湿式粉碎と流動層造粒を組み合わせた 難水溶性薬物の溶出性改善

Improvement of Dissolution Property of Poorly Water-Soluble Drug by the Combination of Wet Grinding Method and Fluidized-bed Coating Method

藺田 良一^a, 堀部 雅史^a, 岩崎 智宏^b, 綿野 哲^b

Ryoichi Sonoda, Masashi Horibe, Tomohiro Iwasaki, Satoru Watano

Received 17 December 2008; Accepted 19 March 2009

We aimed to establish a method to prepare and functionalize nano-particles, e.g., a very rapid dissolution rate, even after changing to an internal dosage form, such as a tablet. Particles of a poorly water-soluble drug, flurbiprofen (FP), suspended in 5% HPC-SL solution, were passed through a high pressure homogenizer at 200 MPa five times, and a nano-suspension (around 100 nm mean diameter) was prepared. It was then sprayed onto the surface of lactose, used as core particles, with a fluidized-bed coater and a centrifugal rotary fluidized-bed coater. It was revealed that the dissolution property of FP from a tablet prepared with particles coated by a fluidized-bed coater with top-spray was as rapid as the nano-suspension. Moreover, when using a centrifugal rotary fluidized-bed coater with a tangential spray, addition of 2% light anhydrous silicic acid or 2% D-mannitol to the nano-suspension improved the dissolution rate. Therefore, a coating method which could maintain the performance of nano-particles was established in this study.

Keywords: Poorly water-soluble drugs, Wet grinding, Nano-particle, Fluidized-bed coating, Centrifugal rotary fluidized-bed coating

1. 緒 言

医薬品における創薬研究においては、コンビナトリアルケミストリー、ハイスループットスクリーニングの導入やゲノム創薬により、医薬品候補薬物として、難水溶性、難吸収性、易分解性、高活性な化合物が多く創製されている。このため、これらの化合物を製剤化するための物性改善や処方設計が強く望まれている¹⁾。その手法の一つとして、ナノ粒子製剤が注目さ

れている。nm 単位（以下、ナノオーダーと称す）の粒子とすることにより、薬物粒子自身の溶解性（みかけの溶解度、溶解速度）が著しく向上する。さらに、これらの薬物粒子を高分子などの基剤で被覆した微粒子薬物キャリアは、薬物の放出制御やターゲティング、および、組織付着性などの新しい機能を付与することも可能であり、バイオアベイラビリティや薬効の向上²⁾が期待できる。

ナノオーダーの粒子を得る方法として、湿式粉碎法が挙げられ、媒体ミルや高圧ホモジナイザーを使用する方法が開発されている^{3~10)}。さらには、高圧ホモジナイザーにより調製したナノサスペンション（以下、懸濁液と称す）を、患者が服用しやすい錠剤などの内服固形剤に製剤化する応用研究も行われている¹¹⁾。一方、懸濁液を内服固形製剤とした場合、服用時に再凝集することなく、ナノオーダーの1個粒子として再分散させる必要があり、その製剤化は非常に困難とされ

^a 科研製薬株式会社

(〒426-8646 静岡県藤枝市源助301番地) TEL 054-635-7182
Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

(301 Gensuke, Fujieda, Shizuoka 426-8646, Japan)

^b 大阪府立大学大学院 工学研究科 物質・化学系専攻 化学工学分野 装置工学グループ

(〒599-8531 大阪府堺市学園町1-1) TEL 072-254-9305

Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University

(1-1, Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan)

Table 1 Material

Material	Abbreviation	Maker
Flurbiprofen	FP	BASF AG
Hydroxypropyl cellulose(Grade : SL)	HPC-SL	Nippon Soda Co., Ltd.
Lactose (Grade : 325 Mesh)	LAC	DMV International
Light-anhydrous silicic acid	LASA	Nippon Aerosil Co., Ltd.
D-mannitol	MAN	Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.
Crospovidone	—	ISP Japan Ltd.
Microcrystalline cellulose	—	Asahikasei Chemicals Corporation
Magnesium stearate	—	Nitto Kasei Co., Ltd.

