

メソポーラスシリカを用いた難水溶性薬物 Fenofibrate の
溶融導入法による溶出性改善に関する研究

2014 年

上處 史明

目次

総論の部

第 1 章	序論	1
第 2 章	薬物内包メソポーラスシリカの調製	6
2-1	界面活性剤－シリカナノ複合体及びメソポーラスシリカの合成	6
2-2	界面活性剤－シリカナノ複合体及びメソポーラスシリカの評価	9
2-3	溶媒法によるメソポーラスシリカ細孔への薬物導入	12
2-4	溶融法によるメソポーラスシリカ細孔への薬物導入	14
第 3 章	薬物内包メソポーラスシリカの物性評価	16
3-1	走査型電子顕微鏡による形態観察	16
3-2	溶媒法調製試料の物理化学状態の評価	18
3-3	溶融法調製試料の物理化学状態の評価	22
第 4 章	薬物内包メソポーラスシリカの溶出特性評価	26
4-1	溶媒法調製試料の溶出特性の評価	26
4-2	溶融法調製試料の溶出特性の評価	28
第 5 章	結論	30

実験の部	31
参考文献	34
論文目録	41
主査, 副査名	42
謝辞	43

総論の部

第 1 章 序論

新薬候補物質の探索手法の発展に伴い、創出される医薬品候補化合物における難水溶性薬物の割合は年々増加傾向にある¹⁻³⁾。特にFDAのBiopharmaceutics classification system^{4,5)}においてClass 2 に分類されるようなLow solubility ・ High permeabilityの化合物の場合、薬物の水への溶解性は経口バイオアベイラビリティに影響する最も重要な因子であり、その可溶化・溶解性改善は経口固形製剤開発において必須の技術となる。

難水溶性薬物の可溶化・溶解性改善技術として、溶解性の高い塩や共結晶を用いる方法^{6,7)}、固体分散体による非晶化⁸⁻¹¹⁾、薬物粒子の微細化^{12,13)}、軟カプセル剤などの液状化製剤¹⁴⁾、シクロデキストリン誘導体との包接化¹⁵⁾等の数多くの研究が現在までに報告されている。中でも、固体分散体による非晶化及び各種粉砕法による薬物粒子の微細化技術は適用可能な化合物が広範に及び、多くの工業化研究がなされる実用性の高い製剤技術であり、製品化における基幹技術となりつつある¹⁶⁾(Figure 1)。

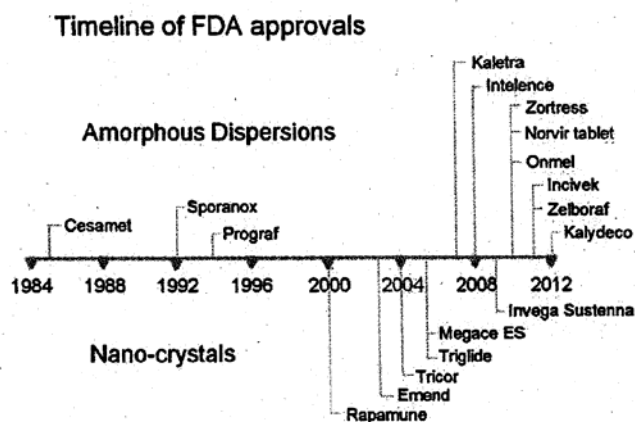


Figure 1 FDA approved amorphous dispersion and nanocrystal product¹⁶⁾

近年、可溶化・溶解性改善の新たな手法として、メソポーラスシリカの利用が注目されている。メソポーラスシリカは界面活性剤を鋳型として合成されるメソ（2～50 nm）サイズの細孔を有するシリカ多孔体である（Figure 2）^{17,18)}。1992年にMobil 社の研究者らによってゾルーゲル法によるメソポーラスシリカの製法が報告されて以来、均一な細孔径・広大な比表面積といった構造的特徴を利用し、分離・触媒・合成など様々な分野で研究がなされてきた¹⁹⁻²²⁾。医薬品分野においても、早くより多孔性ガラスと結晶医薬品の相互作用及びその結晶状態の変化につき研究がなされていたが²³⁻²⁵⁾、本特性をメソポーラスシリカへ適用した研究が2000年代初頭より本格化し、メソポーラスシリカを用いて可溶化・溶解性改善、安定化、放出制御等を検討した事例が多数報告されている²⁶⁻²⁹⁾。

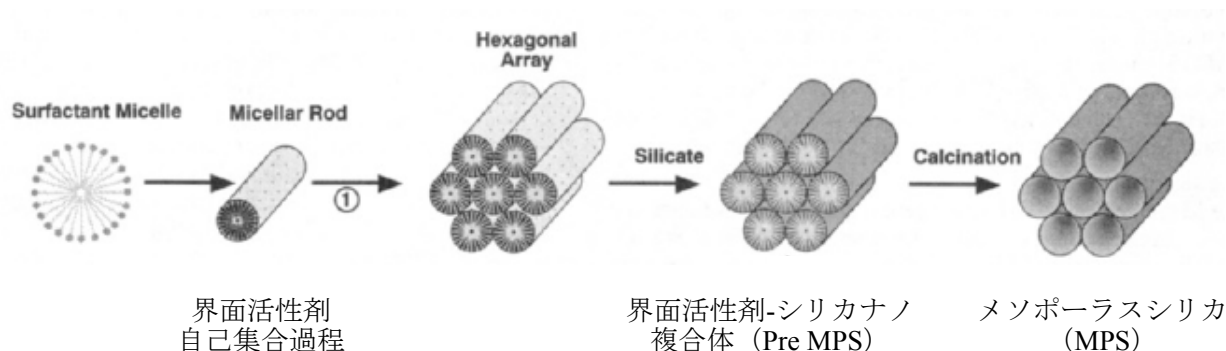


Figure 2 Mechanism for formation of mesoporous silica ^{17, 18)}

可溶化・溶解性改善に関する検討ではNano-confinement effect（ナノ空間への閉じ込め効果）（Figure 3）と呼ばれるメソポーラス材料の特性を利用した研究が多く報告されている。メソポーラスシリカ細孔に薬物を保持した場合、分子が配列し結晶を形成するための十分な空間が細孔内にないため、多くの薬物分子は非晶状態で存在することとなる。また細孔内で生成する薬物粒子の大きさは細孔径に依存することから、粒子成長はナノサイズまでに制限される。以上より、メソポーラスシリカは先に述べた可溶化・溶解性改善に有効な手段である非晶化（アモルファス化）及び微細化（ナノサイズ化）を同時に達成可能な薬

物担体となりえる。これら特性を利用し、メソポーラスシリカにItraconazole、Simvastatin、Carbamazepine、Piroxicamなどの難水溶性薬物を導入し、可溶化・溶解性改善が化合物特性によらず、適用可能であることが現在までの研究で示されている³⁰⁻³⁴⁾。

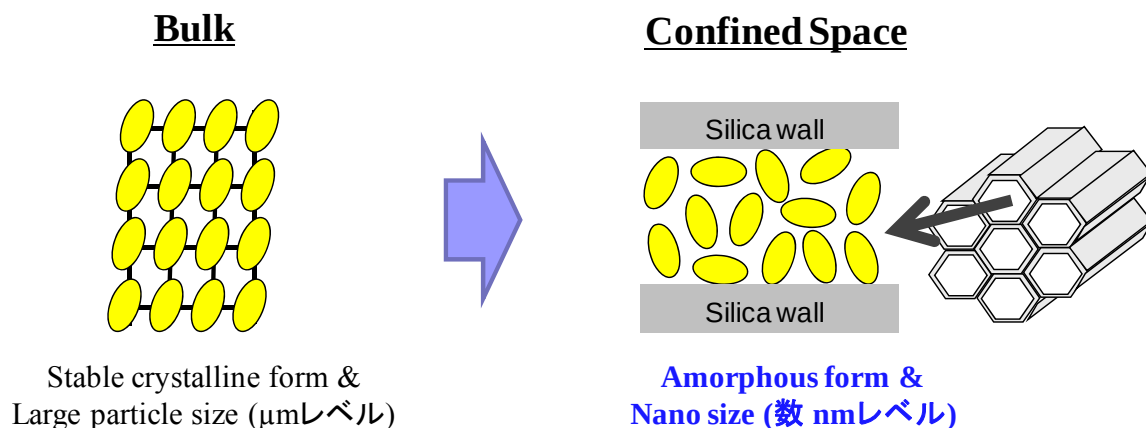


Figure 3 Nano-confinement effect in mesoporous silica

また薬物の安定化検討においても、細孔構造を活用した事例が多くを占めている。メソポーラスシリカの構造を利用し非晶化した薬物は、保存中の再結晶化が起きづらく、FurosemideやItraconazoleをメソポーラスシリカ細孔に導入した事例では、分子運動性が増大し一般的に再結晶化が誘起されやすい高温・高湿度条件下においても、細孔構造により結晶生成を抑制し、保存期間中に非晶質を維持していることが確認されている^{35,36)}。またナノ粒子は凝集体を形成することが問題となるが、メソポーラスシリカの構造を活用することで、ナノ粒子同士が接触せず凝集体の形成を抑制し、安定に保管することも可能となる³⁷⁾。

放出制御の研究事例では、メソポーラスシリカの細孔サイズ、3次元構造、粒子のマクロ構造により薬物放出性を制御する³⁸⁻⁴⁰⁾ことに加えて、メソポーラスシリカの表面改質に関する研究が多数報告されている。メソポーラスシリカ表面に存在するシラノール基を化学修飾することにより、疎水性のアルキル基やアミノ基、チオール基、カルボキシル基など^{40,41)}任意の官能基を付与することが可能である。これより薬物との相互作用が大きく変化し、

その放出性も徐放・pH応答・光応答^{42,43)}など、さらに高次な放出制御に展開可能となっている。

このようにメソポーラスシリカには、可溶化・溶解性改善のみならず安定化、放出制御など多くの製剤機能を付与することが可能であり、有用な薬物担体として期待されている。しかしながら、現在まで報告されている薬物を細孔に内包させた機能性メソポーラスシリカの調製法は、溶解させた有機溶媒からの吸着による方法（溶媒法）が主であり³⁰⁻³²⁾、その他の方法についての検討は限られたものである。溶媒法では溶媒使用による環境への負荷が大きく、また乾燥除去工程が必須であり、残留溶媒による毒性⁴⁴⁾や安定性⁴⁵⁾への影響も懸念される。さらに薬物導入及びその後の溶媒除去工程が複雑かつ小スケールの製造のみに限定されたものとなっている。以上よりメソポーラスシリカを用いた可溶化・溶解性改善技術の実用化に関しては多くの課題が残されているのが現状である。

そこで本研究では簡便で汎用性に優れた薬物導入法の確立を目的とし、従来の溶媒法に加え、薬物を熔融状態とし細孔内に導入する熔融法について、検討を行った。モデル薬物としては難水溶性薬物である Fenofibrate を用いた。Fenofibrate はその溶解度の低さから固体分散体や微細化など、種々の溶解性改善手法が検討されている化合物である⁴⁶⁻⁴⁹⁾。

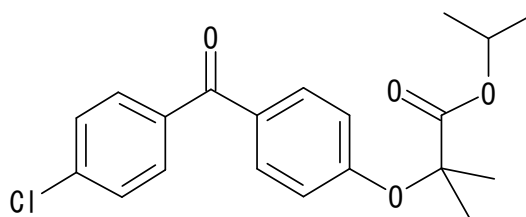


Figure 4 Chemical structure of fenofibrate.

