

エレクトロスプレーを利用した高機能性粉体調製技術の開発

物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点 生体機能材料ユニット

川 上 亘 作

Many formulation technologies have been developed to overcome low-solubility problem of drug candidates. Herein introduced is the application of the electrospray technology as a new option. This method can produce solid amorphous nanoparticles in one-step. Moreover, it can be operated under ambient temperature condition. The coaxial nozzle was used to control surface characteristic of the particle. Dissolution rate of griseofulvin was significantly enhanced by coating the surface by Eudragit L-100.

1. 緒 言

難水溶性薬物の製剤化手段として、可溶化、非晶化、ナノ分散化など様々な特殊技術が実用化されている。とくに非晶質製剤とナノ分散製剤は、固形製剤でありながら高い吸収改善効果が得られる可能性があり、今後の普及に対する期待が大きい。しかしながら、その製造手段や物理安定性の確保にはまだまだ問題点が多く、広い普及の障害となっている。

エレクトロスプレー法は、質量分析のイオン化手段として、またナノファイバーの調製手段として（この場合はエレクトロスピンニング法と呼ばれる）注目されているが、本研究においては、ナノ粒子化と非晶化を同時に達成する製剤化手段として利用した。とくに本手法は、通常は湿式で調製した製剤を乾燥することによって得られるナノ分散固体を1ステップで調製できること、さらには、非晶質の調製には通常温度ストレス等が必要となるが、極めてマイルドな常温・常圧条件下で調製できることが大きな特長と言える。本研究においては、まず小スケールの装置で溶液条件・操作条件が粒子調製に与える影響を精査したのち、スケールアップ装置による薬物粒子の調製、および同軸二重ノズルを用いた粒子の高機能化を行った。

2. 実 験

2.1 試 料

高分子基剤として、キトサン、オイドラギット L-100、ポリビニルピロリドン (PVP) K30 および K90、モデル薬物としてカルバマゼピン (CBZ)、プレドニブロン (PDN)、

グリセオフルビン (GF) を用いた。

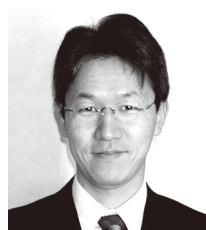
2.2 エレクトロスプレー粒子の調製と評価

目的に応じて、3種類の装置を用いた。全ての調製は、常温・窒素雰囲気下で行った。

各溶液・操作条件が粒子形成に及ぼす影響を精査するためには、小スケール装置を用いた。装置の構成を Fig.1 に示す。キトサン/酢酸水溶液をシリンジポンプでキャピラリーノズル (23G 注射針) に最大 0.6 mL/h 以下で供給し、7 cm 離れたステンレスターゲットに -25kV の負電圧を印加することによって、噴霧を行った。粒子はターゲット上に堆積したままの状態、電子顕微鏡 (SEM) にて観察した。粒子径は、300 個の粒子を抽出して画像解析ソフトを用いて Heywood 径を求め、体積平均径で評価した。

バルク製剤は、内径約 1 mm のノズルが 8 本並んだマニホールドに、25kV を印加することにより調製した。15 cm 離れたターゲットに噴霧を用い、流速はとくに記述のない限り 5 mL/h とした。本実験には、PVP K90 と CBZ もしくは PDN のエタノール溶液を用い、粒子はターゲットから回収した。評価は SEM 観察に加え、粉末 X 線回折と示差走査熱量測定 (DSC) より行った。

さらに、同軸二重ノズルを用いて 2 種類の溶液を同時に供給することにより (内外とも 0.36 mL/h)、コアシェル



Application of Electrospray Deposition for Preparing Functional Powders

Kohsaku Kawakami

National Institute for Materials Science,
International Center for Materials
Nanoarchitectonics, Biomaterials Center

