

速溶性 OTC 製剤開発を指向した加熱混練法による
新規薬物ナノ結晶調製法の確立

千葉大学大学院薬学研究院 講師

ひがし けんじろう
東 顕二郎

速溶性 OTC 製剤開発を指向した加熱混練法による 新規薬物ナノ結晶調製法の確立

千葉大学大学院薬学研究院 東 顕二郎

(〒 260-8675 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1)

要旨

本研究では、加熱溶融混練装置を用いた新規薬物ナノ結晶調製法の開発を行った。初めに、難水溶性モデル薬物としてグリベンクラミド (GLB、融点: 169°C) 及びフェノフィブラート (FFB、融点: 79°C) を用いて、加熱混練条件の検討を行った。GLB または FFB を PVP と SDS と加熱混練することで、加熱混練物 (HE) を調製した。加熱混練時のスクリー回転数、加熱処理回数を適切に調整した HE を水に分散した場合には、平均粒子径 300 nm 以下を示す分散安定性の良いナノ懸濁液が得られた。さらに、GLB と FFB を用いた系の比較から、ナノ結晶形成は薬物の融点と調製温度に応じた 2 つのメカニズムによって引き起こされることが示された。次に、上記の検討より明らかとしたメカニズムに基づき、OTC 薬として広く市販されているイブプロフェン (融点: 76 °C) のナノ結晶製剤調製を試みた。その結果、適切な組成及び加熱混練処理条件を選択することで、加熱混練法により平均粒子径約 250 nm を示す分散安定性の良好な IBU ナノ結晶製剤の調製に成功した。加熱溶融混練装置を用いた本技術は、コスト・汎用性の観点からも実用性が高いと考えられる。本研究で得られた成果に基づき、有用な速溶性 OTC 製剤の開発が促進するものと期待される。

1、調査研究目的

近年開発されている薬物の多くは難水溶性であり、薬物投与方法の第一選択である経口投与では十分なバイオアベイラビリティが得られず、開発が困難な状況に陥るケースが増加している。OTC 薬として広く市販されているイブプロフェンも biopharmaceutics classification system において class II に分類される薬物であり、その製剤開発において溶解性改善は重要なタスクである [1]。そこで、難水溶性薬物の溶解性改善を目的として、非晶質固体分散体化 [2]、界面活性剤・シクロデキストリンによる可溶化 [3]、塩・共結晶の調製 [4] など様々な製剤手法が用いられている。また薬物のナノ結晶化も、2000 年以降注目されてきた薬物溶解性改善手法の一つである [5, 6]。粒子サイズの減少に伴う比表面

積の増大により、溶出速度が改善される。また、薬物飽和溶解度の上昇及び消化管粘膜への付着性の増加も見込める。現在検討されている薬物ナノ結晶の調製法としては、トップダウン的アプローチとして湿式粉碎法 [7]、ボトムアップ的アプローチとして晶析法 [8] などが挙げられる。既存の薬物ナノ結晶調製法は、その原理・装置の構成からそれぞれ製剤化における問題点を有する。例えば湿式粉碎装置として主に用いられているビーズミル及び高圧ホモジナイザーでは、大量生産は可能であるが、得られる試料が懸濁液であるため水に不安定な物質に適用できない。また、固形製剤を得るために乾燥工程が必要であり、乾燥工程前後における薬物ナノ結晶の凝集が問題となる。晶析法では、薬物の粒子径制御が難しいという問題がある。また、有機溶媒を用いる必要があり、有機溶媒を取り除くために高額なコストがかかる。

加熱混練法は、19世紀にプラスチック産業で発展した技術である。最近では医薬品産業でも注目を集めており、1980年以降から医薬品に関わる特許数が増加している [9, 10]。製剤化における加熱混練法の主な工程は、供給された薬物と熱可塑性添加剤との混合物を加熱し、高いせん断力で混練しながら混練物を輸送し、用途に合わせた形状をしたダイを通して押し出し成形する。近年では、薬物とポリマーからなる固体分散体の調製にも用いられている [11]。難水溶性薬物の固体分散体化により、薬物の十分な溶解性および吸収性を達成した事例は臨床レベルでも報告されており、いくつかの固体分散体は既に上市されている。また、最近の研究では加熱溶融混練装置を用いて共結晶 [12] や固体脂質ナノ粒子 [13] を調製した例も報告されている。

我々はこれまでに薬物/ポリマー/界面活性剤の三成分系乾式混合粉碎物を水に分散することで、水分散安定性の高いナノ粒子が形成可能となることを報告してきた [14, 15]。一方、乾式粉碎はスケールアップが困難・コンタミネーションが生じやすいなど、実用化には依然としてハードルが高い。そこで近年、本三成分系組成を用いて加熱混練処理をすることで、薬物ナノ結晶を調製する検討を開始した。加熱混練法は上記のように、溶媒が不要、又連続式であるため大量生産が可能であり、従来の薬物ナノ結晶調製法の欠点・問題点を克服できる。また、簡便かつ安価で操作が可能であることから実用的な手法である。本研究では、初めに加熱混練法による薬物ナノ結晶形成メカニズムの解明を目的として、難水溶性薬物であるグリベンクラミド及びフェノフィブラートをモデル薬物として用いた基礎検討を行った。次に、得られたメカニズムを基に、over the counter (OTC) 薬として市販されているイブプロフェンのナノ結晶製剤を加熱混練法により調製した。

