

乾式プロセスを用いた製剤技術と
口腔内崩壊錠の開発に関する研究

岐阜薬科大学 製剤学研究室

帆足洋平

目次

序論.....	1
第1章 切断力を利用した微粒子コーティング技術の開発	4
第1節 緒言	4
第2節 メカノフュージョン装置.....	4
第3節 操作条件と粒子加工特性.....	6
第4節 滑沢剤の添加によるコーティング効果の向上.....	9
第5節 コーティング被膜量と薬物放出特性	11
第6節 粒子径及び粒子形状の観察	13
第7節 小括	16
第2章 二軸混練機を用いた難溶性薬物の溶解性改善	17
第1節 緒言	17
第2節 二軸混練機	19
第3節 インドメタシンの溶解性改善	20
第4節 リスペリドンの溶解性改善.....	25
第5節 フェノフィブラートの溶解性改善	29
第6節 小括	33
第3章 二軸混練機を用いた低成形性粉体の成形性改善と口腔内崩壊錠の製造	34
第1節 緒言	34
第2節 粉体圧縮特性の改善.....	35
第3節 二軸混練機による粉体の複合化とその特性	41
第4節 エリスリトールを基剤とする口腔内崩壊錠の設計	45
第5節 エリスリトールを基剤とする口腔内崩壊錠の工業的生産法の確立	46
第6節 小括	47

第4章 口腔内崩壊錠の崩壊試験法の開発.....	48
第1節 緒言	48
第2節 新規崩壊試験法	48
第3節 薬局方記載の崩壊試験法による口腔内崩壊錠の崩壊時間.....	51
第4節 崩壊試験に使用する試験液の検討	52
第5節 崩壊試験条件の検討	54
第6節 口腔内崩壊錠の崩壊機構に関する考察.....	57
第7節 口腔内崩壊錠の崩壊試験器の設計	59
第8節 小括	61
第5章 総括	62
実験の部	65
第1章 メカノフュージョンを用いた微粒子コーティング技術	65
第2章 二軸混練機を用いた難溶性薬物の溶解性改善.....	67
第3章 二軸混練機を用いた低成形性粉体の成形性改善と口腔内崩壊錠の製造.....	69
第4章 口腔内崩壊錠の崩壊試験法の開発	72
略語集	74
謝辞.....	75
引用文献	76

序論

医薬品固形製剤の製造には造粒やコーティング、難溶性薬物の溶解性改善など様々な製造プロセスにおいて溶媒を用いる手法が一般的である。有機溶媒を用いる手法については残留溶媒の人体への影響、または環境への負荷の観点からその使用が制限されてきた。そのため有機溶媒を使用しない水系プロセスが発展し、様々な製造装置や添加剤の開発、製剤技術の発展・改良がなされてきた[1-4]。例えば、放出制御を行うためのコーティング操作においては、水には溶解しない素材をラテックス化した水系コーティング剤が利用できるようになっている。また、コーティング機に関しても、乾燥効率を上げるために通気性を向上させた装置や、ミスト径を細かくするためのスプレーガンの開発など、ハード面での改良も行われている。一方、近年は有害物質による環境汚染だけでなく、大量の二酸化炭素排出による地球温暖化の問題や、原子力発電の停止による電力供給の逼迫といった要因から、省電力・省エネルギーが叫ばれるようになってきた。医薬品製造での水系プロセスでは水を乾燥させるために大量のエネルギーを使用するため、脱有機溶媒が達成されても、省エネルギーが新たな問題となっている。これらの背景から、近年、乾式製剤プロセスへの関心が高まっている[5]。

乾式プロセスは溶媒の乾燥や回収が必要でないため、製造プロセスの簡略化、製造エネルギーの低減、製造時間の短縮が可能である。そのため、コスト削減の観点からも非常にメリットの大きい製造法である[6-7]。かつて医薬品は高付加価値製品であったことから、その製造コストについては製造プロセス決定要因とならない場合もあった。しかし、近年では社会保険費用の増大から医薬品に対するコスト意識が社会で拡大し、ジェネリック医薬品の活用が推進され、医薬品産業においてもコスト削減が求められつつある。また、各製薬企業では製造現場の子会社化や外注、海外移転が積極的に行われるようになり、製造プロセスの簡略化は医薬品製造の移管を考慮する場合にも非常に重要である。さらに、近年では製造工程をモニタリングすることで医薬品の品質を確保する PAT (Process Analytical Technology) が FDA によって提唱されている。各製造工程のプロセスをモニタリングする必要があるため、製造工程の簡略化は PAT 導入や医薬品の品質向上においても重要なポイントである。

乾式プロセスの活用が期待できる粒子設計として、微粒子コーティングを挙げることができる。微粒子コーティング技術は薬物の表面をコーティング剤で被覆することによって、

薬物の溶出速度を制御する技術である。コーティングした粒子はそのまま顆粒剤として、またはカプセルに充填したり錠剤中に分散させたマトリックス錠として使用される。微粒子コーティング法は薬物に対し溶媒に溶解または分散させたコーティング剤を噴霧しコーティングするため、長時間の工程を必要とし、大量の溶媒を乾燥させるため、多くのエネルギーを使用する。

また、難溶性薬物の溶解性改善も、乾式プロセスの応用が考えられる。近年、低分子医薬品の候補化合物の枯渇や脂溶性レセプターへの親和性の高い化合物の増加により、溶解度の極めて低い薬物が次々と新規医薬品の候補化合物としてリストアップされるようになってきた。難溶性薬物の溶解性改善には、球形晶析法、湿式粉碎法、固体分散体とする手法、結晶型転移、表面改質法、マイクロカプセル化、など様々な製剤技術が開発されている[8-12]。また、当研究室では薬物を有機溶媒に溶解し多孔性シリカに吸着させた後、噴霧乾燥法にて処理することによって薬物の溶解性を改善する手法を開発してきた[13-15]。これらの手法は大量の有機溶媒を使用すること、溶媒を乾燥させるため大量のエネルギーが必要であること、長時間の工程が必要となることなどの欠点がある。

一方、医薬品製剤の開發現状に目を転じると、患者さん本位のいわゆる「人に優しい製剤」が注目され、開発が進展している。口腔内崩壊錠はその代表的な剤形と言える。本剤形は口腔内で速やかに崩壊することから、高齢者や乳幼児など嚥下困難な患者への容易な投与形態として開発され、現在は多くの口腔内崩壊錠が上市されている。口腔内崩壊錠は水なしでも口腔内で錠剤が崩壊するという特性から、嚥下困難な患者だけでなく、水分制限のある患者への投与、多剤投与による服用性の向上、経管投与における簡易懸濁法への適用、服薬コンプライアンスの向上など、多くの臨床現場において有用性が認められてきている。

口腔内崩壊錠の製法として鋳型法、湿式打錠法、多孔質成形法などの技術が開発されてきたが、これらの手法は特殊な製法であり、製造工程が煩雑であった[16-22]。一方、通常の錠剤と同様の製法にて製造する手法も開発されてきた。しかし、大量の結晶セルロースやリン酸水素カルシウムなどの水不溶性で吸水性の高い添加剤を使用するため、服用感の悪い製剤であった。服用感の良い口腔内崩壊錠とするには賦形剤として糖・糖アルコール類の使用が望ましい。マンニトールやエリスリトールなどの糖アルコール類は速やかな溶解性（崩壊性）と程よい甘味を有しており、薬物の不快な味をある程度低減する効果を示す[23]。特に、エリスリトール（ $C_4H_{10}O_4$ ）は爽やか冷感のある甘味を有し、非う蝕性、ゼ

ロカロリーであること、反応性が低い、吸湿性が低い、溶解性が高いなどの特徴から、口腔内崩壊錠の賦形剤としても有望であるが、成形性が極めて低いことから錠剤化することは困難であった[24-25]。また、単に口腔内で崩壊するというだけでなく、速溶性、徐放性、腸溶性、苦味マスキングなど薬物のリリースをコントロールする機能を付与した高機能・高付加価値の口腔内崩壊錠が提唱されている。薬物の溶解性を改善すること、または徐放性とすることは医薬品の効果の発揮をコントロールするドラッグデリバリーシステム

(DDS) 技術として非常に重要である。特に近年では新しい医薬品候補化合物が枯渇しつつある中、現在ある医薬品化合物の効果を高め、副作用を低減する DDS 技術は医薬品開発の有効な手段である。

本研究においては、上述の背景を踏まえ、溶媒を使用しない乾式法にて医薬品固形製剤の製造工程の開発を試みた。特に有機溶媒や水系プロセスが適用される微粒子コーティング技術、難溶性薬物の溶解性改善技術、および低成形性物質の成形性改善技術の開発を試みた。また、これらのプロセスを口腔内崩壊錠の新しい調製法として開発することを目標として展開した。さらに、口腔内崩壊錠の最も重要な特性である崩壊特性の評価には薬局方の崩壊試験法が利用できるが、実際の口腔内での崩壊環境とは異なることから、より適切な試験法の開発が求められている。本研究においても口腔内崩壊錠の開発にあたり、その基本特性である崩壊特性を評価する新しい試験法として、実際の口腔内を想定した少量の液体を錠剤に滴下する方法を考案し、その妥当性を検証した。以下各章に分けて詳述する。

第1章 剪断力を利用した微粒子コーティング技術の開発

第1節 緒言

本章ではメカノフュージョン法を用いた薬物粒子の微粒子コーティング技術の開発を試みた。メカノフュージョン法とは、複数の異なる素材粒子に対し機械的なエネルギーを与えることによってメカノケミカル反応を起こさせ、複合物質を創造する技術である[26-28]。メカノフュージョン法は従来の溶媒を用いたコーティング法に比べ、短時間で少ない消費エネルギーで処理することができる。また、装置を大型化するのみでスケールアップが可能であるため、スケールアップのプロセスが簡易であるというメリットもある。

モデル薬物としてアセトアミノフェン (AAP) を、コーティング剤としてカルナウバロウ (CW) を使用した。AAP は水溶性の高い薬物であり、単独では速やかに水に溶解する。CW はカルナウバヤシの葉から抽出される天然のロウであり[29-32]、水に不溶性であるため、AAP 表面に CW がコーティングされることによって AAP の溶出速度は低下する。AAP と CW をメカノフュージョン装置に投入し、様々な条件にて処理した後、AAP の溶出挙動を測定することでコーティング効果について評価した。またコーティング効率を高めるために、プロセス条件の最適化及び滑沢剤の添加について検討した。

第2節 メカノフュージョン装置

Fig. 1-1 にメカノフュージョン装置 (AMS-Mini[®]、ホソカワミクロン) を示す。装置内に試料を投入し、ローターを回転させると粉末は遠心力でローター内壁に押し付けられる。粉体がローターとインナーピースの間を通過する毎に圧縮力と剪断力による機械的エネルギーが加えられる。内壁に押し付けられた粉体はスクレーパーによって掻き落とされ、ローターとベッセルの間に放出される。放出された粉体は再びローター内に戻され、機械的エネルギーが加えられる。このように投入された粉体は装置内で循環しながら機械的エネルギーが加えられ続けることによってメカノケミカル反応を引き起こし、複合粒子化が進行する。

本研究ではこの連続的なメカノケミカル反応によって核粒子である AAP の表面にコーティング剤である CW を付着・展延させることで、徐放性微粒子コーティングを達成することを目標とする。

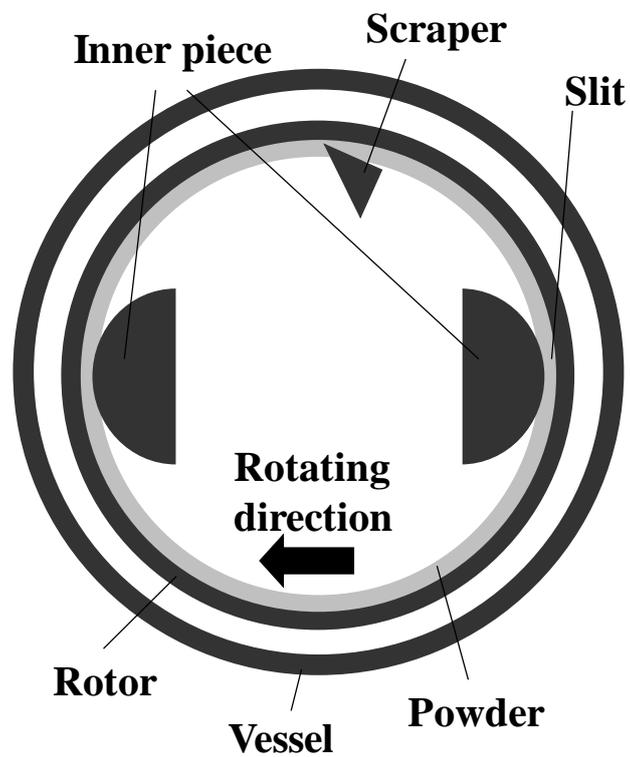
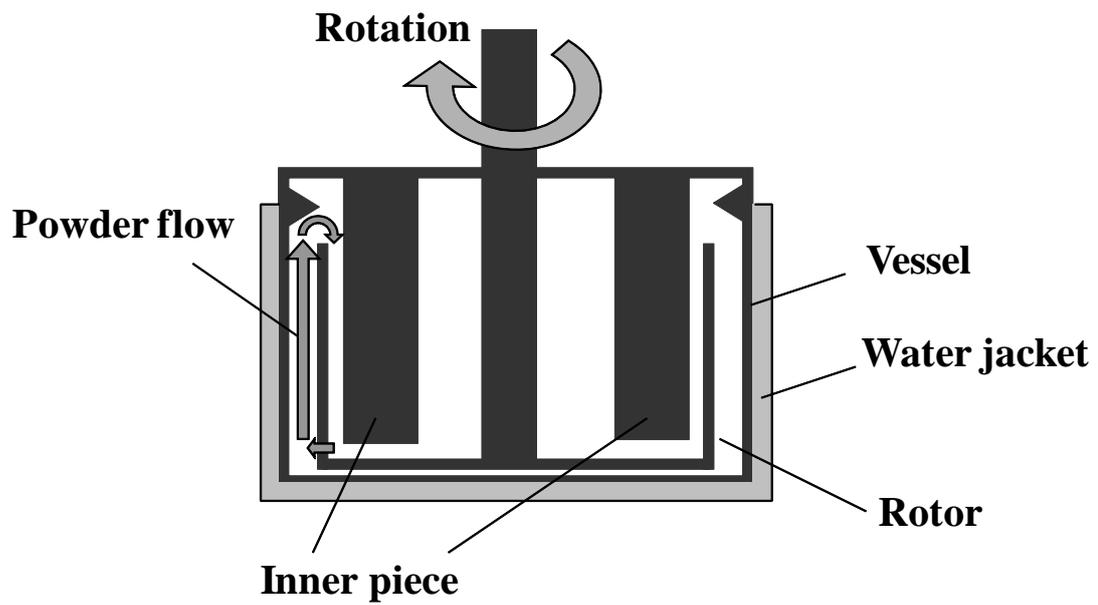


Fig. 1-1 Schematic structure of the side view (upper illustration) and the top view (lower illustration) of the Mechanofusion AMS-Mini® system.

第3節 操作条件と粒子加工特性

核粒子にコーティング剤を効果的に付着・展延させるためには、プロセスコンディションの最適化が必要である。特に粉体にかかる圧縮・剪断力を制御するためには、ローター回転数とスリットサイズが大きく影響する。

Fig. 1-2 にスリットサイズを 5mm に固定し、様々なローター回転数にて処理した複合体からの AAP の溶出挙動を示す。溶出速度が遅いほどコーティング剤が AAP 表面に付着・展延していると考えられる。溶出速度は回転数 2000rpm で最も溶出速度が遅く、次いで 1000、3000rpm の順に溶出速度が速い結果となった。このことから、回転数 2000rpm でもっとも効果的に AAP に CW を付着・展延させることができると考えられた。メカノフュージョン法による乾式コーティングは混合粉体の圧縮、剪断、及び熱機械的エネルギーによって引き起こされる。核粒子とコーティング剤は圧縮力によって付着し、剪断力によって付着したコーティング剤が展延される。また機械的摩擦による熱機械的エネルギーによって核粒子へのコーティング剤の付着・展延が促進される。従って、ローターの回転数が大きくなるにつれより大きな圧縮力、剪断力及び熱機械エネルギーが引き起こされる結果、核粒子に対し効果的にコーティング剤を被覆できる。1000rpm では粉体にかかる圧縮・剪断力が弱いとコーティング効果が小さく、2000rpm で処理した方がより効果的なコーティングが引き起こされたと考えられた。一方、3000rpm では粉体にかかる圧縮・剪断力が強すぎるため、AAP 結晶が粉碎された、または付着・展延したコーティング剤が剥離したため、効果的にコーティングすることができなかつたと考えられた。

Fig. 1-3 にローター回転数を 2000rpm に固定し、スリットサイズを変えて処理した複合体からの AAP の溶出挙動を示す。スリットサイズが小さくなるにつれ粉体にかかる力やエネルギーは大きくなるため、スリットサイズが小さい方がコーティング効果は高くなり、溶出速度が低くなると考えられたが、実際はスリットサイズの小さい方が溶出速度は速かった。これはスリットサイズが小さくなることで粉体にかかる力が強くなり過ぎるため、AAP 結晶の表面に CW が付着・展延することができなかつたと考えられた。以上の結果から、スリットサイズは 5mm が最適であることが示された。

以上の結果から、粉体にかかる圧縮・剪断力や熱機械エネルギーが弱いとコーティング剤が核粒子に付着できず、逆に粉体にかかる力が強すぎると核粒子が破碎されたり、付着したコーティング剤が剥離したりすることにより、効果的なコーティングができなかつた。従って、効果的なコーティングを行うためには、最適な圧縮・剪断力を粉体に与えること

が重要であると考えられた[33]。本研究では核粒子である AAP に効果的に CW を付着・展延させる条件として、ローター回転数 2000rpm、スリットサイズ 5mm が最適であることが確認された。

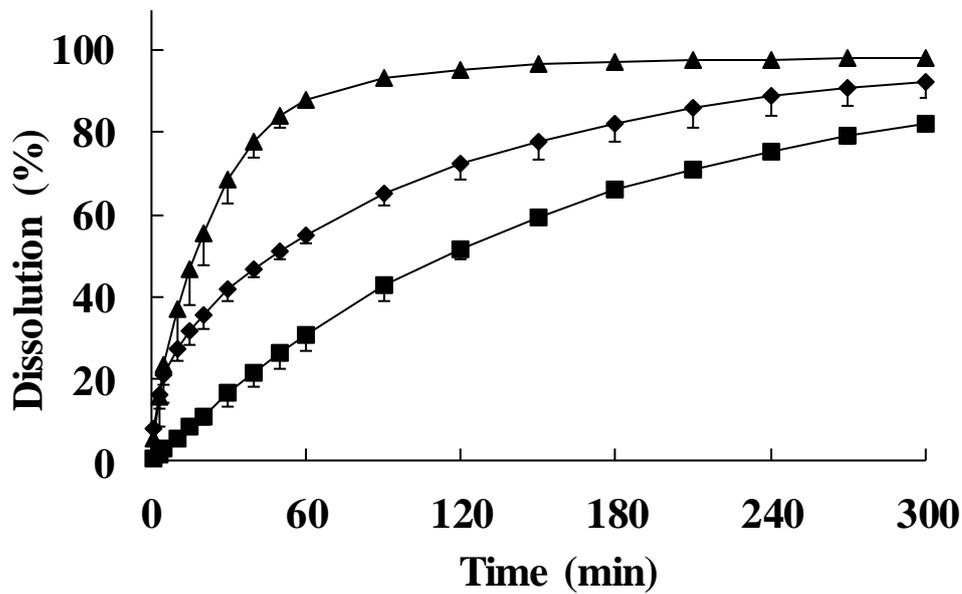


Fig. 1-2. Effect of rotation speed of the rotor on dissolution rate of AAP. Key: ♦, 1000 rpm; ■, 2000 rpm; ▲, 3000 rpm.

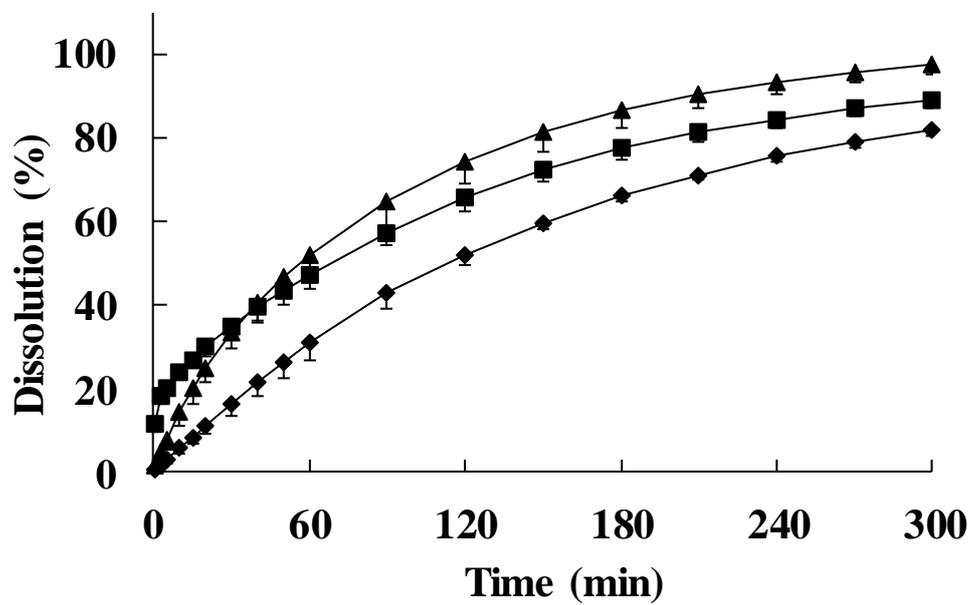


Fig. 1-3. Effect of slit size on dissolution rate of AAP. Key: ♦, 5 mm; ■, 3 mm; ▲, 1 mm.

