

## 熱分析による非晶質医薬品の結晶化の評価

宮崎 玉樹, 阿曾 幸男

(受取日: 2011年6月23日, 受理日: 2011年7月29日)

### Evaluation of Crystallization of Amorphous Drugs by Thermal Analysis

Tamaki Miyazaki and Yukio Aso

(Received June 23, 2011; Accepted July 29, 2011)

About half of candidates for active pharmaceutical ingredients are poorly water soluble compounds. Amorphization of poorly water soluble drugs has attracted much attention due to improved dissolution characteristics and bioavailability of amorphous drugs. On the other hand, crystallization during storage is of concern for amorphous drugs. Therefore, evaluation of crystallization of amorphous drug is important for developing stable pharmaceuticals using amorphous drugs. In this article, feasibility of thermal method such as differential scanning calorimeter and isothermal microcalorimeter for evaluating crystallization of amorphous drugs and research topics on the crystallization of amorphous drug are described.

Keywords; amorphous, crystallization, DSC, isothermal microcalorimetry,

#### 1. はじめに

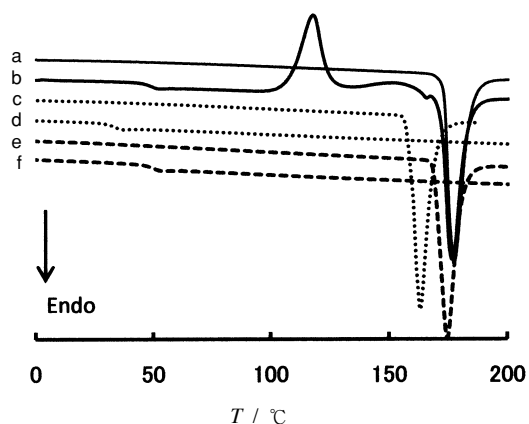
近年の医薬品開発における候補化合物の選択は、標的分子との親和性を指標に行われるため、候補化合物の半数は水に溶けにくいと言われている。このような候補化合物を医薬品として上市するためには、製剤化に際して溶解性を改善するための工夫が必要となる。溶解性の改善のためには可溶性の塩、可溶性のプロドラッグへの変換やシクロデキストリン等との複合体形成など化学的な変換を行うアプローチや、有機溶媒や界面活性剤による可溶化などが考えられる。これらの方法は候補化合物の特性により適用が限られる場合があり、使用可能な有機溶媒や界面活性剤の制限もある。一方、準安定形への結晶化、微粒化、非晶質化など、候補化合物の物理的状態を変化させることにより溶解性を改善する方法もある。これらの方法は候補化合物を高いエネルギー状態にすることにより溶解性を改善するものであり、適用できる化合物の適用範囲が比較的広く、多くの候補化合物において研究が行われている。しかし、このような物理的なアプローチは、準安定形結晶においては安定形結晶への転移、微粒化においては凝集や粒子サイズの増大、非晶質化においては結晶化など、安定な状態

へ変化する可能性があることが問題点である。このような変化は医薬品の有効性や安全性に影響を及ぼす可能性があるため、医薬品開発においてはこのような変化が起こるかどうか、また、起こるのであればどのようなタイムスケールで起こるのかなどを評価することは非常に重要なことである。我々は物理的なアプローチのなかでも安定状態への変化の可能性が大きいと考えられる非晶質化による溶解性の改善に注目し、ジヒドロピリジン系の医薬品やフェノバルビタールなどをモデルとし、結晶化の速度論的な解析や結晶化に及ぼす温度、湿度、高分子添加剤などの影響について研究を行っている。

本解説においては示差走査熱量測定 (DSC) や等温マイクロ熱量測定 (IMC) などの熱分析による非晶質医薬品の結晶化の評価の有用性について述べる。

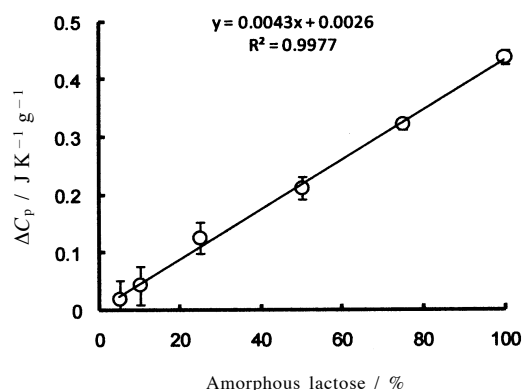
#### 2. DSC による非晶質薬物の結晶化の評価

非晶質薬物の DSC のデータは非晶質薬物の結晶化を評価するうえで有用な情報を与える。Fig.1 に非晶質ニフェジピン、ニトレンジピンおよびニルバジピンの DSC の測定例を示す。非晶質固体はある温度においてガラス状態から過冷却液体へ転移し (ガラス転移)、それに伴い試料の比熱が変



**Fig.1** Typical DSC traces for crystalline and amorphous nifedipine (a, b), nitrendipine (c, d) and nilvadipine (e, f).

