

博士学位論文

医薬品製造プロセス中における  
分子複合体の *in situ* 形成と挙動解析

2020 年度

武蔵野大学 大学院

薬科学研究科 薬科学専攻

田仲 涼真

## 謝辞

本論文を執筆する上で、貴重な御指導そして御協力頂いた数多くの方に謝意を表します。

始めに、恩師である武蔵野大学薬学部製剤学研究室 大塚 誠 教授に心より深く感謝致します。学部生の頃、進路の選択に悩んでいた私を製剤学研究室に導いて下さったことに始まり、研究方針から論文執筆まで終始御懇意なる御指導、御鞭撻を賜りました。常に温かく見守り、叱咤激励して頂いたことは、私にとって何にも替え難い貴重な財産となりました。厚く感謝申し上げます。

また、明晰かつ丁寧で温かい御指導を頂いた武蔵野大学薬学部製剤学研究室 服部 祐介 講師に謹んで感謝申し上げます。服部先生には科学者としての人生を歩むために必要な考え方や行動なども御教授頂き、精神面などあらゆる相談に対して親身になって御助言・励ましを頂きました。深く感謝致します。

学位論文を取り纏めるに際し、主査をお引き受け頂きました武蔵野大学薬学部 三原 潔 教授、並びに副査をお引き受け頂きました武蔵野大学薬学部 廣谷 功 教授に謹んで御礼申し上げます。先生方には、論文執筆に関して多大な御支援と有益な御助言をして頂きました。改めて感謝致します。

留学中の研究において、懇切丁寧な御指導を頂きましたミネソタ大学薬学部 Raj Suryanarayanan 教授、元ミネソタ大学薬学部 Naga Kiran Duggirala 博士に深謝致します。大変お忙しい身でありながら、外部から来ている私に対して非常に多くの時間を割いて頂きました。御二人の御指導、御協力なくして本論文の完成はありえず、衷心より深甚なる謝意を表します。また、留学中の実験や生活の両面において多大なる御協力を頂きましたミネソタ大学薬学部 Seema Thakral 博士、Anasuya Sahoo 博士、Jinghan Li 氏、並びにラボメンバーと御家族の皆様に感謝致します。

本研究の一部は武蔵野大学薬学部 産官学連携研究所 SSCI 研究所で行われ、芦澤 一英 教授、阿部 皓一 博士、早川 栄治 博士、岡井 一喜 氏に固形医薬品の物性評価について一貫して御指導、御鞭撻を頂いたことで本研究を推進することができました。多大なる御支援に対し、心より御礼申し上げます。また、

大和製罐株式会社 中村 保昭 氏，元大和製罐株式会社 高橋 直之 氏には，本論文に関連する製剤評価や分析方法，特許申請の御指導を賜りました．深く感謝申し上げます．

本研究を進展するにあたり，大変有益となる共同研究をさせていただきましたコンケン大学薬学部 Jomjai Peerapattana 教授，Supisara Osotprasit さんに厚く御礼申し上げます．また，株式会社パウレック技術本部 長谷川 浩司 氏，長門 琢也 氏，鎌田 人志 氏に技術的な御支援を頂きました．謹んで感謝申し上げます．そして，テラヘルツ分光分析において御指導頂きました静岡大学電子工学研究所 佐々木 哲朗 教授，石原 聡恵 さんに厚く御礼申し上げます．

武蔵野大学薬学部製剤学研究室の卒業生である堀江 有薫 君，小島 賢太 君とは共同で研究を進め，多くの知見と示唆を得ることができました．感謝の意を表します．また，研究生活でも実に多くの方の御力添えをいただきました元製剤学研究室 照喜名 孝之 助教，研究室のメンバーに深く感謝致します．

各試料や装置の提供，研究に対するご助言を頂きました大原薬品工業株式会社 寺田 浩人 博士，日本曹達株式会社 大芦 竜也 氏，元 BASF ジャパン株式会社 岸 潤一郎 氏，デジタルファクトリー株式会社 松澤 賢一 氏，富士化学工業株式会社，株式会社 S.T. Japan，スペクトリス株式会社 Malvern Panalytical 事業部，並びに株式会社堀場製作所の皆様に感謝致します．

本論文に関連する研究は，日本学術振興会特別研究員奨励費 JP19J15135，日本学術振興会若手研究者海外挑戦プログラム，William and Mildred Peters Endowment Fund，日本薬学会長井記念薬学研究奨励金，ホソカワ粉体工学振興財団の助成を受けたものです．また，研究の一部はアメリカ国立科学財団の Materials Research Science and Engineering Center あるいは National Nanotechnology Coordinated Infrastructure の助成を受けたミネソタ大学の Characterization Facility あるいは Minnesota Nano Center にて行われました．

最後に，これまで温かく見守って育てて下さった両親，いつも協力を惜しまず支えてくれた妻と家族に心から謝意を捧げます．

2021 年 3 月

田仲 涼真

本論文は学位論文の一部として、2021年3月に武蔵野大学大学院薬科学研究科において審査されたものである。

主査 三原 潔 教授

副査 大塚 誠 教授

廣谷 功 教授

本論文は、学術情報雑誌に収録された次の報文を基礎とするものである。

**【主論文】**

- 1) R Tanaka, Y Hattori, K Ashizawa, and M Otsuka, “Kinetics Study of Cocrystal Formation between Indomethacin and Saccharin using High-Shear Granulation with *In Situ* Raman Spectroscopy”, *J Pharm Sci*, **108** (10) 3201-3208 (2019)
- 2) R Tanaka, N K Duggirala, Y Hattori, M Otsuka, and R Suryanarayanan, “Formation of Indomethacin–Saccharin Cocrystals during Wet Granulation: Role of Polymeric Excipients”, *Mol Pharm*, **17** (1) 274-283 (2020)
- 3) R Tanaka, S Osotprasit, J Peerapattana, K Ashizawa, Y Hattori, and M Otsuka, “Complete Cocrystal Formation during Resonant Acoustic Wet Granulation: Effect of Granulation Liquids”, *Pharmaceutics*, **13** (1) 56 (2021)
- 4) R Tanaka, Y Hattori, Y Horie, H Kamada, T Nagato, and M Otsuka, “Characterization of Amorphous Solid Dispersion of Pharmaceutical Compound with pH-Dependent Solubility Prepared by Continuous-Spray Granulator”, *Pharmaceutics*, **11** (4) 159 (2019)
- 5) R Tanaka, S Ishihara, T Sasaki, Y Hattori, and M Otsuka, “Injection-Molded Coamorphous Tablets: Analysis of Intermolecular Interaction and Crystallization Propensity”, *J Pharm Sci*, submitted (2021)



## 【参考論文】

- 6) R Tanaka, Y Hattori, M Otsuka, and K Ashizawa, “Application of Spray Freeze Drying to Theophylline–Oxalic Acid Cocrystal Engineering for Inhaled Dry Powder Technology”, *Drug Dev Ind Pharm*, **46** (2) 179-187 (2020)
- 7) R Tanaka, K Kojima, Y Hattori, K Ashizawa, and M Otsuka, “Audible Acoustic Emission Data Analysis for Active Pharmaceutical Ingredient Concentration Prediction during Tableting Processes”, *Int J Pharm*, **548** (1) 721-727 (2018)
- 8) R Tanaka, N Takahashi, Y Nakamura, Y Hattori, K Ashizawa, and M Otsuka, “Performance of an Acoustically Mixed Pharmaceutical Dry Powder Delivered from a Novel Inhaler”, *Int J Pharm*, **538** (1-2) 130-138 (2018)
- 9) R Tanaka, N Takahashi, Y Nakamura, Y Hattori, K Ashizawa, and M Otsuka, “In-line and Real-time Monitoring of Resonant Acoustic Mixing by Near-infrared Spectroscopy Combined with Chemometric Technology for Process Analytical Technology Applications in Pharmaceutical Powder Blending Systems”, *Anal Sci*, **33** (1) 41-46 (2017)
- 10) R Tanaka, N Takahashi, Y Nakamura, Y Hattori, K Ashizawa, and M Otsuka, “Verification of the Mixing Processes of the Active Pharmaceutical Ingredient, Excipient and Lubricant in a Pharmaceutical Formulation using a Resonant Acoustic Mixing Technology”, *RSC Adv*, **6** (90) 87049-87057 (2016)

本論文の基礎となる研究は、大塚誠教授の指導の下に武蔵野大学大学院薬科学研究科において行われた。

# 目次

謝辞	i
主査・副査，論文目録	iii
緒言	1
第1章 湿式造粒中の共結晶形成に関する研究	10
<b>1-1. 攪拌造粒中の indomethacin–saccharin 共結晶形成：         薬物の結晶形の影響と速度論的解析</b>	
1-1-1. 序論	11
1-1-2. 実験方法	13
1-1-3. 結果	
1-1-3-1. 攪拌造粒による共結晶の形成と溶出試験	16
1-1-3-2. 造粒中のラマンスペクトルの変化	18
1-1-3-3. 多変量スペクトル分離法による解析	20
1-1-4. 考察	21
1-1-5. 結論	25
<b>1-2. 攪拌造粒中の indomethacin–saccharin 共結晶形成：         高分子添加剤の役割</b>	
1-2-1. 序論	27
1-2-2. 実験方法	28
1-2-3. 結果	
1-2-3-1. 共結晶転移過程のモニタリング	32
1-2-3-2. 顆粒内の分子状態	38

1-2-3-3. 共結晶成分とポリマーの混和性	39
1-2-3-4. 得られた顆粒の形態評価	40
1-2-3-5. 溶出性への影響	42
1-2-4. 考察	43
1-2-5. 結論	47
<b>1-3. 共結晶顆粒の完全形成を目指した共振音響造粒法の 考案: 結合液の違いによる影響</b>	
1-3-1. 序論	49
1-3-2. 実験方法	50
1-3-3. 結果・考察	
1-3-3-1. 造粒 endpoints での共結晶形成性	53
1-3-3-2. 共振音響造粒により得られた顆粒の物性	56
1-3-3-3. 打錠後の物性評価および溶出性	58
1-3-4. 結論	60
<b>第2章 非晶質性複合体と製造法の研究</b>	64
<b>2-1. 連続式直接顆粒化装置によって調製した 固体分散体顆粒のキャラクタリゼーション</b>	
2-1-1. 序論	65
2-1-2. 実験方法	68
2-1-3. 結果・考察	
2-1-3-1. 顆粒物性の評価	71
2-1-3-2. 固体分散体の安定性について	72
2-1-3-3. 赤外分光スペクトルの解析	76
2-1-3-4. 顆粒と錠剤の溶出プロファイル	77
2-1-4. 結論	79

<b>2-2. Injection Molding を用いたコアモルファス製剤の</b>	
<b>設計: 分子間相互作用と結晶化傾向の解析</b>	
2-2-1. 序論	81
2-2-2. 実験方法	83
2-2-3. 結果	
2-2-3-1. スクリーニング	86
2-2-3-2. 得られた錠剤の外観と結晶状態	87
2-2-3-3. コアモルファスからなる錠剤の溶出性	89
2-2-3-4. 分光法による分子間相互作用の評価	90
2-2-3-5. コアモルファスの結晶化傾向	93
2-2-4. 考察	94
2-2-5. 結論	97
総括	99
参考文献	101

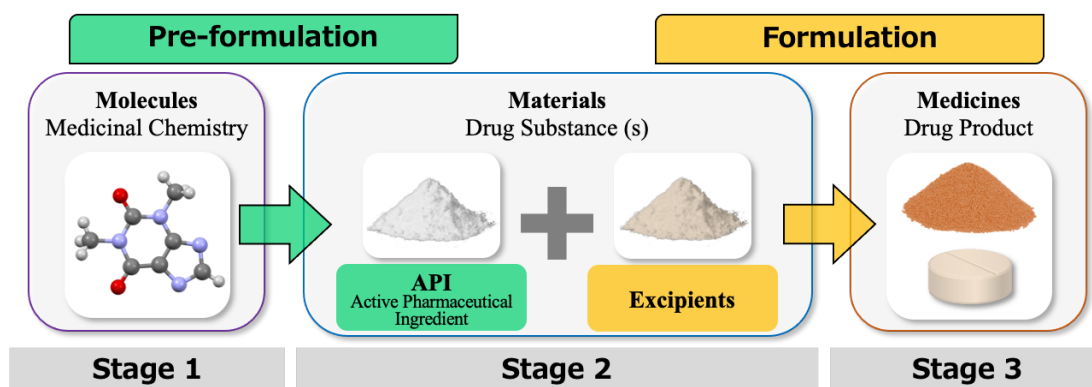


# 緒言

## 学術的背景と問題点

創薬に携わる科学者の使命とは、臨床現場の問題点を把握しながら医療・社会ニーズに応え、人々の健康を守ることである。しかし昨今の業界環境は大きく様変わりしており、研究開発費の高騰や生産性の低下、少子高齢化社会の進行に伴う疾病構造の変化、未知のウイルスや病原菌への対応など、新薬開発にかけられる時間はますます短くなってきている。核酸医薬や細胞医薬、再生医療といった新しい治療法も活発化し、“モダリティ”という言葉も頻繁に使われるようになった。これらの課題に対し、より良い医薬品の創製と迅速な提供を実現し続けるためにはさらなる製薬技術の発展が必要であり、多角的な視点からアプローチをすることが望ましい [1]。そして医療および薬学の将来を展望し、データサイエンスや人工知能 (AI) を応用した近未来的な製剤設計技術を意識することも重要視すべきである [2]。

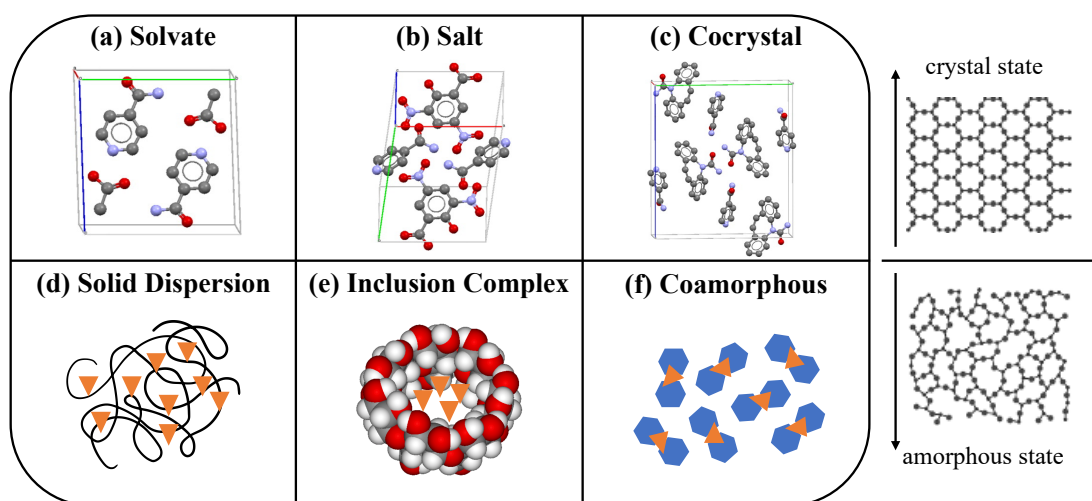
21 世紀初頭から、医薬品開発の容易化・促進を図るため、結晶工学やマテリアルサイエンスを応用した物性の最適化に関する研究が盛んに行われるようになった [3,4]。Scheme 1 に示すように、医薬品の Pre-formulation / Formulation 研究は “Molecules, Materials, Medicines” の 3 ステージを通じて実践される [5]。第一段階として、(i) medicinal chemistry を駆使して、生物学的に有効な新薬の種を探索する。1990 年代頃からは、この段階にてハイスループットスクリーニングなどの技術と巨大な化合物ライブラリーと組み合わせることで効率的な作業が行われるようになった。その後、(ii) 製品として適切な性質を持つ活性成分 (Active Pharmaceutical Ingredient, API) を発見し、(iii) 添加剤とともに原料から製剤化を行う。ここでは有効性以外にも安全性や体内動態についても広範囲に渡る調査を行うが、その性質は化合物の化学構造に依存することが多いためすべての項目を十分に満たすことは難しい。特に Biopharmaceutical Classification System (BCS) の考え方では、薬物の溶出プロファイルと溶解度は固形製剤にとって重要ファクターであり、それらは胃腸透過性や生物学的利用能、



**Scheme 1.** The three stages of “Molecules, Materials, Medicines” in the drug pre-formulation and formulation research work.

そしてクリニカルレスポンスにも影響を及ぼすとされる [6]. しかし近年の創薬戦略では、標的となる受容体との結合性が重視されるがゆえ、候補化合物のほとんどが難溶性や難吸収性などの性質を示すことが問題視される [7]. また、合成技術の進歩による分子構造の複雑化・高分子化や、創薬戦略の変化も原因であると考えられる. 上記の BCS では原薬の溶解性および膜透過性に関して 4 つのクラスに分けることができるが、近年の pipeline drug は 90% が溶解性の改善が必要なクラス (BCS クラス II あるいは IV) に分類される [8]. その他影響する因子としては、有効成分の安定性、添加剤の処方量、添加剤との相互作用、錠剤成形性、溶出時の環境などがあるが、製品化する上で適さない物性に起因して新薬創出の遅れにつながる恐れがある.

1990 年代後半から急激に増加したこれらの物理的・化学的特性に関する問題であるが、改善のための手法として、分子複合体を形成させる技術が注目されてきた [9]. これは 2 種類あるいはそれ以上の異なる分子同士の複合体を形成させる技術であり、大きく分けて結晶性あるいは非晶質の複合体がある. API の複合化により、製品として適切な物性や製造性を考慮した開発形態を選ぶことができる [10]. さらに薬物の化学構造を修飾することなく物性を柔軟に改善し、溶解性や吸収性、安定性などが向上することが実証されている [11,12]. 結晶性複合体には、水和物などに代表される溶媒和物 (solvate; Figure 1a), 塩 (Salt; Figure 1b), 共結晶 (cocrystal; Figure 1c) といったものがある [13]. 水や



**Figure 1.** Representative molecular complexes in the crystal (top) and amorphous state (bottom). The crystal formation of (a) isonicotinamide-acetic acid solvate (refcode JAWWAG), (b) isonicotinamide-3,5-dinitrosalicylate salt (refcode UQACIZ), and (c) isonicotinamide-carbamazepine cocrystal (refcode LOFKIB), in the Cambridge Structural Database. The amorphous formation of (d) drug-polymer solid dispersion, (e) drug-cyclodextrin inclusion complex, and (f) drug-low molecular weight compound coamorphous.

有機溶媒を結晶構造中に含む溶媒和物は、結晶多形と区別されて擬似結晶多形と呼ぶこともあり、同一物質以外の溶媒和によって形成させる溶媒分子を含む。塩も溶媒和物同様に長い歴史と多くの実績を有しており多くの医薬品が市場に流通しているが、塩形成には原理的に酸-塩基反応 (acid-base reaction) を利用するため、解離基を有する API にその適応に限られる。一方、共結晶が医薬品に応用されるようになったのは比較的最近で、原薬同士あるいは添加剤との超分子シントン (水素結合などの非共有結合による最小単位の組み合わせ) により得られる。アミドのような中性の官能基でも形成できるため、複合化の可能性を拡げることができる。塩と共結晶の違いについては現在も活発な議論が行われているが、結晶格子全体から見た場合はプロトン移動の有無で説明できる。また、非晶質性の複合体は、非晶質薬物を高分子マトリックス中に非晶質状態で分散させた固体分散体 (solid dispersion; Figure 1d), 薬物をシクロデキス



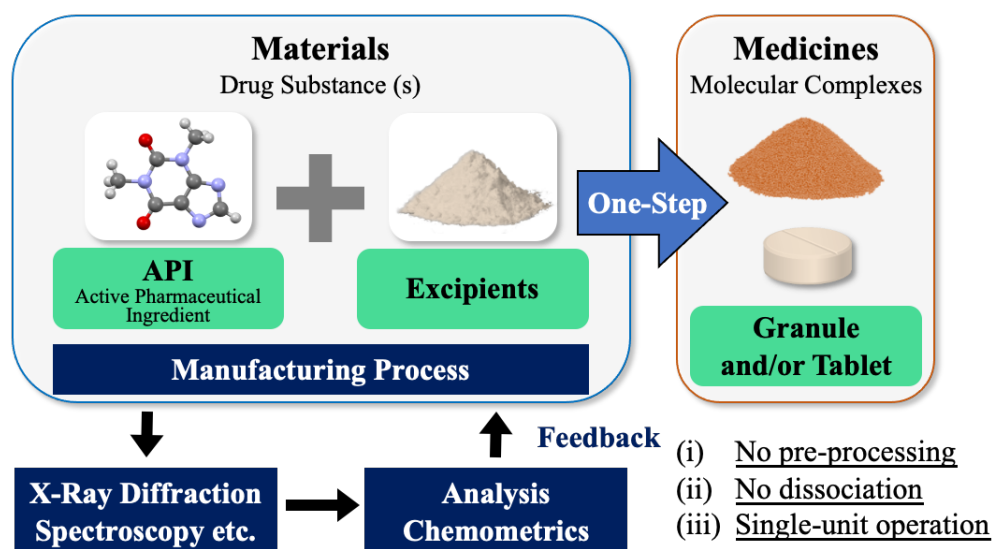
トリンのようなかご型分子内に封入した包接化合物 (inclusion complex; Figure 1e) などが一般的に用いられる手法である [14,15]. コアモルファス (coamorphous; Figure 1f) と呼ばれる技術も近年発展してきた [16]. コアモルファスは当量の定まった異なる化合物間の相互作用から構築され、非晶質状態として安定化した特殊な複合形態である.

ここで問題視されるのは分子複合体からなる製剤の工業的な製造プロセスである. 複合体の調製方法はいくつかあるが、一般的なものはラボにおける基礎評価には向く手法が多く、スケールアップの際には課題が残るのが現状である. 例えば、溶媒法 (slow evaporation) は現在最も利用されている方法のひとつで、溶媒に反応物を加え、溶解後に徐々に溶媒を揮発させることで複合体を得る [17]. または良溶媒に溶解させ、貧溶媒を添加して沈澱を形成させる [18]. スラリー法 (slurry method) では、反応物を溶媒中に分散させ、懸濁状態を継続させる. 溶媒に対して完全に溶解させる必要がなく、反応物の部分的な溶解と反応を繰り返すことで複合体を得る [19]. しかし上記の方法はいずれも多量の有機溶媒が必要になり、さらに数日から数ヶ月までの時間がかかることもある. 粉砕法 (neat grinding, liquid-assisted grinding) の場合は反応物をボールミル等で共に粉砕するのみの簡単な操作であり、“green chemistry”としても注目されているが、結晶核が残る可能性があり、安定性の低い製剤となる事例が多い [20–22]. 粉砕法は乾燥した状態、または溶媒を加えて行う場合がある. これらの小スケールに向いている方法とは異なり、工業的な観点から考えられた代表的な方法は噴霧乾燥法 (spray-drying) や加熱溶融混練法 (hot-melt extrusion) である. 噴霧乾燥法は溶媒に反応物を溶解し、高温で噴霧して乾燥することで複合体を得る [23]. 加熱融混練法は添加剤のガラス転移温度以上、薬物の融点以下で機械的に混練し、得られたペレットを粉砕する必要がある [24]. どちらも本来は非晶質製剤を調製するのに適した方法であったが、近年では結晶性複合体を得る方法としても注目されている [25]. 欠点としては、条件設定が複雑なこと、熱にセンシティブな原料には用いることができないこと、そして結晶性複合体を目的化合物とするときは一部非晶質化することで収率に影響を及ぼすことである. また、これらのような複合化のための特別な前処理が必要に

なることで、製剤設計に費やす時間やコストがかかるようになる。さらにその後の造粒や乾燥、打錠といった製剤化工程にて複合体の収率が低下し、予想される生物学的利用能よりも劣った特性を示すことがあり、これは溶媒や添加剤の付加や、温度や湿度、pHなどの環境変化に引き起こされることが多い [26–30]。このような性質の劣化は、医薬品としての有効性・安全性を担保する上で好ましくない。

## 当該研究の特色，着眼点，意義

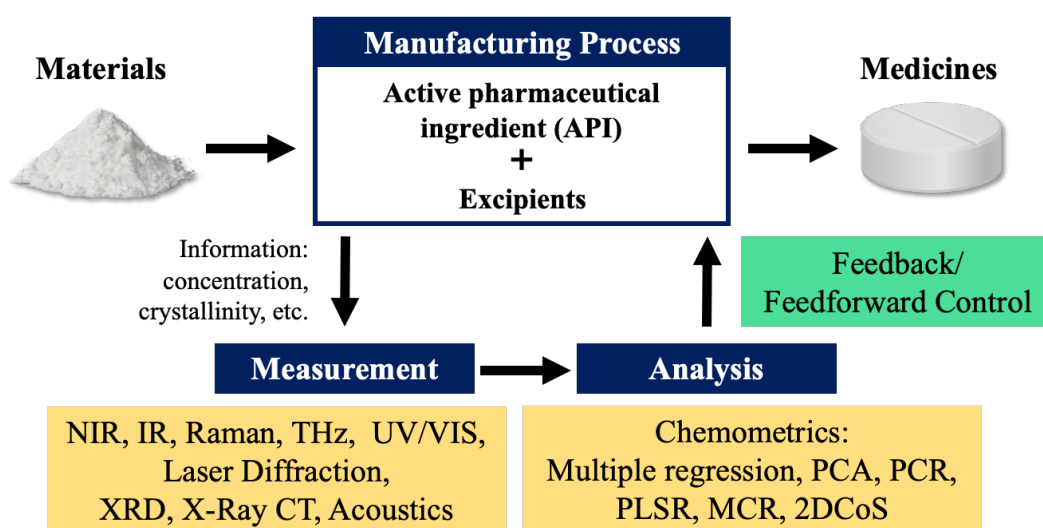
これらの背景を踏まえ、本論文では分子複合化と製剤化を同時に行う方法を試みた。先行研究では、上述のように複合製剤の製造条件によっては製造工程中に複合体の解離や非晶質化，原薬の再結晶化や結晶多形転移が起こるといった欠点が報告されている。対して本研究では発想を転換し，その製造プロセス中の原薬と添加剤との相互作用や反応過程の挙動を調査することで，機構に関わる因子を特定し，最終的に複合製剤を *in situ* 形成させることを目的としてい



**Scheme 2.** Attempted approach in the dissertation: *in situ* formulation and analysis of molecular complex during a pharmaceutical manufacturing process. (i)–(iii) are as explained in the manuscript, presenting advantages of this procedure.

る。Scheme 2 は本論文でのアプローチを図示しており、活性成分をその他添加剤と同時処理することで、ワンステップで顆粒や錠剤などの final product を得る。製造プロセス中に得られたサンプルや最終的な製剤を振動分光や粉末 X 線回折などの方法で分析し、プロセスにフィードバックする。そして複合体形成に至る因子や形成メカニズムについて議論し、得られた知見により方法論に工夫を加えることで、目的の達成を図る。ここでは処方や製造環境条件の相違に起因する形成メカニズムや複合体の収率あるいは物性変化についても検討する。本研究が完成すれば、(i) 複合化のための前処理が必要なく、(ii) プロセス中に複合化させることで収率低下の可能性を下げ、(iii) 現在業界で求められている単位操作が少なく統合された製造工程が実現する。このように複合体を医薬品製造プロセスにて形成させ、同時に顆粒や錠剤などの製剤設計を試みることは独創的であり、製薬分野に対して新たな発想を提案できる。

本研究は、近年の医薬品製造工程に規制導入され始めた Process Analytical Technology (PAT) の考え方を応用している (Scheme 3)。これは 2004 年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) が PAT の Framework を発出して以来、革新的な医薬品の開発、製造、品質管理の手法として注目されてい



**Scheme 3.** The announced framework of Process Analytical Technology (PAT) from the FDA guideline.

るシステムである [31]. その 5 年後には医薬品規制調和国際会議 (ICH) の指針 Q8 (R2) において, Real Time Release Testing (RTRT), Design Space, Quality by Design (QbD) などの概念が定義され, 目指すべき新しい医薬品製造の方向性が提唱された [32]. 低分子医薬品に限らずバイオ医薬品でも注目される連続生産 (従来のバッチ式からのパラダイムシフト) や, データサイエンスによる将来の医薬品製造を考える上で, PAT を活用したアプローチはベースとなる技術である. PAT Framework において最も重要な点は, PAT の利用により工程を理解し, 重要工程パラメータ (CPP) を制御することで変動する決定的要素 (CAs) を管理しながら, 重要品質特性 (CQA) を許容範囲内に保証する管理戦略を構築することである [33]. さらに振動分光や粉末 X 線回折などの測定により得られたプロセス中の連続データに対し, 統計学の一分野である計量化学的手法 (chemometrics) を適用することで定性的/定量的に解析することができる. つまりこの PAT システムを活用すれば, 本研究においてもより良いプロセスの理解と継続的な改善が可能となり, さらに人工知能 (Artificial Intelligence, AI) や Internet of Things (IoT) を利用した近未来的な製剤設計技術に応用できることになる. また, この解析法は製薬業界のみではなく, 食品や農業, さらに工業の分野でも応用できるため, その汎用性が期待される.

## 本論文の構成

第 1 章は湿式造粒中における共結晶化を試みた. 造粒は単一もしくは多成分からなる粉体原料を, 数十から数百  $\mu\text{m}$  程度の大きさの粒状物 (顆粒) に加工する操作である [34]. 中でも湿式造粒は原料を混合攪拌, 若しくは流動させながら溶媒 (結合液) を添加し, 顆粒を調製する方法である. 湿式造粒により調製した顆粒は含量均一性が確保しやすく, 粒度分布がシャープで流動性や圧縮成形性に優れるといった利点を有しており, 製薬産業でも広く使用されている. 第 1 節では, 湿式造粒のひとつである攪拌造粒中に indomethacin-saccharin からなる共結晶 (INDSAC) を形成させることを目指した. IND の結晶形は  $\gamma$  型,  $\alpha$  型, 非晶質型の 3 種類を用意し, 結合液は精製水またはエタノールとした.

造粒中に得られたラマンスペクトルは **chemometrics** として多変量スペクトル分離法 (**MCR-ALS**) により解析を行い、造粒時間を関数にした反応成分の濃度推移を算出した。またそれぞれに速度論的解析を行い、処方中原薬の熱力学的状態により変化する反応メカニズムについて調査した。

第1章の第2節は、結合液に溶解性の高分子を加えることで共結晶化が促進されるという仮説を立て、その種類や濃度が反応に及ぼす影響について調査した。前節と同様に、**INDSAC** 共結晶を目的化合物とし、さらに高分子添加剤の影響を調査するため **polyvinylpyrrolidone**, **hydroxypropyl cellulose**, および **polyethylene oxide** を処方に加えた。粉末 X 線回折に **MCR-ALS** を組み合わせた解析から、共結晶形成性を評価した。そして共結晶化を高分子添加剤が促進した理由について、得られた結果をもとに議論を行った。

共結晶の利点 (物性の改善) を最大限に活かすためにもプロセス中に完全に共結晶化させることが理想的であるが、一般的な湿式造粒法では難しい。従って第1章の第3節においては、共振音響混合機を用いた新規湿式造粒機構 (**Resonant Acoustic Wet Granulation, RAG**) を考案した。目的化合物は、前節までの方法では共結晶化が困難だった **theophylline-citric acid** の共結晶系とした。精製水あるいはエタノールを結合液として **RAG** 処理後、得られた試料の結晶転移や顆粒形態、錠剤の溶出性に及ぼす影響を比較した。

第2章では、固体分散体やコアモルファスなどの非晶質状態を利用した複合体とその製造法について研究を行った。非晶質は構造が規則的配列を持たず、分子がランダムに存在する点の特徴である。結晶よりエネルギー状態が高く熱力学的に不安定ではあるが、難溶性化合物に対する可溶化効果が期待できる [35,36]。さらに添加剤として含有される高分子の存在により、過飽和と相分離状態の安定化や保存安定性の改善に大きく寄与することも分かっている。第1節においては、噴霧乾燥とレイヤリング造粒を連続的に行う連続式直接顆粒化装置 (**Continuous-Spray Granulator, CTS-SGR**) を用いて固体分散体顆粒を調製した。溶解性の改善と薬物の高含有化が必要とされる **rebamipide** を主薬として選択し、アルカリ化剤と高分子基剤を含む溶解液から得られた試料についてキャラクターゼーションを実施した。

第2章の第2節は、最も効率の良い方法論とは粉体原料から直接錠剤を成形する際に複合化させる方法だと考え、射出成形法 (Injection Molding, IM) によりコアマルファスからなる錠剤をワンステップで得た。IM とは加熱溶融させた材料を金型内に注入して成形品を得る方法で、金型を自由に作製し、様々な剤形の設計や大量生産も可能となる。塩基性薬物として難溶性の loratadine (LOR), カウンター化合物として熱分析を用いたスクリーニングにより4種の有機酸 (citric acid, succinic acid, tartaric acid, and malic acid) を選定した。コアマルファスの分子状態については赤外分光とテラヘルツ分光により評価した。また粉末 X 線回折を使用して、40°C/75%RH の条件下における結晶化傾向を評価した。そして LOR-acid コアマルファスの形成と添加剤の添加による安定化メカニズムについて議論した。

このように本論文は、第1章では結晶性、第2章では非晶質性の複合体を扱った研究の全2章から構成され、物理化学的な視点から包括的なアプローチを行い得られた成果をまとめたものである。従来、そして最新の評価・解析技術を駆使することで得られた知見について最後に総括を行った。

## 第 1 章

### 湿式造粒中の共結晶形成に関する研究

## 1-1.

### 攪拌造粒中の indomethacin–saccharin 共結晶

#### 形成：薬物の結晶形の影響と速度論的解析

##### 1-1-1. 序論

医薬品の共結晶とは FDA のガイドラインにおいて、“... *crystalline materials composed of two or more different molecules, typically active pharmaceutical ingredient (API) and cocrystal formers (co-formers), in the same crystal lattice*” と定義されている [37]. FDA によると共結晶中の coformer は不揮発性で、揮発性の場合には溶媒和物に分類される。緒言でも述べているが、共結晶化により API の新たな “crystal form” を提供することができる [3,5]. 結晶工学に基づき、中性あるいはイオン化可能な官能基のどちらの場合でも形成できることが特徴である [38]. API が共結晶として市場に流通している製品としては、Entresto (valsartan–sacubitril) や Suglat (iproglifozin–L-proline), Steglatro (ertugliflozin–L-pyroglytamic acid), Mayzent (siponimod–fumaric acid) などがある [39,40].

物理化学的、機械的、生物薬剤学的特性など、製品化する上で適さない性質は共結晶の形成により改善できることが多く、これまでに様々な研究が行われてきた。吸収性は高いが難溶性を示す BCS クラス II に分類される 2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-4-carboxamide は、glutaric acid と共結晶を形成することで溶解性を改善し、さらにビーグル犬に経口投与したところ  $C_{max}$  や AUC の有意な上昇が確認された [41]. これは水溶性の glutaric acid が速やかに溶解することで結晶格子の崩壊を促し、API の高いぬれ性や溶解度の向上につながるためである。溶媒法にて調製された caffeine–methyl gallate 共結晶の場合には、結晶構造中にすべり面を有しているため塑性変形が可能となり、錠剤成形性の向上に至った [42]. また、スラリー法や熱分析、超臨界流体法などを用いたスクリーニングに関する研究も活発に行われている [10,43,44]. しかし緒言



で述べたように、その製造プロセスに関しては課題が残る。ここで共結晶製剤をワンステップで得ることができれば、従来の問題を解決し、さらに操作が減ることで、近年注目される連続生産に対応できる可能性がある。

緒言にて説明した PAT のツールとしては、振動分光のように対象に電磁波を照射して透過あるいは反射光を分光することでスペクトルを取得する方法や、粒子を横切るレーザー光を粒子表面で反射させてその反射持続時間と個数を計測し、粒度分布を得る方法などがある [45,46]。特にラマン分光法は、試料から散乱されるラマン散乱光を検出することで、その構造や結合、乱れなどの固体結晶格子変化を詳細に解析することができる [47]。一般的に光が物質に入射して分子と衝突するとその一部は散乱するが、この散乱光を波長毎に分けると入射光と同じ波長の成分（レイリー散乱）が最も強く検出され、それ以外がラマン散乱光となる。このときレイリー散乱光より短波長側に検出される成分をアンチストークスラマン散乱、長波長側に検出される成分をストークスラマン散乱と呼ぶ。分光された各波長の情報は波数に換算し、入射光の波数との差を横軸、強度を縦軸にとったものがラマンスペクトルとなる。実際にこのスペクトルからは化学結合の同定、結晶化度、結晶格子の歪みなどを読み解くことができ、さらに強度変化から相対的に濃度を計算することも可能となる。またラマン散乱光の強度は非常に微弱なため、十分な散乱光を発生させる高品質なレーザーなどの励起光源が必要になる。同じ振動分光である赤外、近赤外吸収との大きな違いは水に対する感度が低く、比較的シャープなピークを検出できる点である [48]。このように非破壊・非接触、かつオンラインで連続的に測定できるラマン分光法であれば、共結晶への転移過程の速度論的解析を行うことができる。

非ステロイド性消炎鎮痛薬である indomethacin (IND; drug) は BCS クラス II に分類され、saccharin (SAC; coformer) と共結晶を形成することで溶解性の改善とバイオアベイラビリティの向上が報告されている [11,49]。さらに、いずれも入手が比較的容易であり、他機関においても再現性の確認がしやすい。従って本節では、indomethacin-saccharin (INDSAC) 共結晶を目的化合物に設定し、すでに製薬業界で広く使用されている湿式攪拌造粒中での形成を試みた。仮説

として考えられるのは、処方中原薬の結晶形 (thermodynamic state) を変えたとき、その共結晶反応の挙動も変化することである。本研究の目的は、(i) 造粒プロセスにおける共結晶顆粒の *in situ* 形成を試みること、(ii) 原薬の状態による反応過程変化をモニターし、速度論的解析を行うことでメカニズムを明らかにすることである。

## 1-1-2. 実験方法

### 1-1-2-1. 試料

Indomethacin (IND) の  $\gamma$  型結晶は東京化成工業 (東京) から購入した。IND の準安定形である  $\alpha$  型結晶は、既報に基づき  $\gamma$  型 IND を溶媒法にて処理することで得られた [50]。IND 非晶質 (AMS) は 4°C の環境下にて 6 時間粉碎して調製した。Coformer である saccharin (SAC) は富士フィルム和光純薬 (大阪) から入手した。その他添加剤は、賦形剤として lactose monohydrate (Pharmatose 200M, DFE Pharma, Goch, Germany) および microcrystalline cellulose (Ceolus PH-102, 旭化成ケミカルズ, 東京), 結合剤として hydroxypropyl cellulose (HPC-L, 日本曹達, 東京) を用意した。造粒に用いる結合液は実生産を考慮し、一般的に用いられる精製水またはエタノールとした。

### 1-1-2-2. 湿式攪拌造粒

造粒にて使用した処方を Table 1 に示す。今回は SAC を含まない系をコントロール群とした (C1 および C2)。また R1-4 は IND と SAC をモル比として 1:1 を含む。秤量した粉体試料 (計 4.00 g) を 355  $\mu\text{m}$  のふるいで篩過し、微小規模攪拌造粒機 (55 mL) に入れた。造粒は Table 2 および Scheme 4 の条件で実施し、結合液を滴下しながらの練合を 10 分とその後の粉碎を 50 分で、合計 60 分を行った。結合液による滴下量の差はエタノールの揮発性を考慮したものである。また温度は  $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 、アジテーターは 500 rpm の速度に設定した。造粒後に 2 時間の真空乾燥工程 (60°C) を経て、顆粒を得た。

**Table 1.** Compositions of the controls (C1 and C2) and run samples (R1–4) which were granulated.

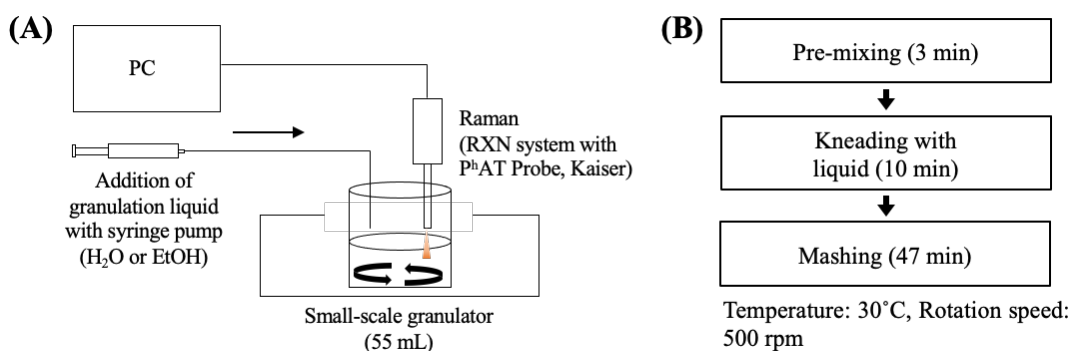
ID	IND <sup>a</sup> , % w/w	SAC <sup>b</sup> , % w/w	LAM <sup>c</sup> , % w/w	MCC <sup>d</sup> , % w/w	HPC <sup>e</sup> , % w/w	Total, % w/w
C1–2	33.0	0.0	43.5	18.5	5.0	100.0
R1–4	33.0	17.0	31.5	13.5	5.0	100.0

<sup>a</sup>Indomethacin. <sup>b</sup>Saccharin. <sup>c</sup>Lactose monohydrate. <sup>d</sup>Microcrystalline cellulose.

