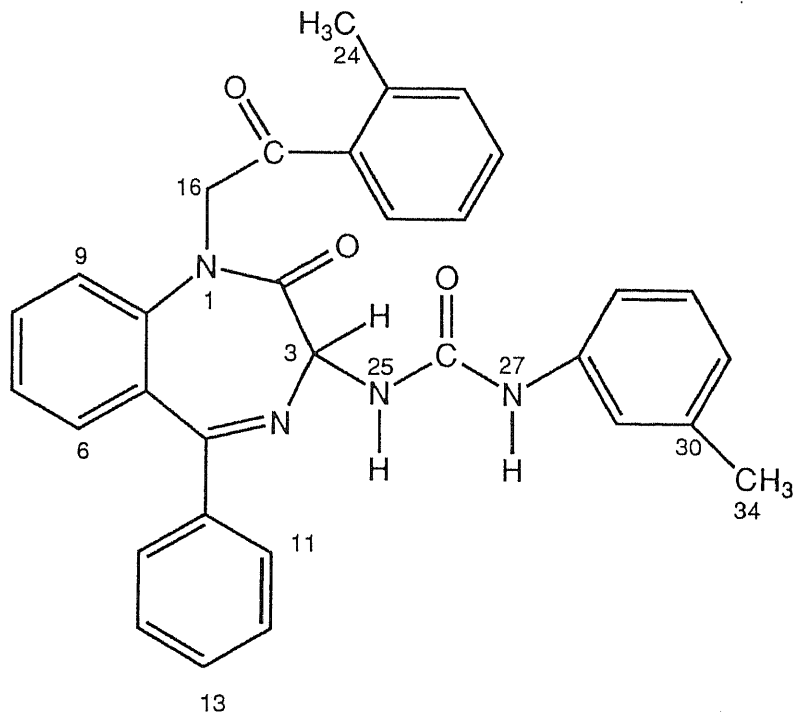
Fig. 1 に分子構造式を示す BDZU は選択的ガストリン受容体拮抗作用に基づく胃酸分泌抑制作用を持つ薬物であり、ラットにおいて、基礎胃酸分泌、食餌刺激分泌及びペントガストリン刺激胃酸分泌に対する抑制作用が認められ⁷⁷⁾、ラットへの長期投与後においては胃酸の過剰分泌や胃粘膜肥厚が見られず、新規な抗潰瘍剤として開発されている薬物である⁷⁸⁾。しかし、BDZU は水に極め

て難溶であるため、ラットに経口投与したときの吸収性が極めて低く、製剤設計においては、矢野、山本らは HPMC、HCO-60 などを用い、噴霧乾燥法を適用することにより BDZU のアモルファス状態を得ることによる可溶化方法を検討し、また、消化管からの吸収性の向上することを報告している^{75,79)}。しかし、そのアモルファス化方法の違いにより、吸収性の改善する程度に大きな差異のあることについては解明していない。

そこで、本研究では、BDZUを用い、HPMC、HCO-60等製剤添加剤との固体分散体を調製し、その物理化学的性質の情報を得るために粉末X線回折測定のほか示差走査熱量測定(DSC)、フーリエ変換赤外吸収スペクトル測定(FT-IR)、固体分散体に現れる医薬品の結晶とは異なる状態の特性を分子レベルから検討した。さらに、その可溶化機構についても検討を行った。

{{(R)-1-[2,3-dihydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl) urea}}

-----BDZU



Nitrazepam

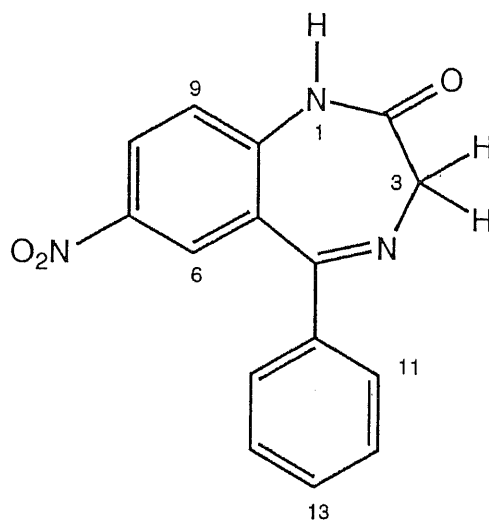
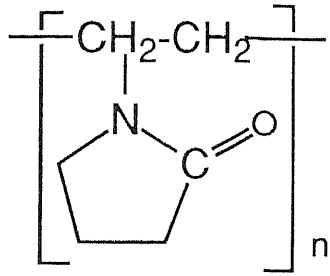


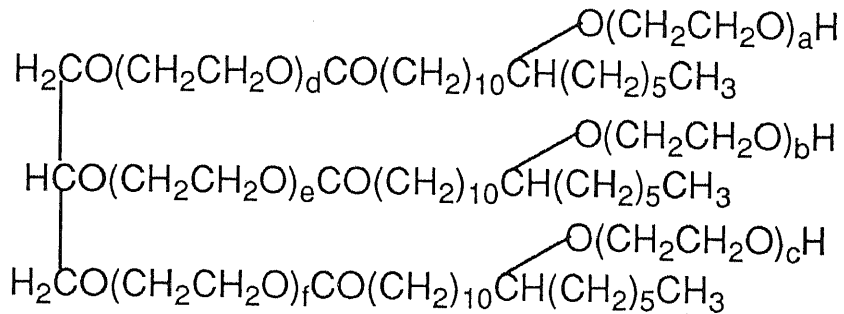
Fig. 1-1. Chemical Structure of Drugs

Polyvinylpyrrolidone K 25 (PVP)

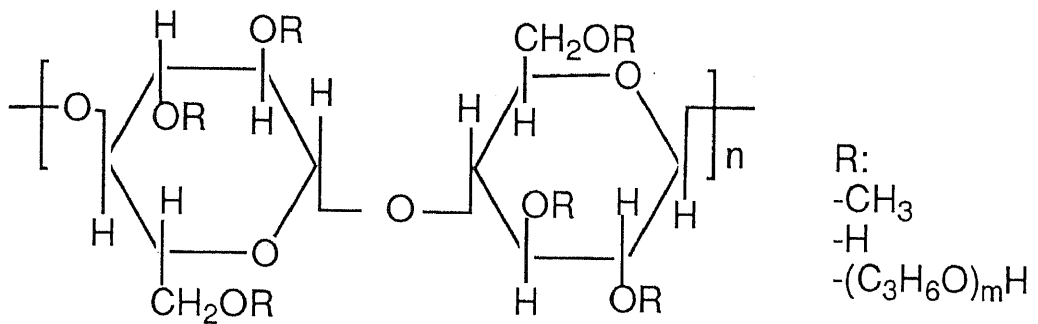


Hardening Castor Oil Polyoxyethylene-60 (HCO-60)

$$(a+b+c+d+e+f=60)$$



Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (HPMC)



Polyethyleneglycol (Macrogol) 6000 (PEG)

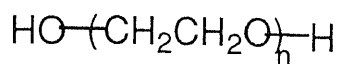


Fig. 1-2. Chemical Structure of Additives

§ 1-1. BDZUの多形とアモルファスの 物理化学的な性質

BDZUは α 形と β 形の2種の結晶とアモルファスの存在することが知られている。その粉末X線回折図、DSC曲線をそれぞれFig.2、とFig.3に示す。粉末X線回折図中の(1)、(2)では互いのX線回折ピーク位置が異なり、この二つの試料はともに溶媒和物ではないことがTGより認められたことから、BDZUには異なる結晶形の結晶(多形)の存在が確認され、それぞれを α 形、 β 形とした。(3)はハローパターンであり、アモルファス状態にあると認められた。2種の結晶とアモルファスのDSCパターンを比較すると、 α 形では192.8°Cに結晶の融解を示す吸熱ピークが認められ、 β 形結晶では187.8°Cに融解を示す吸熱ピークが認められた。それぞれの融解熱は32.1 kJmol⁻¹、38.7kJmol⁻¹であり、 α 形が安定形、 β 形が準安定形と認められた。なお、 β 形結晶について昇温速度を0.5°C min⁻¹まで下げたDSC測定を行っても184.5°C付近の融解吸熱ピークしか認められず高温での α 形への再結晶化は認められなかった。一方アモルファスは112°Cにガラス転移点(Tg)のみが認められた。この結果は矢野らの報告した結果と一致している⁷⁵⁾。ガラス転移点後の115°Cまで昇温した後、室温まで降温させて測定した粉末X線回折図も同様なハローパターンであった。

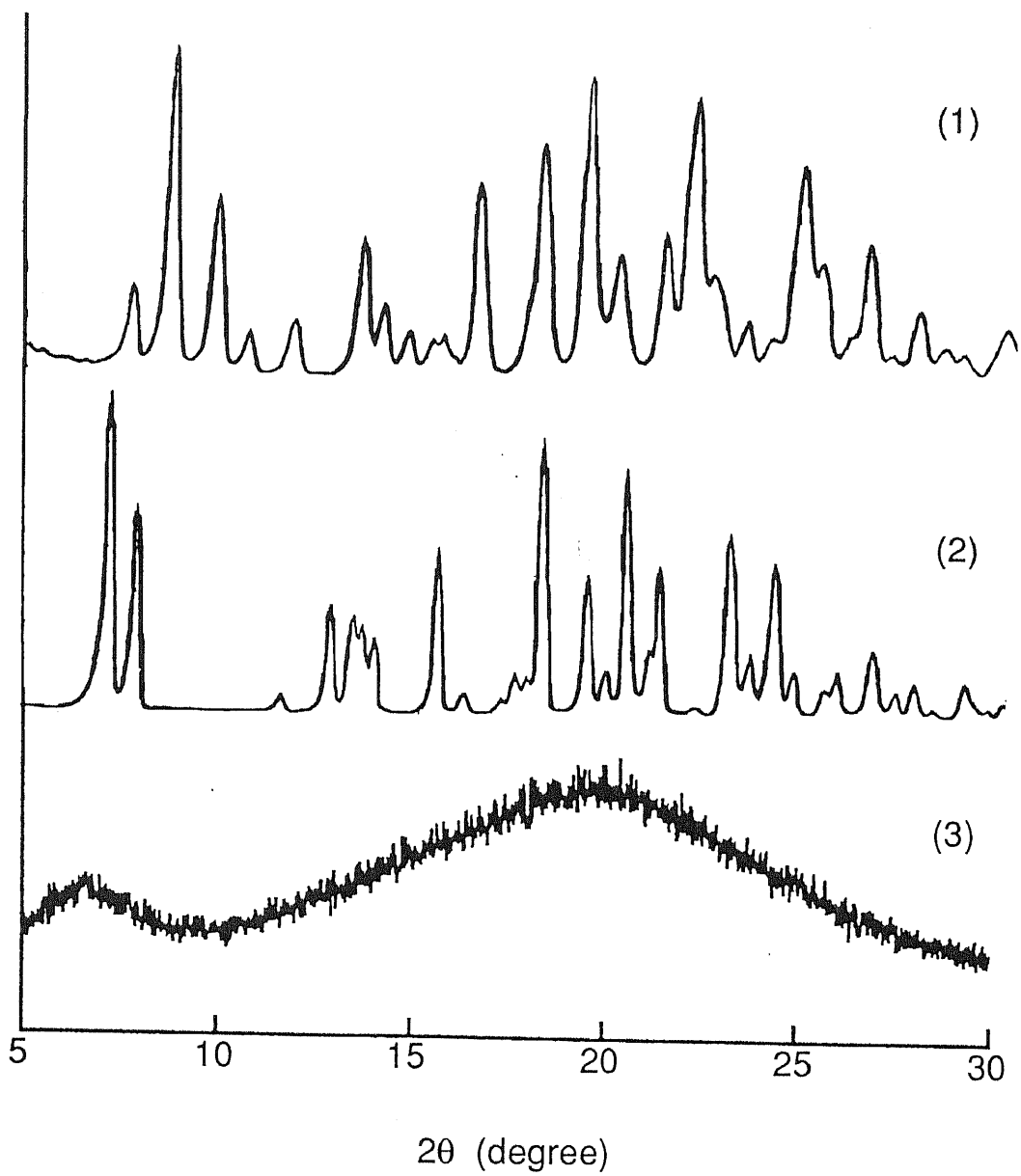


Fig. 2. Powder X-ray Diffraction Patterns of BDZU.
(1): α form, (2): β form, (3): Amorphous form.

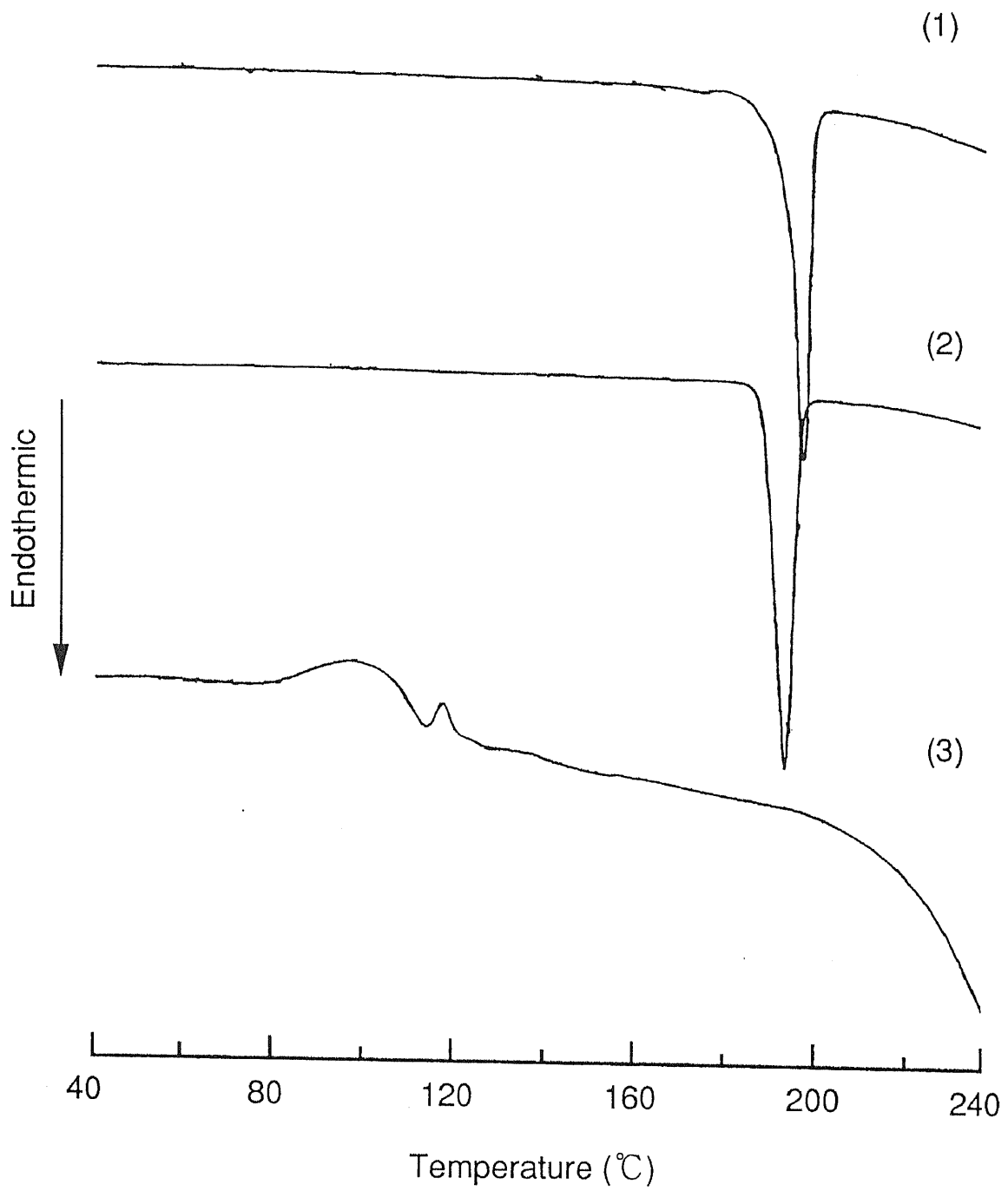


Fig. 3. DSC Curves of BDZU.
(1): α Form, (2): β Form, (3): Amorphous Form.

α 形単結晶はエタノールからの再結晶で調製できるが、 α 形の大きな単結晶は得られなかったので、その結晶構造は現在も研究中であるが、エタノール/水(5/1、v/v)混合溶媒より再結晶して得られた β 形の大きな単結晶を用いて、単結晶 X 線回折測定を行った。回折の結果、 $R=0.052$ 、 $R_w=0.058$ の値が得られた。

得られた結果のうち、単位格子内の非対称単位の分子の各原子の座標とその等方性温度因子を Table 1 に示す。ただし、この原子のナンバリングについては、Fig. 4-1 に示す。各原子の座標値から、原子間距離を求め、その結果を Table 2 に示す。各原子間の結合角度を、それぞれ Table 3 及び Table 4 に示す。結合距離、また、結合角は一般的な値を示している。分子のねじれ角は Table 5 に示すような結果となった。

この結果により得られた β 形結晶の構造のステレオ図を Fig. 4-2 に示す。この β 形の BDZU の結晶構造は、 $a=13.464(8) \text{ \AA}$ 、 $b=7.670(2) \text{ \AA}$ 、 $c=14.017(3) \text{ \AA}$ 、 $\beta=112.42^\circ$ 、 $V=1338.26 \text{ \AA}^3$ の格子定数、また $P2_1$ の空間群を持つ単斜晶系であり、結晶密度は 1.28 g/cm^3 と求められた。BDZU の 25 位及び 27 位の水素原子と 2 位のケトン基の酸素原子との間で $N(1)-H\cdots O(2)\cdots H-N(2)$ のように分子間水素結合していることが確認された。

Table 1. Atomic Coordinates and B_{eq}

atom	x	y	z	B_{eq}
O(1)	-0.1149(4)	-0.0518	0.7404(4)	4.2(1)
O(2)	0.0514(4)	0.3064(9)	0.5611(3)	4.2(1)
O(3)	0.2915(4)	0.3932(9)	0.7313(4)	4.9(1)
N(1)	-0.0426(4)	0.0421(9)	0.6276(4)	3.8(1)
N(2)	-0.1447(5)	-0.205(1)	0.5927(5)	4.4(1)
N(3)	0.0919(4)	0.4572(9)	0.7110(4)	3.6(1)
N(4)	0.1207(4)	0.0851(9)	0.7730(4)	3.7(1)
C(1)	0.0538(5)	0.315(1)	0.6506(5)	3.6(2)
C(2)	0.0206(5)	0.168(1)	0.7022(5)	3.7(2)
C(3)	0.1725(5)	0.167(1)	0.8569(5)	3.8(2)
C(4)	0.1370(5)	0.333(1)	0.8858(5)	3.7(2)
C(5)	0.1411(6)	0.356(1)	0.9855(6)	4.2(2)
C(6)	0.1047(6)	0.508(1)	1.0151(7)	4.9(2)
C(7)	0.0619(6)	0.641(1)	0.9409(6)	4.6(2)
C(8)	0.0594(5)	0.620(1)	0.8437(6)	4.2(2)
C(9)	0.0957(5)	0.469(1)	0.8141(5)	3.7(2)
C(10)	0.2720(5)	0.085(1)	0.9323(5)	3.7(2)
C(11)	0.2817(6)	-0.093(1)	0.9402(6)	4.2(2)
C(12)	0.3733(7)	-0.169(1)	1.0102(6)	4.6(2)
C(13)	0.4563(7)	-0.067(1)	1.0703(6)	5.1(2)
C(14)	0.4480(6)	0.111(1)	1.0637(6)	5.0(2)
C(15)	0.3560(6)	0.189(1)	0.9947(5)	4.3(2)
C(16)	0.1477(6)	0.591(1)	0.6766(6)	3.7(2)
C(17)	0.2633(6)	0.542(1)	0.7023(5)	4.0(2)
C(18)	0.3375(5)	0.672(1)	0.6907(5)	4.0(2)
C(19)	0.3284(6)	0.846(1)	0.7167(5)	4.5(2)
C(20)	0.4010(7)	0.971(1)	0.7158(6)	5.4(2)
C(21)	0.4836(8)	0.924(1)	0.6872(7)	6.1(2)
C(22)	0.4949(8)	0.753(1)	0.6602(7)	5.8(2)
C(23)	0.4229(6)	0.625(1)	0.6613(5)	4.4(2)
C(24)	0.4351(10)	0.445(1)	0.6276(9)	6.1(3)
C(25)	-0.1013(5)	-0.071(1)	0.6598(6)	3.8(2)
C(26)	-0.1861(5)	-0.362(1)	0.6139(5)	4.0(2)
C(27)	-0.2098(6)	-0.390(1)	0.6995(6)	4.3(2)

atom	x	y	z	B_{eq}
C(28)	-0.2433(6)	-0.554(1)	0.7178(6)	4.4(2)
C(29)	-0.2588(6)	-0.685(1)	0.6469(6)	4.4(2)
C(30)	-0.2019(6)	-0.496(1)	0.5420(6)	4.9(2)
C(31)	-0.2632(10)	-0.585(2)	0.8140(8)	6.2(3)
C(32)	-0.2372(7)	-0.655(1)	0.5604(7)	4.9(2)
H(1)	-0.024(6)	0.213(9)	0.740(5)	4(1)
H(2)	0.171(6)	0.257(10)	1.037(6)	5(1)
H(3)	0.107(6)	0.525(10)	1.080(6)	5(1)
H(4)	0.034(6)	0.75(1)	0.961(6)	6(1)
H(5)	0.033(6)	0.713(10)	0.794(6)	4(1)
H(6)	0.221(7)	-0.17(1)	0.895(6)	5(1)
H(7)	0.382(6)	-0.29(1)	1.015(6)	5(1)
H(8)	0.519(7)	-0.126(10)	1.112(7)	6(1)
H(9)	0.505(7)	0.18(1)	1.101(7)	6(1)
H(10)	0.351(6)	0.31(1)	0.992(6)	5(1)
H(11)	0.112(5)	0.608(9)	0.602(6)	4(1)
H(12)	0.141(5)	0.696(9)	0.709(5)	3(1)
H(13)	0.270(6)	0.878(9)	0.732(5)	4.6(10)
H(14)	0.395(7)	1.09(1)	0.740(7)	7(1)
H(15)	0.539(7)	1.01(1)	0.688(7)	6(1)
H(16)	0.553(7)	0.72(1)	0.638(6)	6(1)
H(17)	0.381(8)	0.37(1)	0.628(8)	8(1)
H(18)	0.446(7)	0.44(1)	0.564(8)	9(1)
H(19)	0.499(10)	0.39(1)	0.673(9)	9(1)
H(20)	-0.032(6)	0.028(10)	0.568(6)	6(1)
H(21)	-0.137(7)	-0.21(1)	0.533(7)	7(1)
H(22)	-0.206(6)	-0.30(1)	0.747(6)	5(1)
H(23)	-0.287(6)	-0.80(1)	0.657(6)	5(1)
H(24)	-0.189(5)	-0.470(10)	0.480(6)	5(1)
H(25)	-0.245(6)	-0.75(1)	0.514(6)	5(1)
H(26)	-0.318(7)	-0.51(1)	0.820(7)	8.7(10)
H(27)	-0.291(7)	-0.70(1)	0.814(7)	7.7(10)
H(28)	-0.204(8)	-0.56(1)	0.869(8)	7(1)

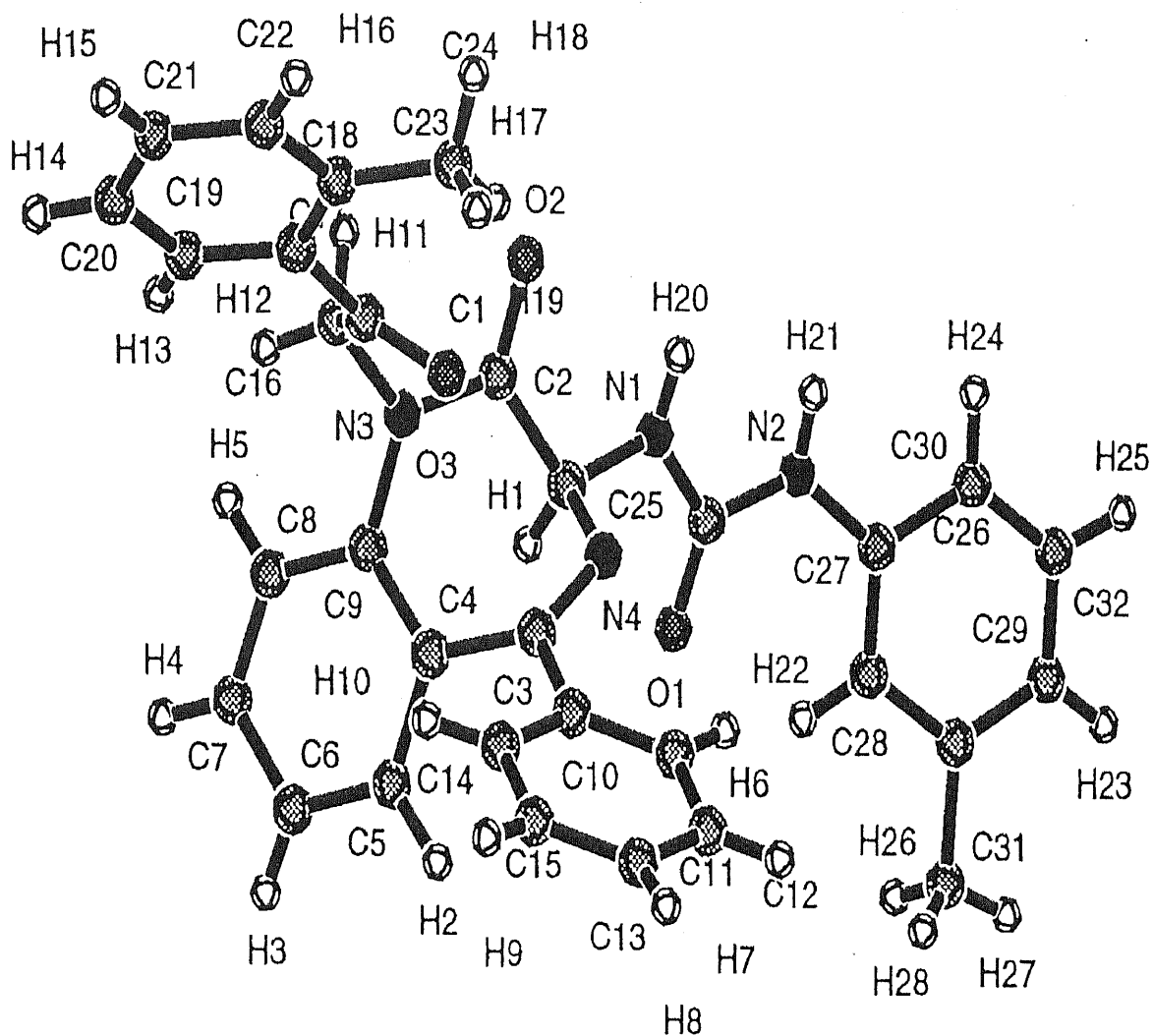


Fig. 4-1. Stereoscopic View of β -form of BDZU Molecule with the Atom Numbering.

