

# 球形粉砕法―機械的粉体融合化技術による薬物球形粒の設計

# Spherical Pulverization—Design of Spherical Drug Particles by Mechano-Fused Granulation/Spheronization Technique

丹羽 敏幸

Toshiyuki NIWA

名城大学薬学部 教授 Professor, Faculty of Pharmacy, Meijo University, JAPAN

# 抄 録

機械的せん断処理装置を用いた新規な乾式粉砕技術,"球形粉砕法"を開発した。100 μm 以上の 粒子径を持つ薬物結晶が,コーンスターチ(CS)粒と一緒に処理することにより効率的に微細化さ れることを見い出した。形態観察と粒度測定により,処理品は CS 核粒に薬物結晶が被覆したオー ダードミクスチャー様の複合粒子を形成していることが示された。この結果は,薬物結晶のみが選 択的に微細化され,未粉砕の CS 粒表面に付着・固定化されたことを指示している。インデンテー ション試験より得た応力特性より,弾性体である CS 粒に取り囲まれた薬物結晶が,せん断応力下, 脆性破壊されたものと推察した。複合粒子からの薬物溶出性は劇的に改善され,これは水相中で薬 物粒子が速やかに CS 粒表面から離脱し,微細粒子となって分散する挙動に起因していることを明 らかにした。これらの知見は,粉砕ボールやビーズを使用しないコンタミレス乾式粉砕法を提案す るものである。

# ABSTRACT

The novel dry milling technique, i.e. "spherical pulverization", has been developed by using a mechanical powder processor. It was found that the model drug crystals with more than 100 µm in diameter were well pulverized by co-processing with fine particles of corn starch (CS). The morphological observation and particle size evaluation revealed that the processed products formed the composite particles with ordered-mixed structure, having double-layered particles with a core of CS and a coating layer of drug crystals. This result suggested that the drug crystals were selectively micronized and the resultant miniaturized drug particles were adhered/fixed on the surface of un-milled CS particles. The mechanical characteristics detected by the indentation test assumed that the brittle drug crystals sandwiched between elastic CS particles would be successfully crushed down by high shearing stress in the processor. The dispersion-sedimentation test indicated that the fine drug particles were immediately detached from the composite particles in aqueous phase, constructing the fine suspension. The dissolution behavior from the processed particles was found to be improved and strongly dependent on the size and amount of detached drug particles. These results would propose the contamination-free dry milling technique without using hard milling balls or beads.



## 1 はじめに

30余年前,川嶋等が開発した球形晶析法は,液 中での医薬品結晶の晶析操作中に同一系内で造粒・ 球形化を行う複合工程であった<sup>1)</sup>。今般,本法の乾 式版である球形粉砕法を開発した。すなわち機械的 せん断力により医薬品結晶を乾式微粉砕しつつ、同 時並行的に球形化造粒を行う新規な複合化技術であ る。薬物結晶単一成分での造粒に加え、系内に添加 剤粒を配合することで、効率よく粉砕を進行しつ つ、これを核としたオーダードミクスチャー様の複 合粒が設計される。本法は単位操作の融合ととも に,成分の融合(機能化)をもたらす機械的融合化 (Mechno-fusion) 技術である。本稿では、 球形粉砕 法を推進する添加剤粒の役割をその応力特性面から 考察した。また、得られる複合粒子の薬剤的機能を 提示し、医薬品産業における適性や応用分野につい ても触れていく。

