

固体分散体の非晶質特性に及ぼす
製剤化プロセスパラメーターの影響

2017 年

木下 亮

目次

要旨	2
緒言	8
実験の部	12
結果・考察	20
第一章 実験計画法を用いた乳鉢スケールによる造粒・乾燥パラメーターの評価	
第1節 噴霧乾燥法による NIL/HPMC SD の調製	20
第2節 実験計画の策定	26
第3節 SD 顆粒の物性評価	27
第4節 造粒・乾燥パラメーターの要因効果の評価	33
第二章 実機スケールによる至適造粒・乾燥条件の検証	38
結語	42
参考文献	44
謝辞	49
論文目録	50
審査委員	51

要旨

【研究背景】

近年, biopharmaceutics classification system (BCS)の class II に該当する“膜透過性は高いものの溶解性が低い”候補化合物が増えており, その低いバイオアベイラビリティのために原薬形態そのままの開発が困難なケースが多々ある。そのため, これら難水溶性化合物の溶解性改善を目的として, 様々な手法が研究されている。その中でも, 薬物をポリマー鎖中に分散させることにより, その状態を結晶から非晶質へと変化させた固体分散体 (solid dispersion; SD) が広く注目されている。SD は他の塩や cocrystal 等の結晶性の複合体に比べて薬物の溶解性改善効果が高いといった事例も報告されている。また, 商用生産に至るまでの設備のラインナップ及びレギュラトリーの観点からも SD は有用な技術であり, 数は少ないものの SD を応用した製剤は既に上市に至っている。しかし, SD 中の薬物は非晶質であるため, その高い自由エネルギーにより物理安定性が低く, 薬物再結晶化・薬物と高分子の相分離及びそれに伴う溶解性低下のリスクを保有する。そのため, 錠剤やカプセル剤などの最終投与形態に向けた SD の製剤化には依然として高いハードルが存在すると考えられている。そこで本研究では, この困難な SD の製剤化研究の必要性と, それに関わる研究報告の少なさに着目し, SD を湿式造粒法にて製剤化する際の, 湿式造粒・乾燥工程の製法因子 (プロセスパラメーター) が SD 中の薬物の品質 (特に溶解性及び物理安定性) に及ぼす影響について評価した。

【実験方法】

- ・SD の調製：nilvadipine (NIL)/hypromellose (HPMC) = 1:1 (w/w)を Buchi B-290 にて噴霧乾燥し調製した。
- ・SD 顆粒の調製：SD 及び各種添加剤を秤量し、Table 1 に示す各種条件にて湿式造粒・乾燥を実施し調製した。湿式造粒は検討 1 では乳棒・乳鉢にて、検討 2 では高速攪拌造粒機 (FM-VG-01)にて実施した。
- ・物性評価：粉末 X 線回折 (PXRD)，熱質量・示差熱 (TG-DTA)，温度変調示差走査熱量 (mDSC) 測定により，SD の物性評価を実施した。
- ・溶出試験：試験液として人工模擬腸液 FaSSIF を用い，薬物濃度 200 µg/mL にて，SD 及び SD 顆粒の溶解性を評価した。
- ・実験計画：統計解析ソフトウェア (SAS, JMP11.2.1.)を用いて，4 因子 2 水準の計 16 条件を一部実施要因計画にて 8 条件に割り付けた (E1~E8, Table 1)。プロセスパラメーターとして，SD の品質に影響を与えると想定した以下の 4 つを選定した (造粒液の量(w/w%)，造粒液の水/エタノール比率(v/v%)，造粒時間 min，乾燥温度°C)。

Table 1 The 2⁴ fractional factorial design to investigate the process parameters

Factor / Level	Amount of granulation liquid (w/w%)	Ratio of water/ethanol in the liquid (v/v%)	Drying temperature (°C)	Granulation time (min)
1	15	30/70	40	1
2	45	100/0	80	10
Experimental batch				
E1	15	30/70	40	1
E2	15	30/70	80	10
E3	15	100/0	40	10
E4	15	100/0	80	1
E5	45	30/70	40	10
E6	45	30/70	80	1
E7	45	100/0	40	1
E8	45	100/0	80	10
NIL crystal granules	30	65/35	60	5

【結果考察】

【検討 1：実験計画法を用いた乳鉢スケールによる造粒・乾燥パラメーターの評価】

PXRD 測定の結果、SD 顆粒 E3, E4, E7, E8 には薬物結晶由来のピークは確認されず、製剤化後も非晶質状態を維持していることが示された (Fig. 1)。一方、SD 顆粒 E1, E2, E5, E6 では薬物の再結晶化ピークが観測され、湿式造粒・乾燥中における再結晶化が示唆された。また、これらの製造

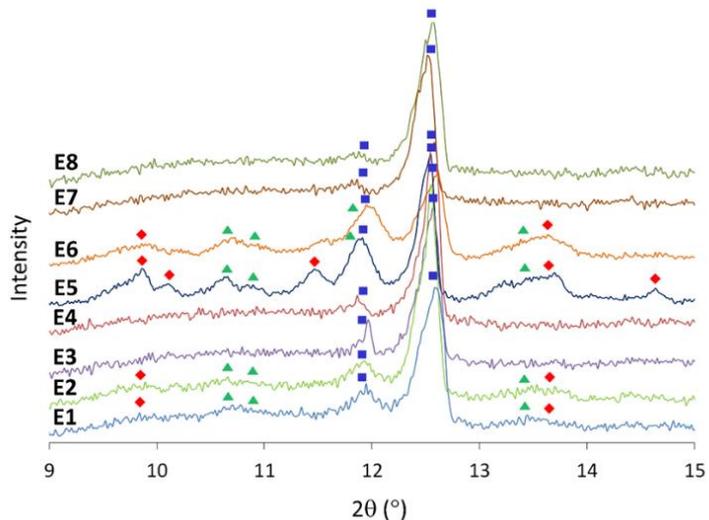


Fig. 1 PXRD patterns of NIL/HPMC SD granules; (rhombus) NIL, (square) lactose monohydrate, and (triangle) NIL monohydrate.

条件を比較すると、造粒液にエタノールが含まれる条件において薬物が再結晶化することが示された。これは、NIL のエタノールへの溶解度が比較的高いため、造粒溶媒として用いたエタノールに SD 中の NIL が一部溶解し、乾燥の過程でエタノールの蒸発に伴い結晶として析出したためと推察された。

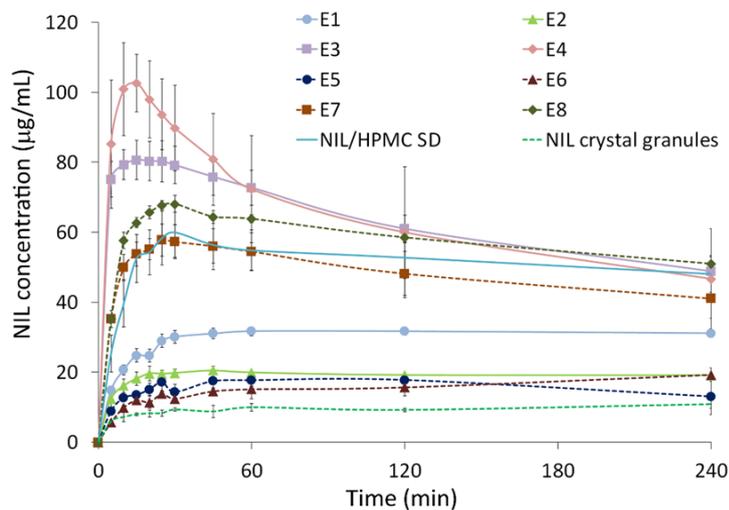


Fig. 2 Dissolution profiles of NIL crystal granules and NIL/HPMC SD granules (n = 3, mean ± S.D.)

次に、各試料の溶出試験を行った結果、上述の薬物が再結晶化した試料はいずれも低い溶

解性を示した (Fig. 2)。最も薬物の再結晶化ピークが認められた E5 においては、NIL 結晶を用いて造粒・乾燥した NIL 結晶顆粒と同程度であった。一方、PXRD 測定で薬物の再結晶化が観測されなかった E3, E4, E7, E8 の 4 時間後の薬物濃度は、造粒・乾燥処理前の SD と同程度と良好な溶解性を示した。各 SD 顆粒 の溶出プロファイルと造粒・乾燥条件を比較すると、溶出で特に初期の立ち上がりが高い E3, E4 は造粒液の量が低い条件 (15 w/w%) であった。また、SD 顆粒 E3 と E4 及び E7 と E8 を比較すると、それぞれ造粒液の量は同じであるものの、溶解性がより高かった E4 及び E8 においては、乾燥温度がより高い条件 (80°C) であることが明らかとなった。このように、PXRD 測定では同じハローパターンであっても溶解性に差が出た原因としては、造粒・乾燥条件の差により、各 SD 顆粒内に PXRD 測定で検出できなかった微細な NIL 結晶成分の存在の可能性、あるいは NIL と HPMC の非晶質成分が相分離を起こし、HPMC のマトリクス内に均一に分散している SD とは異なる NIL 単独の非晶質成分が存在している可能性があるかと推察した。

次に、それぞれのパラメーターの要因効果 (どの因子が有意に影響を与えるか及びどちらの水準がより望ましい効果を与えるか) について最小 2 乗法による解析を試みた。溶解性の定量値として、溶出試験 4 時間後の NIL 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$) を、物理安定性の定量値として 60°C, 3M 経過時点の NIL の結晶化度 (%) を用いた。その結果 (Table 2), 造粒時間は検討した範囲において SD の溶解性及び物理安定性に影響しないことが示された一方、造粒液の量、造粒液の水/エタノール比率は溶解性に有意に、また乾燥温度は物理安定性に有意に影響を及ぼすことが明らかとなった。

また、どちらの水準がより SD の溶解性及び物理安定性に良い影響を与えるかを評価すると、①造粒液の量は少ない方が、②造粒液の水/エタノール比率は高い方が、③乾燥温度は高い方が、より SD の特性を保持したまま造粒・乾燥できることが明らかとなった。

Table 2 Factorial effects of the four factors on the three response values.

	Amount of granulation liquid (w/w%)	Ratio of water/ethanol in the liquid (v/v%)	Drying temperature (°C)	Granulation time (min)
Response values	Low: 15 High: 45	Low: 30 High: 100	Low: 40 High: 80	Low: 1 High: 10
NIL concentration at 4h	N.E.	High**	N.E.	N.E.
AUC	Low*	High**	N.E.	N.E.
NIL crystallinity (60°C, 3M)	N.E.	N.E.	High**	N.E.
Optimal condition	Low	High	High	N.E.

N.E.: not effective

*: more effective in maintaining the amorphous property (P<0.05)

**: more effective in maintaining the amorphous property (P<0.01)

【検討 2：実機スケールによる至適造粒・乾燥条件の検証】

乳鉢スケール（6 g）での検討 1 により見出した至適な湿式造粒・乾燥条件（造粒液：水のみ，造粒液の量：15 w/w%，乾燥温度：80°C）を用いることにより，実機スケール（280 g）において SD の特性を維持したまま製剤化（顆粒化及び錠剤化）が可能かどうかを検証した。PXRD 測定の結果，実機スケールで調製した SD 顆粒においても，initial において薬物の再結晶化は認められなかった。また，溶出試験において，調製した SD 顆粒及び錠剤は NIL 結晶顆粒と比べて高い溶解性を示した（Fig. 3）。以上のことから，実機にスケールアップした場合でも，適切な条件を選択することにより，SD の特性を維持したまま湿式造粒による製剤化が可能となることが示された。

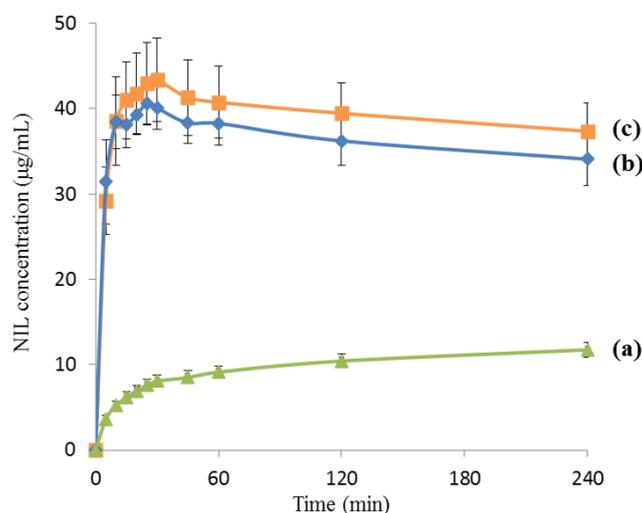


Fig. 3 Dissolution profiles of (a) NIL crystal granules, (b) NIL/HPMC SD granules and (c) NIL/HPMC SD tablet (n = 3, mean ± S.D.)