Table 2. Bond Lengths

atom	atom	distance (Å)
O(1)	C(25)	1.220(9)
O(2)	C(1)	1.244(8)
O(3)	C(17)	1.226(9)
N(1)	C(2)	1.441(9)
N(1)	C(25)	1.360(9)
N(2)	C(25)	1.37(1)
N(2)	C(26)	1.41(1)
N(3)	C(1)	1.352(9)
N(3)	C(9)	1.430(9)
N(3)	C(16)	1.460(9)
N(4)	C(2)	1.479(9)
N(4)	C(3)	1.282(9)
C(1)	C(2)	1.50(1)
C(3)	C(4)	1.47(1)
C(3)	C(10)	1.49(1)
C(4)	C(5)	1.39(1)
C(4)	C(9)	1.41(1)
C(5)	C(6)	1.39(1)
C(6)	C(7)	1.41(1)
C(7)	C(8)	1.36(1)
C(8)	C(9)	1.38(1)
C(10)	C(11)	1.37(1)
C(10)	C(15)	1.39(1)
C(11)	C(12)	1.38(1)
C(12)	C(13)	1.36(1)
C(13)	C(14)	1.37(1)
C(14)	C(15)	1.38(1)
C(16)	C(17)	1.51(1)
C(17)	C(18)	1.46(1)
C(18)	C(19)	1.40(1)
C(18)	C(23)	1.41(1)
C(19)	C(20)	1.38(1)
C(20)	C(21)	1.37(1)
C(21)	C(22)	1.39(1)
C(22)	C(23)	1.39(1)
C(23)	C(24)	1.49(1)

atom	atom	distance (Å)
C(26)	C(27)	1.37(1)
C(26)	C(30)	1.40(1)
C(27)	C(28)	1.39(1)
C(28)	C(29)	1.37(1)
C(28)	C(31)	1.49(1)
C(29)	C(32)	1.37(1)
C(30)	C(32)	1.37(1)
N(1)	H(20)	0.90(8)
N(2)	H(21)	0.88(10)
C(2)	H(1)	1.00(8)
C(5)	H(2)	1.02(8)
C(6)	H(3)	0.91(9)
C(7)	H(4)	0.99(9)
C(8)	H(5)	0.96(9)
C(11)	H(6)	1.00(9)
(12)	H(7)	0.96(9)
C(13)	H(8)	0.9(1)
C(14)	H(9)	0.92(10)
C(15)	H(10)	0.97(9)
C(16)	H(11)	0.98(8)
C(16)	H(12)	0.94(8)
C(19)	H(13)	0.93(8)
C(20)	H(14)	1.0(1)
C(21)	H(15)	0.99(10)
C(22)	H(16)	0.98(9)
C(24)	H(17)	0.9(1)
C(24)	H(18)	1.0(1)
C(24)	H(19)	0.9(1)
C(27)	H(22)	0.98(9)
C(29)	H(23)	0.97(8)
C(30)	H(24)	0.98(8)
C(31)	H(26)	1.0(1)
C(31)	H(27)	0.9(1)
C(31)	H(28)	0.9(1)
C(32)	H(25)	0.97(9)

Table 3. Bond Angles

atom	atom	atom	angle(°)
C(2)	N(1)	C(25)	116.4(6)
C(25)	N(2)	C(26)	126.8(6)
C(1)	N(3)	C(9)	122.9(6)
C(1)	N(3)	C(16)	118.7(6)
C(9)	N(3)	C(16)	117.6(6)
C(2)	N(4)	C(3)	116.2(6)
O(2)	C(1)	N(3)	122.3(7)
O(2)	C(1)	C(2)	123.1(7)
N(3)	C(1)	C(2)	114.6(6)
N(1)	C(2)	N(4)	109.4(6)
N(1)	C(2)	C(1)	111.0(6)
N(4)	C(2)	C(1)	106.6(6)
N(4)	C(3)	C(4)	124.0(7)
N(4)	C(3)	C(10)	118.0(7)
C(4)	C(3)	C(10)	117.9(7)
C(3)	C(4)	C(5)	119.5(7)
C(3)	C(4)	C(9)	121.8(6)
C(5)	C(4)	C(9)	118.7(7)
C(4)	C(5)	C(6)	121.4(8)
C(5)	C(6)	C(7)	118.5(8)
C(6)	C(7)	C(8)	120.2(8)
C(7)	C(8)	C(9)	121.4(8)
N(3)	C(9)	C(4)	121.7(6)
N(3)	C(9)	C(8)	118.5(6)
C(4)	C(9)	C(8)	119.7(6)
C(3)	C(10)	C(11)	120.5(7)
C(3)	C(10)	C(15)	120.1(7)
C(11)	C(10)	C(15)	119.3(8)
C(10)	C(11)	C(12)	120.9(9)
C(11)	C(12)	C(13)	119.6(9)

atom	atom	atom	angle(°)
C(12)	C(13)	C(14)	120.4(9)
C(13)	C(14)	C(15)	120.5(10)
C(10)	C(15)	C(14)	119.4(9)
N(3)	C(16)	C(17)	111.1(7)
O(3)	C(17)	C(16)	118.3(7)
O(3)	C(17)	C(18)	122.3(7)
C(16)	C(17)	C(18)	119.4(7)
C(17)	C(18)	C(19)	119.1(7)
C(17)	C(18)	C(23)	121.7(7)
C(19)	C(18)	C(23)	119.0(7)
C(18)	C(19)	C(20)	122.0(8)
C(19)	C(20)	C(21)	118.6(10)
C(20)	C(21)	C(22)	121.0(10)
C(21)	C(22)	C(23)	121.2(9)
C(18)	C(23)	C(22)	118.2(8)
C(18)	C(23)	C(24)	122.3(8)
C(22)	C(23)	C(24)	119.5(8)
O(1)	C(25)	N(1)	122.9(7)
O(1)	C(25)	N(2)	123.5(7)
N(1)	C(25)	N(2)	113.6(7)
N(2)	C(26)	C(27)	124.3(7)
N(2)	C(26)	C(30)	116.1(7)
C(27)	C(26)	C(30)	119.7(8)
C(26)	C(27)	C(28)	120.2(8)
C(27)	C(28)	C(29)	119.9(7)
C(27)	C(28)	C(31)	119.5(8)
C(29)	C(28)	C(31)	120.6(8)
C(28)	C(29)	C(32)	119.6(8)
C(26)	C(30)	C(32)	119.1(8)
C(29)	C(32)	C(30)	121.5(9)

Table 4. Bond Angles

atom	atom	atom	angle(°)
C(2)	N(1)	H(20)	119(5)
C(25)	N(1)	H(20)	122(5)
C(25)	N(2)	H(21)	118(6)
C(26)	N(2)	H(21)	113(6)
N(1)	C(2)	H(1)	108(4)
N(4)	C(2)	H(1)	111(4)
C(1)	C(2)	H(1)	110(4)
C(4)	C(5)	H(2)	118(4)
C(6)	C(5)	H(2)	120(4)
C(5)	C(6)	H(3)	122(5)
C(7)	C(6)	H(3)	118(5)
C(6)	C(7)	H(4)	119(5)
C(8)	C(7)	H(4)	120(4)
C(7)	C(8)	H(5)	119(4)
C(9)	C(8)	H(5)	118(4)
C(10)	C(11)	H(6)	119(4)
C(12)	C(11)	H(6)	120(4)
C(11)	C(12)	H(7)	121(5)
C(13)	C(12)	H(7)	118(5)
C(12)	C(13)	H(8)	116(5)
C(14)	C(13)	H(8)	123(5)
C(13)	C(14)	H(9)	120(5)
C(15)	C(14)	H(9)	118(5)
C(10)	C(15)	H(10)	121(4)
C(14)	C(15)	H(10)	119(4)
N(3)	C(16)	H(11)	109(4)
N(3)	C(16)	H(12)	106(4)
C(17)	C(16)	H(11)	109(3)
C(17)	C(16)	H(12)	112(4)

atom	atom	atom	angle(°)
H(11)	C(16)	H(12)	107(6)
C(18)	C(19)	H(13)	118(4)
C(20)	C(19)	H(13)	118(4)
C(19)	C(20)	H(14)	119(5)
C(21)	C(20)	H(14)	122(5)
C(20)	C(21)	H(15)	121(5)
C(22)	C(21)	H(15)	117(5)
C(21)	C(22)	H(16)	122(5)
C(23)	C(22)	H(16)	115(5)
C(23)	C(24)	H(17)	114(6)
C(23)	C(24)	H(18)	114(6)
C(23)	C(24)	H(19)	112(6)
H(17)	C(24)	H(18)	111(10)
H(17)	C(24)	H(19)	102(9)
H(18)	C(24)	H(19)	100(9)
C(26)	C(27)	H(22)	121(4)
C(28)	C(27)	H(22)	118(4)
C(28)	C(29)	H(23)	119(4)
C(32)	C(29)	H(23)	120(4)
C(26)	C(30)	H(24)	117(4)
C(32)	C(30)	H(24)	123(4)
C(28)	C(31)	H(26)	112(6)
C(28)	C(31)	H(27)	110(6)
C(28)	C(31)	H(28)	110(6)
H(26)	C(31)	H(27)	104(8)
H(26)	C(31)	H(28)	104(9)
H(27)	C(31)	H(28)	113(9)
C(29)	C(32)	H(25)	116(4)
C(30)	C(32)	H(25)	121(4)

Table 5. Torsion Angles (°)

atom	atom	atom	atom	angle
O(1)	C(25)	N(1)	C(2)	11(1)
O(1)	C(25)	N(2)	C(26)	-17(1)
O(2)	C(1)	N(3)	C(9)	-179.7(7)
O(2)	C(1)	N(3)	C(16)	-10.1(10)
O(2)	C(1)	C(2)	N(1)	-17.4(10)
O(2)	C(1)	C(2)	N(4)	101.7(8)
O(3)	C(17)	C(16)	N(3)	11(1)
O(3)	C(17)	C(18)	C(19)	-143.0(8)
O(3)	C(17)	C(18)	C(23)	32(1)
N(1)	C(2)	N(4)	C(3)	-164.1(6)
N(1)	C(2)	C(1)	N(3)	165.7(6)
N(1)	C(25)	N(2)	C(26)	163.4(7)
N(2)	C(25)	N(1)	C(2)	-169.4(6)
N(2)	C(26)	C(27)	C(28)	-175.5(7)
N(2)	C(26)	C(30)	C(32)	176.9(8)
N(3)	C(1)	C(2)	N(4)	-75.1(8)
N(3)	C(9)	C(4)	C(3)	-3(1)
N(3)	C(9)	C(4)	C(5)	178.2(7)
N(3)	C(9)	C(8)	C(7)	-179.3(7)
N(3)	C(16)	C(17)	C(18)	-169.4(6)
N(4)	C(2)	N(1)	C(25)	79.8(8)
N(4)	C(3)	C(4)	C(5)	134.9(7)
N(4)	C(3)	C(4)	C(9)	43(1)
N(4)	C(3)	C(10)	C(11)	-30(1)
N(4)	C(3)	C(10)	C(15)	148.8(7)
C(1)	N(3)	C(9)	C(4)	47.6(9)
C(1)	N(3)	C(9)	C(8)	-133.6(7)
C(1)	N(3)	C(16)	C(17)	-82.1(8)
C(1)	C(2)	N(1)	C(25)	-162.7(6)
C(1)	C(2)	N(4)	C(3)	75.7(8)
C(2)	N(4)	C(3)	C(4)	1.1(9)
C(2)	N(4)	C(3)	C(10)	178.0(6)
C(2)	C(1)	N(3)	C(9)	-2.8(9)
C(2)	C(1)	N(3)	C(16)	166.8(6)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-177.6(7)
C(3)	C(4)	C(9)	C(8)	177.4(6)
C(3)	C(10)	C(11)	C(12)	-179.6(6)
C(3)	C(10)	C(15)	C(14)	-179.5(7)
C(4)	C(3)	C(10)	C(11)	146.3(7)
C(4)	C(3)	C(10)	C(15)	-34.1(9)

atom	atom	atom	atom	angle
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	0(1)
C(4)	C(9)	N(3)	C(16)	-122.2(7)
C(4)	C(9)	C(8)	C(7)	0(1)
C(5)	C(4)	C(3)	C(10)	-42.0(10)
C(5)	C(4)	C(9)	C(8)	0(1)
C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	-1(1)
C(6)	C(5)	C(4)	C(9)	0(1)
C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	1(1)
C(8)	C(9)	N(3)	C(16)	56.6(9)
C(9)	N(3)	C(16)	C(17)	88.1(8)
C(9)	C(4)	C(3)	C(10)	140.0(7)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	-1(1)
C(10)	C(15)	C(14)	C(13)	0(1)
C(11)	C(10)	C(15)	C(14)	0(1)
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	1(1)
C(12)	C(11)	C(10)	C(15)	0(1)
C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	-1(1)
C(16)	C(17)	C(18)	C(19)	37.9(10)
C(16)	C(17)	C(18)	C(23)	-146.9(7)
C(17)	C(18)	C(19)	C(20)	174.4(7)
C(17)	C(18)	C(23)	C(22)	-174.8(8)
C(17)	C(18)	C(23)	C(24)	7(1)
C(18)	C(19)	C(20)	C(21)	0(1)
C(18)	C(23)	C(22)	C(21)	0(1)
C(19)	C(18)	C(23)	C(22)	0(1)
C(19)	C(18)	C(23)	C(24)	-176.9(9)
C(19)	C(20)	C(21)	C(22)	0(1)
C(20)	C(19)	C(18)	C(23)	0(1)
C(20)	C(21)	C(22)	C(23)	0(1)
C(21)	C(22)	C(23)	C(24)	177(1)
C(25)	N(2)	C(26)	C(27)	14(1)
C(25)	N(2)	C(26)	C(30)	-165.0(7)
C(26)	C(27)	C(28)	C(29)	-3(1)
C(26)	C(27)	C(28)	C(31)	176.8(9)
C(26)	C(30)	C(32)	C(29)	1(1)
C(27)	C(26)	C(30)	C(32)	-2(1)
C(27)	C(28)	C(29)	C(32)	2(1)
C(28)	C(27)	C(26)	C(30)	3(1)
C(28)	C(29)	C(32)	C(30)	1(1)
C(31)	C(28)	C(29)	C(32)	-178.2(9)

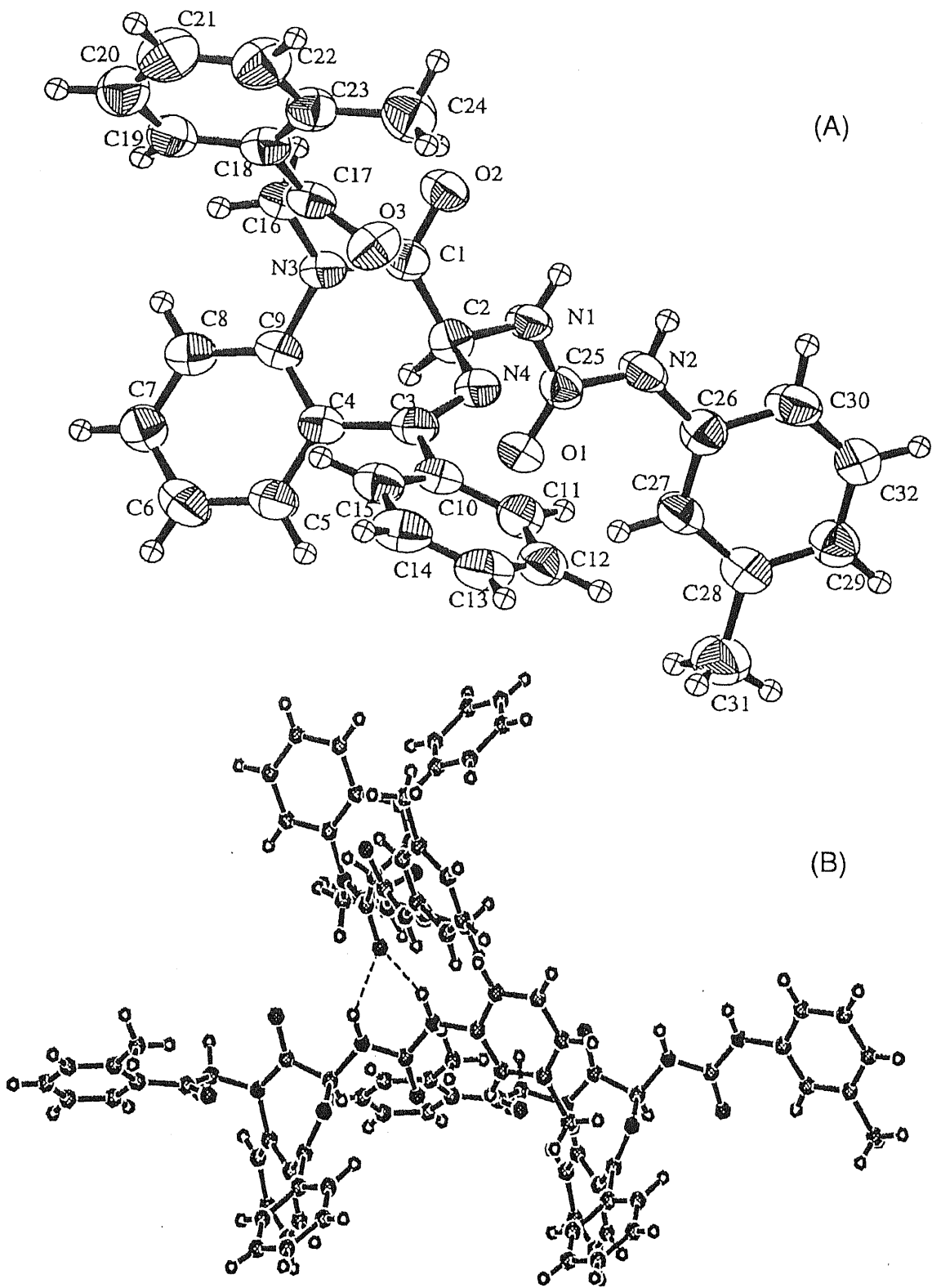


Fig. 4-2. Crystal Structure of BDZU of β Form.
 (A): Molecular Structure of Single Molecule,
 (B): Intermolecular Hydrogen Bond of BDZU.

§ 1-2. 噴霧乾燥により調製した固体分散体中の BDZU の分子状態

BDZU/HPMC/HCO-60 = 1/3.5/0.5(w/w)を9倍量の塩化メチレン/メタノール(4/1,v/v)混合溶媒に溶解させ、入り口温度 120℃で噴霧乾燥して得られた粉末 MS(Mixed solvent for Spray dried)と、同配合比でメタノールにBDZU、HCO-60を溶解させ、その後 HPMC を均一に分散させて噴霧乾燥して得られた粉末 PS(Pure methanol for Spray dried)について種々の測定を行った。

MS と PS の粉末 X 線回折パターンを Fig. 5 に示す。MS でも PS でもハローパターンが認められ、Fig. 2 に示したアモルファス BDZU の粉末 X 線回折パターンと同様なパターンであった。MS と PS との DSC 測定結果を Fig. 6 に示す。MS にも PS にも BDZU の融解吸熱ピークは現れていなかった。これらの結果により、BDZU は噴霧乾燥によりアモルファスとなり、そして、このアモルファス化には、噴霧乾燥の溶媒や製剤添加剤の有無と種類または添加量と直接的な関係がないことが分かった。また DSC 曲線において、BDZU 単独のアモルファスは 112℃ にガラス転移点が認められるが、製剤添加剤を加えて調製したアモルファスの固体分散体では、明確なガラス転移点が認められず、製剤添加剤中に BDZU 分子が分子状態で分散しているためと考えられた。

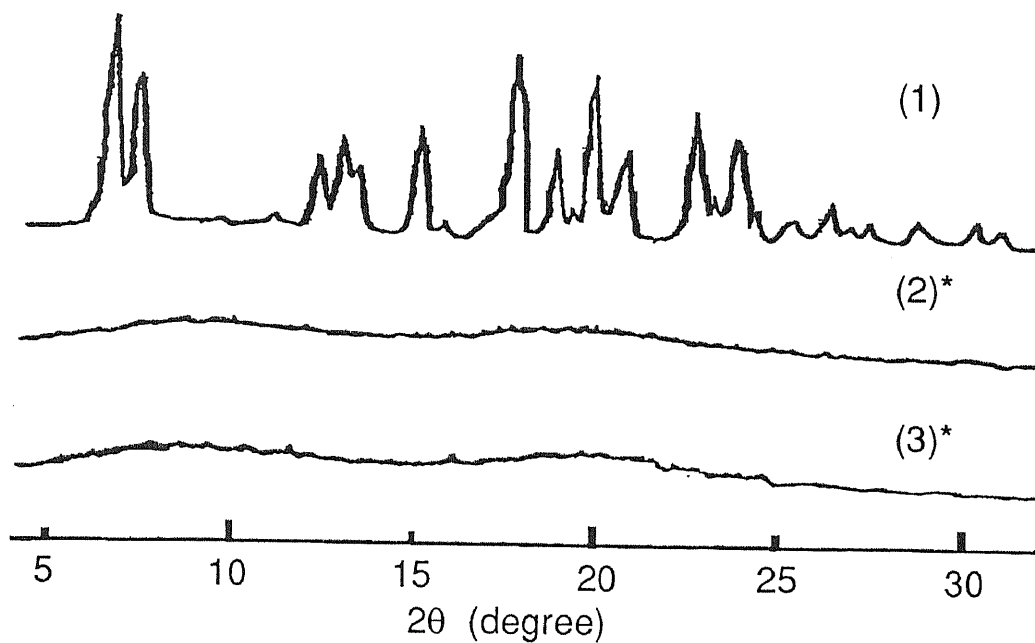


Fig.5. Powder X-ray Diffraction Patterns of
 (1): Original BDZU Crystal,
 (2): Spray Dried MS (Solvent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=4/1$),
 (3): Spray Dried PS (Solvent: CH_3OH),
 *: BDZU/HPMC/HCO-60=1/3.5/0.5 .

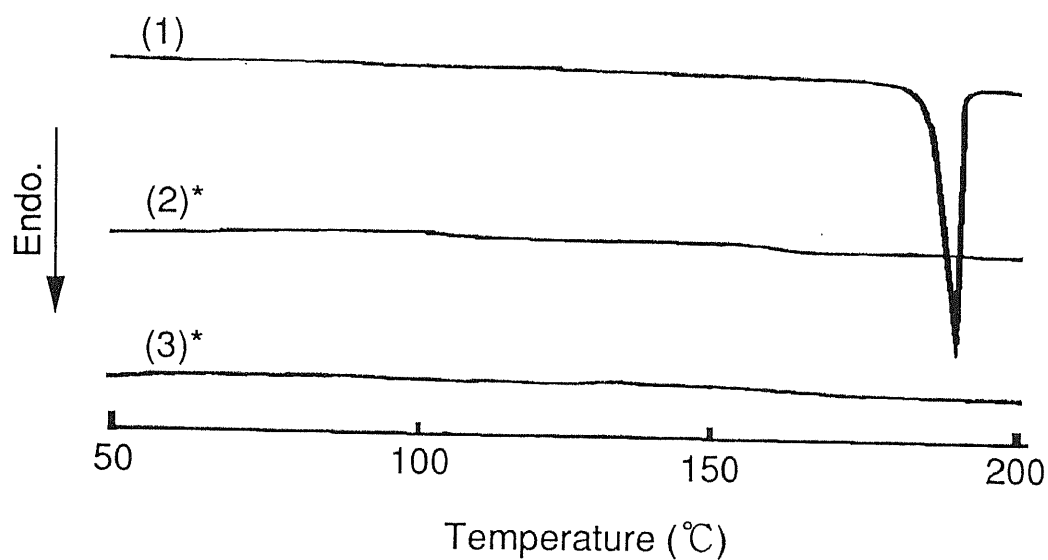


Fig.6. DSC Curves of
 (1): Original BDZU Crystal,
 (2): Spray Dried MS (Solvent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=4/1$),
 (3): Spray Dried PS (Solvent: CH_3OH),
 *: BDZU/HPMC/HCO-60=1/3.5/0.5 .

BDZU、MS 及び PS の FT-IR スペクトル測定した結果を Fig. 7 に示す。BDZU の結晶の FT-IR スペクトルでは 1694cm^{-1} と 1655cm^{-1} にそれぞれカルボニル基の伸縮振動の吸収特性ピークが認められた。BDZU の 2 位と 26 位のカルボニル基はアミド性のカルボニル基で、伸縮振動の吸収特性ピークは 1655cm^{-1} にあり、17 位のカルボニル基はケトン性によるもので、 1694cm^{-1} に認められたものと考えられた。また 3342cm^{-1} 、 3395cm^{-1} に 25 位あるいは 27 位の NH の伸縮振動の吸収特性ピークが認められた。しかし、BDZU のカルボニル基の伸縮振動の吸収特性ピークは MS では 1682cm^{-1} 、PS では 1681cm^{-1} に一つのブロードなピークとしてしか認められなくなり、NH の伸縮振動の吸収特性ピークもブロード化し、 3450cm^{-1} にシフトし、一つのピークとなった。これらの結果により、MS、PS の固体分散体では、BDZU が単分子分散状態で存在している可能性が示唆された。

薬品の四塩化炭素溶液にブタノールを加えることによって、カルボニル基とブタノールの間に水素結合が生じ、FT-IR スペクトルにおいて変化が見られることが報告されている⁴⁰⁾。そこで、BDZU の溶液中での FT-IR スペクトル測定した結果を Fig. 8 及び Fig. 9 に示す。BDZU 単独の場合ではカルボニル基の伸縮振動ピークはブタノールの濃度を高めることに伴い 1685cm^{-1} から 1688cm^{-1} までの小さな変化を示すのみであった。MS を試料とした場合でも、同様に四塩化炭素溶液にブタノールを加えて

も FT-IR スペクトルの変化は小さなものであった。この結果から BDZU は単独でも、MS 中でも四塩基炭素に溶解してから、ブタノールと分子間相互作用が顕著には起こらないことが考えられた。

Fig.7 に示してある BDZU の FT-IR スペクトルと比較すると、BDZU 結晶の三つのカルボニル基の伸縮振動の性質を示す 1694cm^{-1} と 1655cm^{-1} 二つのピークは、BDZU の CCl_4 溶液スペクトルでは 1685cm^{-1} に一つのピークしか認められず、噴霧乾燥物 MS の 1682cm^{-1} の一つのピーク、あるいは PS の 1681cm^{-1} の一つのピークとほぼ同じパターンとなった。したがって、BDZU は噴霧乾燥物 MS あるいは PS 中では四塩基炭素中に溶解している状態と類似の状態となっていることが考えられ、BDZU は MS あるいは PS 中では、すなわち、分子分散状態となっていることが考えられた。

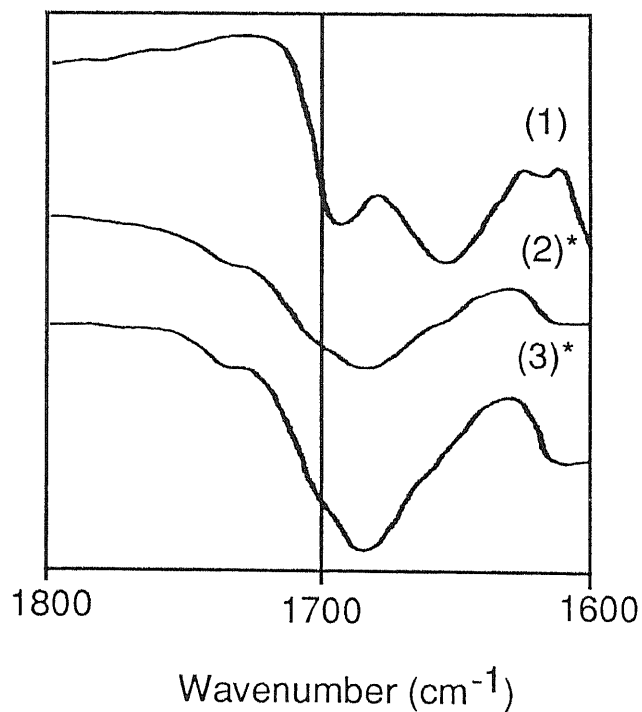


Fig. 7. FT-IR Spectra Measured by Nujol Method.
 (1): BDZU Crystal,
 (2): Spray Dried MS (Solvent:CH₂Cl₂/CH₃OH=4/1),
 (3): Spray Dried PS (Solvent: CH₃OH),
 *:BDZU/HPMC/HCO-60=1/3.5/0.5.

