乳糖を基剤とした噴霧乾燥複合粒子の設計と その製剤学的応用に関する研究

保地 毅彦

Takehiko Yasuji

1. 研究を始めた動機

ハイスループットスクリーニング (HTS) 等の技術導入により、医薬品開発の川上である「創薬」の開発スピードが高速化している現代では、その川下にある「創剤」においても製剤開発の効率化が求められている。医薬品製剤の開発で重要な役割を果たす添加剤においても、製剤操作の効率化や機能化を満たす新しい添加剤の開発が望まれている。化学的手法による新規添加剤の開発には医薬品開発と同等の費用と年月が必要であるため、粒子設計法等の物理的手法による機能性基剤の開発が注目されている。そこで本研究では、医薬品賦形剤として最も汎用されている乳糖を基剤として、ゲル形成機能を有した水溶性高分子との複合粒子化を噴霧乾燥法を用いて行い、直接打錠能と薬物徐放化能の両者を併せ持つ機能性基剤の開発を行った。

2. 研究遂行上感じたこと

研究室配属の際に、恩師川島嘉明教授の製剤学教室を希望した理由の一つには、微粒子製剤 (ナノスフェア等) を用いて、実用化し難い化合物を医薬品にする先端の製剤技術に興味を抱いたためであった。正直に言って、機能性基剤のテーマを頂いた当初は、微粒子担体の研究を行う先輩・同級生を羨ましく思えたが、研究年数を重ねて行くに従い、「粉体」の魅力に取りつかれ、曲がりなりにも古くて新しい粉体加工技

術の一端に触れさせて頂いたことが、今後の研究人生の大きな糧になると感じた。

研究を遂行する過程では、学位論文を仕上げる際に必要な深さと広さを持つために、多くの壁に遭遇した。今振り返ると、一つ一つの壁を乗り越える際のトリガーとなったものは、優れた文献に出会うことと、日常に行う先生・研究生・先輩・後輩とのディスカッションにあったと思われる。月並みではあるが、文献や議論を切っ掛けとして自身の研究を客観的に眺め、幅広い分野の知識と技術を持って、研究内容の本質を見極める力を養う重要性を痛感した。

3. 主な研究成果

本研究の内容は、噴霧乾燥複合粒子の設計と評価、及び本複合粒子を用いた放出時間制御型錠剤の設計に分けられる。以下にそれぞれの主要な成果を示す。

3.1 噴霧乾燥複合粒子の設計と評価

乳糖とゲル形成水溶性高分子であるアルギン酸ナトリウム (NaAlg) の混合溶液を噴霧乾燥し、複合粒子 (Spray-dried composite particles: SDCoP) を調製した。調製した SDCoP は球形度が高く、その粒子径 (平均粒子径: 約 15 μm) が一般に流動性が低下する臨界粒子径 (50~100 μm) 以下にも関わらず、直接打錠可能な流動性に優れる粒子であった。この SDCoP の圧縮成形性を Fell らが提唱した錠剤引張強度を用いて比較したところ、SDCoP の錠剤引張強度は、市販の直接打錠用乳糖以上であり、良好な圧縮成形性を示した。アセトアミノフェン含有マトリックス錠剤を用いて SDCoP の徐放化機能を検証した。SDCoP を用いた錠剤はゲル形成能を持つ NaAlg の含量が少量であるにも関わらず、日本薬局方第 1 液 (pH1.2) では NaAlg 原末をマトリックス錠剤用基剤として用いたときとほぼ同等な薬物放出挙動を示し、充分な薬物放出制御能を有した。又、SDCoP の徐放性基剤としての薬物放出制御能は、基剤中の NaAlg

2001 年 4 月 12 日受付

山之内製薬(株)創剤研究所

(〒425-0072 静岡県焼津市大住180番地) TEL 054-627-5155

< 著者紹介 >

1994 年 3 月岐阜薬科大学製造薬学科卒業、
1996 年 3 月岐阜薬科大学大学院博士前期課程
修了、1999 年 3 月岐阜薬科大学大学院博士後
期課程修了、同年 4 月山之内製薬株式会社創
剤研究所、現在に至る。薬学博士
専門：製剤学、粉体工学

Fig. 1 Effect of NaAlg content in SDCoP on the tensile strength of tablet at compression pressure : (●) 150MPa, (▲) 200MPa, (■) 300MPa and (×) 400MPa

含有の増加に伴い増大したが、圧縮成形性は低下した (Fig. 1)。その原因は、SDCoP 中の非晶質乳糖のガラス転移温度が NaAlg 添加割合と共に増大し、圧縮成形時の粒子の圧縮成形性に影響を及ぼすことと、SDCoP 中の NaAlg 含量が 10% 以上になるとパーコレーション現象が起き、粒子表面に形成された良好な融合・合一性を示す非晶質乳糖の連続相が不連続となることを明らかにした。

以上の結果から、本基剤への機能性の付与には、非晶質化した乳糖が大きく関与することが判った。しかし、非晶質乳糖は熱力学的に不安定であり、安定な結晶体に容易に転移することが知られている。本複合粒子では、粒子中の非晶質乳糖は NaAlg の存在により結晶化が抑制されることが判明した。SDCoP 中の非晶質乳糖部位のガラス転移温度が、Gordon-Taylor の式で予測された値よりも増大したことから、NaAlg は乳糖と相互作用し、本複合粒子の安定性を向上させていることが示唆された (Fig. 2)。

3. 2 噴霧乾燥複合粒子を用いた放出時間制御型錠剤の設計

pH 感受性水溶性高分子である NaAlg の特徴を噴霧乾燥処理で十分に引き出すことができた。すなわち、SDCoP を用いたマトリックス錠剤は、酸性では徐放性を中性では速やかな薬物放出を示し、その程度は、NaAlg 含有錠剤の薬物放出と比較して大きいこ

Fig. 2 Effect of NaAlg contents on the glass transition temperature of (●) SDCoP, (○) physical mixtures of amorphous lactose and NaAlg. The line represent the theoretical line predicted by Gordon-Taylor equation

とが明らかとなった。そこで、SDCoP を外層基剤とした有核錠の設計を企図した。その薬物放出性を検討したところ、局方第 1 液では薬物放出が認められず耐酸性を示し、局方第 2 液では溶出初期に薬物放出が認められない時間 (ラグタイム) を持った放出開始時間制御型錠剤が設計できることが判った。又、本ラグタイムは、有核錠外層の溶解・浸食速度により決定されることを明らかにした。更に、噴霧乾燥処理時にアルギン酸ナトリウムを極少量のキオサンで改質することで大腸ターゲティングが可能なラグタイムが得られることを明らかにした。又、有核錠の圧縮成形性支配因子を検討し、圧縮成形性に優れた本複合粒子は、有核錠外層基剤としても適していることを明らかに出来た。

4. おわりに

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学川島嘉明教授に深甚なる謝意を表します。又、本研究の遂行にあたり御指導と御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学竹内洋文助教授、山本浩充助手、徳島大学薬学部日野知証助教授、ファイザー製薬丹羽敏幸博士、並びに同研究室出身者各位に深く感謝の意を表します。

(学位取得は 2000 年 2 月、岐阜薬科大学)