

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：33919
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2016
課題番号：26860028
研究課題名(和文) ドラッグデリバリー微粒子製剤開発の突破口となる医薬品薬物結晶の球形化技術の確立

研究課題名(英文) Establishment of mechanical spheronization technique of drug crystals for development of fine pharmaceutical products with controlled release characteristics

研究代表者
近藤 啓太(Keita, Kondo)
名城大学・薬学部・助教

研究者番号：90710913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、乾式複合化装置を用いた機械的処理による薬物結晶の球形化メカニズムを解明するとともに、薬物の力学的性質と球形化メカニズムの関係を検討した。粒子強度の強い薬物結晶は、機械的処理により部分的に破壊されて生じた大きな粒子に微粉末が取り込まれる被覆造粒によって球形粒子となった。一方、粒子強度の弱い薬物結晶は、機械的処理により完全に破壊されて生じた微粉末同士が凝集造粒することで球形粒子となった。付着凝集性の弱い薬物は、粒子の被覆あるいは凝集が起これず、球形化できなかった。そのため、機械的処理による球形化の成否は薬物の付着凝集性によって決定されると結論付けた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we elucidated spheronization mechanism of drug crystals through extremely-high shearing using a mechanical powder processor. In addition, we investigated the relationships between spheronization and mechanical properties of drug crystals. Strong crystals were mechanically spheronized by layering granulation of relatively large particles resulted from partial destruction of drug crystals. Meanwhile, weak crystals became spherical particles by agglomeration of fine powder generated through pulverization of drug crystals. Low-cohesive powder did not undergo layering granulation or powder agglomeration not to be spheronized. Therefore, we concluded that the success or failure of mechanical spheronization is determined by cohesiveness of drug powder.

研究分野：製剤学

キーワード：乾式複合化 球形化 医薬品薬物 粒子強度 付着凝集性 被覆造粒 凝集造粒

1. 研究開始当初の背景

球形粒子は対称形で転がりやすく流動性が高いため、医薬品製造における分級、混合、打錠、カプセル充填などの単位操作への適用性が高い。また粒子表面が滑らかで比表面積が小さいため、少量の被覆剤で表面改質やコーティングが可能であり、機能性の付与が容易である。そのため、薬物の放出速度、放出開始時間、放出部位などの厳密な制御が必要なドラッグデリバリー製剤を開発する上で、薬物から成る球形粒子は非常に有用な素材となりうる。しかし、医薬品薬物の多くは棒状、板状あるいは針状結晶であり、球形状ではない。そのため、薬物から成る球形粒子を製するには、押出球形化法や転動造粒法などによって大量の賦形剤や結合剤とともに薬物を造粒・球形化させる。最終製剤の小型化や服用量の減量のため、薬物含量をできるだけ高くすることが要求されるが、上記の手法で薬物高含量の球形粒子を製することは容易ではない。薬物結晶を直接球形化することで薬物単身の球形結晶を製する手法を確立できれば、これらの問題を根本的に解決することが可能になると考えられる。

薬物の球形結晶を製造可能な手法として、球形晶析法が広く知られている。この手法では、溶媒と薬物の相互作用を利用して薬物の晶析プロセスを制御することで、薬物球形結晶を製造できる。一方、環境負荷の軽減のため、有機溶媒の使用削減や生産工程の効率化が近年望まれており、これらを達成可能な製造技術の開発が推進されている。このような背景のもと、強力な攪拌機能を有する混合機（乾式複合化装置）を用いて、薬物結晶に機械的応力を加えることで、溶媒を使用しない乾式プロセスによって薬物単身の球形結晶を製することに成功した。

