

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590047

研究課題名(和文) 噴霧凝固造粒法による新規機能性剤形の製剤設計

研究課題名(英文) Formulation of novel functional dosage forms by spray congealing method.

研究代表者

板井 茂 (Itai, Shigeru)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：80453059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：噴霧凝固造粒法を用いて、胃溶性高分子と低融点物質を使用した苦味マスキング技術、腸溶性高分子と低融点物質を使用した大腸デリバリー技術、粒子径の異なる糖を分散させたマイクロポアによる放出制御技術を確立した。さらに重回帰分析による処方最適化を実施し、最適化処方につき噴霧凝固造粒法により球形マトリックを製造した結果、いずれの製剤においても目的とする放出挙動を示し、予測値と理論値は良く一致した。

研究成果の概要(英文)：By using spray congealing method, a taste masking technology with gastro-dissolvable polymer and low-melting-point material, a colon delivery system employing enteric polymer and low-melting-point material and a controlled release technology forming micropores dispersing sugars with various particle sizes were established. Furthermore, the optimization of formulation was carried out for each technology by applying multiple linear regression analysis. The spherical matrixes with optimum formula were manufactured by spray congealing method. As a result, each preparation exhibited intended release performance and both predictive and experimental data coincided with each other.

研究分野：医薬薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：噴霧凝固造粒 放出制御 苦味マスキング 大腸デリバリー 放出制御

## 1. 研究開始当初の背景

薬物の放出制御技術は膜制御型、マトリックス型およびその複合型に分類される。膜制御は主に錠剤や顆粒に pH 溶解依存性や半透膜性を有する機能性高分子を被膜する技術であり、コーティング技術の革新により、現在では 100 ミクロン以下の微粒子コーティングも可能になっている。マトリックスは高分子中に薬物を溶解あるいは分散させたものであり、マトリックス基剤からの薬物の拡散やマトリックス基剤そのものの浸食により放出が制御される。また、親水性高分子をマトリックスに含有することにより、難溶性薬物の溶解性向上も可能となる。一方、この放出制御技術を製剤に適用した場合、製剤の消化管移動速度は、製剤の大きさ、形、比重、付着性などによって変化する。そのため、消化管内でその形状を維持したまま、薬物を放出するシングルユニット製剤(錠剤等)は消化管の pH や胃内滞留時間の個人差により、吸収の再現性に影響を及ぼすことが知られている。すなわち、粒子ごとに放出制御を施したマルチユニット製剤が製剤の消化管内の移動を考慮した場合、望まれている。ところでマルチユニット製剤をコーティング制御する際、粒子径が小さくなればなる程、長時間のコーティング処理が必要になる。仮に 100 ミクロンの球形粒子に 10 ミクロンの厚さのコーティングをする場合、約 48 時間(仕込み量 200kg、スプレー速度 500g/min、コーティング液濃度 10(W/V)%として計算)のコーティング時間が必要になり、このことが、微粒子コーティングの実用化を妨げている。この欠点を補う技術として溶融した高分子基剤中に薬物を分散させ、それを押し出し造粒してマトリックスを製する溶融造粒法があるが、この方法ではミクロンサイズの放出制御粒子を得ることができない。この解決策として我々は機能

性(胃溶性)高分子と低融点物質の加熱溶融混合物に主薬を分散させ、アトマイザーにより液滴を形成させ、それを冷却凝固させる手法を医薬品関係では、世界で初めて開発した(Chem. Pharm. Bull.,47(2), 220(1999), Chem. Pharm. Bull., 50(2), 147(2002), Chem. Pharm. Bull., 50(11), 1430(2002), Chem. Pharm. Bull., 51(11), 1223(2003)). 本法は噴霧凝固造粒法(Spray Congealing Method)と呼ばれ、著しい苦味を有する抗生物質である Clarythromycin(CAM)の小児用製剤(ドライシロップ)の苦味マスキングに応用された。CAM マトリックスは口腔内の中性溶液中では溶解せず、胃内の低 pH 領域で瞬時に溶解するよう設計された直径約 80 ミクロンの球形粒子で噴霧凝固造粒法を医薬品に応用した世界で初めての例であった。以降、本噴霧凝固造粒法においては新たな研究開発がなされていない。その主な理由として本マトリックスの製造には市販のスプレードライ装置を改造する必要があるが、このことが普及を妨げていた。我々はその解決策として、単位表面積あたりのマトリックスからの放出速度の測定より任意の粒子径マトリックスの放出速度を予測する手法を考案した。これと、実験計画法による適処方及び製造条件の決定を組み合わせることにより、胃溶性高分子を利用した苦味マスキングに留まらず、腸溶性高分子を配合した大腸デリバリーシステム、糖類と徐放性高分子を利用したマイクロポアーによる新しい放出制御技術の獲得を目指し、本研究を企図するに至った。

