

口腔内崩壊錠の設計を目指した
低成形性糖アルコールの粒子設計に関する研究

谷村 信爾

目次

緒論	- 1 -
1 エリスリトール-シリカ複合粒子を用いた直接打錠法による口腔内崩壊錠	- 3 -
1.1 緒言	- 3 -
1.2 複合粒子の物性評価	- 4 -
1.2.1 粒子物性	- 4 -
1.2.2 結合性	- 8 -
1.3 エリスリトール-シリカ複合粒子の粒子構造の考察	- 9 -
1.4 エリスリトール-シリカ複合粒子を用いたエリスリトールの圧縮特性評価	- 9 -
1.4.1 複合粒子の添加による圧縮成形性改善	- 10 -
1.4.2 圧縮挙動の解析	- 11 -
1.4.3 複合粒子の保存安定性評価	- 13 -
1.5 口腔内崩壊錠設計への応用	- 14 -
1.6 小括	- 16 -
2 アクリル系ポリマーを用いた湿式顆粒圧縮法による口腔内崩壊錠	- 18 -
2.1 緒言	- 18 -
2.2 試験に用いたアクリル系ポリマーの物性	- 19 -
2.3 異なるアクリル系ポリマーを用いた造粒顆粒	- 19 -
2.3.1 粒子径	- 19 -
2.3.2 造粒顆粒の外観	- 21 -
2.4 異なるアクリル系ポリマーを用いた錠剤	- 23 -
2.4.1 口腔内崩壊錠特性の評価	- 23 -
2.4.2 アクリル系ポリマーの添加量が錠剤特性に及ぼす影響	- 25 -
2.4.3 保存後の錠剤特性	- 26 -
2.5 錠剤の崩壊挙動に関する検討	- 28 -
2.5.1 造粒顆粒の親水性評価	- 28 -
2.5.2 錠剤構造の評価	- 29 -
2.5.3 膨潤力挙動の評価	- 31 -
2.6 小括	- 33 -
3 総括	- 34 -
4 実験の部	- 36 -
4.1 第1章の実験	- 36 -
4.1.1 試料	- 36 -
4.1.2 検体の調製	- 36 -

4.1.2.1	エリスリトール-シリカ複合粒子	- 36 -
4.1.2.2	錠剤.....	- 36 -
4.1.3	複合粒子及び錠剤の物性評価	- 37 -
4.1.3.1	粒子径	- 37 -
4.1.3.2	熱分析	- 37 -
4.1.3.3	粉末 X 線回折測定	- 37 -
4.1.3.4	複合粒子の性状観察.....	- 37 -
4.1.3.5	複合粒子の比表面積.....	- 37 -
4.1.3.6	錠剤引張強度	- 37 -
4.1.4	圧縮挙動の解析.....	- 37 -
4.1.4.1	平均降伏圧	- 37 -
4.1.4.2	弾性回復性	- 38 -
4.1.5	崩壊試験	- 38 -
4.2	第 2 章の実験	- 38 -
4.2.1	試料	- 38 -
4.2.2	検体の調製.....	- 38 -
4.2.2.1	結合剤分散液	- 38 -
4.2.2.2	造粒顆粒	- 38 -
4.2.2.3	錠剤.....	- 39 -
4.2.3	粒子径	- 39 -
4.2.4	造粒顆粒及び錠剤の性状観察	- 39 -
4.2.5	水分吸着試験.....	- 39 -
4.2.6	比表面積.....	- 40 -
4.2.7	吸水試験	- 40 -
4.2.8	崩壊試験	- 40 -
4.2.9	引張強度.....	- 40 -
4.2.10	膨潤圧挙動の評価.....	- 40 -
4.2.11	細孔分布	- 40 -
4.2.12	錠剤の空隙率	- 41 -
5	略語集	- 42 -
6	謝辞	- 43 -
7	引用文献.....	- 44 -

緒論

近年、患者の使用性に配慮したいいわゆる「人に優しい製剤」が注目されており、その一例である口腔内崩壊錠も多く製品が上市されている。口腔内崩壊錠は口腔内で速やかに崩壊することから、高齢者や乳幼児等、嚥下困難な患者への容易な投与形態に適している¹。さらに、水なしでも服用可能であるため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、多剤投与における服用性の向上、経管投与における簡易懸濁法への適用、服薬アドヒアランスの向上等、多くの臨床現場において有用性が認められてきている。

口腔内崩壊錠は製造法の観点から鋳型錠製剤、湿性錠製剤及び一般錠製剤に大別される²。鋳型錠製剤は薬物、糖類、結合剤等の溶解懸濁液を PTP 等の鋳型に流し込んで凍結乾燥させる手法であり、極めて高い崩壊性を有するが摩損しやすい欠点がある³⁻⁵。湿性錠製剤は水やエタノール溶液等で湿潤した粉体を低圧成形する手法である⁶。これらは特殊な設備が必要であり、製造工程が煩雑であった。これに対し、一般錠製剤は、通常の製造プロセスで製造可能であるが、結晶セルロースやリン酸水素カルシウム等の水不溶性で吸水性の高い添加剤を大量に使用すると服用感の悪い製剤となる⁷⁻¹¹。服用感の良い口腔内崩壊錠を得るためには糖・糖アルコール類の使用が適しており、その中でマンニトールやエリスリトール等の糖アルコール類は速やかな溶解性と適度な甘味を有している。特に、エリスリトールは清涼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、溶解性が高い等、多くの利点がある一方、キャッピング等の打錠障害の発生や得られる錠剤の強度が低いといった課題がある¹²。

