

シリカゲル球状粒子を基材とするDDS経口製剤の開発*

清水 正高*¹・猪股 康久*²・山本 建次*¹・鳥越 清*¹

Development of the Oral Drug for DDS with Spherical Particles of Silica Gel as the Skeleton Material

Masataka SHIMIZU, Yasuhisa INOMATA, Kenji YAMAMOTO and Kiyoshi TORIGOE

これまで、エマルションを経由する経口投与型マイクロキャリアの生成プロセスを検討してきた。しかし、薬物が塩酸イリノテカンCPT-11のように低分子電解質の場合、移動度が極めて大きいため固体壁形成の段階で漏洩が起り、高い封入率を達成することが困難であった。そこで、従来の物質やキャリア形態を抜本的に見直し、膜乳化によって先にマイクロキャリア基材を調製しておき、これに薬物を封入する2段階プロセスを検討した。その結果、この新プロセスに最適な基材はシリカゲル球状粒子であることを見出した。さらにCPT-11の封入、疎水性被膜あるいは親水性被膜の形成及びキャリア粒子の分散性保持など実用化に不可欠な要素技術と条件を明らかにした。

キーワード：DDS、膜乳化技術、経口製剤、球状粒子、シリカゲル

1 はじめに

本研究では、抗腫瘍効果が高いものの副作用が問題となっている塩酸イリノテカンCPT-11¹⁾を封入した経口投与型マイクロキャリア製剤の開発と実用化を目指した。しかし、前年度までの研究から、固体脂キャリア製剤²⁾の場合は、固体壁形成の段階でCPT-11の漏洩が起り、高い封入率を達成することが困難であることが明らかになった。これはCPT-11が低分子電解質であるために移動度が極めて大きいことに起因していた。

そこで本年度、固体脂キャリアに替わる、しかもこれまでとは物質や形態が全く異なる新たなキャリアを再検討することにした。最も重要なキャリア基材が備えるべき要件は次のとおりである。①経口投与しても安全な材質であること、②多量のCPT-11を封入できる多孔材料であること、③十分な機械的強度を有していること、④分散性に富む球状固体粒子であること、⑤サブミクロンからミクロンオーダーの範囲で粒径をコントロールで

きること、⑥製造プロセスがシンプルであり実用的なこと。以上の要件を検討した結果、これら全てを満たす材料として著者らが開発したシリカゲル球状粒子^{3~6)}（以下、SiO₂粒子）が最適であると考えた。これは膜乳化により調製した単分散W/Oエマルションからゲル化反応により合成され、細孔容積が大きく、機械的強度が比較的高く、分散性に優れているなどの特徴を有している。また、シリカゲル自体は生体に不活性で安全性も高い。

SiO₂粒子を基材とするCPT-11封入経口製剤（以下、総称してCPT-11/SiO₂キャリア製剤）には、図1に示すように胃ではCPT-11を放出せず、小腸上部で一挙に放出する機能を賦与した。そのため本研究では、SiO₂粒子の内部にCPT-11を含浸した後に疎水性被膜あるいは親水性被膜を形成する方法を採用した。疎水性被膜には胃でCPT-11が漏洩することの阻止と小腸でCPT-11放出を制御する機能を期待した。一方、親水性被膜には経口投与後の分散性確保を期待した。