本研究の第 2 章ではメソポーラスシリカ及びその前駆体である界面活性剤 - シリカナノ複合体を調製し、Fenofibrate を溶媒法及び熔融法により、導入率を変えてメソポーラス

シリカ細孔へ導入した。第 3 章では調製した Fenofibrate 導入試料につき、走査型電子顕微鏡 (SEM) による形態観察並びに示差走査熱量計 (DSC) 及び粉末X線回折 (PXRD) により、物理化学状態の評価を実施した。さらに第 4 章では、Fenofibrate 導入試料につき、過飽和条件で溶出試験を行い、担体（メソポーラスまたは界面活性剤－シリカナノ複合体）、導入法（溶媒法または熔融法）並びに導入率の違いによる溶出特性への影響について検討を行った。

第 2 章 薬物内包メソポーラスシリカの調製

2-1 界面活性剤－シリカナノ複合体及びメソポーラスシリカの合成

本研究で使用するメソポーラスシリカは既報のスキームに従い合成した⁵⁰⁾。プロセスは Figure 5 に示すように、界面活性剤－シリカナノ複合体を形成するゾルーゲルプロセスと界面活性剤を除去する焼成プロセスよりなる (Figure 5)。

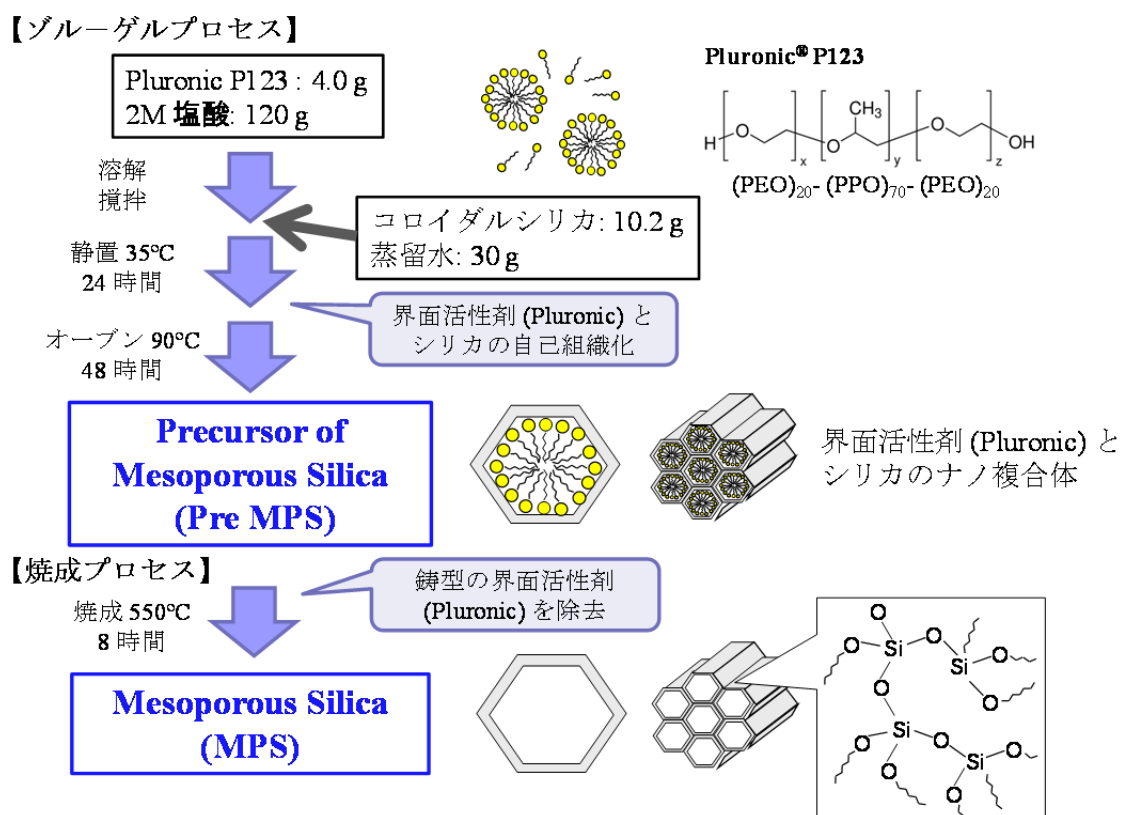


Figure 5 Synthetic process of mesoporous silica

メソポーラスシリカを合成するための鑄型分子として、非イオン性界面活性剤であるトリブロックコポリマー Pluronic P123 を用いた。Pluronic はBASF社の製品名であり、一般名は Poloxamer が使用され、医薬品添加物規格 (1998) にはポリオキシエチレン (42) ポリオキシプロピレン (67) グリコール (数字はポリオキシエチレンとポリオキシプロピレ

ンの平均重合度を示す)などの分子量・重合度の異なるものが複数収載されている。Pluronic は親水性のポリエチレンオキシド鎖と疎水性のポリプロピレンオキシド鎖を有することから、セチルトリメチルアンモニウムブロマイド (CTAB) などのイオン性界面活性剤と同様にその濃度変化に伴い、ヘキサゴナル構造、キュービック構造といった規則的集合構造を形成することが知られている。メソポーラスシリカ開発当時はカチオン性界面活性剤の CTAB 等を用いて合成する方法が使用されたが、1998年にG. D. Stucky らの研究グループにより、トリブロックコポリマーを用いる手法⁵¹⁾ が報告されて以来、従来法 (細孔径2~3 nm) に比して、より大きな細孔径 (~10 nm) のものがトリブロックコポリマーの鎖長を変更するのみで得られ、界面活性剤の使用量も少ないことから、汎用されるようになった。

本研究においても、上記製法が十分に確立されている点に加えて、1) Fenofibrate (分子サイズ: 1~2 nm) を導入可能な適切な細孔サイズ (5~7 nm) を有すること、2) 界面活性剤分子Pluronic は医薬品製造での使用実績があり、界面活性剤-シリカナノ複合体を薬物担体として実使用する点に関して、安全性の懸念が少ないことの2点を考慮し、Pluronic を用いたメソポーラスシリカ合成法を採用した。

ゾルーゲルプロセスにおける Pluronic の溶解濃度はヘキサゴナル (六方晶液晶) 構造が形成する濃度となっており、この構造に基づき合成されるメソポーラスシリカの細孔は高い次元性を有したハニカム状構造となる。またゾルーゲルプロセスにおけるコロイダルシリカ添加後の攪拌時間により、メソポーラスシリカ粒子のマクロ構造を制御可能であることが知られている⁵⁰⁾。本研究においては、攪拌の有無より2種のメソポーラスシリカ試料を調製した。

界面活性剤－シリカナノ複合体及びメソポーラスシリカの合成手順

【ゾルーゲルプロセス】

ビーカーに Pluronic P123 を4.00 g とり、2.00 N 塩酸 120 g を加えて、Pluronic P123 が完全に溶けるまで攪拌した。別にコロイダルシリカ10.2 g をMilli Q 水 45.0 g に分散した液を調製した。この液を先に調製したPluronic 塩酸溶液に、35°C水浴上で攪拌しながら、添加した。5分間攪拌した後（または攪拌なし）、攪拌を止め、35°C水浴上でさらに 24 時間静置した。この溶液をテフロン容器に移し、密閉しオーブン内 90°C で 48時間静置加熱した。

反応容器を室温まで放冷した後、白色沈殿物を得た。この沈殿を濾過し (Millex-JH, 0.45 μm , ミリポア製)、濾紙上でMilli Q 水500 mL で洗浄し、45°C オーブン中で 60 時間乾燥させた。

得られた白色粉末は鋳型として用いた高分子 Pluronic とシリカよりなる界面活性剤－シリカナノ複合体である（本報では Pre MPS と記載する）。

【焼成プロセス】

この白色粉末を乳鉢で解砕後、白金るつぽに移し、電気炉中 550°C で 8 時間焼成した。焼成により鋳型となった Pluronic は酸化物 (CO_x 等) にまで分解、除去され、シリカ構造のみが保持したメソポーラスシリカが得られる（本報ではMPSと記載する）。

2-2 界面活性剤－シリカナノ複合体及びメソポーラスシリカの評価

メソポーラスシリカのナノ・マクロ構造のキャラクタリゼーションとして、以下の手法が一般的に用いられている。

- 1) 窒素ガス吸着：比表面積・平均細孔径
- 2) 粉末X線回折：細孔周期構造の格子定数
- 3) 透過型電子顕微鏡：数Å レベルでのナノ構造の形態観察
- 4) 走査型電子顕微鏡：メソポーラスシリカ粒子のマクロ構造の観察

今回合成した界面活性剤－シリカナノ複合体及びメソポーラスシリカについての1) ～3) の評価については、メソポーラスシリカ合成法の参考とした既報⁵⁰⁾を参照されたい。本検討では、攪拌時間によって影響あるメソポーラスシリカ粒子のマクロ構造を走査型電子顕微鏡（SEM, Scanning Electron Microscopy）で評価した。

界面活性剤－シリカナノ複合体及びメソポーラスシリカの形態観察

攪拌条件下、非条件下により調製したPre MPSのSEM像を Figure 6 に示す。攪拌を実施しなかった試料では、長さ 2～5 μm 、直径 1 μm 程度の棒状構造が確認された。一方、攪拌を5分間実施した試料は、長径 約100 μm 、短径 10 μm 程度の繊維状の構造を有していることが確認された。さらに高倍率の観察結果から、この繊維状の構造体が直径1 μm 程度の棒状構造が集合し形成されている様子が確認された。これは攪拌を実施しなかった試料で認められた棒状構造が、攪拌により凝集し繊維状構造を形成したためと推定される。以後の検討においては、試料形状の均一性に優れる攪拌を5分間実施したメソポーラスシリカ試料を用いて薬物導入及びその評価を行うこととした。