化する。**Fig.1(b),(d),(f)**のトレースに示されるように非晶質ニフェジピン、ニルバジピンでは50℃付近に、非晶質ニトレンジピンでは30℃付近にガラス転移に伴うベースラインの断絶が観測された。また、非晶質ニフェジピンにおいては120℃付近にDSCの昇温過程における結晶化にともなう発熱ピークが見られたが、非晶質ニトレンジピンやニルバジピンにおいてはDSCの昇温過程における結晶化に伴う発熱ピークが見られなかった。これらの結果から、ニフェジピンに比べニトレンジピンやニルバジピンは結晶化しにくいと考えることができ、DSCの昇温中における結晶化の有無によって結晶化のしやすさを定性的に評価できる。結晶化のしやすさをより定量的に評価するためには、非晶質薬物の残存量が時間とともにどのように変化するかを明らかにする必要がある。試料中の非晶質薬物の残存量はガラス転移温度 ( $T_g$ ) における比熱の変化量 ( $\Delta C_p$ )、結晶化熱 ( $\Delta H_c$ ) および融解熱 ( $\Delta H_m$ ) を指標に見積もることができる。ただし、 $\Delta H_c$  を指標として用いる場合にはDSCの昇温過程において、残存する非晶質薬物が定量的に結晶化する必要がある。また、 $\Delta H_m$  を指標として用いるためにはDSCの昇温過程において結晶化が進行しないことが必要である。非晶質ニフェジピンは**Fig.1(b)**に示すようにDSCの昇温過程において結晶化し、非晶質ニフェジピンの残存量の指標として $\Delta C_p$  または $\Delta H_c$  を使用できる。両者の指標を用いることにより同様のタイムコースを得ることができた。ニトレンジピンの調製直後の非晶質試料は**Fig.1(d)**に示すように昇温過程において結晶化しない。しかし、保存後のニトレンジピンの試料においては2つの融解ピークが観測され、2つの融解ピークの比率は試料間でバラツキが見られたため、 $\Delta H_m$  を指標として用いることはできなかった。そこで、3



**Fig.2** Calibration curve for amorphous lactose in the physical mixture of freeze-dried lactose and lactose hydrate.

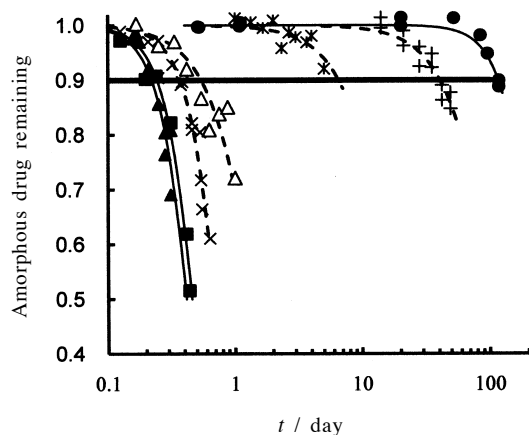
つの薬物に共通に適用できる $\Delta C_p$ を用いて、以下の検討を行った。 $\Delta C_p$ が非晶質薬物の残存量の指標として使用できることを確認するために、**Fig.2**に凍結乾燥によって調製した非晶質乳糖と乳糖水和物の物理混合物について $\Delta C_p$ を測定した結果を示す。観測された $\Delta C_p$ の値は物理混合物中の非晶質乳糖の比率との間に良好な直線関係が得られた。**Fig.3**に種々の非晶質薬物について測定した非晶質薬物の残存率と保存時間の関係を示す。<sup>1-3)</sup> 保存前の試料について得られる $\Delta C_p(0)$ と $t$ 時間保存した試料の $\Delta C_p(t)$ の比から、保存試料中の非晶質薬物の残存率 $R(t)$ を算出しプロットした。

