

(第14回) 2018年度・研究助成報告

研究題名	高分子サブミクロンパウダーを基盤とする医薬品固形製剤の造粒・コーティングのドライプロセス化
研究期間	2018年4月1日～2020年3月31日
研究機関・所属 研究者名	神戸学院大学・薬学部 製剤学研究室 市川 秀喜

1. 2018 (2019) 年度研究成果の概要

医薬品固形製剤の製造プロセスの中核である造粒とコーティングは液体媒体を用いる湿式を主体として発展してきたが、近年、生産コスト抑制の観点から脱溶媒化（ドライプロセス化）が望まれている。液体媒体を利用しない乾式では、固体粒子間の結合力をどのように生み出し、制御できるかがキーになると考え、本研究では、造粒用結合剤やコーティング基剤として用いられる高分子素材に着目し、これらをサブミクロン化した高分子パウダーの適用を検討した。ローラーコンパクターを用いた乾式造粒プロセスへの適用では、薬物結晶を結合剤のサブミクロン粒子でプレ被覆する操作を導入することによって、打錠性に優れた造粒物の調製が可能であることを示した。また、新たに考案した低加速度振動を利用する乾式コーティングプロセスへの適用では、一次粒子径が50-70 nmのアクリル系高分子ラテックスを凍結乾燥して粗に凝集させた二次粒子をコーティング剤とし、適切なガラス転移温度を付与することによって、比較的均一なコーティング層を形成でき、結果として粒子径が100 μm程度の薬物含有徐放性微粒子製剤の製造が乾式で実現可能なことを明らかにした。

2. 助成期間内での研究成果の概要

1. はじめに

造粒とコーティングは医薬品固形製剤の主流を占める顆粒剤や錠剤の製造プロセスの中核であり、プロセス内で液体媒体を利用する湿式を主体として技術的な発展をみせてきた。材料工学や装置工学の面で学術的な研究が数多く進められ、単位操作としてはすでに高い技術水準に達している。これに対して、液体媒体を使用しない乾式は、ローラーコンパクターを用いる破碎造粒法がその代表的プロセスとして長らく利用されてきたが、主薬物性の影響を強く受けやすいことからその適用は限定的である。また、コーティングについては、近年、特に100 μm程度の微粒子に対するコーティングの製造ニーズが高まりを見せているが、乾式でそれを可能にする素材や装置の開発に研究報告は散見されつつあるものの、未だ実用の例をみていない。

湿式と異なり、乾式プロセスが技術的に開発途上にある主な理由は、造粒にしてもコーティングにしても異種原料の固体粒子間に作用させるべき結合力の制御が極めて困難であることに帰着される。造粒プロセスでは、結合剤を介して薬物および賦形剤や崩壊剤などの添

加剤を粒子間結合させるが、その効果を十分に発揮するためには、造粒物中の結合剤の分布をできる限り均一状態に近づけることが望ましい。コーティングプロセスでは、薬物を含有する核粒子へコーティング剤粒子が十分に結合し、核粒子表面に固定化されるとともに均一なコーティング層を形成することが重要になる。

こうした乾式プロセスにおける課題に対し、本研究では、造粒用結合剤やコーティング基剤として用いられる高分子素材に着目し、これらをサブミクロン化した高分子パウダーの適用を検討した。具体的には、ローラーコンパクターを用いた造粒にはサブミクロン化した高分子結合剤、コーティングには新たに自製したサブミクロンサイズのアクリル系高分子をそれぞれ適用し、素材特性や操作条件が製品特性に及ぼす効果を調べた。

2. 実験方法

2-1. ローラーコンパクターを用いた乾式造粒

2-1-1. 原料

結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC, 日本曹達 HPC-SSL SFP, 質量中位径 15 μm)、モデル薬物には低圧縮成形性のアセトアミノフェン (APAP, 質量中位径 30 μm) を用いた。製錠用の添加剤として、賦形剤 (乳糖, 結晶セルロース)、崩壊剤 (部分アルファ化デンプン)、滑沢剤 (ステアリン酸 Mg) を用いた。

2-1-2. 結合剤のサブミクロン粒子 (subMP) の調製

HPC のサブミクロン粒子 (HPC-subMP) はスプレードライヤー (Twin jetter RL-5, 大川原化工機) にて調製した。0.9 wt% の HPC 水溶液を給気温度 100 $^{\circ}\text{C}$ 、噴霧空気圧 0.46 MPa、スプレー速度 1.7 kg/hr の運転条件にて約 15 時間連続噴霧乾燥し、HPC-subMP (質量中位径 1.8 μm , 1 μm 以下の画分 50.3%) を得た。

