

2023年度（第19回）研究助成報告

研究題名	医薬品乾式微粒子コーティングプロセスにおける装置機構の違いが被覆特性へ及ぼす影響に関する研究
研究期間	2023年4月1日～2024年3月31日
研究機関・所属	愛知学院大学薬学部 製剤学講座
研究者名	安永峻也

1. 研究成果の概要

本研究では、大粒子（100 μm 程度）と小粒子（一次粒子100 nm 程度）を機械的に衝突させることで大粒子表面へ小粒子をコーティングし、大粒子中に含まれる薬物の放出を制御する乾式微粒子コーティング技術の確立を目的としている。攪拌パドル式と振動・媒体式の混合機が粒子に与える力の方向の違い（接線方向か法線方向か）に着目し、離散要素法（DEM）を利用した数理モデルと実験条件を比較することで、装置機構が被覆特性（溶出抑制効果・均一性・膜の密度や膜厚）に及ぼす影響を調査した。数理モデルより、小粒子の固定化に必要な力（法線方向）がかかる粒子の衝突(k_e)の単位時間（min）あたりの回数が等しいと考えられる操作条件を振動・媒体式と攪拌パドル式で探索した。探索された操作条件で乾式コーティング実験を実施したところ、薬物放出挙動が同程度となった。一方で、コーティング膜の緻密性や均一性に違いが見られた。

2. 助成期間内での研究成果の概要

1. はじめに

新たな粉体単位操作として、溶媒を使用せずに低コスト・短時間でマイクロカプセル（MC）を製造しうる乾式微粒子コーティングプロセスの開発が望まれている。これまでにも、100 μm 程度の大粒子へナノサイズの小粒子を機械的に衝突あるいは剪断力を加えることによってコーティングする方法が古くから提案されてきた。しかし、従来の手法では、流動性や濡れ性を改善するような表面改質としての乾式コーティングは比較的容易に実現できるのに対し、大粒子中の薬物放出を長時間（12時間以上）抑制するような多層被覆は限られた材料物性と操作条件でしか実現されていない。本研究では、離散要素法（DEM）を利用した数理モデルと実験条件を比較することで、攪拌パドル式と振動・媒体式の混合機が粒子に与える力の方向の違い（接線方向か法線方向か）に着目し、装置機構が被覆特性（溶出抑制効果・均一性・膜の密度や膜厚）に及ぼす影響を調査した。

2. 実験方法

2.1 大粒子と小粒子の調製

大粒子として、ジクロフェナクナトリウムを封入したイオン交換樹脂（Dowex 1x2 200-400 mesh）を用いた。

小粒子としてアクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸 2-ヒドロキシエチルのランダム共重合体を乳化重合法にて調製した。過去にコアシェル型として報告した粒子内部（コア）の高分子のガラス転移温度（Tg）が 30°C、粒子外部（シェル）の Tg が 80°C の粒子を用いた。

2.2 乾式微粒子コーティングの実験条件

振動・媒体式装置（vib）では、大粒子 2 g と小粒子 0.06 g をボルテックスミキサーで 1 分間予混合した後、直径 75 mm、高さ 20 mm の円筒型容器に充填した。その後、直径 1.5 mm のジルコニアビーズを 30 g 加え、振動数 90 Hz、両振幅 0.55 mm で振動させることで乾式コーティングを実施した。攪拌パドル式（rot）では、クロス型四枚傾斜羽を使用し、振動に加え、130 rpm で攪拌させた。容器底とパドルのクリアランスは 2 mm とした。一連の操作を 20 回繰り返し、小粒子の多層構造を形成させ、コーティング後に 50°C で加熱・成膜処理を実施し、各装置で調製した MC を Vib-MC、Rot-MC とした。

2.3 離散要素法（DEM）の設定

ジルコニアビーズ周囲に大粒子が静電的に付着した状態でコーティングが実施されることから、直径 1.7 mm の仮想粒子を DEM で設定した。摩擦係数やヤング率は文献値を採用し、反発係数を 0.3 に設定することで、上面から観察した際の粒子の移動距離を実験条件と一致させた。本条件の DEM と実験から得られるパラメータからなる下記の数理モデル（Eq.1）により 10 分間の被覆速度を記述しうることを報告している。また、実験条件と比較することで小粒子の固定化に必要な力がかかる仮想粒子の衝突（ k_e ）の単位時間（min）あたりの回数を求め、法線方向と接線方向の衝突の分布を評価した。

$$\frac{1}{t} = \frac{\theta_h k_e}{n_h n_g} \left(\frac{1}{\eta} \right) - \frac{\theta_h k_e}{n_h n_g} \quad (\text{Eq.1})$$