第4節 滑沢剤の添加によるコーティング効果の向上

CWは粒子径が小さいため凝集性が強く流動性が低いことから、よりコーティング効率を向上させるため、滑沢剤の添加について検討した。最適な種類と量の滑沢剤の添加によって流動性や滑沢性が向上することで、効果的なコーティングが施されることが期待される[34]。滑沢剤として軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、及びタルクを使用した。AAP/CW/滑沢剤の混合比を30/10/2とし、メカノフュージョンにて処理した結果、滑沢剤としてタルクを添加した場合にCWの微粉が最も少なかった。一方、軽質無水ケイ酸またはステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として使用した複合体は、滑沢剤を添加しなかったものに比べ多くのCWの黄色い微粉が認められた。これは軽質無水ケイ酸またはステアリン酸マグネシウムはCWがAAPに付着するのを阻害するためと考えられた。軽質無水ケイ酸やステアリン酸マグネシウムはタルクに比べ粒子径が細かく、機械的な剪断力によって展延しやすいことが知られている。そのため、これらの物質がメカノケミカル処理によってCWやAAPの表面に付着し、AAPとCWが結合力を弱める効果を付与すると考えられた[35-37]。以上の結果からタルクを滑沢剤として添加することとした。

Fig. 1-4 にタルクの添加量を変えた場合のAAPの溶出挙動を示す。AAP及びCWの仕込量はそれぞれ30g及び10gとし、タルクの添加量を徐々に増量させた結果、タルクの添加量を増量するにつれ、溶出は低下した。4g以上のタルクを添加してもそれ以上はほとんど溶出の低下は認められなかった。以上の結果から、タルクの添加量はCWの40%が最適であることが明らかとなった。

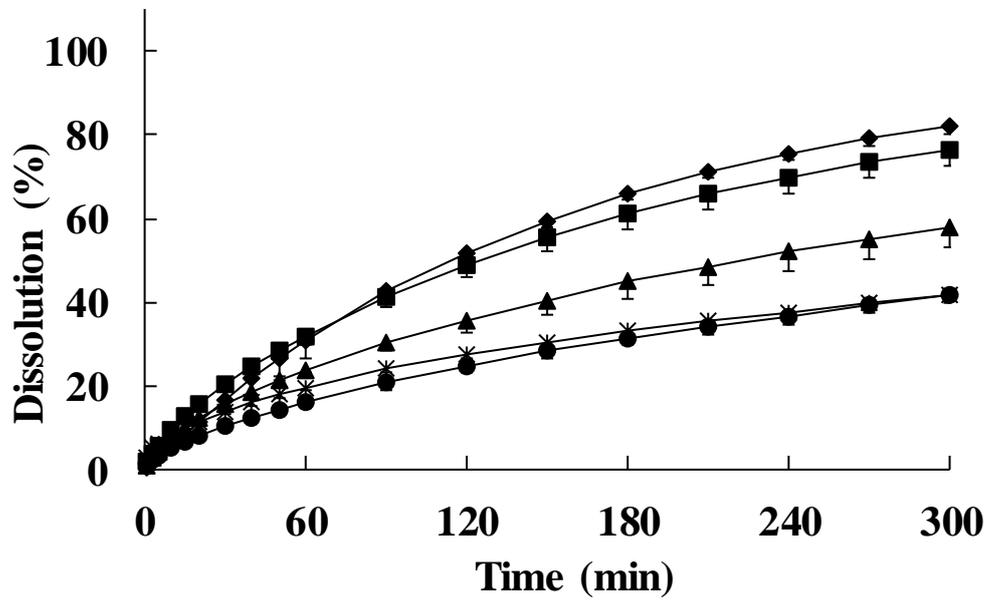


Fig. 1-4. Effect of talc content on dissolution rate of AAP. Key: ◆, 0 g; ■, 0.8 g; ▲, 2 g; ●, 4 g;*, 6 g.

第5節 コーティング被膜量と薬物放出特性

コーティング被膜量と AAP の溶出挙動の関連を検討した。AAP に対する CW の添加量を増量した際の溶出挙動を Fig. 1-5 に示す。CW の添加量が AAP の 33%まではコーティング剤の増量によって溶出は低下したものの、それ以上 CW を増量しても溶出の低下は認められなかった。この結果から、33%以上の CW を添加しても効果的に AAP 表面に被覆していないためと考えられた。これは AAP に対し大量の CW が存在することで CW 同士が凝集するなどの影響により、AAP 表面に CW が結合しないためと考えられた。

そこで効率良く AAP 表面に CW を結合させるため、CW の添加を 2 回に分けた。方法は、以下の通りである。初めに 30g の AAP、10g の CW 及び 4g のタルクを投入し、10 分間処理した後、残りのコーティング剤を添加し、10 分間処理した。AAP に対し 50 または 67% の CW を一度に処理した場合と 2 回に分けて処理した場合の溶出挙動を Fig. 1-6 に示す。コーティング量が 50、67%のどちらの場合でも、1 回で処理したコーティング粒子に比べ 2 回で処理した粒子からの溶出は低い結果となった。これは 2 回に分けてコーティング剤を添加した方がコーティング効率は高いためと考えられた。1 回で処理すると核粒子に対してコーティング剤が多すぎるため、コーティング剤同士でのメカノケミカル反応が起こり、効果的に核粒子に結合しないと考えられた。

これらの結果から、メカノフュージョンを用いた乾式コーティングはコーティング量を増加するほど徐放性効果を高めることが可能であった。また、コーティング量が多い場合はコーティング剤の添加を数回に分けて処理することで、より効果的に核粒子に対しコーティング剤を被覆できることが確認された。

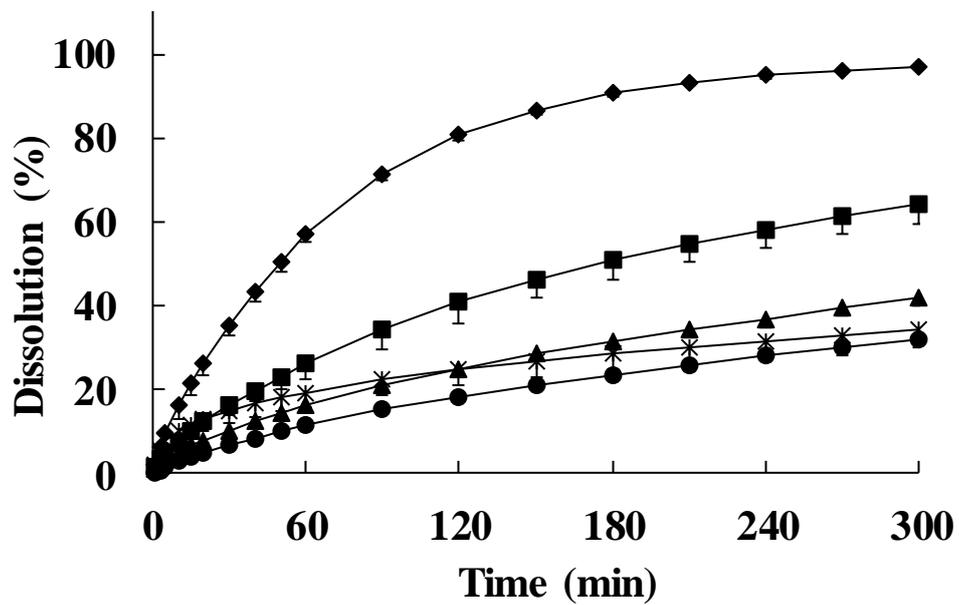


Fig. 1-5. Effect of CW loaded amount on dissolution rate of AAP. Key: ◆, 17 %; ■, 25 %; ▲, 33 %; ●, 50 %; *, 67 %.

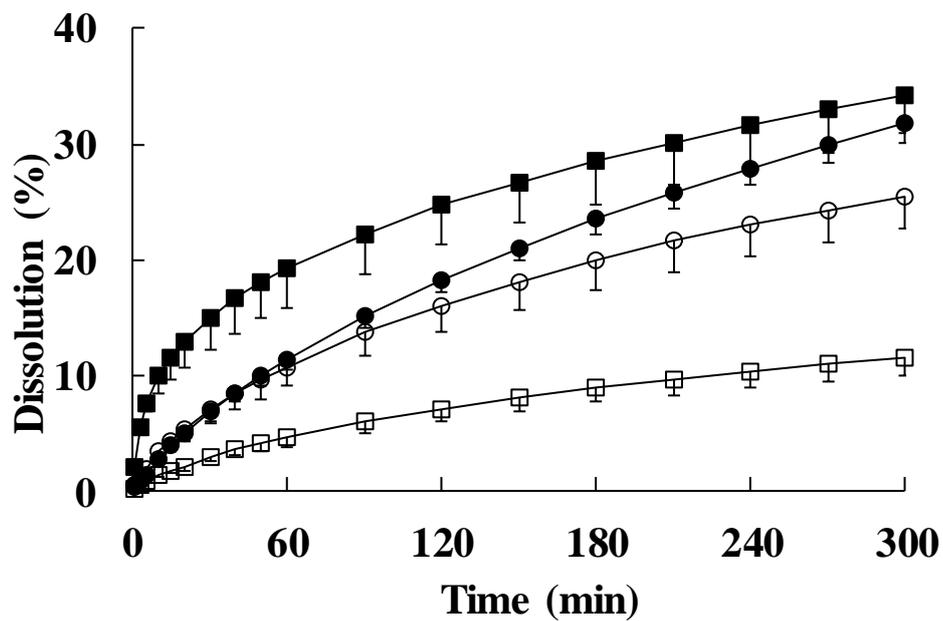


Fig. 1-6. Effect of CW addition step on dissolution rate of AAP. Key: ●, 50 % of coating level, one-step addition of CW; ○, 50 % of coating level, two-step addition of CW; ■, 67 % of coating level, one-step addition of CW; □, 67 % of coating level, two-step addition of CW.

第6節 粒子径及び粒子形状の観察

Fig. 1-7 及び Table 1-1 にレーザー回折法にて測定したコーティング粒子の粒度分布を示す。コーティング量が 50 及び 67% のコーティング粒子は 2 回に分けて処理したものを示している。粒度分布を測定した結果からコーティング量を増量していくにつれ、粒子径は増加した。また、どのコーティング量の条件においても、微粉が検出されなかった。これは添加したコーティング剤が効果的に核粒子に付着・展延しているためと考えられた。

Fig. 1-8 に走査型電子顕微鏡にて 50%コーティング粒子を撮影した映像を示す。また、コーティング前及び 50%コーティング後の AAP 粒子の断面を撮影した。これらの映像から、核粒子である AAP 結晶の表面に CW が均一に付着・展延し、コーティング層を形成している様子が観察された。

以上の形態学的な測定・観察結果から、メカノフュージョンによって CW が AAP に付着・展延していることが確認された。Fig. 1-9 にメカノフュージョンによる乾式コーティングのプロセスを図示する。まず、予備プロセスにて CW の凝集が解砕され、AAP と CW のオーダードミクスチャーが形成される[38]。オーダードミクスチャーとは異なる粒子径の粉体を混合した場合、大きい粒子の表面に小さい粒子が結合した均一な混合物のことである[39]。タルクの添加によって CW の凝集体が解砕され、オーダードミクスチャーの形成が促進されると考えられた。その後、ローター回転数を高めることでメカノケミカル反応が起こり、CW は AAP 表面に付着・展延し、コーティングされる。コーティング剤を追加することによって CW は積層され、さらなるコーティング層を形成する。結合したコーティング剤同士の間隙から水が浸水することで薬物が溶出される。このようなプロセスにて乾式コーティングが施されていると考えられた。

Table 1-1 Particle size of CW-coated AAP particles.

	Acetaminophen	17%	25%	33%	50%	67%
D10	196.26 ± 28.99	195.83 ± 16.41	212.28 ± 12.75	203.83 ± 9.39	215.07 ± 9.54	219.93 ± 9.34
D50	282.36 ± 19.49	292.78 ± 10.03	310.60 ± 11.21	307.18 ± 5.50	324.43 ± 9.94	332.67 ± 3.53
D90	389.81 ± 22.14	412.82 ± 7.20	436.90 ± 14.79	438.74 ± 6.50	455.39 ± 9.20	463.13 ± 1.11

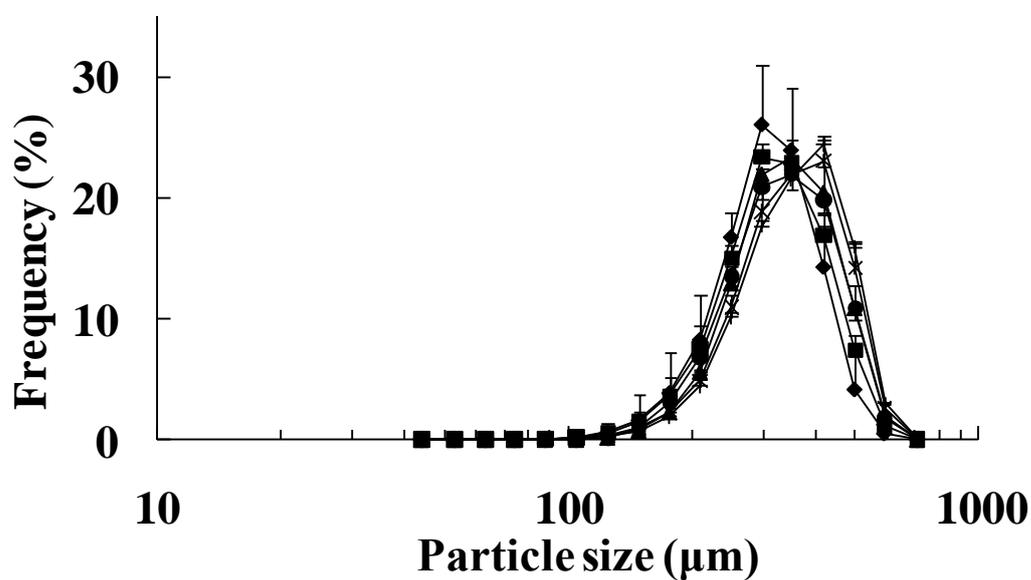


Fig. 1-7 Particle size distribution of AAP coated with CW. Key: ◆, AAP original; ■, 17%; ▲, 25%; ●, 33%; *, 50%, two-step; +, 67%, two-step.

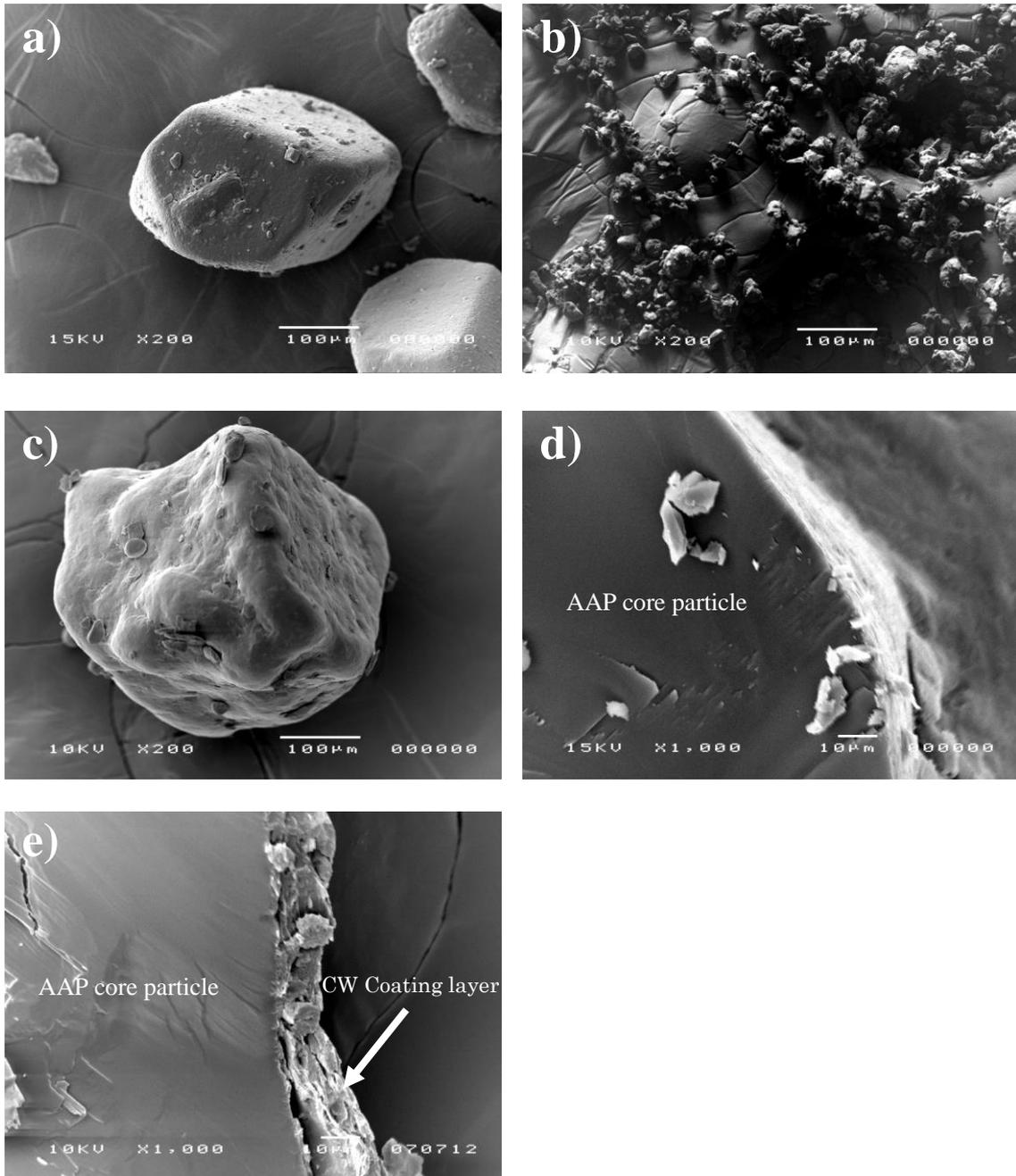


Fig. 1-8 SEM pictures of a) uncoated AAP, b) CW, c) AAP coated with 50 % of CW by the two-step addition procedure, d) the cross section of uncoated AAP and e) the cross section of c.

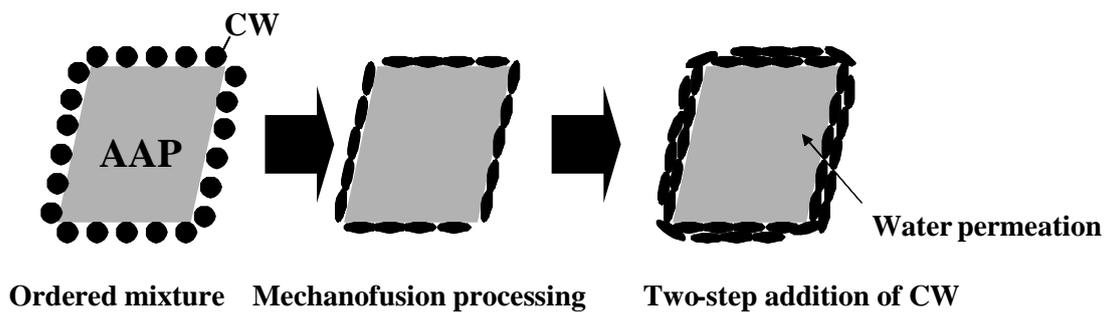


Fig. 1-9 Schematic illustration of coating process in the mechanofusion system

第7節 小括

本研究ではメカノフュージョンを用いた効果的な乾式コーティングの手法が示された。効果的なコーティングを施すためには、ローター回転数やスリットサイズなどのプロセスコンディションの最適化が必要であった。滑沢剤の添加やコーティング剤を複数回に分けて処理することによってコーティング効果が改善することが確認された。最適な核粒子/コーティング剤/滑沢剤の配合と適切なプロセスコンディションを設定することで、薬物の溶出挙動をコーティング剤の増減にてコントロールすることが可能であった。粒子径測定や電子顕微鏡観察によって CW が AAP 表面に均等に付着・展延している様子が確認できた。以上の結果から、溶媒を使用しない乾式コーティング法を実施する上で、メカノフュージョン法が医薬品の機能性コーティングの一つの手法として有効であることが示された。

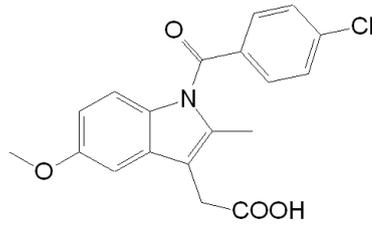
第2章 二軸混練機を用いた難溶性薬物の溶解性改善

第1節 緒言

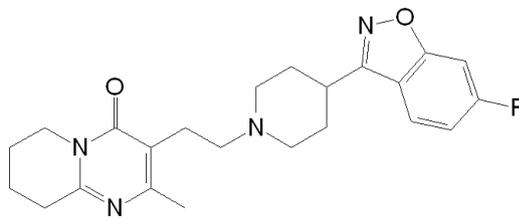
当研究室ではこれまで多孔性物質と薬物を噴霧乾燥法にて複合化することで、難溶性薬物の溶解性を改善する手法を開発してきた[13-15]。多孔性シリカは表面が多孔質であることから表面積が非常に大きく、また表面に多くのシラノール基を有する。難溶性薬物は多孔性シリカと複合化することで、薬物分子がシリカ細孔に吸着し、シラノール基と水素結合を形成することによって結晶構造が準安定型や非晶質に変化し、水への溶解性が改善される[40,41]。通常、準安定型や非晶質状態はエネルギー準位が高いため、容易に安定型に戻ってしまうが、多孔性シリカに吸着した薬物はその結晶構造を保持することが報告されている[13,42-44]。以上のことから多孔性シリカは難溶性薬物の溶解性を改善するための担体として有効であることが知られている。しかしながら、湿式プロセスである噴霧乾燥法は大量の有機溶媒を使用することから、本研究では薬物と多孔性物質を乾式手法により複合化することを試みた。

本章では二軸混練機を用い、難溶性薬物を多孔性シリカと複合化することによって溶解性を改善する手法の開発を試みた。二軸混練機は二本の回転する軸の間に粉体を通過させ、軸に付けられたパドルによって粉体を強い力で混練する装置である[45]。難溶性の薬物としてインドメタシン (IMC)、リスペリドン (RPD)、及びフェノフィブラート (FNB) を使用した (Fig. 2-1)。これらはすべて BCS (Biopharmaceutics Classification System) クラス II に分類される難溶性薬物であり、それぞれ酸性、塩基性、及び中性の化合物である [46-50]。これらの性質の異なる 3 種類の薬物が多孔性シリカと複合化することによる溶解性改善効果を検証した。また、薬物と多孔性シリカがどのような複合体を形成しているのかを評価した。

a)



b)



c)

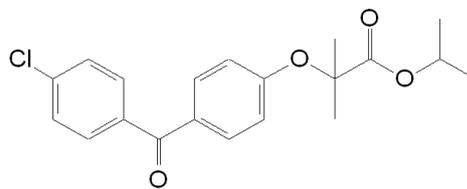


Fig. 2-1 Structural formulae of a) indomethacin, b) risperidone and c) fenofibrate.

