

ポリビニルピロリドンとケイ酸類を用いた徐放性固体分散体制剤の調製と評価
Preparation and evaluation of sustained release solid dispersion formulations with
polyvinylpyrrolidone and silicates

上垣 由布子

目次

目次	1
緒言	3
第1章 PCSを用いた湿式造粒法による徐放性固体分散体顆粒の調製	6
第1節 湿式造粒法による徐放性固体分散体顆粒の調製と評価	7
第1項 目的	
第2項 実験方法	
第3項 結果および考察	
第2節 PVP K-90を含むPCS製剤中のNIFの状態評価	15
第1項 目的	
第2項 実験方法	
第3項 結果および考察	
第3節 PVP K-90を含むPCS製剤の他の薬物への応用	19
第1項 目的	
第2項 実験方法	
第3項 結果および考察	
第4節 小活	24

第 2 章	HSD を用いた徐放性固体分散体顆粒の調製と評価	25
第 1 節	HSD を用いた速放性および徐放性固体分散体顆粒の調製	28
第 1 項	目的	
第 2 項	実験方法	
第 3 項	結果および考察	
第 2 節	PVP K-90 を含む PCS 製剤中の NIF の状態評価	36
第 1 項	目的	
第 2 項	実験方法	
第 3 項	結果および考察	
第 3 節	PVP K-90 を含む PCS 製剤の他の薬物への応用	41
第 1 項	目的	
第 2 項	実験方法	
第 3 項	結果および考察	
第 4 節	小活	50
第 3 章	総括	51
謝辞		54
参考文献		55

緒言

Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス II (以下、BCS クラス II) に分類される薬物は、疎水性であるために低い溶解性と高い膜透過性を示し、経口投与後のバイオアベイラビリティが低いことが知られている¹⁾。また、新たに発見された薬物や治験薬の約 46%が BCS クラス II に分類されるという報告もあり^{2,3)}、経口製剤の製剤化において、BCS クラス II の薬物の溶出性改善は重要な研究課題である。BCS クラス II の薬物の溶出性改善には、微粒子化、晶癖の変更、錯体化、可溶化、固体分散体化、および塩形成などの様々な手法が用いられている⁴⁾。その中でも、固体分散体化は不活性担体中に難水溶性薬物を非晶質状態で分散させることで、溶出性を改善する方法である。固体分散体の調製方法としては、噴霧乾燥法、ホットメルト押出法、超臨界流体法、および凍結乾燥法⁵⁻⁸⁾が知られている。しかし、これらの方法は生産時のスケールアップにいくつかの制限がある⁹⁻¹²⁾。一方、溶媒蒸発法および噴霧乾燥法は実際に工業化されている製造方法である^{13,14)}。

固体分散体は、一般的に水溶性担体中に薬物を分散させることにより調製される。ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポロキサマー、ポリビニルピロリドン (PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS) およびポリビニルピロリドン酢酸ビニル共重合体 (PVP/VA) 等の水溶性高分子は、強い親水性を有し、多くの化合物と分子付加物を形成可能であることから、最も広く使用されている固体分散体担体である。しかし、水溶性高分子を用いた固体分散体の低流動性、低圧縮性は、製造プロセスを困難にし、固体分散体の有用性の低下につながる^{15,16)}。近年、水溶性高分子による低流動性、低圧縮性を改善するために、表面固体分散体 (Surface solid dispersion) の調製が報告されている^{17,18)}。従来の固体分散体とは異なり表面固体分散体に使用される担体は、極性基を有する水不溶性多孔質物質である。表面固体分散体担体として使用されるケイ酸類やシリカゲルは、高い多孔質構

造により非常に大きな表面積を有し、難水溶性薬物の溶出性を改善すると報告されている¹⁹⁻²³。ケイ酸類である多孔性ケイ酸カルシウム（PCS）は、多孔質構造であると共に個々の細孔容積が大きく、液体吸収剤や錠剤用粉末の圧縮補助剤として使用されている²⁴。また、PCSは難水溶性薬物の溶解性を改善するための固体分散体担体にも使用されている²¹⁻²³。本研究室ではこれまでに、PCSを用いた湿式造粒法による簡便な固体分散体制剤の開発を報告している^{25,26}。

一方、BCSクラスIIに分類される薬物の中でも消失半減期の短い薬物は、固体分散体の調製のみでは治療に有効な血中濃度を維持することが難しく、放出制御機能を付加させることが望ましい場合がある²⁷。固体分散体からの薬物の放出制御は、小腸に薬物を送達するためにも有利であり、消化管腔内における薬物放出速度を低下させることで過飽和度が低下し、より効率的な吸収が見込まれる。徐放性固体分散体では、投薬製剤中での薬物の析出を防止して、投与後の製剤から薬物が確実に放出されるように設計されなければならない。

BCSクラスIIの薬物の徐放性固体分散体を調製するために、疎水性高分子（例：エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー）および水溶性高分子（例：ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、HPMC、メチルセルロース）が使用されている²⁸⁻³¹。また、ケイ酸類は、徐放性固体分散体の担体としても使用されている³²。高分子マトリックス系では、薬物はマトリックス全体に均一に分布し、薬物放出は水膨潤性または疎水性高分子によって制御される。水溶性高分子は疎水性高分子による放出制御を調節する目的で併用されるため、通常、理想的な放出制御を行うには複数の高分子を用いる必要がある。水溶性高分子を用いた水溶性マトリックスは、製剤化が簡便であることや安価であること、製造が容易であることから、費用対効果が高い⁵⁸。しかし、前述したように水溶性高分子は疎水性高分子と併用して使用されるため、疎水性高分子を使用しない、すなわち水溶性高分子のみで徐放性固体分散体の調製を行った報告はほとんど見られない。そこで本研究では、水溶性高分子とケイ酸

類のみを用いた新規の徐放性顆粒の開発を行うことを目的とし、徐放性固体分散体の調製と評価を行った。

第1章では、湿式造粒法による徐放性固体分散体顆粒を調製するために難水溶性薬物モデルとして塩基性薬物のニフェジピン (NIF)、担体として PCS を用い、徐放性固体分散体顆粒に適した水溶性高分子を選択し、調製後、評価を行った。また、他の薬物にも応用できるか否か、難水溶性薬物モデルとして酸性薬物であるインドメタシン (IND) を用い、NIF と同様に調製後、評価を行った。その結果、PCS に含まれる金属イオンが薬物の徐放化に関与していることが明らかとなった。そこで、第2章では金属イオンを含まないケイ酸類にも本徐放化が応用可能であるのか、担体として含水二酸化ケイ素 (HSD) を用い検討を行った。まず、速放性固体分散体顆粒の処方最適化を行った後、PCS と同様に徐放化が可能であるか否か、第1章と同様に水溶性高分子を用いて顆粒を調製し、比較、検討を行った。さらに、本徐放化メカニズムの解明を試みた。

第1章 PCS を用いた湿式造粒法による徐放性固体分散体顆粒の調製⁵⁴⁾

難水溶性薬物の溶出性改善方法の 1 つである固体分散体は不活性担体中に薬物が分散または非晶質化した製剤の総称で、実際に工業化されている方法である。また固体分散体の中でも表面固体分散体に使用される担体として多孔性担体が挙げられる。PCS は、マクロポーラスシリカに属するケイ酸類であり、無数の細孔を有する花卉状構造で、優れた成形性と高い吸液能力をもつ。

顆粒剤や錠剤の製造方法としては、粉末を直接圧縮する方法（直打法）、水を用いた湿式法、水を用いない乾式法が挙げられる。現在市販されている顆粒剤や錠剤の多くは、直打法と湿式法により製造されている。これらの製造方法にはそれぞれ利点・欠点があるが、湿式法の利点としてはコストパフォーマンスが高いことや、主薬含量の均一化、硬度・薬物の溶出性等の製剤特性の均一化が容易であることが挙げられる。本研究室では、湿式法の一つである攪拌造粒法による簡便な製法、製剤設計の速放性固体分散体顆粒および錠剤の調製を行い、PCS を担体として用いることで難水溶性薬物の溶出性改善が可能であることを報告している²⁵⁾。

本章では、湿式造粒法により PCS を用いた徐放性固体分散体顆粒の調製を行い、水溶性高分子による徐放化に対する影響を評価した。また、製剤中の難水溶性薬物の状態についても評価し、さらに薬物による相違についても検討を行った。

第1節 湿式造粒法による徐放性固体分散体顆粒の調製と評価

第1項 目的

疎水性高分子を用いた徐放性製剤の研究は多くなされている。しかし、水溶性高分子のみを用いた検討は少なく、水溶性高分子をコーティングし、ゲル化により水の浸入を制御する方法などが検討されている。本節では、担体として PCS を、難水溶性薬物として本研究室で PCS による溶出性改善²⁵⁾、光安定性⁶⁴⁾を報告している NIF を用いた。まず、徐放性固体分散体顆粒に適する水溶性高分子を選択し、攪拌造粒法により顆粒を調製した。さらに、製した顆粒からの NIF の溶出と本製剤における水溶性高分子の影響を検討した。

第2項 実験方法

Table 1. Compositions of nifedipine formulations.

	PVP/NIF (w/w)				
	0.5	1	1.5	2	4
NIF (g)	5	5	5	5	5
PVP (g)	2.5	5	7.5	10	20
PCS (g)	40	40	40	40	40
Xylitol (g)	70	70	70	70	70
Ethanol (g)	100	100	100	100	100
Water (g)	75	75	75	75	75

NIF: nifedipine; PVP: polyvinylpyrrolidone; PCS: porous calcium silicate.

NIF は光分解を起こすため、遮光下にて全操作を実施した。

本章で用いた製剤の組成を Table 1 に示す。顆粒の調製は Fig. 1 に示す方法により行った。湿式造粒法による顆粒の調製は、高速攪拌造粒機（アーステクニカ社ハイスピードミキサ使用）に PCS を投入し、そこへ NIF と水溶性高分子を完全に溶解させたエタノール溶液を添加した。均一に攪拌されるよう 5 分毎に確認しながら、15 分間攪拌（アジテータ 250rpm、クロススクリュウ 2500rpm）した後、70℃で 12 時間乾燥

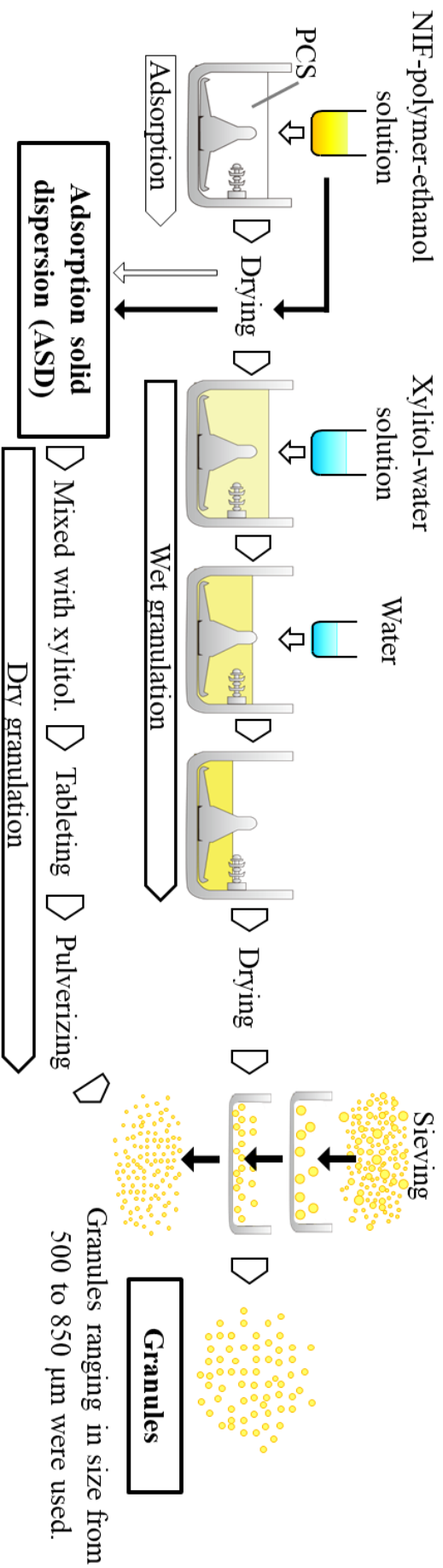


Figure 1. The preparation method of formulation with porous calcium silicate (PCS).

させ、吸着物を作製した。乾燥後、吸着物を再度、攪拌造粒機に投入し、キシリトール水溶液を添加することにより造粒を開始した。造粒開始 15 分以降、目視により造粒状態を確認しながら、造粒が進まない場合には適宜水を加えた。水の添加量、造粒終了時点は処方により異なり、PVP/NIF 比 4 の処方では、添加水 10g にて約 40 分で造粒を終了した。造粒終了後、70℃で 12 時間乾燥させ、整粒、篩過、分級を行い、500~850 μm の顆粒をサンプルとした。乾式造粒法による顆粒の調製は、湿式造粒法の吸着物の調製過程までは同様である。乾燥させた吸着物にキシリトール粉末を添加し、均一に混合した後、シングルパンチ（島津社ハンドプレス SSP-10A 使用）にて 20kN の圧力で打錠を行った。この錠剤を整粒、篩過、分級し、500~850 μm の顆粒をサンプルとした。吸着固体分散体（ASD）はそれぞれ、NIF、PCS から成る ASD は高速攪拌造粒機にて、PCS に NIF を完全に溶解させたエタノール溶液を添加し、15 分間攪拌、乾燥させることにより調製した。NIF、PVP K-90 から成る ASD は PVP K-90 と NIF を完全に溶解させたエタノール溶液をロータリーエバポレーターにて減圧乾燥させることにより調製した。NIF、PVP K-90、PCS から成る ASD は湿式造粒法の吸着物と同様の製法で調製した。

製した顆粒からの NIF の溶出性を第十七局日本薬局方に準じた溶出試験法（パドル法）により評価した。NIF の含有量が 10mg となるようサンプルを秤量し、溶出試験に用いた。溶出試験は、試験液として精製水 900mL ($37\pm 0.5^\circ\text{C}$)、パドル回転速度 50rpm により実施した。顆粒から溶出した NIF の濃度は紫外可視吸光度測定法を用い、350nm の波長で測定した。溶出率は、製剤中の主薬含量を測定し、実測値を 100%として算出した。製剤中の主薬含量測定は、NIF 含量相当量 10mg の製剤をメタノールに完全に溶解させ、溶出試験法と同様の方法にて測定した。顆粒からの NIF の溶出機構の解析には Korsmeyer-Peppas model を用いた。2 群の平均値間の有意差検定には、等分散のデータの 2 群の比較に対応のない t 検定を用い、等分散でないデータの 2 群の比較には Welch's t 検定を用いた。等分散か等分散でないかの判定は、 F 検定により

行った。

第3項 結果および考察

(1) 水溶性高分子が NIF の溶出に及ぼす影響

PCS を用いた徐放性固体分散体顆粒に適する水溶性高分子の検討を行った。水溶性高分子である HMPC 60SH-10000、HPC H、ポリビニルアルコール (PVA)、PVP K-90、PVP/VA を選択し、水溶性高分子が NIF の溶出に及ぼす影響を調べた。本検討で用いた顆粒の処方 Table 1 に示す。なお、PVP/NIF 比は 4 である。

各水溶性高分子を用いた顆粒からの NIF の溶出結果を Fig. 2 に示す。NIF 単独の溶出率は 10%にとどまった。水溶性高分子を用いない顆粒では、NIF 単独に比べ NIF の溶出性の改善が認められた。これは、本研究室の以前の報告²⁵⁾と同様に、顆粒中の NIF が非晶質の状態が存在することによるものと考えられた。水溶性高分子を用いない顆粒と比較して、HPC H や PVA、PVP/VA で製した顆粒では NIF の溶解速度の遅延は認められなかった。一方、HMPC 60SH-10000 や PVP K-90 で製した顆粒からは NIF の溶解速度に遅延が認められた。PVP K-90 で最も遅延が認められ、溶出試験開始 8 時間後の NIF の溶出率は 60%にとどまった。さらに、Fig. 2 に示してはいないが、溶出試験開始 8 時間以降も NIF の過飽和状態が維持され、24 時間後には 90%の溶出率を示した。したがって、本検討で用いた水溶性高分子の中で PVP K-90 が PCS を用いた徐放性固体分散体顆粒に最も適した添加剤であることが明らかとなった。

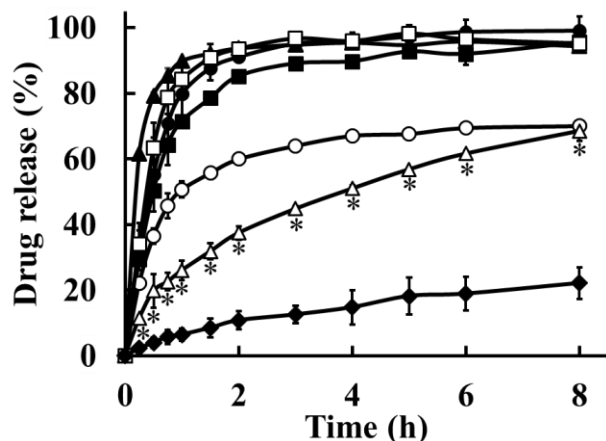


Figure 2. Effects of the polymer on the dissolution of nifedipine (NIF) from the granules (PVP/NIF=4, Table 1). Keys: Polyvinyl alcohol (PVA, ●), polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymers (PVP/VA, ▲), hydroxypropyl cellulose (HPC, ■), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, ○), polyvinylpyrrolidone (PVP, △), no polymer (□), and NIF (◆). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-4). * p <0.05 versus no polymer.

