

学位論文の要旨

No.1...

<p>論文題名</p> <p>低加速度振動場を利用した乾式微粒子コーティングプロセスにおける材料設計と被覆モデル構築に関する研究</p>
<p>氏名 安永峻也</p> <p>学籍番号若しくは 愛知学院大学薬学部 所属機関名 製剤学講座</p>
<p>主論文</p> <p>1. 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, <i>Int. J. Pharm.</i>, 561 (2019) 206-218.</p>
<p>要旨</p> <p>医薬品の固形製剤に対するコーティング操作は、液状のコーティング基剤をスプレーしながら熱風で乾燥させて被膜形成を行う湿式法が主流である。その対象は初期の錠剤のフィルムコーティングから顆粒剤などの多単位製剤へと拡大し、今日では 100 μm 台の大きさの製品にまで広がりを見せつつある。最近では、少量の水で服用可能な口腔内崩壊錠 (OD 錠) に含まれる微粒子が 200 μm 以上で不快な服用感を催す[1]ことから、とくに微粒子へのコーティング技術のニーズが高まっている[2]。湿式スプレー法による微粒子コーティングの主たる技術的課題は、微粒子化に伴う比表面積の増大によってコーティング剤の必要量が飛躍的に多くなる結果として長時間操作を余儀なくされ、乾燥工程も必要であることからコストが嵩むことにある。現在、先発・後発品を問わず易服用性放出制御製剤の開発が盛んに進められているが、製造コストや市場性の問題から上市が困難なケースは少なからずみられる。結果として、臨床現場ではやむなく放出制御コーティング錠の粉砕によって易服用性を確保せざるを得ないような状況に遭遇することもある。低コストかつ簡便な方法で数分程度の操作によるコーティングが実現できれば、工業生産のみならず、将来的には医療機関で原薬から個々の患者の治療に最適化された製剤化を行う、いわばテーラーメイド製剤への適用も視野に入ってくる。</p> <p>このような背景から低コストのプロセスとして、溶媒を使用することなく粉体を被覆する乾式微粒子コーティング技術の開発が望まれている。その中核をなすのが、母粒子表面に微細なコーティング剤粒子が混合によって弱く付着した ordered mixture [3]を形成させた後に、機械的な力を作用させて母粒子表面にコーティング剤粒子を強固に固定化させる乾式粒子複合法である。本法は、古くに提案されて以来[4]、セメントの球形化[5]や電極材料の表面処理[6]など多様な産業で応用が検討されており、医薬品製剤においても難水溶性薬物の溶出性改善[7,8]や薬物粉体の流動性改善への応用[9,10]などの研究報告が散見される。一方で、実用化されている複合法の目的は子粒子を数層被覆する表面改質に留まっている。医薬品の放出制御には、医薬品分子の拡散制御に必要な多層被覆が必須であるが、固体粒子の付着力の制御が困難であるため、現在までに湿式法の代替となりうるコーティングプロセスは報告されていない。</p>

乾式粒子複合法を医薬品の放出制御に応用する研究は1989年のUkitaらの研究[11]に遡るが、機械的負荷の大きい装置のため、溶出試験の結果から母粒子の粉砕が示唆されている。続いて1998年にFukumoriらが不活性なセルロース粒子にワックスを溶解させて薬物、コーティング剤粒子の複合多層構造の形成に成功しているが[12]、ワックスを結合剤として用いているため、高い保存安定性やpHに依存した放出を代表とする精密な放出制御は期待できない。ワックスフリーのプロセスとしてKondoらの報告があり[13]、薬物結晶を機械的に球形化し、市販の高分子材料を被覆しているが、薬物放出の制御時間は30分と短く、コーティング剤粒子の多層構造の形成は十分とはいえない。装置についてもパドル型の場合には、高速回転では母粒子の粉砕、低速回転では微細な母粒子のデッドスペース（パドルの届かない領域）への滞留が生じるなどのデメリットがある。パドル型の他に振動場や磁場中におけるビーズの運動を利用したプロセスもDaveらによって報告されているが[14,15]、ワックスを結合剤として用いているため精密な放出制御は達成されていない。

