

新しい製剤設計法としての 加熱熔融混練技術の開発と応用展開

New Pharmaceutical Procedures using Hot-melt Kneading Technology and its Applications

中道 孝一、泉 正悟、案浦 浩幸、田中 利憲、中野 富夫

日本新薬株式会社 開発研究所 薬剤研究部

Kouichi NAKAMICHI, Shogo IZUMI, Hiroyuki YASUURA, Toshinori TANAKA, Tomio NAKANO

Pharmaceutical Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.,

Hot-melt kneading technology, including the twin-screw extrusion, is widely used in the polymer and food industries. We have used this technology for pharmaceutical applications. It was found that a poorly soluble compound could be dispersed in an inert polymer using the twin-screw extruder to give a solid dispersion and improve its dissolution in aqueous medium. Also, sustained release wax matrices and floating dosage forms could be prepared using a twin-screw extruder.

During the development of a new drug, formulation studies have to be started as early as possible. However, in the early stages very little new drug is available to allow research on pharmaceutical production. We present examples of procedures used to decide the formulation with hot-melt kneading technology using a capillary rheometer and a rotary disc extruder.

1. はじめに

粉体工学における混練操作は、複数の原料素材を混ぜ合わせる工程であり、造粒・成形、コーティング、表面改質等の目的で、広く用いられている。特に2軸混練エクストルーダーをはじめとする加熱熔融混練技術は、アロイ・分散化、複合・高機能化が可能であり、高分子樹脂分野や食品分野において実用化され、多くの製品が世に出ている。この技術の特徴として、「生産性が高い」「材料の熱熔融特性（熱可塑性）を利用できる」「有機溶媒の使用規制に対応できる」などの点が挙げられる¹⁾。我々はこれまで、2軸混練エクストルーダーに関する技術および装置の特性を医薬品分野へ応用することを試みてきた²⁻⁸⁾。

本稿では、有機溶媒を用いない固体分散体製造技術をはじめとして、胃内浮遊性製剤、ワックスマトリックス徐放性製剤等の製造技術を紹介する。また、当社における医薬品開発の実用例を紹介し、プレフ

ォーミュレーション検討から工業化までの手順例を示す。

2. 2軸混練エクストルーダーを用いた加熱熔融混練技術

2軸混練エクストルーダー（Fig. 1、KEX-30、栗本鐵工所）は主にスクリュウ、バレル、ダイ、ヒーターなどからなり、混練と加熱操作を同時に制御することのできる押出し混練機である。具体的には、一台の機械で、搬送、混合、剪断、圧縮、熔融などの工程を行える複合機能をもった連続処理装置である。特にスクリュウに構成されている混練パドルは、精密に噛み合い、一定のクリアランスを保ちながら回転し、均一な分散を可能としている。

(1) 固体分散体の製造

難溶性薬物の溶解性および吸収性の改善は、医薬品開発を進める上で重要な課題となっており、プロドラッグ化をはじめ、界面活性剤による可溶化、

● **Keywords-** hot-melt kneading, twin-screw extrusion, capillary rheometer, rotary disc extruder

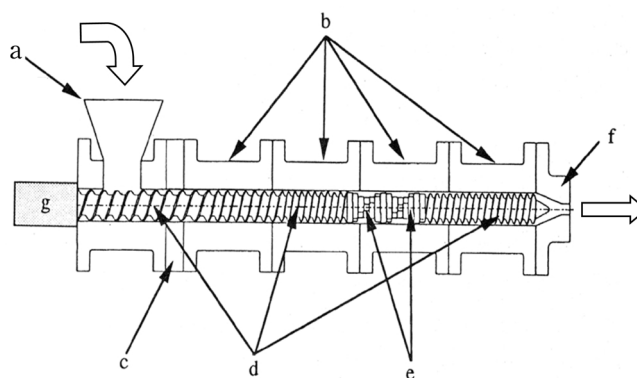


Fig.1 Scheme of a twin-screw extruder

a. Hopper b. Barrel (second to fifth) c. Plate barrel d. Screw
e. Kneading paddle elements f. Die g. Motor

