



高機能製剤のための Smart Particle Design ～ Opusgran[®] の創製と評価～

Smart Particle Design for Advanced Functional Formulations
～Creation and Evaluation of Opusgran[®]～

落合 康

Yasushi OCHIAI

大日本住友製薬株式会社技術研究本部 CMC 創薬ラボ シニアフェロー

Senior Research Fellow, CMC based Drug Development, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., JAPAN

抄 録

固形医薬製剤の粒子設計において、機能性を付与するために高含量の薬物を真球度の高い、微細な球形粒子とする技術が望まれている。しかしながら、未だ汎用性と簡便性を兼ね備えた技術は確立されていない。我々は簡便でかつ汎用性の高い高含量で高真球度の微細な機能性球形粒子の製造方法を見出した。この新規な高含量球形中空粒子 Opusgran[®] は使用する薬物と高分子によらず製造可能で、また使用する高分子の機能を Opusgran[®] に付与することができた。例えば、難溶性化合物と徐放性高分子を使用して高含量にも関わらず、24 時間にわたって放出制御可能な微細な球形粒子を得、この粒子を打錠することで放出制御錠剤を簡便に得ることができた。将来、この技術のみで様々な機能を持つほとんどすべての固形製剤が製造可能になるものと思われる。

ABSTRACT

In the design of the functional particles, we have been required the technology to prepare the high drug loading fine spherical particles, which has not been established yet. We have studied a solution to the above problem, and succeeded in creating a high-loading spherical granules (Opusgran[®]) by high-speed stirring granulation and novel idea. Also, we found that this granule has a hollow structure. The success of the production of Opusgran[®] granules does not depend on the solubility and any characteristics of the drug. And it does not depend on any functions and the particle size of the polymer, either. Opusgran[®] granules can be produced from all of the drug substance and all of the polymer. The primary advantage of Opusgran[®] is that it can impart a function of the polymer used for the granules. For example, we obtained the high-loading fine spherical granules of poorly soluble compound with release controlled for more than 24 hours by sustained release polymer. In addition, we can easily obtain functional tablets without losing the function of Opusgran[®] by tableting. So, in the future, we will be able to produce almost all solid dosage forms with various functions by only this Opusgran[®] technology.

1 超高齢社会と口腔内崩壊錠

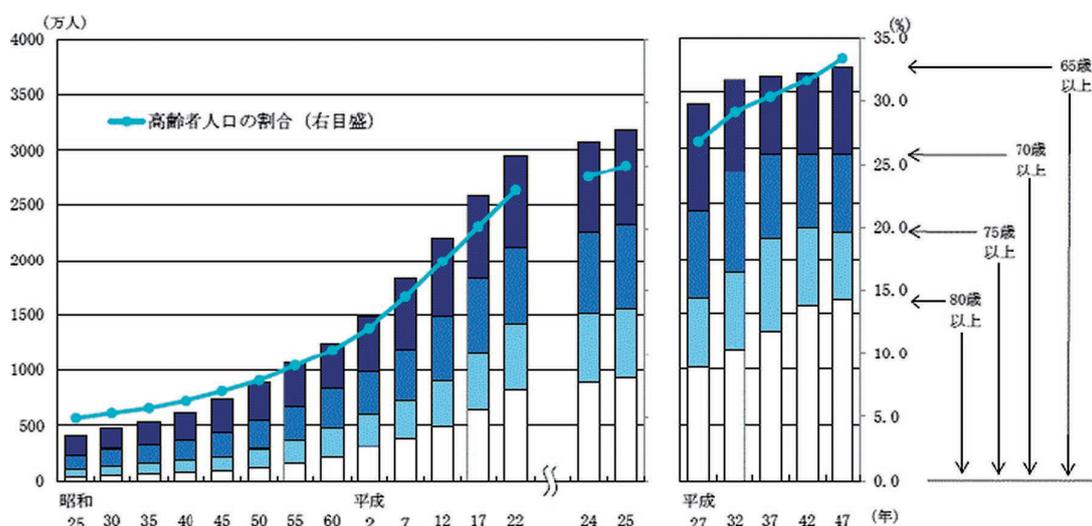
日本は世界に先行して高齢化が進んでいることは周知の事実であるが、図1にある平成25年の統計局のデータによれば、日本の高齢者の割合は平成12年時点では65歳以上が5~6人に1人であったのに対して、平成25年時点では4人に1人、平成47年には65歳以上が3人に1人になると予想されている。

