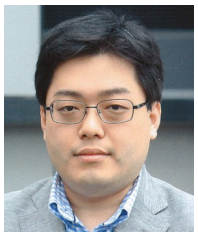
薬 剤 学, **77** (2), 71–75 (2017)

≪若手研究者紹介≫



医薬品を進化させる新たな粒子設計・製剤化技術の開発を目指して

近 藤 啓 太* Keita Kondo
名城大学薬学部製剤学研究室

1. は じ め に

筆者が学部 3 年生のときに，製剤学研究室に配属されたことが製剤研究を始めるきっかけになった．筆者は薬学部で研究をするのであれば，他の学部にはない薬学部に特有な学問の研究をしたいと考えていたため，製剤学研究室の配属を希望した．当時，製剤学研究室には，檀上和美教授(現 名城大学名誉教授) と岡本浩一助教授 (現 薬物動態制御学研究室教授) が所属されていた．筆者は檀上先生より研究指導していただくこととなり，薬物の粒子設計や固形製剤化に関する研究を始めていくこととなった．筆者が学部 4 年生になったとき，岡本先生が教授に昇任されて薬物動態制御学研究室を創設され，製剤学研究室から独立された．その翌年，筆者が大学院に進学したとき，大洋薬品工業(現 武田テバファーマ) より丹羽敏幸准教授 (現 製剤学研究室教授) が赴任されたため，檀上先生と丹羽先生のご指導のもと，研究を行っていくこととなった．本稿では，大学院の 5 年間で行ってきた製剤研究について主に紹介する．

2. ワンステップ有核錠製造法による口腔内速崩壊錠の設計

筆者がはじめて着手した製剤研究は，ワンステップ有核錠(One-Step Dried-Coated tablets：OSDrC) 製造法 [1] による製剤設計である．OSDrC 技術では，二重構造を有する杵により外部より核錠を供給することなく，有核錠を製造できる．卒業研究では，OSDrC 技術による結腸デリバリー錠剤の設計に関する研究テーマをいただき，当時博士後期課程 3 年の先輩の研究の一部を担わせていただいた．大学院進学後も，OSDrC 技術を利用した研究を行っていくこととなったが，結腸デリバリーの研究は博士論文となったため，OSDrC 技術の放出制御製剤以外の応用を考える必要があった．そんな中，「OSDrC 技術で内核成分を潰さずに圧縮成形した錠剤を作りたい」と，檀上先生のご提案があった．当時は，口腔内速崩壊錠 (OD 錠) の製造技術が多数確立されていたが，苦味マスキングや放出制御能を持つコーティング粒子を含有する OD 錠は非常に少なかった．その要因の 1 つは，圧縮成形時にコーティング粒子が破壊されることで，薬物放出を制御できなくなることであった．そのため，OSDrC 技術によりコーティング粒子を外層成分で内包した OD 錠を設計しようと考えた．しかし，実際に研究を始めるには，コーティング粒子を調製しなければならなかった．研究室に流動層造粒装置はあったが，粒子のコーティングを行った実績はなかったため，処方設計や条件設定など手探りであった．試行錯誤の結果，糖類球形核粒子に薬物をレイヤリングし，ポリマーをコーティングした苦味マスキング粒子を調製することができたが，研究を開始して半年以上を費やした．調製したコーティング粒子は，OD 錠に適用するにはあまりにも粒子径が大きかったが，OSDrC 技術と通常の打錠法を比較するには，非常に有用な材

*2008 年名城大学薬学部薬学科卒業，2013 年名城大学大学院薬学研究科博士後期課程修了，同年名城大学薬学部製剤学研究室助教．受賞歴：日本薬剤学会第 27 年会最優秀発表者賞，第 40 回製剤・創剤セミナー Postdoctoral Presentation Award．趣味：ドライブ(地酒めぐり)．
連絡先：〒468–8503 名古屋市天白区八事山 150
E-mail: kondok@meijo-u.ac.jp

