

製剤工程の脱溶媒化 (加熱熔融混練法を利用した製剤設計)

日本新薬㈱ 小田原総合製剤工場
中道 孝一

1. はじめに

医薬品の製剤工程における有機溶媒の使用には①環境汚染を防止するための溶媒回収 ②製剤中の残留有機溶媒対策 ③可燃性有機溶媒の使用に関わる防爆対策 ④作業者の健康管理 ⑤有機溶媒の使用に関わる製造コストのアップなど、様々な観点からその対策を講じる必要がある。

そのため、脱溶媒化を目指した製剤技術の開発は製剤研究者の大きな課題の一つになっている。既に製剤のフィルムコーティング工程では乾燥効率に優れたコーティング機および水系のコーティング剤が開発された事により、汎用技術として製剤製造に活用されているのは周知である。

一方、医薬品の開発初期段階においては難溶解性薬物の溶解性および吸収性の改善が重要な課題となっており、プロドラッグ化をはじめ、界面活性剤による可溶化、粉碎による微粒子化および固体分散体化などの製剤技術が利用されている¹⁾。その中の固体分散体化技術は、不活性な担体中に薬物を非晶質状態で分散させる手法であり、溶解度、溶解速度および吸収性の大幅な改善が期待される事から、古くから注目され利用されている。

最もよく知られた固体分散体の調製法として、薬物と担体を有機溶媒に溶解した後、その溶媒を除去することにより得られる有機溶媒法があるが、この手法は先に述べた種々の対策法が必要となる²⁾。一方、関口ら³⁾はスルファチアゾールと尿素の混合物を加熱熔融させた後、冷却固化させて固体分散体を得る熔融法を報告している。この手法は薬物と担体の混合物を加熱熔融させた後、冷却固化させ固体分散体を得る方法で、操作が比較的単純で溶媒を使用しないなどの利点がある。しかしながら、熔融法では薬物と担体が熔融状態で完全に混和するか、熔融した担体に薬物が溶解しなければならない。さらに、多くの薬物は 100℃以上の融点を有するため、高温での処理による薬物の分解や昇華に対しての注意が必要となる⁴⁾。他にも、有機溶媒法と熔融法を組み合わせた手法や超音波を利用した調製法⁵⁾など、様々な技術が試みられている。こうした中で著者らは、①スクリーが完全に噛み合ってセルフクリーニング作用を発揮でき、②多くの異なった形状のミキシングエレメント（混練用パドル）を任意の位置に装着でき、③非常に高度で精密な混練が可能な特性を持った「モジュール形式の噛み合い型同方向 2 軸エクストルーダー」を利用し、脱溶媒化を目指した固体分散体の技術開発を試みると共に、この装置の他の応用法についても検討を加えた。

2. ニフェジピンの溶解性および吸収性の改善を目的とした 2 軸エクストルーダーによる固体分散体の調製

ニフェジピン (NP) をモデル薬物として、高分子担体にはその溶解に有機溶媒が必須となるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) を選択し、混練力と加熱操作を同時に制御することが可能な 2 軸エクストルーダーを利用し、有機溶媒を全く用いない新規な固体分散体の調製法を検討した。

Table 1 Dissolution Properties of NP and HPMCP in Various Organic Solvents

	NP	HPMCP*
Ethanol	17 mg/ml	△
Methylene chloride	163 "	△
Ethyl acetate	52 "	△
Isopropanol	13 "	△
Methylene chloride/Ethanol(1:1)	197 "	◎
Ethyl acetate/Ethanol(1:1)	99 "	◎
Water	5 μg/ml	×

◎ : Soluble
△ : Slight Soluble
× : Insoluble

* HPMCP Pamphlet Data (Shinetsu Co.,LTD.,)

HPMCP を担体とする NP の固体分散体を有機溶媒法で調製するには、両化合物に対し高い溶解性を示す溶媒の選択が必須であり、Table 1 より Methylene chloride と Ethanol の混液が最も有機溶媒の使用量を削減できる事は明らかである。しかし、そのためには冒頭に述べた様々な問題をどのように回避するかが課題となる。

