

学位論文

熱溶融法によるメソポーラスシリカ/ポリマーを担体とした
高含量難水溶性薬物の三成分系非晶質固体分散体の設計
に関する研究

2021 年

花田真隆

目次

序論.....	1
第1章 メソポーラスシリカ (MPS) を含む非晶質固体分散体 (ASD) の溶出特性に及ぼす効果....	6
第1節 熱処理による二成分系及び三成分系 ASD 顆粒の調製.....	7
第2節 三成分系 ASD 顆粒からの薬物溶出挙動.....	11
第3節 三成分系 ASD 中に含まれる薬物/ポリマー特性の評価.....	13
第4節 小括.....	19
第2章 Hot Melt Extrusion (HME) 法による三成分系 ASD 顆粒の物理的安定性に影響を及ぼす因子..	20
第1節 HME 法に用いる twin-screw extruder (TSE) のスクリー構成及び回転数による三成分系 ASD 顆粒特性への影響.....	22
2.1.1. HME により調製された三成分系 ASD 顆粒の物理的特性.....	22
2.1.2. 三成分系 ASD 顆粒からのインドメタシン (IND) の溶出挙動.....	25
第2節 Specific Mechanical Energy (SME) の異なる三成分系 ASD 顆粒の分子レベルにおける相互作用評価.....	27
2.2.1. フーリエ変換型赤外分光法 (FTIR) による三成分系 ASD の相互作用.....	27
2.2.2. 固体核磁気共鳴分光法 (solid state NMR: ssNMR) による分子相溶性及び相互作用....	28
第3節 三成分系 ASD 顆粒の再結晶化挙動と SME の影響.....	41
第4節 小括.....	45
第3章 過飽和維持能をもつ三成分系 ASD と高 ASD 含量錠剤の設計.....	46
第1節 高粘性ポリマーを含む三成分系 ASD 溶出特性.....	47
3.1.1. HME 法による異なるヒプロメロース (HPMC) グレードを含む三成分系 ASD 顆粒の調製.....	47
3.1.2. 異なる HPMC グレードを含む三成分系 ASD 顆粒の固体状態における特性評価....	49
3.1.3. 三成分系 ASD 顆粒の溶出特性における異なる HPMC グレードの影響.....	50
第2節 高粘性ポリマーを含む三成分系 ASD 顆粒の溶出特性に対する分子レベルでの評価..	52
3.2.1. 非シンク条件におけるイトラコナゾール (ITZ) 過飽和媒体中の析出挙動の検討...	52
3.2.2. 溶液 NMR (diffusion-ordered spectroscopy: DOSY) による三成分系 ASD 顆粒に含まれる ITZ と HPMC 間の相互作用検討.....	56
第3節 三成分系 ASD 顆粒を高含量含む小型錠剤の設計とその溶出特性.....	61
3.3.1. 二成分系及び三成分系 ASD 錠剤の調製.....	61
3.3.2. 二成分系及び三成分系 ASD 錠の溶出特性の影響.....	63
3.3.3. 二成分系及び三成分系 ASD 顆粒の粒度分布 (PSD).....	65
3.3.4. 三成分系 ASD 顆粒の外観と表面観察.....	66
3.3.5. XDP 細孔中の ITZ/HPMC (AF4M) 吸着容量の検討.....	68
第4節 小括.....	73

結論.....	74
実験の部.....	75
本文中で用いた記号及び略号.....	86
参考文献.....	88
論文目録.....	102
謝辞.....	103

(総ページ数 : 104)

序論

薬物の溶解性は薬物固有の特性であり、薬物の消化管吸収に大きく影響を与える。消化管吸収を分類する指標は、薬物の溶解性（溶解度及び溶解速度）及び小腸膜透過性に基づいた Biopharmaceutical Classification System (BCS) が提唱されている¹。医薬品開発中の候補化合物において、BCS class II (低溶解性, 高膜透過性) と class IV (低溶解性, 低膜透過性) に分類される化合物は増加している傾向にある。U.S. Pharmacopeia (USP) に収載されている active pharmaceutical ingredient (API) の 33%, 米国, ヨーロッパ, 日本において 200 品目の経口即放性製剤の約 40%^{2,3}, 開発中の候補化合物の 75% から最大 90% が水に対して低溶解性である^{2,4}。そのため、消化管における吸収性の律速因子になりうる水への低溶解性を改善することにより生物学的利用能 (bioavailability: BA) の向上が期待される³。溶解性を高めるための技術として、非晶質固体分散体 (amorphous solid dispersion: ASD)⁵, 自己乳化型製剤 (self-emulsifying drug delivery systems: SEDDS)⁶, シクロデキストリンによる包接化⁷, ナノクリスタル化^{5,8}, solid lipid nanoparticle⁹, リポソーム化¹⁰, ミセル化¹¹ などの多くの技術が報告されている。これらの技術の中で、特に BCS class II や class IV 薬物の溶解度や溶解速度を劇的に向上させることができる ASD¹² に注目した。一般的な ASD は、Fig. 1 に示すように薬物とポリマーを有機溶剤に溶解後、溶媒を除去する溶媒留去法と溶媒を使用しないで加熱と混練を行う溶融法により調製される。

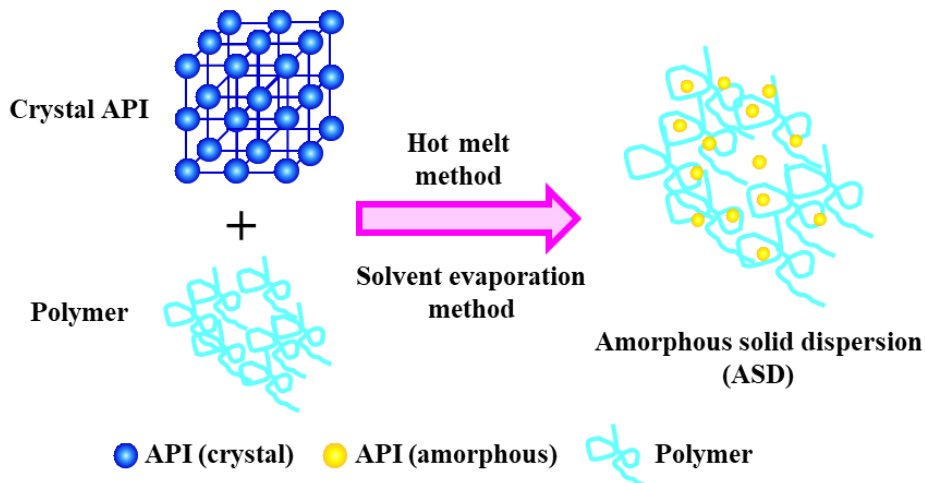


Fig. 1 Illustration of amorphous solid dispersion containing API and polymer.

ASD は結晶薬物と比較して熱力学的に不安定であり、非晶質状態を維持することは困難であるため、ポリマーは薬物の再結晶化を防ぐために配合される。ASD は、薬物の自由エネルギーの増加により溶解度が改善されて、熱力学的に不安定な過飽和状態 (薬物の高エネルギー形態) に到達し、これは「スプリング (spring) 効果」と称され、初期溶解速度の増加が認められる。その後、賦形剤として配合されているポリマーの効果により薬物が低いエネルギー形態 (結晶形) の形成

による薬物析出を緩やかにすることを「パラシュート (parachuhte) 効果」と称され、過飽和状態の維持が起こる^{12,13}。スプリングとパラシュートの概念図¹⁴を Fig. 2 に示す。経口 BA の向上を目的とした即放性錠剤の設計において、「スプリング」と「パラシュート」効果を示す ASD を調製することにより、小腸通過中に高薬物濃度である過飽和状態を維持とともに薬物濃度に比例して膜透過性も増加して吸収性を改善する^{13,15,16}。また、固体状態及び溶液中での薬物非晶質状態の安定化において、特にガラス転移温度 (T_g) の低い薬物は結晶化しやすいため、ポリマーの配合量は多くなる傾向にある¹⁷⁻²⁰。

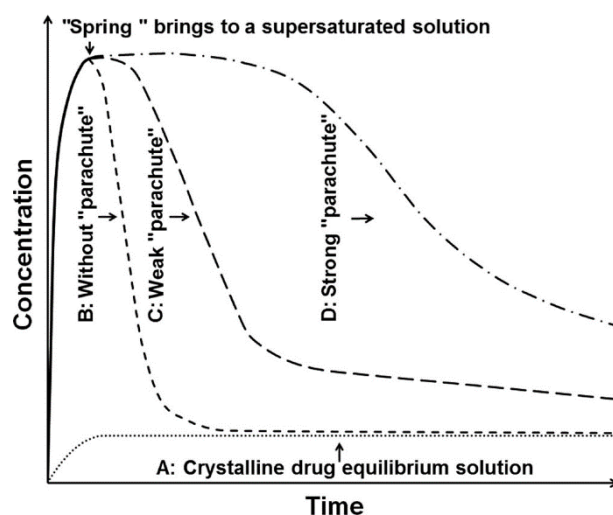


Fig. 2 Amorphous solid dispersion generates and maintains a supersaturated solution. A: Crystalline drug that has lower solubility. B: Amorphous drug alone that has higher apparent solubility but precipitates rapidly. C: ASD with weak parachute polymer that cannot delay the precipitation of the active to hold the supersaturation long enough to maximize absorption. D: ASD with strong parachute polymer that can sustain the supersaturation for absorption. (from reference 14)

ASD のポリマー配合量は、通常 75%、最大 90-95%となることもあり、相対的に薬物の配合比率が低くなるだけでなく、崩壊不良になる可能性がある。さらに、ASD を錠剤化する上で、ASD の配合量が 30 - 70%を超えると錠剤の崩壊遅延となる可能性がある²⁰⁻²²。錠剤の崩壊時間の延長や薬物溶出の遅延は、ポリマー粘度にも影響される。一般的に、ポビドン (PVP, K30 グレード等)、コポリビドン (PVP VA, VA64 グレード等)、ヒプロメロース (HPMC, E3 グレード等) のような消化管 pH で溶解する中性ポリマーは、ゲル化する傾向が高い^{20,23}。そのため、ASD がゲル化する前に錠剤を崩壊させるために、賦形剤の配合量を多くする必要があるが²⁰、錠剤中にスーパー崩壊剤を高含量配合してもポリマーのゲル化傾向は改善しないことが多い²⁴。

Pharmacircle 社の調査によると、世界で販売されている医療用医薬品 (結晶及び非晶質薬物を含む) の 24%が 200 mg 以上の薬物を含む製剤であった^{20,25}。1990 年代初期から現在まで、20 品目以上の ASD 製品がアメリカ食品医薬品局 (FDA) で承認されており、製造法は Fig. 3 に示すよう

に有機溶剤を用いて噴霧乾燥する Spray dry 法と有機溶媒を用いないで加熱熔融させる Hot melt extrusion (HME) 法に大別される^{15,26}。Stewart らの報告では、FDA 承認の ASD 医薬品 22 製品のうち、100 mg 以上の薬物を含む製剤であるものが 50%以上を占めていた²⁰。

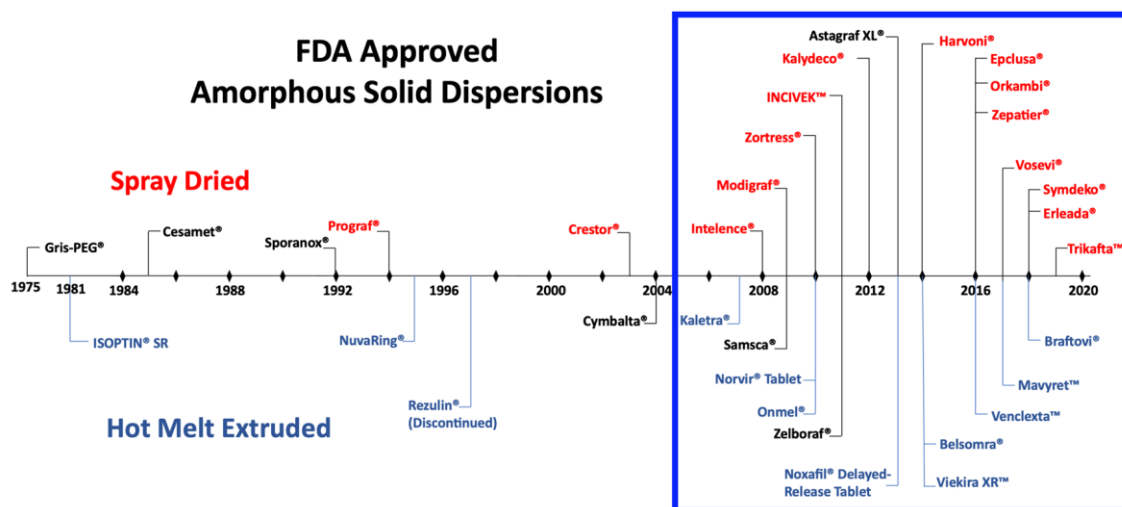


Fig. 3 Timeline of FDA-approved amorphous solid dispersion products. The coloring scheme helps to differentiate the different processes used to create amorphous solid dispersions. Red indicates spray drying; blue indicates hot-melt extrusion, and black are other processing methods (from reference 26)

このように、高用量の薬物を含みかつ錠剤に成形するための賦形剤も配合することにより製剤体積が増え、錠剤は大きくなる傾向にあり、患者のコンプライアンスの低下につながる。製剤体積を減らすためには、錠剤に配合する ASD 顆粒中の薬物濃度を高めること、すなわち、高薬物含量 ASD 顆粒に設計することである。しかし、通常の薬物/ポリマーのみの設計では容易に錠剤の崩壊不良を回避できない。この課題を克服する一つのアプローチとして、物理的な変形をしないで高密度な錠剤に圧縮できるメソポーラスシリカ (mesoporous silica: MPS) のような多孔性担体中に ASD となる薬物/ポリマーの溶解物を取り込み、ASD を形成する成分の体積を減らす (ASD 中の薬物含量を上げる) ことである。MPS 中に ASD を吸着させることは、直接的な塑性変形から ASD を保護し、ASD 粒子間の密な凝集を回避することが可能である。結果として、錠剤用混合粉末の体積を減らすだけでなく、ポリマーを含む ASD のゲル化による錠剤の崩壊遅延も回避することに寄与する。錠剤化する混合末の体積を減らすことにより、高い薬物用量であってもコンパクトで患者が服用しやすいサイズの錠剤に設計することができる。

近年、ナノスケールの細孔を多数有し、大きな比表面積をもつ MPS の使用により、ASD 処方中のポリマーの代替として、非晶質薬物の溶解度、溶出速度、安定性を改善することが報告されており、MPS の利点は、薬物分子が MPS の小さな細孔中に取り込まれ、核形成や結晶成長を低下させることである²⁷。また、Ditzinger らは MPS 細孔中に薬物を吸着させた処方が保存 1 週間

後非晶質状態を維持していたのに対して、ポリマー処方では再結晶化したことから、非晶質薬物の安定化において MPS が優れていたことを報告している²⁸。MPS への薬物吸着は、溶媒浸漬 (immersion) 法²⁹⁻³³、溶媒留去法³⁴、スプレードライ法³⁵⁻³⁸により調製可能であると報告されている。これらの方法は、始めに薬物を有機溶媒に溶かす必要がある。溶媒を用いた薬物吸着量は、薬物の物理化学的な特性、溶媒の種類や特性などの因子に依存して大きく変動する (13.2 - 53.4%, w/w)³⁹。さらに、工程中に溶媒を使用すると、溶媒を除去しなければならないため、溶媒乾燥する時間もかかり、製品のコスト増となる。工程中に溶媒を使用しない方法として、MPS を含む処方をボールミル^{40,41}、高速楕円ローター型混合機⁴²による熱や機械的せん断を利用して非晶質化させている報告がある。さらに、MPS 以外の多孔性担体であるケイ酸アルミン酸マグネシウム⁴³ やクロスポピドン^{42,44} を使用した報告もされている。特に、ボールやビーズのような金属製メディアを使用した乾式粉碎では、結晶性薬物を非晶質化させるために長時間 (0.5 - 3 hr) の間、機械的な負荷を与え続ける必要があり、金属コンタミネーションのリスクが懸念される^{45,46}。他にも熱溶融による MPS 中への薬物の吸着方法は、二軸エクストルーダー (twin screw extruder: TSE) もしくは二軸ニーダーでの連続的な製造方法が報告されている^{43,44,47-49}。これらの有機溶剤を用いない製造方法のうち、高薬物含有条件 (40 - 50%, w/w) では薬物の融点付近もしくは融点以上であり、低薬物含有条件 (25%, w/w) では薬物の融点以下で ASD を調製している。

Skorupska らは、Mobil Crystalline Material 41 (MCM-41, 一般的に知られている MPS ナノ粒子) の細孔内にイブプロフェンを充填させる方法として、溶媒浸漬法と熱溶融法の比較を行った結果、熱溶融法が効率的に細孔内に高充填できたと報告している。溶媒浸漬法の欠点として、細孔への薬物吸着工程中に起こる薬物と溶媒の競合が原因であると説明している^{50,51}。よって、本検討においても、薬物/ポリマーを細孔内へと効率的に高充填させるためには溶媒法より熱溶融法が好ましい。

代表的な熱溶融法である HME において、TSE やニーダーの使用は熱に不安定な薬物を融点以上で処理する際に、薬物分解のリスクが高まる⁵²。薬物が結晶から非晶質に変換されるためには、TSE からの熱及び機械的なエネルギーインプットに依存し、特にエネルギーインプットに影響を及ぼす kneading element をスクリュー中に組み込む場合、比較的高いせん断エネルギーが生み出され、せん断に敏感な薬物や賦形剤が分解する可能性がある⁵³⁻⁵⁵。また、薬物は融点を超えると分解物の生成リスクもあり、薬物の融点以下の製造が望ましい。薬物のみの融点は、結晶の化学ポテンシャルが溶融物の化学ポテンシャルと等しい温度で発生する^{56,57}。薬物とポリマーの混合物において、薬物の化学ポテンシャルは薬物のみの非晶質体の化学ポテンシャルよりも低くなって融点降下を示す⁵⁶。そこで、このポリマーによる融点降下特性と多孔性担体の細孔への吸着特性を組み合わせた三成分系 ASD 処方が最適であると考えた。

ASD 研究は BA の改善や非晶質薬物の安定化を目的に、従来の二成分系薬物/担体 (ポリマーや MPS など) から薬物/ポリマー/ポリマー⁵⁸⁻⁶⁰、薬物/ポリマー/界面活性剤⁶¹⁻⁶³、薬物/ポリマー/オ

リゴマー⁶⁴⁻⁶⁶、薬物/ポリマー/MPS⁶⁷⁻⁶⁹のような三成分系処方へと拡大している。しかしながら、TSEによりMPSを含む三成分以上の組成でASDを調製している報告は少ない。Alderらは、従来のASDの調製法による非晶質化が困難であったβ-カロテン(3%, w/w)にポリマー、脂質、MPSを組み合わせてHMEを行うことにより、脂質マイクロドメイン(designed lipid microdomains: DLM)システムを形成してASDの調製が可能となったと報告している⁷⁰。Geninaらは、ラボスケールのマイクロTSEを使用した際に、50%以下の薬物含量の物理的混合物がTSEの出口付近でMPS粒子の体積が原因で完全に出口が閉塞してしまい、製造が不可能であった。この問題を解決するために、二成分系処方にポリマーを加えて薬物、ポリマー、MPSで構成される三成分系ASD(薬物含量20%, w/w)とすることで製造可能となったことを報告している⁷¹。

これまで薬物/ポリマー/多孔性担体の三成分系ASDの研究報告は主に溶媒法による調製が多く、熱溶融法を用いた方法やその錠剤化、さらには分子レベルでの調査についての報告は少ない。そこで、本研究では難水溶性薬物の溶解性を最大限に発揮させる溶解速度の向上(spring効果)と過飽和維持効果(parachute効果)を示す高ASD含量錠剤(ASD顆粒含量:80%, w/w)に適した高薬物含有ASD顆粒(薬物含量:50%, w/w)を設計するために、熱溶融法を用いた薬物/ポリマー/多孔性担体の三成分系処方による調製を試み、溶出性や分子間相互作用による解析からそのASDの特性について検討した。本研究により得られた知見から高薬物含量ASD錠剤の小型化が可能となれば、患者のコンプライアンスの向上が期待される。

本研究は三部で構成されている。第一章では、熱溶融法を用いたMPS及びポリマーを含む三成分系ASD顆粒の調製と溶出特性に及ぼす影響を確認した。第二章では、熱溶融法の一つであるHME法による三成分系ASD顆粒の製造条件からspecific mechanical energy(SME)値を算出し、物理的安定性と溶出挙動について、固体NMRを使用して分子間相互作用の観点で考察して検証した。第三章では、初期溶出速度と高い過飽和を維持する溶出特性を持つ三成分系ASD顆粒を高含有する即放性錠剤を設計し、溶出特性について溶液NMRにより評価した。

第1章 メソポーラスシリカ (MPS) を含む非晶質固体分散体 (ASD) の溶出特性に及ぼす効果

本章では、難水溶性薬物の溶解性改善をするために、薬物/ポリマー/MPS の三成分処方を熱溶融法により「溶解速度の増大 (spring) と過飽和の維持 (parachute)」の溶出特性を示す高薬物含有 ASD 顆粒 (50%, w/w) の設計について検討した。

難水溶性薬物のモデルとして、BCS class II 薬物であるインドメタシン (IND) を用いた。多孔性担体の MPS は、高吸油性能で SEDDS の固形化に使用され⁷²、マイクロサイズの一次粒子であり、細孔径が大きい特性をもつ Syloid® XDP 3050 (XDP)⁷³ を用いた。XDP は一次粒子で構成されているため、造粒によりサイズ調製された他の MPS 粒子と比較して壊れにくい粒子形態である。これは、熱溶融法の中でも連続的に製造できる HME 工程において重要な特性である。また、XDP は細孔径が大きく、細孔容積も大きいため、多くの ASD を吸着できる可能性がある。さらに、Mellaerts らは MPS の細孔径が小さいものと比較して、大きい細孔径であると薬物溶出性が向上したと報告している⁷⁴。ポリマーは水溶性であるヒプロメロース (Affinisol™ HPMC HME 15LV, AF15)、コポリビドン (Kollidon® VA64, VA64) 及びポリビニルアルコールエチレングリコールグラフト化コポリマー (Kollicoat® IR, KIR) を用いた。三成分系 ASD は各成分を混合後、機械的な負荷を与えずにオープンで加熱処理して調製した。MPS である XDP への IND/ポリマーの吸着状態は、走査型電子顕微鏡 (SEM)、比表面積測定 (Brunauer–Emmett–Teller method: BET 法)、熱溶融レオロジー、Flory-Huggins 理論を用いて評価した。

第1節 熱処理による二成分系及び三成分系 ASD 顆粒の調製

製造工程中の上限温度を決めるために、熱重量分析 (TGA) により IND の熱分解が始まる温度について検討を行った。TGA の結果から IND は質量減少が IND 融点の 160°C 付近で起こったことから、分解開始点は 160°C であった (Fig.1-1)。IND の融点を考慮して工程上限温度を 160°C とした。IND とポリマーの混合はこれまでの検討で融点降下が観察されたので、IND 融点より低い温度で実施することが可能であると考え、工程中の設定温度は IND の融点以下かつ分解温度以下である 150°C とした。

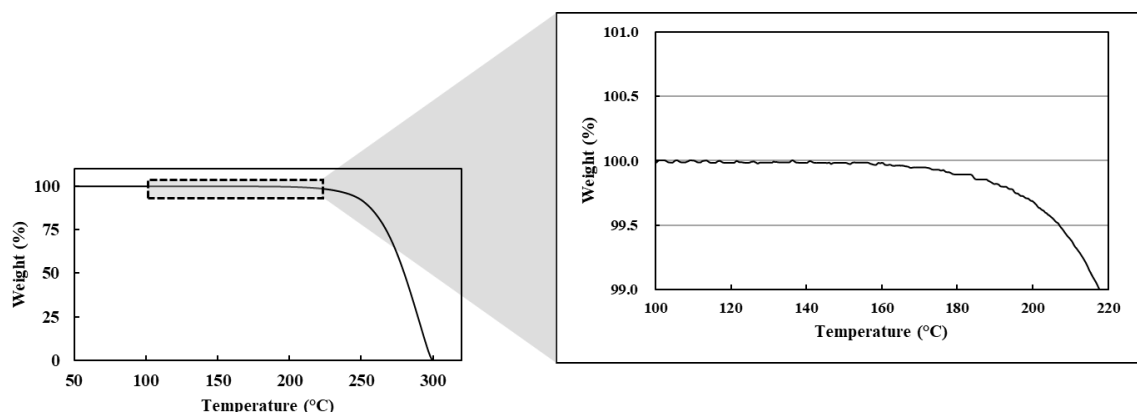
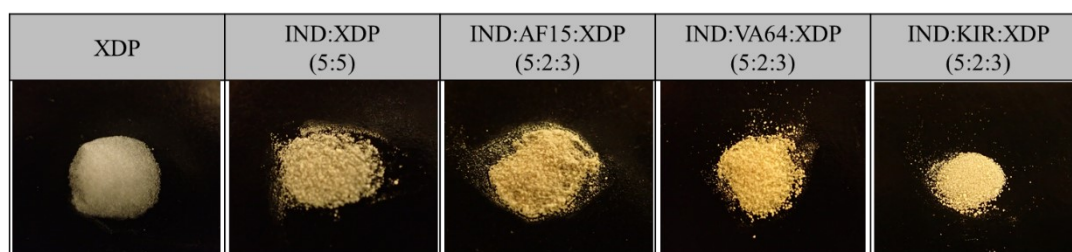


Fig. 1-1 Thermogravimetric analysis of IND demonstrating onset of degradation at approximately 160°C.

熱溶解に用いた処方は Table 1-1 に示す。IND:AF15:XDP, IND:VA64:XDP, IND:KIR:XDP (5:2:3) と IND:XDP (5:5), IND:KIR (5:2) は、オーブンを用いてサンプルを溶解させる hot melt (HM) 法により 150°C, 10 分間加熱した。IND:AF15 と IND:VA64 (5:2) は 150°C の条件で HME 法により製造した。未処理の XDP と HM 法により調製された ASD 顆粒の外観を Fig. 1-2 に示す。熱処理後、XDP は白色粉末のままであるのに対して、HM 法を用いて調製した ASD 顆粒は、IND が溶解し、XDP に吸着して黄色となった。この IND の特性は、各処方間 (ポリマーなしの処方を含む) で違いはなく、IND の溶解により XDP の表面と細孔に吸着すると、IND の酸性官能基と XDP のシラノール基間での相互作用が影響⁷⁵して、黄色に変化することを示唆している⁷⁶。

Table 1-1 Binary and ternary formulation ratios used for thermal processing.

Formulation	Thermal Process	IND (%)	AF15 (%)	VA64 (%)	KIR (%)	XDP (%)	Ternary Formulation (IND:Polymer:XDP) (by weight)
1	HM	50	20	-	-	30	5:2:3
2	HM	50	-	20	-	30	5:2:3
3	HM	50	-	-	20	30	5:2:3
4	HME	71.4	28.6	-	-	-	5:2:0
5	HME	71.4	-	28.6	-	-	5:2:0
6	HM	71.4	-	-	28.6	-	5:2:0
7	HM	50	-	-	-	50	5:0:5

**Fig. 1-2** Appearance of processed XDP and HM granules to demonstrate yellowing of IND during HM processing due to possible interaction of the acid group of IND and silanol group of XDP.

粉末 X 線回折測定 (PXRD, Fig. 1-3) と温度変調示差走査熱量測定 (mDSC, Fig. 1-4) は非晶質性を測定するためにすべての熱熔融サンプルで実施し、対照として物理的混合物 (physical mixture: PM) とを用いた。PXRD データは、HM 法及び HME 法で製造されたすべてのサンプルが PM 中に認められるような IND の特徴的なブラッグのイベントを検出せず、ハロパターンであったことから非晶質であることを示した。よって、すべてのサンプルは ASD 顆粒であることが確認された。mDSC において XDP を含んでいる三成分系処方熱処理したサンプルは、IND の吸熱イベントを認めなかったため、非晶質であることを確認した。一方、XDP を含んでいない二成分系の IND:VA64 では IND 由来の吸熱イベントが観察されなかった (Fig. 1-4 c) が、IND:AF15 と IND:KIR では IND 由来の吸熱イベントが観察された (Fig. 1-4 b 及び Fig. 1-4 d)。観察された吸熱イベントは、非晶質 IND のみでも確認されており、昇温工程中の IND の結晶化である³⁵。これは、IND より相対的に少ないポリマー量であったため、製造工程中にポリマー中に IND が分散しきれなく、準安定的な非晶質状態であったと推察している。

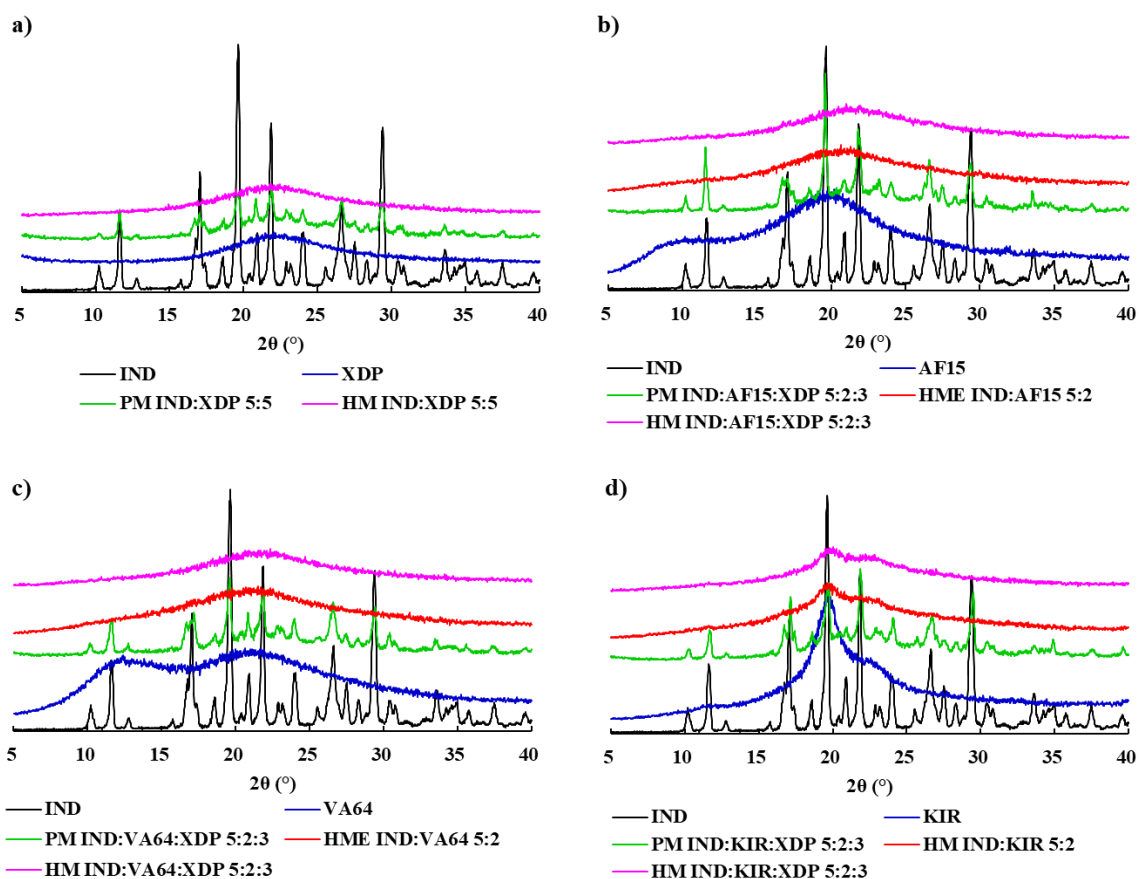


Fig. 1-3 PXR D of (a) IND:XDP formulations; (b) IND:AF15 and IND:AF15:XDP formulations; (c) IND:VA64 and IND:VA64:XDP formulations; and (d) IND:KIR and IND:KIR:XDP formulations.

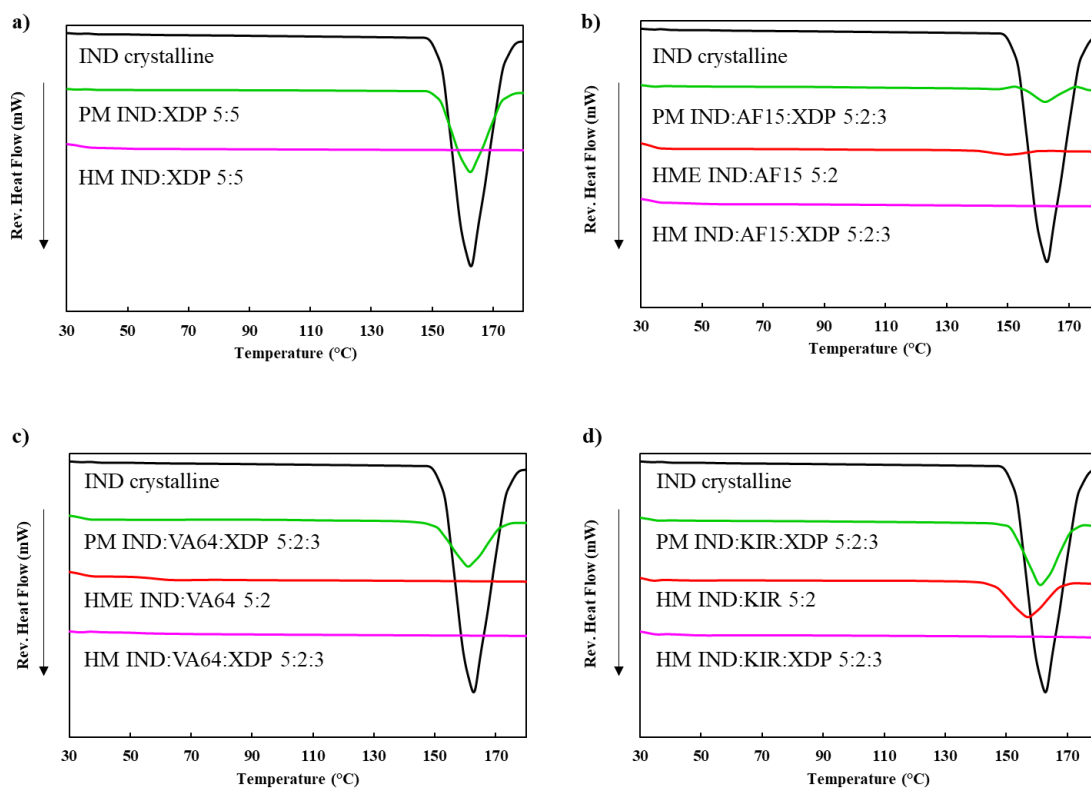


Fig. 1-4 mDSC of (a) IND:XDP formulations; (b) IND:AF15 and IND:AF15:XDP formulations; (c) IND:VA64 and IND:VA64:XDP formulations; and (d) IND:KIR and IND:KIR:XDP formulations.

第2節 三成分系 ASD 顆粒からの薬物溶出挙動

HM 法及び HME 法で調製した ASD 顆粒の溶出挙動を、PM と IND 結晶の溶出挙動と比較した (Fig. 1-5). IND: XDP の二成分系 ASD 顆粒 (Fig. 1-5 a) は溶出試験開始後、速やかに溶出した (spring 効果). しかし、試験開始後 30 分で ASD 顆粒から IND の析出と凝集がベッセル中で起こり、IND 濃度が著しく減少した. IND 濃度の速やかな上昇は、即放性の溶出挙動で過飽和状態を生み出す XDP の性質であるが、ポリマーが配合されていないので約 30 分後には IND の平衡溶解度に近い状態に戻ってしまった. Fig. 1-5 b において、IND: AF15: XDP 三成分系 ASD 顆粒は XDP が配合された処方熱溶融処理しているため、速やかな溶出速度とともに過飽和状態を生み出している (spring/parachute 効果). XDP を配合した ASD において、析出抑制と過飽和状態の維持のためにはポリマーが液中に存在していることが重要であることが示唆された. 一方、IND: AF15 二成分系 ASD 顆粒は溶出試験液中で分散性が悪く、凝集して、0 次放出特性と類似した溶出速度を示した. IND: VA64: XDP 三成分系 ASD 顆粒 (Fig. 1-5 c) は IND: VA64 二成分系 ASD 顆粒の溶出曲線と類似しており、三成分系顆粒中の XDP の利点である速やかな溶出速度の効果は小さかった. IND: KIR: XDP 三成分系 ASD 顆粒 (Fig. 1-5 d) は、IND: AF15: XDP 三成分系 ASD 顆粒と類似した速やかな溶出速度と過飽和状態維持効果を示した (spring/parachute 効果). XDP を含まない IND: KIR 二成分系 ASD 顆粒は最終的に過飽和状態に到達したが、IND: AF15 二成分系 ASD 顆粒のように 0 次放出プロファイルを示し、速やかな溶解速度による過飽和への到達は観察されなかった. 以上より、HM 法で調製された三成分系 ASD 顆粒は、顆粒中に含まれる XDP が速やかな薬物の溶出速度から過飽和状態へと到達させるための重要な役割を果たし、ポリマーは過飽和を維持するために必要であることが確認された. しかしながら、IND の過飽和状態の特性は配合したポリマーの種類により異なった.

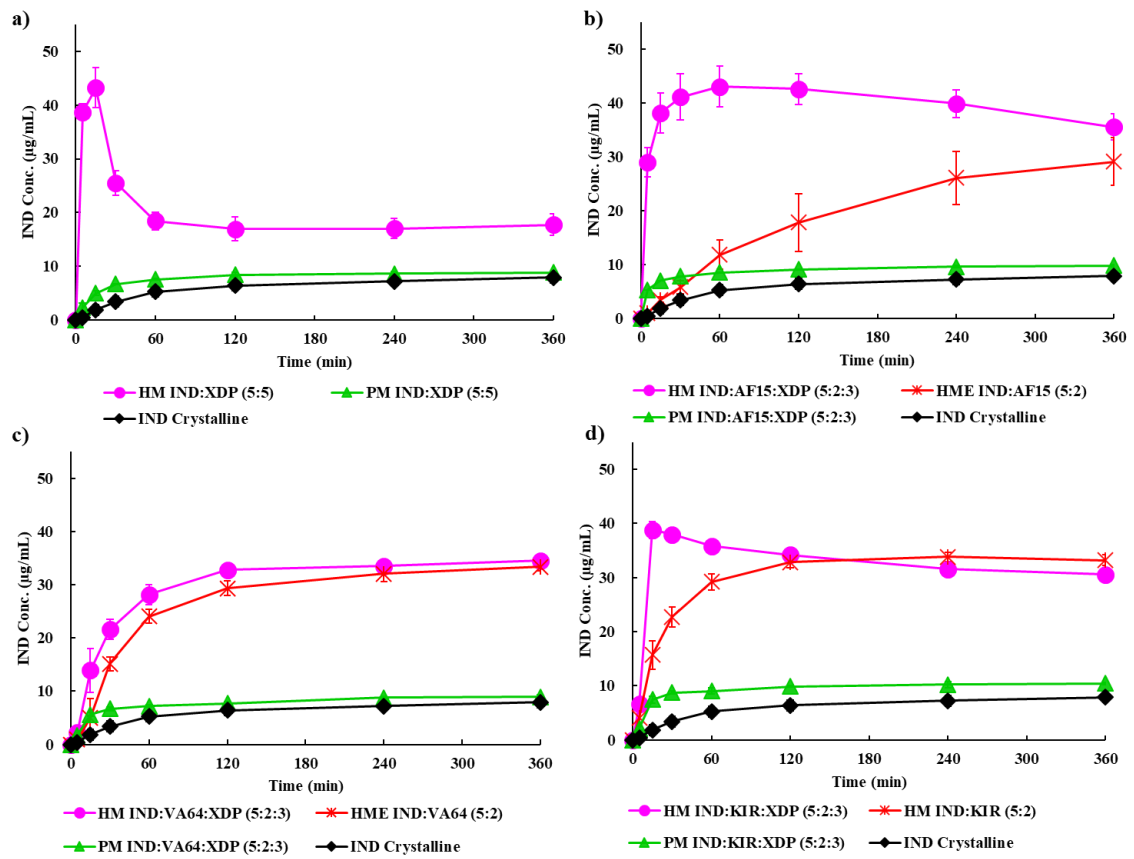


Fig. 1-5 Dissolution profiles of binary and ternary formulations (n=3) of (a) IND:XDP formulations; (b) IND:AF15 and IND:AF15:XDP formulations; (c) IND:VA64 and IND:VA64:XDP formulations; and (d) IND:KIR and IND:KIR:XDP formulations.

