特別寄稿

松大Topics:

患者指向性製剤への応用に向けた 薬物放出制御粒子の乾式コーティングによる調製

松山大学薬学部　製剤学研究室　　中村　承平

1．はじめに

薬は飲みにくいものという固定観念は，過去の遺物となりつつある。近年は，薬物の徐放化による服用回数の減少や，錠剤の小型化，口腔内での錠剤の崩壊，苦味のマスキングなど，実際に医薬品を使用する患者のベネフィットを考慮した患者指向性製剤が多く存在する。これら製剤の多くは，私たちが幼い頃には存在せず，この 20 ～ 30 年の間に大きく進歩したものと思われる。このような患者ファーストの考えに従った進歩には，製品としての医薬品を製造するための装置や添加剤，技術などの多角的な革新が関与していると考えられる。そこで，本報では，徐放性製剤における薬物放出制御や口腔内崩壊錠における苦味マスキングなどに大きく寄与する微粒子コーティングに関する研究を紹介する [1)]。

2．研究内容

背景：通常の速放性製剤に比べて投与回数の減少，薬効の持続，副作用または毒性発現の低減などにより患者の QOL を向上させることが可能なため，近年の経口製剤の開発において多くの薬物を対象に徐放化が試みられている。一般的に，マルチプルユニット型製剤に用いられる放出制御粒子の調製には，有機溶媒に溶解あるいは分散させた放出制御基剤を薬物粒子に湿式コーティングする方法が頻用されている [2)]。しかしながら，微粒子のコーティングにおいては，凝集性に起因する造粒が生じるため粒子径の制御が困難であり，また多量の有機溶媒を必要とするため薬物の安定性や有機溶媒の最終製品への残留，環境への影響なども懸念される。そこで，これら湿式コーティングの問題点を回避する手段として，放出制御基剤を薬物粒子の表面にメカノケミカル的な反応によって被覆する乾式コーティングが注目され，さまざまな検討が行われている [3, 4)]。しかしながら，解決すべき多くの課題を伴うため，検討の余地が残る方法である。

本研究においては，粒子内に存在する細孔に薬物を充填することで薬物固定ができると考えられる多孔性物質に注目した。多孔性物質は，その粒子内細孔に固体や液体の薬物を充填可能であり，さらにその充填後の粉体の流動性が高いことから，湿式コーティングによる放出制御粒子の調製での薬物担体として用いられた報告がある [5)]。しかしながら，多孔性物質は粒子強度が低いため，乾式コーティングでの核粒子として用いられることはほとんどなかった。そこで本研究では，核粒子として球状多孔性シリカを用いてその細孔内部へ薬物を充填し，さらにその粒子表面に放出制御層を乾式コーティングで形成して薬物放出制御粒子を調製することを検討した。

方法：微小球状多孔性シリカ（SPS：担体），無水テオフィリン（TP：モデル薬物），硬化ヒマシ油（HCO：放出制御基剤）を用いた。SPS に TP 溶液を含浸し，薬物充填粒子（DFP）とした。また，DFP 表面に HCO を付着させて加熱溶融し，表面平滑化粒子（SSP）とした。SSP に対して厚さ 10 ～ 50 μm の層を形成するために必要な HCO を添加し，超高速撹拌混合装置を用いて乾式コーティングを行った。得られた粒子は，HCO 層の厚さにより放出制御粒子 $CRP_{10 \sim 50}$ とした。

結果および考察：図 1 は，走査型電子顕微鏡により観察した SPS，DFP，ならびに SSP の粒子形状と表面状態を示す。DFP は SPS とほぼ同じ形状を示し，TP の粗大粒子や SPS 表面へ付着した TP の微粒子は認められなかった。また，粉末 X 線回折測定にて TP の結晶性を比較すると，SPS ＋ TP の物理的混合物において TP 由来のピークが認められたが，DFP にはピークが認められなかった。これらのことから，TP は SPS の表面に存在しないことが示唆され，つまり SPS の細孔内に TP が充填されていると推察された。

次に，粒子強度の向上と DFP 表面の平滑化のため，層厚として 5 μm に相当する量の HCO を DFP に添加して撹拌しながら加熱溶融した。得られた SSP を観察すると，粒子の破壊や造粒は生じていなかったが，鱗片状 HCO の SSP 表面への付着が認められた。SSP からの TP の溶出速度は，TP 原末や DFP よりも僅かに低下した。これは，DFP 表面を HCO で平滑化する際に細孔の入口をある程度塞いだためと考えられた。

図 1　SPS，DFP，ならびに SSP の粒子形状と表面状態

次に，乾式コーティングを行い，被覆した放出制御基剤のコーティング量の影響について検討した。図 2 は，SSP に対して HCO を乾式コーティングした CRP の粒子形状を示す。いずれの HCO のコーティング量の場合も単核粒子として調製可能であった。これは DFP 表面の平滑化の目的で添加した HCO により粒子表面が疎水化され，乾式コーティングの際に疎水性の HCO が展延しやすくなったためと考えられた。