(2) PVP が NIF の溶出に及ぼす影響

PVP は *N*-ビニル-2-ピロリドンの重合した高分子化合物であり、その重合度により分子量の異なるものが存在する。そこで、PVP の分子量が顆粒からの NIF の溶解速度に及ぼす影響について検討した。分子量の異なる PVP K-90 (分子量 360,000)、K-60 (分子量 160,000)、K-25 (分子量 24,500) を選択し、Table 1 の PVP/NIF 比 4 の処方に基づき顆粒を調製し、溶出試験を行った (Fig. 3)。PVP の分子量増加に伴い、NIF の溶解速度は低下した。これは、分子量の増加により粘度が増加し、顆粒中への水の侵入速度、NIF の拡散速度が遅延したためと考えられる。以上の結果から、PVP K-90

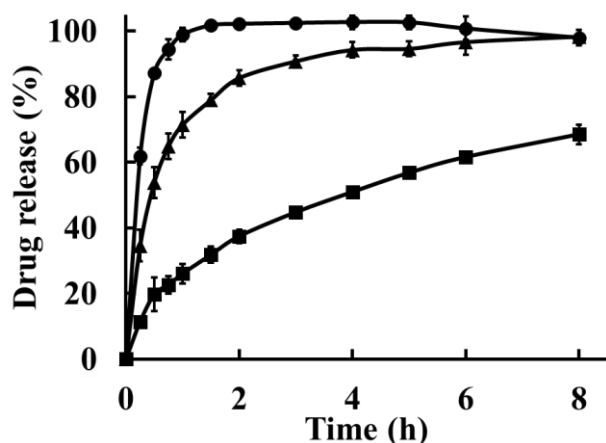


Figure 3. Effect of the molecular weight of polyvinylpyrrolidone (PVP) on the dissolution of nifedipine (NIF) from the granules (PVP/NIF=4, Table 1). Keys: K-25 (●), K-60 (▲), and K-90 (■). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-6).

を選択し、以降の実験を行った。

次に、PVP K-90 の添加量による徐放化への影響を検討するため、Table 1 に示す PVP K-90 の比率を変化させた 5 種類の顆粒を調製し、溶出試験を行った。その結果 (Fig.

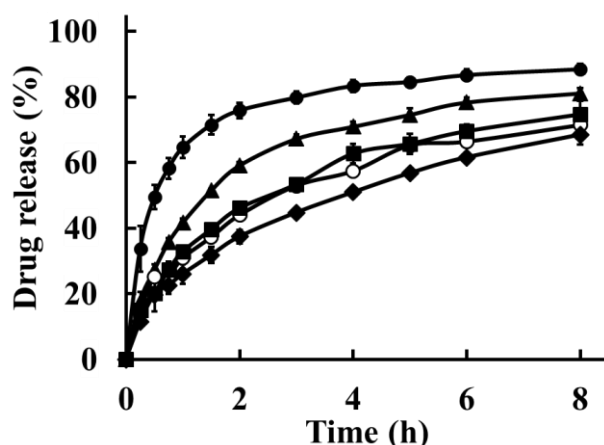


Figure 4. Effect of the amount of polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 on the dissolution of nifedipine (NIF) from the granules. Keys: PVP K-90/NIF (w/w): 0.5 (●), 1 (▲), 1.5 (■), 2 (○), or 4 (◆) (Table 1). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-8).

4)、NIF の溶解速度は PVP K-90 の添加量増加に伴い、減少した。これは、PVP K-90 の添加量増加に伴うマトリックス層の増加に起因すると推察された。

顆粒剤は Fig. 1 に示す過程を経て調製されるが、製剤化のどの過程で製剤が徐放性を獲得するのか各過程の製剤で溶出試験を実施し、比較を行った。PVP K-90 または PCS に NIF を吸着させた ASD では、溶出開始 15 分後にはほとんどの NIF が溶出し、固体分散体化による溶出性の改善が認められた (Fig. 5)。一方、NIF、PVP K-90、PCS を用いた顆粒のみ徐放性を示した。以上のことから、NIF、PVP K-90、PCS を組み合わせ湿式造粒法にて顆粒を調製することにより、徐放化が起こっている可能性が示唆

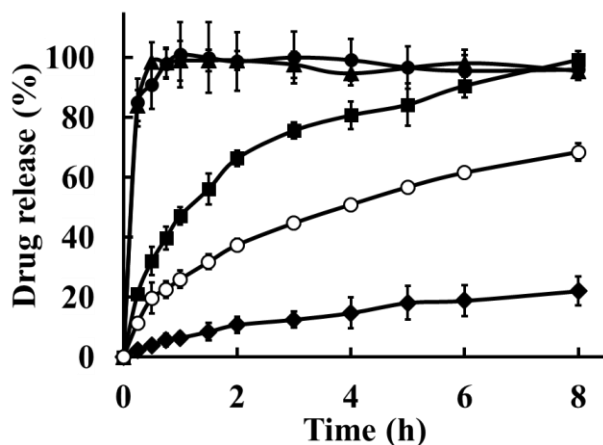


Figure 5. Effects of each granulation process on the Dissolution Profiles of nifedipine (NIF).
 Keys: adsorption solid dispersion (ASD) NIF:PVP K-90:PCS=1:4:8 (●), ASD NIF:PVP K-90=1:4 (▲), dry granulation PVP K-90/NIF=4 Table 1(■), wet granulation PVP K-90/NIF=4 Table 1(○), NIF (◆). Each symbol represents the mean ± SD (n=3-7).

された。

次に、薬物放出機構の解析を行った。薬物の溶解速度の解析として、常に一定の速度で薬物を放出する 0 次速度式、溶出量が薬物量に依存する 1 次速度式がよく知られている。これら以外に Higuchi model や Hixson-Crowell cube root law、Ritger-Peppas model、Korsmeyer-Peppas model などが製剤からの薬物の溶解速度を解析する方法として報告されている³⁴⁻⁴⁰⁾。この中で Ritger-Peppas model と Korsmeyer-Peppas model は、膨潤性・非膨潤性の高分子にかかわらず、薬物の溶出において Fick の拡散、non-Fickian 拡散の両方の解析ができる方法である。以下に式を示す。

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (\text{式 1})$$

この式において、 M_t は時間 t までに放出した薬物の累積量、 M_∞ は製剤中の薬物の最大量である。したがって、 M_t/M_∞ は、時間 t までの薬物の溶出率を表す。 k は微小粒子

の薬物の構造的および形状特性に関連する速度定数である。 n は放出指数であり、マトリックス製剤における薬物の放出パターンを示しており、球状サンプルの場合、 $n < 0.43$ は Fick の拡散を示す。一方、 $0.43 < n < 0.85$ は、高分子の水和に対応する時間に依存しない変則的な挙動（マトリックス内部への溶媒の浸透、薬物の溶解、およびマトリックス層の浸食）である non-Fickian 拡散を示す。 $n = 0.85$ の場合は、0 次放出（Case-II 輸送）を示す。そこで、本検討で用いた製剤からの NIF の溶出を Ritger-Peppas model と Korsmeyer-Peppas model を用いて解析を行った。まず、放出指数 n および速度定数 k を得るために、薬物の溶出率の対数値を対数時間に対してプロットした。

$$\log(M_t/M_\infty) = \log k + n \log t \quad (\text{式 2})$$

n と時間との間に良好な線形関係が観察され (Fig. 6)、その結果を Table 2 に示す。 n の値は 0.49~0.59 の範囲であった。したがって、NIF 顆粒からの放出機構は、non-Fickian 拡散を示し、PVPK-90 の水和、水の浸透、および PVPK-90 の侵食が顆粒から

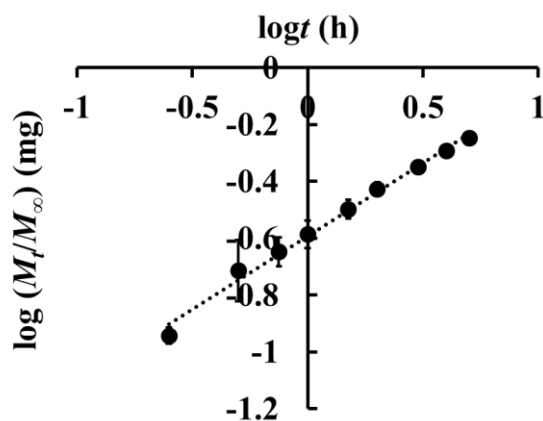


Figure 6. Korsmeyer-Peppas model plot of the granule (PVP/NIF=4, Table 1). Data are presented as the mean \pm SD ($n=3$).

Table 2. Kinetic parameters of nifedipine release from the granules.

PVP/NIF (w/w)	n	k	R^2
4	0.5152 \pm 0.055	0.2560 \pm 0.024	0.9794 \pm 0.031
2	0.4885 \pm 0.047	0.3059 \pm 0.015	0.9337 \pm 0.021
1.5	0.5376 \pm 0.051	0.3115 \pm 0.005	0.9676 \pm 0.018
1	0.5854 \pm 0.072	0.4078 \pm 0.014	0.9944 \pm 0.006
0.5	0.5824 \pm 0.040	0.6768 \pm 0.040	0.9845 \pm 0.028

NIF: nifedipine; PVP: polyvinylpyrrolidone K-90. Data are mean \pm SD ($n=3-8$).

の NIF 放出に影響すると考えられる。また、 k の値は PVP/NIF 比の増加に伴い減少した (Fig. 7)。これらの結果から、PVP K-90 の添加量により顆粒からの NIF の溶解速度を制御することが可能であることが明らかとなった。

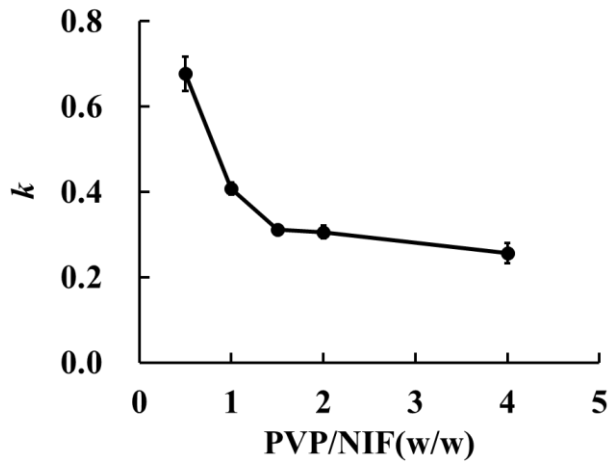


Figure 7. Effect of the amount of polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 on the kinetic constant in Eqn 1. Data are presented as the mean \pm SD (n=3-8).

第2節 PVP K-90 を含む PCS 製剤中の NIF の状態評価

第1項 目的

固体分散体中の薬物は、非晶質化することにより溶出性が改善されることが知られており、その非晶質化には薬物-担体間の相互作用が関与することが報告されている^{15,23,41}。前節において、各製剤で NIF の溶出性の改善が認められたことから、製剤中の NIF は非晶質状態で存在していると考えられる。そこで、本節では製した製剤中の NIF の状態を評価した。

第2項 実験方法

製剤は前節と同様に Table 1 の PVP/NIF 比 4 に基づいて調製し、物理混合物 (PM)、ならびに ASD についても評価を行った。PM は NIF と PVP K-90 または PCS を物理的に混合し、調製した。ASD は第 1 節と同様の製法にて調製した。

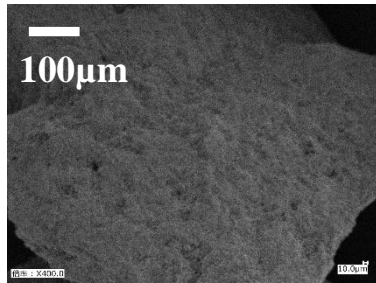
製した顆粒の外観評価は、走査型電子顕微鏡 (SEM) (日本電子株式会社 JCM-6000Plus 使用) により、白金コートしたサンプルを撮影し、PVP K-90 を加えていない顆粒と PVP K-90 を加えた顆粒の比較を行った。製剤中の NIF の結晶性の評価には、粉末 X 線結晶回折法 (PXRD)、示差走査熱量測定法 (DSC) を実施した。PXRD (株式会社リガク RINT-2000 使用) は 40kV/30mA の Cu K α_1 線を用い、ステップサイズ 0.02°、 $2\theta = 5^\circ \sim 90^\circ$ の範囲にわたって 40°/min の速度で測定した。DSC (島津社 TA-60 使用) はサンプル (1~10mg) をアルミニウムパンに密封し、昇温速度 5°C/min で 30~200°C まで測定した。製剤中の NIF の状態評価にはフーリエ変換赤外分光法 (FT-IR) (島津社 IRAffinity-1 使用) を実施し、KBr 錠剤法により 400~4000cm⁻¹ の走査範囲で測定した。

第3項 結果および考察

(1) 製した顆粒の外観評価

製した顆粒の SEM 写真を示す (Fig. 8)。Fig. 8(a)の顆粒では、凹凸や孔がある顆粒が得られた。これは、微細な粒子が凝集し、顆粒を形成したことによると考えられる。また、PVP K-90 を加えていない顆粒と PVP K-90 を加えた顆粒で顆粒 (Fig. 8(b)) で外観による大きな変化は認められなかったことから、PVP K-90 を加えた場合においても同様の過程を経て、顆粒が形成されたと考えられる。

(a) PVP-K90 (-)



(b) PVP-K90 (+)

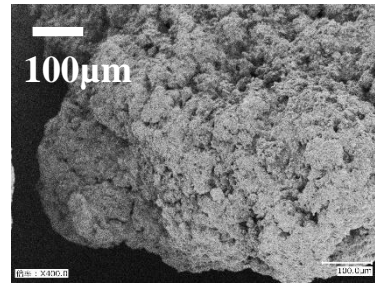


Figure 8. Photographs of granules (a) Polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 (-), (b) PVP/NIF=4, Table 1.

(2) PVP K-90 を含む PCS 製剤中の NIF の結晶性評価

製剤中の NIF の結晶性を評価するため、PXRD および DSC を用いて評価した。

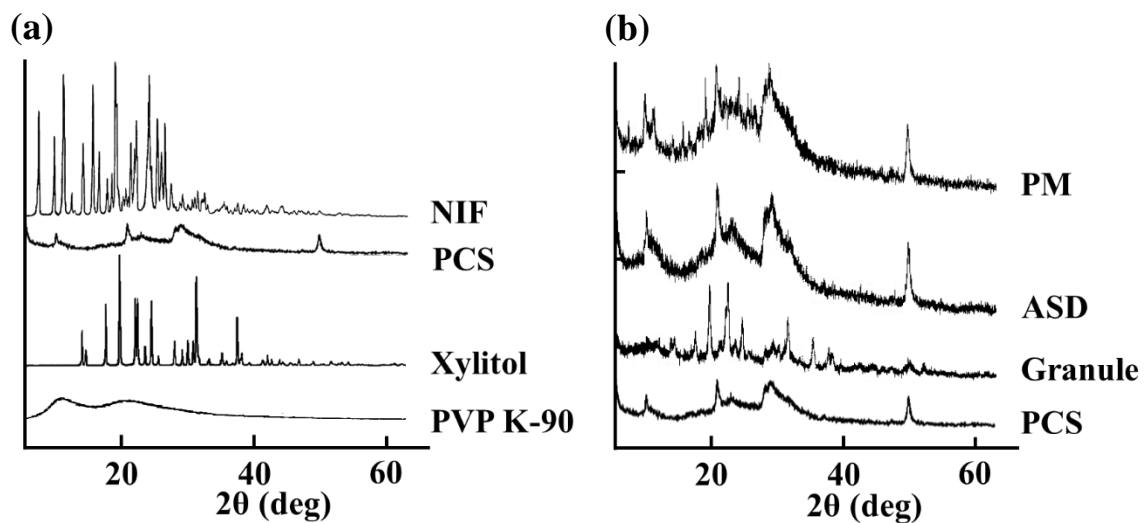


Figure 9. Powder X-ray diffraction (PXRD) patterns of (a) Nifedipine (NIF), porous calcium silicate (PCS), xylitol, and polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90, (b) Physical mixture (PM) (NIF, PVP and PCS; 1:4:8), adsorption solid dispersion (ASD), and granules (PVP K-90/NIF=4, Table 1).

PXRD の結果を Fig. 9、DSC の結果を Fig. 10 に示す。Fig. 9(a)より、NIF の代表的なピークは 8° および 16° で観察された。対照的に、PCS、PVP K-90 は NIF やキシリトールに比べ低い結晶化度を示した。PM において PCS、PVP K-90 の添加によりピークは減少したものの、NIF の特徴的なピークが観察された。一方、ASD および顆粒では NIF の特徴的なピークは消失した (Fig. 9(b))。これは、製した ASD および顆粒中で NIF が非晶質状態で存在していることを示唆している。

DSC においても同様に、単独の NIF は融解による吸熱ピーク (172.5°C) を示した。各 PM については NIF の吸熱ピークが認められ、PVP K-90、および PCS 添加の影響により NIF の融点がわずかに低下した。しかし、各 ASD では NIF の吸熱ピークは観察されなかった (Fig. 10(a), (b), (c))。また、Fig. 10(d)に示す PM で NIF の吸熱ピーク

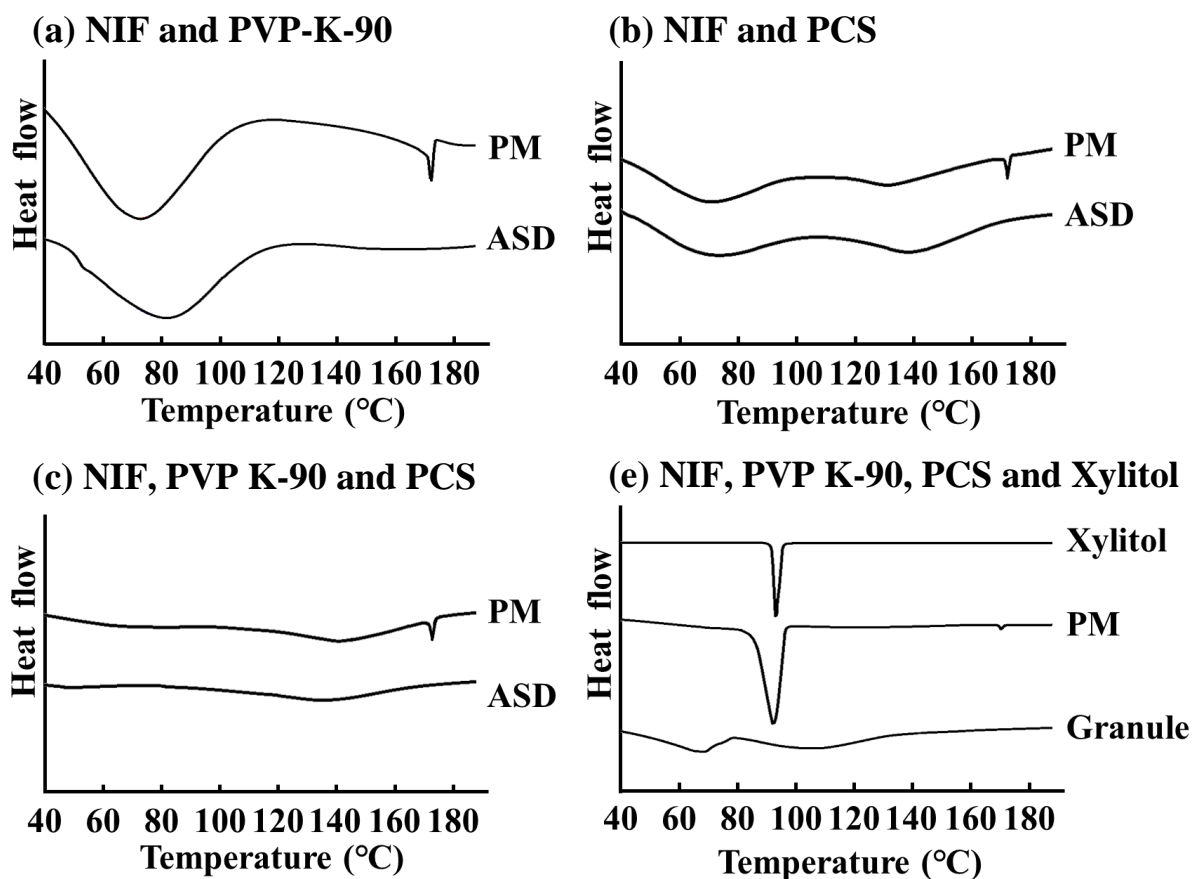


Figure 10. Differential scanning calorimetry (DSC) plots of the physical mixture (PM), adsorption solid dispersion (ASD), and granules. (a) Nifedipine (NIF) and polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 (1:4), (b) NIF and porous calcium silicate (PCS) (1:8), (c) NIF, PVP K-90 and PCS (1:4:8) and (d) NIF, PVP K-90, PCS, and xylitol (1:4:8:14).