## 2. 研究の目的

噴霧凝固造粒法は、放出制御能を有する 100  $\mu\text{m}$  以下の粒子(マトリックス)を造粒する可能性を有する技術であるが、今までの、製剤開発において、実用化に成功した例は、殆どない。本研究においては、本造

粒法の用途開発を主眼に置き、その実用化と新規機能性製剤の開発を企図するものである。噴霧凝固造粒技術は溶媒を利用しない造粒技術であり、環境面に配慮がなされた製造技術である。また溶融液中に薬物を分散させるため、通常の固形製剤で問題となる環境温度や湿度の影響を殆ど受けず、粒子径制御やスケールアップが比較的容易であることが考えられる。さらに一次粒子の大きさが100ミクロン以下であるにも関わらず、他の技術では不可能な精密な薬物の放出制御が可能となる。

### 3. 研究の方法

本研究においては胃溶性高分子と低融物質を使用した苦味マスキング技術、腸溶性高分子と低融点物質を使用した大腸デリバリー技術、粒子径の異なる糖を分散させたマイクロポアーによる放出制御技術の確立を試み、既に報告されている放出制御技術との差別化を図りたい。噴霧凝固技術の唯一の成功例であるクラリスロマイシンは37における分子型の溶解度が $5.2 \mu\text{g/mL}$ と比較的低かったが今回はpH非依存性の溶解度が約4,000倍の $20\text{mg/mL}$ であるアセトアミノフェン(APAP)をモデル薬物として利用し、放出制御能を明確に評価する。装置としてはスプレードライヤー中に薬物溶融混合物を流し込み、装着したアトマイザーで液滴を発生させ、それを冷却することによりマトリックスを得る。なお、処方検討においては溶融混合物の円形ディスクを作成し、静止円盤法により単位表面積あたりの放出速度定数(k)を求めることにより任意の粒子径の放出速度を予測する。kの最適値は高分子とAPAPの比率を変動因子とし2因子実験計画法により決定する。静止円盤法によって推定された最適処方でも実際、噴霧凝固造粒によりマトリックスを作成し、放出制御が推定値と一致するか確認する。なお、放出制御の目標値は下記の

通りである。

**苦味マスキング**：pH6.5で1時間後の放出量が $25 \mu\text{g/mL}$ 以下、pH4.0で30分後の放出量が $17 \mu\text{g/mL}$ 以下で粒子径 $100 \mu\text{m}$ のマトリックス製剤。

**大腸デリバリー**：pH1.2で1時間後の放出率が5%以下、pH6.8で4時間後の放出率が10%以下、pH7.5で8時間後の放出率が80%以上でアセトアミノフェン200mgを含有する粒子径 $100 \mu\text{m}$ のマトリックス製剤。