2. 研究の目的

乾式複合化装置を用いた機械的処理による薬物結晶の球形化は、テオフィリンで始めて確認したが、どのような要因によって薬物結晶の球形化が推進されるのか不明であった。そこで、テオフィリン以外の医薬品成分について機械的処理を検討し、球形化プロセスを明らかにした。さらに、薬物結晶の粒子強度や付着凝集性などの力学的性質が球形化プロセスにどのような影響を与えているのか調べた。これらの検討により、機械的処理による球形化メカニズムを解明し、薬物結晶の球形化がどのような要因によって推進されるのかを明らかにすることを本研究の主目的とした。

本研究の最終目標は、薬物結晶の性質を改質して機械的な球形化を促進する手法の確立することである。これにより、薬物の種類によらず球形結晶を製造可能な基盤技術の開発を目指していく。

3. 研究の方法

(1) 試料

乾式複合化処理に供する薬物結晶には、気管支拡張薬のテオフィリン (TPL)、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェン (AAP)、マクロライド系抗生物質のクラリスロマイシン (CAM)、抗酸化薬のアスコルビン酸 (ASC)、医薬品添加剤 (賦形剤) の乳糖一水和物 (LAC) を用いた。

(2) 薬物結晶の機械的球形化装置

本研究では、メカノフュージョンタイプの乾式複合化装置 (NOB-MINI, ホソカワミクロン) を用いた。本装置は、水冷ジャケットを備えたベッセルと8枚のブレードを有するローターから成り、ローターは最大 40 m/s の周速で回転することができる。ローターを高速回転させることで、ベッセル内に充填した粉体をベッセル壁とブレードの間隙 (クリアランス) を通過させて、強力なせん断圧縮力を与えることができる。

手順

薬物結晶をエアジェット式分級装置 (SAM-250, セイシン企業) で粒子径 45-90 μm に精密分級した。分級品の約 10 g をベッセルに仕込み、容器を水平方向に傾けて機械的処理を行った。ローター回転数を4分かけて徐々に7000 rpm まで上げた (予備運転) 後、ローター回転数7000 rpm で10分間処理した (本運転)。機械的処理の間は、ジャケット内に25°Cの水を循環させた。

(3) 走査型電子顕微鏡観察

サンプル粒子あるいは樹脂薄片をカーボン両面テープで真鍮台に固定し、蒸着装置 (JFC-1600, 日本電子) で白金コーティングを行った。白金蒸着した粒子を走査型電子顕微鏡 (SEM) (JSM-6060, 日本電子) で観察した (加速電圧: 4 kV, 作動距離: 10 mm)。樹脂薄片は以下の手順で調製した。サンプル粒子 (5.0 mg) を可視光硬化樹脂 (D-800, 日本電子) 1 mL に分散し、可視光源下で30分間静置して硬化させた。得られた樹脂ブロックを回転式マイクローム (RM2155, ライカ) で厚み 60 μm にスライスし、樹脂薄片を得た。

(4) 粒度分布の測定

サンプル粒子 (5.0 mg) を飽和エタノールあるいはジエチルエーテル 20 mL に投入し、試験管振とう機 (VORTEX-GENIE 2, エムエス機器) で1分間混合した後、超音波装置 (Branson 12, 日本エマソン) で1分間分散させた。この分散液をレーザー回折散乱式粒度分布測定装置 (LMS-2000e, セイシン企業) に投入し、インペラ速度 1200 rpm で5分間循環させた後、体積基準粒度分布を測定した。代表粒子径として、10%粒子径 (D_{10}), 50%粒子径 (D_{50}), 90%粒子径 (D_{90}) を算出した。

(5) 結晶性の評価

粉末 X 線回折

サンプル粒子の粉末 X 線回折 (XRPD) パターンを粉末 X 線回折装置 (SmartLab, リガク) により測定した。サンプル試料を無反射試料板に充填し、40 kV/30 mA の Cu ターゲットの $K\alpha$ 線を用いて集中法による測定を行った (スキャン速度: $5^\circ/\text{min}$, スキャン範囲: $5^\circ < 2\theta < 35^\circ$)。

