

粉末吸入製剤向けに作製したソフトな顆粒の強度評価
Evaluation of compressive strength of soft granule for dry powder inhalation

(名古屋大学) 羽多野重信
(Nagoya University) Shigenobu Hatano

ABSTRACT

Measuring to compressive strength of a granule for dry powder inhalation granulated in spouted bed binderless granulator, it was found that the strength of a granule conventional is below the measurement limit of the conventional apparatus which has been used by authors. To measure strength of such a soft granule, the new apparatus was developed. Load and displacement curve of the granule were measured by using the apparatus, and the compression process of the granule were observed and take a photograph with a microscopic camera. In the result of measurement, the findings agreed with previous data. Furthermore, the measurement of smaller strength became possible. As the result, it clarified that it was possible to evaluate the compressive strength of soft granule for dry powder inhalation.

緒言

粉末吸入製剤に用いられる薬剤粉末は、吸入により肺胞まで到達させるために空気動力学径で $0.5 \sim 7\mu\text{m}^1$ 、あるいは $1 \sim 7\mu\text{m}^2$ 程度の粒子径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ため、製剤におけるハンドリングが非常に困難である。このため、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られる。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。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⁾ を用いて得られる顆粒の特徴は、機械的強度が小さく、かつ、十分な保形性を有するということが分かっている⁵⁻⁷⁾。この顆粒の分散性は、カスケードインパクトを用いた試験においてきわめて良好な結果⁸⁾ が得られている。しかし、その圧壊強度は著者らが従来用いてきた一般的な圧壊強度測定装置の測定限界以下であることが分かった。

本研究では、このようなソフトな顆粒の圧壊強度が精度よく測定できる装置を新たに試作し、単一顆粒の荷重・変位曲線を測定するとともに、顆粒の圧縮過程を顕微鏡カメラで観察・撮影を試みる。さらに、圧壊強度測定の結果を従来の装置による結果と比較検討し、粉末吸入製剤向けのソフトな顆粒の圧壊強度の評価に有用な知見を得ようとするものである。

1. 造粒試験と従来の圧壊強度試験

1.1 噴流層型バインダレス造粒装置による造粒

顆粒の作製に用いた造粒装置の概略図を

Fig.1 に示す。装置本体は円筒部とテーパ部により構成されている。円筒部は内部が観察できるように透明アクリル製であり、テーパ部は静電気の影響を避けるため真ちゅう製とした。円筒部の内径は 100mm、流動化ガスの入口部の内径は 8mm である。テーパ下部には分散板として 325 メッシュのステンレス製の金網を用いている。また、微粉体の飛散防止及び回収のために層上部にはフィルターを設置している。流動化ガスの流量はフローメーターにより調節される。

造粒に用いた原料粉体は Table 1 に示すように薬剤、賦形剤、無機粉体の代表としてそれぞれ 1 種類ずつ選定した。造粒の実験条件を 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後、窒素ガスを所定の流速に調節してテーパ下部より層内に導入した。操作時間は 20 分とし、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。得られた顆粒の SEM 写真の一例を Fig.2 に示す。写真からほぼ球形の顆粒であることが確認できる。

また、微粉体の飛散防止及び回収のために層上部にはフィルターを設置している。流動化ガスの流量はフローメーターにより調節される。造粒に用いた原料粉体は Table 1 に示すように薬剤、賦形剤、無機粉体の代表としてそれぞれ 1 種類ずつ選定した。造粒の実験条件を 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後、窒素ガスを所定の流速に調節してテーパ下部より層内に導入した。操作時間は 20 分とし、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。得られた顆粒の SEM 写真の一例を Fig.2 に示す。写真からほぼ球形の顆粒であることが確認できる。

1.2 従来の圧壊強度測定装置

従来、顆粒の圧壊強度は粒子硬度測定装置グラノ（岡田精工(株)製）を用いて測定してきた。装置の概略図を Fig.3 に示す。圧壊用先端チップの下降速度は 83 $\mu\text{m/s}$ で、圧壊に要する荷重と圧壊に至るまでの変位をパソコンの画面にグラフ表示できるようになっている。造粒試験で得られた顆粒をサンプリングし、装置のステージ上に散布し付属の顕微鏡をのぞきながら一個ずつ顆粒径と圧壊強度を測定した。

