

ナノ粒子をビルディングブロックに用いた微粒子コーティング製剤を中心に

市川 秀喜（神戸学院大学薬学部製剤学研究室）

## 1. はじめに

医薬品の放出制御は、製剤からの医薬品の放出様式を制御して生体への薬物供給速度を調節することにより薬物の有効性や利便性を向上させる技術であり、薬物送達システム（DDS）の三大基幹技術の一つとして位置づけられる。その代表例の一つである徐放性製剤は、1950年代から多くの製薬企業によって開発されてきた。経口固形製剤に対する放出制御の製造プロセスは、転動もしくは流動している粒子群への放出制御素材の湿式スプレーによるコーティングが主流である。錠剤や顆粒剤などの放出制御コーティング技術は、医薬品添加物や装置・プロセスの進展と相まって、単位操作としてはすでに高い技術水準に達している。さらに、近年のドライシロップや口腔内崩壊錠などの易服用性経口製剤の放出制御ユニット製造のニーズに後押しされ、いまや100–200  $\mu\text{m}$  台の大きさの製品までが上市されるようになった。一方、100  $\mu\text{m}$  以下の微粒子に対するコーティング技術は、易服用性製剤のみならず、吸入粉末剤や機能性注射剤などの多様な応用ニーズがあるにも拘わらず、まだ確立されたものにはなっておらず<sup>1)</sup>、また薬物放出の様式も従来技術の域を出ていない。

演者らは、長らくナノ粒子をベースとした材料設計を基本として、これを機能性素子として湿式スプレーコーティング法によりミクロンサイズの微粒子へと複合化し、種々の放出制御機能を有する微粒子コーティング製剤を構築する手法の開発研究に取り組んできた。本講演では、その考え方と幾つかの実施例を紹介したい。

---

### Fine Particle Coating Technology with the Use of Nano-Particulate Materials as Building Blocks for Controlled Release of Pharmaceutical Preparations

Hideki Ichikawa

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University)

This talk highlights our recent developments of multiparticulate controlled-release systems through fine particle coating technologies using newly developed nanoparticulate polymeric coating agents including colloidal acrylic terpolymers, thermosensitive nanogels, and biodegradable nanoparticulate chitosan. The strategies of fine particle coating, material and particulate design, and properties of the multiparticulate controlled-release systems thus fabricated will be discussed in detail.

## 2. コーティングプロセス

固形粒子の代表的なコーティング・表面改質技術を Fig. 1 に示す<sup>2)</sup>。それらのうち、空中で転動・流動・分散状態にある粉粒体へのコーティング基材の湿式スプレーを原理とするコーティング法は、医薬品分野では最もポピュラーな技術であり、すでに広く実用化されている。この方法で個々の粒子を均一にコーティング（単核カプセル化）できる粒子径には最適な範囲が存在し、それは主に粒子間に供給されるコーティング基材に起因する結合力と各装置が転動・流動・分散などの操作によって生み出す分離力に依存する。これらの装置・プロセスの中で、演者らは、粒子に比較的強い分離力を与えることができるドラフトチューブ付き噴流層コーティング法（Fig. 2）に着目してきた。本法では、ナノ粒子の水分散液を適当なミクロンサイズの核粒子にスプレーすることによって、ナノ粒子が核粒子表面に積層または成膜化したマイクロカプセル型の粒子を構築できる<sup>3)</sup>。また、Fig. 3 に示すように、スプレー可能な素材であれば、素材を順次切り替えて何層にでも被膜を形成できる。各層の構造は必ずしも均一構造に限定されるわけではなく、複数種のナノ粒子のブレンドや、異なる粒子構造をもつナノ粒子を適用することもできる。これにより、被膜のナノ構造制御を比較的自由に行うことができ、また、核粒子の構造・特性を制御することを組み合わせれば、新しい機能を発現させることも可能である。

