

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07196

研究課題名（和文）小児用製剤への応用を目指した、調剤機器を用いた顆粒剤調製法の構築

研究課題名（英文）Development of granulation method using dispensing equipment for pediatric formulations

研究代表者

宮崎 靖則（Miyazaki, Yasunori）

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：40551742

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：製造スケールおよび主要な工程因子とその影響について解明し、自転公転式調剤ミキサーを用いた湿式造粒法が確立した。また、実際に小児薬物療法の現場で錠剤やカプセル剤から散剤へ変更され使用されている医薬品を、本法により顆粒剤へ剤形変更し、製剤試験を行った結果、臨床使用可能な顆粒剤を調製することができた。さらに、新規な小児用製剤として服用直前に加水することでゲル化するプレゲル顆粒を本法により開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児用製剤がない場合、成人用製剤を粉砕し用いているが、粉砕物は苦味や臭いを呈し服用困難な場合が多い。本技術により、薬剤師が薬局内で調剤機器を用いて、錠剤粉砕物や脱カプセル物を簡便に造粒することが可能となる。新たな小児用製剤として顆粒剤を調製することで、服用性を改善し、小児患者の薬物治療に用いることができる。市場での小児用製剤の欠如を補完し、小児薬物療法の治療効果の向上に資するものである。

研究成果の概要（英文）：A novel wet granulation method using a planetary centrifugal dispensing mixer was established by clarifying the manufacturing scale and major process factors and their effects. In addition, we have prepared granule formulations of drugs have been reformulated from tablets or capsules to powder form in pediatric pharmacotherapy, and have conducted formulation tests of granules, and then have succeeded in preparing clinically usable granule formulations. Furthermore, a new pediatric formulation of pregel granules that gelatinizes when watered immediately before administration was developed using this method.

研究分野：臨床製剤学

キーワード：湿式造粒法 自転公転式調剤ミキサー 工程パラメータ 小児用製剤 顆粒剤 ゲル化製剤

1. 研究開始当初の背景

(1) 世界的にみて、製薬会社より提供されている小児用医薬品は少ない。現状では、錠剤やカプセル剤などの成人用製剤から水剤や散剤などの小児用製剤への剤形変更が、臨床現場において薬剤師によって行われている^{1, 2)}。しかし、水剤や散剤は、保存安定性が悪い、苦味マスキングが困難であるなどの問題があり、それらに代わる剤形が求められている。我々は小児用剤形として保存安定性や苦味マスキング性に優れた顆粒剤に着目した。

(2) 一方、剤形変更を標準化するためには方法論と技術開発が必要であると考えられている³⁾。新たな臨床現場製剤として顆粒剤を調製し、小児用製剤として活用していくためには、まず臨床現場での顆粒剤化(造粒)を可能とする技術革新が必要である。我々は臨床現場にある自転公転式調剤ミキサーを用いた造粒法⁴⁾およびコーティング法を開発し、新たな小児用製剤の開発を目指した。

2. 研究の目的

本研究は、自転公転式調剤ミキサーを用いた造粒法を確立し、錠剤の粉碎、粉体の混和、造粒およびコーティングの顆粒剤化プロセスを構築することを目的とし、調製された臨床現場製剤を新たな小児用製剤の一つとして提供することを目標として行われた。

3. 研究の方法

(1) 自転公転式ミキサーを用いて種々の条件(装填率、回転速度、造粒時間、容器サイズ)で20%イブuproフェン顆粒あるいはプラセボ顆粒を調製し、得られた造粒物の顆粒特性(粒度分布、球形度、顆粒強度など)を評価することにより、調製条件が造粒に及ぼす影響を、Box-Behnken design に従って実験を行い応答局面法により評価した。また、湿式造粒において最も重要な結合液の液量および分布状態の影響についても検討した。

(2) 小児に対して粉碎あるいはカプセル開封して投与される代表的な医薬品(ダントロレン、プロプラノロール、カルベジロールなど)を用いて、顆粒剤の調製、製剤試験(含量均一性、溶出試験)、臨床現場での使用性評価、汎用性のある製剤処方決定法について検討した。

(3) 新規な機能性顆粒剤として、服用直前に水を添加することによりゲル化する“プレゲル顆粒”の開発を行った。ゲル化剤としてカラギーナン、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、導水剤としてスクロース、トレハロース、ポリエチレングリコール4000を用いて、調剤ミキサーにより造粒し、顆粒特性、ゲル強度などを評価した。