示差走査熱量分析

サンプル粒子の熱挙動を示差走査熱量計 (DSC) (DSC-60, 島津製作所) により測定した。サンプル粒子 1-2 mg を Al パンに充填したものをクリンプあるいはシールし, N_2 ガスを 20 mL/min でパージしながら, 各サンプルの融点より 20°C 高い温度まで加熱した。昇温速度を AAP では $5^\circ\text{C}/\text{min}$, TPL では $10^\circ\text{C}/\text{min}$, ASC, CAM および LAC では $20^\circ\text{C}/\text{min}$ に設定した。

(6) 粒子強度の測定

45-90 μm に精密分級した薬物結晶に対して, 粒子硬度計 (GRANO, 岡田精工) を用いて平型圧子を 30 $\mu\text{m}/\text{sec}$ で押し込み, 結晶が破断するのに要する荷重 (硬度) を測定した。以下の平松の式より粒子強度を算出した。

$$\sigma = 2.8 H/\pi D^2$$

σ , H および D はそれぞれ粒子強度, 硬度および粒子径とする。

(7) 付着凝集性の評価

薬物粉末の付着凝集性を粉体層一面せん断装置 (NS-200, ナノシーズ) で評価した。薬物結晶をジェットミル (A-O jet mill, セイ

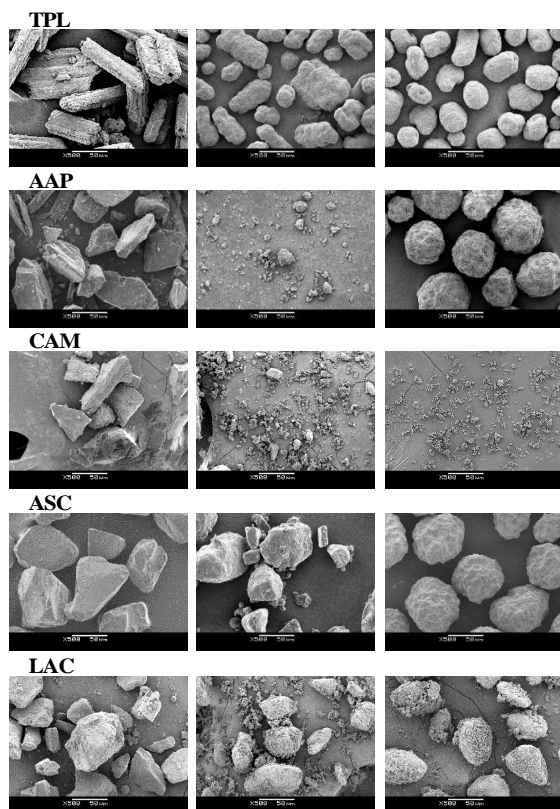


図1 機械的処理前 (左), 予備運転後 (中央), 本運転後 (右) の各薬物結晶の SEM 画像

シン企業) で粉砕圧力 0.6 MPa で微粉砕したものをせん断試験装置の 2 段構造円筒型セル (直径 30 mm) にスパチュラで投入し, 粉体層高さが 15.0 ± 0.5 mm になるように充填量を調整した。平型杵を 200 $\mu\text{m}/\text{sec}$ で下降して粉体層を圧縮し, 垂直応力が 14.1 kPa に達したときに杵を停止した。100 秒間応力緩和させた後, セル上部を固定した状態でセル下部を 10 $\mu\text{m}/\text{sec}$ で水平方向に動かし, せん断応力を測定した。その後, 垂直応力を 21.2 kPa, 28.3 kPa に変更し, 同様の条件でせん断応力を測定した。せん断開始直前の垂直応力に対して最大せん断応力をプロットし, 回帰直線を描いた。これは Roscoe の状態図における限界状態線に対応し, この成す角は粉体の付着凝集性の指標となる粉体動摩擦角である。

