

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790041

研究課題名(和文) In Situ Suspended State NMRによる水分散直後の固体分散体の評価

研究課題名(英文) In situ suspended state NMR investigation into a solid dispersion after dispersed into water

研究代表者

東 顕二郎 (Kenjiro, Higashi)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・講師

研究者番号：40451760

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：難水溶性薬物の溶解性・吸収性改善技術として薬物と高分子からなる固体分散体が広く用いられている。本研究では、固体分散体を水に分散した後の構造及び状態を分子レベルで評価した。核磁気共鳴(NMR)法の応用手法を用いることで、固体分散体を水に分散させた際の、薬物と高分子の状態、さらに薬物と高分子間の分子間相互作用を直接検出することに成功した。また、固体分散体を水に分散した時の薬物と高分子の溶解速度を共に評価することで、固体分散体の溶解メカニズムを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Solid dispersion, which is composed of drug and polymer, has been used to improve the solubility and absorption of poorly water soluble drugs. In this study, the structure and state of solid dispersion after dispersed into water was evaluated at molecular level. Here, the advanced techniques of nuclear magnetic resonance (NMR) directly detected the state of both drug and polymer, and the intermolecular interaction between them. Furthermore, the dissolution mechanism of solid dispersion was clarified by simultaneous determination of the dissolution rate of drug and polymer after dispersed the solid dispersion into water.

研究分野：分子製剤学

キーワード：suspended state NMR 固体分散体 溶解性 Eudragit HRMAS 固体NMR 相溶性 分子間相互作用

1. 研究開始当初の背景

薬物をポリマー中に分散させた固体分散体は、難水溶性薬物の溶解性改善技術として広く知られている。薬物-ポリマー固体分散体の水分散後では、溶出初期に薬物濃度が薬物溶解度を上回る過飽和状態を形成する。これまでに、固体分散体の調製技術の開発や水分散前の構造・状態評価については多数の報告がなされている。一方、薬物の溶解性改善が固体分散体調製の主要な目的であるにも関わらず、固体分散体の水分散後については溶出試験や吸収性等の現象論的評価に留まるのみで、その状態を詳細に解析した報告はほとんど見受けられなかった。

2. 研究の目的

本研究では *in situ* suspended state NMR 法により、水分散後の固体分散体の状態を評価し、固体分散体形成による薬物の溶解性改善メカニズムの解明を目的とした。本研究では、大きく分けて下記に示す2つの検討を行った。

(1) 難水溶性薬物である Mefenamic acid (MFA)、ポリマーである Eudragit® EPO (EPO) を用いて調製した過飽和溶液について、High-resolution magic-angle-spinning (HR MAS) NMR 測定による評価を行った。そして、過飽和溶液中における MFA と EPO 間の分子間相互作用を2次元 ^1H - ^1H nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY) 法により評価した。

(2) 非晶質固体分散体からの薬物の微視的な溶出挙動を理解する目的で、薬物/Eudragit® S100(S100)固体分散体を噴霧乾燥法により調製し、UV 検出器と ELSD を併用することにより、非晶質固体分散体からの薬物及びポリマーの溶出速度を同時に評価した。モデル薬物としては BCS class-II に分類される phenytoin (DPH: diphenylhydantoin) 及び glibenclamide (GBM) を用いた。また、薬物溶出速度に及ぼす固体分散体の分子状態の影響を評価する目的で、固体 NMR 測定を用いた物性評価を行い、薬物溶出速度との関連性について検討した。

3. 研究の方法

(1) MFA 及び EPO を質量比 24/76 でポルテックスミキサーを用いて混合することにより物理的混合物を調製した。この物理的混合物を振動型ロッドミルにより液体窒素環流下-180 °C で90分粉碎し、低温混合粉碎物 (Cryo-GM) を調製した。Cryo-GM については、粉末 X 線回折測定により MFA の非晶質化を確認した。Cryo-GM を MFA 濃度として 3.0 mg/mL になるように 0.1 M *d*-酢酸緩衝液 (pH 5.5, 37 °C) に分散し、MFA/EPO 過飽和溶液を調製した。HR MAS NMR 測定は以下に示す測定条件で行った。分光計: Agilent/Varian 製 VNMRS 600 MHz (14.01T)、プローブ: Agilent/Varian 製 4 mm $^1\text{H}/\text{X}$ nanoprobe、MAS

