

## 《若手研究者紹介》



## 機能性微粒子の製剤設計

真 栄 田 篤\* Atsushi Maeda

アステラス製薬株式会社製剤研究所剤形研究室

## 1. は じ め に

筆者が機能性微粒子の設計に関わる機会を頂いたのは、アステラス製薬（旧山之内製薬）入社後に検討していた標的化研究が終了し、開発が進められていたファモチジン口腔内崩壊錠（Gaster<sup>®</sup> D 錠）技術をタムスロシン塩酸塩製剤（Harnal<sup>®</sup>）に応用する研究がスタートしたのがきっかけであった。大学・大学院とも高分子材料工学を専攻していたことから、経口製剤はもちろん徐放性製剤の製剤設計に関する知識・経験とも乏しく、かつ粒子径 100 μm 程度のコア粒子にコーティングすることによる徐放性微粒子調製の試みは困難性が高く、検討の進まない状況が続いた。それでも何とか確立できた微粒子コーティング技術により、タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠（Harnal<sup>®</sup> D 錠）に適用している腸溶性徐放性微粒子の精緻な製剤設計を達成している<sup>1)</sup>。

また、製剤研の研究グループにおいては、この微粒子コーティング技術を苦味マスキングに適用する試みがなされ、新規マスキング技術である塩析マスキング技術が構築されている<sup>2)</sup>。これらの技術開発研究は、制御膜を形成することで薬物の放出性を制御しているものである。本稿では微粒子コーティング技術をマトリックス型徐放性微粒子に適用した際

\*1990年3月東京農工大学大学院工学研究科修士課程修了。同年4月山之内製薬株式会社（現アステラス製薬）入社、DDS製剤の研究開発に従事。1991年7月より半年間神奈川科学技術アカデミー「高機能分子認識薄膜」プロジェクトに派遣。モットー：高いパフォーマンスは高いチームワークから。2011年静岡県立大学より博士号（薬学）取得。趣味：合唱、写真。連絡先：〒425-0072 静岡県焼津市大住180  
E-mail: atsushi.maeda@astellas.com

の製剤設計に関して紹介させて頂きたい。

## 2. 研究の背景

タムスロシン塩酸塩は $\alpha_1$ 受容体遮断薬であり、平滑筋の $\alpha_1$ 受容体に対して強力な拮抗作用を有し、下部尿路平滑筋収縮に対する弛緩作用を示すことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療剤として開発された。一般的な $\alpha_1$ 受容体遮断薬は、起立性低血圧の様な循環系に及ぼす影響や無力症、目まい等の副作用発現のために使用が制限されている。従って、これらの副作用発現を回避するために、カプセル中にタムスロシン塩酸塩の徐放性顆粒（Harnal<sup>®</sup> pellets）を含有する製剤（Harnal<sup>®</sup>）が上市された。

一方、タムスロシン塩酸塩を処方される患者の多くは60歳代中ごろの男性患者であり、50歳以下の患者に処方されることは稀である。これら患者の半数程度の方は薬剤を服用する際に課題を感じており、カプセルや散剤にくらべ錠剤が好ましいと報告されている。さらに、年配の患者にとっては、飲み込みやすく、取扱いに容易な製剤がより好ましいと考えられる。このような要望に応えるために、口に含まれた際に少量の水で崩壊する口腔内崩壊錠が開発され、飲み込みやすい剤形として認識されている。

我々は前立腺肥大症の年配の患者に対する服用性に関する要望に対応するために、タムスロシン塩酸塩の徐放性微粒子を含有する口腔内崩壊錠を開発しており、徐放性微粒子の粒子径を200 μm以下とすることで良好な口当たりとすることに成功している。その徐放性微粒子は、微結晶セルロースから成るコア粒子、薬物層、水不溶性高分子と水溶性高分子から成る徐放性膜および腸溶性膜から成る多層膜で構

成されている。

ここでは製造工程の短縮を考慮してマトリックス型徐放性微粒子の製剤設計を試みた。微粒子は pH 非依存性の放出性を示すエチルセルロースをマトリックス基剤として流動層造粒機によるコーティング工程により調製し、得られた微粒子について薬物放出性の観点から Harnal<sup>®</sup> pellets との比較評価を行った。

