

博士論文

中空球形顆粒造粒技術の開発と
薬物高含有徐放性製剤への展開

2018年8月

静岡県立大学 大学院薬食生命科学総合学府

博士後期課程薬科学専攻 創剤工学講座

浅田 拓海

博士論文

中空球形顆粒製造技術の開発と
薬物高含有徐放性製剤への展開

Granulation technology development of hollow spherical
granules and its applicaiton for highly drug loaded controlled-
release formulation

本論文は静岡県立大学 大学院薬食生命科学総合学府
博士論文である

2018年8月

August, 2018

浅田 拓海

Takumi ASADA

略語表

本論文では以下の略語を用いた。

AUC	area under drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
CT	computed tomography	コンピュータ断層解析法
HSGs	hollow spherical granules	中空球形顆粒
HPC	hydroxypropyl cellulose	ヒドロキシプロピルセルロース
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MPa	megapascal	メガパスカル
μm	micrometer	マイクロメートル
mg	milligram	ミリグラム
mL	milliliter	ミリリットル
mN	millinewton	ミリニュートン
nm	nanometer	ナノメートル
N	newton	ニュートン
R_w	relative width	相対粒度分布幅
SEM	scanning electron microscope	走査型電子顕微鏡
X-ray CT	X-ray computed tomography	X線コンピュータ断層解析法

目次

序論	1
第 1 章 薬物高含有中空顆粒の評価	4
第 1 節 緒言	4
第 2 節 実験材料および実験方法	6
1-2-1 実験材料	6
1-2-2 造粒顆粒の調製方法	7
1-2-3 錠剤調製方法	10
1-2-4 造粒顆粒の表面及び断面構造	10
1-2-5 造粒顆粒の内部構造	10
1-2-6 造粒顆粒の中空体積比率の算出	11
1-2-7 造粒顆粒の粒子強度及びシェル強度	11
1-2-8 薬物、高分子及び造粒顆粒の粒度分布	11
1-2-9 造粒顆粒のアスペクト比	11
1-2-10 造粒顆粒のかさ密度・タップ密度・圧縮率	12
1-2-11 造粒顆粒からの薬物溶出挙動	12
第 3 節 結果	13
1-3-1 SEM 及び X-ray CT による造粒顆粒の形態観察	13
1-3-2 造粒顆粒の粒度分布及び相対粒度部分布幅	22
1-3-3 造粒顆粒の粒子強度及び粒子シェル強度	29
1-3-4 造粒顆粒のかさ密度・タップ密度・圧縮率	39
1-3-5 造粒顆粒からの薬物溶出挙動	40
第 4 節 考察	42
第 5 節 小括	48
第 2 章 薬物高含有中空顆粒の造粒機構の解明	49
第 1 節 緒言	49
第 2 節 実験材料および実験方法	50

2-2-1	実験材料	50
2-2-2	造粒顆粒の調製	50
2-2-3	造粒顆粒の表面及び断面構造	51
2-2-4	造粒顆粒の内部構造	51
2-2-5	造粒顆粒及び薬物の粒度分布	51
2-2-6	造粒顆粒の球形度	51
第3節	結果	52
2-3-1	HSG-1 造粒中の HSG-1 顆粒の形態変化	52
2-3-2	HSG-1 造粒中の HSG-1 顆粒の内部構造変化観察	54
2-3-3	HSG-2 造粒中の造粒顆粒の内部構造変化観察	56
2-3-4	HSG-3 造粒中の造粒顆粒の内部構造変化観察	58
第4節	考察	60
第5節	小括	64
第3章	水溶性高分子を用いた難水溶性化合物の徐放性顆粒の開発	65
第1節	緒言	65
第2節	実験材料および実験方法	67
3-2-1	実験材料	67
3-2-2	造粒顆粒の調製	67
3-2-3	フェニトイン溶液の調製	68
3-2-4	錠剤調製方法	68
3-2-5	造粒顆粒の表面及び断面構造	68
3-2-6	造粒顆粒の内部構造	69
3-2-7	造粒顆粒の粒度分布	69
3-2-8	造粒顆粒の球形度	69
3-2-9	造粒顆粒の流動性	69
3-2-10	造粒顆粒の粒子強度	69
3-2-11	錠剤強度及び厚み	70
3-2-12	造粒顆粒及び錠剤の <i>in vitro</i> 溶出試験	70
3-2-13	造粒顆粒及び溶液を投与したラットの血中濃度測定	71

3-2-14	統計解析	71
第3節	結果	72
3-3-1	転動流動層造粒機で調製された造粒顆粒の物理学的特性	72
3-3-2	錠剤物性及び造粒顆粒の <i>in vitro</i> 薬物放出挙動	75
3-3-3	造粒顆粒及び溶液を投与したラットの血中濃度変化	76
第4節	考察	78
第5節	小括	80
総括		81
謝辞		83
論文目録		84
参考文献		85

序論

経口固形製剤、特に錠剤は医薬品として最も好まれる剤形である¹⁾。錠剤は携帯が容易であり、服用に必要な時間も短く、長期保存に適している。また、錠剤は、消化管内で含有している薬物を迅速に放出するように設計された即放性製剤²⁾と、消化管内での製剤からの薬物放出を消化管部位特異的に、また時間依存的に制御する放出制御製剤³⁾に製剤に大別される。錠剤の放出制御製剤は、シングルユニットタイプ製剤とマルチプルユニットタイプ製剤に分類される^{4,5)}。シングルユニットタイプ製剤は薬物を放出する担体が一つであることを特徴とし、これまでにマトリックスタイプ、フィルムコートタイプ、浸透圧タイプが報告されている^{6,7)}。これに対して、マルチプルユニットタイプの製剤は製剤中に薬物を放出する担体（例えば顆粒）を多数含有し、その放出制御担体の特徴からマトリックスユニットタイプ、フィルムコートタイプの製剤が報告されている⁸⁾。これらのシングルユニットタイプ製剤、マルチプルユニットタイプ製剤の製剤技術のうち、どの製剤技術を用いるかは、医薬品薬物の物理化学的性質及び生物学的性質、対象疾患部位、開発スケジュール、生産量、生産設備など、様々な要素によって決定される。その際、マルチプルユニットタイプ製剤はシングルユニットタイプ製剤よりも好まれることが多い⁹⁾。その理由としては、マルチプルユニットタイプの放出制御顆粒を含有する錠剤は、消化管内で速やかに崩壊し、薬物担体である放出制御顆粒を分散させるため、薬物担体が消化管に広く分布し、シングルユニットタイプよりも胃消化運動や胃排出時間の影響を受けにくいこと、また消化管内での局所濃度が高くなるため消化管局所での副作用も起こりにくく、個体内変動や個体間変動の影響もシングルユニットタイプ製剤に比べ低減する¹⁰⁾ことが挙げられる。

放出制御顆粒に求められる品質としては、コーティング工程や打錠工程で破損しない程度の粒子強度、高い流動性、他の添加剤と均一混合できる程度の密度、狭い粒度分布幅、薬物の高含有化、そして高い放出制御能が挙げられる。また、求められる製造性としては、より簡便な製法で製造時間が短いことが挙げられる。マルチプルユニットタイプ用の放出制御顆粒を製造する技術には様々な手法があるが、それぞれに品質上の制限や製造性の欠点を有する。例えば、その技術の一つに、流動層造粒機に微粒子コーティング用装置であるワースターを取り付けたワースターコーティングと呼ばれる製法がある^{11,12)}。この製法では核粒子と呼ばれるマンニトールや結晶セルロースからなる球形粒子に、薬物をコーティング積層して薬物を担持させ、続けて放出制御用の高分子をコーティング積層させ、放出制御顆粒を製造する¹³⁾。この製法では上記の放

出制御顆粒に求められる特徴を満たすようなマルチプルユニットタイプ製剤用の顆粒は得られるが、打錠時に放出制御膜が破損し、バーストと呼ばれる急激な薬物溶出が起こることがある^{14, 15)}。他方、製造性の観点からは本微粒子コーティング工程のプロセス制御因子が相互に複雑に影響し合い、コーティングプロセス中で粒子同士の凝集が起こりやすいことや製造時間が長時間に及ぶといった課題がある¹⁶⁾。特に製造時間に関しては問題になることが多く、薬物高含有の放出制御顆粒を製造しようとする、時間をかけ続ければ薬物高含有の放出制御粒子が製造できるものの50%質量の薬物含有粒子を製造するのに24時間程度の時間を要するため、実際の工業生産では薬物高含有量のマルチプルユニットタイプ用顆粒を製造することは難しい。そのため本製法を用いた放出制御顆粒は薬物含有量が低く、製剤のサイズが大きくなり、服薬の妨げに繋がってしまう¹⁷⁾。また、薬物高含有量の放出制御顆粒を製造する際に汎用されるのが押し出しマルメ製法¹⁸⁻²⁰⁾である。本製法は日本で開発された製法であり、古くから利用されている。押し出しマルメ製法では高分子と共に薬物粒子とその他の添加剤及び溶媒を攪拌機または混練機に入れて混合・混練した後に、押し出し造粒機にて押し出し、円柱状の顆粒を形成させ、マルメライザーと呼ばれる球形化装置にて円柱状顆粒をせん断・球形化する技術である。この球形顆粒に流動層コーティングによって放出制御高分子皮膜を形成させ、放出制御顆粒を製造する。この押し出しマルメ製法は球形の核粒子の製造時間が比較的短く済むという特徴があり、得られる顆粒は薬物高含有の球形顆粒を得られやすいが、製造できる顆粒の粒子径は800 μm以上で重質な顆粒となる²¹⁾。この粗大な粒子径や重質さは錠剤化を行う際に他の添加剤との混合均一性の低下に繋がり²²⁾、また錠剤硬度が低下するため錠剤化が難しく、押し出しマルメによって製造された顆粒はカプセル製剤として販売されている。以上のような背景から、放出制御顆粒を製造する製法において薬物を高含有でき、打錠に適した粒子径、打錠時に破損しない粒子強度、錠剤化用の添加剤と類似した密度を持つ顆粒及び、その顆粒を簡便にかつ短時間に製造できる製法が開発が望まれている。

これまでに上記の特徴を有する放出制御顆粒の製法を開発するために、モデル化合物としてゾニサミドを用いた検討が実施された。球形顆粒を製造するのに適しているとされる高速混練造粒機にて、ゾニサミドの粒子径に対して5倍以上の粒子径を有する水溶性高分子ヒドロキシプロセルロース (Hydroxypropylcellulose : HPC) を粉末で仕込み、造粒液である水を噴霧添加して顆粒を調製した際に、非常に球形度が高く、表面が滑らかな球形顆粒が含まれることが見出された。また、製造装置を高速混練造粒機

より汎用されている高速攪拌造粒機に変更しても同様に球形顆粒を得ることができた。この球形粒子は目標とする打錠に適した放出制御顆粒になり得るものと期待されたが、球形粒子が特定の化合物や特定の高分子のみから形成されるのか、どのような顆粒特性を有しているのか、どのような機構で造粒が進行するのか、薬物を高含有でき、打錠に適した特性を有しているのか、さらには簡便かつ短時間で調製できるのかについては明らかにされておらず、新規球形放出制御顆粒およびその製法を開発するためには、系統的な検討が強く望まれた。

そこで本論では新規球形放出制御顆粒およびその製法を開発するための研究を展開した。以下、第1章では薬物、高分子種、高分子量を変えた処方を製造し、顆粒特性を分析することで、新規球形顆粒および製法の有用性を評価した。第2章においては、粒子製造過程において経時的に顆粒をサンプリングし、その構造を観察することで、本造粒法の造粒機構及び顆粒の造粒機構の解明を試みた。第3章においては、本製法及び高粘度水溶性高分子を用いて、既存の技術では難しかった打錠に適した薬物高含有徐放性顆粒の調製を行った。

第1章 薬物高含有球球形顆粒の評価

第1節 緒言

放出制御製剤の製造において、薬物を高含有でき、打錠に適した粒子径、打錠時に破損しない粒子強度、錠剤化用の添加剤と類似した密度を持つ顆粒及び、その顆粒を簡便に短時間に製造できる製法が望まれている。これまでに薬物であるゾニサミドと、ゾニサミドの粒子径に対して5倍以上の粒子径を有する水溶性高分子 HPC を粉末で高速攪拌造粒機に仕込み、精製水を噴霧しながら攪拌することで、球形顆粒が得られることが分かっている。一方、この球形顆粒が放出制御粒子に適した顆粒物性を有しているかは不明であり、また、この技術の汎用性についても検証できていなかった。一般的に、造粒過程では小さな粒子同士が接着し、より大きな顆粒を形成していく。このため、造粒過程は使用する薬物粒子や添加剤粒子の形状、粒子径、付着性や吸湿性などの影響を受け、調製された造粒顆粒の顆粒内成分分布、形状、粒子径を大きく変える。本球形顆粒造粒法も、一般的な造粒製法と同様に、処方成分の特性が球形顆粒の顆粒物性に影響を及ぼし、その顆粒特性が変化すると考えられた。以上から、本章では薬物、高分子種、高分子量、高分子粒子の粒度及び造粒溶媒を変えた処方を製造し、顆粒特性を分析することで、新規球形顆粒および製法の有用性を評価することを目的とした。

薬物であるゾニサミドは水への溶解度が 1.4 mg/mL であり、水との親和性が高い。水を造粒時に添加する本球形粒子製法には薬物の水への親和性が影響すると考えた。水への溶解度が 8.8 μ g/mL であり、薬物の水への親和性がゾニサミドよりも低い薬物であるインドメタシンを用い、調製された造粒顆粒の特性を分析した。水溶性高分子 HPC は水に溶解する高分子であり、低粘度の HPC は薬物の水への親和性を向上させ、製剤中からの薬物溶出速度を向上させるために、造粒に汎用される高分子である。医薬品で使用される高分子には、水溶性高分子の他に、製剤中からの薬物溶出速度を遅らせる水不溶性高分子、pH によって製剤からの薬物溶出速度を変化させる胃溶性高分子や腸溶性高分子が存在している。それぞれ、医薬品で汎用される水不溶性高分子としてはアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、腸溶性高分子としては乾燥メタクリル酸コポリマーLD、胃溶性高分子としてはアミノアルキルメタクリレートコポリマーEがある。これらの高分子を水溶性高分子であるヒドロキシプロピルセルロースの代わりに用い、調整される造粒顆粒の特性を分析した。本球形粒子造粒法においては、高分子を粉末で添加していることに特徴がある。造粒機中に高分子を粉末添加する方法においては、造粒時に添加する造粒液によって高分子が溶解し、高分子以外の成分を

接着させることで造粒が進行し、その高分子の量や粒子径が造粒顆粒の粉体特性に影響する。本球形粒子造粒法においても高分子の量や粒子径が造粒顆粒の特性に影響を与えることが考えられたため、水溶性高分子ヒドロキシプロピルセルロースの量や粒子径を変更し、調製された造粒顆粒の特性を分析した。高分子を粉末で造粒機に添加する場合、造粒液は高分子粒子を溶解させる目的で添加される。医薬品で汎用される造粒液には水やエタノールが挙げられるが、造粒液の種類を変えると高分子の溶解速度や溶解した高分子溶液の粘度が変わり、調製される造粒顆粒の顆粒特性が変化する。本章においては、水溶性高分子造粒液に水だけでなく、エタノールを 50% 添加した 50% エタノール水溶液も水溶性高分子の造粒溶媒として使用し、調製された造粒顆粒の特性を分析した。

第2節 実験材料および実験方法

1-2-1 実験材料

水溶性高分子として HPC (HPC-L, 日本曹達株式会社, 東京) を篩過し, 150 μm 以上, 83–150 μm , 106–150 μm , 75–83 μm , 45–75 μm 及び 45 μm 以下の画分に分けて使用した。水不溶性高分子としてアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS (Eudragit® RSPO, エボニックジャパン株式会社, 東京) を篩過し, 150 μm 以上の画分を使用した。腸溶性高分子として乾燥メタクリル酸コポリマー LD (Eudragit® L100-55, エボニックジャパン株式会社) を篩過し, 75 μm 以上の画分を使用した。胃溶性高分子としてアミノアルキルメタクリレートコポリマー E (Eudragit® E100, エボニックジャパン株式会社) をフィッツミル (KA-6, ホソカワミクロン株式会社, 大阪) で粉砕したのちに篩過し, 150–250 μm の画分を使用した。錠剤成型用の賦形剤として D-マンニトール (Pearlitol® 160c, ロケットジャパン株式会社, 東京), 結晶セルロース (CEOLUS® KG-1000, 旭化成株式会社, 東京) を使用し, 崩壊剤としてコーンスターチ (xx16, 日本食品化工株式会社, 東京), 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-21, 信越化学株式会社, 東京), カルメロース (NS-300, 五徳薬品株式会社, 東京) を使用した。また, 甘味剤としてアスパルテーム (アスパルテーム, 味の素株式会社, 東京) を使用し, 滑沢剤として植物性ステアリン酸マグネシウム (ステアリン酸マグネシウム, 太平化学産業株式会社, 東京) を使用した。本論ではモデル薬物としてゾニサミド (大日本住友製薬株式会社, 東京) 及びインドメタシン (大日本住友製薬株式会社, 東京) を用いた。両薬物ともにスパイラルジェットミル (100AS, ホソカワミクロン株式会社, 東京) で粉砕したものを使用した。使用した高分子及び粉砕後の薬物の粒度分布を Table 1 に示す。

Table 1. Particle size distribution and relative width of polymer and model drug.

	D_{10} (μm)	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)
Zonisamide	0.7	2.7	5.6
Indomethacin	0.8	3.1	8.1
HPC-L (above 150 μm)	130.8	197.1	281.3
HPC-L (83-150 μm)	81.2	137.8	264.3
HPC-L (106-150 μm)	88.2	138.4	202.6
HPC-L (75-83 μm)	61.7	98.0	175.8
HPC-L (45-75 μm)	39.3	69.8	108.9
HPC-L (under 45 μm)	15.4	34.6	61.0
Eudragit® E (150-250 μm)	94.2	158.9	228.2
Eudragit® RSPO (above 150 μm)	127.2	194.6	281.3
Eudragit® L100-55 (above 75 μm)	32.8	70.1	212.6

1-2-2 造粒顆粒の調製方法

ゾニサミドを用いた造粒顆粒の処方を Table 2, 3 に、インドメタシンを用いた造粒顆粒処方を Table 3 に示す。また、製造条件を Table 4 に示す。造粒では Table 2, 3 に記載されている処方成分を高速攪拌造粒機 (FM-VG-05, 株式会社パウレック, 兵庫) に仕込み, Table 4 の製造条件で 3 分間混合を行い, 続けて各種溶媒を Table 4 の条件で噴霧しつつ攪拌することで造粒を行った。造粒後の湿粉顆粒は流動層乾燥機 (MP-01, 株式会社パウレック) に移し, Table 4 の条件で乾燥し, 造粒物を得た。

Table 2. Granule formulations of Z-HPCL-1—Z-HPCL-9.

Lot No.	Z-HPCL-1	Z-HPCL-2	Z-HPCL-3	Z-HPCL-4	Z-HPCL-5	Z-HPCL-6	Z-HPCL-7	Z-HPCL-8	Z-HPCL-9
Zonisamide	630	665	630	595	420	560	630	630	630
HPC-L (above 150 µm)	70	-	-	-	-	-	-	-	-
HPC-L (83—150 µm)	-	35	70	105	180	-	-	-	-
HPC-L (106—50 µm)	-	-	-	-	-	140	-	-	-
HPC-L (75—83 µm)	-	-	-	-	-	-	70	-	-
HPC-L (45—75 µm)	-	-	-	-	-	-	-	70	-
HPC-L (under 45 µm)	-	-	-	-	-	-	-	-	70
50% ethanol aq	150	-	161	-	-	210	150	145	145
Purified water	-	70	-	112	105	-	-	-	-
Total (g)	700	700	700	700	600	700	700	700	700

Table 3. Granule formulations of I-HPCL, Z-Eudragit RS, Z-Eudragit E and Z-Eudragit L.

Lot No.	I-HPCL	Z-Eudragit RS	Z-Eudragit E	Z-Eudragit L
Zonisamide JM	-	560	560	560
Indomethacin	630	-	-	-
HPC-L (106—150 µm)	70	-	-	-
Eudragit [®] RSPO (above 150 µm)	-	140	-	-
Eudragit [®] E (150—250 µm)	-	-	140	-
Eudragit [®] L100-55 (above 75 µm)	-	-	-	140
95% ethanol aq	-	325	292	235
Purified water	170	-	-	-
Total (g)	700	700	700	700

Table 4. Manufacturing conditions in blend, granulation and drying processes.

Process	Equipment	Process parameter		
Blend	High shear granulator (FM-VG-05, Powrex Corporation)	Blade rotation speed	Cross screw rotation speed	-
		400 min ⁻¹	3000 min ⁻¹	-
Granulation	High shear granulator (FM-VG-05, Powrex Corporation)	Blade rotation speed	Cross screw rotation speed	Spraying rate of solvent
		400 min ⁻¹	3000 min ⁻¹	8 g/min
Drying	Fluidized bed dryer (MP-01, Powrex Corporation)	In-let air temperature	In-let air volume	End point of drying
		70°C	0.5 m ³ /min	Out-let temperature 35°C

1-2-3 錠剤調製方法

得られた造粒顆粒のうち Z-Eudragit RS に添加剤を加えて錠剤化した。Table 5 に表記されているステアリン酸マグネシウム以外の添加剤を V 型混合機（マイクロ型混合機，筒井理化学器械株式会社，東京）に仕込み，回転数 30 回転毎分で 15 分間回転させた。さらに 850 μm の篩で篩過したステアリン酸マグネシウムを加え，回転数 30 回転毎分で 5 分間回転させた。この混合末をハンドプレス打錠機（tablet press TB-20H, NPa system 株式会社，埼玉）を用い，8.0 mm ϕ の平面打錠杵にて 5 kN の打錠圧で製錠した。

Table 5. Formulation of Z-Eudragit RS tablet.

	Z-Eudragit RS tablet
Z-Eudragit RS	144.9
Pearlitol® 160c	432.2
CEOLUS® KG-1000	182.4
コーンスターチ xx16	91.2
LH-21	27.4
NS-300	18.2
アスパルテーム	4.6
ステアリン酸マグネシウム	9.1
Total (g)	910

1-2-4 造粒顆粒の表面及び断面構造

造粒顆粒の表面及び断面を走査型電子顕微鏡（Scanning electron microscope : SEM）で観察した。断面観察するサンプルは医療用メスを用いてサンプルを切断し，断面を作成した。全てのサンプルは Pt-Pd で観察面をスパッタコーティングし，SEM (E1020, 株式会社日立製作所，東京) で観察した。

1-2-5 造粒顆粒の内部構造

造粒顆粒の内部構造を卓上型マイクロコンピュータ断層解析法（卓上型マイクロ CT）(SKYSCAN1172, Bruker, Billerica, MA, USA) を用い，X 線コンピュータ断層解析法 (X-ray computed tomography : X-ray CT) で解析した。代表的な造粒顆粒の粒子シェル厚み，顆粒の直径及び中空の直径を X-ray CT 画像から算出した (n=10)。

1-2-6 造粒顆粒の中空体積比率の算出

造粒顆粒中に存在している中空の体積比率 (V_h) は X-ray CT で計測した顆粒の直径及び中空の直径から下記の計算式を用いて算出した (n=10)。

$$V_h [\%] = 4/3\pi \times 1/8d_2^3 / (4/3\pi \times 1/8d_1^3) \times 100$$

ここで d_1 は X-ray CT で計測した顆粒の直径 [μm], d_2 は X-ray CT で計測した中空の直径 [μm]を表す。

1-2-7 造粒顆粒の粒子強度及び粒子シェル強度

造粒顆粒の粒子強度はマイクロ圧縮試験機 (MCT-W500, 株式会社島津製作所, 京都) を用いて測定した。粒子強度及び粒子シェル強度は下記の計算式に従って計算した (n=5)。

$$\text{粒子強度} [\text{MPa}] = 2.8P / \pi d_1^2 \times 1000$$

$$\text{粒子シェル強度} [\text{MPa}] = 2.8P / (\pi \times d_1^2 - \pi \times d_2^2) \times 1000$$

ここで P は粒子の破壊試験力 [mN], d_1 は X-ray CT で計測した顆粒の直径 [μm], d_2 は X-ray CT で計測した中空の直径 [μm]を表す

1-2-8 薬物、高分子及び造粒顆粒の粒度分布

薬物の粒子径はレーザー回折式粒度分布測定装置 (SALD-3000, 株式会社島津製作所) を使用して測定した。高分子及び造粒顆粒の粒度分布はレーザー回折式粒度分布測定装置 (パーティクルビューワー, 株式会社パウレック) を用いて測定した。相対粒度分布幅 (R_w) は下記の計算式で計算した。

$$R_w = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$$

ここで D_{10} は体積基準の累積 10% 粒子径, D_{50} は体積基準の累積 50% 粒子径, D_{90} は体積基準の累積 90% 粒子径を表す。