1.3 従来装置の圧壊パターンと問題点

従来装置を用いて 3 種類の原料粉体から得られた顆粒の圧壊強度を測定した結果を Fig.4 に示す。熔融アルミナの結果は既報⁶⁾ のように明確なピークが現れ、顆粒が割れたことを示している。しかし、エテンザミドおよびラクトースにおいては明確なピークが認められない。この装置は使用しているロードセルの容量の 3%、すなわち、3mN の荷重を検知した時点で顆粒の存在を認識し、測定を開始するよ

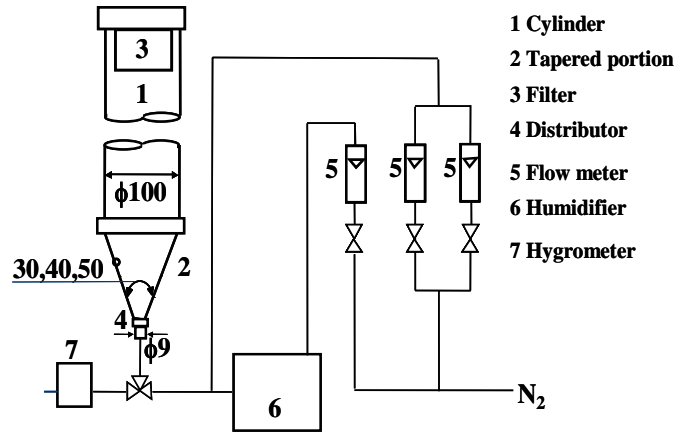


Fig.1 Schematic diagram of experimental apparatus

Table 1 Size of raw powder

Sample	Particle diameter Dp ₅₀ (μm)	Granule diameter Dg ₅₀ (μm)
Fused alumina	0.3	88
Ethenzamide	2.56	410
Lactose	4.13	455

Table 2 Experimental conditions

Fluidized gas	N ₂
Gas velocities at inlet [m/s]	2.5
Gas humidity (RH) [%]	0
Angle of taper [deg]	40
Operation time [min]	20
Amount of feed powder [g]	5



Fig.2 SEM photograph of granule

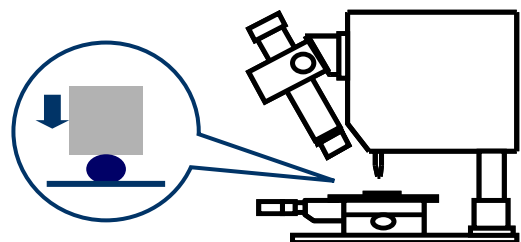


Fig.3 Schematic view of experimental apparatus for measurement of compressive strength of a granule

う設定されている。したがって、グラフ表示が始まる前の空白の部分は、顆粒の存在を認識する前に既に顆粒が変形あるいは破壊していると考えられる。これを回避するために、原理的にはさらに容量の小さなロードセルを用いればいいことになるが、感度がきわめて高くなるため機器構成および操作の点でいくつかの問題が生じる。また、市販の他の強度測定装置においてもこのような強度をもつ顆粒強度が測定できる製品は見当たらない。

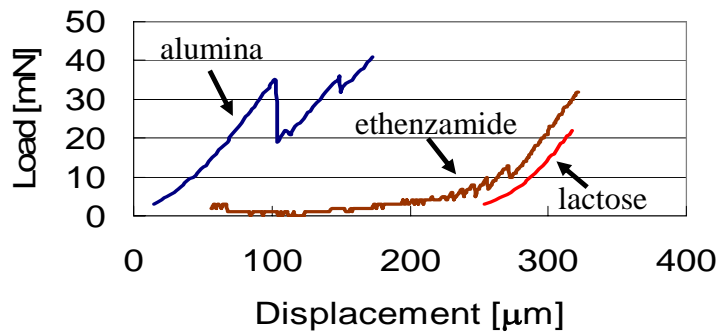


Fig.4 Typical pattern of the load-displacement curve of the measured compressive force of a granule

以上のようなことから、粉末吸入製剤に有用と思われるソフトな顆粒の圧壊強度を知るためには、新たな測定装置の開発が不可欠となる。

2. 新しい圧壊強度測定装置

新たに開発した装置の概略図を Fig.5 に示す。装置は、大きく分けて、顆粒を固定するサンプルステージ、あらかじめ校正された2枚の板バネに取り付けられた圧壊用ニードル、この変位量を測定するためのレーザー変位計とから構成されている。さらに、顆粒の変形、圧壊の様子を観察・記録するための顕微鏡カメラも設置されている。測定時のサンプルステージの移動速度は 100 μm/s とした。また、圧壊に要する荷重と圧壊に至るまでの変位をパソコンの画面上にグラフ表示される。測定は、サンプルステージに顆粒を固定し圧壊用ニードルの照準を顆粒に合わせた後、ニードルの移動を開始する。ニードルが顆粒に接触した時点からニードルを支えている板バネがたわみながら顆粒を圧縮し、やがて圧壊にいたる。この変位量をレーザー変位計で測定し、この変位と板バネの変位量の差から顆粒のひずみ量を求めることができる。

