

固体 NMR による薬物溶解性改善製剤の分子状態評価

Evaluation of Molecular States of Solubility-Enhanced Formulation
by Solid-State NMR

東 顕二郎

Kenjiro HIGASHI

千葉大学 大学院薬学研究院

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

■ 要旨

固体 NMR は、薬物溶解性改善製剤中の薬物と添加剤の分子状態及び分子間相互作用を評価できる強力な分析法である。各種固体 NMR 手法を適用することで、各成分の化学環境及び運動性に関する核レベルの情報が得られる。また二次元 NMR 測定により異なる成分間の相互作用をダイレクトに評価できる。本稿では、ホスト-ゲスト相互作用を利用した 2 種類の薬物溶解性改善製剤 (1. 薬物/CD-PPRX 複合体及び 2. 薬物封入有機ナノチューブ) の固体 NMR 測定結果を報告する。各種固体 NMR 測定の結果、各製剤の構造が明らかとなり、その溶解性改善メカニズムを考察する有用な知見となった。今後も、高度な固体 NMR 手法を用いて薬物溶解性改善製剤の構造を詳細に明らかとすることで、より高品質の製剤開発が可能になると期待している。

■ Abstract

Solid state NMR is a powerful analytical method to evaluate the molecular state and intermolecular interaction of drug and excipient in solubility-enhanced formulations. Various methodologies of solid-state NMR provide nuclear-level information regarding the chemical environment and mobility of each component. Two-dimensional NMR directly evaluates the interaction between different components. This report shows the solid-state NMR results which evaluated the two solubility-enhanced formulations based on host-guest interaction (1. drug/CD-PPRX complex and 2. drug-loaded organic nanotube). The structure of each formulations was clarified by various solid-state NMR methodologies, which provided the useful knowledge to discuss the mechanism of solubility enhancement. It is expected that the solubility-enhanced formulations with more high quality will be designed according to the detailed structure revealed by advanced solid-state NMR techniques.

1 はじめに

医薬品候補化合物の 70 % 以上は難水溶性であり、その低い薬物吸収量のため薬効を最大限発揮できず、開発が断念されるケースもある。そのため、難水溶性薬物の溶解性改善技術の開発は製剤研究における重要な課題の一つであり、塩や共結晶、包接化合物、非晶質固体分散体、薬物ナノ粒子の調製などが検討されている。これらの薬物溶解性改善製剤では、薬物と添加剤間で相互作用を生じさせることで、薬物の状態を

分子レベルで制御し、薬物溶解性を改善している。そのため、製剤設計及び品質保証を行うためには、製剤中における薬物と添加剤の分子状態及びその相互作用の正確な理解が必要不可欠である。

固形製剤の分子レベルの評価法として、X 線法、熱分析法、分光法等が利用されている。核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance ; NMR) 法は分光法の一つであり、分光法に用いられる電磁波の中でも波長が数 m と最も長く、エネルギーが小さいラジオ波領域の電磁波が用いられる。NMR は分子を構成する原

■ Keywords ■ solid-state NMR, host-guest interaction, cyclodextrin, organic nanotube

子一つ一つを区別して観察することができ、他の測定法では得られにくい核レベルの情報を取得できる。溶液試料を測定対象とした溶液 NMR は、有機化合物などの低分子からタンパク質・核酸などの高分子まであらゆる試料の構造解析・定量手法として古くから汎用されている。一方、固体試料を測定対象とした固体 NMR は、感度・分解能の低さ、測定手順・原理の困難さなどのため数居の高い測定法として捉えられ、溶液 NMR と比較してその利用は限定的であった。しかし 2000 年以降、固体 NMR はハードとソフトの両面で革新的な技術発展を遂げた^{1,2)}。測定手順もマニュアル化され、誰でも短時間で比較的簡単に結果を得られるようになった。固体 NMR 法は医薬品結晶多形の評価法としてはすでに確立されており、各製薬企業において汎用的に利用されている。今後、固体 NMR のポテンシャルを考えると、その応用は益々広がっていくと予想される。固体 NMR では多成分系である製剤においても成分ごとの詳細な分子状態に関する情報が得られ、また他の測定法では得られにくい運動性なども評価できる。さらに、二次元 NMR 測定では成分間の相互作用に関する知見を直接得られる。このことから、薬物と添加剤間で分子間相互作用が形成されている薬物溶解性改善製剤については、特に有力な分析法と考えられる。

