

《若手研究者紹介》



架橋型ポリビニルピロリドンを担体とした固体分散体の形成要因の解明及び錠剤への応用

柴 田 雄 亮* Yusuke Shibata

キッセイ薬品工業株式会社 製剤研究部 製剤研究室

1. はじめに

著者が研究者として第一歩を踏み出すきっかけを頂いたのが、2002年昭和薬科大学4年生の時に学内で厳しいと有名な渡辺善照教授が主宰する薬剤学研究室に配属されたことによる。当時は、学部最後の生活を楽しむために、いかに早く研究室を抜け出して遊びに行くか良く考えていたが、研究を進めて行く内に研究の面白さを実感し、いつしか「研究者」という職業に憧れを抱くようになった。これも恩師である渡辺善照教授、藤井まき子准教授、近藤昌夫講師（現大阪大学准教授）から、研究の厳しさ、努力すれば必ず結果を得られるという研究の面白さを教えて頂き、学部、修士課程を通じて製剤学の面白さ、新しい知見を得るには創意工夫が大切であることを学ばせて頂いた。修士課程を修了後、キッセイ薬品工業株式会社に入社し、製剤研究所（現製剤研究部）に配属され、固形製剤の処方設計、工業化研究、PLCM研究及びプレフォーミュレーション研究に関する業務に幅広く従事している。さて、今回若手研究者紹介のコラムで書かせて頂く内容は、著者が修士課程及び研究生の時に実施した研究成果を紹介させて頂く。貴重な時間を割いて読んで頂いている読者の皆様に少しでも興味を持って頂ければ幸いです。

*2005年4月キッセイ薬品工業株式会社入社。2007年4月昭和薬科大学薬剤学研究室研究生。2009年9月昭和薬科大学より博士号（薬学）を授与される。2010年7月日本薬剤学会第35回製剤セミナー Postdoctoral Presentation Award 受賞。研究のモットー：最後まで諦めず努力する。連絡先：〒399-8304 安曇野市穂高柏原 4365-1
E-mail: yuusuke_shibata@pharm.kissei.co.jp

2. 研究の背景

近年、医薬品の開発過程において、コンビナトリアルケミストリーやハイスループットスクリーニングの発展により、効率的に候補化合物を創生、選択されているが、難溶性化合物が候補化合物となり、溶解性改善が製剤化の段階で求められる場合が非常に多くなっている。難溶性薬物が選択された場合の溶解性や吸収性の改善は、医薬品を開発する上で非常に重要な問題となる。溶解性を改善する製剤学的手法には、界面活性剤による可溶化、粉碎による微細化、複合体の形成及び固体分散体（solid dispersion, SD）などがある。SDは、不活性担体中に薬物が微細又は非晶質状態で分散した状態になったものである。薬物の溶解度及び溶解速度の改善並びに過飽和状態の維持が期待できるため、消化管からの薬物吸収を改善する目的に幅広く研究されている。SDの調製に用いる担体には、ポリビニルピロリドンなど水及び有機溶媒に溶解する高分子が用いられ、主に溶融法又は溶媒法により調製されてきたが、高温処理による薬物や担体の分解、製造工程中での高い粘性と付着性、有機溶媒の残留や環境への影響が懸念されている。また得られたSDが粉碎困難な硬い固体になるなどの難点が知られており、これらの問題を回避したSDが求められている。これらの課題を改善するために、著者らは崩壊剤として主に用いられている不溶性高分子である架橋型ポリビニルピロリドン（CrosPVP）を担体として、機械的攪拌法と加熱法を併用した乾式のSD調製方法を開発した^{1,2)}。しかし、実験室規模の本方法は、一度に調製できるSDの量が少なく、また機械的攪拌と加熱

処理を別々に実施しているため連続的に調製できず、製剤化の際の実用性に難点がある。一方、製剤化したSD中の非晶質薬物が時間の経過とともに結晶化し、溶解度及び溶解速度が著しく低下するとの報告がある。従って、SDを製剤に応用する上で、薬物が非晶質状態で維持される要因について詳細な検討を行う必要がある。

