

多孔性担体への薬物の担持挙動解析と  
製剤設計への応用に関する研究

大場 拓馬

## 目次

緒論	-----	4
<b>第 1 章</b>	<b>多孔性物質の細孔内評価方法の確立</b> -----	<b>9</b>
第 1 節	緒言-----	9
第 2 節	多孔性物質と溶媒の親和性評価-----	10
第 1 項	多孔性物質及び溶媒の物性評価-----	10
第 2 項	接触角測定（液滴法）による評価-----	12
第 3 項	張力測定装置を用いた吸液実験による評価-----	13
第 4 項	孔性物質への浸透速度に及ぼす溶媒物性の影響解析-----	18
第 3 節	多孔性物質の粒子間及び粒子内細孔評価方法の確立-----	21
第 1 項	多孔性物質の圧縮品の調製及び物性評価-----	22
第 2 項	多孔性物質の圧縮品を用いた吸液実験による細孔評価-----	23
第 4 節	小括-----	26
<b>第 2 章</b>	<b>細孔内評価結果を適用した薬物担体としての多孔性粒子の評価</b> -----	<b>27</b>
第 1 節	緒言-----	27
第 2 節	多孔性粒子への薬物担持条件に関する検討-----	28
第 1 項	水を溶媒としたときの乾燥条件の検討-----	28
第 2 項	エタノールを溶媒としたときの乾燥条件の検討-----	28
第 3 節	各種モデル薬物を用いた薬物担持粒子の調製-----	29
第 1 項	油状薬物担持粒子の調製-----	30
第 2 項	水溶性薬物担持粒子の調製-----	34
第 3 項	難水溶性薬物担持粒子の調製-----	35
第 4 節	小括-----	39

第 3 章	多孔性粒子を担体とした難溶性薬物含有固体分散体様粒子の設計-----	40
第 1 節	緒言 -----	40
第 2 節	多孔性粒子を用いたイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の製剤特性評価 -----	40
第 1 項	固体分散体様粒子中のイトラコナゾールの評価 -----	41
第 2 項	イトラコナゾール含有固体分散体様粒子の安定性評価 -----	47
第 3 節	攪拌混合造粒装置を用いたイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の製造性及び薬物溶出性評価 -----	49
第 1 項	攪拌混合造粒装置を用いたイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の製造性評価 -----	49
第 2 項	製造したイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の薬物溶出性評価 -----	50
第 4 節	小括 -----	51
第 4 章	総括及び考察 -----	52
実験の部	-----	55
略語表	-----	63
謝辞	-----	64
引用文献	-----	65

## 緒論

経口投与される代表的な内服固形製剤である錠剤、カプセル剤、顆粒剤などは服用が比較的容易なことから薬物治療に広く用いられる剤形である。このことは厚生労働省から発出されている医薬品剤形分類別生産金額からもわかるように、国内における医薬品の生産高のうち、経口固形製剤が約60%を占める<sup>1)</sup>。内服固形製剤は、医薬品としての品質に加え、服用性やハンドリング性を考慮して処方設計される。内服固形製剤に種々の目的で配合される添加剤は、処方設計において障壁となりうる粉体物性や薬物自体の物性の改善といった重要な役割を担う場合がある<sup>2)</sup>。例えば、軽質無水ケイ酸や含水二酸化ケイ素は、流動化剤として少量を添加することにより粉体を用いた製造工程において重要である粉体の流動性を著しく改善し、工程の自動化や高速化に貢献することが期待される<sup>3) 4)</sup>。また、低成形性の粉末にこれらの多孔性ケイ酸化合物を添加し、複合化することにより、粉末の圧縮成形性を大きく改善させることができることも知られている<sup>5)</sup>。

多孔性物質は、その大きな表面積及び細孔構造に溶媒や気体を担持、吸着する機能を有し、様々な分野で利用されている。医薬分野においても以前から多孔性物質の添加剤としての応用が注目されており、高い吸液性や成形性等のユニークな物性を利用した応用検討がなされている。医薬品分野において広く用いられている多孔性物質としては、ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等のケイ酸化合物が挙げられ、これらの高い吸液能を利用して油状、液状の薬物又は成分を粉末化し、薬物を細孔内に担持することができる<sup>6) 9)</sup>。多孔性物質の当該機能により、粉体の付着性や流動性が改善され、製造プロセスの効率化、製剤設計の柔軟性の向上が期待できる。医薬品添加剤として利用されている多孔性物質は、それぞれ特徴的な物性を有し、粒子形状や粒子径、細孔分布、比表面積等が異なる<sup>7) 10) 11)</sup> ことから、薬物との配合性や期待する機能や使用目的に応じて適切に選択する必要がある。多孔性物質の粒子内細孔に薬物を担持させるための製造プロセスとして、多孔性物質のバルク粉体に薬液を添加し、攪拌しながら細孔内に吸液させる工程が想定される。その際、多孔性物質の細孔への液体の浸透性が重要となるのは明らかである。浸透性は物質表面と溶媒の濡れ性や多孔性物質の細孔の形状、表面積

等に左右されることから、これらの性質を十分に理解した上で用いる必要がある。

実際に油状薬物や薬液を多孔性の担体に担持させる場合、担体となる粉体層に薬物溶液を添加し、攪拌、乾燥等の工程を経る。その際、多孔性物質の細孔内に薬物溶液が効率良く浸透することが重要であり、薬物が単体の表面に漏出した場合、製造装置や打錠時の杵への付着、粒子同士の凝集等の製造上望ましくない事態を引き起こす可能性がある。したがって、多孔性物質の吸液挙動（吸液量、吸液速度等）を正確に把握することは、精密で頑健な粒子設計において必須である。細孔の全容積、細孔径等の特徴を評価する方法として、水銀圧入法、ガス吸着法等が確立されている<sup>12) -15)</sup>が、これらは、実際の製造における溶媒の吸液挙動評価ではないため、粒子設計に有効に活用できない可能性がある。また、水銀圧入法による評価は、環境や人体への影響が非常に大きい水銀を使用することから、汎用的な評価とは言い切れない。粉体への吸液量を評価する試験方法として、しばしば顔料の吸油量試験<sup>16)</sup>も用いられることがあるが、粒子間空隙、粒子内細孔への吸液量を区別することが困難であり、実際の吸液挙動を正確に説明できない場合がある。したがって、目視により粒子状態を観察し、吸液終点を推測する方法を採用しているのが現状である。粉体層への液の浸透性や濡れやすさは、Washburn毛管上昇法（Washburn capillary rise method）<sup>17) -19)</sup>により評価されるが、本手法を用いた多孔性物質の物性評価に関する研究や、粒子設計における多孔性物質の細孔評価の手法として適用された例はほとんどない。これは、使用される多孔性担体の細孔は不均一であるが、本手法ではそれらを均一であると仮定して解析するため、実際の現象をうまく説明できないことが多いためである。製造プロセスを想定し、製造に使用する溶媒の細孔への吸液に利用可能な粒子内細孔容積を推定できる評価手法の確立は、多孔性物質を用いた粒子設計に有用である。

一方、近年、新規に開発される医薬品化合物の多くは水への溶解性が低く、経口吸収性の確保が製剤設計の重要な課題となっている。難溶性薬物の溶解性を改善するための製剤的手法として、粉碎により化合物の粒子径を減少させ、表面積を増大させることで溶解速度を向上させる手法や、乳化剤及び油状成分を化合物とともに配合し、生体内で自発的に乳化させる自己乳化型製剤化が

知られている<sup>20)</sup>。しかし粉碎による微粒子化には限界があり、乾式粉碎ではサブミクロンオーダーへの粉碎が困難である。湿式粉碎では粉碎効率は高いが、特殊な装置が必要であったり、交差汚染のリスクが伴うため品質管理が困難である。自己乳化型製剤については、添加剤が比較的高価であり、剤形としてソフトカプセルが選択されることが多く、製造に特殊な装置が必要であること等が課題として挙げられる。他の溶解性改善手段としては、非晶質状態での製剤化が挙げられる。非晶質状態の薬物は、結晶状態の薬物と比較して自由エネルギーが向上しているため、水への濡れ性や分散性に優れ、溶解性が向上することから難溶性薬物の製剤化において重要な技術である。一方で、非晶質状態の薬物は、熱力学的に不安定であることから、保管条件によっては薬物が再結晶化し、期待する溶解性改善効果が得られないリスクがあることから、安定性確保も重要な課題である。非晶質状態の薬物の結晶化を抑制する手段として、固体分散体技術が挙げられる。固体分散体とは、薬物担体マトリックス中に薬物を分子状態で均一に分散させたものであり、両者が分子レベルで相互作用することで、薬物の結晶化が抑制され、高い溶解性改善効果が期待される技術である。固体分散体の調製に用いられる薬物担体としてはポビドンやポリエチレングリコール、ヒプロメロース誘導体のような高分子が知られている<sup>21) -24)</sup>が、薬物によっては非晶質状態を安定に維持するために非常に多くの高分子を必要とする場合があり、製剤のサイズの増大や製造性の低下に注意する必要がある。

多孔性ケイ酸化合物への薬物の担持については以前から報告があり、細孔に担持した薬物は薬物担体と相互作用することにより、その結晶性に大きく影響を与える<sup>25) -27)</sup>。細孔内に担持した薬物は安定に非晶質状態で担持される場合があり、固体分散体様の状態となると考えられる<sup>28) -32)</sup>。ただし、細孔への薬物の担持が適切でない場合は、薬物の結晶化や粒子の凝集に繋がるため、薬液の吸液過程の精密な管理が必要である<sup>30) ,33)</sup>。吸液挙動を正確に把握し、薬物が細孔内にどのように担持、封入されているかを推測できれば、薬物粒子の精密な設計に極めて有用と考えられる。

本研究の目的は、多孔性物質の吸液挙動を簡便且つ詳細に評価できる手法を確立し、得られた知見に基づき効率的に薬物を担持させた粒子を設計、製造することである。まず、Washburn毛管

上昇法を原理とする張力測定装置を利用した吸液実験により多孔性物質と溶媒の親和性を確認し、さらに、圧縮した多孔性物質を用いた吸液実験から吸液挙動を詳細に解析した。多孔性物質への吸液に重要となる溶媒物性や溶媒が細孔内に吸液できる量を明らかにし、実際に異なる物性を持つ薬物を用いて薬物担持粒子の調製が可能かどうか検討した。次に、難溶性薬物の溶解性改善を意図して、細孔内に薬物を担持させた粒子を調製したものについて、薬物の粒子内での状態、溶解性改善能、安定性を含む種々の製剤学的評価を実施した。得られた固体分散体用薬物担持粒子と同様の粒子が実際の製造装置で再現できるかどうかについて検討を加えた。これらの研究の経緯及び結果について、以下の各章において詳述する。

なお、本論文は下記の如く、既に受理された論文及び付随する研究内容を総括したものである。

- 1) Development of a simple and practical method for estimating the liquid absorption of pharmaceutical porous materials using a capillary rise technique.

T. Oba, K. Tahara, Y. Kato, R. Sonoda, Y. Kawashima, H. Takeuchi

Advanced Powder Technology; 29 (2018) 3210–3219.



## 第 1 章 多孔性物質の細孔内評価方法の確立

### 第 1 節 緒言

多孔性物質への吸液過程を理解する上で、物質表面の液に対する濡れ性は非常に重要な特性であり、物質自体と調製に用いる溶媒との親和性を把握することは重要である。表面張力、極性及び粘度等の溶媒物性は濡れ性に影響を及ぼすと考えられ、効率的に細孔内へ吸液させるためには適切な溶媒選択が重要である。また、物質表面の濡れ性は一般に接触角で評価され、Youngの式で説明される<sup>34)</sup>。濡れ性を評価するサンプルが粉体である場合は、粉体を圧縮した表面に形成した液滴から接触角を求める方法があるが、必ずしも多孔性物質への吸液を想定した時の状態とは言えない。粉体に対する濡れ性を評価する他の方法として、Washburn毛管上昇法による評価が用いられる<sup>17) -19)</sup>。粉体層に液が浸透する現象はWashburnの式で説明され、浸透した液の高さと浸透時間の関係から接触角を推定することができる。本手法は多孔性物質の吸液性についても評価できると考えられる。しかしながら、製剤設計への応用を目的としてこのような評価系を用いて溶媒物性と吸液性の関係性を評価し、多孔性物質の薬物担体としての評価をした例は少ない。

本章ではまず、多孔性物質と溶媒の親和性を評価し、得られた結果から、溶媒物性が多孔性物質との親和性に及ぼす影響について考察した。さらに、実際の吸液現象を考慮し、細孔の不均一性を含めた評価法を確立することを目的として、多孔性物質を圧縮して見かけの体積が異なる試料を調製し、吸液実験により多孔性物質の種類による吸液挙動を詳細に解析した。

## 第 2 節 多孔性物質と溶媒の親和性評価

多孔性物質の細孔内への吸液挙動に重要となる、多孔性物質と溶媒との親和性を評価した。異なる物性を有する7種類の溶媒を用いて3種類の多孔性物質との親和性を液滴法による接触角測定及びWashburn毛管上昇法を原理とした吸液実験により評価した。また、吸液実験の結果から算出した多孔性物質粉体層に対する浸透速度と各種溶媒物性との関係を解析し、吸液挙動に影響を及ぼす溶媒物性の解明を試みた。

### 第 1 項 多孔性物質及び溶媒の物性評価

Table 1-1に、本検討に用いた多孔性物質の平均細孔径、比表面積及び真密度を示す。また、Fig. 1-1には、各種多孔性物質のSEM像を示す。フローライトRE（以下FR）は花弁状の細孔構造及び比較的大きな細孔径を特徴としたケイ酸カルシウムであり、吸液性に優れる添加剤である。ノイシリンは、比表面積が非常に大きく、高い吸油、吸着能をもつメタケイ酸アルミン酸マグネシウムであり、制酸剤としても使用されている。物性により複数のグレードが存在し、本検討では、球形で流動性に優れるノイシリンUS2グレード（以下Neu）を用いた。サイリシアは微粉末の合成シリカであり、非常に大きな比表面積を特徴とする添加剤である。物性により複数のグレードが存在し、本検討では、比較的細孔容積が高く吸液性に優れる微粉グレードのサイリシア320グレード（以下Syl）を用いた。

Table 1-1 Pore size, Specific surface area and True density of FR, Neu and Syl

Porous material	Particle size (μm)	Specific surface area (cm <sup>2</sup> /g)	Pore size (nm)*	True density (g/cm <sup>3</sup> )*
Florite <sup>®</sup> RE (FR)	29.9	152.9	152	2.5
Neusilin <sup>®</sup> US2 (Neu)	92.9	284.3	5	2.2
Sylysia <sup>®</sup> 320 (Syl)	3.2*	261.5	21	2.2

\*cited from manufacturer's catalog

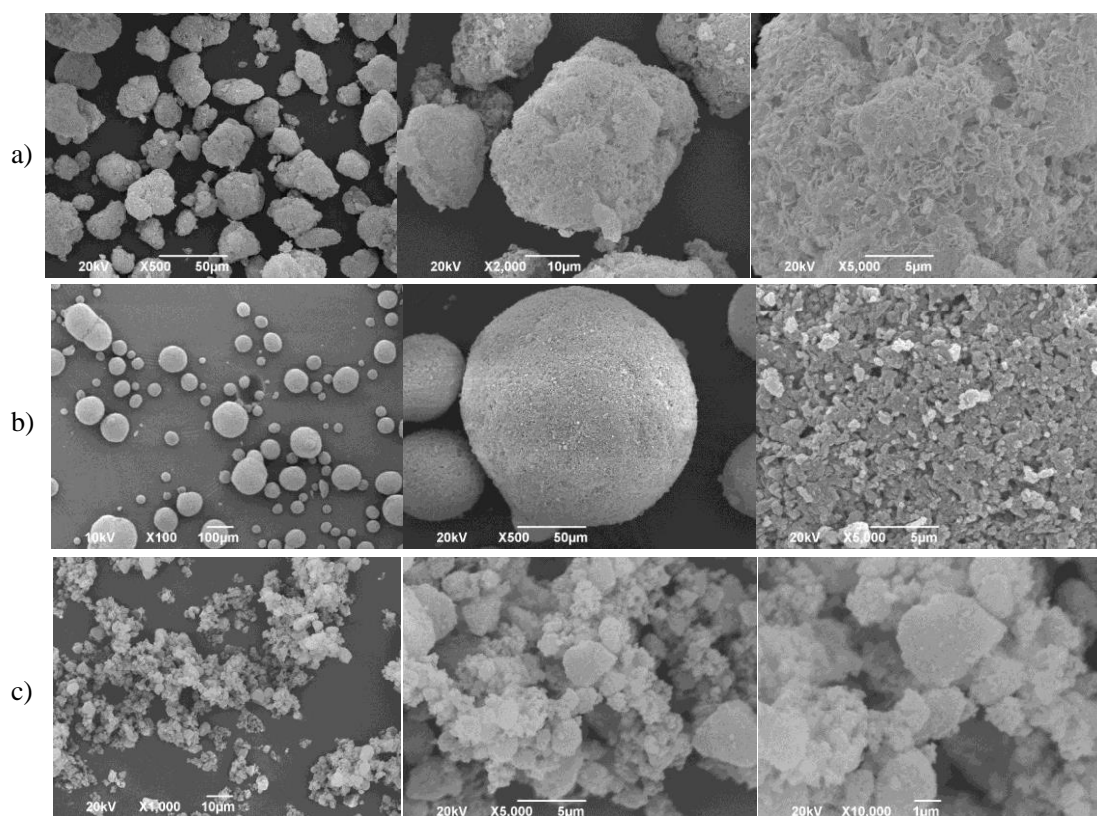


Fig. 1-1 SEM photos of various porous materials [ a) FR, b) Neu, c) Syl ]

Table 1-2には各多孔性物質との親和性評価に用いた各種溶媒の物性を示す。粘度、表面張力、密度に加え、各溶媒の極性の指標となる比誘電率が異なる溶媒を選択した。

Table 1-2 Viscosity, surface tension, density and Relative dielectric constant of various solvents

Solvent	Viscosity (mPa · s)	Surface tension (mN/m)	Density (g/cm <sup>3</sup> )*	Relative dielectric constant*
Water	0.89	72.3	0.99	78.4
Ethanol	1.20	24.1	0.79	25.3
Dichloromethane	0.44	30.4	1.33	8.9
Glycerin	924.7	65.2	1.26	46.5
Acetone	0.32	26.3	0.78	21.0
Hexane	0.31	20.4	0.68	1.9
Chloroform	0.56	29.9	1.53	4.8

\*cited from “Handbook of Chemistry: Pure Chemistry, 5th ed.”(Maruzen Publishing Co.,Ltd, Japan)

## 第 2 項 接触角測定（液滴法）による評価

始めに、各種多孔性物質の濡れ性を評価するため、液滴法により接触角を測定した。測定する固体表面の粗さは接触角に影響するため、可能な限り平滑であることが望ましい<sup>35)</sup>。多孔性物質の粉末を圧縮した平滑表面をSEMで観察した結果、圧縮品表面は平滑であった (Fig. 1-2, a)–c) )。一方、無孔性のケイ酸カルシウムを圧縮した試料の表面は粗かったことから (Fig. 1-2, d) )、ケイ酸カルシウム表面に対する接触角の測定にはFR圧縮品を用いることとした。

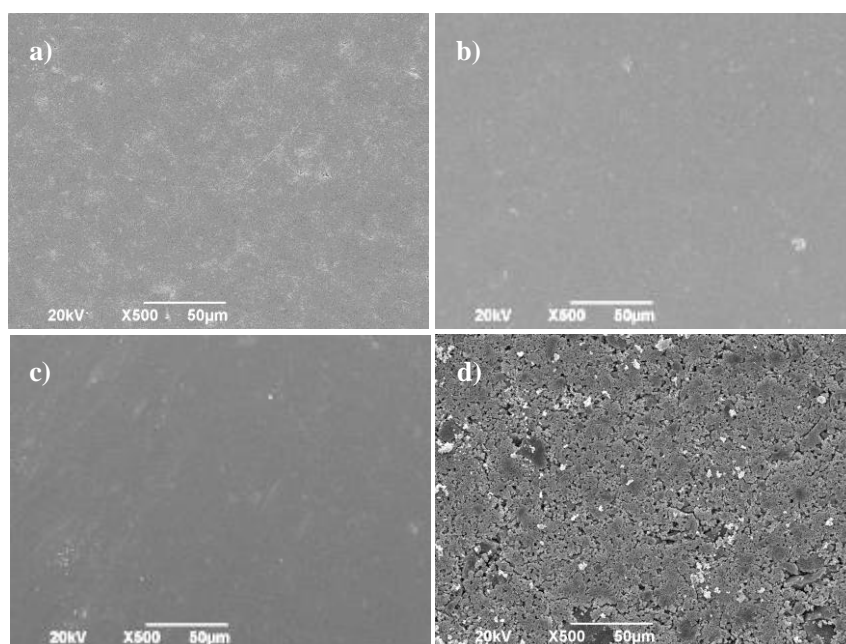


Fig. 1-2 SEM photos of various compressed samples [ a) FR, b) Neu, c) Syl, d) P-CaSiO<sub>3</sub> ]

粉体圧縮試料表面に対する各種溶媒の接触角測定結果をTable 1-3に示す。粉末試料の種類によって接触角に若干の差異が認められたが、いずれの試料に対してもジクロロメタン、エタノール、水、グリセリンの順に接触角が小さかった。グリセリンは高粘度のために接触角が大きかったが、それ以外の溶媒はいずれも接触角は小さく、粉末試料との濡れ性は良好と考えられた。本試験に用いた粉体試料はいずれもケイ酸化合物であることから表面の濡れ性の傾向は同様であったと考えられた。固体表面の濡れ性の指標である接触角はYoungの式<sup>34)</sup>で説明できる。すなわち、固体表面における接触角は、固体、液体および気体の三相界面における張力の平衡により決定される。

Youngの式によれば、固体表面における濡れを考える場合、低い表面張力を有する液体の方が濡れやすいことを示している。ジクロロメタンおよびエタノールは、その低い表面張力により、試料の表面と高い濡れ性を示したと考えられた。一方、水は、高い表面張力を有するにもかかわらず、比較的高い濡れ性を示した。これは、水の低い粘度に加え、極性の高い水とケイ酸化合物表面とが相互作用し、固液界面張力が低下したことにより、濡れ性が向上したと考えられた<sup>36)</sup>。ケイ酸化合物の表面には、シラノール残基が存在し、極性が高いと考えられることから、水のような極性の高い溶媒は、ケイ酸化合物表面への濡れにおいて有利であると考えられた。また、グリセリンは、比較的極性が高いが、表面張力及び粘度が高いため、固体表面との濡れ性が低かったと考えられた。

Table 1-3 Contact angles for the compressed porous carriers using the sessile drop method (mean  $\pm$  S.D., n = 3).