回転数: 2.7 kHz、温度: 37.0 °C

(2) 任意の質量比の薬物及び S100 からなる物理的混合物を、有機溶媒 (acetone/methanol=1/1 (v/v) for DPH/S100, dichloromethane/methanol=1/1 (v/v) for GBM/S100 system) に濃度が 5% (w/w) となるように溶解させた。噴霧乾燥機 ADL311S-A を用いて、この溶液を噴霧乾燥することにより噴霧乾燥試料 (SPD: spray-dried sample) を調製した。各 SPD については、粉末 X 線回折測定により薬物の非晶質化を確認した。溶出試験は回転円盤法 (パドル回転速度: 200 rpm) により行い、試験液には 37 ± 0.5 °C に加温した 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) を用いた。薬物の検出には UV 検出器 SPD-10A UV-detector、S100 の検出には蒸発光散乱検出器 ELSD Model 300S を用いた。日本電子製 JNM-ECA600 (14.1 T) (JEOL RESONANCE Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いて固体 NMR 測定を行った。 ^{13}C NMR 測定には交差分極 (Cross polarization; CP) と MAS を組み合わせた CP/MAS 法を使用した。 ^1H - T_{ρ} 測定には CP 法を組み合わせたスピンロック法を用いた。

4. 研究成果

(1) Fig. 1 に MFA/EPO 過飽和溶液の静止及び 2.7 kHz MAS 条件下における1次元 ^1H NMR スペクトルを示す。静止条件下の ^1H NMR スペクトルでは、強い ^1H - ^1H homonuclear dipolar couplings によりピークがブロード化し、ピークの帰属が困難であった。これは、過飽和溶液中では MFA 分子が分子サイズの大きい EPO 分子と強く相互作用して、運動性が抑制されているためである。一方、2.7 kHz の MAS 条件下では、 ^1H - ^1H homonuclear dipolar couplings が抑制され、高分解能の MFA ピークが得られ、各 MFA ピークの帰属が可能となった。

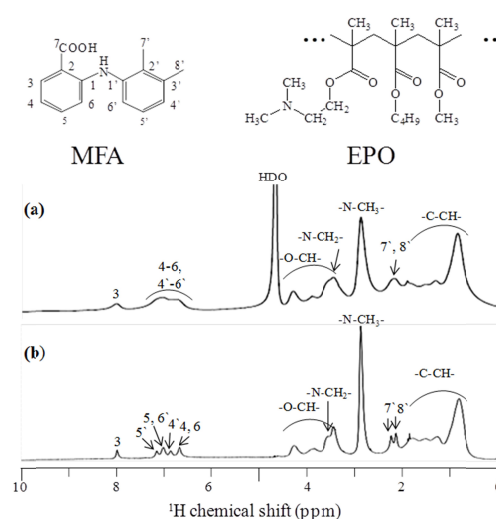


Fig. 1 One-dimensional ^1H NMR spectra of MFA/EPO supersaturated solution in *d*-acetate buffer (pH 5.5, 37 °C) under (a) static and (b) 2.7 kHz magic angle spinning conditions.

