

新規高薬物含有球形顆粒製造技術 OPUSGRAN[®]による 製剤と技術開発

Formulation and Technology Development of OPUSGRAN[®] ; Manufacturing Technology of High Drug-Loaded Spherical Granules.

浅田 拓海、吉田 勝

Takumi ASADA, Masaru YOSHIDA

大日本住友製薬株式会社 技術研究本部 製剤研究所 製剤研究第1グループ

Formulation Research Group I, Formulation Research & Development Laboratories,
Technology Research & Development, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

■ 要旨

本技術は、攪拌造粒機を用いることにより薬物高含有の中空球形粒子を製造できる造粒技術であり、既存の技術よりも高効率で薬物高含有球形粒子を製造できることから、既存の技術では生産性が課題であった小型化製剤やOD錠の商業化を可能にする。その造粒機構は新規であり、本技術から発展した放出制御製剤の高効率コーティング技術が研究開発された。本コーティング技術は、既存の流動層コーティング技術と同程度の放出制御能を持つ粒子を短時間で製造することが可能であり、大幅な製造時間短縮及びコストダウンが期待できる。また、造粒機構の新規性から、既存のプロセス制御方法の適応には課題があったが、医薬品用途以外の造粒機を応用した新たな医薬品用造粒機を開発し、PATを用いた制御技術などを組み合わせることで、商業生産できる頑健な製法へと昇華させた。

■ Abstract

OPUSGRAN[®] is a novel granulation technology which provides hollow spherical particles containing a high proportion of drug. OPUSGRAN[®] is a so highly productive manufacturing method that it makes possible to achieve commercialization of OD tablet and down-sized tablet which were suspended by manufacturing cost problems. The granulation proceeds in unique mechanism and a new coating technology using the granulation mechanism is discovered. Comparing fluidized-bed coating method, the new coating technology can provide coated particles that have equivalent controlled release property in much shorter coating time. Therefore, the new coating method may reduce manufacturing time and cost drastically. Due to the novelty of the granulation mechanism, the granulation process control has some difficulties, however, they are overcome by developing a new pharmaceutical granulation machine, which was not used for pharmaceutical products, and using PAT tool monitoring the granulation process. The control of the granulation process is not easy, however, the commercial manufacturing method can be easy and simple with the combination of the equipment and the PAT tool.

1 高齢化社会と製剤

世界的な超高齢社会が加速化され、嚥下能力が低下した患者が増加し、服薬性改善製剤の需要が高まることは容易に想定される。

錠剤における服薬性改善製剤は、薬物を高含有化する

ることによって達成できる小型化錠、薬物の苦味をマスクした口腔内崩壊錠、1日あたりの服薬数を減少させる徐放錠などがあり、製剤的な工夫が少ない錠剤と比較して、高機能と識別される。高機能の製剤を設計することは技術的に難易度が高いが、高機能の製剤を組み合わせたハイブリッド製剤を設計することは既

■ Keywords ■ granulation, coating, process analytical technology, granules, controlled release

存技術では極めて困難である。

ハイブリッド製剤を開発するためには、薬物含有量が高く、放出制御能付与のためのコーティングに適した球形度をもつ、薬物高含有球形粒子が必須である。しかしながら、これまで、これらの要件を満たす薬物高含有球形粒子を実生産可能な製造時間で製造できる技術は存在しなかった。

当社では、上記の特性を満たす薬物高含有球形粒子の製造方法を見出し、OPUSGRAN[®]と命名した。

2 OPUSGRAN[®]技術

OPUSGRAN[®]技術の詳細な特性データは当学会誌で過去に報告しているため¹⁾、ここでは概略のみを記述する。

2.1 製造方法および粒子特性

OPUSGRAN[®]技術は、高速攪拌造粒機に薬物と機能性高分子を粉末で仕込み、機能性高分子が溶解する溶媒を噴霧して造粒することで、薬物含有中空粒子を簡単に、短時間で製造する技術である。本技術で得られる粒子は、薬物を最大95重量%まで含有することができ、粒度分布及び薬物溶出は機能性高分子の粒度及び種類で制御可能である。また、機能性を強化できるように外層コーティングが可能な球形度を有している。本粒子は打錠する際にも、打錠しやすい粒度分布に調製できるだけでなく、錠剤化する際に粒子が破壊されない適度な粒子強度を有している。これらの特性によ