料であった．コーティング粒子を含有するOSDrC錠と物理混合物（PM）錠の表面および断面の写真を図1に示す．PM錠では錠剤表面に存在するコーティング粒子が大きく変形していたが，OSDrC錠ではコーティング粒子の変形は見られなかった．これはコーティング粒子を外層成分で内包したまま圧縮成形することで，臼杵との接触を回避できるためだと推察した．結果として，OSDrC錠では，圧縮前のコーティング粒子と同等の放出速度と苦味マスキング能を有していた．さらに，OSDrC錠はPM錠よりも高い錠剤強度と耐摩損性を示したことから，OSDrC技術によりコーティング粒子を内核に閉じ込めることの有用性を明らかにした[2]．しかし，本当の意味での内核成分を全く潰さずに圧縮成形するまでは到達できていない．それを実証するには，コーティング粒子の設計から再度行っていく必要がある．

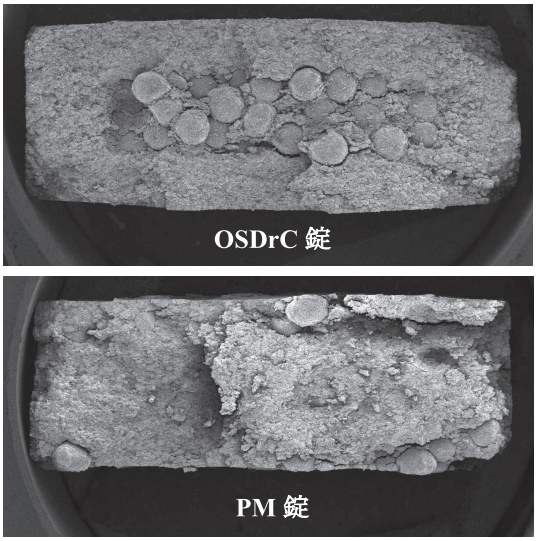
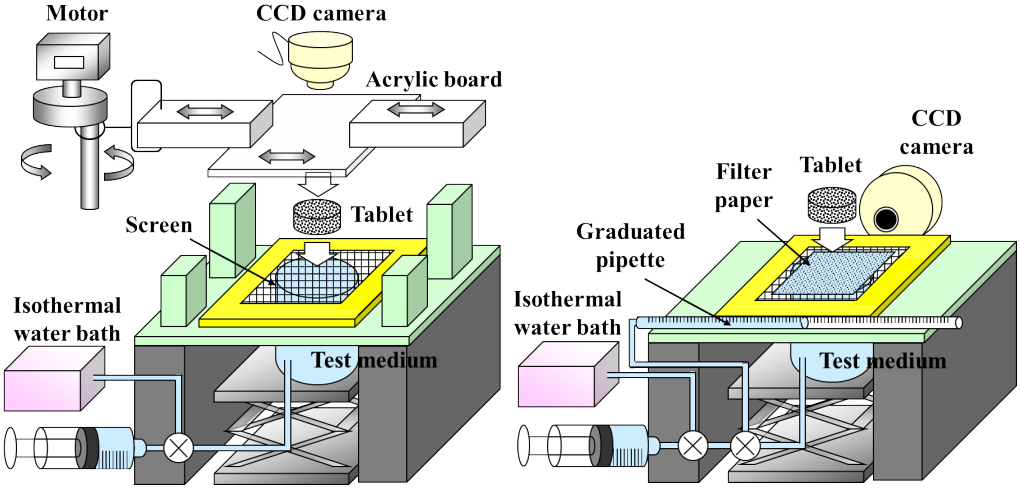