第3節 三成分系 ASD 中に含まれる薬物/ポリマー特性の評価

溶出試験の評価において、IND:AF15:XDP 三成分系 ASD 顆粒と IND:KIR:XDP 三成分系 ASD 顆粒は XDP の利点である速やかな溶出速度を示したが、IND:VA64:XDP 三成分系 ASD 顆粒では認めなかった。そこで、ASD 顆粒中に含まれるポリマーの種類による違いについて、薬物/ポリマーの熔融粘度、相溶性の指標となる相互作用パラメーター、ASD 顆粒の表面観察により考察した。HM 工程中の熔融粘度の違いを評価するために、熱溶融しない XDP を除いた薬物:ポリマー比率が 5:2 (w/w) の混合物のレオロジーを測定した。レオメーター上で HM 工程を再現するために、試験条件は 150°C、10 分間で実施し、複素粘性 (complex viscosity, η^* , Pa·s) を算出した。複素粘性は貯蔵弾性率 (storage modulus, G' , Pa) と損失弾性率 (loss modulus, G'' , Pa) から算出され、処理温度での時間関数としてサンプル間の粘性違いを知ることができる。レオロジーデータ (Fig. 1-6) は 3 種のポリマー間での複素粘性の数値幅が広いことを示している。試験開始 10 分で、IND:VA64 は 3.7 Pa·s と最も低い複素粘性を示した一方、IND:AF15 は 3.4×10^2 Pa·s、IND:KIR は最も高い 3.3×10^5 Pa·s を示した。IND:VA64 は IND:AF15 の 1/100 倍、IND:KIR の 1/100,000 倍と低い複素粘性であった。非常に低い複素粘性の IND:VA64 が製造中に XDP の細孔の内部や入口を薬物/ポリマーで効率的に埋めてしまい、初期の溶出速度を遅くしたと推測した。

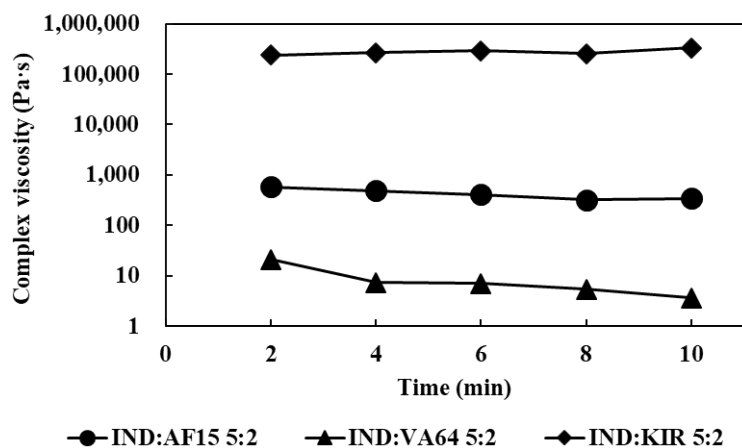


Fig. 1-6 Complex viscosity of IND:polymer (5:2) at 150°C during a time sweep of 10 min.

次に Flory-Huggins 理論に基づいて IND と各ポリマーの相溶性について検討した。Flory-Huggins 理論やモデリングはプレフォーミュレーションにおいて、薬物-ポリマーの相溶性や物理的安定性についての指標となりうる^{77,78}。Flory-Huggins 理論は薬物-ポリマーの混合自由エネルギー (ΔG_{mix}) を算出して、その相互作用パラメーターである χ を評価することにより非晶質薬物-ポリ

マーにおける相溶性を決定することができる。χは低分子 (薬物) と高分子 (ポリマー) の非理想的な混合エントロピーと混合エンタルピーによる寄与を考慮している⁷⁹。薬物-ポリマーにおける負のχは相溶であり、正のχは非相溶であることが予測される^{79,80}。Flory-Huggins 理論によれば、

$$\Delta G_{\text{mix}} = RT \left(\Phi_{\text{drug}} \ln \Phi_{\text{drug}} + \frac{\Phi_{\text{polymer}}}{m} \ln \Phi_{\text{polymer}} + \chi \Phi_{\text{drug}} \Phi_{\text{polymer}} \right) \quad (\text{式 1-1})$$

Φは体積分率、χはFlory-Huggins相互作用パラメーター、Rはモル気体定数、Tは温度である。

$$m = \frac{MW_{\text{polymer}} / \rho_{\text{polymer}}}{MW_{\text{drug}} / \rho_{\text{drug}}} \quad (\text{式 1-2})$$

mは薬物モル体積に対するポリマー鎖の体積分率である。MW_{polymer}及びMW_{drug}はポリマー及び薬物の分子量、ρ_{polymer}及びρ_{drug}はポリマー及び薬物の密度を示す。χは、薬物-ポリマー混合物におけるDSC上の融解開始点であるonset⁸¹、融点 (peak top)^{56,82} もしくは融解のendpoint⁸³ から融点降下を解析して、下記の変換された式を使って算出することができる⁸⁰。

$$\left(\frac{1}{T_{\text{M}}^{\text{mix}}} - \frac{1}{T_{\text{M}}^{\text{pure}}} \right) \left(\frac{\Delta H_{\text{fus}}}{-R} \right) - \ln \Phi_{\text{drug}} - \left(1 - \frac{1}{m} \right) \Phi_{\text{polymer}} = \chi \Phi_{\text{polymer}}^2 \quad (\text{式 1-3})$$

T_Mは混合物中の薬物や薬物のみ融点、ΔH_{fus}は薬物のみ融解熱を示す。式1-3において、変換された方程式の左辺とポリマーのΦ²値のプロットが線形性を示している場合、最適な直線の傾きはχと同等と見なされる。温度の関数としてχを解釈することにより、spinodal曲線 (不安定領域と準安定領域の境界) とbinodal曲線 (準安定領域と安定領域の境界) を描くことで解析されたASDシステムの準安定領域と不安定領域の予測することができる⁸⁴。理想的には、ASDシステムの構成成分が一相のみであることが望ましく、準安定や不安定なシステムであると保存中にdrug-richドメインとpolymer-richドメインに相分離する傾向になるからである。一般的に高エネルギーな非晶質状態が不安定であるので、再結晶化が起こる傾向となる^{85,86}。したがって、物理的に安定なASDシステムを確実に予測することは、プレフォーミュレーション評価において重要なステップとなる。

本検討により得られたFlory-Hugginsの相互作用パラメーターであるχはTable 1-2の値とDSCにより観察されたIND融点のend pointの値を用いて、式1-3から算出した。IND:AF15の配合比率を変化させたIND質量分率が0.75から0.65の範囲において、1/Tとχの間で直線関係が認められた (Fig. 1-7 a)。IND:VA64のIND質量分率が0.70から0.60の範囲、IND:KIRにおいてはIND質量分率が0.80から0.60の範囲で直線関係を示した (Fig. 1-7 a)。INDの薬物配合率が75% (w/w, AF15), 75% (w/w, VA64), 80% (w/w, KIR) より高いと非線形性であった。ZhaoらやTianらはPVPVA64中にINDを高含量含む組成において、1/Tとχの間の非線形性となることが過去に報告

されている^{81,83}. この現象は特定の薬物-ポリマー混合物において、相互作用パラメーターが薬物高配合比率に依存していることにより説明可能である. 非線形性は高薬物比率や $1/T$ の小さな値で起こっているが、一般的には高温のときに非線形となる⁸³.

薬物組成と温度 150°C の関数におけるギブスの混合自由エネルギー (ΔG_{mix}) は、 $1/T$ と χ から算出した傾きと切片を用いて、式 1-1 により計算した結果、AF15 の χ 値は 2.32, VA64 の χ 値は 0.41, KIR の χ 値は 3.31 であった. AF15 と KIR は正の ΔG_{mix} 値であるのに対して、VA64 は負の ΔG_{mix} 値であることから、AF15 や KIR より高い相溶性を示している (Fig. 1-7).

Table 1-2 IND and polymer properties used for Flory-Huggins theory modeling.

	MW (g/mol)	Density (g/cm ³)	Molecular volume* (cm ³ /mol)	ΔH_{fus} (kJ/mol)
IND	357.79	1.38 ⁸⁷	259.27	37.32**
AF15	85,000	1.20 ⁸⁸	70833.33	-
VA64	57,500	0.97 ⁸⁹	59278.35	-
KIR	45,000	1.15 ⁹⁰	39130.43	-

* Values calculated by dividing molecular weight by true density; ** Calculated from DSC

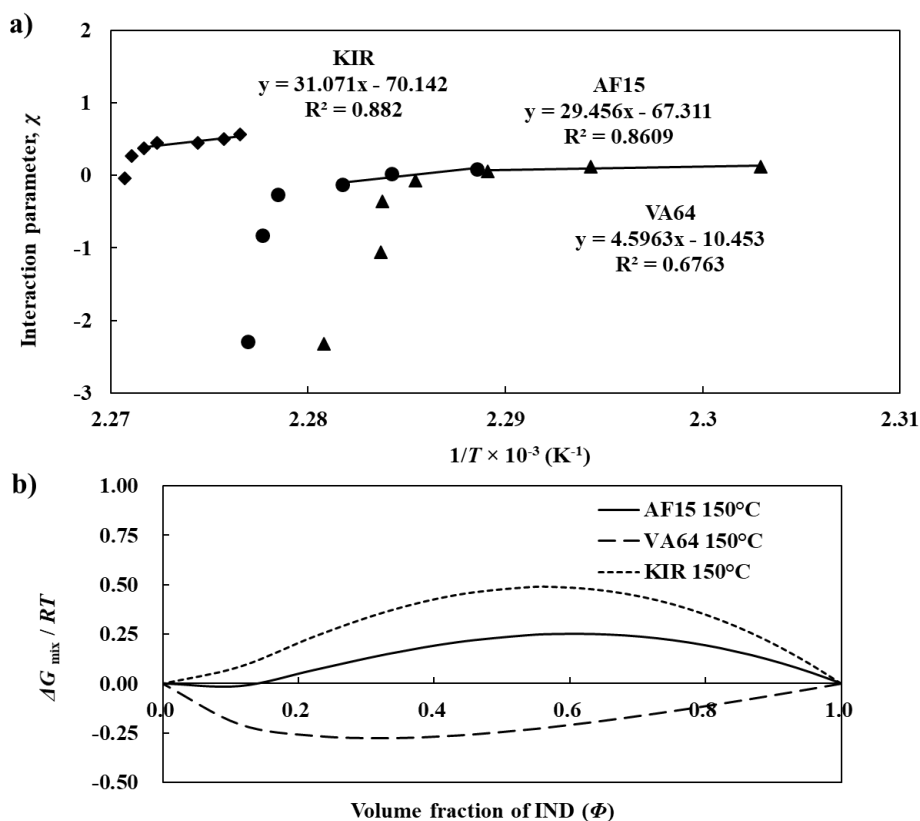


Fig. 1-7 Miscibility of IND and polymer based on Flory-Huggins theory: (a) variation of the interaction parameter, χ , as a function of temperature (\bullet : AF15, \blacktriangle : VA64, \blacklozenge : KIR); (b) plot of $\Delta G_{\text{mix}}/RT$ as a function of drug volume fraction, Φ , for IND and polymers at 150°C.

レオロジーデータと Flory-Huggins モデルの結果から, VA64 を含む三成分系 ASD 顆粒中の IND 溶出速度は, AF15 や KIR を含有する処方と比較すると, 熱処理により調製された三成分系 ASD に含まれる XDP の利点を十分に生かせていない可能性がある. Flory-Huggins 理論より, IND と VA64 は相溶性が高いため, 二成分系及び三成分系 ASD 顆粒は, 溶出試験中でも非晶質状態で安定であり, 溶出性が向上しているものの, XDP の利点である溶解速度の増大 (spring 効果) を認めなかった. 相溶性が高いと融点降下 (薬物融点の低下) も大きくなるため, 溶融温度が同じ条件であれば, 低相溶性の薬物-ポリマー (AF15 及び KIR) より溶融物が低粘性を示す可能性が高い. IND:VA64 の高い相溶性と VA64 自身の溶融粘性に伴う大幅に低い粘度は, IND:AF15 や IND:KIR と比較して XDP 粒子の表面被覆を増加させる結果となった. この現象を調査するために, BET による ASD 顆粒の比表面積 (specific surface area: SSA) を測定した (Table 1-3). IND:VA64:XDP 三成分系 ASD 顆粒は XDP を含有する他の ASD 顆粒と比較して, 約 1/2 の比表面積であった. また, 三成分系 ASD 顆粒の SSA は, Flory-Huggins 理論による薬物-ポリマーの相溶性と複素粘性の結果の間で関連性を認めた. 相対的に低い比表面積は, 薬物-ポリマーが XDP 粒子の表面を覆い, 細孔を閉塞させたと考えられる. レオロジーデータと Flory-Huggins モデルの結果から, IND:VA64 溶融物は最も低い複素粘性と負の ΔG_{mix} が最も良好な相溶性を意味するため, 熱処理中に XDP の細孔内に流れ込み, 細孔を塞いだ可能性があると判断した. IND:AF15:XDP 三成分系 ASD 顆粒や IND:KIR:XDP 三成分系 ASD 顆粒と比較して, IND:VA64:XDP 三成分系 ASD 顆粒が顆粒表面を被覆されていると推察して, SEM を用いて各 ASD 顆粒の表面観察を行った (Fig. 1-8). IND:VA64:XDP 三成分系 ASD 顆粒は, XDP の表面を IND:VA64 のフィルム様な膜が被覆していることを視覚的に観察することができた (Fig. 1-8 f). IND:KIR:XDP 三成分系 ASD 顆粒においては, 一部で球状の IND/KIR の rich domain が観察された. 150°Cにおいて, KIR の複素粘性が非常に高かったため, 一貫性のない粒子表面の被覆となったと考えられた (Fig. 1-8 g).

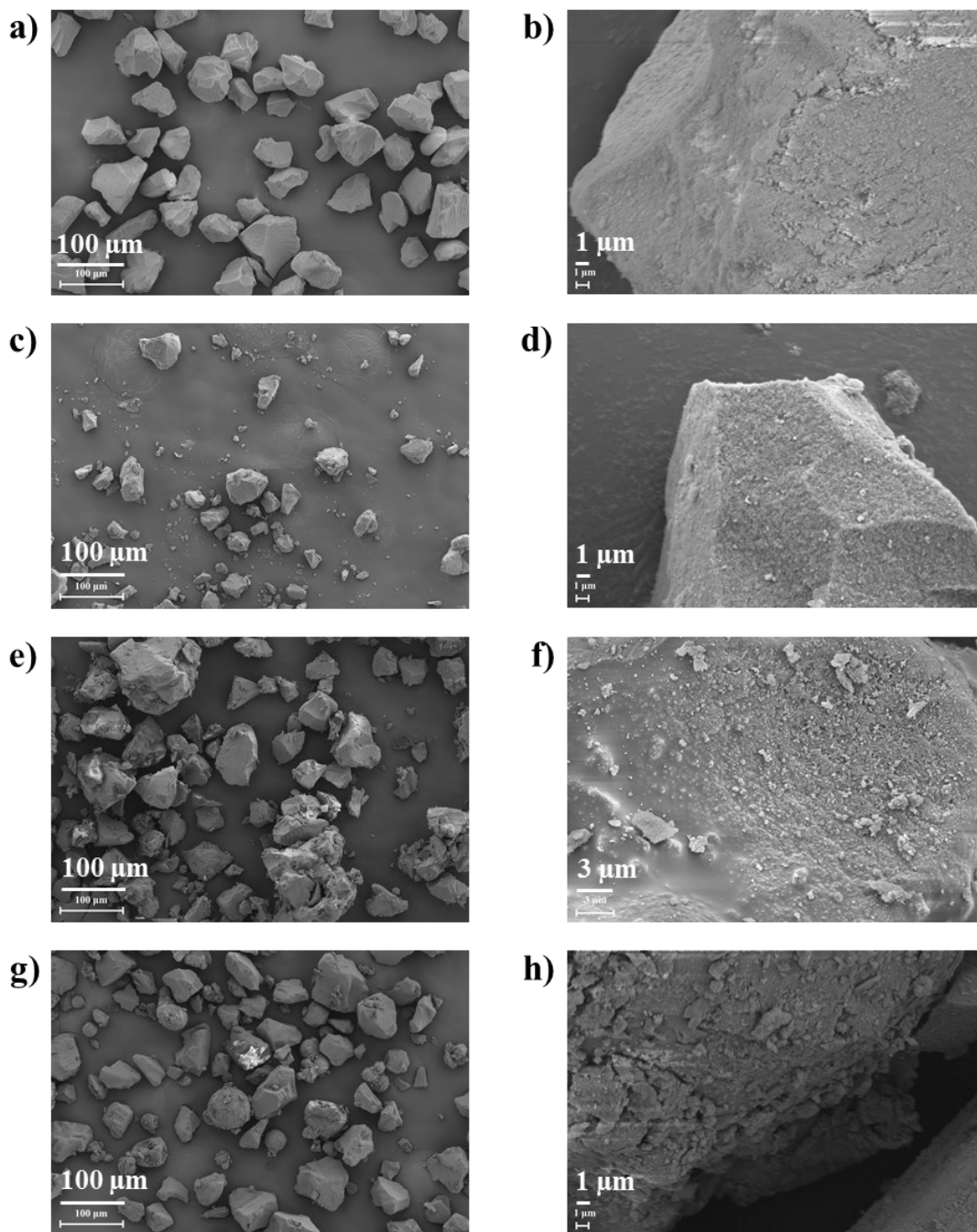


Fig. 1-8 SEM data of HM-processed particles containing XDP.

XDP (a) 500 ×, (b) 10,000 ×; IND:AF15:XDP formulation (c) 500 ×, (d) 10,000 ×; IND:VA64:XDP formulation (e) 500 ×, (f) 10,000 ×; and IND:KIR:XDP formulation (g) 500 ×, (h) 10,000 ×.

Table 1-3 BET analysis of samples containing XDP

Formulation	BET (m ² /g)
XDP	316.0
IND:XDP ASD granule (5:5)	88.2
IND:AF15:XDP ASD granule (5:2:3)	21.1
IND:VA64:XDP ASD granule (5:2:3)	10.6
IND:KIR:XDP ASD granule (5:2:3)	21.4
IND:AF15 ASD granule (5:2)	0.3
IND:VA64 ASD granule (5:2)	0.1
IND:KIR ASD granule (5:2)	0.5

以上の結果から、溶媒を使用しない熱溶解工程により ASD 顆粒の製造が可能であることを実証した。また、三成分系 ASD 顆粒中の XDP の特性を生かした溶出速度に関して、どの薬物-ポリマーの組み合わせが有用であるかは、Flory-Huggins 理論から予測することができ、プレフォーミュレーション評価に使用できる可能性を示した。本検討では、処方中に MPS やポリマーを含有することにより、機械的なせん断力を与えず、薬物の融点以下の温度で ASD が調製できることを見出した。そのため、熱溶解工程における加熱温度が低くければ、薬物の化学的分解を抑制することができる。薬物/ポリマー/XDP を含む三成分系混合物による薬物の溶出特性の向上は、下記の処方特性と関連している：(1) 薬物とポリマーが低相溶性である；(2) XDP のシラノール基と薬物、ポリマーと薬物の相互作用による薬物の融点降下⁹¹ を利用することで、IND 融点以下での製造を可能とし、IND の化学的分解を最小限にする；(3) ポリマーの複素粘性が低すぎると、薬物/ポリマーのフィルム形成により XDP 粒子表面の被覆や細孔を閉塞させるため、ASD 顆粒の表面上のシラノール基を阻害する。

MPS は粒子の表面上に多くの親水性シラノール基があり、ぬれ性の改善に関与している。よって、熱処理後の SSA が大きいほど、良好な初期溶出速度を示した。適切なポリマー選択において、薬物-ポリマーの相溶性が低く、複素粘性の高いポリマーであれば、熱溶解後に高い SSA が保持され、速やかな薬物溶出速度と過飽和の維持効果 (spring/parachute 効果) を示す可能性がある。そのため、良好な溶出特性を示す薬物/ポリマー/MPS の三成分系の処方設計には、薬物-ポリマーの相溶性と複素粘性を調査することが重要である。

第4節 小括

本研究は、BCS class II 薬物の高含量 ASD 顆粒を設計する上で、製剤学的に許容される熱溶融工程により、三成分系処方中の多孔性担体に薬物/ポリマーを吸着させることで二成分系処方より高い溶出特性を示すことを実証した。薬物の熱分解を起こさない熱溶融の温度処理においても、溶出試験中の速やかな溶出速度と過飽和の維持効果を生み出すことができた。また、Flory-Huggins 理論とレオロジーを用いることにより、薬物とポリマーのいずれの組み合わせが多孔性担体を含む三成分系処方とした ASD 調製により最も速やかな溶出速度を示すか事前に予測でき、プレフォーミュレーション評価に使用できる可能性を示した。

第2章 Hot Melt Extrusion (HME) 法による三成分系 ASD 顆粒の物理的安定性に影響を及ぼす因子

第1章では、熱溶融法 (オープン) により調製した三成分系 ASD 顆粒が溶出速度の増大と過飽和を維持する溶出プロファイルが得られた。本章では、連続的に製造可能な熱溶融法である HME 法を用いて、三成分系 ASD 顆粒の調製を試みた。

HME で用いられる TSE は変更可能なプロセスパラメーターとして、i) スクリュー速度、ii) 原料の供給速度、iii) バレル温度、iv) バレル構成とスクリューデザインの4つがある^{92,93}。溶融圧力、溶融温度、モーター電流 (例: トルク) は出力パラメーターとしてモニターされる⁹⁴。スクリュー構成は、低せん断又は高せん断条件と構成を変更でき、プロセス中における重要な影響を与える制御可能なパラメーターである⁹⁵。設定 (構成) されたスクリューは TSE 中での粉体混合に加えて、溶融物の混合とともに薬物を溶融させて押し出すことができる⁹⁶。HME 工程中に薬物が結晶から非晶質へと変換されるのは、TSE から得られる熱や機械的なエネルギーインプットに依存するが、このエネルギーインプットは薬物もしくは賦形剤を分解させる可能性がある^{53,54}。さらに、HME 工程中の熱エネルギーインプットは、バレルからの熱伝導と kneading element とバレルの内壁間における溶融物の摩擦により発生する^{54,97}。製造中に記録可能なパラメーターの内、specific mechanical energy (SME) 値は、制御可能なパラメーターである原料の供給速度とスクリュー回転速度、及びアウトプットパラメーターであるトルク値から算出される。SME は処理される材料 1 kg 当たりのエクストルーダーモーターが関与した電力量を示しており、下記に示すような二段階の式で計算される^{53,98}：

Energy applied

$$\text{Energy applied (kW)} = \text{Motor rating (kW)} \times \text{Torque (\%)} \times \frac{\text{Screw speed (rpm)}}{\text{Max screw speed (rpm)}} \times 0.97 \text{ (Gearbox efficiency)} \quad (\text{式2-1})$$

Specific mechanical energy (SME)

$$\text{SME (kW} \cdot \text{kg/hr)} = \frac{\text{Energy applied (kW)}}{\text{Feed rate (kg/hr)}} \quad (\text{式2-2})$$

SME は HME 工程の重要なスケールアップパラメーターであり、異なる製造条件間の比較としても使用され、さらには原料が受ける分子分解や劣化の程度を示している^{98,99}。Agrawal らのグループは、HME 工程における体積スケールアップアプローチとスケールに依存しない SME パラメーターを使用して、ラボスケールから臨床スケールへのスケールアップに成功したと報告している¹⁰⁰。

本検討の目的は、様々な HME 製造条件を用いて調製した三成分系 ASD 顆粒の溶出特性、再結晶化、SME 間での関係性を明らかにすることである。HME による薬物/ポリマー溶融物の MPS 細孔内への吸着は、SME (熱やせん断) が増加するとともに、薬物/ポリマー溶融物の粘度が減少して MPS 細孔内への吸着を促進すると推察した。また、ASD 顆粒の安定性においても、一般的

な加速条件である高温高湿下 (40°C/75%RH) で保存されるとき, MPS の細孔内への吸着により薬物の再結晶化傾向を抑制もしくは低減させると考えている. 一方, MPS 細孔に吸着されない薬物/ポリマー-熔融物の一部は, MPS 粒子の表面に吸着することができるが, 加速保存条件中で再結晶化する可能性がある.

そこで, HME 法で用いる TSE のスクリー条件 (スクリー中の kneading element の数とスクリー回転速度) を変更させたときに, 得られる三成分系処方 ASD 顆粒 (IND:HPMC (AF15):XDP = 5:2:3) の溶出特性やその再結晶化傾向を調査した. 薬物/ポリマーの MPS への吸着挙動 (細孔内外への吸着) は, PXRD, 温度変調示差走査熱量測定 (mDSC), フーリエ変換赤外分光法 (FTIR) により評価した. さらに, 三成分系 ASD 顆粒中の IND, HPMC, XDP の混和性や分子間相互作用は, 多次元 (1D や 2D) 及び多核種 (^1H , ^{13}C , ^{29}Si) の固体 NMR スペクトルを使用して評価した.

第1節 HME 法に用いる twin-screw extruder (TSE) のスクリー構成及び回転数による三成分系 ASD 顆粒特性への影響

2.1.1. HME により調製された三成分系 ASD 顆粒の物理的特性

三成分系処方は IND(薬物): HPMC (ポリマー, AF15): MPS (多孔性担体, XDP)=5:2:3 の質量比率 (w/w) で混合した. 三成分系 ASD は, Table 2-1 に示すように TSE のスクリー構成 (kneading element の数 : 0 ~ 3) と回転数が異なる条件で調製した. 三成分系 ASD 顆粒を製造するフローを Fig. 2-1 に示す. Fig. 2-2 には, 粉碎・篩過する前の HME サンプルの外観を示している. すべての HME 処理サンプルは, IND の溶融により白色から黄色に変化していた. しかし, 2-kneading/50 rpm (Rp.7) と 3-kneading/100 rpm (Rp.10) は茶褐色もしくは濃黄色であった. IND は, HME 工程中の条件下で高せん断や局所的な高温により茶褐色化していた. Fig. 2-3 に示すように, 0-kneading/100 rpm (Rp.2), 0-kneading/150 rpm (Rp.3), 1-kneading/150 rpm (Rp.6) は mDSC により吸熱イベントを確認している. これは, 工程中の各 HME 処理条件において, kneading element のセッティングが影響して短い滞留時間であり, サンプルへの十分な熱伝達の不足が原因で, IND を完全な非晶質化とすることができなかったことを示している. さらに検討を進めて行くため, 完全な非晶質状態のサンプル (Fig. 2-2 中の緑枠で囲んだサンプル) のみを評価に用いた.

Table 2-1 Manufacturing conditions of the twin-screw extruder for ternary ASD processing. The kneading zones indicate 30° kneading elements (green) and 60° kneading elements (blue).

Rp.	Number of kneading zone	Screw rotation speed (rpm)	Screw configuration			
			Feeding	Zone 1	Zone 2	Zone 3
1	0	50				
2	0	100				
3	0	150				
4	1	50				
5	1	100				
6	1	150				
7	2	50				
8	2	100				
9	2	150				
10	3	100				
11	3	150				

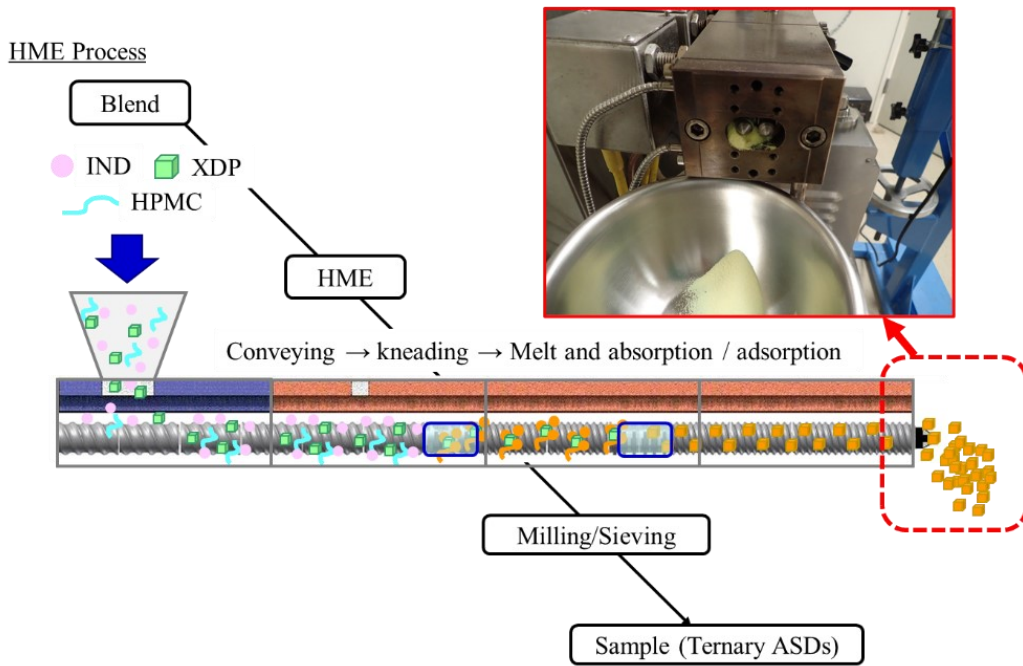


Fig. 2-1 Flow chart of manufacturing process of ternary ASDs.

Screw condition	0-kneading	1-kneading	2-kneading	3-kneading
50 rpm	Rp. 1	Rp. 4	Rp. 7	—
100 rpm	Rp. 2	Rp. 5	Rp. 8	Rp. 10
150 rpm	Rp. 3	Rp. 6	Rp. 9	Rp. 11

Fig. 2-2 Appearance of HME samples prior to milling and sieving. The green square indicates complete amorphicity (1 scale = 1 mm).

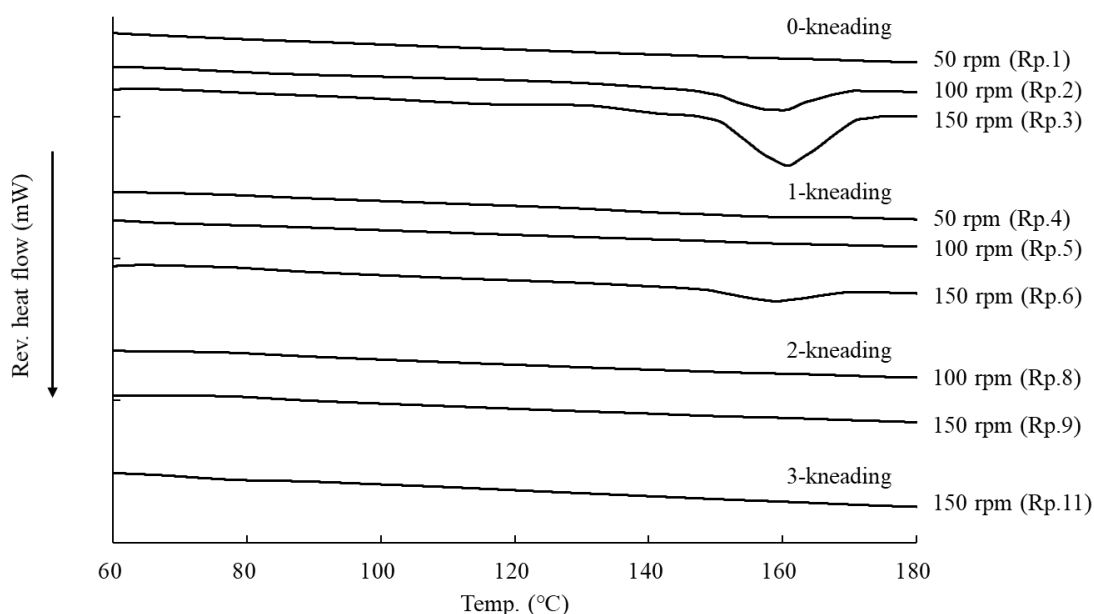


Fig. 2-3 mDSC of ternary ASDs prepared by different HME conditions.

すべてのサンプルにおいて、凝集した粒子をなくすために粉碎・篩過を行った。Table 2-2 に示すように、三成分系 ASD は粒度分布、SSA、HPLC での薬物含量の定量により評価した。SSA において、0-kneading 処理サンプルと 1-kneading 処理サンプルは、第一章での熱溶融法で処理した同処方 of SSA 値 (21.1 m²/g) と類似していた。スクリー中の混練領域 (kneading element の数) が増加するとともにサンプル中の SSA は減少した。観察された SSA の違いは、処方中の IND/HPMC が kneading element による局所温度の増加を受け、その後、溶融粘度の低下 (物質が溶融した液体のような特性) につながったことを示している。したがって、混練領域が増えると、XDP の細孔内への IND/HPMC 吸着が容易になり、ASD 顆粒の SSA が低下した。また、Table 2-2 では三成分系 ASD の粒子径が XDP より大きくなる傾向を示している。粒子が大きくなる傾向として、潜在的に XDP 細孔の飽和が原因であるか、XDP 細孔内に吸着される前に XDP 粒子の表面に吸着した IND/HPMC が粒子同士を結合させた造粒物であると考えられた。しかしながら、粒子サイズと SSA の間に相関はなく、粒子サイズによる SSA への影響は小さかった。IND の定量測定では、熱処理後においても顕著な IND の分解物を認めない結果であった。

Table 2-2 Particle size distribution, SSA, and drug recovery of ternary ASDs.

Rp.	Sample	Particle size distribution			SSA (m ² /g)	Drug recovery (%)
		d ₁₀ (μm)	d ₅₀ (μm)	d ₉₀ (μm)		
-	XDP	9.1 ± 0.5	57.3 ± 3.2	106.4 ± 3.4	286.3 ± 5.2	-
-	PM	9.0 ± 1.2	54.9 ± 3.3	136.4 ± 5.2	85.7 ± 0.8	101.8 ± 0.4
1	0-kneading/50 rpm	10.6 ± 0.2	66.2 ± 7.5	178.1 ± 13.3	21.2 ± 0.1	99.6 ± 0.4
4	1-kneading/50 rpm	11.3 ± 2.8	72.8 ± 6.5	195.0 ± 20.9	23.0 ± 0.1	98.3 ± 3.0
5	1-kneading/100 rpm	9.6 ± 1.2	60.5 ± 6.7	164.9 ± 10.2	20.6 ± 0.3	99.2 ± 2.4
8	2-kneading/100 rpm	16.4 ± 1.2	111.6 ± 2.4	244.7 ± 4.7	8.9 ± 0.2	99.4 ± 1.7
9	2-kneading/150 rpm	15.7 ± 2.1	79.3 ± 4.6	189.1 ± 9.8	7.3 ± 0.8	99.8 ± 0.8
11	3-kneading/150 rpm	16.0 ± 1.0	102.2 ± 18.1	243.8 ± 23.2	2.2 ± 0.1	97.4 ± 1.0

Each value represents the mean ± S.D. (n=3)

2.1.2. 三成分系 ASD 顆粒からのインドメタシン (IND) の溶出挙動

異なるスクリー回転数及び kneading 処理条件で調製した 4 つの ASD 顆粒における溶出挙動の違いを調査し、結果を Fig. 2-4 に示す。0-kneading 処理 (Rp.1) 及び 1-kneading 処理 (Rp.4) で調製した三成分系 ASD 顆粒は、速やかな初期 IND 溶出を示し、2 時間で高い過飽和状態に到達した後すぐに低下を認めたが結晶 IND の平衡溶解度の約 3 倍過飽和状態を維持した。一方、2-kneading 処理 (Rp.8) 及び 3-kneading 処理 (Rp.11) で調製した三成分系 ASD 顆粒も 2 時間までに IND の平衡溶解度の約 4 倍速やかな溶出を示したが、kneading 処理が少ないサンプル (0-及び 1-kneading 処理 (Rp.1 及び 4)) と比較して、IND の溶出低下は少なく、24 時間の間、高い溶出率を維持する特性を示した。

異なる kneading 処理条件で調製したサンプル間で観察された溶出特性の違いを調査するために、SME 値、最高溶出濃度 (C_{max-disol})、溶出量-時間曲線下面積 (area under the dissolution curve: AUC_{0-24h}) を算出した (Table 2-3)。0-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.1) と 1-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.4) 間の SME 値は類似していた一方、0-と 1-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.1 及び 4) と比較して、2-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.8) は約 20 倍、3-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.11) は約 40 倍高い SME 値を示した。さらに、C_{max-disol} は kneading element の数が減少するほど高い値を示す一方、AUC_{0-24h} は kneading element の数が増えるほど増加する傾向を示した。これらの結果から、2 つの溶出特性パターンは、低 SME ASD 顆粒 (0-と 1-kneading 処理) と高 SME ASD 顆粒 (2-と 3-kneading 処理) に分類することができる。低 SME ASD 顆粒と高 SME ASD 顆粒間で異なる溶出特性 (例えば、過飽和維持の効果) は XDP と薬物-ポリマー-溶融物の相互作用と薬物-ポリマー間での相互作用が

影響し、溶液中での再結晶化挙動が異なると考えられる。溶出挙動の内、特に過飽和の維持に関しては後者の薬物-ポリマー間の相互作用が関与しており、Yani らは、フェノフィブラートと PVPVA64 で調製した ASD の溶出試験において、フェノフィブラートの高い溶出率（過飽和状態）を維持できなく、高温高湿下での保存においても ASD からフェノフィブラートの再結晶化が認められ、結果として薬物とポリマー間での相互作用を検出できなかつたと報告している¹⁰¹。さらに、Chauhan らは、固体状態の IND で非晶質を維持する能力と溶液中で析出を抑制するポリマーの能力に相関性があり、薬物-ポリマー相互作用の強さが関与していることを報告している¹⁰²。

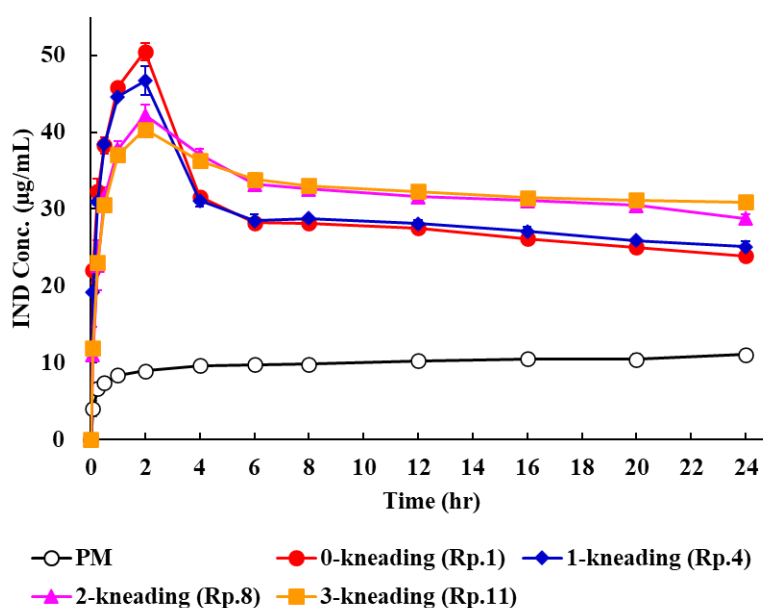


Fig. 2-4 Dissolution profiles (n=3) of ternary ASDs.

Table 2-3 SME, $C_{\max-dissol}$, AUCD of ternary ASDs.

