

医薬品と多孔性粉体との
混合系における
分子間相互作用の研究

1991年

米持悦生

目 次

総論の部

緒言	1
第1章 薬品とCPGとの混合系におけるCPG細孔中での薬品の分子状態	5
第1節 CPGとの混合系における薬品の結晶状態	6
第2節 p-ニトロアニリン・無水コハク酸混合物とCPGとの混合系における薬品の熱挙動	15
第3節 薬品の非晶質化に影響を与える種々の要因	18
第4節 考察	21
第2章 薬品とCPGとの混合系における薬品の非晶質化と安定性及び反応性	22
第1節 アスピリンの非晶質化と化学的安定性	22

1. C P Gとの混合系におけるアスピリンの化学的安定性の低下	23
2. アスピリン分解速度に及ぼすC P G細孔径の影響	25
3. C P G 1 7 0混合系におけるアスピリンの安定性に及ぼす保存相対湿度の影響	27
4. C P Gへの水蒸気の吸着	30
5. アエロジルとの混合系におけるアスピリンの安定性	33
6. アスピリン安定性に及ぼす混合系中のアスピリン濃度の影響	35
 第2節 p-ニトロアニリンと無水コハク酸とのアニリド生成反応に対する反応促進効果	 37
1. p-ニトロアニリンと無水コハク酸との固体状態におけるアニリド生成反応	37
2. p-ニトロアニリンと無水コハク酸のアニリド生成反応の反応速度	40
3. 反応速度に及ぼすC P G細孔径の影響	41
4. C P G混合系中における反応の活性化エネルギー	43
5. 反応速度に及ぼす薬品濃度の影響	44
6. 反応速度に及ぼすp-ニトロアニリンと無水コハク酸の混合比の影響	48
 第3節 考察	 50
 第3章 薬品のC P Gへの拡散機構とその要因	 51

第1節 薬品・CPG多層錠中におけるCPG層中への薬品の拡散	51
1. p-ニトロアニリン・CPG・無水コハク酸からなる三層錠における薬品の拡散	51
2. 無水コハク酸・p-ニトロアニリン吸着CPGからなる二層錠における無水コハク酸の拡散	55
第2節 CPG層中における薬品の拡散速度の推定	58
第3節 考察	64
結語	65
謝辞	67
実験の部	68
掲載雑誌目録	73
参考文献	74

総論の部

緒 言

固形製剤の研究分野において、ドラッグデリバリーシステムへの応用¹⁾⁻⁴⁾、医薬品の徐放化や溶出性の改善など製剤特性を向上させるために、固体分散系の調製⁵⁾⁻⁹⁾が頻繁に行われるようになってきている。固体分散系の調製方法には、溶媒を用いポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドンなどの高分子担体に薬品を分散させる方法¹⁰⁾⁻²¹⁾、糖類などとの凍結乾燥法²²⁾⁻²⁴⁾、スプレードライ法^{25)、26)}、結晶セルロース、シクロデキストリンとの混合粉碎法²⁷⁾⁻³²⁾などが挙げられる。この様な固体分散系の調製法の一つに細孔を有する物質を利用する方法がある。活性炭³³⁾⁻³⁵⁾、シリカゲル³⁶⁾⁻⁴⁰⁾、粘土鉱物⁴¹⁾⁻⁴³⁾、合成ケイ酸アルミニウム^{44)、45)}などと医薬品結晶を混合すると医薬品は常温においても、短時間のうちに結晶状態から非晶質状態となることが粉末X線回折測定および熱測定から明らかになっており、有力な固体分散系調製法として注目されている。

この様な多孔性粉体を用いた固体分散系においては医薬品は系中、特に細孔中に分子状に分散していると考えられ、非晶質状態となっていることが多いために添加剤との相互作用が生じやすく、医薬品の安定性、薬効が変化しやすいことが知られている⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾。実際、アスピリンなどの医薬品においてはこのような系中では、非常に速い分解、錠剤中からのウイスキー発生なども指摘されており⁴⁹⁾、溶解性、バイオアベイラビリティの改善が計られると共に、剤形中での物理化学的安定性の維

持が必要とされている。この様な医薬品結晶中とは異なる微細な細孔中での医薬品分子集合体の示す分子挙動は非常に特異的であり、医薬品の結晶－非晶質間に起こる様々な性質の変化、医薬品と製剤添加剤間の相互作用形式、相互作用力を解明することは重要な課題であると考えられる。

従来からの固形製剤に関する研究はマクロな視点に立ったものの、あるいは現象論的取扱いによるものが多く、分子レベルまで掘り下げたものは少ない。最近、総説・論文においてこれからの製剤学のありかたとして製剤をミクロな視点、すなわち、分子レベルからとらえることの必要性が盛んに論じられている。しかし、製剤を分子状態に着目し考察することは、溶液状態では通常行なわれているものの、固形製剤ではほとんど行なわれていない。Huttenrauch は生物薬剤学が生体と薬品の関連をより明らかにしようとしているのと同様に、物理薬剤学においても Molecular Pharmaceutics の発展が必然であるとしており、最近、結晶性、格子欠陥、高分子構造といった点からの研究が報告されている^{50) - 53)}。製剤中における分子間での相互作用を解析し、さらにその動的な過程を探ることは製剤学上重要なものと考えられる。さらに、固体分散系中に生じる様々な現象は、溶液系と比較しても非常に複雑であり、種々の相互作用が発現している。そこで、この様な系を検討していく上で実験系を可能なかぎり単純にしたモデル実験を行なうことは現象解明のための第一歩と考えられる。

多孔性ガラス(Controlled Pore Glass:CPG)^{54) - 57)}は1938年にアメリカのコーニング社(Corning Glass Works)で開発された

バイコールガラス(Vycor Glass)の製造過程で見出されたものである。この多孔質ガラスはホウケイ酸ガラスを500~800℃で熱処理し、分相現象を起こさせ絡み合い構造に変えたものを、酸で可溶性のガラス相を全部溶出することにより製造される。このようにして作成された多孔質ガラスは、組成的には96%がSiO₂であり、直径数十Åから千Åぐらいまでの均一な貫通した細孔が無数にあり、比表面積が大きい。またガラスであるために、非化学量論的に多くの元素を溶かし込むことが可能であり、透明、均質であり、耐酸性、耐熱性に優れている。CPGはガスクロマトグラフィーの担体としても利用されており、表面のシラノール基を置換することにより、種々の表面化学構造を持ったCPGも製造可能である。細孔が均一に制御され、比表面積・化学構造が定められているという特性から、CPGは多孔性添加剤のモデルとして非常に有用であると考えられる。

仲井らは、このCPGと医薬品の混合系における相互作用について報告しており、それによるとCPGと安息香酸の物理的混合物は、DSCサーモグラム上において薬品の融点より低温側にブロードな吸熱ピークが観察され、薬品の混合量が少ない時には融解の吸熱ピークが消失することが認められ、粉末X線回折測定からも、この混合物は非晶質状態となっていることが確認された。さらに、このCPGと安息香酸との混合物からは安息香酸の昇華が抑制され、また、溶媒への溶出速度が増大することも報告されている⁵⁸⁾⁻⁶³⁾。

このCPGの吸着能、触媒能等に注目し、薬品と多孔性物質との相互作用によって引き起こされる種々の特異な現象につい

て検討する目的で、本研究では特にアスピリンの分解反応、無水コハク酸とp-ニトロアニリンとのアニリド生成反応をモデル実験として取り上げることとした。医薬品-C P G固体分散系における、微細な細孔中での医薬品の分子状態変化を、各種スペクトル測定・熱分析などから検討するとともに、系中の医薬品の安定性、医薬品間の反応性について検討した。

一方、多孔性添加剤中における医薬品の非晶質化現象についての研究は、医薬品自身の持つ蒸気圧が非晶質化現象においては重要な因子であるという、今野らによる報告⁴⁸⁾があるのみである。製剤中、特に錠剤中における昇華性医薬品の拡散現象を検討し、さらにこの拡散現象の理論値と実験値の比較より薬品の錠剤中の拡散速度定数を推定し、医薬品の拡散機構について考察を行なうことは、非晶質化現象解明ための基礎実験となり重要と考えられる。本研究では、医薬品のC P G中への拡散現象およびその機構の検討を行なうため、モデル実験としてp-ニトロアニリン・C P G・無水コハク酸の積層錠を調製し、C P G層中へのp-ニトロアニリン、無水コハク酸の拡散現象について検討を行なった。

第1章 薬品とCPGとの混合系におけるCPG細孔中での薬品の分子状態

多孔性添加剤との混合のみならず、固体分散系一般の研究方法については、Chiou, Riegelmanが1971年に報告している⁵¹⁾。それによれば、固体分散系の物理的性質の検討は複数の測定方法によらなければ正確な情報を得ることは難しく、熱分析、粉末X線回折測定は特に有力であり、非晶質状態などの結晶とは異なる薬品の分子状態を解析する上で、熱力学及び結晶学は特に重要な分野であるとしている。また、ウィスカー発生などの形態学的性質を検討する際には、顕微鏡等による外観の変化を観察することも有効な手段となる。

仲井らはすでに、CPGとナフタレン、安息香酸などとの混合系、アエロジルと安息香酸、アスピリンなどの混合系における薬品の分子状態をDSC測定、粉末X線回折測定、IRスペクトル測定から検討している⁶⁰⁾⁻⁶²⁾。

本研究においても、まず第一に薬品のCPG中における分子状態について検討することは重要と考えられる。そこで、CPG中における、アスピリン、p-ニトロアニリン、無水コハク酸の分子状態を各種分析法により検討を行なった。

第1節 CPGとの混合系における薬品の結晶状態

CPG170、CPG1000とアスピリンをアスピリンの含有率が5%となるように混合し混合時に起こるアスピリンの結晶性の変化について検討した。Fig. 1-1 には、混合試料を50℃、相対湿度(RH)0%に2時間(CPG170系)、24時間(CPG3000系)保存した時の粉末X線回折パターン変化を示す。細孔径の小さなCPG170との混合系(Fig. 1-1 a,b)では、混合直後存在していた $2\theta=15.5^\circ$ のアスピリン結晶由来の回折ピークは保存2時間後には消失した。Fig. 1-2には、これら混合試料の顕微鏡写真を示した。写真中で透明に見えるものがCPG170であり、白く光って見えるものがアスピリン結晶である。顕微鏡観察(Fig. 1-2 a,b)からも保存後の試料にはCPG170のみが観察され、アスピリンはCPG170細孔内に短時間の間に移行し、非晶質状態で存在していることが確認された。一方、細孔径の大きなCPG3000との混合系(Fig. 1-1 c,d)では、保存24時間後もアスピリン結晶の粉末X線回折ピークは消失せず、顕微鏡観察(Fig. 1-2 c,d)からもアスピリン結晶ははっきりと確認された。細孔径の大きなCPG3000とアスピリンとの混合の場合には、ほとんど相互作用は起こさずアスピリンも非晶質化しないことが認められた。

Fig. 1-3 は、p-ニトロアニリン-無水コハク酸のモル比1:1混合物とCPG75とをそれぞれ薬品混合比を変えて調製した試料の粉末X線回折パターンを示している。アスピリンの系と同様に、p-ニトロアニリン-無水コハク酸とCPGの混

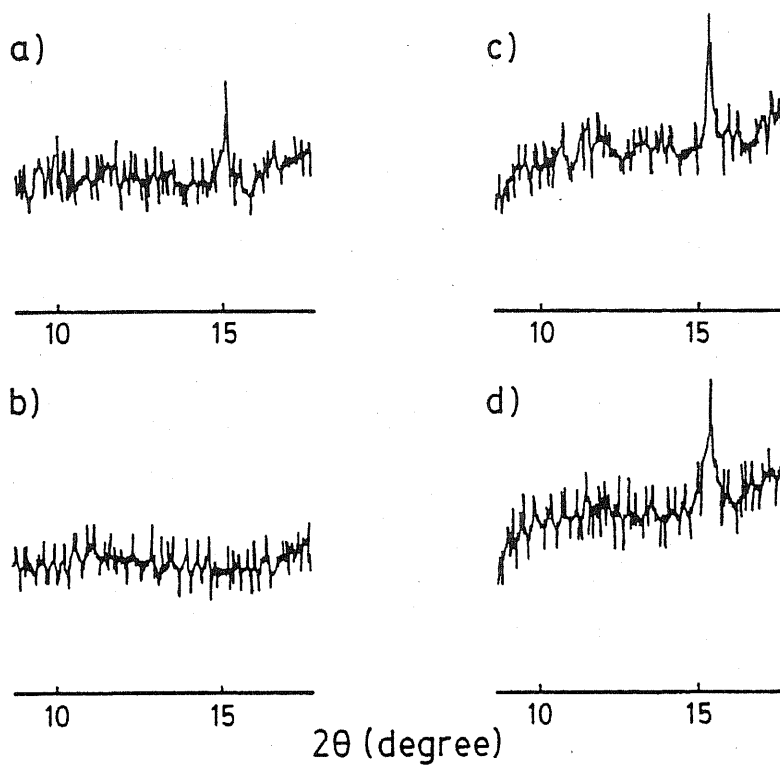
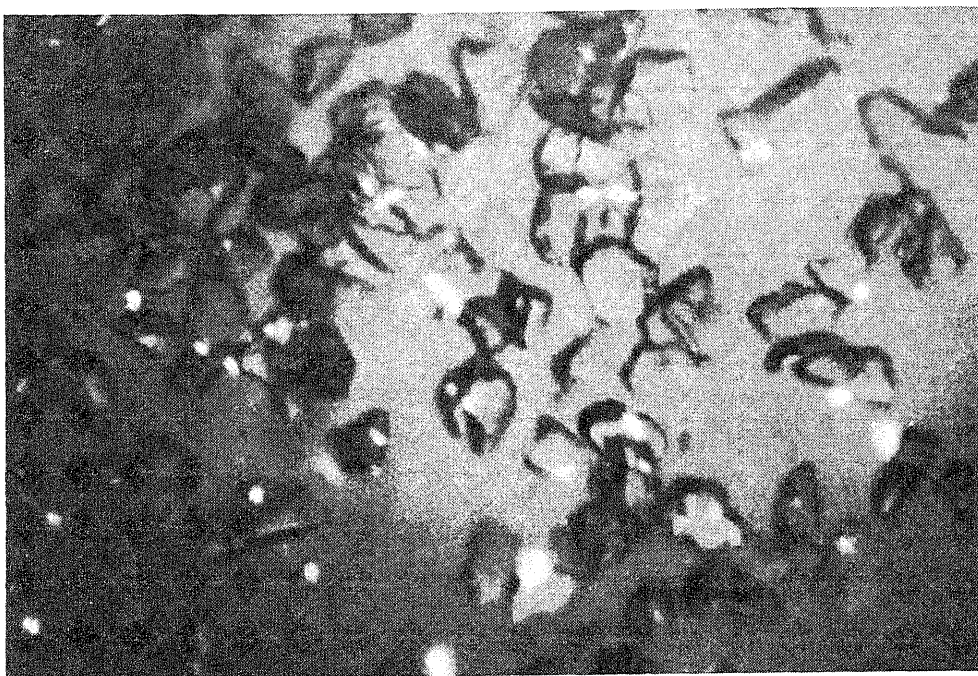


Fig. 1-1. Powder X-ray Diffraction Patterns of the Mixture of Aspirin and either CPG170 or CPG3000

- a) 5% aspirin + 95% CPG170;
- b) sample a) stored for 2 h at 50°C and RH 0%;
- c) 5% aspirin + 95% CPG3000;
- d) sample c) stored for 24 h at 50°C and RH 0%.

a)



b)