2、調査研究方法

2-1 試薬

グリベンクラミド (GLB)、フェノフィブラート (FFB)、イブプロフェン (IBP)、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) は和光純薬工業株式会社から購入した。ポリビニルピロリドン K12 (PVP; Mw ≈ 40,000) 及び poloxamer 407 (poloxamer) は BASF より、またヒドロキシルブ

ロピルセルロール SSL (HPC; Mw \approx 2,500) は日本曹達株式会社より提供を受けた。Figure 1 に用いた試料の構造式を示す。

2-2 試料調製 (Scheme 1)

2-2-1. 加熱混練物 (Hot extrudate; HE)

薬物、ポリマー及び界面活性剤を質量比 3:6:1 で、ボルテックスミキサーを用いて5分間混合することにより物理的混合物 (PM) を調製した。GLB と FFB の系についてはポリマー及び界面活性剤として、PVP 及び SDS をそれぞれ用いた。IBU の系については HPC 及び poloxamer をそれぞれ用いた。各 PM を調製温度 90°C (GLB 及び FFB を用いた系) または 100°C (IBU 系を用いた系)、スクリュウ回転数 10、50、200、350 rpm、スループット 2 g/min、加熱処理回数 1-3 回の条件で共回転二軸加熱溶融混練機 (HAKKE Minilab II, Thermo Fisher Scientific, Inc.) を用いて加熱混練処理を行った。得られたペレットを 4°C で5分間、振動型ボールミル (MM400, Verder Scientific, Co., Ltd.) を用いて粉碎し、100メッシュの篩を篩過した試料を HE とした。以降の文章では、HE (スクリュウ回転数、加熱処理回数) と表す。

2-2-2. 加熱混練物懸濁液 (Hot extrudate suspension; HE 懸濁液)

HE を薬物濃度 0.5 mg/mL となるように精製水に分散させ、25°C、1分間、20 rpm の速度で回転混和機 (RKVSD, ATR, Laurel, MD, USA) を用いて回転混和することで各種懸濁液を調製した。調製した各種懸濁液を 25°C で保存し、分散直後及び4時間後あるいは6時間保存後に粒子径測定を行った。

2-3. 測定方法

2-3-1. 粒子径測定

MICROTRAC 9340-UPA (MicrotracBEL Corp. ; measurement range : 0.0008-6.5 μ m) を用いて動的光散乱法により、ナノ粒子の体積平均径 (mean volume diameter; MV) を算出した。

2-3-2. 粉末 X 線回折測定

Bruker D8 ADVANCE (Bruker AXS, Karlsruhe, Germany) を用いて粉末 X 線回折 (PXRD) 測定を行った。測定条件は以下の通りである。Target: Cu; voltage: 40 kV; current: 40 mA; step size: 0.02°; counting per step: 0.75s.

2-3-3. 示差走査熱量 (differential scanning calorimetry : DSC) 測定

約 5 mg の各試料をアルミニウム製クリンプパンに入れ、DSC 試料とした。DSC6200 (Seiko Instruments, Co. Ltd.) を用い、N₂ 雰囲気下、昇温速度 10°C /min で測定を行った。

3、調査研究成果および考察

3-1 GLB 及び FFB ナノ結晶の調製

GLB 及び FFB HE 懸濁液中の粒子サイズを動的光散乱法により評価した。Figure 2 には GLB HE(350, 3) 及び FFB HE(350, 3) の水分散直後および 25°C 条件下で 6 時間静置保存後の粒子径測定の結果を示す。GLB HE(350, 3) の水分散直後の粒度分布は単峰性であり、その平均粒子径は約 100 nm と示された。また、6 時間静置後も、粒度分布に大きな変化は認められず、本ナノ粒子の分散安定性は高いことが示された。同様に、FFB HE(350, 3) の水分散直後の粒度分布は単峰性であり、その平均粒子径は約 220 nm と示された。また、6 時間静置後も、粒度分布に大きな変化は認められず、本ナノ粒子の分散安定性は高いことが示された。

