

論文の内容の要旨

氏名：花田 真隆

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：熱溶融法によるメソポーラスシリカ/ポリマーを担体とした高含量難水溶性薬物の三成分系非晶質固体分散体の設計に関する研究

【背景・目的】

近年、経口製剤の開発段階における医薬品候補化合物は Biopharmaceutics Classification System (BCS) において、溶解性に課題のある class II (低溶解性/高膜透過性) や class IV (低溶解性/低膜透過性) に分類される難水溶性薬物であるため、十分な経口吸収性が得られないことが多い¹⁾。難水溶性薬物の溶解性を改善する手法として、非晶質固体分散体 (Amorphous Solid Dispersion: ASD) があり、消化管内での溶解速度の向上と過飽和状態の維持を生み出すことが可能となるため劇的に経口吸収性を向上させる¹⁾。しかしながら、非晶質状態の薬物は熱力学的に不安定であるため、溶液中でも固体状態でも結晶化をしやすい傾向にある。ASD は非晶質状態を保つために、ポリマー中に分散させ、一般的にポリマーは薬物より多く配合されて安定化を図っている。そのため、ASD の高含量製剤の設計は製剤体積が増加する傾向にあり、患者が服用しやすいサイズでの設計は困難である。また、錠剤とした場合、ASD 中に含まれるポリマーのゲル化により崩壊遅延を引き起こし、期待する溶出挙動を得られない²⁾。そこで、ASD の非晶質状態を保持させながら、ポリマー量を減らす方法としてナノスケールの細孔をもつ多孔性担体を含む薬物/ポリマー/多孔性担体の三成分系 ASD の設計に注目した。多孔性担体の細孔に薬物を吸着させる二成分系 ASD の研究が増えてきており、その吸着方法は有機溶剤に薬物を溶解させた薬液に多孔性担体を懸濁・乾燥させる溶媒法と薬物/多孔性担体の混合物を薬物の融点付近まで加熱させる熱溶融法に大別される。多孔性担体の細孔容積は限られており、溶媒法では溶媒分子と薬物が競合するため、熱溶融法が薬物の吸着効率に優れている³⁾。しかし、熱溶融法も薬物の融点を超えると分解物の生成リスクもあり、薬物の融点以下の製造が望ましい。そこで、薬物はポリマーと溶融すると、融点降下が起こるため、多孔性担体とポリマーの両担体を組み合わせた ASD 処方としている。これまで薬物/ポリマー/多孔性担体の三成分系 ASD の研究報告は主に溶媒法での調製であり、熱溶融法を用いた方法やその錠剤化、さらには分子レベルでの調査についての報告は少ない。そのため、本研究では難水溶性薬物の溶解性を最大限に発揮させる溶解速度の向上と過飽和維持効果を示す高含量 ASD 錠剤 (ASD 顆粒含量: 80%, w/w) に適した高薬物含有 ASD 顆粒 (薬物含量: 50%, w/w) を設計するために、熱溶融法を用いた薬物/ポリマー/多孔性担体の三成分系処方による調製を試み、溶出性や分子間相互作用による解析からその ASD の特性について調査した。

【方法・結果】

1. メソポーラスシリカ (MPS) を含む ASD の溶出特性に及ぼす効果

難水溶性薬物は BCS class II であるインドメタシン (IND), ポリマーは水溶性の Affinisol HPMC 15LV (AF15), 多孔性担体として MPS の三成分混合物 (5:2:3, w/w) もしくは二成分混合物 (5:2 又は 5:5, w/w) を IND の融点以下である 150°C の条件にて、オープン又は二軸エクストルーダーによる熱溶融法で ASD を調製した。

調製した混合物は粉末 X 線回折 (PXRD) によりすべて非晶質状態であることを確認した。各 ASD の溶出挙動を非シンク条件での溶出試験により評価した (Fig. 1)。三成分系 ASD は物理的混合物と比較して、溶出速度増大、高い過飽和状態維持を認めた。一方、二成分系 ASD である IND:MPS は、速やかな溶出を示した後、濃度低下を認め、MPS には過飽和維持効果に寄与しない結果であった。また、

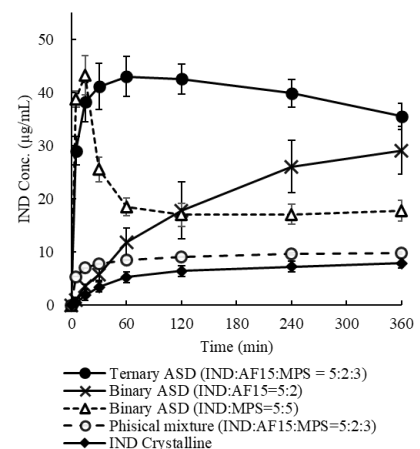


Fig. 1 Dissolution profiles of binary and ternary ASD granules. Each dissolution vessel (n=3) contained 200 mg of IND equivalent (total granule weight: 400 mg). Using USP apparatus II (100 rpm), testing was performed for 360 min in 900 mL of deionized water at 37 °C.