MAS 条件下で 2 次元 ^1H - ^1H NOESY NMR 測定を行い、過飽和溶液中における MFA と EPO の分子間相互作用を直接評価した (Fig. 2a)。その結果、6.5-8.0 ppm に観察される MFA と 0.5-5.0 ppm に観察される EPO 間に NOE 相関が明確に観察された (Fig. 2b)。一方、静的条件下で差 NOE 測定を行った場合は、MFA と EPO 間で特異的な NOE 相関が観察されず、両者の相互作用部位の特定は困難であった (data not shown)。このことから、MAS を用いて dipolar interaction を抑制することで、MFA と EPO の分子間相互作用を検出できることが明らかとなった。0.82 ppm に観察された EPO 主鎖の C-CH₃ プロトンピークは MFA の芳香環由来のプロトンピーク (H3, H4-H6, 及び H4'-H6') と NOE 相関を示した。また、EPO 側鎖の aminoalkyl 基である N-CH₃ (2.86 ppm) 及び N-CH₂ (3.55 ppm) に隣接するプロトンも、MFA 芳香環由来のプロトンピーク (H3-H6) と NOE 相関を示した。一方、EPO 側鎖の O-CH プロトン (3.3-4.3 ppm) と MFA プロトンとの相関は観察されなかった。このことから、EPO 側鎖の O-methyl 基と MFA の相互作用は弱いと考えられた。

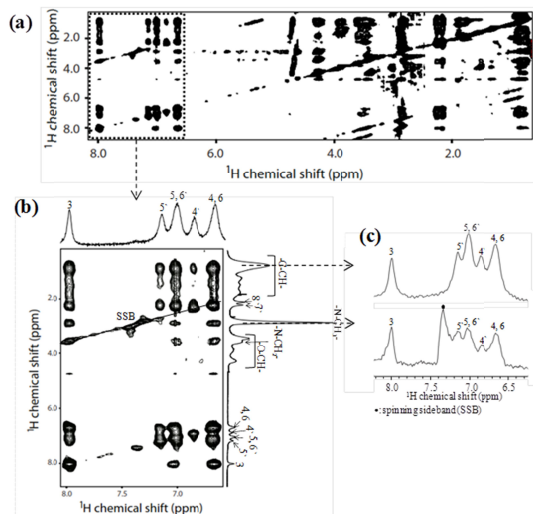


Fig. 2 Two-dimensional ^1H - ^1H NOESY NMR spectrum of MFA/EPO supersaturated solution in d-acetate buffer (pH 5.5, 37 °C) under 2.7 kHz MAS. (b) Expanded region of the spectrum in (a). (c) 1D ^1H slices extracted from the 2D NOESY spectrum along 0.82 and 2.86 ppm

過飽和溶液中における MFA と EPO 間の相互作用をより詳細に検討するために、2 次元 ^1H - ^1H NOESY NMR スペクトルの NOE 相関ピークの強度を比較した。Fig 2c に、2 次元 ^1H - ^1H NOESY NMR スペクトルから C-CH₃ プロトン (0.82 ppm) 及び N-CH₃ プロトン (2.86 ppm) に沿ってスライスした 1 次元 ^1H NMR スペクトルを示す。C-CH₃ プロトンピークに沿ってスライスした MFA ピークの相対強度は、1 次元 ^1H NMR スペクトルのものと類似していた。このことから、EPO 主鎖の C-CH₃ プロトンは MFA の全ての芳香環プロ

トン (H3, H4-H6, 及び H4'-H6') と近い距離に存在すると考えられた。一方、N-CH₃ プロトンピークに沿ってスライスした 1 次元 ^1H NMR スペクトルにおいては、MFA の H4-H6 及び H4'-H6' ピークに対する H3 ピークの相対強度が大きくなった。このことから EPO 側鎖の N-CH₃ プロトンは MFA の H3 と隣接していることが明らかとなった。

Fig.3 に HR MAS NMR 測定により予想された過飽和溶液中の MFA-EPO 過飽和溶液の模式図を示す。MFA の結晶化は EPO との親水性及び疎水性相互作用により抑制されており、これが過飽和溶液の長期安定性に寄与する。MFA の 2 つの芳香環は、EPO の主鎖と疎水相互作用を形成する。また、MFA のカルボキシル基は EPO 側鎖の aminoalkyl 基と親水性相互作用 (水素結合或いはイオン結合) を形成する。これまでに、固体分散体においても MFA のカルボキシル基と EPO 側鎖の aminoalkyl 基で親水性相互作用が形成されていることが明らかとされている。固体分散体及び過飽和溶液で同様の親水性相互作用が観察されたことから、本相互作用は水分散時においても維持されているものと推察された。

