薬 剤 学, **67** (2), 101–105 (2007)

≪若手研究者紹介≫

難溶解性薬物の溶解性が改善された多孔性シリカ固体分散体の設計とその錠剤化に関する研究

柳 楽 慎 介 Shinsuke Nagira
エーザイ株式会社 製剤研究所

1. は じ め に

近年，多くの難溶性薬物が創製されており経口投与製剤を開発する上でその溶解性を改善することは重要な課題である．この溶解性を改善する製剤学的手法の一つとして固体分散体があげられる．固体分散体とは薬物を担体中に分子状態あるいは微粒子状態で分散させた系をいい，多くの場合，薬物は非晶質体として存在する製剤である．私の所属していた岐阜薬科大学製剤学教室では担体にコロイダルシリカを用い，水系からの噴霧乾燥法により，固体分散体粒子を調製し，溶解性が改善できることをすでに報告している．しかしながら，シリカ固体分散体粒子では担体とするコロイダルシリカがハンドリング性に乏しいこと，薬物が水系に溶けにくいことなどが課題として挙げられる．そこで，ミクロンサイズではあるがコロイダルシリカと同様に大きな比表面積を有し，構造的にも注目されている多孔性シリカを担体に用い，エタノール系からの噴霧乾燥法によって固体分散体粒子を設計した．その中で，多孔性担体としての機能を明らかにし，多孔性シリカ固体分散体粒子の有用性について検討した．

次に，多孔性シリカ固体分散体粒子の錠剤化について検討した．錠剤の設計目標としては十分な錠剤硬度を有し，かつ固体分散体粒子の速溶解性を有することとした．一般に，溶解性に優れた錠剤を設計する上で必要とされる糖類などには成形性に乏しいものも多く，キャッピングやスティッキングといった打錠障害が問題となっている．よって，汎用されている医薬品粉体の圧縮特性を解析し，打錠障害との関係を検討した．特に，キャッピングの原因の1つとして考えられている残留臼壁面圧力に着目し，圧縮特性の評価及び打錠障害の予測を試みた．

これらの研究を総合して，多孔性シリカを担体とした固体分散体粒子を設計すると共に，医薬品粉体の圧縮特性の解析方法を確立することで難溶解性薬物の速溶解性錠剤を設計した．

筆者紹介：2001年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了，同大学院博士後期課程に進学し，2004年3月退学．同年4月エーザイ株式会社(製剤研究所)に入社．2005年2月難溶解性薬物の溶解性が改善された多孔性シリカ固体分散体の設計とその錠剤化に関する研究で博士号（薬学）取得．第31回製剤セミナー Post-doctoral Presentation Award 受賞．現在，エーザイ株式会社にて固形製剤の設計に従事している．研究のモットーは最後まであきらめないこと．

2. 研 究 成 果

2.1 多孔性シリカ固体分散体粒子の設計（モデル薬物：トルブタミド）[1)]

使用したシリカの物性をTable 1に示す．トルブタミド（TBM）では調製法（エバポレート法（Eva），噴霧乾燥法（SD））及びシリカの種類（無孔性，多孔性）によって得られる結晶形が異なった．エバポレート法ではTBM単独の場合に安定形のI形結晶が得られたのに対し，固体分散体化することで無孔性シリカ（Aerosil 200）では準安定形のIII形結晶，多孔性シリカ（Sylysia 350（細孔径：約21 nm））では準安定形のII形結晶が得られた．さらに，多孔性シリカの細孔特性がTBMの結晶形に及ぼす影響について検討したところ，多孔性シリカの細孔径はTBMの結晶形に影響し，細孔径が小さいSylysia

740（細孔径：2.5 nm）では，Aerosil 200 と同じ III 形結晶が得られることが分かった．また，無孔性シリカでは表面の親水性，疎水性が得られる結晶形に影響を及ぼしたのに対し，多孔性シリカでは表面の親水性，疎水性に関わらず準安定形の II 形結晶が得られた．よって，細孔自身による結晶形の制御が可能であることが示された．