4. 研究成果

(1) 薬物結晶の球形化プロセス

各薬物結晶の処理前, 予備運転処理直後および本運転後の SEM 画像と代表粒子径をそれぞれ図 1 と表 1 に示す。

TPL 結晶は棒状粒子であった。機械的処理が進むにつれて結晶が破壊されることで粒子径が小さくなり, 最終的に粒度の揃った球形粒子となった。得られた球形粒子断面の SEM 画像を図 2 に示す。球形粒子の中心部には, 比較的大きな結晶が存在しており, その周囲に微細な粒子が積層している様子が確認された。すなわち, TPL 球形粒子はコアシェル構造であることが示唆された。そのため, TPL 結晶は機械的処理によって破壊され, 生じた比較的大きな結晶の表面に微粒子が付着して起こる被覆造粒によって球形粒子になると推察した。

AAP 結晶は板状を呈していた。予備運転後の AAP 粒子は著しく粉砕されており, 予備運転のみで粒子径の著しい低下が見られた。本運転後には, 微細な粒子は消失していたが, 代わりに大きな球形粒子が生じたことで, 粒子径の増大が見られた。得られた球形粒子の断面像 (図 2) より, AAP 球形粒子内には大きな結晶は存在せず, 小さな粒子のみで構築

表 1 機械的処理前, 予備運転後, 本運転後の各薬物結晶の代表粒子径

		処理前	予備運転後	本運転後
		TPL	D_{90} (μm)	110.8
	D_{50} (μm)	54.9	42.9	30.7
	D_{10} (μm)	26.8	24.3	21.7
AAP	D_{90} (μm)	88.6	49.4	78.6
	D_{50} (μm)	45.5	12.0	48.6
	D_{10} (μm)	12.8	0.60	30.2
CAM	D_{90} (μm)	88.3	13.6	11.6
	D_{50} (μm)	53.1	3.8	4.5
	D_{10} (μm)	19.2	0.71	0.87
ASC	D_{90} (μm)	120.6	90.4	92.1
	D_{50} (μm)	68.8	51.3	60.9
	D_{10} (μm)	36.3	25.3	35.7
LAC	D_{90} (μm)	109.0	74.6	75.3
	D_{50} (μm)	63.2	40.9	22.7
	D_{10} (μm)	28.3	15.3	2.14

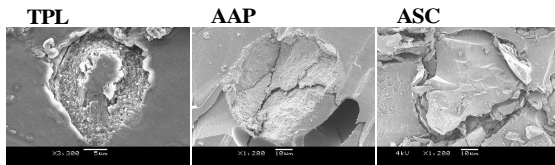


図2 球形化された TPL ,AAP および ASC の粒子断面の SEM 画像

されているモザイク構造であることが示唆された。そのため、AAP 球形粒子は機械的処理によって微細化された粒子が凝集・造粒することで生じると推察した。この球形化機構は TPL 結晶と全く異なるものである。

CAM 結晶はブロック状を呈していた。CAM 結晶は AAP 結晶と同様に予備運転で微細化されており、粒子径の顕著な低下を起こした。しかし、AAP 結晶とは異なり、本運転終了後には微粒子が残存しており、粒子径の変化も見られず、結果として球形粒子を得ることができなかった。これは CAM が機械的処理によって AAP のような凝集が起こらないことに起因すると考えられる。

ASC 結晶はブロック状の粒子であった。予備運転後の ASC 結晶は比較的大きな結晶と小さな粒子から成っていった。これは ASC 結晶が AAP や CAM のように完全に破壊されるのではなく、結晶表面の摩損等により部分的に破壊されるためだと考えられる。本運転後には、微粒子が消失し、大きな球形粒子が形成されていた。このとき粒子径のわずかな増大が見られた。得られた球形粒子の断面像（図2）より、大きな結晶が球形粒子に内包されていることが確認され、ASC 球形粒子はコアシェル構造を呈していることが判明した。そのため、ASC 結晶は TPL 結晶と同様の被覆造粒機構によって球形化されることが示唆された。

