

《様式B》

研究テーマ 「エレクトロスピニングによる医薬品連続生産を実現する PVA ナノファイバーの特性制御」

研究責任者 所属機関名 岐阜薬科大学

官職又は役職 教授

氏名 田原 耕平 メールアドレス tahara@gifu-pu.ac.jp

共同研究者 所属機関名 あいち産業科学技術総合センター

官職又は役職 主任研究員

氏名 小林 孝行

共同研究者 所属機関名 株式会社ユタカ電子製作所

官職又は役職 代表取締役

氏名 青野 豊

共同研究者 所属機関名 三菱ケミカル株式会社

官職又は役職

氏名 吉村 延能

(平成 29 年度募集) 第 30 回 助成研究 完了報告書

1. 実施内容および成果ならびに今後予想される効果の概要

【背景・目的】医薬品製造はバッチプロセスのため生産コストが高く、医療費の削減が急務とされている現在、製造工程の高効率化が必要である。近年、抜本的な生産高効率化法として、連続生産システムが注目されている。本研究では、エレクトロスピニング (ES) 法による高分子ナノファイバーを基剤とする医薬品製剤の連続生産プラットフォームを構築することを着想した。薬物結晶を含む ES ファイバーシートをフォールディングし圧縮することで錠剤が成形でき、原料溶液から錠剤化までをフローで完結できる。ES ナノファイバー (直径約 50–500 nm) は表面積が非常に大きいため溶解性に優れ、服用後の高い効果が期待できる。ファイバー材料には医薬品添加剤のポリビニルアルコール (PVA) を用いている。PVA ファイバーは工業用途などで研究実績があるだけでなく、セルロースなど他の高分子添加剤と比較して成形性が高く製剤化に有利である。そこで薬物と PVA 特性がナノファイバー物性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】モデル薬物として物性の異なる複数の医薬品化合物を用いた。薬物溶液と PVA 水溶液を混合したものを ES 装置に導入し、ナノファイバーを調製した。走査型電子顕微鏡観察、粉末 X 線回折 (PXRD) 測定、示差走査熱量 (DSC) 測定、溶出試験により PVA ナ

ノファイバーの物性評価を行った。

【結果】 ES 法により直径が 300 - 600 nm の PVA ナノファイバーを調製することができ、その形状は PVA の種類・濃度や ES 装置条件の影響を受けることが分かった。また PXRD 及び DSC の結果から、ナノファイバー中に存在する薬物は非晶質状態であることが示された。溶出試験の結果からモデル薬物の徐放化や溶解性改善効果が確認され、ES 法による PVA ナノファイバーは製剤設計に応用できるものと考えられた。

【今後の予定】 ES 法による PVA ナノファイバーが医薬品に適用できることが明らかとなった。今後は他の薬物を用いて PVA ナノファイバーを設計し、汎用性を確認するとともに、ES 法のスケールアップが課題となる。

2. 実施内容および成果の説明

(1) 研究背景

医薬品製造はバッチプロセスのため生産コストが高く、医療費の削減が急務とされている現在、製造工程の高効率化が必要である。錠剤など固形製剤では、乾燥、混合、造粒など多くの粉体単位操作が必要であるため、研究開発や製造のコストは膨大なものとなる。近年、抜本的な生産高効率化法として、連続生産システムが注目されている。連続生産の場合、高品質を維持しつつ製造コストを大きく低減できる。しかしながら、粉体の連続操作では偏析が起るため、有効成分の含量均一性や高い生産性を確保することが難しい。

本研究では、エレクトロスピンニング (ES) 法による高分子ナノファイバーを基剤とする医薬品製剤の連続生産プラットフォームを構築することを目指した。薬物結晶を含む ES ファイバーシートをフォールディングし圧縮することで錠剤が成形でき、原料溶液から錠剤化までをフローで完結できる。ES ナノファイバー (直径約 50–500 nm) は表面積が非常に大きいため溶解性に優れ、服用後の高い効果が期待できる。

ファイバー材料には医薬品添加剤のポリビニルアルコール (PVA) を用いる。PVA ファイバーは工業用途などで研究実績があるだけでなく、セルロースなど他の高分子添加剤と比較して成形性が高く製剤化に有利である。また近年、製剤開発が困難な難水溶性薬物が増えているが、表面積が非常に大きいナノファイバーでは溶解性改善効果が期待できる。薬物物性に応じて PVA のけん化度や重合度を変えることで、ナノファイバーの最適化が可能となる。

(2) 研究の目的

上記の背景を踏まえ、成形性が高く医薬品添加剤として汎用されている水溶性高分子の PVA を基材として ES 法によりナノファイバーを作製する手法を開発し、PVA ナノファイバーの製剤設計を行うことが本研究課題の目的である。

ES 法の適応では、高分子ごとに目的とするナノファイバーを得るための条件設定を行わなくてはならず、高分子溶液の濃度と粘性、高分子の分子量、ES 装置の印加電圧、電極間の距離、高分子溶液の流速などの多くの要因がナノファイバーの形状や繊維径の大きさに影響する。そのため、均一なナノファイバーを作製するためには、最適な ES 法の条件設定を行う必要がある。本研究では、PVA を用いたナノファイバー調製時の条件設定についての検討を行い、ES 法による薬物含有 PVA ナノファイバーシート的设计を行った。