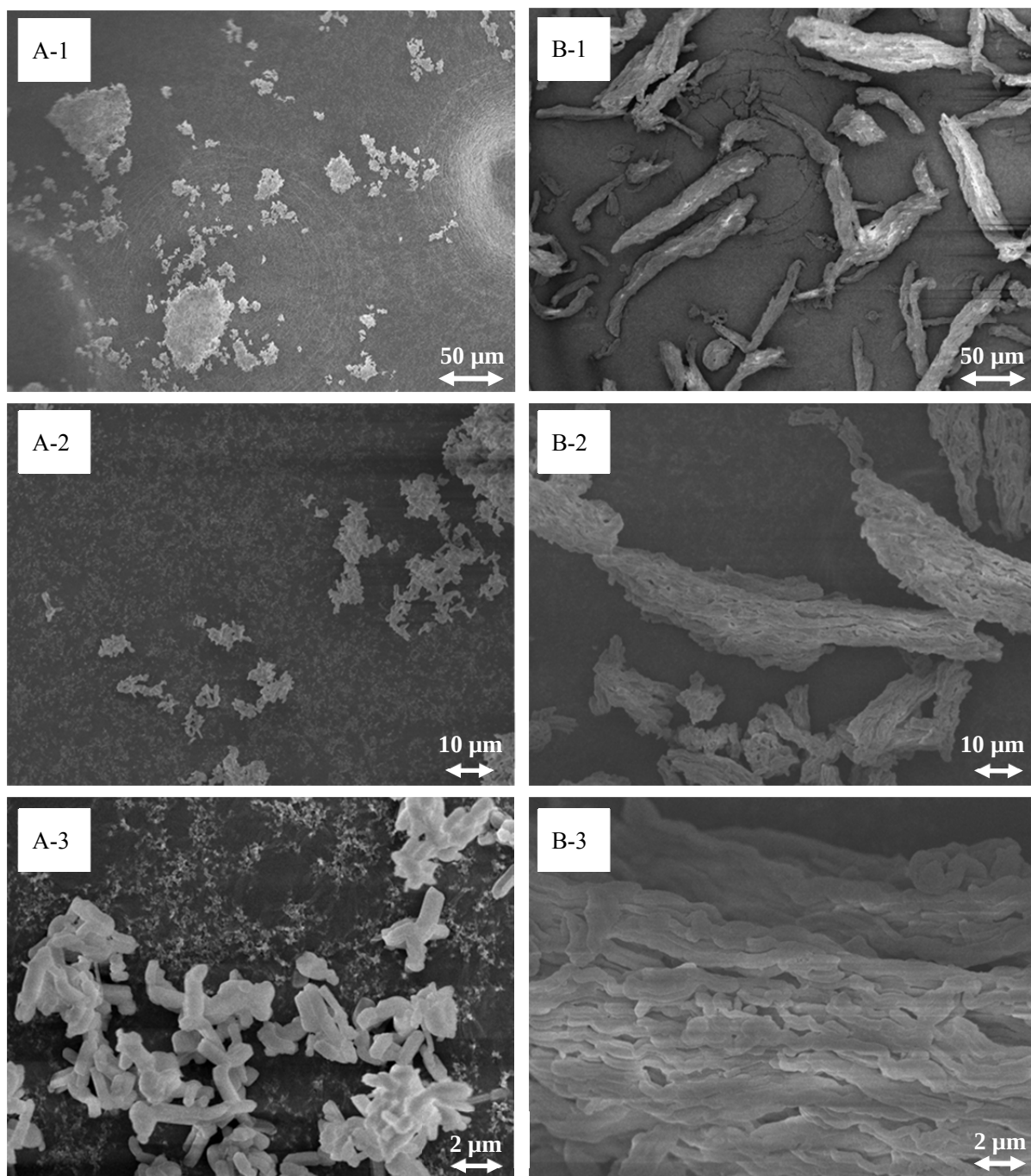


Figure 6 SEM micrographs of Pre MPS; (A-1, A-2, A-3) Pre MPS without stirring, (B-1, B-2, B-3) Pre MPS with stirring.

*A-1,2,3, and B-2,3: Accelerated voltage 5.0 kV , B-1: Accelerated voltage 2.0 kV

攪拌を実施し調製した Pre MPS 及び MPS の SEM 像を Figure 7 に示す。Pre MPS (Figure 7, A) , MPS (Figure 7, B) とともに長径 約 100 μm 、短径 10 μm の繊維状の構造が認められた。また高倍率 (Figure 7, C) の観察結果からは Pre MPS 及び MPS のいずれも直径1 μm 程度の棒状構造が集合し、繊維状構造を形成していることが確認された。以上より、Pre MPS 及び MPS の構造は同等であり、焼成による鋳型分子除去後もマクロ構造を維持していることが確認された。

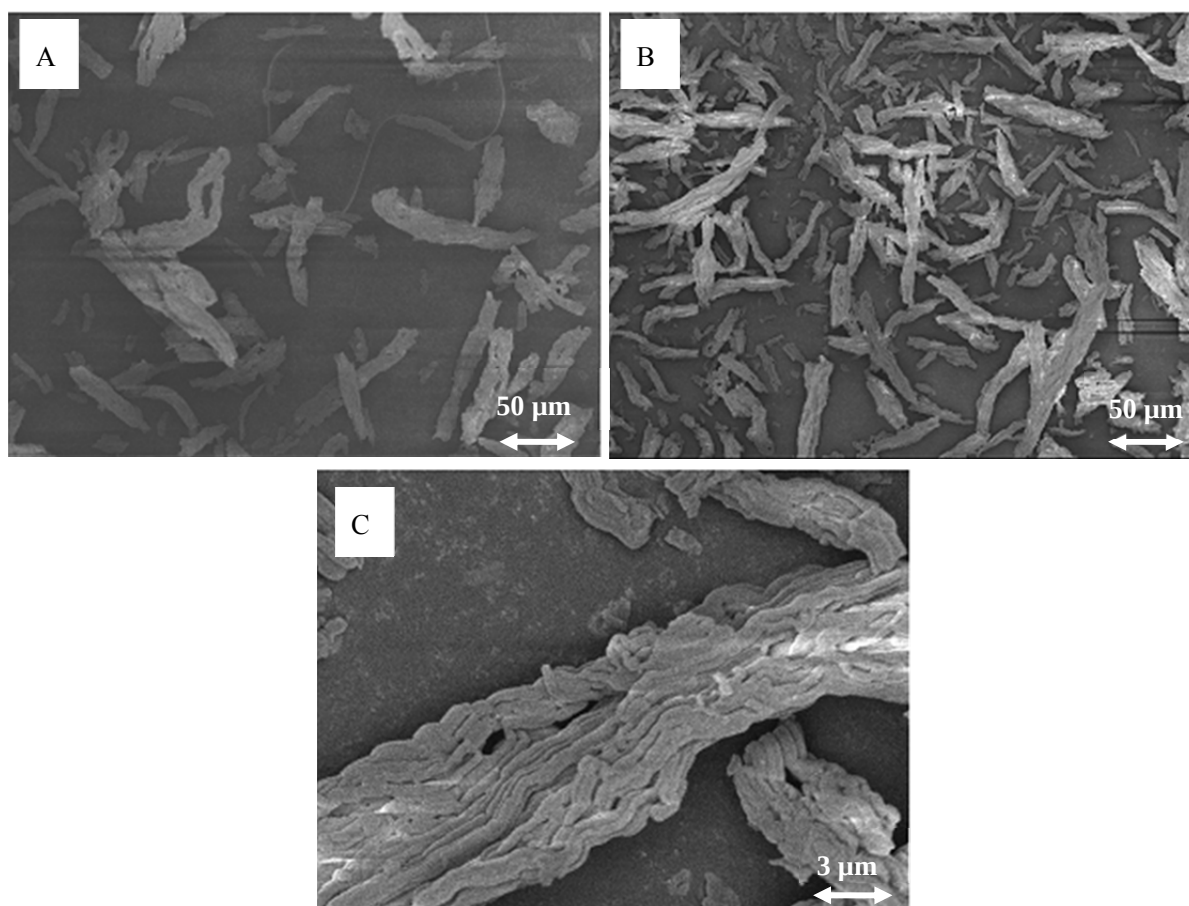


Figure 7 SEM micrographs of Pre MPS and MPS; (A) Pre MPS, (B) and (C) MPS.

2-3 溶媒法によるメソポーラスシリカ細孔への薬物導入

溶媒法による導入は既報^{30,32)}に基づき実施した。溶解溶媒としては、Fenofibrateを高濃度で溶解させることが可能であり、沸点及び揮発性の面から溶媒除去が容易であるジクロロメタンを用いた。研究段階にあるメソポーラスシリカを用いた検討には、上記理由からジクロロメタンが用いられることが多いが、ジクロロメタンはICH（日米EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議）における医薬品の残留溶媒ガイドラインにおいて、クラス2 に分類される溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）であり、スプレードライ法による固体分散体の調製方法等の製造工程においては、近年その使用が回避される溶媒のひとつである。細孔内部に残留した溶媒をレギュレーションの要求レベルまで低減することを考慮すると、適切な導入溶媒の選定、溶媒除去工程の最適化、残留溶媒量の管理が今後の実用化を想定した場合には必須になると考えられる。

溶媒法による導入手順

MPS 又はPre MPS 1.0 g に50.0 mg/mLのFenofibrate ジクロロメタン溶液を添加し、スパークテルで攪拌しながら、ジクロロメタンを蒸発させ、予備乾燥した。さらに50℃湯浴上でジクロロメタンを完全に留去し、放冷後、ガラス容器に保存した。

溶媒法より得られた薬物とMPS又はPre MPSの複合体はメソポーラスシリカと薬物の重量比率により、以下のように表記する。

Solv-MPS (FF:X%) : Xは薬物/MPS複合体のFenofibrateの重量割合(%)

Solv-Pre MPS (FF:X%) : Xは薬物/Pre-MPS複合体のFenofibrateの重量割合(%)

Table 1 に溶媒法を用いて調製した試料を示す。

Table 1 Samples prepared by solvent method

Sample name	Pre MPS/MPS amounts	Fenofibrate solution
Solv-MPS (FF: 20%)	MPS 600 mg	3 mL
Solv-MPS (FF: 33%)	MPS 300 mg	1.5 mL
Solv-Pre MPS (FF: 10%)	Pre MPS 900 mg	2 mL
Solv-Pre MPS (FF: 20%)	Pre MPS 600 mg	3 mL
Solv-Pre MPS (FF: 33%)	Pre MPS 300 mg	1.5 mL

2-4 溶融法によるメソポーラスシリカ細孔への薬物導入

Fenofibrateとメソポーラスシリカを混合後、Fenofibrateの融点以上に加熱し、溶融状態として細孔内に導入する方法を用いた。加熱温度は Fenofibrate の融点81°Cを十分上回り、確実に溶融状態となる温度として100°Cで実施した。また加熱時間はMPSに33%のFenofibrateを導入した試料を用いて、30 分、1 時間、2 時間、4 時間で検討を実施した結果、粉末X線において結晶ピークの消失が全ての加熱時間で確認されたため、加熱時間1 時間を採用した。