LAC 結晶はブロック状を呈していた。LAC 結晶も予備運転によって比較的大きな結晶と微細な粒子となったため、ASC 結晶と同様の破壊挙動を示すと考えられる。本運転後の大きな粒子表面には微粒子が付着していたが、十分に埋没していないことが確認され、微粒子が多数残存していた。これによって D_{10} と D_{50} の値の低下が見られた。結果として、LAC 結晶は球形化されなかった。

(2) 機械的処理による結晶性への影響

機械的処理によるせん断や圧縮などストレスは摩擦熱を生じるため、薬物結晶の結晶性を低下させる可能性がある。そこで、機械的処理前後の結晶性の変化を調べるため、XRPD 測定を行った（図3）。

いずれの試料についても、機械的処理前後で回折ピーク位置に違いが見られず、機械的処理による結晶転移は起こっていないことが示唆された。一方、回折強度にも明確な違いが見られなかった。各試料の結晶性の違いをより明確に確認するため、DSC 測定により融点と融解エンタルピー（LAC では脱水温度と脱水エンタルピー）を測定した（表2）。

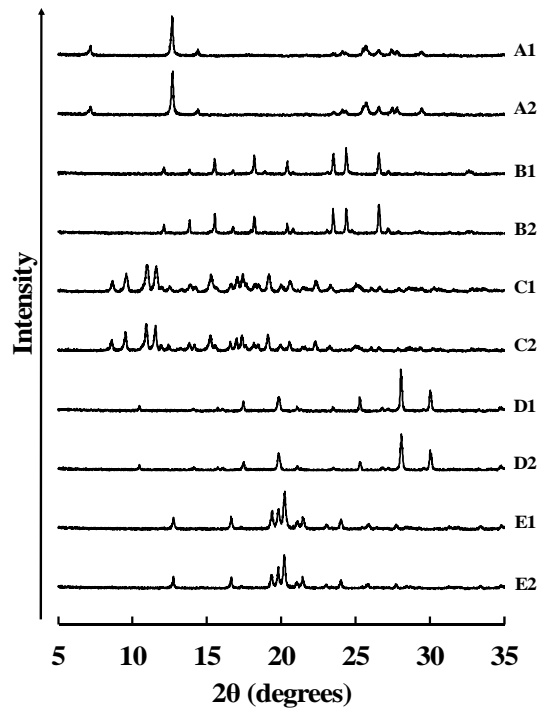


図3 機械的処理前（1）と本運転後（2）の各薬物結晶の XRPD パターン
（A）TPL ,（B）AAP ,（C）CAM ,（D）ASC ,
（E）LAC

表2 機械的処理前後の各薬物結晶の融点と融解エンタルピーおよび脱水温度と脱水エンタルピー

		融点 (°C)	融解エンタルピー (J/g)
TPL	処理前	271.6 ± 0.1	171.0 ± 2.5
	処理後	271.6 ± 0.1	168.5 ± 4.5
AAP	処理前	168.4 ± 0.2	193.7 ± 5.6
	処理後	168.4 ± 0.1	191.4 ± 5.3
CAM	処理前	225.9 ± 0.6	63.9 ± 3.2
	処理後	225.6 ± 0.5	62.9 ± 2.5
ASC	処理前	193.2 ± 0.3	251.9 ± 1.5
	処理後	193.2 ± 0.2	250.7 ± 3.7
		脱水温度 (°C)	脱水エンタルピー (J/g)
LAC	処理前	145.6 ± 2.8	150.8 ± 3.8
	処理後	145.1 ± 3.0	150.0 ± 3.0

各値は3回測定の前平均と標準偏差である。

機械的処理前後で、融点や融解エンタルピーに差は見られなかった。そのため、本研究で検討した TPL ,AAP ,CAM ,ASC および LAC に関して、機械的処理による結晶性の低下は確認されなかった。