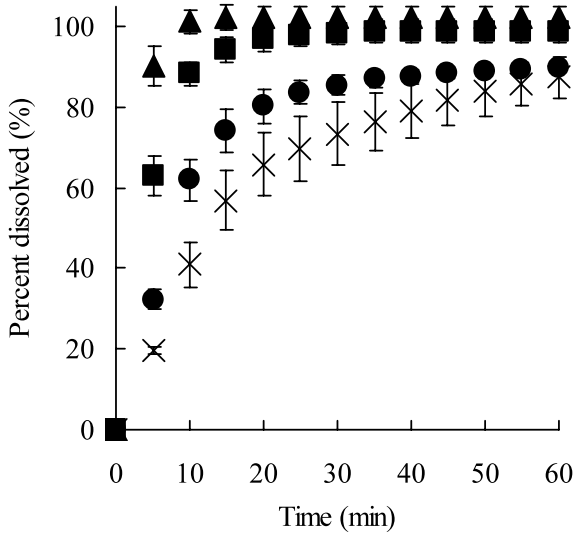

Fig. 1. Dissolution Profile of TBM from Solid Dispersion Particles with Aerosil 200 or Sylysia 350 Prepared by SD Method.
×: Original TBM crystals, ●: Spray dried TBM, ▲: SD solid dispersion with Aerosil 200, ■: SD solid dispersion with Sylysia 350.

一方，噴霧乾燥法では薬物単独で準安定形の II 形結晶が得られ，固体分散体化した場合にもシリカの種類によらず準安定形の II 形結晶が得られた．これは，エバポレート法に比べて噴霧乾燥法の方が溶媒の乾燥速度が速いためであると推察した．得られた固体分散体粒子からの薬物の溶出性は原末及び単独で噴霧乾燥したものに比べて顕著に改善された（Fig. 1）．

次に，固体分散体粒子中の準安定形結晶の安定性について苛酷条件下（60°C/75%RH）で検討したところ，約 1 週間，安定形結晶への転移は認められなかった．特に，Sylysia 350 では Aerosil 200 に比べて転移抑制効果が強く，多孔性担体の有用性が示された（Table 2）．

2.2 多孔性シリカ固体分散体粒子の設計（モデル薬物：インドメタシン）[2, 3]

インドメタシン（IMC）では調製法（エバポレート法，噴霧乾燥法）及びシリカの種類（無孔性，多孔性）によらず，大部分が非晶質化された．しかし，熱分析の結果から，多孔性シリカ（Sylysia 350）の方が無孔性シリカ（Aerosil 200）に比べて IMC の融解ピークが小さく，より低温側にシフトしており，多孔性シリカの有用性が示された．これら固体分散体粒子からの IMC の溶出性は原末及び単独で噴霧乾燥したものに比べて顕著に改善されており，

TABLE 1. Physicochemical Properties of Silica.

Sample	Average diameter (μm)	Specific surface (m^2/g)	Pore size (nm)	Pore volume (mL/g)
Aerosil 200	0.012	200.0	—	—
Sylysia 350	3.9	300.0	21.0	1.6

TABLE 2. Crystalline Form of TBM in Solid Dispersion Particles Stored at 0% or 75% RH at 60°C.

Preparation method		SD			Eva	
Silica		—	Aerosil 200	Sylysia 350	Aerosil 200	Sylysia 350
0%RH 60°C	Initial	II	II	II	III	II
	1 day	I + II	II	II	III	II
	7 day	I + II	II	II	III	II
	14 day	I + II	II	II	I + III	II
	21 day	I + II	II	II	I + III	II
	28 day	I	II	II	I + III	II
75%RH 60°C	Initial	II	II	II	III	II
	1 day	I	II	II	III	II
	7 day	I	II	II	I + III	II
	14 day	I	I + II	II	I	II
	21 day	I	I + II	Halo pattern	I	Halo pattern
	28 day	I	I + II	Halo pattern	I	Halo pattern

