

25F-am01S

Box-Behnken 実験計画を用いた機能性中空粒子の製造条件の最適化

○鳳崎 貴翔¹, 吉原 尚輝¹, 浅田 拓海², 木村 晋一郎¹, 岩尾 康範¹, 野口 修治³, 板井 茂¹ (¹静岡県大薬, ²大日本住友製薬, ³東邦大薬)

【目的】湿式造粒法による新規薬物高含有中空粒子の製造技術である OPUSGRAN[®]は、球形度の高い粒子が得られ、粒子径の制御や粒子への機能性の付与が容易であることから様々な製剤への応用が期待されている。本技術においては薬物と薬物の 5 倍以上の粒子径を持つ高分子の混合粉体を用いることで中空粒子が得られることは明らかとなっているが、製造工程における操作因子と粒子物性の関係については未だ報告されていない。そこで、本研究は処方ならびに製造工程における操作因子と粒子物性の関係について統計学的手法を用い評価した。さらに、その結果に基づき薬物高含有中空粒子の製造条件の最適化を試みた。

【方法】薬物としてフェニトイン ($d_{50}=7\ \mu\text{m}$), 高分子としてヒドロキシプロピルセルロース (149–210 μm 画分), 造粒溶媒として 70 v/v%エタノールを用い、多機能型遠心転動造粒装置 Granurex[®] (フロイント産業株式会社) にて、実験計画法 Box-Behnken design に基づき、薬物-高分子比、ローター回転数及び溶媒噴霧時間を変化させ造粒を行った。得られた中空粒子の薬物含有率、収率及び 70%薬物溶出時間を評価し、粒子の特性と操作因子の関係を重回帰分析により解析した。

【結果・考察】重回帰分析の結果より、薬物-高分子比および溶媒噴霧時間が 70%薬物溶出時間に影響することが明らかとなった。これは、処方および操作因子が中空粒子に含まれるフェニトインの比率および分布に影響を与えるためであると考えられる。また、製造条件の最適化を行ったところ、予測値と実測値はよく一致し、目的とする薬物高含有中空粒子を得ることができた。以上より、処方、操作因子の水準を適切に設定することで、任意の物性を有した中空粒子の製造が可能であることが示唆された。