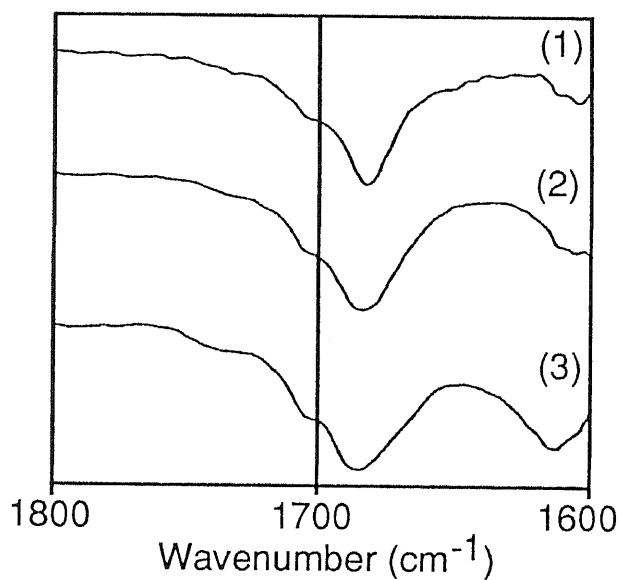


Fig. 8. FT-IR Spectra of 3×10^{-4} M BDZU CCl₄ Solution.
 (1): Butanol/BDZU=0/1 (mol/mol),
 (2): Butanol/BDZU=100/1 (mol/mol),
 (3): Butanol/BDZU=600/1 (mol/mol).

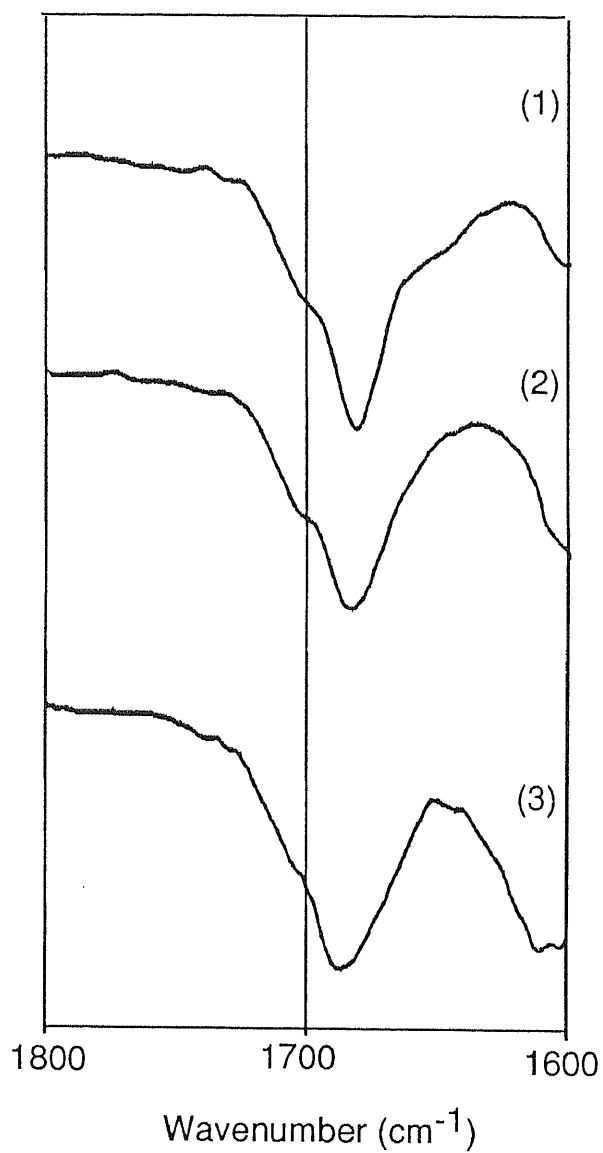


Fig. 9. FT-IR Spectra of $3 \times 10^{-4} \text{M}$ BDZU in MS CCl_4 Solution.

- (1): Butanol/BDZU=0/1 (mol/mol),
- (2): Butanol/BDZU=100 /1(mol/mol),
- (3): Butanol/BDZU=600/1 (mo/mol).

§ 1-3. ナノマイザー[®]処理後噴霧乾燥による 固体分散体中の BDZU の分子状態

従来、高圧で処理物を圧送し、機械の壁に衝突させ、液体の溶媒に乳化、あるいは分散させる装置を高圧ホモジナイザーと称する。

同様な原理を利用し、高圧で処理物を圧送し、この処理物を二つの流路に分け、処理物を互いに激しく衝突させることにより、超高圧で液体の物質、あるいは固体の物質を液体の溶媒にナノメートル(10^{-9} m)サイズの大きさにまで乳化、あるいは分散を行う装置はナノマイザー[®]と称されている。

水中に BDZU / HPMC / HCO-60 = 1 / 3.5 / 0.5 (w/w) を分散させてナノマイザー[®]処理後、噴霧乾燥により固体分散体 AS (Aqua for Spray dried) を調製した。AS の粉末 X 線回折パターン、DSC 曲線、FT-IR スペクトルをそれぞれ、Fig. 10、Fig. 11、Fig. 12 に示す。AS の粉末 X 線回折パターンに認められる小さな回折ピークはいずれも BDZU の結晶ピークに一致していることが認められた。すなわち、BDZU は AS 中で結晶性を持っていることが示された。AS の DSC 曲線では、 176°C に小さい吸熱ピークが認められ、BDZU の融解によるものと考えられた。FT-IR スペクトルでは 1733cm^{-1} に AS 固体分散体中に添加した HCO-60 のカルボニル基由来のピークのほかに、 1695cm^{-1} 、

1655cm⁻¹に二つのカルボニル基の伸縮振動ピークが認められた。これらはBDZU結晶のカルボニル基由来の二つのピーク位置と一致しており、水系ナノマイザー[®]処理後、噴霧乾燥により調製した固体分散体AS中では薬品は結晶状態で存在していることが推察された。

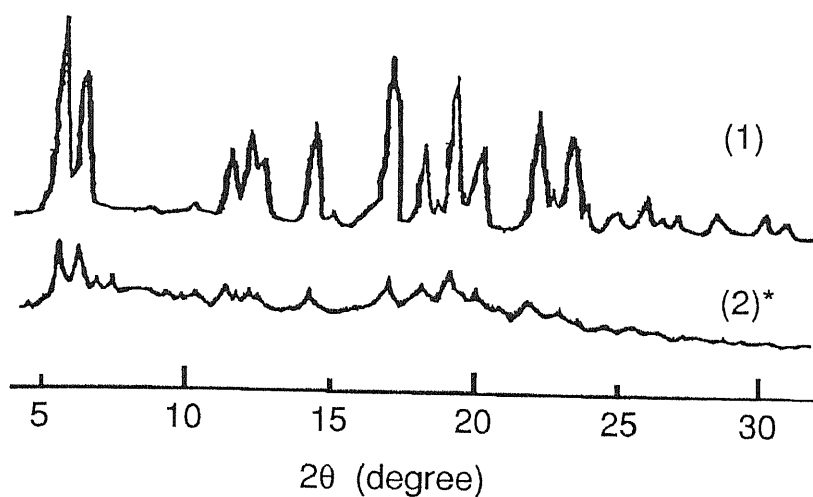


Fig.10. Powder X-ray Diffraction Patterns of (1) Original BDZU Crystal,
 (2) Spray Dried AS Using H₂O,
 *:BDZU/HPMC/HCO-60=1/3.5/0.5 .

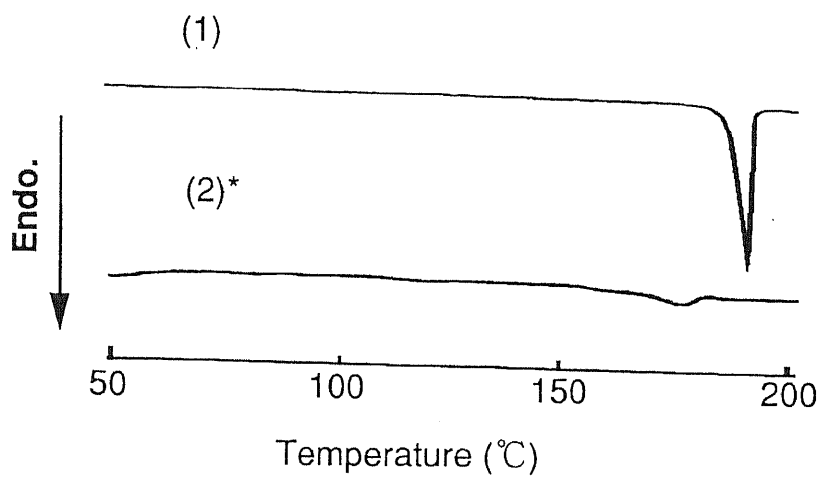


Fig.11. DSC Curves of
 (1) Original BDZU Crystal,
 (2) Spray Dried AS Using H₂O,
 *:BDZU/HPMC/HCO-60=1/3.5/0.5 .

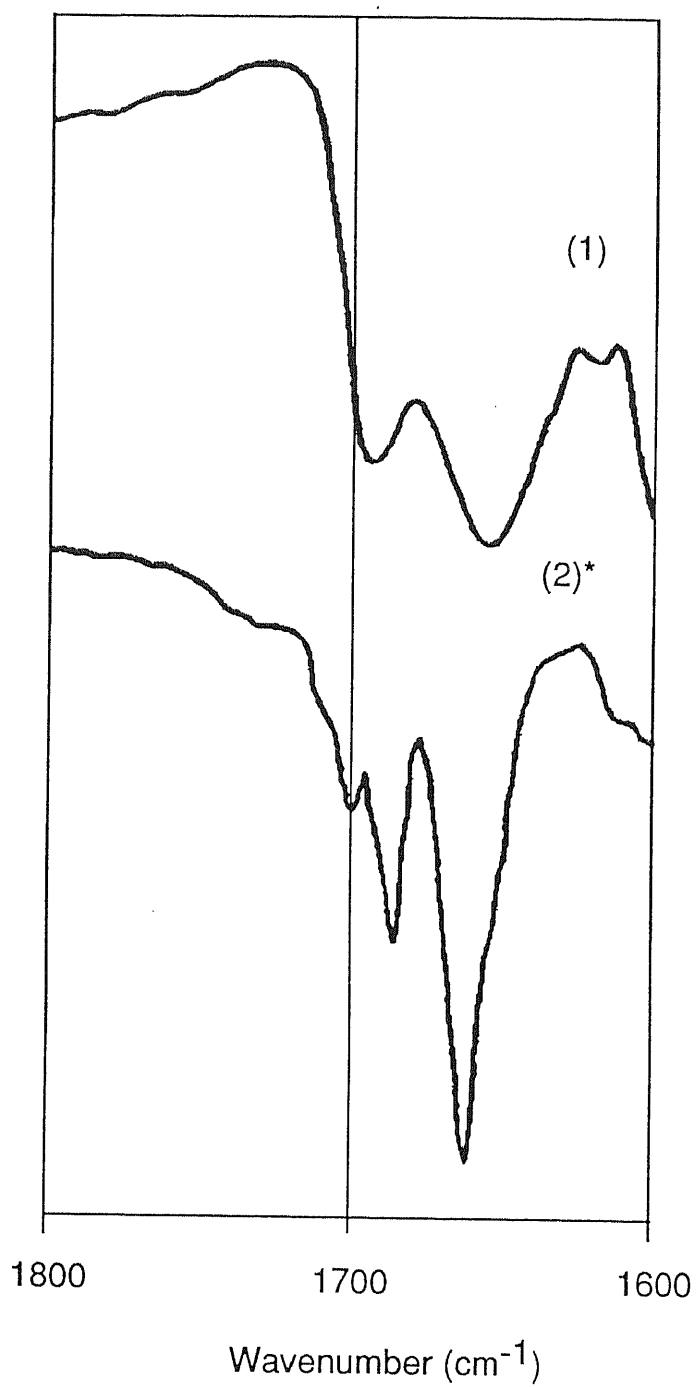


Fig.12. FT-IR Spectra of
(1) Original BDZU Crystal,
(2) Spray Dried AS Using H₂O,
*:BDZU/HPMC/HCO-60=1/3.5/0.5 .

ASを振動ミルで5分間粉碎したものと、ASを180℃まで加熱したものについてさらに検討を行った。加熱はガスクロマトグラフィーで使用されているオーブンで加熱し、180℃で2分間保持した。粉末X線回折測定、DSC測定、FT-IRスペクトル測定結果をそれぞれFig.13、Fig.14、Fig.15に示す。いずれの結果を見ても、粉碎前と粉碎後で変化は認められなかったが、ASの加熱処理品については、粉末X線回折パターンはハローパターンであり、DSC曲線でもBDZUの融解吸熱ピークは完全に消失した。さらに、特にFT-IRスペクトルでは有機溶媒に溶かしてスプレードライしたMS、PSと同様に、ASの加熱処理品ではBDZU結晶由来の 1655cm^{-1} 、 1694cm^{-1} に認められた二つのカルボニル基の伸縮振動ピークが 1681cm^{-1} に一つのブロードなピークとなった。この結果より、ASに残るBDZUの結晶が180℃加熱の条件で融解し、MS、PSと同様のBDZU分子状態になると考えられ、加熱によって単分子分散体の得られることが認められた。しかし、BDZUは180℃で部分的にはあるが、融解分解を起こすため、この方法は固体分散体調製方法としては実用的ではないと思われる。

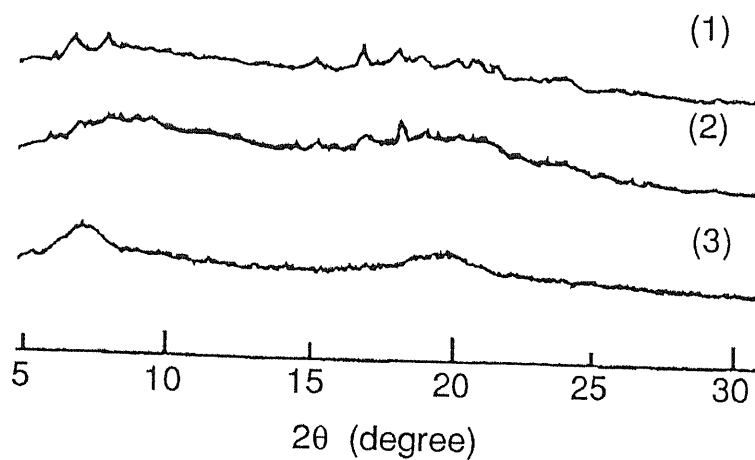


Fig.13. Powder X-ray
Diffraction Patterns of
(1) Spray Dried AS ,
(2) AS Ground for 5min,
(3) AS Heated to 180°C.

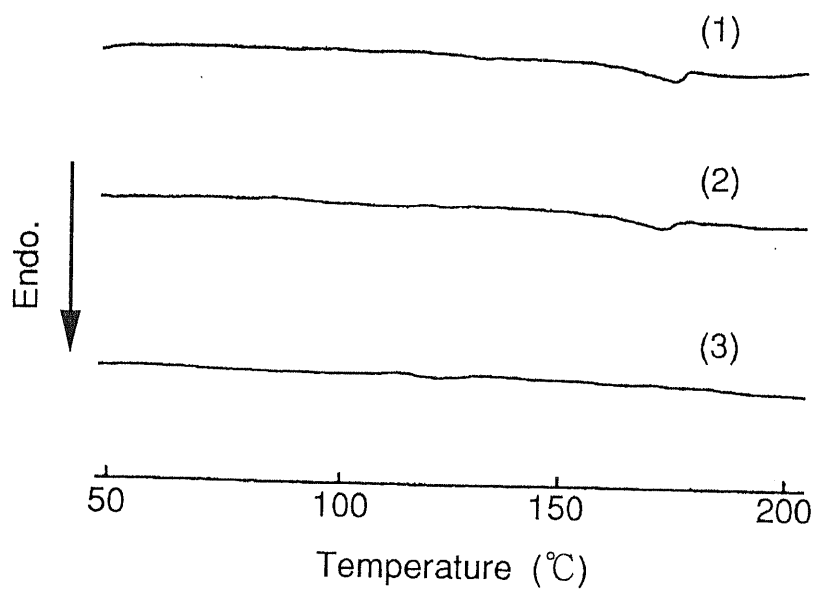


Fig.14. DSC Curves of
(1) Spray Dried AS ,
(2) AS Ground for 5min,
(3) AS Heated to 180°C.

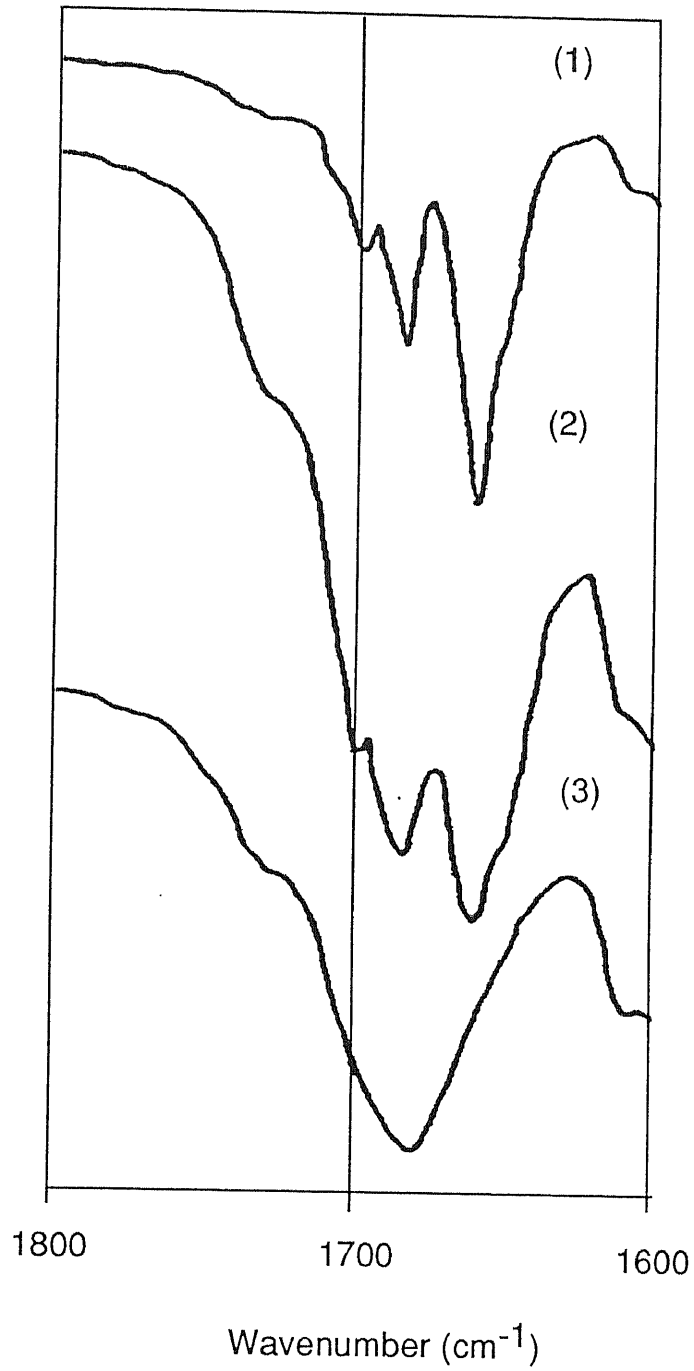


Fig.15. FT-IR Spectra of
(1) Spray Dried AS ,
(2) AS Ground for 5min,
(3) AS Heated to 180°C.

§ 1-4. 乾式粉碎によって調製した BDZUの固体分散体

BDZU/HPMC=1/3.5の比で混合し、振動ミルにより10分間乾式粉碎したDMT(Dry Mill Irritation)¹の粉末X線回折パターンはハローとなり(Fig. 16)、BDZU、HPMCともにアモルファスとなっていた。BDZU/HPMC/HCO-60=1/3.5/0.5の比で振動ミルにより10分間乾式粉碎したDMT2の粉末X線回折パターンをFig. 18に示す。

界面活性剤HCO-60の添加されていない系DMT1において、水に懸濁させ後、遠心分離によって得た沈澱物DMT1P(Precipitation)も、87.9%R. H.、40°C、20日間で調湿後のものDMT1S(Sample kept at 87.9%R.H.)も粉末X線回折図形のハローパターンには殆ど変化が認められなかった。ただし、沈澱物においては粉末X線回折パターンでBDZUの結晶性回折ピークが見られていないが、DSC曲線(Fig. 17)ではBDZU融解によるものと思われる173°C付近にブロードな吸熱ピークが認められた。界面活性剤を添加していない系DMT1では、BDZUの結晶が乾式粉碎により非晶質化し、HPMC中で単分子状態で固体分散体になりやすいが、水に入れるとHPMCが水に溶解し、BDZUが単独で沈澱しやすく、BDZUの結晶性もこの沈澱過程で上昇することが考えられた。調湿後のものに変化が認められなかったことから、BDZUはHPMC

と非晶質化された後、この混合系では BDZU のアモルファスは安定であり、再結晶する速度は遅いものと認められた。

界面活性剤 HCO-60 の添加されている系 DMT2 において、粉末 X 線回折パターン (Fig. 18) ではわずかの結晶性が認められた。この系を水に懸濁させた後、遠心によって得た沈澱物、及びこの系の調湿後のもの DMT2S においても結晶性が認められた。この系のいずれのものも DSC 曲線 (Fig. 19) では 174°C 付近に吸熱ピークが認められた。すなわち、薬品結晶が存在していると思われる。また、調湿後の DMT2S と沈澱物 DMT2P では 174°C 付近の吸熱ピークが大きくなっていた。HCO-60 は半固体の界面活性剤であり、混合粉碎では薬品のアモルファス化には抑制作用があり、そして、HCO-60 の吸湿性により、この系は保存中に再結晶しやすいものであることが確認された。

HCO-60 を添加していない系 DMT1 では BDZU の単分子分散によるものと思われる 1680cm^{-1} 付近のピークが認められ、 1658cm^{-1} 付近に薬品結晶由来のピークがわずかに残っていた。この系の水での沈澱物 DMT1P と調湿物 DMT1S、もとのものと比較して単分子分散によるピークよりも薬品結晶由来のピークが大きくなっていることが認められ、薬品の分子状態が異なっていることが考えられた。

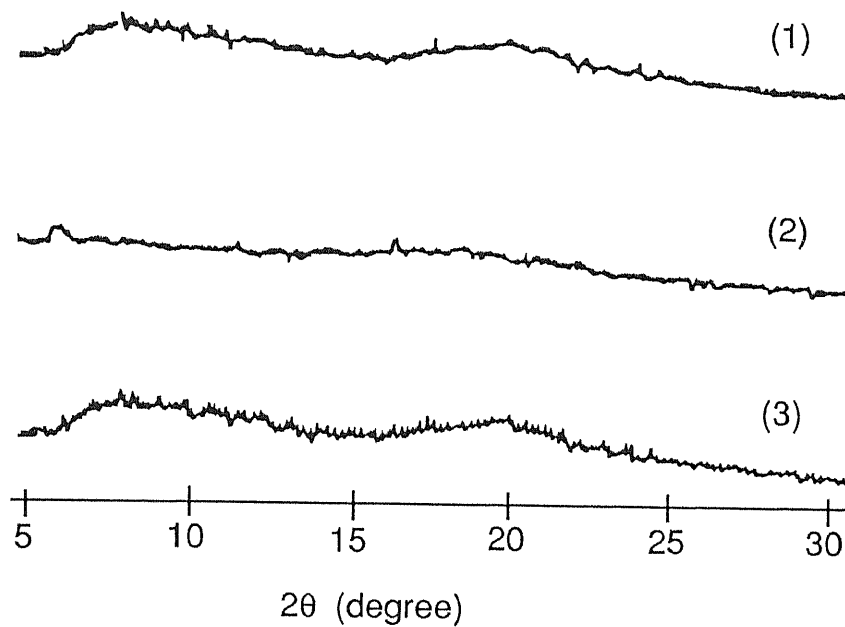


Fig. 16. Powder X-ray Diffraction Patterns of (1) DMT1, (2) DMT1P, (3) DMT1S.