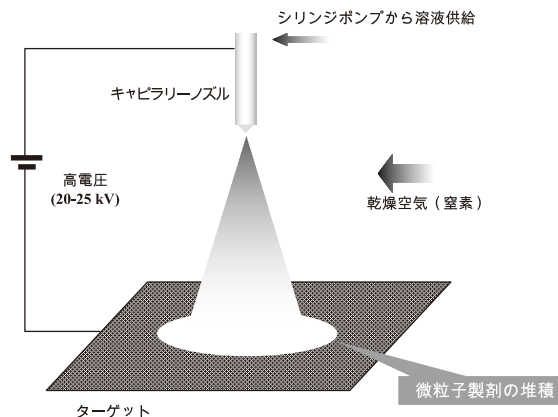


Fig. 1 エレクトロスプレー装置の構成

型粒子を調製した。本実験には、GFのクロロホルム溶液と、オイドラギットL-100のエタノール溶液を用いた。コアシェル構造は、偶発的に調製された比較的大きな粒子（～5μm）について、共焦点顕微鏡観察を行うことによって確認した。本観察のためには、ローダミンとクマリンを内外層に含有させた粒子を調製した。溶解性試験は、常温条件下において、スターラー攪拌した100mLのJP-2液（pH6.8のリン酸緩衝液）に、GF量として3mgの製剤を乳鉢粉碎後添加することにより評価した。一定時間経過後に抜き取った溶液は、HPLCにより定量した。

3. 結果と考察

3.1 溶液条件・操作条件の検討^{1,2)}

液滴を乾燥して固体粒子を得る場合、溶液濃度が高いほど粒子径は大きくなる。粒子が球形で単分散と仮定すると、質量保存の観点から、粒子径 d_p と液滴径 d_d の間には次式が成立する。

$$d_p = d_d \left(\frac{\rho_d}{\rho_p} C \right)^{\frac{1}{3}} \quad (1)$$

ここで C は溶質濃度、 ρ_d と ρ_p はそれぞれ液滴と粒子の密度である。つまり同一径の液滴から形成される粒子の大きさは、密度変化が無視できるとすると溶液濃度の1/3乗に比例するはずであるが、実際の濃度依存性はそれよりも大きいことが分かった（Fig. 2）。これは濃度の上昇に伴い、溶液粘度が上昇するため、液滴形成時の破断が困難となり、液滴が大きくなるためと推測された。また酢酸濃度を下げることによって導電率を上昇させると、粒子径は低下した。エレクトロスプレーによって形成される液滴の粒子径と、流速 Q 、導電率 K の間には、次式が成立する。

$$d_d \propto \left(\frac{\epsilon_0 \epsilon_r Q}{K} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (2)$$

ここで ϵ_0 および ϵ_r は、真空の誘電率および比誘電率である。粒子径の導電率依存性を調べると、流速条件一定の場合その傾きはおよそ-1/3であり、(2)式が成立した。これは導電率の変化によって溶液内電子間の反発が影響を受け、電荷密度の許容量、すなわちレイリー限界が変わる

ためと解釈できた。溶液粘度を下げることによって、粒子が微細化した。しかし導電率の上昇と粘度低下によって噴霧挙動は次第に不安定となり、閾値を超えると微細な液滴の噴霧が不可能となり、粒子が得られなくなった。なお溶液物性の中で、表面張力などはほとんど粒子径に影響を与えず、上記2因子が支配的要素となることが分かった。

操作パラメータの中では、(2)式で表される通り、送液速度が粒子径に大きく影響することが分かった。その依存性は、導電率が低く安定に噴霧が行える溶液については、-1/3乗に比例することが確認された。印加電圧と噴霧距離は、いずれも電界の強さに影響を及ぼす因子であり、その条件設定が不適切な場合には粒子を得ることができないものの、粒子を得ることができる条件範囲内においては、粒子径などに大きな影響は及ぼさなかった。ノズル径も重要な因子とはならなかったが、エレクトロスプレー滴は溶液表面の歪みの先端が破断されて生じるものであるため、100μmオーダーのノズル径は十分に大きいために、影響因子とならなかったものと解釈できる。

3.2 薬物を搭載した製剤の調製

エレクトロスプレー装置は、現状噴霧乾燥法などと比較すると調製速度が大幅に遅く、それは実用化に向けて克服すべき課題のひとつであるが、単純にノズル数を増やすことで調製効率を高めることができる。本研究においては、ノズル数を8本に増やしたスケールアップ装置を利用して製剤調製を行った。本装置は、薬物と添加物の合計濃度が4%の場合で200mg/hr程度の製剤調製が可能であるが、上記小スケール装置によって見出された濃度依存性、溶液供給速度依存性などは、そのまま成立することが分かった。なお以下の実験ではエタノール溶液を用いており、溶液導電率は全ての検体において10μS/cm以下と非常に低いため、粒子径はμmオーダーとなった。