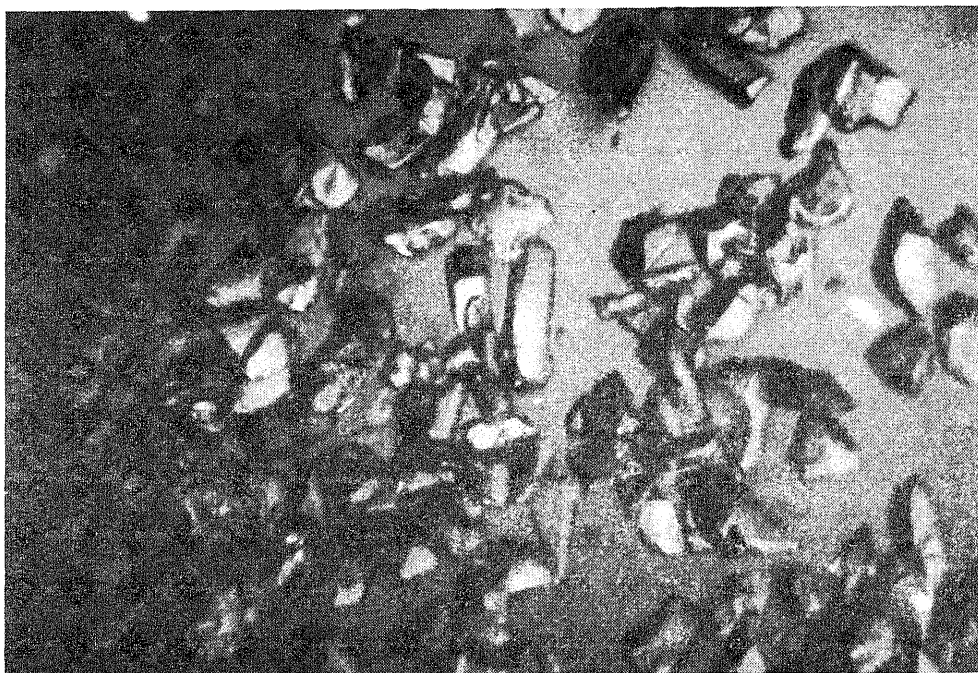
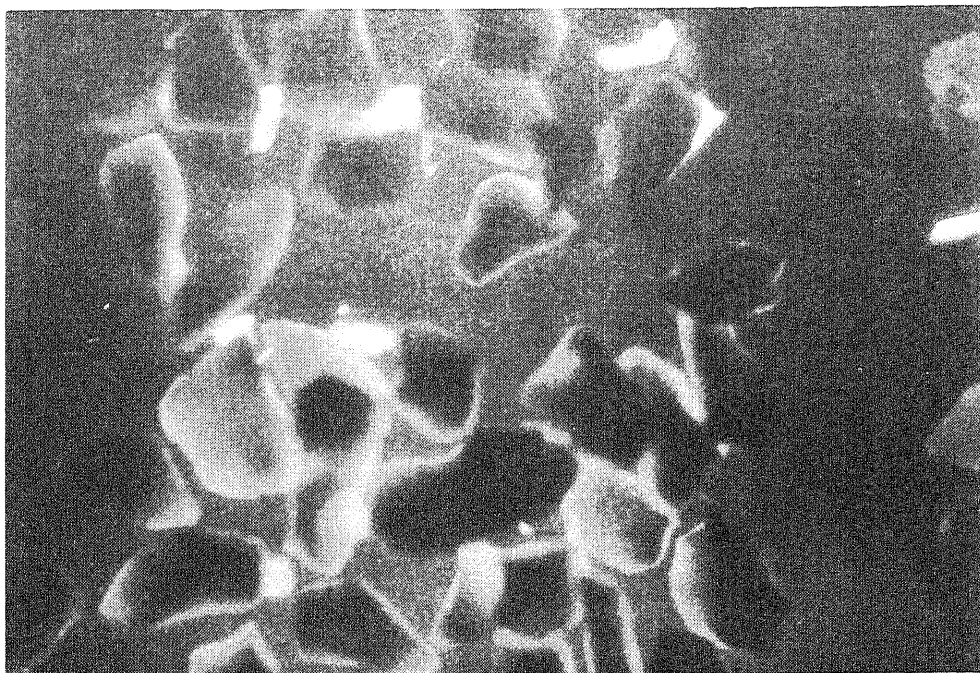


Fig. 1-2. Polarized Micrographs

a) 5% aspirin + 95% CPG170;

b) sample a) stored for 2 h at 50°C and RH 0%.

c)



d)

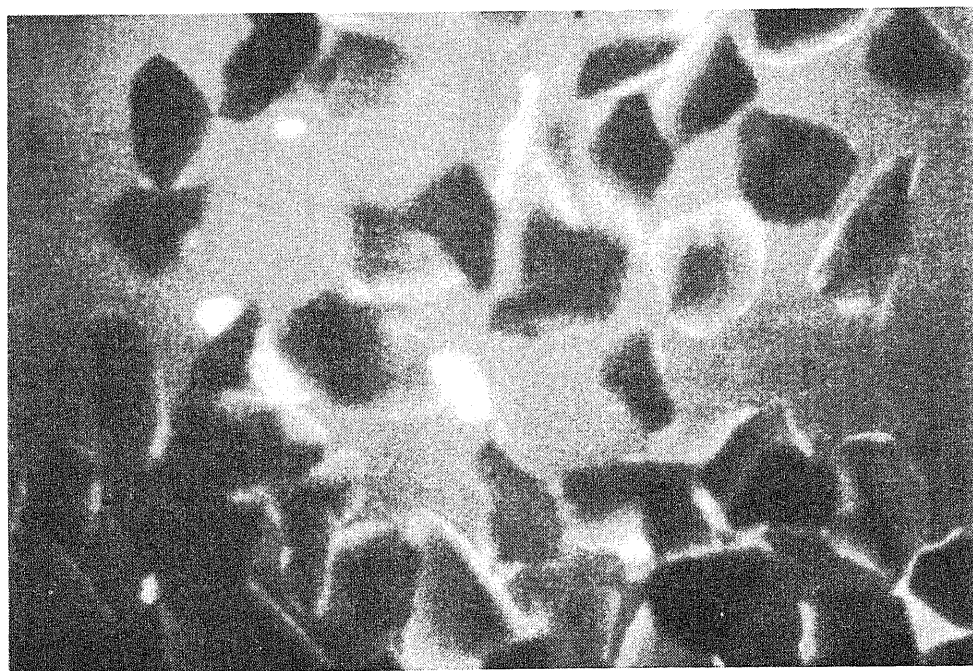


Fig. 1-2. Polarized Micrographs

c) 5% aspirin + 95% CPG3000;

d) sample c) stored for 24 h at 50°C and RH 0%.

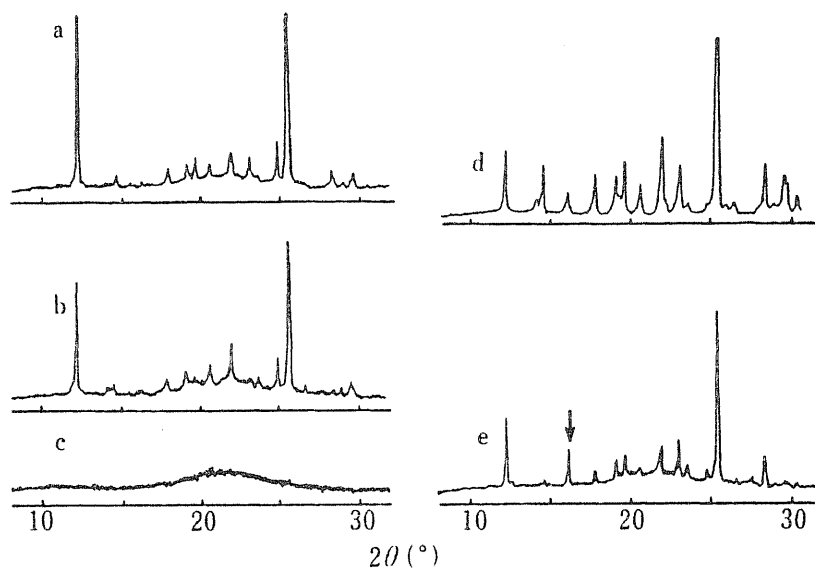


Fig. 1-3. X-Ray Diffraction Patterns of Mixtures of Succinic Anhydride, p-Nitroaniline and CPG75

- a) 50% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 50% CPG75;
- b) 30% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 70% CPG75;
- c) 10% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 90% CPG75;
- d) succinic anhydride and p-nitroaniline;
- e) sample a) stored at 50°C for 3.5 h.

合系においても、混合率10%の場合では混合と殆ど同時に薬品の粉末X線回折ピークの消失が起こり、薬品結晶の非晶質化が認められた。しかし、30、50%の混合率になると無水コハク酸由来の $2\theta = 17.9^\circ, 22.0^\circ$ 、p-ニトロアニリン由来の $2\theta = 12.3^\circ, 22.5^\circ$ の回折ピークがシャープとなり強度も上昇し、p-ニトロアニリン-無水コハク酸両方の結晶が混合系においても存在していることが認められた。

更に、a)の薬品含量50%の試料を反応条件下と同様な環境(50℃、相対湿度0%)に3.5時間保存(Fig. 1-3 e)したところ、p-ニトロアニリン、無水コハク酸の回折ピーク強度の減少が全般に認められ、p-ニトロアニリン、無水コハク酸以外の回折ピークが $2\theta = 16.7^\circ$ 付近(図中矢印)に現れた。このピークの位置は、コハク酸結晶の回折ピークに一致した。以上の結果より、CPGとp-ニトロアニリン-無水コハク酸との混合系で反応条件下においては、細孔径の小さなCPGでは、薬品の非晶質化が進行し、反応が促進されていることが示唆された。また同時に、無水コハク酸が加水分解しコハク酸が生成していることも確認された。

p-ニトロアニリン-無水コハク酸とCPGの混合物を、同様な条件下に保存した後の顕微鏡写真がFig. 1-4 である。Fig. 1-4 a,b のようにCPG 75、CPG 1000ともに、混合直後存在していた結晶は、Fig. 1-4 c,d のように30分後にはすでに消失しており、外観からもp-ニトロアニリン、無水コハク酸結晶は非晶質化し、CPG細孔内に吸着されたことが確認された。さらに、この試料を20時間保存した写真がFig. 1-4 e,fである。

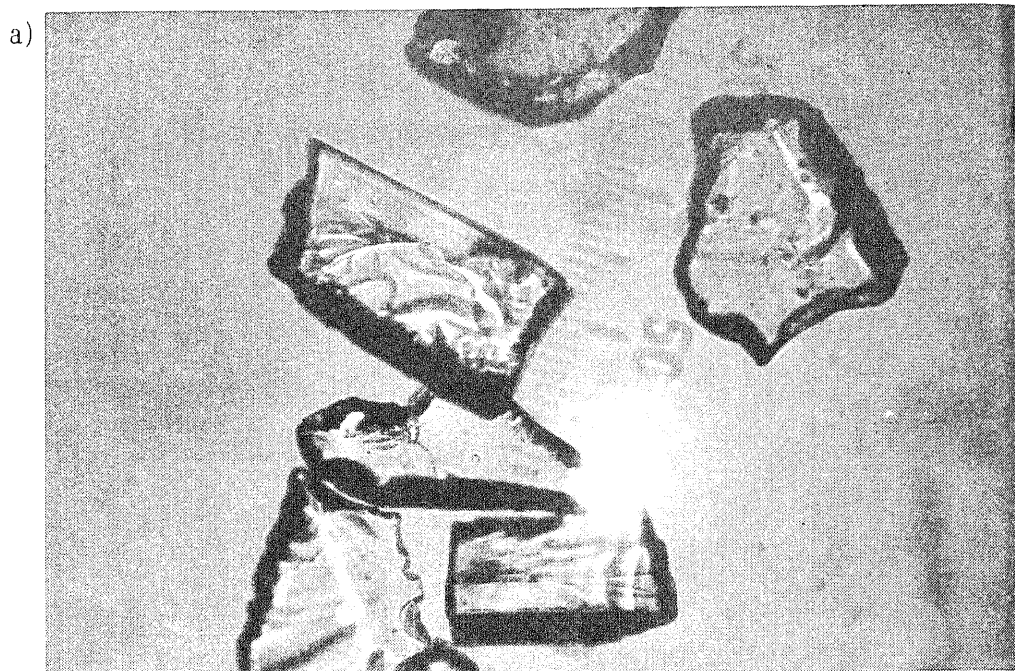


Fig. 1-4. Polarized Micrographs

- a) 5% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 95% CPG75;
- b) 5% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 95% CPG1000.

c)

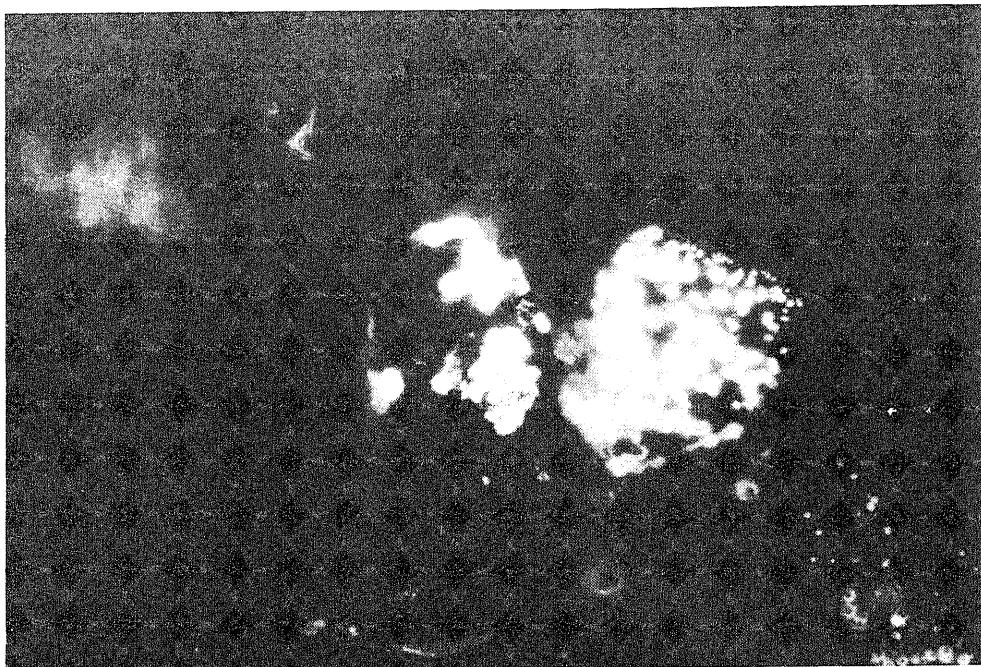


d)



Fig. 1-4. Polarized Micrographs
c) sample a) stored at 50°C for 30 min;
d) sample b) stored at 50°C for 30 min.

e)



f)

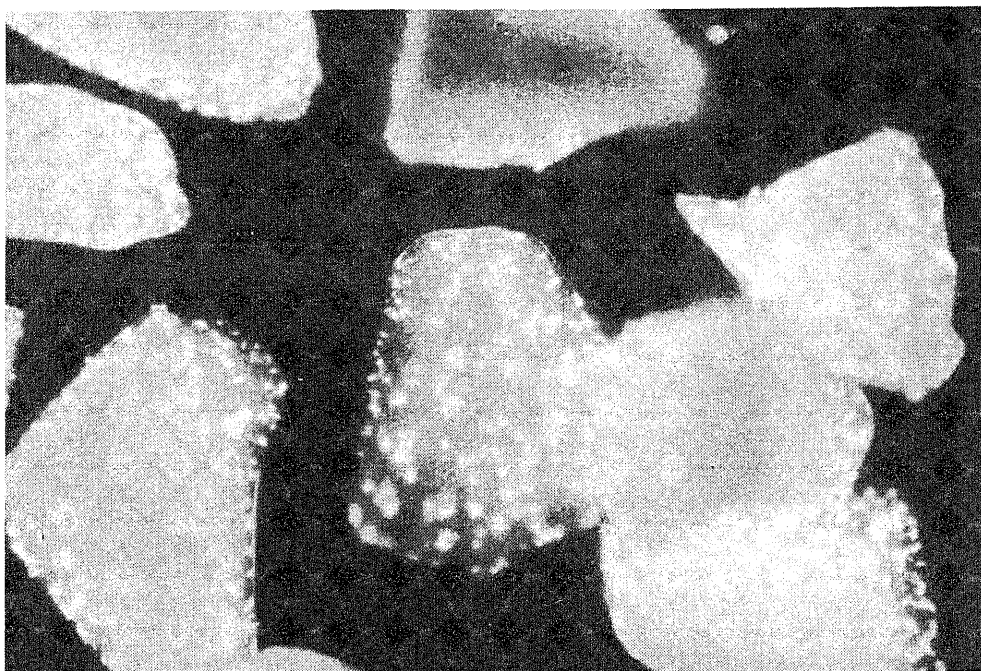


Fig. 1-4. Polarized Micrographs
e) sample a) stored at 50°C for 20 h;
f) sample b) stored at 50°C for 20 h.

C P G 75表面上には、ウィスカーとみられる結晶が析出しており、析出している結晶は異なった2種類のものが混合しているように観察された。一方、C P G 1000の系においては、C P G 75よりも早い段階から結晶の析出がみられ、析出してきた結晶は1種類であった。

以上のことから、アスピリン、p-ニトロアニリン、無水コハク酸の非晶質化にはC P Gの細孔径が影響し、細孔径の小さなC P Gとの混合によりこれら薬品は、短時間でC P G細孔中へ移行して非晶質となることが確認された。

第2節 p-ニトロアニリン・無水コハク酸混合物とC P Gとの混合系における薬品の熱挙動

p-ニトロアニリンと無水コハク酸は加熱により、固体状態でChart I に示すようなアニリド生成反応を起こす事が知られている⁶⁴⁾。C P Gとの混合系中におけるp-ニトロアニリン-無水コハク酸の混合物の結晶性の変化、さらに熱挙動について検討するために、D S C測定を行なった。C P G 75、C P G 1000を用いて、種々のC P G-薬品混合比（薬品濃度10%~75%）でD S C測定を行なった。無水コハク酸とp-ニトロアニリンの混合比はモル比1：1で一定とした。

得られた結果をFig. 1-5 に示した。C P Gを含まないp-ニトロアニリン-無水コハク酸結晶混合物のD S C測定ではp-ニトロアニリンと無水コハク酸の共融に基づく吸熱ピークが

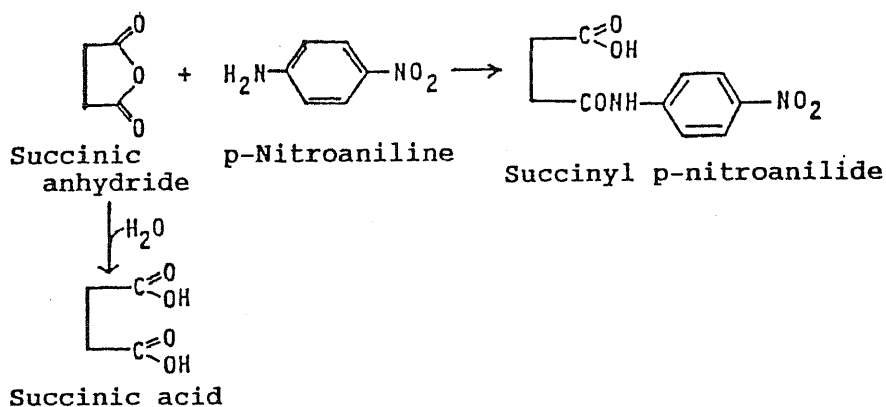


Chart I. Reaction of Succinic Anhydride and p-Nitroaniline

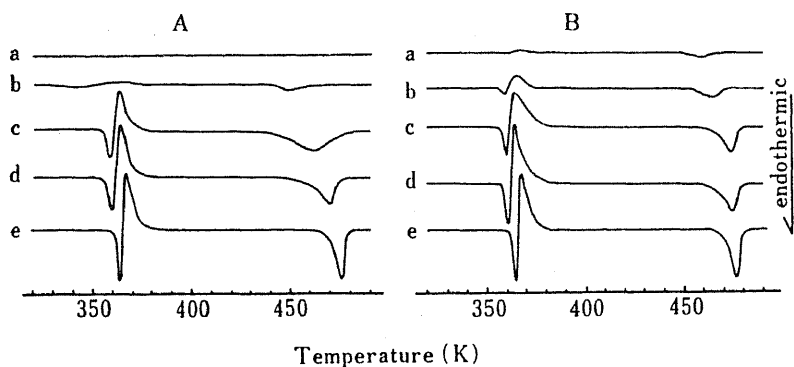


Fig. 1-5. DSC Curves of Succinic Anhydride - p-Nitroaniline - CPG Systems

A) CPG75; B) CPG1000.

