

DSPオリジナル技術 高薬物含有微小球形粒子OPUSGRAN[®] —既存の製剤開発手法を覆す画期的な技術—



大日本住友製薬株式会社
技術研究本部 製剤研究所
浅田 拓海

はじめに

医薬品において製剤技術は薬効・服用性を左右する重要な役割を果たしており、徐放性製剤では、薬効を持続させるために製剤中からの薬物放出速度を遅延させる技術（徐放化技術）が使用される。経口投与用の徐放性錠剤における徐放化手法としては、薬物含有球形粒子に徐放性高分子をコーティング¹⁾した後に、錠剤化する方法がある。Fig. 1にその徐放性錠剤の模式図を示す。錠剤中にコーティング粒子が分散しており (Fig. 1(a))、コーティング粒子は球形の薬物含有粒子とコーティング皮膜から形成されている (Fig. 1(b))。

この技術では、コーティング皮膜によって高精度に薬物溶解速度を制御できるものの、薬物含有球形粒子に含有できる薬物量が少なく、製剤が大型化し、服用を妨げるといった課題があった²⁾。この課題を解決すべく、薬物含有球形粒子の高薬物含有化を試みると、造粒製法では、成分中の薬物割合の増加により粒子強度が弱くなる場合があり、コーティング製法では、核粒子により多くの薬物を積層させるため粒子サイズが粗大になるため、錠剤化に適した粒子を製造すること

が難しかった。当社では、打錠に適した粒子物性を持つ、薬物高含有粒子を製造する方法を検討した結果、薬物を90 wt%以上含有し、粒度制御された球形中空粒子を高速攪拌造粒機を用いて簡便に製造する技術であるOPUSGRAN技術^{3), 4)}を見いだすことができた。

本稿では、本技術の特徴的な造粒機構とその徐放性錠剤化に適した特性を示すと同時に、既存の製剤開発手法を覆し得る、薬物溶解速度制御技術としての応用および製剤開発期間短縮方法としての応用について述べる。

OPUSGRAN技術の造粒機構と粒子特性

造粒は、造粒機中の粉体粒子同士を結合させ、より粒子径の大きい集合体を形成させる操作である。OPUSGRAN造粒は、高速攪拌造粒機と呼ばれる造粒機に薬物粒子および薬物粒子より十分に大きい高分子粒子を仕込み、高分子粒子が溶解する溶媒を噴霧することで造粒を行う。既存技術である核粒子に薬物を積層させるコーティング製法で製造する場合より1/10の時間で薬物高含有球形粒子を製造できる。Fig. 2(a)に

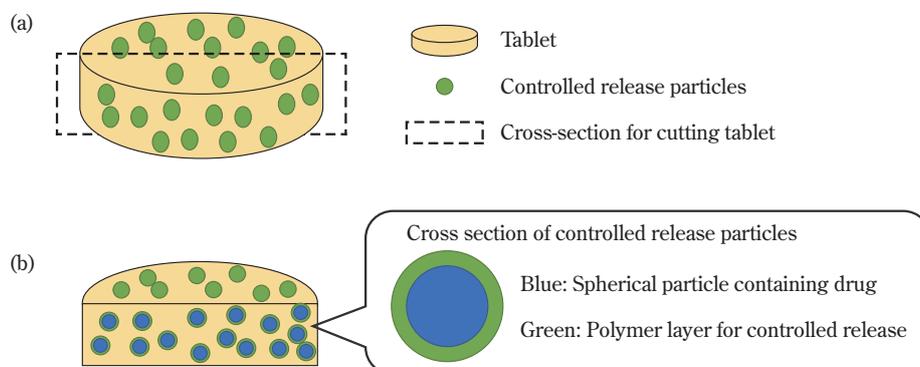


Fig. 1 Schematic illustration of controlled release tablet and particles, (a) tablet containing controlled release particles, (b) cut tablet and cross-section of controlled release particles

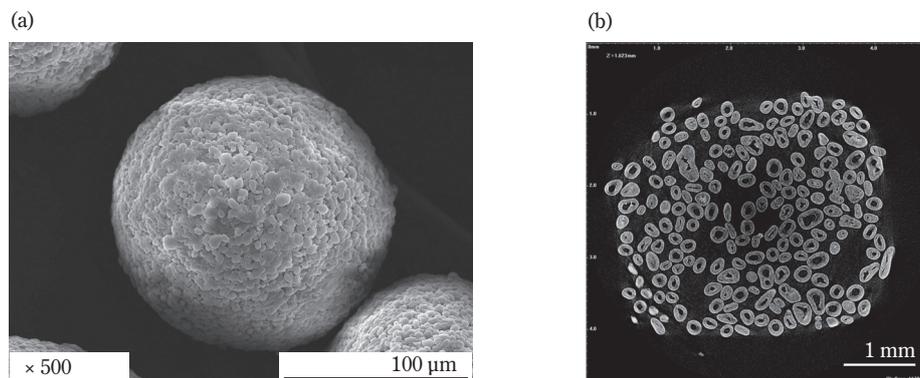


Fig. 2 Morphology and inner structure images of OPUSGRAN particles, (a) morphology observation by scanning electron microscope, (b) inner structure observation by X-ray CT