Sample	Mean contact angle ( $^{\circ}$ ) and $\cos\theta$ in parentheses			
	Water	Ethanol	Dichloromethane	Glycerin
FR	24.41 $\pm$ 3.29	17.99 $\pm$ 0.52	17.72 $\pm$ 1.28	69.60 $\pm$ 1.87
	(0.91 $\pm$ 0.02)	(0.95 $\pm$ 0.00)	(0.95 $\pm$ 0.01)	(0.35 $\pm$ 0.03)
Neusilin	22.58 $\pm$ 0.93	19.99 $\pm$ 0.33	17.00 $\pm$ 0.79	63.28 $\pm$ 3.21
	(0.92 $\pm$ 0.01)	(0.94 $\pm$ 0.00)	(0.96 $\pm$ 0.00)	(0.45 $\pm$ 0.05)
Sylsya	25.64 $\pm$ 0.26	22.25 $\pm$ 0.57	20.92 $\pm$ 1.69	71.19 $\pm$ 3.16
	(0.90 $\pm$ 0.00)	(0.93 $\pm$ 0.00)	(0.93 $\pm$ 0.01)	(0.32 $\pm$ 0.05)

### 第 3 項 張力測定装置を用いた吸液実験による評価

薬物溶液を多孔性物質の細孔に効率的に吸液させるためには、細孔への速やかな浸透性が望まれる。前項で多孔性物質の固体表面と各種溶媒の濡れ性を評価したが、実際の吸液現象により近い状況で多孔性物質と溶媒の親和性を評価するため、Washburn毛管上昇法を原理とする張力測定装置を用いた吸液実験を実施した (Fig. 1-3)。本実験は、薬液ではなく溶媒単独の多孔性物質への吸液を評価することにより、溶媒特性が吸液現象に及ぼす影響を評価することを目的としているが、薬液を用いた場合も同様の挙動を示すかどうかをまず確認することとした。検討結果をFig. 1-4

及びFig. 1-5に示す。LVFX及びITCZの薬液並びに溶媒単独の吸液挙動を比較した結果、同様の挙動を示すことがわかった。したがって、薬液が溶媒物性に顕著な影響を及ぼさない限り、溶媒単独での評価結果から薬液を用いた場合の吸液挙動を考察できると考えられた。

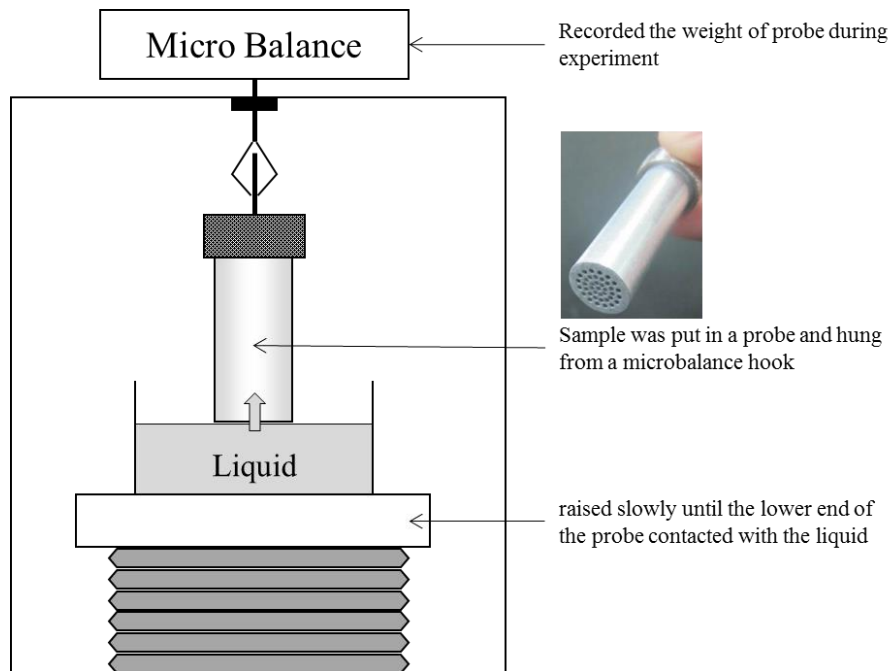


Fig. 1-3 Schematic representation of the automated surface tension measurement system for the absorption experiment.

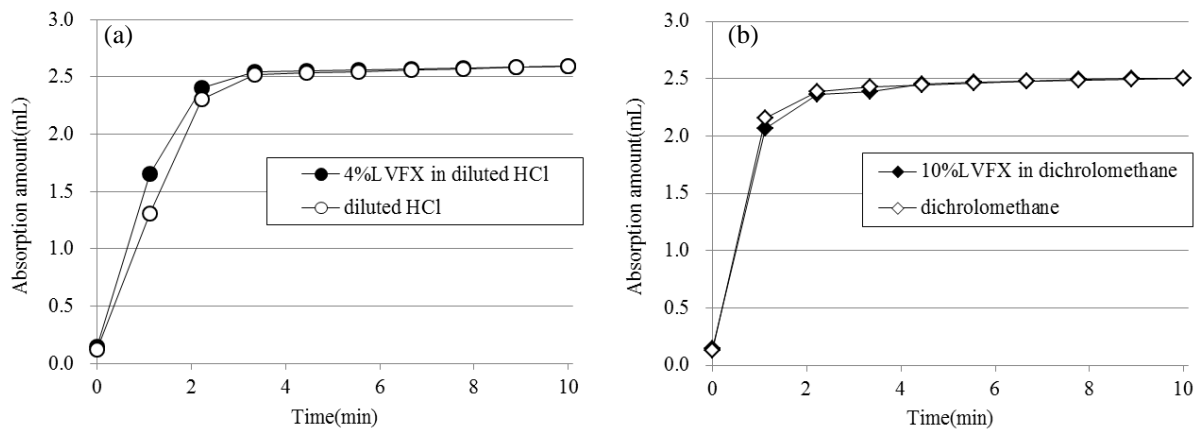


Fig. 1-4 Comparison of the capillary rise kinetics of solvents and drug solutions for FR powder sample (each plot shows the mean, n = 3); (a) close symbol is diluted HCl; open symbol is 4% LVFX solution in diluted HCl. (b) close symbol is dichloromethane; open symbol is 10% LVFX solution in dichloromethane.

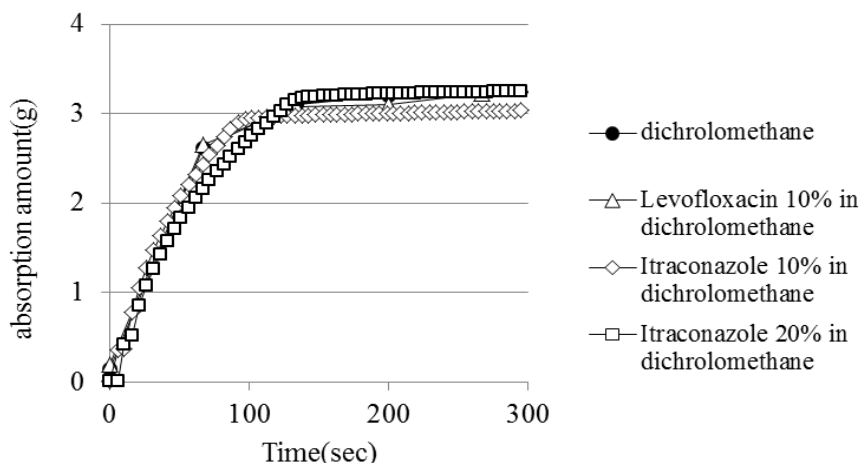


Fig. 1-5 The kinetics of the capillary rise of dichloromethane and drug/dichloromethane solutions in FR powder samples; (●) results of dichloromethane, (△) results of LVFX 10% in dichloromethane, (◇) results of ITCZ 10% in dichloromethane, (□) results of ITCZ 20% in dichloromethane.

各種多孔性物質の粉体層に対する各種溶媒の経時的な吸液挙動をFig. 1-6に示す。また、各種多孔性物質に対する各種溶媒の吸液量及び吸液時間をTable 1-4及びTable 1-5に示す。各種多孔性物質は、溶媒の種類毎に異なる吸液挙動を示した。FRを用いた場合、水とジクロロメタンの吸液は約2分、エタノールでは約5分で完了し、グリセリンの吸液においては、7時間以上を要した。一方各種溶媒のFRに対する吸液量は溶媒の種類によらずほぼ同程度であった。吸液時間は多孔性物質の種類と溶媒の種類によって変化し、親和性を示す指標となると考えられた。また、参考のため、細孔の無いケイ酸カルシウム (P-CaSiO<sub>3</sub>) を用いて同様に吸収実験を行った。P-CaSiO<sub>3</sub>は細孔が無いいため、実験結果は、粒子間空隙への吸液挙動を示すと考えられた。実験の結果、各種溶媒の吸液挙動において多孔質のケイ酸カルシウムであるFRと同じ傾向を示したことから、粉体表面に対する溶媒の親和性の傾向は同様であることがわかった。一方、P-CaSiO<sub>3</sub>に対するグリセリンの吸液量は他の溶媒と比較して小さく、溶媒の浸透が進みにくいことが示唆された。溶媒の吸液挙動は、多孔性物質のサイズ、比表面積、一次粒子及び二次粒子の形状によって影響され得ると考えられるが、これらの要因を詳細に明らかにするためにはさらなる検討が必要であると考えられた。

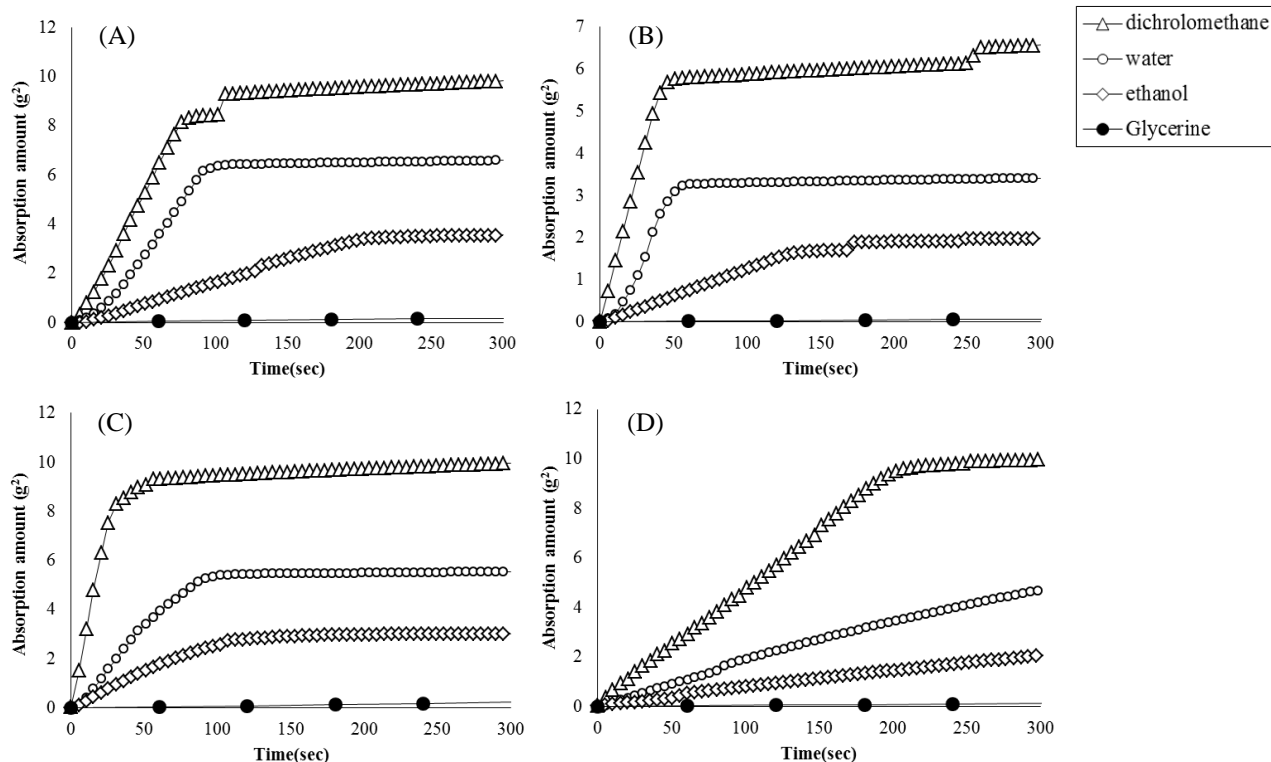


Fig. 1-6 Kinetics of the capillary rise of solvents for various powder samples (each plot shows the mean,  $n = 3$ ); (A) Result of FR, (B) Result of P-CaSiO<sub>3</sub>, (C) Result of Neusilin, (D) Result of Sylysia.

Table 1-4 Mean absorption amount (mL per 1 g of porous powder) of various bulk powder samples (mean,  $n = 3$ ).

Powder samples	Absorption amount per 1g of porous powder			
	Water	Ethanol	Dichloromethane	Glycerin
FR	7.96mL	7.47mL	7.19mL	7.39mL
P-CaSiO <sub>3</sub>	0.89 mL	0.87 mL	0.94 mL	0.30 mL
Neusilin	4.68 mL	4.38 mL	4.76 mL	5.07 mL
Sylysia	6.08 mL	6.12 mL	5.95 mL	3.67 mL

Table 1-5 Mean absorption time of various bulk powder samples (mean,  $n = 3$ ).

Powder samples	Absorption time			
	Water	Ethanol	Dichloromethane	Glycerin
FR	2.1 min	4.7 min	1.8 min	430.6 min
P-CaSiO <sub>3</sub>	1.2 min	2.6 min	1.2 min	—*
Neusilin	2.1 min	3.2 min	1.0 min	56.1 min
Sylysia	7.9 min	11.5 min	4.2 min	—*

\*Absorption amount did not reach a plateau in the maximum measurement time (12 h).



Fig. 1-6に示したプロファイルの初期の勾配は、各種多孔性物質に対する各溶媒の親和性を特徴的に示していると考えられる。そこで、親和性の指標として、浸透速度を算出するため、吸液プロファイルの傾きから $K$ を求めた ( $K$  from slope)。さらに、各種溶媒の物性 [(表面張力  $\gamma$ 、粘度  $\eta$ 、密度  $\rho$ 、接触角  $\cos\theta$ ) および粉末試料のパラメータ (細孔の平均流体力学半径  $r$ 、粉体試料の見かけの高さ  $l_{\text{powders}}$ 、粉体粒子内の細孔および粉体粒子間の空隙の体積 $V_{\text{void}}$ ) から式 (4) に従って  $K$  ( $K$  from calculation) を算出した。これら2つの $K$ を比較すると、ほぼ同等の結果が得られ、特にFRに関して高い相関を示した (Table 1-6、Fig. 1-7)。本結果は、当該吸液実験が、Washburn式に基づく理論と同等の結果を導くことを示していると考えられた。一方、Neu及びSylに対する水の吸液において、吸液プロファイルの勾配から得られた $K$ は算出した $K$ と比較して小さかった。これは、Neu及びSylの実際に存在する細孔と吸液に利用可能な細孔との間に若干の乖離がある可能性を示唆していると考えられた。

Table 1-6 K from the slope of the absorption kinetics, and K from the calculation using various parameters of the solvent and powder sample.

		Water	Ethanol	Dichloromethane	Glycerin
$K$ from slope of absorption kinetics	FR	0.0857	0.0160	0.1149	0.0004
	P-CaSiO <sub>3</sub>	0.0862	0.0127	0.1226	0.0018
	Neusilin	0.0489	0.0167	0.2669	0.0011
	Sylysia	0.0130	0.0060	0.0517	0.0001
$K$ from calculation	FR	0.0791	0.0131	0.1180	0.0000
	P-CaSiO <sub>3</sub>	0.2292	0.0379	0.3418	0.0001
	Neusilin	0.1809	0.0291	0.2669	0.0001
	Sylysia	0.0350	0.0057	0.0517	0.0000

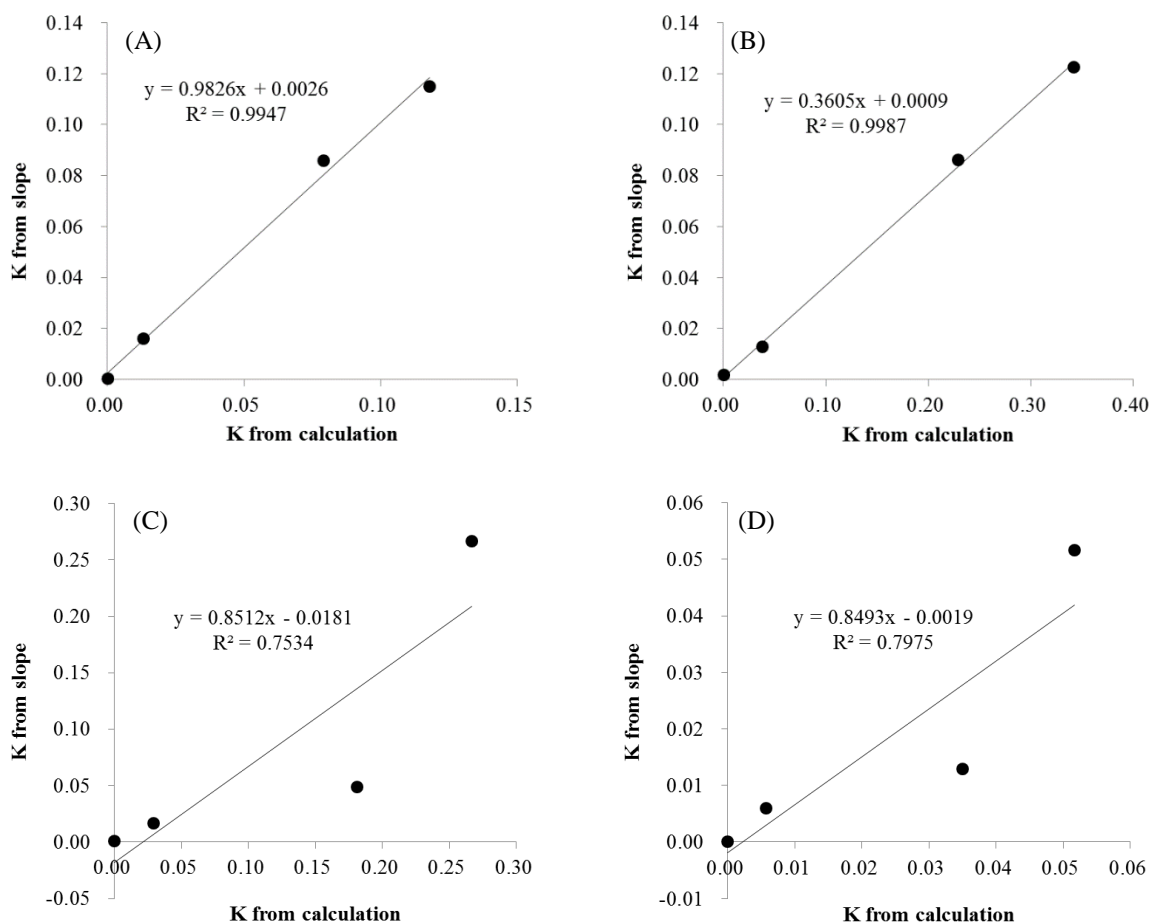


Fig. 1-7 Relationship between the  $K$  from the slope of the absorption kinetics and the  $K$  from the calculation using various parameters of the solvent and powder samples; (A): Result of FR, (B): Result of P-CaSiO<sub>3</sub>, (C): Result of Neusilin, (D) Result of Sylysia.

#### 第 4 項 孔性物質への浸透速度に及ぼす溶媒物性の影響解析

Fig. 1-6に示した吸液プロファイルの傾きから求めた $K$ を用い、式(5)に従って浸透速度(Permeation rate)を求め、多孔性物質と各種溶媒の親和性の指標とした。浸透速度と各種溶媒物性との関連性を評価するに当たり、その関連性を詳細に解析するため、アセトン、ヘキサン及びクロロホルムを追加で評価した。その結果をTable 1-7に示す。ジクロロメタン及びクロロホルムは、いずれの多孔性物質に対しても顕著に高い浸透速度を示し、次いで水、アセトン、ヘキサン、エタノール、グリセリンの順に高い透過速度を示した。特に、グリセリンは、他の溶媒と比較して非常に高い粘度を有するため、いずれの多孔性物質に対しても著しく低い値を示した。また、グリセリン以外の溶媒の中

で、比較的高い粘度を示したエタノールは相対的に低い透過速度を示した。溶媒の表面張力及び比誘電率は、粘度と異なり浸透速度に対する支配的な要因ではなかったが、クロロホルム及びヘキサンの浸透速度を比較したとき、表面張力の高いクロロホルムの方が高い値を示した (Table 1-2) ことから、表面張力が高い方が細孔への浸透に有利と考えられた。また、アセトン及びヘキサンの浸透速度を比較したとき、比誘電率が高いアセトンの方が高い値を示した (Table 1-2) ことから、極性が高い方が浸透に有利と考えられた。以上の結果から、低い粘度及び高い表面張力、極性を有する溶媒が細孔への浸透において有利と考えられ、特に粘度が浸透に大きく影響すると考えられた。

Table 1-7 Calculated permeation rates of various powder samples using  $K$  from the slope of the absorption kinetics.

