薬 剤 学, **68** (6), 417–421 (2008)

≪若手研究者紹介≫

加熱溶融型押出造粒技術を用いた放出制御製剤の設計

福　田　　守＊　Mamoru Fukuda
キョーリン製薬株式会社 研究センター 製剤開発創剤研究グループ

1. は じ め に

古くより加熱溶融型押出造粒（Hot-Melt Extrusion: HME）装置は，プラスチック業界においてプラスチック製品の成型加工装置として広く利用されている．本装置の原理は，プラスチック基材のガラス転移温度（軟化温度）より高い温度で加熱処理することでプラスチックを任意の形状に成型させる技術である．今から数十年前に本技術が製剤分野で使用されてから，今日までに 100 を超える製剤研究が論文として報告され，製剤特許も年々増加している[1]．しかしながら，本技術の製剤適用への可能性はまだまだ潜在的であり，この先の更なる研究が期待される．Fig. 1 に本装置の概略図を示す．ホッパー内に投入された薬物と機能性高分子を含有する混合粉体は，加熱された金属のバレルと呼ばれる筒（内部に回転スクリューを有する）の内部をスクリュー回転による機械的なせん断力及び圧縮力により通過し，加熱された die 部から排出される．得られた HME 品は，使用する高分子の種類により様々かつユニークな特性（例えば，徐放特性や腸溶特性）を示す．また本装置のシステムは非常にシンプルであり，主として 3 つのセクションからなる．第一のセクションは，feed section（供給部）であり，ホッパーより供給された粉体を次のセクションに送達する役目を持つ．第二のセクションは，heat-compression section（加熱圧縮部）であり，バレル内壁とスクリューとの間隔が加熱下で徐々に狭くなることで，機械的圧力により軟化した高分子中に薬物を均一に分散させるセクションである．第三のセクションは，die section であり，加熱圧縮物が様々な形状の die から排出される．この die の形状により，錠剤から，顆粒，フィルムと様々な製品を生み出すことが可能となる．また本技術は，他の製剤技術と比べ，溶媒を一切必要とせず，工程時間が粉体の投入から排出されるまで数分と非常に短時間で製品が得られることを特長とする．シンプルな製造工程，短い処理時間，更には溶媒を必要としない技術であることから，近年，本技術への関心が急速かつ著しく高まってきている．

著者は，2003 年 9 月からの 2 年間，University of Texas at Austin にて Prof. McGinity 及び Prof. Peppas の両研究室に所属し，固形製剤における HME 装置の新規適用に関する研究を行う機会を頂いた．2 年間の留学の中で，最初の 1 年間は言葉の壁や，文化の違いなどに戸惑い，思うような成果が出ず辛い思いをしたのを思い出す．しかし，当時研究室に，大学院生またはポスドクとして在籍していた Dave Miller，Shawn Kucera そして Jason McConville の 3 人と研究の後，バーへよく飲みに行き，ビールを飲みながら一緒にビリヤードやダーツをしたり，休日はパーティーをするようになった．これにより次第に心が打ち解け，それからというも

＊〒 329–0114　栃木県下都賀郡野木町野木 1848 番地
TEL: 0280–57–1551，FAX：0280–57–2336
E-mail：mamoru.fukuda@mb.kyorin-pharm.co.jp
著者紹介：東京生まれ．1996 年 3 月日本大学大学院薬学研究科博士前期課程修了．同年 4 月キョーリン製薬株式会社（製剤・分析研究部）に入社．2003 年 9 月から 2 年間米国 University of Texas at Austin に研究留学．2005 年 9 月キョーリン製薬株式会社　製剤開発創剤研究グループに帰任．副主任研究員．2008 年 3 月千葉大学より博士（薬学）の学位取得．研究のモットー：道は自分で切り開くもの．趣味：ワイン鑑賞，作曲，旅行．