【総括】

本研究より、汎用的な湿式造粒法を用いた製剤化がSDの長所を損なうことなく適用できる可能性が示された。同時に、SDの製剤化（湿式造粒・乾燥工程）において、造粒液の量、造粒液の水/エタノール比率はSDの溶解性に有意に、また乾燥温度はSDの物理安定性に有意に影響を与えることが明らかとなった。すなわち、造粒液に水を選択し、出来る限り造粒液の量を減らし、乾燥温度を高くするなど水の暴露を極力抑えることがSDの湿式造粒・乾燥工程に当たって重要であることが明らかとなった。

本検討にて選定したパラメーター以外にも様々な因子がSDの製剤化に影響を及ぼす可能性があり、実際の開発検体においても本検討で実施したような実験を行い、製剤品質に大きく影響を与える重要なプロセスパラメーター（potential critical process parameter: pCPP）を把握することは重要である。また、合わせて process analytical technology (PAT), デザインスペース, リスクアセスメントなどの手法も考慮に入れることが望ましい。SD自体の研究は、その高い溶解性改善効果を期待して多く成されているものの、上市品に適用された事例は依然として少なく、これは製剤化の困難さが1つの要因と推察される。SDの製剤化に着目した研究報告が今後ますます増え、製剤化への懸念やリスクが緩和されることにより、今後SDを適用した上市製剤の数が増加していくことが期待される。

【参考文献】

Kinoshita R, Ohta T, Shiraki K, Higashi K, Moribe K. 2017. Effects of wet-granulation process parameters on the dissolution and physical stability of a solid dispersion. *Int. J. Pharm.* 524, 304-311.

緒言

近年、創薬段階でのコンビナトリアルケミストリーやハイスループットスクリーニングによる化合物の創出により、分子量の大きい難水溶性化合物の開発が加速してきている。FDA の分類によると、難水溶性化合物は biopharmaceutics classification system (BCS) の class II 又は IV に該当し、250 mL の水 (pH 1~7.5) に臨床最大投与量が溶解しない化合物と定義されている。2007 年時点の new medicine entities (NMEs) の BCS での分類によると、class II に該当する化合物が実に 70% 以上、難水溶性化合物 (class II + IV) は 90% 以上に及ぶという報告もなされている¹⁾。難水溶性化合物は、その低い溶解性のために、非臨床試験又は臨床試験において薬効を示すのに十分なバイオアベイラビリティが得にくいという課題がある。加えて、吸収のばらつきが大きくなり、投与量の設定や投与量に対する効果及び安全性を担保するのが困難になることもある²⁻³⁾。

近年このような難水溶性化合物を化合物自体の改変で回避するというよりも、化合物が選定された後に原薬の形態又は製剤で溶解性を改善させることが求められるようになってきている。すなわち、原薬結晶形の変更や製剤化による溶解性改善がこのような医薬品開発において極めて重要な役割と見なされている。そのような背景から、難水溶性化合物の溶解性改善手法が広く注目されており、様々な手法が研究されている。例えば、原薬をフリー体のままで開発するアプローチとしては、粉碎による微粉化 (マイクロ、ナノオーダー) が挙げられる⁴⁻⁵⁾。またオイル系への溶解度が比較的高い場合には、lipid base formulation や self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) の適用も考えられる⁶⁻⁷⁾。原薬の結晶形を変化させる手法としては、塩 (カウンターイオンとのイオン結合による結晶形成) や、cocrystal (coformer との分子間力による結晶形成) も有用である⁸⁻⁹⁾。また、結晶形を非晶質にする手法として、ポリマー鎖中に分子分散させる固体分散体 (solid dispersion; SD) や低分子化合物との coamorphous なども報告されている¹⁰⁻¹⁶⁾。これらの手法の中からどれを選択するかは化合物の物理化学的性質を深く考慮して決定する必要がある。その他にも、各

社の保有技術や設備状況、将来の事業性や生産効率、原薬の高活性対策の可否など様々な要因を踏まえて総合的に判断することとなる。

非晶質はその高い自由エネルギー状態に起因して、他の塩や cocrystal 等の結晶性の複合体と比べて溶解性改善効果が比較的高い事例が報告されている¹⁷⁻¹⁸⁾。中でも SD は、化合物とポリマーとの分子間相互作用により非晶質の再結晶化を抑制する有用な手法として広く注目されている。SD の調製法としては、例えば噴霧乾燥法¹⁹⁻²¹⁾、加熱混錬溶融法²²⁻²³⁾、メルトクエンチング法、溶媒留去法、共粉碎法²⁴⁾、共沈殿法²⁵⁻²⁶⁾などが挙げられる。これらの調製法は、薬物の物理化学的性質に応じて適用可否が判断されうる。例えば噴霧乾燥や溶媒留去法では、一度化合物を揮発性有機溶媒に溶かすため、それらへの溶解度が高い必要がある。具体的には、エタノール、メタノール、アセトン、塩化メチレン、テトロヒドロフランまたはそれらの混液等に、20 mg/mL 以上は溶けることが望ましい²⁷⁾。加熱混錬溶融法やメルトクエンチング法のように化合物を融解させる手法では、化合物は融点が低く且つ熱への化学的安定性が高い必要がある。一般的にポリマーの分解が 200°C 程度から起こることが多いため、融点が 200°C 以下の化合物が望まれる¹⁾。また、SD のその他の利点として、以下に示す溶解性向上と膜透過性向上の相反する関係 (solubility-permeability interplay) を回避出来る可能性が挙げられる。一般的な可溶化剤 (界面活性剤、シクロデキストリン、共溶媒等) は、化合物の溶解度を上昇させるが、同時に膜透過性を阻害し吸収が低下するリスクがある。一方、SD は過飽和状態を引き起こし、みかけの溶解度のみを上昇させるため、膜透過性には影響を与えず、この溶解性向上と膜透過性向上の相反する関係が回避出来るということが報告されている²⁸⁻³⁰⁾。

このように、非晶質は高い溶解性改善効果が期待されるものの、高い自由エネルギーにより物理安定性が低く、再結晶化・相分離及びそれに伴う溶解性低下のリスクがある。また、分子運動性が高いことに起因して、化学安定性も低くなることが知られている。SD はポリマーとの相互作用により幾分物理及び化学安定性を向上することは出来るものの、結晶と

比べると依然安定性にリスクがあることが懸念される。また、SD 中の再結晶化・相分離には水または熱が影響することが知られており³¹⁻³³⁾、製剤化工程及び保管中の影響を注意深く観察する必要がある。このように、錠剤やカプセル剤などの最終投与形態に向けた SD の製剤化には依然として高いハードルがあると考えられており、これが SD を用いた上市製品が比較的少ない原因の 1 つである³⁴⁾。製剤化をするうえで造粒工程は非常に重要になってくるが、これらのリスクを回避する造粒法として、水及び熱を用いない乾式造粒法が挙げられる。しかし、特に日本における造粒法としては、依然として水及びその後の乾燥工程にて熱を使用する湿式造粒法が主流である。そのため、湿式造粒法にて SD を製剤化出来れば、各社既存の設備ラインナップや蓄積されてきた知識・技術を生かせるという利点がある。

SD 自体を調製する際の製法因子（プロセスパラメーター）の影響としては、これまで噴霧乾燥法又は加熱混練熔融法を用いて検討した事例は多く報告されている³⁵⁻³⁹⁾。しかし、SD の製剤化には依然として高いハードルがあると考えられているものの、SD の製剤化に関するプロセスパラメーターについての報告はほとんど成されていない⁴⁰⁻⁴¹⁾。

そこで本研究では、湿式造粒・乾燥工程にて SD を製剤化する際のプロセスパラメーターが SD 中の非晶質薬物の品質（特に溶解性及び物理安定性）に与える影響に着目して検討を行った。難水溶性のモデル化合物として nilvadipine (NIL, BCS class II)を、ポリマーとして hypromellose (HPMC)を用いて噴霧乾燥法により SD を調製した。NIL 及び HPMC を選んだ理由としては、その組み合わせの SD 製剤が上市されており、SD としての実績があること、並びに NIL が比較的安価に入手出来ることから選定した。そして、第一章では、調製した SD の物性評価と、乳鉢スケール（数 g）で SD を湿式造粒・乾燥する際のプロセスパラメーターの影響を評価した。プロセスパラメーターとしては、SD の品質に影響を与えそうなものを 4 つほど抽出し、実験計画法に基づき 4 因子 2 水準で条件を割り当て、各条件にて SD 顆粒を調製した。評価項目としては人工模擬腸液（fasted state simulated intestinal fluid; FaSSIF）における溶解性評価と powder X-ray diffraction (PXRD)測定に

よる物理安定性評価を行った。最小 2 乗法により各パラメーターの要因効果の解析を行い、より SD の特性を保持したまま造粒・乾燥することの出来る製造条件を検討した。第二章では、乳鉢スケールで見出した至適な製造条件を用いて、実機スケール（数百 g）での SD の湿式造粒・乾燥工程を実施した。その後、簡易的に錠剤を調製し、得られた顆粒及び錠剤について、SD の高い溶解性が製剤化の後でも保持可能かを評価した。

実験の部

試薬

Nilvadipine (NIL, 無水物結晶)	相模化成工業
Hypromellose (HPMC, TC-5R)	信越化学工業
Lactose monohydrate 200M (乳糖水和物)	DFE Pharma
Hydroxypropylcellulose (HPC, HPC-L)	日本曹達
Low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC, NBD-022)	信越化学工業
Crospovidone (クロスポピドン)	BASF
Magnesium stearate (ステアリン酸マグネシウム)	Merck
Ethanol (エタノール)	Wako

NIL 及び HPMC の構造式を Fig. 1 に示した。全ての試料は市販品をそのまま使用した。

実験計画及び統計解析

SD を湿式造粒・乾燥により製剤化（顆粒又は錠剤）する際の処方を Table 1 に、実施した各造粒・乾燥条件を Table 2 に示した。まず造粒・乾燥工程のプロセスパラメーターとして、SD 中の NIL の再結晶化・相分離に影響を与えると想定した以下の 4 因子を抽出した（造粒液の量(w/w%), 造粒液の水/エタノール比率 (v/v%), 造粒時間 (min), 乾燥温度 (°C)）。また事前検討により、各パラメーターに対するそれぞれの 2 水準をなるべく広い範囲になり且つ現実的な範囲で、以下のように設定した（造粒液の量：15, 45 w/w%, 造粒液の水/エタノール比率：30/70, 100/0 v/v%, 造粒時間：1, 10 min, 乾燥温度：40, 80°C）。この 4 因子 2 水準の計 16 条件の実験 ($2^4=16$) を統計解析ソフトウェア (SAS, JMP11.2.1.)を用いて、実験計画法に基づき一部実施要因計画にて 8 条件 ($2^{4-1}=8$) に割り付けた (Table 2)。また、各因子の影響を解析するために、各種測定により得られる定量的な値（応答値）を以下のように選定した。SD 顆粒の溶解性の指標として、溶出試験 4 時間時の NIL 濃度 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC (area under the curve) $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ を、物理安定性の指標として 60°C, 3M 保管後の crystallinity (結晶化度) %をそれぞれ選定した。これら応答値を用いて最小 2 乗法より分散分析をすることにより、各因子の変動が誤差による変動に対して有意に応答値（溶解性や物理安定性）に影響を与えるか、並びにどちらの水準が応答値に対してより望ましい効果を与えるかについて解析した。

試料調製法

第一章

固体分散体 (solid dispersion; SD)の調製 (噴霧乾燥法)

NIL 及び HPMC を 1:1 (w/w) になるように秤量し、水/エタノール = 1/3 (v/v) 中に固形分濃度が 0.05 g/mL になるように溶解させた。例えば固形分として 60 g 調製する場合は、NIL 30 g, HPMC 30 g, 水 300 mL, エタノール 900 mL をそれぞれ用意した。まず NIL をエタノールに加温しながら溶解させ、この溶解液に HPMC を加えて湿潤させた後、水を

加えて加温しながら溶解させた。得られた溶液を噴霧乾燥装置 (Buchi, B-290)を用いて、下記の条件にて噴霧乾燥した。

アスピレーター出力 : 70%
試料供給速度 : 約 6 mL/min
インレット温度 : 120°C
アウトレット温度 : 40~60°C

回収部分から噴霧乾燥品を回収した後、真空乾燥機 (ETAC, VT-220)により 25°C, 一晚 2 次乾燥し、NIL/HPMC SD とした。

物理的混合物 (physical mixture; PM)の調製

NIL 及び HPMC を 1:1 (w/w)になるように秤量し、ボルテックスミキサーを用いて 1 分間混合することにより NIL/HPMC PM を調製した。

SD 顆粒の調製 (湿式造粒法)