加熱混練条件がナノ粒子形成に与える影響を評価する目的で、各加熱混練条件におけるトルク値および滞留時間を評価した (Table 1)。トルクは物体を回転させる力のことであり、試料にかかるせん断応力の目安となる。今回はスクリューにかかるトルクを加熱混練機に付属されている測定器を用いて測定した。また、滞留時間とは試料の加熱混練処理時間である。今回は一定時間内に加熱溶融混練機から排出されるペレットの質量を測定することで評価した。GLB を用いた系では、HE(10, 1) のトルク値は約 0.3 N・m、HE(200, 1) および (200, 2) のトルク値は約 0.4 N・m、HE(350, 1)、(350, 2) および (350, 3) のトルク値は約 0.6 N・m であった。この結果から、スクリュー回転数の増加によりトルク値の増加が認められた。また、HE(10, 1)、HE(200, 2) および HE(350, 3) では、滞留時間は約 5 分と同等の値を示した。FFB を用いた系では、HE(10, 1) のトルク値は約 0.1 N・m、HE(200, 1) および (200, 2) のトルク値は約 0.3 N・m、HE(350, 1)、(350, 2) および (350, 3) のトルク値は約 0.5 N・m であった。この結果から、GLB を用いた系と同様にスクリュー回転数の増加により、トルク値が増加するのが認められた。また、HE(10, 1)、HE(200, 2) および HE(350, 3) では、滞留時間は約 5 分と同等の値を示した。

次に、加熱混練条件 (スクリュー回転数および加熱処理回数) がナノ粒子形成に与える影響を評価する目的で、異なる加熱混練条件で調製した HE の水分散直後および 25°C 条件下で 6 時間静置保存後の粒子径測定を行った (Table 2)。いずれの HE も、平均粒子径は 400 nm 以下であった。また、6 時間静置後も粒度分布に大きな変化は認められず、ナノ粒子の高い分散安定性が認められた。スクリュー回転数がナノ粒子形成に与える影響を評価する目的で、滞留時間が等しい HE(10, 1)、(200, 2)、及び (350, 3) の水分散時の平均粒子径を比較した。その結果、スクリュー回転数の増大につれ、水分散時の平均粒子径は減少した。これは、スクリュー回転数の増大に伴い、加熱混練中のせん断力が増し、薬物の粒子サイズが減少したためと考察した。また、滞留時間がナノ粒子形成に与える影響を評価する目的で、スクリュー回転数が等しい HE(350, 1)、(350, 2) 及び (350, 3) の水分散時の平均粒子径を比較した。その結果、滞留時間の増加につれ、水分散時の平均粒子径は減少した。このことから、加熱混練中に徐々に薬物の粒子サイズが減少したことが確認された。

一方、FFBを用いた系ではGLBを用いた系と異なる挙動を示した。いずれの調製条件においてもHEの平均粒子径は約200 nmであった。また、6時間静置後も、粒子径に大きな変化は認められず、ナノ粒子の高い分散安定性が認められた。この結果から、FFBを用いた系では、加熱混練条件の変化がナノ粒子形成に与える影響は小さいことが示された。これは、GLBおよびFFBを用いた系ではナノ粒子の形成メカニズムが異なるためと考えられた。

得られたHE中の薬物の分子状態を評価する目的で、PXRD測定を行った(Figure 3)。各GLB HEではGLB結晶に由来するピークが観察された。このことから、各GLB HE中でGLBは結晶状態で存在することが示された。同様に、各FFB HEのPXRDパターンにおいて、FFB結晶に由来するピークが認められ、各FFB HE中でFFBは結晶状態で存在することが示された。この結果より、今回調製したGLB HEおよびFFB HEは、ポリマー中に薬物結晶がナノサイズで分散したナノ結晶分散体であると示された。

3-2 加熱混練法によるナノ結晶形成メカニズムに関する考察

加熱混練中の薬物の分子状態を評価する目的で、示差走査熱量分析(DSC)測定を行った(Figure 4)。GLBおよびFFBでは、170°Cおよび79°C付近に融解に由来するピークがそれぞれ認められた。ポリマーであるPVPでは、60°C付近からブロードな吸熱ピークが確認された。このピークは、高い吸湿性を有するPVPからの水の蒸発に由来するピークと考えられた。PVPのガラス転移温度(T_g)は102 ~ 103°Cと報告されているが、本DSC曲線では水の吸熱ピークと重なり検出されなかった。界面活性剤であるSDSでは、100°Cおよび200°C付近に吸熱ピークが確認され、それぞれSDSの脱水及び融解に由来するピークと考えられた。GLB PMでは、60°C、102°Cおよび163°C付近にそれぞれ吸熱ピークが認められた。60°C付近のブロードなピークは水の蒸発、102°CはSDSの脱水、163°CはGLBの融解にそれぞれ由来すると考えられた。このことから、今回用いた加熱混練条件(90°C)では、GLBは融解せずに結晶状態を維持すると考えられた。FFB PMでは、76°C付近のFFBの融解に由来するピークのみが確認された。このことから、今回用いた加熱混練条件(90°C)では、FFBは融解していると考えられた。

上記の結果から、加熱混練装置による薬物ナノ結晶形成メカニズムを考察した(Figure 5)。GLBは調製温度(90°C)より、高い融点(170°C)を有する。その場合、GLBは添加剤と混練される際に生じるせん断力により、結晶サイズが減少する(Strategy 1)。GLBを用いた系においてスクリュウ回転数の増加により得られるGLB粒子径が減少したのは、試料に加わるせん断力の増加が原因と考えられる。一方、調製温度(90°C)より低い融点(79°C)を示すFFBは装置内において一度融解する(Strategy 2)。FFBが融解後の混練処理により薬物及びポリマーが混合し、装置から排出されて室温に冷やされる過程で薬物がポリマー中でナノ結晶として析出した。融解状態の薬物の方が結晶状態の薬物よりも拡散性が高く、ポリマーとの混和性が高いと考えられる。よって、今回用いたいずれのスクリュウ