<sup>e</sup>Hydroxypropyl cellulose.

**Table 2.** Granulation conditions of controls (C1 and C2) and run samples (R1–4).

ID	Crystal Form of IND	Granulation Liquid	Rate, μL/min
C1	γ-form	water	60
C2	γ-form	ethanol	80
R1	γ-form	water	60
R2	γ-form	ethanol	80
R3	α-form	ethanol	80
R4	amorphous	ethanol	80



**Scheme 4.** Schematic diagram of (A) high-shear wet granulation with Raman spectroscopy and (B) process steps.

### 1-1-2-3. ラマン分光法

造粒工程中は、流動する粉体試料の表面においてラマンスペクトルのオンライン測定を行った。装置は Raman RXN1 analyzer, P<sup>h</sup>AT プローブ, および CCD 検出器から構成される P<sup>h</sup>AT system analyzer (Kaiser, Lansing, MI) を使用し、後方散乱測定を行った。レーザーは励起波長 785 nm, 出力 20 mW, 露光時間 20 秒, インターバル 40 秒の条件で照射した。

### 1-1-2-4. Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares (MCR-ALS)

取得したラマンスペクトルの解析には多変量解析用ソフトウェア Unscrambler X (CAMO software, Oslo, Norway) を使用した。まず Standard Normal Variate (SNV) とベースライン補正の前処理を行い、多変量スペクトル分離法と交互最小二乗法を組み合わせた方法 (MCR-ALS) で解析した。MCR では、実験により得られたデータ行列  $X(n \times k)$  を下記の式に従い分離する。

$$X = CS^T + E \quad (1)$$

$$\begin{pmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & \cdots & x_{nk} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_{11} & \cdots & c_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{n1} & \cdots & c_{nm} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s_{11} & \cdots & s_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ s_{m1} & \cdots & s_{mk} \end{pmatrix} + E \quad (2)$$

このとき、行列  $C(n \times m)$  は造粒時間 ( $n$  列) を関数にした  $m$  成分ごとの濃度推移、行列  $S^T(m \times k)$  は波数 ( $k$  行) を関数にした  $m$  成分ごとのラマンスペクトル、 $E$  は残差である。ALS は行列  $X$  に対して汎関数  $f(C, S)$  を最小にする行列解  $C, S$  を繰り返し探索する手法である。本法では純成分数を半経験的に決定させ、純成分のスペクトルデータが適切に得られれば、物理的な意味を持つ分離が可能として使われているケモメトリックスの 1 種である [51]。

### 1-1-2-5. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)

試料の XRD パターンは X 線粉末回折装置 (RINT-Ultima III, リガク, 東京)

により室温にて測定した。Cu Ka 源の放射エネルギーは 40 kv × 40 mA で操作した。測定範囲は 5–35°, ステップサイズは 0.02°の条件で、試料の X 並びに Y 軸方向に対して 15°/分の速度でスキャンした。

#### 1-1-2-6. 打錠と溶出試験

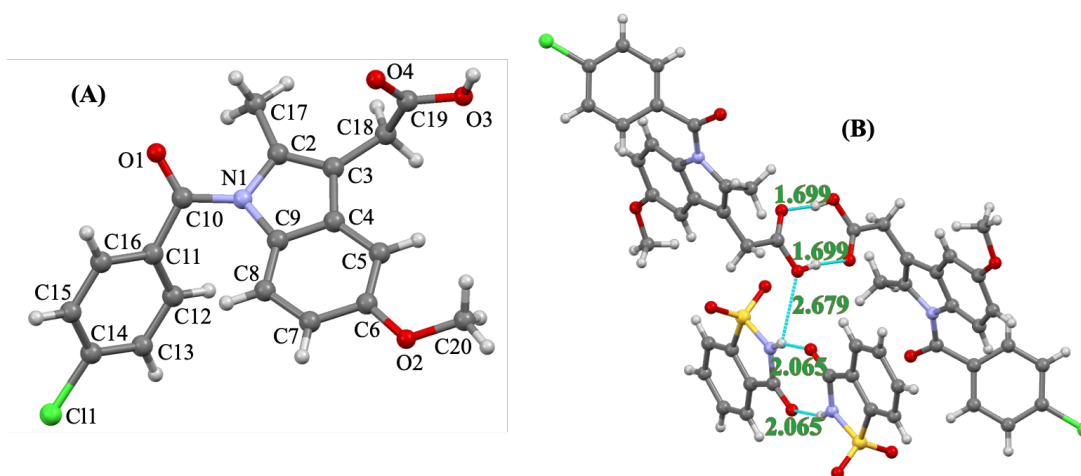
錠剤の溶出試験を実施するため、単発式打錠機 (Handtab-100, 市橋精機, 京都) を用いて、100 MPa の打錠圧で質量 200 mg, 直径 8 mm の平錠を得た。その後、溶出試験機 (DT-610, JASCO, 東京) により、試験液として日本薬局方に準拠した第 1 液 (pH 1.2; 37.5°C; 900 mL), パドル回転数 100 rpm, non-sink 条件下で溶出試験を行った。経時的にサンプリングされたアリコートについては、紫外可視分光光度計 (V-530, JASCO) の波長 320 nm にて IND 濃度を測定した。

### 1-1-3. 結果

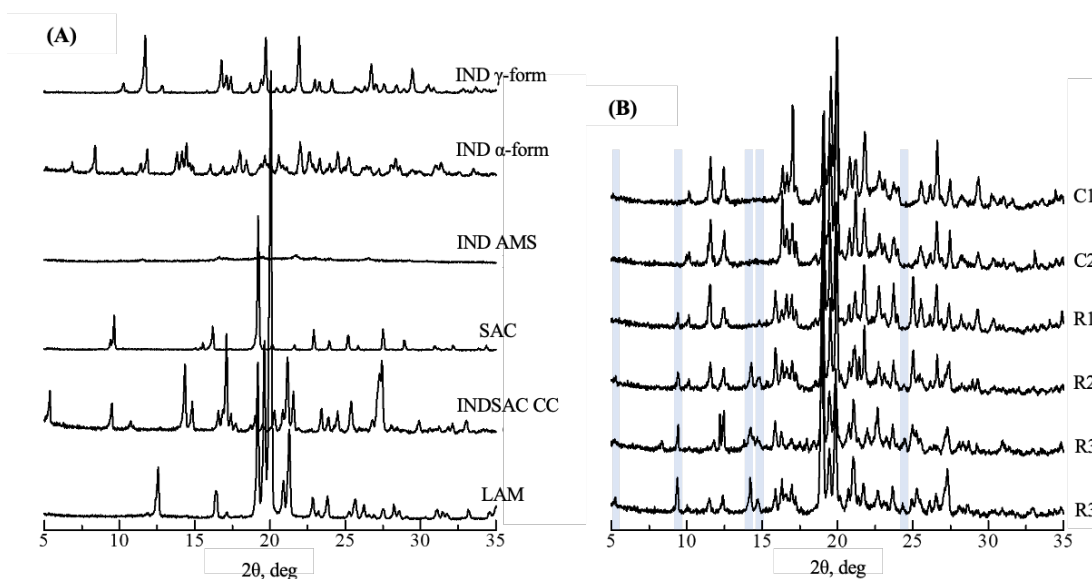
#### 1-1-3-1. 攪拌造粒による共結晶の形成と溶出試験

弱酸性薬物の indomethacin (IND; Figure 2A) は BCS クラス II に分類され、その溶解性改善が必要である。この溶解性に関する問題は、モル比として 1:1 の indomethacin–saccharin (INDSAC) 共結晶を形成することで改善可能であることがすでに報告されている [11,49]。今回は反応物である IND と SAC をエタノールに溶解させ、徐々に溶媒を揮発させることで INDSAC 共結晶を調製した。Figure 2B に示すこの共結晶の構造は Cambridge Structural Database にて公開されており (refcode: UFERED), 実験により得られた共結晶の XRD パターンは計算データと合致していた (Figure 3) [49]。その構造は IND 中のカルボン酸ダイマーが SAC のイミドダイマーから構築され、N–H…O 間の水素結合を形成することで安定化していることが分かった (1D hydrogen bonded network)。

Figure 3 に原料、溶媒法により得られた INDSAC 共結晶、並びに造粒により得られた顆粒の XRD パターンを示す。共結晶に特徴的なピークは 5.3, 9.5, 14.3, 14.8, および 24.5° 2θ であり、それぞれが(001), (011), (111), (01-2), および(1-21)面に対応していた。コントロール群 (C1 および C2) と精製水を用いた R1

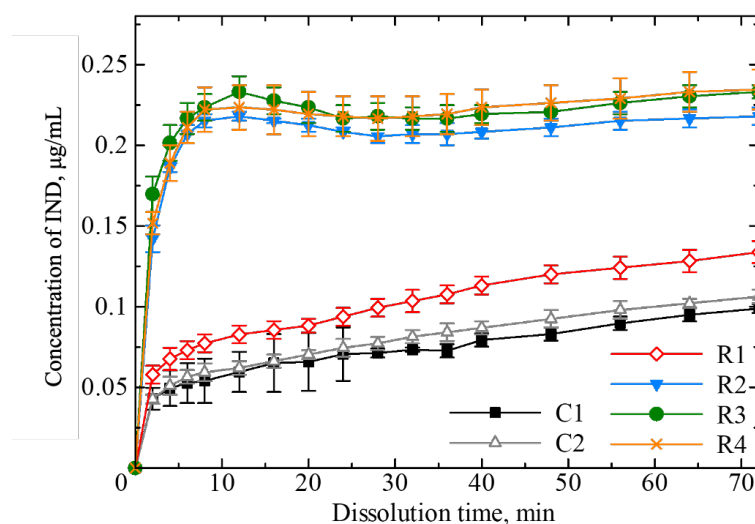


**Figure 2.** The crystalline structures of (A) IND with atom numbering and (B) INDSAC cocrystals (refcode: UFERED). The light blue broken lines and green values indicate the hydrogen bonding and distance in Å between two atoms, respectively.



**Figure 3.** XRD patterns of: (A) materials and reference INDSAC cocrystal (CC), and (B) dried samples after each granulation. The right blue areas show the characteristic peaks of the cocrystal at 5.3, 9.5, 14.3, 14.8, and 24.5° 2θ.

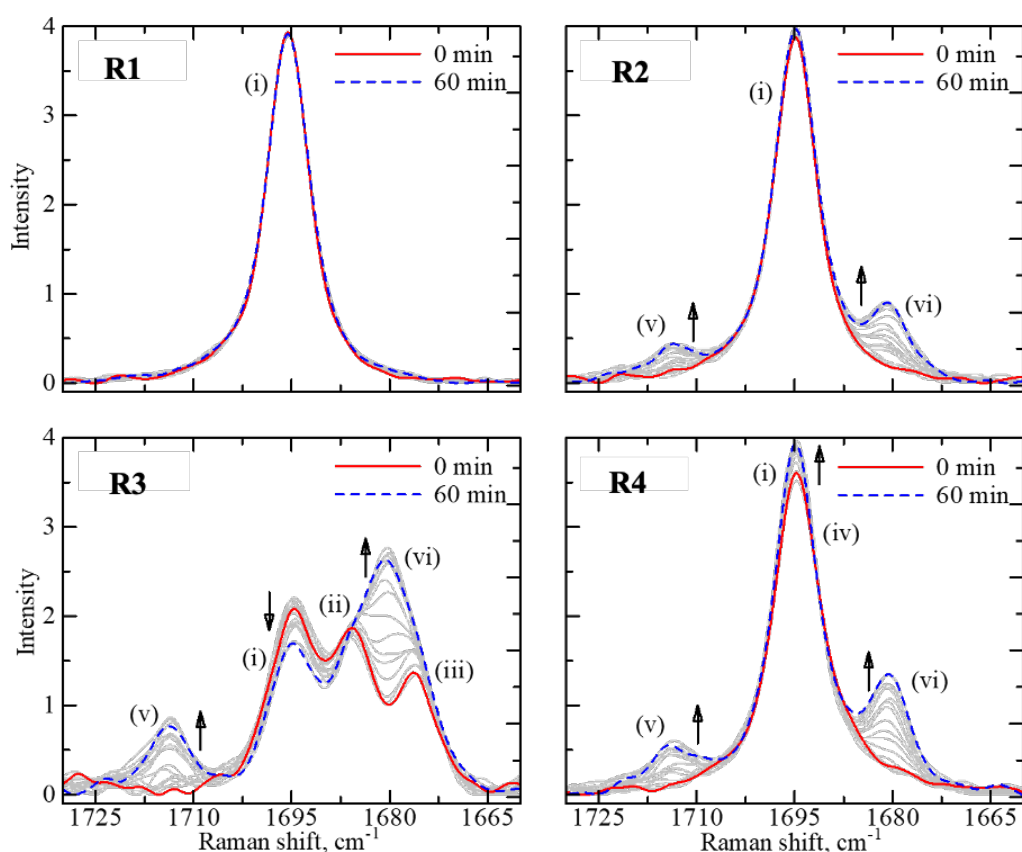
では出発原料のピークのみしか確認できず、反応が進行していないことが分かる。対して結合液にエタノールを使用した R2, R3, R4 では新たに共結晶のピークが確認され、これは反応の進行を示す。ただしいずれの場合も反応物の残留ピークが共存していたため、反応が不完全であることも分かった。また溶出試験を行った結果、共結晶を形成した R2, R3, および R4 では IND の溶出性が改善され、その濃度は開始 72 分時点で 0.23 mg/mL に到達し、これはコントロール群と比べて 2 倍以上の濃度である (Figure 4)。共結晶の形成していないはずの R1 でもわずかな改善が見られたが、これは処方に SAC を含んでいるため、溶出試験中に溶媒が IND と SAC 粒子表面に侵食し、両者が相互作用するためと考えられる。



**Figure 4.** Integrated dissolution profiles of tablet: C1 (dark rectangles), C2 (light gray triangles), R1 (red diamonds), R2 (light blue inverted triangles), R3 (green circles), and R4 (orange crosses).

### 1-1-3-2. 造粒中のラマンスペクトルの変化

造粒中の反応挙動について明らかにするため、ラマン分光法によるモニタリングを行った (Figure 5)。IND では、造粒前の R1 と R2 は  $\gamma$  型のベンゾイル基 C10=O1 伸縮振動 [(i)  $1696\text{ cm}^{-1}$ ]、R3 は  $\alpha$  型のベンゾイル基 C10=O1 伸縮振動 [(ii)  $1685\text{ cm}^{-1}$ ] およびカルボキシル基 C19=O4 伸縮振動 [(iii)  $1675\text{ cm}^{-1}$ ]、R4



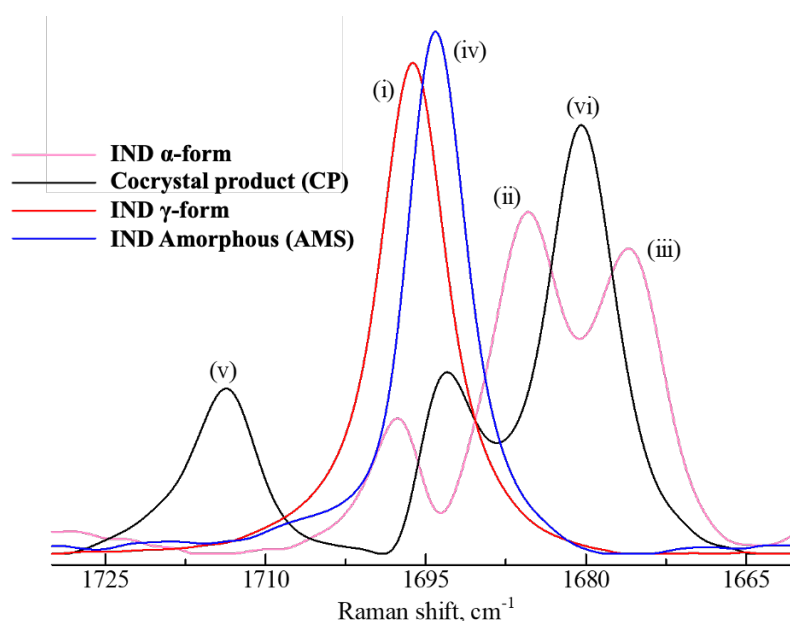
**Figure 5.** Raman spectra during the granulation process. Red solid line and blue dotted line indicate 0 min and 60 min in the process, respectively. The peaks at (i)–(vi) are as described in the text.

は非晶質型のベンゾイル基 C10=O1 伸縮振動 [(iv) 1694  $\text{cm}^{-1}$ ] に特徴的なピークを持ち、それぞれの処方中 IND に由来していた。XRD の結果と同様、造粒が進行してもコントロール群と R1 では特に変化が見られなかった。一方で、結合液にエタノールを使用した R2–R4 では INDSAC 共結晶のカルボン酸ダイマーにおける C=O 伸縮振動 [(v) 1713  $\text{cm}^{-1}$ ]、ベンゾイル基 C=O 伸縮振動 [(vi) 1680  $\text{cm}^{-1}$ ] に関するピークが上昇した。IND と SAC はいずれも水に対しては難溶だが、エタノールには溶解しやすい。結合液にエタノールを使用した場合は、IND と SAC の分子表面が溶解と共結晶反応を繰り返すことが考えられる。また R3 および R4 には処方に  $\gamma$  型 IND が含まれていないにも関わらず、 $\gamma$  型のピーク (i) も上昇していた。従って R2, R3, R4 ではそれぞれ造粒中における共結晶化の挙動が異なる可能性がある。詳細は次項で考察する。

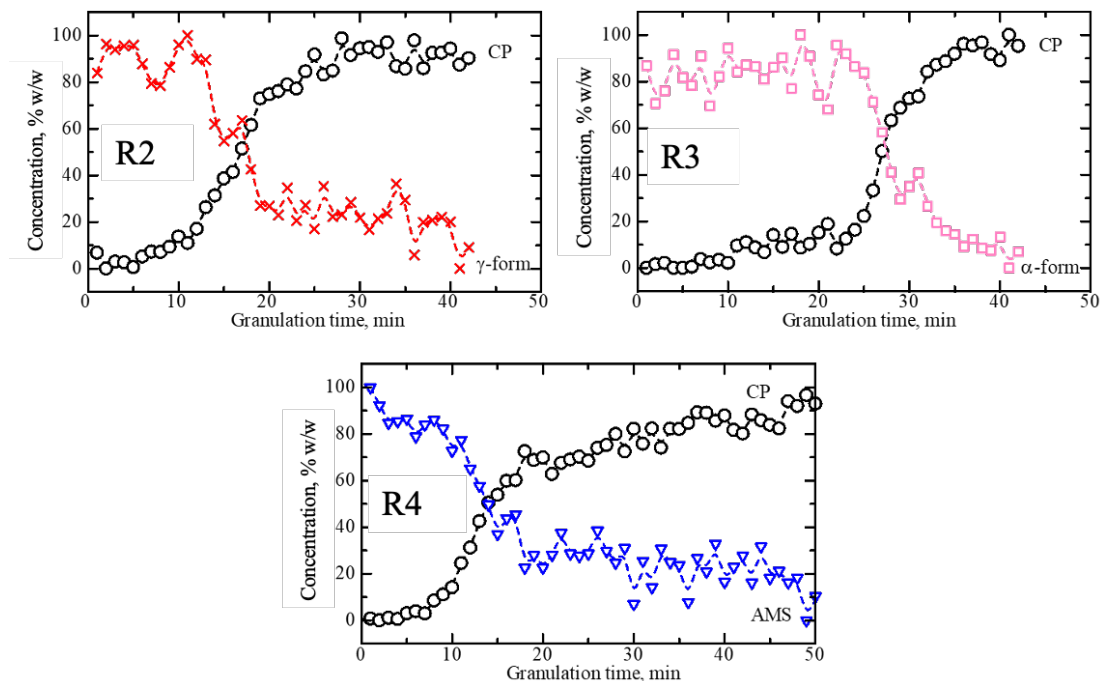


### 1-1-3-3. 多変量スペクトル分離法による解析

続いて MCR-ALS を用いて解析した結果を示す。Figure 6 は計算により分離された純成分のラマンスペクトルである。今回は想定される純成分が  $\gamma$  型、 $\alpha$  型、および AMS の IND に加え、INDSAC 共結晶の 4 種類だったので、成分数は事前に 4 と決定した。分離された結果を見ると、成分 1 が  $\alpha$  型 IND、成分 2 が INDSAC 共結晶、成分 3 が  $\gamma$  型 IND、および成分 4 が AMS の IND に関する特徴的なピーク (i)-(vi) を捉えており、適切なスペクトルデータが得られていることが分かる。この純成分データの濃度推移をプロットしたものが Figure 7 である。R2-R4 のいずれも造粒の進行に伴って共結晶濃度が上昇しており、反対に原料の濃度は減少していることが示された。共結晶形成過程は異なり、95%以上に到達する順は R4 < R3 < R2 になった。



**Figure 6.** Calculated component Raman spectra of the  $\alpha$ -form IND (component 1; light red), INDSAC cocrystal product (CP; component 2; black),  $\gamma$ -form IND (component 3; red), AMS IND (component 4; blue) by MCR-ALS.



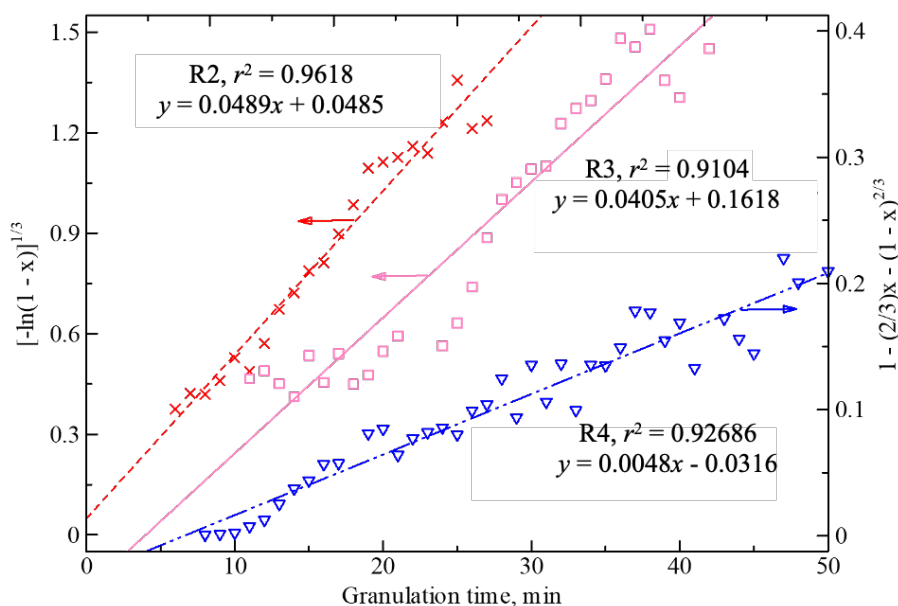
**Figure 7.** Concentrations of the IND  $\alpha$ -form (component 1; light red), INDSAC co-crystal product (CP; component 2; black), IND  $\gamma$ -form (component 3; red), IND AMS (component 4; blue) as a function of granulation time. The concentration of the reactants and the products was determined by MCR-ALS.

#### 1-1-4. 考察

前項において，R2，R3，およびR4では造粒中における共結晶化メカニズムがそれぞれ異なる可能性があることが分かった．造粒機を温度調節器により常に30°Cに制御していたため，ここでは共結晶の形成過程について等温速度論的解析を行い，結果について議論を行う．Figure 7に示した共結晶の濃度推移を反応モデル式へ供し，最小二乗法により適合性を確認した (Table 3)． $\gamma$ 型または $\alpha$ 型INDを用いたR2とR3は，核が3次元的にランダム形成・成長することを表すAvrami-Erofeev model (A3)と良い相関を示した (R2:  $r^2 = 0.962$ , R3:  $r^2 = 0.910$ ) [52]．対してAMSのINDを使用したR4は，3次元拡散律速モデルのGinstling-Brounshtein model (D4)に最良適合した (R4:  $r^2 = 0.929$ ) [52]．Figure 8はそれら結果をプロットしたもので，回帰直線の傾きは反応速度定数 ( $k$ )を示している．

**Table 3.** A  $r^2$  analysis of least-squares fitting results using various reaction models to describe isothermal cocrystallization kinetics in the wet granulation process. The value of  $x$  is the cocrystal concentration (fraction;  $x = 0.05 - 0.95$ ) from MCR-ALS shown in Figure 7.

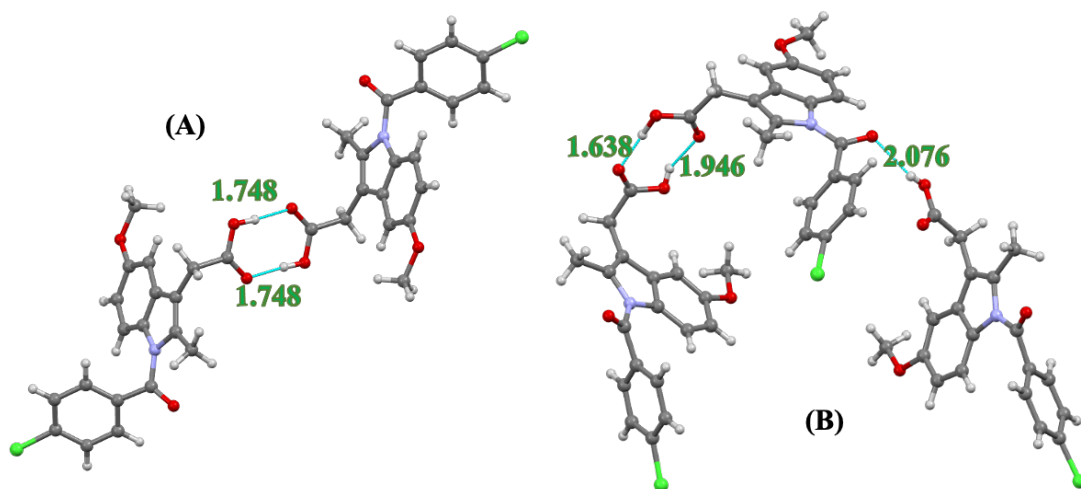
Model	Integral form $g(x) = kt$	$r^2$		
		R2	R3	R4
Nucleation models				
Power law (P2)	$x^{1/2}$	0.915	0.869	0.893
Power law (P3)	$x^{1/3}$	0.933	0.905	0.643
Power law (P4)	$x^{1/4}$	0.927	0.904	0.623
Avrami–Erofeev (A2)	$[-\ln(1 - x)]^{1/2}$	0.958	0.896	0.862
Avrami–Erofeev (A3)	$[-\ln(1 - x)]^{1/3}$	0.962	0.910	0.821
Prout–Tompkins (B1)	$\ln[x/(1 - x)] + C^x$	0.873	0.884	0.516
Geometrical contraction models				
Contracting area (R2)	$1 - (1 - x)^{1/2}$	0.945	0.888	0.874
Contracting volume (R3)	$1 - (1 - x)^{1/3}$	0.937	0.875	0.896
Diffusion models				
1-D diffusion (D1)	$x^2$	0.915	0.869	0.893
2-D diffusion (D2)	$[(1 - x)\ln(1 - x)] + x$	0.890	0.843	0.926
3-D diffusion–Jander (D3)	$[1 - (1 - x)^{1/3}]^2$	0.829	0.770	0.913
Ginstling–Brounshtein (D4)	$1 - (2/3)x - (1 - x)^{2/3}$	0.873	0.823	0.929
Reaction-order models				
Zero-order (F0/R1)	$x$	0.951	0.870	0.777
First-order (F1)	$-\ln(1 - x)$	0.907	0.828	0.917



**Figure 8.** Plots of  $g(x)$  vs granulation time for Avrami-Erofeev model (A3) of R2 and R3, Ginstling-Brounshtein model (D4) of R4. The value of  $x$  is the cocystal concentration (fraction;  $x = 0.05 - 0.95$ ) from MCR-ALS shown in Figure 7. The red crosses with dotted line, light red rectangles with solid line, and blue inverted triangles with broken line describe the curve fitting results of R2–R4, respectively.

R3 と R4 の処方中 IND はそれぞれ  $\alpha$  型と AMS だったが，ラマンスペクトルを見ると  $\gamma$  型のピーク (i) が造粒初期に上昇していた (Figure 5). さらに顆粒の XRD を測定すると，R3 と R4 には  $\gamma$  型結晶の(110)面，および(130)面によるピークが出現していることが分かった．これらの回折面はベンゾイル基と平行であり，安定形である  $\gamma$  型に転移する過程でベンゾイル基の回転によるゆらぎが固定されることが報告されている [53]. また Figures 2B,9A に示すように，INDSAC 共結晶と  $\gamma$  型 IND はいずれものカルボン酸ダイマー (IND-IND) から構成されている．これらのことから共結晶化は IND のカルボン酸ダイマーの形成から始まり，その後 SAC が水素結合することで INDSAC 共結晶の核形成につながることを示唆される．

R2 と R3 は同じ A3 モデルに適合したが，共結晶が 95% w/w 以上の収率に到達するのは  $\alpha$  型を用いた R3 の方が遅かった．準安定形である  $\alpha$  型は安定形  $\gamma$  型よりも溶解度が高い (solubility ratio;  $\alpha/\gamma$  1.1) [54]. それにも関わらず  $\alpha$  型の



**Figure 9.** The crystalline structure of (A) IND  $\gamma$ -form (refcode: INDMET03) and (B) IND  $\alpha$ -form (refcode: INDMET02). The light blue broken lines and green values indicate the hydrogen bonding and distance in Å between two atoms, respectively.

反応性がより低かったのは、 $\alpha$ 型は3つの分子から構成され、立体障害が生じているためであると考えられる (Figure 9B)。また、 $\alpha$ 型中のカルボン酸ダイマーの分子間距離は片方が 1.638 Å であり、 $\gamma$ 型よりも距離が短い。従って $\alpha$ 型は分子間力がより強く、それが反応に影響を及ぼしていることが推察される。

さらに下記の Scherrer 式を用いて、共結晶に特徴的な XRD の回折ピークにより顆粒中の結晶子径を算出した。

$$D_{hkl} = K\lambda / (B_{hkl} \cos \theta) \quad (3)$$

ここで $D_{hkl}$ は結晶子径、 $hkl$ はミラー指数、 $K$ は形状因子、 $\lambda$ は X 線波長、 $B$ は回折線の半値幅である [55]。算出された共結晶子径は、R2 は 36.3 nm, R3 は 55.6 nm, R4 は 102.6 nm であった。結晶化の速度論は核形成および結晶成長によって決まり、核が形成する確率は Gibbs 自由エネルギーの変化に対して指数関数的に変化することが知られている [56,57]。分子密度のゆらぎによりエンブリオ (幼核) は形成と消滅を繰り返すが、そのうち臨界核半径を超えたものは安定な結晶核として成長する。この核形成理論はボルツマン分布をとるた

め、臨界核半径が小さい時は多くのエンブリオと核が出現することになる。つまり核が3次元ランダム形成と成長をするA3モデルに従うR2とR3では、結晶核が多く形成され比較的小さい結晶が顆粒中に存在する。対して低密度で熱力学的に不安定なAMSのINDを使用したR4では、少ない核が3次元拡散(D4モデル)により大きな結晶へと成長していることが分かった。

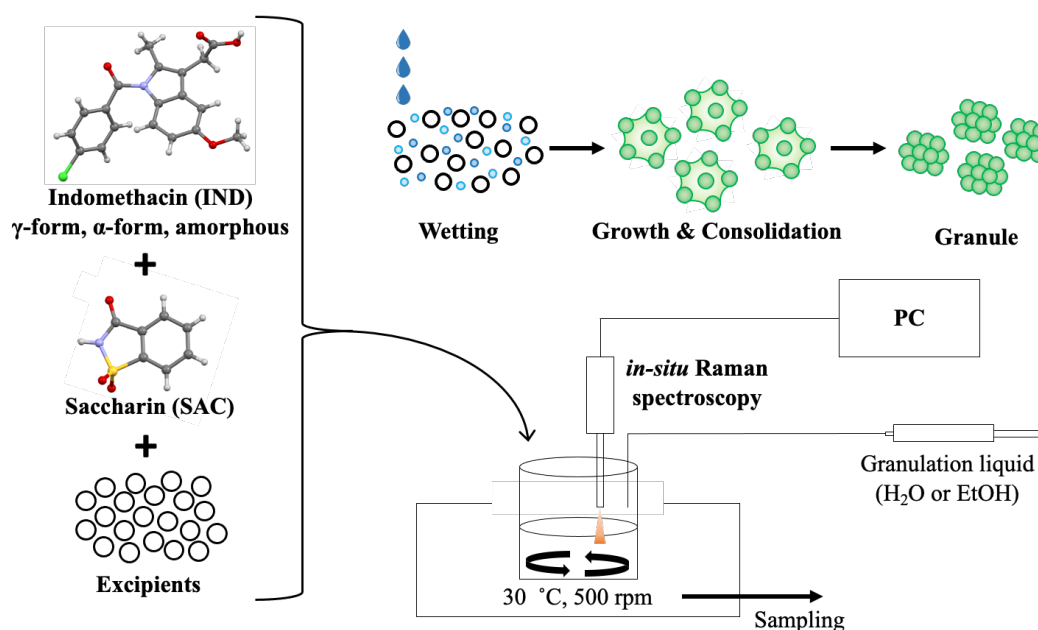
本造粒法では、反応物の粒子表面と結合液と接触することで溶解と共結晶反応が進行する。これは溶媒を加えて行う共粉碎法による共結晶反応(liquid-assisted grinding cocrystallization)におけるメカニズムと類似している[58]。Figures 3,5の結果から結合液としての精製水は共結晶化を促進しないことが分かったが、これは共結晶形成のための律速因子のひとつが反応物の結合液への溶解率であるためである[59,60]。ここで留意すべきは、共結晶化は水の存在により妨げられるわけではないということで、多量の溶媒を使用できれば反応が進行する可能性もある[61,62]。しかし、湿式造粒の場合は溶媒量を増やすことで共結晶反応を促進させることができるが、過造粒を引き起こす原因にもなることにも合わせて注意が必要である[63]。そのため本実験においても造粒終点においても出発原料が残り、“完全”な共結晶化の実現は難しかった(Figures 3,5)。また、反応率は使用する溶媒によって異なるため、本法においても様々な溶媒を用いた予備実験が有効だと考えられる[49,64]。しかし、造粒の場合ではできる限りグリーンケミカルを使うことが理想であるため、今回は精製水とエタノールのみが用いられた。

### 1-1-5. 結論

第1章の第1節では、湿式攪拌造粒中に難溶性薬物である indomethacin (IND) と saccharin (SAC) の共結晶化を試み、ラマン分光法を用いて処方中薬物の結晶形が反応に及ぼす影響について調査した(Scheme 5)。実験では造粒に使用する結合液をエタノールにすることで、その接触面にて反応物である IND と SAC が溶解・反応し、共結晶顆粒の形成に至ることが分かった。さらに処方に含まれる IND の熱力学的状態により、結晶化メカニズムが異なることが明

らかとなった。ラマン分光法と chemometrics を組み合わせた反応速度論的解析は、反応成分の濃度変化をリアルタイムで示し、反応機構と反応経路の理解を深めることができる。また開始から終点までの連続的なデータを使用することは、より少ない実験回数で解析を実施できることになる。

ただし本法における limitation として、共結晶の収率は共結晶成分 (反応物) の溶解率に依存し、難水溶性化合物や限られた量の結合液を用いた際には反応が進行しにくいことが明らかとなった。得られた顆粒からなる錠剤では溶解性の改善が認められたが、造粒中の反応を完全として共結晶の利点を最大限に活かすには、新しいアイデアが必要となる。この課題に対する解決は第 1 章の第 2 節および第 3 節で述べる。



**Scheme 5.** Schematic representation of the research work in Chapter 1-1.

## 1-2.

### 攪拌造粒中の indomethacin-saccharin 共結晶

#### 形成：高分子添加剤の役割

##### 1-2-1. 序論

第1章の第1節では、造粒プロセスにおける難溶性化合物からなる共結晶顆粒の形成を試みたが、過造粒を防ぐために限られた量の結合液を用いた際は反応が進行しにくく、収率について課題が残った。共結晶化の利点である物性の向上を最大限に活かすためにも、共結晶反応は工程中に完了すべきである。反応物が結合液に対して非常に溶けやすい場合は完全な共結晶を得ることができ、これは結合液に精製水を使用した piracetam-L-tartaric acid 共結晶顆粒の形成にて検証されている [61]。対して難溶性の dapsone を使用した場合は、dapsone-caffeine 共結晶反応が進行しにくかったが、そこで原料のスラリー化を行い、流動層造粒中にそのスラリーを流動するその他添加剤へ直接噴霧することで反応を促進させた事例がある [62]。しかし、この方法論は得られる試料が非晶質化する噴霧乾燥法 (spray-drying) に似ているため、結果として一部非晶質化した結晶化度の低い顆粒が調製された。不安定な非晶質状態は製品としての安定性に悪影響を及ぼすことになる [65]。また、上述したように湿式造粒では少量の溶媒 (結合液) しか使用できないため、この方法だとスラリーの量が制限されることにより最終製品中の薬物含有量が低下する恐れがある。従って、原料 (反応物) が難溶性であり、造粒工程の結合液に対して部分的にしか溶けない場合でも共結晶化を促進させる別なアプローチが必要だと考える。

共結晶からなる製剤では、その他添加剤の存在がその物性や相互作用に影響を与えることがある [27-29]。また、いくつかの先行研究では製造工程中における添加剤の付加により共結晶形成が促進されたといった報告もある。例えば、詳細なメカニズムについては明らかになっていないが、共粉碎工程に高分子添



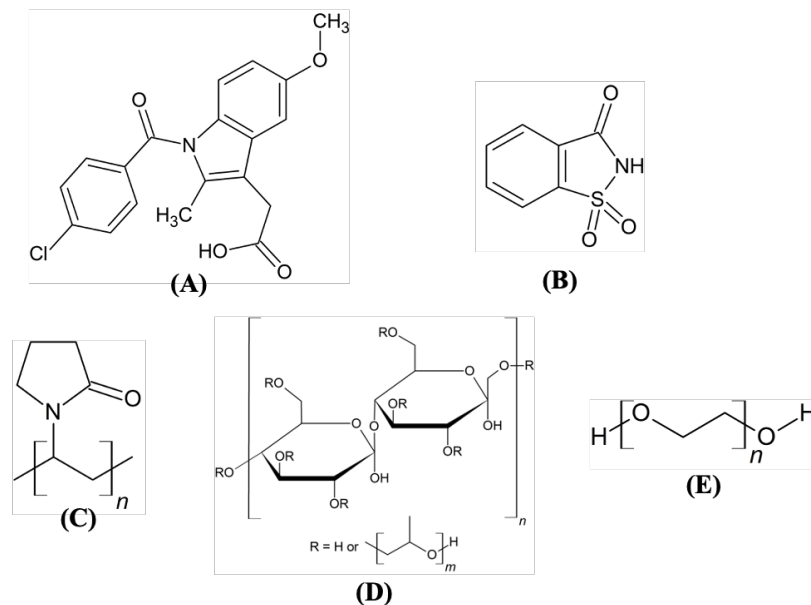
加剤を加えると caffeine-citric acid 共結晶や caffeine-glutaric acid 共結晶の優れた形成性が確認された (polymer-assisted grinding) [66,67]. 加熱溶融混練法では, polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer (Soluplus) の添加により ibuprofen-nicotinamide 共結晶化温度を下げることで報告された [68]. また混練中に可塑剤として加えた xylitol が媒体となり, ibuprofen-nicotinamide 共結晶の形成に至ることがある [69,70]. 共結晶成分との相互作用やその反応メカニズムに関わる添加剤の役割を理解することは, 合理的な原料の選択をする上で非常に重要である [28,29].

