

氏名（本籍）	グエンゴクサオマイ（ベトナム） NGUYEN NGOC SAO MAI（ベトナム）
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲第44号
学位授与の日付	2021年3月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Preparation and characterization of curcumin solid dispersions (クルクミン固体分散体の調製と評価)

論文審査委員	(主査) 教授 樋上 賀一
	教授 山下 親正 准教授 横山 英志
	教授 高橋 秀依 教授 花輪 剛久

論文内容の要旨

[Background and Objective]

Solubility is one of the most important physicochemical properties affecting drug bioavailability. One of the approaches to improve drug solubility is the preparation of solid dispersions (SDs) where the active pharmaceutical ingredients (APIs) are dispersed within (a) hydrophilic carrier(s) such as cyclodextrins, celluloses and their derivatives.

Curcumin (CUR), a diarylheptanoid consisting of two aromatic rings joined by a seven-carbon chain, exhibits numerous pharmacological properties such as anticancer, antioxidant, anti-inflammation, anti-tumor, anti-invasion, and wound healing. The efficient first-pass and intestinal metabolism of CUR might explain its poor systematic availability, and a daily oral dose of 3.6 g of CUR might be sufficient to exert pharmacological activity.

It is suggested that there are three majors approaches to overcome the bioavailability

problems of CUR: (1) pharmacokinetics approach done by synthesizing its derivatives; (2) pharmaceutical approach realized by modifying formulation, manufacturing processes or physicochemical properties (e.g. complexation, and nano-formulation); and (3) biological approach by altering route of administration (e.g. intravenous, inhalation, and dermal delivery).

Particularly, converting crystalline drug to amorphous drug is a remarkable technique to achieve faster dissolution rate and higher apparent solubility due to changing physicochemical characteristic of API. There are two types of amorphous solids: pure amorphous drug and amorphous solid dispersion (ASD). Amorphous forms show a tendency towards crystallization to reduce the total energy content and pure amorphous forms convert to crystalline forms more rapidly than ASD's. Therefore, dispersing APIs within polymers to form an ASD might improve drug dissolution rate and solubility while assuring the thermodynamic stability of drugs.

Enhancing the solubility of curcumin using a solid dispersion system with hydroxypropyl- β -cyclodextrin prepared by grinding, freeze-drying and common solvent evaporation methods

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides consisting of six, seven, or eight α -(1,4) linked glucopyranoside units, corresponding to α -, β -, and γ -CD, respectively. The CDs can increase the solubility of drugs that are entrapped within their hydrophobic interior because of their superior hydrophilic exterior when exposed to water. Moreover, modified CDs using hydrophilic functional groups express a superior possibility of improving drug solubility than conventional CDs.

In this study, SDs of CUR and modified β -CD (hydroxypropyl- β -CD, HP β CD) were prepared using the grinding, freeze drying (FD), and common solvent evaporation (CSE) methods, and their physicochemical properties were evaluated with solubility, PXRD, FTIR, DSC, and dissolution studies. The second or higher order complex of CUR-HP β CD indicated the co-existence of inclusion complexes (ICs) and/or non-ICs, known as the SD system. When comparing the soluble drug amount with CUR crystals, the solubility of SDs were increased by up to 299-, 180-, and 489-fold, corresponding to the ground mixtures (GMs), FDs, and CSEs, respectively. The total transformation into the amorphous phase of CUR were observed in GMs and several

ratios of CSEs. The drug was well dispersed within HP β CD in GMs and CSEs. The melting temperature of CUR in SDs increased in order of CUR in 1:2 ICs (CUR:HP β CD = 1:2), CUR in 1:1 ICs (CUR:HP β CD = 1:1), and CUR crystals. The dissolution rate of CUR increased with increase in the amount of HP β CD in SDs. The SD system consisting of CUR and HP β CD significantly increased the drug solubility compared to ICs.