したがって、本研究では、接着性の高い高分子材料物性を探るべく独自に合成した新規アクリル系高分子ナノ粒子を複数調製し、装置として上述の課題を克服すべく低加速度振動場とビーズ媒体を用いた新規プロセスに適用し、材料と装置の両面から乾式微粒子コーティング技術の開発を試みた。被覆特性や溶出挙動を評価することで乾式微粒子コーティングに最適な材料物性を調査した。さらに、粉体工学分野で汎用されている離散要素法 (DEM: Discrete Element Method) [16]を利用した粒子の運動シミュレーションを用いて操作条件(粒子の衝突回数)と材料物性(子粒子の表面被覆率や個数など)を関連づけて被覆効率(仕込み子粒子に対する母粒子へ固定化された子粒子の重量割合)の経時推移を予測する数理モデルを構築して被覆機構の解析を試みた。

1. コーティング剤粒子の乾燥方法とガラス転移温度が薬物含有微粒子への被覆特性に及ぼす影響

第1章では、コーティング剤粒子として ordered mixture の形成に有利な微細なアクリル系高分子粒子を独自に合成し、低加速度振動場を利用した新規プロセスに適用した。本プロセスは円筒型ベッセル(直径75 mm×高さ20 mm)に上下一軸の振動(振動数90 Hz, 振幅0.55 mm)を与えて母粒子と子粒子を混合後、直径1.5 mmのジルコニアビーズを加えてビーズとの衝突によって母粒子表面へ子粒子を固定化させることを期待して開発した。従来の装置と比較してビーズのサイズや重量、充填量、振動条件などの豊富なパラメータによって機械的負荷を制御可能であり、回転パドル型のようなデッドスペースが存在しないなどの利点がある。コーティング剤粒子については、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3つのモノマーを所定の組成で乳化重合法に適用することでガラス転移温度(T_g)が30-80°Cまで10°C毎に異なるアクリル系高分子ナノ粒子分散液を6種類合成し、乾燥方法として噴霧乾燥法(SD)と塩析/凍結乾燥(FD)法の2通り検討することで計12種類のコーティング剤粒子を調製した。調製されたコーティング剤粒子の粒子径分布をレーザー回折式粒子径分布測定装置、粒子形状を走査型電子顕微鏡にて評価した。これらをモデル薬物(ジクロフェナクナトリウム)を封入した母粒子とともに本プロセスに適用し、被覆された粒子から高分子を抽出することで被覆効率を求め、被覆粒子からの薬物溶出を第17改正日本薬局方溶出試験法第2法にて評価した。これらの結果から、SD法では乾燥時の熱により高分子ナノ粒子が凝集・融着しやすいこと、対して、FD法ではナノサイズの一次粒子の形状が保たれており、凝集粒子がSDと比較して、微細に解砕されやすく、被覆に適していることが示唆された。また、異なる T_g のコーティング剤高分子をFDで粉末化し本プロセスに適用した際の被覆効率の結果から、低 T_g (30-50°C)の柔らかい粒子では変形性が高く、母粒子への接着に有利な反面、凝集粒子が解砕しにくく粗大な粒子となり、不均一なコーティング膜となること、対して高 T_g (60-80°C)の硬い粒子では、凝集粒子が解砕しやすい反面、母粒子への接着性が乏しいことが示唆された。本検討では、低 T_g 粒子の変形性に起因する接着性と高 T_g 粒子の解砕性を両立する $T_g=60^\circ\text{C}$ のFD粒子において被覆効率60%と比較的高い値を示し、ワックスフリーのプロセスとしては先行研究に類を見ない長時間の薬物の放出制御(6時間で薬物溶出率50%)を達成した。また、母粒子の粉砕が見られず、低加速度振動場を用いた本プロセスが乾式微粒子コーティングに有用であることが示唆された。