(3) 薬物の力学的性質と球形化の関係

薬物結晶の粒子強度および薬物粉末の粉体動摩擦角の結果をそれぞれ図4および図5に示す。

薬物結晶の粒子強度は、CAM AAP < TPL < LAC < ASC の順に高くなった。この結果は、各薬物結晶の機械的処理により生じる予備運転後の中間体の粒子径とよく対応していた。すなわち、粒子強度の低い AAP と CAM は機械的処理によって完全に破壊されたが、粒子強度の高い TPL , LAC および ASC は機械的処理によって部分的に破壊された。特に

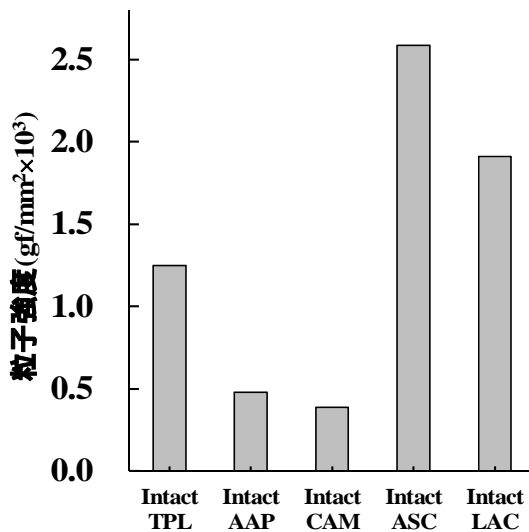


図4 各薬物結晶の粒子強度
各カラムは50回測定の実測値を表す。

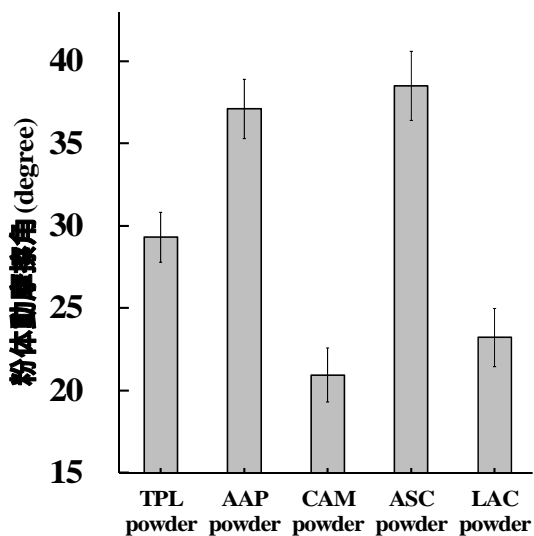


図5 各薬物粉末の粉体動摩擦角
各カラムは3回測定の実測値と標準偏差を表す。

粒子強度の高いLACとASCでは、大きな結晶が残存した。この中間体の粒子径は、最終的に球形化が起これる場合には、球形化機構を決定する要因となる。機械的処理によって大きな粒子が生じると、これが核粒子となって微粒子を取り込むことで被覆造粒が起これる。一方で、機械的処理によって結晶が完全に破壊されて大きな粒子が生じないと、微粒子同士の凝集造粒が起これる。そのため、薬物粒子の粒子強度は、球形化機構を決定する要因であると考えられるが、球形化の成否には影響しないように思われる。

薬物粉末の付着凝集性の指標となる粉体動摩擦角は、CAM LAC < TPL < AAP ASCの順に高くなった。付着凝集性の強いTPL、AAPおよびASCは機械的処理によって最終的に球形粒子を生じたが、付着凝集性の弱いCAMとLACは球形化されなかった。機械的処理による球形化では、被覆造粒あるいは凝集造粒の過程で粒子同士の付着が起これるた

め、あるレベル以上の付着凝集性が球形化の進行には必要であると考えられる。そのため、付着凝集性の弱い薬物は、機械的処理によって被覆造粒あるいは凝集造粒を起こさないため、球形粒子にならないと推察される。以上より、薬物の付着凝集性は、機械的処理による薬物結晶の球形化の成否を決定する重要な要因であることが示唆された。