Sample	Permeation Rate						
	Water	Ethanol	Dichloromethane	Glycerin	Acetone	Hexane	Chloroform
FR	0.094	0.011	0.223	0.001	0.052	0.023	0.411
Neusilin	0.052	0.011	0.503	0.002	0.052	0.026	0.501
Sylysia	0.014	0.004	0.099	0.0001	0.014	0.007	0.109

粉体層への液の浸透は、一般に毛管現象によって引き起こされると考えられている。Washburn は、粉体層への液の浸透を解析し、Washburnの式 [式 (1)] を導いた。Washburnの式によれば、粉体への液の浸透は、粉体層における毛細管の幾何学的形状 (粉体層内部及び粒子内部の細孔径)、液体の物性 (粘度及び表面張力) 並びに接触角で表される固体と液体との相互作用で決まる<sup>37)-39)</sup>。Fujimotoらは多孔性ケイ酸カルシウムへの細孔への吸液において水よりも表面張力の低いエタノールの方がより浸透しやすいと考察している<sup>40)</sup> が、Washburnの式を考慮すると、表面積が高いほうが浸透に有利となり、本検討で実施した吸液実験の結果は妥当と考えられた。比誘電率に着目すると、溶媒及び固体表面が極性を有する場合、界面での相互作用力は固体表面の濡れ性を向上させるという報告がある<sup>36)</sup>。固体表面がシラノール残基により極性を有するケイ酸化合物粉末と、水のような極性溶媒が相互作用し、固液界面の界面張力が低下したと考えるとYoungの式に従い、濡れ性が向上すると考えられた。最終的には、液の粘度を低く調整しつつ、表面張力及び極性の

バランスを考慮する必要があると考えられ、多孔性物質への吸液を考える上で、溶媒特性と粉末特性を理解し、最適な組み合わせを選択する必要がある。

浸透速度と粘度との関係をより詳細に確認するため、粘度の異なる各種グリセリン水溶液を用いて吸液実験を行った。調製したグリセリン水溶液の物性をTable 1-8に示す。調製したグリセリン水溶液を用いて実施した吸液実験結果から浸透速度を算出し、それぞれの粘度値と浸透速度の関係をプロットした (Fig. 1-8)。その結果、粘度と浸透速度は逆相関の関係にあることが確認された。これは、溶媒の粘度が高いほど溶媒が担体の細孔内に浸透しにくくなることを明確に示しており、油状薬物のような粘性の高い液を多孔性物質に吸液する場合は、粘度の調整が必須であると考えられた。

Table 1-8 Viscosity, surface tension and density of glycerin solution in various concentrations.

Sample	Viscosity (mPa · s)	Surface tension (mN/m)	Density(g/cm <sup>3</sup> )
Water	0.89	72.3	0.998
20% glycerin	1.45	71.4	1.049
40% glycerin	3.07	69.9	1.102
60% glycerin	8.70	68.2	1.156
80% glycerin	44.97	66.4	1.211
100% glycerin	913.4	65.2	1.268

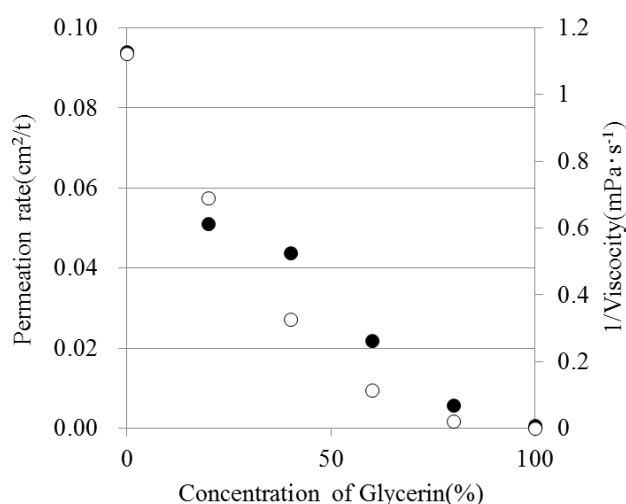


Fig. 1-8 Relationship between the permeation rate and viscosity in the FR absorption experiment using various concentrations of glycerin (closed circle: permeation rate; open circle: inverse viscosity)

これまでに得られた結果から、多孔性物質への吸液現象は、多孔質材料の材質、形状及び表面特性並びに用いる溶媒の物性等の影響を受けることがわかった。特に、溶媒の粘性の影響は顕著であり、実際に多孔性物質への吸液による製造においては、効率的な吸液のために粘度の適切な管理が必要であると推察された。ここで、本吸液実験は、多孔性物質の粒子内細孔及び粒子間の空隙の両方を含む吸液現象を評価していることを理解する必要がある。すなわち、本手法は、多孔質担体と溶媒との親和性を定性的に評価する上で有用であるが、粒子内細孔と粒子間空隙を分離して吸液現象を正確に評価するには工夫が必要と考えられた。

### 第 3 節 多孔性物質の粒子間及び粒子内細孔評価方法の確立

前節で評価した多孔性物質粉体層に対する吸液実験から、物質と溶媒の親和性について明らかとなった。ここで留意すべきは、当該評価方法は、多孔性粒子内の細孔及び粒子間の細孔の両者を含む吸収現象の評価となっていることである。すなわち、当該評価方法は、多孔性物質と溶媒との親和性を定性的に評価することが可能であるが、粒子内細孔と粒子間細孔とを分離して吸液挙動を正確に評価するには更なる工夫が必要と考えられた。

多孔性物質粒子中に薬物又は薬物溶液を担持させる際、その分布状態は、製造時の粒子の凝集及び製造された粒子中の薬物の結晶状態に影響を及ぼす可能性がある<sup>29) ,30) ,41)</sup>。多孔性物質の吸液現象を理解し、吸液に利用される細孔を粒子内と粒子間に分離して定量的に評価することができれば、製造時の粒子凝集及び粒子に担持した薬物の結晶状態を制御することができると考えられる。すなわち、吸収挙動を正確に理解することにより、多孔質物質を用いた精密な粒子設計が可能となる。吸液に利用可能な粒子内及び粒子間の細孔を詳細に評価するため、多孔性物質を圧縮し、見かけの体積が異なる試料を用いた吸液実験を行った。圧縮試料を用いた吸液実験から想定される結果をFig. 1-9に示す。粉末試料の圧縮が進行するにしたがって圧縮の見かけの体積が減少し、粒子間の空隙は粒子が最密充填に達するまで減少すると考えられた。また、最密充填を超えて圧縮が進んだ場合、粒子が破壊され、粒子内の細孔内への吸液が減少すると考えられた。したがって、粒子が破壊されない範囲での結果から描かれた回帰直線を外挿することにより、粒子

間空隙への吸液が0、すなわち粒子内細孔のみへの吸液量を推定できると考えた。

本節では、3種類の多孔性物質について、圧縮品を用いた吸液実験を実施し、粒子内、粒子間の空隙を算出することで吸液挙動の詳細な解析を試みた。

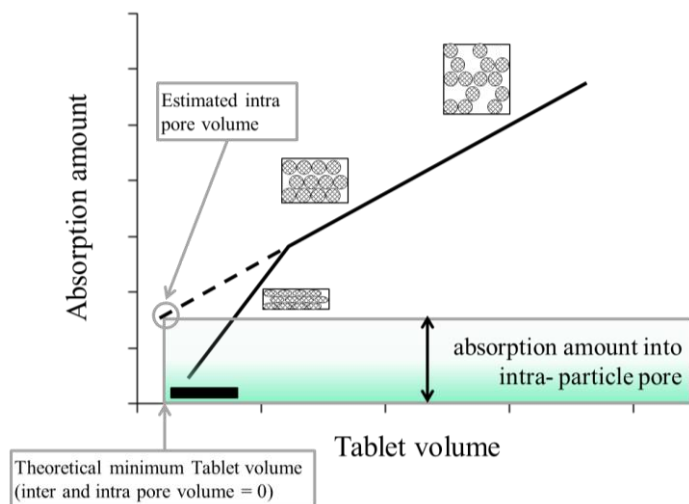


Fig. 1-9 The expected relationships among tablet volume, absorption amount, and the inner condition of the tablet in the absorption experiment using compressed powder samples.

#### 第 1 項 多孔性物質の圧縮品の調製及び物性評価

多孔性物質の圧縮品を用いた吸液実験の実施に先立ち、異なる見かけ体積を有する3種類のFR圧縮品を調製し、調製した圧縮品の内部構造水銀圧入ポロシメトリーにより評価した。結果をTable 1-9に示す。測定したいずれの試料においてもマイクロメートル及びナノメートルの範囲に細孔分布のピークが1つずつ確認され、それぞれ粒子間隙並びに粒子内細孔であると推定された。見かけの錠剤体積が $0.59 \text{ cm}^3$ 及び $0.51 \text{ cm}^3$ の圧縮試料については、粒子内細孔径及び細孔容積は変化しておらず、内部構造は保持されていると考えられた。一方、粒子間空隙の細孔径は減少した。また、錠剤体積が $0.34 \text{ cm}^3$ の試料においては、粒子内細孔径、細孔容積及び粒子間空隙の細孔径のいずれも減少した。これは、ある程度の圧縮の進行までは、粒子内部の構造が破壊されることなく粒子隙間が減少するが、一定の圧縮を受けると粒子内部の構造の破壊が起こると考えられた。したがって、内部構造が破壊されない範囲、すなわち、見かけの錠剤体積が約 $0.4 \text{ cm}^3$ 以上の範囲で圧縮されたFR試料の吸液量プロットから得た回帰直線は、Fig. 1-9に示すようになると考えられ

た。さらに、錠剤の調製に用いた0.08 gのFRの理論最小体積をFRの真密度 (2.5g/cm<sup>3</sup>) から算出し、回帰直線から求めたその時の吸液量は粒子間空隙を0とみなした時の吸液量、すなわち吸液に利用可能な粒子内細孔容積を示すと考えられた。

Table 1-9 Inter and inner pore properties of FR tablets from mercury intrusion porosimetry (n = 1).

Tablet volume (cm <sup>3</sup> )	Tablet weight (g)	Intra pore diameter (nm)	Intra pore volume (cm <sup>3</sup> /g)	Inter pore Diameter (nm)
0.59	0.08	197.05	3.9184	7699.3
0.51	0.08	190.02	3.8157	5818.8
0.34	0.08	146.26	2.8318	2126.3

## 第 2 項 多孔性物質の圧縮品を用いた吸液実験による細孔評価

前項で調製した、種々の体積のFR圧縮試料を用いて吸液実験を行った。結果をFig. 1-10に示す。得られたプロファイルは、想定していたプロファイル (Fig. 1-9) とほぼ同じ結果となった。前項で確認したように、内部構造が壊されていないと推定される領域のプロットから作成した回帰直線により推定された吸液に利用可能な粒子内細孔容積は1 gのFRあたり約4.0 mLであった (Fig. 1-11)。この値は、水銀圧入ポロシメトリーによって測定された粒子内細孔容積 (3.9 mL、Table 1-9) と同程度であった。本結果は、多孔性物質を圧縮した試料を用いた吸液実験により、粒子内細孔及び粒子間空隙における吸収を分離して評価できることを示しており、また、FRは、吸液において粒子内細孔容積の全てを効率的に利用していると考えられた。

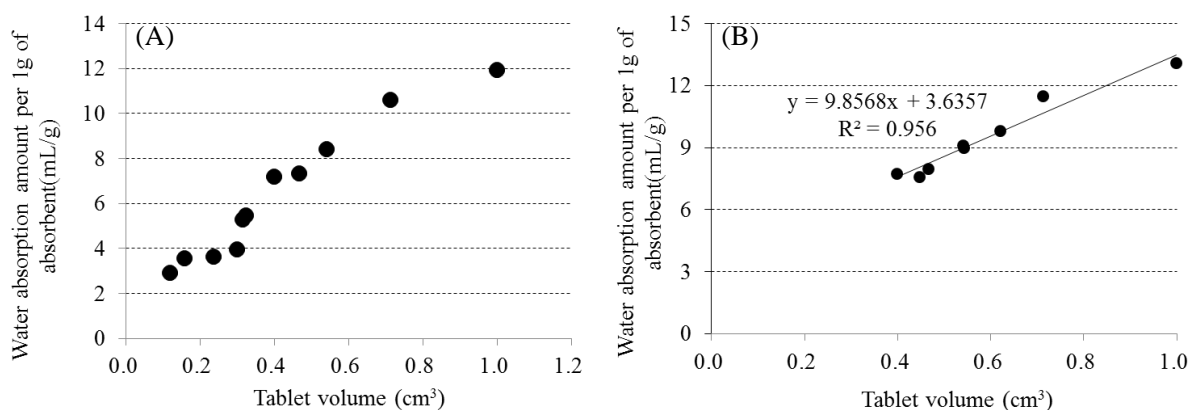


Fig. 1-10 The relationship between the FR tablet volume and the volume of water absorbed from the absorption experiment using compressed FR samples of different volumes; (A) an exploratory plot in the measured range (each data point represents value from one replicate), (B) a plot in the range from 0.40 to 1.00 cm<sup>3</sup> tablet volumes with the regression line (each data point represents the mean value ± SD from between one and three replicates per data point).

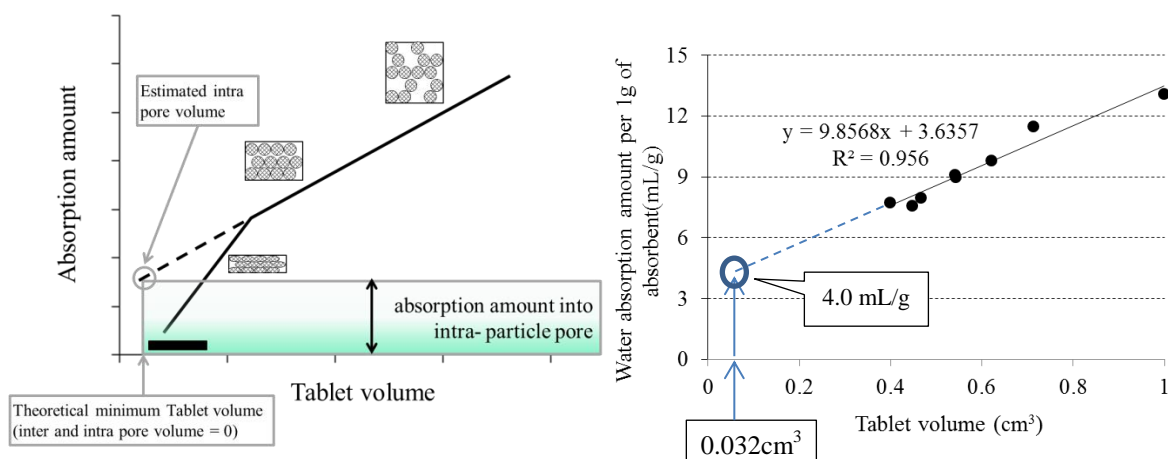


Fig. 1-11 Procedure to calculate available intra-particle volume for liquid absorption

1) Calculate the theoretical minimum tablet volume:

- true density of FR is 2.5 g/cm<sup>3</sup> and weight of FR tablet is 0.08 g. The theoretical minimum volume of the FR tablet is  $0.08/2.5 = 0.032 \text{ cm}^3$

2) Substitute the theoretical minimum volume of the tablet for the equation of the regression line to calculate the volume of the intra-particle pore.

- $y = 9.8568 * 0.032 + 3.6357 = 4.0 \text{ mL/g}$

多孔性物質の違いによる吸液挙動の違いを確認するため、前項のFRの場合と同様に、Neu又はSy1の圧縮試料を使用して吸液実験を行い、吸液に利用可能な粒子内細孔容積を推定した。結果を



Fig. 1-12に示す。Neu圧縮試料の理論最小体積 $0.068\text{cm}^3$ （真密度： $2.2\text{ g/cm}^3$ ）における吸液量を回帰直線（Fig. 1-12（A））から求めたところ、吸液に利用可能なNeuの粒子内細孔容積は約 $2.51\text{ mL/g}$ と推定され、この値は、別途ガス吸着法で測定した細孔容積（ $1.6\text{ mL/g}$ ）より大きかった。この乖離の原因は、用いたNeu粒子（US2グレード）が噴霧乾燥によって生成されており、平均粒子径は比較的大きい（約 $100\text{ }\mu\text{m}$ ）が、同時に生成した微粉との粒子間空隙を利用した吸液量を粒子内吸液として評価した可能性が考えられた。本結果は、Neuが粒子の内部細孔容積の大部分を吸液に利用できていることも示唆している。また、単位重量当たりの吸液に利用可能な粒子内細孔容積はFRと比較して小さいことが示唆された。一方、Syl圧縮試料の理論最小体積は $0.072\text{ cm}^3$ （真密度： $2.2\text{ g/cm}^3$ ）であり、回帰直線（Fig. 1-12（B））から算出した吸液に利用可能なSylの粒子内細孔容積は約 $0.88\text{ mL/g}$ と推定され、この値は、別途ガス吸着法で測定した細孔容積（ $1.9\text{ mL/g}$ ）より小さかった。Sylは非常に多細孔に富んだ粒子として知られているが、この乖離の原因としては、Syl（320グレード、粒径：約 $3\text{ }\mu\text{m}$ ）の小さな粒子径及び粒子内細孔径のために粒子内細孔容積を吸液に有効利用できず、主に粒子間空隙を利用して吸液している可能性が示唆された。以上の結果から、本評価法により多孔性物質の粒子内細孔への吸液挙動を推測することが可能であり、薬液の吸液を利用した粒子調製に有益な情報を与えると考えられた。

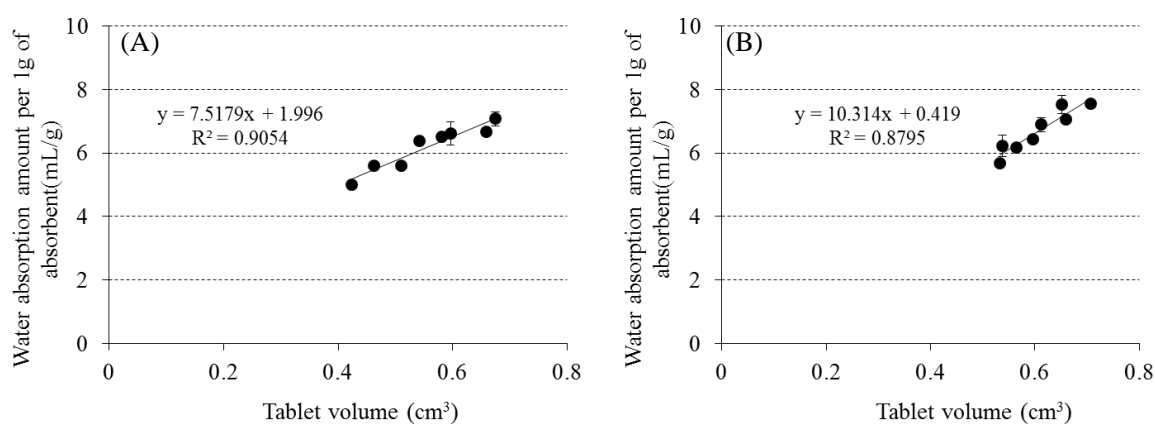


Fig. 1-12 The relationship between Neusilin/Sylysia tablet volume and the volume of water absorbed from the absorption experiment using compressed powder samples of different volumes (each plot shows the mean value  $\pm$  SD from 1 to 3 replicates per sample; (A) result of Neusilin study, (B) result of Sylysia study.

#### 第 4 節 小括

多孔性物質と溶媒の親和性を評価し、得られた結果から、溶媒物性が多孔性物質との親和性に及ぼす影響について考察した。さらに多孔性物質を圧縮して製造した、見かけの体積が異なる試料を用いた吸液実験により多孔性物質の種類による吸液挙動を詳細に解析し、以下の知見を得た。

- 1) 張力測定装置を用いた吸液実験から得られた経時的な吸液量プロファイルにおける初期の勾配が、多孔性物質に対する各種溶媒によって異なり、浸透速度として親和性を表すことができた。また、浸透速度は溶媒の粘度に強く影響を受け、ケイ酸化合物においては溶媒と固体表面の間の極性及び表面張力のバランスも影響することを明らかにした。
- 2) 粉体層への吸液実験は、多孔性物質の粒子内細孔及び粒子間の空隙の両方を含む吸液現象を評価していることを示し、粒子内細孔と粒子間空隙を分離して吸液現象を正確に評価する必要があることを明らかにした。
- 3) 新たに考案した多孔性物質の圧縮試料を用いた吸液実験により、吸液に利用されている粒子間細孔、粒子内細孔を分離して評価することができた。また、各種多孔性物質の粒子内細孔容積を推定することができた。

以上より、本研究で確立した吸液実験は、多孔性物質の吸液挙動を詳細に理解することができ、薬物粒子の精密な設計に有用な手法であることが示された。

## 第 2 章 細孔内評価結果を適用した薬物担体としての多孔性粒子の評価

### 第 1 節 緒言

第1章では、医薬分野で用いられる代表的な多孔性物質について、吸液に有効に利用できる細孔容積について粒子間、粒子内を区別して評価する手法を確立した。得られた細孔に関する知見を有効に活用し、薬物や薬液を細孔内に担持することにより、粉体の付着性や流動性が改善され、製造プロセスの効率化、製剤設計の柔軟性の向上が期待できる。

多孔性物質の細孔に起因する大きな表面積を利用し、細孔内における分子レベルでの相互作用を利用した化合物の溶解性及び安定性の向上等を目的としてこれまでも研究がなされている。例えば、ケイ酸化合物については、薬物との混合粉碎で添加剤表面のシラノール基が薬物分子と水素結合を形成して相互作用し、薬物が非晶質化することが報告されている。また、多孔性シリカと薬物の噴霧乾燥により調製した固体分散体においても薬物が非晶質化し、溶解性が改善されたことが報告されている。また、その効果は細孔径によって影響を受け、薬物の担持に細孔が有効に使われることによって、薬物と強く相互作用し、溶解性改善効果が高まることが示唆されている<sup>30)</sup>。多孔性ケイ酸化合物の細孔容積は非常に大きいことから、多くの化合物をその構造中に非晶質状態で担持することができ、その化合物の溶出速度を向上させるだけでなく、化合物の非晶質状態を安定に保持することも可能とされている<sup>28)・42)</sup>。また、薬物含量の確保も重要な要素であり、薬液の吸液、溶媒除去を繰り返すことで薬物含量を高めることができるが、操作が煩雑になることから可能な限りシンプルな手法が望ましい。しかし、一括で多量の薬液を添加すると十分な非晶質化効果が得られない場合もある<sup>43)・44)</sup>。このように、多孔性物質を薬物担体として利用する上で、薬物が細孔内に適切に担持されていることが重要となる。

本章では、非常に大きな細孔容積を有する粒子状の多孔性ケイ酸化合物であるフローライトを油状薬物、水溶性薬物及び難溶性薬物の薬物担体として用いる場合を想定し、細孔内に薬物を担持させることができるかどうか検討した。薬物の担持に際し、第1章で確認した吸液に利用できるフローライトの有効粒子内空隙容量を考慮し、その最適な粒子設計法の確立を目指した。

## 第 2 節 多孔性粒子への薬物担持条件に関する検討

多孔性粒子に薬物を効率的に担持させる上で、薬物溶液を吸液させた後に、乾燥により溶媒を留去する工程が想定される。溶媒の留去に伴い、細孔内で溶媒が移動し、細孔内に担持されるべき薬物が細孔の表面付近又は表面に引き出されてしまう可能性がある。本節では、多孔性粒子であるFRに吸液された揮発性溶媒の乾燥工程における挙動を把握するために、色素（ブリリアントブルー、以下BB）を用いた予備的検討を実施し、乾燥条件と溶媒の挙動の関係を調査した。

### 第 1 項 水を溶媒としたときの乾燥条件の検討

FRにBB水溶液を吸液させ、減圧下又は減圧せずに加温乾燥した時の粉体層の様子をFig. 2-1に示す。均一にBB水溶液を吸液させた後、減圧下で乾燥して得た粉体試料は内部まで均一な状態を維持していた。一方、減圧せずに乾燥した粉体試料は表面の色が濃く、内部の色は薄かったことから、乾燥中に液が表面に移動し、不均一となった可能性が示唆された。以上より、薬液吸液後に溶媒を留去する際は、乾燥速度が遅いと乾燥後の粉体に含まれる薬物の均一性に影響を及ぼす可能性があり、均一性を確保するためには乾燥速度を高くする必要があると考えられた。



Fig. 2-1 Images of BB solution absorbed FR before and after drying with/without vacuum.

