噴流層型バインダレス造粒法を用いた 粉末吸入製剤のための粒子設計

Particle Design for Dry Powder Inhalation Using a Spouted Bed Type Binderless Granulation Method

羽多野 重信^a, 中村 展之^a, 小林 信介^a,

Shigenobu Hatano, Nobuyuki Nakamura, Nobusuke Kobayashi,

小林 潤^b, 板谷 義紀^a, 森 滋勝^b

Jun Kobayashi, Yoshinori Itaya, Shigekatsu Mori

Received 16 December 2004 ; Accepted 18 February 2005

A new process for dry powder inhalation (DPI) using a spouted bed type binderless granulation for cohesive fine powders was investigated. The dry powder inhalation requires high flowability and dispersibility of powders so as to be dispersed easily into particles with 0.5 to 7 μm in aerodynamic diameter during the inhalation. Actual medicines were used for the raw material in the granulation. The compressive strength of the granule measured by particle hardness tester GRANO was very small. The dispersibility of granules was measured by the cascade impactor. As a result, the produced granules by the granulation method had high dispersibility and the dispersion was satisfactory for DPI. Moreover, the median diameter of granules could be controlled by changing the initial sieving condition of raw powder.

Keywords : Dry powder inhalation (DPI), Binderless granulation, Granular, Spouted bed

1. 緒 言

近年、気管支喘息や慢性気道閉鎖性疾患などの治療には吸入器を用いて薬物を吸い込む方法が主流となっている。日本においては、携帯性の良さ、使用の容易さなどから定量噴霧式吸入製剤 (MDI ; Metered-dose inhalation) が汎用されてきた。しかし、MDIは噴霧剤としてフロンや代替フロンが使用されており、環境への考慮からこの吸入製剤は廃止されることが決定している。現在、これに代わる吸入製剤として、粉末吸入製剤 (DPI ; Dry powder inhalation)

が注目されている。

粉末吸入製剤に用いられる薬物粉末は吸入により肺胞まで到達させるために、空気動力学径で 0.5~7 μm ¹⁾, あるいは 1~7 μm 程度²⁾ の粒度に調整する必要があるといわれている。このような粉末は付着・凝集性がきわめて強いいため、製剤におけるハンドリングが非常に困難である。また、そのままカプセルに充填し使用すると、カプセルや吸入器内部の器壁などに付着するといった障害の原因にもなる。したがって、主として流動性を向上させる目的で通常は造粒法³⁾や担体法⁴⁾などの処理を施して用いることが多い。このような処理により吸入器からの流出性は向上する。しかし、患者が吸入した時点において前述のような粒子径に分散させる必要があるため、造粒法の場合、顆粒の強度は保形性のための最小限の強度を有している程度にとどめるのが望ましい。

本研究は、著者らが研究を進めてきた噴流層型バインダレス造粒法⁵⁾を用いて、粉末吸入製剤用の顆粒の設計を試みようとするものである。本法は、原料粉末

a 名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻分子化学工学分野

(〒464-8603 名古屋市千種区不老町) TEL 052-789-3270
Department of Chemical Engineering, Nagoya University
(Furo-cho, Chikusa-ku Nagoya 464-8603)

b 名古屋大学先端技術共同研究センター

(〒464-8603 名古屋市千種区不老町) TEL 052-789-3377
Center for Cooperative Research in Advanced Science and
Technology, Nagoya University
(Furo-cho, Chikusa-ku Nagoya 464-8603)

Table 1 The physical properties of raw powder

Sample	Aerodynamic diameter (μm)		Particle diameter (μm)	Specific surface area (m^2/kg)	Aerated/ Packed bulk density (kg/m^3)	True density (kg/m^3)
	D_{50} (count)	D_{50} (mass)	D_{50}			
Lactose	—	—	4.13	9990	150/180	1530
Ethenzamide	2.22	1.64	2.56	—	—	—
Sodium cromoglycate	2.35	2.8	1.43	9320	260/430	1600
Amphotericin B	1.84	3.74	4.05	19000	130/—	1290
Domperidone	3.54	5.58	—	11200	120/180	1360
Oxatamide	2.29	2.63	—	9990	150/180	1150

の粒子自身が有する付着性を利用したバインダを用いない造粒方法であり、これまでの無機粉体を原料とした実験結果から、得られる顆粒の特徴は強度が小さく、かつ、十分な保形性を有することが分かっている⁵⁻⁷⁾。これらの特性から、粉末吸入製剤への適用の可能性が十分期待できる。ここでは、実際に治療に用いられている数種類の薬物を試料として造粒試験を行い、得られた顆粒の形状、粒子径、強度および分散性などの面から吸入製剤への適用を検討した。