Preparation and characterization of solid dispersions composed of curcumin, hydroxypropyl cellulose and/or sodium dodecyl sulfate by grinding with vibrational ball milling

Hydroxypropyl cellulose (HPC) has been used in SD formation to improve drug solubility. In this study, vibrational ball milling, a dry milling method was used to develop ground and co-ground CUR. It is applicable not only in laboratory research but also in pilot and industrial scale studies. During the grinding process, various parameters can influence the efficiency of grinding, such as the frequency of the vibration, type of grinding jar (volume, material), type of grinding media (quantity, material, and diameter), amount of powder filling, percentage of components, and grinding duration.

Here, amorphization of CUR and CUR SDs consisting of CUR, HPC and / or SDS were developed by the vibrational ball milling. The resulting ground samples were characterized using PXRD, FTIR, DSC, and a dissolution study. The 60-min GM containing 90% HPC significantly increased the CUR solubility. Presence of SDS in GMs containing 90% HPC reduced grinding duration from 60 min to 30 min in forming a ground SD which significantly increased the drug dissolution rate. This amorphous state was stable for 30 days when stored at 40 °C/ relative humidity 75%.

Effects of polymer molecular weight on curcumin amorphous solid dispersion: at-line monitoring system based on attenuated total reflectance mid-infrared and near-infrared spectroscopy

An at-line process analysis is defined as a method characterized by manual sampling followed by discontinuous sample preparation, measurement, and evaluation. Analytical

instruments (e.g. near-infrared, middle-infrared, and ultra-violet spectroscopy) and chemometric techniques (e.g. multivariate analysis, principal components analysis (PCA), and partial least-squares) are applied in pharmaceutical science for at-line monitoring process. Chemometrics is used in learning the relationships and structure of the system by analyzing very huge and highly complex datasets.

In this study, a ternary SD system containing CUR, HPC (HPC-SSL, HPC-L, or HPC-M), and SDS were prepared with grinding method, and the physicochemical and mechanochemical properties of this system were characterized. The grinding process, such as the grinding time and HPC Mw could be monitored by analyzing data obtained from MIR and NIR spectra. There were two steps in SD formation: (1) simple dispersion with grinding time under 30 min and (2) random dispersion of mixtures with grinding time from 30 to 120 min. The critical Mw of HPC (700,000 Da) could help select HPC(s) for more effectively forming SD systems.

[Conclusion]

CUR SDs were developed using grinding, FD, and CSE method and physicochemically characterized using PXRD, FTIR, DSC, dissolution study as well as scanning electron spectroscopy, particle size measurement, near infrared. The carrier(s) where the drug was dispersed could influence the SD forming process due to its (their) chemical structure, molecular weight, proportion, and interactions with other components. The CUR-HP β CD SD consists of ICs and non-ICs and significantly increased the dissolution rate of CUR. Particularly, the grinding method with vibrational ball milling performed a total transformation from crystalline to the amorphous phase. The HPC in ground SDs could significantly increase CUR solubility at 90%. Also, the small amount of SDS might reduce the grinding time up to 30 min to manifest a significant enhancement in drug solubility. The forming of SDs can be at-line monitored using simple techniques such as FTIR, NIR associated with chemometrics.

論文審査の結果の要旨

本論文では「クルクミン固体分散体の調製と評価」について審査を行なった。

【本研究の背景】クルクミン(CUR)は抗酸化剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗浸潤剤、創傷治癒剤など多くの薬理学的特性を示すことが知られている。また、創傷治癒効果を有することも知られており、海外では創傷に適用している事例もある。しかし、医薬品として外用剤の基剤に CUR を導入するためには、溶解性の向上が必要となる。上市されている医薬品の約 40%、新規医薬品の候補化合物に至っては約 70%が難水溶性という現在、溶解度は、薬物のバイオアベイラビリティに影響を与える最も重要な物理化学的特性の一つとなっている。薬物溶解性を改善するための方法として、有効な医薬品成分(API)をシクロデキストリンの空洞内に包接させる方法、水溶性高分子を担体とし、API を分散させた固体分散体(SD)の調製が知られている。

