

## コーティングプロセスパラメータおよび処方コンセプトの最適化

今日の製薬業界では、連続生産（Continuous Manufacturing: CM）が大きな潮流となっています。開発期間の短縮や技術的な柔軟性、開発・生産時のコスト効率、そして常に高品質な剤形の創出が、この大きな潮流の主な背景となっています<sup>1</sup>。

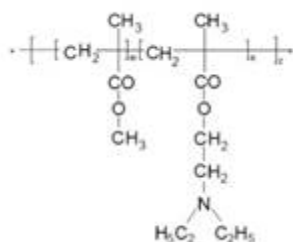
連続生産では、混合、造粒、打錠、フィルムコーティングなどの各ユニットの運転の統合が重要な要素の一つとなっています。特にコーティング工程では、コーティングの品質を落とさずに工程サイクルを短縮できるよう、最適化する必要があります。

設計による品質（Quality by Design: QbD）の観点からは、コーティングの機能性と均一性が重要品質特性（Critical Quality Attributes: CQA）となり得ます。特に薬剤溶出に影響を与えるポリマーに関しては、一貫してこれらのパラメータに特別な注意が必要です。コーティングの均一性にばらつきがあると、予想される薬剤溶出パターンから外れてしまう可能性があります<sup>2</sup>。

そのような例として、経口固形製剤（Oral Solid Dosage: OSD）の味をマスキングするための機能性フィルムコーティングポリマーの使用があります。味覚のマスキングは、通常、医薬品有効成分（API）の苦味や不快な風味を克服し、患者のコンプライアンスや受容性を向上させるために用いられます。

メタクリル酸メチル（MMA）とメタクリル酸ジエチルアミノエチル（DEAEMA）の共同合体（Kollicoat Smartseal）は、このような用途向けに設計されています（図 1）。このカチオン性ポリマーは、唾液中で効果的に味をマスキングできるように、中性の pH 値では水に不溶です。5.5 以下の pH 値（患者の胃の中など）で、容易に溶解し、活性物質の即時溶出が可能となります<sup>3</sup>。

図 1: メタクリル酸メチル（MMA）とメタクリル酸ジエチルアミノエチル（DEAEMA）の共重合体「Kollicoat Smartseal」の構造式



## 原料及び手法

コーティング試験に用いた錠剤内核は、BASF 社の Ludipress LCE（乳糖とポビドンの共加工物）74.0%、Kollidon CL-F（クロスポビドン B 型）5.0%、Kollidon VA64（Copovidone）5.0%、Baerlocher 社のカフェイン無水物(0.2～0.5) 15.5%、ステアリン酸マグネシウム 0.5%で構成されていました。

味覚マスキング機能は、MMA と DEAEMA の低粘度水分散液に Kollicoat Smartseal 30 D、ポリマーの噴霧乾燥粉末に Kollicoat Smartseal 100 P といった具合に異なるグレードの Kollicoat Smartseal で対応しました。

また、GEA のコーター（図 2）を用いて、Kollicoat Smartseal 30 D を含む処方、Kollicoat Smartseal 100 P（噴霧乾燥粉末グレード、再分散）と Kollicoat Smartseal 100 P の有機溶液の同一ポリマーをベースに異なる 3 種の処方を元に評価しました。

Kollicoat Smartseal 30 D の弱アルカリ性乳白色分散液は、賦形剤（表 I）を追加して直接製剤化し、カフェイン錠剤に適用されました。一方、粉末グレードの Kollicoat Smartseal 100 P は、使用前に有機酸（コハク酸）を加えて水に再分散させる必要がありました。



図 2：今回使用した GEA コーターの図

すべての水性製剤は、ポリマーの最低造膜温度（MFFT）（～57℃）を下げ、形成されるフィルムのもろさを低減するために可塑剤を必要としました。

可塑剤を選択する際には、アルカリ性の水性環境では加水分解を起こしやすいもの（クエン酸エステルなど）があり、遊離酸を生成してカチオンポリマーの機能を打ち消す可能性があることを考慮することが重要です<sup>4</sup>。この観点と、医薬品業界で広く認められていることから、本研究では O-アセチルクエン酸トリブチル（ATBC）が選択されました。

