

山本 恵司 (Keiji YAMAMOTO)

千葉大学大学院薬学研究院 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

医薬品製剤の開発・改良・品質保証などの科学的・技術的な進歩に寄与することは薬学の中心的な課題である。我々は特異な分子集合状態であるアモルファスに関する研究、粉碎による分子間相互作用発現 (メカノケミストリー)、難溶性医薬品の可溶化に関する研究、各種方法を駆使した有機化合物結晶のナノ微粒子化、密封加熱による固体での相互作用、マイクロポア構造を利用した分子分散体の調製と分子挙動解析等の研究を進めてきた。

結晶セルロースと医薬品との混合粉碎から開始したプロジェクトを、シクロデキストリン、コール酸等と薬品とのメカノケミカル包接化現象の発現、その機構解明へと発展させ、従来用いてきた粉末 X線回折、各種熱測定法、IRなどの分光的方法に加え、時間分解蛍光測定法、テラヘルツ分光法や固体NMRの適用からより明確に複合化プロセスを明らかにすることができた。

単独に医薬品結晶を粉碎することでアモルファス状態が発現することを認め、その生成挙動、安定性、実用化への技術的検討等を展開した。実際には1成分での医薬品アモルファス化では実用化に限界があり、製剤添加剤との共存によりアモルファス状態を製剤化することも行った。

プラニルカストと β -シクロデキストリン水和結晶との混合粉碎品を水に分散した時サブミクロンレベルの均一な微粒子からなる安定なサスペンションが形成されることを見出した。ゲスト分子の性質に依拠して粉碎品中で医薬品は包接化あるいはアモルファス化せず 50-100nm の微粒子で存在することが SEM、AFM 測定で確認され、粉碎時の水分含量がサブミクロン粒子を得るキーファクターであることを示した。さらに、プロブコール、PVP、SDS 3成分系の最適な割合で混合粉碎し、水に分散することで 90nm 程度のプロブコールナノ微粒子の調製にも成功した。

医薬品や医薬品添加剤の中には多孔性を有するものがあり、特に直径 300 Å 以下の細孔と共存する場合の医薬品分子の挙動は結晶中とは大きくなることを認めた。平均細孔径 40 Å を有する多孔性セルロース中では、ピレンは混合率 0.10%では経時的に多孔性セルロース表面にピレンが単分子層吸着状態で平衡となることを認め、混合率 1.0%のピレンを用いた場合細孔内でもピレン分子のオーバーラップ配列が空間内で保たれていることが固体蛍光測定により確認された。

医薬品製剤は主薬のみならず多くの製剤添加剤と共存することでその薬効・安定性を最大に保つように設計されている。製造に関する種々の単位操作の過程、輸送、保存期間中等において医薬品製剤の品質は保証されなければならない。製剤を構成する全ての分子の状態や分子間相互作用を正しく把握することで、トータルな目に見える製剤の性質を理解し、発生する問題の解決を目指す分子製剤学の確立が重要と考えている。

(謝辞) 本研究成果は、仲井由宣千葉大学名誉教授を始めとする千葉大学薬学部製剤工学研究室に在籍した教員、学生、研究生等の協力により得られたものであり、謹んで感謝申し上げます。