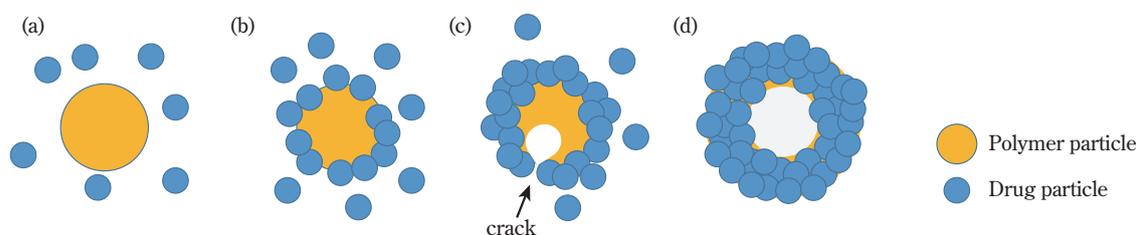


Fig. 3 Schematic illustration of OPUSGRAN granulation process

(a) There were polymer particles and drug particles separately in high shear granular. (b) Once granulation started, wetted polymer particles attached drug particles. (c) When the hollow was formed, a crack in the drug layer was made. (d) After forming hollow structure, the granules was consolidated by pressing by wall of granulation vessel and the crack was closed.

薬物90 wt%、高分子10 wt%の成分で製造した粒子を走査型電子顕微鏡で観察した結果を示す。得られた粒子は球形を有しており、表面に均一に薬物が付着している様子が観察された。この球形粒子の内部構造をX線CT (X-ray computed tomography) で観察した結果をFig. 2(b)に示す。得られた球形粒子は全て内部に中空を有していることが分かった。通常の攪拌造粒ではこのように一粒子に一つの中空構造を均一に持つことはなく、OPUSGRAN造粒は新規の造粒機構で造粒が進行していると考えられた。

OPUSGRAN造粒機構をFig. 3に示す。OPUSGRAN造粒は溶媒噴霧を起点に開始される。高分子粒子の表面が溶媒によって溶解し、周囲の薬物粒子を付着させ薬物層を形成させていく (Fig. 3(b))。高分子が十分に湿潤し、流動性を持つようになると、造粒粒子に働く遠心力と毛細管力により粒子外層に形成されている薬物層に流動化した高分子が浸透する。この際に粒子内

部が陰圧になり、造粒粒子壁面に亀裂が発生し、空気が造粒粒子内部に入り込んで中空が発生する⁵⁾ (Fig. 3(c))。十分に高分子が薬物層に浸透した後は、粒子の圧密が起これ、亀裂が塞がるとともに、球形化が進行し、OPUSGRAN粒子が形成される (Fig. 3(d))。

OPUSGRAN造粒は上記のように、高分子に薬物粒子が積層することによって進行するため、OPUSGRAN粒子の粒度分布は高分子粒子の粒度分布を反映させたものとなる。このため、高分子粒子とOPUSGRAN粒子の平均粒子径には良好な線形相関関係が得られており、高分子粒子の粒度を制御することで、OPUSGRAN粒子の粒度分布を制御することが可能であった (Fig. 4)。この特徴により、既存の製法では困難であった、用途に合わせた粒度の製剤の調製を短時間で簡便に行うことが可能となった。

また、OPUSGRAN粒子の粒子強度は主に高分子粒子の物理特性を反映しており、強度が高く、造粒工程

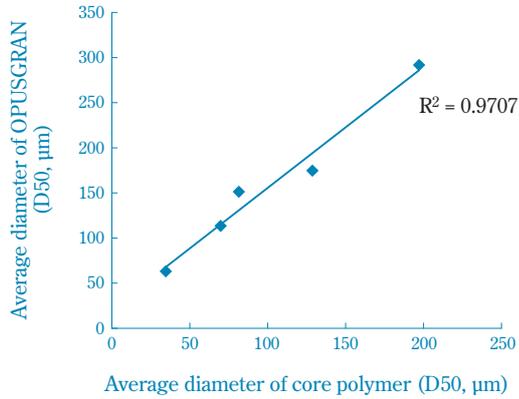


Fig. 4 Linear relationship between average diameter of core polymer and average diameter of OPUSGRAN