回転数でも、融解したFFBはポリマー中に十分に分散する。そのためスクリー回転数の変化によるFFBナノ結晶サイズへの影響が認められなかったと考察した。

3.3 IBP ナノ結晶の調製

IBPの融点は76°Cと低いことから、Figure 5のStrategy 2の方法に従いIBUナノ結晶製剤の調製を試みた。ここでは本製剤の実用性及び応用性を示す目的で、ポリマー及び界面活性剤として新たにHPC及びpoloxamerをそれぞれ用いた。また、加熱混練条件は、温度；100°C、スクリー回転数；50 rpm、加熱混練時間；5分とした。

初めに、IBP/HPC/poloxamer HE中のIBU分子状態評価を目的として、PXRD測定を行った(Figure 6)。HEのX線回折パターンにおいては、IBU結晶に由来するピークが明瞭に確認された。このことから、HE中においてIBUは結晶状態で存在することが確認された。

IBP/HPC/poloxamer HE懸濁液について粒子径測定を行った結果(Figure 7)、体積平均径254.7 nmの単峰性粒度分布が得られた。また、このHE懸濁液を25°Cにて4時間静置保存した試料の粒度分布に大きな変化は認められなかった。この結果より、今回開発した加熱混練法を用いることで分散安定性の高いIBUナノ結晶製剤の調製が達成できたと考えられた。

4、まとめ

加熱混練法により、水分散安定性の高い薬物ナノ結晶製剤の調製可能であった。また、GLB及びFFBをモデル薬物として用いた検討により、本薬物ナノ結晶調製は薬物の融点と調製温度に応じた二つのメカニズムにより引き起こされることが明らかとなった。融点の高い薬物に適用されるStrategy 1では加熱混練条件(スクリー回転数及び加熱処理回数)を変化させることにより、様々な粒子径のナノ結晶が調製可能であった。また、融点の低い薬物に適用されるStrategy 2を用いることで、OTC薬として広く市販されているIBUナノ結晶製剤の調製にも成功した。本研究で示したように、薬物の物性に基づき加熱混練条件や組成を選択することで、適切なサイズを有する様々な薬物ナノ結晶製剤の調製が可能になる。本研究で開発した手法は、加熱溶融混練装置の特性から既存の薬物ナノ結晶調製法の欠点を克服するものと考えられ、OTC製剤を含む速放性を指向した製剤設計に役立つと期待される。

5、調査研究発表(口頭又は誌上発表)

1. 尾曲 克彦, 植田 圭祐, 東 顕二郎, 森部 久仁一; 加熱溶融混練装置を用いた薬物ナノ結晶の調製. 日本薬剤学会第31年会(口頭発表)
2. Omagari, K., Ueda K., Higashi, K., Moribe, K.; Application of Hot Melt Extruder for the Preparation of Drug Nanocrystal Formulations. The 1st Workshop for Japan-

Korea Young Scientists on Pharmaceutics (口頭発表)

3. 尾曲 克彦, 植田 圭祐, 東 顕二郎, 森部 久仁一; 新規薬物ナノ結晶調製法としての加熱溶融混練装置の適用, 第 33 回製剤と粒子設計シンポジウム (口頭発表)

6、引用文献

- [1] G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, J.R. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res* 12(3) (1995) 413-20.
- [2] T. Kojima, K. Higashi, T. Suzuki, K. Tomono, K. Moribe, K. Yamamoto, Stabilization of a supersaturated solution of mefenamic acid from a solid dispersion with EUDRAGIT® EPO, *Pharm Res* 29(10) (2012) 2777-2791.
- [3] K. Higashi, H. Waraya, L.K. Lin, S. Namiki, M. Ogawa, W. Limwikrant, K. Yamamoto, K. Moribe, Application of intermolecular spaces between polyethylene glycol/ γ -cyclodextrin-polypseudorotaxanes as a host for various guest drugs, *Cryst Growth Des* 14(6) (2014) 2773-2781.
- [4] S. Ando, J. Kikuchi, Y. Fujimura, Y. Ida, K. Higashi, K. Moribe, K. Yamamoto, Physicochemical characterization and structural evaluation of a specific 2:1 cocrystal of naproxen-nicotinamide, *J Pharm Sci* 101(9) (2012) 3214-3221.
- [5] L. Gao, G. Liu, J. Ma, X. Wang, L. Zhou, X. Li, F. Wang, Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs, *Pharm Res* 30(2) (2013) 307-24.
- [6] L. Gao, G. Liu, J. Ma, X. Wang, L. Zhou, X. Li, Drug nanocrystals: In vivo performances, *J Control Rel* 160(3) (2012) 418-430.
- [7] J. Li, X.J. Loh, Cyclodextrin-based supramolecular architectures: Syntheses, structures, and applications for drug and gene delivery, *Adv Drug Deliv Rev* 60(9) (2008) 1000-1017.
- [8] B. Sinha, R.H. Müller, J.P. Möschwitzer, Bottom-up approaches for preparing drug nanocrystals: Formulations and factors affecting particle size, *Int J Pharm* 453(1) (2013) 126-141.
- [9] M.M. Crowley, F. Zhang, M.A. Repka, S. Thumma, S.B. Upadhye, S.K. Battu, J.W. McGinity, C. Martin, Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I, *Drug Dev Ind Pharm* 33(9) (2007) 909-26.
- [10] M.A. Repka, S.K. Battu, S.B. Upadhye, S. Thumma, M.M. Crowley, F. Zhang, C. Martin, J.W. McGinity, Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II, *Drug Dev Ind Pharm* 33(10) (2007) 1043-57.
- [11] C.L. Vo, C. Park, B.J. Lee, Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs, *Eur J Pharm Biopharm* 85(3 Pt B) (2013) 799-813.