そこで、著者らは 2 軸エクストルーダー (Fig. 1) の優れた機械特性に注目し、有機溶媒を使用しない固体分散体の調整法を試みた。

水難溶性用薬物 (NP) と腸溶性高分子担体 (HPMCP) の混合末を 2 軸混練エクストルーダーで処理し、粉末 X 線回析で解析した結果、NP は非晶質体に変化している事が確認できた。つまり 2 軸エクストルーダー処理前の混合末では NP 結晶由来のピークが認められた。一方、2 軸エクストルーダー処理後では HPMCP の混合比が増大するにつれて全体の回折ピーク強度が低下し、NP の非晶質化が進行する傾向が認められ、NP:HPMCP=1:5 の系においてはそれらのピークが消失した。さらに、処理品の溶解特性を確認するため溶出試験を実施したところ、物理混合物は溶出試験開始 10 分では、NP の溶出はほとんど認められなかった。一方、2 軸エクストルーダー処理品では急激な溶出の立ち上がりと過飽和現象が認められた。また、NP と HPMCP を Methylene chloride および Ethanol の混液に溶解し溶媒を留去して調製した有機溶媒法による固体分散体においても、溶出試験開始と共に速やかな溶出が始まり過飽和現象が認められた。以上の知見より 2 軸エクストルーダー処理品は HPMCP の担体中に NP が非晶質化された、溶解性に優れる固体分散体であると判断できる。

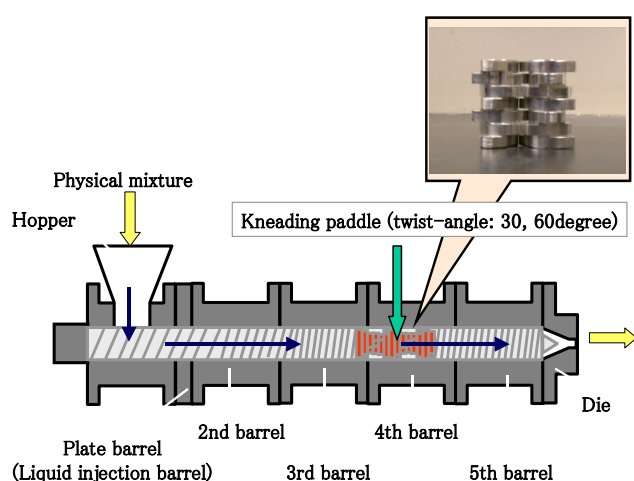


Fig.1 Scheme of a twin-screw extruder

有機溶媒の問題が解消できる事が明らかとなった。また、その処理は薬物の融点や担体軟化点よりも低い温度で対処可能である事から、簡便かつ安全に固体分散体を調製できる優れた技術であることが判明した⁶⁾⁻⁷⁾

固体分散体化の最終目的は吸収性の改善にあることから、ビーグル犬を用いて吸収性を確認した。その結果、2 軸混練エクストルーダー処理品は物理混合物とは明らかに異なる優れた吸収特性を示し、有機溶媒法で調製した固体分散体と変わらない血漿中濃度推移を示した (Fig. 2)。

この様に、2 軸エクストルーダーを利用した加熱熔融混練法は、有機溶媒法と同等の特性を持つ固体分散体を調製でき、さらに、その処理工程では有機溶媒を必要としないことから、これに付随した公害対策や残留

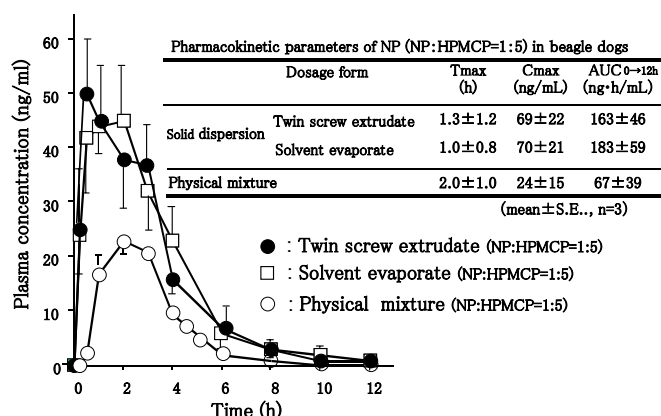


Fig.2 Plasma concentrations of NP in beagle dogs after oral administration of NP-HPMCP solid dispersions
Dose:20 mg/body, mean±S.E., (n=3)

