

セルロース誘導体を用いた固体分散体の設計

信越化学工業株式会社

セルローステクニカルサポートセンター 研究員

菊地 伸吾

今日新たに開発される医薬品候補化合物のうち、難水溶性化合物の占める割合が急増している。難水溶性化合物は、通常の手法による製剤化では生体への吸収性が低く、溶解性の改善を図る必要がある。原薬物性や構造の改良もしくは製剤技術による溶解性改善の手法が開発されてきているが、中でも非晶質固体分散体は、薬物の溶解性を大きく改善することができる有力な手法の一つである。薬物結晶は、その結晶形により水への溶解度が異なり、特に非晶質薬物は水への溶解性に優れることが知られている。この非晶質状態の薬物を固定化する技術が固体分散体である。非晶質固体分散体は、理想的にはポリマー中に、薬物が分子状態で均一に分散している状態である。実際に難水溶性薬物の非晶質固体分散体化は、2000年以降多くの医薬品で検討され、実際に上市されている。

近年の製剤技術の進歩に伴い、噴霧乾燥法、加熱溶融押出法といった手法が固体分散体の代表的な工業的製造法として取り入れられている。それぞれに長所と短所が見られ、担体として用いるポリマーや化合物自身の物性により適切な手法選択が必要となる。固体分散体を設計する上で、薬物とキャリアであるポリマーの比率は、薬物の非晶質状態の維持を左右する重要な因子である。セルロース誘導体は、低いポリマー比率で非晶質化することを可能とし、実用的な製剤設計に優れたポリマーであるものと期待される。

中でも腸溶性セルロース誘導体の一つであるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル (HPMCAS) は高い薬物過飽和状態を形成すると共に、結晶化抑制作用を有しており、固体分散体に有用なポリマーとして期待されている。腸溶性基剤は水溶性高分子と比較して疎水性で平衡吸湿量も低く、保存安定性の面でも優れる。実際に、数種のモデル薬物を用いて簡易スクリーニング手法による固体分散体の評価を行った。結果として HPMCAS は他のポリマーに比べて高い溶出改善効果と過飽和維持性能を示した。HPMCAS はメチル基、ヒドロキシプロピル基、アセチル基、スクシニル基の4種の置換基を有することで、多様な疎水性薬物に広範囲に適合できると考えられる。

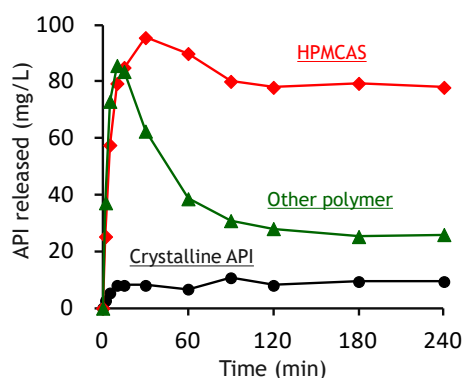


Fig. HPMCAS を用いて調製した固体分散体の溶出プロファイル

実際に、噴霧乾燥法および加熱溶融押出法により得られた HPMCAS をキャリアとした固体分散体について評価した。ニフェジピン (NP) をモデル薬物として選択し、NP:HPMCAS として 1:2 の固体分散体を調製し、得られた粒子物性、非晶化および溶出特性について評価した。両手

法によって得られた固体分散体の粒子状態は、大きく異なり、特徴的な粉体物性を示したものの、どちらも同等の高い溶出改善効果と過飽和維持性能を示すことが分かった。このように、HPMCAS は固体分散体のキャリアーとして、噴霧乾燥法、加熱溶融押出法の何れにも適用可能で、既にいくつかの製品にも使用されている。

本講演では、固体分散体のキャリアーとして有力なセルロース誘導体について概説すると共に、ラボスケールにおける物性および溶出評価におけるポリマー選択の簡易スクリーニング手法について紹介する。さらに、実際の噴霧乾燥法および加熱溶融押出法に適用した事例を中心に HPMCAS を中心としたセルロース誘導体の固体分散体の応用事例について紹介する。

【略歴】

学歴

- 2007年3月 星薬科大学 薬学部 卒業
- 2009年3月 星薬科大学大学院 薬学研究科 博士前期課程修了
- 2012年3月 星薬科大学大学院 薬学研究科 博士後期課程修了
博士（薬学）

職歴

- 2012年4月 信越化学工業株式会社 合成技術研究所 セルロース研究 研究員
- 2013年4月 信越化学工業株式会社 セルローステクニカルサポートセンター 研究員

現在に至る