IND:AF15 は試験中に分散性が悪く、凝集したため、溶出速度の増大を認めず、緩やかな溶出挙動であった。この溶出特性の違いは、三成分系 ASD 顆粒が二成分系顆粒に比べて約 70 倍大きい比表面積であることや三成分系 ASD 顆粒中に含まれる MPS の細孔や表面の親水性シラノール基によるぬれ性の関与が IND の溶解速度に影響を与えたと推察された。

以上のことから、熱溶融処理によりポリマーと多孔性担体を含む三成分系処方では溶出速度の向上と過飽和維持効果を示す ASD 顆粒への調製を可能とした。

2. Hot Melt Extrusion (HME) 法による三成分系 ASD の物理的安定性に及ぼす影響

二軸エクストルーダーによる熱溶融法 (HME 法) は、2 本のスクリーウの混練エレメントとバレルの熱伝導により薬物と担体を溶融混練して ASD となり、連続的に製造することも可能である。スクリーウの混練領域 (kneading zone: KN) の数を変動させて、スケールアップ指標である Specific mechanical energy (SME) を粉体供給速度、スクリーウ回転速度とそのトルク値から算出した⁴⁾。異なる HME 条件で得られた SME と IND:AF15:MPS ASD (5:2:3, w/w) の物理的安定性試験における再結晶化挙動の関係性を評価した。

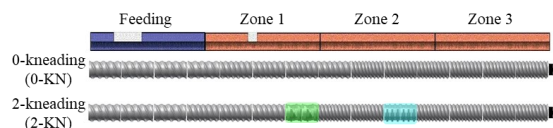


Fig. 2 Manufacturing conditions of the twin-screw extruder for ternary ASD processing. The kneading zones indicate 30° kneading elements (green) and 60° kneading elements (blue).

スクリーウの混練領域を 0 から 2 カ所に増やすことにより (Fig. 2), SME は 0.005 から 0.190 kW・hr/kg に増加し、2-KN で製造した ASD は 0-KN ASD より高い過飽和状態を維持した。40°C/75%RH 高温/高湿条件下で物理的安定性試験においても、2-KN ASD は 0-KN ASD と比較して再結晶化を抑制する傾向を認めた (Fig. 3)。この現象は固体 NMR 測定の結果から考察することができる。Fig. 4 に示す二次元固体 NMR の結果から、2-KN ASD でのみ IND の芳香族プロトン及び AF15 のメチル基と MPS のシラノール基の三成分間での相互作用が確認された。この結果は、混練領域の増加に伴い、IND、AF15、MPS の混和性が向上し、IND と AF15 が MPS の細孔内に多く吸着していたことが示唆された。

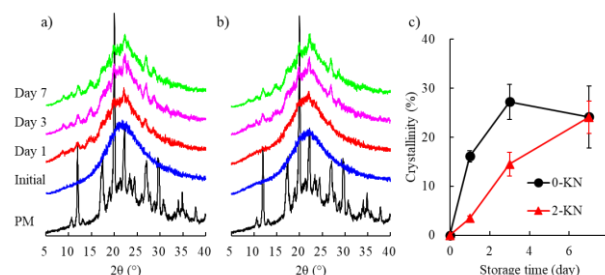


Fig. 3 PXRD (n=3) of a) 0-KN (lower SME), b) 2-KN (higher SME) and crystallinity of c) calculated from PXRD data after stability test (40°C/75%RH).