Table 1 の処方比率になるように SD 及び各種添加剤を秤量し、Table 2 に示す各種条件にて湿式造粒・乾燥を実施した。初めに、秤量した SD 及び各種添加剤を乳棒乳鉢にて軽く混和した後、造粒液として水/エタノール = 3/7 (v/v)又は水のみ、造粒液の量を固形分に対して 15%又は 45% (w/w%)、造粒時間を 1 分又は 10 分で造粒を実施した。造粒後、真空乾燥機(ETAC, VT-220)にて温度 40°C 又は 80°C で乾燥した。乾燥品を 30 メッシュ篩(500 µm)にて篩過後、ステアリン酸マグネシウムを乳棒乳鉢にて混合したものを SD 顆粒とした。

保存安定性評価

SD 顆粒を入れたバイアル瓶を、恒温槽にて 40°C 又は 60°C ・ close の条件で保存した。

第二章

SD 顆粒の調製 (湿式造粒法)

Table 1 の処方となるように SD 及び各種添加剤を秤量し、高速攪拌造粒機 (Powrex, FM-VG-01, 缶体容積 1.5 L)にて造粒した (280 g/batch)。第一章で得られた至適造粒・乾燥条

件を基に、造粒液を水のみ、造粒液の量を固形分に対して 15% (w/w%)、造粒時間を 10 分として造粒を実施した。造粒後、真空乾燥機 (ETAC, VT-220)にて 80°C で乾燥した。乾燥品を 30 メッシュ篩 (500 μm)にて篩過後、ステアリン酸マグネシウムをポリ袋内にて混合したものを SD 顆粒とした。

SD 錠剤の調製 (静圧打錠)

SD 顆粒を約 50 mg 秤量し、静圧打錠ユニット (理研精機, P-16)にて 5 mm の臼杵を用い 400 kgf で静圧打錠することで SD 錠剤を調製した。

測定方法

粉末 X 線回折 (powder X-ray diffraction: PXRD)測定

粉末 X 線回折装置 (PANalytical, ZXDJ01)を用いて、粉末試料をガラスプレートに充填し、試料表面を均一にして測定した。測定条件は以下に示す通りである。Voltage; 45 kV, current; 40 mA, angular range; 5~18°, scanning speed; 4.2°/min⁻¹, radiation source; CuK α , filter; Ni。

熱質量・示差熱 (thermogravimetry-differential thermal analysis: TG-DTA)測定

熱分析システム (SII, TG/DTA6200)を用いて、温度を 30°C から 350°C まで昇温させた時の質量及び熱量変化を測定した。測定条件は以下に示す通りである。尚、融点は onset の値を取得した。Sample weight; ca. 5 mg, N₂ gas flow rate; 300 mL/min, pan; open aluminum pan, heating rate; 10°C/min。

温度変調示差走査熱量 (modulated DSC: mDSC)測定

熱分析システム (TA Instruments, Q2000)を用いて、温度を-30°C から 230°C まで昇温させた時の熱量変化を測定した。測定条件は以下に示す通りである。尚、融点及びガラス転移点は onset の値を取得した。Sample weight; ca. 10~15 mg, N₂ gas flow rate; 50 mL/min, pan; sealed aluminum pan, heating rate; 5°C/min, modulation amplitude; $\pm 2^\circ\text{C}$,

modulation period; 1 min。

溶出試験

小型溶出試験器 (Agilent Technologies, Agilent7010/8000)を用いて、パドル法にて溶出試験を実施した。試験液として人工模擬腸液 FaSSIF (3 mM sodium taurocholate, 0.75 mM lecithin, pH 6.5 phosphate buffer)を 50 mL 用いて、温度 37°C、パドル回転数 50 rpm 条件下で試験を行った。4 時間までの各ポイント (5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120, 240 min) にて採取した試料液を 0.45 μm のフィルターでろ過後、HPLC にて NIL 濃度を定量した。尚、試料は NIL として 10 mg になるよう秤量し、顆粒はそのまま、錠剤は乳鉢にて粉碎後投入した。それぞれの試料について $n = 3$ で測定し、平均値 \pm S.D.を図示した。

HPLC 測定

Waters HPLC 測定ユニット (インジェクターポンプ、カラムオーブン : W2790/5, UV 検出器 : W2487)を用いて、試料液を適切な濃度範囲 (0.5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)になるよう移動相で希釈し NIL 濃度を算出した。他の測定条件は以下に示す通りである。Wavelength : 234 nm, retention time : 1.0 min, column : Imtakt Cadenza CD-C18 (50 \times 3 mm, 3 μm particle size), column temperature : 40°C, sample temperature : 5°C, flow rate : 1.0 mL/min, mobile phase : H₂O with 0.1% TFA (A), CH₃CN with 0.1% TFA (B), グラジエント条件は下記の通りである。

Time (min)	% A	% B
0	35	65
1.50	35	65
1.51	5	95
3.00	5	95
3.01	35	65
3.50	35	65

水分含量測定

ハロゲン水分計 (Mettler-Toledo, HB-43S)を用いて、約 2 g の試料を投入後、90°C にて一定時間の質量減少により乾燥減量 (loss on drying ; LOD)を測定した。

見掛け密度測定

パウダーテスター (ホソカワミクロン, PT-S)を用いて、顆粒のゆるみ見掛け密度及び固め見掛け密度を測定した (カップ容量 : 50 mL)。得られた値から以下の式を用いて圧縮度及び Hausner 比を算出した。

$$\text{圧縮度(\%)} = \frac{\text{固め見掛け密度}\left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right) - \text{ゆるみ見掛け密度}\left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)}{\text{固め見掛け密度}\left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)} \times 100$$

$$\text{Hausner 比} = \frac{\text{固め見掛け密度}\left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)}{\text{ゆるみ見掛け密度}\left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)}$$

崩壊時間測定

崩壊試験機 (TOYAMA, NT-2HSF)を用いて、試験液に水、温度を 37°C、ストローク 30 rpm にて錠剤の崩壊時間を測定した。それぞれの試料について n = 3 で測定し、平均値を表記した。

硬度測定

錠剤硬度計 (PHARMA, PTB301)を用い、錠剤の硬度を測定した。それぞれの試料について n = 3 で測定し、平均値を表記した。

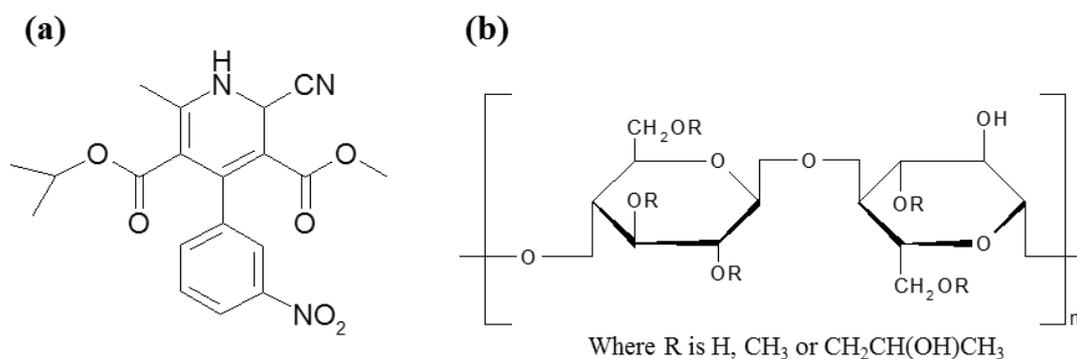


Fig. 1 Chemical structures of **(a)** nilvadipine (NIL) and **(b)** hypromellose (HPMC)

Table 1 Unit formula of solid dispersion (SD) granules

Component	Formulation ratio (w/w%)	Function
SD (NIL/HPMC)	40	Active ingredient
Lactose monohydrate	24	Filler
Hydroxypropylcellulose (HPC)	3	Binder
Low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC)	25	Disintegrant
Crospovidone	7.5	Disintegrant
Magnesium stearate	0.5	Lubricant

Table 2 The 2⁴ fractional factorial design (four factors and two levels) used to investigate the process parameters for wet-granulation

Factor / Level	Amount of granulation liquid (w/w%)	Ratio of water/ethanol in the liquid (v/v%)	Drying temperature (°C)	Granulation time (min)
1	15	30/70	40	1
2	45	100/0	80	10
Experimental batch				
E1	15	30/70	40	1
E2	15	30/70	80	10
E3	15	100/0	40	10
E4	15	100/0	80	1
E5	45	30/70	40	10
E6	45	30/70	80	1
E7	45	100/0	40	1
E8	45	100/0	80	10
NIL crystal granules	30	65/35	60	5

結果・考察

第一章 実験計画法を用いた乳鉢スケールによる 造粒・乾燥パラメーターの評価

第1節 噴霧乾燥法による NIL/HPMC SD の調製

Fig. 1-1 に NIL 結晶, HPMC, NIL/HPMC PM 及び NIL/HPMC SD の PXRD パターンを示した。NIL 結晶においては, $2\theta = 9.9^\circ, 10.1^\circ, 11.5^\circ, 13.2^\circ, 13.7^\circ, 14.6^\circ$ に intact として用いた NIL 無水物結晶由来のピークが観測され, HPMC においては非晶質特有のハローパターンを示した。また, NIL/HPMC PM の PXRD パターンにおいては, NIL 結晶由来のピークが観測された一方, NIL/HPMC SD のパターンにおいては, NIL 結晶のピークが消失し, 非晶質特有のハローパターンが示された。よって, 今回の噴霧乾燥条件において, SD 中で NIL は非晶質状態で存在することが確認された。

Fig. 1-2 に NIL/HPMC SD の TG-DTA 曲線を示した。TG 曲線では, $50\sim 150^\circ\text{C}$ の範囲の質量減少が 0.1%程度と非常に少ない値であった。このことから, 25°C ・真空下で一晩乾燥した二次乾燥条件で, 溶媒(水又はエタノール)の残存はほとんどないことが確認された。また, 仮にこの質量減少が全てエタノールだとしても, 残留溶媒の値としては 1,000 ppm 程度となる。これはエタノールの international conference on harmonization (ICH) クライテリアである 5,000 ppm を下回る値のため問題ないと判断される。

さらに, SD 中のガラス転移点 (glass transition temperature; T_g) を評価することを目的に mDSC 測定を実施した (Fig. 1-3 及び 1-4)。通常の DSC 測定ではヒートフロー曲線が得られるが, mDSC 測定では温度変調の操作によりこれを可逆成分 (reversing heat flow) と非可逆成分 (non-reversing heat flow) に分離出来る。可逆ヒートフロー曲線には主にガラス転移や融解ピークのみが検出され, ガラス転移と共にエンタルピー緩和や溶媒の脱離

などが起こる場合においても、正確に T_g を検出することが出来る。Fig. 1-3 には SD の構成成分である NIL 単独の非晶質及び HPMC の可逆ヒートフロー曲線を示した。NIL 単独の非晶質は、NIL 結晶を mDSC 装置内で室温から 200°C まで 5°C/min で昇温した後、-30°C まで 50°C/min で急冷することで調製し、そのまま測定に供した。結果より、NIL 単独の非晶質としては 43.8°C 付近に T_g が観察され(Fig.1-3a)、HPMC では 140.6°C 付近に T_g が観察された(Fig.1-3b)。尚、これらの T_g はそれぞれ文献で報告されている値と近いことを確認された。Fig. 1-4 には NIL/HPMC SD の可逆ヒートフロー曲線及びヒートフロー曲線を示した。可逆ヒートフロー曲線にて観測された SD の T_g は 51.8°C 付近であり、NIL 及び HPMC の単独の T_g とは異なる値を示した。またそれぞれ単一成分に由来する T_g は観測されなかった。Utracki らは混合物の DSC 曲線において単一のピークが認められた場合には、10-50 nm の範囲内で両成分が相溶（互いが分子レベルで均一に分散している）であることを報告している⁴²⁾。よって本結果より、SD 中において NIL と HPMC は 10-50 nm 以内において相溶であると推察された。またヒートフロー曲線では、140°C 付近に NIL 結晶化による発熱のピークまた 156°C 付近に NIL 結晶の融解による吸熱ピークが観測された。NIL には 3 種類の結晶多形(無水物、一水和物、脱水和水物)があることが報告されており、本研究で intact として用いたのは、170°C 付近の融点を示す無水物である。これまでに一水和物と脱水和水物の DSC 測定曲線では、いずれも 150°C 付近に融解ピークが認められることが報告されている⁴³⁾。これは一水和物中の水が DSC 測定の加温中に脱離し、脱水和水物として融解するためである。今回の NIL/HPMC SD の結晶化後の融解ピークは 156°C 付近であったことから、NIL/HPMC SD 中の NIL 非晶質は DSC 測定の昇温過程において intact の無水物ではなく、脱水和水物として結晶化・融解したと考えられた。