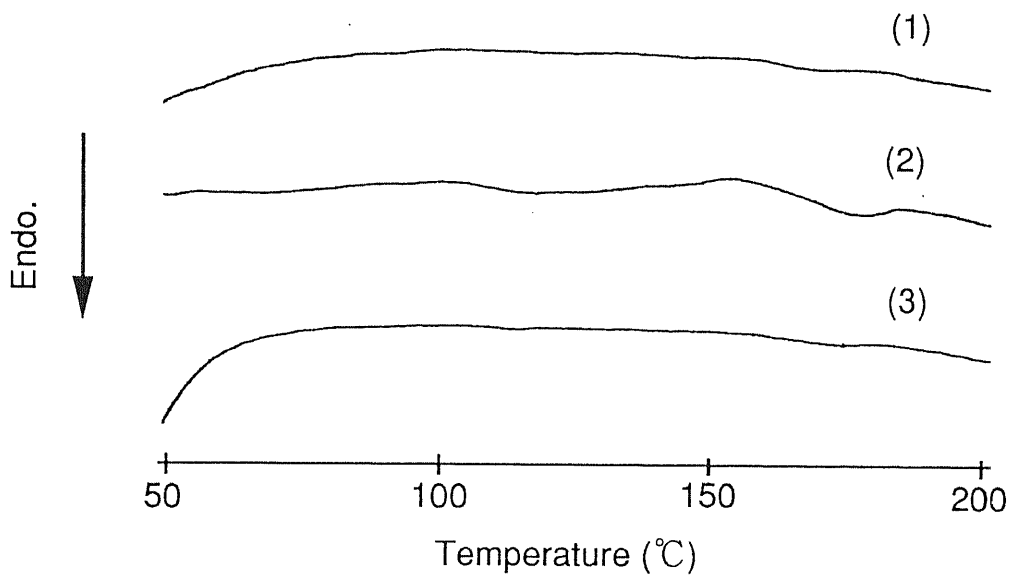


Fig. 17. DSC Curves of (1) DMT1, (2) DMT1P, (3) DMT1S.

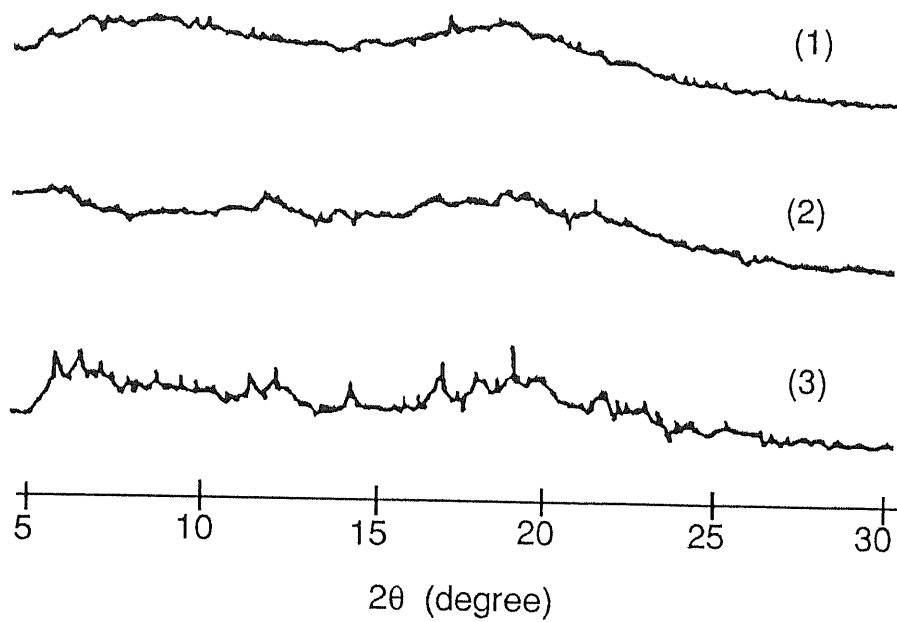


Fig. 18. Powder X-ray Diffraction Patterns of (1) DMT2, (2) DMT2P, (3) DMT2S.

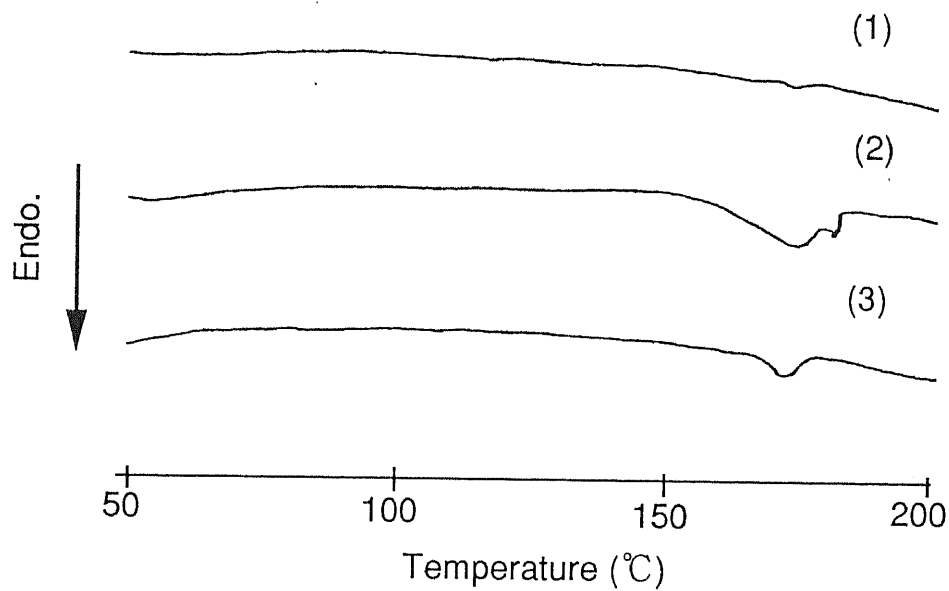


Fig. 19. DSC Curves of (1) DMT2, (2) DMT2P, (3) DMT2S.

Fig. 20にはこれらの系のFT-IRスペクトルを示す。

HCO-60の添加系DMT2(図中4)では単分子分散による 1681cm^{-1} のピークしか認められないが、この系の水での沈澱物DMT2P(図中5)では薬品の結晶性を表す 1654cm^{-1} のピーク強度が増大しており、水に懸濁させることによって薬品の一部が結晶化することが推察された。この系の調湿物DMT2S(図中6)ではBDZUの結晶のピークとほとんど一致しており、調湿によってかなり結晶化が進むと思われる。

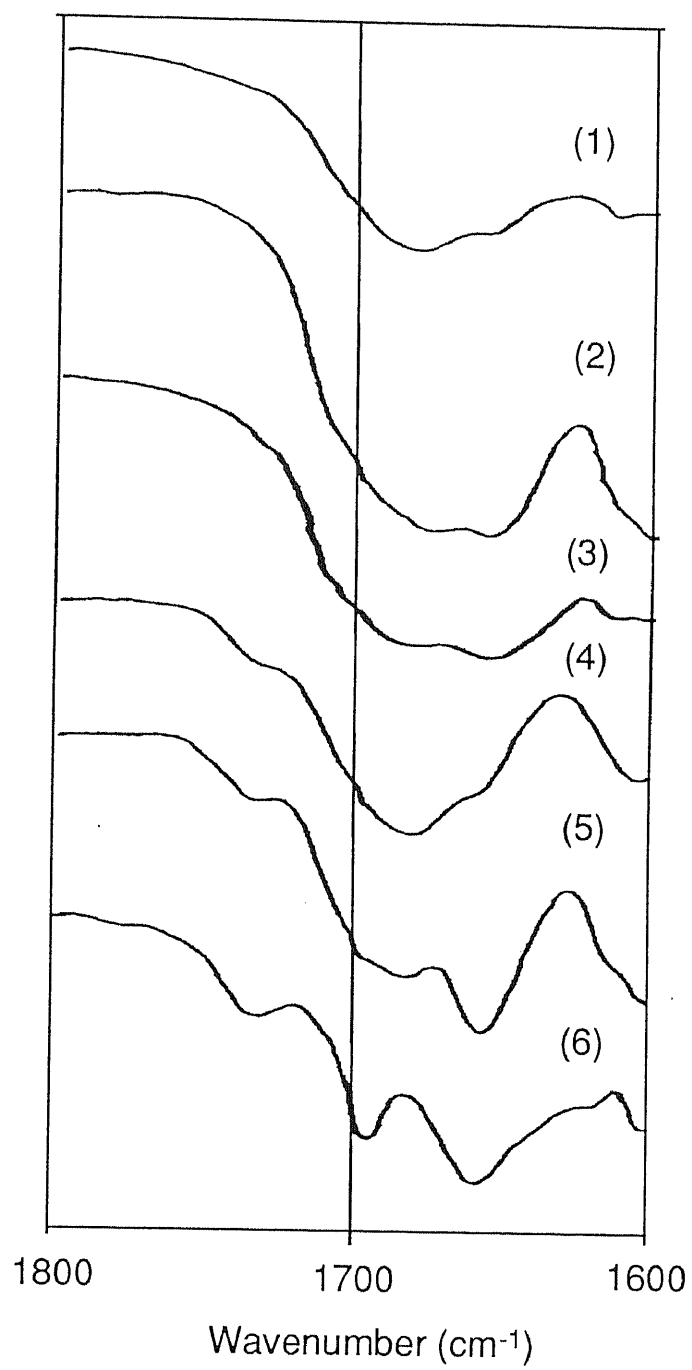


Fig. 20. FT-IR Spectra of Triturate;
(1) DMT1,(2) DMT1P,(3) DMT1S,
(4) DMT2,(5) DMT2P,(6) DMT2S.

第二章 医薬品と製剤添加剤との溶液中での分子間相互作用

第一節 BDZU についての検討

同じ処方でも異なる調製方法により調製した製剤は、薬品の溶出性や、バイオアベイラビリティの改善効果に差異の生じることが認められている^{81, 82)}。各種の製剤添加剤が難溶性薬物のバイオアベイラビリティを高めるメカニズムを明らかにするために、Fig. 1 に示してあるポリビニルピロリドン K25 (PVP)、HCO-60、HPMC を用い、これらの製剤添加剤と BDZU が溶媒中で、いかなる分子間相互作用をするかについて、紫外 (UV) スペクトル及びプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトルを用いて検討した。HPMC はクロロホルムに溶けないため、レーザー回折散乱法でその粒度分布測定も行った。BDZU とクロロホルム中に分散している HPMC との相互作用についても、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの測定により調べた。

§ 2-1-1. 製剤添加剤添加による BDZU

の UV スペクトル変化

Fig. 21 に BDZU メタノール・水(4/1、v/v)混合溶媒溶液の単独及び製剤添加剤添加時の UV スペクトルを示す。210nm、240nm にそれぞれ BDZU の $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移 (K 吸収帯)、 $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移 (B 吸収帯) に対応する吸収極大が認められた。240nm の B 吸収帯のピーク強度は製剤添加剤の有無によりほとんど変化を受けないのに対して、K 吸収帯の 210nm に認められるピーク強度は製剤添加剤の添加により低下した。さらに、この K 吸収帯の 210nm のピーク強度を低下させる作用は PVP、HCO-60、HPMC の順に大きかった。この結果は、混合溶媒中で BDZU の -NHCONH-部分、すなわち BDZU 分子の $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移をひき起こす部分⁸⁰⁾ と、PVP、HCO-60、HPMC とが相互作用していることを示唆しており、そのうち PVP は混合溶媒中で、BDZU の分子状態を変化させる作用が最も強いものと考えられた。そこで、BDZU と製剤添加剤とが溶媒中でいかなる相互作用しているかについて検討するため ¹H-NMR 測定を行った。

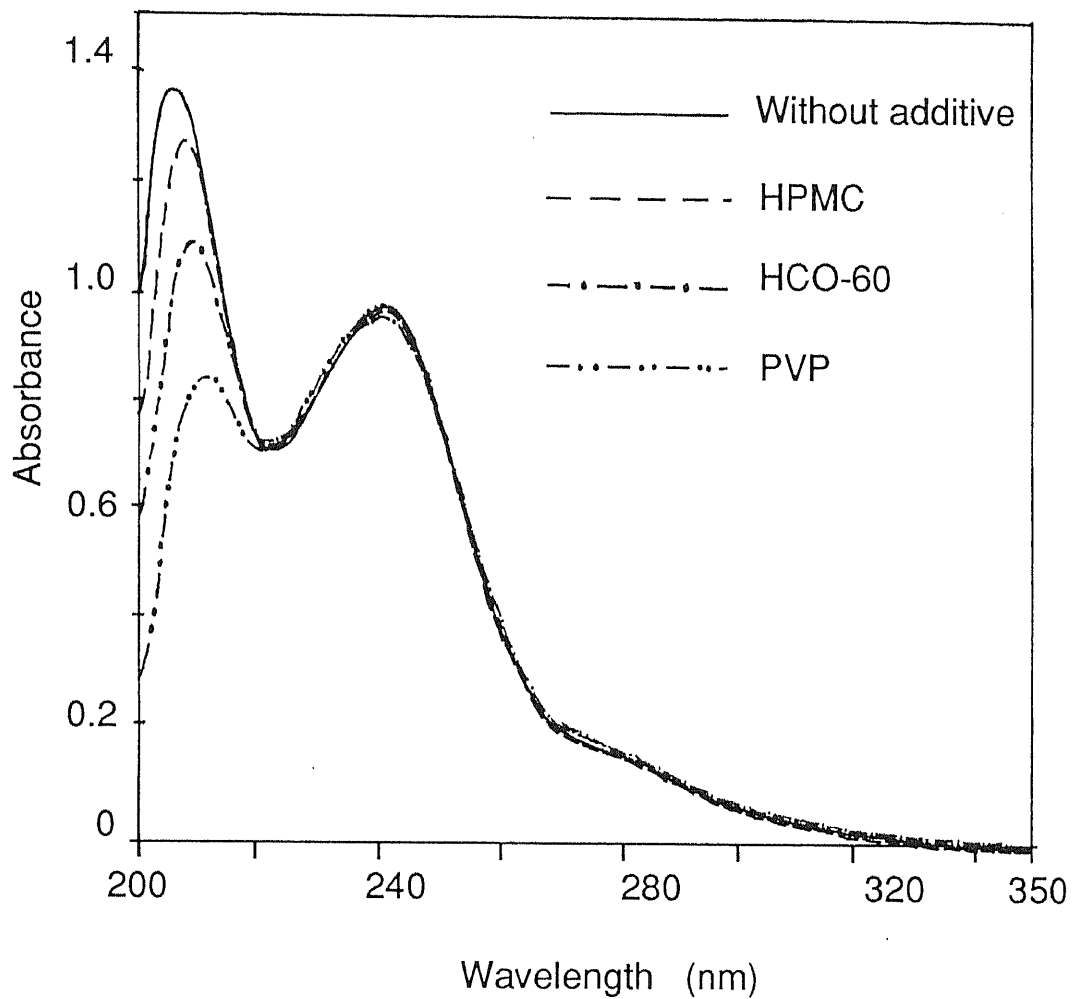


Fig. 21. Effect of Additives on the UV Spectra of BDZU Methanol-Water(4:1v/v) Solution. BDZU Concentration: 10.0mg/ml, Additive Concentration: HPMC:10.0mg/ml, HCO-60: 3.48 mg/ml, PVP: 0.0400 mg/ml.

§ 2-1-2. BDZU の ^1H -NMR スペクトルの特徴

BDZU を重クロロホルムに溶かし、テトラメチルシランを内部標準物質として測定した ^1H -NMR スペクトルを Fig. 22 に示す。各シグナルの帰属は Table 6 示した。BDZU のプロトン NMR シグナルは 25 位、27 位のプロトンシグナルのほかは、BDZU 濃度に依存していないが、25 位、27 位のプロトン NMR シグナルは BDZU 濃度に対して強い依存性が存在していることが認められた。この濃度依存性は、BDZU の 25 位、27 位の水素は分子間水素結合することを示唆している。

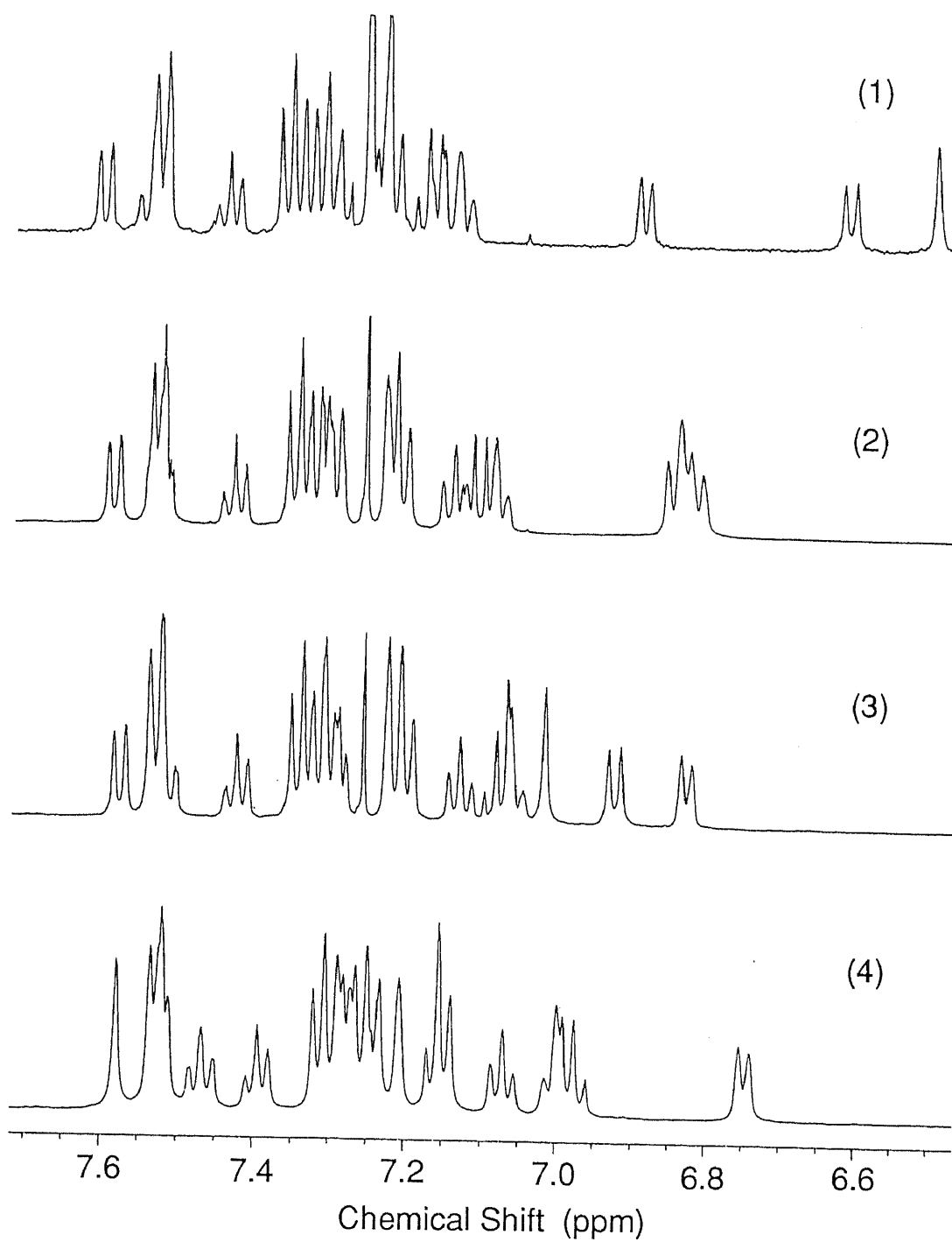


Fig. 22. Concentration Dependence of $^1\text{H-NMR}$ Spectra of BDZU in the CDCl_3 Solution. BDZU Concentration: (1) 1.0 mg/ml, (2) 5.0 mg/ml, (3) 10 mg/ml, (4) 20 mg/ml.

Table 6. Chemical Shifts of BDZU and Assignments.

Con. #	20* (mg/ml)	10 (mg/ml)	5.0 (mg/ml)	1.0* (mg/ml)	Δ^* (ppm)
3	5.71	5.7	5.69	5.68	-0.03
6	7.28	7.33	7.33	7.34	0.06
7	7.16	7.21	7.22	7.24	0.08
8	7.47	7.52	7.53	7.54	0.07
9	7.27	7.31	7.30	7.31	0.04
11	7.53	7.53	7.53	7.53	0
12	7.31	7.34	7.35	7.36	0.05
13	7.39	7.43	7.43	7.44	0.06
14	7.31	7.34	7.35	7.36	0.05
15	7.53	7.53	7.53	7.53	0
16	5.01,	5.09,	5.11,	5.13,	0.12,
16	5.30	5.30	5.30	5.29	-0.01
19	7.52	7.58	7.59	7.61	0.09
20	7.07	7.13	7.14	7.16	0.09
21	7.25	7.29	7.30	7.32	0.07
22	7.15	7.20	7.21	7.23	0.08
24	2.32	2.38	2.39	2.41	0.09
25	7.23	6.93	6.82	6.62	-0.61
27	7.58	7.02	6.84	6.48	-1.10
29	7.21	7.22	7.23	7.24	0.03
31	6.75	6.83	6.85	6.89	0.14
32	6.98	7.08	7.12	7.18	0.20
33	7.01	7.06	7.08	7.13	0.12
34	2.18	2.26	2.28	2.32	0.14

* Δ : Observed difference in chemical shift.

§ 2-1-3. 重クロロホルム中での BDZU と製剤添加剤との相互作用

BDZUの重クロロホルム溶液にPVP、または、HCO-60を添加した時、もしBDZUの-NHCONH-部分が製剤添加剤分子と分子間相互作用するなら、その部分の水素原子核の周りの電子分布状態が変化し、BDZUあるいは製剤添加剤の¹H-NMRスペクトルに変化の生じることが予想される^{81,84}。

(1). BDZUとPVPとの相互作用

PVPを種々の濃度で添加したBDZUの重クロロホルム溶液の¹H-NMRスペクトルをFig. 23に示す。BDZU分子のほとんどのプロトンの化学シフトにはPVPの有無、またはその濃度に関係せずほぼ一定の値が認められたが、BDZUの25位、27位のプロトンシグナルはPVPの濃度の増加に伴い、低磁場側に大幅にシフトすること、およびこれらピークのブロード化が同時に観察された。これより、BDZUの-NHCONH-部分とPVPの-CO-部分とが水素結合していることが示唆された⁸³。ところで、PVP無添加時にはBDZUの各ピークは鋭いピークとして観察されたが、

PVP 添加時にはプロトンピークがブロード化していた。BDZUの25位、27位の水素原子核のスピン-スピン緩和時間はPVP添加により短くなっていることが示唆され、BDZUとPVPとの水素結合が同様に推察された⁸⁵⁻⁸⁸⁾。

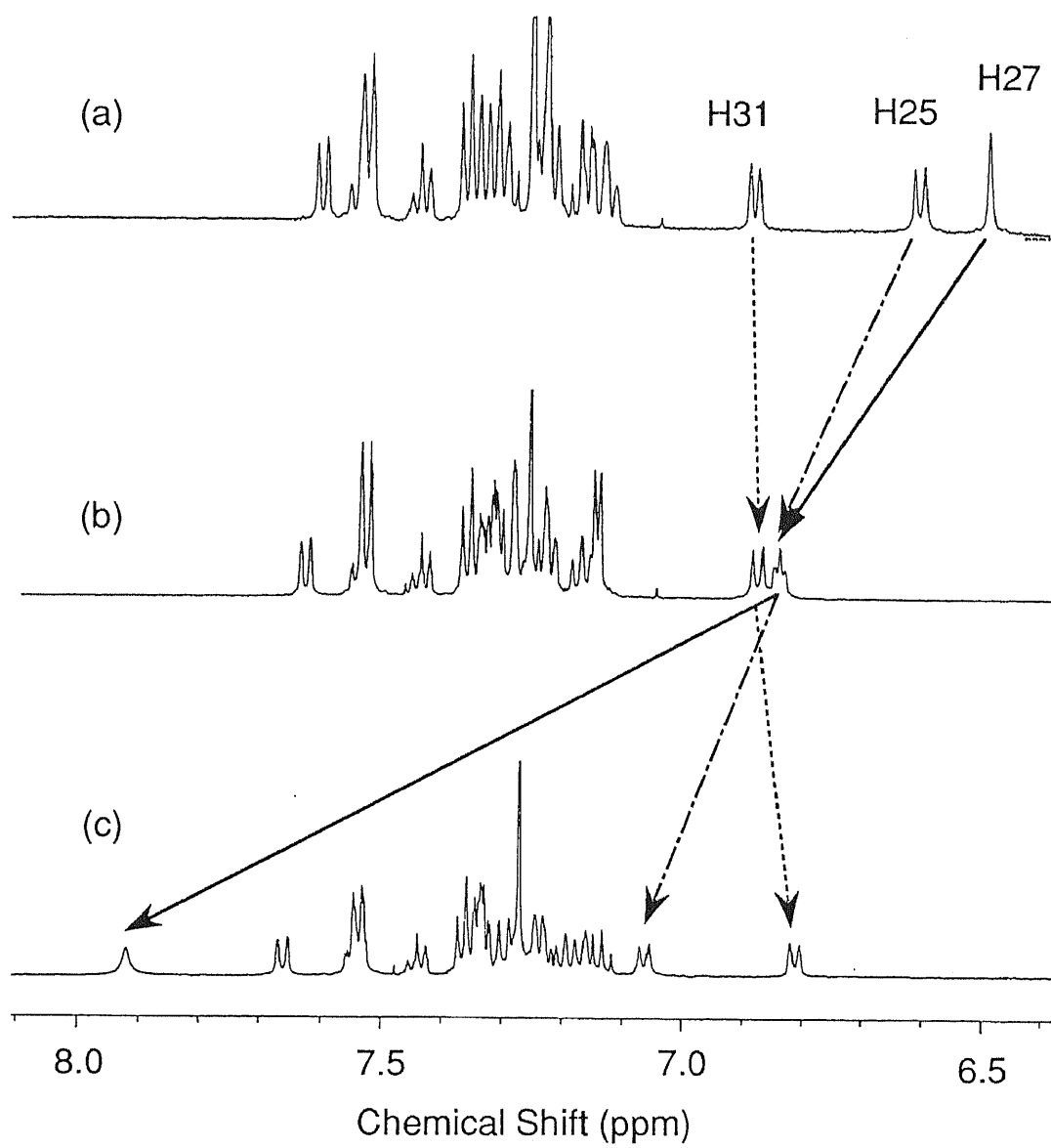
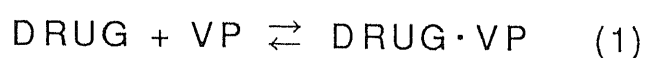


Fig. 23. Effect of PVP on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of BDZU, BDZU concentration in CDCl_3 : 1.00 mg/ml, PVP concentration: (a) 0, (b) 7.47 mg/ml, (c) 21.4 mg/ml

PVP は平均分子量 25000 である。その単量体単位 vinylpyrrolidone (VP) の分子量は 111.1 であり、平均重合度はおよそ 225 と計算できる。BDZU は PVP の単量体単位 VP と 1:1 の複合体を作ると仮定し、その反応式を式(1)に示す。