親油性の酸化防止剤であるジブチルヒドロキシトルエン（BHT）は、ポリマーのアミノエステル部分を安定化させ、それによってフィルムコーティングの経時的な黄変の可能性を回避するために使用された。表 I に示すように、粘着防止剤（タルク）や着色剤（Ponceau 4R HC）などその他の賦形剤も使用されました。

Kollicoat Smartseal 100 P の有機溶液は、アセトン-イソプロパノール混合物（1：1）を用いて調製されました。水中に分散したポリマーと溶解したポリマーののフィルムコーティングのメカニズムは基本的に異なるため、可塑剤やその他の添加剤の必要性を検証する必要がありますがありました。有機 Kollicoat Smartseal 溶液は、それぞれの処方で試験されました（F5-7）。

| Ingredient                       | Quantity [%] |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------|--------------|------|------|------|------|------|------|
|                                  | F1           | F2   | F3   | F4   | F5   | F6   | F7   |
| Kollicoat Smartseal 30 D         | 57.8         | 42.0 |      | 57.8 |      |      |      |
| Kollicoat Smartseal 100 P        |              |      | 12.4 |      | 10.0 | 6.3  | 14.3 |
| Succinic acid                    |              |      | 0.3  |      |      |      |      |
| Ponceau 4R HC 70% E124           | 0.4          | 0.4  | 0.4  |      |      | 0.2  |      |
| Butylene hydroxy toluene (BHT)   | 14.9         | 15.4 | 14.9 | 69.9 |      |      |      |
| Tributyl O-acetyl citrate (ATBC) | 2.3          | 1.6  | 1.6  | 2.3  |      | 0.8  | 2.1  |
| Talc                             |              | 5.0  | 5.0  |      |      | 2.5  |      |
| Acetone                          |              |      |      |      | 45.0 | 45.0 | 41.8 |
| Isopropanol                      |              |      |      |      | 45.0 | 45.0 | 41.8 |
| Water                            | 39.5         | 50.7 | 80.0 | 39.6 |      |      |      |

7 種類の製剤はすべて固形分（SMC）20%で塗布されました。さらに、水性製剤 F2 および F3 は、30%の SMC でコーティングされました。3 キログラム未コーティング錠剤が、GEA のコーター穿孔コーティングホイールに供給されました。

吸気温度範囲 45～70℃、吸気量 200～250m<sup>3</sup>/h に、いくつかの噴霧率（45～120g/分）が適用されました。カフェイン錠剤のサンプルは、1、2、3、4、5、6、7、および 8 mg/cm<sup>2</sup> のコーティングレベルで採取されました。

水性コーティング製剤（F1、F2、F3）には 0.4%の Ponceau 4R HC 70% E124 が含まれており、錠剤あたりのコーティング塗布量を決定するための視覚トレーサーとして使用された。この着色剤は、UV/VIS スペクトルにおいて 509 nm に高い比吸収率を有しますが、製剤中の他の成分による着色剤の定量の妨害はありませんでした。

これらの錠剤のサンプル（n=5）を、200 mL の 0.08 N HCl 溶液に個別に溶解させました。ポリマーは水溶性ではなく、酸性媒体（pH5.5 以下）で容易に溶解するため、サンプル調製には 0.08 N HCl 溶液を選択しました。

これらの試料を 0.45 μm のシリンジフィルタ（PVDF または PTFE）に濾過した後、1 cm

キュベットを備えた Agilent 8453 UV/VIS 分光計で測定しました。Ponceau 4R HC シグナル（波長 509 nm）は、塗布量に直接関連付けることができました。

Ponceau 4R HC はアセトン/イソプロパノールに不溶なため、溶媒系製剤（F5 および F7）にはトレーサーとして配合することができませんでした。これらの錠剤の塗布量は、代わりに原子吸光分析（AAS）（ICP-OES Agilent 5100 SVDV）により測定しました。

錠剤上の塗布量（含有量の均一性）の定量化に加えて、塗布された塗膜の均質性（厚さの均一性）を評価しました。これは走査型電子顕微鏡（SEM）顕微鏡写真の目視検査を用いて行われました。