2-1-3. 薬物粒子のプレ被覆操作

乾式造粒前の予備混合 (薬物への結合剤被覆) には、攪拌混合機 (Pharma mixer, Diosna) を用い、ブレード 450 rpm, チョッパー 2200 rpm の条件で APAP と HPC-subMP (APAP に対し 5~20 mass%) を 10 分間混合して、APAP を HPC-subMP でプレ被覆した。比較参照には HPC 原末そのものを用いた。

2-1-4. 乾式造粒

ローラーコンパクター (Mini-Pactor 250/25/3, Gerteis) を用いた。所定のロール圧 (6 kN/cm, 12 kN/cm の 2 水準) でリボンを形成した後、ロールグラニューレーター (日本グラニューレーター) を用いてリボンを解砕、整粒して APAP 造粒物を得た。

2-1-5. 錠剤の製造と評価

主薬含有率 50% の錠剤の製造を目標として、得られた造粒物の製錠性を以下のように評価した。ドラム混合機 (Turbula Shaker mixer TF2, WAB) を用い、APAP 造粒物を所定量の乳糖、結晶セルロースおよび部分アルファ化デンプンと 5 分間混合後、ステアリン酸 Mg を添加してさらに 3 分間混合し製錠用原料とした。製錠は単発式打錠機 (XP-01, Korsch) にて 10~30 kN の圧縮力下で行い、10 mm 径の丸錠 (340 mg/tab) を製造した。錠剤の特性評価として、引張強度試験と第 17 改正日本薬局方崩壊試験 (精製水中) を実施した。

2-1-6. リボン中の APAP および HPC の分布状態の評価

ラマンマイクロスコープ (Raman workstation, Kaiser 製) を用いて、ローラーコンパクターで調製した各種リボン表面上の APAP と HPC の分布状態を評価した。波長 785 nm の励起レーザーを使用し、リボンの一片 (3000 x 3000 μm) に直径 10 μm 円のスポットを 5625 箇所 (x: 75, y: 75 ポイント) 照射することにより各スポットの APAP 濃度ならびに HPC 濃度を評価した。これらの濃度を色の濃淡で表現し、イメージングマップを作成した。

2-2. 低加速度振動による乾式コーティング

2-2-1. 原料

核粒子には、モデル薬物のジクロフェナクナトリウム (DS) を予め封入したイオン交換樹脂粒子 (質量中位径 103 μm) を選択した。コーティング剤には乳化重合法により自製したラテックスタイプの poly(ethyl acrylate—methyl methacrylate—2-hydroxyethyl methacrylate) (p(EA-MMA-HEMA)) を用いた。モノマー組成を変化させてガラス転移温度 (T_g) が 30~80 $^{\circ}\text{C}$ の範囲で 10 $^{\circ}\text{C}$ 毎に異なるタイプ (一次粒子径 50~70 nm) を調製した。

2-2-2. コーティング剤のドライパウダー化

各 p(EA-MMA-HEMA) ラテックスのドライパウダー化の方法として、噴霧乾燥法 (SD) および凍結乾燥法 (FD) を採用した。SD にはスプレードライヤー (Mini Spray Dryer B-191, BUCHI) を用い、ラテックスを固形濃度として 2% に精製水で希釈後、吸気温度 100 $^{\circ}\text{C}$ 、排気温度 55-71 $^{\circ}\text{C}$ 、スプレー送液速度 90 g/h、導入空気量 35 m³/h、スプレー空気圧 103 L/min の操作条件で噴霧乾燥して粉末化した (以降、SD 型と表記)。FD ではラテックスを塩析によって予め緩やかに凝集させた後、-46 $^{\circ}\text{C}$ にて凍結させてから -54 $^{\circ}\text{C}$ 、約 10 Pa にて凍結乾燥して粉末化した (以降、FD 型と表記)。得られた各コーティング剤粒子の粒子径はレーザー一回折式粒子径分布測定装置 (LDSA 3500A, MicrotracBEL) により乾式分散状態で測定した。

