

称号及び氏名 博士（工学） 藺田 良一

学位授与の日付 平成 21 年 3 月 31 日

論文名 「工業化を目指した難水溶性薬物の溶解性改善に関する研究」

論文審査委員 主査 綿野 哲
副査 足立 元明
副査 小西 康裕
副査 岩崎 智宏

論文要旨

ゲノム創薬や分子標的創薬の発展に伴い、医薬品分野において創製される薬物は分子量が大きく、化学構造も複雑化している。その結果として、水にも油にもほとんど溶解しない薬物（難溶性薬物）が多くなり、それらの溶解性改善は製剤研究者にとって極めて重要な課題となっている。

これまで、難水溶性薬物の水への溶解性を改善する手法として、微細化や固体分散体による非晶質化などが検討されてきたが、薬物の長期安定性が比較的確保でき、また、操作が簡便であるなどの理由から、粉碎による薬物の微細化が多く用いられている。粉碎は乾式粉碎と湿式粉碎に分類され、乾式粉碎においては通常 $1\mu\text{m}$ 程度の微粒子を調製可能である。一方、湿式粉碎では溶媒が一種の粉碎助剤となるため、粒子径をサブミクロン程度にまで粉碎することが可能である。しかしながら、いずれの粉碎方法においても、粉碎操作中に薬物表面が活性化することにより、薬物同士の付着・凝集現象が生じ、また、粉碎機の容器内壁や部材表面への付着が生じるため、ある程度の粒子径以下ではそれ以上粉碎が進行しなくなる。さらに、一般的に薬物は有機物であり融点が低いという特徴を有しているため、粉碎時に発生する熱により品質が劣化する恐れがある。これらの課題を解決するために、薬物と同時に混合粉碎が可能な添加剤（糖類、糖アルコール、水溶性高分子、アミノ酸等）に関する研究も行われている。

さらに、近年では種々の新しい技術が開発され、さらなる溶解性の改善が期待されている。例えば、噴霧乾燥造粒法や超臨界流体を利用した nm 単位までの超微細化の技術も開発され、医薬品の分野に限らず様々な分野の応用が試みられている。しかしながら、これまでに報告されている研究の多くは実験室レベルでの研究であり、実用化や工業化（量産化）が十分に検討されているとは言い難い。

本研究では、難水溶性薬物の微細化による溶解性の改善を主眼とし、医薬品分野において工業化が可能と考えられる異なる製剤化手法を検討した。本論文は、これらの研究成果をまとめたも

のであり、全 6 章から構成されている。

第 1 章では、本研究の背景及び本研究に関連する既往の研究をまとめ、本論文の目的と構成について述べた。

第 2 章では、乾式粉砕法の中で、連続的に数 μm の微粒子が得られる気流式粉砕機（ジェットミル）を用いて、難水溶性薬物のモデル薬物であるフルルビプロフェンの溶解性改善を試みた。その結果、薬物単独での粉砕では、結晶性を変えることなく、平均粒子径を $9\mu\text{m}$ から $1.5\mu\text{m}$ に微細化することが可能であったが、微細化された薬物が付着・凝集したため溶解性の改善は認められなかった。そこで、平均粒子径が 12nm の超微粒子で親水性の軽質無水ケイ酸を粉砕前の薬物と物理混合物したものをジェットミル粉砕したところ、薬物同士の付着・凝集性が抑制されたことで比表面積が増大し、初期溶出速度は未処理のものと比較して約 2 倍にまで改善できた。さらに、薬物と糖アルコールである D-マンニトールの物理混合物をジェットミル粉砕したものは、薬物同士の付着凝集を抑制することに加え、水への親和性（ぬれ性）も改善されたため、水への分散性が向上し、粉砕後の薬物の初期溶出速度は未処理のものと比較して約 4 倍にまで改善することが可能となった。これらの結果から、薬物の溶解性改善は、微細化による比表面積の増大に加えて、水へのぬれ性と分散性の向上が大きく影響することを示した。