図 2　走査型電子顕微鏡により観察した SSP ならびに各 CRP の粒子形状

図 3 は，SSP ならびに各 CRP からの TP 溶出挙動を示す。HCO のコーティング量の増大に伴い，TP の 50% 溶出時間は延長し，CRP_{10} では 14 分，CRP_{20} で 75 分，CRP_{30} で 120 分，CRP_{40} で 165 分，CRP_{50} で 405 分となった。また，≥20 μm HCO のコーティング量の場合，開始直後の著しい溶出が抑制され，いずれの時間においてもほぼ一定の溶出速度を示した。

図３　SSP ならびに各 CRP からの TP 溶出挙動

次に，各 CRP からの TP 溶出挙動を解析するため，Zero-order，Higuchi，Kosmeyer-Peppas の３つの溶出モデルを適用した。

$M_t/M_\infty = Kt$　：　Zero-order model

$M_t/M_\infty = Kt^{1/2}$　：　Higuchi model

$M_t/M_\infty = Kt^n$　：　Korsmeyer-Peppas model

図３に示した溶出挙動に各モデルを適用して算出した各パラメータを表１に示す。いずれのモデルの場合も R2 > 0.9 であり，良好にフィットした。CRP_{20}，CRP_{30}，および CRP_{40} に対して Korsmeyer-Peppas モデルを用いた場合，n ≒ 1 であった。また，Korsmeyer-Peppas モデルから得られた K 値は，Higuchi モデルの場合よりも Zero-order モデルの場合と近い値を示した。これらのことから，特に CRP_{20}，CRP_{30}，CRP_{40} からの TP 溶出挙動は，ゼロ次放出パターンに従って一定速度で薬物が溶出していることが示された。

表１　調製粒子からの TP 溶出挙動に関するモデル解析から得られたパラメータ

	Zero-order model		Higuchi model		Korsmeyer-Peppas model		
	$K \times 10^3$	R^2	$K \times 10^3$	R^2	$K \times 10^3$	n	R^2
CRP_{10}	36.94	0.978	171.31	0.948	18.85	1.311	0.954
CRP_{20}	6.40	0.960	69.33	0.991	7.23	1.046	0.927
CRP_{30}	3.78	0.960	52.35	0.994	8.34	0.901	0.943
CRP_{40}	2.76	0.974	44.21	0.990	9.53	0.801	0.964
CRP_{50}	1.04	0.939	25.80	0.996	10.56	0.668	0.924

K: 溶出速度定数，n: 拡散指数，R^2: 決定係数

以上のことから，多くの徐放性製剤にて要求されるゼロ次放出パターン（一定速度での薬物溶出）を示す薬物放出制御粒子を乾式コーティングにより調製可能であることが示された。また，溶出モデルを適用することで，コーティング量と溶出速度の関係を評価することが可能であった。

３．おわりに

当研究室では，乾式コーティングに関する研究以外にも，固形製剤（特に錠剤）の製造に注目しており，原料加工，添加剤の性質，製造工程の管理などに関する研究を行っている。そして，日々進歩する製造技術を有効活用する方法を模索している。製剤研究の本質は，患者や薬剤師の皆様からの要求に応えることであると考える。そのため，本報をご覧になった皆様が業務中に持つちょっとした疑問を是非とも大切にして頂きたい。それは，将来の医薬品業界に大きく貢献する研究の源であるためである。今後，皆様の疑問や私どもの研究が，医療の更なる発展につながることを期待している。

【参考文献】

１）Nakamura S., Kondo S., Mohri A., Sakamoto T., Yuasa H., Preparation of Controlled Release Particles Based on Spherical Porous Silica Used as the Drug-Carrier by the Dry Coating Method, *AAPS PharmSciTech*, 19, 1493-1499（2018）.

２）Jono K., Ichikawa H., Miyamoto M., Fukumori Y., A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating, *Powder Technol.*, 113, 269-277（2000）.

３）Fujimoto S., Uemura T., Fukumori Y., A trial of dry process coating using a twin screw continuous kneader, *Powder Sci.* Eng., 38, 57-62（2006）.

４）Nakamura S., Sakamoto T., Ito T., Kabasawa K., Yuasa H., Preparation of controlled-release fine particles using a dry coating method, AAPS *PharmSciTech*, 17, 1393-1403（2016）.

５）Sayed E., Haj-Ahmad R., Ruparelia K., Arshad M.S., Chang M.W., Ahmad Z., Porous inorganic drug delivery systems − a Review, *AAPS PharmSciTech*, 18, 1507-1525（2017）.