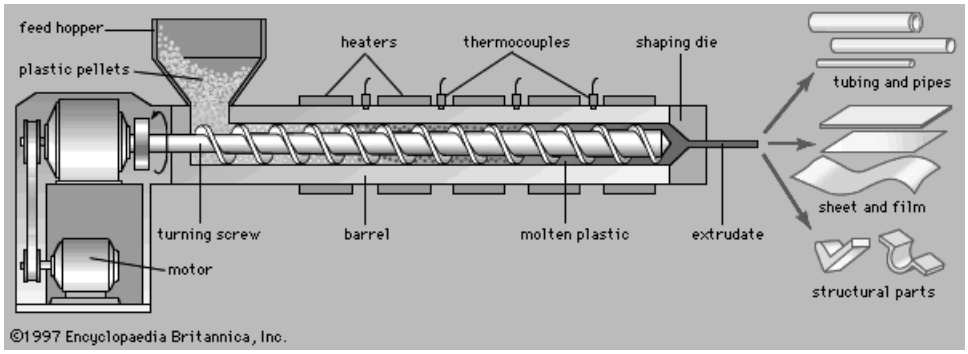

Fig. 1. Schematic diagram of a single screw extruder (Reproduced by courtesy of Encyclopaedia Britannica, Inc.).

の，不思議とアイデアがどんどんでるようになり研究成果も予想以上に出るようになった．もちろんネガティブな結果も出たが，気持ちがプラス思考であったためか，ネガティブな結果でも見方を変えることで，ポジティブな結果を導くこともできた．2年間の留学で合計5つのテーマを考案し，教授へ提案したが，留学期間との兼ね合いから3つのテーマに絞って実施した．この3つのテーマについては米国薬学会でポスター発表し，最終的には論文として纏めた．本稿では，この中で放出制御製剤に関する2テーマ[2,3]について紹介させて頂きたい．

2. pH 非依存型徐放性 HME 錠の設計

本研究は，カチオン系親水性高分子（キトサン）とアニオン系親水性高分子（キサンタンガム）を含有する処方を HME 処理することで得られるマトリックス錠からのモデル薬物 chlorpheniramine maleate（CPM）の溶出特性における溶出液性（pH，バッファー種及びイオン強度）の影響を検討することを目的として実施した．錠剤からの薬物の溶出特性は，溶出試験溶媒として 0.1 N 塩酸，pH 4.0 酢酸緩衝液，pH 4.0 リン酸緩衝液，pH 4.0 クエン酸緩衝液，pH 6.8 リン酸緩衝液，pH 7.4 リン酸緩衝液を使用することで評価した．処方中にゲル化剤としてキトサンのみ（formulation 1），またはキサンタンガムのみ（formulation 2）を含有する HME 錠からの薬物溶出は，pH 及びバッファー種に依存した溶出プロファイルを示し，その溶出特性はそれぞれの溶出液におけるキトサンもしくはキサンタンガムの溶解度や液中でのイオン化状態に影響された．一方，興味深いことに，キトサンとキサンタンガムの両方を含有する HME 錠（formulation 3）は，pH 種に

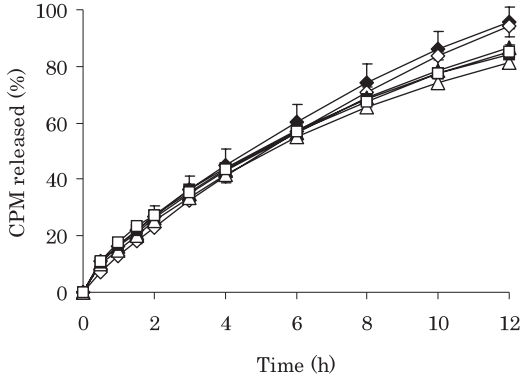

Fig. 2. CPM release profiles from HME tablets containing chitosan and xanthan gum (formulation 3) in 900 ml of either (◆) 0.1 N HCl, (◇) pH 4.0 acetate buffer, (▲) pH 4.0 citrate buffer, (△) pH 4.0 phosphate buffer, (■) pH 6.8 phosphate buffer or (□) pH 7.4 phosphate buffer at 37 ± 0.5°C (USP 27 Apparatus 2, 100 rpm). Each point represents the mean ± standard deviation, $n = 3$.