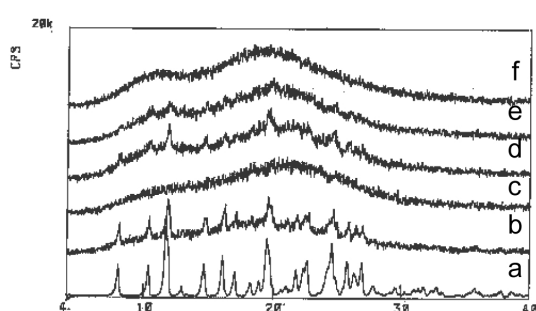


Fig.2 Powder X-ray diffraction patterns of extrudates composed of NP and HPMCP

a. Intact NP b. Physical mixture (1 : 5)
c. Solvent evaporate (1 : 5)
d. Twin screw extrudate (1 : 1)
e. Twin screw extrudate (1 : 3)
f. Twin screw extrudate (1 : 5)

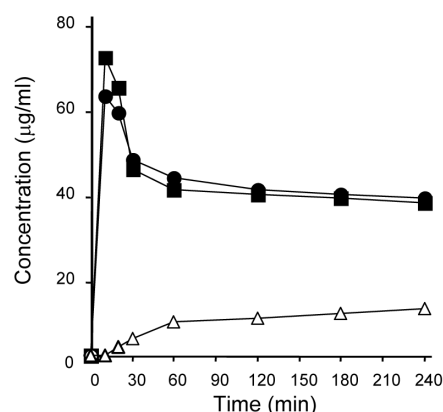


Fig.3 Dissolution profiles of NP from physical mixture and NP-HPMCP (1 : 5) solid dispersions in 900ml of JP 2nd fluid (pH 6.8) at 37°C

●, Twin screw extrudate; ■, Solvent evaporate; △, Physical mixture

粉碎による微粒子化などが行われてきた⁹⁾。その中で、固体分散体化技術は、不活性な担体中に薬物を分散させる手法であり、一般的に、溶解速度・溶解度の上昇および過飽和状態の維持が可能であるため、吸収性の改善を目的としてよく用いられている。最もよく知られた固体分散体の調製法として、薬物と担体を有機溶媒に溶解した後、その溶媒を除去することにより得られる有機溶媒法がある。しかし、有機溶媒法では、爆発事故や環境汚染を防止する方策にコストがかかるだけでなく、ICHの「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に対応すべく、製剤中の残留溶媒について十分にモニタリングしなければならない。一方、関口ら¹⁰⁾はスルファチアゾールと尿素の混合物を加熱熔融させた後、冷却固化させて固体分散体を得る熔融法を報告している。他にも、有機

溶媒法と熔融法を組み合わせた手法や超音波を利用した調製法¹¹⁾など、様々な技術が試みられている。こうした中で我々は、2軸混練エクストルーダーが極めて効率良くかつ連続的に固体分散体を調製できる装置であることを見出してきた²⁻⁶⁾。この手法は、加熱操作とメカノケミカルの相乗効果により、薬物の融点や高分子担体の熔融温度よりも低い温度で固体分散体が調製できる特徴をもつ。Fig. 2に、モデル薬物ニフェジピン（以後NPとする）と高分子担体ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（以後HPMCPとする）を2軸混練エクストルーダーで処理して得た固体分散体の粉末X線回析図を示す。NP結晶由来のピークが消失し、非晶質化が認められた。各試料からのNPの溶出パターンでは、2軸混練エクストルーダー処理品は有機溶媒法より