2006年の橋本の報告¹⁾によると、首都圏の老人施設に居住している65歳以上の男女への聞き取り調査の結果、薬剤がつかえた経験があると答えた人は27.1%、薬を飲む時に飲み込めなかった経験のある人は19%にも上る。また、剤形変更の希望者は薬剤がつかえた経験のない人で16.5%、経験のある人で27.6%にも上り、65歳以上の高齢者においては薬物治療における服用時の問題は非常に大きい。このような世界でも稀にみる超高齢社会を迎える中で、日本では海外よりも高齢者が服用しやすい剤形として口腔内崩壊錠（Oral Disintegrating Tablet, 以下OD錠）の開発が進んできた。橋本の報告においても、高齢者が変更して欲しい剤形として37.3%の人がOD錠と答えており、2位の散剤の17.6%を大きく離して、OD錠が現代の高齢者に受け入れられていることがわかる。

元来、OD錠は嚥下機能の低い患者を対象にした大きく脆いBarrier-free Designであった。しかし、当社は全くコンセプトが異なり、嚥下機能の正常な患者も嚥下機能の低下した患者も双方が服用しやすいUniversal design OD錠と呼ばれる、小さく強度が強い錠剤の機能に口腔内崩壊性のみを付与したOD錠の研究を進めてきた²⁾。このコンセプトの下、当社は高齢者の多くが基礎疾患として持つ高血圧の治療薬用にSUITAB[®]技術（アムロジンOD錠）、SUITAB-NEX[®]技術（アムロジンNew OD錠）、を開発した。さらに、震戦や固縮、大幅な嚥下機能の低下といった薬剤服用時に問題となる特殊な病態を有するパーキンソン病の患者専用のFor you Design OD錠として2011年にSUITAB-MAX[®]（ドブスOD錠）、2015年にはトレリーフOD錠を上市してきた。

2 高含量薬物粒子のニーズと設計

OD錠技術は進歩を続けているものの、その小型化（薬物高含量化）や苦みマスク、徐放性などの機能付与は依然として技術的に難しく、製剤サイズが大きくなるために設計の段階で断念したり、開発に進んだとしても大きくなりがちで患者視点での製剤設計が困難であった。この課題を解決するために、



資料：昭和25年～平成22年は「国勢調査」、平成24年及び25年は「人口推計」
 平成27年以降は「日本の将来推計人口（平成24年1月推計）」出生（中位）死亡（中位）推計（国立社会保障・人口問題研究所）から作成
 注）平成24年及び25年は9月15日現在、その他の年は10月1日現在

図1 高齢者人口及び割合の推移
 Fig. 1 Trends in population and proportion of elderly people.

表 1 目標粒子物性

Table 1 Target particle physical properties.

粒子物性	目 標	理 由
薬物含有率	80%以上	既存薬物コーティング技術で達成が困難な含量値
粒子径	$D_{90} = 300 \mu\text{m}$ 以下	口腔内でざらつきを感じないサイズ
粒度分布	分布幅*が2以下	均一な品質を持った製品を製造するため
粒子強度	2.0 MPa 以上	打錠時に破損しない程度の強度
流動性	圧縮指数** 20 以下	Carr's index***により良好と判定される圧縮率値
滑らかさ	凹凸がなく滑らかなこと	コーティング効率を上げるため

* $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ を計算した値であり、粒度幅の指標

** 第十八改正日本薬局方 かさ密度試験及びタップ密度測定法に記載
(タップ密度-バルク密度) / バルク密度

*** 圧縮度から流動性を示した指標

当社では苦味マスク微粒子コーティング用の高含量薬物粒子の研究が進められてきた。当初設定したOD錠用の微粒子コーティング用高含量薬物粒子に求められる性質を表1にまとめた。

当初の目標薬物含有率は80%以上と設定した。これは既存技術の微粒子コーティング技術で達成できる薬物含有率が60%程度であったため、この技術を大きく上回るという意味合いで設定した。粒子径は口腔内でざらつきを感じないようにするため $D_{90}/\mu\text{m}$ が $300 \mu\text{m}$ 以下とした。粒度分布は粒子の品質が均一になるように粒度分布幅が2以下になるように設定し、粒子強度は打錠時に粒子が破損しない程度とした。さらに、流動性は良好な打錠性を確保するために圧縮率が20以下になるように設定し、コーティング効率が良くなるように粒子表面の滑らかさも評価項目として設定した。