Sylysia 350 の方が Aerosil 200 に比べてその効果が大きかった（Fig. 2）．また，多孔性シリカの細孔径によらず，固体分散体粒子中の IMC の大部分が非晶質化されることが分かった．しかし，窒素吸着法による比表面積の測定結果から細孔径によって固体分散体粒子中の IMC の存在状態が異なり，細孔径の大きな Sylyisa 350（細孔径：約 21 nm）では大部分の IMC が比較的空間を持った状態で細孔内に存在するものの，細孔径の小さな Sylysia 740（細孔径：約 2.5 nm）では細孔入口付近を IMC がほぼ埋めた状態であることが示唆された．

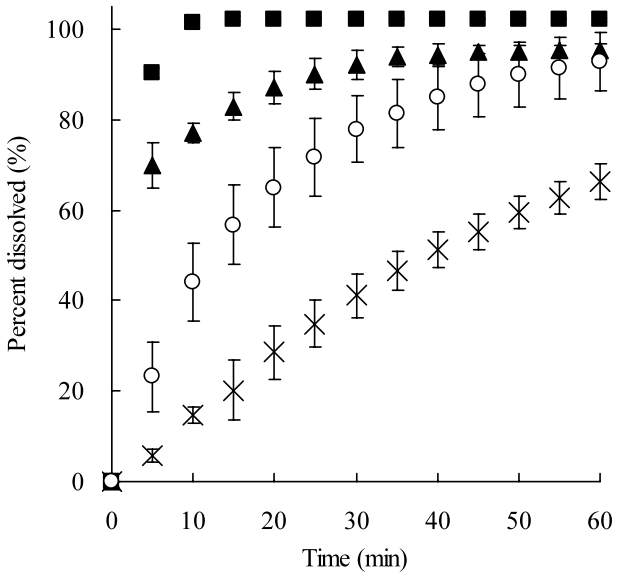

Fig. 2. Dissolution Profile of IMC from Solid Dispersion Particles with Aerosil 200 or Sylysia 350 Prepared by SD Method.
×: Original IMC crystals, ○: Spray dried IMC, ▲: SD solid dispersion with Aerosil 200, ■: SD solid dispersion with Sylysia 350.

次に，固体分散体粒子中の非晶質 IMC の安定性について加速条件下（40°C/75%RH）で検討したところ，固体分散体粒子中の非晶質 IMC はシリカの存在によって安定化され，2 カ月間結晶化が認められなかった．

2.3 医薬品粉体の圧縮特性の評価[4,5]

圧縮プロセス解析装置（TabAll）により，動的圧縮条件下で種々の医薬品粉体の圧縮挙動を解析したところ，残留臼壁面圧力（RDP）を用いて圧縮特性を評価することができた（Fig. 3）．部分 α 化デンプン（PCS），低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）の場合，残留臼壁面圧力は小さかったのに