3. 2軸エクストルーダーによる胃内浮遊性製剤の開発

2軸エクストルーダーの機械特性の一つに膨化機能がある⁸⁾。食品分野においてはこの機能を利用し食感の改善を目的として、スナック菓子などの膨化成型体の製造に活用されている^{9) -16)}。一方、医薬品分野では膨化成型体の応用法として消化管内移動制御を目的とした胃内浮遊性製剤が研究されている^{17) -24)}。これらは、胃・小腸上部での直接作用を期待する薬物、吸収部位が消化管上部に限定された薬物の剤形あるいは経口投与された徐放性製剤の持続能を向上させるための剤形²⁵⁾として有用であると考えられている。従って、これら胃内浮遊性製剤は胃内に長時間滞留することが必須であり、そのためには胃内での生理的要因に影響されにくいデバイスの構築および素材の選択が重要となる。そこで、著者らは胃内浮遊性製剤の物理学的アプローチの一つの手法として、2軸エクストルーダーの膨化機能に着目し、その応用を試みた。

その概要は、血漿中からの消失半減期が短く徐放性製剤が市販されている塩酸ニカルジピンをモデル薬物とし、また、耐酸性を考慮し腸溶性ポリマーである、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) を主体とした膨化成型体を調製した。種々の検討を加えた結果、膨化補助剤としてリン酸水素カルシウム (CP) を添加し、ダイ出口付近が高圧となるスクリーエレメントの配置とバレル温度をコントロールすることで孔径5～50 μmの微細で均一な細孔を持った膨化

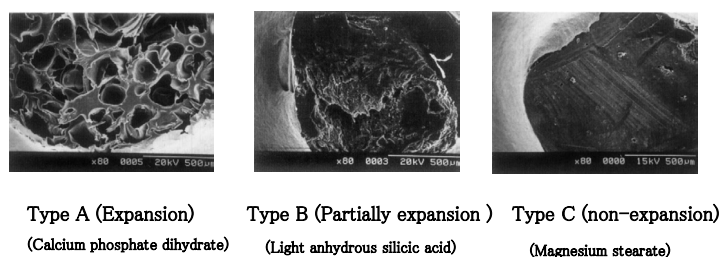


Fig.3 Scanning electron microphotographs of puffed NH-HPMCAS

成型体が得られた (Fig. 3)。胃内浮遊性製剤に求められる特性としては「浮力が大きく」、「機械的強度を保有し」さらには「耐酸性に優れ」ていることが望ましい。そこで、荷重変換器を利用した浮力測定装置を組み立て、pH1.2の人工胃液中に浮遊性製剤を投入し振とう器を用いて浮遊力の推移を確認したところ、CPを8%添加した膨化成型体は振とう6時間後においても浮遊し、高い浮遊能を示した。また、この系にコムギデンプンを加える事で任意の放出コントロールが可能となる事が判明した。

膨化現象は高压下から常圧下への急激な圧力開放によって引き起こされる体積膨張である²⁶⁾。2軸エクストルーダーは、その機構上、被処理品に熱と圧力を同時に加えることができ、また、その圧力の開放部はダイ出口に限定される。ホッパーより連続的に投入される被処理品は、バレルからの加熱作用によりダイ出口に到達するまでに軟化・熔融されると共に、搬送用スクリューおよび混練用パドルの作用により加圧される。本検討ではダイ直前に存在する第5バレルにて約100~150 kg/cm²の圧力が確認されたが、このような系が1mmφのダイを経由し急激に常圧下へ吐出されたことから HPMCAS を主体とした膨化成型体が得られたものと推測される。

黒川²⁷⁾らはコーンスターチを膨化させるとき、単独では、その気泡は大きく不均一となり食感が硬すぎ好ましいものでなかったが、この系に卵殻微粉末 (カルホープ) を0.5~5%の範囲で少量添加すると気泡は均一となり、食感がソフトに仕上がった。この現象はクッキングされた原料が高温・高压の状態から常温・常圧へ吐出される際、卵殻微粉末が沸石の役割を果たし気泡の状態を大幅に改善すると述べている。CPはその添加量に従い HPMCAS 膨化体の平均細孔径の均一化と気孔率の増大を促進させており、卵殻微粉末と同様、膨化を補助する作用、つまり HPMCAS 主体の膨化成型体を2軸エクストルーダーにて調製する時の膨化補助剤として有用であると思われる。