薬物の溶解性を改善するためには、微粒子化に加えて非晶化も行うことが望ましい。そのためには、まず高分子添加物と薬物の混合比が重要な因子となる。Fig. 3 (a) は、PVP K90とCBZを様々な濃度で含有する粒子について、DSC測定を行った結果である³⁾。いずれの混合比においても、まず50℃付近で混合相に由来すると考えられるガラス転移が観察され、大きな脱水ピークののち、170–180℃付近にPVPリッチ相由来と考えられるガラス転移が観察された。さらにCBZ量が80%となると、160℃付近にCBZの融解挙動も観察されており、CBZリッチな結晶相が分離していることが分かる。なお同様にPVP/CBZ製剤を凍結乾燥で調製すると、CBZが67%含有されていても、PVPとCBZは完全に相溶した。この違いは、分子量が大きく異なる2成分を液滴から乾燥した場合、拡散速度の違いから径方向に相分離が起こるためと解釈される^{3,4)}。脱

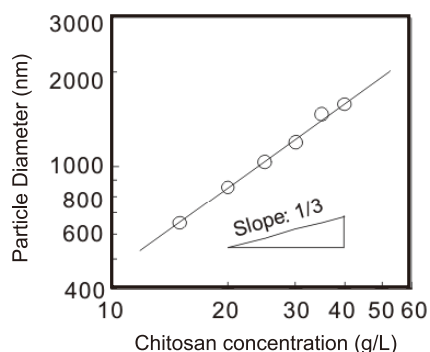


Fig. 2 粒子径のキトサン濃度依存性

水ピークを除去するため、140℃で乾燥処理を行った製剤のDSC測定結果をFig. 3 (b) に示す。混合相のガラス転移温度が脱水により上昇し、100–120℃付近で観察された。PVPリッチ相のガラス転移挙動は乾燥前と差異が認められないことから、脱水によって相状態に大きな影響はないものと思われるが、CBZの融解ピークが少し大きくなっており、さらにはPVP/CBZ=10/6においても小さな融解ピークが出現していることから、CBZリッチ相が少し増えたものと解釈できる。さらに、これらの製剤を200℃で乾燥し、DSC測定を行った結果をFig. 3 (c) に示す。いずれの混合比においてもガラス転移温度はひとつとなり、相

溶した製剤が調製できた。本来CBZの融解が観察されていた製剤については、この状態は熱力学的に不安定と解釈されるため、長期安定性を担保しなければならない。しかしながら、効率的に薬物を分散させる手段として、熱処理は非常に有用であることが分かった。

PDNはCBZよりPVPへの溶解度が高く、PVPの1.5倍量から2倍量を分散できることが分かった。さらに、過剰なPDNも非晶質状態で存在することが分かった。ただしDSC測定を行うと、過剰なPDNは結晶化するため、長期安定性を担保するためには、1.5倍量以下の搭載が望ましいと考えられた。

Fig. 4 に、CBZもしくはPDNをPVPに搭載した製剤の粒子径と、全溶質濃度との関係を示す。薬物濃度の増加はほとんど溶液粘度に影響を与えないため、(1) 式から期待される通りの1/3の傾きが得られていることが分かる。薬物を全く含まない場合の粒子径が少し大きくなっているが、これは粒子内部に空洞ができていたためと解釈される。Fig. 5 に代表的な製剤のSEM写真を示すが、薬物を含まない場合に観察される粒子表面の陥没構造が、CBZを取り込むことによって消失していることが分かる。

3.3 コアシェル粒子の調製⁵⁾

同軸二重ノズルを利用して、GFとオイドラギット L-100 のコアシェル粒子調製を試みたところ、GFを内相にした粒子は理想的なコアシェル構造を形成することが共焦点顕微鏡より確認されたが、GFを外相とした場合は両成分が均一に分散した製剤が得られた (Fig. 6)。GF 溶液を単独で噴霧しても粒子は形成されず、それは粘度の低さが原因と考えられた。同軸二重ノズル使用時にも、外相溶液については微粒子形成能が必要であると推察された。各々の粒子について溶出試験を行ったところ、いずれの粒子もGF原薬と比較して溶出性が改善されたが、とくにGFを内相にした粒子について改善効果が顕著であった。GF原薬の平均粒子径は2.5μmであるが、電子顕微鏡観察では