以上のことから、HME の製造時に得られる SME は三成分系 ASD の物理的安定性の向上を予測する重要なパラメーターであることが明らかとなった。

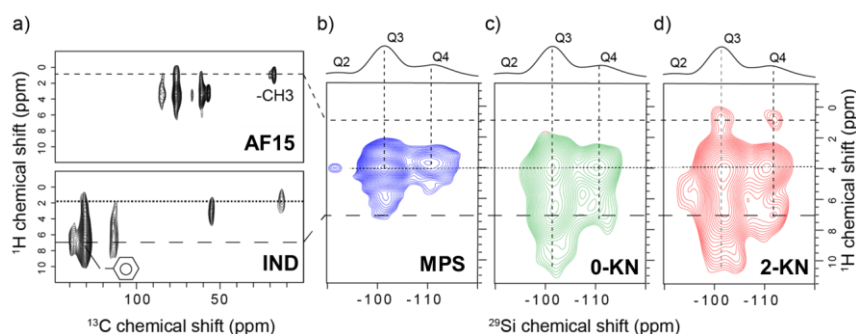


Fig. 4 a) 2D ^{13}C - ^1H heteronuclear dipolar correlation (HETCOR) spectra of AF15 (top) and amorphous IND (bottom). b-d) 2D ^{29}Si - ^1H HETCOR spectra of b) MPS (raw material, blue), c) IND:AF15:MPS ASD (0-KN, lower SME, green) and d) IND:AF15:MPS ASD (2-KN, higher SME, red).

3. 過飽和維持能をもつ三成分系 ASD とその高含量 ASD 錠剤の設計

pH 依存的な溶解度を示し、中性媒体での溶解度が 1 ng/mL のイトラコナゾール (ITZ) の三成分系 ASD の調製を試みた。また、ASD 中の薬物より少ないポリマーで高い過飽和維持と再結晶化抑制を可能とするポリマーを選択するために、AF15 より溶液粘度 (分子量) が大きい AF4M との比較を実施

した。ITZ:AFポリマー:MPS (5:2:3, w/w) をITZの融点以下である160°Cの条件にてHME法で調製し、pH変化を伴う溶出試験で評価した。

AFポリマーを含む顆粒はPXRD測定により非晶質化していることを確認した。Fig. 5の溶出試験において、三成分系ASD顆粒は酸性条件下では類似した溶出挙動を示したが、中性条件下ではAF15を含むASD顆粒の顕著な溶出低下を認めた。一方、AF4Mを含むASD顆粒は緩やかな溶出低下であり、過飽和維持効果を示した。これは、AF4Mの分子量が大きいため、ITZ分子間の立体的な障害により析出を遅延させたものと推察した⁵⁾。

次にAF4Mを含む三成分系ASDの顆粒を用いて、高薬物含量ASD錠剤(ITZ含量:40%,ASD顆粒含量:80%,w/w)の設計を8mm径のサイズで試みた。三成分系ASD錠はITZ/AF4M ASD + MPS錠やITZ/MPS + AF4M錠(二成分系ASDに同成分比率とするためにAF4M又はMPSを配合)と比較して高い過飽和と溶出を示し、顆粒の溶出特性と同様に溶解速度の向上と過飽和維持効果を確認した(Fig. 6)。この溶出特性の違いは、ITZ/AF4M粒子のサイズが影響していると推察した。ITZ/AF4Mの二成分系ASD顆粒はモノリシクな溶融物の粉碎・篩過によりマイクロサイズの粒子が得られ、その顆粒はITZ/AF4Mで構成されている。一方、

三成分系ASD顆粒はITZ/AF4MがMPSに吸着した状態で顆粒を構成している。そこで、三成分系ASD顆粒の表面を走査型電子顕微鏡(SEM)の観察した結果、ITZ/AF4M粒子はナノサイズのMPS細孔内への吸着とともにMPS表面にもナノサイズで吸着していることが明らかとなった(Fig. 7)。よって、ITZ/AF4Mの粒子サイズの違いによる溶解速度の差が大きく影響していると推察された。

以上のことから、HMEによる高粘性AF4MとMPSを含む三成分系ASD顆粒を調製することにより、高い薬物過飽和と維持能をもつ高薬物含有ASD錠剤を設計することが可能となった。

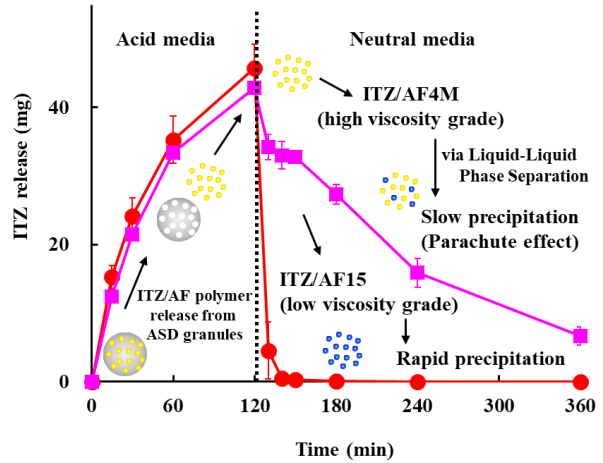


Fig. 5 pH transition dissolution profiles of ternary ASD granules containing different AF grades. Each dissolution vessel (n = 3) contained 60 mg of ITZ equivalent (total granule weight: 120 mg). Using USP apparatus II (75 rpm), testing was performed for 120 min in 750 mL of 0.1 N HCl, followed by pH adjustment to 6.8 with 250 mL of 0.2 M Na3PO4 solution at 37 °C (testing media 1000 mL from 120 to 360 min).