1-2-9 造粒顆粒のアスペクト比

造粒顆粒のアスペクト比は X-ray CT 画像から算出した (n=10)。

$$\text{アスペクト比} = (\text{粒子の長径}) / (\text{粒子の短径})$$

1-2-10 造粒顆粒のかさ密度・タップ密度・圧縮率

かさ密度の測定は、造粒顆粒 10 g を 100 mL メスシリンダーに入れ、目盛りを目視で確認して体積を測定した後に、下記の式で算出した。

$$\text{かさ密度 (g/mL)} = \text{造粒顆粒の秤量値 (g)} / \text{造粒顆粒の体積 (mL)}$$

タップ密度の測定は造粒顆粒 10 g を 100 mL メスシリンダーに入れ、タップ密度試験機 (タップデンスーKYT-3000, 株式会社セイシン企業, 東京) を用いて 200 回タップした後の粉体の体積を読み取り、下記の計算式により、タップ密度を算出した。

$$\text{タップ密度 (g/mL)} = \text{造粒顆粒の秤量値 (g)} / \text{タップ後の造粒顆粒の体積 (mL)}$$

圧縮率は以下の式で算出した。

$$\text{圧縮率 (\%)} = 100 \times (\text{タップ密度} - \text{かさ密度}) / (\text{かさ密度})$$

1-2-11 造粒顆粒からの薬物溶出挙動

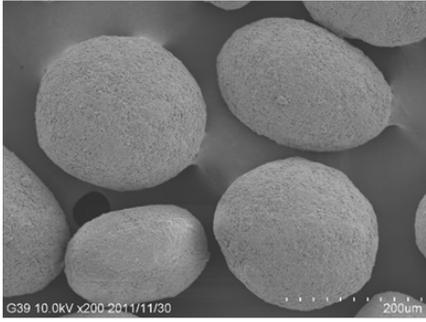
溶出試験器 (富山産業株式会社, 富山) を用いて溶出試験を行った。試験は第 17 改正日本薬局方記載の溶出試験パドル法手順に従った。パドル回転数として 50 回転, 試験液として 37°C の 900 mL 日本薬局方第一液及び第二液を使用した。ゾニサミド含有造粒顆粒を試験した際は, 25 mg 薬物含有量の造粒顆粒を用い, 溶出試験を行った。インドメタシンを試験した際は, 5 mg 薬物含有量の造粒顆粒を用い, 溶出試験を行った。サンプリングは, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 240 及び 360 分後に, 0.45 μm 孔径フィルター (EKICRODISC AcroLC, 日本ポール, 東京) を通した。得られたサンプルは C18 逆相カラム (ACQUITY UPLC C18, 2.1 mm×30 cm, 1.7 μm, 日本ウォーターズ株式会社, 東京) を用いた液体高速クロマトグラフ法にて, 紫外可視光吸光度計 (株式会社島津製作所) を用いて測定した。測定波長は, ゾニサミド試料溶液を測定した際は波長 285 nm, インドメタシン試料溶液を測定した際は波長 320 nm を使用した。

第3節 結果

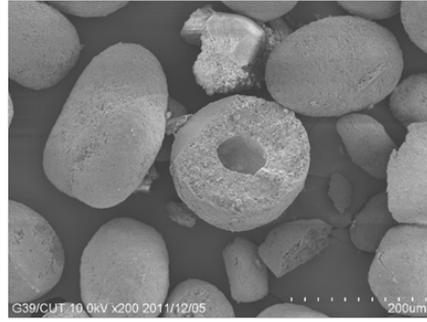
1-3-1 SEM 及び X-ray CT による造粒顆粒の形態観察

本章で調製した造粒顆粒の代表的な SEM 画像を Fig. 1 に示す。Fig. 1 (A) は造粒顆粒 Z-HPCL-1 の観察結果である。Z-HPCL-1 の造粒顆粒は造粒溶媒として 50%エタノール水溶液を用いて調製されたが、球形で表面が滑らかな顆粒が得られており、造粒溶媒に 50%エタノール水溶液を用いても、球形で表面が滑らかな顆粒が得られることが分かった。本章においては、Z-HPCL-2-Z-HPCL-5 において水溶性高分子 HPC の処方成分中の質量割合を 5-30 w/w%に変更し、造粒顆粒を調製した。また、Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 において水溶性高分子 HPC-L の粒子径 150 μm 以下を 5 画分に分けて造粒顆粒の調製を行った。いずれの処方においても Fig. 1 (A) のような球形で表面が滑らかな顆粒が調製できた (data not shown)。Fig. 1 (C)-(E) は高分子として水不溶性高分子 Eudragit® RS, 腸溶性高分子 Eudragit® L 100-55, 胃溶性高分子 Eudragit® E を使用して調製した Z-Eudragit RS, Z-Eudragit L, Z-Eudragit E の造粒顆粒観察結果である。いずれの処方においても球形で表面が滑らかな粒子が得られた。Fig. 1 (F) は薬物としてインドメタシンを用いた I-HPCL の造粒顆粒観察結果であり、ゾニサミドを用いた場合と同様に球形で表面が滑らかな粒子が得られた。以上の結果から、本球形顆粒造粒法において、ゾニサミド及び水溶性高分子 HPC-L を用いた場合は、本章の検討範囲内では溶媒中にエタノールを含有した場合や、水溶性高分子の粒子径や処方成分中の質量割合が変化した場合でもその影響を受けず、球形で表面が滑らかな粒子が得られることがわかった。また、薬物を水への親和性が低いインドメタシンや高分子を水溶性高分子以外の溶解特性を持つ高分子の種類に変更してもそれらの影響を受けず球形で表面が滑らかな粒子が得られることが分かった。

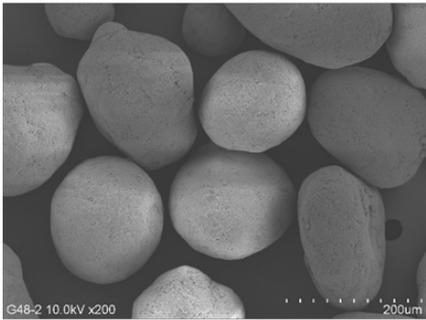
(A) Z-HPCL-1



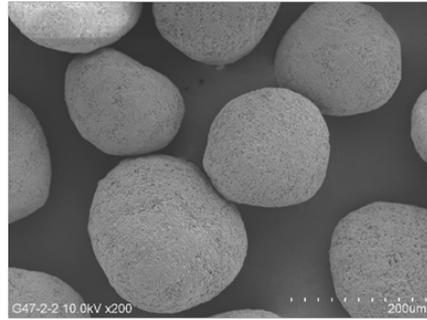
(B) Z-HPCL-1



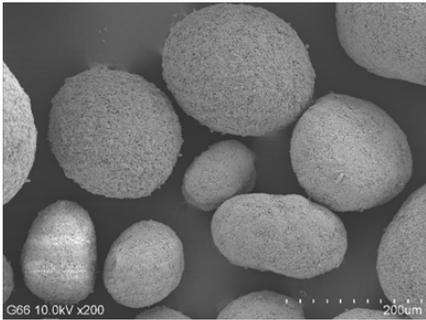
(C) Z-Eudragit L



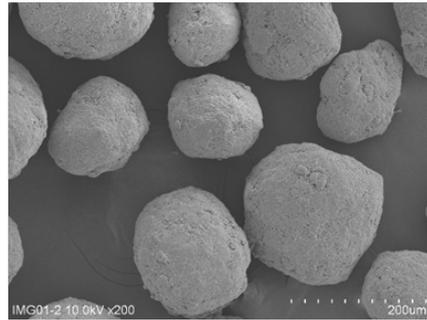
(D) Z-Eudragit RS



(E) Z-Eudragit E



(F) I-HPCL



(G) Z-Eudragit RS Tablet

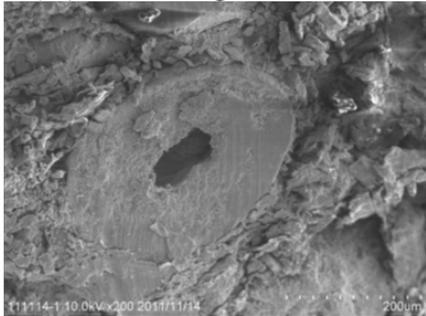


Fig. 1. Surface roughness and shape properties of the granules. (A) Z-HPCL-1, (C) Z-Eudragit L, (D) Z-Eudragit RS, (E) Z-Eudragit E and (F) I-HPCL. (B) Cross-sectional surface image showing the hollow structure of Z-HPC-1. (G) Cross-sectional surface image showing Z-Eudragit RS was not broken in tableting.

Fig. 1 (B) は Z-HPCL-1 の顆粒及びその断面観察結果であり、本結果から本球形顆粒は中空を有していることが示唆された。X-ray CT 解析による造粒顆粒の内部構造解析の結果を Fig. 2 に示した。ゾニサミド及び水溶性高分子 HPC-L を使用して調製した球形顆粒 Z-HPCL-6 (Fig. 2 (A)), インドメタシン及び水溶性高分子 HPC-L を使用して調製した球形顆粒 I-HPCL (Fig. 2 (B)), ゾニサミド及び水不溶性高分子 Eudragit® RS を使用して調製した球形顆粒 Z-Eudragit RS (Fig. 2 (C)), ゾニサミド及び胃溶性性高分子 Eudragit® E を使用して調製した球形顆粒 Z-Eudragit E (Fig. 2 (D)), ゾニサミド及び腸溶性性高分子 Eudragit® L100-55 を使用して調製した球形顆粒 Z-Eudragit L (Fig. 2 (E))のいずれにおいても、ほぼすべての顆粒中に一つの中空が存在していた。本章で製造したすべての処方球形顆粒において、この中空構造が存在していた。このことから、本球形顆粒には一つの顆粒中に一つの中空が存在し、この特徴は原薬や高分子の種類が異なっても同じであることが分かった。以下、この中空構造を持つ球形顆粒を中空球形顆粒 (Hollow spherical granules: HSGs) とした。

Fig. 1 (G) は Z-Eudragit RS を含む錠剤の断面画像を観察した結果を示している。錠剤断面を観察すると、HSGs 粒子がその形状および中空構造を保持していることが確認された。本結果から、本章の錠剤製造条件では HSGs は破壊されなかったことが分かった。

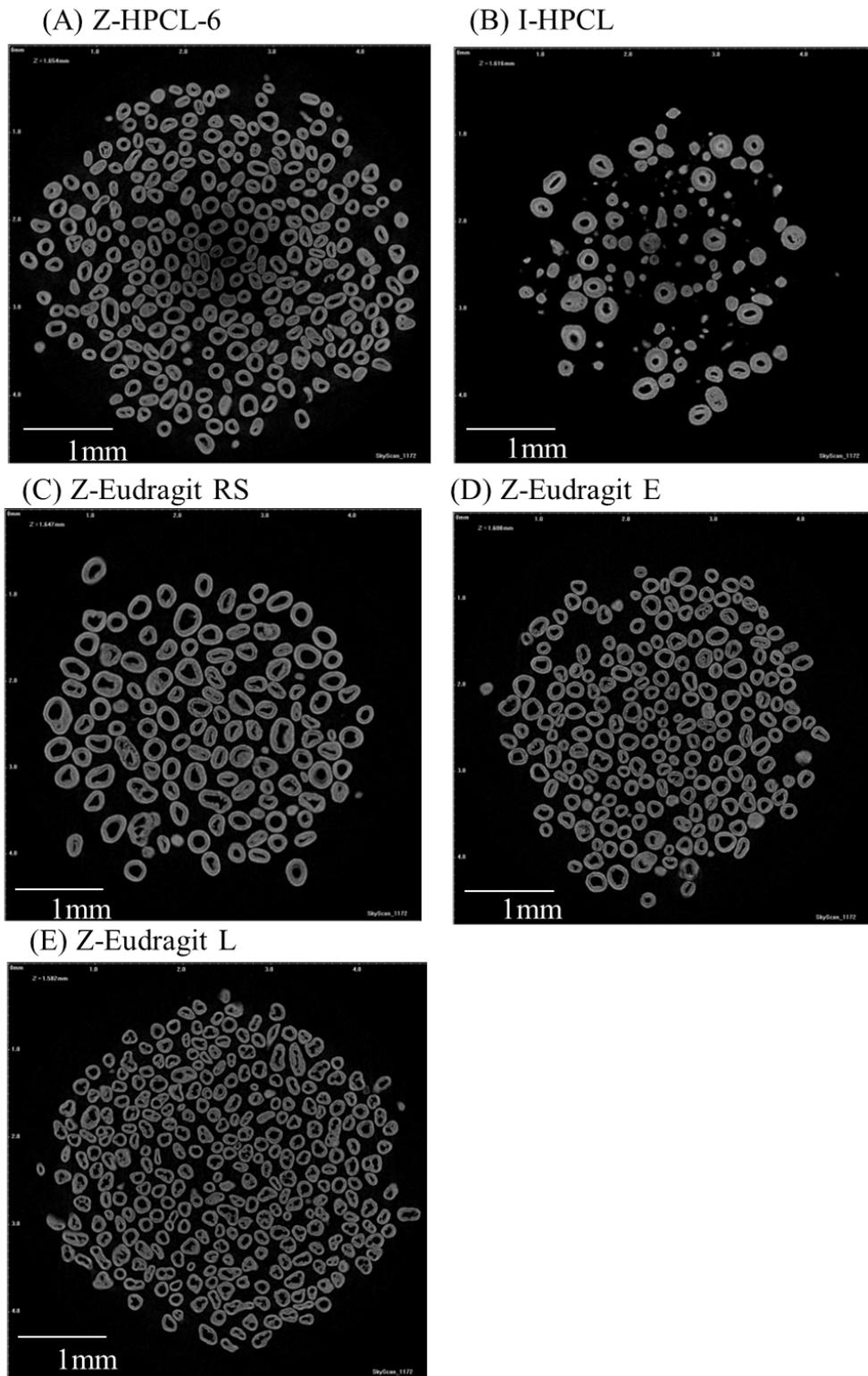


Fig. 2. X-ray image of the granules. (A) Z-HPCL-6, (B) I-HCL, (C) Z-Eudragit RS, (D) Z-Eudragit L and (E) Z-Eudragit L.

Table 5 に本章の製造された造粒顆粒の粒子シェル厚み、粒子の直径を X-ray CT 画像から算出し、その値を用いて中空体積比率を算出した結果を示す。この Table 5 の中空体積比率を Fig.3, 4 に図示し、比較した。

Fig. 3 (A) はゾニサミド及び処方成分中の HPC 質量割合がそれぞれ 5 w/w%, 15 w/w%, 30 w/w%である水溶性高分子 HPC-L を使用し、造粒液として水を使用して調製した中空体積比率を図示している。また、ゾニサミド及び処方成分中の質量割合がそれぞれ 10 w/w%, 20 w/w%である水溶性高分子 HPC-L を使用し、造粒液として 50%エタノール水溶液を使用して調製した中空体積比率についても図示している。造粒液として水、50%エタノール水溶液のどちらを用いても処方中の HPC-L 質量割合の増大と共に、中空体積比率が増加した。中空体積比率の増加幅は造粒液として 50%エタノール水溶液を使用した場合の方が大きかった。Fig. 3 (B) はゾニサミド及び粒子径が異なる水溶性高分子 HPC-L を使用し、50%エタノール水溶液を造粒溶媒として使用して製造した造粒顆粒の中空体積比率を図示している。粒子径が大きくなるとともに、中空の体積比率が増大している傾向が認められた。

Table 5. Shell thickness and diameter properties of HSGs.

Sample name	Shell thickness (μm)	Diameter (μm)	Volume percentage of hollow (%)
Z-HPCL-1	107 \pm 12	358 \pm 65	6.5 \pm 1.5
Z-HPCL-2	67 \pm 7.0	201 \pm 22	3.7 \pm 0.9
Z-HPCL-3	71 \pm 13.3	202 \pm 35	2.7 \pm 1.1
Z-HPCL-4	63 \pm 5.4	195 \pm 22	4.6 \pm 1.6
Z-HPCL-5	38 \pm 4.7	130 \pm 23	7.3 \pm 2.8
Z-HPCL-6	54 \pm 5.9	213 \pm 16	12.5 \pm 3.3
Z-HPCL-8	39 \pm 4.9	108 \pm 15	1.6 \pm 0.85
Z-HPCL-9	24 \pm 6.0	64 \pm 15	9.9 \pm 2.9
I-HPCL	74 \pm 6.5	273 \pm 14	15.7 \pm 2.5
Z-Eudragit RS	81 \pm 8.3	350 \pm 32	21.6 \pm 1.4
Z-Eudragit E	57 \pm 5.7	283 \pm 18	27.7 \pm 5.3
Z-Eudragit L	21 \pm 1.9	120 \pm 6.2	6.5 \pm 1.5

Results are the means \pm SD (n=10).

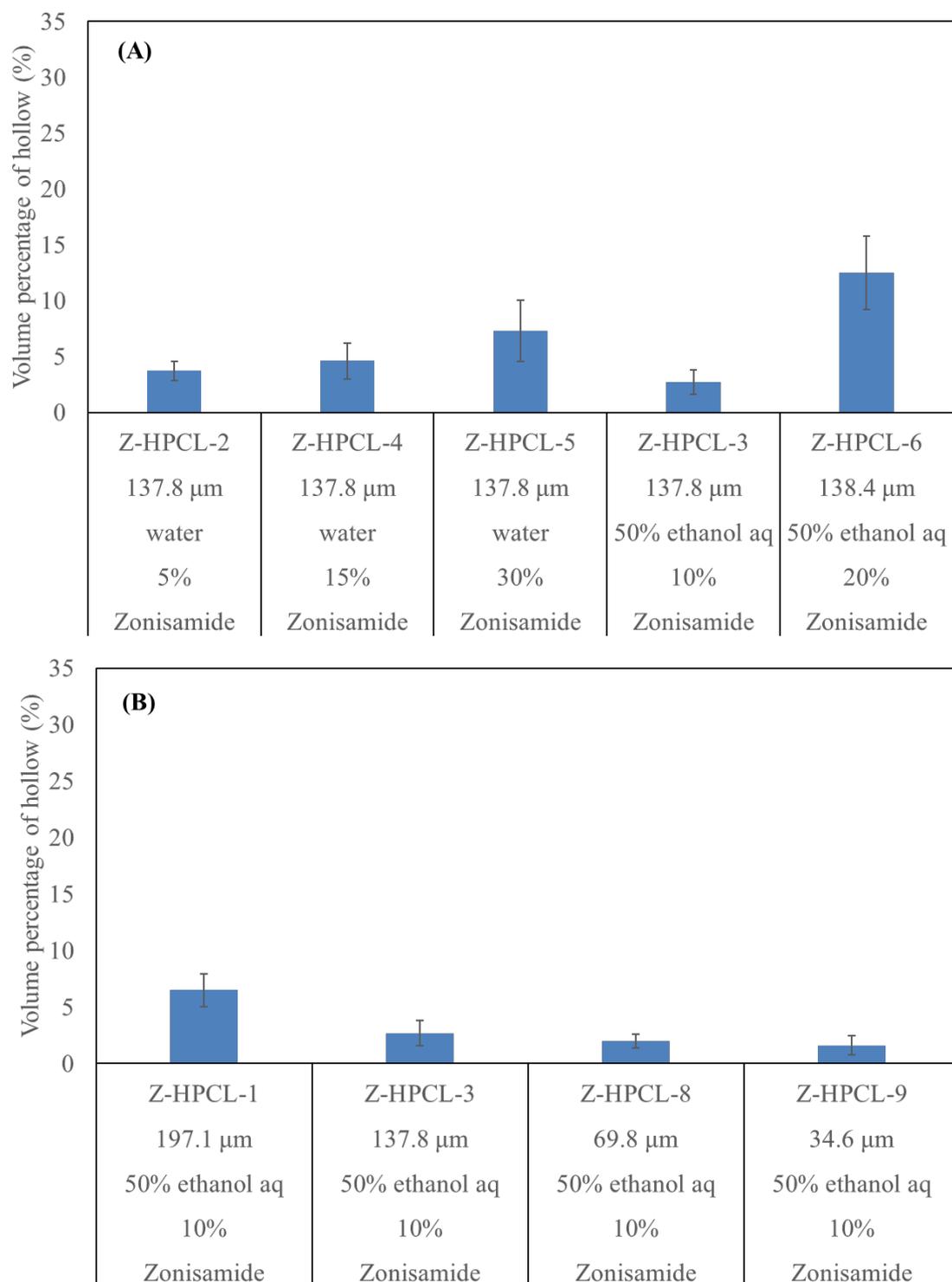


Fig. 3. Comparison of the effect of amount ratio of HPC, granulation solvent and particle size of HPC on the volume percentage of hollow. The column shows Lot No, HPC particle size (D_{50}), granulation solvent, amount ratio of polymer and drug name. (A) effect of HPC amount ratio and granulation solvent : 5 w/w %, 15 w/w% and 30 w/w% (water), 10% w/w and 20 w/w% (50% ethanol aq) (B) effect of HPC particle size : $D_{50} = 197.1 \mu\text{m}$, $D_{50} = 137.8 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98.0 \mu\text{m}$, $D_{50} = 69.8 \mu\text{m}$ and $D_{50} = 34.6 \mu\text{m}$. Results are the means \pm SD (n=10).

Fig. 4 (A) はゾニサミド及び溶解性が異なる高分子を使用し、造粒溶媒として 50%エタノール水溶液または 95%エタノール水溶液を使用して製造した造粒顆粒の中
空体積比率を図示している。腸溶性高分子 Eudragit® L100-55 を使用して製造された造
粒顆粒は、造粒溶媒の違いはあるものの、水溶性高分子 HPC-L を使用して製造された
造粒顆粒よりも平均にして 2 倍以上の中空体積比率を有しており、高分子の特性が大
きく中空の体積に影響していることが示唆された。Fig.4 (B) にはゾニサミドまたはイ
ンドメタシン及び水溶性高分子 HPC-L を使用し、造粒溶媒として水を使用して製造し
た造粒顆粒の中空体積比率を図示している。インドメタシンを使用して製造した造粒
顆粒の中空体積比率はゾニサミドを使用して製造した造粒顆粒の中空体積比率よりも
大きかった。一方で、処方成分中の高分子質量割合が Z-HPCL-4 では 15%、I-HPCL では
10%であるため、薬物の違いによる影響の他に高分子質量割合の違いによる影響も中
空体積比率の結果に寄与していると考えられる。Fig. 3 (A) の結果から、処方成分中の
高分子質量割合は増大することで中空体積比率が増大していた。したがって、I-HPCL
の高分子質量割合を Z-HPCL-4 と同じく 15%にする場合には、Z-HPCL-4 との中空体積
比率の差はより広がると予測されることから、高分子質量割合の違いによる影響を考
慮に入れても薬物の違いは中空体積比率に影響を与えたと考えられた。

以上から、HSGs に存在する中空の顆粒中体積比率は処方中の高分子質量割合、高分子
粒子径、高分取種類、薬物種及び造粒液組成の影響を受けることが確認された。

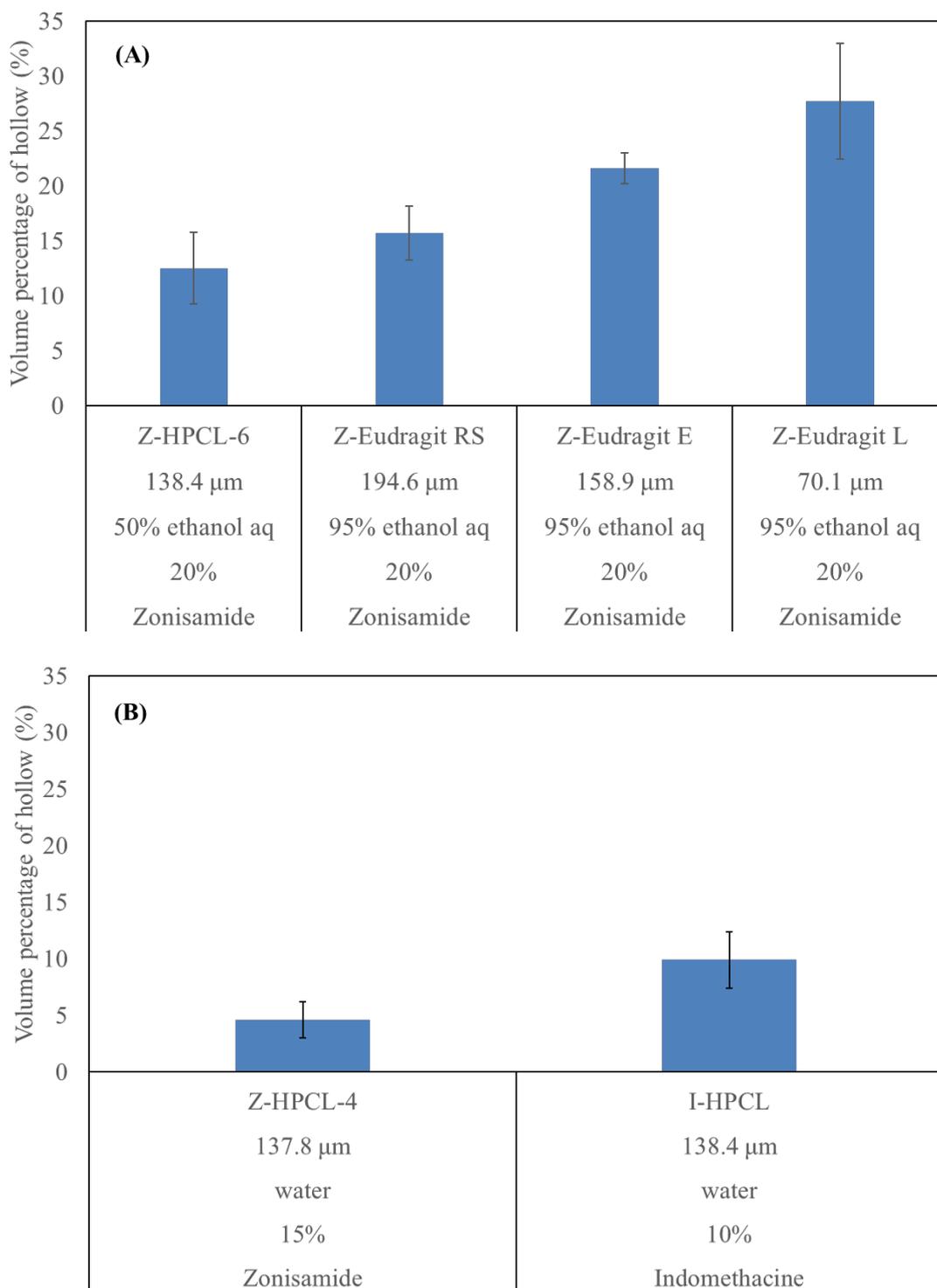


Fig. 4. Comparison of the effect of polymer type, water affinity of drug powder and granulation solvent on the volume percentage of hollow. The column shows Lot No, polymer particle size (D_{50}), granulation solvent, amount ratio of polymer and drug name. (C) Effect of polymer type : water soluble, water insoluble, gastro-soluble and enteric (D) Effect of water affinity of drug powder : high affinity drug powder (zonisamide), low affinity drug powder (indomethacin). Results are the means \pm SD (n=10).

Table 6 には X-ray CT 画像から粒子のアスペクト比を算出した結果を示す。本章で調製したすべての HSGs のアスペクト比は, 1.14–1.23 であり, 高い球形度を有していた。

Table 6. Aspect ratios of the HSGs (Z-HPCL-1–Z-HPC-L-6, Z-HPCL-8, Z-HPCL-9, I-HPCL, Z-Eudragit RS, Z-Eudragit E and Z-Eudragit L).