そこで、これらの問題点を改善した新しいタイプのSDを開発するため、以下の研究を行った。まず、薬物を非晶質化した状態で維持できる要因を解明した。次に、調製時に溶媒を用いずに工業化に適した生産性の高い新規製造方法及びSDを用いた錠剤製造方法の確立を目指した。さらに製剤の品質保証に必要な加速試験条件下(40°C/75% 相対湿度(relative humidity : (RH)) で非晶質化した状態で保持できる新規SDの開発を目標とした。

3. 化合物の物理化学的性質がSD中の化合物非晶質状態維持に及ぼす影響³⁾

これまで、特定の薬物の溶解性改善について報告はあるが、担体とのSDの形成に薬物のどのような

物理化学的性質が寄与しているか検討した例は少ない。どのような性質を持つ化合物であればSD中で非晶質状態を維持できるのか要因が明らかとなれば、合成された難溶性化合物を製剤設計の際に役立つものと考えられる。そこで、物理化学的性質(化合物の融点、分子量、官能基)の異なる21種のモデル化合物を用い、SD化に影響する要因について検討した。

SD調製方法には、機械的攪拌法と加熱法を併用した乾式の調製方法を用いた^{1,2)}。調製に加熱過程があるため、融点70~218°Cの化合物を選択したが、70~218°Cの化合物の多くは、SD中で化合物が非晶質状態を維持していたが、ニトロアセトフェノン(80°C)、トラピジル(100°C)、グリセオフルビン(218°C)ではSD中で化合物が非晶質状態を維持できなかったことから、融点は直接の要因ではないと考えられる。

分子量は、分子が大きい程担体内での移動が制限され、結晶化が抑制される可能性があること、また、質量比を化合物:CrosPVP=1:3としているため、モル比が異なることから影響を検討したが、今回用

Table 1. Relationship between number of H⁺ donor of compound and amorphous state of compound in SD at 1 month after preparation.

Compound	Number of H ⁺ donor	Number of H ⁺ Acceptor	m.p. (°C)	MW (g/mol)	Amorphous state of compound in SD at 1 month
dipyridamole	4	12	169	504	○
atenolol	4	5	156	266	○
pindolol	3	4	173	248	○
benzhydrazide	3	3	112	136	○
tranilast	2	6	210	327	○
carbamazepine	2	3	193	236	○
4-aminoacetophenone	2	2	103	135	○
9-anthracenecarboxylic acid	1	2	217	222	○
nifedipine	1	8	175	346	○
9-hydroxymethylanthracene	1	1	165	208	○
biphenyl-4-ol	1	1	165	173	○
indomethacin	1	3	162	357	○
5-chloro-8-quinolinol	1	2	124	179	○
flurbiprofen	1	2	113	244	○
ketoprofen	1	3	97	254	○
ibuprofen	1	2	79	206	○
benzhydrol	1	1	70	184	○
2-methyl-8-quinolinol	1	2	70	159	○
griseofulvin	0	6	218	352	×
trapidil	0	6	100	205	×
3-nitroacetophenone	0	4	80	165	×

○ : Amorphous form, × : Recrystallization.

いた分子量 135~504 g/mol の範囲では、SD 中で多くの化合物が非晶質状態を維持していたが、ニトロアセトフェノン (165 g/mol)、トラピジル (205 g/mol)、グリセオフルビン (352 g/mol) では SD 中で化合物が非晶質状態を維持できなかったことから、分子量は直接の要因ではないと推測される。また、非晶質化する化合物の比率は分子量が大きいもの程高い傾向が見られ、ジピリダモール (504 g/mol) では質量比 1:1 まで非晶質化が可能であり、いくつかの化合物で検討した結果、CrosPVP の構成単位を基準として考えると約 20 mol% の化合物を非晶質化した状態で維持できることが明らかとなった。

次に化合物の官能基と SD 中での化合物非晶質状態維持との関係を検討したところ、化合物の H^+ acceptor とは関連性が認められなかったが、水酸基、カルボキシル基などの H^+ donor を有する化合物においては、SD 中での化合物非晶質状態維持と関係していることが示唆された (Table 1)。なお、本検討で得られた化合物の非晶質状態は少なくとも 6 ヶ月後も維持されていることも確認できた。また、赤外吸収スペクトルの結果より、SD 中での化合物非晶質状態維持には、CrosPVP と各化合物の H^+ donor 間の相互作用が重要であると考えられる。