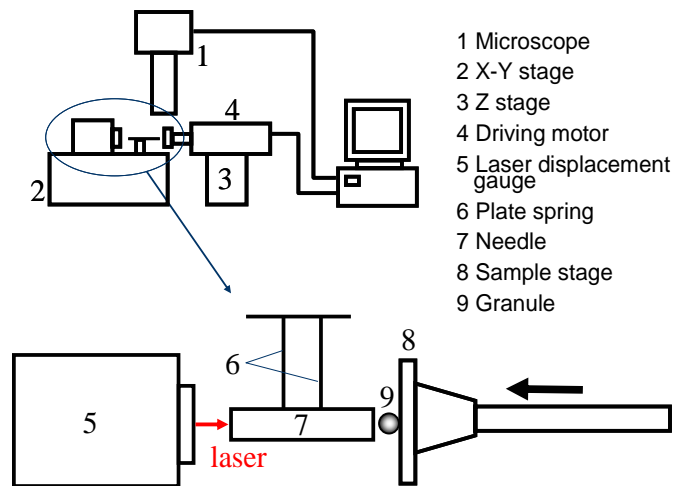


Fig.5 Schematic view of new experimental apparatus for measurement of compressive strength of a granule

3. 新しい測定装置による圧壊試験結果

3.1 圧壊波形

実験に用いた3種類の試料について、圧壊にいたるまでの荷重・変位曲線を Figs.6-8 に示す。これらの図は、変位とともに変化する顆粒にかかる荷重の推移を示している。ここで、熔融アルミナおよびエテンザミドについては圧壊にいたるまでの荷重が直線的に増加しており、ラクトースはやや上に凸の曲線となっていることが特徴である。このなかで、ラクトースおよびエテンザミドについては、従来の装置では検出できなかったピークが明確に認められており、併せて顕微鏡カメラの写真からも分かるように、特にラクトースについては、従来に比べてきわめて小さい荷重で圧壊が生じていることを確認することができた。

3.2 既存装置の結果との比較

既存の装置と新しく試作した装置の実験結果の整合性を確認するために、従来装置において問題なく測定することができた溶融アルミナについて実験した結果を Fig.9 に示す。ここで明らかなように、新しい装置で得られた結果は既存装置ときわめて良好な一致が認められた。したがって、両者の結果はほぼ同一条件の測定結果として扱うことが可能であると判断できる。これにより顆粒強度の測定範囲が飛躍的に拡大できるものと思われる。

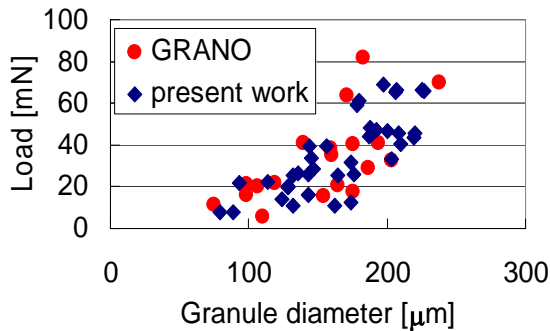


Fig.9 Comparison of compressive strength of a granule by conventional apparatus with that by present apparatus

3.3 荷重・変位曲線

Figs.6-8 で示した荷重・変位曲線における変位は、顆粒のひずみ量と板バネの変位量の和で示されている。そこで、荷重に対する顆粒のひずみ量を示すと Fig.10 のようになる。この図において、初期の立ち上がり部分の傾きにより顆粒の強度に関する特徴を比較することができる。すなわち、ソフトな顆粒は傾きが小さく、硬い顆粒ほど傾きが大きくなるのが分かる。