2. 実験方法

実験装置の概略を **Fig. 1** に示す。この装置は、既報⁵⁾ で用いた実験装置をベースにして、操作性の向上を目的として新たに製作したものである。装置本体は円筒部とテーパ部で構成されている。円筒部は内部が観察できるように透明なアクリル製で、テーパ部は粒子の帯電を防ぐため真ちゅう製となっている。層内径は100mmで、流動化ガスの入り口径は9mmである。また、テーパ部の角度は30, 40, 50度に交換できるようになっており、その底部には分散板として目開き45 μm のステンレス製の金網を挿入してある。層上部には微粉の飛散を防ぐためにバグフィルターが取

Table 2 Experimental conditions

Fluidized gas	N ₂
Gas velocities at inlet (m/s)	2.5 to 5.0
Angle of taper (deg)	40
Operation time (min)	20
Amount of feed powders (g)	5.0

り付けてある。既報⁷⁾の研究により、流動化ガスを加湿しても得られる顆粒の性状はほとんど変化しないことが明らかとなっているが、静電気の影響を受けやすい原料粉末を造粒する場合には、流動化ガスを加湿することによって良好な造粒が行えることが確認されているため、スプレーノズルを用いた加湿装置を設置した。原料粉末は、実際に治療薬として用いられている薬物を含め **Table 1** に示すような6種類の試料を用いた。実験条件を **Table 2** に示す。実験は精秤した試料約5gをテーパ部に充填した。このとき、ふるいを用いることなく充填した場合と、ふるいを用いて充填した場合の2種類の方法により充填を行った。流動化ガスにはボンベから供給される窒素ガス（水分量2ppm以下）を用い、所定の流速に調節しテーパ下部より層内に導入した。また、流動化ガスを加湿する場合は、加湿器を通過したガスを流路切換バルブにより湿度測定を行い、所定の湿度に達したことを確認した後に層内へ導入した。湿度測定にはセラミックスセンサー型のデジタル湿度計（測定可能範囲15~95% RH）を用いた。造粒の操作時間は20minとし、終了後テーパ部を傾けて流出する顆粒のみを製品として回収した。

3. 顆粒の評価方法

顆粒の粒度分布は既報⁷⁾の方法と同様に、JIS (Z8815-1994) に規定されている手動ふるいによっ

Fig. 1 Schematic diagram of the experimental apparatus

Fig. 2 Cascade impactor with a device for measurement of dispersibility

て測定した。また、かさ密度の測定は、内径 1.5cm、深さ 2.0cm の円筒型ガラス容器を用いた。容器の 1 cm ほど上から静かに充填し過剰に充填された部分をすり切って質量を計測することにより求めた。顆粒強度は顆粒硬度測定装置グラノ（岡田精工製）を用いて測定した。圧壊用先端チップの下降速度は 5mm/min に設定した。さらに、顆粒の分散性の評価は、Fig. 2 に示すようなカスケードインパクトと吸入デバイスを用いて行った。測定に用いた吸入デバイスは、（株）日立製作所製 Jethaler® の造粒製剤用デバイスである。このデバイスは、あらかじめ顆粒を封入したカプセルを装着し、実験開始直前にピンにより穴を開けた後、吸引ポンプによる人の吸気を模擬した気流の解砕力により分散させる機構となっている。試験用カプセルは、顆粒 25mg を HPMC2 号カプセル（（株）シオノギクオリカプス社製）に充填したものをを用いた。測定は吸入流量 28.3l/min で 5 秒間吸入し、吸入デバイスからの薬剤の放出割合、および、7 μm 以下に分散した粒子の割合により評価を行った。

Fig. 3 SEM photographs of produced granule and raw powder

Fig. 4 Effect of gas velocity on yield

4. 結果および考察

4. 1 SEM による観察

実験に用いた原料粉末と得られた顆粒の SEM 写真を Fig. 3 (a, b) に示す。これは、ドンペリドンの原料粉末の SEM 写真を一例として示したものである。SEM 観察により、原料粉末は今回用いたすべての薬剤粉末について、大小さまざまな凝集粒子を形成していることが確認できた。また、造粒により得られた顆粒はほぼ球形であることが分かる。さらに、原料と顆粒の表面を比較した場合、原料に比べて顆粒の表面はより緻密になっていることが確認できる。

4. 2 回収率と顆粒のかさ密度

入り口ガス流速を変化させた場合の、顆粒の回収率とかさ密度の変化を Figs. 4, 5 に示す。回収率は、原料粉末の仕込み質量に対する得られた顆粒の質量の割合とした。入り口ガス流速の増大にともなって、フィルター部まで飛散する粒子が多くなり回収率は低くなる傾向がある。これは、既報⁵⁾において、粒子密度の大きい溶融アルミナを原料とした場合の結果とほぼ同様の傾向を示している。本研究で用いた原料粉末は、粒子密度が 1500kg/m³ 前後と比較的小さいものであり、この粒子密度の差異は入り口ガス流速に対する回収率の差として直接的な影響を与えるものではないことが分かった。