以上より、CrosPVP を担体とした SD 中の化合物非晶質状態維持には、化合物分子中の H^+ donor が必要であることを見出した。医薬品として用いられる化合物の多くは H^+ donor を持っているため、幅広い化合物に応用可能であることが示された。

4. インドメタシン (IM) を用いた二軸混練機による SD の調製⁴⁾

工業化の観点から生産性に優れており、混練力と加熱操作を同時に制御することが可能な二軸混練機 (ニーダ) に着目し、有機溶媒を用いずに連続的に粉末状の SD を大量製造できる新規調製方法を検討した。比較として、医薬品分野に応用されている二軸混練押出機であるエクストルーダを用いた。ニーダ及びエクストルーダの模式図及び混練軸を Fig. 1 に示す。ニーダは、主にホッパー、混練スクリュー、搬送スクリュー、リバーススクリュー及びヒーターから構成されており、本装置には押し出し機能のダイは備え付けられていない。エクストルーダは、ホッパー、2つの独立したバレルヒーター、混練スクリュー、搬送スクリュー及びダイから構成されている。混練軸の構造は投入口から投入された物理混合物 (Pmix) を排出口へ送り出す役割を主に果たす搬送スクリューと混練を行うための役割を主に果たす混練スクリューから成る。混練軸及び機械胴体部分の長さは、エクストルーダの方がニーダよりも長い。粉末の混練に最も重要な役割を果たす混練軸のスクリュー部の長さは、ニーダで 160 mm、エクストルーダでは 80 mm である。混練作用の原理は、ニーダでは押し出し機能が弱く、混練スクリューによるせん断作用によるところが大きく、エクストルーダでは、搬送用スクリュー部分が長いことによる加圧及び押し出し作用が大きい。なお、エクストルーダに付与されている押し出し機能のダイを取り外して使用した。ニーダで調製したものを Kmix、エク

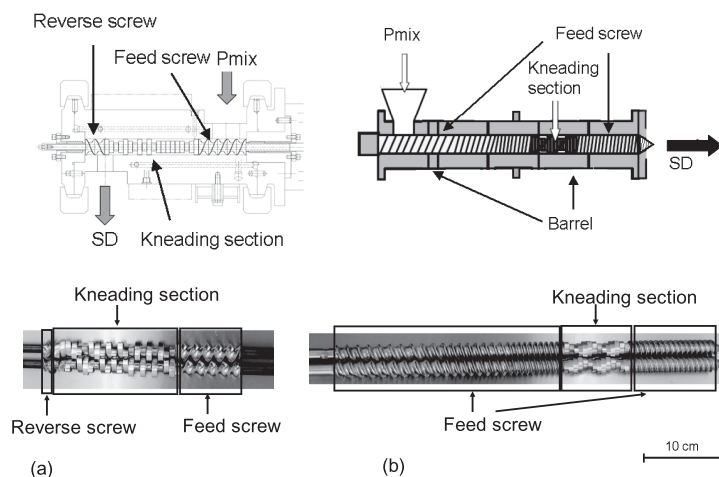


Fig. 1. Schematic view of the (a) kneader and (b) extruder.

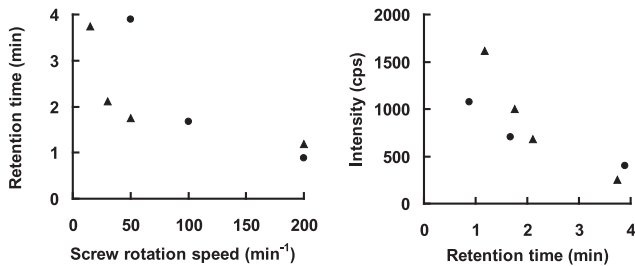


Fig. 2. The relation between screw rotation speed, retention time and intensity of the peak at $2\theta = 21\text{--}22^\circ$ observed in X-Ray diffraction patterns.
● kneader, ▲ extruder.