錠剤の製法は、直接打錠法、半直接打錠法、間接打錠法等に大きく分類され、その中で直接打錠法（直打法）は造粒プロセスが不要であることから、生産効率が高く、コストメリットに優れる製法である¹³⁻¹⁶。また、製造工程を少数化／簡素化することは、管理しなければならないプロセスが少なくなるため、医薬品の品質を管理／確保する上でも利点となる。しかし、口腔内崩壊錠の製造を目的として低成形性の糖アルコールに直打法を適用した場合、十分な圧縮成形性が得られない課題がある。この課題を解決するため、近年、医薬品添加剤メーカーを中心に、圧縮成形性を改善した直打用マンニトールの開発も進んでいる。しかし、一般的に直打用に加工された糖アルコールはコストが高く、主賦形剤として使用した場合、直打法のコストメリットが失われかねない。錠剤中の添加比率が高い主賦形剤を加工する以外の圧縮成形性改善法として、少量の結合剤を添加する方法がある。

当研究室ではこれまでに、湿式造粒法で汎用される結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースを、噴霧乾燥法を用いて直打用結合剤に適した粒子加工を行い、エリスリトールを主賦形剤として用いた場合においても、優れた圧縮成形性を示すことを明らかにしている¹⁷。しかし、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子は、糖類と比較すると粘性が高いため、口腔内崩壊錠の重要な特性である速溶性を低下させる恐れがある。よって、直打法による口腔内崩壊錠の設計においては、速溶性を低下させず、少量の添加によって圧縮成形性を改善可能な結合剤が望ましい。

当研究室ではこれまでに、ポーラスな構造を有し、錠剤を製造する際の流動化剤や吸油性担体として使用される多孔性シリカを担体とした噴霧乾燥法により、難水溶性薬物の溶解性を改善した薬物-シリカ複合粒子を開発している^{18,19}。その中で、薬物-シリカ複合粒子を錠剤処

方中に添加することで圧縮成形性が向上することを見出したが、そのメカニズムは不明であった²⁰。

上述した直打法に対し、間接打錠法、特に結合溶液を用いて造粒顆粒を調製後に打錠を行う湿式顆粒圧縮法は、造粒プロセスを経るため工程数は増加するが、難水溶性薬物の濡れ性が改善可能であること、低含量製剤において主薬の含量均一性を確保し易いこと等の利点がある。そのため、原薬特性や主薬含量を始め、上市後の生産量や品質管理戦略も考慮し、製剤設計段階から製造方法を適切に選択するべきであり、口腔内崩壊錠の製造においても、湿式顆粒圧縮法は重要な選択肢の一つである。湿式顆粒圧縮法の造粒プロセスで使用される結合液はヒドロキシピロピルセルロース等の高分子水溶液が汎用されるが、その粘性により速やかな口腔内崩壊性が得られない課題がある。Eudragit[®]に代表されるアクリル系ポリマーは、錠剤や顆粒にコーティングすることで、腸溶性、胃溶性、徐放性及び苦味マスキング性の付与等が可能であり、経口固形製剤の設計に広く用いられている²¹⁻²⁴。近年、一部のアクリル系ポリマーを湿式造粒時の結合剤として使用することで、糖アルコールの速溶性を損なうことなく、糖アルコールの圧縮成形性を改善できることが特許化されている²⁵。しかし、口腔内崩壊錠を設計するために必要な、アクリル系ポリマーの特性と得られる錠剤の特性の関連は明らかになっていなかった。

以上の背景を踏まえ、本研究においては、多孔性シリカを担体とした複合粒子化の設計手法を応用して糖アルコール-シリカ複合粒子を設計し、直打法による口腔内崩壊錠の新規な設計方法の確立を試みた。複合化粒子の調製法として、溶媒フリーで環境負荷が少ないこと、連続プロセスで大量生産性に優れている等の利点を有する、水を溶媒とした噴霧乾燥法を用いた^{26,27}。さらに、アクリル系ポリマーを用いた湿式顆粒圧縮法においては、化学構造が異なる4種のアクリル系ポリマーを用いて比較検討を行い、ポリマー特性が錠剤特性に及ぼすメカニズムの解明を試みた。これら研究の経緯及び結果について、以下の各章に詳述する。

なお、本論文は下記の如く、既に受理された論文等を総括したものである。

Spray-dried composite particles of erythritol and porous silica for orally disintegrating tablets prepared by direct tableting

S. Tanimura, K. Tahara, H. Takeuchi

Powder Technology; 286 (2015) 444-450

1 エリスリトール—シリカ複合粒子を用いた直接打錠法による口腔内崩壊錠

1.1 緒言

エリスリトールは速やかな溶解性と清涼感のある甘さを有し、非う蝕性、ゼロカロリーである、反応性が低い、吸湿性が低い、溶解性が高い等、口腔内崩壊錠の基剤としての利点が多い²⁸。しかし、キャッピング等の打錠障害が発生しやすく、圧縮成形性が低いため、輸送や取扱いに耐えうる強度を付与することが困難である。特に生産効率が高い錠剤製造法である直打法を適用する場合、エリスリトールの速溶解性を維持したまま、圧縮成形性を改善するために、少量で高い効果を有する結合剤が必要となる。本章では直打法でエリスリトールの圧縮成形性を改善可能なエリスリトール—シリカ複合粒子を設計し、新規な口腔内崩壊錠の調製法を確立することを目的とした。複合粒子の調製は、工業的に汎用性が高く、環境負荷の低い水系の噴霧乾燥法を用いた^{29,30}。

本章で実施した検討内容の概要をFigure 1-1に示す。エリスリトールは単独で打錠すると十分な圧縮成形性が得られないため、エリスリトールの一部を多孔性シリカと共に噴霧乾燥し、複合粒子を調製した。この複合粒子を直打用の結合剤として、大部分の未処理エリスリトールと混合し、打錠することにより、エリスリトールの圧縮成形性改善を試みた。次に、複合粒子が圧縮挙動に及ぼす影響を評価した。さらに、未処理エリスリトール、結合剤としての複合粒子に加え、モデル薬物であるアスコルビン酸及び崩壊剤と混合、打錠することにより、口腔内崩壊錠の設計を試みた。