以降のコーティング時や錠剤化時に破損しにくい。この特徴により、OPUSGRAN粒子は他の製法で製造した粒子と同様の製造機器および工程で錠剤化ができる。

以上から、本OPUSGRAN技術は中空が形成される新規の造粒機構を持ち、既存技術では達成できなかった錠剤化に適した粒度分布と強度を持つ高薬物含有の粒子を短時間で製造できる画期的な技術であると考えられる。また、粒度調製が可能である特徴や高分子特性によって粒子特性を変化させることができる特徴を生かし、食品や化粧品などの医薬品以外にもさまざまな用途に活用できると考えられる。

薬物溶解速度制御技術としての応用

OPUSGRAN粒子は高分子中に薬物が分散しているため、高分子に徐放化用水不溶性高分子を用いた場合、マトリックス型の溶出挙動⁶⁾を示し、薬物溶解速度制御技術として用いることができる。一方で、より高精度の溶解速度制御を行う場合、従来技術では流動層微粒子コーティング法⁷⁾で皮膜を形成させ、溶解速度をさらに低下させる必要があった。しかし、この流動層コーティング法は製造時間が長く、設備負荷およびエネルギーコストが高いという課題があった²⁾。そこで当社は、流動層微粒子コーティング法を用いないコーティング法の開発を試みた。その結果、OPUSGRAN粒子と不溶性微粒子を高速攪拌造粒機に仕込み、OPUSGRAN粒子に含まれる水不溶性高分子を溶解させる溶媒を噴霧しつつ攪拌することで、**Fig. 5(a)**に示すようなOPUSGRAN粒子表面に不溶性微粒子と水不溶性高分子から成るコーティング皮膜を形成させることができることを発見した。また、本コーティング皮膜の量を変化させることで溶解速度をコントロールできることを見いだした。**Fig. 5(b)**にアセトアミノフェンを用いた例を示す。アセトアミノフェンを80 wt%、水不溶性高分子アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS 20 wt%から成るOPUSGRAN粒子と不溶性微粒子のタルクを攪拌造粒機に仕込み、溶媒を噴霧しつつ攪拌することで積層させた。この粒子の溶出速度は被覆させる不溶性微粒子の量が多く

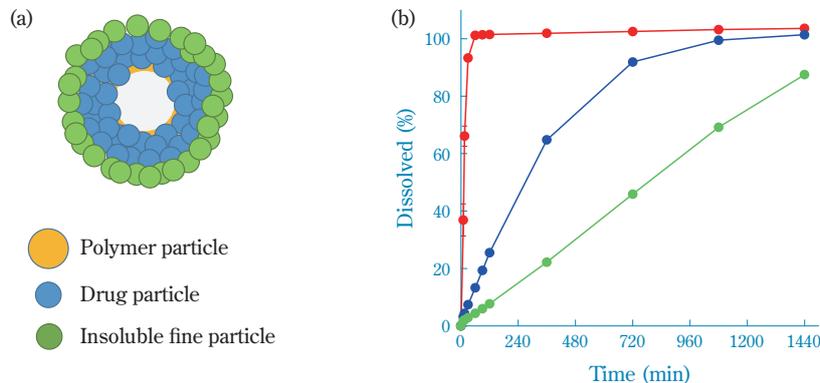


Fig. 5 (a) Schematic illustration of coated particles (b) Dissolution profiles of acetaminophen from coated particles in water. The dissolution test was conducted following by dissolution test method described in Japan Pharmacopedia X VII apparatus II (paddle rotation speed: 50 rpm, dissolution media temperature: 37 °C, Sampling point: 10 min, 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 360 min, 720 min, 1080 min and 1440 min). Red line : non-coated particles, blue line: 10 wt% coated particles, green line: 20 wt% coated particles

なるにつれて低下していることが分かった (Fig. 5(b))。このコーティング工程に必要な時間は非常に短く、流動層コーティング製法と比べ、約1/10の時間で製造することができた。

以上のように、本新規コーティング技術とOPUSGRAN技術を組み合わせることで、薬物高含有かつ溶出コントロールが可能な粒子を短時間で製造できる画期的な技術を開発できた。この技術を応用することで、これまでエネルギーコストや製造時間が課題となり、開発が難しかった製剤の開発が可能になると考える。

製剤開発期間短縮方法としての応用

医薬品の製剤開発の課題として、必要薬物量の削減、処方設計（成分選択、製法決定）と工業化段階でのスケールアップ期間の短縮がよく挙げられる。これは医薬品原薬は総じて高額であり、製剤開発において実験回数を減らし、薬物必要量の削減が課題となるためであり、また近年では低分子の新薬創出率が低下しているため、一つの化合物開発に費やす時間、つまり、処方設計期間・スケールアップ期間を削減する必要があるためである。既存の製剤設計手法においては、薬物ごとに粉体特性や溶解特性が大きく異なるため、薬物の特性（粒子径、水への溶解性や粒子形状など）に合わせた成分選択および製法選択に時間を要している。当社ではOPUSGRAN技術を用いて、この薬物特性による製剤への影響を低減し、錠剤開発手法の標準化による開発期間の短縮を試みている。