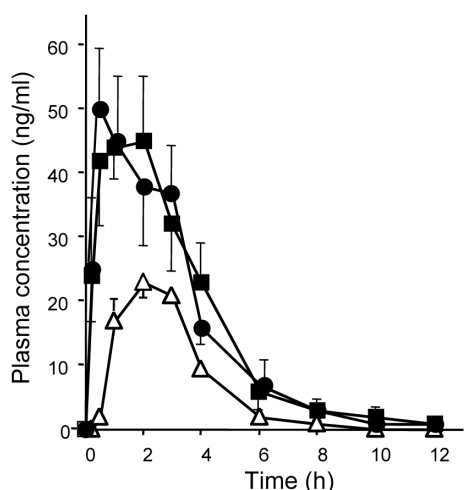


Fig.4 Plasma concentrations of NP in beagle dogs after oral administration of NP-HPMCP (1:5) solid dispersions Dose: 20mg/body, mean±S. E., (n=3)

●, Twin screw extrudate; ■, Solvent evaporate; △, Physical mixture

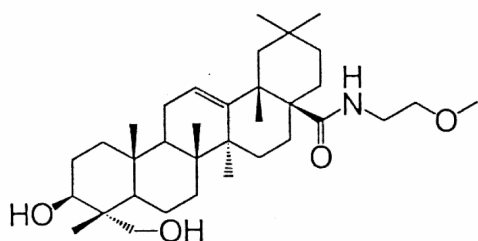


Fig.5 Chemical structure of SFP-279

調製した固体分散体と同様、急激な溶出の立ち上がりと過飽和現象が認められた (Fig. 3)。ビーグル犬での吸収性を確認した結果、2軸混練エクストルーダー処理品はNPの溶解性の改善に伴い、物理混合物とは明らかに異なる優れた吸収特性を示し、有機溶媒法で調製した固体分散体と同様の血漿中濃度推移であった (Fig. 4)。このように、2軸混練エクストルーダーによる加熱熔融混練法が、固体分散体の調製法の一つとして、活用できることが明らかとなった。

当社にて合成されたSFP-279 (Fig. 5) は水への溶解度が数 $\mu\text{g/mL}$ の難溶解性のトリテルペン化合物であり、溶解性および吸収性の改善が必須であった。細管式レオメーター (Fig. 6、フローテスター、CFT-500、島津、詳細は後述する) を用いて製した各種高分子担体との加熱熔融処理品を比較した結果、HPMCやHPC等のセルロース系高分子との処理品でSFP-279の溶解性が大きく改善されることが判明した。そこで、ヒドロキシプロピルメチルセル

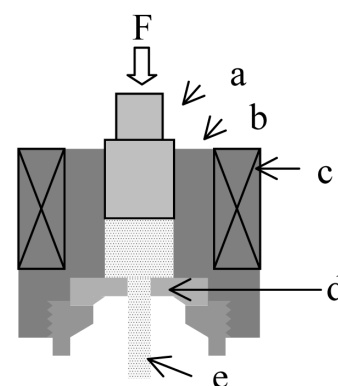


Fig.6 Scheme of a capillary rheometer

a. Piston b. Cylinder c. Heater
d. Die e. Sample

Table.1 Effects of mannitol added to polymer on Tfb and viscosity with a capillary rheometer Load weight: 100kg/cm²

SFP-279 - polymer - D-mannitol	HPMC (TC-5S)	
	Tfb (°C)	Viscosity *1 (Pa·s)
1:8:0	196.4	--*2
1:8:0.5	163.6	18,400
1:8:1	160.4	2,308
1:8:2	155.2	795
1:8:3	145.8	775

*1: Viscosity at 195 °C

*2: not feasible because of high viscosity

ロース (HPMC) を主体とした加熱熔融混練法による固体分散体化を企図した。しかしながら、「加熱熔融時に高い粘性を生じ、2軸混練エクストルーダーのモーター部への負荷が大きい」、「粉碎などの後の工程が困難である」などの問題点を抱えた。これを改善するため、助剤としての添加剤を調査した結果、糖アルコールが有効であることを見出した。Table 1にD-マンニトールの添加量に対する熱熔融物のTfbおよび押出し品の粘度を細管式レオメーターにて測定した結果を示す。D-マンニトールを添加することにより、Tfbおよび粘度が低下することが判り、固体分散体処方内の助剤として有用であると考えられた。