が認められたが、顆粒では NIF の吸熱ピークは観察されなかった。以上の結果より、ASD で非晶質となった NIF は造粒の過程を経ても非晶質状態を保っていることが示唆された。

(3) NIF-PVP K-90 間、および NIF-PCS 間での相互作用

固体分散体中の薬物は、非晶質化することにより溶出性が改善され、その非晶質化には薬物-担体間の相互作用が関与している。そこで、製した製剤中の NIF-PVP K-90 間、および NIF-PCS 間の相互作用について FT-IR により検討を行った。その結果を Fig. 11 に示す。

NIF 単独の IR スペクトルは、1678 (C=O の伸縮振動) および 3327cm^{-1} (-NH の伸縮振動) に特徴的なピークを示した⁴²⁾ (Fig. 11(a))。NIF と PVP K-90、または PCS を含む PM について、ピークの減少が見られたものの、NIF の特徴的なピークが観察された。しかし、これらのピークは ASD ではほとんど認められなかった (Fig. 11(b), (c))。したがって、NIF の C=O および -NH 基は、NIF と PVP K-90 または PCS との相互作用

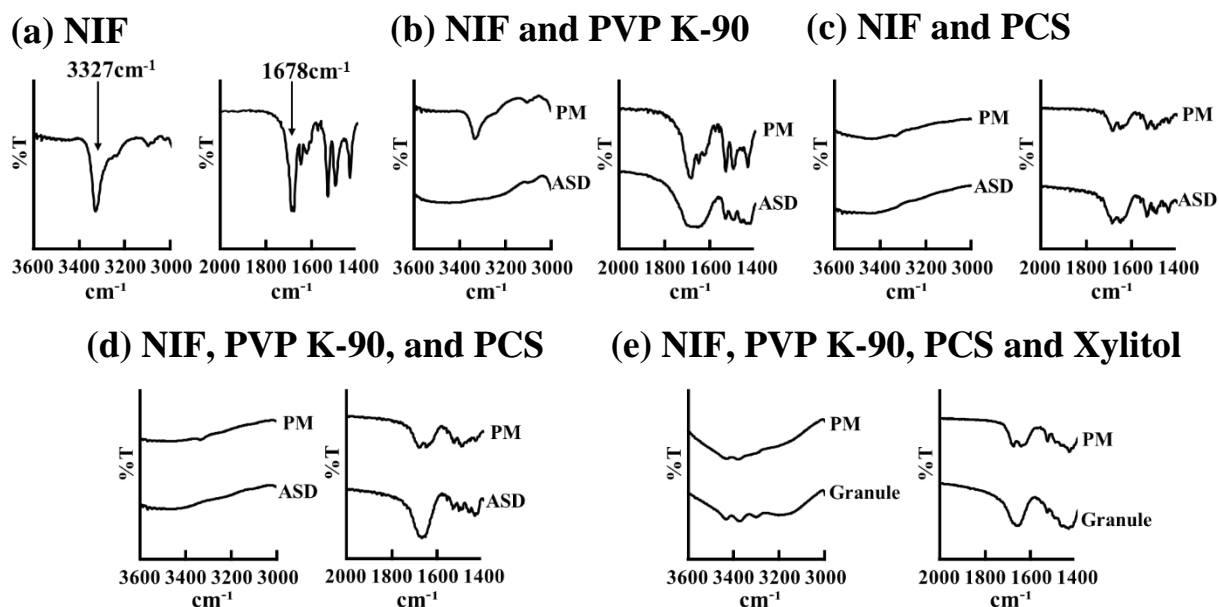


Figure 11. Fourier transform infrared (FT-IR) spectrum of the physical mixture (PM), adsorption solid dispersion (ASD), and granules. (a) Nifedipine (NIF); (b) NIF and polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 (1:4), (c) NIF and porous calcium silicate (PCS) (1:8), (d) NIF, PVP K-90, and PCS (1:4:8), and (e) NIF, PVP K-90, PCS, and xylitol (1:4:8:14).

に關与することが明らかとなった。薬物の C=O 基と PCS の Si-OH 基間の水素結合の存在が報告されており^{22,23)}、さらに、NIF の-NH 基と PVP の C=O 基間の水素結合も報告されている⁴¹⁾。これらの知見から、NIF の非晶質化に NIF-PVP K-90 間、および NIF-PCS 間の水素結合が關与している可能性が示唆された (Fig. 11(b), (c))。また、NIF、PVP K-90、PCS を含む PM および ASD (Fig. 11(d))、ならびに NIF、PVP K-90、PCS、キシリトールを含む PM および顆粒 (Fig. 11(e)) についても同様の結果が得られた。これらの結果から、NIF は PVP K-90 および PCS と水素結合を介して相互作用を起こし、製剤中ですべて非晶質状態で存在すると考えられる。

第3節 PVP K-90 を含む PCS 製剤の他の薬物への応用

第1項 目的

これまでの検討から PVP K-90 と PCS を用いることにより、NIF の徐放性固体分散体顆粒の開発が可能であることを明らかにした。さらに、製剤中の NIF は PVP K-90 および PCS と相互作用を起こしていることが示唆された。一方、本研究室では PCS を用いた速放性の錠剤の開発を行っており、高速攪拌造粒機を用いた方法により IND においても速放性固体分散体制剤の開発の可能性も報告している²⁶⁾。また、IND は PCS と相互作用を起こすことを報告している。そこで本節では、PVP K-90 と PCS の組み合わせによる徐放化が IND にも応用可能であるか否かについて検討した。

第2項 実験方法

IND 顆粒には Table 1 の PVP/NIF 比 4 の処方を用い、IND の添加量のみ 2 倍量である 10g とした。調製方法は第 1 節と同様に湿式造粒法にて Fig. 1 に準じ、調製した。ASD および PM は第 1 節、第 2 節と同様に調製した。

製した製剤からの IND の溶出性は、第 1 節と同様の条件にて溶出試験法により評価し、溶出率を製剤中の主薬含有量測定により算出した。溶出試験時の IND の薬物量は紫外可視吸光光度法を用い、320nm の波長で測定を行った。さらに、SEM、PXRD、DSC、FT-IR は第 2 節と同様の条件、方法により製剤評価を行った。統計解析は、第 1 節に準じた。

第3項 結果と考察

(1) IND 製剤の外観評価

IND 製剤の SEM 写真を示す (Fig. 12)。Fig. 8 と同様に粒子が凝集し、顆粒が形成された様子が観察されたことから、IND においても NIF と同様の過程により顆粒が調

製されたと考えられた。

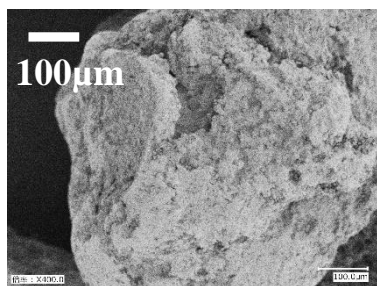


Figure 12. Photographs of granules (IND, PVP K-90, PCS and xylitol; 1:2:4:7).

(2) PVP K-90 を含む PCS 顆粒における IND の放出

PVP K-90 と PCS との組み合わせによる徐放化をさらに調べるため、NIF の徐放性固体分散体顆粒と同様に IND を含有する顆粒を調製し、溶出試験を行った。Fig. 13 に示すように、PVP K-90 を加えていない顆粒と PVP K-90 を加えた顆粒からの IND の溶解速度に差は無く、徐放化は認められなかった。以上の結果から、NIF と IND で徐放化に差があることが明らかとなった。

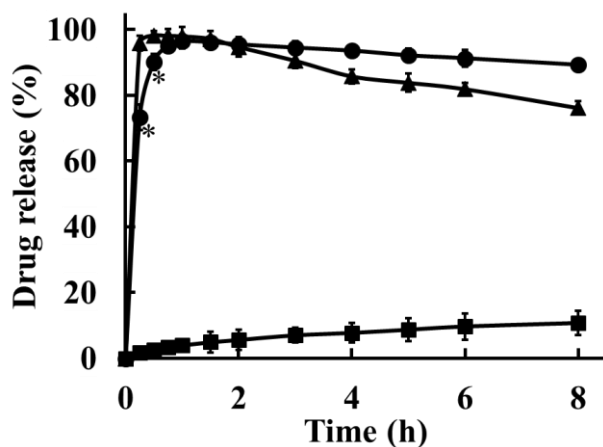


Figure 13. Effect of the addition of polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 on the dissolution of indomethacin (IND) from the granules (IND, PVP K-90, PCS and xylitol; 1:2:4:7 or IND, PCS and xylitol; 1:4:7). Keys: PVP K-90 (+) (●), PVP K-90 (-) (▲), IND (■). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-5). * $p < 0.05$ versus PVP K-90 (-).

(3) 製剤中の IND の状態評価

NIF と IND の相違を明らかにするために、製剤中の IND の状態について検討を加えた。まず、PXRD より、IND の代表的なピークは 11.7° 、 16.7° および 21.8° に観察された (Fig. 14(a))。これらの IND の特徴的なピークは ASD において消失した (Fig. 14(b))。DSC の結果においても ASD において IND の吸熱ピークは観察されなかった (Fig. 15)。これらの結果は、IND が ASD 中で非晶質状態で存在することを示してい

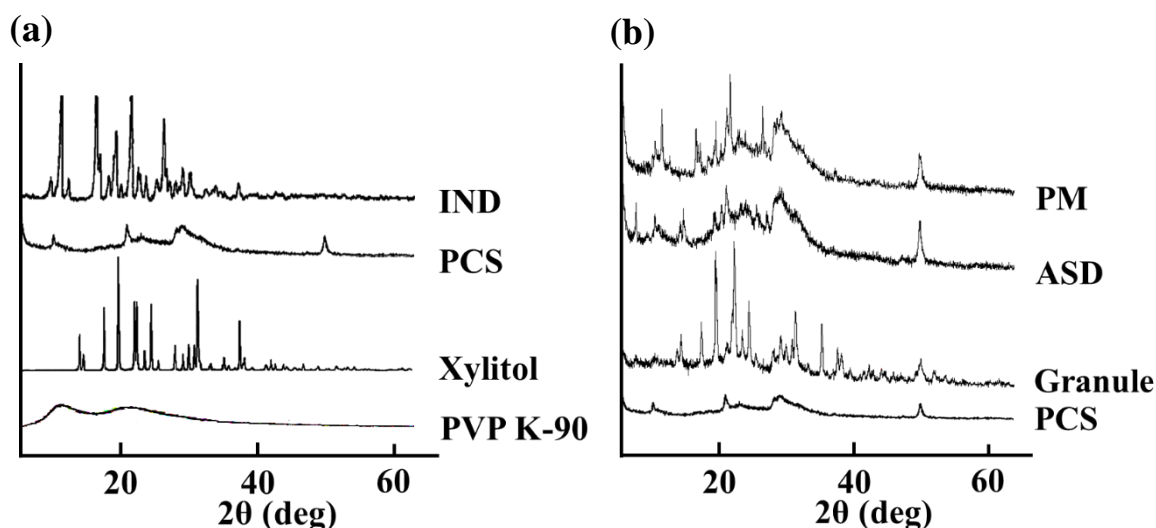


Figure 14. Powder X-ray diffraction (PXRD) patterns of (a) Indomethacin (IND), porous calcium silicate (PCS), xylitol, and polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90. (b) Physical mixture (PM) (IND, PVP K-90, PCS; 1:2:4), adsorption solid dispersion (ASD), and granules (IND, PVP K-90, PCS and xylitol; 1:2:4:7).

る^{7,15,17,21-23,43})。同様に顆粒においても IND の結晶に由来する PXRD のピークおよび DSC の吸熱ピークは消失したが、キシリトールの結晶に由来するピークは消失しなかった (Fig. 14(b), Fig. 15)。これらの結果より、顆粒中においても IND が非晶質状態で存在すると考えられる。

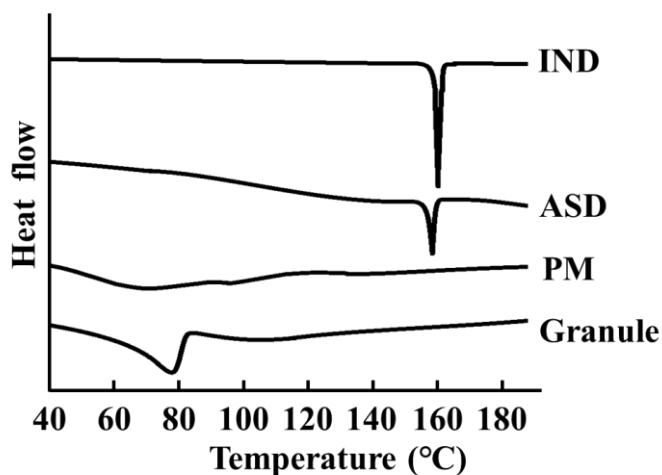


Figure 15. Differential scanning calorimetry (DSC) plots of indomethacin (IND), physical mixture (PM) (IND, PVP K-90, PCS; 1:2:4), adsorption solid dispersion (ASD) (IND, PVP K-90, PCS; 1:2:4), and granules (IND, PVP K-90, PCS and xylitol; 1:2:4:7).

次に、製剤中の IND-PVP K-90 間および IND-PCS 間の相互作用を FT-IR により解析した (Fig. 16)。IND の IR スペクトルは、Fig. 16(a)に示すように、1717 (カルボキシル基の C=O の伸縮振動) および 1692 cm^{-1} (ベンズイル基の C=O の伸縮振動) に特徴的なピークを示した⁴⁴)。これらのピークは、IND と PVP K-90、または PCS を含有する PM においても観察された (Fig. 16(b), (c))。一方、IND と PVP K-90、または PCS

を含有する ASD では、それぞれ 1684 、 1674cm^{-1} に新しい吸収が観察された (Fig. 16(b), (c))。 Taylor や Zograf⁴⁴⁾、 Fujii ら⁴³⁾ は、 PVP またはクロスポビドンを含む IND 固体分散体において 1684cm^{-1} に吸収を示すことを報告している。これらの結果は、IND のカルボキシル基と PVP K-90 のアミド基の C=O 間で水素結合を起こしていることを示唆した (Fig. 16(b))。また、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (Neusilin US₂[®]) の表面に存在する Mg^{2+} または Al^{3+} と IND のカルボキシル基間でイオン-永久双極子相互作用 (塩形成よりもむしろ) が報告されている¹⁵⁾。さらに、IND のカルボキシル基と Neusilin US₂[®] の Si-OH 基との間に水素結合が存在することが示唆されている¹⁵⁾。 Doan ら⁴⁵⁾ は、 1775cm^{-1} の -COOH のカルボニルバンドが Na 塩に変換すると 1676cm^{-1} にシフトすることを報告している。これらの結果から、IND の -COO⁻ 部分と PCS の Ca^{2+} とイオン結合による塩形成を起こしていると考えられる (Fig. 16(c))。さらに、 1692cm^{-1} のベンゾイル基の C=O のピークの消失は、IND のベンゾイル基の C=O と PCS の Si-OH 基との間の水素結合を示唆した。 IND、PVP K-90、PCS を含有する ASD、および IND、PVP K-90、PCS、キシリトールを含有する顆粒についても同様の結果が得られた (Fig. 16(d), (e))。これらの結果から、IND は PVP K-90 と水素結合、PCS と塩形成を介して相互作用を起こし、製剤中ですべて非晶質状態で存在していると考えられ

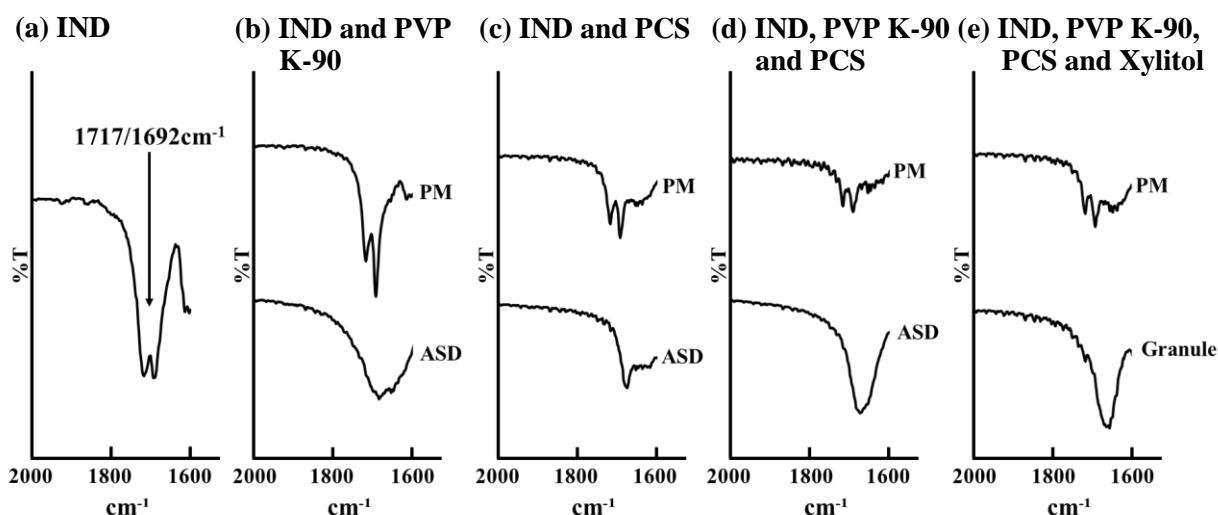


Figure 16. Fourier transform infrared (FT-IR) spectrum of the physical mixture (PM), adsorption solid dispersion (ASD), and granules. (a) Indomethacin (IND), (b) IND and polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 (1:2), (c) IND and porous calcium silicate (PCS) (1:4), (d) IND, PVP K-90, and PCS (1:2:4) and (e) IND, PVP K-90, PCS, and xylitol (1:2:4:7).