**マイクロポアー**：マトリックス表面のマイクロポアーのサイズおよび数を変化させ放出を制御。

### 4. 研究成果

#### 1)胃溶性高分子/不溶性高分子と低融点物質を使用した苦味マスキング技術の開発

静止円盤法を用い、ワックスマトリックス一定表面積からの薬物溶出を評価し、実験計画法、応答局面法により、目標とする溶出挙動を満たす処方の最適化を行った。実験計画法は胃溶性高分子であるアミノアルキルコポリマーE (AMC)E とエチルセルロース(EC)の配合比率を2因子とする $3^2$ 型完全実施要因計画を用いた。なお、APAPの溶解度はCAMに比べ300倍近く高いため、CAMと同様の当初の放出制御の目標値は不可能であることが判明した。そこで目標とする溶出挙動は、pH4.0において、30分以内で80%以上のAPAP溶出を示し、且つ、pH6.5において、苦味閾値濃度( $35 \mu\text{g/mL}$ )以下にAPAP溶出を10分間抑えることとし、Hixson-crowellの立方根則とNernst式の理論に基づき、静止円盤法における溶出速度に換算した。溶出試験結果から、ECとAMCEという二つの高分子を組み合わせたワックスマトリックスシステムはAMCEのみのシステムに比べ、より顕著にpH依存性を発揮し、pH4.0で速い溶出を保つだけでなく、pH6.5での溶出を抑えることが可能であった。さらに、重回帰分析を基に

算出された最適処方、GM : APAP : AMCE : EC = 53 : 30 : 7 : 10 であることが明らかとなった。次に、最適処方におけるマイクロスフェアの粒子特性、また溶出特性について評価した。噴霧凝固造粒の装置には回転円盤のみを使用し、これに溶融分散液を滴下し、噴霧した液滴を空気中で凝固させる簡易的な方法を用い、ワックスマトリックス粒子の調製を行った。このような方法で調製した最適処方のマイクロスフェアは、非常に滑らか球形粒子となり、pH 依存の溶出挙動を示した。pH4.0 においては 30 分で 100%の薬物溶出を示し、pH6.5 においては、シグモイド型の溶出曲線を示し、10 分後の薬物放出が苦味閾値濃度以下であった。この溶出挙動は、処方設計の妥当性を示すと共に、目標とする苦味マスキングに適した溶出挙動を実現させる結果であった。

## 2) 消化性大腸炎治療を目的としたワックスマトリックス製剤の設計と評価

ワックスマトリックス製剤は、溶媒を使用せずに調製することができ、製造工程や環境面で多くの利点を有する。また、徐放性且つ腸溶性の機能を持った製剤構造は、近位のみでなく遠位大腸への薬物送達が期待される。本研究では、噴霧凝固造粒法により、徐放性と pH 依存性を組み合わせたワックスマトリックス粒子の調製とその処方の最適化を目的とした。主薬として消化性大腸炎治療の治療剤である 5-アミノサルチル酸(5-ASA)を用い、ワックスとしてトリグリセリンフルベフェネート(TR-FB)とトリグリセリンハーブフェネート(TR-HB)を選択した。その結果、より疎水性が高いTR-FBを用いて調製したワックスマトリックス粒子では薬物溶出試験開始 1440 min 後でも、50%程度しか薬物を放出しなかったことから、本製剤のコンセプトに不向きであると判断し

た。そこで、ベヘニル基の半分が水酸基に置換された TR-HB により同様の試験を行ったところ、1440min 以内で 100%の放出を示した。したがって、本製剤においては TR-HB をワックスとして選定した。次に、大腸内を想定した pH7.0 で溶解するメタクリル酸コポリマー S-100(S-100)の添加がワックスマトリックス粒子からの薬物の放出挙動に及ぼす影響について検討した。TR-HB に S-100 を添加することで、pH7.4 の条件下において高い薬物放出速度を示した。また、各原料の粉碎、非粉碎の条件の違いが薬物放出挙動に及ぼす影響について検討したところ、両方を粉碎した処方では、高い pH 感受性を示すことが明らかとなった。実験計画法に基づいて処方設計を行い、目標とする溶出挙動を満たす処方の最適化を行った。実験計画法は 5-ASA、TR-HB、S-100 の配合比率を 3 因子とする端点計画を用いた。溶出試験結果を重回帰分析し、求めた多項式を基に、統計解析ソフト JMP により、胃と小腸での薬物放出の合算( $Y_1$ )、大腸内薬物放出率( $Y_2$ )、薬物配合比 (5-ASA ratio)を満足度スコア化し、それぞれ均等な重みをかけ、満足度より処方を最適化した結果、コンセプトを満たす処方の最適化に成功した。

## 3) 細孔形成剤イソマルトを用いたワックスマトリックス製剤の設計と評価

細孔形成材とは、ワックスマトリックス表面に細孔を形成させ、ワックスマトリックス製剤からの薬物溶出を促進させる添加剤である。我々は 2 種類の糖アルコールの混合物であるガレン IQ(以下イソマルト)に注目し、その細孔形成剤としての有用性について検討した。イソマルトの溶解度、粒子径および添加濃度が、ワックスマトリックス粒子からの薬物溶出挙動や、薬物溶出後