図1　OSDrC錠とPM錠の断面図（文献2）より一部改変）

3. 口腔内速崩壊錠の崩壊特性評価装置の開発

上記のOD錠研究に際して，崩壊時間の測定方法が少し問題になっていた．局方の崩壊試験法では，試験液量が口腔内の唾液量に即していないため，局方崩壊時間は実際の口腔内での崩壊時間に対応していない可能性がある．当時，OD錠の崩壊時間測定に特化した装置が上市されていたが，かなり高額であった．そんな中，研究ミーティングの際に「崩壊試験機を作ったら？」と檀上先生のご提案があった．製造装置や評価装置を作製して研究することは，以前ではよく行われていたらしい．早速ホームセンターに行き，資材売り場で装置を構想しながら，アクリル板や金網などを購入した．買ってきた具材と研究室にあった器具を加工し，機械的ストレスを加えながら少量の水でOD錠を崩壊できるような装置を作製した．さらに，再現性の良いデータを取得するために装置の改良を重ね，最終的に図2aに示すような装置が完成した．この装置では，錠剤はメッシュより試験液を毛管現象により吸い上げ，このとき往復運動するアクリル板のおもりでせん断されて崩壊する．このときの様子をCCDカメラで撮影することで，錠剤の崩壊時間とともに崩壊過程を評価することができた．この崩壊時間は，OD錠用崩壊試



a) OD錠用崩壊試験装置（試作機）　b) 吸水膨潤試験装置

図2　試作したOD錠用崩壊試験装置と吸水膨潤試験装置の模式図（文献3）より引用）

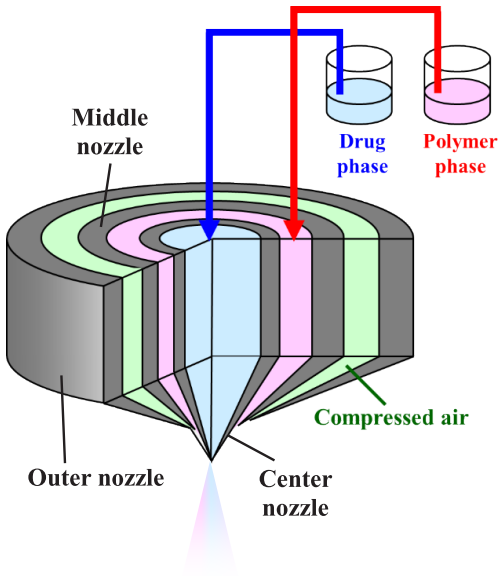


図 3　三流体ノズルの模式図（文献 4)より引用）

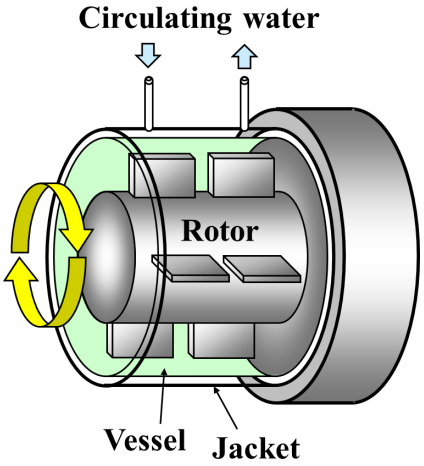


図 4　乾式複合化装置の模式図（文献 5)より一部改変）

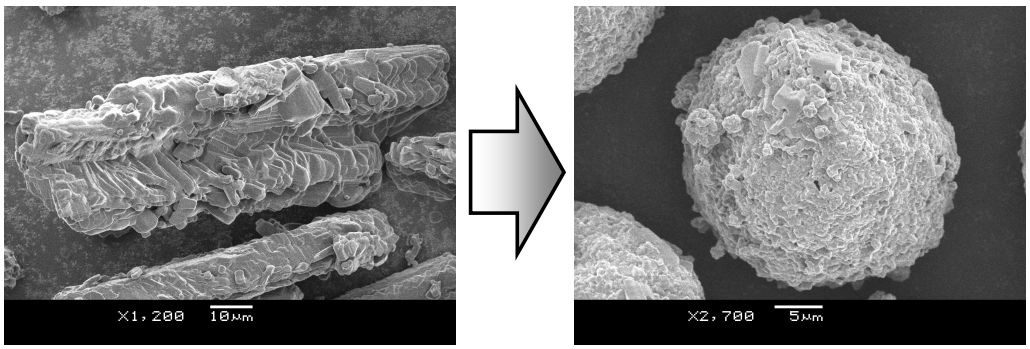
験機による崩壊時間や口腔内崩壊時間と相関しており，この装置の有用性を示すことができた[3]．しかし，OD 錠に特化した崩壊試験機はすでに上市されているため，作製した装置にしかできないような評価を行いたいと考え，図 2b に示すような改良型装置を作製した．この装置では，錠剤の吸水量を経時的に測定することができるため，錠剤の崩壊メカニズムの解析が可能になった．また CCD カメラを装置側面に配置することで，錠剤の膨潤挙動を撮影し，画像解析によって錠剤体積の経時的変化を測定できるようになった．この吸水挙動と膨潤挙動の同時測定により，OD 錠の崩壊特性を多角的に評価し，崩壊時間を決定する要因を明らかにすることができた[3]．