本法は熱安定性、溶融状態における高い流動性が要求される点で適用化合物を若干限定するものの、2-3 項で用いた溶媒法に比べ、実用性を考慮した場合に以下の利点がある。

- 1) 操作が非常に容易である。
- 2) 溶媒を使用しないため、環境負荷が小さい。
- 3) 残留溶媒による毒性や安定性への影響を考慮する必要がある。
- 4) 導入処理はオープンでの加熱のみであり、処理スケールの変更が容易である。

溶融法による導入手順

Fenofibrate とMPS又はPre MPSを一定の重量割合で秤りとり、乳鉢で混合後（Physical Mixture, PM）、ステンレス製の容器に入れ、100°Cで1時間加熱した。放冷後、ガラス容器に保存した。

溶融法より得られた薬物/メソポーラス複合体はメソポーラスシリカと薬物の重量比率により、以下のように表記する。

Melt-MPS (FF:X%) : Xは薬物/MPS複合体のFenofibrateの重量割合(%)

Melt-Pre MPS (FF:X%) : Xは薬物/Pre-MPS複合体のFenofibrateの重量割合(%)

Table 2 に溶融法を用いて調製した試料を示す。

Table 2 Samples prepared by melting method

Sample name	Pre MPS/MPS amount	Fenofibrate amount
Melt-MPS (FF: 20%)	MPS 600 mg	150 mg
Melt-MPS (FF: 33%)	MPS 300 mg	150 mg
Melt-MPS (FF: 50%)	MPS 300 mg	300 mg
Melt-MPS (FF: 66%)	MPS 300 mg	600 mg
Melt- Pre MPS (FF: 10%)	Pre MPS 900 mg	100 mg
Melt-Pre MPS (FF: 20%)	Pre MPS 600 mg	150 mg
Melt-Pre MPS (FF: 30%)	Pre MPS 300 mg	150 mg

第 3 章 薬物内包メソポーラスシリカの物性評価

3-1 走査型電子顕微鏡による形態観察

溶媒法及び溶融法で薬物を導入した試料について、そのマクロ構造を走査型電子顕微鏡にて観察した (Figure 8)。乳鉢で混合した物理混合品では粒状のFenofibrate 結晶と繊維状のMPSの混合物であることが確認できる (Figure 8, A)。一方、溶媒法 (Figure 8, B) 及び溶融法 (Figure 8, C) で薬物を導入した試料は、繊維状のMPSに由来する構造のみが確認され、Fenofibrate 結晶を認めなかった。またPre MPSの場合も同様に、Pre MPSの繊維状構造のみが確認された (Figure 8, D)。これら観察結果より溶媒法及び溶融法によりFenofibrate分子がMPS及びPre MPSと相互作用し、物理混合品とは異なる薬物分散状態となっていることが明らかとなった。MPS及びPre-MPSに存在するマイクロポアが重要な因子となっていることが推測できる。

また導入率を66%まで上昇させた場合、Fenofibrate結晶に由来すると考えられる粒状構造が確認された (Figure 8, E)。さらに高倍率での観察を行い、微細構造を確認したところ、MPSの繊維状構造の外表面に粒状のFenofibrateと見られる物質が付着していることが確認された (Figure 8, F)。

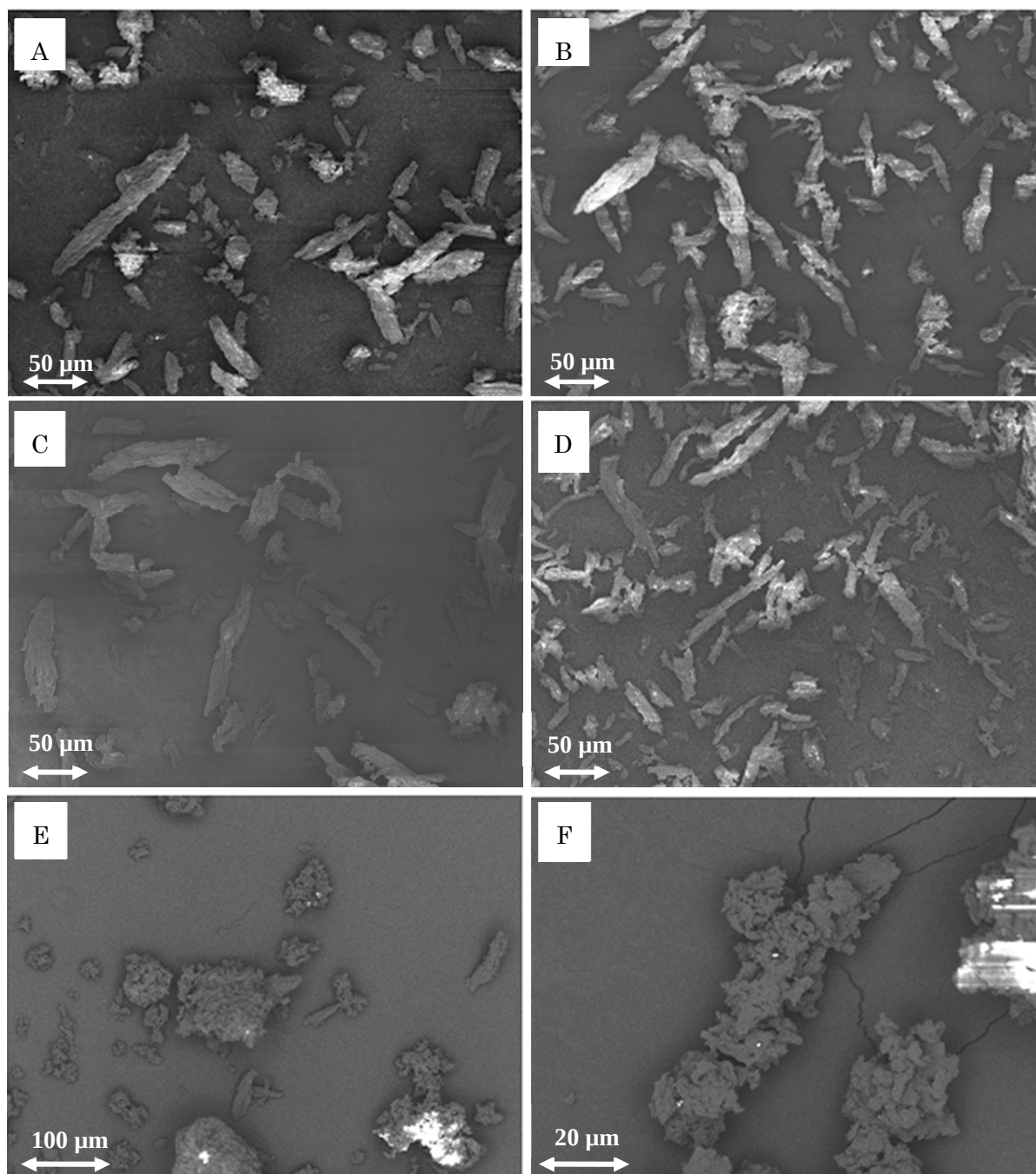


Figure 8 SEM micrographs of fenofibrate-loaded MPS and Pre MPS prepared by solvent method and meting method; (A) Physical mixture of MPS (FF: 33%), (B) Solv-MPS (FF: 33%), (C) Melt-Pre MPS (FF: 20%) (D) Melt-MPS (FF: 33%), (E) and (F) Melt-MPS (FF: 66%).

3-2 溶媒法調製試料の物理化学状態の評価

粉末X線回折法による評価

Fenofibrate、MPS、Pre MPS及び溶媒法によりFenofibrate をMPS及びPre MPSに各比率で導入した試料の粉末X線回折 (PXRD) の測定結果をFigure 9 に示す。

MPS及びPre MPSでは、走査範囲 $2\sim 40^\circ$ において回折ピークは認められず、結晶構造を有していないことが確認された。またメソポーラスシリカは、細孔の周期構造に由来する回折ピークが低角 ($2\theta < 3^\circ$) に観測されることが知られているが、Pluronic を用いて合成したメソポーラスシリカの場合、その周期構造が大きく、より低角の $0.5\sim 1.5^\circ$ 付近にその主ピークが観測される。今回用いたX線回折装置では、回折角 $2\theta < 2^\circ$ での測定が入射X線による妨害のため、実施できなかった。以上より、本測定ではメソポーラスシリカの周期構造については評価せず、 $2\sim 40^\circ$ において観測される結晶構造由来の回折ピークのみを評価対象とした。

溶媒法を用いてMPSに薬物を20%及び33%導入した試料では、ハローパターンが認められ、試料調製にもちいたFenofibrate結晶由来の回折ピークは検出されなかった。これよりFenofibrateはメソポーラスシリカに非晶状態で保持されているものと考えられた。

また細孔内にPluronic が残るPre MPSを用いた場合、10%の導入ではハローパターンを示したものの、20%以上のFenofibrateを導入した場合、結晶由来のピークが認められた。

示差走査熱量計による評価

Fenofibrate、MPS、Pre MPS及び溶媒法によりFenofibrateをMPS及びPre MPSに各比率で導入した試料の示差走査熱量計 (DSC) の測定結果を Figure 10 に示す。

試料調製に用いたFenofibrateでは 81°C 付近に結晶融解に起因する吸熱ピークが観測されたが、MPS及びPre MPSでは、 100°C 以下の温度範囲では発熱／吸熱ピークを認めなかった。またPre MPSにおいて 180°C 付近に発熱ピークを認めたが、これは細孔内に存在する界面活性剤分子 Pluronic の集合構造変化に起因するものであるとの報告がある⁵²⁾。

溶媒法を用いてMPSに薬物を20%及び33%導入した試料では、結晶融解ピークは認められず、Fenofibrateの結晶構造の消失が確認された。PXRD及びDSCの測定結果より、これら試料ではFenofibrateがジクロロメタンに溶解した状態でメソポーラスシリカに導入され、ジクロロメタン蒸発後、メソポーラスシリカ内に非晶状態で存在していると考えられる。

またPre MPS に導入した試料ではPXRDの測定結果と同様に、10%の導入試料では結晶融解ピークが消失したものの、20%以上の場合は融解ピークが再度確認された。以上のPXRD及びDSCの結果より、Pre MPS には10%まで非晶状態で保持可能であるが、20%以上となる場合は結晶を含む状態で保持されることが明らかとなった。これは細孔内に高分子 Pluronic が存在することにより、細孔内部への取り込みが困難となり、メソポーラスシリカ粒子外表面にFenofibrateが集積し、試料調製後速やかにシリカ粒子外表面で再結晶化が進行したためと推察される。