第2節 二軸混練機

二軸混練機は二本のスクリーユ部とパドル部を持つ軸を回転させ、その間に粉体を通過させることで粉体を強い攪拌・剪断力にて混練し、押し出す装置である。Fig. 2-2 に二軸混練機の模式図を示す。原料供給部より粉体を投入すると、粉体はスクリーユによって押し流され、混練パドルにて混練された後、排出部より排出される。粉体は混練パドルにて強い攪拌・剪断力が加えられることによりメカノケミカル反応を引き起こす結果、新たな物性を示す複合体となる。また本体を加熱することも可能であるため、投入した原料を熔融させながら混練することができる。すなわち、投入した薬物や添加剤を熔融混練させることによって、複合化物質を製造することが可能となる。また、二軸混練機は、1) 連続処理が可能である、2) 工程が簡素である、3) スケールアップが容易である、4) 装置自体の価格が安価であり、生産コストも安い、など多くの利点があり、医薬品製造において様々な使用法が報告されている[51]。

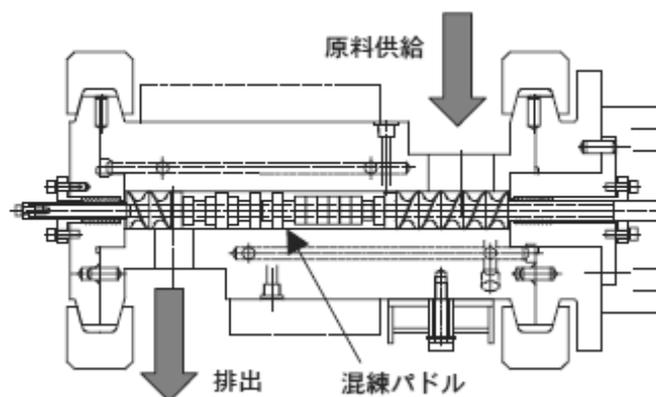


Fig. 2-2 Schematic illustration of a continuous twin-screw kneader (KRC-S1 Junior, Kurimoto Co. Ltd.).

第3節 インドメタシンの溶解性改善

Fig. 2-3 にインドメタシンと多孔性シリカとの複合体の粉末 X 線回折スペクトルを示す。インドメタシン単独、または多孔性シリカとの混合物では安定型インドメタシン結晶特有の回折パターンを示した。また、インドメタシンの融点より低い温度である 150°C で処理した複合体では、ピーク強度は低減したもののインドメタシン結晶の回折ピークは観測された。一方、インドメタシンの融点付近である 160°C で処理した複合体では回折ピークは検出されず、波形はハローパターンを示した。この結果から、インドメタシンは多孔性シリカと 160°C で処理することで完全に非晶質となることが確認された。これは融解したインドメタシンが多孔性シリカと複合化したためと考えられた。

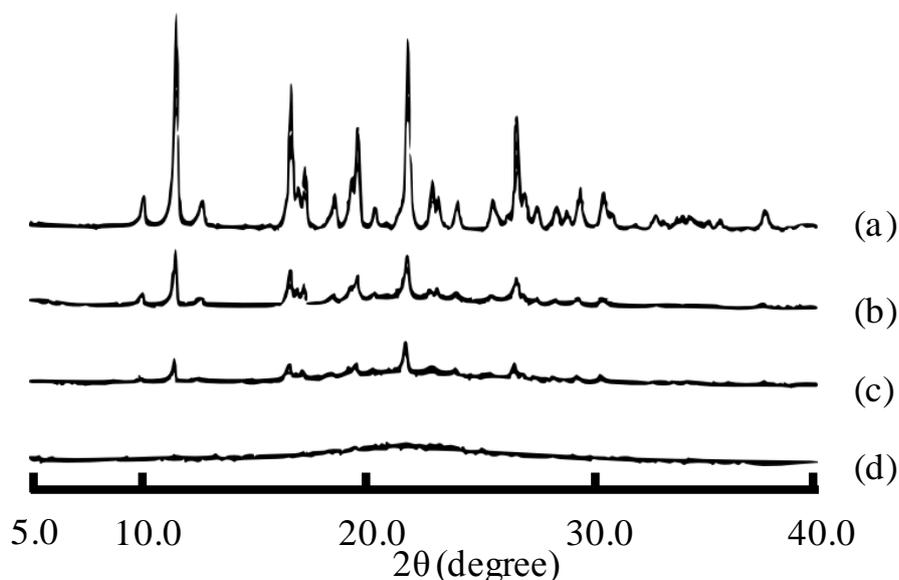


Fig. 2-3 Powder X-ray diffraction patterns of (a) original IMC, (b) physical mixture of IMC and silica (1:1), and solid dispersion of IMC and silica (1:1) prepared at (c) 150 and (d) 160°C.

Fig. 2-4 にインドメタシンと多孔性シリカの複合体の示差走査熱量分析 (DSC) のチャートを示す。インドメタシンの融解による吸熱ピークが 160~170°C に観察された。インドメタシンと多孔性シリカの混合物では吸熱ピークは低温側にシフトしたが、これは不純物である多孔性シリカが混入したためと考えられた。一方、150°C で処理した複合体では吸熱ピークは大きく低減し、160°C で処理した複合体ではほとんどピークは検出されなかった。これは処理温度を高くしていくことで非晶質状態のインドメタシンが増加し、160°C で処理することで完全に非晶質に移行するためと考えられた。

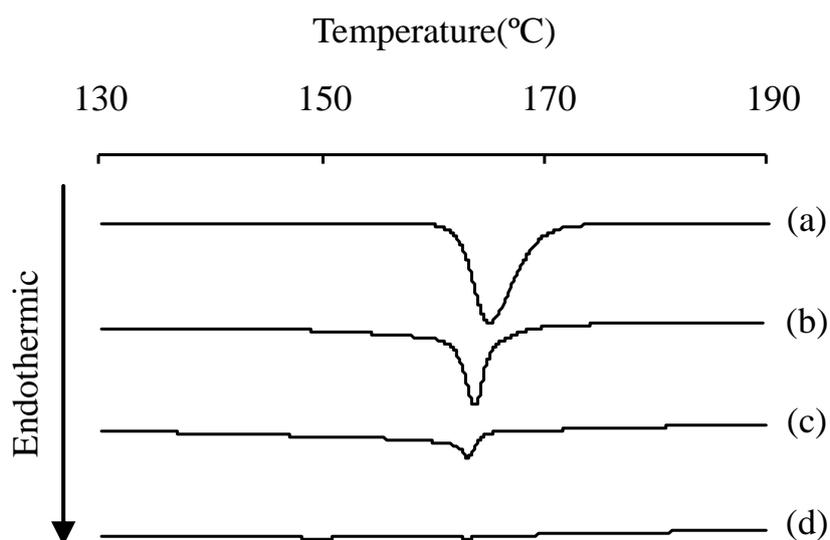


Fig. 2-4 DSC profiles of (a) original IMC, (b) physical mixture of IMC and silica (1:1), and solid dispersion of IMC and silica (1:1) prepared at (c) 150 and (d) 160°C.

Table 2-1 に窒素吸着法にて測定した薬物粒子、多孔性シリカ、薬物と多孔性シリカの混合物、及び複合体の比表面積及び細孔容積を示す。多孔性シリカのバルク粉体は大きな比表面積 (297.4 m²/g) と細孔容積 (1.69 cm³/g) であった。また、インドメタシンと多孔性シリカの混合物は比表面積 140.7 m²/g、細孔容積 0.75 cm³/g であった。一方、150℃で処理したインドメタシンと多孔性シリカの複合体の比表面積及び細孔容積はそれぞれ 121.6 m²/g 及び 0.68 cm³/g、160℃で処理した複合体ではそれぞれ 85.0 m²/g 及び 0.48 cm³/g であった。このことから、処理温度を高くしてインドメタシンを融解させた状態で処理することによってインドメタシンがシリカ細孔に吸着することが明らかとなった。

Table 2-1 Specific surface area (SSA) and pore volume of bulk materials, physical mixture and solid dispersions of IMC.

	SSA (m ² /g)	Pore volume (cm ³ /g)
Porous silica	297.4	1.69
IMC	2.5	0.00
Physical mixture	140.7	0.75
Solid dispersion (150 °C)	121.6	0.68
Solid dispersion (160 °C)	85.0	0.48

Fig. 2-5 にインドメタシン単独と多孔性シリカとの混合物及び複合体の溶出挙動を示す。インドメタシン単独に比べ多孔性シリカとの混合物は大きく溶出性が改善された。これは多孔性シリカと混合することで、粉体の濡れ性が改善されたためと考えられた。一方、複合体からの薬物の溶出性はさらに改善され、5分以内でほぼ100%の薬物が溶出した。特に160℃で処理した複合体からの溶出速度は速い結果となった。これはインドメタシンが多孔性シリカと複合体を形成したことが影響していると考えられた。

インドメタシンの溶出性が大きく向上した原因として、3つの要因が挙げられる。まず、インドメタシンは複合体中では非晶質化していることが挙げられる。一般的には薬物は安定型結晶より準安定型結晶や非晶質状態の方が溶出性は向上する。次に、インドメタシンは多孔性シリカのシリカ細孔に吸着しているため粒子径がバルクに比べ小さいと考えられた。薬物の溶出性はその比表面積が大きいほど速くなることから、細孔に吸着したインドメタシンの溶出性が向上したと考えられた。さらに、インドメタシンは多孔性シリカと複合化することによって濡れ性が改善し、これによって溶出性が改善されたと考えられた。多孔性シリカは表面に多数のシラノール基を保有している。シラノール基は水分子と親和性が高いことから、シリカは水への濡れ性を改善する効果を示すことが知られている。これらの要因のすべてが影響することによって、インドメタシンの溶出性は大きく改善したものと考えられた。

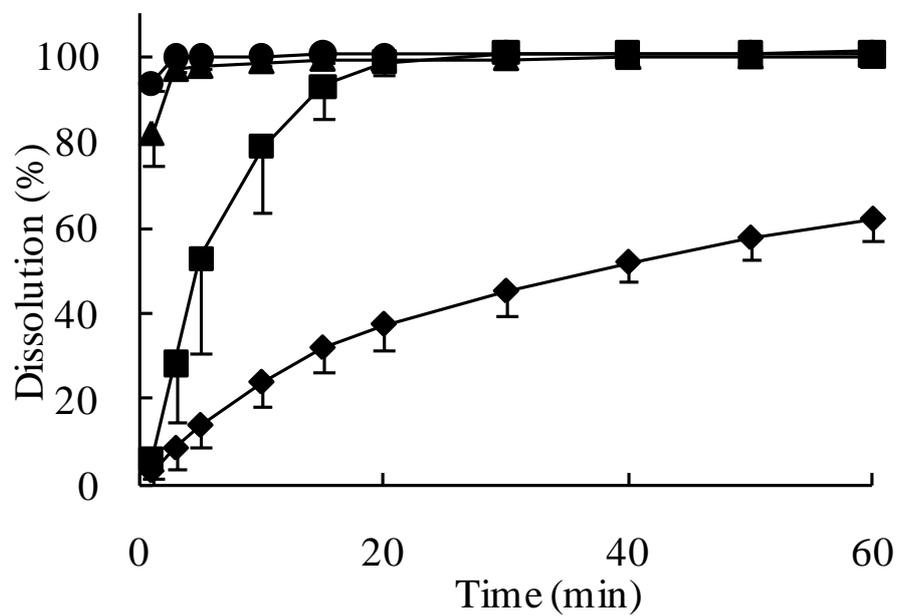


Fig. 2-5 Dissolution profiles of (◆) original IMC, (■) physical mixture of IMC and silica (1:1), and solid dispersion of IMC and silica (1:1) prepared at (▲) 150 and (●) 160°C.

第4節 リスペリドンの溶解性改善

Fig. 2-6 にリスペリドンと多孔性シリカとの複合体の粉末X線回折スペクトルを示す。リスペリドン単独、または多孔性シリカとの混合物では安定型リスペリドン結晶特有の回折パターンを示した。一方、リスペリドンを加熱融解し処理した複合体ではリスペリドンの回折ピークは検出されず、ハローパターンを示した。この結果から、インドメタシンと同様にリスペリドンは多孔性シリカと複合体を形成し、非晶質化したと考えられた。

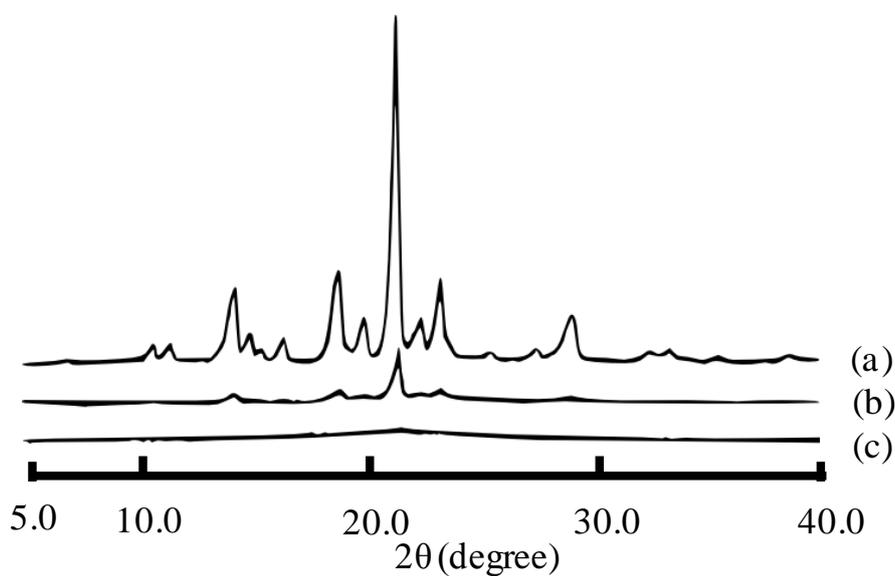


Fig. 2-6 Powder X-ray diffraction patterns of (a) original RPD, (b) physical mixture of RPD and silica (1:1), and (c) solid dispersion of RPD and silica (1:1).

Fig. 2-7 にリスペリドンと多孔性シリカとの複合体の DSC プロファイルを示す。リスペリドンの融解による吸熱ピークは 170~180°C に検出された。リスペリドンと多孔性シリカの混合物の DSC プロファイルでは吸熱ピークがブロード化した。これはリスペリドンに不純物である多孔性シリカが添加されたためと考えられた。一方、リスペリドンの多孔性シリカとの複合体の DSC を測定した結果、リスペリドンの融解を示す吸熱ピークは 150°C 付近まで大きくシフトし、さらに大きくブロード化した。これは有限サイズ効果によるものと考えられた[52]。また、粉末 X 線回折の結果から複合体中のリスペリドンは非晶質化していることが確認されていることから、この吸熱ピークの低温側へのシフトとブロード化はリスペリドンの非晶質化も影響していると考えられた。

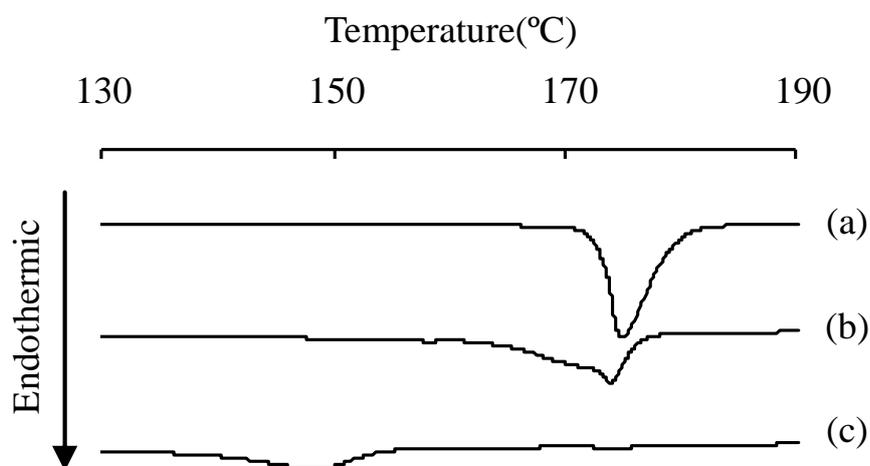


Fig. 2-7 DSC profiles of (a) original RPD, (b) physical mixture of RPD and silica (1:1), and (c) solid dispersion of RPD and silica (1:1).

窒素吸着法にて測定したリスペリドン単体、多孔性シリカの混合物、及び二軸混練機にて処理した複合体の比表面積及び細孔容積を Table 2-2 示す。リスペリドンと多孔性シリカの混合物の比表面積と細孔容積はそれぞれ 130.2 m²/g 及び 0.69 cm³/g、複合体ではそれぞれ 100.9 m²/g 及び 0.55 cm³/g であり、混合物に比べ複合体の比表面積及び細孔容積は小さい結果となった。これはリスペリドンと多孔性シリカを熔融混練することによってリスペリドンがシリカ細孔に吸着したためと考えられた。

Table 2-2 Specific surface area (SSA) and pore volume of bulk materials, physical mixture and solid dispersions of RPD.

	SSA (m ² /g)	Pore volume (cm ³ /g)
Porous silica	297.4	1.69
RPD	1.4	0.00
Physical mixture	130.2	0.69
Solid dispersion	100.9	0.55

リスペリドン単独、多孔性シリカとの混合物及び複合体の溶出挙動を Fig. 2-8 に示す。リスペリドン単独での溶出挙動は 20 分までに 70%まで溶出した後、頭打ちとなった。リスペリドンと多孔性シリカの混合物の溶出挙動はリスペリドン単独に比べて改善したものの、溶出率 80%で頭打ちとなった。一方、リスペリドンと多孔性シリカの複合体からの溶出挙動を測定した結果、最初の 5 分で速やかに 80%まで溶出した後、30 分でほぼ 100%溶出するプロファイルを示した。この結果から、リスペリドンの溶出性は多孔性シリカと複合化することで大きく改善することが明らかとなった。リスペリドンの溶出性が改善した原因はインドメタシンの場合と同様に、非晶質化、シリカ細孔に吸着したことによる微細化、及び濡れ性の改善、のすべてが影響していると考えられた。

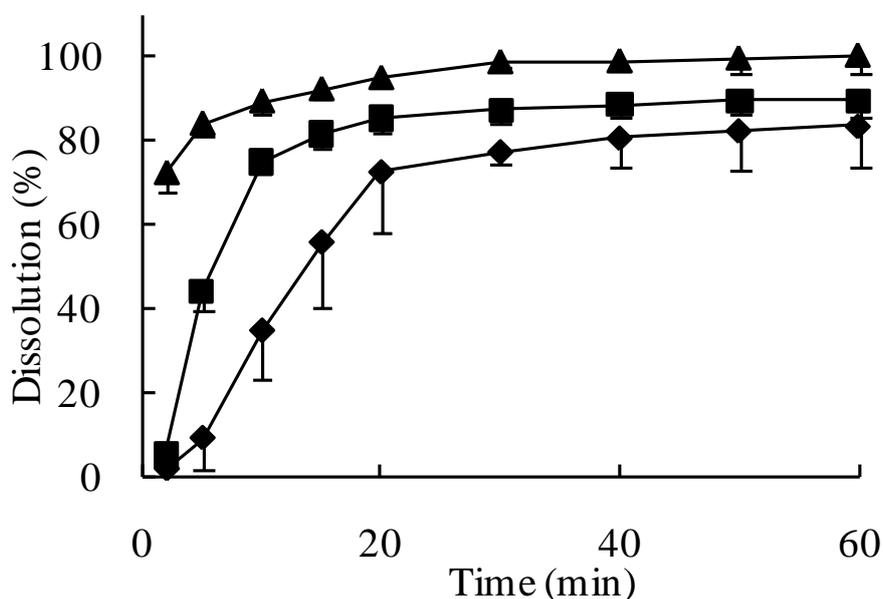


Fig. 2-8 Dissolution profiles of (◆) original RPD, (■) physical mixture of RPD and silica (1:1), and (▲) solid dispersion of RPD and silica (1:1).