ここで、 η_s は大粒子に対する小粒子の被覆率（個数基準）、 n_h は大粒子の仕込み個数、 n_g は大粒子 1 個あたりに予混合でゆるく付着した小粒子の仕込み個数、 θ_h は大粒子に対する小粒子の表面被覆率を示す。右辺の分母は仕込み小粒子数に相当し、分子は小粒子がゆるく付着している箇所への単位時間あたりの閾値以上の衝突を示しており、被覆速度がこれらの比で決まる事を示している。

2.4 被覆特性の評価

日局 18 にしたがってパドル法（37°C, 200 rpm, 900 mL）にて II 液（pH 6.8）中で溶出試験を実施した。MC の表面形態を SEM にて観察し、imageJ を用いて MC 投影面積の重心を求め、重心から 45°C ごとに 8 箇所の半径を測定した。半径の標準偏差の逆数を膜の均一性として評価した。また、コーティング膜の緻密性を観察するために、ミクロトームで MC を切断した後に SEM 観察を実施した。

3. 結果と考察

3.1攪拌パドル式と振動・媒体式装置における数理モデルパラメータの比較

Fig.1に処理1秒間で仮想粒子が受ける力の分布を法線方向と接線方向に分けて比較した。閾値(0.01645N)以上の法線方向の衝突回数(k_e)は両者とも同様で約13,000,000回/minとなった。一方で攪拌パドル式装置における閾値以上の法線方向(rot-N)の衝突回数は振動・媒体型装置(vib-N)と比較して高く、法線方向と接線方向における閾値以上の衝突回数の比(T/N)は振動・媒体式装置で0.54、攪拌パドル式で1.17となった。

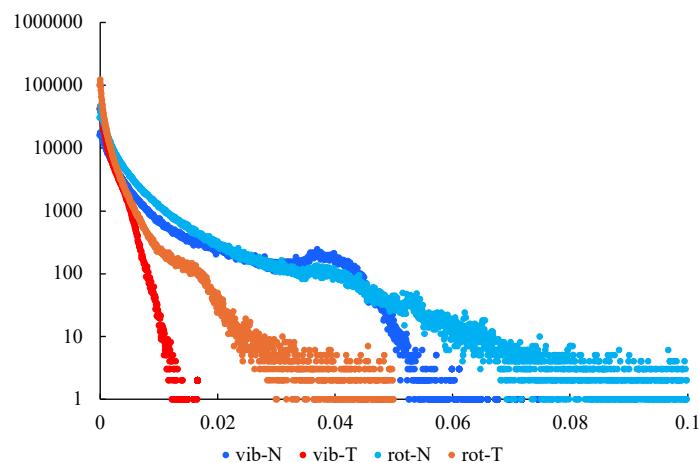


Fig.1 Differences in the histograms of average normal and tangential forces acting on virtual particles between vibration- and rotation-based apparatuses.

3.2攪拌パドル式と振動・媒体式装置で調製されたMCの被覆特性の違い

Fig.2に上記の2種の条件で調製したMCの表面と断面のSEM画像を示す。小粒子仕込み量に対して大粒子へ付着した粒子は両者とも約50%となった。粒子表面画像を解析した結果、振動・媒体式装置で調製されたMCでは均一性指数が0.41であったのに対し、攪拌パドル式装置で調製されたMCでは、0.57と若干均一性が高いことが示された。攪拌パドルによる剪断方向の力が作用した結果、小粒子が解碎・展延された結果と考えられる。一方、コーティング膜の断面を観察した結果、攪拌パドル式装置で調製されたMCでは、キュアリング後においてもFig.2bの赤枠で囲ったエリアのように空隙が比較的多く見受けられ、疎な膜構造となっていることが示された。本検討では、剪断方向の力はコーティング膜の緻密化には有効に働いていないと考えられる。Fig.3に得られたMCを成膜後に溶出試験にて評価した結果を示す。未処理の粒子と比較してコーティングした2種の粒子では、薬物の溶出を抑制した。しかし、装置機構の違いによる溶出抑制効果に違いは見られなかった。剪断方向の力が膜の均一性に対してはポジティブ、緻密性に対してはネガティブに働いたために、両者が釣り合い、溶出抑制効果に差が生まれなかつたと考えられる。