4. 研究成果

(1) 本造粒法において、調製のバッチサイズおよび装置パラメータが顆粒特性に及ぼす影響について詳細に検討した。

容器サイズ 58-mL を用いて、1200 rpm、45 s の条件で20%イブuproフェン顆粒を調製し、容器装填率の影響を調査した⁵⁾。その結果、装填率が40-50%の時にメジアン径(d50)が増加し、粒度分布幅(span)が低下した。また60-70%の時、span が大きくなり粒子の成長に偏りが見られ球形度も低下した。至適装填率は30%前後であることが判明した。

プラセボ顆粒を用いて、装填率を一定とし装置パラメータ(回転速度、造粒時間、容器サイズ)が、顆粒特性に及ぼす影響を、{3,3}-Box-Behnken design に基づいて実験し、Quadratic model を用いて解析した結果、d50 は容器サイズに、Span は回転速度および

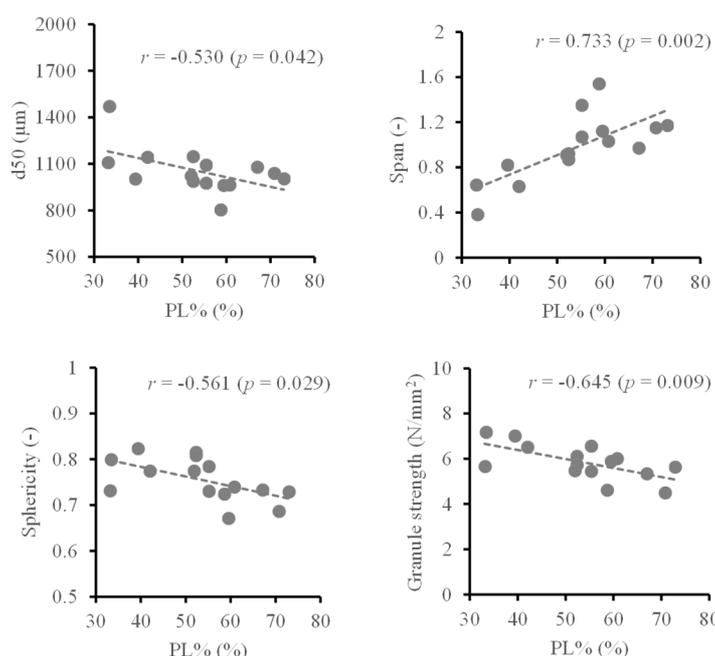


Fig. 1. Correlation between water amount (PL%) and granule properties

Span は回転速度および

容器サイズに影響を受けることが示された。原因を調査する目的で、各装置パラメータが結合液量および結合液の分布状態に及ぼす影響を検討したところ、結合液量はすべての装置パラメータの影響を強く受けることが示された。結合液量は、Span と強い相関が見られ、d50、球形度、および顆粒強度と相関を示した (Fig. 1)。装置パラメータにより至適結合液量が決定され、結合液量によって顆粒特性が影響されることが示唆された。

(2) 医療用医薬品を用いて造粒を行い、剤形変更の実行可能性および最適処方検討を行った。

リファンピシンカプセル内容物を用いて少量造粒について検討した結果、0.4g から造粒が可能であった⁶⁾。粉末 X 線回折の結果、調製した顆粒中の薬物の結晶転移は見られず、散剤と同等の溶出挙動を示した。

ダントロレンナトリウムカプセル内容物の顆粒化について検討した⁷⁾。賦形剤として微結晶セルロースを用いることにより、流動性、含量均一性および溶出性に優れた顆粒剤を製することができた。FT-IR の結果、医薬品成分と添加剤との相互作用は観察されず、12 か月間の保存安定性が確認された。そこで、臨床応用を目指して調剤性および使用性について検討した結果、調剤時及び服用時の薬剤損失を散剤と比較して低減することができた。また経鼻栄養チューブ通過性も良好であった。

