

遠心転動造粒装置を用いた原薬高含有機能性微粒子の製剤設計

Formulation Design of Functional Fine Granules with Highly-drug Loading Using Rotogranulator

岩尾 康範

Yasunori IWAO

静岡県立大学薬学部 創剤工学教室

Department of Pharmaceutical Engineering and Drug Delivery Science, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

■要旨

近年、製剤の小型化・製造コストの削減・高付加価値化が求められ、薬物高含有で微小な球形造粒物を如何に製造するかが重要な課題となっている。我々は遠心転動流動造粒装置を用いた湿式造粒法にて、薬物高含有 (> 97 %) 造粒に成功し、薬物原末の濡れ性や粒度分布が、造粒物の円形度や顆粒硬度に影響することを見出した。また、胃内浮遊製剤開発のため、疎水性の高い熱溶融結合剤を用い攪拌溶融造粒法を行うことで、clarithromycin 高含有微小粒子を調製した。これらの造粒物は、*in vitro* および *in vivo* で高い浮遊性を示し、実際にスナネズミ胃内の *Helicobacter pylori* 除菌効率を有意に向上させた。以上、種々の遠心転動造粒機を用いることで、機能性を有する薬物高含有微粒子の設計が可能となった。

■ Summary

Recently, to enhance patient compliance through reduction of dosage size, save manufacturing costs, and simplify the granulation process, novel granulation techniques to prepare fine globular particles with highly-drug loading have recently gathered special interest. To address the concerns, we developed high drug-loaded fine globular granules which composed of almost drug substance (>97%) by means of fluidized bed rotor granulator. The relationship between drug and granule properties suggested that the wettability and particle size distribution of the drugs were critical parameters affecting sphericity and granule strength, respectively. In addition, in an effort to develop a new gastro-retentive drug delivery system without a large amount of additives, highly-clarithromycin loaded fine granules were prepared with three different hydrophobic binders by high-shear melt granulation. Granules showed sustained drug release and were able to float over 24 h. In an *in vivo* experiment, the floating granules more effectively eradicated *Helicobacter pylori* than a CAM suspension by remaining in the stomach for a longer period. Taken together, by using some rotogranulators, fine globular granules with highly-drug loading can be successfully prepared.

1 はじめに

医療現場で汎用されている経口固形製剤として、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが挙げられるが、それらを効率よく製造するためには、薬物原末の流動性・圧縮成形性を改善する必要がある。湿式造粒法などを含めた多くの造粒法が適用される。例えば、湿式造粒法は通常、薬物と賦形剤からなる微小な混合粉体

に結合剤水溶液を噴霧することで結合させ、粒子成長させ薬物含有粒子(造粒物)を調製する手法であり、薬物原末の流動性、圧縮成形性の改善に加え、微粉体の飛散防止や、溶出性の改善、製剤中の薬物含量均一性を向上させる。近年、患者の服薬コンプライアンス向上に貢献するため、製剤の高付加価値化・高機能化・小型化が求められ、如何に薬物高含有の造粒物を製造するかが重要な課題となっている。さらに、調製

■ Keywords ■ fine granules, highly-drug loading, rotogranulator

した造粒物の平均粒子径を 200 μm 以下などに微小化することができれば、服用時の舌でのザラツキの軽減も期待でき、小児や嚥下困難な患者にとって飲み易い剤形である口腔内崩壊錠への応用も可能となるだけでなく、様々な製剤を製造する場合においても有効な手段となる。このような背景の下、我々は種々の遠心造粒装置を駆使して、その製剤機器の特性と原料粉体の物性を見極めながら、薬物高含有の微小球形粒子の設計を行ってきた。本稿では、湿式造粒法を用いた原薬のみ (97 % 以上含有) の微小球形顆粒の設計事例と、胃内浮遊性を示す機能性顆粒を攪拌溶融造粒法により設計した事例について紹介する。

2 湿式造粒法を用いた原薬のみ (97 % 以上含有) の微小球形顆粒の製剤設計

一般に、薬物含有量の増加に伴い、造粒の適切な進行を助ける賦形剤の割合が減少することから、薬物高含有量造粒は薬物の凝集性や粒子径、濡れ性といった物理化学的特性に大きく影響を受け、造粒の進行が妨げられる。これまで、薬物高含有造粒に適していると報告されている高速攪拌造粒においても、薬物含有量が 70 % を超えると未造粒による微粉の発生や流動性の低下が生じること^{1,2)}、また、過去に報告されている検討のほとんどが平均粒子径 300 μm 以上の造粒物に関するものであったことから^{3,4)}、薬物高含有かつ微小な造粒物の調製は技術的に難しい。我々は、薬物高含有かつ微小な造粒物の調製を可能とする造粒法として、遠心転動造粒装置 Granurex[®]を用いた遠心転動流動造粒法に着目した (Fig. 1)。本法は攪拌造粒と流動層造粒の特徴を併せ持ち、傾斜ローターの回転により粒子に遠心力による圧密化が引き起こすとともに、流動化エアーにより粉体に均一に結合剤水分が

広がるため、低水分域においても造粒を進行させることが可能である。実際に我々は、統計学的手法を用い本装置の装置操作条件の最適化を行うことで、プラセボ処方およびアセトアミノフェン 50 % 含有処方のいずれにおいても平均粒子径 100 - 200 μm の微小球形粒子の調製が可能となることを報告してきた^{5,6)}。したがって、本装置は薬物高含有かつ微小な造粒物の調製に適した造粒法であると考え、賦形剤を使用しない薬物高含有 (> 97 %) 処方における微小粒子の調製を試みた。本取り組みにより、賦形剤との相互作用による薬物の分解リスクの回避や含量均一性の担保、造粒メカニズムの簡易化が期待できる。また、御存じのように、昨今の医薬品製造では医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) が提唱する製剤開発における品質ガイドライン (ICH Q8) に合わせて、適正な品質を有する製品を開発するために、造粒物の溶出性や製剤均一性といった重要品質特性 (Critical quality attribute; CQA) に影響を与え得る重要物質特性 (Critical material attribute; CMA) を特定し、適切に管理することが求められている。したがって、賦形剤を使用しない薬物高含有 (> 97 %) 処方においても、CMA を特定することができれば、今後種々の薬物の高含有微粒子の調製をする際の一助となり得ると考えた。本検討では、造粒に影響を与えるであろう薬物の濡れ性と粒度分布に着目し、それらが異なる 3 つの薬物 acetaminophen (APAP、岩城製薬株式会社)、ibuprofen (IBU、BASF Japan 株式会社)、ethenzamide (ETZ、岩城製薬株式会社) についてそれぞれ薬物高含有 (> 97 %) 造粒を行うこととした (Fig. 2)。いずれの薬物原末も柱状形を有していることが観察され、平均粒子径 (median particle size) は 30 - 40 μm 前後と類似した値を示しているが、相対粒度分布幅 (RW) の値は ETZ、APAP、IBU の順に小さく、難水溶性薬物である IBU、ETZ は 57.3°、63.0° と高い接触角 (contact angle) を示し濡れ性が低いことが、水溶性薬物である APAP の接触角は 43.7° と低く、濡れ性が高いことが分かる。流動性の指標の一つである安息角 (angle of repose) の値は、いずれの薬物においても 56° 以上を示し、Carr による分類⁷⁾ によるといずれも流動性は“不良”であった。一般に、安息角が 40 度を超える粉体を用いた際、錠剤の質量のバラつき、流動性の低下による打錠障害が生じることが言われており、これら薬物原末をその後の製造工程で使用するためにも、造粒操作は必要不可欠であることがわかる。したがって、今回選択した 3 つの薬物を用