- [12] S. Li, T. Yu, Y. Tian, C.P. McCoy, D.S. Jones, G.P. Andrews, Mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystal suspensions via hot melt extrusion: feasibility studies and physicochemical characterization, *Mol Pharm* 13(9) (2016) 3054-3068.
- [13] H. Patil, X. Feng, X. Ye, S. Majumdar, M.A. Repka, Continuous production of fenofibrate solid lipid nanoparticles by hot-melt extrusion technology: a systematic study based on a quality by design approach, *AAPS J* 17(1) (2015) 194-205.
- [14] A. Pongpeerapat, C. Wanawongthai, Y. Tozuka, K. Moribe, K. Yamamoto, Formation mechanism of colloidal nanoparticles obtained from probucol/PVP/SDS ternary ground mixture, *Int J Pharm* 352(1-2) (2008) 309-16.
- [15] J. Zhang, K. Higashi, W. Limwikrant, K. Moribe, K. Yamamoto, Molecular-level characterization of probucol nanocrystal in water by in situ solid-state NMR spectroscopy, *Int J Pharm* 423(2) (2012) 571-576.

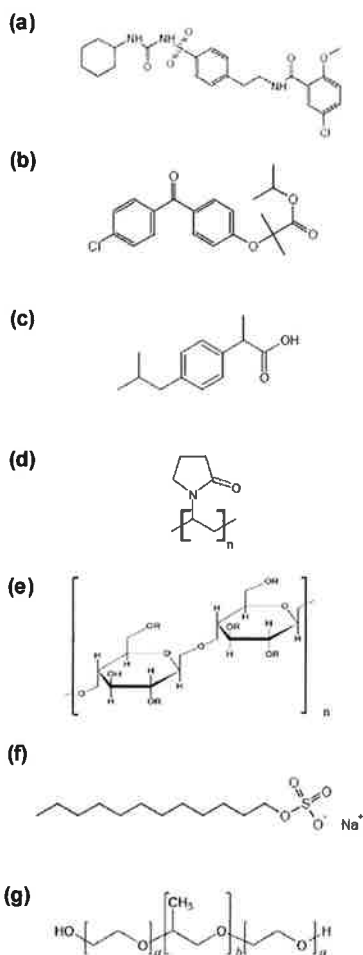


Figure 1. Molecular structures of (a) glibenclamide (GLB), (b) fenofibrate (FFB), (c) ibuprofen (IBU), (d) poly vinyl pyrrolidone K12 (PVP), (e) hydroxypropylcellulose SSL (HPC), (f) sodium dodecyl sulfate (SDS) and (g) poloxamer 407 (poloxamer)