2. 複合型コーティング剤粒子の開発

第2章では、さらなる被覆効率の向上と溶出特性の向上をめざすべく、FD法で得られるコーティング剤粒子の複合構造化を検討した。この複合型コーティング剤粒子は、モノマー組成の異なる2種の高分子から構築される。コーティング操作時のビーズとの衝突によって一次粒子の外側に高 T_g 高分子で構成されるshellネットワークが破壊され、粒子内部(core)に存在する低 T_g 高分子が母粒子に達して接着性を発揮することを想定して調製した。複合型FD粒子として、coreが低 T_g でshellが $T_g = 80^\circ\text{C}$ のS/H型、coreが高 T_g でshellが $T_g = 30^\circ\text{C}$ のH/S型を合成し、shellの量についてもcoreに対して1wt%と10wt%を検討し、本プロセスにて乾式微粒子コーティングを行った。その結果、H/S型では、単一組成と比較して低い被覆効率であったのに対し、 $T_g = 30^\circ\text{C}$ のcoreに $T_g = 80^\circ\text{C}$ のshellを10%複合化した場合に被覆効率は74.5%と高い値を示し、12時間後の溶出率50%以下と前章の単一組成($T_g = 60^\circ\text{C}$)の検討と比較して顕著な徐放性を示した。被覆粒子を凍結させてマイクロームで切片を作成し、切片をSEMにて観察することでコーティング層の断面を評価したところ、放出制御能の向上は、単一組成の粒子($T_g = 60^\circ\text{C}$)と比較して緻密なコーティング層が形成されていることが理由であると考えられた。本結果から上述のようなビーズの衝突時のみに母粒子への接着性を発揮するS/H型において、子粒子の複合化が単一組成ナノ粒子の T_g 制御では困難な母粒子への固定化と二次粒子の解砕のバランスを両立し、乾式微粒子コーティングに有用であることが示された。また、本プロセスにおいて子粒子が固定化する全表面積(装置壁面、ビーズ表面、母粒子表面)のうち母粒子表面が占める割合を計算したところ79.8%となった。選択的に母粒子表面への固定化が生じない限り、この値が被覆効率の限界となることから、本実験系ではこの表面積割合が乾式コーティングプロセスにおける理論被覆効率ともいえるべきパラメータとして特徴付けできることを見出した。

3. 離散要素法 (DEM) を用いた数理モデルの構築

第1章ならびに第2章で子粒子のガラス転移温度や粒子径ならびに粒子構造を制御することが被覆効率の増大につながることを明らかにし、理論被覆効率に比肩する高い被覆効率での徐放性粒子の調製を可能にした。一方で、コーティングには400分(子粒子20回添加時)を要しており、操作時間の短縮が望まれる。本プロセスはビーズと母粒子の衝突によってコーティングを行うため、単位時間あたりの衝突回数の増加が操作時間の短縮に寄与すると考えられるが、衝突回数に影響する操作因子(振幅、振動数、ビーズ充填量、ビーズ径、ビーズ密度、母粒子個数、母粒子径など)は膨大に存在するため、実験的に最適な条件を絞りこむことは困難である。また、被覆の進行については、内藤らが無機粒子の複合化を目的とした巨視的な実験により、子粒子の接着過程と粒子層の平滑過程の2つに別れることや単位粉体に与える衝突エネルギーによって被覆率の経時的推移を説明できることを報告しているが[17]、操作条件と材料物性との関係を微視的に関連づけた数理モデルは構築されていない。

第3章では、プロセスの実用化にむけて理論被覆効率に達する時間(t_{theory})を短縮すべく、操作因子が被覆効率の経時推移に及ぼす影響を評価するために数理モデルの構築を試みた。被覆現象のモデル化にあたっては、1回の機械的負荷により子粒子1個が固定化され、固定化を生じる衝突の確率は母粒子表面の子粒子の存在確率に依存するとしたシンプルな仮定をおいた。これによって、DEMを用いたシミュレーションの計算負荷を軽減し、操作中に母粒子がうける機械的負荷の回数の算出を可能にした。構築した数理モデルは操作条件によって決定される変数(単位時間あたりの衝突回数)と材料物性によって決定される変数(母粒子表面に予め緩やかに付着した子粒子の平均的な個数と表面被覆率)を含む単純な関数となり、実験により得られた被覆効率の経時推移と良好な一致を認めた。また、モデル式を変形することで本プロセスにおける被覆の進行は、「被覆に必要な衝突回数」と「装置が与える有効衝突の回数」の単純な比のみで一義的に決定されることも分かった。さらに、構築した数理モデルの感度分析を行うことによって、本プロセスにおける t_{theory} は操作条件と比較して材料物性に強く依存することが定量的に示された。