筆者は、本会誌の研究・技術の解説として、「汎用される段階に達した固体 NMR 法による医薬品製剤の評価(導入編)及び(事例紹介)」を以前に報告した^{3,4)}。導入編では、固体 NMR の装置構成と、汎用されている基本的な技術とその原理について示した。また、医薬品原薬の結晶多形や非晶質の測定例を示し、固体 NMR スペクトルから得られる基本的情報について紹介した。事例紹介では、我々がこれまでに各種固体 NMR 技術を用いて多成分系の原薬(水和物、塩)や製剤(非晶質固体分散体、過飽和溶液、ナノ懸濁液)について評価した 5 つのケーススタディーを報告した。本稿は奨励賞受賞論文であり、本来であればこれまでの研究内容をまとめたものを報告すべきである。しかしここでは、上記の報告との内容の重複を避けるため、ホスト-ゲスト相互作用を利用した薬物溶解性改善製剤(1. 薬物/CD-PPRX (Cyclodextrin - polypseudorotaxane) 複合体及び 2. 薬物封入有機ナノチューブ)に焦点を当て、各種固体 NMR 法により評価した結果を報告する。

2 薬物/CD-PPRX 複合体⁵⁾

環状オリゴ糖である CD は代表的なホスト化合物として知られており、その空洞内に様々なゲスト化合物を包接した“CD 包接化合物”を形成する。CD の空洞内にポリマーを包接した場合には、新規超分子集合体として注目を集めている CD-PPRX が形成される。また近年我々は、CD の空洞外の分子空間に薬物を封入した“CD 複合体”の調製を検討している。これまでに、CD 空洞内及び CD 同士で形成される空間にそれぞれ異なる薬物を封入した 3 成分 CD 複合体の形成に成功している^{6,7)}。更に、CD-PPRX の CD 同士で形成される空間内に薬物を封入した薬物/CD-PPRX 複合体の形成も報告した^{8,9)}。本複合体は同一結晶構造中に低分子及び高分子を含有している結晶学的にユニークなものである。また本複合体に封入された薬物の溶解性が有意に改善されることが明らかとなっており、新しい薬物封入担体として今後の応用が期待されている。

Fig. 1 には混合粉碎及びそれに続く加熱により、固相を介して複合体を調製した際の粉末 X 線回折 (PXRD) 測定の結果及び模式図を示す。ここでは、モデル薬物として salicylic acid (SA)、CD として α -CD、ポリマーとして polyethylene glycol (PEG) を用いて SA/(PEG/ α -CD-PPRX) 複合体を調製した。SA と PEG/ α -CD-PPRX (共沈法により調製)した物理的混合物 (physical mixture) の PXRD パターンでは、SA 結晶のピーク (図中の●ピーク) 及び α -CD の hexagonal-columnar (HC) 形の結晶に由来するピーク (図中の◆ピーク) が観察された。混合粉碎物 (ground mixture; GM) の回折パターンではこれらのピークは消失し、ハローパターンを示した。このことから GM は、SA と PEG/ α -CD-PPRX の非晶質混合物であると示された。この GM を短時間加熱して得られた加熱混合粉碎物 (heated ground mixture; Heated-GM) の回折パターンでは、SA の回折ピークが消失し、 α -CD の HC 形の結晶に由来する回折ピークのみが観察された。この PXRD 測定の結果から、混合粉碎及び加熱により SA/(PEG/ α -CD-PPRX) 複合体が得られたことが示された。しかし、複合体の形成メカニズムまたゲスト分子である PEG と SA の分子状態は不明であった。そこで、各種固体 NMR 法 (¹H single pulse (SP)、¹³C cross polarization (CP)、¹³C pulse saturation transfer (PST)) を用いることにより、複合体形成過程 (GM) 及び複合体形成後 (Heated-GM) における PEG 及び SA の分子状態や運動性を評価し