$$R(t) = \Delta C_p(t) / \Delta C_p(0) \quad (1)$$

クローズドシンボルは60℃で保存したニフェジピン ( $T_g=41^\circ\text{C}$ )、ニトレンジピン ( $T_g=27^\circ\text{C}$ )、ニルバジピン ( $T_g=43^\circ\text{C}$ ) の結果であり、他のシンボルは45℃で保存したニフェジピン、フェノバルビタール ( $T_g=37^\circ\text{C}$ )、フロプロピオン ( $T_g=55^\circ\text{C}$ ) およびアセトアミノフェン ( $T_g=25^\circ\text{C}$ ) の結果を示す。また、図に示す曲線はAvrami式(式(2))にフィットして得られたものである。

$$R(t) = \exp\{-kt^n\} \quad (2)$$

ここで、 $n$ は結晶化のメカニズムに依存する定数であり、薬物によって異なる。**Fig.3**の非晶質薬物の残存率のタイムコースから示されるように結晶化のしやすさは薬物によって大きく異なった。 $T_g$ が高い薬物ほど結晶化しにくい傾向が見られるが、例外も見られる。例えば、ニフェジピン ( $T_g=41^\circ\text{C}$ ) とニルバジピン ( $T_g=43^\circ\text{C}$ ) を比較すると、ほぼ同様の $T_g$ にもかかわらず、ニルバジピンの結晶化は非常に遅かった。また、ニルバジピンにくらべフロプロピオン ( $T_g=55^\circ\text{C}$ ) の $T_g$ は高いが、45℃で保存したフロプロピオ

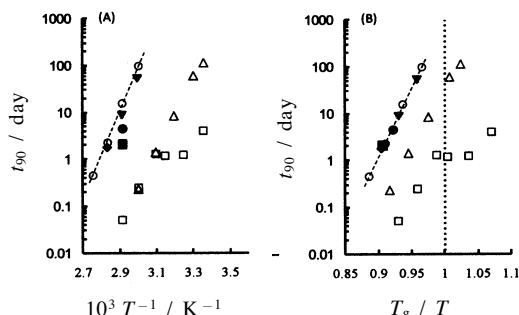


**Fig.3** Typical time courses for crystallization of amorphous drugs stored at 60 (closed symbol) or 45 °C.  
 ▲, nifedipine, 60 °C; ■, nitrendipine, 60 °C; ●, nilvadipine, 60 °C; △, nifedipine, 45 °C; \*, phenobarbital, 45 °C; +, flopropine, 45 °C; ×, acetaminophen, 45 °C.

ンは、60 °Cで保存したニルバジピンより速やかに結晶化が進行した。 $T_g$ は非晶質薬物の結晶化のしやすさの指標になるが、 $T_g$ 以外の因子も結晶化のしやすさに関与していることを示唆する結果と考えられる。従って、結晶化速度に影響を及ぼす因子を明らかにすることは、非常に興味深いことと考える。

以下の議論においては非晶質薬物の残存率が0.9になる時間 $t_{90}$ を結晶化のしやすさの指標として用いる。結晶化のしやすさに影響を及ぼす因子を考察するために、類似のジヒドロピリジン環構造を有するニフェジピン、ニトレンジピン、ニルバジピンについて、 $t_{90}$ に及ぼす温度、湿度の影響を検討し、その結果を**Fig.4**に示す。オープンシンボルは乾燥状態の試料について得られた結果である。ニルバジピンとニトレンジピンは温度が低いほど $t_{90}$ が長くなり、結晶化が起こりにくくなる。それに対し、ニフェジピン(□)の $t_{90}$ の温度依存性は $T_g$ ( $1000/T=3.1$ )付近で断絶が見られた。Ishidaらによってもニフェジピンの結晶成長速度の温度依存性に $T_g$ 付近で断絶があることが報告されている。Ishidaらは検討した温度範囲において生成する結晶形が同じであることから、結晶成長速度の温度依存性の $T_g$ 付近における断絶は結晶化メカニズムが $T_g$ 付近で変化すると考えており、 $T_g$ 以上の温度においては拡散が律速(diffusion controlled)のメカニズムにより結晶化するのに対し、 $T_g$ 以下の温度ではNon-diffusion controlledメカニズムによって起こると考えている。<sup>4)</sup>

**Fig.4**のクローズドシンボルは非晶質ニルバジピンを一定



**Fig.4** Temperature dependence of  $t_{90}$  for amorphous nifedipine (□), nitrendipine (△) and nilvadipine (○, ◆, ■, ●, ▼).  
 Relative humidity: □, △, ○, 0%; ◆, 11%; ▼, 23%; ●, 56%; ◆, 75%.

