

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14890

研究課題名（和文）機械的せん断処理による医薬品薬物結晶の球形化メカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation of spheronization mechanism of pharmaceutical drug crystals via mechanical powder processing

研究代表者

近藤 啓太 (Kondo, Keita)

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） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、薬物結晶を機械的処理することで起こる球形化現象と薬物の結晶構造ならびに機械的性質の変化との相関関係を検討した。低温領域で処理すると、薬物結晶の粒子表面の結晶構造が破壊されて非晶質状態となった。中温領域では、非晶質体は粘着性を生じるため、処理中に粒子同士が接着して造粒した。高温領域では、非晶質体は機械的応力により変形しやすくなることで、薬物結晶表面が変形して球形化されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、溶媒（水や有機溶媒を含む）を使用せず薬物結晶を球形化させるメカニズムを解明した。これらの知見は、溶媒を使用しない医薬品製造法の確立に寄与し、製造工程の短縮化や低コスト化により医薬品の低価格化、ひいては医療費の削減につながる。一方で、今回明らかにした機械的処理による結晶構造の変化は、非常に溶解しやすい非晶質医薬品を造粒・球形化させながら製造できる新たな製剤化技術の確立につながる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated correlations between mechanical pelletization and physical characteristics (including crystal structure and mechanical properties) of drug crystals. At low temperatures, the surface of drug crystals was broken down under mechanical stress and became amorphous state. At middle temperatures, amorphized surface became sticky, resulting in agglomeration of drug crystals. At high temperatures, amorphous drug became deformable under mechanical stress and was spheronized.

研究分野：製剤学

キーワード：無溶媒プロセス 造粒 球形化 非晶質化 付着性 機械特性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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に優れるため、医薬品製造における混合、打錠、カプセル充填などの単位操作において、ハンドリング性が良い。また、粒子表面が滑らかで比表面積が小さいため、高分子添加剤で被覆した場合に粒子表面に均一に高分子膜を形成できる。そのため、薬物放出の精密な制御を必要とするドラッグデリバリー製剤の開発において、球形粒子は非常に有用な素材である。特に、薬物単味の球形粒子を原料として用いた場合、最終製剤の薬物高含量化による小型化が可能であり、開発が困難であった一回投与量の多い薬物の突破口となる。しかし、薬物原末の多くは、棒状、針状あるいは板状結晶であり、これらを球形化するには多量の添加剤を必要とするため、通常の造粒技術では薬物含量 100%の球形粒子を制することは困難である。このような背景のもと、強力な攪拌機構を備える混合機（乾式複合化装置）を用いて、薬物結晶に機械的せん断力を加えることで、球形結晶を製することに成功した。本研究では、この球形化技術を汎用性の高い基盤技術に発展させていくため、薬物結晶の球形化メカニズムを解明することを目指した。

2. 研究の目的

これまでの研究において、薬物結晶の球形化は、機械的処理により粒子が破壊された後、生じた微粉末が大きな結晶粒子に被覆することで起こることを明らかにした。さらに、微粉末の自己被覆には、薬物の付着凝集性が関連していることを示した。一方で、機械的処理による粒子の変形破壊やそれに伴う結晶構造の変化については、十分に検討できていない。このことから、本研究では、薬物の結晶構造と機械的性質の変化を調べ、これらと球形化挙動の相関関係を明らかにすることで、薬物結晶の球形化メカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 試料

モデル薬物には、解熱鎮痛薬のインドメタシン (IMC) (東京化成工業) を用いた。目開き 105 μm のふるいを通過したものを以下の実験に供した。

(2) 薬物結晶の機械的球形化

機械的球形化に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。IMC 粉末約 9 g を装置ベッセルに仕込み、ローター回転数 5000 rpm で 10 分間処理した。機械的処理 30 分前から、恒温装置 (NCB-2510A, 東京理科器械) を用いてジャケットに温度制御した水を循環させ、ジャケット温度を 20, 40, 60, 80°C に調節した。

(3) 走査型電子顕微鏡観察

サンプル粒子をカーボン両面テープで真鍮台に固定し、蒸着装置 (JEC-3000FC, JEOL) を用いて白金蒸着した。粒子の表面および断面を走査型電子顕微鏡 (SEM) (JSM-IT100LA, JEOL) を用いて加速電圧 20 kV および作動距離 10 mm の条件で観察した。断面試料は、粒子を固定した真鍮台を回転型マイクローム (RM2155, ライカ) に取り付け、マイクローム刃で試料を切断して調製した。

(4) 粒子径測定

サンプル粒子を圧縮空気 (0.2 MPa) で分散し、レーザー回折散乱式粒度分布測定装置に導入した。体積基準粒度分布より 10% 粒子径 (D_{10}), 50% 粒子径 (D_{50}) および 90% 粒子径 (D_{90}) を算出した。

(5) 示差走査熱量分析

サンプル粒子 10 mg をアルミニウムパンに充填、クランプした後、示差走査熱量計 (DSC) (DSC-60, 島津製作所) で熱分析を行った。昇温速度 20°C/min, 温度範囲 0-190°C, 窒素流量 20 mL/min とした。

(6) 非晶質体の物理的性質の評価

クエンチ IMC の調製

IMC 粉末 20 mg を内径 5.5 mm のアルミニウムパンに充填し、表面温度 170°C に制御したホットプレートに置いた。IMC が溶融して 60 秒経過した後、約 20°C のステンレスブロックに置いて急冷した。クエンチ IMC は、五酸化ニリンを入れた真空デシケータで 48 時間以上静置した後、実験に供した。

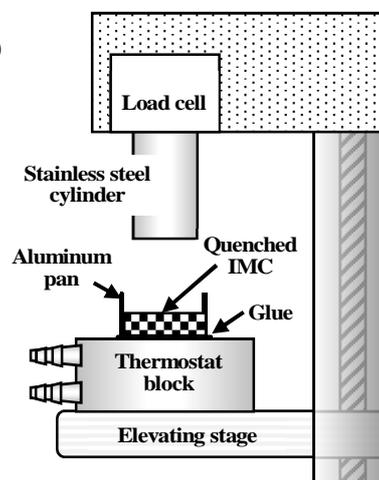


図 1
クリープメータの模式図

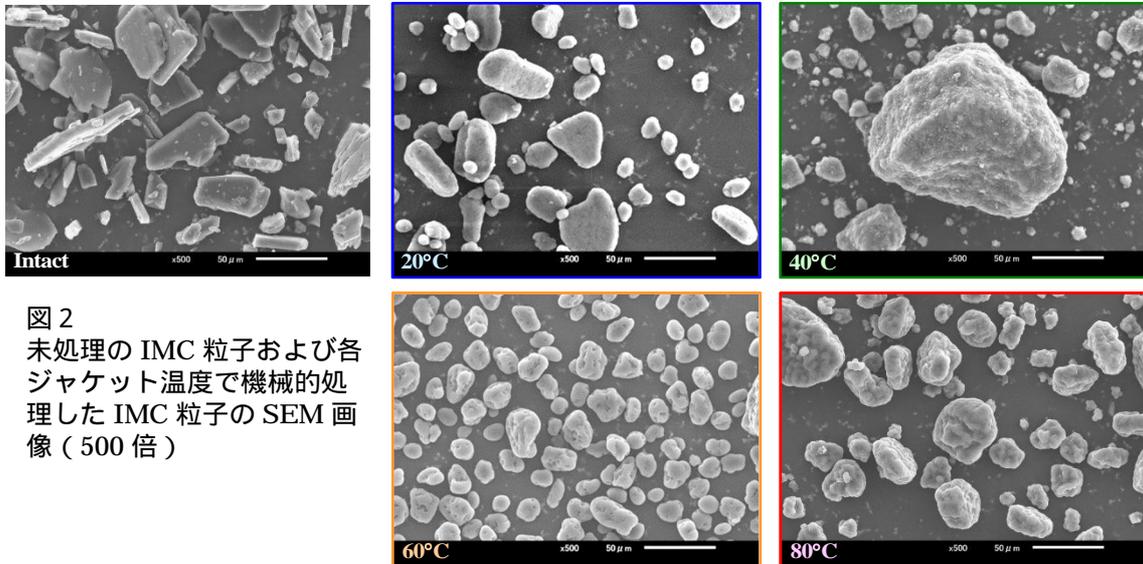


図2
未処理のIMC粒子および各ジャケット温度で機械的処理したIMC粒子のSEM画像(500倍)

表1 未処理のIMC粒子および各ジャケット温度で機械的処理したIMC粒子の代表粒子径

	Intact	20°C	40°C	60°C	80°C
D ₉₀ (μm)	89.6	54.0	377.4	37.0	59.7
D ₅₀ (μm)	38.3	22.4	146.4	20.1	30.8
D ₁₀ (μm)	10.2	10.0	16.9	11.4	13.6

装置

クエンチIMCの物理的性質はクリーブメーター(RF2-33005C,山善)を用いて評価した。装置の模式図を図1に示す。クエンチIMCのパンを恒温ブロックに接着剤で固定し、ブロックの表面温度を恒温水循環装置で制御しつつ、赤外線温度計で表面温度を常時確認した。30分経過後、以下の実験を行った。

粘着性の評価

クエンチIMCにステンレス円筒治具で0.1Nの荷重を180秒間加え、30秒間の応力緩和後、0.01mm/secの速度で治具をクエンチIMCから離れた。このときの引張荷重と変位のデータを取得し、最大引張応力を算出した。

機械特性の評価

ステンレス円筒治具を0.01mm/secの速度でクエンチIMCと接触させ(接触は0.005Nが検出されたとき)、240秒の応力緩和後、クエンチIMCに治具を0.01mm/secの速度で押し込んだ。このときの圧縮荷重と変位データを応力ひずみ曲線に変換し、曲線の直線領域の傾きより見かけの弾性率を算出した。

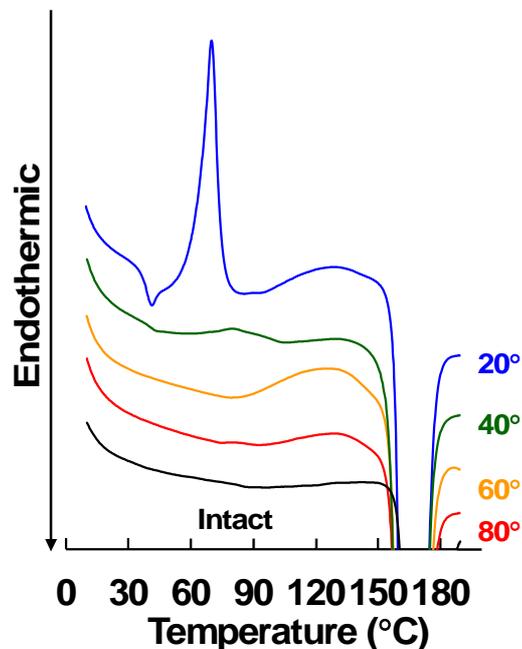


図3
未処理のIMC粒子および各ジャケット温度で機械的処理したIMC粒子のDSC曲線

4. 研究成果

(1) 機械的処理によるIMC結晶の形態変化

IMC粒子をジャケット温度20, 40, 60, 80°Cの条件下で機械的処理した粒子のSEM画像と代表粒子径をそれぞれ図2と表1に示す。20°Cで処理した粒子は、未処理のIMC結晶よりも小さくなっていったが、板状のままであった。40°Cで処理すると、未処理のIMC結晶よりも大きな粒子が生じており、機械的処理によってIMC粒子が造粒したことが示唆された。60°Cでは、未処理のIMC結晶よりも小さくなっていったが、20°Cでの処理のときとは異なり球形状の粒子が得られた。80°Cで処理した場合にも、球形状の粒子が確認されたが、60°Cのときと比べて粒子径が大きくなる傾向を示した。このことから、ジャケット温度60°C以上で機械的処理するとIMC

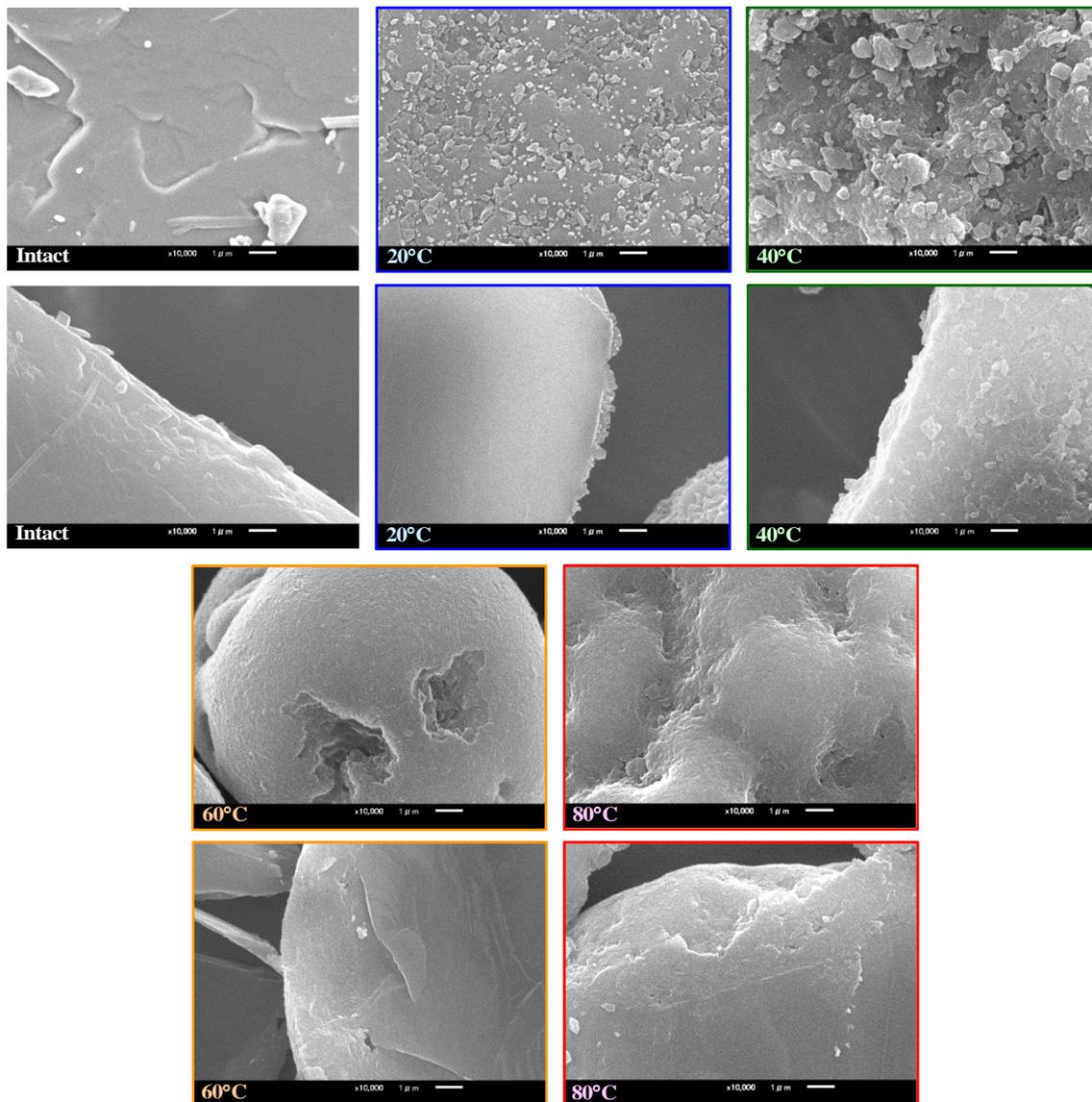


図4
未処理のIMC粒子および各ジャケット温度で機械的処理したIMC粒子の表面（上段）および断面（下段）のSEM画像（10000倍）

粒子が球形化されることが明らかになった。これまでの研究において、薬物結晶の球形化は、結晶粒子の破壊とそれに伴う自己被覆造粒によって起こることを示したが、IMC粒子の球形化はこの機構とは異なっている。IMC粒子は機械的処理によって粒子表面が降伏することで球形状に変化しており、金属粒子を機械的処理したときの塑性変形を伴う球形化と類似した機構であると考えられる。

（2）機械的処理によるIMC結晶の非晶質化

IMC粒子をジャケット温度20、40、60、80°Cの条件下で機械的処理した粒子のDSC曲線を図3に示す。20°Cで処理した粒子には、約38°Cでガラス転移および約62°Cで結晶化に伴う熱変化が確認された。これらの変化は、40°Cで処理した粒子にも見られたことから、20°Cと40°Cでの機械的処理によって、IMC粒子は非晶質化したことが示唆された。一方で、非晶質体由来するピークは、ジャケット温度の上昇とともに小さくなり、60°Cと80°Cの処理品ではピークを検出できなかった。各粒子の表面および断面の拡大像（10000倍）を図4に示す。20°C処理品では、未処理のIMC結晶には見られない、滑らかな粒子表面および均一な表層構造が確認された。この結果より、IMC粒子表面が非晶質化されたと考えられる。一方で、40°Cで処理すると、0.5 μmよりも大きな粒子から成るモザイク構造を呈した。60°Cと80°Cで処理した粒子表面には、ナノサイズ結晶から成る厚さ2 μm程度の多結晶性の表層が観察された。この粒子構造は、20°C処理品には見られなかったことから、非晶質化された粒子表面が結晶化して生じたと考えられる。これらの結果は、機械的処理によってIMC粒子表面が非晶質化されるが、ジャケット温度が高くなるにつれて速やかに再結晶化することを示唆している。よって、60°Cと80°C処理品では、機械的処理によって非晶質化したか、即座に再結晶化したため、DSCにより非晶質体が検出されなかったと考えられる。

(3) IMC 非晶質体の物理的性質

クエンチ IMC について、各温度条件下で粘着性試験を行ったときの最大引張応力の結果を図 5 に示す。40°C 以下までは引張応力は検出されなかったが、45°C 以上で検出された。これは、ガラス転移温度付近を境に IMC 非晶質体に粘着性が生じたことを示しており、ガラス体から過冷却液体に変化したことに起因すると考えられる。最大引張応力は、温度上昇とともに指数関数的に大きくなった。一方で、60°C より高い温度では、治具がクエンチ IMC から離れる際に試料の伸びが確認されたことから、最大引張応力は、クエンチ IMC 表面の付着性よりも伸長に伴う降伏応力に対応していると考えられる。クエンチ IMC を各温度条件下で圧縮したときの荷重変位曲線を示す(図 6)。温度が高くなるにつれ、荷重変位曲線の傾きが小さくなった。このときの直線領域の傾きより見かけの弾性率を算出し、図 7 に示した。弾性率は温度上昇とともに少しずつ小さくなり 60°C を超えると急激に小さくなった。この結果は、クエンチ IMC がガラス転移温度の約 20°C 高い温度で軟化したこと示している。

(4) 機械的処理による IMC 粒子の造粒・球形化と非晶質化の関係

以上で得られた結果より、各ジャケット温度で IMC 粒子を機械的処理すると、次のような変化が起こったと考えられる。ジャケット温度 20°C では、IMC 粒子は機械的処理によって破壊されるとともに非晶質化したことで、非晶質表面を有する板状片になった。生じた非晶質体は、ガラス転移温度より低い温度で粘着性のないガラス体であり、造粒や球形化を起こさなかった。40°C では、IMC 粒子は機械的処理によって造粒し、僅かに非晶質体を含む凝集体となった。ガラス転移温度以上の温度になることで、非晶質化された IMC 粒子はガラス体から過冷却液体に変化して粘着性を生じ、結果として IMC 粒子の造粒が引き起こされたと考えられる。60°C では、IMC 粒子は機械的処理によって粒子径が小さくなるとともに球形化された。IMC 非晶質体表面の粘着性は温度上昇とともに強くなったが、機械的処理によって生じた非晶質体は温度上昇により速やかに結晶化するため、結果として 40°C のときのような造粒が起らなかった。一方で、IMC 非晶質体の弾性率は 60°C 付近で急激に低下したことから、機械的処理によって IMC 粒子表面の降伏が起こることで球形化された。80°C でも 60°C と同様に球形化が起こったが、粒子径変化が小さくなった。IMC 粒子は機械的処理によって非晶質化されるが、温度が上がるにつれて非晶質化された IMC 粒子が即座に再結晶化される。そのため、80°C においては、機械的処理中の非晶質 IMC の存在時間が極めて短く、機械的応力によって粒子表面が降伏されにくくなったと推察される。

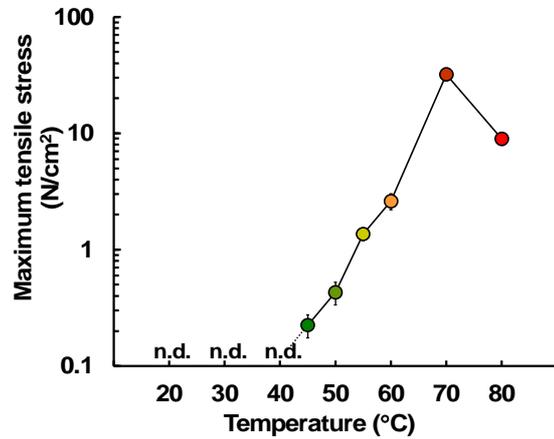


図 5
クエンチ IMC の最大引張応力と温度の関係

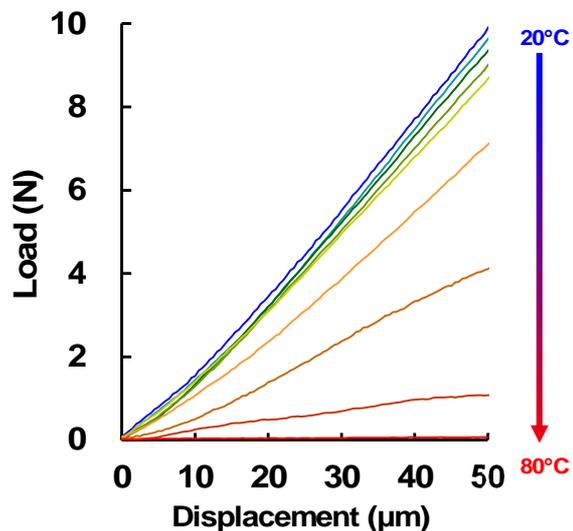


図 6
各温度条件下におけるクエンチ IMC の荷重変位曲線

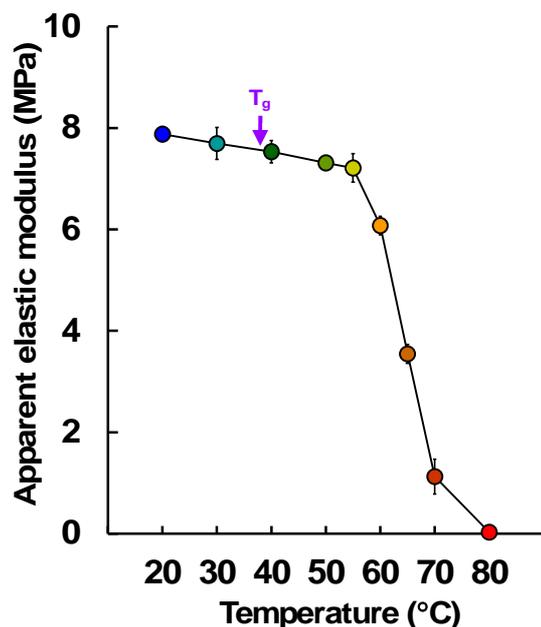


図 7
クエンチ IMC の弾性率と温度の関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Keita Kondo, Koki Miyamoto, Sayaka Miura, Toshiyuki Niwa	4. 巻 154
2. 論文標題 Solventless granulation and spheronization of indomethacin crystals using a mechanical powder processor: Effects of mechanically induced amorphization on particle formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 348 ~ 358
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejpb.2020.07.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤瑞基、近藤啓太、丹羽敏幸
2. 発表標題 高速攪拌造粒機によるバインダーレス・乾式レイヤリング造粒法の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤瑞基、近藤啓太、丹羽敏幸
2. 発表標題 高速攪拌造粒機による乾式レイヤリング造粒法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤啓太、宮本晃樹、丹羽敏幸
2. 発表標題 乾式複合化装置による薬物結晶の非晶質化と球形造粒プロセスの関係
3. 学会等名 第36回製剤と粒子設計シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本晃樹、近藤啓太、丹羽敏幸
2. 発表標題 乾式複合化装置による薬物結晶の機械的球形化における非晶質化の影響
3. 学会等名 粉体工学会2019年度春期研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本晃樹、近藤啓太、丹羽敏幸
2. 発表標題 乾式複合化装置による非晶質化が薬物球形結晶の形成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤啓太
2. 発表標題 無溶媒プロセスによる製剤化手法の開発 乾式コーティング技術を中心に
3. 学会等名 立命館大学製剤技術研究コンソーシアム2018年度第3回研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------