そこで本節では, 結合液に溶解する高分子を処方に加えることで共結晶化が促進されると考え, その種類や濃度が反応に及ぼす影響について調査した. 前節同様, 難溶性化合物である indomethacin (IND) と saccharin (SAC) から構成される INDSAC 共結晶を目的化合物とした. 今回は高分子添加剤の影響を調査するため polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl cellulose (HPC), および polyethylene oxide (PEO) を処方に加え, 攪拌造粒を実施した. 目的は, (i) 攪拌造粒中の共結晶形成におけるポリマーの影響を調査すること, (ii) 共結晶形成を促進するポリマーの役割について, そのメカニズムを解明することである.

## 1-2-2. 実験方法

### 1-2-2-1. 試料

Indomethacin の  $\gamma$  型結晶 (IND; Figure 10A) は前節と同じものを使用した. Saccharin (SAC; Figure 10B) は Sigma-Aldrich (MO) から購入した. INDSAC 共結晶の標準品は前節と同じ方法で調製した. 造粒に用いる結合液は前節の結果を受け, エタノールを選んだ. エタノールに対して溶解性のポリマーとして, polyvinylpyrrolidone (PVP; Figure 10C), hydroxypropyl cellulose (HPC; Figure 10D), および polyethylene oxide (PEO; Figure 10E) をそれぞれ BASF (Ludwigshafen, Germany), 日本曹達 (東京), および Sigma-Aldrich から得た. エタノールに非溶解性の microcrystalline cellulose (MCC, DFE Pharma, Goch, Germany) は賦形剤とした.



**Figure 10.** Chemical structures of (A) indomethacin (IND), (B) saccharin (SAC), (C) polyvinylpyrrolidone (PVP), (D) hydroxypropyl cellulose (HPC), and (E) polyethylene oxide (PEO).

### 1-2-2-2. 湿式攪拌造粒

すべての原料は事前に 500  $\mu\text{m}$  のふるいで篩過した。当モルの IND と SAC、種結晶、12.5 から 50.0% w/w の濃度範囲の高分子添加剤 (Table 4; 計 4.00 g) の粉体試料を微小規模攪拌造粒機 (125 mL) に入れ、攪拌子 ( $\phi$  40.0 mm) と 2 g のジルコニアビーズ ( $\phi$  2.0 mm) と共に予備混合を 5 分行った (Scheme 6)。その後、エタノールを滴下しながら練合 10 分とその後の粉砕 20 分を 6 回繰り返す、合計 180 分の造粒を行った。180 分の造粒工程は一般的なものではないが、今回は共結晶反応を促進させるためにこのような処理を行っている。温度は 60°C、攪拌は 500 rpm の速度に設定した。造粒後はバイアル瓶に入れて室温で保管した。

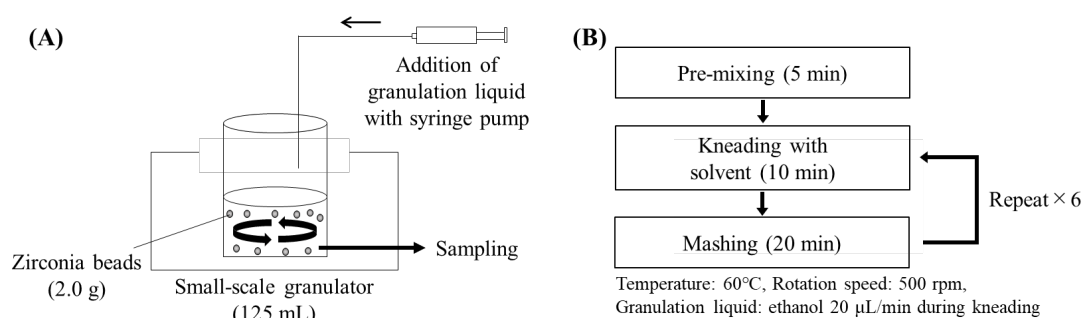
### 1-2-2-3. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)

試料の XRD パターンは X 線粉末回折装置 (D8 ADVANCE, Bruker, WI) により室温にて測定された。Cu Ka 源の放射エネルギーは 40 kv  $\times$  40 mA で操作した。条件は範囲が 5–30°, ステップサイズが 0.02°, 照射時間が 0.5 s とした。

**Table 4.** Compositions of the controls (C1 and C2) and run samples (R1, R2, and R3) which were granulated.

ID	IND, % w/w	SAC, % w/w	Seed <sup>a</sup> , % w/w	Polymer <sup>b</sup> , % w/w	MCC, % w/w	Total, % w/w
C1	65.5	33.5	1.0	0.0	0.0	100.0
C2	32.8	16.8	0.5	0.0	50.0	100.0
R1	32.8	16.8	0.5	12.5	37.5	100.0
R2	32.8	16.8	0.5	25.0	25.0	100.0
R3	32.8	16.8	0.5	50.0	0.0	100.0

<sup>a</sup>seed crystals of INDSAC cocrystal. <sup>b</sup>PVP, HPC, or PEO; granules were prepared using each of these polymers; total of 9 run samples.



**Scheme 6.** Schematic diagram of (A) high-shear wet granulation system and (B) process steps.

#### 1-2-2-4. 2次元検出器による X 線回折 (Two-Dimensional XRD, 2D-XRD)

マイクロビームと 2 次元検出器を備えた XRD 装置 (D8 DISCOVER, Bruker, WI) により, 室温にて 300 秒間の測定を行った. Cu Ka 源の放射エネルギーは 45 kv × 40 mA で, 0.8 mm のコリメーターを使用した. 入射角は 10°とし, 測定角度範囲が 5–35°になるように area detector を 20°に設定した. 一般的な XRD ではシンチレーション計数管に代表される 0 次元検出器が用いられるが, 2D-XRD の 2 次元検出器であれば Debye–Scherrer ring に沿って回折した X 線を area

detector により検出する。そして得られた 2 次元画像を扇形積分することで、 $2\theta$  の関数として 1 次元パターンを得た。

#### **1-2-2-5. Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares (MCR-ALS)**

得られた XRD パターンは、「第 1 章 1-1-2-4. Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares (MCR-ALS)」と同じく MCR-ALS 法で解析処理を行った。XRD パターンの前処理として、Unscrambler X を使用して Multiplicative Scatter Correction (MSC) によりベースラインを補正した。PEO のみに特徴的なピークがある  $18.0\text{--}19.9$  および  $22.2\text{--}24.2^\circ 2\theta$  の測定範囲は計算に支障をきたすので取り除かれた。

#### **1-2-2-6. フーリエ変換赤外分光法 (Fourier Transform-Infrared Spectroscopy, FT-IR)**

IR スペクトルは VERTEX 80 (Bruker, WI) を用いて全反射測定法 (Attenuated Total Reflection, ATR) により取得した。積算回数 64 回、分解能  $2\text{ cm}^{-1}$ 、測定範囲  $2000\text{--}700\text{ cm}^{-1}$  の条件で測定を実施した。測定されたスペクトルは Unscrambler X により、ATR 補正と 2 次微分処理 (Savitzky-Golay algorithm; 21 point) を行った。

#### **1-2-2-7. 顆粒形態の評価方法**

走査型電子顕微鏡 (SEM, JSM-6500F, JOEL, 東京) により顆粒表面と外観観察を行った。加速電圧は  $1.0\text{ kV}$ 、倍率は 300 倍、作動距離は  $10.0\text{ mm}$  に設定した。また、約  $0.2\text{ g}$  の試料を  $20\text{ mL}$  の Isopar G (isoparaffin 溶剤) 中に分散させ、レーザー回折式粒度分布測定装置 (Bluewave, Microtrac, PA) により顆粒サイズを測定した。解析は Fraunhofer 回折と Mie 散乱理論に基づき行われ、質量基準の median 径 ( $d_{50}$ ) を算出した。さらにメスシリンダー ( $25\text{ mL}$ ) を用いたタッピング試験により、かさ密度 ( $\rho_A$ ) およびタップ密度 ( $\rho_T$ ) を測定し、流動性の指標である Hausner ratio (HR) および Carr index (CI) を次の式から算出した。

$$HR = \frac{\rho_T}{\rho_A} \quad (4)$$

$$CI = 100 \left( 1 - \frac{\rho_A}{\rho_T} \right) \quad (5)$$

#### 1-2-2-8. 溶出試験

500  $\mu\text{m}$  のふるいで篩過した 100 mg (IND equivalent) の試料を 900 mL の日本薬局方に準拠した第 1 液 (pH 1.2; 37.0°C) に分散させ, Varian 705-DS (Agilent, CA) により溶出試験を実施した (100 rpm; non-sink condition). 経時的にサンプリングされたアリコートは, 紫外可視分光光度計 (Varian Cary 100 bio UV/Vis, Agilent, CA) の波長 280 nm にて IND の濃度を測定した.

### 1-2-3. 結果

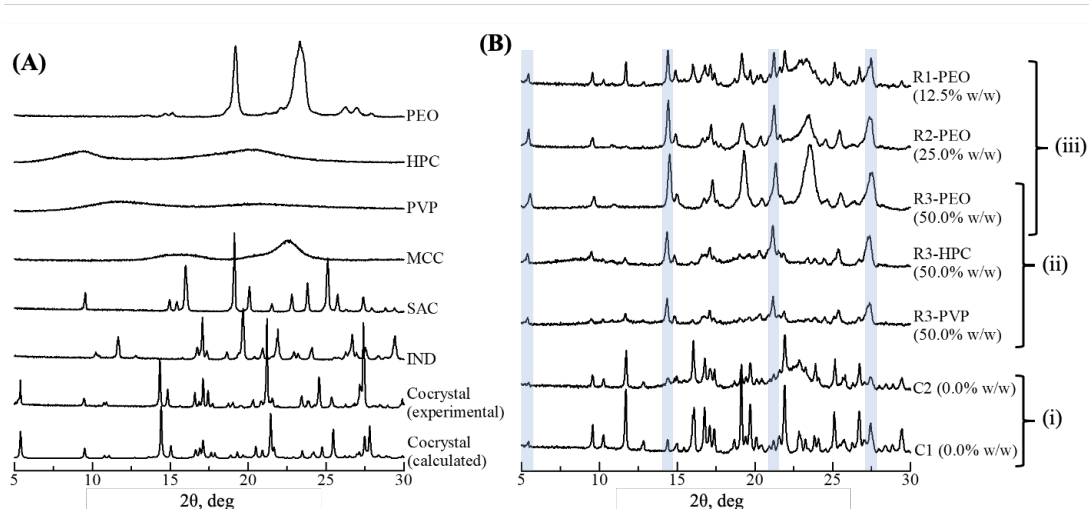
#### 1-2-3-1. 共結晶転移過程のモニタリング

序論にて言及したように, 本研究の目標は, 攪拌造粒プロセス中に共結晶を形成させるために API (indomethacin, IND) を coformer (saccharin, SAC) と相互作用させることである. 前節では結合液として精製水を使用して造粒を試みたが, IND と SAC はいずれも精製水にほとんど溶けないため, 共結晶の形成には至らなかった. 精製水の代わりにエタノールを使用した際は反応が進行したが, それでも大部分が未反応であることが確認された. 従って, 本節では共結晶化をさらに促進する高分子添加剤を特定し, そのメカニズムについて考察を行う. そのため湿式造粒において使用実績があり, エタノール (結合液) に対して溶解性の高分子である polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl cellulose (HPC), および polyethylene oxide (PEO) が選択された [71].

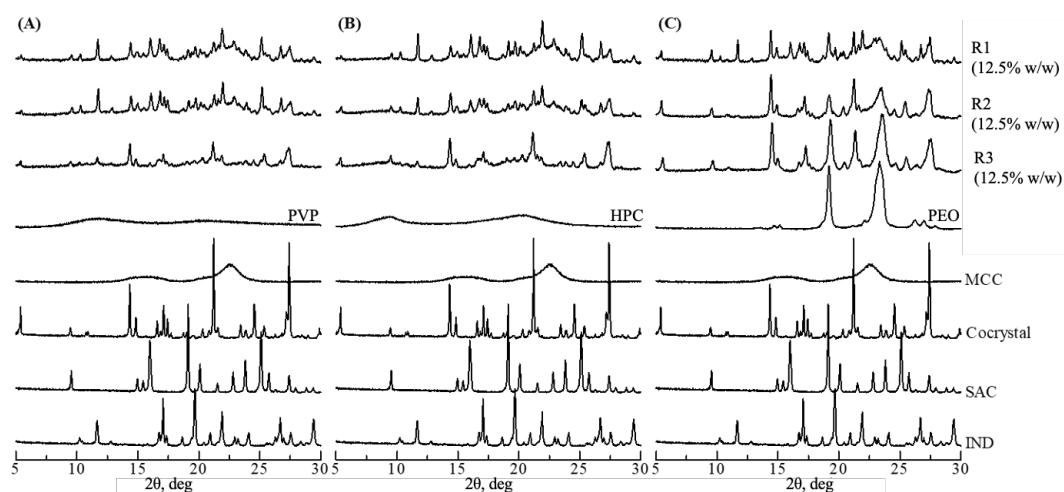
湿式造粒中の共結晶化におけるポリマー添加の効果を確認するため, 共結晶成分 (IND および SAC) のみから構成されるコントロール 1 (C1) と, そこに賦形剤である microcrystalline cellulose (MCC) を加えたコントロール 2 (C2) を用意した (組成は Table 4 に記載). 造粒後, コントロール群はいずれも共結晶形

成に関する 5.4, 14.4, 21.2, および  $27.4^{\circ} 2\theta$  のピークが XRD パターン中に見られた (Figure 11). しかし, 共結晶成分の  $\gamma$  型 IND に帰属される 11.6, 21.9, および  $29.4^{\circ} 2\theta$  のピークや, SAC に関する 16.0, 20.1, および  $25.1^{\circ} 2\theta$  のピークも合わせて存在していた. これは前節のエタノール使用時の結果に非常に似ている. C1 と C2 を比較すると, 共結晶は両者の場合も同等の収率 ( $<15\% \text{ w/w}$ ) で, これにより反応が不完全であることが分かる. さらに MCC はエタノールに対し不溶性であるがゆえ, 共結晶形成に影響を与えないことも明らかとなった.

異なる 3 種類の可溶性ポリマー (PVP, HPC, および PEO) は, 共結晶形成を促進するそれらの役割を明らかにするため比較検討した. 顆粒は 12.5, 25.0, 50% w/w のポリマー濃度でそれぞれ調製した (Table 4). 本検討では IND, SAC, および種結晶の含量は一定とし, MCC とそれぞれの可溶性ポリマー (PVP, HPC, および PEO) 濃度を変化させた. 種結晶は共結晶の成長を促すため, MCC は反応に影響を及ぼさない賦形剤としての理由で添加されている. 結果は Figures 11,12 に示すように, 共結晶成分が可溶性ポリマーと同時処理された際, 造粒終点にて共結晶に関するピークの顕著な増大が確認された. いずれもコントロールより高収率の共結晶が得られたことを示し, さらにその形成性は使用されたポリマーの種類と濃度により異なっていることが分かる. 特に R3-PEO では IND のピーク ( $11.6^{\circ} 2\theta$ ) が完全に消失し, ほぼ完全な共結晶化が推察される. 造粒工程中, 試料は 15 分ごとにサンプリングされ, XRD による測定が行われた. すべての測定データ ( $n = 429$ ) は 1 枚のデータシートに統合され, その後 MCR-ALS 処理により 2 種類の純成分に分離することができた (Figure 13). 分離の結果, 成分 1 が INDSAC 共結晶, 成分 2 が IND と SAC の物理混合に関するすべての特徴的なピークを捉えており, 適切なデータが得られていると考えられる. これにより, 前節同様に出発原料の消失と共結晶の形成について定量的に算出することができる. 造粒終点 (180 分時点) において, コントロール群の C1 および C2 では共結晶の収率がそれぞれ  $13.4 \pm 0.9$  および  $12.9 \pm 0.4\% \text{ w/w}$  であった (Figure 14). いずれも反応挙動は非常に似ており, 緩やかに反応

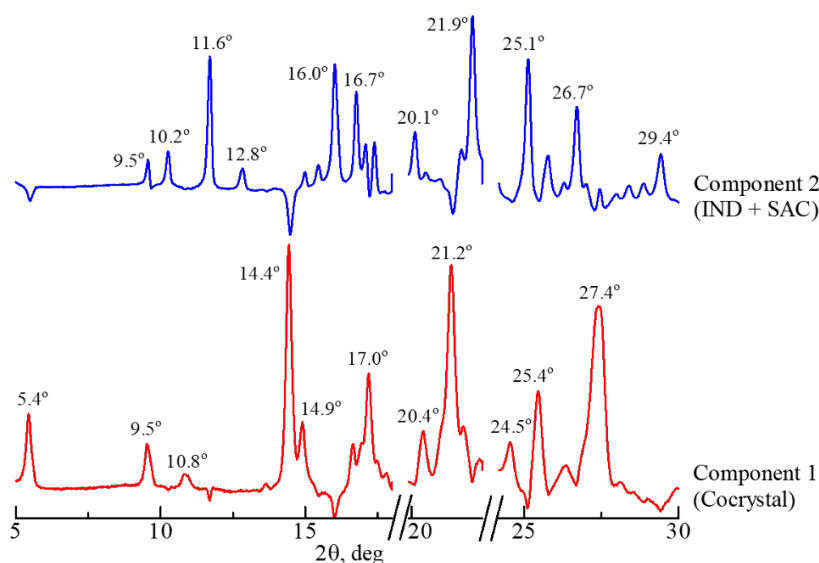


**Figure 11.** (A) Overlay of powder XRD patterns of the experimental and calculated (from Cambridge Structural Database) INDSAC coCrystal, IND, SAC, and the polymers. (B) The patterns of dried granules at the final point of the granulation: (i) controls (C1 and C2), (ii) with PVP, HPC, and PEO as the granulating agent (R3-PVP, R3-HPC, and R3-PEO) and (iii) containing different concentrations of PEO (R1-PEO, R2-PEO, and R3-PEO). The compositions are shown in Table 4. The soluble polymer concentration is given in parenthesis. The right blue areas show the characteristic peaks of the coCrystal at 5.4, 14.4, 21.2, 27.4° 2 $\theta$ .



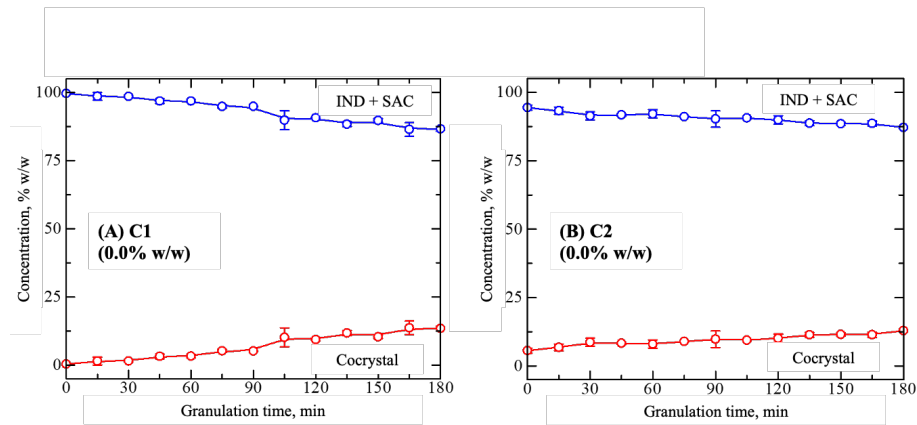
**Figure 12.** Summarized of powder XRD patterns of materials and dried granules containing (A) PVP, (B) HPC, and (C) PEO at the final point of the granulation.

が進行していた。コントロール群と比較すると、3種類の可溶性ポリマーを加えることで反応性が著しく向上した。最も高濃度のポリマー (50% w/w) が添加された際、R3-PVP, R3-HPC, および R3-PEO において共結晶の濃度はそれぞれ  $53.2 \pm 0.2$ ,  $64.8 \pm 0.7$ , および  $96.1 \pm 1.3\%$  w/w に到達した (Figure 15)。特に PEO 使用時には 45 分時点までは速やかに反応し、約 120 分時点でほぼ共結晶化が完了している (Figure 15C)。また、PEO が 12.5 および 25.0% w/w 含まれている場合は、造粒終点にて  $33.9 \pm 0.2$  および  $84.4 \pm 0.2\%$  w/w の収率であった (Figure 16)。その他の結果は Figure 17 の通りであった。結果をまとめると、共結晶反応は結合液に可溶性のポリマーを加えることで促進され、その形成性は高分子の種類 (PVP < HPC < PEO) と濃度 ( $12.5 < 25.0 < 50.0\%$  w/w) に依存することが明らかとなった。

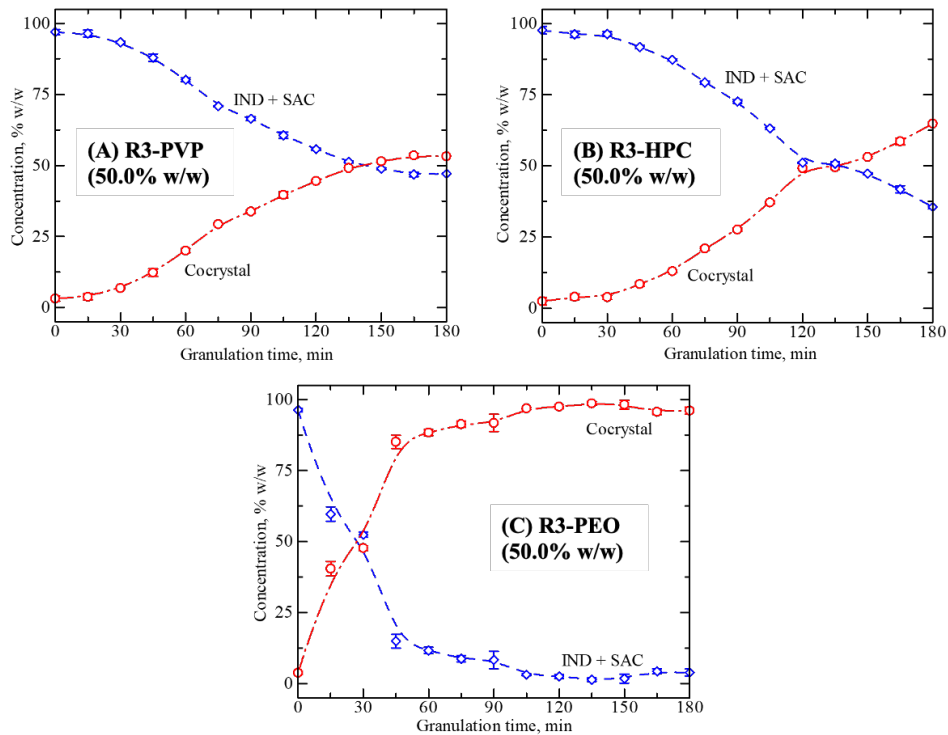


**Figure 13.** Calculated component XRD patterns of the INDSAC cocrystal (component 1; red) and physical mixture of crystalline IND and SAC (component 2; blue) by MCR-ALS ( $n = 429$ ). The observed patterns were decomposed into two components.

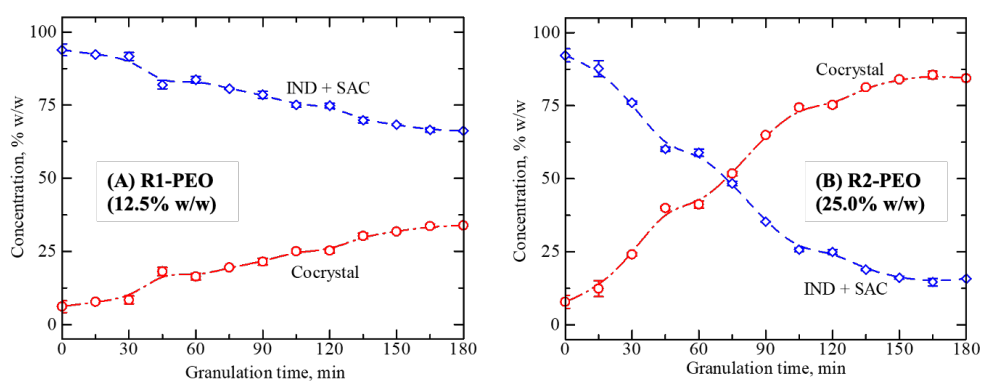




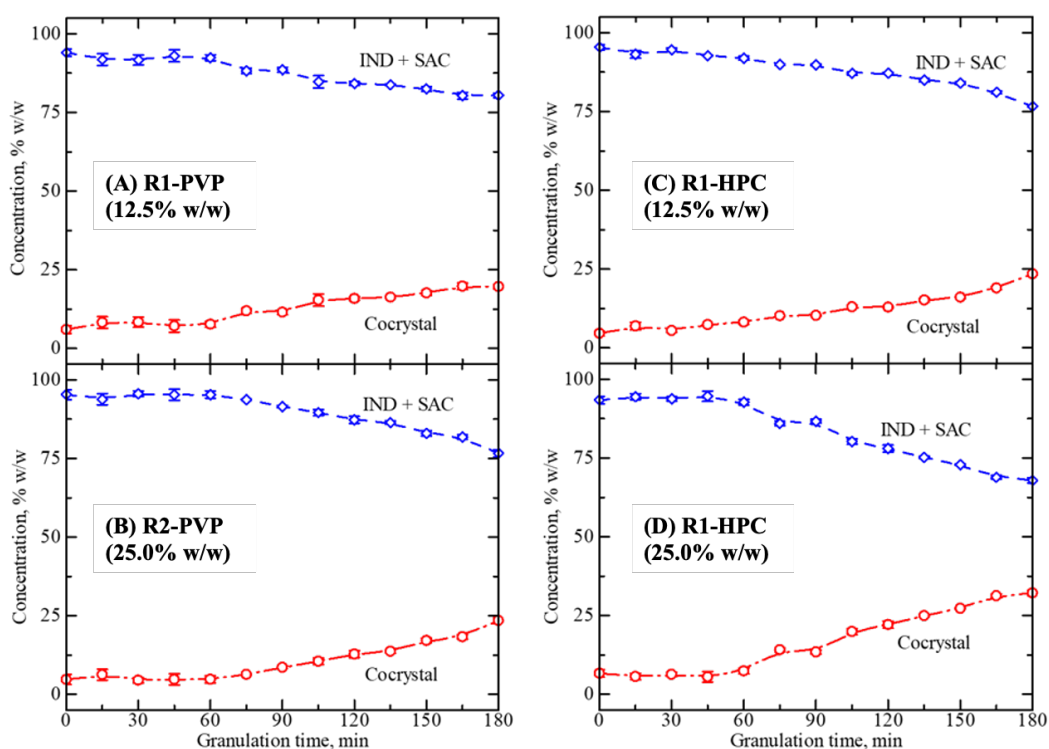
**Figure 14.** Concentrations of INDSAC cocrystal (component 1; red) and a mixture of crystalline IND and SAC (component 2; blue) as a function of granulation time by MCR-ALS (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ) in the control group [(A) polymer-free (C1) and (B) MCC 50.0% w/w (C2)].



**Figure 15.** Concentrations of INDSAC cocrystal (component 1; red) and a mixture of crystalline IND and SAC (component 2; blue) as a function of granulation time by MCR-ALS (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ) in the run samples [(A) PVP (R3-PVP), (B) HPC (R3-HPC), and (C) PEO (R3-PEO)]. The polymer concentration was 50.0% w/w.



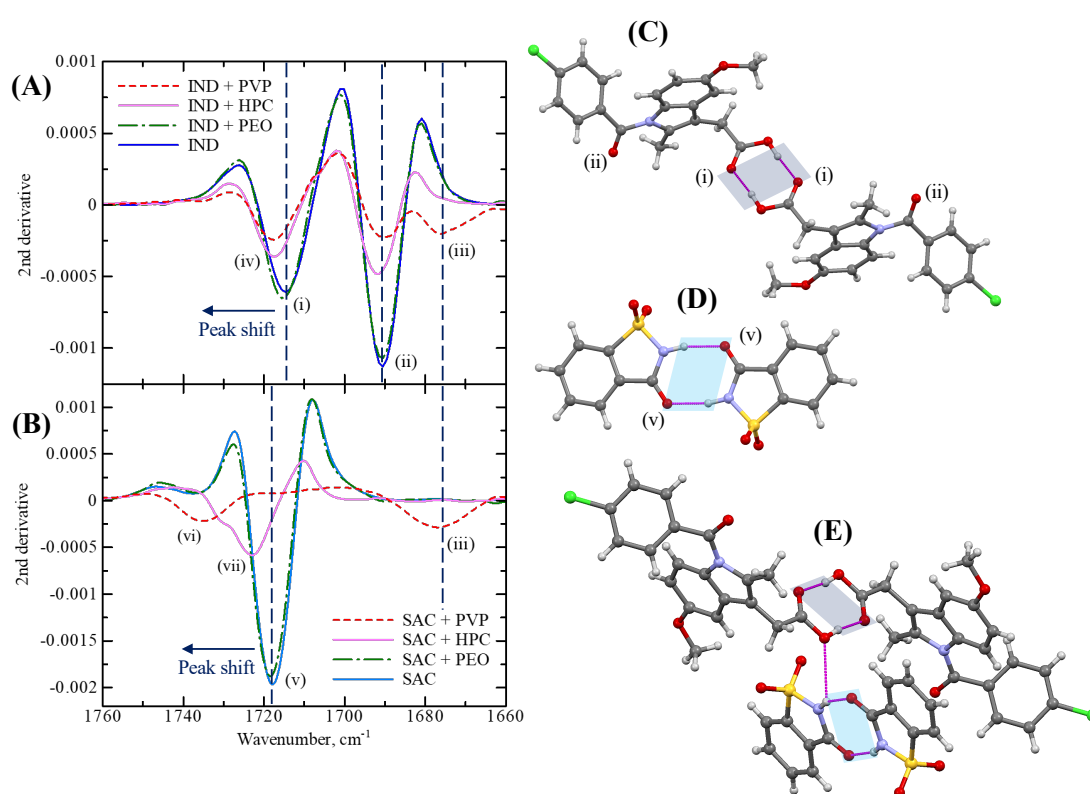
**Figure 16.** Concentrations of INDSAC cocrystal (component 1; red) and a mixture of crystalline IND and SAC (component 2; blue) as a function of granulation time by MCR-ALS (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ) in the run samples using PEO at [(A) 12.5 (R1-PEO) and (B) 25.0% w/w (R2-PEO)].



**Figure 17.** Concentrations of INDSAC cocrystal (component 1; red) and a mixture of crystalline IND and SAC (component 2; blue) as a function of granulation time by MCR-ALS (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ) in the run samples [(A) PVP 12.5 (R1-PVP), (B) PVP 25.0 (R2-PVP), (C) HPC 12.5 (R1-HPC), and (D) HPC 25.0% w/w (R2-HPC)].

### 1-2-3-2. 顆粒内の分子状態

エタノールを結合液とし、IND (あるいは SAC) と各高分子の 2 成分から構成される顆粒を調製した。その後 IR スペクトルを測定し、2 次微分処理した結果を Figure 18 に示す。これにより、drug-polymer (あるいは coformer-polymer) の相互作用について調べることができる。まず IND に関して、Figure 18A の  $1760\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$  の範囲においては、造粒前に (i) 1714, (ii) 1691, および (iii)  $1675\text{ cm}^{-1}$  にピークがあり、それぞれは  $\gamma$  型 IND 中カルボン酸ダイマーの C=O



**Figure 18.** Representation of the second derivative IR spectra. (A) IND and (B) SAC granules with PVP (red broken line), HPC (light red solid line), and PEO (green broken line). To facilitate comparison, the spectra of IND or SAC are also included (dark blue solid line). Illustrations of (C) carboxylic acid dimer synthon in  $\gamma$ -IND (dark blue area), (D) imide dimer synthon in SAC (light blue area), and (E) N-H $\cdots$ O hydrogen bond interaction between the dimer synthons of IND and SAC in the INDSAC cocrystal. The peaks at (i)–(vii) are as described in the manuscript.

伸縮振動 [(i) in Figure 18C], IND のベンゾイル基 C=O 伸縮振動 [(ii) in Figure 18C], PVP のアミドバンドの C=O 伸縮振動に帰属される [49,72]. PVP あるいは HPC を用いて造粒を行うと, IND のカルボン酸ダイマーに関するピークのブルーシフト [(i) 1714 → (iv) 1718 cm<sup>-1</sup>] が観察された. このシフトは文献情報に一致し, IND-PVP あるいは IND-HPC 間の水素結合の形成に起因する (O-H...O) [72,73]. 続いて SAC の場合, Figure 18B には造粒前に (v) 1719 cm<sup>-1</sup> に SAC 中のイミドダイマーに関連するアミド I の C=O 伸縮振動 [(v) in Figure 18D] のピークが確認された [49]. このピークに関しても, PVP あるいは HPC を用いた際は同様のブルーシフトが見られ [(v) 1719 → (vi) 1735 cm<sup>-1</sup> and (v) 1719 → (vii) 1723 cm<sup>-1</sup>], さらに SAC-PVP あるいは SAC-HPC 間の水素結合の形成によるものと分かった (N-H...O) [49,74]. INDSAC 共結晶は, IND と SAC 中に存在するこれら 2 種類のダイマーから構築されている (Figure 18E). 従って, PVP と HPC 使用時にはこれらのダイマーと相互作用を形成し, 共結晶の形成を妨げていることになる. 対して PEO を用いた造粒した際は, ピークシフトなどスペクトルの変化は見られなかった (Figure 18A,B). このことより PEO は IND (あるいは SAC) と相互作用せず, 共結晶化に影響を及ぼさないことが分かった.