Sample name	Aspect ratio
Z-HPCL-1	1.23±0.12
Z-HPCL-2	1.14±0.18
Z-HPCL-3	1.12±0.13
Z-HPCL-4	1.2±0.14
Z-HPCL-5	1.2±0.19
Z-HPCL-6	1.15±0.05
Z-HPCL-8	1.15±0.12
Z-HPCL-9	1.18±0.12
I-HPCL	1.15±0.08
Z-Eudragit RS	1.16±0.10
Z-Eudragit E	1.18±0.08
Z-Eudragit L	1.14±0.13

Results are the means ± SD (n=10).

1-3-2 造粒顆粒の粒度分布及び相対粒度分布幅

Fig. 5 には、Z-HPCL-3 と Z-HPCL-3 に使用した HPC-L 高分子の粒度分布測定結果を示す。Fig. 5 (A) は各粒度画分における顆粒の体積割合を棒グラフで図示しており、Z-HPCL-3 の粒度分布は使用した高分子 HPC-L の粒度分布と同様に一峰性の粒度分布を示した。Fig. 5 (B) は 0-500 μm の積算体積分分布を表しており、Z-HPCL-3 の粒度分布は使用した高分子 HPC-L の粒度分布と同様に狭い粒度分布であることが分かった。

Table 7 に調製した HSGs の粒度分布測定結果及び相対粒度分布幅計算値を示す。本章で調製した HSGs は D_{50} が最大でも 306 μm であり、微小な球形粒子が調製できた。また、HSGs の $D_{90}-D_{10}$ の値は Z-HPCL-1 は約 300 μm 以下であり、Z-HPCL-1 以外の HSGs は約 200 μm 以下であったことから非常に狭い粒度分布を有していた。これは、Table 7 に記載の HSGs の相対粒度分布幅の値が 1 以下を有している HSGs が多く、最大でも 1.5 程度であることから分かる。また本造粒では Z-HPCL-2-Z-HPCL-5 で高分子 HPC-L の処方成分中の質量割合を 5-30% まで変化させても、平均粒子径が 138-170 μm の範囲で変化し、通常の攪拌造粒で起こる高分子質量割合の増加に伴う、造粒顆粒の粒子径の増大もなかった。また、薬物が処方成分中に 90 w/w% 含まれているにもかかわらず、薬物としてゾニサミドを用いた Z-HPCL-6 とインドメタシンを用いた I-HPCL の (D_{10} , D_{50} , D_{90}) はそれぞれ、Z-HPCL-6 (135 μm , 193 μm , 255 μm) 及び I-HPCL (141 μm , 214 μm , 308 μm) となり、類似した粒度分布となった。

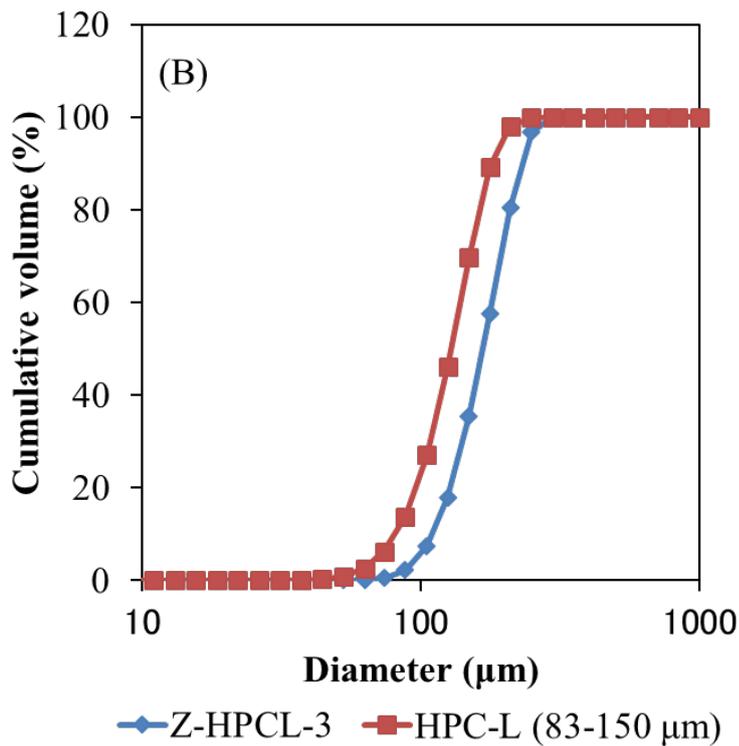
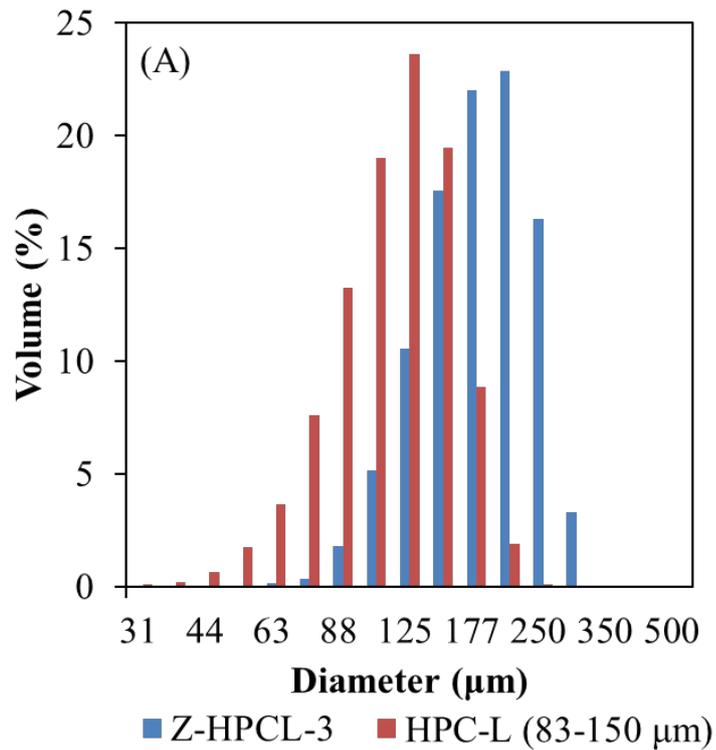


Fig. 5. Comparison of particle size distribution of HPC-L particles (83-150 μm) and HSGs (Z-HPCL-3) granulated with the HPC-L particles. (A) Volume percent histogram of each particle size fraction (B) Cumulative curve plot of volume percent in each particle size fraction.

Table 7. Particle size distributions and relative width (R_w) of the HSGs (Z-HPCL-1 – Z-HPCL-9, I-HPCL, Z-Eudragit RS, Z-Eudragit E and Z-Eudragit L).

Sample name	D_{10} (μm)	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)	R_w
Z-HPCL-1	164	295	464	1.02
Z-HPCL-2	47	170	259	1.25
Z-HPCL-3	115	175	239	0.70
Z-HPCL-4	110	167	232	0.73
Z-HPCL-5	91	151	221	0.86
Z-HPCL-6	135	193	255	0.62
Z-HPCL-7	93	151	222	0.85
Z-HPCL-8	72	113	162	0.80
Z-HPCL-9	31	63	127	1.52
I-HPCL	141	214	308	0.78
Z-Eudragit RS	218	306	420	0.66
Z-Eudragit E	150	229	323	0.76
Z-Eudragit L	68	122	186	0.97

Results are the means (n=3).

Fig.6 は縦軸に HSGs の平均粒子径 (D_{50}) と横軸に HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径 (D_{50}) をとったグラフであり, Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 の平均粒子径及びその HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径の値がプロットされ, 原点を通る 5 点間の近似直線を示している。なお, 本造粒においては高分子粒子が存在しない際には, HSGs が形成されないと考え, 原点を通る近似直線とした。HSGs の平均粒子径と高分子粒子の平均粒子径との決定係数は $R^2=0.96$ となり, 両者の関係は近似直線で良好に説明できることが確認された。これにより, 本造粒法には高分子粒子の粒子径が大きく寄与していることが示された。

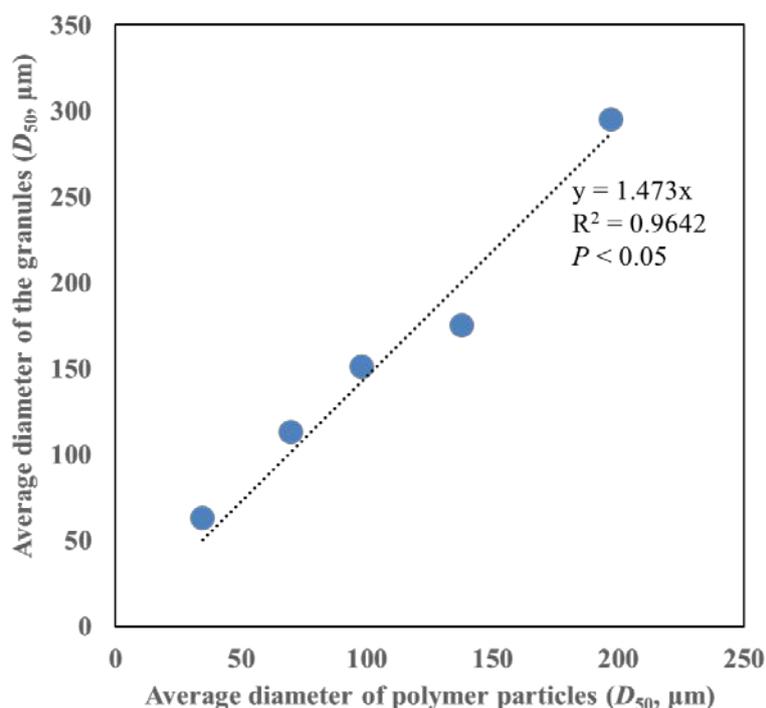


Fig. 6. Average diameter of HSGs versus average diameter of HPC-L particles. Average diameter values of Z-HPCL-1, Z-HPCL-3 and Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 were plotted along with the average diameter values of HPC-L particles that was used for preparing the HSGs. Liner correlation was confirmed between the average diameter of HSGs and HPC-L..

Fig. 7は縦軸に HSGs の平均粒子径 (D_{50}) と横軸に HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径 (D_{50}) をとったグラフであり、Z-HPCL-1-Z-HPCL-5 及び Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 の平均粒子径及びその HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径の値がプロットされている。また、原点を通る Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 の 5 点間の近似直線が示されている。なお、本造粒においては高分子粒子が存在しない際には、HSGs が形成されないと考え、原点を通る近似直線とした。図中では処方中の高分子割合が 10 w/w% である Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 の点は●でプロットされ、高分子割合が 5 w/w% である Z-HPCL-2 は◆で、高分子割合が 15 w/w% である Z-HPCL-4 は▲で、高分子割合が 20 w/w% である Z-HPCL-6 は×で、高分子割合が 30 w/w% である Z-HPCL-5 は■で表されている。この図から、高分子割合が 20 w/w% である Z-HPCL-6 の平均粒子径がその他の質量%よりも大きいことが分かる。これにより、高分子割合によって、HSGs の平均粒子径 (D_{50}) と HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径 (D_{50}) の近似直線の傾きが変化することが示唆された。

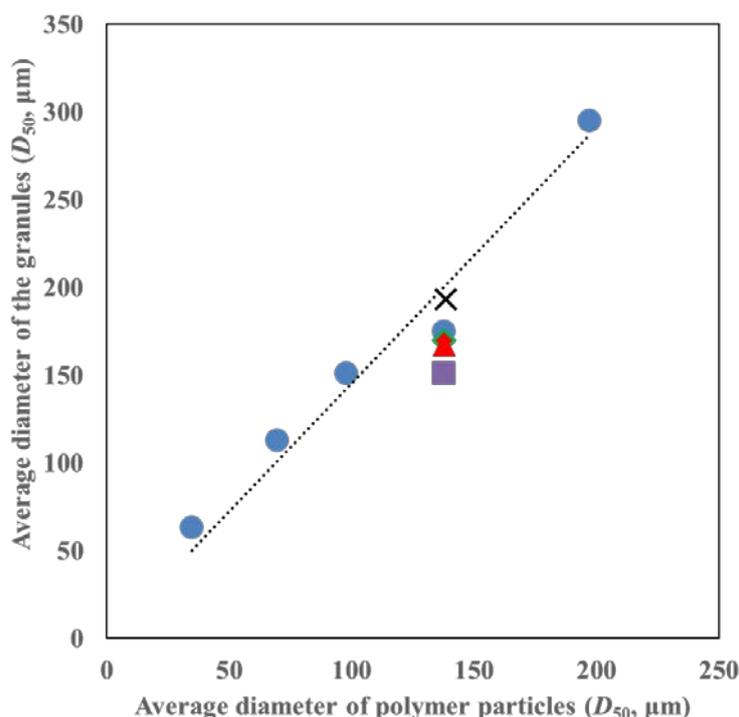


Fig. 7. Average diameter of HSGs versus average diameter of HPC-L particles. Average diameter values of Z-HPCL-1, Z-HPCL-3 and Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 (●), Z-HPCL-2 (◆), Z-HPCL-4 (▲), Z-HPCL-5 (■), Z-HPCL-6 (×) were plotted along with the average diameter values of HPC-L particles that was used for preparing the HSGs.

Fig. 8 は縦軸に HSGs の平均粒子径 (D_{50}) と横軸に HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径 (D_{50}) をとったグラフであり、Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-7-Z-HPCL-9, I-HPCL, Z-Eudragit RS, Z-Eudragit E 及び Z-Eudragit L の平均粒子径及びその HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径の値がプロットされている。また、原点を通る Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 の 5 点間の近似直線が示されている。なお、本造粒においては高分子粒子が存在しない際には、HSGs が形成されないと考え、原点を通る近似直線とした。図中では処方中の薬物がゾニサミドであり高分子が HPC-L である Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-7-Z-HPCL-9 の点は●でプロットされ、薬物がインドメタシンであり高分子が HPC-L である I-HPCL は▲で、薬物がゾニサミドであり高分子が Eudragit® RS である Z-Eudragit RS は■で、薬物がゾニサミドであり高分子が Eudragit® E である Z-Eudragit E は◆で、薬物がゾニサミドであり高分子が Eudragit® L である Z-Eudragit L は×で示されている。高分子を変更しても、近似直線から大きく離れていないことから、高分子の種類によって、HSGs の平均粒子径 (D_{50}) と HSGs の調製に使用した高分子の平均粒子径 (D_{50}) の関係が変化しないことが示唆された。また、I-HPCL が近似直線上に存在していることから、原薬が異なっても高分子種類と処方中の高分子質量割合が同じであれば、近似直線の傾きは変化しないことが示唆された。

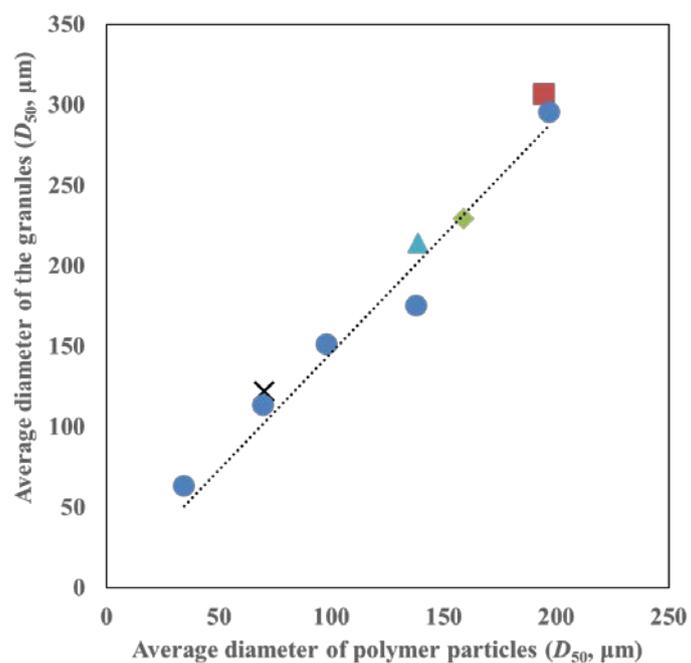


Fig. 8. Average diameter of HSGs versus average diameter of HPC-L particles. Average diameter values of Z-HPCL-1, Z-HPCL-3 and Z-HPCL-7–Z-HPCL-9 (●), I-HPCL (▲), Z-Eudragit RS (■), Z-Eudragit E (◆) and Z-Eudragit L (×) were plotted along with the average diameter values of HPC-L particles that was used for preparing the HSGs.

1-3-3 造粒顆粒の粒子強度及び粒子シェル強度

HSGs の粒子強度測定結果を Table 8 に示す。なお、本章においては粒子強度に及ぼす影響因子を確認するため、中空体積の影響を排除した粒子シェル強度の値も算出し、Table 8 に記した。HSGs の粒子強度は最も低い Z-HPCL-9 で 2.1 MPa 以上であり、平均すると 6.1 MPa 程度であった。この平均値はコーティング用の核粒子として汎用されるマンニトール球形粒子(ノンパレル®, フロイント産業株式会社, 東京) と同程度の値であり、高い粒子強度を有していることが分かった。

Table 8. Particle strengths of the HSGs.

Sample name	Particle strength [MPa]	Particle shell strength [MPa]
Z-HPCL-1	4.9±0.56	5.8
Z-HPCL-2	4.5±0.38	5.2
Z-HPCL-3	7.4±1.1	8.1
Z-HPCL-4	4.0±0.35	4.5
Z-HPCL-5	7.1±1.0	9.0
Z-HPCL-6	4.2±0.41	5.6
Z-HPCL-8	4.2±0.52	4.5
Z-HPCL-9	2.1±0.5	2.1
I-HPCL	3.7±0.26	4.7
Z-Eudragit RS	5.9±0.83	7.3
Z-Eudragit E	4.2±1.0	6.6
Z-Eudragit L	3.8±0.81	6.6

Results are the means ± SD (n = 5).

Fig. 9 にゾニサミド及び処方成分中の HPC 質量割合と造粒溶媒種を変更して調製した HSGs の粒子強度及び粒子シェル強度測定結果を示す。

造粒溶媒として水を使用し、処方中の高分子量を変更して調製した Z-HPCL-2, Z-HPCL-4, Z-HPCL-6 を比較すると、処方中の高分子比率は Z-HPCL-6 > Z-HPCL-4 > Z-HPCL-2 となっていたが、粒子強度は Z-HPCL-6 > Z-HPCL-2 > Z-HPCL-4 となっており、高分子質量割合が 5 w/w% から 15 w/w% に増加すると粒子強度が減少し、15 w/w% から 30 w/w% に増加すると粒子強度が急激に増加する結果となり、粒子強度と処方中の高分子割合に線形相関関係はなかった。

造粒溶媒として 50% エタノール水溶液を使用した Z-HPL-3 及び Z-HPCL-6 と造粒溶媒として水を使用した Z-HPCL-2, Z-HPCL-4 及び Z-HPCL-6 を比較すると、造粒溶媒として 50% エタノール水溶液を使用した場合も、処方中の高分子割合が 10 w/w% から 20 w/w% に増加すると粒子強度が減少した。粒子強度の大きさは、50% エタノール水溶液を使用し、高分子質量割合が 10 w/w% で調製された Z-HPCL-3 が、造粒溶媒として水を使用し高分子質量割合 5 w/w% で調製された Z-HPCL-2 及び高分子質量割合 15 w/w% で調製された Z-HPCL-4 よりも大きな値を示したことから、50% エタノール水溶液を使用すると粒子強度が高まることが示唆された。一方で、50% エタノール水溶液を使用し、高分子質量割合が 20 w/w% で調製された Z-HPCL-6 が Z-HPCL-2 や Z-HPCL-4 と同程度の値を示したことから、造粒液として水を使用しても 50% エタノール水溶液を使用しても粒子強度には影響がない可能性も考えられ、本実験系では明確な傾向は得るのは難しかった。

中空体積部分を考慮に入れて粒子シェル強度を算出すると、粒子強度の中空体積分だけ強度は上がるが、粒子強度の結果と同様の傾向を示し、中空体積を考慮に入れても傾向が変わらないことから、処方中の高分子質量割合や造粒溶媒を変更した際の粒子強度変化に対する中空体積変化の寄与は小さいことが分かった。

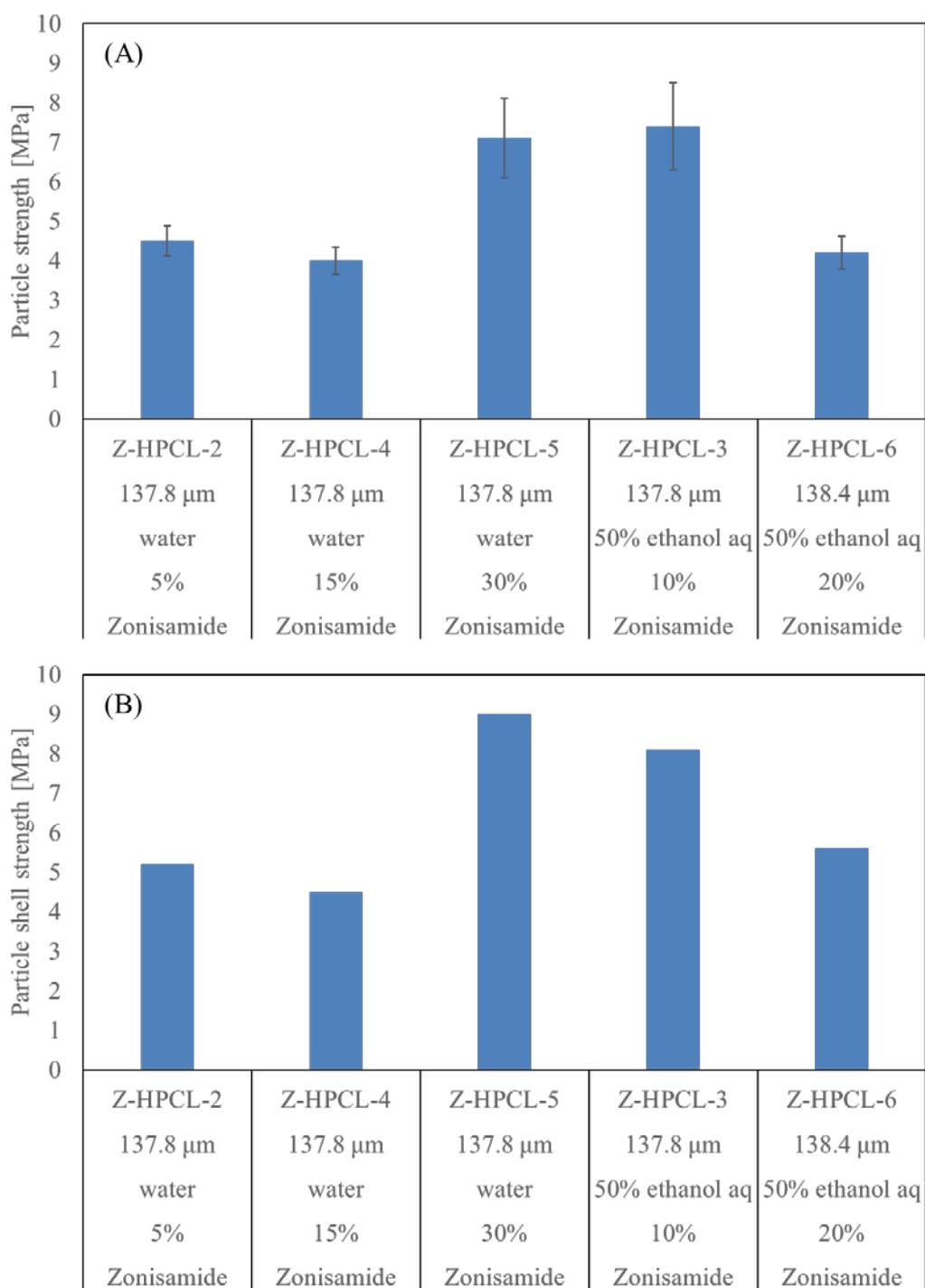


Fig. 9. Comparison of the effect of amount ratio of HPC-L and granulation solvent on the particle strength and shell strength of the HSGs. The column shows Lot No, HPC particle size (D_{50}), granulation solvent, amount ratio of polymer and drug name. Effect of HPC amount ratio and granulation solvent (5 w/w%, 15 w/w% and 30 w/w% (water), 10 w/w% and 20 w/w% (50% ethanol aq)) on (A) particle strength and (B) particle shell strength.