効率的な顆粒剤の製剤処方の決定法について、インデラル錠 10mg (プロプラノロール) およびアーチスト錠 10mg (カルベジロール) を用い、それぞれ成分を 1% を含有する小児用顆粒を調製することにより検討した。賦形剤として乳糖、トウモロコシデンプン、微結晶セルロースを選定し、実験計画法 (Simplex Lattice design) に従い顆粒剤を調製し、得られた顆粒の製剤特性 (収率、90% 粒子径 (d90) span) を評価することにより、目的とする顆粒剤 (収率が 90% 以上、Span が 1.2 以下、d90 が 1.4 mm 以下、崩壊時間が 2 分以内) の調製を可能とする造粒条件を見出す手法を確立した。その予測された処方エリア (Fig.2) から、プロプラノロールでは乳糖とトウモロコシデンプンを 7:3 を、カルベジロールでは、乳糖と微結晶セルロースを 7:3 を最適処方として選択し、調製した顆粒について製剤試験を行った。優れた含量均一性および溶出性を示した。

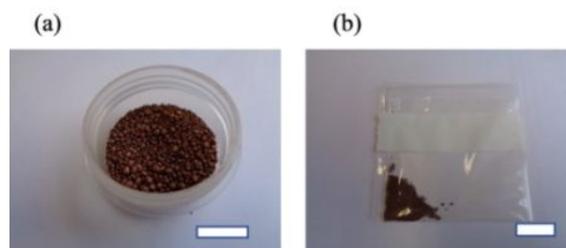


Fig. 2. Image of granules prepared using a 12-mL vessel. (a) in a vessel and (b) in a sachet

The white bars indicate 10 mm.

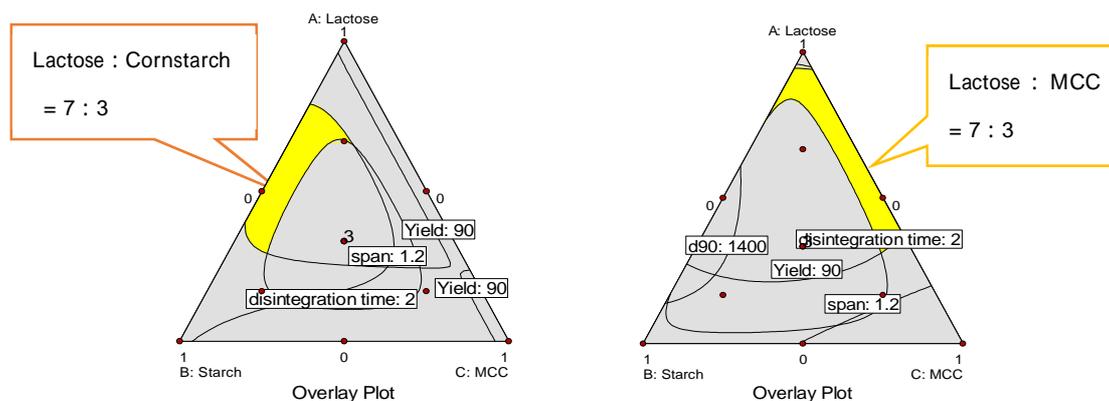


Fig. 3. Overlay plots of optimal formulations. (a) propranolol (b) carvedilol

(3) 小児のアドヒアランス改善を目的とした新規な小児用剤形としてプレゲル顆粒を発売し、本造粒法を用いて調製を行った。調製したプレゲル顆粒は、メジアン径 855 ~ 1406 μm 、球形度 0.61 ~ 0.84、顆粒強度 2.0 ~ 3.1 N/mm^2 を示し、調剤に支障がないことが示された。吸水試験の結果、カラギーナンを用いた顆粒の吸水量は 5 分間で 14 mL/g であり、ペクチンあるいはアルギン酸ナトリウムを用いた顆粒に比べ 5 倍の吸収量を示した。また、荷重変位曲線より、カラギーナンを用いた顆粒のゲル強度は 0.056 N 、付着力は 0.025 $\text{N}\cdot\text{mm}$ であり、膨潤時に柔軟で付着性の小さいゲルを形成することが示された。導水剤の影響を比較すると、ポリエチレングリコール 4000 添加処方では糖類より導水効果が大きく、300 秒後の吸水の改善がみられた。少量の水で、短時間でゲル化するプレゲル顆粒を開発できた。

