

湿式粉碎法および滴下凍結乾燥法による  
溶出性に優れたシクロスポリン含有経口固形製剤の開発Development of Cyclosporine Oral Solid Dosage Formulations  
with Excellent Dissolution Performance Using Wet Milling and Drop Freeze-Drying Techniques小林 正人\*  
Masato Kobayashi

## 1. はじめに

シクロスポリン (Cyc) は、臓器移植における拒絶反応の抑制や、乾癬、アトピー性皮膚炎の治療に用いられる免疫抑制剤である。日本では Cyc の経口投与製剤として液剤、軟カプセル剤および細粒剤が市販されているが、経口固形製剤として汎用される顆粒剤、錠剤としての製品はない。市場に複数の剤形を提供することは、患者に多くの選択肢を与え多様化するニーズに応えることができ、服薬アドヒアランスの向上につながる。特に錠剤は患者が服用しやすく、分包などの調剤が容易なことから医療現場からの要求は高く、医薬品市場にはない汎用剤形を開発することは、Cyc による薬物治療の機会を向上するに違いない。しかしながら、先発薬・後発薬を見渡しても Cyc には汎用な経口固形製剤が提供されておらず、こうした剤形の開発の難易度が高いことを物語っている。これは Cyc が超難水溶性の薬物であることに起因しており、市販製剤はいずれも、特別な溶解性改善技術を利用して製剤化されている。すなわち、Cyc の溶解性、ひいては経口吸収性を向上させる製剤化技術を構築することが、Cyc の経口投与製剤を開発する上での鍵となる。世界でもっとも広く流通している Cyc 製剤としてノバルティスファーマ社が開発したネオオーラル<sup>®</sup> カプセル (軟カプセル剤) がある。本剤は、油性基剤、界面活性剤および親水性溶媒 (補助乳化剤) から構成された自己乳化型マイクロエマルジョン (SMEDDS: Self-microemulsifying Drug Delivery System) 製剤であり、消化管液中で 100 nm 以下の微細な油滴 (マイクロエマルジョン) を自発的に形成し、Cyc の消化管吸収の向上を図っている。Cyc の溶解性の改善に関する研究論文は数多くあるものの、ネオオーラル<sup>®</sup> カプセルに代表される液

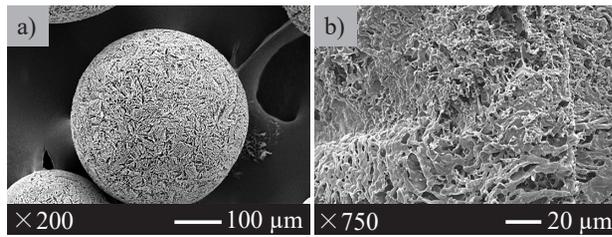
状製剤以外の剤形としては、経肺投与製剤を扱った報告が主であり、顆粒剤、錠剤などの経口固形製剤に関する報告はほとんど見られない。そこで、本研究では難溶性薬物の水への溶解改善を指向した粒子設計技術を利用し、Cyc の汎用固形製剤 (顆粒剤、錠剤) の開発を目指した。

## 2. 主な研究成果

## 2.1 湿式粉碎法と滴下凍結乾燥法によるマイクロスポンジの設計

最初に、溶解性改善策として汎用される湿式粉碎 (Wet milling: WM) 法を採用し、Cyc 粒子を微細化することで溶解速度の向上を図ることとした。WM 法を固形製剤の製造工程とする場合、粉碎後の分散媒の除去、すなわち乾燥工程が必要となる。そこで、粉碎懸濁液を液滴状に凍結し、それを凍結乾燥する滴下凍結乾燥 (Drop freeze-drying: DFD) 法を WM 法と組み合わせ、顆粒、あるいは打錠用顆粒を製することを企図した。更に、それを直接打錠して錠剤化する一連の製造工程を構築することを発案した。この構想のもと、粉碎促進剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC) とラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を溶解させた水溶液に Cyc 原末を分散させ、振動型湿式ビーズ粉碎装置を用いた湿式粉碎により Cyc ナノ懸濁液を得た。この液を振動滴下ノズルより液体窒素に滴下し、凍結乾燥して Cyc を含有する顆粒状粒子を調製した。得られた粒子の物理化学的特性として粒度分布および粒子密度評価を行った。電子顕微鏡像より、本粒子が無数の細孔を有するスポンジ状の内部構造を持った 200 ~ 400  $\mu\text{m}$  ほどの多孔性球形粒子であることを示した (Fig. 1)。これは、滴下された液滴が液体窒素中で瞬時に凍結し、真球状の形状を保ったまま固化したため球形となり、凍結粒子内の微細な氷晶が昇華した後の空洞が細孔となり、スポンジ構造を構築したものと推察した。この形態学的特徴から、本粒子をマイクロスポンジ (microsponge) と命名した。続いて、マイクロスポンジの水相中での Cyc 粒子の分散性および溶出性を評価した。水相に投入後、粉碎された Cyc サブ

2023年5月1日受付  
マルホ株式会社 京都 R&D センター  
(〒600-8815 京都市下京区中堂寺粟田町 92 番地)  
Kyoto R&D Center, Maruho Co., Ltd.  
(92 Chudoji Awata-cho, Shimogyo-ku, Kyoto 600-8815, Japan)  
\* 連絡先 kobayashi\_cqd@mii.maruho.co.jp



