

氏名(生年月日) いしだまこと
石田 誠 (1977年12月16日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博 第191号

学位授与の日付 2014年3月15日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 新素材及び剤形を用いた機能性製剤におけるカプセル内容物に関する基礎的研究

論文審査委員 (主査) 教授 高田 寛治

(副査) 教授 小暮 健太郎

(副査) 教授 安井 裕之

論文内容の要旨

硬カプセル剤は、不快な臭いや味のマスキング、製品間の識別性付与及び遮光性の向上などの効果が期待されるが、これらの機能は主にカプセル基剤によって付与される。一方、昨今の製薬業界の新薬開発及び製品 Life Cycle Management (LCM) の観点から、硬カプセル剤においても錠剤と同様に放出制御、苦味マスキング、薬物の溶解性改善、吸収改善などの機能性を付与した製剤が望まれる。また、カプセル内容物の処方設計及び製造プロセスにおける技術の深耕化は、新薬創出の効率性及び生産性の向上に繋がるものである。しかし、次に挙げる様々な克服すべき技術的な問題点がある。

- [1] 吸収改善を目的として界面活性剤を配合する製剤では、軟カプセルを用いることが多く、硬カプセル剤では内容物の漏出が発生しやすく、製剤設計の難易度が高くなる。
- [2] 所望の溶出プロファイルを有する硬カプセル剤を設計し、製品毎及び臨床試験に即した薬物放出をコントロールすることは難易度が高くなる。
- [3] 機能性を有する顆粒の製造プロセスでは、コーティング中に顆粒の凝集が発生しやすく、均一な皮膜形成が難しい。また、付与した機能性が損なわれるリスクや工程時間の延長などの欠点がある。

そこで本研究では、このような技術的課題を解決するために種々の基礎的検討を実施した。

第1章では、水溶性の難吸収性薬物であるゲンタマイシン (GM) をモデル薬物として、カプセル内容物に微粒子の吸着剤及び液状の吸収促進剤を配合する硬カプセル剤に関する検討を行った。吸収促進剤として Labrasol® を含むカプセル内容物の設計にあたり、多孔性物質であるサイリシア 320、ノイシリン及びフローライト RE® の三種類のシリカ系吸着剤を用いて固形製剤化を図った。いずれの吸着剤も固形化に効果が認められたが、固形化に必要な吸着剤量は吸着剤の物理化学的性質に依存した。また、吸着剤の種類で血漿中 GM 濃度は異なり、フローライト RE® 製剤が最も高いバイオアベイラビリティを示した。その理由は Labrasol® を吸着するにあたって、吸着剤の比表面積や吸油能が異なることで Labrasol® の吸着状態及び内容物の粒子サイズに影響を及ぼし、消化管内での内容物の分散性が異なったものと推察された。この内容物の分散性が、小腸粘膜の絨毛への浸入度合いに影響を及ぼし、吸収性に違いが認められたと考える。さらに、最も吸収が良好であったフローライト RE® 製剤を用いてビーグル犬での吸収性を評価したところ、その有用性が確認された。

第2章では、プソイドエフェドリン塩酸塩 (PSE) をモデル薬物として、薬物の溶出を任意にコントロールできるミニタブレットを含有した放出制御カプセル剤に関する検討を行った。放出制御カプセル剤として、異なる

溶出性を示す速放性ミニタブレット (IRMT) 及び徐放性ミニタブレット (SRMT) を硬カプセルに封入した製剤 (EMT システム) を検討した。初めに、IRMT に崩壊剤として配合した低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) が PSE の溶出性に及ぼす影響を検討した。L-HPC の配合量を増加させるにつれ PSE の溶出性は遅くなる傾向にあったが、十分な速放性を有する IRMT であることが確認された。次に、SRMT の製剤設計にあたり、皮膜の処方及びコーティング量が PSE の溶出性に及ぼす影響を検討した。水不溶性のエチルセルロース (EC) と水溶性高分子のヒプロメロース (HPMC) を組み合わせ、これらの配合比を変化させてコーティングを行ったところ、EC 配合割合が増えるほど PSE の徐放化が可能であることが明らかとなった。また、EC 配合割合が多いほど、皮膜の厚さが PSE の溶出速度に及ぼす影響が大きいことも明らかとした。さらに、EMT システムの溶出プロファイルは、IRMT と SRMT のそれぞれの溶出プロファイル結果から予測したものと一致することがわかった。これらの結果は、充填するミニタブレットの種類を組み合わせることにより、様々な溶出性を有する放出制御製剤を効率的に開発することが可能であることを示唆した。

第3章では、多孔性球状シリカ (PSS) を新たな素材の核粒子として利用し、微粒子コーティングプロセスへの適用の可能性を評価した。PSS を核粒子として用いることにより、顆粒同士の凝集の抑制及びコーティング時間の短縮化を企図するとともに、苦味マスキングを目的としたコーティング皮膜の均一性についても評価した。PSS の物理的特性及び水分の挙動特性を市販の汎用核粒子と比較評価した結果、PSS は約 90 μm の粒子径を有し、良好な吸水能及び速やかな乾燥特性を有することが明らかとなった。従来、100 μm 以下の微粒子へのコーティングは容易ではなかったが、PSS が持つ高い吸水能と乾燥特性によって、粒子表面の残留水分が少なくなることで粒子間の凝集発生の抑制に有効であると考えられた。そこで次に、微粒子コーティングプロセス中における核粒子の凝集性とスプレー条件の関係を評価した。市販の汎用核粒子では、スプレー速度の上昇に伴い凝集が容易に発生した。一方、PSS では粒子同士が凝集することなくコーティングが可能であり、凝集が発生しないスプレー条件の範囲も広いことがわかった。さらに、苦味マスキングを目的としたコーティング皮膜を施し、コーティング皮膜の均一性を評価した。市販の汎用核粒子では、コーティング皮膜の均一性が確保できなかったが、PSS では凝集が発生することなく均一なコーティング皮膜が形成され、苦味マスキングの機能性が確保できることを明らかにした。