### 3. マトリックス型徐放性微粒子の製剤設計および溶出評価<sup>3)</sup>

マトリックス型徐放性微粒子を調製するにあたり、溶出性に及ぼすコア粒子の粒子径およびマトリックス構成成分の影響について検討した。コア粒子として平均粒子径約 180 μm の Celphere<sup>®</sup> CP-102 を用いたが、より小さな粒子が混在していることが確認されたことから、150 μm のメッシュサイズでふるうことで平均粒子径約 130 μm でほぼ均一な分

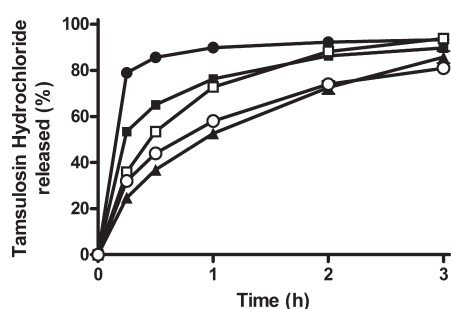


Fig. 1. *In vitro* release profiles of tamsulosin hydrochloride from microparticles in phosphate buffer at pH 7.2 for evaluating effects of core particle diameter and matrix components on *in vitro* drug release (mean ± SD, n = 3). ○: Formulation 1, ●: Formulation 2, □: Formulation 3, ■: Formulation 4, ▲: Harnal<sup>®</sup> pellets.

布の粒子を得て、徐放性微粒子を調製した。Table 1 にコア粒子径およびマトリックス構成成分の異なる Formulation 1 (F1) から F4 を示した。Fig. 1 に pH 7.2 のリン酸緩衝液を用いた徐放性微粒子からのタムスロシン塩酸塩の溶出性を示した。

平均粒子径約 130 μm のコア粒子を用いて調製した F2 は溶出 30 分以内に約 80% の薬物が放出することが確認された。一方、約 180 μm のコア粒子を用いている F1 からの薬物放出性はより遅く、目標とする Harnal<sup>®</sup> pellets に近い溶出性を示すことが確認された。

また、マトリックス構成成分の影響およびコア粒子の粒子径が薬物溶出性に及ぼす影響を評価するために 2 つの処方を検討した。F3 はマトリックスの主成分としてエチルセルロース (Aquacoat<sup>®</sup>: エチルセルロース水分散溶液)、可塑剤としてアセチルモノグリセリド (Myvacet<sup>™</sup>) を用い、約 180 μm のコア粒子を用いて調製した。F4 はタムスロシン塩酸塩を溶解するための界面活性剤 (HCO60) を抜き、薬物の放出特性を変えるためにマトリックス基剤として Eudragit<sup>®</sup> NE30D を添加し、約 130 μm のコア粒子を用いて調製した。

F3 の溶出性は徐放性を示すものの F1 に比べ速い溶出性を示した。F4 の初期溶出は F2 に比べて顕著に抑えられていることが確認された。更に、F1 および F3, F2 および F4 の比較から約 130 μm のコア粒子を用いると薬物放出性は界面活性剤の影響を強く受けることが示唆された。F1 の溶出性は目標に近いことが確認されたものの得られた徐放性微粒子径は約 215 μm であり目標粒子径に比べ若干大きいことが確認された。一方、F4 は初期溶出は抑える必要

Table 1. Formulations of microparticles for evaluating effects of core particle diameter and matrix components on *in vitro* drug release (CP-102: 180 μm; sieved CP-102: 130 μm)

Formulation No.	F1	F2	F3	F4
core				
CP-102 (mg)	13.3	—	13.3	—
sieved CP-102 (mg)	—	13.3	—	13.3
matrix				
tamsulosin hydrochloride (mg)	0.2	0.2	0.2	0.2
HCO60 (mg)	0.3	0.3	0.3	—
Aquacoat (mg)	6.0	6.0	6.0	6.0
Eudragit NE30D (mg)	0.6	0.6	—	2.6
Myvacet (mg)	—	—	2.0	—
pure water (mL)	6.7	6.7	6.7	20.0
mean particle size (μm)	215	N.T. <sup>a</sup>	N.T. <sup>a</sup>	203

<sup>a</sup> N.T.: not tested.