第5節 フェノフィブラートの溶解性改善

フェノフィブラートと多孔性シリカとの複合体の粉末 X 線回折パターンを Fig. 2-9 に示す。フェノフィブラート単独、または多孔性シリカとの混合物ではフェノフィブラートの結晶回折パターンを示した。また、フェノフィブラートと多孔性シリカの複合体の回折スペクトルは混合物の回折スペクトルとほぼ同一の回折パターンであった。この結果から、フェノフィブラートはインドメタシンやリスペリドンとは異なり、二軸混練機を用いて多孔性シリカと熔融混練しても非晶質化せず、結晶構造を保持することが確認された。

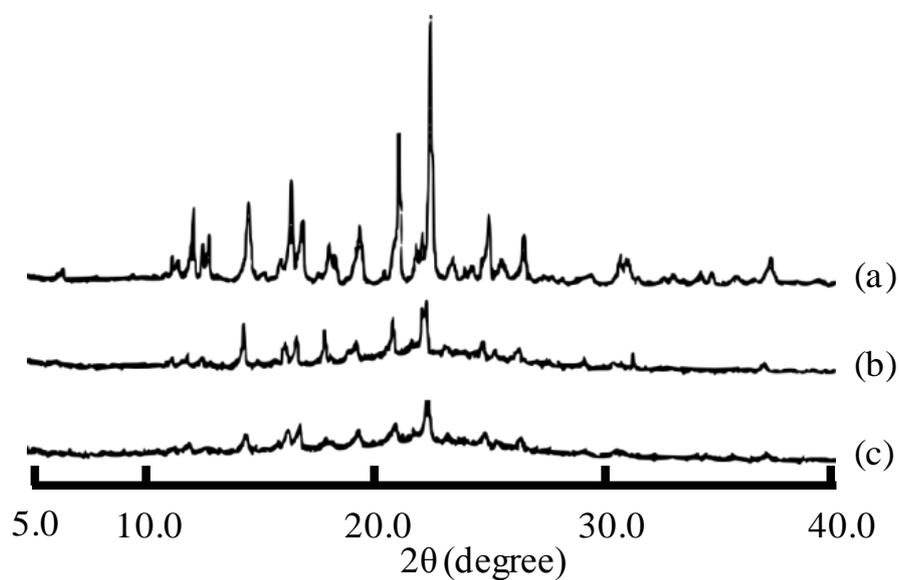


Fig. 2-9 Powder X-ray diffraction patterns of (a) original FNB, (b) physical mixture of FNB and silica (1:1), and (c) solid dispersion of FNB and silica (1:1).

Fig. 2-10 にフェノフィブラートと多孔性シリカの複合体の DSC パターンを示す。フェノフィブラート単体では融解による吸熱ピークは 80~90°C に検出された。フェノフィブラートと多孔性シリカの混合物の DSC パターンではフェノフィブラート単体より低温側に融解ピークがシフトした。これはインドメタシンやリスペリドンと同様に多孔性シリカが混入したことが原因であると考えられた。フェノフィブラートと多孔性シリカの複合体の DSC パターンを観察すると、吸熱ピークはブロード化し低温側に大きくシフトした。これはシリカ細孔にフェノフィブラートが吸着することで生じたと推察された。

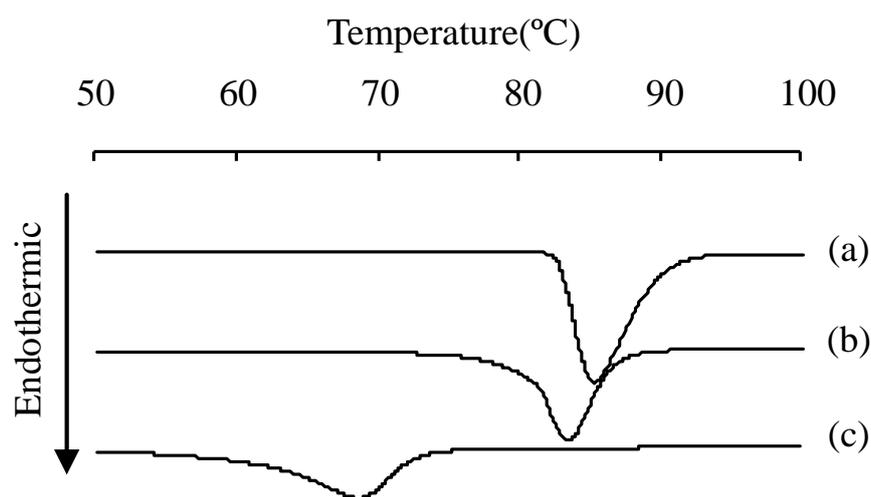


Fig. 2-10 DSC profiles of (a) original FNB, (b) physical mixture of FNB and silica (1:1), and (c) solid dispersion of FNB and silica (1:1).

窒素吸着法にて測定したフェノフィブラートと多孔性シリカの混合物、及び複合体の比表面積及び細孔容積を Table 2-3 示す。フェノフィブラートと多孔性シリカの混合物の比表面積と細孔容積はそれぞれ 130.0 m²/g 及び 0.69 cm³/g、複合体ではそれぞれ 90.4 m²/g 及び 0.54cm³/g となり、混合物に比べ複合体の比表面積及び細孔容積は小さい結果となった。これはフェノフィブラートがシリカ細孔に吸着したためと考えられた。

これまでインドメタシン、リスペリドンでは多孔性シリカと熔融混練することによってシリカ細孔に吸着し、非晶質化することが確認された。しかしフェノフィブラートはシリカ細孔に吸着しているものの非晶質化せずに結晶構造を保持していた。このことから、薬物はシリカ細孔に吸着するだけでは非晶質化しないと考えられた。インドメタシンはシリカ表面にシラノール基と水素結合を形成することで非晶質構造を形成することが報告されている。インドメタシン及びリスペリドンはそれぞれ酸性及び塩基性化合物であるため、シリカ表面のシラノール基と相互作用することで非晶質構造を保持していると考えられた [53]。一方、フェノフィブラートはシラノール基と相互作用するための官能基を保有していないため、シリカ細孔に吸着してもシラノール基と相互作用せず、結晶構造を形成しているものと考えられた。

Table 2-3 Specific surface area (SSA) and pore volume of bulk materials, physical mixture and solid dispersions of FNB.

	SSA (m ² /g)	Pore volume (cm ³ /g)
Porous silica	297.4	1.69
FNB		
Bulk	1.3	0.00
Physical mixture	130.0	0.69
Solid dispersion	90.4	0.54

フェノフィブラートの溶出挙動を Fig. 2-11 に示す。フェノフィブラート単体では溶出率は40%に満たなかった。多孔性シリカとの混合物では溶出性は改善したものの、60分で80%程度であった。一方、フェノフィブラートと多孔性シリカの複合体の溶出率は15分で100%に到達し、大きく改善した。この結果から、フェノフィブラートと多孔性シリカの複合体ではフェノフィブラートの結晶型は保持されているものの、溶出性は向上することが明らかとなった。

インドメタシン、リスペリドンの多孔性シリカの複合体による溶解性改善は、非晶質化、微細化による有効面積の増大、及び濡れ性の改善の3つの要因が考えられた。しかし、フェノフィブラートの研究によって薬物は非晶質化しなくても溶解性が大きく向上することが明らかとなった。

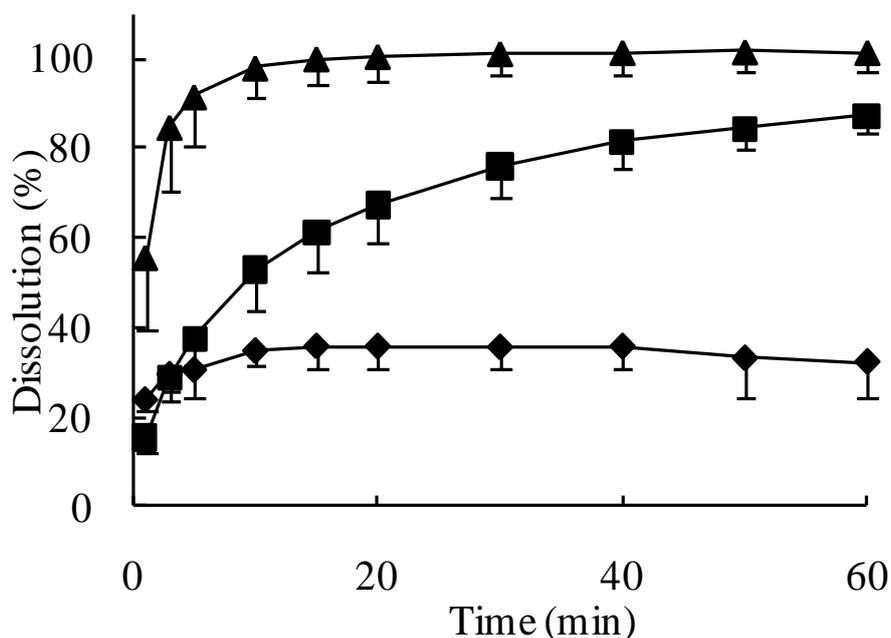


Fig. 2-11 Dissolution profiles of (◆) original FNB, (■) physical mixture of FNB and silica (1:1), and (▲) solid dispersion of FNB and silica (1:1).

第6節 小括

二軸混練機を用いた乾式法により難溶性薬物であるインドメタシン、リスペリドン、及びフェノフィブラートを多孔性シリカと複合化し、溶解性の改善を検討した結果、すべての薬物で溶解性を改善することができた。インドメタシンとリスペリドンの場合、二軸混練機にて熔融練合することによって融解した薬物がシリカ細孔に吸着し、シラノール基と相互作用することによって非晶質状態を保持すると考えられた。薬物の非晶質化、細孔に吸着することによる微細化、及びシリカによる濡れ性の改善の3つの要素により溶解性が改善すると考えられた。一方、フェノフィブラートは二軸混練機にて処理することでシリカ細孔に吸着するもののシラノール基と相互作用することができないため細孔中で結晶構造を形成していると考えられた。結晶構造を形成しているにも関わらず溶解性を大きく改善した原因として、細孔への吸着による微細化による有効面積の増大、及びシリカと複合化することによる濡れ性の改善によるものと考えられた。

第3章 二軸混練機を用いた低成形性粉体の成形性改善と口腔内崩壊錠の製造

第1節 緒言

経口剤は汎用性の高い投与形態のひとつであるが、特に近年注目されている剤型として、口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠が挙げられる。口腔内崩壊錠は口腔内で速やかに崩壊させる必要があるため、鑄型法 (Zydis、WOWTAB-Wet など)、湿式打錠法 (EMP 錠)、多孔質錠製造法 (WOWTAB-Dry、SATAB など) など、様々な製剤技術が開発されてきた [16-22]。これらの手法は特殊な製法が必要となり、新規の製造ラインの構築、製造技術の確立、煩雑な製造工程が必要であった。一方で、通常の錠剤と同様に直打法による製造工程にて口腔内崩壊錠を製造する技術も登場したものの、結晶セルロースやリン酸水素カルシウムなど不溶性の添加剤を多く使用するため、口腔内でのざらつきがあり、服用感が不評であった [54-57]。直打法で服用感の良好な口腔内崩壊錠を製造するためには、低成形性であるが服用感は良好である糖アルコールを賦形剤として使用することが望ましく、その成形性を改善する必要がある。

エリスリトール ($C_4H_{10}O_4$) は自然界ではワイン、ビール、マッシュルーム、醤油、味噌など多くの食品に含まれている天然の糖アルコールであり、工業的にはブドウ糖を発酵させることにより製造される [58,59]。特徴として爽やか冷感のある甘味を有し、非う蝕性、ゼロカロリーであることから天然の低カロリー甘味料として知られている [60]。また、安全性が高いこと、反応性が低いこと、吸湿性が低いこと、溶解性が高いことなどの特徴から、医薬品添加物としても使用される [61,62]。エリスリトールはその特徴から口腔内崩壊錠の賦形剤としても有望であったが、その成形性、打錠性の低さにより適用することは困難であった [24,25]。

本研究の目的は低成形性の粉体であるエリスリトールの成形性を改善し、口腔内崩壊錠へ適用することである。当研究室での薬物と多孔性シリカの複合体による成形性改善を行ってきた技術を応用し、エリスリトールと多孔性シリカの複合体を製造し、エリスリトールの成形性改善を試みた。複合体の形成には噴霧乾燥法を用いた湿式法、及び二軸混練機を用いた乾式法を使用した。製造した複合粒子の成形性改善効果、およびそのメカニズムについて検討した。

第2節 粉体圧縮特性の改善

エリスリトールと多孔性シリカの物理混合物 (PM)、噴霧乾燥法にて製造したエリスリトールと多孔性シリカの複合体 (CPSD)、二軸混練機を用いて室温にて製造したエリスリトールと多孔性シリカの複合体 (CPKD-RT)、及び二軸混練機を用いてエリスリトールの融点である 120℃にて製造したエリスリトールと多孔性シリカの複合体 (CPKD-120) を調製し、これを添加したエリスリトール粉体の打錠性を評価した。Fig. 3-1 にそれぞれの錠剤の硬度を測定した結果を示す。PM を添加した錠剤の硬度に比べ、CPKD-RT を添加した錠剤の硬度は高かった。CPSD 及び CPKD-120 を添加した錠剤の硬度はさらに高かった。Fig. 3-2 にそれぞれの錠剤の摩損度を示す。PM を添加した錠剤に比べ、CPKD-RT を添加した錠剤の摩損度は低く、CPSD 及び CPKD-120 を添加した錠剤はさらに低い摩損度を示した。これらの結果から、複合粒子を添加したエリスリトール粉末は成形性が改善したことが確認された。特に CPSD 及び CPKD-120 は最も高い硬度と低い摩損度を示したことから、エリスリトール粉体の成形性を大きく改善する効果をもつことが明らかとなった。このことから、二軸混練機を用いた乾式法によって、噴霧乾燥法を用いた湿式法と同程度の成形性改善効果を示す複合粒子を製造できることが示された。

二軸混練機を用いて製造した複合粒子はどちらもエリスリトールの成形性を改善する効果を示した。これはエリスリトールと多孔性シリカが二軸混練機にて強い圧縮・剪断力にて処理されることによってメカノケミカル反応が起こり、複合化したためと考えられた。メカノケミカル反応によって複合化した粒子は元の粉体と異なる物性を示すことが報告されている。エリスリトールと多孔性シリカを複合化した場合、エリスリトールの成形性を改善する新たな効果を獲得することが確認された。また、室温で製造した複合粒子と比べ、エリスリトールの融点である 120℃で製造した複合粒子の方がエリスリトールの成形性改善効果が高く、噴霧乾燥にて製造した複合粒子と同程度であった。これは融解または溶解したエリスリトール分子が多孔性シリカと結合することで高い成形性改善効果をもつ複合粒子となるためと考えられた。

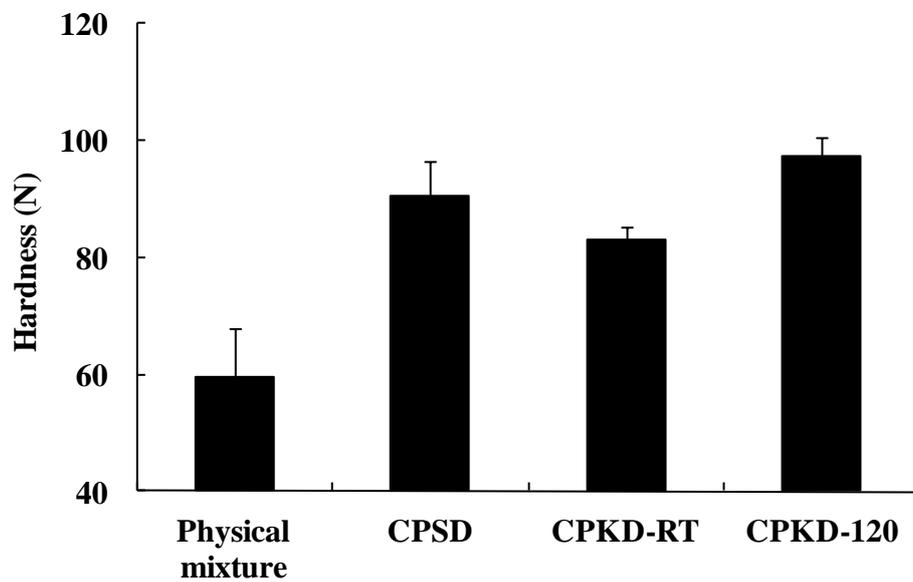


Fig. 3-1 The hardness of erythritol tablets formulated with physical mixture, CPSD, CPKD-RT, or CPKD-120. Mean and standard deviation, n=5.

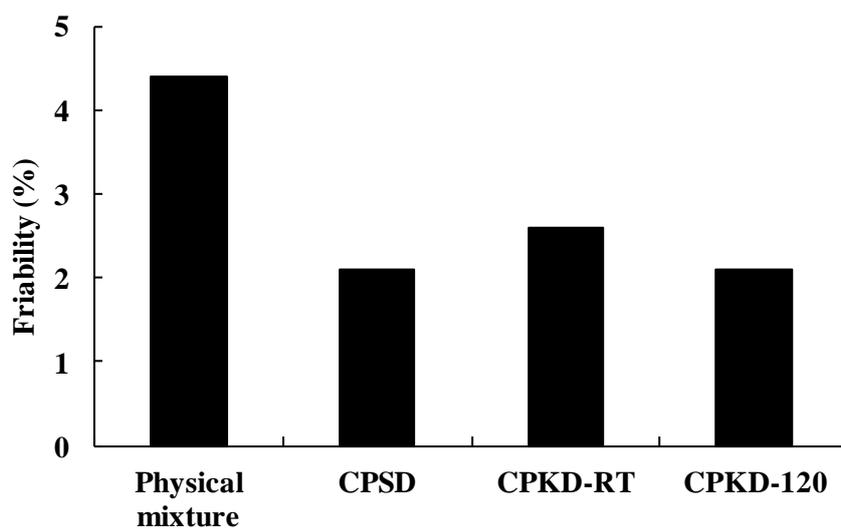


Fig. 3-2 The friability of erythritol tablets formulated with physical mixture, CPSD, CPKD-RT, or CPKD-120.

成形性改善のメカニズムを解明するため、万能引張圧縮試験機を使用し、エリスリトールと多孔性シリカの複合体を添加したエリスリトール粉体層の圧縮特性を評価した。粉体の成形性を解明する上で、粉体層を圧縮するときの塑性変形性、及び粉体層を圧力から開放するときの弾性変形性は重要なパラメータである。

粉体の塑性変形は粉体層に圧力を加え圧縮していくにつれ、粉体層の体積が低下していく現象である。圧縮初期では粉体中の空隙が低下し、その後粉体粒子の塑性変形が起こる。この粉体層の圧縮過程を解析する手法のひとつにヘッケルプロットが挙げられる[63,64]。典型的なヘッケルプロットを Fig. 3-3 に示す。ヘッケルプロットは横軸に圧力、縦軸に粉体層の空隙率 (ϵ) の逆数の自然対数をプロットしたものである。粉体層が塑性変形を示す圧力では圧力と空隙率の逆数の自然対数のプロットは直線となり、その直線の式はヘッケル式と呼ばれ、 $\ln(1/\epsilon)=P/P_y+A$ と表現される。 P_y は降伏圧と呼ばれ、粉体層の塑性変形のしやすさを示す指標として用いられる。降伏圧が低い粉体ほど塑性変形しやすい、すなわち成形性が良好であることを示す。

Fig. 3-4 は粉体層を圧縮し、圧力から開放するときの圧力-変位図 (Force-Displacement Profile) を示す。粉体層を圧縮し圧力から開放するとき、粉体層は最大圧力のときの体積よりも増加する、すなわち元に戻ろうとする力が働く。粉体層を圧縮するときの仕事量 (E1)、圧力から開放したときの粉体層の元に戻る仕事量 (E2) とするとき、弾性回復率 (%) = $E2/(E1+E2) \times 100$ で表され、粉体の弾性変形性の指標として用いられる[65]。弾性回復が小さい粉体は粉体同士の粒子間結合力が強いこと示し、すなわち成形性が良好であることを意味する[66]。

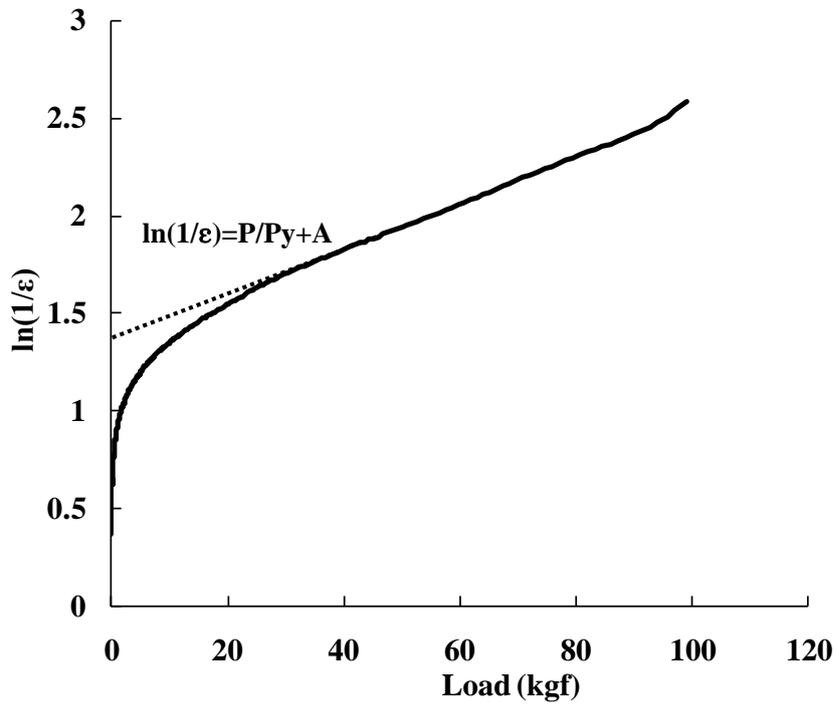


Fig. 3-3 Schematic representation of typical Heckel plot.

