

# 省エネルギー、コスト削減を目的とした乾式微粒子コーティング用基剤の設計に関する研究

安永 峻也  
(医療生命薬学研究ユニット)

## 【背景・目的】

OD錠に含まれる薬物放出制御能をもつマイクロカプセルは薬物含有核粒子にコーティング剤高分子の分散液をスプレーする湿式法で製造される。この方法は水分の乾燥に時間がかかるために製造コストの増大が課題の1つとなっている。そこで Fig.1 のように薬物含有核粒子とコーティング剤粒子の2種の乾いた粉体を混ぜるだけで低コスト・短時間でマイクロカプセルを調製しうる乾式微粒子コーティング技術の実用化を試みている。本技術が実現すれば、製造コスト削減が求められる昨今の製薬会社に広く利用されるだけでなく、OTC 医薬品・食品・農薬などの安価な製品への微粒子コーティング技術の適応拡大をもたらすことができる。さらに、現在、臨床現場で嚥下困難な患者になされている錠剤の粉砕についても、薬剤師が錠剤を粉砕後に on-demand にコーティングを実施することで適切な溶出を確保することが可能となる。すなわち、予め個々の患者にあわせた原薬と添加剤を医療機関で保管しておき、必要時に調製するといったテーラーメイド医療の実現も視野に入る。



Fig. 1. A schematic diagram of the dry particulate coating system

しかし、数十年前から先行研究があるものの実現されていないのが現状である。課題として、①機械的に粉砕されにくい薬物含有母粒子の調製、②固体状態の粒子の付着を考慮したコーティング剤の開発、③微粒子を粉砕、滞留させずに効率的に機械的負荷を与える装置の開発の3つが挙げられるが、先行研究の多くはいずれか1つのみのアプローチを本プロセスに適用したものであり、放出制御や製品回収率が実用に耐えうるものとなっていなかった。本研究では、課題①に対し、加熱溶融混練法を用いた核粒子の調製、課題②に対し、ガラス転移温度を制御したアクリル系コーティング剤の合成、課題③に対し、振動と撹拌を組み合わせた装置の開発を検討した。

### 【方法】

加熱溶融混練法では、水溶性高分子（ポリビニルアルコール（PVA）や酢酸ビニル-ポリビニルピロリドン共重合体など）と薬物（アセトアミノフェン）を1:1で混合し、230°Cに加熱したホットスターラー上で混練した後、冷却後に粉砕、篩過することで薬物含有核粒子（HME粒子：90-125 μm）を調製した。付着力を考慮したコーティング剤としてアクリル酸エチルとメタクリル酸メチルを所定のモル分率で乳化重合により合成し、凍結乾燥することで柔軟性の異なるコーティング剤ナノ粒子粉末（FD）を得た。HME粒子1gとHME粒子に対して3wt%のFDを撹拌振動型の装置に加えて所定の条件（振動数90Hz、振幅0.55mm、パドル回転速度2000rpm）にてコーティングを10分間行った。その後、3wt%のFD添加とコーティング操作を20回繰り返すことで膜厚の増加を試みた。得られた粒子を80°Cで加熱することで成膜した後、パドル法にて溶出試験（日局17改正）を行った。また、粒子硬度測定装置（NewGrano<sup>®</sup>、岡田精工株式会社）を用いて核粒子に荷重をかけた際の応力-ひずみ曲線からヤング率を算出し、被覆特性への影響を考察した。

### 【結果・考察】

未処理のHME粒子は1分後に90%以上薬物を溶出するのに対し、PVAを用いて調製したHME粒子をコーティングした群では30分で約50%の薬物溶出にとどまり、1つの目標である薬物の苦味マスキングに十分な性能を示した。被覆効率（仕込みFD重量に対してHME粒子に付着したFD重量の割合）も約70%と高い値を示した。PVAを用いた核粒子のヤング率が最も高かったことから、核粒子が衝突によって変形しない物性（高ヤング率）である方が、衝突エネルギーが核粒子の変形に奪われずにコーティング膜の緻密化に寄与し、薬物の拡散障壁として機能すると考えられた。