ところで、キャリアに封入された薬物の形態はその溶解度を左右し、薬物の放出速度に大きな影響を及ぼすと予想される。そこでCPT-11を塩酸

* 乳化型DDS製剤に関する研究（第10報）

* 1 材料開発部

* 2 県立日向工業高校

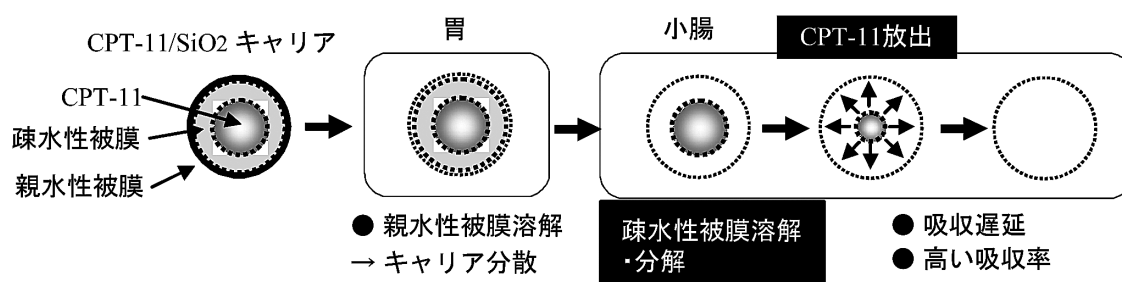


図1 CPT-11/SiO₂キャリア製剤の機能と吸収遅延効果

塩の結晶粉末として封入したキャリア（以下、塩酸塩CPT-11封入キャリア）とは別に、酢酸溶液として封入したキャリア（以下、酢酸溶液CPT-11封入キャリア）を別途試作した。ここではSiO₂粒子に多量のCPT-11塩酸塩及び酢酸溶液を封入する方法、また、疎水性被膜と親水性被膜を効果的にコーティングする方法を新たに開発し、これらがCPT-11の漏洩やキャリアの分散性に及ぼす影響などを明らかにした。

2 実験方法

2-1 使用物質

実験に使用した物質の一覧を表1に示す。基材のSiO₂粒子は、1994年に工業技術センターが開発した製法³⁾に基づき調製した。シリカゲルは1日摂取許容量が設定されていない食品添加物（ラット経口LD₅₀ 3 g/kg以上）であり、血中移行もなく

安全性が高い。CPT-11は(株)ヤクルト本社から提供された原薬である。

疎水性及び親水性の被膜物質は全て融点が40℃以上であり、吸湿性がほとんどない固体粉末を用いた。このため生成したCPT-11/SiO₂キャリアも乾燥固体粒子になる。また、後述する脱水・脱溶媒による被膜形成は、被膜が液化しない融点以下の温度で行った。

疎水性被膜物質としては、モノエステル1%のショ糖ステアリン酸エステル（融点51℃以上：三菱化学フーズ、S-170）とモノエステル30%のショ糖ステアリン酸エステル（50℃以上：三菱化学フーズ、S-570）、テトラグリセリンモノステアリン酸エステル（60℃以上：阪本薬品工業、MS-3S）、固体脂のトリパルミチン酸エステルTP（58～66℃：和光純薬工業）、カカオ脂（25～35℃、和光純薬工業）及び腸溶性高分子ヒドロキシプロピルメチル

表1 CPT-11/SiO₂キャリア製剤の使用物質一覧

構成	物質
SiO ₂ 粒子	粒径 1.9 μm, 細孔容積 1.5ml/g, 細孔径 9 nm 粒径 3.7 μm, 細孔容積 1.5ml/g, 細孔径 9 nm
封入物質	塩酸イリノテカンCPT-11+塩酸 塩酸イリノテカンCPT-11+氷酢酸
疎水性被膜	a) ショ糖ステアリン酸エステルS-170, S-570 b) テトラグリセリンモノステアリン酸エステルMS-3S c) トリパルミチンTP (固体脂) d) カカオ脂 (固体脂) e) 腸溶性高分子AS-MG 溶剤：トルエン溶解→a, b ヘキサン溶解→c, d 酢酸エチル溶解→e
親水性被膜	プルローニックPo-188 ポリビニルピロリドンPVP ゼラチン

セルロースアセテートサクシネート（60℃以上：信越化学工業、AS-MG）を使用し、トルエン、ヘキサン、酢酸エチルを用いて溶解した。

親水性被膜物質としては、プルローニック（60℃以上：グリーンクロス社、Po-188）、ポリビニルピロリドンPVP（100℃以上：和光純薬工業）及びゼラチン（100℃以上：和光純薬工業）を用いた。

