

## 《若手研究者紹介》



## 医薬品製剤における機能性粒子の設計とその応用について

保 地 毅 彦\* Takehiko Yasuji

アステラス製薬株式会社 製剤研究所

## 1. はじめに

「薬剤学」「製剤研究」に興味を抱いたのは、大学入学当初、恩師 川島嘉明教授から、実用化し難い化合物を、機能性微粒子設計技術を用いて医薬品に仕立てる先端のドラッグデリバリーシステムについて、ご教授頂いた時である。正直、漠然とした思いで薬学を専攻した小職にとって、絵に描いた美しい餅（薬物）を実際に食べられる餅（医薬品）に研いで究める製剤研究の話は、大変魅力的であった。川島教授の研究室に配属され、機能性基剤（粉体）のテーマを頂いた当初は、ナノスフェアやリポソームといった微粒子担体を用いてペプチド等のデリバリー研究を行う先輩や同僚を羨ましくも思えたが、研究年数を重ねるに従い、「粉体」の魅力に取りつかれた。曲がりなりにも古くて新しい粉体加工技術の一端に触れさせて頂いたことが、製剤研究を続けて行く上で大きな糧となった。アステラス製薬に入社後、アカデミア研究とは異なる企業研究の醍醐味を感じながら、固形製剤の開発並びに機能性粒子の設計に携わる機会を頂いた。現在も、創薬研究技術向上による候補化合物の複雑化に伴い増加した難吸収薬物の溶解性・吸収性改善技術の構築や、いかに顧客（患者さん）に早く高い品質のものを届けるのか、製剤研究者として貢献できることを日々考えている。こ

\*1999年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。同年、山之内製薬株式会社（現アステラス製薬入社）に勤務現在に至る。2003年7月より1年間米国 Kansas 大学 Higuchi Bioscience Center にて Visiting Scientist として従事。薬学博士。専門：粉体工学。連絡先：〒425-0072 静岡県焼津市大住 180 E-mail: takehiko.yasuji@astellas.com

れまでの若手研究者紹介の主流とは異なるかもしれないが、学生時代から現在まで一貫して行ってきた固形製剤における機能性粒子の設計について学位論文であった噴霧乾燥複合粒子の設計を中心に紹介したい。

## 2. 噴霧乾燥複合粒子設計とその応用

岐阜薬科大学製剤学教室での小職のテーマは、噴霧乾燥法を用いた多機能性粒子の設計であった。すなわち、医薬品賦形剤として最も汎用されている乳糖とゲル形成機能を有する水溶性高分子を組み合わせて噴霧乾燥法を用いて複合粒子化を行い、直接打錠能と薬物徐放化能の両者を併せ持つ機能性基剤を開発することであった。この様な機能性添加剤の設計は、創薬と同様に創剤でも効率化、高速化が求められている昨今では大変有用である。噴霧乾燥法は、液状（スラリー状も含む）の原料をアトマイザーやノズルで微細液滴化し、乾燥室内に分散させ、熱風発生装置からの熱風に効果的に接触させることで瞬時に粉粒体を生成させる乾燥微粒化方法である。微細化された液滴は、表面積を最小にするように球形となり、その形態を維持した状態で瞬時に乾燥が起こるために、得られた粒子は球形度が高く、流動性に優れている。また、乾燥速度が速く、非晶質化が起こることも期待でき、非晶質化が起こらない場合でも、結晶は微細化され易く、微細結晶凝集粒子が形成される。多岐にわたり機能化が求められる医薬品製剤においても、噴霧乾燥法は薬物原体の結晶形制御や添加剤の物性制御手段として利用されている。