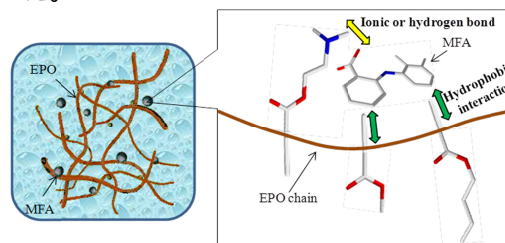


Fig. 3 A model molecular structure of MFA/EPO supersaturated solution and intermolecular interaction between MFA and EPO.

MAS 条件下の 2 次元 ^1H - ^1H NOESY NMR 測定により、MFA/EPO 過飽和溶液中の MFA と EPO の分子間相互作用が明確に観察され、HR MAS NMR 測定が過飽和溶液のキャラクターゼーションに有用であることが示された。本研究で得られた知見は、固体分散体からの過飽和溶液形成メカニズム解明に向けた一助になると期待される。

(2) 回転円盤法により得られた各 SPD からの DPH 及び S100 の溶出プロファイルは原点を通る直線を示した。得られた溶出プロファイルから、DPH 及び S100 の溶出速度を算出した (Fig. 4a)。S100 の溶出速度は DPH 含量の増加に伴い徐々に低下した。これは難水溶性の DPH 含量が増加したことで、試料の疎水性が増大するためと考えられた。一方、DPH の溶出速度は DPH 含量 10% を境に大きく変化した。DPH 含量 10% 以下の DPH/S100 SPD の場合、DPH の溶出速度は S100 の溶出速度と等しくなった。これに対し、DPH 含量 15% の DPH/S100 SPD では、DPH の溶出速度は S100 の溶出速度よりも若干低下した。さ

らに、DPH 含量 25%以上の DPH/S100 SPD からの DPH の溶出速度は、S100 の溶出速度と比較して有意に低下した。DPH/S100 SPD からの S100 の溶出速度は徐々に変化したのに対し、DPH 溶出速度は急激に変化した。これは DPH 含量の増加に伴い、DPH/S100 SPD 中の DPH の分子状態が低含量の場合と比較して大きく変化したことによると推察された。

GBM/S100 SPD の場合も全ての薬物含量において GBM 及び S100 の溶出プロファイルは良好な直線性を示した。得られた溶出プロファイルから、GBM 及び S100 の溶出速度を算出した (Fig. 3b)。S100 の溶出速度は GBM 含量の増加に伴い徐々に低下した。これは難水溶性の GBM 含量を増加させると試料の疎水性が増大するためと考察された。また、GBM 含量によらず全ての GBM/S100 SPD において、GBM の溶出速度は S100 の溶出速度と等しくなった。このことから、いずれの GBM 含量の GBM/S100 SPD においても GBM は S100 と共に拡散層を通過してバルクへ放出されたと考察された。

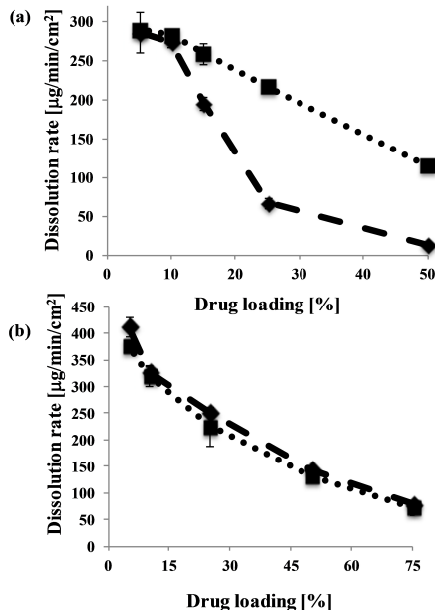


Fig. 4 Dissolution rates of drug (○) and S100 (■) from (a) DPH/S100 SPDs and (b) GBM/S100 SPDs with various drug loading ratio (n=3, mean±S.D.)