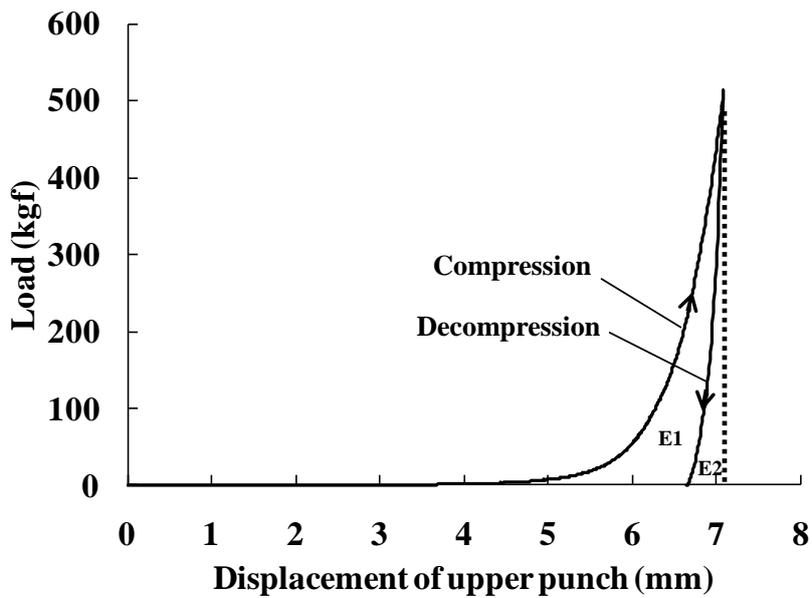


Fig. 3-4 Schematic representation of typical force-displacement profile.

エリスリトールと多孔性シリカの複合体を添加したエリスリトール粉体の降伏圧を Fig. 3-5 に示す。CPKD-RT を添加した粉体層の降伏圧は PM を添加した粉体層と同程度の降伏圧であった。一方、CPSD 及び CPKD-120 は PM に比べ粉体層の降伏圧は低かった。このことから、CPSD 及び CPKD-120 は PM に比べエリスリトール粉体層の塑性変形性を高める効果を持つことが確認された。これは CPSD 及び CPKD-120 がエリスリトール粉体同士の再配列と摩擦を改善する効果を示すためと考えられた。

Fig. 3-6 にエリスリトールと多孔性シリカの複合体を添加したエリスリトール粉体層の弾性回復を示す。すべての複合体は PM に比べてエリスリトール粉体層の弾性回復は低かった。これは複合粒子を添加することによってエリスリトール粉体層の粉体同士の結合力が高くなったためと考えられた。

以上の結果から、すべての複合粒子は弾性回復を抑制する、すなわち粉体同士の結合力を高める効果があり、そのため PM に比べエリスリトール錠剤の硬度を高め、摩損度を低下させた[67]。さらに CPSD 及び CPKD-120 では粉体層の塑性変形性を向上させる効果によって PM や CPKD-RT よりもさらに高い硬度と低い摩損度のエリスリトール錠剤をつくることが可能となったと考えられた。

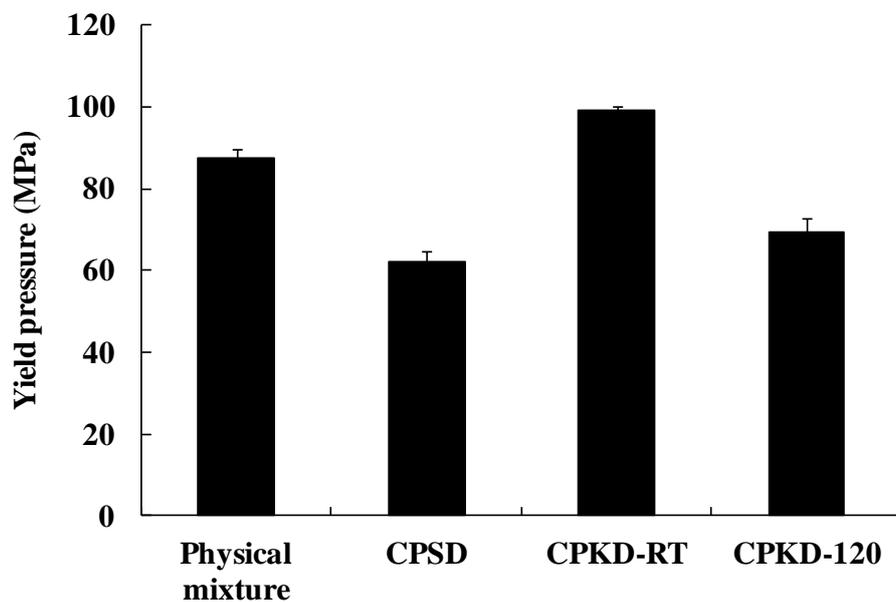


Fig. 3-5 The yield pressure of erythritol powder bed formulated with physical mixture, CPSD, CPKD-RT, or CPKD-120. Mean and standard deviation, n=4.

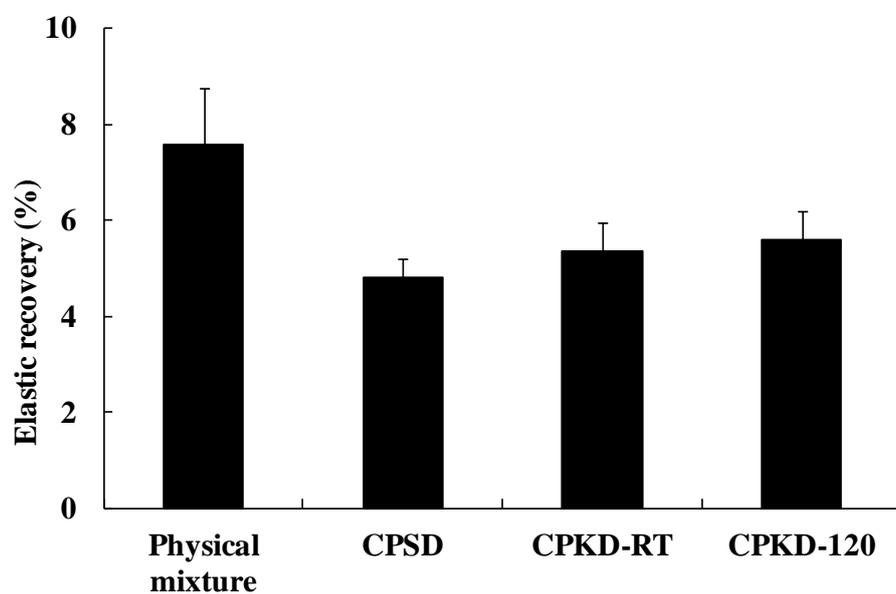


Fig. 3-6 The elastic recovery of erythritol powder bed formulated with physical mixture, CPSD, CPKD-RT, or CPKD-120. Mean and standard deviation, n=4.

第3節 二軸混練機による粉体の複合化とその特性

エリスリトール粉体の成形性改善のメカニズムを解明するため、各複合粒子の物理化学的特性を評価した。複合粒子中のエリスリトールの結晶型を評価するため、粉末 X 線回折を測定した結果を Fig. 3-7 に示す。複合粒子中のエリスリトールの回折スペクトルはエリスリトール単体のスペクトルと同一のスペクトルを示したが、CPSD と CPKD-120 ではピーク強度がわずかに低下した。このことから、複合体中のエリスリトールの結晶型は変化していないものの、CPSD 及び CPKD-120 では結晶性が低下しているものと考えられた。示差走査熱量測定 (DSC) による熱分析の結果を Fig. 3-8 に示す。PM のエリスリトールの融解による吸熱ピークはエリスリトール単体の吸熱ピークよりも低温側に検出された。これはエリスリトール粉体に多孔性シリカが不純物として混入したためと考えられた。CPKD-RT の吸熱ピークは PM と同じ温度で検出されたが、CPSD 及び CPKD-120 の吸熱ピークは PM に比べ低温側で検出された。これは CPSD 及び CPKD-120 ではエリスリトールがシリカ細孔に吸着しているためと考えられた[68]。窒素吸着法にて測定した多孔性シリカ単体及び各複合体の細孔容積を Fig. 3-9 に、比表面積、細孔容積及び細孔径を Table 3-1 に示す。CPKD-RT の比表面積及び細孔容積は PM とほとんど同じであった。一方、CPSD 及び CPKD-120 では PM に比べ比表面積及び細孔容積が小さくなった。このことから、CPSD 及び CPKD-120 ではエリスリトールがシリカ細孔に吸着していることが確認された。

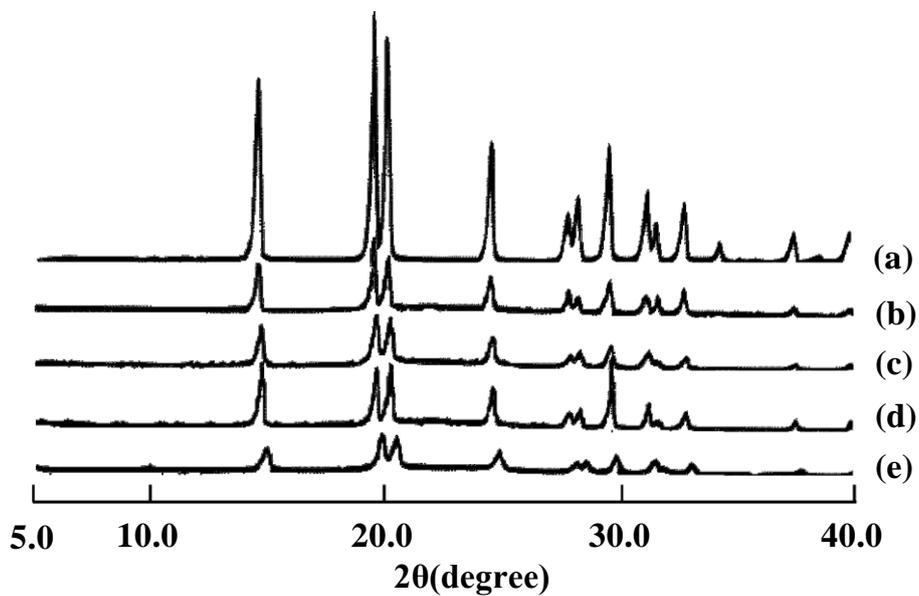


Fig. 3-7 Powder X-ray diffractometry of (a) erythritol, (b) physical mixture, (c) CPSD, (d) CPKD-RT, and (e) CPKD-120.

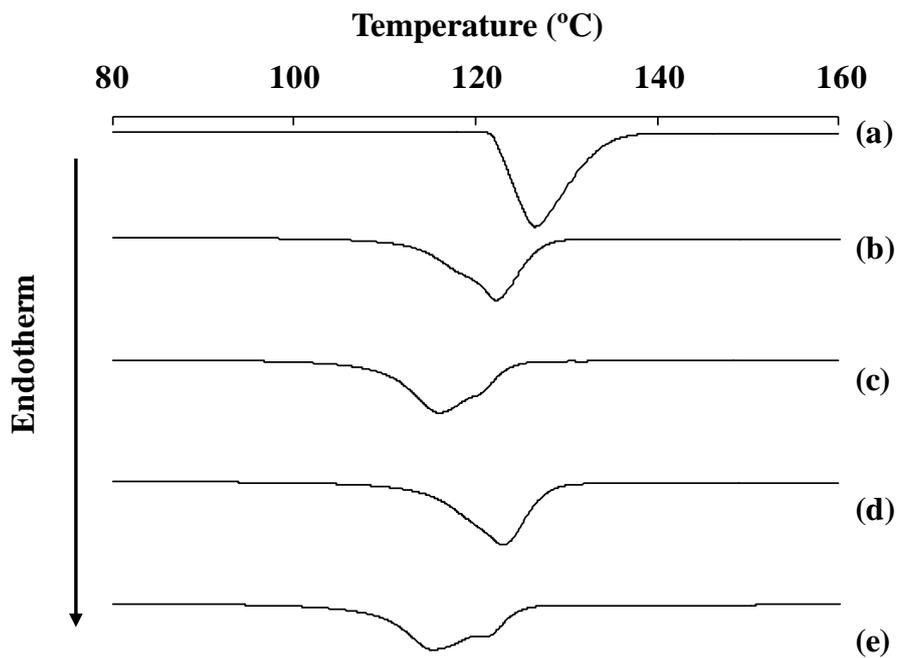


Fig. 3-8 DSC profiles of (a) erythritol, (b) physical mixture, (c) CPSD, (d) CPKD-RT, and (e) CPKD-120.

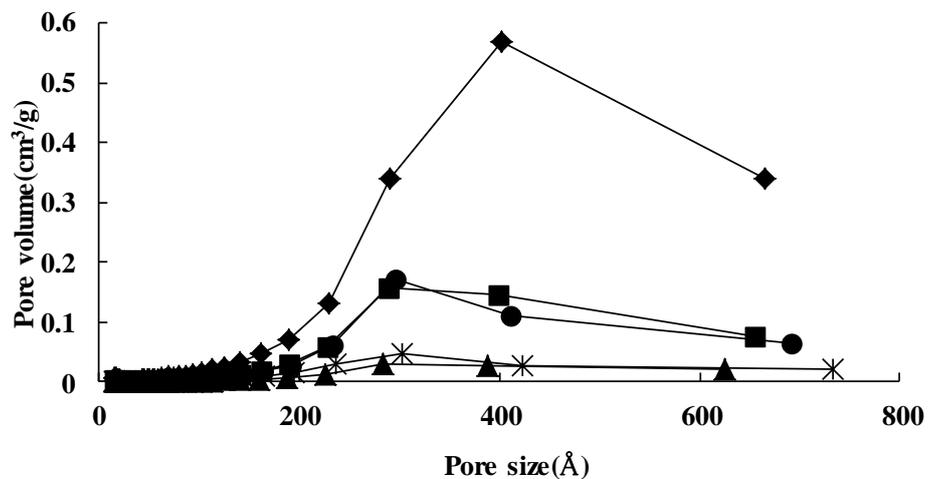


Fig. 3-9 Pore size distribution curve of (◆) silica intact, (■) physical mixture, (▲) CPSD, (●) CPKD-RT, and (*) CPKD-120.

Table 3-1 Specific surface area, mean pore volume, and pore size of composite particles.

	Specific surface area (m ² /g)	Mean pore volume (cm ³ /g)	Pore size (nm)
Porous silica	297.4	1.69	22.77
PM	85.5	0.54	25.28
CPSD	22.5	0.12	21.21
CPKD-RT	79.1	0.51	25.76
CPKD-120	33.4	0.18	21.55

これらの結果から、CPKD-RTはPMと同じ物理化学的特性を示す結果となった。しかし、CPKD-RTはPMに比べエリスリトール粉体の成形性を改善する効果を示した。これはCPKD-RTは強い機械的な剪断・混練により、多孔性シリカとエリスリトールの分散性がPMに比べて高いためと考えられた。エリスリトールや多孔性シリカは粒子径が小さく凝集しやすいため、物理混合のみではその粒子間の凝集は解砕されず、粗い混合物となっている。一方、CPKD-RTでは強い機械的な力を加えながら攪拌されるため、粒子同士の凝集が解砕されて、PMよりも均一な分散状態となっている。さらにCPKD-RTではメカノケミカル反応による粒子間の強い相互作用が形成されている。この相互作用はエリスリトールの水酸基と多孔性シリカのシラノール基による水素結合や静電的な相互作用が考えられた。従って、CPKD-RTによる弾性回復の抑制による成形性改善効果は、エリスリトールと多孔性シリカの高度な分散状態であること、及びエリスリトールと多孔性シリカの粒子間相互作用を形成させることによって達成されたものと推定された。

CPSDとCPKD-120は同じ物理化学的特性を示し、エリスリトールがシリカ細孔に吸着していることが示唆された。DSCのチャートを観察すると、メインピークは低温側にシフトしているが、PMの吸熱ピークと同じ温度にショルダーが観測された。このことから、非晶質化したエリスリトールと結晶型のエリスリトールが混在していると考えられた。第2章の結果から、シリカ細孔に吸着した化合物はシラノール基と水素結合を形成し非晶質状態となり、水素結合を形成するための官能基をもたないフェノフィブラートなどの化合物ではシリカ細孔に吸着しても結晶型を保持することが示唆された。エリスリトールは分子中に4つの水酸基を持つため、シリカ細孔に吸着することによってシラノール基と水素結合を形成すると考えられるが、一部は結晶型を保持していた。この原因は明らかとなっていないが、エリスリトールはインドメタシンやリスペリドンに比べ分子量が小さく多くの水酸基を保有することから、一部のエリスリトールがシラノール基と結合できずに結晶構造を形成していると推定された。化合物の結晶型は圧縮成形性に大きく影響し、一般的には安定型よりも準安定型や非晶質の結晶は成形性が高い傾向がある[69]。エリスリトールの成形性改善効果には複合体中のエリスリトールの結晶性の低下が影響していると考えられた。結晶性の低下はCPKD-RTでは認められなかったことから、エリスリトール粉体層の塑性変形性を向上させる効果を示すと考えられた。一方、CPSD及びCPKD-120の弾性回復を抑制する効果はCPKD-RTと同様にエリスリトールと多孔性シリカが高度に分散された状態であることが影響していると推定された。

第4節 エリスリトールを基剤とする口腔内崩壊錠の設計

エリスリトールの成形性を大幅に改善し、エリスリトールを基剤とする錠剤を製造することが可能となったことから、この技術を応用した口腔内崩壊錠の製造を試みた。口腔内崩壊錠の崩壊剤として有効なクロスポビドンを添加してエリスリトール口腔内崩壊錠を製造し、その強度及び崩壊性を評価した結果を Table 3-2 に示す。錠剤硬度は $105\pm 5.5\text{N}$ 、摩損度は 0.11% であり、普通錠と比較しても全く遜色のない強度を持つことが確認された。

Fig.3-1 及び 3-2 と比べ硬度と摩損度が改善したが、これは崩壊剤に成形性及び崩壊性の優れた Kollidon® シリーズの CL-SF グレードを使用したこと、錠剤形状を隅角平面錠としたためエッジ部の摩損が減少したためである。崩壊時間は 9.2 ± 1.1 秒であり、高い硬度でかつ速やかな崩壊性を併せ持つ口腔内崩壊錠を製造することができた。

この口腔内崩壊錠の製造工程は CPKD-120 を二軸混練機にて調製し、これと主薬、エリスリトール、崩壊剤及び滑沢剤など添加剤と混合した後、打錠することによって製造できることから、直打法による普通錠の製造法と同じく簡素な方法にて製造が可能である。このことから、本研究によるエリスリトールの成形性改善法を用いることで、従来は煩雑であった口腔内崩壊錠の製造工程を大幅に簡素化し、複合粒子の製造、混合、及び打錠の 3 工程にて製造する手法を開発することに成功した。

Table 3-2 Properties of rapidly disintegrating tablets (RDTs).

Hardness	$105\pm 5.1\text{N}$
Friability	0.11%
Disintegration time	9.2 ± 1.1 sec

第5節 エリスリトールを基剤とする口腔内崩壊錠の工業的生産法の確立

本章ではエリスリトールの成形性を改善し、口腔内崩壊錠を製造する手法を開発してきた。しかし、実際には原料であるエリスリトールやクロスポビドンは流動性が悪いことから、工業的な錠剤生産機であるロータリー打錠機で安定した打錠を行うのは困難である。そこで本節ではエリスリトールベースの錠剤を工業的に生産する手法について検討した。

流動性の悪い粉体を打錠するためには粉体を造粒し、粒子径を増大させることで流動性を改善する手法が一般的である。造粒法には主に乾式法及び湿式法があり、湿式法ではさらに攪拌造粒法、流動層造粒法などが汎用される。攪拌造粒や流動層造粒などの湿式法では結合剤を噴霧しながら処理するため崩壊性が悪化する懸念があることから、乾式法による手法を試みた。乾式法として最も汎用されている技術はローラーコンパクターによる手法である。そこで、エリスリトールに複合粒子、クロスポビドンを添加し、ローラーコンパクターにて処理した後、造粒物を打錠することで口腔内崩壊錠を製した。Table 3-3 に本手法にて製造した口腔内崩壊錠の硬度、摩損度、及び崩壊時間を示す。硬度は60Nであり直打法に比べてやや低い結果となった。これはローラーコンパクターにて一度圧密化されていること、造粒品の粒子径が大きいため、微粉を直接打錠する場合に比べ粉体層の塑性変形性が低いためと考えられた。しかし、摩損度は0.016%と直打法に比べ大きく低下した。これは乾式造粒法にて製した口腔内崩壊錠は製錠顆粒中の微粉が少ないため、摩損しにくいと考えられた。これらの結果から、乾式法にて製した口腔内崩壊錠は医薬品製造や包装工程において、もしくは臨床での使用において十分な強度を持つことが確認された。また、崩壊時間は10秒であり、直打法とほぼ同じであった。以上の結果から、エリスリトールを基剤とした口腔内崩壊錠を簡素な手法にて工業的に生産する手法を確立することができた。

Table 3-3 Properties of rapidly disintegrating tablets (RDTs) prepared by a roll compaction method.

