

二軸連続混練機を用いた乾式機能性粒子設計

Dry Process Powder Design with Continuous Twin Screw Kneader

吉川隆輔* 藤本信司* 植村俊信** 福森義信***

Ryusuke Yoshikawa, Shingi Fujimoto, Toshinobu Uemura, yoshinobu Fukumori

医薬品の製造プロセスにおいては製品用途の特殊性故、安全に対する意識が非常に高く、製造機種選定においては実績重視の傾向が強い。しかしながら、医薬品の機能性向上、新規薬物の難溶解性化、欧米からの新規製造プロセスの提案などにより新しい機能を有した製造装置の提案が待たれている。本稿では、当社のコア技術である二軸連続混練機(KRC^{a)}ニーダ)の製剤プロセスへの適用による新規の製造プロセスを提案する。

Generally speaking, mass-marketed machines are preferred for the pharmaceutical production process because of the safety awareness for medical applications. New production systems that can dissolve difficult-to-dissolve medicines and enable new production processes from the West are necessary. This paper proposes a new pharmaceutical production process with continuous twin screw kneaders (KRC kneader) of our core technology.

1. はじめに

われわれが通常口にするいわゆる“薬”とよばれるものは、効果を発現する薬物成分(主薬)のみで構成されることはない。飲み易い形状、大きさに加工するため、さまざまな添加剤、賦形剤、基剤等の成分から構成されている。また、苦味の強い薬物に対しては苦味マスクなどの表面処理を施し、実際に飲む際の苦痛軽減を図り、さらには、主薬が必要な時間、必要な場所(胃、腸など)で効果を発現するための多層コーティング化や、水に溶けにくい難溶性薬物の人体吸収性改善など実現のためさまざまな製剤手法を駆使して製品化されている。

これまで表面改質やコーティングといったプロセスにおいては通常湿式プロセスが選択されていた。しかしながら湿式プロセスにおいては有機溶剤を使用するため、残留有機溶剤の問題、有機溶剤酸化過程における莫大な熱量の問題、さらには有機溶剤処理の問題などにより、乾式プロセスへの代替が望まれている。福森らはオーダーメイド処方ターゲットとした極少量での乾式多層コーティングプロセスを提唱した¹⁾。われわれのグループでは、その原理を応用し、二軸連続混練機を用いて、この乾式プロセスのスケールアップ化と連続化の検討を行った。

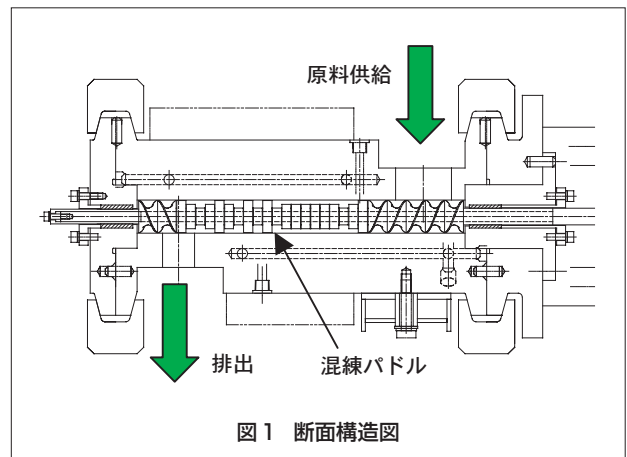
2. 装置の概要

乾式での機能粒子調整には当社の二軸連続混練機(KRC-S1)を用いた。装置の仕様を表1に、断面構造図を図1に示す。

二軸連続混練機は以下の優れた特徴を有し、産業界の

表1 仕様

パドル寸法	φ 25 mm × 255 mm (L/D = 10.2)
有効容積	120 cm ³
材質	胴体 : SUS329 パドル : SUS316
パドル回転数	30 ~ 300 min ⁻¹
温度制御	~ 100℃ : 温水、100 ~ 300℃ : ヒータ
寸法	1,650L × 700W × 1,800H
概略重量	500 kg



製造現場において広く使用されている。

- ・連続プロセスによる安定した製品の排出
- ・デッドスペースのほとんど無い完全な混練
- ・二軸パドル相互クリーニングにより付着フリー
- ・胴体部での温度制御が可能
- ・密閉系によるクリーンな環境
- ・パドルパターンが任意に設定可能
- ・バグフィルタ、プロアなどの付帯設備一切不要