溶出試験中の錠剤を取り出して PXRD 測定を行い、DPH/S100 SPD 中の DPH の分子状態を評価した (data not shown)。DPH 含量 10% の DPH/S100 SPD の場合、試験開始 60 分後においても PXRD パターンはハローパターンを示し、DPH の非晶質状態の維持が認められた。一方、DPH 含量 50% の DPH/S100 SPD では、試験開始 60 分後に DPH 結晶由来の回折ピークが認められ、一部の非晶質 DPH が結晶化したことが明らかとなった。このことから、薬物含量が高い DPH/S100 SPD で DPH の溶出速度が S100 の溶出速度よりも有意に低い値を示したのは、DPH/S100 SPD 中の DPH が溶出試験中に結晶化したためと考えられた。

DPH/S100 SPD 50%からの DPH の溶出プロファイルは試験開始 6 時間後まで直線的であったことから、DPH の結晶化は溶液との接触により錠剤表面で速やかに生じており、DPH 溶出プロファイルは一部の DPH の結晶化後の状態が反映されたものと判断された。GBM/S100 SPD についても同様に、溶出試験中の錠剤を取り出して PXRD 測定を行った。GBM/S100 SPD の場合は DPH/S100 SPD とは異なり、薬物含量によらず試験開始 60 分後においても GBM 結晶由来のピークは認められなかった。溶出試験中に非晶質状態を維持した DPH 含量 10%以下の DPH/S100 SPD 及び全ての GBM 含量の GBM/S100 SPD では薬物と S100 が同時に溶出した。このことから、固体分散体中の薬物の非晶質状態が維持された場合に、固体分散体から薬物及びポリマーが同時に拡散層を通過してバルクへ放出されると推察された。

DPH/S100 固体分散体中の薬物の分子状態を ^{13}C CP/MAS NMR 測定により評価した。Fig. 5a には DPH の $\text{C}_{(8)}$ 及び $\text{C}_{(9,10,11)}$ に由来するピークを拡大したスペクトル、及びそれらの化学シフトを示す。DPH の $\text{C}_{(8)}$ に由来するピークの化学シフトは薬物含量の減少に伴い変化し、DPH 含量 10%の DPH/S100 SPD (140.5 ppm) と比較して DPH 含量 50%の DPH/S100 SPD (139.8 ppm) では高磁場側へ 0.7 ppm 変化した。また、DPH の $\text{C}_{(9,10,11)}$ に由来するピークの化学シフトも薬物含量の増加に伴い変化し、DPH 含量 10%の DPH/S100 SPD (129.1 ppm) と比較して DPH 含量 50%の DPH/S100 SPD (128.8 ppm) では高磁場側へ 0.3 ppm 変化した。この結果より、DPH 含量 10%以下の DPH/S100 SPD では DPH が S100 マトリクス中に分子分散するのにに対し、DPH 含量 25%以上の DPH/S100 SPD では DPH は S100 マトリクス中に完全には分子分散せず、一部の DPH が DPH-rich なドメインを形成することが示唆された。

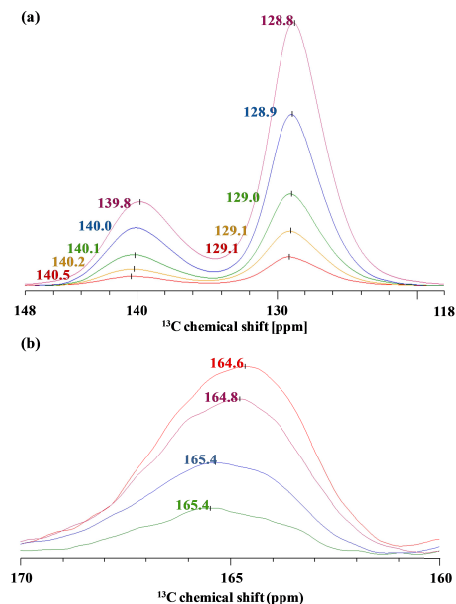


Fig. 5 Overlapped ^{13}C CP/MAS spectra of (a)