の相対湿度に保存し、吸湿させた試料について得られた結果を示す。保存湿度が高く、吸湿量が多いと考えられる試料ほど $t_{90}$ が短かった。また、吸湿させた試料の $T_g$ は保存湿度が高い試料ほど低かった。結晶化は核生成と結晶成長の2つの過程によって進行し、これらの過程の速度の温度依存性は分子運動性の因子(=粘度)と熱力学的な因子(=結晶と非晶質の自由エネルギーの差に起因する因子と結晶化によって新たな界面が生成することによる自由エネルギーの増えに起因する因子)によって支配されると報告されている。<sup>5)</sup> **Fig.4(B)**に示すように、吸湿による $T_g$ の低下を考慮し、 $t_{90}$ の値を $T_g/T$ に対してプロットすると、ニルバジピンの $t_{90}$ のデータは1つの直線上に集まった。 $T_g$ の変化は試料の粘度(=分子運動性)の変化を反映することから、試料の吸湿は主に分子運動性を変化させ、結晶化のしやすさに影響していると考えられる。吸湿による分子運動性の変化が結晶のしやすさに影響することはニトレンジピンやニフェジピンにおいても観察されている。<sup>3)</sup> しかし、高分子が共存する場合には水は分子運動性に影響を及ぼす他に、高分子とともに溶媒として作用し、過飽和度に影響することが報告されている。<sup>6)</sup> 水の結晶化に及ぼす影響についてさらに検討する必要があると考えられる。

ニフェジピン、ニトレンジピン、ニルバジピンはジヒドロピリジン環を有し、類似の化学構造をもつが、ニルバジピンの $t_{90}$ の値は他の2つの薬物の $t_{90}$ の値と大きく異なった。分子運動性の因子(= $T_g$ )の影響を除くために $T_g/T$ に対してプロットしても薬物間の $t_{90}$ の違いは見られ、熱力学的因子が薬物間の $t_{90}$ の差をもたらしているものと考えられる。結晶と非晶質の自由エネルギーの差( $\Delta G_v$ )はHoffman式(式(3))によって見積もることができる。<sup>7)</sup>

$$\Delta G_v = \{\Delta H_m \times (T_m - T) \times T\} / T_m^2 \quad (3)$$

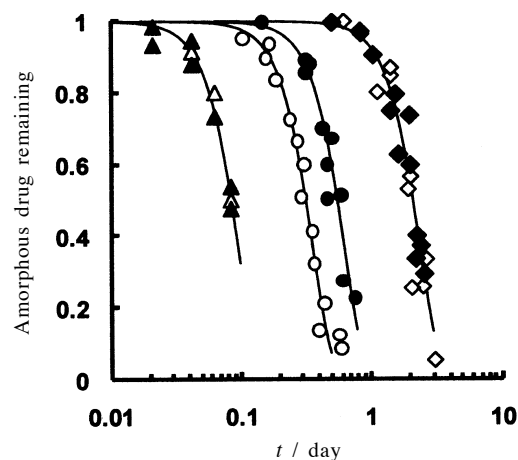
**Table 1** Thermodynamic parameters of amorphous drugs.

Drug	$\Delta G_v$ at $T_g$ J m <sup>-3</sup>	$T_g$ / °C	$T_m$ / °C	$\Delta H_m$ / kJ mol <sup>-1</sup>
Nifedipine	3.13 × 10 <sup>7</sup>	41.3 ± 0.2	172.5 ± 0.5	37.9 ± 0.8
Nitrendipine	3.07 × 10 <sup>7</sup>	27.1 ± 0.4	156.0 ± 0.6	39.0 ± 0.5
Nilvadipine	2.77 × 10 <sup>7</sup>	42.8. ± 0.4	168.1 ± 0.4	39.1 ± 0.7

ここで、 $\Delta H_m$ 、 $T_m$ は融解熱と融点を表す。

**Table 1**に示すように、 $T_g$ における単位体積当たりの $\Delta G_v$ の値はニフェジピン>ニトレンジピン>ニルバジピンの順である。従って、**Fig.4(B)**に示す $T_g$ における結晶化のしやすさの順と同じであり、結晶と非晶質の自由エネルギーの差が非晶質医薬品の安定性の差に一部寄与していると考えられる。しかし、 $\Delta G_v$ の違いのみで安定性の差を説明するためにはその差が小さく、界面自由エネルギーの寄与や結晶化メカニズムの違いも関与していると考えられる。