Fig. 1-5 には NIL 結晶及び NIL/HPMC SD の溶出プロファイルを示した。本試験において、人の消化管内での溶解挙動を模擬できるように溶出試験液として人工模擬腸液である FaSSIF (37°C)を用いた。結果より、NIL 結晶は試験開始 5 分でほぼ平衡状態に達し、4 時

間後の NIL 濃度は 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。一方, NIL/HPMC SD では 30 分後に NIL 濃度 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度の過飽和状態を示し, その後 NIL の再結晶化に伴い NIL 濃度は緩やかに減少したものの, 4 時間後においても NIL 濃度は 48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と NIL 結晶と比べて有意に高い値を示した。以上の結果より, 噴霧乾燥法にて調製した NIL/HPMC SD では NIL は HPMC 中に相溶しており, また良好な溶解性を示したことから, 本研究の主目的である SD の製剤化検討に使用する SD に適したものであると判断し, 以降の製剤化検討に供した。

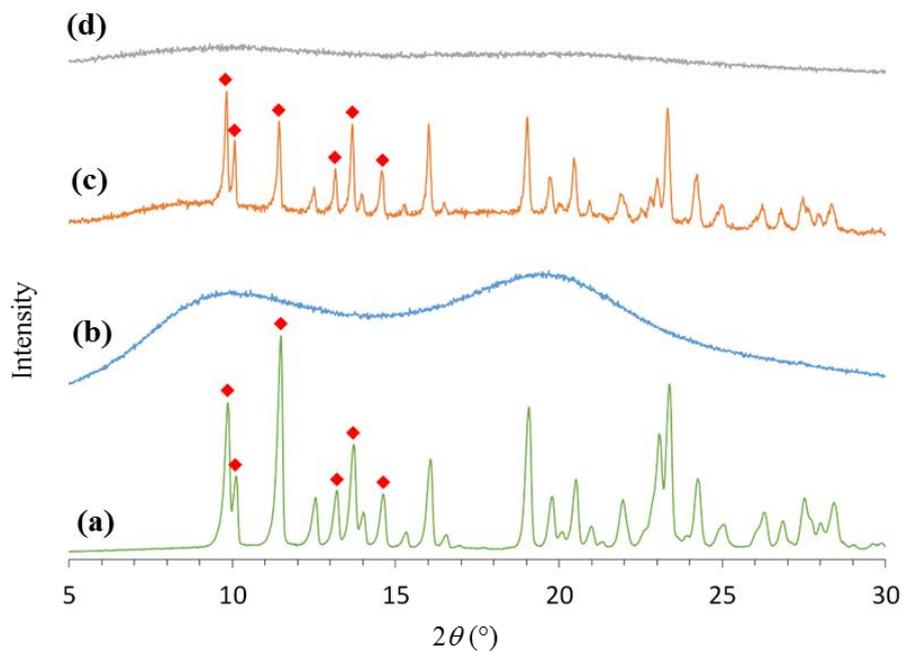


Fig. 1-1 Powder X-ray diffraction (PXRD) patterns of (a) NIL crystal, (b) HPMC, (c) NIL/HPMC physical mixture (PM) and (d) NIL/HPMC SD. The diffraction peaks are marked for NIL (red rhombus).

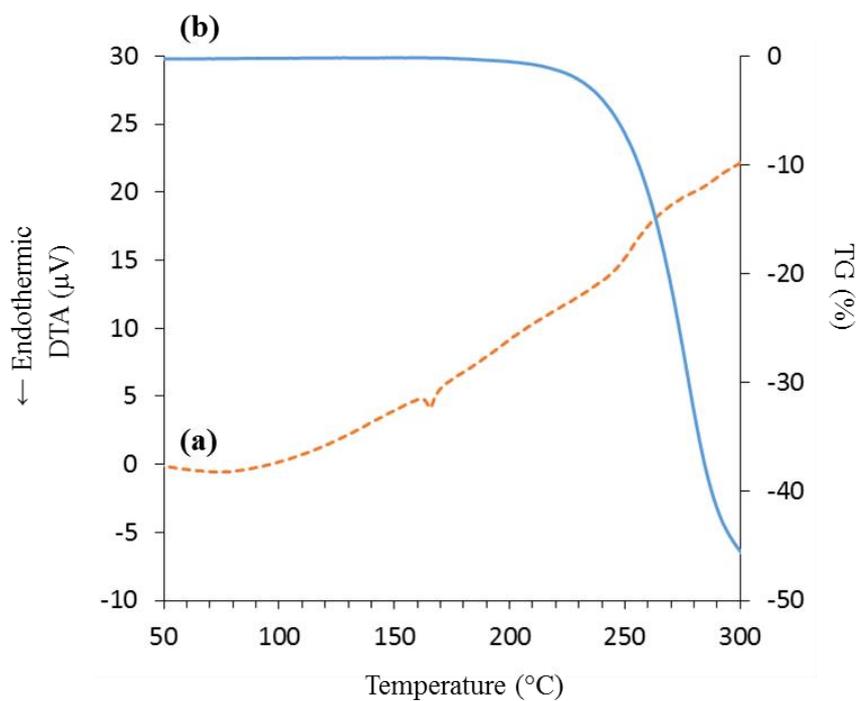


Fig. 1-2 (a) Differential thermal analysis (DTA) and (b) thermogravimetry (TG) curves of NIL/HPMC SD

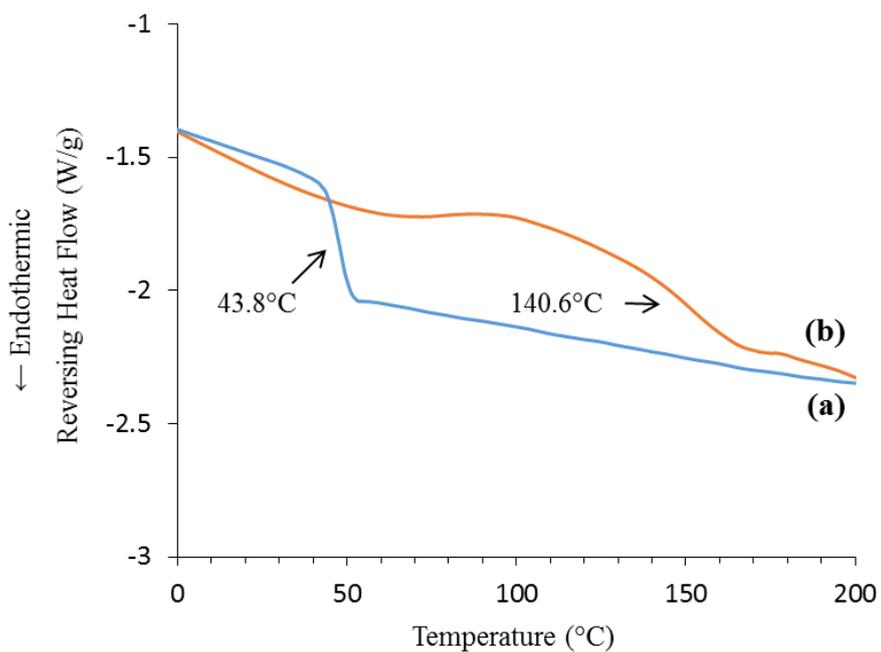


Fig. 1-3 Reversing heat flow thermograms of (a) amorphous NIL and (b) HPMC

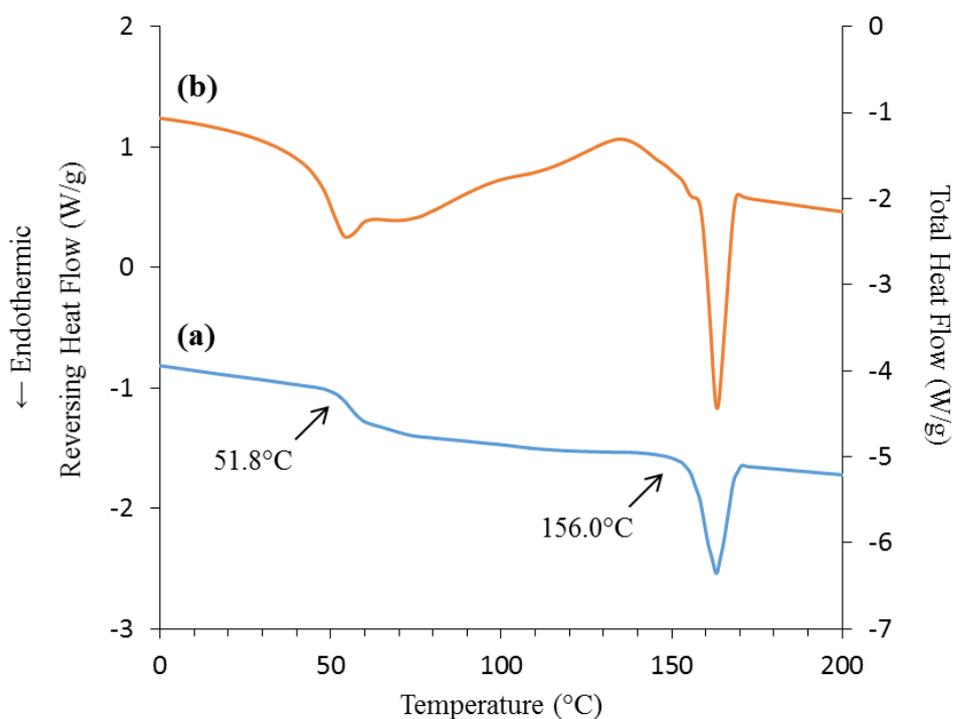


Fig. 1-4 Thermograms of (a) reversing heat flow and (b) total heat flow of NIL/HPMC SD

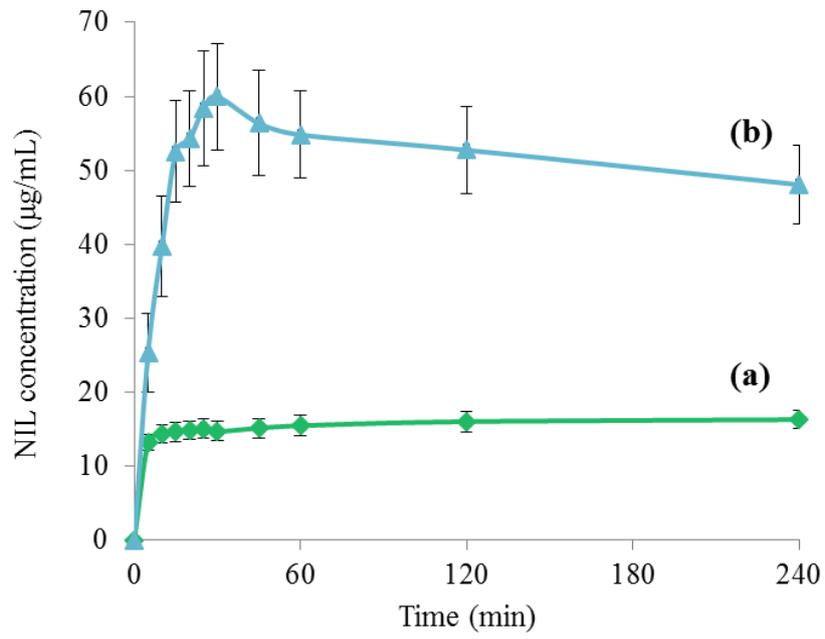


Fig. 1-5 Dissolution profiles of **(a)** NIL crystal and **(b)** NIL/HPMC SD (n = 3, mean \pm S.D.)