この様に、2軸エクストルーダーの膨化機能は耐酸性に優れる腸溶性高分子担体の膨化成型体を容易に調製でき、その成型体は胃内滞留を目的とした浮遊性デバイスとして有用であることが判明した²⁸⁾。

4. 2軸エクストルーダーによるアズレンスルホン酸ナトリウムの安定化

優れた消炎作用、創傷治癒促進作用を持つアズレンスルホン酸ナトリウム (GAS-Na) は、民間薬として知られる「カミツレ」の有効成分グアイアズレン (GA) の誘導体であり、胃炎、口内炎等の治療薬として古くから使用されている。この GAS-Na は、固体状態において常温でも徐々に分解する比較的不安定な化合物である。そのため、著者らは2軸エクストルーダーの機械特性を利用し、安定性に優れるアズレンスルホン酸ナトリウム錠の製造法の開発を試みた。

GAS-Na はコーンスターチとの混合品や加湿条件下に保存した試料では安定であり、また、GAS-Na を含む錠剤を製造する時、その製造法の違いにより安定性は異なるが、押し出し造粒法を介して調製した錠剤が安定であった。つまり、所定量の水分を含ませた系に一定の圧力やせん断力を加え製造した錠剤が安定性に優れると推測される。そこで、押し出し造粒機として混練用パドルを有する2軸エクストルーダーでの製造を試みたところ、従来の押し出し顆粒製造装置では安定化が図れない少量の水分添加系においても、安定性に優れる GAS-Na 末が得られる事が判明した (Fig. 4)。また、これら処理品の結晶性を確認したところ、いずれも非晶質化しており、GAS-Na は賦形剤と固体分散体を生成することにより安定性が改善されるものと推測される。

この特殊な現象を確認するためポリビニルアルコール (PVA) およびポリビニルピロリドン (PVP) を用いて有機溶媒法で固体分散体系を調製しその安定性を調べた。その結果、有機溶媒の蒸発乾固処理で非晶質体となっていた PVP は PVA を担体とした処理品と比較し安定性に優れている事が判明した。以上の知見を総括すると、GAS-Na は賦形剤と固体分散体を生成し非晶質体となることにより安定性が

改善されるものと判断される²⁹⁾。

2 軸エクストルーダーによる造粒法では、ホッパーから投入した物理混合物を混練用パドルを装着した 2 軸エクストルーダーにて混練処理を加え、装置を通過させるだけの簡便な操作で安定性に優れた GAS-Na 製剤が得られる。また、この操作は連続処理が可能であることから非常に高い生産性を有する。さらには、GAS-Na の安定化に必須要件となった添加水分量は現在汎用されている押し出し造粒法の約 1/2 で対応が可能であった。このような観点から、2 軸エクストルーダーを利用した GAS-Na 製剤の製造技術は、安定性に優れ、さらに生産性や環境問題に対応できる優れた製剤技術と言える。今後は、GAS-Na と類似した特性を持つ化合物の安定化技術に積極的に利用されるものと期待される。

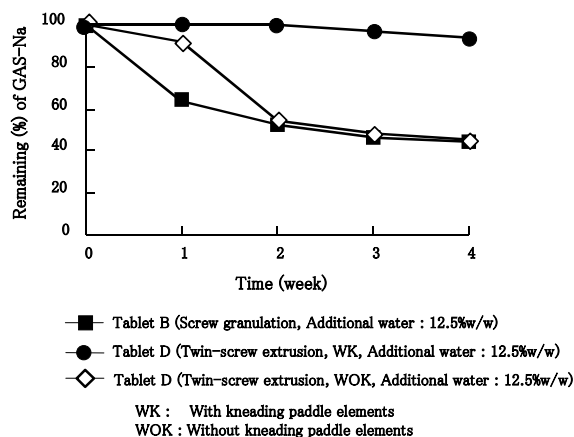


Fig.4 Effect of heat stress on the stability of a GAS-Na tablet prepared with a twin-screw extruder (50°C)

5. おわりに

2 軸エクストルーダーを主体とする加熱熔融混練技術は高分子樹脂分野、食品分野などで古くから使われている加工技術である。しかしながら、医薬品分野での応用は比較的新しく、1990 年以降になって加熱熔融混練法に関する特許出願が著しく増加してきている製剤技術である。この技術の最大の特徴は、連続処理が可能であることから生産性が高く、且つ、その加工工程では有機溶媒を不要とすることから、多くの研究者の関心を集めていると推測される。今後は、地球規模での環境に配慮した製剤技術の一つとして様々な応用され発展し続けるものと確信している。