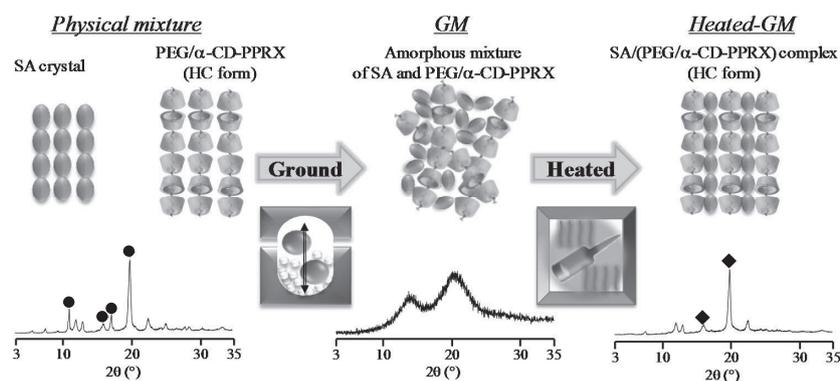


Fig. 1 混合粉砕及びそれに続く加熱により、固相を介して複合体を調製した際のPXRDパターン及び模式図

た。ここで、 ^{13}C CP 及び ^{13}C PST 法はそれぞれ運動性が低い成分及び高い成分を強調する手法である。

初めに CD 空洞内にある PEG の分子状態について評価した。GM 及び Heated-GM に加えて、比較として用いた非晶質状態の PEG/ α -CD-PPRX 及び結晶状態の PEG/ α -CD-PPRX (HC 形) の各 NMR スペクトルを Fig. 2 に示す。Heated-GM の ^{13}C PST スペクトルでは ^{13}C CP スペクトルと比較して、PEG のピーク強度が増大した。このことから、Heated-GM 中の PEG 分子は非常に高い運動性を有することが示された。これに対し、GM の ^{13}C PST スペクトルでは、 ^{13}C CP スペクトルと比較して、PEG のピーク強度の上昇は少なかった。これは GM 中の PEG 運動性が Heated-GM のものと比較して低いことを示している。ここで、 α -CD の結晶性が PEG 運動性に及ぼす影響を評価するため、 α -CD が非晶質状態と結晶状態の PEG/ α -CD-PPRX について ^{13}C PST スペクトルを比較した。その結果、結晶状態の PEG/ α -CD-PPRX の方が非晶質状態のものよりも PEG のピーク強度が高かった。このことから、 α -CD が非晶質状態の PEG/ α -CD-PPRX は結晶状態の PEG/ α -CD-PPRX と比較して、PEG の運動性が抑制されていることが示された。 α -CD が規則正しいカラム型の結晶構造をとる場合、空洞内に包接された PEG は一定の空間内で自由な運動が可能になる。これに対し、非晶質状態の α -CD ではカラム型の結晶構造が崩れ、その自由空間が形成されないため、PEG の運動性が抑制されたと推察された。続いて、CD 同士で形成される空間に封入された SA が α -CD 空洞内の PEG の分子状態に及ぼす影響を評価した。Heated-GM と結晶状態の PEG/ α -CD-PPRX の ^{13}C PST スペクトルを比較した結果、Heated-GM 中の PEG のピーク強度は結晶状態の PEG/ α -CD-PPRX のものよりも大きくなった。この

ことから、CD 同士で形成される空間への SA の封入により PEG 運動性が増加した可能性が示唆された。そこで、この PEG 運動性の増加を確認するために、 ^1H SP 測定を行った。その結果、Heated-GM 中の PEG は顕著に先鋭なピークを示した(半値幅 75.2 Hz)。通常の固体試料では強い ^1H - ^1H 双極子相互作用により、 ^1H のピークが広幅化し、分解能の良いスペクトルを得ることは困難である。一方、ある一定の空間を有するホスト分子の空洞内で溶液状態に近い運動性を示すゲスト分子は、 ^1H - ^1H 双極子相互作用が平均化されるため、その成分に由来する先鋭なピークが得られる。このことから、CD 同士で形成される分子空間への SA の封入により PEG 運動性が顕著に増加したことが示された。

次に、CD 同士で形成される分子空間に封入された SA 分子状態を評価した (Fig. 3)。 ^{13}C CP 及び PST スペクトルのいずれにおいても、GM 中の SA のカルボニル炭素 C-a に由来するピーク (172.5 ppm) は、SA 結晶のピーク (176.2 ppm) と比較して、高磁場側へシフトした。SA 結晶において SA 分子は二量体で存在しており、この高磁場側シフトは、混合粉砕処理過程において SA が単量体へと変化し、新たに α -CD と分子間相互作用を形成したためと考察した。Heated-GM においても、SA のカルボニル炭素に由来するピークは GM と同様の化学シフト値を示した。このことから、加熱処理後も SA は単量体として CD 同士で形成される空間に分散していると推察された。次に、SA の分子運動性を評価するため、GM 及び Heated-GM の ^{13}C CP スペクトルを ^{13}C PST スペクトルと比較した。GM の両スペクトルでは、共に SA のブロードなピークが認められた一方、Heated-GM の ^{13}C PST スペクトルでは、 ^{13}C CP スペクトルにおいて認められなかった先鋭な SA のピークが観察された。

