

学位論文内容の要旨

球状微粒子シリカを利用した新規固体分散体制剤調製技術の開発

永根 健太郎

製剤学研究室

【目的】

昨今の製薬業界において開発候補としてヒットする化合物の多くが難水溶性薬物となっている¹。このため、薬物の溶解性向上を企図した様々な手法が開発されてきた。その中で、薬物を高分子などに分子レベルで分散させた固体分散体は、薬物本来の結晶構造を崩して無秩序な分子状態の非晶質とすることで、その溶解性改善を志向した製剤である²。ところが、多くの固体分散体の製法は、特殊な設備を必要とし、時として大掛かりな設備投資が発生するため、応用できる企業は非常に限定される。そこで、本研究では、より一般的な装置で、また、複雑なプロセス制御が不要な方法で、固体分散体制剤を調製可能なプロセスの確立を目的とした。すなわち、経口固形剤の造粒、乾燥、もしくは、コーティング工程に汎用されている流動層装置の層内で球状の微粒子シリカ

(microbeads silicate: MBS) を流動させ、そこに一定条件で薬物溶液を噴霧することにより、非晶質として薬物が担持された固体分散体制剤の調製を試みた (Figure 1)。

流動層装置でのスプレー方法は、下方からのスプレー [ワースター型流動層コーティング装置； Figure 2 (A)] の他、上方からのスプレー [Figure 2 (B)]、および、下部円盤を回転させながらの側方からのスプレー [Figure 2 (C)] に大分される。そこで、各スプレー方法 (ワースター、上方、および、側方) において、薬物の非晶質での担持の可否について検討した。

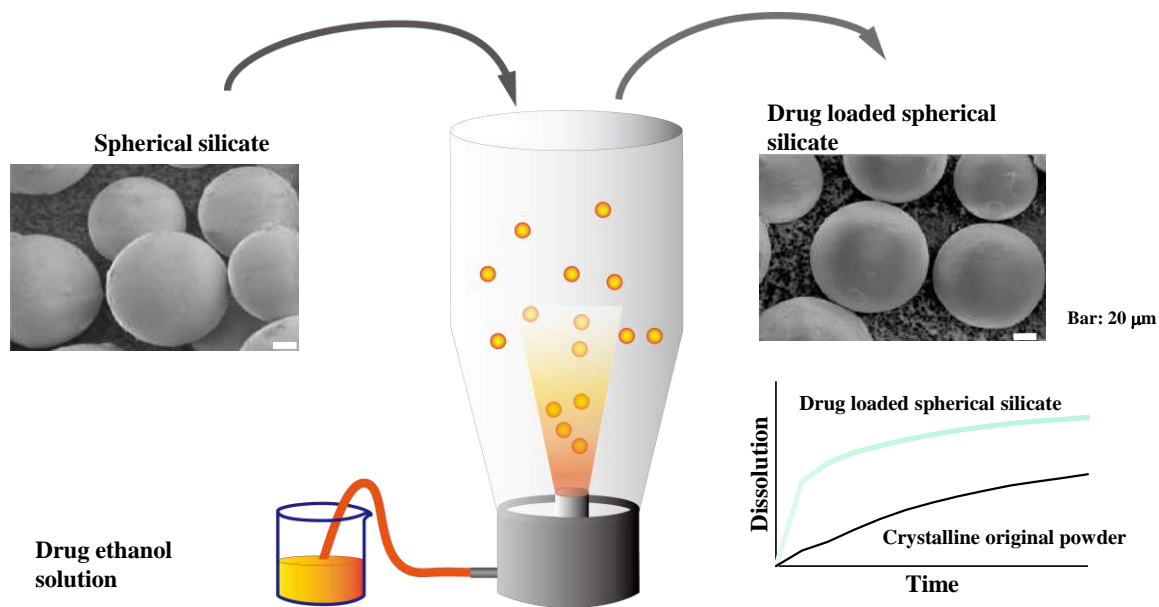


Figure 1 Schematic diagram of the proposed method

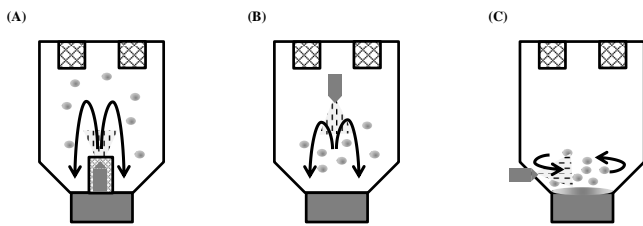


Figure 2 Schematic diagram of coating applications for fluidized bed granulator

なお、MBSと薬物のみで調製した製剤では、薬物が非晶質として担持されたとしても、溶出試験時に過飽和状態を経て再結晶化してしまい、高濃度溶解状態が短時間しか維持されない場合も考えられる。そのため、薬物のみをMBSに担持させる方法以外にも、薬物と高分子を共にMBSに担持し、溶出試験時において過飽和状態の維持を目指した (Figure 3)。