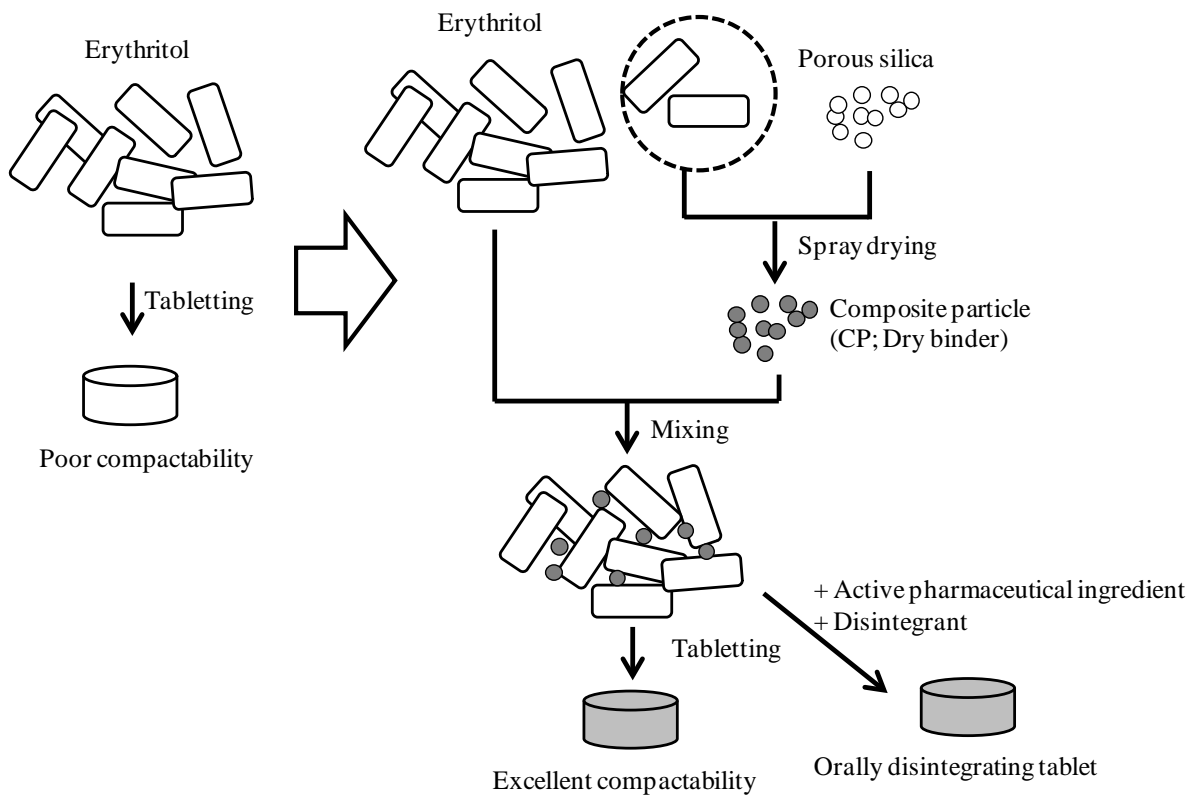


Figure 1-1 Graphical abstract of the research in Chapter 1

1.2 複合粒子の物性評価

複合粒子中のエリスリトール／シリカ比は錠剤特性に影響を及ぼすと考えられたため、異なるエリスリトール／シリカ比の複合粒子を調製し、その粒子物性及び圧縮成形性を評価した。エリスリトール／シリカ比 = 1/2、1/1、2/1 及び 3/1 で調製した複合粒子をそれぞれ CP-0.5、CP-1、CP-2 及び CP-3 と称した。

1.2.1 粒子物性

各複合粒子の粒子径（メジアン径）をTable 1-1に示す。すべての複合粒子の平均粒子径（ D_{50} ）は 3~5 μm と未処理エリスリトールと比較して小さい値であった。CP-0.5、CP-1 及び CP-2 は同様の平均粒子径（ D_{50} ）であり、噴霧乾燥中にエリスリトールの大部分がシリカ内に封入されたことが示唆された。一方、CP-3 は他の複合粒子と比較して大きい粒子径であった。これは噴霧乾燥においてシリカ中に封入されなかった過剰量のエリスリトールが存在していると考えられた。

走査型電子顕微鏡にて各複合粒子及び多孔性シリカを撮影した画像をFigure 1-2に示す。多孔性シリカと比較して、複合粒子は表面にエリスリトールと推察される微粒子が付着しており、特に CP-2 及び CP-3 はその傾向が顕著であった。

各複合粒子及び対応する物理混合物の比表面積をFigure 1-3に示す。物理混合物に対する複合粒子の比表面積の比率はそれぞれ、0.77（CP-0.5）、0.58（CP-1）、0.35（CP-2）及び 0.28（CP-3）となり、エリスリトール／シリカ比の増大に伴い低下した。これより、エリスリトール

ル／シリカ比の増大に伴い、シリカの多孔構造内にエリスリトールが部分的に満たされていると推察された。

各複合粒子の示差走査熱量分析（DSC）のチャートをFigure 1-4に、同粉末 X 線回折スペクトルをFigure 1-5に示す。複合粒子中のエリスリトールの吸熱ピークは未処理のエリスリトールと比較して、低温側にシフトした。また、複合粒子中のエリスリトール／シリカ比の増大に伴い、ピークエリアが増大した。一方、粉末 X 線回折スペクトルは、いずれの複合粒子中のエリスリトールも未処理のエリスリトールと同様であった。これらの結果より、示差走査熱量分析におけるエリスリトールの吸熱ピークのシフトは結晶形の転移ではなく、エリスリトールがシリカの多孔構造内に存在し、結晶性が変化したためと推察された。当研究室ではこれまでに、類似した手法で多孔性シリカに封入したインドメタシンの融点が同様に低温側にシフトすることを報告している¹⁸。一方、CP-3 では低温側にシフトした吸熱ピークに加え、安定形に由来すると推察される吸熱ピークも検出された。これは他の複合粒子では認められず、噴霧乾燥プロセスにおいてシリカの多孔構造内に封入しきれなかった過剰なエリスリトールに由来すると推察された。本結果はTable 1-1に示した複合粒子の粒子径の結果とも一致している。

Table 1-1 Particle size of CPs containing different erythritol/porous silica ratios under dry dispersing conditions.