このような優れた物性を合わせ持つ粒子の製造は困難を極めたが、多くの実験の中、我々はこれらの要件を満たした高含量球形中空粒子 (OPUSGRAN[®] 粒子) を見出した。

3 製造方法

化合物 A について水溶性高分子 HPC-L (分級品) (日本曹達製)、水不溶性高分子 Eudragit[®] RS (分級品) (エボニックジャパン製)、腸溶性高分子 Eudragit[®] L100-55 (分級品) (エボニックジャパン製)、胃溶性高分子 Eudragit[®] E (分級品) (エボニックジャパン製) を用いて製造した例を紹介する。OPUSGRAN[®] 粒子は高速攪拌造粒機 (バーチカルグ

ラニュレータ VG-05, VG-100, パウレック製) に原薬及び高分子を原薬:高分子=8:2の質量比にて粉末状態で仕込み、攪拌混合を行いつつ、高分子が溶解する溶媒を噴霧、造粒終了後に乾燥することで得られた。粉末の仕込みから乾燥までに1時間を要さない効率性の高い製法であった。また、今回紹介する化合物は1種類のみであるが、当社では物性の異なる30以上の化合物について同様の粒子が製造できることを確認しており、非常にシンプルな処方で化合物特性に左右されない汎用性の高い技術である。

4 粒子特性

4.1 試験装置及び方法

表面状態及び断面形状は走査型電子顕微鏡 (以下 SEM, S-3400N, 日立製)、粒子分布はレーザー式粒度分布測定装置 (Helos&Rodos, Sympatec 製, 乾式)、内部構造は X 線 CT (SKYSCAN1172, ブルカーエイエックスエス製)、粒子強度は微小圧縮試験機 (MCT-W500, 島津製作所製) を用いて測定した。高密度及び圧縮度の測定は第十八改正日本薬局方に従って実施、計算した。溶出試験は第十八改正日本薬局方パドル法に従って実施した。薬物含量は液体クロマトグラフィーを用いて定量した。

4.2 OPUSGRAN[®] 粒子特性

VG-05 型で製造した造粒物の SEM 画像を図2に示した。本製法で得られた粒子は高分子の種類に依らず、非常に球形度が高く、滑らかな表面をしていた。また、その粒子の断面を作製すると、凹みが見

つまり、中空構造を有していることが示唆された。そこで中空構造の存在の確認とそのロット内、処方間の均一性を調べるために X 線 CT 手法を用いたところ、図 3 に示した画像が得られ、ロット内のすべての粒子に中空構造が存在していることが分かり、また高分子が異なっても同様の中空粒子が得られることが分かった。これらの OPUSGRAN[®] 粒子を打錠した結果、錠剤中でも粒子はその形を保っており、打錠によって破損していないことが確認された。OPUSGRAN[®] 粒子の高密度、タップ密度、圧縮率を表 2 に示した。圧縮率は約 16 以下となり、良好な流動性を持つことが示された。

OPUSGRAN[®] 粒子の粒度分布測定結果を図 4 に示した。OPUSGRAN[®] 粒子の粒度分布は高分子の粒度分布と相似形を示しており、高分子の粒度を調整することで、粒度分布比が 2 以下の狭い粒度を持つ

た粒子を製造することができた。高分子の粒度と OPUSGRAN は造粒機構と密接に関与しており、後ほど詳細に述べる。

OPUSGRAN[®] 粒子の溶出試験結果を図 5 に示した。OPUSGRAN[®] 粒子からの薬物溶出は構成している高分子の溶解特性を反映させた結果となった。つまり、水溶性高分子である HPC-L から構成される場合には薬物は即溶出し、徐放性高分子である Eudragit[®] RS から構成される場合には、徐放化が確認された。また pH 依存性高分子から構成される場合にもそれぞれの溶解特性に応じた溶出挙動を示した。これら溶出試験結果は OPUSGRAN[®] 粒子内の原薬が使用された高分子によって改質されていることを示している。