【方法】

ワースター型流動層コーティング装置 (マルチプレックス MP-01、株式会社パウレック) 内で流動させた 200 g の MBS に、40 g のイブプロフェン

(IBU) を 800 g の無水エタノールに溶解させて噴霧した。全量の薬物溶液を噴霧後、顆粒を回収し、40°C で 12 時間以上真空乾燥することにより、MBS に IBU が担持された固体分散体制剤 (MB-IBU20) を得た。

同様にして 200 g の MBS に、20 g のインドメタシン (IMC)、10g のフェニトイン (PNT)、もしくは、20 g のニフェジピン (NP) を、800 g の無水エタノールに溶解して噴霧し、真空乾燥することで MBS に IMC、PNT、もしくは NP が担持された固体分散体制剤を得た。

また、他のスプレー方法 (上方、もしくは側方) においても同様に IBU が非晶質として MBS に担持が可能か、検証した。

さらに、20 g の NP と 20 g のポリビニルピロリドン / ビニルアセテート共重合体 (PVP/VA) を 800 g の無水エタノールに溶解した後に、ワースター型流動層コーティング装置内で流動させた 200 g の MBS に噴霧し、40°C で 12 時間以上真空乾燥することで、高分子と薬物が MBS 上に担持された MB-NP10VA10 を得た。

結晶状態は、示差走査熱量測定 (DSC, DSC-6200, セイコーインスツル株式会社) 及び粉末 X 線回折法 (XRD, RINT 2000, 株式会社リガク) により確

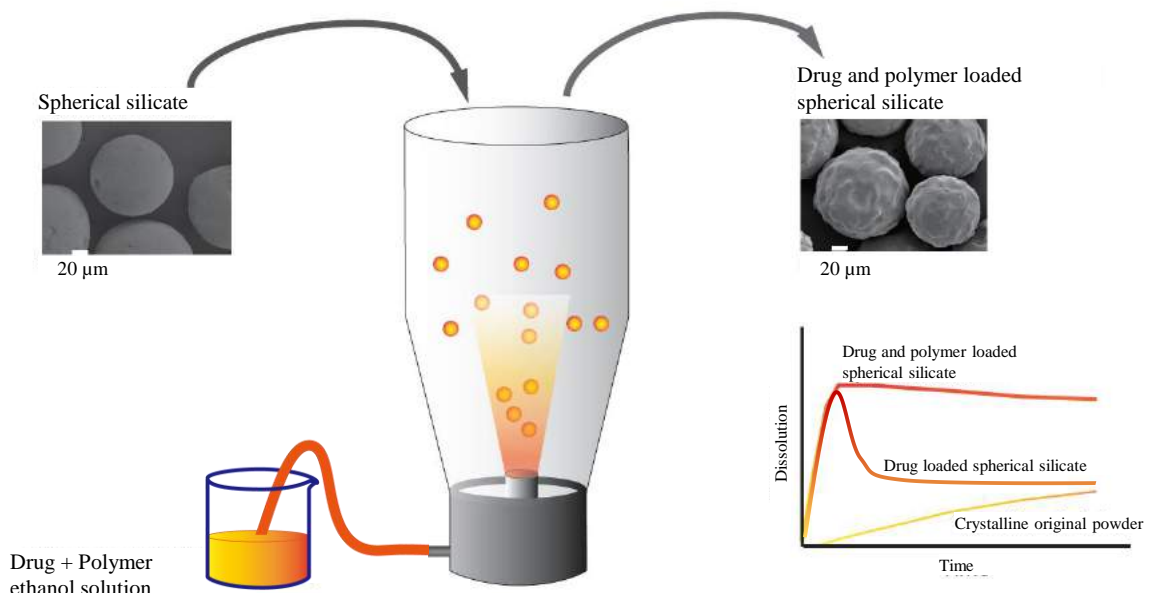


Figure 3 Schematic diagram of the proposed method

認した。DSCでは、約10 mgの検体を5°C/minの昇温速度で、また、粉末XRDでは、管電圧を40 kV、管電流を200 mAとし、 $5^{\circ} < 2\theta < 40^{\circ}$ の範囲を1°/minの速度で、それぞれ評価した。また、溶出試験を日本薬局方 溶出試験法 第2法（パドル法）に準じて実施した。なお、溶出試験液には、IBUには水を、IMC、PNT、NPにはリン酸緩衝溶液（pH 6.8）を37°Cに温めて使用した。

