

氏名（本籍）	帆 足 洋 平 （大分県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第354号
学位授与年月日	平成25年12月18日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	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
論文審査委員	主査 近藤 伸一 副査 杉山 正 副査 北市 清幸

論 文 内 容 の 要 旨

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。乾式プロセスは製造工程の簡略化、製造エネルギーの低減、製造時間の短縮が可能であることなど多くの点で湿式プロセスに比ベメリットの大きい反面、乾式手法のみで目的とする製剤を製造することは困難である。口腔内崩壊錠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投与が容易な剤形である。高い錠剤強度と速やかな崩壊性を併せ持つ口腔内崩壊錠の製剤設計には特殊な技術が必要となる。また、速溶性、徐放性、腸溶性、苦味マスキングなどの機能を付与した高機能・高付加価値の口腔内崩壊錠も提唱されており、さらに高度な技術と煩雑な製造工程が必要となる。このような口腔内崩壊錠を乾式プロセスにより開発・製造することが可能となれば、今後の医薬品産業の発展に大きく貢献すると考えられる。

本研究では微粒子コーティング、難溶性薬物の溶解性改善、および低成形性物質の成形性改善について乾式手法での製造法の開発を試みた。また、口腔内崩壊錠の崩壊時間を測定する新たな手法について検討した。

1. 高速回転型の乾式粉体処理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。核粒子として水溶性薬物であるアセトアミノフェンを、徐放性のコーティング剤としてカルナウバロウを用いて検討した結果、薬物の溶出を徐放化することに成功した。また、プロセス条件の最適化や滑沢剤添加によって、核粒子に対し効率的にコーティングを行うことが可能となった。さらに、コーティング剤を増量する場合はコーティング剤を数回に分けて添加する手法が有効であることが確認された。
2. 二軸混練機を用いた乾式法により難溶性薬物の溶解性改善のための粒子設計を試みた。3種のモデル薬物、インドメタシン、リスペリドン、及びフェノフィブラートについて、多孔性シリカと複合化することにより、溶解性が改善できることを明らか

にした。二軸混練機にて処理するときの剪断力により、薬物はシリカ細孔に吸着し結晶性が低下したものと推定された。さらに薬物の微細化、及びシリカによる濡れ性の改善により溶解性が改善されたと結論された。

3. 二軸混練機とシリカを用いる手法を活用し、成形性の低いエリスリトールの成形性を改善し、口腔内崩壊錠の賦形剤として用いる検討を行った。本手法を用いることにより、エリスリトールと多孔性シリカを複合化できること、さらに適量をエリスリトール粉末に混合することによって、成形性を大きく改善できることを明らかにした。圧縮特性を評価した結果、複合体はエリスリトール粉体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。この手法を用いて調製したエリスリトールを基剤とする錠剤は、高い強度と速やかな崩壊性、さらに爽快な甘味を持つ服用感を示し、口腔内崩壊錠を設計する新たな手法であることを示した。
4. 口腔内崩壊錠の開発に寄与することを目的に、新規崩壊試験法の開発を検討した。新たに、試験液を滴下させることで錠剤を崩壊させる機構を考案し、より簡便に操作できるシステムを完成させた。この手法にて様々なタイプの口腔内崩壊錠を評価した結果、口腔内での崩壊時間と相関性の高い測定結果が得られた。また、本試験法にて口腔内崩壊錠の崩壊機構を解析できることが示唆された。

以上、本研究は医薬品製造プロセスにおける乾式法に関して新しい知見を提供し、口腔内崩壊錠の設計にも応用できることを示した。また、口腔内崩壊錠開発のための新規崩壊試験法の開発にも成功し、近年の製剤設計・生産に大きく寄与できる結果を得た。

論文審査の結果の要旨

乾式プロセスは、製剤工程の簡略化、製造エネルギーの低減、製造時間の短縮が可能であることなど多くの利点を持つ反面、乾式手法のみで目的とする製剤を構築するのは困難であるという課題も有している。本研究は、乾式プロセスでの微粒子コーティング技術の開発に加え、難溶解性薬物の溶解性改善および低成形性物質の成形性改善のための乾式手法の開発について詳細に検討を行ったものである。高速回転型の新しい乾式粉体処理プロセスであるメカノフュージョン法により、薬物粒子に微粒子コーティングを効率良く行うことが可能であることを見出した。また、二軸混練機を用いた乾式法による難溶性薬物と多孔性シリカとの複合化を行い、薬物の非晶質化・微細化による溶解性の改善が明らかとなった。さらに、同手法を成形性の低いエリスリトールに適用したところ、多孔性シリカとの複合体の調製が可能であり、本複合体を錠剤処方に適用すると高い強度と速やかな崩壊性を与え、加えて爽快な甘味を持つ服用感があり、口腔内崩壊錠の基剤として有用であることを見出した。

以上、本研究は医薬品製造プロセスにおける乾式法に関して新しい知見を提供し、口腔内崩壊錠の設計にも応用できることを見出しており、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。