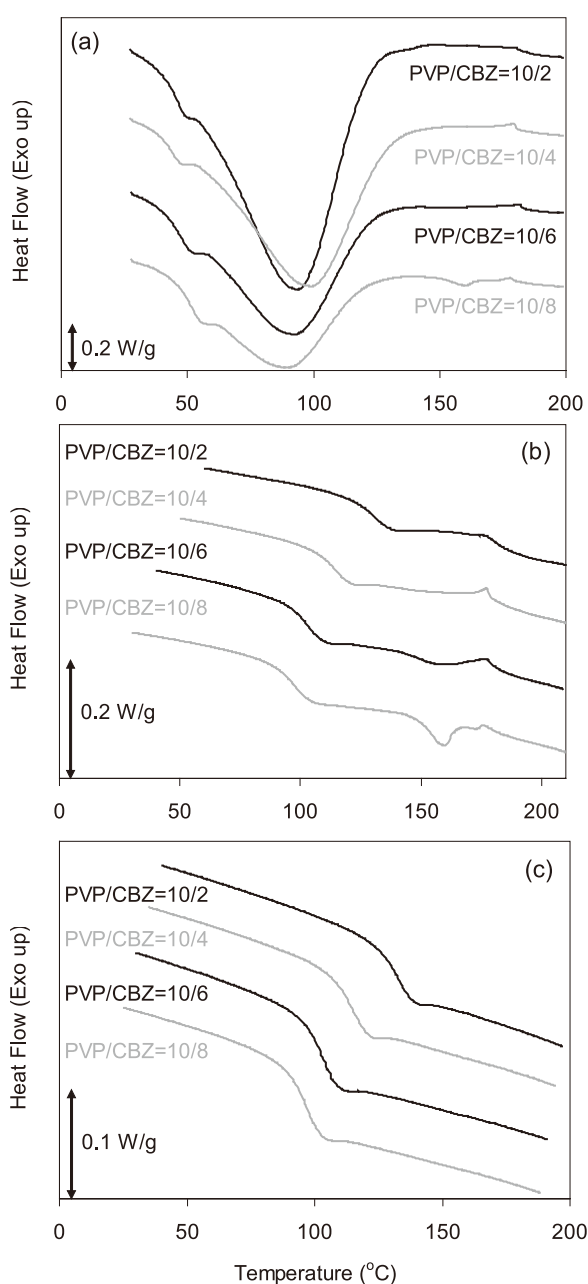


Fig. 3 PVP/CBZ エレクトロスプレー製剤の DSC 曲線
(a) 前処理なし、(b) 140℃で1分乾燥、(c) 200℃で1分乾燥

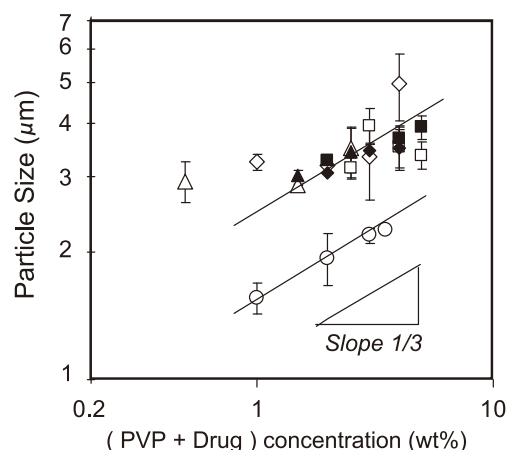


Fig. 4 粒子径 (バルク製剤) の溶質濃度依存性

強く凝集していた。従ってオイドラギットで被覆した製剤による溶出改善は、粒子径が840 nmまで微細化されたのに加え、分散性が大きく改善されたため、さらには非晶化されたためと解釈できた。GFを外相とした粒子は、溶出挙動においても物理混合物と同程度であった。同軸二重ノズルを用いた粒子調製は、各々を独立に設計できることから設計の自由度が高く、非常に有用な製剤調製法であることが分かった。

4. 総括

エレクトロスプレー法を用いることにより、微粒子化、非晶化、高分散性化など、様々な観点から粉体機能を制御できることが分かった。さらには常温・常圧下で操作が可能であることから、安定性に問題を抱える生理活性物質の製剤化に有用であるため、バイオ医薬品などへの利用も期待される。現状は粒子調製に特化した市販装置が存在しないが、装置開発を行うことによって、本手法は広く普及する可能性を秘めた粉体調製技術であると考えられる。

(参考文献)