Sample	Erythritol / Porous silica	Particle size(μm)		
		D ₁₆	D ₅₀	D ₈₄
Untreated erythritol	1/0	9.1 ± 0.5	24.1 ± 2.7	61.0 ± 9.3
Porous silica	0/1	2.0 ± 0.0	3.6 ± 0.0	5.5 ± 0.0
CP-0.5	1/2	2.0 ± 0.1	3.6 ± 0.1	5.5 ± 0.2
CP-1	1/1	2.0 ± 0.0	3.7 ± 0.1	5.4 ± 0.1
CP-2	2/1	2.3 ± 0.2	3.9 ± 0.2	5.7 ± 0.1
CP-3	3/1	3.2 ± 0.1	5.2 ± 0.2	8.0 ± 0.3

Data are expressed as mean ± SD (n = 3).

CP, composite particle.

CP-X, X shows the erythritol ratio to porous silica in composite particle.

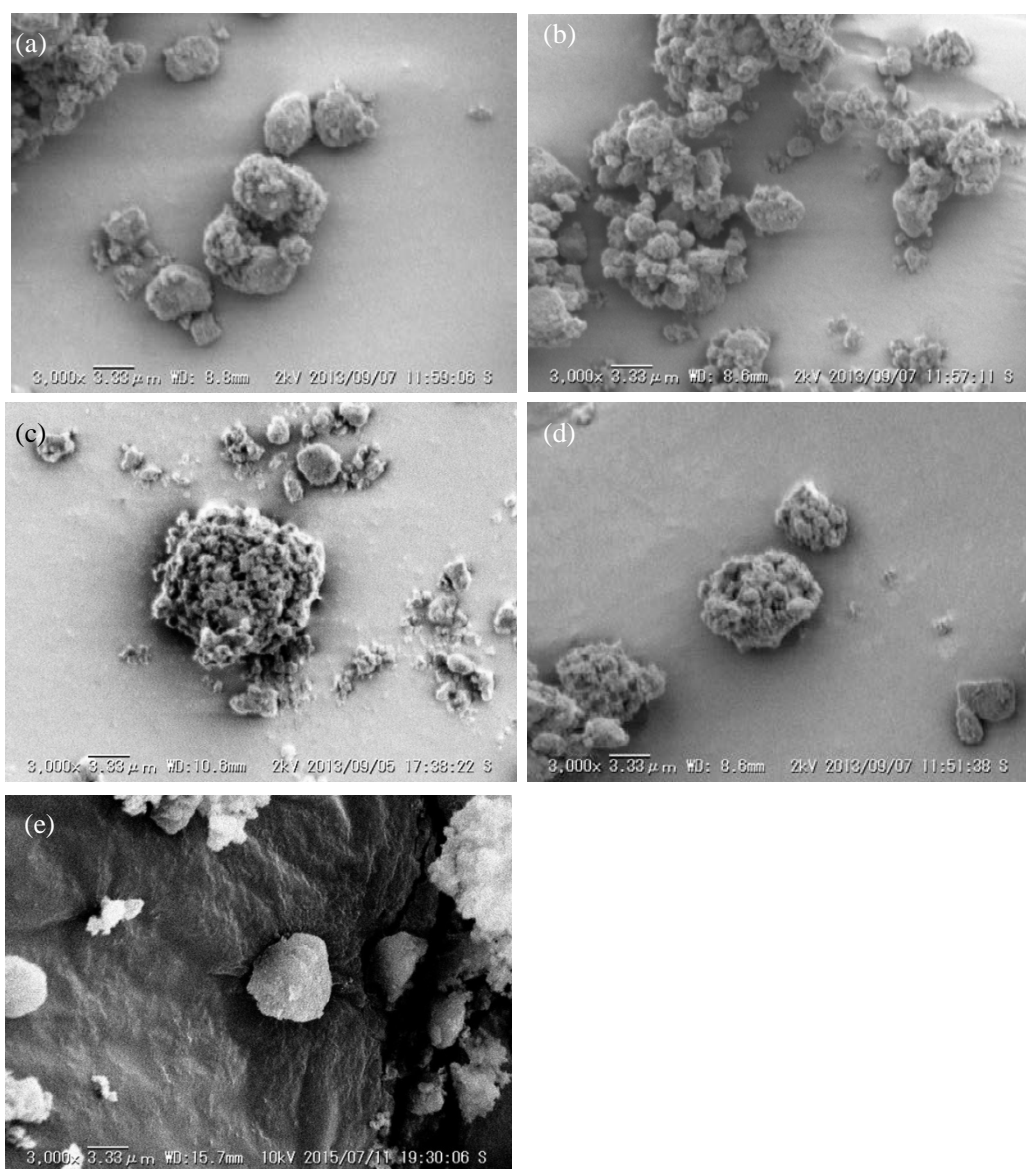


Figure 1-2 Representative SEM images of (a) CP-0.5, (b) CP-1, (c) CP-2, (d) CP-3, and (e) porous silica. The scale bar represents 3.33 μm. CP, composite particle; SEM, scanning electron microscopy.