Rp.	Sample	Torque*(Gm)	SME**(kW·hr/kg)	$C_{\max-dissol}$ (µg/mL)	AUCD _{0-24 hr} *** (µg·hr/mL)
-	PM	-	-	11.0 ± 0.3	239.1 ± 9.5
1	0-kneading	5	0.005	50.5 ± 1.2	700.3 ± 2.9
4	1-kneading	6	0.005	46.7 ± 1.9	706.6 ± 4.4
8	2-kneading	50	0.092	42.2 ± 1.4	778.0 ± 5.2
11	3-kneading	70	0.190	40.4 ± 0.5	786.6 ± 7.5

*: Torque was averaged from 2 to 5 min in process

** : SME was calculated by and Eq. (2-1) and (2-2).

***: Calculated by using the linear trapezoidal method

第2節 Specific Mechanical Energy (SME) の異なる三成分系 ASD 顆粒の分子レベルにおける相互作用評価

2.2.1. フーリエ変換型赤外分光法 (FTIR) による三成分系 ASD の相互作用

高 SME ASD 顆粒と低 SME ASD 顆粒の溶出特性の違いについて調査するために, IND, HPMC, XDP の間での相互作用と混和性を FTIR で評価し, 結果を Fig. 2-5 に示した. 三成分系 ASD 顆粒と比較するサンプルとして, 非晶質 IND, 二成分系 IND:HPMC 及び IND:XDP はメルトクエンチ (MQ) 法により調製され, 非晶質状態であることを確認した上で使用した (サンプルの非晶質に関するデータは示していない). 非晶質 IND は 1708 cm^{-1} (環状二量体) と 1681 cm^{-1} (ベンゾイル C=O 結合) の 2 つの特徴的なピークを示した^{103,104}. HME 法で調製した三成分系 ASD はいずれも 1708 cm^{-1} のピークは消失し, 1681 cm^{-1} のピークは 1685 cm^{-1} へとわずかにシフトした. Mäkilä らは, IND を熱炭化水素処理した多孔性シリカ (THCPSi) に溶媒浸漬法を用いて吸着させたサンプルにおいて, IND がシリカの細孔内に非晶質状態で存在し, C=O ストレッチに關与するベンゾイルの配列が消失したことにより 1684 cm^{-1} へとシフトしたと報告している¹⁰⁵. また, Maniruzzaman らは, HME 法で IND を合成ケイ酸アルミン酸マグネシウムに吸着させたサンプルにおいて, 熱溶融処理により IND 結晶の二量体カルボン酸基の吸収ピークが消失し, 1685 cm^{-1} に新たなピークが現れたことを報告している⁴³. この現象について, Watanabe らは SiO_2 と IND の pKa 値が非常に近いため, シラノール基は両性となり, ブレンステッドの酸又は塩基のように機能する可能性があるとして説明している^{41,43}. HPMC と XDP を含む三成分系処方調製した ASD 顆粒のピークシフトは, 二成分系 IND:XDP ASD 顆粒との比較により主に IND-XDP の相互作用に由来するピークシフトが関係していることが明らかとなった.

低波数側において, 非晶質 IND と二成分系 IND:HPMC ASD 顆粒は 1088 cm^{-1} と 1068 cm^{-1} のピークを確認できるが, 両ピークとも三成分系顆粒では約 1084 cm^{-1} の高感度ピーク中に消失した. このピークは XDP の Si-O-Si ストレッチバンドに由来しているものである¹⁰⁶. また, 三成分系 ASD 顆粒において, 非晶質 IND に由来するすべてのピーク強度は著しく低くなっていた. このピーク強度低下の結果として, Tahir らも薬物の一部又はすべてが非晶質形態で MPS 中に取り込まれたためであると報告している¹⁰⁷. よって, 我々の研究においても大部分の IND が XDP 細孔中に吸着していると結論付けることができる. 分子スケールでの相互作用を調査するために, 固体核磁気共鳴分光法 (solid state NMR: ssNMR) による測定を実施した.

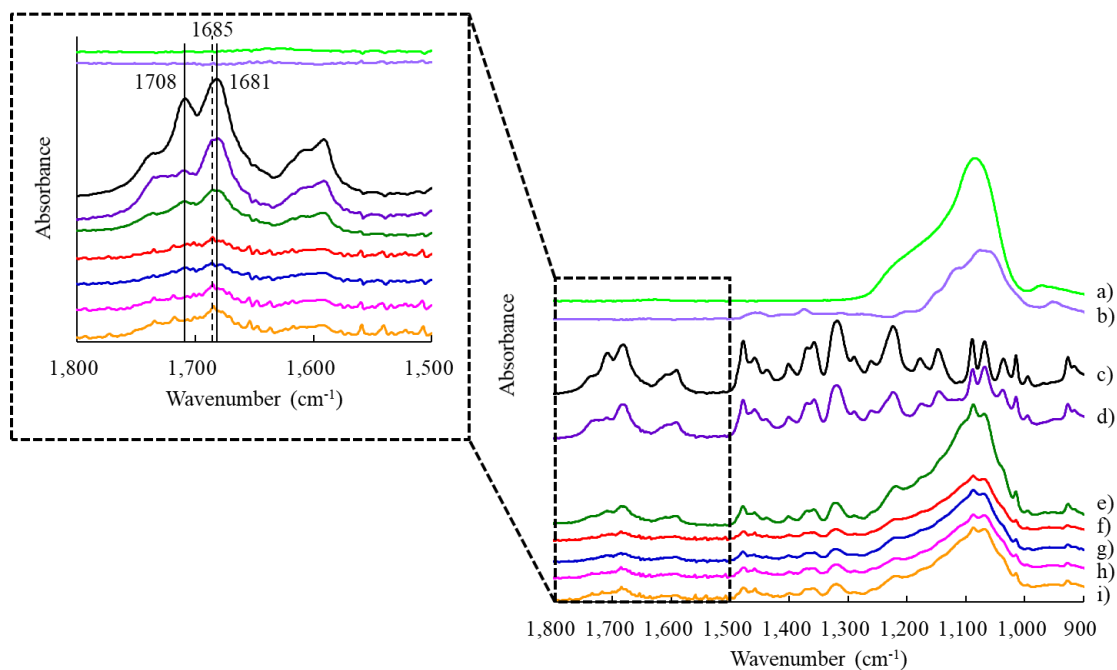


Fig. 2-5 FTIR spectra of a) XDP, b) HPMC, c) amorphous IND, d) IND:HPMC (5:2), e) IND:XDP (5:3), f) 0-kneading (Rp.1), g) 1-kneading (Rp.4), h) 2-kneading (Rp.8) and i) 3-kneading (Rp.11).

2.2.2. 固体核磁気共鳴分光法 (Solid state NMR: ssNMR) による分子相溶性及び相互作用

ssNMR は分子スケールにおける薬物-ポリマー混合物中の混和性, 相構造, 不均質性を分析するために利用されている¹⁰⁸⁻¹¹². 薬物-ポリマーの混和性は, サンプルの¹³C 交差分極 magic angle spinning (CP-MAS) スペクトルが十分な感度であると, ¹H-NMR スピン格子緩和時間測定から得ることができる. ¹H 緩和時間の測定は, 組成比や調製方法が異なる ASD 中の薬物と賦形剤の明確な T_g を DSC で検出できない時などに, 混和性や定量的な相分離したドメインサイズを評価するために役立つ手法である^{108-110, 113}. 通常, ASD 中の各成分の NMR 緩和値は, CP に基づいた双極子カップリング中に起こる等核スピン拡散によって, 複数の近傍核が平均化した特性を反映している. 緩和測定¹⁰⁸⁻¹¹⁰ は, 12 kHz の MAS で実施し, laboratory frame (T_1) での ¹H スピン格子緩和時間は, 下記の指数関数を使って 10 ポイントでフィッティングした ¹³C 検出飽和回復試験により決定した:

$$I(\tau) = I_0 \times (1 - e^{-\tau/T_1}) \quad (\text{式 2-3})$$

τ は回復遅延時間ポイント, $I(\tau)$ は時間ポイント τ での各分解ピークのピーク強度, I_0 はフィッティングから得たシグナル強度のスケールリングファクター, T_1 はスピン-格子緩和時間である. Rotating frame の ^1H スピン-格子緩和時間 ($T_{1\rho}$) は, ^{13}C CP 試験に従って, 100 kHz のラジオ波 (radio frequency: RF) 強度で可変スピンロックパルスを適用して決定した. $T_{1\rho}$ は, 下記の指数関数を使って 11 ポイントでフィッティングした.

$$I(\tau) = I_0 \times (1 - e^{-\tau/T_{1\rho}}) \quad (\text{式 2-4})$$

τ はスピンロック持続時間, $I(\tau)$ は時間ポイント τ での各分解ピークのピーク強度, I_0 はフィッティングから得たシグナル強度のスケールリングファクターである.

T_1 と $T_{1\rho}$ の緩和値は, 式 2-3 及び式 2-4 を使ってカーブフィッティングにより導かれ, ビルドアップカーブとして示される. T_1 と $T_{1\rho}$ の緩和時間は, 拡散経路の長さとして混合の不均一性サイズの概算を得ることが可能である. 実質的な上限のドメインサイズの概算値を下記の式により算出することができる^{108, 110, 114, 115} ;

$$L = \sqrt{6Dt} \quad (\text{式 2-5})$$

L はドメインサイズを表す. D はスピン拡散係数, t は緩和時間である. 有機ポリマーの拡散係数はリジットシステムにおいて $8.0 \times 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{s}$ である^{110, 114, 115, 117}. 主な製剤成分における T_1 と $T_{1\rho}$ はそれぞれ 1 s と 10 ms のオーダーであり, それぞれ 20 - 100 nm と 1 - 20 nm のスケールで異なるドメインサイズとして示すことができる³⁵.

^1H スピン格子緩和時間である T_1 と $T_{1\rho}$ を用いて, 薬物とポリマー間の混和性は 3 つのクラスに分類して評価した: (i) <良好な混和状態: miscible> T_1 と $T_{1\rho}$ の値は各々で薬物とポリマーで同値; (ii) <部分的な混和状態: partly miscible> T_1 は薬物とポリマーで同値であるが, $T_{1\rho}$ は薬物とポリマーで異なる値; (iii) <混和していない状態: immiscible> T_1 と $T_{1\rho}$ の両方とも薬物とポリマーで異なる値.

サンプル中の結晶や非晶質成分の性質及び測定感度が十分であることを確かめるために, 三成分系 ASD 顆粒, IND (結晶, 非晶質), HPMC, PM (結晶 IND を含む) の ^{13}C CP-MAS スペクトルを測定し, その結果を Fig. 2-6 に示す. XDP は検出可能なカーボンスペクトル強度を示さなかったため, 各スペクトラムすべての ^{13}C シグナルは IND や HPMC 分子にアサインした. 非晶質 IND は無秩序な分子配列によりブロードなピークを示した. Fig. 2-6 c と Fig. 2-6 e ~ h は同一なスペクトル特性を示しており, 異なる HME 条件で調製した三成分系 ASD 顆粒中の IND が非晶質状態

で存在していることを示唆している. また, Fig. 2-6 で得られた ^{13}C CP-MAS スペクトルは, ^{13}C 検出試験から T_1 と $T_{1\rho}$ の ^1H 緩和時間測定を実施するのに十分な分解能であった ^{109, 110, 114, 116}.

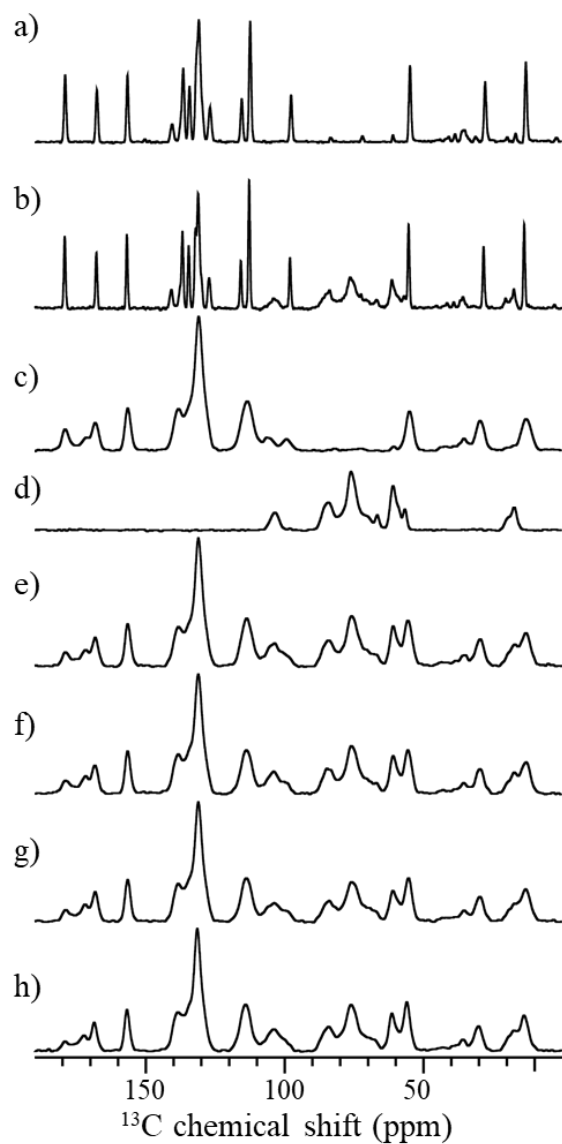


Fig. 2-6 ^{13}C CP-MAS NMR spectra of a) IND (crtstal), b) PM (containing IND crystal), c) amorphous IND, d) HPMC, e) 0-kneading (Rp.1), f) 1-kneading (Rp.4), g) 2-kneading (Rp.8) and h) 3-kneading (Rp.11).

IND と HPMC の磁化 (magnetization) は指数関数的に異なる速度で二つの成分間で明確に区別できる緩和時間を示す。その代表的な T_1 と $T_{1\rho}$ 緩和測定結果を Fig. 2-7 に示す。HME により 0-kneading 処理した三成分系 ASD 顆粒 (Rp.1) は、<混和していない状態: immiscible>であった。

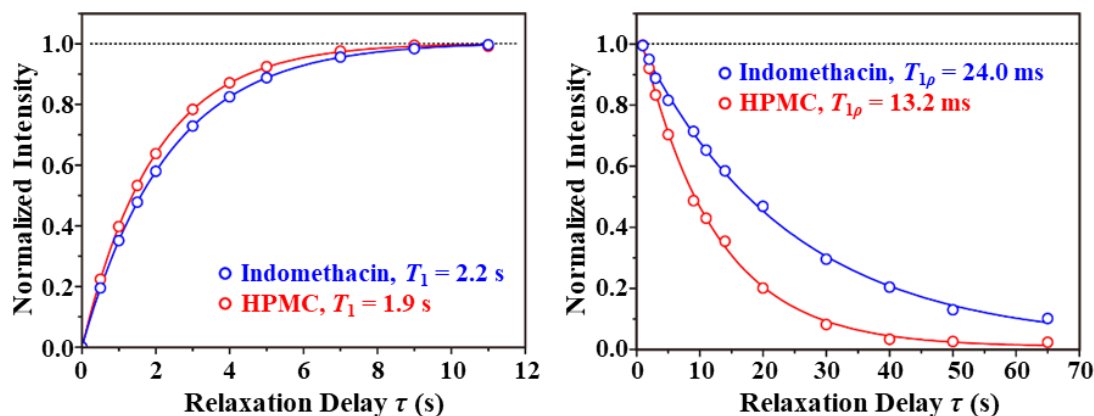


Fig. 2-7 ¹H spin-lattice relaxation time measurement in laboratory frame (T_1 , left) and the rotating frame ($T_{1\rho}$, right). Representative relaxation curves of IND-HPMC-XDP HME prepared using 0-kneading (Rp.1).

Table 2-4 は、測定した緩和時間の平均値とその標準偏差及び式 2-5 から算出したドメインサイズにより IND と HPMC の混和性を示している。低 SME ASD 顆粒である 0-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.1) と 1-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.4) において、IND と HPMC の T_1 と $T_{1\rho}$ の値はドメインサイズが 1 - 100 nm のスケールで異なっていたため、両サンプルとも混和していない状態 (immiscible) であると判断した。高 SME ASD 顆粒である 2-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.8) と 3-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.11) において、IND と HPMC の T_1 値は約 85 - 100 nm のスケールで一致して混和している状態であったが、 $T_{1\rho}$ 値は約 7 - 10 nm のスケールで異なったため、混和していない状態であった。そのため、高 SME ASD 顆粒は部分的な混和状態 (partly miscible) であることを示した。以上の結果から、異なる HME 条件で処理した三成分系 ASD は、IND と HPMC の混和性と kneading 処理数の間で相関性が示唆されたもののいずれも完全な混和状態ではなかった。

Table 2-4 IND-HPMC miscibility evaluated from ¹H spin-lattice relaxation measurements.

Samples		T_1 (s)	ΔT_1 (s)	Domain size (nm)	$T_{1\rho}$ (ms)	$\Delta T_{1\rho}$ (ms)	Domain size (nm)	Miscibility
0-kneading (Rp.1) SME: 0.005 kW·hr/kg	IND	2.2 ± 0.1	0.3	103	24.0 ± 0.5	10.8	10.7	Immiscible
	HPMC	1.9 ± 0.1		95	13.2 ± 1.0		8.0	
1-kneading (Rp.4) SME: 0.005 kW·hr/kg	IND	2.1 ± 0.1	0.3	100	21.0 ± 0.5	8.0	10.0	Immiscible
	HPMC	1.8 ± 0.1		93	13.0 ± 0.5		7.9	
2-kneading (Rp.8) SME: 0.092 kW·hr/kg	IND	2.2 ± 0.1	0	103	20.2 ± 0.3	6.2	9.8	Partly miscible
	HPMC	2.2 ± 0.2		103	14.0 ± 0.2		8.2	
3-kneading (Rp.11) SME: 0.190 kW·hr/kg	IND	1.5 ± 0.1	0	85	13.0 ± 1.0	3.0	7.9	Partly miscible
	HPMC	1.5 ± 0.1		85	10.0 ± 0.5		6.9	
Reference samples								
Amorphous IND	IND	2.4 ± 0.2	-	107	24.0 ± 3.0	-	10.7	-
HPMC	HPMC	1.7 ± 0.2	-	90	13.0 ± 2.0	-	7.9	-
XDP	MPS	0.27 ± 0.04	-	-	8.5 ± 0.3	-	-	-

Table 2-4 に示されている各サンプル中の IND と HPMC 間での緩和時間の違い (ΔT_1 , $\Delta T_{1\rho}$) を Fig. 2-8 にグラフ化した。Kneading 処理の増加に従って、 ΔT_1 , $\Delta T_{1\rho}$ ともに減少する傾向を示していた。この結果は、kneading 処理数が 20 - 100 nm のスケールで IND/HPMC の混和性を改善し、高 SME ASD 顆粒においては ΔT_1 が 0 となり、部分的に混和した三成分系 ASD 顆粒となっていることを示唆している。また、三成分 ASD 中の IND と HPMC の $\Delta T_{1\rho}$ 値は、SME 値の増加とともに 10.8 ms から 3.0 ms へと小さくなり、薬物とポリマーが分子レベルでの混和状態を形成していることを示唆した。

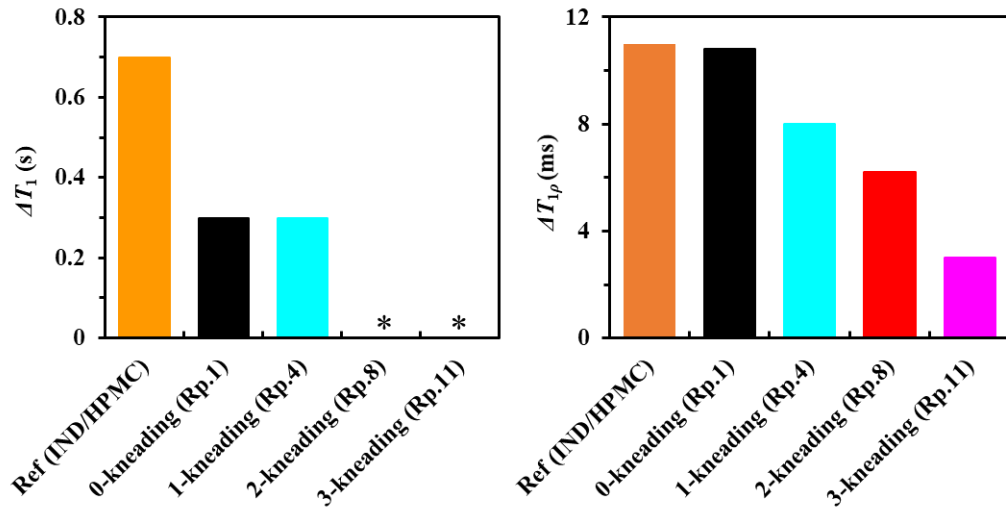
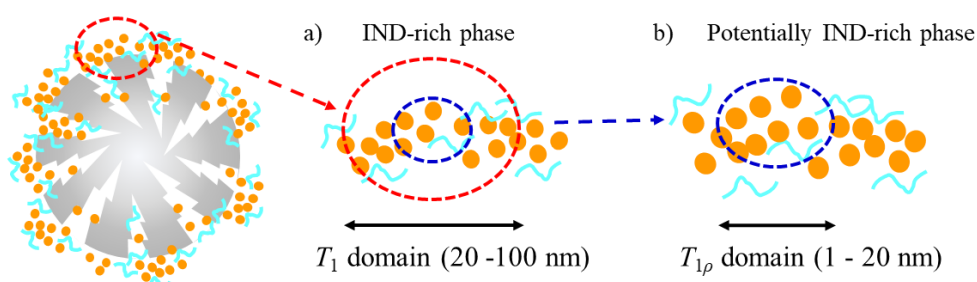


Fig. 2-8 ^1H spin-lattice relaxation time measurements in laboratory frame (T_1) and the rotating frame ($T_{1\rho}$). Difference of relaxation values (ΔT_1 , left; $\Delta T_{1\rho}$, right) between IND and HPMC in amorphous references and ASDs prepared at various conditions. *: No difference.

Fig. 2-9 は、低 SME ASD 顆粒及び高 SME ASD 顆粒における IND-HPMC の吸着状態を分子モデルの図として示している。低 SME (0-又は 1-kneading 処理) の場合、 T_1 ドメインスケール及び $T_{1\rho}$ ドメインスケールともに IND 分子と HPMC 分子は均一に混和されていなく、IND rich 相や HPMC rich 相を形成していると推察される。高 SME (2-又は 3-kneading 処理) の場合、 T_1 ドメインスケールでの IND 分子と HPMC 分子は近接して混和しており、分子間プロトンのスピン拡散を効果的に共有している一方、 $T_{1\rho}$ ドメインスケールでは IND 分子と HPMC 分子は均一に混和されていなく、IND rich 相や HPMC rich 相を形成していると推察される。IND/HPMC 相分離を改善するためには、kneading 処理を増すことにより高い SME 値で製造することで、完全に混和する三成分系 ASD の調製が可能になると考えられる。

Low-SME particle (0-kneading, 1-kneading)



High-SME particle (2-kneading, 3-kneading)

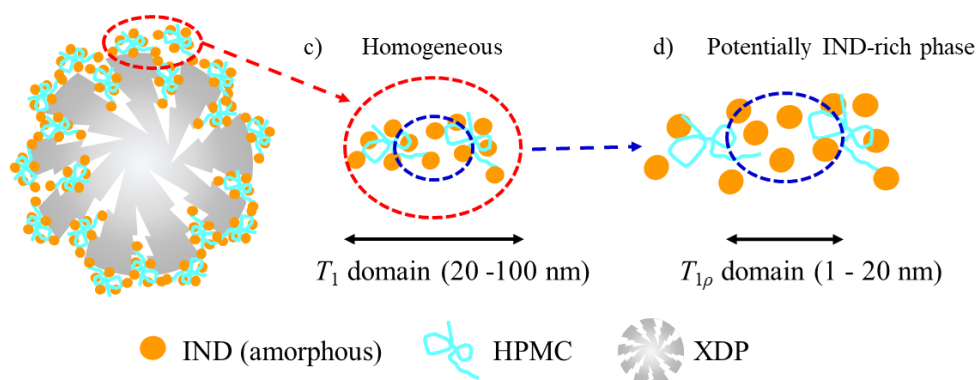


Fig. 2-9 Illustration of IND-HPMC ad-/absorption behavior as it relates to relaxation time differences observed from ssNMR for low- and high-SME processes. a) Low-SME particles are not homogeneous between IND and HPMC molecules when focusing on the T_1 domain scale. These particles have IND- and HPMC-rich phases. b) Low-SME particles are not homogeneous between IND and HPMC molecules when focusing on the $T_{1\rho}$ domain scale. These particles will have IND- and HPMC-rich phases. c) High-SME particles are homogeneous between IND and HPMC molecules when focusing on the T_1 domain scale. d) High-SME particles are not homogeneous between IND and HPMC molecules when focusing on the $T_{1\rho}$ domain scale. The particles may have IND- and HPMC-rich phases at the $T_{1\rho}$ domain but be homogenous at the T_1 domain.

^1H 緩和時間測定により、三成分系 ASD 顆粒中で XDP に吸着している IND と HPMC の混和状態が明らかとなったが、IND/HPMC は XDP の細孔内への吸着状態までは特定できていない。XDP への IND/HPMC の吸着状態は、two dimensional (2D) ^{29}Si - ^1H / ^{13}C - ^1H データを取得することにより、三成分系 ASD 顆粒中の IND 及び HPMC が XDP のシリカネットワークとの近接性を証明することができる。そこで、XDP の特性は、広範囲にわたる MPS の構造情報を測定可能な手法である ^{29}Si CP-MAS スペクトル法により測定した。 ^{29}Si 共鳴はシリカの特徴的な化学シフトによってア

サインされる^{46, 111, 118}. ²⁹Si CP-MAS スペクトルにおける XDP の Q2, Q3, Q4 サイトは、デコンボリューションによるガウススペクトル解析から、三成分系 IND/HPMC/XDP ASD 顆粒と XDP との比較によりスペクトル強度と化学シフトを評価した (Fig. 2-10). XDP 中のデコンボリューションした部分と比較して、三成分系 ASD 顆粒と XDP の間で Q3 と Q4 でわずかな増強があったが明確な強度の違いはなく、HME 工程によるシリカネットワークへの影響はほとんどなかったことを示している。

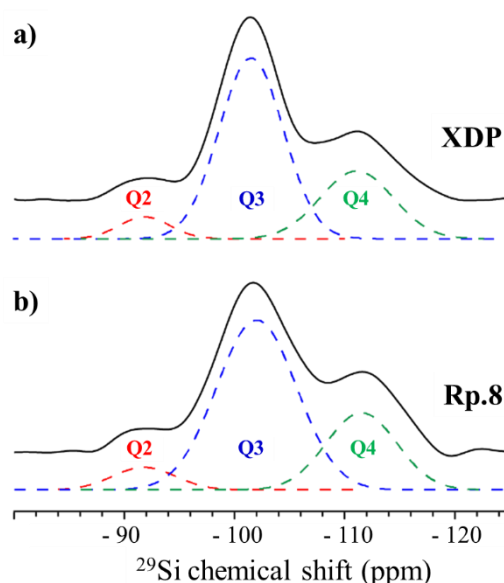


Fig. 2-10 1D ²⁹Si CP-MAS and deconvoluted spectra of a) XDP (as received) and b) IND-HPMC-XDP ASD (2-kneading, Rp.8). The small ²⁹Si peak around -92 ppm assigned as Q2 geminal silanol groups (Si-(O-Si)₂(OH)₂); the ²⁹Si peak of Q3 free and vicinal silanol groups (Si-(O-Si)₃OH) located around -102 ppm; the peak around -112 ppm assigned to Q4 siloxane groups (Si-(O-Si)₄) since it's shielded with other four SiO₄.

XDP における Si の化学シフト値は CP-MAS 試験により測定可能であったが、三成分系 ASD 顆粒中の ²⁹Si-¹H と ¹³C-¹H の関係性を測定するには測定感度が低いことが想定される。測定感度を上げる方法の一つである直接分極 (direct polarization, DP)-MAS 試験は、XDP と三成分系 ASD 顆粒の間における厳密な強度の違いを比較するために有益な方法である。しかしながら、本検討で調製した ASD 顆粒の DP-MAS スペクトルは磁気回転比が低く、XDP 含有率 (ASD 中に 30%) も低いため、非常に長い時間を要して測定することが困難である。複雑な多成分系や多種原子比率が影響して NMR 強度が低くなる課題は、動的核分極 (dynamic nuclear polarization, DNP) - ssNMR 法と超高速回転条件下でのプロトン検出技術を含む高度な技術によって感度を著しく向上することができるため、本検討の測定に利用できる可能性がある¹¹⁹⁻¹²¹。また、ASD 顆粒中の IND と

ポリマー間での水素結合による相互作用も $1D\ ^{13}C\ ssNMR$ を使って確認することができる¹²²。さらに、広く利用されている $1D$ 測定に次元を追加することで拡張性を持ち、 $2D\ ssNMR$ は良好な分解能を示すことが可能となる。 $2D\ ^{29}Si\text{-}^1H / ^{13}C\text{-}^1H$ heteronuclear correlation (HETCOR) は、低分子と MPS 表面の間の相互作用を明らかにするため、メソポーラスドラッグデリバリーシステムの研究で利用されていることが報告されている。Pruski らのグループは、 $^{29}Si\text{-}^1H$ HETCOR 上で界面活性剤 CTAB のヘッドグループ及び CH_2 基とシリカ細孔表面の近接性を確認している¹²³。Mali らグループは $^{29}Si\text{-}^1H$ HETCOR を適用して、IND 分子と MPS との間に中程度から弱い相互作用を検出している¹¹¹。Vogt らグループは、エゼチミブとシリカ細孔表面の間のシラノール-水の相互作用を検出するために、 $^{29}Si\text{-}^1H$ と $^{13}C\text{-}^1H$ HETCOR を適用した¹¹²。

本項では、三成分系 IND/HPMC/XDP ASD 顆粒の分子間相互作用が構造中のどの部分にあるかを二次元解析法である HETCOR 試験により $^{29}Si\text{-}^1H$ と $^{13}C\text{-}^1H$ の関連性を検討した (Fig. 2-11)。Fig. 2-11 a は主な 1H と ^{13}C をアサインした IND と HPMC の $2D\ ^{13}C\text{-}^1H$ HETCOR を示している。構造のアサインメントは他研究者らの報告との比較^{122,124}、 $2D$ 試験による IND 結晶リファレンスのピーク特定 (Fig. 2-12) により可能となる。Fig. 2-11 b-d は、XDP と三成分系 ASD 顆粒の $^{29}Si\text{-}^1H$ HETCOR スペクトルとして、IND-XDP と HPMC-XDP の相互作用を示している。 $2D\ ^{13}C\text{-}^1H$ HETCOR スペクトル (Fig. 2-11 a) において、ポリマーである HPMC は $1\ ppm$ でメチル基のプロトンを含むいくつかの脂肪族 $^{13}C\text{-}^1H$ クロスピークを示している。一方、IND は、芳香族領域である ^{13}C の $130\ ppm$ と 1H の $7\ ppm$ 付近にいくつかの強いクロスピークが表れている。HPMC と IND のスペクトル特性は、これらのような明確な化学シフトを伴う $^{13}C\text{-}^1H$ クロスピークで示される。XDP のスペクトル (Fig. 2-11 b) において、Q3 (^{29}Si , $-100\ ppm$) と $4\ ppm$ の 1H の間に認められる強い $^{29}Si\text{-}^1H$ クロスピークは、XDP のシラノール基に対する大気中からの水分吸着に起因している可能性がある^{111,123}。

XDP 細孔表面における分子間相互作用は、0-kneading 処理 ASD 顆粒 (低 SME, Rp.1, Fig. 2-11 c) と 2-kneading 処理 ASD 顆粒 (高 SME, Rp.8, Fig. 2-11 d) の $2D\ ^{29}Si\text{-}^1H$ HETCOR スペクトルから読み取ることができる。Fig. 2-11 に示されている三つの水平破線は、HPMC 中のメチル基 ($\sim 1\ ppm$)、XDP 中のシラノール基に近いプロトン ($\sim 4\ ppm$)、IND 中の芳香族基 ($\sim 7\ ppm$) の 1H 化学シフト値である。XDP の Q3 及び Q4 と $2D\ ^{29}Si\text{-}^1H$ 相関ピークは垂直破線で示した。 ^{13}C の $130\ ppm$ と 1H の $7\ ppm$ 付近のクロスピークから XDP の ^{29}Si Q3/Q4 と IND の芳香族プロトン間での近接性を特定でき、Fig. 2-11 b の XDP スペクトルには存在していない。Fig. 2-11 c の低 SME ASD (Rp.1) において、XDP の Q3, Q4 が IND 芳香族プロトンである 1H の約 $7\text{-}10\ ppm$ と関連する領域は、IND-XDP の相互作用が起きている。これは、XDP のシラノール基末端の-OH(Q3) と O 原子 (Q4) がシラノール基近くの IND の芳香環 (例: OH- π 相互作用) もしくは層化した IND 芳香環 (例: π -スタッキング) に結合することに起因している可能性がある。また、XDP の Q4 と IND の芳香族

基は疎水的な特性で一致している。さらに、2D ^{29}Si - ^1H 相関の ^1H 化学シフト値 1 ppm (メチル基) において、低 SME ASD 顆粒 (Fig. 2-11 c) は IND-XDP 及び HPMC-XDP との相互作用が弱いもしくは相互作用がないことを示す一方で、高 SME ASD 顆粒 (Fig. 2-11 d) は HPMC のメチル基が XDP の Q3 と Q4 で明確に空間的な近接性を示している。

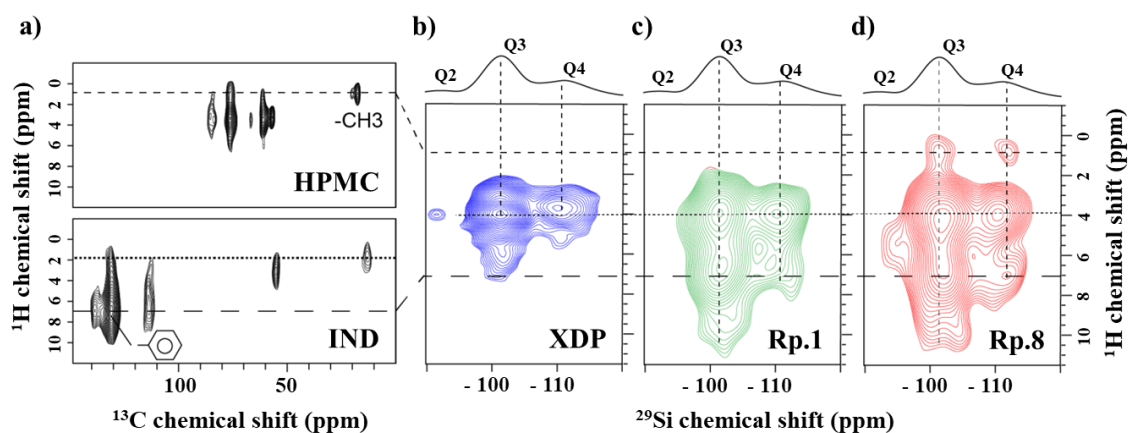


Fig. 2-11 a) 2D ^{13}C - ^1H HETCOR spectra of HPMC (top) and amorphous IND (bottom). b-d) 2D ^{29}Si - ^1H HETCOR spectra of b) XDP (raw material, blue), c) IND-HPMC-XDP ASD (0-kneading, Rp.1, green) and d) IND-HPMC-XDP ASD (2-kneading, Rp.8, red).

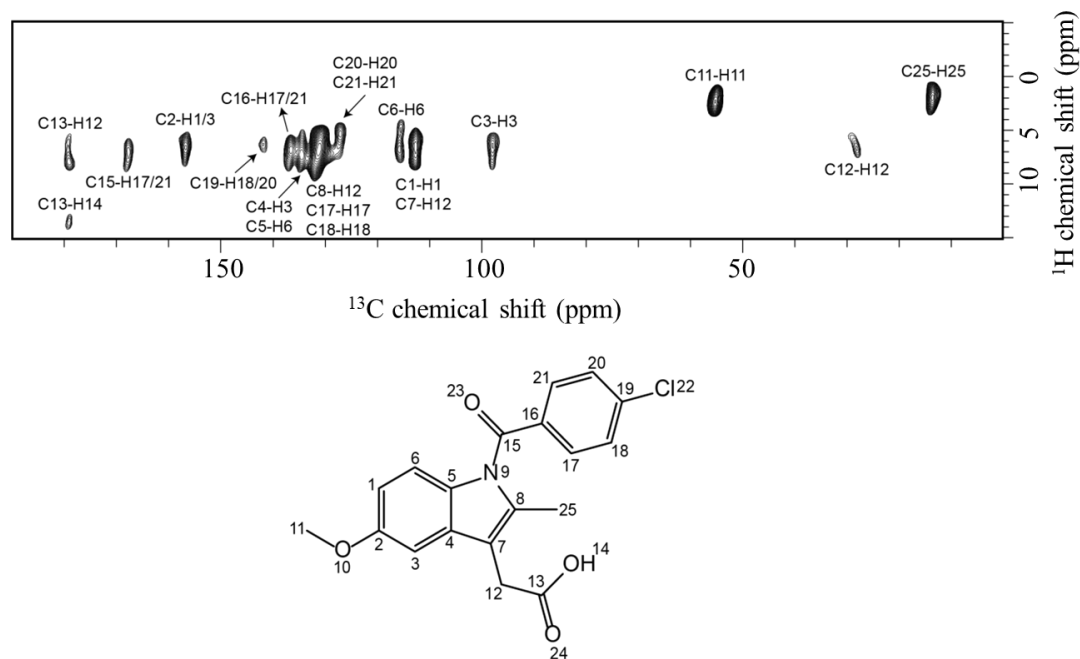


Fig. 2-12 ^{13}C and ^1H assignments of IND crystalline obtained in 2D ^{13}C - ^1H HETCOR.

Fig. 2-13 には、2D スペクトルから抜き出した 1D ^{29}Si - ^1H スペクトルを示している。XDP スペクトル (Fig. 2-13 a) と比較して、低 SME ASD 顆粒 (Rp.1) は XDP 中 ^{29}Si Q3/Q4 の 7 ppm 付近と IND 芳香族プロトンで強い相関ピークが発生している (Fig. 2-13 b)。高 SME ASD 顆粒 (Rp.8) においては、1 ppm 付近でピーク強度が増加していることを明確に確認でき、XDP 中 ^{29}Si Q3/Q4 と HPMC のメチル基プロトンの間での相関性を示している (Fig. 2-13 c)。これらの結果から、低 SME ASD 顆粒と高 SME ASD 顆粒ともに IND-XDP 相互作用を示しており、高 SME ASD 顆粒で検出された HPMC-XDP 相互作用は、MPS の細孔表面における IND-HPMC 混和性を改善できることを示唆している。また、IND と HPMC のプロトンと Q2 での相関性が観察されていないが、Fig. 2-11 b や Fig. 2-10 に示すように Q2 の弱い強度が原因と推察される。Fig. 2-14 の模式図のように、Q3 シラノール基は主に Q4 シロキサン基で構成される XDP 細孔壁表面に存在している。IND と HPMC は XDP 中の細孔を埋めており、水素結合が豊富な表面近くに分布している。

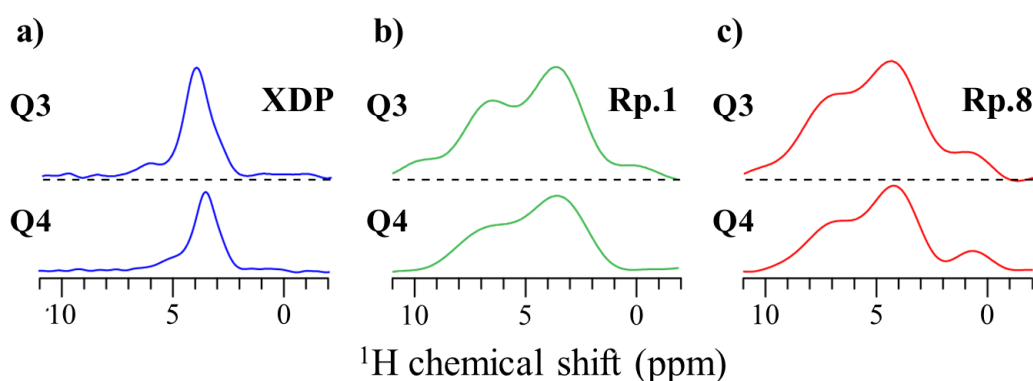


Fig. 2-13 1D cross sections of ^{29}Si - ^1H correlations extracted along Q3 and Q4 from 2D ^{29}Si - ^1H HETCOR spectra of a) XDP (as-received), b) IND-HPMC-XDP ASD (0-kneading, Rp.1) and c) IND-HPMC-XDP ASD (2-kneading, Rp.8).