4. 微細な放出制御粒子の設計

コーティング粒子を含有する OD 錠の製剤設計において，コーティング粒子の製造は，高いハードルの 1 つである．口腔内での服用感の観点から，コーティング粒子の粒子径は 200 μm 以下とすることが望ましいため，OD 錠に適用可能なコーティング粒子を製造するための微粒子コーティング技術が必要になる．はじめて調製に成功した前述の苦味マスキング粒子は OD 錠に適用するには大きかったため，より小さなコーティング粒子を製することを検討した．当初，流動層造粒装置による微粒子コーティングを試みたが，装置の仕様や処方設計の面から粒子設計が容易ではなかったため，別の手法を検討した．

4.1　三流体ノズル式噴霧乾燥法によるマイクロカプセルの設計

三流体ノズルは同心円 3 重構造を有するスプレーノズルで，ミドルノズルより供給されるスプレー液をセンターノズルとアウターノズルより吐出される圧縮空気でミスト化する機構を有しており，通常の 2 流体ノズルよりも微細な液滴を製することができる．このノズルをマイクロカプセル化に転用することを考案した．すなわち，センターノズルから薬物スプレー液（内相）を，ミドルノズルから高分子スプレー液（外相）を，アウターノズルから圧縮空気を供給することで，高分子外相で薬物内相を包み込むようにミスト化できるのではないかと考えた（図 3）．しかし，ミスト径が大きくなるように調整したり，内相の粘度を上げたり，高分子の固形分濃度を上げたり，様々な操作条件や処方で検討したが，溶出試験を行っても即座に溶解するような粒子しか得られず，成功の兆しが見られなかった．研究を始めてから半年が経過したあるとき，これまで変えてこなかった高分子スプレー液の溶媒を変更した．作製した粒子の溶出試験を行ったところ，溶出試験液に浮遊して溶解しなかった．この粒子を詳細に評価すると，粒子表面上に高分子が優先的に分布することで薬物放出を抑制できたため，三流体ノズルで仮説通りの粒子を作製できることが示唆された．検討結果より，薬物と高分子の液相の溶媒が異なると，噴霧直後の液相の接触～ミスト化～乾燥の過程で拡散混合せず，2 相分離したまま乾燥されることで，マイクロカプセルになることが示唆された[4]．