### 第 2 項 エタノールを溶媒としたときの乾燥条件の検討

エタノールでBB溶液を調製し、同様にFRに吸液させ、減圧下又は減圧せずに加温乾燥した時の粉体層の様子をFig. 2-2に示す。水を用いた前項と異なり、均一にBB溶液を吸液させた後、乾燥して得た粉体試料は減圧の有無に関係なく、内部まで均一な状態を維持していた。薬液の調製にエタノールのような水よりも沸点の低い有機溶媒を用いた場合、減圧をしない場合でもある程度

の乾燥速度が高くなり乾燥後の粉体に含まれる薬物の均一性確保に有利と考えられた。



Fig. 2-2 Images of BB ethanol solution absorbed FR before and after drying with/without vacuum.

### 第 3 節 各種モデル薬物を用いた薬物担持粒子の調製

薬物を多孔性担体の細孔内に担持した粒子を調製するにあたり、特性の異なる種々の薬物への応用性を確認しておくことは重要である。

油状薬物は、ソフトカプセル剤として製剤化されることが多く、ゼラチンなどの基剤にグリセリンなどの可塑剤を加えた被膜を用い、油状の内容液を被包しながら充填、成形して製造される。このような剤形は油状薬物や難溶性薬物の消化管吸収性の向上に有用であることが報告されている<sup>45), 46)</sup>。ソフトカプセルは、保管、流通時の軟化や変形が懸念されるため<sup>47)</sup>、固形製剤化による品質、利便性の向上が期待されることから、多孔性薬物担体への薬物の担持は有用な手段の一つと考えられる。

水溶性薬物は、製剤化における課題は比較的少ないものの、溶出制御、苦味マスキングの必要がある場合は、原薬と添加剤との造粒品又は原薬粒子そのものをポリマーでコーティングする技術が用いられる<sup>48)</sup>。但し、微粒子のコーティングには長時間を要し、大量のエネルギー消費を伴う場合が多い<sup>49)</sup>。また、得られたコーティング粒子は比較的粒子径が大きく、服用感の低下、圧縮成型性の低下、さらに、圧縮によりコーティング状態が変化し、溶出性が変動しやすいという課題も併せ持っている。多孔性薬物担体を利用した粒子が調製できれば、細孔内への成分の担持により粒子径の増大を抑制し、多孔性担体の良好な成形性により上記の課題の解決に繋がることが期待される。

難溶性薬物は、多孔性薬物担体の細孔内に担持させ、固体分散体様の粒子とすることで薬物を非晶質の状態に担持することができ、溶出性、吸収性の改善が期待できる<sup>21) -24)</sup>。一般的に、高分子を用いた固体分散体では、薬物によっては非晶質状態を安定に維持するために非常に多くの高分子を必要とする場合があり、製剤のサイズの増大や製造性の低下に注意する必要がある。多孔性薬物担体を利用した粒子調製により、細孔内に薬物を担持させるだけで固体分散体化が可能であれば製造性の高い調製が可能となることが期待される。

本節では、油状のモデル薬物として、非ステロイド性鎮痛薬フルルビプロフェンアキセチル（以下FP-83）、水溶性のモデル薬物として抗菌薬レボフロキサシン（以下LVFX）、難水溶性のモデル薬物として抗真菌薬イトラコナゾール（以下ITCZ）を用い、多孔性薬物担体の細孔内への担持が可能かどうか評価した。

#### 第 1 項 油状薬物担持粒子の調製

FP-83は粘度が高い油状薬物であり、第1章で得られた知見に基づくと多孔性薬物担体への吸液には不利である。そこで、まずFP-83の良溶媒であるエタノールを用いて種々の濃度に希釈し、粘度を調整したFP-83溶液を調製した。調製したFP-83溶液の物性をTable 2-1に示す。FP-83濃度を75%以下に調整した場合、粘度は劇的に低下し、表面張力も低下することがわかった。

次に、FP-83原液及びFP-83濃度が75%、50%のFP-83溶液をFRに吸液させ、FP-83担持FR（FP-83-FR）を調製した。調製した粒子のSEM像をFig. 2-3に示す。FP-83原液を用いた場合、FP-83を粉末化することはできたが、粒子同士の凝集が認められた。エタノールで希釈し、粘度を低下させた薬液を用いることにより粒子の凝集は低下し、50%濃度の薬液を用いた場合では粒子の凝集は顕著に抑制された。粒子表面の状態は、FP-83原液を用いた場合、多くのFP-83が粒子表面に存在し、粒子同士が凝集したと考えられた。希釈した薬液を用いた場合、表面に存在する薬物量は低下しており、粒子内に薬物が担持していると考えられたが、75%及び50%濃度の薬液を用いた時の表面状態の明確な差は確認できなかった。

Table 2-1 Viscosity, surface tension and density of FP-83 solution in various concentrations.

Sample	Viscosity (mPa · s)	Surface tension (mN/m)	Density (g/cm <sup>3</sup> )
FP-83 solution (100%)	420.7	40.37	1.17
FP-83 solution (75%)	11.09	27.03	1.05
FP-83 solution (50%)	2.987	24.64	0.95

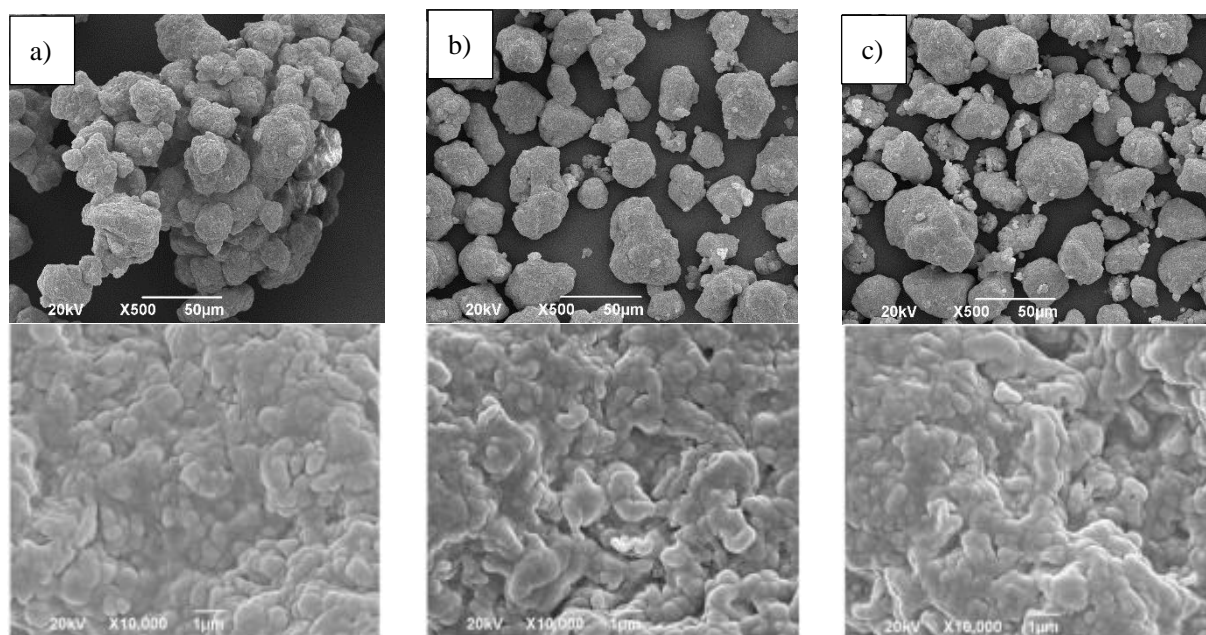


Fig. 2-3 SEM photos of FP-83 absorbed FR [ a) added 100% FP-83 , b) added FP-83 solution (75%), c) added FP-83 solution (50%)]

油状薬物をエタノールで50%まで希釈することにより粒子が凝集することなく大部分の薬物を粒子内細孔へ担持できたが、粒子表面に薬物が存在することが確認されたことから、さらに薬液の粘度を低下させることにより細孔深部に担持可能と考えられる。一方、希釈による最終的な薬物含量の低下も考慮する必要がある。そこで、FP-83原液、50%及び20%FP-83溶液を用い、FRに対する薬液添加量を通常4 mL/gから増減させ、最終薬物含量が10%から50%のFP-83担持FRを調製した。用いた薬液濃度及び添加量をTable 2-2に、調製した粒子のSEM像をFig. 2-4、Fig. 2-5及びFig. 2-6に示す。薬物含量50%の粒子を調製した際に、FP-83原液を用いた場合、凝集は認められなかったが、薬物は表面に溢れ、薬物が含まれない粒子も存在し、不均一であった。原液を用いた

場合、粘度が非常に高いため、細孔内への浸透性は低く、複雑な粒子構造を考慮すると粒子表面への液の展延性も低いと考えられることから、滴下された箇所の粒子表面にのみ存在したため不均一な状態となったと考えられた。薬液の粘度が高かったにも関わらず凝集しなかったのは、薬液添加量が少なかったためと考えられた。50%濃度のFP-83溶液を用いた場合、粒子の凝集は認められず、薬物も細孔内に担持していることが確認された。一方、20%濃度のFP-83溶液を用いた場合は粒子表面に薬物が溢れている様子が確認された。いずれの薬液も粘度は低値に管理され、細孔への浸透は可能と考えられたが、20%濃度の薬液を用いた場合はFR 1 gに対する添加する薬液量が4.5 mLとなり、前章で推定したFRの粒子内細孔容積（約4 mL）を上回ったことが原因と考えられた。

薬物含量30%及び10%の粒子を調製した際、FP-83原液を用いた場合は、上述の50%薬物含有粒子調製時と同様に、凝集は認められなかったが、薬物は粒子表面に溢れ、薬物の不均一な分布が確認された。50%及び20%濃度のFP-83溶液を用いた場合、粒子の凝集は認められず、粒子表面に薬物が認められなかったことから薬液は粒子内細孔に吸液されたと考えられた。ただし、添加した薬液量は前章で推定したFRの粒子内細孔容積（約4 mL）より少量であり、滴下された箇所の粒子表面にのみ吸液されている可能性があることから、少量の薬液を添加する場合は、用いる多孔性薬物担体量を適切な量に減量し、薬物含量の均一性に留意すべきと考えられた。

Table 2-2 Added amount of FP-83 solution for preparing FP-83 absorbed FR

Sample (content)	FR amount	Added amount of FP-83 solution		
		100% solution	50% solution	20% solution
FP-83-FR (50%)	1 g	0.9 mL	1.8 mL	4.5 mL
FP-83-FR (30%)	1 g	0.35 mL	0.7 mL	1.75 mL
FP-83-FR (10%)	1 g	0.1 mL	0.2 mL	0.5 mL



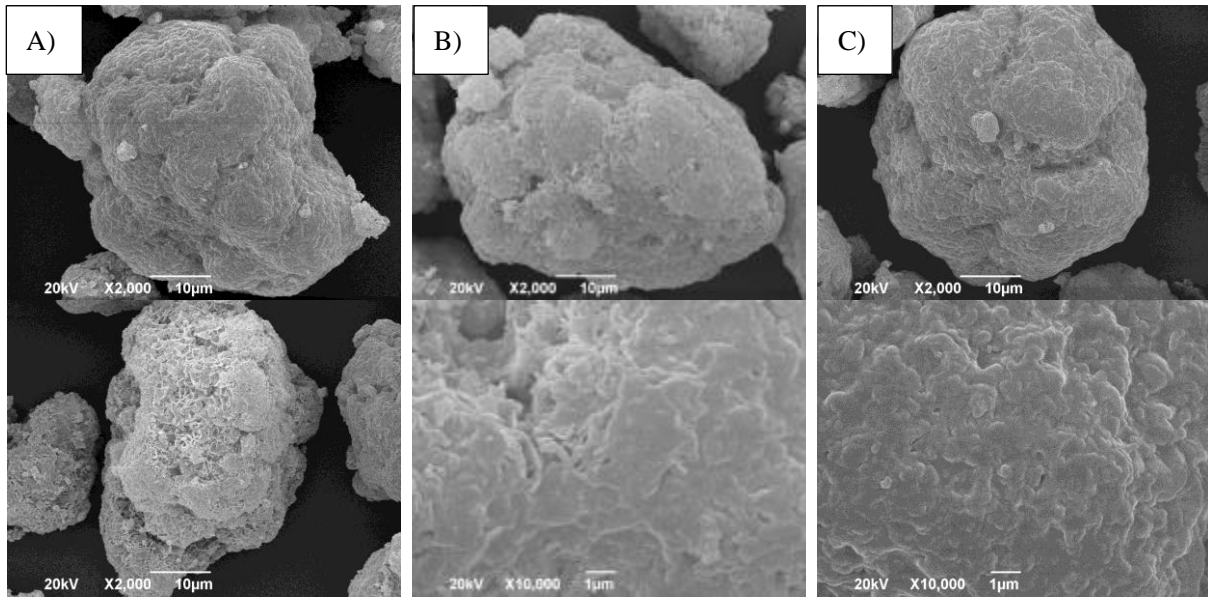


Fig. 2-4 SEM photos of FR containing 30% FP-83 [ (A) added FP-83 solution (100%), (B) added FP-83 solution (50%), (C) added FP-83 solution (20%)

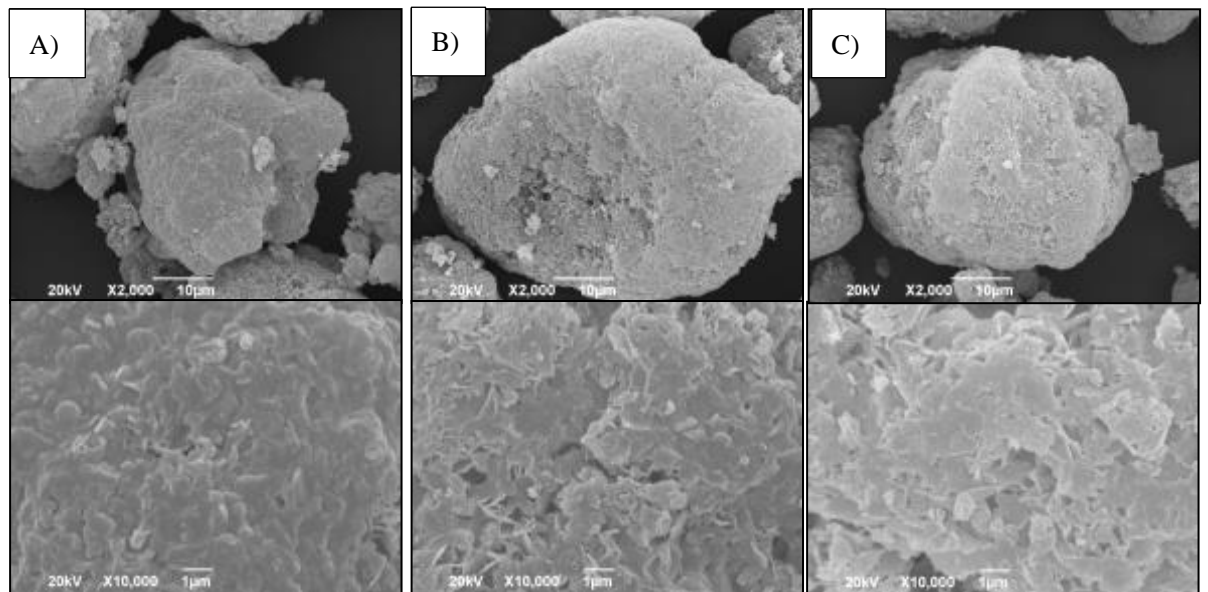


Fig. 2-5 SEM photos of FR containing 10% FP-83 [ (A) added FP-83 solution (100%), (B) added FP-83 solution (50%), (C) added FP-83 solution (20%)

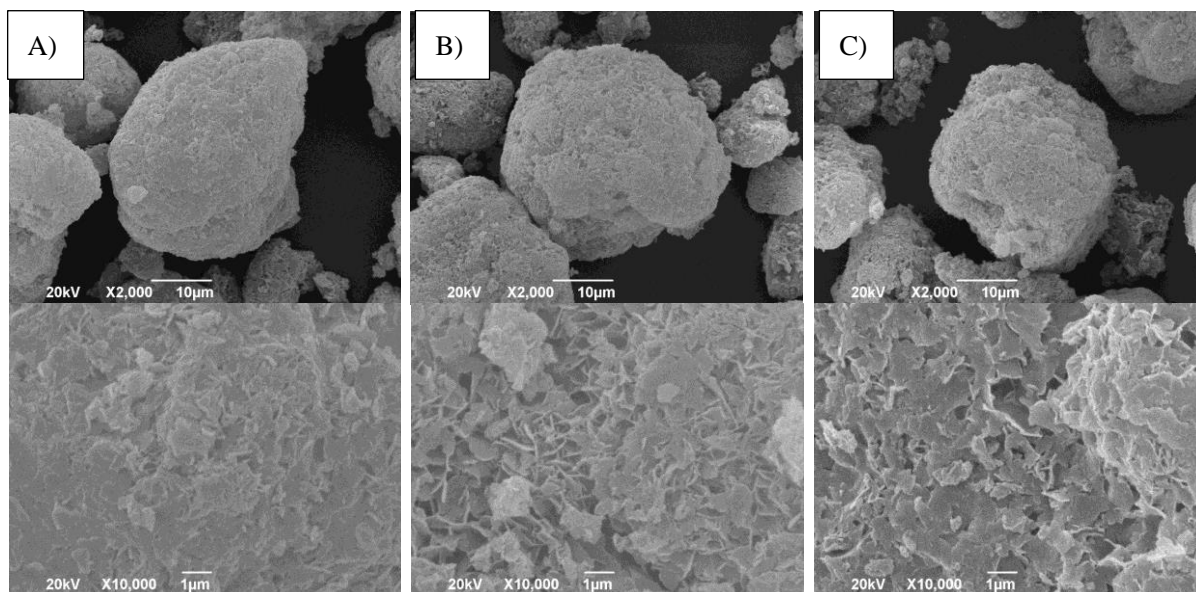


Fig. 2-6 SEM photos of FR containing 50% FP-83 [ (A) added FP-83 solution (100%), (B) added FP-83 solution (50%), (C) added FP-83 solution (20%)

## 第 2 項 水溶性薬物担持粒子の調製

LVFXは水溶性薬物であり、希塩酸に4%程度溶解したが、ジクロロメタンには10%程度溶解したことから、高い薬物含量を確保するために、溶解度付近の10%ジクロロメタン溶液を用いてLVFX担持粒子を調製した。調製したLVFX溶液は粘度や表面張力などの物性が顕著に変化していなかったことからジクロロメタンと同様にFRへの良好な吸液が期待できる。

そこで、前章で推定したFRの粒子内細孔容積（FR 1 gあたり約4 mL）を参考に、1 gのFRに対してLVFX溶液4 mLを添加し、LVFX担持粒子を調製した。Table 2-3に示すように、1回の吸液、乾燥による担持操作で28.6%のLVFXを含む粒子が得られ、担持操作を繰り返し3回実施した場合、54.5%、6回実施した場合、70.6%まで含量を高めることができた。実際に繰り返し吸液操作を実施して調製したLVFX-FRのSEM像をFig. 2-7に示す。調製したLVFX含量28.6%及び54.5%の粒子表面には薬物が溢れる様子はなく、細孔内に薬物が担持していると考えられた。一方、LVFX含量70.6%の粒子表面には薬物の結晶が確認され、全ての薬物を細孔内に担持させることはできなかった。吸液、乾燥操作を6回繰り返したため、操作毎に薬物と薬物の間に空隙ができ、細孔内に効率的に担持させることができなかったと考えられた。

LVFXは苦みを有する薬物であり、多孔性薬物担体の細孔内に薬物を担持させた場合、粒子の表面や残存細孔に放出制御機能を有する基剤を用いることで苦みマスキングへの応用等が考えられるが、更なる検討が必要である。