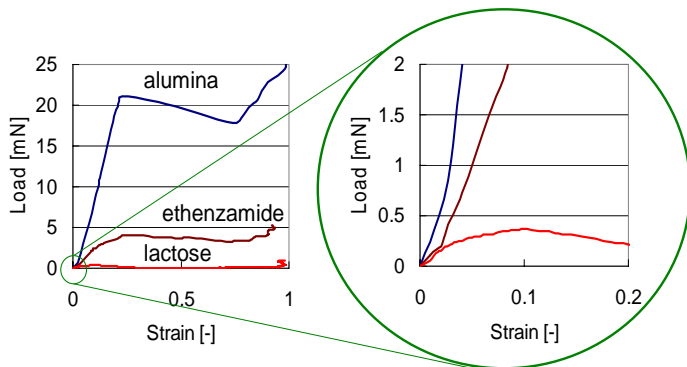


Fig.10 Load-strain curve and its part of the start up of the compressive force of a granule

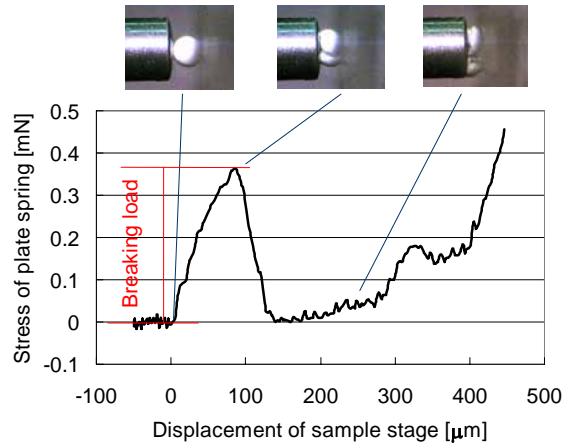


Fig.6 Typical pattern of the load-displacement curve of the measured compressive force of a granule of lactose

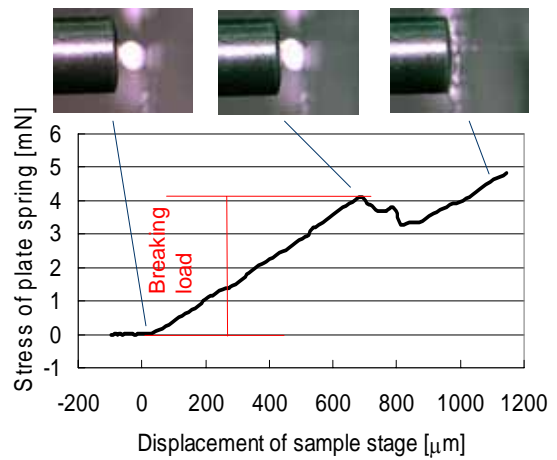


Fig.7 Typical pattern of the load-displacement curve of the measured compressive force of a granule of ethenzamid

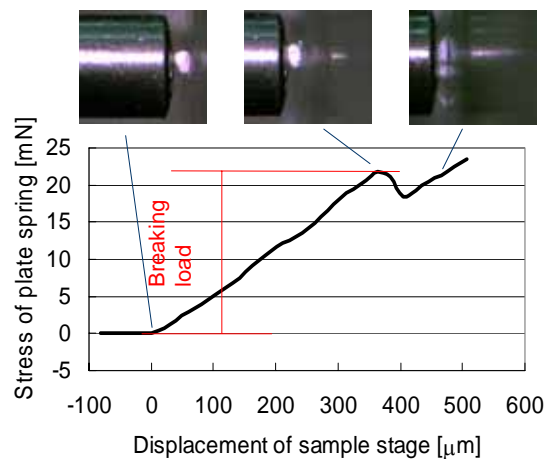


Fig.8 Typical pattern of the load-displacement curve of the measured compressive force of a granule of alumina

3.4 圧壊時のひずみ量

Fig.11における荷重を顆粒の圧壊時の荷重で除すると Fig.11 のようになり、顆粒径に対する圧壊時のひずみ量を読み取ることができる。この図から、ラクトースは顆粒径の10%程度、エテンザミドとアルミナは顆粒径の23%程度で圧壊することが分かる。また、強度の大きく異なるアルミナとエテンザミドが、同じひずみ割合で圧壊していることから、この図からは圧壊時のひずみ量と圧壊強度の間には相関はみられない。