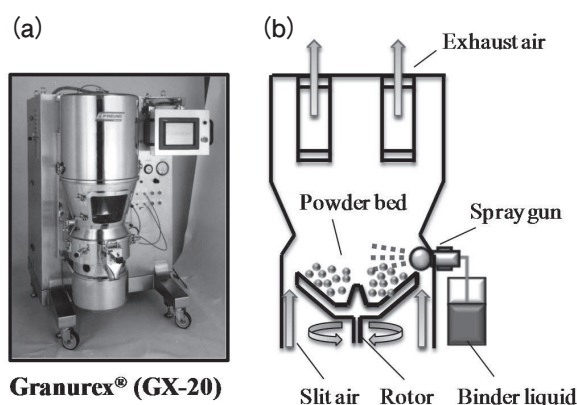
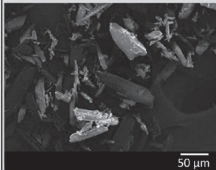
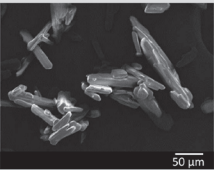
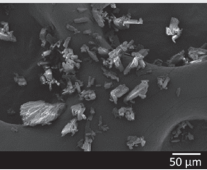


Fig. 1 遠心転動流動造粒装置 Granurex[®] (GX-20) の写真 (a) と装置模式図 (b)

	a) APAP powder	b) IBU powder	c) ETZ powder
Morphology			
Mean particle size (μm)	39.9	40.6	24.7
Relative width of particle size (RW) (-)	4.5	1.8	6.2
Contact angle (°)	43.7±7.1 (濡れ易い)	57.3±4.2 (濡れにくい)	63.0±1.7 (濡れにくい)
Angle of repose (°)	57.0±1.2	61.0±1.5	56.0±1.2
Flowability*	Poor	Poor	Poor

* Carr., 1965

Fig. 2 本研究に用いた3種の原薬、APAP(a)、IBU(b)、ETZ(c)の物理化学的特性

いて造粒を行い、得られた造粒物の物性を詳細に検討することで、薬物原末のRWおよび濡れ性の影響を検討できると考えた。

2.1 薬物高含有微小球形顆粒の造粒方法と各顆粒の物性評価

今回の造粒条件を以下に示す。インレットエア、スリットエアの温度を60℃に設定し層内を予熱し、排気温度が30℃に達したところで、原料粉体(目開き297μmの篩に通した後、Aerosil®(日本アエロジル株式会社)を薬物粉体に対して0.5% w/w 加え手混合したもの)を装置内に投入し、その後、結合剤として5% (w/w) HPC-L(日本曹達株式会社)水溶液を噴霧し、造粒を行った。造粒開始から5分までは帯電性、凝集性の強い各薬物の静電気を減弱させるためにローターの回転数を400 rpm から300 rpm に下げることで、未造粒の原料粉体が缶体上部へ飛散するのを防ぎ、原料粉体全体を均一に濡らした後、ローターの

回転数を400 rpm に再び上げることで良好な転動状態を得た。また、スリットエアの風量は結合剤の噴霧に伴い段階的に上昇させた。結合剤噴霧の終了は造粒中に適宜サンプリングを行い、平均粒子径が100 - 200 μm になったところで供給を止め乾燥段階に入った。乾燥はインレットエアとスリットエアの温度を80℃に調節し、排気温度が造粒開始から10℃上昇するまで行った。また、各薬物につき3回造粒を行い、それぞれ評価を行った。

Fig. 3 および4に造粒物の粉体物性を示す。Fig. 3 に示した薬物原末および造粒物の粒度分布より、いずれの薬物においても、造粒により粒度分布は右側にシフトし粒子成長している様子が観察され、未造粒による粒子径45 μm 以下の微粉は見られなかった。また、いずれの薬物においても一次粒子が凝集し、造粒物が調製できている様子が観察できたが、APAP 造粒物では凹凸が目立ち非球形であるのに対し、IBU 造粒物およびETZ 造粒物では球形で滑らかな表面形状を

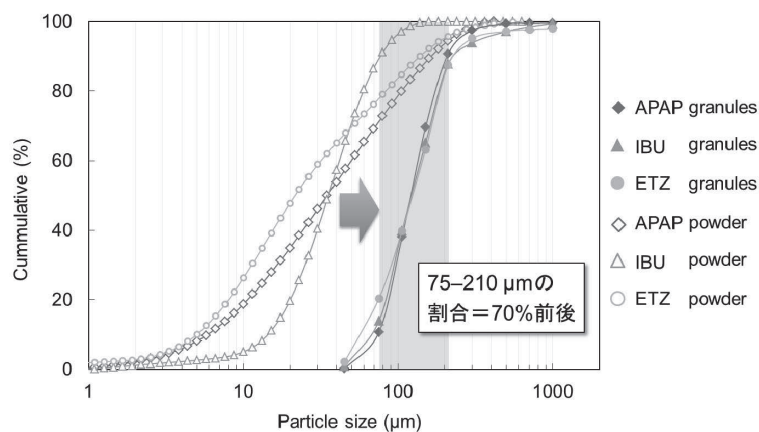
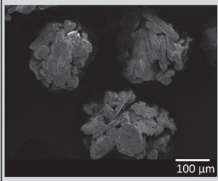
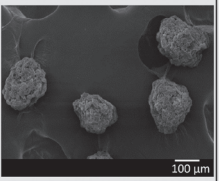
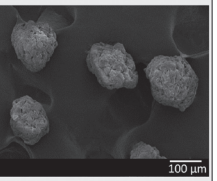


