コントロールリリース基剤としての微粉化低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)の湿式造粒による徐放性能変化

川島 嘉明*, 竹内 洋文*, 日野 知証*, 丹羽 敏幸*
林 紫朗*, 関川 富士夫**, 川原 啓子**

Changes in Controlled-release Functions of Pulverized Low-substituted Hydroxypropylcellulose by Wet Granulation

by

Yoshiaki KAWASHIMA[†], Hirofumi TAKEUCHI[†], Tomoaki HINO[†],
Toshiyuki NIWA[†], Tzu-Lang LIN[†], Fujio SEKIGAWA^{††}
and Keiko KAWAHARA^{††}

Pulverized L-HPC (low-substituted hydroxypropylcellulose, LH41) is used as a controlled-release matrix filler, depending on the amount of loading in its formulation. The flowability and packability of the L-HPC particles in drugs were facilitated by wet granulation to improve their availabilities for practical uses. Controlled-release functions of the L-HPC were reserved through granulation with ethanol, whereas they were lost during granulation with water. The differences in the controlled release functions of agglomerated L-HPC were explained in terms of their swelling properties, depending on the type of solvent used for the granulation.

Key Words: Low-substituted Hydroxypropylcellulose, Flowability, Controlled-release Matrix Base, Swelling Force, Wet Granulation

1. 緒 言

徐放性製剤は、投与回数の減少に伴うコンプライアンスの向上や血中濃度の変動を小さくすることにより副作用を防止し、安定した治療効果を期待するといった目的で開発が行われており、近年、種々の製剤が上

市されている。その中で、マトリックス型錠剤は構造、製造プロセスともに最も単純であり、実用化の点で有利である。

我々は前報¹⁾にて、すぐれた膨潤性と結合性を持つ低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)の錠剤添加剤としての特性について検討し、微細なL-HPC(LH41)は添加量に依存したコントロールリリース基剤としての機能を持つことを明らかにした。しかし、この基剤を製剤プロセスの観点から見ると、微細なため、その流動性および充てん性が問題となる。本研究ではこれらの問題点を改善するために、微細なL-HPCと薬物の混合物の湿式造粒(結合剤として水またはエタノールを使用)を試み、溶媒の種類がその徐放化能におよぼす影響について検討した。

平成4年3月2日受付

第29回粉体に関する討論会(1991年10月、姫路)にて発表

*岐阜薬科大学製剤学研究室(〒502岐阜市三田洞東5-6-1)

TEL 0582-37-3931内線244

**信越化学工業(株)(〒100東京都千代田区大手町2-6-1)

朝日東海ビル) TEL 03-3246-5011

† Gifu Pharmaceutical Univ., Pharmaceutical Engineering,
5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502

†† Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., 6-1, Ohtemachi 2-Chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 100

2. 実験材料および方法

2.1 材 料

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC (LH41), 平均粒子径 $4.4\mu\text{m}$ (信越化学)) およびモデル薬物として粉碎したアセトアミノフェン (Sd) (大和化学) を用いた。

2.2 撈拌造粒

LH41と粉碎したアセトアミノフェン (1:1) の混合物 (60g) を高速撈拌造粒機 (スーパーミキサー型, 東洋パッキング) を使用して造粒した。混合物に撈拌しながら水 (60mL) またはエタノール (35mL) を結合剤として添加し造粒した。調製した顆粒を 60°C で4時間棚乾燥した。

2.3 圧縮成形性の評価

圧縮成形にはオートグラフ (AG5000D 島津製作所) を使用した。LH41と粉碎したアセトアミノフェンの混合物 (1:1) または湿式造粒により得た顆粒24-80mesh ($710\text{--}177\mu\text{m}$) それぞれ200mg を平型杵 (直径8.0mm) で圧縮成形 (圧縮圧49-490MPa, 主に196MPa: 圧縮速度2mm/min) した。

錠剤強度の測定にはオートグラフを用いた。錠剤を直径方向に圧縮 (圧縮速度0.5mm/min) してその破壊に要した荷重から次の式²⁾を用いて引張強度を算出した。3個の錠剤の測定値を平均した。

$$Ts = 2F / \pi D t \quad (1)$$

(Ts : 引張強度, F : 破壊に要した荷重, t : 錠剤の厚み, D : 直径)