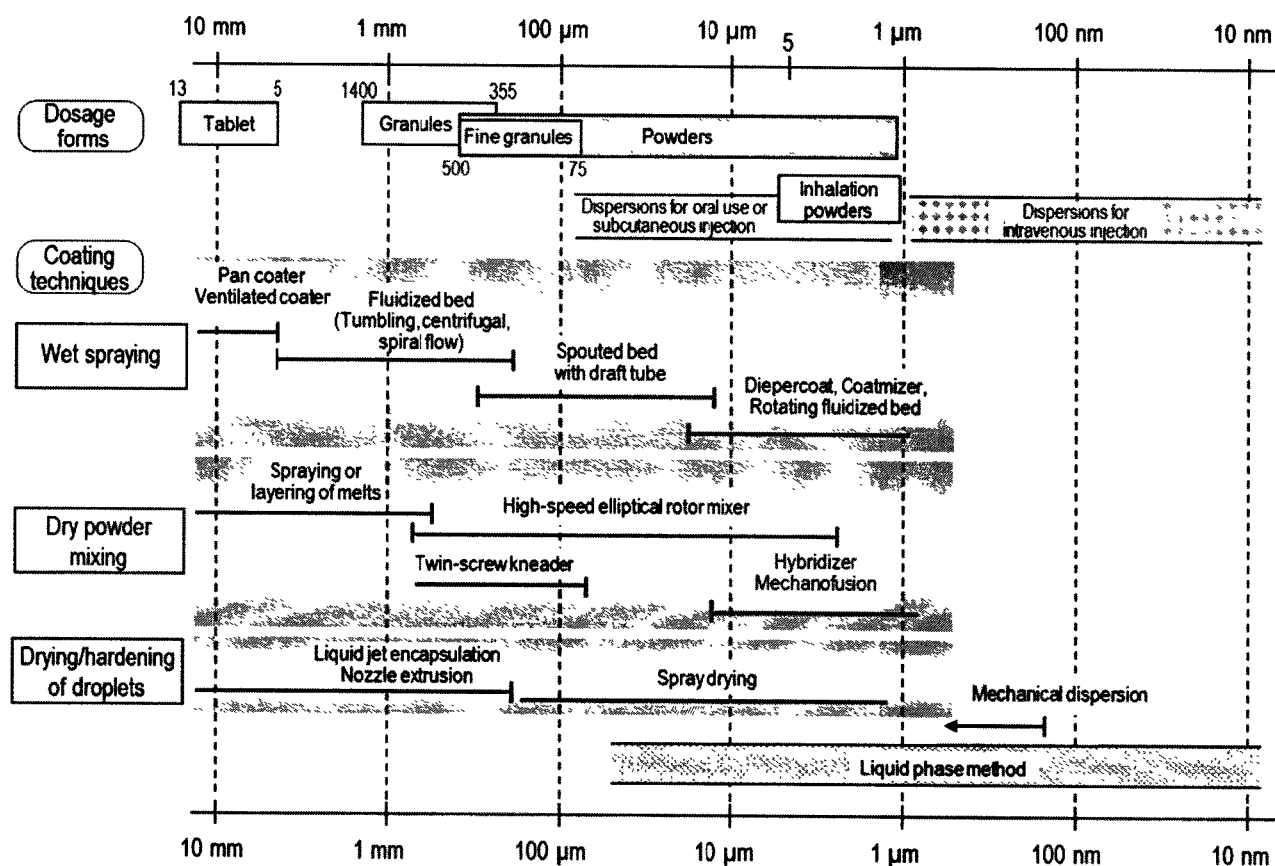


Fig. 1. Representative coating technologies for pharmaceutical preparations.

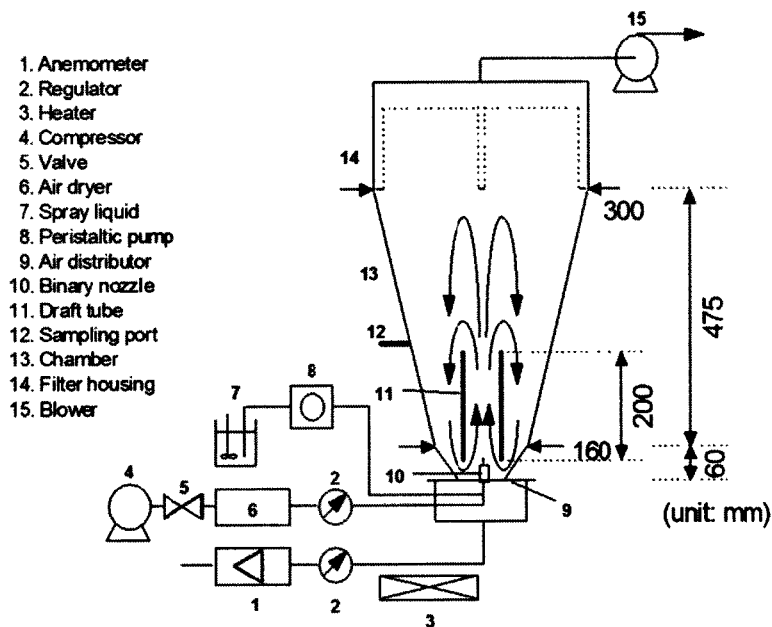


Fig. 2. Spouted-bed coater with draft tube and bottom-spray.