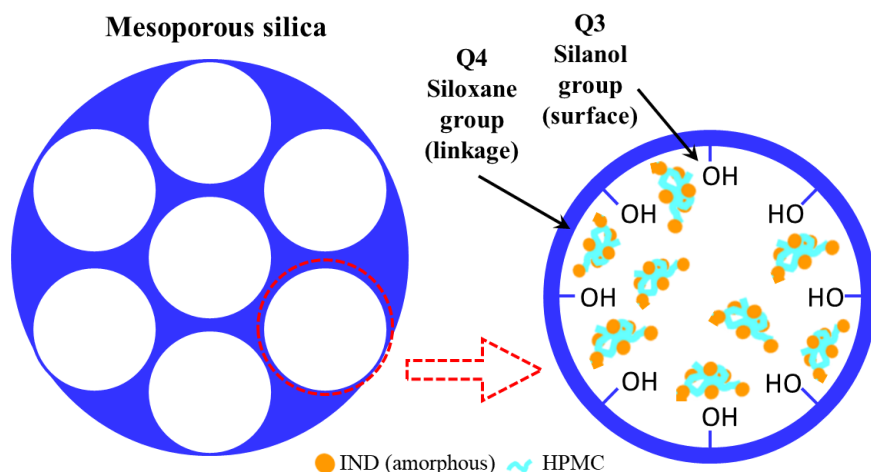


Fig. 2-14 Schematization of molecular spatial proximities in IND/HPMC/XDP ASD with high-SME input, proposed from ^{29}Si ssNMR results.

IND-XDP, HPMC-XDP の近接性に加えて、三成分系 ASD 顆粒中の IND-HPMC 相互作用は、非晶質 IND, 0-kneading 処理 ASD 顆粒, 2-kneading 処理 ASD 顆粒の 2D ^{13}C - ^1H HETCOR の比較により証明されている。Fig. 2-15 中の ~ 179 ppm ピークはカルボン酸基 ($-\text{COOH}$)、 ~ 167 ppm のピークはアミドカルボニル基 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$) にアサインされている。二量体の $-\text{COOH}$ 基として ~ 179 ppm ピークを特定している Yuan らの報告とも一致している¹²²。Yuan らの報告では、非晶質 IND の炭素ピーク ~ 172 ppm はアミドカルボニル基と水素結合したカルボン酸であるとアサインしている。PVP 及び PVPVA64 を配合した場合、IND のカルボン酸基とポリマーのアミド基の間で分子間接触が増加するとともに、カルボン酸二量体の相互作用が減少している。この IND とポリマーの複合体は、本検討においても確認されており、Fig. 2-15 b 及び c に示している。2D の非晶質 IND リファレンス (Fig. 2-15 a) と比較して、IND のカルボン酸基 (もしくはアミドカルボニル基) と HPMC の脂肪族プロトンの間での分子間相互作用は、低 SME ASD 顆粒と高 SME ASD 顆粒の両方で、 ^{13}C 化学シフトの約 172 ppm と ^1H 化学シフトの 3 ppm 付近で観察された (Fig. 2-15 b と c の丸で囲んだ箇所)。さらに、この IND-HPMC 相互作用の強さは、低 SME ASD 顆粒 (0-kneading 処理, Rp.1) と高 SME ASD 顆粒 (2-kneading 処理, Rp.8) の間では差がないことが明らかとなった。HME 工程中、低 SME 値でも IND と HPMC は、容易に空間的な近接を構築することを示している。しかし、 ^1H 緩和時間測定で得られた 0-kneading 処理 ASD 顆粒と 1-kneading 処理 ASD 顆粒での低い混和性の結果を考慮すると、高薬物吸着条件において、IND-HPMC 相互作用は XDP のアシストなしに混和状態の高い ASD 維持するのに十分でないと結論付けることができる。

このように、1D, 2D 異核 ssNMR スペクトル法による薬物、ポリマー、MPS の局所的な分子

構造や相互作用の分析は、IND/HPMC の XDP 細孔への吸着挙動を説明することが可能となる； (i) IND, HPMC, XDP が独立した成分として存在する物理的混合物から低 SME ASD 顆粒へと調製される過程で、IND カルボニル領域が HPMC のバックボーンと相互作用を開始し、IND 芳香族領域は XDP 細孔表面と空間的に近接する； (ii) 低 SME ASD 顆粒から高 SME ASD 顆粒へと調製される過程で、IND が HPMC や XDP と近接しているだけでなく、HPMC 側鎖 (メチル基) も XDP 細孔表面と相互作用を形成する。IND/HPMC/XDP ネットワークは、良好な IND/HPMC 混和性の達成に関与していることが示唆された。

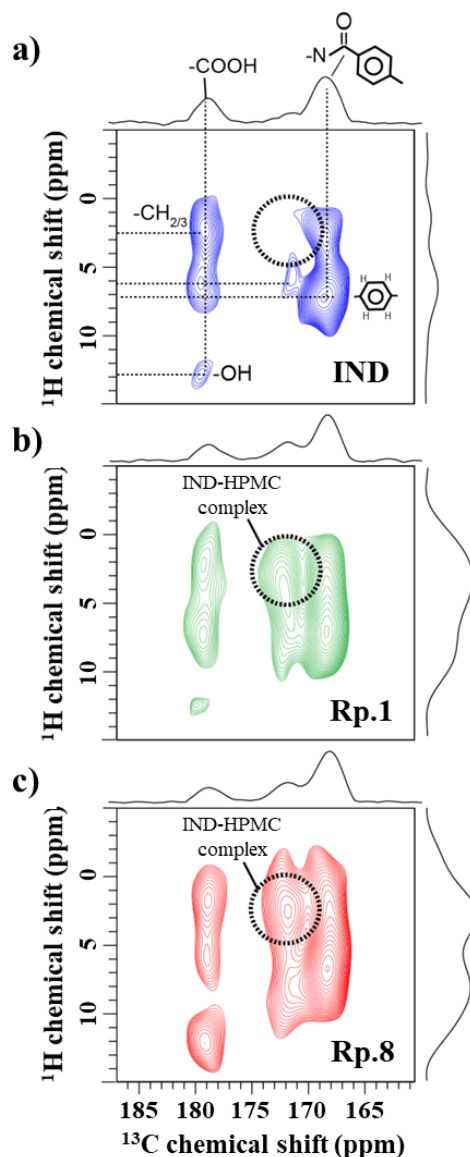


Fig. 2-15 IND-HPMC interaction from 2D ^{13}C - ^1H HETCOR spectra of a) amorphous IND (blue), b) IND-HPMC-XDP ASD (0-kneading, Rp.1, green), and c) IND-HPMC-XDP ASD (2-kneading, Rp.8, red). The 1D column slides of ^1H extracted at 172 ppm are shown on the right of the 2D spectra. The 1D row projections of ^{13}C are shown on top of the 2D spectra.

第3節 三成分系 ASD 顆粒の再結晶化挙動と SME の影響

三成分系 ASD 顆粒を 40°C/75%RH の加速安定性条件で最大 14 日まで保存した。保存開始 1 日での PXRD 測定の結果 (Fig. 2-16) において、3-kneading 処理 ASD 顆粒 (Rp.11) は IND 結晶由来のピークを示さなかったが、他のサンプルすべてで IND の再結晶化を認めた (Fig. 2-16 d, Day 1)。保存 7 日目以降では、kneading 処理の数が多い条件で調製したサンプル、すなわち高 SME ASD 顆粒も含めて、すべてのサンプルが同レベルの IND 結晶化度となることを示していた。PXRD の結果において、いくつかの IND 再結晶化ピーク (約 9°と 15°) は PM 中に含まれる IND (γ 形結晶) のピークパターンと異なっていた。これらのピークパターンは IND の α 形結晶と非常に類似していた。この現象については、保存温度とともに非晶質 IND から α 形結晶へと変化することが報告されている¹²⁵⁻¹²⁷。mDSC の結果では、PM で認められた IND の融点である 160°C の吸熱ピークではなく、130°C 付近に吸熱ピークがシフトしていた (Fig. 2-17 a-d)。IND の α 形の結晶融点が 155°C、 γ 形の結晶融点が 161°C であること¹²⁶、PXRD の結果が γ 形の特徴的な回折パターンを示していたことから、この融点シフトは結晶形だけに由来するものではないと考えられる。この現象については、以下のように推察している；(i) ポリマーによる融点降下の影響、(ii) 多孔性物質の影響 (混合物中に高濃度の薬物と多孔性物質を含む場合、薬物は融点よりも低い温度でブロードな吸熱ピークを示すことが報告されている^{128, 129})。

Fig. 2-18 に保存中の低 SME ASD 顆粒と高 SME ASD 顆粒の再結晶化挙動の違いを模式図で示す。三成分系 ASD 顆粒が高温・高湿に曝露されると、HPMC および XDP と相互作用がないもしくは弱い混和性の低い IND 分子は、IND rich 相を始めから形成しているか湿度に曝露されている間に IND 分子の移動が増加して容易に IND rich 相を形成する (Fig. 2-18 中の点線の丸)。次に、IND rich 相から IND 結晶核が生成した後に IND 結晶となる。

高 SME ASD 顆粒は低 SME ASD 顆粒より IND/HPMC 溶解物の XDP 細孔内に吸着している割合が多かったことから IND の再結晶化を遅延させる傾向を示した。PXRD や mDSC から算出した結晶化度の結果は、いずれも類似する結晶化挙動の傾向であった。結晶化度の測定において、PXRD の原理上、サンプルの表面を測定しているため、IND の再結晶化は XDP 表面で起こっている可能性も考えられた。

これらの結果から、kneading 処理の数を増やして SME を増加させることにより、薬物の再結晶化を抑制することが明らかとなった。

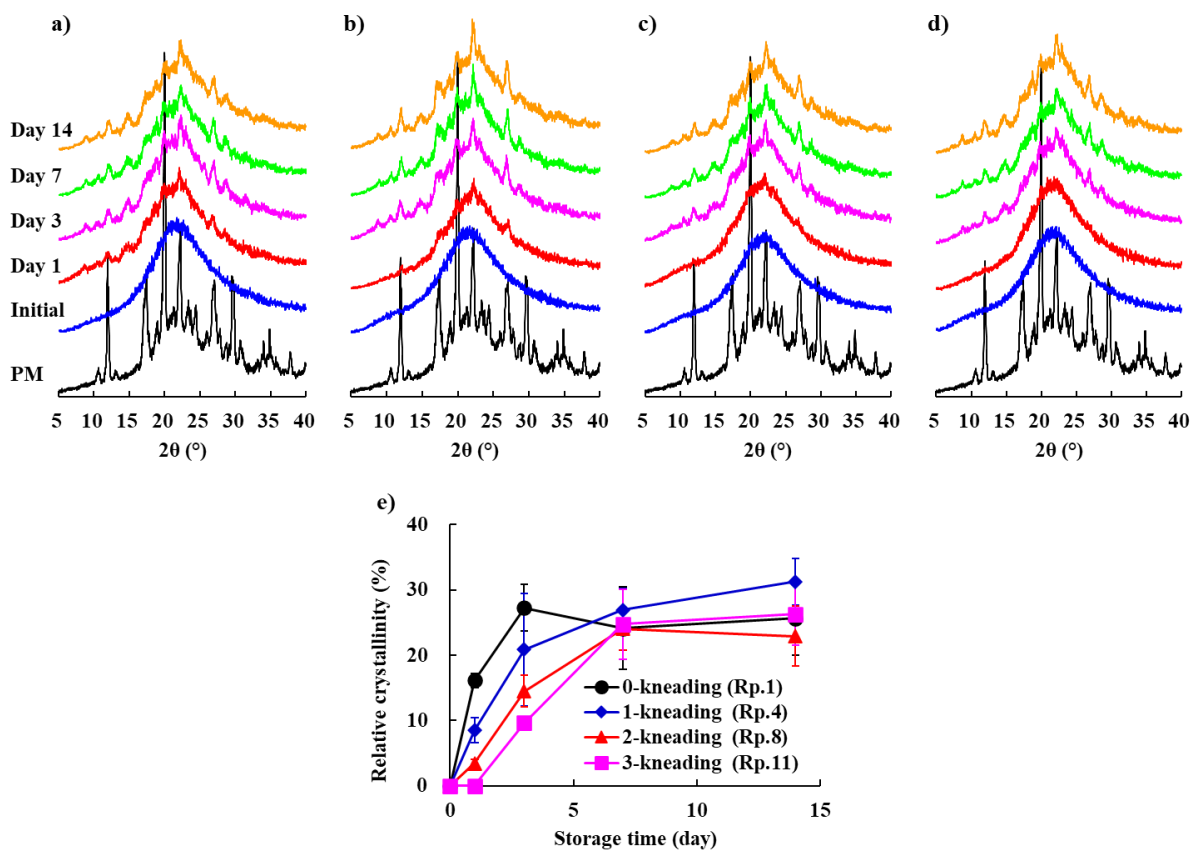


Fig. 2-16 PXR D ($n=3$) of a) 0-kneading (Rp.1), b) 1-kneading (Rp.4), c) 2-kneading (Rp.8) and d) 3-kneading (Rp.11) and e) crystallinity of calculated from PXR D data after stability test.

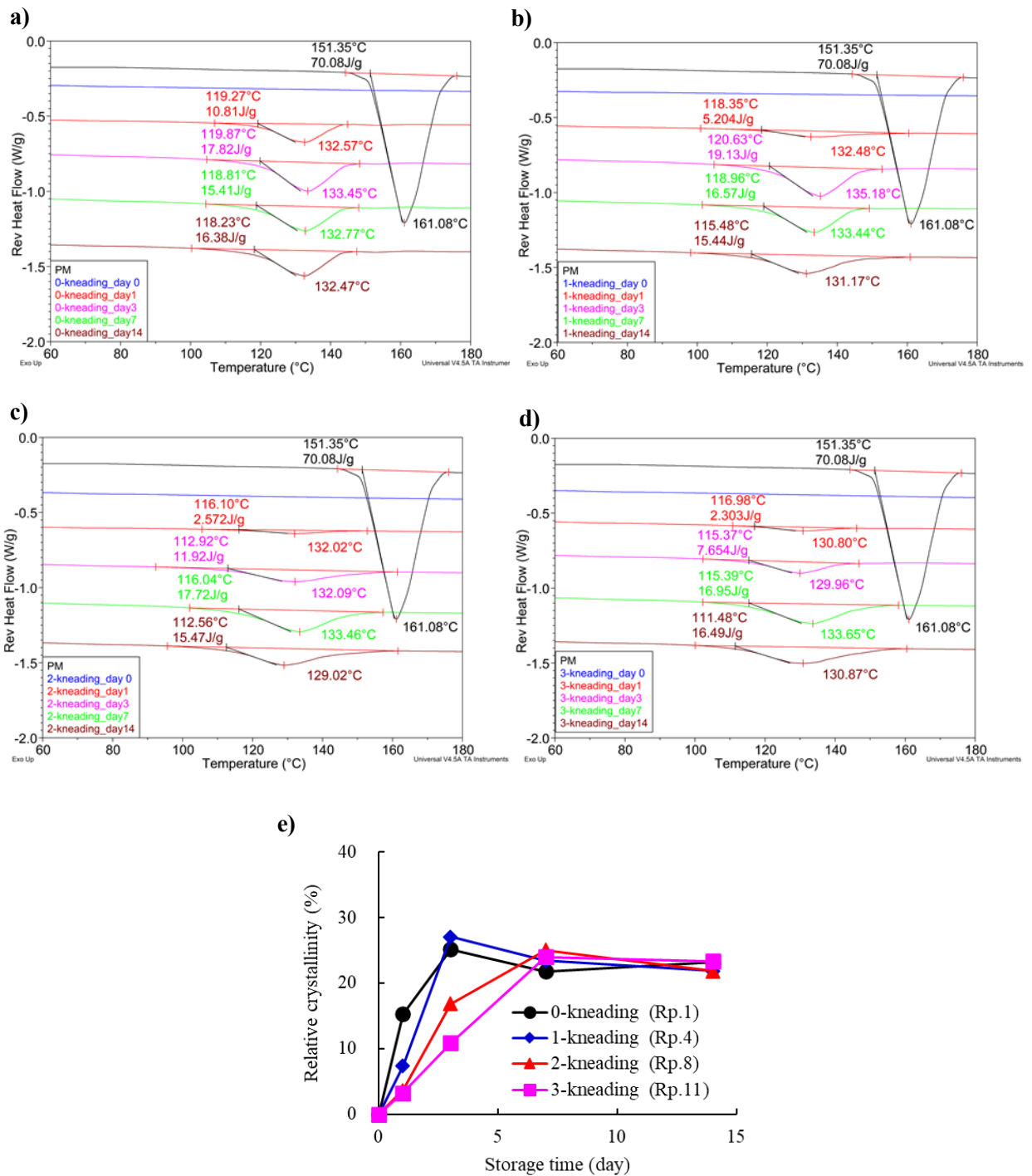


Fig. 2-17 mDSC (n=1) of a) 0-kneading (Rp.1), b) 1-kneading (Rp.4), c) 2-kneading (Rp.8) and d) 3-kneading (Rp.11) and e) crystallinity of calculated from mDSC data after stability test.

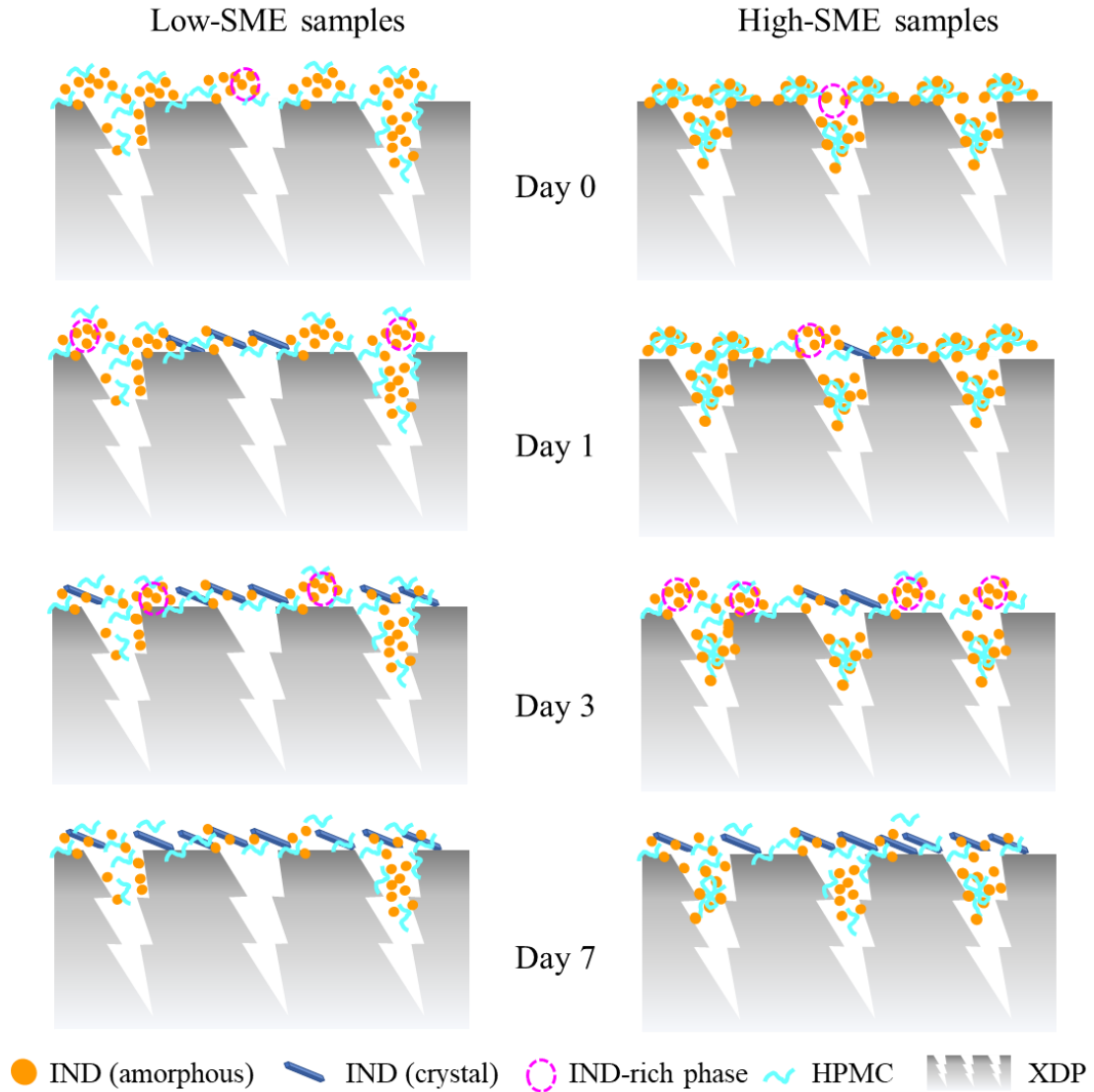


Fig. 2-18 Illustration of IND recrystallization behavior during accelerated stability testing, where high-SME samples demonstrate favorable stability until Day 7. The recrystallization process can be understood as follows: Step 1 – IND molecules which demonstrate no or weak interaction with HPMC and XDP formed IND rich phases (pink dotted circle). Step 2 – IND rich domains facilitate IND crystal nucleation. Step 3 – IND crystal nucleation grew to IND crystal (blue rods). Higher SME input on the High-SME samples delayed IND crystal formation by producing more miscible systems (demonstrated by ssNMR), which stabilizes the system and prevents the formation of IND-rich phases and subsequent nucleation.

第4節 小括

本章での研究において、HME 工程により XDP の細孔内や表面に IND/HPMC 溶融物を吸着させた ASD が調製できることを示した。さらに、スクリー構成内の kneading element の数を変動させること (HME 工程による kneading 処理) と回転速度 (HME 中での滞留時間) は、非晶質特性や SME 値に大きく影響していることが確認された。高 SME ASD 顆粒は、溶出試験において良好な過飽和維持効果や高温・高湿曝露下での再結晶化速度を抑制することを示し、IND/HPMC/XDP の混和性と相互作用が関与していた。 ^1H 緩和測定から IND と HPMC が様々なローカルドメインスケールとして解析されるように、HME 処理中の SME インプットが高いほど IND/HPMC の混和性は高くなる傾向を示した。2D ^{13}C - ^1H と ^{29}Si - ^1H ssNMR スペクトルにおける IND/HPMC/XDP 間での異核相関 (HETCOR) 検討から、分子空間的な近接性で存在していることを確認した。三成分系 ASD 中に IND-HPMC 相互作用が検出され、高 SME ASD 顆粒中では IND と HPMC が XDP に接していた。

したがって、HME 工程から算出された SME は、三成分系 ASD 顆粒の溶出性と物理的安定性の向上を予測するための重要なパラメーターであると結論付けることができる。さらに、ssNMR 測定では、溶出性と物理的安定性における製剤特性を分子構造 (メカニズム) の情報を取得することができる上、分子的な同定や数値化による検討により医薬品担体としての MPS を用いた調製法、分析法などの応用に新しい展開を示すものである。

第3章 過飽和維持能をもつ三成分系 ASD と高 ASD 含量錠剤の設計

前章までの結果から、薬物と比較して低いポリマー比率 (20%, w/w) でも効果的な溶出速度の増大と高い過飽和状態の維持が期待され高薬物含有 ASD 顆粒 (薬物含量: 50%, w/w) の調製の可能性が示された。薬物/ポリマーで構成される ASD を錠剤化する上で、ASD の配合量が 30 - 70% を超えると錠剤の崩壊遅延となる可能性がある²⁰⁻²²。また、ポリマー粘度も錠剤の崩壊時間の延長や薬物溶出の遅延に影響を与える。この課題を克服する一つのアプローチは、物理的な変形をしないで高密度な錠剤に圧縮できる多孔性の MPS に薬物/ポリマーの溶融物を取り込んだ ASD 顆粒を含む混合末の体積を減らすことである。MPS 中に ASD を吸着させることは、直接的な塑性変形から ASD を保護し、ASD 粒子間の密な凝集を回避することが可能である。結果として、錠剤用混合粉末の体積を減らすだけでなく、ポリマーを含む ASD のゲル化による錠剤の崩壊遅延も回避することに貢献している。錠剤化する混合末の容積を減らすことにより、高い用量であってもコンパクトで患者が服用しやすいサイズの錠剤に設計することができると考えた。

本章では、溶出速度の増大と高い過飽和を維持する溶出特性を持つ三成分系 ASD 顆粒を高含有する即放性錠剤 (ASD 顆粒含量 : 80%, w/w) を設計及び評価することを目的とした。難水溶性のモデル薬物として、中性領域で溶解度が極めて低い塩基性薬物であるイトラコナゾール (ITZ) を選択した。三成分系 ASD 顆粒は、ITZ:HPMC:XDP = 5:2:3 で構成され、(i) 中性媒体 (ITZ 溶解度が非常に低い条件) 中においても、ITZ より少ないポリマー量 (ITZ 50%に対して、ポリマー 20%) で ITZ の過飽和状態を維持し、(ii) 三成分系 ASD 顆粒と同様な溶出速度の増大と過飽和を維持する溶出特性を保持し、適切な錠剤硬度と崩壊性を示す三成分系 ASD 顆粒を高含量含む錠剤化を設計目標とした。三成分系 ASD 顆粒中のポリマーのスクリーニングとして、分子量の異なる HPMC を配合して、その溶出特性は pH を酸性から中性に変化させて検討を実施した。さらに、三成分系 ASD 顆粒中の ITZ, HPMC, XDP の分子間相互作用は、FTIR と分子種の拡散係数の違いを利用した溶液 NMR である DOSY (diffusion orderd spectroscopy) 法により評価した。

第1節 高粘性ポリマーを含む三成分系 ASD 溶出特性

3.1.1. HME 法による異なるヒプロメロース (HPMC) グレードを含む三成分系 ASD 顆粒の調製

これまで、三成分系処方中に配合するポリマーは pH 非依存性かつ水溶性の HPMC である AF15 を用いてきた。AF15 と官能基比率が異なる HPMC 2910 は、市販製品中に ASD の担体として Sporanox[®] (流動層で賦形剤ビーズにレイヤリングした ASD 製品) と Onmel[®] (HME による ASD 製品) に配合されている¹³⁰。また、Keen 及び Miller の両グループは、高粘性の HPMC グレードを含む ASD が薬物の高い過飽和を生み出すことができ、ASD 処方中に HPMC2910 (メトキシル基: 25-32%, ヒドロキシプロポキシル基: 7-12%) を利用したと報告されている^{24,131}。ただし、HPMC 2910 は 139°C (6 mPa·s グレード) から 162°C (4000 mPa·s グレード) と高い T_g であるために、HME 法に適用できる薬物が限定される可能性がある^{132,133}。そのため、官能基比率が異なる Affinisol HME HPMC (AF ポリマー, メトキシル基: 22 - 27%, ヒドロキシプロポキシル基: 28 - 30%) は、HME 用に開発されており、HPMC 2910 と比較して低い T_g (15 LV グレード: 98°C, 4M グレード: 104°C) を有するポリマーとして開発されている¹³⁴。

三成分系処方 (Table 3-1) は ITZ (薬物)/HPMC (ポリマー)/XDP (多孔性担体) = 5:2:3 の質量比 (w/w) で混合した。すべてのサンプルは、Fig. 3-1 に示す kneading element が 2 カ所 (2-kneading) のスクリー構成とスクリー回転数 100 rpm により HME 法を用いて、ITZ と HPMC (AF ポリマー) を XDP 細孔の内部又は表面に吸着させた顆粒として押出した。異なる HPMC を含む各処方において、HME の混練性の指標である SME 値は、第二章の式 2-1 及び式 2-2 に従って算出した。すべてのサンプルの SME 値は、HPMC の分子量や T_g が異なっているにも関わらず、サンプル間で違いはなかった (Table 3-1)。これは、分子量が異なる HPMC は、 T_g (AF15: 98°C, AF100: 103°C, AF4M: 104°C¹³⁴) が類似している上、さらに 160°C での熱溶融粘度 (90 - 180°C 複素粘性曲線は分子量の異なる AF ポリマー間で類似している¹³⁴) もまた非常に類似していることにも起因して SME 値、すなわち混和性に違いがでなかったと考えられた。Fig. 3-2 に示すように、PXRD において、いずれのサンプルも ITZ 由来の結晶ピークを認めず、三成分系顆粒はすべて非晶質状態であることが確認された。mDSC において、三成分系処方中の ITZ の融点は検出されず、 T_g は 60°C 付近でわずかに検出された。この現象は ITZ/AF ポリマーの一部が XDP 表面に吸着していることを示している。

Table 3-1 Formulations and specific mechanical energy (SME) of ternary ASDs by HME

% (w/w)	Rp. 1	Rp. 2	Rp. 3
	(ITZ:AF15:XDP)	(ITZ:AF100:XDP)	(ITZ:AF4M:XDP)
Itraconazole (ITZ)	50	50	50
Affinisol 15LV (AF15)	20	-	-
Affinisol 100LV (AF100)	-	20	-
Affinisol 4M (AF4M)	-	-	20
Syloid XDP 3050 (XDP)	30	30	30
SME: kW·hr/kg	0.05	0.06	0.05

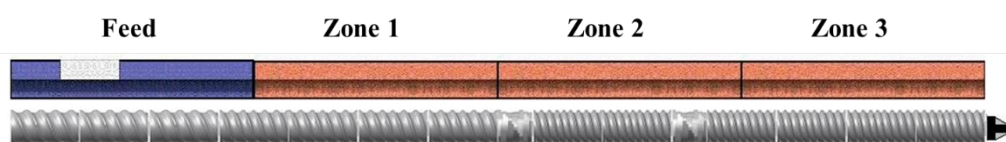


Fig. 3-1 Screw configuration of the twin-screw extruder for ternary and binary ASD processing. The kneading zones include two 30° kneading elements.

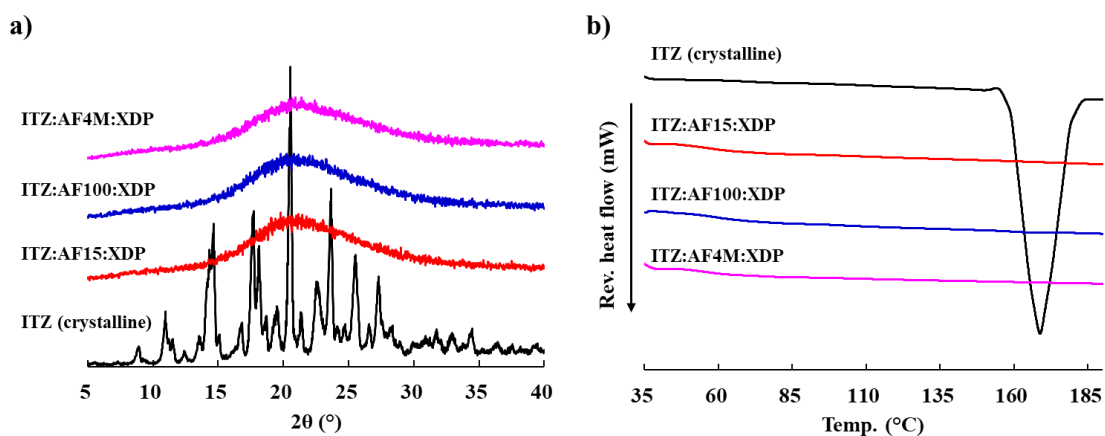


Fig. 3-2 a) PXR and b) mDSC of ternary ASD granules containing different AF grades.

3.1.2. 異なる HPMC グレードを含む三成分系 ASD 顆粒の固体状態における特性評価

HME により製造した三成分系 ASD 顆粒の固体状態での特性について、FTIR による相互作用の確認と加速条件 (40°C/75%RH) の安定性試験による再結晶化挙動を測定した。FTIR の結果、ITZ:AF15:XDP ASD 顆粒と ITZ:AF4M:XDP ASD 顆粒は類似した吸収パターンを示していた (Fig. 3-3 a)。ITZ の特徴的なピークは 1701 cm^{-1} (アミドカルボニル, $\text{C}=\text{O}$) に現れる¹³⁵。非晶質 ITZ のアミドカルボニルピークもまた 1701 cm^{-1} に確認された。三成分系 ASD 中の ITZ のアミドカルボニルピークは、非晶質 ITZ と比較してブロードで強度が弱かった。そのため、非晶質 ITZ と三成分系 ASD 顆粒の間で ITZ のアミドカルボニルピークシフトを確認するため、FTIR ピークを強調できる二次微分分析を試みた。二次微分分析による処理を実施しても特性吸収のシフトは確認されなかった。ITZ のアミドカルボニルピークは、Fig. 3-3 b に示すようにピークシフトを確認できなかった。加速安定性試験においても、三成分系 ASD 顆粒中の ITZ 結晶化挙動に違いはなく、高湿度条件下での保存 1 ヶ月後でもすべてのサンプルは非晶質を保っていた (Fig. 3-4)。

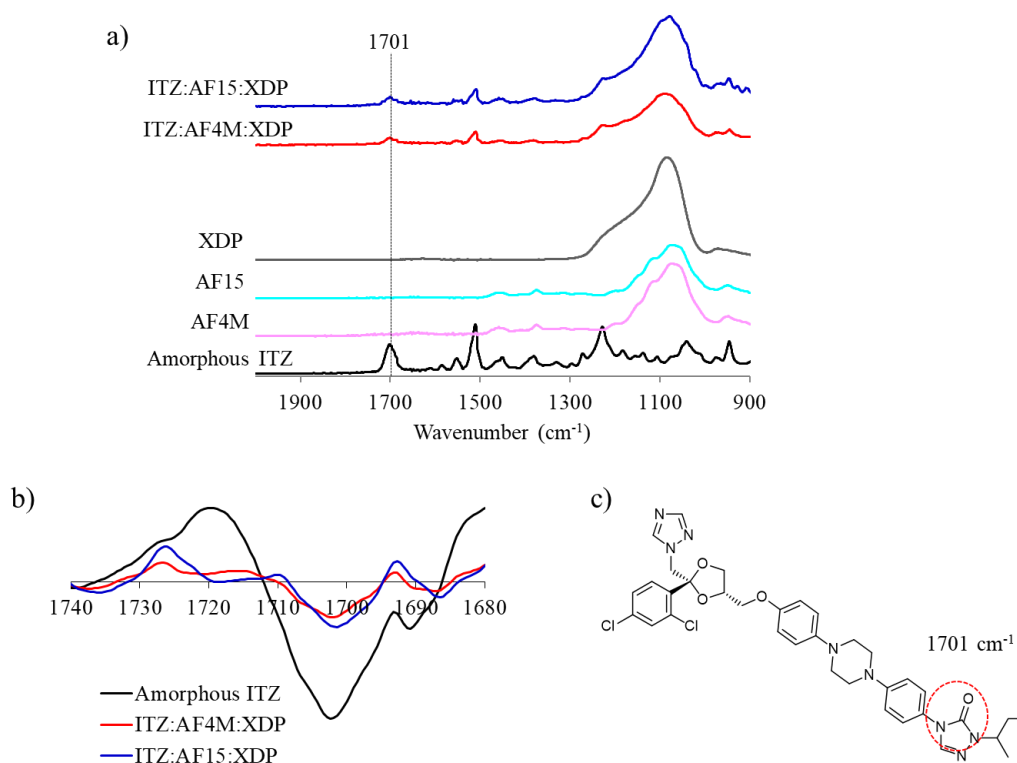


Fig. 3-3 Investigation of solid-state interaction in ternary ASD granules by FTIR. (a) FTIR spectra ($900 - 2000\text{ cm}^{-1}$) of ternary ASD granules, amorphous ITZ, and each raw material, (b) secondary differentiation FTIR spectra ($1680 - 1740\text{ cm}^{-1}$) of ternary ASD and amorphous ITZ, and (c) structure of ITZ with the amide carbonyl group marked.

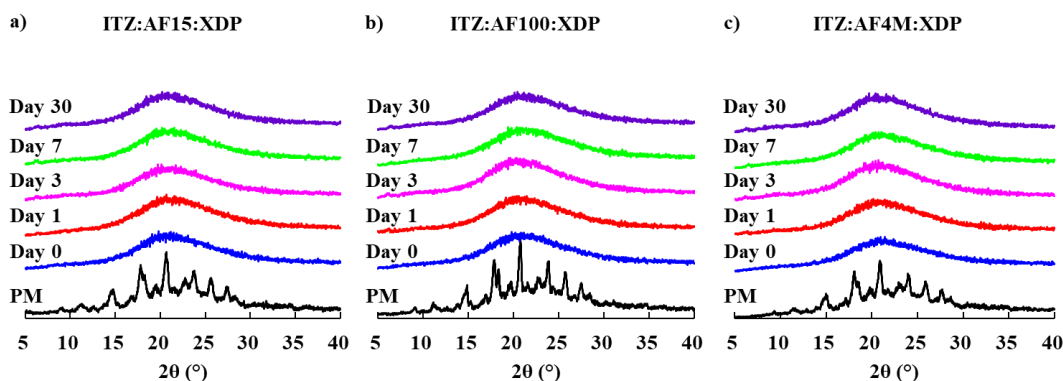


Fig. 3-4 PXRD of (a) ITZ:AF15:XDPA ASD granules, (b) ITZ:AF100:XDPA ASD granules, and (c) ITZ:AF4M:XDPA ASD granules after a stability test at 40°C/75%RH at various time points.