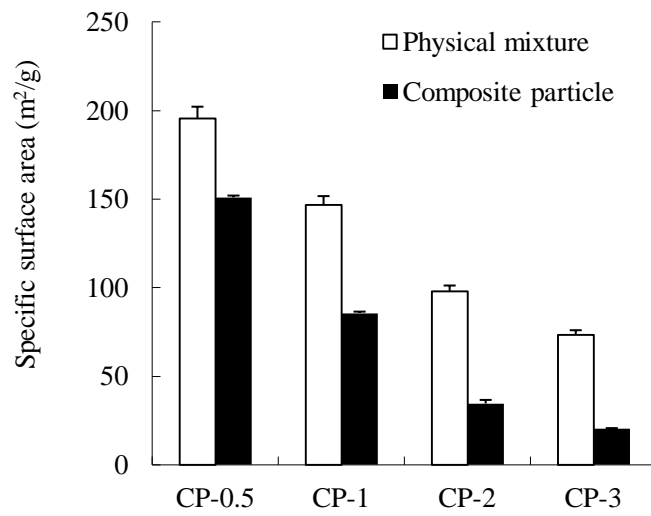


Figure 1-3 Specific surface area of CPs containing different erythritol/porous silica ratios and equivalent physical mixtures. Data are expressed as mean \pm SD (n = 3). CP, composite particle.

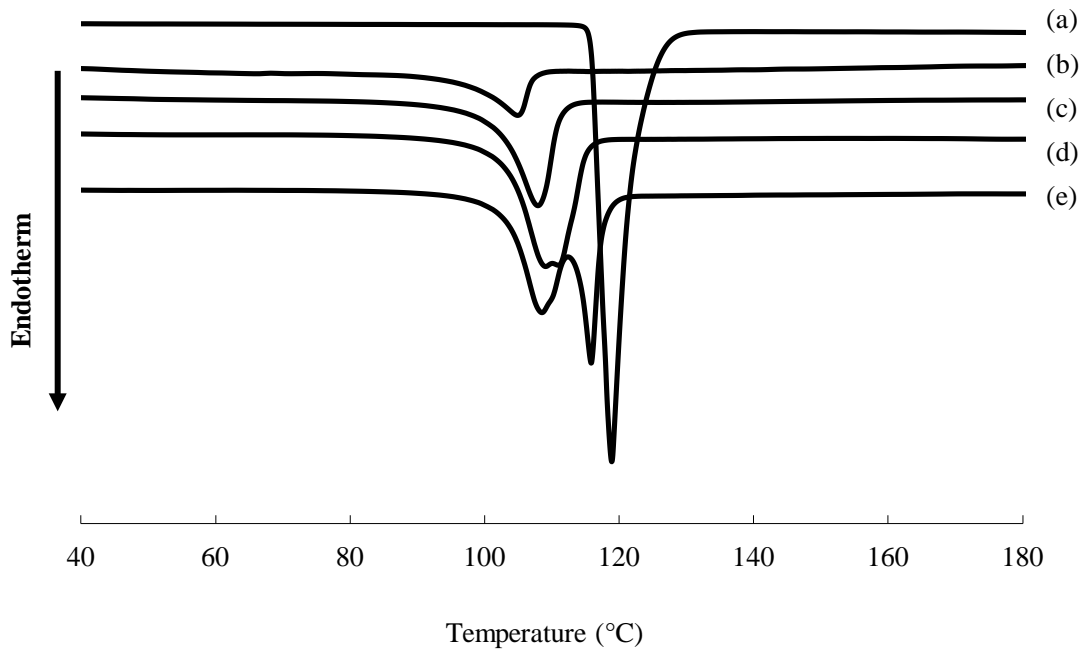


Figure 1-4 Differential scanning calorimetry for CPs containing different erythritol/porous silica ratios. (a) Untreated erythritol, (b) CP-0.5, (c) CP-1, (d) CP-2, and (e) CP-3. CP, composite particle.

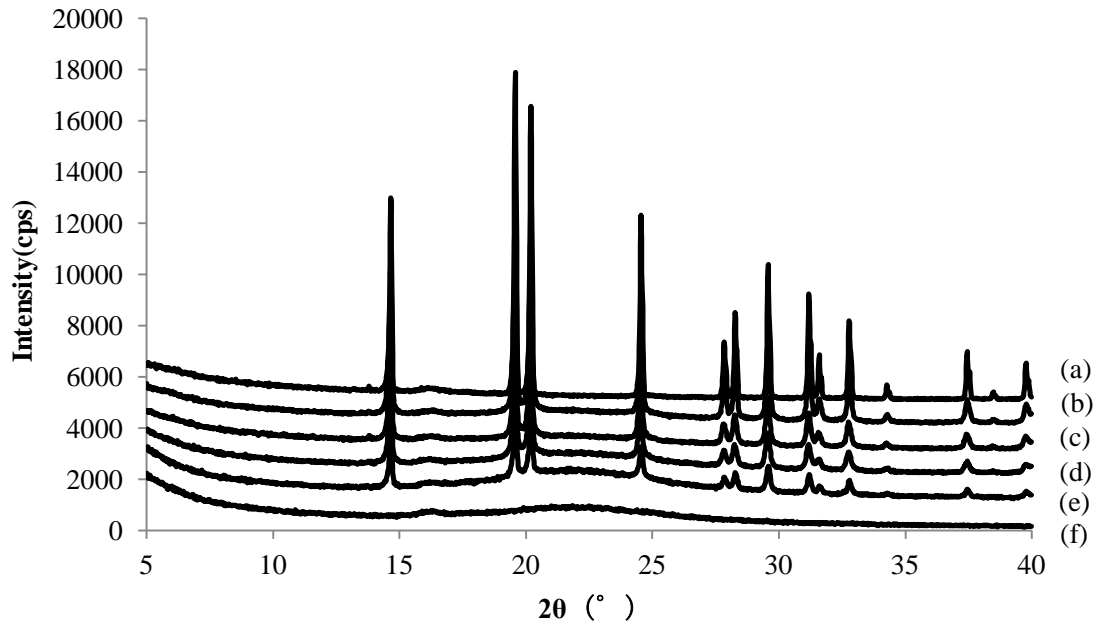


Figure 1-5 Powder X-ray diffraction data for CPs containing different erythritol/porous silica ratios. (a) Untreated erythritol, (b) CP-0.5, (c) CP-1, (d) CP-2, (e) CP-3 and (f) porous silica. CP, composite particle.