### 3. コーティング基材としてのナノ粒子

ナノ粒子を微粒子コーティング製剤の機能性素子として活用しようとする場合、その材料の選定や粒子構造の設計は、製剤の機能を左右する重要な因子である。Fig. 4 にコーテ

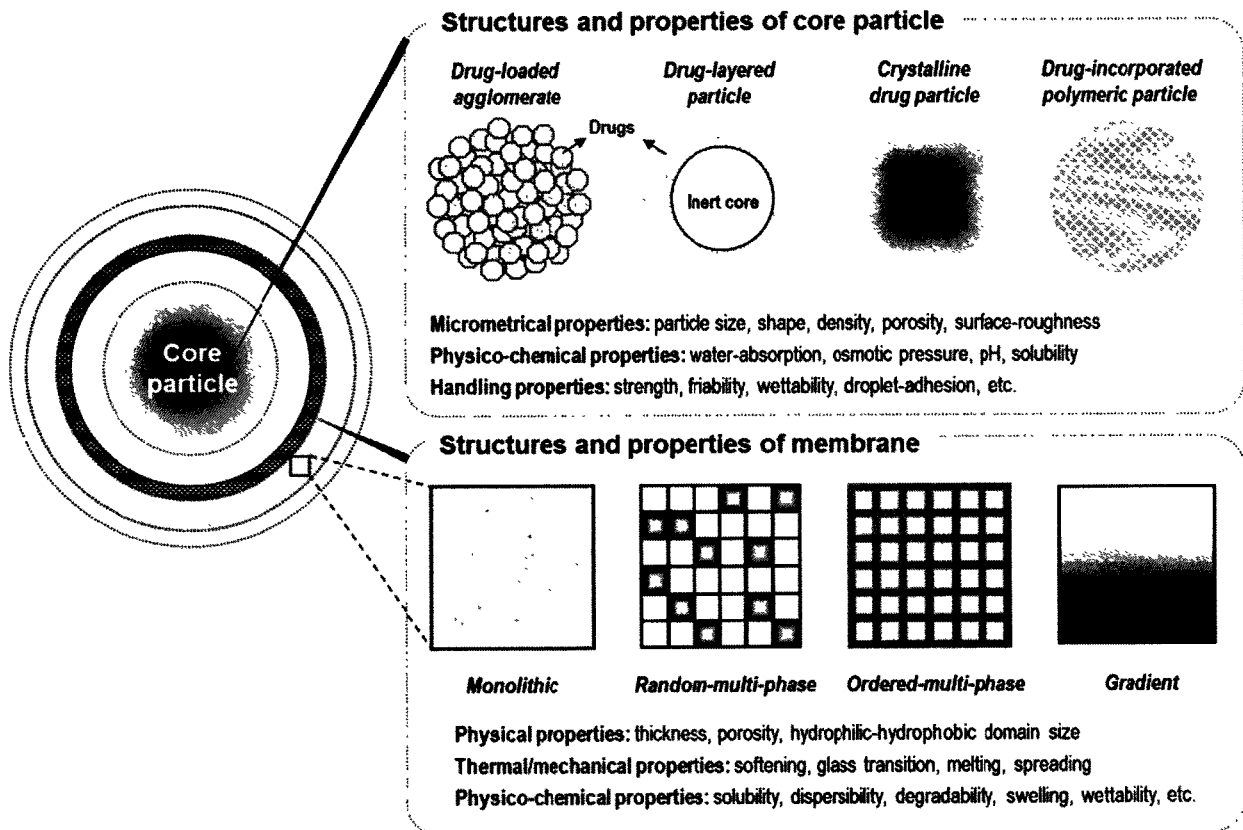
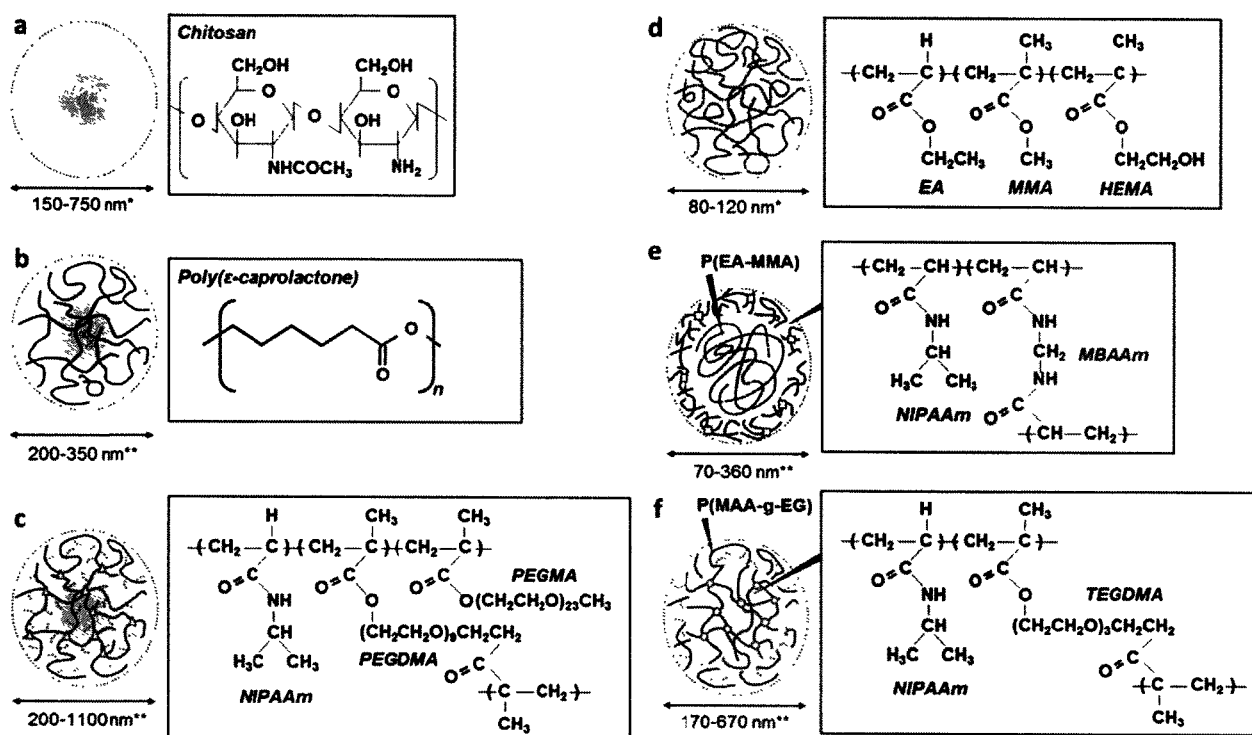