の粒子表面構造に及ぼす影響について検討した結果、イソマルトの添加濃度を増加することで薬物溶出は増加し、実際に粒子表面に大きな細孔が形成されることを明らかにした。次にイソマルトの物性が、ワックスマトリックス粒子の3次元内部構造や細孔形成のメカニズムにどのような影響を及ぼしているのかを明らかにするため、放射光X線CTを利用し薬物放出前後の内部観察を実施した。その結果、イソマルトの添加濃度を増加させることにより、充密な粒子が得られ、溶出時間依存的に空隙率が増加した。またその傾向はイソマルトの添加濃度を増加させることにより顕著となった。さらにイソマルトの粒子径を減少させると薬物溶出は増加するにもかかわらず、空隙率は低い値を示した。これらの基礎的知見をもとに現在、苦味マスキング、大腸デリバリーと同様な手法を用い、処方最適化を検討している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

- 1) Investigation of internal structure of fine granules by microtomography using synchrotron X-ray radiation, Noguchi, S., Kajihara, R., Iwao, Y., Fujinami, Y., Suzuki, Y., Terada, Y., Uesugi, K., Miura, K., Itai, S., Int. J. Pharm., 445 (2013) 93-98.
- 2) Determination of useful ranges of mixing conditions for glycerin fatty acid ester by multiple regression analysis, Uchimoto, T., Iwao, Y., Hattori, H., Noguchi, S., Itai, S., Chem. Pharm. Bull. 61 (11) (2013), 1143-1148.
- 3) A novel mathematical model considering change of diffusion coefficient for predicting dissolution behavior of acetaminophen from wax matrix dosage form, Nitanaï, Y., Agata, Y., Iwao, Y., Itai, S., Int. J. Pharm., 428 (2012): 82-90.

- 4) Preparation and evaluation of granules with pH-dependent release by melt granulation, Shiino, K., Iwao, Y., Fujinami, Y., Itai, S., Int. J. Pharm., 431 (2012): 70-77.
- 5) Application of principal component analysis enables to effectively find important physical variables for optimization of fluid bed granulator conditions, Otsuka, T., Iwao, Y., Miyagishima, A., Itai, S., Int. J. Pharm., 409 (2011):81-88.
- 6) A theoretical approach to evaluate the release rate of acetaminophen from erosive wax matrix dosage forms, Agata, Y., Iwao, Y., Shiino, K., Miyagishima, A., Itai, S., Int. J. Pharm., 414 (2011):63-68.

[学会発表](計 17 件)

- 1) 園部英史、岩尾康範、野口修治、板井茂 潰瘍性大腸炎治療を目的とした、ワックスマトリックス製剤の設計と評価 日本薬学会第134年会(熊本)講演要旨集, p.185, 2014年3月30日
- 2) 山田恭平、岩尾康範、野口修治、板井茂 新規 chitosan 誘導体コーティング液を用いた薬物の大腸への特異的送達 第30回製剤と粒子設計シンポジウム(岐阜)講演要旨集, p.158, 2013年10月18日.
- 3) 山田恭平、岩尾康範、野口修治、板井茂 新規キトサン誘導体/ラウレート塩の大腸デリバリーコーティング基剤としての応用 製剤機械技術学会 第23回大会(東京)プログラム集, p.221, 2013年10月10日.
- 4) 梶原隆介、野口修治、岩尾康範、鈴木芳生、寺田靖子、上杉健太郎、板井茂 放射光X線CT法を用いた薬物含有微小球形粒子の構造解析 製剤機械技術学会 第23回大会(東京)プログラム集, p.221, 2013年10月10日.
- 5) Ryusuke Kajihara, Shuji Noguchi, Yasunori Iwao, Yoshio Suzuki, Yasuko Terada, Kentaro Uesugi and Shigeru Itai Investigation of the Internal Structure of Tablets by Microtomography Using Synchrotron X-ray Radiation The 10th International Symposium on Agglomeration (Kobe, Japan) Proceedings, P-24, 2013年9月3日.
- 6) Kyohei Yamada, Yasunori Iwao, Shuji

Noguchi, and Shigeru Itai Preparation and Evaluation of Chitosan-Based Coating Dispersions as Colon-Specific Drug Delivery System  
The 10th International Symposium on Agglomeration (Kobe, Japan) Proceedings, P-9, 2013年9月3日.