- a) 10% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 90% CPG;
- b) 25% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 75% CPG;
- c) 50% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 50% CPG;
- d) 75% (succinic anhydride and p-nitroaniline) + 25% CPG;
- e) succinic anhydride and p-nitroaniline

365K付近に、その後にアニリド生成反応及び結晶化による発熱ピークが、さらに反応生成物の融解による吸熱ピークが476Kに認められる。

Fig. 1-5 A より、C P G 75の系で薬品濃度75%では、355～360Kに共融点の吸熱ピークが、360～370Kにアニリド生成反応に基づく発熱ピークが認められ、470K付近に反応生成物の融解の吸熱ピークが観察された。これら3つのピークは、いずれもC P Gを含まない混合物の場合よりも約5Kほど低温側に認められ、ブロードとなっている。薬品濃度が低下するにつれ、これらピークはさらに低温側にシフトし、ブロードになる傾向を示し、薬品濃度10%では、ピークは認められなくなった。これらの結果は、薬品分子がC P G中において非晶質化状態となっていることを示唆しており、特に、低濃度の時にこの傾向は顕著であった。

Fig. 1-5 B にはC P G 1000の結果を示す。C P G 1000の系においてもC P G 75の系と同様な傾向を示したが、p-ニトロアニリン-無水コハク酸の共融点、アニリド生成反応、生成物の融点それぞれのピークの、低温側へのシフト、ブロード化はともにC P G 75の系よりも僅かであった。

仲井らは、安息香酸等とC P Gとの混合系のD S C測定から安息香酸の結晶状態を考察し、医薬品の量が少量の時はほぼ全量が、分子状態で細孔中に存在し吸着しており、D S C曲線上に融解ピークは生じないが、混合量の増加とともに融点より低温側にブロードな吸熱ピークが現れると報告している^{61), 63)}。このことから、今回の場合もp-ニトロアニリン-無水コハク

酸がC P G細孔内に吸着され、分子状態で存在し活性化されていることが推察された。さらにその傾向は、C P G 75で大きく、この様な薬品の非晶質化し活性化した状態が、より低温でアニリド生成反応が進行することの原因となっていることが考えられた。

第3節 薬品の非晶質化に影響を与える種々の要因

前節では薬品が細孔径の小さなC P Gとの混合により、C P G中に移行して非晶質となる現象について述べた。この章ではC P G中における医薬品の非晶質化について薬品側の要因について検討した。

イオン性結晶である Potassium hydrogen bisacetyl-salicylate ($\text{KH}-(\text{Asp})_2$)を用いて、前節と同様の検討を行なった。C P G 170と $\text{KH}-(\text{Asp})_2$ 5%を混合し、50℃、相対湿度0%に保存し、結晶性について検討した。

Fig. 1-6 に粉末X線回折測定の結果を示す。 $2\theta = 7.25^\circ$ の $\text{KH}-(\text{Asp})_2$ による粉末X線回折ピークは保存5時間後も消失せず、 $\text{KH}-(\text{Asp})_2$ は非晶質化しなかった。混合物の顕微鏡写真(Fig. 1-7)からも保存5時間後においても結晶性に変化はなく、 $\text{KH}-(\text{Asp})_2$ はC P G中に移行していないことが確認された。

一般に、アスピリンは昇華性物質とは認識されていないが、分子性結晶のためある程度は蒸気圧を持つものと考えられる。一方、 $\text{KH}-(\text{Asp})_2$ はイオン性結晶であるため、蒸気圧は分子性

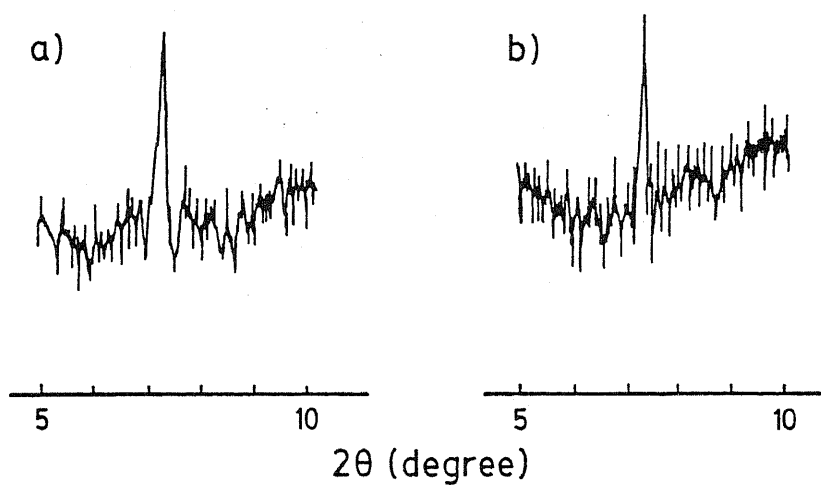


Fig. 1-6. Powder X-ray Diffraction Patterns of the Mixture of Potassium Hydrogen Bisacetylsalicylate and CPG170

- a) 5% potassium hydrogen bisacetylsalicylate + 95% CPG170;
- b) sample a) stored for 5 h at 50°C and RH 0%.

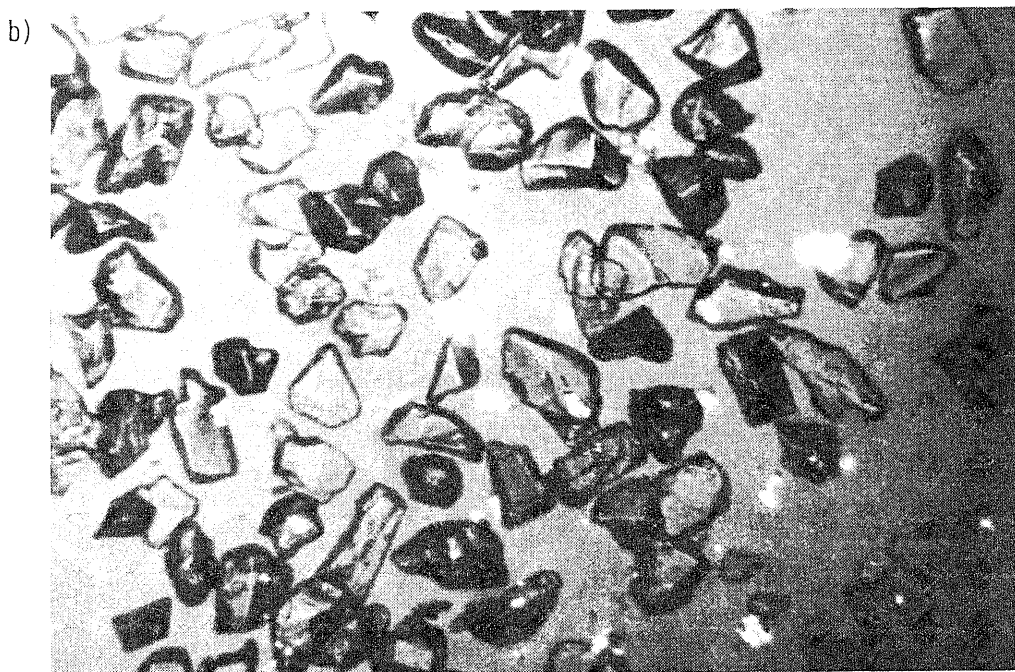
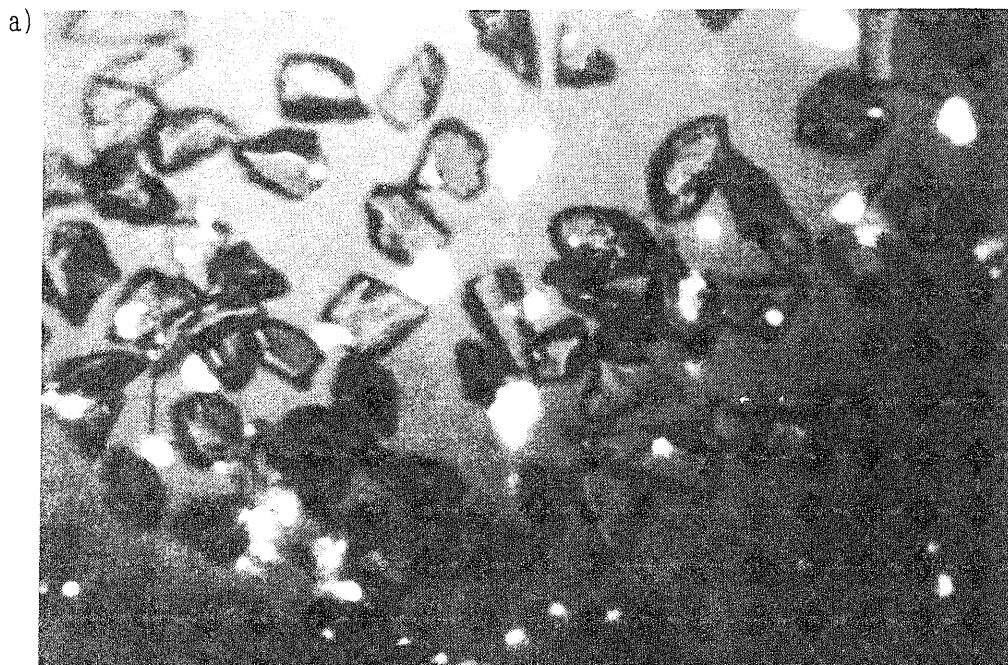


Fig. 1-7. Polarized Micrographs

- a) 5% potassium hydrogen bisacetylsalicylate + 95% CPG170;
- b) sample a) stored for 5 h at 50°C and RH 0%.

結晶であるアスピリンに比べてはるかに小さく、昇華性は無いと考えられる。このことから、薬品の蒸気圧が移行性に大きく関与していることが推察された。また、これは固体状態において蒸気圧の高い医薬品ほど多孔性粉体である活性炭、ケイ酸マグネシウムアルミニウムへの移行、非晶質化が速いという今野らの報告⁴⁸⁾とも良く一致している。

第4節 考察

薬品の非晶質化の要因を考える際に添加剤側、薬品側に分けて考察することは重要と考えられる。今回の実験結果より、CPG側の要因としては、細孔中で気体分子がKnudsen拡散することが可能な小さな細孔径(500 Å以下)を持つこと、一方、薬品側の要因としてはできるだけ高い昇華性を持つことが混合系中で薬品が非晶質となり、分散するために重要であることが明らかとなった。さらに、混合系中における薬品の非晶質化機構は、薬品が昇華し、気相を介しCPG中へ移行し、細孔中に吸着することであることが確認された。

第2章 薬品とCPGとの混合系における薬品の非晶質化と安定性及び反応性

製剤中の医薬品安定性の検討は重要かつ必須の問題であり、特に固形製剤では影響する要因が複雑であり、従来から広範な研究がなされている。その中でもアスピリンについての研究は多く、添加剤の影響についても良く知られている^{65), 66)}。

本章では、医薬品の非晶質化状態、特に前章でも述べたようにCPGとの混合系中において、非晶質化状態にある医薬品の安定性についてアスピリンを用いて検討を行なった。さらに、非晶質化状態と化学反応性の関連を明らかにするため、加熱条件下において、固体状態でアニリド生成反応を起こすp-ニトロアニリンと無水コハク酸の反応について検討を行なった。

第1節 アスピリンの非晶質化と化学的安定性

アスピリンの加水分解については水溶液中では、非常に広範囲に研究されている。一方、固体状態での報告も多数見られる。一般的には、固体状態のアスピリンの加水分解速度は保存環境中の湿度と深く関連しているとされている⁶⁷⁾⁻⁷²⁾。加水分解に及ぼす添加剤の影響についてはいくつかの報告があり、添加剤の存在がアスピリンの加水分解に影響を及ぼすとしている^{73), 75)}。

本節では、各種CPG混合系中におけるアスピリンの安定性

について検討し、アスピリンの分子状態、つまり非晶質化状態との関連について検討を行なった。

1. C P Gとの混合系におけるアスピリンの化学的安定性の低下

細孔径の異なるC P G (75Å ~ 3000Å)を用い、混合系におけるアスピリンの安定性について検討した。アスピリンの混合率は5%、保存温度は50℃、保存相対湿度(RH)は0%、79%とした。

Fig. 2-1 には代表例としてC P G 170との混合系の場合のアスピリンの分解パターンと一次反応速度式に従ってプロットした結果を示す。固体反応なので単純に一次速度式に回帰することには、問題があると考えられるが、他の反応式より良好な適応が認められたので、以下分解速度定数は一次速度式に回帰して計算した。本実験条件下においては、アスピリン結晶単独の場合は12時間後においても、分解は認められない。一方、水溶液中においてはEdwardsによれば、pH2.25のとき最も安定であり、その時の分解速度定数は 0.0206 h^{-1} であると報告している⁷⁶⁾。これに対し、C P G 170との混合系においては、観察された分解速度定数は相対湿度 0%の場合で 0.122 h^{-1} 、相対湿度 79%の場合 0.0735 h^{-1} と、いずれの場合も水溶液中の数倍大きな値であった。

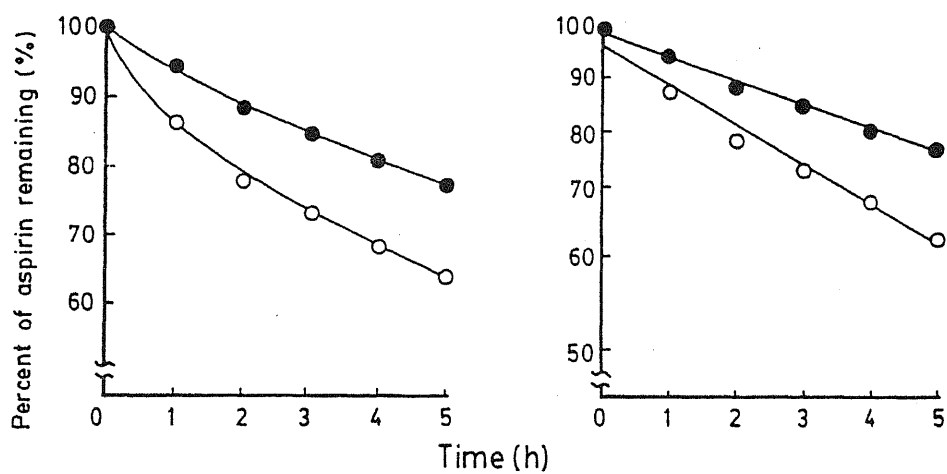


Fig. 2-1. Decomposition Kinetics of Aspirin in the Mixture of 5% Aspirin and 95% CPG170 at 50°C

○, RH 0%; ●, RH 79%

2. アスピリン分解速度に及ぼすC P G細孔径の影響

Fig. 2-2 には、50℃、相対湿度0%、79%下における、C P Gの細孔径とアスピリンの分解速度定数との関係を示した。300 Å以下の細孔径を持つC P Gとの混合系においては、相対湿度0%、79%両方の場合において、分解速度定数は細孔径に依存せず一定であった。しかし、これ以上の細孔径のC P Gとの混合系においては、分解速度定数はC P Gの細孔径に依存し、細孔径が大きくなるにつれて分解速度定数の値は低下した。この結果より、分解速度定数の細孔径依存性は混合系中におけるアスピリンの安定性がアスピリンの結晶性の変化と関連していると示唆された。つまり、アスピリンの非晶質化が完全に起こる小細孔径(300 Å以下)のC P Gとの混合系において、アスピリンの分解速度定数が大きくかつほぼ一定の値となったと考えられた。さらに、細孔径の小さな75 Åから350 ÅまでのC P Gとの混合系では、相対湿度0%の場合の方が、相対湿度79%の場合に比較して、分解が速かった。一方、C P G 1000~3000との混合系においては、相対湿度0%系が相対湿度 79%系よりも速い分解を示した。一般的には、固体状態における加水分解反応は試料の吸湿性により加速されると考えられているが^{65), 66)}、今回の小細孔径C P Gとの混合系においては逆の結果が認められた。特に、細孔径の小さなC P G 75との混合系における分解速度定数はアスピリンの固体状態の分解速度定数としては異常に大きく、50℃、相対湿度0%の場合 $4.90 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ であり、半減期は14.1 hであった。

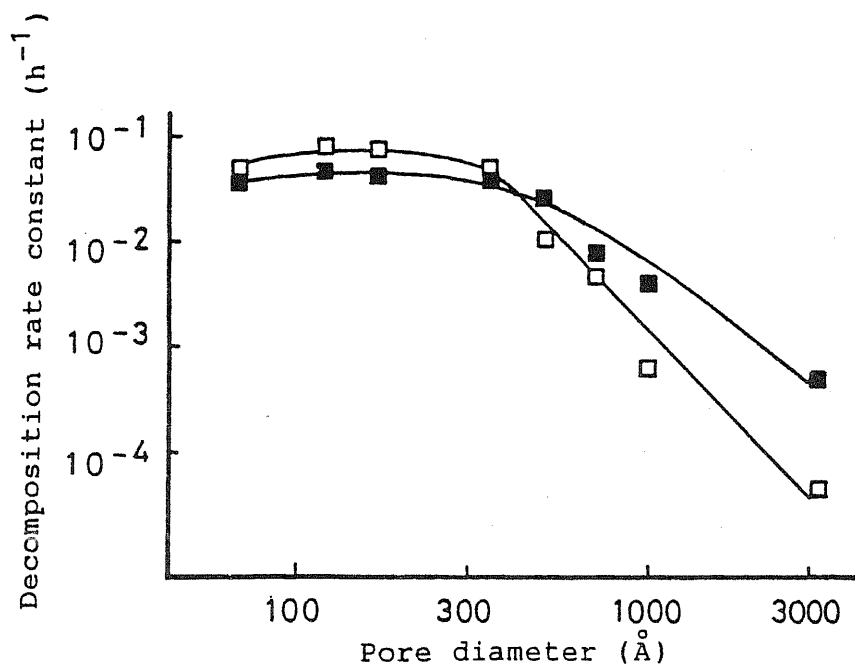


Fig. 2-2. Effect of CPGs Pore Diameter on the First-order Rate Constant for the Decomposition of Aspirin at 50°C
 Aspirin concentration is 5%.
 □, RH 0%; ■, RH 79%

3. C P G 1 7 0 混合系におけるアスピリンの安定性に及ぼす 保存相対湿度の影響

小細孔径のC P Gと混合することによりアスピリンの安定性が著しく低下することを前節で述べた。そこでC P G 170を用い、各種相対湿度下における混合物中のアスピリンの安定性を検討した。試料はアスピリン濃度1%、50℃、相対湿度 0%、49%、79%、96%にそれぞれ保存し、経時的に分解率を測定した。この保存条件下ではアスピリンは系中において、完全に非晶質として存在している。

Fig. 2-3 には各相対湿度における混合物中のアスピリンの分解パターンを示す。さらに、Fig. 2-4 には保存相対湿度とアスピリンの分解速度定数との関係を示す。Fig. 2-4 からも明らかなように、混合物中のアスピリンは相対湿度が低いほど分解が速く、相対湿度0%で最も速いことが認められた。これは、今までの固体状態におけるアスピリンの安定性とは全く異なった結果であった。

LessonとMattocksは固体状態におけるアスピリンの分解機構について以下の様に考察している⁶⁰⁾。アスピリン結晶をある相対湿度下に保存した場合、表面上に吸着水層が形成される。その後、アスピリンは水層中に溶解し溶液中で分解する。アスピリンは結晶状態においては、より高い相対湿度下に保存するほど水分子の吸着量が増加し、より速い分解が起こると考えられる。さらに、添加剤との混合による固体分散系におけるアスピリンの安定性は多くの要因によって左右される。例えば、添

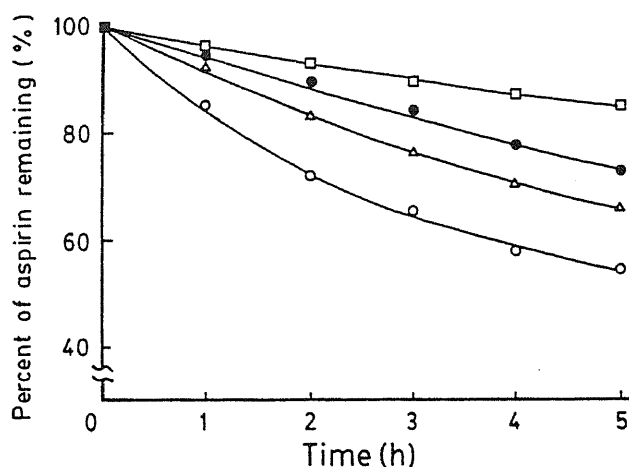


Fig. 2-3. Effect of Relative Humidity on the Decomposition of Aspirin Mixed with CPG170 at 50°C

Aspirin concentration is 1%.

○, RH 0%; △, RH 49%; ●, RH 79%; □, RH 96%

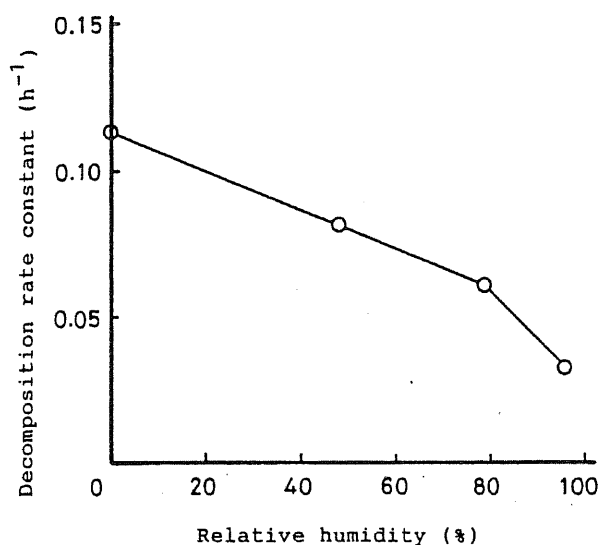


Fig. 2-4. Effect of Relative Humidity on the First-order Rate Constant for the Decomposition of Aspirin Mixed with CPG170 at 50°C

Aspirin concentration is 1%.

加剤の吸湿性、表面水層のpH、比表面積、分散状態などが挙げられる。El-Bannaらは次の様に報告している⁷¹⁾。ポビドンあるいは尿素との共沈物中におけるアスピリンの安定性は、これら添加剤の吸湿性に影響される。特に、尿素との固体分散系においては、尿素自身もアスピリンの表面水層中に溶解し、この水層をよりアルカリ性に行っていることが安定性低下の要因であるとしている。

一方、GoreとBankerは、アスピリンにコロイド状シリカを添加した系においては、高相対湿度下においてもアスピリンの安定性が向上したと報告している⁷³⁾。彼らは、この現象をコロイド状シリカが混合系中の水分を吸着するため、つまり、水分子はコロイド状シリカの表面シラノール基によりトラップされることによると考察している。CPG表面もコロイド状シリカ同様に表面をシラノール基で覆われているが、本実験における混合系中のアスピリンの濃度は3%以下であり、彼らの実験系(アスピリン濃度99~85%)とは異なっている。従って、CPG表面への優先的水分子の吸着という単純な理由より、CPG 170混合系中のアスピリンの特異的な分解を説明することはできないであろう。むしろ、CPG表面へのアスピリンと水分子の競合的吸着がCPG混合系中でのアスピリン分解の相対湿度依存性の説明として適当であろうと考えられる。

4. C P G への水蒸気の吸着

添加剤の吸湿性が医薬品の安定性を左右することは良く知られている^{69), 70)}。そこで、前述の特異な結果を検討するために C P G 170 の各相対湿度下における水の吸着速度及び吸着量を測定した。

Fig. 2-5 には、各相対湿度における水分吸着量の経時変化を示す。相対湿度 49%、79% において水の吸着は 1 時間以内に飽和に達し、平衡になっている。一方、相対湿度 96% においては平衡に達するまで 1 カ月を要した。Table I には 50°C において、1 カ月間保存した後の各相対湿度における C P G 170 の水分吸着量を示した。相対湿度 96% では、水分吸着量は非常に大きな値となっているが、これは水分子の凝縮により、C P G 細孔中が水分子により満たされていることによると説明される。一般的には、C P G 細孔中への水分子の吸着量は Kelvin 式により表される^{77), 78)}。

$$\ln \frac{P}{P_0} = - \frac{2 \gamma V_L \cos \theta}{r R T}$$

ここで、 P/P_0 ：相対湿度、 γ ：水の表面張力 (67.9 dyn/cm)、 V_L ：水の分子容 (18.0 cm³/g)、 θ ：C P G と水の接触角 (0°)、 r ：C P G の細孔径 (C P G 170 では 170 Å)、 R ：気体定数 (8.31 J/K·mol)、 T ：絶対温度 (本実験では 323 K) である。
この式によれば、相対湿度 0% から 79% においては、吸着水分量

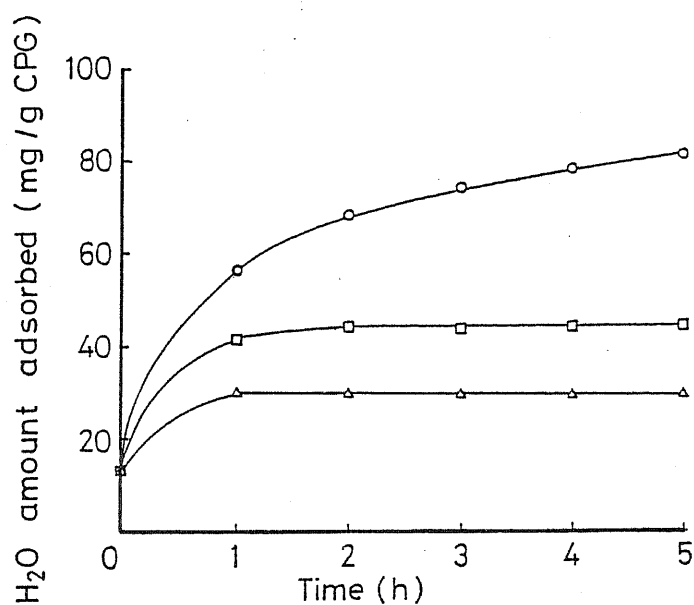


Fig. 2-5. Time Course of Water Adsorption on CPG170 at 50°C
 Δ , RH 49%; $\square$, RH 79%; $\circ$, RH 96%

Table I Water Adsorption of CPG170 at Various Relative Humidity at 50°C

Relative humidity (%)	0	49	79	96
Amount of water adsorbed ^{a)} (mg/1g CPG170)	22.3	29.7	44.1	1030

a) After storage for 1 month.

は保存相対湿度の上昇に伴って増加し、相対湿度94.8%の時に170Å以下の細孔すべてにおいて水分子が凝縮することとなる。Fig. 2-4 においては、保存相対湿度の減少につれてアスピリンの分解が促進されており、この現象は El-Bannaら⁷¹⁾、Lessonら⁶⁸⁾の結果と矛盾するものであった。更に注目すべき点としては、相対湿度0%においてもCPG 170は2.23%の水分を保持していることがある。一般に、シリカ表面のシラノール基の数は5個/(10Å)²と報告されている⁷⁹⁾⁻⁸⁵⁾。ここで1つのシラノール基に1個の水分子が結合すると仮定し、CPG 170の比表面積 161m²/gの値をもとにすると、相対湿度0%では総シラノール基数の80%が水分子に吸着しており、20%がフリーな状態であると推定される。また、すべてのシラノール基が水分子と吸着すると仮定すると、CPG 170の水分含量は25mg/1gCPGと計算される。

アスピリンとCPGの混合物を加湿下に保存した場合には、アスピリン分子と水分子が競合的にCPG表面に吸着すると考えられる。一般的に、多孔性物質への吸着速度は蒸気圧が高い方が有利であり、水分子が優先的にCPG表面へ吸着すると考えられる。さらに、CPG表面にあるフリーなシラノール基は水分子の吸着により反応性が低下すると推察される。つまり、CPG表面への水分子とアスピリン分子の競合的吸着、高相対湿度下における水分子によるCPG表面の高い被覆率が、Fig.

2-4 に示されている分解速度と相対湿度の特異的関係の要因となっていると考えられる。さらに、アスコルビン酸の分解に対してシラノール基が高い触媒活性をもつことも報告されてお

り⁸⁶⁾、本実験の結果もフリーなシラノール基の高い触媒活性によるものと考えられる。

5. アエロジルとの混合系におけるアスピリンの安定性

アエロジルは四塩化硅素を高温で加水分解することにより製造され、比表面積が $100\text{m}^2/\text{g}$ 以上のシリカ微粒子である⁸⁷⁾。C P Gと同様な化学組成(SiO_2)を持つが、細孔構造を持たないためC P Gの比較対照として有用と考えられる。本実験ではアスピリン分解に及ぼすC P Gの細孔構造の影響を検討するためアエロジル200を用いて検討した。アエロジル200との混合物中のアスピリン濃度は1%とした。Fig. 2-6 は種々の条件下におけるアスピリンの分解曲線である。40℃、50℃両方の場合とも、C P G混合系と同様な速い分解が相対湿度0%において観察された。これは、高い相対湿度下においては、水分子は優先的にアエロジル表面のシラノール基に吸着し、アスピリンの加水分解に触媒作用を示すシラノール基の存在するアエロジル表面を完全に覆ってしまうためと推察された。Fig. 2-6 より50℃におけるアスピリン分解の一次速度定数は相対湿度0%で $8.10 \times 10^{-3} \text{h}^{-1}$ 、相対湿度79%で $2.92 \times 10^{-3} \text{h}^{-1}$ であった。一方、C P G 170混合系ではそれぞれの条件で $1.37 \times 10^{-1} \text{h}^{-1}$ 、 $6.20 \times 10^{-2} \text{h}^{-1}$ であり、アエロジル混合系の方がC P G混合系よりも分解速度定数は低い値であった。ところで、前述のアエロジルとC P G 170は近似した比表面積、同様な表面官能基をもっており、もちろ

ん、両方の系中ではアスピリンは非晶質である。したがって、両系における分解速度の差は、両添加剤の形態学的差異によるものと考えられ、C P Gの細孔構造はアスピリンの安定性を低下させる要因として非常に大きなものであることが確認された。

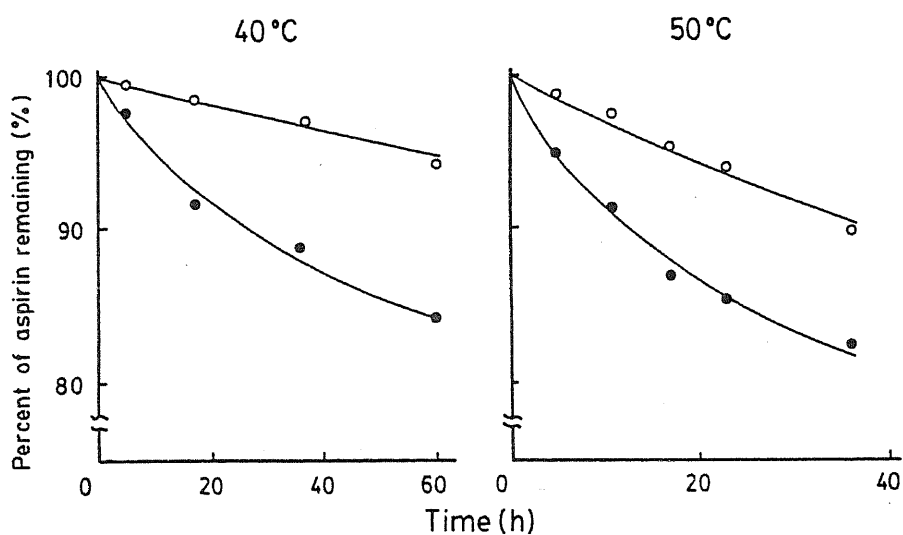


Fig. 2-6. Decomposition Kinetics of Aspirin in the Mixture of 1% Aspirin and 99% Aerosil200 at 40 and 50°C
 ●, RH 0%; ○, RH 79%

6. アスピリン安定性に及ぼす混合系中のアスピリン濃度の影響

混合系中のアスピリン濃度を変化させた場合の分解速度を検討することは分解機構推定の一助となる。アスピリン濃度を0.3%から30%まで変化させ、50℃、相対湿度0%におけるアスピリンの分解について検討した。Fig. 2-7 は、C P G 170混合系におけるアスピリン濃度と一次速度により回帰した分解速度定数との関係を示したものである。アスピリン濃度2.0%以下では、速度定数は大きくかつ一定であった。一方、2.0%以上のアスピリン濃度では、アスピリン濃度の増加につれて分解速度定数は減少し、一次速度定数に回帰した時の相関係数も低下し、混合率30%の場合相関係数は0.919であった。アスピリン濃度0.3%~2.0%では、分解速度定数はアスピリン濃度に依存せず一定であり、一次速度に回帰した場合には相関係数0.99以上と良好な相関を示した。以上の結果は、アスピリン濃度が低い場合C P G 170中にアスピリン分子は均一に分散しており、C P G 170表面にはアスピリンが加水分解するために十分な量の水分が吸着していることによるものと推察された。また、アスピリン濃度2.0%以上の濃度域においてアスピリン分解速度が低下することは、混合系中にアスピリン結晶が残存することによるものであり、アスピリン結晶が非晶質状態へ変化することがアスピリンの安定性を大きく低下させる要因であると説明された。