(3) 研究の方法

① 薬物含有 PVA ナノファイバーシートの設計

PVA を基剤とした最適なナノファイバーを得るための条件検討として、PVA 濃度（あるいは粘度）、電極間の距離、電圧、流速に着目し、様々な紡糸条件下の中で最適な ES 法の条件設定を行った。本研究ではモデル薬物として溶解性の異なる 2 種類の薬物（水溶性のアセトアミノフェン、難水溶性のプロブコール, PBC）を用いて、ES 法による PVA ナノファイバーの設計を行った。

② 薬物含有 PVA ナノファイバーの物性評価

粉末 X 線回折 (PXRD) 測定、示差走査熱量 (DSC) 測定によりナノファイバー中に含まれる薬物の結晶性評価を行った。また、薬物含有 PVA ナノファイバーの *in vitro* 薬物溶出試験（日本薬局方溶出試験パドル法）から溶解性を評価した。

(4) 研究成果

① 薬物含有 PVA ナノファイバーシートの設計

図 1 には作製した薬物含有 PVA ナノファイバーの SEM 画像を示す。アセトアミノフェン及びプロブコール (PBC) のいずれの薬物を用いた場合でも、繊維径が約 600 nm のナノファイバーが得られた。最適な PVA ナノファイバーを得るための条件検討の結果から、重合度の大きい PVA を用いることで、低濃度 PVA 溶液での最適な PVA ナノファイバーの作製が可能であった。また PVA 溶液の濃度（粘度）および ES 装置条件の 1 つである流速が、ナノファイバーの繊維径に影響する変動要因であることが明らかとなった。

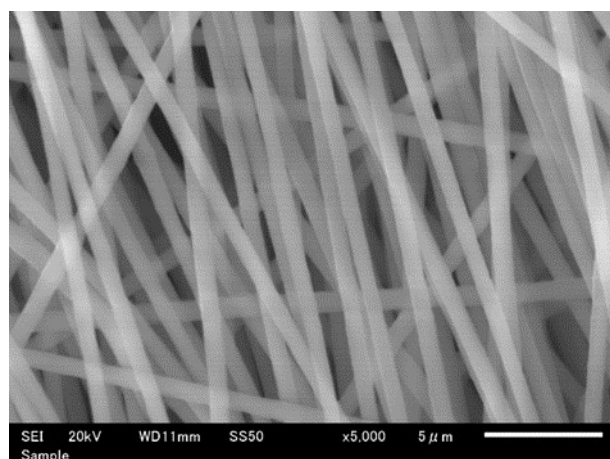


図 1 薬物含有 PVA ナノファイバーの SEM 画像

② 薬物含有 PVA ナノファイバーの物性評価

PXRD 測定および DSC 測定の結果、PVA ナノファイバー中に存在する薬物の結晶状態は、どちらの薬物も非晶質状態であることが示され、水溶性および難溶性薬物のどちらもナノファイバー中に包埋できることが明らかとなった。

図 2 には難水溶性のプロブコール (PBC) を含有した PVA ナノファイバーの *in vitro* 溶出挙動を示す。PBC 原末は溶出試験開始 24 時間後においても、溶出率は 0%であったが、一方で PBC 含有 PVA ナノファイバーは時間経過ごとに徐々に薬物が溶出していく傾向が見られ、24 時間後に溶出率 100%を達成した。PVA ナノファイバーに薬物を包埋することにより、難水溶性薬物の溶解性改善効果が得られることが示唆された。

このように ES 法によって得られた PVA ナノファイバーは、水溶性薬物や難水溶性薬物のどちらにも適用することが可能であり、製剤設計に応用できるものと考えられた。

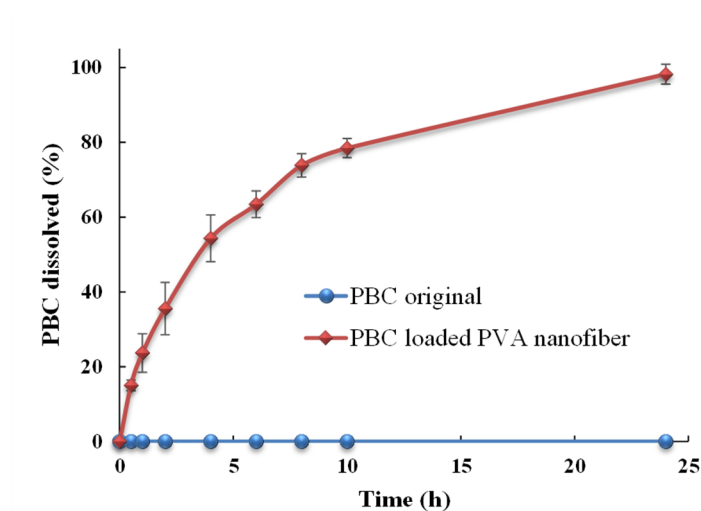


図 2 PBC 含有 PVA ナノファイバーの *in vitro* 溶出試験