3.1.3. 三成分系 ASD 顆粒の溶出特性における異なる HPMC グレードの影響

ITZ が強い pH 依存性の溶解度をもつ弱塩基性薬物 ($pK_a = 3.7$) であるため、pH 移行溶出試験を利用して、三成分系 ASD 顆粒の溶出挙動を検討した。酸性媒体 (pH 1) と中性媒体 (pH 7) における ITZ の溶解度はそれぞれ約 $4 \mu\text{g/mL}$ と 1 ng/mL である¹³⁵⁻¹³⁸。Fig. 3-5 に示すように、すべての三成分系 ASD 顆粒は、酸性媒体において類似した溶出プロファイルを示し、120 min で約 40 mg の ITZ が溶出していた。しかしながら、酸性から中性に媒体の pH 移行後、ITZ:AF15:XDPA 顆粒の ITZ 溶出量は著しく減少した。中性条件下において、ITZ の溶解度が極めて低いことが原因となり、pH 移行により ITZ の結晶化を引き起こしたと考えられた。対照的に、ITZ:AF100:XDPA 顆粒と ITZ:AF4M:XDPA 顆粒の ITZ 溶出量は、pH 移行後に緩やかに減少した。ITZ:AF100:XDPA 顆粒と ITZ:AF4M:XDPA 顆粒の溶出プロファイルは、良好な ITZ 過飽和能の維持を示した。ITZ:AF100:XDPA 顆粒と ITZ:AF4M:XDPA 顆粒の AUCD は、それぞれ ITZ:AF15:XDPA 顆粒の約 1.5 倍と 2 倍であった (Table 3-2)。ITZ 過飽和能の維持は、三成分系処方中に HPMC よりも多量の ITZ を配合しているにも関わらず、HPMC の分子量 (粘度) とともに増加した。他の研究者らの報告において、本検討で使用した HPMC グレードと比較して、構造中の官能基比率が異なる HPMC 2910 の高粘性グレード (Methocel グレード) は、二成分系 ASD 顆粒中に ITZ より多い HPMC 2910 量を配合した条件 (ITZ:HPMC 2910 = 1:2 - 2:3, w/w) で他のポリマー種より優れた ITZ 過飽和能の維持を示した^{24,131}。中性媒体中において、ITZ と HPMC が近い質量比 (w/w) の ASD 製剤である場合、Miller らは HPMC 粘度の増加が核形成と結晶成長を立体的に障害することにより ITZ の析出抑制することを示唆している¹³¹。

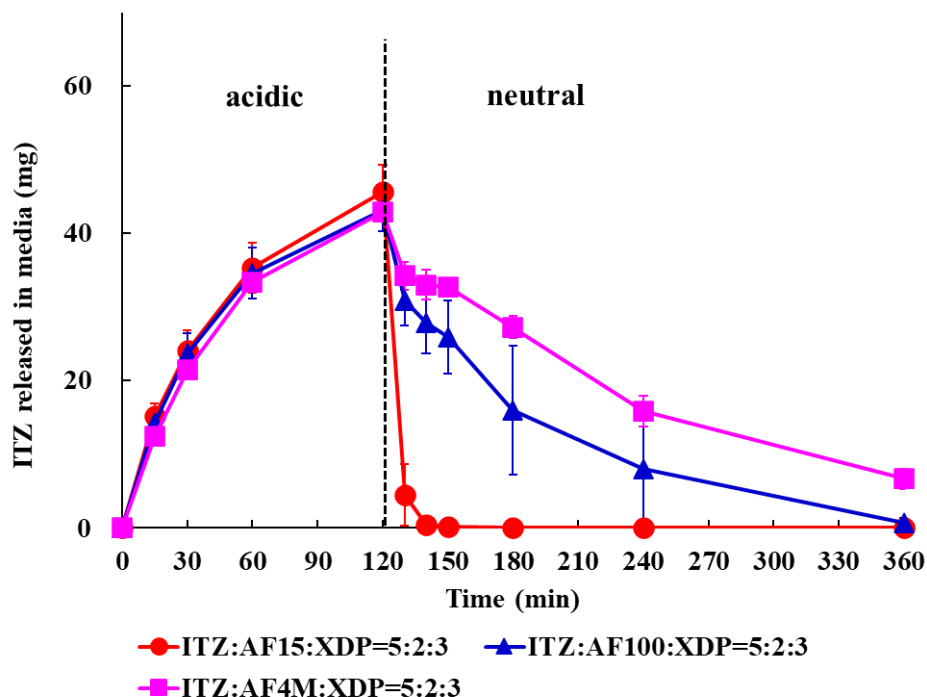


Fig. 3-5 pH transition dissolution profiles of ternary ASD granules containing different AF grades. Each dissolution vessel (n = 3) contained 60 mg of ITZ equivalent (total granule weight: 120 mg). Using USP apparatus II (75 rpm), testing was performed for 120 min in 750 mL of 0.1 N HCl, followed by pH adjustment to 6.8 with 250 mL of 0.2 M Na₃PO₄ solution at 37°C (testing media 1000 mL from 120 to 360 min).

Table 3-2 AUC values of ternary ASD granules in pH transition dissolution testing.

Formulation	Rp.1	Rp.2	Rp.3
	(ITZ:AF15:XDP)	(ITZ:AF100:XDP)	(ITZ:AF4M:XDP)
Total AUC _{0-6 hr} (mg·min)	4017 ± 319	6415 ± 1515	8058 ± 299
Acid AUC _{0-2 hr} (mg·min)	3732 ± 341	3601 ± 330	3459 ± 69
Neutral AUC _{2-6 hr} (mg·min)	284 ± 32	2815 ± 1247	4599 ± 365

Each value represents the mean ± S.D. (n=3)

第2節 高粘性ポリマーを含む三成分系 ASD 顆粒の溶出特性に対する分子レベルでの評価

前節において、ITZ:AF15:XDP ASD 顆粒と ITZ:AF4M:XDP ASD 顆粒での溶出プロファイルの違いが生じた。この溶出特性の違いを分子レベルで評価するために、pH 移行溶出試験を模した ITZ の析出挙動と溶液 NMR による ITZ と HPMC の相互作用について検討した。

3.2.1. 非シンク条件におけるイトラコナゾール (ITZ) 過飽和媒体中の析出挙動の検討

媒体中の ITZ 濃度が非晶質溶解度より高いと液-液相分離 (LLPS) が起こる可能性がある。析出による結晶もしくは非晶質の形成は、溶液中で起こる過飽和レベルと固有の結晶化速度に依存する¹³⁹。そのため、pH 移行溶出試験において、酸性及び中性領域での ITZ 濃度が非晶質 ITZ 溶解度より高いか低いかを考慮する必要がある。酸性領域において、ITZ 濃度は 80 µg/mL (試験液中の最大 ITZ 濃度 : ITZ 60 mg/試験液 750 mL) である一方、非晶質 ITZ 溶解度は日本薬局方 16 改正の第一液 (pH 1.2) において 165.3 µg/mL であった¹⁴⁰。したがって、酸性領域下での ITZ 濃度は非晶質 ITZ 溶解度より低く、LLPS は発生していないと推察された。中性領域において、ITZ 濃度は 60 µg/mL (試験液中の最大 ITZ 濃度 : ITZ 60 mg/試験液 1000 mL) である一方、非晶質 ITZ 溶解度はリン酸緩衝液 (PBS, pH 6.5) において 0.1 µg/mL であった¹⁴¹。中性領域下における ITZ 濃度は、非晶質 ITZ 溶解度より遥かに高く、LLPS が発生していると推察された。そこで、動的光散乱法 (DLS) により中性媒体中の drug-rich 相を測定した。ASD の酸性液を中性に調製してから 5 min 後と 30 min 後の測定時間において、ITZ:AF4M:XDP ASD 溶液は 299 ± 31 nm と 368 ± 26 nm の drug-rich nanodroplet を形成したが、調製 60 min 以降では検出可能な nanodroplet を含んでいなかった。また、ITZ:AF15:XDP ASD 溶液はすべての測定時間において検出可能な nanodroplet を含んでいなかった (Table 3-3)。この条件下における測定ポイントでは、nanodroplet と非晶質析出物のサイズが大きすぎて測定時に 0.2 µm フィルターを通過しなかったためだと考えられる。そこで、pH 移行溶出試験と同じ ITZ 濃度の ITZ/HPMC サンプル中の沈殿物を 60、120 および 240 min に偏光顕微鏡 (PLM) によって観察した。ITZ/AF15 サンプルの析出物は調製後 60 min から観察された一方、ITZ/AF4M の析出物は調製後 120 min から観察可能であった (Fig. 3-6)。また、Fig. 3-7 は 240 min 時のサンプル中に認められた析出物を Fig. 3-6 より倍率を上げ、λ板の波長を変えて観察した。すべての析出物は偏光性を持たないことから非晶質状態であり、ITZ 溶出量の低下は主に非晶質析出によるものだと考えられた。溶液中に析出した非晶質物質は、一定の時間を経て ITZ 結晶核を形成していくものと推察された。DLS や PLM の結果から、pH 移行後の中性条件下における AF4M を含む ASD 顆粒は、drug-rich nanodroplet の発生や非晶質析出物の形成が AF15 を含む ASD 顆粒より緩やかであった。pH 移行後すぐに非晶質凝集体が析出するが、中性

条件下の試験中に ITZ 溶出量が増加していないため、媒体に再溶解していないことを示している。薬物過飽和の維持能において、Ueda らはヒプロメロースアセテートサクシネート (HPMCAS) が薬物凝集に関与し、溶媒粘度に影響を与えずに薬物分子の周辺に局所的なゲル様の構造を形成している可能性があると報告している¹⁴²。Miller らもまた HPMC 2910 の異なる粘性グレード (E5 vs E50) を使用した ITZ の pH 移行溶出試験において、試験した処方の中で最も高い粘度を持つ E50 グレードが良好な ITZ 過飽和維持を示したと報告している¹³¹。増加した溶液粘度は核形成や結晶成長を立体的な障害により ITZ 析出の防止にも寄与している可能性がある。本検討において、AF4M を含む三成分系 ASD 顆粒は立体的な障害により ITZ の核形成/析出を抑制できるゲル様の構造が局所的に形成された結果として、ITZ 過飽和を維持することが可能となったと推察している。

Table 3-3 Particle size of ternary ASD granules containing different AF grades in pH transition test. ITZ concentration of each sample was 60 µg/mL, and testing was performed in 0.1 N HCl followed by pH adjustment to 6.8 with 0.2 M Na₃PO₄ solution at 37 °C.

Time point (min)	5	30	60	120
	Particle size (nm)	Particle size (nm)	Particle size (nm)	Particle size (nm)
ITZ/AF4M	264.9	364.1	N.D.	N.D.
	307.7	395.6	N.D.	N.D.
	324.0	343.9	N.D.	N.D.
Average	298.9	367.9	-	-
S.D.	30.5	26.1	-	-
Time point (min)	5	30	60	120
	Particle size (nm)	Particle size (nm)	Particle size (nm)	Particle size (nm)
ITZ/AF15	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Average	-	-	-	-
S.D.	-	-	-	-

N.D.: Not detected

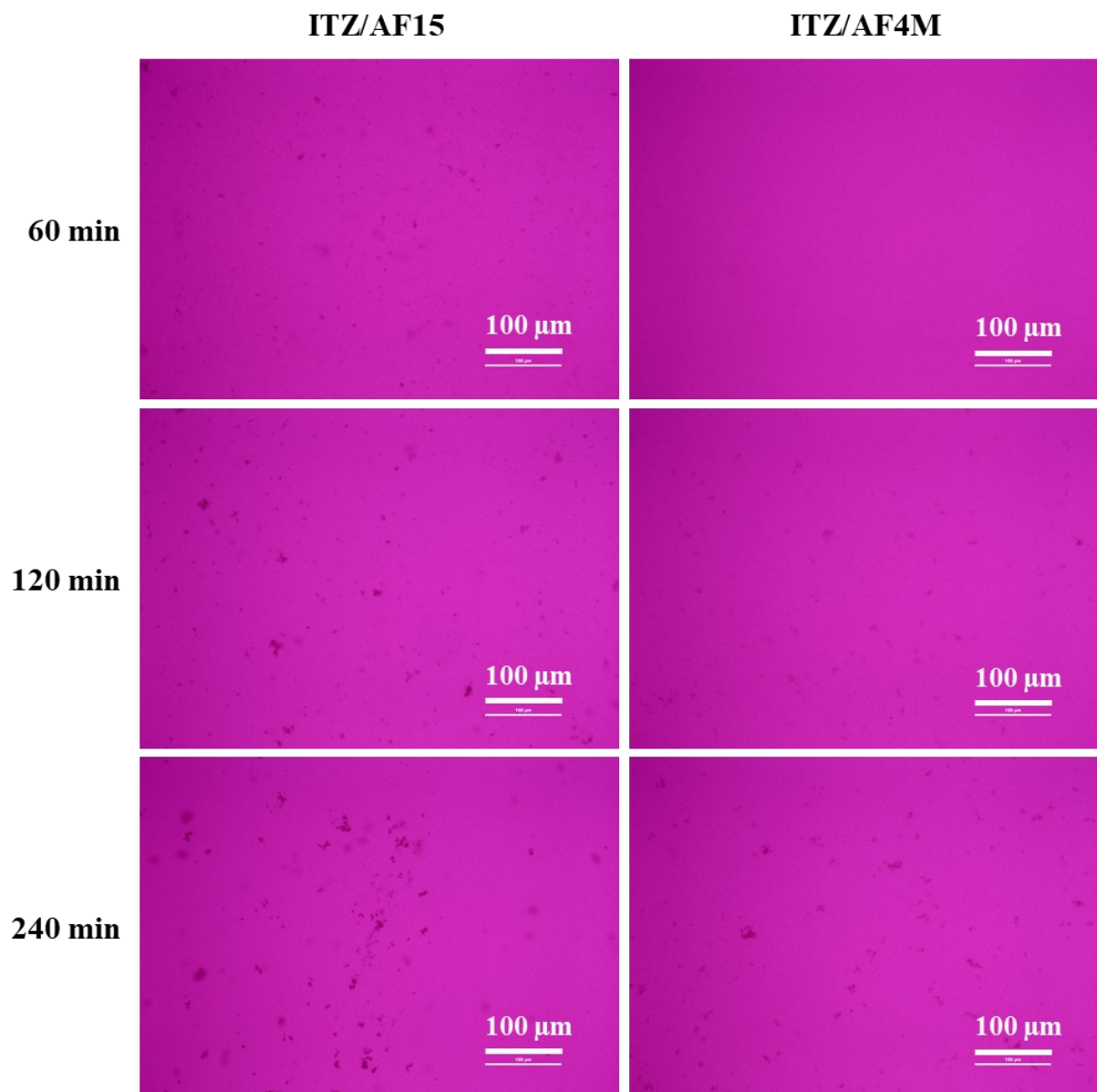


Fig. 3-6 PLM of ITZ/HPMC precipitation at 200× magnification with a λ (530 nm) tint plate.

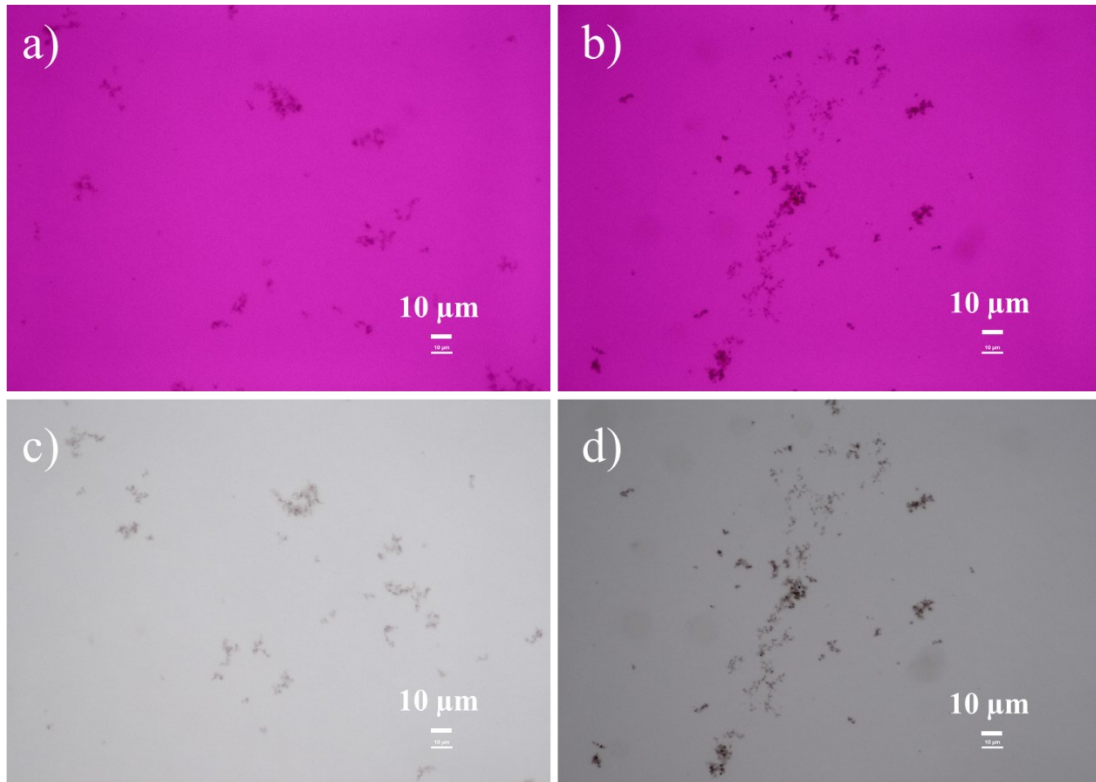


Fig. 3-7 PLM of ITZ/HPMC precipitation in neutral media. ITZ:AF4M precipitation (time point: 240 min) at 500× magnification with a λ (530 nm) tint plate (a) and with a $1/4\lambda$ (546 nm) plate (c). ITZ:AF15 precipitation (time point: 240 min) at 500× magnification with a λ (530 nm) tint plate (b) and with a $1/4\lambda$ (546 nm) plate (d).

3.2.2. 溶液 NMR (diffusion-ordered spectroscopy: DOSY) による三成分系 ASD 顆粒に含まれる ITZ と HPMC 間の相互作用検討

次に、異なる HPMC グレードを含む三成分系 ASD 顆粒の溶出特性を詳細に解明するために、ITZ と HPMC 間の相互作用について溶液 ^1H NMR による DOSY 法による測定を実施した。DOSY は混合物中の各分子種の拡散係数の違いを利用して NMR シグナルを分離できる方法である。低分子は大きなポリマーより早い拡散速度を持っており、共有結合、イオン結合、水素結合による強い結合が生じない限り、拡散の測定値は異なる。相互作用による結合が生じた場合、低分子とポリマーは単一体として作用し、同じ拡散速度を持つ¹⁴³。DOSY は薬物-シクロデキストリン包接複合体^{144,145}、薬物とポリマー間の結合の強さ^{143,146}、FaSSIF/FeSSIF 中の薬物もしくはポリマーとタウロコール酸ナトリウムとの相互作用^{147,148} を評価するために使われている。

本検討において、ASD の構成が ITZ:HPMC: XDP の三成分系 ASD であり、XDP は初期溶解速度、HPMC は ITZ 過飽和の維持能に関与している。溶液 NMR は溶解した物質のみが測定可能であるため、XDP は溶液 NMR 溶媒に不溶であるので測定は不可能であった。酸性条件下ではイオン形、中性条件下では非イオン形で存在するため、ITZ 溶解度は pH 依存であることが知られている。さらに、ITZ が水性媒体に対して低い溶解度であるため、DOSY 試験を実施する上での ITZ 濃度が不十分である。よって、溶液中の ITZ と HPMC の相互作用は、ITZ が非イオン形である中性有機溶剤と ITZ がイオン形である酸性有機溶剤を使用して DOSY による測定を行った。測定に使用する有機溶剤は、ITZ と HPMC の両方が DOSY 測定に十分な濃度かつ適切な処方比率で溶解するジメチルスルホキシド (DMSO- d_6) を選択した。Fig. 3-8 は中性条件下で各リファレンス物質、ITZ:AF4M (5:2, w/w)、ITZ:AF15 (5:2, w/w) の DOSY スペクトルを示す (DMSO- d_6 , ITZ 非イオン形)。横軸は化学シフト値であり、縦軸は拡散係数である。Fig. 3-8 a において、ITZ と AF4M のスペクトルは、それぞれ約 0.67 と約 0.08 の拡散係数であった。ITZ:AF4M は ITZ 由来である約 0.18 と AF4M 由来である約 0.05 の二つの拡散係数を示した。また、Fig. 3-8 b において、AF15 の拡散係数は約 0.45 を示し、ITZ:AF15 の拡散係数は約 0.2 に単一のスペクトルとして現れた。これらの結果は、ITZ:AF4M 中の ITZ と AF4M、ITZ:AF15 中の ITZ と AF15 が各リファレンスより低い拡散係数を示したことから、ITZ:AF4M と ITZ:AF15 は溶液中で化学的な相互作用が起きたことを示唆した。ITZ:AF15 中の ITZ と AF15 の拡散係数が一致しているため、相互作用が強いことを示しており、ITZ/AF15 複合体の形成もしくは分子近接が推察された。一方で、ITZ:AF4M 中の ITZ と AF4M の拡散係数はスプリットしており、ITZ:AF15 と比較して相互作用が弱く、複合体を形成していないもしくは互いに近接していないことを示唆している。さらに、酸性条件下で DOSY の測定を実施した (0.1N DCI/DMSO- d_6 , ITZ イオン形)。ITZ:AF15 は ITZ と AF15 の拡散係数が一致したが、ITZ:AF4M は ITZ と AF4M の拡散係数は一致しなかった (Fig. 3-9)。一般的

に、媒体中の薬物/ポリマー比率において、ポリマーの配合割合が多い方が薬物の結晶化を抑制する。そこで、ITZ/AF15 比率を変更して、ITZ:AF15 (5:5, w/w) の DOSY 測定を実施した。ITZ:AF15 中の ITZ と AF15 の拡散係数は各リファレンスと比較して、低い拡散係数を示し、ITZ と AF15 は ITZ:AF4M の DOSY スペクトルと類似したパターンでスプリットした (Fig. 3-10)。ASD に配合した AF4M と AF15 の ITZ に対する溶出特性の違いにおいて、AF4M は長分子鎖で構成され、ITZ 分子の凝集形成を立体的に阻害し、ITZ の再結晶化を抑制した。ITZ と AF4M の相互作用は、弱い分子間相互作用 (例えば、ファンデルワールス力もしくは疎水結合) に分類される。Brough らは、溶出試験において ASD 顆粒中の ITZ が高い過飽和状態を示すとき、DOSY では ITZ がポリビニルアルコール (PVAL4-88) と弱い分子間力相互作用を持つことを報告している¹⁴³。AF15 は相対的な短分子鎖により ITZ 分子の凝集を立体的にブロックできないと考えられた。溶出試験条件 (水系、水のようなプロトン性極性溶媒) と DOSY 測定条件 (非水系、DMSO のような非プロトン性極性溶媒) の比較において、異なる溶媒を使用していることを考慮する必要がある。Chen らは、非水性媒体と水性媒体において、薬物-ポリマーの相互作用の挙動は異なると報告している¹⁴⁹。しかしながら、薬物/ポリマー/DMSO 溶液を用いて、過飽和維持試験 (水性媒体中に DMSO 溶液を滴下する試験) を実施する際、本検討の DOSY から得られた相互作用が反映される可能性がある。その時は、ITZ/AF15 複合体を形成している ITZ と AF15 は、連続的に非晶質凝集体の形成と共に ITZ 析出が促進される可能性がある。

以上の結果から、ITZ はイオン形もしくは非イオン形に関係なく、HPMC との相互作用を形成していた。pH 移行溶出試験における ITZ 過飽和の維持能に関係する相互作用を明確に特定できていないが、高粘性ポリマー (高分子量) である AF4M は、ITZ より少ない配合比率で良好な ITZ 過飽和の維持能を示していた。よって、三成分系 ASD 顆粒に最適なポリマーは AF4M を選択し、錠剤に配合する処方とした。

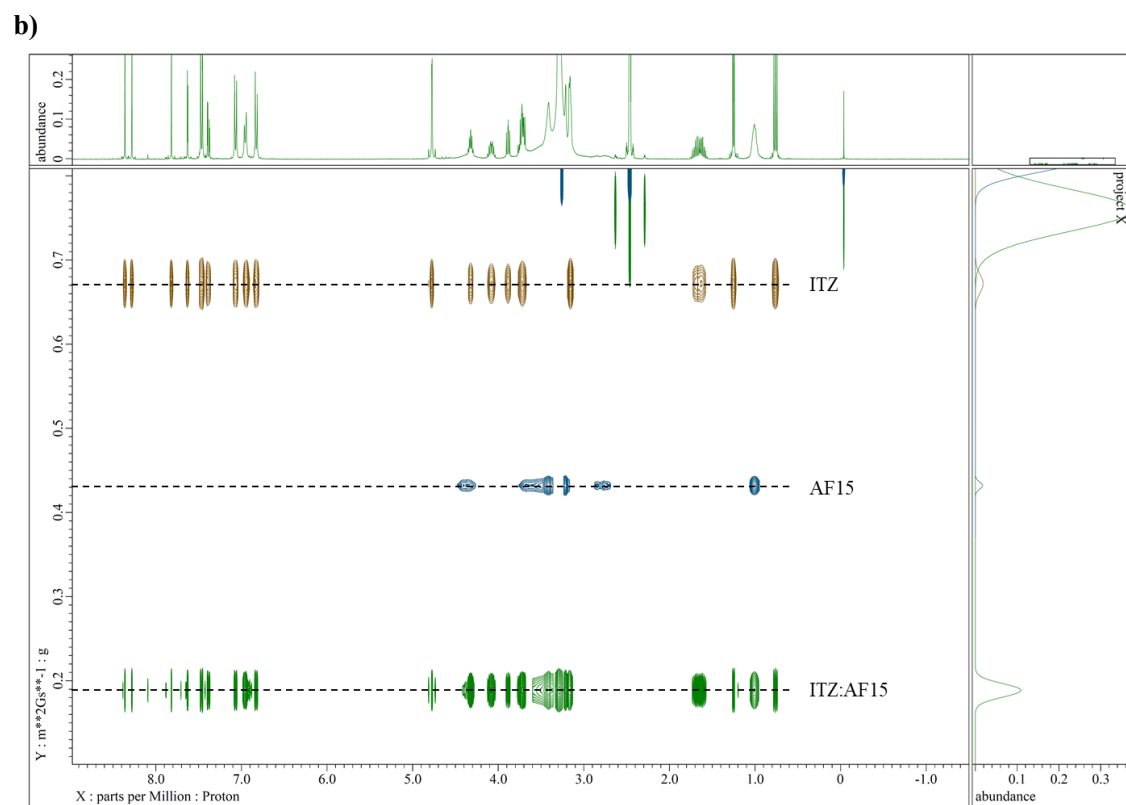
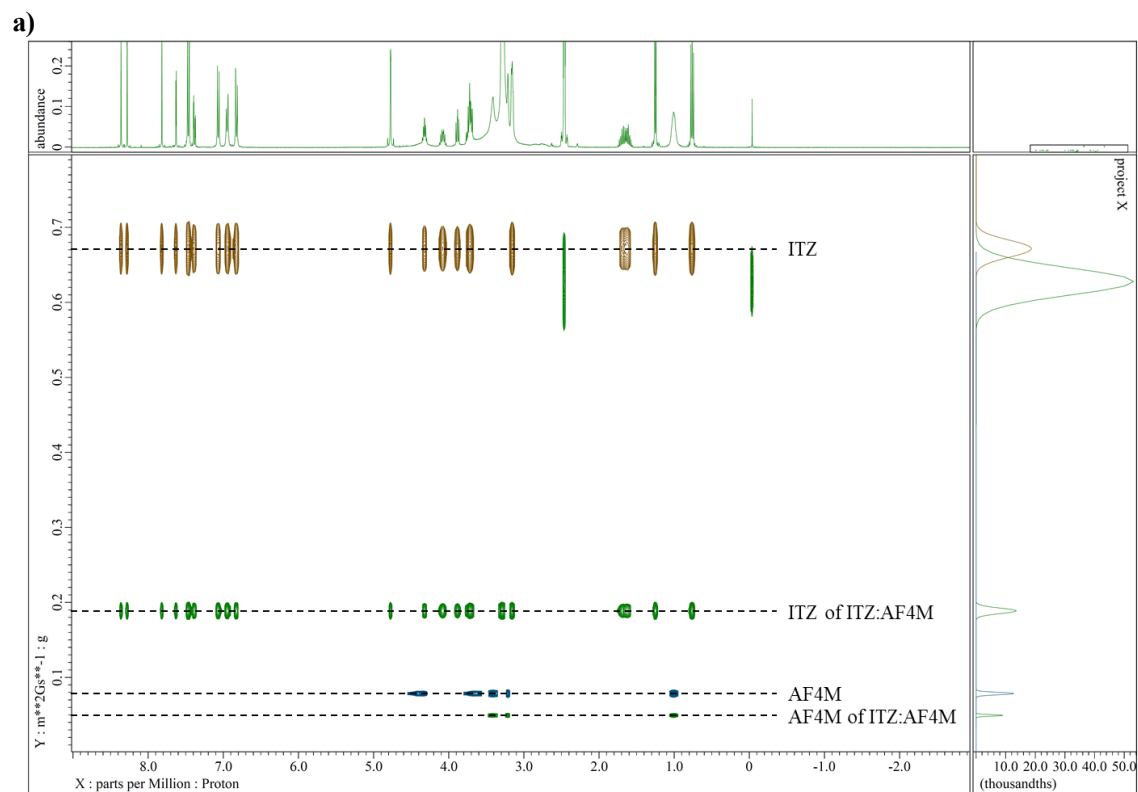
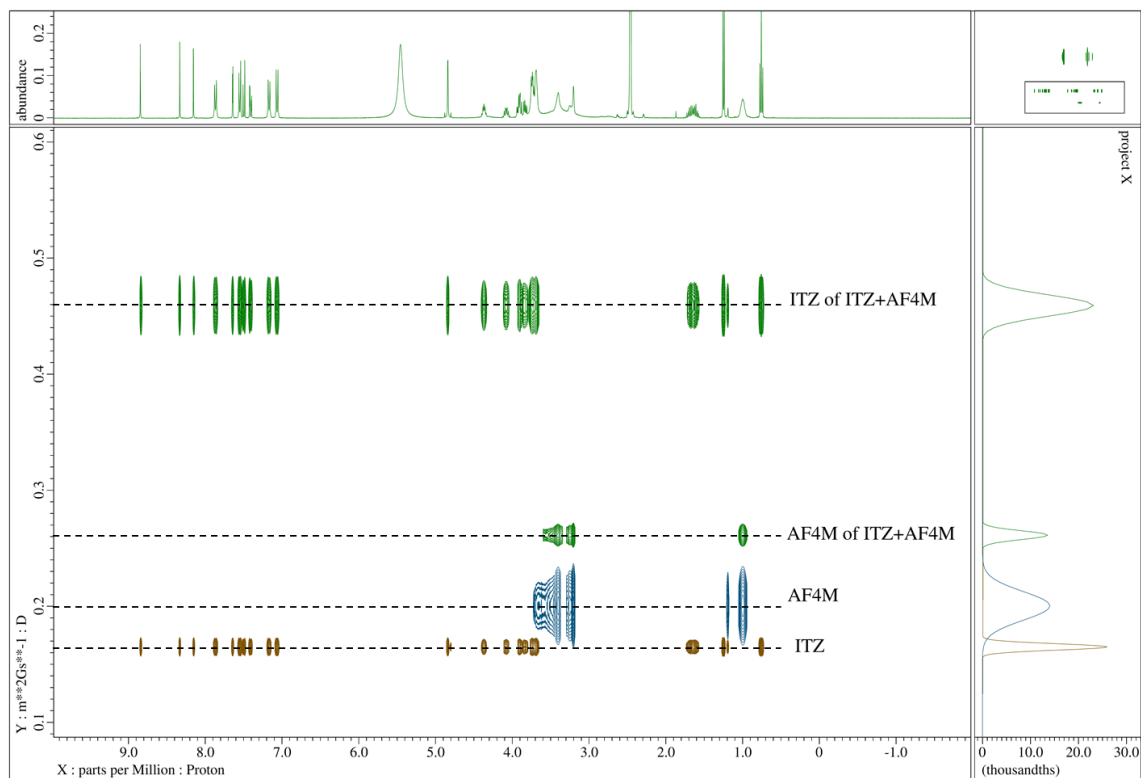


Fig. 3-8 Investigation of solution-state interaction by DOSY. (a) DOSY spectra of ITZ:AF4M (5:2, w/w, green), ITZ (brown), and AF4M (blue) and (b) DOSY spectra of ITZ:AF15 (5:2, w/w, green), ITZ (brown), and AF15 (blue).

a)



b)

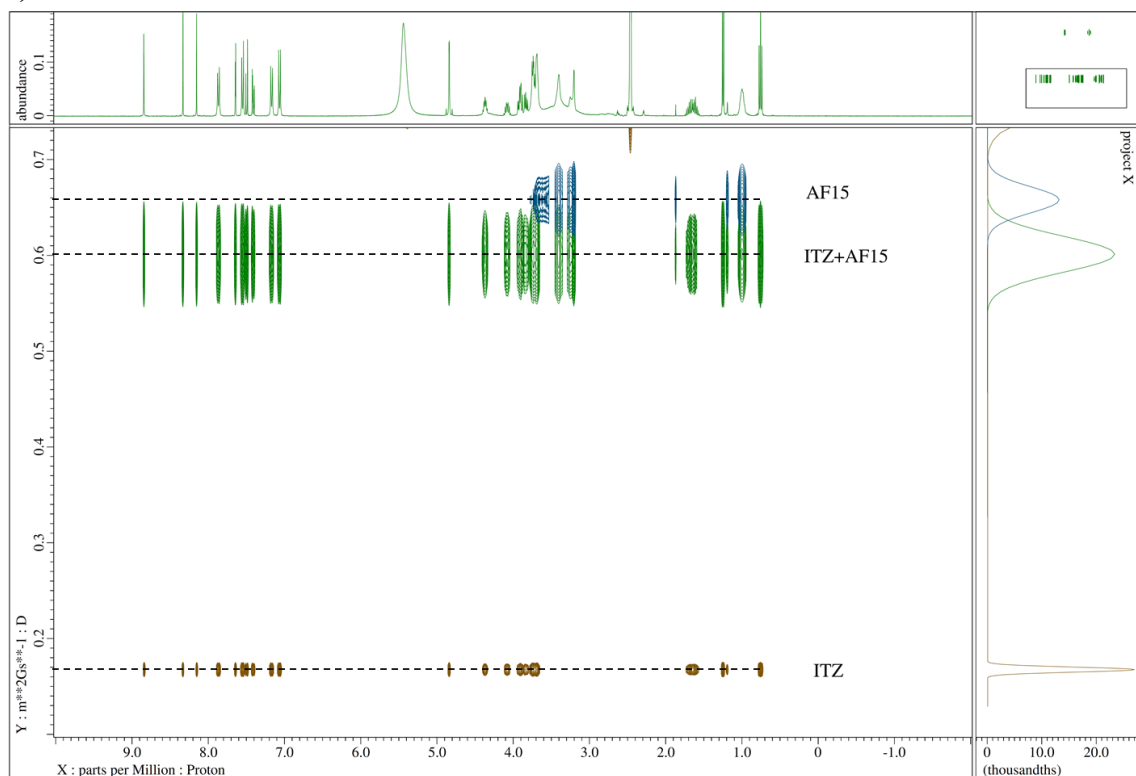


Fig. 3-9 Investigation of solution state interaction by DOSY. a) DOSY spectra of ITZ:AF4M (5:2, w/w, green), ITZ (brown), and AF4M (blue); b) DOSY spectra of ITZ:AF15 (5:2, w/w, green), ITZ (brown), and AF15 (blue) in 0.1N DCI/ DMSO-d₆.

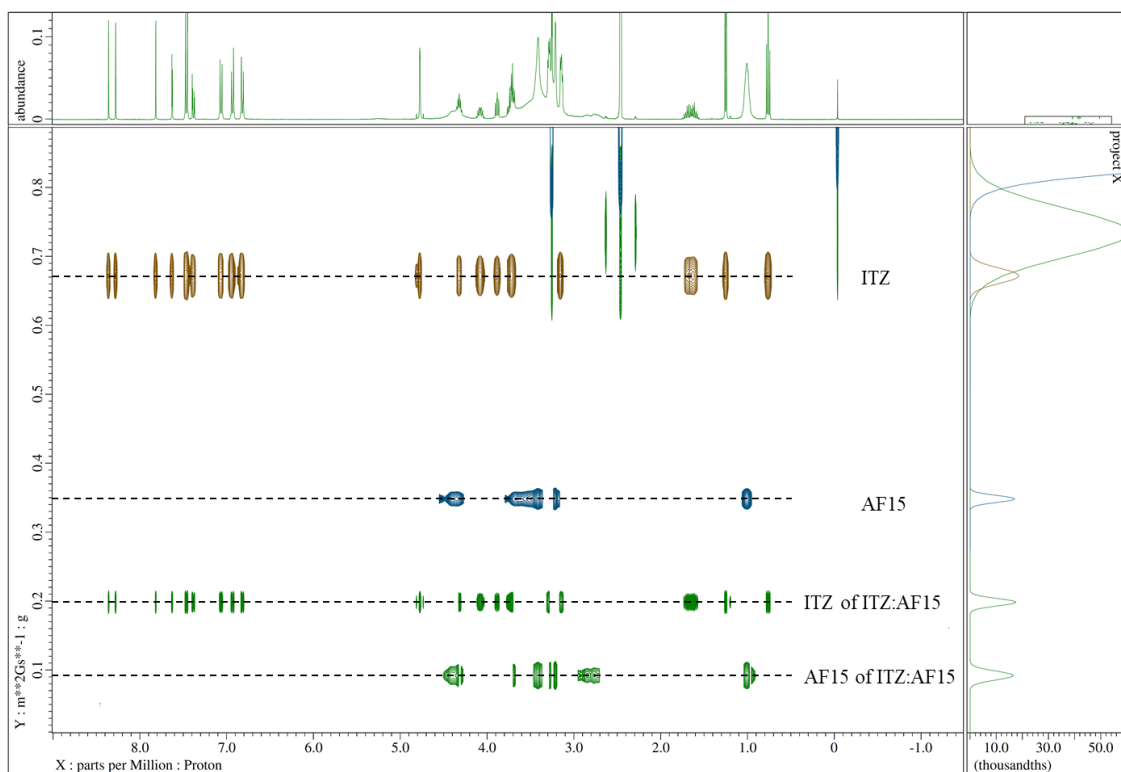


Fig. 3-10 Investigation of solution state interaction by DOSY. DOSY spectra of ITZ:AF15 (5:5, w/w, green), ITZ (brown), and AF15 (blue) in DMSO- d_6 .

第3節 三成分系 ASD 顆粒を高含量含む小型錠剤の設計とその溶出特性

3.3.1. 二成分系及び三成分系 ASD 錠剤の調製

ポリマースクリーニングの結果から、錠剤化するための三成分系処方成分の一つとして AF4M を選択した。最小限の賦形剤と崩壊剤の添加により、ASD を高比率含む錠剤の設計を試みた。一般的に、錠剤中に ASD が高比率で配合されると、ポリマーの高粘性が原因でゲル化が起こり適切な崩壊をしない。錠剤の崩壊性を改良する手法として、多量の賦形剤や崩壊剤の添加¹⁵⁰、微結晶セルロースの高圧縮性グレードの配合¹⁵¹、昇華物質による多孔性の増加¹⁵²を試みている。また、Hughey らや Keen らは ASD を 70%含む錠剤 (薬物含量：17.5%) や ASD を 50.9%含む錠剤 (薬物含量：20.36%) の設計を報告している。ポリマーのゲル化と高粘性による崩壊遅延を回避するために、イオン強度調整剤として重炭酸カリウムを錠剤処方として使用していた^{24,153}。

三成分系 ASD 顆粒を 80%含む (薬物含量：40%)、速やかな崩壊と適切な硬度をもつ、患者が服用しやすい大きさの 8 mm 径の錠剤の設計を試みた。錠剤処方 Table 3-3 に示す。三成分系 ASD 錠剤の特性は二成分系 ASD 錠剤と比較した。二成分系 ASD 顆粒は、AF4M もしくは XDP を除いて熱処理した後、三成分系 ASD と同比率とするために AF4M もしくは XDP を錠剤化前に配合した。二成分系 ITZ:AF4M 混合末は、粉体の流動性が悪いため、TSE 中に安定して物理的混合物を供給できなかつたので HME 法により調製することができなかつた。そのため、二成分系 ITZ:AF4M ASD 顆粒はメルトクエンチ (MQ) 法により調製した。PXRD の結果、すべての ASD 顆粒はハロパターンを示した (Fig. 3-11 a)。DSC において、三成分系 ASD 顆粒と ITZ:XDP ASD は ITZ 由来の吸熱イベントを示さなかつたが、ITZ:AF4MASD は ITZ 融点付近に吸熱イベントを認めた (Fig. 3-11 b)。この吸熱イベントは発熱イベントの後に起こっており、DSC 測定中に ITZ の結晶化が起こったことを示している。よって、これらの ASD 顆粒はすべて非晶質であると結論付けた。三成分系 ASD 顆粒と二成分系 ASD 顆粒は Carver press による圧縮で錠剤化し、錠剤特性として、錠剤硬度及び錠剤の崩壊時間を Table 3-4 に示す。いずれの処方においても、良好な錠剤硬度である 50 N 以上が得られ、崩壊の遅延も認められなかつた。

Table 3-4 Formulation of ternary and binary ASD tablets with tablet properties.

mg		Rp.4	Rp.5	Rp.6	Rp.7
		Ternary ASD tablet	Binary ASD tablet	Binary ASD tablet	PM tablet
		(ITZ:AF4M:XDP)	(ITZ:AF4M+XDP)	(ITZ:XDP+AF4M)	(PM)
ASD by thermal process	ITZ	100	100	100	-
	AF 4M	40	40	-	-
	XDP	60	-	60	-
API	ITZ	-	-	-	100
Excipients*	AF4M	-	-	40	40
	XDP	-	60	-	60
	Lactose monohydrate	25	25	25	25
	Croscarmellose Sodium	25	25	25	25
Total**		250	250	250	250
Tablet size		8Φ10R	8Φ10R	8Φ10R	8Φ10R
Tableting pressure: psi		1500	1500	1500	1500
Tablet hardness: N (n = 3, ave.)		104 ± 4	66 ± 1	105 ± 7	67 ± 4
Disintegration time: min 'sec'' (n = 3, ave.)	0.1N HCl	7'38'' (7'14'' - 7'55'')	0'19'' (0'18'' - 0'20'')	4'11'' (4'09'' - 4'15'')	1'57'' (1'15'' - 2'35'')
	pH6.8	5'17''	0'37''	3'52''	5'03''
	buffer	(4'55'' - 5'30'')	(0'35'' - 0'40'')	(3'50'' - 3'55'')	(4'40'' - 5'30'')

*: Added after ASD preparation

**: Containing negligible magnesium stearate because of use an external lubricant method

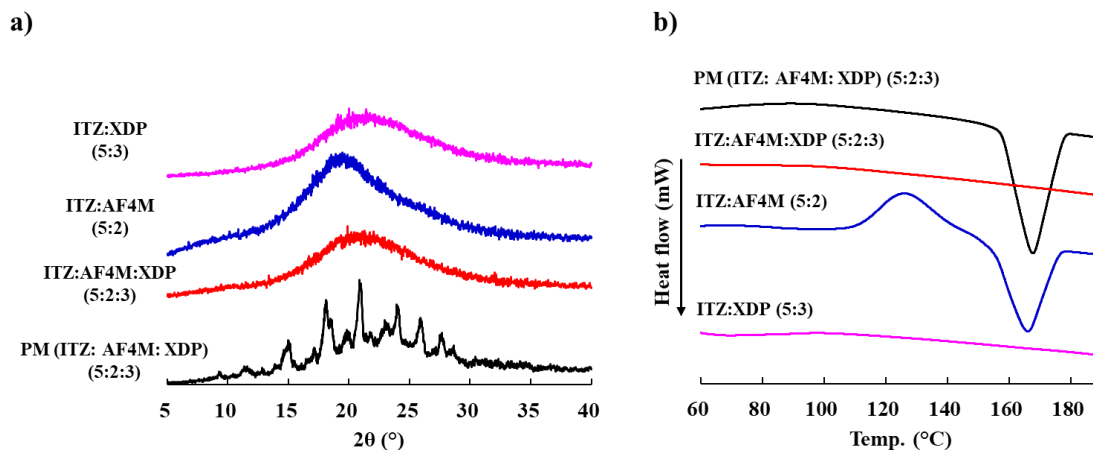


Fig. 3-11 a) PXRD and b) DSC of ternary and binary ASD granules for a tablet.