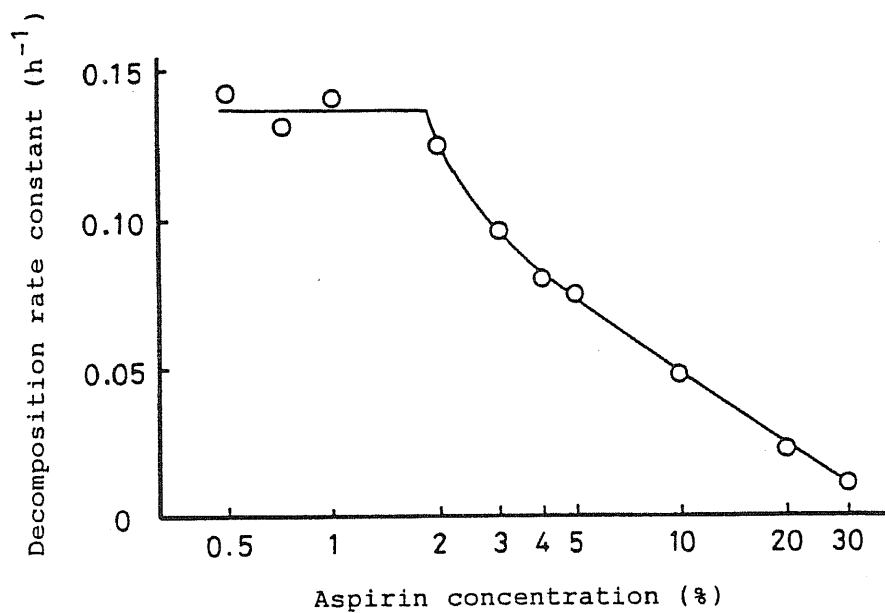


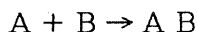
Fig. 2-7. Effect of Aspirin Concentration on the Aspirin Decomposition Rate Constants in the CPG170 Mixtures at 50°C and RH 0%

第2節 p-ニトロアニリンと無水コハク酸とのアニリド生成 反応に対する反応促進効果

前節においてCPGとの混合系中における医薬品の安定性について述べてきたが、その結果、CPG表面のシラノール基の触媒活性、CPGの細孔構造による医薬品の非晶質化が重要な因子となっていることが推察され、医薬品の混合系中の分散状態について、さらなる実験系における検討が重要であることが考えられた。そこで、本章ではCPGの持つ性質がp-ニトロアニリンと無水コハク酸の固体状態におけるアニリド生成反応に、どの様に影響してくるかについて検討を行なった。

1. p-ニトロアニリンと無水コハク酸との固体状態における アニリド生成反応

固体製剤中の薬品の安定性についてこれまでに多数の報告がなされてきている⁸⁸⁾⁻⁹¹⁾。R.A.Narayanらは、種々の製剤的因子（打錠圧、薬品含量、粒子径）が、固体反応に及ぼす影響を検討することを目的として、p-ニトロアニリンと無水コハク酸を取り上げ検討している⁸⁴⁾。Chart I に示すように、p-ニトロアニリンと無水コハク酸は、90℃以上の加熱条件下においては、化学量論比1:1でアニリド生成反応



を起こすことが知られている。この反応は、非常に速く数分で

完了する。逆に80℃以下においてはほとんど反応は進行しない。一方、水分の存在下ではChart I に示されているような無水コハク酸の加水分解も副反応として考えられる。

Fig. 2-8 は、p-ニトロアニリンと無水コハク酸の等モル混合物について、薬品濃度50%でのCPG添加による反応促進効果を検討した結果である。CPG添加系と無添加系では、90℃と80℃で顕著な反応曲線の違いが認められた。90℃においては、CPG添加系、無添加系ともに10分以内に反応は完了している。一方、80℃においては、CPG添加系については、反応は進行しているが無添加系では、反応はほとんど進行しておらず、CPGによる顕著な反応促進効果が認められた。さらに注目されるのは、サクシニル-p-ニトロアニリドの最終的な生成量は、CPG添加系では無水コハク酸の加水分解により100%に達しない点である。しかも、サクシニル-p-ニトロアニリドの生成量は、CPG細孔径に依存し、細孔径の小さなものほど、サクシニル-p-ニトロアニリド生成量が抑制される傾向にある。この傾向は、90℃、80℃に共通して認められた。さらに低い温度の70℃、60℃では、大細孔径のCPGとの混合系において反応速度の低下が認められ、サクシニル-p-ニトロアニリド生成量の抑制効果は緩和される傾向を示した。そこで、以下の実験では、反応速度検討の目的より60℃以下の条件でこのアニリド生成反応を検討することとした。

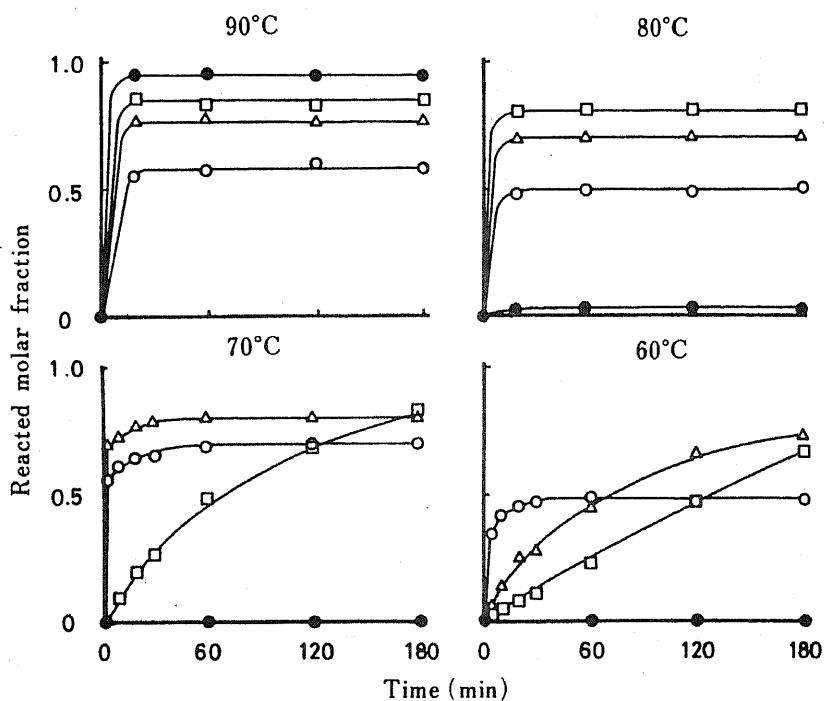


Fig. 2-8. Reaction Curves of p-Nitroaniline and Succinic Anhydride with or without Various CPGs
 ○, CPG75; △, CPG350; □, CPG1000; ●, without CPG.

2. p-ニトロアニリンと無水コハク酸のアニリド生成反応の 反応速度

Fig. 2-9 は、CPG1000系(薬品濃度5%、40℃)における、無水コハク酸とp-ニトロアニリンの反応曲線と、その一次反応速度プロットである。 $-\ln(1-\alpha)$ vs. time 曲線は良好な直線性を示し(ここで、 α は反応率を示す)、以下反応速度定数は一次反応速度式により回帰して計算した。

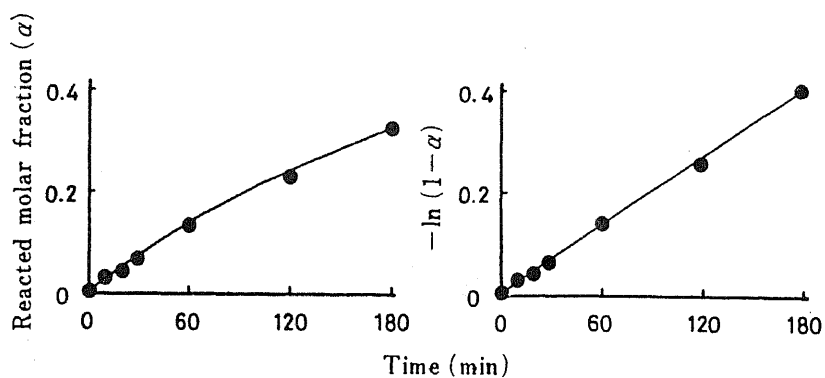


Fig. 2-9. Reaction Kinetics of the Mixture of 5% Succinic Anhydride - p-Nitroaniline and 95% CPG1000 at 40℃

3. 反応速度に及ぼすCPG細孔径の影響

前章でも述べたように、CPG170とCPG1000の間には、非晶質化能などの特性に顕著な差が見られており、CPGの特異的な性質には、この細孔の存在、さらに言えば細孔の大きさが大きな要因となっていることが推察される。ここでは、種々の細孔径を持つCPGを使い、p-ニトロアニリン-無水コハク酸濃度5%、相対湿度0%、50℃、60℃におけるサクシニル-p-ニトロアニリド生成反応の反応速度を測定した。得られた結果をFig. 2-10に示す。50℃、60℃両方の温度においてCPG細孔径が増大するにつれ反応速度定数は減少する傾向を示しているが、細孔径500Å以下の小細孔径のものと、1000Åを越えるものの間で反応速度は顕著に変化していた。小細孔径CPGとの混合系においては、薬品は完全に非晶質となり細孔中に吸着されていると考えられ、このため、p-ニトロアニリンと無水コハク酸の非常に速い反応が起こったと推察される。さらに、大細孔径CPGの系において遅い反応速度が観察されたのは、これらCPGの比表面積が小さいため、p-ニトロアニリン、無水コハク酸結晶が混合物中に残存していたためと推察された。

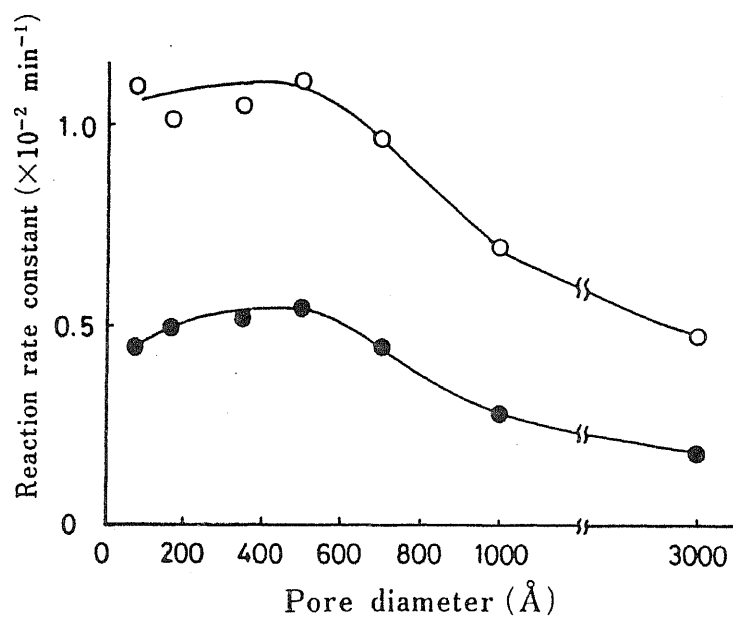


Fig. 2-10. Effects of Pore Diameter on the Reaction Rate Constants of Succinic Anhydride and p-Nitroaniline in the CPG Mixture

●, 50°C; ○, 60°C.

4. CPG混合系中における反応の活性化エネルギー

p-ニトロアニリンと無水コハク酸との反応機構を検討するための手段として、反応の温度依存性より、アレニウスプロットによる活性化エネルギー、頻度因子の算出を行なった。相対湿度(RH) 0%、p-ニトロアニリン-無水コハク酸濃度 5%のCPG170混合系について、40℃, 50℃, 60℃の各温度における反応速度定数を算出し、得られた速度定数の対数と絶対温度の逆数からのアレニウスプロットより計算された、見かけの活性化エネルギーと頻度因子をTable IIに示す。見かけの活性化エネルギーは、CPG170の系では 52.2 kJ/mol、一方、CPG1000の系で33.2 kJ/molであった。Narayanらは、p-ニトロアニリンと無水コハク酸の錠剤中における反応の活性化エネルギーの値を83.7~221.8 kJ/molと報告しており⁶⁴⁾、CPG混合系中の反応の活性化エネルギーの方が錠剤中よりも低い値となった。

一方、頻度因子はCPG170の系がCPG1000の系に比較し

TABLE II. Thermodynamic Parameters for Reaction of Succinic Anhydride and *p*-Nitroaniline in the CPG Mixtures

	Activation energy (kJ mol ⁻¹)	Frequency factor (min ⁻¹)
CPG 170	52.2	1.20 × 10 ⁶
CPG 1000	33.2	7.28 × 10 ²

て約 10^3 倍大きな値となった。C P G 170系においては、非晶質化している薬品の量は、C P G 1000系に比較して多いと考えられ、この非晶質化している薬品量の差が頻度因子と関係していると推察された。

5. 反応速度に及ぼす薬品濃度の影響

固体反応は見掛け上一次反応速度で議論してきたが、固体反応は理想的な一次反応とは異なり、不均一反応系であり濃度によって反応機構が変化することがある。そこで、反応速度への薬品濃度の影響の検討するため、p-ニトロアニリン-無水コハク酸濃度を0.5%~50%と変化させ実験を行なった。

Fig. 2-11,12 は、C P G 170、C P G 1000それぞれについて、時間に対してC P G 1 g当たりの反応量をプロットしたものである。C P G 170の系においては薬品濃度1%以下では、殆ど反応生成物は生成せず、5%から10%になると反応量は10倍近く増加する。さらに高い濃度30%、50%になると、逆に濃度上昇率に比べて反応量の上昇率は低下してくる。C P G 1000の系の場合では、やはり濃度1%以下では反応量はあまり大きくないが、5%、10%、30%と濃度増加に比例して反応量は増加しており、この領域は、同一の反応機構で反応が進行していると推定される。ところが、薬品濃度を50%に上げてても時間当たりの反応量に増加は認められなかった。この反応速度の薬品濃度依存性について更に検討を行なった。

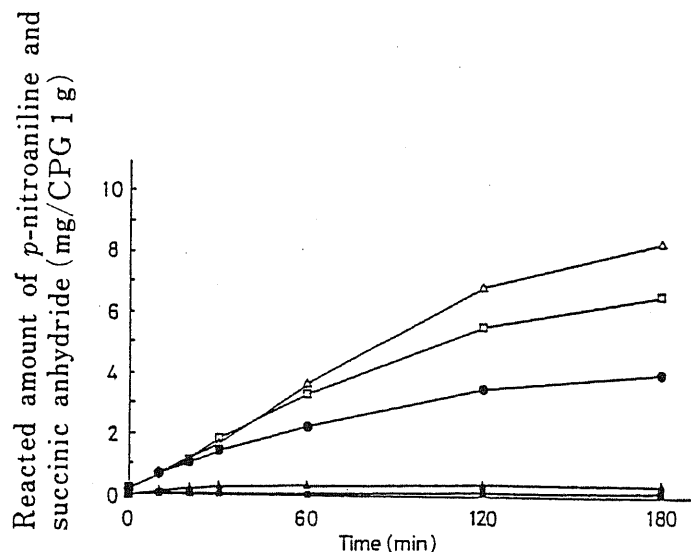


Fig. 2-11. Reaction Curves of Succinic Anhydride and p-Nitroaniline in the CPG170 Mixtures as a Function of Organic Compounds Concentration

■, 0.5%; ▲, 1%; ○, 5%; □, 10%; △, 30%.

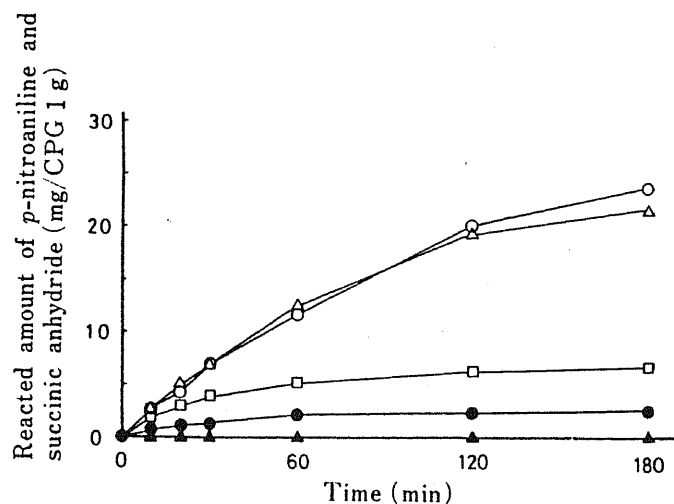


Fig. 2-12. Reaction Curves of Succinic Anhydride and p-Nitroaniline in the CPG1000 Mixtures as a Function of Organic Compounds Concentration

▲, 1%; ●, 5%; □, 10%; △, 30%; ○, 50%.