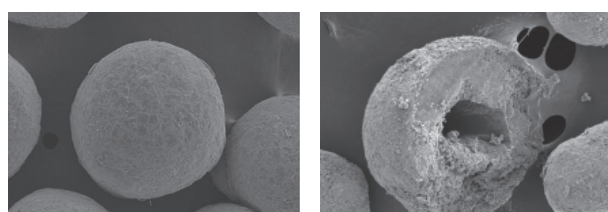


Fig. 1 OPUSGRAN[®]粒子のSEM観察画像 (左図)粒子外観、(右図)粒子断面図

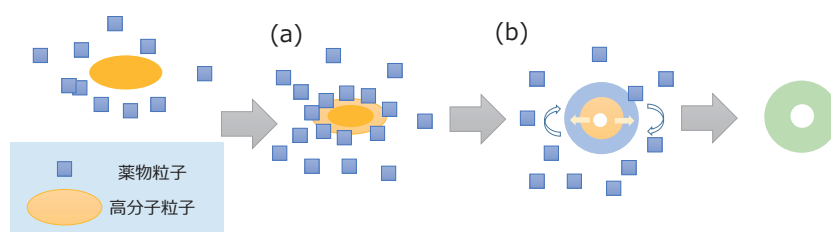


Fig. 2 OPUSGRAN[®]造粒メカニズム (a)高分子粒子の表面に薬物粒子が付着、(b)溶解した高分子ゲルが遠心力によって薬物層へ浸透し中空が発生

り、ハイブリッド製剤である薬物高含有徐放性OD錠用の薬物含有球形粒子として使用できる (Fig. 1)。

2.2 造粒機構

OPUSGRAN[®]技術による推定造粒機構を Fig. 2 に示す。造粒開始後、高分子表面が添加溶媒によって湿潤し、薬物が高分子周囲に付着して積層していく (Fig. 2 (a))。一定時間経過すると溶解した高分子が積層している薬物層へ遠心力によって浸透し (Fig. 2 (b))、核であった高分子が完全に消失して中空状態となる。

2.3 小括

OPUSGRAN[®]技術は、その特有の造粒機構により、既存の技術では困難であった薬物高含有球形粒子を短時間で製造することを可能とする技術である。

3 新規コーティング技術

放出制御粒子を製造するのに汎用されるのが粒子コーティングである。コーティング工程は、流動層コーティング方法を選択することがほとんどであり、コーティングには長時間を要していた。OPUSGRAN[®]技術の特徴である製造が短時間であることを生かすために、コーティング工程の省時間化に取り組み、新規コーティング技術を見出した。本章ではOPUSGRAN[®]粒子に新規コーティング技術によってコーティングを行い、徐放化させた実験例及びそのコーティング機構について述べる。

3.1 コーティング粒子の調製および分析

モデル薬物として、化合物Aを用いた。化合物AはpH非依存性の薬物であり、日本薬局方溶出試験第2液に1-2 mg/mL溶解する薬物である。

OPUSGRAN[®]粒子 (化合物A : 80重量%、徐放性高分子 EUDRAGIT RSPO (エボニックデグサジャバ

ン株式会社) : 20 重量%含有) とコーティング用粒子としてタルク (ミクローエス P-3、日本タルク株式会社) を攪拌造粒機 (FM-VG-05、パウレック社製) に仕込み、エタノールを噴霧しつつ、混合を行うことでコーティングを行った。コーティング後、流動層造粒機で乾燥を行い、総重量の 5 重量%、10 重量% および 20 重量% コーティングした OPUSGRAN[®] 粒子を製造した。20 重量% コーティングするのに要した時間は 40 分程度であり、流動層コーティング方法と比較して非常に短時間でコーティングを行うことが出来た。コーティング前後の OPUSGRAN[®] 粒子を、添加剤と共に混合し、打錠して溶出試験用のサンプルとした。