Fig. 3. Structural design of core and membrane in spray-coating process.

イング基材として用いる高分子ナノ粒子の設計例を示す<sup>3)</sup>。Fig. 4a は、エビやカニなど甲殻類由来のキチンの脱アセチル化物であるキトサンから構築したナノ粒子である。適当な有機酸に溶解させたキトサン溶液をアルカリ水溶液に添加する製法（水系中和析出法）によって 300 nm 程度の非架橋型ナノ粒子として得られる。Fig. 4b は、キトサンと同じく生分解性を有するが、疎水性で生体内半減期が比較的長いポリ（ $\epsilon$ -カプロラクトン）のナノ粒子である。エマルション溶媒蒸発法によって調製される。Fig. 4c-f に示すナノ粒子は、種々のタイプのアクリル系モノマーを出発原料として、乳化重合法や分散重合法で合成される。これらを構成する高分子の化学構造は構成モノマーの選択によって決まる。ナノ粒子の粒子構造はモノマーの物理化学的性質に左右されやすいが、重合法を工夫することによってある程度制御が可能である。例えば、モノマー混合物を一括仕込みで重合すると比較的均質な構造のナノ粒子が得られるが、仕込みを二段階に分割すれば、Fig. 4e, f のようなコアシェル構造を持たすことも可能になる。これらのナノ粒子はいずれも水性分散液として調製されるため、湿式スプレー法にそのまま適用することができる。



EA: Ethyl acrylate, HEMA: 2-Hydroxyethyl methacrylate, MAA: Methacrylic acid, MBAAm: Methylene bisacrylamide, MMA: Methyl methacrylate, NIPAAm: *N*-isopropylacrylamide, PEGDMA: Poly(ethylene glycol) dimethacrylate,

PEGMA: Methoxy-terminated poly(ethylene glycol) monomethacrylate, TEGDMA: Tetraethyleneglycol dimethacrylate.