乳糖と水溶性ゲル高分子であるアルギン酸ナトリウム (NaAlg) との混合溶液を噴霧乾燥し、直接打

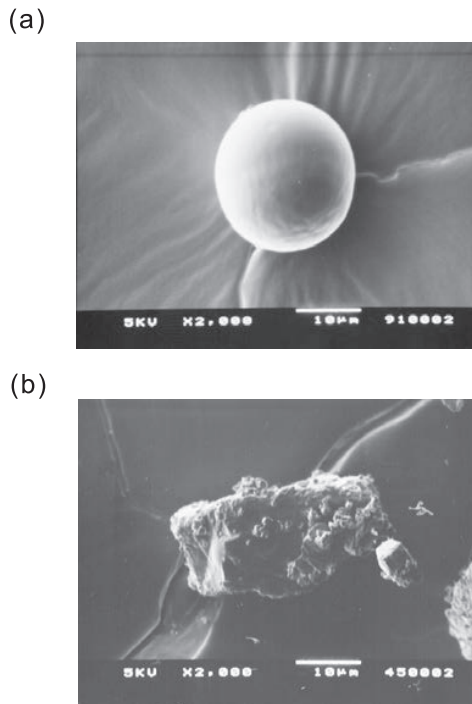


図1 噴霧乾燥複合粒子 (a) と乳糖原末 (b) の電子顕微鏡写真

錠可能なコントロールリリース基剤 (Spray-dried composite particles : SDCoP) を調製した<sup>1)</sup>。本 SDCoP に期待した機能は、噴霧乾燥法により非晶質化した乳糖の良好な圧縮成形性と水溶性高分子のゲル形成による徐放化能である。乳糖 (90%) とゲル形成水溶性高分子 NaAlg (10%) の混合溶液を噴霧乾燥して調製した噴霧乾燥複合粒子の電子顕微鏡写真を図1に示す。調製した SDCoP は球形度が高く、その粒子径 (平均粒子径約 15 μm) が一般に流動性が急激に低下する臨界粒子径 (50~100 μm) 以下にもかかわらず、直接打錠が可能な流動性に優れた粒子が得られた。

この SDCoP の圧縮成形性を Fell らが提唱した錠剤引張強度を用いて比較したところ、SDCoP の錠剤引張強度は、100% 非晶質乳糖とほぼ同一で、且つ、市販の直接打錠用 β-無水乳糖 (DCL21) 以上であり、良好な圧縮成形性を示した (図2)。また、圧縮成形性の劣ったモデル薬物アセトアミノフェンを 50% 混合して製したマトリックス錠剤においても、SDCoP は優れた圧縮成形性を示した。

アセトアミノフェン含有モデル錠剤を用いて SDCoP の徐放化機能を検証した。図3に示す様に、SDCoP を用いたマトリックス錠剤は、ゲル形成機

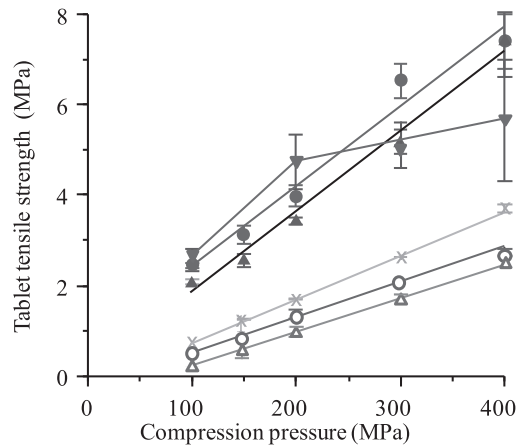


図2 噴霧乾燥複合粒子、物理混合物、乳糖から製した錠剤の引張強度

(●) 100% 非晶質乳糖, (▲) 10% アルギン酸ナトリウム含有 SDCoP, (○) 原料乳糖, (△) 物理混合品 (アルギン酸ナトリウム 10%), (▼) 非晶質乳糖とアルギン酸ナトリウムの物理混合品 (アルギン酸ナトリウム 10%), (×) 直接打錠用 β-無水乳糖 (DCL21)。