3.2 コーティング後の OPUSGRAN[®] 粒子の外観

コーティング前後の OPUSGRAN[®] 粒子の外観を SEM (S-3400N、日立製) で観察した結果を Fig. 3 に示す。コーティング後 (Fig. 3 右図) は、コーティング前 (Fig. 3 左図) よりも粒子表面が滑らかになって

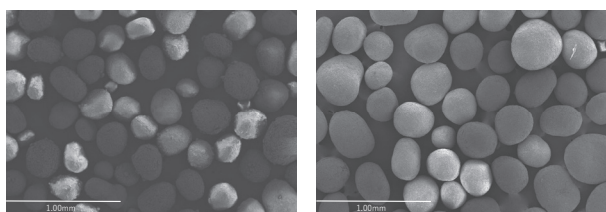


Fig. 3 SEM によるコーティング前後の粒子の外観観察画像 (左図) コーティング前粒子の外観, (右図) 20 重量% コーティング後粒子の外観

おり、粒子表面にタルクが積層することで表面が滑らかになっていることが確認された。

3.3 コーティング後の OPUSGRAN[®] 粒子の成分分布

総重量中 20 重量% コーティングした OPUSGRAN[®] 粒子の断面の成分分布を、ラマンイメージング装置 (HORIBA Jobin Yvon GmbH 製、Lab RAM ARAMIS) にて観察した結果を Fig. 4 に示す。Fig. 4 (a) は粒子断面の CCD 画像であり、左上部が OPUSGRAN[®] 粒子の特徴である中空構造を表している。Fig. 4 (a) の左下は粒子外の領域になり、暗く、黒色になっている。Fig. 4 (a) の中部は OPUSGRAN[®] 粒子のシェル部分を表している。Fig. 4 (a) から OPUSGRAN[®] 粒子はコーティング後もその中空構造を保持していることが分かる。Fig. 4 (b) は OPUSGRAN[®] 粒子中の徐放性高分子 EUDRAGIT RSPO の分布を示している。徐放性高分子はコーティング後の OPUSGRAN[®] 粒子全体に分布しており、最外層まで徐放性高分子が存在していることが分かる。Fig. 4 (c) は OPUSGRAN[®] 粒子中のコーティング用粒子であるタルクの分布を示している。タルクはコーティング後の OPUSGRAN[®] 粒子の最外層に存在していることが分かる。Fig. 4 (d) は薬物である化合物 A の分布を表しており、化合物 A は外層を除く、シェル全体に分布していることが分かる。Fig. 4 (e) は徐放性高分子、タルク及び化合物 A を同時にイメージングしたものである。徐放性高分子とタルクが同一層に存在していることが