#### 2 球形粉砕法の技術概要

#### 2.1 薬物単味から成る球形粒の調製

球形粉砕法は,乾式下,高速攪拌操作に伴なう機 械的せん断力により,薬物結晶の粉砕と造粒を同時 に行い,結合剤等の添加剤を一切加えることなく薬 物単味の球形粒を得る製剤技術である(図1)<sup>2)</sup>。本 技術の中核となる機械的せん断装置(NOB-Mini, ホソカワミクロン)は,円筒容器を水平に配置し, 重力で容器内壁面に堆積した粉体に効果的にせん断 力を掛けられる点が特徴である。数種の薬物結晶を 用いた検討では、30~80 µm 程度の粒子径を持つ分 布幅の狭い球形粒(円形度:1.1~1.2)が得られた。 処理過程中の薬物結晶の形態観察より、造粒様式と して機械的せん断力によって結晶表面が破砕・摩耗 していくと同時に、生じた微粒子が結晶核表面に オーダードミクスチャー様に自己被覆し、造粒・球 形化することを明らかにした。ただし、機械的せん 断力による粒子成長には、薬物結晶の付着凝集性が 深く関連しており、一部の薬物結晶では造粒が進行 しない事例を認めた。

# 3 球形粉砕法の製剤化技術としての発展

# 3.1 賦形剤核粒を利用した技術の普遍化

球形粉砕法を製薬産業における製剤化技術として 汎用化するため、核粒子として添加剤粒を採用し た<sup>3)</sup>。これは、1)添加剤粒表面に薬物層を被覆する ことにより、粒度が核粒子に応じて均一化し、造粒・ 球形化が普遍化できる、2)添加剤粒が粉砕媒体(ビー ズ)としての役割を果たすことにより粉砕を促進す る、3)薬物結晶が添加剤粒表面に展延することで 溶解性の改善を図る といった期待を込めた変更で ある。添加剤粒として、粒度の揃った塊状粒のコー ンスターチ(CS)を採用した。また、難溶性のモ デル薬物として抗てんかん薬であるフェニトイン (PHT)を用い、結晶サイズの影響を検討するため、



図1 "球形粉砕法"の概要一乾式攪拌下での機械的せん断処理による薬物結晶の粉砕、及び造粒・球形化-

Fig. 1 Concept of "spherical pulverization" —Dry milling, granulation and spheronization of pharmaceutical crystals under mechanical shear stress—.



- 図2 原料品及び機械的せん断処理品(CS:PHT=8:2)の電子顕微鏡写真
   上段は原料品;CS:コーンスターチ,PHT-M:中サイズPHT,PHT-L:大サイズPHT
   中・下段は処理品(OM品);S,M,Lは原料として用いたPHT 結晶のサイズを表す
- Fig. 2 Scanning electron microphotographs of starting materials and composite particles (CS:PHT=8:2).
   Upper; CS: corn starch, PHT-M, -L: middle and large sized phenytoin
   Middle & lower; composite particles treated with S, M, and L-sized PHT

試薬特級品に加え,エタノール溶液からの2種類の 再結晶品を試料とした。以下,サイズの小さい方か ら,PHT-S,PHT-M,PHT-Lと表記した。

CS 粒と PHT 結晶の質量割合が 9:1, 8:2, 7:3 とな るように装置内に仕込み,機械的せん断処理した。S・ M・Lの3種の結晶につき、合計9処方を検討した。 処理品は結晶サイズと配合比にちなみ、L-OM8:2 (L サイズ PHT 結晶, CS:PHT=8:2) などと略記した。 図2に原料品及びCS:PHT=8:2 での処理品の電顕写 真を示す。いずれの PHT 結晶を用いた場合において も、CS 粒よりもはるかに大きい PHT の柱状結晶は 完全に消失し、CS 表面に積層構造が観察され、PHT 結晶サイズの増大とともに、表面の凹凸が顕著に なった。また、CS 粒に対する PHT 結晶の質量割合 が 9:1, 8:2, 7:3 のいずれの場合でも, 高収率で同 様な粒子が形成されることを確認した。図3には、 それぞれの質量基準による粒度分布とメジアン径 (D50)を示した。処理品はいずれも CS 粒と同程度 の粒径で、より均一な粒度分布を与え、原料として 仕込んだ薬物結晶の分布は完全に消失した。電顕写 真と併せて考察すると,薬物結晶が粉砕され,生じ た微結晶(子粒子)がCS粒(母粒子)の表面に被



- 図3 原料品及び機械的せん断処理品 (CS:PHT=8:2) の粒度分布と D50 値
- Fig. 3 Particle size distributions and *D*50 values of starting materials and composite particles (CS:PHT=8:2).