### 1-2-3-3. 共結晶成分とポリマーの混和性

共結晶成分とポリマー間の相互作用の有無については, ハンセン溶解度パラメーター (Hansen Solubility Parameter, HSP) から算出される混和性の違いから説明される. HSP は分子間力によるエネルギーにより算出できる指標で, 次の式によりトータル SP ( $\delta_t$ ) およびその成分間の差 ( $\Delta\delta_t$ ) を計算できる.

$$\delta_t = (\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2)^{1/2} \quad (6)$$

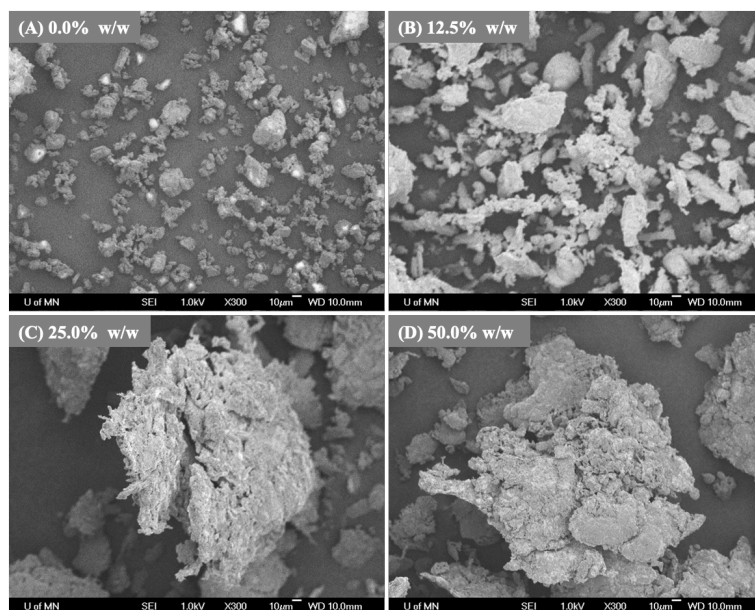
$$\Delta\delta_t = |\delta_{t2} - \delta_{t1}| \quad (7)$$

ここで  $\delta_d$  は分散力によるエネルギー,  $\delta_p$  は双極子相互作用によるエネルギー,

$\delta_h$ は水素結合によるエネルギーであり、 $\Delta\delta_t$ が小さいほど混和性が良いことになる [75,76]. 先行研究では、 $\Delta\delta_t$ を算出して API と coformer の差が小さい ( $< 7 \text{ MPa}^{1/2}$ ) と非常に混和性が良く、両者が相互作用できるので共結晶が形成可能であることが報告されている [76,77]. また添加剤などの第 3 成分が存在するとき、共結晶と添加剤間の差が大きいほど ( $> 9.6 \text{ MPa}^{1/2}$ ) 両者が混和しにくく、添加剤が反応に影響しないため共結晶の形成につながる [77,78]. 算出された IND, SAC, INDSAC 共結晶, MCC, PVP, HPC, および PEO のトータル SP ( $\delta_t$ ) はそれぞれ 24.8, 26.7, 24.6, 39.3, 21.2, 20.8, および  $34.7 \text{ MPa}^{1/2}$  であった [75,76,79]. 従って、IND と SAC の  $\Delta\delta_t$  は  $1.9 \text{ MPa}^{1/2}$  ( $< 7 \text{ MPa}^{1/2}$ ) となり、共結晶と PEO の  $\Delta\delta_t$  は  $10.1 \text{ MPa}^{1/2}$  ( $> 9.6 \text{ MPa}^{1/2}$ ) となることより、造粒工程にて PEO が共存することで共結晶が形成できることが示唆される. 共結晶と MCC の  $\Delta\delta_t$  は  $14.7 \text{ MPa}^{1/2}$  であったが、MCC はエタノールに非溶解性であることより反応に対して無関係であると考えられる. 一方で、共結晶と PVP 間の  $\Delta\delta_t$  は  $3.4 \text{ MPa}^{1/2}$ , 共結晶と HPC 間の  $\Delta\delta_t$  は  $3.8 \text{ MPa}^{1/2}$  であった. また IND-PVP, IND-HPC, SAC-PVP, および SAC-HPC 間の  $\Delta\delta_t$  はそれぞれ 3.6, 4.0, 5.5, および  $5.9 \text{ MPa}^{1/2}$  であった. 従って、共結晶成分 (IND および SAC) と HPC あるいは PVP は非常に混和性が良く、それゆえこれらのポリマーが相互作用を引き起こし、共結晶反応を阻害する. この結果は IR スペクトルの解析結果と合致する.

#### 1-2-3-4. 得られた顆粒の形態評価

測定された顆粒物性と SEM 画像は、顆粒の粒度分布や表面特性に関する知見を供する. 最も反応性の良かった PEO について、濃度を変化させて得られた顆粒の測定結果を Figure 19 と Table 5 に示す. PEO 濃度が 12.5% w/w 以下のときは顆粒の成長は見られなかったが、濃度を高くするにつれサイズの増大が確認された. また PEO 高濃度処方 (25.0 および 50.0% w/w) では、顆粒表面の形状とタップ密度が減少から、顆粒間空隙が増大していることが分かった (Figure 19 および Table 5). かさ密度の増加と HR および CI (流動性評価の指標) の低下は、顆粒サイズ増大に起因する. このような顆粒物性の改善に関する結果は、他の攪拌造粒により得られた製品でも報告されている [80,81].



**Figure 19.** SEM images of granules prepared with PEO. (A) C1 (no PEO), (B) R1-PEO (12.5% w/w), (C) R2-PEO 25.0% w/w, (D) R3-PEO 50.0% w/w.

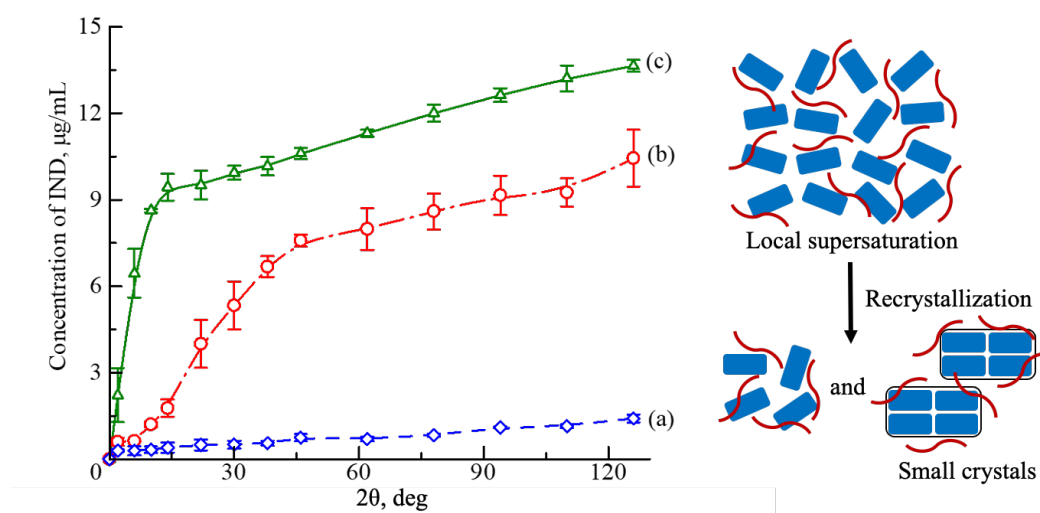
**Table 5.** Effect of PEO the physical property of granules (Mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ )<sup>a</sup>.

ID	$\rho_A^b$ , g/cm <sup>3</sup>	$\rho_T^c$ , g/cm <sup>3</sup>	HR <sup>d</sup> ,	CI <sup>e</sup> , %	D50 <sup>f</sup> , $\mu\text{m}$
C1 (0.0%)	0.88 $\pm$ 0.00	1.58 $\pm$ 0.06	1.80 $\pm$ 0.07	44.5 $\pm$ 2.11	35.3 $\pm$ 7.0
C2 (0.0%)	0.87 $\pm$ 0.06	1.54 $\pm$ 0.15	1.78 $\pm$ 0.04	43.8 $\pm$ 1.28	39.0 $\pm$ 5.3
R1 (12.5%)	0.91 $\pm$ 0.04	1.26 $\pm$ 0.12	1.38 $\pm$ 0.07	27.7 $\pm$ 3.53	58.7 $\pm$ 7.4
R2 (25.0%)	0.95 $\pm$ 0.02	1.16 $\pm$ 0.07	1.23 $\pm$ 0.07	18.6 $\pm$ 4.78	234.7 $\pm$ 21.4
R3 (50.0%)	1.02 $\pm$ 0.07	1.15 $\pm$ 0.10	1.13 $\pm$ 0.02	11.2 $\pm$ 1.57	332.0 $\pm$ 21.4

<sup>a</sup>The PEO concentration is given in parenthesis. <sup>b</sup>Apparent density. <sup>c</sup>Tapped density. <sup>d</sup>Hausner ratio. <sup>e</sup>Carr index. <sup>f</sup>Median diameter.

### 1-2-3-5. 溶出性への影響

PEO 50% w/w を用いた造粒により得られた INDSAC 共結晶顆粒 (R3-PEO) の溶出挙動について、IND 単品 ( $\gamma$  型結晶) および溶媒法に得られた “as is” INDSAC 共結晶との比較を行った。酸性水溶液中での IND の溶解度は  $1.5 \mu\text{g/mL}$  である (pH 1.2; room temperature) [82]。本試験でも開始 126 分時点で IND 濃度が  $1.4 \mu\text{g/mL}$  となり、ほぼ飽和状態に到達した (Figure 20a)。また標準共結晶では、顕著な溶出速度の改善と過飽和状態を達成し ( $10.4 \mu\text{g/mL}$  in 126 min; Figure 20b)，以前の報告と同様の結果となった [11,49]。興味深いことに、R3-PEO の共結晶顆粒では最も優れた IND の初期溶出を示し、終点では標準共結晶の 1.31 倍の溶出率を示した ( $13.6 \mu\text{g/mL}$  in 126 min; Figure 20c)。これは溶出中に共結晶が IND と SAC に解離した後、IND の表面に高分子が吸着することで再結晶化および結晶成長を抑え、過飽和状態が継続するためである [83,84]。



**Figure 20.** Concentration of IND as a function of time (dissolution profile) following the dispersion of (a) crystalline  $\gamma$ -IND (blue diamond), (b) “as is” INDSAC cocrystal (red circle), and (c) INDSAC cocrystal formed by granulation (R3-PEO; with PEO 50.0% w/w; green triangle) in 900 mL aqueous medium (pH 1.2; 37.0 °C) (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ).

#### 1-2-4. 考察

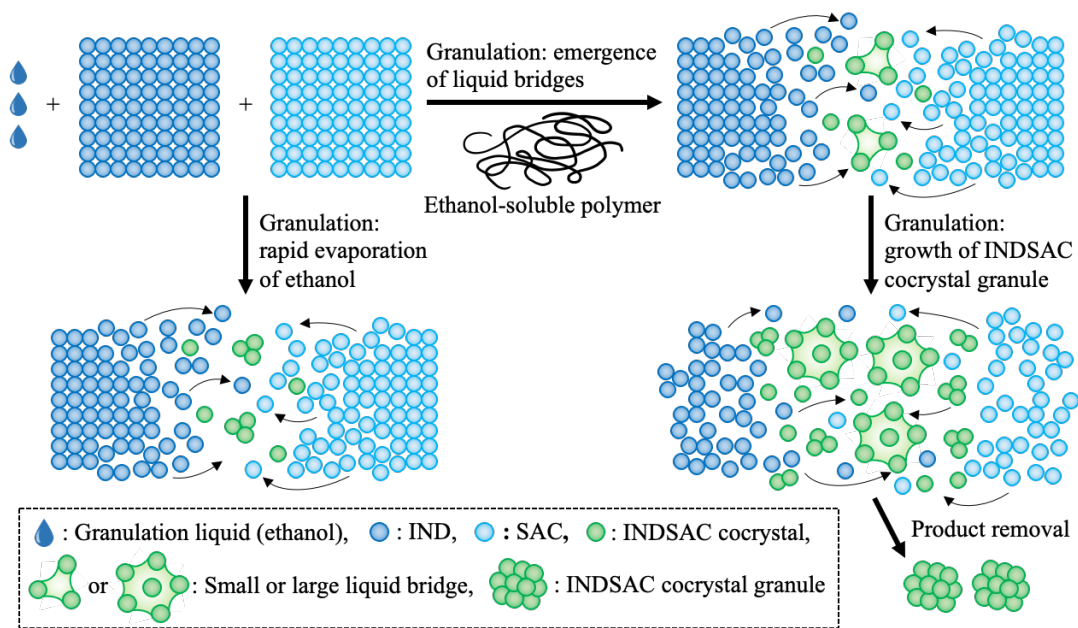
本研究では Indomethacin-saccharin (INDSAC) 共結晶の形成を促進する高分子添加剤のメカニズムを明らかにするため、湿式造粒にて使用実績のある 3 種類のポリマーを処方に加え、その影響を調査した。エタノールに可溶性のポリマーは、いずれの場合も共結晶化を促進した (Figures 11,12)。ポリマー濃度が 0-50% w/w の範囲では共結晶の形成性がポリマーの濃度に比例し、さらに共結晶成分 (IND および SAC) とポリマーの相互作用は共結晶反応に影響を与えた (Figures 14-18)。これらの結果より、本研究にて共結晶の形成に関わる重要な因子は、(i) ポリマーの種類 (PVP < HPC < PEO)、または (ii) その濃度 (12.5 < 25.0 < 50.0% w/w) であり、これらは本項にて詳細に議論される。

PVP および HPC を造粒に使用した場合、IR スペクトルはこれらのポリマーと共結晶成分中の官能基が水素結合により相互作用することが分かった (Figure 18)。この相互作用は PEO 使用時には確認されなかった。HSP の計算では共結晶と PVP あるいは HPC の混和性、共結晶と PEO の非混和性を証明した。これらの混和性が良く相互作用を形成すると共結晶反応は阻害されることになるが、反対に非混和性の場合には相互作用が形成せず反応は抑制されない。

造粒中の完全な共結晶化は PEO 使用時に確認されたため、この高分子濃度の効果についてさらに評価された (Figure 19 および Table 5)。PEO 濃度の上昇に伴い顆粒サイズが増加し、顆粒として望ましい物性が得られた。攪拌造粒中の最適な条件下では、結合液が粒子間の隙間を埋め (架橋の形成)、毛管現象により粒子同士が強く引きつけられることが知られている [85,86]。Scheme 7 に本研究における共結晶顆粒の形成過程を示す。今回は PEO が溶解したエタノールが粒子間の架橋となり、IND と SAC の反応媒体として機能することで INDSAC 共結晶が形成すると考えられる。似ているメカニズムとして、加熱溶解混練法 (HME) にて溶解した添加剤が反応媒体となり共結晶化を促進する事例が報告されている [68-70]。

PEO の役割を明らかにするため、処方の C1 と R3-PEO (組成は Table 4 に記載) を用いてさらなる調査を行った。それぞれの粉体試料はエタノール中でス



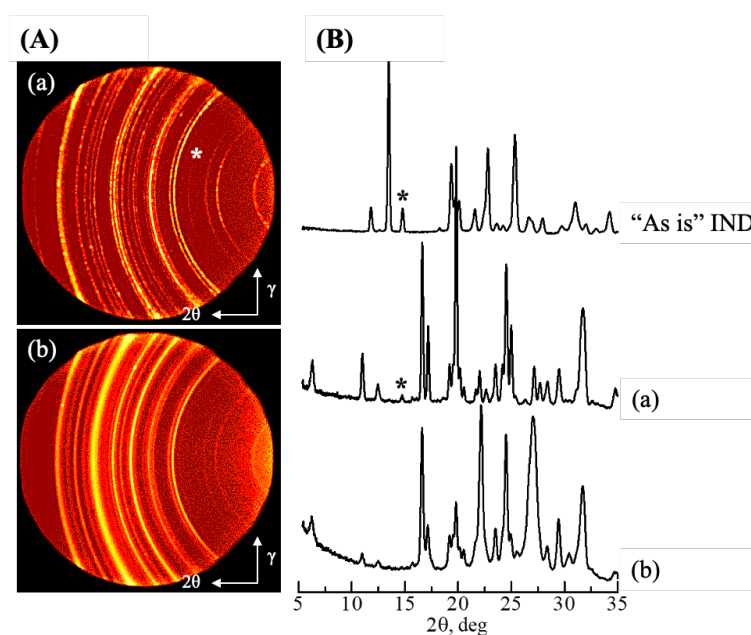


**Scheme 7.** Mechanistic representation of cocrystal formation and granule growth in the absence (Left) and presence (Right) of ethanol-soluble polymer during the wet granulation.

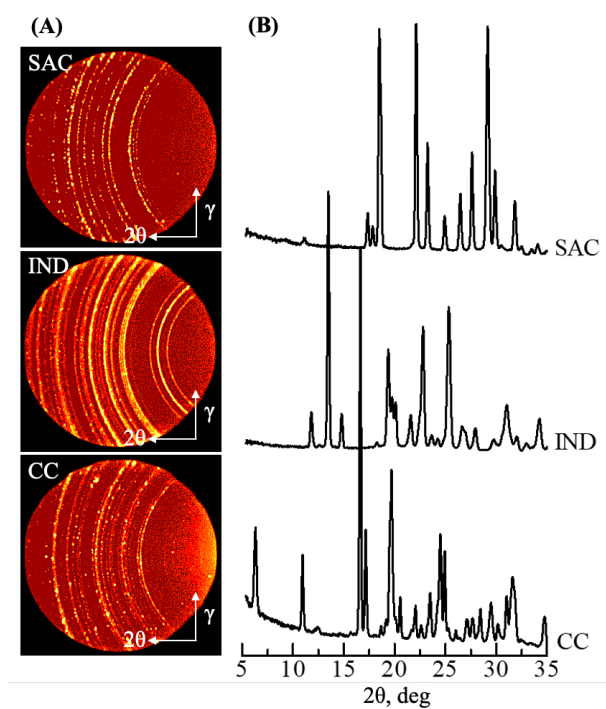
ラー化し、2分間の攪拌後に 2D-XRD にて測定を行った (Figure 21,22). その XRD パターンは INDSAC 共結晶のパターンとほとんど一致していたが、C1 処方では IND の(10-1)面に対応する  $14.6^\circ\theta$  に残留ピークが観察された (Figure 21a). R3-PEO 処方では均一な強度の Debye-Scherrer ring が確認され、反応物の残留ピークもなく、細かく均一な共結晶が形成していることが分かった (Figure 21b). これにより、PEO が溶解したエタノール (結合液) に IND と SAC が入ることで、共結晶化が促進されることが実験的に証明された.

Scheme 7 は湿式攪拌造粒中の INDSAC 共結晶の形成について提案されたメカニズムを示す. Liquid-assisted grinding は共結晶形成に効果的な方法であることが実証されている [20,58]. 同様に、MCC の非存在下および存在化で行われたコントロール群 (C1 および C2) では、不完全ではあったが共結晶の形成が進行した (Figures 11,14). 可溶性のポリマー (PVP, HPC, および PEO) が添加されていない場合、エタノールが揮発することで十分な架橋が形成されないことより不完全な共結晶反応となる. 対して PVP, HPC, あるいは PEO が追加さ

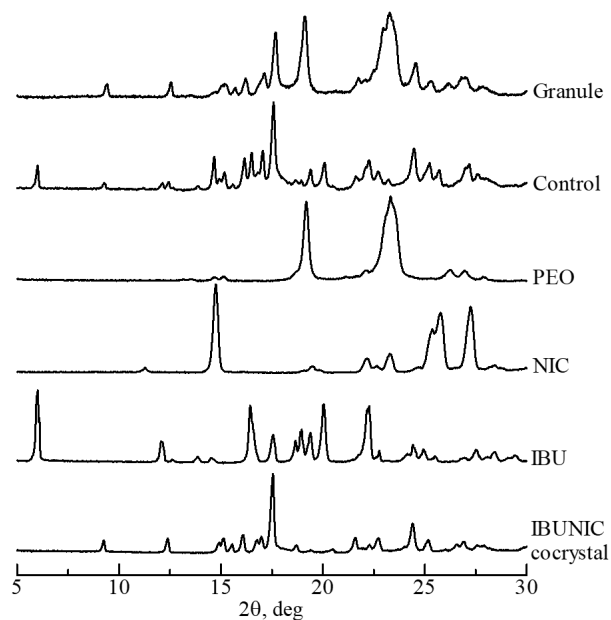
れた場合、これらのポリマーはエタノール中にて容易に膨潤・溶解する [87]. ポリマーが溶解することでエタノールの粘性が上昇し、その揮発を抑えることになる. そして粒子間における IND と SAC を含む架橋 (スラリー状態) の形成・継続により、共結晶の収率はコントロール群と比較して著しく向上した (Figures 11-17). ここでポリマーの濃度に比例して粘度効果がより顕著に現れ、共結晶反応がさらに促進される. PVP および HPC を用いた場合、共結晶成分に対する親和性により反応の進行を阻害した (実験は最大 12 時間行われたが、いずれの場合も完全な共結晶化には至らなかった). PEO は共結晶成分との相互作用がないため、ポリマーによる促進作用により共結晶化を完了させることができる. この提案されたメカニズムは、PEO 存在化による ibuprofen–nicotinamide (IBUINC) 共結晶の形成により検証された (Figure 23).



**Figure 21.** (A) Two-dimensional XRD images and (B) corresponding one-dimensional XRD patterns of dried slurry of (a) control (C1; polymer-free) and (b) polymer-containing sample (R3-PEO; with PEO 50.0% w/w). To facilitate comparison, the XRD pattern of IND is also included. The peak at  $14.6^\circ$   $2\theta$  (\*) is assigned to the (10-1) plane in IND.



**Figure 22.** (A) Two-dimensional XRD images and (B) corresponding one-dimensional XRD patterns of INDSAC cocrystal (CC), IND, and SAC.



**Figure 23.** Overlay of powder XRD patterns of experimental ibuprofen–nicotinamide (IBUINC) cocrystal, IBU, NIC, PEO, control (polymer-free) and granule (with PEO 50.0% w/w) processed by the wet granulation.

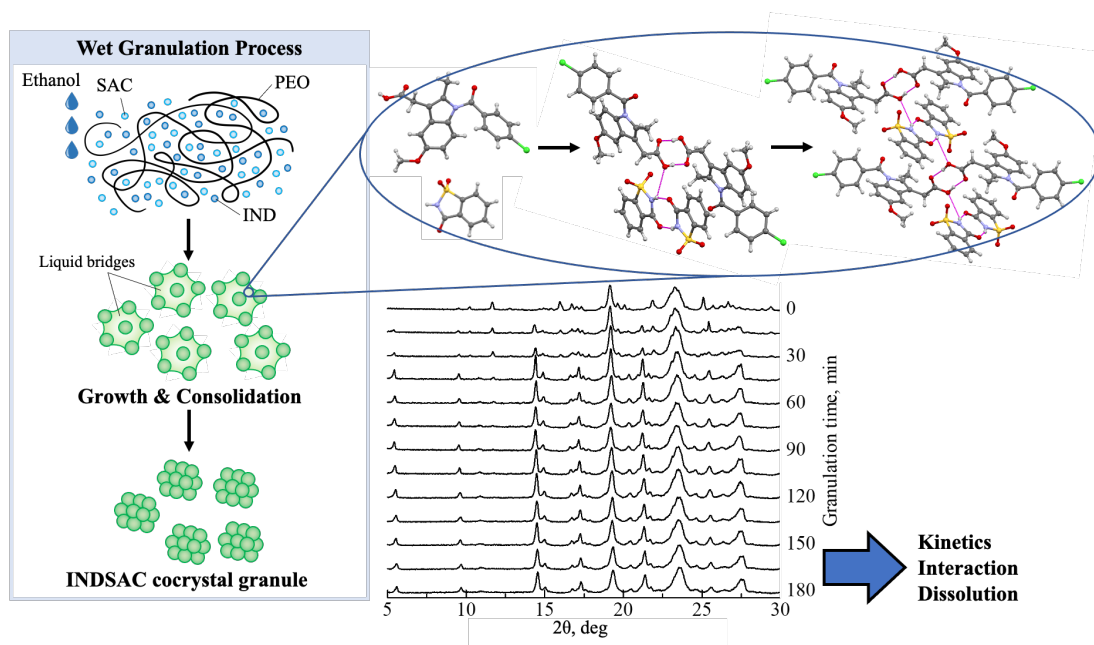
これまでの研究にて、錠剤中における共結晶の解離に関する報告例がある[27–29]。この解離反応は吸着水によって媒介され、共結晶–添加剤の粒子界面で発生する。共結晶が不安定になる理由のひとつは、製剤中の共結晶成分と添加剤間の相互作用によるものである。対して本研究での共結晶形成は造粒プロセス中で行われ、本法において共結晶の高い収率を得るためには、共結晶成分とポリマーが非混和性であり相互作用がないことが重要である。

### 1-2-5. 結論

第1章の第2節では、共結晶成分である indomethacin (IND) および saccharin (SAC) と、結合液として用いたエタノールに溶解性の高分子添加剤を攪拌造粒中に同時処理することで、INDSAC 共結晶からなる顆粒を得た (Scheme 8)。処方 polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl cellulose (HPC), あるいは polyethylene oxide (PEO) を加え、高分子添加剤が共結晶反応に及ぼす影響について調査を行った。共結晶成分はいずれも難溶性であることや、使用できる溶媒 (結合液) が少量のみといった制限があるのにも関わらず、高分子を添加することにより共結晶化が著しく促進されることが明らかとなった。XRD と MCR-ALS を組み合わせた解析から、共結晶の形成性は高分子の種類 (PVP < HPC < PEO) およびその濃度 (12.5 < 25.0 < 50.0% w/w) によって変化し、特に PEO 50% w/w を含む系では共結晶の収率は 96% w/w 以上に到達した。これは反応成分 (IND および SAC) とポリマーの混和性の違い・相互作用の有無から説明され、PEO は他のポリマーと異なり共結晶化を抑制しないことが理由である。また顆粒物性の評価から、高分子高濃度処方では顆粒内にて結合液による架橋が増加し、この架橋が反応成分のスラリーを形成し、共結晶化を促進していると推察される。このメカニズムは別の共結晶システムを用いて検証した。

本節では共結晶形成を促進するポリマーの役割について議論を行い、造粒工程にて共結晶の高い収率を得るためには使用される高分子添加剤が (i) 共結晶成分と非混和性であり相互作用がないこと、および (ii) 結合液に溶解しなければならないことが分かった。この添加剤の役割に関する知見は、共結晶顆粒

をワンステップで得るための合理的な原料の選択をする上で非常に重要である。また有機溶媒の限定使用による “green chemistry” にも貢献する。



**Scheme 8.** Schematic representation of the research work in Chapter 1-2.

## 1-3.

# 共結晶顆粒の完全形成を目指した共振音響

## 造粒法の考案：結合液の違いによる影響

### 1-3-1. 序論

第1章の第2節までは攪拌造粒により共結晶顆粒の調製を行ってきた。ただしその **limitation** として、“完全”な共結晶顆粒を得ることは極めて難しかった。攪拌造粒では過造粒を避けるため、共結晶反応を促進させるための溶媒の添加が制限される [63]。前節では添加剤の使用により反応の促進を図り、少量の溶媒添加にも関わらず高収率の共結晶顆粒を得ることに成功した。添加剤の使用だけで共結晶の形成性を向上することができるため、非常に効果的な方法である。しかしこの方法だと反応性が高分子添加剤の濃度にも比例するため、使用できる濃度に制限がある場合は反応を完全に進行させることが難しいケースがある。また、製造工程中に高濃度の高分子を使うことで、製剤機械への付着や薬物含有量の問題もある。シンプルな処方でも共結晶化を促進させる別なアイデアとして、共結晶成分間の反応効率を高めるために物理的な力を外部から加え、**molecular movement** を活発にする方法がある。プロセス中の分子同士の接触は、共結晶形成を促進する上で重要な役割を果たす [58]。

本節では上記の問題に向け、共振音響混合機を用いた新規造粒機構 (**Resonant Acoustic Wet Granulation, RAG**) を考案した。この装置は加速度および周波数を制御した縦振動を発生させることで強力かつ速やかな均一混合を実現することができる [88]。以前の研究で、そのメカニズムは高速振動により粉体粒子の投げ上げを繰り返し、無重力下で混合を行うためスケールアップ検討の不要となる混合が実現できることが分かっている [89]。近年では製薬業界における研究分野で使用されるようになり、均一かつ非破壊的な混合、共結晶の形成とスクリーニング、乾式コーティングなどが挙げられる [90–92]。さらに本法

は PAT の観点から求められる *real time* モニタリングやスケールアップに適用可能であり、そのための近赤外分光法を利用した生産システムの構築が報告されている [93,94]. そこでこの共振混合法を造粒に応用できれば、比較的反応しにくい API や coformer を使用したとしても効率的に混合することができ、成分間の *molecular movement* を活発にすることで共結晶形成を実現できる可能性があると考えた. 本節では、以前までの攪拌造粒法による予備実験にて完全反応が困難であった theophylline–citric acid (THPCIT) 共結晶を目的化合物とした. さらに結合液の違いによる共結晶製品への影響を調査するため、無水 THP, 無水 CIT, および結合剤の hydroxypropyl cellulose から構成される処方を用いて精製水あるいはエタノールによる RAG 処理をした. 本節の目的は、(i) RAG により製品として適切な顆粒を調製すること、(ii) 共結晶の完全反応を統合された単位操作により達成すること、(iii) 最終製品 (錠剤) のキャラクタリゼーションを行うことである.

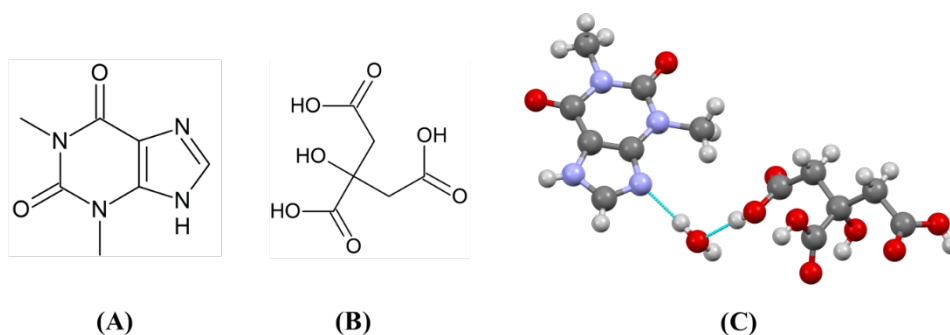
## 1-3-2. 実験方法

### 1-3-2-1. 試料

無水 theophylline (THP; drug; Figure 24A) と無水 citric acid (CIT; coformer; Figure 24B)は、それぞれ静岡カフェイン (静岡) と富士フィルム和光純薬 (大阪) から購入した. 造粒用の添加剤である hydroxypropyl cellulose (HPC-SSL; binder) は、日本曹達 (東京) から提供を受けた. 比較検討のため、THP 水和物 (monohydrate) は溶媒蒸気による相転移反応を用いて調製し、CIT 水和物 (monohydrate) は富士フィルム和光純薬から入手した [95]. モル比 1:1 の THPCIT 共結晶水和物 (Figure 1C; refcode KIGKAN in the Cambridge Structural Database), 無水 THPCIT 共結晶は liquid-assisted grinding により調製された [96].

### 1-3-2-2. 共振音響造粒法 (Resonant Acoustic Wet Granulation, RAG)

処方として当モルの無水 THP (9.4 g) と無水 CIT (10.0 g), および HPC (0.6 g) の粉体試料 (計 20.0 g) を共振音響混合機 (LabRAM; Resodyn, MT) により 3 分



**Figure 24.** Chemical structures of (A) theophylline (THP), (B) citric acid (CIT), (C) THPCIT cocrystal hydrate (refcode: KIGKAN).

間の予備混合を行い、その後 4 mL 精製水あるいは 5 mL のエタノールを加えて練合を 57 分間実施した。この合計 60 分間の RAG 処理により、共結晶化が促進された。LabRAM の条件は以前行われた最適化試験を参考にし、周波数 60 Hz、加速度  $980 \text{ m/s}^2$  に設定した [90]。得られた試料は  $500 \mu\text{m}$  のふるいで篩過し、 $60^\circ\text{C}$  の環境下で 24 時間の乾燥を行った。

RAG と従来法の比較試験を行うため、湿式攪拌造粒 (HSWG) も実施した。上記と同様の粉体試料 (計  $20.0 \text{ g}$ ) を  $355 \mu\text{m}$  のふるいで篩過した後、微小規模攪拌造粒機 ( $200 \text{ mL}$ ) に入れた。精製水あるいはエタノールを滴下しながら練合 10 分とその後の粉砕 20 分を、反応を進行させるために 6 回繰り返し、合計 180 分の造粒を行った。温度は  $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 、アジテーターは  $500 \text{ rpm}$  の速度に設定し、造粒後は上記と同様に乾燥処理を行った。

### 1-3-2-3. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)

試料の XRD パターンは「第 1 章 1-1-2-5. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)」と同じ条件で測定された。

### 1-3-2-4. 示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

DSC プロファイルは DSC7000X (日立製作所, 東京) により得られた。約  $5.0 \text{ mg}$  の試料をアルミニウムパンに入れ、昇温速度  $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 、測定範囲  $20\text{--}300^\circ\text{C}$  の条件で測定した。測定は  $50 \text{ mL}/\text{min}$  の窒素ガスでパージしながら行われた。



#### 1-3-2-5. 走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscopy, SEM)

SEM イメージは JSM-6510LV (JOEL, 東京) を使用して取得された。測定条件として、加速電圧は 1.0 kV, 倍率は 150 倍, 作動距離は 15.0 mm とした。

#### 1-3-2-6. 流動性評価

メスシリンダー (50 mL) を用いたタッピング試験により, かさ密度 ( $\rho_A$ ) およびタップ密度 ( $\rho_T$ ) の測定と, Hausner ratio (HR) および Carr index (CI) の算出を「第 1 章 1-2-2-7. 顆粒形態の評価方法」に記載の方法で行った。

また, 試料の安息角は傾斜法に測定された。約 30 mg の試料をサンプルホルダーに充填し, ホルダーを傾けることで試料が流動した角度を安息角として記録した。

#### 1-3-2-7. 粒度分布測定 (Particle Size Distribution, PSD)

体積基準の PSD は, 乾式のレーザ回折/散乱式粒子径分布測定装置 (LA-960V2, 堀場製作所, 京都) により測定された。約 5 g の試料を測定用チャンバーに入れ, 屈折率はいずれも 1.6 に設定した。解析は Mie 散乱理論に基づき行われた。

#### 1-3-2-8. 錠剤評価

単発式打錠機 (Handtab-100, 市橋精機, 京都) を用いて, 60 MPa の打錠圧で質量 200 mg, 直径 8 mm の平錠を得た。その後, PC-30 (岡田精工, 東京) を使用して錠剤硬度を測定した。

さらにマイクロフォーカス X 線コンピュータトモグラフィシステム (X ray-CT, inspeXio SMX-100CT, 島津製作所, 京都) により錠剤の内部構造解析を行った (90 kV  $\times$  110  $\mu$ A)。設定された view number は 600, 16  $\mu$ m の分解能の条件で 3 回スキャンし, CT 画像を得た。画像サイズは 8.265  $\times$  8.265  $\times$  8.265 mm<sup>3</sup> (512  $\times$  512  $\times$  512 voxels: xyz dimension) とし, 高密度箇所のマッピングを 38300–40000 の濃淡値範囲において行った。ソフトウェアは VGStudioMAX 3.0 (Volume Graphics, Heidelberg, Germany) を使用した。

また溶出試験機 (DT-610, JASCO, 東京) を使用し, 試験液として精製水 (37.5°C; 900 mL), パドル回転数 50 rpm, non-sink 条件で錠剤の溶出試験を行った. 経時的にサンプリングされたアリコートについては, 紫外可視分光光度計 (V-530, JASCO) の波長 285 nm にて THP 濃度を測定した.

### 1-3-3. 結果・考察

#### 1-3-3-1. 造粒終点での共結晶形成性

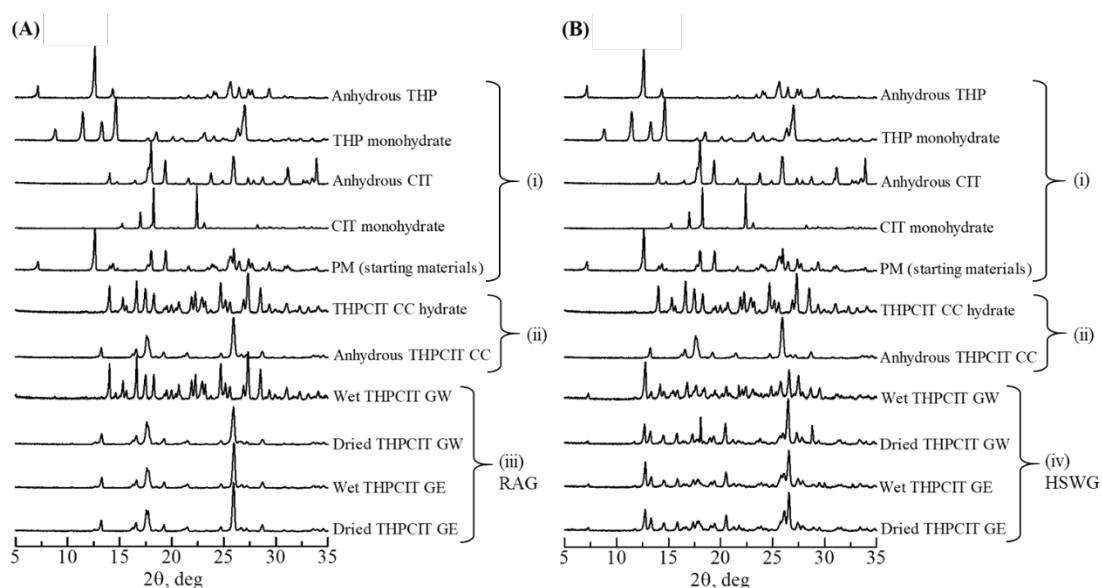
本研究では theophylline-citric acid (THPCIT) 共結晶顆粒について, 共振音響混合機を用いた新規造粒機構 (Resonant Acoustic Wet Granulation, RAG) により“完全”形成させることを目的にしている. 高収率の共結晶顆粒を得ることはこれまでの研究における課題であると言える. 本節では分析の複雑性を回避するため, API, coformer, および結合剤からなるシンプルな処方を用いている. 今回使用した 3% w/w の hydroxypropyl cellulose (HPC-SSL) は, 様々な造粒にて一般的に使われる造粒用の添加剤 (結合剤) である [71]. また, 結合液の役割に関しては, 精製水あるいはエタノールによる造粒により調査された.