能を持つ NaAlg の含量が基剤中に 10% であるにもかかわらず、人工胃液である日本薬局方第 1 液 (pH 1.2) 中では NaAlg 原末をマトリックス錠剤用基剤として用いたときとほぼ同様な薬物放出挙動を示した。この結果は、薬物放出制御能には NaAlg のゲル形成能が寄与していること、及び、噴霧乾燥処理を施すことで基剤中の NaAlg の分散・均一性が向上し、少量の NaAlg でも有効にゲルネットワークを形成していることを示唆している。一方、人工腸液である局方第 2 液 (pH 6.8) 中では NaAlg の溶解性が高いため速放性を示した。この場合に、SDCoP 含有錠剤の薬物放出速度が、NaAlg を基剤とした錠剤の放出速度よりも速いのは、非晶質化した乳糖がより速やかに溶解するためと考えられる。また、結晶乳糖と NaAlg の物理混合品を基剤として用いた場合は、いずれの試験液中でも極めて速い溶出を示したが、これは物理混合品では粒子間の緻密な結合が得られず、溶出試験液が速やかに錠剤中に浸透したためと推察される。以上の結果は、乳糖と NaAlg の複合粒子化が、両物質の機能を併せ持たせるばかりでなく、噴霧乾燥法を用いて粒子加工することにより、新たな製剤機能を付与する可能性があることを示している。

調製した噴霧乾燥複合粒子を用いたマトリックス錠剤の溶出試験の結果から、NaAlg が pH 感受性水

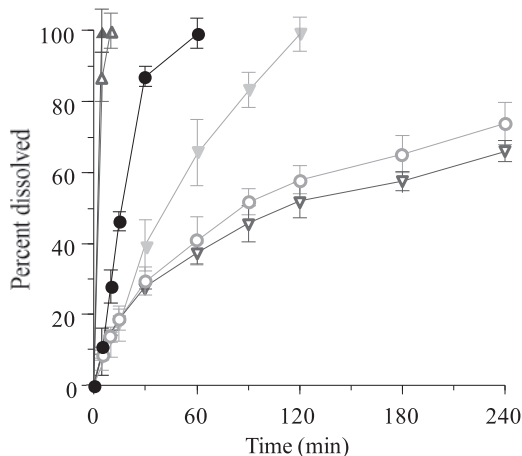


図3 噴霧乾燥複合粒子, 物理混合物, 及びアルギン酸ナトリウムとアセトアミノフェンから製した錠剤の薬物放出性

○, ●: SDCoP, △, ▲: 物理混合物, ▽, ▼: アルギン酸ナトリウム (白は局方第1液, 黒は局方第2液).

溶性高分子であるために, マトリックス錠剤からの薬物放出挙動に溶出試験液 pH による差異が生じることが判った. そこで, SDCoP を外層基剤とした有核錠剤を設計したところ, 局方第1液では薬物放出が認められず耐酸性を示し, 局方第2液では溶出初期に薬物放出が認められない時間 (ラグタイム) を持った放出開始時間制御型製剤が設計できることが判った. 局方第2液中でのラグタイムの更なる延長及び制御を目的として, 噴霧乾燥処理中に NaAlg を極少量のキトサンで改質処理を行った. 噴霧乾燥処理時に, 乳糖と NaAlg の混合溶液とキトサンの酢酸溶液を, 異なるノズルから別々に噴霧回転円盤 (アトマイザー) 上に同時供給することで, 基剤の溶解・浸食速度が遅延し, 最大7時間までラグタイムの延長が可能となった. 予めアルギン酸-キトサンコンプレックスを溶液中で形成させた後に噴霧乾燥して得た基剤や噴霧乾燥複合粒子にキトサンを単に物理混合した基剤では, ラグタイムの延長は認められなかったことから, 本手法によって得られる基剤中でのアルギン酸-キトサンコンプレックスの分散・均一性がラグタイムの延長に重要であることが判明した.

以上, 博士論文研究の一部を紹介させて頂いた. 研究を遂行する過程では, 必要な知識の深さと広さを持つために, 数多くの壁に遭遇した. 一つ一つの壁を乗り越える際のトリガーとなったものは, 日常

に行う先生・研究生・先輩・後輩とのディスカッションと, 優れた文献に出会うこととにあると感じた. 月並みではあるが, 文献や議論を切っ掛けとして自身の研究を客観的に眺め, 幅広い分野の知識と技術を持って, 研究内容の本質を見極める力を養う重要性を痛感した学生生活であった.