Fig. 10 にゾニサミド及び高分子 HPC-L の粒子径を変更して調製した HSGs の粒子強度及び粒子シェル強度測定結果を示す。造粒溶媒として 50%エタノール水溶液を使用し、処方中の高分子 HPC-L の粒子径を変更して調製した Z-HPCL-1, Z-HPCL-3, Z-HPCL-8 及び Z-HPCL-9 を比較した (Fig. 10 (A))。HPC-L の粒子径は Z-HPCL-1 > Z-HPCL-3 > Z-HPCL-8 > Z-HPCL-9 となっていたが、粒子強度は Z-HPCL-3 > Z-HPCL-1 > Z-HPCL-8 > Z-HPCL-9 となっており、HPC-L の粒子径と粒子強度には線形相関関係はなかった。中空体積部分を考慮に入れて算出した粒子シェル強度を算出すると、粒子強度の中空体積分だけ強度は上がるが、粒子強度の結果と同様の傾向を示し、中空体積を考慮に入れても傾向が変わらないことから、処方中の HPC-L の粒子径を変更した際の粒子強度変化に対する中空体積変化の寄与は小さいと分かった。

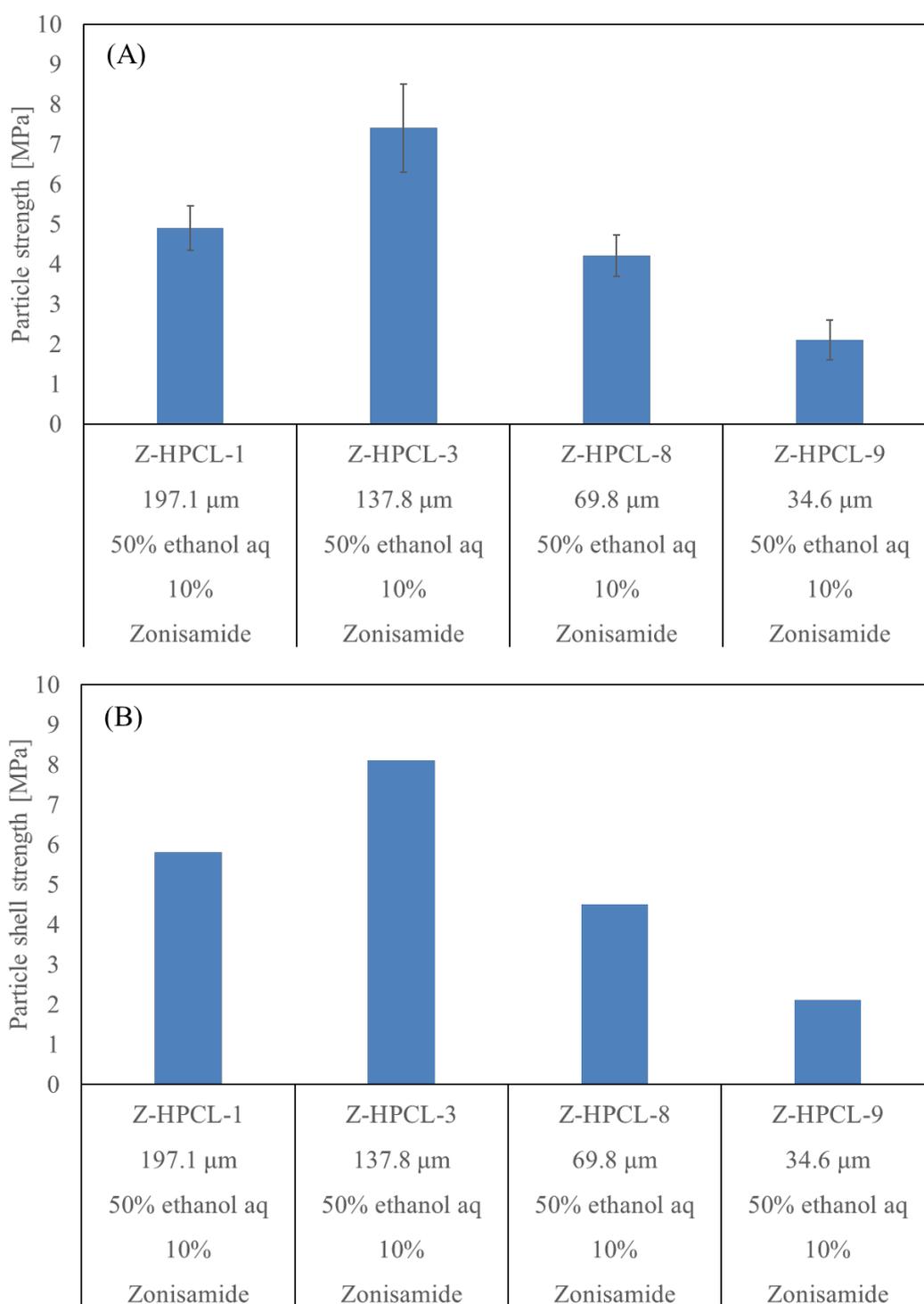


Fig. 10. Comparison of the effect of particle size of HPC-L on the particle strength and shell strength of the HSGs. The column shows Lot No, HPC particle size (D_{50}), granulation solvent, amount ratio of polymer and drug name. Effect of particle size of HPC- L (197.1 μm , 137.8 μm , 69.8 μm , 34.6 μm) on (A) particle strength and (B) particle shell strength.

Fig. 11 にゾニサミド及び高分子の種類を変更して調製した HSGs の粒子強度及び粒子シェル強度測定結果を示す。造粒溶媒として 50%エタノール水溶液または 95%エタノール水溶液を使用し、高分子の種類を変更して調製した Z-HPCL-6, Z-Eudragit RS, Z-Eudragit E 及び Z-Eudragit L を比較した (Fig. 11 (A))。粒子強度の平均値は Z-Eudragit RS > Z-HPCL-6 > Z-Eudragit E > Z-Eudragit L となっていた。

Fig. 12 には Z-HPCL-6 及び Z-Eudragit RS の粒子強度測定データを示す。顆粒に試験圧力を加えた際の顆粒の変形量 (変化量) を図示したものである。Z-Eudragit RS では明確な顆粒の破壊が試験圧力約 220N で観察されたが、Z-HPCL-6 では明確な破壊点が存在せず、圧力に応じて粒子形状が変化していった。この Z-HPCL-6 の圧縮特性は、HPC-L を用いて調製した HSGs でも同様に観察された (data not shown)。このことから、HSGs は顆粒を構成している高分子の特性を反映させた圧縮特性を有していると考えられた。

Fig. 11 (B) には中空体積部分を考慮に入れて算出した粒子シェル強度を示す。粒子強度の中空体積分だけ粒子シェル強度は上がり、粒子シェル強度の平均値は Z-Eudragit RS > Z-Eudragit E = Z-Eudragit L > Z-HPCL-6 となった。中空体積を考慮に入れると粒子強度の結果と粒子シェル強度の結果が変わったことから、高分子の種類が変わった場合には中空体積が大きく変化し、粒子強度に大きく影響を与えることが分かった。

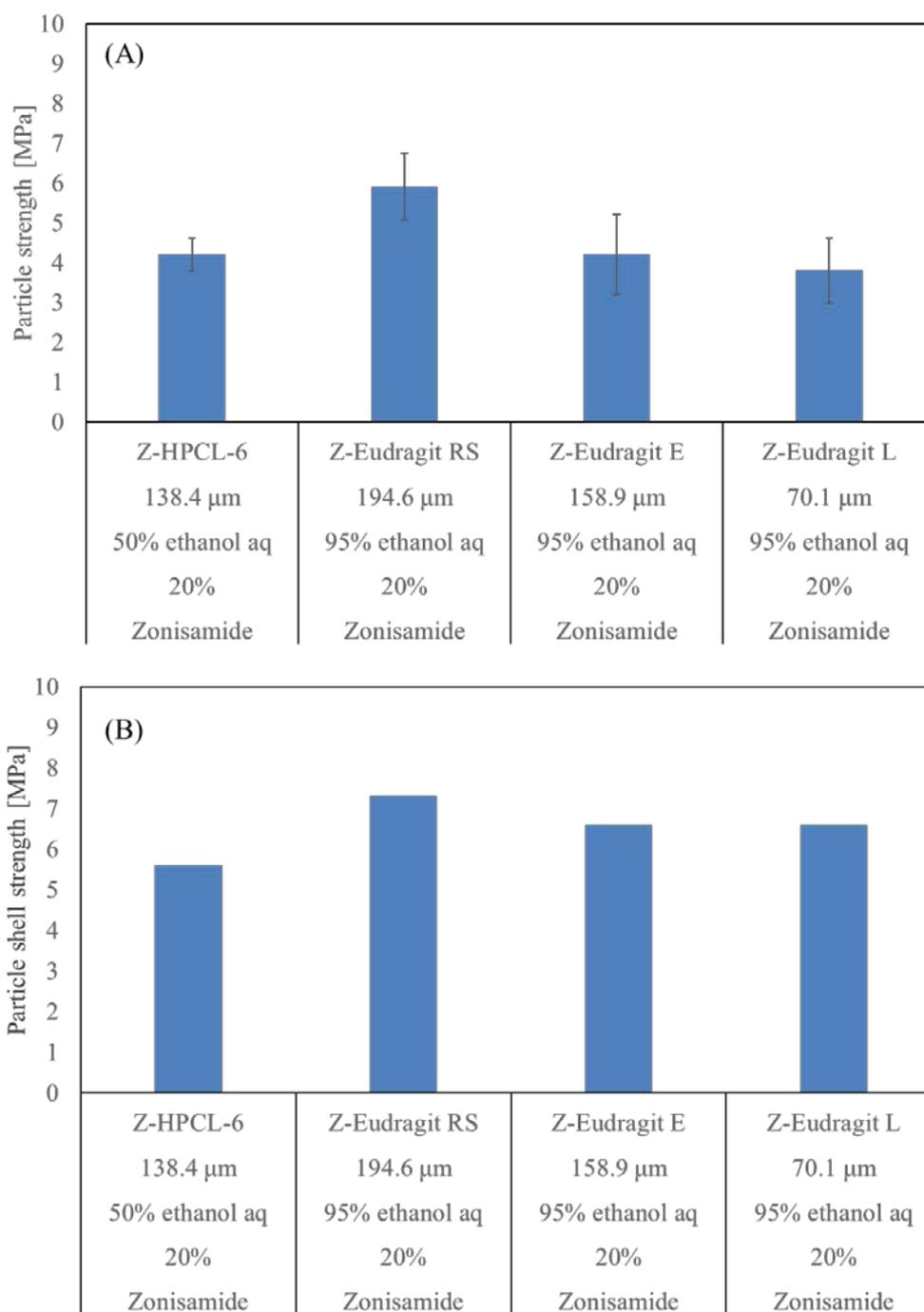


Fig. 11. Comparison of the effect of polymer type on the particle strength and shell strength of the HSGs. The column shows Lot No, HPC particle size (D_{50}), granulation solvent, amount ratio of polymer and drug name. Effect of polymer type (water soluble, water insoluble, gastro-soluble and enteric) on (A) particle strength and (B) particle shell strength.

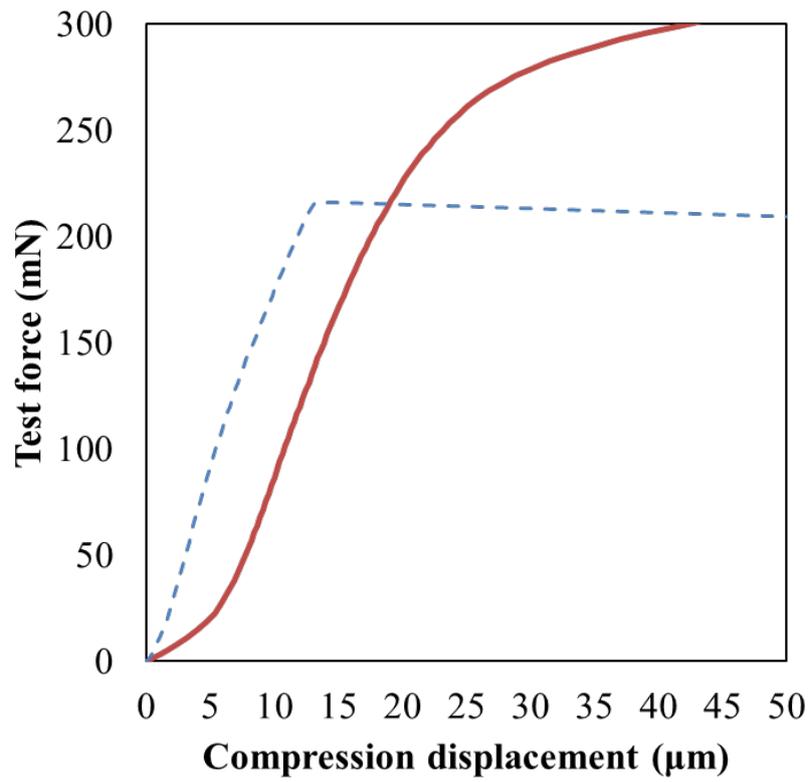


Fig. 12. Particle strength measurement data of Z-HPCL-6 (solid line) and Z-Eudragit RS (broken line). The line was plotted with displacement value of test sample caused by test force.

Fig. 13 に薬物の種類を変更し、高分子 HPC-L を使用して調製した HSGs の粒子強度及び粒子シェル強度測定結果を示す。Fig. 13 (A) は粒子強度を示しており、Z-HPCL-4 と I-HPCL では処方中の高分子質量割合が異なるが、Fig. 9 の結果から、水溶性高分子及び溶媒として水を用いた場合の高分子質量割合影響は小さく、薬物としてゾニサミドを用いた Z-HPCL-4 とインドメタシンを用いた I-HPCL では粒子強度は同程度であることが分かった。Fig. 13 (B) は粒子シェル強度を示している。中空体積部分を考慮に入れて算出した粒子シェル強度を算出すると、粒子強度の中空体積分だけ強度は上がるが、粒子強度の結果と同様の傾向を示し、中空体積を考慮に入れても傾向が変わらないことから、処方中の薬物を変更した際の粒子強度変化に対する中空体積変化の寄与は小さいと分かった。

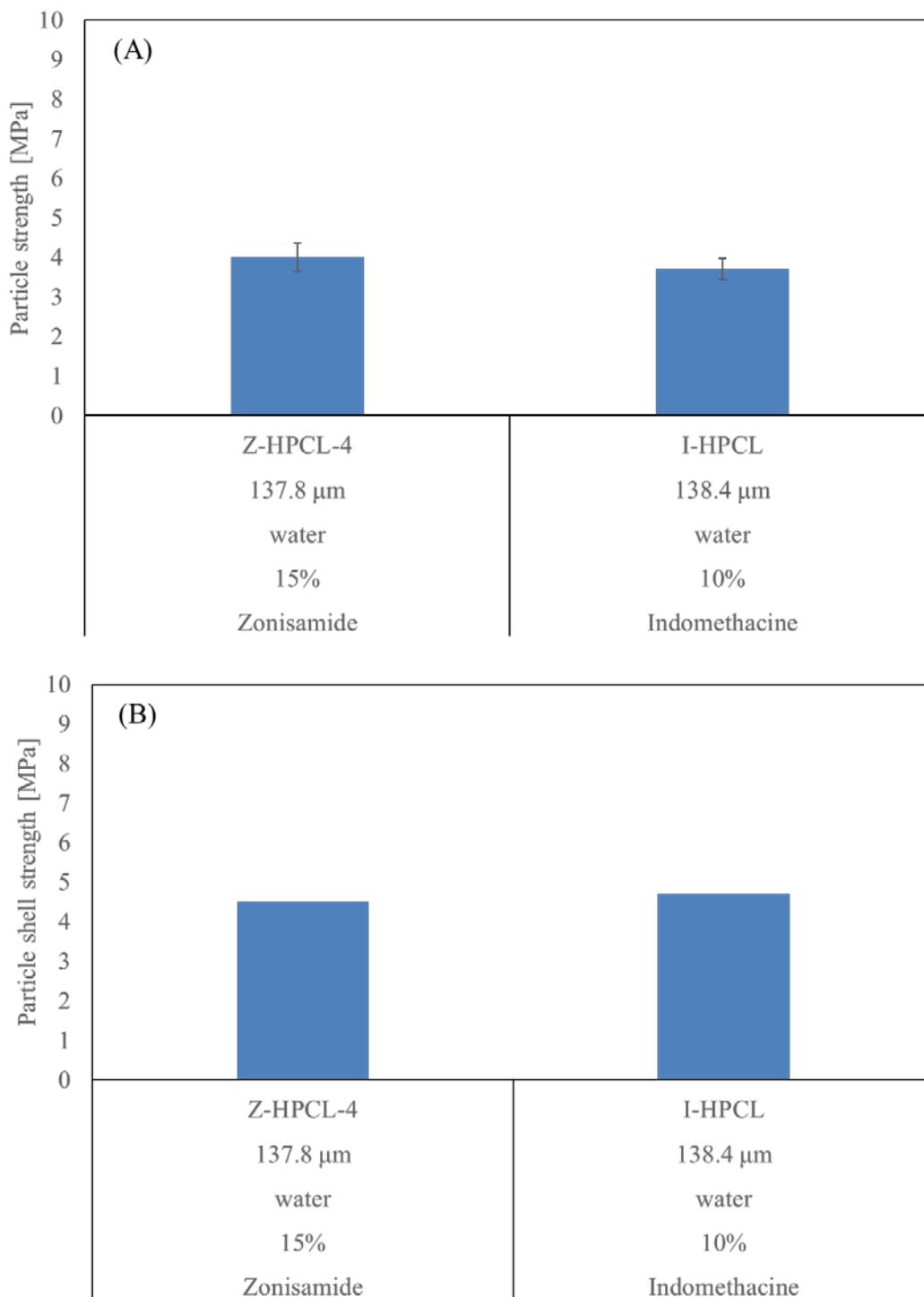


Fig. 13. Comparison of the effect of drug type on the particle strength and shell strength of the HSGs. The column shows Lot No, HPC particle size (D_{50}), granulation solvent, amount ratio of polymer and drug name. Effect of drug type (zonisamide and indomethacin) on (A) particle strength and (B) particle shell strength.

1-3-4 造粒顆粒のかさ密度・タップ密度・圧縮率

HSGs のかさ密度, タップ密度, 圧縮率を Table 9 に示す。使用した高分子の種類に依らず, かさ密度は 0.60–0.62 g/mL であり, 圧縮率は 13.8–16.1 であった。この圧縮率の値を Carr の指標²³⁾ に適応したところ, HSGs は良好な流動性を持つことが分かった。

Table 9. Bulk density of HSGs.

Sample name	Bulk density [g/mL]	Tapped density [g/mL]	Compression Index
Z-HPC1-6	0.62	0.72	13.8
Z-Eudragit RS	0.61	0.69	12.1
Z-Eudragit E	0.60	0.70	13.4
Z-Eudragit L	0.62	0.72	13.8

(n=1).

1-3-4 造粒顆粒からの薬物溶出挙動

本章で製造した薬物または高分子の種類が異なる HSGs について、溶出試験を行った。Fig. 14 に溶出試験液を日本薬局方第一液 (pH 1.2) としたときの HSGs の溶出挙動を試験を示す。水溶性高分子を含む Z-HPCL-6 は即放性の溶出挙動を示した (Fig. 14, (●))。また、酸性の試験液である日本薬局方第一液においては、腸溶性高分子を含む Z-Eudragit L は Z-HPCL-6 に比べ徐放化された溶出挙動を示し (Fig. 14, (◆))、胃溶性高分子を含む Z-Eudragit E は即放性の溶出挙動を示した (Fig. 14, (▲))。Fig. 15 は溶出試験液を日本薬局方第二液 (pH 6.8) としたときの HSGs の溶出挙動を試験した結果である。日本薬局方第一液を試験液として用いた場合と同様に、水溶性高分子を含む Z-HPCL-6 は即放性の溶出挙動を示した (Fig. 15, (●))。また、水不溶性分子を含む Z-Eudragit RS は Z-HPCL-6 に比べ徐放化された溶出挙動を示した (Fig. 15, (■))。中性の試験液である日本薬局方第二液においては、胃溶性高分子を含む Z-Eudragit L は Z-HPCL-6 に比べ徐放化された溶出挙動を示し (Fig. 15, (▲))、腸溶性高分子を含む Z-Eudragit E は即放性の溶出挙動を示した (Fig. 15, (■))。水溶性の低いインドメタシンを水溶性高分子で造粒した I-HPCL でもゾニサミドと同様に即放性の溶出挙動を示した (Fig. 15, (×))。一方で、溶出試験開始後 10 分時点の溶出率が Z-HPCL-6 では 95%、I-HPCL が 85% となり、薬物の溶解性の差がわずかに観察された。以上から、HSGs からの薬物溶出挙動は薬物の溶解性をわずかに反映し、構成している高分子の溶解特性を強く反映することが示唆された。

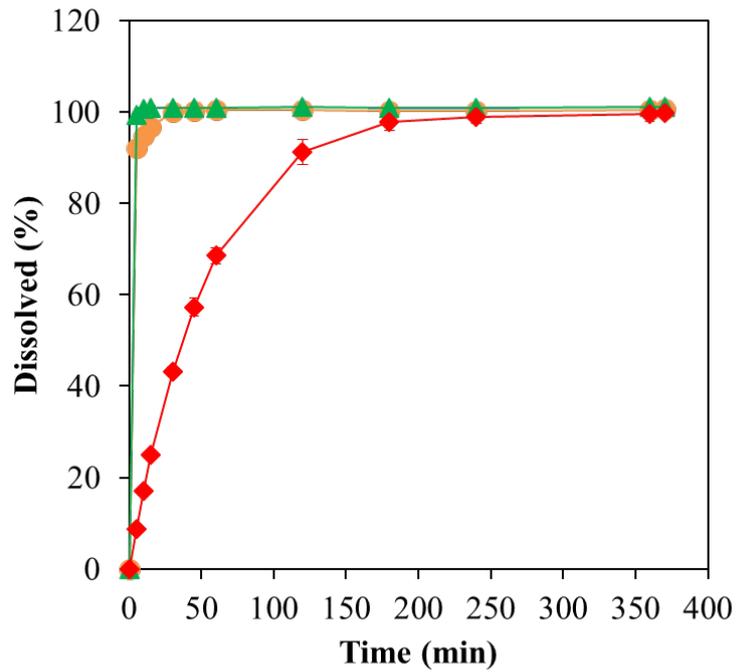


Fig. 14. Zonisamide released from the HSGs in JPX VII 1st fluid for dissolution test. (●) Z-HPCL-6, (◆) Z-Eudragit L and (▲) Z-Eudragit E. Results are the means \pm SD (n=6).

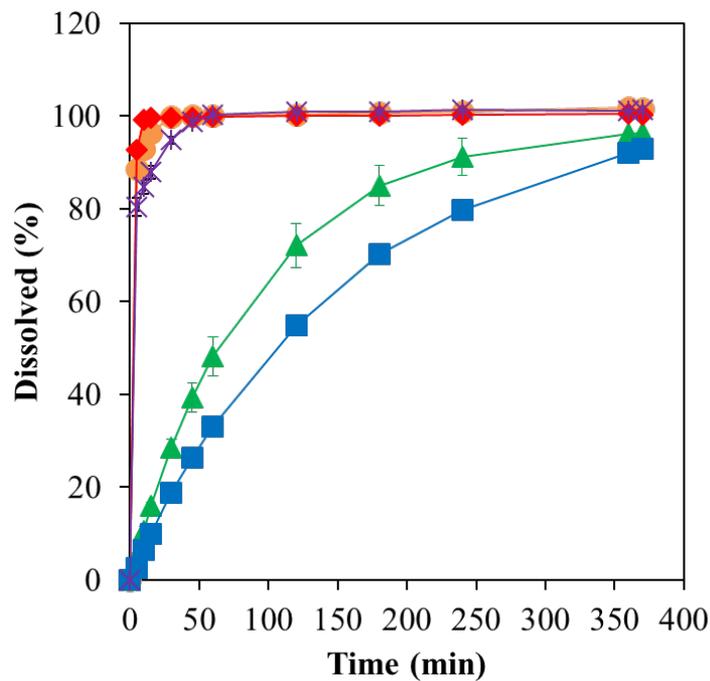


Fig. 15. Zonisamide released from the HSGs in JPX VII 2nd fluid for dissolution test. (●) Z-HPCL-6, (◆) Z-Eudragit L, (▲) Z-Eudragit E and (■) Z-Eudragit RS. Indomethacin released form (×) I-HPCL. Results are the means \pm SD (n=6).

第4節 考察

放出制御顆粒を製造するための確立された方法はいくつかあるが、薬物を高含有化させることは難しく、放出制御能を有し錠剤化に適した放出制御顆粒を、短時間にシンプルな手順で製造する方法がこれまでなく、切望されていた。これまで薬物であるゾニサミドと、ゾニサミドの粒子径に対して5倍以上の粒子径を有する水溶性高分子HPC-Lを粉末で高速攪拌造粒機に仕込み、精製水を噴霧しながら攪拌することで、球形顆粒が得られることが分かっている。一方、この球形顆粒が放出制御粒子に適した顆粒物性を有しているかは不明であり、この技術の汎用性についても検証できていなかった。本章では薬物、高分子種、高分子量、高分子粒子の粒子径及び造粒溶媒を変えた処方を作成し、顆粒特性を分析することで、新規球形顆粒および製法の有用性を評価した。

本造粒法において、薬物、高分子種、高分子量、造粒溶媒を変えた処方で作製された造粒顆粒はSEM画像や1に近いアスペクト比を持つことから、球形で滑らかな表面を有していたことが確認された (Fig. 1, Table 6)。またその造粒顆粒の内部に中空を有しており (Fig. 1 (B))、その中空構造は、造粒顆粒すべてに存在しており (Fig. 2)、本造粒機構と密接に関連していると考えられた。本造粒顆粒HSGsの粒度分布を測定したところ、HSGsの粒度分布は調製に使用された高分子の粒度分布を反映させており (Fig. 5)、またHSGsの平均粒子径と高分子の平均粒子径との間に良好な直線性が認められたことから (Fig. 6)、本造粒機構においては高分子粒子が大きく寄与していると考えられた。以上の結果と、本造粒では高分子が造粒溶媒によって溶解することにより造粒が進行していると考えられることから、本造粒は高分子粒子が造粒中の溶媒の噴霧に伴い浸潤して付着性を帯び、周囲の薬物を付着させることで造粒が進行するレイヤリング³⁰⁾と呼ばれる造粒機構が行われていると考えた (Fig. 16 (A))。

レイヤリング機構で造粒が進行すると、得られる造粒顆粒の粒子径は核となる粒子の粒子径が比例関係となる。このことから、HSGsの平均粒子径と高分子粒子の平均粒子径が線形関係にあることが説明できる。一方、攪拌造粒機を使用しているため、本造粒法が一般的な攪拌造粒法で起こる練合や解砕の造粒機構が進行することも考えられる。一般的な攪拌造粒はレイヤリングの他に攪拌羽による練合と呼ばれる粒子間接着や解砕羽による解砕と呼ばれる顆粒破壊が起こり、造粒粒子が成長していく^{30, 31)}。一般的な攪拌造粒法では、薬物を高含有化していくと薬物の物理的・化学的特性が大きく製剤品質・製造性に影響し、同一の処方や製法で同じ顆粒物性を持つ顆粒を製造する

ことが難しい^{24, 25)}。Cai 等は本検討と似た処方を湿式攪拌造粒法で造粒し、高含量の造粒粒子の製造を試みたが、得られた造粒顆粒の顆粒特性は薬物によって大きく異なっていた²⁶⁾。一方で、本検討の製法で得られた Z-HPCL-6 と I-HPCL は、Z-HPCL-6 は 106–150 μm 粒度画分の HPC-L と水への溶解度が大きく異なるゾニサミドまたはインドメタシンを使用して造粒した造粒顆粒であるが、Z-HPCL-6 はゾニサミドを 80 w/w%，I-HPCL はインドメタシンを 90 w/w% を含む造粒顆粒であるにも関わらず、その粒度分布は類似していた (Table 7)。また、本造粒では、通常の練合を含む造粒では粒子径の増大が必ず生じるような高分子の質量割合を 5–30 w/w% に変化させた条件においても、類似の粒度分布を得ることができた (Table 7 Z-HPCL-2–Z-HPCL-5)。以上から、本造粒では練合や解砕などの造粒機構は起こらず、攪拌造粒機の攪拌羽による力は本造粒には練合作用として寄与せず、単に造粒機内の粉体を流動化させるために作用し、レイヤリング機構による造粒が主に進行していると考えられる。

また、本造粒で製造された造粒顆粒には中空が存在していた。この中空構造は造粒が進行するとレイヤリング造粒の核となる高分子粒子がさらに浸潤して高分子ゲルとなり、流動できるようになった高分子ゲルが薬物層に移動することで高分子が存在していた空間に中空が発生することで形成されたと考えられた (Fig. 16 (B))。この高分子ゲルが顆粒内部から供給され、造粒顆粒はさらに薬物粒子を付着させ、造粒がさらに進行していくと考えられた。この造粒機構で造粒が進行することにより、各造粒顆粒に一つの中空が存在していることが説明できる。

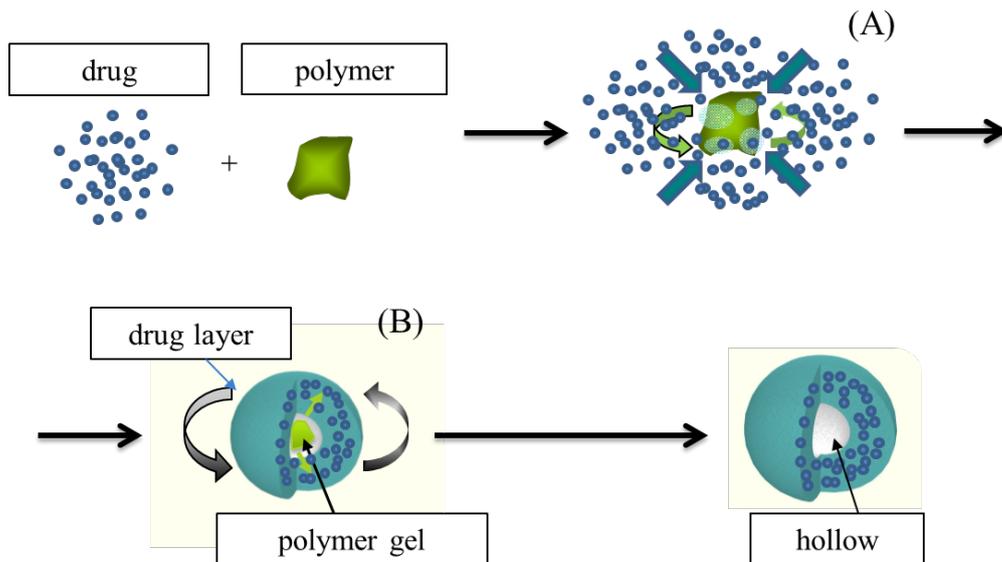


Fig. 16. Estimated granulation mechanism for the formation of the HSGs. (A) Wetting of the polymer with the spraying solvent and the adherence of the drug powder to the polymer surface. (B) Complete gelled of the core polymer and permeation of the gelled polymer to the drug layer as a consequence of the centrifugal force of the granulator.