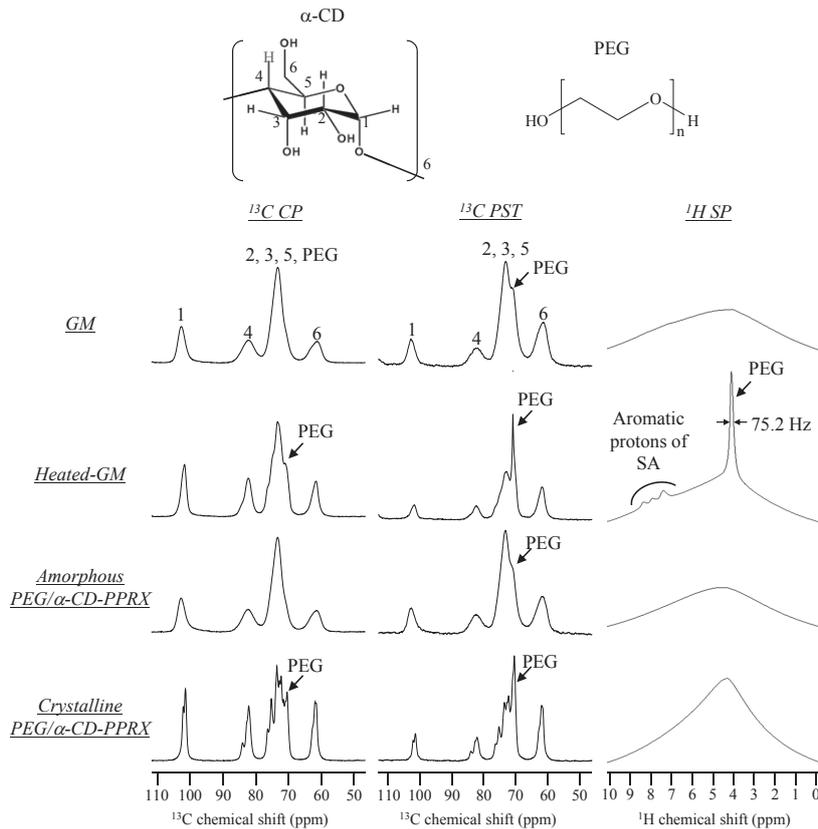


Fig. 2 GM、Heated-GM、非晶質 PEG/ α -CD-PPRX 及び結晶 PEG/ α -CD-PPRX の ^{13}C CP 及び PST スペクトル (高磁場領域) 及び ^1H SP スペクトル

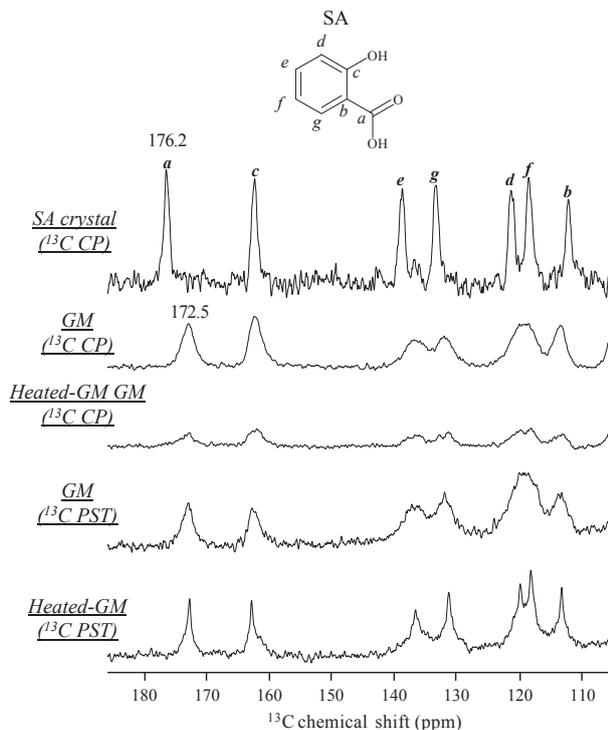


Fig. 3 SA 結晶、GM、Heated-GM の ^{13}C CP 及び PST スペクトル (低磁場領域)

この結果より、Heated-GM 中の SA は溶液状態に近い高い運動性を有していると示された。また、Heated-GM の ^1H SP スペクトル (Fig. 2) において、GM では認められなかった SA の芳香環炭素に由来するピークが観察された結果も、複合体中の SA 分子が溶液状態に近い運動をしている結果を支持するものであった。

Fig. 4 に GM 及び Heated-GM の模式図を示した。GM では SA、 α -CD 及び PEG の全てが非晶質状態で存在している。SA は PEG/ α -CD-PPRX が形成するマトリックス中において cluster として分散している。GM では PEG 及び SA の分子運動性は抑制された状態である。Heated-GM において CD は結晶状態 (HC 形) である。そして、CD 空洞内の PEG 及び CD 同士で形成される空間に封入された SA は共に溶液状態に近い高い運動性を有する (過冷却液体状態)。加熱による複合体の結晶化過程において、CD がカラム型の結晶構造へと変化するため、CD 内外で一定の自由空間が形成される。その空間に封入された PEG 及び SA は自由な運動が可能になり、溶液のような高い運動性を示したと考察した。

各種固体 NMR 測定により、薬物 /CD-PPRX 複合体形成過程及び形成後の各成分の分子状態や相互作用

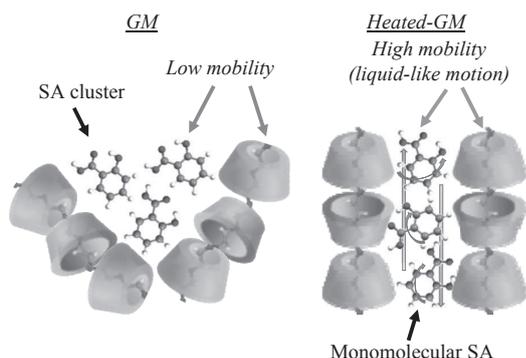


Fig. 4 固体 NMR より予想された GM 及び Heated-GM の模式図

用を詳細に明らかにすることができた。複合体において、SA は CD 同士で形成される分子空間に単分子分散している。このため、複合体から SA は速やかに溶解し、顕著に溶出性が改善したと考察した。ここでは詳細なデータは示さないが、薬物や CD が異なる薬物 / (PEG/CD-PPRX) 複合体について固体 NMR 測定を行ったところ、薬物や PEG の分子状態や運動性が大きく異なった。この違いは CD 同士で形成される分子空間のサイズ、封入された薬物分子のサイズ、又は薬物と CD の分子間相互作用の強さの違い等に由来すると推察された。今後、固体 NMR により各複合体の構造をより詳細に解明することで、良好な製剤特性を有する複合体設計が可能になると考えている。