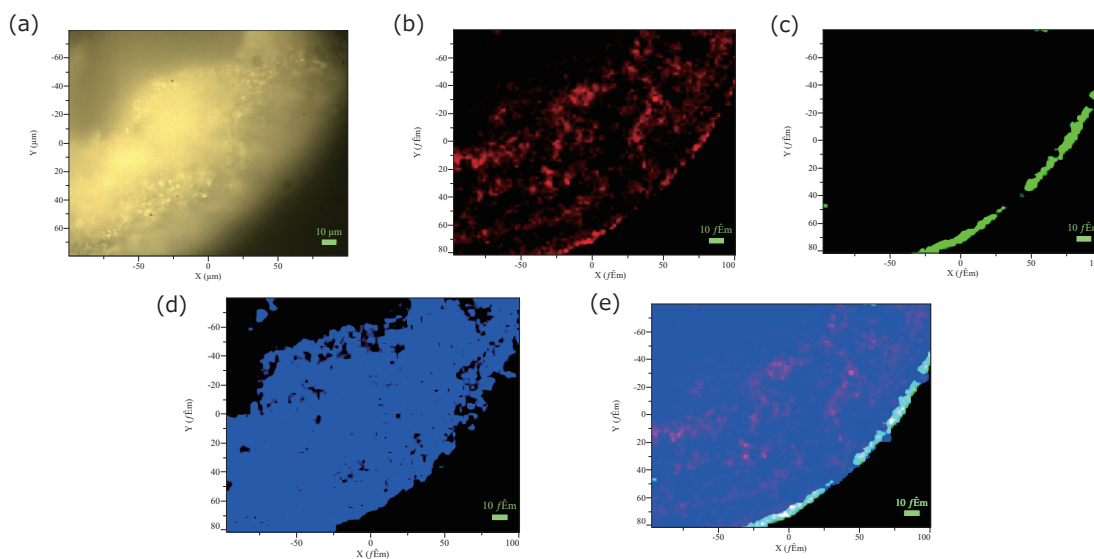


Fig. 4 コーティング粒子断面のラマンイメージング画像, (a) CCD 画像, (b) 徐放性高分子イメージング画像, (c) タルクイメージング画像, (d) 化合物 A イメージング画像, (e) 徐放性高分子, タルク及び化合物 A イメージング画像

分かる。以上から、コーティング後の OPUSGRAN[®] 粒子の最外層であるコーティング層は徐放性高分子とタルクで主に構成されていることが分かった。

3.4 コーティング後の OPUSGRAN[®] 粒子からの薬物放出及び粒子の内部構造

コーティング前の OPUSGRAN[®] 粒子、コーティング後の OPUSGRAN[®] 粒子からの薬物溶出速度を溶出試験で評価した結果を Fig. 5 に示す。Fig. 5 はコーティング量が異なる OPUSGRAN[®] 粒子を含む錠剤からの時間毎の薬物溶出率を表しており、コーティング量に依存して薬物溶出速度が低下していることが分かる。紙面の関係上、本稿ではデータを示すことはできないが、この新規コーティング技術と、流動層コーティング技術で同量の皮膜をコーティングした際の放出制御能は同等であった。

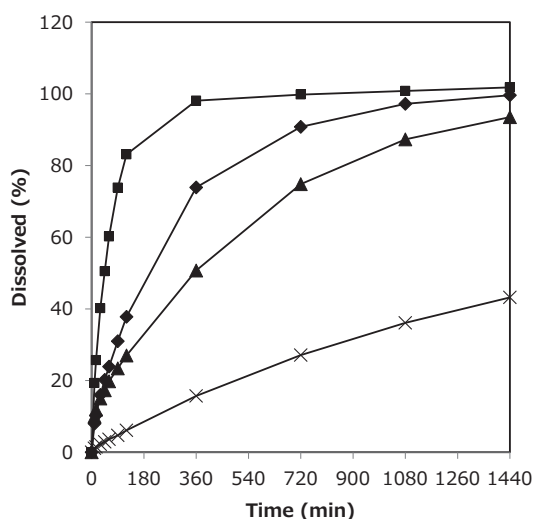


Fig. 5 0, 5, 10, 及び 20 重量 % コーティング粒子をそれぞれ含有する錠剤の溶出試験結果 第十七改正日本薬局方パドル法 (パドル回転数 50 回転、日本薬局方第 2 液) (■) コーティングなし, (◆) 5 重量 % コーティング, (▲) 10 重量 % コーティング, (×) 20 重量 % コーティング

3.5 コーティング機構とその特徴

流動層コーティング技術においては、機能性高分子を溶媒に分散または溶解させ、粒子に噴霧する。一方で、新規コーティング技術においては、機能性高分子は、噴霧する溶媒には含まれておらず、OPUSGRAN[®] 粒子の内部に存在している。しかし、Fig. 4 で示すように、新規コーティング技術で形成された粒子の最外層には徐放性高分子の層が形成されていた。このことから、新規コーティング技術においては、徐放性高