Fig. 5 Effect of gas velocity on bulk density

Fig. 6 Effect of gas velocity on granule size distribution

一方、かさ密度は、ほとんどの試料においてわずかな増加が認められた。これは、ガス流速が大きいほど噴流層内における顆粒の挙動が激しくなり、より強い外力を受けることになる。これにより、一部は解砕されてフィルター部まで飛散する粒子が増加する一方、解砕されない顆粒に対してはより強い圧密作用が働くため、これが原因となりかさ密度のわずかな増加になったものと推測できる。

4. 3 顆粒の粒度分布

Fig. 6, 7にガス流速、ガス湿度を変化させた場合の顆粒の粒度分布の一例を示す。既報^{6, 7)}において、無機粉体を造粒した場合、ガス流速およびガス湿度が顆粒径に与える影響はないと報告したが、本研究で用いた薬剤などの有機粉体においても同様の結果が得られた。このことから、凝集性の強い微粉体を原料として本法により造粒を行う場合、ガス流速およびガス湿度に強い影響を受けることなく造粒が可能であることが分かる。

Fig. 8は、原料粉末の仕込み時にふるいをを用いないで充填した場合の顆粒の粒度分布である。この図から、分布の傾きは原料粉末によって若干異なるが、すべての試料についてほぼ対数正規分布で表すことができる。つぎに、原料粉末を装置に仕込む際に目開き

Fig. 8 Log-normal plot of size distribution of granule by non-sieve filling

500 μm のふるいをを用いて充填した。ふるいを通す際には大きな凝集塊を含んだ原料をふるい上ですべて解砕し、強制的に通過させた。ふるいを通した原料は Fig. 9 の写真に示すように、凝集塊の粒径がきれいにそろっていることが分かる。このような処理を施した後に造粒を行った場合の結果を Fig. 10 に示す。先に示した Fig. 8 の結果と比較すると、顆粒の分布幅が狭くなっていることが明確に分かる。このことから、原料粉末の凝集塊の大きさを調整することによって、得られる顆粒径分布の傾きを変化させることが可能であることが示唆された。この結果をふまえて、目開きの異なる数種類のふるいをを用いて仕込み充填を行い、造粒を試みた。結果を Fig. 11 に示す。この図から、原料粉末の凝集塊の粒径を調節することにより、顆粒径を制御することが可能であるといえる。

4. 4 顆粒強度の測定

顆粒硬度測定装置グラノによる顆粒の圧壊パターンを、Fig. 12 に示す。これは、既報⁶⁾において3種類に分類したなかのCパターンに分類されるもので、きわめて軟らかい顆粒であることを示している。このパターンは、荷重が増加するにつれて顆粒の形状が大きく変形し、最後まで「割れ」が認められないパターン

Fig. 7 Effect of gas humidity on granule size distribution

Fig. 9 SEM photograph of raw powder by sieve filling (×40)

Table 3 Dispersibility of granule

Sample		Lactose	Ethenzamide	Sodium cromoglycate	Amphotericin B	Domperidone	Oxatimide
100~500 μm	OE (%)	82	99	74	90	62	62
	RF (%)	36	40	33	66	35	42
500~1000 μm	OE (%)	11	33	—	—	—	—
	RF (%)	6	19	—	—	—	—

OE : Output efficiency

RF : Respirable fraction (dispersed below 7 μm)

Fig. 10 Log-normal plot of size distribution of granule by sieve filling

である。また、本装置の圧壊用先端チップが顆粒を検出する荷重は $3 \times 10^{-3} \text{N}$ に設定されており、Fig. 12 において荷重が検出され始めたときには、顆粒は既に大きく変形していることが認められた。このような特性を持つ顆粒の強度を評価する適切な方法の検討が今後の課題として残るが、少なくとも、本装置の圧壊試験においてCパターンが得られたことにより、良好な分散性を得るために必要なつぶれやすい顆粒という点、かつ、保形性を有するという点において、粉末吸入製剤に求められる条件は十分満たしていると思われる。

4. 5 分散性の評価

顆粒の分散性を測定した結果を **Table 3** に示す。こ

Fig. 11 Effect of sieve opening passing raw powder on granule size distribution

Fig. 12 Typical pattern of the load-displacement curve of the measured compressive force of a single granule