\* indicates the particle size ranges controlled by altering the preparation conditions and/or the grades of polymeric sources.

\*\* indicates typical particle size changes in response to environmental temperature and/or pH.

Fig. 4. Examples of polymeric nanoparticles as building blocks for coating.

#### 4. ナノ粒子を利用した放出制御型微粒子コーティング製剤の例

粒子のコーティングの目的は、ハンドリング性の向上、活性物質の化学的安定性の向上、活性物質の放出制御など多岐にわたる。ここでは、活性物質の放出制御に焦点を当て、ナノ粒子をビルディングブロックとして用いた微粒子コーティング製剤の設計に関する筆者らの試みを述べる。

##### 4. 1. 長時間遅延放出制御

近年の遺伝子工学の著しい進歩により、高い生理活性を有するタンパク質やペプチド性医薬品が人工的に生産されるようになってきた。一般に、これらの医薬品は化学的安定性が乏しく、一方で、数千～数万にわたるその大きな分子量のため低分子医薬品ほど放出制御は容易ではない。また経口投与を考える場合には、消化管内での酵素分解を避ける工夫が必要とされる。Fig. 5は、ペプチド性医薬品の経口投与を目的として、胃・小腸では放出されず、分解酵素活性の低い大腸に到達してから薬物を急速に放出する長時間遅延放出タイプの製剤である<sup>4-6)</sup>。90-106  $\mu\text{m}$ の乳糖核粒子に薬物層を構築し、その上にFig. 4dに示す p(EA/MMA/HEMA)ナノ粒子を湿式スプレーコーティングによって積層させ、その後、加熱キャリングで成膜化させて調製した。水分が少ない大腸では放出速度の低下が起りやすいことが知られている。そこで、大腸到達前の消化管移動中にカプセル内にあらかじめ消化管液をできるだけ大量に吸収保持させて内包薬物を溶解させるために、水溶性の乳糖を核粒子に用いた。

被膜剤に用いる P(EA/MMA/HEMA)ナノ粒子は、乳化重合によって合成されるラテックスタイプの水分散液であり、モノマー組成を変化させることによって成膜後の熱的・力学的特性や水透過性を広範に調節することができることを明らかにしている<sup>7)</sup>。ペプチド性医薬品の放出制御コーティングを目的とする場合には、以下の要件が求められることになる。

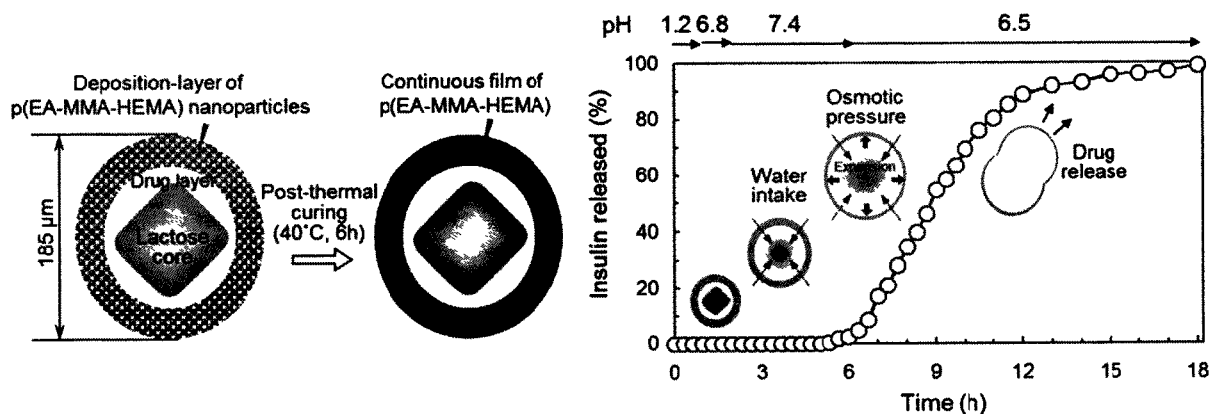


Fig. 5. Microparticles with delayed-release of insulin.