2-2-3. 乾式コーティング

コーティング装置には市販の電磁振動ふるい装置を利用し、ステンレス製円筒容器 (内径 75 mm, 高さ 20 mm) へまず薬物含有核粒子 2 g と SD 型または FD 型コーティング剤 0.06 g を仕込み、上下一軸の振動 (振動数 90 Hz, 振幅 0.55 mm) を与えて 10 分間混合して ordered mixture を形成させた。続いて、直径 1.5 mm のジルコニアビーズ 30 g を投入し、同振動条件にてビーズとの衝突によって核粒子表面へコーティング剤を固定化させた。この一連の操作を 3 または 20 回繰り返して、核粒子に対し 9 または 60 mass% のコーティングを施した後、エアジェットシーブで未付着のコーティング剤を除去してコーティング粒子を得た。

2-2-4. コーティング粒子の特性評価

得られたコーティング粒子の被覆効率はコーティング剤のアセトン抽出による質量測定、薬物放出は第 17 改正日本薬局方溶出試験法 (パドル法) によって評価した。

3. 結果・考察

3-1. HPC-subMP を用いた乾式造粒

ローラーコンパクターを用いる乾式破碎造粒法は、2 個の対向する回転ローラーの間を粉

体が高圧下で通過することによりリボンを形成し、それを解砕することで造粒物が得られる方式であるが、解砕時に粉塵や微粉を発生しやすい。また、乾式造粒物を用いて錠剤を製造する際、造粒と打錠の2工程において圧縮操作が発生するため、造粒物の圧縮成形性や錠剤の崩壊特性の制御性に乏しいことが多い。そこで、本研究では、造粒操作の前に実施される薬物と添加剤の予備混合工程に着目し、サブミクロンサイズの結合剤粒子による薬物粒子のプレ被覆操作を行って表面改質と造粒物内の結合剤分布の均一化を図り、これを乾式造粒に用いることで造粒物特性の改善を試みた。

攪拌混合機で APAP と結合剤粒子を予備混合した後の状態の走査電子顕微鏡 (SEM) 画像を Fig. 1 に示す。HPC 原末の添加時と異なり、HPC-subMPs の添加時には APAP 粒子表面上に多数の結合剤粒子が確認され、APAP をプレ被覆できることが分かった。

HPC の添加量を 5~20 mass% の範囲で変化させた処方 APAP を乾式造粒した。その結果、いずれの添加量においても質量中位径が概ね 300 μm 前後の造粒物が得られたが、HPC 原末の添加では数~十数%程度の微粉 (63 μm 以下) が発生した。一方、HPC-subMP では 5 mass% の添加であっても 63 μm 以下の粒子は 0% であり、微粉の発生抑止効果が認められた。

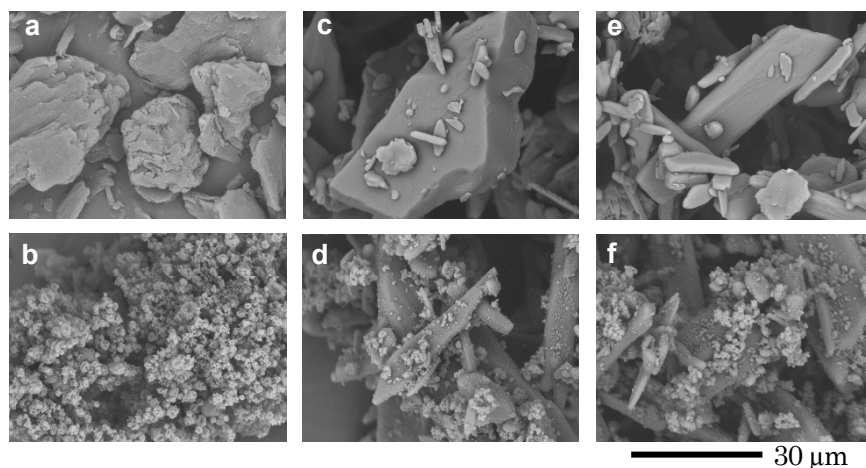


Fig. 1. SEM images of raw HPC (a), HPC-subMP (b), APAP mixed with raw HPC (c, e) and those with HPC-subMP (d, f). Applied amount of HPC (mass%): (c, d) 10; (e, f) 20.