てきた。

今回、著者らは、湿式粉碎により難水溶性薬物を微細化するとともに、微細化粒子を含む懸濁液を連続的に、かつ、閉鎖系でコーティングする手法について研究を行った。その結果、湿式粉碎において、薬物粒子を約 100 nm まで微細化でき、粒子の沈降を防止できる調製手法を設定した。さらに、流動層によるコーティング技術^{12, 13)}を用いて、ナノ粒子としての機能性を維持・発揮できるコーティング手法を検討した結果、コーティング方法の選定、および、製剤処方最適化の双方を組み合わせることによって、水に投入後、直ちに崩壊し、速やかな溶出性を示す錠剤の調製が可能であることを見出した。医薬品として創製される新規な高活性薬物の薬害防止（封じ込め）を含めて、閉鎖系での溶出性改善手法、および、量産化手法を確立できたので、その検討経緯を以下に報告する。

2. 実 験

2.1 試 料

本研究に用いた試料を Table 1 に示す。薬物は、水に対する溶解度 (37℃) が 38 µg/ml である難水溶性薬物フルルビプロフェン (BASF 社製、平均粒子径：約 9 µm, FP と略す) を用いた。湿式粉碎では、薬物との反応性が少なく、溶液の粘度をコントロールすることが容易な水溶性高分子ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達 (株) 製, HPC-SL と略す) を用いた。なお、HPC-SL は、湿式粉碎した薬物懸濁液をそのまま核粒子にコーティングするための結合剤としての目的も有する。

コーティング工程で用いる核粒子には、溶出性改善時の比表面積を確保する目的から、平均粒子径約 66 µm の乳糖水和物 (Pharmatose 325M, DMV International 社製, LAC と略す) を用いた。分散性向上のための基剤として、軽質無水ケイ酸 (アエロジル

Fig. 1 Schematic diagrams of high pressure homogenizer (A) : high pressure homogenizer, (B) : generator

200FAD, 日本アエロジル (株) 製, LASA と略す) および D-マンニトール (マンニット P, 三菱商事フードテック (株) 製, MAN と略す) を用いた。また、錠剤化のために混合工程に加える添加剤として、結晶セルロース (セオラス KG-802, 旭化成ケミカルズ (株) 製), クロスボビドン (Polyplasdone XL, アイエスピー・ジャパン (株) 製) およびステアリン酸マグネシウム (日東化成 (株) 製) を用いた。

2.2 湿式粉碎による FP の微細化

湿式粉碎は、Fig. 1 に示す高圧ホモジナイザー (LSU 2010P14, アドバンス・ナノ・テクノロジー (株) 製) を用いて行った。まず、微細化した粒子の沈降を防止する目的で、HPC-SL 濃度を 1~20 w/w% (以下、%と略す) とした HPC-SL 水溶液を調製した。これに FP 含量が 20% となるように FP を加えて、超音波照射により分散液を調製した。この分散液を高圧ホモジナイザーに全量投入し、200MPa の圧力でジェネレータを通過させる操作を繰り返し、懸濁液とした。なお、高圧ホモジナイザーの冷却ユニットの設定温度は 5℃ に設定し、懸濁液の温度を 10℃ 以下にコントロールした。

2.3 ナノ粒子 (懸濁液) を用いたコーティング粒子の調製

ナノ粒子 (懸濁液) を用いたコーティング粒子の調製には、遠心転動型流動層造粒コーティング装置

Fig. 2 Schematic diagrams of fluidized-bed equipment
(A) Centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray (a),
(B) Fluidized-bed coater with top-spray (b)

(SFC-MINI, フロイント産業(株)製)およびタンジェントスプレーを組み合わせた手法(以下、タンジェント式と称す)と、流動層造粒コーティング装置(FLO-5, フロイント産業(株)製)およびトップスプレーを組み合わせた手法(以下、トップ式と称す)の2種類の手法を用いた。**Fig. 2**に、両装置の概略図を示す。これらの装置と手法の違いにおける圧密化がナノ粒子の分散性および溶出性に及ぼす影響を調査し、最適なコーティング手法を検討した。