2-2 CPT-11/SiO₂キャリアの調製方法

キャリアの調製手順は図2に従った。まず①SiO₂粒子をナスフラスコ中の②CPT-11塩酸水溶液に③分散し、④超音波付属エバポレーターにより脱水する。エバポレーターには粒子の飛散を阻止するガラスフィルターも装着した。次に、得られた⑤CPT-11封入SiO₂粒子を⑥疎水性物質溶液に分散し、同様に脱溶媒を行って⑦CPT-11封入疎水性被膜SiO₂粒子を生成した。最後に、これを⑧親水性物質水溶液に分散し、脱水して封入したCPT-11を疎水性物質と親水性物質で被膜した⑨CPT-11/SiO₂キャリアを調製した。

一方、CPT-11の氷酢酸溶液を封入する場合は、⑤CPT-11酢酸溶液封入SiO₂粒子を10℃以下に冷却して氷酢酸を凍結し、低温で⑥疎水性物質溶液に分散・脱溶媒して⑦CPT-11封入疎水性被膜Si

O₂粒子を生成した。これをそのままCPT-11/SiO₂キャリアとして冷蔵保存した。

得られたキャリアは、レーザー回折/散乱式粒度分布測定装置（島津製作所、SALD-2000）による粒径分布測定あるいは光学顕微鏡観察によって凝固粒子の存在を調べた。また、その細孔分布はゾーptomチック（ファイソズ社、1990）によって測定した。

2-3 封入量の測定

CPT-11/SiO₂キャリア0.1~0.2gをメチルアルコール50vol%水溶液あるいはアセトン50vol%水溶液に分散し、被膜物質を溶解しながら加熱・脱溶媒操作を継続して残りの水溶液中にCPT-11を抽出した。これを濾過した後、水溶液のCPT-11濃度を紫外可視吸光度計（島津製作所、Multi-Spec）により測定して封入量を算出した。

2-4 溶出試験方法

キャリアの機能評価のために、pH1.2の溶出試験第1液（人工胃液）を用いたCPT-11溶出試験を行った。すなわち、37℃に保持した第1液100mlにキャリア600mgを投与して攪拌・分散し、このサスペンションを所定時間毎に分取・濾過した後第1液中のCPT-11濃度を測定した。