7) 岩尾康範、藤浪友加里、野口修治、板井茂 攪拌熔融造粒法を用いた低融点薬物含有粒子の調製と評価  
日本薬剤学会第28年会(名古屋)プログラム集, p.325, 2013年5月25日.

8) 山田恭平、岩尾康範、野口修治、板井茂 大腸デリバリーを目的とした新規chitosan 誘導体コーティング液の調製と評価  
日本薬剤学会第28年会(名古屋)プログラム集, p.229, 2013年5月23日.

9) 藤浪友加里、岩尾康範、野口修治、板井茂 多孔質賦形剤と用いた攪拌熔融造粒による低融点薬物含有粒子の調製  
日本薬学会第133年会(横浜)プログラム集, p.172, 2013年3月28日.

10) 内本武亮、梶原隆介、岩尾康範、野口修治、寺田靖子、鈴木芳生、三浦圭子、板井茂 賦形剤の粉碎処理と造粒条件が攪拌熔融造粒物の内部構造に及ぼす影響  
日本薬学会第133年会(横浜)プログラム集, p.171, 2013年3月28日.

11) 梶原隆介、野口修治、岩尾康範、鈴木芳生、寺田靖子、上杉健太郎、三浦圭子、板井茂 放射光 X 線 CT 法による薬物含有微小球形粒子の内部構造解析法の評価  
日本薬学会第133年会(横浜)プログラム集, p.91, 2013年3月28日.

12) 岩尾康範 加熱熔融造粒法を用いた新規製剤開発とその評価  
創剤カンファレンス静岡(静岡), 2012年12月14日(招待講演)

13) 園部英史、岩尾康範、野口修治、板井茂 大腸への薬物送達を目的とした噴霧凝固造粒法による新規ワックスマトリックス製剤の設計と評価  
第22回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会・平成24年度日本薬学会東海支部例会学術合同大会(岐阜)要旨集 p.108, 2012年11月18日.

14) 内本武亮、梶原隆介、岩尾康範、野口修治、寺田靖子、鈴木芳生、三浦圭子、板井茂 攪拌熔融造粒法の操作条件が造粒物の物性・内部構造に及ぼす影響—放射光 X 線 CT による非破壊的評価—

第29回製剤と粒子設計シンポジウム(愛知)要旨集 p.174-175, 2012年10月26日.

15) 板井茂、似内雄太、阿形泰義、岩尾康範、野口修治  
拡散理論を応用したワックスマトリックス製剤の物性評価に関する研究: 経時的内部構造変化を反映した解析  
日本薬剤学会第27年会(神戸)プログラム集, p.298, 2012年5月24日.

16) Shigeru Itai Taste masking by spray congealing technology  
Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2011 (Kuala Lumpur, Malaysia) 2011年12月11日(招待講演)

17) 石田武浩、岩尾康範、野口修治、板井茂 炎症性腸疾患治療を目的とした新規ワックスマトリックス製剤の設計と評価"  
第21回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会・平成23年度日本薬学会東海支部例会(愛知) 2011年11月23日.

〔図書〕(計 3 件)

1) 板井茂 製剤の種類と特性(経口投与する製剤&口腔内に適用する製剤)"  
図解製剤学(南山堂), 64-83(2013)

2) 野口修治, 岩尾康範, 板井茂 放射光 X 線コンピュータトモグラフィ法による薬物含有微粒子製剤の内部構造解析  
Pharm Tech Japan (じほう), 29, 2523-2527(2013)

3) 板井茂 医薬品製剤開発のための次世代微粒子コーティング技術(シーエムシー出版)(2012)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

板井 茂 (ITAI Shigeru )

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号: 80453059

(2) 研究分担者

岩尾 康範 (IWAO Yasunori )

静岡県立大学薬学部・助教

研究者番号: 30433022

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: