

# 学位論文内容の要約

愛知学院大学

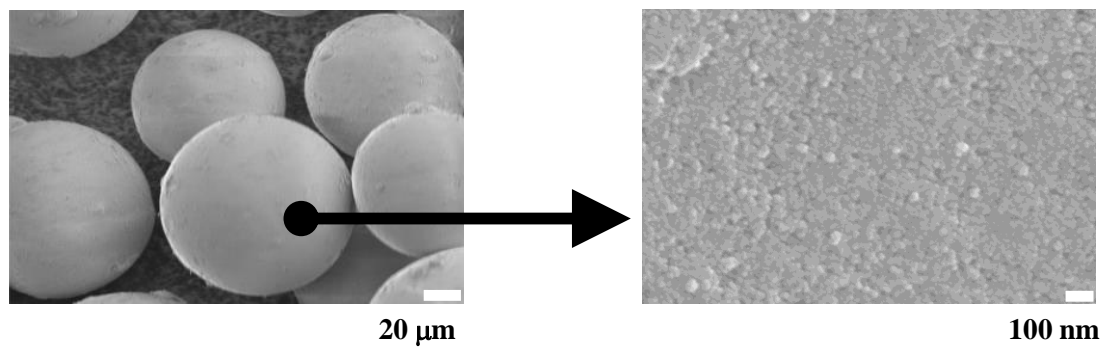
甲 第 2 号	論文提出者 永根 健太郎 (製剤学研究室)
論文題目  球状微粒子シリカを利用した新規固体分散体制剤調 剤技術の開発	

経口投与された速放出性製剤は、胃内で薬物が溶解して分子状態となり、腸内で吸収される。その後、血中に移行し、ターゲットとする部位に作用することで、薬効が発現する。すなわち、経口投与製剤において、薬物の溶解過程と吸収過程を制御することは、薬物の持つ最大限の有効性と安全性を発揮させるために必要不可欠であり、薬剤の開発過程で最も留意すべき点の一つである。

近年、低分子化合物のシーズを見出すのは困難を極め、今までにはないレベルの難水溶性薬物が候補化合物としてヒットすることが多い。この潮流は、今後さらに顕著になると思われるが、その中で、上述の薬物の有効性と安全性を発揮させるため、難水溶性薬物の可溶化技術の獲得は、製薬企業にとって開発可能性を高めるための喫緊の課題である。

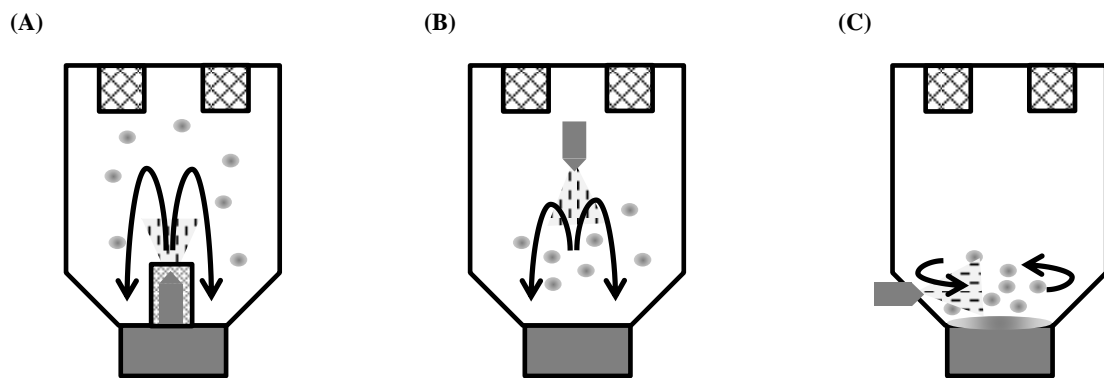
昨今、薬物の溶解性を高める目的で、易水溶性化合物中に薬物を分子状態で分散させる固体分散体化技術の進歩に伴い、固体分散体制剤も多く上市されるようになってきた。しかしながら、多くの手法は特殊な設備を必要とし、時として大掛かりな設備投資が発生するため、応用できる企業は非常に限定される。多くの企業が、固体分散体制剤の調製に噴霧乾燥法や加熱押し出し溶融法を採用する一方で、本報では汎用機器による製造を志向した。さらに、製造時の堅牢性を高め、以降の製剤化工程への影響を最小限にするため、薬物担持用核粒子として微粒子シリカ（MBS）を用い、ワースター型流動層コーティング装置により MBS の良好な流動性を維持したまま薬物を非晶質として担持させる手法を提案した。すなわち、経口

固形製剤の造粒、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 MBS を流動させ、そこに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。この MBS は、本来は HPLC 用分離カラムの充填剤として汎用されているものである。その多孔性のために薬物を多量に保持でき、高分子を使用しなくても、表面のシラノール基との相互作用により薬物の非晶質化が期待されたため、本研究にて使用した (Figure 1)。



**Figure 1** SEM observation of CHROMATOREX

また、流動層装置は、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)]、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、下方、側方からのスプレーは、微粒子コーティングに用いられることが多く、上方からのスプレーは、造粒に用いられることが多い。この中でも、下方からのスプレーであるワースター型は、均一なコーティング操作に適しているため、本報告で主に用いて検討を実施した。



**Figure 2 Schematic diagram of coating applications for fluidized bed granulator**

本コンセプトでは、噴霧乾燥機や加熱押し出し溶融機などの特殊な製造機器を使用することなく、一般的にコーティング操作に用いられるワースター型流動層コーティング装置を用いた。この際、担体である MBS の球形状は固体分散体制剤を調製した後も維持され、良好な粉体物性を有することが期待されることから、本法は後の製剤化工程まで考慮した製法である。本検討では、さらに、幅広い薬物への適応も検証した。加えて、ワースター型以外のスプレー方法（上方および側方）の場合においても、薬物を非

晶質として MBS に担持できる可能性を検証した。

なお、高分子の非存在下では、薬物が非晶質となり、その高いエネルギー状態のために溶出試験時に過飽和状態となっても、短時間しか維持されないことが懸念された。そのため、薬物のみを MBS に担持させる方法以外の固体分散体の調製法として、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すとともに、併せて、糖から成る核粒子との製造性の比較を行った。

また、プロセス制御に関しては、高分子の存在によらず、薬物溶液噴霧時の操作条件を噴霧開始時から終了時まで一定とし、より簡便な工程管理を志向した。

以下に、本研究にて得られた知見を記載する。

## [第一章] MBS を用いた固体分散体制剤の設計と評価

ワースター型流動層コーティング装置により、流動した MBS にイブプロフェン溶液を噴霧することで、イブプロフェンが非晶質として担持された固体分散体制剤の調製に成功した。また、結晶イブプロフェン原末や物理混合物と比較し、溶出速度が極めて速くなった。さらに、60°C 加温 75% 相対湿度環境下で 3 週間の保管の後も、その非晶質と溶出性は維持され、高い保存安定性を示した。また、MBS の粒度が収率に、比表面積が非晶質として維持できるイブプロフェンの量に、大きく影響していることが分かった。

## [第二章] MBS 固体分散体制剤製造法の評価と種々の薬物への応用

ワースター型流動層コーティング装置において、上方、もしくは、側方からイブプロフェン溶液を MBS に噴霧した場合でも、イブプロフェンを非晶質として MBS に担持することができた。また、噴霧乾燥法や溶媒留去法では、イブプロフェンは MBS 上に結晶として析出したことから、連続的に起こる吸着と乾燥が、非晶質製剤の調製には肝要であることが示唆された。

また、イブプロフェン以外に、難溶性薬物であるインドメタシン、フェニトイン、ニフェジピンを、ワースター型流動層コーティング装置において MBS に噴霧した場合でも、薬物を非晶質として担持することが可能だった。この際の溶出速度は、結晶薬物原末や物理混合物と比較して極めて速く、本手法の幅広い薬物への応用の可能性が示唆された。

## [第三章] 高分子と MBS を用いた固体分散体制剤の設計と評価

ニフェジピンの過飽和状態維持を目的とし、種々の高分子をスクリーニングした結果、ポリビニルピロリドン/ビニルアセテート共重合体が最も適した高分子であることがわかった。ニフェジピンとポリビニルピロリドン/ビニルアセテート共重合体の溶液を、ワースター型流動層コーティング装置により、MBS に噴霧したところ、ニフェジピンを非晶質として MBS 上に担持することが可能であった。この作成法は、薬物と高分子を有機溶媒に溶解し、MBS にスプレーするのみであり、固体分散体調製に汎用され

る噴霧乾燥法や加熱押し出し熔融法と比較すると、非常にシンプルな方法である。得られた固体分散体制剤は、結晶ニフェジピン原末やポリビニルピロリドン／ビニルアセテート共重合体を含まない固体分散体制剤と比較して、顕著に高い見かけの溶解度を示し、長時間維持することができた。

また、得られた顆粒製剤の粉体物性を、噴霧乾燥法により調製されたニフェジピンとポリビニルピロリドン／ビニルアセテート共重合体からなる固体分散体制剤の粉体物性と比較したところ、固体分散体制剤の調製後もMBSの球形状が維持されており、極めて良好な流動性を示した。さらに、糖から成る核粒子を用いた場合に見られた団粒は形成されず、極めて均一な顆粒製剤を得ることができた。これらの特性と、シンプルで頑健性の高い製法は、一般的な固体分散体の製法では見られないものであり、後工程の錠剤化やカプセル化の際に、非常に大きな利点となると言える。

以上の結果より、ワースター型流動層コーティング装置による、MBSを用いた固体分散体制剤の調製に成功した。この中で、高分子を用いずにMBSと相互作用させるシステム（第1章および第2章）と、高分子を用いて相互作用させ、MBS上に担持するシステム（第3章）を構築した。

特に、工程が簡便になったことで、製剤開発に費やさなければいけないリソース、製造工程を最小限にすることが可能である。リソースを新たな新薬の開発に再分配することで、企業だけでなく、患者様とそのご家族にも貢献することが、可能である。さらに、求められている品質プロファイルに応じて、総合的に難易度を判断しながらそれぞれを使い分けること

で、難水溶性薬物の開発可能性向上の一助となり、アンメットメディカル  
ニーズの充足に貢献できると期待される。

## 論文目録

- 1) Nagane, K.; Kimura, S.; Ukai, K.; Ogawa, N.; Yamamoto, H., Practical approach to prepare solid dispersion drug product using spherical silicate. *International journal of pharmaceutics* 2014, 475 (1-2), 364-71.
- 2) Nagane, K.; Kimura, S.; Ukai, K.; Takahashi, C.; Ogawa, N.; Yamamoto, H., Application of spherical silicate to prepare solid dispersion dosage forms with aqueous polymers. *International journal of pharmaceutics* 2015, 493 (1-2), 55-62.