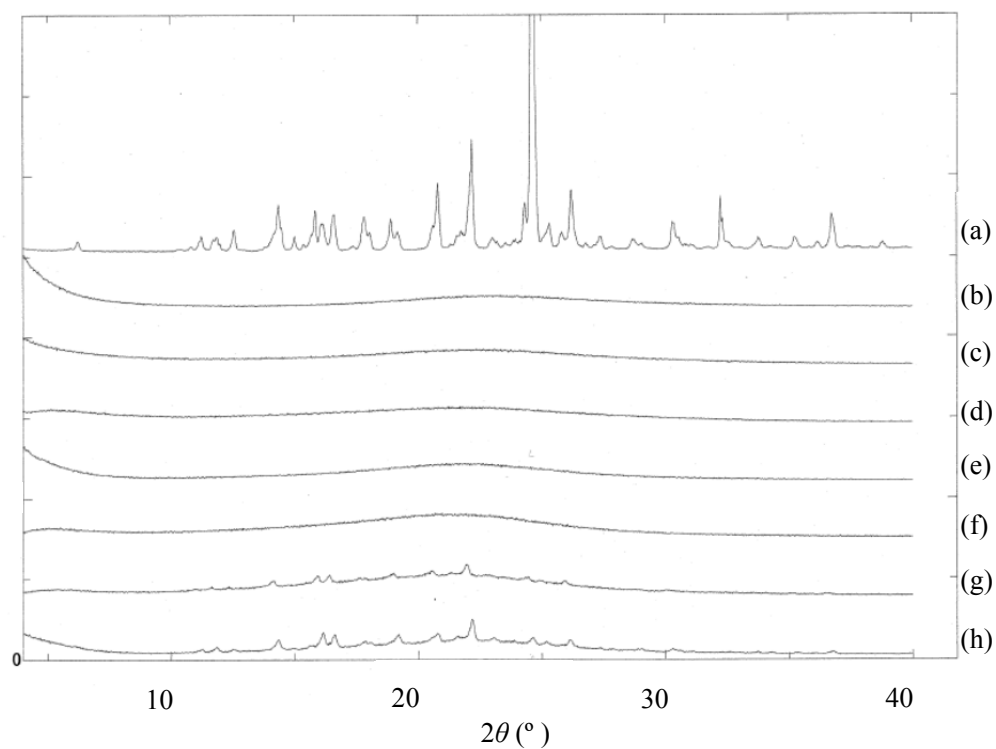


Figure 9 PXRD patterns of fenofibrate-loaded MPS and Pre MPS by solvent method; (a) Crystalline FF, (b) MPS, (c) Solv-MPS (FF: 20%), (d) Solv-MPS (FF: 33%), (e) Pre-MPS, (f) Solv-Pre MPS (FF: 10%), (g) Solv-Pre MPS (FF: 20%), (h) Solv-Pre MPS (FF: 33%)

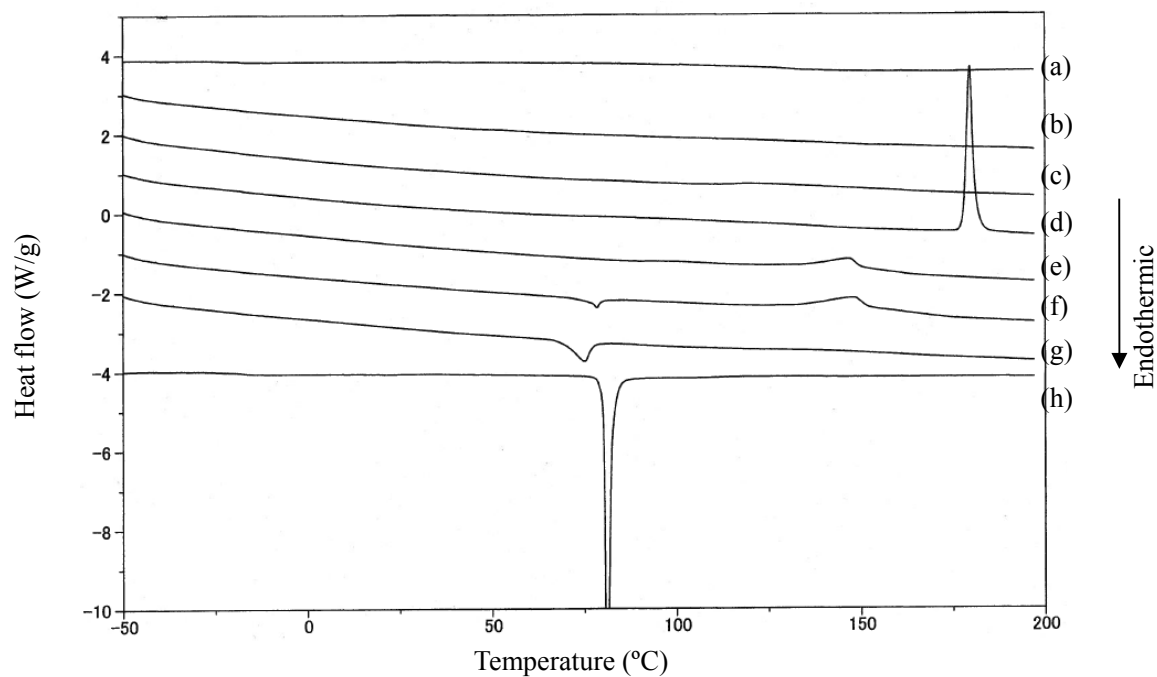


Figure 10 DSC thermograms of fenofibrate-loaded MPS and Pre MPS prepared by solvent method; (a) MPS, (b) Solv-MPS (FF: 20%), (c) Solv-MPS (FF: 33%), (d) Pre MPS, (e) Solv-Pre MPS (FF: 10%), (f) Solv-Pre MPS (FF: 20%), (g) Solv-Pre MPS (FF: 33%), (h) Crystalline FF

3-3 溶融法調製試料の物理化学状態の評価

粉末X線回折法による評価

Fenofibrate、MPS、Pre MPS 及び溶融法により Fenofibrate を MPS 及び Pre MPS に各比率で導入した試料の粉末X線回折 (PXRD) の測定結果を Figure 11 に示す。

溶融法を用いた場合も、MPS への導入率が20%及び33%の試料では、ハローパターンが確認され、結晶性が消失していることが確認された。一方、薬物導入率が50%及び66%の試料では、Fenofibrate 結晶由来のピークが認められ、薬物導入比率が高くなるに伴い、そのピーク強度は増大した。これより、溶融法では MPS に33%まで Fenofibrate 分子を非晶状態で細孔内に保持可能であり、それ以上では結晶を含む状態で保持されることが明らかとなった。

また Pre MPS を用いた場合、10%導入試料ではハローパターンが確認されたものの、20%及び 33% 導入試料では、Fenofibrate 結晶由来のピークが認められた。溶媒法と同様に Fenofibrate を10%まで非晶状態で保持可能であるが、それ以上では高分子 Pluronic の障害により、細孔への取り込みが進まず、シリカ粒子外表面における Fenofibrate の再結晶化が進行し、一部結晶化した状態で保持されていると考えられる。

示差走査熱量計による評価

Fenofibrate、MPS、Pre MPS 及び溶融法により Fenofibrate を MPS 及び Pre MPS に各比率で導入した試料の示差走査熱量計 (DSC) の測定結果を Figure 12 に示す。

溶融法を用いて MPS に薬物を20%及び33%導入した試料では、PXRDの結果と同様に結晶融解ピークは認められず、Fenofibrate の結晶構造の消失が確認された。これら試料では Fenofibrate が加熱により溶融状態となり、ジクロロメタンなどのキャリアとなる溶媒を介さずにメソポーラスシリカ細孔内へ直接移行し、非晶状態で分散していると考えられる。

一方、薬物導入率50%及び66%の試料では、PXRDの結果と相関し、Fenofibrate の結晶融解に起因すると考えられる吸熱ピークが認められた。これはメソポーラスシリカ細孔への取り込みが飽和したため、SEM の観察で認められたように (Figure 8, E及びF)、シリカ粒子

外表面に薬物が集積し始め、再結晶化したためと考えられる。

また Pre MPS を用いた場合は、DSC においても20%以上の導入率で結晶融解ピークが確認された。溶媒法と同様に高分子Pluronicの阻害により、細孔への取り込みが進まず、シリカ粒子外表面におけるFenofibrateの再結晶化が進行したためと考えられる。また溶融法及び溶媒法を用いてPre MPS にそれぞれ Fenofibrate を20%導入した試料のDSCカーブを比較すると、180℃付近の界面活性剤 Pluronicの構造変化に伴う発熱ピークが溶媒法では低温側にシフトし減衰しているが、溶融法による導入ではほとんど変化がないことが確認できる。これは溶媒法では導入に用いたジクロロメタンにより界面活性剤構造が変化もしくは細孔から一部抽出されるが、溶融法の調製手順では界面活性剤構造への影響がないためと推察される。

以上より、従来から用いられている溶媒法による薬物導入に加え、簡便で溶媒を使用しない溶融法を用いた場合も、非晶状態で細孔内に薬物を導入可能であることが確認された。またその薬物導入率は細孔の容量に依存し、33%まで非晶質状態で導入可能であった。さらにそれ以上の導入率もしくは Pre MPS のように高分子により細孔が塞がれている場合には、薬物の導入が物理的に不可能となり、シリカ粒子表面に集積し、再結晶化が進行することが確認された。

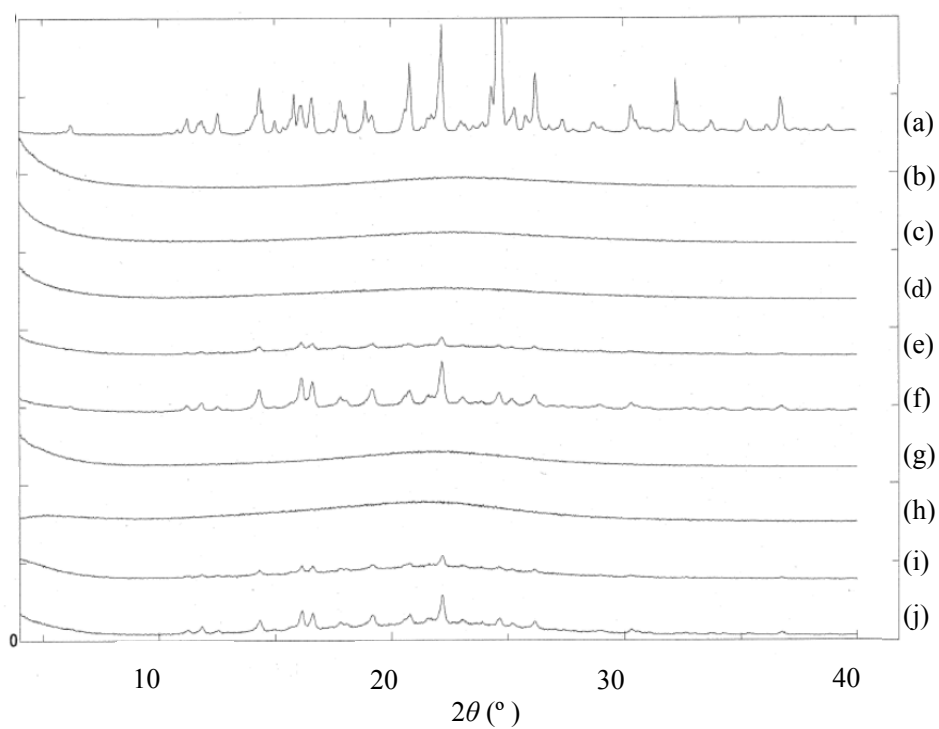


Figure 11 PXRD patterns of fenofibrate-loaded MPS and Pre-MPS prepared by melting method; (a) Crystalline FF, (b) MPS, (c) Melt-MPS (FF:20%), (d) Melt-MPS (FF:33%), (e) Melt-MPS (FF:50%), (f) Melt-MPS (FF:66%), (g) Pre MPS, (h) Melt-Pre MPS (FF:10%), (i) Melt-Pre MPS (FF:20%), (j) Melt-Pre MPS (FF:33%)

