

21P-am04S

乳酸・グリコール酸コポリマー - マイクロスフェアのボールミルを用いる溶媒フリー製造法

○額田 志信¹, 松本 昭博¹, 村上 正裕¹ (¹大阪大谷大薬)

【目的】高齢化が進展する中、患者の嚥下能力や認知力低下により、我が国の医療現場では、服薬管理の限界が指摘されている。生体内分解性ポリマーを用いたマイクロスフェア製剤 (MS) は、1回の注射で長期に亘る治療効果を得ることができるため、今後ニーズがさらに高まるものと予想される。しかしながら、MSの現在の製造法では有機溶媒の使用が必須となっており、製造現場及び環境への暴露リスクが課題となっている。本研究は、粒子間衝突現象を応用することで、有機溶媒フリーかつ封じ込めを確保した製造法の開発を目的とする。

【方法】乳酸・グリコール酸コポリマー (PLGA) 粉碎末およびモデル薬物のビタミン B₁₂ 粉碎末を混合後、遊星ボールミルを用いて 250rpm で処理した。得られた微粒子について、粒度分布、測定走査型電子顕微鏡観察、および、37°C、pH7.4 等張リン酸緩衝液 (PBS) 中での *in vitro* 溶出性から、その製剤特性を評価した。

【結果】平均粒子径約 50 μm の注射可能な粒度をもつ球形微粒子が得られた。 *In vitro* 溶出試験から、初期バースト率はボールミル処理時間に伴い減少し、12時間で約 20% に抑えられることが明らかとなった。また、初期バースト後の溶出は、0 次様に持続し、溶出率は 4 週間で約 70% であった。

【考察】粒子同士が衝突し、衝突点で発生する熱によって、低軟化点の PLGA が軟化し、ビタミン B₁₂ 粒子を巻き込みながら、熔融造粒し、MS 化するものと考えられた。ボールミルの特性から封じ込め製造が可能であり、本法は、高生理活性薬物の MS 製剤化に有用な製造法開発につなげることができると考えている。

以上、ボールミルにより溶媒フリーで PLGA-MS を調製する方法を見出した。