DPH/S100 SPDs with 75%, 50%, 25%, 15%, and 10% drug loading (from top to bottom), representing the peak of (left) $C_{(8)}$ and (right) $C_{(9,10,11)}$ of DPH and (b) spray-dried GBM, GBM/S100 SPDs with 75%, 50%, and 25% drug loading (from top to bottom), representing the peak of $C_{(7)}$ of GBM.

DPH 含量 50%及び75%のDPH/S100 SPD について $^1\text{H-T}_{1\rho}$ 測定を行った。DPH/S100 SPD 中の DPH 及び S100 は DPH 含量 50%の場合 6.7-10.8 ms、DPH 含量 75%の場合 6.7-7.4 ms のほぼ単一の $T_{1\rho}$ を示し、DPH と S100 のプロトン間で効果的なスピン拡散が生じたと考えられた。この結果より、DPH 含量 75%以下の DPH/S100 SPD において、DPH と S100 が 2-5 nm のスケールで混和していることが示された。

Fig. 5b には、GBM の $C_{(7)}$ に由来するピークを拡大したスペクトル、及びその化学シフトの値を示す。GBM の $C_{(7)}$ に由来するピークの化学シフトは GBM 含量の減少に伴って変化し、GBM 単独非晶質では 164.6 ppm を示したのに対し、GBM/S100 SPD 50%及び 25%では 165.4 ppm を示し、低磁場側へ 0.8 ppm 変化した。このことから、GBM 含量 50%以下の GBM/S100 SPD ではほとんどの GBM が S100 と分子レベルで相互作用形成するのに対し、GBM 含量 75%以上の GBM/S100 SPD では、GBM が S100 マトリクス中に分子分散するには過剰であり、一部の GBM が GBM-rich なドメインを形成すると推察された。

GBM 含量 75%の GBM/S100 SPD について $^1\text{H-T}_{1\rho}$ 測定を行った。GBM/S100 SPD 中の GBM 及び S100 は 6.1-9.1 ms のほぼ単一の $T_{1\rho}$ を示した。この結果より、GBM 含量 75%以下の GBM/S100 SPD において、GBM と S100 が 2-5 nm のスケールで混和していることが示された。

DPH/S100 SPD 及び GBM/S100 SPD 中の薬物分子状態が薬物溶出に及ぼす影響について考察を行った(Fig. 6)。DPH 含量 10%以下の DPH/S100 SPD では、ほぼ全ての DPH は S100 マトリクス中に分子分散し、S100 と分子間相互作用を形成する。この分子レベルでの混和性が達成されたため、非晶質 DPH の結晶化が S100 によって強く抑制され、溶液と接触した場合においても DPH の非晶質状態が維持された。S100 と分子レベルで混和した DPH は、S100 と共に拡散層を通過してバルクへ放出され、DPH と S100 の溶出速度が等しくなった (Fig. 6a)。一方、DPH 含量 25%以上の DPH/S100 SPD では、一部の DPH は S100 と分子レベルで相互作用するが、その他の DPH は DPH-rich なドメインを形成する。このドメインにある DPH は S100 とダイレクトに分子間相互作用を形成せず、S100 と分子間相互作用を形成している DPH と比較して結晶化しやすい。そのため DPH-rich なドメイン中の

DPH は溶出試験時に溶液との接触によって結晶化し、DPH の溶出速度は S100 の溶出速度と比較して低下したと考えられた (Fig. 6b)。固体 NMR 測定の結果から、この DPH-rich なドメインの大きさは 2-5 nm 以下であると推定されたことから、さらに小さなスケールの混和性の達成、すなわち DPH と S100 が分子レベルで相互作用することが DPH 溶出速度の大幅な改善に重要であることが示された。