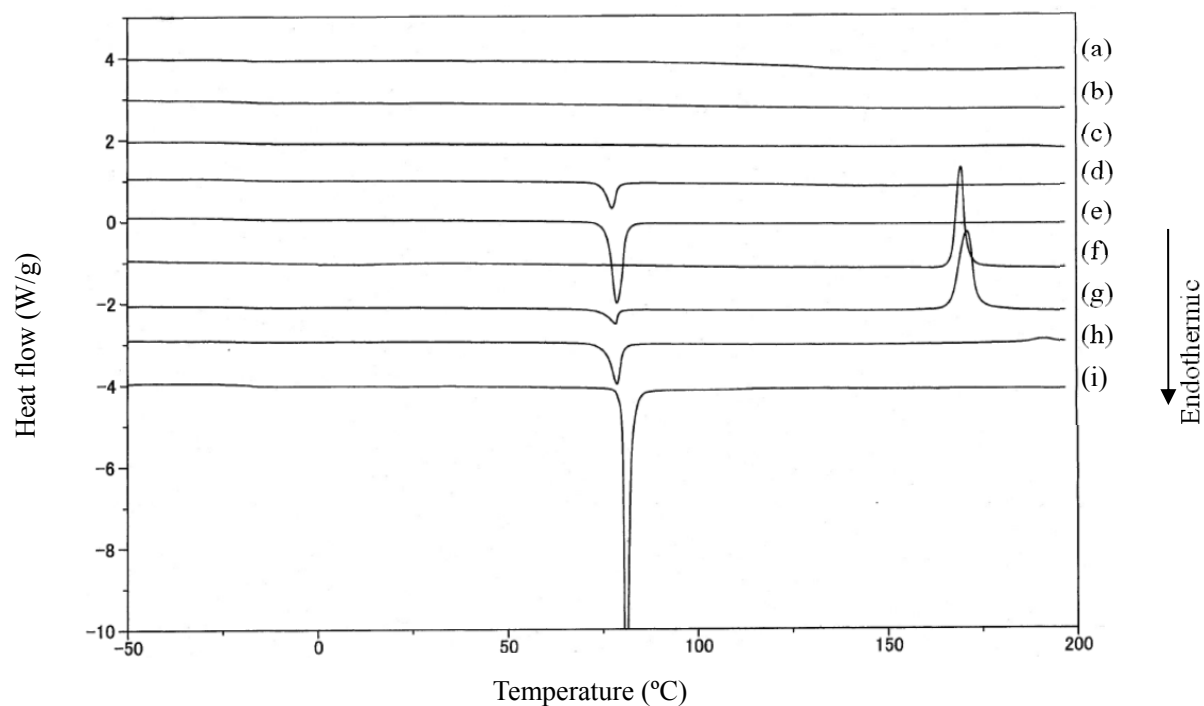


Figure 12 DSC thermograms of fenofibrate-loaded MPS and Pre-MPS by melting method;
(a) MPS, (b) Melt-MPS (FF:20%), (c) Melt-MPS (FF:33%), (d) Melt-MPS (FF:50%), (e)
Melt-MPS (FF:66%), (f) Pre MPS, (g) Melt-Pre MPS (FF:20%), (h) Melt-Pre MPS (FF:33%),
(i) Crystalline FF

第 4 章 薬物内包メソポーラスシリカの溶出特性評価

4-1 溶媒法調製試料の溶出特性の評価

溶媒法により調製した試料の過飽和条件での溶出プロファイルを Figure 13 に示す。

MPS に薬物を20%及び33%導入した試料では、試験開始後15分以内にFenofibrate は速やかに溶出し、結晶及び物理混合品の溶出と比較し、極めて大きな過飽和レベルが達成された。これはPXRDやDSCによる評価から確認されたように、薬物がメソポーラスシリカのナノ構造に内包されることにより、結晶性が消失し、過飽和溶出を供する非晶状態で薬物分子が存在しているためと考えられる。

またPre MPSの評価では、導入率10%の試料において15分後に過飽和レベルとなり、その後120分まで溶解度の低下は起こらなかった。これは薬物が非晶質状態で存在することに加え、Pre MPSには界面活性剤であるPluronicが含まれており、溶解度の改善、過飽和維持に寄与しているためと考えられる。一方で導入率20%では、一時的に過飽和となりその後速やかに溶解濃度は低下した。さらに導入率33%では過飽和状態とならず緩やかな溶出プロファイルを示した。これらはDSC及びPXRDで確認されたように、表面に形成した微量の結晶により、過飽和能及び溶解速度の低下を引き起こしたためと推察される。

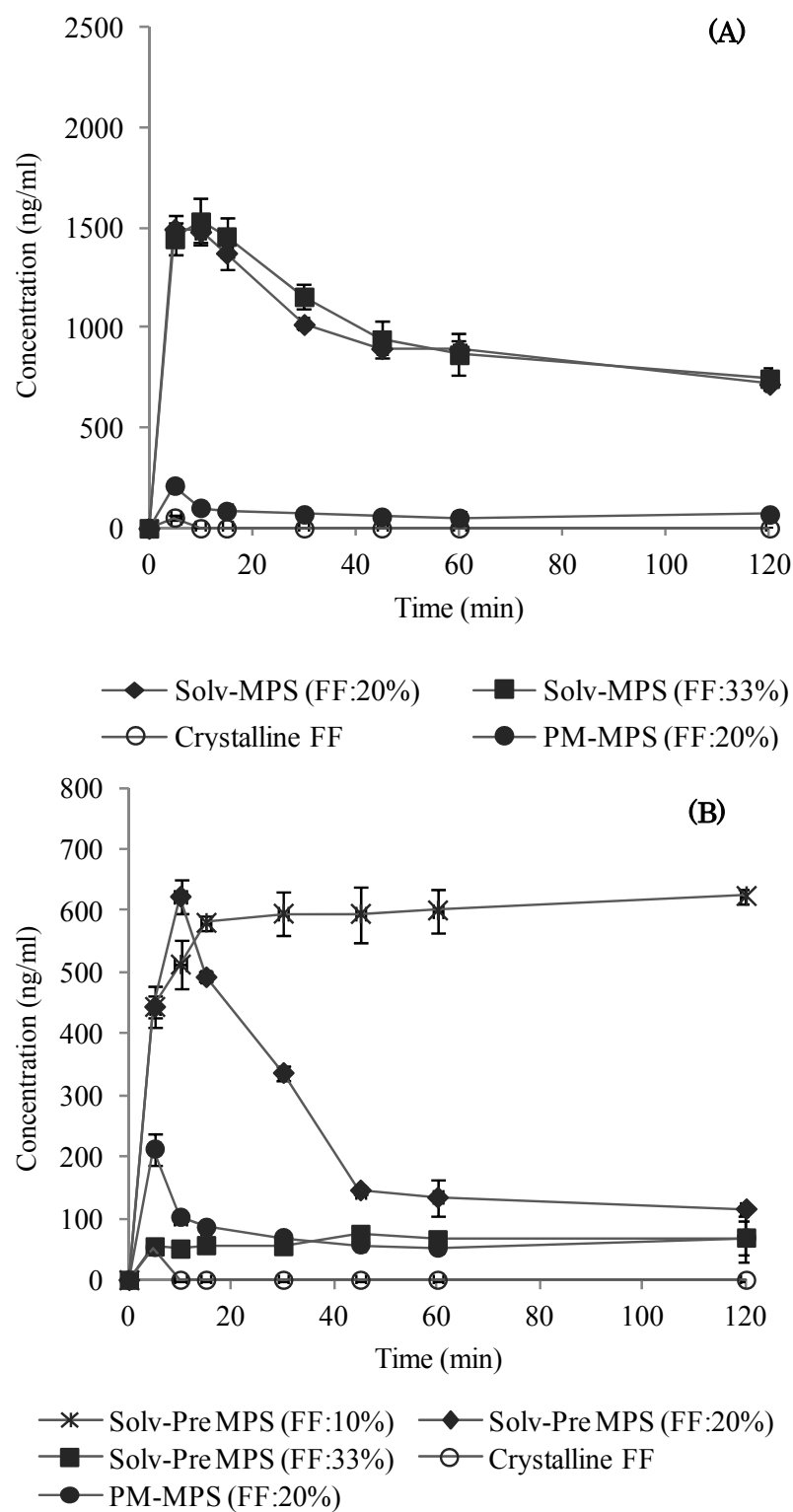


Figure 13 Dissolution profiles of fenofibrate-loaded MPS prepared by solvent method; (A) Solv-MPS, (B) Solv-Pre MPS.