以上のように、OPUSGRAN[®] は当初設定した OD 錠用の微粒子コーティング用高含量薬物粒子の粒子物性

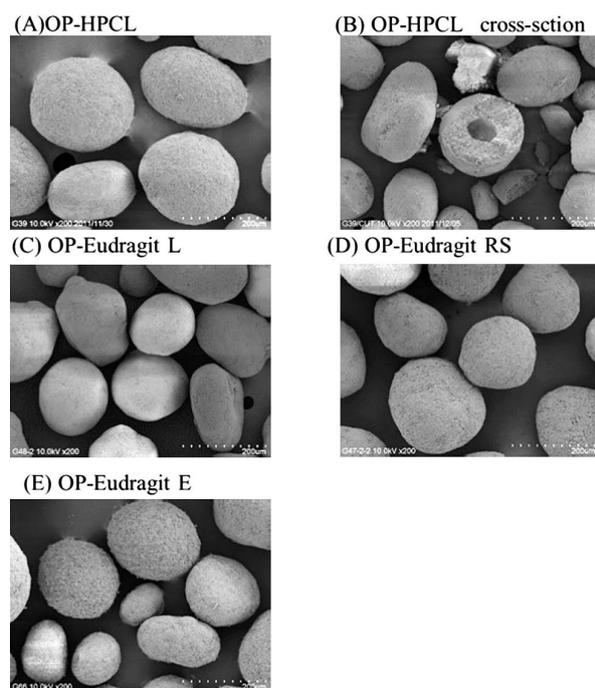


図 2 造粒物の SEM 画像
Fig. 2 SEM image of Opusgran particles.

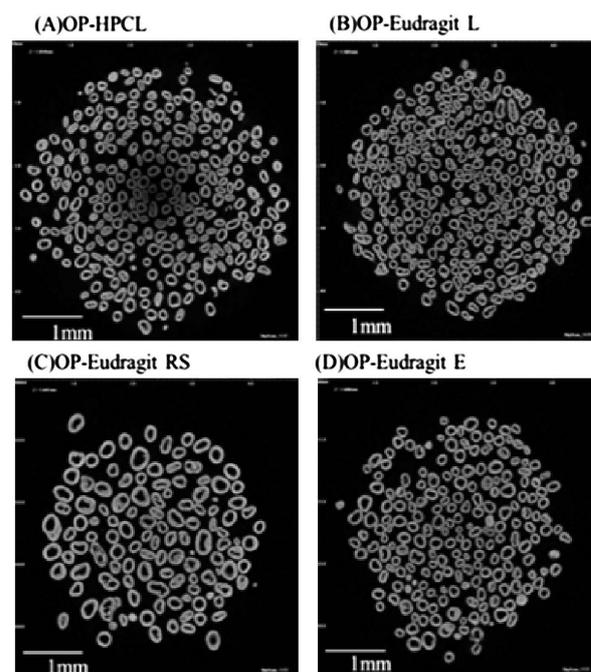


図 3 造粒物の X 線 CT 画像
Fig. 3 X-ray CT image of Opusgran particles.

表 2 みかけ密度, タップ密度, 圧縮率
Table 2 Bulk density, Tapped density, Compression Index.

Sample name	Bulk density [g/mL]	Tapped density [g/mL]	Compression Index
OP-HPCL-	0.62	0.72	16.1
OP-Eudragit RS	0.61	0.69	13.8
OP-Eudragit E	0.60	0.70	15.5
OP-Eudragit L	0.62	0.72	16.1

を持つだけでなく、想定していたその後の微粒子コーティング工程を経ずとも OPUSGRAN[®] 粒子そのみで放出制御ができることが示された。また、図6の粒度別含量の結果からは粒子サイズに依存せず非常に均質な粒子が形成されていることをも示している。