る (Fig. 17)。

これまでの検討により、NIF は製剤中で PVP K-90 および PCS と水素結合を示した (Fig. 17)。一方、IND は製剤中で PVP K-90 とは水素結合、PCS とはイオン結合を示し、PCS との結合様式に違いがあることが明らかとなった。イオン結合は水素結合よりも結合力が強いことが知られていることから、IND は製剤中で PVP K-90 と比較して PCS と強く相互作用を起こしていると考えられる。よって、IND の溶解速度は PCS のみに制御され、徐放化が認められなかったと考えられる。このことから、NIF と IND の徐放化の差は PCS との結合様式の違いに起因すると考えられ、PCS との水素結合が本徐放化に重要であることが示唆された。

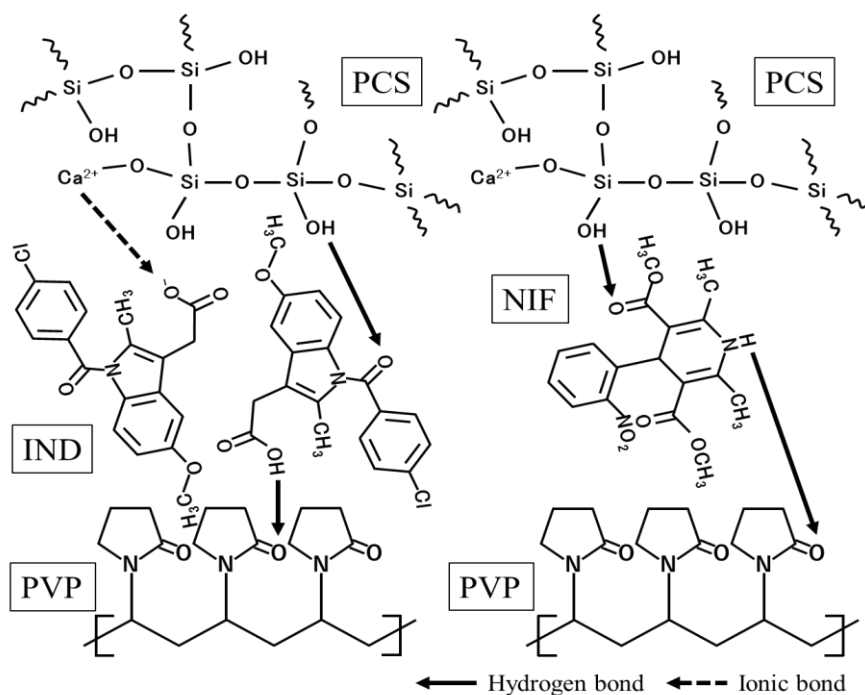


Figure 17. Difference in interaction between nifedipine and indomethacin.

Fan ら⁴⁶⁾は、PVP K-30 による表面被覆ビーズから薬物が持続放出されることを報告している。彼らの研究では、薬物は PVP K-30 と相互作用せず、PVP K-30 表面被覆ビーズのゲル化、および凝集が薬物の持続放出をもたらすことを示している。一方、本研究で用いた薬物の中で NIF のみが PVP K-90 を含む PCS 顆粒からの徐放性を示した。これらの結果より、NIF の徐放化が NIF-PVP K-90 間、および NIF-PCS 間の水素結合によるものであり、単純な表面コーティングではないと考えられる。

第4節 小括

- 1) PCS および PVP K-90 を用いることで、湿式造粒法による NIF の徐放性固体分散体制剤の開発が可能であることが明らかにした。その徐放化は PVP の分子量と添加量に依存した。放出機構は、non-Fickian 拡散であることが示唆され、PVP K-90 の水和、水の浸透、および PVP K-90 の侵食が顆粒からの NIF の放出に影響することが明らかとなった。しかし、IND では徐放化は認められず、薬物間で徐放化に差があることが明らかとなった。
- 2) 製剤中の NIF および IND は非晶質状態で存在していた。NIF-PVP K-90 間、および NIF-PCS 間の相互作用は、NIF の NH 基と PVP K-90 の C=O 基、NIF の NH 基および C=O 基と PCS の Si-OH 基で水素結合を形成していることが明らかとなった。一方、IND-PVP K-90 間、および IND-PCS 間の相互作用は、IND のカルボキシル基と PVP K-90 の C=O 基で水素結合、IND の-COO⁻と PCS の Ca²⁺との塩形成を介して相互作用していると考えられた。以上から NIF と IND での徐放化の相違は、薬物-PCS 間の結合様式の違いに起因するものと思われる。このことから、薬物-PCS 間の水素結合が本徐放化には重要であることが示唆された。

第2章 HSD を用いた徐放性固体分散体顆粒の調製と評価⁶⁵⁾

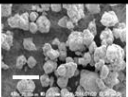
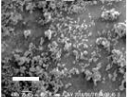
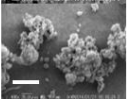
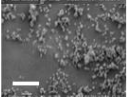
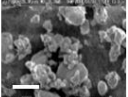
第1章では PCS および水溶性高分子の併用により難水溶性薬物(NIF および IND)の徐放性固体分散体顆粒の調製が可能であるか否かを検討した。その結果、NIF は PVP K-90 を含む PCS 顆粒からの徐放化を認めた。一方、IND は PVP K-90 添加による影響が観察されず、PCS 単独、PVP K-90 併用の両製剤において速放性を示した。FT-IR による測定の結果、本徐放化には薬物-PVP K-90 間、および薬物-PCS 間の相互作用が重要であることが示唆され、NIF は PVP K-90、および PCS との水素結合が観察された。一方、IND では PVP K-90 との水素結合が観察されたものの、PCS とは塩形成が観察され、この PCS との塩形成が徐放化に至らなかった原因と考えられた。この塩形成は PCS の含有する Ca^{2+} に起因することから、構造中に金属イオンを含まないケイ酸類を用いることで、IND においても PVP K-90 による徐放化が可能であると考えられた。そこで、第2章では PCS 以外のケイ酸類を用いて検討を行うこととした。

現在、市販されている主なケイ酸類の名称、電子顕微鏡写真とその特徴を Table 3 および 4 に示す。PCS は他のケイ酸類に比べ、比表面積が小さいものの、粒子径や細孔径が大きい。これが優れた吸液能力を持つことに起因していると考えられる。ケイ酸アルミン酸マグネシウム (Neusilin[®]) は比表面積が大きく、難水溶性薬物の溶出性を改善するための固体分散体担体としても使用されている^{10,11,51)}。しかし、PCS に比べ粒子径や細孔径が小さい。PCS、Neusilin[®]は、Si-OH 基以外に PCS ではカルシウム、Neusilin[®]ではアルミニウムやマグネシウムといった金属イオンを構造中に有する。一

Table 3. Representative silica examples and product names.

	Structural formula	Product name
多孔性ケイ酸カルシウム	$2\text{CaO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot m\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	FLORITE RE [®]
ケイ酸アルミン酸マグネシウム	$\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	Neusilin UFL ₂ [®]
含水二酸化ケイ素	$\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	Carplex # 80 [®]
二酸化ケイ素	$\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	Sylsilia 350 [®]
二酸化ケイ素	$\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	AEROSIL 200 [®]

Table 4. Representative silica examples.

	Photographs	Structure type	Particle size (μm)	Specific surface area (m^2/g)	Pore size (nm)	Pore volume (mL/g)
多孔性ケイ酸カルシウム		Porous structure	31	120	150	3.57
ケイ酸アルミン酸マグネシウム		Porous structure	9 (0.9~31)	300	13.7	1.3
含水二酸化ケイ素		Porous structure	8.1	200	202	3.3
二酸化ケイ素		Porous structure	3.9	300	21	1.6
二酸化ケイ素		Non-porous structure	0.012	200	—	—

— 50 μm

方、二酸化ケイ素（Carplex[®]、Sylisia[®]および Aerosil[®]）は、Si-OH 基を有するが、金属イオンは有しない。また、Carplex[®]と Sylisia[®]は多孔性であるが、Aerosil[®]は細孔を有しない。Carplex[®]は、Sylisia[®]に比べ比表面積は小さいものの粒子径が大きいという特徴を有している。これら比表面積や粒子径等の違いが薬物の溶解速度に影響を与えると考えられる。また、ケイ酸類に含まれる金属イオンとの相互作用が非晶質状態の安定性および薬物溶解速度に影響を与えることも報告されている^{52,53}。本研究で用いるケイ酸類としては多孔性であり、構造中に金属イオンを含まないことが難水溶性薬物の溶出性改善、それに続く徐放化に必須であると考えられることから、Carplex[®]と Sylisia[®]が有力な候補と考えられる。そこで、これらの中から Carplex[®]を選び、以下の検討を行った。

本章の目的は、難水溶性薬物、PVP K-90 および PCS 以外のケイ酸類を用いた場合においても、PCS と同様に徐放性固体分散体顆粒の調製が可能であることを示し、その徐放化メカニズムを明らかにすることである。この目的達成のために第 1 節では含水二酸化ケイ素（HSD、Carplex[®]）を含有する速放性固体分散顆粒を調製した。難水溶性薬物モデルとして NIF を選び、HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の最適化を行

い、次に、本製剤からの NIF の放出に及ぼす PVP K-90 の影響を明らかにした。第 2 節では、NIF 以外に難水溶性薬物モデルとして IND、プロゲステロン (PRO)、カルバマゼピン (CBZ)、フェニトイン (PHE)、イブプロフェン (IBU)、グリセオフルビン (GF) の 6 種類の薬物を選択し、HSD を用いた速放化に対する影響ならびに PVPK-90 を用いた徐放化に対する影響について検討した。第 3 節では徐放化メカニズムの解明を行った。

第1節 HSD を用いた速放性および徐放性固体分散体顆粒の調製

第1項 目的

第1章において、PCS を用いた速放性固体分散体顆粒の処方最適化については検討を行わなかった。この理由として、PCS を用いた速放性固体分散体顆粒の製造については本研究室で検討を加え、既に報告しており、その処方を基本としたことによる。しかし、HSD では検討を行っておらず、同じケイ酸類ではあるが、細孔径や比表面積、保水能力が異なり、PCS の処方をそのまま応用することは困難であると考えられる。そこで、HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の処方最適化について検討を行った。

第2項 実験方法

Table 5. Compositions of drug formulations.

	Formula					
	1	2	3	4	5	6
Drug (g)	2.5	1.25	0.625	0.625	0.625	0.625
PVP K-90 (g)	0	0	0	0	0	10
HSD (g)	40	40	40	40	40	40
Binder (g)	100	100	100	70	150	150
Ethanol (g)	50	50	50	50	50	50
Water (g)	50	50	50	50	50	50

PVP: polyvinylpyrrolidone; HSD: hydrated silicon dioxide.

本章で用いた製剤の組成を Table 5 に示す。顆粒の調製は Fig. 18 に示す方法により行った。湿式造粒法による顆粒の調製は、高速攪拌造粒機に HSD を投入し、NIF と水溶性高分子を完全に溶解させたエタノール溶液を添加した。均一に攪拌されるよう 5 分毎に確認しながら、15 分間攪拌（アジテータ 250rpm、クロススクレーパー 2500rpm）した後、70°C で 12 時間乾燥させ、吸着物を作製した。乾燥後、吸着物と結合剤を攪拌造粒機に投入し、5 分間混合した後、水を添加し、造粒を開始した。造

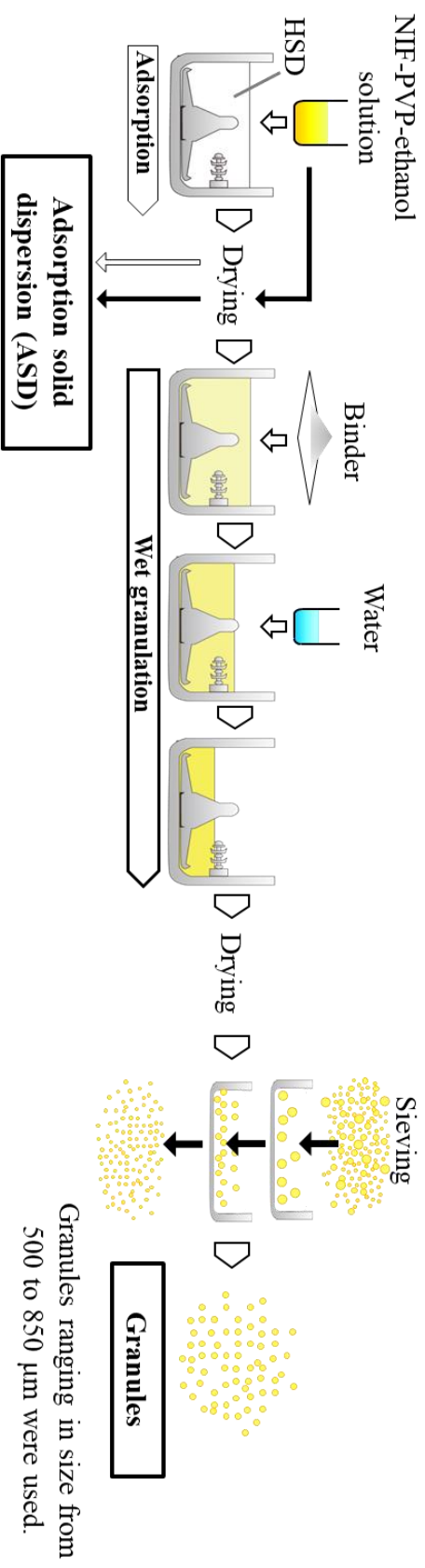


Figure 18. The preparation method of formulation with hydrated silicon dioxide (HSD).

粒開始 15 分以降、目視により造粒状態を確認しながら、造粒が進まない場合には適宜水を加えた。水の添加量、造粒終了時点は処方により異なり、Table 5 Formula 1 の処方では、添加水 25g にて造粒開始後約 40 分で造粒を終了した。造粒終了後、70℃ で 12 時間乾燥させ、整粒、篩過、分級を行い、500 から 850 μ m の顆粒をサンプルとした。ASD および PM については、第 1 章、第 1 節、第 2 節と同様の製法により調製した。

製した顆粒の評価は、第 1 章、第 1 節と同様の条件、操作にて溶出試験法、主薬含有量の測定を行った。また、第 1 章、第 2 節と同様の条件、操作にて SEM、DSC も実施した。統計解析は、第 1 章、第 1 節に準じた。

第 3 項 結果と考察

(1) 結合剤の選択

本研究室では以前に PCS の速放性固体分散体制剤の開発において、結合剤として糖アルコールや糖類について検討を行った。これは、糖アルコールや糖類が PCS の重質化に適していることが最大の理由であるが、糖アルコールや糖類は結合剤としても用いられており、経口製剤の製造にも利用されている。そこで、HSD を用いた速放性固体分散体顆粒を得るために、4 種類の糖アルコール (D-マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール) と 2 種類の糖 (トレハロース、フルクトース) を選択し、Table 5 の Formula 1 に基づいて攪拌造粒法により顆粒を調製し、溶出試験

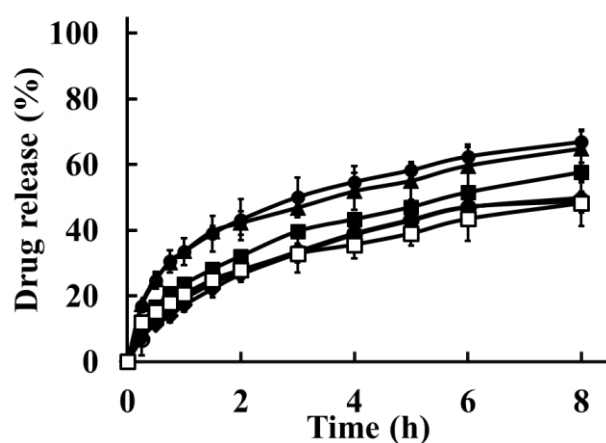


Figure 19. Effects of binder on the nifedipine dissolution profiles from the granules (Table 5, Formula 1). Keys: Erythritol (●), mannitol (▲), xylitol (■), trehalose (○), fructose (△), and sorbitol (□). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-4).

