湿式球形造粒法の造粒機構解析と サスペンションコーティングへの展開

丹羽 孝司*

Koji NIWA

1. はじめに

大学院（修士）修了後、病院の薬局で職を得た私は、医療現場では個々の患者に合った的確な治療効果があり、かつ副作用のない高機能性医薬品製剤が切に求められていることを肌で知ることとなった。そしていつしか、患者指向を目指した医薬品製剤の開発研究をしたいという思いを強く抱くようになった。

そんな折り、学生時代に所属した岐阜薬科大学製剤学教室で初めて湿式球形造粒（wet spherical agglomeration）プロセスを見たときの驚きを鮮明に思い出した。懸濁液を攪拌しながら少量の別の液体を加えると一瞬にして透明な液体に変化し、しかも球形で固い粒子が生成しているではないか。この造粒方法を医薬品製剤の開発に応用できないかと考え、恩師川島教授にお願いし、本法の造粒機構の解析とそれに基づいた新しい徐放性製剤の設計法の開発を目的に、勤務時間後、私費研究生として再び母校で研究を行うことになった。

2. 湿式球形造粒法の造粒機構解析

造粒機構の解析は、モデル実験とコンピュータシミュレーションにより行った。モデル実験ではガラスビーズを使用し、クロロホルム中で精製水を液体架橋剤として造粒を行った。得られた造粒物の物性や造粒速度の解析から造粒機構を考察した。その結果、造粒機構は非ランダム凝集機構であり、造粒物の圧密化過程は修正川北式 Eq. (1) で表されることを見いだした。

た。

$$\frac{T}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{T}{a}$$

$$C = \frac{\varepsilon_0 - \varepsilon}{1 - \varepsilon} \quad (1)$$

T は造粒時間、 C は圧密化率、 a 、 b は定数、 ε_0 、 ε はそれぞれ造粒時間0、 T の時の空隙率である（Fig. 1）。

これらの実験結果をコンピュータ上で再現するため、モンテカルロ法によるシミュレーションを試みた。新しいシミュレーションの方法として、二次元平面の原点上の粒子に他の粒子を衝突、付着させるランダム付着モデルを構築した。本モデルの特徴は衝突粒子の発生確率を系内の粒子個数濃度で表したことで、衝突した粒子が衝突位置で付着するか、造粒物表面を内部へ向かって転がり安定な位置で付着するかを衝突位置付着確率で決定したことである。粒子の衝突位置付着確率 Pa は、微小粒子ほど大きな造粒物が生成するという川島等やKapurの実験事実、大内山と田中の理論的研究等に基づいて、中心粒子（造粒物）と衝突粒子の粒子径（ R 、 r ）の関数としてEq. (2)で表す

Fig. 1 Plots of agglomerate porosity data to test the modified Kawakita's equation
Amount of bridging liquid;
● : 0.9 ml, ○ : 1.0 ml, ▲ : 1.1 ml

1997年12月22日受付

*岐阜市保健所食品保健課

〒500-8309 岐阜市都通り2丁目19番地 TEL. 058-252-0631

〈著者紹介〉

1978年岐阜薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了、同年岐阜市民病院薬剤部勤務、1995年岐阜市保健所食品保健課勤務。人の口から体内に入る全ての物質（医薬品及び食品）に関する医療現場と食品保健行政の経験に学術研究を加え、人の健康と福祉に貢献できればと考えている。

Fig. 2 Relationship between T/C and agglomeration time

ことにした。

$$Pa = \frac{k}{Rr} \quad (2)$$

ここで、 k は圧密化に関係した定数である。その結果、本モデルは非ランダム凝集による造粒機構に分類されるレイヤーリング造粒を示し、造粒速度は一次速度式で、圧密化過程は修正川北式で表されることが明らかになった (Fig. 2)。さらに造粒の進行につれ造粒物は球状となり、外殻表面ほどより緻密な構造になった。この結果は実際の造粒実験結果とよく一致しており、造粒が衝突粒子の粒子系依存性の凝集現象と圧密化の同時過程であることを示すことができた¹⁾。