D-マンニトールを処方内に組み込み、2軸混練エクストルーダーで調製したSFP-279固体分散体のビーグル犬における吸収性を確認したところ、有意に吸収性が改善されていた。また、60℃および40℃75%RH下での安定性を評価したところ、非晶質状態、薬物含量および溶解性に変化は認められず、安

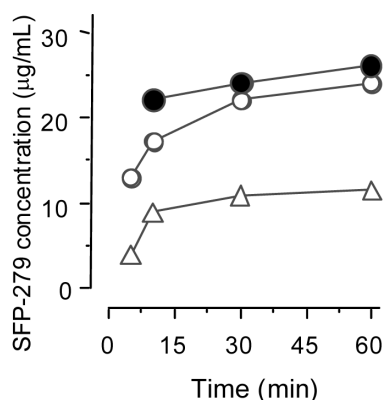


Fig.7 Dissolution profiles of SFP-279 from pharmaceuticals containing the solid dispersion in purified water at 37°C
 ●, fine granules ; ○, effervescent tablet ;
 △, conventional tablet containing 25% of disintegrant

定な固体分散体であることが確認できた。

この固体分散体を製剤化する際、主薬の用量によってはHPMCが多量に含まれたものとなりうる。このような製剤では、水との接触時、強いゲル形成により崩壊・分散性が悪くなる問題をもつ。固体分散体化で改善された溶解性を製剤に反映させるために、崩壊性に優れる製剤の設計を試みた。その結果、発泡錠がSFP-279固体分散体の製剤設計として優れた剤形の一つであると考えられた (Fig. 7)。このように固体分散体の開発においては、溶解性改善のみならず、その製剤設計においても十分に注意を払う必要がある。

以上、2軸混練エクストルーダーによる固体分散体技術は、当社の化合物SFP-279にも適用でき、溶解性、吸収性の大幅な改善が可能であった。

(2) ワックスマトリックスの製造⁷⁾

ワックスマトリックスは薬物がワックスの格子に包みこまれたデバイスであり、主に消化管のpHやイオン強度等に影響されない徐放性製剤の製造¹²⁾や苦味マスキング¹³⁻¹⁴⁾を目的として利用されている。また、ゲルマトリックスや高分子膜をコーティングしたタイプと比較して、機械的強度にも優れる利点をもつ。2軸混練エクストルーダーによるワックスマトリックスの製造法は、ワックスと薬物および必要に応じて放出制御剤を加え、混合した後、これを温度制御されたバレル内部で混練し、押出し処理することで簡便に実施できる。この手法には以下のような特徴が挙げられる。

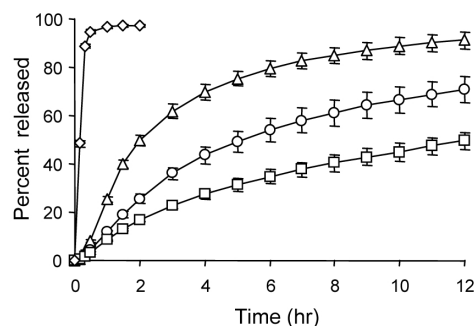


Fig.8 Release profiles of Compound A from three types of sustained release formulation in purified water at 37°C

◇, IR ; △, matrix - rapid ; ○, matrix - middle ;
 □, matrix - slow

1. 混練能に優れ、任意のワックス量で処理が行える
2. ダイ口径サイズ・形状により任意の成形体が見られる
3. 連続処理であるため生産性が高い
4. 均一なマトリックスが見られる

当社開発化合物Aは生体内の消失半減期が短く、徐放性製剤としてのみ選択肢が残されていた。そこで、加熱熔融混練技術を用いてワックスマトリックス徐放性製剤の調製を試みた。