を行った。その結果を Fig. 19 に示す。D-マンニトールとエリスリトールを用いて調製した顆粒からの NIF の溶解速度は他の糖アルコールまたは糖類を用いて調製した顆粒よりも速く、ソルビトールが最も遅かった (Fig. 19)。 Sugimoto ら⁵⁶⁾は、口腔内崩壊錠の口腔内崩壊時間が、ソルビトール>グルコース>キシリトール>マンニトール>エリスリトールであることを報告している。これは、各糖類の水への溶解度と水溶液中の粘度に起因しており、溶解度および粘度が高いほど錠剤の崩壊時間の延長が見られることから、少量の水の浸透により錠剤内部に粘性領域が形成され、水が錠剤内への侵入を防ぐために口腔内崩壊時間が遅延すると考えられている。また、マンニトール、エリスリトールは糖アルコールの中でも低い吸湿性から、口腔内崩壊錠の賦形剤としても利用されている⁵⁸⁾。これらの報告から、マンニトールとエリスリトールを用いた顆粒で NIF の溶出が速かった原因として、顆粒内部への水の浸入が他の糖類に比べ速かったことに起因すると考えられる。以上の結果と水への溶解度および水溶液中の粘度を加味し、HSD 顆粒の結合剤としてエリスリトールを選択し、以降の実験を行った。

(2) NIF の含有量の影響

次に、NIF の溶解速度に対する顆粒中の NIF 含有量の影響について検討を行った (Table 5 Formula 1-3)。顆粒からの NIF の溶解速度は NIF 含有量減少に伴い、改善した (Fig. 20)。この溶解速度が改善した理由として2点挙げられる。溶出試験に使用し

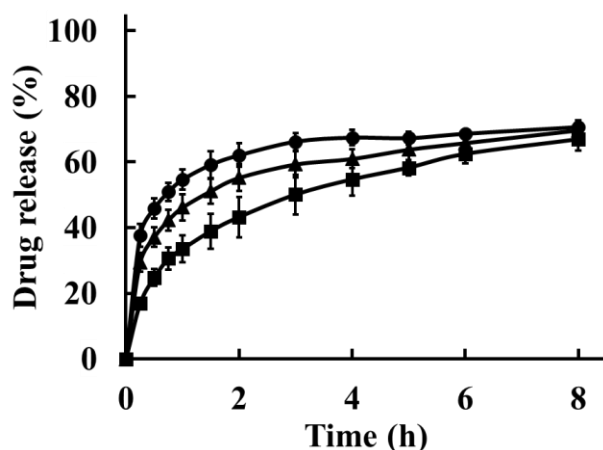


Figure 20. Effects of nifedipine (NIF) amount on the NIF dissolution profiles from granules. Keys: Formula 1 (■), Formula 2 (▲), Formula 3 (●) (Table 5). Data are presented as the mean \pm SD (n=4).

た NIF の量は一定 (10mg) であるため、顆粒中の NIF 含有量の減少は、溶出試験で
 使用した顆粒量の増加を意味する。したがって、第 1 点は、顆粒中の NIF の有効表面
 積の増加による溶解速度の増加である。第 2 点として、NIF 含有量の高い顆粒中で NIF
 の一部が非晶質でなく結晶形として存在している可能性である。この第 2 点目の可能
 性を明らかにするために、DSC により結晶形の有無を確認した。Fig. 21 にその結果を
 示す。PM では 172.4°C に NIF 結晶由来の吸熱ピークが観察され、ASD では NIF の吸
 熱ピークは消失した。一方、顆粒では 120°C 付近と 165°C 付近に吸熱ピークが観察さ
 れた。120°C 付近のピークはエリスリトールに由来する吸熱ピークである。165°C 付近
 のピークについては、PCS を用いた以前の検討においても観察されており、明確な理
 由は不明であるが、糖アルコールの融解により非晶質状態の NIF が影響を受けた結果
 ではないかと考えている。したがって、NIF 含有量減少による NIF の溶解速度改善の
 主な理由は、顆粒からの NIF の有効表面積の増加であると思われる。また、その溶解
 速度の改善は、PCS 製剤と同様に HSD 製剤中においても NIF が非晶質状態で存在す
 ることに起因すると考えられた。

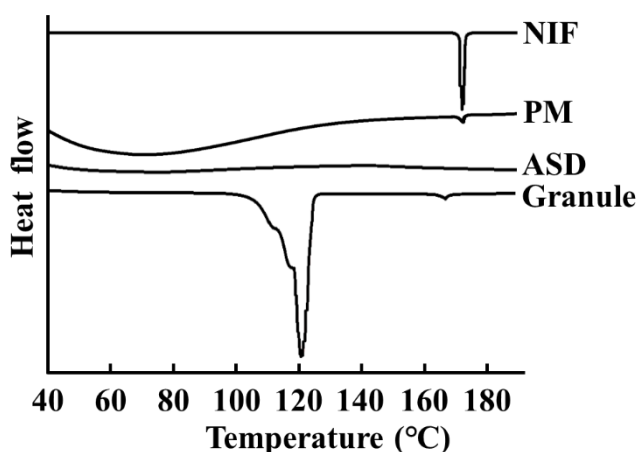


Figure 21. Differential scanning calorimetry (DSC) plots of nifedipine (NIF), physical mixture (PM) (NIF: hydrated silicon dioxide (HSD); 5:80), Absorption solid dispersion (ASD) (NIF:HSD; 5:80), and granules (Formula 1, Table 5).

(3) 溶出試験条件の影響

顆粒量の増加により、溶出試験時に顆粒が十分に攪拌されず、多くの顆粒が底部に
 堆積している様子が観察された。そこで、溶出試験時のパドルの回転速度が NIF の溶
 解速度に与える影響について検討を行った。その結果、パドルの回転速度を 50rpm か

ら 75rpm に増加させることにより、顆粒の十分な攪拌が観察され、NIF の溶解速度が増加した (Fig. 22)。以上の結果から、以降の溶出試験において、パドルの回転速度を 75rpm に設定した。

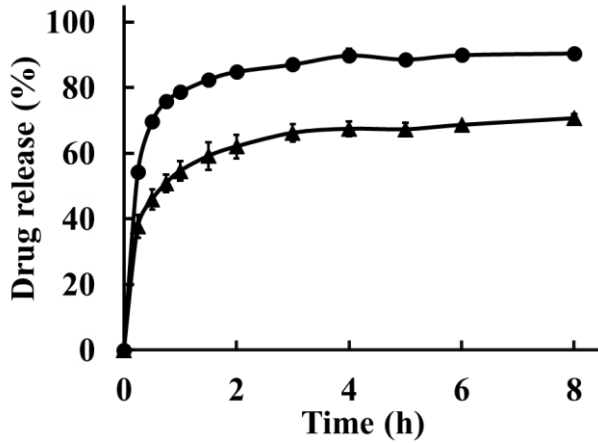


Figure 22. Effects of rotation speed on the nifedipine (NIF) dissolution profiles from granules (Formula 3, Table 5). Keys: 75 rpm (●), 50 rpm (▲). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-4).

(4) エリスリトール添加量の影響

HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の処方をもっと最適化するために、エリスリトールの添加量について検討した (Table 5 Formula 3-5)。その結果、エリスリトール量の増加に伴い、NIF の溶解速度が改善された (Fig. 23)。また、Formula 4 では溶出試験開始 15 分後で顆粒の崩壊率が 30%程度であったのに対し、Formula 5 では顆粒の崩壊率は 90%に増加し、8 時間後には 100%の崩壊を観察した。よって、エリスリトール量の増加に伴い、顆粒の崩壊時間が減少した。これは、エリスリトール量の増加に伴う顆粒中への水の侵入性の改善に起因すると考えられる。これらの結果から、

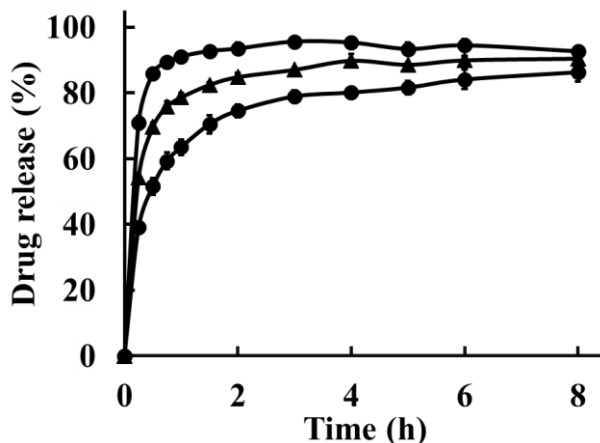


Figure 23. Effect of erythritol amount on the nifedipine (NIF) dissolution profiles from granules. Keys: Formula 3 (▲), Formula 4 (■), Formula 5 (●) (Table 5), raw NIF (○). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-4).

Table 5 の Formula 5 が本研究における HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の最適な処方とし、以降、速放性固体分散体顆粒の調製は Formula 5 の処方を用いることとした。

(5) HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の外観評価

HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の最適な処方が決定したことから、顆粒の外観評価を行った。PCS 製剤と比較して、結合剤として用いたエリスリトール量が多いことから、顆粒表面が滑らかであった (Fig. 24)。また、表面構造に凹凸が見られ、HSD 製剤においても PCS 製剤と同様に微小粒子の凝集により顆粒が形成されたと考えられた。

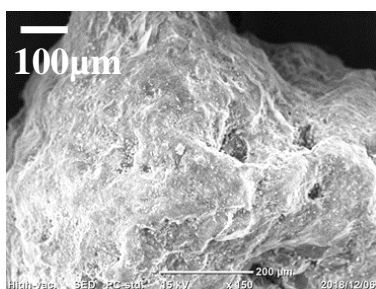


Figure 24. Photographs of granules Formula 5 Table 6.

(6) PVP K-90 を用いた徐放化に対する影響

(1)~(4)の検討において速放性固体分散体顆粒の最適化を行った。そこで PCS と同様に HSD においても PVP K-90 を用いることで NIF の徐放化が可能であるか否か、HSD 製剤における PVP K-90 を用いた徐放化に対する影響について検討した。外観評価を Fig. 25 に示す。顆粒の表面構造から、凹凸や孔が観察され、Table 5 Formula 5 の

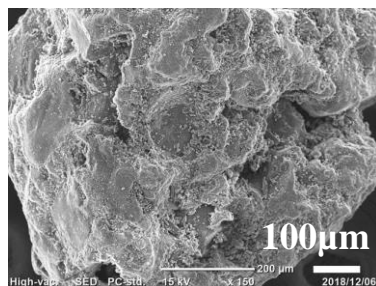


Figure 25. Photographs of granules Formula 6 Table 6.

顆粒と同様の形の顆粒が調製されたと推察された。次に、溶出試験の結果を Fig. 26 に示す。PVP K-90 を添加した Formula 6 の顆粒の初期の溶出に遅延が認められ、Fig. 26 には記載していないが、溶出試験開始 24 時間まで NIF の 90%程度の過飽和状態が維持された。以上の結果から、PCS と同様に HSD においても PVP K-90 を用いることで NIF の徐放化が可能であることが明らかとなった。

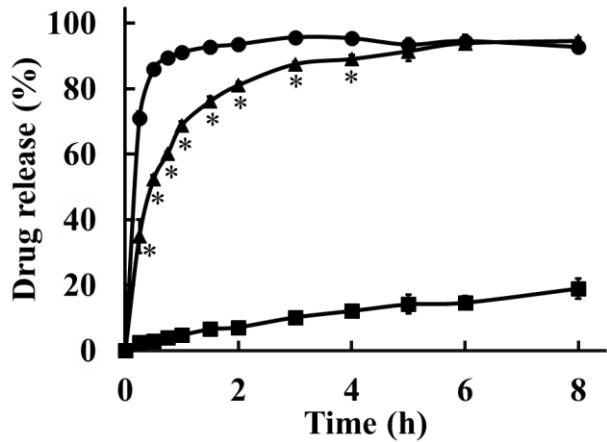


Figure 26. Effect of polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 on the nifedipine (NIF) dissolution profiles from granules. Keys: Formula 5 (●), Formula 6 (▲) (Table 5), raw drug (■). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-4). * p <0.05 versus Formula 5 Table 5.

第2節 HSD 製剤の他の薬物への応用

第1項 目的

第1節において、HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の最適化および PVP K-90 を用いた徐放化に対する影響について検討した。その結果、PCS と同様に HSD においても NIF を用いた場合、徐放性固体分散体顆粒の調製が可能であることを明らかにした。そこで本節では、本徐放性固体分散体顆粒の他の薬物への応用について検討を行った。難水溶性薬物モデルとして、PVP との相互作用の関係が報告されている IND、プロゲステロン (PRO)、カルバマゼピン (CBZ)、フェニトイン (PHE)、イブプロフェン (IBU)、グリセオフルビン (GF) の6種類の薬物 (Fig. 27) を選択し、検討を行った。

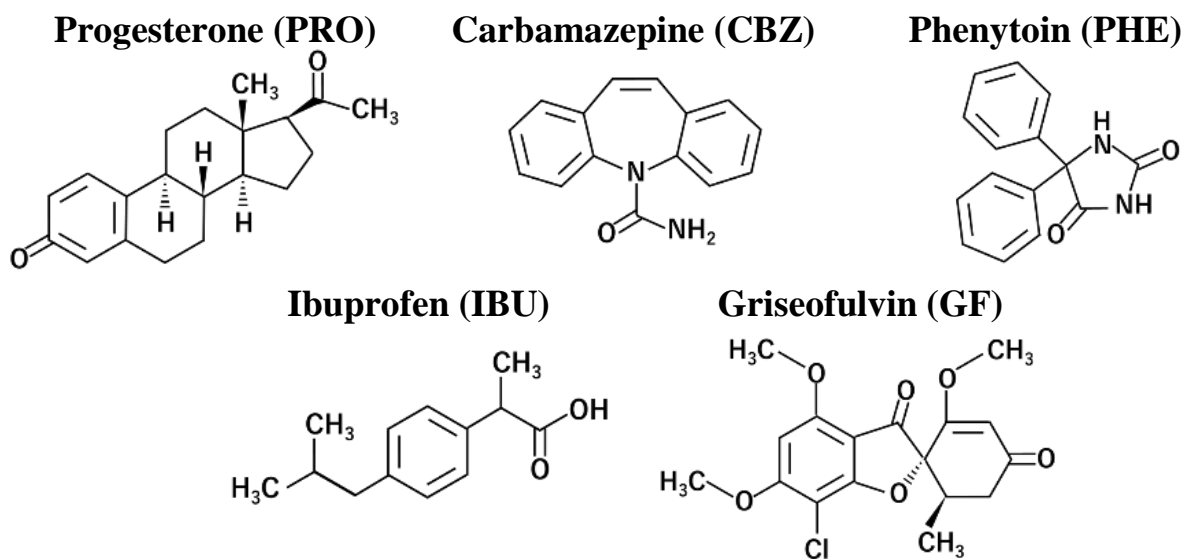


Figure 27. Chemical structures of model drugs.

第2項 実験方法

CBZ は光分解を起こすため、遮光下にて全操作を実施した。

各薬物の速放性および徐放性固体分散体顆粒はそれぞれ、Table 5 Formula 5 および Formula 6 の処方に基づき、Fig. 18 により湿式造粒法にて調製した。PM および ASD は、薬物:HSD=5:80 で第1章と同様に調製した。

製した顆粒の評価は、溶出試験法、DSC を行った。溶出試験法（パドル法）は、各薬物の含有量が 10mg となるようサンプルを秤量し、溶出試験に用いた。溶出試験は、試験液として精製水 900mL ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)、パドル回転数 75rpm により実施した。溶出試験時の GF、PRO、PHE、IND、CBZ の濃度は紫外可視吸光度測定法（島津社 UV-1200 使用）により、それぞれ 292、241、258、320、285nm の波長で測定した。IBU の濃度のみ高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（島津社 LC-10ADvp pump、SPD-20A detector）を用いて 230nm の波長で測定した。カラムは、L-column ODS（化学物質評価研究機構 4.6 mm x 150 mm、5 μm ）を使用し、移動相（10mM KH_2PO_4 :アセトニトリル=45:55）は流速 1.0mL/min で使用した。主薬含有量は第 1 章、第 1 節と同様の操作にて評価を行い、実測値を 100%として溶出率を算出した。DSC については、第 1 章、第 2 節と同様の試験条件、方法で IBU、IND、NIF、PRO は 200°C 、CBZ、GF は 250°C 、PHE は 350°C まで測定した。統計解析は、第 1 章、第 1 節に準じた。

第 3 項 結果と考察

まず、6 種類の薬物において、HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の調製が可能であるか否か検討を行った。その結果を Fig. 28 に示す。6 種類の薬物で薬物単独の溶解速度と比較して、HSD を用いた顆粒（Formula 5）で薬物の溶解速度が改善した。

製剤中の薬物の結晶性を評価するために、DSC により評価した。その結果を Fig. 29 に示す。すべての PM で薬物の吸熱ピークが観察されたのに対し、すべての ASD および顆粒で薬物の吸熱ピークは観察されなかった。これらの結果より、6 種類の薬物において製剤中で薬物が非晶質状態となることで、薬物の溶出性が改善されると考えられた。

次に 6 種類の薬物について PVP K-90 を用いた徐放化に対する影響を検討したところ、薬物間で徐放化に差が認められた（Fig. 28）。CBZ および IBU では、徐放化が認められなかった。一方、GF および PRO では、徐放化が顕著に認められた。IND、PHE

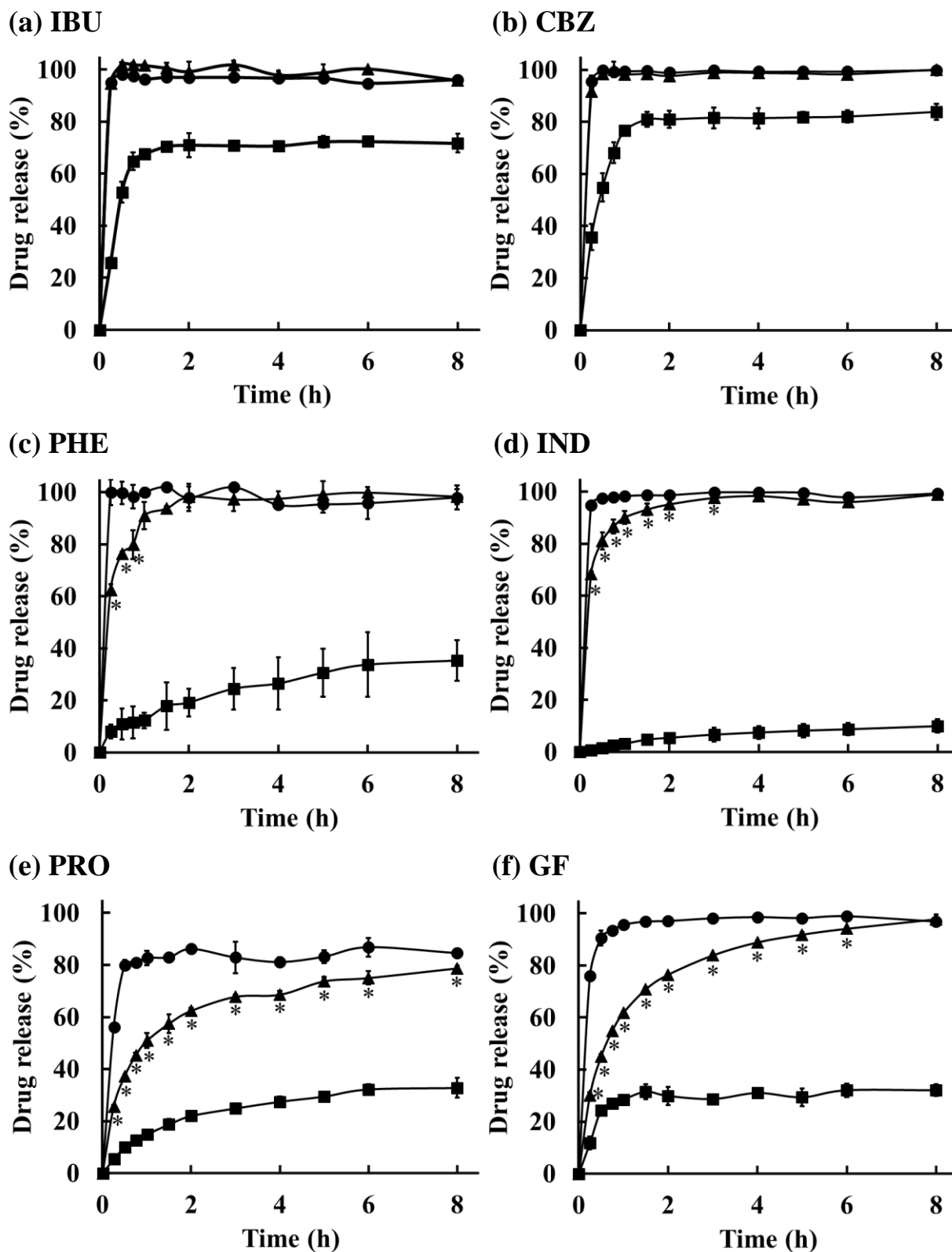


Figure 28. Effect of polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90 on the drug dissolution profiles from granules. Keys: Formula 5 (●), Formula 6 (▲) (Table 5), and raw drug (■). (a) Ibuprofen (IBU); (b) carbamazepine (CBZ); (c) phenytoin (PHE); (d) indomethacin (IND); (e) progesterone (PRO); and (f) griseofulvin (GF). Data are presented as the mean \pm SD (n=3-4). * p <0.05 versus Formula 5 Table 5.