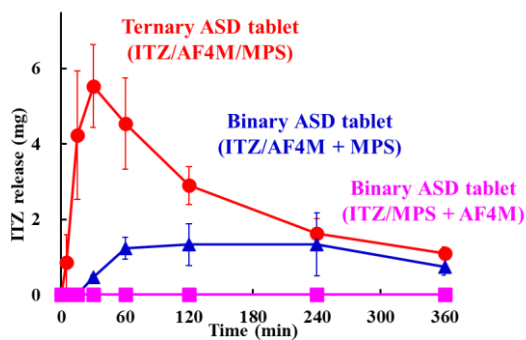


Fig. 6 Dissolution behavior of ternary and binary ASDs tablet under non-sink conditions. Each dissolution vessel (n = 3) contained 100 mg of ITZ equivalent (tablet weight: 250 mg). Using USP apparatus II (100 rpm), testing was performed for 360 min in 500 mL of pH 6.8 phosphate buffer at 37°C.

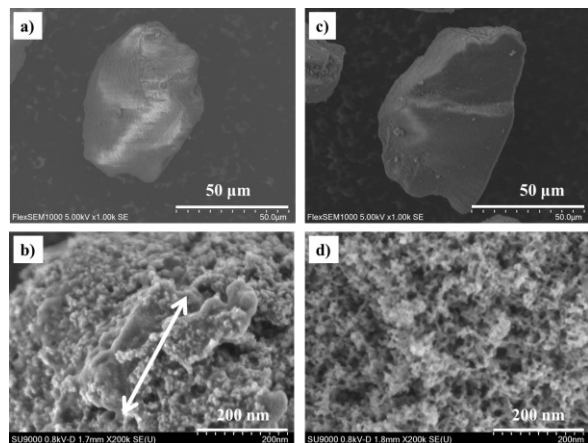


Fig. 7 SEM image of a ternary ASD granule and MPS to observe ITZ/AF4M particles. (a) ITZ:AF4M:MPS (1,000× magnification), (b) ITZ:AF4M:MPS surface (200,000× magnification), (c) MPS (1,000× magnification), and (d) MPS surface (200,000× magnification).

【総括】

本研究において、薬物/ポリマー/MPS の三成分処方適切な混練が可能である HME 条件とすることで、溶解速度の向上と過飽和維持効果のある溶出特性と再結晶化を抑制した ASD 顆粒を調製できることを見出した。この特性は、固体 NMR により薬物/ポリマー/MPS が分子間ネットワーク (相互作用) の関与であると考察した。また、三成分系 ASD 顆粒は薬物/ポリマー粒子が容易にナノサイズで MPS に吸着するため、高粘性のポリマーを配合しても即放出性を示すことが可能である。難水溶性薬物を高含量含む ASD の小型錠剤は、HME による連続的な製造によるコストダウンが見込める上、患者のコンプライアンスの向上が期待される。

参考文献

- 1) Jermain, S.V., et al., 2018. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update. *Int. J. Pharm.* **535**, 379-392.
- 2) Goddeeris, C., et al., 2008. Formulation of fast disintegrating tablets of ternary solid dispersions consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to improve the dissolution of the anti-HIV drug UC 781. *Eur. J. Pharm. Sci.* **34**, 293-302.
- 3) Skorupska, E., et al., 2014. Ibuprofen in mesopores of mobil crystalline material 41 (MCM-41): A deeper understanding. *Mol. Pharmaceutics.* **11**, 1512-1519.
- 4) Godavarti, S., et al, 1997. Determination of specific mechanical energy distribution on a twin-screw extruder. *J. agric. Engng. Res.* **67**, 277-287.
- 5) Miller, D. A., et al., 2008. Enhanced in vivo absorption of itraconazole via stabilization of supersaturation following acidic-to-neutral pH transition. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **34**, 890–902.