

製剤と粉体

Pharmaceutical Formulation and Powder



尾関 哲也*
Tetsuya Ozeki

薬効成分の原末をそのまま投与されることはなく、様々な添加物が加えられ、何らかの形状に加工されて我々の身体に適用される。医薬品の製剤とは、薬物・薬品等の有効成分を使用目的に合わせて適切な形状に加工すること及びその工程をいい、その方法の探究および理論体系を構築する学問が製剤学である。医薬品の中で固形製剤の製造工程に目を向けると、そこはまさに粉だけ・粉ワールドである。通常、まず医薬品原末を粉碎して比表面積を増やす。その後、分級して粗粒子と微粉を除去し、種々の添加剤を加えて混合・分級する。そのまま分包すれば散剤であり、造粒して分包すれば顆粒剤である。カプセルに充填すればカプセル剤、圧縮成形すれば錠剤である。さらに顆粒・錠剤はコーティングも施される。医薬品製造に如何に粉体の知識が重要なことか。医薬品開発のパラダイムシフトを迎えて医薬品自体もこれまでの低分子化合物から変わりつつある。バイオロジーとテクノロジーとの融合による創薬イノベーションにより、タンパク質や抗体が医薬品売上の主流となっているし、新型コロナウイルス感染症ワクチンに代表されるように mRNA のような遺伝子もくすりとなっている。これらバイオ医薬品の投与剤形は注射剤であり、保存は凍結乾燥粉末である。ここでも粉体工学の出番である。

私が学生時に所属していた研究室の初代の教授は、朝比奈菊雄先生であり、日本で初めて錠剤の成形圧力を strain gauge を用いて測定し、「錠剤の管理」に関する論文で、日本において製剤学の分野で初めての学位を取得された。その縁もあって、配属されるとまず「粉」について勉強することになった。入門編として神保元二先生著の「粉体の科学」(ブルーボックス)を穴が開くほど読んだ。この本を読んで初めてアーチング現象、久保効果、メカノケミストリーといった用語を知った。また、

粉体の確率統計的特性にも気づかせてくれた。平均粒子径が同じでも分布形状が異なれば、粉体としての特性は異なってくる。その分布こそが粉体の特性を決定的に決めてしまうという点である。また、どこまでが「粒」で、どこからが「粉」か、の解説もあった。粒子に対する付着力と分離力(自重)とのバランスで説明されており、粒子径(μm) vs. (各種の力/重力) 曲線を描くと、付着力線はだいたい $30\ \mu\text{m}$ の辺りで重力線と交わる。つまり、ここで粒子に働く付着力と分離力が一致するわけである。これを平衡粒子径と呼んで、これ以上では重力(分離力)支配、以下では付着力支配になる。取り扱う分野によっても当然異なるが、粉体工学の分野ではこの粒径をもって「粒」と「粉」との境目とするという考え方である。これがコモンセンスとなっているか否かは不明である。

研究面では、経肺投与ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)製剤の設計において、肺の治療域に到達可能な空気力学径で $0.4\sim 5.8\ \mu\text{m}$ の微粒子の付着力に着目し、添加剤を一切用いず、薬物粒子のみで粒子化(造粒)する新規な圧力スイング造粒法により経肺投与製剤化した。この顆粒は、吸入気流で容易に元の1次粒子に解砕され、肺の有効治療域への薬物粒子の送達性も非常に良好であることが、人口肺モデル装置によって示された。これは、東京農工大学の堀尾正毅先生、神谷秀博先生、不二パウダルとの共同研究であった。Anti-solvent 効果を利用したナノ粒子の設計において、ノズルに2つの液体流路と2つの気体流路を有する4流体ノズルに着目し、生体分解性ポリマーである PLGA や難溶性薬物のナノ粒子($200\ \text{nm}$)を含有した水溶性のマニトール(MAN)マイクロ粒子($3\ \mu\text{m}$)を、One-step で容易に大量に得ることに成功した。これによって、ナノサイズの固体粒子をマイクロサイズで取り扱うことが可能となり、困難であった「ナノサイズ粒子の回収」も可能となった。このナノ粒子含有コンポジット粒子の調製については、大川原化工機との共同研究で、新規のスプレーノズルを開発した。現在は、薬物送達学分野を主宰し、金属ナノ粒子、脂質ナノ粒子等を用いた DDS 研究を行っている。製剤学・薬物送達学と粉体工学には深い結びつきがあり、ともに発展することを祈念している。

(著者紹介)

名古屋市立大学大学院薬学専攻科教授。1990年東京薬科大学薬学部卒業。1995年東京薬科大学大学院博士後期課程修了。薬剤師、博士(薬学)。東京薬科大学薬学部助手、講師、助教授、准教授を経て2009年より現職。名市大-名工大共同大学院「共同ナノメディシン科学専攻」教授(兼務)。

専門：製剤学、薬物送達学

日本製剤学会会長(2022-2024年)、創剤フォーラム代表世話人。製剤機械技術学会理事。

* 連絡先 ozekit@phar.nagoya-cu.ac.jp