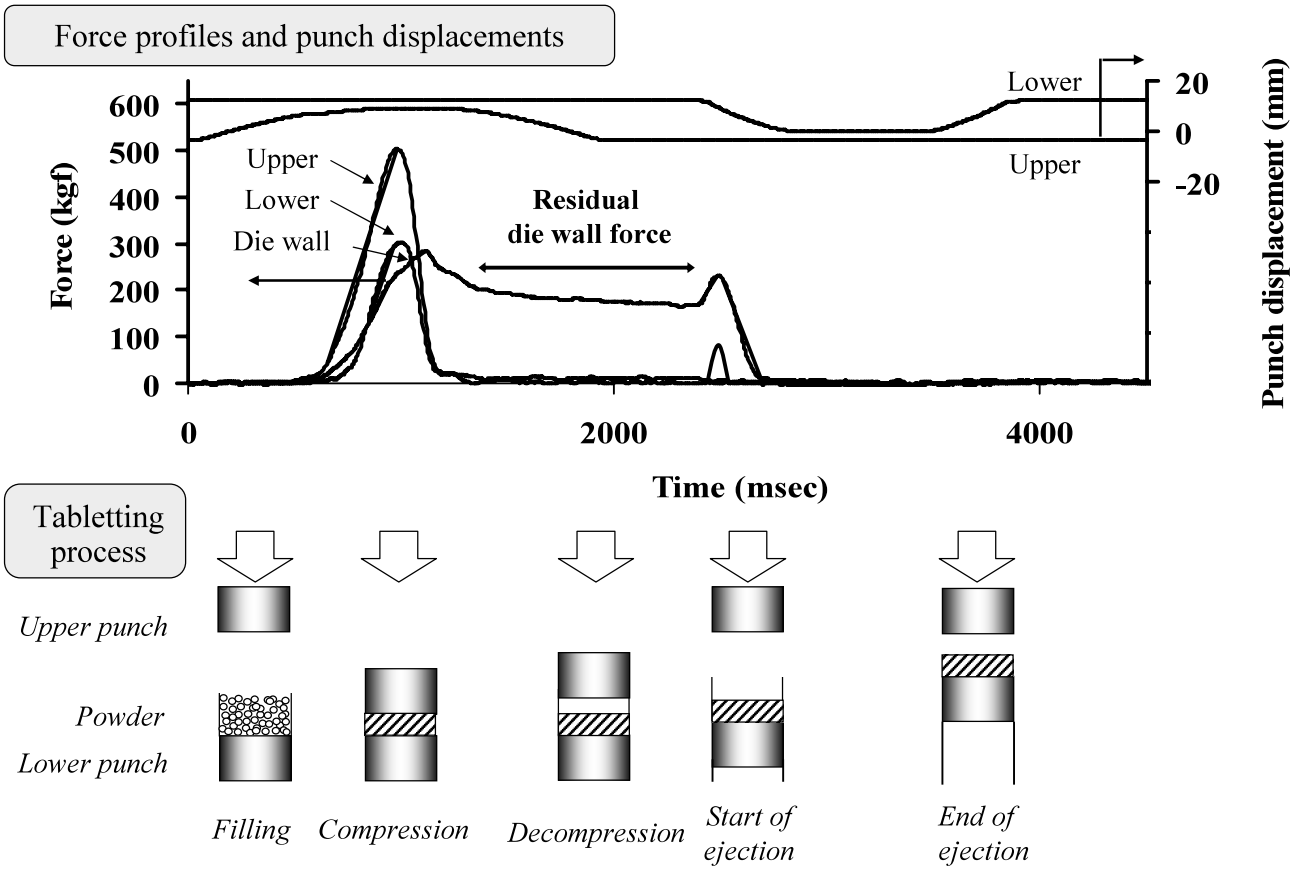

Fig. 3. Scheme of Various Forces Measured by TabAll.

対し，乳糖，塩化カリウムでは，RDP が大きかった．特に，乳糖ではキャッピングが発生し，錠剤を放出後の臼壁面に粉体の付着が観察された．よって，この臼壁面と粉体の強い付着性が高い RDP 及びキャッピングに関係していることが示唆された．一方，塩化カリウムの場合，臼壁面への付着は無かったことから，大きな RDP は粒子自身の持つ弾性 / 塑性によるものと考えられた．以上のことから，RDP は粒子の持つ弾性 / 塑性だけでなく，粉体と臼壁面との付着性にも大きく影響を受けることが分かった．また，RDP と同様に最大臼壁面圧力（MDP）も評価し，特に RDP/MDP を解析することが圧縮特性を評価する上で重要であることが明らかとなった．

RDP/MDP が大きく，キャッピングの見られた乳糖及びマンニトールに滑沢剤を添加したところ（内部滑沢法），添加量が増加するにつれて RDP/MDP は減少し，キャッピングの改善傾向と良い相関が認められた．また，外部滑沢法によっても同様の傾向が見られ，特に，マンニトールではその改善効果が大きいことが分かった．塑性変形性の高い塩化カリウムにおいても，滑沢剤の添加によって RDP/MDP の減少から圧縮特性の改善が確認されたが，錠剤の引張強度を十分に高くするためにはその添加量に最適値があることが分かった．

2.4 速溶解性錠剤の設計[6)]