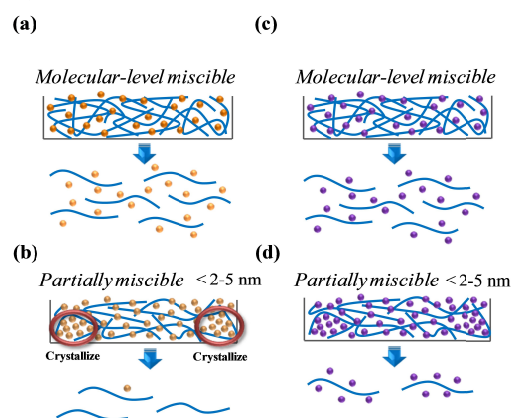


Fig. 6 Possible dissolution mechanism of drug from DPH/S100 SPDs with (a) low (10%), and (b) high drug loading (25%), and from GBM/S100 SPDs with (c) low (50%), and (d) high drug loading (75%).

一方、GBM/S100 SPD では低 GBM 含量の場合のみならず、高 GBM 含量の場合においても GBM と S100 の溶出速度が一致した。固体 NMR 測定より、薬物含量 75%以上の GBM/S100 SPD 中の GBM には S100 とダイレクトに分子間相互作用を形成しているものと、GBM-rich なドメインを形成しているものが混在していることが示された。しかし、SPD 中で GBM-rich なドメインに存在する GBM は溶出試験時にも非晶質状態を維持することができるため、低 GBM 含量の場合と同様に GBM が S100 の溶出に伴って溶出したと考察された (Fig. 6c,d)。

HPLC の検出器に UV 及び ELSD を併用することで、噴霧乾燥により調製された DPH/S100 固体分散体及び GBM/S100 固体分散体からの薬物及び S100 の溶出速度を同時に評価可能であった。本手法を用いることにより、固体分散体の溶解時に薬物が非晶質状態を維持する場合は、薬物がポリマーの溶出に伴って溶出し、溶出速度が改善されることを見出した。また、緩和時間測定を含めた固体 NMR 測定により、固体分散体中における薬物とポリマーの分子レベルの混和性が薬物の溶出性に強く影響することを明らかとした。固体分散体制剤の設計において薬物の溶出性制御は重要な課題であり、本研究で得られた知見は、ポリマー選択や薬物/ポリマー配合比の設定などの処方検討の際に極めて有力な指針となる。今後、他の薬物/ポリマー固体分散体についても同様の検討を行うこ

とで、固体分散体からの薬物溶出メカニズムの更なる解明が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Abe, K., **Higashi, K.**, Watabe K., Kobayashi, K., Limwikrant W., Yamamoto, K., Moribe, K. Effects of the PEG molecular weight of a PEG-lipid and cholesterol on PEG chain flexibility on liposome surfaces. *Colloids Surf. A.* 2015, 474(5), 63-70. DOI:10.1016/j.colsurfa.2015.03.006, **査読有り**

Koike, R., **Higashi, K.**, Liu, N., Limwikrant, W., Yamamoto, K., Moribe, K. Structural determination of a novel polymorph of sulfathiazole-oxalic acid complex in powder form by solid-state NMR spectroscopy on the basis of crystallographic structure of another polymorph. *Cryst. Growth Des.* 2014, 14, 4510-4518. DOI: 10.1021/cg5005903, **査読有り**

Higashi, K., Yamamoto, K., Pandey, K. M., Mroue, H. K., Moribe, K., Yamamoto, K., Ramamoorthy, A. Insights into atomic-level interaction between mefenamic acid and Eudragit EPO in a supersaturated solution by high-resolution magic-angle spinning NMR spectroscopy. *Mol. Pharm.* 2014, 11 (1) 351-357. DOI: 10.1021/mp4005723, **査読有り**