Hardness	60.0±5.6N
Friability	0.016%
Disintegration time	10.0±1.0 sec

第6節 小括

本章では低成形性物質であるエリスリトールの成形性を改善し、口腔内崩壊錠を製造する手法を確立することに成功した。エリスリトールと多孔性シリカの複合体を乾式法である二軸混練機にて製造し、これをエリスリトール粉体と混合することで、高い強度を持つ錠剤を製造することができた。圧縮特性を評価した結果、エリスリトールと多孔性シリカの複合体を添加したエリスリトール粉体層は塑性変形性が向上し、弾性回復が抑制される効果を示すことが確認された。複合体の物理化学的特性を評価した結果、エリスリトールはシリカ細孔に吸着し結晶性が低下しており、これによりエリスリトールの成形性を改善する効果を示すことが明らかとなった。この成形性改善法を用いて製造した口腔内崩壊錠は高い硬度、低い摩損度及び速やかな崩壊性を併せ持つ優れた特性を示した。また、乾式造粒法を適用することで、工業的な生産法を確立することができた。

第4章 口腔内崩壊錠の崩壊試験法の開発

第1節 緒言

薬局方記載の崩壊試験は消化管での錠剤の崩壊を評価するための試験法であり、口腔内崩壊錠の口腔内での崩壊を評価することは適当でないと考えられる。一方、口腔内崩壊錠の崩壊時間を評価する手法はいくつか報告されているが[21,70-72]、これらは特殊な装置が必要であること、評価方法が難しいこと、操作が煩雑などの問題点があり、一般的な手法として普及するには至っていない。口腔内崩壊錠は様々な技術や添加剤を駆使して開発されており、その崩壊機構は薬物の物性や錠剤の処方・製造法によって様々である。そのような多種多様な口腔内崩壊錠の崩壊性を評価するための試験法は、口腔内での錠剤の崩壊の状態を再現できるものが望ましい。そこで本章では口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定する新規の試験法の開発について検討した。

第2節 新規崩壊試験法

新規崩壊試験法を開発する上で、特殊な器具・装置を使用しないこと、口腔内で錠剤が崩壊する機構に近い環境を再現すること、の2点を考慮した。これらの点を考案して試作した試験法を Fig. 4-1 に示す。まず錠剤を金網の上に置き、その上に上下にスライドするようにレールを取り付けた金網を置く。錠剤の上に置く金網に錘をのせることで錠剤に荷重をかけることができる。錠剤の上部から 37℃に加温した崩壊試験液を滴下させることにより、試験液の落下による衝撃と水分の吸収により錠剤の崩壊が進行する。錠剤が完全に崩壊すると上下の金網が接触し、これを崩壊の終点とする。Fig. 4-2 に本試験法での錠剤の崩壊の様子を示した。錠剤を篩の上に置き、試験液を滴下すると錠剤が崩壊し、崩壊した錠剤成分が篩の下に落下する様子が観察されている。これは錠剤が上顎と舌に挟まれた状態で崩壊し、崩壊した錠剤成分が飲み込まれる様子を再現した方法となっている。この試験法で使用する機器は恒温槽、送液ポンプ・チューブ、標準篩、及び錘となっており、実験室にて汎用される又は容易に入手可能な機器のみで構成されている。

本試験法にて、様々な製法や添加剤にて製造されている市販の口腔内崩壊錠、及び当研究室にて製造した口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定した。

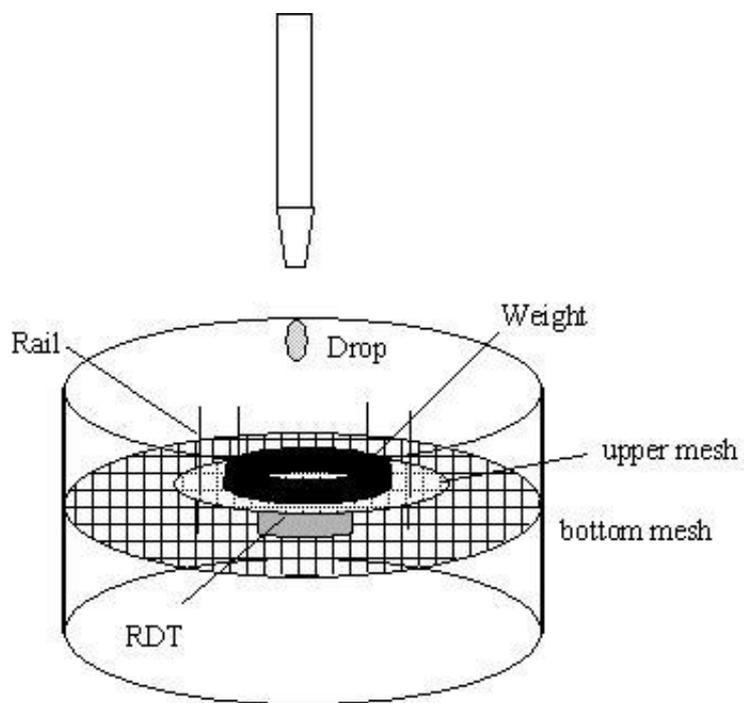


Fig.4-1 Schematic representation of the new apparatus for disintegration test of RDTs.

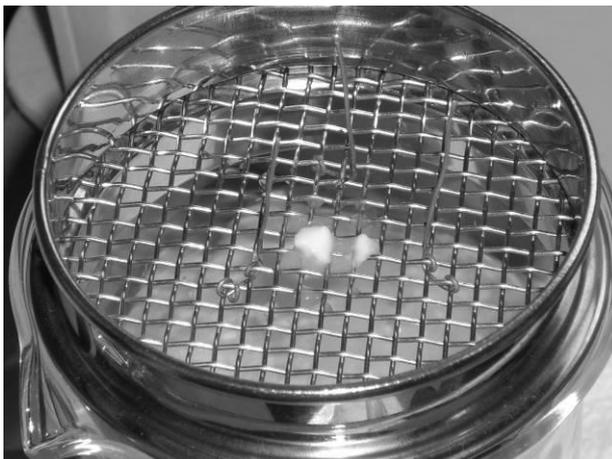
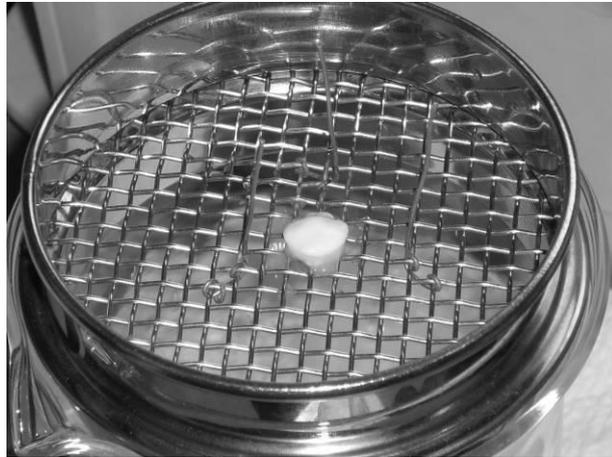
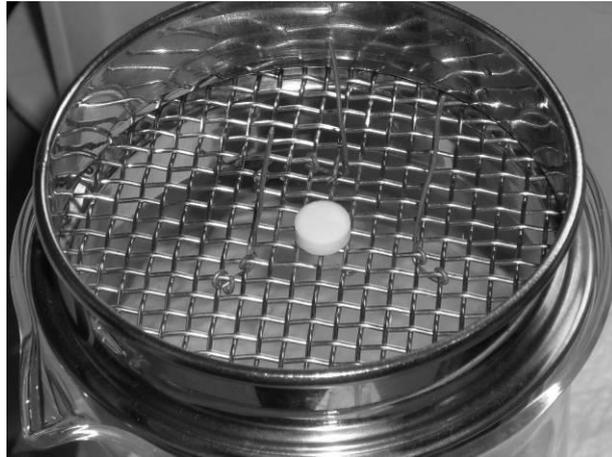


Fig. 4-2 Pictures of 1) Before, 2) during, and 3) after disintegration of RDTs.

第3節 薬局方記載の崩壊試験法による口腔内崩壊錠の崩壊時間

まず、口腔内崩壊錠の崩壊時間を薬局方に記載されている普通錠の崩壊試験法を用いて測定した。Fig. 4-3 に口腔内での崩壊時間と崩壊試験法による崩壊時間をプロットしたグラフを示す。錠剤 2、3、5、6、及び D で口腔内での崩壊時間に比べ試験法での崩壊時間は遅延する傾向が認められた。我々は薬局方の崩壊試験法は口腔内に比べ大量の水があることからほとんどの錠剤で崩壊時間は速くなると想定していたが、実際は崩壊時間が遅い錠剤が多かった。これは錠剤を崩壊させるための外部からの力が加わらないことが原因であると考えられた。口腔内では錠剤は少量の唾液による水分にて上顎と舌の間で圧縮・剪断されることで崩壊する。薬局方での崩壊試験では大量の試験液があるものの、錠剤にかかる力は上下に動くことによる水圧のみであり、錠剤の崩壊を進行させる上では不十分であった。以上の結果から、薬局方記載の普通錠の崩壊試験法では口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定するのは適当でないことが確認された。

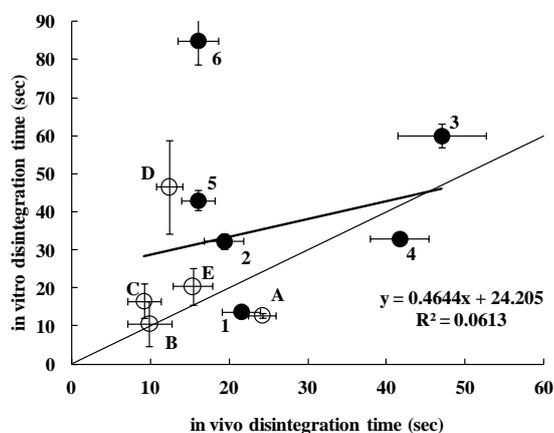


Fig. 4-3 Disintegration time of RDTs as measured by the human sensory test vs. that by the conventional disintegration test. Closed circles indicate RDTs prepared in our laboratory; open circles, commercial RDTs.

Values are the mean \pm S.D.; thick line, regression line; thin line, $y=x$ line.

第4節 崩壊試験に使用する試験液の検討

唾液は水、電解質、粘液、数種類の酵素からなり、成分の99%以上が水分で無機質と有機質が残りの約半分ずつを占める。代表的な無機成分はナトリウムイオン(10~90mM)、カリウムイオン(10~30mM)、塩化物イオン(10~60mM)、その他少量の重炭酸イオン、リン酸水素イオン、カルシウムイオンである。有機物の成分は主にムチンであり、その他アミラーゼ、リゾチーム、カリクレイン、IgA、ラクトフェリンなどが含まれる。

本試験法は口腔内での環境に近い状態を再現することを目的としていることから、崩壊試験に用いる試験液は唾液成分に近いことが望ましいと考えられた。しかし、微量成分も含むとその種類はかなり多く、完全に再現するのは難しい。また、実際のヒトの唾液は個人差や生理状態による差が大きいいため、組成を確定することはできない。そこで唾液成分のほとんどを占める水のみで評価できるか検討した。また、代表的な無機物であるナトリウムイオン、カリウムイオン、塩化物イオンと、有機物の代替物としてポリソルベート80を添加した水溶液を人工唾液として測定に適しているか検討した。

Fig. 4-4 に試験液に水、または人工唾液を用いて、各種錠剤の口腔内での崩壊時間と新規崩壊試験法にて測定した崩壊時間の相関図を示す。試験条件は、送液速度6mL/min、滴下高さ8cmとした。相関係数を比較すると、試験液に水を使用した方では $R^2=0.6401$ 、人工唾液を使用した方は $R^2=0.8452$ となり、試験液に水を使用した場合と比べ、人工唾液を使用した方が相関性は高い結果となった。特に錠剤3、A及びDでは試験液に水を使用した場合に比べ、人工唾液を使用した方が相関性は高かった。それぞれの錠剤の崩壊機構を考慮すると、錠剤3及びAは崩壊剤が水を吸収し、錠剤が膨潤することで崩壊する。一方、錠剤Dはポーラス構造を持ち、毛細管現象により吸水することで崩壊する。錠剤の濡れ性、吸水性及び毛細管現象による導水性など錠剤によってその崩壊機構は様々であるが、試験液の界面活性や浸透圧、及び粘度が錠剤の崩壊に大きく影響するものと考えられた。以上の結果から、試験液に人工唾液を使用することで相関性の良好な測定が可能となった。

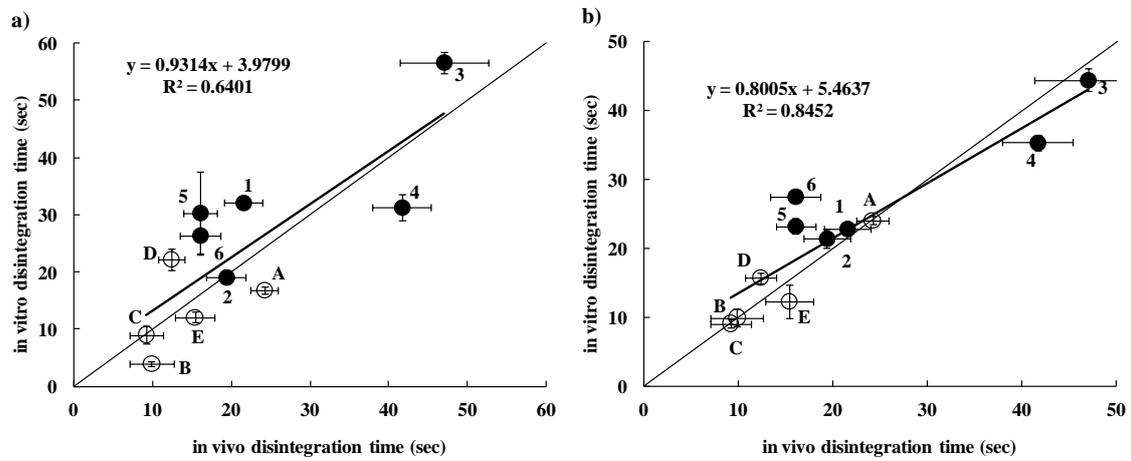


Fig. 4-4 Correlation plots of in vivo/ in vitro disintegration times using the new disintegration test with (a) water or (b) an artificial saliva solution. Closed circles indicate RDTs prepared in our laboratory; open circles, commercial RDTs.

Values are the mean \pm S.D.; thick line, regression line; thin line, $y=x$ line.

第5節 崩壊試験条件の検討

試験条件として、試験液の滴下速度及び滴下高さについて検討した。滴下速度を4または6mL/min、滴下高さを6または8cmとしたときの崩壊時間をプロットしたグラフをFig. 4-5に示す。滴下速度を4から6mL/minとしたとき、錠剤の崩壊時間に大きな変化は認められなかった。一方、滴下高さを6から8cmとしたとき、崩壊時間は全体的に速くなる傾向を示し、相関性も高くなった。これは滴下高さを高くすることによって、滴下による衝撃が強くなり、錠剤の崩壊が促進されるためと考えられた。最も相関係数の良好であった条件は滴下速度6mL/min、滴下高さ8cmのときであり、ほとんどの錠剤で口腔内と試験法による崩壊時間が一致した。この結果から、本試験法による試験条件として、滴下速度6mL/min、滴下高さ8cmが好ましい条件と考えられた。

しかし、錠剤5及び6では口腔内での崩壊時間に比べ、試験法による崩壊時間が長い傾向であった。これは錠剤5及び6は処方中に微粉化クロスポビドン (Kollidon® CL-M) が処方されており、これによって錠剤が吸水したとき錠剤の粘性が高くなり試験液の滴下のみでは崩壊が促進しないためと考えられた。試験液の滴下高さを8cm以上にしても崩壊時間はほとんどかわらず、滴下ポイントがばらついたり、落下の衝撃により試験液が飛び散るなどの問題も発生した。この結果から、すべての錠剤に適用可能とするためには錠剤に試験液の滴下による衝撃以外に崩壊を促進させる仕組みが必要であった。

水分を吸収しても粘性を持つなどの影響にて崩壊が進行しない錠剤の崩壊を促進させる手法として、錠剤に荷重をかける方法を試みた。Fig. 4-6に錠剤上部の金網にそれぞれ、10、20または40gの錘を載せたときの崩壊時間と口腔内での崩壊時間の相関性を示す。錘を重くしていくにつれ錠剤5及び6の崩壊時間は速くなり、口腔内での崩壊時間と相関するようになった。錠剤5及び6以外の錠剤の崩壊時間は大きく促進されることはなく、口腔内での崩壊時間に近い値であった。錘を20または40gとしたときの回帰直線の傾きはそれぞれ0.911及び0.9501、切片はそれぞれ0.5921及び1.3193となり、理想的な直線に近いものとなった。また、相関係数はそれぞれ $R^2=0.9152$ 及び0.9621となり、良好な相関性を示した。

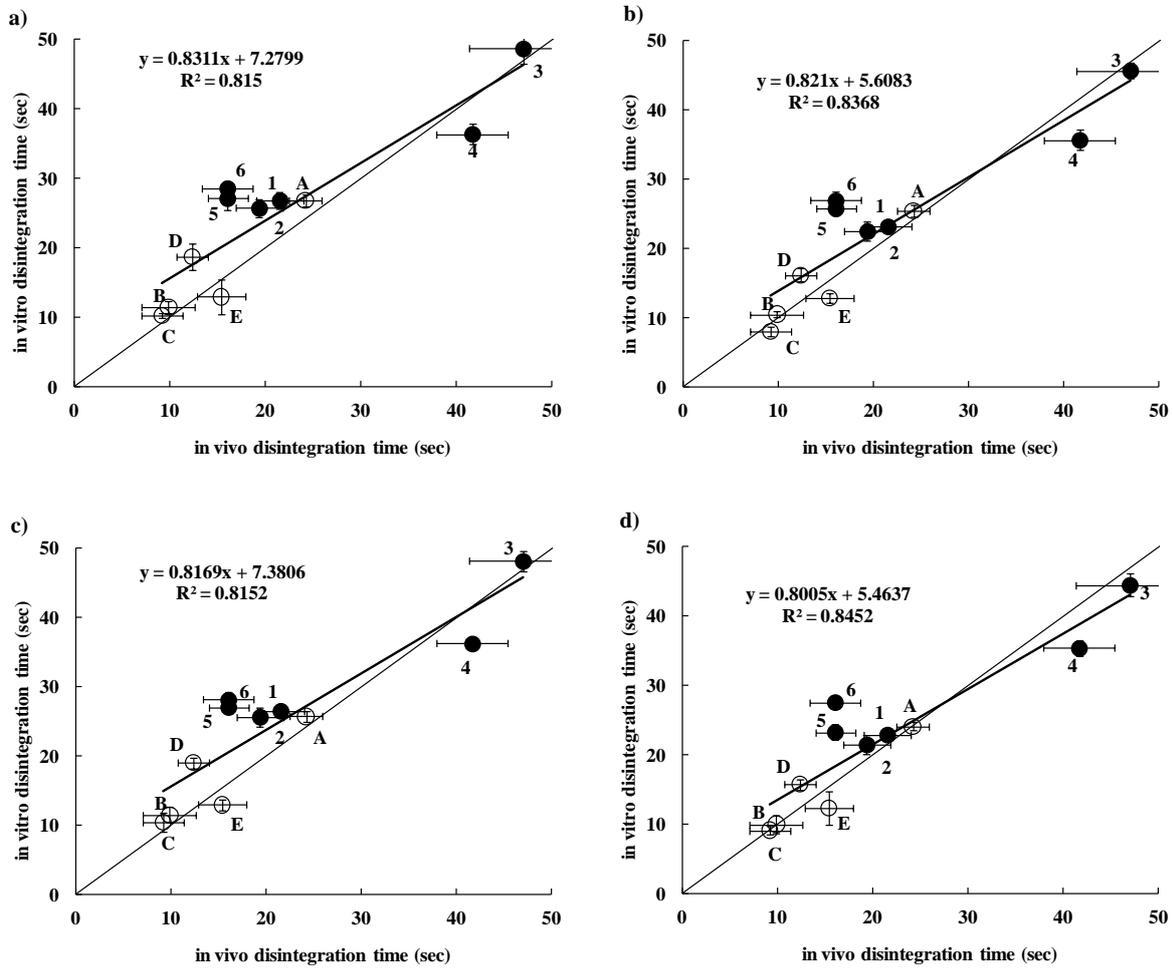


Fig. 4-5 Effect of flow rate and height dropped on correlation of in vivo/ in vitro disintegration times in the new disintegration test. Each graph represents a unique combination of test conditions (flow rate/dropped height); a) 4 mLmin⁻¹/6 cm, b) 4 mLmin⁻¹/8 cm, c) 6 mLmin⁻¹/6cm and d) 6 mLmin⁻¹/8 cm. Closed circles indicate RDTs prepared in our laboratory; open circles, commercial RDTs.

Values are the mean ± S.D.; thick line, regression line; thin line, y=x line.

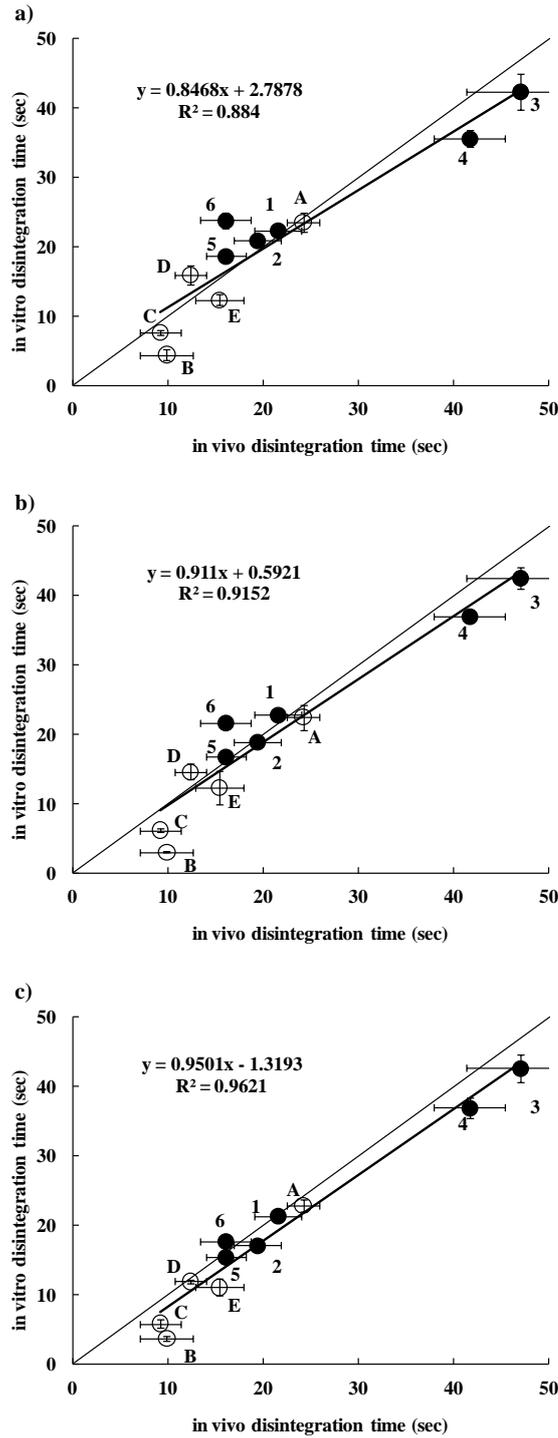


Fig. 4-6 Correlation plots of in vivo/ in vitro disintegration times using the new disintegration test with a) 10 g, b) 20 g and c) 40 g of weight on the tablet. Closed circles indicate RDTs prepared in our laboratory; open circles, commercial RDTs. Values are mean \pm S.D.; thick line, regression line; thin line, $y=x$ line.