4-2 溶融法調製試料の溶出特性の評価

溶融法により調製した試料の溶出プロファイルを Figure 14 に示す。溶媒法と同様に導入率20%及び33%において速やかな過飽和溶出が確認されたが、その溶解度は最大で2500 ng/mLまで到達し、溶媒法を用いて調製した試料で確認された溶解度(約 1500 ng/mL)の1.5倍以上であった。Ukmarらの研究^{53,54)}ではメソポーラスシリカに保持された薬物のリリース速度を薬物とシリカ細孔壁間の相互作用から予測しているが、その中でメソポーラスシリカの一次元細孔内における薬物の分散状態や存在位置がリリース速度を決定する因子となることが示されている。本試料においても溶媒法及び溶融法の薬物導入プロセスが大きく異なり、細孔内でのFenofibrate分子の分散状態もしくは存在位置が異なることが、初期の溶解速度及び溶解度に差異を生じさせた一因と推察される。

また薬物比率を高めた50%及び66%導入の試料では、過飽和状態とならず、結晶と同様の溶出プロファイルを示した。さらに本試料では溶出試験中に目視にて溶出試験ベッセル内で試験中の結晶生成が確認された。これはサンプル調製時に生成した微量の結晶が核となり、溶出試験中の結晶生成を促進したためであると考えられる。

Pre MPSの評価では導入率10%の試料においては過飽和が達成されたが、20%及び33%の試料においては溶解濃度及び溶解速度の低下が認められた。これら試料では試験中の顕著な結晶化は認めなかったが、PXRD及びDSCの評価において試料調製時点での結晶生成が確認されており、溶出性に影響したものと推察される。これより溶媒法及び溶融法いずれにおいても、メソポーラスシリカのナノ細孔への取り込み量がFenofibrateの可溶化において、最も重要な因子であることが確認された。

以上よりメソポーラスシリカのナノサイズの細孔を利用することにより、非晶状態で薬物を細孔内に導入可能であり、難水溶性薬物である Fenofibrateの溶解度及び溶解速度を大幅に改善することが可能であった。また溶媒法及び溶融法いずれにおいても過飽和溶出が確認されたが、溶融法がより優れた過飽和特性を有する傾向が確認された。

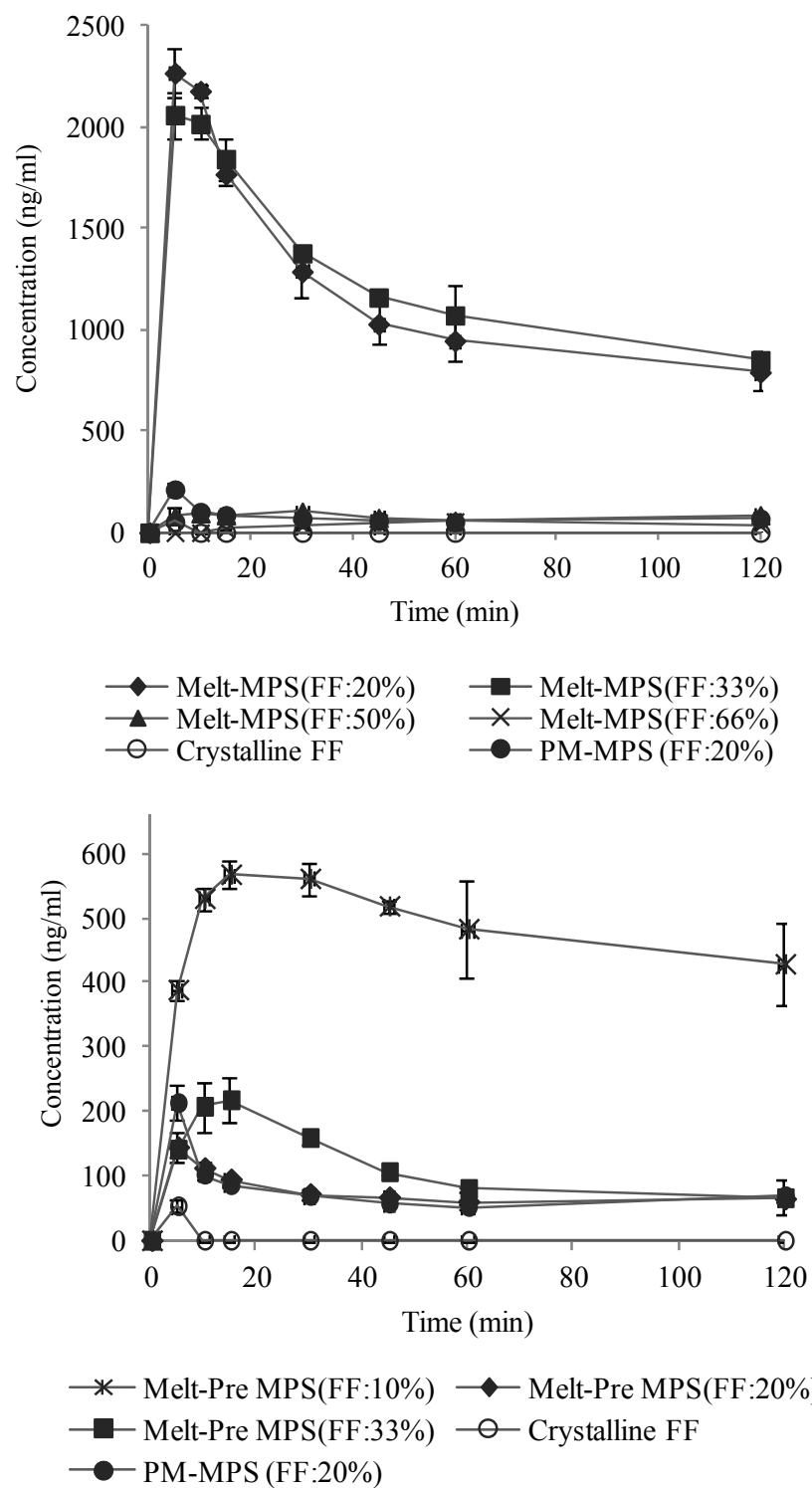


Figure 14 Dissolution profiles of fenofibrate-loaded MPS prepared by melting method; (A) Melt-MPS, (B) Melt-Pre MPS.

第 5 章 結論

界面活性剤-シリカナノ複合体またはメソポーラスシリカに導入されたFenofibrate 分子の物理化学状態をSEMによる形態観察、PXRD及びDSCにより評価した結果、溶媒法及び溶融法のいずれを用いた場合も、Fenofibrate を非晶状態で細孔内へ導入可能であることが確認された。またその薬物導入量はメソポーラスシリカの細孔容量に依存し、33%まで非晶質状態で導入可能であった。さらにそれ以上の導入率もしくはPre MPSのように高分子

(Pluronic) により細孔が塞がれている場合には、薬物の導入が物理的に不可能となり、メソポーラスシリカ粒子の外表面で再結晶化が進行することが明らかとなった。

Fenofibrate導入メソポーラスシリカの溶出特性を評価した結果、溶媒法及び溶融法のいずれを用いて調製した試料でも過飽和溶出が確認されたが、溶融法がより優れた過飽和特性を有する傾向を示した。導入法の違いにより、Fenofibrate分子の細孔内での存在状態が異なるためと推察される。

以上、本研究における検討結果より、溶媒を用いない簡便な調製プロセスである溶融法を用いることにより、メソポーラスシリカ細孔へ効率的に薬物導入が可能であることが示された。本手法を用いることにより、難水溶性薬物の溶解度及び溶解速度を簡易に改善することが可能であり、実用性の観点から多くの課題が残っていたメソポーラスシリカを用いた可溶化・溶解性改善技術の使用用途を拡げることができたと考えられる。

実験の部

1. 試薬

以下の試薬を用いた。

- Poly (ethylene glycol) - block - poly (propylene glycol) - block- poly (ethylene glycol),
Pluronic® P123 (Average molecular weight $\sim 5,800$, PEO₂₀-PPO₇₀-PEO₂₀, Sigma-Aldrich)
- 塩酸（特級；関東化学）
- Sodium silicate solution, コロイダルシリカ (Contains $\sim 10.6\% \text{Na}_2\text{O}$ and $\sim 26.5\% \text{SiO}_2$,
Sigma-Aldrich)
- 水（Milli-Q systemを使用して精製したものを使用）
- Fenofibrate（99%以上；Sigma-Aldrich）
- ジクロロメタン（特級；関東化学）
- アセトニトリル（HPLC 用；関東化学）
- メタノール（HPLC 用；関東化学）
- ラウリル硫酸ナトリウム（日光ケミカルズ）
- リン酸（特級；関東化学）
- リン酸水素ナトリウム（特級；関東化学）

特に断りのない限り，以上の試薬を精製せずそのまま使用した。またメソポーラスシリカの合成に用いた高分子Pluronic P123の構造を Figure 15 に示した。

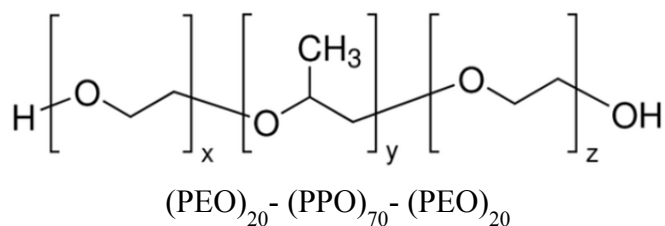


Figure 15 Chemical structure of Pluronic P123.

2. 走査型電子顕微鏡（SEM）による形態観察

走査型電子顕微鏡による試料の形態観察には、JEOL 社製 JSM-6700F を用いた。試料は SEM 用カーボン両面テープでステージに固定し、金をターゲット原子としてスパッタリングし導電処理を施した後に観察した。特に記載がない部分については、電子線加速電圧は 3 kV で実施した。

3. 粉末 X 線回折（PXRD）測定

粉末 X 線回折測定には、理学電機社製 RINT-TTRIII を用いた。測定条件は、線源に Cu-K α 、管電圧 50 kV、管電流 300 mA、スキャンスピード 10°/min、サンプリング幅 0.02°、走査範囲 2-40°とし、粉末試料をガラスプレートに充填し、表面を均一にして測定した。

4. 示差走査熱量（DSC）測定

示差走査熱量測定には TA インストルメンツ社製 DSC Q1000 を用いた。試料約 2 mg をアルミニウム製の Crimped pan にとり、N₂ ガス気流下、昇温速度 10°C/min にて -50°C から 200°C まで測定を行った。

5. 溶出試験

溶出試験装置は 自動溶出試験機であるJASCO 社製 DT-810を用いた。Fenofibrate 20.0 mg に相当するサンプルをとり、試験液に 0.10% SLS (Sodium lauryl sulfate) 溶液 900 mL を用い、毎分 75 回転（日局パドル法）で溶出試験を行った。溶出試験開始 5、10、15、30、45、60 及び120分後に溶出液 10 mLをサンプリングした。採取した試験液を速やかにメンブランフィルター（GDXシリンジフィルター，PVDF 製，孔径0.45 μm ）でろ過し、ろ液1.0 mLにアセトニトリル 0.50 mLを加え、振り混ぜ、試料溶液とした。

以下のHPLC条件で試料溶液の分析を行い、各試料溶液に含まれるFenofibrate 量を定量し、各サンプリング時点における溶出量（ng / mL）を求めた。HPLC 装置はAgilent社製 Agilent 1100 を用いた。

HPLC 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：285 nm）

カラム：X Bridge C18，粒子径 5 μm ，4.6 mm i.d. $\times$ 15 cm，Waters社製

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：pH2.9 リン酸緩衝液/メタノール混液 (1 : 4)