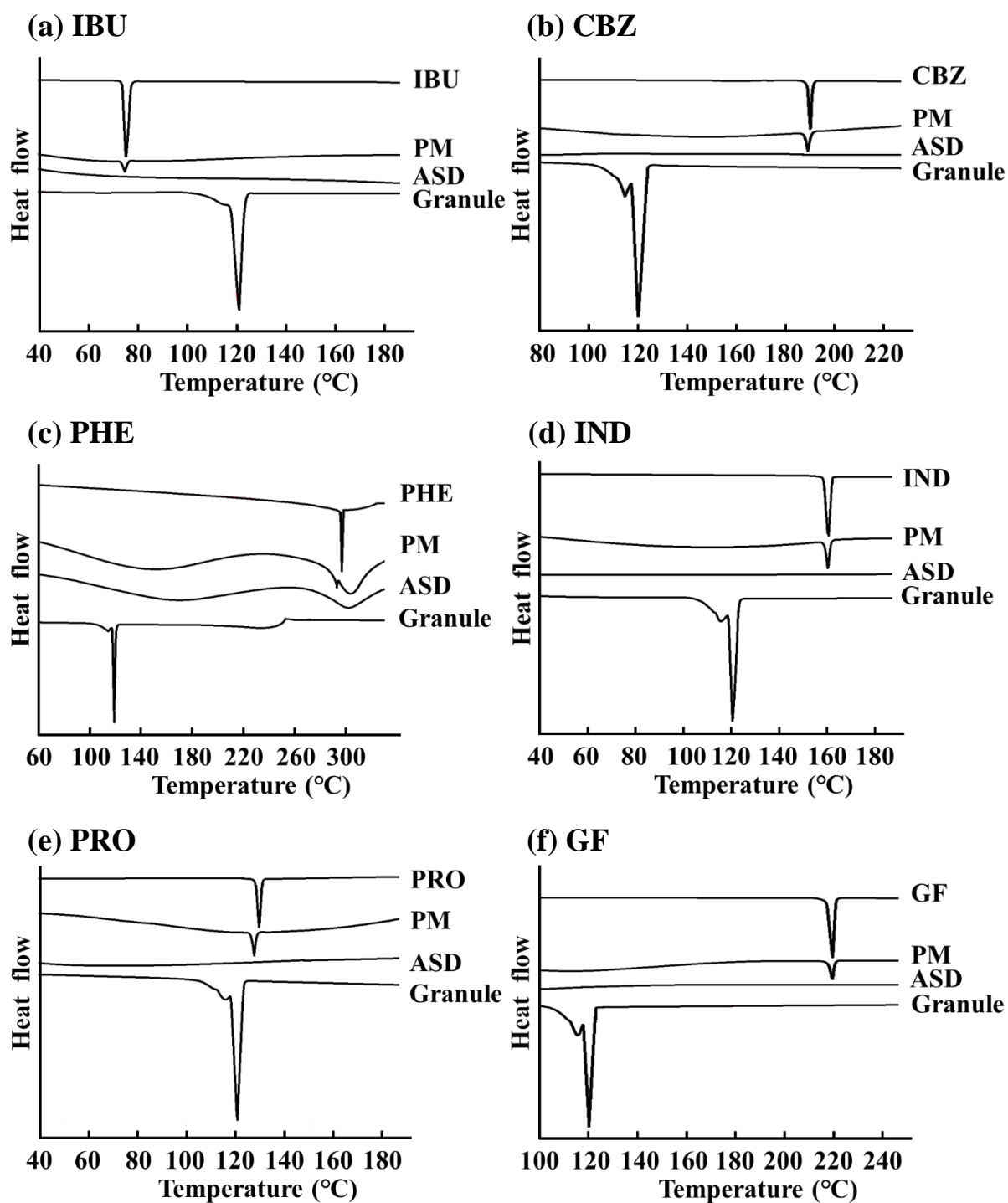


Figure 29. Differential scanning calorimetry (DSC) plots of drug, physical mixture (PM) (drug and HSD; 5:80), Adsorption solid dispersion (ASD) (drug and HSD; 5:80), and granules (Formula 5, Table 5).

Keys: (a) Ibuprofen (IBU); (b) carbamazepine (CBZ); (c) phenytoin (PHE); (d) indomethacin (IND); (e) progesterone (PRO); and (f) griseofulvin (GF).

では、初期の溶出に遅延が観察され、徐放化がわずかに認められた。この徐放化の影響の違いは、薬物-HSD間、および薬物-PVPK-90間の相互作用の相違に起因するものと考えられる。徐放化の影響の違いから NIF を含む 7 種類の薬物を 3 つのタイプに分

類した。徐放化が認められなかった薬物 (IBU、CBZ) をタイプ 1、徐放化がわずかに認められた薬物 (NIF、PHE、IND) をタイプ 2、徐放化が顕著に認められた薬物を (GF、PRO) タイプ 3 とした。

また、IND において、第 1 章で検討した PVPK-90 を用いた PCS の顆粒では徐放化が観察されなかったのに対し、PVPK-90 を用いた HSD の顆粒では徐放化が観察された。これは、構造中に金属イオンを含まない HSD を用いたことで、IND と金属イオンとの塩形成が抑制されたためと考えられる。このことから、IND は PCS の代わりに HSD を担体として用いることで徐放化が可能であることが明らかとなった。

第3節 PVP K-90 による徐放化メカニズムの解明

第1項 目的

第1章より PVP K-90 添加による徐放化には薬物-担体間の相互作用が関与していることを明らかにした。HSD、PVP K-90 を用いた製剤で観察される主な相互作用は水素結合である。そこで、本節では前節で徐放化の違いにより3つのタイプに分類した7種類の薬物 (IBU、CBZ、PHE、IND、NIF、PRO、GF) について FT-IR により分子間相互作用の観点から C=O、-NH 吸収に着目し、検討を加えた。

第2項 実験方法

PM および ASD は薬物:HSD または薬物:PVP K-90 の比率を 5:80 から 40:80 に変化させ、第1章、第1節と同様に調製した。

製剤からの薬物の溶出性は、溶出試験法および主薬含有量により、第2章、第2節と同様の試験条件、操作により評価した。薬物-担体間の相互作用は FT-IR により第1章、第2節と同様の条件、操作により評価を行った。

第3項 結果および考察

(1) IBU

IBU の IR スペクトルを Fig. 30 に示す。IBU の IR スペクトルは、 1721cm^{-1} (カルボキシル基の C=O の伸縮振動) に特徴的なピークを示した⁶¹⁾。PM および HSD との ASD では、すべての比率で顕著な変化は観察されなかった (Fig. 30(a), (b), (d))。固体分散体制剤スペクトルのピークシフトおよびブロード化は薬物の非晶質化における相互作用を示す。しかし、Fig. 30(a)において IBU ピークの変化は観察されなかった。Fig. 28、29 より、IBU は HSD に吸着させることにより非晶質となり、顆粒からの溶出が改善されることが示された。これは、IBU と HSD が何らかの相互作用を有して

いることを示していると考えられる。これらの結果より、ASD 中の IBU は IBU:HSD=5:80 より少ない比率で相互作用を起こしていると考えられる。一方、PVP K-90 との ASD では、すべての比率で IBU のピークの消失が観察された (Fig. 30(c))。

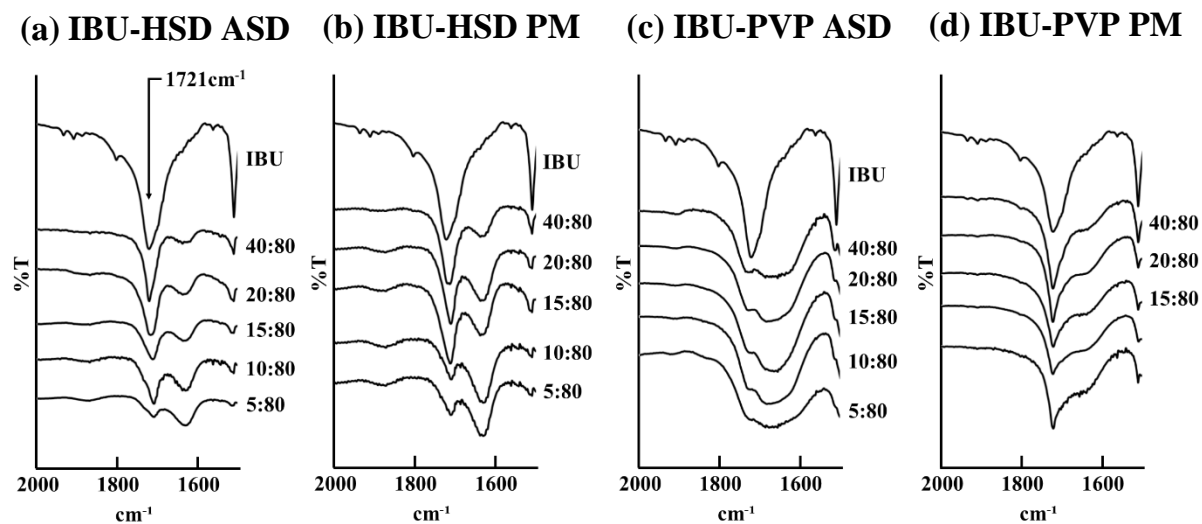


Figure 30. Fourier transform infrared spectrum of ibuprofen (IBU). Keys: (a) Adsorption solid dispersion (ASD) of IBU and hydrated silicon dioxide (HSD), (b) physical mixture (PM) of IBU and HSD, (c) ASD of IBU and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP), and (d) PM of IBU and PVP. Each ratio represents the ratio of drug:HSD or drug:PVP.

(2) CBZ

CBZ の IR スペクトルを Fig. 31 に示す。CBZ の IR スペクトルは、1595、1605 cm^{-1} (-NH の変角振動)、1677 cm^{-1} (C=O の伸縮振動)、3466、3161 cm^{-1} (-NH の伸縮振動) に特徴的なピークを示した⁶⁰⁾。PM ではすべての比率で量依存的に減少したものの、CBZ の特徴的なピークが観察された (Fig. 31(b), (d))。PVP K-90 との ASD では、CBZ:HSD=10:80 での比率で 1677 cm^{-1} のピークが観察された。一方、PVP との ASD ではすべての比率で CBZ のピークは観察されなかった (Fig. 31(a), (c))。

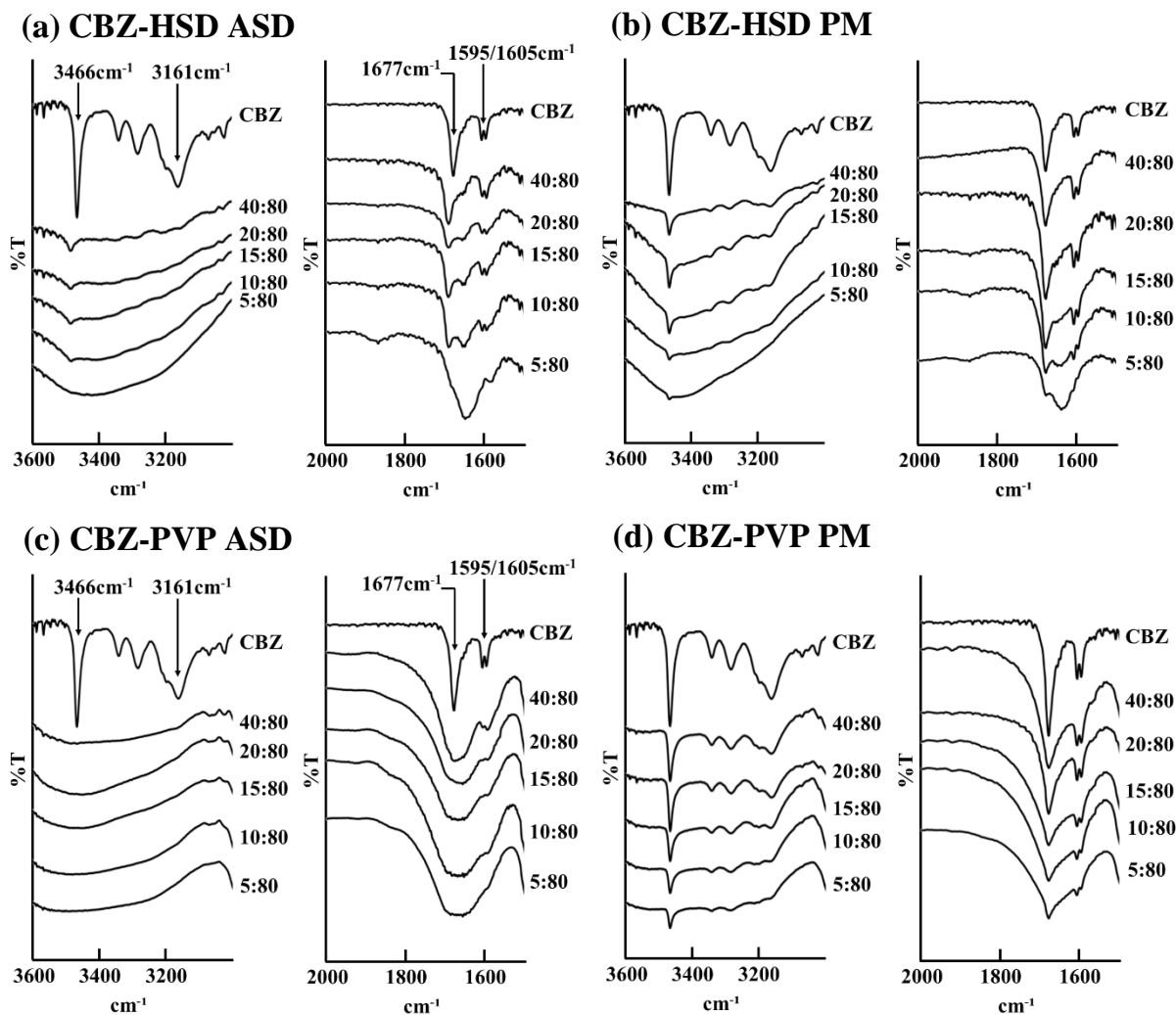


Figure 31. Fourier transform infrared spectrum of carbamazepine (CBZ). Keys: (a) Adsorption solid dispersion (ASD) of CBZ and hydrated silicon dioxide (HSD), (b) physical mixture (PM) of CBZ and HSD, (c) ASD of PHE and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP), and (d) PM of PHE and PVP. Each ratio represents the ratio of drug:HSD or drug:PVP.

(3) PHE

PHE の IR スペクトルを Fig. 32 に示す。PHE は 1718 および 1772cm^{-1} に C=O の伸縮振動、 1741cm^{-1} に -NH の変角振動が認められ⁶²⁾、PM ではすべての比率で PHE の特徴的なピークが観察された (Fig. 32(b), (d))。ASD では PHE:HSD=10:80、PHE:PVP=40:80 以上の比率で 1741cm^{-1} のピークが認められた (Fig. 32(a), (c))。

(a) PHE-HSD ASD (b) PHE-HSD PM (c) PHE-PVP ASD (d) PHE-PVP PM

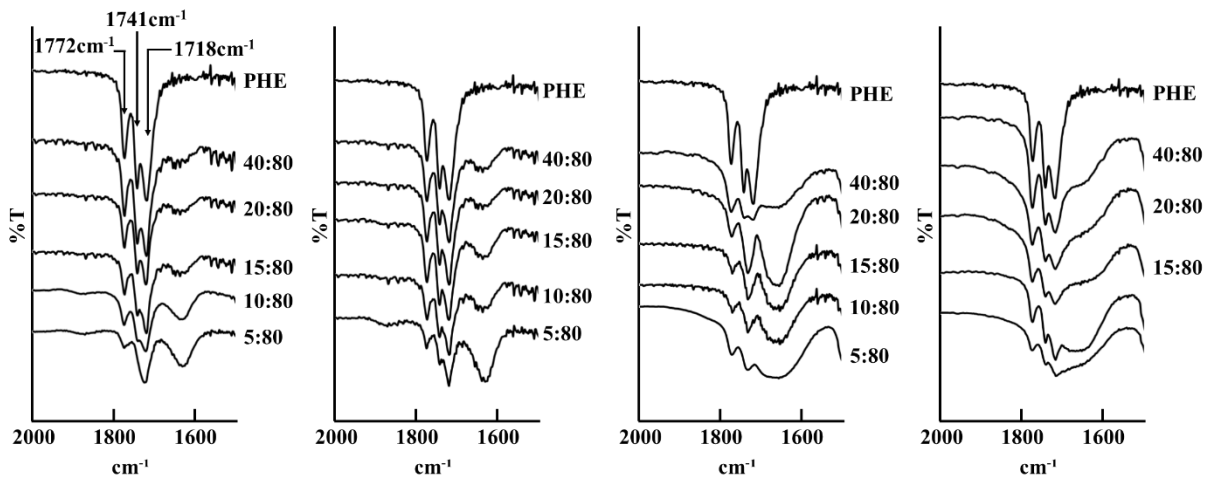


Figure 32. Fourier transform infrared spectrum of phenytoin (PHE). Keys: (a) Adsorption solid dispersion (ASD) of PHE and hydrated silicon dioxide (HSD), (b) physical mixture (PM) of PHE and HSD, (c) ASD of PHE and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP), and (d) PM of PHE and PVP. Each ratio represents the ratio of drug:HSD or drug:PVP.