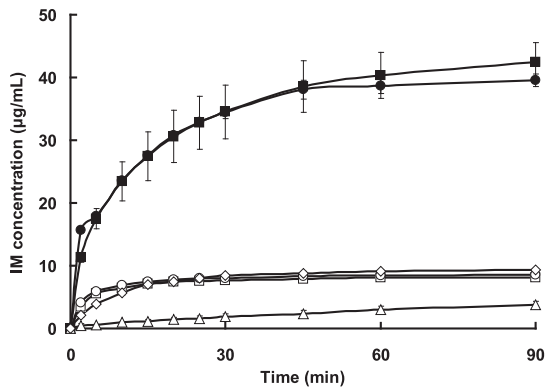


Fig. 3. Dissolution profiles of IM from a SD and related materials. IM (50 mg) was used in each experiment.
Each value represents the mean \pm S.D. of three experiments.
△IM ◇Pmix □Kmix (20°C, 50 rpm) ○Emix (20°C, 15 rpm) ■SD (Kmix) ●SD (Emix).

トルーダで調製したものを Emix と表記する。

いずれの装置を用いた場合も調製時の温度が高いほど、混練スクリーウの回転数が遅いほど、IMの非晶質化が容易になる傾向が見られた。ニーダでは、混練スクリーウの回転数に関係なく140°C、エクストルーダでは、混練スクリーウの回転数15~50 rpmでは140°C、200 rpmでは145°CでIMが非晶質化した。二軸混練機を用いて加熱混練処理をする場合、混練スクリーウの回転数が大きい方が試料に加わるせん断力が大きくなることから、混練スクリーウの回転数が小さい方がIMの非晶質化が進行しやすいという結果は、矛盾したものであった。この原因を明らかにするために、機械内での試料の滞留時間がIMの非晶質化に影響を及ぼしていないか検討した結果、機械胴体部内での試料の滞留時間即ち加熱時間がIMの非晶質化に重要な役割を果たしているこ

とが示された (Fig. 2)。また、得られたSDは、IM原末、Pmixに比べて溶解速度及び溶解度を大幅に改善し、ニーダ又はエクストルーダで調製したいずれのSDにおいても同等な溶解性を示した (Fig. 3)。

以上より、簡便なニーダは、有機溶媒を使用せず加熱混練処理することで、IMの融点以下で連続的かつ効率的に粉末状態のSDを乾式法により調製できることが明らかとなった。

5. IMを含むSDの錠剤化への応用⁵⁾

従来SDを用いた錠剤調製は、多様な添加剤を用い、複雑な製造工程を経て行われている。そこで、簡便な製造方法の確立を目指した。直接粉末圧縮法による錠剤の成型性及びコーティング技術を併用した製造方法を評価し、製造後の錠剤の保存安定性について検討した。上記で製造されたSDは、粉末状であり、粉碎工程は必要ない。いずれの機械で製造したSDも安息角40°以下と流動性が良く、錠剤化に十分な流動性が確保できた。粉末状態のSDが得られたので、直接粉末圧縮法による錠剤の製造を試みた。SD50%に結晶セルロース (Ceolus®PH102, MCC) 50%とステアリン酸マグネシウム (MS) 1%をV型混合機で混合した粉末を用いて、202 mg錠を打錠圧力5 kNで調製した。複雑な製造工程や多くの添加剤を必要とせずに、直接粉末圧縮法により打錠障害を起こさずに1000錠連続打錠することが可能であった。製造した錠剤は質量偏差が小さく、良好な硬度を有した。錠剤からのIMの溶出は、IM原末、Pmixに比べて速く、また溶解度の上昇も粉末の場合と変わらなかった。次にSD錠への水系コーティングを試みた。SD錠へのコーティングには、主に2つの問題点が存在する。SD錠中に含有している非晶質状態のIMは、コーティングを実施する際、コーティング液をスプレーするため水分の影響を受け、再結晶化する可能性があり、また担体を使用しているCrosPVPが超崩壊剤であるため、コーティング中に錠剤が破損し、錠剤表面のエロージョンが起きる可能性がある。SD錠に水系コーティングを実施したところ、コーティング工程中でIMを再結晶化させることなく、またコーティングトラブルを起こすことなくSD錠に水系コーティングを適用できることを明らかとした。得られたSDコーティング錠は、コーティングしていないSD錠と同様