Table 2-3 LVFX content in prepared LVFX absorbed FR

Sapmple	FR amount	LVFX amount	LVFX content
LVFX-FR ×1	1 g	0.4 g	28.6%
LVFX-FR ×3	1 g	1.2 g	54.5%
LVFX-FR ×6	1 g	2.4 g	70.6%

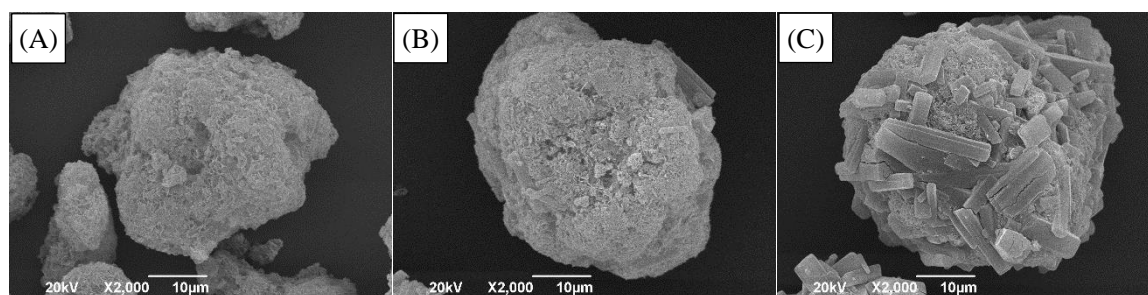


Fig. 2-7 SEM photos of FR containing various amount of LVFX [ (A) 28.6%, (B) 54.5%, (C) 70.6% ]

### 第 3 項 難水溶性薬物担持粒子の調製

ITCZは難水溶性薬物であり、水にほとんど溶けず (1 µg/mL以下)、エタノールにも極めて溶けにくい、ジクロロメタンには溶けやすい。高い薬物含量を確保するため、10%又は20%ジクロロメタン溶液を用いて、ITCZ担持粒子を調製した。

前項と同様に、前章で推定したFRの粒子内細孔容積 (約4 mL) を参考に、1 gのFRに対してITCZ溶液4 mLを添加し、ITCZ担持粒子 (ITCZ-FR) を調製した。Table 2-4に示すように、10%の薬液を用いた場合、1回の担持操作で28.6%のITCZを含む粒子が得られ、20%の薬液を用いた場合は1回の担持操作で44.4%のITCZを含む粒子が得られた。さらに、担持操作を繰り返した場合、2回の操作で61.5%まで含量を高めることができた。調製したITCZ-FRのSEM像をFig. 2-8に示す。調製したいずれの粒子表面にも薬物が溢れる様子はなく、高濃度の薬液を用いた場合でも細孔内に薬物が担持していると考えられた。調製した3種の含量のITCZ-FR及び薬物担持前のFRについて比表面

積を測定した結果をFig. 2-9に示す。薬物含量の増加に伴い、FRの比表面積は低下したことから、薬物はFRの細孔内に担持していたと考えられた。

Table 2-4 ITCZ content in prepared ITCZ absorbed FR

Sapmple	FR amount	% of ITCZ solution and adding number	ITCZ content
ITCZ -FR(28.6%)	1 g	10% × 1	28.6%
ITCZ -FR(44.4%)	1 g	20% × 1	44.4%
ITCZ -FR(61.5%)	1 g	20% × 2	61.5%

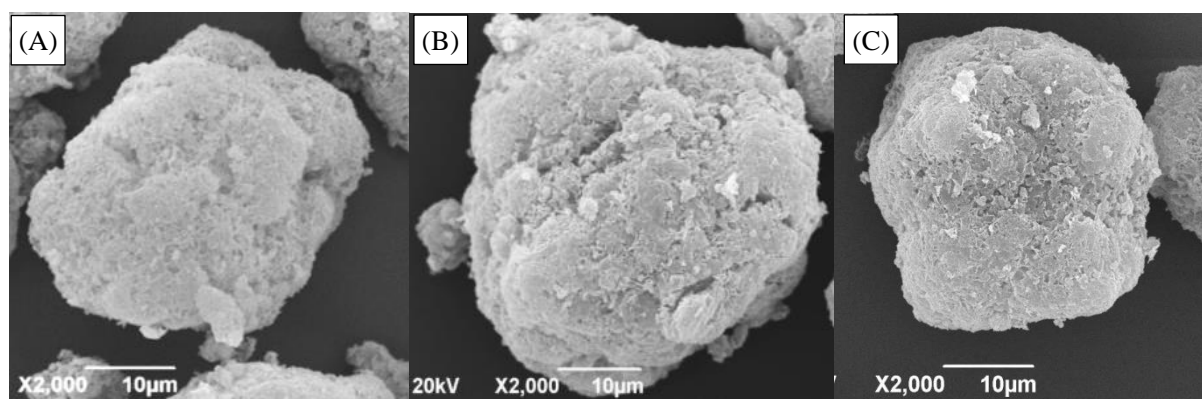


Fig. 2-8 Scanning electron micrographs of ITCZ-FR; (A) FR, (B) ITCZ-FR (44.4% drug-loaded), (C) ITCZ-FR (61.5% drug-loaded).

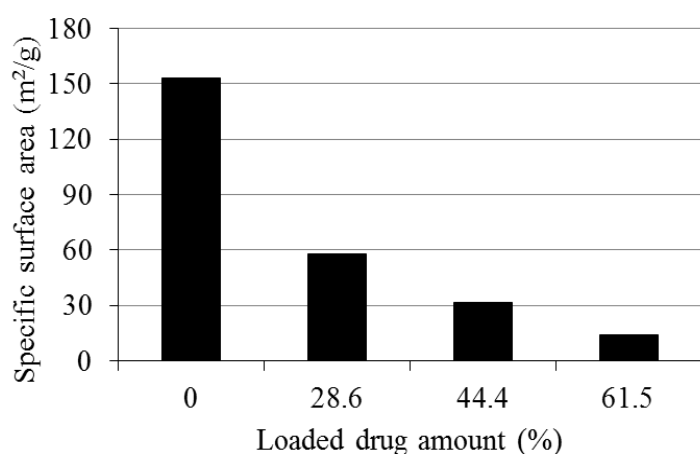


Fig. 2-9 Specific surface area of ITCZ-FR containing various amount of drug

FRと同様に、Neu及びSylを用いてITCZを担持した固体分散体様粒子（それぞれITCZ-Neu、ITCZ-Syl）を調製した。得られた各粒子のSEM像をFig. 2-10に示す。Neu及びSylは、FRと同様に複雑な粒子構造及び大きな比表面積を有し、吸液性が高いと考えられた。ITCZ担持粒子の調製プロセスでは、1 gの薬物担体あたり4 mLのITCZ溶液を添加すると、粉体層はわずかに湿った状態となったが、懸濁状態又はスラリー状態にはならなかった。得られたITCZ-Neuの表面には、単独のITCZは認められなかった。ITCZ-Neuの調製において、添加されたITCZ溶液の容量は、第1章で推測したNeuの粒子内の細孔容積（約2.51 mL/g）よりも大きかったが、乾燥して得られた粒子表面にITCZは観察されなかった。これは、ジクロロメタンの高い揮発性のために、細孔内に吸液されたITCZ溶液の揮発及び吸液が同時に進行したためと考えられた。一方、ITCZ-Sylの調製時には、粒子の凝集が認められた。第1章で明らかにしたように、適用した調製方法においてはSylの粒子内の細孔は吸液に有効利用されず、ITCZ溶液は粒子間空隙を利用して吸液していると考えられ、その結果、粒子間に液架橋を起し、乾燥後に粒子が凝集したと考えられた。また、FR、Neu及びSylを用いて調製した3種のITCZ含有粒子の比表面積を測定した結果をFig. 2-11に示す。いずれの粒子においても薬物担持に伴う比表面積の減少が確認され、細孔を利用した薬物担持が起っていると考えられた。粒子間空隙に薬物を担持したことにより、凝集が認められたITCZ-Sylにおいても、他の粒子と比較して劇的な比表面積の減少は認められず、薬物の担持に有効利用されなかったSylの微細な粒子内細孔が残存していると考えられた。

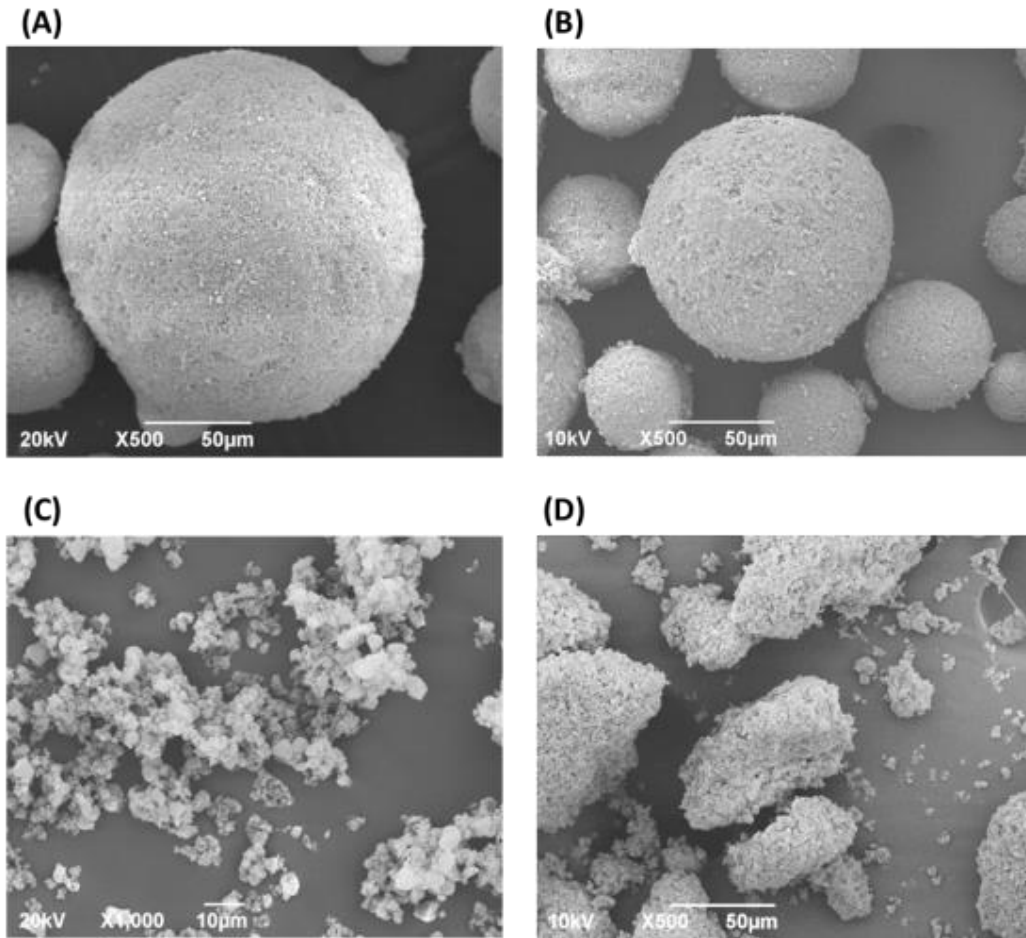


Fig. 2-10 Scanning electron micrographs of ITCZ-Neusilin and ITCZ-Sylysia particles; (A) Neusilin, (B) ITCZ- Neusilin (44.4% drug-loaded), (C) Sylysia, (D) ITCZ- Sylysia (44.4% drug-loaded).

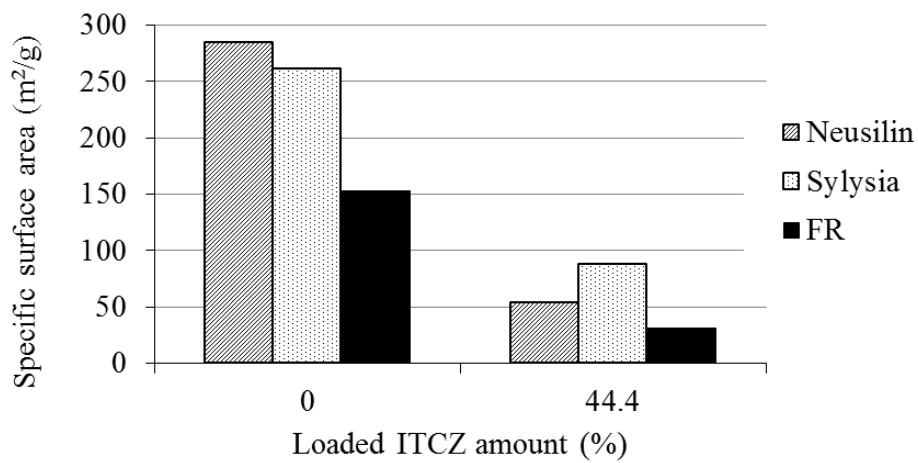


Fig. 2-11 Change in the specific surface area of porous carriers after ITCZ loading.

#### 第 4 節 小括

本章では、多孔性物質を油状薬物、水溶性薬物及び難溶性薬物の薬物担体として用いる場合を想定し、細孔内に薬物を担持させることができるかどうか確認した。得られた知見を以下に示す。

- 1) 油状薬物である高粘度の FP-83 は、FR の粒子内細孔への吸液が困難であったが、エタノールで粘度を調整することにより細孔内へも吸液させ得ることがわかった。また、吸液に利用可能な粒子内細孔容積付近の容量の薬液を決定して添加することにより、粉体内全体に均一に薬物を分布させ得ることができると明らかとなった。
- 2) 水溶性薬物である LVFX 及び難水溶性薬物である ITCZ のジクロロメタン溶液を、吸液に利用可能な FR の粒子内細孔容積付近の容量で添加し、乾燥することで薬物を細孔内に担持した粒子を調製可能であった。さらに担持操作を繰り返すことにより薬物含量を高めることができた。また、薬物含量の増加に伴い、FR の比表面積が減少し、細孔内に薬物が担持していることがわかった。
- 3) FR と同様に Neu 及び Syl を用いた場合も ITCZ を担持した粒子を調製可能であった。また、薬物の担持において、Neu は主に粒子内細孔を利用し、Syl は主に粒子間空隙を利用していることが確認された。

以上より、適切な吸液量を本法により求め、多孔性物質に薬液を吸液、乾燥することにより、効率的に細孔内に薬物を担持した粒子の調製が可能であることが示された。

## 第 3 章 多孔性粒子を担体とした難溶性薬物含有固体分散体様粒子の設計

### 第 1 節 緒言

難水溶性薬物の溶解性改善技術の一つである固体分散体に用いられる基剤として、高分子の他に多孔性物質を利用した研究が報告されており、薬物溶液を多孔性物質に吸液させた後、減圧乾燥や噴霧乾燥により溶媒を除去して調製することができる<sup>29) ,30) ,50) -53)</sup>。固体分散体化により、非晶質状態の薬物を製剤化し、吸収性の向上が期待できるものの、製品への応用例が少ないのは、結晶性薬物と同等の保存安定性が確保できないことが原因と考えられ、安定性を含めた製剤的特性が求められる。特に、多孔性物質を薬物担体として利用する場合、薬物の存在状態（細孔内か細孔外か）は、薬物の結晶状態や安定性に影響すると考えられる<sup>28) ,42)</sup> ことから、精密な製剤設計が必要となる。

第2章では、難溶性薬物を各種多孔性担体に担持可能であることが確認されたことから、本章では、調製した固体分散体様粒子による難溶性薬物の製剤化への応用性を評価するため、水への溶解度が1 µg/mL以下である難水溶性の抗真菌薬ITCZを多孔性の薬物担体に担持させて調製した粒子について、製剤的観点から特性を評価した。第2章で調製したITCZ担持粒子につき、細孔内の薬物の状態を確認し、薬物の溶出性を確認した。また、加速条件で保存した時の粒子中の薬物の物理化学的安定性を確認した。さらに、製造装置を用いた薬物担持粒子の製造の可能性についても検討した。

### 第 2 節 多孔性粒子を用いたイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の製剤特性評価

第2章で調製したITCZ担持粒子であるITCZ-FR、ITCZ-Neu及びITCZ-Sylがどのような製剤的特性を有しているか確認するため種々の評価を行った。調製した粒子につき、薬物の結晶状態を粉末X線回折測定及び熱分析により評価した。また、各種多孔性薬物担体と薬物の相互作用をフーリエ変換赤外分光法により評価した。固体分散体化した薬物の溶出性については、イトラコナゾールがpKa3.7の塩基性薬物であることから、胃液での溶解を想定し、日局1液を試験液とした溶出試験により評価した。さらに、固体分散体化した薬物の保存安定性を評価するため、加速条件(40℃



/75%RH、開放) で6箇月間保存したときの薬物の状態を熱分析及び粉末X線回折測定により確認した。

#### 第 1 項 固体分散体様粒子中のイトラコナゾールの評価

3種類のITCZ担持固体分散体様粒子について、粉末X線回折測定を実施した結果をFig. 3-1に示す。ITCZ単独及び各種多孔性薬物担体との物理混合物においてはITCZ結晶に由来する回折ピークが確認された。一方、各種薬物担体を用いて調製した固体分散体様粒子におけるITCZの回折ピークは認められず、ITCZは非晶質状態で存在していると考えられた。また、3種の固体分散体様粒子間での差は認められなかった。DSC測定の結果をFig. 3-2に示す。ITCZ単独及び各種多孔性薬物担体との物理混合物において認められた、ITCZ結晶の融解に由来すると考えられる吸熱ピークは、調製した固体分散体様粒子においては認められなかった。本結果からもITCZは非晶質状態で存在していると考えられた。また、測定中、薬物の結晶化を示す挙動は認められず、熱に対してある程度安定に非晶質状態を維持できる可能性が示唆された。

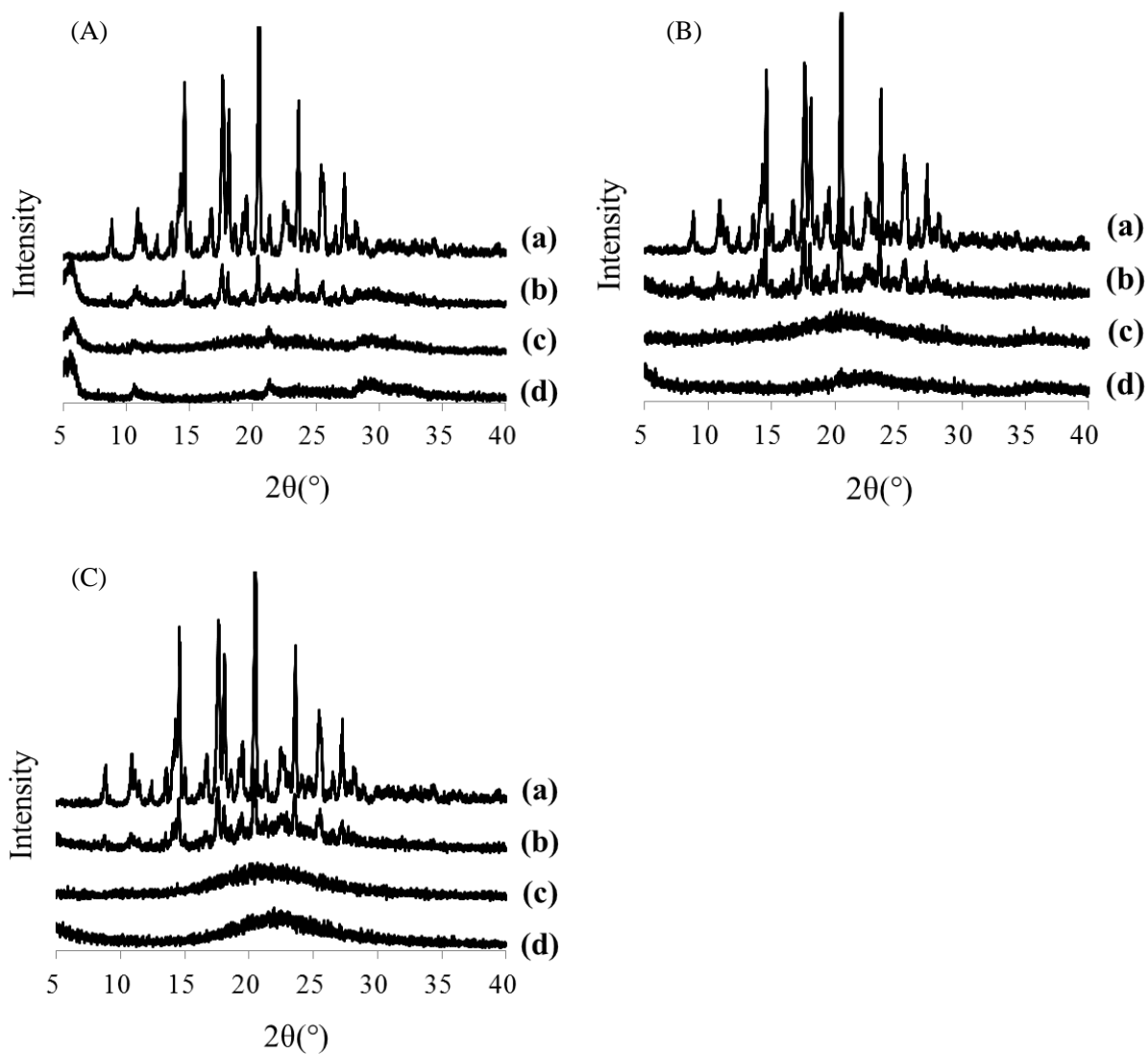


Fig. 3-1 pXRD patterns of ITCZ and various powder samples prepared with FR, Neusilin, and Syllisia. (A)(a)ITCZ, (b) physical mixture of FR and ITCZ, (c) FR-ITCZ, (d) FR, (B) (a) ITCZ, (b) physical mixture of Neusilin and ITCZ, (c) Neusilin -ITCZ, (d) Neusilin, (C) (a) ITCZ, (b) physical mixture of Syllisia and ITCZ, (c) Syllisia-ITCZ, (d) Syllisia.