* 機械事業部 粉体システム部

** 有限会社ファーマポリテック

*** 神戸学院大学 薬学部

a) は当社の商標登録です。

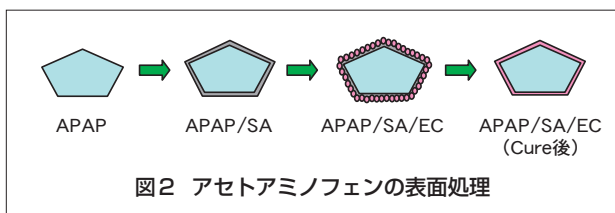
原料は混練機パドル端部の上方から供給され、“搬送”→“搬送+混練”→“混練”→“搬送”などの特徴を有するパドルを通過し、前方下より排出される。この間の素材の機内滞留処理時間は、パドルの回転数により異なるが、数十秒から数分程度となる。胴体はジャケット構造になっており、温水または冷却水による温度制御が可能である。パドル軸は両持ち式で、ケーシングとパドル間の隙間が厳密に保てる構造となっている。

3. 乾式機能性粒子の調整

本プロセスは、ワックスプラットフォームが基本原理となっており、核となる粒子表面にWAXの薄膜を形成させ、その外側に薬物または機能性ポリマーを積層させる。オペレーションにおいてはWAXの融点付近で胴体温度を制御することが重要となる。更に、設定温度で粉体の熔融を迅速かつ均一に起こさせるために核粒子以外の粒子は、回転式分級機を備えたジェットミルにてトップ粒子径を10 μm程度に調整する²⁾ことが重要となる。

3.1 表面処理

薬物に苦味マスキングすることを目的として、図2に示す表面処理プロセスをイメージした。核粒子となるアセトアミノフェン結晶(~36 mesh、APAP)とWAX剤(ステアリン酸:SA)を混合後、二軸連続混練機にてAPAPにSAの表面膜を形成させたAPAP/SA粒子を得る。続いて、APAP/SA粒子と機能性高分子(エチルセルロース:EC)を混合後、二軸連続混練機で処理することでEC表面層を形成させたAPAP/SA/EC粒子を得る。本プロセスは連続供給、連続排出にて実施する。得られたAPAP/SA/EC粒子はキュアリング(熱処理)(90℃、3時間)を経て成膜し、マイクロカプセル化(MC-APAP)が完了する。



MC-APAPの溶出挙動を図3に示す。MC-APAP粒子は初期溶出を抑えたカーブを得ることができた。すなわち、口腔内投入直後に薬物の苦味を感じることはなく、かつ胃到達後に速やかに溶出し、薬物成分の持続的効果を期待できる。粉末のみを用いた乾式プロセスではあるが、計画通りの機能を有する表面処理を施すことが可能で、かつ含量は、APAP76%と高含量な薬物マイクロカプセルを得る結果となった。比較のため、APAP単体、APAP/SA粒子またはAPAP/SA/EC粒子での溶出挙動を併記する。これらの成膜化が不十分な粒子では、溶出が短時間で起こるため苦味の抑制が十分に行われていない。

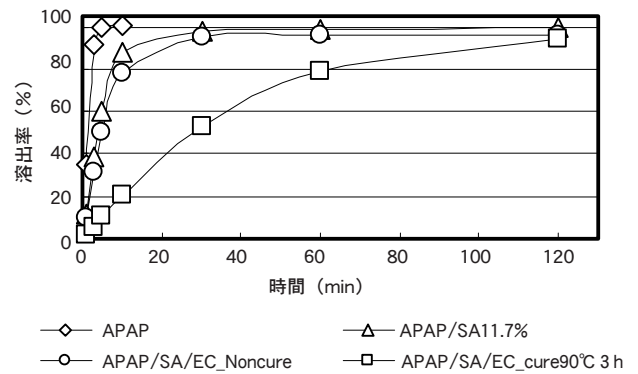
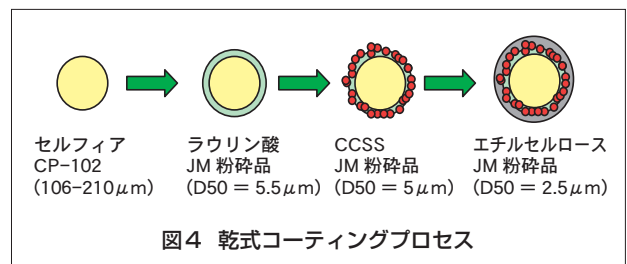


図3 アセトアミノフェンの溶出挙動

3.2 多層コーティング^{2), 3), 4)}

本プロセスのイメージを図4に示す。核粒子にはセルロース球形顆粒セルフィア(CP102;旭化成)を分級せず市販品をそのまま使用した。プラットフォーム用ワックスとしてラウリン酸(LA)、モデル薬物としてカルバザクロムスルホン酸ナトリウム(CCSS)、放出制御用ポリマーとしてエチルセルロース(EC)とアミノアルキルメタクリレートコポリマー(オイドラギットRS/PO;デグサ)を使用した。また、比較を行うため、106~212 μmに分級した結晶性乳糖(L)を核粒子とした結果もあわせて報告する。