第2節 実験計画の策定

SD 製剤の処方設計

まず製剤の処方を決めるにあたり、本研究では最終的に SD を錠剤化する計画であるため、その錠剤特性（硬度や崩壊性等）が良好になるような処方を選定する目的で予備検討を実施した。ここで、NIL 含量を 20%と設定した（NIL/HPMC SD として 40%）ため、HPMC も製剤中に同量の 20%と多く含まれることとなり、錠剤の崩壊性が悪くなることが懸念された。そこで、十分な錠剤の崩壊性が得られる崩壊剤の組成について検討した。結合剤として HPC 3%、賦形剤として乳糖水和物（比率はその他添加剤と足して 100%になるよう調整）は固定し、崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、L-HPC、クロスポピドンの 3 種類を単独あるいは組み合わせて用いた。乳棒乳鉢にて湿式造粒・乾燥・篩過・ステアリン酸マグネシウム配合を経て、静圧打錠機にて 5 mm 錠 (50 mg)を調製し錠剤物性を評価した。その結果、崩壊時間約 6 分、硬度 41 N と良好な錠剤特性が得られた L-HPC 25%、クロスポピドン 7.5%を崩壊剤として含む処方 (Table 1)を選択した。

実験計画デザイン

続いて、造粒・乾燥工程時のプロセスパラメーターとして、SD 中の NIL の再結晶化・相分離に影響を与えると想定した以下の 4 因子を抽出した（造粒液の量(w/w%)、造粒液の水/エタノール比率 (v/v%)、造粒時間 (min)、乾燥温度 (°C)) (Table 2)。また、実験計画法に基づき 4 因子 2 水準の一部実施要因計画を策定し、計 8 条件をそれぞれ割り当てた (E1~E8)。上下 2 水準は、事前いくつかの条件にて予備検討を行い、実際に試料の調製が可能かつなるべく広い範囲となるように設定した。各パラメーターに対する 2 水準は以下の通りである（造粒液の量：15, 45 w/w%、造粒液の水/エタノール比率：30/70, 100/0 v/v%、造粒時間：1, 10 min、乾燥温度：40, 80°C）。また、比較として原薬に NIL 結晶を用いて造粒・乾燥操作を実施したものを NIL 結晶顆粒とした。ここで各パラメーターの条件とし

ては、上記 2 水準の中間の値を採用した（造粒液の量：30 w/w%，造粒液の水/エタノール比率：65/35 v/v%，造粒時間：5 min，乾燥温度：60°C）。また応答値として、溶出試験 4 時間後の NIL 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 及び AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)，保存安定性試験 (60°C) の 3M 経過時点の NIL の結晶化度 (%) の 3 つの値を用いて各パラメーターの要因効果を解析した。

第 3 節 SD 顆粒の物性評価

選定した処方及び製造条件で、乳棒乳鉢を用いて約 6 g/batch の湿式造粒・乾燥を実施し、NIL/HPMC SD を顆粒化した。Fig. 1-6 に SD 顆粒 (E1-E8) の PXRD パターンを、また Fig. 1-7 には本研究で用いた各種添加剤の PXRD パターンを示した。各種添加剤の PXRD パターンにおいて、HPC、クロスポピドン及び L-HPC は非晶質特有の回折パターンを示した。一方、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムではそれぞれの結晶に由来するピークが認められたものの、NIL 結晶に特徴的な $2\theta = 9.9^\circ, 11.5^\circ, 13.7^\circ$ 等のピークはそれらの添加剤特有のピークと重複しないことが確認され、製剤中でも NIL の結晶ピークが確認できることが示された。ここで Fig. 1-6 において、SD 顆粒 E3, E4, E7, E8 の回折パターンには NIL 結晶由来のピークは確認されず、湿式造粒・乾燥工程においても NIL が再結晶化せず、非晶質状態を維持していることが示された。これに対し、SD 顆粒 E1, E2, E5, E6 の回折パターンにおいては、NIL 結晶由来のピークが認められ、湿式造粒・乾燥工程中で NIL が再結晶化したことが明らかとなった。ここで、再結晶化した NIL ピークは、NIL intact（無水物結晶）のピークと新たなピーク ($2\theta = 10.7^\circ, 10.9^\circ, 11.8^\circ, 13.5^\circ$) の重ね合わせであった。過去の文献と比較した結果、新たな NIL ピークの 2θ は NIL 一水和物結晶の特徴的なピークのものとは一致した⁴³⁾。すなわち、SD 顆粒 E1, E2, E5, E6 は湿式造粒・乾燥工程中で intact として用いた NIL 無水物だけでなく、一水和物としても再結晶化したことが明らかとなった。NIL が再結晶化した SD 顆粒の調製条件を見ると、いずれも造粒液の水/エタノール比率 (v/v%) が低い条件、つまりエタノールが入っている条件であった。NIL のエタ

ノールへの溶解度は 10~30 mg/mL 程度と水への溶解度 (<0.1 mg/mL) に比べて非常に高いため、造粒液として用いたエタノールに SD 中の NIL が一部溶解し、乾燥過程でのエタノールの蒸発に伴い NIL が再結晶化したと考察した。また別の理由としては、エタノールの T_g (約 -175°C) が水の T_g (約 -136°C) に比べて低いため⁴⁾、エタノールの方が SD の T_g を下げる効果がより強く、NIL の再結晶化を促した可能性がある。また、これらの造粒溶媒ではエタノール 70%に加えて水が 30%含まれているため、NIL の一部が一水和物として析出したものと考察した。この結果から、SD の製剤化に用いる造粒液には薬物が溶けにくい貧溶媒 (NIL の場合は水) の方が適していると考えられた。

Fig. 1-8 には各 SD 顆粒の溶出プロファイルを示した。PXRD パターンにおいて NIL 結晶が認められた SD 顆粒 E1, E2, E5, E6 は、いずれも低い溶解性を示した。またその中でも特に NIL 結晶ピークが強く認められた E5 の 4 時間後の NIL 濃度は、NIL 結晶を用いて調製した NIL 結晶顆粒と同程度の低い値を示した。一方、PXRD パターンにおいて NIL 結晶が認められなかった SD 顆粒 E3, E4, E7, E8 においては、NIL 結晶と比べて有意に高い溶解性を示した。興味深いことに、SD 顆粒 E3, E4 においては 4 時間後の NIL 濃度は同等であるが、SD に比べて初期の溶出速度及び C_{max} は顕著に改善された。一般に噴霧乾燥法により調製された SD は粒子径が小さく (< 20 μm)、濡れ性が悪いことが知られている。よって、顆粒化することで粒子径が大きくなり、SD の低い濡れ性が改善され、水中での分散性が向上した結果、NIL の溶出速度が上昇したと考察した。また、溶出が改善された E1, E2, E3, E4 各 SD 顆粒では、その溶出プロファイルに差が認められた。この要因として、各 SD 顆粒内に PXRD 測定で検出できなかった微量の NIL 結晶、あるいはポリマーマトリクス中に均一に分散していない NIL 単独の非晶質成分の存在 (相分離) が推察された。すなわち NIL のこのような成分が、溶出と同時に起こる過飽和状態からの結晶析出・成長過程を促したと考察した。尚、本研究で用いた PXRD 装置における NIL の回折ピーク ($2\theta = 9.9^{\circ}$) の検出感度は、結晶として 1%程度ということを確認している。今回調製した SD 顆

粒は NIL を 20%しか含有していないため、SD 顆粒中の NIL 非晶質が 5%以上結晶化しないと検出できないこととなる。また、微量な結晶成分及び NIL 単独の非晶質成分を検出する方法の一つとして DSC 測定が挙げられるが、SD 顆粒中には他の添加剤が多く含まれており、添加剤の熱的挙動に影響を受け微細な変化は検出できないことが考えられたため、今回は測定に至らなかった。

ここで、各 SD 顆粒の造粒・乾燥条件が溶出プロファイルに与える影響についてさらに詳細に考察する。SD 顆粒 E3, E4 と E7, E8 を比較すると、溶出プロファイルで C_{max} の高い E3, E4 は造粒液の量が低い条件 (15 w/w%)であった。よって、造粒液の量を少なくして造粒した方が、NIL 再結晶化及び NIL と HPMC の相分離をより抑えて造粒することが出来ることが示唆された。また、造粒液の量は同じである SD 顆粒 E3 と E4 及び E7 と E8 を比較すると、乾燥温度をより高い条件 (80°C)で行った E4 及び E8 の方が NIL の溶解性が高くなった。本検討においては、プラセボを用いた予備検討で各乾燥温度における乾燥時間を水分含量 (LOD) が 4%以下になるまでと設定したため、乾燥温度 80°C の方が 40°C と比べて乾燥時間が短い。よって、高温の条件では SD 顆粒が湿性末で存在する時間つまり水に暴露されている時間が短くなるため、たとえ乾燥温度が SD の T_g より高い条件であっても、NIL 再結晶化・相分離をより抑えながら乾燥することが出来たと推察した。

次に、各 SD 顆粒の造粒・乾燥条件が物理安定性に与える影響について評価した。各 SD 顆粒の再結晶化挙動の差を短期間で検出することを目的に、各 SD を 60°C・close (NIL/HPMC SD の T_g より高い温度)にて保存後、PXRD 測定を実施した。Fig. 1-9 には SD 顆粒 E1 及び E6 の initial, 60°C・2W 保管後及び 60°C・3 M 保管後の PXRD パターンを示した。Initial では E1 においては NIL 一水和物由来のピークが、E6 においては NIL 一水和物及び無水物のピークが観測されたのに対し、60°C・2W では一水和物のピークが減少し、無水物のピークが増加する現象が認められた。そして、60°C・3 M では一水和物のピークは全て消失し、再結晶後のピークは全て無水物由来のピークとなった。このことから、

60°C の保存により SD 顆粒中の一水和物はすべて無水物に結晶転移したものと考えられた。これは NIL 一水和物を湿度の低い条件下（例えば 40°C・22%RH）で保存すると全て脱水和物に転移し、脱水和物はさらにその後無水物に転移するという報告と一致する⁴³⁾。以上より、60°C・3M の保存において各 SD 顆粒はいずれも intact である NIL 無水物のピークのみを示したことから、次節に示すように、各 SD 顆粒の再結晶化挙動の差について定量的な値の算出を試みた。尚、SD 顆粒 E4 を 40°C・close にて 6M 保存後、PXRD 測定を実施した結果からは再結晶化のピークは認められておらず、SD の T_g より低い温度では十分に物理的に安定であることが示された。

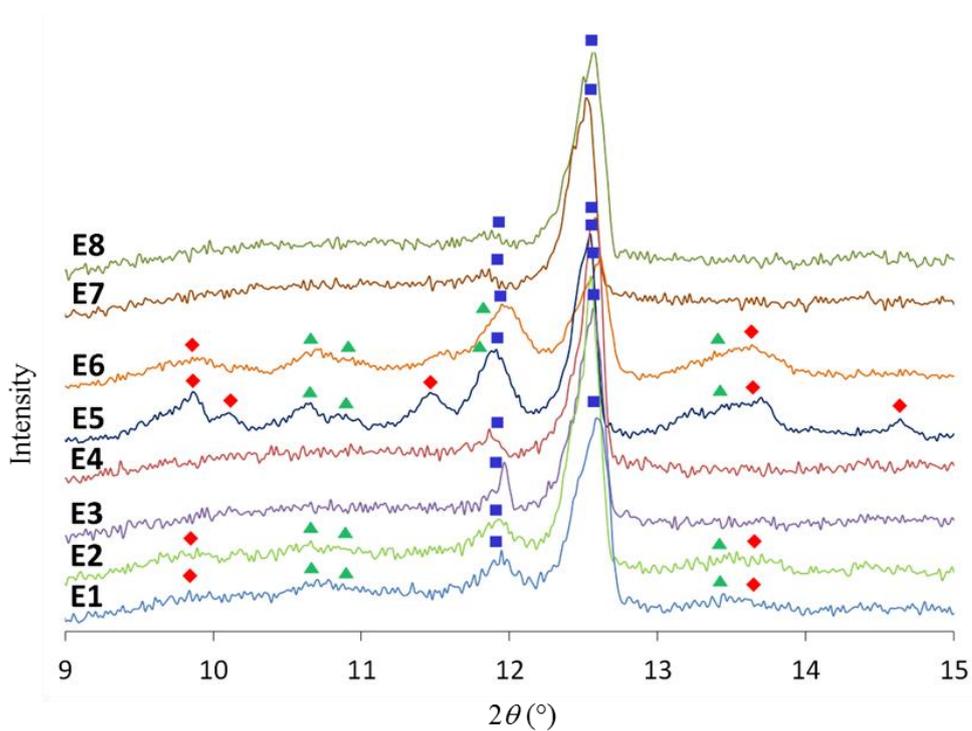


Fig. 1-6 PXR D patterns of NIL/HPMC SD granules (E1~E8 granules). The diffraction peaks are marked for NIL (red rhombus), lactose monohydrate (blue square), and NIL monohydrate (green triangle).

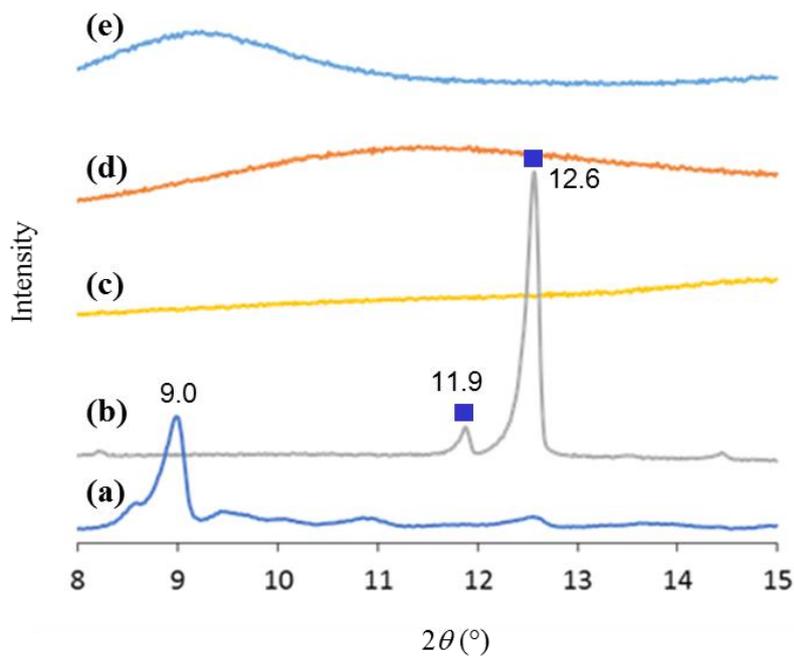


Fig. 1-7 PXR D patterns of (a) magnesium stearate, (b) lactose monohydrate, (c) L-HPC, (d) crospovidone, and (e) HPC. The diffraction peaks are marked for lactose monohydrate (blue square).