ここで安定度定数 K は式(2)で示される。

$$K = [\text{DRUG} \cdot \text{VP}] / ([\text{DRUG}] \times [\text{VP}]) \quad (2)$$

ここで $[\text{DRUG} \cdot \text{VP}]$ は複合体濃度、 $[\text{DRUG}]$ はフリーの BDZU 濃度、また $[\text{VP}]$ は PVP の単量体単位としての VP のフリーの濃度であり、PVP の濃度を PVP を構成する単量体単位 VP の濃度に換算した値である。BDZU の 25 位、27 位の化学シフト値の変化と VP 濃度との間には式(3)に示す Benesi-Hildebrand の式が成立する⁸⁹⁻⁹¹⁾。

$$1 / \Delta_{\text{obs}} = (1 / K) \times (1 / \Delta) \times (1 / [\text{VP}]_0) + 1 / \Delta \quad (3)$$

$$\Delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{free}} \quad , \quad \Delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}$$

ここで、 $[\text{VP}]_0$ は PVP の単量体単位の初期濃度、 δ_{obs} は観測された BDZU 分子の化学シフト値、 δ_{free} は BDZU のフリー分子の化学シフト値、 δ_{complex} は VP と結合した BDZU の同シグナルの化学シフト値である。

PVP の濃度を種々変化させ、得られた BDZU の 27 位、25 位化学シフト値の変化についての Benesi-Hildebrand プロットを Fig. 24 に示す。

BDZU の 25 位、27 位の水素と PVP 単量体単位との間に生成する複合体の安定度定数 K_{25} 、 K_{27} は、それぞれ、 $K_{25} = 34.5 (\text{l/mol})$ 、 $K_{27} = 19.3 (\text{l/mol})$ と求められた。これにより、BDZU と VP の結合様式としては Fig. 25 に示すいくつかの可能性が考えられた。いずれの水素結合パターンが実際に存在するかについては特定できないが、安定度定数の大きさから 25 位の水素と VP のカルボニル基間に生成する水素結合のほうが優位であることが推察された。

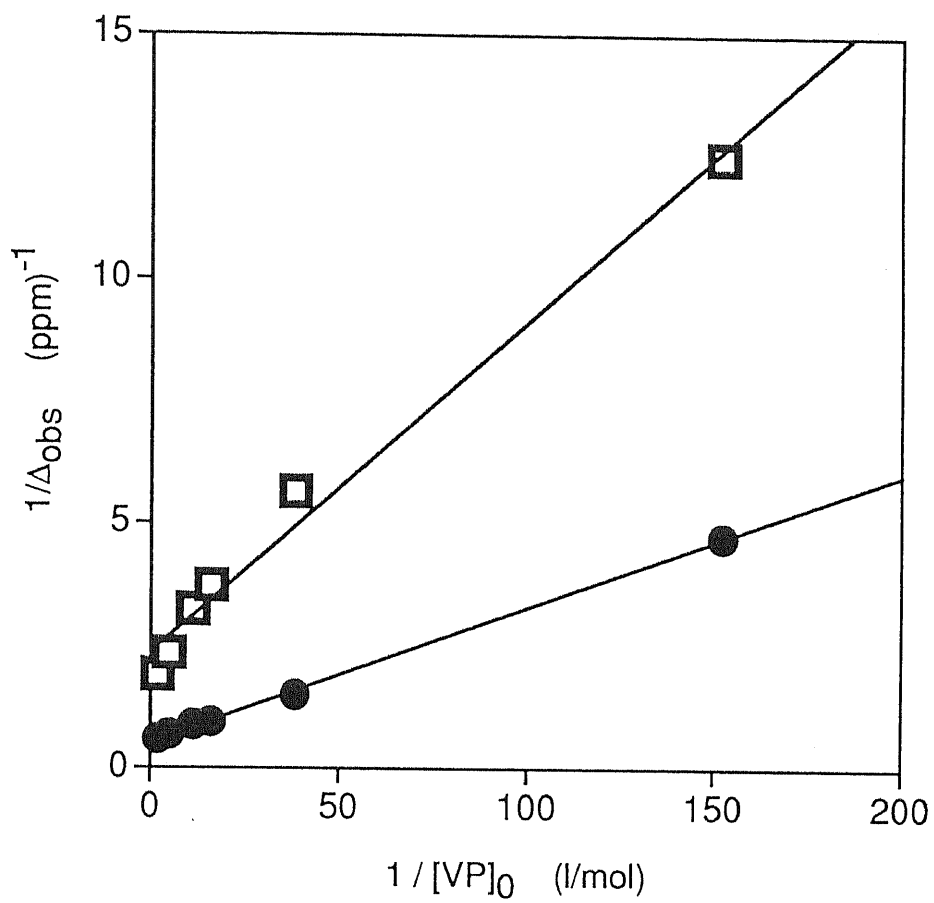


Fig.24. Benesi-Hildebrand Plots of $1/\Delta_{\text{obs}}$ vs $1/[\text{VP}]_0$ for NMR Chemical Shifts of BDZU Protons.

● H27 □ H25

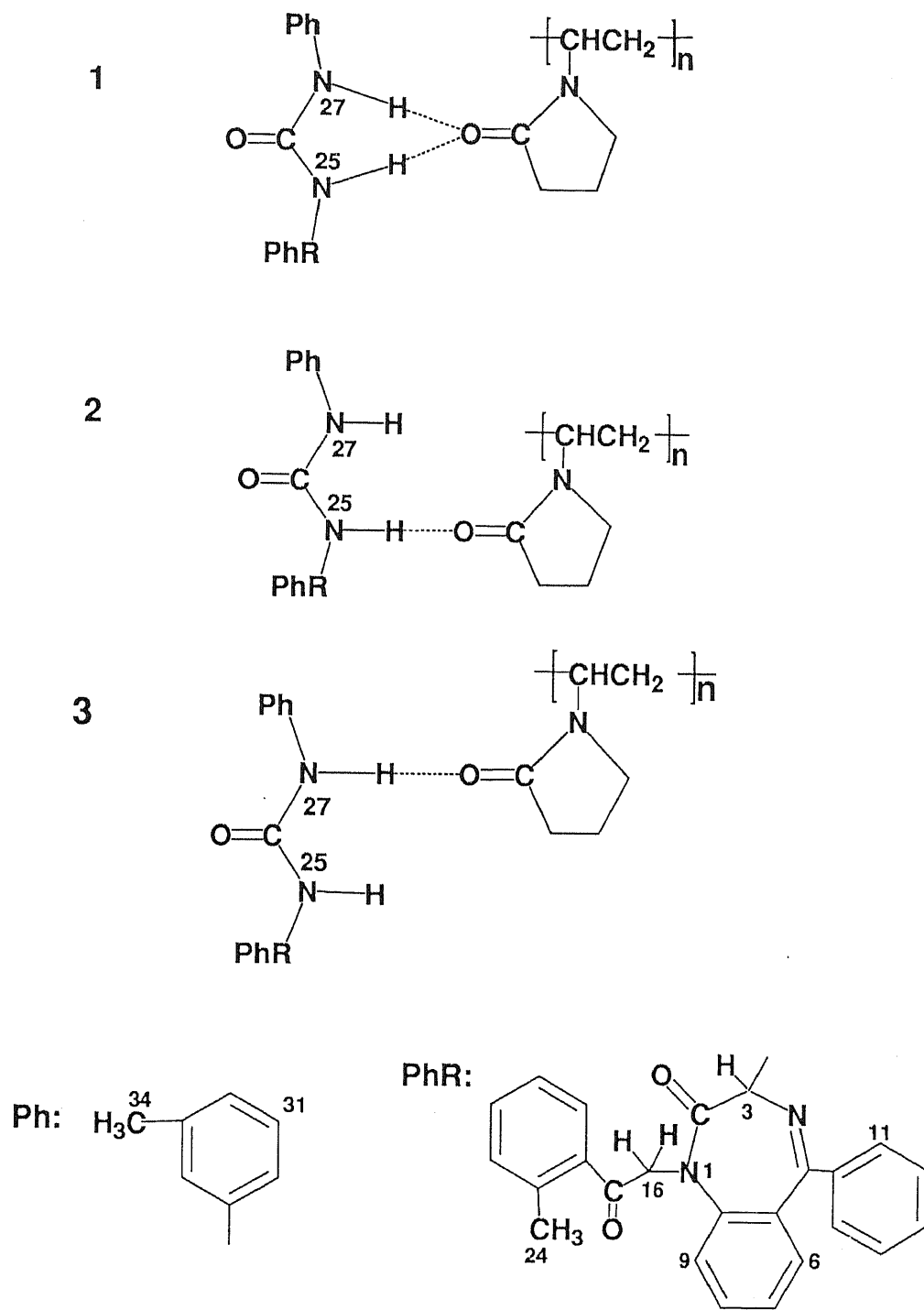


Fig. 25. Possible Hydrogen Bonding Modes between BDZU and PVP.

(2). PVP が存在する場合の BDZU の NMR スペクトルに対する温度の影響

水素結合は単に共存物質の濃度に影響されるだけでなく、測定温度にも強く影響されることが知られている。Fig. 26 に、BDZU の濃度を 1.19mg/ml、PVP の濃度を 9.96mg/ml として、温度を 55°C から -15°C まで降下させた時の NMR スペクトルの変化を示す。測定温度の低下に伴って、BDZU の 25 位のプロトンシグナルの化学シフト値は、7.122 ppm から 8.092 ppm までシフトし、ブロード化していることが認められ、BDZU の 27 位のプロトンシグナルの化学シフト値は 6.775 ppm から 7.23(1) ppm までシフトしたことが認められた。BDZU の NMR スペクトルはこのように温度に大きく影響され、BDZU と PVP の水素結合による相互作用が確かめられた。

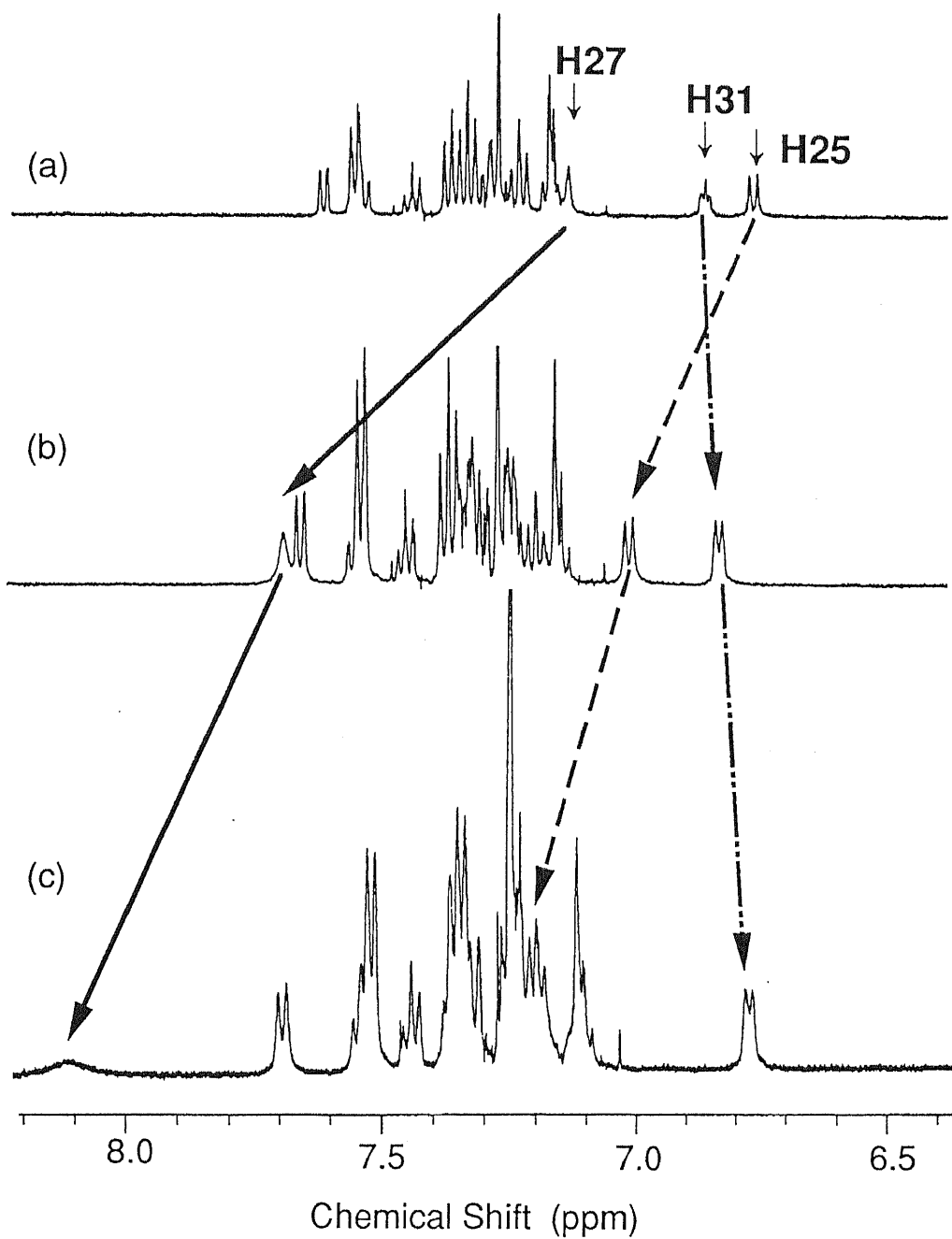


Fig. 26. Effect of Temperature on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of BDZU, BDZU Concentration in CDCl_3 : 1.19mg/ml, PVP Concentration in CDCl_3 : 9.96mg/ml . Temperature: (a) 55°C, (b) 15°C, (c) -15°C.

(3). BDZU と HCO-60 との相互作用

1. 0mg/ml BDZU 重クロロホルム溶液中に、種々濃度の HCO-60 が共存する時の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを Fig. 27 に示す。PVP 添加の場合と同様に、HCO-60 濃度の増加により、BDZU の 25 位、27 位のプロトンシグナルが低磁場側にシフトすることが認められた。BDZU の 25 位、27 位、すなわち、 $-\text{NHCONH}-$ 部分の水素原子は HCO-60 分子とも水素結合により相互作用しているものと考えられた。しかし、HCO-60 添加系ではピークのブロード化は認められず、BDZU の 25 位、27 位の水素原子と HCO-60 との相互作用は、PVP の場合より弱いものと考えられた。

HCO-60 は PVP のような単一の明確な単位構造を持っていない。特に、水素結合形成時にプロトン受容体となる酸素原子はカルボニル基、水酸基、エーテル結合中などに存在し、PVP と異なり、一様に取り扱うことはできない。したがって、HCO-60 の分子のどの部位と BDZU 分子が結合しているかの判断は難しく、平衡定数も求められない。しかし、HCO-60 中の酸素原子、特にカルボニル酸素は BDZU の 25 位、27 位の水素とクロロホルム溶媒中で水素結合する傾向が強いものと推定される。

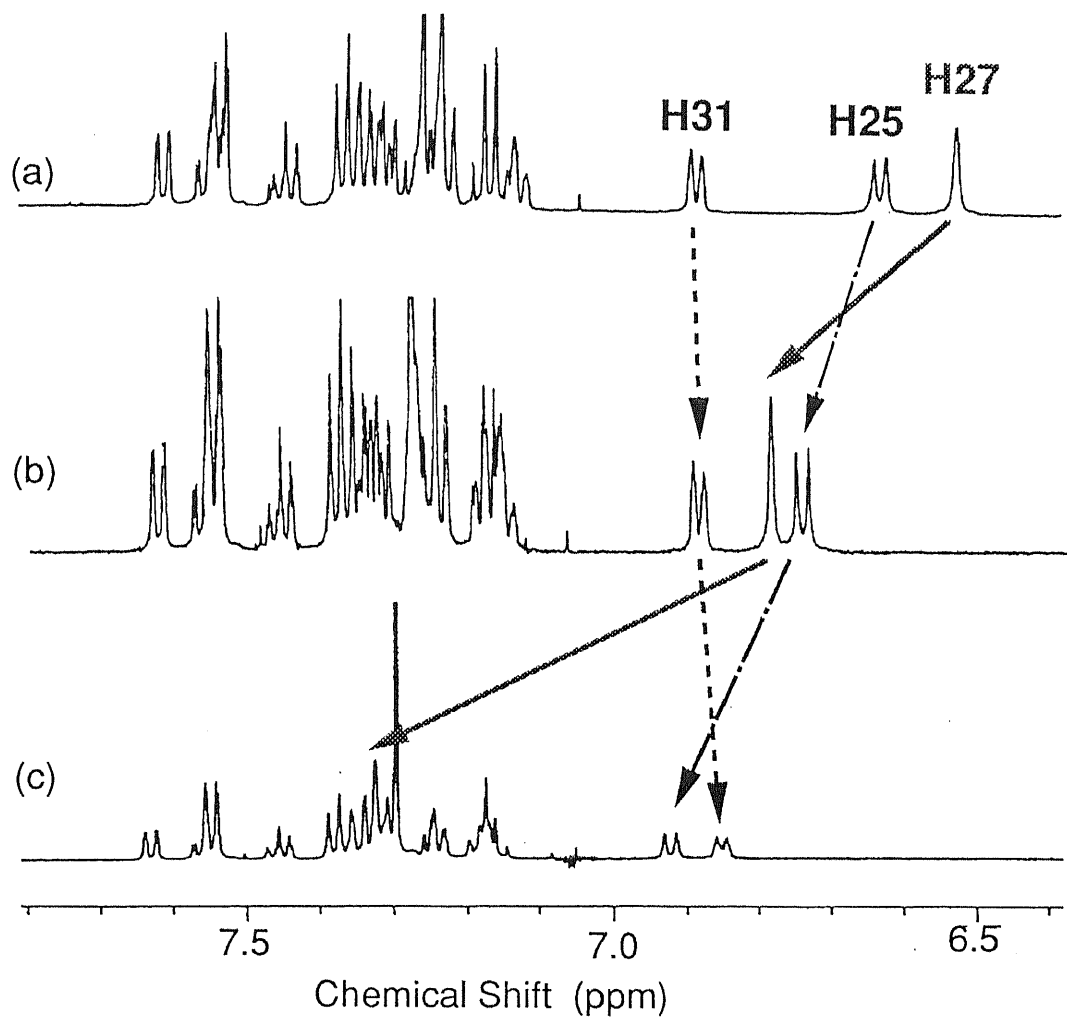


Fig.27. Effect of HCO-60 on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of BDZU.
 BDZU concentration in CDCl_3 : 1.00mg/ml;
 HCO-60 concentration: (a) 0, (b) 4.90 mg/ml, (c) 27.7 mg/ml

(4). クロロホルムに不溶な HPMC と BDZU との相互作用

HPMC はクロロホルムに不溶であることが知られている。クロロホルムに 0.36mg/ml、および 10.2mg/ml となるように HPMC をそれぞれ分散させ、レーザー回折散乱法でゲル化した HPMC の粒子径を測定し、Fig. 28 のような粒度分布測定結果を得た。0.36mg/ml と比較的 low 濃度で分散した場合の平均粒子径は 140.6 μ m であり、高濃度の 10.2mg/ml で分散した場合ではその値は 51.5 μ m であった。高濃度で分散した場合の粒子径が低濃度で分散した場合の粒子径より小さくなることについては、HPMC がクロロホルムで膨潤してゲル化することに関係があると考えられた⁹²⁾。

約 1.0mg/ml の濃度の BDZU 重クロロホルム溶液に HPMC を分散させたときの、BDZU の ¹H-NMR スペクトルを Fig. 29 に示す。他の製剤添加剤を加えたときと同様に BDZU の 25 位、27 位のプロトンシグナルが HPMC の分散量の増加により、徐々に低磁場側にシフトすることが認められた。このことは、重クロロホルムに溶けている BDZU の分子が不溶の HPMC 粒子へ吸着等により相互作用しているためであり、重クロロホルム中の BDZU は、水素結合により、HPMC 粒子に吸着される可能性があると考えられた。

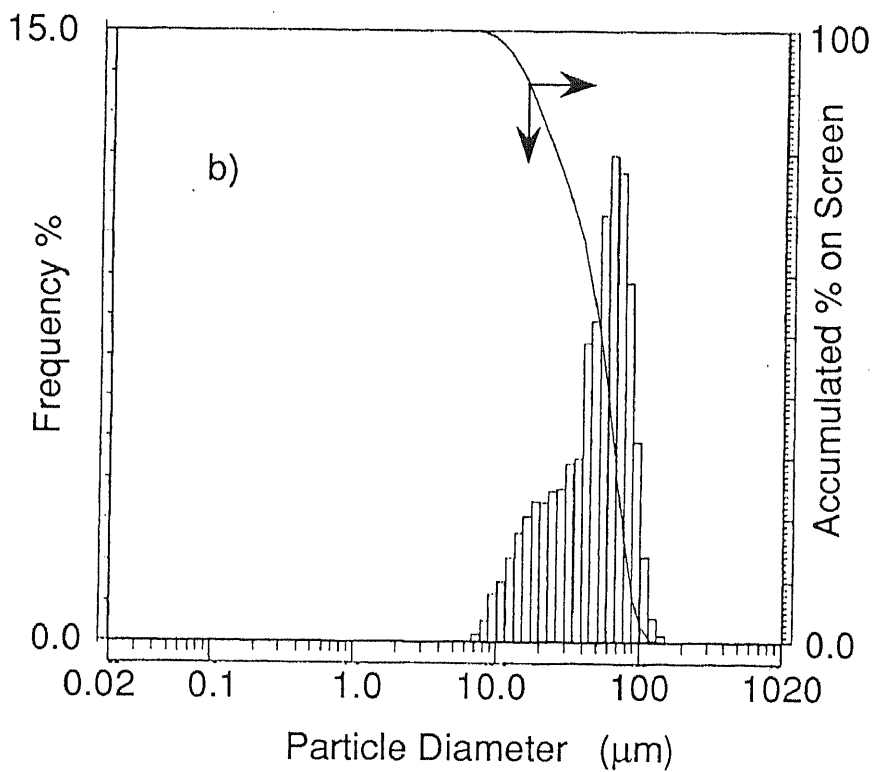
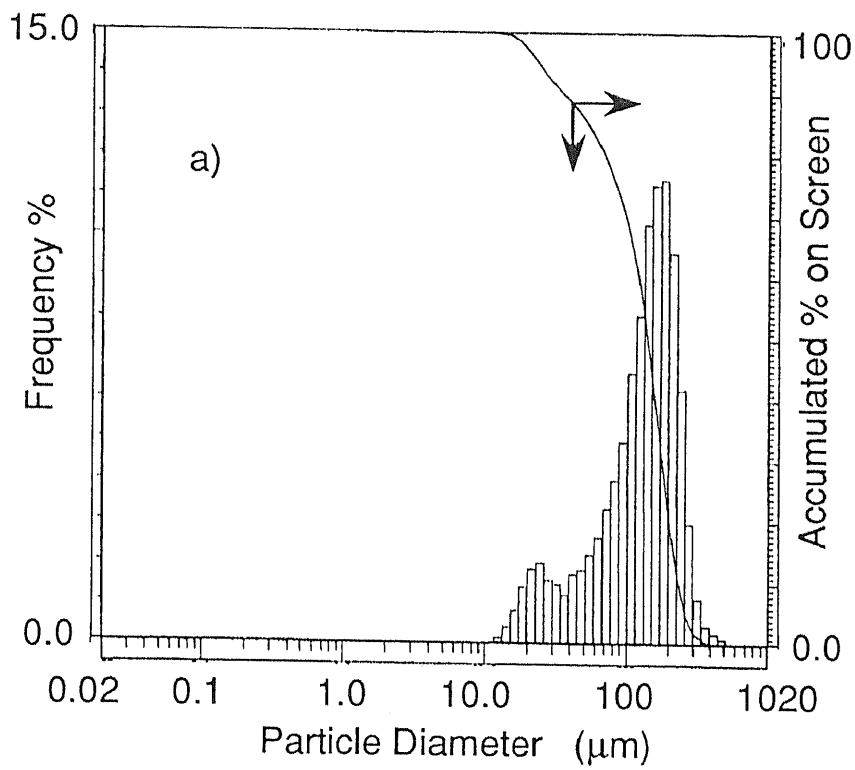


Fig. 28. Particle Size Distribution of HPMC Dispersed in Chloroform .
 HPMC Concentration: a): 0.360mg/ml, b): 10.2 mg/ml .

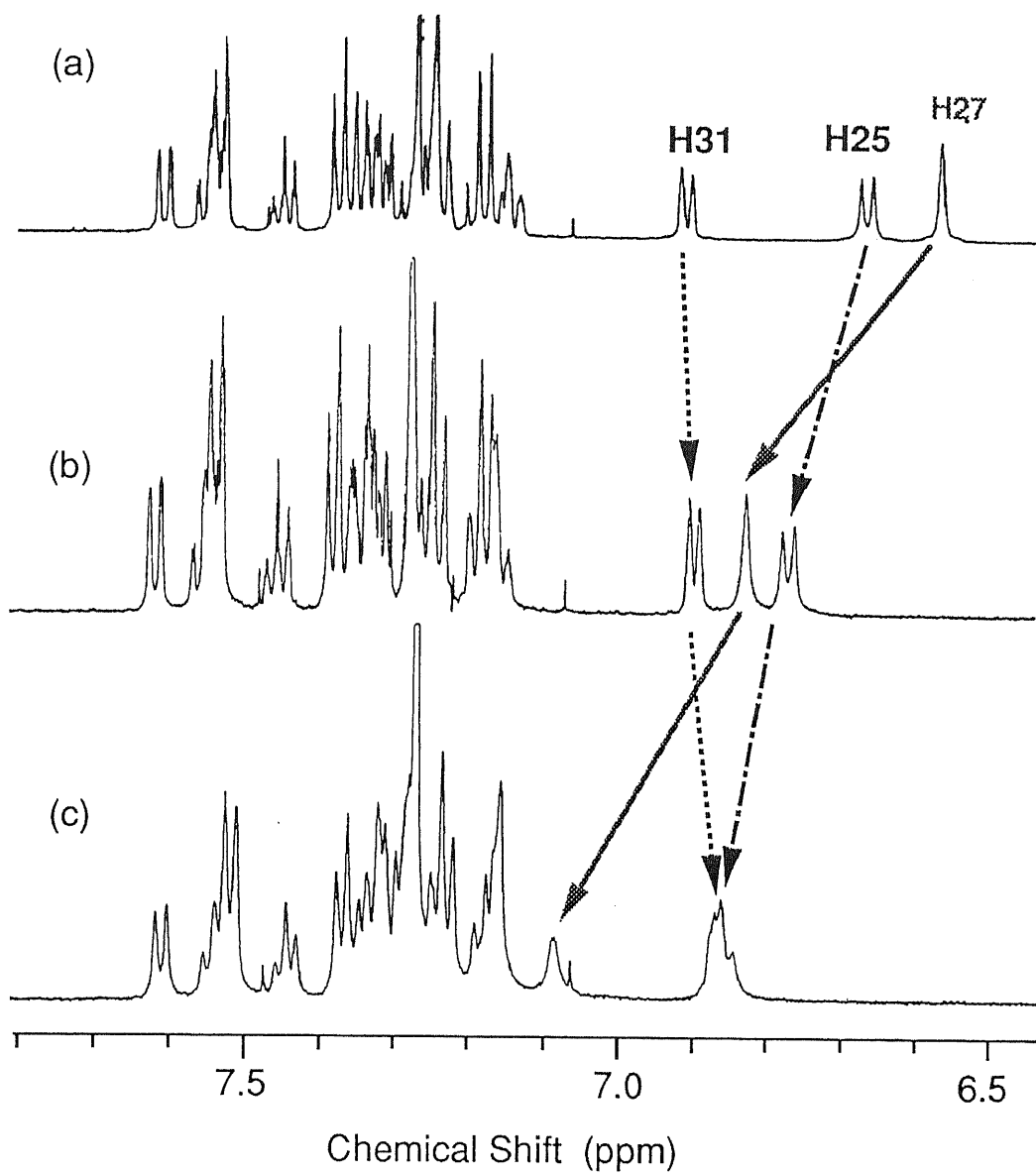


Fig. 29. Effect of HPMC on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of BDZU. BDZU concentration in CDCl_3 : 1.00mg/ml, HPMC concentration: (a) 0, (b) 9.71 mg/ml, (c) 28.8 mg/ml.