今回の共結晶反応に関わる全ての成分の XRD パターンは Figure 25 に示す通りである. 結果を比較するために, THP 水和物は溶媒蒸気による相転移反応により得られ, CIT 水和物は市販品を用いた [95]. また, THPCIT 共結晶水和物および無水 THPCIT 共結晶は liquid-assisted grinding により調製された [96]. THP 水和物, THPCIT 共結晶水和物, および無水 THPCIT 共結晶はすでその結晶構造が Cambridge Structural Database あるいは先行研究にて公開されている (refcode: THEOPH01 および KIGKAN) [96,97]. 今回の実験にて調製されたこれらの XRD パターンは, 以前の報告とすべて合致していた.

RAG にて処理した後, 測定された XRD パターンを Figure 25A に示す. ここで精製水を用いて得られた顆粒は GW, エタノールを用いた顆粒は GE とする. 湿潤状態の GW は共結晶水和物を形成し, 14.1, 16.7, 17.4, 20.7, および 28.5° 2θ に特徴的なピークが見られた. 乾燥後はそれらのピークの消失と, 13.2, 16.2, 16.5, 17.6, 21.4, および 25.9° 2θ に新たなピークが出現することで, 無水共結晶

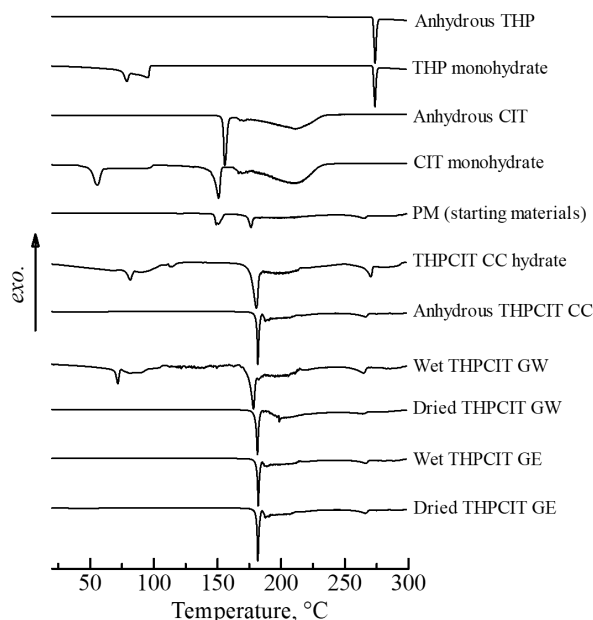
に転移していることが分かる．対して GE では，乾燥前後とも無水共結晶を形成していた．XRD での評価では，RAG により共結晶化が完全に進行していることが分かった．

比較検討のために行われた湿式攪拌造粒 (HSWG) では，不完全な共結晶反応が確認された (Figure 25B)．調製された GW に関しては，共結晶水和物の形成が一部見られたが，同時に出発原料のピークも共存していた [無水 THP (7.2, 12.7, および 27.7° 2 $\theta$ ) と無水 CIT (18.0, 23.7, 31.3, および 33.9° 2 $\theta$ )]．さらに THP 水和物 (14.6, 18.5, および 20.1° 2 $\theta$ ) および CIT 水和物 (16.9 および 22.4° 2 $\theta$ ) も同時に形成していることが分かった．これらの水和物に関するピークは，乾燥後にはすべて無水物に転移していた．GE についても同様に不完全な反応が確認され，HSWG では低い収率で共結晶が得られることが明らかとなった．



**Figure 25.** Overlay of powder XRD patterns of materials and experimental samples: (i) anhydrous and hydrate forms of THP and CIT, physical mixture of anhydrous THP and CIT (PM; starting materials); (ii) reference THPCIT cocrystals (CC; objective compounds); (A) (iii) wet and dried granules prepared by resonant acoustic granulation (RAG); and (B) (iv) the granules prepared by high-shear wet granulation (HSWG). Granulation was performed using water (GW) or ethanol (GE).

RAGにより得られた顆粒の完全な共結晶化を確認するため、それぞれの DSC プロファイルが測定された (Figure 26). DSC は XRD よりも結晶多形や共結晶の検出において効果的かつ敏感な方法であることが知られている [43,98]. THPCIT 共結晶水和物では昇温過程において、81.7°C に結晶水の脱水に関する吸熱ピークと、その後すぐの 110.0°C に無水共結晶の形成に対応する発熱ピークが見られた。さらに温度を上げると、180.0°C に無水共結晶の融解に伴う吸熱ピークに続き、214.7°C に安定である無水 THP の結晶化に関する発熱ピークが確認された。そして 270.1°C での吸熱ピークで、この無水 THP は融解したと考えられる。無水 THPCIT 共結晶の DSC では、181.8, 213.7, および 268.5°C にほぼ同等の吸熱および発熱ピークが現れ、これは同じく無水共結晶の融解、無水 THP の結晶化、および無水 THP の融解に帰属される。RAGにより得られた湿潤状態の GW では、この加熱曲線が共結晶水和物に一致していた。さらに乾燥後の GW および乾燥前後の GE はいずれも無水共結晶のプロファイルと合致していたので、完全に共結晶反応が終了していることを示す。



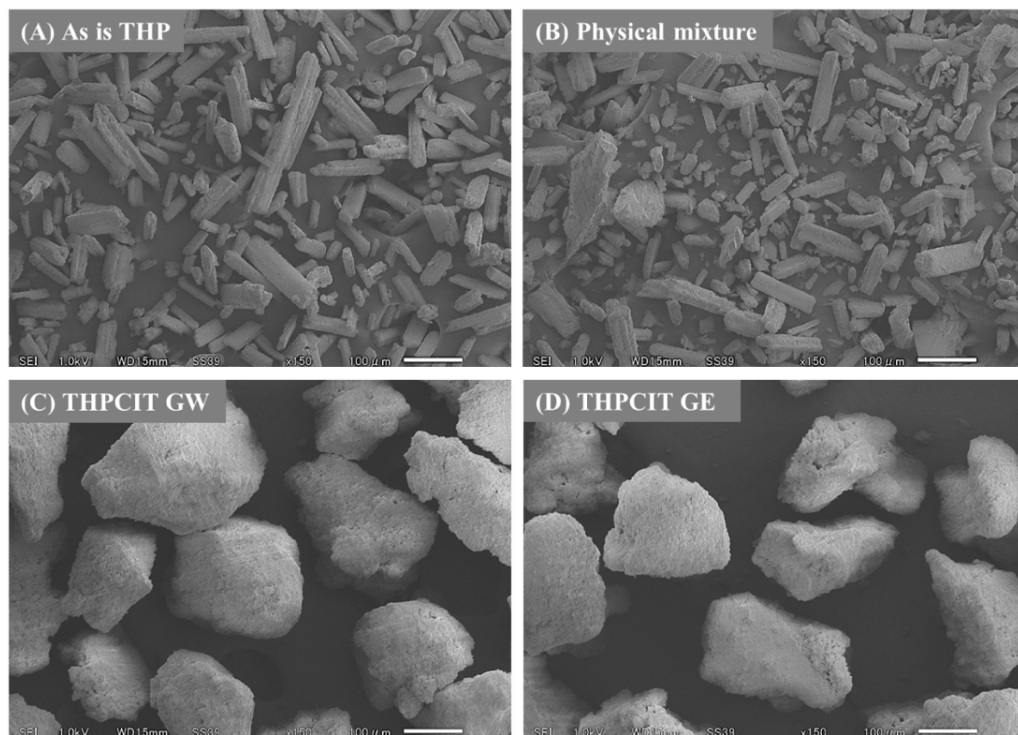
**Figure 26.** DSC heating curves of: anhydrous and hydrate forms of THP and CIT, physical mixture of anhydrous THP and CIT (PM; starting materials), reference THPCIT cocrystals (CC; objective compounds), and wet and dried granules prepared by resonant acoustic granulation (RAG) using water (GW) or ethanol (GE).

XRD と DSC の結果をまとめると、HSWG では不可能であった完全な共結晶反応が、RAG プロセスにより達成することができた。以前の報告では、本装置では周波数と加速度を制御した高速振動により、低含量製剤の均一混合を実現できることを報告している [89,90]。本実験ではこの高速混合システムが THP, CIT, HPC, および結合液 (精製水あるいはエタノール) の molecular movement を活発にすることができ、共結晶化を促進したと考えられる。この RAG による方法は、ibuprofen–nicotinamide 共結晶および indomethacin–saccharin 共結晶系でも検証された。

### 1-3-3-2. 共振音響造粒により得られた顆粒の物性

得られた SEM 画像と顆粒物性により、顆粒の形成性を確認した。未処理の無水 THP は針状結晶であり、原料の物理混合はこれらの結晶から構成されていた (Figure 27A,B)。RAG によりこれらの物理混合を処理すると、200  $\mu\text{m}$  程度の高密度で重質な顆粒が形成していることが分かった (Figures C,D)。この結果はかさ密度の増加とタップ密度の低下にも反映されている (Table 6)。さらに安息角、Hausner ratio (HR)、および Carr index (CI) の低下から、流動性の改善も確認された。RAG 顆粒におけるこれらの測定値は“良好”あるいは“やや良好”の顆粒であることを示す [99,100]。

顆粒についてさらに詳細な議論を行うため、その粒度分布 (PSD) の測定を行った。試料は乾燥状態にて、レーザー回折により測定された (Figure 28)。SEM 画像および顆粒物性の評価により得られた結果と同様、RAG 処理により粒子径の増大 (顆粒の成長) が確認された。また、GW と GE ではその PSD が異なり、median 径 ( $d_{50}$ ) はそれぞれ  $272.5 \pm 30.1$  と  $347.6 \pm 31.3 \mu\text{m}$  であった。GW では小さい粒子を含むことにより PSD がブロードになり、一方 GE ではよりシャープな PSD を示すことも分かった。これは GW 顆粒が乾燥工程を経由した際、水和物から無水物に転移することにより一部微粉化するためである [101,102]。GE の場合は乾燥工程により結晶転移しないため微粉化が発生せず、比較的シャープな PSD が得られた。

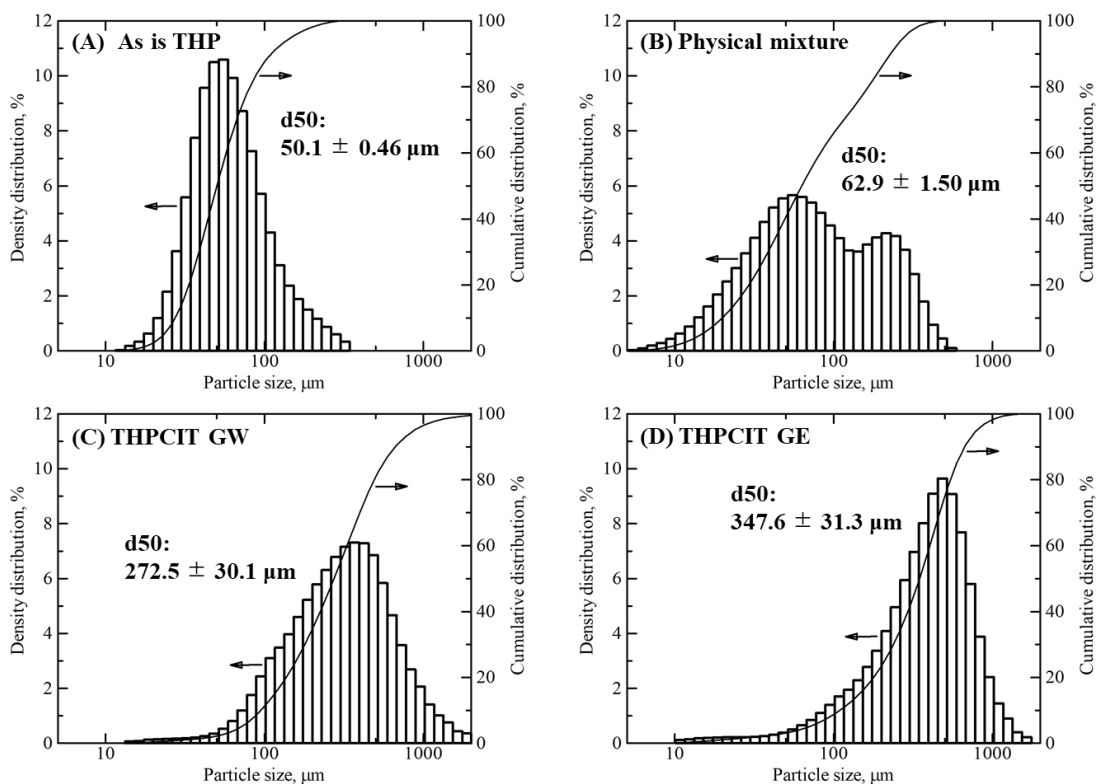


**Figure 27.** SEM images: (A) “As is” THP, (B) a physical mixture consisting of THP, CIT, and HPC bulk powder, (C) dried RAG granules formed using water (GW), and (D) the granules formed using ethanol (GE).

**Table 6.** Effect of granulation on the physical properties ( $n = 3$ ).

	$\rho_A^a$ , g/cm <sup>3</sup>	$\rho_T^b$ , g/cm <sup>3</sup>	AR <sup>c</sup> , °	HR <sup>d</sup> ,	CI <sup>e</sup> , %
“As is” THP	2.47 ± 0.17	5.06 ± 0.97	58.0 ± 6.00	2.03 ± 0.26	50.3 ± 6.23
PM	2.82 ± 0.17	5.69 ± 0.21	58.4 ± 6.23	2.02 ± 0.06	50.5 ± 1.42
THPCIT GW	4.23 ± 0.10	4.92 ± 0.19	36.8 ± 4.03	1.17 ± 0.02	14.4 ± 1.57
THPCIT GE	4.52 ± 0.39	4.93 ± 0.40	31.9 ± 3.89	1.09 ± 0.01	8.27 ± 0.92

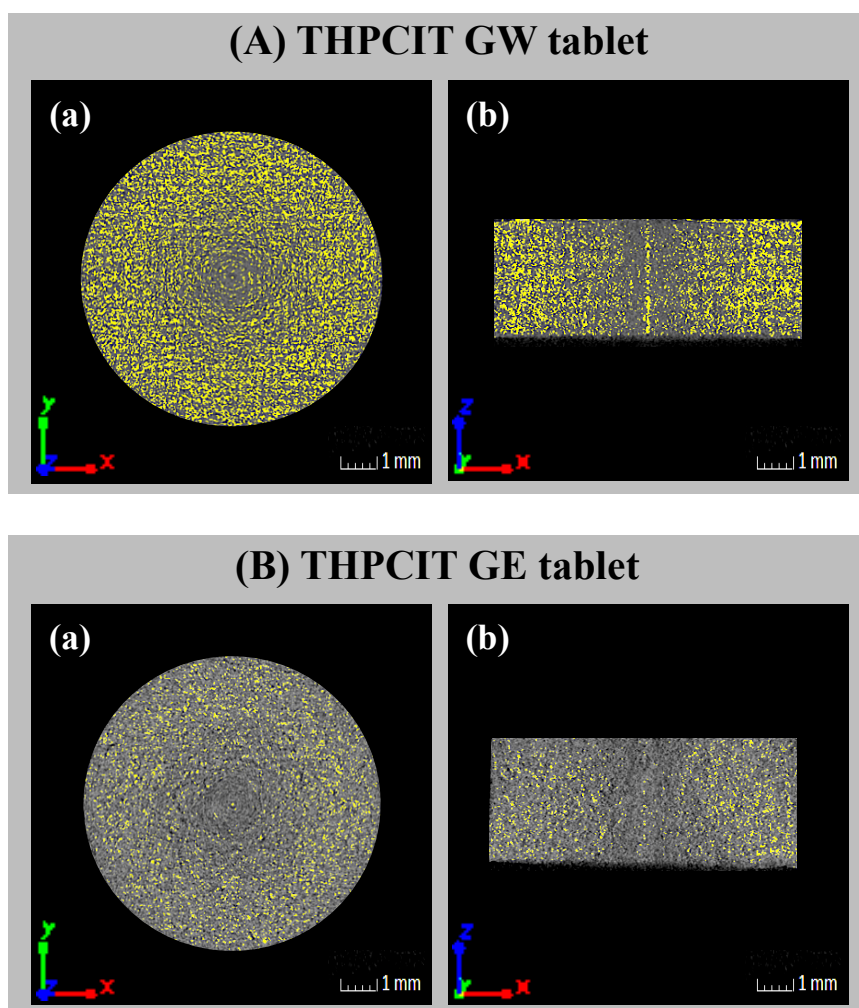
<sup>a</sup>Apparent density. <sup>b</sup>Tapped density. <sup>c</sup>Angle of repose. <sup>d</sup>Hausner ratio. <sup>e</sup>Carr index.



**Figure 28.** Volume-based particle size distribution (PSDs) and median diameters ( $d_{50}$ ): (A) “As is” THP, (B) a physical mixture consisting of THP, CIT, and HPC bulk powder, (C) dried THPCIT granules using water (GW), and (D) the granules using ethanol (GE) prepared by RAG. The value of  $d_{50}$  is given in the figure (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ).

### 1-3-3-3. 打錠後の物性評価および溶出性

RAG 顆粒 (GW および GE) を打錠し、その錠剤の内部構造とその密度分布をイメージ化するため、X-ray CT の測定と解析を実施した。Figure 29 では、黄色にマッピングされた部分が比較的高密度になっていることを示す。特に GW 錠剤の外側が高密度化し、中心は密度が低い様子が見られた (Figure 29A)。これは前述したように GW では脱水による微粉化が生じているためである。小さい粒子を含む試料を打錠することで、高密度の錠剤が得られることは既報にて示されている [103,104]。対して GE では GW と比較すると低密度であり、これは結晶転移の有無に起因する (Figure 29 B)。



**Figure 29.** X-ray CT images of (A) GW and (B) GE tablets at (a) transverse and (b) longitudinal section. The color gradient from black to gray indicates the gradient from low to high absorption. The higher absorption area, i.e., higher density area, is mapped as yellow.

錠剤の硬度と崩壊性は X-ray CT により得られた密度分布に依存するため、GW による錠剤は硬度値が高く ( $74.0 \pm 5.0$  N), 崩壊時間の遅延 ( $41.1 \pm 6.5$  min) も発生していた (Table 2). その錠剤の溶出試験結果を Figure 30 に示す. いずれの錠剤も開始 120 分時点で THP 濃度がほぼ 100% ( $104.44 \mu\text{g/mL}$ ) に到達していたが、GW の溶解性は GE よりも悪い. 錠剤の崩壊における最初の律速段階は、溶媒が錠剤内部に浸透する導水過程である [105]. GW は高密度化しているため、試験液の浸透が妨げられていることが分かった.



XRD と DSC の測定結果から，乾燥後の GW や GE はいずれも無水 THPCIT 共結晶であることが分かっている (Figures 25,26). 共結晶製剤では，その溶液中での相転移現象についても議論が行われているが，本溶出試験では，(i) まず無水 THPCIT 共結晶が溶液中で非晶質かナノサイズ結晶の THP と CIT に解離し，(ii) その後それぞれのクラスターが水和物に転移することが推察される [36,84]. GW では一部微粉化しているため，その比表面積が GE より大きく，錠剤表面が THP 水和物に転移しやすい (このとき CIT は可溶性の添加剤なので先に溶出する). そして表面における THP 水和物の層が溶媒の浸透を妨げ，崩壊・溶出遅延を引き起こすと考えられる. ここで浸透する溶媒量  $W$  は，以下の Lucas–Washburn 式により表すことができる.

$$W^2 = \frac{\rho_{liq}^2 A_{ave}^2 \gamma \cos \theta}{2\eta S} \frac{\varepsilon^3}{1 - \varepsilon} t \quad (8)$$

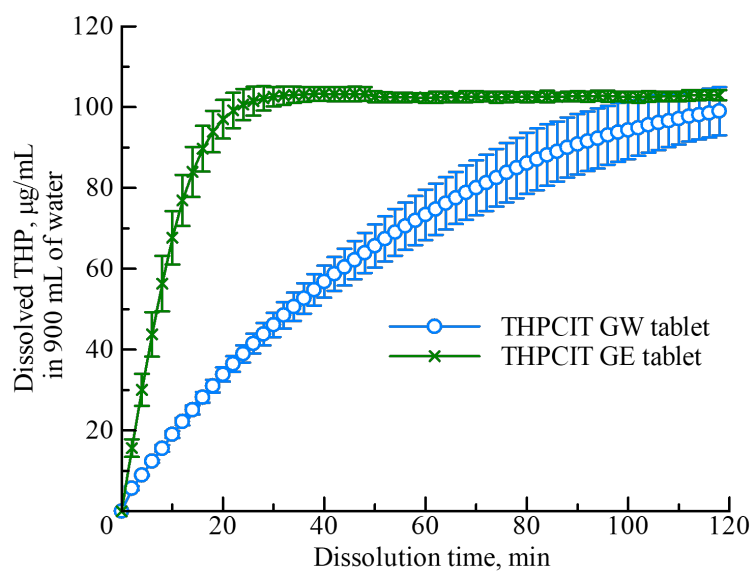
このとき， $\rho_{liq}$  と  $\eta$  は溶媒の密度と粘度， $\gamma$  と  $\theta$  は 溶媒と粒子層間の表面張力と接触角， $A_{ave}$ ， $S$  および  $\varepsilon$  は平均断面積，粒子層の表面積および空隙， $t$  は時間である [106–108]. この式は溶媒浸透量と比表面積は反比例することを示す. さらに先行研究にて，flufenamic acid–nicotinamide 共結晶の濡れ性は添加剤により増大し，結果として溶解性が向上することが報告されている [109]. このことより，GW における溶媒浸透 (濡れ性) の阻害は，溶解性の改善において課題をもたらすことになる. 一方で GE の場合は，脱水による微粉化が生じていないため比表面積が比較的小さく，溶出試験中に溶媒が浸透しやすいことになる. これが GE では THP が速やかに 100% の溶出率に達したもうひとつの理由である.

#### 1-3-4. 結論

第 1 章の第 3 節においては，造粒プロセス中に完全に共結晶化させることを目指し，共振音響混合機を用いた新規造粒機構 (RAG) を考案した (Scheme 9).

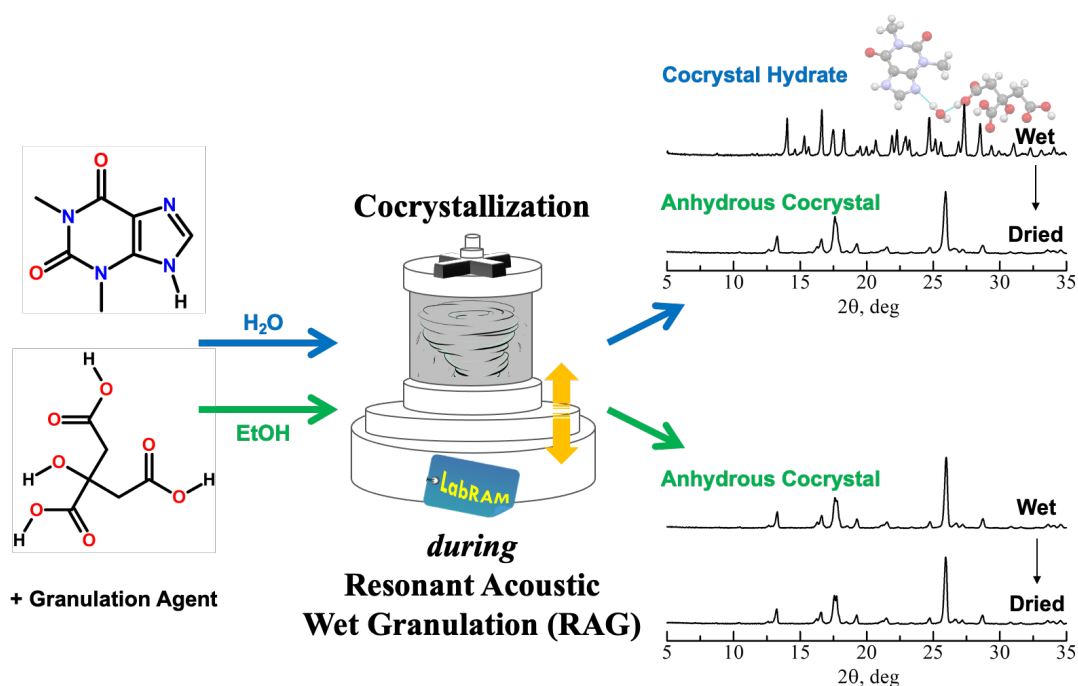
**Table 7.** Hardness and disintegration time of THPCIT cocrystal tablets formed from GW and GE ( $n = 3$ ).

	Hardness, N	Disintegration time, min
THPCIT GW	$74.0 \pm 5.0$	$41.1 \pm 6.5$
THPCIT GE	$24.7 \pm 2.1$	$8.7 \pm 1.0$



**Figure 30.** Concentration of THP as a function of the dissolution time of THPCIT cocrystal tablets formed from GW (light blue circles) and GE (dark green crosses) in water (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ).

無水 theophylline (THP), 無水 citric acid (CIT), hydroxypropyl cellulose (HPC) の3成分系からなる処方をもとに RAG により処理し、顆粒を調製した。前節までの攪拌造粒法では共結晶化が困難であった THPCIT 共結晶だが、今回 RAG により得られた顆粒は完全な共結晶化を果たし、さらに顆粒として良好な形態、流動性、粒度分布であった。また、精製水を使用した RAG (GW) は THPCIT 共結晶水和物の形成に至り、乾燥工程を経て無水共結晶に転移した。一方、エタノールを用いた RAG (GE) では乾燥前後ともに無水共結晶を維持していた。結晶転移(脱水)を理由に微粉化した GW 顆粒を打錠すると、GE よりも高い密度と硬度を示し、崩壊・溶出遅延が発生した。従って RAG に使用する溶媒により、その顆粒物性や錠剤特性は変化することが分かった。本節にて考案された RAG システムは PAT の適用やスケールアップも期待でき、統合された単位操作により共結晶顆粒を調製することができる新たな方法である。



**Scheme 9.** Schematic representation of the research work in Chapter 1-3.



## 第 2 章

### 非晶質性複合体と製造法の研究

## 2-1.

# 連続式直接顆粒化装置によって調製した 固体分散体顆粒のキャラクタリゼーション

### 2-1-1. 序論

緒言でも述べたように、近年の新薬候補化合物の90%が難溶性・難吸収性の性質を示すことが問題視される [7,8]. そのため Pre-formulation / Formulation 研究の中でも薬物の可溶化が、特に重要な課題のひとつと考えられる. これまでに様々な可溶化技術が開発されてきたが代表的な方法として知られるのは、結晶性複合体 (溶媒和物, 塩, 共結晶など) の形成による物性改善, 非晶質化による分子運動性の向上, 自己乳化型製剤やミセル製剤の調製, 粒子の微細化やナノ結晶の生成による表面積の増大等が挙げられる [3,110-112]. 可溶化技術は創薬初期や非臨床試験においても目的とする吸収性を得るために重要であり, さらに医薬品の価値を高めて新規化合物を市場に送り出すことは製剤研究者としての責務である.

第1章では結晶性複合体である共結晶を主軸として研究を展開したが, 第2章では非晶質性の複合体を扱う. 分子が規則的に配列した結晶と比較すると, 非晶質は分子配列が長距離秩序を失った状態であるため分子運動性が高く, 難溶性薬物に対する可溶化効果が期待できる [35,36]. 結晶が溶解する際には結晶格子の崩壊, 溶媒への拡散という過程を経るが, 対して非晶質では結晶格子の崩壊過程がないため, より速やかな水和と過飽和状態が溶解度の向上をもたらす. その反面, 非晶質は結晶よりエネルギー状態が高く熱力学的に不安定であるため, 経時的に過剰なエンタルピーを放出し, 準安定領域に向かって構造緩和 (relaxation) が進行する [113]. この緩和過程において結晶核の発生や成長が起こることが, 非晶質薬物を利用する上で大きなリスクとなりうる.

製薬業界では, 高分子添加剤を用いて非晶質の安定性を向上する固体分散体

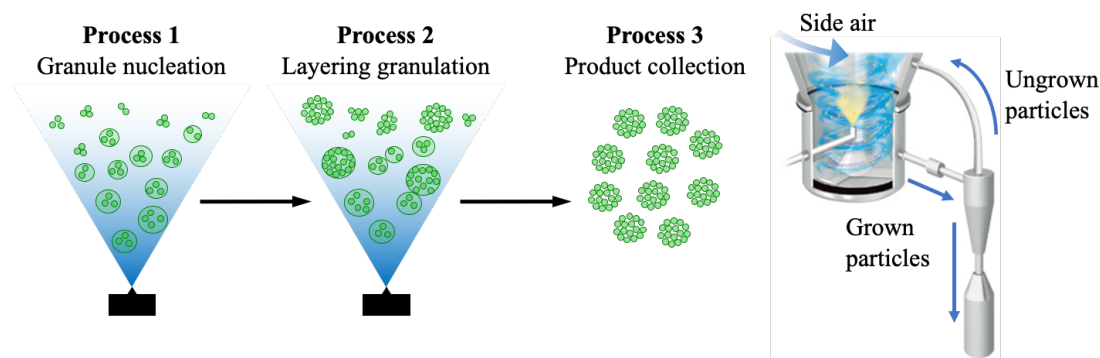
(amorphous solid dispersion, ASD) が古くから活用されている [14]. ASD は非晶質薬物を親水性高分子マトリックス中に分子レベルで分散させ、drug-polymer 間の水素結合などの相互作用により構成されている。さらに高分子の存在により、過飽和と相分離状態の安定化や保存安定性の改善に大きく寄与することも分かっている [114,115]. 近年では難溶性化合物の増加によって研究が活発化し、添加剤の選定や相互作用のデザイン、詳細な溶出メカニズムなどに関する議論が行われている [116–118].

非晶質からなる固形製剤を得る際は、その製造方法に課題が残るのが現状である。これは機械的あるいは化学的ストレスを与える製造工程にて、熱力学的に不安定な非晶質化合物は容易に結晶化するためである [119–121]. この好ましくない相転移現象は医薬品の生物学的利用能に影響を及ぼすことが懸念される。例として、Nilvadipine-hypromellose ASD は、条件によっては造粒・乾燥工程に結晶化することが報告されている [122]. また打錠工程では、機械的圧力により非晶質 indomethacin の結晶化が引き起こされることがある [123]. しかし、製造工程を簡略化しながら ASD の調製と製剤化を同時に行うことができれば、これらの結晶化のリスクを回避し、緒言にて述べたような理想的な工程が実現可能であると考えられる。また、ASD は難溶性薬物の可溶化効果が期待できる優れた方法であるが、結晶化を防ぐために 70–80% の高分子基剤が必要になることが多く、薬物の高含有化を同時に達成することは難しい [124,125].

本節では、上記のように求められる条件を満たす方法として、連続式直接顆粒化装置 (continuous-spray granulator, CTS-SGR) による顆粒調製を行った。SGR は試料の溶解液あるいは懸濁液からワンステップかつ連続的に顆粒を調製し、Scheme 10 に示す 3 つのプロセスに分けることができる。(i) まず流動層中での噴霧乾燥によりシード粒子を生成し、(ii) 噴霧を継続することでレイヤリング造粒を行い、(iii) 備え付けられた分級装置により成長した顆粒のみを回収する。ここで未成長な微細粒子は流動層内に戻され、粒度分布がシャープな顆粒を得ることができる。二流体スプレーノズルの位置は底部にあり、ボトム方式を採用している。流動層内壁面には複数箇所のサイドエアノズルがあり、定期的に壁面の粒子を払い落とすことで常に循環できる機構となっている。

SGR は従来の噴霧乾燥法と流動層によるレイヤリング造粒法を組み合わせた方法であると言える [126,127]. しかし、噴霧乾燥法であると懸濁液中の粒子サイズ、ノズルのオリフィス径、層内の気流などが粒子径に影響を与え、その均一性に問題が生じる場合がある [128]. また従来のレイヤリング法は、微結晶セルロースなどによる核粒子に薬物や結合剤を含むスプレー液を噴霧させ、乾燥させることで被覆していく方法である [129]. この場合は核粒子が必要になるため、薬物の高含量化は困難であると言える. SGR であればコアとなる他の粒子が不要であり、所望のサイズ、形態になるまで装置を稼働させることで均一かつ薬物高含有の球形顆粒を得ることができる可能性がある.

Rebamipide (RBM) は消化性潰瘍などの患者に処方される医薬品であり、その作用機序は主としてプロスタグランジンの生合成促進による胃粘液量や胃粘膜血流量の増加である. RBM は弱酸性かつ BCS クラス IV に分類されるため、作用部位である胃 (低 pH 環境) で難溶性を示すことが問題視される [130]. また、RBM の市販製剤 (Mucosta 100mg, 大塚製薬, 東京) は高含量であることから、溶解性改善のために高分子添加剤と合わせて ASD を調製する際に製剤の大型化が懸念される. そこで本節では問題解決を目指し、(i) RBM 高含有 ASD 顆粒を SGR により得ること、および (ii) 得られた顆粒のキャラクタリゼーションを実施することを目的としている. 5 種類の異なる濃度 (0–30% w/w) の高分子添加剤を含む顆粒を調製し、顆粒物性、湿度や温度に対する安定性、分子状態、溶出性の評価を行った.



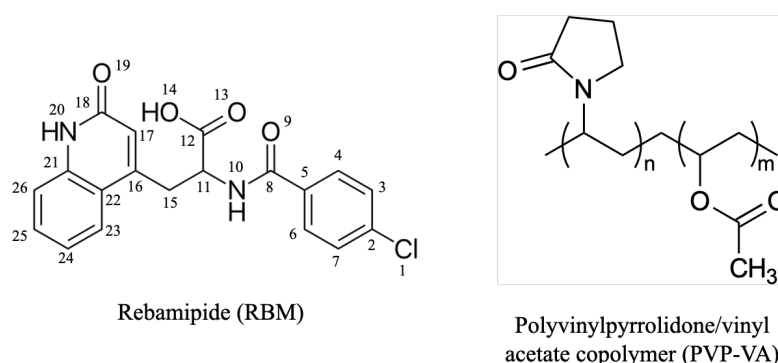
**Scheme 10.** The circulation system of a continuous-spray granulator (CTS-SGR).



## 2-1-2. 実験方法

### 2-1-2-1. 試料

医薬品グレードの Rebamipide (RBM; Figure 31A), 高分子基剤の polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (PVP-VA; Kollidon VA64; Figure 31B) は大原薬品工業 (滋賀), BASF (Ludwigshafen, Germany) からそれぞれ提供を受けた. アルキル化剤の水酸化ナトリウム (NaOH) は富士フィルム和光純薬 (大阪) から購入した. 錠剤化する上で, 賦形剤の magnesium aluminometa silicate (MAS; Neusilin NS2N) は富士化学工業 (和歌山) から提供され, 崩壊剤の croscarmellose sodium (CCS; Kiccolate) および滑沢剤の magnesium stearate (Mg-St) は旭化成ケミカルズ (東京) および富士フィルム和光純薬 (大阪) から購入した.



**Figure 31.** Chemical structure of rebamipide with atom numbering (RBM) and polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (Kollidon VA64, PVP-VA).

### 2-1-2-2. 連続式直接顆粒化装置 (Continuous-Spray Granulator, CTS-SGR)

Table 1 に SGR によって処理したスプレー液の組成を示す. 合計 200 g の RBM, PVP-VA, および NaOH を精製水 1800 g に加え, 80°C に加温しながら攪拌, 溶解させ, スプレー液を得た. このとき RBM と NaOH はモル比 1:1 とし, 得られた顆粒中に PVP-VA を 0, 5, 10, 20, 30% w/w 含むように設定した. SGR の噴霧条件として送液速度は 10–15 g/min, アトマイズ空気量は 40–80 NL/min, 流動層内の給気温度は 75°C, 運転時間は 120–150 分とした.

**Table 8.** Materials used for preparing granules using SGR.

Batch No.	RBM <sup>a</sup> , g	PVP-VA <sup>b</sup> , g	NaOH <sup>c</sup> , g	H <sub>2</sub> O <sup>d</sup> , g	Total, g
1	179.65	0	20.35	1800	1800
2	170.65	10	19.33	1800	1800
3	161.68	20	18.32	1800	1800
4	143.72	40	16.28	1800	1800
5	125.75	60	14.25	1800	1800

<sup>a</sup>Rebamipide. <sup>b</sup>Polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer. <sup>c</sup>Sodium hydroxide. <sup>d</sup>Water.