ワックス基剤を選択するにあたり、細管式レオメーターを用いた。化合物Aと種々のワックス (ステアリン酸、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、カルナウバロウ、ショ糖脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリド) との適合性により、押出し状況が異なった。組み合わせによっては、ワックスの分離が観察され、処方設計が困難になりうる。化合物Aでは、硬化ヒマシ油との組み合わせが最も押出し状況が良好であり、ワックス担体として適した基剤と判断した。

2軸混練エクストルーダーによりワックスマトリックスを調製し、検討した結果、主薬を含む硬化ヒマシ油に放出制御剤を配合することで溶出挙動を制御することが可能であった (Fig. 8)。なお、放出制御剤としては水溶性高分子であるHPMCを採用した。

生産を考慮したスケールについても検討を加えた。2軸混練エクストルーダーKEX-30と動作原理は全く同じで約5倍の処理能力を有するKEX-65を

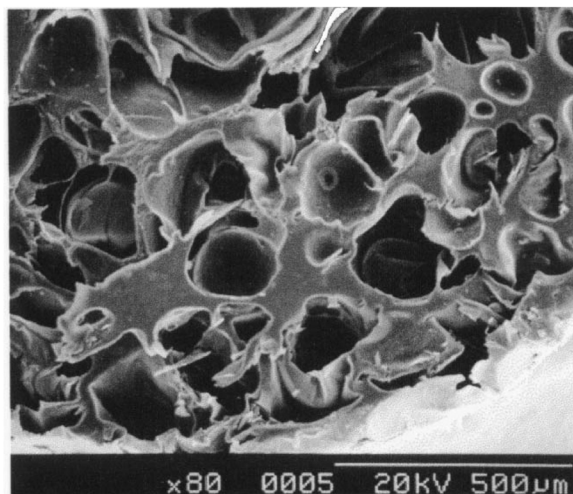


Fig.9 Scanning electron microphotograph of puffed NH-HPMCAS

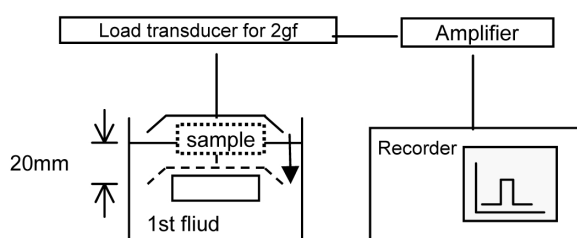


Fig.10 Scheme of measuring buoyancy

用いてワックスマトリックス徐放性顆粒の製造を試みた。その結果、KEX-30で調製したワックスマトリックスと同様の溶出プロファイルおよび定量値などの製剤特性を示し、スケールアップの影響を受け難いことが明らかとなった。なお、KEX-65では1時間あたり20kg以上の処理が可能であり、2軸混練エクストルーダーによる医薬品の生産機として利用できると考えられる。

(3) 胃内浮遊性製剤の製造²⁾

2軸混練エクストルーダーは、スクリーパターンなどで装置内圧力を制御することにより、被処理品を膨張させること（膨化）が可能である。この膨化は、具体的には、ダイ排出部において高圧下からの急激な圧力開放によって生じる現象¹⁵⁾であり、食品分野においては、スナック菓子などの製造に用いられている¹⁶⁾。

医薬品分野において、胃内で直接作用を持続させたい薬物、吸収部位が小腸上部に限定されている薬物、あるいは消化管下部で分解される薬物について、薬理効果を持続化するために、製剤の消化管内での滞留時間を延長させる試みが研究されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