十分な錠剤硬度を有し，かつ固体分散体粒子の速溶解性を有した錠剤の設計を目指し，賦形剤にマンニトールを用いて検討した．その結果，固体分散体粒子を含有する錠剤ではシリカと IMC の物理混合物を含有する錠剤に比べて IMC の溶出が遅かった．これは固体分散体粒子を含有する錠剤の方が物理混合物を含有する錠剤に比べて錠剤の引張強度が高いことに起因していた（固体分散体含有：約 0.5 MPa，物理混合物含有：約 0.2 MPa）．引張強度が高かった理由として固体分散体化により，IMC が微細に分散し，錠剤中の粒子の接触点数が多くなったためと推察された．そこで，崩壊剤に L-HPC を用いて崩壊性の改善を試みたところ，固体分散体粒子を含んだ錠剤からの IMC の溶出性が顕著に改善され，固体分散体粒子と同程度の溶出性を持った速溶解性錠剤が得られた（Fig. 4）．さらに，上述の圧縮特性の評価法から L-HPC の添加による RDP/MDP の減少，すなわち圧縮特性の改善も確認された．また，圧縮圧を上げて錠剤硬度の更なる増加を試みたところ，錠剤硬度は約 1.5 MPa となったが，速溶解性は維持された．以上より，固体分散体粒子と同等な溶出性と十分な硬度を有する速溶解性錠剤を設計することができた．

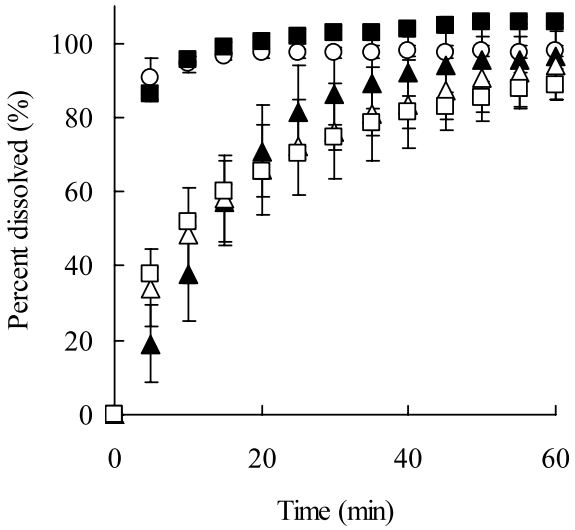

Fig. 4. Dissolution Profile of IMC from Tablet.
▲: Tablet (solid dispersion), ■: Tablet (solid dispersion-L-HPC), △: Tablet (physical mixture), □: Tablet (physical mixture-L-HPC), ○: IMC solid dispersion particles with Sylysia 350.

3. 最　後　に

大学院の 5 年間で難溶解性薬物の溶解性の改善及びその錠剤化といった製剤設計においても重要な分野に携わることができた．今後はこれらの研究により学んだ知識と経験を生かし，世の中に貢献できる製剤を設計していきたい．研究を行う上で終始御指導御鞭撻頂いた川島嘉明教授（愛知学院大学），竹内洋文教授（岐阜薬科大学），山本浩充助教授（愛知学院大学）に深謝するとともに，研究室の OB の方々，後輩の方々に心から感謝したい．

引　用　文　献

1) H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Solid dispersion particles of tolbutamide prepared with fine silica particles by spray-drying method, *Powder Technology*, **141**, 187–195 (2004).
2) H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by

using spray-drying method, *Int. J. Pharm*., **288**, 177–183 (2005).
3) H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Design of solid dispersion particles of drug with fine porous carriers, *J. Soc. Powder Technol. Jpn*., **40**, 157–162 (2003).
4) H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Die wall pressure measurement for evaluation of compaction property of pharmaceutical materials, *Int. J. Pharm*., **274**, 131–138 (2004).
5) H. Takeuchi, S. Nagira, M. Aikawa, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure, *J. Drug Delivery Sci. Technol*., **15** (2) 177–182 (2005).
6) H. Takeuchi, S. Nagira, S. Tanimura, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Tabletting of solid dispersion particles consisting of indomethacin and porous silica particles, *Chem. Pharm. Bull*., **53** (5), 487–491 (2005).