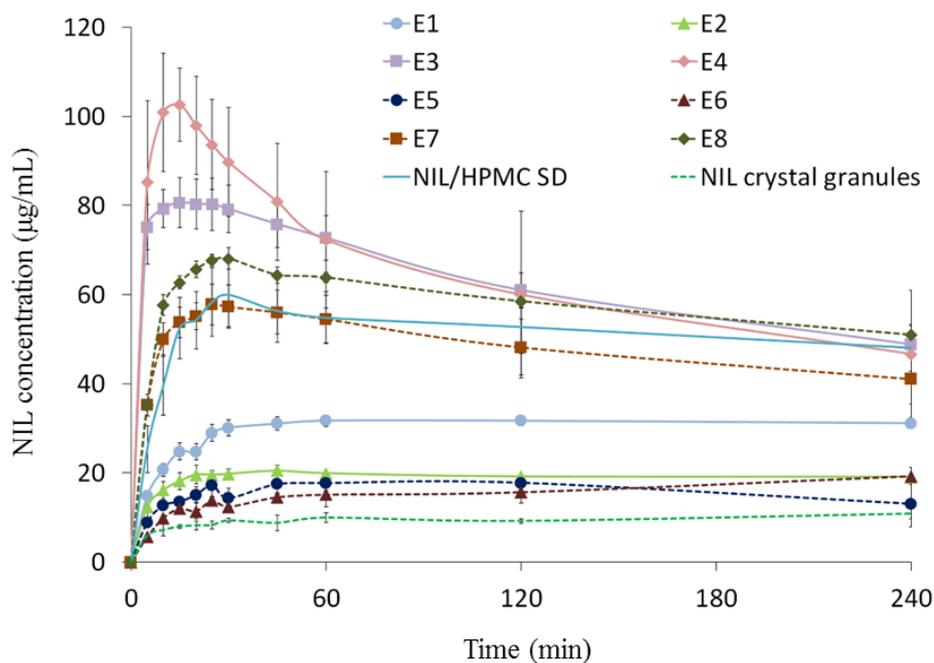


Fig. 1-8 Dissolution profiles of NIL crystal granules and NIL/HPMC SD granules (n = 3, mean ± S.D.)

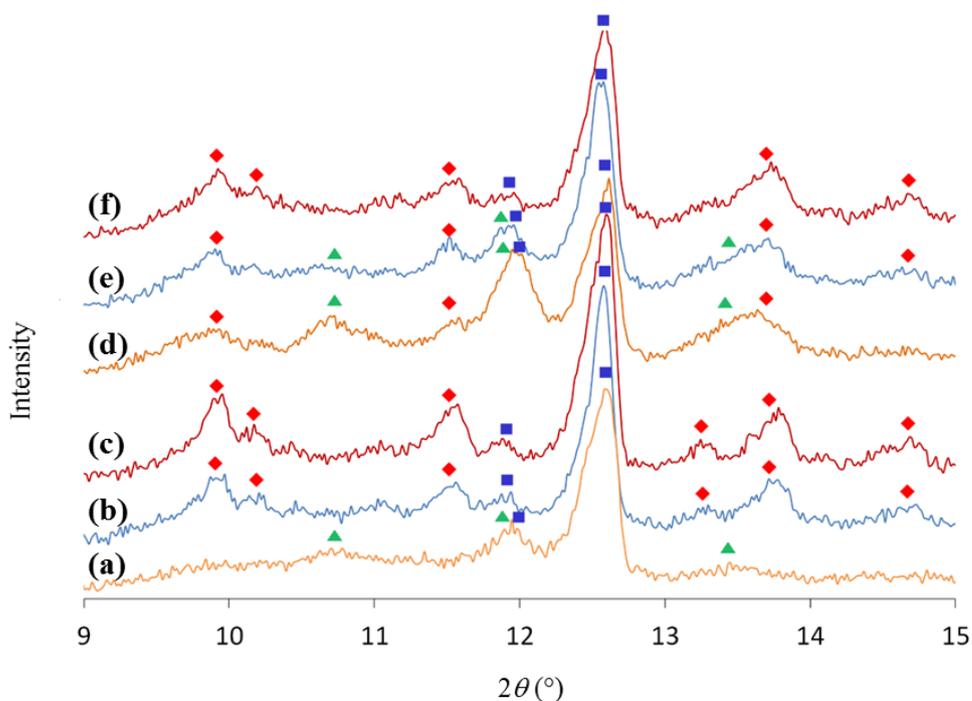


Fig. 1-9 PXRD patterns of (a) E1 granules, (b) E1 granules stored at 60°C for 2 weeks, (c) E1 granules stored at 60°C for 3 months, (d) E6 granules, (e) E6 granules stored at 60°C for 2 weeks, and (f) E6 granules stored at 60°C for 3 months. The diffraction peaks are marked for NIL (red rhombus), lactose monohydrate (blue square), and NIL monohydrate (green triangle).

第4節 造粒・乾燥パラメーターの要因効果の評価

前節の PXRD 測定及び溶出試験の結果より、NIL の溶解性及び物理安定性が各製法パラメーターに大きく影響を受けることが明らかとなった。そこで、各製法パラメーターが溶解性及び物理安定性に与える要因効果について統計的手法による解析を試みた。ここで、PXRD 測定から物理安定性の定量的な値を取得する目的で、各 SD 顆粒中の NIL 結晶化度の定量を試みた。前述の通り、NIL 結晶由来のピークのうち $2\theta = 9.9^\circ, 11.5^\circ, 13.7^\circ$ は他の添加剤由来の回折ピークとの特異性が確認されていたため、これらのピークのピーク強度 (peak intensity) を用いて NIL 結晶化度算出に用いる検量線作成を試みた。

Fig. 1-10 には 1~8% (w/w%) の NIL 無水物結晶を含む各種添加剤との PM の PXRD パターンを示した。また Fig. 1-11 には、x 軸に PM 中の NIL 結晶含量 (w/w%) を、y 軸に $2\theta = 9.9^\circ, 11.5^\circ, 13.7^\circ$ のピーク強度 (cps) をプロットしたグラフを示した。各ピークについて検量線を作成したところ、 $2\theta = 9.9^\circ$ のピークを用いた検量線が中でも最も R^2 値が高かったため、本検量線を NIL 結晶化度 (%) の算出に用いることとし、SD 顆粒中の NIL の結晶化度 (%) を以下の式(1)により算出した。

$$\text{NIL crystallinity (\%)} = \text{Calc. NIL crystal (\%)} \times \frac{100}{\text{NIL content in SD granules}} \quad (1)$$

ここで、Calc. NIL crystal は検量線から求めた NIL 結晶含量 (w/w%) の計算値、NIL content in SD granules は製剤中の NIL の含量 (ここでは 20w/w%) をそれぞれ指す。各 SD 顆粒の PXRD 測定の結果から、 $2\theta = 9.9^\circ$ の回折ピークのピーク強度より NIL 結晶含量 (w/w%) を算出し、式(1)に代入することで各 SD 顆粒中の NIL 結晶化度 (%) を算出した。本検量線は NIL 無水物を用いた検量線であるため、今回の NIL 結晶化度の算出に用いるサンプルは、無水物のピークのみが検出された $60^\circ\text{C} \cdot 3\text{M}$ 保管後の SD 顆粒とした。

Table 1-1 には応答値として用いた 3 つの値 (溶出試験 4 時間後の NIL 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)),

AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)及び $60^\circ\text{C} \cdot \text{close}$ 保管後 (3M)の NIL 結晶化度(%) の測定結果一覧を示した。前節において、 $60^\circ\text{C} \cdot \text{close}$ 保管後にいずれの SD 顆粒も再結晶化した NIL 無水物を含むことを述べたが、結果を見ると各 SD 間において NIL 結晶化度つまり物理安定性は異なることが示された。例えば、他の条件は同じで乾燥温度だけが 80°C と高い SD 顆粒 E2, E4, E6, E8 の方が、それぞれ E1, E3, E5, E7 と比べて NIL 結晶化度が低い結果となった。一般的には熱により再結晶化が促されることが想定されるため、低い乾燥温度の方が非晶質状態を保つために適していると考えられる。一方、Paudel らは噴霧乾燥により naproxen/polyvinylpyrrolidone K25 SD を調製する際に、インレット温度を 40°C に設定して調製した SD より、 120°C に設定して調製した SD の方が物理安定性は高かったと報告している⁴⁵⁾。また前述の予備検討において、乾燥温度が高い方が同程度の水分含量値まで乾燥させるのに乾燥時間は短く済むことが分かっている。よって、乾燥工程において乾燥温度が高く乾燥時間が短い方が NIL 再結晶化・相分離を抑え、その後の 60°C 保管における再結晶化・結晶成長をより抑えることが出来たものと推察した。

Table 1-2 には、これら 3 つの応答値の結果から最小 2 乗法にて解析した 4 つの要因効果を纏めた。結果より、造粒液の量、造粒液の水/エタノール比率は NIL 溶解性に有意に、また乾燥温度は物理安定性に有意に影響を与えることが明らかとなった。また今回の結果からは、造粒時間は検討した範囲 (1~10 min)では、NIL 溶解性及び物理安定性に影響を与えないことが明らかとなった。さらに、各パラメーターにおいてどちらの水準が SD の製剤化により好ましいかを比較すると、以下の通りとなった。①造粒液の量は少ない方が、②造粒液の水/エタノール比率は高い方が (すなわちエタノール比率が少ない方が)、③乾燥温度は高い方が、より SD の特性を維持したまま造粒・乾燥できることが明らかとなった。本検討の中でこれら全てに該当する条件で調製した顆粒は E4 であったが、E4 はその他 SD 顆粒の中でも高い溶解性及び高い物理安定性を示しており、本考察を裏付ける結果であった。

一般的に、SD は結晶に比べて低い物理安定性から製剤化が困難であると考えられており、

水の影響で SD の T_g が下がり、再結晶化が促されるという報告が多くなされている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。そのような観点から、SD を顆粒化する際に水を使用しない乾式造粒法が近年注目を集めてきている。しかし、日本においては湿式造粒法が依然として主流の造粒法と考えられており、湿式造粒法にて SD を製剤化出来れば、各製薬会社の既存の設備ラインナップや蓄積された知識・技術を活かせるという利点がある。本検討の結果より、造粒液の種類、造粒液の量及び乾燥温度（水分暴露時間）が制御すべき重要なプロセスパラメーター（potential critical process parameter: pCPP）であることが明らかとなり、造粒液に水のみを選択し、出来る限り造粒液の量を減らし、乾燥温度を高くするなど水の暴露を極力抑える形で造粒・乾燥をすることにより、湿式造粒であっても SD の製剤化は可能であると結論付けた。

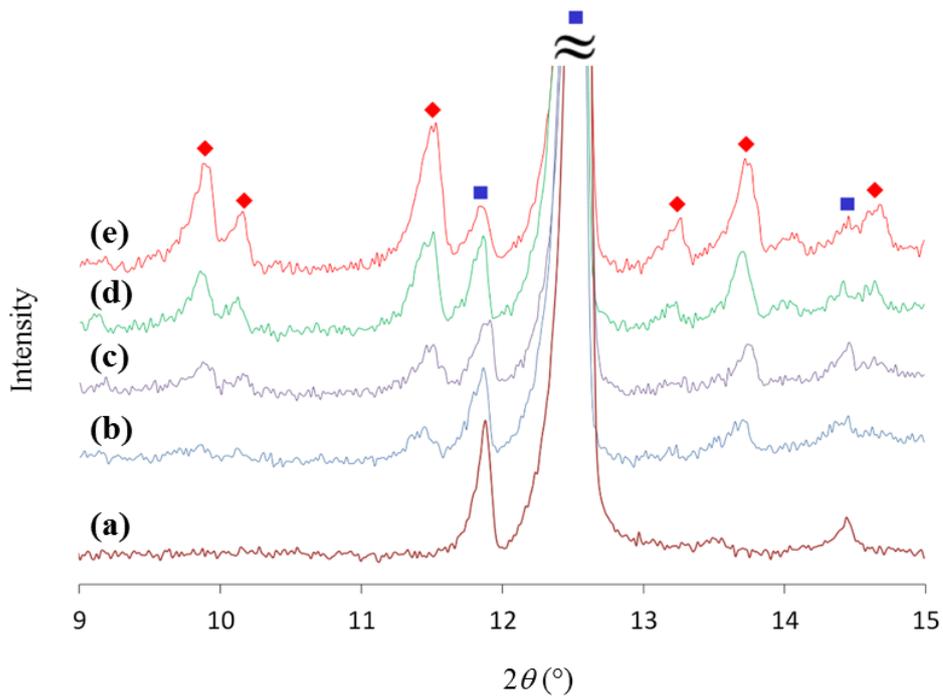


Fig. 1-10 PXR D patterns of (a) lactose monohydrate and (b-e) NIL crystal/excipient PMs with NIL percentages of (b) 1%, (c) 2%, (d) 4%, and (e) 8%. The diffraction peaks are marked for NIL (red rhombus) and lactose monohydrate (blue square).