第 3 章では、乾式粉砕法よりもさらに微細化が可能と期待される超臨界流体を用いた薬物の微細化と溶解性改善を試みた。本章では、まず、超臨界二酸化炭素を良溶媒とする急速膨張法を用いて、薬物（フルルビプロフェン）の溶解性改善を試みた。その結果、薬物単独での検討では、約 $3\mu\text{m}$ の薬物粒子が凝集した凝集体を形成し、それ以上の微細化は達成できなかった。そこで、超臨界凍結造粒法を採用し、超臨界二酸化炭素に溶解しない乳糖粒子表面に微細化された薬物粒子を付着させたところ、その溶解性は著しく改善され、処理後の薬物の初期溶出速度は未処理のものと比較して約 4~6 倍にまで改善することができた。これは前章で認められた、フルルビプロフェン粒子の微細化による比表面積の増大に加えて、水への分散性の向上によることが示唆された。しかし、本製剤化手法においては、薬物の装置からの回収方法やスケールアップ等が工業化の点で課題となることから、次章以降の検討においては、工業化も可能な溶解性改善手法について更なる検討を実施することとした。

第 4 章では、近年、薬物微粒子をその粒子径よりもさらに大きな粒子の表面に乾式でコーティングすることで、難溶性薬物のハンドリング性の向上と溶解性の改善が同時に期待される粒子複合化手法について検討した。本章では、無機物の粉砕等に活用されている遊星ボールミルを使用し、乾式コーティングを用いた難溶性薬物の新規な溶解性改善手法の確立を目的とした。その結果、核粒子にデンプン類（コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分 α 化デンプン）を用いることで、粉砕時の温度上昇が抑えられ、薬物（フルルビプロフェン）が遊星ボールミルの粉砕部材表面へ付着することなく、効率的にデンプン粒子表面に微細化された薬物粒子を乾式コーティングできることがわかった。さらに、糖アルコール、軽質無水ケイ酸あるいは水溶性高分子であるヒドロキシプロピルセルロースを添加した三成分系とすることで、薬物の初期溶出速度を未処理のものと比較して約 5 倍にまで改善でき、工業化が可能な製剤化手法であることを見出した。併せて、核粒子に用いたデンプン類は粉砕されず、結晶領域の非晶質化によるデンプンの糊化により、微粒子化された薬物がデンプン粒子表面に複合化されることを明らかにした。

第 5 章では、湿式粉砕法と流動層造粒コーティング法を組み合わせ、ナノオーダーにまで微細化した薬物粒子を取り扱いし易いマイクロオーダーの核粒子にコーティングする溶解性改善手法の確立について検討した。 $5\text{w/v}\%$ ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SL）溶液を湿式粉砕の溶媒として選択することにより、薬物（フルルビプロフェン）が効率良く粉砕でき、平均粒子径約 100nm まで微細化することが可能であった。さらに、この懸濁液は、1 時間自然放置しても薬物粒子の沈降は認められず、微細化した粒子の均一分散性を維持しつつ、連続的にコーティング液として使用できることがわかった。

さらに、遠心駆動型流動層造粒コーティング装置を用いて、核粒子に対してこの懸濁液を容器

の接線方向から噴霧するタンジェントスプレーを採用した場合には、nm 単位の薬物粒子が核粒子表面で緻密に積層された被覆層を形成したため、顕著な溶出速度の改善は認められなかった。一方、流動層造粒コーティング装置を選定し、容器の上部から噴霧するトップスプレー方式を採用した場合には、nm 単位の薬物粒子が核粒子表面にポーラスな被覆層を形成することによって、初期の溶出速度を未処理のものと比べて約 4 倍にまで改善できることを見出した。すなわち、本手法により、製剤を水中に投入後、直ちに微細化した nm 単位の粒子を再分散させ、約 100nm まで微細化したナノ粒子の特性を最大限に生かすことが可能となった。また、タンジェントスプレー方式の遠心転動型流動層造粒コーティング装置で調製したコーティング粒子においても、薬物を微細化した懸濁液に、水との親和性が高い D-マンニトールあるいは軽質無水ケイ酸を添加することによって、トップスプレー方式と同様に、nm 単位の粒子としての特性を発揮させることが可能となり、nm 単位の薬物粒子を用いた新規コーティング手法を確立することができた。