分子はコーティング工程中で OPUSGRAN[®] 粒子内部から染み出していることが考えられる。この機構は、本稿 1 章で述べた、OPUSGRAN[®] の造粒機構と同様のものであると考えられた。

1 章で述べた OPUSGRAN[®] 造粒と本コーティング技術の違いは、積層していく粒子が薬物ではなく、コーティング用粒子、タルクである点である。タルクは薬物とは異なり、非水溶性の微粒子である。このため、タルクと徐放性高分子で構成される最外層は不溶性成分のみが存在し、徐放性の皮膜として強力に徐放能を付与していると考えられる。

流動層コーティング技術でも、凝集防止剤として噴霧液にタルクを加えるため、流動層コーティング技術と新規コーティング技術で製造した粒子の徐放性被膜の組成は非常に似ている。このため、新規コーティング技術と流動層コーティング技術の徐放効果が同等になったと考えられる。

3.6 小括

当社が見出した新規コーティング技術は、ラマンイメージングによる解析により、OPUSGRAN[®] の造粒機構を利用したコーティング技術であることが分かった。本コーティングはコーティング量により放出制御でき、流動層コーティング技術よりもはるかに短時間でコーティングできる。

新規コーティング技術は OPUSGRAN[®] 技術と組み合わせ、徐放性粒子などの機能性粒子の製造技術としては幅広く活用できることが明らかとなった。また、流動層コーティング技術等の既存手法と比較して、同等の機能を短時間で効率的に付与することが出来た。

4 OPUSGRAN[®] 技術 商用生産化検討

4.1 背景

OPUSGRAN[®] 造粒は粒子を転動させる機能を有する造粒装置であれば調製することが可能だが、商用に耐えうる再現性に課題があった。

OPUSGRAN[®] 技術ではこれまで一般的な高速攪拌造粒機を用いてきたため、造粒収率の低下や薬物含量低下を防ぐために、壁面付着物を造粒途中で取り除く「掻き取り」作業が必須であった。徐放性粒子や苦味マスキング粒子作成時には、非水溶性の高分子を溶解させるエタノールを用いて造粒するが、エタノールは揮発性が高いため掻き取り作業方法によって揮発量が異なる。この掻き取り作業は手作業であり、作業者ごと、あるいはバッチ毎に作業時間に差が生じ、エ

タノールの揮発量に差が生じることから、製造再現性の低下につながる。

当社ではこの課題に対して、独自の機構を持つ造粒機（アイリッヒ クリーンライン、日本アイリッヒ社製）及びインライン粉体流動性モニター（DFF センサー、フリーマンテクノロジー社製）を用いることで解決を試みた。

4.2 アイリッヒ クリーンラインの採用

掻き取り作業課題解決の方法としてスクレーパが付属された造粒機である「アイリッヒ クリーンライン」を選定した。従来の攪拌造粒機では、自動で壁面付着物を掻き取るためには、掻き取り羽自体が容器壁面を動く構造である必要があったため技術的に困難であった。アイリッヒ クリーンラインは容器自身が回転することを特長としていることから、この機構を活用し、スクレーパを壁面に接触するように設置したことにより、容器に付着する粉体が自動でスクレーパで掻き取られ、壁面の粉体付着が低減されることを期待した（Fig. 6）。

4.2.1 アイリッヒ クリーンラインへの OPUSGRAN[®] 技術適応検討

アイリッヒ クリーンラインは医薬品で汎用される高速攪拌造粒機とは異なり、攪拌羽を持たない代わりに容器の回転で粉体を転動させている。本機で OPUSGRAN[®] 粒子を作成したところ、OPUSGRAN[®] 技術に特徴的な中空構造及び均一な粒子内の薬物及び高分子分布をもつ粒子が得られ、アイリッヒ クリーンラインでも OPUSGRAN[®] 技術が適用できることを確認できた（Fig. 7）。