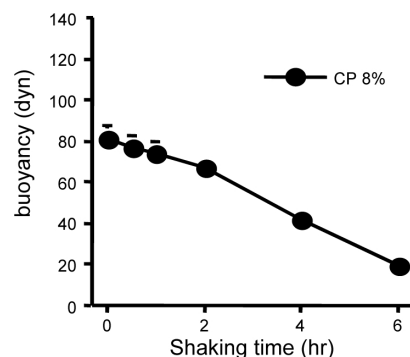


Fig.11 Buoyancy of puffed NH-HPMCAS containing 8% of dibasic calcium phosphate

その手法の一つに、HBS等で知られる胃内浮遊性製剤がある¹⁹⁾。

我々は3軸混練エクストルーダーによる膨化現象に着目して、胃内浮遊性製剤の製造が可能であると考えた。膨化に適した系とするため、スクリー先端に、被処理品の滞留効果の大きい混練パドル（ひねり角度リバース30°）を装着し、モデル薬物である塩酸ニカルジピン（NH）と腸溶性高分子ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）と膨化補助剤（リン酸水素カルシウム）を処理し、膨化成形体を得た。Fig. 9のSEM写真より明らかなように、得られた成形体は、均一な細孔が全体に分布している。簡易な浮力測定システム（Fig. 10）を構築し、浮遊性能を評価したところ、日局第1液中で6時間後においても浮遊能を有していた（Fig. 11）。また、小麦澱粉の配合により日局第1液での溶出制御が可能であった。このように、2軸混練エクストルーダーにより、浮遊性能といった更なる機能性を付与することが可能であった。

(4) その他（クノール社での実用化（カレンダー法による製錠²⁰⁾）

2軸混練エクストルーダーのダイから排出された直後の処理品は可塑性が失われていないことから、クノール社（独）では、直接製錠する技術（カレンダー法）が構築されている²⁰⁾。この手法は、製造プロセスが少ない利点をもつ。現在、クノール社での受託生産のビジネスが展開されている。加熱熔融技術を利用する選択肢の一つとして挙げられるであろう。

3. 開発スケジュールを意識した製剤設計（プレフォーミュレーションから生産対応まで）

医薬品の開発初期段階で化合物の物性を正確に把

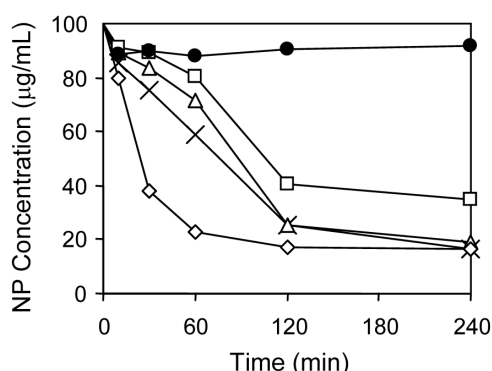


Fig.12 Crystallization profiles of NP from aqueous solution containing each polymer at 37°C
 X, without polymer ; △, PVP ; □, HPC (L) ; ●, HPMC (TC-5R) ; ◇, PVA

握し、製剤設計に活かすことが製剤研究者に求められている。原薬供給量の限られた初期段階において、如何に様々な物性情報を入手するかが問われている。

(1) 固体分散体の開発における薬物結晶化挙動の把握

予め種々の高分子担体（薬物重量の5倍量）を溶解している試験液500mLに、NPエタノール溶液（10mg/mL、5 mL）を添加し、NPの結晶化挙動を調査した。その結果、共存する高分子担体によってNPの結晶化挙動が異なり、HPMCを含む試験液中ではNPの結晶化が最も抑制されることが判明した（Fig. 12）。薬物の結晶化挙動を調査する試験は、担体選択の一助となりうる。また、固体分散体の溶解後の結晶化挙動を予測する上でも重要と思われる。

(2) 細管式レオメーターによる加熱熔融特性の把握と加熱熔融処理

SFP-279固体分散体の担体やワックスマトリックス基剤を選択した際に、細管式レオメーター（Fig. 6）を用いた。熔融物が細管を通過するときの粘性抵抗を測定する装置であり、1～2 gの試料で試験することが可能である。試料をシリンダに充填し、周囲から熱し熔融させ、上部からピストンによって一定の圧力を加える。熔融した試料は細いダイを通して押し出され、その時のピストンの移動速度から試料の流動性すなわち熔融粘度が算出される。一定の温度で試験する「定温法」では、その温度における試料の粘度が測定できる（流れ値の測定、JIS規格・K2710）。更に、押出された試料は、加熱熔融処理品として、物性評価の試料に供することができる。この他に、サンプルを一定の割合で昇温しながら試験する「昇温法」があり、樹脂の流出開始温度が測定できる。未知試料の加熱熔融特性を把握するため、押出し前の予備試験として本装置は役立つと思われる。