Fig. 2-13 に、CPG中のp-ニトロアニリン-無水コハク酸濃度と反応速度定数の関係を示す。CPG 170の系においては、0.5%より薬品濃度が増加するにしたがって反応速度定数は増大し、薬品濃度10%で最大となり、これ以上の濃度増加では逆に速度定数は、低下する傾向が認められた。一方、CPG 1000の系においては、低濃度領域から速度定数の増大が認められ、薬品濃度5%で速度定数は最大となり、それ以上の濃度域では、CPG 170の系と同様に速度定数は低下した。前節でも述べたように、CPG 170の非晶質化能は、高いものであり、CPG 170の系において薬品濃度10%以下の領域ではp-ニトロアニリン、無水コハク酸ともにCPG細孔内に吸着し単分子分散していると考えられる。この様な状態では、薬品分子は非常に活性の高い状態にあると考えられ、反応速度定数は薬品濃度の低下に伴い上昇すると考察するのが妥当であろう。しかし、低濃度領域(10%以下)では、無水コハク酸の加水分解が副反応として起こっており、しかも薬品濃度0.5%~1%ではこの反応はアスピリンの系と同様に非常に速いと推察される。従って、この領域では薬品濃度の減少に従って、副反応が顕著に起こり主反応の反応速度が低下していると考えられる。一方、高濃度領域(30%以上)では、混合系中にp-ニトロアニリン、無水コハク酸結晶が残存しているために、見かけの反応速度定数は薬品濃度の増大と共に減少していったものと考えられる。CPG 1000の系でも同様の傾向を示すが、CPG 170系に比較して比表面積が小さく非晶質化能が高くないために、反応速度定数最大の点は薬品濃度5%にシフトしたものと推察された。

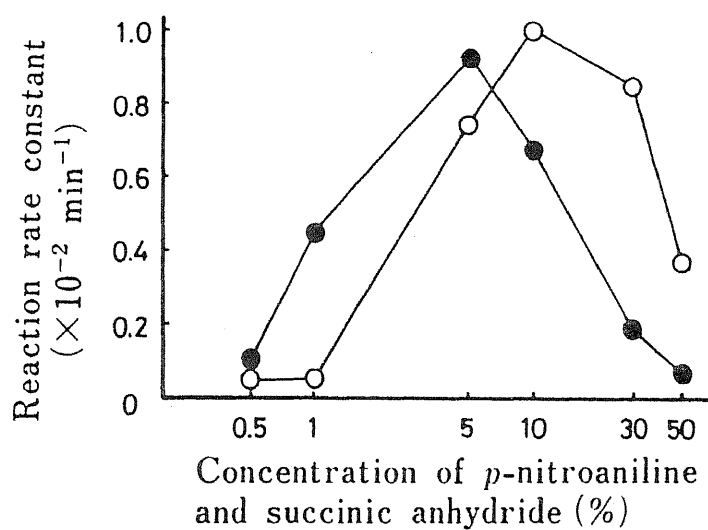


Fig. 2-13. Effects of p-Nitroaniline and Succinic Anhydride Concentration on the Reaction Rate Constants in the CPG Mixtures at 50°C

○, CPG170; ●, CPG1000.

6. 反応速度に及ぼす p-ニトロアニリンと無水コハク酸の混合比の影響

p-ニトロアニリン、無水コハク酸各々の濃度の反応速度に及ぼす影響を検討することは反応機構の解明のために有効な手段となり得る。Fig. 2-14 は、p-ニトロアニリンと無水コハク酸の混合比を4:1~1:3まで変化させたものにCPG170、CPG1000を95%の割合で、混合した試料についての反応曲線を示したものである。横軸の混合モル比は、 $(\text{無水コハク酸のモル数}) / \{(\text{無水コハク酸のモル数}) + (\text{p-ニトロアニリンのモル数})\}$ として示した。CPG170、CPG1000両系とも、p-ニトロアニリンに対し無水コハク酸濃度を2倍、3倍と増加させるに従い、反応速度も直線的に上昇した。これとは逆に、無水コハク酸に対しp-ニトロアニリン濃度を増加させた場合には、反応速度は変化しなかった。この結果より、混合系中における無水コハク酸濃度が反応速度を決定していることが確認され、無水コハク酸がp-ニトロアニリンよりもより速く非晶質状態に変化することが推察された。今回検討した固体反応の反応速度には、薬品結晶の非晶質化速度が深く関係していることが確認された。

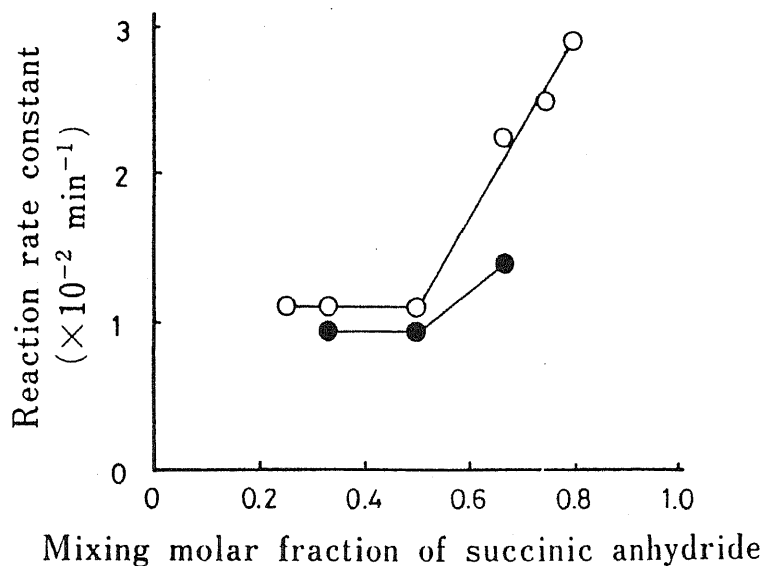


Fig. 2-14. Effects of Mixing Molar Fraction of Succinic Anhydride on the Reaction Rate Constant of Succinic Anhydride and p-Nitroaniline in the Mixtures of 5% Organic Compounds and CPG at 50°C

○, CPG170; ●, CPG1000.

第3節 考察

以上の結果より、CPGとの混合によりアスピリンの加水分解速度、p-ニトロアニリンと無水コハク酸の反応挙動が大きく影響を受けることが認められた。

アスピリンの安定性には、CPG細孔径、保存相対湿度、CPG添加量が大きく影響することが確認され、特にCPGの細孔構造、CPGの表面シラノール基の活性との関連が強く示唆された。さらに、アエロジルとの混合系との比較より表面シラノール基の活性よりもCPGの形態学的要因つまり300Å以下の細孔構造が重要であることが明らかとなった。

p-ニトロアニリンと無水コハク酸の固体状態での反応はCPGとの混合により、低温においても顕著に促進され、CPGの触媒活性の高さが示された。この反応促進効果はアスピリン同様CPGの細孔径、CPG添加量に影響され、その機構は薬品がCPG細孔中に吸着し、分散することにより、反応が活性化されることであると判明した。さらに、この反応には蒸気圧などの薬品自身性質も重要であることが明らかとなった。

第3章 薬品のCPGへの拡散機構とその要因

前章では、多孔性ガラス粉体（CPG）を用い、多孔性添加剤と薬品との混合系中における薬品の安定性、反応性について検討し、多孔性添加剤の存在により、薬品の非晶質化が起こり、反応速度が大きく変化することについて述べた。更に、薬品によりCPG中への移行速度に差があることも確認された。CPGとの混合系中における、化学反応を伴う薬品の拡散機構を検討することは、困難な点が多い。

三層錠は、単純な構造であり反応界面の面積が一定である点などから、CPG中の薬品の拡散を検討する上で有用と考えられる。今回、三層（二層）錠を用い、CPG中の薬品の拡散について検討するとともに、薬品の非晶質化に伴うCPG細孔中への薬品分子の移動状態を調べ、非晶質化機構の解明ならびに、反応速度との関連について検討を加えた。

第1節 薬品・CPG多層錠中におけるCPG層中への薬品の拡散

1. p-ニトロアニリン・CPG・無水コハク酸からなる三層錠における薬品の拡散

Chart II (A)に示すような三層錠を50℃相対湿度(RH)0%に保存

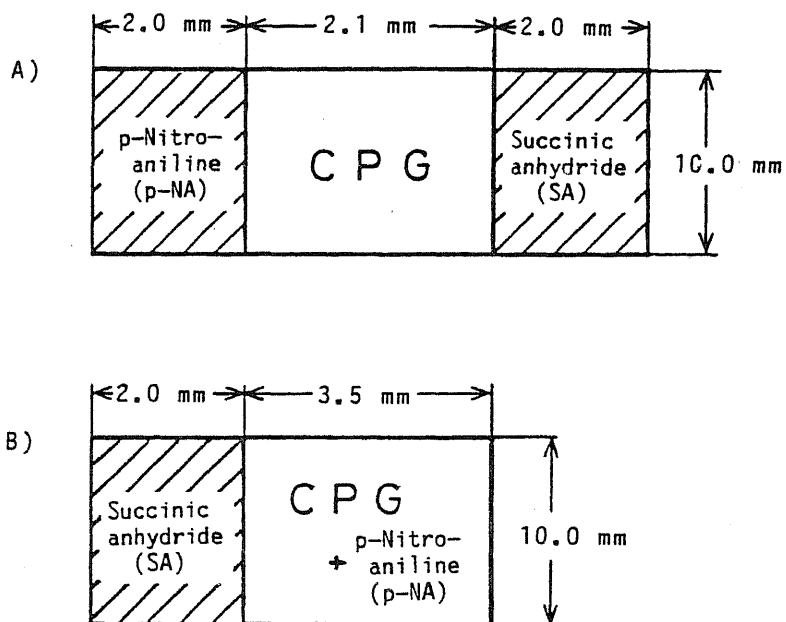


Chart II. Layered Cylindrical Tablet Systems

A) triple layered system; B) double layered system

した場合のCPG120中における反応生成物のサクシニル-p-ニトロアニリドの濃度プロファイルの経時変化をFig. 3-1に示す。横軸は、p-ニトロアニリン錠からの距離、縦軸は、CPG120中の反応生成物濃度である。左側からp-ニトロアニリン、右側から無水コハク酸がCPG中へ拡散し、CPG層中で付加反応が進行する。保存時間が増加するに従い、反応生成物のサクシニル-p-ニトロアニリド濃度が増加し、さらに、反応生成物濃度最大の点が、次第にp-ニトロアニリン錠側へ移動していることが認められた。反応生成物が錠剤の中心よりp-ニトロアニリン錠に近い位置で、高い濃度を示していることから、無水コハク酸は、p-ニトロアニリンに比較して、CPG中での拡散速度が大きいことが推察された。これら2種の薬品の拡散速度の違いの要因としては、薬品-CPG界面における、薬品濃度に差があることが考えられた。

結晶状態にある薬品の表面濃度を決定する因子には、温度、薬品の持つ蒸気圧、結晶界面の表面積などが挙げられる⁹²⁾。⁹³⁾。Table III には100℃における、無水コハク酸、p-ニトロアニリンの蒸気圧を示した⁹⁴⁾。無水コハク酸は高い昇華性を示し、その蒸気圧はp-ニトロアニリンの100倍以上であり、50℃でも高い蒸気圧を持っていることが予想される⁴⁸⁾。この無水コハク酸の蒸気圧の高さが、CPG中への移動速度に大きな影響を与えていると推察される。実際今回の実験系において、温度、無水コハク酸、p-ニトロアニリンの表面積は一定であり、分子量と分子の衝突断面積は拡散速度に影響を及ぼすものの、p-ニトロアニリン、無水コハク酸両者の蒸気圧の差が拡

散速度の差となったと考えられた。

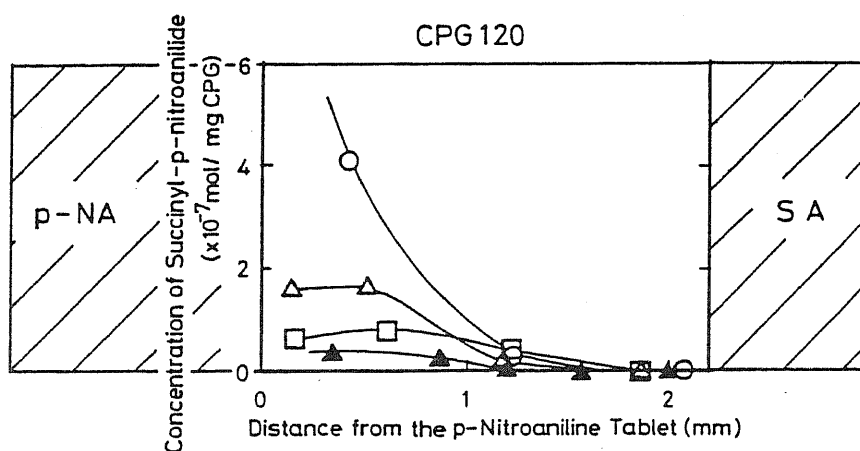


Fig. 3-1. Plots of Concentration of Reacted Product (Succinyl-p-nitroanilide) vs. Distance from the Interface between p-Nitroaniline and CPG120

Triple layered tablet was stored at 50°C, R.H. 0% for definite time.

▲, 6h; □, 12h; △, 22h; ○, 70h

Table III. Vapor Pressure of Succinic Anhydride and p-Nitroaniline

Vapor pressure at 100°C ⁹⁴⁾	
	(mmHg)
Succinic anhydride	1.82
p-Nitroaniline	0.0136

2. 無水コハク酸・p-ニトロアニリン吸着CPGからなる二層錠における無水コハク酸の拡散

このような、薬品のCPG中における移動現象を更に検討するため、Chart II (B)に示すようなp-ニトロアニリン、無水コハク酸二層系において、CPG 120、CPG 1000を用い実験した。Fig. 3-2 にCPG 120、p-ニトロアニリン(10%)混合系の二層錠を50℃、相対湿度0%に保存した後の、反応生成物であるサクシニル-p-ニトロアニリドの濃度プロファイルを示した。保存時間とともに反応生成物濃度が上昇しており、保存48時間後には、界面より1.5mm以内の領域では、反応生成物濃度の飽和(7.0×10^{-7} mol/mgCPG)が認められた。この値は、保存前にCPG中に混合したp-ニトロアニリンの濃度(7.0×10^{-7} mol/mgCPG)と一致し、CPG中における薬品の拡散、付加反応は完全に進行していることが確認された。

Fig. 3-3 に、二層系における、CPG 1000 (p-ニトロアニリン含量5%)での結果を示す。この系においても、薬品の飽和濃度はp-ニトロアニリンの初期濃度(CPG 120の系の1/2)に一致した。24時間保存後でも、界面からの距離1.3mmにおいて反応生成物は高い濃度を示した。また、界面からの距離2.5mmにおける反応生成物の濃度は、CPG 120の系に比較して、高い値を示しており、無水コハク酸が速く拡散していることが認められた。

CPG 120、CPG 1000の系における反応生成物濃度の差は、CPGの比表面積、平均細孔径、CPG細孔表面上への薬品の

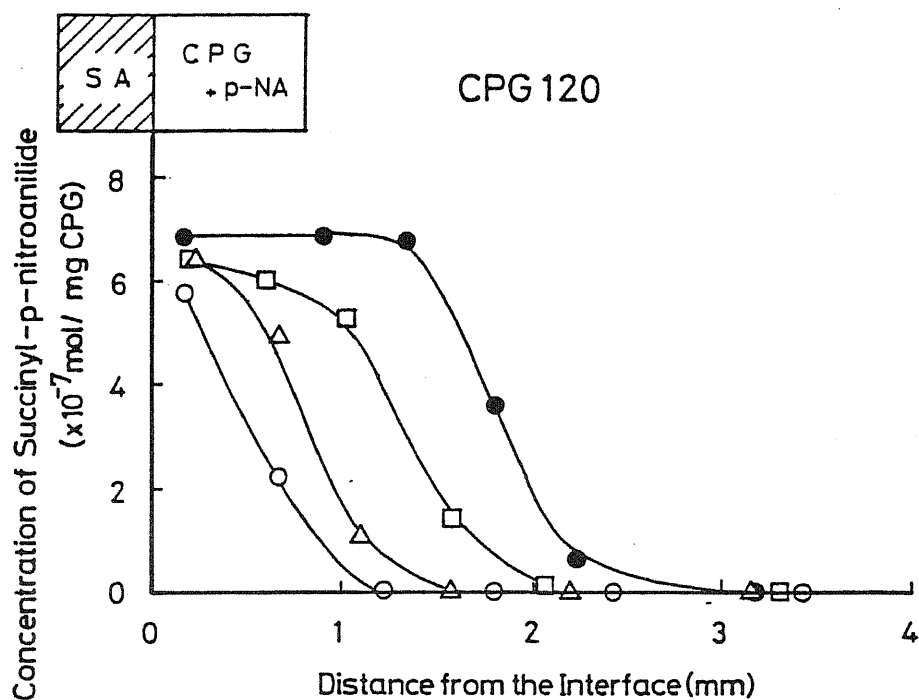


Fig. 3-2. Plots of Concentration of Reacted Product (Succinyl-p-nitroanilide) vs. Distance from the Interface between Succinic Anhydride and CPG120 Containing 10% p-Nitroaniline

Double layered tablet was stored at 50°C, R.H. 0% for definite time.

○, 6h; △, 12h; □, 24h; ●, 48h

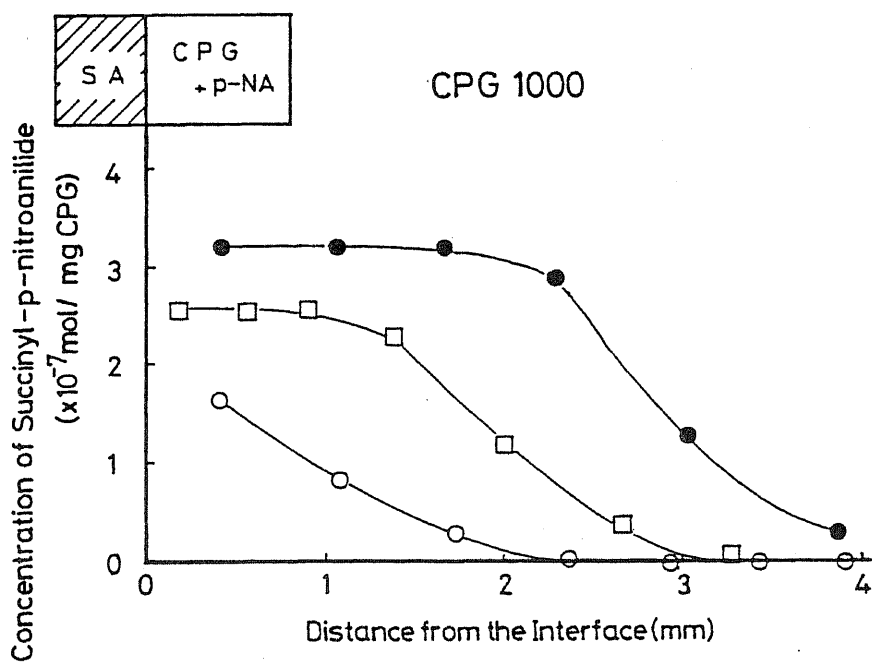


Fig. 3-3. Plots of Concentration of Reacted Product (Succinyl-p-nitroanilide) vs. Distance from the Interface between Succinic Anhydride and CPG1000 Containing 5% p-Nitroaniline

Double layered tablet was stored at 50°C, R.H. 0% for definite time.