はあるものの、より小さな徐放性微粒子を調製出来る可能性が示唆された。

約 130  $\mu\text{m}$  のコア粒子を用いて調製した徐放性微粒子のマトリックス組成比が薬物溶出性に及ぼす影響を検討するために、エチルセルロースと Eudragit<sup>®</sup> NE30D の組成比 7 : 3, 8 : 2, 9 : 1 から成る徐放性微粒子を調製した。なお、F4 において観察された速い初期溶出を抑えるためにマトリックス量を増加させた。Table 2 に F5, F6 および F7 の構成, Fig. 2 に各処方にて調製した徐放性微粒子からのタムスロ

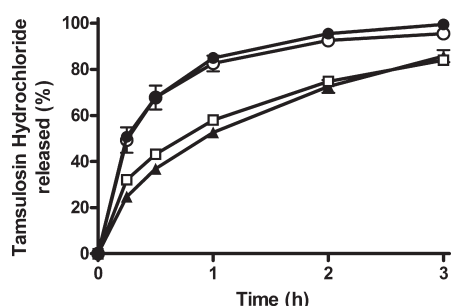


Fig. 2. *In vitro* release profiles of tamsulosin hydrochloride from microparticles and Harnal<sup>®</sup> pellets in phosphate buffer at pH 7.2 for evaluating effects of matrix content on *in vitro* drug release (mean  $\pm$  SD, n = 3). ○: Formulation 5, ●: Formulation 6, □: Formulation 7, ▲: Harnal<sup>®</sup> pellets.

Table 2. Formulations of microparticles for evaluating effects of matrix content on *in vitro* drug release

Formulation No.	F5	F6	F7
(Aquacoat : Eudragit NE30D)	(7 : 3)	(8 : 2)	(9 : 1)
core sieved CP-102 (mg)	13.3	13.3	13.3
matrix tamsulosin hydrochloride (mg)	0.2	0.2	0.2
Aquacoat (mg)	12.6	12.6	12.6
Eudragit NE30D (mg)	5.4	3.2	1.4
pure water (mL)	20.0	20.0	20.0
mean particle size ( $\mu\text{m}$ )	210	206	202

Table 3. The statistics of Harnal<sup>®</sup> pellets obtained from model analysis

Model <sup>a</sup>	Zero-order	Hixon-Crowell	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Statistics <sup>b</sup>				
R <sup>2</sup>	0.8942	0.4548	0.9980	0.9986
k	25.7	1.867	50.2	51.7
S.E.	4.4	0.2	1.1	1.8
n	—	—	—	0.48
S.E.	—	—	—	0.02

<sup>a</sup> Zero-order:  $M_t = kt + C$ ; Hixon-Crowell:  $M_t = 1 - (1 - kt)^3$ ; Higuchi:  $M_t = kt^{0.5} + C$ ; Korsmeyer-Peppas:  $M_t = kt^n + C$ .

$M_t$  is the rate of drug released up to time  $t$ ,  $k$  is the kinetic constant,  $C$  is constant.

<sup>b</sup> R<sup>2</sup>, determination of coefficient; S.E., standard error of parameter,  $k$  and  $n$ .

シン塩酸塩の溶出性を示した。

F5 (マトリックス組成比; エチルセルロース : Eudragit<sup>®</sup> NE30D = 7 : 3) および F6 (8 : 2) の薬物溶出性は F4 (マトリックス組成比; エチルセルロース : Eudragit<sup>®</sup> NE30D = 7 : 3) と同様の溶出性を示し、マトリックス量を増加したにもかかわらず初期溶出の抑制効果は認められなかった。一方、F7 (マトリックス組成比; エチルセルロース : Eudragit<sup>®</sup> NE30D = 9 : 1) の初期溶出は効果的に抑制され、持続的な溶出性が維持されており、目標とする Harnal<sup>®</sup> pellets に近い溶出性を示すことが示された。また、Harnal<sup>®</sup> pellets と F7 の溶出の同等性を評価するために  $t_2$  関数を算出したところ 68.0 であったことから溶出の同等性が確認された。