3. サスペンションコーティングへの展開

次に、湿式球形造粒法のレイヤーリング機構を利用した、キトサンによるサスペンションコーティングによりテオフィリンの徐放性製剤の開発を企図した。レイヤーリング造粒により、テオフィリンとトリポリリン酸ナトリウムの二成分の核粒子を調製し、これをキトサンの塩酸溶液中に懸濁させ、核粒子表面をキトサン-トリポリリン酸ナトリウム複合体被膜で均一にコーティングした。その結果、造粒時間、搅拌速度等のレイヤーリング造粒条件により、核粒子の粒子径制御と同時にキトサン被膜の厚みの制御が可能ながことが判明した。この機構を解明するために、乳糖 (核粒子) とアルミニウムレーキ色素 (レイヤーリング粒子) によるモデル実験を行い、アルミニウムレーキ色素の挙動を追跡した。その結果、造粒初期に核粒子表面に存在する色素が、その後核粒子内部に高密度に存在するようになることが確認できた (Fig. 3)。さらに核粒子内部のトリポリリン酸ナトリウム濃度の測定結果等から、核粒子の造粒中に粒子間の再配列が起き、

CROSS SECTION OF AGGLOMERATE

lactose size	177-250 μm	177-250 μm
bridging liquid	1.5 ml	1.5 ml
agitation speed	600 r.p.m.	600 r.p.m.
agglomeration time	5 min.	60 min.

Fig. 3 Cross section of agglomerate

Preparation of core by layering agglomeration

Fig. 4 Schematic representation of control of thickness of chitosan film on coated particle

トリポリリン酸ナトリウム粒子が核粒子内部に移動することが明らかになった。すなわち、造粒時間の短い場合や搅拌速度が遅い場合、核粒子表面のトリポリリン酸ナトリウム濃度が高いのでキトサン複合体膜は厚くなり、逆に造粒時間の長い場合や搅拌速度が大きい場合には、キトサン複合体膜は薄くなると考えられる (Fig. 4)。被覆顆粒からの薬物放出は、0次速度式に従い、放出速度と膜の厚みの逆数との間には直線関係が成立した。これらの結果から、レイヤーリング造粒によって、核粒子の粒子径制御と同時に複合体被膜の厚みの制御すなわち薬物の放出制御が可能ながことが示された²⁾。

4. おわりに

モデル実験及びランダム付着モデルによるコンピ

ュータシミュレーションにより、湿式球形造粒機構を明らかにすることができた。この手法は他分野の造粒機構等の解明にも役立つと考えられる。さらに、本法のレイヤーリング造粒法を応用したサスペンションコーティング法により、核粒子の設計とコーティング膜の設計を同時に行う新規な被覆制御法を開発することができた。これを応用することにより新しい徐放性製剤（新機能性製剤）の設計・開発が期待される。

薬剤学に投稿した論文「キトサンによるサスペンシ

ョンコーティングにおける核粒子の設計と被膜制御」により、第4回日本薬剤学会「薬剤学」最優秀論文賞を頂くことができ、学位授与とともに二重の喜びで10年にわたる研究生生活を締めくることができた。

最後に、御指導、御鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学川島嘉明教授をはじめ多くの先生、先輩方に深甚なる謝意を表します。ならびに製剤学教室の出身者の皆様の御協力、御厚意に感謝いたします。

引用文献

- 1) Kawashima, Y., T. Handa, H. Takeuchi, T. Niwa and K. Niwa: "Computer Simulation of Agglomeration by a Two-Dimensional Random Addition Model-Agglomeration Kinetics and Micromeritic Properties of Agglomerate Accompanied by Compaction Process", *Powder Technology*, **57**, 157-163 (1989)
- 2) Kawashima, Y., K. Niwa, H. Takeuchi, T. Hino, T. Niwa: "Core-particle Design and Control of Coating Film by Suspension Coating With Chitosan", *YAKUZAIGAKU*, **56** (4), 239-245 (1996)