(4) 以上のように、自転公転式調剤ミキサーを用いた湿式造粒法が確立することができた。また、

実際に小児薬物療法の現場で汎用されている医薬品の剤形変更に適用し、臨床使用可能な顆粒剤を調製することができた。さらに、新規な小児用製剤としてプレゲル顆粒を開発した。本造粒法は全く新しい造粒法であるため、応用例が少ない。今後、顆粒剤の調製例を増やすとともに、本技術の普及を図っていくことが必要である。

引用文献

- 1) Ernest T.b., et al., *Int. J. Pharm.*, 435 (2012) 124-130.
- 2) 石川洋一ら、*薬剤学*, 76 (2016) 324-339)
- 3) 中村秀文, *日本病院薬剤師会雑誌*, 53 (2017) 152-154)
- 4) T. Eda, Y. Miyazaki, T. Uchino, Y. Kagawa, Small-Scale Spherical Granulation Using a Planetary Centrifugal Mixer, *Chem. Pharm. Bull.*, 68 (2020) 251-257.
- 5) Y. Miyazaki, T. Uchino, Y. Kagawa, Effect of batch size on the granule properties in planetary centrifugal granulation, *Pharmazie*, 77 (2022) 103-106.
- 6) Y. Miyazaki, T. Uchino, Y. Kagawa, Extemporaneous preparation of rifampicin granules from capsules to improve usability, *Eur. J. Hosp. Pharmacy*, 28 (2021)-002866.
- 7) Y. Miyazaki, A. Tsuboi, S. Maruyama, H. Aoshima, T. Uchino, Y. Kagawa, Evaluation of Dantrolene Granules Extemporaneously Reformulated from Capsules in a Pharmacy, *Chem. Pharm. Bull.*, 68, 989-995 (2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyazaki Yasunori, Tsuboi Ayaka, Maruyama Saori, Aoshima Hiroaki, Uchino Tomonobu, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 68
2. 論文標題 Evaluation of Dantrolene Granules Extemporaneously Reformulated from Capsules in a Pharmacy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 989 ~ 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00521	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Eda Takashi, Miyazaki Yasunori, Uchino Tomonobu, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 68
2. 論文標題 Small-Scale Spherical Granulation Using a Planetary Centrifugal Mixer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 251 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyazaki Yasunori, Uchino Tomonobu, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Extemporaneous preparation of rifampicin granules from capsules to improve usability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Hospital Pharmacy	6. 最初と最後の頁 300-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ejhpharm-2021-002866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasunori Miyazaki, Tomonobu Uchino, Yoshiyuki Kagawa	4. 巻 77
2. 論文標題 Effect of batch size on the granule properties in planetary centrifugal granulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 103-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1691/ph.2022.11059	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高田慎一郎、宮寄靖則、内野智信、賀川義之
2. 発表標題 錠剤粉砕物の顆粒化を可能とする造粒条件の検討
3. 学会等名 第30回医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮寄 靖則、内野 智信、賀川 義之
2. 発表標題 自転公転式造粒法における顆粒特性に及ぼすバッチサイズの影響
3. 学会等名 日本薬学会141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮寄靖則、金子一太郎、内野智信、賀川義之
2. 発表標題 自転公転式ミキサーを用いたカプセル内容物の顆粒化
3. 学会等名 日本医療薬学会 第29年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮寄靖則、坪井彩香、青島弘幸、青島広明、内野智信、平野桂子、賀川義之
2. 発表標題 自転公転式ミキサーを用いたダントロレン顆粒の調製と評価
3. 学会等名 日本薬剤学会 第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青島弘幸、坪井彩香、宮崎靖則、丸山紗緒理、内野智信、賀川義之、青島広明
2. 発表標題 自転公転式ミキサーで製したダントロレン顆粒剤の使用性評価
3. 学会等名 日本医療薬学会 第3回 フレッシュャーズカンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎靖則
2. 発表標題 自転公転式ミキサーを用いた小規模造粒
3. 学会等名 第8回創剤カンファレンス静岡
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤里菜、宮崎 靖則、内野 智信、賀川 義之
2. 発表標題 小児のアドヒアランス改善を目的とした“プレゲル”顆粒の開発と評価
3. 学会等名 第31回医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎 靖則、内野 智信、賀川 義之
2. 発表標題 自転公転式造粒法における装置パラメータが顆粒特性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬剤学会 第37年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------