(4) IND

IND の IR スペクトルを Fig. 33 に示す。IND の IR スペクトルは、1717 (カルボキシル基の C=O の伸縮振動) および 1692 cm^{-1} (ベンゾイル基の C=O の伸縮振動) に

(a) IND-HSD ASD (b) IND-HSD PM (c) IND-PVP ASD (d) IND-PVP PM

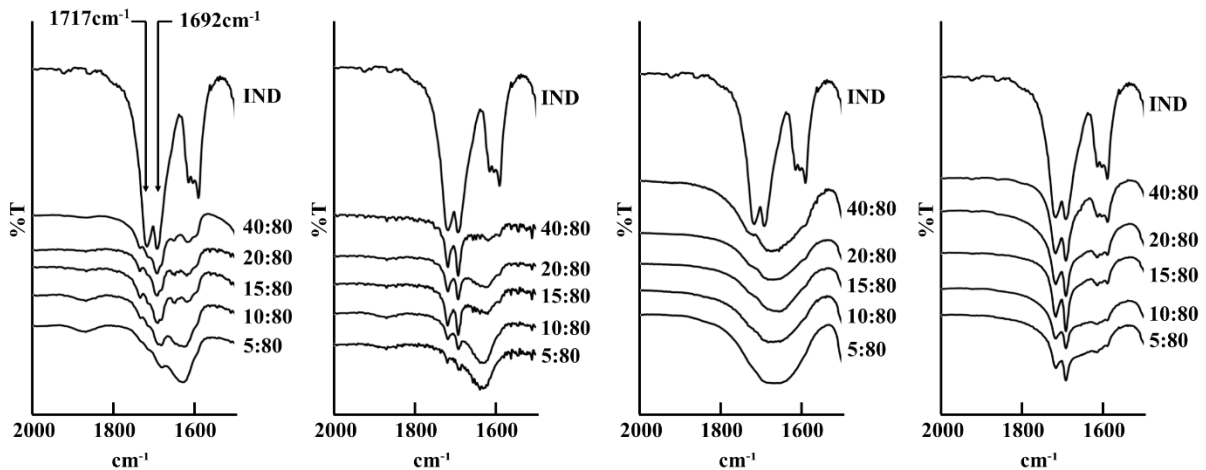


Figure 33. Fourier transform infrared spectrum of indomethacin (IND). Keys: (a) Adsorption solid dispersion (ASD) of IND and hydrated silicon dioxide (HSD), (b) physical mixture (PM) of IND and HSD, (c) ASD of IND and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP), and (d) PM of IND and PVP. Each ratio represents the ratio of drug:HSD or drug:PVP.

特徴的なピークを示した⁴⁴⁾。PM ではすべての比率で IND の特徴的なピークが観察された (Fig. 33(b), (d))。HSD との ASD では、IND:HSD=15:80 以上の比率で 1717 cm^{-1} のピークが観察された (Fig. 33(a))。一方、PVP K-90 との ASD では、IND:PVP=40:80 以上の比率で IND の 2 つのピークが観察された (Fig. 33(d))。

(5) NIF

NIF の IR スペクトルを Fig. 34 に示す。NIF は 1678 (C=O 伸縮振動) および 3327 cm^{-1} (-NH の伸縮振動) に特徴的なピークが観察された⁴²⁾。図に示すように PM ではす

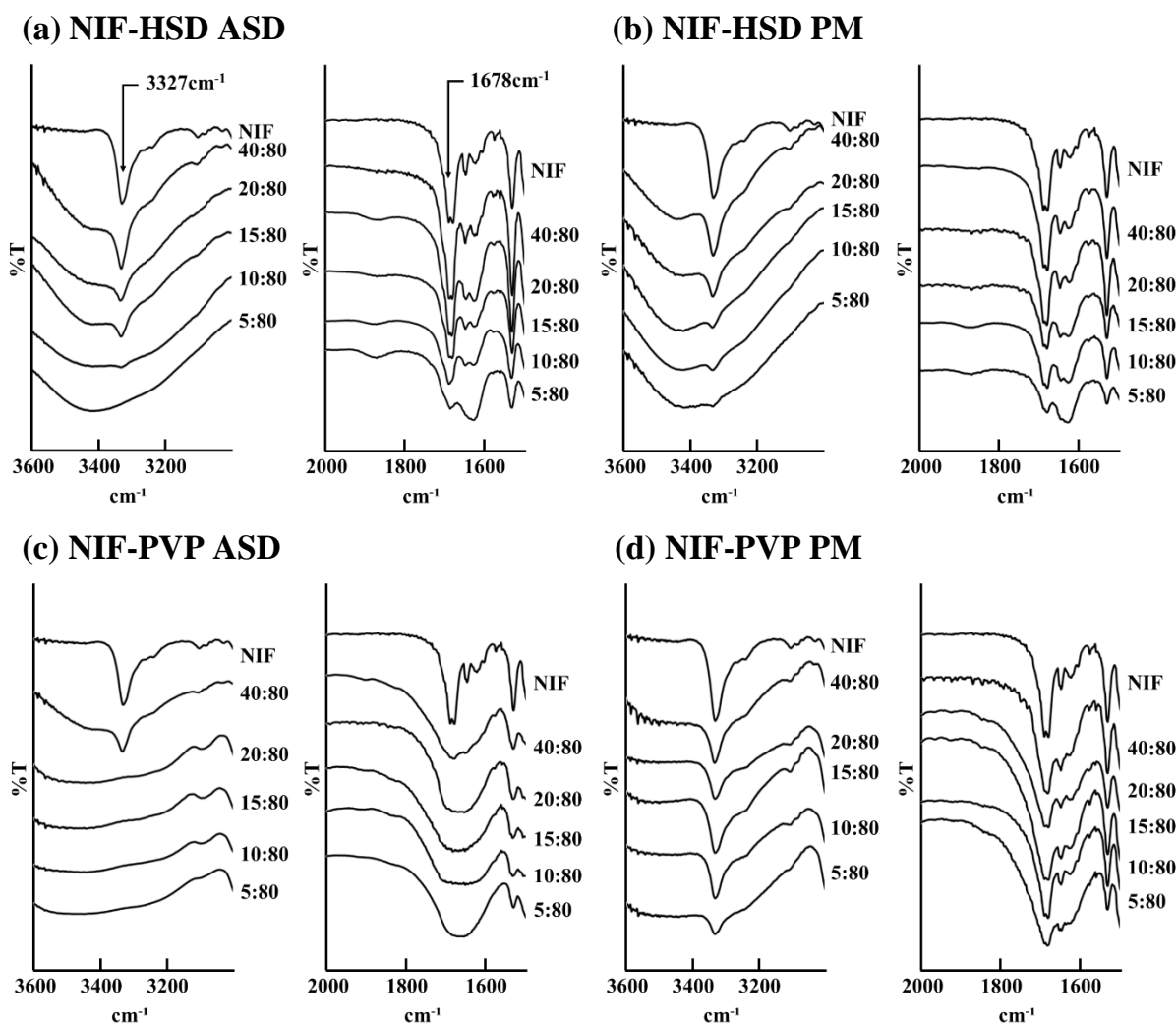


Figure 34. Fourier transform infrared spectrum of nifedipine (NIF). Keys: (a) Adsorption solid dispersion (ASD) of NIF and hydrated silicon dioxide (HSD), (b) physical mixture (PM) of NIF and HSD, (c) ASD of NIF and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP), and (d) PM of NIF and PVP. Each ratio represents the ratio of drug:HSD or drug:PVP.

すべての比率で NIF 由来のピークが観察された (Fig. 34(b), (d))。ASD では、NIF:HSD=15:80、および NIF:PVP=40:80 から NIF のピークが観察された (Fig. 34(a), (c))。

(6) PRO

PRO の IR スペクトルを Fig. 35 に示す。PRO は、1662、1699 cm^{-1} に C=O の伸縮振動による特徴的なピークを示した⁵⁹⁾。PM では PRO:HSD および PRO:PVP のすべての比率で PRO の特徴的なピークが観察された (Fig. 35(b), (d))。HSD との ASD では、PRO:HSD=20:80 から 1662 cm^{-1} のピークが認められた (Fig. 35(a))。一方、PVP K-90 との ASD では、PRO:PVP=20:80 から PRO の 2 つのピークが観察された (Fig. 35(c))。

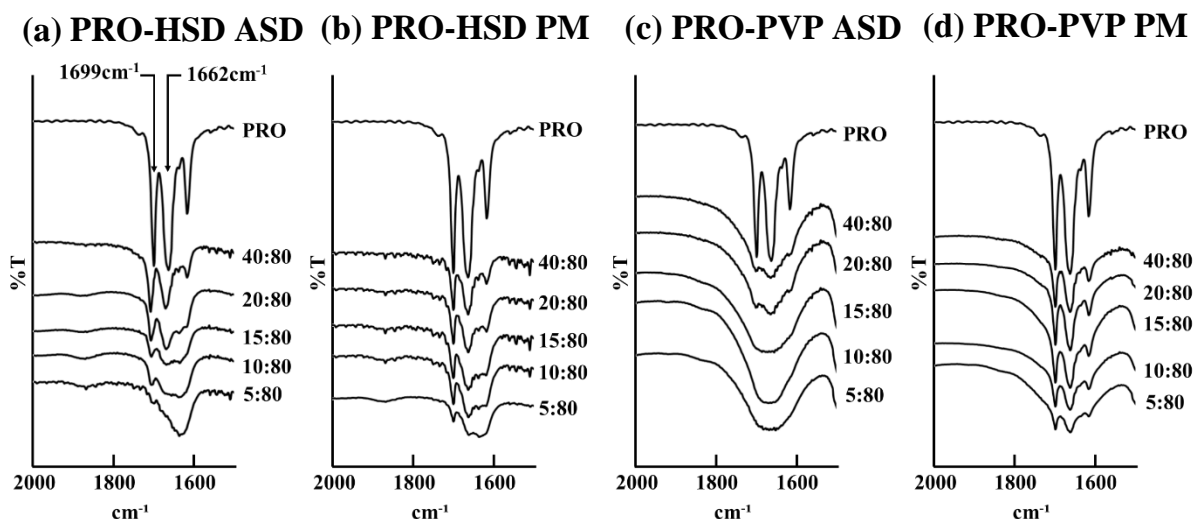


Figure 35. Fourier transform infrared spectrum of progesterone (PRO). Keys: (a) Adsorption solid dispersion (ASD) of PRO and hydrated silicon dioxide (HSD), (b) physical mixture (PM) of PRO and HSD, (c) ASD of PRO and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP), and (d) PM of PRO and PVP. Each ratio represents the ratio of drug:HSD or drug:PVP.

(7) GF

GF の IR スペクトルを Fig. 36 に示す。GF は 1660 および 1707 cm^{-1} に C=O の伸縮振動によるピークが観察された⁵⁹⁾。PM ではすべての比率で GF の特徴的なピークが

観察されたのに対し (Fig. 36(b), (d))、ASD では、GF:HSD=40:80 および GF:PVP=20:80 以上の比率で 1660 cm^{-1} のピークが認められた。(Fig. 36(a), (c))。

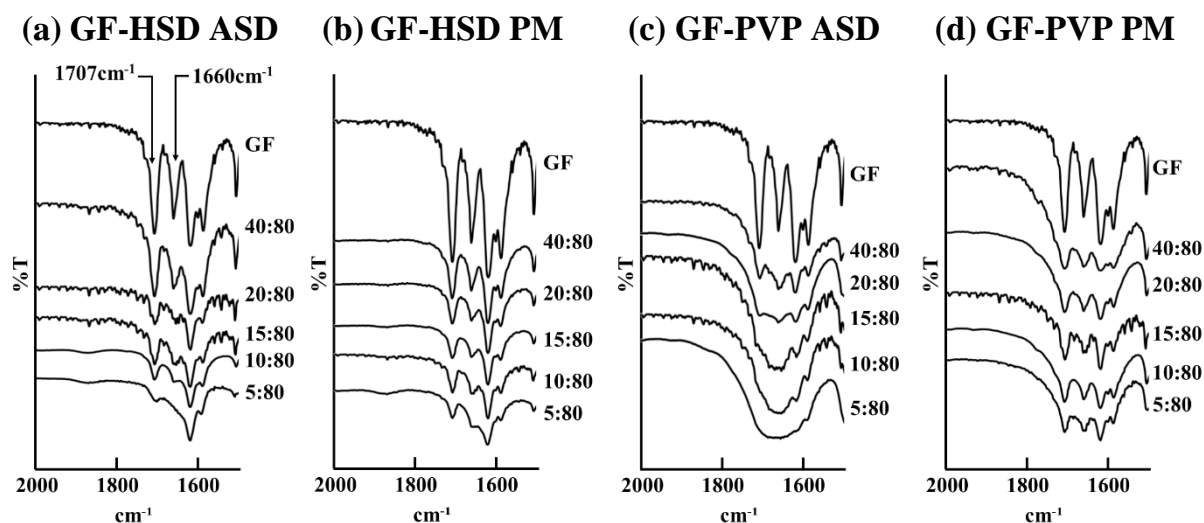


Figure 36. FT-IR spectrum of griseofulvin (GF). Keys: (a) Adsorption solid dispersion (ASD) of GF and hydrated silicon dioxide (HSD), (b) physical mixture (PM) of GF and HSD, (c) ASD of GF and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP), and (d) PM of GF and PVP. Each ratio represents the ratio of drug:HSD or drug:PVP.

以上、7種類の薬物においてFT-IRにより薬物-HSD間、薬物-PVP K-90間のピーク変化、相互作用について検討を加えた。その結果、薬物-HSDまたは薬物-PVP K-90のASDで薬物由来のピークが観察された比率をTable 6に示す。前述したように、FT-IR

Table 6. Ratio observed drug peaks in ASD sample by FT-IR.

	IBU	CBZ	PHE	IND	NIF	PRO	GF
Drug:HSD	under 5:80	10:80	10:80	15:80	15:80	20:80	40:80
Drug:PVP	over 40:80	over 40:80	40:80	40:80	40:80	20:80	20:80

IBU: ibuprofen; CBZ: carbamazepine; PHE: phenytoin; IND: indomethacin; NIF: nifedipine; PRO: progesterone; GF: griseofulvin; HSD: hydrated silicon dioxide; PVP: polyvinylpyrrolidone K-90.

において固体分散体制剤スペクトルのピークシフトおよびブロード化は、薬物の非晶質化における相互作用を示す。本研究ではTable 6に記載した比率未満のASDでは薬物のピークのブロード化あるいは消失が観察された。したがって、Table 6に記載した比率未満のASD中のすべての薬物が、相互作用を起こしていると考えられる。また、

Table 6 に記載した比率よりも薬物比率が高い ASD では、薬物ピークが観察された。これは、ASD 中に担体と相互作用することができる薬物量よりも多くの薬物が存在しており、担体と相互作用することができない薬物は、ASD 中に結晶形で存在していることを示している。したがって、ASD においてより高い薬物比率で薬物ピークが観察された場合、薬物-担体間の相互作用の結合力は、他の薬物又は他の担体よりも強固であると考えられる。

顆粒 (Table 5 Formula 6) からの薬物の溶出挙動を徐放化の影響の違いにより分類した 3 つのタイプと結合力の関連性を考察した。徐放化が認められなかったタイプ 1 (CBZ、IBU) において、PVP K-90 とはすべての比率で、HSD とは PVP K-90 に比べ低い比率で薬物ピークが観察された。この結果より、タイプ 1 の薬物は顆粒中で PVP K-90 とは強く、HSD とは弱く相互作用を起こすことを示した。したがって、タイプ 1 の薬物の溶解速度は、PVP K-90 のみに制御されると考えられる。そこで、タイプ 1 の薬物および PVP K-90 のみから成る ASD を調製し、ASD からの溶出挙動を確認したところ、Fig. 28 に示す Formula 6 と同様の溶出挙動を示した (Fig. 37)。一方、タイ

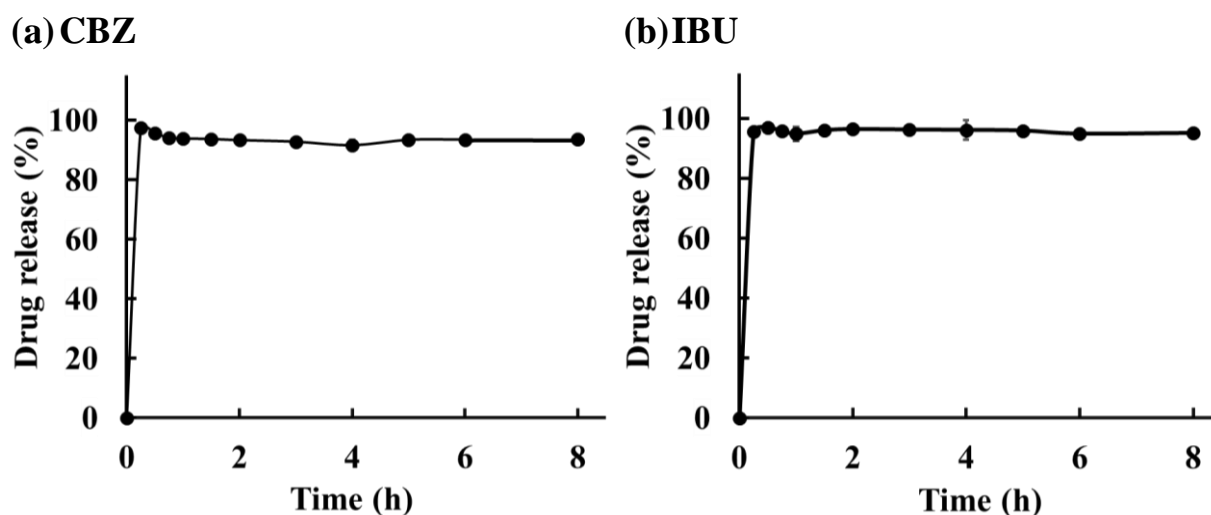


Figure 37. Dissolution profiles of carbamazepine (CBZ) and ibuprofen (IBU) from the adsorption solid dispersion (ASD). ASD was prepared with drug and polyvinylpyrrolidone (PVP) K-90=5:80. Data are presented as the mean \pm SD (n=3).