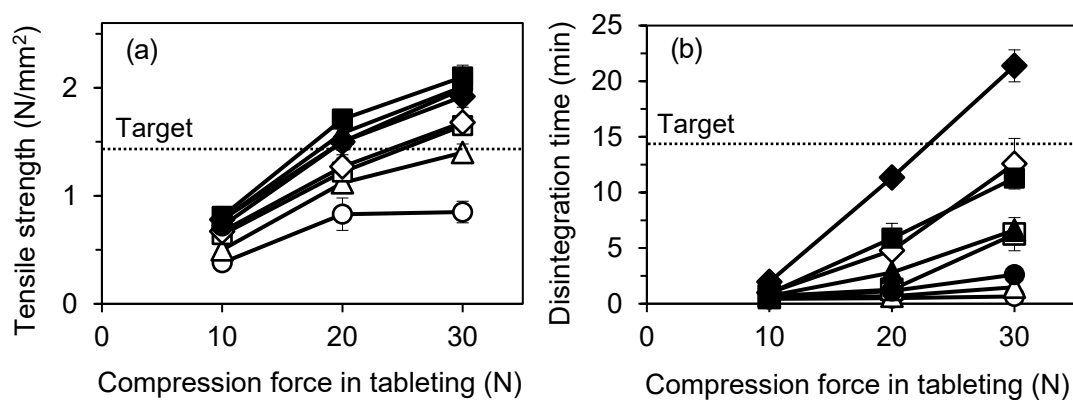


Fig. 2. Tensile strength (a) and disintegration time (b) of tablets with granulates prepared by roller compaction at 6 kN/cm. Mass% of raw HPC (open) or HPC-subMP (closed) in tablet: ○ ●, 2.5; △▲, 5; □■, 7.5; ◇◆, 10.

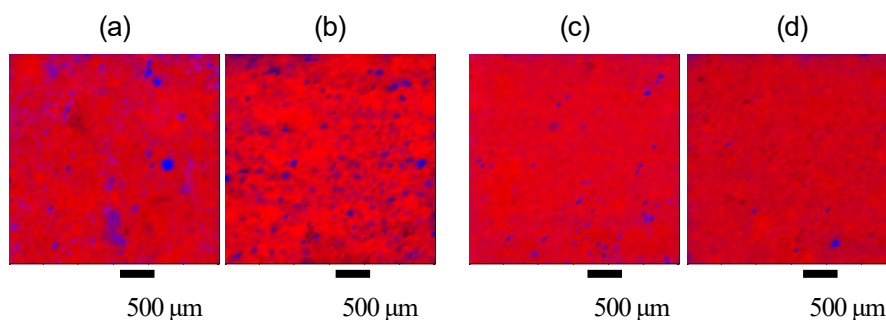


Fig. 3. Concentration distribution maps for APAP and HPC in ribbons analyzed by Raman spectroscopy before dry granulation. Types and mass% of HPC: (a) raw, 10; (b) raw, 20; (c) subMP, 10; (d) subMP, 20. Materials in maps: ■, APAP; ■, HPC.

得られた各 APAP 造粒物 (HPC を 5~20 mass% 含有) に添加剤を所定質量比 (APAP 造粒物 50~60%, 乳糖 21%, 結晶セルロース 9~19%, 部分アルファ化でんぷん 9%, ステアリン酸マグネシウム 1%) で混合後, 各々打錠を行い, 錠剤特性として引張強度と崩壊時間を評価した. 各々の目標値は 1.5 kN/mm^2 以上と 15 min 以内とした. 結果を Fig. 2 に示す. HPC 原末を用いて目標の引張強度を得るためには, 30 kN の打錠圧で 15 mass% 以上の添加 (錠剤中含量 7.5 mass% 相当) が必要であったのに対し, HPC-subMP では 20 kN の低圧で 5 mass% 添加 (錠剤中含量 2.5 mass% 相当) するだけで目標の引張強度を上回ることが分かった (Fig. 2a). 崩壊性についても, 目標を十分に満たす迅速な崩壊を示した (Fig. 2b).

ローラーコンパクションで得られたリボン内の APAP 粒子ならびに HPC 粒子の各分散状態をラマンマイクロスコープで評価した. リボン内の APAP と HPC の濃度分布マップを Fig. 3 に示した. HPC 原末を添加したリボン (Fig. 3a, b) では, 高い HPC 濃度を意味する明度の高い青色のスポットが数多く確認され, リボン内には HPC 粒子が凝集体を形成した状態で多くの箇所に含まれていることが示唆された. 一方, HPC-subMP を添加したリボン (Fig. 3c, d) では青色のスポットの数が HPC 原末のそれと比べて少なく, HPC-subMP はリボン内で比較的均一分散していると推察された. これらの結果は HPC-subMP を用いることで APAP との混合均一性が増加したことを意味している. このことが HPC 粒子の錠剤中での均一な分散につながり, 結果として, 錠剤の引張強度の向上をもたらしたものと考えられる.