### 3. 超臨界流体法を用いた難溶解性医薬品の可溶化のための機能性粒子設計

アステラス製薬 (当時, 山之内製薬) に入社し, 固形製剤の製剤設計や機能性粒子調製に従事する機会を得た. その中で, 薬物の水溶性及び薬物水溶液の粘性が高い開発化合物において, 湿式造粒中の水分含量がその医薬品製剤の安定性に影響を及ぼす現象に直面した. 種々検討した結果, 湿式造粒中の水分含量が高くなるにつれ薬物が非晶質化し, 酸化分解物が生成しやすくなることが判明した. 湿式造粒品中の水分量を制御することで, 製剤中の非晶質薬物生成量を抑制し, 安定な製剤を設計することに成功した. この際に各種添加剤と混合されている混合系で微量の非晶質薬物を評価する評価系を確立する必要があった. 熱量分析法や粉末 X 線回折法では, 感度が充分でなく薬物結晶性を測定することが困難であったが, 近赤外線分光法 (NIR) や固体 NMR を用いて物性評価することができた. 開発後期の段階であったため, 時間との闘いとなったが, 処方設計グループの先輩や分析技術担当者等々多数の研究者, マネージャーと問題解決に当たることができ, 製剤研究でのチームワークの大切さを強く感じた.

2003年7月より1年間, 米国 Kansas 大学薬学部隣接する Higuchi Bioscience Center に留学する機会を賜った. 留学時に頂いたテーマは, 超臨界流体を用いた難溶解性薬物の可溶化であった. 超臨界流体とは, 気体でも液体でもない状態にある流体である. 物質には, 固有の臨界温度 ( $T_c$ ) と臨界圧力 ( $P_c$ ) が存在する. 臨界圧力以上ではいくら加熱しても気体にならず, 臨界温度以上ではいくら圧縮しても, 液体にはならない. 超臨界流体の特徴は, 液体に近い密度を持つが, その粘性は気体に近い値を示すことと, その拡散速度は液体と気体の中間にあり, 粘度は気体に近いことである. これは, 超臨界流体の物質移動は液体よりも速く抽出や分離に有利であることを示す. また, 物質を溶解させる性質を

持ち、非極性物質を良く溶かす。臨界点近傍では、わずかな圧力や温度の変化によって、溶解度や誘電率などを大きく変化させることができ、この性質を利用して晶析させることで、新たな粒子設計が可能になると考えられる。特に二酸化炭素は低毒性であり、且つ比較的臨界点が高いことから、食品、医薬

品分野では有害な有機溶媒の代替品として期待されている。超臨界二酸化炭素を用いた粒子設計においては、超臨界二酸化炭素を良溶媒として用いる手法と貧溶媒として用いる方法に大別される。York らが開発した Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluid (SEDS) 法<sup>2)</sup>等、超臨界二酸化炭素