○, 6h; □, 24h; ●, 48h

吸着エネルギーの差によると推察された。薬品のCPG120表面における吸着エネルギーはCPG1000より大きく、CPG120表面上へ吸着した薬品分子の小さな拡散速度は、CPG120表面における大きな吸着エネルギーによると推察され、逆に、CPG1000表面上に弱く吸着している分子の拡散速度は速いと考えられた^{95), 96)}。一般的に、細孔径1000Å以下のmeso-poreを持つ物質においては、気体分子の拡散はKnudsen拡散が主である。しかし、細孔径100Å以下のmicro-poreを持つ物質においては、多孔性物質の細孔内表面上の吸着分子の拡散の効果は総拡散速度に対して無視できなくなる。従って、CPG120細孔表面での大きな吸着エネルギーは、無水コハク酸の細孔表面拡散と関係があると推察される。

第2節 CPG層中における薬品の拡散速度の推定

この様な、無水コハク酸のCPG中への拡散現象を定量的に取り扱うため、Fickの拡散式に、化学反応の項を加えた(1)式の適用を試みた。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - k \cdot C \quad \text{-----} \quad (1)$$

ここで、C：薬品濃度、t：拡散時間、D：拡散係数、x：界面からの距離、k：反応速度定数を示す。

(1)式の一般解は種々の初期条件、境界条件の下で算出することは可能であるが、式が複雑であり単純な系以外には適用できず実際上の問題への応用に難点があるため、差分法により(1)式を解いた。差分法により計算するに際して、無次元変数を用いることにより種々の条件の異なった実験系についての比較が可能であり、計算時間も短縮される。無次元変数 $X\{=(C_0 \cdot k/D)^{1/2} \cdot x\}$ 、 $T(=C_0 \cdot k \cdot t)$ 、 $C' (=1/C_0 \cdot C)$ を(1)式に代入することにより(2)式が導かれる。

$$\frac{\partial C'}{\partial T} = \frac{\partial^2 C'}{\partial X^2} - \frac{1}{C_0} \cdot C' \quad \text{-----} \quad (2)$$

ここで、無次元変数は拡散層の厚さが1となるため、 $0 \leq X \leq 1$ である。 X を区間 ΔX で等分し保存時間も ΔT ごとに分割する。この様に考えると、 X - T 空間は一辺が ΔX と ΔT である格子で覆われることとなり、格子点(X, T)は($i \Delta X, j \Delta T$)で表される(i, j は整数)。この点における C の値を $C_{i,j}$ として表す。(Fig. 3-4) ここで $T(X一定)$ 、 $X(T一定)$ の時に(2)式をTaylor展開することにより、(3)式が導かれる。

$$C_{i,j+1} = rC_{i+1,j} + (1-2r-s)C_{i,j} + rC_{i-1,j} \quad (3)$$

ここで、 $r = \Delta T/(\Delta X)^2$ 、 $s = \Delta T/C_0$ である。

(3)式は $C_{i+1,j}$ $C_{i,j}$ $C_{i-1,j}$ が既知である時、 $C_{i,j+1}$ を求める式であるから r, s の値を適当に定めておけば、 $T=0$ における

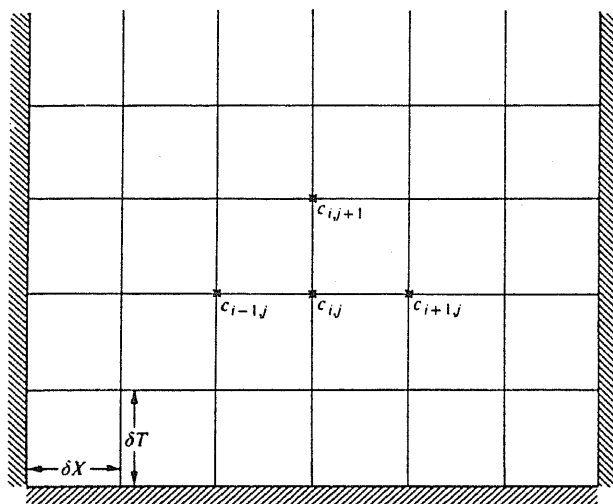


Fig. 3-4. Finite-difference Solution

$C_{i,j}$ の初期値と系の両端 $X=0$, $X=1$ における境界条件が与えられれば、順次 ΔT 時間後における $C_{i,j}$ の値を算出することができる。

今回の実験ではこの(3)式に、初期条件 ($X>0$ では $C'=0$)、境界条件 ($X=0$ では $C'=1$) を用い計算した。ここで、 ΔT 、 ΔX はできるだけ小さな値の方が計算精度を向上させることができるため、 ΔT の値は 5.0×10^{-4} を用いた⁹⁷⁾⁻¹⁰¹⁾。

Fig. 3-5 は、(3)式を用い、界面における初期薬品濃度 $C_0 = 1.00 \times 10^{-3} (\text{mol}/\text{cm}^3)$ 、拡散時間 $t = 2.16 \times 10^4 (\text{s})$ 、反応速度定数 $k = 1.67 \times 10^{-4} (\text{cm}^3/\text{mol} \cdot \text{s})$ の値を用いて、計算された濃度プロファイルである。横軸は、界面からの距離、縦軸は濃度 C' を表している。拡散係数 D が、 1.00×10^{-6} から $1.00 \times 10^{-7} (\text{cm}^2/\text{s})$ と減少するにしたがって濃度プロファイルが変化している。

Fig. 3-6 に(3)式からの計算結果と実験値を示した。実験値はC P G 120の系において、打錠圧 $0.4 \text{ ton}/\text{cm}^2$ 、温度 50°C 、6時間後の値を用いた。理論値の計算には、反応速度定数、初期薬品濃度とも、Fig. 3-5 に示した値を用い、拡散係数 $D = 6.00 \times 10^{-7} (\text{cm}^2/\text{s})$ の時に、実験値と計算値が最も適合した。この拡散係数の値は、気相中の $0.33 \text{ cm}^2/\text{s}$ 、meso-pore中のKnudsen拡散の値 $0.09 \text{ cm}^2/\text{s}$ よりも小さな値であった¹⁰²⁾⁻¹⁰⁴⁾。細孔中における表面拡散の拡散係数の値は、 $1.0 \times 10^{-5} \sim 1.0 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{s}$ と報告されており¹⁰⁵⁾、今回の結果よりC P G 120中の無水コハク酸の拡散が細孔中の表面拡散であることが推察された。

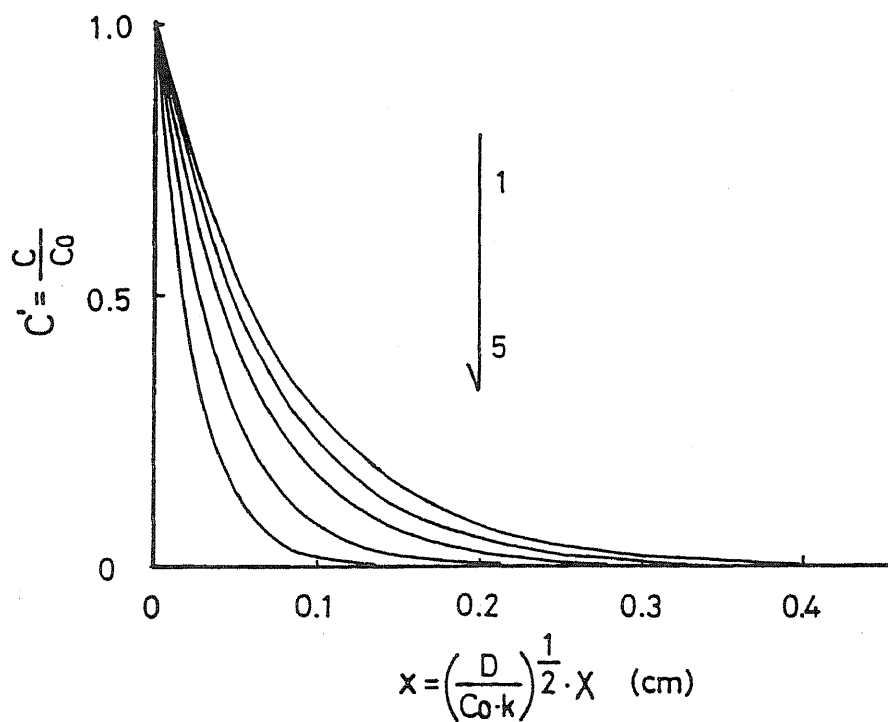


Fig. 3-5. Effects of Diffusivity on Concentration Profiles of Succinyl-p-Nitroanilide

$C_0 = 1.00 \times 10^{-3} \text{ mol/cm}^3$; $t = 2.16 \times 10^4 \text{ s}$; $k = 1.67 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{mol} \cdot \text{s}$;
 curve 1, $D = 1.00 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$; curve 2, $D = 7.50 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$;
 curve 3, $D = 5.00 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$; curve 4, $D = 2.50 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$;
 curve 5, $D = 1.00 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$

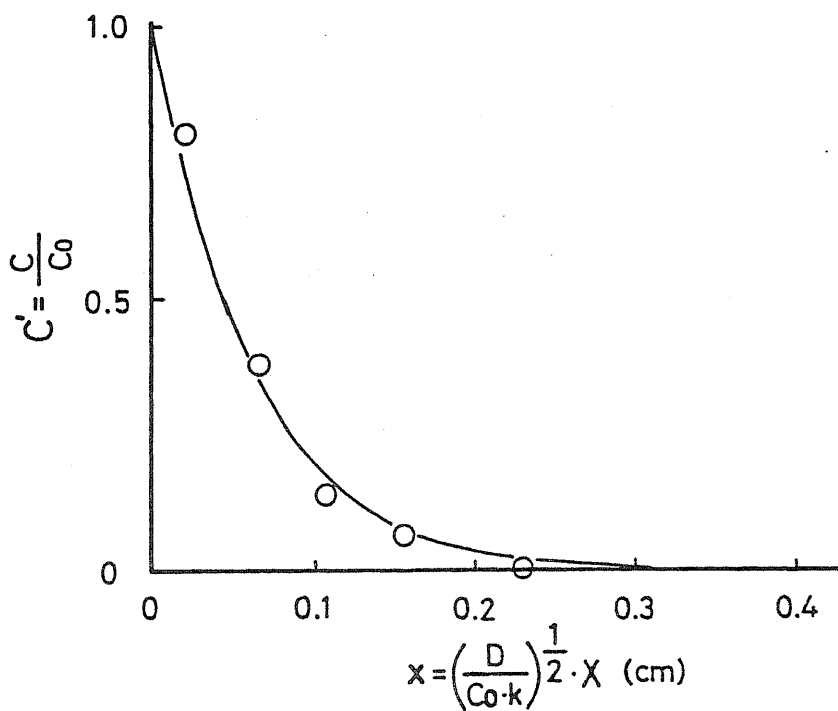


Fig. 3-6. Plots of Concentration Ratio vs. Distance from the Interface

CPG120 double layered tablet was stored at 50 °C, R.H. 0%.

○, experimental values; $C_0 = 1.00 \times 10^{-3} \text{ mol/cm}^3$; $t = 2.16 \times 10^4 \text{ s}$;

$k = 1.67 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{mol} \cdot \text{s}$;

The line assumes a theoretical curve at $D = 6.00 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$

第3節 考察

薬品含量の異なる層が接合している場合、その界面において、両者の濃度勾配から薬品の移動が生じること、さらに、この移動現象には、添加剤の細孔構造、特に、細孔径、細孔分布、比表面積が、また、薬品の蒸気圧も影響していることが示唆された。さらに、今回の実験系においては、薬品の拡散速度は micro-pore における値に近く、添加剤の細孔径 (120 Å) に対応した速さであることが確認された。

結 語

本研究では、多孔性添加剤と種々の薬品との混合による固体分散系における分子間相互作用、特に非晶質化現象について注目し、混合系中における薬品分子の分子状態を検討し、分子間相互作用の発現機構を明らかにした。

第1章では、多孔性添加剤中における薬品の非晶質化現象においては、添加剤の性質として気体分子がKnudsen拡散可能な細孔を持っていること、薬品の性質として昇華性を持っていることが重要であることを明らかにした。

第2章では、多孔性添加剤中における薬品の分子状態と添加剤の性質は非常に深く関係しており、添加剤が細孔構造を持ち、表面活性が高い場合には、混合系中の薬品は非晶質状態であり、活性の高い細孔中に存在している。このような状態のため、系中の薬品には、安定性の低下、反応性の向上など特異的現象が生じることが明らかとなった。

第3章では、薬品－多孔性添加剤間など薬品濃度の異なる層が接合している場合、薬品分子は添加剤中を拡散することが可能であり、その速度は添加剤の細孔構造、薬品分子の蒸気圧などの性質に左右されることが明らかとなった。

多孔性添加剤と医薬品との混合系のモデルとして、今回は多孔性ガラス粉体（CPG）を用いたが、本研究で検討してきた様な特異的な医薬品の挙動は、CPGのなどの特殊な粉体で起こるのみならず、極めて一般的に起こり得る現象であることを認識する必要がある。細孔構造を持たないような一般的な製

剤添加剤についても、造粒、打錠などの製造時における単位操作などによって、細孔構造は容易に形成される場合も考えられる。最近、結晶セルロースを有機溶媒中で造粒することにより細孔構造を持たせた結晶セルロースも、多孔性添加剤として市販されており、その他、次々に新しい作用、機能を持った化合物が開発されてゆくと考えられ、今後、多孔性添加剤との混合による固体分散系の研究は、製剤の研究分野において一層重要な意義をもつものと考えられる。

謝 辞

終りに臨み、本研究の機会をお与え下さり、終始御懇切な御指導と御鞭撻を賜りました恩師千葉大学薬学部教授仲井由宣先生に衷心より深甚なる謝意を表します。

また、本研究の発表の機会を賜わり、御懇篤なる励ましを戴きました千葉大学薬学部教授坂井進一郎先生に謹んで感謝の意を表します。

また、本研究完成に至るまで、終始詳細かつ有益なる御指導ならびに御助言を賜わり、御激励を戴きました千葉大学薬学部助教授山本恵司先生に心より厚く御礼申し上げます。

また、本研究に遂行にあたり、有益な御指導ならびに御助言を賜りました中外製薬開発研究所寺田勝英博士に深く感謝の意を表します。

また、本研究に関し、御指導、御助言ならびに御激励を賜りました千葉大学薬学部助手小口敏夫先生に心より御礼申し上げます。

なお、本研究の一部を御協力いただき、御親切なる励ましを戴きました松村学氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究遂行にあたり、終始応援して戴きました千葉大学薬学部製剤工学研究室の卒業生ならびに教室員の皆様に心より感謝致します。

実験の部

実験の部

1. 試薬

1) 添加剤

多孔性ガラス粉体 (Controlled pore glass: C P G) (Electro-Nuclonics社製)は、 P_2O_5 中 $120^{\circ}C$ で3時間減圧乾燥して使用した。基礎的な性質はTable IVに示した通りである。アエロジル200 (日本アエロジルKK製) もC P Gと同様に前処理して使用した。

2) 薬品

アスピリン (岩城製薬製)、サリチル酸 (和光純薬製)、p-ニトロアニリン (和光純薬製)、無水コハク酸 (和光純薬製)、コハク酸 (和光純薬製) は、市販品をそのまま使用した。サクシニル-p-ニトロアニリドはAuwersらの方法¹⁰⁶⁾により、Potassium hydrogen bisacetylsalicylateは、L. Manojlovicらの方法¹⁰⁷⁾により合成し使用した。

2. 試料の調製

1) 混合試料 (第1章、第2章)

アスピリン (200~350mesh) は各添加剤に重量比で0.3~30%

Table IV. Mean Pore Diameter, Pore Volume and Specific Surface Area of Various CPGs

	Mean pore diameter (Å)	Pore volume (ml/g)	Specific surface area (m ² /g)
CPG 75	70	0.48	207
CPG 120	116	0.78	155
CPG 170	167	1.00	161
CPG 350	347	0.92	68.4
CPG 500	546	1.02	43.1
CPG 700	726	0.77	24.9
CPG 1000	962	1.04	26.1
CPG 3000	3002	0.76	7.20

加え、バイアル中あるいは乳鉢中にて1分間混合した。p-ニトロアニリンと無水コハク酸混合物も同様にして試料を調製した。p-ニトロアニリンと無水コハク酸の混合比は、混合比を変化させる実験を除いてはモル比で1:1とした。

2) 三層錠 (第3章)

p-ニトロアニリン・CPG・無水コハク酸三層錠(錠剤径10.0mm、厚さ6.1mm)は以下の手順で調製した。p-ニトロアニリン(200mg)と無水コハク酸(200mg)を平型杵、臼を用い打錠圧 0.4ton/cm^2 でそれぞれ打錠する。次に、p-ニトロアニリン錠剤は臼の底にセットし、続いてCPG(500mg)をこの錠剤の上に添加する。予め打錠しておいた無水コハク酸錠をCPG層の上へセットし、同じ打錠圧で再び打錠し、三層錠とした。