3 薬物封入有機ナノチューブ¹⁰⁾

新規ホスト材料である有機ナノチューブ (organic nanotube : ONT) は、疎水性鎖の両末端に親水基が結合した両親媒性分子の自己組織化によって形成される¹¹⁾。ONT は、製品の安全性、生体への高い親和性、水への良好な分散性、制御可能なサイズなど、他のホスト材料と比較して多くの利点を有する。これらの機能により、ONT は新しい DDS キャリアーとしての応用が期待されている。ONT の内径は直径 nm から数百 nm であり、構成される両親媒性分子のサイズに応じて異なる。また、両親媒性物質の親水基を変化させることで ONT 内外の表面物性を制御することができる。封入するゲスト薬物の性質に応じて ONT 表面の物性を変化させることで、低分子薬物、タンパク質、DNA などの親水性薬物を選択的かつ効率的に封入できる。また pH や温度変化などの外部刺激によってゲスト薬物の放出を制御する刺激応答性などの機能性付与も可能である。

近年我々は、有機溶媒を用いた溶媒留去法により難水溶性薬物を ONT に非晶質状態で封入することに成功し、また ONT に封入された薬物の溶解性が顕著に改善されることを見出した¹²⁾。また、酸性薬物である ibuprofen (IBU) を、内表面が正電荷の ONT に封入したところ、高い IBU 封入量を実現でき、また溶出試験では IBU の持続性放出が認められた。これは、IBU と ONT 表面での分子間相互作用によると考えられたが、その詳細については不明であった。そこで、各種固体 NMR 手法 (¹H SP、¹³C CP、¹³C SP、二次元 ¹H-¹³C heteronuclear correlation (HETCOR)) を用いて、IBU 封入 ONT の分子状態評価を行った。ここでは、高分解能の ¹H スペクトルを得るために、サンプル管の内径が 1.6 mm の極小プローブを用いて、MAS 回転数を 40 kHz とした fast MAS により検討した (通常の MAS では 15 ~ 20 kHz)。

Fig. 5 に用いた両親媒性分子 (*N*-(β-D-glucopyranosyl)-*N'*-(2-glycylglycylglycineamideethyl) octadecane diamide ; NKNT2-C18) の構造式及び ONT をネガティブ染色した透過電子顕微鏡 (transmission electron microscopy ; TEM) 像を示す。本 ONT は、NH₂ 基で構成される内表面と 1-*N*-グルコサミド基の外表面を有する。TEM 像から求めた ONT の内径と外径は、それぞれ 6.8 ± 1.0 nm 及び 16.2 ± 2.4 nm (n=250) であった。

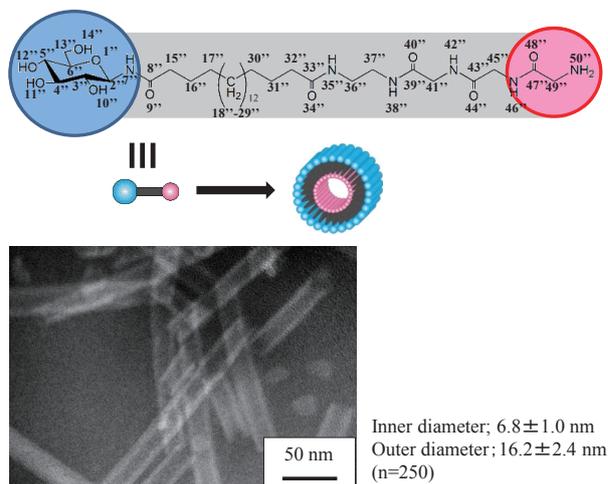


Fig. 5 (top) NKNT2-C18 の構造式と (bottom) ONT をネガティブ染色した TEM 像

Fig. 6 に ¹H SP スペクトルを示す。ONT に封入された IBU のアルキル基および芳香環の ¹H ピークは、IBU 結晶のものと比較して先鋭化した。この結果より、ONT への封入により IBU の運動性は顕著に増大する

ことが示された。一方、ONTに封入されたIBUのCOOH基に由来するH-14ピークは他のピークと比較して顕著に広幅化し、またIBU結晶のピークと比較して高磁場側にシフトした。これは、IBUのCOOH基とONT内外表面との相互作用に由来すると考えられた。