プ 3 (GF、PRO) において、PVP K-90 と HSD の薬物ピークが観察された比率の差は 3 つのタイプ中、最も小さかった。このことから、タイプ 3 の薬物-HSD 間および薬物

-PVP K-90 間の相互作用の強度の差は3つのタイプ中最も小さいと考えられる。タイプ2 (NIF、IND、PHE) において、PVP K-90 の場合はタイプ3 よりも高い比率で、HSD とはタイプ3 よりも低い比率で薬物ピークが観察された。このことから、タイプ2 の薬物は顆粒中で HSD よりも PVP K-90 と強く相互作用を起こすことが示唆された。しかし、その強度はタイプ1 と比較して弱いものであった。以上の考察より、薬物-HSD 間の結合力と薬物-PVP K-90 間の結合力の差が小さい順にタイプ3<タイプ2<タイプ1 となり、徐放化の影響の違いに相関が認められた。したがって、薬物-HSD 間の結合力と薬物-PVP K-90 間の結合力のバランスが薬物の徐放化に重要であると示唆された。

以上のことから、薬物-PVP K-90 間または薬物-ケイ酸類間のどちらか一方の相互作用が強く、薬物放出が PVP K-90 およびケイ酸類のどちらか一方のみに制御を受ける場合、徐放化が認められないことが示された。このことから、薬物放出が PVP K-90 およびケイ酸類の両方により制御を受けることが本徐放化に大きく寄与していると考えられる。よって、本徐放化には薬物-HSD 間の結合力と、薬物-PVP K-90 間の結合力のバランスが重要であることが明らかとなった。

第4節 小括

- 1) HSD を用いた速放性固体分散体顆粒の製造方法に適した結合剤は、エリスリトールであった。また、固体分散体顆粒からの NIF の溶出性は、製剤中の NIF 量およびエリスリトール量に依存した。さらに、NIF の溶出性改善は製剤中の NIF が非晶質状態となることに起因した。このことから、PCS 以外のケイ酸類においても速放性固体分散体顆粒の調製が可能であることが明らかとなった。
- 2) 各薬物で徐放化に差が認められ、7 種類の薬物を徐放化の違いから 3 つのタイプに分類した。タイプ 1 (IBU、CBZ) は、溶出挙動に徐放化が認められなかった。タイプ 2 (NIF、IND、PHE) は、徐放化の影響がわずかであった。タイプ 3 (GF、PRO) は徐放化の影響が最も顕著であった。IND においては、PCS の代わりに HSD を用いることで、IND の溶解速度が遅延した。よって、HSD においても PVPK-90 を用いることにより徐放性製剤の開発が可能であることが明らかとなった。
- 3) FT-IR により薬物-HSD 間、薬物-PVP K-90 間の結合力を比較した。徐放化の違いにより分類したタイプ 1 の薬物は、製剤中で HSD よりも PVPK-90 との結合力の方が強いことが示された。このことから、タイプ 1 の薬物の溶解速度は PVPK-90 のみに制御されることが明らかとなった。タイプ 2 の薬物は製剤中でタイプ 1 よりも弱いものの、HSD に比べ PVP K-90 との結合力が強いことが示された。このことから、タイプ 2 の薬物の溶解速度は HSD よりも PVPK-90 の制御を強く受けられると思われる。タイプ 3 は、薬物-PVPK-90 間、および薬物-HSD 間の結合力の差が 3 つのタイプ中で最も小さかった。よって、タイプ 3 の溶解速度は PVPK-90 および HSD 両方に制御されると考えられる。以上より、薬物-HSD 間、および薬物-PVPK-90 間の結合力のバランスが薬物の徐放化に重要であることが示唆された。

第3章 総括

本研究では、水溶性高分子とケイ酸類のみを用いた新規の徐放性顆粒の開発を行うことを目的としており、湿式造粒法による固体分散体制剤の調製に対する PVP K-90 とケイ酸類の効果について検討し、以下の結論を得た。

- 1) PVP K-90 ならびに PCS を用いることにより、難水溶性薬物の徐放性固体分散体顆粒の開発が可能であることが明らかとなった。また、その徐放化は PVP の分子量および添加量に依存することを明らかにした。さらに、顆粒からの NIF の放出機構は、non-Fickian 拡散であることが示唆された。しかし、徐放化には薬物により差が認められた。
- 2) 固体分散体制剤中の薬物の状態を評価した。PXRD および DSC の結果より、製剤中の NIF と IND は非晶質の状態が存在していた。さらに、FT-IR による結果では NIF、IND は PVP K-90 と水素結合を起こしていることが示された。一方、PCS 間では NIF は NH 基と C=O 基が PCS の Si-OH 基と水素結合を形成しているが、IND は COO⁻が PCS の Ca²⁺と塩を形成していることが明らかとなった。したがって、本徐放化には薬物-PCS 間の水素結合が重要であると考えられた。
- 3) HSD においても適した結合剤を選択することで速放性固体分散体顆粒の調製が可能であることが明らかとなった。さらに、HSD および PVP K-90 を用いた顆粒において、徐放化が観察された。このことから、PCS と同様に HSD においても PVP K-90 を用いることにより、難水溶性薬物の徐放性固体分散体顆粒を開発することが可能であることが明らかとなった。しかし、PVP K-90 を用いた徐放化の影響は薬物間で差が認められ、薬物により徐放化が認められなかったタイプ 1、徐放化が

わずかに認められたタイプ 2、徐放化が顕著に認められたタイプ 3 に分類された。

- 4) 薬物間の徐放化の相違を明らかにするために、FT-IR により製剤中の薬物の状態を評価した。徐放化の影響が認められなかったタイプ 1 の薬物では、HSD に比べ PVP K-90 との結合力が強いことが示された。このことから、タイプ 1 の薬物の溶解速度は PVP K-90 のみに制御されると考えられた。一方、徐放化の影響が顕著であったタイプ 3 の薬物は、薬物-HSD 間、薬物-PVP K-90 間の結合力の差がわずかであった。このことから、タイプ 3 の薬物の溶解速度は HSD および PVP K-90 両方に制御を受けることが明らかとなった。タイプ 2 はタイプ 1、タイプ 3 の中間を示した。これらの結果より、本徐放化には薬物-ケイ酸類間、薬物-PVP K-90 間の結合力のバランスが本徐放化に重要であることが明らかとなった。

本研究により、PVP とケイ酸類のみを用いた徐放性固体分散体制剤の開発が可能性であることを明らかにした。現在市販されている NIF の徐放性固体分散体制剤には徐放性基剤として数種類の添加剤が併用されているが、本研究では徐放性基剤として PVP のみを使用し、シンプルな製剤処方確立した。一般的な徐放性製剤の製造方法は複雑な粒子設計や得られた粒子のコーティングなど、煩雑な工程が必要とされる。一方、本研究で用いた製造方法である湿式造粒法は複雑な製剤設計を必要とせず、スケールアップも容易である。よって製剤構造、製造方法がシンプルであり、製造コストの低下やスピーディーな製剤設計技術に成り得る。また、本研究で用いたモデル薬物は代表的な難水溶性薬物である。本研究の製剤化方法は、ケイ酸類および PVP と相互作用を起こす他の難水溶性薬物においても薬物-PVP 間、薬物-ケイ酸類間の相互作用の種類および強度を明らかにすることで応用できる可能性がある。さらに、徐放性固体分散体制剤だけでなく、速放性固体分散体制剤にもケイ酸類が有用であることを見出した。本研究では製剤の安定性について評価は行っていないが、本研究室では以

前に PCS を用いた NIF 製剤の安定性試験を行い、加速試験 6 か月保存後にも NIF の安定性に問題がないことを確認している。このことから、本製剤においても非晶質状態の薬物は製剤中で安定して保持されていると考える。これらの知見と今後、製剤中の薬物安定性について詳しく評価していくことで、固体分散体制剤の開発に対するケイ酸類の有用性を示し、固体分散体制剤の開発に貢献することが期待される。

謝辞

本研究に際して、終始多大なる御指導、御鞭撻を賜りました、恩師、

武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室 高橋幸一教授

に深甚なる謝意を表します。

また、本論文をご精読頂き、有益な御助言、御指導を賜りました、

武庫川女子大学 薬学部 臨床薬学教育センター 片岡和三郎教授

薬品分析学研究室 萩中淳教授

臨床製剤学研究室 内田享弘教授

臨床薬学研究室 岡村昇教授

に深く感謝致します。

本論文をまとめるにあたり、数々の御助言、御指導を賜りました、

武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室 中瀬朋夏准教授

に心より御礼申し上げます。

本実験に御協力賜りました、武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室 平井伸明研究生、藤本有未博士、波多野有紀修士、卒業生の皆様に感謝致します。また、終始温かく御助言と激励を賜りました、武庫川女子大学 薬学部 薬剤学研究室 前田幸千恵助手、松井千紘助手、川原さと実元助手をはじめ、日夜、研究室を盛り上げて頂いた薬剤学研究室の諸氏に感謝の意を表します。

最後に、学会活動を御支援頂きました武庫川学院、日頃から支え、激励頂きました諸先生方をはじめ、先輩、友人、家族に心より感謝致します。

参考文献

1. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR, *Pharm. Res.*, 12, 413–420 (1995).
2. Desai D, Kothari S, Chen W, Wang J, Huang M, et al., *J. Pharm. Sci.*, 100, 1900-1912 (2011).
3. Lipinski C, *Am. Pharm. Rev.*, 5, 82-85 (2002).
4. Timpe C, *Am. Pharm. Rev.*, 10, 104-109 (2007).
5. Hwang I, Kang CY, Park JB, *J. Pharm. Invest.*, 47, 123-132 (2017).
6. Shah S, Maddineni S, Lu J, Repka MA, *Int. J. Pharm.*, 453, 233-252 (2013).
7. Moneghini M, Kikic I, Voinovich D, Perissutti B, Filipović-Grcić J, *Int. J. Pharm.*, 222, 129-138 (2001).
8. Betageri GV, Makarla KR, *Int. J. Pharm.*, 126, 155-160 (1995).
9. Maniruzzaman M, Rana MM, Boateng JS, Mitchell JC, Douroumis D., *Drug Dev Ind Pharm.*, 39, 218-227 (2013).
10. Pasquali I, Bettini R, Giordano F., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 60, 399-410 (2008).
11. Hu J, Johnston KP, Williams RO 3rd, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 30, 233-245 (2004).
12. Leuner C, Dressman J, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60 (2000).
13. Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y, *Int. J. Pharm.* 293, 155-164 (2005).
14. Yamashita K, Nakate T, Okimoto K, Ohike A, Tokunaga Y, et al., *Int. J. Pharm.*, 267, 79-91 (2003).
15. Bahl D, Bogner RH, *Pharm. Res.*, 23, 2317-2325 (2006).
16. Knopp MM, Olesen NE, Holm P, Langguth P, Holm R, et al., *J. Pharm. Sci.*, 104, 2905-2912 (2015).
17. Lehmkemper K, Kyeremateng SO, Bartels M, Degenhardt M, Sadowski G, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 124, 147-157 (2018).

18. Bhardwaj V, Trasi NS, Zemlyanov DY, Taylor LS, *Int. J. Pharm.*, 540, 106-119 (2018).
19. Hanada M, Jermain SV, Williams RO 3rd, *J. Pharm. Sci.*, 107, 362-371 (2018).
20. Xia Y, Yuan M, Deng Y, Ke X, Ci T, *Int. J. Pharm.*, 534, 272-278 (2017).
21. Ozeki T, Takashima Y, Nakano T, Yuasa H, Kataoka M, et al., *Adv. Powder. Technol.*, 22, 623-628 (2011).
22. Sharma S, Sher P, Badve S, Pawar AP, *AAPS. PharmSciTech.*, 6, E618-E625 (2005).
23. Kinoshita M, Baba K, Nagayasu A, Yamabe K, Shimooka T, et al., *J. Pharm. Sci.*, 91, 362-370 (2002).
24. Yuasa H, Takashima Y, Kanaya Y, *Chem. Pharm. Bull.*, 44, 1361-1366 (1996).
25. Fujimoto Y, Hirai N, Takatani-Nakase T, Takahashi K, *Chem. Pharm. Bull.*, 64, 311-318 (2016).
26. Fujimoto Y, Hirai N, Takatani-Nakase T, Takahashi K, *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.*, 33, 51-57 (2016).
27. Tran HT, Park JB, Hong KH, Choi HG, Han HK, et al., *Int. J. Pharm.*, 415, 83-88 (2011).
28. Dereymaker A, Scurr DJ, Steer ED, Roberts CJ, Van den Mooter G, *Mol. Pharm.*, 14, 959-973 (2017).
29. Hasan EI, Amro BI, Arafat T, Badwan AA, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 55, 339-344 (2003).
30. Abdel-Rahman SI, Mahrous GM, El-Badry M, *Saudi. Pharm. J.*, 17, 283-288 (2009).
31. Kumar S, Pandey M, Saraf SA, *J. Pharm. Res.*, 2, 717-722 (2009).
32. Tran PH, Tran TT, Park JB, Lee BJ, *Pharm. Res.*, 28, 2353-2378 (2011).
33. Sun Y, Tao J, Zhang GG, Yu L, *J. Pharm. Sci.*, 99, 4023-4031 (2010).
34. Korsmeyer RW, Lustig SR, Peppas NA, *J. Polym. Sci., Part B, Polym Phys* 24, 395-408 (1986).
35. Ritger PL, Peppas NA, *J. Control. Release.*, 5, 23-36 (1987).
36. Ritger PL, Peppas NA, *J. Control. Release.*, 5, 37-42 (1987).

37. Salome AC, Godswill CO, Ikechukwu IO, Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci., 4, 97-103 (2013).
38. Buzzi V, Brudner M, Wagner TM, Bazzo GC, Pezzin AP, et al., J. Encapsul. Adsorp. Sci., 3, 99-107 (2013).
39. Abdelbary GA, Tadros MI, Eur. J. Pharm. Biopharm., 69, 1019-1028 (2008).
40. Siepmann J, Peppas NA, Adv. Drug. Deliv. Rev., 48, 139-157 (2001).
41. Forster A, Hempenstall J, Rades T, J. Pharm. Pharmacol., 53, 303-315 (2001).
42. Cilurzo F, Selmin F, Minghetti P, Gennari CG, Demartin F, et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 68, 579-588 (2008).
43. Fujii M, Okada H, Shibata Y, Teramachi H, Kondoh M, et al., Int. J. Pharm., 293, 145-153 (2005).
44. Taylor LS, Zografi G, Pharm. Res., 14, 1691-1698 (1997).
45. Doan V, Koppe R, Kasai PH, J. Am. Chem. Soc., 119, 9810-9815 (1997).
46. Fan C, Pai-Thakur R, Phuapradit W, Zhang L, Tian H, et al., Eur. J. Pharm. Sci., 37, 1-10 (2009).
47. Lu J, Cuellar K, Hammer NI, Jo S, Gryczke A, et al., Drug. Dev. Ind. Pharm., 42, 485-496 (2016).
48. Sowa M, Ślepokura K, Matczak-Jon E, Cryst. Eng. Comm., 16, 10592-10601 (2014).
49. Serajuddin AT, Adv. Drug. Deliv. Rev., 59, 603-616 (2007).
50. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ, J. Pharm. Sci., 105, 2527-2544 (2016).
51. Censi R, Gigliobianco MR, Dubbini A, Malaj L, Martino PD, AAPS. PharmSciTech., 17, 1204-1212 (2016).
52. Madieh S, Simone M, Wilson W, Mehra D, Augsburg L, J. Pharm. Sci., 96, 851-863 (2007).
53. Guso X, Wu J, Yiu YM, Hu Y, Zhu YJ, et al., Phys. Chem. Chem. Phys., 15, 15033-15040

- (2013).
54. Uegaki Y, Hirai N, Takatani-Nakase T, Takahashi K, *J. Pharmaceu. Pharmacol.*, In press (2018).
55. Planinšek O, Kovačič B, Vrečer, *Int. J. Pharm.*, 406, 41-48 (2011).
56. Sugimoto M, Narisawa S, Matsubara K, Yoshino H, Nakano M, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 175-180 (2006).
57. 川上亘作, 難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開, シーエムシー出版 (2010).
58. 竹内洋文, 医薬品製剤化方略と新技術, シーエムシー出版 (2007).
59. Al-Obaidi H, Ke P, Brocchini S, Buckton G, *Int. J. Pharm.*, 419, 20-27 (2011).
60. Sethia S, Squillante E, *Int. J. Pharm.*, 272, 1-10 (2004).
61. Xu L, Li SM, Sunada H, *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 1545-1550 (2007).
62. Moribe
63. K, Ogino A, Kumamoto T, Ishikawa T, Limwikrant W, et al., *J. Pharm. Sci.*, 101, 3413–24 (2012).
64. Fujimoto Y, Hirai N, Takatani-Nakase T, Takahashi K, *Chem. Pharm. Bul.*, 64, 1218–1221 (2016).
65. Uegaki Y, Hirai N, Takatani-Nakase T, Takahashi K, *J. Pharmaceu. Pharmacol.*, In press (2019).