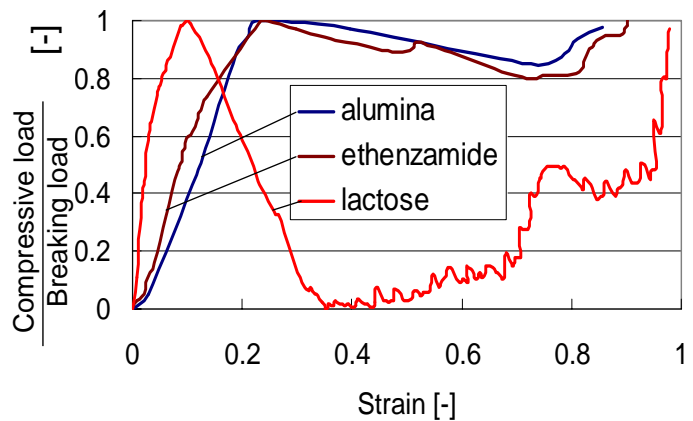


Fig.11 The ratio of granule size to strain of a granule

4. 顆粒の圧壊強度

顆粒の圧壊強度は次の平松の式⁹⁾を用いて計算した。

$$\sigma = \frac{2.8P}{\pi D_p^2} \quad (1)$$

ここで、 σ : 顆粒の圧壊強度[Pa],

P : 圧壊時の荷重[N], D_p : 顆粒径[m]

3種類の試料について、それぞれの顆粒の粒子径に対する圧壊強度を比較した図を Fig.12 に示す。従来の装置では不可能であったエテンザミドおよびラクトースの顆粒強度を表示することが可能になった。この図から、

熔融アルミナの場合は 1000 kPa 程度であるのに対し、ラクトースは 1 kPa 程度、エテンザミドは 10 kPa 程度ときわめて小さな強度であり、その値は顆粒径によらずほぼ一定であることが分かった。以上のことから明らかなように、粉末吸入製剤向けに作製されたソフトな顆粒の圧壊強度を精度よく測定することができた。

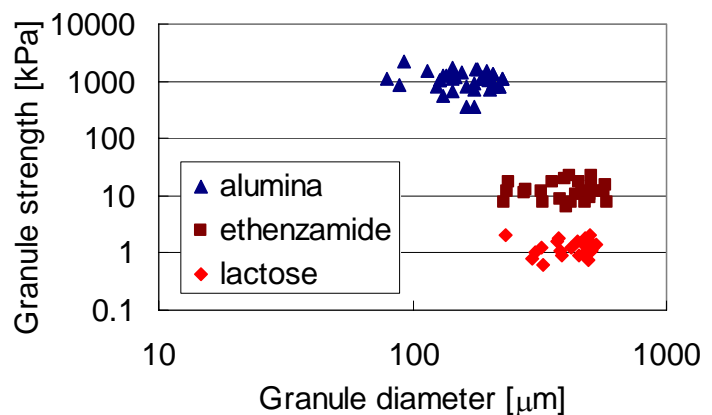


Fig.12 Comparison of compressive strength of each sample by present apparatus

5. 結言

- ・新たに開発した圧壊強度測定装置により本造粒法で得られるソフトな顆粒の強度測定が可能となった。これらを測定した結果、エテンザミドは 10kPa 前後、ラクトースは 1kPa 前後であった。
- ・同じ応力で比較した場合、強度の小さいラクトースの顆粒はひずみ量が多い。
- ・圧壊時のひずみ量は、エテンザミドとアルミナはほぼ同じであったが、ラクトースの顆粒はこれらに比べ半分程度のひずみ量であった。

[謝辞] 本研究における圧壊強度測定装置の試作および測定に関して(株)ナノシーズの島田泰拓氏ご協力をいただきました。また、試料の一部は(株)ホソカワ粉体技術研究所にご提供いただきました。記して感謝の意を表します。

References

- 1) Lampton,L.M.; “Use of Intermittent Positive Pressure Breathing Humidity and Mists, In chronic Obstructive Lung Disease”, *Brasher and Rhodes ed.*, 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) Vidgrén,M.T., P.A.Vidgrén 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.Müller, “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 Techno., 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 Techno., 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 Techno., Japan*, 41, 586-591(2004)
- 8) Hatano,S., N.Nakamura, N.Kobayashi, J.Kobayashi, Y.Itaya and S.Mori; “Binderless Granulation of Cohesive Fine Powder by Using a Spouted Bed and Its Application to Particle Design for Dry Powder Inhalation,” *Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers*, 36(1), 61-66(2005)
- 9) Hiramatsu , Y. , Y.Oka and H.Kiyama: “Rapid Determination of Tensile Strength of Rocks with Irregular Test Pieces” , *Nihon Kogyokai-shi* , 81(932) , 1024-1030(1965)