第二節 Nitrazepam についての検討

§ 2-2-1. 製剤添加剤添加による Nitrazepam の UV スペクトル変化

Fig. 30 に Nitrazepam アセトニトリル溶液の単独及び製剤添加剤添加時の UV スペクトルを示す。218nm、257nm および 312nm にそれぞれ Nitrazepam の $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移 (K 吸収帯)、ベンゼン環の $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移 (B 吸収帯) およびカルボニル基の $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移 (R 吸収帯) に対応する吸収極大が認められた。312nm の R 吸収帯のピーク強度は製剤添加剤の有無によりほとんど変化しないのに対して、K 吸収帯の 218nm に認められるピーク強度は製剤添加剤の添加により低下した。さらに、この K 吸収帯の 218nm のピーク強度を低下させる作用は PVP、HCO-60、HPMC の順に大きかった。この結果により、アセトニトリル中で Nitrazepam の -CONH- 部分、すなわち Nitrazepam 分子の $\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移をひき起こす部分と、PVP、HCO-60、HPMC とが相互作用していることが示唆され、PVP はアセトニトリル中で、Nitrazepam の分子状態を変化させる作用が最も強いものと考えられた。

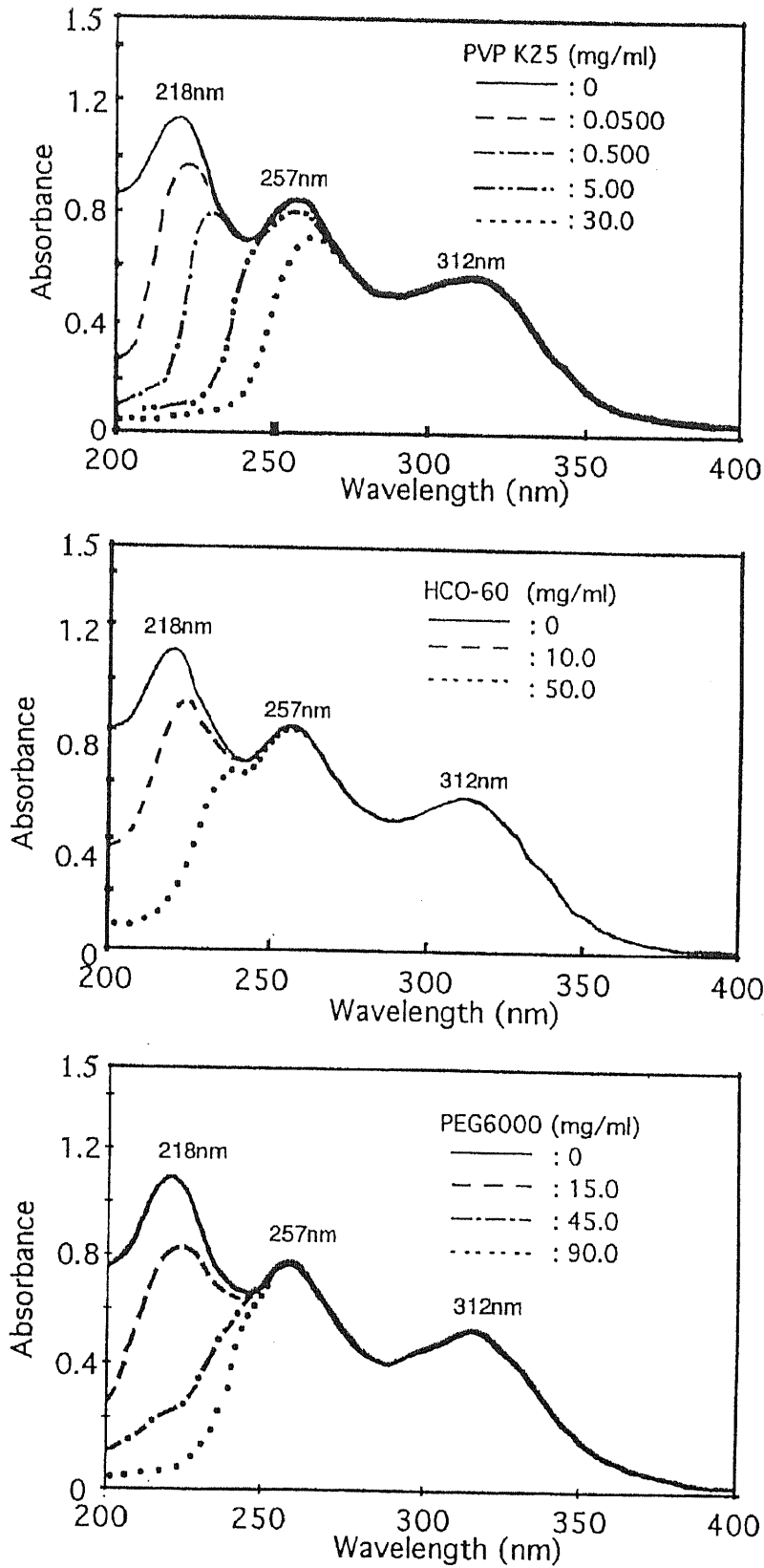


Fig. 30. Effect of Excipients on UV Spectra of Nitrazepam Acetonitrile Solutions . Nitrazepam Concentration: 16.5µg/ml.

257nm の B 吸収帯のピーク強度は PVP の添加により低下することが認められたが、他の添加剤の添加による変化は認められなかった。このことにより、PVP は単なる医薬品分子の親水性部分の構造と相互作用するだけではなく、PVP は医薬品の疎水部分の構造と相互作用する可能性もあると考えられる。

製剤添加剤が水溶液中で Nitrazepam の UV スペクトルに影響することについて調べた結果を Fig.31 に示す。Nitrazepam の水溶液に PVP を添加したところ、227nm のピーク強度が大きく低下することが認められ、一方、HCO-60、PEG を添加した場合にはわずかな変化しか認められなかった。したがって、PVP は Nitrazepam と相互作用しているものの、他の製剤添加剤では薬品との相互作用が弱いことが示唆された。

そこで、Nitrazepam と製剤添加剤とが有機溶媒中でいかなる相互作用しているかについて検討するため ^1H -NMR 測定を行った。

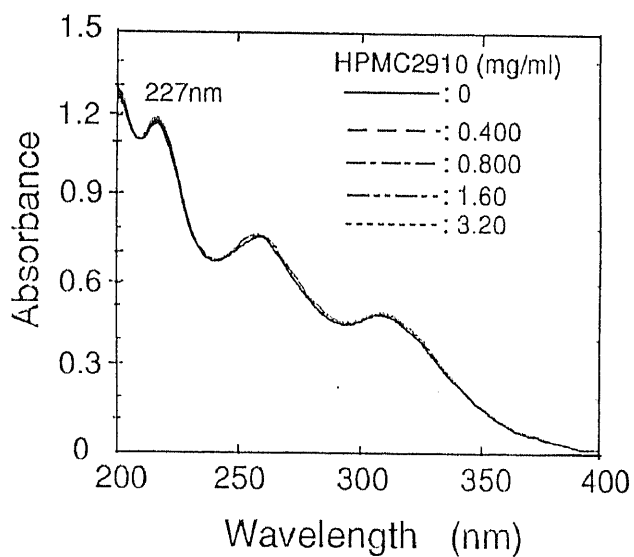
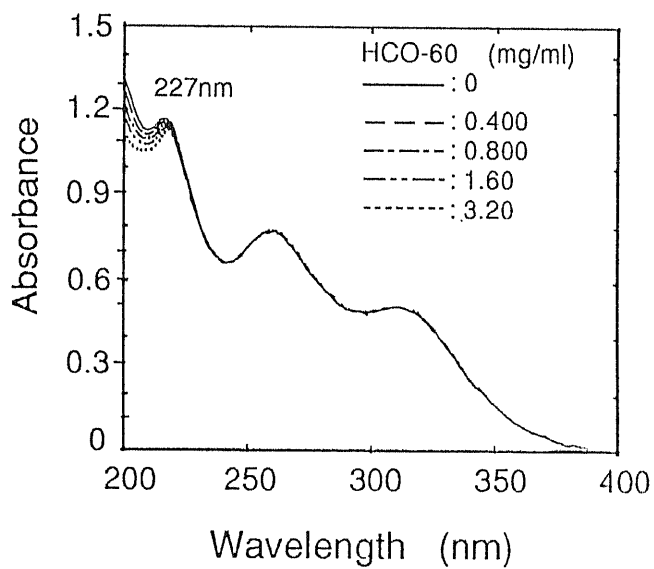
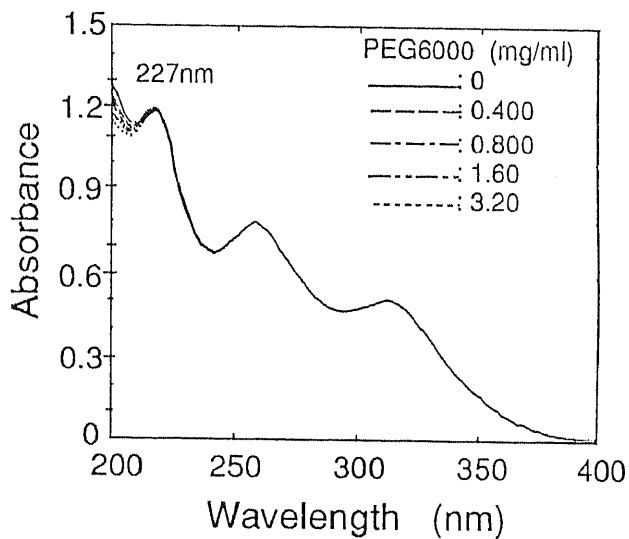
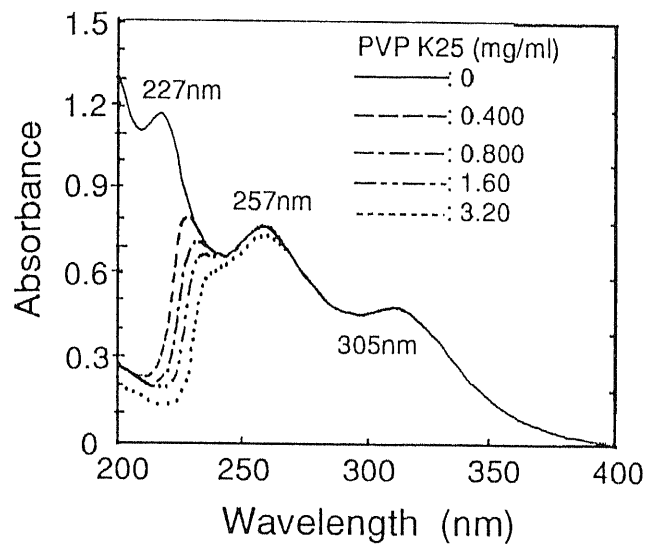


Fig. 31. Effect of Excipients on UV Spectra of Nitrazepam Aqueous Solutions. Nitrazepam Contration: 12.7 mg/ml.

§ 2-2-2. Nitrazepam の ^1H -NMR スペクトルの特徴

Nitrazepam を重クロロホルムに溶かし、テトラメチルシランを内部標準物質として測定した ^1H -NMR スペクトルを Fig. 32 に示す。Nitrazepam のプロトン NMR シグナルは、1 位および 9 位のプロトンシグナルを除いて、Nitrazepam の重クロロホルム溶液濃度に依存していなかった。Nitrazepam の濃度を 0.305mg/ml から 56.1mg/ml へと増加させていくと、特に 1 位のプロトンシグナルの化学シフト値は 8.265ppm から 10.27ppm へと変化することが認められ、強い濃度依存性の存在していることが認められた。この濃度依存性より、Nitrazepam は重クロロホルム中で 1 位の水素を介して、分子間水素結合していることが示唆された。

Nitrazepam の化学シフト値に及ぼす温度の影響を検討した結果を Fig. 33 に示す。温度の低下により、Nitrazepam の 1 位のプロトンシグナルは低磁場側にシフトしていることが認められた。しかし、他のプロトンシグナルは温度依存性が認められなかった。これにより、Nitrazepam の濃度が高いとき、Nitrazepam 分子間に水素結合が形成することが認められた。

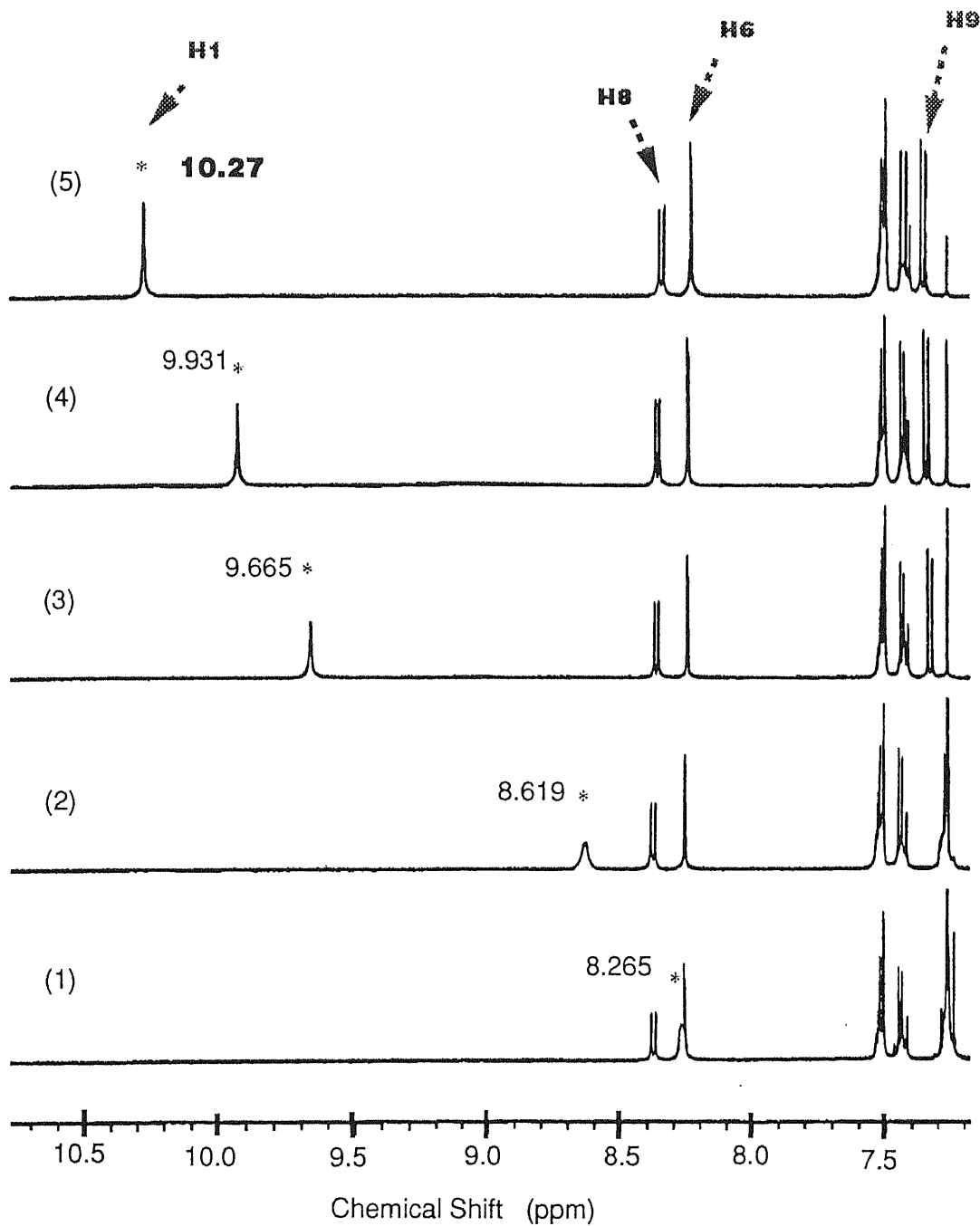


Fig. 32. Concentration Dependence of ^1H -NMR Spectra of Nitrazepam in the CDCl_3 Solution.

Nitrazepam Concentration (mg/ml):
 (1) 0.305; (2) 0.95; (3) 4.95; (4) 11.1; (5) 56.1

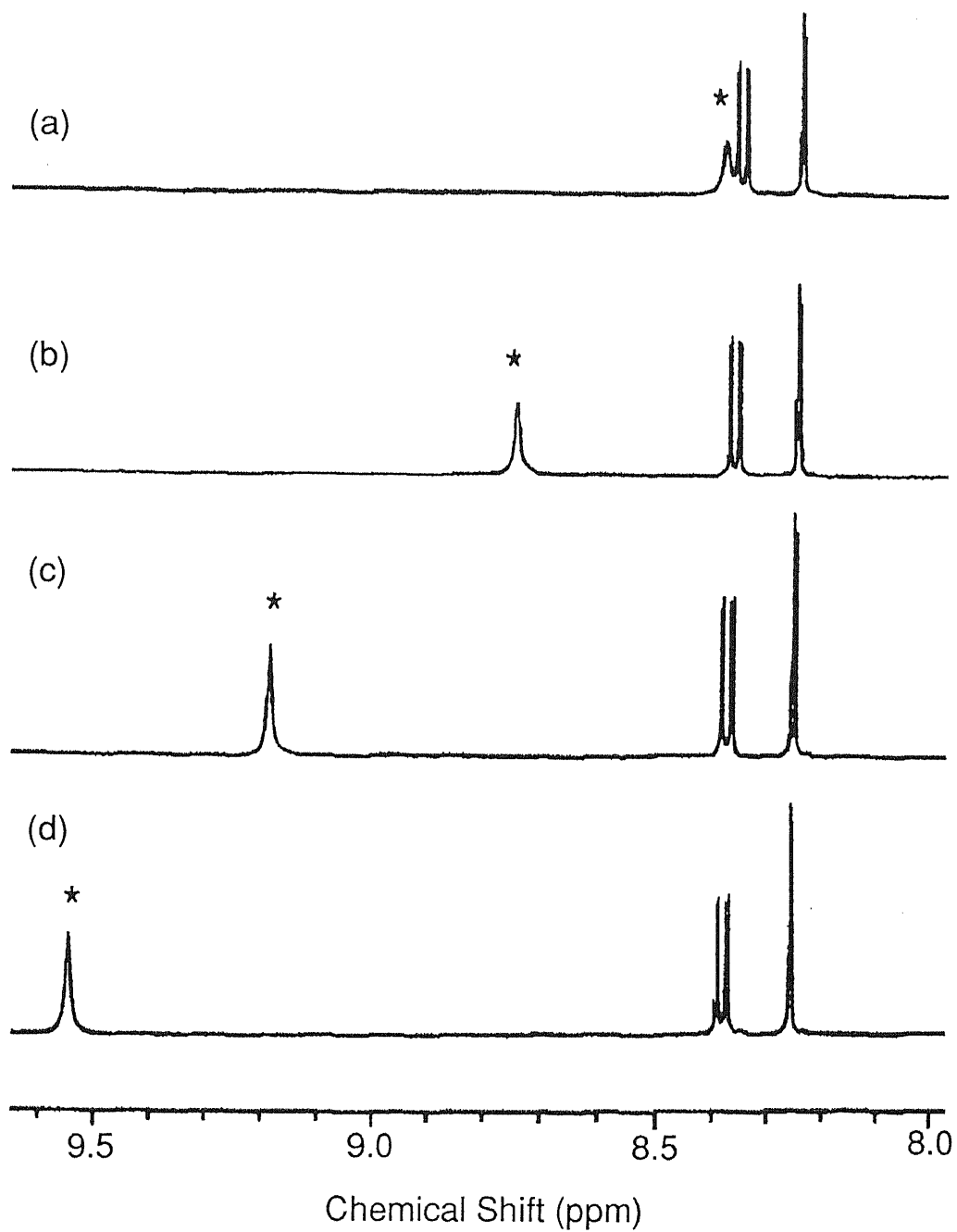


Fig. 33. Effect of Temperature on ^1H -NMR Spectra of 1.0 mg/ml Nitrazepam CDCl_3 Solution.

Temperature: (a) 328K, (b) 308K, (c) 288K, (d) 273K.

§ 2-2-3. 重クロロホルム中での Nitrazepam と製剤添加剤との相互作用

Nitrazepamの重クロロホルム溶液に PVP、HCO-60 を添加した時、これらの製剤添加剤分子と Nitrazepam とが分子間相互作用するなら、その相互作用する部分の水素原子核の周りの電子分布状態が変化し、Nitrazepam あるいは製剤添加剤の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルに変化の生じることが予想される。

(1). Nitrazepam と PVP との相互作用

PVP を種々の濃度で添加した Nitrazepam の重クロロホルム溶液の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを Fig. 34 に示す。Nitrazepam 分子のほとんどのプロトンシグナルの化学シフトが PVP の有無、またはその濃度に依存していないが、Nitrazepam の 1 位のプロトンシグナルは PVP の濃度の増加に伴い、低磁場側に大幅にシフトすること、およびこれらピークのブロード化が同時に観察された。これより、Nitrazepam の 1 位の水素原子と PVP のカルボニル基の酸素原子とが水素結合していることが示唆された。また、PVP 無添加時には鋭いプロトンピークが観察されたが、PVP 添加時にはプロトンピークがブロード化して

いた。Nitrazepamの1位の水素原子核のスピン-スピン緩和時間はPVP添加により短くなっていることが示され、NitrazepamとPVPとの水素結合による交換反応速度の低下を示すと考えられた。

(2). PVPが存在する場合のNitrazepamの NMRスペクトルに対する温度の影響

PVPを9.3mg/ml加えた場合のNitrazepamのプロトンシグナルの化学シフト値に及ぼす温度の影響を検討した結果をFig. 35に示す。温度の低下により、Nitrazepamの1位のプロトンシグナルは低磁場側にシフトしていることが認められた。

しかし、他のプロトンシグナルは温度依存性が認められなかった。これより、NitrazepamとPVPの間においては、Nitrazepamの1位の水素がPVPのカルボニル基の酸素と水素結合により相互作用が生じていることが確認された。

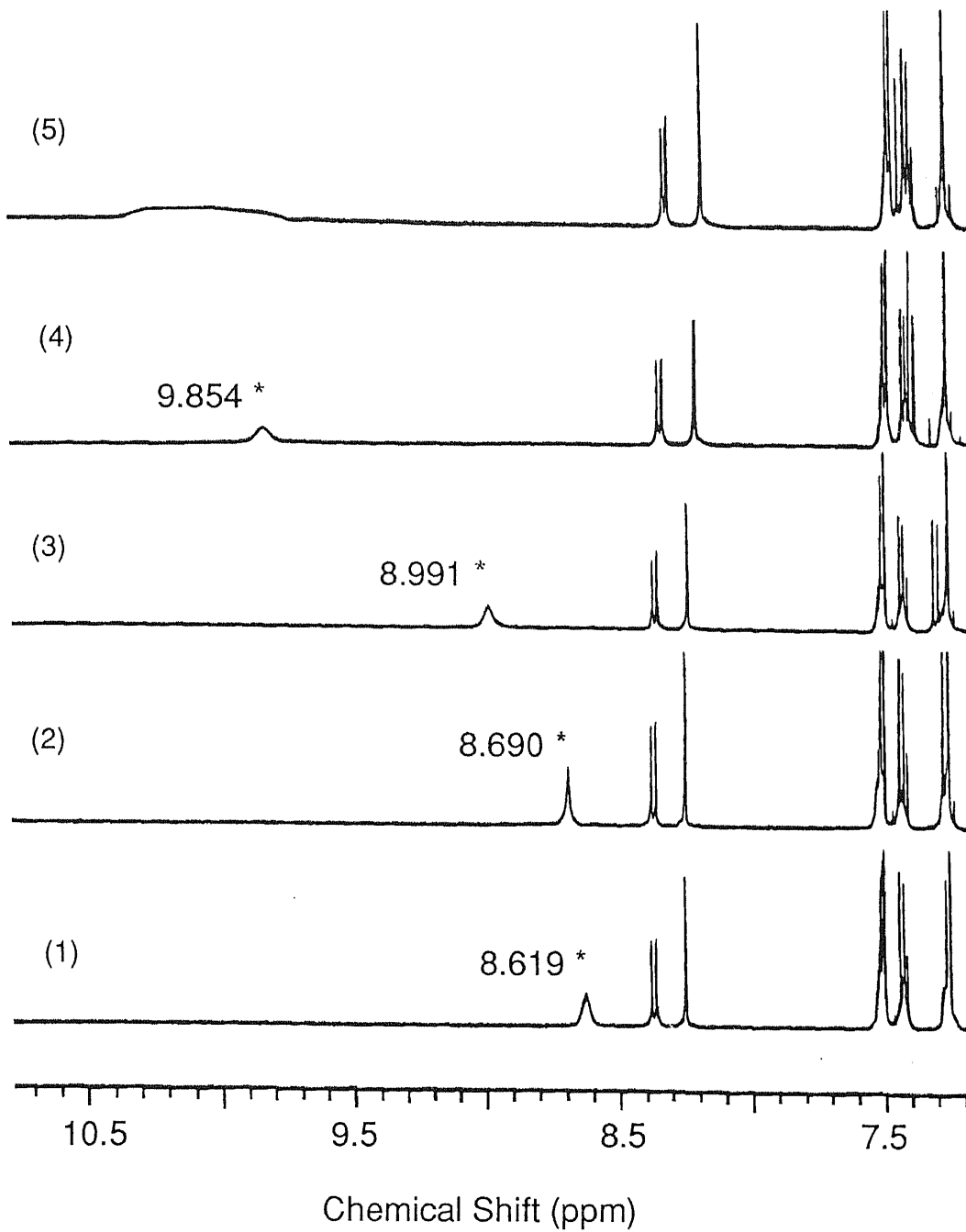


Fig. 34. Effect of PVP K25 on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of 1.0mg/ml Nitrazepam in the CDCl_3 Solution at 298K.