溶出試験には、連続オンライン UV 測定装置（Agilent 8453）を搭載した ERWEKA 社の標準的な USP 溶出装置 2（Paddle）を使用しました。味覚マスキング機能は口腔内の唾液を対象とするため、溶出液はリン酸緩衝液（pH6.8）を用いました（700 mL  $\pm$  1%、37°C  $\pm$  0.5 K、n=3）。

機能性コーティングの基準は、30 分以上の期間、薬剤溶出（ $\pm$ 1%）が検出されないことでした。HCl 緩衝液（pH1.1）を味覚マスキング錠剤の即時溶出特性の試験に使用しました（700 mL  $\pm$  1%、37° C  $\pm$  0.5 K、n=3）。

## 結果

単一噴霧ノズルを用いて、10 分以下のプロセスサイクルで 3kg バッチを 8mg/cm<sup>2</sup> までのレベルまでコーティングすることができました。GEA のコーターが高い噴霧率で稼働することを考慮すると、サンプル取得時間の小さな変動がコーティングレベルの偏差を生じたと考えられます。

ただ、単一のバッチでの錠剤毎に塗布されたポリマーを比較すると、 $\pm$ 0.1~0.4 mg/cm<sup>2</sup> の標準偏差は許容範囲であると考えます（n=5）。一般的に、高いコーティングレベルでは、低い早退標準偏差を示しました。

試験時の最大重量増加率 8mg/cm<sup>2</sup> では、すべての試験処方相の相対標準偏差は 2~7%でした。噴霧率を低くすることによるコーティングの均一性や吸気量の増加への影響はありませんでした。なお、コーティングレベルが 3mg/cm<sup>2</sup> の際には、温度 70°C が推奨されます。

単一の錠剤におけるコーティング均一性は図 3 に示しています。コーティングレベルが低い場合でも、錠剤のカーブ部分や端部周辺においても同様の被膜厚となりました。

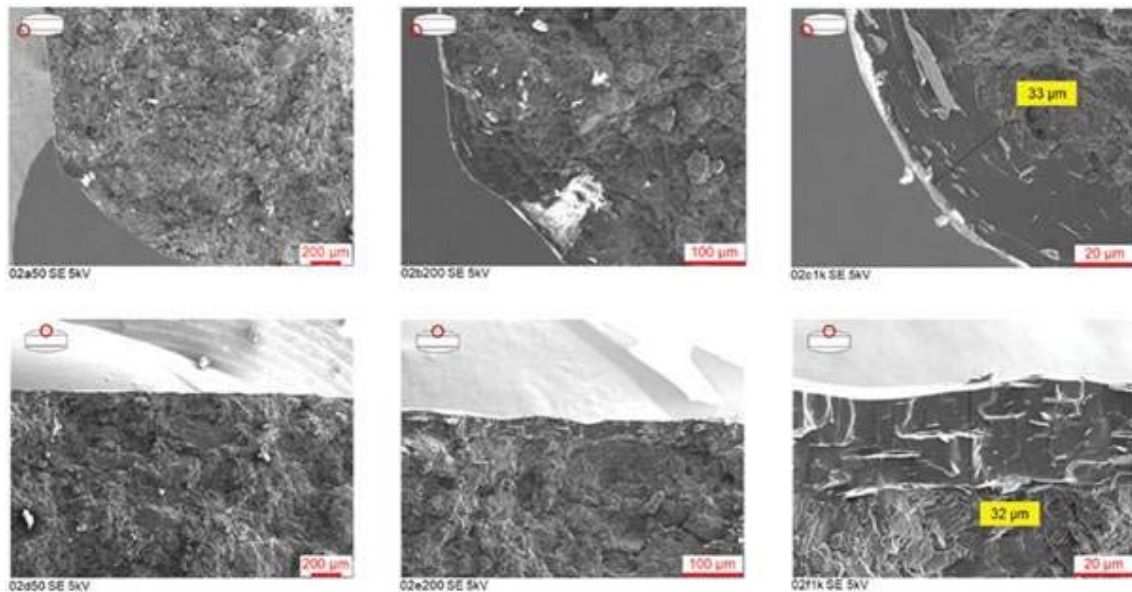


図 3: GEA のコーターを用いて 3mg/cm<sup>2</sup> の Kollicoat Smartseal 30 D (F2)コーティング剤を適用した錠剤断面図