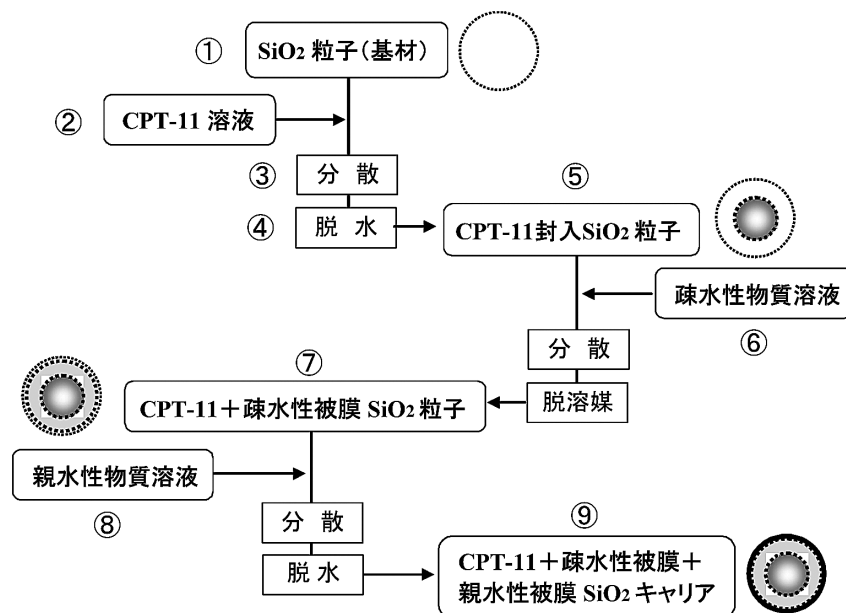


図2 CPT-11/SiO₂キャリアの調製フロー

3 結果及び考察

3-1 毛細管力を利用したCPT-11封入と被膜形成

SiO₂粒子の平均細孔径は9 nmであり、その毛細管力は極めて大きい。このため脱水・脱溶媒が進むに従ってナスプラスコ壁面及び粒子間隙の水溶液や溶媒は細孔内に移動し、最後にSiO₂粒子内部で乾燥が終了する。

キャリアの電子顕微鏡写真を図3に例示する。これは粒径1.9 μmのSiO₂粒子にCPT-11を90mg/g-SiO₂封入し、S-170を250mg/g-SiO₂、Po-188を500mg/g-SiO₂被膜した結果である。CPT-11封入SiO₂粒子及びS-170被膜SiO₂粒子はいずれも外表面に析出物が見られず、分散性も良好であった。全ての物質がほぼ粒子内部に存在していると考えられる。しかし、Po-188を重ねて被膜した場合は、白矢印で示したようにその一部が外表面を覆って粒子を架橋し、粒子の分散性は低下した。細孔内に残された空隙よりPo-188の量が多すぎたため、外表面に析出したと推測される。

3-2 CPT-11の封入と被膜形成の影響

溶質であるCPT-11や被膜物質の溶液が細孔容積にまで減容した時に飽和濃度を超えないことが、溶質を細孔内に封入する上で重要な条件になる。その状況を図4に示す。塩酸水溶液に対する

CPT-11の溶解度は30℃で約30mg/ml、80℃で約100mg/mlであり、1.5ml/gの細孔容積を有するSiO₂粒子ではほぼ150mg/g-SiO₂程度を封入することが可能である。しかし、実験ではCPT-11塩酸塩の密度や充填状態、被膜形成のための空隙を考慮して、これより低い封入量に留めた。同様に疎水性被膜物質の有機溶媒に対する溶解度、親水性被膜物質の水に対する溶解度を調べ、細孔内に被膜を形成した。その場合の分散性は良好であった。

一方、CPT-11あるいは被膜物質を過剰に投入した場合、SiO₂粒子表面にそれらが溢れて析出し、粒子凝固の原因となった。光学顕微鏡で観察した両者の比較例を図5に示す。同様に被膜物質がAS-MG、PVP及びゼラチンのような高分子の場合、分子の大きさがSiO₂粒子の細孔径と同じオーダーであるために細孔内に含浸せず、外表面に析出した。高分子材料は被膜物質に適さないと考えられる。

粒径1.9 μmの基材SiO₂粒子とこれにCPT-11を封入し、S-170とPo-188を被膜したCPT-11/SiO₂キャリアの粒径分布を比較して図6に示す。分散性が確保できる条件で調製したキャリアの粒径分布は基材とほぼ同じであった。また、SiO₂粒子の細孔分布が、CPT-11を封入した後はどう変化する

