

# 噴霧乾燥法に基づいた新規な非晶質製剤化技術の構築とその応用

Development of Novel Amorphous Formulation by Spray-Drying Method and Its Application

内山 博雅

Hiromasa UCHIYAMA

大阪医科薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室

Formulation Design and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Osaka Medical and Pharmaceutical University

## ■ 要旨

噴霧乾燥法は、薬物や添加剤を溶解した液体試料を熱風中に噴霧することで、瞬時に乾燥させ粉体を得る方法である。有機溶媒も使用可能で、これまでに、水溶性ポリマーを用いた固体分散体制剤の上市品に対しても使用実績がある。本稿では、近年報告が増大している非晶質複合体に関して、噴霧乾燥法を用いて調製した事例について報告する。非晶質複合体は、水溶性ポリマーを使用する従来の固体分散体に代わる非晶質製剤として期待され、水溶性ポリマーの代わりに、低分子あるいは中分子化合物を用いてターゲット化合物を非晶質化した製剤である。医薬品間あるいは構造の類似するフラボノイド化合物間での非晶質複合体形成を通して、溶解性や膜透過性の改善が可能であることを本稿で示す。

## ■ Abstract

Spray-drying is a method to prepare a dry powder from a liquid sample by rapidly drying with a hot gas. Organic solvents can be used in spray-drying method, and it has been used for solid dispersion using water-soluble polymers on the marketed formulation. This paper reports about the amorphous composites, which have been increasing in recent years, using the spray-drying method. Amorphous composite is an amorphous state containing the stoichiometric binary systems of two compatible compounds. It is expected as an alternative amorphous formulation to conventional solid dispersions using water-soluble polymers. In this paper, we show that solubility and membrane permeability of poorly-soluble compounds can be improved through formation of amorphous composite between drugs or flavonoid compounds with similar structures.

## 1 はじめに

新規医薬品候補化合物の多くが難溶性を示す中、溶解性改善は化合物の吸収性を高める上で非常に重要である<sup>1, 2)</sup>。溶解性改善を達成する創薬手法の一つとして、原薬形態を塩や共結晶へと変換する手法がある<sup>3, 4)</sup>。

これらは、カウンター化合物に金属塩や有機化合物を用いて調製され、原薬はフリー体とは異なる結晶へと変換される。原薬形態を変換するその他の手法としては、原薬を非晶質化する方法がある<sup>1, 2)</sup>。実際に上市品にまで応用されている非晶質化の製剤技術には、水溶性ポリマーを用いた固体分散体化技術がある<sup>3, 4)</sup>。

■ Keywords ■ spray-drying, amorphous composite, solubility, membrane permeability

非晶質状態は、結晶状態に比べ高い溶解性を示すため、難溶性を示す医薬品の吸収性を高めることができる。一方で、非晶質状態は熱力学的に不安定であるため、長期保存時や消化管液中で結晶化してしまうことがしばしば問題となる。水溶性ポリマーは、医薬品との水素結合などを介して非晶質状態の長期保存時の再結晶化の抑制や溶液中での過飽和維持を可能にし、非晶質製剤の品質の担保や吸収性改善に寄与する。一方で、医薬品と水溶性ポリマーの間には明確な相互作用比率はなく、水溶性ポリマーの添加量は医薬品と比べて多くなる。よって最終剤形が大きくなる傾向があるため、コストの増大や服用性が悪くなるなどの問題点がある。

近年、新たな非晶質形態として非晶質複合体(コアマルファス)に関する報告が増大している<sup>7,8)</sup>。非晶質複合体とは、水溶性ポリマーに代わりカウンター化合物に有機塩やアミノ酸などの低分子化合物を用いて、医薬品とカウンター化合物の両方を非晶質化した製剤であり、非晶質化にともない、医薬品の溶解性改善が可能になる。非晶質複合体では、医薬品とカウンター化合物の間には、水素結合やイオン性相互作用などを介した相互作用および相互作用比率が存在する<sup>9)</sup>。そのため、水溶性ポリマーを用いた固体分散体に比べ最終剤形を小型化することや、さらにはカウンター化合物に医薬品などを用いることで合剤への応用などが期待できる。また、カウンター化合物に使用する化合物はある程度選択することができるため、カウンター化合物に吸収促進剤を選択することなども可能である。非晶質複合体を調製する方法の一つとして、噴霧乾燥法がある。噴霧乾燥法は、液体試料を熱風中に噴霧することで、瞬時に乾燥させ粉体を得る方法である。ラボ機レベルから生産機レベルへのスケールアップも可能で、連続的に大量生産できるため、上市されている固体分散体制剤においても利用されている手法である<sup>10,11)</sup>。本稿では噴霧乾燥法を用いて、非晶