Fig. 7に ^{13}C CP及びSPスペクトルを示す。 ^{13}C CP

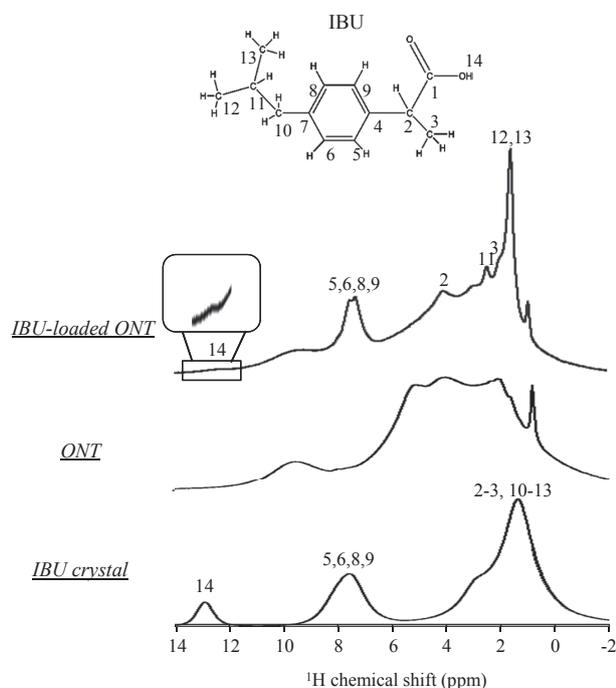


Fig. 6 IBU結晶、ONT及びIBU封入ONTの ^1H SPスペクトル

法では運動性の低い成分が強調されるのに対して、 ^{13}C SP法では運動性が低い成分と高い成分の両方が検出される。興味深いことにONTに封入されたIBUのピークは、 ^{13}C 核それぞれに2種類ずつ認められた(図中のinner及びouterピーク)。 ^{13}C CPスペクトルで強調されたのは運動性の低いIBUであり、 ^{13}C SPスペクトルで強調されたのは液体状態に近い極めて高い運動性を持つIBUである。後述する二次元 ^1H - ^{13}C HETCORスペクトル(Fig. 10)より、 ^{13}C SPスペクトルで強調されたIBUのinnerピークはONTの中空ナノ空間に封入された運動性の高いIBUに、 ^{13}C CPスペクトルで強調されたIBUのouterピークは、ONTの外側表面に存在する運動性の低いIBUに帰属された。 ^{13}C SPスペクトルのIBUにおけるC-3のinnerピークとouterピークの積分比より、中空ナノ空間内のIBUとONTの外側表面に存在するIBUの比率を算出した(Fig. 8)。得られた比率は約2:1であり、ONTの中空ナノ空間により多くのIBUが封入されていることが明らかとなった。

ONTの内外表面それぞれのIBUとONTの相互作用形式を評価した。初めに、ONTに封入されたIBUとIBU結晶の各 ^{13}C ピークの化学シフトを比較した。IBUのCOOH基に由来するC-1ピークはinner及びouter共に、他のピークと比較して大きな化学シフトの変化(>3 ppm)を示した。この結果は、ONTの内表面と外表面の両方において、IBUのCOOH基が