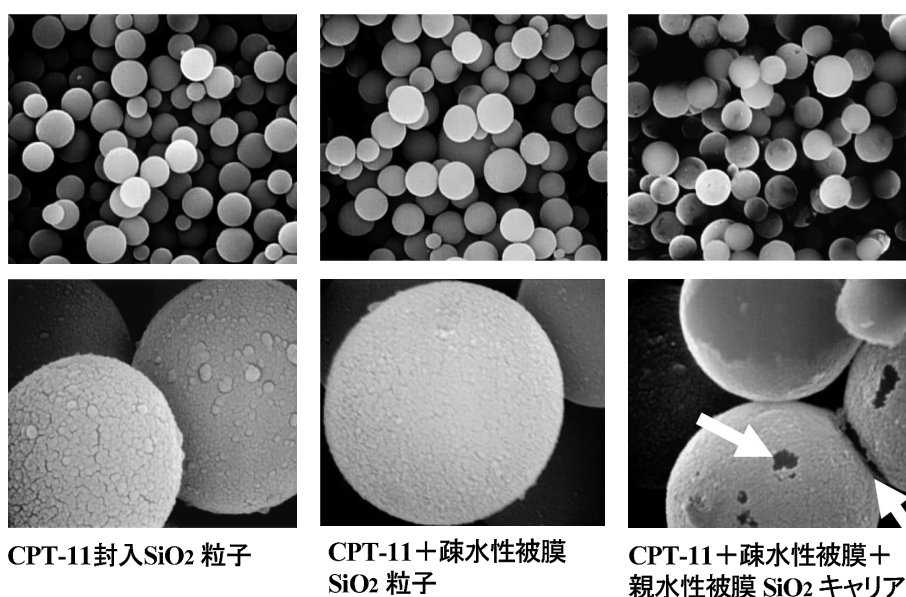


図3 各プロセスで生成したSiO₂粒子の電子顕微鏡写真
疎水性被膜はS-170。親水性被膜はPo-188。

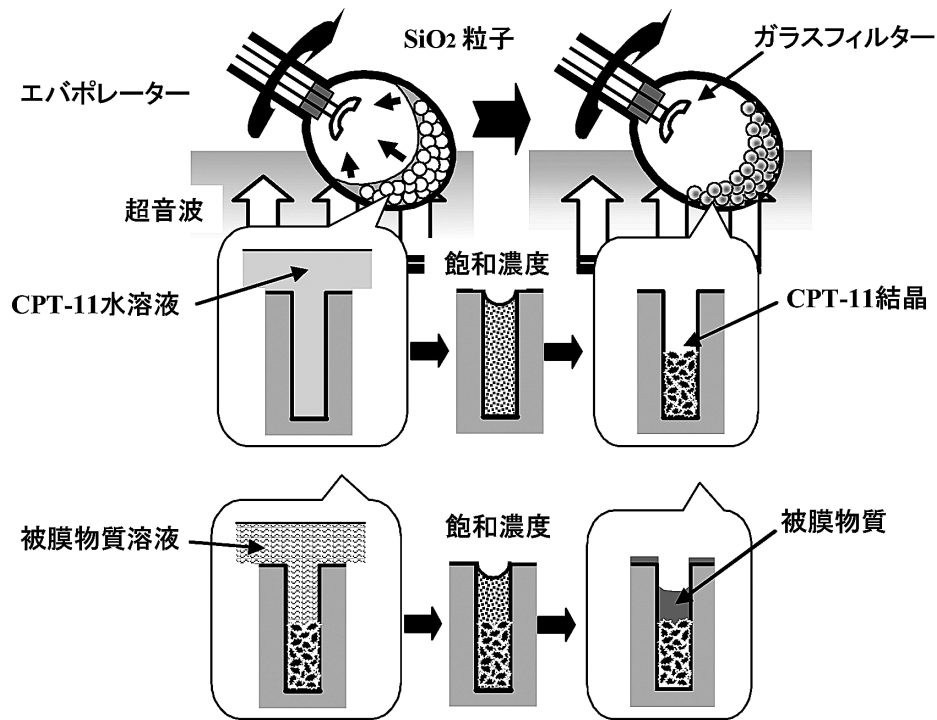


図4 脱水・脱溶媒による封入と被膜形成の概念

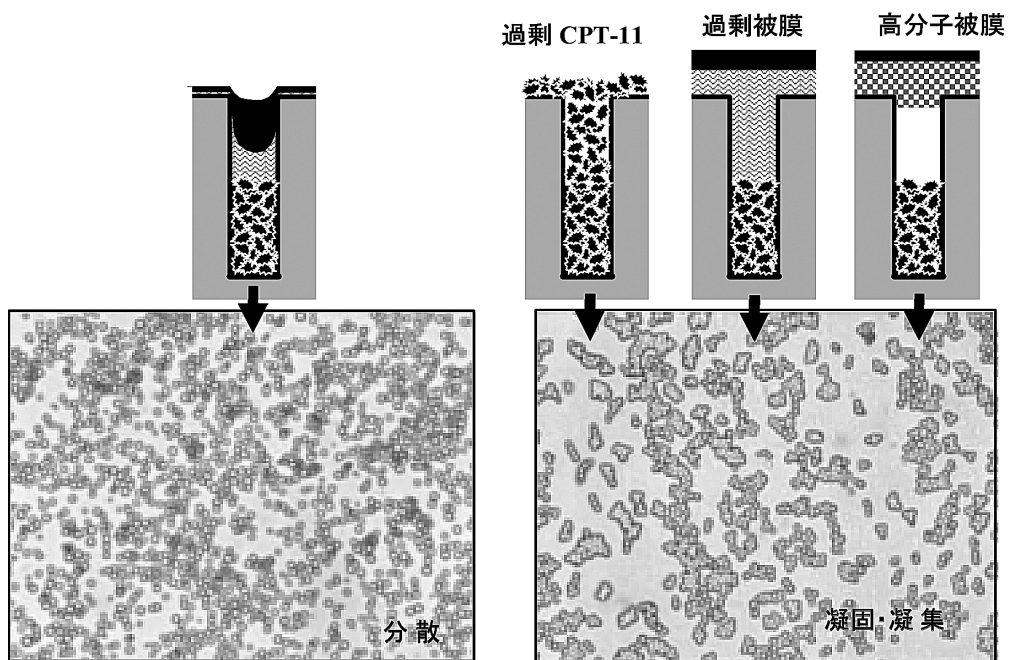


図5 キャリア粒子の分散性と封入・被膜状態の関係

るのか調べた結果を図7に示す。同じ細孔径範囲で細孔容積と比表面積が減少していることから、CPT-11は粒子内で一様に析出するのではなく、中心部に集中していると推測される。

3-3 溶出速度に及ぼす被膜の影響

疎水性被膜の量と種類が異なる4種類のCPT-11/SiO₂キャリアを調製し、第1液による溶出試験を実施した。その結果を表2と図8に示す。被膜のないAキャリアは30分で封入量の90%が溶出