1.2.2 結合性

圧縮における複合粒子の結合性を評価するため、各複合粒子を単独で圧縮成形して得られた成形体の引張強度を評価した。各複合粒子を 100 MPa の打錠圧で圧縮成形したところ、CP-2 は硬度計の測定範囲を超える引張強度であったため、打錠圧を 60 MPa に調整して評価した。各複合粒子を単独で圧縮成形した成形体の引張強度をFigure 1-6に示す。得られた成形体の引張強度は CP-0.5 を除き、2.0 MPa を超える高い値であった。CP-0.5、CP-1 及び CP-2 を比較した場合、エリスリトール/シリカ比の増大に伴って成形体の引張強度が増大した。一方、エリスリトール/シリカ比をさらに増大させた CP-3 の引張強度は CP-2 と比較して低くなった。これらの結果より、CP-0.5~CP-2 では、エリスリトール/シリカ比の増大に伴って、噴霧乾燥プロセス中に多孔性シリカ表面に付着したエリスリトール微結晶量が増大したため、高い引張強度が得られたと推察された。一方、CP-3 は多孔性シリカと未処理エリスリトールと同じ結晶性のエリスリトールが存在するため、CP-2 と比較して引張強度が低下したと推察された。また、エリスリトール単独、多孔性シリカ単独、及び各複合粒子に対応する物理混合物をそれぞれ圧縮成形した場合、キャッピングが発生し、成形体を得られなかったことから、シリカを担体とした噴霧乾燥による粒子複合化が、高い結合性を有する粒子を調製する上で重要であることが明らかとなった。

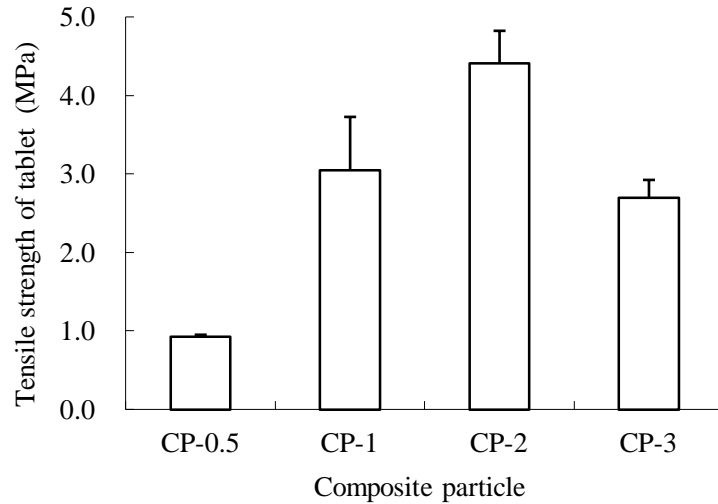


Figure 1-6 Tensile strength of tablets prepared with CPs. Data are expressed as means \pm SDs (n = 3). CP (100%) was compressed at a pressure of 60 MPa. CP, composite particle.

1.3 エリスリトール-シリカ複合粒子の粒子構造の考察

複合粒子の物性評価結果を基に推察した各複合粒子の粒子構造をFigure 1-7に示す。複合粒子中の多孔性シリカに対するエリスリトールの比率が異なることに起因する、各複合粒子の粒子構造は以下の通りと考察した。

- CP-0.5 は複合粒子中のエリスリトール比率が低いため、シリカの細孔内及び表面に存在するエリスリトールの割合が他の複合粒子と比較して低く、結合性に寄与すると考えられるエリスリトール微結晶量が不十分である。
- CP-1 及び CP-2 は CP-0.5 と比較して複合粒子中のエリスリトール比率が高いため、シリカの細孔内及び粒子表面に適正量のエリスリトール微結晶が存在する。
- CP-3 はシリカに対するエリスリトール比率が過剰であるため、結合性に寄与せずに未処理と同じ結晶性を有するエリスリトールがシリカ粒子表面に存在する。
- いずれの状態のエリスリトールもすべて未処理の結晶と同じ結晶形で存在する。

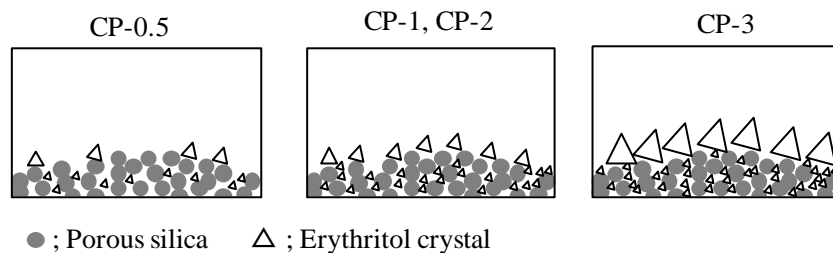


Figure 1-7 Schematic illustration of CPs comprising different erythritol/silica ratios.