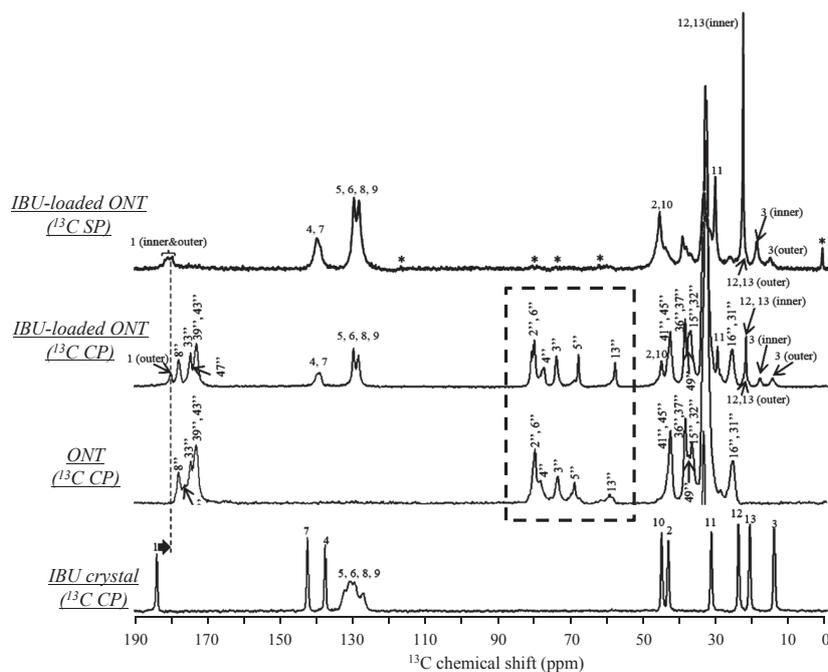


Fig. 7 IBU結晶、ONT及びIBU封入ONTの ^{13}C CP及びSPスペクトル。図中の*はONT中に含有される不純物のピークである。

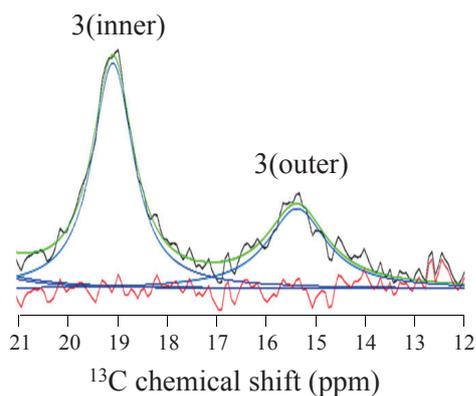


Fig. 8 IIBU封入ONTの ^{13}C SPスペクトルにおけるC-3ピークの波形分離図。Inner/outerの積分比率は約2:1である。

相互作用していることを示している。次に、IBUを封入したONTとONT単独の ^{13}C ピークの化学シフトを比較した。IBUを封入したONT内表面の NH_2 基に隣接するC-49 $''$ ピークの形状が、ONT単独と比較して大きく変化した(Fig. 9)。これは、ONT内表面の NH_2 基を介したIBUとの相互作用形成によると考えられる。また、IBUの封入により、ONTの外表面にある1-*N*-グルコサミド基(C2 $''$ -6 $''$, 13 $''$)の化学シフト値が大きく変化した。この結果は、ONTの外表面における1-*N*-グルコサミド基を介したIBUとの相互作用形成及び1-*N*-グルコサミド基の運動性増加を示している。

IBU封入ONTについて二次元 ^1H - ^{13}C HETCOR測

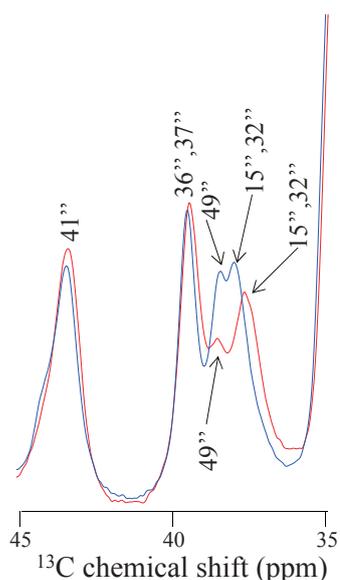


Fig. 9 IBU封入ONT(青)とONT(赤)の ^{13}C CPスペクトルの重ね合わせ図

定によりIBUとONT表面の相互作用を直接評価した(Fig. 10)。その結果、IBUのCOOH基の ^{13}C ピークとONTの1-*N*-グルコサミド基のOH基の ^1H ピーク間で相関ピークが認められた。これは、ONT外表面におけるIBUのCOOH基とONTの1-*N*-グルコサミド基の相互作用を反映したものである。一方、HETCORスペクトルではIBUとONT内表面の相関ピークは認められなかった。これはONTの中空ナノ空間に封入されたIBUは非常に高い運動性を有しており、このIBUのピークがHETCORスペクトルに反映されないためである。

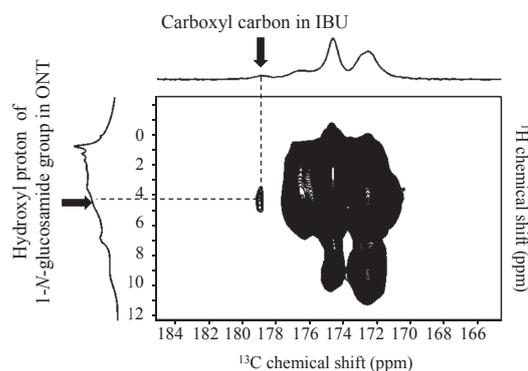


Fig. 10 IBU封入ONTの二次元 ^1H - ^{13}C HETCORスペクトル

固体NMRより予想されたIBU封入ONTの模式図をFig. 11に示す。中空ナノ空間に封入されたIBUは非常に高い運動性を有し(過冷却液体状態)、ONT内表面を覆う NH_2 基とIBUのCOOH基が相互作用を形成している。一方、ONT外表面に存在するIBUは運動性が低く、ONTの外表面の1-*N*-グルコサミド基とIBUのCOOH基の間に相互作用が形成されている。ONTの外表面に対する中空ナノ空間内のIBUの比率は約2:1である。ONT内表面の NH_2 基とIBUの