Fig. 3 造粒前後の粒度分布

	a) APAP granules	b) IBU granules	c) ETZ granules
Morphology			
Relative width of particle size (RW) (-)	1.1±0.1	1.4±0.1	1.4±0.2
API content(%)	98.5±1.1	98.7±1.1	97.3±0.5
Mean granule size (μm)	123.7±3.8	113.7±8.5	140.7±15.3
Angle of repose (°)	33.0±1.5 (良好)*	33.0±0.6 (良好)*	31.0±0.6 (良好)*
Flowability*	Good	Good	Good

* Carr., 1965

Fig. 4 APAP (a)、IBU (b)、ETZ (c) 造粒物の物理化学的特性

有していることが分かった (Fig. 4)。さらに、薬物原末の RW が 1.8 - 6.2 と非常に広い値を示しているのに対し (Fig. 2)、造粒物の RW は 1.1 - 1.4 と非常にシャープな値を示す造粒物を調製できていることが分かった (Fig. 4)。このように均質に造粒物を調製できたのは、ローターの回転および流動エアにより結合剤が薬物原末に均一に分散し、遠心力により均等に圧密化されたためであると考えられる。本検討では、平均粒子径 100 - 200 μm の造粒物を調製するため、最終的な結合剤噴霧量を適宜調節したが、それぞれの薬物に用いた結合剤噴霧量は 210 g 前後と類似した値を示した。また、噴霧した結合剤水溶液の固体量に基づいて計算した理論薬物含有率は実測値とよく一致し、いずれの造粒物においても薬物含有率が 97 % 以上であることが明らかとなった。また、安息角はいずれの造粒物においても 31 - 33 度と薬物原末の 56 - 61 度 (Fig. 2) と比較して低い値を示し、かつ、Carr⁷⁾ による分類から流動性も“良好”であったことから、大幅な流動性改善効果が認められ、打錠などその後の製造においても十分に応用できるものと考えられた。また、造粒物の溶出試験の結果、水溶性薬物である APAP は薬物原末、造粒物ともに速い溶出を示した一方、難水溶性薬物である IBU と ETZ においては薬物原末が非常に遅い薬物溶出挙動を示しているのに対し、造粒物では非常に速い溶出挙動を示し、30 分以内に 80 % 以上の薬物が溶出することが明らかとなった。これは、凝集性の高い薬物原末を造粒し、流動性が改善したことにより、溶媒と接触する表面積が増大したこと、あるいは、水溶性結合剤である HPC-L が粒子に展延したことが濡れ性を大幅に改善させ、素早い薬物溶出を引

き起こしたためで考えられる。よって、難水溶性薬物においても造粒することにより薬物溶出を大幅に改善することができ、溶出特性の面においても、その後の製造に十分応用できるものと考えられた。

2.2 薬物高含有顆粒の CQA (円形度と硬度) に影響を及ぼす CMA の探索とその推定造粒メカニズム

造粒物の円形度を Fig. 5(a) に示す。円形度は ETZ 造粒物において最も高い値を示し、APAP 造粒物において最も低い値を示し、いずれの造粒物においても有意な差が認められた。この円形度は濡れ性と高い相関関係が見られ、薬物原末の濡れ性が低くなるほど調製した造粒物の円形度は増加することが分かった (Fig. 5(b))。このことから、薬物の濡れ性は造粒物の円形度を決定づける重要な因子 (CMA) であることが示唆された。高速攪拌造粒などの強い攪拌力を有する造粒手法では、濡れ性の高い粉体は塑性変形することにより球形な造粒物が得られることから³⁾、遠心転動造粒における球形化メカニズムは高速攪拌造粒とは異なることが考えられた。Thielmann により報告された理論から考え合わせると⁸⁾、本手法における造粒物の球形化メカニズムを以下のように考えた (Fig. 5(c))。すなわち、濡れ性の高い APAP では噴霧された結合剤液滴が一次粒子に付着後すぐに粒子表面に展延するため、衝突した粒子同士は速やかに結合し、非球形な造粒物が形成される。一方、濡れ性の低い IBU および ETZ では粒子に結合剤液滴が付着後も液滴形を維持した状態で存在するため、一次粒子同士が結合し、凝集体を形成後も粒子間に存在する結合剤に

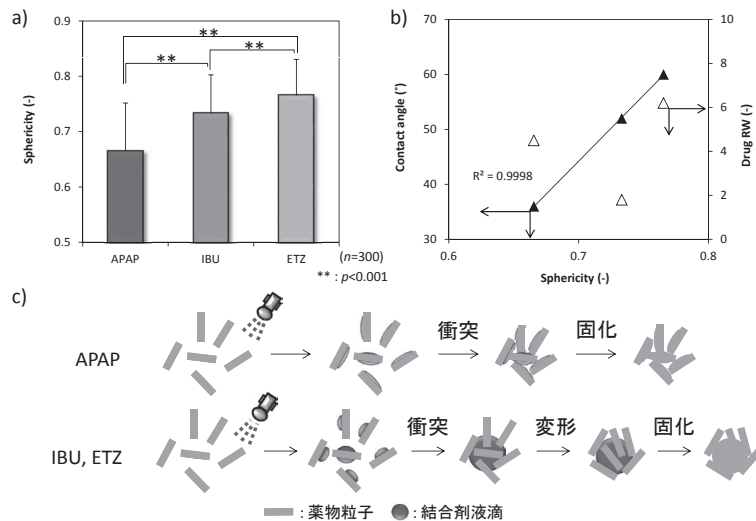


Fig. 5 各種造粒物の球形度 (a)、造粒物の球形度と原薬の接触角または相対粒度分布幅との関係 (b)、推定造粒メカニズム (c)

よって、粒子にある程度の自由度が生まれることで、凝集体が変形しやすくなり、ローターの回転による遠心力や他の粒子との衝突によって圧密化を受けることで、球形な造粒物が形成されたものと考えられた。

また、各薬物を用いた造粒物の顆粒硬度を Fig. 6 (a) に示す。顆粒硬度は、ETZ 造粒物が 587 mN/mm^2 と 3つの薬物の中で最も高い値を示し、IBU 造粒物が 253 mN/mm^2 と最も低い値を示したことから、円形度とは異なる傾向を示すことが分かった。Rumpf の理論より、構成粒子の接触点が多いほど顆粒硬度が増加することが報告されている⁹⁾。造粒物の内部構造を X 線 CT により評価したところ、濡れ性が高い薬物である