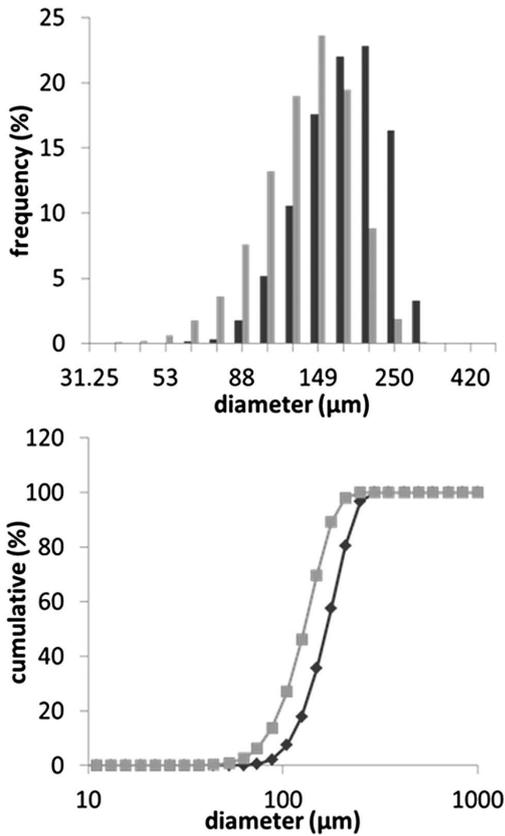


図4 粒度分布測定結果 (灰色線：HPCL, 黒色線：造粒顆粒)

Fig. 4 Particle size distribution (Gray line: HPCL, black line: Opusgran).

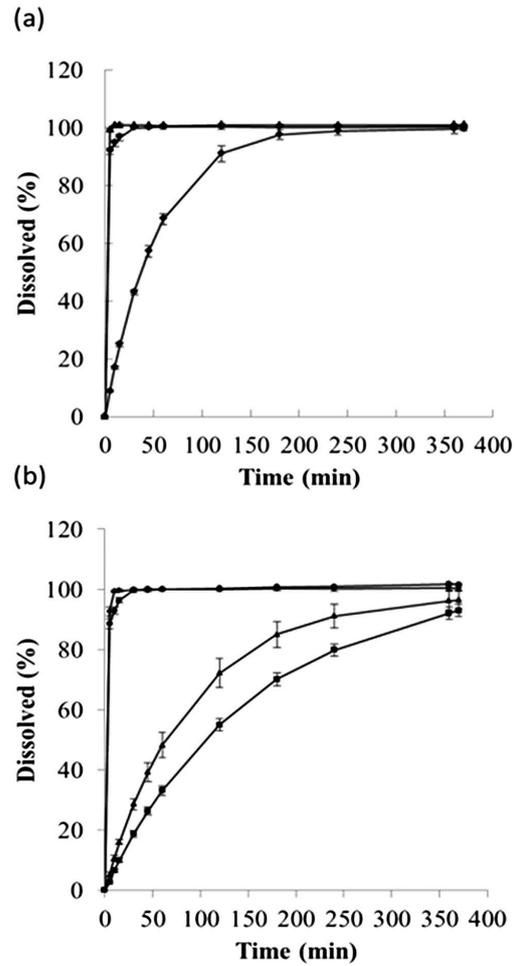


図5 (a) 溶出試験結果 日本薬局方 18 改正 JP1 液：(●) OP-HPCL, (◆) OP-Eudragit L and (▲) OP-Eudragit E；(b) 溶出試験結果 日本薬局方 18 改正 JP2 液：(●) OP-HPCL, (◆) OP-Eudragit L, (▲) OP-Eudragit E and (■) OP-Eudragit RS

Fig. 5 (a) Dissolution in JP 1st (●) OP-HPCL, (◆) OP-Eudragit L and (▲) OP-Eudragit E. (b) Dissolution in JP 2nd (●) OP-HPCL, (◆) OP-Eudragit L, (▲) OP-Eudragit E and (■) OP-Eudragit RS.

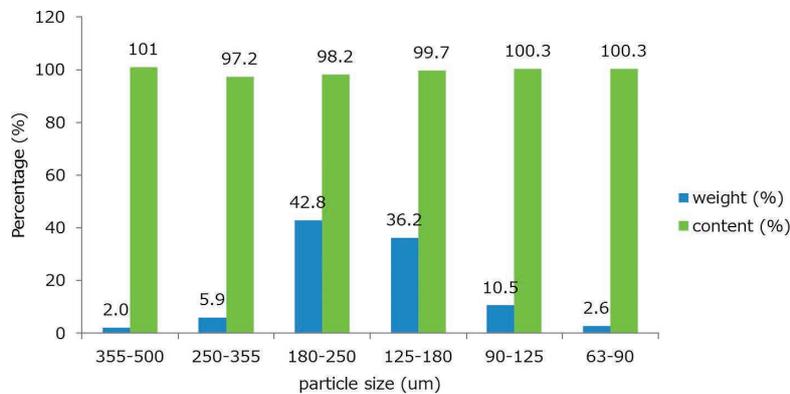


図6 顆粒の粒度別含量

Fig. 6 Content according to particle size of Opusgran.