以上の知見は、乾式微粒子コーティングの実用化にむけた材料と装置の設計において重要な指針を与えるものと期待される。

文 献

- [1] S. Kimura, S. Uchida, K. Kanada, N. Namiki, Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets, *Int. J. Pharm.*, 484 (2015) 156–162.
- [2] 市川秀喜 (監修), 医薬品製剤開発のための次世代微粒子コーティング技術, シーエムシー出版, (2012).
- [3] J.A. Hersey, Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice, *Powder Technol.*, 11 (1975) 41–44.
- [4] 小石眞純 (編著), 微粒子設計, 工業調査会, (1987).
- [5] I. Tanaka, M. Koishi, K. Shinohara, A study on the process for formation of spherical cement through an examination of the changes of powder properties and electrical charges of the cement and its constituent materials during surface modification, *Cement Concrete Res.*, 32 (2002) 57–64.
- [6] T. Kawaguchi, H. Nakamura, S. Watano, Dry coating of electrode particle with model particle of sulfide solid electrolytes for all-solid-state secondary battery, *Powder Technol.*, 323 (2018) 581–587.
- [7] K. Nagata, H. Okamoto, K. Danjo, Naproxen particle design using porous starch, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27 (2001) 287–296.
- [8] R. Sonoda, M. Horibe, T. Oshima, T. Iwasaki, S. Watano, Improvement of dissolution properties of poorly water-soluble drug by novel dry coating method using planetary ball mill, *Chem. Pharm. Bull.*, 56 (2008) 1243–1247.
- [9] J. Yang, A. Sliva, A. Banerjee, R.N. Dave, R. Pfeffer, Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders, *Powder Technol.*, 158 (2005) 21–33.
- [10] Z. Huang, J.V. Scicolone, X. Han, R.N. Dave, Improved blend and tablet properties of fine pharmaceutical powders via dry particle coating, *Int. J. Pharm.* 478 (2015) 447–455.
- [11] K. Ukita, M. Kuroda, H. Honda, M. Koishi, Characterization powder-coated microsphere prepared by dry impact blending method, *Chem. Pharm. Bull.*, 36 (1989) 3367–3371.
- [12] Y. Fukumori, H. Ichikawa, M. Ueda, Preparation of controlled release microcapsules by a high speed elliptical-rotor type mixer. Proceedings of the world congress on particle technology 3, Brighton, UK, July 7-9, 1998, No. 120.
- [13] K. Kondo, S. Kato, T. Niwa, Mechanical particle coating using polymethacrylate nanoparticle agglomerates for the preparation of controlled release fine particles: The relationship between coating performance and the characteristics of various polymethacrylates, *Int. J. Pharm.*, 532 (2017) 318–327.
- [14] M. Capece, R.N. Dave, Solventless polymer coating of microparticles, *Powder Technol.*, 261 (2014) 118–132.
- [15] M. Ramlakhan, C.Y. Wu, S. Watano, R.N. Dave, R. Pfeffer, Dry particle coating using magnetically assisted impaction coating: modification of surface properties and optimization of system and operating parameters, *Powder Technol.*, 112 (2000) 137–148.
- [16] P.A. Cundall, O.D.L. Strack, A discrete numerical model for granular assemblies, *Geotechnique*, 29 (1979) 47–65.
- [17] M. Natio, A. Kondo, T. Yokoyama, Applications of comminution techniques for the surface modification of powder materials, *ISIJ journal*, 33 (1993) 915–924.