ポリビニルピロリドン (PVP) やヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などの水溶性高分子添加剤は非晶質薬物の結晶化を抑制することが知られている。結晶化の抑制は、薬物に比べ高い $T_g$ を有する高分子添加剤を添加することにより、薬物単独に比べ $T_g$ が上昇し、分子運動性が抑制されるためであると言われている。また、 $T_g$ の変化の見られないような少量の高分子の添加によっても結晶化が抑制されることから、薬物と高分子の相互作用も結晶化抑制に寄与していると考えられる。薬物-高分子相互作用の結晶化速度に及ぼす影響を検討するために、分子運動性に差がないと考えられるニトレンジピンエナンチオマーを用い、セルロース誘導体を添加した固体分散体中の結晶化速度を明らかにした。<sup>8)</sup> ニトレンジピンは不斉炭素有し、光学活性カラム (CHIRALCEL OJ-H, ダイセル化学工業 (株)) を用いたHPLCにより光学分割を行うことができる。230 nmの紫外光に対する円偏光二色性の符号に基づきHPLCにおいて先に溶出するエナンチオマーを(-)-ニトレンジピン、後から溶出するものを(+)-ニトレンジピンと記す。得られたそれぞれのエナンチオマーの $T_g$ 、 $T_m$ などの物理化学特性は同一であった。**Fig.5**に結晶化のタイムコースを示す。薬物単独の場合はエナンチオマー間で結晶化のタイムコースに差は見られなかった。また、不斉炭素有するがランダムな立体配置をとっているため光学活性を有しないPVPを添加した場合もエナンチオマー間で結晶化のタイムコースに差は見られなかった。それに対し、セルロース由



**Fig.5** Time courses of crystallization of (+)-nitrendipine (closed symbols) and (-)-nitrendipine (open symbols) in the absence (△, ▲) and presence of 10%PVP (◇, ◆) or 10%HPMC (○, ●) at 60 °C.

**Table 2**  $t_{90}$  for crystallization of nitrendipine enantiomers.

$T$ / °C	Polymer	$t_{90}$ / h	
		(-)-nitrendipine	(+)-nitrendipine
40	None	41	41
	10% HPMC	235	230
50	None	5.7	5.7
	10% PVP	250	250
	10% HPMC	17	25
60	None	1.1	1.1
	10% PVP	25	25
	10% HPMC	3.9	6.8

来であり、光学活性を有するHPMCを添加した固体分散体においては(+)-ニトレンジピンは(-)-ニトレンジピンに比べ結晶化が遅いことが示された。このエナンチオマー間の安定性の差は相互作用の差によるものと考えられる。ニトレンジピンの結晶化の $t_{90}$ 値を**Table 2**に示す。50 °Cや60 °Cにおいては、HPMCを添加した(+)-ニトレンジピンは(-)-ニトレンジピンに比べ1.5倍程度 $t_{90}$ が長く、HPMCは(+)-ニトレンジピンをより安定化するが、40 °Cにおいては、エナンチオマー間で $t_{90}$ に差が見られなかった。その理由を十分に説明することはできないが、以下のような説明が可能なかもしれない。結晶化速度の温度依存性は、先に述べたように分子運動性の因子と熱力学的な因子によって支配されるが、 $T_g$ 付近やそれより低い温度領域では分子運動性の因子が支配的であると言われている。HPMCを添加したニト

**Table 3** Cohesive energy density of nitrendipine enantiomers at 25 °C.

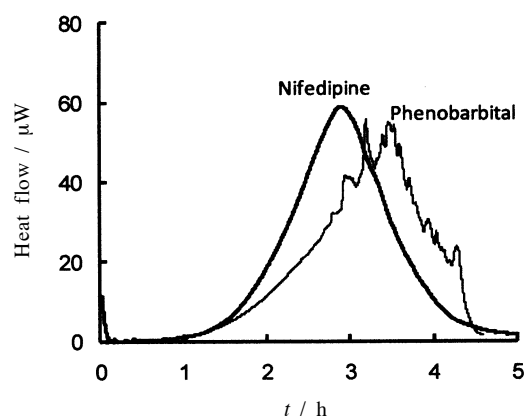
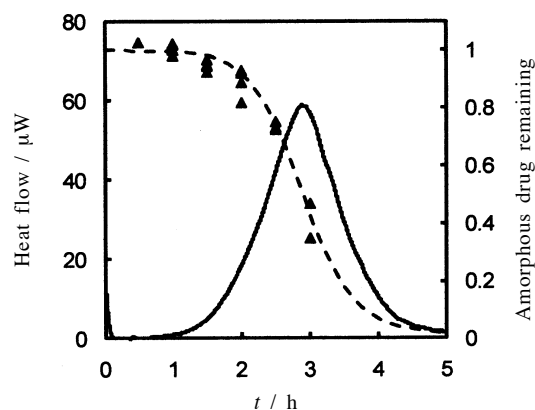
polymer	Cohesive energy density / $\times 10^8 \text{ J m}^{-3}$	
	(S)-nitrendipine	(R)-nitrendipine
None	5.36	5.37
PVP	5.00	4.93
HPMC	5.56	5.58