もバッファー種にも依存しない徐放特性を示すことがわかった（Fig. 2）．更に3時間毎の液置換（0.1 N 塩酸→ pH 4.0 酢酸緩衝液→ pH 6.8 リン酸緩衝液→ pH 7.4 リン酸緩衝液）による溶出試験の結果，この HME 錠は 0.1 N 塩酸液中でハイドロゲルを形成し，このハイドロゲルは続く pH 4.0 酢酸緩衝液や pH 6.8 リン酸緩衝液，pH 7.4 リン酸緩衝液中でも安定した徐放特性を示すことが判明した（Fig. 3）．また，生体内では消化管部位や摂取する食物の影響によりイオン強度が変動することが知られているが，この HME 錠からの薬物放出特性はイオン強度の影響を全く受けず，高イオン強度下でも安定した徐放性を示すことがわかった（Fig. 3）．しかし，キサンタンガムのみを含有する formulation 2 により調製された HME 錠は，液置換による溶出試験において，0.1 N 塩酸中で速い溶出性を示すことがわ

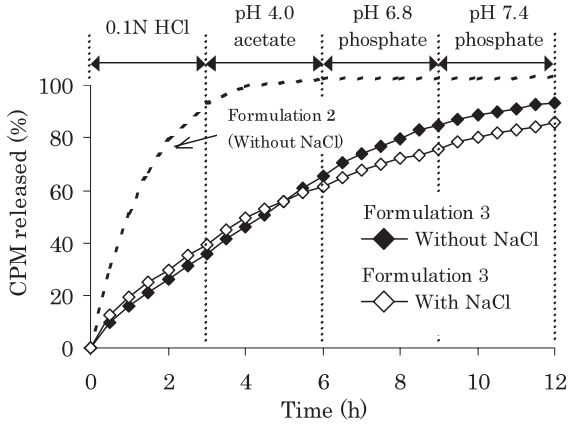

Fig. 3. Media replacement study of HME tablets prepared from formulations 2 and 3 in media with and without 0.4 M NaCl at 37±0.5°C (USP 27 Apparatus 2, 900 ml, 100 rpm), $n=3$.

かった．これはキサンタンガムの各 pH における分子の存在状態の違いによるものと考えられた．キサンタンガムは，弱酸性及びアルカリ性溶媒中ではイオン化状態で存在するが，強酸性下ではそのほとんどが分子型として存在することから溶解度が非常に低い[4]．このため，0.1 N 塩酸中でのハイドロゲル形成が進行せず，この結果，速い溶出性を示したものと考えられた．さらに，キサンタンガムのハイドロゲルは，溶媒中のイオン強度の影響を受け易く，低イオン強度下では random coil 状態にあるキサンタンガム分子が，高イオン強度下（0.4 M NaCl を含有する溶出試験溶媒中）では，キサンタンガム分子構造中の trisaccharide side chain 間における電子的反発力が阻害され，trisaccharide side chain が cellulose backbone に水素結合により巻きつくために helical rod 状態に変化する．このために，ハイドロゲルの形成速度やその三次元的なゲル形成の広がりが抑制され，徐放特性が失われたものと考えられた．また，キトサン及びキサンタンガムの両方を含有する formulation 3 により調製された直打錠（DC 錠）の溶出試験を行ったところ，HME 錠では pH 非依存型の徐放特性を示したにもかかわらず，DC 錠では pH やバッファー種に依存した溶出特性を示した．特に，0.1 N 塩酸中での薬物溶出速度が HME 錠に比べて速くなった．これは，溶出試験中の HME 錠または DC 錠の錠剤内部への溶媒の浸透速度の違いによるものと考えられた．HME 錠と DC 錠における大きな相違点は，処方中に熱結合剤 thermal binder（加熱下で溶融し冷却により固化することで他の処方成分の粉体同士を結合させるための添加剤）として含有するポリエチレンオキサイド（PEO）成分の存在状態であり，DC 錠においては PEO が powder として錠剤中に分散しているのに対し，HME 錠中の PEO は HME 工程による溶融により melt 状態で存在している．それぞれの錠剤内部への溶媒の浸透速度を試験した結果，0.1 N 塩酸中 6 時間後において，DC 錠では錠剤中心部までゲル化していたが，HME 錠では錠剤全体の 72% 程度しかゲル化が進行しておらず，DC 錠の方が HME 錠より浸透速度が速いことが判明した．0.1 N 塩酸中ではキサンタンガムのハイドロゲルが形成されないため，キトサンのハイドロゲルが薬物溶出の徐放化メカニズムとして働くが，キトサンは他のゲル化剤と比較して粘度が低いために，溶媒の錠剤内部への浸透速度が薬物溶出特性へ影響を与え，HME 錠と比較して速い溶出性を示したものと考えられた．このキトサンとキサンタンガムを含有する HME 錠は，40℃/75%RH 条件下（高密度ポリエチレンボトル開栓及び密栓）で 1 ヶ月間，または 60℃ 条件下（高密度ポリエチレンボトル密栓）で 1 ヶ月間保存した場合も，その pH 種，バッファー種及びイオン強度に非依存の溶出特性は変化せず安定であることがわかった．