(Chart II A)

3) 二層錠 (第3章)

無水コハク酸・p-ニトロアニリン吸着CPG二層錠(錠剤径10.0mm、厚さ5.5mm)は以下の手順で調製した。まず、CPG中にp-ニトロアニリンを(90%CPG120+10%p-ニトロアニリン)あるいは(95%CPG1000+5%p-ニトロアニリン)の混合比で混合する。混合物を、50℃、相対湿度0%デシケータ中で1週間保存する。次に、無水コハク酸錠を臼の底に予め打錠(打錠圧 0.4ton/cm^2)しておき、これにCPGと無水コハク酸の混合物を加え、同じ打錠圧で打錠し、二層錠とした。(Chart II B)

3. 測定法 (第1章)

1) 粉末X線回折測定

理学電気製2027型粉末X線回折装置を用い、以下の条件により測定を行なった。使用線源にCu-K α 線を用い、回折角(2θ) 4~30°の範囲を測定した。検出にはシンチレーションカウンターを用いた。X線管電圧は30kV、電流は5mAとし、時定数は0.5sとした。

2) 顕微鏡観察

Nikon製 S-keII型顕微鏡を用い、偏光フィルターを使用した。

3) DSC測定

Perkin Elmer社製 DSC 1-B型を用いた。液体試料用パンを使用し、昇温速度8K/min、窒素ガス気流下で測定した。

4. アスピリン分解率の測定 (第2章)

各々のCPG-アスピリン混合物は、50℃の恒温槽中で種々の相対湿度に調湿されたデシケーター中に保存した。一定の相対湿度を得るために、五酸化二リン及び飽和塩溶液を使用した。アスピリンの分解率は経時的に試料を取り出し、0.1N塩酸水溶液により抽出し、UV吸光度測定(275, 302nm)により定量した(108)。

5. C P G への吸着水量の測定 (第2章)

約1gのC P G 170を一定の相対湿度(0,49,79,96%、50℃)下に1ヵ月保存した。重量増加は精密天秤により測定した。

6. 無水コハク酸とp-ニトロアニリンの反応率測定(第2章)

混合試料は、相対湿度0%デシケーター中に保存した。保存温度は恒温槽により、40、50、60、70、80、90℃にコントロールした。試料は経時的に取り出し、水：エタノール(1：1)混液中に溶解し、抽出した。抽出したサクシニル-p-ニトロアニリドをUV吸光度測定(322,384nm)により定量し、反応率を計算した。

7. 三層(二層)錠中の反応生成物(サクシニル-p-ニトロアニリド)の定量(第3章)

錠剤は打錠した後、臼から取り出さずに50℃、相対湿度0%デシケーター中に保存した。経時的に、錠剤の入ったままの臼をデシケーターより取り出し、続いて、臼より錠剤を取り出す。取り出した錠剤は、界面より0.5~1.0mmの間隔で切断し、フラクションに分ける。それぞれのフラクション中のサクシニル-p-ニトロアニリド濃度は前述と同様の方法で定量した。

掲 載 雑 誌 目 録

1. 第1章 第1,3節、第2章 第1節の内容については、
下記の表題で Chemical & Pharmaceutical Bulletin 39,
1027 - 1031 (1991) に掲載されたものである。

Stability of Aspirin in Controlled-Pore Glass Solid
Dispersions.

2. 第1章 第2節、第2章 第2節の内容については、下記の
表題で Chemical & Pharmaceutical Bulletin 37, 3083 -
3087 (1989) に掲載されたものである。

Acceleration of Addition Reaction of Succinic Anhy-
dride and p-Nitroaniline in CPG Solid Dispersion.

3. 第3章の内容については、下記の表題で Chemical &
Pharmaceutical Bulletin 39, 1023 - 1026 (1991) に掲載
されたものである。

Diffusion and Reaction of p-Nitroaniline and Succinic
Anhydride in Controlled Pore Glass.

参考文献

- 1) I.G.Tucker, Aust. J. Hosp. Pharm., 18, 55 (1988).
- 2) D D S技術研究会 嘉悦勲編, “D D S技術の進歩” 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.
- 5) W.L.Chiou, and S.Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281 (1971).
- 6) O.W.Corrigan, Drug Devel. Ind. Pharm., 11, 697 (1985).
- 7) 杉本功, 高橋嘉輝, 粉体工学会誌, 22, 15 (1985).
- 8) T.T.Yang and J.Swarbrick, J. Pharm. Sci., 75, 53 (1986).
- 9) Z.T.Chowhan L.-H.Chi, J. Pharm. Sci., 75, 534 (1986).
- 10) W.L.Chiou, and S.Riegelman, J. Pharm. Sci., 58, 1505 (1969).
- 11) K.S.Murthy and J.C.Samyn, J. Pharm. Sci., 66, 1215 (1977).
- 12) N.Ohnishi, Y.Kiyohara, Y.Kita, K.Kuroda and T.Yokoyama, Chem. Pharm. Bull., 35, 3935 (1987).
- 13) A.T.M.Serajuddin, P.-C. Sheen, D.Mufson, D.F.Bernstein and M.A.Augustine, J. Pharm. Sci., 77, 414 (1988).
- 14) a) N.Fukuda, N.Higuchi, M.Ohno, H.Kenmochi, H.Sekikama, and M. Takada, Chem. Pharm. Bull., 34, 1366 (1986); b) M.Fujii, H.Terai, T.Mori, Y.Sawada, and M.Matsumoto, Chem. Pharm. Bull., 36, 2186 (1988).
- 15) A.Hasegawa, R.Kawamura, H.Nakagawa, and I.Sugimoto, Chem. Pharm. Bull., 34, 2183 (1986).
- 16) N.Kohri, K.Mori, K.Miyazaki, and T.Arita, J. Pharm. Sci., 75, 57 (1986).
- 17) L.C.Feely, and S.S.Davis, Int. J. Pharm., 44, 131 (1988).
- 18) 長谷川明彦, 田口雅弘, 川村理恵, 中川寛, 杉本功, 薬剤学, 48, 139 (1988).
- 19) a) F.Hirayama, N.Hirashima, K.Abe, K.Uekama, T.Ijitsu, and M.Ueno, J. Pharm. Sci., 77, 233 (1988); b) A.Feis, G.Mazzi, and F.F.Vincieri,

- J. Pharm. Sci., 77, 523 (1988).
- 20) N.M.Najib and M.S.Suleiman, Int. J. Pharm., 51, 225 (1989).
- 21) L.-H. Wang and Z.T.Chowhan, Int. J. Pharm., 60, 61 (1990).
- 22) T.Oguchi, K.Yamamoto, Y.Nakai, Chem. Pharm. Bull., 37, 1881 (1989).
- 23) T.Oguchi, E.Yonemochi, K.Yamamoto, Y.Nakai, Chem. Pharm. Bull., 37, 3088 (1989).
- 24) T.Oguchi, M.Okada, E.Yonemochi, K.Yamamoto and Y.Nakai, Int. J. Pharm., 61, 27 (1990).
- 25) H.Takeuchi, T.Hamada and Y.Kawashima, J. Pharm. Pharmacol., 39, 769 (1987).
- 26) H.P.R.Bootsma, H.W.Frijlink, A.Eissens, J.H.Proost, H.V.Doorme and C.F.Lerk, Int. J. Pharm., 51, 213 (1989).
- 27) F.Glomot, L.Bankerrou, D.Duchene and M.-C. Poelman, Int. J. Pharm., 46, 49 (1986).
- 28) a) T.Sato, M.Ishiwata, S.Nemoto, H.Yamaguchi, T.Kobayashi, K.Sekiguchi and Y.Tsuda, 薬剂学, 49, 83 (1989); b) T.Sato, M.Ishiwata, A.Okada, T.Kobayashi, K.Sekiguchi and Y.Tsuda, 薬剂学, 49, 83 (1989)
- 29) K.Yamamoto, M.Nakano, T.Arita, and Y.Nakai, J. Pharmakokinet. Biopharm., 2, 487 (1974).
- 30) a) Y.Nakai, E.Fukuoka, S.Nakajima, and K.Yamamoto, Chem. Pharm. Bull., 25, 3340 (1977); b) Y.Nakai, S.Nakajima, K.Yamamoto, K.Terada, and T.Konno, Chem. Pharm. Bull., 26, 3419 (1978).
- 31) Y.Nakai, S.Nakajima, K.Yamamoto, K.Terada, and T.Konno, Chem. Pharm. Bull., 28, 652 (1980).
- 32) a) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, and K.Akimoto, Chem. Pharm. Bull., 32, 685 (1984); b) 仲井由宣, 山本恵司, 寺田勝英, 粉体工学会誌, 20, 728 (1983).
- 33) H.Kannisto and D.J.Neuvonen, J. Pharm. Sci., 73, 253 (1984).
- 34) J.-D. Huang, M.-C. Tzou, J. Pharm. Sci., 75, 923 (1986).

- 35) P.K.Gessner and M.M.Hasan, J. Pharm. Sci., 76, 319 (1987).
- 36) H.Takenaka, Y.Kawashima and S.Y.Lin, J. Pharm. Sci., 70, 1256 (1981).
- 37) D.C.Monkhouse and J.L.Lach., J. Pharm. Sci., 61, 1430 (1972).
- 38) K.Y.Yang, R.Glemza and C.I.Jarowski, J. Pharm. Sci., 68, 560 (1979).
- 39) C.Liao and C.I.Jarowski, J. Pharm. Sci., 73, 401 (1984).
- 40) K.H.Kim, M.J.Frank and N.L.Henderson, J. Pharm. Sci., 74, 283 (1985).
- 41) J.W.McGihitty J.C.Lach, J. Pharm. Sci., 66, 63 (1977).
- 42) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, T.Oguchi and S.Izumikawa, Chem. Pharm. Bull., 34, 4760 (1986).
- 43) J.L.White and S.L.Hem, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 22, 665 (1983).
- 44) M.J.Jozwiakowski and K.A.Connors., J. Pharm. Sci., 77, 241 (1988).
- 45) 山本隆一, 高橋哲也, 薬誌, 78, 1246 (1958).
- 46) P.G.Hall, R.T.Williams R.C.T.Slade, J. Chem. Soc. Faraday Trans. I, 81, 847 (1985).
- 47) R.Azoury, R.Elkayam and M.Friedman, J. Pharm. Sci., 77, 425 (1988).
- 48) a) T.Konno, K.Kinuno and K.Kataoka, Chem. Pharm. Bull., 34, 301 (1986);
b) T.Konno and K.Kataoka, Chem. Pharm. Bull., 37, 2481 (1989);
c) T.Konno, Chem. Pharm. Bull., 38, 1032 (1990); d) T.Konno, Chem. Pharm. Bull., 38, 2003 (1990).
- 49) H.Yuasa, Y.Kanaya and K.Asahina, Chem. Pharm. Bull., 34, 850 (1986).
- 50) a) 仲井由宣, 薬誌, 105, 801 (1985); b) Y.Nakai, Drug Devel. Ind. Pharm., 12, 1017 (1986).
- 51) R.Huttenrath and I.Keiner, Pharmazie, 31, 329 (1976).
- 52) D.J.W.Grant and P.York, Int. J. Pharm., 30, 161 (1986).
- 53) 山本恵司, 薬学研究の進歩 研究成果報告集5, 124 (1989).
- 54) 牧島亮男, 表面, 21, 105 (1983).
- 55) 江口清久, 表面, 25, 184 (1987).

- 56) 近藤連一編著, “多孔材料” 技報堂出版, 1982.
- 57) C. L. マンテル著, 加納久雄, 柳井弘共訳, “吸着および吸着剤” 技報堂出版, 1988.
- 58) T.Mizutani A.Mizutani, J. Pharm. Sci., 67, 1102 (1978).
- 59) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada, and J.Ichikawa, Chem. Pharm. Bull., 32, 4566 (1984).
- 60) 仲井由宣, 山本恵司, 寺田勝英, 市川順一, 薬誌, 105, 296 (1985).
- 61) Y.Nakai, K.Yamamoto and S.Izumikawa, Chem. Pharm. Bull., 37, 435 (1989).
- 62) 仲井由宣, 山本恵司, 寺田勝英, 小口敏夫, 山本勝, 薬誌, 107, 294 (1987).
- 63) Y.Nakai, K.Yamamoto, K.Terada and T.Oguchi, J.Pharmacobio-Dyn., 9, s-9 (1986).
- 64) R.A.Narayan, A.Baradarajan, and M.Satyanarayana, Powder Technol., 33, 187 (1982).
- 65) S.R.Byrn, “Solid-State Chemistry of Drugs”, Academic Press, New York, 1982.
- 66) J.Carstensen, “Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena”, Academic Press, London, 1980.
- 67) Hasegawa, M.Hanano and S.Awazu, Chem. Pharm. Bull., 23, 86 (1975).
- 68) L.J.Leeson and A.M.Mattocks, J. Am. Pharm. Assoc., 47, 329 (1958).
- 69) W.-H.Yang and D.Brooke, Int. J. Pharm., 11, 271 (1982).
- 70) J.T.Carstensen, F.Attarchi and X.-P.Hou, J. Pharm. Sci., 74, 741 (1985).
- 71) H.M.El-Banna, N.A.Daabis and A.Abd El-Fattah, J. Pharm. Sci., 67, 1631 (1982).
- 72) J.L.Wright and J.T.Carstensen, J. Pharm. Sci., 75, 546 (1986).
- 73) A.Y.Gore and G.S.Banker, J. Pharm. Sci., 68, 197 (1979).
- 74) P.V.Mroso, A.L.W.Po and W.J.Irwin, J. Pharm. Sci., 71, 1096 (1982).
- 75) 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, 97 (1986).
- 76) a) L.J.Edwards, Trans. Faraday Soc., 46, 723 (1950); b) L.J.Edwards, Trans. Faraday Soc., 48, 696 (1952).
- 77) S.J.Gregg and K.S.W.Sing, "Adsorption, Surface Area and Porosity 2nd Ed." Academic Press, London, 1982.
- 78) 慶伊富長, "吸着" 共立出版, 1983.
- 79) I.Shapiro and H.G.Weiss, J. Phys. Chem., 57, 219 (1953).
- 80) V.Y.Davydov, A.V.Kiselev and L.T.Zhuravlev, Trans. Faraday Soc., 60, 2254 (1964).
- 81) 小野嘉夫, 化学と工業, 33, 124 (1980).
- 82) 矢沢哲夫, 田中博史, 江口晴久, 日化, 1338 (1984).
- 83) 近藤精一, 日化, 1106 (1985).
- 84) 金澤孝文, 近沢正敏, 表面, 23, 270 (1985).
- 85) J.J.Fripiat and J.Uytterhoeven, J. Phys. Chem., 66, 800 (1962).
- 86) W.-H.Wu, T.-F.Chin and J.L.Lach, J. Pharm. Sci., 59, 1122 (1970).
- 87) E.Wagner and H.Brunner, Angew. Chem., 72, 744 (1960).
- 88) J.Tomas, E.Pereria and J.Ronco, Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Dev., 8, 120 (1969).
- 89) G.Pinero, R.W.Quiroz and J.Ronco, Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Dev., 10, 478 (1971).
- 90) H.-L.Weng and E.L.Parrot, Powder Technol., 39, 1 (1984).
- 91) H.-L.Weng and E.L.Parrot, J. Pharm. Sci., 73, 1059 (1984).
- 92) a) M.J.Pikal, A.L.Lukes, J. Pharm. Sci., 65, 1269 (1976); b) M.J.Pikal, A.L.Lukes, and L.F.Ellis, J. Pharm. Sci., 65, 1278 (1976).
- 93) H.K.-Kang, S.G.Gilbert, A.W.Malick and J.B.Johnson, J. Pharm. Sci., 79, 120 (1990).

- 94) 日本化学会編, “化学便覧 基礎編 第三版”, 丸善, 1984.
- 95) 仲井由宣, 山本恵司, 小口敏夫, 米持悦生, 前田秀栄, 江川広明, 薬誌, 110, 34 (1990).
- 96) 河添邦太郎, 化学工学, 44, 521 (1980).
- 97) R.J.Arrowsmith and J.M.Smith, Ind. Eng. Chem. Fundamental, 5, 327 (1966).
- 98) S.Ramachandran, A.Baradarajan and M.Satyanarayana, Powder Technol., 34, 143 (1983).
- 99) S.Ramachandran, Powder Technol., 38, 7 (1984).
- 100) J.Crank, “The Mathematics of Diffusion, 2nd Ed.”, Clarendon Press, Oxford, 1976.
- 101) 大矢晴彦, 諸岡成治, “移動速度論” 技報堂, 1986.
- 102) 触媒学会編, “触媒工学講座 I 触媒反応速度論” 地人書館, 1979.
- 103) 触媒学会編, “触媒講座 第1巻 (基礎編1) 触媒と反応速度” 講談社, 1985.
- 104) W.G.Frankenburg, V.I.Komarewsky and E.K.Rideal, “Advances in Catalysis and Related Subjects Vol.III” Academic Press, New York, 1951.
- 105) a) E.R.Gilliland, R.F.Baddour, G.P.Perkinson and K.J.Sladek, Ind. Eng. Chem. Fundamental, 13, 95 (1974); b) K.J.Sladek, E.R.Gilliland and R.F.Baddour, Ind. Eng. Chem. Fundamental, 13, 100 (1974).
- 106) K.Auwers, Justus Liebigs Ann. Chem, 292, 188 (1896).
- 107) L.Manojlovic and J.C.Speakman, J. Chem. Soc. (A), 971 (1967).
- 108) C.A.Kelly, J. Pharm. Sci., 59, 1053 (1970).