レンジピンの $T_g$ はエナンチオマー間で差がなく ((+)-ニトレンジピン-10 % HPMC:  $33.0 \pm 0.7^\circ\text{C}$ , (-)-ニトレンジピン-10 % HPMC:  $33.1 \pm 1.0^\circ\text{C}$ ), 分子運動性にエナンチオマー間で差がない。従って,  $40^\circ\text{C}$ においてはエナンチオマー間で $t_{90}$ に差が見られなかったものと考えられる。

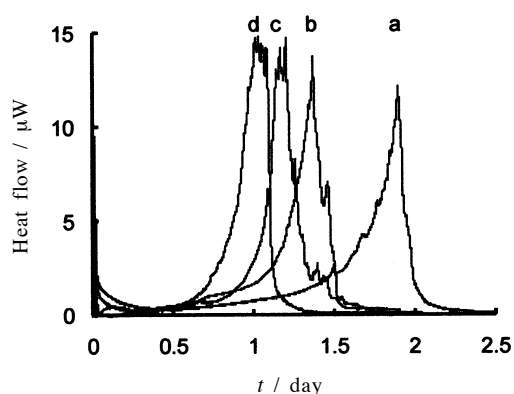
薬物-高分子相互作用の検出は赤外吸収スペクトルによって行われることが多いが, HPMCを添加したニトレンジピンの赤外吸収スペクトルはエナンチオマー間で大きな差が見られなかった。そこで, 分子動力的シミュレーションによる凝集エネルギーを指標として, 相互作用の差を検出できるか検討した。凝集エネルギーは, セル中に存在する原子1つ1つをそれぞれ無限大の距離に引き離すために必要なエネルギーを表わし, 高分子間の相互作用の大きさにエナンチオマー間で差があれば凝集エネルギーに反映されるとの仮定に基づいている。ニトレンジピンエナンチオマーとPVPまたはHPMCの混合物のモデルをMaterials Studioソフトウェア(Accelrys)のAmorphousCellモジュールを用いて作成した。混合物のモデルはニトレンジピンエナンチオマー20分子とモノマーユニット数が10の高分子3分子を用いた(薬物と高分子の重量比 約1:1)。Discoverモジュールを用いて分子動力学シミュレーションを行い, 凝集エネルギーを算出した。力場はpcffを用いた。 $25^\circ\text{C}$ でエネルギー極小化処理を行った後, 圧力一定条件下で5,000ステップの平衡化を行った。次に, 平衡化されたセルについて体積一定条件下で100,000~2,000,000ステップの動力学計算を行い, 原子の座標の軌跡を数フレーム得た。得られたフレームについて凝集エネルギーを算出した。**Table 3**に示すように凝集エネルギーはエナンチオマー間で差は見られなかった。 $t_{90}$ のエナンチオマー間の差は1.5倍程度であり, HPMCとニトレンジピンエナンチオマー間の相互作用の差は赤外吸収スペクトルや凝集エネルギーには反映されないような小さな差であると考えられる。

### 3. IMCによる非晶質薬物の結晶化の評価

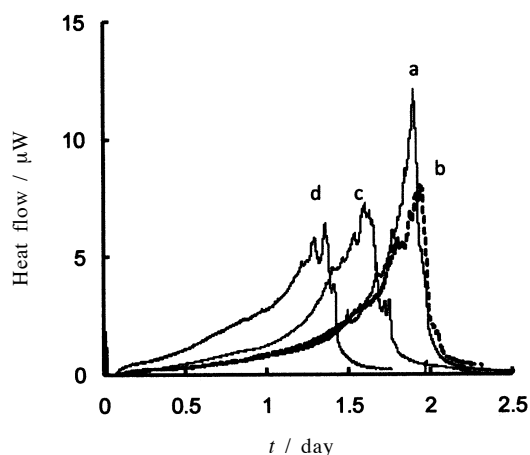
IMCは, DSCに比べ高い精度で温度制御が可能であり( $\pm 10^{-6} \text{ K}$ ), ノイズが少なく, 安定なベースラインが得られるため, DSCに比べ高感度な測定が可能である。従って,

**Fig.6** Typical heat flow-time curves of amorphous nifedipine and phenobarbital at  $65^\circ\text{C}$ .**Fig.7** Comparison of amorphous nifedipine remaining estimated from IMC (---) and DSC (▲).