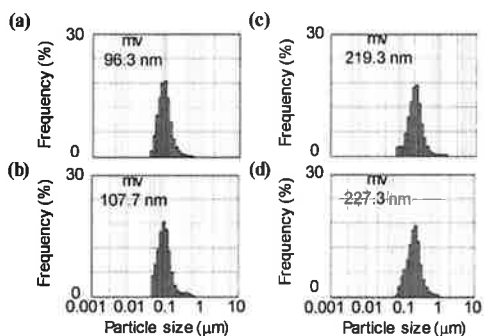
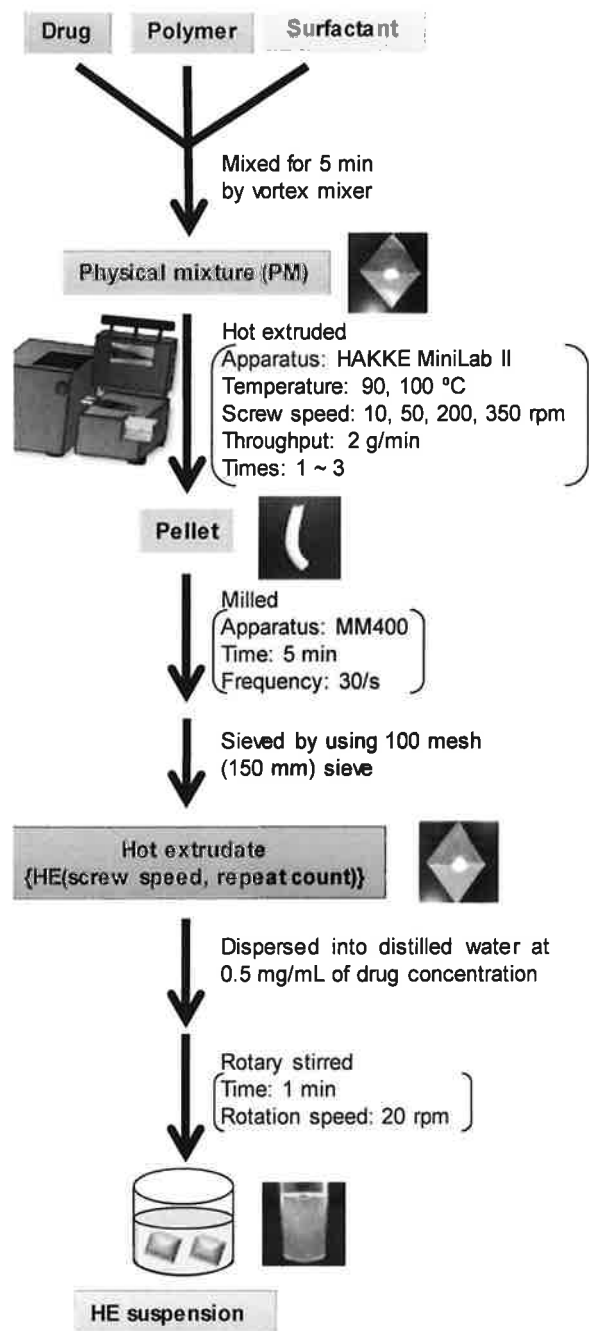


Figure 2. Particle size distribution patterns of (a) freshly prepared GLB HE(350, 3), (b) 6-hour-storage of suspension (a), (c) freshly prepared FFB HE(350, 3) and (d) 6-hour-storage of suspension (c)



Scheme 1. Preparation methods of hot extrusion (HE) and the suspension

Table 1. Torque and residence time on the hot extrusion process in preparing (a) GLB HEs and (b) FFB HEs

(a)

Sample	Torque (N·m)	Residence time (min)
GLB HE (10, 1)	0.25	4.99
GLB HE (200, 1)	0.38	2.59
GLB HE (200, 2)	0.36	5.01
GLB HE (350, 1)	0.60	1.79
GLB HE (350, 2)	0.58	3.50
GLB HE (350, 3)	0.56	5.02

(b)

Sample	Torque (N·m)	Residence time (min)
FFB HE (10, 1)	0.10	5.06
FFB HE (200, 1)	0.28	2.52
FFB HE (200, 2)	0.28	5.08
FFB HE (350, 1)	0.52	1.81
FFB HE (350, 2)	0.51	3.43
FFB HE (350, 3)	0.51	5.12

Table 2. Effect of hot extrusion process parameters on the size of the nanoparticles in water and the stability on storage at 25°C

(a)

Sample	Particles size (nm) (n = 3, mean ± S.D.)	
	Freshly prepared	After 6-hour-stored
GLB HE (10, 1)	198.8 ± 7.3	203.4 ± 4.8
GLB HE (200, 1)	313.2 ± 34.7	464.9 ± 30.6
GLB HE (200, 2)	143.2 ± 3.4	147.9 ± 3.3
GLB HE (350, 1)	352.7 ± 20.6	484.4 ± 30.1
GLB HE (350, 2)	200.0 ± 10.7	203.6 ± 4.4
GLB HE (350, 3)	97.7 ± 4.3	104.1 ± 4.8

(b)

Sample	Particles size (nm) (n = 3, mean ± S.D.)	
	Freshly prepared	After 6-hour-stored
FFB HE (10, 1)	212.5 ± 7.3	210.9 ± 5.0
FFB HE (200, 1)	211.1 ± 9.4	217.4 ± 6.1
FFB HE (200, 2)	200.5 ± 1.5	214.0 ± 2.6
FFB HE (350, 1)	213.5 ± 5.9	214.0 ± 5.7
FFB HE (350, 2)	226.7 ± 14.9	218.8 ± 3.8
FFB HE (350, 3)	219.5 ± 9.6	219.1 ± 4.3