本論文は難水溶性医薬品として CUR をモデル医薬品とし、シクロデキストリンおよび、水溶性高分子を担体とした SD の調製を試み、SD 中の医薬品の物理化学的性質について検討した結果について、以下に示す三つの項目について記述している。

【ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HPβCD)を担体とした CUR 含有 SD の調製と評価】

シクロデキストリンはグルコースが α -(1,4)結合により環状に結合したオリゴ糖であり、結合するグルコースの数により 6 個(α -CD)、7 個(β -CD)または 8 個(γ -CD)などが知られている。本実験では、 β -CD の-OH 基をヒドロキシプロピル基に置換した HPβCD と CUR の SD を混合粉砕法(GM)、凍結乾燥法(FD)、溶媒留去法(CSE)により調製し、溶解度、結晶状態、分子状態、熱的挙動、試料からの CUR の溶出挙動などを評価した。その結果、CUR-HP β CD の SD 中では包接化合物(IC)および非 IC が共存していることが示唆された。CUR の溶解性は、GM で 299 倍、FD で 180 倍、および CSE で 489 倍向上した。これは SD 中で CUR 結晶が一部非晶質化したためであると述べている。

【クルクミン、ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はドデシル硫酸ナトリウムからなる固体分散体の振動ボールミル粉砕による調製と評価】

乾式粉砕法である振動ボールミルを用いて、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)と CUR を混合粉砕した。本方法は、実験室レベルのみならず、パイロットおよび工業規模の研究にも適用可能である。粉砕プロセスにおいて、ミルの振動数、粉砕ジャーの種類(体積、素材)、粉砕媒体の種類(量、材料、および直径)、粉末の充填量、成分の割合、および粉砕時間など様々なパラメータが粉砕の効率に影響を与える可能性がある。

本研究では、CUR、HPC 及び/又は SDS からなる SD を調製した。得られた粉砕試料の物理化学的性質を PXRD、FTIR、DSC、溶出試験により検討したところ、HPC を 90%含有し、60 分間粉砕した GM は、CUR の溶解性向上が認められた。また、90%HPC を含む GM 中に SDS を存在させることで、粉砕時間を 60 分から 30 分に短縮させるこ

とができ、CUR の溶解速度を大幅に向上させた。さらに SD 中、CUR は非晶質状態にあり、40°C/相対湿度 75%で保存した場合、30 日間安定であることが明らかになった。

【CUR 含有 SD に及ぼす水溶性高分子の分子量の影響：中・近赤外分光法(MIR・NIR)に基づくアットラインモニタリングシステム】

アットラインプロセス分析は、手動サンプリングに続いて不連続なサンプル調製、測定、評価を行うことを特徴とする方法として定義されている。本研究では、CUR、HPC (HPC-SSL、HPC-L、HPC-M)、SDS を含む三成分系の SD を混合粉砕法で調製し、MIR 及び NIR スペクトルから得られたデータを分析することにより、粉砕時間や HPC Mw などの粉砕プロセスが物性に及ぼす影響についてモニターした。その結果、SD 形成には (1)粉砕時間 30 分以下の単純分散と、(2)粉砕時間 30～120 分の混合物のランダム分散の 2 つのステップが存在することを明らかにしている。

【結論】

本論文は、CUR の溶解性向上のために HP β CD、HPC などと種々の方法により固体分散体 (SD) を調製し、その物理化学的性質及び SD 形成プロセスについて検討した結果について記述している。その結果、API 化学構造、分子量、割合、他の成分との相互作用が、SD 形成プロセスに影響することを明らかにしており、CUR の水への溶解性を向上し、創傷治癒などを目的とした外用剤に含有させることができると結論している。本論文は API の改質を行い、製剤化を実現するための製剤学的な根拠について系統的に記述しており、博士 (薬科学) の学位論文として十分に価値あるものと認められる。