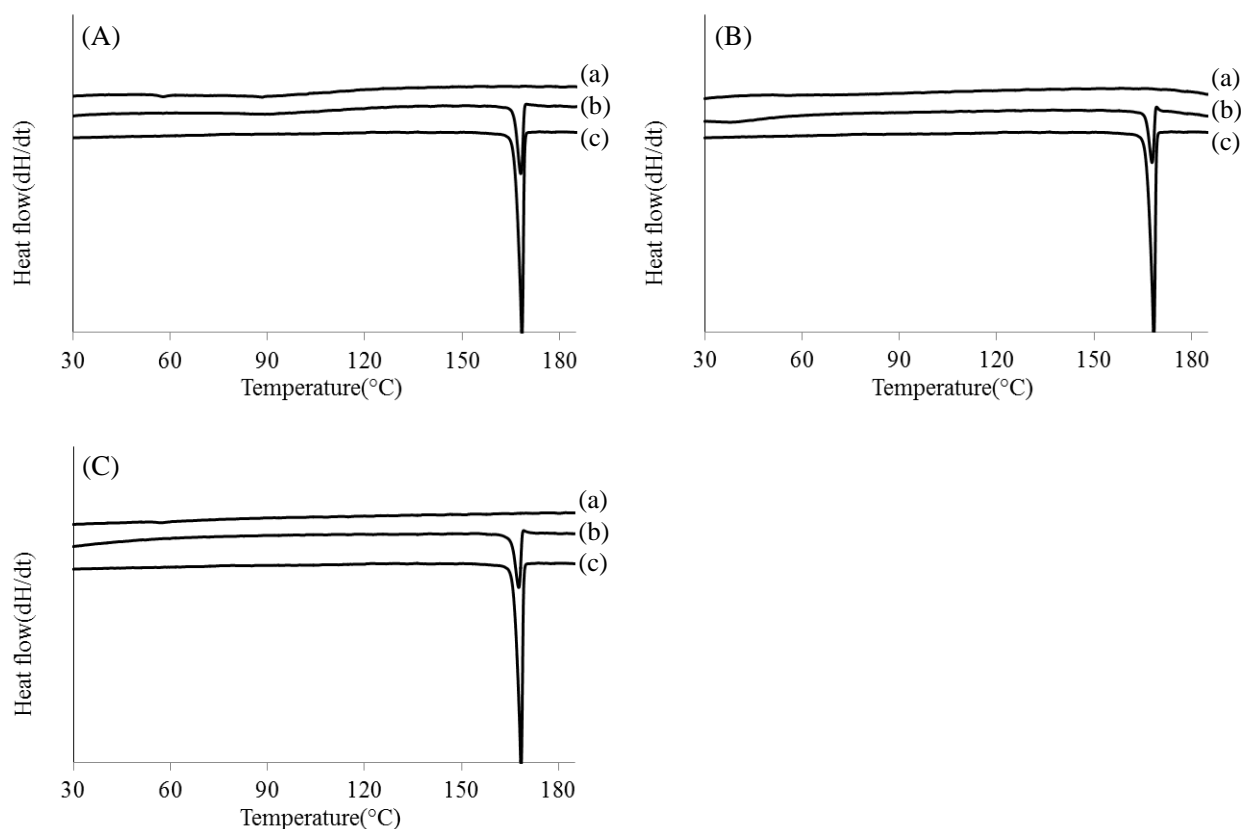


Fig. 3-2 DSC thermograms of ITCZ and various powder samples prepared with FR, Neusilin, and Sylisia.

(A)(a)ITCZ-FR, (b) physical mixture of FR and ITCZ, (c) ITCZ, (B) (a) ITCZ-Neu, (b) physical mixture of Neusilin and ITCZ, (c) ITCZ, (C) (a) ITCZ-Syl, (b) physical mixture of Sylisia and ITCZ, (c) ITCZ.

次に、細孔内に担持したITCZと各種多孔性薬物担体表面との相互作用の状態を確認するため、FT-IRスペクトル測定を実施した。薬物の固体分散体化においては薬物担体と薬物が水素結合等で相互作用し、薬物が非晶質状態で維持されることで溶解性向上等の機能が発揮されると考えられる。また、Parikhらはグルタル酸を用いたITCZの固体分散体において、ITCZの非晶質化のメカニズムとしてカルボン酸の水酸基と塩基性薬物の窒素原子間に形成される水素結合を示唆している<sup>54)</sup>。このような相互作用の評価において、FT-IR分析は有効である<sup>55)</sup>。本研究で調製した固体分散体様粒子においても、シリカ系薬物担体表面に存在するシラノール基とITCZの窒素原子間に形成される水素結合が非晶質化に寄与していると推察された。調製したITCZ-FRのFT-IRスペクトルをFig. 3-3に示す。

ITCZの三級アミンに由来する $1200\text{cm}^{-1}$ 付近のC-N伸縮振動によるピークや $1700\text{cm}^{-1}$ 付近のC=O伸縮振動によるピークは、物理混合物 (PM) ではITCZ単独の場合と同様であったが、調製したITCZ-FRではブロードになっており、 $1200\text{cm}^{-1}$ 付近のピークはブロード化に加え、高波数側にシフトする傾向が認められたことから、ITCZとFRは相互作用しており、薬物の非晶質化に寄与していると推察された。

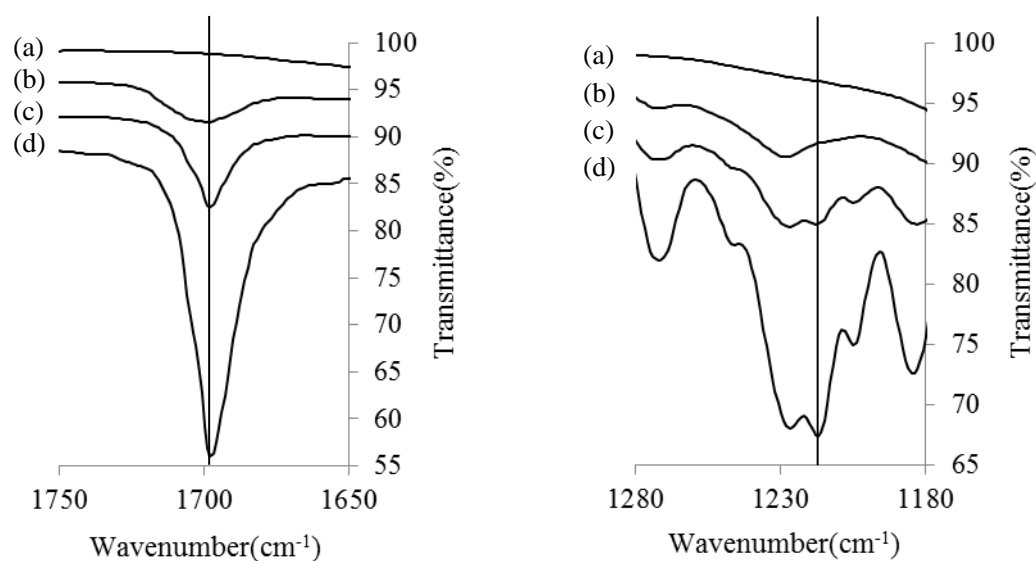


Fig. 3-3 FT-IR spectra of FR, ITCZ and ITCZ-FR

(a) FR, (b) ITCZ-FR (44.4%), (c) physical mixture of FR and ITCZ (44.4%), (d) ITCZ

また、調製したITCZ-Neu及びITCZ-SylのFT-IRスペクトルをFig. 3-4並びにFig. 3-5に示す。ITCZ-NeuについてはITCZ-FRと同様に、 $1200\text{cm}^{-1}$ 付近のピーク及び $1700\text{cm}^{-1}$ 付近のC=O伸縮振動によるピークが変化しており、ITCZとNeuの相互作用が示唆された。ITCZ-Sylについても、ピークの変化が認められたが、 $1200\text{cm}^{-1}$ 付近のピークの変化についてはSyl由来 $1100\text{cm}^{-1}$ 付近の強いピークにより明確には確認できなかった。 $1700\text{cm}^{-1}$ 付近のC=O伸縮振動によるピークのブロード化は認められ、ITCZとSylの相互作用が示唆された。

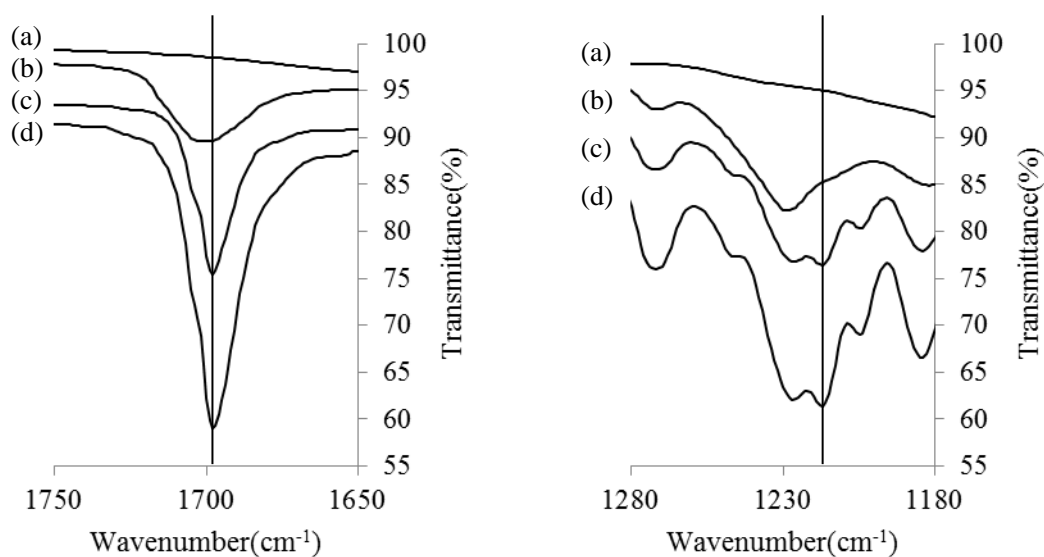


Fig. 3-4 FT-IR spectra of Neu, ITCZ and ITCZ-Neu

(a) Neu, (b) ITCZ-Neu (44.4%), (c) physical mixture of Neu and ITCZ (44.4%), (d) ITCZ

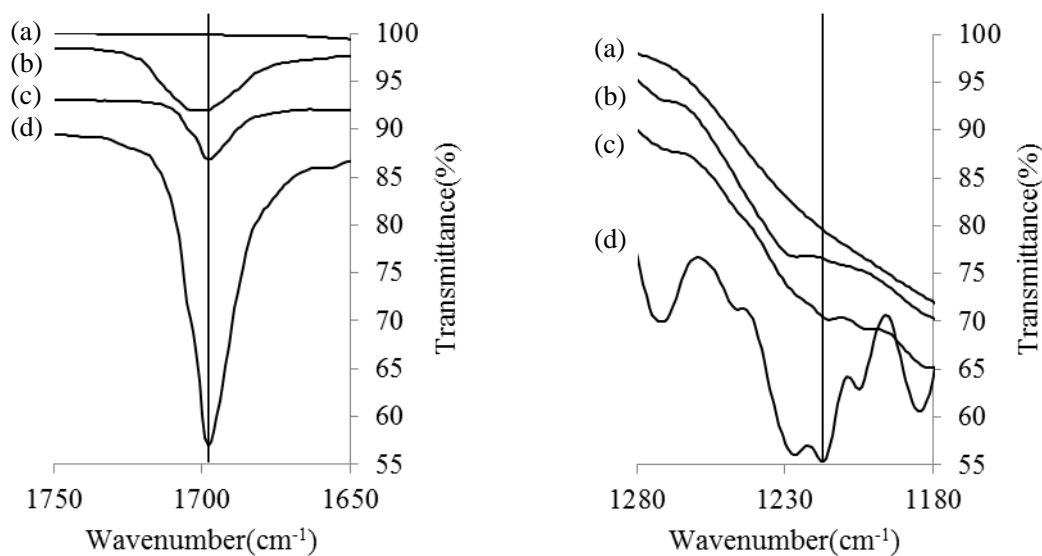


Fig. 3-5 FT-IR spectra of Syl, ITCZ and ITCZ-Syl

(a) Syl, (b) ITCZ-Syl (44.4%), (c) physical mixture of Syl and ITCZ (44.4%), (d) ITCZ

調製した各種固体分散体様粒子の薬物溶出性を確認するに当たり、各粉末試料の状態では溶出試験液に浮遊し、溶出性の評価が困難になる可能性があったことから、崩壊剤としてクロスポビドンを含む10%含有した各種試料の錠剤を約1.5kNの圧力で成形したものを用いて評価した。溶出試験の結果をFig. 3-6に示す。ITCZ結晶の2時間後の溶出率は約3%であったのに対して、多孔性薬物担

体の粒子内細孔を利用してITCZを非晶質状態で担持していると考えられたITCZ-FR及びITCZ-Neuについては、2時間後の溶出率が95%以上と非常に良好な溶出性を示した。一方、主に粒子間細孔を利用してITCZを非晶質状態で担持していると考えられたITCZ-Sylは、ITCZの溶出性は低い結果となった。本事象が発生した原因として、ITCZがSylの粒子間細孔を利用して担持していたため、試料が試験液に触れた際にITCZが結晶化した可能性が考えられた。Sylを用いた薬物の溶出性改善報告<sup>30)</sup>があるが、薬物を粒子内細孔に担持できた場合に溶出性改善効果が発揮される可能性があり、本検討で実施したITCZ-Sylの調製法ではSylの粒子内細孔を有効に活用できていない可能性が考えられた。

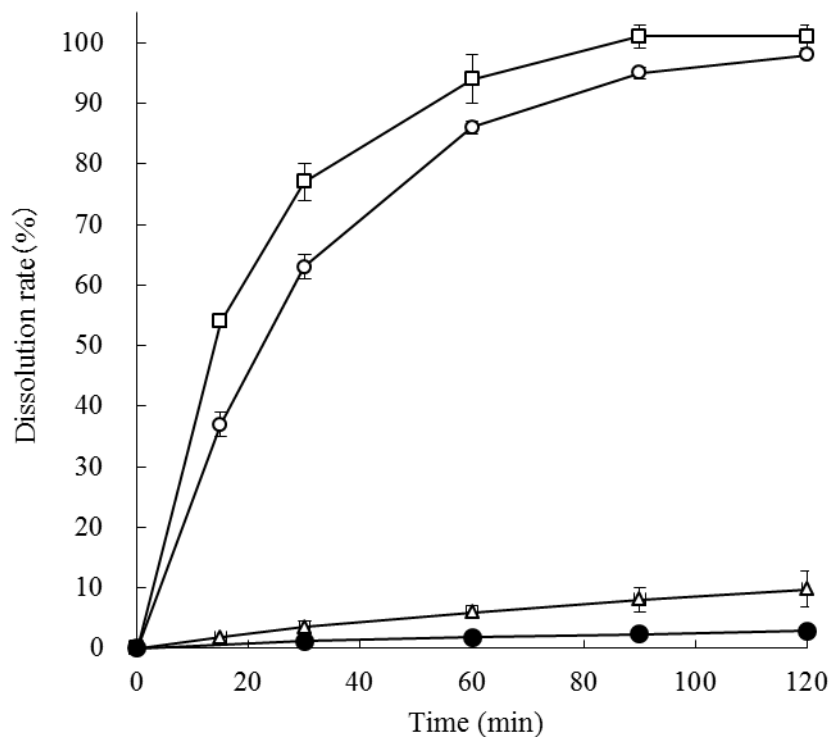


Fig. 3-6 Dissolution behavior of ITCZ in various solid dispersion system  
○: ITCZ-FR, □: ITCZ-Neu, △: ITCZ-Syl, ●: ITCZ crystal

## 第 2 項 イトラコナゾール含有固体分散体様粒子の安定性評価

前項で、調製したITCZ含有固体分散体様粒子はITCZを非晶質状態で担持していることがわかった。本項では、当該粒子に担持された非晶質状態の薬物の安定性を確認するため、40°C/75%RH、開放条件にて6箇月間各種試料を保存し、DSC測定及び粉末X線回折測定を実施した。それぞれの測定結果をFig. 3-7及びFig. 3-8に示す。DSC測定の結果、6箇月間保存したいずれの試料においても、薬物の結晶化、融解を示すような発熱ピーク及び吸熱ピークは確認されなかった。また、粉末X線回折測定の結果においてもITCZ結晶由来の回折ピークは認められず、いずれの試料においてもITCZを非晶質状態で安定に担持することが可能であることが示唆された。

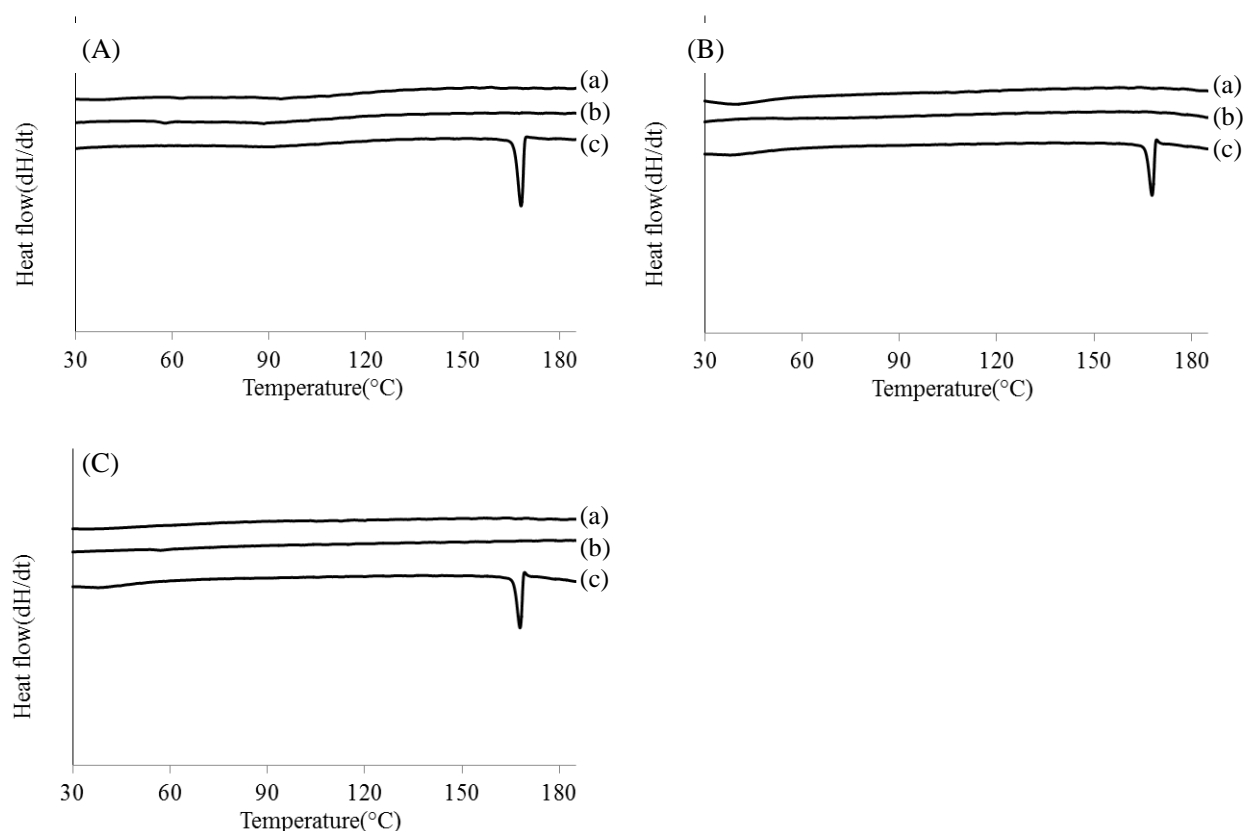


Fig. 3-7 DSC thermograms of ITCZ adsorbed various powder samples stored under 40°C/75%RH condition

- (A)(a)ITCZ-FR stored for 6M, (b) ITCZ-FR(initial), (c) physical mixture of FR and ITCZ,  
(B) (a)ITCZ-Neu stored for 6M, (b) ITCZ-Neu(initial), (c) physical mixture of Neu and ITCZ,  
(C) (a)ITCZ-Syl stored for 6M, (b) ITCZ-Syl(initial), (c) physical mixture of Syl and ITCZ.

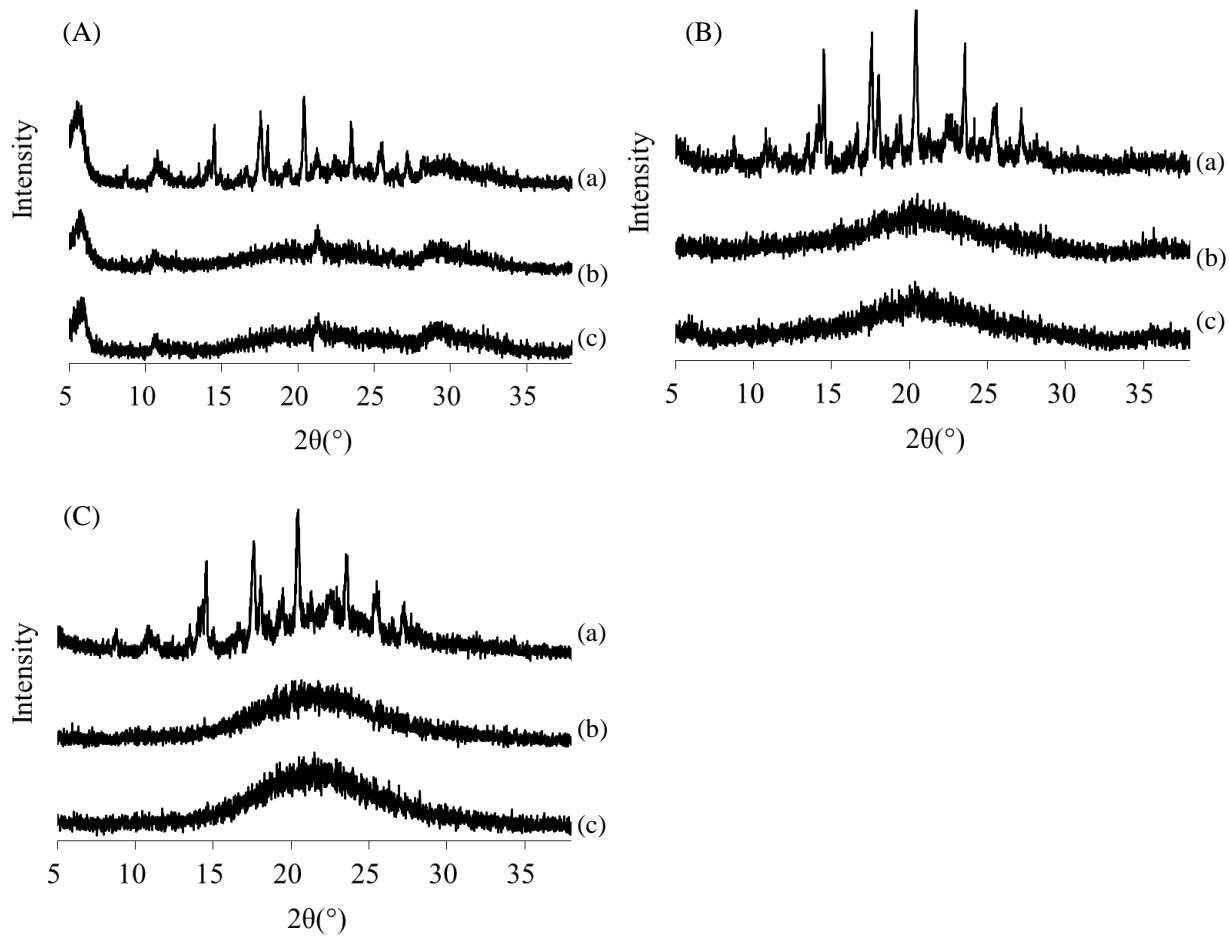


Fig. 3-8 PXRD patterns of ITCZ and various powder samples stored under 40°C/75%RH condition  
 (A)(a) physical mixture of FR and ITCZ, (b) ITCZ-FR (initial), (c) ITCZ-FR stored for 6M,  
 (B) (a) physical mixture of Neu and ITCZ, (b) ITCZ-Neu (initial), (c) ITCZ-Neu stored for 6M,  
 (C) (a) physical mixture of Syl and ITCZ, (b) ITCZ-Syl (initial), (c) ITCZ-Syl stored for 6M.



