

28amF-004

非晶質製剤の物理安定性予測におけるフラジリティの有用性

○原田 拓治^{1,2}, 川上 亘作², 吉橋 泰生³, 米持 悦生³, 寺田 勝英³, 森山 広思¹
(¹東邦大院理, ²物材研, ³東邦大薬)

[目的] 医薬品候補化合物には難水溶性のものが多く、非晶質製剤は溶解性改善手段として期待されている。しかしながら、非晶質製剤の利用に対する障壁の一つとして、物理・化学的安定性の低さを挙げるができる。本研究では、非晶質製剤の物理安定性を予測する指標としてフラジリティに着目した。

[方法] 熱分析は温度変調型示差走査熱量計 (TA Q2000) を用いて行った。フラジリティは、熱容量値などの熱力学パラメータおよびガラス転移温度の昇温速度依存性から求めた。温度変化に対する結晶化傾向は、まず過冷却液体からの結晶化の有無から定性的に評価し、続いて 5°C/min の冷却過程における結晶化温度から定量化した。更に、ガラス転移温度付近において等温結晶化実験を行い、フラジリティとの関連性を評価した。

[結果・考察] 熱力学パラメータおよびガラス転移温度の昇温速度依存性から、それぞれのフラジリティを求めたところ、各フラジリティの間には必ずしも相関が得られなかった。フラジリティと温度変化に対する結晶化傾向の関係を調べたところ、ガラス転移温度の昇温速度依存性から求めたフラジリティが大きい薬物ほど、結晶化しやすいことが分かった。一方で、等温結晶化挙動を観察したところ、ガラス転移温度の昇温速度依存性から求めたフラジリティの大きい薬物ほど、ガラス転移温度より十分に高い温度では結晶化しやすいが、逆にガラス転移付近では結晶化しにくいことが示唆された。すなわち、フラジリティが大きい薬物ほど、ガラス転移温度付近およびそれ以下では安定化が容易と期待される。以上より、フラジリティは非晶質製剤の物理安定性予測に有用なパラメーターであることがわかった。