5 OPUSGRAN[®] 造粒機構

造粒機構はその特徴的な粒度分布から推測される。通常の攪拌造粒機の造粒機構は過剰湿潤粉体の解砕及び溶媒均一化に伴う造粒であり、造粒は粒子同士の接着作用、攪拌羽による練合作用、解砕羽による解砕作用を受け、その粒度分布は二峰性を示す。一方で OPUSGRAN[®] 粒子の粒度分布は一峰性であり、驚くべきことに高分子の粒度分布の相似形となっていた。高分子の粒度の相似形となるということは、高分子同士や原薬同士が結合せず、高分子と原薬の結合、すなわち高分子に原薬が積層していくレイヤリングプロセスを経て進行していることを示している。図7に HPC-L を用いた場合の造粒中の経時的な粒子 SEM 画像及び X 線 CT 画像を示したが、これらの画像も上記造粒機構を示唆するものであった。つまり、OPUSGRAN[®] の造粒機構は湿式粉体コーティングであると推測される。以上から、

OPUSGRAN[®] 造粒の推定造粒機構を図8に示した。造粒開始時には造粒機内は高分子粉体と原薬粉体の混合物が存在しており、高分子が溶解する溶媒を噴霧すると、高分子表面が湿り（図8(a)）、この湿潤した高分子の相対的に大きな結合力によって原薬が付着、積層されていく。溶媒噴霧が進み、高分子が溶媒で十分に湿潤した際に、積層していた薬物層へと高分子が浸透する（図8(b)）。形成された粒子内部から大量の高分子が粒子表面に供給されることにより、多くの原薬粒子がさらに積層され、最終的に原薬と高分子からなるシェルが形成され続ける。このシェル形成とともに内部の高分子は完全にシェル層へ浸透し、高分子が存在していた部分が中空になり、中空粒子が形成されると考えた。また、粒度別含量の結果からは、シェルの薬物、高分子の割合は均一なマトリックス構造になっていることが推測される。図9に製造装置のスケール違い（VG-05：700 g, VG-100：14 kg）で得られる粒子の SEM

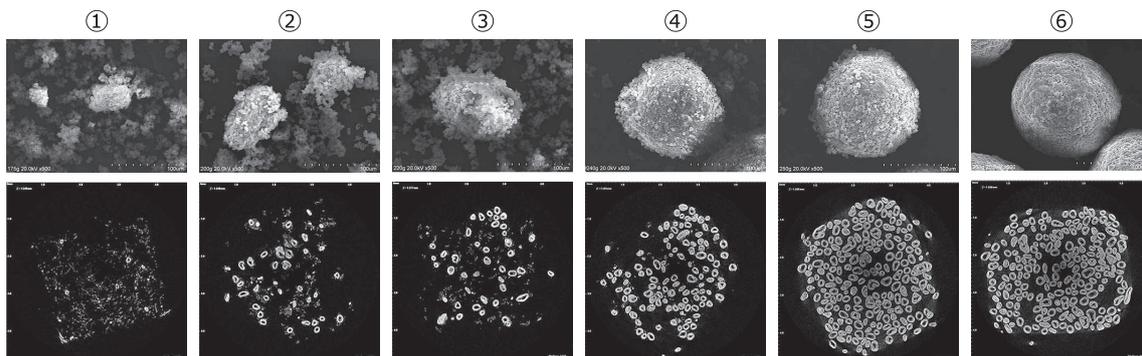


図7 顆粒の SEM 画像及び X 線 CT 画像
Fig. 7 SEM image and X-ray CT image of Opusgran.

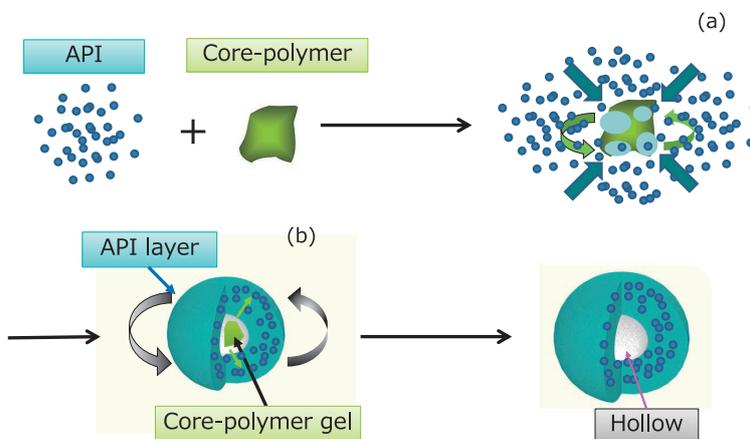


図8 推定造粒機構
Fig. 8 Estimated granulation mechanism.