特記事項として、水溶性の Kollicoat Smartseal 30 D をベースとした溶液 (F2) では、30 分間の完全な味覚マスキング機能を実現するために約 4mg/cm<sup>2</sup> のコーティングレベルを要しました (図 4)。

対して、分散した Kollicoat Smartseal 100 P (F3)溶液では、同じ基準を満たすためにはとりわけ高いコーティングレベルを要しました。有機溶液 Kollicoat Smartseal 100 P は、3mg/cm<sup>2</sup> 以下でも味覚マスキング機能を発揮し、他の処方コンセプトのいずれよりも優れた性能を示しました。

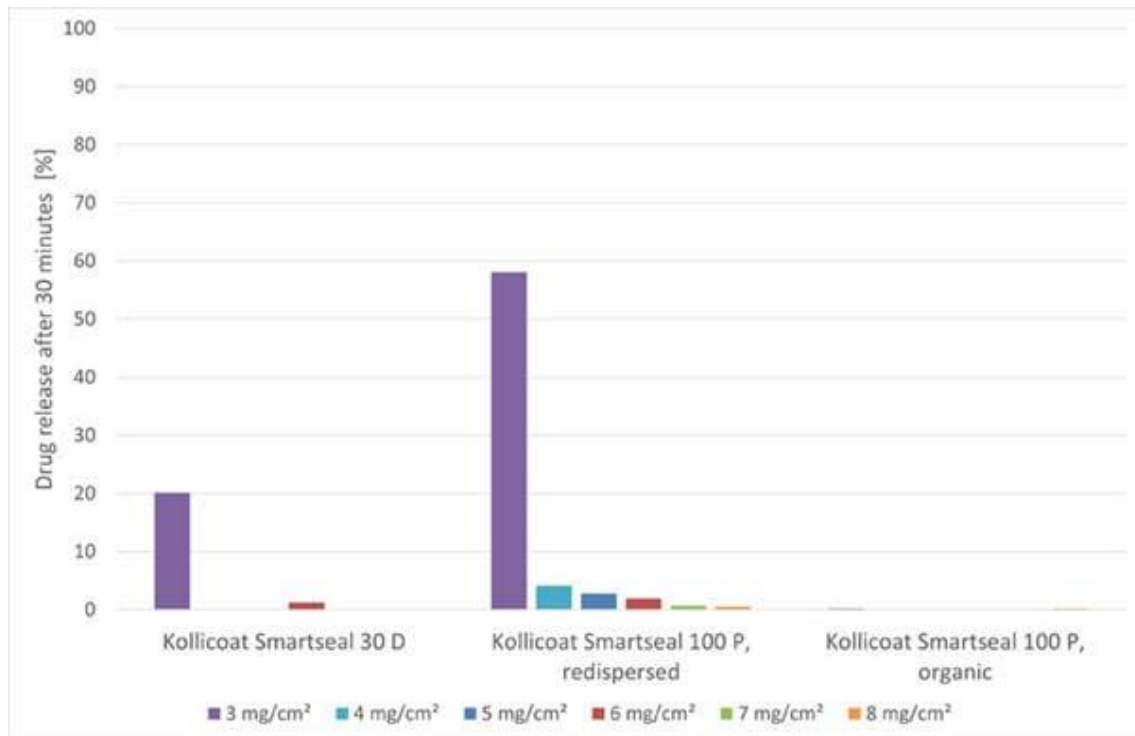


図 4：リン酸緩衝液 (pH6.8) 中で 30 分後に放出された薬物の量、処方コンセプトとコーティングレベルによる Kollicoat Smartseal 30 D (F2)、再分散水性 Kollicoat Smartseal 100 P (F3)、有機 Kollicoat Smartseal 製剤 (F5) (平均値 [n=3])。

すべての水性製剤は、20%と30%の固形分 (SMC) で噴霧され、異なる SMC での2つの製剤アプローチを比較しました。20%と30%の SMC の間の機能性の差は、それぞれの水性製剤において無視できるものでありました。このことから、より短いサイクルで完全な味覚マスキング機能を実現するために、より高い SMC を選択することで、プロセスをさらに最適化できる可能性があることがわかりました。