流量：1.0 mL/min

注入量：20 μL

参考文献

- 1) Keseru GM, Makara GM. The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. *Nature Reviews Drug Discovery* 2009;8(3):203-12.
- 2) Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001;46(1-3):3-26.
- 3) Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012;64, Supplement(0):4-17.
- 4) Food and Drug Administration (USA), Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. 1997
- 5) Yu L, Amidon G, Polli J, Zhao H, Mehta M, Conner D, Shah V, Lesko L, Chen M-L, Lee VL, Hussain A. Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research* 2002;19(7):921-5.
- 6) Serajuddin ATM. Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007;59(7):603-16.
- 7) Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics* 2011;419(1-2):1-11.
- 8) Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2000;50(1):47-60.
- 9) van den Mooter G. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discovery Today: Technologies* 2012;9(2):e79-e85.
- 10) Vo CL-N, Park C, Lee B-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions

- containing poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013;85(3, Part B):799-813.
- 11) Shah S, Maddineni S, Lu J, Repka MA. Melt extrusion with poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 2013;453(1):233-52.
 - 12) Kesisoglou F, Panmai S, Wu Y. Nanosizing - Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007;59(7):631-44.
 - 13) Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *International Journal of Pharmaceutics* 2010;399 (1–2): 129-39.
 - 14) Gullapalli RP. Soft gelatin capsules (softgels). *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010;99(10): 4107-48.
 - 15) Brewster ME, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007;59(7):645-66.
 - 16) Brough C, Williams Iii RO. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2013;453(1):157-66.
 - 17) Beck JS, Vartuli JC, Roth WJ, Leonowicz ME, Kresge CT, Schmitt KD, Chu CTW, Olson DH, Sheppard EW, McCullen SB, Higgins JB, Schlenker JL. A new family of mesoporous molecular-sieves prepared with liquid-crystal templates. *Journal of the American Chemical Society* 1992;114(27):10834-43.
 - 18) Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ, Vartuli JC, Beck JS. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature* 1992;359(6397):710-2.
 - 19) Shin YS, Liu J, Wang LQ, Nie ZM, Samuels WD, Fryxell GE, Exarhos GJ. Ordered hierarchical porous materials: Towards tunable size- and shape-selective microcavities in nanoporous channels. *Angewandte Chemie-International Edition* 2000;39(15):2702-7.
 - 20) Yamaguchi A, Uejo F, Yoda T, Uchida T, Tanamura Y, Yamashita T, Teramae N. Self-assembly

- of a silica-surfactant nanocomposite in a porous alumina membrane. *Nature Materials* 2004;3(5):337-41.
- 21) Zhou WZ, Thomas JM, Shephard DS, Johnson BFG, Ozkaya D, Maschmeyer T, Bell RG, Ge QF. Ordering of ruthenium cluster carbonyls in mesoporous silica. *Science* 1998;280(5364):705-8.
 - 22) Kageyama K, Tamazawa J, Aida T. Extrusion polymerization: Catalyzed synthesis of crystalline linear polyethylene nanofibers within a mesoporous silica. *Science* 1999;285(5436):2113-5.
 - 23) Nakai Y, Yamamoto K, Terada K, Ichikawa J. Interaction of medicinals and porous powder. I. Anomalous thermal behavior of porous glass mixtures. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1984;32(11):4566-71.
 - 24) Nakai Y, Yamamoto K, Izumikawa S. Interaction of medicinals and porous powder. III. Effects of pore diameter of porous glass powder on crystalline properties. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1989;37(2):435-8.
 - 25) Yonemochi E, Kojima M, Nakatsuji A, Okonogi S, Oguchi T, Nakai Y, Yamamoto K. Thermal behavior of methyl p-hydroxybenzoate in controlled-pore glass solid dispersion. *Journal of Colloid and Interface Science* 1995;173(1):186-91.
 - 26) Vallet-Regi M, Rammilla A, del Real RP, Perez-Pariente J. A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chemistry of Materials* 2001;13(2):308-11.
 - 27) Charnay C, Bégu S, Tourné-Péteilh C, Nicole L, Lerner DA, Devoisselle JM. Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004;57(3):533-40.
 - 28) Vallet-Regi M, Balas F, Acros D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angewandte Chemie-International Edition* 2007;46(40):7548-58.
 - 29) Xu W, Riikonen J, Lehto V-P. Mesoporous systems for poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 2013;453(1):181-97.

- 30) Heikkilä T, Salonen J, Tuura J, Kumar N, Salmi T, Murzin DY, Hamdy MS, Mul G, Laitinen L, Kaukonen AM, Hirvonen J, Lehto VP. Evaluation of mesoporous TCPSi, MCM-41, SBA-15, and TUD-1 materials as API carriers for oral drug delivery. *Drug Delivery* 2007;14(6):337-47.
- 31) Ambrogio V, Perioli L, Marmottini F, Giovagnoli S, Esposito M, Rossi C. Improvement of dissolution rate of piroxicam by inclusion into MCM-41 mesoporous silicate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007;32(3):216-22.
- 32) Van Speybroeck M, Barillaro V, Thi TD, Mellaerts R, Martens J, Van Humbeeck J, Vermant J, Annaert P, Van den Mooter G, Augustijns P. Ordered mesoporous silica material SBA-15: A broad-spectrum formulation platform for poorly soluble drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009;98(8):2648-58.
- 33) Zhang YZ, Zhang JH, Jiang TY, Wang SL. Inclusion of the poorly water-soluble drug simvastatin in mesocellular foam nanoparticles: Drug loading and release properties. *International Journal of Pharmaceutics* 2011;410(1-2):118-24.
- 34) Thomas MJK, Slipper I, Walunj A, Jain A, Favretto ME, Kallinteri P, Douroumis D. Inclusion of poorly soluble drugs in highly ordered mesoporous silica nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 2010;387(1-2):272-7.
- 35) Ambrogio V, Perioli L, Pagano C, Marmottini F, Ricci M, Sagnella A, Rossi C. Use of SBA-15 for furosemide oral delivery enhancement. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012;46(1-2):43-8.
- 36) Mellaerts R, Houthoofd K, Elen K, Chen H, Van Speybroeck M, Van Humbeeck J, Augustijns P, Mullens J, Van den Mooter G, Martens JA. Aging behavior of pharmaceutical formulations of itraconazole on SBA-15 ordered mesoporous silica carrier material. *Microporous and Mesoporous Materials* 2010;130(1-3):154-61.

- 37) Van Eerdenbrugh B, Van den Mooter G, Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products. *International Journal of Pharmaceutics* 2008;364(1):64-75.
- 38) Izquierdo-Barba I, Martínez Á, Doadrio AL, Pérez-Pariente J, Vallet-Regí M. Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005;26(5):365-73.
- 39) Horcajada P, Rámila A, Pérez-Pariente J, Vallet-Regí M. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Microporous and Mesoporous Materials* 2004;68(1–3):105-9.
- 40) Guo Z, Liu X-M, Ma L, Li J, Zhang H, Gao Y-P, Yuan Y. Effects of particle morphology, pore size and surface coating of mesoporous silica on Naproxen dissolution rate enhancement. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2013;101(0):228-35.
- 41) Popova MD, Szegedi Á, Kolev IN, Mihály J, Tzankov BS, Momekov GT, Lambov NG, Yoncheva KP. Carboxylic modified spherical mesoporous silicas as drug delivery carriers. *International Journal of Pharmaceutics* 2012;436(1–2):778-85.
- 42) Aznar E, Marcos MD, Martínez-Máñez Rn, Sancenón Fl, Soto J, Amorós P, Guillem C. pH- and Photo-Switched Release of Guest Molecules from Mesoporous Silica Supports. *Journal of the American Chemical Society* 2009;131(19):6833-43.
- 43) Lin C-H, Cheng S-H, Liao W-N, Wei P-R, Sung P-J, Weng C-F, Lee C-H. Mesoporous silica nanoparticles for the improved anticancer efficacy of cis-platin. *International Journal of Pharmaceutics* 2012;429(1–2):138-47.
- 44) ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) guideline Q3(R5), Impurities guideline for residual solvents, International Conference on Harmonisation 2011.

- 45) Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Van den Mooter G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics* 2013;453(1):253-84.
- 46) Vogt M, Kunath K, Dressman JB. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008;68(2):283-8.
- 47) Juenemann D, Jantravid E, Wagner C, Reppas C, Vertzoni M, Dressman JB. Biorelevant in vitro dissolution testing of products containing micronized or nanosized fenofibrate with a view to predicting plasma profiles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2011;77(2):257-64.
- 48) Linn M, Collnot E-M, Djuric D, Hempel K, Fabian E, Kolter K, Lehr C-M. Soluplus[®] as an effective absorption enhancer of poorly soluble drugs in vitro and in vivo. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012;45(3):336-43.
- 49) Kalivoda A, Fischbach M, Kleinebudde P. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of fenofibrate using hot-melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics* 2012;429(1–2):58-68.
- 50) Kosuge K, Sato T, Kikukawa N, Takemori M. Morphological control of rod- and fiberlike SBA-15 type mesoporous silica using water-soluble sodium silicate. *Chemistry of Materials* 2004;16(5):899-905.
- 51) Zhao DY, Feng JL, Huo QS, Melosh N, Fredrickson GH, Chmelka BF, Stucky GD. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. *Science* 1998;279(5350):548-52.
- 52) Shibata H, Chiba Y, Kineri T, Matsumoto M, Nishio K. The effect of heat treatment on the interplanar spacing of the mesostructure during the synthesis of mesoporous MCM-41 silica. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2010;358(1–3):1-5.

- 53) Ukmar T, Maver U, Planinšek O, Kaučič V, Gabersček M, Godec A. Understanding controlled drug release from mesoporous silicates: Theory and experiment. *Journal of Controlled Release* 2011;155(3):409-17.
- 54) Ukmar T, Godec A, Planinšek O, Kaucic V, Mali G, Gaberscek M. The phase (trans)formation and physical state of a model drug in mesoscopic confinement. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2011;13(35):16046-54.

論文目録

本学位論文内容は、下記の発表論文による。

Uejo F, Limwikrant W, Moribe K, Yamamoto K. Dissolution improvement of fenofibrate by melting inclusion in mesoporous silica. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 2013;8(6):329-35.

主査，副査名

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	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	Ph.D.	山下 純
----	------------------	-------	------

副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	戸井田 敏彦
----	------------------	------	--------

副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	伊藤 晃成
----	------------------	------	-------

副査	星薬科大学教授	薬学博士	米持 悦生
----	---------	------	-------

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 山本恵司教授に深甚なる謝意を表します。

本研究に関し、有益なご助言とご指導を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 森部久仁一准教授に深く感謝の意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり、ご助言とご指導賜りましたMahidol 大学 Waree Limwikrant 先生に厚く御礼申し上げます。

本研究の機会を与えてくださり、ご激励とご配慮を賜りましたアステラス製薬株式会社物性研究所所長 三村尚志博士ならびに北村智博士に深く感謝いたします。

最後に、終始私を暖かく見守り、支えてくれた家族に感謝いたします。