すなわち，1) ペプチド性医薬品の変性を避けるために低温（40℃以下）にて核粒子の凝集を引き起こすことなく核粒子上への積層操作が可能なこと，2) 積層したナノ粒子は低温でのキュアリングによって成膜可能なこと，3) 形成膜は高分子量の薬物の遅延放出プロファイルを示す膜透過性を有することなどである．これらを踏まえてモノマー組成の異なる一連のナノ粒子を合成し，乳糖核粒子と水溶性の高分子モデル化合物に蛍光ラベル化デキストラン（公称分子量 9,500）を用いたモデル系でコーティング操作を検討したところ，EA:MMA:HEMA のモル比を 95:85:40 としたナノ粒子が上記の要件を満足し得る特性を有することが分かった．この結果をもとに，実際に血糖降下薬であるインスリンを封入したコーティング製剤を調製し<sup>8)</sup>，インスリンの放出プロファイル調べた結果を Fig. 5 に示す．内包されたインスリンの放出が一定時間阻止される過程（ラグタイム）を経た後，急速に放出が起こる遅延放出プロファイルを示すことが分かる．被膜剤である p(EA/MMA/HEMA) は，ある一定の膜厚のもとでは，水分子は透過するが乳糖分子に対しては拡散障壁として働く半透膜特性を有している．このため，Fig. 5 に模式的に示すとおり，カプセル内部に水が浸透すると乳糖は溶解し始めるが外部への放出が起こらないため，結果として水の流入が継続し，コーティング粒子内部で浸透圧が発生する．水和膨潤した p(EA/MMA/HEMA) は水ゲル特有の比較的ソフトなコンシステンシーを有するため，この浸透圧によるコーティング粒子の膨張に伴って被膜は徐々に局部的に薄くなり，乳糖・内包薬物双方が容易に通過できる程度の細孔が形成される時点で半透膜的性質が消失して急速に放出が起こるものと推察される．

#### 4. 2. 温度応答性放出制御

環境の温度に応じて活性成分の放出速度が変化する温度感受性の放出制御システムは，現在，様々な産業分野で注目を集めている<sup>9-11)</sup>．Fig. 6 に活性成分の感温性放出プロファイルを示すコーティング製剤の例を示す<sup>12)</sup>．このマイクロカプセルは，Fig. 4e に示した疎水性アクリル系ナノ粒子に下限臨界共溶温度（LCST）を有する poly(*N*-isopropyl acrylamide)（p(NIPAAm)）シェルを少量の架橋剤と共にグラフト化したコアシェル型の感温性水ゲルナノ粒子（TNP）と温度非応答性の水不溶性エチルセルロース（EC）擬ラテックスを混合して，薬物を含む核粒子にコーティングして作製した．これを加熱キュアリングして成膜させることにより，EC 層中に TNP が分散した被膜構造を形成させた．Fig. 6 に模式的に示すように，p(NIPAAm) の体積相転移温度以上の高温では TNP の p(NIPAAm) シェルが膜中で収縮して多数の空隙が形成されるものと考え，その結果として膜透過性が体積相転移温度以下の低温における膨潤状態での膜透過性よりも高くなることを

期待した。

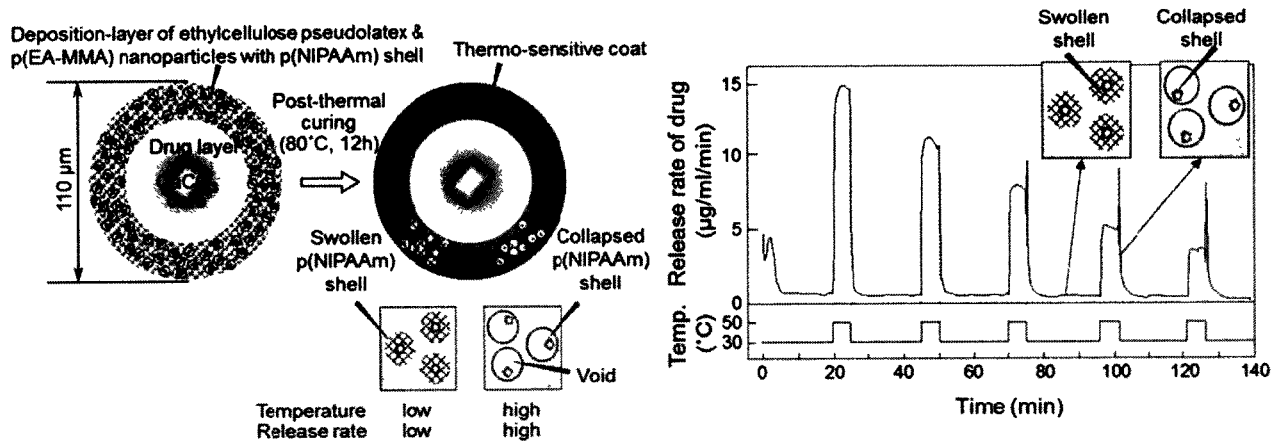


Fig. 6. Microparticles showing positively thermo-sensitive ‘on-off’ pulsatile release of drug.