第6節 口腔内崩壊錠の崩壊機構に関する考察

Fig. 4-7 にそれぞれの口腔内崩壊錠が荷重の増加による崩壊時間の推移をプロットしたグラフを示す。錠剤 1、3、4、A、及び E は荷重を増加しても崩壊時間はほとんど変化しなかった。錠剤 1、3、及び 4 はマンニトールを基剤とし、崩壊剤はそれぞれクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、または L-HPC を使用している。これらの成分は水分を含んでも粘性を示さず、錠剤成分が試験液に分散しながら崩壊する。錠剤 A 及び E も粘性を示すような添加剤は使用されておらず[73,74]、試験液を滴下すると試験液に分散しながら崩壊する。また、これらの錠剤はすべて直打法により製造されており、緻密な錠剤を形成している。一方、錠剤 2、5、6、B、C、及び D は荷重を増加するにつれ崩壊時間は速くなる傾向を示した。錠剤 2 及び 6 は基剤にエリスリトールが含まれる。エリスリトールは溶解度が高く溶解速度が速いため、試験液の滴下により高濃度のエリスリトール溶液が形成される。そのため、これらの錠剤は吸水により粘性を示す。錠剤 5 及び 6 は前述の通り微粉化クロスポビドンを添加しており、吸水により高い粘性を示す。そのため、これらの錠剤は崩壊する際に荷重につぶれられるように崩壊する。一方、錠剤 B、C 及び D は特殊な製法によりポーラス構造を形成しており[23,75]、崩壊剤でなく毛細管現象により導水し、崩壊する錠剤である。これらの錠剤は空隙率が高いため、水分を吸収すると錠剤が脆くなり、荷重につぶれられるように崩壊する。以上の結果から、荷重による崩壊時間への影響を調べることによって、それぞれの錠剤の崩壊の特徴を知ることができると考えられた。

口腔内崩壊錠の崩壊プロセスは、錠剤へ導水した後、錠剤を構成する粒子同士の結合力が減少し、分離することで進行する。この 2 つの過程のうちどちらが律速か判定することができる。錠剤に荷重をかけるとその荷重に抗する力が働くが、その力は水分を吸収することで低下するため、反発力が荷重より弱くなった時点で錠剤の形状はくずれていく。錠剤 1、3、4、A 及び E は荷重により崩壊時間に影響を受けなかったことから、錠剤への水分の導入が崩壊過程の律速であり、吸水した錠剤成分が試験液に分散するように崩壊していく。一方、錠剤 2、5、6、B、C 及び D は錠剤の強度低下が崩壊過程の律速であるため、荷重を増加すると崩壊時間が速くなる傾向を示し、荷重に耐えられなくなりつぶれるように崩壊するのが特徴である。

このように荷重による崩壊時間への影響、または錠剤の崩壊の様子を観察することによって、その口腔内崩壊錠がどのような崩壊機構を持つのか、崩壊の過程において錠剤への水分の導入と粉体の分離のどちらが律速なのかを評価できることが示唆された。

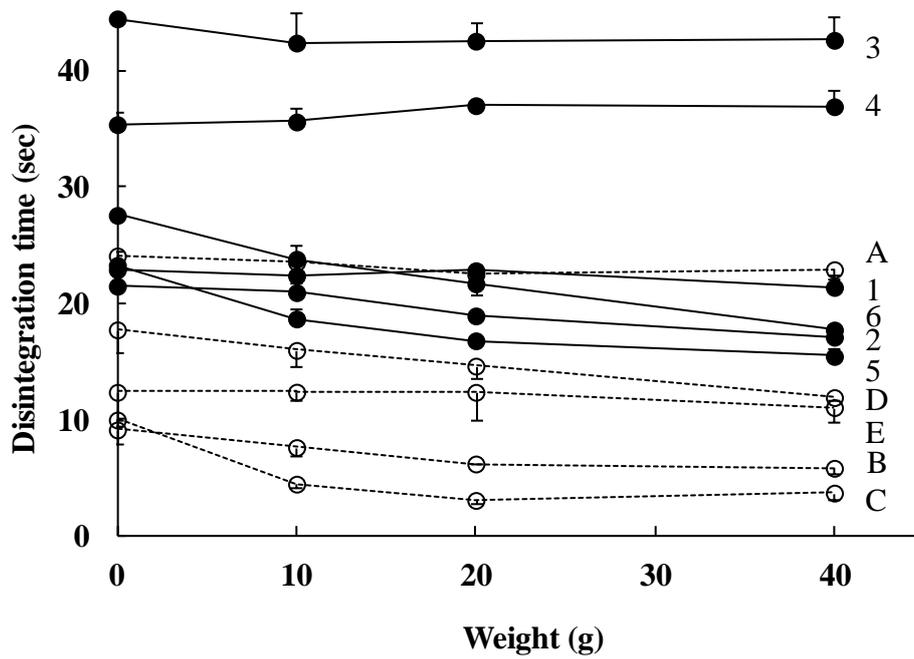


Fig. 4-7 Changes in disintegration times of RDTs by weight. Closed circles indicate RDTs prepared in our laboratory; open circles, commercial RDTs. Values are the mean \pm S.D.

第7節 口腔内崩壊錠の崩壊試験器の設計

以上の口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定する試験法は特殊な器具・装置を使用せず、恒温槽、送液ポンプ・チューブ、標準篩及び錘で試験をすることができる。しかし、多くの研究機関や工場などで本試験を採用されることを目的とし、本試験を行うための試験装置の開発を行った。装置は岡田精工（株）と共同で開発した。

開発した装置はトリコープテスタ® (Tricorptester®) という商品名で発売された。その写真を Fig. 4-8 に示す。本体内部にシリンジポンプが内蔵されており、操作によって試験液を吸い込み、目的の温度に保温する。開始ボタンを押すと滴下が開始され、錠剤が崩壊し上網が下網と設置するとセンサーにより自動的に崩壊時間を計測する。崩壊した錠剤成分は下のバットに溜まるので廃棄が容易であり、他の試験へ流用することもできる。測定が終了したらメッシュ部を水で洗浄し水分を拭き取れば、速やかに次の測定が開始できることから、短時間に多くの錠剤の測定が可能である。寸法は 460(w)×420(D)×610(H)と卓上への設置が可能なコンパクトな設計とした。本体の操作及び設定、測定結果の表示はタッチパネルにて行うことができる。測定データは外部プリンタやエクセルへの出力も可能となっている。

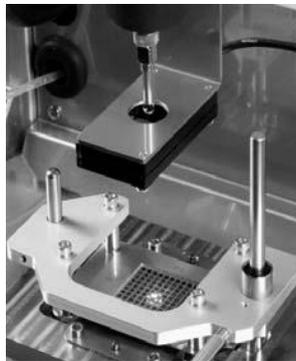


Fig. 4-8 Outside picture and measuring section of Tricorptester®.

第8節 小括

口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定するための新規測定法を開発した。この手法は主に恒温槽、送液ポンプ・チューブ、標準篩、及び錘からなり、口腔内の環境を再現した試験法となっている。本試験法を評価した結果、ヒト口腔内での崩壊時間と試験法による崩壊時間は相関し、特に送液速度：6mL/min、滴下高さ：8cm、荷重：20～40g の測定条件にて良好な相関性が示された。また、本試験法にて様々な処方及び製造法にてつくられた口腔内崩壊錠の崩壊特性を評価できることが示唆された。さらに、これらの実験結果を基につくられた崩壊試験器（トリコープテスタ®）を開発したことによって、再現性の高い測定結果の取得が可能となり、様々な研究機関への本試験法の普及に貢献すると考えられた。

第5章 総括

医薬品固形製剤の製造には造粒やコーティング、難溶性薬物の溶解性改善など様々な製造工程において溶媒を用いる手法が一般的である。口腔内崩壊錠の製造では鋳型法、湿式打錠法、多孔質成形法など特殊な技術で溶媒を使用するほか、汎用される製造技術で製造する場合においても造粒工程などで水や有機溶媒を使用する手法が報告されている。我々はこれらの水や有機溶媒を使用する微粒子コーティング、難溶性薬物の溶解性改善、及び低成形性粉体の成形性改善について、乾式プロセスで製造可能な技術の開発を試みた。

乾式プロセスであるメカノフュージョン法を用いて、薬物粒子にコーティングを施す微粒子コーティング技術について検討した。メカノフュージョン法は異なる数種類の粉体をメカノケミカル処理することによって複合化し、新たな機能を有する複合粒子を創造する装置である。核粒子としてアセトアミノフェン (AAP) を、コーティング剤としてカルナウバロウ (CW) を用い、最適なプロセス条件を設定するため、ローター回転数及びスリットサイズの検討を行った。その結果、ローター回転数及びスリットサイズはそれぞれ 2000rpm 及び 5mm が最適な条件であった。また、コーティング剤の凝集を抑制し、均一なコーティングを施すため滑沢剤の種類及び添加量について検討した。この結果、コーティング剤に対し 40%のタルクを添加することによって効果的なコーティングを施すことが可能となった。コーティング皮膜量の薬物溶出性への影響を検討した結果、コーティング皮膜量が多い場合は 2 回に分けてコーティング剤を添加することで効果的なコーティングができることが確認された。コーティングした粒子の表面及び断面図を顕微鏡写真で観察すると、AAP 結晶の周辺に CW の被覆層が均一に形成されている様子が観察された。

二軸混練機を用いて様々な薬物の溶解性の改善を検討した。モデル薬物として、酸性薬物であるインドメタシン、塩基性薬物であるリスペリドン、及び中性薬物のフェノフィブラートを選択し、担体として多孔性シリカを使用した。予め混合した薬物と多孔性シリカを二軸混練機にて熔融混練した。酸性及び塩基性薬物であるインドメタシン及びリスペリドンは二軸混練機で処理することで多孔性シリカの細孔に吸着し、非晶質となった。これは薬物がシリカ表面のシラノール基と相互作用することで、結晶構造を形成できなくなるためと考えられた。多孔性シリカ表面に吸着したインドメタシン及びリスペリドンはその溶解性が大きく改善されたことが確認された。これは非晶質化による溶解性改善効果と、親水性の多孔性シリカに吸着したことによる濡れ性の改善が影響していると考えられた。

一方、フェノフィブラートではシリカ細孔への吸着は確認されたものの、その結晶構造は保持していた。これはフェノフィブラートがシラノール基と相互作用する官能基をもたないためと考えられた。しかしながら、多孔性シリカに吸着したフェノフィブラートの溶解性は大きく改善された。これは親水性の多孔性シリカに吸着したことによる濡れ性の改善だけでなく、シリカ細孔に吸着したことでフェノフィブラートは微細な状態となり、有効面積が増大したためと考えられた。

エリスリトールと多孔性シリカを二軸混練機を用いて複合化し、これを添加することでエリスリトール粉体の成形性を改善する検討を行った。エリスリトールの融点である 120°C で処理した複合体をエリスリトール粉体に添加することによって、エリスリトールの成形性は大きく向上し、強度の高いエリスリトール錠を調製することができた。圧縮特性を評価した結果、エリスリトールと多孔性シリカの複合体はエリスリトール粉体層の塑性変形性を向上し、弾性回復を抑制する効果を示した。これはエリスリトールが多孔性シリカのシリカ細孔に吸着し、結晶性が低下したことで成形性を改善する効果を示すようになったと考えられた。さらに本手法では粉体の流動性が低いことから、そのままではロータリー打錠機を用いた工業的な生産を行うことは困難であった。そこでエリスリトール、エリスリトールと多孔性シリカの複合体、及び崩壊剤を混合し、ローラーコンパクターを用いた乾式造粒し、流動性を改善した。ローラーコンパクターにて造粒した製錠顆粒を用いて打錠し、その強度及び崩壊性を評価した結果、輸送・包装・臨床使用において十分な強度を示し、崩壊時間も 10 秒と速やかな崩壊性を示した。

口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定するための新規崩壊試験法の開発について検討した。口腔内崩壊錠は口腔内のわずかな水分のみで崩壊する特性であることから、生体内での錠剤の崩壊を想定した従来の普通錠に使用される方法では正確な崩壊時間を評価することは困難であった。我々は篩の上に錠剤を置き、その上から試験液を滴下させることで錠剤を崩壊させるというシンプルな手法で口腔内崩壊錠の崩壊時間を評価する手法を考案した。様々なタイプの口腔内崩壊錠を評価した結果、本試験法を適用することで口腔内崩壊錠の崩壊時間を評価することができた。特に、試験液の滴下速度 6mL/min、滴下高さ 8cm、荷重 20~40g の条件で特に口腔内での崩壊時間と試験法による崩壊時間が一致することが確認された。この装置で崩壊時間及び崩壊の様子を観察することによって、それぞれの口腔内崩壊錠がどのような添加剤が使用され、どのような構造を持ち、崩壊特性を示すのかを評価できることが示唆された。また、この新規崩壊試験法にて口腔内崩壊錠の崩壊時間を

測定する測定装置トリコープテスタ®を開発した。トリコープテスタ®を使用することで口腔内崩壊錠の製剤開発やスケールアップ、製造移管、バリデーション、品質保証などにおいて同一の評価法にて正確に口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定することが可能になると期待される。

以上の結果から、本研究では様々な乾式プロセスを使用した医薬品製造技術を開発した。微粒子コーティング及び溶解性の改善は、薬物のリリースをコントロールすることで医薬品化合物の効果を最大限に生かし、副作用を低減させるための DDS 技術として、高機能な医薬品製剤を開発・製造する基幹技術である。低成形性粉体の成形性を改善する技術は特に口腔内崩壊錠を簡易な手法で開発・製造する技術として有効である。これらの技術を組み合わせることで、薬物のリリースをコントロールすることが可能な高機能型口腔内崩壊錠の開発が可能となる。従来の技術ではこのような高機能な口腔内崩壊錠を製造するには、多量の溶媒を使用し、煩雑で高い精度が必要な工程を経て、製造しなければならなかった。しかし、本研究にて開発した技術を応用することによって、溶媒を使用することなく、少ない工程で、少ない開発・製造コストで高機能型口腔内崩壊錠を製造することが可能となることが期待される。

実験の部

第1章 メカノフュージョンを用いた微粒子コーティング技術

1-1 試料

モデル薬物及び核粒子としてアセトアミノフェン (AAP、S グレード、山本化学工業株式会社) を使用した。コーティング剤としてカルナウバロウ (CW、フロイント産業株式会社) を使用した。滑沢剤としてタルク (ナカライテスク株式会社) を使用した。その他の試験に使用した試料はすべて理化学実験用を使用した。

1-2 コーティングプロセス

コーティングプロセスはメカノフュージョン (AMS-Mini[®]、ホソカワミクロン株式会社) を使用した。AAP と CW 及び滑沢剤を装置に投入し、まずはすべてのプロセスにて 1000rpm で 30 分予備混合をした後、それぞれの目的の条件にて処理した。処方及びプロセス条件をそれぞれ Table 1 及び 2 に示す。2 回に分けて処理する場合、まず 30g の AAP、10g の CW、及び 4g のタルクを投入し 1000rpm で 30 分予備混合した後、2000rpm で 10 分処理した。その後、残りの CW とタルクを添加し、さらに 2000rpm で 10 分処理した。

Table 1 Formulation of AAP coating with CW using the mechanofusion system.

	Rp. 1	Rp. 2	Rp. 3	Rp. 4	Rp. 5	Rp. 6	Rp. 7	Rp. 8	Rp. 9
Acetaminophen	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Carnauba wax	10	10	10	10	10	5	7.5	15	20
Talc		0.8	2	4	8	2	3	6	8

Table 2 Process conditions of AAP coating with CW using the mechanofusion system.

Rotation speed (rpm)	1000, 2000, 3000
Slit size (mm)	1, 3, 5
Process time (min)	10
Temperature (°C)	60

1-3 溶出試験

溶出試験は日本薬局方第 14 法のパドル法に準じた溶出試験機 (NTR-VS6P、富山産業株式会社) を使用した。試料の測定にはオートサンプラー (PAS-615、富山産業株式会社) 及び紫外可視分光光度計 (Pharmaspec UV-1700、株式会社島津製作所) を使用し、吸光度 243nm にて検出した。試料 40g を 900mL の溶出試験液 (試験液: 水) に投入し、パドル回転数 50rpm、温度 37 ± 0.5 °C にて試験を行った。すべての操作は n=3 にて実施し、平均値と標準偏差を算出した。

1-4 粒度分布測定

粒度分布の測定はレーザー回折・散乱式粒子径分布測定装置 (LDSA-2400A、東日コンピュータアプリケーションズ株式会社) を使用し、乾式法にて分析した。

1-5 粒子形状の観察

粒子形状の観察には走査型電子顕微鏡 (JSM-T330A、日本電子株式会社) を使用した。サンプルはステージに固定し、イオンスパッター (JFC-1100E、日本電子株式会社) を用いて金蒸着させた。

第2章 二軸混練機を用いた難溶性薬物の溶解性改善

2-1 試料

難溶性のモデル薬物としてインドメタシン（住友化学株式会社）、リスペリドン（株式会社パーマケムアジア）、及びフェノフィブラート（Solmag S. p. A.）を使用した。多孔性シリカはサイリシア®350（富士シリシア化学株式会社）を使用した。その他の試験に使用した試料はすべて理化学実験用を使用した。

2-2 混合物の調製

それぞれの薬物と多孔性シリカを1:1でガラスバイアル瓶に入れ、手動にて3分間振盪した。

2-3 複合体の調製

複合体の調製は連続式二軸混練機（KRC-S1 Junior、株式会社栗本鐵工所）を使用した。薬物と多孔性シリカの混合物を投入し、スクリー回転数 250rpm にて処理した。処理温度はそれぞれインドメタシン（150 または 160°C）、リスペリドン（170°C）及びフェノフィブラート（80°C）に設定した。

2-4 X線結晶構造解析

X線結晶構造解析は粉末X線回折装置（RAD-C、株式会社リガク）を使用した。光源はCuK α を使用し、電圧30kV、電流15mA、スキャンレンジ5~40°、スキャンスピード分速2度の条件にて測定した。

2-5 比表面積及び細孔容積の測定

比表面積及び細孔容積は比表面積測定装置（ジェミニ®2375、株式会社島津製作所）を使用した窒素吸着法にて測定した。サンプルの前処理としてインドメタシン及びリスペリドンは120°Cで6時間、フェノフィブラートは40°Cで24時間、真空条件下にて乾燥させた。比表面積はBrunauer-Emmett-Teller (BET) 式を、細孔容積はBarrett-Joyner-Halenda (BJH) 式を用いて算出した。

2-6 熱分析

熱分析は示差走査熱量計（DSC-6200、セイコーインスツル株式会社）を使用した。試料をアルミニウムパンに入れて蓋をし、昇温速度 10°C/min にて測定した。

2-7 溶出試験

溶出試験は薬物として 10mg の試料を投入し、900mL のリン酸緩衝液（pH6.8）にて測定した。フェノフィブラートは溶解度が極めて低いことから、試験液にラウリル硫酸ナトリウムを 0.1M となるよう添加した[76]。インドメタシン、リスペリドン、及びフェノフィブラートの検出吸光度はそれぞれ 320、276、及び 288nm とした。その他は 1-3 と同様に試験を行った。

第3章 二軸混練機を用いた低成形性粉体の成形性改善と口腔内崩壊錠の製造

3-1 試料

エリスリトール（三菱ケミカルフーズ株式会社）はすべて $150\mu\text{m}$ で篩過したものを使用した。多孔性シリカはサイリシア®350（富士シリシア化学株式会社）を使用した。クロスポビドンは Kollidon® CL-SF（BASF ジャパン株式会社）を使用した。滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（キシダ化学株式会社）を使用した。その他の試験に使用した試料はすべて理化学実験用を使用した。

3-2 複合体の調製

物理混合物はエリスリトールと多孔性シリカを 2 : 1 でガラスバイアル瓶に入れ、手動にて 3 分間振盪した。噴霧乾燥法にて調製した複合体 (CPSD) はエリスリトールと多孔性シリカを 2 : 1 の割合で水に溶解・分散させ、スプレードライヤー (GS-31、ヤマト科学株式会社) にて乾燥させ、調製した。乾式プロセスで調製した複合粒子は連続式二軸混練機 (KRC-S1 Junior、株式会社栗本鐵工所) を使用した。エリスリトールと多孔性シリカの物理混合物を投入し、スクリュウ回転数 250rpm にて室温 (CPKD-RT) または 120°C (CPKD-120) にて処理した。すべての処理はエリスリトールと多孔性シリカを十分に分散させるため、二軸混練機を 10 回通過させた。

3-4 錠剤の調製

エリスリトール 1.78g 及び複合体 0.2g をガラスバイアル瓶に投入し手動にて 3 分間震盪した後、ステアリン酸マグネシウム 0.02g を添加しさらに 1 分間震盪した。混合した粉体 200mg を秤量し、8mm 径の平面杵を装備した打錠プロセス解析装置 (TabAll、岡田精工株式会社) を使用し、打錠圧 150MPa、打錠速度 10 錠/分の条件にて調製した。

口腔内崩壊錠は 1 錠あたりエリスリトール 158mg、複合体 20mg、クロスポビドン 20mg、及びステアリン酸マグネシウム 2mg となるよう処方し、上記の手法にて混合した後、8mm 径の隅角平面杵を装備した打錠プロセス解析装置を使用して打錠圧 150MPa、打錠速度 10 錠/分の条件にて打錠した。

3-5 錠剤硬度及び摩損度の測定

錠剤硬度の測定はロードセル式錠剤硬度計（ポータブルチェッカー®、岡田精工株式会社）を使用した。摩損度試験は10錠の錠剤を摩損度試験器（萱垣医理科工業株式会社）に投入し、回転数25rpmにて4分間（合計100回転）にて測定した。