3.3.2. 二成分系及び三成分系 ASD 錠の溶出特性の影響

ITZ, AF4M, XDP がすべて同比率である三成分系及び二成分系 ASD 錠の溶出挙動を評価した。pH 移行溶出試験中、PM 錠を除いた ASD 錠はすべて類似した溶出プロファイルを示した (Fig. 3-12)。これは、酸性媒体中に非晶質 ITZ が速やかに溶解するとともに、AF4M が溶解するのに十分な時間があったため、pH 移行後の中性媒体中ですべてのサンプルが ITZ 過飽和の維持能を生み出したと考えられた。酸性領域において、三成分系 ASD 錠は速やかな ITZ 溶出により他の錠剤と比較してわずかに高い $AUDC_{0-2h}$ であった。 $AUDC_{0-2h}$ は高い順に、三成分系 ASD 錠 ($8396 \pm 532 \text{ mg}\cdot\text{min}$) > 二成分系 ASD + XDP 錠 ($7573 \pm 1550 \text{ mg}\cdot\text{min}$) > 二成分系 ASD + AF4M 錠 ($6852 \pm 800 \text{ mg}\cdot\text{min}$) \gg PM 錠 ($490 \pm 44 \text{ mg}\cdot\text{min}$) であった。中性条件下では、二成分系 ASD に AF4M もしくは XDP を加えた錠剤と比較して、三成分系 ASD 錠は速やかな溶出と高い ITZ 濃度を示した (Fig. 3-13)。錠剤の崩壊挙動において、すべての錠剤は溶出試験開始後 10 min 以内に崩壊した。三成分系 ASD 錠からの速やかな ITZ の溶出挙動は、二成分系 ASD 錠中の ITZ/AF4M 粒子のサイズと比較して、XDP の表面又は細孔内部に吸着した ITZ/AF4M 複合粒子が小さいことに起因していると推察した。そこで、ASD 顆粒の特性として XDP への ITZ/AF4M の吸着状態を評価するため、ASD 顆粒の大きさや表面観察により検討を行った。

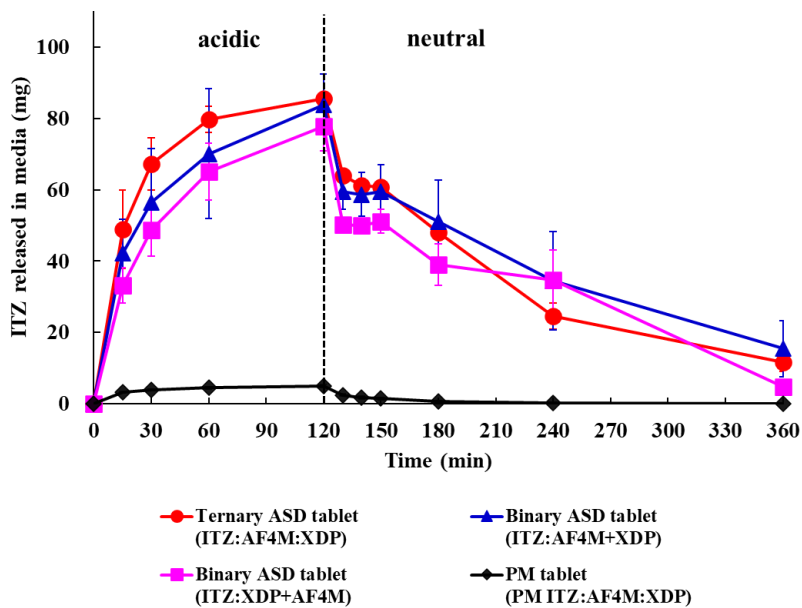


Fig. 3-12 pH transition dissolution profile of ternary and binary ASD tablets. Each dissolution vessel (n = 3) contained 100 mg of ITZ equivalent (total tablet weight: 250 mg). Using USP apparatus II (75 rpm), testing was performed for 120 min in 750 mL of 0.1 N HCl, followed by pH adjustment to 6.8 with 250 mL of 0.2 M Na₃PO₄ solution at 37°C (testing media 1000 mL from 120 to 360 min).

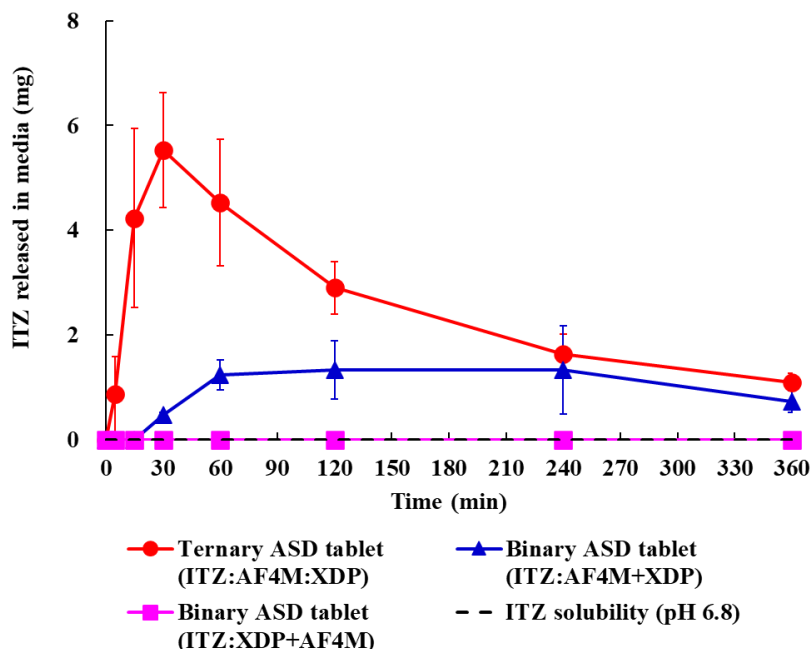


Fig. 3-13 Dissolution behavior of ternary and binary ASDs tablet under nonsink conditions. Each dissolution vessel (n = 3) contained 100 mg of ITZ equivalent (tablet weight: 250 mg). Using USP apparatus II (100 rpm), testing was performed for 360 min in 500 mL of pH 6.8 phosphate buffer at 37°C.

3.3.3. 二成分系及び三成分系 ASD 顆粒の粒度分布 (PSD)

各 ASD 顆粒の PSD はレーザー回折法により評価した (Table 3-5). 二成分系 ASD 顆粒 (ITZ:XDP) は d_{50} で $50\ \mu\text{m}$ 付近を示し, XDP のリファレンスと類似した PSD であった. この結果は, ITZ が XDP 細孔の内部にほぼ完全に吸着していることを示唆している. 三成分系 ASD 顆粒サイズは XDP よりもわずかに大きく, 三成分系 ASD 顆粒中の ITZ/AF4M が XDP 細孔内部に吸着するとともに, 一部の ITZ/AF4M は XDP 粒子の外層 (表面) に吸着したことにより, 顆粒全体の大きさが増加していることを示唆している. 対照的に, 二成分系 ASD 顆粒 (ITZ:AF4M) のサイズは三成分系 ASD 顆粒より約 2 倍大きかった. ITZ/AF4M 二成分系 ASD 顆粒は ITZ/AF4M 粒子が熱処理とその後の冷却の間にモノリシックな固体を形成した後, 粉砕して粒子調製しているため, 他の ASD より大きかったと考えられた. このように顆粒の硬度とモノリシックな大きな固体状態が原因となり, ITZ/AF4M は三成分系 ASD 顆粒と近いサイズまで粉砕によるサイズダウンが不可能であった.

Table 3-5 Particle size distributions (PSD) of ternary and binary ASD granules for tablet.

	d_{10} (μm)	d_{50} (μm)	d_{90} (μm)
XDP (Raw material)	40.5	53.9	78.6
AF4M (Raw material)	51.8	100.3	146.6
ITZ:AF4M:XDP 5:2:3 (Ternary ASD)	36.6	77.1	119.7
ITZ:AF4M 5:2 (Binary ASD)	99.5	146.6	217.3
ITZ:XDP 5:3 (Binary ASD)	37.5	54.1	82.4

3.3.4. 三成分系 ASD 顆粒の外観と表面観察

三成分系 ASD 中に局在する ITZ を観察するため、走査型電子顕微鏡 (SEM) と走査型電子顕微鏡-エネルギー分散型 X 線分析装置 (SEM-EDS) を使用した。SEM-EDS は電子ビームをサンプルに照射し、反射電子 (すなわち、一次電子、二次電子 (secondary electron: SE) など) と特性 X 線が発生する。発生した反射電子ビームから SEM 画像を、EDS 検出により特性 X 線から元素情報を得ることができる。さらに、元素の位置を SEM 画像上に二次元的にマッピングすることが可能である。Fig. 3-14 は三成分系 ASD 顆粒の標準的な観察写真を示している。Fig. 3-14 a は倍率 20,000 倍での SEM の二次電子 (SE) モードによる三成分系 ASD 顆粒の外観である。Fig. 3-14 b は三成分系 ASD 顆粒の外観画像上に EDS で検出される ITZ 由来の塩素元素 (青点)/窒素元素 (ピンク点) を重ねて示している。Fig. 3-14 c は Fig. 3-14 b に XDP 由来のケイ素元素 (緑点) と重ね合わせた。これらの画像から、主に XDP のケイ素元素と ITZ の塩素元素/窒素元素が XDP 上に位置しており、三成分系 ASD 顆粒中の ITZ は XDP の表面上や細孔中に均一に分散していることが確認された。次に、高分解能 SEM を用いて、三成分系 ASD 顆粒の表面を詳細に観察した。三成分系 ASD 顆粒と XDP をそれぞれ Fig. 3-15 a と c に示す。三成分系 ASD 顆粒の外観は、HME による押出し後でも、未処理の XDP と比較して変化していない一方、両サンプルは SEM の観察から表面が明確に異なっていた。XDP の表面は無数のナノサイズの細孔を持っているのに対して (Fig. 3-15 d)、三成分系 ASD 顆粒の表面は細孔が充填され、部分的に覆われたことにより細孔が観察されず、粒子表面は相対的に滑らかになっていた (Fig. 3-15 b)。この結果と Fig. 3-14 の結果を組み合わせると、XDP の細孔を充填している物質は ITZ/AF4M であると示唆された。また、三成分系 ASD 顆粒の表面は粗く、完全に覆われていないことから、ITZ/AF4M がフィルム状態を形成していないことが確認された。Fig. 3-15 b 中に矢印で示すように、ITZ/AF4M 複合体粒子の多くは XDP のナノサイズの細孔に吸着され、一部の粒子は数百ナノメートルサイズで表面を部分的に覆うように吸着していた。

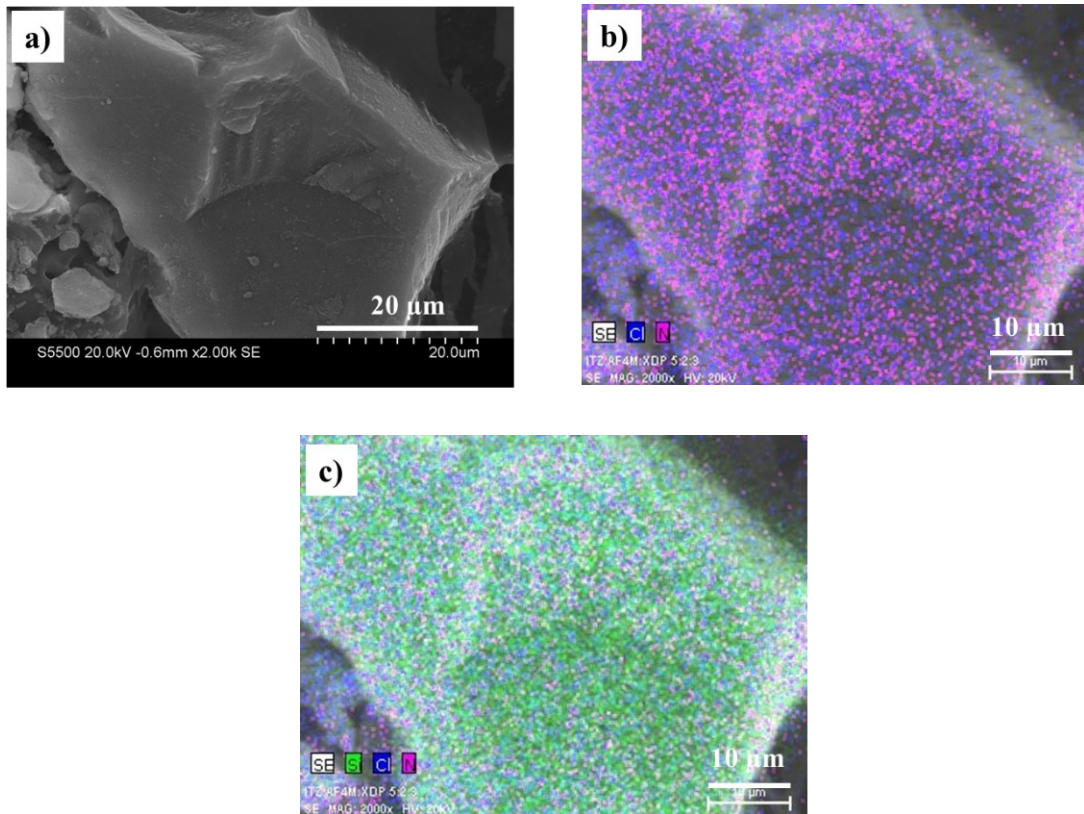


Fig. 3-14 SEM-EDS of a ternary ASD granule at 20,000 \times magnification (HME ITZ:AF4M:XDP 5:2:3). (a) SEM image, (b) SEM image with EDS of chlorine (Cl, blue) and nitrogen (N, pink) intrinsic to ITZ, and (c) SEM image with EDS of chlorine (Cl, blue), nitrogen (N, pink) intrinsic to ITZ, and silicon (Si, green) intrinsic to XDP.

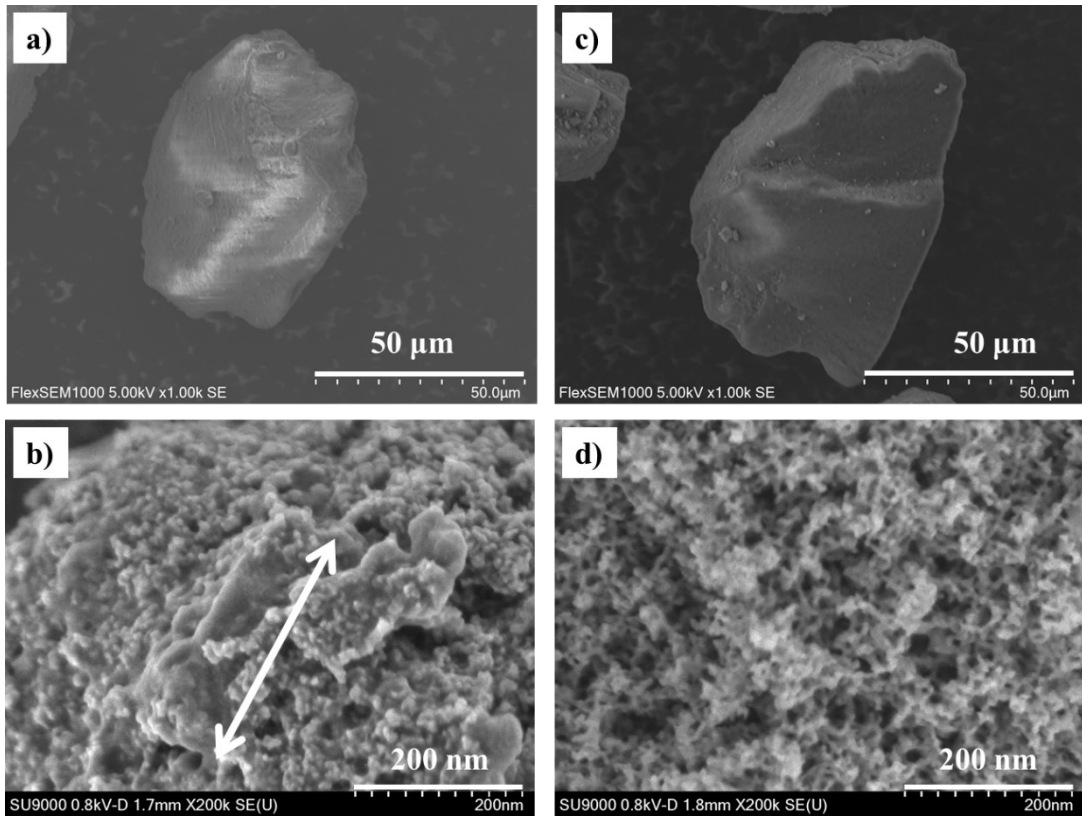


Fig. 3-15 SEM image of a ternary ASD granule and XDP to observe ITZ/AF4M particles. (a) ITZ:AF4M:XDP (1,000× magnification), (b) ITZ:AF4M:XDP surface (200,000× magnification), (c) XDP (1,000× magnification), and (d) XDP surface (200,000× magnification).

3.3.5. XDP 細孔中の ITZ/HPMC (AF4M) 吸着容量の検討

三成分処方における ITZ/AF4M は、XDP の表面に吸着される前に XDP 細孔中に吸着される可能性がある ITZ/AF4M の最大量について検討した。始めに、XDP 細孔中に吸着できる理論最大 ITZ/AF4M 量として細孔吸着容積 (pore filling capacity: PFC) を式 3-1 により算出した。

$$\text{Pore filling capacity (PFC)} = \frac{V_{\text{XDP pore volume}} \cdot \rho_{\text{(ITZ and AF4M)ASD}}}{1 + V_{\text{XDP pore volume}} \cdot \rho_{\text{(ITZ and AF4M)ASD}}} \cdot 100\% \quad (\text{式3-1})$$

三成分系処方中の XDP への PFC として、ITZ/AF4M ASD を 67.9% (w/w) 吸着できる結果となった。三成分系 ASD 処方中に ITZ/AF4M は 70% (w/w) 含まれているが、計算による理論最大吸着量と比較して、細孔容積に対して過剰量であることが確認された。次に、ITZ/AF4M (5:2, w/w) と XDP の配合比率を変えたサンプルを DSC 測定 (加熱-冷却-加熱) により得られる熱容量変化から XDP 表面への ITZ/AF4M の吸着を評価した。XDP に対して ITZ/AF4M を 50 - 90% (w/w) で試験

を実施したところ、すべてのサンプルで T_g を示した (Fig. 3-16 a). 分子吸着容積 (molecular loading capacity: MLC) は, ITZ/AF4M 吸着量を T_g の ΔC_p を用いて, フィッティングにより決定した. 実験による MLC は近似直線の X 切片から得られる. DSC の結果から最大 ITZ/AF4M 吸着は 43.6% (w/w) であると算出された (Fig. 3-16 b). この結果も ITZ/AF4M ASD の一部が XDP の表面上 (XDP 細孔の外側) に吸着していることを示していた. HME により調製された三成分系 ASD は ITZ/AF4M の T_g をわずかに検出した (Fig. 3-2 及び Fig. 3-17). これらの結果は, XDP 上に ITZ/AF4M の一部が吸着していて, Fig. 3-15 b の SEM 画像と一致する結果となった.

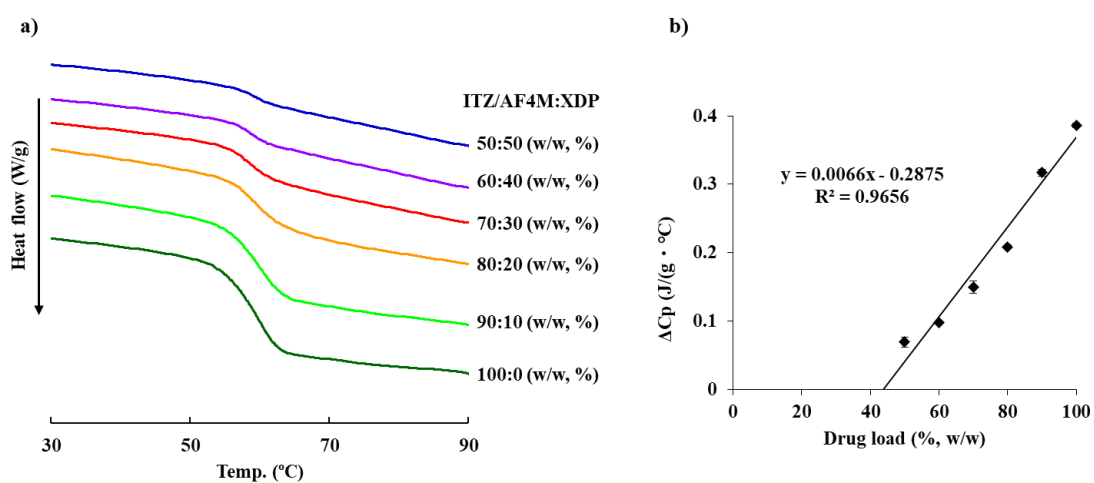


Fig. 3-16 a) DSC thermograms of the XDP at 50 - 90% (w/w) ITZ/AF4M load and b) linear extrapolation of the obtained ΔC_p (J/(g·°C)) values as a function of ITZ/AF4M load.

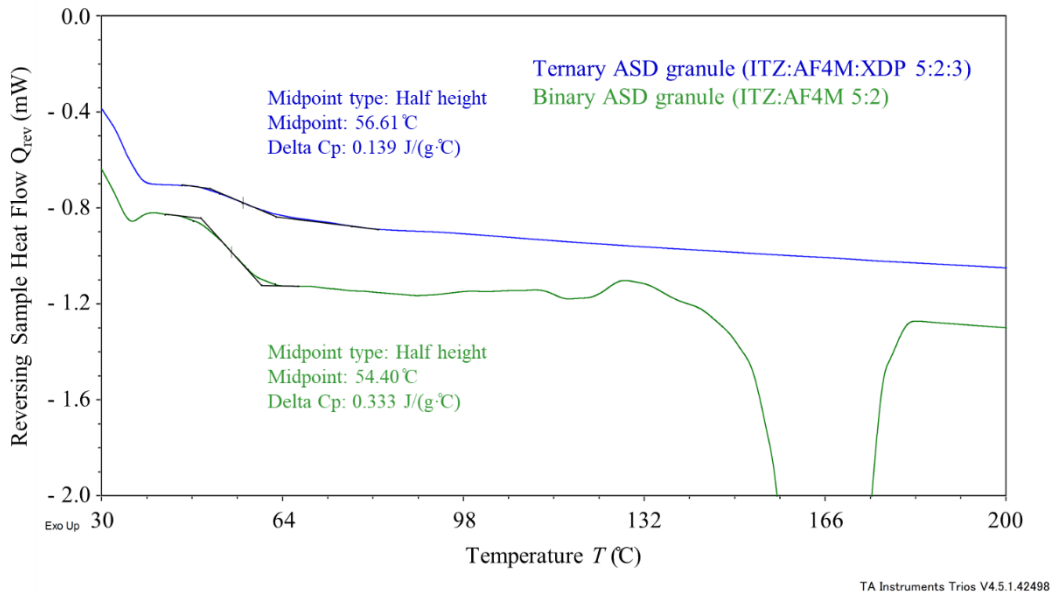


Fig. 3-17 T_g of ternary ASD (ITZ:AF4M:XDP = 5:2:3, w/w) prepared by HME and binary ASD (ITZ:AF4M = 5:2, w/w) prepared by MQ.

本節において、ASD を 80% (w/w) 含有している ASD 錠は、三成分系 ASD 錠と AF4M 又は XDP を配合した二成分系 ASD 錠ともに同比率の処方設計した。三成分系 ASD 錠は、高含量の ASD 顆粒が配合されていても適切な硬度と崩壊を持ち合わせていた (Table 3-4)。ほとんどすべての ITZ と AF4M は XDP 細孔中に吸着され、AF4M のゲル化を最小限に留めたためと推察される。また、AF4M もしくは XDP を加えた二成分系 ASD 錠も、多孔性である XDP が錠剤中に水を急速に引き込むことによって、AF4M のゲル化を最小限にして良好な崩壊を示した。三成分系 ASD 錠の溶出性は、酸性条件下でわずかに高い AUCD を示したが、中性条件下における AF4M もしくは XDP を加えた二成分系 ASD 錠と比較して有意な違いはなかった。これは、非晶質 ITZ や AF4M が酸性媒体に溶解するための時間が十分であったことが原因で、三成分系 ASD 錠と二成分系 ASD 錠はともに中性条件下で類似した ITZ 過飽和維持能を示した可能性がある (Fig. 3-12)。さらに、ITZ が低溶解度である pH 6.8 の緩衝液での非シンク溶出試験条件において、AF4M もしくは XDP を加えた二成分系 ASD 錠より、三成分系 ASD 錠は高い初期溶出速度と ITZ 過飽和維持能を示した (Fig. 3-13)。この三成分系 ASD 錠と AF4M もしくは XDP を加えた二成分系 ASD 錠の溶出挙動は、ITZ/AF4MASD の粒子サイズによって説明することが可能である。PSD の結果 (Table 3-5) は三成分系 ASD 顆粒が未処理の XDP とほとんど同じ大きさであり、大部分の ITZ/AF4M 粒子は XDP の細孔内に吸着されていることを示している。また、三成分系 ASD 処方中の一部の ITZ/AF4M は、XDP 細孔に吸着できずにオーバーフローして、XDP の表面に吸着し

ていることが PFC の理論計算と MLC の実験結果により確認された (Fig. 3-16). SEM 観察により, 三成分系 ASD 顆粒はナノメートルサイズの XDP 細孔内に ITZ/AF4M を吸着させ, 数百ナノメートルの大きさで XDP の表面上吸着していた. 一方, ITZ/AF4M 二成分系 ASD に XDP を加えた錠剤中の ITZ/F4M 粒子は, マイクロサイズ (146.6 μm , Table 3-5) であることから, 三成分系 ASD 錠中の ITZ/F4M 粒子より大きく, ITZ 溶出速度が遅かったと考えられる. ITZ/AF4M 二成分系 ASD 錠中の AF4M の高粘性も遅い溶出性に影響している可能性がある. 対照として, ITZ/XDP 二成分系 ASD 顆粒に AF4M を加えた錠剤は, 溶出試験中の ITZ が定量限界以下で検出できなかった. 二成分系 ASD 錠剤中の ITZ/XDP ASD 顆粒において, ITZ は XDP 細孔内に吸着していて, 三成分系 ASD 顆粒中の ITZ/AF4M 粒子と類似したナノサイズの粒子を形成していると推察された. これは FTIR の結果から ITZ と XDP で相互作用が認められず, AF4M は物理的に混合しただけであり, ITZ/AF4M 複合体を形成していないので, 媒体と接触後, 速やかな ITZ 結晶化を引き起こしたと考えられる (Fig. 3-18). さらに, 錠剤からの AF4M 溶出は, ITZ/XDP 顆粒からの ITZ 溶出と比較して遅かったため, ITZ/XDP 二成分系 ASD は ITZ の結晶化を防げなかったと推察された.

これらの結果から, 初期溶出速度と ITZ 過飽和の高い維持能力を示す高薬物含有 ASD 顆粒で構成された三成分系 ASD 錠の設計が可能であることを実証した. さらに, ASD 顆粒の配合比率が高く, かつ患者に許容されるサイズの錠剤は, HME により調製される高粘性 HPMC (AF4M) と MPS (XDP) を含む三成分系処方とすることにより設計が可能となる. HME による ASD 顆粒を調製する上で重要な工程であり, 以下の点が挙げられる: (i) 薬物/高粘性 HPMC は MPS の細孔内部への吸着/表層への吸着をする (ポリマーのゲル化を抑制), (ii) 顆粒サイズは, MPS の担体サイズに依存していてマイクロサイズである (良好な流動性), (iii) MPS 細孔内部/表面で容易にナノメートルサイズの ASD 粒子を形成する (迅速な溶出速度).

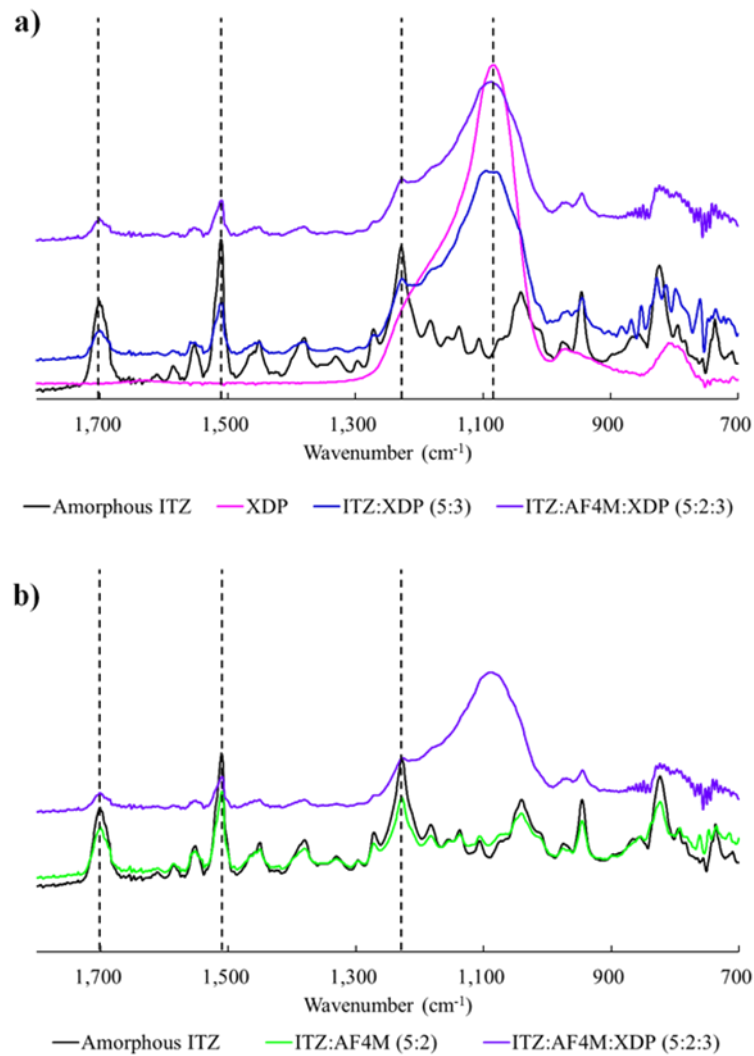


Fig. 3-18 Investigation of solid state interaction in ternary ASD granules compared with binary ASD by FTIR. a) FTIR spectra ($700 - 1800 \text{ cm}^{-1}$) of ternary ASD granules and binary ASD (ITZ:XDP); b) FTIR spectra ($700 - 1800 \text{ cm}^{-1}$) of ternary ASD granules and binary ASD (ITZ:AF4M).

第4節 小括

本検討において、ITZ、AFポリマー、XDPを含む三成分系 ASD は HME により調製された。AF4M を含んでいる三成分系 ASD は、中性領域での溶出試験中に他の低粘性 HPMC グレードより良好な ITZ 過飽和維持能を示した。この三成分系 ASD (ITZ:AF4M:XDP) を高含量含む錠剤 (ASD 顆粒含量: 80%, w/w; ITZ 含量: 40%, w/w) を設計するとき、錠剤処方成分は患者に許容される大きさである錠剤 (8 mm 径, 全質量 250 mg) へと容易に圧縮でき、十分な錠剤硬度と速やかな崩壊性を持ち合わせていた。この錠剤の pH 移行溶出試験における溶出プロファイルは、二成分系 ASD 顆粒に類似した ITZ 過飽和能の高い維持能力を示した。しかし、中性条件下での三成分系 ASD 錠は二成分系 ASD 錠剤と比較して、速やかで高い ITZ 溶出を示し、これは錠剤中の ITZ/AF4M 粒子サイズが異なっていることに起因している。さらに、HME による調製法により三成分系処方中の ITZ と AF4M が XDP 細孔内外へと吸着し、その工程中で容易にナノサイズの粒子 (< 1 μm) を形成することができること、中性条件下で二成分系 ASD 錠と比較して三成分系 ASD 錠からの速やかな ITZ 溶出に貢献したことを実証した。よって、HME による高粘性 HPMC と MPS を含む三成分系 ASD を調製することにより、小型錠剤で薬物過飽和の高い維持能力をもつ高薬物含有 ASD を設計することが可能となった。

結論

本研究では、難水溶性薬物の溶解速度の向上と過飽和維持効果を示す高 ASD 含量錠剤に適した高薬物含有 ASD 顆粒の設計を目的に、熱溶融法を用いた薬物/ポリマー/多孔性担体の三成分系 ASD 顆粒の調製と、その ASD の溶出特性及び再結晶化挙動について検証を行った。

IND/ポリマー/XDP の三成分系処方、熱溶融工程中の各成分の相互作用により IND の融点以下での ASD 顆粒の調製が可能となった。また、三成分系 ASD 顆粒は、二成分系 ASD 顆粒に比べて高い溶出特性を示し、溶出速度の増大には XDP、過飽和状態の維持にはポリマーが関与していた。良好な過飽和維持に寄与したものは HPMC 系の AF15 であり、適切な IND との相溶性と溶融粘度を持ち合わせていた。

三成分系処方 HME 工程での製造も可能であり、TSE のスクリー構成内の kneading element の数を変動させること (HME 工程による kneading 処理) と回転速度 (HME 中での滞留時間) は、非晶質特性や SME 値に大きく影響していることが確認された。SME 値の高い ASD 顆粒は、相対的に良好な過飽和維持効果や高温・高湿曝露下での再結晶化速度を抑制することを示した。さらに、ssNMR の二次元解析により三成分系 ASD 中に IND-HPMC 相互作用が検出され、IND 及び HPMC が XDP と分子空間的に近接していることを確認した。よって、HME 工程から算出された SME は、三成分系 ASD の溶出性と物理的安定性の向上を予測するための重要なパラメーターであった。

ITZ/高粘性 HPMC/XDP の三成分系 ASD 顆粒は、低粘性 HPMC を配合した ASD 顆粒より良好な過飽和維持能を示し、十分な錠剤硬度と速やかな崩壊性を持ち合わせた小型錠剤の設計が可能であった。XDP を配合した処方を HME 処理により、三成分系処方中の ITZ と高粘性 HPMC が工程中で容易にナノサイズ粒子 (< 1 μm) を形成して XDP 細孔内外への吸着することを実証した。

以上より、薬物/ポリマー/多孔性担体の三成分処方を適切な HME 条件で混練することで、溶解速度の向上と過飽和維持効果のある溶出特性と再結晶化を抑制する ASD 顆粒を調製できることを見出した。この特性は、薬物/ポリマー/多孔性担体が分子間ネットワーク (相互作用) の関与によるものであると考えられた。薬物過飽和の高い維持能力をもつ ASD の小型錠剤 (錠剤中に ASD 顆粒: 80%, ASD 顆粒中の薬物: 50%) の設計技術は、他の薬物でも汎用可能であり、患者のコンプライアンスの向上が期待される。

実験の部

1. 第一章

1.1. 試料

メソポーラスシリカタイプの含水二酸化ケイ素 (Syloid® XDP 3050, XDP) は Grace Japan K.K. (Kanagawa, Japan) で製造されたものを Higuchi Inc. (Tokyo, Japan) から入手した。ヒプロメロース (Affinisol™ HPMC HME 15LV) は The Dow Chemical Company (Midland, MI, USA) から入手した。コポリビドン (Kollidon® VA64, VA64) とポリビニルアルコール-ポリエチレングリコール グラフト化コポリマー (Kollicoat® IR, KIR) は BASF the Chemical Company (Florham Park, NJ, USA) から入手した。USP グレードの γ 型インドメタシン, USP (IND) は HAWKINS (Minneapolis, MN, USA) から購入した。その他は試薬グレードを使用した。

1.2. サンプルの調製方法

1.2.1. ASD 顆粒の調製

1.2.1.1. 熱溶解法 (Hot melt 法: HM)

三成分系処方では各成分を乳棒乳鉢で均一になるように混合した後、混合粉末をアルミ皿上に平らにして Breville Smart Oven® Pro (Breville USA, Torrance, CA, USA) で温度 150°C、10 分間加熱した。室温まで冷却したサンプルは、乳棒乳鉢で均一な顆粒サイズに調製した後、212 μm 篩で篩過した。

XDP を除く二成分系処方では加熱処理まで同条件で実施した。得られた溶解物はコーヒーミルで粉砕した後、212 μm 篩で篩過した。

1.2.1.2. 熱溶解法 (Hot melt extrusion 法: HME)

二成分系処方では共回転機構の HAAKE Minilab II (Thermo Electron Corporation, Newington, NH, USA) により、温度 150°C、スクリー回転速度 100 rpm で押出した。押出溶解物は室温まで冷却し、コーヒーミルで粉砕後、212 μm 篩で篩過した。

1.3. 試験方法

1.3.1. 熱重量分析 (TGA)

熱重量分析 (TGA) は TGA/DSC 1 (Mettler Toledo, Schwerzenbach, Switzerland) により測定した。試験条件は、昇温速度: 5°C/min, 窒素雰囲気下: 50 mL/min の下で、25 - 300°Cまで加熱した。データは STARe システムで解析した。

1.3.2. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffraction: PXRD)

PXRD 測定は、Rigaku Miniflex600 II (Rigaku Americas, The Woodlands, TX, USA) を用い、線源 Cu-K α 、管電圧 40 kV、管電流 15 mA、走査範囲 5° - 40°/2 θ 、ステップサイズ 0.02°、スキャンスピード 5°の条件で行った。PXRD パターンを得るために、生データは PDXL2 ソフトウェア (Rigaku Americas, The Woodlands, TX, USA) を用いて処理した。アルミニウムホルダーに取り付けたガラスサンプルホルダーアダプターに粉末サンプル (~ 100 mg) を固定し、粉末サンプル上を回折計でスキャンした。

1.3.3. 温度変調型示差走査熱量測定 (mDSC)

サンプルの熱挙動を調査するため、DSC 冷却システムをもつ mDSC (TA Instruments Model Auto Q20 DSC, TA Instruments, New Castle, DE, USA) を用いた。流速 40 mL/min の乾燥窒素ガスは、試験中 DSC セルをパージするために使用した。サンプルはアルミニウムパンキット (PerkinElmer Inc., Shelton, CT, USA) 中に精密に秤量し、分析前にクリンプした。サンプルは 1°C/60 s の変調システムを使用して 10°C/min の昇温速度で 25°C から 200°C まで加熱した。TA Universal Analysis 2000 software により生データを解析した。

1.3.4. Flory-Huggins モデル試験

IND とポリマーは総質量 100 mg で異なる比率で調製した。サンプルは 1.5 mL の無水エタノールで懸濁し、ボルテックスミキサーで攪拌した。懸濁液は蒸発皿に移し、0.75 mL のエタノールで懸濁液の入っていた容器を共洗い後、一晚、乾燥機で溶媒を蒸発させた。DSC を使用して、薬物-ポリマー混合物中のポリマー比率を 0, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40% とした。各サンプルはアルミニウムサンプルパンキット (PerkinElmer Inc.) に精密に秤量し、分析前にクリンプした。DSC は前項に示した DSC20 (TA Instruments) を使用して測定した。サンプルは 10°C/min の加熱速度で 50 - 180°C まで加熱し、IND 融点の endpoint を測定した。流速 40 mL/min の乾燥窒素ガスは、試験中 DSC セルをパージするために使用した。TA Universal Analysis 2000 software により生データを解析した。

1.3.5. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

IND は ZORBAX[®] CN カラム (5 μ m, 4.6×150 mm) を連結した Empower[®] 3 HPLC システム (Waters, Milford, MA, USA) で測定した¹⁵⁴。HPLC の移動相組成は、アセトニトリル/水/リン酸 50/50/1 とした。移動相の流速は 1 mL/min、検出波長は 237 nm とした。IND 溶液は静置した後、上清 500 μ L と希釈液 500 μ L を HPLC バイアルに加えた。

1.3.6. 溶出試験

溶出試験は非シンク条件で実施した。ハンソン SR8PLUS 溶出試験機 (Hanson Research Co., Chatsworth, CA, USA) で USP Apparatus II に従って測定した。パドル回転数は 100 rpm, 温度は $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ とした。試験前に, 各溶出試験ベッセル中に脱イオン水 900 mL を入れ, 37°C で予備加温した。212 μm 篩で篩過させたサンプル (IND を 200 mg 当量含む) は溶出試験ベッセル中に投入後, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間のサンプリングポイントで各 2 mL を採取した ($n=3$)。採取したサンプルは, 25 mm の PES 製 0.45 μm メンブランフィルターでろ過した。ろ過した 500 μL の溶液を HPLC グレードのアセトニトリル 500 μL で希釈し, IND 濃度を HPLC で測定した。

1.3.7. 走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscopy: SEM)

サンプルの表面観察は, サンプルを標準アルミニウム製 SEM ステージに固定し, Cressington sputter coater 208HR (Cressington Scientific Instruments Ltd., Watford, UK) を用いて Pt/Pd を 12 nm コーティングした。処理したサンプルは, Zeiss Supra 40VP SEM (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Germany) にて画像を観察した。

1.3.8. 比表面積測定 (specific surface area: SSA)

SSA は Monosorb[®]測定器 (Quantachrome, Boynton Beach, FL, USA) を用いて Brunauer–Emmett–Teller (BET) 1 点法で測定した。風袋計量したガラスサンプルホルダーにサンプルを加え, 以下の条件で試験前日から脱気させた。XDP : 約 100 mg, $105^\circ\text{C}/24\text{hr}$, IND サンプル : 約 200 mg, $40^\circ\text{C}/20\text{hr}$ 。BET 窒素吸脱着は, ヘリウム中に 30% (v/v) 窒素の混合気体を用いた。SSA 値は窒素の脱着から計測した。

1.3.9. レオロジー

レオロジー測定は Environmental Test Chamber (ETC) を取り付けた TA AR-2000ex Rheometer (TA Instruments) により実施した。Gupta らの方法を参考¹⁵⁵ にして, 約 1 g のサンプルを秤量後, 直径 25 mm のダイをセットした油圧プレスを使用して 5000 psi の圧力で 5 秒間ホールドしてスラッグに圧縮し, 測定用サンプルに調製した。レオロジーは, ゼロギャップ校正後, 2 枚の 25 mm スチールプレート間にサンプルを配置した。ETC はプレート間への薬物-ポリマースラッグを設置する前に 150°C で校正した。タイムスイープは 150°C で 10 分間, 角運動速度は 0.1 rad/s の条件で実施した。プレートと適切な接触を確保するために, $10 \pm 5\text{ N}$ の軸力制御とともに 0.5% のひずみを使用した。レオロジーは, IND:ポリマー比 5:2 としたサンプル IND:AF15, IND:VA64, IND:KIR で測定した。

2. 第二章

2.1. 試料

実験の部 1.1.と同様の資料を使用した.