### 2-1-2-3. 顆粒物性評価

SEM イメージは「第 1 章 1-3-2-5. 走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscopy, SEM)」と同じ装置を用いて取得した。このとき、加速電圧は 1.0 kV、倍率は 500 倍、作動距離は 8.0 mm とした。試料の粒度分布 (PSD) は乾式のレーザ回折/散乱式粒子径分布測定装置 (Mastersizer 3000E with Aero M, Malvern Panalytical, Malvern, UK) により測定された。解析は Mie 散乱理論に基づき行われ、質量基準の median 径 (d<sub>50</sub>) を算出した。また、かさ密度 ( $\rho_A$ )、タップ密度 ( $\rho_T$ )、および安息角の測定と、Hausner ratio (HR) および Carr index (CI) の算出は「第 1 章 1-3-2-6. 流動性評価」と同じ方法で行った。

### 2-1-2-4. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)

湿度に対する安定性を評価するため、4.0 g の試料を 20°C/30%RH あるいは 20°C/75%RH の暗室条件で最大で 6 ヶ月間保存した。経時的にサンプリングを行い、それぞれの試料の XRD パターンは「第 1 章 1-1-2-5. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)」と同じ条件で測定された。

#### 2-1-2-5. 示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

DSC プロファイルは、測定範囲を 25–350°C とし、それ以外は「第 1 章 1-3-2-4. 示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry, DSC)」と同じ条件で測定した。さらにガラス転移点を評価するため、DSC は温度変調モードで測定を行った。このときの温度変調の振幅は $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、周期は 0.2 Hz、昇温速度は  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  とした。

#### 2-1-2-6. フーリエ変換赤外分光法 (Fourier Transform-Infrared Spectroscopy, FT-IR)

KBr を希釈剤として使用し、試料表面からの拡散反射光を測定することにより IR スペクトルを取得した。装置は FT/IR-4100 (JASCO, 東京) を使用した。その他条件として、積算回数 64 回、分解能  $8\text{ cm}^{-1}$  に設定した。測定されたスペクトルは 2 次微分処理された。

#### 2-1-2-7. 打錠と溶出試験

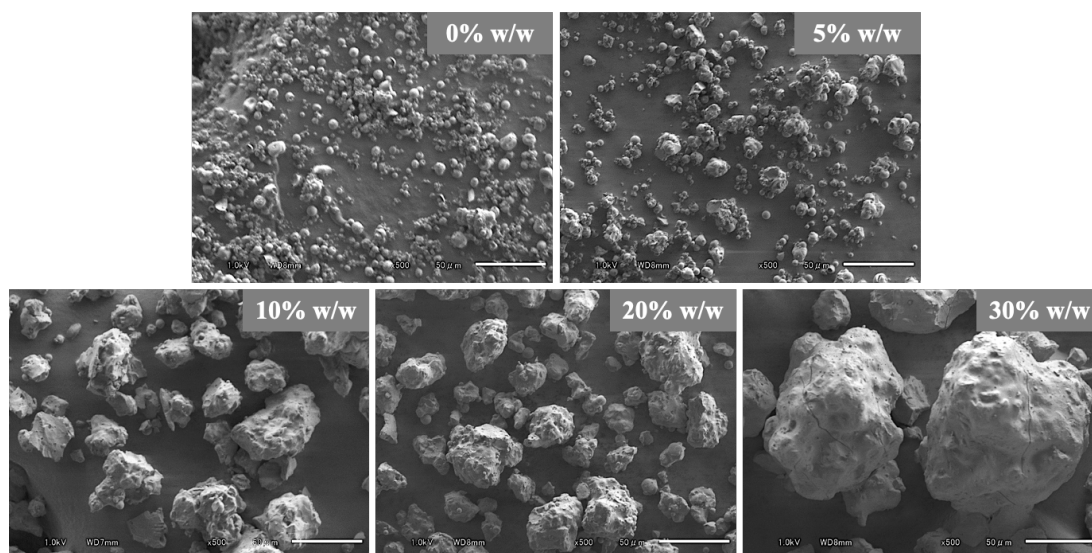
市販品である Mucosta (大塚製薬, 東京) に合わせるため、得られた SGR 顆粒に対して特定量の PVP-VA を添加することで RBM の含有量を 57.1% w/w に調整し、さらに MAS 3.6% w/w, CCS 5.0% w/w, Mg-St 0.5% w/w を加えて混合物を得た。その後単発式打錠機 (Handtab-100, 市橋精機, 京都) を用いて混合物を打錠し、質量 200 mg, 直径 8 mm の平錠とした。

得られた錠剤を用いて、溶出試験機 (NTR-3000, 富山産業, 大阪) により精製水 900 mL ( $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ), パドル回転数 50 rpm, non-sink 条件で溶出試験を行った。アリコートは紫外可視分光光度計 (S-2450, 島津製作所, 京都) の波長 327 nm にて RBM 濃度を測定した。酸性水溶液中による溶出試験は顆粒のまま行われた。このときの測定機器や条件は「第 1 章 1-1-2-6. 打錠と溶出試験」と同じであり、こちらも波長 327 nm にて RBM 濃度を測定した。

## 2-1-3. 結果・考察

### 2-1-3-1. 顆粒物性の評価

Rebamipide (RBM; Figure 31A) は pH に依存した溶解性を示し，酸性条件下では極めて溶けにくい．しかし作用部位が胃であることから，低 pH 環境下での溶解性改善が必要である．本節では polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (PVP-VA; Figure 31B) を処方に加え，固体分散体 (ASD) を形成することで溶解性改善を目指した．前述のように，従来法による ASD では薬物の高含有化を同時に達成することは困難であるため，今回は連続式直接顆粒化装置 (CTS-SGR) を新規に利用し，ワンステップで RBM 高含有 ASD 顆粒の調製を試みた．得られた顆粒の SEM 画像を Figure 32 に示す．PVP-VA 0% w/w の試料は最もサイズが小さく，その形態は噴霧乾燥により得られる球形微粒子に似ていた．この球形粒子が顆粒形成のための核になると考えられる．PVP-VA の添加量に伴い，顆粒サイズの増大と表面が滑らかになっている様子が確認できた．これは，PVP-VA が造粒における結合剤として機能しているためである．



**Figure 32.** SEM images of the SGR granules under the same magnitude (x500). The scale bar indicates 50 µm. Weight percentage indicates each concentration of PVP-VA in granule.

特に PVP-VA 30% w/w の試料では、レイヤリング造粒が進行することで重質かつ高密度の球形顆粒になっていることが分かった。SGR では造粒中にサイドエアが顆粒表面の粗さを削り取り、供給されるスプレー液が繰り返し表面を被覆していくためこのような形態になると考えられる。またレイヤリングにより、かさ密度 ( $\rho_A$ ) とタップ密度 ( $\rho_T$ ) は高くなり、流動性の改善も見られた。PVP-VA が 10% w/w 以上になると顕著な密度変化が確認され、平均粒子径 ( $d_{50}$ ) も増大した。この顆粒サイズや分布は高分子濃度や SGR の運転時間によりコントロールできることが分かった。

**Table 9.** Effect of the concentration of PVP-VA on the physical properties ( $n = 3$ ).

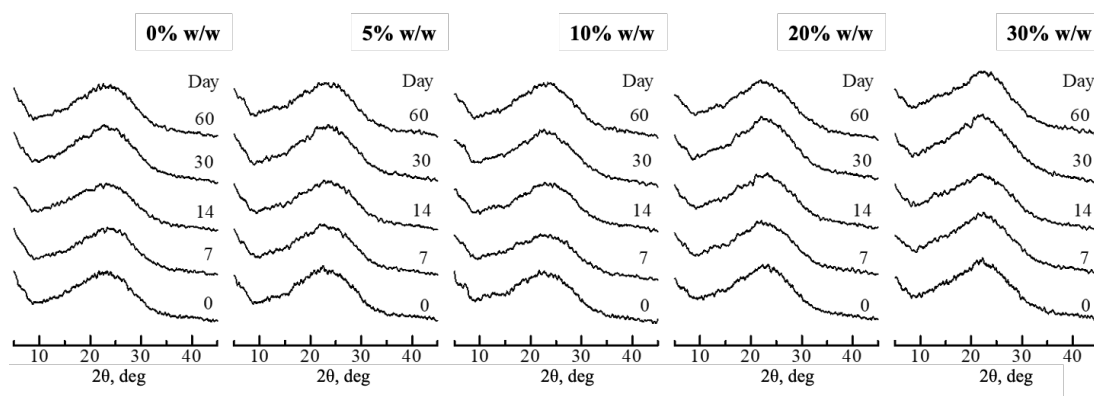
PVP <sup>a</sup> , % w/w	$\rho_A^b$ , g/cm <sup>3</sup>	$\rho_T^c$ , g/cm <sup>3</sup>	AR <sup>d</sup> , °	HR <sup>e</sup> ,	CI <sup>f</sup> , %	$d_{50}^g$ , μm
0	0.27 ± 0.02	0.51 ± 0.03	43.9 ± 4.99	1.88 ± 0.02	46.9 ± 0.65	4.18 ± 0.03
5	0.33 ± 0.01	0.55 ± 0.04	40.3 ± 4.59	1.67 ± 0.14	40.0 ± 5.23	11.2 ± 0.12
10	0.52 ± 0.01	0.67 ± 0.00	39.5 ± 3.98	1.29 ± 0.03	22.7 ± 1.76	44.2 ± 0.17
20	0.51 ± 0.02	0.71 ± 0.01	36.3 ± 4.54	1.39 ± 0.05	27.8 ± 2.79	32.5 ± 0.21
30	0.61 ± 0.00	0.76 ± 0.00	27.9 ± 4.16	1.26 ± 0.00	20.4 ± 0.14	72.7 ± 2.99

<sup>a</sup>Weight parentage of polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer in the granule. <sup>b</sup>Apparent density. <sup>c</sup>Tapped density. <sup>d</sup>Angle of repose. <sup>e</sup>Hausner ratio. <sup>f</sup>Carr index. <sup>g</sup>Mass median diameter.

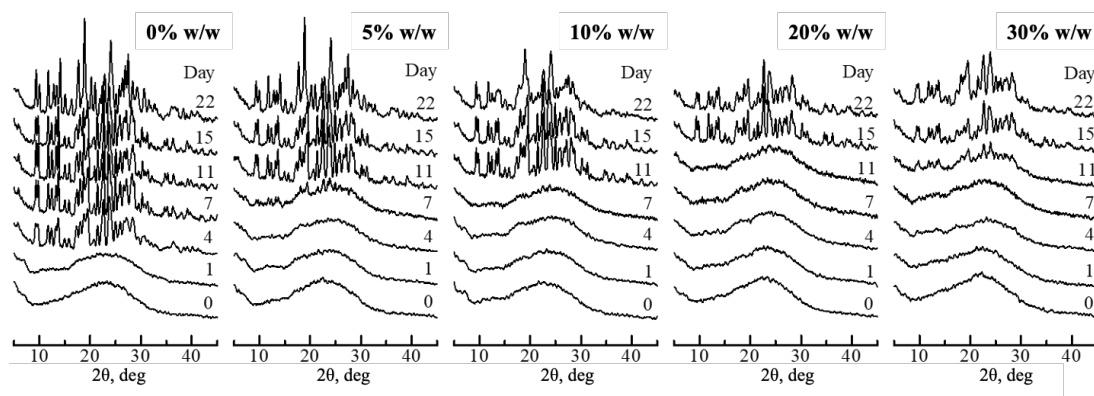
### 2-1-3-2. 固体分散体の安定性について

ASD 中の非晶質薬物について結晶化傾向を評価するため、低・高湿度における安定性試験を行った。事前に測定された熱分析により、顆粒は自由水や結晶水を含まないことが確認された。また、保存前の顆粒は PVP-VA の添加量に依らず全てハローパターンを示し非晶質状態であった。20°C/30%RH の環境下では、この非晶質状態を 6 ヶ月間保つことができた (Figure 33)。しかし、比較的高い湿度環境 (20°C/75%RH) では、PVP-VA が 0, 5, 10, 20, および 30% w/w

含まれている顆粒はそれぞれ 4, 7, 11, および 15 日目に結晶化し, 非晶質安定性は PVP-VA 濃度に比例することが分かった (Figure 34). 含水量の増大によりポリマーのガラス転移点は低下することが報告されている [131]. 従って高湿度条件下では, 吸湿したポリマーが RBM のガラス転移点を下げ, 非晶質状態を不安定化する. しかし, PVP-VA の含量が増えることで RBM と相互作用を形成し, RBM の分子運動性が低下することで非晶質安定性が向上した. この相互作用に関する詳細な議論は次項にて行うものとする. また, ASD 顆粒中に RBM が結晶化した際, RBM 単品とは異なる XRD パターンが現れた. これは高分子



**Figure 33.** XRD patterns of granules after storage under the condition of 20°C/30%RH. The percentage indicates each concentration of PVP-VA in granule.



**Figure 34.** XRD patterns of granules after storage under the condition of 20°C/75%RH. The percentage indicates each concentration of PVP-VA in granule.

基剤の中で RBM と Na イオンが共存し、取り込まれた水を媒介して RBM の Na 塩として結晶化したことが推察される。

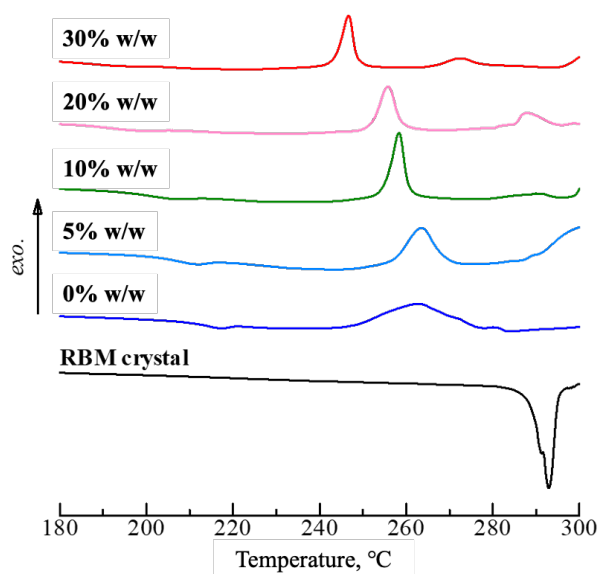
Figure 35 には測定された DSC プロファイルを示す。いずれの顆粒においても 200°C 付近にガラス転移によるベースラインシフトが見られた。結晶化温度は DSC にて発熱ピークとして検出され、PVP-VA が 0, 5, 10, 20, および 30% w/w 含まれている顆粒はそれぞれ 263.9, 263.5, 258.6, 255.7, および 246.7°C にて結晶化することが明らかとなった。従って、PVP-VA の添加により温度に対する安定性も向上したことが分かる。さらにガラス転移について詳細に調査するため、温度変調 DSC により測定を行った。Table 10 に組成依存的な ASD 顆粒のガラス転移変化を示す。非晶質の RBM (PVP-VA 0% w/w) のガラス転移点は 215.4°C であり、PVP-VA 単品は 107.8°C であったため、非晶質 RBM はもともと熱に対して安定な化合物であることが分かった。これが PVP-VA の濃度が上がるにつれガラス転移点が低下している理由である。また、先行研究により ASD 中非晶質の安定性はポリマーとの相互作用の強さに影響を受けることが報告されている [132]。成分間で相互作用が形成するとガラス転移点が理論値から正の方向に乖離する傾向があり、その値が大きいほど強い相互作用が形成していることを示す [133]。そこで、顆粒のガラス転移点の実測値と理論値の比較を行った。ガラス転移点の理論値は以下の Couchman-Karasz 式により算出することができる。

$$T_{g \text{ calc}} (\text{°C}) = \frac{w_1 T_{g1} + K w_2 T_{g2}}{w_1 + K w_2} \quad (9)$$

$$K = \frac{\Delta C_{p2}}{\Delta C_{p1}} \quad (10)$$

ここで  $w_1$  と  $w_2$  は各成分の重量比、 $T_{g1}$  と  $T_{g2}$  は各成分のガラス転移点、 $\Delta C_{p1}$  と  $\Delta C_{p2}$  は各成分の熱容量の変化を表す [131,134]。実測値と理論値の差である  $\Delta T_g$  を算出した結果を Table 10 に示す。PVP-VA を添加することで、理論値からの正の方向への乖離が見られたので、ASD 中では RBM-PVP-VA の相互作用が形

成していることが分かった. また相互作用の強さ ( $\Delta T_g$  の値) は PVP-VA 濃度に比例していた. 相互作用が形成することで RBM の分子運動性を低下させることができるため, PVP-VA を高濃度含む顆粒ではより安定な ASD を形成していることが明らかになった.



**Figure 35.** Total heat flow curves of RBM crystal and SGR granules.

**Table 10.** Measured and calculated glass transition temperatures of SGR granules.

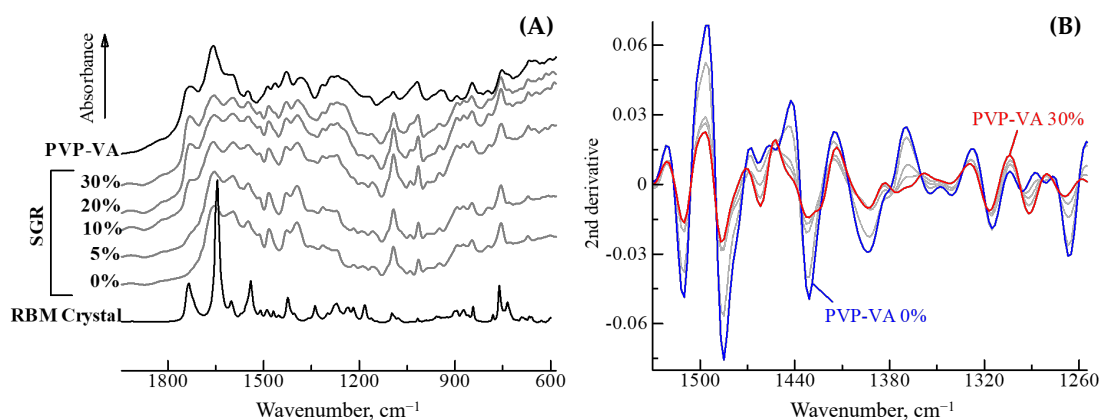
PVP-VA, % w/w	$T_{g \text{ expt}}^a$ , °C	$T_{g \text{ calc}}^b$ , °C	$\Delta T_g^c$ , °C
0	215.4	n/a	n/a
5	206.9	202.0	4.9
10	203.9	194.3	9.6
20	191.7	175.0	16.7
30	178.7	157.5	21.2

<sup>a</sup> $T_g$  experimental. <sup>b</sup> $T_g$  calculated. <sup>c</sup> $T_g$  experimental -  $T_g$  calculated.



### 2-1-3-3. 赤外分光スペクトルの解析

前項にて、SGRにより得られた顆粒中ではRBMとPVP-VAが分子間相互作用を形成していることが分かった。その相互作用と分子状態について評価するため、顆粒のIRスペクトルを測定した (Figure 36A)。RBM結晶のIRスペクトルに見られたカルボキシ基 C12=O13 伸縮振動によるピーク ( $1735\text{ cm}^{-1}$ ) は、SGR処理により消失し、 $1595\text{ cm}^{-1}$ と $1394\text{ cm}^{-1}$ にCOO<sup>-</sup>の逆対称と対称伸縮振動による新たなピークが認められた。従って、顆粒中ではカルボキシ基における脱プロトンが起こっていると考えられる。また、RBM結晶に見られたアミドIバンドのC8=O9やC18=O19に帰属されるピークは顆粒では消失していた。PVP-VAのスペクトルには、エステルやアミドIバンドのC=O伸縮振動のピーク( $1724, 1655\text{ cm}^{-1}$ )が見られた。その他のアミドIIやIIIバンドのピークに関しては、未処理のスペクトル中では非常に弱かった。これらのピークを検出するため、顆粒のスペクトルを2次微分処理した結果をFigure 36Bに示す。2次微分により、PVP-VA 0% w/wの顆粒では、RBMに特徴的な1480, 1510, および $1540\text{ cm}^{-1}$ のピークが確認され、これらはアミドIIバンドのC8-N10 (coupled with N10-H) やC18-N20 (coupled with N20-H) に帰属された。非晶質化により

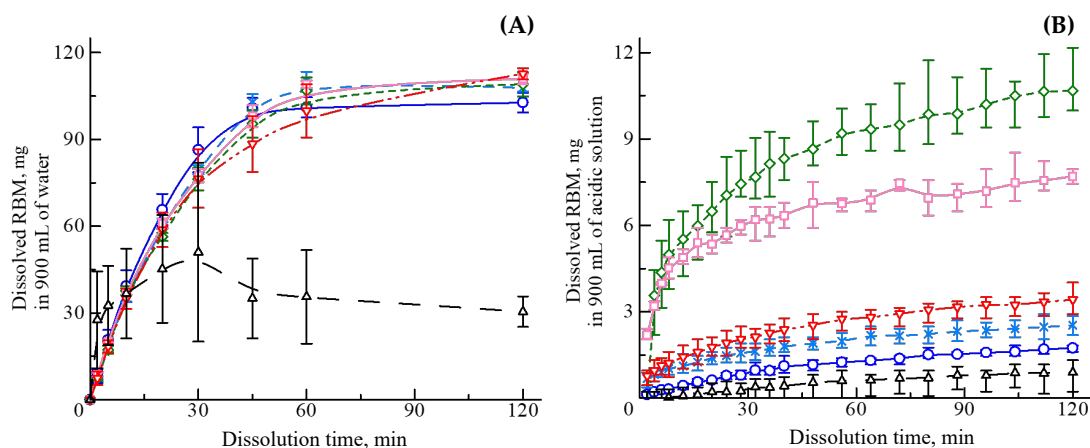


**Figure 36.** (A) Overlays of IR spectra of: “as is” RBM crystal, “as is” PVP-VA, and SGR granules including PVP-VA 0–30% w/w. (B) Representation of their second derivatives of SGR granules. The percentage indicates weight percentage of PVP-VA in granule.

RBM 間の相互作用が弱くなったため、顆粒中ではアミドのバンドが強いピークとして現れたと考えられる。PVP-VA 濃度に比例し、これらのピークのシフトや消失が見られたため、RBM 中のアミドが PVP-VA と相互作用を形成していると考えられる。この結果は前項にて得られた知見と一致していた。

#### 2-1-3-4. 顆粒と錠剤の溶出プロファイル

SGR で得られる顆粒は高密度化しやすく、Table 9 に示したように、PVP-VA 10% w/w 以上で急激な密度の上昇がみられた。高密度顆粒は圧縮成形性が低いため、賦形剤として magnesium aluminometa silicate (MAS; Neusilin NS2N) を加えることで、成形性の向上を図った。いずれの試料も打錠圧を 60–80 MPa とすることで硬度 40 N の錠剤を得ることができた。得られた錠剤を用い、精製水を試験液とした溶出試験の結果を Figure 37A に示す。SGR 顆粒を用いた試料は、PVP-VA の添加量に関わらず開始 120 分時点で 100% (126.67  $\mu\text{g/mL}$ ) に近い溶出率を示し、未処理の RBM 結晶と比較して大きく改善された。RBM は酸性条件下では低い溶解度を示すため、酸性水溶液中による溶出試験は顆粒によ



**Figure 37.** Integrated dissolution profiles of (A) tablet in water and (B) granule in acidic solution of: RBM crystal (dark triangles), PVP-VA 0% w/w (blue circles), PVP-VA 5% w/w (light blue crosses), PVP-VA 10% w/w (green diamonds), PVP-VA 20% w/w (light red rectangles), and PVP-VA 30% w/w (red inverted triangles).

り行われた (Figure 37B). すべての顆粒において RBM の溶解性改善が見られたが, その挙動は PVP-VA の濃度により変化した. 高分子低濃度顆粒 (PVP-VA 0 or 5% w/w) では, RBM 濃度は 120 分時点で 2.22  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に到達した. 10% w/w の PVP-VA を含む顆粒では最も高い溶出率 (11.89  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示し, 未処理の RBM 結晶と比較して 10 倍以上の結果となった. 高分子高濃度顆粒 (PVP-VA 20 or 30% w/w) においてはゲル化が見られ, 低い溶出率を示した. 溶媒中での再結晶化や結晶成長は高分子との相互作用により防ぐことができ, その結果, 過飽和と相分離状態の安定化につながる [135,136]. その反面, 高分子濃度に比例して顆粒の濡れ性と膨潤性が上がり, 分散性が低下する. 本試験では高濃度の PVP-VA が顆粒の凝集とゲル化を引き起こし, 低い薬物放出となった. ここで留意すべきは, 製剤中の RBM 含量を減らすことができれば PVP-VA 量も比例して減るので, 溶出試験の結果は変わる可能性がある点である.

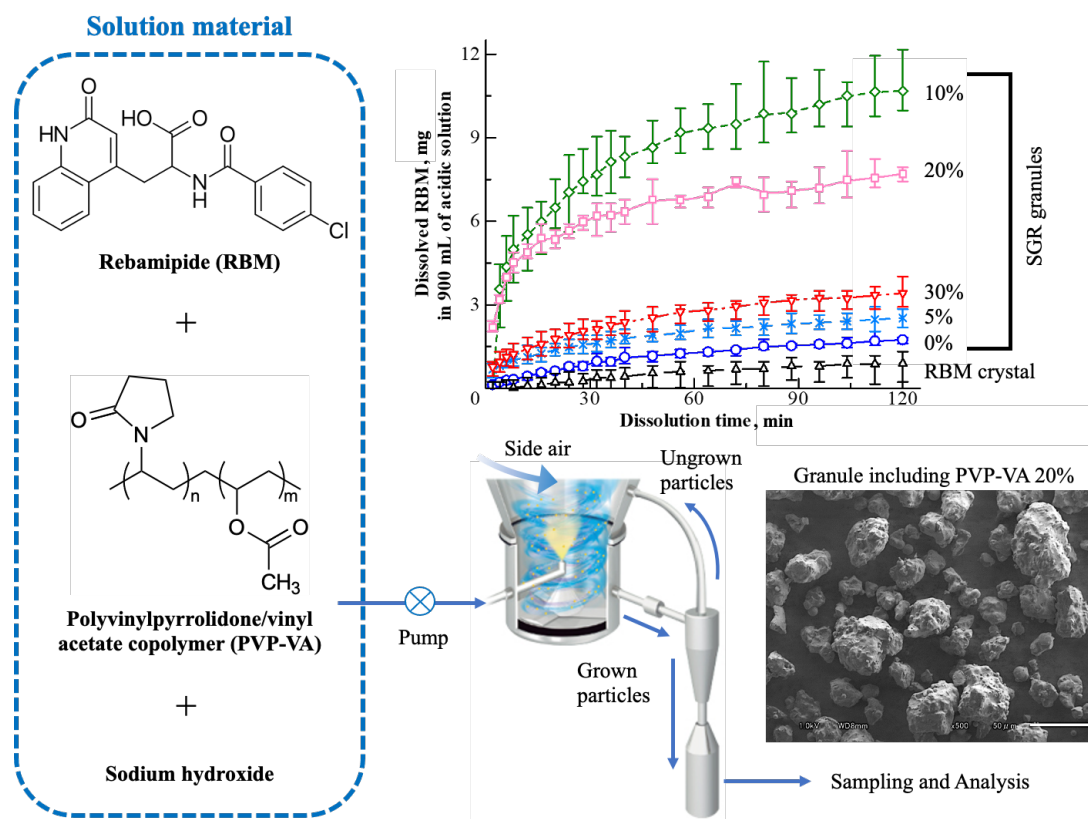
ASD 顆粒からの薬物放出は数学的モデルに基づいて説明することができる [137–139]. 得られた溶出プロファイルについて, 最小二乗法により適合性を確認すると, Korsmeyer–Peppas モデルに良好にフィットした ( $r^2 > 0.917$ ). このモデルは以下の式により表すことができる.

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (11)$$

このとき,  $M_t$  は時間  $t$  までに放出した薬物の累積量,  $M_\infty$  は製剤中の薬物の最大量であることから,  $M_t/M_\infty$  は時間  $t$  における薬物溶出率を示す.  $k$  は速度定数で,  $n$  は放出指数である [137,138]. この指数方程式は球形の粒子からの放出メカニズムの解析に適しているとされる. ここで  $n < 0.43$  は Fick の拡散,  $0.43 < n < 0.85$  は変則的な挙動を示す non-Fickian 拡散,  $n = 0.85$  は 0 次放出 (Case-II transport),  $0.85 < n$  は長期間にわたり定常的な薬物放出速度であること (Super Case-II transport) を表している. RBM 結晶の溶出では指数  $n$  は 1.16 であったが, PVP-VA により ASD を形成することで  $n$  の値は 0.26–0.38 の範囲となり, RBM 放出機構は Fick の拡散であることが明らかとなった. 錠剤も Korsmeyer–Peppas モデルへ適合し, 崩壊後のメカニズムは顆粒と同じであることが分かった.

## 2-1-4. 結論

第2章の第1節では rebamipide (RBM) の溶解性改善を目指し、さらにアルキル化剤および高分子添加剤を加えた水溶液を連続式直接顆粒化装置 (CTS-SGR) により処理することで固体分散体 (ASD) を調製した。SGR は他の添加剤による核粒子を必要とせず、レイヤリングにより顆粒を成長させ、サイドエアの効果で表面がなめらかで球形の RBM 高含有顆粒を得ることに成功した。得られた顆粒は非晶質状態であったが、高分子を添加することで drug-polymer 間の相互作用を形成し、湿度や温度に対する安定性を担保した。これはマトリックス中に非晶質薬物が分散した ASD の形成を意味し、さらに過飽和状態の継続による顕著な溶解性の向上が確認された。SGR を使用することで ASD の形成と顆粒化を同時に達成し、製造工程を簡略化しながら理想的な工程を実現した。



**Scheme 11.** Schematic representation of the research work in Chapter 2-1.



## 2-2.

### Injection Molding を用いたコアモルファス製剤

#### の設計：分子間相互作用と結晶化傾向の解析

##### 2-2-1. 序論

第2章第2節で述べたように、固体分散体 (ASD) は広く使われている技法で、添加する高分子により非晶質の物性を改善している。しかし、その濃度に関しては入念に検討すべきである。ASD は非晶質薬物の物性を改善する優れた方法であるが、結晶化のリスクを完全に排除することは不可能で、高含量 (i.e., 70–80%) の高分子が必要になることが多い [124,140]。従って高分子が高濃度になることで、薬物濃度が制限されることに加え、製造プロセス中におけるハンドリング性や製剤機械への付着の問題が懸念される。しかし、これらの問題は低分子添加剤を用いたコアモルファス (coamorphous) の形成により改善できる可能性がある [16,141,142]。コアモルファスの形成は近年注目される新しい技法であり、これは2種類あるいはそれ以上の異なる分子同士の相互作用から構成される非晶質性の複合体のことを指す。低分子化合物間の分子間相互作用が特定の位置で固定されることで非晶質状態を維持することができ、嵩高い高分子を使用する ASD と比較すると実用的であると言える。このコアモルファス化は候補化合物の物性 (特に溶解性や安定性) を柔軟に改善できるひとつの方法として、indomethacin–naproxen や repaglinide–saccharin のコアモルファス形成などが報告されている [142,143]。

前節で言及したように、熱力学的に不安定な非晶質化合物は製造工程にて容易に結晶化するため、その扱いには注意が必要となる。それはコアモルファスでも同様であり、この製造プロセスには課題が残る。さらにコアモルファスの場合は、工程中の機械的あるいは化学的ストレスにより結晶化するリスクに加え、各成分の解離が発生する恐れもある。これらの背景から、コアモルファス

製剤に関する研究は基礎評価に限定されることが多い。実用化のためにも、その製剤設計に関するアプローチが必要であると考えられる。

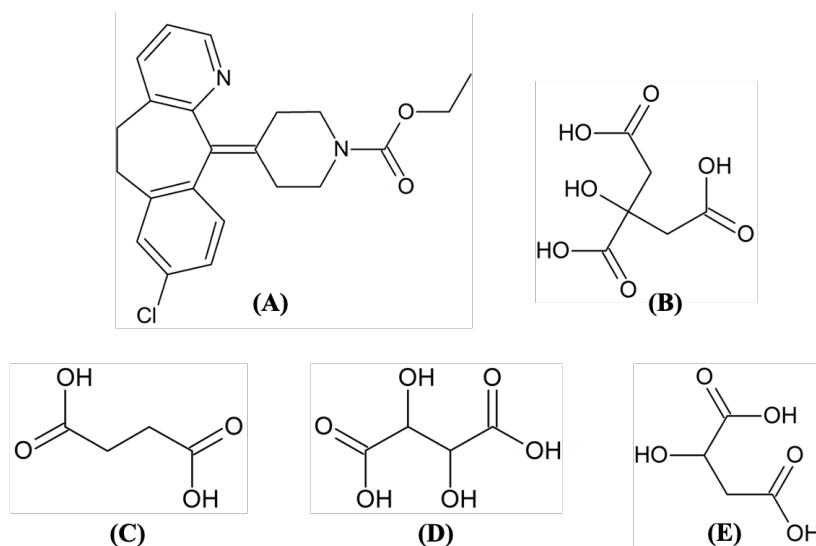
コアモルファス製剤を調製する上で最も理想的な方法論とは、粉体原料をワンステップで複合化し、さらに錠剤のような最終製品として取り出す方法である。そこで、本節では射出成形法 (injection molding, IM) に注目した。IM法は主にプラスチック製の部品等を生産するのに使われている方法で、加熱溶融した熱可塑性物質を金型へ流し込み、冷却・固化させることで製品を得る [144]。すでに幅広い分野に導入されており、工業的観点からも医薬品の大量生産や連続生産に貢献する可能性がある [145,146]。さらに金型を自由に設計することで様々な剤形や大きさの製品を得ることができ、近年活発に研究が進んでいる3Dプリンターによる製剤設計のようにテーラーメイド医療に応用できる [147,148]。薬剤分野におけるIM法による直接成形としては、fenofibrate および polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer (Soluplus) からなる ASD 錠剤の調製に成功した事例がある [149]。また加熱溶融混練法とIMを組み合わせることで、griseofulvin (API), maltodextrin (高分子基材), xylitol (可塑剤), および lactose (補強剤) からなる ASD 錠剤の連続生産を可能にした報告もある [150]。

本節では、IM法を利用することでコアモルファスと錠剤の同時形成を試みた。BCSクラスIIに分類されるloratadine (LOR) の溶解性改善を目指し、モデル化合物として選択した。弱塩基性のLORは、酸性の低分子添加剤であるorganic acidと非晶質状態で複合化する可能性がある。薬物および添加剤の $pK_a$ 差は、acid-base間のイオン結合あるいは水素結合を形成につながる [151]。また、非晶質の安定性は相互作用の強さや分子運動性に依存する [132]。従って、IMにより得られた錠剤における薬物とカウンター分子間の相互作用と結晶化傾向を詳細に評価した。本研究の目的は、(i) IM処理によるLOR-acidコアモルファスの形成、および(ii) 添加剤による非晶質安定化効果のメカニズムについて調査を行うことである。

## 2-2-2. 実験方法

### 2-2-2-1. 試料

結晶性の loratadine (LOR; Figure 38A) は塩基性のモデル薬物として大原薬品工業 (滋賀) から提供を受けた. 酸性のカウンター分子候補として, 無水の citric acid (CIT; Figure 38B), succinic acid (SUC; Figure 38C), L-tartaric acid (TAR; Figure 38D), および L-malic acid (MAL; Figure 1E) は富士フィルム和光純薬 (大阪) から購入した.



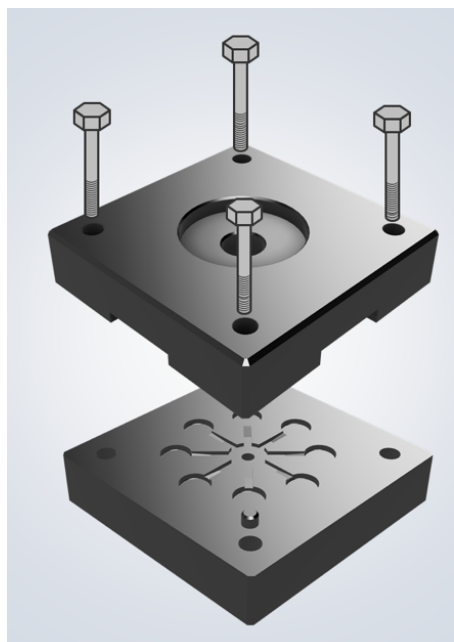
**Figure 38.** Chemical structures of drug and counter molecules (organic acids). (A) loratadine (LOR), (B) citric acid (CIT), (C) succinic acid (SUC), (D) tartaric acid (TAR), and (E) malic acid (MAL).

### 2-2-2-2. Injection Molding (IM)

卓上超小型射出成型機 (IM, EasyMold, デジタルファクトリー, 東京) により平錠を調製した. 当モルの LOR および organic acid (CIT, SUC, TAR, MAL) からなる合計 10.0 g の粉体試料は乳鉢と乳棒により 5 分間予備混合を行った. その後混合物を IM 装置のシリンダーポットに入れ, 140°C で 10 分間加熱処理を行った. 熔融した試料を 3D プリンターで作製した金型 (Figure 39) の上部から流し込み, 室温にて 3 分間冷却した. 得られた錠剤は, PC-30 (岡田精工, 東京)



を使用して硬度を測定した。またその他分析に応じて、錠剤はボールミル (MM200, Retsch, Haan, Germany) により 17 Hz, 5 分間の条件で粉砕することで粉体試料を得た。



**Figure 39.** 3D-printed mold assembly for injection molding. Eight flat-faced tablets are produced in a single-step injection of molten material.