(3) ロータリーディスクエクストルーダーによる加熱熔融処理²¹⁾

井元製作所にて開発されたロータリーディスクエクストルーダー（ディアスポーラ、Fig. 13）は、装置内のロータリーディスクとシリンダ間のわずかなクリアランスを調節することにより、2軸混練エクストルーダー同様、原料に対して混合・混練・加熱・加圧・剪断等の作用を同時に付与できる加熱熔融混練機である。1軸スクリューと回転板のみから構成され、機構上コンパクト化が可能であり、数10gの原料を使用した実験機として活用できる。本装置により、HPMCを担体としたNPの固体分散体の調製を試みたところ、有機溶媒法で製した固体分

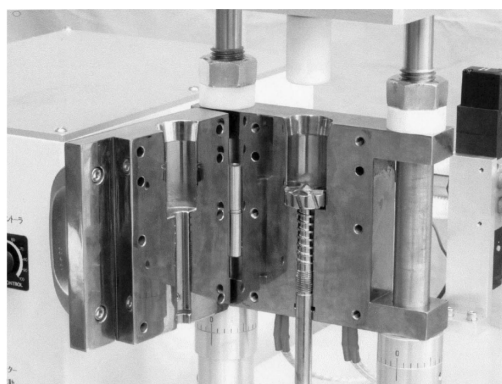
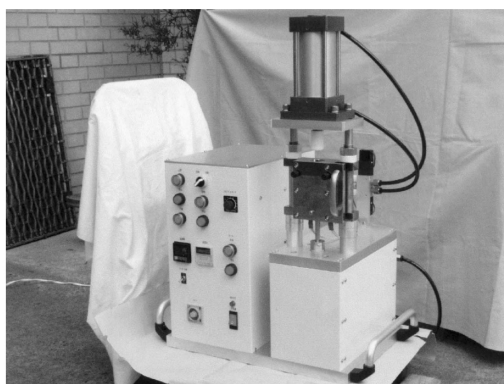


Fig.13 Photographs of a rotary disc extruder

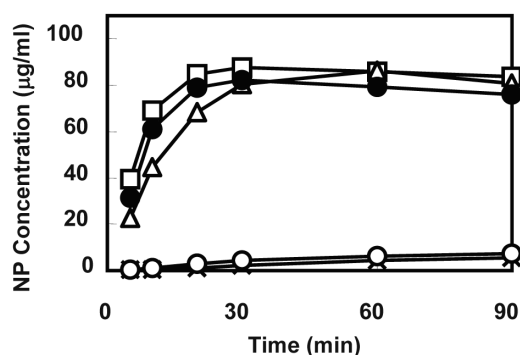


Fig.14 Dissolution profiles of NP from NP-HPMC-Erythritol in purified water at 37°C
X, intact NP ; O, physical mixture ; △, Solvent evaporate ; ●, Twin screw extrudate ; □, Rotary disc extrudate ; NP50mg corresponding amount was tested.

散体、2軸混練エクストルーダーにより製した固体分散体と同様の溶解挙動を示すことが判った (Fig. 14)。2軸混練エクストルーダーによる検討を開始する前段階の装置として有用である。

2軸混練エクストルーダーは処理量として500 g以上が必要であり、原薬量の限られた開発初期段階では、詳細な検討が行えない。そこで少量の原薬を用いた加熱熔融混練処理の検討が必要となる。細管式レオメーターは2 g以下で加熱熔融特性を把握でき、加熱熔融処理が行える。ロータリーディスクエクストルーダーは、処理量において、細管式レオメーターと2軸エクストルーダーの中間的な位置づけにある。これらの機種を、目的に応じ、使い分けることで、製剤設計のスピードアップに繋がるものと考えられる。