6. 引用文献

- 1) 橋田充編, “経口投与製剤の設計と評価”, 薬業時報社, 1995, pp. 167-192
- 2) 長谷川明彦, 杉本功, 化学工業, **37**, 1986, pp. 309-317
- 3) K. Sekiguchi, N. Obi, *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 866-872 (1961).
- 4) J. L. Ford, A. F. Stewart, M. H. Rubinstein, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 726-729 (1979).
- 5) 清中岳二, 藤井歳郎, 鈴木裕介, 薬剤学, **60**, 148-159 (2000)
- 6) K. Nakamichi, T. Nakano, H. Yasuura, S. Izumi, Y. Kawashima *Int. J. Pharm.* **241**, 203-211 (2002)
- 7) K. Nakamichi, T. Nakano, S. Izumi, H. Yasuura, Y. Kawashima, *J. Drug del. Sci. Tech.*, **14**(3) 193-198 (2004)
- 8) R. Chinnaswamy, *Carbohydrate Polymers*, **21**, 157-167 (1993)
- 9) J. Fan, J. R. Mitchell, J. M. V. Blanshard, *Int. J. Food Sci. Technol.*, **31**, 55-65. (1996)
- 10) J. M. Faubion, R. C. Hosney, P. A. Seib, *Cereal Foods World*, **27**, 212-216 (1982)
- 11) M. H. Gomez, J. M. Aguilera, *J. Food Sci.*, **49**, 40-43 (1984)
- 12) A. R. Kirby, A. L. Ollett, R. Parker, A. C. Smith, *J. Food Engineering*, **8**, 247-272 (1988)

- 13) C. Mercier, P. Feillet, *Cereal Chemistry*, **52**, 283-297 (1975)
- 14) M. Munakata, M. Kisimoto, T. Kouno, "Shoukuhin Sangyou Center gijyutu kenkyu Houkoku" , **15**, 1989, pp. 115-133
- 15) C. Peri, R. Barbieri, E. M. Casiraghi, *J. Food Technol.*, **18**, 43-52 (1983)
- 16) A. S. Sokhey, A. N. Kollengode, M. A. Hanna, *J. Food Sci.*, **59**, 895-898 (1994)
- 17) A. K. Hilton, P. B. Deasy, *Int. J. Pharm.*, **86**, 79-88 (1992)
- 18) H. M. Ingani, J. Timmermans, A. J. Moes, *Int. J. Pharm.*, **35**, 157-164 (1987)
- 19) Y. Kawashima, T. Niwa, H. Takeuchi, T. Hino, Y. Itoh, *J. Controlled Release*, **16**, 279-290 (1991)
- 20) N. Mazer, E. Abisch, J. C. Gfeller, R. Laplanche, P. Bauerfeind, M. Cucala, M. Lukachich, A. Blum, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 647-657 (1988)
- 21) P. R. Sheth, J. Tossounian, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**, 313-339 (1984)
- 22) A. F. Stockwell, S. S. Davis, S. E. Walker, *J. Controlled Release*, **3**, 167-175 (1986)
- 23) J. Timmermans, A. J. Moes, *Int. J. Pharm.*, **62**, 207-216 (1990)
- 24) K. Ushimaru, K. Nakamichi, H. Saito, U. K. Patent 2163648 (1985)
- 25) M. Ichikawa, T. Kato, M. Kawahara, S. Watanabe, M. Kayano, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 1153-1156 (1991)
- 26) T. Yano, *Kagakukougaku*, **55**, 843-846 (1991)
- 27) T. Kurokawa, "Extrusion Cooking" Syokuhin Sangyou Extrusion Cooking Gijyutu Kenkyu Kumiai, Kourin, 1987, pp. 217-228
- 28) K. Nakamichi, H. Yasuura, H. Fukui, M. Oka, S. Izumi, *Int. J. Pharm.*, **218**, 103-112 (2001)
- 29) K. Nakamichi, T. Nakano, H. Yasuura, S. Izumi, Y. Kawashima, *European J. Pharm. Biopharm.* **56**, 347-354 (2003)