覆し、オーダードミクスチャー型複合粒子(OM 粒 子)が形成されたと結論した。ここでオーダードミ クスチャーの従来概念として、母粒子を子粒子で被 覆する場合、母粒子は子粒子と比べ10倍以上大き いというのが通説である<sup>4,5)</sup>。本処理工程では粉砕と 複合化を同時に行うため、母粒子の10倍以上大き い子粒子(例えば PHT-L 結晶)でも粉砕されて OM 化が進行しており、従来概念の枠を超えた新たな発 見である。

#### 3.2 粉砕・複合化機構の解明

本法における複合粒子の形成は、薬物結晶の微細 化と CS 核粒への被覆化である。では、なぜ PHT 結 晶のみが粉砕され、CS 粒は形状を維持できたので あろうか。このことを力学的に説明するため、微粒 子強度試験(インデンテーション試験)<sup>6)</sup>を実施し た。微小応力装置(TriboIndenter, Hysitron)を用い、 平板上に安座した高さ 10 µm 程度の粒子 1 粒に球形 圧子にて垂直荷重をかけ、応力・歪み挙動をモニター した。図 4-A には、それぞれの粒子の押込深さに対 する押込荷重履歴の代表例を示す。青色の PHT で



**図4** PHT 及び CS 粒子の応力特性と荷重負荷前後での 1 個粒子の顕微鏡写真

(A) PHT 及び CS 単独粒子の典型的な応力 - 歪み曲線(押込深さに対する押込荷重をプロット)
(B) PHT 粒子 30 個の破壊荷重累積曲線(破壊強度曲線),及び CS 粒子 30 個の弾性限界荷重累積曲線(弾性限界曲線)

Fig. 4 Mechanical properties of the single particle of PHT and CS, and representative microscopic photo of one particle before and after loading.

(A) Typical stress-strain profiles of single particle of CS and PHT under compressing between plate and rod at a fixed speed. The loads were plotted against compressed depth.

(B) Cumulative number distributions of 30 particles of fracture load for PHT and elastic limit load for CS.

は深さに比例して荷重が増加していき、圧縮弾性限 界に達すると脆性破壊し荷重値が下落したが、赤色 の CS では弾性変形して破壊せず荷重値が下落する ことはなかった(荷重負荷前後での顕微鏡写真を参 照)。そこで PHT では下落した点を"破断荷重"と して、CSでは直線から離脱した点を"弾性限界荷 重"として検出した。それぞれ 30 個の粒子で測定 を繰り返し、各荷重値を累積個数分布で表したのが 図 4-B である。PHT では破壊強度分布曲線と見な すことができる。メジアン値は 0.7 mN であり、こ の荷重で半分の粒子が破壊し、5 mN までにほぼす べての粒子が破壊する結果となった。一方, CS の 場合は弾性限界分布曲線であるが、実際には 50 mN の荷重を掛けてもすべての粒子が破壊しなかった。 このように、CS 粒自身は脆性破壊することなく、 せん断応力下でも原形を留め、オーダードミクス チャー化の核粒子として働いたものと推察した。な お、PHT 粒子を単独で機械的せん断処理してもほと んど粉砕が進行しないことから(後述), CS 粒は複 合粒子の核粒子としての機能だけではなく、粉砕を 推進する粉砕媒体としても機能している点は非常に 興味深い。