4.2.2 アイリッヒ クリーンラインのスクレーパの性能確認

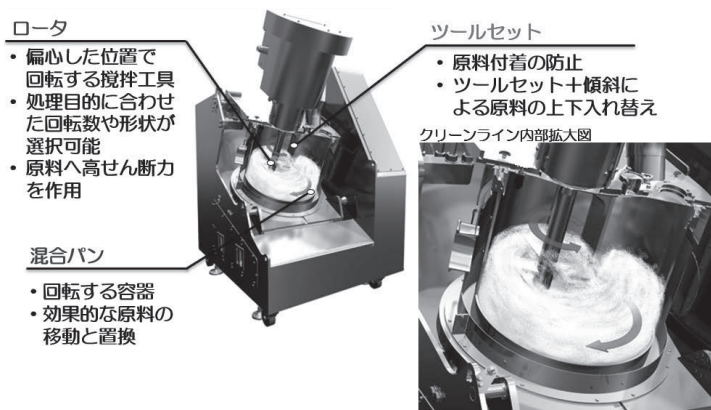


Fig. 6 アイリッヒクリーンライン

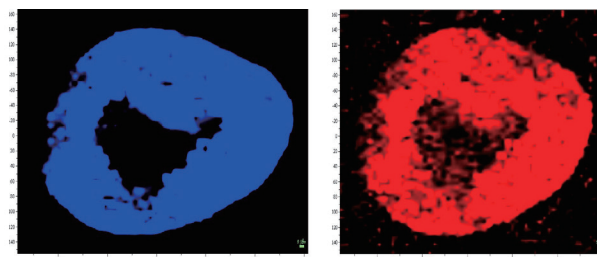


Fig. 7 ラマンイメージングによるインテンシブミキサーで製造した粒子の断面観察結果（左図）化合物 A イメージング画像、（右図）高分子イメージング画像

アイリッヒ クリーンラインの掻き取り性能の検証として、OPUSGRAN[®] 技術による造粒時の付着物の低減効果を評価した。高分子として水溶性高分子 HPC-L 分級品（日本曹達株式会社）（100 μm-150 μm）、非水溶性高分子 EUDRAGIT RSPO 分級品（100 μm-150 μm）の 2 種を用いた。なお、比較として一般的な高速攪拌造粒機でも同様の実験を行い、壁面への粉体付着の違いを考察した。本検討では、手作業による掻き取りをしないで検討したため、一般的な高速攪拌造粒機では壁面への粉体付着が多く発生したが、アイリッヒ クリーンラインでは期待どおりの効果が得られており、いずれの実験においても、粉末の壁面付着を大きく低減できたことで高い収率となった。

4.3 DFF センサーの採用

OPUSGRAN[®] 技術では機能性を付与するという特性上、わずかな造粒度の違いが製剤品質に大きく影響を与える場合があるため、より厳格な造粒管理が必要であると考えた。攪拌造粒で行われる工程管理は電力量による管理が一般的であるが、OPUSGRAN[®] 技術は、練合を伴わない造粒であるため、ブレードに負荷がかからず、ブレード負荷による電力量管理ができない。

そこで、新たな終点管理手法の構築に取り組み、DFF センサー（フリーマテクノロジー社製）を検討した。本装置は、光ファイバーの撓み方の差を数値化することで、わずかな造粒機内の粉体の状態変化をリアルタイムで示すものである (Fig. 8)。

4.3.1 DFF センサーによるモニタリング

DFF センサーが OPUSGRAN[®] 造粒のモニタリングツールとして適応可能であるのかを検証するために、造粒中の粉体物性変化を DFF センサーで検出できるか確認した。