【結果】

100 mg の MBS あたり、20 mg の IBU が担持された MB-IBU20 からの IBU の溶出を評価したとこ

ろ、結晶 IBU 原末と比較して、極めて速い溶出を示した [Figure 4 (A)]。DSC、および、粉末 XRD にて評価したところ、MB-IBU20 での結晶由来のピークは、いずれにおいても観察されず、非晶質状態で担持されていることが明らかになった [Figure 4 (B) or (C)]。また、IBU 以外にも、IMC、PNT、NP を MBS に担持させた場合において、Figure 5 に示すように、結晶原末や物理混合物と比較し、顕著な溶出性の改善が見られた。

なお、MBS への IBU の非晶質状態での担持は、上方や、側方からのスプレー方式を用いたいずれの場合にも可能であり、汎用性の高い手法である

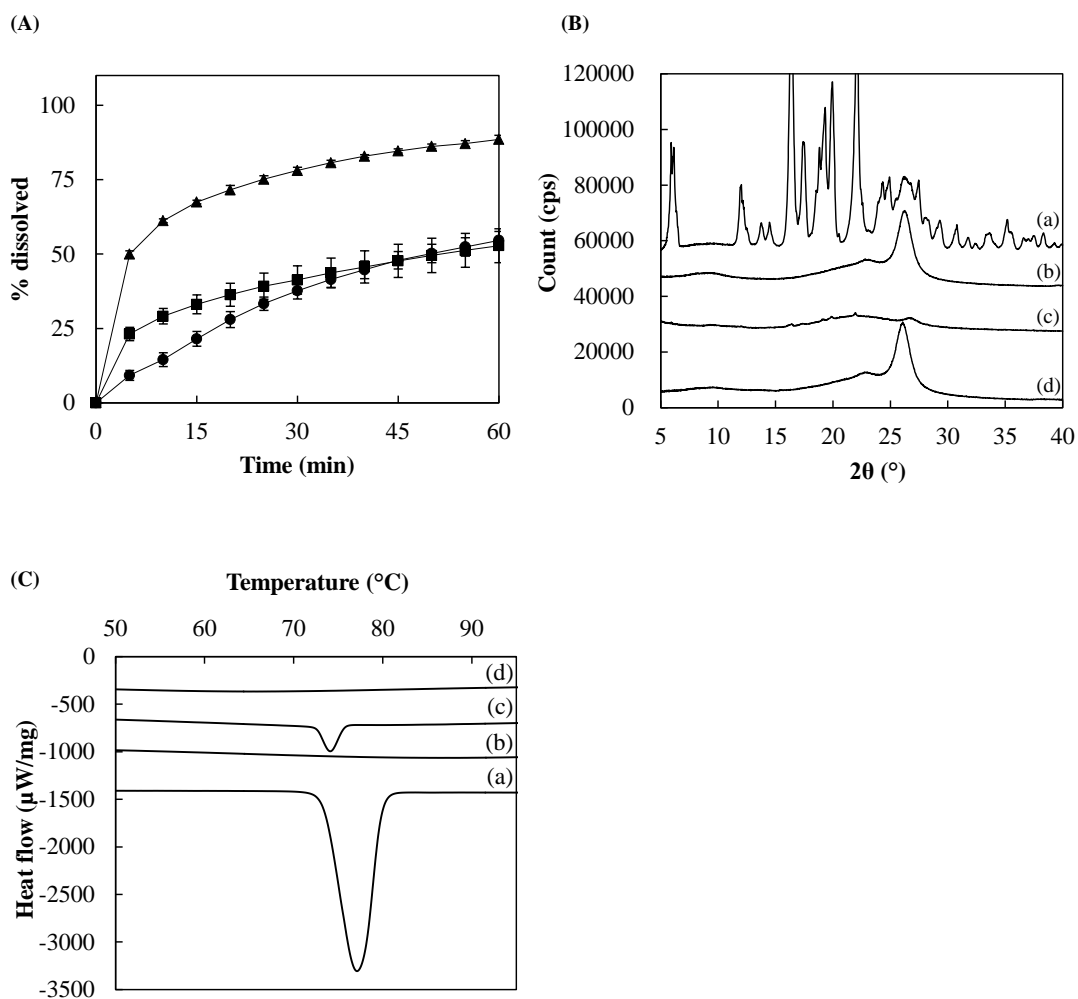


Figure 4 (A) Dissolution profiles of intact crystalline IBU (●), MB-IBU20 (▲), and IBU physically mixed with MBS (■), (B) powder XRD and (C) DSC patterns of (a) intact crystalline IBU, (b) MBS, (c) IBU physically mixed with MBS, and (d) MB-IBU20