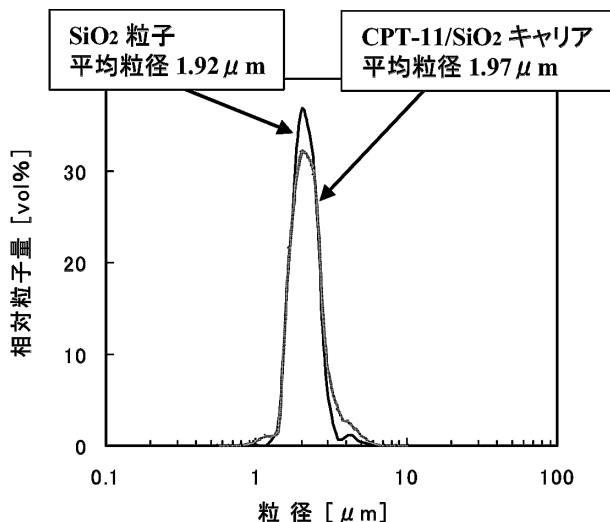


図6 基材SiO₂粒子とCPT-11/SiO₂キャリアの粒径分布比較

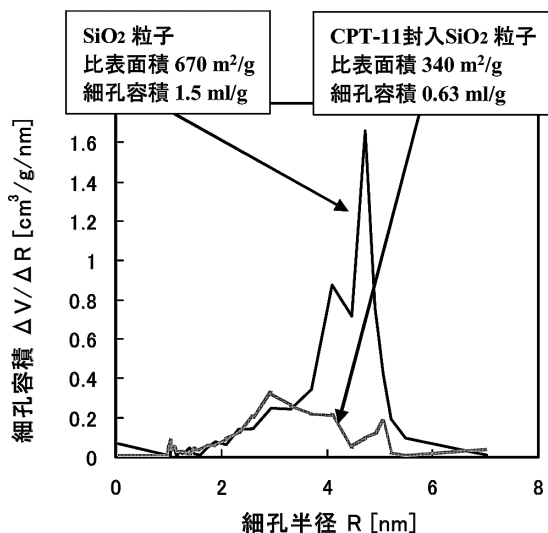


図7 基材SiO₂粒子とCPT-11封入SiO₂粒子の細孔分布比較

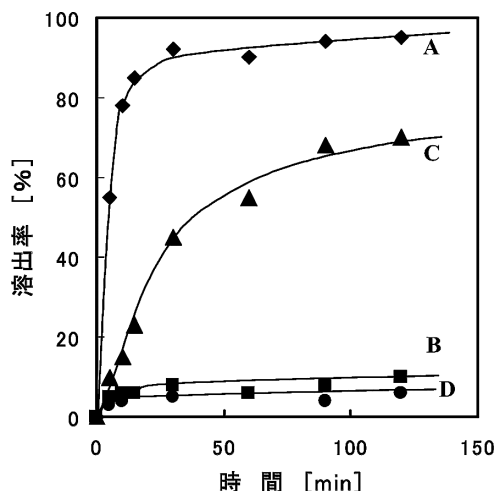


図8 キャリア溶出率の経時変化

表2 溶出試験用キャリア

記号	SiO ₂ 粒径 [μm]	CPT-11 [mg/g-SiO ₂]	疎水性被膜 [mg/gSiO ₂]
◆ : A	1.9	60	—
■ : B	1.9	60	250/S-170
▲ : C	1.9	120	250/S-170
● : D	3.7	120	500/TP

した。一方、S-170を250mg/g-SiO₂の割合で被膜したBとCキャリアでは溶出パターンが異なった。Bキャリアの場合はS-170が細孔内で十分な厚みの被膜を形成しており、外表面に残った5%程度のCPT-11が溶出ただけであった。しかし、Cキャリアの場合は、徐々にではあるものの全量が溶出する傾向を示した。CPT-11の封入量が多くて細孔の空隙が少なく、大部分のS-170は外表面に析出したため、わずかな被膜の欠損が内部CPT-11の溶出につながったと考えられる。Dキャリアでは被膜物質にTPを選んだこと、あるいは被膜量を2倍にしたことのいずれかが溶出低減に寄与したと推測される。

CPT-11の封入量については、仕込み量と実際の測定量の差が小さく、本研究で開発したキャリア調製技術は、原薬ロスがほとんどない信頼性の高い製法であることが明らかになった。

3-4 CPT-11酢酸溶液を封入したキャリアの調製

氷酢酸に対するCPT-11の溶解試験を実施した。CPT-11の溶解度は200mg/ml以上であり、5~10℃以下に冷却すると凍結した。一方、55℃で脱溶媒してもCPT-11はゾル状溶液のままでCPT-11は析出しなかった。以上の結果を利用して、図9のフローに従って酢酸溶液CPT-11封入キャリアを調製した。すなわち、所定量のCPT-11を溶解した氷酢酸にSiO₂粒子を分散し、氷酢酸を脱溶媒して細孔内にCPT-11酢酸溶液を封入した。次に、5℃に冷却したカカオ脂のヘキサン溶液にCPT-11酢酸溶液封入SiO₂粒子を分散し、冷却した状態でヘキサンを除去し、カカオ脂で被膜した酢酸溶液CPT-11封入キャリアを生成した。凍結氷酢酸はヘキサンに不溶であった。また、このキャリア