### 第 3 節 攪拌混合造粒装置を用いたイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の製造性及び薬物溶出性評価

これまでの検討に用いたイトラコナゾール含有固体分散体様粒子はビーカーと攪拌機を用いて調製されたものであることから、将来的な製造を考慮すると、製造装置を用いても同様の機能を有する粒子が調製できることを確認することとした。本検討では製造装置として攪拌混合造粒装置を用い、第2章で調製した方法を再現した。なお、本節における実験では、FRの代わりにFRの飛散性及び流動性を改善したFRの細粒グレードであるFlorite PS-300（以下PS300）を用いた。製造した粒子につき外観観察、粉末X線回折測定及び溶出性を確認した。

#### 第 1 項 攪拌混合造粒装置を用いたイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の製造性評価

これまでのFRを用いた場合の調製法を参考に、1 gのPS300に対してITCZ溶液4 mLを添加する比率で製造を実施した（理論含量：44.4%）。ビーカーで実施した場合と同様、製造中に懸濁状態又はスラリー状態となることなく、製造終了まで粉末状態を維持した。また、装置への粉体の付着はほとんどなく、回収性は非常に良好であった。引き続き、乾燥して製造したITCZ-PS300のSEM像をFig. 3-9に示す。薬物担持前のPS300と外観上の違いは認められず、粒子表面に薬物が溢れる様子は認められなかったことから、細孔内に薬物が担持されていると考えられた。また、薬物含量は理論値に対してわずかに高く45.7%であった。これは装置のメインベッセルとブレードのクリアランスへの試料の浸入を防ぐシールエアークリアランスの回転によりわずかにPS300が飛散したためと考えられたが、上記パラメータの最適化により解決可能と考えられた。以上より、製造装置を用いた場合においても、簡便かつ高効率に固体分散体様粒子を得ることが可能と考えられた。

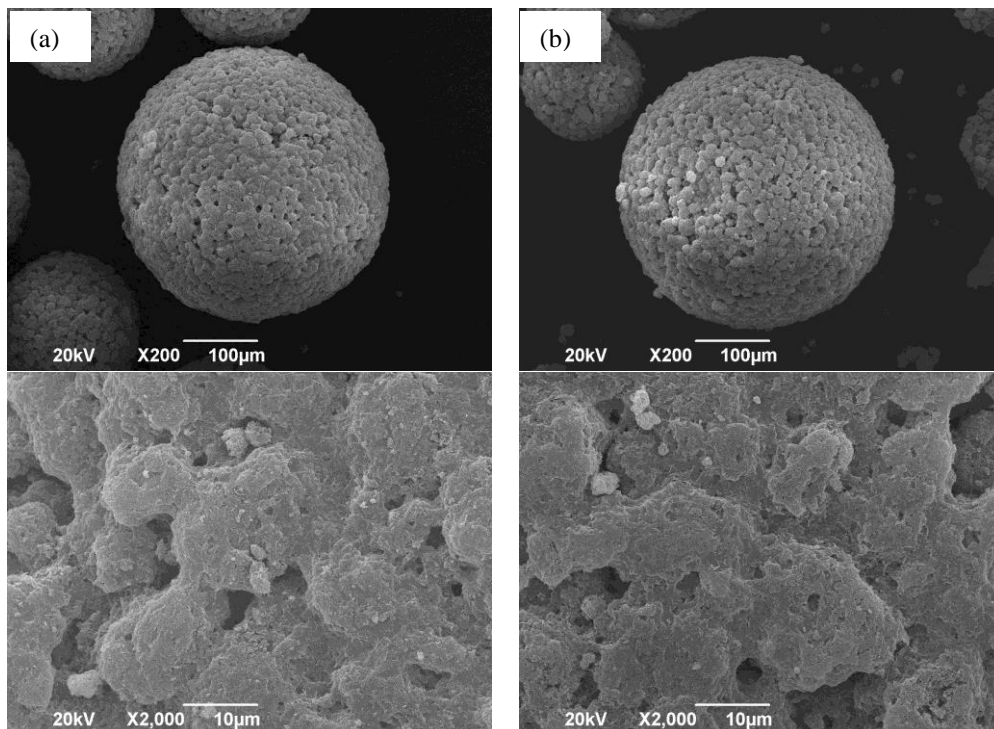


Fig. 3-9 SEM photos of PS300 and ITCZ-PS300 (45.7% drug-loaded)

(a) PS300, (b) ITCZ-PS300

## 第 2 項 製造したイトラコナゾール含有固体分散体様粒子の薬物溶出性評価

前項で調製したITCZ含有固体分散体様粒子につき、前節と同様に崩壊剤としてクロスポビドン  
を10%含有した錠剤を成形し、ITCZの溶出性を評価した。溶出試験の結果をFig. 3-10に示す。製  
造装置を用いて調製したITCZ-PS300は、2時間後の溶出率が約94%と良好な溶出性を示し、ビーカ  
ーで調製したITCZ-FR及びITCZ-Neuと同様のITCZ溶出特性を有する固体分散体様粒子であった  
と考えられた。

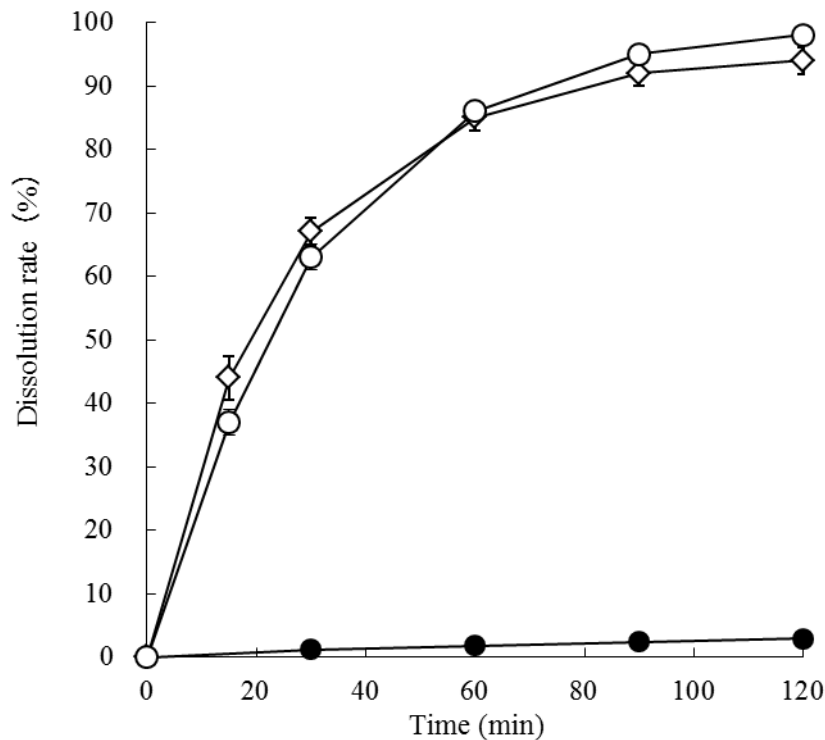


Fig. 3-10 Dissolution behavior of ITCZ in ITCZ-PS300  
 ◇: ITCZ-PS300, ○: ITCZ-FR, ●: ITCZ crystal

#### 第 4 節 小括

本章では、難水溶性薬物イトラコナゾールを多孔性の薬物担体に担持させて調製した粒子について、製剤的観点から特性を評価した。得られた知見を以下に示す。

- 1) 調製した ITCZ-FR、ITCZ-Neu 及び ITCZ-Syl はいずれも薬物と多孔性薬物担体が相互作用し、薬物を非晶質状態で担持していると考えられた。さらに ITCZ-FR 及び ITCZ-Neu は ITCZ の溶出性を著しく向上させることがわかった。
- 2) 攪拌混合造粒装置を用いることで、固体分散体様粒子を効率的に製造することができ、得られた粒子は ITCZ の高い溶出性を有することがわかった。

## 第 4 章 総括及び考察

多孔性の添加剤は、その高い吸液能を利用して油状薬物や薬物溶液を粉末化し、薬物を細孔内に担持することができる。多孔性物質の粒子内細孔に薬物を担持させるための製造プロセスにおいて、細孔への液体の浸透性が重要となり、物質表面と溶媒の濡れ性や多孔性物質の細孔の形状、表面積等に左右されることから、これらの性質を十分に理解した上で用いる必要がある。細孔の特徴を評価する方法として、水銀圧入法、ガス吸着法、吸油量試験等が確立されているが、これらは、実際の製造における溶媒の吸液挙動を必ずしも反映しているとは言えず、実際に製造に使用する溶媒を用いた評価手法の確立は、多孔性物質を用いた粒子設計に有用である。

本研究においては、Washburn毛管上昇法を原理とする張力測定装置を利用した吸液実験により各種多孔性薬物担体（FR、Neu及びSyl）の吸液挙動を詳細に解析し、多孔性薬物担体への吸液に重要となる溶媒物性や溶媒が細孔内に吸液できる量を明らかにした。また、得られた知見に基づき、異なる物性を持つ薬物を用いて薬物担持粒子の調製を試み、実際に細孔内に薬物を担持した粒子の調製が可能であることを確認した。最後に多孔性薬物担体の細孔内にITCZを担持させた粒子につき、種々の製剤学的評価を実施し、薬物の溶解性を改善可能であることを見出した。

### 1. 多孔性物質の細孔内評価方法の確立

張力測定装置を用いた粉体層への吸液実験から得られた経時的な吸液量プロファイルにおける初期の勾配が、多孔性物質に対する各種溶媒によって異なり、浸透速度として親和性を表すことができた。また、浸透速度は溶媒の粘度に強く影響を受け、ケイ酸化合物においては溶媒と固体表面の間の極性及び表面張力のバランスも影響することを明らかにした。ただし、粉体層への吸液実験は、多孔性物質の粒子内細孔及び粒子間の空隙の両方を含む吸液現象を評価していることを示し、粒子内細孔と粒子間空隙を分離して吸液現象を正確に評価する必要があることを明らかにした。そこで、新たに考案した、見かけの体積が異なる多孔性物質の圧縮試料を用いた吸液実験から得られた結果をプロットした時の回帰直線から、吸液に利用されている粒子間細孔、粒子内細孔を分離して評価することができた。また、各種多孔性物質の粒子内細孔容積を推定する

ことができた。以上より、本研究で確立した吸液実験は、多孔性物質の吸液挙動を詳細に理解することができ、薬物粒子の精密な設計に有用な手法であることが示された。

## 2. 細孔内評価結果を適用した薬物担体としての多孔性粒子の評価

FRを油状薬物、水溶性薬物及び難溶性薬物の薬物担体として用いる場合を想定し、細孔内に薬物を担持させることができるかどうか確認した。油状薬物である高粘度のFP-83は、FRの粒子内細孔への吸液が困難であったが、エタノールで粘度を調整することにより細孔内へも吸液させ得ることがわかった。また、吸液に利用可能な粒子内細孔容積付近の容量の薬液を決定して添加することにより、粉体内全体に均一に薬物を分布させ得ることが明らかとなった。水溶性薬物であるLVFX及び難水溶性薬物であるITCZのジクロロメタン溶液を、吸液に利用可能なFRの粒子内細孔容積付近の容量で添加し、乾燥することで薬物を細孔内に担持した粒子を調製可能であった。さらに担持操作を繰り返すことにより薬物含量を高めることができた。また、薬物含量の増加に伴い、FRの比表面積が減少し、細孔内に薬物が担持していることがわかった。FRと同様にNeu及びSylを用いた場合もITCZ含有固体分散体様粒子を調製可能であり、薬物の担持において、Neuは主に粒子内細孔を利用し、Sylは主に粒子間空隙を利用していることが確認された。以上より、適切な条件で多孔性物質に薬液を吸液させ、乾燥することにより、細孔内に薬物を担持した粒子の調製が可能であることが示された。

## 3. 多孔性粒子を担体とした難溶性薬物含有固体分散体様粒子の設計

難水溶性薬物ITCZを多孔性の薬物担体に担持させて調製した粒子について、製剤的観点から特性を評価した。調製したITCZ-FR、ITCZ-Neu及びITCZ-Sylはいずれも薬物と多孔性薬物担体が相互作用し、薬物を非晶質状態で担持していると考えられた。さらにITCZ-FR及びITCZ-NeuはITCZの溶出性を著しく向上させることがわかった。さらに、粒子径を増大したFR PS300を攪拌混合造粒装置に入れ、攪拌しながらITCZ溶液を添加することで、より大きなスケールで固体分散体様粒子を製造することができ、得られた粒子はITCZの高い溶出性を有することがわかった。

以上、多孔性薬物担体の吸液挙動を詳細に評価するための手法を確立し、効率的に薬物を担持させた固体分散体様粒子の調製が可能となり、さらに難溶性薬物を担持させた場合、薬物を安定に非晶質状態で担持することができ、高い溶出性を確保することが可能であった。本研究により、多孔性薬物担体を用いた種々の薬物を含有する粒子の精密な設計が可能となり、特に難溶性薬物を用いた場合に溶解性を改善した製剤の設計に繋がる有用な知見を得た。

## 実験の部

### 第 1 章の実験

#### 1-1 試料

多孔性のケイ酸カルシウムであるフローライト (Florite® RE、FR) は富田製薬株式会社より購入したものを使用した。多孔性のメタケイ酸アルミン酸マグネシウム (Neusilin® US2、Neu) は富士化学工業株式会社より購入した。多孔性の二酸化ケイ素 (Sylsilia® 320、Syl) は、富士シリシア化学株式会社より購入した。通常粉末のケイ酸カルシウム (P-CaSiO<sub>3</sub>) は、富士フィルム和光純薬 (株) より購入した。グリセリン (日局グレード) は小塚製薬株式会社より購入した。溶媒であるエタノール、ヘキサン及びアセトンはHPLCグレード、ジクロロメタン、クロロホルム並びにその他の試薬は試薬特級グレードのものを使用した。なお、上記の多孔性粉末試料は使用前に100°C以上、減圧下で乾燥し、表面付着水を除去した。

#### 1-2 粒子形状の観察

FR、Neu及びSylの粒子形状の観察を示差走査型顕微鏡 (SEM、JSM-6390LA、日本電子 (株) 製) により実施した。

#### 1-3 粘度測定

試料の粘度は、日局 粘度測定法 第2法 回転粘度計に従い、25°Cにおける粘度を測定した。

#### 1-4 表面張力測定

試料の表面張力は、自動表面張力測定装置 (K12、KRÜSSGmbH社製) を用いて行った。測定温度は室温、幅20 mmの白金プレートを用いた。

#### 1-5 粉体試料と各種溶媒の接触角測定 (液滴法)

FR、Neu、Sylに対する水、エタノール、ジクロロメタン及びグリセリンの接触角を以下の方法で測定した。接触角の測定は、サンプルステージ、光源、レンズ、および画像キャプチャ高速カメラからなる接触角計 (DSA30、KRÜSSGmbH社製) を用いて行った。粉末の平滑面を作成するため、打錠機 (HT-AP-15SS-II、株式会社畑鐵工所製) を用いて錠剤を調製した。約200 mgの粉末

試料を約1.8 kNの圧力で圧縮して直径10 mmの錠剤を得た。成形した錠剤表面をSEM観察し、平滑面を確認した。ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 製の注射器を用いて、錠剤の平滑面に約4  $\mu$ Lの各種溶媒の液滴を作成し、0.002秒の間隔で高速カメラを用いて液滴の画像を捕捉した。接触角は、KRÜSSソフトウェアを使用して、固体と液滴表面の接線との間に形成される角度を捕捉画像から直接測定した。一つの錠剤表面の異なる場所で測定を3回繰り返し、接触角の平均値を算出した。すべての測定は、室温 (25°C) および相対湿度40%で行った。

## 1-6 粉体層に対する吸液実験

### 1-6-1 測定試料

溶媒と薬物溶液の吸液挙動の同等性確認用試料として、希塩酸、4%LVFX希塩酸溶液、ジクロロメタン、10%LVFXジクロロメタン溶液及び10%、20%ITCZジクロロメタン溶液を用いた。各種溶媒の吸液挙動確認用試料として、水、エタノール、ジクロロメタン、濃グリセリン、アセトン、ヘキサン及びクロロホルムを用いた。吸液挙動に対する粘度の影響確認用試料として、20%、40%、60%、80%、100%濃グリセリン水溶液を用いた。

### 1-6-2 測定

吸液実験は自動表面張力測定装置 (K12、KRÜSS GmbH社製) を用いて実施した (Sorptionモード)。底面に溶媒浸透用の穴が空いている円筒形の金属製測定用プローブ内にろ紙を置き、一定量の多孔性物質の粉末を充填した。試料の秤取量はFRが0.32 g、P-CaSiO<sub>3</sub>が2.0 g、Neuが0.5 g、Sylが0.4 gとし、各粉体をプローブ内に均一に充填した後、プローブをマイクロバランスに接続されたフックに吊した。各種測定試料を入れたガラス皿をプローブの下に置き、プローブの下端が試料と接触するまでゆっくりとガラス皿を上昇させた。各種溶媒は毛細管現象により粉末試料中を透過し、時間の経過とともに吸液量を重量として自動的に記録した。

### 1-6-3 解析

経時的に記録した重量が一定となった時の値及び時間をそれぞれ吸液量、吸液時間とした。ま



た、時間に対する吸液量 (g) の二乗をプロットした時の初期の直線部分の勾配をKとした。

粉体層への吸液は、以下のように浸透速度 (Permeation rate) を求めることにより評価した。まず式(1)は、浸透した液の高さの二乗平方の高さと時間との間の関係を示すWashburnの式である。

$$h^2/t = r \gamma \cos\theta / 2\eta \quad (1)$$

ここで、 $h$ は時間 $t$ における試料の粉体層への浸透高さ、 $r$ は細孔の平均流体力学半径、 $\eta$ 、 $\gamma$ 及び $\theta$ は、それぞれ試料の粘度、表面張力および接触角を示す。また、 $h$ は以下のように示すことができる。

$$h = [l_{\text{powder}} / (V_{\text{void}} \rho)] W(t) \quad (2)$$

粉体試料の見かけの高さを $l_{\text{powder}}$ とすると、 $V_{\text{void}}$ は粉体粒子内の細孔および粉体粒子間の空隙の体積となり、 $\rho$ は液体の密度、 $W(t)$ は浸透した試料の質量となる。式(2)を式(1)に代入すると式(3)となる。

$$W(t)^2/t = [r \gamma \cos\theta / 2\eta] \times [V_{\text{void}} \rho / l_{\text{powder}}]^2 \quad (3)$$

この時、右辺は液体及び粉体試料並びにプローブへの粉体充填条件の決定により定数となる。理論的には、 $W(t)^2$ は時間に比例し、直線部分の傾き $K$ は次式(4)で与えられる。

$$K = [r \gamma \cos\theta / 2\eta] \times [V_{\text{void}} \rho / l_{\text{powder}}]^2 \quad (4)$$

ここで、式(1)を式(4)に代入すると次式(5)が得られ、最終的に式(5)の左辺を浸透速度として算出した。

$$h^2/t = K \times [V_{\text{void}} \rho / l_{\text{powder}}]^2 \quad (5)$$

## 1-7 FR 圧縮品に対する吸液実験

圧縮品の試料として、一定量の多孔性物質の粉末 (FR : 0.08 g、P-CaSiO<sub>3</sub> : 0.5 g、Neu : 0.15 g、Syl : 0.16 g) を打錠機 (HT-AP-15SS-II、株式会社畑鐵工所製) で0.05 kNおよび2.0 kNの種々の圧力下で圧縮し、直径10 mmの錠剤を作成した。作成した錠剤の高さを測定し、錠剤の見かけの体

積を測定し、吸液実験に用いた。各圧縮品をプローブ内に置き、プローブをマイクロバランスに接続されたフックに吊し、以降、前項と同様に水を用いて吸液実験を実施した。

#### 1-8 FR 圧縮品の内部構造の確認（水銀圧入法）

前項で調製した異なるサイズのFR圧縮品につき、水銀ポロシメーター(9305 pore sizer, 島津製作所製)により、細孔容積及び細孔分布を求めた。測定圧は0.008–227.5 MPaとし、0.06 µmから17 µmの細孔径を測定し、累積水銀圧入量から細孔容積を求めた。