#### 4. 溶出性のモデル解析

得られた徐放性微粒子の溶出性と目標製剤である Harnal<sup>®</sup> pellets の溶出性を比較評価するために、モデル解析を行うとともにモデル解析から算出される個々のパラメータのマハラノビスの距離 (MD) の信頼区域を用いて評価した。

Harnal<sup>®</sup> pellets の溶出特性を評価するために 4 つのモデル (Zero-order, Hixon-Crowell, Higuchi,



Table 4. The statistics of microparticles and Harnal<sup>®</sup> pellets obtained from Higuchi model

Formulation No.	F1	F3	F4	F5	F6	F7	Harnal pellets	
Statistics <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>	0.9922	0.9950	0.9881	0.9738	0.9906	0.9955	0.9980
	k	45.5	73.5	45.2	65.5	68.0	46.5	50.2
	S.E.	2.28	5.19	4.96	10.8	6.61	2.22	1.11

<sup>a</sup> R<sup>2</sup>, coefficient of determination; S.E., standard error of the kinetic constant, k.

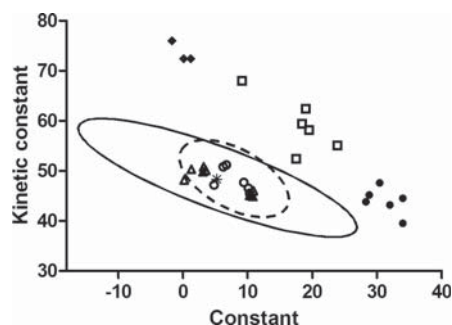


Fig. 3. Relationship between similarity region (99% confidence region) of Harnal<sup>®</sup> pellets and 90% confidence region of Formulation 7 calculated from Mahalanobis distance, and parameters of microparticles calculated from Higuchi model. ◆: Formulation 3, ●: Formulation 4, □: Formulation 5, ○: Formulation 7, △: Harnal<sup>®</sup> pellets, solid line: similarity region of Harnal<sup>®</sup> pellets, dashed line: 90% confidence region of Formulation 7.

Kosmeyer-Peppas) を用いて評価した。算出したパラメータを Table 3 に示した。解析の結果、Higuchi model および Kosmeyer-Peppas model に良好にフィットすることが確認された。また、Kosmeyer-Peppas model における  $n$  の値は 0.48 であり、Higuchi model ( $n=0.5$ ) に近似することが確認された。これらの算出結果より、Harnal<sup>®</sup> pellets の溶出特性は Fick の拡散モデルに従うことが確認された。従って、徐放性微粒子からの溶出特性を Harnal<sup>®</sup> pellets の溶出特性と比較するために Higuchi model を用いて評価した (Table 4)。

いずれの徐放性微粒子も Higuchi model に良好にフィットすることが確認されたが、kinetic constant は約 45~75 の幅があった。Harnal<sup>®</sup> pellets と徐放性微粒子の溶出特性の類似性を比較するために、Higuchi model から算出される Harnal<sup>®</sup> pellets の個々のパラメータ値 (kinetic constant および constant) のマハラノビスの距離 (MD) の信頼区域に徐放性微粒子の個々のパラメータ値 (kinetic constant, constant) がプロットされるか否かを検討した。

Harnal<sup>®</sup> pellets の平均パラメータ値  $m$ 、共分散行列  $S_{REF}$  とすると、真のパラメータ値  $\mu$  の予測の  $100(1-\alpha)\%$  信頼区域は以下の式で示される<sup>4,5)</sup>。

$$CR = K \times (\mu - m)' S_{REF}^{-1} (\mu - m)$$

CR は自由度 ( $p, n-p$ ) の F 分布に従う。K は  $(n+p)/[(n-1)]p \times n/(n+1)$ ,  $p$  は変数の数,  $n$  はサンプル数を示す。

なお、MD 算出においてはサンプルの溶出試験間のばらつきも考慮できることから、Harnal<sup>®</sup> pellets および F4, F5 においては溶出試験サンプル数を追加し、溶出性が近似していた F7 は異なる製造バッチにおける溶出試験サンプルを追加した。