3-2. p(EA-MMA-HEMA) を用いた乾式コーティング

最初に, p(EA-MMA-HEMA) ラテックスの乾燥方法とそれにより得られるコーティング剤粒子の特性の関係を調べた. 得られた粒子の質量中位径は SD 型では $9\sim 28 \mu\text{m}$, FD 型では $16\sim 21 \mu\text{m}$ であり, 粒子径の大きさと T_g には明確な相関は認められなかった. SEM で観察した結果, SD 型では T_g によらず全て一次粒子が融着した二次粒子が形成されたのに対し, FD 型では全ての T_g においてナノサイズの一次粒子が残存して粗に凝集した二次粒子が形成されることが分かった.

次に, 各コーティング剤を薬物含有核粒子の乾式被覆に適用し, 被覆効率を調べた. その結果, SD 型では被覆効率が 2.5~20.1% と低値に留まった一方, FD 型では 70.3~79.5% を

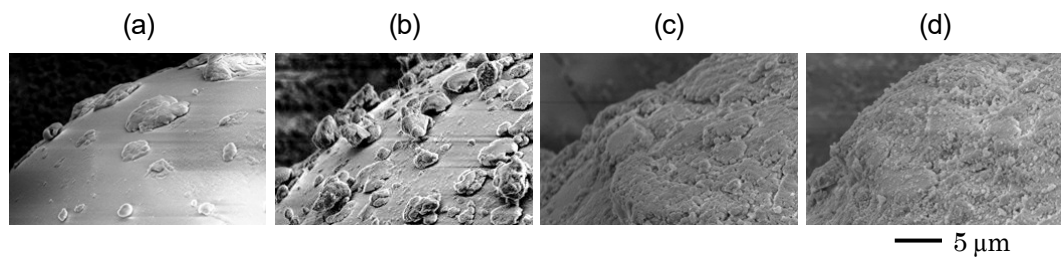


Fig. 4. SEM images of DS-loaded core particles coated with p(EA-MMA-HEMA). Drying methods and Tg (°C) of p(EA-MMA-HEMA) latexes: (a) SD, 30; (b) SD, 60; (c) FD, 30; (d) FD, 60.

示した。一例として、Tg=30 および 60°Cの SD 型または FD 型をそれぞれ用いて得られたコーティング粒子の SEM 写真を Fig. 4 に示す。SD 型では Tg=30, 60°Cいずれの場合も核粒子が有する滑らかな表面にコーティング剤粒子が点在するだけで層の形成には至っていない。一方、FD 型では Tg=30°Cにおいて SD 型に比べて核粒子表面の露出が明らかに少なく、さらに Tg=60°Cでは核粒子表面がコーティング剤粒子で覆われており、比較的均一なコーティング層の形成が認められた。以上の結果から、SD 型に比べて、FD で得た p(EA-MMA-HEMA)は粗に凝集した粒子構造を有するため、コーティング時の振動によって凝集体が解砕されやすく、特に室温下で過度に軟化しにくい適度な Tg を有する場合には核粒子表面への積層・固定化が進行しやすいと考えられた。

FD 型の p(EA-MMA-HEMA)を 60 mass%コーティングした粒子の薬物放出試験結果を Fig. 5a に示す。放出速度は Tg に依存し、Tg=60°Cのときに溶出抑制効果が最も強く現れることが分かった。Fig. 5a のデータから Boyd らの報告 (Boyd G. E. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2836-2848 (1947)) に従って薬物の拡散係数 D を推定し、Tg に対してプロットした結果を Fig. 5b に示す。Tg=60°Cの時に D は最小値となり、これは均一なコーティング層の形成による薬物透過性の低下を反映していると考えられる。Tg<60°Cの場合は高分子が軟化しやすく核粒子表面上でのコーティング剤粒子の解砕・展延が不十分、逆に Tg>60°Cの場合には解砕性は良いが高分子が軟化し難いため核粒子表面への結合力が不足する結果として、いずれも薬物に対する拡散障壁としての働きが不十分となるためと推察される。