結晶化の進行が緩やかな温度条件においても, 結晶化に伴う発熱を経時的に測定することが可能であり, 非晶質医薬品の結晶化の過程を直接的に観測できる。<sup>9)</sup> **Fig.6**に非晶質ニフェジピン, フェノバルビタールの測定例を示す。いずれの薬物も3から4時間後に発熱のピークが観測された。Heat flowが0に戻った試料についてDSCの測定を行うと結晶ニフェジピンあるいは結晶フェノバルビタールの融解による吸熱ピークが観測された。このことから, **Fig.6**に示されるHeat flowは非晶質ニフェジピンあるいはフェノバルビタールの結晶化に基づく発熱であることが分かる。全体のHeat flow curveを積分して得られる熱量( $H$ )と時間 $t$ までのHeat flowの積分値( $H_t$ )との比( $H_t/H$ )は結晶化の進行度 $x_t$ を表し,  $1-x_t$ を計算することにより試料に残存する非晶質薬物の残存率が得られる。IMCのHeat flow



**Fig.8** Effect of relative humidity in the ampule on heat flow-time curve of amorphous nifedipine at 50 °C.  
Relative humidity: b, 22%; c, 40%; d, 56%.  
a: ampule was purged by dry nitrogen before the ampule was closed.

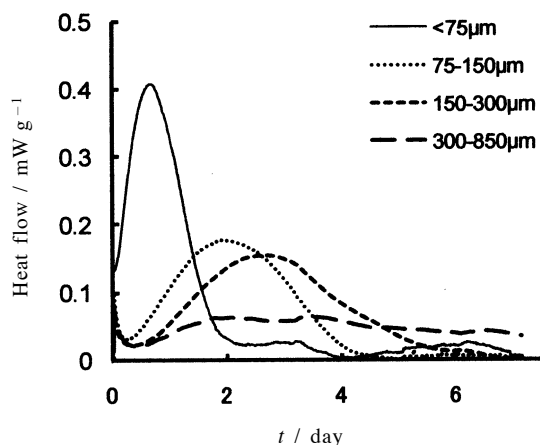


**Fig.9** Effect of thermal history on heat flow-time curve of amorphous nifedipine at 50 °C.  
a, initial; b, -20 °C for 17 months; c, 5 °C for 40 days; d, 25 °C for 2days.

から算出した残存率をFig.7に示す。破線で示されるIMCから得られた非晶質薬物の残存率は、別途、 $T_g$ における比熱の変化量をもとに算出した残存率(▲)のタイムコースとほぼ一致した。

IMCでは1つの試料で結晶化のタイムコースが得られるため、さまざまな因子が結晶化速度に及ぼす影響を比較的簡便に明らかにできる。例えば、測定前に種々の湿度に1時間保存したアンフルに非晶質ニフェジピンを入れ、そのHeat flowを測定すると、Fig.8に示すように、保存湿度が高いほど発熱のピーク到達時間が短く、結晶化が速やかに進行していることが分かる。これは、アンフル内の水分がニフェジピンの $T_g$ を低下させ、その結果、分子運動性が高まり、結晶化が促進されたものと考えられる。このように、結晶化速度に及ぼす水分の影響を比較的簡便に評価することができる。また、結晶化速度に及ぼす熱履歴の影響もIMCのHeat flowのタイムコースから明らかにできる。Fig.9に種々の温度条件で保存した非晶質ニフェジピンのHeat flowの測定例を示す。5 °Cで40日あるいは25 °Cで2日保存した試料では、発熱のピーク到達時間が調製直後の試料に比べ短かった。これは、IMC測定前の保存の間に結晶核の生成などの非晶質マトリックスの変化が起こり、結晶化に伴う発熱が観測されるまでのラグタイムが短くなった結果と考えられる。-20 °Cで17か月保存したサンプルは調製直後の試料と同様のタイムコースが得られ、非晶質マトリックスの変化は起こらなかったものと考えられる。