APAP を用いて調製した造粒物では破線矢印で示すように、約 $1 \mu\text{m}$ 未満の非常に細い固体架橋が一次粒子の周囲に見られたのに対し、濡れ性の低い IBU および ETZ を用いて調製した造粒物では実線矢印で示すように、約 $5 \mu\text{m}$ の太い固体架橋が一次粒子に点状に見られる様子が見られた (Fig. 7)。これは前述した Thielmann の理論で説明したように⁸⁾、濡れ性の高い APAP は結合剤水溶液が一次粒子に対して薄く展延し、乾燥により細い固体架橋が形成されたのに対し、濡れ性の低い IBU、ETZ は結合剤水溶液が一次粒子に対して付着後も液滴形を維持することで、乾燥により厚い固体架橋が形成されたものと考えられる。IBU 造粒物では多く

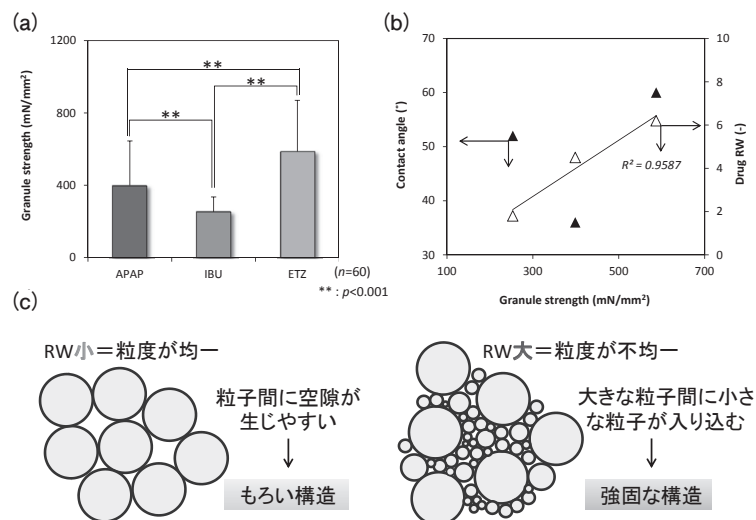


Fig. 6 各種造粒物の硬度 (a)、造粒物の硬度と原薬の接触角または相対粒度分布幅との関係 (b)、粒子体積メカニズム (c)

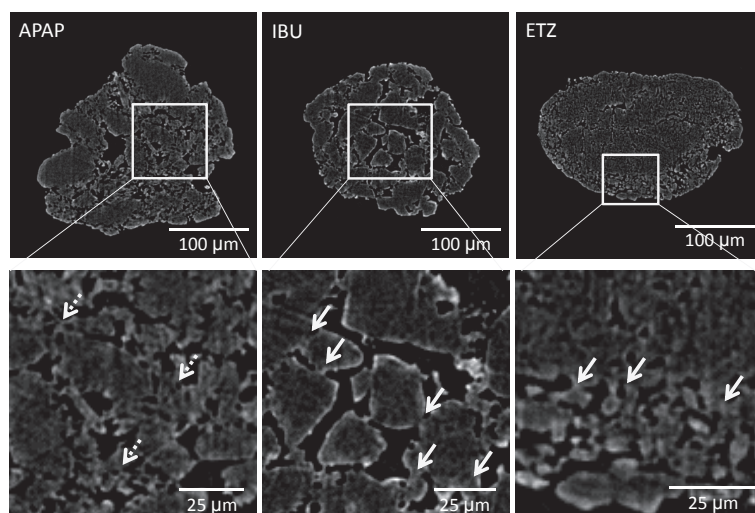


Fig. 7 各種造粒物の X 線 CT 図

の空隙を有しているのに対し、ETZ 造粒物では IBU 造粒物に比べ、非常に重密な内部構造を有し、構成粒子の接触点が多いことから高い顆粒硬度を示したものと考えられる。実際に、薬物原末の濡れ性および相対粒度分布幅 (RW) と顆粒硬度との相関をとったところ、RW と高い相関関係が見られ、薬物原末の RW が大きくなるほど調製した造粒物の顆粒硬度は増加した (Fig. 6 (b))。よって、薬物原末の RW は造粒物の顆粒硬度を決定づける重要な因子 (CMA) であることが示唆された。すなわち、RW が大きくなるほど一次粒子の粒子径はばらつき、大きな一次粒子からなる凝集体の空隙を埋めるように小さな一次粒子が入り込むことで、構成粒子の接触点が増加し、顆粒硬度が増加したものと考えられた (Fig. 6 (c))。

以上の結果から、遠心転動流動造粒を用いた薬物高含有 (> 97 %) 造粒における CMA (薬物原末の濡れ性、粒度分布) と CQA (粒子径、円形度、顆粒硬度) の関係性を明らかにすることに成功した。本検討で得られた知見を応用することにより、今回使用した薬物だけでなく、他の薬物においても薬物原末の濡れ性や RW といった物性から、調製する造粒物の円形度や顆粒硬度の予測、また、薬物原末の表面修飾および粉碎により濡れ性や RW を変化させることで、造粒物の物性を目的に応じて調節できる可能性が示唆された。

3 攪拌熔融造粒法を用いた胃内浮遊製剤の開発事例

近年の製剤開発では、drug delivery system (DDS) の概念を取り入れた研究が盛んに行われている。DDS とは薬物の体内動態を精密に制御することで、有効性

と安全性、さらに利便性に関して最も高い保証を与えることを目的とした薬物治療の概念である。また、DDS 製剤はライフサイクルマネジメントの観点から先行製剤の追加剤形として上市されるケースも多く、経済的な観点からも新規 DDS 製剤の開発が望まれる。