テオフィリン原末結晶　　テオフィリン球形結晶

図5　乾式複合化装置によるテオフィリン結晶の球形化現象（文献5)に基づき作成）

4.2　乾式複合化装置による薬物球形結晶の設計と微粒子コーティング法の開発

乾式複合化装置では，粒子径の異なる2種類の粉体に機械的ストレスを加えることで，オーダードミクスチャを製することができる（図4）ため，溶媒を使用しない乾式コーティングが可能である．乾式コーティング法は，流動層装置などを用いた湿式コーティング法よりも，処理時間が非常に短いことや微粒子コーティングに適しているという利点を有する．当時，研究室に乾式複合化装置が導入されたこともあって，この装置を使って放出制御粒子を作製しようと考えたが，大きな問題があった．それは核粒子に何を用いるかである．通常，コーティングを行う場合には，糖類や結晶セルロースなどから成る球形粒子を芯物質として用いるが，当時市販されていた核粒子は，粒子径100 μmのものが最も小さかった．乾式コーティングでは，シングルミクロン～数十ミクロンサイズの粒子をコーティング可能であるため，粒子径100 μmの核粒子を用いては，乾式コーティングの利点を発揮できない．適当な核粒子を見つけられなかったが，あまり考えすぎても研究が始められないため，とりあえずテオフィリン結晶と高分子粉末をいくつかの条件で乾式複合化処理した．コーティングは不十分であったが，複合粒子が全体的に球形状になる傾向が確認できた．そこで，テオフィリン結晶のみを乾式複合化装置で機械的に処理したところ，棒状結晶が球形結晶に変化する現象を発見した（図5）．これは結合剤や溶媒などを使用せず薬物単身の球形粒子を作製できる新しいプロセス[5)]であり，機械的球形化法と命名した．これによって，粒子径20～50 μmの薬物球形粒子を製することが可能になったため，乾式コーティングで使用する核粒子の問題を解決することができた．一方で，乾式コーティングでは放出制御ポリマーとして展延性に優れるワックス類が典型的に使用されていたが，ワックス類ではpH依存的な放出制御パターンの構築が困難であった．筆者は流動層コーティングのときにアクリル酸高分子水分散液を使用していた経験から，汎用性の高いアクリル酸高分子を乾式コーティングで使いたいと考えていた．製剤学研究室では，以前より噴霧凍結乾燥（SFD）法により多孔質な球形粒子を設計する研究を行っていたため，SFD法によりアクリル酸高分子水分散液を粉末化し，これをコーティング剤として用いた．SFD法により得られた粒子は粒子密度が低いため，乾式複合化処理によって容易に微細化され，薬物球形粒子を効率的に被覆できることを明らかにした．これを加湿加温条件で成膜処理することで，薬物の放出制御を達成することができた[5)]．

5. お　わ　り　に

以上のように，大学院の5年間では，かなり自由に様々な研究を行わせていただいた．この中で，医薬品を進化させることができる製剤研究の面白さを体感し，その魅力にすっかり惹かれてしまった．現在では，教員という立場に変わり，大学院生のときのように研究を行うことが難しくなったが，これまでの経験は，現在の研究遂行や学生指導に大いに役立っているように思う．粒子設計や固形製剤化を主な研究テーマとする研究室が少なくなっている現状ではあるが，筆者も微力ながら製剤分野および製薬産業の発展に貢献できるように，本稿のタイトルにあるように新しい粒子設計・製剤化技術の開発を目指して，研究により一層取り組んでいく所存である．

最後に本研究の遂行に当たり，長い目でご指導・ご鞭撻いただきました名城大学 檀上和美名誉教授ならびに，的確なご指導・ご助言をいただきました名城大学薬学部 丹羽敏幸教授に心より感謝申し上げます．また研究にご協力いただきました製剤学研究室の卒業生ならびに学部学生の皆さまに御礼申し上げます．

引 用 文 献

1) Y. Ozeki, Y. Watanabe, S. Inoue, K. Danjo, Evaluation of the compression characteristics and physical properties of the newly invented one-step dry-coated tablets, *Int. J. Pharm*., **267**, 69–78 (2003).
2) K. Kondo, T. Niwa, Y. Ozeki, M. Ando, K. Danjo, Preparation and evaluation of orally rapidly disintegrating tablets containing taste-masked particles using one-step dry-coated tablets technology, *Chem. Pharm. Bull*., **59** (10), 1214–1220 (2011).
3) K. Kondo, T. Niwa, K. Danjo, Evaluation of disintegration properties of orally rapidly disintegrating tablets using a novel disintegration tester, *Chem. Pharm. Bull*., **60** (10), 1240–1248 (2012).
4) K. Kondo, T. Niwa, K. Danjo, Preparation of sustained-release coated particles by novel microencapsulation method using three-fluid nozzle spray drying technique, *Eur. J. Pharm. Sci*., **51**, 11–19 (2014).
5) K. Kondo, N. Ito, T. Niwa, K. Danjo, Design of sustained release fine particles using two-step mechanical powder processing: particle shape modification of drug crystals and dry particle coating with polymer nanoparticle agglomerate, *Int. J. Pharm*., **453** (2), 523–532 (2013).