核粒子には、平均粒子径約66 μm のLACを用いた。また、製剤化においては、患者が服用しやすく、取り扱いやすい大きさ¹⁰⁾とされる直径8.5mmの錠剤を調製することとした。市販品の1錠中のFP含量は40mgであることから、FPと核粒子の質量比が1:3の場合には、錠剤化のための混合工程で加える添加剤を含めても直径8.5mmの錠剤を調製することが可能と判断し、質量比を1:3に設定した。これに従って、核粒子を装置内に仕込み、湿式粉碎した懸濁液をスプレーで噴霧して、コーティング粒子を調製した。また、さらなる分散性および溶出性の向上を目指し、湿式粉碎した懸濁液に対して、FPの質量の2%に相当するLASA、あるいはMANを添加したコーティング粒子も調製し、比較検討した。コーティングの条件は、製品温度を約40 $^{\circ}\text{C}$ とするように各種条件(給気温度、風量およびコーティング液の送液速度)を調整した。

2. 4 コーティング粒子の錠剤化

混合工程の仕込量は、コーティング粒子を65.4~65.7%、結晶セルロース28.3~28.6%、クロスボビド

Fig. 3 Schematic illustration of sampling points for measuring of flurbiprofen contents in fine flurbiprofen particles suspension

ン5%およびステアリン酸マグネシウム1%の割合で混合して、試料を調製した。市販時の品質が担保できるように50N以上の錠剤硬度とするため、ロータリー式打錠機(HT-AP15SS II)を用いて混合末を加圧力:2.5kN、回転速度:毎分20回転の条件で打錠し、FP40mgを含有する平型錠(直径8.5mm、質量260mg)を得た。

2. 5 HPC-SL水溶液の粘度測定

円すい-平板形回転粘度計(RE550H, 東機産業(株)製)を用いて、1~20% HPC-SL水溶液の25 $^{\circ}\text{C}$ における粘度(mPa $\cdot$ s)を測定した。

2. 6 懸濁液中のFP粒子の沈降性の評価

20%のFPを含有する1~10% HPC-SL水溶液を高圧ホモジナイザーに1回通過させた後、1時間放置した試料について、**Fig. 3**に示すサンプリング部位からそれぞれ200 μl ずつ採取し、FP含量を測定した。各サンプリング部位間におけるFP含量の偏りの有無を確認し、粒子の沈降性を評価した。なお、FP含量は、高速液体クロマトグラフ装置を用いて、以下の条件で測定した。

試験条件

カラム: STR-ODS (内径4.6mm, 長さ15cm, 粒径5 μm , (株)島津ジーエルシー)

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長:254nm)

カラム温度:30 $^{\circ}\text{C}$

移動相: 水/アセトニトリル/酢酸(100)=12:7:1

流量:1.5ml/min

2. 7 平均粒子径および粒度分布測定

FPおよびLACの平均粒子径は、レーザー光散乱型

Table 2 Viscosity of HPC-SL solutions

HPC-SL concentration (%)	1	5	10	15	20
Viscosity (mPa・s)	4.5	22.3	167.0	645.3	2606.0

粒度分布測定装置 (LDSA-1400A, 東日コンピューター (株) 製) を用いて, 乾式分散装置により 0.3 MPa の空気圧で粒子を分散させて測定した。

湿式粉碎した懸濁液中の FP の平均粒子径および粒度分布は, サブミクロン粒度分布・ゼータ電位測定器 (NICOMP380ZLS, Particle Sizing Systems 社製) を用いて測定した。湿式粉碎した懸濁液 30 μ l をとり, 水を加えて 10 ml とし, 粒度分布測定用溶液とした。なお, 解析は多分散解析 (NICOMP ANALYSYS) とし, 体積基準の粒度分布測定とした。