#### 3.3 複合粒子の医薬品粒子としての機能

CS 粒を核とする複合粒子が形成するには、薬物 結晶が粉砕されているはずであるが、いったいどの 程度微細化したのだろうか。複合粒子表面には個々 の結晶が視認されず、形態上のサイズを肉眼的に測 定することができない。そこで複合粒子を水相に投 入した際の分散粒子径を測定し,消化管内での溶解 速度を左右する薬剤学上の粒度を見積もることとし た。測定にあたり、以下のような分散・沈降試験を 行った。攪拌下,水相に分散させた複合粒子を遠心 分離し,沈降せずに浮遊状態を保った懸濁粒子の粒 度分布をレーザー回折法にて測定した。また、遠心 分離前後での懸濁液中の PHT 量を HPLC 法にて定 量し、PHT 粒子の残留度合(言い換えれば、微細 化度合い)を評価した。今回の試験では、CS 粒を 積極的に沈降させ、複合粒子表面から離脱した微 細な PHT 粒のみが評価対象となるよう遠心分離を 300 rpm・60 秒に固定し、分散液の採取を水平面か ら3 cm の位置とした。この条件を沈降速度式である ストークス式にあてはめると, 沈降粒子径は 17.5 μm となり,理論上このサイズ以上の粒子は採取されないことになる。以降,これをカットオフ径と呼ぶ。

結果を 9:1 に絞って報告する。図5に遠心分離前 での分散粒子の粒度分布を表示する。分散時には D50 値はいずれも 16 µm ほどと図3 に示した乾式分 散時のそれと同程度であるが、遠心分離後には低粒 子側にシフトして 6 µm 程度となった。CS 粒のみを 同じ条件で遠心分離すると粒子が検出されないこと から、遠心後の分布は粉砕薬物粒子に由来している と推察した。すなわち, 原料として用いた PHT 結 晶のサイズに因らず, 機械的せん断処理により同等 レベルまで粉砕され, 200 µm を越えるような薬物 結晶を仕込んだとしても,数 µm の粒子となって水 相に分散するというこが示された。次に、遠心分離 前後の薬物粒子濃度を測定し、遠心分離前に対する 遠心分離後の濃度の比率を遠心分離しても沈降しな かった薬物粒子の割合とみなし、薬物粒子残存率と 定義した。残存率は PHT-S では 74.1%, PHT-M で は 67.8%, PHT-L では 52.5% となり、 $S \rightarrow M \rightarrow L$  と 原料の粒子径が大きくなるほど、微細化が進行して いないことが明らかとなった(図6)。一方, PHT-S 単独で攪拌処理をした場合では 5.3%と、ほとんど微 細化していない結果であった。以上の結果は、PHT 結晶は CS 粒が存在している場合のみ粉砕が進行 し、質量比として 50%以上の薬物がカットオフ径 (17.5 µm)以下の微細粒子となって分散するという



- 図5 分散・沈降試験における遠心分離(300 rpm, 60 s)前後での水面から3 cmにおける分散粒子 の粒度分布と D50 値 試料は配合比 CS:PHT=9:1の複合品(OM9:1; PHT-S, -M, -L を原料品として使用)
- Fig. 5 Particle size distributions and D50 values of dispersed particles in aqueous suspension withdrawn at 3 cm level from surface before and after centrifugation (300 rpm, 60 s). Sample: S-OM9:1, M-OM9:1, and L-OM9:1



- 図6 分散・沈降試験において遠心分離前に対する遠 心分離後の水相中の残留薬物粒子の割合 試料は配合比 CS:PHT=9:1 の複合品 (OM9:1; PHT-S, -M, -L を原料品として使用)
- Fig. 6 Percentage of residual drug particles still holding suspended in aqueous dispersion medium after dispersion sedimentation process. Sample: S-OM9:1, M-OM9:1, and L-OM9:1