### 2-2-2-3. 示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

DSC は LOR と相互作用を形成するカウンター分子のスクリーニングのために使用された。均一な微粒子を得るため、モル比として 1:1 の LOR と organic acid はメノウ乳鉢と乳棒により 30 秒共粉砕された。この前処理は正確な熱挙動を測定する上で重要な手段であることが報告されている [152]。粉砕後に結晶化度の低下や新たな相互作用が形成していないことについては確認をした。その後、共粉砕物 5.0 mg をアルミニウム製のサンプルパンに入れ、測定範囲を 20–250°C, 昇温速度を 10°C/min とし、それ以外は「第 2 章 2-1-2-5. 示差走査熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry, DSC)」と同じ条件で測定した。また温度変調 DSC の条件も同じである。

#### **2-2-2-4. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)**

得られた錠剤の加速試験を実施するため、IM 処理された錠剤を 20°C/75%RH の暗室条件で最大 3 ヶ月間保存した。経時的にサンプリングを行い、それぞれの試料の XRD パターンは「第 1 章 1-1-2-5. 粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffractometry, XRD)」と同じ条件で測定された。

#### **2-2-2-5. 溶出試験**

IM により得られた錠剤の溶出試験は、「第 1 章 1-1-2-6. 打錠と溶出試験」と同じ条件で実施された。このとき紫外可視分光光度計の波長は 310 nm に設定することで、LOR 濃度を測定した。

#### **2-2-2-6. フーリエ変換赤外分光法 (Fourier Transform-Infrared Spectroscopy, FT-IR)**

IR スペクトルは、全反射測定法 (Attenuated Total Reflection, ATR)、測定範囲 3700–2400 および 1850–1000  $\text{cm}^{-1}$  により測定され、その他条件は「第 2 章 2-1-2-6. フーリエ変換赤外分光法 (Fourier Transform-Infrared Spectroscopy, FT-IR)」と同じとした。測定後、Unscrambler X により ATR 補正およびスムージング処理 (Savitzky–Golay algorithm; 11 point) を行った。

#### **2-2-2-7. テラヘルツ分光法 (Terahertz Spectroscopy, THz)**

THz 吸収スペクトルは、GaP 結晶中の差周波発生法による広帯域・連続波 THz 分光スペクトル測定装置により測定を行った [153]。ここで光源は、GaP の連続 THz 波発生装置とした。適切な吸光度を得るため、それぞれの試料は polyethylene により希釈を行い、その濃度は LOR が 20.0, CIT が 10.0, SUC が 5.0, TAR が 2.0, MAL が 2.0% w/w とした。LOR-acid コアモルファスはすべて 20.0% w/w とした。試料に polyethylene を加え、メノウ乳鉢と乳棒を用いて 5 分間共粉砕することで微粒子 (< 20  $\mu\text{m}$ ) からなる混合物を得た。混合物 333 mg は約 7.0 MPa で 1 分間圧縮した。得られた直径 20 mm かつスペクトルの干渉縞を避けるために 2°の角度をつけたペレットを対象として THz 測定を行った。

このとき、ペレットをクライオスタットにセットし、窒素気流下の $-203^{\circ}\text{C}$  (70 K) で測定を実施した。測定範囲は 0.8–5.5 THz ( $183.5\text{--}26.7\text{ cm}^{-1}$ ), ステップサイズは  $0.001\text{ THz}$  ( $0.033\text{ cm}^{-1}$ ) であった。生スペクトルはノイズ除去とベースライン補正を目的として、Unscrambler X によりスムージング処理 (Savitzky–Golay algorithm; 101 point), Linear Baseline Correction および Baseline Offset (BSC), Maximum Normalization を行った。また、ピーク幅を評価する上で一般的な指標である半値幅 (Full Width at Half Maximum, FWHM) を算出した。

## 2-2-3. 結果

### 2-2-3-1. スクリーニング

本研究では loratadine (LOR; Figure 38) の溶解性改善のため、添加剤と合わせてコアモルファスを形成させることを目指している。LOR は共役酸の  $\text{p}K_{\text{a}}$  値が 5.3 の塩基性薬物である [154]。LOR と相互作用を形成させるため、4 種類の organic acid が選択された。使用したのは citric acid (CIT), succinic acid (SUC), tartaric acid (TAR), malic acid (MAL) である (Figure 1B–E)。構造中のカルボン酸に起因する  $\text{p}K_{\text{a}1}$  は, Table 11 に示した通りである [155,156]。さらに成分間のイオン結合あるいは水素結合の形成を示唆する LOR–acid の  $\Delta\text{p}K_{\text{a}}$  値を算出した [151]。LOR–CIT および LOR–TAR の組み合わせでは、最も高い  $\Delta\text{p}K_{\text{a}}$  値は 2.2 であり、強い相互作用の形成が予測される。LOR–MAL では 1.9, LOR–SUC

**Table 11.** The  $\text{p}K_{\text{a}}$  values of chosen acids for LOR coamorphous formations.

Organic acid	$\text{p}K_{\text{a}1}^{\text{a}}$	$\Delta\text{p}K_{\text{a}}^{\text{b}}$
CIT	3.1	2.2
SUC	4.2	1.1
TAR	3.1	2.2
MAL	3.4	1.9

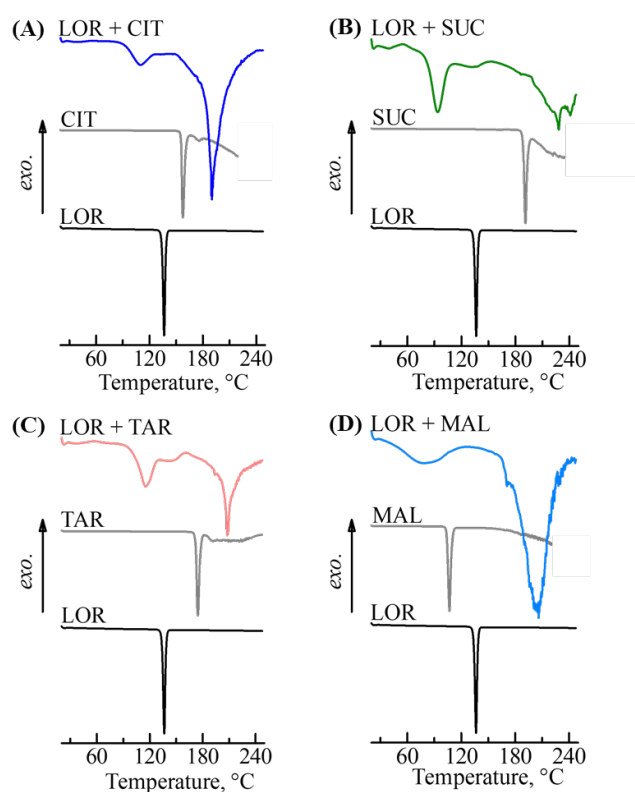
<sup>a</sup> $\text{p}K_{\text{a}}$  at the most acidic site. <sup>b</sup> $\text{p}K_{\text{a}}$  of LOR (value of 5.3) –  $\text{p}K_{\text{a}1}$  of each acid.

は最も低い 1.1 を示し、弱い相互作用が推察される。しかし、この  $pK_a$  は水溶液中での挙動に関連する値であるため、固体状態のコアモルファスにおける  $pK_a$  値による判断は十分ではないと考えられる。

予備実験として、LOR と相互作用を形成するカウンター分子の DSC スクリーニングを行った。DSC によるスクリーニング法は API と添加剤の親和性や相互作用を検出するため、センシティブかつ “green” な方法であることが知られている。結晶性の複合体である塩や共結晶の形成は、2 成分系の相図を基に考えられた DSC にて評価されている [43,152]。今回は、DSC はコアモルファスの形成を検出できる効果的な方法として使用された。モル比として 1:1 の LOR とそれぞれの organic acid の 2 成分からなる物理混合 (LOR-CIT, LOR-SUC, LOR-TAR, および LOR-MAL) は試料が完全に溶融するまで昇温処理を行った。ここで結晶性の LOR, CIT, SUC, TAR, および MAL の融点はそれぞれ 136, 157, 191, 174, および 107°C であった。しかし、LOR-acid の物理混合ではいずれも異なる 2 本の吸熱ピークと 1 本の発熱ピークが観察された (Figure 40)。同様な結果は先行研究でも報告されており、これらの挙動はこの物理混合が “congruent system” であることを示している。混合物を加熱した際、2 成分が準安定共融温度において準安定共融解することで、最初の吸熱ピークが確認される (LOR-CIT: ~110°C, LOR-SUC: ~94°C, LOR-TAR: ~115°C, および LOR-MAL: ~78°C), その後、LOR-acid 複合体の結晶化 (小さな発熱ピーク) が見られる (LOR-CIT: ~141°C, LOR-SUC: ~153°C, LOR-TAR: ~159°C, および LOR-MAL: ~142°C)。そして最後に、その複合体の融点が吸熱ピークとして認められる (LOR-CIT: ~190°C, LOR-SUC: ~228°C, LOR-TAR: ~208°C, および LOR-MAL: ~204°C)。これらの結果より、LOR-acid の共融温度以上で加熱溶融と冷却処理を行うことで、コアモルファスが形成することが推察される。

### 2-2-3-2. 得られた錠剤の外観と結晶状態

射出成形 (Injection Molding, IM) を使用し、当モルの LOR-acid の物理混合は加熱処理され、溶融物を金型に流し込み冷却することで錠剤を調製した。本

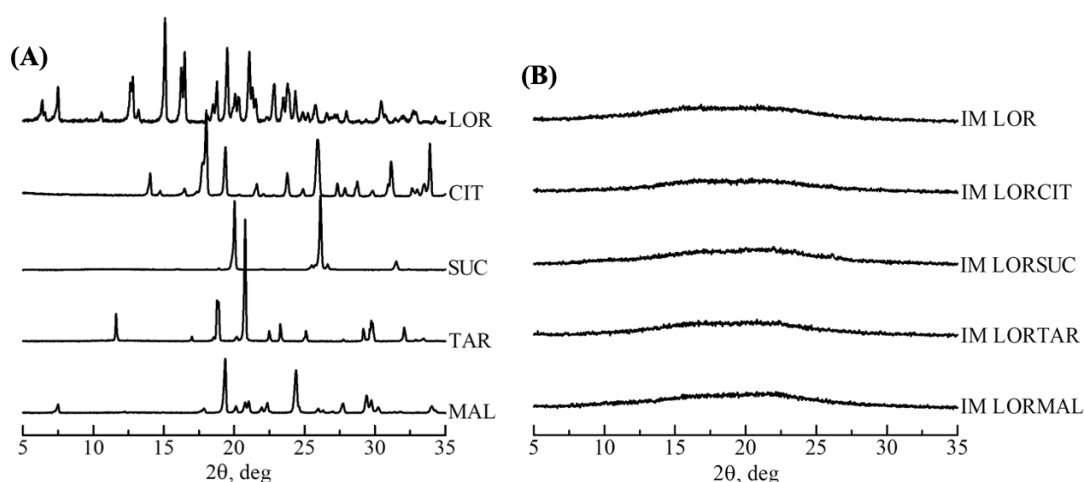


**Figure 40.** DSC heating curves of (A) LOR–CIT, (B) LOR–SUC, (C) LOR–TAR, and (D) LOR–MAL systems. The LOR (bottom), organic acids (middle), and physical mixtures consisting of LOR with each organic acid (top) were heated to 250°C.



**Figure 41.** Overview of injection-molded (IM) tablets.

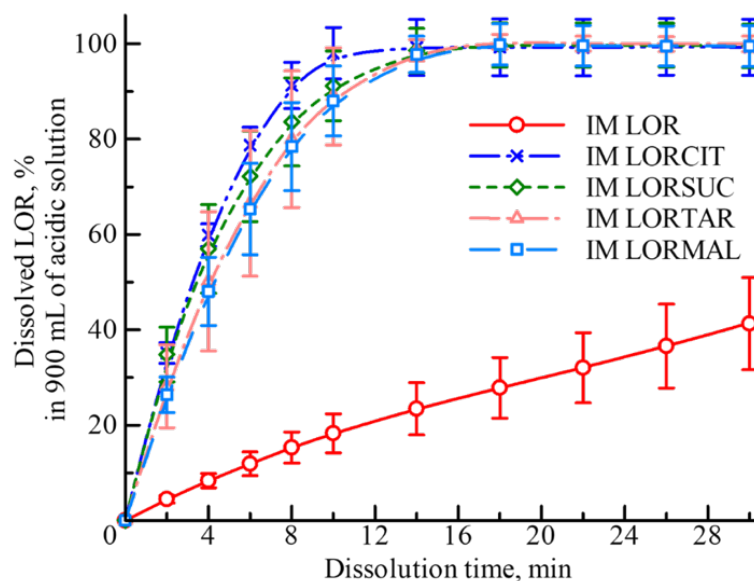
法であれば事前に複合化処理をする必要がなく、粉体原料から直接でコアモルファスの錠剤を得ることができる。Figure 41 に IM により得られた平錠 ( $\phi$  8 mm,  $t$  3 mm) の外観写真を示す。いずれの錠剤も半透明であり、重量は約 180 mg, 硬度は約 75 N 程度であった。錠剤の XRD 測定ではすべてハローパターンを示し、非晶質を形成していることが分かった。XRD により最終製品 (i.e., 錠剤) における非晶質状態が認められたが、その違いについては区別することは困難であった。



**Figure 42.** Summarized powder XRD patterns of (A) crystalline materials and (B) injection-molded (IM) products, each of which shows a single broad diffraction peak (amorphous halo).

### 2-2-3-3. コアモルファスからなる錠剤の溶出性

IM 処理した LOR 単品からなる錠剤と、LOR-acid からなる錠剤の酸性溶媒中での溶出プロファイルと比較した (Figure 43)。IM LOR 単品では溶媒中で緩やかに LOR の溶出が進行し、310 min 時点で 100% 近くの溶出率を示した。対して IM LOR-acid 系では開始 18 分で LOR の濃度がほぼ 100% に到達した。これにより、organic acid を使用することで非晶質 LOR の可溶化効果をさらに向上することができることが確認された。これは難溶性の弱塩基性薬物が酸の添加により溶解性を改善した結果と類似している [157]。さらに、コアモルファス中では薬物とカウンター分子間の相互作用が形成しており、これが溶媒の影



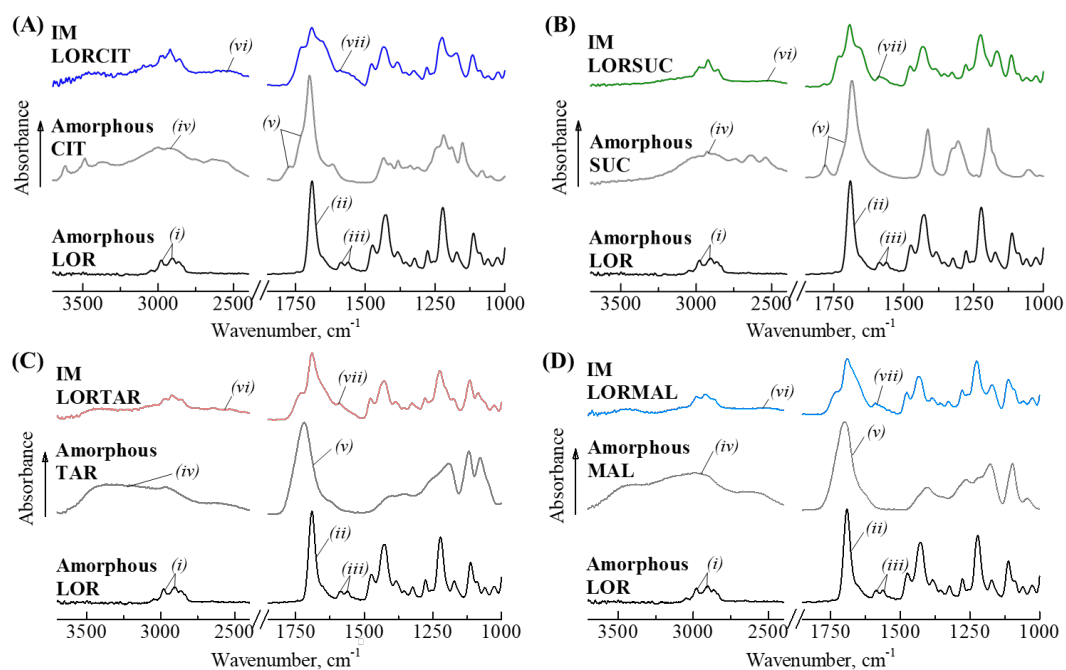
**Figure 43.** LOR concentration as a function of dissolution time in 900 mL of acidic medium (pH 1.2; 37.0°C) (mean  $\pm$  SD;  $n = 3$ ). Each sample was an IM tablet composed of pure LOR (red line), LOR-CIT (blue line), LOR-SUC (green line), LOR-TAR (light red line), or LOR-MAL (light blue line).

響による薬物の再結晶化や結晶成長を抑制することで溶解性改善に至ることが報告されている [158]. Organic acid を添加することでこれら 2 つの効果が期待され、LOR の溶解性向上につながったと考えられる。

#### 2-2-3-4. 分光法による分子間相互作用の評価

得られた IM 錠剤は 2 成分の非晶質から構成されることがこれまでに明らかになったが、その成分間の相互作用の有無について解析することが重要である。今回の相互作用については、FT-IR やテラヘルツ (THz) 分光法による分光学的手法により解析された。FT-IR はコアモルファス中の相互作用や分子状態を評価する方法として、従来から使用されている方法である [159]。分子の振動や回転の状態を変化させるのに必要なエネルギー (赤外光の波長) は、分子内に存在する官能基によって異なるため、試料に吸収された赤外光を測定すれば、化学構造や分子状態について詳細な情報を得ることができる。Figure 44 は 3700-2400 および 1850-1000  $\text{cm}^{-1}$  の測定範囲における LOR-acid からなる錠剤

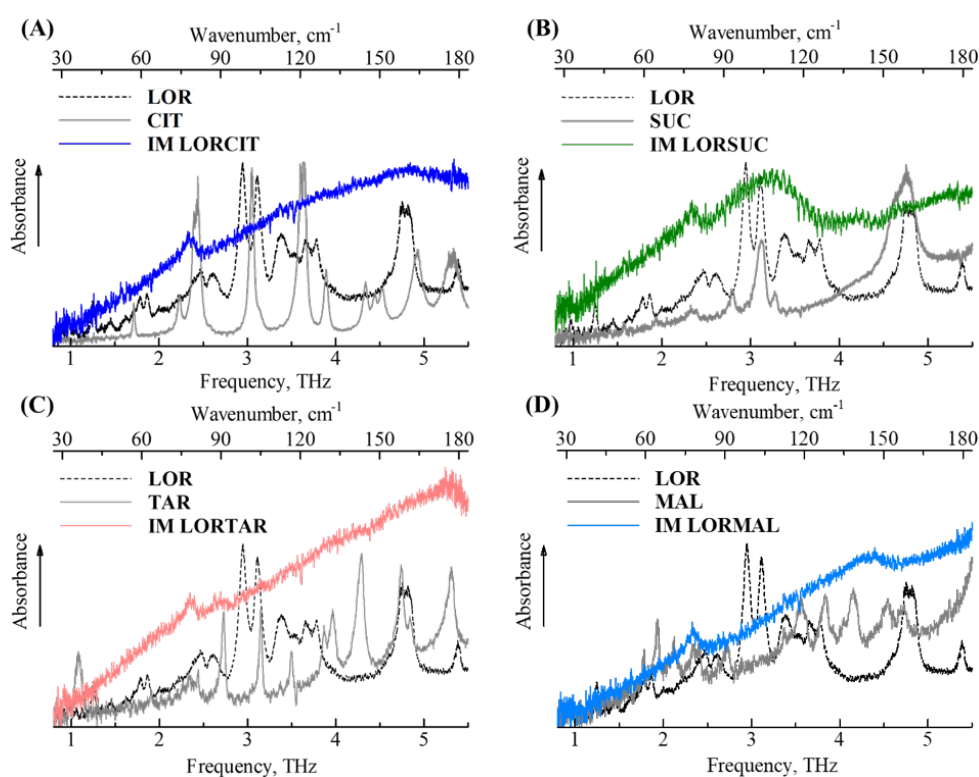
の IR スペクトルを示す. 比較検討のため, LOR や acid の非晶質単品に関するスペクトルも合わせて表示した. 非晶質 LOR の場合, (i) 2976 および 2906, (ii) 1690, (iii) 1585 および 1558  $\text{cm}^{-1}$ に見られる特徴的なピークはそれぞれ $-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_3$ 基, エステルの  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$  伸縮振動に帰属された. また, 各 organic acid の非晶質単品では (iv) OH 基に関するブロードなピーク, (v) カルボキシル基の  $\text{C}=\text{C}$  伸縮振動のピークが確認された. しかし, IM 処理した LOR-acid からなる錠剤では, (i)-(v) のピークのシフトあるいは消失が認められ, 単成分系と比較して分子状態が異なることが分かった. さらにいずれの場合も (vi) LOR 中不飽和アミン塩の  $\text{NH}^+$  伸縮振動に基づくブロードなピークと, (vii) acid 中カルボキシラートイオンである  $\text{COO}^-$ の逆対称と対称伸縮振動による新たなピークが検出された. 従って, コアモルファス中の LOR と acid はイオン結合により相互作用していることが明らかになった ( $\text{NH}^+\cdots\text{COO}^-$ ).



**Figure 44.** Smoothed IR spectra of (A) LOR-CIT, (B) LOR-SUC, (C) LOR-TAR, and (D) LOR-MAL systems. The black, grey, and colored lines indicate amorphous LOR, amorphous organic acid, and IM LOR-acid, respectively. The peaks at (i)-(iv) are as described in the manuscript.



赤中外領域における吸収の特徴は試料の分子内振動（局所モード）を捉える。一方で THz 帯の吸収は分子固有の特徴的なスペクトルを持ち、主に分子の骨格振動、分子内振動、分子間振動あるいは結晶格子（フォノン）振動を検知することができる [160]。そのため、THz 分光法は結晶多形や水和物（溶媒和物）、あるいは共結晶などの検出に敏感である [160–162]。LOR-acid コアモルファス内の分子状態をさらに調べるため、広帯域・連続波 THz 分光スペクトル測定装置によりスペクトルを取得した (Figure 45)。LOR あるいは acid の THz スペク

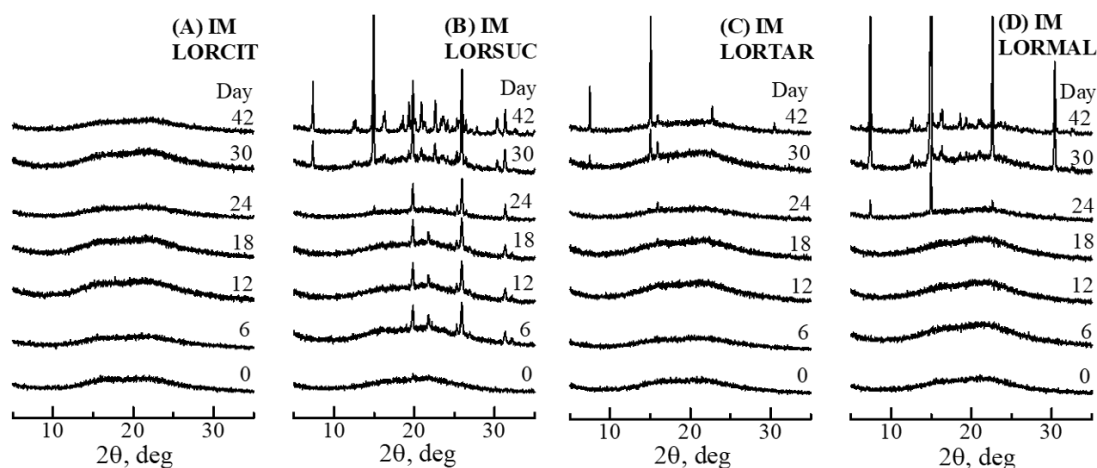


**Figure 45.** Overlay of raw THz spectra of (A) LOR–CIT, (B) LOR–SUC, (C) LOR–TAR, and (D) LOR–MAL systems at  $-203^{\circ}\text{C}$  (70 K). For the measurement, each sample was diluted with polyethylene at an arbitrary concentration and directly compressed into a pellet. The concentration of each sample is given in the manuscript. The black, grey, and colored lines indicate amorphous LOR, amorphous organic acid, and IM LOR–acid, respectively. All spectra have a peak of polyethylene (diluent) at 2.3 THz.

トルではシャープな数本のピークが確認されたが、LOR-acid コアモルファスでは非常にブロードなピークと高周波数域でのベースラインの上昇が認められた。非晶質状態の試料ではこれと似た傾向の THz スペクトルが得られることが報告されている [163,164]。しかし興味深いことに、今回得られたコアモルファスのブロードなスペクトルの中にいくつかのピークも同時に存在しているように見えた。この結果に関する詳細な議論は、考察の項にて行われる。

### 2-2-3-5. コアモルファスの結晶化傾向

LOR-organic acid コアモルファスからなる錠剤の加速試験は 40C/75%RH の環境下にて行われた。Figure 46 に、使用した organic acid に依る保存中の結晶化傾向の違いを示す。実験初日においては、すべての LOR-acid 系においてハローパターンを示し、非晶質状態であることが確認された。LOR 単品の非晶質の場合、開始 3 日目の時点で錠剤の表面が半透明から白く濁った様子が観察され、さらに LOR の結晶化が XRD パターンの測定から確認された。40C/75%RH の環境下では organic acid の添加により、LOR 単品時よりも結晶化を抑えるこ



**Figure 46.** Summarized powder XRD patterns of coamorphous tablets stored at 40°C/75%RH. (A) LOR-CIT, (B) LOR-SUC, (C) LOR-TAR, and (D) LOR-MAL systems. Each tablet was neat ground for 5 min and the XRD pattern was immediately acquired.

とができていた。LOR-SUCのコアモルファスは6日目に結晶化が観察され、XRDでは19.6および21.5° 2θにLORの結晶化によるピーク、26.0° 2θにSUC結晶に関するピークが確認された (Figures 42A,46B)。続いて24日目にLOR-MALにて、LOR結晶の7.4および15.0° 2θ、MAL結晶の22.4° 2θにピークが見られ、それぞれの含有成分が結晶化していた (Figures 42A,46D)。一方、LOR-TARは30日まで非晶質状態を維持し、その後、LOR結晶ピークである7.4、15.0、16.0° 2θが出現した (Figures 42A,46C)。LOR-CITは42日目以降も結晶化せず、その状態は2ヶ月間維持された。Organic acidの存在によりLORと相互作用を形成し、分子運動性を抑制していることが推察される。

#### 2-2-4. 考察

本研究では射出成形法 (injection molding, IM) を使用し、モル比 1:1 のloratadine (LOR) と organic acid から構成されるコアモルファス錠剤を調製した。Citric acid (CIT), succinic acid (SUC), tartaric acid (TAR), および malic acid (MAL) の4種類を使用することで、得られたLOR-CIT, LOR-SUC, LOR-TAR, およびLOR-MALのコアモルファスでは、いずれのコアモルファスも成分分子間でイオン性相互作用を形成していた (Figures 44)。これらの相互作用形成による非晶質安定化効果を確認するため、加速試験条件下におけるコアモルファスの結晶化傾向を比較した。その結果、安定性は使用する acid に影響を受けた (SUC < MAL < TAR < CIT; Figure 46)。そこで、organic acidによるコアモルファス形成と非晶質安定化効果について理解を深めるため、相互作用の強さと分子運動性についてさらに調査を行った。

Resveratrol-polymer 間の相互作用の強さは、その固体分散体 (ASD) 中の非晶質安定性に影響を与えることが報告されている [132]。同様の知見は tranilast-diphenhydramine hydrochloride からなるコアモルファスでも見られた [159]。そこで本研究でもコアモルファス錠剤中のLOR-acid間の相互作用の強さについて、ガラス転移点 ( $T_g$ ) の解析を行うことで評価した。実験により測定されたLOR単品非晶質のガラス転移点は35.1°Cと低い値を示し、保存安定

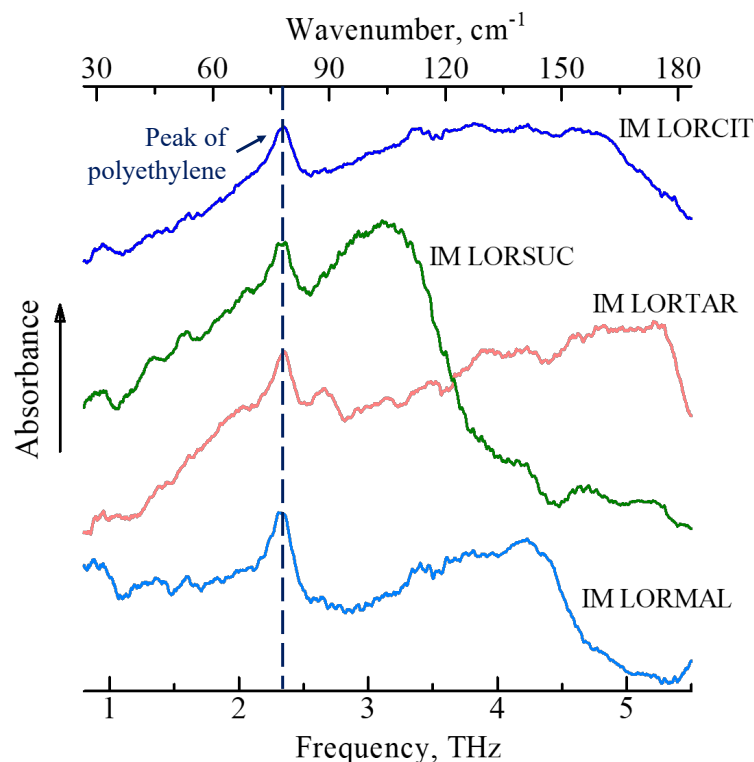
性に問題があることを示唆する (Table 12) [165]. LOR-acid の 2 成分からなるコアモルファスについてガラス転移点を測定すると, LOR-SUC および LOR-MAL では LOR 単品非晶質と比較し若干の上昇が確認されたが, 概ね同じ程度の値を示した (Table 12). 対して LOR-TAR および LOR-CIT ではガラス転移点が大きく変化し, 約 30°C 程度高くなっていた. また, 「第 2 章 2-1-3-2. 固体分散体の安定性について」と同じく Couchman-Karasz 式を用いてガラス転移点の理論値を算出した. その結果, コアモルファスでは実測値の理論値からの乖離 ( $\Delta T_g$ ) が確認された (Table 12). この乖離は LOR-acid 間の相互作用が存在することを意味し, さらに  $\Delta T_g$  値が大きいほどより強い相互作用であることを示す [133]. 従って, 相互作用の強さ ( $\Delta T_g$ ) は LOR-SUC (0.2°C) < LOR-MAL (14.3°C) < LOR-TAR (30.9°C) < LOR-CIT (34.5°C) であることが分かった. この結果は  $pK_a$  値による予測結果を反映し (Table 11), さらにコアモルファスの安定性に比例していた (Figure 46).

Figure 45 では, 測定された LOR-acid コアモルファスのブロードな THz スペクトル中に, いくつかのピークが存在することが示唆された. そこでノイズ除去とベースライン補正の前処理を加えることで吸収ピークの特長をより明確とし, THz スペクトルについてさらに考察を行った. 前処理後のスペクトルを

**Table 12.** Experimental and calculated glass transition temperatures ( $T_g$ ) of IM systems.

IM system	$T_{g \text{ expt}}^a$ , °C	$T_{g \text{ calc}}^b$ , °C	$\Delta T_g^c$ , °C
LOR	35.1	n/a	n/a
LORCIT	63.0	28.5	34.5
LORSUC	36.0	35.8	0.2
LORTAR	63.6	32.7	30.9
LORMAL	35.5	21.2	14.3

<sup>a</sup> $T_g$  experimental. <sup>b</sup> $T_g$  calculated. <sup>c</sup> $T_g$  experimental -  $T_g$  calculated.



**Figure 47.** Smoothed, baseline-corrected, and area normalized THz spectra of (A) LOR-CIT, (B) LOR-SUC, (C) LOR-TAR, and (D) LOR-MAL systems at  $-203^{\circ}\text{C}$  (70 K). The raw THz spectra are shown in Figure 8. All spectra have a peak of polyethylene (diluent) at 2.3 THz.

Figure 47 に示す。ここですべてのスペクトルの 2.3 THz には希釈剤として加えた polyethylene のピークが含まれている点に注意されたい。LOR-SUC からなるコアモルファスでは、比較的シャープなピークが $\sim 1.7\text{--}4.1$  THz (FWHM: 1.4 THz) の範囲で観察され、これは結晶性 LOR の特徴的なピーク (2.6, 2.9, 3.1, 3.4, 3.7, 3.8 THz) と SUC 結晶のピーク (2.8, 3.1, 3.3 THz) に対応していることが分かった (Figures 45B,47)。LOR-MAL においても、LOR 結晶 (3.4, 3.7, 3.8, 4.8 THz) および MAL 結晶 (3.6, 3.8, 4.1, 4.5, 4.7 THz) に基づく $\sim 2.5\text{--}5.1$  THz (FWHM: 1.7 THz) の範囲でピークが見られた (Figures 45D,47)。対して LOR-TAR および LOR-CIT のコアモルファスではそれぞれ $\sim 3.1\text{--}5.5$  or more THz (FWHM: 2.4 THz) および $\sim 0.9\text{--}5.5$  or more THz (FWHM: 3.1 THz) にブロードな

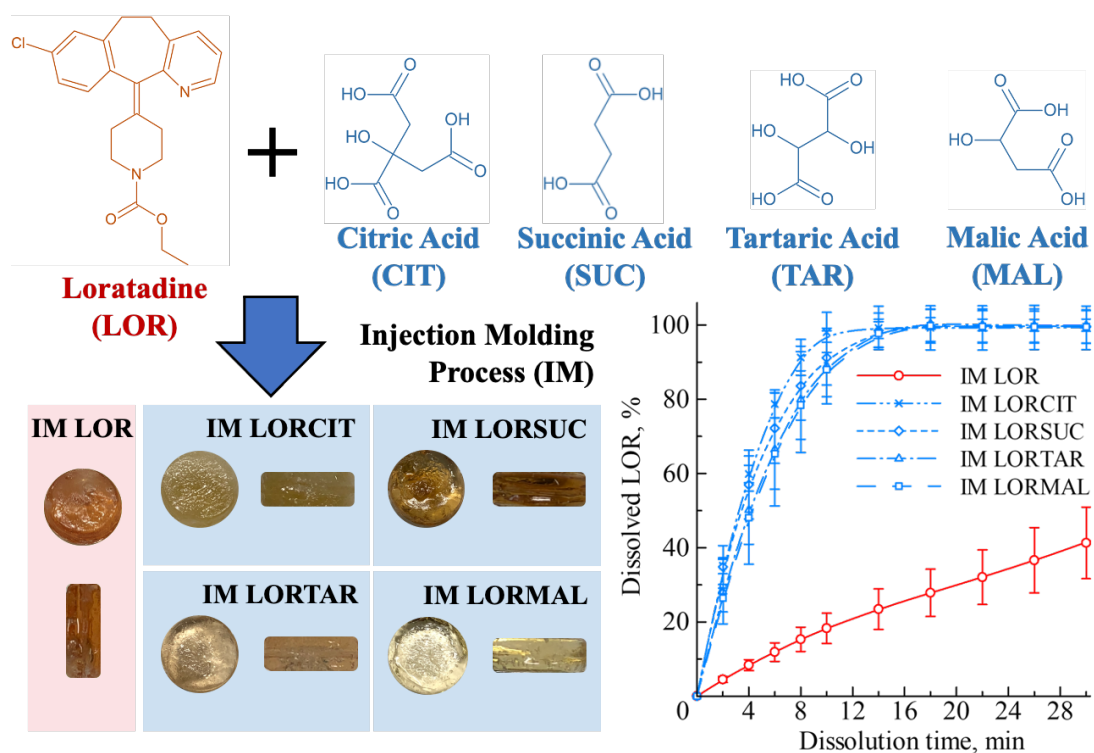
スペクトルが確認された (Figure 47). これらのブロードなスペクトル対して的確なピークを帰属するのは困難であったが、この範囲には結晶性の LOR, TAR, CIT に関するピークが混在していた (Figures 45A,C). 結果をまとめると、コアモルファス中は構成成分の結晶 (i.e., 結晶性の LOR およびそれぞれの organic acid) に関する THz ピークを含み、そのピーク幅は非晶質の安定性と相互作用の強さに比例していた (LOR-SUC < LOR-MAL < LOR-TAR < LOR-CIT). THz の分子動力学はその分子運動性に強く関連している [153,166,167]. 今回測定されたコアモルファスの THz ピーク幅には順序があり、分子同士が強く結合しているほど動きにくく、その分子運動性は使用する organic acid によって決まることを示す. THz スペクトルによりコアモルファス中の分子運動性を検知することは、その非晶質安定性を予測することになるため非常に有用なツールであると言える.

IM を使用して得られる錠剤はエネルギー状態が高く熱力学的に不安定な非晶質状態である. しかし、CIT や TAR のように LOR と強く相互作用し、分子運動性を抑制することができる添加剤によりコアモルファスが得られれば、溶解性の改善に加えて錠剤として高い物理安定性を確保することができる. 一方、SUC や MAL でも溶解性の改善は可能であるが、弱い相互作用に起因して不安定な錠剤となるため、使用する添加剤の選択には注意が必要である.