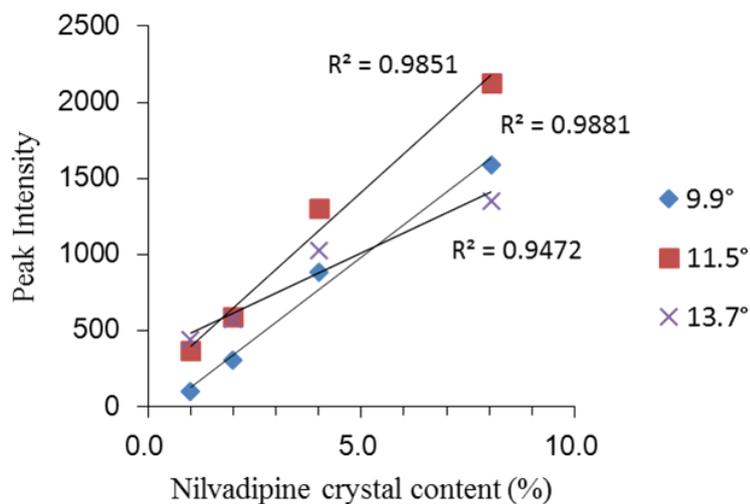


Fig. 1-11 Calibration curves of NIL crystal/excipients PMs

Table 1-1 Quantitative values for NIL dissolution profile and physical stability in SD granules

Experimental batch	Dissolution profile		Physical stability
	NIL concentration at 4h ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	NIL crystallinity(%) (60°C, 3M)
E1	31.2	7249.9	35.1
E2	19.1	4562.2	24.8
E3	48.8	15059.9	26.4
E4	46.7	15424.7	24.6
E5	13.1	3798.5	31.5
E6	19.3	3749.0	25.9
E7	41.0	11517.4	29.6
E8	51.0	13810.6	23.5

Table 1-2 Effects of the four factors on the response values for NIL concentration at 4 h, AUC, and NIL crystallinity in SD granules stored at 60°C for 3 months

	Amount of granulation liquid (w/w%)	Ratio of water/ethanol in the liquid (v/v%)	Drying temperature (°C)	Granulation time (min)
Response values	Low: 15 High: 45	Low: 30 High: 100	Low: 40 High: 80	Low: 1 High: 10
NIL concentration at 4h	N.E.	High**	N.E.	N.E.
AUC	Low*	High**	N.E.	N.E.
NIL crystallinity (60°C, 3M)	N.E.	N.E.	High**	N.E.
Optimal condition	Low	High	High	N.E.

N.E. : not effective

*: more effective in maintaining the amorphous property (P<0.05)

**: more effective in maintaining the amorphous property (P<0.01)

第二章 実機スケールによる至適造粒・乾燥条件の検証

第一章の乳鉢スケール(数 g)により得られた至適な製造条件を用いることにより、実機スケール(数百 g)においても、SD の特性を維持したまま製剤化が出来るかについて検証した。Table 1 の処方比率で仕込み量を 280 g として、高速攪拌造粒機 (Powrex, FM-VG-01, 缶体容積 1.5 L) を用いて SD の湿式造粒・乾燥を以下の条件で実施した (造粒溶媒：水，固形分に対する造粒液の量：15 w/w%，乾燥温度：80°C，造粒時間：10 min)。また，得られた SD 顆粒を 5 mm の臼杵を用い 400 kgf で静圧打錠することで，SD 錠剤を調製した。比較対象として，SD の代わりに NIL 結晶と HPMC を同量添加した処方と同様の造粒・乾燥工程を行い，NIL 結晶顆粒及び錠剤を調製した。

Table 2-1 に NIL 結晶及び NIL/HPMC SD の顆粒及び錠剤の物性 (ゆるめ・固め見掛け密度，圧縮度，Hausner 比，崩壊時間及び硬度) を示した。結果より，どちらの製剤においても十分な顆粒及び錠剤物性を示した。

Fig. 2-1 には NIL 結晶, NIL 結晶顆粒及び NIL/HPMC SD 顆粒の PXRD 回折パターンを示した。NIL 結晶顆粒は NIL 結晶由来のピークが観測されたのに対し，SD 顆粒の方では結晶由来のピークは観測されなかった。以上より，本条件においては，実機スケールにおいても湿式造粒・乾燥工程中で NIL は再結晶化しないことが示された。

Fig. 2-2 には NIL 結晶顆粒，NIL/HPMC SD 顆粒及び SD 錠剤の溶出プロファイルを示した。NIL 結晶顆粒は NIL 結晶と同程度の NIL 溶解性に留まるのに対し，SD 顆粒及び SD 錠剤は NIL 結晶顆粒と比べて高い溶解性を示した。また，SD 顆粒と SD 錠剤の溶出プロファイルに差は認められなかったため，今回実施した打錠条件では SD からの NIL 溶解性に影響を及ぼさないことが明らかとなった。一般に打錠や粉碎のようなメカノケミカルストレスは結晶を非晶質化させる方向に働くことが知られている。よって，顆粒化 (造粒工程)

で非晶質を充分維持することが出来れば、続く打錠工程における再結晶化は問題にならないことが推察される。ただし、今回は静圧打錠を行ったが、連続打錠の際には局所的に熱がかかることが知られているため、熱への影響は注意する必要がある。ここで、SD 顆粒及び錠剤は NIL 結晶と比べて高い NIL 溶解性を維持していた一方、該当する条件で乳鉢スケールにて調製した SD 顆粒 E4 と比べると初期の NIL 溶出の立ち上がり・過飽和に大きな差が認められた。実機の製造プロセスにおいては、造粒後から乾燥工程に進むまでの操作に乳鉢スケールに比べて時間がかかり、また乾燥効率も悪いため同じ乾燥温度でも乾燥時間が 45 分と比較的長かった (E4 の乾燥時間は 25 分)。このことが乳鉢スケールに比べて長い水の暴露時間、ひいては微量の NIL 再結晶化・相分離を引き起こしたと推察した。よって、実機での製造の際には水の暴露時間を管理することが SD の特性を保つ上で重要であると考えられた。

得られた結果より、改善の余地はあるものの実機スケールにおいても、プロセスパラメータを適切に制御し湿式造粒・乾燥工程を実施すれば、SD の溶解性改善効果を維持したまま製剤化 (顆粒及び錠剤化) が可能であることが示された。

Table 2-1 Formulation properties of granules and tablets made of NIL crystal or SD

	Granules property				Tablets property	
	Bulk density (g/cm ³)	Tapped density (g/cm ³)	Compressibility (%)	Hausner ratio	Disintegration time (min)	Hardness (N)
NIL crystal granules/tablets	0.477	0.586	18.6	1.23	4.8	34.2
NIL/HPMC SD granules/tablets	0.358	0.472	24.2	1.32	6.0	53.9

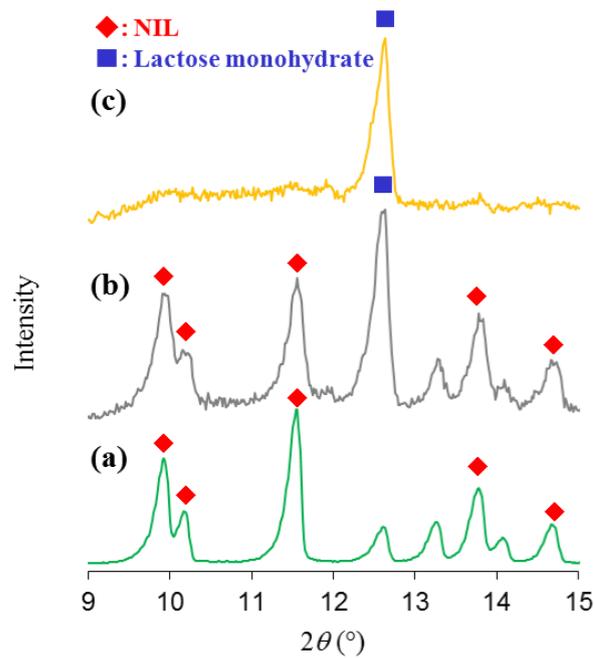


Fig. 2-1 PXR D patterns of **(a)** NIL crystal, **(b)** NIL crystal granules and **(c)** NIL/HPMC SD granules. The diffraction peaks are marked for NIL (red rhombus) and lactose monohydrate (blue square).

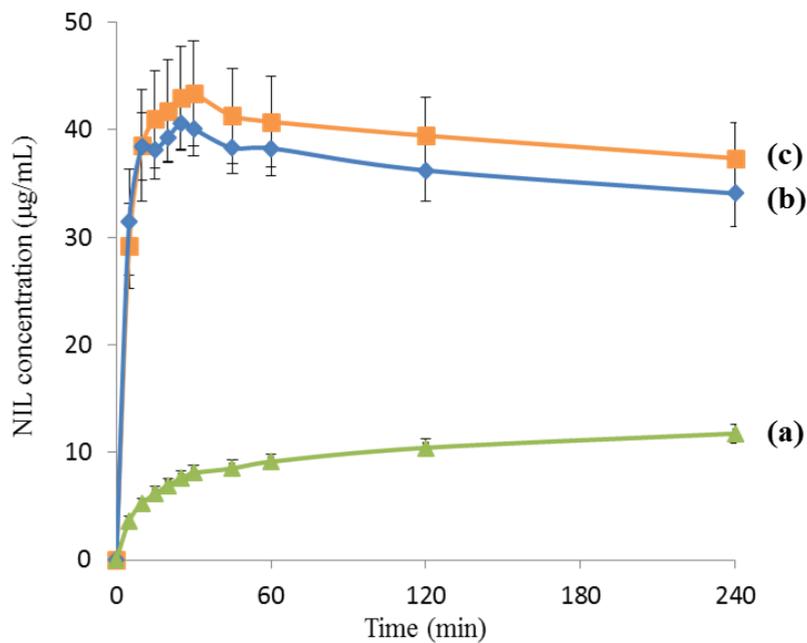


Fig. 2-2 Dissolution profiles of **(a)** NIL crystal granules, **(b)** NIL/HPMC SD granules and **(c)** NIL/HPMC SD tablet ($n = 3$, mean \pm S.D.)