ことが確認された。

さらに、過飽和状態のNP水溶液中において、溶出試験液中で、PVP/VA、HPC-SSL、PVP、および、Eudragit L100-55を添加した系のうち、PVP/VAが最もNPの析出抑制能が高かった。また、FT-IRの結果より、PVP/VAとPVPは他の2つの高分子と比べて、NPとより強固な分子間相互作用を形成することが分かった。そこで、PVP/VAをNPと共にMBSに担持させることを試みたところ、NPが非晶質となっていることが確認された。

Figure 6には、リン酸緩衝溶液 (pH 6.8) 中における、MB-NP10VA10からのNPの溶出プロファイルを示した。MB-NP10VA10はその物理混合物と比較して、約2倍の見かけの溶解度を示し、この過飽和状態を長時間維持していた。また、本法により調製された製剤は、一般的な製法である噴霧乾燥により調製された固体分散体制剤と同等の溶解度向上を達成でき、初期の溶出速度が優れていた。

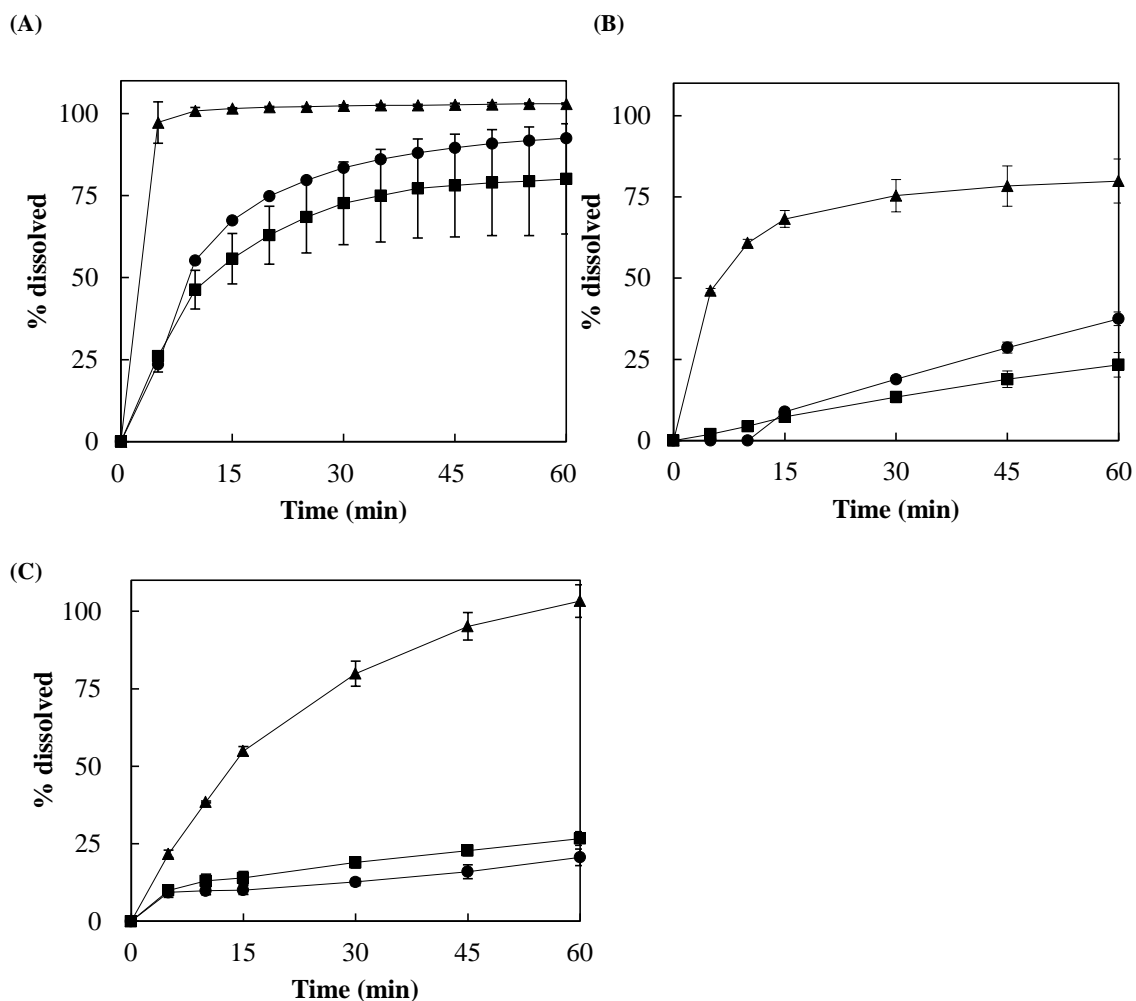


Figure 5 Dissolution profiles of intact crystalline drug (●), drug loaded on MBS (▲), and drug physically mixed with MBS (■), wherein the drug is (A) IMC, (B) PNT, or (C) NP.

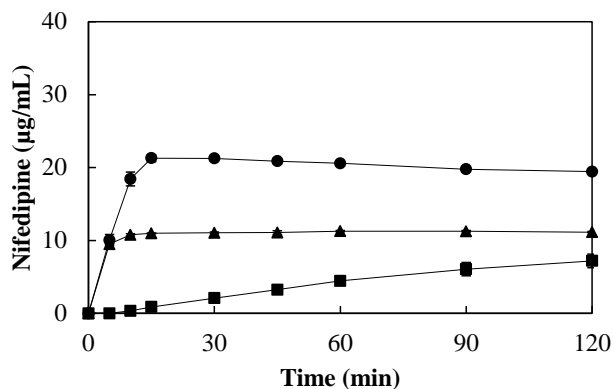


Figure 6 Dissolution profiles of MB-NP10VA10 (●), its physical mixture (▲), and crystalline NP (■).

【考察】

ワースター型流動層コーティング装置を用いることで、IBUをはじめ、種々の薬物を非晶質状態でMBSに担持させることができ、物理混合粉体や結晶原薬単体と比較して顕著に溶出性が改善された製剤を得ることができた。薬物は非晶質となることで、より少ないエネルギーで分子状態となることが可能で、水中への溶解が容易となる。また、シリカ自身の高い導水能力によって、溶出試験液中で、よりIBUが水に濡れやすくなっていることも一因と考えられる。これらの複合的要因から、種々の薬物の溶解性が劇的に向上したと思われる。