## 2-2-5. 結論

弱酸性薬物の loratadine (LOR; poorly soluble drug) と低分子酸 [citric acid (CIT), succinic acid (SUC), tartaric acid (TAR), あるいは malic acid (MAL)] から構成される粉体原料を、射出成形法 (Injection Molding, IM) により直接処理することで、LOR-acid のコアモルファス形成と錠剤成形を同時に実現した. IM プロセス中では、LOR とそれぞれの acid は共融温度以上で融解し、室温にて冷却・固化する. 得られた錠剤は非晶質状態であり、LOR と acid がイオン結合を通じて相互作用していたため、コアモルファスを形成していることが明らかとなった. LOR 非晶質の溶解性と物理安定性は、コアモルファス中の LOR-acid

の相互作用により向上した。特に，使用する acid の種類に依る非晶質状態の安定化効果は，形成した相互作用の強さと分子運動性の違いにより説明された。IM を通じて形成するコアモルファスおよび添加剤の役割（相互作用と結晶成長抑制）に関する知見は，ワンステップによるコアモルファスと錠剤の同時形成を達成する上で重要な手がかりとなる。



**Scheme 12.** Schematic representation of the research work in Chapter 2-2.

## 総括

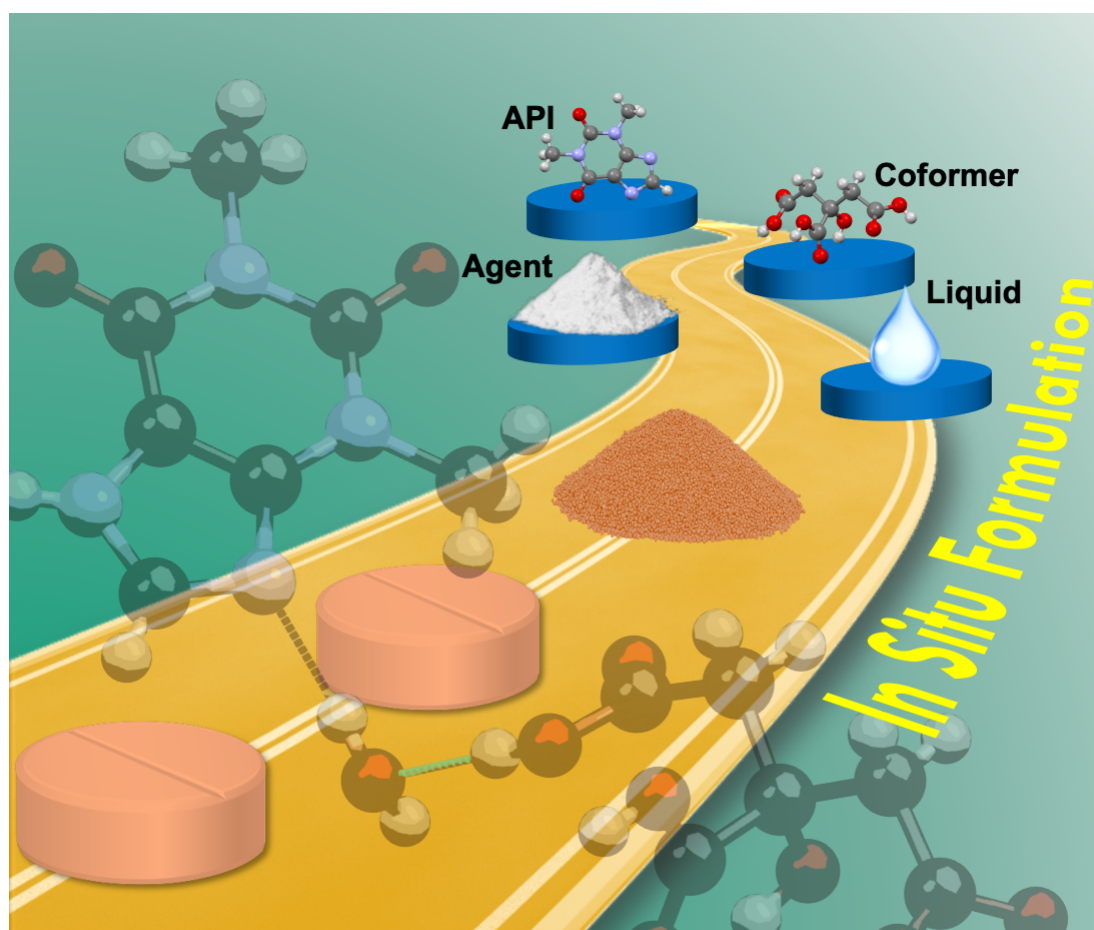
本論文は医薬品の Pre-formulation/Formulation 研究として、溶解性や安定性などの物理化学的性質を柔軟に改善する“分子複合体の形成”に着目し、結晶工学やマテリアルサイエンスの観点から包括的なアプローチを行った。振動分光、粉末 X 線回折、熱分析、電子顕微鏡などの測定法と種々の解析技術により、結晶性あるいは非晶質性の複合体形成に至る反応メカニズムや最終製品中の分子状態の解明を試みた。第 1 章は原薬と添加剤の超分子シントンから構成される結晶性複合体の共結晶 (cocrystals) を対象とし、湿式造粒中における共結晶化を行った。ここでは第 1 節から第 3 節にかけ、それぞれの処方に含まれる原薬の結晶形、添加剤、あるいは溶媒の違いにより生じるプロセス中の相互作用や反応過程の挙動について明らかにした。第 2 章は、分子配列が広範囲の不規則性を持つ非晶質 (amorphous) を利用した複合体とその製造法について研究を進めた。新しい手法である連続式直接顆粒化装置 (Continuous-Spray Granulator, CTS-SGR) や射出成形法 (Injection Molding, IM) により、固体分散体やコアマルファスからなる顆粒または錠剤をワンステップで調製し、キャラクターゼーションを実施した。全 2 章から構成される本論文では、複合体形成に関わる因子に対する議論を行うことで方法論に工夫を加え、最終的に統合された製剤化プロセス中に分子複合体の *in situ* 形成を実現した (Scheme 13)。

十数年に及ぶ年月と莫大なコストがかかる新薬の開発だが、根源的なニーズである健康や医療に対する満足度を充足すべく、革新的かつ有用性の高い医薬品をいち早く世に送り出す必要がある。候補化合物の複合化による物性改善は製剤開発の容易化と促進に貢献し、医薬品の可能性を拓げる有望な技術であると言える。近年では Drug Delivery System などの機能性を併せ持つ添加剤の発明や、複数成分から構成される複合体 (multi-component complex) に関する研究が進展し、今後も様々な化合物の複合化の可能性や需要が高まることで続々と市場に姿を現すことが予想される。レギュレーションや工業的生産の観点では依然として課題が残る分子複合体であるが、本論文にて提案したワンポットで行う方法であればスケールアップ技術や連続生産システムのひとつとして発



展できる可能性がある。さらに今回の方法はいずれの場合も溶媒不要あるいは少量のみの使用であったため、green chemistry に寄与する。

このように、新薬を創製する上で、従来および最新の評価・解析技術を駆使して原料の選択やメカニズムについて探求することは、問題解決のための重要な鍵となりうる。この物理化学的な取り組みの積み重ねが、Pharmaceutical Science を研究者の手で確立することに役立つ。これらの成果は分子複合体の基盤研究となり、さらに製造プロセスの継続的な改善と CMC 分野の研究推進につながると考えられる。



**Scheme 13.** Illustration of the dissertation: *in situ* formulation and analysis of molecular complex during a pharmaceutical manufacturing process.

## 参考文献

1. Chen, X.-Q.; Antman, M.D.; Gesenberg, C.; Gudmundsson, O.S. Discovery pharmaceuticals—Challenges and opportunities. *AAPS J.* **2006**, *8*, E402–E408.
2. Topol, E.J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 44–56.
3. Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A.K.; Biradha, K.; Cheney, M.L.; Choudhury, A.R.; Desiraju, G.R.; Dikundwar, A.G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; et al. Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What’s in a Name? *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147–2152.
4. Van den Mooter, G. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discov. Today Technol.* **2012**, *9*, e79–e85.
5. Duggirala, N.K.; Perry, M.L.; Almarsson, Ö.; Zaworotko, M.J. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 640–655.
6. Amidon, G.L.; Lennernäs, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 413–420.
7. Ku, M.S.; Dulin, W. A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept. *Pharm. Dev. Technol.* **2012**, *17*, 285–302.
8. Gao, Y.; Olsen, K.W. Drug–polymer Interactions at Water–Crystal Interfaces and Implications for Crystallization Inhibition: Molecular Dynamics Simulations of Amphiphilic Block Copolymer Interactions with Tolazamide Crystals. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 2132–2141.
9. Healy, A.M.; Worku, Z.A.; Kumar, D.; Madi, A.M. Pharmaceutical solvates,

- hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *117*, 25–46.
10. Kojima, T.; Tsutsumi, S.; Yamamoto, K.; Ikeda, Y.; Moriwaki, T. High-throughput cocrystal slurry screening by use of in situ Raman microscopy and multi-well plate. *Int. J. Pharm.* **2010**, *399*, 52–59.
  11. Jung, M.-S.; Kim, J.-S.; Kim, M.-S.; Alhalaweh, A.; Cho, W.; Hwang, S.-J.; Velaga, S.P. Bioavailability of indomethacin-saccharin cocrystals. *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 1560–1568.
  12. Putra, O.D.; Furuishi, T.; Yonemochi, E.; Terada, K.; Uekusa, H. Drug–Drug Multicomponent Crystals as an Effective Technique to Overcome Weaknesses in Parent Drugs. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 3577–3581.
  13. Grothe, E.; Meekes, H.; Vlieg, E.; ter Horst, J.H.; de Gelder, R. Solvates, Salts, and Cocrystals: A Proposal for a Feasible Classification System. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 3237–3243.
  14. Chiou, W.L.; Riegelman, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1281–1302.
  15. Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045–2076.
  16. Dengale, S.J.; Grohgan, H.; Rades, T.; Löbmann, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *100*, 116–125.
  17. Weyna, D.R.; Shattock, T.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M.J. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1106–1123.
  18. Shah, N.; Iyer, R.M.; Mair, H.-J.; Choi, D.; Tian, H.; Diodone, R.; Fahrnich, K.; Pabst-Ravot, A.; Tang, K.; Scheubel, E.; et al. Improved Human Bioavailability of Vemurafenib, a Practically Insoluble Drug, Using an Amorphous Polymer-Stabilized Solid Dispersion Prepared by a Solvent-Controlled Coprecipitation Process. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 967–981.

19. Eddleston, M.D.; Madusanka, N.; Jones, W. Cocrystal Dissociation in the Presence of Water: A General Approach for Identifying Stable Cocrystal Forms. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 2865–2870.
20. Trask, A. V; Motherwell, W.D.S.; Jones, W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. *Chem. Commun.* **2004**, 890–891.
21. Jug, M.; Mura, P.A. Grinding as solvent-free green chemistry approach for cyclodextrin inclusion complex preparation in the solid state. *Pharmaceutics* **2018**, *10*, 1–22.
22. Haneef, J.; Chadha, R. Drug-Drug Multicomponent Solid Forms: Cocrystal, Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using Mechanochemical Approach. *AAPS PharmSciTech* **2017**, *18*, 2279–2290.
23. Takeuchi, H.; Nagira, S.; Yamamoto, H.; Kawashima, Y. Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *Int. J. Pharm.* **2005**, *293*, 155–164.
24. Sarode, A.L.; Sandhu, H.; Shah, N.; Malick, W.; Zia, H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 371–384.
25. Walsh, D.; Serrano, D.R.; Worku, Z.A.; Madi, A.M.; O’Connell, P.; Twamley, B.; Healy, A.M. Engineering of pharmaceutical cocrystals in an excipient matrix: Spray drying versus hot melt extrusion. *Int. J. Pharm.* **2018**, *551*, 241–256.
26. Vippagunta, S.R.; Brittain, H.G.; Grant, D.J.W. Crystalline solids. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *48*, 3–26.
27. Koranne, S.; Sahoo, A.; Krzyzaniak, J.F.; Luthra, S.; Arora, K.K.; Suryanarayanan, R. Challenges in Transitioning Cocrystals from Bench to Bedside: Dissociation in Prototype Drug Product Environment. *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 3297–3307.
28. Duggirala, N.K.; Vyas, A.; Krzyzaniak, J.F.; Arora, K.K.; Suryanarayanan, R.

- Mechanistic Insight into Caffeine-Oxalic Cocrystal Dissociation in Formulations: Role of Excipients. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 3879–3887.
29. Kaur, N.; Duggirala, N.K.; Thakral, S.; Suryanarayanan, R. Role of Lattice Disorder in Water-Mediated Dissociation of Pharmaceutical Cocrystal Systems. *Mol. Pharm.* **2019**, *16*, 3167–3177.
  30. Otsuka, M.; Hasegawa, H.; Matsuda, Y. Effect of Polymorphic Transformation During the Extrusion-Granulation Process on the Pharmaceutical Properties of Carbamazepine Granules. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 894–898.
  31. Food and Drug Administration *Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*; Silver Spring, MD, USA, 2004;
  32. Food and Drug Administration *Guidance for Industry - Q8 (R2) Pharmaceutical Development*; Silver Spring, MD, USA, 2009;
  33. Hattori, Y.; Otsuka, M. Modeling of feed-forward control using the partial least squares regression method in the tablet compression process. *Int. J. Pharm.* **2017**, *524*, 407–413.
  34. Faure, A.; York, P.; Rowe, R.C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2001**, *52*, 269–277.
  35. Hancock, B.C.; Parks, M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 397–404.
  36. Babu, N.J.; Nangia, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2662–2679.
  37. Food and Drug Administration *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry*; Silver Spring, MD, USA, 2018;
  38. Alhalaweh, A.; Roy, L.; Rodríguez-Hornedo, N.; Velaga, S.P. pH-Dependent Solubility of Indomethacin–Saccharin and Carbamazepine–Saccharin Cocrystals in Aqueous Media. *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 2605–2612.
  39. Kavanagh, O.N.; Croker, D.M.; Walker, G.M.; Zaworotko, M.J. Pharmaceutical

- cocrystals: from serendipity to design to application. *Drug Discov. Today* **2019**, *24*, 796–804.
40. Novartis International AG Novartis receives FDA approval for Mayzent® (siponimod), the first oral drug to treat secondary progressive MS with active disease Available online: <https://novartis.gcs-web.com/static-files/d239e8c0-d7c0-4108-a312-08100c851f25> (accessed on Aug 5, 2019).
  41. McNamara, D.P.; Childs, S.L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M.S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A. Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 1888–1897.
  42. Sun, C.C.; Hou, H. Improving Mechanical Properties of Caffeine and Methyl Gallate Crystals by Cocrystallization. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1575–1579.
  43. Lu, E.; Rodríguez-Hornedo, N.; Suryanarayanan, R. A rapid thermal method for cocrystal screening. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 665–668.
  44. Padrela, L.; Rodrigues, M.A.; Velaga, S.P.; Fernandes, A.C.; Matos, H.A.; de Azevedo, E.G. Screening for pharmaceutical cocrystals using the supercritical fluid enhanced atomization process. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *53*, 156–164.
  45. Jørgensen, A.; Rantanen, J.; Karjalainen, M.; Khriachtchev, L.; Räsänen, E.; Yliruusi, J. Hydrate formation during wet granulation studied by spectroscopic methods and multivariate analysis. *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 1285–1291.
  46. Burggraeve, A.; Van Den Kerkhof, T.; Hellings, M.; Remon, J.P.; Vervaet, C.; De Beer, T. Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2010**, *76*, 138–146.
  47. Strachan, C.J.; Rades, T.; Gordon, K.C.; Rantanen, J. Raman spectroscopy for quantitative analysis of pharmaceutical solids. *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 179–192.
  48. Tanaka, R.; Hattori, Y.; Otsuka, M.; Ashizawa, K. Application of spray freeze drying to theophylline-oxalic acid cocrystal engineering for inhaled dry powder

- technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2020**, 1–9.
49. Basavoju, S.; Boström, D.; Velaga, S.P. Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 530–541.
  50. Kaneniwa, N.; Otsuka, M.; Hayashi, T. Physicochemical Characterization of Indomethacin Polymorphs and the Transformation Kinetics in Ethanol. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3447–3455.
  51. Tauler, R.; Kowalski, B.; Fleming, S. Multivariate curve resolution applied to spectral data from multiple runs of an industrial process. *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 2040–2047.
  52. Khawam, A.; Flanagan, D.R. Solid-State Kinetic Models: Basics and Mathematical Fundamentals. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 17315–17328.
  53. Hattori, Y.; Otsuka, M. Analysis of the stabilization process of indomethacin crystals via  $\pi$ – $\pi$  and CH– $\pi$  interactions measured by Raman spectroscopy and X-ray diffraction. *Chem. Phys. Lett.* **2016**, *661*, 114–118.
  54. Pudipeddi, M.; Serajuddin, A.T.M. Trends in Solubility of Polymorphs. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94*, 929–939.
  55. Holzwarth, U.; Gibson, N. The Scherrer equation versus the “Debye-Scherrer equation.” *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 534–534.
  56. Otsuka, M.; Ohfusa, T.; Matsuda, Y. Effect of binders on polymorphic transformation kinetics of carbamazepine in aqueous solution. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2000**, *17*, 145–152.
  57. Rodríguez-hornedo, N.; Murphy, D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 651–660.
  58. Frišćić, T.; Jones, W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 1621–1637.
  59. Frišćić, T.; Childs, S.L.; Rizvi, S.A.A.; Jones, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based

- approach for predicting cocrystallisation outcome. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 418–426.
60. Nemeč, V.; Škvorc, N.; Cinčič, D. Mechanochemical and solution-based cocrystallization of 9,10-phenanthrenequinone and thiourea. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 6274–6277.
61. Rehder, S.; Christensen, N.P.A.; Rantanen, J.; Rades, T.; Leopold, C.S. High-shear granulation as a manufacturing method for cocrystal granules. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2013**, *85*, 1019–1030.
62. Todaro, V.; Worku, Z.A.; Cabral, L.M.; Healy, A.M. In Situ Cocrystallization of Dapsone and Caffeine during Fluidized Bed Granulation Processing. *AAPS PharmSciTech* **2019**, *20*, 28.
63. Shi, L.; Feng, Y.; Sun, C.C. Roles of Granule Size in Over-Granulation During High Shear Wet Granulation. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 3322–3325.
64. Chun, N.-H.; Wang, I.-C.; Lee, M.-J.; Jung, Y.-T.; Lee, S.; Kim, W.-S.; Choi, G.J. Characteristics of indomethacin–saccharin (IMC–SAC) co-crystals prepared by an anti-solvent crystallization process. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2013**, *85*, 854–861.
65. Bhattacharya, S.; Suryanarayanan, R. Local Mobility in Amorphous Pharmaceuticals—Characterization and Implications on Stability. *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 2935–2953.
66. Hasa, D.; Schneider Rauber, G.; Voinovich, D.; Jones, W. Cocrystal Formation through Mechanochemistry: from Neat and Liquid-Assisted Grinding to Polymer-Assisted Grinding. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 7371–7375.
67. Hasa, D.; Carlino, E.; Jones, W. Polymer-Assisted Grinding, a Versatile Method for Polymorph Control of Cocrystallization. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 1772–1779.
68. Karimi-Jafari, M.; Ziaee, A.; Iqbal, J.; O'Reilly, E.; Croker, D.; Walker, G. Impact of polymeric excipient on cocrystal formation via hot-melt extrusion and subsequent downstream processing. *Int. J. Pharm.* **2019**, *566*, 745–755.



69. Li, S.; Yu, T.; Tian, Y.; McCoy, C.P.; Jones, D.S.; Andrews, G.P. Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystal Suspensions via Hot Melt Extrusion: Feasibility Studies and Physicochemical Characterization. *Mol. Pharm.* **2016**, *13*, 3054–3068.
70. Li, S.; Yu, T.; Tian, Y.; Lagan, C.; Jones, D.S.; Andrews, G.P. Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystal Suspensions via Hot Melt Extrusion: Enhancing Cocrystal Yield. *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 3741–3754.
71. *Handbook of pharmaceutical excipients*; Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., Eds.; 6th ed.; Pharmaceutical Press: London, 2009;
72. Taylor, L.S.; Zografi, G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm. Res.* 1997, *14*, 1691–1698.
73. Li, J.; Zhao, J.; Tao, L.; Wang, J.; Waknis, V.; Pan, D.; Hubert, M.; Raghavan, K.; Patel, J. The Effect of Polymeric Excipients on the Physical Properties and Performance of Amorphous Dispersions: Part I, Free Volume and Glass Transition. *Pharm. Res.* **2015**, *32*, 500–515.
74. Ma, K.; Wang, N.; Cheng, L.; Wei, Y.; Zhang, J.; Gao, Y.; Qian, S. Identification of novel adefovir dipivoxil-saccharin cocrystal polymorphs and their thermodynamic polymorphic transformations. *Int. J. Pharm.* **2019**.
75. Hansen, C.M. *Hansen Solubility Parameters: A User's Handbook*; 2nd ed.; CRC Press, 2007; ISBN 9781420006834.
76. Mohammad, M.A.; Alhalaweh, A.; Velaga, S.P. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. *Int. J. Pharm.* **2011**, *407*, 63–71.
77. Gajda, M.; Nartowski, K.P.; Pluta, J.; Karolewicz, B. Continuous, one-step synthesis of pharmaceutical cocrystals via hot melt extrusion from neat to matrix-assisted processing – State of the art. *Int. J. Pharm.* **2019**, *558*, 426–440.
78. Walsh, D.; Serrano, D.R.; Worku, Z.A.; Norris, B.A.; Healy, A.M. Production of cocrystals in an excipient matrix by spray drying. *Int. J. Pharm.* **2018**, *536*, 467–477.

79. Hancock, B.C.; York, P.; Rowe, R.C. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. *Int. J. Pharm.* **1997**, *148*, 1–21.
80. Shikata, F.; Kimura, S.; Hattori, Y.; Otsuka, M. Real-time monitoring of granule properties during high shear wet granulation by near-infrared spectroscopy with a chemometrics approach. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 38307–38317.
81. Rahmanian, N.; Ghadiri, M.; Jia, X.; Stepanek, F. Characterisation of granule structure and strength made in a high shear granulator. *Powder Technol.* **2009**, *192*, 184–194.
82. Tres, F.; Treacher, K.; Booth, J.; Hughes, L.P.; Wren, S.A.C.; Aylott, J.W.; Burley, J.C. Indomethacin-Kollidon VA64 Extrudates: A Mechanistic Study of pH-Dependent Controlled Release. *Mol. Pharm.* **2016**, *13*, 1166–1175.
83. Alhalaweh, A.; Ali, H.R.H.; Velaga, S.P. Effects of Polymer and Surfactant on the Dissolution and Transformation Profiles of Cocrystals in Aqueous Media. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 643–648.
84. Jasani, M.S.; Kale, D.P.; Singh, I.P.; Bansal, A.K. Influence of Drug–Polymer Interactions on Dissolution of Thermodynamically Highly Unstable Cocrystal. *Mol. Pharm.* **2019**, *16*, 151–164.
85. Parker, M.D.; York, P.; Rowe, R.C. Binder-substrate interactions in wet granulation. 1 : The effect of binder characteristics. *Int. J. Pharm.* **1990**, *64*, 207–216.
86. Hancock, B.C.; York, P.; Rowe, R.C. An assessment of substrate-binder interactions in model wet masses. 1: Mixer torque rheometry. *Int. J. Pharm.* **1994**, *102*, 167–176.
87. Harland, R.S.; Gazzaniga, A.; Sangalli, M.E.; Colombo, P.; Peppas, N.A. Drug/Polymer Matrix Swelling and Dissolution. *Pharm. Res.* **1988**, *5*, 488–494.
88. Asachi, M.; Nourafkan, E.; Hassanpour, A. A review of current techniques for the evaluation of powder mixing. *Adv. Powder Technol.* **2018**, *29*, 1525–1549.
89. Tanaka, R.; Takahashi, N.; Nakamura, Y.; Hattori, Y.; Ashizawa, K.; Otsuka, M. Performance of an acoustically mixed pharmaceutical dry powder delivered

- from a novel inhaler. *Int. J. Pharm.* **2018**, *538*, 130–138.
90. Tanaka, R.; Takahashi, N.; Nakamura, Y.; Hattori, Y.; Ashizawa, K.; Otsuka, M. Verification of the mixing processes of the active pharmaceutical ingredient, excipient and lubricant in a pharmaceutical formulation using a resonant acoustic mixing technology. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 87049–87057.
91. Nagapudi, K.; Umanzor, E.Y.; Masui, C. High-throughput screening and scale-up of cocrystals using resonant acoustic mixing. *Int. J. Pharm.* **2017**, *521*, 337–345.
92. Zheng, K.; Kunnath, K.; Ling, Z.; Chen, L.; Davé, R.N. Influence of guest and host particle sizes on dry coating effectiveness: When not to use high mixing intensity. *Powder Technol.* **2020**, *366*, 150–163.
93. Tanaka, R.; Takahashi, N.; Nakamura, Y.; Hattori, Y.; Ashizawa, K.; Otsuka, M. In-line and Real-time Monitoring of Resonant Acoustic Mixing by Near-infrared Spectroscopy Combined with Chemometric Technology for Process Analytical Technology Applications in Pharmaceutical Powder Blending Systems. *Anal. Sci.* **2017**, *33*, 41–46.
94. am Ende, D.J.; Anderson, S.R.; Salan, J.S. Development and Scale-Up of Cocrystals Using Resonant Acoustic Mixing. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 331–341.
95. Chang, S.-Y.; Sun, C.C. Superior Plasticity and Tableability of Theophylline Monohydrate. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 2047–2055.
96. Karki, S.; Friščić, T.; Jones, W.; Motherwell, W.D.S. Screening for Pharmaceutical Cocrystal Hydrates via Neat and Liquid-Assisted Grinding. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 347–354.
97. Sun, C.; Zhou, D.; Grant, D.J.W.; Young Jr, V.G. Theophylline monohydrate. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2002**, *58*, o368–o370.
98. Sundaramurthi, P.; Suryanarayanan, R. The Effect of Crystallizing and Non-crystallizing Cosolutes on Succinate Buffer Crystallization and the Consequent pH Shift in Frozen Solutions. *Pharm. Res.* **2011**, *28*, 374–385.

99. Lebrun, P.; Krier, F.; Mantanus, J.; Grohganz, H.; Yang, M.; Rozet, E.; Boulanger, B.; Evrard, B.; Rantanen, J.; Hubert, P. Design space approach in the optimization of the spray-drying process. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2012**, *80*, 226–234.
100. Šimek, M.; Grünwaldová, V.; Kratochvíl, B. Comparison of Compression and Material Properties of Differently Shaped and Sized Paracetamols. *KONA Powder Part. J.* **2017**, *34*, 197–206.
101. El-Fattah, S.A.; Okamoto, K.; Chihara, K.; Shirotani, K.; Tsuda, Y.; Suzuki, E.; Sekiguchi, K. Formation of Ammonia Adducts of Several Steroids and Their Application to Particle Size Reduction. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3649–3655.
102. Otsuka, M.; Kanai, Y.; Hattori, Y. Real-Time Monitoring of Changes of Adsorbed and Crystalline Water Contents in Tablet Formulation Powder Containing Theophylline Anhydrate at Various Temperatures During Agitated Granulation by Near-Infrared Spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 2924–2936.
103. Castellanos, A. The relationship between attractive interparticle forces and bulk behaviour in dry and uncharged fine powders. *Adv. Phys.* **2005**, *54*, 263–376.
104. Yohannes, B.; Gonzalez, M.; Abebe, A.; Sprockel, O.; Nikfar, F.; Kang, S.; Cuitino, A.M. The role of fine particles on compaction and tensile strength of pharmaceutical powders. *Powder Technol.* **2015**, *274*, 372–378.
105. Markl, D.; Zeitler, J.A. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharm. Res.* **2017**, *34*, 890–917.
106. Washburn, E.W. The Dynamics of Capillary Flow. *Phys. Rev.* **1921**, *17*, 273–283.
107. Golman, B.; Takigawa, T.; Shinohara, K.; Ohzeki, K. Kinetics of liquid penetration into bottom edge of cast tape. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2005**, *254*, 9–16.
108. Hattori, Y.; Otsuka, M. NIR spectroscopic study of the dissolution process in

- pharmaceutical tablets. *Vib. Spectrosc.* **2011**, *57*, 275–281.
109. Gajda, M.; Nartowski, K.P.; Pluta, J.; Karolewicz, B. The role of the polymer matrix in solvent-free hot melt extrusion continuous process for mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystal. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2018**, *131*, 48–59.
  110. Alonzo, D.E.; Zhang, G.G.Z.; Zhou, D.; Gao, Y.; Taylor, L.S. Understanding the Behavior of Amorphous Pharmaceutical Systems during Dissolution. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 608–618.
  111. Shah, N.H.; Carvajal, M.T.; Patel, C.I.; Infeld, M.H.; Malick, A.W. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *Int. J. Pharm.* **1994**, *106*, 15–23.
  112. Liversidge, G.G.; Cundy, K.C. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* **1995**, *125*, 91–97.
  113. Hancock, B.C.; Zografi, G. Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 1–12.
  114. Sekiguchi, K.; Obi, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chem. Pharm. Bull.* **1961**, *9*, 866–872.
  115. Baghel, S.; Cathcart, H.; O'Reilly, N.J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J. Pharm. Sci.* **2016**, *105*, 2527–2544.
  116. Duggirala, N.K.; Li, J.; Krishna Kumar, N.S.; Gopinath, T.; Suryanarayanan, R. A supramolecular synthon approach to design amorphous solid dispersions with exceptional physical stability. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5551–5554.
  117. Ueda, K.; Yamazoe, C.; Yasuda, Y.; Higashi, K.; Kawakami, K.; Moribe, K. Mechanism of Enhanced Nifedipine Dissolution by Polymer-Blended Solid

- Dispersion through Molecular-Level Characterization. *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 4099–4109.
118. Saboo, S.; Mugheirbi, N.A.; Zemlyanov, D.Y.; Kestur, U.S.; Taylor, L.S. Congruent release of drug and polymer: A “sweet spot” in the dissolution of amorphous solid dispersions. *J. Control. Release* **2019**, *298*, 68–82.
119. Murdande, S.B.; Pikal, M.J.; Shanker, R.M.; Bogner, R.H. Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: I. A thermodynamic analysis. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 1254–1264.
120. Murdande, S.B.; Pikal, M.J.; Shanker, R.M.; Bogner, R.H. Solubility Advantage of Amorphous Pharmaceuticals: II. Application of Quantitative Thermodynamic Relationships for Prediction of Solubility Enhancement in Structurally Diverse Insoluble Pharmaceuticals. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 2704–2714.
121. Chavan, R.B.; Bhargavi, N.; Lodagekar, A.; Shastri, N.R. Near infrared spectroscopy: a tool for solid state characterization. *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 1835–1843.
122. Kinoshita, R.; Ohta, T.; Shiraki, K.; Higashi, K.; Moribe, K. Effects of wet-granulation process parameters on the dissolution and physical stability of a solid dispersion. *Int. J. Pharm.* **2017**, *524*, 304–311.
123. Thakral, N.K.; Mohapatra, S.; Stephenson, G.A.; Suryanarayanan, R. Compression-Induced Crystallization of Amorphous Indomethacin in Tablets: Characterization of Spatial Heterogeneity by Two-Dimensional X-ray Diffractometry. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 253–263.
124. Konno, H.; Taylor, L.S. Influence of Different Polymers on the Crystallization Tendency of Molecularly Dispersed Amorphous Felodipine. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 2692–2705.
125. Konno, H.; Handa, T.; Alonzo, D.E.; Taylor, L.S. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *70*, 493–499.
126. Yajima, T.; Nogata, A.; Demachi, M.; Umeki, N.; Itai, S.; Yunoki, N.; Nemoto,

- M. Particle Design for Taste-Masking Using a Spray-Congeeing Technique. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 187–191.
127. Burggraefe, A.; Monteyne, T.; Vervaet, C.; Remon, J.P.; Beer, T. De Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2013**, *83*, 2–15.
128. Elversson, J.; Millqvist-Fureby, A.; Alderborn, G.; Elofsson, U. Droplet and Particle Size Relationship and Shell Thickness of Inhalable Lactose Particles During Spray Drying. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 900–910.
129. Kimura, S.; Uchida, S.; Kanada, K.; Namiki, N. Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.* **2015**, *484*, 156–162.
130. Naito, Y.; Yoshikawa, T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2010**, *4*, 261–270.
131. Hancock, B.C.; Zografi, G. The Relationship Between the Glass Transition Temperature and the Water Content of Amorphous Pharmaceutical Solids. *Pharm. Res.* **1994**, *11*, 471–477.
132. Wegiel, L.A.; Mauer, L.J.; Edgar, K.J.; Taylor, L.S. Crystallization of Amorphous Solid Dispersions of Resveratrol during Preparation and Storage—Impact of Different Polymers. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 171–184.
133. Song, Y.; Yang, X.; Chen, X.; Nie, H.; Byrn, S.; Lubach, J.W. Investigation of Drug–Excipient Interactions in Lapatinib Amorphous Solid Dispersions Using Solid-State NMR Spectroscopy. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 857–866.
134. Couchman, P.R.; Karasz, F.E. A Classical Thermodynamic Discussion of the Effect of Composition on Glass-Transition Temperatures. *Macromolecules* **1978**, *11*, 117–119.
135. Simonelli, A.P.; Mehta, S.C.; Higuchi, W.I. Dissolution rates of high energy sulfathiazole-povidone coprecipitates II: Characterization of form of drug controlling its dissolution rate via solubility studies. *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 355–361.

136. Gupta, P.; Kakumanu, V.K.; Bansal, A.K. Stability and Solubility of Celecoxib-PVP Amorphous Dispersions: A Molecular Perspective. *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 1762–1769.
137. Ritger, P.L.; Peppas, N.A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Control. Release* **1987**, *5*, 23–36.
138. Ritger, P.L.; Peppas, N.A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Control. Release* **1987**, *5*, 37–42.
139. Mehanna, M.M.; Motawaa, A.M.; Samaha, M.W. In sight into tadalafil–block copolymer binary solid dispersion: Mechanistic investigation of dissolution enhancement. *Int. J. Pharm.* **2010**, *402*, 78–88.
140. Maniruzzaman, M.; Morgan, D.J.; Mendham, A.P.; Pang, J.; Snowden, M.J.; Douroumis, D. Drug–polymer intermolecular interactions in hot-melt extruded solid dispersions. *Int. J. Pharm.* **2013**, *443*, 199–208.
141. Chieng, N.; Aaltonen, J.; Saville, D.; Rades, T. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 47–54.
142. Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohgan, H.; Gordon, K.C.; Strachan, C.; Rades, T. Coamorphous Drug Systems: Enhanced Physical Stability and Dissolution Rate of Indomethacin and Naproxen. *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 1919–1928.
143. Gao, Y.; Liao, J.; Qi, X.; Zhang, J. Coamorphous repaglinide–saccharin with enhanced dissolution. *Int. J. Pharm.* **2013**, *450*, 290–295.
144. Rosato, D. V; Rosato, M.G. *Injection Molding Handbook*; 3rd ed.; Springer Science & Business Media: Berlin, Germany, 2012; ISBN 9781461545972.
145. Melocchi, A.; Loreti, G.; Del Curto, M.D.; Maroni, A.; Gazzaniga, A.; Zema, L. Evaluation of Hot-Melt Extrusion and Injection Molding for Continuous Manufacturing of Immediate-Release Tablets. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 1971–



- 1980.
146. Fuenmayor, E.; O'Donnell, C.; Gately, N.; Doran, P.; Devine, D.M.; Lyons, J.G.; McConville, C.; Major, I. Mass-customization of oral tablets via the combination of 3D printing and injection molding. *Int. J. Pharm.* **2019**, *569*, 118611.
147. Hattori, Y.; Kubota, S.; Otsuka, M. Pharmaceutical evaluation of matrix tablets prepared using a fused deposition modelling type three-dimensional printer – Effect of geometrical internal microstructural factors on drug release from enteric-polymer tablets containing rebamipide. *J. Pharm. Pharmacol.* **2020**, *72*, 787–797.
148. Zema, L.; Loreti, G.; Melocchi, A.; Maroni, A.; Gazzaniga, A. Injection Molding and its application to drug delivery. *J. Control. Release* **2012**, *159*, 324–331.
149. Eggenreich, K.; Windhab, S.; Schrank, S.; Treffer, D.; Juster, H.; Steinbichler, G.; Laske, S.; Koscher, G.; Roblegg, E.; Khinast, J.G. Injection molding as a one-step process for the direct production of pharmaceutical dosage forms from primary powders. *Int. J. Pharm.* **2016**, *505*, 341–351.
150. Desai, P.M.; Hogan, R.C.; Brancazio, D.; Puri, V.; Jensen, K.D.; Chun, J.-H.; Myerson, A.S.; Trout, B.L. Integrated hot-melt extrusion – injection molding continuous tablet manufacturing platform: Effects of critical process parameters and formulation attributes on product robustness and dimensional stability. *Int. J. Pharm.* **2017**, *531*, 332–342.
151. Cruz-Cabeza, A.J. Acid–base crystalline complexes and the pKa rule. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6362–6365.
152. Yamashita, H.; Hirakura, Y.; Yuda, M.; Teramura, T.; Terada, K. Detection of Cocrystal Formation Based on Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis. *Pharm. Res.* **2013**, *30*, 70–80.
153. Sasaki, T.; Sakamoto, T.; Otsuka, M. Detection of Impurities in Organic Crystals by High-Accuracy Terahertz Absorption Spectroscopy. *Anal. Chem.*

- 2018**, *90*, 1677–1682.
154. Stillhart, C.; Dürr, D.; Kuentz, M. Toward an Improved Understanding of the Precipitation Behavior of Weakly Basic Drugs from Oral Lipid-Based Formulations. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 1194–1203.
155. Singh, S.; Parikh, T.; Sandhu, H.K.; Shah, N.H.; Malick, A.W.; Singhal, D.; Serajuddin, A.T.M. Supersolubilization and Amorphization of a Model Basic Drug, Haloperidol, by Interaction with Weak Acids. *Pharm. Res.* **2013**, *30*, 1561–1573.
156. Jansen, M.L.A.; van Gulik, W.M. Towards large scale fermentative production of succinic acid. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2014**, *30*, 190–197.
157. Streubel, A.; Siepmann, J.; Dashevsky, A.; Bodmeier, R. pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets. *J. Control. Release* **2000**, *67*, 101–110.
158. Qian, S.; Heng, W.; Wei, Y.; Zhang, J.; Gao, Y. Coamorphous Lurasidone Hydrochloride–Saccharin with Charge-Assisted Hydrogen Bonding Interaction Shows Improved Physical Stability and Enhanced Dissolution with pH-Independent Solubility Behavior. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 2920–2928.
159. Ueda, H.; Kadota, K.; Imono, M.; Ito, T.; Kunita, A.; Tozuka, Y. Co-amorphous Formation Induced by Combination of Tranilast and Diphenhydramine Hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 123–128.
160. Lien Nguyen, K.; Frišćić, T.; Day, G.M.; Gladden, L.F.; Jones, W. Terahertz time-domain spectroscopy and the quantitative monitoring of mechanochemical cocrystal formation. *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 206–209.
161. Otsuka, M.; Nishizawa, J.-I.; Shibata, J.; Ito, M. Quantitative Evaluation of Mefenamic Acid Polymorphs by Terahertz-Chemometrics. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4048–4053.
162. Zeitler, J.A.; Kogermann, K.; Rantanen, J.; Rades, T.; Taday, P.F.; Pepper, M.; Aaltonen, J.; Strachan, C.J. Drug hydrate systems and dehydration processes studied by terahertz pulsed spectroscopy. *Int. J. Pharm.* **2007**, *334*, 78–84.

163. Zeitler, J.A.; Taday, P.F.; Newnham, D.A.; Pepper, M.; Gordon, K.C.; Rades, T. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review. *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 209–223.
164. Terada, H.; Hattori, Y.; Sasaki, T.; Otsuka, M. Quantitation of trace amorphous solifenacin succinate in pharmaceutical formulations by transmission Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.* **2019**, *565*, 325–332.
165. Ueda, H.; Wu, W.; Löbmann, K.; Grohgan, H.; Müllertz, A.; Rades, T. Application of a Salt Coformer in a Co-Amorphous Drug System Dramatically Enhances the Glass Transition Temperature: A Case Study of the Ternary System Carbamazepine, Citric Acid, and L-Arginine. *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 2036–2044.
166. Sibik, J.; Löbmann, K.; Rades, T.; Zeitler, J.A. Predicting Crystallization of Amorphous Drugs with Terahertz Spectroscopy. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 3062–3068.
167. Sibik, J.; Zeitler, J.A. Direct measurement of molecular mobility and crystallisation of amorphous pharmaceuticals using terahertz spectroscopy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *100*, 147–157.

© Ryoma Tanaka, March 2021