こで、OE はデバイスからの薬物の放出率であり、RF は肺に到達すると思われる粒子径 7 μm 以下に分散した粒子の割合である。顆粒径が分散性に及ぼす影響をみるために、ラクトースおよびドンペリドンを原料として得られた顆粒について、ふるいを用いて 100~500 μm 、および 500~1000 μm の粒子径幅に分割して分散性の測定を行った。表から、顆粒粒子径の違いによる結果を比較すると、粒子径が 100~500 μm に調整した方は OE、RF ともに高い値を示したことから、顆粒径を小さく調整した試料のほうが良好な分散性を示すことが示唆された。このことから、他の薬剤については 100~500 μm に調整した顆粒を用いて分散性の試験を行った。その結果、比較的 RF 値の低いものでも 30 % を超える値を示しており、アムホテリシン B においては 66 % と高い値を示している。これまでに報告されている肺到達率⁸⁻¹⁰⁾と比較すると、吸引流量が本研究で設定した 28.3 l/min より多い場合も含めて約 20 % 程度であることから、本造粒法による顆粒はきわめて良好な分散性を示していることが分かる。このことから、粉末吸入製剤の粒子設計法として十分適用できると判断される。なお、このとき OE の値から求められるデバイスから放出されなかった残留粒子のほとんどは、カプセル内に残留していること

が確認された。これは、カプセルから排出された顆粒は、デバイス内にほとんど付着することなくほぼ全量が分散して患者の吸気に同伴されることを示している。したがって、カプセルからの排出を改善することにより、さらに RF 値を高めることができると思われる。

5. 結 言

噴流層型バインダレス造粒法により、実際に治療薬として使用されている薬物を用いて DPI 用製剤を作製し、分散性などの評価を行った。その結果以下の結論を得た。

1. 本造粒装置により、薬剤微粉体をバインダを用いることなく造粒することが可能である。

2. 本造粒法により得られる薬物顆粒の圧壊パターンは、既報において分類した C パターンであることが分かった。
3. 原料粉末の仕込みの際、ふるいを用いて凝集塊径を調整することにより、顆粒径の制御が可能である。
4. 得られた顆粒は、カスケードインパクトを用いた分散性の試験により良好な分散性を示した。

以上のことから、本造粒法により得られる顆粒は粉末吸入製剤に適用することが十分可能である。

[謝辞] 本研究において、薬剤試料の提供ならびに顆粒の分散性の試験は、ホソカワ粉体技術研究所の横山豊和氏、辻本広行氏、松浦大輔氏にご協力をいただいた。記して感謝の意を表する。

References

- 1) Lampton, L. M.: "Use of Intermittent Positive Pressure Breathing Humidity and Mists, In chronic Obstructive Lung Disease", Brasher and Rhodes ed., pp. 152-168 (1978)
- 2) Newman, S. P., A. Hollingworth and A. R. Clark: "Effect of Different Modes of Inhalation on Drug Delivery from a Dry Powder Inhaler", *Int. J. Pharm.*, **102**, 127-132 (1994)
- 3) Vidgrn, M. T., P. A. Vidgrn and T. P. Paronen: "Comparison of Physical and Inhalation Properties of Spray-dried and Mechanically Micronized Disodium Cromoglycate", *Int. J. Pharm.*, **35**, 139-144 (1987)
- 4) Steckel, H. and B. W. Mller: "In Vitro Evaluation of Dry Powder Inhalers II: Influence of Carrier Particle Size and Concentration on In Vitro Deposition", *Int. J. Pharm.*, **154**, 31-37 (1987)
- 5) Hatano, S., R. Yamazaki and S. Mori: "The Dry Granulation of a Fine Powder Using a Spouted Bed", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **33**, 115-120 (1996)
- 6) Hatano, S., S. Osawa, R. Yamazaki and S. Mori: "Strength of Granules Prepared by Binderless Granulation in Spouted Bed and Observation of Granule Process", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **41**, 92-98 (2004)
- 7) Hatano, S., K. Kaneko, Y. Oura and S. Mori: "Influence of Humidity on Binderless Granulation in a Spouted bed", *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **41**, 586-591 (2004)
- 8) de Boer, A. H., D. Gjaltema and P. Hagedoorn: "Inhalation Characteristics and Their Effects on In Vitro Drug Delivery from Dry Powder Inhalers Part 2: Effect of Peak Flow Rate (PIFR) and Inspiration Time on the In Vitro Drug Release from Three Different Types of Commercial Dry Powder Inhalers", *Int. J. Pharm.*, **138**, 45-56 (1996)
- 9) Hino, T., T. Serigano, H. Yamamoto, H. Takeuchi and Y. Kawashima: "Particle Design of Wogon Extract Dry Powder for Inhalation Aerosols with Granulation Method", *Int. J. Pharm.*, **168**, 59-68 (1998)
- 10) Kawashima, Y., T. Serigano, T. Hino, H. Yamamoto and H. Takeuchi: "Effect of Surface Morphology of Carrier Lactose on Dry Powder Inhalation Property of Pranlukast Hydrate", *Int. J. Pharm.*, **172**, 179-188 (1998)