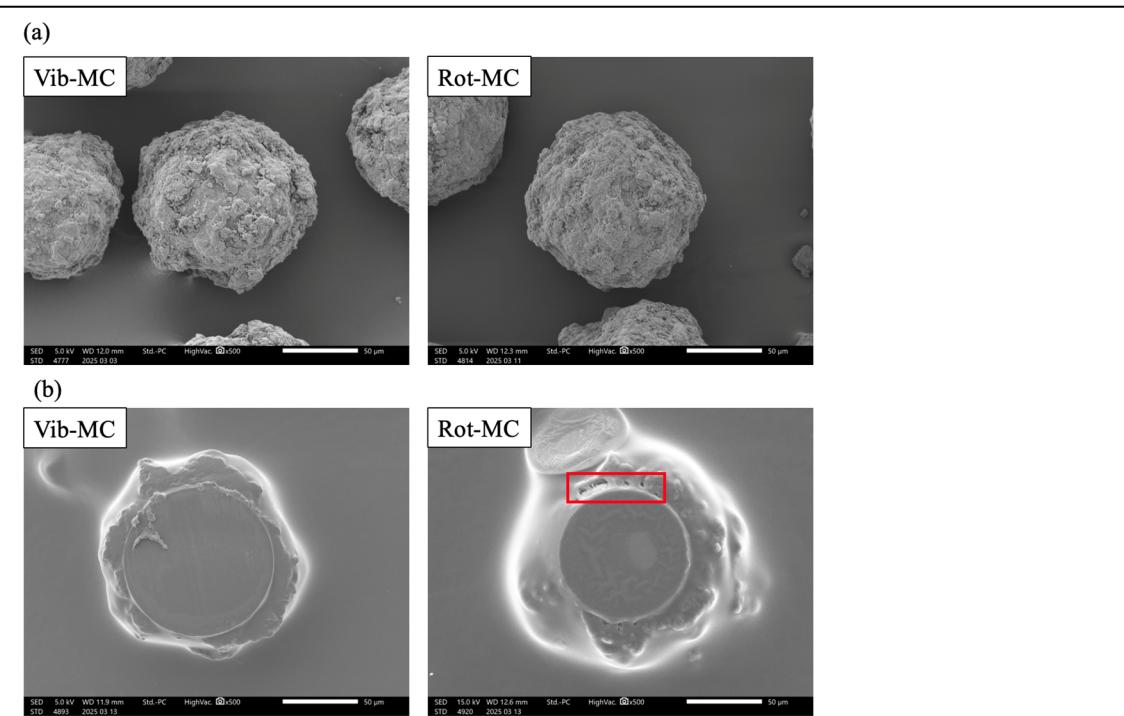


Fig.2 SEM images of surface (a) and cross-sectional(b) of microcapsule prepared by the apparatuses based on the different mechanism. Scale bar = 50 μ m

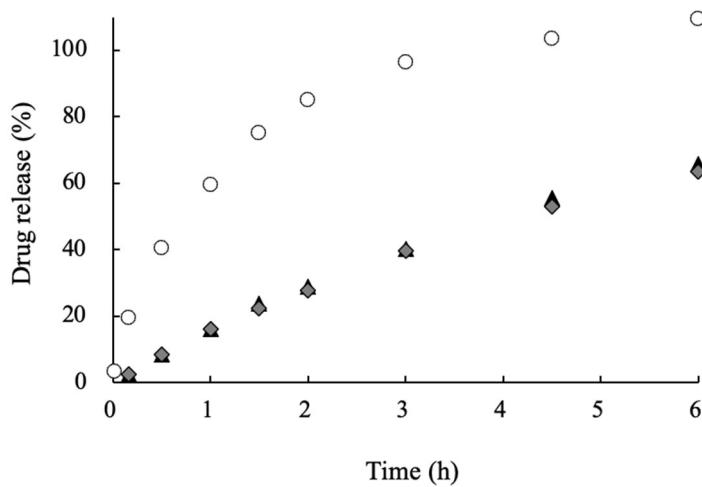


Fig.3 Release of drug from the core particle and microcapsule prepared by the apparatuses based on the different mechanism.○: uncoated core particle, ▲: vib-MC, ◆: Rot-MC

4.まとめ

本研究の検討条件では、装置機構の違いが MC の薬物溶出に与える影響は見られなかった。しかし、剪断方向の力は膜の均一性向上に有用であり、法線方向の力は膜の緻密性に有用であることが示唆された。将来的にモデル系を脱し、様々な操作条件で小粒子材料の柔軟性や大粒子の運動方向を解析することで、装置機構の状況に応じた有効な使い方を検討したい。

3. 研究発表

安永峻也 「医薬品乾式微粒子コーティングプロセスにおける装置機構の違いが被覆特性へ及ぼす影響に関する研究」 2025 年度 粉体工学会春期研究発表会
2025/5/21