化合物 A を 850 g、高分子として EUDRAGIT RS100 粉碎分級品 (150 μm-250 μm) 150 g を容器内に仕込

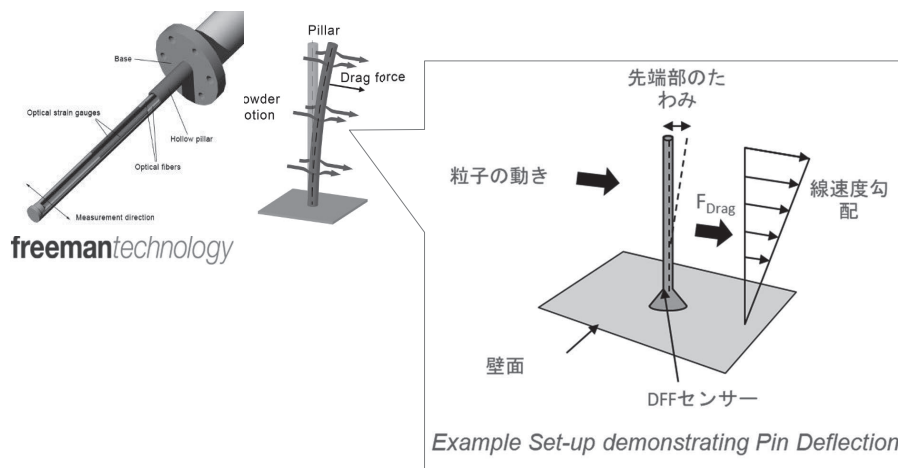


Fig. 8 DFF センサー 模式図
(Freeman technology 社 HP より引用)