質複合体を調製し評価した事例に関して紹介を行う<sup>12)</sup>。

## 2 医薬品間での非晶質複合体形成

非晶質複合体を形成するためのカウンター化合物には、アミノ酸や有機酸などの低分子添加剤を使用したものが多く報告され難溶性医薬品の溶解性改善を達成している<sup>13)</sup>。一方でアミノ酸などの低分子添加剤を使用した非晶質複合体形成では、溶解性改善が主目的となるため、従来までの水溶性ポリマーを用いた固体分散体との差別化が難しいという問題点があった。そこで、カウンター化合物に Cytochrome P450 の阻害作用による吸収促進効果を持つ Ketoconazole (KTZ) を、ターゲット化合物に CYP の基質である Nifedipine (NIF) を用いて、医薬品間での非晶質複合体形成を噴霧乾燥法により試みた。使用した化合物の化学構造式は Fig. 1 に示す。

噴霧乾燥法は、NIF と KTZ をモル比 3/1 から 1/3 となるように 50 % エタノール水溶液中に溶解させ、入口温度が 130 °C、出口温度が 55-60 °C、送液速度が 8 mL/min および窒素ガスの気体流量が 40 L/min の条件下で実施した。以後、噴霧乾燥法により調製した粒子を spray-dried particles (SDPs) と表記する。調製した SDPs の粉末 X 線回折測定の結果を Fig. 2 に示す。未処理の NIF および KTZ の原薬は、結晶に由来する回折ピークを認めたのに対して、SDPs は、3/1 から 1/3 のいずれの比率で調製したサンプルもハローパターンを示し、非晶質状態へと変換されていることが確認できた。また NIF 原薬のみは噴霧乾燥処理により非晶質状態へと変換できなかったため、NIF 原薬の非晶質粒子は熔融冷却法により調製した。以後、熔融冷却法によって調製した粒子を、Melt-quenched particles (MQPs) と表記する。

Fig. 3 には示差走査熱量測定の結果を、また Table 1 には Fig. 3 から得られたガラス転移点の実測値を、

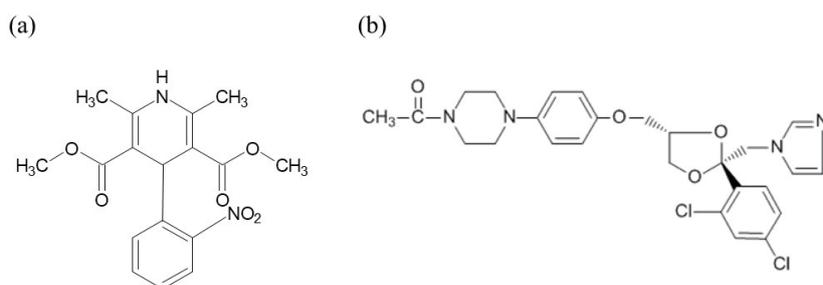


Fig. 1 Chemical structures of NIF and KTZ.

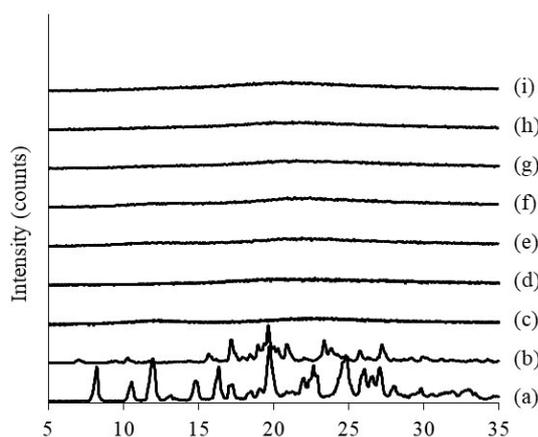


Fig. 2 PXRD patterns of (a) untreated NIF powder, (b) untreated KTZ powder, (c) NIF MQPs, (d) KTZ SDPs, (e) NIF/KTZ (3/1) SDPs, (f) NIF/KTZ (2/1) SDPs, (g) NIF/KTZ (1/1) SDPs, (h) NIF/KTZ (1/2) SDPs, and (i) NIF/KTZ (1/3) SDPs.