2. 8 コーティング粒子の物性評価

調製したコーティング粒子の表面および断面の状態は, 走査型電子顕微鏡 (JSM-6390LA, 日本電子 (株) 製) により観察した。コーティング粒子中の FP の結晶性は, 示差走査熱量測定装置 (DSC6220, エスアイアイ・ナノテクノロジー (株) 製, DSC と略す) および粉末 X 線回折測定装置 (RINT2200 Ultima II, (株) リガク製) により評価した。

2. 9 コーティング粒子の溶出性評価

FP の溶出試験は, 日本薬局方 15 溶出試験法第 2 法 (パドル法) および日本薬局方 外医薬品規格第三部「フルルビプロフェン錠」の試験法を用いて実施した。錠剤 1 錠をとり, 試験液に水 900 ml を用い, パドル回転数は毎分 75 回転の条件で溶出試験を実施した。溶出試験開始後, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, および 240 分に溶出液を採取した。溶出した FP の濃度は, 高速液体クロマトグラフ装置 (LC-10A, (株) 島津製作所製) を用いて測定した。測定条件は 2.6 項の含量測定と同一とした。

なお, 初期の溶出速度は, 15 分時の溶出率を比較することにより評価した。

3. 結果及び考察

3. 1 懸濁液の溶媒選定

1~20% HPC-SL 水溶液の粘度を Table 2 に示す。粘度 500 mPa・s 以上であった 15% および 20% HPC-SL 水溶液を湿式粉碎に用いた場合には, 高圧ホモジナイザーの吸入速度に供給が追いつかず, 湿式粉碎が

Fig. 4 Flurbiprofen contents of fine flurbiprofen particles suspension after 1 hour storage
Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=3)
(■) upper, (□) center, (▨) lower

不可能であった。また, 粘度が 500 mPa・s 以下の HPC-SL 水溶液を用いた懸濁液について, 1 時間放置後における FP 粒子の沈降性を確認した (Fig. 4)。その結果, HPC-SL 濃度 1% においては, 1 時間放置後に, 懸濁液上部での含量低下と下部での含量上昇が認められ, 粉碎した FP 粒子が沈降したものと考えられた。しかし, HPC-SL 濃度を 5% 以上とした場合には, FP 粒子の均一分散性が維持されており, 1 時間放置後においても粒子の沈降を抑制できることが分かった。

本研究では, 湿式粉碎後の懸濁液をそのままコーティング液として使用することを想定しているため, 粒子が懸濁液中で沈降し, 懸濁液の均一性が確保できない場合, コーティング粒子の含量均一性の低下や, コーティング液中での沈殿物の発生によるスプレーガンの閉塞等, 量産化に向けた課題を解決する必要がある。生産スケールでの調製タンクの大きさを考慮した場合, コーティング液を攪拌する攪拌羽根がタンク底部まで届かず, コーティング液の底部残液および送液配管内で懸濁液の均一性を確保できない時間が生じる。しかし, HPC-SL の濃度が 5% 以上であれば, 攪拌しなくても 1 時間, 懸濁液の均一性の確保が可能であった。したがって, 懸濁液の溶媒として, HPC-SL 濃度を 5% 以上に設定する必要があることが分かった。

3. 2 湿式粉碎における粉碎条件の選定

HPC-SL 濃度を 1~10% とした分散用溶媒に, 20% 含量となるように FP を添加した 20% FP 分散液を調製し, 湿式粉碎した場合の FP の平均粒子径の変化を Fig. 5 に示す。なお, 粉碎の繰り返し回数は 1~10 回とした。高圧ホモジナイザーを用いた湿式粉碎におい

Fig. 5 Change in mean diameter of flurbiprofen particles with pass times of high pressure homogenizer
(○) 1% HPC-SL solution, (■) 5% HPC-SL solution, (▲) 10% HPC-SL solution