2.2. サンプルの調製方法

2.2.1. ASD 顆粒の調製

2.2.1.1. HME 法

HME に用いる二軸エクストルーダー (TSE) は, Leistritz Nano-16 共回転方式二軸エクストルーダー (American Leistritz Extruder Corp., Somerville, New Jersey, USA) を使用した.

三成分系処方乳棒乳鉢で均一になるように混合した. 混合粉末は, バレルの供給ゾーンにセットした二軸定量供給機 (Brabender Technology, Duisburg, Germany) を用いて供給速度 1 g/min で, スクリュー中に kneading element (30°, 60°) を含み, ダイを外した状態の TSE で押出した. バレル構成は, 供給ゾーン, 閉鎖ゾーン, 通気ゾーン (閉鎖), 閉鎖ゾーンと先端にかけて設定した. 供給ゾーンは, 水を循環させ, 室温を保持した. バレル温度はゾーン 1, 2, 3 のいずれも温度を 150°C に設定した. スクリュー構成及び回転数においては, IND は第二章 Table 2-1 に従った. すべての押出溶融物は室温まで冷却後, 乳棒/乳鉢で軽く粉砕して 212 μm 篩で篩過した.

2.2.1.2. 熱溶融急冷法 (melt quench 法: MQ)

各処方成分は, Breville Smart Oven[®] Pro (Breville USA, Torrance, CA, USA) を用いて温度: 165°C, 時間: 5 分間の条件で加熱した. 溶融させたサンプルは直ちに液体窒素で冷却した後, 乳棒/乳鉢もしくはコーヒーミルで粉砕して, 212 μm 篩で篩過した.

2.3. 試験方法

2.3.1. PXRD

PXRD 測定は Rigaku MiniFlex 600 II (Rigaku Americas, The Woodlands, TX, USA) を用い, 線源 Cu- K α , 管電圧 40 kV, 管電流 15 mA, 走査範囲 5° - 40°/2 θ , ステップサイズ 0.02°, スキャンスピード 2°の条件で行った. IND の PXRD パターンと結晶化度を得るために, 生データは PDXL2 ソフトウェア (Rigaku Americas, The Woodlands, TX, USA) を用いて処理した.

2.3.2. mDSC

実験の部 1.3.3.と同様の方法にて実施した.

2.3.4. 物理的安定性試験

各三成分系 ASD 約 1 g をガラスバイアルに秤量し、開栓状態で 40°C/75%RH (飽和塩化ナトリウム溶液) を入れ、密閉のデシケーター中で保存した。サンプルは、0, 1, 3, 7, 14 日の時間点で PXRD と mDSC で分析した。分析後、PXRD サンプルのみすぐにデシケーターに戻して保存した。

PXRD による相対的な結晶化度は、サンプル中の総結晶ピーク面積を PM の総結晶ピーク面積で割ることにより算出した。また、mDSC による相対的結晶化度はサンプル中の吸熱イベントの融解熱 (ΔH) を PM の吸熱イベントの ΔH で割ることで算出した。PM の結晶化度を 100% と定義した。

2.3.5. HPLC

IND は ZORBAX[®] CN カラム (5 μm , 4.6×150 mm) を連結した Empower[®] 3 HPLC システム (Waters, Milford, MA, USA) で測定した¹⁵⁴。HPLC の移動相組成は、アセトニトリル/水/リン酸 50/50/1 とした。移動相の流速は 1 mL/min, 検出波長は 237 nm とした。IND の定量は、粉碎・篩過したサンプルを精密に 40 mg 秤量してメスフラスコに入れ、IND が 100 mg/mL の溶液となるように調製した (n=3)。希釈用として、HPLC グレードのアセトニトリルと脱イオン水を 50 : 50 の体積比で混合して用いた。希釈液はメスフラスコに加え、超音波処理後にメスアップした。IND 溶液は静置した後、上清 500 μL と希釈液 500 μL を HPLC バイアルに加えた。

2.3.6. 溶出試験

実験の部 1.3.6. と同様の方法にて実施した。

2.3.7. 粒度分布 (particle size distribution: PSD)

PSD は Ellenberger らにより報告された方法に従って実施した¹⁵⁶。粉碎・篩過したサンプルの PSD は Spraytec analyzer (Malvern Instruments, Malvern, UK) を使用して分析した。各サンプルはサイズ 3 のゼラチンカプセルに充填後、カプセルに穴を開けて装置にセットした。60 psi の供給圧力の乾燥窒素によりサンプルを排出させ、装置ユニット中に投入した。

2.3.8. SSA

実験の部 1.3.8. と同様の方法にて実施した。

2.3.9. フーリエ変換赤外分光法 (FTIR)

各サンプルの分子間相互作用は FTIR - ATR 法 (Attenuated Total Reflectance, 全反射法) で測定した。スペクトル情報は、Nicolet[™] iS[™] 50 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) で収集した。試料台中のゲルマニウム結晶上に結晶領域を覆う十分な量のサンプルを置き、装置の圧力塔で一定のトルクをかけた。室温で 700 cm^{-1} から 4000 cm^{-1} まで 4 cm^{-1} の解像度で合計 64 スキャンを行った。規格化したスペクトルは OMNIC[™] ソフトウェアで解析した。

2.3.10. 固体 核磁気共鳴分光法 (Solid state NMR: ssNMR)

ssNMR 試験は Merck Research Laboratories (Merck & Co., Inc. West Point, PA) の前臨床製剤 NMR ラボで 500 MHz Bruker Avance III を使用した。 ^1H , ^{13}C , ^{29}Si の一次元 (1D) 及び二次元 (2D) スペクトルは、 ^1H と X 核周波数 (X 核は、 ^{13}C 又は ^{29}Si) に調製された重共鳴モードの Bruker 4 mm HFX MAS プローブを使用して、12 kHz の magic angle spinning (MAS) で取得した。 ^1H , ^{13}C , ^{29}Si スペクトルは、テトラメチルシラン (TMS) を基準物質とした。すべてのスペクトルは 298K で取得し、Bruker Topspin 3.5 ソフトウェアで処理した。 ^1H 励起では、 90° のパルス幅を 3 μs にセットした。1D ^{13}C 交差分極 (CP) 移動は、2 ms の接触時間の中に 80 - 100 kHz のラジオ周波数 (RF) 強度で測定した。CP 感度を高めるために、電子波レベルは ^1H チャンネルで 15 - 20 kHz の間で直線的に上昇させた。1D ^{29}Si CP 移動は 5 ms の接触時間で行った。 ^{13}C と ^{29}Si の ^1H 異核種デカップリングは、SPINAL-64 パルスシーケンスを使用して 100 kHz の RF 強度で測定した。 ^{13}C - ^1H と ^{29}Si - ^1H との核間の 2D 異核種双極子相互作用 (heteronuclear dipolar correlation: HETCOR) 試験は、それぞれ 2 ms の接触時間と 5 ms の接触時間で取得し、構造特異的な相互作用の情報を長距離分子間相関ピークから得た。

3. 第三章

3.1. 試料

メソポーラスシリカタイプの含水二酸化ケイ素 (Syloid[®] XDP 3050, XDP) は Grace Japan K.K. (Kanagawa, Japan) で製造されたものを Higuchi Inc. (Tokyo, Japan) から入手した。ヒプロメロース (Affinisol[™] HPMC HME 15LV, AF15; Affinisol[™] HPMC HME 100LV, AF100; Affinisol[™] HPMC HME 4M, AF4M) は The Dow Chemical Company (Midland, MI, USA) から入手した。イトラコナゾール (ITZ) は Shenzhen Nexconn Pharmatechs Ltd. (Shenzhen, China) から購入した。乳糖一水和物 (InhaLac[®] 230) は MEGGLE (Wasserburg, Germany) で製造されたものを使用した。カルメロースナトリウム (KICCOLATE[®]) は Asahi Kasei Chemicals Corporation (Tokyo, Japan) で製造されたものを使用した。その他は試薬グレードを使用した。

3.2. サンプルの調製方法

3.2.1. ASD 顆粒の調製

3.2.1.1. HME 法

HME に用いる TSE は、Leistritz Nano-16 共回転方式二軸エクストルーダー (American Leistritz Extruder Corp., Somerville, New Jersey, USA) を使用した。

三成分系及び二成分系処方乳棒乳鉢で均一になるように混合した。混合粉末は、バレルの

供給ゾーンにセットした二軸定量供給機 (Brabender Technology, Duisburg, Germany) を用いて供給速度 1 g/min で、スクリー中に kneading element (30°) を含み、ダイを外した状態の TSE で押出した。バレル構成は、供給ゾーン、閉鎖ゾーン、通気ゾーン (閉鎖)、閉鎖ゾーンと先端にかけて設定された。供給ゾーンは、水を循環させ、室温を保持した。バレル温度はゾーン 1, 2, 3 のいずれも温度を 160°C に設定した。スクリー構成及び回転数において、ITZ は Fig. 3-1 のスクリー構成で 100 rpm の回転数で試験した。すべての押出溶融物は室温まで冷却後、乳棒/乳鉢で軽く粉砕して 212 µm 篩で篩過した。

3.2.1.2. 熱溶融急冷法 (melt quench 法: MQ)

各処方成分は、Breville Smart Oven® Pro (Breville USA, Torrance, CA, USA) を用いて温度: 170°C, 時間: 4 分間の条件で加熱した。溶融させたサンプルは直ちに液体窒素で冷却した後、乳棒/乳鉢もしくはコーヒーミルで粉砕して、212 µm 篩で篩過した。

3.2.2. ASD 錠剤の調製

ASD 顆粒を含む錠剤処方の詳細は、第三章 Table 3-3 に示している。

三成分系 ASD 錠

粉砕/篩過した三成分系 ASD 顆粒に乳糖一水和物 (賦形剤), クロスカルメロースナトリウム (崩壊剤) を 8:1:1 の比率で乳棒/乳鉢で混合した。

二成分系 ASD 錠

粉砕/篩過した二成分系 ASD 顆粒 (ITZ:AF4M = 5:2, w/w, ITZ:XDP = 5:3, w/w) は三成分系 ASD 顆粒と同比率 (ITZ:AF4M:XDP=5:2:3, w/w) とするために、AF4M もしくは XDP を加えて乳棒と乳鉢で混合した。AF4M もしくは XDP を加えた二成分系 ASD 顆粒に乳糖一水和物 (賦形剤), クロスカルメロースナトリウム (崩壊剤) を 8:1:1 の比率で乳棒/乳鉢で混合した。

物理的混合物 (physical mixture: PM) 錠

各成分を三成分系 ASD 顆粒と同比率で乳棒と乳鉢で混合した。すべての錠剤処方の混合物を 250 mg (ITZ 含量: 100 mg) 秤量後、杵と臼 (直径: 8 mm, 曲率半径: 10 mm) を付けたカーブプレス (MTCM1 モデル; GlobePharma, New Brunswick, NJ, USA) を使用して圧縮し、錠剤を調製した。

3.3. 試験方法

3.3.1. PXRD

実験の部 1.3.2.と同様の方法にて実施した。

3.3.2. mDSC

実験の部 1.3.3.と同様の方法にて実施した。

3.3.3. 物理的安定性試験

各三成分系 ASD 約 2 g をガラスバイアルに秤量し、開栓状態で 40°C/75%RH (飽和塩化ナトリウム溶液) を入れ、密閉のデシケーター中で保存した。サンプルは、0, 1, 3, 7, 30 日の時間点で PXRD により分析した。分析後、サンプルのみすぐにデシケーターに戻して保存した。

3.3.4. HPLC

ITZ は VARIAN Microsorb MV 100-5 C₁₈ カラム (5 μm, 4.6 × 150 mm) を連結した Empower[®] 3 HPLC システム (Waters, Milford, MA) で測定した。HPLC の移動相組成は、アセトニトリル/水/ジエチルアミン 700/300/0.5 (v/v/v) とした。移動相の流速は 1 mL/min, 検出波長は 263 nm とした。ITZ 溶液の上清 500 μL と移動相 500 μL を HPLC バイアルに加えた。

3.3.5. 溶出試験

ASD 顆粒及び ASD 錠剤

ハンソン SR8PLUS 溶出試験機 (Hanson Research Co., Chatsworth, CA, USA) で USP Apparatus II に従って、非シンク条件により pH 移行溶出試験で実施した。パドル回転数は 75 rpm, 温度は 37±0.5°C とした。試験前に、各溶出試験ベッセル中に 0.1N HCl 溶液 750 mL を入れ、予備加温した。212 μm 篩で篩過した顆粒サンプル 120 mg (n=3, ITZ 60 mg 当量を含む) もしくは錠剤 1 錠 (n=3, 錠剤質量: 250 mg, ITZ 100 mg 当量を含む) は溶出試験ベッセル中に投入後、120 分に予備加温した 250 mL の塩基性溶液 (0.2 M Na₃PO₄) を加えて、試験液中の pH を 6.8 に変更した。測定試料は試験開始後、15, 30, 60, 120, 130, 140, 150, 180, 240, 360 分のサンプリングポイントで採取した。

ASD 錠剤

ハンソン SR8PLUS 溶出試験機 (Hanson Research Co., Chatsworth, CA, USA) で USP Apparatus II に従って、非シンク条件で実施し、パドル回転数は 75 rpm, 温度は 37±0.5°C とした。試験前に、各溶出試験ベッセル中に予備加温した pH 6.8 リン酸緩衝液 500 mL を入れ、USP26 に従った¹⁵⁷。錠剤 1 錠 (n=3, 錠剤質量: 250 mg, ITZ 100 mg 当量を含む) を溶出試験ベッセルに加え、測定試料は試験開始後、15, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間のサンプリングポイントで採取した。

ASD 顆粒及び ASD 錠剤において、各時間点で採取したすべてのサンプルは 13 mm の GHP 製 0.2 μm メンブランフィルター (Acrodisc, Pall Corporation, Port Washington, NY, USA) でろ過した。ろ過した 500 μL の溶液を HPLC グレードのアセトニトリル 500 μL で希釈し、ITZ の濃度を HPLC で測定した。

溶出試験結果に基づいた酸性領域、中性領域、全溶出試験の溶出量時間曲線下面積 (area under the dissolution curve: AUDC) は、近似台形法により算出した¹³¹。

3.3.6. 動的光散乱法 (DLS)

pH 移行溶出試験と類似させるために、三成分系 ASD サンプルは 0.1N HCl に溶解させ、その溶液 750 μ L を 0.2M Na₃PO₄ 250 μ L と混和した (ITZ 濃度 : 60 μ g/mL). サンプルは各サンプリングポイント (5, 30, 60, 120 分) で調製し、採取した. サンプルはサーモシェイカー (MSC-100, Bio Medical Science, Tokyo, Japan) により 37°C, 250 rpm の速度で振とうして、13 mm サイズの 0.2 μ m メンブランフィルター (GL Sciences, Tokyo, Japan) でろ過した. 溶液中の分散相の粒子サイズは、各時間点で DLS により測定した. DLS 試験は Malvern Instruments (Westborough, MA, USA) 製の Nano-Zetasizer (Nano-ZSP) を使用して実施した. 後方散乱検出器を使用し、散乱光の角度を 173° で検出した.

3.3.7. 偏光顕微鏡測定 (polarized light microscopy: PLM)

pH 移行溶出試験と類似させるために、三成分系 ASD サンプルは 0.1N HCl に溶解させ、その溶液 750 μ L を 0.2M Na₃PO₄ 250 μ L と混和した (ITZ 濃度 : 60 μ g/mL). サンプルは 60, 120, 240 分で採取した. サンプルはサーモシェイカー (MSC-100, Bio Medical Science, Tokyo, Japan) により 37°C, 250 rpm の速度で振とうし、12,000 rpm, 3 分間遠心分離を行った. 上記の析出サンプル (20 μ L) をスライドガラス上に滴下後、カバーガラスを被せて、PLM を使用して観察した. サンプル画像は DS-Fi3 デジタルカメラ, λ (530 nm) カラープレートもしくは 1/4 λ (546 nm) プレート, 倍率 10 倍のレンズを取り付けた Nikon Eclipse LV100 POL 顕微鏡 (Nikon Co., Tokyo, Japan) により撮影した.

3.3.8. SEM 及び SEM-エネルギー分散型 X 線分光法 (Energy-Dispersive X-ray Scattering: SEM-EDS)

サンプルの表面観察は、サンプルを標準アルミ製 SEM 台座にのせて、FlexSEM 1000 (Hitachi, Tokyo, Japan) を使用して画像化した. さらに、サンプル中のより詳細なメソ細孔の表面は超高解像度 SEM SU9000 (Hitachi, Tokyo, Japan) を使用して観察した. 三成分系 ASD サンプル (ITZ:AF4M:XDP) の元素空間分散は、Hitachi S5500 SEM/STEM (Hitachi, Krefeld, Germany) と Bruker XFlash 5010 EDS 130 eV 検出器 (Bruker, Billerica, MA, USA) を組み合わせて観察し、Bruker Esprit version 1.9 ソフトウェアによりイメージング解析した. サンプルは両面カーボン粘着テープを貼った標準アルミ製 SEM 台座にのせて、Electron Microscopy Sciences 500 \times sputter coater (Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, USA) を用いて、金/パラジウム (Au/Pd) 60/40, 電流 40 mA, スパッタリング時間 45 s で稼働させてスパッターコーティングした. 処理したサンプルは、入射電子ビーム 20 kV に設定し高真空で倍率 10,000 倍により観察した. 主成分は 5 分の取得時間後に EDS X 線マップから抽出した.

3.3.9. PSD

粉碎及び篩過したサンプルの測定には、Mie 散乱の理論に基づいたマルチレーザーシステムをもつ Microtrac MT3300EX (MicrotracBEL, Osaka, Japan) を使用した (測定範囲: 0.243 - 1408 μ m).

各サンプルは約 0.5 g 秤量後、サンプルフォルダーに置き、乾燥空気圧 15 psi でユニット中に投入した。Microtrac ソフトウェアを使用して累積 10, 50, 90%の体積平均径を計算した。

3.3.10. FTIR

実験の部 2.3.8.と同様の方法にて実施した。さらに、FTIR ピークシフトを明確にさせるために、データは Unscrambler X (CAMO Software Japan, Tokyo, Japan) を使用して二次微分により解析した。

3.3.11. 溶液 NMR (Diffusion-Ordered Spectroscopy: DOSY)

溶液中の分子相互作用を決定するために、ITZ と HPMC (AF4M もしくは AF15) は ITZ が水に低溶解性であるため、ジメチルスルホキシド (DMSO)-d₆ もしくは 0.1N 重塩酸 (DCI)/DMSO-d₆ に溶解させた。DOSY 試験は、双極勾配と longitudinal eddy-current delay (LED) による stimulated echosequence を用いて、JNM-ECZ400R (400 MHz, JEOL Ltd., Tokyo, Japan) により測定した。Diffusion delay (Δ) は 20 ms に設定し、gradient length (δ) は 1.4 - 4.4 ms に設定した。スキャン回数は 32 回とした。すべての実験は 25°C で実施した。取得データは 30 - 300 mT/m のグラジエント強度で収集した。

3.3.12. 錠剤硬度測定

錠剤硬度は、錠剤硬度試験器 (VK200; Varian Inc., Cary, NC, USA) により測定した (n=3)。

3.3.13. 錠剤崩壊試験

錠剤の崩壊挙動は、0.1N HCl と pH 6.8 リン酸緩衝液を 37 ± 0.5°C に予備加熱した崩壊試験器 NT-600 (Toyama Sangyo, Osaka, Japan) を用いて、30 ストローク/min の速度でバスケットを動かして試験を行った。

3.3.14. 細孔充填容積 (pore filling capacity: PFC) の理論的計測

細孔充填容積 (PFC) は、Bavnhøj ら¹⁵⁸ と Antonino ら¹⁵⁹ により報告されている方法に従って試験した。三成分系 ASD 処方において、XDP 細孔中に吸着できる ITZ/AF4M の最大量は下記の式 3-1 により計算した。

$$\text{Pore filling capacity (PFC)} = \frac{V_{\text{XDP pore volume}} \cdot \rho_{(\text{ITZ and AF4M})\text{ASD}}}{1 + V_{\text{XDP pore volume}} \cdot \rho_{(\text{ITZ and AF4M})\text{ASD}}} \cdot 100\% \quad (\text{式3-1})$$

V_{XDP} (細孔容積) は 1.69 cm³/g (Syloid XDP 3050)¹⁶⁰, $\rho_{(\text{ITZ and AF4M})\text{ASD}}$ は 1.270 g/cm³ (非晶質イトラコナゾール: ITZ)¹⁶¹ と 1.2 g/cm³ (Affinisol HPMC HME)⁸⁸ の値を使って三成分系 ASD 処方中の ITZ と AF4M 比率から算出した。

3.3.15. 分子吸着容量 (molecular loading capacity: MLC)

MLC は、加熱-冷却-加熱の方法を用いて試験した^{73, 88, 161}。ITZ と AF4M は XDP と混合する前に予備混合して ITZ/AF4M 混合末を調製した。ITZ/AF4M 混合末と XDP は、ITZ/AF4M 混合末が 50 から 100% w/w の比率となるように、全量 200 mg を秤量後、乳棒と乳鉢で均一に混合した。サンプルの熱特性は DSC 250 (TA instruments, New Castle, DE, USA) を使用して測定した。流速 50 mL/min の乾燥窒素ガスは、試験中 DSC セルをパージするために使用した。物理的混合物は、Tzero アルミニウムパン中に精密に 3-5 mg 秤量後、クリンプして蓋に穴を開けた。物理的混合物は、最初に ITZ の融点 (T_m) を超える 180°C で 5 分間アニーリングして、ITZ/AF4M が完全に溶解して XDP 細孔内に吸着する時間を経過させた後、ITZ/AF4M の T_g 以下である -10°C に急冷した。急冷後、サンプルは 20°C/min の速度で ITZ の T_m より高い 200°C まで加熱した。 T_g (midpoint) とガラス転移による熱容量変化 (ΔC_p) は TA instruments TRIOS (version 4.5.1) ソフトウェアにより解析した (n=3)。

本文中で用いた記号及び略号

AF15	Affinisol™ HPMC HME 15LV	アフィニソール™ HPMC HME 15LV
AF100	Affinisol™ HPMC HME 100LV	アフィニソール™ HPMC HME 100LV
AF4M	Affinisol™ HPMC HME 4M	アフィニソール™ HPMC HME 4M
API	Active Pharmaceutical Ingredient	医薬品有効成分
ASD	Amorphous Solid Dispersion	非晶質固体分散体)
AUDC	Area under the dissolution curve	溶出量 - 時間曲線下面積
BA	Baioavailability	生物学的利用能
BCS	Biopharmaceutical Classification System	—
BET	Brunauer–Emmett–Teller	—
$C_{\text{max-disol}}$	Concentration _{max-dissolution}	最高溶出濃度
CP	Cross Polarization	交差分極
C_p	Specific heat capacity at constant pressure	定圧比熱容量
DCI	Deuterium Chloride	塩化重水素
DLS	Dynamic light scattering	動的光散乱法
DMSO- d_6	Dimethyl Sulfoxide- d_6	重水素化ジメチルスルホキシド
DNP	Dynamic nuclear polarization	動的核分極
DOSY	Diffusion orderd spectroscopy	—
DP	Direct polarization	直接分極
FaSSIF	Fasted state simulated intestinal fluid	空腹時における人工腸液
FeSSIF	Fed state simulated intestinal fluid	摂食時における人工腸液
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
HETCOR	Heteronuclear correlation	異核種双極子相互作用
HM	Hot melt	ホットメルト法
HME	Hot melt extrusion	ホットメルトエクストルージョン法
HPMC	Hypromellose	ヒプロメロース
IND	Indomethacin	インドメタシン
ITZ	Itraconazole	イトラコナゾール
KIR	Kollicoat® IR	ポリビニルアルコールエチレングリコール グラフト化コポリマー
LLPS	Liquid-Liquid phase separation	液-液相分離

MAS	Magic angle spinning	マジック角回転
mDSC	Modulated differential scanning calorimetry	温度変調示差走査熱量測定
MLC	Molecular loading capacity	分子吸着容量
MPS	Mesoporous silica	メソポーラスシリカ
MQ	Melt quench	熔融急冷
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴分光法
PFC	Pore filling capacity	細孔充填容積
PLM	Polarized light microscope	偏光顕微鏡
PM	Physical mixture	物理的混合物
PSD	Particle size distribution	粒度分布
PVAL4-88	Polyvinyl alcohol 4-88	ポリビニルアルコール (部分けん化物)
PVP	Povidone	ポビドン
PXRD	Powder X-ray diffraction	粉末 X 線回折法
SE	Secondary electron	二次電子
SEDDS	Self-emulsifying drug delivery system	自己乳化型製剤
SEM	Scanning Electron Microscope	走査型電子顕微鏡
SEM-EDS	SEM-Energy-Dispersive X-ray Scattering	走査型電子顕微鏡 - エネルギー分散型 X 線分析装置
SME	Specific mechanical energy	—
SSA	Specific surface area:	比表面積
ssNMR	Solid state NMR	固体 NMR
T_g	Glass transition temperature	ガラス転移温度
TGA	Thermogravimetric analysis	熱重量分析
TSE	Twin screw extruder	二軸エクストルーダー
USP	U.S. Pharmacopeia	米国薬局方
VA64	Kollidon® VA64	コポリビドン
XDP	Syloid® XDP 3050	サイロイド® XDP 3050

参考文献

- (1) Yu, L. X.; Amidon, G. L.; Polli, J. E.; Zhao, H.; Mehta, M. U.; Conner, D. P.; Shah, V. P.; Lesko, L. J.; Chen, M.-L.; Lee, V. H. L.; and Hussain, A. S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaver extensions. *Pharm. Res.* **19** (7): 921 - 925 (2002).
- (2) Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L. X.; and G. L Amidon G.L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol. Pharmaceutics.* **3** (6): 631 - 643 (2006).
- (3) Rodrigues-Aller, M.; Guillaume, D.; Veuthey, J.-L.; and Gurny, R. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **30**: 342 - 351 (2015).
- (4) Di, L.; Kerns, E. H.; and Carter, G. T. Drug-Like Property Concepts in Pharmaceutical Design. *Curr. Pharm. Des.* **15** (19): 2184 - 2194 (2009).
- (5) Brough, C.; and Williams III, R. O. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery. *Int. J. Pharm.* **453** (1): 157 - 166 (2013).
- (6) Neslihan Gursoy, R.; and Benita, S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed. Pharmacother.* **58** (3): 173 - 182 (2004).
- (7) Stella, V.J.; and Q. He, Cyclodextrins. *Toxicol. Pathol.* **36** (1): 30 - 42 (2008).
- (8) Möschwitzer, J.P.; Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process. *Int. J. Pharm.* **453** (1): 142 - 156 (2013).
- (9) Muchow, M.; Maincent P.; and Müller, R. H. Lipid nanoparticles with a solid matrix (SLN[®], NLC[®], LDC[®]) for oral drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **34** (12): 1394 - 1405 (2008).
- (10) Fenske, D.B.; Chonn, A.; and Cullis, P. R. Liposomal Nanomedicines: An Emerging Field. *Toxicol. Pathol.* **36** (1): 21 - 29 (2008).
- (11) Letchford, K.; and Burt, H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **65** (3): 259 - 269 (2007).
- (12) Brouwers, J.; Brewster, M. E.; and Augustijns, P. Supersaturating drug delivery systems: The answer to solubility-limited oral bioavailability? *J. Pharm. Sci.* **98** (8): 2549 - 2572 (2009).
- (13) Guzmán, H. R.; Tawa, M.; Zhang, Z.; Ratanabanangkoon, P.; Shaw, P.; Gardner, C. R.; Chen, H.; Moreau, J.-P., Almarsson, Ö; and Remenar, J. F. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations. *J. Pharm. Sci.* **96** (10): 2686 - 2702 (2007).
- (14) He, Y.; and Ho, C. Amorphous solid dispersions: Utilization and challenges in drug discovery and development. *J. Pharm. Sci.* **104** (10) 3237 - 3258 (2015).

- (15) Jermain, S.V.; Brough, C.; Williams III, R.O. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – an update. *Int. J. Pharm.* **535** (1-2): 379 - 392 (2018).
- (16) Schittny, A.; Huwyler, J.; and Puchkov, M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review. *Drug Deliv.* **27** (1): 110 - 127 (2020).
- (17) Baghel, S.; Cathcart, H.; and O'Reilly, N.J. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. *J. Pharm. Sci.* **105** (9): 2527 - 2544 (2016).
- (18) Ting, J.M.; Navale, T.S.; Jones, S.D.; Bates, F.S.; and Reineke, T.M. Deconstructing HPMCAS: excipient design to tailor polymer-drug interactions for oral drug delivery. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **1** (10): 978 - 990 (2015).
- (19) Ullrich, A.; and Schiffter, H.A. The influence of polymer excipients on the dissolution and recrystallization behavior of ketoconazole: application, variation and practical aspects of a pH shift method. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **133**: 20 - 30 (2018).
- (20) Mudie, D. M.; Buchanan, S.; Stewart, A. M.; Smith, A.; Shepard, K. B.; Biswas, N.; Marshall, D.; Ekdahl, A.; Pluntze, A.; Craig, C. D.; Morgen, M. M.; Baumann, J. M.; and Vodak, D. T. A novel architecture for achieving high drug loading in amorphous spray dried dispersion tablets. *Int. J. Pharm. X.* **2**: 100042 (2020).
- (21) Démuth, B.; Nagy, Z. K.; Balogh, A.; Vigh, T.; Marosi, G.; Verreck, G.; Van Assche, I.; and Brewster, M.E. Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations. *Int. J. Pharm.* **486** (1 - 2): 268 - 286 (2015).
- (22) Agrawal, A.; Dudhedia, M.; Deng, W.; Shepard, K.; Zhong, L.; Povilaitis, E.; and Zimny, E. Development of tablet formulation of amorphous solid dispersions prepared by hot melt extrusion using quality by design approach. *AAPS PharmSciTech.* **17** (1): 214 - 232 (2016).
- (23) Goddeeris, C.; Willems, T.; and Van den Mooter, M. Formulation of fast disintegrating tablets of ternary solid dispersions consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to improve the dissolution of the anti-HIV drug UC 781. *Eur. J. Pharm. Sci.* **34** (4): 293 - 302 (2008).
- (24) Keen, J. M.; LaFontaine, J. S.; Hughey, J. R.; Miller, D. A.; and McGinity, J. W. Development of itraconazole tablets containing viscous Kinetisol[®] solid dispersions: in vitro and in vivo analysis in dogs. *AAPS PharmSciTech.* **19** (5): 1998 - 2008 (2018).
- (25) PharmaCircle, L. (2018). www.pharmacircle.com.
- (26) Tan, D. K.; Davis Jr, D. A.; Miller, D. A.; WilliamsIII, R. O.; and Nokhodchi, A. Innovations in thermal processing: Hot-melt extrusion and KinetiSol[®] dispersing. *AAPS PharmSciTech.* **21** (8): 312 (2020).
- (27) Choudhari, Y.; Hoefler, H.; Libanati, C.; Monsuur, F.; and McCarthy, W. Mesoporous silica drug delivery

- systems, in: Shah, N.; Sandhu, H.; Choi, D. K.; Chokshi, H.; and Malick, A. W. (Eds.), *Amorphous Solid Dispersions*. Springer, New York, pp. 665 - 693 (2014).
- (28) Ditzinger, F.; Price, D. J.; Nair, A.; Becker-Baldus, J.; Glaubitz, C.; Dressman, J. B.; Saal, C.; and Kuentz, M. Opportunities for successful stabilization of poor glass-forming drugs: A stability-based comparison of mesoporous silica versus hot melt extrusion technologies. *Pharmaceutics*. **11** (11): 577 (2019).
- (29) Linnell, T.; Santos, A. H.; Mäkilä, E.; Heikkilä, T.; Salonen, J.; Murzin, D. Y.; Kumar, N.; Laaksonen, T.; Peltonen, L.; and Hirvonen, J. Drug delivery formulations of ordered and nonordered mesoporous silica: comparison of three drug loading. *J. Pharm. Sci.* **100** (8): 3294 - 3306 (2011).
- (30) Wang, Y.; Sun, L.; Jiang, T.; Zhang, J.; Zhang, C.; Sun, C.; Deng, Y.; Sun, J.; and Wang, S. The investigation of MCM-48-type and MCM-41-type mesoporous silica as oral solid dispersion carriers for water insoluble cilostazol. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **40** (6): 819 – 828 (2014).
- (31) Bhargavi, L.; Prathusha, P.; Belsen, D.; Chaudhari, Y. S.; Reddy, U.; Patil, A.; and Monsuuret, F. Preparation and in-vitro evaluation of nifedipine amorphous solid dispersions using mesoporous silica gel. *Pharm. Innov.* **4** (10): 88 - 92 (2015).
- (32) Münzenberg, J.; and Moller, S. Improving the dissolution of poorly soluble APIs with inorganic solid dispersions. *Pharm. Tech.* **2017** (2): 12 - 15 (2017).
- (33) Hespeler, D.; Kaltenbach, J.; and Pyo, S. M. Glabridin smartPearls – Silica selection, production, amorphous stability and enhanced solubility. *Int. J. Pharm.* **561**: 228 - 235 (2019).
- (34) Lainé, A.L.; Price, D.; Davis, J.; Roberts, D.; Hudson, D.; Back, K.; Bungay, P.; and Flanagan, N. Enhanced oral delivery of celecoxib via the development of a supersaturable amorphous formulation utilising mesoporous silica and co-loaded HPMCAS. *Int. J. Pharm.* **512** (1): 118 - 125 (2016).
- (35) Takeuchi, H.; Nagira, S.; Yamamoto, H.; and Kawashima, Y. Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *Int. J. Pharm.* **293** (1 - 2): 155 - 164 (2005).
- (36) Nagane, K.; Kimura, S.; Ukai, K.; Takahashi, C.; Ogawa, N.; and Yamamoto, H. Application of spherical silicate to prepare solid dispersion dosage forms with aqueous polymers. *Int. J. Pharm.* **493** (1 - 2): 55 - 62 (2015).
- (37) Hong, S.; Shen, S.; Thiam Tan, D. C.; Ng, W. K.; Liu, X.; Chia, L. S. O.; Irwan, A. W.; Tan, R.; Nowak, S. A.; Marsh, K.; and Gokhale, R. High drug load, stable, manufacturable and bioavailable fenofibrate formulations in mesoporous silica: a comparison of spray drying versus solvent impregnation methods. *Drug Deliv.* **23** (1): 316 - 327 (2016).
- (38) Le, T. T.; Elzhry Elyafi A. K.; Mohammed, A. R.; and Al-Khattawi, A. Delivery of poorly soluble drugs via mesoporous silica: Impact of drug overloading on release and thermal profiles. *Pharmaceutics*. **11** (6): 269 (2019).