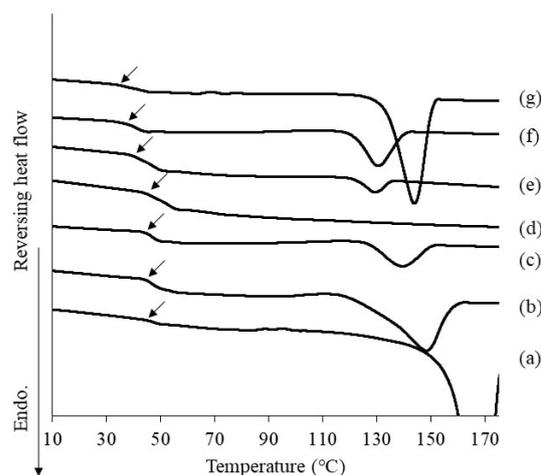


Fig. 3 DSC thermograms of (a) NIF MQPs, (b) NIF/KTZ (3/1) SDPs, (c) NIF/KTZ (2/1) SDPs, (d) NIF/KTZ (1/1) SDPs, (e) NIF/KTZ (1/2) SDPs, (f) NIF/KTZ (1/3) SDPs, and (g) KTZ SDPs.

Table 1 Experimental  $T_g$  and predicted  $T_g$  values of NIF MQPs, KTZ SDPs and NIF/KTZ SDPs.

Formulation	Experimental $T_g$ value (°C)	Predicted $T_g$ value according to Gordon-Taylor equation (°C)	(Experimental $T_g$ value) - (Predicted $T_g$ value) (°C)
NIF MQPs	44.4	-	-
NIF/KTZ (3/1) SDPs	44.3	40.9	3.4
NIF/KTZ (2/1) SDPs	44.0	40.0	4.0
NIF/KTZ (1/1) SDPs	44.4	38.2	6.2
NIF/KTZ (1/2) SDPs	40.0	36.7	3.3
NIF/KTZ (1/3) SDPs	36.9	36.0	0.9
KTZ SDPs	34.2	-	-

Gordon-Taylor 式から算出される理論値と比較した結果を示す。調製した SDPs はいずれも単一のガラス転移点を示した。Gordon-Taylor 式から算出される理論値と実測値の間の乖離は、化合物間での相互作用の強さが変化したと考えることができる<sup>14, 15</sup>。理論値に比べて実測値が高いガラス転移点を示す場合には、異なる化合物間で新たな相互作用が形成されたことを示唆する。Table 1 から、NIF と KTZ の組み合わせにおいて、いずれのモル比においても、実測値は理論値に比べて高いガラス転移温度を示し、モル比 1 対 1 において最も大きな乖離が確認された。以上から、NIF あるいは KTZ 単体の非晶質状態中での NIF-NIF 間あるいは KTZ-KTZ 間での相互作用と比較して、噴霧乾燥後の NIF-KTZ 間の相互作用は強く、NIF と KTZ 間でモル比 1 対 1 で非晶質複合体を形成している可能性が示唆された。

非晶質状態は熱力学的に不安定な状態であるため、長期保存時に結晶へと転移することがしばしば問題となる。そこで調製した SDPs を様々な条件下で保存した後の結晶状態に関して評価を行った。Fig. 4 にはその結果を示す。それぞれの化合物のみで調製した非晶質粒子は、全ての保存条件下において、保存開始後すぐに再結晶化が確認された。NIF と KTZ で調製した非晶質複合体では、NIF と KTZ の添加比率が 1 対 1 の場合に最も高い保存安定性を示し、NIF および KTZ ともに結晶に由来する回折ピークを認めなかった。一方で NIF の添加比率が多い場合には NIF の結晶に由来するピークが、KTZ の添加比率が高い場合には KTZ の結晶に由来する回折ピークが第一に確認された。これは、NIF と KTZ の非晶質複合体は、NIF と KTZ がモル比 1 対 1 で形成されるため、相互作用していない過剰分の NIF あるいは KTZ が保存中に再