MBSは無数の細孔からなる多孔性の材料で、—Si—O—Si— で表される基本骨格にシラノール（—Si—OH）が存在し、プロトン供与体と受容体の、いずれとも相互作用が可能である。そのため、塩基性化合物を含む、IBU以外の薬物に対しても、非晶質状態で安定化することが可能であることが示唆された。

また、PVP/VAとPVPはピロリドン基を有しており、PVP/VAはさらにアセテート基を有しているが、それらは共にカルボニル基を有しており（—N—CO—Rもしくは—O—CO—R）、プロトン供与体として作用するアミノ基を有するNPとの間で分子間水素結合が形成されることで、NPの非晶質状態の安定化に大きく寄与したと思われる。

MB-NP10VA10の溶出試験を行ったところ、結晶NP原末、および、物理混合物と比較して、極めて高い見かけの溶解度を示すとともに、短時間で過飽和状態を形成した。さらに、この過飽和状態を長時間維持することも可能であった。

MB-NP10VA10は、約100 µmほどの粒子径であり、溶出試験機内で容易に分散できる。さらに、PVP/VAの添加によって製剤が濡れやすくなっていることも、初期における高い溶出速度を示す要因であると考えられる。

この結果より、MB-NP10VA10は、結晶NP原末と比較し、バイオアベイラビリティを向上させることができることが強く示唆された。また、MB-NP10VA10は球形状を維持しており、優れた流動性と単分散の粒度分布を有していた。

以上の、MBSを担持核粒子として用いた固体分散体制剤化技術は、従来の製法では見られないシンプルかつ頑健性の高い製法であり、今後の難水溶性薬物の開発の一助となるものと期待される。

【参考文献】

1. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2012**, *64*, 4-17.
2. Vasconcelos, T.; Sarmiento, B.; Costa, P., Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug discovery today* **2007**, *12* (23-24), 1068-75.