- (39) Salonen, J.; Laitinen, L.; Kaukonen, A. M.; Tuura, J.; Björkqvist, M.; Heikkilä, T.; Vähä-Heikkilä, K.; Hirvonen, J.; and Lehto, V.-P. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs. *J. Control. Release.* **108** (2): 362 - 374 (2005).
- (40) Nakahashi, T.; Matsumoto, T.; Wakiyama, N.; Moribe, K.; and Yamamoto, K. The role of light anhydrous silicic acid on physical stability of troglitazone solid dispersion under humidified conditions. *Adv. Powder Technol.* **25** (2): 716 - 721 (2014).
- (41) Watanabe, T.; Hasegawa, S.; Wakiyama, N.; Usui, F.; Kusai, A.; Isobe, T.; and Senna, M. Solid State Radical Recombination and Charge Transfer across the Boundary between Indomethacin and Silica under Mechanical Stress. *J. Solid State Chem.* **164** (1): 27 - 33 (2002).
- (42) Fujii, M.; Okada, H.; Shibata, Y.; Teramachi, H.; Kondoh, M.; and Watanabe, Y. Preparation, characterization, and tableting of a solid dispersion of indomethacin with crospovidone. *Int. J. Pharm.* **293** (1): 145-153 (2005).
- (43) Maniruzzaman, M.; Nair, A.; Scoutaris, N.; Bradley, M. S.A.; Snowden, M. J.; and Douroumis, D. One-step continuous extrusion process for the manufacturing of solid dispersions. *Int. J. Pharm.* **496** (1): 42-51 (2015).
- (44) Shibata, Y.; Fujii, M.; Sugamura, Y.; Yoshikawa, R.; Fujimoto, S.; Nakanishi, S.; Motosugi, Y.; Koizumi, N.; Yamada, M.; Ouchi, K.; and Watanabe, Y. The preparation of a solid dispersion powder of indomethacin with crospovidone using a twin-screw extruder or kneader. *Int. J. Pharm.* **365** (1): 53 - 60 (2009).
- (45) Watanabe, T.; Hasegawa, S.; Wakiyama, N.; Kusai, A.; and Senna, M. Comparison between polyvinylpyrrolidone and silica nanoparticles as carriers for indomethacin in a solid state dispersion. *Int. J. Pharm.* **250** (1): 283 - 286 (2003).
- (46) Watanabe, T.; Wakiyama, N.; Usui, F.; Ikeda, M.; Isobe, T.; and Senna, M. Stability of amorphous indomethacin compounded with silica. *Int. J. Pharm.* **226** (1): 81 - 91 (2001).
- (47) Uejo, F.; Limwikrant, W.; Moribe, K.; and Yamamoto, K. Dissolution improvement of fenofibrate by melting inclusion in mesoporous silica. *Asian J. pharm. Sci.* **8** (6): 329 - 335 (2013).
- (48) Kinoshita, M.; Baba, K.; Nagayasu, A.; Yamabe, K.; Shimooka, T.; Takeichi, Y.; Azuma, M.; Houchi, H.; Minakuchi, K. Improvement of solubility and oral bioavailability of a poorly water-soluble drug, TAS-301, by its melt-adsorption on a porous calcium silicate. *J. Pharm. Sci.* **91** (2): 362 - 370 (2002).
- (49) Hoashi, Y.; Tozuka, Y.; and Takeuchi, H. Completely dry process for the desired release profile of poorly water-soluble drugs by a temperature-controllable twin-screw kneader. *Asian J. Pharm. Sci.* **6** (3 - 4): 101 - 108 (2011).
- (50) Skorupska, E.; Jeziorna, A.; Paluch, P.; and Potrzebowski, M. J. Ibuprofen in mesopores of mobil crystalline material 41 (MCM-41): A deeper understanding. *Mol. Pharmaceutics.* **11** (5): 1512 - 1519 (2014).

- (51) Skorupska, E.; Paluch, P.; Jeziorna, A.; Potrzebowski, M. J. NMR study of BA/FBA cocrystal confined within mesoporous silica nanoparticles employing thermal solid phase transformation. *J. Phys. Chem. C*. **119** (16): 8652 - 8661 (2015).
- (52) Baronsky-Probst, J.; Möltgen, C. V.; Kessler, W.; and Kessler, R. W. Process design and control of a twin screw hot melt extrusion for continuous pharmaceutical tamper-resistant tablet production. *Eur. J. Pharm. Sci.* **87**: 14 - 21 (2016).
- (53) Huang, S.; O'Donnell, K. P.; Delpon de Vaux, S. M.; O'Brien, J.; Stutzman, J.; and Williams III, R. O. Processing thermally labile drugs by hot-melt extrusion: The lesson with gliclazide. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **119**: 56 - 67 (2017).
- (54) DiNunzio, J. C.; Brough, C.; Hughey, J. R.; Miller, D. A.; Williams III, R. O.; and McGinity, J. W. Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **74** (2): 340 - 351 (2010).
- (55) Hughey, J. R.; DiNunzio, J. C.; Bennett, R. C.; Brough, C.; Miller, D. A.; Ma, H.; Williams III, R.O.; and McGinity, J. W. Dissolution enhancement of a drug exhibiting thermal and acidic decomposition characteristics by fusion processing: a comparative study of hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing. *AAPS PharmSciTech.* **11** (2): 760 - 774 (2010).
- (56) Marsac, P. J.; Tonglei Li, T.; and Taylor, L. S. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters. *Pharm. Res.* **26** (1): 139 - 151 (2009).
- (57) Flory, P. J. *Principles of Polymer Chemistry*. Cornell University Press, Ithaca (1953).
- (58) Hörmann, T. R.; Jäger, N.; Funke, A.; Mürb, R.-K.; Khinast, J. G.; and Paudel, A. Formulation performance and processability window for manufacturing a dual-polymer amorphous solid dispersion via hot-melt extrusion and strand pelletization. *Int. J. Pharm.* **553** (1-2): 408 - 421 (2018).
- (59) Ueda, K.; Yamazoe, C.; Yasuda, Y.; Higashi, K.; Kawakami, K.; and Moribe, K. Mechanism of Enhanced Nifedipine Dissolution by Polymer-Blended Solid Dispersion through Molecular-Level Characterization. *Mol. Pharmaceutics.* **15** (9): 4099 - 4109 (2018).
- (60) Albadarin, A. B.; Potter, C. B.; Davis, M. T.; Iqbal, J.; Korde, S.; Pagire, S.; Paradkar, A.; and Walker, G. Development of stability-enhanced ternary solid dispersions via combinations of HPMCP and Soluplus® processed by hot melt extrusion. *Int. J. Pharm.* **532** (1): 603 - 611 (2017).
- (61) Lang, B.; Liu, S.; McGinity, J. W.; and Williams III, R. O. Effect of hydrophilic additives on the dissolution and pharmacokinetic properties of itraconazole-enteric polymer hot-melt extruded amorphous solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **42** (3): 429 - 445 (2016).
- (62) Feng, D.; Peng, T.; Huang, Z.; Singh, V.; Shi, Y.; Wen, T.; Lu, M.; Quan, G.; Pan, X.; and Wu, C. Polymer-surfactant system based amorphous solid dispersion: Precipitation inhibition and bioavailability enhancement of itraconazole. *Pharmaceutics.* **10** (2): 53 (2018).

- (63) Solanki, N. G.; Lam, K.; Tahsin, M.; Gumaste, S. G.; Shah, A. V.; and Serajuddin, A. T. M. Effects of surfactants on itraconazole-HPMCAS solid dispersion prepared by hot-melt extrusion I: Miscibility and drug release. *J. Pharm. Sci.* **108** (4): 1453 - 1465 (2019).
- (64) Gala, U.; Miller, D.; and Williams III, R. O. Improved dissolution and pharmacokinetics of abiraterone through KinetiSol[®] enabled amorphous solid dispersions. *Pharmaceutics.* **12** (4): 357 (2020).
- (65) Thiry, J.; Krier, F.; Ratwatte, S.; Thomassin, J.-M.; Jerome, C.; and Evrard, B. Hot-melt extrusion as a continuous manufacturing process to form ternary cyclodextrin inclusion complexes. *Eur. J. Pharm. Sci.* **96**: 590 - 597 (2017).
- (66) Rambali, B.; Verreck, G.; Baert, L.; and Massart D. L. Itraconazole formulation studies of the melt-extrusion process with mixture design. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **29** (6): 641 - 652 (2003).
- (67) Baán, A.; Adriaensens, P.; Lammens, J.; Hernandez, R. D.; Berghe, W. V.; Pieters, L.; Vervaet, C.; and Kiekens, F. Dry amorphisation of mangiferin, a poorly water-soluble compound, using mesoporous silica. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **141**: 172 - 179 (2019).
- (68) Xi, Z.; Zhang, W.; Fei, Y.; Cui, M.; Xie, L.; Chen, L.; and Xu, L. Evaluation of the solid dispersion system engineered from mesoporous silica and polymers for the poorly water soluble drug indomethacin: In vitro and in vivo. *Pharmaceutics.* **12** (2): 144 (2020).
- (69) Price, D. J.; Nair, A.; Becker-Baldus, J.; Glaubitz, C.; Kuentz, M.; Dressman, J.; and Saal, C. Incorporation of HPMCAS during loading of glibenclamide onto mesoporous silica improves dissolution and inhibits precipitation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **141**: 105113 (2020).
- (70) Adler, C.; Schöenberger, M.; Teleki, A.; and Kuentz, M. Molecularly designed lipid microdomains for solid dispersions using a polymer/inorganic carrier matrix produced by hot-melt extrusion. *Int. J. Pharm.* **499** (1 - 2): 90 - 100 (2016).
- (71) Genina, N.; Hadi, B.; and Löbmann, K. Hot melt extrusion as solvent-free technique for a continuous manufacturing of drug-loaded mesoporous silica. *J. Pharm. Sci.* **107** (1): 149 - 155 (2018).
- (72) Choudhari, Y.; Reddy, U.; Monsuur, F.; Pauly, T.; Hofer, H.; and McCarthy, W. Comparative evaluation of porous silica based carriers for lipids and liquid drug formulations. *Mesoporous Biomaterials.* **1**: 61 - 74 (2014).
- (73) Hempel, N.-J.; Brede, K.; Olesen, N. E.; Genina, N.; Knopp, M. M.; and Löbmann, K. A fast and reliable DSC-based method to determine the monomolecular loading capacity of drugs with good glass-forming ability in mesoporous silica. *Int. J. Pharm.* **544** (1): 153 - 157 (2018).
- (74) Mellaerts, R.; Aerts, C. A.; Van Humbeeck, J.; Augustijns, P.; Van den Mooter, G.; and Martens, J. A. Enhanced release of itraconazole from ordered mesoporous SBA-15 silica materials. *Chem. Commun.* **13**: 1375 - 1377 (2007).
- (75) Madieh, S.; Simone, M.; Wilson, W.; Mehra, D.; and Augsburg, L. Investigation of drug-porous adsorbent interactions in drug mixtures with selected porous adsorbents. *J. Pharm. Sci.* **96** (4): 851 - 863 (2007).

- (76) Tanabe, S.; Higashi, K.; Umino, M.; Limwikrant, W.; Yamamoto, K.; and Moribe, K. Yellow coloration phenomena of incorporated indomethacin into folded sheet mesoporous materials. *Int. J. Pharm.* **429** (1): 38 - 45 (2012).
- (77) Lu, J.; Shah, S.; Jo, S.; Majumdar, S.; Gryczke, A.; Kolter, K.; Langley, N.; and Repka, M. A. Investigation of phase diagrams and physical stability of drug–polymer solid dispersions. *Pharm. Dev. Technol.* **20** (1): 105 - 117 (2015).
- (78) Qian, F.; Huang, J.; and Hussain, M. A. Drug-polymer solubility and miscibility: Stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development. *J. Pharm. Sci.* **99** (7): 2941 - 2947 (2010).
- (79) Bansal, K.; Baghel, U. S.; and Thakral, S. Construction and validation of binary phase diagram for amorphous solid dispersion using Flory–Huggins theory. *AAPS PharmSciTech.* **17** (2): 318 - 327 (2016).
- (80) Marsac, P. J.; Shamblin, S. L.; and Taylor, L. S. Theoretical and practical approaches for prediction of drug–polymer miscibility and solubility. *Pharm. Res.* **23** (10): 2417 - 2426 (2006).
- (81) Zhao, Y.; Inbar, P.; Chokshi, H. P.; Malick, A. W.; and Choi, D. S. Prediction of the thermal phase diagram of amorphous solid dispersions by Flory–Huggins theory. *J. Pharm. Sci.* **100** (8): 3196 - 3207 (2011).
- (82) Lin, D.; and Huang, Y. A thermal analysis method to predict the complete phase diagram of drug–polymer solid dispersions. *Int. J. Pharm.* **399** (1): 109 - 115 (2010).
- (83) Tian, Y.; Booth, J.; Meehan, E.; Jones, D. S.; Li, S.; and Andrews, G. P. Construction of drug–polymer thermodynamic phase diagrams using Flory–Huggins interaction theory: Identifying the relevance of temperature and drug weight fraction to phase separation within solid dispersions. *Mol. Pharmaceutics.* **10** (1): 236 - 248 (2013).
- (84) Huang, S.; O' Donnell, K. P.; Keen, J. M.; Rickard, M. A.; McGinity, J. W.; and Williams III, R. O. A new extrudable form of hypromellose: AFFINISOL™ HPMC HME. *AAPS PharmSciTech.* **17** (1): 106 - 119 (2016).
- (85) Marsac, P.J.; Rumondor, A. C. F.; Nivens, D. E.; Kestur, U. S.; Stanciu, L.; and Taylor, L. S. Effect of temperature and moisture on the miscibility of amorphous dispersions of felodipine and poly (vinyl pyrrolidone). *J. Pharm. Sci.* **99** (1): 169 - 185 (2010).
- (86) Purohit, H.S.; and Taylor, L. S. Phase separation kinetics in amorphous solid dispersions upon exposure to water. *Mol. Pharmaceutics.* **12** (5): 1623 - 1635 (2015).
- (87) Xiang, T.-X.; and Anderson, B. D. Molecular dynamics simulation of amorphous indomethacin-poly (vinylpyrrolidone) glasses: Solubility and hydrogen bonding interactions. *J. Pharm. Sci.* **102** (3): 876 - 891 (2013).
- (88) Affinisol™ HPMC HME for hot melt extrusion. Dow Pharma & Food Solutions: updated 2015 Oct. Available at https://www.pharma.dupont.com/content/dam/dupont/amer/us/en/nutrition-health/general/pharmaceuticals/documents/Download_Affinisol%20HPMC%20HME%20Brochure.pdf. Accessed October 4, 2020.

- (89) Altamimi, M.A.; and Neau, S. H. Use of the Flory–Huggins theory to predict the solubility of nifedipine and sulfamethoxazole in the triblock, graft copolymer Soluplus. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **42** (3): 446 - 455 (2016).
- (90) Suhrenbrock, L.; Radtke, G.; Knop, K.; and Kleinebudde, P. Suspension pellet layering using PVA–PEG graft copolymer as a new binder. *Int. J. Pharm.* **412** (1): 28 - 36 (2011).
- (91) Nakagami, H. Solid dispersions of indomethacin and griseofulvin in non-porous fumed silicon dioxide, prepared by melting. *Chem. Pharm. Bull.* **39** (9): 2417 - 2421 (1991).
- (92) Brown, C.; DiNunzio, J.; Eglesia, M.; Forster, S.; Lamm, M.; Lowinger, M.; Marsac, P.; McKelvey, C.; Meyer, R.; Schenck, L.; Terife, G.; Troup, G.; Smith-Goettler, B.; and Starbuck, C. Hot-melt extrusion for solid dispersions: composition and design considerations. in: Shah, N.; Sandhu, H.; Choi, D. K.; Chokshi, H.; and Malick, A. W. (Eds.), *Amorphous Solid Dispersions*. Springer, New York, pp. 197 - 230 (2014).
- (93) Haser, A.; Huang, S.; Listro, T.; White, D.; and Zhang, F. An approach for chemical stability during melt extrusion of a drug substance with a high melting point. *Int. J. Pharm.* **524** (1 - 2): 55 - 64 (2017).
- (94) Martin, C. Continuous mixing of solid dosage forms via hot melt extrusion. *Pharm. Technol.* **32** (10): 76 - 86 (2008).
- (95) Crowley, M. M.; Zhang, F.; Repka, M. A.; Thumma, S.; Upadhye, S. B.; Battu, S. K.; McGinity, J. W.; and Martin, C. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **33** (9): 909 - 926 (2007).
- (96) Breitenbach, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **54** (2): 107 - 117 (2002).
- (97) Gogos, C. G.; Liu, H.; Wang, P. Laminar dispersive and distributive mixing with dissolution and applications to hot-melt extrusion, in: *Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications*, John Wiley & Sons, Ltd, pp. 261 - 284 (2012).
- (98) Martin, C. Twin screw extrusion for pharmaceutical process, in: Repka, M. A.; Langley, N.; DiNunzio, J. (Eds.), *Melt Extrusion*. Springer, New York, pp. 47 - 79 (2013).
- (99) Godavarti, S.; and Karwe, M. V. Determination of specific mechanical energy distribution on a twin-screw extruder. *J. agric. Engng. Res.* **67** (4): 277 - 287 (1997).
- (100) Agrawal, A. M.; Dudhedia, M. S.; and Zimny, E. Hot melt extrusion: Development of an amorphous solid dispersion for an insoluble drug from mini-scale to clinical scale. *AAPS PharmSciTech.* **17** (1): 133 - 147 (2016).
- (101) Yani, Y.; Kanaujia, P.; Chow, P. S.; and Tan, R. B. H. Effect of API-polymer miscibility and interaction on the stabilization of amorphous solid dispersion: A molecular simulation study. *Ind. Eng. Chem. Res.* **56** (44): 12698 - 12707 (2017).
- (102) Chauhan, H.; Kuldipkumar, A.; Barder, T.; Medek, A.; Gu, C.-H.; and Atef, E. Correlation of inhibitory effects of polymers on indomethacin precipitation in solution and amorphous solid crystallization based on molecular interaction. *Pharm. Res.* **31** (2): 500 - 515 (2014).

- (103) Ewing, A. V.; Clarke, G. S.; Sergei, G.; and Kazarian, S. G. Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging. *Eur. J. Pharm. Sci.* **60**: 64 - 71 (2014).
- (104) Colombo, M.; Minussi, C.; Orthmann, S.; Staufenbiel, S.; and Bodmeier, R. Preparation of amorphous indomethacin nanoparticles by aqueous wet bead milling and in situ measurement of their increased saturation solubility. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **125**: 159 - 168 (2018).
- (105) Mäkilä, E.; Ferreira, M. P. A.; Kivelä, H.; Niemi, S.-M.; Correia, A.; Shahbazi, M.-A.; Kauppila, J.; Hirvonen, J.; Santos, H. A.; and Salonen, J. Confinement effects on drugs in thermally hydrocarbonized porous silicon. *Langmuir*. **30** (8): 2196 - 2205 (2014).
- (106) Azizova, L. R.; Kulik, T. V.; Palianytsia, B. B.; Zemlyakov, A. E.; Tsikalova, V. N.; and Chirva, V. Y. Investigation of chemical transformations of thiophenylglycoside of muramyl dipeptide on the fumed silica surface using TPD-MS, FTIR spectroscopy and ES IT MS. *Nanoscale Res. Let.* **9** (1): 234 - 242 (2014).
- (107) Tahir, H.; Shahzad, Y.; Waters, L. J.; Hussain, T.; Yousaf, A. M.; Mahmood, T.; and Sheikh, R. Impact of processing methods on the dissolution of artemether from two non-ordered mesoporous silicas. *Eur. J. Pharm. Sci.* **112**: 139 - 145 (2018).
- (108) Yuan, X.; Sperger, D.; and Munson, E. J. Investigating miscibility and molecular mobility of nifedipine-PVP amorphous solid dispersions using solid-state NMR spectroscopy. *Mol. Pharmaceutics*. **11** (1): 329 - 337 (2014).
- (109) Yang, F.; Su, Y.; Zhang, J.; DiNunzio, J.; Leone, A.; Huang, C.; and Brown, C. D. Rheology guided rational selection of processing temperature to prepare copovidone–nifedipine amorphous solid dispersions via hot melt extrusion (HME). *Mol. Pharmaceutics*. **13** (10): 3494 - 3505 (2016).
- (110) Purohit, H. S.; Ormes, J. D.; Saboo, S.; Su, Y.; Lamm, M. S.; Mann, A. K. P.; and Taylor, L. S. Insights into nano- and micron-scale phase separation in amorphous solid dispersions using fluorescence-based techniques in combination with solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pharm. Res.* **34** (7): 1364 - 1377 (2017).
- (111) Ukmar, T.; Čendak, T.; Mazaj, M.; Kaučič, V.; and Mali, G. Structural and dynamical properties of indomethacin molecules embedded within the mesopores of SBA-15: A solid-state NMR view. *J. Phys. Chem. C*. **116** (4): 2662 - 2671 (2012).
- (112) Vogt, F. G.; Skilton, K. R.; and Gabb, S. A. K. A Solid-state NMR study of amorphous ezetimibe dispersions in mesoporous silica. *Pharm. Res.* **30** (9): 2315 - 2331 (2013).
- (113) Aso, Y.; Yoshioka, S.; Miyazaki, T.; Kawanishi, T.; Tanaka, K.; Kitamura, S.; Takakura, A.; Hayashi, T.; and Muranushi, N. Miscibility of nifedipine and hydrophilic polymers as measured by ¹H-NMR spin-lattice relaxation. *Chem. Pharm. Bull.* **55** (8): 1227 - 1231 (2007).

- (114) Wu, R.-R.; Kao, H.-M.; Chiang, J.-C.; and Woo, E. M. Solid-state NMR studies on phase behavior and motional mobility in binary blends of polystyrene and poly (cyclohexyl methacrylate). *Polymer*. **43** (1): 171 - 176 (2002).
- (115) Clauss, J.; Schmidt-Rohr, K.; and Spiess, H. W. Determination of domain sizes in heterogeneous polymers by solid-state NMR. *Acta Polymer*. **44** (1): 1 - 17 (1993).
- (116) Stejskal, E. O.; Schaefer, J.; Sefcik, M. D.; and McKay, R. A. Magic-angle carbon-13 nuclear magnetic resonance study of the compatibility of solid polymeric blends. *Macromolecules*. **14** (2): 275 - 279 (1981).
- (117) Brettmann, B.; Bell, E.; Myerson, A.; and Trout, B. Solid-state NMR characterization of high-loading solid solutions of API and excipients formed by electrospinning. *J. Pharm. Sci.* **101** (4): 1538 - 1545 (2012).
- (118) Léonardelli, S.; Facchini, L.; Fretigny, C.; Tougne, P.; and Legrand, A. P. Silicon-29 nuclear magnetic resonance study of silica. *J. Am. Chem. Soc.* **114** (16): 6412 - 6418 (1992).
- (119) Su, Y.; Andreas, L.; and Griffin, R.G. Magic angle spinning NMR of proteins: High -frequency dynamic nuclear polarization and ^1H detection. *Annu. Rev. Biochem.* **84**: 465 - 497 (2015).
- (120) Ni, Q. Z.; Yang, F.; Can, T. V.; Sergeyev, I. V.; D'Addio, S. M.; Jawla, S. K.; Li, Y.; Lipert, M. P.; Xu, W.; Williamson, R. T.; Leone, A.; Griffin, R. G.; and Su, Y. In situ characterization of pharmaceutical formulations by dynamic nuclear polarization enhanced MAS NMR. *J. Phys. Chem. B.* **121** (34): 8132 - 8141 (2017).
- (121) Nie, H.; Mo, H.; Zhang, M.; Song, Y.; Fang, Y.; Fang, K.; Taylor, L. S.; Li, T.; and Byrn, S. R. Investigating the interaction pattern and structural elements of a drug-polymer complex at the molecular level. *Mol. Pharmaceutics*. **12** (7): 2459 - 2468 (2015).
- (122) Yuan, X.; Xiang, T.-X.; Anderson, B. D.; and Munson, E. J. Hydrogen bonding interactions in amorphous indomethacin and its amorphous solid dispersions with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate) studied using ^{13}C solid-state NMR. *Mol. Pharmaceutics*. **12** (12): 4518 - 4528 (2015).
- (123) Trebosc, J.; Wiench, J. W.; Huh, S.; Lin, V. S.-Y.; and Pruski, M. Solid-state NMR study of MCM-41-type mesoporous silica nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **127** (9): 3057 - 3068 (2005).
- (124) Pharm, T. N.; Watson, S. A.; Edwards, A. J.; Chayda, M.; Clawson, J. S.; Strohmeier, M.; and Vogt, F. G. Analysis of amorphous solid dispersions using 2D solid-state NMR and ^1H T_1 relaxation measurements. *Mol. Pharmaceutics*. **7** (5): 1667 - 1691 (2010).
- (125) Kaneniwa, N.; Otsuka, M.; and Hayashi, T. Physicochemical characterization of indomethacin polymorphs and the transformation kinetics in ethanol. *Chem. Pharm. Bull.* **33** (8): 3447 - 3455 (1985).
- (126) Yoshioka, M.; Hancock, B. C.; and Zografi, G. Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. *J. Pharm. Sci.* **83** (12): 1700 - 1705 (1994).

- (127) Ueda, H.; Aikawa, S.; Kashima, Y.; Kikuchi, J.; Ida, Y.; Tanino, T.; Kadota, K.; and Tozuka, Y. Anti-plasticizing effect of amorphous indomethacin induced by specific intermolecular interactions with PVA copolymer. *J. Pharm. Sci.* **103** (9): 2829 - 2838 (2014).
- (128) Nakai, Y.; Yamamoto, K.; Terada, K.; and Ichikawa, J. Interaction of medicinals and porous powder. I. Anomalous thermal behavior of porous glass mixtures. *Chem. Pharm. Bull.* **32** (11): 4566 - 4571 (1984).
- (129) Matsumoto, K.; Nakai, Y.; Yonemochi, E.; Oguchi, T.; and Yamamoto, K. Effect of pore size on the gaseous adsorption of ethenzamide on porous crystalline cellulose and the physicochemical stability of ethenzamide after storage. *Chem. Pharm. Bull.* **46** (2): 314 - 318 (1998).
- (130) Chavan, R. B.; Rathi, S.; Jyothi, V. G. S. S.; and Shastri, N. R. Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions. *Asian J. Pharm. Sci.* **14** (3): 248 - 264 (2019).
- (131) Miller, D. A.; DiNunzio, J. C.; Yang, W.; McGinity, J. W.; and Williams III, R. O. Enhanced in vivo absorption of itraconazole via stabilization of supersaturation following acidic-to-neutral pH transition. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **34** (8): 890 - 902 (2008).
- (132) Meena A.; Parikh, T.; Gupta, S. S.; and Serajuddin, A. T. M. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion, II: Cellulosic polymers. *J. Excipients Food Chem.* **5** (1): 32 - 45 (2014).
- (133) McPhillips, H.; Craig, D. Q. M.; Royall, P. G.; and Hill, V. L. Characterisation of the glass transition of HPMC using modulated temperature differential scanning calorimetry. *Int. J. Pharm.* **180** (1): 83 - 90 (1999).
- (134) Gupta, S. S.; Solanki, N.; Serajuddin, A. T. M. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymer relevant to hot melt extrusion, IV: Affinisol™ HPMC HME polymers. *AAPS PharmSciTech.* **17** (1): 148 - 157 (2016).
- (135) DiNunzio, J. C.; Miller, D. A.; Yang, W.; McGinity, J. W.; and Williams III, R. O. Amorphous compositions using concentration enhancing polymers for improved bioavailability of itraconazole. *Mol. Pharmaceutics.* **5** (6): 968 - 980 (2008).
- (136) Peeters, J.; Neeskens, P.; Tollenaere, J. P.; Van Remoortere, P.; and Brewster, M. E. Characterization of the interaction of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin with itraconazole at pH 2, 4, and 7. *J. Pharm. Sci.* **191** (6): 1414 - 1422 (2017).
- (137) Janssens, S.; Novoa de Armas, H.; D'Autry, W.; Van Schepdael, A.; and Van den Mooter, G. Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone-vinylacetate 64 blends. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **69** (3): 1114 - 1120 (2008).
- (138) Mellaerts, R.; Jammaer, J. A.; Van Speybroeck, M.; Chen, H.; Van Humbeeck, J.; Augustijns, P.; Van den Mooter, G.; and Martens, J. A. Physical state of poorly water soluble therapeutic molecules loaded into SBA-15 ordered mesoporous silica carriers: a case study with itraconazole and ibuprofen. *Langmuir.* **24** (16): 8651 - 8659 (2008).

- (139) Raina, S. A.; Van Eerdenbrugh, B.; Alonzo, D. E.; Mo, H.; Zhang, G. G. Z.; Gao, Y.; and Taylor, L. S. Trends in the precipitation and crystallization behavior of supersaturated aqueous solutions of poorly water-soluble drugs assessed using synchrotron radiation. *J. Pharm. Sci.* **104** (6): 1981 - 1992 (2015).
- (140) Yamamoto, K.; Kojima, T.; Karashima, M.; and Ikeda, Y. Physicochemical evaluation and developability assessment of co-amorphouses of low soluble drugs and comparison to the co-crystals. *Chem. Pharm. Bull.* **64** (12): 1739 - 1746 (2016).
- (141) Stewart, A. M.; Grass, M. E.; Brodeur, T. J.; Goodwin, A. K.; Morgen, M. M.; Friesen, D. T.; and Vodak, D. T. Impact of drug-rich colloids of itraconazole and HPMCAS on membrane flux in vitro and oral bioavailability in rats. *Mol. Pharmaceutics.* **14** (7): 2437 - 2449 (2017).
- (142) Ueda, K.; Higashi, K.; Yamamoto, K.; and Moribe, K. Equilibrium state at supersaturated drug concentration achieved by hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate: Molecular characterization using ¹H NMR technique. *Mol. Pharmaceutics.* **12** (4): 1096 - 1104 (2015).
- (143) Brough, C.; Miller, D. A.; Ellenberger, D.; Lubda, D.; and Williams III, R. O. Use of Polyvinyl Alcohol as a Solubility Enhancing Polymer for Poorly Water-Soluble Drug Delivery (Part 2). *AAPS PharmSciTech.* **17** (1): 180 - 190 (2016).
- (144) Kellici, T. F.; Chatziathanasiadou, M. V.; Diamantis, D.; Chatzikonstantinou, A. V.; Andreadelis, I.; Christodoulou, E.; Valsami, G.; Mavromoustakos, T.; and Tzakos, A. G. Mapping the interactions and bioactivity of quercetin-(2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin complex. *Int. J. Pharm.* **511** (1): 303 - 311 (2016).
- (145) Carvalho, L. B.; Burusco, K. K.; Jaime, C.; Venâncio, T.; Carvalho, A. F. S.; Murgas, L. D. S.; and Pinto, L. M. A. Complexes between methyltestosterone and β -cyclodextrin for application in aquaculture production. *Carbohydr. Polym.* **179**: 386 - 393 (2018).
- (146) Nie, H.; Mo, H.; Zhang, M.; Song, Y.; Fang, K.; Taylor, L. S.; Li, T.; and Byrn, S. R. Investigating the interaction pattern and structural elements of a drug-polymer complex at the molecular level. *Mol. Pharmaceutics.* **12** (7): 2459 - 2468 (2015).
- (147) Vogtherr, M.; Marx, A.; Mieden, A. C.; and Saal, C. Investigation of solubilising effects of bile salts on an active pharmaceutical ingredient with unusual pH dependent solubility by NMR spectroscopy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **92**: 32 - 41 (2015).
- (148) Pigliacelli, C.; Belton, P.; Wilde, P.; and Qi, S. Probing the molecular interactions between pharmaceutical polymeric carriers and bile salts in simulated gastrointestinal fluids using NMR spectroscopy. *J. Colloid Interface Sci.* **551**: 147 - 154 (2019).
- (149) Chen, Y; Pui, Y.; Chen, H.; Wang, S.; Serno, P.; Tonnis, W.; Chen, L.; and Qian, F. Polymer-mediated drug supersaturation controlled by drug-polymer interactions persisting in an aqueous environment. *Mol. Pharmaceutics.* **16** (1): 205 - 213 (2019).

- (150) Goddeeris, C.; Willems, T.; Houthoofd, K.; Martens, J. A.; and Van den Mooteret, G. Dissolution enhancement of the anti-HIV drug UC 781 by formulation in a ternary solid dispersion with TPGS 1000 and Eudragit E100. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **70** (3): 861 - 868 (2008).
- (151) DiNunzio, J. C.; Schilling, S. U.; Coney, A. W.; Hughey, J. R.; Kaneko, N.; and McGinity, J. W. Use of highly compressible Ceolus™ microcrystalline cellulose for improved dosage form properties containing a hydrophilic solid dispersion. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **38** (2): 180 - 189 (2012).
- (152) Sammour, O. A.; Hammad, M. A.; Megrab, N. A.; and Zidan, A. S. Formulation and optimization of mouth dissolve tablets containing rofecoxib solid dispersion. *AAPS PharmSciTech.* **7** (2): E55 (2006).
- (153) Hughey, J. R.; Keen, J. M.; Miller, D. A.; Kolter, K.; Langley, N.; and McGinity, J. W. The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus®-based solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Sci.* **48** (4 - 5), 758 - 766 (2013).
- (154) Nováková, L.; Matysová, L.; Havlíková, L.; and Solich, P. Development and validation of HPLC method for determination of indomethacin and its two degradation products in topical gel. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **37** (5): 899 - 905 (2005).
- (155) Gupta, S.S.; Meena, A.; Parikh, T.; and Serajuddin, A. T. M. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion, I: Polyvinylpyrrolidone and related polymers. *J. Excip. Food Chem.* **5** (1): 32 - 45 (2014).
- (156) Ellenberger, D. J.; Miller, D. A.; Kucera, S. U.; and Williams III, R. O. Improved vemurafenib dissolution and pharmacokinetics as an amorphous solid dispersion produced by KinetiSol® processing. *AAPS pharmSciTech.* **19** (5): 1957 - 1970 (2018).
- (157) Stippler, E.; Kopp, S.; and Dressman, J. B. Comparison of US pharmacopeia simulated intestinal fluid TS (without pancreatin) and phosphate standard buffer pH 6.8, TS of the international pharmacopoeia with respect to their use in in vitro dissolution testing. *Dissolution Technol.* **11** (2): 6 - 10 (2004).
- (158) Bavnhoj, C. G.; Knopp, M. M.; Madsen, C. M.; and Löbmann, K. The role interplay between mesoporous silica pore volume and surface area and their effect on drug loading capacity. *Int. J. Pharm. X.* **1**, 100008 (2019).
- (159) Antonino, R. S. C. M. Q.; Ruggiero, M.; Zihui Song, Z.; Nascimento, T. L.; Lima, E. M.; Bohr, A.; Knopp, M. M.; and Löbmann, K. Impact of drug loading in mesoporous silica-amorphous formulations on the physical stability of drugs with high recrystallization tendency. *Int. J. Pharm. X.* **1**, 100026 (2019).
- (160) Waters, L. J.; Hanrahan, J. P.; Tobin, J. M.; Finch, C. V.; Parkes, G. M. B.; Ahmad, S. A.; Mohammad, F.; and Saleem, M. Enhancing the dissolution of phenylbutazone using Syloid® based mesoporous silicas for oral equine applications. *J. Pharm. Anal.* **8** (3), 181 - 186 (2018).

- (161) Six, K.; Berghmans, H.; Leuner, C.; Dressman, J.; Van Werde, K.; Mullens, J.; Benoist, L.; Thimon, M.; Meublat, L.; Verreck, G.; Peeters, J.; Brewster, M.; and Van den Mooter, G. Characterization of solid dispersions of itraconazole and Hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion, Part II. *Pharm. Res.* **20** (7), 1047 - 1054 (2003).

論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Masataka Hanada, Scott V. Jermain, Robert O. Williams III, Enhanced dissolution of a porous carrier-containing ternary amorphous solid dispersion system prepared by a hot melt method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **107** (1): 362 - 371 (2018).
2. Masataka Hanada, Scott V. Jermain, Xingyu Lu, Yongchao Su, Robert O. Williams III, Predicting physical stability of ternary amorphous solid dispersions using specific mechanical energy in a hot melt extrusion process. *International Journal of Pharmaceutics*. **548** (1): 571 - 585 (2018).
3. Masataka Hanada, Scott V. Jermain, Stephen A. Thompson, Hirosuke Furuta, Mamoru Fukuda, Robert O. Williams III, Ternary amorphous solid dispersions containing a high-viscosity polymer and mesoporous silica enhance dissolution performance. *Molecular Pharmaceutics*. **18** (1): 198 - 213 (2021).

謝辞

終わりに臨み、本研究を進めるに際し、終始御懇篤なるご指導並びにご鞭撻を賜りました The University of Texas at Austin, Collage of Pharmacy, Division head of Molecular Pharmaceutics and Drug Delivery である Dr. Robert O. Williams III に深甚なる謝意を表します。

本論文に関し、終始有益なご指導とご鞭撻を賜りました日本大学大学院 薬学研究科 薬品物理化学研究室 藤井まき子 教授に深く感謝の意を表します。

また、日本大学大学院 薬学研究科 臨床薬物動態学研究室 松本宜明 教授、同薬品物理化学研究室 田口博之 教授、ならびに同薬剤学研究室 鈴木豊史 教授には副査として多大なるご助言をいただくとともに本論文の細部にわたりご指導を賜り、深く感謝の意を表します。

本研究を遂行するに当たり、有益なご指導ならびにご助言を賜りました杏林製薬株式会社 創薬本部 わたらせ創薬センター CMC 研究所元課長 (現 キョーリン製薬グループ工場株式会社 業務統括部 業務統括グループ課長) 福田守 博士に深く感謝いたします。

本研究の機会を与えて下さり、特段のご便宜を賜りました杏林製薬株式会社 元創薬本部長兼 わたらせ創薬センター長 (現 代表取締役社長) 荻原茂 氏に深謝いたします。また、多大なご支援とご援助を頂きました杏林製薬株式会社 元わたらせ創薬センター長 (現 創薬本部長) 萩原幸一郎 博士、元創薬本部長 小室正勝 博士、わたらせ創薬センター長 安江徳太郎 氏、開発研究所 合成製剤研究部元部長 高野安雄 博士、創薬本部 わたらせ創薬センター CMC 研究所元所長 原野直樹 氏、CMC 研究所元所長 小池知三 氏、CMC 研究所元所長 野村昌弘 博士、CMC 研究所課長 清水登 氏、CMC 研究所課長 内田浩 博士、元 CMC 研究所 大山壽則 氏、Kyorin USA Inc. 元社長 田口一実 氏、元 Kyorin USA Inc. 山本裕高 博士、元 Kyorin USA Inc. 水野多美 氏ならびに関係者の皆様に深謝いたします。

本研究を遂行するに際し、多大なるご協力を頂きました The University of Texas at Austin, Dr. Scott V. Jermain ならびに Mr. Stephen A. Tompson に厚く感謝の意を表します。

NMR 測定 (固体/溶液) に関し、ご親切かつ詳細なるご指導、ご助力を賜りました Merck & Co., Inc. Merck Research Laboratories, Dr. Yongchao Su, Dr. Xingyu Lu ならびに杏林製薬株式会社 CMC 研究所 古田浩佑 氏に厚く感謝の意を表します。

Syloid®XDP 及び Affinisol™ HPMC HME を供与して頂きました Grace Japan K.K., 株式会社樋口商会及び The Dow Chemical Company の各社に心よりお礼申し上げます。

本研究の遂行に際し、種々の貴重なご助言を賜りました The University of Texas at Austin の同僚であった Dr. Zachary N Warnken, Dr. Daniel A. Davis, Dr. Julien P Maincent, Dr. Abbe J. Haser, Dr. Xiangyu Ma, Dr. Xu Liu, Ms. Tamara Tarbox, Dr. Chaeho Moon ならびに科研製薬株式会社 高部浩之博士に厚く感謝の意を表します。

米国での研究活動をサポートして頂いた The University of Texas at Austin, Program coordinator, Ms. Yolanda L. Camacho に厚く感謝の意を表します。

最後に、これまで私を応援してくれた両親に感謝するとともに、本研究に対する理解と研究生活に専念できるように温かく見守り、慣れない米国での生活を支えてくれた妻 奈津子、日々の米国での生活において、新たな発見と経験を与えてくれた息子 莉旺、娘 彩寧に感謝します。