て、本装置の最高圧力である 200 MPa で 2 回以上繰り返し粉砕することで、1~10% のいずれの濃度の HPC-SL 水溶液を用いた場合でも、FP 粒子をナノオーダーまで微細化できることが明らかとなった。特に、HPC-SL の濃度が低い 1% および 5% の場合、3 回以上繰り返し粉砕することで、FP の平均粒子径を約 100 nm とすることが可能であり、その粒度分布もシャープであった (**Fig. 6**)。なお、繰り返し回数が 5 回以上でも、これ以上の微細化は認められず、平均粒子径は一定値を示した。

以上の結果から、粉砕効率が良好で、しかも、粒子の沈降を抑制できる溶媒として、5% HPC-SL 水溶液を選定し、高圧ホモナイザーによる湿式粉砕の条件は、圧力を 200 MPa、粉砕の繰り返し回数を 5 回と設定した。

Fig. 6 Particle size distribution of fine flurbiprofen particles suspension (5% HPC-SL solution) after wet grinding (five passed) using high pressure homogenizer

Fig. 7 Dissolution profiles of lactose particles coated with original flurbiprofen suspension, fine flurbiprofen particles suspension by using centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray, and fine flurbiprofen particles suspension prepared by using high pressure homogenizer
(○) lactose particles coated with original flurbiprofen suspension, (■) lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension, (▲) fine flurbiprofen particles suspension prepared by using high pressure homogenizer
Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n=3)

3. 3 ナノオーダーへの微細化による溶出性の改善

湿式粉砕したナノオーダーの微細化粒子の溶出性を確認する目的で、湿式粉砕前後の FP 懸濁液をそれぞれタンジェント式でコーティングした。**Fig. 7** には、それらのコーティング粒子を賦形剤等と混合後に製錠した錠剤 (直径 8.5 mm, 質量 260 mg) の溶出挙動を比較した結果を示す。対照として、湿式粉砕直後の FP 粒子懸濁液の溶出プロファイルも併せて示した。湿式粉砕によって FP 粒子をナノオーダーまで微細化した場合には、微細化していない場合 (平均粒子径約 9 μ m) と比較して、溶出試験 1 時間後の溶出率を未粉砕の FP の溶出率の約 1.6 倍に改善することができた。

Fig. 8 には、湿式粉砕したコーティング粒子と物理混合物の粉末 X 回折測定結果を示す。湿式粉砕したコーティング粒子は、物理混合物と同様の回折パターンを示したことから、湿式粉砕およびコーティング FP の結晶形の変化はないと考えられた。**Fig. 9** には、DSC 測定結果を示す。約 115°C に認められる吸熱ピークは、結晶性のフルルビプロフェンの融解に起因したピークであり、約 130°C の吸熱ピークは、核粒子として用いた乳糖水和物の脱水に伴うピークである。約 115°C のピークの融解熱量に違いが認められないこと

Fig. 8 Powder X-ray diffraction patterns of (A) physical mixture and (B) lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension,
Physical mixture : FP/Lactose/HPC-SL
(4/12/1)

から、湿式粉碎およびコーティング工程において、フルルビプロフェンの結晶性の低下はないものと判断した。したがって、湿式粉碎による溶出速度の向上は、微細化によって FP 粒子の比表面積が増大したことに寄与するものと判断した。

一方、湿式粉碎した懸濁液の溶出挙動と、タンジェント式のコーティング手法により調製した錠剤の溶出挙動を比較した場合、錠剤とした場合では、初期の溶出速度が改善されておらず、湿式粉碎により微細化した FP 粒子が、ナノ粒子としての機能性を完全には発揮できていないことが判明した。これは、核粒子表面に FP 粒子が緻密にコーティングされているため、水に投入した際に、FP 粒子がナノオーダーの 1 個粒子として水に再分散し難いことが原因と考えられた。そこで、コーティング手法によって核粒子表面に被覆し

Fig. 9 DSC Curves of (A) physical mixture and (B) lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension,
Physical mixture : FP/Lactose/HPC-SL
(4/12/1)

Fig. 10 SEM photographs of coated particles by using centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray and fluidized-bed coater with top-spray
(A) and (B) centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray, (C) and (D) fluidized-bed coater with top-spray