3-6 圧縮特性の評価

エリスリトール178mg、複合粒子20mg、及びステアリン酸マグネシウム2mgの組成の粉末を8mm径の平面杵を使用し、万能引張圧縮試験機（オートグラフ®AG-5000G、島津製作所）にて圧縮圧100MPa、圧縮速度10mm/minの条件にて圧縮した。得られた変位-荷重プロファイルより、ヘッケル式(1)にて圧縮圧30~70MPaの間の平均降伏圧を算出した。

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = \frac{P}{P_y} + A \quad (1)$$

ε は圧縮下での粉体層の空隙率、 P は圧縮力、 P_y は平均降伏圧を示す。粉体層の空隙率は粉体の真密度と上杵変位から算出した。粉体の真密度はヘリウムピクノメーター（ウルトラピクノメーター®1000 Ver2.2、ユアサアイオニクス株式会社）にて測定した。

上記試験にて得られた圧力-変位プロファイルを使用し、**Input energy**（粉体層を圧縮するときの総仕事量）及び**Elastic energy**（抜圧時の粉体層の元に戻ろうとする仕事量）をそれぞれ、最大圧縮時までの曲線下面積、及び最大圧縮時から抜圧が完了するまでの曲線下面積から算出した。下記計算式(2)より弾性回復率を算出した。

$$\text{Elastic recovery (\%)} = \frac{\text{Elastic energy}}{\text{Input energy}} \times 100 \quad (2)$$

3-6 X線結晶構造解析

エリスリトールの結晶性の測定を2-4と同じ手法にて行った。

3-7 熱分析

2-6と同じ手法にて行った。

3-8 比表面積、細孔容積及び細孔径の測定

比表面積、細孔容積及び細孔径の測定は2-5と同じ手法にて行った。試料の乾燥は100℃で12時間真空条件下にて行った。

3-9 崩壊時間の測定

口腔内崩壊錠の崩壊時間は崩壊試験器（トリコープテスタ®、ニプロ株式会社）にて測定した。試験液として塩化ナトリウム 1.44g/L、塩化カリウム 1.47g/L、0.3%ポリソルベート 80の水溶液を用い、滴下速度 6mL/min、滴下高さ 8cm、荷重 40gの条件にて測定した。

第4章 口腔内崩壊錠の崩壊試験法の開発

4-1 試料

賦形剤としてマンニトール（ペアリトール®、ロケットジャパン株式会社）またはエリスリトール（三菱ケミカルフーズ株式会社）を使用した。多孔性シリカはサイリシア®350（富士シリシア化学株式会社）を使用した。崩壊剤としてクロスボビドン（Kollidon® CL、CL-M、BASF ジャパン株式会社）、クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol®、大日本住友製薬）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC® LH-32、信越化学工業株式会社）を使用した。滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社）を使用した。市販の口腔内崩壊錠としてタケプロン®OD 錠 15（武田薬品工業株式会社）、トリアゾラム錠 0.125mg「EMEC」、エナラプリル M 錠 2.5mg「EMEC」（エルメッドエーザイ株式会社）、ガスター®D 錠 10mg（アステラス製薬株式会社）、レンドルミン®D 錠 0.25mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）を使用した。市販錠は順に錠剤 A～E と略記する。その他の試験に使用した試料はすべて理化学実験用を使用した。

4-2 口腔内崩壊錠の調製

1kg の多孔性シリカを 100L の 1.5%マンニトール水溶液または 2%のエリスリトール水溶液に分散させ、スプレードライヤー（NB-9.7、大川原化工機株式会社）を用いて噴霧乾燥し、複合化した。それぞれマンニトールと多孔性シリカの複合粒子を MSCP、エリスリトールと多孔性シリカの複合粒子を ESCP と略記する。Table 3 に示す錠剤処方を油圧圧縮機（N3043-00、理研精機株式会社）を用いて製錠した。

4-3 ヒト口腔内での崩壊試験

ヒト口腔内での崩壊時間の測定は 6 名の健常人にて実施した。口腔内を 50 mL の水ですすぎ、錠剤を舌の上に置き、上顎と舌の間で動かしながら錠剤を崩壊させた。錠剤が完全に崩壊した後、錠剤成分を吐き出し、口腔内を 50 mL の水で 3 回すすいだ。15 分以上経過した後、次の投与を実施した。

Table 3 Formulation and properties of test RDTs.

Formulation	1	2	3	4	5	6
Mannitol	148		148	158	178	
Erythritol		148				178
MSCP	30		30	20	10	
ESCP		30				10
Kollidon® CL	20	20				
Ac-di-sol®			20			
L-HPC® LH-32				20		
Kollidon® CL-M					10	10
Magnesium stearate	2	2	2	2	2	2
Total	200	200	200	200	200	200

(mg)

4-4 崩壊試験

日本薬局方記載の崩壊試験器（富山産業株式会社）を用いて補助板を使用せず、錠剤の崩壊時間を測定した。

新規崩壊試験法は Fig. 4-1 に示す。錠剤を篩の上へのせ、レールで上下に稼動するメッシュを錠剤にのせた後、荷重をかける場合は 10、20 または 40g のリング状の錘をメッシュの上へのせた。錠剤の上部から滴下される試験液の温度が 37°C となるよう設定し、送液チューブの先端に内径 3.5mm のアダプターをつけた。崩壊試験液は水、または塩化ナトリウム 1.44g/L、塩化カリウム 1.47g/L、ポリソルベート 80 3g/L の水溶液を用いた。滴下速度を 4 または 6mL/min、滴下高さを 6 または 8cm、荷重を 10、20 または 40g の条件にて測定した。錠剤の崩壊は試験液が錠剤に滴下した時点で測定を開始し、メッシュが篩に完全に接触した時点を終点として測定した。

略語集

AAP	Acetaminophen
PAT	Process Analytical Technology
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品庁)
DDS	Drug delivering system (薬物送達システム)
SEM	Scanning electron microscopy (走査型電子顕微鏡)
IMC	Indomethacin
RPD	Risperidone
FNB	Fenofibrate
BCS	Biopharmaceutics classification system
DSC	Differential scanning calorimetry (示差走査熱量測定)
SSA	Specific surface area (比表面積)
PM	Physical mixture (物理混合物)
CPSD	Composite particles by spray drying method
CPKD-RT	Composite particles by twin-screw kneader at room temperature
CPKD-120	Composite particles by twin-screw kneader at 120°C
ε	Porosity (空隙率)
P_y	Yield pressure (降伏圧)
P	Pressure
RDT	Rapidly disintegrating tablet (口腔内崩壊錠)

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導・御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学製剤学研究室 竹内洋文教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導・御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学製剤学研究室 戸塚裕一准教授（現大阪薬科大学製剤設計学研究室教授）に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際し、御指導・御協力頂きました谷村信爾氏（現協和発酵キリン株式会社）、坂 亜矢子氏、栗田亜矢氏（現大正製薬株式会社）、森安良太氏に深く感謝の意を表します。

口腔内崩壊錠の崩壊試験装置（トリコープテスタ®）の開発に御協力頂きました岡田精工 株式会社に深く感謝の意を表します。

本研究に際し、連続式二軸混練機（KRC-S1 Junior）を貸出して頂きました株式会社栗 本鐵工所に感謝の意を表します。

本研究を実施する機会を与えて頂き、また様々なサポートをして頂きましたニプロ株式会社医薬品研究所 甲斐俊哉氏（現東北ニプロ製薬代表取締役社長、兼ニプロパッチ株式会社代表取締役社長）、片山直久氏（現ニプロ株式会社医薬品研究所 第二研究部 部長）に深く感謝致します。

引用文献

- [1] Ichikawa H, Fujioka K, Adeyeye MC, Fukumori Y. Use of ion-exchange resins to prepare 100 microm-sized microcapsules with prolonged drug-release by the Wurster process. *Int J Pharm* 2001;216:67–76.
- [2] Kokubo H, Obara S, Nishiyama Y. Application of extremely low viscosity methylcellulose (MC) for pellet film coating. *Chem Pharm Bull* 1998;46:1803–1806.
- [3] Tang L, Schwartz JB, Porter SC, Schnaare RL, Wigent RJ. Drug release from film-coated chlorpheniramine maleate nonpareil beads: effect of water-soluble polymer, coating level, and soluble core material. *Pharm Dev Technol* 2000;5:383–390.
- [4] Jensen JL, Appel LE, Clair JH, Zentner GM. Variables that affect the mechanism of drug release from osmotic pumps coated with acrylate/methacrylate copolymer latexes. *J Pharm Sci* 1995;84:530–533.
- [5] Bose S, Bogner RH. Solventless pharmaceutical coating processes: a review. *Pharm Dev Technol* 2007;12:115–131.
- [6] Smikalla M, Mescher A, Walzel P, Urbanetz NA. Impact of excipients on coating efficiency in dry powder coating. *Int J Pharm* 2011;405:122–131.
- [7] Achanta AS, Adusumilli PS, James KW, Rhodes CT. Hot-melt coating: water sorption behavior of excipient films. *Drug Dev Ind Pharm* 2001;27:241–250.
- [8] Ould-Ouali L, Ariën A, Rosenblatt J, Nathan A, Twaddle P, Matalenas T, Borgia M, Arnold S, Leroy D, Dinguizli M, Rouxhet L, Brewster M, Préat V. Biodegradable self-assembling PEG-copolymer as vehicle for poorly water-soluble drugs. *Pharm Res* 2004;21:1581–1590.
- [9] Patterson JE, James MB, Forster AH, Lancaster RW, Butler JM, Rades T. Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling. *Int J Pharm* 2007;336:22–34.
- [10] Mutalik S, Anju P, Manoj K, Usha AN. Enhancement of dissolution rate and bioavailability of aceclofenac: A chitosan-based solvent change approach. *Int J Pharm* 2008;350:279–290.

- [11] Vogt M, Kunath K, Dressman JB. Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;68:330–337.
- [12] Vogt M, Vertzoni M, Kunath K, Reppas C, Dressman JB. Cogrinding enhances the oral bioavailability of EMD 57033, a poorly water soluble drug, in dogs. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;68:338–345.
- [13] Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y. Solid dispersion particles of tolbutamide prepared with fine silica particles by the spray-drying method. *Powder Technology* 2004;141:187–195.
- [14] Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y. Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *Int J Pharm* 2005;293:155–164.
- [15] Takeuchi H, Nagira S, Tanimura S, Yamamoto H, Kawashima Y. Tableting of solid dispersion particles consisting of indomethacin and porous silica particles. *Chem Pharm Bull* 2005;53:487–491.
- [16] Seager H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. *J Pharm Pharmacol* 1998;50:375–382.
- [17] Shu T, Suzuki H, Hironaka K, Ito K. Studies of rapidly disintegrating tablets in the oral cavity using co-ground mixtures of mannitol with crospovidone. *Chem Pharm Bull* 2002;50:193–198.
- [18] Kuno Y, Kojima M, Ando S, Nakagami H. Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. *J Control Release* 2005;20:16–22.
- [19] Sugimoto M, Maejima T, Narisawa S, Matsubara K, Yoshino H. Factors affecting the characteristics of rapidly disintegrating tablets in the mouth prepared by the crystalline transition of amorphous sucrose. *Int J Pharm* 2005;296:64–72.
- [20] Sugimoto M, Narisawa S, Matsubara K, Yoshino H, Nakano M, Handa T. Development of manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose. *Int J Pharm* 2006;320:71–78.
- [21] Narazaki R, Harada T, Takami N, Kato Y, Ohwaki T. A new method for

- disintegration studies of rapid disintegrating tablet. *Chem Pharm Bull* 2004;52:704–707.
- [22] Kuno Y, Kojima M, Ando S, Nakagami H. Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. *J Control Release* 2005;20:16–22.
- [23] Mizumoto T, Masuda Y, Yamamoto T, Yonemochi E, Terada K. Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. *Int J Pharm* 2005;306:83–90.
- [24] Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:571–581.
- [25] Sugimoto M, Narisawa S, Matsubara K, Yoshino H, Nakano M, Handa T. Effect of formulated ingredients on rapidly disintegrating oral tablets prepared by the crystalline transition method. *Chem Pharm Bull* 2006;54:175–180.
- [26] Hosokawa M, Tanaka A, Kohmitsu K, Yokoyama T, Urayama K, Matsuo S, Kato M. Particle material treating apparatus. US Patent 1987:4789105.
- [27] Kumon M, Suzuki M, Kusai A, Yonemochi E, Terada K. Novel approach to DPI carrier lactose with mechanofusion process with additives and evaluation by IGC. *Chem Pharm Bull* 2006;54:1508–1514.
- [28] Nagata K, Okamoto H, Danjo K. Naproxen particle design using porous starch. *Drug Dev Ind Pharm* 2001;27:287–296.
- [29] Mellema M, Van Benthum WA, Boer B, Von Harras J, Visser A. Wax encapsulation of water-soluble compounds for application in foods. *J Microencapsul* 2006;23:729–740.
- [30] Rodriguez L, Albertini B, Passerini N, Cavallari C, Giovannelli L. Hot air coating technique as a novel method to produce microparticles. *Drug Dev Ind Pharm* 2004;30:913–923.
- [31] Singh R, Poddar SS, Chivate A. Sintering of wax for controlling release from pellets. *AAPS Pharm Sci Tech* 2007;8:E74.
- [32] Walia PS, Stout PJ, Turton R. Preliminary evaluation of an aqueous wax emulsion for controlled-release coating. *Pharm Dev Technol* 1998;3:103–113.

- [33] Alonso M, Satoh M, Miyanami K. Mechanism of the combined coating-mechanofusion processing of powders. *Powder Technol* 1989;52:45–52.
- [34] Zhou QT, Qu L, Larson I, Stewart PJ, Morton DA. Effect of mechanical dry particle coating on the improvement of powder flowability for lactose monohydrate: A model cohesive pharmaceutical powder. *Powder Technol* 2011;207:414–421.
- [35] Zhou QT, Qu L, Larson I, Stewart PJ, Morton DA. Improving aerosolization of drug powders by reducing powder intrinsic cohesion via a mechanical dry coating approach. *Int J Pharm* 2011;413:36–43.
- [36] Zhou QT, Qu L, Gengenbach T, Denman JA, Larson I, Stewart PJ, Morton DA. Investigation of the extent of surface coating via mechanofusion with varying additive levels and the influences on bulk powder flow properties. *Int J Pharm* 2010;394:50–59.
- [37] Kawashima Y, Serigano T, Hino T, Yamamoto H, Takeuchi H. Design of inhalation dry powder of pranlukast hydrate to improve dispersibility by the surface modification with light anhydrous silicic acid (AEROSIL 200). *Int J Pharm* 1998;173:243–251.
- [38] Stephenson PL, Thiel WJ. The effect of humidity on the production of ordered mixtures. *Powder Technol* 1980;25:115–119.
- [39] Saharan VA, Kukkar V, Kataria M, Kharb V, Choudhury PK. Ordered mixing: mechanism, process and applications in pharmaceutical formulations. *Asian J Pharm Sci* 2008;6:240–259.
- [40] Planinsek O, Kovacic B, Vrecer F. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int J Pharm* 2011;406:41–48.
- [41] Uchino T, Yasuno N, Yanagihara Y, Suzuki H. Solid dispersion of spironolactone with porous silica prepared by the solvent method. *Pharmazie* 2007;62:599–603.
- [42] Shen SC, Ng WK, Chia L, Dong YC, Tan RB. Stabilized amorphous state of ibuprofen by co-spray drying with mesoporous SBA-15 to enhance dissolution properties. *J Pharm Sci* 2010;99:1997–2007.
- [43] Tozuka Y, Wongmekiat A, Kimura K, Moribe K, Yamamura S, Yamamoto K. Effect of pore size of FSM-16 on the entrapment of flurbiprofen in mesoporous structures.

- Chem Pharm Bull 2005;53:974–977.
- [44] Kovacic B, Vrečer F, Planinsek O. Solid dispersions of carvedilol with porous silica. Chem Pharm Bull 2011;59:427–433.
- [45] Yoshii H, Furuta T, Okita E, Toyomi A, Linko Y, Linko P. The increased effect of kneading on the formation of inclusion complexes between d-limonene and β -cyclodextrin at low water content. Biosci Biotechnol Biochem 1998;62:464–468.
- [46] Ould-Ouali L, Noppe M, Langlois X, Willems B, Te Riele P, Timmerman P, Brewster ME, Ariën A, Préat V. Self-assembling PEG-p(CL-co-TMC) copolymers for oral delivery of poorly water-soluble drugs: a case study with risperidone. J Control Release 2005;102:657–668.
- [47] de Waard H, Hinrichs WL, Visser MR, Bologna C, Frijlink HW. Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersions with a surfactant physically mixed or incorporated. Int J Pharm 2008;349:66–73.
- [48] Vogt M, Kunath K, Dressman JB. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spraydrying: Comparison with commercial preparations. Eur J Pharm Biopharm 2008;68:283–288.
- [49] Ohara T, Kitamura S, Kitagawa T, Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. Int J Pharm 2005;302:95–102.
- [50] Shibata Y, Fujii M, Kokudai M, Noda S, Okada H, Kondoh M, Watanabe Y. Effect of characteristics of compounds on maintenance of an amorphous state in solid dispersion with crospovidone. J Pharm Sci 2007;96:1537–1547.
- [51] Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, McGinity JW, Martin C. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. Drug Dev Ind Pharm 2007;33:909–926.
- [52] Godec A, Maver U, Bele M, Planinsek O, Srcic S, Gaberscek M, Jamnik J. Vitrification from solution in restricted space: formation and stabilization of amorphous nifedipine in a nanoporous silica xerogel carrier. Int J Pharm 2007;343:131–140.
- [53] Madieh S, Simone M, Wilson W, Mehra D, Augsburger L. Investigation of

- drug-porous adsorbent interactions in drug mixtures with selected porous adsorbents. *J Pharm Sci* 2007;96:851–863.
- [54] Shimizu T, Nakano Y, Morimoto S, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. I. Effect of compression on dissolution behavior. *Chem Pharm Bull* 2003;51:942–947.
- [55] Ishikawa T, Koizumi N, Mukai B, Utoguchi N, Fujii M, Matsumoto M, Endo H, Shirotake S, Watanabe Y. Pharmacokinetics of acetaminophen from rapidly disintegrating compressed tablet prepared using microcrystalline cellulose (PH-M-06) and spherical sugar granules. *Chem Pharm Bull* 2001;49:230–232.
- [56] Mishra DN, Bindal M, Singh SK, Vijaya Kumar SG. Spray dried excipient base: a novel technique for the formulation of orally disintegrating tablets. *Chem Pharm Bull* 2006;54:99–102.
- [57] Fu Y, Jeong SH, Park K. Fast-melting tablets based on highly plastic granules. *J Control Release* 2005;109:203–210.
- [58] Bernt WO, Borzelleca JF, Flamm G, Munro IC. Erythritol: a review of biological and toxicological studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:191–197.
- [59] Goossens J, Roper H. Erythritol: a new sweetener. *Food Sci Technol Today* 1994;8:144–149.
- [60] Kawanabe J, Hirasawa M, Takeuchi T, Oda T, Ikeda T. Noncariogenicity of erythritol as a substrate. *Caries Res* 1992;26:358–362.
- [61] Endo K, Amikawa S, Matsumoto A, Sahashi N, Onoue S. Erythritol-based dry powder of glucagon for pulmonary administration. *Int J Pharm* 2005;290:63–71.
- [62] Ohmori S, Ohno Y, Makino T, Kashihara T. Characteristics of erythritol and formulation of a novel coating with erythritol termed thin-layer sugarless coating. *Int J Pharm* 2004;278:447–457.
- [63] Heckel RW, Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans Metall Soc* 1961;221:671–675.
- [64] Busignies V, Tchoreloff P, Leclerc B, Hersen C, Keller G, Couarraze G. Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. II. Compacts mechanical properties. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;58:577–586.

- [65] Takeuchi H, Yasuji T, Hino T, Yamamoto H, Kawashima Y. Compaction properties of composite particles consisting of lactose with sodium alginate prepared by spray-drying. *Pharm Res* 1999;16:1193–1198.
- [66] Busignies V, Tchoreloff P, Leclerc B, Besnard M, Couarraze G. Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;58:569–576.
- [67] Di Martino P, Censi R, Barthélémy C, Gobetto R, Joiris E, Masic A, Odou P, Martelli S. Characterization and compaction behaviour of nimesulide crystal forms. *Int J Pharm* 2007;342:137–144.
- [68] Nakai Y, Yamamoto K, Terada K, Oguchi T, Izumikawa S. Interactions between crystalline medicinals and porous clay. *Chem Pharm Bull* 1986;34:4760–4766.
- [69] Yoshinari T, Forbes RT, York P, Kawashima Y. The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition. *Int J Pharm* 2003;258:121–131.
- [70] Watanabe Y, Koizumi K, Zama Y, Kiriya M, Matsumoto Y, Matsumoto M. New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant. *Biol Pharm Bull* 1995;18:1308–1310.
- [71] Abdelbary G, Eouani C, Prinderre P, Joachim J, Reynier J, Piccerelle P. Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration. *Int J Pharm* 2005;292:29–41.
- [72] Dor PJ, Fix JA. In vitro determination of disintegration time of quick-dissolve tablets using a new method. *Pharm Dev Technol* 2000;5:575–577.
- [73] Shimizu T, Sugaya M, Nakano Y, Izutsu D, Mizukami Y, Okochi K, Tabata T, Hamaguchi N, Igari Y. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. III. Design of rapidly disintegrating tablets. *Chem Pharm Bull* 2003;51:1121–1127.
- [74] 和田耕一、黒崎誠介、大木俊光 公開特許 2005-162613A.
- [75] Morita Y, Tsushima Y, Yasui M, Termoz R, Ajioka J, Takayama K. Evaluation of the disintegration time of rapidly disintegrating tablets via a novel method utilizing a CCD camera. *Chem Pharm Bull* 2002;50:1181–1186.

[76] Jamzad S, Fassihi R. Role of surfactant and pH on dissolution properties of fenofibrate and glipizide—a technical note. *AAPS Pharm Sci Tech* 2006;7:E33.