OPUSGRAN粒子には薬物特性が製剤に与える影響を抑制する二点の特徴がある。一点目は粒度分布である。造粒粒子の粒度分布が薬物によって異なれば、選択する添加剤の粒度を検討する必要がある。OPUSGRAN粒子の粒度分布は高分子粒子の粒度分布に依存するため、薬物が異なっても同一粒度分布の球形粒子を製造することができる。二点目は、粒子の圧縮特性である。薬物によって造粒粒子の圧縮特性が異なれば、圧縮特性が適した添加剤を検討する必要がある。OPUSGRAN造粒において薬物粒子は高分子中に分散している状態になっているため、OPUSGRAN粒子の圧縮特性は高分子の圧縮特性に近くなり、薬物の圧縮特性の影響を受けにくい。この二点の特徴から、OPUSGRAN粒子は、どの原薬を用いても、同様の粒度分布と圧縮特性を持つ粒子を調製できる画期的な特性を有している。

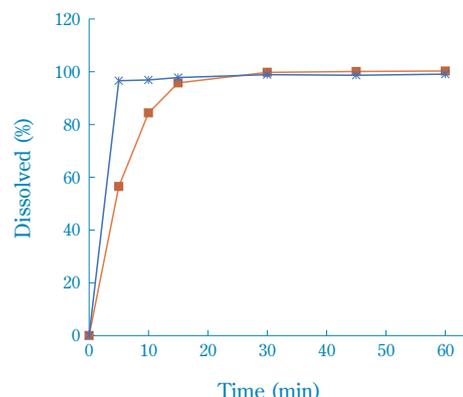


Fig. 6 Dissolution profiles of acetaminophen and indomethacin from OPUSGRAN particles in Japanese Pharmacopoeia Disintegration Test Fluid No. 2. The dissolution test was conducted following by dissolution test method described in Japan Pharmacopoeia X VII apparatus II (paddle rotation speed: 50 rpm, dissolution media temperature: 37 °C, Sampling point: 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min and 60 min). Orange line: Indomethacin, blue line: Acetaminophen

溶解度が大きく異なるアセトアミノフェンとインドメタシンを錠剤化した例を示す。アセトアミノフェンは水にやや溶けにくく、インドメタシンは水にほとんど溶けない薬物であることが知られている。このモデル薬物および水溶性高分子であるヒドロキシプロピルセルロースを高速攪拌造粒機に仕込み、水を噴霧しつつ攪拌することで、薬物含有率が80 wt%のOPUSGRAN粒子を製造した。本粒子と錠剤化用の添加剤を混合したのちに製錠し、薬物を40 wt%含有する錠剤を製造したところ、同一製法および添加剤成分で薬物物性の影響を抑え、錠剤化できた。また、その薬物溶出挙動は即放性と呼ばれる速やかな薬物溶出挙動を示した (Fig. 6)。

以上から、水への溶解度が異なる原薬でも同一処方ですら十分に溶解性が改善された錠剤の設計が行えたことを確認できた。また、上記の例と同様に、当社では10以上の薬物で同じ製造法と添加剤成分にて即放性を示す錠剤が設計できることを確認している。

以上から、OPUSGRAN技術を用いることにより薬物特性が大きく異なっても同様の製造法・成分で錠剤が設計でき、製剤開発を標準化し、劇的に簡略化できる可能性があると考えた。

おわりに

当社では、製剤技術に求められる小型化という機能性を付与するために薬物高含有微小球形粒子製造技術OPUSGRANを見いだした。また、OPUSGRAN技術のさらなる機能性強化として短時間で徐放性コーティングができることを見だし、既存の放出制御製剤製造技術を革新する技術を見いだした。また、本技術は放出制御製剤の製造法の一つというだけでなく、薬物特性をマスクできる特徴を生かし、錠剤設計の標準化による製剤開発期間短縮手法としても期待できる。今後は製品化を通し、本技術の完成度を向上させることで、患者様に飲みやすい薬を迅速に安価に提供できる技術としていきたい。

引用文献

- 1) A. Ozturk *et al.*, *J. Control. Release*, **14**, 203 (1990).
- 2) E. Teunou and D. Poncelet, *J. Food Eng.*, **53**(4), 325 (2002).
- 3) T. Asada *et al.*, *Int J Pharm.*, **523**, 167 (2017).
- 4) A. Kuriyama *et al.*, *AAPS PharmSciTech.*, **19**(2), 710 (2018).
- 5) T. Asada *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **117**, 371 (2018).
- 6) S. Noguchi *et al.*, *Int J Pharm.*, **445**, 93 (2013).
- 7) R. Albanez *et al.*, *Adv. Powder Technology.*, **24**, 659 (2013).