3. 胃内浮遊性 HME 製剤の設計

本研究は，徐放性高分子であるオイドラギット RS PO 及び胃溶性高分子であるオイドラギット E PO を配合することにより調製される放出制御型 HME 錠の物理化学的性質における炭酸水素ナトリウムの影響を検討することを目的として実施した．モデル薬物として，acetohydroxamic acid 及び CPM を用いた．オイドラギット RS PO 及び炭酸水素ナトリウムを含有する処方から調製された HME 錠は優れた徐放特性を示し，その錠剤は浮遊性試験により 0.1 N 塩酸，0.1 N 塩酸＋0.1 M NaCl 及び水のいずれの液でも 24 時間浮遊することがわかった．この HME 錠の横断面を走査型電子顕微鏡で観察したところ，ポーラスな内部構造（Fig. 4A 及び Fig. 4B）を有していることがわかった．これは HME 工程において，加熱されたバレル内で，高分子が軟化されると同時に，炭酸水素ナトリウムが熱分解反応により炭酸ガスを発生したことにより形成されたものと

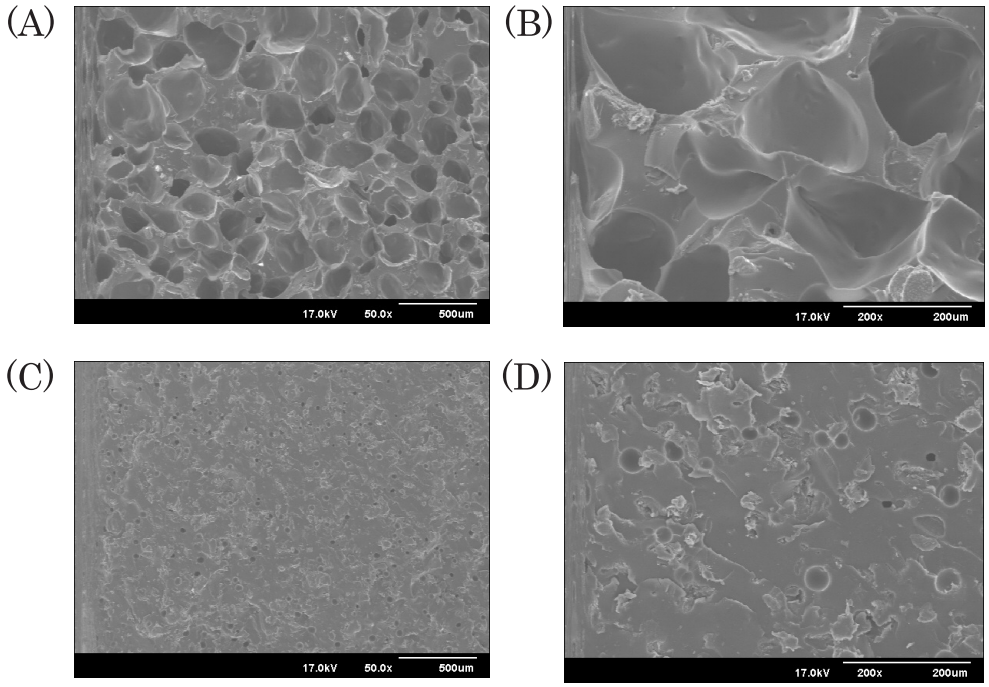

Fig. 4. Cross-sectional morphologies of floating HME tablets prepared with sodium bicarbonate (A and B) and non-floating HME tablets prepared without sodium bicarbonate (C and D). (A) and (C): 50×, (B) and (D): 200×.