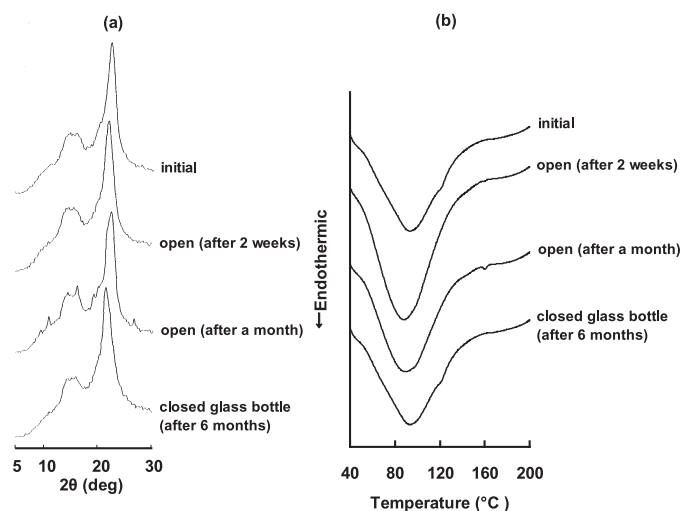


Fig. 4. X-Ray diffraction patterns (a) and DSC curves (b) of aqueous film-coated SD (Kmix) (+MS +MCC) tablets during storage at 40°C and 75%RH.

の溶出プロファイルを示し、IMの溶解度及び溶解速度も維持されていた。また、コーティング錠中のSDは、40°C/75%RHの条件下でシャーレ開放では、1ヶ月後にIM由来の特徴的なピークが認められたが、気密容器では6ヶ月間非晶質状態を維持できることが明らかとなった (Fig. 4)。また、気密容器で保存したSDコーティング錠は、3ヶ月後も保存前と同様、良好な溶解性を維持していた。

以上より、IMを含むSDを用いて、工程が簡便な直接粉末圧縮法により成型後、IMを再結晶化させることなく水系コーティングを施した錠剤製造が可能であった。CrosPVPを担体に用いて製剤中で物理化学的安定性の良いSDが得られることを明らかにした。

6. おわりに

近年、製薬企業での医薬品開発過程において、難溶性薬物の溶解性改善技術は、ますます重要性を増している。SD化技術には、安定性、製造性等の観点で克服すべき点は多々あるが、本稿で紹介したCrosPVPを担体に用いたSD化技術が、難溶性薬物を対象とした製剤開発に少しでもお役に立てれば嬉しく思う。これらの経験を生かし、有用な医薬品を少しでも早く開発できるように、今後も努力を続けたい。

最後に、本研究にあたり、終始御懇切なる御指導、

御鞭撻を賜りました昭和薬科大学薬剤学研究室渡辺善照教授並びに藤井まき子准教授に心から感謝の意を表します。また、過分の御便宜を頂きましたキッセイ薬品工業株式会社製剤研究部の関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) M. Fujii, H. Okada, Y. Shibata, H. Teramachi, M. Kondoh, Y. Watanabe, Preparation, characterization, and tableting of solid dispersion of indomethacin with crospovidone, *Int. J. Pharm.*, **293**, 145–153 (2005).
- 2) Y. Shibata, M. Fujii, S. Noda, H. Okada, M. Kondoh, Y. Watanabe, Fluidity and tableting characteristics of a powder solid dispersion of the low melting drugs ketoprofen and ibuprofen with crospovidone, *Drug. Develop. Ind. Pharm.*, **32**, 449–456 (2006).
- 3) Y. Shibata, M. Fujii, M. Kokudai, S. Noda, H. Okada, M. Kondoh, Y. Watanabe, Effect of characteristics of compounds on maintenance of an amorphous state in solid dispersions with crospovidone, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 1537–1547 (2007).
- 4) Y. Shibata, M. Fujii, Y. Sugamura, R. Yoshikawa, S. Fujimoto, S. Nakanishi, Y. Motosugi, N. Koizumi, M. Yamada, K. Ouchi, Y. Watanabe, The preparation of a solid dispersion powder of indomethacin with crospovidone using a twin-screw extruder or kneader, *Int. J. Pharm.*, **365**, 53–60 (2009).
- 5) Y. Shibata, M. Fujii, Y. Sugamura, S. Nakanishi, M. Yamada, K. Ouchi, Y. Watanabe, Stability of amorphous indomethacin in a solid dispersion using crospovidone prepared by a twin-screw kneader or extruder and application of aqueous film-coating to solid dispersion tablets, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, **19**, 205–210 (2009).