結語

本研究では、SD の製剤化においては難易度が高いと考えられるものの、造粒工程において広く使用されている湿式造粒法による SD の製剤化を試み、工程中のプロセスパラメーターの要因効果を評価した。第一章では、まず噴霧乾燥法により調製した SD 自体の物性評価を実施し、SD 中の NIL が非晶質状態でポリマーである HPMC と均一に分散した良好な固体分散体を形成し、結晶と比べて高い溶解性を示したことを確認した。続いて、乳鉢スケールで SD を湿式造粒・乾燥工程により SD 顆粒を調製し、抽出した 4 つのプロセスパラメーターの要因効果を評価した。その結果、造粒液の量及び造粒液の水/エタノール比率は NIL の溶解性に有意に、乾燥温度は NIL の非晶質物理安定性に有意に影響を与えることが明らかとなった。尚、造粒時間は今回の検討の範囲内（1~10 分）においてどちらにも影響を与えない結果となった。よって、NIL/HPMC SD の湿式造粒・乾燥工程においては、造粒液に水のみを選択し、出来る限り造粒液の量を減らし、乾燥温度を高くするなど水の暴露を極力抑えることが重要であることが明らかとなった。第二章では、乳鉢スケールで見出した適切な製造条件を用い、実機スケールでの SD の湿式造粒・乾燥工程及び簡易的な錠剤化を実施した。その結果、得られた顆粒及び錠剤において、SD の高い溶解性を製剤化の後でも保持することが出来ることを確認した。よって湿式造粒法を用いても、プロセスパラメーターを適切に制御すれば、実機スケールにおいても SD の製剤化は十分に可能であることが示された。

本検討は 1 つのケーススタディーに過ぎず、選定したパラメーター以外にも様々な因子が SD の製剤化に影響を及ぼす可能性がある。例えば、添加剤及びポリマーの付着水あるいは吸湿特性、製造中あるいは保管中の外部温湿度、又は打錠工程時に局所的にかかる熱などが該当する。また当然ながら、SD 化工程自体においても薬物が再結晶化・相分離するリスクはあり、同様に注視する必要がある。例えば噴霧乾燥法では、液滴乾燥温度（アウトレッ

ト温度) や 2 次乾燥時の乾燥温度又は時間などが該当する。実際の開発検体においても、本検討で実施したような検討を行い、工程中の pCPP を把握することは重要である。また、process analytical technology (PAT)、デザインスペース、リスクアセスメントなどの手法も合わせて使用することが望ましい。SD 自体の研究は、その高い溶解性改善効果を期待して多くされているものの、上市品に適用された事例は依然として少なく、2015 年時点でおよそ 21 製品ほど報告されている。これは製剤化の困難さが 1 つの要因と推察されるが、本研究のような SD の製剤化に着目した研究報告が今後ますます増え、製剤化への懸念やリスクが緩和されることにより、今後 SD を適用した上市製剤の数が増加していくことが期待される。

参考文献

1. Lipp, R., 2013. The Innovator Pipeline: Bioavailability Challenges and Advanced Oral Drug Delivery Opportunities. *American Pharmaceutical Review*. 16.
2. Gardner, C.R., Walsh, C.T., Almarsson, O., 2004. Drugs as materials: valuing physical form in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 3, 926-934.
3. Lipinski, C.A., 2000. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 44, 235-249.
4. Merisko-Liversidge, E., Liversidge, G.G., 2011. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv Drug Deliv Rev*. 63, 427-440.
5. Moribe, K., Ueda, K., Limwikrant, W., Higashi, K., Yamamoto, K., 2013. Nano-sized crystalline drug production by milling technology. *Curr Pharm Des*. 19, 6246-6258.
6. Sakai, K., Maeda, H., Yoshimori, T., Obata, K., Ogawa, Y., 2009. High-throughput formulation screening system for self-microemulsifying drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*. 35, 746-755.
7. Sakai, K., Yoshimori, T., Obata, K., Maeda, H., 2010. Design of self-microemulsifying drug delivery systems using a high-throughput formulation screening system. *Drug Dev Ind Pharm*. 36, 1245-1252.
8. Shiraki, K., Takata, N., Takano, R., Hayashi, Y., Terada, K., 2008. Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water-soluble compounds. *Pharm Res*. 25, 2581-2592.
9. Thakuria, R., Delori, A., Jones, W., Lipert, M.P., Roy, L., Rodriguez-Hornedo, N., 2013. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *Int J Pharm*. 453, 101-125.
10. Chen, J., Ormes, J.D., Higgins, J.D., Taylor, L.S., 2015. Impact of surfactants on the crystallization of aqueous suspensions of celecoxib amorphous solid dispersion spray dried particles. *Mol Pharm*. 12, 533-541.
11. Higashi, K., Hayashi, H., Yamamoto, K., Moribe, K., 2015. The effect of drug and EUDRAGIT(R) S 100 miscibility in solid dispersions on the drug and polymer dissolution rate. *Int J Pharm*. 494, 9-16.

12. Hirasawa, N., Ishise, S., Miyata, H., Danjo, K., 2003. Physicochemical characterization and drug release studies of nilvadipine solid dispersions using water-insoluble polymer as a carrier. *Drug Dev Ind Pharm.* 29, 339-344.
13. Lobmann, K., Laitinen, R., Grohgan, H., Gordon, K.C., Strachan, C., Rades, T., 2011. Coamorphous drug systems: enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol Pharm.* 8, 1919-1928.
14. Taylor, L.S., Zhang, G.G., 2016. Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 101, 122-142.
15. Ueda, K., Higashi, K., Yamamoto, K., Moribe, K., 2015. In situ molecular elucidation of drug supersaturation achieved by nano-sizing and amorphization of poorly water-soluble drug. *Eur J Pharm Sci.* 77, 79-89.
16. Vasconcelos, T., Marques, S., das Neves, J., Sarmiento, B., 2016. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Adv Drug Deliv Rev.* 100, 85-101.
17. Murdande, S.B., Pikal, M.J., Shanker, R.M., Bogner, R.H., 2010a. Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: I. A thermodynamic analysis. *J Pharm Sci.* 99, 1254-1264.
18. Murdande, S.B., Pikal, M.J., Shanker, R.M., Bogner, R.H., 2010b. Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: II. Application of quantitative thermodynamic relationships for prediction of solubility enhancement in structurally diverse insoluble pharmaceuticals. *Pharm Res.* 27, 2704-2714.
19. Curatolo, W., Nightingale, J.A., Herbig, S.M., 2009. Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu. *Pharm Res.* 26, 1419-1431.
20. Friesen, D., Shanker, R., Crew, M., Smithey, D., Curatolo, W., Nightingale, J.A., 2008. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: an overview. *Mol Pharm.* 5, 1003-1019.
21. Qi, S., Roser, S., Edler, K.J., Pigliacelli, C., Rogerson, M., Weuts, I., Van Dycke, F., Stokbroekx, S., 2013. Insights into the role of polymer-surfactant complexes in drug solubilisation/stabilisation during drug release from solid dispersions. *Pharm Res.* 30, 290-302.

22. Djuris, J., Nikolakakis, I., Ibric, S., Djuric, Z., Kachrimanis, K., 2013. Preparation of carbamazepine-Soluplus solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting. *Eur J Pharm Biopharm.* 84, 228-237.
23. Stankovic, M., Frijlink, H.W., Hinrichs, W.L., 2015. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. *Drug Discov Today.* 20, 812-823.
24. Ito, A., Watanabe, T., Yada, S., Hamaura, T., Nakagami, H., Higashi, K., Moribe, K., Yamamoto, K., 2010. Prediction of recrystallization behavior of troglitazone/polyvinylpyrrolidone solid dispersion by solid-state NMR. *Int J Pharm.* 383, 18-23.
25. Dong, Z., Chatterji, A., Sandhu, H., Choi, D.S., Chokshi, H., Shah, N., 2008. Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation. *Int J Pharm.* 355, 141-149.
26. Shah, N., Sandhu, H., Phuapradit, W., Pinal, R., Iyer, R., Albano, A., Chatterji, A., Anand, S., Choi, D.S., Tang, K., Tian, H., Chokshi, H., Singhal, D., Malick, W., 2012. Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 438, 53-60.
27. Miller, D.A., Gil, M., 2011. Spray-Drying Technology, in: Williams, R.O., 3rd, Watts, A.B., Miller, D.A. (Eds.), *Formulating Poorly Water Soluble Drugs.* Springer, New York, pp. 363-442.
28. Dahan, A., Beig, A., Lindley, D., Miller, J.M., 2016. The solubility-permeability interplay and oral drug formulation design: Two heads are better than one. *Adv Drug Deliv Rev.* 101, 99-107.
29. Hens, B., Brouwers, J., Corsetti, M., Augustijns, P., 2015. Gastrointestinal behavior of nano- and micro-sized fenofibrate: In vivo evaluation in man and in vitro simulation by assessment of the permeation potential. *Eur J Pharm Sci.* 77, 40-47.
30. Raina, S.A., Zhang, G.G., Alonzo, D.E., Wu, J., Zhu, D., Catron, N.D., Gao, Y., Taylor, L.S., 2015. Impact of Solubilizing Additives on Supersaturation and Membrane Transport of Drugs. *Pharm Res.* 32, 3350-3364.
31. Bhugra, C., Pikal, M.J., 2008. Role of thermodynamic, molecular, and kinetic factors in crystallization from the amorphous state. *J Pharm Sci.* 97, 1329-1349.

32. Singh, A., Van den Mooter, G., 2016. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv Drug Deliv Rev.* 100, 27-50.
33. Vo, C.L., Park, C., Lee, B.J., 2013. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 85, 799-813.
34. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P., 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today.* 12, 1068-1075.
35. Dobry, D.E., Settell, D.M., Baumann, J.M., Ray, R.J., Graham, L.J., Beyerinck, R.A., 2009. A model-based methodology for spray-drying process development. *J Pharm Innov.* 4, 133-142.
36. Kojima, Y., Ohta, T., Shiraki, K., Takano, R., Maeda, H., Ogawa, Y., 2013. Effects of spray drying process parameters on the solubility behavior and physical stability of solid dispersions prepared using a laboratory-scale spray dryer. *Drug Dev Ind Pharm.* 39, 1484-1493.
37. Liu, H., Wang, P., Zhang, X., Shen, F., Gogos, C.G., 2010. Effects of extrusion process parameters on the dissolution behavior of indomethacin in Eudragit E PO solid dispersions. *Int J Pharm.* 383, 161-169.
38. Patel, A.D., Agrawal, A., Dave, R.H., 2014. Investigation of the effects of process variables on derived properties of spray dried solid-dispersions using polymer based response surface model and ensemble artificial neural network models. *Eur J Pharm Biopharm.* 86, 404-417.
39. Saerens, L., Ghanam, D., Raemdonck, C., Francois, K., Manz, J., Kruger, R., Kruger, S., Vervaet, C., Remon, J.P., De Beer, T., 2014. In-line solid state prediction during pharmaceutical hot-melt extrusion in a 12 mm twin screw extruder using Raman spectroscopy. *Eur J Pharm Biopharm.* 87, 606-615.
40. Jijun, F., Lishuang, X., Xiaoli, W., Shu, Z., Xiaoguang, T., Xingna, Z., Haibing, H., Xing, T., 2011. Nimodipine (NM) tablets with high dissolution containing NM solid dispersions prepared by hot-melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm.* 37, 934-944.
41. Leane, M.M., Sinclair, W., Qian, F., Haddadin, R., Brown, A., Tobyn, M., Dennis, A.B., 2013. Formulation and process design for a solid dosage form containing a spray-dried amorphous dispersion of ibipinabant. *Pharm Dev Technol.* 18, 359-366.
42. Utracki, L.A., 1985. *Glass Transition Temperature in Polymer Blends.*

- Adv. Polym. Tech. 5, 33-39.
43. Hirayama, F., Honjo, M., Arima, H., Okimoto, K., Uekama, K., 2000. X-ray crystallographic characterization of nilvadipine monohydrate and its phase transition behavior. *Eur J Pharm Sci.* 11, 81-88.
 44. Souda, R., 2010. Structural relaxation of vapor-deposited water, methanol, ethanol, and 1-propanol films studied using low-energy ion scattering. *J Phys Chem B.* 114, 11127-11132.
 45. Paudel, A., Loyson, Y., Van den Mooter, G., 2013. An investigation into the effect of spray drying temperature and atomizing conditions on miscibility, physical stability, and performance of naproxen-PVP K 25 solid dispersions. *J Pharm Sci.* 102, 1249-1267.
 46. Hancock, B.C., Zografi, G., 1994. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharm Res.* 11, 471-477.
 47. Paudel, A., Van den Mooter, G., 2012. Influence of solvent composition on the miscibility and physical stability of naproxen/PVP K 25 solid dispersions prepared by cosolvent spray-drying. *Pharm Res.* 29, 251-270.
 48. Sinclair, W., Leane, M., Clarke, G., Dennis, A., Tobyn, M., Timmins, P., 2011. Physical stability and recrystallization kinetics of amorphous ibipinabant drug product by fourier transform raman spectroscopy. *J Pharm Sci.* 100, 4687-4699.

謝辞

本研究に際し、終始懇切なる御指導ならびに御鞭撻を賜りました千葉大学大学院薬学研究院教授 森部久仁一先生に深甚なる謝意を表します。

本研究を遂行するにあたり、数々の有益なる御指導ならびに御助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院講師 東頭二郎先生に謹んで厚く御礼申し上げます。

本研究の実験遂行にあたりご協力頂きました、太田智明氏、白木広治氏をはじめとする中外製薬株式会社の多くの同僚・上司に感謝致します。

最後に、本研究を遂行する機会を与え、終始多大なる援助と励ましを下さり、また暖かく見守って下さりました妻に心よりの感謝を致します。

論文目録

Kinoshita R., Ohta T, Shiraki K, Higashi K, Moribe K. 2017. Effects of wet-granulation process parameters on the dissolution and physical stability of a solid dispersion. Int. J. Pharm. 524, 304-311.

審査委員

本学位論文の審査は、千葉大学大学院医学薬学府で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大学教授 (薬学研究院) 薬学博士 戸井田 敏彦

副査 千葉大学教授 (薬学研究院) 工学博士 根矢 三郎

副査 千葉大学教授 (薬学研究院) 薬学博士 秋田 英万