2.4 溶出試験および崩壊試験

日局12収載の溶出試験法 (パドル法: 100rpm, 精製水) および崩壊試験法 (精製水) に準じて行った。薬物濃度は吸光度 (244nm) 測定により定量した。

2.5 膨潤試験

(A) 粉体層の膨潤仕事量について, 前報³⁾の装置 (Fig. 1) を用い, 粉体 (顆粒) 層 (200mg) の上に質量 (M , 6.035g) のおもりを載せ, さらにオートグラフにより粉体層を軽く圧縮した (空隙率 ≈ 0.58)。粉体層におもりを乗せたまま水を浸入させ膨潤させる。飽和状態になったときのおもりの移動距離 (L) を測定し, 粉体層の単位質量当りの膨潤仕事量を計算した。このように一定の荷重を粉体層にかけて行う方法を定圧法と定義した。

$$W = M \cdot g \cdot L / G \quad (2)$$

(W : 単位質量当りの膨潤仕事量, M : おもりの質量, g : 重力加速度, L : 荷重の上昇距離, G : 粉体層の質量)

Fig. 1 Apparatus for measurement of swelling work (A) and force (B)

(B) 粉体層の膨潤圧については, 粉体層 (空隙率 ≈ 0.58) の体積を一定に保ちつつ水を浸入させ膨潤させるときに発生する膨潤圧 (F_{max}) をロードセルで測定した (Fig. 1)。本法を定容法と定義した。

2.6 顆粒内の細孔容積分布

水銀ポロシメーター (Autoscan-33 Porosimeter, Quanta Chrome, USA) を用いて, 水銀 (表面張力0.480 N/m および顆粒との接触角 140° (2.443rad) とする) を顆粒内の細孔内に圧入し, 上限30,000nm から下限3.2 nm までの細孔半径を測定し, 累積細孔容積を算出した。

2.7 回折強度

X線回折装置 (Geigerflex 理学電機) により水あるいはエタノールで造粒したLH41単品と内部標準物質 (Al_2O_3) の回折ピーク強度比 (I/I_0) より比較検討した。

3. 結果および考察

3.1 流動性および充てん性の改善

撈拌造粒により得た造粒物の流動性および充てん性を安息角およびかさ密度の測定により評価した。その結果をTable 1に示す。水あるいはエタノールで湿式造粒により得た造粒物 (粒子径, $710\text{--}177\mu\text{m}$) はLH41とアセトアミノフェン (1:1) の物理混合物より低い安息角および高いかさ密度を示した。物理混合物の原本と比較して造粒物の充てん性, 流動性が大きく改善されることが明らかになった。

3.2 顆粒の圧縮成形性および錠剤の薬物溶出特性

種々の圧縮圧により成形した錠剤 ($8.0\text{mm}\phi$, 200mg) の引張破断強度および50% 薬物溶出時間 (T_{50}) をFig. 2に示す。エタノールで造粒して得た顆粒 (EG (41+Sd)) は物理混合物 (LH41+Sd) の場合と同様に圧縮圧の増大とともに錠剤の引張強度が増大し, T_{50} が増大し徐放性を示した。一方, 水で造粒して得た顆粒 (WG (41

Table 1 Properties of granules and physical mixture of LH41 and acetaminophen(n=3)

	① LH41+Sd	② WG(41+Sd)	③ EG(41+Sd)
Angle of repose(rad)	0.855	0.663	0.611
Bulk density $\times 10^{-3}(\text{kg}/\text{m}^3)$	0.248	0.600	0.559
Cumulative pore volume $\times 10^3(\text{m}^3/\text{kg})$	—	0.051	0.367
Strength of granules (kg_f , n=20)	—	0.626*	0.064
Swelling work(J/kg)	0.276	1.205	0.797
Swelling force $\times 10^{-3}(\text{N}/\text{Kg})$	21.18	41.09	38.64
X-ray diffraction intensity(I/I ₀)**	0.074	0.120	0.063

① Physical mixture of LH41 and acetaminophen(1 : 1)

② Granules of LH41+Sd with distilled water

③ Granules of LH41+Sd with ethanol

* One-third of granules were not crushed but plastically deformed

** Measured for intact LH41 and granules prepared without drug

Fig. 2 Effect of compression pressure on drug release rate (T_{50} , open symbols) and tensile strength (closed symbols) of tablets prepared with (○, ●) LH41+Sd, (△, ▲) WG(41+Sd) or (□, ■) EG(41+Sd) **Fig. 3** Effect of compression pressure on disintegration time of tablets prepared with (●) LH41+Sd, (▲) WG(41+Sd) or (■) EG(41+Sd)