た FP 粒子が、水に投入後、直ちにナノ粒子として機能できるようにするため、最適なコーティング手法の選定（トップ式およびタンジェント式）、さらにはコーティング液（懸濁液）の処方最適化を検討することとした。

3. 4 メカニズムが異なるコーティング手法の比較

遠心転動型流動層造粒コーティング装置によるタンジェント式、および、流動層造粒コーティング装置によるトップ式により、それぞれコーティング粒子を調製し、両手法を比較した。タンジェント式およびトップ式での収率は、それぞれ 93.4% および 95.8% であり、いずれも良好であった。各手法で調製したコーティング粒子の断面の SEM 写真を Fig. 10 に示す。タンジェント式で得られたコーティング粒子では、遠心転動による圧密化の影響から、非常に緻密な被覆層が形成されていることが確認された。一方、トップ式においては、細孔に富むポーラスな被覆層が形成されており、トップ式とタンジェント式の手法の違いによって、形成される被覆層の状態が異なることが分かった。

Fig. 11 に、コーティング手法が異なる 2 種類のコーティング粒子を用いて調製した錠剤（直径 8.5 mm、質量 260 mg）の溶出挙動を示す。トップ式で調製した場合は、溶出初期において非常に速やかな溶出速度を示し、タンジェント式と比較して約 4 倍の初期溶出速度の改善が可能であった。トップ式の被覆層は細孔に富むポーラスな構造であるため、水の浸透性が良好となり、速やかな FP 粒子の放出および分散が可能と

Fig. 11 Dissolution profiles of lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension by using centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray, and fluidized-bed coater with top-spray (■) centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray, (◇) fluidized-bed coater with top-spray Each point represents the mean $\pm$ S.D.(n=3)

Fig. 12 Dissolution profiles of lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension including light anhydrous silicic acid or D-mannitol by using centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray, and fine flurbiprofen particles suspension prepared by using high pressure homogenizer (■) lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension, (▲) fine flurbiprofen particles suspension, (○) lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension including 2% D-mannitol, (◇) lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension including 2% light anhydrous silicic acid Each point represents the mean $\pm$ S.D.(n=3)

Fig. 13 SEM photographs of lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension including light anhydrous silicic acid or D-mannitol by using centrifugal rotary fluidized-bed coater with tangential spray (A) and (B) : lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension including light anhydrous silicic acid (C) and (D) : lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension including D-mannitol

なったものと推察された。

以上の結果から、微細化したFP粒子懸濁液をコーティングする本手法において、ナノ粒子の分散性を最大限に生かし、懸濁液の機能(溶出性)を発揮させるためには、遠心転動による圧密化の影響がないトップ式のコーティング手法を選定することが重要であることが明らかとなった。

3. 5 FP 懸濁液の処方 の最適化検討

前項3.4において、トップ式と比較して初期の溶出速度が改善されなかったタンジェント式のコーティング手法について、ナノオーダーのFP粒子の分散性を更に向上させることを目的に、FP粒子懸濁液の処方の最適化検討を実施した。

水に対する親和性が高い無機物質であるLASAおよび糖アルコールであるMANに着眼し、FPに対して2%のLASA、または2%のMANをそれぞれ懸濁液に添加して、コーティング粒子を調製した。**Fig. 12**には、上記のコーティング粒子を用いて調製した錠剤(直径8.5mm、質量260mg)の溶出挙動を示す。いずれの処方においても、2%のLASA、または2%のMANの添加によって、初期の溶出速度が著しく向上し、湿式粉碎直後の懸濁液(5% HPC-SL水溶液を溶媒とした20% FP懸濁液)およびトップ式にて調製したコーティング粒子と同等の溶出速度を示すことが分

Fig. 14 Mapping of surface element of coated particles (A) SEM photograph of lactose particles coated with fine flurbiprofen particles, (B) Silicate and fluoride X-ray dot-mapping binary image, (C) Silicate X-ray dot-mapping image, (D) fluoride X-ray dot-mapping image