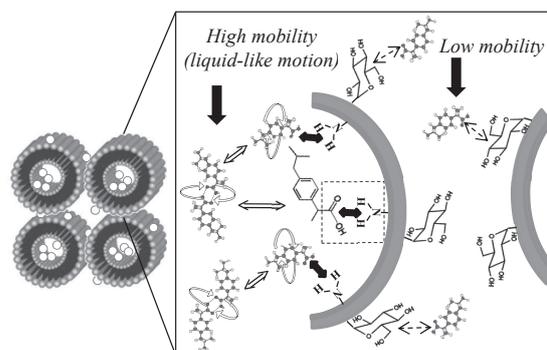


Fig. 11 固体NMRより予想されたIBU封入ONTの模式図

COOH基で強い静電相互作用が形成されるため、ONTの中空ナノ空間に多くのIBUが封入されたと考察した。

各種固体NMR測定により、IBU封入ONTの分子状態及びIBU-ONTの分子間相互作用を明らかにすることができた。ONT内表面でIBUと強い静電相互作用を形成するため、ONTへの高いIBU封入量が実現でき、また溶出試験においてIBUの持続性放出が認められたと考察した。ここではデータは示さないがONTの種類が異なる薬物封入ONTについても固体NMR測定を行っており、薬物とONTの分子状態や相互作用形式が大きく異なることが明らかとなっている。ONTは新しいDDSキャリアーとして今後の展開が期待されており、固体NMRから得られる分子状態及び相互作用に関する知見は、高品質の薬物封入ONT製剤設計に役立つと期待している。

4 おわりに

各種固体NMR測定により、ホスト-ゲスト相互作用に基づく2種類の薬物溶解性改善製剤の分子状態を明らかにした。固体NMRより明らかにした製剤の構造は、各製剤の溶解性改善メカニズムの解明に役立つ知見を与えるものであった。今後も様々な薬物溶解性改善製剤に固体NMRが適用されることで、より高品質の製剤開発が可能になると期待している。近年では、NMR最大の欠点である感度を百倍から千倍程度向上させるdynamic nuclear polarization (DNP)と呼ばれる方法の開発も進んでおり、極めて短い時間で固体NMRスペクトルが得られることが報告されている¹³⁾。このようなNMR技術の発展をもとに、現在有機化学者が溶液NMR法を用いて化合物の構造解析を行っているのと同様の容易さで、製剤研究者が固体NMRを用いてあらゆる製剤の物性評価を行えるようになることを期待している。

5 謝辞

今回受賞対象となった研究に際して、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を頂いた山本 恵司先生(千葉大学名誉教授)、森部 久仁一先生(千葉大学教授)、戸塚 裕一先生(大阪薬科大学教授)に深甚なる謝意を表したい。筆者と固体NMRの出会いは学部4年生の時であり、それ以来一貫して固体NMRをメインの分析法として用いた分子製剤学研究に従事してきた。筆者が研究を開始した当初は、医薬品製剤について固体NMR

で検討した論文は数えるほどであった。固体NMRの原理の難解さや装置の使いにくさなどもあり、当初は固体NMR装置の前で悪戦苦闘し、悶々とした日々を過ごしていた。しかし、データを積み重ねていく中で、固体NMRの高いポテンシャルも分かるようになり、気が付けば固体NMR研究が楽しくなっていた。その後は、2000年以降急速に発展する中で生み出された新しい固体NMR技術を医薬品製剤の分析法として適用することで、様々な研究を行うことができた。当時から固体NMRの高いポテンシャルを見出されていた、先生方の先見の明に驚愕するとともに、筆者に固体NMRの研究テーマをメインとして与えて頂いたこと、また終始暖かいご指導を頂いたことに改めて感謝したい。また、固体NMR研究を遂行していく上で、数々の有益なディスカッションをさせて頂いた植田 圭祐先生をはじめとした多くの先生方また共同研究者の皆様にも御礼申し上げる。最後に、日夜を問わず固体NMR研究を遂行頂いた製剤工学研究室卒業生・在学生の皆様にも心よりの感謝の意を表したい。

参考文献

- 1) 日本薬剤学会物性FG(監), 米持悦生(編), 固体医薬品の物性評価 第2版, じほう(2018).
- 2) 日本薬剤学会出版委員会(編), 薬剤学実験法必携マニュアル, 南江堂(2014).
- 3) 東 顕二郎, 製剤機械技術学会誌, 25(2), 119-125(2016).
- 4) 東 顕二郎, 製剤機械技術学会誌, 25(3), 204-211(2016).
- 5) M. Ogawa et al., Cryst. Growth Des., 17(3), 1055-1068(2017).
- 6) K. Higashi et al., J. Pharm. Sci., 100(1), 325-333(2011).
- 7) N. Liu et al., Int. J. Pharm., 531(2), 543-549(2017).
- 8) K. Higashi et al., Cryst. Growth Des., 9(10), 4243-4246(2009).
- 9) K. Higashi et al., Cryst. Growth Des., 14(6), 2773-2781(2014).
- 10) N. Liu et al., J. Phys. Chem. B, 120(19), 4496-4507(2016).
- 11) T. Shimizu. Bull. Chem. Soc. Jpn., 91(4), 623-668(2018).
- 12) K. Moribe et al., Int. J. Pharm., 469(1), 190-196(2014).
- 13) A. J. Rossini et al., J. Am. Chem. Soc., 136(6), 2324-2334(2014).