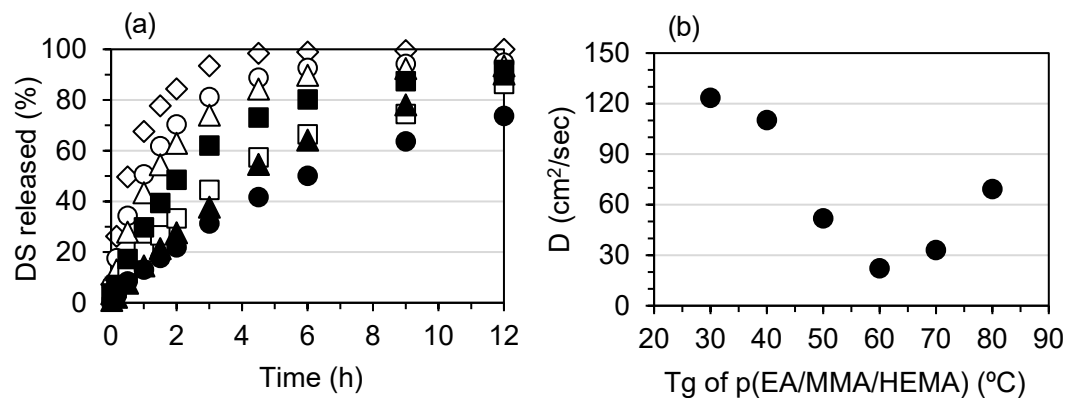


Fig. 5. Release of DS from DS-loaded core particles coated with FD-typed p(EA-MMA-HEMA) in JP 2nd fluid (pH 6.8) and plots of diffusion coefficient, D , calculated from the release data as a function of Tg of p(EA-MMA-HEMA).

4. おわりに

サブミクロンパウダー化した結合剤やコーティング剤の適用は、従来の乾式造粒の課題解決や乾式コーティングによる薬物の徐放性微粒子製剤化の有用な手法になる可能性が示唆された。今後は、これらのドライプロセスを実用可能なレベルに引き上げるべく、現行のサブミクロンパウダーのラインナップに留まらず、他種の結合剤やコーティング剤に拡張して処方設計のオプションを増していくとともに、素材物性や操作条件が製品特性に及ぼす効果をより詳細に調べて最適化を図る必要がある。特に、乾式コーティングに関しては、そのメリットのひとつであるプロセスの省時間化をさらに推進できることが望ましく、現在、離散要素法（DEM）を利用して、被覆効率の経時的推移を予測するための数理モデル化を検討しており、これらと装置操作条件の関係も明らかにしていきたい。

最後に、本研究に対しまして助成を賜りました粉体工学情報センターの関係者各位に深くお礼申し上げます。

3. 研究発表

【論文発表】

Toshiya Yasunaga, Kiyokazu Nakamura, Tooru Andoh, Hideki Ichikawa: Binder-free dry particulate coating process using a mild vibration field: Effects of glass-transition temperature and powdering method of polymeric coating agents on coating performance. *Int. J. Pharm.*, 561, 206-218 (2019).

【学会発表】

Toshiya Yasunaga, Mikio Yoshida, Atsuko Shimosaka, Yoshiyuki Shirakawa, Hideki Ichikawa: Physical modelling of the coating behavior in dry particulate coating using mild vibration field with beads media. ICCCI 2018, Kurashiki, July 9-12, 2018.

安永峻也, 小川法子, 山本浩充, 吉田幹生, 下坂厚子, 白川善幸, 市川秀喜: 振動場を利用した乾式微粒子コーティングプロセスの開発: DEM シミュレーションを利用した数理モデルの構築. 第35回製剤と粒子設計シンポジウム, 大津, 2018年10月25日-26日.

安永峻也, 吉田幹生, 下坂厚子, 白川善幸, 小川法子, 山本浩充, 市川秀喜: 乾式微粒子コーティングにおける被覆効率の経時的推移予測: DEM を利用した数理モデルの構築. 粉体工学会 2019年度春期研究発表会, 東京, 2019年5月10日.

鎌田貴行, 和田耕一, 市川秀喜: サブミクロン結合剤粒子による薬物粉体のプレ被覆に基づく乾式造粒プロセスと造粒物特性の制御. 粉体工学会 2019年度春期研究発表会, 東京, 2019年5月10日.

市川秀喜: 50 μm クラス微粒子へのポリマーナノ粒子のコーティング - 医薬品を例として. 粉体工業展大阪 2019 最新情報フォーラム粒子積層技術-原料調整から塗布, コーティングまで, 大阪, 2019年10月16日.