PVP Concentration (mg/ml):
(1) 0, (2) 0.499, (3) 2.36, (4) 13.7, (5) 26.1 .

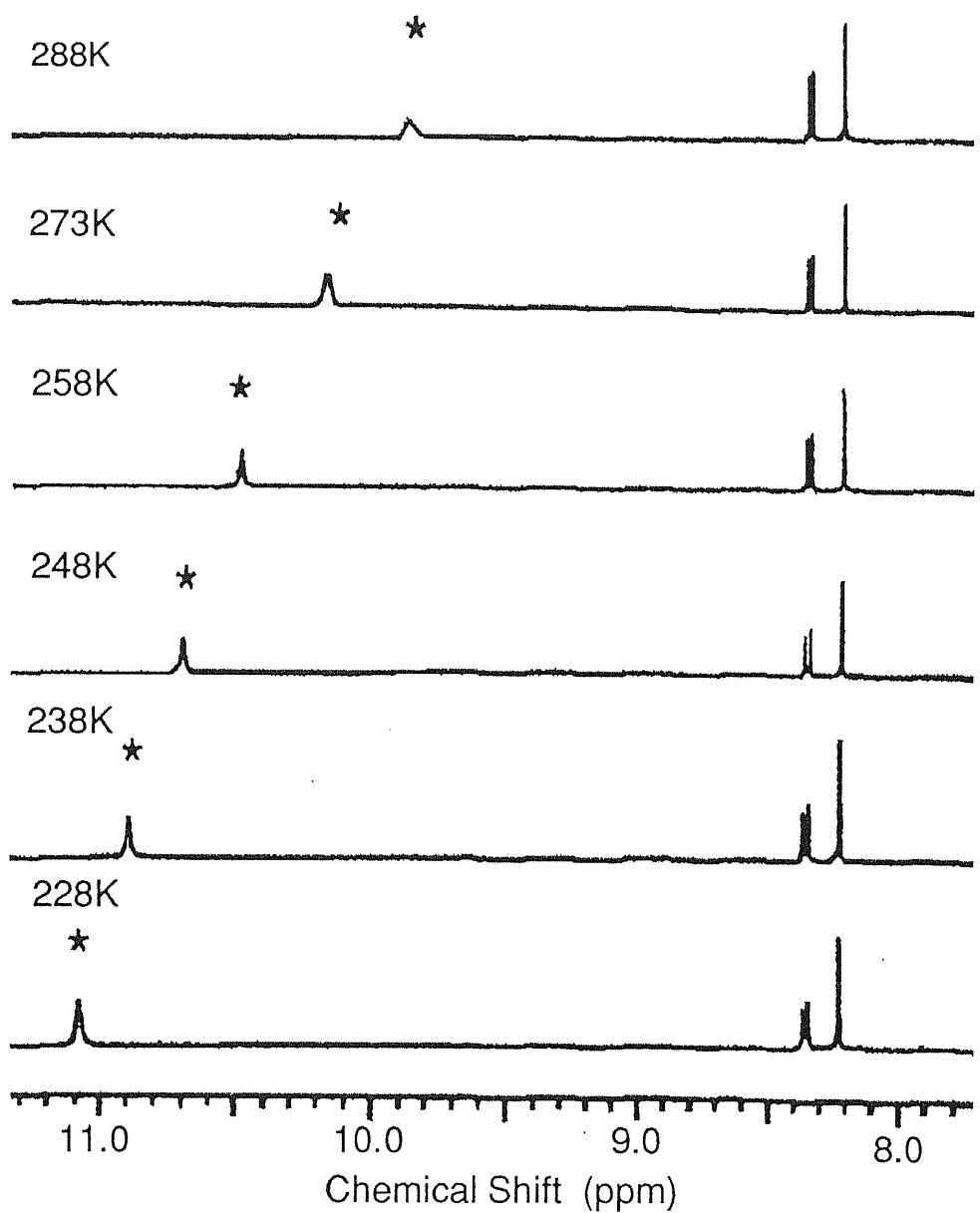


Fig. 35. Effect of Temperature on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of 1.0 mg/ml Nitrazepam CDCl_3 Solution with 9.3mg/ml PVP.

NitrazepamはPVPの単量体単位VPと1:1の複合体を生成することを式(1)に示すように仮定する。



ここで安定度定数Kは同様に式(2)で示される。

$$K = [\text{DRUG} \cdot \text{VP}] / ([\text{DRUG}] \times [\text{VP}]) \quad (2)$$

このとき $[\text{DRUG} \cdot \text{VP}]$ は複合体濃度、 $[\text{DRUG}]$ はフリーのNitrazepam濃度、また $[\text{VP}]$ はPVPの単量体単位としてのVPのフリーの濃度であり、PVPの濃度をPVPを構成する単量体単位VPの濃度に換算した値である。

Nitrazepamの1位の化学シフト値の変化データとピニルピロリドン基の濃度との間には、式(3)に示すBenesi-Hildebrandの式が成立する。

$$1 / \Delta_{\text{obs}} = (1 / K) \times (1 / \Delta) \times (1 / [\text{VP}]_0) + 1 / \Delta \quad (3)$$

$$\Delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{free}} \text{ , } \Delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}$$

ここで、 $[VP]_0$ はPVPの単量体単位の初期濃度、 δ_{obs} は観測されたNitrazepam分子の化学シフト値、 δ_{free} はNitrazepamのフリー分子の化学シフト値、 δ_{complex} はVPと結合したNitrazepamの同シグナルの化学シフト値である。

PVPの濃度を種々変化させ、得られたNitrazepamの1位化学シフト値の変化についてのBenesi-HildebrandプロットをFig. 36に示す。

Nitrazepamの1位の水素とPVP単量体単位との間に生成する複合体の安定度定数は、それぞれ温度328K、308K、288K、及び273Kにおいては、 $K_{328}=3.88(\text{l/mol})$ 、 $K_{308}=5.00(\text{l/mol})$ 、 $K_{288}=5.62(\text{l/mol})$ 、 $K_{273}=5.61(\text{l/mol})$ と求められた。これにより、Nitrazepamとピニルピロリドン基との間にFig. 37に示すような水素結合が存在し、わずかな温度の依存性が存在していることが示唆された。

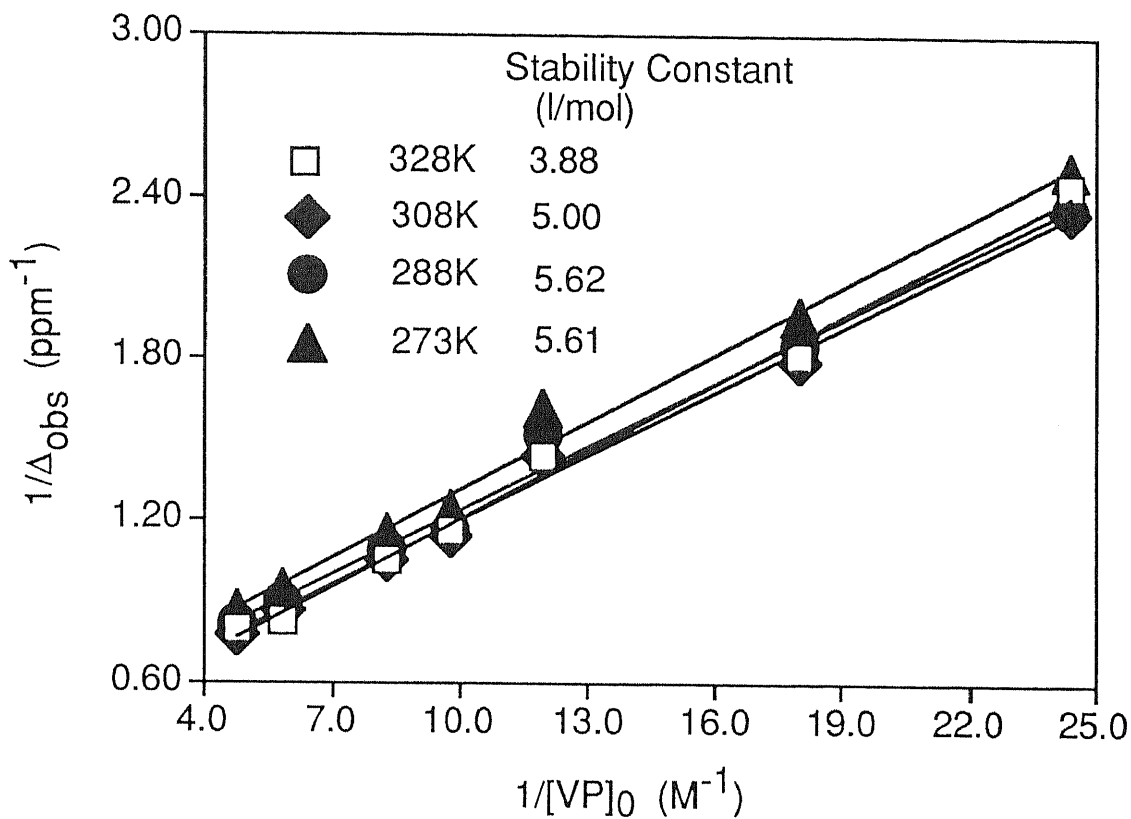


Fig.36. Benesi-Hildebrand Plots of $1/\Delta_{\text{obs}}$ vs. $1/[VP]_0$ for $^1\text{H-NMR}$ Chemical Shifts of Nitrazepam at Various Temperatures.

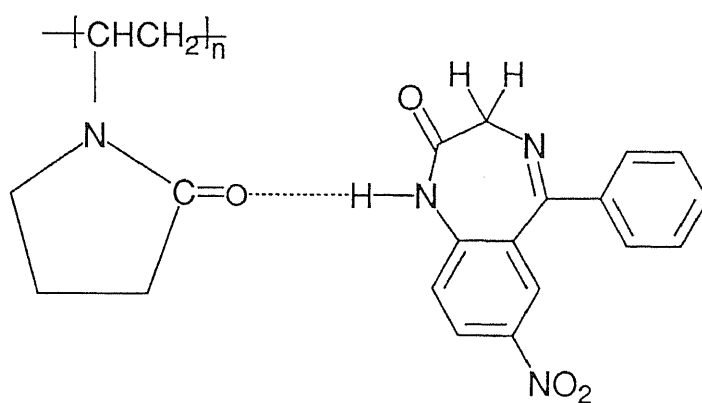


Fig. 37. Hydrogen Bonding Mode between Nitrazepam and PVP.

(3). Nitrazepam と HCO-60 との相互作用

1. 0mg/ml Nitrazepam 重クロロホルム溶液中に、種々濃度の HCO-60 が共存する時の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを Fig. 38 に示す。PVP を添加した場合と同様に、HCO-60 濃度の増加により、Nitrazepam の 1 位のプロトンシグナルが低磁場側にシフトすることが認められた。Nitrazepam の 1 位、すなわち、 $-\text{CONH}-$ 部分の水素原子は HCO-60 分子と水素結合により相互作用しているものと考えられた。

しかし、HCO-60 添加系ではピークのブロード化は認められず、Nitrazepam の 1 位の水素原子と HCO-60 との相互作用は、PVP の場合より弱いものと考えられた。

HCO-60 は PVP のような単一の明確な単位構造を持っていない。特に、水素結合形成時にプロトン受容体となる酸素原子はカルボニル基、水酸基、エーテル結合中などに存在し、PVP と異なり、一様に取り扱うことはできない。したがって、HCO-60 の分子のどの部位と Nitrazepam 分子が結合しているかの判断は難しく、平衡定数も求められない。しかし、HCO-60 中の酸素原子、特にカルボニル酸素は Nitrazepam の 1 位の水素とクロロホルム溶媒中で水素結合する傾向が強いものと推定される。

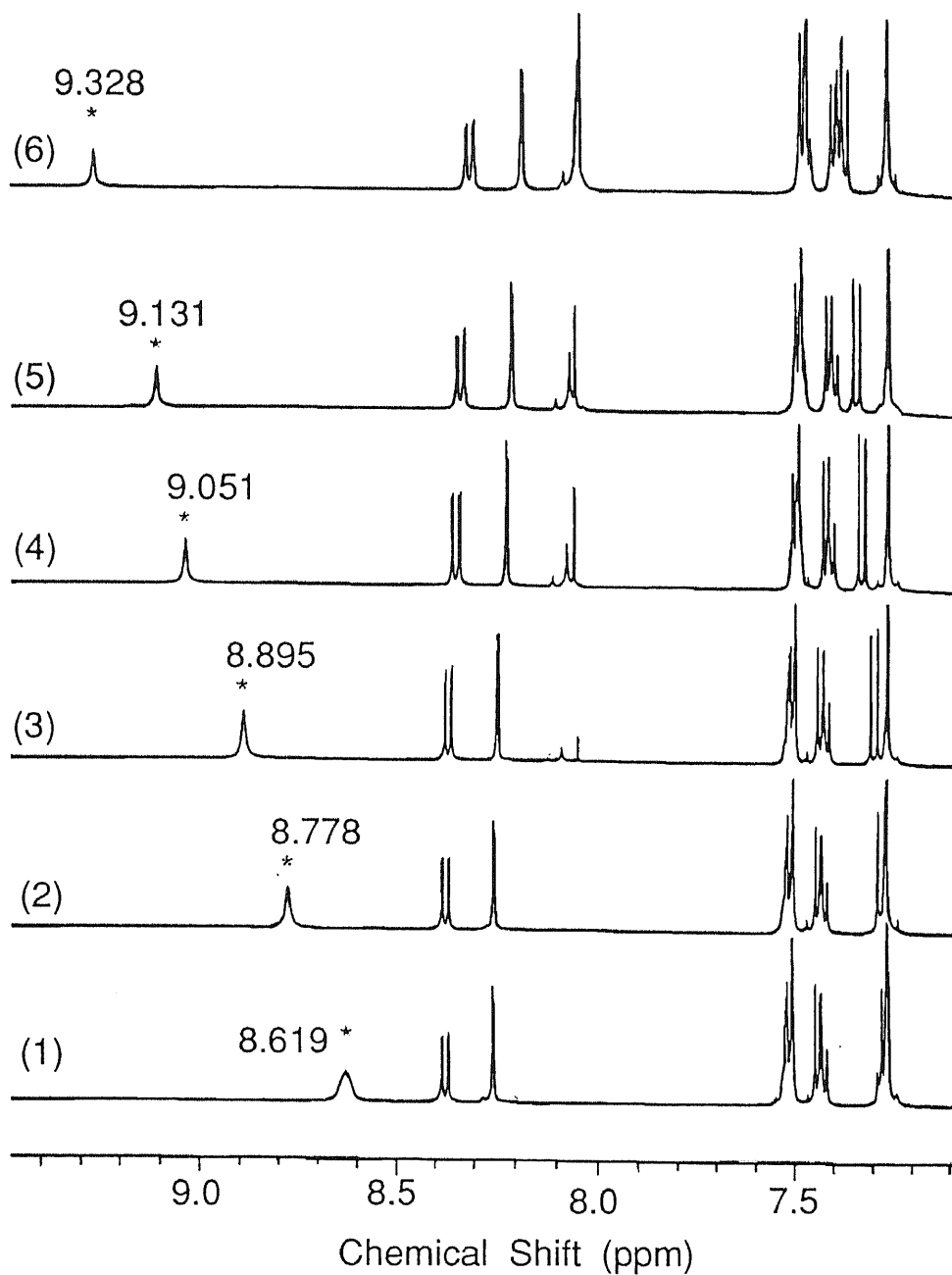


Fig. 38. Effect of HCO-60 on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of Nitrazepam (1.00mg/ml) in the CDCl_3 Solution at 298K.

HCO-60 Concentration (mg/ml): (1) 0, (2) 0.800, (3) 4.65, (4) 18.2, (5) 24.8, (6) 44.9 .

(4). クロロホルムに不溶な HPMC と Nitrazepam との相互作用

HPMC はクロロホルムに溶解しないことは本章第一節に述べたが、約 1.0mg/ml の濃度の Nitrazepam 重クロロホルム溶液に HPMC を分散させたときの、Nitrazepam の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを Fig. 39 に示す。

他の製剤添加剤を加えたときと同様に Nitrazepam の 1 位のプロトンシグナルが HPMC の分散量の増加により、徐々に低磁場側にシフトすることが認められた。このことは、重クロロホルムに溶けている Nitrazepam の分子が不溶の HPMC 粒子へ吸着等により相互作用していることを示しており、重クロロホルム中の Nitrazepam は、水素結合により HPMC 粒子に吸着される可能性があると考えられた。

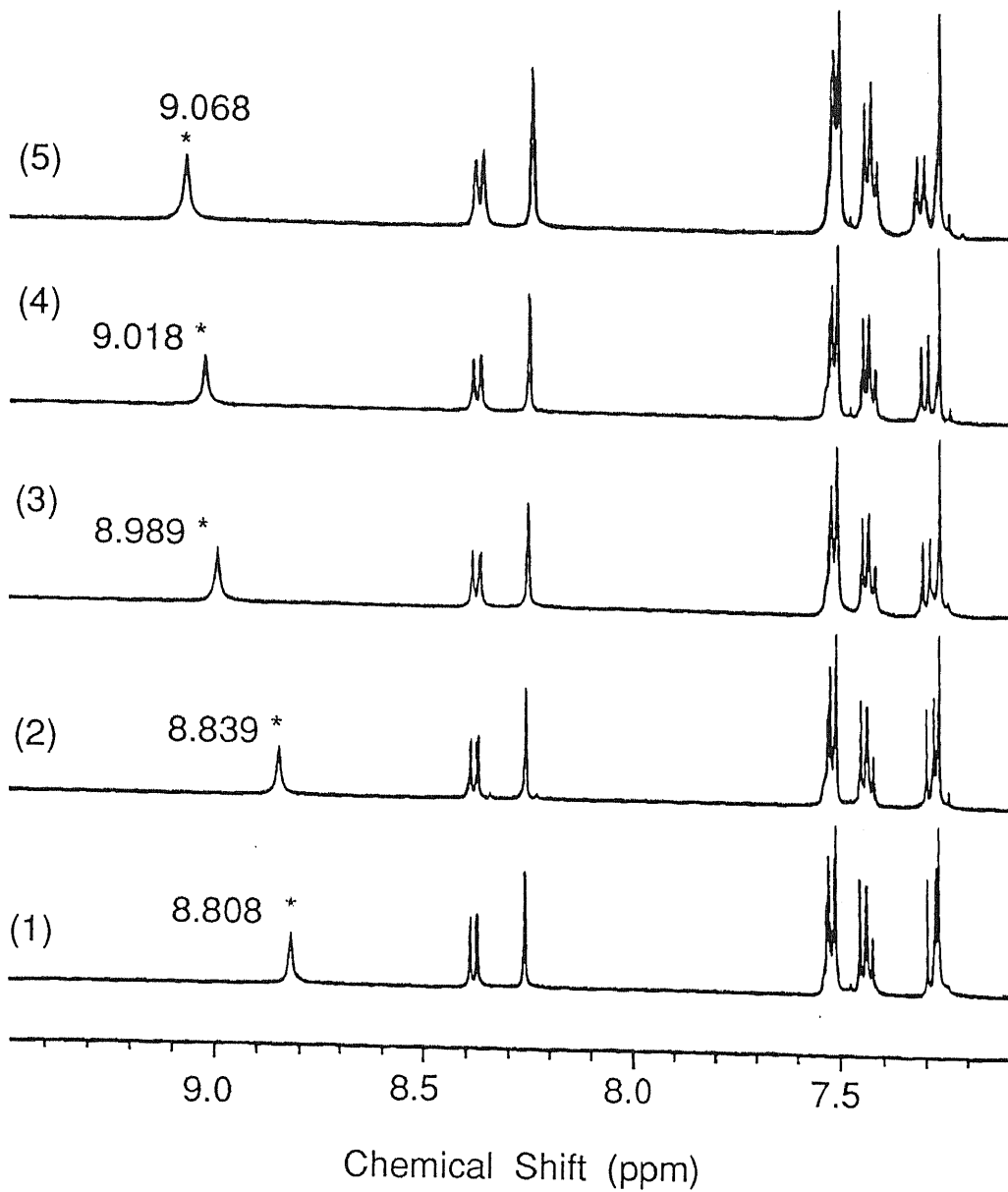


Fig. 39. Effect of HPMC on $^1\text{H-NMR}$ Spectra of Nitrazepam (1.00 mg/ml) in the CDCl_3 Solution at 298K.

HPMC Concentration(mg/ml): (1) 1.02, (2) 2.10, (3) 5.13, (4) 7.80, (5) 15.7 .

結論

以上二章にわたり著者は、製剤添加剤との相互作用を利用した難溶性医薬品の可溶化機構を明らかにする目的で、噴霧乾燥などの製剤操作、製剤添加剤の添加などが医薬品の溶解性を改善する効果について種々検討を行い、その結果を記述したが、これらを要約すると次のとおりである。

UV測定より、BDZUはメタノールと水の混合溶媒中で、Nitrazepamはアセトニトリルや、水などの溶媒中で相互作用していることが示唆された。また、¹H-NMR測定により、クロロホルム中で、BDZUはその25位、27位の水素原子およびNitrazepamの1位の水素原子がPVP、HCO-60、またはHPMCと水素結合により相互作用していることが確認された。この水素結合により、溶液中から医薬品と製剤添加剤との複合体が形成し、溶媒の除去により分子分散体を調製できることを明らかにした。

これらの固体分散体の検討により、ジクロロメタン・メタノール(4/1)混合溶媒を利用した噴霧乾燥物MSではBDZUがHPMC、HCO-60などと分子間相互作用し、製剤添加剤中で分子分散状態になり、より完全にアモルファ

ス化されたことが推察された。メタノールのみを溶媒とした場合でも BDZU はメタノールに溶解するため、粉末 X 線回折、DSC 曲線、FT-IR スペクトル等の測定により、噴霧乾燥によりアモルファス化されることも示唆された。しかし、HPMC はメタノールに溶解しないので、BDZU との分子間相互作用を利用しにくく、噴霧乾燥物 PS では BDZU、HCO-60、HPMC の相互作用は不完全なものとなっていると考えられた。

水系ナノマイザー処理後噴霧乾燥により調製した固体分散体 AS は、粉末 X 線回折測定、DSC 測定及び FT-IR スペクトル測定により、難溶性医薬品 BDZU は結晶性を残していることが確認された。

乾式混合粉碎の場合では BDZU は非晶質になるが、BDZU と HPMC との相互作用が弱いので、これらの固体分散体中での医薬品のアモルファスは噴霧乾燥物中でのアモルファスより再結晶しやすいことが推察された。

以上、水溶性製剤添加剤と医薬品との溶液中での水素結合などによる相互作用は、難溶性医薬品の非晶質化に利用されると、その溶解性、あるいはそのバイオアベイラビリティの改善に効果を与えることが認められた。これらの医薬品と製剤添加剤との相互作用の解明は難溶性医薬品の可溶化、バイオアベイラビリティの改善などを目的とした分子分散体を考える上で有用であり、将来の製剤設計に示唆を与えるものと考えられる。

実験の部

第一章の実験の部

1. 試薬

山之内製薬(株)合成技術研究所で合成した(*R*)-1-[2,3-dihydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea(BDZU)を用いた。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油-60(HCO-60)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910(HPMC)はそれぞれ日光ケミカル(東京)、信越化学工業(東京)の市販品を60℃、24時間減圧乾燥し、五酸化二りん(P₂O₅)入りのデシケーター中に保存したものを使用した。

2. 製剤添加剤との固体分散体 MS、PS、ASなどの調製

BDZU / HPMC / HCO-60 = 1 / 3.5 / 0.5 (w/w)の配合比で医薬品BDZUと製剤添加剤を重量で9倍量のジクロ

ロメタンとメタノール(4/1, v/v)の混合溶媒に溶かし、入り口温度 120℃で噴霧乾燥することにより、固体分散体 MS の調製を行った。

BDZU / HPMC / HCO-60=1 / 3.5 / 0.5 (w/w)の配合比で重量で 9 倍量の純粋なメタノールに BDZU と HCO-60 を溶かし、HPMC を均一に分散させ、入り口温度 120℃で噴霧乾燥して得られた固体分散体を PS とした。

BDZU 10g、HPMC 35g、HCO-60 5g を水 500g に懸濁させる。懸濁液をナノマイザー(2500kg/cm²、ナノマイザー、東京)で処理し、噴霧乾燥して得られた固体分散体を AS とした。

BDZU / HPMC = 1 / 3.5 あるいは BDZU / HPMC / HCO-60= 1 / 3.5 / 0.5 の配合比で振動ミル(TI-200 型、平工製作所、東京)によって、セラミックセルを用い 10 分間乾式粉碎して、それぞれ固体分散体 DMT1 あるいは DMT2 を調製した。

10g の DMT1 あるいは DMT2 を 100ml の水に懸濁して、遠心機(KA-1000 型、KUBOTA)により、2500rpm、10min 遠心処理で得られた沈澱物をそれぞれ乾燥させ、固体分散体 DMT1P あるいは DMT2P とした。

湿度を 87.9%R.H.、温度を 40℃とした環境で、10g の DMT1 あるいは DMT2 を 20 日保存した固体分散体を DMT1S あるいは DMT2S とした。

3. 粉末 X 線回折測定

試料の粉末 X 線回折測定は、粉末 X 線回折装置ガイガーフレックス 2027 型(理学電機、東京)により、シンチレーション計数管 X 線検出装置(理学電機、東京)、Cu K α 線を用い行った。測定条件としては、Ni フィルター、30kV 電圧、5mA 電流、0.5 s の時定数、4° /min の走査スピード、40mm/min のチャート速度、2000cps の毎秒カウント数、 $2\theta = 5\sim 30^\circ$ 測定範囲とした。

4. BDZU 多形の調製

BDZU 約 1g を精秤し、エタノールに対する溶解度を考え、熱時溶解させた。無色透明の溶液になってから、自然放置冷却することにより、エタノール溶液より再結晶し、濾取して得た結晶を減圧下 40°C で 12 時間乾燥し得た無色透明な結晶を α 形結晶とした。

BDZU 約 1g を精秤し、エタノール、または水に対する溶解度を考え、エタノールと水の混合溶媒(5/1、v/v)に熱時溶解させた。無色透明の溶液になってから、自然放置冷却することにより再結晶した後、濾取して得た結晶を減圧下 40°C で 12 時間乾燥し得た無色透明な角柱状結晶

を β 形結晶とした。

X線結晶解析に用いる単結晶は様々な条件で調製を試みた。きれいな単結晶が出現した場合には、その結晶を注意深く溶液から取り出し、溶媒で結晶を数回洗った。これは、単結晶のまわりについている飽和に近い溶液から、溶媒が蒸発して、単結晶に細かい溶質(結晶)がついてしまう現象を防ぐためである。大きさが0.50 mm以上であり、亀裂、割れ目などないかどうかを確認した後、偏光をかけて結晶を回転させ、結晶全体が一様に消光する場合に、結晶解析に用いることとした。この結晶を乾燥デシケータ中に保存した。

BDZU結晶原末を塩化メチレンに溶解させ、入り口温度120°Cで噴霧乾燥(DL-41、ヤマト科学、東京)することによりアモルファスを得た。

5. 単結晶 X線回折測定による構造解析

大きさ約0.35x0.2x0.03mmの無色透明な角柱状のBDZUの β 形結晶について、単結晶X線回折装置(Rigaku Raxis II area detector with graphite monochromated Mo-K α 線 $\lambda=0.71070\text{ \AA}$)を用いて測定した。この測定は15 \pm 1°Cで行い、最大 2θ は44°まで、 ω スキャン法を用

い、1680の回折点のデータを得た。構造解析方法としてはフーリエテクニック⁹³⁾を利用した直接解析法⁹⁴⁾を用いた。

回折測定条件を以下に記す。

Diffractometer:	RAXISII,
Radiation:	MoK α ($\lambda=0.71070 \text{ \AA}$) graphite monochromated,
Take-off Angle:	2.8° ,
Detector Aperture:	2.0-2.5 mm horizontal, 2.0mm vertical,
Crystal to Detector Distance:	21mm,
Temperature:	15.0°C,
Scan Type:	ω ,
$2\theta_{\text{max}}$:	44.0° ,
No. of Reflections Measured:	Total: 1680,
Corrections:	Lorentz-polarization .