+Sd)の場合は圧縮圧を増大しても薬物放出の徐放化は得られなかった。また引張強度もエタノールの造粒物に比べて著しく低かった。これらの造粒物間の差異は崩壊試験結果にも明瞭に現われた(**Fig. 3**)。

3.3 造粒物の構造

上述の水、エタノールで製した造粒物を圧縮して得た錠剤の特性が大きく異なる原因を明らかにするため

WG(41+Sd)

EG(41+Sd)

Fig. 4 Scanning electron micrographs of granules

顆粒内部の粒子構造を調べた。電子顕微鏡写真(**Fig. 4**)より、水で造粒した顆粒ではLH41粒子間に融合が見られるが、エタノールによる造粒物中ではLH41粒子は造粒前の形態を保ったまま存在していることが分った。水銀圧入法により求めた顆粒内の細孔分布を**Fig. 5**に示す。エタノールで造粒した顆粒は水の場合に比べ内部に高い細孔容積を有することが判明し、電顕写真による観察が支持された。これは水で造粒した場合には、膨潤したLH41粒子が乾燥過程で絡み合い緻密なマトリックス構造をとるためと考えられる。エタノールではLH41粒子が膨潤しないため、水で調製した造粒物のような変化は見られなかった。

Fig. 5 Pore volume distribution in the granules

3.4 造粒物の膨潤特性

我々はすでに、水によるL-HPC粒子の膨潤仕事量を測定し、微細なL-HPC粒子は粗大粒子に比較して著しく膨潤仕事量が小さいことを明らかにしている¹⁾。定圧法および定容法により造粒物の膨潤性を評価した結果、造粒物とすることにより微細なL-HPCにも膨潤性が認められることが明らかになった。また膨潤仕事量および膨潤圧とも水による造粒物の方がエタノールの場合よりも大きいことが判明した (Table 1)。これらの結果はポリビニルアルコール (PVA) ハイドロゲルの調製 (反復凍結溶解法) において、PVA の膨潤度が增大する現象と同様に説明できる。PVAゲルの膨潤度が高くなるのはPVA分子間の水素結合による物理

的な架橋の増大および微結晶化によると報告されている^{3,4)}。LH41を水で造粒する場合には乾燥過程中で膨潤したLH41粒子内で分子間水素結合による物理的架橋が形成される。これにより結晶構造性が増大し、再水和時により大きな膨潤性を示すようになる。事実、Table 1に示すように水で造粒したLH41粒子は高い結晶性 (回折強度) を示した。したがって本造粒物より製した錠剤は崩壊し易く、速やかな薬物放出を示すものと思われる。一方、エタノールによる造粒物はLH41粒子が顆粒中でもその形態を保っており、圧縮により顆粒は破壊されLH41の物理混合物と同様な徐放性マトリックス錠を形成すると思われる。

4. 結 言

徐放性マトリックス基剤として活用が期待される微細なL-HPC (LH41) の流動性および充てん性を造粒により改善できた。エタノールによる造粒物では良好な徐放性錠剤が得られたが、水による造粒物の錠剤は引張強度が低く、崩壊しやすく速放性を示した。その原因は水では膨潤性の高い顆粒ができるのに対し、エタノールではLH41粒子が原形を保ったまま造粒され膨潤性の低い顆粒になるためと結論された。

Nomenclature

T_s	: tensile strength	(Pa)	M	: mass of load	(kg)
F	: fracture load	(N)	g	: gravity acceleration	(m/s ²)
D	: diameter	(m)	L	: elevated length of load	(m)
t	: thickness	(m)	G	: sample mass	(kg)
W	: swelling work per unit mass of powder	(J/kg)	T	: time	(s)

References

- 1) Kawashima Y., H. Takeuchi, T. Hino, T. Niwa, T. L. Lin, F. Sekigawa and K. Kawahara : *Proc. of the 7th Symposium on Particulate Preparations and Designs*, p. 10(1990)
- 2) Fell J. T. and J. M. Newton : *J. Pharm. Sci.*, **59**, 688(1970)
- 3) Watase M. : *Nihon-Kagaku-Kaishi*, No. 9, 1254(1983)
- 4) Peppas N. A. and S. R. Stauffer : *J. Controlled Rel.*, **16**, 305(1991)