以上のように、第1章においては、吸収促進剤 Labrasol[®] と吸着剤フローライト RE[®] を用いた製剤が GM の経口吸収性の向上に有用であることを明らかにした。また、フローライト RE[®] に Labrasol[®] を吸着させることで、内容物の漏出を防ぎ、吸収改善が見込める硬カプセル剤の製剤設計が実現可能であることが示唆された。フローライト RE[®] は、多量の吸収促進剤を少量の吸着剤で固形化できることから、ユーザーのアドヒアランス改善を目的とした製剤の小型化が可能と考える。また第2章においては、EMT システムにより、複数の異なる溶出プロファイルを有するミニタブレットを組み合わせることで、簡便かつ効率的に放出制御カプセル剤が設計可能であることを明らかにした。EMT システムが適用可能な薬物に関しては更なる検討を要するが、EMT システムが広範な薬物に適用できれば、放出制御製剤の設計をより簡便にすることが可能となる。新薬開発や製品 LCM において求められる溶出プロファイルが多様化する中、放出制御製剤の開発に費やすコストや開発期間を大きく削減できる可能性があると考えられる。さらに第3章では、PSS を核粒子として用いることで、コーティングプロセスにおけるカプセル内容物顆粒の凝集抑制、苦味マスキング等の機能性コーティングの品質確保に有効であることが示唆された。また、最適なコーティング条件の許容幅が広がることで、100 μm 以下の粒子サイズを有する製品を上市できる可能性があることを実証できた。さらに、PSS を核粒子として用いることでコーティング時間の短縮化も期待できると考える。

これらの知見は、新薬開発における競争がグローバルレベルで拡大する中、開発研究の一翼を担う製剤研究において、硬カプセル剤の応用範囲を拡大させるとともに、従来にない機能性を有する硬カプセル剤の設計に役立つ

ち、ユーザーの利便性の向上に寄与できると考える。また、これらの製剤を開発する際の研究効率化及び生産性の向上に繋がるものであると考える。

論文審査の結果の要旨

医薬品の探索および開発においては新規の化合物に焦点が当てられがちであるが、最終的にユーザーの手に届くのは製剤という商品形態である。化合物の原薬に製剤学的な加工を施すことにより製剤が形作られていくが、その間には製剤技術者による創意工夫が多数盛り込まれている。医薬品製剤としては、点眼剤、点鼻剤、錠剤、カプセル剤、貼付剤、スプレー剤、吸入剤、注射剤など列挙にいとまがないが、特に経口製剤は最も汎用されている製剤である。特に錠剤とカプセル剤は広範囲の薬物の製品に利用されている。複数の錠剤をカプセルに充填した複合製剤も開発されており、薬物の life-cycle expansion (LCE) を目的として今後の需要が増大するものと予想される。しかし、カプセル剤にも克服すべき技術的課題は未だ数多くあり、機能性を付与した硬カプセル剤を製造するには次のような問題点が指摘されている。すなわち、(1) シクロスポリンのような難溶性薬物の吸収改善を目的として界面活性剤を配合した軟カプセル剤は開発されているが、より安価な硬カプセル剤を利用しようとするとその製剤設計は困難である。(2) 放出制御を目的とする硬カプセル剤の場合には、想定した溶出プロファイルを硬カプセル剤に付与するのは難しい。(3) 機能性顆粒から成る硬カプセル剤の場合にはコーティング中に顆粒の凝集が発生しやすく、均一なコーティングを行うためには低速で数日間ものコーティング時間を必要とする。

このような硬カプセル剤の有する諸問題を解決するために著者はカプセル内容物の処方設計及び製造プロセスに関する研究を行い、その成果を三章にわたり記述した。

第1章では、難吸収性薬物であるゲンタマイシン GM の吸収改善を目的として界面活性剤 Labrasol を配合した液剤を各種の微粒子状吸着剤を用いることにより粉末化を行った後に充填することにより硬カプセル剤とした。In vitro において GM と吸着剤との間における相互作用を物性面から捕らえると共に in vivo においてはバイオアベイラビリティの観点から最適化を試みた。

第2章では、放出制御を目的として複数の崩壊時間依存性ミニタブレットを充填した硬カプセル剤に関する基礎的な設計を行い、開発部門からの LCE を意図する種々の要望に短期間内に応えることのできるシステムの構築を行った。

第3章では、顆粒を充填した機能性硬カプセル剤の設計に必須となる新規の芯物質として多孔性球状シリカの可能性について検討を行い、コーティング過程における顆粒の凝集を抑制する技術および溶出制御技術を探索し、徐放性ならびに腸溶性などの機能性コーティングを均一に施す技術に関して基礎的な知見を得ることができた。

以上、3章にわたる研究の成果は、機能性硬カプセル剤の設計および製造において基本となる技術および情報を提供するものである。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士(薬学)の学位論文としての価値を有するものと判断する。