**Fig.1** Scanning electron microphotographs of microsponges. a) Appearance, b) Cross-section

ミクロン粒子がただちに分散し、元の粉碎ナノ懸濁液を再構築する自発的分散挙動を呈することが示された。優れた分散特性は、その特徴的な多孔質構造により空隙への水の浸透が促進され、続いて水溶性基剤から構成されるマトリックスが溶解した後、包埋された微細 Cyc 粒子が放出されることに起因するものと考察した。また、水相中での再分散性が良好（微細、迅速）なほど、Cyc の溶出挙動が向上することを明らかにした。本マイクロスポンジは、精製水はもとより、胃液や腸液を模擬した緩衝液においても Cyc の高い溶出挙動を呈することを提示し、経口投与後の胃腸管内における高い溶解性、ひいては優れた吸収性を発揮することが期待された [1]。

## 2.2 Cyc 製剤の開発

市販の Cyc 製剤は適応症や患者の体重により投与量を調節し、臨床使用されている。そこで幅広い用法への適用を可能とするため、さまざまな薬物含有率の Cyc 顆粒剤の設計を試みた。DFD 工程に供する滴下ナノ懸濁液に口腔内崩壊錠用賦形剤として汎用されるマンニトール (MNT) を添加することで、Cyc 含量を調整した。得られたマイクロスポンジは、新たに添加した MNT の結晶化がもたらす壁土効果により、その表面の微細な亀裂がほとんど消失した球形顆粒であった。MNT 配合顆粒 (市販製剤を想定する際には“顆粒”と称す) においても、優れた自発的再分散性、ならびに急速かつ高い溶出性 (10 分時点で溶出率 95% 以上、平衡溶出率 100% 付近) を示した。マイクロスポンジと同様、顆粒を構成する HPC/MNT マトリックス基剤が速やかに溶解し、Cyc 粒子が急速に水相中に分散したためと推察した。こうして、薬物含有率が 6.67 ~ 47% の Cyc 顆粒を製するに至った。

次に Cyc 錠の設計を試みたが、マイクロスポンジは軽質できわめて嵩高いため、賦形剤との混合均一性や打錠臼への充填性、錠剤毎の含量均一性に問題が生じた。そこで、マイクロスポンジの調製段階であらかじめ賦形剤を配合し重質化した Cyc 顆粒を打錠用顆粒とし、直接打錠にて錠剤を得ることが望ましいと考えた。滴下凍結液中の MNT 量を増減することで固形分濃度を調整し、

粒子密度が 0.05 ~ 0.20 g/cm<sup>3</sup> の種々の打錠用顆粒を調製した。重質化することによりかさ体積が減少し、錠剤製造時の臼への流動性・充填性に優れた顆粒を得ることができた。これらの顆粒を実用的な打錠圧にて圧縮成形した結果、実用上十分な硬度 (≧ 50 N) を有する Cyc 錠 (設計指針: Cyc 含有量 10 mg, 直径 8 mm, 重量 150 mg) が得られた。打錠時に結合剤の追加を必要とせずとも良好な成形強度に至ったのは、本来は粉碎促進剤として配合した HPC が結合剤として機能したことに加え、特異のスポンジ構造が塑性変形を助長し、優れた圧縮成形性に寄与したためと推察した。Cyc 錠からの溶出挙動は、圧縮に供した Cyc 顆粒に比べて初期溶出がわずかに遅延し、平衡溶出率は 80% ほどやや低い結果となったものの、原末と比較し Cyc の溶出性を劇的に改善した。こうして、溶解性に優れた Cyc 錠の開発に至った [2]。

## 3. 今後の展開

湿式粉碎 (WM) 法と滴下凍結乾燥 (DFD) 法を組み合わせた本技術により得られた顆粒剤は、単味で直打することで錠剤の製造も可能なことから、生産性の高い有用な製法であると考えられる。加えて、本法は Cyc 以外の難水溶性薬物に対しても適用が可能であり、難経口吸収性の問題により開発が困難となっている候補化合物の製品化を支援する新たな溶解性改善プラットフォーム技術となることが期待される。

## 4. 謝辞

本研究の遂行にあたり、終始多大なご指導を賜った、名城大学大学院薬学研究科 丹羽 敏幸 教授に深謝致します。

## 文献リスト

- [1] M. Kobayashi, K. Kondo, C. Nakashima, Y. Kida, T. Niwa, Design of self-dispersible microsponge containing cyclosporine through wet milling and drop freeze-drying processes to improve dissolution behavior, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 57 (2020) 101577.
- [2] M. Kobayashi, K. Kondo, Y. Nakata, E. Funakoshi, T. Niwa, Design of cyclosporine granules and tablet with improved dissolution characteristics using wet milling and drop freeze-drying techniques, *J. Pharm. Sci. Technol., Jpn.* 81 (2021) 182–199.

(学位取得は 2021 年 9 月, 名城大学)

## <著者紹介>



2004 年 3 月金沢大学大学院 自然科学研究科 物質化学専攻 博士前期課程修了。同年 4 月マルホ株式会社に入社。外用半固形製剤および経口固形製剤の開発に従事。2021 年 9 月名城大学大学院 薬学研究科 博士課程修了。  
専門: 製剤学