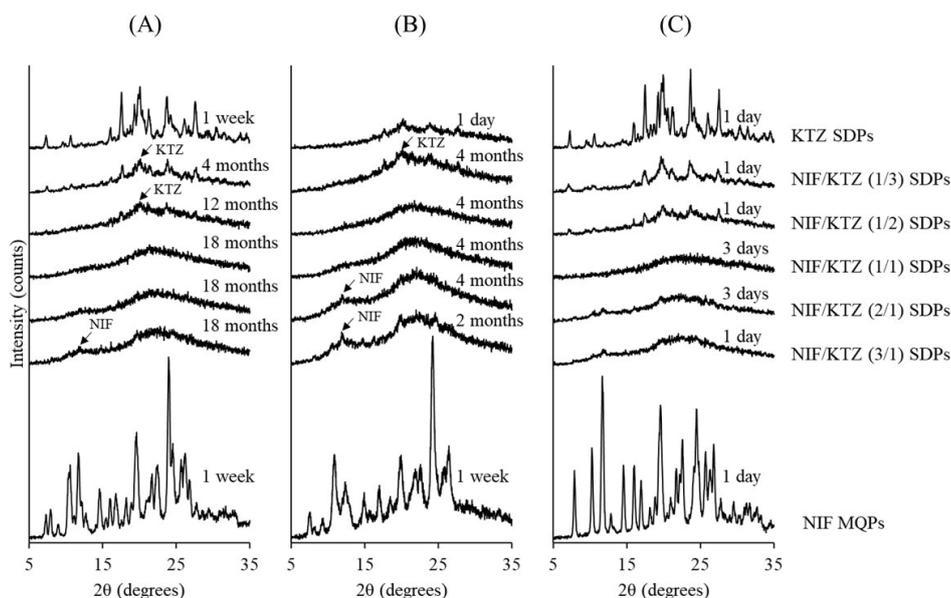


Fig. 4 PXRD patterns of NIF MQPs, NIF/KTZ (3/1) SDPs, NIF/KTZ (2/1) SDPs, NIF/KTZ (1/1) SDPs, NIF/KTZ (1/2) SDPs, NIF/KTZ (1/3) SDPs, KTZ SDPs after storage (A) at 25 °C at 75 % RH, (B) at 30 °C at 55 % RH, and (C) at 40 °C at 75 % RH.

結晶化したためと考えられた。

NIF と KTZ の相互作用部位を検討するため、フーリエ変換型赤外分光測定を行った (Fig. 5)。NIF の NH の伸縮振動に由来する  $3351\text{ cm}^{-1}$  のピークは、非晶質複合体の形成により低波数側へとシフトした。NIF と KTZ のモル比が 1 対 1 の SDPs では、NIF の NH に由来するピークは  $3284\text{ cm}^{-1}$  へとシフトした。KTZ の 3 級アミンに由来する  $1231\text{ cm}^{-1}$  のピークもまた、非晶質複合体形成により  $1213\text{ cm}^{-1}$  へと

低波数側へシフトした。非晶質複合体形成により、NIF および KTZ の両ピークが低波数側へとシフトしたことから、NIF あるいは KTZ 単独に比べ、NIF の NH と KTZ の 3 級アミン間でより強い水素結合を形成していると考えられた。

Fig. 6 には、小腸模擬液中での非晶質複合体からの NIF および KTZ の溶出プロファイルを示す。非晶質複合体を形成することで、未処理原薬に比べ NIF および KTZ とともに溶出量が増大した。NIF および

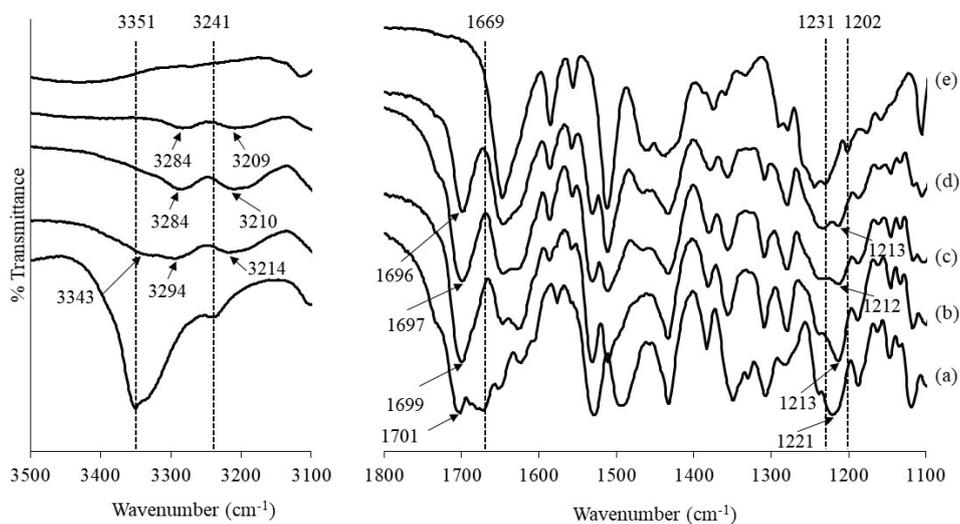


Fig. 5 FTIR spectra of (a) NIF MQPs, (b) NIF/KTZ (2/1) SDPs, (c) NIF/KTZ (1/1) SDPs, (d) NIF/KTZ (1/2) SDPs, and (e) KTZ SDPs.