試験温度を 30°C / 20 分間, 50°C / 4 分間のサイクルで周期的に変化させた場合のマイクロカプセルからの内包薬物の放出速度の変化を評価した結果を Fig. 6 にあわせて示す. 高温時 (50°C) のみ内包薬物をパルス放出する on-off 型のレスポンスを示すことがわかる. なお EC 膜のみからなるコーティング粒子ではこのような放出の温度応答性は全く得られなかった. 用いた TNPs は水中ではおよそ 35°C を境にして低温で膨潤, 高温で収縮し, この変化は可逆的であったことから, このことが on-off 型レスポンスに寄与しているものと考えられる. また, 放出の on-off 応答開始から定常状態に達する時間はわずか 1 分程度と極めて素早い応答性を示した. 従来から温度応答性の放出制御システムの開発においては, 鋭敏な応答性の獲得が重要な課題のひとつとなっているが, システムのセンチもしくはミリオーダーに近いディメンジョンのため, 放出の応答完了は, 通常, 時間オーダーレベルであった. ここで設計したコーティング粒子の被膜にはナノレベルのディメンジョンを持つ poly(NIPAAm) シェルを有する TNPs が分散しており, その膜厚は 10 数マイクロンに過ぎない. これらのことが鋭敏な温度応答性の獲得に卓越した効果をもたらしたものと考えられる.

## 5. おわりに

医薬品製剤の放出制御を主題として, コーティング剤としてのナノ粒子の試作例とそれを利用した放出制御型微粒子コーティング製剤の設計例に関する筆者らの試みを概説した. ここでは医薬品を中心に述べたが, 紹介した放出制御製剤の考え方がアグリカルチャーの産業分野における製品の設計へ少しでも参考になれば幸いである.

## 謝 辞

本稿で紹介した研究は、神戸学院大学薬学部物性薬学部門製剤学研究室で行われたものであり、実験にご協力を賜りました関係者の方々に厚く御礼申し上げます。また、本研究の一部は、文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「創剤・創薬・創材支援を企図した医用ナノパーティキュレートシステム基盤研究拠点の形成」(S1201010)の助成を受けて実施したものであり、ここに記して謝意を表します。

## 参考文献

- 1) 市川秀喜・監：医薬品製剤開発のための次世代微粒子コーティング技術，シーエムシー出版，2012年。
- 2) 市川秀喜：表面科学，31，543-550（2010）。
- 3) 市川秀喜：ナノ・マイクロ粒子の表面改質による機能化技術と応用，pp. 180-193，シーエムシー出版，2009年。
- 4) 市川秀喜，福森義信：薬学雑誌，127，813-823（2007）。
- 5) M. Arimoto, H. Ichikawa, and Y. Fukumori: Powder Technol., 141, 177-186 (2004).
- 6) M. Arimoto, Y. Fukumori, J. Fujiki, and H. Ichikawa: J. Drug Delivery Sci. Technol., 16, 173-181 (2006).
- 7) H. Ichikawa, K. Jono, H. Tokumitsu, T. Fukuda, and Y. Fukumori: Chem. Pharm. Bull., 41, 1132-1136 (1993).
- 8) 福森義信，市川秀喜，有本昌弘：特許第 3934383 号。
- 9) H. Ichikawa, and Y. Fukumori: STP Pharma Sci., 7, 529-545 (1997).
- 10) H. Ichikawa, and Y. Fukumori: The MML Series, Vol.8, pp. 127-158, Smart Nanoparticles in Nanomedicine, eds. by R. Arshady, K. Kono, and Kentus Bools, UK, 2006.
- 11) H. Ichikawa, S. Kaneko, and Y. Fukumori: Chem. Pharm. Bull., 44, 383-391 (1996).
- 12) H. Ichikawa, and Y. Fukumori: J. Controlled Release, 63, 107-119 (2000).