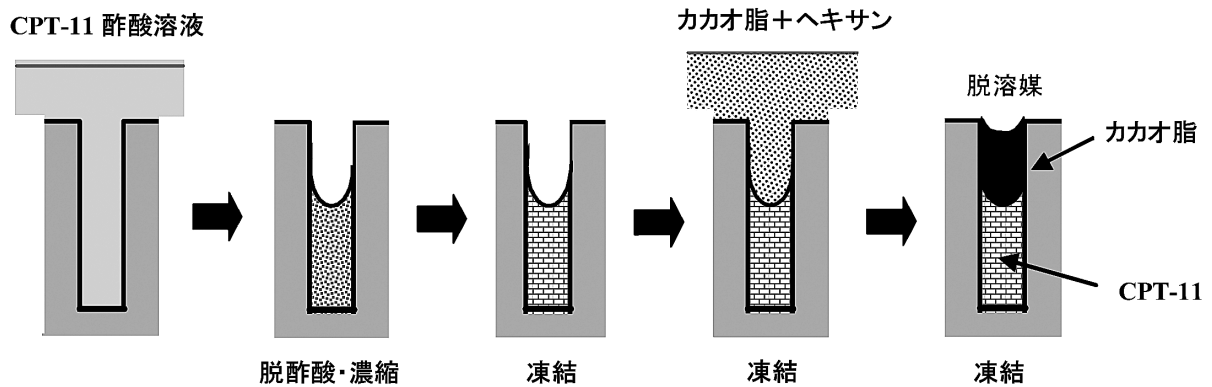


図9 酢酸溶液CPT-11封入キャリアの調製フローと概念

は5℃以下に冷蔵すると被膜構造を保持したまま保存が可能であった。

4 まとめ

抗癌剤の塩酸イリノテカンを封入した経口投与型マイクロキャリア製剤の開発を目指し、膜乳化により調製した単分散シリカゲル球状粒子を基材にCPT-11を封入し、疎水性被膜及び親水性被膜によって固定した新たなキャリアを検討した。その結果、次のことが明らかになった。

- 1) 最大150mg/g-SiO₂のCPT-11封入量を達成し、分散性に優れたCPT-11/SiO₂キャリア製剤の調製技術を開発した。これは、エバポレーターのみで調製できるシンプルな技術であり、調製中の原薬ロスがほとんどない信頼性の高い製法であった。
- 2) 分散性を確保するためには、CPT-11や被膜物質がSiO₂粒子の細孔から溢れないように使用量を制限する必要があった。また、被膜物質として高分子は不適であった。一方、得られた分散性に富むキャリアの粒径分布は基材粒子と同じであった。
- 3) 適切な厚みの被膜を形成した塩酸塩CPT-11封入キャリアは、第1液に対してほとんど

CPT-11を溶出しなかった。

- 4) CPT-11の氷酢酸溶液を封入することも可能であった。小腸でキャリア製剤の被膜が破れた場合、一挙にCPT-11を放出する機能を賦与することができた。

5 参考文献

- 1) 塩酸イリノテカンの概要, (株)ヤクルト本社・第一製薬工業編 (1993)
- 2) 清水正高, 久木崎雅人, 中島忠夫, 中瀬アルバレズ・アンジェリーナ, 宮崎県工業技術センター・宮崎県食品開発センター研究報告, 47, 9 (2002)
- 3) 清水正高, 中島忠夫, 久木崎雅人, 第24回機能材料と利用に関するフォーラム講演要旨集, 6 (1995)
- 4) 清水正高, 中島忠夫, 久木崎雅人, 第24回機能材料と利用に関するフォーラム講演要旨集, 10 (1995)
- 5) 無機質微小球体の製造方法 (特許第2555475号), 宮崎県, 大阪工業技術試験所, 鈴木油脂工業(株)
- 6) 特許出願中