造粒機構を踏まえ、造粒顆粒の物性である中空体積比率、粒子強度に与える要因を考察した。中空体積比率に影響を与える要素として、中空体積及び粒子シェル体積がある。中空体積が大きくなると中空体積比率は大きくなり、粒子シェル体積が大きくなると中空体積比率は小さくなる。中空体積は、本造粒機構を考慮すると、高分子粒子の存在していた空間が中空体積となると考えられた。本章で薬物としてゾニサミドを処方成分中に 90 w/w%、高分子として HPC-L を処方成分中に 10 w/w% 用いた製造した際の、HSGs の平均粒子径は高分子の平均粒子径の約 1.5 倍であった。仮に、高分子粒子の存在していた空間がそのまま中空になったとすると、その粒子の中空体積比率は 29.6% となる。しかし、実際の中空体積比率は 2.7—6.5% であった。このことは高分子粒子が存在していた空間に薬物粒子が存在していることを意味しており、薬物粒子積層時や中空形成時に高分子ゲルが薬物層に浸透するとともに、積層した薬物粒子が顆粒内部の高分子ゲル層に移動していると考えられる (Fig.17)。

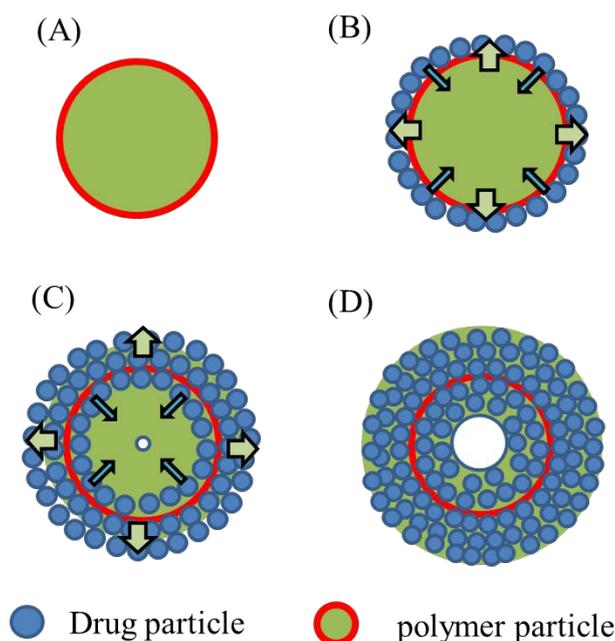


Fig. 17. Estimated hollow forming process in the granulation of the HSGs. Red circle : initial polymer particle periphery, green arrow : gelled polymer movement direction, blue arrow : drug powder movement direction (A) The polymer particle (B) Wetting of the polymer with the spraying solvent and the adherence of the drug powder to the polymer surface. (C) Complete gelled of the core polymer, permeation of the gelled polymer to the drug layer and drug powder permeation to the gelled polymer. (D) The granulated HSGs.

以上から、中空体積には高分子粒子の粒子径が影響するが、薬物粒子の高分子ゲルの侵入が影響することから、高分子ゲルや薬物粒子の物理的特性や親和性、造粒中に造粒顆粒にかかる力により造粒時間と共に収縮することも影響すると考えられる。粒子シェル体積は、高分子及び薬物から構成されているため、薬物の粒子径や形状に影響をうけると考えられる。しかし、本章でゾニサミド及び高分子 HPC-L を用い、HPC-L の処方中割合を変化させても、粒子シェル厚みは大きく変化しなかった (Table 5 Z-HPCL-2-Z-HPCL-5)。このことから、粒子シェルは薬物粒子が密に充填しておらず、粒子シェル体積には薬物粒子の物理特性の影響は少なく、高分子特性が大きく影響することが示唆された。

中空体積比率は処方中の高分子質量割合や高分子粒子径が増加することにより増加する傾向があり、造粒溶媒として水と 50%エタノール水溶液を用いた場合には 50%エタノール水溶液を用いた方が中空体積比率は増加し、薬物の種類に依っても中空体積比率が異なっていた (Fig. 3, 4)。処方中の高分子質量割合が増加すると中空体積比率が増加した理由としては、高分子質量割合が増加すると、造粒中の高分子粒子数が増

加し、一高分子あたりに付着する薬物粒子量が少なくなり、粒子シェル体積が小さくなるためであると考えた。高分子粒子径が増加すると中空体積比率が増加した理由としては、粒子径の増大に伴い、造粒中の高分子粒子数が減少し、一高分子粒子に付着する薬物粒子量が多くなるため、粒子シェル体積が大きくなるものの、粒子径が大きくなると高分子粒子の存在していた空間が中空になるため、中空体積は大きくなると考えられ、粒子シェル体積が大きくなる影響よりも中空体積が大きくなる影響が上回った結果、高分子粒子径が大きくなることで中空体積比率が増加したと考えた。造粒溶媒として 50%エタノール水溶液を用いた場合の方が造粒液として水を用いた場合よりも中空体積比率が高かった理由としては、水よりも 50%エタノールを用いた場合の方が高分子ゲルの粘度が低下し、薬物層への高分子ゲルの浸透が早く、Fig.17 に示した薬物粒子の高分子ゲルへの侵入が少なかったため、中空体積が増加し、中空体積比率が増大したと考えた。薬物の種類が異なる場合に、中空体積比率が変化したのは、薬物粒子の体積変化によって、粒子シェル体積が変化することや、薬物粒子と高分子ゲルとの親和性が薬物毎に異なるため、中空形成時の高分子ゲルへの侵入速度が変化すると考えられた。本章では、インドメタシンを用いた HSGs の中空体積比率の方が、ゾニサミドを用いた HSGs の中空体積比率よりも大きかった。ゾニサミドとインドメタシンの平均粒子径はそれぞれ 2.7 μm 及び 3.1 μm であり、粒子径の違いが中空体積比率に与える影響は少ないと考えられる。一方で、水を含んだ HPC ゲルへの親和性がインドメタシンの方がゾニサミドよりも低いことから、インドメタシン薬物粒子が造粒溶媒を含んだ高分子ゲルに浸入する速度が遅く、中空体積が増大した結果、インドメタシンを用いた HSGs の中空体積比率がより高くなったと考えられた。

粒子強度に与える要因としては粒子シェルの強度及び中空体積が考えられる。粒子シェル強度が高ければ粒子強度が高く、中空体積が大きければ、粒子強度は低くなる。粒子シェルは薬物及び高分子から構成されており、薬物粒子の物理学的特性や高分子の物理的特性によって変化すると考えられる。中空体積に関しては上述した通り、高分子の粒子径、高分子ゲルや薬物粒子の物理的特性、高分子ゲルと薬物粒子の親和性によって変化すると考えられる。

粒子強度は高分子の粒子径や処方中割合、薬物の種類、造粒溶媒の種類を変更しても明確な変化傾向は得られなかった (Fig. 9, 10, 13)。一方で、高分子の種類を変化させた場合には、変化が観察された (Fig. 11)。高分子の種類を変化させると、粒子シェル

を構成している高分子の特性が大きく異なるため、粒子強度が大きく変化したと考えられる。これは HSGs の圧縮挙動が異なることから明らかであった (Fig. 12)。

本章で得られた HSGs の顆粒特性を評価したところ、本章で得られた HSGs はすべて球形であり、滑らかな表面と中空構造を有していた (Fig. 1, 2)。HSGs のかさ密度は 0.60-0.62 g/mL であり (Table 9)、この値はコーティング放出制御粒子の核粒子として汎用される結晶セルロース球形粒子である CELPHERE®¹⁴⁾ のかさ密度が 0.87 g/mL であることと比較すると、通常のコーティング放出制御粒子よりもかさ密度が低いと言える。また、押し出しマルメ製法で製造された粒子のかさ密度も 0.75-0.90 g/mL となることが多く²⁷⁾、押し出しマルメ製法で製造された粒子よりもかさ密度は低いと言える。HSGs のかさ密度が低い理由としては、内部に中空を有することが考えられる。このかさ密度の値は他の汎用される打錠用添加剤と同等の値であり²⁸⁾、錠剤製造時の薬物含量均一性の向上に繋がり、錠剤化に有利であると言える。また、圧縮率は 13.8-16.1 であり、Carr の指標²³⁾ によれば HSGs は良好な流動性を持つと判断できる (Table 9)。HSGs の粒子シェル強度は 2.1 MPa 以上であり、平均でも 6.1 MPa と非常に高く、粒子強度の値自体も打錠用の核粒子として汎用されているノンパレル 108 (100)²⁹⁾ と同程度であった (Table 8)。このことから、HSGs は錠剤化が可能であると考えられ、また実際に打錠後の錠剤を切断し、内部を確認してみると、錠剤中でその形状と構造を保っていた (Fig. 1G)。これらのことから、HSGs は打錠工程による放出制御機能の低下は起こりにくく、打錠用放出制御顆粒として有用であることが示唆された。HSGs からの薬物放出特性は高分子の溶解特性を反映させたものとなっていた (Fig. 14 and Fig. 15)。この結果から、高分子の種類を選択することにより、HSGs からの薬物放出速度を調整できることが分かり、本検討で製造した HSGs は、微粒子コーティング用の核粒子としてだけでなく、コーティングを行わずに苦みマスクや徐放性製剤の放出制御顆粒としても使用できることが示唆された。HSGs の粒度分布は高分子の粒度を調節することで調節でき、打錠用顆粒として使用できる適切な粒子径の薬物高含有放出制御顆粒として使用できる。また、HSGs は攪拌造粒機を用いると約 40 分程度で調製できる。以上から、本造粒方法は、薬物を高含有でき、打錠に適した放出制御顆粒を簡便かつ短時間に調製できる製法であることが分かった。

第4節 小括

本章では、薬物、高分子種、高分子量、造粒溶媒を変えた処方を製造し、顆粒特性を分析することで、新規球形顆粒および製法の有用性を評価した。薬物、高分子種、高分子量、造粒溶媒を変えても、薬物造粒顆粒は球形度が高く、滑らかな表面を有しており、内部に一つの中空を有していた。この中空球形顆粒 (HSGs) の粒度分布は、使用した高分子の粒度分布の相似形となり、HSGs の平均粒子径と高分子の平均粒子径との間には良好な直線性が認められた。このことから、本造粒は高分子粒子の粒度を調整することで、造粒物の粒度制御ができることが分かった。また本造粒では、高分子粒度が造粒物粒度に高い相関を有していることから、高分子粒子に薬物粒子が積層することで進行し、高分子が溶解することで中空が発生する造粒機構で進行していると推察された。HSGs の粒子強度は高分子の種類に大きく影響されるが、高い値を示し、打錠用顆粒として使用できる粒子強度であった。HSGs からの薬物溶出挙動は構成する高分子の溶解特性を反映しており、高分子の種類を選択することにより溶出挙動が制御可能になるものと推察する。。以上より、本製造方法は高分子の種類や粒度を選択することで、短い製造時間で打錠に適した特性を持つ放出制御顆粒を調製できることが示された。

第2章 薬物高含有中空粒子の造粒機構解明

第1節 緒言

既存の放出制御粒子の課題であった薬物高含有化を可能とし、打錠に適した粒度分布を持つ球形の造粒顆粒を短時間で調製することができる新規の放出制御顆粒製造技術を見出すことができた。一方で、その放出制御顆粒の構造は通常の攪拌造粒では確認されない中空構造を有していた。これまで攪拌造粒で調製した粒子において、乾燥工程で顆粒内部に空隙が形成することが報告されている³²⁻³⁵⁾。この場合には、乾燥工程においては顆粒表面の溶媒が揮発するに従い、溶媒及び溶媒を含んだ結合剤が顆粒内部から顆粒表面に移動し、結合剤が存在していた部分が空隙になる。他方、HSGsに存在している中空は乾燥工程以前の湿粉状態で既に存在している。また、AnsariとStepanek³⁶⁾は流動層造粒機を用いた熔融造粒法において中空構造顆粒が形成されることを報告しており、この中空粒子顆粒の粒度分布は、HSGsの造粒と同じく、原料の高分子の粒度分布を反映していた。AnsariとStepanek³⁶⁾は、この造粒機構を熔融高分子の周りに薬物が付着していき、熔融高分子が溶液溶解すると毛細管力により高分子が薬物層に移動し、高分子が存在していた部分が中空になると推測していた。この中空顆粒造粒機構はHSGsの造粒機構と非常によく似ていると考えられたが、この中空顆粒とHSGsを比較するとHSGsの方がより、重質で、均一な粒度を持つ球形顆粒であることが明らかになった。これはHSGsが高速攪拌造粒機で調製されたためであり、流動層造粒機よりも造粒機内の粉体に強い遠心力を与え、造粒機壁面との圧密化されたことによるものと考えられる。顆粒が潰れずに中空を形成するためには中空部分に気体が自然発生するか、もしくは空気が流入する必要がある。気体が発生する現象としてはキャビテーション³⁷⁾と呼ばれる現象があるが、通常の攪拌造粒条件下ではキャビテーションが発生するような圧力変化が中空部分に発生している可能性は低い。また、空気が流入し中空が形成されている可能性はあるが、流動層造粒法で製造される中空顆粒では顆粒構造に多くの空隙が存在しているため、周囲の気体が中空部分に流れ込むことができる一方で、本論のHSGsは重質な壁に覆われており、壁には空隙が存在していないため気体の流入が発生している可能性も低く、どのように中空が発生しているかは依然として不明である。

本章ではHSGsを高速攪拌造粒機で製造し、製造途中の造粒顆粒を経時的にサンプリングし、SEM及びX-ray CTでそのサンプルを観察することで中空発生時の造粒顆粒の状態を観察し、中空発生機構及び造粒機構を解明することを試みた。

第 2 節 実験材料および実験方法

2-2-1 実験材料

水溶性高分子としてヒドロキシプロピルセルロース HPC-SL (日本曹達株式会社) を篩過し, 149-210 μm の画分を使用した。水不溶性高分子としてアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS Eudragit® RSPO (エボニックジャパン株式会社) を篩過し, 149-210 μm の画分を使用した。本章ではモデル薬物としてブロムヘキシン塩酸塩 (大日本住友製薬株式会社) 及びフェニトイン (大日本住友製薬株式会社) を使用した。

2-2-2 造粒顆粒の調製

Table 10 に記載した粉末を所定量秤量し, ポリエチレン袋で 5 分間混合した。混合末を高速攪拌造粒機 (MECHANOMILL MM-20N, 岡田精工株式会社, 東京) に仕込んだ。0.11 MPa の圧力で, 溶媒である 95%エタノール水溶液を 3 g/min で噴霧しつつ, 600 rpm で攪拌し, 造粒を行った。各ロットでの溶媒添加量は HSG-1 および HSG-2 では 24 g, HSG-3 では 21 g であった。造粒過程での造粒顆粒の状態を観察するために, 経時的にサンプルリングを行った。取得したサンプル及び最終造粒末は棚乾燥機にて 40°C で 24 時間乾燥させた。乾燥したサンプルを 149-250 μm の篩で篩過し, 評価用の HSGs とした。収率は 90%以上であり, すべてのロットで良好に造粒が行われた。

Table 10. Formulation of the granules.

Lot No.	HSG-1	HSG-2	HSG-3
Bromhexine hydrochloride (g)	80	-	80
Phenytoin (g)	-	80	-
Eudragit RSPO (149–210 μm) (g)	20	20	-
HPC-SL (149–210 μm) (g)	-	-	20
95% ethanol aqueous solution (g)	24	24	21
Total (g)	100	100	100

2-2-3 造粒顆粒の表面及び断面構造

HSGs の表面及び顆粒内部構造を SEM (TM3030, 株式会社日立製作所) にて観察した。測定するサンプルはイオンスパッタ (E1030, 株式会社日立製作所) を用いて、金蒸着を行った後に測定した。なお、顆粒断面は手術用メスを用いて顆粒を切断して調製した。

2-2-4 造粒顆粒の内部構造

HSGs の内部構造は X-ray CT を用いて非破壊的に観察を行った。野口³⁸⁾の報告にある方法と同様に, Spring-8 BL37XU においてマイクロ CT 装置を用いて X-ray CT 測定を行った。X-ray CT の減衰係数は 70 を白色, 0 を黒色とし, 0-70 を灰色の濃淡で表現した。

2-2-5 造粒顆粒及び薬物の粒度分布

粒度分布は各サンプルを純水に分散させ, レーザー回折式粒度分布測定装置 (マスターサイザー2000, スペクトリス株式会社, 東京) を用いて測定した。

2-2-6 造粒顆粒の球形度

顆粒群の画像をデジタルマイクロスコープ (DP10, オリンパス株式会社, 東京) で撮影し, その球形度を画像解析装置 (WinROOF, 三谷商事株式会社, 東京) を用いて解析した (n=30)。球形度は P_t/P_r で定義した。ここで, P_t は投影面積と同じ面積を持つ理論真円の周囲長を表し, P_r は実際の粒子の周囲長を表す。

第3節 結果

2-3-1 HSG-1 造粒中の HSG-1 顆粒の形態変化

経時的に造粒途中でサンプリングを行い、サンプリングした造粒顆粒の SEM 画像を Fig. 18 に、平均粒子径及び球形度を Table 11 に示す。Fig.18 から、球形粒子が形成されていることが分かる。造粒顆粒の平均粒子径は造粒開始 2 分時点では 239 μm であったが、造粒時間経過とともに増大し、造粒終了時点では 325 μm となり、造粒時間とともに粒子径が増大していることが確認された (Table 11)。また球形度も造粒開始 2 分時点では 0.78 であったが、造粒時間経過とともに増大し、造粒終了時点では 0.85 となり、造粒時間とともに球形度が増大していることが確認された。また HSG-1 顆粒の顆粒断面画像も Fig. 18 に示す。造粒開始 2 分時点では暗い灰色の部分と明るい灰色の部分 HSGs 断面に存在していた。その位置関係から顆粒内部の暗い灰色の部分は高分子が存在している部分を表しており、また外周部の明るい灰色の部分は主に薬物が存在している部分を表していると考えられた。造粒開始 4 分時点では外周部の明るい灰色部分が増大しており、暗い灰色部分には一部中空が発生していた。造粒開始 6 分時点では暗い灰色部分に存在していた中空がさらに暗い灰色部分に広がり、造粒開始 7 分時点で中空は完全に暗い灰色部分全体に広がっていた。一方で造粒開始 7 分時点では未造粒の原末が残っており、造粒 8 分時点ですべての薬物粒子が HSGs に付着し、造粒開始 7 分時点よりもわずかな粒子径の増大が観察された。

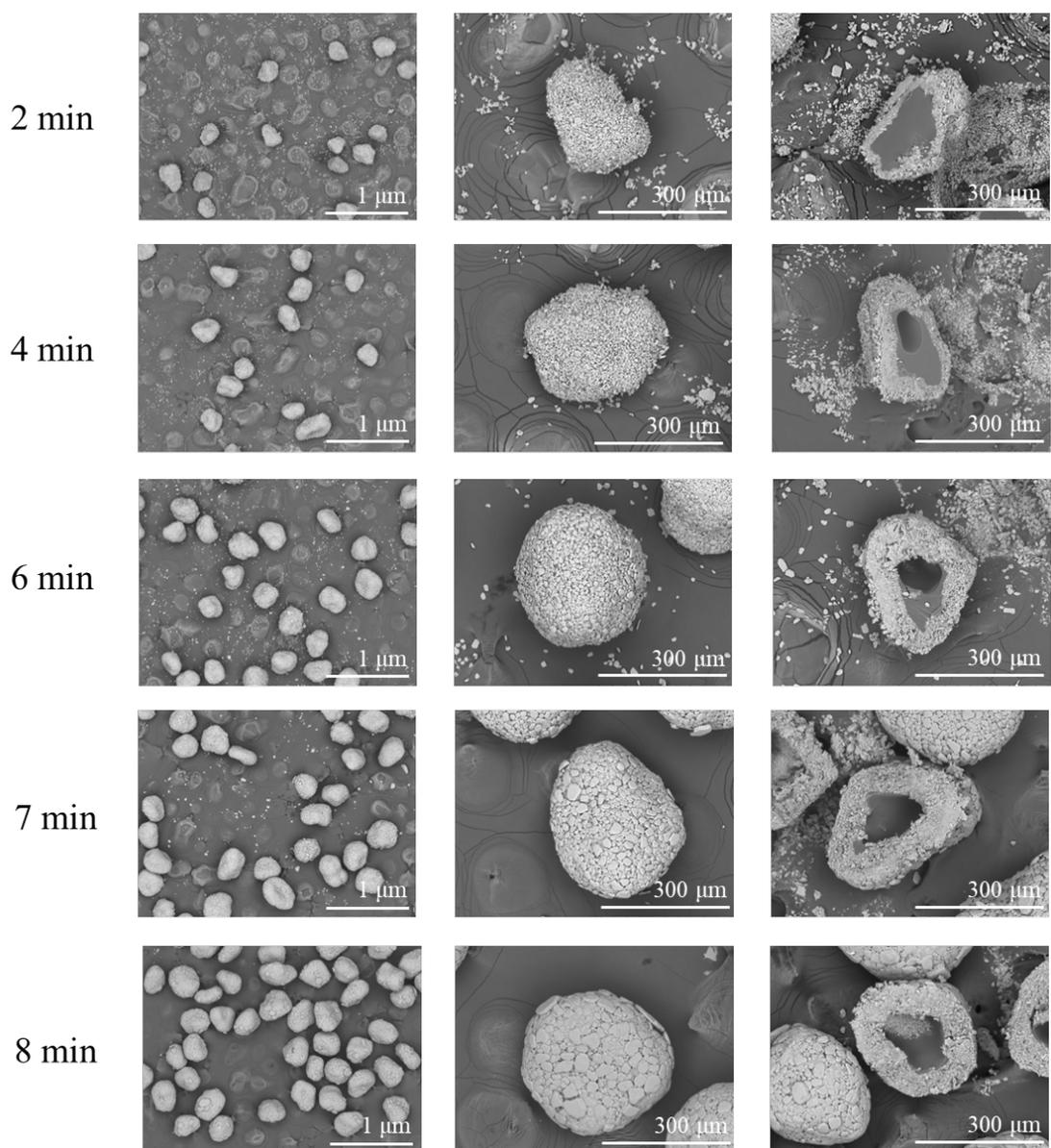


Fig. 18. SEM images of the HSG-1 granules and cross-section of the HSG-1 granules collected at the indicated granulation times.

Table 11. Changes in particle properties of HSG-1 during granulation.

	2 min	4 min	6 min	7 min	8 min
D_{50} (μm)*	239	272	309	319	325
Sphericity**	0.78±0.03	0.81±0.02	0.83±0.03	0.84±0.02	0.85±0.02

Results are the averages (* : n=3) and the means ± SD (** : n=30).