6. 示差走査熱量(DSC)測定

装置としては(1)TA9900(Du Pont社)、及び(2)DSC3100(MAC Science社)を用いた。

測定条件としては、アルミニウム製開放パンを用い、試料重量約3mg、窒素ガス気流下(50ml/min)、昇温速度5°C

/minとした。220℃まで測定を行った。

7. フーリエ変換赤外(FT-IR) 吸収スペクトル測定

試料の FT-IR スペクトルは、フーリエ変換赤外分光分析装置(FT-IR システム 5ZDX、ニコレー・ジャパン、東京)を使用した。測定条件は、波数を $400\text{-}4000\text{cm}^{-1}$ とし、11 回の走査回数で、分解能は 4cm^{-1} であった。測定方法は Nujol 法で KBr 板を 2 枚を用いて測定した。

第二章の実験の部

1. 試薬

ポリビニルピロリドン K25 (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (HPMC)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油-60 (HCO-60) およびポリエチレングリコール 6000 (PEG) は、それぞれナカライテスク(京都)、信越化学工業(東京)、日光ケミカル(東京) および和光純薬工業

(大阪)の市販品を用いた。BDZUは山之内製薬(株)合成技術研究所で合成したものをを用いた。メタノール(試薬特級)はナカライテスクの市販品を用いた。Nitrazepamは三共(東京)の市販品を用いた。重クロロホルム(重水素化率 99.8%、日本酸素、東京)を NMR 測定溶媒として使用した。

2. UV スペクトルの測定

BDZUあるいは Nitrazepamなどの医薬品、または、医薬品と PVP、医薬品と HPMC 及び、医薬品と HCO-60の混合物について UV-160 紫外・可視自記分光光度計(島津製作所、京都)を用いて UV スペクトル測定した。レファレンスはそれぞれの測定サンプルと、同種類、同濃度の製剤添加剤(PVP、HPMC、HCO-60等)の溶液とした。メタノールと水(4/1、v/v)の混合溶媒を BDZUの測定溶媒に、アセトニトリルと水を Nitrazepamの測定溶媒に用いた。

3. ^1H -NMR スペクトルの測定

BDZUあるいは Nitrazepamなどの医薬品、または、医薬品と PVP、医薬品と HCO-60 および医薬品と HPMC を

様々な割合で重クロロホルムに溶解あるいは分散させ、JEOLGSX500型核磁気共鳴装置(500MHz、日本電子)を用いて測定した。重水素反応成績体は内部基準物質としてtetra-methylsilane(TMS)を用いた。ケミカルシフト(δ 値)はppmで、カップリング定数はHzで記録した。

4. 重クロロホルムに分散した HPMC 粒子の粒度分布測定

重クロロホルム中に HPMC を種々の濃度となるように調製した分散体を 10 分間超音波装置(125W、27kHz、Branson)で処理した。分散している HPMC 粒子の粒度分布については、LA-9レーザー回折散乱式粒度分布測定装置(堀場製作所、京都)により測定した。

謝辞

終わりにのぞみ本研究に際し終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました恩師千葉大学教授山本恵司先生、並びにご教示、ご鞭撻を賜りました千葉大学薬学部助教授小口敏夫先生、同助手米持悦生先生に謹んで深く感謝の意を表します。また、本研究の討論に参加して頂きました千葉大学薬学部製剤工学教室諸氏に深謝いたします。

なお、NMR スペクトル測定にご協力を頂き、貴重なご助言を賜りました千葉大学分析センター助手関宏子先生、および単結晶 X 線回折測定にご協力を頂き、貴重なご助言を賜りました同助教授山口健太郎先生に感謝いたします。

さらに、本研究に関するサンプルと資料を提供して頂き、粒度分布測定に頂きました山之内製薬株式会社創剤研究所矢野克彦氏、山崎繁氏および研究員の方々に厚く御礼を申し上げます。

参考文献

- 1) 橋田充: "図説夢の薬剤 DDS", 薬業時報社, (1991)
- 2) 社団法人日本工業技術振興協会, DDS 技術研究会, 嘉悦勲編: "DDS 技術の進歩(薬物-高分子ハイブリッドの展開)", 薬業時報社 (1990)
- 3) 瀬崎仁: "ドラッグデリバリーシステム", 南江堂 (1986)
- 4) 中野真汎, 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)
- 5) S. Muranishi: Modification of intestinal absorption of drugs by lipoidal adjuvants; Pharm. Res., 2, 108-118 (1985)
- 6) 筏義人, "生体適合材料<その機能と応用>", 日本規格協会, (1993)
- 7) 中野真汎: 経口用剤における DDS 胃内滞留製剤を中心として; Pharm. Tech. Jpn., 0, 13-22 (1984)
- 8) 仲井由宣: 薬剤中の医薬品の分子状態について; 薬誌, 105, 801-811(1985)
- 9) D. J. W. Grant, P. York: Entropy of processing, A new quantity for comparing the solid state disorder of pharmaceutical materials; Int. J. Pharm., 30, 161-180 (1986)
- 10) 山本恵司: 医薬品固体分散系中に現れる分子間相互作用に関する研究; 薬学研究の進歩研究成果報告集 5, 薬学研究奨励財団, 124-136 (1989)
- 11) 原田明: シクロデキストリンによる高分子の超分子構造の形成; 表面, 32, 125-130(1994)
- 12) 原田明: 高分子科学最近の進歩; 高分子, 44, 390-393 (1995)
- 13) 小宮山真, 八代盛夫, 野口宏道, 小林正美(訳), F. Vögtle(著): "超分子化学", 丸善, (1995)
- 14) APhA academy of pharmaceutical sciences: "Guidelines for biopharmaceutical studies in man.", American pharmaceutical

- association, Washington, D. C., (1972)
- 15) (1) T. Harmia-Pulkkinen, A. Tuomi, E. Kristoffersson: Manufacture of poly(alkyl cyanoacrylate) nanoparticles with pilocarpine and timolol by micelle polymerization: factors influencing particle formation; *J. Microencapsulation*, 6, 87-93 (1989)
- (2) 齊藤好廣, 佐藤孝俊: ポリ(オキシエチレン)硬化ヒマシ油のミセル形成及びミセル構造; *薬誌*, 112, 763-767 (1992)
- 16) (1) J. R. O'Reilly, O. I. Corrigan, C. M. O' Driscoll: The effect of simple micellar systems on the solubility and intestinal absorption of clofazimine (B663) in the anaesthetised rat; *Int. J. Pharm.*, 105, 137-146 (1994)
- (2) J. R. O'Reilly, O. I. Corrigan, C. M. O' Driscoll: The effect of mixed micellar systems, bile salt/fatty acids, on the solubility and intestinal absorption of clofazimine(B663) in the anaesthetised rat; *Int. J. Pharm.*, 109, 147-154 (1994)
- (3) M. J. García-Celma, N. Azemar, M. A. Pes, C. Solans: Solubilization of antifungal drugs in water / POE(20) sorbitan monooleate/ oil systems; *Int. J. Pharm.*, 105, 77-81 (1994)
- 17) J. Szejtli: "Cyclodextrin technology", Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, (1988)
- 18) K. Yamamoto, T. Oguchi, E. Yonemochi, T. Matsumura, Y. Nakai, Fluorometric study of 2, 5-diphenyloxazole in ground mixture with γ -cyclodextrin; *Pharm. Res.*, 11, 331-336 (1994)
- 19) T. Hanawa, Y. Nakai, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Effects of vapor pressure of guest compounds on the bound molar ratio to heptakis-(2, 6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin; *Yakuzaigaku*, 54, 221-226 (1994)
- 20) H. Kawashima, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Meta-stable complex formation between 2, 6-di-o-methyl- β -cyclodextrin and naphthalene during sealed-heating process; *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 727-729 (1994)
- 21) H. Kawashima, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Complex formation between naphthalene and di-methyl- β -cyclodextrin by

- heating in a sealed ampoule; J. Chem. Soc. Faraday Trans., 90, 3117-3119 (1994)
- 22) T. Hanawa, Y. Nakai, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Characterization of thermal behavior of physical mixtures of heptakis (2, 6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin with benzoic acid or p-hydroxybenzoic acid esters; Netsu Sokutei, 22, 11-15 (1995)
- 23) H. Kawashima, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Factors affecting the formation in the solid state of the metastable complex between naphthalene and dimethyl- β -cyclodextrin; J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem., 23, 65-72 (1995)
- 24) D. Watanabe, M. Ohta, Z. J. Yang, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Formation of a heptakis-(2,6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin-p-nitrophenol Inclusion compound by sealed-heating, Chem. Pharm. Bull., 44, 833-836 (1996)
- 25) T. Oguchi, K. Kojima, D. Watanabe, E. Yonemochi, K. Yamamoto: Preparation of inclusion complexes of 1-adamantanol with heptakis-(2,6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin by sealed-heating; Yakuzaijaku, 56, 92-102 (1996)
- 26) 野島庄七, 砂本順三, 井上圭三: "リポソ-ム", 南江堂(1988)
- 27) Z. J. Yang, T. Hino, Y. Kawashima: Studies on the size of rehydrated new liposome from scutellaria proliposome; J. China Pharm. Univ. 24, 165-167 (1993)
- 28) T. Hino, Z. J. Yang, H. Takeuchi, T. Niwa, T. Tanaka, Y. Kawashima, H. Kojima: Molecular interaction of baicalein and phosphatidylcholine in liposomal membrane; J. Colloid Interface Sci., 160, 483-486 (1993)
- 29) P. K. Jadhav, F. J. Woerner, B. J. Aungst: Synthesis of water soluble prodrug of DMP323; Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 2259-2262 (1996)
- 30) K. Matsumoto, Y. Nakai, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Physicochemical characteristics of porous crystalline cellulose and formation of an amorphous state of ethenzamide by mixing; Int. J. Pharm., 108, 167-172 (1994)

- 31) J. M. Gines, M. J. Arias, J. R. Moyano, P. J. Sanchez-Soto: Thermal investigation of crystallization of polyethylene glycols in solid dispersions containing oxazepam; *Int. J. Pharm.*, 143, 247-253 (1996)
- 32) T. Oguchi, K. Matsumoto, E. Yonemochi, Y. Nakai, K. Yamamoto: Dissolution studies in organic solvents for evaluating hydrogen-bond matrix of cellulose in the ground mixture; *Int. J. Pharm.*, 113, 97-102 (1995)
- 33) T. Hanawa, R. Ikoma, A. Watanabe, M. Sugihara, T. Oguchi, K. Yamamoto: Dissolution behavior of acetaminophen from powder and tablets of ground mixture of acetaminophen with florite[®] RE and polyethylene glycol 6000; *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, 21, 1-8 (1995)
- 34) K. Matsumoto, Y. Nakai, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto: Aspirin hydrolysis in mixtures with porous crystalline cellulose; *Drug Stability*, 1, 92-97 (1996)
- 35) W. L. Chiou, S. Riegelman: Pharmaceutical applications of solid dispersion systems; *J. Pharm. Sci.*, 60, 1281-1302 (1971)
- 36) T. T. Yang, J. Swarbrick: Sustained-release delivery system, I, Phase diagram studies of dapsone and selected derivatives; *J. Pharm. Sci.*, 75, 53-56 (1986)
- 37) Z. T. Chowhan L.-H. Chi: Drug-exipient interactions resulting from powder mixing iii, Solid state properties and their effect on drug dissolution; *J. Pharm. Sci.*, 75, 534-541 (1986)
- 38) F. Glomot, L. Bankerrou, D. Duchene, M.-C. Poelman: Improvement in availability and stability of a dermocorticoid by inclusion in β -cyclodextrin; *Int. J. Pharm.*, 46, 49-55 (1986)
- 39) T. Sato, M. Ishiwata, S. Nemoto, H. Yamaguchi, T. Kobayashi, K. Sekiguchi Y. Tsuda: Gelation of amorphous 9, 3'-diacetylmidecamycin aqueous suspension accompanied by conversion to size reduced crystalline solid; *Yakuzaigaku*, 49, 83-89 (1989)
- 40) Y. Nakai, E. Fukuoka, S. Nakajima, K. Yamamoto: Effect of grinding on physical and chemical properties of crystalline medicinals with

- microcrystalline cellulose. I. Some physical properties of crystalline medicinals in ground mixtures; Chem. Pharm. Bull., 25, 3340-3346 (1977)
- 41) Y. Nakai, S. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada, T. Konno: Effects of grinding on physical and chemical properties of crystalline medicinals with microcrystalline cellulose. III. Infrared spectra of medicinal in ground mixtures; Chem. Pharm. Bull., 26, 3419-3425 (1978)
- 42) Y. Nakai, S. Nakajima, K. Yamamoto, K. Terada, T. Konno: Effects of grinding on physical and chemical properties of crystalline medicinals with microcrystalline cellulose. IV. Comparison of the IR spectra of medicinals in the solid state and in solution; Chem. Pharm. Bull., 28, 652-656 (1980)
- 43) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, K. Akimoto: The dispersed states of medicinal molecules in ground mixtures with α - or β -cyclodextrin; Chem. Pharm. Bull., 32, 685-691 (1984)
- 44) K. Moribe, E. Yonemochi, T. Oguchi, Y. Nakai, K. Yamamoto: Peculiar peak shifts in the IR spectrum of benzoic acid crystals by compression with methylated additives; Chem. Pharm. Bull., 43, 666-670 (1995)
- 45) L. C. Feely, S. S. Davis: The influence of polymeric excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices; Int. J. Pharm., 44, 131-139 (1988)
- 46) K. S. Murthy, J. C. Samyn: Effect of shear mixing on in vitro drug release of capsule formulations containing lubricants; J. Pharm. Sci., 66, 1215-1219 (1977)
- 47) L.-H. Wang, Z. T. Chowhan: Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. V. Role of sodium lauryl sulfate; Int. J. Pharm., 60, 61-78 (1990)
- 48) A. T. M. Serajuddin, P.-C. Sheen, D. Mufson, D. F. Bernstein, M. A. Augustine: Effect of vehicle amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of a poorly water-soluble drug from solid dispersions; J. Pharm. Sci., 77, 414-417 (1988)

- 49) N. M. Najib, M. S. Suleiman: Characterization of a diflunisal polyethylene glycol solid dispersion system; *Int. J. Pharm.*, 51, 225-232(1989)
- 50) T. Oguchi, K. Yamamoto, Y. Nakai: Freeze-drying of drug-additive binary systems. I. Effects of freezing condition on the crystallinity; *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 1881-1885 (1989)
- 51) T. Oguchi, E. Yonemochi, K. Yamamoto, Y. Nakai: Freeze-drying of drug-additive binary systems. II. Relationship between decarboxylation behavior and molecular states of p-aminosalicylic acid; *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 3088-3091 (1989)
- 52) T. Oguchi, M. Okada, E. Yonemochi, K. Yamamoto, Y. Nakai: Freeze-drying of drug-additive binary systems III. Crystallization of α -cyclodextrin inclusion complex in freezing process; *Int. J. Pharm.*, 61, 27-34 (1990)
- 53) T. Oguchi, E. Yonemochi, K. Yamamoto: Freeze-drying of drug-additive binary systems, Effects of saccharide addition on the crystallization cefazolin sodium in frozen aqueous solution; *Pharm. Acta Helv.*, 70, 113-116 (1995)
- 54) H. Takeuchi, T. Hamada, Y. Kawashima: Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants; *J. Pharm. Pharmacol.*, 39, 769-773 (1987)
- 55) H. P. R. Bootsma, H. W. Frijlink, A. Eissens, J. H. Proost, H. V. Doorme, C. F. Lerk: β -cyclodextrin as an excipient in solid oral dosage forms, In vitro and in vivo evaluation of spray-dried diazepam- β -cyclodextrin products; *Int. J. Pharm.*, 51, 213-223 (1989)
- 56) N. Fukuda, N. Higuchi, M. Ohno, H. Kenmochi, H. Sekikama, M. Takada: Dissolution behavior of prednisolone from solid dispersion systems with cyclodextrins and polyvinylpyrrolidone; *Chem. Pharm. Bull.*, 34(3), 1366-1369 (1986)
- 57) W. L. Chiou, S. Riegelman: Preparation and dissolution

- characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin; *J. Pharm. Sci.*, 58, 1505-1510 (1969)
- 58) N. Ohnishi, Y. Kiyohara, Y. Kita, K. Kuroda, T. Yokoyama: Evaluation of indomethacin sustained-release suppositories using a hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate-polyethylene glycol 2000 solid matrix; *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 3935-3938 (1987)
- 59) M. Fujii, H. Terai, T. Mori, Y. Sawada, M. Matsumoto: The properties of solid dispersions of indomethacin, Ketoprofen and flurbiprofen in phosphatidylcholine; *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 2186-2192 (1988)
- 60) A. Hasegawa, R. Kawamura, H. Nakagawa, I. Sugimoto: Application of solid dispersions with enteric coating agents to overcome some pharmaceutical problems; *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 2183-2190 (1986)
- 61) N. Kohri, K. Mori, K. Miyazaki, T. Arita: Sustained release of nifedipine from granules; *J. Pharm. Sci.*, 75, 57-61 (1986)
- 62) A. Hasegawa, M. Taguthi, R. Kawamura, H. Nakagawa, I. Sugimoto: Preparation of sustained-release dosage form of poorly-water soluble drugs by solid dispersion in water-insoluble polymers; *Yakuzaigaku*, 48, 139-145 (1988)
- 63) F. Hirayama, N. Hirashima, K. Abe, K. Uekama, T. Ijitsu, M. Ueno: Utilization of diethyl- β -cyclodextrin as a sustained-release carrier for isosorbide dinitrate; *J. Pharm. Sci.*, 77, 233-236 (1988)
- 64) G. Smulevich, A. Feis, G. Mazzi, F. F. Vincieri: Inclusion complex formation of 1,8-dihydroxyanthraquinone with cyclodextrins in aqueous solution and in solid state; *J. Pharm. Sci.*, 77, 523-526 (1988)
- 65) C. Doherty, P. York: Evidence for solid- and liquid-state interactions in a furosemide-polyvinylpyrrolidone solid dispersion; *J. Pharm. Sci.*, 76, 731-737 (1987)
- 66) I. Inamura, Y. Jinbo, Y. Akiyama, Y. Kubo: Effect of a liquid-liquid phase separation on the slopes of density vs. Concentration plots; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68, 2021-2023 (1995)
- 67) J. C. Shah, J. R. Chen, D. Chow: Preformulation study of etoposide,

- II. Increased solubility and dissolution rate by solid-solid dispersions; *Int. J. Pharm.* 113, 103-111 (1995)
- 68) E. O. Machiste, P. Giunchedi, M. Setti, U. Conte: Characterization of carbanazepine in systems containing a dissolution rate enhancer; *Int. J. Pharm.* 126, 65-72 (1995)
- 69) A. M. Sigurðardóttir, T. Loftsson: The effect of polyvinylpyrrolidone on cyclodextrin complexation of hydrocortisone and its diffusion through hairless mouse skin; *Int. J. Pharm.* 126, 73-78 (1995)
- 70) T. Loftsson, H. Friðriksdóttir, T. K. Guðmundsdóttir: The effect of water-soluble polymers on aqueous solubility of drugs; *Int. J. Pharm.* 127, 293-296 (1996)
- 71) A. R. Rajabi-siahboomi, R. W. Bowtell, P. Mansfield, A. Henderson, M. C. Davies, C. D. Melia: Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained-release dosage forms, 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of hpmc tablets under going hydration; *J. Controlled release*, 31, 121-128 (1994)
- 72) K. Ikeda, I. Saitoh, T. Oguma, Y. Takagishi: Influence of indomethacin and isopropanol on hydrophobic interaction through long-chain alkyl groups of hydrophobically-modified hydroxypropyl methylcellulose; *Chem. Pharm. Bull.* 43, 1012-1016 (1995)
- 73) Nilsson, Stefan: interactions between water-soluble cellulose derivatives and surfactants. 1. The HPMC, SDS, Water system; *Macromolecules*, 28, 7837-7844 (1995)
- 74) 矢野克彦, 高松成史, 山崎繁, 迫和博, 名倉さつき, 富沢佐貴子, 島谷純, 山本恵司: 難溶性薬物 (R)-1-[2, 3-di-hydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea(YM022)の結晶形の検討及び溶解性, 吸収性改善について; *薬学雑誌*, 116, 639-646 (1996)
- 75) Z. J. Yang, E. Yonemochi, H. Seki, K. Yano, K. Yamamoto: Molecular interaction in solvents between pharmaceutical excipients and water insoluble drug (R)-1-[2, 3-dihydro-1-(2'-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)

- urea; *Yakuzaigaku*. 57, 224-231 (1996)
- 76) 繊維学会誌, 30, “セルロース特集”, T-167~T-314 (1974)
- 77) A. Nishida, K. Miyata, R. Tsutsumi, H. Yuki, S. Akuzawa, A. Kobayashi, T. Kamato, H. Ito, M. Yamano, Y. Katsuyama, M. Satoh, M. Ohta, K. Honda: Pharmacological profile of (*R*)-1-[2,3-dihydro-1-(2-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea(YM022), a new potent and selective gastrin/cholecystokinin (CCK)-B receptor antagonist, in vitro and in vivo; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 169, 725-731 (1994)
- 78) A. Nishida, Y. Takinami, H. Yuki, A. Kobayashi, S. Akuzawa, T. Kamato, H. Ito, M. Yamano, Y. Nagakura, K. Miyata: YM022{(R)-1-[2,3-dihydro-1-(2'-methylphenyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(3-methylphenyl)urea}, a potent and selective gastrin/cholecystokinin-B receptor antagonist, prevents gastric and duodenal lesions in rats; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 1256-1261 (1994)
- 79) 川田裕滋, 有賀政義, 大村忠義, 矢野克彦, 松村幹夫, 樋口三朗, 添石良晁: ニフェジピン固形製剤(ニトファンR錠)の製剤設計; *医薬ジャーナル*, 17, 1631-1638 (1981)
- 80) 中西香爾, 梶原正宏, 堤憲太郎(訳), “有機化合物スペクトル集”, 講談社サイエンティフィク, p.274 (1993)
- 81) J. T. Arnold, M. E. Packard: Variations in absolute chemical shift of nuclear induction signals of hydroxyl groups of methyl and ethyl alcohol; *J. Chem. Phys.*, 19, 1608-1609 (1951)
- 82) J. I. Musher: Magnetic shielding of a nucleus by a neighboring atom, *J. Chem. Phys.*, 40, 2399-2403 (1964)
- 83) P. J. Berkeley, Jr., M. W. Hana: NMR Studies of hydrogen bonding. I. Binary mixtures of chloroform and nitrogen bases; *J. Phys. Chem.*, 67, 846-849 (1963)
- 84) 日本化学会: “実験化学講座5, NMR”, 丸善(株), p.146 (1992)
- 85) 竹内敬人(訳): “¹H および ¹³C NMR 概説”, *化学同人*, 146-148 (1982)
- 86) K. Akasaka, H. Aoshima, H. Hatano, S. Sato, S. Murao: Peptide

- hydrogen exchange rates in streptomyces subtilisin inhibitor, A study by proton magnetic resonance; *Biochem. Biophys. Acta*, 412, 120-126 (1975)
- 87) R. Kubo, K. Tomita: A general theory of magnetic resonance absorption; *J. Phys. Soc. Jpn.*, 9, 888-919 (1954)
- 88) A. Yamada, K. Akasaka, H. Hatano: Proton and phosphorus-31 magnetic relaxation studies on the interaction of polyriboadenylic acid with Mn^{2+} ; *Biopolymers*, 15, 1315-1331 (1976)
- 89) H. A. Benesi, J. H. Hildebrand: A spectrophotometric investigation of the interaction of indine with aromatic hydrocarbons; *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2703-2707 (1949)
- 90) M. W. Hanna, A. L. Ashbaugh: Nuclear magnetic resonance study of molecular complexes of 7, 7, 8, 8-tetracyanoquinodimethane and aromatic donors; *J. Phys. Chem.*, 68, 811-816 (1964)
- 91) 化学同人: "NMRの生化学への応用", 化学増刊, pp.49-52, (1976)
- 92) 高分子学会, 高分子辞典編集委員会: "新版高分子辞典", 朝倉書店, p.129, p.375, p.428 (1989)
- 93) SHELXS86: G.M. Sheldrick, In: "Crystallographic Computing 3", (Eds G. M. Sheldrick, C. Kruger, R. Goddard) Oxford University Press, 175-189 (1985)
- 94) DIRDIF92: P.T.Beurskens, G. Admiraal, W.P. Bosman, S. Garcia-Cranda, R.O., Gould, J.M.M. Smits, C. Smykalla: The DIRDIF program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, The Netherlands (1992)

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究科で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大学教授(薬学部) 薬学博士 山本恵司

副査 千葉大学教授(薬学部) 薬学博士 堀江利治

副査 千葉大学教授(薬学部) 薬学博士 北田光一

副査 千葉大学教授(薬学部) 薬学博士 津田 穰

副査 千葉大学教授(薬学部) 薬学博士 鈴木和夫