KTZの過剰分が存在するモル比2対1あるいは1対2で調製されたSDPsでは、時間経過とともに過剰に添加された方が先に再結晶化するため、溶出量が低下が認められた。一方で、NIFとKTZが1対1の非晶質複合体では、初期に形成される過飽和状態が長時間にわたって維持され、さらにはNIFとKTZがほぼ同一の溶出挙動を示した。以上の結果から、NIFとKTZ間で形成される固相での相互作用は、溶液に分散後も維持可能であり、過飽和の維持に寄与することが明らかとなった。

Fig. 6に示すように、NIFとKTZ間の相互作用は水中で分散後も維持され、その結果過飽和状態が維持されることが明らかとなった。最後に、非晶質複合体形成が膜透過性に及ぼす影響を検討するために、Caco-2細胞を用いてNIFおよびKTZの膜透過量の評価を行った(Fig. 7)。非晶質複合体形成は、溶解性改善だけでなくNIFおよびKTZ両化合物の膜透過性改善が可能であった。溶解性改善効果に対して、同程度の膜透過量の増大が確認されることから、NIFとKTZ間で形成される相互作用は膜近傍で速やかに

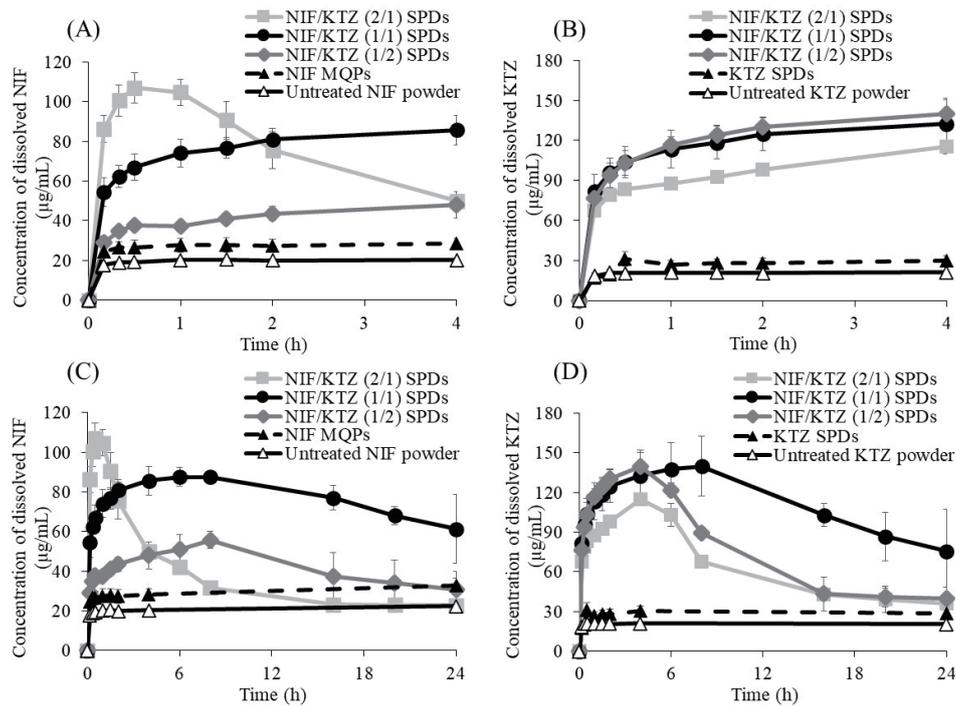


Fig. 6 (A&C) Dissolution profiles of NIF and (B&D) dissolution profiles of KTZ in FaSSIF at 4 h (A&B) and 24 h (C&D).

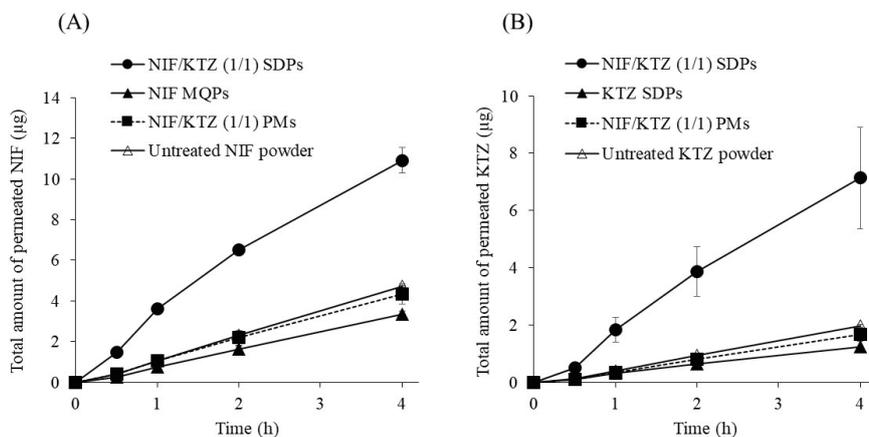


Fig. 7 Permeated amount of (A) NIF and (B) KTZ via Caco-2 cell monolayers.