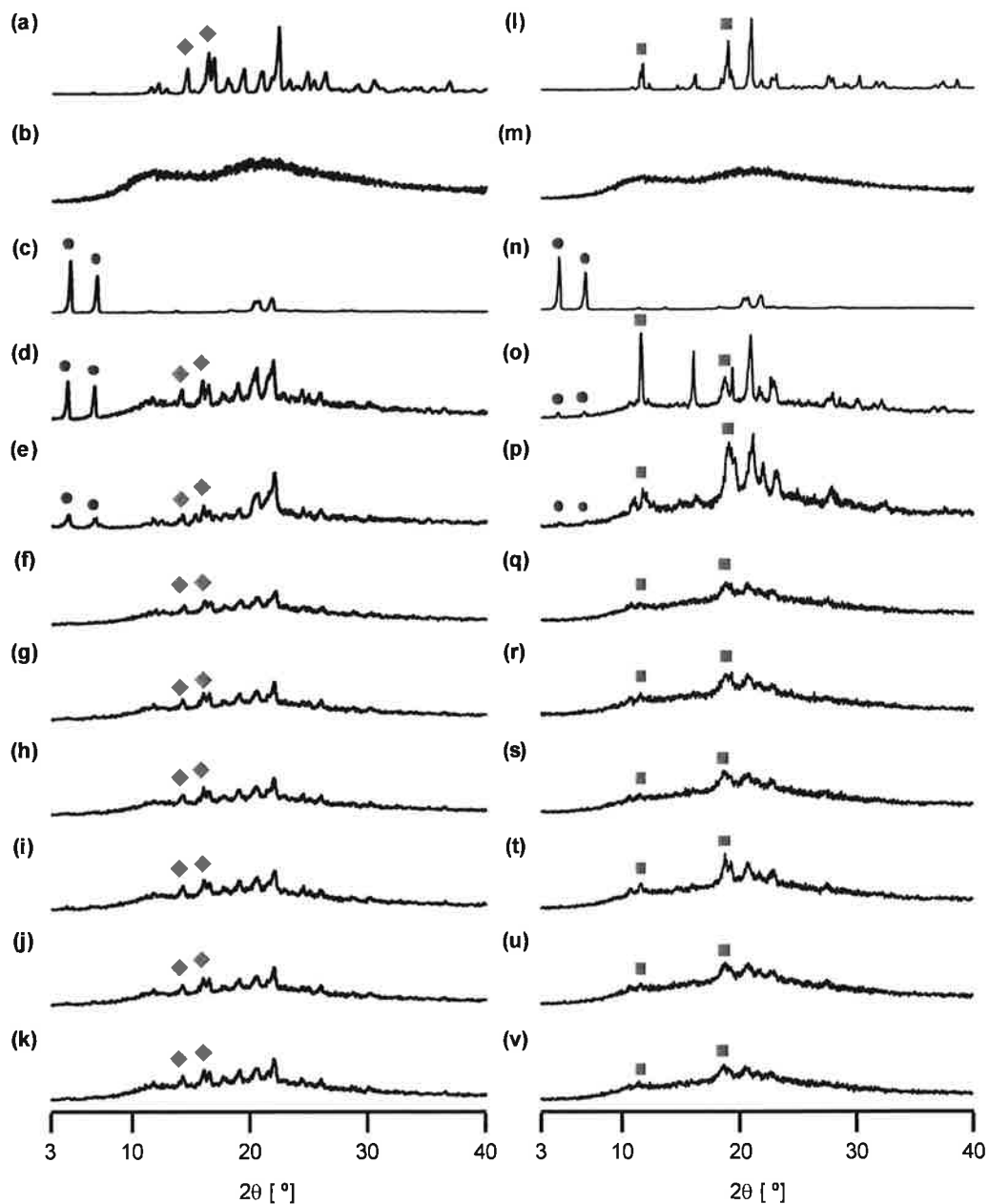


Figure 3. Powder X-ray diffraction (PXRD) patterns of (a) GLB intact, (b) PVP, (c) SDS, (d) GLB PM, (e) GLB ground mixture, (f) GLB HE(10, 1), (g) GLB HE(200, 1), (h) GLB HE(200, 2), (i) GLB HE(350,1), (j) GLB HE(350, 2), (k) GLB HE(350, 3), (l) FFB intact, (m) PVP, (n) SDS, (o) FFB PM, (p) FFB ground mixture, (q) FFB HE(10, 1), (r) FFB HE(200, 1), (s) FFB HE(200, 2), (t) FFB HE(350,1), (u) FFB HE(350, 2) and (v) FFB HE(350, 3). ◆ : GLB crystal, ● : SDS crystal, ■ : FFB crystal

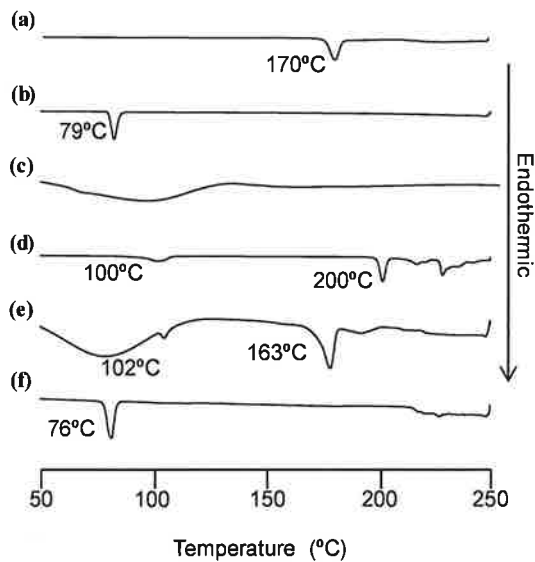
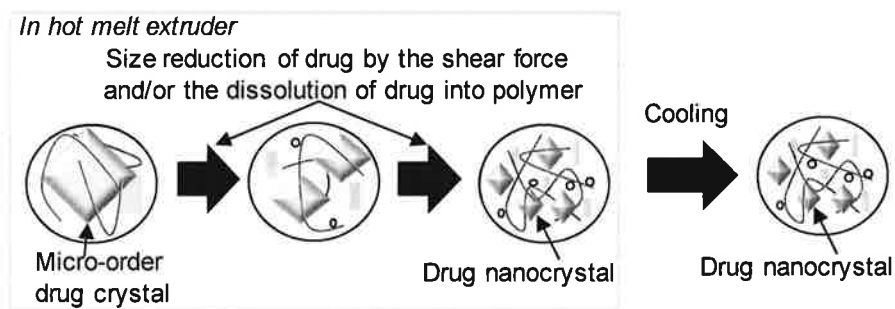