(4) 今後の展望

本研究において、薬物の種類によって機械的処理による球形化メカニズムが異なることおよびこれには薬物の力学的性質が密接に関係していることが明らかになった。特に薬物の付着凝集性は球形化の成否を決定する要因であることが判明した。これらの知見を基に、これまでに球形化できなかった薬物に対して付着凝集性を付与することで、球形粒子を製造可能な新たな技術開発を検討する。また、以前の研究では、薬物結晶の球形化は被覆造粒機構のみによって起これると考えられていたが、今回の研究では、凝集造粒機構というメカニズムによっても球形化が起これることを新たに発見した。これは大きな薬物結晶を用いなくても、微細な薬物粉末から球形粒子を直接製することができることを示唆している。凝集造粒機構を利用して微粒子から球形化できれば、薬物結晶の粒子径や粒子形状などの幾何学特性の影響を受けず、球形粒子を製することが可能になると考える。以上のような今回の研究で得られた知見より、薬物単身の球形粒子を薬物の種類(物性)によらず製造可能な手法の開発を今後検討していく。これにより、薬物結晶の球形化技術を汎用性の高い基盤技術とすることで、製薬産業の発展に大きく貢献できると考える。

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2件)

Keita Kondo, Keisuke Kido, Toshiyuki Niwa, Spheronization mechanism of pharmaceutical material crystals processed by extremely high shearing force using a mechanical powder processor, Eur. J. Pharm. Biopharm., 査読有, Vol. 107, 2016, pp. 7-15.

DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.06.021

近藤啓太, 丹羽敏幸, 機械的乾式処理による薬物結晶の粒子形状改質, 名城大学総合研究所紀要, 査読無, Vol. 21, 2016, pp. 107-110

〔学会発表〕(計8件)

三浦沙弥加, 近藤啓太, 丹羽敏幸, 乾式複合化装置にける薬物結晶の機械的球形化における非晶質化の影響, 日本薬学会第32年会, 2017年5月11日, 大宮ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

近藤啓太, 乾式複合化装置を用いた医薬品製剤のための新規製剤技術の開発, 2016 年度第 1 回粉体操作に伴う諸現象に関する勉強会, 2016 年 7 月 28 日, 八勝園湯元館 (岐阜県・土岐市)

川村真美子, 近藤啓太, 丹羽敏幸, 乾式複合化装置による凝集造粒気候を利用した球形薬物粒子の設計, 第 62 回日本薬学会東海支部総会・大会, 2016 年 7 月 9 日, 愛知学院大学 (愛知県・名古屋市)

丹羽敏幸, 近藤啓太, 球形粉碎法: 乾式粉碎と球形造粒のハイブリット化, 日本薬剤学会第 31 年会, 2016 年 5 月 19 日, 長良川国際会議場 (岐阜県・岐阜市)

Keita Kondo, Particle design of pharmaceutical drug through extremely high shearing using a mechanical powder processor, APSTJ Global Educational Seminar 2015-2nd, 2015 年 12 月 22 日, 愛知学院大学 (愛知県・名古屋市)

近藤啓太, 木戸啓輔, 丹羽敏幸, 乾式複合化装置を用いた高速せん断処理による医薬品薬物結晶の球形化機構の解明, 第 32 回製剤と粒子設計シンポジウム, 2015 年 10 月 23 日, ロワジールホテル豊橋 (愛知県・豊橋市)

木戸啓輔, 近藤啓太, 丹羽敏幸, 機械的球形化技術における薬物の力学的性質と球形化機構の関係, 日本薬剤学会第 30 年会, 2015 年 5 月 21 日, 長崎ブリックホール (長崎県・長崎市)

木戸啓輔, 近藤啓太, 丹羽敏幸, 機械的球形化技術に及ぼす薬物粒子の幾何学的特性の影響, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日, 神戸学院大学 (兵庫県・神戸市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 啓太 (Keita Kondo)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号: 90710913