DDS 製剤の一つに胃内滞留製剤がある。胃内滞留製剤とは、胃内に長時間滞留し徐々に薬物を放出することで、小腸吸収部位での薬物吸収性の改善や、胃や小腸における局所療法の効果増強、副作用の回避、服用回数の低減を目的とする製剤である¹⁰⁾。これまでに様々な胃内滞留システムが報告されており¹¹⁾、胃液面に製剤を浮遊させる胃内浮遊システム¹²⁾、胃内で製剤が膨潤し、幽門の通過を阻止する胃内膨潤システム¹³⁾、胃粘膜に接着する胃粘膜接着システム¹⁴⁾などが挙げられる。実際に、海外では、ニューキノロン系抗菌薬 ciprofloxacin や抗不安薬 diazepam など、数多くの薬物で胃内滞留製剤が上市されている¹⁵⁾。しかしながら、それら全てのシステムには、多量の特殊な添加剤を必要とする問題点が共通して存在する。一般的に胃内滞留製剤は、滞留性と徐放性の2つの機能性を付与するために、ゲル化剤や発泡剤、不溶性ポリマーなど多量の特殊な添加剤が必要となるため、多くの胃内滞留製剤の薬物含有率は 10 - 40 % 程度にとどまる。投与量の比較的多い薬物の場合、このような製剤中の低い主薬含有率は製剤の大型化や多量化を引き起こし、その結果として、患者の服薬コンプライアンスの低下を招く可能性がある。また、多量の特殊な添加剤は製剤の安定性の低下および製造工程の煩雑化を引き起こす。そのため、添加剤含有率が低く、主薬含有率の高い胃内滞留製剤の簡便な調製方法の開発が強く望まれている。

14 員環マクロライド系抗菌薬である clarithromycin (CAM) は広範な抗菌スペクトルを有することから、呼吸器系や皮膚、耳鼻科領域の感染症および、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌の三剤併用療法にも用いられる。CAM は時間依存性の抗菌薬であるため、胃内の *H. pylori* 除菌の際、胃内で一定濃度以上を長時間維持することでその除菌効果の増強が期待される。そのため CAM の胃内滞留製剤は盛んに研究されており、Rajinikanth らは gellan gum と calcium carbonate を組み合わせたゲル状胃内浮遊製剤、さらに carbopol と ethyl cellulose を組み合わせた胃粘膜接着製剤を報告している^{16,17)}。これらの胃内滞留製剤は *in vivo* 試験において *H. pylori* の除菌効率を有意に向上させたものの、主薬含有率は高くても 40 % 程度であり、ヒトの CAM 一回服用量が 200 - 400 mg であること、および *H. pylori* 除菌の場合には amoxicillin などの他の抗菌薬と omeprazole などの胃酸分泌抑制剤を併用することを考えると、服用量が多量となってしまう、患者の服薬コンプライアンスの著しい低下を引き起こすことが懸念される。

以上の様な背景の下、CAM 高含有の胃内滞留製剤の新規製造法を開発することを目的とした。本研究では、それを達成する製造方法として、攪拌熔融造粒法を用いることとした。

3.1 攪拌熔融造粒法を用いた CAM 高含有胃内浮遊製剤の開発

攪拌熔融造粒法とは、融点が 50 - 90 °C 程度の脂質などを熱熔融結合剤として用いる造粒方法であり、主薬粉体と賦形剤と共に熱熔融結合剤を攪拌造粒装置の槽内で攪拌し、同時に槽を加熱することで熱熔融結合剤を融解させ、融解した結合剤を介し原料粉体が結合して造粒が進行する¹⁸⁾。得られた粒子を放冷することで造粒物を得ることができるため、湿式造粒で不可欠な乾燥工程を省くことができ、低コストかつ短時間の単一工程造粒が可能となる。また、溶媒を使用しないことは有機溶媒の使用による人体や環境への影響を回避できる。製剤の機能性付与に関しては、疎水性の熱熔融結合剤を用いることで特殊な添加剤を必要とせず徐放性を付与できる。また、結合剤の疎水性は、表面張力や造粒物表面への気泡の付着を引き起こすことで造粒物に浮遊性を付与できると推察される。加えて、我々はこれまでに、攪拌熔融造粒法により粒子内部に比較的空隙を有する造粒物が調製可能であることを見出している¹⁹⁾。したがって、胃液中においても、疎水性の高い外殻は粒子内部の空気を保

持する可能性があり、その結果として、粒子密度を低く保ち、更なる浮遊性を付与できると考えた。そこで、特殊な添加剤を用いずに、主薬である CAM と熱熔融結合剤、少量の流動化剤のみを用いて攪拌熔融造粒を用い、高疎水性の熱熔融結合剤の高い撥水性と粒子内部の空隙によって浮遊性を獲得した粒子を調製し、その胃内滞留製剤としての性能を *in vitro*、*in vivo* において評価することとした。

攪拌熔融造粒法の疎水性の熱熔融結合剤として、glyceryl monostearate (GM、太陽化学株式会社)、triglyceryl fullbehenate (TR-FB、理研ビタミン株式会社) および lubriwax-101[®] (LW、フロイント産業株式会社) のいずれかを用いて CAM75 % 含有造粒物を調製することとした。GM は熔融造粒において最も頻繁に用いられる熱熔融結合剤の一つであり、疎水性であることから徐放性の付与も可能である。TR-FB は、当研究室が初めて熔融造粒時の新規疎水性熱熔融結合剤として報告したものであり、GM よりも微小粒子の製造および徐放性の付与に優れた熱熔融結合剤である¹⁹⁾。LW は硬化ヒマシ油を主成分とする脂質であり、TR-FB と同じく、徐放性付与のための基剤および錠剤調製時の滑沢剤としての有用性が報告されている物質である²⁰⁾。造粒はまず、CAM 75 g および GM、TR-FB もしくは LW のいずれかの熱熔融結合剤 20 g および Talc (五徳薬品工業株式会社) 5 g を 5 分間混合後、外部にシリコンラバーヒーターを取り付けた攪拌機 (MECHANOMILL、岡田精工株式会社) (Fig. 8) に混合粉体を投入し、1000 rpm で攪拌しながら、製品温度が各結合剤の融点よりも 5 °C 高くなるまで加熱した。その後、ラバーヒーターと攪拌機の蓋を取り外して攪拌速度を 400 rpm に設定し、放冷しながら 2 分間攪拌した。その後、造粒物をアルミニウム製のトレイに取り出し 4 分間室温で放冷した。