消失していると考えられる。非晶質複合体形成は、両化合物の過飽和維持を達成可能であるが、両化合物の膜透過は阻害しないことが示唆された。本研究により、吸収促進剤側の膜透過性も向上できることが明らかとなり、CYP 阻害作用がより強く得られると考えられる。今後動物実験などを通して、吸収促進効果なども明らかにしていく予定である。

### 3 フラボノイド化合物間での非晶質複合体の形成

フラボノイド化合物の中には難溶性を示すものが多いため、経口吸収性を向上させるためには溶解性改善は重要である<sup>16)</sup>。フラボノイド化合物の中には、疎水性を示すアグリコンに糖がついた配糖体の形で存在する化合物があり、配糖体はアグリコンに比べ高い溶解性を示す。しかしながら、小腸から吸収される際には体内での代謝によってアグリコンへと変換される必要があるが、配糖体の代謝には限りがあるため、アグリコンとしての吸収は制限されることが多い。そのため、フラボノイド化合物の吸収性を最大化するには、アグリコンとして存在する化合物の溶解性を改善することが望ましい。一方で、配糖体は溶解性や濡れ性が高い化合物が多く、またガラス転移点も高い値を示す傾向がある。そこで、配糖体をカウンター化合物に用いてアグリコンと非晶質複合体を形成することで、アグリコンの溶解性改善が可能か検討を行った。配糖体にはRutinを、アグリコンにはQuercetin (QUE)を用いた。RutinおよびQUEの化学構造式はFig. 8に示す。RutinのアグリコンはQUEであるため、両化合物は構造類似性を持つ。

噴霧乾燥法あるいは乾式粉砕法を用いて、RutinとQUEがモル比で1対1となるように粒子を調製した。噴霧乾燥法は、RutinとQUEがモル比1対1となるように50%エタノール水溶液中に溶解させ、入口温度が130℃、出口温度が55-60℃、送液速度が8

mL/min および窒素ガスの気体流量が40 L/min の条件下で実施した。乾式粉砕法は、ボールミルを用いて実施した。以後、ボールミルにより調製した粒子をGround mixtures (GMs) と表記する。Fig. 9には調製した粒子の粉末X線回折測定の結果を示す。Rutin単独では噴霧乾燥法により非晶質状態を示したが、QUE単独では結晶に由来する回折ピークが認められた。RutinとQUEを用いて噴霧乾燥法あるいは乾式粉砕法により調製した粒子は、非晶質状態であった。また、比較として水溶性高分子であるhydroxypropyl methylcellulose (HPMC)をRutinと同量添加して調製したSDPsも非晶質状態を示した。

Fig. 10には、胃および小腸模擬液中でのQUEの溶出試験結果を示す。噴霧乾燥法により調製した粒子は、胃および小腸模擬液の両液中で最も高いQUEの溶出量を示した。一方で、乾式粉砕法により調製した粒子は、SDPsに比べ低い溶出量であった。噴霧乾燥法は、一度完全に溶解した状態から乾燥し粉体を得る

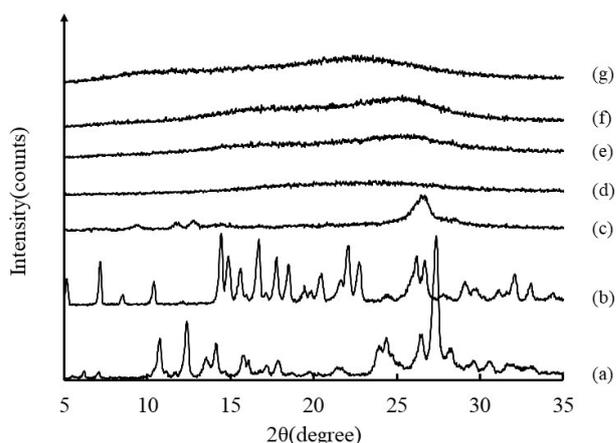


Fig. 9 PXRD patterns of (a) QUE powder, (b) untreated Rutin powder, (c) QUE SDPs, (d) Rutin SDPs, (e) QUE/Rutin (1/1) GMs, (f) QUE/Rutin (1/1) SDPs and (g) QUE/HPMC SDPs.