## 考察

Kollicoat Smartseal をベースにした製剤を GEA のコーターで錠剤の内核に塗布すると、試験したパラメータや製剤に関係なく、均一なコーティング層を形成することができました。これは、バッチ内の錠剤あたりのポリマー塗布量と、個々の錠剤の周囲のコーティング層 (SEM) でも証明されました。

実際のコーティングレベルと目標コーティングレベルとの間の差は、(予想される) 噴霧損失とサンプリング手順に起因しています。

噴霧率は塗布されたコーティングのバッチ内の均一性に影響を与えないため、プロセス時

間を最適化するために、より高い噴霧率を適用することができます。吸気量を多くしても噴霧速度を速くすることはできないため、本研究で行った試験では、吸気量を 200 m<sup>3</sup>/h にすることを推奨しています。エアの消費量が少なければ、エネルギーとコストの節約につながり、プロセスの環境への影響も軽減されます。

試験されたすべての製剤は、リン酸緩衝液 (pH6.8) で 30 分以上のコーティング安定性という事前に定義された基準に従って、完全な味覚マスキング機能を発揮しましたが、3 つの製剤コンセプトの性能、特に必要なコーティング量に関して違いが見られました。

有機製剤は最高のパフォーマンスを示し、感湿性の原薬には好ましい選択肢であると考えます。Kollicoat Smartseal 30 D をベースにした水性製剤は、再分散した Kollicoat Smartseal 100P と比較して、低いコーティングレベルでも優れた味覚マスキング能力を示しました。

この結果は、Kollicoat Smartseal 100 P を再分散させるために部分的に中和する必要があるため、予想外のことでありませんでした。このとき使用したコハク酸は、塩の形成によりカチオンポリマーの親水性と溶解性の両方をわずかに増加させました。

## 結論

連続生産では、コーティングの品質を損なうことなく、短いコーティングサイクルを実現することが必須条件となります。GEA のコーターを用いて一連の味覚マスキング製剤をテストした結果、高いレベルのコーティング均一性と機能性を実現する堅牢なプロセスが導き出されました。噴霧率の変更も吸気量の変動も、テストした範囲内ではコーティングの均一性に影響を与えませんでした。

機能性コーティングの最高の性能を保証するためには、十分に高い温度が必要でした。SMC を変化させても味覚マスキング機能には影響がなく、SMC が 30% であれば経済的な加工が可能でした。

Kollicoat Smartseal 100 P の有機溶液は、3mg/cm<sup>2</sup> 以下のコーティングレベルで最高の味覚マスキング性能を示しました。このように、味覚マスキング性能を損なわない最小限のコーティングレベルが必要な場合は、有機コーティング製剤を推奨します。

安全性や設備上の理由で有機コーティングに対応できない場合は、Kollicoat Smartseal 30 D の水性分散液が適切な代替品となります (コーティングレベルはやや高くなります)。中和された Kollicoat Smartseal 100 P は、分散液や有機溶液と比較して、同じ味覚マスキング性能を発揮するために非常に高いコーティングレベルを必要とします。

唾液中への溶出速度やコーティング量にもよりますが、噴霧グレードの水性製剤は有効です。

参考文献:

1. [www.pharmaceuticalprocessingworld.com/the-benefits-of-continuous-manufacturing/](http://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/the-benefits-of-continuous-manufacturing/).
2. T. Agnese, et al., “Developing a Photometric Method to Determine the Amount of Film-Coating Material Applied Onto Individual Tablet Cores,” poster presented at the 3rd PharmSciFair (13–17 June 2011, Prague, Czech Republic).
3. K. Kolter, et al., “Physicochemical Characteristics of a New Aqueous Polymer,” AAPS Annual Meeting and Exposition (14–18 November 2010, New Orleans, LA, US).
4. F. Bang, et al., “Evaluating the Different Characteristics of Plasticisers Used in Cationic Polymer-Based Film-Coating Applications,” 3rd Conference on Innovation in Drug Delivery (22–25 September 2013, Pisa, Italy).