なお、確立した新規なコーティング手法は、nm 単位の薬物粒子を懸濁させた液と同等の水への分散性、溶出性の機能を有する固形製剤の製造を可能にした。また、本製剤化手法は湿式粉碎工程からコーティング工程までを連続して行うことが可能であることから、薬物の飛散による薬害を防止できる閉鎖系での連続生産の可能性も示唆された。本手法は、高活性薬物の薬害防止（封じ込め）にも有用であり、さらには工業化も可能であることから、医薬品分野においては非常に実用性の高い新規な溶解性改善手法といえる。

第 6 章では、本論文の結論を総括した。

審査結果の要旨

本論文は、難水溶性薬物粒子の微細化による溶解性の改善を主眼とし、医薬品分野において工業化が可能と考えられる異なる製剤化手法について研究したものであり、以下の成果を得ている。

1. 乾式粉碎法で多用される気流式粉碎機（ジェットミル）を用いて、難水溶性薬物のモデル薬物であるフルルビプロフェンの溶解性改善を試みた。その結果、薬物粒子単独での粉碎では溶解性の改善は認められないものの、親水性の軽質無水ケイ酸や糖アルコールと薬物の物理混合物をジェットミル粉碎したところ、微細化による比表面積の増大に加えて、水へのぬれ性と分散性が向上し、溶解性の著しい改善が認められた。
2. 超臨界凍結造粒法を採用し、超臨界二酸化炭素に溶解しない乳糖粒子表面に微細化された薬物（フルルビプロフェン）粒子を付着させたところ、その溶解性は著しく改善され、処理後の薬物の初期溶出速度は未処理のものと比較して約 4~6 倍にまで改善することができた。しかしながら、本製剤化手法においては、薬物の装置からの回収方法やスケールアップ等が工業化の点で課題となることを指摘した。
3. 遊星ボールミルを使用し、核粒子にデンプン類粒子を用い、薬物（フルルビプロフェン）を核粒子（デンプン）表面に乾式コーティングする表面改質法を採用したところ、薬物の初期溶出速度を著しく改善することができた。本製剤化手法は、装置からの回収も良好であり、工業化の可能性を見出した。
4. 湿式粉碎法と流動層造粒コーティング法を組み合わせ、ナノオーダーにまで微細化した薬物粒子を取り扱いし易いマイクロオーダーの核粒子にコーティングする溶解性改善手法の確立について検討した。まず、5w/v% ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-SL）溶液中で薬物（フルルビプロフェン）を湿式粉碎して得られた懸濁液を、流動層造粒コーティング装置内で核粒子表面に噴霧したところ、薬物粒子が核粒子表面にポーラスな被覆層を形成することによって、初期の溶出速度を未処理のものと比べて約 4 倍にまで改善できることを見出した。また、本製剤化手法は湿式粉碎工程からコーティング工程ま

でを連続して行うことが可能であることから、薬物の飛散による薬害を防止できる閉鎖系での連続生産の可能性も示唆された。さらに、高活性薬物の薬害防止（封じ込め）にも有用であり、工業化も可能であることから、医薬品分野においては非常に実用性の高い新規な溶解性改善手法であることを示唆した。

以上の諸成果は、難水溶性薬物の溶解性を改善する上で重要な知見を与えるとともに、工業化に関する有益な情報を提供したものであり、本分野の学術的・産業的な発展に貢献するところ大である。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。学位論文審査委員会は、本論文の審査ならびに学力確認試験の結果から、博士（工学）の学位を授与することを適当と認める。