2-3-2 HSG-1 造粒中の HSG-1 顆粒の内部構造変化観察

HSG-1 造粒においてサンプリングした顆粒の内部構造観察結果を Fig. 19 に示す。野口³⁸⁾によって報告されているように、X-ray CT 測定において、ブロムヘキシシン塩酸塩はその構造式中にブロマイドを有しているため、そのほかの重元素を有しない炭化水素化合物からなる高分子と明確に見分けることができる。SEM を用いた断面観察結果と同様に HSG-1 顆粒には高分子が主に存在している暗い灰色部分と薬物であるブロムヘキシシンが主に存在している明るい灰色部分が存在していた。造粒開始 2 分時点では、薬物粒子が高分子粒子に付着している様子が観察された。造粒開始 4 分時点では、灰色部分の厚みが大きくなり、暗い灰色部分の一部に窪みが発生した。なお造粒 4 分時点では SEM 観察で見られたような中空構造は観察されなかったが、これは個々の顆粒の造粒進行度のばらつきであると考えられた。造粒開始 6 分時点で明るい灰色部分の厚みがさらに広がり、暗い灰色部分には中空が発生していることが、6 分でサンプリングした全ての粒子で観察された (Fig. 20)。中空に接している明るい灰色部分は空隙が多く、小さな間隙が存在し、大きく凹んでいた。造粒 8 分時点では、中空が暗い灰色部分全体に広がり、中空が完全に形成されていた (Fig. 19)。

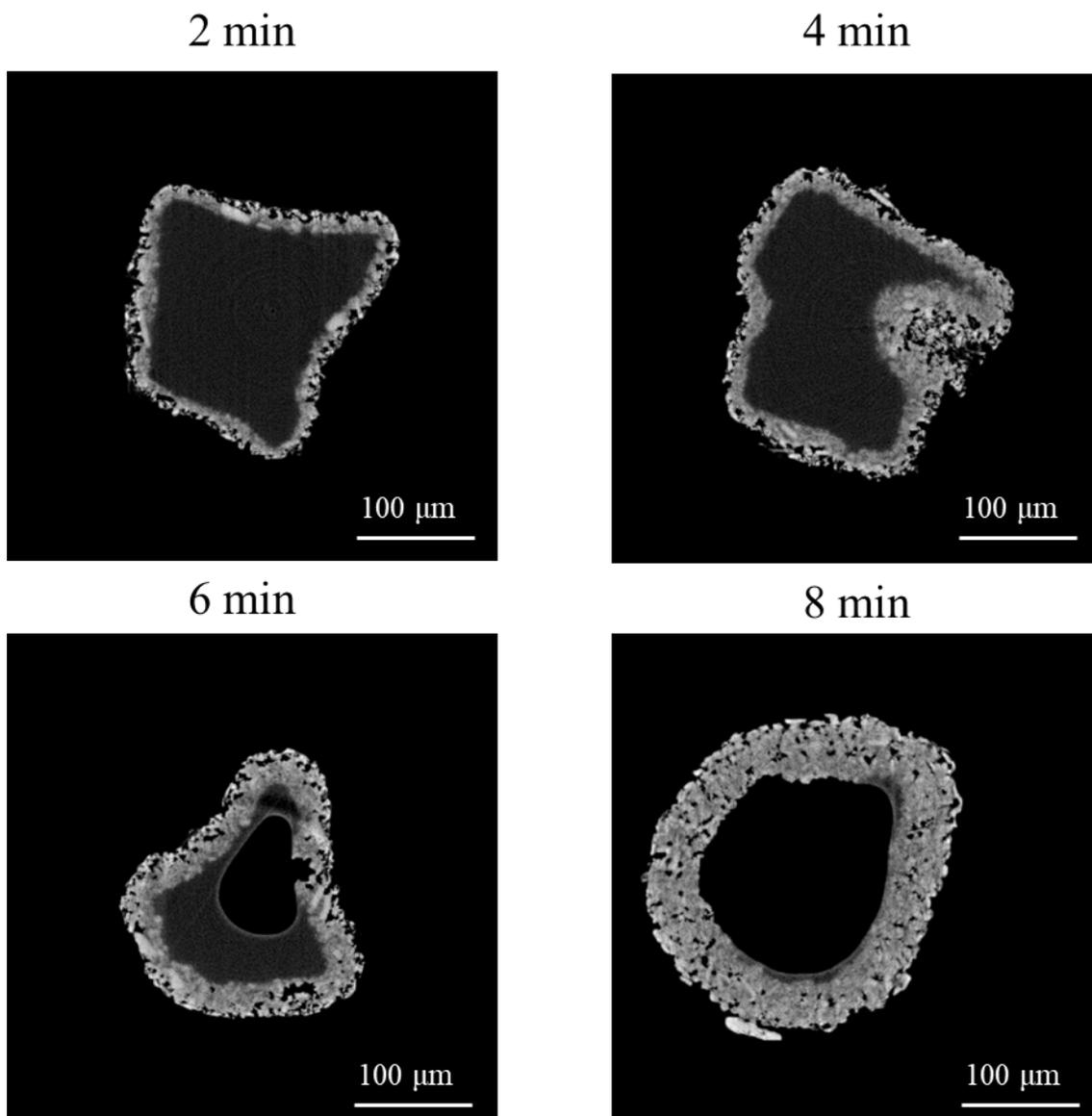


Fig. 19. X-ray CT images of the HSG-1 granules collected at the indicated granulation times.

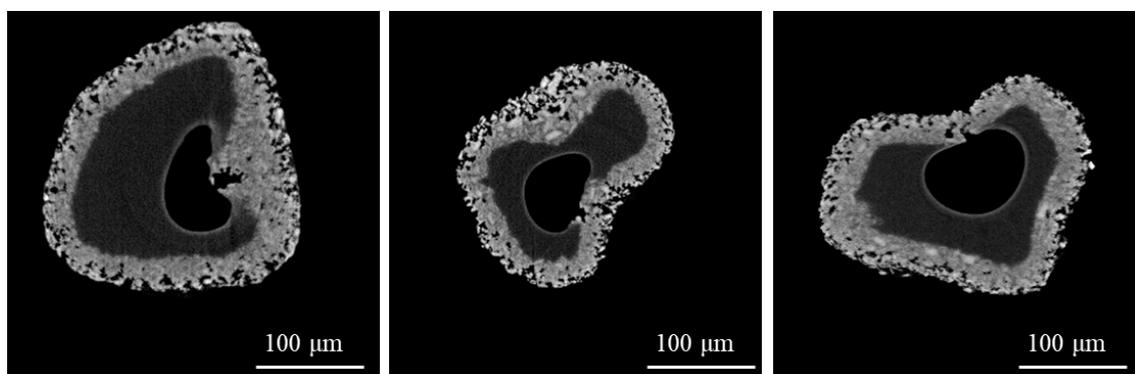


Fig. 20. X-ray CT images of the HSG-1 granules collected at 6 min.

2-3-3 HSG-2 造粒中の造粒顆粒の内部構造変化観察

HSG-2 造粒における造粒顆粒の表面や内部構造の変化を SEM 及び X-ray CT で解析した (Fig. 21)。HSG-1 造粒と同様に、造粒の進行に伴い、球形度と表面滑らかさは造粒の進行に伴い増大した。HSG-1 の解析とは異なり、HSG-2 にはブロムヘキシンの代わりにフェニトインを用いているため、X-ray CT 解析においては高分子と薬物の存在している位置を明確に分けることは難しかったが、造粒の進行に伴う中空構造の形成は観察することができた。造粒開始 4 分時点では HSG-1 よりも HSG-2 の方がより凹みが大きくなった。また、造粒開始 6 分時点で中空が発生した。造粒開始 6 分時点で、中空部分付近には高分子が主に存在していることを表す暗い灰色部分がなく、また中空部分に接するシェル内壁部分に微細な凹凸が観察されたことから、造粒 6 分時点で高分子ゲルはすべて薬物層に移動し、HSG-2 では中空は完全に拡大していることが分かった。HSG-1 造粒とは異なり、HSG-2 造粒では中空が広がる途中の顆粒を取得することができなかったことから、HSG-2 造粒では中空の発生から拡大過程が HSG-1 造粒よりも早く進行したと考えられた。

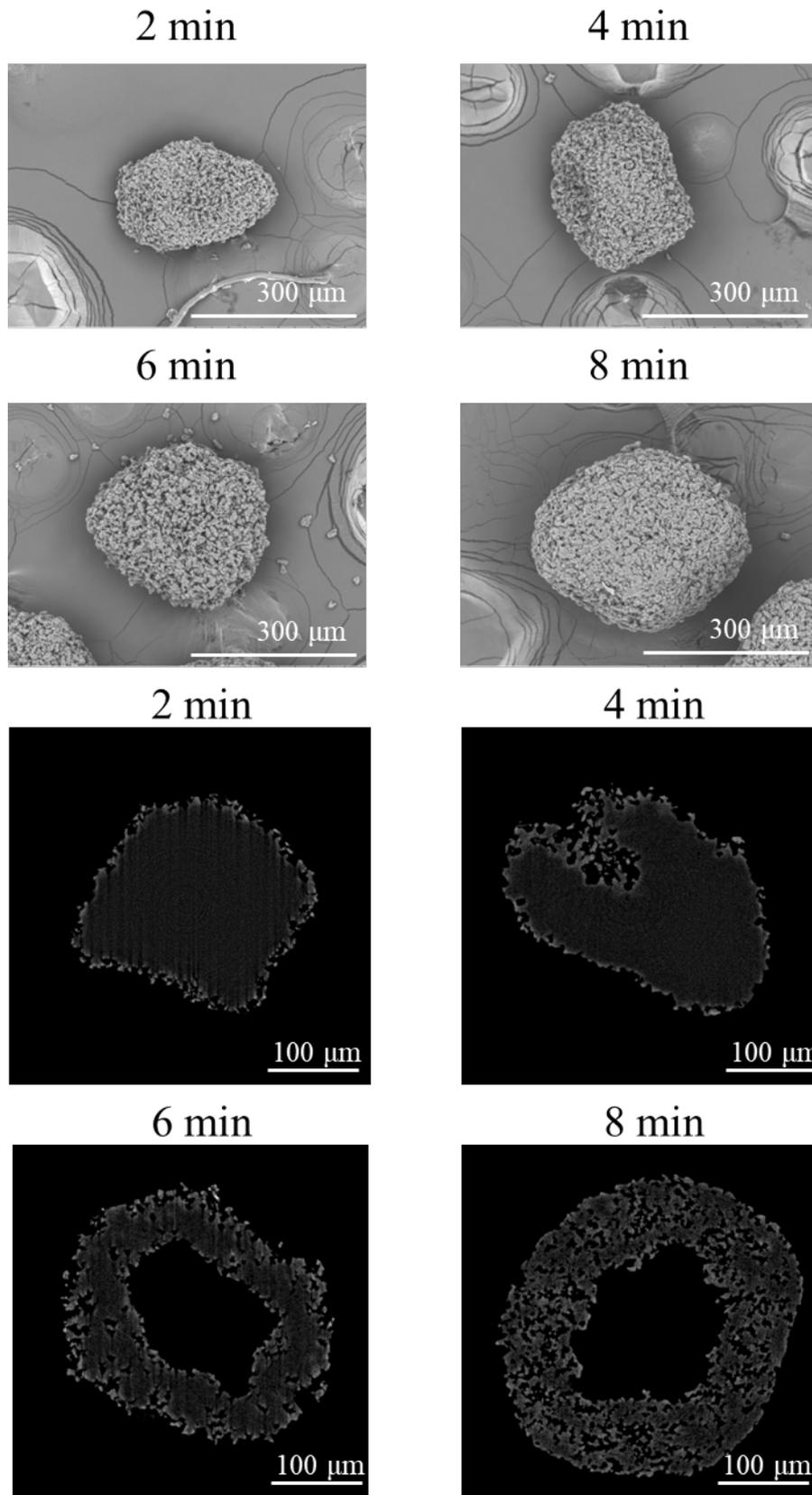


Fig. 21. SEM and X-ray CT images of the HSG-2 granules collected at the indicated granulation times.

2-3-4 HSG-3 造粒中の造粒顆粒の内部構造変化観察

HSG-3 は HSG-1 と含有する高分子が異なり、高分子として HPC-SL を用いている。HSG-3 の造粒においても、HSG-1 および HSG-2 の場合と同様に、造粒の進行に伴い球形度及び粒子径が増大していた (Fig. 22)。また、造粒の進行に伴い、中空が形成されている様子も X-ray CT による解析で観察された (Fig. 22)。しかし、HSG-3 造粒においても HSG-2 造粒と同様に中空が発生し拡大する過程の顆粒を観察することはできなかった。また、造粒時点 4 分時点の顆粒の変形度合は HSG-3 が最も大きかった。

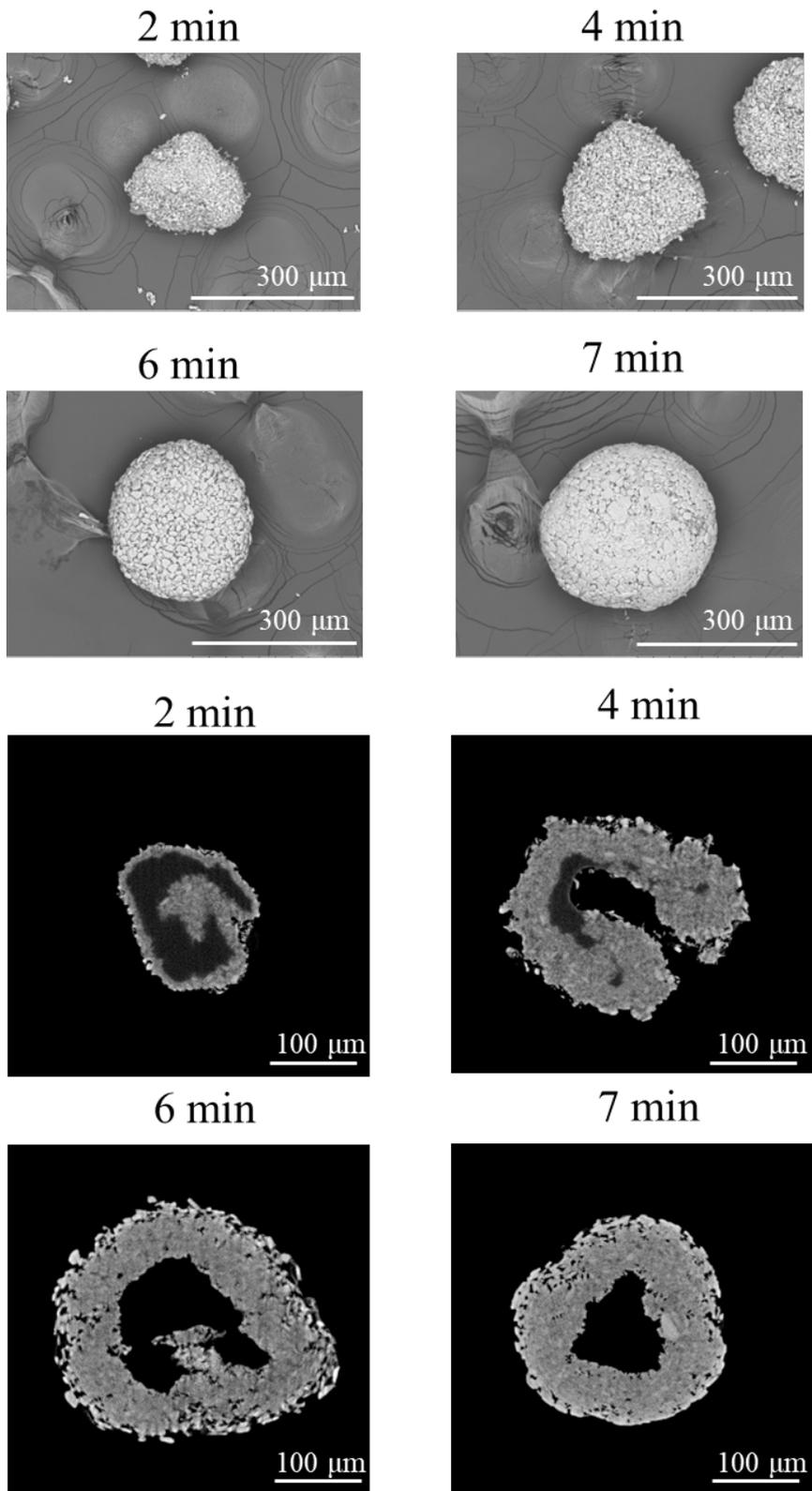


Fig. 22. SEM and X-ray CT images of the HSG-3 granules collected at the indicated granulation times.

第4節 考察

第1章においては攪拌造粒機の中でもバーチカルグラニューレータを使用して、HSGsを調製した。第2章においては、同じ攪拌造粒機であるが粗大粒子を解砕する解砕羽がない装置であるメカノミルを使用してHSGsの調製を行った。Fig. 18に示すSEM画像からも分かるように、解砕羽がないメカノミルを使用しても第1章と同様の非常に球形度が高く表面が滑らかな顆粒が得られた。この結果は、第1章でも述べたように本造粒においては解砕羽による解砕が造粒に寄与しておらず、核となる高分子に薬物が付着していくレイヤリングのみが本造粒機構に寄与していることを示唆している。

本造粒は噴霧溶媒によって高分子が浸潤し、高分子粒子が周囲の薬物粒子を付着させるレイヤリングが起こることによって造粒が始まった。造粒開始から少し時間が経過すると薬物層が形成された (Fig. 18, 2 min)。核高分子が十分に浸潤した際に、ゲル化した高分子は薬物層に浸透し、高分子ゲルが存在していた部分に中空が発生する。この際に、薬物層に亀裂が発生し、そこから空気が流れ込み、中空を形成することが X-ray CT 画像により明らかになった (Fig. 19 and 20)。薬物層の亀裂は中空の発生部分に接しており、亀裂が発生した部分の薬物層は凹んでいた (Fig. 20)。亀裂の発生に伴う中空発生現象が起こった要因の一つは顆粒が転動することによって発生する遠心力であり、もう一つは高分子ゲルと薬物層の間に発生する毛細管力であると推察された。Fig.23 に本中空発生現象を表した模式図を示す。Fig.23 (a) では、中空が発生する直前の、高分子ゲルを薬物層に移動させる力である毛細管力と遠心力、及び高分子ゲルの移動に伴って造粒顆粒内部が陰圧になることに発生する力を図示している。Fig.23 (b) では、中空発生時、造粒顆粒内部が陰圧になっていることによって薬物層に亀裂が生じて空気が流入する様子、及び中空発生時に生じている力を図示している。一般的に高分子溶液が粉体に接した際には、粉体と高分子にはほとんど毛細管力が発生せず、粉体が高分子溶液に沈み込んでいく。この現象を利用して immersion-nucleation granulation という造粒法が開発されている³⁸⁻⁴⁰⁾。一方で、本検討の HSGs 造粒において中空発生時に高分子ゲルが薬物層に浸透していく際には、薬物層は空隙が多い構造を有しており、毛細管力が発生するため薬物層への高分子溶液の引き込みが発生し、中空が形成されたと考えた。また、中空構造が完全に形成された後でも、造粒顆粒から高分子が染み出し、周囲の薬物を付着させることから、遠心力が顆粒に働いていると推察される。これら二つの力が同時に働くことにより、薬物層に高分子ゲルを引き込む力が強く働くとともに、顆粒には高分子ゲルが存在した場所を中心に陰圧が強く働き、高分子層に亀裂が

発生するとともに、亀裂周囲の壁が凹んだと考えられた。造粒がさらに進むと中空部分が拡大するとともに、亀裂は塞がった (Fig. 19, 8 min)。そして造粒顆粒と壁との接触による圧密化作用により粒子の球形化が進行し、均一な中空構造と外壁を持つ中空球形顆粒が形成されたと考えられた。

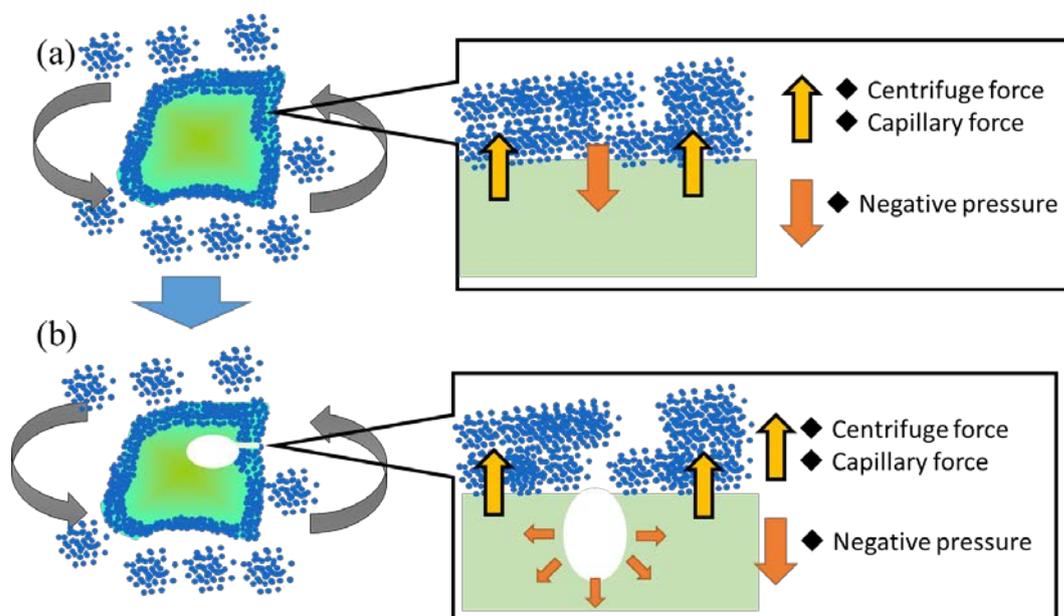


Fig. 23. Estimated hollow forming process. (a) Just before hollow forming process, polymer gel permeates to the drug layer by centrifuge force and capillary force and negative pressure caused by the permeation of polymer gel. (b) Air pathway was occurred and the hollow began to be formed with air flow.

HSG-2 と HSG-3 では中空の形成途中の本サンプリング間隔では観測できなかったことから、HSG-2 と HSG-3 における薬物層への高分子ゲルの浸透速度が HSG-1 よりも速いと考えられた。このことは造粒開始 4 分時点での顆粒の変形度合からも推測できる。浸透速度が速いと中空部分に発生する陰圧圧力が大きくなり、変形が大きくなると考えられ、実際に中空発生直前の粒子径変形度合は $HSG-3 > HSG-2 > HSG-1$ であった。この浸透速度の違いは処方 (高分子, 薬物, 溶媒) に起因していると考えられた。前述したように、高分子の薬物層への浸透に起因しているのは遠心力と毛細管力であると考えられるが、本検討において遠心力は機器に依存しているため HSG-1, HSG-2, HSG-3 で遠心力は一定であると考えられる。このため、浸透速度の違いには毛細管力が主に寄与していると考えられた。毛細管力は薬物粒子の粒子径や形状によって、また薬物、高分子、溶媒の親和性によって変化する⁴¹⁾。ブロムヘキシシン塩酸塩とフェニトインの

エタノールに対する溶解度はそれぞれ 5 mg/mL と 16 mg/mL であり、フェニトインの方がブロムヘキシン塩酸塩よりも溶媒であるエタノールを含んだ高分子ゲルとの親和性が高いと考えられた。したがって、フェニトインを使用した HSG-2 の中空形成速度が、ブロムヘキシン塩酸塩を使用した HSG-1 の中空形成速度よりも大きかったのは理にかなっている。使用している高分子の粘度は薬物層への高分子ゲルの浸透速度に影響を与え、中空形成速度に影響を与える。HSG-1, HSG-2 で使用した高分子よりも粘度が低い高分子を使用した HSG-3 では造粒開始 4 分時点で大きく造粒顆粒の形状が変化していた。これは高分子ゲルの粘度が低く、急激に薬物層に高分子ゲルが移動した結果、大きな陰圧が発生したためと考えられた。

HSG-2 の薬物層は HSG-1 の薬物層よりも空隙が多く、HSG-2 の薬物層の密度は HSG-1 よりも小さいことが認められた (Fig. 19 and 21)。フェニトインの粒子径はブロムヘキシン塩酸塩よりも小さかったが (Table 12), フェニトイン粒子の形状は円柱状であり、ブロムヘキシン塩酸塩粒子の形状は円盤状であるため、薬物層の積層時にブロムヘキシン塩酸塩の方が充填構造が密にとることができたと考えられた。つまり、HSG-1 と HSG-2 の薬物層の密度の違いは、粒子径よりも粒子形状によるものであると考えられた。

以上の結果を踏まえ、本造粒の造粒機構を Fig. 24 に示す。本造粒は高分子粒子への薬物積層によって開始され、高分子ゲルが急激に薬物層に浸透することにより発生した陰圧によって薬物シェル層に亀裂が発生し、中空構造が形成され、造粒が進行するとともに凹みが無くなり、顆粒の球形化が起こると考えられた。

Table 12. Particle size distribution of bromhexine and phenytoin.

	D_{10} (μm)	D_{50} (μm)	D_{90} (μm)
Bromhexine	1.00	13.8	40.0
Phenytoin	5.49	25.0	56.8

Results are the averages (n=3).

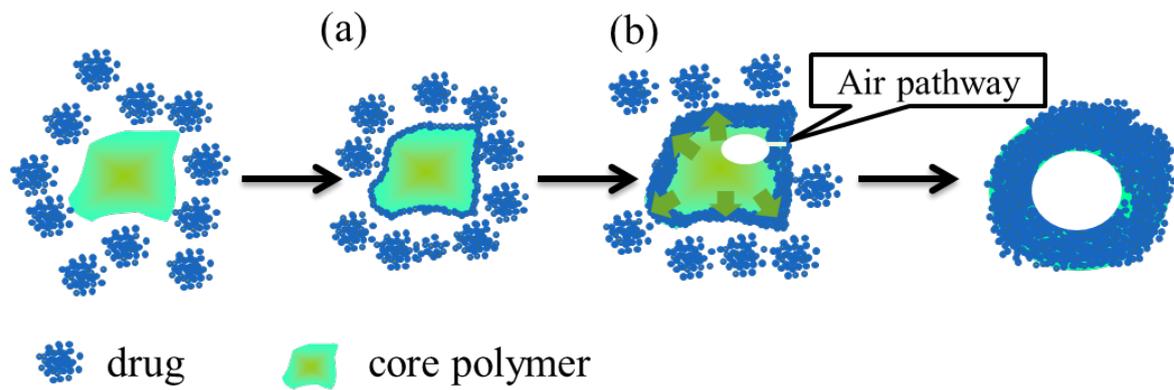


Fig. 24. Estimated granulation mechanism for the formation of the HSGs. (a) Wetting of the core polymer with the spraying solvent and adherence of the drug powder to the polymer surface, (b) permeation of the gelled polymer to the drug layer and outbreak of air pathway with air inflow, and (c) consolidation of the drug layer.