3.2.1 レアリング率、凝集率の測定方法

ワックス、CCSS、ポリマーのコーティングプロセスはレアリング率及び凝集率から評価した。レアリング率は未付着粒子をエアージェットシーブ(63 μm篩、-2.5kPa、3min; Alpine 200SL)により分離してその前後の重量差から、凝集率は250 μmふるい上の画分率(%)から求めた。

3.2.2 コーティング量の測定方法

LAコーティング量は既知量のエタノールを用いてLAを溶解し、蒸発乾固して求めた。CCSS含量は吸光度(363nm)より求めた。ポリマーコーティング量はキュアリング前のコーティング粒子よりCCSSを完全に溶出させて、そのコーティング前後のCCSS含量比から算出した。

3.2.3 溶出試験方法

ポリマーコーティング粒子に凝集防止剤として無水軽質シリカ(Aerosil)を加え熱処理を行い成膜した。溶出試験はJP14第2法(パドル100 min⁻¹)、900 mL、37℃で実施し、CCSS濃度は吸光度(363nm)から求めた。

3.2.4 ワックスレアリング結果

核粒子にセルフィアCP102, ワックスとしてLAを11重量%プレミックスしたのち、定量供給装置を用いてKRC-S1に供給した。KRC-S1のジャケット温度をLAの融点(45℃)以下の近傍で種々変化させ、パドルの回転数とプレミックス品投入速度の関係について調べた結果、パドルの回転数; 200min⁻¹、ジャケット温度; 42.5℃、供給量; 21g/minの条件でレアリング率; 91.9%、凝集率; 0.7%の結果を得た。LA粒子が単独で凝集した粒子は見られず、LAが効率良く核粒子にレアリングされていることが判った。比較的練り機能の強いパドルの組合せとKRC-S1の優れた粉体温度制御能力が、せん断による粉体分散力とLA融点近傍での溶解による接合、凝集力の適正なバランスを実現し、高いレアリング率と低い凝集率の結果が得られたと考えられる。

3.2.5 CCSSレアリング結果

モデル薬物として水溶性薬物CCSSを用いた。先に得た核粒子/LA粒子とCCSS11%をプレミックスしKRC-S1に供給した。操作条件はLAレアリングの際とほぼ同様で、レアリング率; 91.2%、凝集率; 5.1%の結果を得た。

3.2.6 ポリマー微粉末レアリング

次に、核粒子/LA/CCSS粒子を用いてポリマーコーティングを試みた。LAを含有したCCSSコーティング核粒子がKRC-S1通過の際、ジャケットから加わる熱によって表面が濡れることにより、ポリマー微粉末が積層していくことを想定した。本工程ではワックス、薬物のレアリングとは異なる練りの浅いパドルを使用した。

まず、核粒子にCP102を用いて温度の最適化を行った結果を表2に示す。ジャケット温度が49℃から52℃間で、ECの固定化率(コーティング率)は約93%と高くかつ、凝集率は約5%の良好な結果を得た。(ここでLA20はCP102/LA中のLA量を意味している)

上記で得られた温度条件(50℃)を基に乳糖を用いて、EC含量を20、30、40%と変化させた際の固定化率と凝集率の結果を表3に示す。40%のECが積層されてもEC微粉末は十分に固定化されることが判った。なおLAとECは相溶の関係¹⁾にあり、60℃でのキュアリングで成膜可能であり、ECマイクロカプセル(EMC)は60℃、3時間キュアリングを行った。

表2 CP102/LA20/CCSS11/EC20

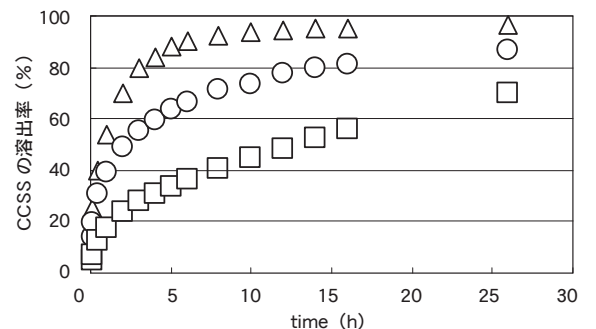
温度(℃)	45	49	52	54
固定化率(%)	86.1	<u>93.9</u>	<u>92.6</u>	95.9
凝集率(%)	0	<u>5.7</u>	<u>3.6</u>	10.1