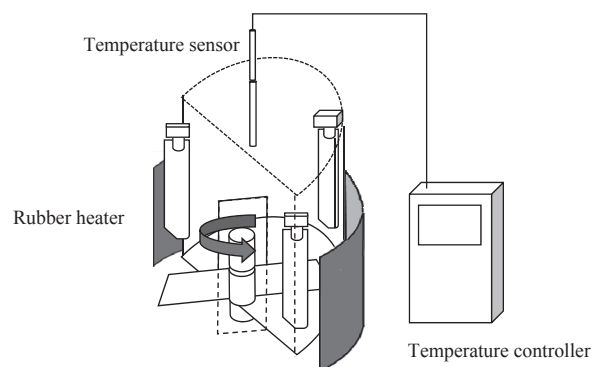


Fig. 8 ラバーヒーターを搭載した攪拌造粒装置 MECHANOMILL[®] の模式図

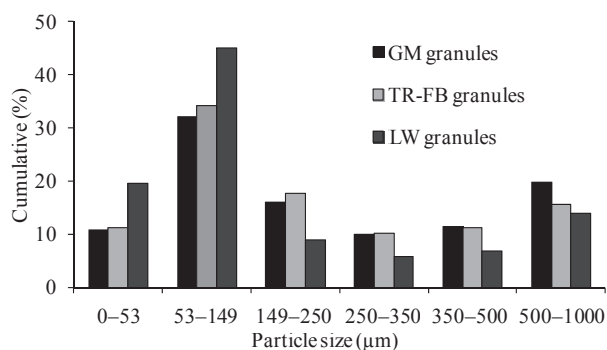


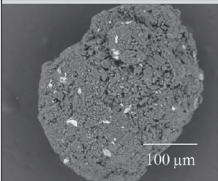
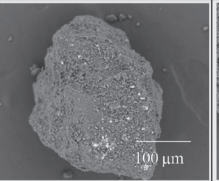
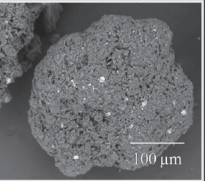
Fig. 9 各種造粒物の粒度分布

Fig. 9 に CAM75 % 含有造粒物の粒度分布を示す。いずれの造粒物も 350 μm 以下の微小粒子画分が多く、類似した粒度分布をもつことが明らかとなり、各造粒物の 53 - 350 μm の画分の収率は、GM 造粒物が 58 %、TR-FB 造粒物が 62 %、LW 造粒物が 60 % であった。一般的に、熔融造粒により調製された造粒物は粒子径 500 - 2000 μm 程度の粒子であることが多いが、このように微小粒子画分が高収率で得られた要因としては 2 つ考えられる。1 つ目は CAM の 7 μm という小さな平均粒子径と、2 つ目は短い粒子成長時間である。すなわち、本研究で使用した CAM 原末の平均粒子径は 7 μm と非常に小さいため、造粒が進行し、粒子が成長しても、大半の造粒物の粒子径は 350 μm 以下にとどまったものと考えられる。また、粒子成長は、主に加熱を止めてからの攪拌時に起こり、この間に結合剤は冷やされ、粘度が増加するため周囲の粉体と結合する。本造粒操作において、粒子成長時間が 2 分間と短時間であるために、粒子の過度な成長が起らず、微小粒子画分が多く得られたものと考えられた。

Fig.10 に各造粒物の流動性、円形度、強度を示す。造粒前の CAM 原末の安息角は 54 °であり、流動性

の程度はやや不良であり、攪拌や振とうによる粉体の架橋防止対策が必要であった。一方、造粒物の安息角は有意に低い値を示し (34 - 36°)、流動性の程度は、やや良好から良好に改善した。造粒物の円形度の値は 0.77 - 0.80 といずれの造粒物でも同程度であり、SEM 画像からもわかるように球形の造粒物が調製されていることが示唆された。さらに、各粒子表面に白く見えている物質は Talc であり、3 種類全ての造粒物において、Talc は均一に分布しており、CAM 原末や熱溶融結合剤の分布の偏りも確認されなかった。また、粒子強度は 203 - 218 mN/mm^2 であり、いずれの造粒物も同程度の強度を有することが示唆された。以上の結果から、3 種類の造粒物の粉体物性に大きな差異は見られなかった。

各造粒物の浮遊性を Fig.11 に示す。pH4.0 および pH6.5 いずれの試験液においても、GM 造粒物は試験液に投入直後から粒子が沈んでいたのに対し、TR-FB 造粒物および LW 造粒物はラグタイムなく投入直後から浮遊し、24 時間以上浮遊し続けた。また、pH6.5 リン酸塩緩衝液における各造粒物の薬物放出試験を行ったところ、試験開始から 8 時間後の薬物放出率は、GM 造粒物では 97 % とほぼ全量放出していたのに対し、TR-FB 造粒物では 59 %、LW 造粒物では 66 % であり、GM 造粒物と比較して薬物放出を徐放化した。この様に TR-FB 造粒物および LW 造粒物において浮遊性および徐放性が得られたのは、両結合剤の高い疎水性に起因するものと考えられる。疎水性が高いことは粒子の撥水性が高いことを意味し、液面において粒子に強い表面張力が働くことや試験液中に沈めた際にも粒子表面に気泡を付着させることで浮遊すると考察された。徐放性に関しても、粒子全体に高疎水性の結合剤が均一に分布していること、および粒子中の

	a) GM granules	b) TR-FB granules	c) LW granules
Morphology			
Angle of repose (°)	36.0 ± 2.0 (良好) *	34.0 ± 0.8 (良好) *	35.0 ± 0.6 (良好) *
Flowability*	Fair	Good	Good
Sphericity	0.77 ± 0.08	0.80 ± 0.08	0.78 ± 0.07
Strength (mN/mm^2)	203 ± 104	217 ± 105	218 ± 96

* Carr., 1965

Fig.10 攪拌熱溶融法による各種造粒物の物理化学的特性

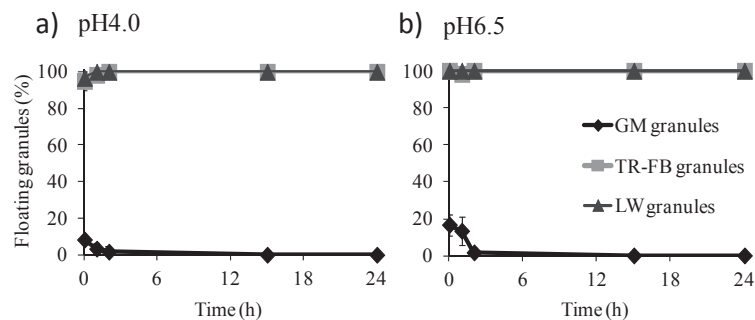


Fig.11 各種造粒物の a) pH 4.0 と b) pH 6.5 test solution における浮遊性試験

CAM 原末の表面に高疎水性の結合剤が展延していることにより、粒子内部への試験液の浸入が抑制され、また、試験液と接触している CAM 原末からの薬物放出が抑制されたために得られたと考えられた。