1.4 エリスリトール-シリカ複合粒子を用いたエリスリトールの圧縮特性評価

未処理エリスリトールに、「1.2 複合粒子の物性評価」で調製したエリスリトール-シリカ複合粒子を添加し、エリスリトールの圧縮成形性改善を行った。複合粒子の種類（エリスリト

ール／シリカ比) 及び添加量が圧縮成形性に及ぼす影響、圧縮挙動の評価、並びに複合粒子の保存安定性を評価した。

1.4.1 複合粒子の添加による圧縮成形性改善

エリスリトール／シリカ比が異なる複合粒子の添加が得られる錠剤の引張強度に及ぼす影響を評価した。エリスリトール／シリカ比が異なる複合粒子を錠剤中に 10~40% 添加した処方処方比率を Table 1-2 に、得られた錠剤の引張強度及び上杵から下杵への圧力伝達率 (Pressure transmission ratio, PTR) の結果を Figure 1-8 に示す。上杵から下杵への圧力伝達率 (PTR) は、最大加圧時の下杵の応力を上杵の応力で除した値であり、粉体層の圧縮性の指標とした³¹。CP-1 及び CP-2 を添加した錠剤は、添加量に応じて引張強度が増大し、特に CP-2 はすべての添加量で最も高い引張強度を示した。これは Figure 1-6 に示した複合粒子単独の圧縮成形性の結果と同様の傾向であり、複合粒子の中でも CP-2 が結合剤として最も高い機能を有することが示された。

一方、CP-3 は添加量 10% ではキャッピングが発生し成形体を得られなかったが、添加量 40% においては CP-1 と同様の高い引張強度であった。Figure 1-6 に示した複合粒子単独の圧縮成形性の結果からは、CP-3 は CP-1 と同程度の高い結合性することが分かっている。しかし、複合粒子中のエリスリトール／シリカ比が高い CP-3 は、同じ添加量 (質量) で比較すると CP-1 と比較して粒子数が少ないと考えられる。よって、添加量が 10% と少量の場合、エリスリトール粒子間に存在する CP-3 の粒子数が不十分なため、成形体内に十分な結合性を付与することができなかったと推察された。

CP-0.5 は他の複合粒子と傾向が異なり、添加量に関わらず同様の引張強度を示した。複合粒子を添加したすべての処方において、Figure 1-8 (B) に示す PTR は添加量の増大に応じて低下したが、CP-0.5 ではその傾向が顕著であった。PTR の低下は圧縮性の低下を示唆し、CP-0.5 は添加量の増加に伴う圧縮性低下が顕著であったため、添加量に応じた引張強度の増大が認められなかったと考えられた。PTR 低下の一因として圧縮時における粉体層と臼壁面の摩擦が高いことが推察され、「1.4.2 圧縮挙動の解析」の結果から、シリカ粒子に起因すると推定された。

Table 1-2 Tablet formulations containing various CPs with different contents in the tablet

Content of CPs	10%	20%	30%	40%
Untreated erythritol (%)	89	79	69	59
CPs (%)	10	20	30	40
Magnesium stearate (%)	1	1	1	1
Total (%)	100	100	100	100

CP, composite particle.

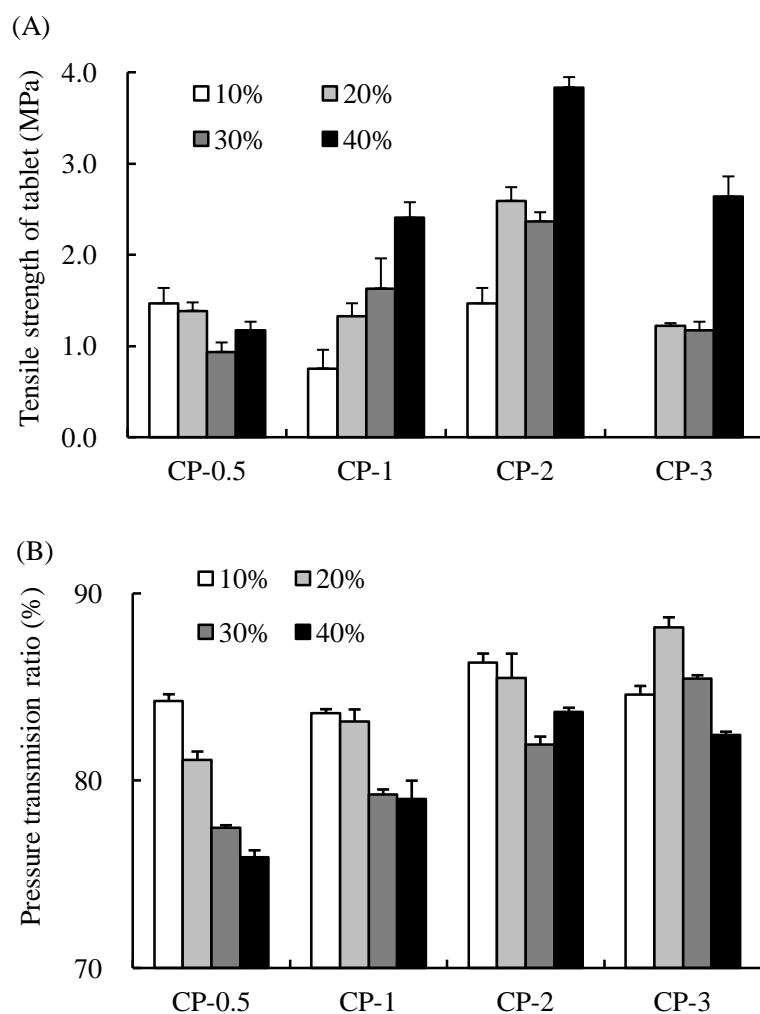


Figure 1-8 Tablet tensile strength (A) and the pressure transmission ratio between the upper and lower punches during compression (B) of erythritol containing various CP contents in the tablet. Tablet formulations are shown in Table 1-2. The compression pressure was 100 MPa. Data are expressed as means \pm SDs (n = 4). CP, composite particle.

