

解説

医薬品開発における粉体技術の トレンドと次世代材料開発

愛知学院大学 Yamamoto Hiromitsu
山本 浩充

薬学部 製剤学講座 教授
〒464-8650 名古屋市千種区楠元町1-100
☎052-757-6770

はじめに

薬は、病気を治療する有効成分のほかに、かさ増しのために加えられる賦形剤や有効成分の放出速度を制御するコーティング剤など、さまざまな添加剤と共に作られている。医薬品に用いられる化合物の特徴として、機能性を求められるだけでなく、人に直接適用するものであり、長期間使用することも考慮した安全性が保証された材料が用いられる点にある。このため、既存の化合物を粒子設計・粒子加工することにより、新たな機能を

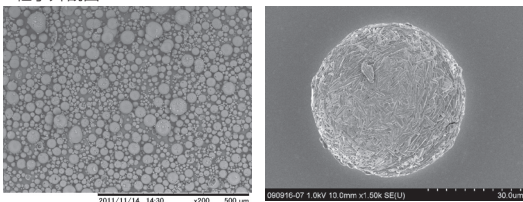
賦与するなどの手法が採られることも多い。本稿では、粒子設計により機能性を賦与した添加剤、さらに医薬品製造のトピックの一つである連続生産への応用が期待される乾式コーティングプロセスと新規添加剤の粒子設計について紹介したい。

粒子設計された口腔内崩壊錠用添加剤

固形製剤の中で錠剤は最も汎用される剤形であるが、その中でも口腔内崩壊錠は、製造方法や添加剤開発などが活発に行われてきた。口腔内崩壊錠とは、口に含んだ錠剤がおおむね30秒以内に崩壊するように設計された製剤である。年齢が高くなるに従って、人の嚥下能力が低下し、錠剤がうまく飲み込みづらくなる。このような嚥下障害は、誤嚥性肺炎の引き金になることもあり、注意が必要である。超高齢化社会を迎えようとしている日本において、高齢者は服用する薬の数も多く、そのリスクは非常に高くなる。この問題に対し、口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに崩壊することで錠剤をそのまま飲み込む必要がなく、服用を容易にするというコンセプトで開発された。

初期の口腔内崩壊錠は、糖や糖アルコール類を薬物と共に水に溶解・懸濁させ、ポケット(PTPの成形部分)に充填後、凍結乾燥することで製造された。しかし、特殊な装置を用いること、さらに得られた錠剤の硬度が低く、普通錠と同じように取り扱うことができなかった。その後、湿潤粉

粒子外観図



粒子断面図(X線CT画像)

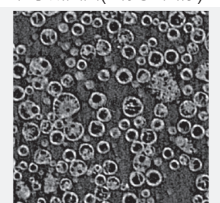


図1 中空球形化マンニトール粒子(マンニット Q)の外観図と断面図

[写真提供: 三菱商事ライフサイエンス(株)]

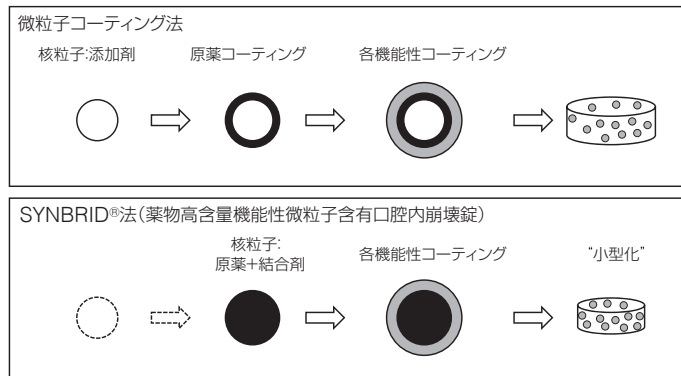


図2 SYNBRID®法(薬物高含量機能性微粒子含有口腔内崩壊錠) 模式図

体を圧縮成形して乾燥する方法や低圧で成形した錠剤を湿潤環境下でエージングすることによって硬度と崩壊性を両立させるなど、普通錠と同様に取り扱うことのできる製剤が開発されていった。さらに滑沢方法も、従来の粉末に滑沢剤を加える内部滑沢法に変えて、臼や杵に滑沢剤を少量噴霧してスティッキングやバインディングなどを防ぐ外部滑沢装置も開発されている。

製造法の改良と合わせて添加剤の開発も行われ、特に、水への溶解性に優れ、低吸湿性という特徴を有するものの、成形性が乏しかったマンニトールが、中空球形化や成形性に優れた結晶多形の利用などの粒子設計により口腔内崩壊錠に適した賦形剤として開発された[マンニットQ、三菱商事ライフサイエンス(株)、図1]¹⁾。ほかにも、既存の崩壊剤よりも膨潤性の高いスーパー崩壊剤の開発などによって、普通錠と同じ打錠機、製造プロセスで口腔内崩壊錠が製造できるようになった。

苦味の強い医薬品を含む普通錠では、錠剤全体をコーティングすることによって、薬物の溶出を遅延させ、苦味を感じることなく服薬が可能である。これに対し口腔内崩壊錠は、口腔内で微粒子が分散することになるため、医薬品の苦味を感じやすい。古くから顆粒へのコーティング技術は確立されていたが、口腔内において200～300 μm 以上の粒子が分散するとざらつきを感じ、服薬に対して不快感を覚えるようになる。このため、コーティング後の粒子サイズを200 μm 以下に抑える微粒子コーティング技術も開発された。微粒子

コーティングでは、一般に糖や糖アルコールを核粒子とし、その表面に薬物層、コーティング層をレイヤリングする手法がとられる。しかしながら、この方法では1顆粒あたりに含まれる薬物含量が少なくなるため、製剤の大型化を招いてしまう。これに対し、山崎らは薬物溶液を噴霧して生成させた核粒子に薬物溶液を噴霧して成長させることで、球形度が高く、表面が滑らかな薬物粒子を設計し、その表面をコーティングする手法(SYNBRID®法、図2)を開発した¹⁾。糖などの核粒子を省くことで、製剤が高含量化でき、製剤の小型化が達成できるようになった。

添加剤の開発もさらに進められ、賦形剤であるマンニトールと崩壊剤の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、ポリビニルアルコールからなるプレミックス顆粒[Smart-EX®, 信越化学工業(株)]が開発され、直接粉末圧縮法による口腔内崩壊錠の製造も行われるようになってきている¹⁾。

以上のように、口腔内崩壊錠を取り巻く製造装置、プロセス、材料は、ニーズと技術開発の両輪がかみ合い、ドラマティックな発展を遂げてきた。これも、製剤研究者、装置メーカーの技術者、添加剤メーカーの開発者の協力と互いの切磋琢磨によるものである。米国では、3Dプリンターを用いた口腔内崩壊錠もFDAによる認可を受けるなど、さらなる技術革新が進められており、関連技術の発展、また、多方面への展開も期待される。