Figure 4. Differential scanning calorimetry (DSC) curves of (a) GLB intact, (b) FFB intact, (c) PVP, (d) SDS, (e) GLB PM and (f) FFB PM. DSC conditions are as follows; pan: crimp pan, temperature: 50-250°C, heating rate: 10°C/min, N₂ flow: 60 mL/min

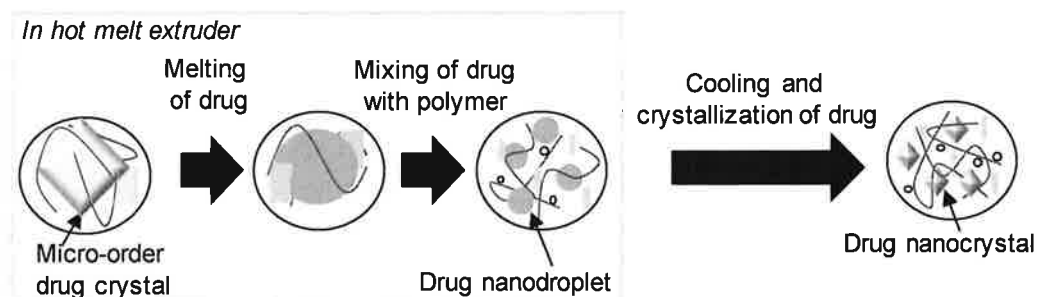
(a) Strategy 1

{ preparation temperature (T_p) < melting point of drug (T_m) }



(b) Strategy 2

($T_p > T_m$)



: Drug : Drug droplet : Drug molecule : Polymer : Surfactant

Figure 5. Strategy to obtain drug nanocrystal using the preparation temperature (a) lower and (b) higher than melting point of drug

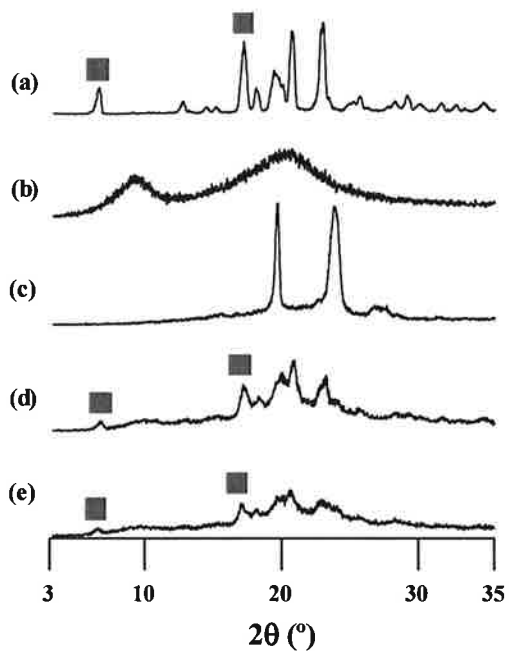


Figure 6. PXRD patterns of (a) IBP, (b) HPC, (c) poloxamer, (d) PM, and (e) HE.

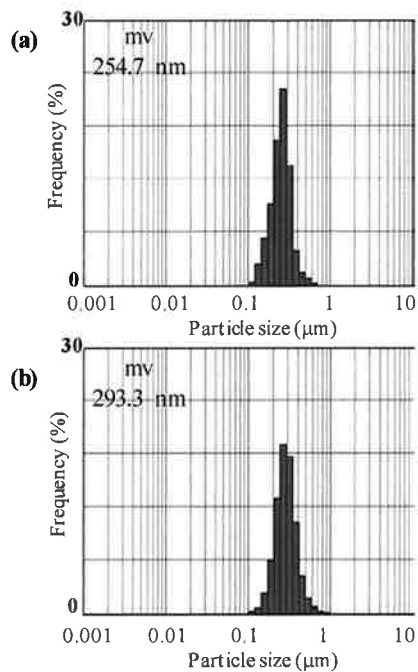


Figure 7 Particle size distribution of IBP/HPC/poloxamer HE suspension (a) before and (b) after storage at 25°C for 4 days.