本造粒物の浮遊性に寄与する因子として、疎水性の他に粒子密度がある。本造粒物において、TR-FB および LW 造粒物に関しては、粒子を沈降させても直ちに液面に浮遊してきたことから、粒子表面の気泡も含めた粒子の密度が 1.0 g/cm^3 以下であると考察される。したがって、本造粒物は粒子内部に空隙を持ち、

試験液中においても空隙中に空気を保持することで粒子密度を低下させ浮遊性に寄与していると考えた。そこで、溶出試験時の薬物放出前後における造粒物の内部構造を放射光 X 線 CT 法により観察した (Fig.12)。Fig.12A-C はそれぞれ薬物放出前の GM、TR-FB および LW 造粒物の粒子中央部の X 線 CT 画像である。X 線の吸収が比較的弱い CAM および熱溶融結合剤は水色や緑色で表され、X 線の吸収が比較的強い Talc は黄色または赤色で表される。また、画像中の濃い青色または黒色の部分は空気を表し、粒子

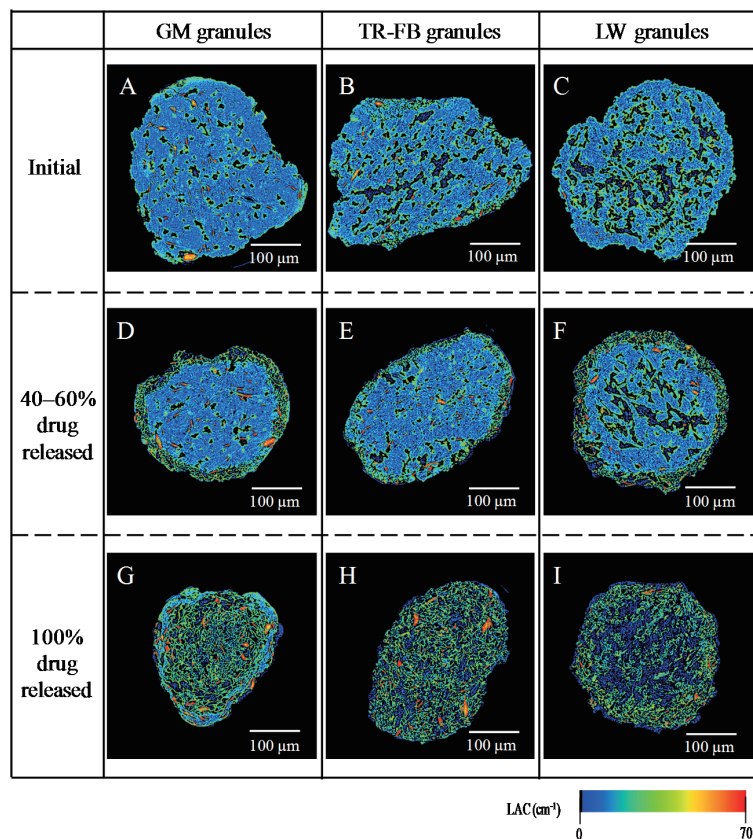


Fig.12 各種造粒物の X 線 CT による内部構造解析。
GM 造粒物 (A、D、G)、TR-FB 造粒物 (B、E、H)、LW 造粒物 (C、F、I)。

中においては空隙を表す。加えて、放射光 X 線 CT において、空気との境界に存在する物質は、屈折の影響により X 線の吸収が強調されるため、造粒物は空気との境界で水色ではなく緑色で表されている。図より、いずれの粒子も Talc が均一に分散しており、かつ、その他の色の分布に偏りが無いことから、粒子中で薬物、結合剤および Talc が均一に分布していると考えられる。結合剤の種類によって造粒物内部の空隙の大きさは異なり、GM 造粒物 < TR-FB 造粒物 < LW 造粒物の順に大きくなることが観察された。各造粒物の空隙率 (VVR) を算出したところ、GM 造粒物では $9.8 \pm 4.2 \%$ 、TR-FB 造粒物では $17.2 \pm 3.4 \%$ 、LW 造粒物では $19.3 \pm 4.6 \%$ であり、VVR の値から GM 造粒物と比較して TR-FB 造粒物および HC 造粒物は粒子内部に大きな空隙を保持することが明らかとなった。さらに、Fig.12D-F に認められるように、40 - 60 % の薬物が放出されることで、いずれの造粒物においても、粒子表面の厚さ 20 - 30 μm 程度の領域の空隙が非常に増加していることから、粒子表面から薬物が放出されたと考えられた。薬物放出領域の厚さが 20 - 30 μm であったが、粒子から 50 % の薬物が放出されたとき、粒子の表面側から 50 % の体積が減少すると仮定すると、粒子半径は $1 - \sqrt[3]{0.5} \approx 0.2$ つまり 20% 減少すると考えられ、造粒物の粒子径が 300 μm (半径 150 μm) であれば 30 μm と算出されることから整合性が取れている。一方で、粒子中心部の空隙の形状に変化は見られないことから、粒子内部の空隙への薬物放出はなく、空隙中に試験液は浸入せず空気を保持しているものと考えられた。したがって、本造粒物では試験液中においても粒子内部の空隙に空気を保持することで粒子密度が低い状態を維持し、浮遊性に寄与していることが示唆された。造粒物内部の空隙に試験液が浸入しなかった理由として、熱溶解結合剤の疎水性に起因するものと思われる。

これまでの検討より、本製剤は *in vitro* において長時間の滞留性を示したため、*in vivo* における実際の浮遊性と治療効果についても検討することとした。*In vivo* における胃内滞留性の測定結果を Fig.13 に示す。投与 2 時間後および 4 時間後の CAM 分散液の胃内残存率は $32 \pm 16 \%$ および $14 \pm 9 \%$ であったが、LW 造粒物では $75 \pm 8 \%$ および $34 \pm 10 \%$ であった。以上の結果から、LW 造粒物は CAM 分散液を比較して有意に胃内滞留時間を延長させることが示唆された。さらに、胃内に長時間滞留する LW 造粒物が実際に *H. pylori* 除菌効率を向上させるか否かを微生物培養法により調べた。Fig.14 に示すように、Control と CAM

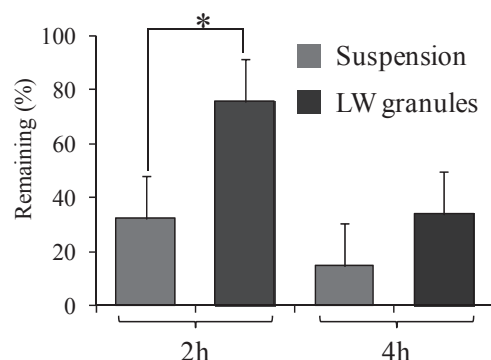


Fig.13 分散液および LW 造粒物投与後 2 時間後及び 4 時間後の CAM 胃内残存率。
* : $p < 0.05$.