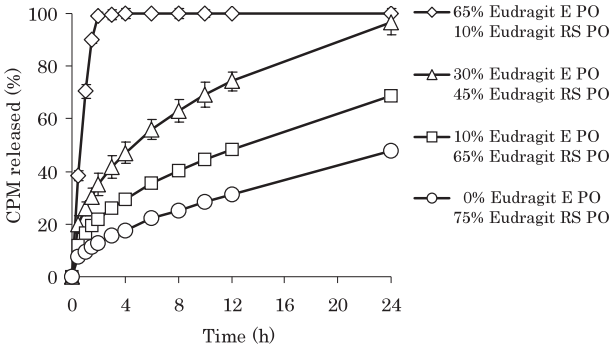

Fig. 5. Influence of Eudragit E PO on CPM release from floating HME tablets in 900 ml of 0.1 N HCl at 37±0.5°C (USP 27 Apparatus 2, 100 rpm). Each point represents the mean±standard deviation, $n=3$.

考えられた．一方，炭酸水素ナトリウムを含有しない処方により調製されたHME錠は，空隙のない密な内部構造（Fig. 4C及びFig. 4D）を示し，その製剤からの薬物溶出は徐放性を示したが，いずれの液でも浮遊することはなかった．また，同一処方で調製されたDC錠は浮遊特性を示さず，薬物溶出は即溶性であった．HME錠からの薬物の溶出速度は，製剤処方中へのオイドラギットEPOの配合，または装置のdie口径を変更することにより制御可能であることも判明した．Fig. 5は1錠中にオイドラギットRS POを75%（w/w）含有する浮遊性HME錠と，その一部もしくは全部を，オイドラギットEPOに置換した時の錠剤からのCPM溶出プロファイルを示したものである．胃溶性高分子が占める割合が増すに連れて薬物溶出が速くなることが分かり，配合比率を変化させることにより浮遊特性は持続したまま，薬物放出速度を変えることができることが判明した．また，HME装置のdie口径を小さくすることで浮遊性顆粒も調製できることがわかった．今回調製したHME錠の薬物徐放特性と浮遊特性は40°C/75%RH条件下（高密度ポリエチレンボトル開栓及び密栓）で3ヶ月間保存しても全く変化せず安定であった．この研究により，炭酸水素ナトリウムの熱分解反応と徐放性高分子のガラス転移点での軟化特性をHME技術により併用することで，得られる押出造粒物はポーラスな内部構造を持つ徐放性の浮遊型製剤となることを見出した．

4. おわりに

今回実施した上記の研究により，HME技術を用いた放出制御製剤設計における新たな手法が提案でき，本技術の製剤への適用範囲の拡大に貢献することができたのなら嬉しく思う．溶媒を一切必要とせず，短い工程時間で薬物溶出特性を多彩に修飾する

ことができ，かつ機能性に富んだ製剤を供給できることを特長とする本技術は，まだまだ製剤学的潜在能力を秘めているため，この先の更なる研究が期待される．

本研究において終始ご指導，ご鞭撻を賜りました University of Texas at Austin の Prof. James W. McGinity 及び Prof. Nicholas A. Peppas に深謝致します．また，研究留学を御支援くださいました永井記念薬学国際交流財団・永井恒司先生，株式会社キョーリン·内田広博士，キョーリン製薬株式会社·小室正勝博士に深謝致します．また，本稿において御助言くださいました千葉大学大学院薬学研究院・山本恵司教授及びキョーリン製薬株式会社・大山壽則氏に心より感謝の意を表します．

引 用 文 献

1) 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**, 909–926 (2007).
2) M. Fukuda, N.A. Peppas, J.W. McGinity, Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum, *Int. J. Pharm*., **310**, 90–100 (2006).
3) M. Fukuda, N.A. Peppas, J.W. McGinity, Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system, *J. Control. Release*, **115**, 121–129 (2006).
4) X. Mu, M.J. Tobyn, J.N. Staniforth, Influence of physiological variables on the *in vitro* drug-release behavior of a polysaccharide matrix controlled-release system, *Drug Dev. Ind. Pharm*., **29**, 19–29 (2003).