4. おわりに

加熱熔融混練技術は高分子樹脂分野、食品分野などで古くから存在する加工技術である。しかしながら、医薬品分野での適用は比較的新しく、1990年以降急速に伸びている製剤技術である。加熱熔融混練技術の特許が著しく急増し、多くの研究者の関心を集めている。これらの技術は、従来にない新しい技術構築の可能性を秘めている。当社の紹介した技術はもとよりこれらの技術からさらに有益なものが現れてくるであろう。本技術は、医薬品製剤に機能性を付与する選択肢の一つとして発展し続けるものと確信している。

〈謝辞〉

加熱熔融混練技術の開発において、基礎および理論的な側面からは岐阜薬科大学教授 川島嘉明先生に、ご指導ご助言を承りました。深く謝意を表します。

参考文献

- 1) L. White、二軸スクリュ押し出し—その技術と理論—、シグマ出版 (1993)。
- 2) 中道孝一、案浦浩幸、福井博、岡雅章、泉正悟、安藤富仁、清水直樹、牛丸紘一、薬剂学、56、15-22 (1996)。
- 3) 泉正悟、案浦浩幸、福井博、岡雅章、中道孝一、安藤富仁、牛丸紘一、日本薬学会第115年会 講演要旨集4、69 (1995)。
- 4) K. Nakamichi, T. Nakano, H. Yasuura, S. Izumi, Y. Kawashima, Int. J. Pharm 241, 203-211 (2002)。
- 5) 田中利憲、中野富夫、泉正悟、中道孝一、第18回製剤と粒子設計シンポジウム、5-10 (2001)。
- 6) 田中利憲、中野富夫、泉正悟、中道孝一、粉体工学会 秋期研究発表会、107-108 (2002)。
- 7) K. Nakamichi, S. Izumi, H. Yasuura, Method of Manufacturing Wax matrices, United State Patent Number, 5,700,410 (1997)。
- 8) K. Nakamichi, H. Yasuura, H. Fukui, M. Oka, S. Izumi, Int. J. Pharm 218, 103-112 (2001)。
- 9) 橋田充編、経口投与製剤の設計と評価、薬業時報社、167-192 (1995)。
- 10) K. Sekiguchi and N. Obi, Chem. Pharm. Bull., 9, 866-872 (1961)。
- 11) 清中岳二、藤井歳郎、鈴木裕介、薬剂学、60、148-159 (2000)。
- 12) 宮川康彦、岡部登司男、宮嶋勝春、佐藤宏、砂田久一、第13回 製剤と粒子設計シンポジウム、136-139 (1996)。
- 13) 北沢義夫、第17回製剤セミナー講演要旨集、41-46 (1992)。
- 14) 矢島稔央、野方明美、出町美樹、梅木伸夫、板井茂、柚木伸夫、根本正美、第11回 製剤と粒子設計シンポジウム、95-100 (1994)。
- 15) 矢野俊正、化学工学、55、843-846 (1991)。
- 16) 宗像正勝、岸本守、河野利治、食品産業センター技術研究報告、15、115-133 (1989)。
- 17) 渡辺純夫、栢野正則、石野芳雄、宮尾興平、胃内滞留型固形剤の製造法、特許公告 昭55-012411 (1980)。
- 18) M. Ichikawa, S. Watanabe and Y. Miyake, J. Pharm. Sci., 80, 1062-1066 (1991)。
- 19) P. R. Sheth and J. Tossounian, Drug Dev. Ind. Pharm., 10, 313-339 (1984)。
- 20) H. H. Grünhagen and O. Müller, Melt extrusion technology, Pharmaceutical Manufacturing International, 167-170 (1995)。
- 21) 中野富夫、案浦浩幸、泉正悟、中道孝一、井元俊之、川島嘉明、第19回 製剤と粒子設計シンポジウム、245-248 (2002)。