Zhang, J., **Higashi, K.**, Ueda, K., Kadota, K., Tozuka, Y., Limwikrant, W., Yamamoto, K., Moribe, K. Drug solubilization mechanism of α -glucosyl stevia by NMR spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 2014, 465, 255-261. DOI:10.1016/j.ijpharm.2014.01.035, **査読有り**

Zhang, J., **Higashi, K.**, Limwikrant, W., Moribe, K., Yamamoto, K. Molecular-level characterization of probucol nanocrystal in water by in situ solid-state NMR spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 2012, 423 (2), 571-576. DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.11.028, **査読有り**

Kojima, T., **Higashi, K.**, Suzuki, T., Tomono, K., Moribe, K., Yamamoto, K. Stabilization of a supersaturated solution of mefenamic acid from a solid dispersion with EUDRAGIT® EPO. *Pharm. Res.* 2012, 29 (10), 2777-2791. DOI 10.1007/s11095-011-0655-7, **査読有り**

〔学会発表〕(計 11 件)

Higashi, K.: Effect of phenytoin/Eudragit® S 100 miscibility in solid dispersion on drug and polymer dissolution rates, PharmaTech®2014, 2014 年 12 月 2 日、Bangkok (Thailand)
金屋 晴信: Nitrazepam /Eudragit®EPO

/Saccharin 過飽和溶液の分子状態評価、日本薬学会関東支部大会第 58 回、2014 年 10 月 4 日、昭和薬科大(神奈川・町田市)

東 顕二郎: HRMAS NMR 測定による過飽和溶液中のメフェナム酸と Eudragit EPO の分子間相互作用の評価、日本薬剤学会第 29 年会、2014 年 5 月 22 日、大宮ソニックシティビル(埼玉・さいたま市)

東 顕二郎: HRMAS NMR 測定による過飽和溶液中の抗炎症薬メフェナム酸と Eudragit® EPO の分子間相互作用の検出、第 55 回固体 NMR・材料フォーラム、2014 年 5 月 15 日、防衛大学校(神奈川・横須賀市)

森部 久仁一: Poloxamer により安定化された piroxicam ナノ微粒子懸濁液の分子状態評価、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 30 日、熊本大学、(熊本・熊本市)

長谷川 友紀: Suspended-state 及び solution-state NMR による piroxicam ナノ微粒子懸濁液の分子状態評価、第 19 回創剤フォーラム若手研究会、2013 年 11 月 20 日、日本大学、(千葉・船橋市)

Hasegawa, Y.: Investigation of stabilization mechanism of piroxicam nanosuspension by means of suspension-state NMR spectroscopy. The 10th International Symposium on Agglomeration, 2013 年 9 月 2 日、Kobe (Japan)

長谷川 友紀: Piroxicam ナノ微粒子懸濁液の分子状態評価、日本薬剤学会第 28 年会、2013 年 5 月 23 日、愛知県産業労働センター(愛知・名古屋市)

植田 圭祐: 過飽和溶液中での HPMC-AS による Carbamazepine 結晶化抑制メカニズムの解明、第 29 回製剤と粒子設計シンポジウム、2012 年 10 月 25 日、(愛知・豊橋市)

東 顕二郎: NMR 測定による Stevia-G の自己集合構造及び薬物溶解性改善メカニズムの解明、日本薬剤学会第 27 年会、2012 年 5 月 26 日、神戸国際会議場(神戸・兵庫)

植田 圭祐: ¹H-NMR による Carbamazepine/HPMC-AS 過飽和溶液中の薬物分子状態の解明、日本薬剤学会第 27 年会、2012 年 5 月 24 日、神戸国際会議場(神戸・兵庫)

〔図書〕(計 1 件)

東 顕二郎 他、南山堂、*薬剤学実験法 必携マニュアル-物理薬剤学*、固体 NMR 法、2014、355 (50-57)

6. 研究組織

(1)研究代表者

東 顕二郎 (HIGASHI KENJIROU)
千葉大学大学院・薬学研究院・講師
研究者番号: 40451760