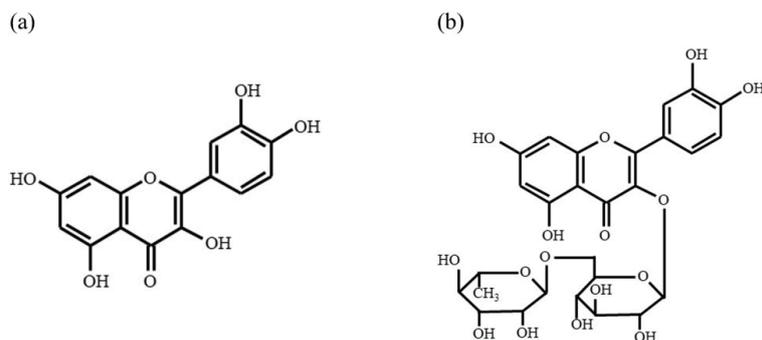


Fig. 8 Chemical structures of (A) QUE and (B) Rutin.

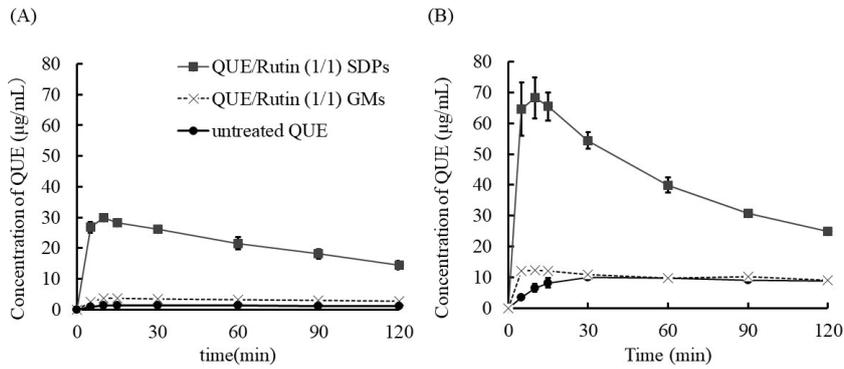


Fig. 10 Dissolution profiles of QUE (A) in simulated gastric fluid (pH1.2) and (B) in FaSSiF (pH6.5).

ため分子間での相互作用が形成しやすいのに対して、乾式粉碎法では、粉碎時のエネルギーを利用して、粉体間で分子間相互作用を形成する必要がある。データには示していないが、噴霧乾燥法により調製した粒子は単一のガラス転移点を示したのに対して、乾式粉碎法により調製した粒子は、相分離が確認された。噴霧乾燥法により調製される非晶質複合体は、RutinとQUEが調製された粒子中で相溶したことで、乾式粉碎法を用いて調製した粒子に比べて高いQUEの溶解性を示したと考えられた。

Fig. 11には、SDPsにHPMCを物理混合した粉末からのQUEの溶出試験の結果を示す。QUEとRutin間で調製したSDPsは、QUEとHPMCによって調製した噴霧乾燥粒子に比べ、初期に高い過飽和状態を形成したが、時間経過とともに溶出量が減少した。これは、固体状態でRutinとQUE間で形成する非晶質複合体は、溶解する際にQUEの高い過飽和度を形成するが、時間経過とともにQUEが再結晶化することで溶出量が低下するためと考えられた。一方で、QUEとRutinを用いて調製したSDPsに対してHPMCを物理混合すると、溶出初期に形成される過飽和状態の維持が可能であった。水溶性ポリマーが、過飽和状態の医薬品の再結晶化を抑制し、過飽和状態を維持することが報告されている。非晶質複合体においてもポリマー添加によって過飽和維持が可能であったことから、非晶質複合体が形成する過飽和状態の維持に対して、水溶性ポリマーの添加が有効であることが示された。

Fig. 12には、噴霧乾燥粒子からのQUEの膜透過性をCaco-2細胞により検討した結果を示す。配糖体であるRutinを用いて、そのアグリコンであるQUEと非晶質複合体を形成することで、QUEの膜透過性の改善が可能であった。以上より、経口吸収性は低いが高水溶性は高い配糖体をカウンター化合物と

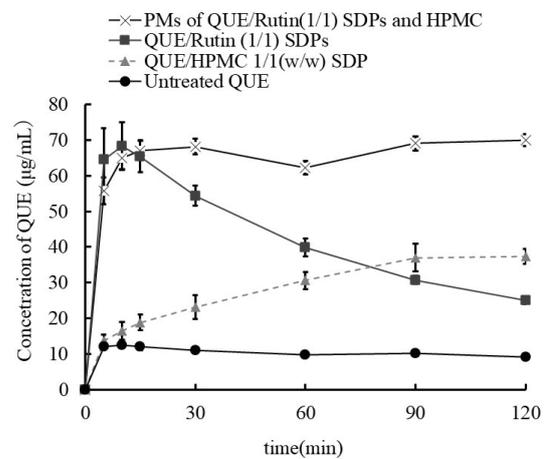


Fig. 11 Dissolution profiles of QUE in FaSSiF (pH6.5).