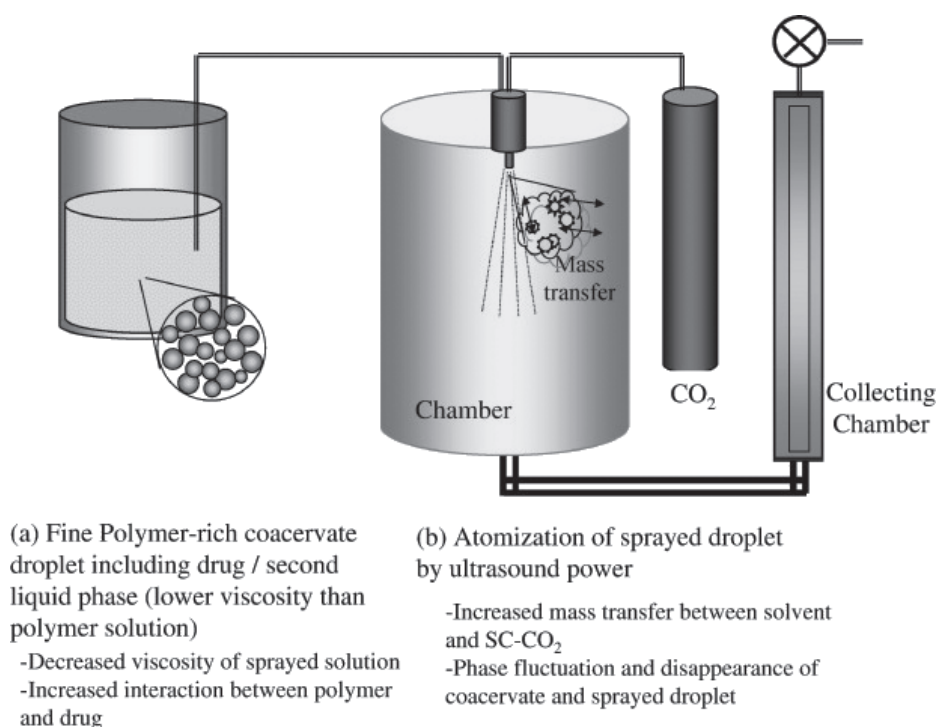


図4 コアセルベーション法を組み合わせた超臨界二酸化炭素貧溶媒法 (引用文献4より抜粋)

### ◆ current pharmaceutical development



### ◆ near-future pharmaceutical development

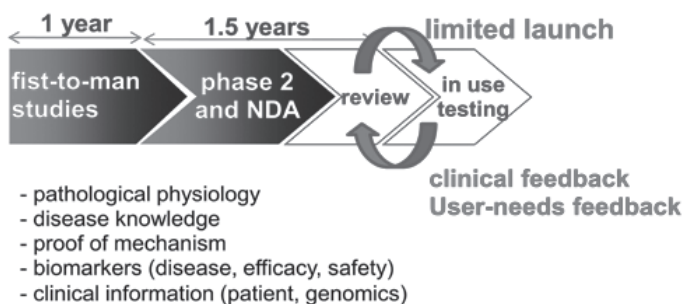


図5 近未来型製剤開発戦略 (HAYAI 製品化と臨床 / 顧客ニーズの Feedback)

を貧溶媒として用いる手法が汎用されている。この様な場合、特に難水溶解性薬物においては、溶媒からの抽出が悪く、粉体回収量や薬物含量が落ちる場合がある。そこで、我々は、モデル難水溶解性薬物に Phenytoin を用いて、超臨界二酸化炭素貧溶媒法に Coacervation を組み合わせ、薬物抽出性を改善し、微粒子を得ることが出来る手法を確立した<sup>3,4)</sup> (図 4)。

#### 4. おわりに (今後の展望)

前臨床から臨床への予測性の向上と臨床における新薬開発候補化合物の早期見極めを可能とするアプローチとしてトランスレーショナルリサーチが行われるようになった。将来的には、探索臨床試験やバイオマーカー、更にはゲノミクスを駆使し、限定された適応症で極めて早期に新製品を上市し、その後市販後臨床等で適応拡大する開発シナリオも提案されている。現在 8 年～10 年といわれている開発期間が、この手法では 2.5 年～3 年までに短縮し、新規医薬品を患者に極めて早期に届けられる可能性があり (図 5)、製剤開発スタイルにも変革が必要となる。また、創薬研究スタイルの潮流を考えると益々

難溶解性、難吸収性の薬物が増え、製剤設計者の目利きの力、知力、腕力が必要だと考えられる。

以上、主に噴霧乾燥法を利用した機能性粒子の設計を中心に述べてきた。今後、医薬品製剤設計法としての更なる活用を望むと共に、多様な粒子複合化技術の開発に挑戦していきたい。

#### 引用文献

- 1) H. Takeuchi, T. Yasuji, T. Hino, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Spray-dried composite particles of lactose and sodium alginate for direct tableting and controlled releasing, *Int. J. Pharm.*, **174**, 91–100 (1998).
- 2) P. York, Strategies for particle design using supercritical fluid technologies, *Pharm. Sci. Tech. Today*, **2**, 430–440 (1999).
- 3) T. Yasuji, J. Haslam, A. Kajiyama, M. P. McIntosh, R. A. Rajewski, Preliminary evaluation of polymer-based drug composite microparticle production by coacervate desolvation with supercritical carbon dioxide, *J. Pharm. Sci.*, **95**, 388–398 (2006).
- 4) T. Yasuji, H. Takeuchi, Y. Kawashima, Particle design of poorly water-soluble drug substances using supercritical fluid technologies, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 388–398 (2008).