- 1) Zhang S, Kawakami K: One-step Preparation of Chitosan Solid Nanoparticles by Electrospray Deposition, Int. J. Pharm., 397, 211-217, 2010.
- 2) 川上亘作, 張 紹玲, 飯野京子: エレクトロスプレー法を利用した難水溶性薬物のナノ粒子製剤化, 粉体工学雑誌, 48, 167-172, 2011.
- 3) Kawakami K: Miscibility Analysis of Particulate Solid Dispersions Prepared by Electrospray Deposition, Int. J. Pharm., in press.
- 4) Kawakami K, Sumitani C, Yoshihashi Y, et al.: Investigation of the Dynamic Process during Spray-drying to Improve Aerodynamic Performance of Inhalation Particles, Int. J. Pharm., 390, 250-259, 2010.
- 5) Zhang S, Kawakami K, Yamamoto M, et al.: Coaxial Electrospray Formulations for Improving Oral Absorption of a Poorly Water-Soluble Drug, Mol. Pharm., 8, 807-813, 2011.

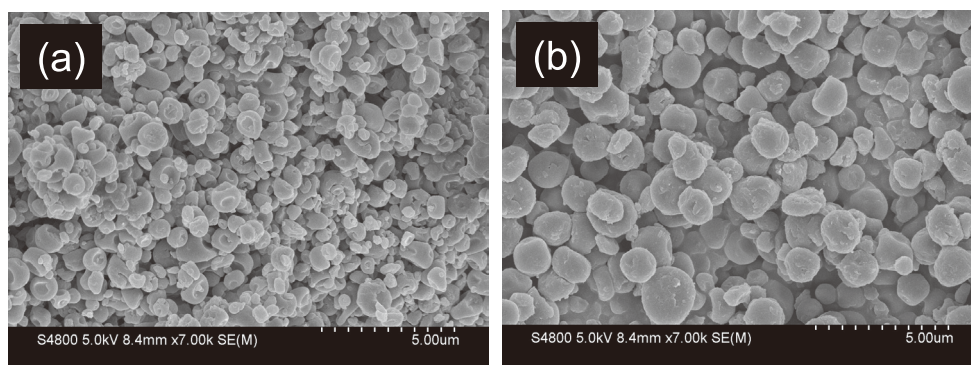


Fig. 5 エレクトロスプレー粒子のSEM写真 (流速 1 mL/min)
(a) 1% PVP K30, 1mL/min. (b) 1% PVP K30 + 1% CBZ

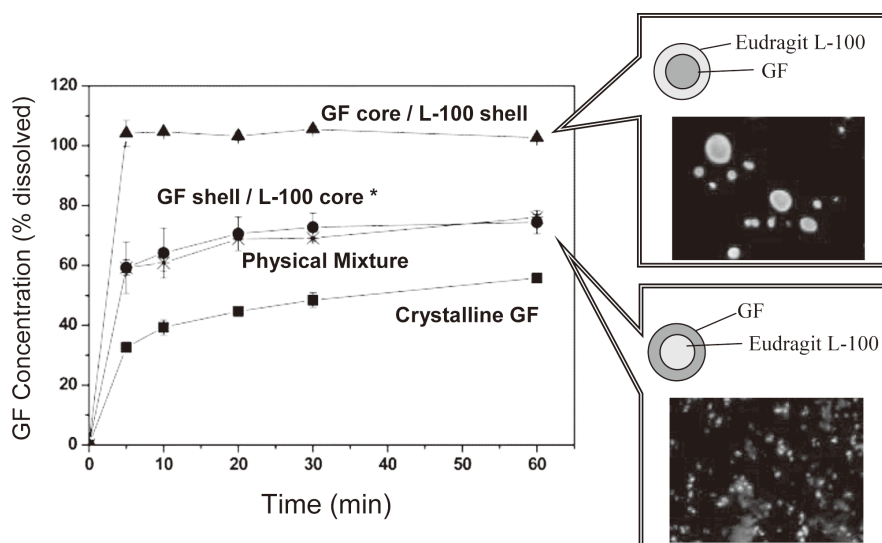


Fig. 6 コアシェル型グリセオフルビン粒子の溶出挙動
製剤のモデル図は粒子設計戦略、その下は実際の粒子の共焦点顕微鏡写真 (* 共焦点顕微鏡写真に示す通り、実際にはコアシェル構造ではない)