表3 L/LA20/CCSS11/EC20

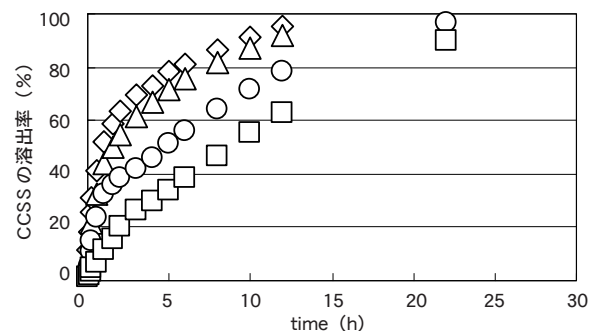
EC量(%)	20	30	40
固定化率(%)	96.5	95.8	97.9
凝集率(%)	2.5	0.4	0.0

得られたEMCの溶出挙動を図5に示した。EC量によりCCSSの溶出速度が変化している。つまり、ECのコーティング量により薬物の持続時間に変化を与えることが可能である。どちらの核粒子においても投入初期2分間は溶出を抑えた良好な結果となった。溶出プロファイルと比較すると溶出パターンは異なり、乳糖が核粒子の場合は浸透圧により溶出速度が促進されたものと推察する。興味深いことに、乳糖は球形粒子ではなく、また、結晶強度も高いわけではないが、運転条件の調整により、結晶の割れを発生させないオペレーションが可能であった。

本乾式プロセスでCP102/LA14/CCSS11粒子にアクリル系の持続性ポリマー基剤(オイドラギットRS/PO)をコーティングした。RS/POはガラス転移温度(Tg)が55℃と低いことから熱処理によりポリマー自身で膜化すると考えられる。図6は溶出試験の結果である。キュアリングは60℃、3時間実施した。得られたRSPO-MCのCCSSの溶出曲線は本ポリマー特有のシグモイドカーブを描いた。



△ EMC (EC ; 16%) ○ EMC (EC ; 20%) □ EMC (EC ; 28%)
a) 核粒子 ; CP102



◇ EC ; 21% △ EC ; 27% ○ EC ; 30% □ EC ; 39%
b) 核粒子 ; 乳糖

図5 溶出試験結果

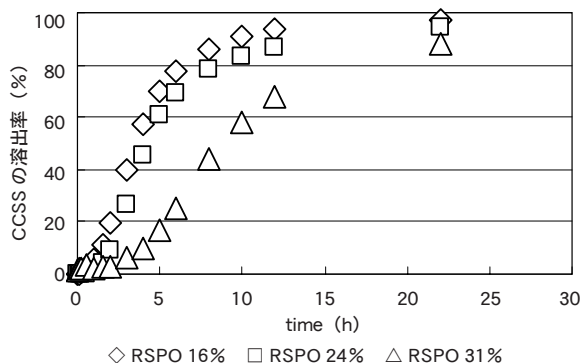


図6 RSPO-MCの溶出試験結果

4. 結言

乾式での表面改質、表面コーティングでは、まず如何にして“ordered mixture 状態”を形成するかが重要となる。本プロセスでは分級機能付ジェットミルを用いてゲスト粒子を微細に調整した。素材の組合せにも依るが、核粒子とゲスト粒子に粒径差が生じると比較的容易に ordered mixture 状態を形成させることができる。この状態で二軸連続混練機を用いてデッドゾーン無く周囲から熱を加えると WAX 素材が溶融し、ゲスト粒子が固定化される。本プロセスによって得られたマイクロカプセルは、溶出試験においてポリマーの特性に応じた所定の機能を有することが確認された。

参考文献

- 1) Y.Fukumori, H. Ichikawa et. al., Proceedings of World Congress on Particle Technology 3, No. 120, Brighton, U.K., 8 July, 1998
- 2) 植村俊信、藤本信司、福森義信：第5回医薬品添加剤と製剤セミナー講演要旨(2005)
- 3) 藤本ら、：2006年度粉体工学会春期発表会
- 4) 藤本信司、福森義信：産業機械12月号

執筆者

吉川隆輔

Ryusuke Yoshikawa

平成18年入社

粉砕機の開発・設計に従事

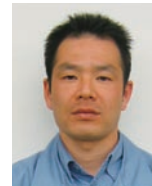


藤本信司

Shingi Fujimoto

平成8年入社

粉砕機の開発・設計に従事



植村俊信

Toshinobu Uemura

有限会社ファーマポリテック

代表取締役社長



福森義信

Yoshinobu Fukumori

神戸学院大学薬学部 教授

薬学博士