#### 1-9 Neu 及び Syl 圧縮品の内部構造の確認（窒素吸着解析法）

前項で調製したNeu及びSyl圧縮品につき、窒素吸着測定装置（BELSORP-maxII、マイクロトラック・ベル社製）により測定を行った。重量を測定した所定のセルに試料を充填し、減圧下、150 °C以上で前処理を行った（BELPREP-vacII、マイクロトラック・ベル社製）。前処理後に重量を測定して試料重量を算出し、以下の条件で窒素吸着測定、解析を行った。

Temperature	: 77 K
First relative pressure	: 0.4 P/P0
Last relative pressure	: 1.0 P/P0
Calculation of specific surface area	: BET method
Mesopore analysis	: BJH method

## 第 2 章の実験

### 2-1 試料

多孔性薬物担体としてFR、Neu及びSylを用いた。水溶性色素としてブリリアントブルー（富士フィルム和光純薬株式会社、BB）、油状のモデル薬物として、フルルビプロフェンアキセチル（科研製薬（株）、FP-83）、水溶性のモデル薬物としてレボフロキサシン水和物（Zhejiang East-Asia Pharmaceutical Co., Ltd.、LVFX）、難水溶性のモデル薬物としてイトラコナゾール（Hanmi Pharm. Co.,Ltd、ITCZ）を用いた。溶媒であるエタノールは日局グレード、ジクロロメタンは試薬特級グ

レードのものを使用した。

## 2-2 FR への BB 溶液の吸液及び乾燥条件の検討

1 gのFRに対し、パドル150 rpm攪拌下、4 mLのBB水溶液又はエタノール溶液を滴下した後、更に5分間攪拌した。その後60℃にて、常圧又は減圧条件で乾燥し、目視にて色素の分布を評価した。

## 2-3 油状薬物 FP-83 担持粒子の調製

### 2-3-1 薬物溶液の調製

FP-83をエタノールと混和し、FP-83濃度が75%、50%及び20%の液を調製した。

### 2-3-2 多孔性薬物担体への薬物担持

1 gの多孔性薬物担体に対し、パドル150 rpm攪拌下、Table 2-2に示す比率で調製した薬物溶液を滴下した後、更に5分間攪拌した。その後60℃、減圧条件で溶媒を留去し、FP-83担持粒子を得た。

## 2-4 水溶性薬物 LVFX 担持粒子の調製

### 2-4-1 薬物溶液の調製

LVFXをジクロロメタンに溶解し、LVFX濃度が10%の液を調製した。

### 2-4-2 多孔性薬物担体への薬物担持

1 gの多孔性薬物担体に対し、パドル150 rpm攪拌下、4 mLの薬物溶液を滴下した後、更に5分間攪拌した。その後60℃、減圧条件で溶媒を留去し、LVFX担持粒子を得た。また、同じ操作を6回繰り返し、高含量LVFX担持粒子を調製した。

## 2-5 難水溶性薬物担持粒子の調製

### 2-5-1 薬物溶液の調製

ITCZをジクロロメタンに溶解し、ITCZ濃度が10%及び20%の液を調製した。

### 2-5-2 多孔性薬物担体への薬物担持

1 gの多孔性薬物担体に対し、パドル150 rpm攪拌下、Table 2-4に示す条件で調製した薬物溶液4

mLを滴下した後、更に5分間攪拌した。その後60℃、減圧条件で溶媒を留去し、ITCZ担持粒子を得た。

## 2-6 粒子形状の観察

1-2に準拠して行った。

## 2-7 ITCZ 担持粒子の細孔評価（窒素吸着解析法）

前項で調製したITCZ担持粒子につき、窒素吸着測定装置（BELSORP-maxII、マイクロトラック・ベル社製）により測定を行った。重量を測定した所定のセルに試料を充填し、減圧下、150℃で前処理を行った（BELPREP-vacII、マイクロトラック・ベル社製）。前処理後に重量を測定して試料重量を算出し、以下の条件で窒素吸着測定、解析を行った。

Temperature	: 77 K
First relative pressure	: 0.4 P/P0
Last relative pressure	: 1.0 P/P0
Calculation of specific surface area	: BET method
Mesopore analysis	: BJH method

## 第 3 章の実験

### 3-1 試料

多孔性薬物担体としてFR、Neu及びSylを用いた。難水溶性のモデル薬物としてイトラコナゾール（Hanmi Pharm. Co.,Ltd、ITCZ）を用いた。溶媒であるジクロロメタンは試薬特級グレードのものを使用した。攪拌混合造粒装置を用いた製造実験では、富田製薬株式会社より提供頂いた、FRの細粒グレードであるPS-300を使用した。

### 3-2 ITCZ 担持粒子の調製

#### 3-2-1 ITCZ 溶液の調製

ITCZをジクロロメタンに溶解し、ITCZ濃度が20%の液を調製した。

### 3-2-2 ITCZ 担持粒子の製造

1 gの多孔性薬物担体に対し、攪拌下、調製したITCZ溶液を4 mL滴下した後、更に5分間攪拌した。その後60°C、減圧条件で溶媒を留去し、ITCZ担持粒子を得た。

### 3-3 調製した ITCZ 担持粒子の評価

前項で調製したITCZ担持粒子につき、下記の評価を実施した。併せて、ITCZと薬物担体を同じ比率で混合した物理混合物 (PM) を調製し、同様に評価した。

#### 3-3-1 粉末 X 線回折測定

調製した試料につき、粉末X線回折装置 (RINT2200UltimaII/PC、リガク) を用いて、日局 一般試験法、粉末X線回折測定法に従い、 $2\theta = 5\sim 40^\circ$  の範囲におけるX線回折を測定した。

#### 3-3-2 熱分析

調製した試料につき、熱分析システム (DSC6220 TGDTA6200、日立ハイテクサイエンス) を用いて、日局 一般試験法、熱分析法 示差走査熱量測定法に従い、昇温速度：毎分2°C、基準物質：アルミナ、雰囲気：窒素 (毎分50 mL) の条件下で25°C~185°Cの範囲における熱的挙動を測定した。

#### 3-3-3 IR スペクトル測定

調製した試料につき、フーリエ変換型赤外分光光度計 (FrontierMN、パーキンエルマー) を用いて、IRスペクトルを測定し、波形の変化からITCZと薬物担体との相互作用を評価した。

#### 3-3-4 溶出試験

調製した試料に崩壊剤としてクロスポビドン (コリドンCL、BASF) を10%添加し、ITCZ含量が50 mgとなるように成錠したものを溶出試験に用いた。試験は、日局 溶出試験法第2法 (パドル法) に準拠して行った。試験液は日局1液、パドル回転数は毎分50回転とした。サンプリングした溶出液は、分光光度計 (U-3310、日立製作所) を用いて、日局 紫外可視吸光度測定法により試験を行い、測定波長255 nmにおける吸光度を測定した。

### 3-3-5 安定性試験

調製した試料をガラス容器（開放）に入れ、 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 、暗所に保存し、1箇月、2箇月、3箇月及び6箇月時に採取した。採取した試料につき、粉末X線回折測定及び熱分析を実施し、保存中の結晶状態を評価した。

## 3-4 攪拌混合造粒装置を用いた固体分散体様粒子の製造及び評価

### 3-4-1 ITCZ 溶液の調製

ITCZをジクロロメタンに溶解し、ITCZ濃度が20%の液を調製した。

### 3-4-2 ITCZ 担持粒子の製造

37.5 gのFR PS300を攪拌混合造粒装置 (VG-1、パウレック製) に投入し、ブレード回転数100 rpm、チョッパー回転数230 rpmの条件で攪拌下、調製したITCZ溶液150 mLを3分間で添加した。その後 $40^{\circ}\text{C}$ で静置乾燥した後、 $60^{\circ}\text{C}$ で一晩減圧乾燥し、ITCZ担持粒子を得た。

### 3-4-3 ITCZ 担持粒子の評価

粒子形状の観察は、1-2に準拠して行った。溶出試験は、3-3-4に準拠して行った。

## 略語表

API	active pharmaceutical ingredient
FR	Florite <sup>®</sup> RE
Neu	Neusilin <sup>®</sup> US2
Syl	Sylsisa <sup>®</sup> 320
PS300	Florite <sup>®</sup> RE PS-300
P-CaSiO <sub>3</sub>	non-porous calcium silicate
FP-83	Flurbiprofen axetil
FP-83-FR	itraconazole absorbed Florite <sup>®</sup> RE
LVFX	Levofloxacin
LVFX -FR	itraconazole absorbed Florite <sup>®</sup> RE
ITCZ	itraconazole
ITCZ-FR	itraconazole absorbed Florite <sup>®</sup> RE
ITCZ-Neu	itraconazole absorbed Neusilin <sup>®</sup> US2
ITCZ-Syl	itraconazole absorbed Sylsisa <sup>®</sup> 320
ITCZ-PS300	itraconazole absorbed Florite <sup>®</sup> RE PS-300
EtOH	ethanol
DCM	dichloromethane
Gly	glycerin
BB	Brilliant Blue
SEM	Scanning Electron Microscope
PR	Permeation Rate
pXRD	powder X Ray Diffraction
DSC	Differential Scanning Calorimetry
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学製剤学研究室竹内洋文教授に深甚なる謝意を表します。

本論文の作成に当たり、有益なるご助言とご校閲を賜りました岐阜薬科大学薬品物理化学研究室近藤伸一教授、医薬品情報学研究室中村光浩教授並びに薬品分析化学研究室江坂幸宏准教授に深く感謝の意を表します。

本研究全般にわたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました愛知学院大学薬学部 川嶋嘉明特任教授並びに岐阜薬科大学製剤学研究室田原耕平准教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の機会を与えて頂き、終始ご助言とご支援を賜りました科研製薬株式会社CMCセンター製剤部 菌田良一部長並びに大熊盛之博士（前 科研製薬株式会社 製剤研究部長）に深く感謝致します。

本研究全般にわたり御協力頂きました科研製薬株式会社研開企画部加藤保富担当次長（前 製剤部グループマネージャー）並びにCMCセンター製剤部大島孝雄グループマネージャーに深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、水銀ポロシメーターを借用させて頂き、測定のご指導を賜りました名城大学薬学部製剤学研究室 丹羽敏幸教授並びに近藤啓太助教に厚く御礼申し上げます。

本研究に際し御支援下さいました科研製薬株式会社CMCセンター製剤部の諸氏及び岐阜薬科大学製剤学研究室の諸氏並びに同研究室出身者に感謝いたします。

最後に、心身ともに支えてくださいました家族並びに親族の皆様に、本書面を借りて深く御礼を申し上げます。



## 引用文献

- 1) 厚生労働省、平成 27 年薬事工業生産動態統計年報、医薬品剤型分類別生産金額
- 2) J.G. Osorio, K. Sowrirajan, F. J. Muzzio, Effect of resonant acoustic mixing on pharmaceutical powder blends and tablets, *Advanced Powder Technology* 27 (2016) 1141–1148.
- 3) 加藤安富、松本恵子、大熊盛之、砂田久一、表面改質法を用いた速崩壊型錠剤の研究、*薬剤学* 61 (2001) 109–118.
- 4) Y. Kato, K. Matsumoto, M. Ohkuma, H. Sunada, Rapidly Disintegrating Tablets Prepared by a Surface-Modifying Method, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan*, 62 (2002) 87–94.
- 5) H. Takeuchi, S. Nagira, S. Tanimura, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Tableting of Solid Dispersion Particles consisting of indomethacin and porous silica particles, *Journal of the Society of Powder Technology*, 40 (2003) 157–162.
- 6) H. Yuasa, D. Asahi, Y. Takashima, Y. Kanaya, K. Shinozawa, Application of calcium silicate for medicinal preparation. I. Solid preparation adsorbing an oily medicine to calcium silicate, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 42 (1994) 2327–2331.
- 7) Y. Ito, H. Arai, K. Uchino, K. Iwasaki, N. Shibata, K. Takada, Effect of adsorbents on the absorption of lansoprazole with surfactant, *International Journal of Pharmaceutics* 289 (2005) 69–77.
- 8) Y. Ikematsu, S. Uchida, N. Namiki, Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing vitamin E as a model fat-soluble drug, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 63 (2015) 156–163.
- 9) C.P. Whitby, H. Scarborough, Y. Ngothai, Drying oil-in-water Pickering emulsions to make redispersible powders, *Advanced Powder Technology* 28 (2017) 2940–2946.
- 10) C.M. Hentzschel, M. Alnaief, I. Smirnova, A. Sakmann, C.S. Leopold, Tableting properties of silica aerogel and other silicates, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 38 (2012) 462–467.
- 11) R.S. Byrne, P.B. Deasy, Use of commercial porous ceramic particles for sustained drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 246 (2002) 61–73.
- 12) F.O. Costa, A.A.C.C. Pais, J.J.S. Sousa, Analysis of formulation effects in the dissolution of ibuprofen pellets, *International Journal of Pharmaceutics* 270 (2004) 9–19.
- 13) R. Denoyel, J. M. Meneses, G.S. Armatas, J. Rouquerol, K.K. Unger, P.J. Pomonis, Comparative study of morphometric properties characterizing the complexity of silicate pore networks probed by adsorption of nitrogen and methanol, *Langmuir* 22 (2006) 5350–5357.
- 14) A.D. Roberts, H. Zhang, Poorly water-soluble drug nanoparticles via solvent evaporation in water-soluble porous polymers, *International Journal of Pharmaceutics* 447 (2013) 241–250.
- 15) W. Xu, J. Riikonen, V.P. Lehto, Mesoporous systems for poorly soluble drugs, *International Journal of Pharmaceutics* 453 (2012) 181–197.
- 16) General methods of test for pigments and extenders Part 5: Determination of oil absorption value

(ISO 787-5).

- 17) G. Buckton, J.M. Newton, Assessment of the wettability and surface energy of a pharmaceutical powder by liquid penetration, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 37 (1985) 605–609.
- 18) L. Galet, S. Patry, J. Dodds, Determination of the wettability of powders by the Washburn capillary rise method with bed preparation by a centrifugal packing technique, *Journal of Colloid and Interface Science* 346 (2010) 470–475.
- 19) S. Kirdponpattara, M. Phisalaphong, B.M. Newby, Applicability of Washburn capillary rise for determining contact angles of powders/porous materials, *Journal of Colloid and Interface Science* 397 (2013) 169–176.
- 20) 竹内洋文、医薬品製剤化方略と新技術、シーエムシー出版（東京）（2007）.
- 21) G. Verreck, K. Six, G. Van den Mooter, L. Baert, J. Peeters, M.E. Brewster. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion\*/ part I, *International Journal of Pharmaceutics* 251 (2003) 165–174.
- 22) T. Oshima, R. Sonoda, M. Ohkuma, H. Sunada, Preparation of rapidly disintegrating tablets containing itraconazole solid dispersions, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 55 (2007) 1557–1562.
- 23) M. Sun, B. Li, Y. Li, Y. Liu, Q. Liu, H. Jiang, He Z., Y. Zhao, J. Sun, Experimental observations and dissipative particle dynamic simulations on microstructures of pH-sensitive polymer containing amorphous solid dispersions, *International Journal of Pharmaceutics* 517 (2017) 185–195.
- 24) N. Ohyagi, K. Ueda, K. Higashi, K. Yamamoto, K. Kawakami, K. Moribe, Synergetic role of hypromellose and methacrylic acid copolymer in the dissolution improvement of amorphous solid dispersions, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 106 (2017) 1042–1050.
- 25) Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, J. Ichikawa, Interaction of medicinals and porous powder: I. Anomalous thermal behavior of porous glass mixtures, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 32 (1984) 4566–4571.
- 26) E. Yonemochi, M. Matsumoto, T. Oguchi, K. Yamamoto, Y. Nakai, Stability of aspirin in controlled pore glass solid dispersions, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 39 (1991) 1027–1031.
- 27) K. Matsumoto, Y. Nakai, E. Yonemochi, T. Oguchi, K. Yamamoto, Effect of pore size on the gaseous adsorption on ethenzamide on porous crystalline cellulose and the physicochemical stability of ethenzamide after storage, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 46 (1998) 314–318.
- 28) H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Solid dispersion particles of tolbutamide prepared with fine silica particles by the spray-drying method, *Powder Technology* 141 (2004) 187–195.
- 29) H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Design of solid dispersion particles of drug with fine porous carriers, *Journal of the Society of Powder Technology* 40 (2003) 157–162.
- 30) H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Solid dispersion particles of amorphous

- indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method, *International Journal of Pharmaceutics* 293 (2005) 155–164.
- 31) N. Ghouchi-Eskandar, S. Simovic, C.A. Prestidge, Solid-state nanoparticle coated emulsions for encapsulation and improving the chemical stability of all-trans-retinol, *International Journal of Pharmaceutics* 423 (2012) 384–391.
  - 32) S. Beg, S. Swain, H.P. Singh, ChN. Patra, M.E. Rao, Development, optimization, and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of valsartan using porous carriers, *AAPS PharmSciTech* 13 (2012) 1416–1427.
  - 33) K. Shiino, Y. Fujinami, S. Kimura, Y. Iwao, S. Noguchi, S. Itai, Melt Adsorption as a Manufacturing Method for Fine Particles of Wax Matrices without Any Agglomerates, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 65 (2017) 726–731.
  - 34) T. Young, An essay on the cohesion of fluids, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A Mathematical, Physical And Engineering Sciences* 95 (1805) 65-87.
  - 35) B. J. Ryan, K. M. Poduska, Roughness effects on contact angle measurements, *American Journal of Physics* 76 (2008) 1074–1077.
  - 36) V. Puri, A.K. Dantuluri, M. Kumar, N. Karar, A.K. Bansal, Wettability and surface chemistry of crystalline and amorphous forms of a poorly water soluble drug, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 40 (2010) 84–93.
  - 37) E.W. Washburn, The Dynamics of Capillary Flow, *Physical Review* 17 (1921) 273–283.
  - 38) A. Siebold, A. Walliser, M. Nardin, M. Oppliger, J. Schultz, Capillary Rise for Thermodynamic Characterization of Solid Particle Surface, *Journal of Colloid and Interface Science* 186 (1997) 60–70.
  - 39) J. Schoelkopf, P.A.C. Gane, C.J. Ridgway, G.P. Matthews, Practical observation of deviation from Lucas–Washburn scaling in porous media, *Colloids and Surfaces A* 206 (2002) 445–454.
  - 40) Y. Fujimoto, N. Hirai, T. Takatani-Nakase, and K. Takahashi, Preparation and Evaluation of Solid Dispersion Tablets by a Simple and Manufacturable Wet Granulation Method Using Porous Calcium Silicate, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 64 (2016) 311–318.
  - 41) M. Ishida, J. Uchiyama, K. Isaji, Y. Suzuki, Y. Ikematsu, S. Aoki, A novel approach to a fine particle coating using porous spherical silica as core particles, *Drug development and Industrial Pharmacy* 40 (2014) 1054–1064.
  - 42) T. Uchino, N. Yasuno, Y. Yanagihara, H. Suzuki, Solid dispersion of spironolactone with porous silica prepared by the solvent method, *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 62 (2007) 599–603.
  - 43) K. M. Ohta, M. Fuji, T. Takei, M. Chikazawa, Development of a simple method for the preparation of a silica gel based controlled delivery system with a high drug content, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 26 (2005) 87–96.
  - 44) B. Kovačič, F. Vrečer, O. Planinšek, Solid Dispersions of Carvedilol with Porous Silica, *Chemical*

- and *Pharmaceutical Bulletin* 59 (2011) 427–433.
- 45) 木村 進、今井 輝子、今村 順茂、上野 雅男、飯島 健雄、小田切 優樹、ソフトゼラチンカプセルからの塩酸メクリジンの溶出性及び吸収挙動、*薬学雑誌*、109 (1989) 755–759.
  - 46) S.G. Yang, D.D. Kim, S.J. Chung and C.K. Shim, Stable bioavailability of cyclosporin A, regardless of food intake, from soft gelatin capsules containing a new self-nanoemulsifying formulation, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 44 (2006) 233–239.
  - 47) 高野 克彦、近藤 智彦、早苗 富士子、中川 輝昭、ソフトカプセルの硬さの数値化と温度、湿度の影響、*医療薬学* 34 (2008) 530–537.
  - 48) K. Kondo, T. Niwa, Y. Ozeki, M. Ando, K. Danjo, Preparation and Evaluation of Orally Rapidly Disintegrating Tablets Containing Taste-Masked Particles Using One-Step Dry-Coated Tablets Technology, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 59 (2011) 1214–1220.
  - 49) 福森義信、市川秀喜、実用化へのナノ粒子 ナノ粒子コーティングによる放出制御剤の設計、*粉体工学会誌* 42 (2005) 573–581.
  - 50) R. Mellaerts, R. Mols, Jammaer J.A., Aerts C.A., P. Annaert, J. Van Humbeeck, G. Van den Mooter, P. Augustijns, J.A. Martens, Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (2008) 223–230.
  - 51) K. Nagane, S. Kimura, K. Ukai, N. Ogawa, H. Yamamoto, Practical approach to prepare solid dispersion drug product using spherical silicate, *International Journal of Pharmaceutics* 475 (2014) 364–371.
  - 52) K. Nagane, S. Kimura, K. Ukai, C. Takahashi, N. Ogawa, H. Yamamoto, Application of spherical silicate to prepare solid dispersion dosage forms with aqueous polymers, *International Journal of Pharmaceutics* 493 (2015) 55–62.
  - 53) S.C. Shen, W.K. Ng, J. Hu, K. Letchmanan, J. Ng, R.B.H. Tan, Solvent-free direct formulation of poorly-soluble drugs to amorphous solid dispersion via melt-absorption, *Advanced Powder Technology* 28 (2017) 1316–1324.
  - 54) T. Parikh, H. K. Sandhu, T. T. Talele<sup>1</sup>, A. T. M. Serajuddin, Characterization of Solid Dispersion of Itraconazole Prepared by Solubilization in Concentrated Aqueous Solutions of Weak Organic Acids and Drying, *Pharmaceutical research* 33 (2016) 1456–1471.
  - 55) Lobmann K, Laitinen R, Grohganz H, Strachan C, Rades T, Gordon K., Coamorphous drug systems: enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen, *Molecular Pharmaceutics* 8 (2011) 1919–1928.