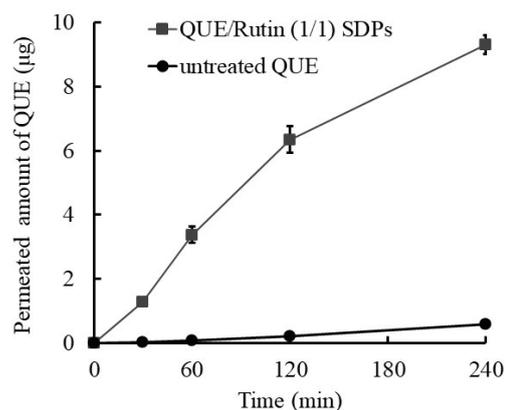


Fig. 12 Permeated amount of QUE via Caco-2 cell monolayers.

して用いて、そのアグリコンであるQUEとの非晶質複合体形成により、QUEの溶解性改善だけでなく膜透過性の改善が可能であった。非晶質複合体を形成す

る上で、構造の類似性は一つの重要な要因となり得る。今後、相互作用しやすい構造の組み合わせなどを探索していくことで、効率的な非晶質複合体の形成が可能になるかを検討していく予定である。

#### 4 おわりに

以上、噴霧乾燥法を用いて、非晶質複合体の形成が可能であることを示すことができた。難溶性だけでなく難吸収性を示す医薬品候補化合物が増大する中、これまでの水溶性ポリマーを用いた固体分散体では吸収性改善が十分でないケースが多々出てくると考えられる。そのような場合に、溶解性改善に加えて更なる機能性を付与できる非晶質複合体は、臨床試験を進める上で必要とされるかもしれない。非晶質複合体を形成する上で重要な点は、分子間相互作用になるが、分子間相互作用を形成させる上で、一度溶液状態にした後乾燥するプロセスを持つ噴霧乾燥法は、重要な調製手法になると考えられる。

#### 5 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を頂きました 大阪医科薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室 戸塚 裕一 教授、大阪医科薬科大学 薬学部 製剤設計学研究室 門田 和紀 准教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究を遂行していく上でご支援いただきました先生方および添加剤メーカーの方々に深く感謝申し上げます。最後に、本研究を遂行頂いた製剤設計学研究室の卒業生・在校生の皆様へ感謝の意を表します。

#### 参考文献

- 1) Grohgan, H. et al., *Expert Opin. Drug Deliv.*, 11, 977-989 (2014).
- 2) Kalepu, S., Nekkanti, V., *Acta Pharm. Sin. B.*, 5, 442-453 (2015).
- 3) Zhang, Y.X. et al., *J. Mol. Struct.*, 1184, 225-232 (2019).
- 4) Cavanagh, K.L. et al., *J. Pharm. Sci.*, 107, 113-120 (2018).
- 5) Leuner, C., Dressman, J., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60 (2000).
- 6) Nair, A.R. et al., *AAPS PharmSciTech.*, 21, 1-20 (2020).
- 7) Laitinen, R. et al., *Int. J. Pharm.*, 532, 1-12 (2017).
- 8) Dengale, S.J. et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 100, 116-125 (2016).
- 9) Jensen, K.T. et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 107, 32-39 (2016).
- 10) Davis, M., Walker, G., *J. Control. Release.*, 269, 110-127 (2018).
- 11) Zhang, X. et al., *J. Pharm. Sci.* 110, 1160-1171 (2021).
- 12) Hatanaka, Y. et al., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 65, 102715 (2021).
- 13) Wu, W. et., *Eur. J. Pharm. Sci.* 156, 105582 (2021).
- 14) Nair, R. et al., *Int. J. Pharm.* 225, 83-96 (2002).
- 15) Baird, J.A., Taylor, L.S., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64, 396-421 (2012).
- 16) Zhao, J., Yang, J., Xie, Y., *Int. J. Pharm.*, 570, 118642 (2019).
- 17) Jackson, M.J. et al., *Mol. Pharm.* 13, 223-231 (2016).
- 18) Sarode, A.L. et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* 48, 371-384 (2013).