かった。

Fig. 13 に、上記のコーティング粒子の断面の SEM 写真を示す。FP 粒子がコーティングされている被覆層中の LASA の分布を定性的に調べる目的で、エネルギー分散型 X 線分光法 (Energy Dispersive Spectroscopy: EDS) を用いて、ケイ素 (Si) と FP に由来するフッ素 (F) をターゲットとし、SEM で観察した箇所の元素分析を行った (**Fig. 14** および **Fig. 15**)。

LASA を含む懸濁液を用いてコーティングした粒子の X 線マッピング (**Fig. 14**) および EDS スペクトル (**Fig. 15**) において、FP の被覆層に LASA の存在を示す Si が認められた。遠心転動型流動層造粒コーティング装置 (タンジェント式) を用いたコーティング手

Fig. 15 EDS spectrum of silicate and fluoride detected in surface of lactose particles coated with fine flurbiprofen particles

Fig. 16 DSC curves of (A) physical mixture and (B) lactose particles coated with fine flurbiprofen particles suspension including D-mannitol, Physical mixture : FP/Lactose/HPC-SL/MAN (4/12/1/0.08)

法において、LASA は FP 粒子とともに核粒子表面に均一にコーティングされ、FP 粒子間に点在していることが示唆された。

Fig. 16 には、MAN を添加したコーティング粒子の DSC 測定結果を示す。物理混合物で認められる約 165°C の吸熱ピークは、MAN の融解に起因したピークである。一方、コーティング粒子においては、MAN 由来の吸熱ピークが消失しており、FP および HPC-SL から形成される被覆層中に MAN が分子レベルで分散した構造を形成していることが示唆された。

以上のように、湿式粉碎した FP 粒子懸濁液に LASA、または MAN を 2% 添加してコーティングすることにより、ナノオーダーの FP 粒子を含む被覆層に、水との親和性が高い LASA、あるいは MAN 粒子が被覆層中に点在、あるいは分散した構造を形成すると考えられる。遠心転動によって緻密な被覆層が形成されるタンジェント式のコーティング粒子においても、上記の構造を形成することによって、水に投入後、直ちに被覆層からナノオーダーの FP 粒子が放出され、凝集することなく FP 粒子が水に再分散するため、トップ式で調製したコーティング粒子と同様に速やかな溶出性を確保できたものと考えられた。これによって、タンジェント式においても、トップ式と同様、未粉碎処理の FP を含むコーティング粒子の溶出性 (**Fig. 7**) と比較し、約 4 倍の初期溶出速度の改善に成功した。

4. 結 言

難水溶性薬物の溶解性を改善する手法として、湿式粉碎法と流動層造粒コーティング法を組み合わせ、ナノオーダーまで微細化した薬物粒子を取り扱いやすい

マイクロオーダーの核粒子にコーティングする手法について研究を行ったところ、5% HPC-SL を湿式粉碎の溶媒として選択することにより、薬物粒子が効率良く粉碎でき、平均粒子径約 100 nm まで微細化することが可能であった。さらに、この懸濁液は、1 時間、自然放置しても薬物粒子の沈降は認められず、微細化した粒子の均一分散性を維持しつつ、連続的にコーティング液として使用できることを確認した。

タンジェント式の遠心転動型流動層造粒コーティング装置を用いて、この懸濁液を核粒子にコーティングした場合には、溶出速度の改善は認められなかった。しかし、トップ式の流動層造粒コーティング装置を選定し、ポーラスな被覆層を形成することによって、その溶出速度を著しく改善できることを見出した。すなわち、このコーティング手法を採用することにより、錠剤化した後でも、約 100 nm まで微細化したナノ粒子としての特性を最大限に生かすことが可能となった。また、タンジェント式の遠心転動型流動層造粒コーティング装置で調製したコーティング粒子においても、薬