ことを表している。最後に、溶出液として日局17 第2液(pH6.8)を用いた溶出試験の結果を図7に 示す。 左から CS: PHT の 配合比が 9:1, 8:2, 7:3 で ある。いずれにおいても原末に比べ、溶出性が劇的 に改善した。一般に、難溶性薬物を微粉砕しても水 相中で凝集体を形成し、溶出の改善には至らないこ とが多い<sup>7)</sup>。本複合粒子の場合,微細化 PHT 粒子が CS 粒表面に展延し、粒子間凝集が回避されたこと、 また、CS 粒から速やかに離脱して分散し、ぬれに関 わる有効表面積が増大したことが溶出改善に起因し たものと推察した。ただし原材料としての PHT 結 晶が大きかったり、薬物含量が高かったりすると溶 出改善効果は低下し,薬物高含量粒における更なる 溶出改善が課題として残った。この理由として、一 部の PHT 結晶が複合粒子からの離脱しなかったた めと考察した。

#### 4 おわりに

難溶性医薬品の溶解改善のための製剤手法は数々 あるが、製品開発における第一選択は粉砕である。 本稿で紹介した"球形粉砕法"は、一般的な乾式粉 砕に属しているが、金属やセラミックなどから成る 硬質ボールやビーズといった粉砕媒体を使用しない ボールレス粉砕である。媒体の割れ・欠け・摩耗に よる製品汚染(コンタミネーション)の危険性がな



- **図7** CS:PHT=9:1, 8:2, 7:3の複合粒子からの PHT の溶出挙動(試験液は日局 17 第 2 液, pH 6.8) (PHT-S, -M, -L を原料品として使用)
- Fig. 7 Release profiles of PHT from composite particles with CS:PHT=9:1, 8:2, 8:3 in JP17 No. 2 fluid (pH6.8).

いため,異物混入に対する厳格な制限が要求される 医薬品産業では,利用価値が高いと考える。また, 生成物は薬物を高含量含む粒度の揃った球形粒子の ため,被覆用粒子としての適性を有している。口腔 内崩壊錠(OD錠)用の苦味マスキングや徐放性といった放出制御粒の製造技術としての実用化が期待される。

### References

- Kawashima Y., Okumura M., Takenaka H., Spherical crystallization: direct spherical agglomeration of salicylic acid crystals during crystallization, Science, 216 (1982) 1127-1128.
- Kondo K., Kido K., Niwa T., Spheronization mechanism of pharmaceutical material crystals processed by extremely high shearing force using a mechanical powder processor, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 107 (2016) 7-15.
- Niwa T., Yoshida M., Hayashi N., Kondo K., One step preparation of spherical drug particles by contaminationfree dry milling technique with corn starch beads, International Journal of Pharmaceutics, 528 (2017) 624-636.
- 4) Staniforth J.N., Rees J.E., Lai F.K., Hersey T.L.J.A.,

Interparticle forces in binary and ternary ordered powder mixes, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 34(3) (1982) 141-145.

- Thiel W.J., Stephenson P.L., Assessing the homogeneity of an ordered mixture, Powder Technology, 31(1) (1982) 45-50.
- Taylor L.J., Papadopoulos D.G., Dunn P.J., Bentham A.C., Mitchell J.C., Snowden M.J., Mechanical characterisation of powders using nanoindentation, Powder Technology, 143 (2004) 179-185.
- Zimper U., Aaltonen J., Krauel-Goellner K., Gordon K.C., Strachan C.J., Rades T., The influence of milling on the dissolution performance of simvastatin, Pharmaceutics, 2 (2010) 419-431.



〈著者紹介〉

#### 丹羽 敏幸 Toshiyuki NIWA

[経歴] 1991 年岐阜薬科大学薬学博士取得, 1995 年ファイザー(株)入社, 2007 年大洋 薬品工業(株)(現在 武田テバファーマ)入社, 2008 年名城大学薬学部製剤学研究室准 教授, 2013 年より同大学教授(現職)。 [専門] 製剤学, 粉体工学, 創薬物理化学。最近は, 薬物ナノ結晶の創製と医薬品への応用, 機能性微粒子の新規製造技術および圧縮成形による新規製剤の開発等を対象とした研究 に取り組んでいる。

〔連絡先〕 niwat@meijo-u.ac.jp