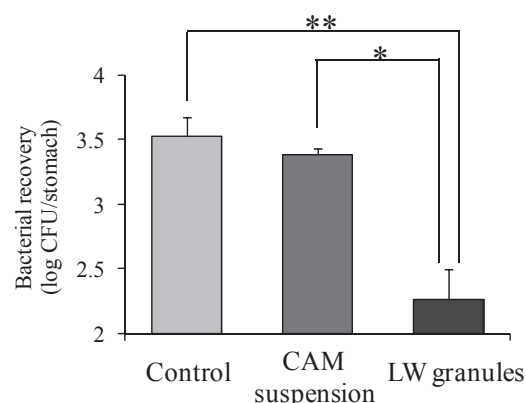


Fig.14 各種サンプル投与後の *Helicobacter pylori* 除菌効果の比較。
* : $p < 0.05$ and ** : $p < 0.01$.

分散液の *H. pylori* 残存数に有意差は認められなかったが、胃内に長時間滞留する LW 造粒物は、Control ($p < 0.01$) および CAM 分散液 ($p < 0.05$) よりも有意に胃内の *H. pylori* 残存数を減少させることが明らかとなった。

以上、攪拌溶解造粒法を用いて CAM 高含有浮遊性粒子が調製できた。TR-FB および LW を用いた造粒物は、*in vitro* において 24 時間以上の浮遊性を示し、*in vivo* 胃内滞留性試験および *H. pylori* 除菌効率試験より、LW 造粒物は CAM 分散液と比較して有意に長時間胃内に滞留することで、胃内の *H. pylori* 除菌効率を有意に向上させることが示唆された。このように、高疎水性熱溶解結合剤を用いて、攪拌溶解造粒を行うことで、高い表面張力および浮遊性を有する粒子が設計できることが示唆された。

4 おわりに

以上、種々の遠心転動造粒装置を用い、機器の特性

と薬物や賦形剤の物性を十二分に考慮することで、薬物高含有の微小球形粒子が製造できることが示唆された。超高齢化社会を迎えた今、患者個人を指向したテーラーメイド医療と患者・医療従事者を指向したユニバーサル医療を実現するためにも、薬物高含有化や高機能化などの粒子設計が今後さらに必要となる。本研究の更なる発展が期待される。

5 謝辞

このたび、仲井賞第一回若手奨励賞を賜り、誠にありがとうございました、謹んで御礼申し上げます。ご指導頂きました静岡県立大学 板井 茂 名誉教授をはじめ、ご支援いただいたアカデミアの先生方、製薬メーカー、機械メーカー、添加剤メーカー全ての方に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Sun, C.C., et al., Development of a high drug load tablet formulation based on assessment of powder manufacturability: moving towards quality by design, *J. Pharm. Sci.*, 98, 239-247 (2009).
- 2) Lakshman, J.P., et al., Application of melt granulation technology to enhance tableting properties of poorly compactible high-dose drugs, *J. Pharm. Sci.*, 100, 1553-1565 (2010).
- 3) Cai, L., et al., A new methodology for high drug loading wet granulation formulation development, *Int. J. Pharm.*, 441, 790-800 (2013).
- 4) Hamashita, T., et al., Granulation of core particles suitable for film coating by agitation fluidized bed I. Optimum formulation for core particles and development of a novel friability test method, *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 1169-1174 (2007).
- 5) Kimura, S., et al., Evaluation of the physicochemical properties of fine globular granules prepared by a multi-functional rotor processor, *Chem. Pharm. Bull.*, 62, 309-315 (2014).
- 6) Iwao, Y., et al., Preparation and evaluation of highly drug-loaded fine globular granules using a multi-functional rotor processor, *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 1-7 (2015).
- 7) Carr, R.L., Evaluating flow properties of solids, *Chem. Eng.*, 72, 163-168 (1965).
- 8) Thielmann, F., et al., The effect of primary particle surface energy on agglomeration rate in fluidized bed wet granulation, *Powder Technol.*, 181, 160-168 (2008).
- 9) Rumpf, H., The strength of granules and agglomerates, *AIME, Agglomeration, Interscience*, New York, 379-418 (1962).
- 10) 竹内洋文, 医薬品製剤化方略と新技術, 株式会社シーエムシー出版, 93-94 (2007).
- 11) Prajapati, V.D., et al., Raft forming system-An upcoming approach of gastroretentive drug delivery system, *J. Control. Release*, 168, 151-165 (2013).
- 12) Sharma, N., et al., A comprehensive review on floating drug delivery system, *Int. J. Pharm. Biomed. Sci.*, 2, 428-441 (2011).
- 13) Klausner, E.A., et al., Expandable gastroretentive dosage forms, *J. Control. Release*, 90, 143-162 (2003).
- 14) Torrado, S., et al., Chitosan-poly (acrylic) acid polyionic complex: in vivo study to demonstrate prolonged gastric retention, *Biomaterials*, 25, 917-923 (2004).
- 15) Kankal, G., et al., Review on gastroretentive drug delivery system, *Int. J. Pharm. Biomed. Sci.*, 3, 410-422 (2013).
- 16) Rajinikanth, P.S., Mishra, B., Floating in situ gelling system for stomach site-specific delivery of clarithromycin to eradicate *H. pylori*, *J. Control. Release*, 125, 33-41 (2008).
- 17) Rajinikanth, P.S., et al., Formulation and evaluation of clarithromycin microspheres for eradication of *Helicobacter pylori*, *Chem. Pharm. Bull.*, 56, 1658-1664 (2008).
- 18) Schaefer, T., Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers, *Powder technol.*, 117, 68-82 (2001).
- 19) Aoki, H., et al., Fine granules showing sustained drug release prepared by high-shear melt granulation using triglycerin full behenate and milled microcrystalline cellulose, *Int. J. Pharm.*, 478 (2), 530-539 (2015).
- 20) Fukuda, M., Goto, A., Properties of gastroretentive sustained release tablets prepared by combination of melt/sublimation actions of L-menthol and penetration of molten polymers into tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, 59, 1221-1226 (2011).