物を微細化した懸濁液に、軽質無水ケイ酸、あるいはマンニトールを添加することによって、トップ式と同様に、ナノ粒子としての特性を発揮させることが可能であった。よって、本研究で確立したコーティング手法を用いることにより、湿式粉碎直後のナノ粒子懸濁液と同等の分散性および溶出性等の機能を有する内服固形剤の製造が可能となった。

本製剤化手法は、湿式粉碎工程からコーティング工程までを連続して行うことが可能であり、薬物の飛散による薬害を防止できる閉鎖系での連続生産の可能性も示唆された。本手法は、高活性薬物の薬害防止（封じ込め）にも有用であり、さらには工業化も可能であることから、医薬品分野において実用性の高い溶解性改善手法といえる。

今後は、確立した本コーティング手法を用いて、さらなる量産化研究を進め、量産化に伴う品質の確認および収率向上に向けた精密化研究を行っていく。また、放出制御等の新たな機能性の付加にも活用していく。

References

- 1) Kawashima, Y. : “Koubunshinanoryuushiseizai no kinouka to sonosekkei”, Preprint of 4th Seizai-kenkyu Symposium, Osaka (2002)
- 2) Kawashima, Y. : “Nanoparticulate Systems for Improved Drug Delivery”, *Adv. Drug Del. Rev.*, **47**, 39-54 (2001)
- 3) Liversidge, G. G. and P. Conzentino : “Drug Particle Size Reduction for Decreasing Gastric Irritancy and Enhancing Absorption of Naproxen in Rats”, *Int. J. Pharm.*, **125**, 309-313 (1995)
- 4) Peters, K., S. Leitzke, J. E. Diederichs, K. Borner, H. Hahn, R. H. Müller and S. Ehler : “Preparation of a Clofazimine Nanosuspension for Intravenous Use and Evaluation of its Therapeutic Efficacy in Murine Mycobacterium Avium Infection”, *J. Antimicrob. Chem.*, **45**, 77-83 (2000)
- 5) Jacobs, C., O. Kayser and R.H. Müller : “Production and Characterization of Mucoadhesive Nanosuspensions for the Formulation of Bupravaquone”, *Int. J. Pharm.*, **214**, 3-7 (2001)
- 6) Akkar, A. and R. H. Müller : “Intravenous Itraconazole Emulsions Produced by SolEmuls Technology”, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **56**, 29-36 (2003)
- 7) Kayser, O., C. Olbrich, V. Yardley, A. F. Kinderlen and S. L. Croft : “Formulation of Amphotericin B as Nanosuspension for Oral Administration”, *Int. J. Pharm.*, **254**, 73-75 (2003)
- 8) Rabinow, B. E. : “Nanosuspensions in drug delivery”, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 785-796 (2004)
- 9) Möschwitzer, J., G. Achleitner, H. Pomper and R. H. Müller : “Development of an Intravenously Injectable Chemically Stable Aqueous Omeprazole Formulation Using Nanosuspension Technology”, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 615-619 (2004)
- 10) Hecq, J., M. Deleers, D. Fanara, H. Varnckx and K. Amighi : “Preparation and Characterization of Nanocrystals for Solubility and Dissolution Rate Enhancement of Nifedipine”, *Int. J. Pharm.*, **299**, 167-177 (2005)
- 11) Kocbek, P., S. Baumgartner and J. Kristl : “Preparation and Evaluation of Nanosuspensions for Enhancing the Dissolution of Poorly Soluble Drugs”, *Int. J. Pharm.*, **312**, 179-186 (2006)
- 12) Fukumori, Y. : “Manufacturing Process of Pharmaceutical Microparticles Assisted with Nano-structure Construction”, *The Micromeritics*, **50**, 3-10 (2007)
- 13) Fukumori, Y. and H. Ichikawa : “Design of Controlled Release Pharmaceuticals in Nanoparticle Coating Process”, *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **42**, 573-581 (2005)
- 14) Natori, N., K. Hanawa, M. Suzuki, T. Hanawa and T. Oguchi : “Investigation of Desired Dosage Form for Internal Medicines: Comparison of Preference among Medical Staff and Patients”, *Japan. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 289-296 (2008)