第5節 小括

これまで、新規の放出制御顆粒製造技術を見出すことができたが、その放出制御顆粒の構造は通常の攪拌造粒では確認されない中空構造を有していた。顆粒が潰れずに中空を形成するためには中空部分に気体が自然発生するか、もしくは空気が流入してこなければならないと考える。しかし、通常の造粒条件下で中空部分に気体が自然発生しているとは考えにくく、また HSGs は重質な薬物層のシェルを有しているため気体の流入が発生しているとも考えにくく、どのように中空が発生しているかは依然として不明であった。本章では HSGs を高速攪拌造粒機で製造し、製造途中の造粒顆粒を経時的にサンプリング、SEM 及び X-ray CT で観察することで中空発生時の造粒顆粒の状態を解析し、中空発生機構及び造粒機構を解明することを試みた。その結果、中空発生時には薬物層部分に亀裂が発生し、その部分から空気が流入していることが分かった。また亀裂が発生した薬物層シェル部分は凹んでおり、亀裂が発生したのは、顆粒に働く遠心力や高分子ゲルと薬物粉体層の毛細管力によって高分子ゲルが薬物層に浸透した結果、顆粒内部が陰圧となったためであると考えられた。また、凹みは造粒が進行するとともに無くなり、最終的にはその他のシェル部分と判別出来なくなった。これは造粒の進行とともに造粒機壁面と顆粒との接触による薬物層の圧密化が起こったためであると考えられた。

以上から、本造粒は高分子粒子への薬物積層によって開始され、高分子ゲルが急激に薬物層に浸透することにより発生した陰圧によって薬物シェル層に亀裂が発生し、中空構造が形成され、造粒が進行するとともに凹みが無くなり、顆粒の球形化が起こると考えられた。また、中空形成速度及びシェル密度は薬物や高分子の物性によって異なることが明らかになった。

第3章 水溶性高分子を用いた難水溶性化合物の徐放性顆粒の開発

第1節 緒言

近年の新薬開発においては低分子化合物の新薬創出率の低下に伴い、難溶性薬物や血中濃度半減期が短い化合物の開発割合が増えてきている^{42,43)}。これらの物理学的、生物学的特性を持った化合物は可溶化や徐放化といった製剤技術を適応し、臨床開発が行われている。難溶性化合物を徐放化させた製剤は *in vitro* の溶出試験上では徐放化された溶出プロファイルを示すが、*in vivo* では薬物の吸収が一定時間で終わり、生物学的利用率の低下を示すことがある⁴⁴⁾。この現象が起こるのは *in vitro* の溶出試験上では水分が 900 mL と多量にあるのに対し、生体内では水分が少なく、消化管下部では特に水分が少ないためである⁴⁵⁾。消化管下部の水分が少ない環境で製剤からの溶出を維持させる方法としては、製剤に使用する高分子に高粘度水溶性高分子を用いるのが一般的である⁴⁶⁾。水溶性高分子を用いた徐放性製剤として代表的なものには、マトリックス錠やマトリックス顆粒がある⁴⁷⁻⁴⁹⁾。マトリックス顆粒技術としては押し出しマルメ造粒技術が挙げられる。この方法を用いれば比較的薬物高含有量の球形マトリックス顆粒が得られる¹⁸⁻²⁰⁾。一方で、製造できる粒子の粒子径は 800 μm 以上の重質な粒子となり、錠剤化の際に製剤中の薬物含量均一性に問題を起こすことが多い²²⁾。以上のように、打錠に適した十分に小さいサイズで、かつ薬物放出制御顆粒として適した狭い粒度分布を持つマトリックス顆粒が求められていた。

本章ではこの打錠に適したマトリックス顆粒を HSGs 造粒技術により調製することを試みた。第1章で明らかにしたように、HSGs 造粒では高分子の粒度分布を調節することにより簡便に粒子径が小さく、粒度分布が狭い粒子を調製することができ、打錠に適した粒子径及び粒度分布を持った球形造粒顆粒を調製することができる。さらに、HSGs は通常の打錠圧にも耐え得る強度を有しており、また内部に中空が存在するため密度が一般的な造粒顆粒よりも小さく他の錠剤化用の添加剤とほぼ同等であるため、打錠用顆粒として適した物理的特性を有している。更には、薬物含有率も最高で 95% とすることができるため、錠剤の小型化も期待できる。以上から HSGs は打錠用マトリックス顆粒として適切な物性を有していると考えられた。一方で、これまでに実際に難水溶性化合物の徐放化を、高粘度水溶性高分子を用いた HSGs 造粒技術で試みたことはなく、実際に調製でき、期待の機能を発揮する HSGs が得られるかは明らかではなかった。

そこで本章においては、水溶性高分子 HPC-SL, HPC-M, HPC-H を使用し、HSGs を

調製することを試みた。3種類の高分子の粘度は HPC-H, HPC-M, HPC-SL の順で粘度が大きく, HPC-H と HPC-M は膨潤溶解型の徐放性水溶性高分子として広く用いられており⁵⁰⁾, HSGs 技術と組み合わせることで打錠用放出制御マトリックス顆粒が得られることを考察した。

難溶性化合物としてフェニトインを用い, 高粘度水溶性高分子と HSGs 造粒技術を用いて徐放性製剤を調製し, その特性を評価した。フェニトインは溶解度が酸性域から中性域で 30 µg/mL であり, 生体内の pH 変動範囲内で難水溶性を示すためモデル薬物として使用した。HSGs は 3 種類の粘度が異なった水溶性高分子を用いて 3 種類調製し, 得られた顆粒及び製錠後の錠剤の溶出試験を行うことで, 打錠工程が製剤に与える影響を評価した。本章では打錠圧力が顆粒からの薬物溶出に与える影響を評価するため, 錠剤の崩壊が溶出速度に影響を与えず溶出試験中で速やかに錠剤が崩壊するように, 錠剤中の顆粒割合を 5%wt とした。また, HSGs をラットに経口投与し, 血中濃度を測定することにより, 生体内での製剤からの徐放化効果を評価した。

第2節 実験材料および実験方法

3-2-1 実験材料

水溶性高分子としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPC-SL, HPC-M, HPC-H, 日本曹達株式会社) を 149-210 μm の篩で篩過して用いた。上記高分子の粘度は日本曹達株式会社の製品情報から入手し, Table 13 に示す。モデル薬物としてフェニトイン (大日本住友製薬株式会社) を, 錠剤化用の賦形剤として D-mannitol (Parateck[®] M200, メルクミリポア), 崩壊剤としてクロスポビドン (Kolidon[®] CL-SF, BASF, 東京) 滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウム (PRUV[®], JRS ファーマ株式会社, 東京) を使用した。

Table 13. Molecular weight and viscosity of the polymers.

	HPC-SL	HPC-M	HPC-H
Average molecular weight [Da]	100,000	620,000	910,000
Viscosity [mPa/s]*	3.0-5.9	150-400	1000-4000

*2% wt. aqueous solution at 25°C (as obtained from the product information from the Nippon Soda Company's web site)

3-2-2 造粒顆粒の調製

造粒顆粒の処方 Table 14 に示し, 造粒条件を Table 15 に示す。Table 14 に記載した薬物及び高分子粉体を転動流動層造粒機 (Granurex[®] GX-20, フロイント産業株式会社, 東京) に仕込み, 溶媒を噴霧しながら造粒を行った。造粒後続けて転動流動層造粒機で乾燥を行い, HSGs を得た。

Table 14. Formulation of granules.

	HSG-SL	HSG-M	HSG-H
Phenytoin [g]	280	280	210
HPC-SL (149-210 μm) [g]	120	-	-
HPC-M (149-210 μm) [g]	-	120	-
HPC-H (149-210 μm) [g]	-	-	90
70% ethanol aq [g]	(240)	(375)	(600)
total [g]	400	400	400

Table 15. Granulation and drying conditions.

Process parameter	HSG-SL	HSG-M	HSG-H
<u>Granulation process</u>			
Rotor speed [rpm]		300-500*	
Solvent addition rate [g/min]		15	
Spray air pressure [MPa]		0.3	
Slit air flow rate [L/min]		200	
Inlet air temperature [°C]		50	
Granulation time (min)	16	25	40
<u>Drying process</u>			
Rotor speed [rpm]		300	
Inlet air temperature [°C]		80	

* Rotor speed was adjusted according to the powder fluid state.

3-2-3 フェニトイン溶液の調製

21 mg のフェニトインを 1 mL のジメチルスルホキシドに溶解させ、0.5 mL tween 80 と 8.5 mL 純水の混合溶液を滴下し、フェニトイン溶液を得た。このフェニトイン溶液 1 mL をラットに投与した (7 mg/kg)。

3-2-4 錠剤調製方法

100 mg の HSGs, 1820 mg の Parateck[®] M200, 60 mg の Kolidon[®] CL-SF, 20 mg の PRUV[®] をポリ袋で 5 分間手混合した。混合末を単発打錠機 TAB ALL N-30EX (岡田精工株式会社) を用いて 10 kN で打錠した。なお、錠剤は錠剤重量が 200 mg, 直径が 8mm φ の平錠である。

3-2-5 造粒顆粒の表面及び断面構造

HSGs の表面及び顆粒内部構造を SEM (TM3030, 株式会社日立製作所) にて観察した。測定するサンプルはイオンスパッタ (E1030, 株式会社日立製作所) を用いて、金蒸着を行った後に測定した。なお、顆粒断面は手術用メスを用いて顆粒を切断し、調製した。

3-2-6 造粒顆粒の内部構造

HSGs の内部構造は X-ray CT を用いて非破壊的に観察を行った。野口³⁸⁾の報告にある方法と同様に, Spring-8 BL37XU においてマイクロ CT 装置を用いて X-ray CT 測定を行った。X-ray CT の減衰係数は 70 を白色, 0 を黒色とし, 0-70 を灰色の濃淡で表現した。

3-2-7 造粒顆粒の粒度分布

フェニトイン粉体の粒度分布は各サンプルを純水に分散させ, レーザー回折式粒度分布測定装置 (マスターサイザー2000, スペクトリス株式会社) を用いて測定した。HSGs の粒度分布は第 17 改正日本薬局方記載の一般試験法篩式粒度分布測定法により測定した。篩は目開きが 1000 μm , 710 μm , 500 μm , 420 μm , 350 μm , 250 μm , 150 μm 及び 105 μm を用いた。相対粒度分布幅 R_w は下記の計算式で計算した。

$$R_w = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$$

3-2-8 造粒顆粒の球形度

顆粒群の画像をデジタルマイクロスコープ (DP10, オリンパス株式会社) で撮影し, その球形度を画像解析装置 (WinROOF, 三谷商事株式会社) を用いて解析した ($n=30$)。球形度は P_t / P_r で定義した。ここで, P_t は投影面積と同じ面積を持つ理論真円の周囲長を表し, P_r は実際の粒子の周囲長を表している。

3-2-9 造粒顆粒の流動性

HSGs の流動性は粉体の安息角で評価した。安息角は粉体特性評価装置 (パウダータスタ PT-E, ホソカワミクロン株式会社) を用いて測定した。

3-2-10 造粒顆粒の粒子強度

HSGs の粒子強度は粒子硬度測定装置 (GRANO, 岡田精工株式会社) を用いて測定した ($n=20$)。粒子強度は以下の式を用いて測定した。

$$\text{粒子強度 [MPa]} = 2.8P / (\pi \times d^2) \times 1000$$

ここで P は粒子の破壊試験力 [mN], d は計測した顆粒の直径 [μm]を表す。

3-2-11 錠剤強度及び厚み

錠剤強度はロードセル式錠剤強度計 (ポータブルチェッカーPC-30, 岡田精工株式会社) を用いて測定した (n=6)。錠剤厚みは標準ノギス(ABS デジマチックキャリパ D-20, 株式会社ミットヨ, 神奈川) を使用して測定した (n=6)。

3-2-12 造粒顆粒及び錠剤の *in vitro* 溶出試験

溶出試験は溶出試験器 (富山産業株式会社) を用いて行った。溶出試験法は第 17 改正日本薬局方記載の溶出試験法パドル法に従って行った (n=3, パドル回転数 50 rpm)。フェニトインとして 7 mg 相当量の HSGs または HSGs を含有する錠剤を溶出試験に使用した。溶出試験液はフェニトインの水への溶解度が pH1.2–6.8 において約 30 µg/mL であるため, 溶出試験液として溶出試験液第二液のみを用いて溶出試験を行った。溶出試験液は液量 900 mL, 試験液温度 37 °C ととした。試験開始後, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 360 及び 480 分で 1 mL 溶出試験液をサンプリングし, フィルター (HLC-DISK 25, 関東化学株式会社, 東京) を通したのちに, 高速液体クロマトグラフィー (C-2010C HT, 株式会社島津製作所) を用いて逆相液体クロマトグラフィー法を行った。なお, サンプリング後には, 1 mL の日本薬局方溶出試験液第二液の補充を行った。液体クロマトグラフィー用のカラム (Cadenza CD-C18, 3 µm, 内径 4.6 mm, 長さ 150 mm, インタクト, 京都) を使用し, 紫外吸光光度 (測定波長 213 nm) のクロマトグラムより得られたフェニトイン由来ピークの面積値からフェニトイン含量を算出した。分析時の移動相はメタノール/水混液 (容量比 3/2) を使用した。

3-2-13 造粒顆粒及び溶液を投与したラットの血中濃度測定測定

In vivo 経口吸収性試験には、8-9 週齢、体重 280-310 g の雄性 Sprague-Dawley 系ラット（日本 SLC 株式会社，静岡）を一晩絶食させて使用した。なお，動物を用いた検討は静岡県立大学実験規定に従い，動物実験委員会で倫理的な基準に沿って審査・受理されたプロトコールに遵守して実施した。HSGs 及びフェニトイン溶液を 7 mg/kg (PHT 相当量) でラットに単回経口投与し(n=5)，投与後 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720, 1440 分にエーテル麻酔下で尾静脈採血により血液を抗凝固剤であるヘパリンを含んだエッペンドルフチューブにサンプリングした。採血した血液は 4226×g, 4°C で 10 分間遠心分離を行い，上清の血漿に 6 倍量の methanol を加え，ボルテックスで 2 分間混合後，10,000×g, 4°C で 10 分間遠心分離を行った。上清を孔径 200 nm のフィルター (PTFE, ADVANTEC®, 東洋濾紙株式会社，東京) で濾過し，測定試料とした。ラットの血漿中のフェニトイン濃度は高速液体クロマトグラフィー質量分析法 (Analyst®ソフトウェア Version1.4.1 API 3000TM LC-MS/MS System) (Waters, Milford, 米国) により Table 16 に示す条件にて測定した。また，薬物動態解析ソフトウェア (Win Nonlin®, サターラ合同株式会社，東京) を用いて，薬物動態パラメータである最高血中濃度 C_{max} , 最高血中濃度時間 T_{max} , 平均滞留時間 (mean residence time: *MRT*), 薬物濃度-時間曲線下面積 (area under drug concentration-time curve: *AUC*) を算出した。なお，*AUC* は線形台形法により 0 分から 1440 分までの面積を，外挿により 1440 分から無限時間までの面積を求め，総面積である $AUC_{0-\infty}$ を算出した。

Table 16. Measurement conditions of LC-MS/MS.

Column type	Cademza CD-C18
Column temperature	40°C
Mobile phase	Methanol/water, 0.2formic acid = 7:3
Flow rate	0.3 mL/min
Sample injection volume	5 µL
Detection	Electro spray ionizing method (m/z 253.14→m/z 182.10)

3-2-14 統計解析

全てのデータは標準偏差 (standard deviation : SD) を付記した。統計解析は two-way ANOVA 解析の後に，Student-Newman-Keuls 解析を行った。算出された *P* 値が 0.05 以下の場合に，統計的に有意であると考えた。

第3節 結果

3-3-1 転動流動層造粒機で調製された HSGs の物理学的特性

調製された顆粒は滑らかな表面を有しており (Fig. 25 (a, c and e)), またその断面画像から中空構造を有していることが分かった (Fig. 25 (b, d and f))。また X-ray CT での解析も調製された顆粒が中空構造を有していることを支持していた (Fig. 26)。X-ray CT の画像から HSGs のシェル厚みは HSG-SL > HSG-M > HSG-H と観察された。調製した3種類の HSGs のアスペクト比は 0.80–0.84 であり, いずれも球形度の高い形状を有していた (Table 17)。粒子径はいずれの HSGs においても 300 μm 程度であり相対粒度分布幅は 0.52 以上であり (Table 17), 打錠に適した粒子径と放出制御に適した狭い粒度分布幅をもっていることが確認された。粒子強度は 1.80 N/mm^2 以上であり (Table 17), 処方間で有意な差はなかった。以上のデータから, 調製した顆粒は第1章, 第2章で製造したものと同様に打錠に適した特徴を持つ HSGs が得られたと考えられた。

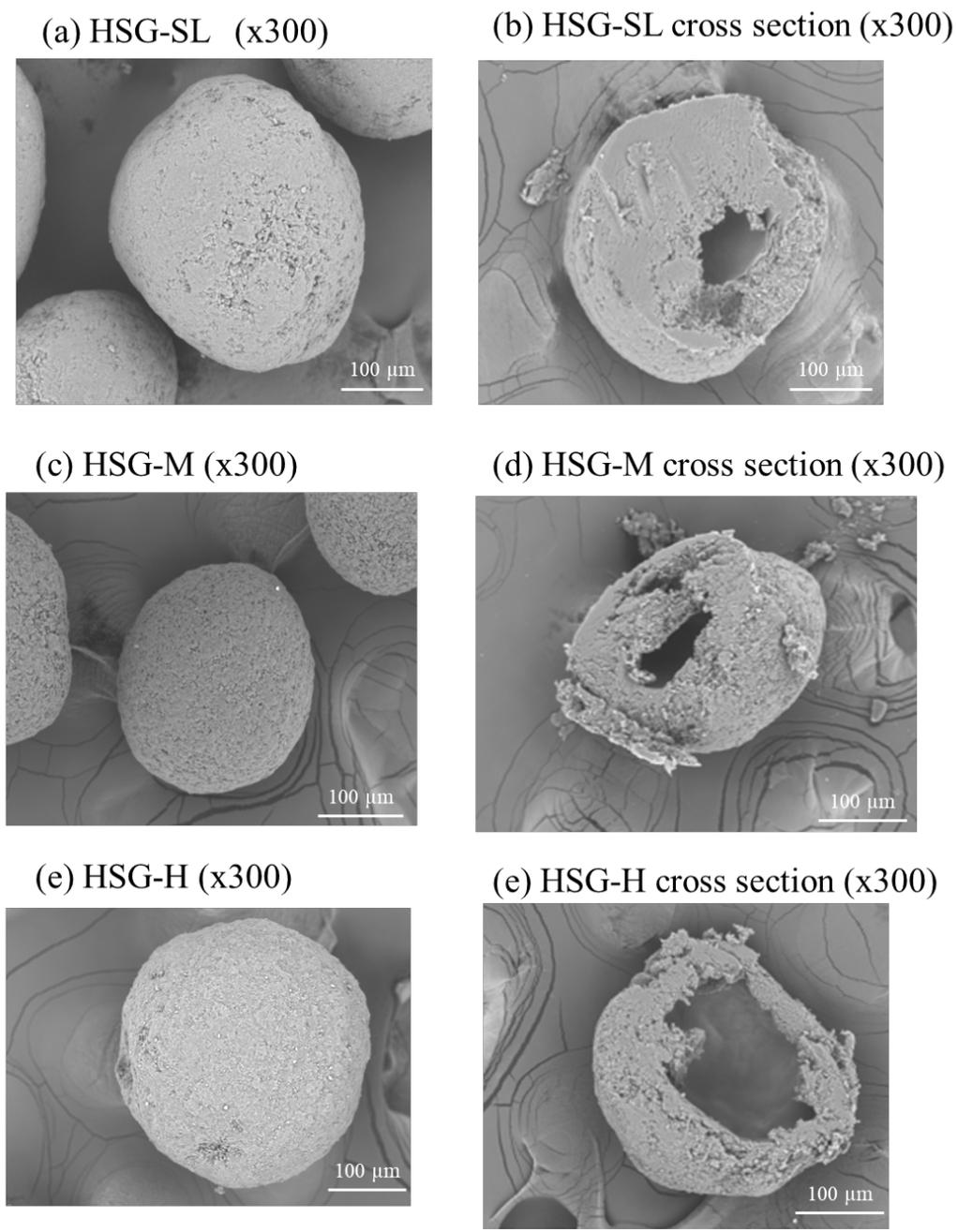


Fig. 25. SEM images of the HSGs and their cross-sections.

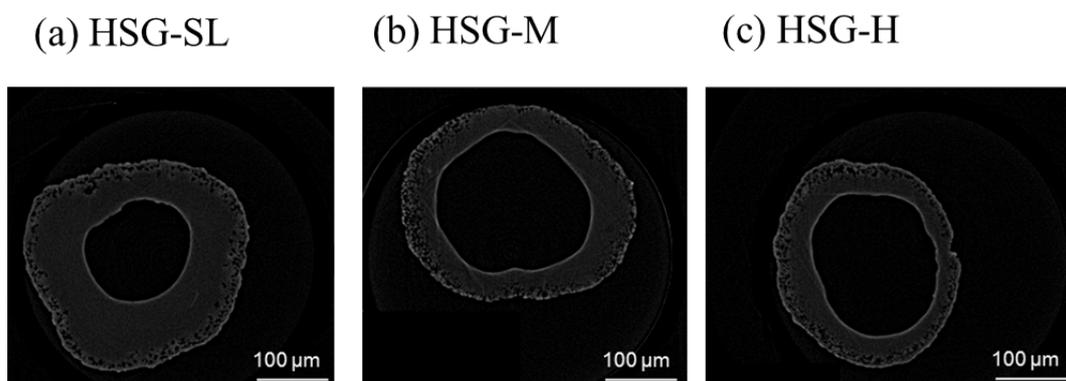


Fig. 26. X-ray CT images of the HSGs.

Table 17. Physical properties of the particles.

Particle physical property	unit	Drug	HSG-SL	HSG-M	HSG-H
Sphericity*	-	-	0.80±0.01	0.84±0.02	0.84±0.03
Angle of repose**	degree	63.3±0.3	34.3±0.5	32.3±0.5	31.0±0.5
Particle size distribution**	D_{10} [μm]	5.49	165	178	246
	D_{50} [μm]	25.0	274	281	308
	D_{90} [μm]	56.8	339	333	407
R_w**	-	-	0.64	0.55	0.52
Particle strength***	N/mm ²	-	1.86±0.37	1.88±0.28	1.97±0.32

Results are the means ± SD (* : n=30) and the averages (** : n=3, *** : n=20).

3-3-2 錠剤物性及び造粒顆粒の *in vitro* での薬物放出挙動

HSGs を含んだ錠剤物性を Table 18 に示す。錠剤の崩壊時間は十分に短く、溶出試験液中で素早く崩壊し、含有している HSGs を素早く放出した。Fig.27 に HSGs 及び HSGs を含む錠剤の溶出試験結果を示す。HSGs を含む錠剤の溶出速度は HSGs に含有されている水溶性高分子の粘度に依存して低下した。(Fig. 27)。また、HSGs を含む錠剤からの溶出挙動は HSGs のみの溶出試験結果とほぼ同様になり、打錠によって溶出挙動が変化しないことが確認された。

Table 18. Hardness, thickness, and disintegration times in the dissolution testing of the tablets containing the HSGs.

	unit	HSG-SL tablets	HSG-M tablets	HSG-H tablets
Hardness	N	148±9	152±11	145±13
Thickness	mm	3.12±0.08	3.08±0.10	3.14±0.06
Disintegration time	min	about 1.5		

Results are the means ± SD (n=6).

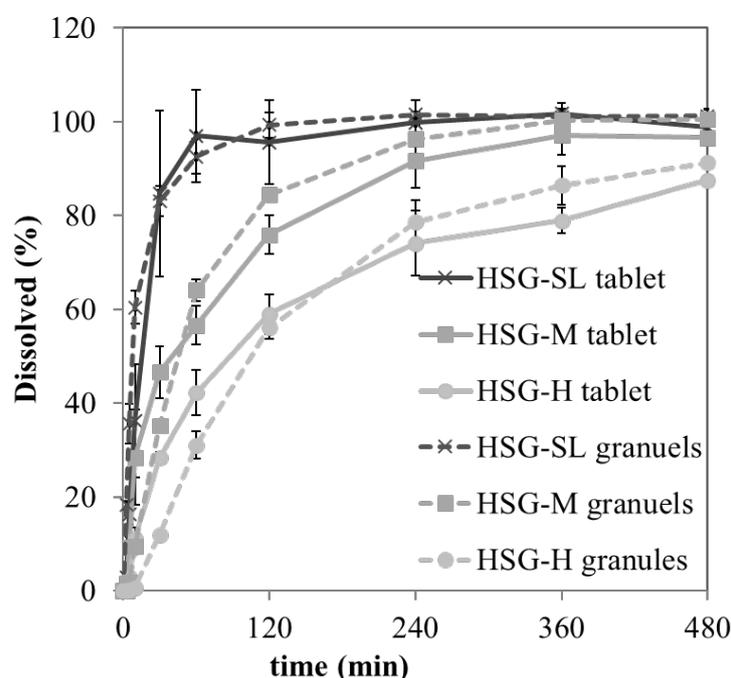


Fig. 27. Phenytoin released from the HSGs and tablets containing the HSGs in JPX VII No.2 solution. (×, solid line) tablet containing HSG-SL, (■, solid line) tablet containing HSG-M, (●, solid line) tablet containing HSG-H, (×, dotted line) HSG-SL, (■, dotted line) HSG-M and (●, dotted line) HSG-H. Results are the means ± SD (n=6).