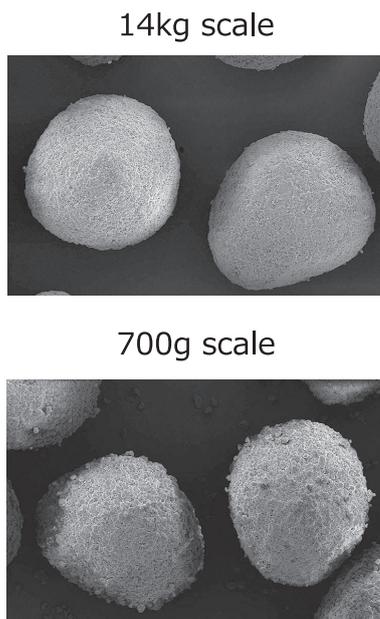


図9 製造スケール違いの粒子 SEM 画像
Fig. 9 SEM image of Opusgran in different scales.

画像、図10に得られた粒子の粒度分布を示した。外観、物性上スケールによる差は見られず、溶出特性もスケールの影響を受けなかった。また、製造装置についても同様の攪拌機構を有する装置であれば製造装置に制限はなく、造粒方法として非常に汎用性が高いことがわかった。

6 結言

OPUSGRAN[®] 粒子は当初設定した OD 錠用の微粒

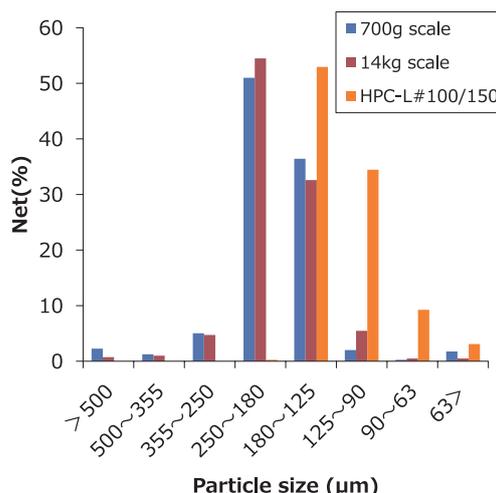


図10 製造スケール違いの粒度分布
Fig. 10 Particle distribution of Opusgran in different scales.

子コーティング用高含量薬物粒子の粒子物性を達成しただけでなく、そのみで放出制御が可能であった。薬物含量、化合物特性、苦みの有無に関係なく、高齢者が望む OD 錠を設計、製造できることから、日本の超高齢社会の医療ニーズに非常にマッチした造粒技術であると言える。一方、粉体工学の観点からは、原料を選ばず、また製造装置、製造スケールによらず、高含量で高機能な粒子を非常に短時間、安価に製造可能で、さらにシンプルな造粒機構であることから、Process Analytical Technology との相性もよく、完全自動化の可能性も秘めているまさに“Smart Particle Design”と呼ぶにふさわしい新規で革新的な造粒技術であるといえる。

References

- 1) 橋本 隆男, 高齢者の服薬の実態と剤形に対する意識調査, Therapeutic Research, 27(6) (2006) 1219-1225.
- 2) PLCM (耕薬) 研究会/編: すべてがわかる 口腔内崩壊錠ハンドブック, PHARM TECH JAPAN, 28 (2012) 287-289.

〈著者紹介〉



落合 康 Yasushi OCHIAI

〔経歴〕 1992 年京都大学大学院工学研究科修士課程修了。住友製薬に入社後、固形製剤研究、製剤技術を活かしたプロダクトライフサイクルマネージメントに従事し、2016 年から現職。

〔専門〕 口腔内崩壊錠などの易服用性製剤技術と機能性粒子技術。最近は、投与システムに特長のあるドラッグリポジショニングの研究に取り組んでいる。

〔連絡先〕 yasushi-ochiai@ds-pharma.co.jp