最近、非晶質固体の表面における結晶成長は非晶質固体の内部における結晶成長比べ1オーダー以上速やかに進行することが報告されている。<sup>10,11)</sup> 非晶質医薬品の表面の結晶



**Fig.10** Effect of particle size on heat flow-time curve of amorphous nifedipine at 25 °C.

化は溶解性へ影響を及ぼすと予想され、非晶質固体の表面と内部の安定性の違いを評価し、溶解性の改善に対する表面の結晶化のインパクトを理解することは安定な非晶質医薬品を開発する上で非常に重要である。IMCはこのような非晶質固体の表面と内部の安定性の違いの評価に有用であると考えられる。Fig.10は粒子サイズを変えて表面と内部の比率を変化させた非晶質ニフェジピンのHeat flow曲線を示す。試料の粉碎、ふるい分け、試料のIMC用のアンフルへの封入は乾燥窒素中で行い、4つの試料は同時に測定したものである。粒子サイズの小さな試料ほど短時間で発熱が観測された。IMC測定後にDSCの測定を行った結果、

300～850 μmの粒子径の試料はガラス転移が観測され、非晶質ニフェジピンが残存することが示されたが、75 μm以下の粒子径の試料についてガラス転移は観測されず、結晶ニフェジピンの融解のみが観測された。試料の表面積とIMC測定によって得られる結晶化速度に関する情報を詳細に解析することにより、非晶質試料の表面と内部の安定性を定量的に比較できるものと考えられる。

#### 4. おわりに

DSCやIMCなどの熱分析は、非晶質薬物の結晶化のしやすさを評価し、非晶質医薬品の安定性に影響を及ぼす因子を明らかにする上で有用な手法である。これらの手法を活用することにより、安定な非晶質医薬品の開発が促進されることを期待する。

#### 文 献

- 1) Y. Aso, S. Yoshioka, and S. Kojima, *J. Pharm. Sci.* **89**, 408 (2000).
- 2) T. Miyazaki, S. Yoshioka, Y. Aso, and S. Kojima, *J. Pharm. Sci.* **93**, 2710 (2004).
- 3) T. Miyazaki, S. Yoshioka, Y. Aso, and T. Kawanishi, *Int. J. Pharm.* **336**, 191 (2007).
- 4) H. Ishida, T. Wu, and L. Yu, *J. Pharm. Sci.* **96**, 1131 (2007).
- 5) V. Andronis and G. Zografi, *J. Non-crystalline solid* **271**, 236 (2000).
- 6) P. J. Marsac, H. Konno, A. C. F. Rumondor, and L. S. Taylor, *Pharm. Res.* **25**, 647 (2008).
- 7) J. D. Hoffman, *J. Chem. Phys.* **29**, 1192 (1958).
- 8) T. Miyazaki, Y. Aso, S. Yoshioka, and T. Kawanishi, *Int. J. Pharm.* **407**, 111 (2011).
- 9) Y. Aso, S. Yoshioka, and S. Kojima, *Thermochimica Acta* **380**, 199 (2001).
- 10) T. Wu and L. Yu, *Pharm. Res.* **23**, 2350 (2006).
- 11) L. Zhu, L. Wong, and L. Yu, *Molecular Pharm.* **5**, 921 (2008).

#### 要 旨

医薬品候補化合物は半数が水に溶けにくいと言われている。水に溶けにくい医薬品の溶解性を改善する方法として、非晶質化が注目されている。非晶質化した医薬品は保存中に、より安定な結晶状態に変化する可能性があり、非晶質医薬品の結晶化を評価することは医薬品開発において重要である。本解説においては熱分析 (DSC, IMC) を用いて非晶質医薬品の結晶化を評価した例を紹介し、これらの手法の有用性について述べる。また、非晶質医薬品の結晶化評価における最近のトピックを紹介する。

宮崎玉樹 Tamaki Miyazaki  
国立医薬品食品衛生研究所, National Institute of Health Sciences, TEL.03-3700-8547, FAX. 03-3707-6950  
E-mail: miyazaki@nihs.go.jp  
研究テーマ: 医薬品の安定性評価  
趣味: 旅行

阿曾幸男 Yukio Aso  
国立医薬品食品衛生研究所, National Institute of Health Sciences, TEL.03-3700-8547, FAX. 03-3707-6950  
E-mail: aso@nihs.go.jp  
研究テーマ: 医薬品の物性評価と安定性  
趣味: 音楽鑑賞