3-3-3 造粒顆粒及び溶液を投与したラットの血中濃度変化

HSGs及びフェニトイン溶液をラットに投与した後のフェニトイン血中濃度推移を Fig. 28 に示し、薬物動態パラメータを Table 19 に示す。 C_{max} の平均値は HSG-SL > HSG-M > HSG-H の順となり、 T_{max} 及び MRT の平均値は HSG-H > HSG-M > HSG-SL の順となった。 C_{max} の値の差は HSG-SL, HSG-M, HSG-H の製剤間において統計的に有意ではなかったが、 T_{max} 及び MRT の値の差は HSG-SL, HSG-H の製剤間において統計的に有意であり ($P < 0.05$)、高分子種の効果により徐放化効果に変化していることが確認された。また HSG-M, HSG-H の $AUC_{0-\infty}$ の値は HSG-SL とほぼ同等であり、徐放化効果が高まったにも拘わらず、生物学的利用能を維持していた。

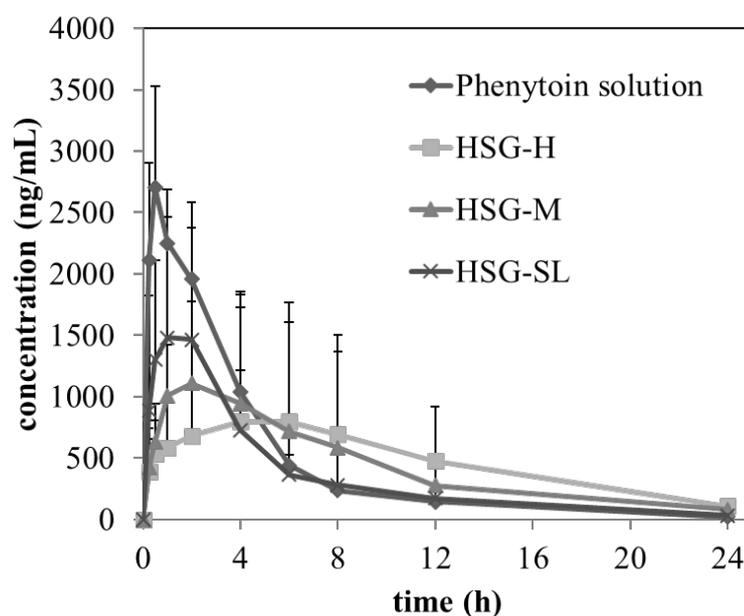


Fig. 28. Blood concentration profiles of phenytoin sampled from rats administered the HSGs and phenytoin solution. (◆) Phenytoin solution, (■) HSG-H and (▲) HSG-M, (×) HSG-SL. Results are the means ± SD (n=6).

Table 19. Pharmacokinetic parameters.

Pharmacokinetics parameters	unit	Phenytoin solution	HSG-SL	HSG-M	HSG-H
C_{\max}	$\mu\text{g/mL}$	2.74±0.62	1.66±0.86*	1.25±0.47**	1.09±0.42**
T_{\max}	h	0.6±0.2	1.5±0.7	2.2±1.0	3.8±2.2*
$AUC_{0\rightarrow\infty}$	$\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$	13.5±2.8	8.4±5.3	10.1±5.0	10.3±5.5
MRT	h	4.3±0.8	6.3±2.9	9.2±2.5	13.2±5.6**,#
Relative bioavailability	%	100	62	75	76

* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ as compared with phenytoin solution. # $P < 0.05$ as compared with HSG-SL.
Results are the means \pm SD (n=6).

第4節 考察

第1章、第2章では攪拌造粒機によって HSGs の調製を行った。本章では遠心転動流動層造粒機を用いて HSGs の調製を試みたが、第1章、第2章と同様に滑らかな表面と中空構造を持ち、粒度分布が高分子の粒度分布に依存して制御できる造粒顆粒を得ることができた。転動流動層造粒機と攪拌造粒機の作用機構は大きく異なる。攪拌造粒機においては造粒機内の粉体は攪拌羽と解砕羽によって攪拌され、乱流と層流を形成して粉が流動する。転動流動層造粒機では、造粒機内の粉体は物理的な力で攪拌されず、主に層流が発生している。この転動流動層造粒機に溶媒を添加すると、溶媒が均一に分散せず、粉体中に局所的に水分が多い部分が発生し、凝集体が発生すると予想されたが、実際には HSGs が生成され、凝集体はほとんど発生しなかった。これは、溶媒の添加方法として局所濡れが発生しにくい噴霧法であり、乾燥作用がある空気が流れ込んでいるため、ゆっくりと粉体が湿り、凝集体を発生させずに水分が粉体全体にゆっくりと分布したためであると考えられた。

本実験では粘度が大きく異なる水溶性高分子を使用して3処方調製したにも拘らず、得られた HSGs の粒度分布はほぼ同じであった。これは第1章にも述べたように、本 HSGs 造粒法では得られる HSGs の粒度分布は高分子の粒子径に依存するためである。つまり本実験においては高分子の粒度を調整し、149-210 μm の画分の高分子を使用しているため、調製された HSGs の粒度分布が同程度になったと言える。また安息角や球形度が同一であることも本 HSGs 造粒法で造粒が進行していることを示している。上記の物理学的特性が3処方間で同様である一方で、3処方間の顆粒シェル厚みは HSG-SL > HSG-M > HSG-H の順となっていることが観察された (Fig. 25)。第2章で詳細に述べたように、中空が発生する際には、高分子ゲルが薬物層に浸透する必要がある。この際に、高分子ゲルの粘度が高いと高分子ゲルが薬物層に浸透する速度も遅くなり、周囲の薬物を付着させていく速度も遅くなる。このため、造粒時間が長くなるとともに、シェルが圧密化される時間が長くなり、構成する高分子の粘度が増大すると HSGs のシェル厚みが薄くなる傾向になったと考えられた。HSGs のシェル厚みが HSG-SL > HSG-M > HSG-H となるにも拘わらず、粒子強度が同程度であったのは、構成する高分子の粘度の値が HSG-H > HSG-M > HSG-SL であるため、シェル厚みが薄くてもシェル強度が高いシェルが形成されたためと考えられる。

粒度分布幅が狭い HSGs は通常の攪拌造粒で形成されるような粒度分布幅の広い造粒顆粒よりも緻密な放出速度調整が行えると考えられる。また、本検討で得られた

HSGs の粒子径は約 300 μm 程度であり、このサイズの粒子は既存の押し出しマルメ製法では効率的に製造できないサイズである⁵¹⁾。この小さな粒子径は錠剤化における薬物含量均一性を保つことに寄与できる。HSGs の粒子強度は 1.84-1.97 であった。なお、有意差はないものの HPC-H のみが他の二つと比べて高い値を示したが、これは HSG-H 顆粒を構成している高分子の HPC-H の粘度が高く、圧縮耐性が高かったためと考えられた。溶出試験において、錠剤化前後で溶出挙動が変わらなかったことから、高い粒子強度が打錠時の顆粒の破損を防いでいると考えられた。*In vitro* の溶出試験結果から、HSGs からの薬物溶出速度は使用する高分子の粘度を調節することにより制御できることが分かった。また *in vivo* 試験においても、統計的な優位差はなかったものの、使用する高分子の粘度が増加することによって C_{max} の値が減少し、 T_{max} 及び MRT の値が増加する傾向があることが確認されたことから、適切な粘度の高分子を選択することにより、生体内においても期待する徐放化効果が得られるものと考えられた。

一般的に経口徐放性製剤では、 $AUC_{0-\infty}$ の値が徐放化の程度の増大とともに減少する⁵²⁾。これは徐放化の程度が大きくなると製剤は薬物吸収効率が高い小腸を通り過ぎ大腸に移動し、その大腸は小腸に比べ表面積が小さく、存在している水分が少ないため薬物吸収効率が低く、吸収されない薬物割合が増えるためである⁵²⁾。フェニトインは過去の報告において徐放性製剤が報告されている^{53,54)}が、ラットに徐放性製剤を投与した報告はなく、フェニトインのラットでの吸収挙動は明らかではないが、 $\text{pH}1.2-6.8$ における水への溶解度が低いことを考えると、生物学的利用率を保ちつつ徐放化させるのは難しいと考えられる。本検討においては HSG-M 及び HSG-H を用いることで徐放化効果は高まっている一方で、生物学的利用率は HPC-SL と同等であった。これは HSGs に水溶性高分子を用いていることと HSGs からの薬物溶出速度が低下しなかったためと考えられた。マトリックス錠ではしばしば溶解速度が遅く、錠剤内部に十分に水が浸透せずに胃排出が起こり、生物学的利用率が低下することがある⁵⁵⁾。一方で粒子径が十分に小さく、中空構造を持つ HSGs は胃内で顆粒内部まで水が十分に浸透することができ、胃排出後に小腸や大腸で薬物を十分に放出することができたため生物学的利用率が保たれたと考えられる。以上から、本検討において得られた HSGs は徐放化効果を示しながらも、生物学的利用率を保持できる徐放性顆粒であることが示された。

第 5 節 小括

難水溶性薬物の徐放性製剤を開発する際に、打錠に適した十分に小さいサイズで、かつ薬物高含有放出制御顆粒として適した狭い粒度分布を持つマトリックス顆粒が求められていた。本章では難水溶性化合物としてフェニトインを用い、高粘度水溶性高分子と HSGs 造粒技術を用いて薬物を 70% 含有する徐放性顆粒 (HSGs) を調製した。HSGs は 3 種類の粘度が異なる水溶性高分子を用いて調製し、得られた顆粒及び製錠後の錠剤の溶出試験を行うことで、打錠工程が製剤に与える影響を評価した。また、HSGs をラットに経口投与し、血中濃度を測定することにより、生体内での製剤からの徐放化効果を評価した。その結果、転動流動層造粒機を用い、薬物と高分子のみで造粒を行うことで、簡便かつ短時間で打錠に適した顆粒物性を持つ HSGs を調製することができた。造粒された顆粒はシェル厚みに若干の違いはあったが HSGs 造粒に特徴的な物性を有していた。この HSGs は打錠後も溶出が変化せず、錠剤として使用できることが確認され、また、HSGs を構成する水溶性高分子の粘度を変更することにより溶出速度を変化させることができた。ラットを用いた動物実験の結果、生体内でも HSGs を構成する高分子の粘度に依存した徐放化効果が得られ、生物学的利用率を低下させることなく薬物吸収を維持させることができた。以上より、本検討においては HSGs 造粒技術と水溶性高分子技術を組み合わせることで、打錠に適した難溶性化合物を高含有化する徐放性顆粒を設計できることが示された。

総括

放出制御球形顆粒を製造する製法において薬物を高含有でき、打錠に適した粒子径である顆粒を簡便かつ短時間に製造できる製法が望まれてきた。本論においては新規製法を見出し、顆粒特性を評価するとともにその造粒機構を解析した。また、その応用として難水溶性化合物の徐放性製剤を設計し、動物実験によってその有用性を評価した。

第 1 章においては、高速攪拌造粒機を用い、薬物と高分子の 2 成分により、95%wt の薬物を含有する中空球形顆粒を調製する造粒方法を見出した。得られた中空球形顆粒 HSGs は球形度が高く、滑らかな表面を有しており、内部に一つの中空を有していた。HSGs の粒度分布は、使用した高分子の粒度分布の相似形となり、HSGs の平均粒子径と高分子の平均粒子径との間には良好な直線性が認められた。また HSGs からの薬物溶出挙動は構成する高分子の溶解特性を反映しており、高分子の種類を選択することにより溶出挙動を制御することができた。以上より、本製造方法を用いることにより、短い製造時間で優れた特性を持つ放出制御顆粒を調製することができることが示された。

第 2 章においては、HSGs を高速攪拌造粒機で製造し、製造途中の造粒顆粒を経時的にサンプリングし、SEM 及び X-ray CT で観察することで中空発生時の造粒顆粒の状態を解析し、中空発生機構及び造粒機構を解明することを試みた。その結果、中空発生時には薬物層部分に亀裂が発生し、その部分から空気が流入していることが分かった。また亀裂が発生した薬物層シェル部分は凹んでいた。亀裂が発生したのは、顆粒に働く遠心力や高分子ゲルと薬物粉体層の毛細管力によって高分子ゲルが薬物層に浸透した結果、顆粒内部が陰圧になったためと考えられた。また、凹みは造粒が進行するとともに無くなり、最終的にはその他のシェル部分と判別出来なくなった。これは造粒の進行とともに造粒機壁面と顆粒との接触による顆粒の圧密化が起こったためと考えられた。以上から、本造粒は高分子粒子への薬物積層によって開始され、高分子ゲルが急激に薬物層に浸透することにより発生した陰圧によって薬物シェル層に亀裂が発生し、中空構造が形成され、造粒が進行するとともに凹みが無くなり、顆粒の球形化が起こると考えられた。

第 3 章においては、既存技術では達成が難しかった錠剤化に適した難溶性化合物の徐放性製剤顆粒の調製を HSGs 技術によって実施した。難水溶性化合物としてフェニトインを用い、高粘度水溶性高分子と HSGs 造粒技術を用いて転動流動層造粒機にて徐放性顆粒を調製した。薬物と高分子のみで造粒が可能であり、簡便かつ短時間で打

錠に適した顆粒物性を持つ HSGs を調製することができた。この HSGs は打錠後も溶出が変化せず、錠剤として使用できることが確認され、また HSGs を構成する水溶性高分子の粘度を変更することにより溶出速度を変化させることができた。ラットを用いた動物実験の結果、生体内でも HSGs を構成する高分子の粘度に依存した徐放化効果が得られ、薬物吸収を維持させることができた。以上より、本検討においては HSGs 造粒技術に水溶性高分子を用いることで、打錠に適した難溶性化合物を高含有化した徐放性顆粒を設計できた。

以上から、本論では新規の薬物高含有放出制御球形顆粒を簡便かつ短時間で得る製法を開発することができた。本造粒法を用いることで既存の技術では製造することができない薬物高含有放出制御製剤を設計することができる。本造粒法が活用され、これまで患者さんに届けることができなかった医薬品が患者さんに届くことを期待したい。

謝辞

本論に際し、終始、ご指導、ご鞭撻を賜り、かつ本稿をご校閲いただきました静岡県立大学薬学部 板井 茂教授に深甚なる謝意を表します。

本論をまとめるにあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました静岡県立大学薬学部 岩尾 康範准教授に深く感謝いたします。本論をまとめるにあたり、種々のご助言、ご指導を賜りました静岡県立大学薬学部 木村 晋一郎助教に深く感謝いたします。また本論を進めるに当たり、種々のご助言、ご指導を賜りました東邦大学薬学部 野口 修治教授に深く感謝いたします。本論を協働して下さいました沢井製薬株式会社の吉原 尚輝氏、東和薬品株式会社の西川 充展氏に深く感謝致します。

本論文作成にあたり、ご助言、ご校閲を賜りました静岡県立大学薬学部 近藤 啓教授に深謝いたします。

本論の機会を与えていただき、終始ご指導、ご助言いただきました、大日本住友製薬株式会社 落合 康氏、元大日本住友製薬株式会社製剤研究所 木挽 光昭氏に深く感謝いたします。

最後に、本論の遂行中及び論文執筆中にお世話になった方々、いつも自分を支えてくれた妻と子供たちに心より感謝いたします。

2018年8月

浅田 拓海

論文目録

- 1) Asada, T., Kobiki, M., Ochiai, Y., Iwao, Y., Itai, S., 2017. An innovative method for the preparation of high API-loaded hollow spherical granules for use in controlled-release formulation. *Int. J. Pharm.* 523, 167–175.
- 2) Asada, T., Nishikawa, M., Ochiai, Y., Noguchi, S., Kimura, S., Iwao, Y., Itai, S., 2018. Mechanism of the formation of hollow spherical granules using a high shear granulator. *Eur. J. Pharm. Sci.* 117.371-378.
- 3) Asada, T., Yoshihara, N., Ochiai, Y., Kimura, S., Iwao, Y., Itai, S., 2018. Formulation of a poorly water-soluble drug in sustained-release hollow granules with a high viscosity water-soluble polymer using a fluidized bed rotor granulator. *Int. J. Pharm.* 541, 246–252.

参考文献

- 1) FDA, Silver Spring, MD ., Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules. Guidance for industry, (2015). Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377938.pdf>.
- 2) FDA, Rockville, MD. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. Guidance for industry, (1995). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070636.pdf>.
- 3) FDA, Rockville, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Guidance for industry, (1997). Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070640.pdf>
- 4) Chen, T., Li, J., Chen, T., Sun, C.C., Zheng, Y., 2017. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery. *J. Control. Release* 262, 222–231.
- 5) Košir, D., Vrečer, F., 2016. The performance of HPMC matrix tablets using various agglomeration manufacturing processes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43, 1–9.
- 6) Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., Gurny, R., 2009. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 311–323.
- 7) Pongjanyakul, T., Puttipatkhachorn, S., 2007. Alginate-magnesium aluminum silicate films: Effect of plasticizers on film properties, drug permeation and drug release from coated tablets. *Int. J. Pharm.* 333, 34–44.
- 8) Novikova, A., Carstensen, J.M., Rades, T., Leopold, C.S., 2017. UV imaging of multiple unit pellet system (MUPS) tablets: A case study of acetylsalicylic acid stability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 119, 447–453
- 9) Abdul, S., Chandewar, A., Jaiswal, S., 2010. A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS). *J. Control. Release.* 147, 2–16.
- 10) Clarke, G.M., Newton, J.M., Short, M.B., 1995. Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *Int. J. Pharm.* 114, 1–11.
- 11) Abbaspour, M.R., Sadeghi, F., Afrasiabi Garekani, H., 2008. Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 68, 747–759.

- 12) Teunou, E., Poncelet, D., 2002. Batch and continuous fluid bed coating—review and state of the art. *J. Food Eng.* 53, 325–340.
- 13) Yang, Q.W., Flament, M.P., Siepmann, F., Busignies, V., Leclerc, B., Herry, C., Tchoreloff, P., Siepmann, J., 2010. Curing of aqueous polymeric film coatings: Importance of the coating level and type of plasticizer. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 74, 362–370.
- 14) Dekyndt, B., Verin, J., Neut, C., Siepmann, F., Siepmann, J., 2015. How to easily provide zero order release of freely soluble drugs from coated pellets. *Int. J. Pharm.* 478, 31–38.
- 15) Kucera, S.U., Dinunzio, J.C., Kaneko, N., McGinity, J.W., 2012. Evaluation of Ceolus™ microcrystalline cellulose grades for the direct compression of enteric-coated pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38, 341–350.
- 16) Albanez, R., Nitz, M., Taranto, O.P., 2013. Enteric coating process of diclofenac sodium pellets in a fluid bed coater with a wurster insert: Influence of process variables on coating performance and release profile. *Adv. Powder Technol.* 24, 659–666.
- 17) Podczec, F., Knight, P.E., Newton, J.M., 2008. The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization. *Int. J. Pharm.* 350, 145–154.
- 18) Vervaet, C., Baert, L., Remon, J.P., 1995. Extrusion-spheronisation A literature review. *Int. J. Pharm.* 116(2), 131-146.
- 19) Di Pretoro, G., Zema, L., Gazzaniga, A., Rough, S.L., Wilson, D.I., 2010. Extrusion-spheronisation of highly loaded 5-ASA multiparticulate dosage forms. *Int. J. Pharm.* 402, 153–164.
- 20) Kuhs, M., Moore, J., Kollamaram, G., Walker, G., Croker, D., 2017. Predicting optimal wet granulation parameters for extrusion-spheronisation of pharmaceutical pellets using a mixer torque rheometer. *Int. J. Pharm.* 517, 19–24.
- 21) Muley, S., Nandgude, T., Poddar, S., 2016. Extrusion–spheronization a promising pelletization technique: In-depth review. *Asian J. Pharm. Sci.* 11(6), 684-699.
- 22) Wagner, K.G., Krumme, M., Schmidt, P.C., 1999. Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47, 79–85.
- 23) Shah, R.B., Tawakkul, M.A., Khan, M.A., 2008. Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules. *AAPS PharmSciTech* 9, 250–258.
- 24) Meier, R., Thommes, M., Rasenack, N., Krumme, M., Moll, K.P., Kleinebudde, P., 2015.

- Simplified formulations with high drug loads for continuous twin-screw granulation. *Int. J. Pharm.* 496, 12–23.
- 25) Wenzel, T., Stillhart, C., Kleinebudde, P., Szepes, A., 2017. Influence of drug load on dissolution behavior of tablets containing a poorly water-soluble drug: estimation of the percolation threshold. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43, 1265–1275.
 - 26) Cai, L., Farber, L., Zhang, D., Li, F., Farabaugh, J., 2013. A new methodology for high drug loading wet granulation formulation development. *Int. J. Pharma.* 441, 790–800.
 - 27) Soh, J.L.P., Liew, C. V., Heng, P.W.S., 2006. Torque rheological parameters to predict pellet quality in extrusion-spheronization. *Int. J. Pharm.* 315, 99–109.
 - 28) Léonard, G., Bertrand, F., Chaouki, J., Gosselin, P.M., 2008. An experimental investigation of effusivity as an indicator of powder blend uniformity. *Powder Technol.* 181, 149–159.
 - 29) Yamada, N., Mise, R., Ishida, M., Iwao, Y., Noguchi, S., Itai, S., 2014. Effects of the centrifugal coating and centrifugal fluidized bed coating methods on the physicochemical properties of sustained-release microparticles using a multi-functional rotor processor. *Adv. Powder Technol.* 25, 430–435.
 - 30) Iveson, S.M., Litster, J.D., Hapgood, K., Ennis, B.J., 2001. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: A review. *Powder Technol.* 117, 3–39.
 - 31) Vonk, P., Guillaume, C.P.F., Ramaker, J.S., Vromans, H., Kossen, N.W.F., 1997. Growth mechanisms of high-shear pelletisation. *Int. J. Pharm.* 157, 93–102.
 - 32) Kulinowski, P., Woyna-Orlewicz, K., Obral, J., Rappen, G., Haznar, D., Weglarz, W., Jachowicz, R., Wyszogrodzka, G., Klaja, J., Dorozynski, P., Hydrophilic matrices manufactured by wet and dry granulation or direct compression methods. *Int. J. Pharma.* 499, 263–270.
 - 33) Hapgood, K.P., Khanmohammadi, B., 2009. Granulation of hydrophobic powders. *Powder Technol.* 189, 253–262.
 - 34) Eshtiaghi, N., Arhatari, B., Hapgood, K.P., 2009. Producing hollow granules from hydrophobic powders in high-shear mixer granulators. *Adv. Powder Technol.* 20, 558–566.
 - 35) Eshtiaghi, N., Hapgood, K.P., 2012. A quantitative framework for the formation of liquid marbles and hollow granules from hydrophobic powders. *Powder Technol.* 223, 65–76.

- 36) Ansari, M.A., Stepanek, F., 2006, Formation of hollow core granules by fluid bed in situ melt granulation: Modelling and experiments. *Int. J. Pharm.* 321, 108–116.
- 37) Eskin, G., 1995. Cavitation mechanism of ultrasonic melt degassing. *Ultrason. Sonochem.* 2, S137–S141.
- 38) Noguchi, S., Kajihara, R., Iwao, Y., Fujinami, Y., Suzuki, Y., Terada, Y., Uesugi, K., Miura, K., Itai, S. 2013. Investigation of internal structure of fine granules by microtomography using synchrotron X-ray radiation. *Int. J. Pharm.* 445, 93–98.
- 39) Hounslow, M.J., Oullion, M., Reynolds, G.K., 2009. Kinetic models for granule nucleation by the immersion mechanism. *Powder Technol.* 189, 177–189.
- 40) Vonk, P., Guillaume, C.P.F., Ramaker, J.S., Vromans, H., Kossen, N.W.F., 1997. Growth mechanisms of high-shear pelletisation. *Int. J. Pharm.* 157, 93–102.
- 41) Kralchevsky, P.A., Denkov, N.D., 2001. Capillary forces and structuring in layers of colloid particles. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 6, 383–401.
- 42) Krishnaiah, Y.S., 2010. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *J. Bioequiv. Availab.* 2, 28–36.
- 43) Ogbourne, S.M., Parsons, P.G., 2014. The value of nature’s natural product library for the discovery of New Chemical Entities: The discovery of ingenol mebutate. *Fitoterapia* 98, 36–44
- 44) Lennernäs, H., Lindahl, A., Van Peer, A., Ollier, C., Flanagan, T., Lionberger, R., Nordmark, A., Yamashita, S., Yu, L., Amidon, G.L., Fischer, V., Sjögren, E., Zane, P., McAllister, M., Abrahamsson, B., 2017. In vivo predictive dissolution (IPD) and biopharmaceutical modeling and simulation: Future use of modern approaches and methodologies in a regulatory context. *Mol. Pharm.* 14, 1307–1314.
- 45) Nayak, A.K.; Maji, R.; Das, B., 2010. Gastroretentive drug delivery systems: A review. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 3, 2–10.
- 46) Ebube, N.K., Jones, A.B., 2004. Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. *Int. J. Pharm.* 272, 19–27.
- 47) Van Snick, B., Holman, J., Cunningham, C., Kumar, A., Vercruyse, J., De Beer, T., Remon, J.P., Vervaet, C., 2017. Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets. *Int. J. Pharm.* 519, 390–407.
- 48) Caccavo, D., Lamberti, G., Barba, A.A., Abrahmsén-Alami, S., Viridén, A., Larsson, A., 2017. Effects of HPMC substituent pattern on water up-take, polymer and drug release: An experimental

- and modelling study. *Int. J. Pharm.* 528, 705–713.
- 49) Säkkinen, M., Seppälä, U., Heinänen, P., Marvola, M., 2002. In vitro evaluation of microcrystalline chitosan (MCCh) as gel-forming excipient in matrix granules. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54, 33–40.
- 50) Huang, H., Wu, Z., Qi, X., Zhang, H., Chen, Q., Xing, J., Chen, H., Rui, Y., 2013. Compression-coated tablets of glipizide using hydroxypropylcellulose for zero-order release: In vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 446, 211–218.
- 51) Kondo, K., Kato, A., Niwa, T., 2015. Development of a novel pelletization technique through an extremely high-shear process using a mechanical powder processor to produce high-dose small core granules suitable for film coating. *Int. J. Pharm.* 483, 101–109.
- 52) Hirtz, J., 1985. The gastrointestinal absorption of drugs in man: a review of current concepts and methods of investigation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 19, 77S–83S.
- 53) Ali, S., Singh, S., Kumar, A., Singh, S., Ansari, T., Pattnaik, G., 2010. preparation and In-vitro Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Phenytoin Sodium Using Natural Polymers. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2, 174–179.
- 54) Madhavi, N., Sudhakar, B., 2013. Formulation and Evaluation of Phenytoin Sodium Sustained Release Matrix Tablet. *J. Bioequiv. Availab.* 04, 128–133.
- 55) Rao, V.M., Haslam, J.L., Stella, V.J., 2001. Controlled and complete release of a model poorly water-soluble drug, prednisolone, from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets using (SBE)7m- β -cyclodextrin as a solubilizing agent. *J. Pharm. Sci.* 90, 807–816.