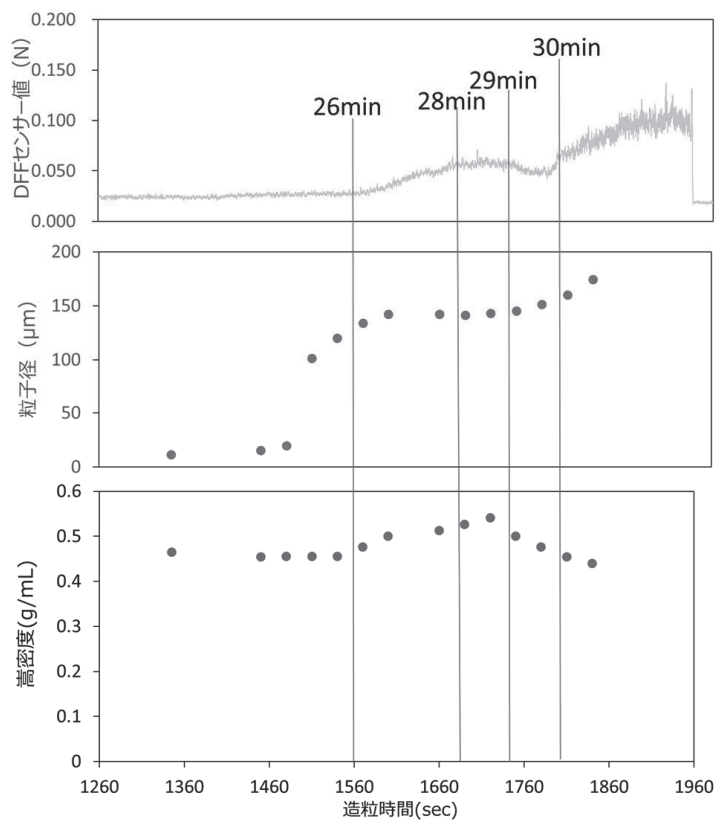


Fig. 9 造粒時間に対する DFF センサー値、造粒物粒子径 (D_{10}) 及び造粒物のかさ密度変化

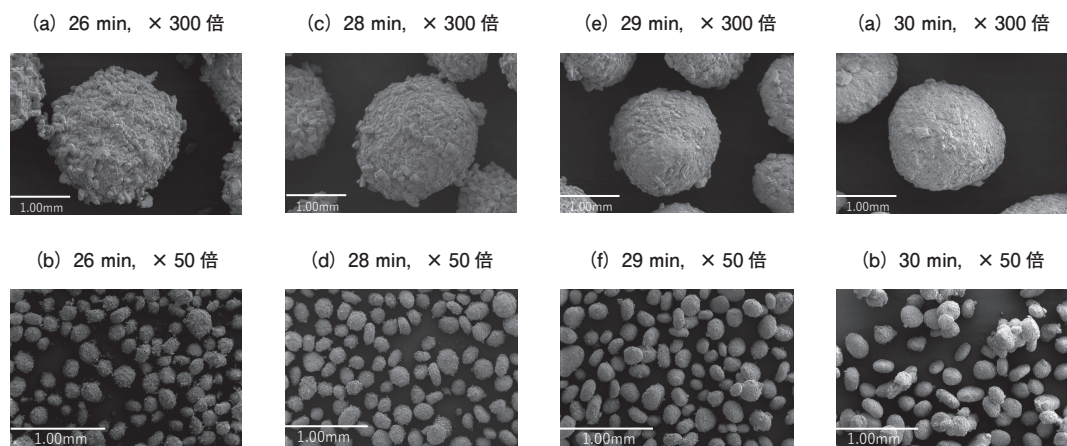


Fig. 10 SEMによる各造粒時点の造粒粒子外観観察結果

み、エタノールをスプレー噴霧して造粒した。造粒中、適宜粒子をサンプリングし、SEM画像による外観観察、かさ密度測定、及び粒子径（篩）を測定した（Fig. 9 and 10）。

造粒開始後、26分まではセンサー値に大きな変化はないが、26分を境にセンサー値が上昇を開始することを確認した。その後28分から29分にかけて小康状態となり一定時間経過後に再上昇を示すデータを取得した。

DFFセンサー値が上昇する造粒中期（26分以降）は、粒子径D10値、及びかさ密度測定値が上昇している。DFFセンサー値の上昇は、層内の微細な薬物を取り込みながら粒子の急激な圧密化が進行していったためであると考えられた。

その後、DFFセンサー値の上昇が停止した小康状態中である28分から29分にかけて粒子表面が滑らかになり、粒子密度は最も重質な状態にある。この時点でD10の値が140 μmであることから、未造粒の原薬はほとんど存在せず、造粒終点を迎えていると考えられる。

DFFセンサー値が小康状態を終える段階でかさ密度は変曲点を迎えており、急激に密度が低下している。これは造粒粒子が粒子間結合を開始したためであると考えられ、この時点では造粒終点を過ぎていると考えられた。

上記の、DFFセンサー値と粒子物性の関係は、原料や製造条件を変更した場合にも同様であった。

以上より、層内の薬物が存在しなくなり、且つ粒子間結合が開始されるまでの小康状態領域が至適な造粒終点と考えた。

4.4 小括

医薬品分野では用いられていなかった容器回転式の造粒機構を有するアイリッヒ クリーンラインを採用し、終点管理ツールとしてDFFセンサーを適応することで、新規に頑健な製法を確立した。これにより、課題であった再現性を確保してOPUSGRAN[®]技術の商用生産への適用への道筋を切り開いた。

5 総括

OPUSGRAN[®]技術は高含量機能性粒子を製造する技術であり、高機能ハイブリッド製剤の設計及び効率的な生産を可能とした。また、新たに見出したコーティング技術により、OPUSGRAN[®]技術で製造された粒子へのコーティングが短時間で可能になった。また、医薬品用途以外の造粒機を応用した新たな医薬品用造粒機を開発し、新たなPATツールを用いた造粒制御を組み合わせることで、高い生産性を有し、新規でありながらも管理が容易な製法へと昇華させた。

本技術は経口固形放出制御製造技術の高機能化・省時間化・低コスト化に革新を起こし得る技術である。本技術が、今後の製剤技術の発展に寄与できれば幸いである。

参考文献

- 1) 浅田 拓海, 栗山 淳, 薬物高含量球形中空粒子製造技術 (OPUSGRAN[®]) の開発, 製剤機械技術学会誌, 26 (3), 18-24 (2017).