Harnal<sup>®</sup> pellets の MD 類似性区域は 99% 信頼区域として算出し、得られた類似性区域を Fig. 3 に示した。個々のサンプルの溶出試験の Higuchi model より算出されるパラメータ値 (kinetic constant, constant) のプロットを△、平均のパラメータ値のプロットを米、MD 類似性区域を実線で示した。MD 類似性区域のデータは正規分布に従って存在しており、平均のパラメータ値は正規分布の中心を示している。

F3, F4, F5 および F7 の個々の徐放性微粒子サンプルの Higuchi model より算出されるパラメータ値 (kinetic constant, constant) をプロットし、Harnal<sup>®</sup> pellets の MD 類似性区域に入るかを確認した。F3, F4 および F5 は全てのサンプルにおいて Harnal<sup>®</sup> pellets の MD 類似性区域の外側にプロットされたが、F7 は全てのサンプルが類似性区域の内側にプロットされることが確認された。

次に、Harnal<sup>®</sup> pellets の MD 類似性区域と F7 の MD90% 信頼区域を重ね合わせることで、バラツキを考慮した溶出特性の類似性を評価した。Harnal<sup>®</sup> pellets の MD 類似性区域を実線、F7 の MD90% 信頼区域を破線で示したところ、破線の楕円区域の大部分は実線の楕円区域に含まれていることが確認された。また、Harnal<sup>®</sup> pellets および F7 の平均パラメータ値 (kinetic constant, constant) は、それぞれ

れ、(48.3, 5.2) および (48.2, 7.9) であったことから正規分布の中心値は近いことが確認された。このように、F7は2つの異なる製造バッチにおけるバラツキを考慮しても類似性が示されるものと考えられた。

## 5. お わ り に

以上、タムスロシン塩酸塩含有マトリックス型徐放性微粒子を流動層造粒機によるコーティング工程により調製し、得られた微粒子を薬物溶出性の観点から Harnal<sup>®</sup> pellets と比較評価した。マトリックス基剤エチルセルロースと Eudragit<sup>®</sup> NE30D 比9:1の徐放性微粒子 (F7) からのタムスロシン塩酸塩の溶出性は市販製剤である Harnal<sup>®</sup> に近似していた。また、溶出特性の類似性をモデル解析より算出される個々のパラメータ値 (kinetic constant, constant) のマハラノビスの距離 (MD) の信頼区域を用いて評価し、F7は全てのサンプルが類似性区域の内側にプロットされることが確認された。このように、製剤設計過程における溶出特性の類似性を解析することでより適切な処方設計の手助けのみならず、溶出性の信頼区域を評価することで異なる製造バッチにおけるバラツキを考慮した溶出性の予測に役立つものと期待される。

最後に、本研究をまとめるにあたり、終始懇切なご指導を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究科奥直人教授に深謝するとともに、本研究に多くの助言と協力を頂きましたアステラス製薬(株)製剤研究所の諸氏に感謝いたします。

## 引 用 文 献

- 1) T. Mizumoto, Development of modified-release fast disintegrating tablet (Harnal<sup>®</sup>-D) containing fine, modified-release particles, *Membrane*, **33**, 82–84 (2008).
- 2) T. Yoshida, H. Tasaki, A. Maeda, M. Katsuma, K. Sako, T. Uchida, Mechanism of controlled drug release from a salting-out taste-masking system, *J. Control. Release*, **131**, 47–53 (2008).
- 3) A. Maeda, T. Shinoda, N. Ito, K. Baba, N. Oku, T. Mizumoto, Evaluating tamsulosin hydrochloride-released microparticles prepared using single-step matrix coating, *Int. J. Pharm.*, **408**, 84–90 (2011).
- 4) P. M. Sathe, Y. Tsong, V. P. Shah, *In-vitro* dissolution profile comparison: Statistics and analysis, model dependent approach, *Pharm. Res.*, **13**, 1799–1803 (1996).
- 5) Y. Tsong, T. Hammerstrom, J. J. Chen, Multi-point dissolution specification and acceptance sampling rule based on profile modeling and principal component analysis, *J. Biopharm. Stat.*, **7**, 423–439 (1997).