1.4.2 圧縮挙動の解析

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一つに Heckel 式が挙げられる³²。Heckel 式から得られた平均降伏圧 (P_y) を粉体層の塑性変形の程度を示す指標として用いた。平均降伏圧が低い粉体ほど塑性変形性 (圧縮性) が高く、一般的に高い圧縮成形性が期待される。また、圧縮開始から抜圧完了までの仕事量から弾性回復率を評価した。粉体層を最大圧縮するまでの応力・変位プロファイルの曲線下面積から算出した仕事量に対する、最大圧縮後から抜圧が完了するまでの応力・変位プロファイルの曲線下面積から算出した仕事量の百分率を弾性回復率 (%) の指標と

した³³。弾性回復率が小さい粉体は粒子同士の粒子間結合力が強いことを示し、一般的に高い圧縮成形性が期待される。

本検討では万能圧縮引張試験機を用いて、高い結合性を示す複合粒子を直打用結合剤として未処理エリスリトールに添加した処方（CP-1）の圧縮成形性及び圧縮挙動を評価した。エリスリトール／シリカ比 = 1/1 の複合粒子（CP-1）を直打用結合剤として 20% 添加した処方（CP-1）、未処理エリスリトール単独処方（UNT-E）、及び CP-1 に相当する未処理又は噴霧乾燥したエリスリトールとシリカの物理混合物を含む処方（PM-SD 及び PM-UNT）の処方比率をそれぞれ Table 1-3 に示す。また、各処方の引張強度及び圧縮挙動解析の結果を Table 1-4 に示す。

予測された通り、未処理のエリスリトール単独の処方（UNT-E）は圧縮試験直後にキャッピングが発生し成形体を得ることができなかった。一方、CP-1（複合粒子処方）は、打錠障害の発生なく、引張強度 1.33 MPa の成形体を得ることができた。また、PM-SD 及び PM-UNT（物理混合物処方）は、成形体を得ることができたものの、その引張強度は CP-1 と比較して低かった。PM-SD の引張強度が PM-UNT と比較して高いのは、噴霧乾燥プロセスによるエリスリトールの微細化が原因と推察された。

Heckel 式により算出した CP-1（複合粒子処方）の平均降伏圧は PM-SD 及び PM-UNT（物理混合物処方）と比較して低い値であり、複合粒子化により、同処方における粉体層の変形性が增大することが示唆された。これは、複合粒子化によってシリカ粒子表面に付着したエリスリトールの微結晶がシリカと臼壁との摩擦を軽減し、物理混合物と比較して圧密化されやすくなったためと推察した。なお、Figure 1-8 (B) に示すとおり、エリスリトール／シリカ比が低い複合粒子は上杵から下杵への圧力伝達率が低い結果が得られており、本考察と一致している。

弾性回復率の指標である EE/IE 比について、CP-1（複合粒子処方）は PM-SD 及び PM-UNT（物理混合物処方）と比較して低い値であり、複合粒子化により弾性回復率が低下することが示唆された。成形体内の粒子間結合力が高いと弾性回復が抑制されることが報告されており、本研究においても複合粒子が有する高い結合性により複合粒子間及び複合粒子-未処理エリスリトール間の結合力が物理混合物処方と比較して改善したと推察された^{13,34}。なお、物理混合物処方間における EE/IE 比の差は、噴霧乾燥プロセスによるエリスリトールの微細化に起因すると考えられ、微細化によりエリスリトール粒子間の接触点数が増加し、成形体内の結合力が増大したためと推察された。

以上の検討により、複合粒子化による圧縮成形性改善メカニズムとして、添加した粉体層の圧密性が向上すること、及び粒子間結合力増大により弾性回復が低下することが示された。

Table 1-3 Tablet formulations for analysis of compression behavior

Formula	UNT-E	CP-1	PM-SD	PM-UNT
Untreated erythritol (%)	99	79	79	89
CP-1 (%)	—	20	—	—
Spray-dried erythritol (%)	—	—	10	—
Porous silica (%)	—	—	10	10
Magnesium stearate (%)	1	1	1	1
Total	100	100	100	100

CP, composite particle; UNT-E, untreated erythritol.

Table 1-4 Compression parameters of erythritol containing 20% of CP-1 or physical mixture

Formula	CP-1	PM-SD	PM-UNT
Tensile strength (MPa)	1.33 ± 0.14	1.02 ± 0.05	0.48 ± 0.19
Mean yield pressure (MPa)	107.8 ± 4.5	139.5 ± 5.4	140.5 ± 11.5
Input energy (IE) (J)	1.82 ± 0.05	1.90 ± 0.02	1.78 ± 0.06
Expansion energy (EE) (J)	0.12 ± 0.00	0.16 ± 0.01	0.18 ± 0.04
EE/IE (%)	6.6 ± 0.4	8.6 ± 0.5	10.0 ± 2.0

Applied compression pressure is 100 MPa. Data are expressed as mean ± SD (n = 4).

CP, composite particle.

1.4.3 複合粒子の保存安定性評価

結晶性の変化等、保存中の物理化学的特性の変化は、一般に製剤の機能低下を引き起こすことがある^{35,36}。本研究で得られた複合粒子においても、温湿度環境下で保存中に直打用結合剤としての機能が低下することが懸念される。そこで、保存後の複合粒子中のエリスリトールの結晶性及び結合剤としての機能を評価した。Table 1-2に示す錠剤処方のうち、各複合粒子を20 wt%添加した処方を用いた。保存条件は40°C/0%RH及び40°C/75%RHとした。1ヵ月間保存後の複合粒子の示差走査熱量分析(DSC)のチャートをFigure 1-9に示す。なお、代表的なエリスリトール/シリカ比の複合粒子としてCP-1の結果のみを示した。いずれの条件で保存した場合も、複合粒子中のエリスリトールの結晶性の変化は認められなかった。

各複合粒子を6週間保存後に添加して得られた錠剤の引張強度をFigure 1-10に示す。CP-0.5、CP-1及びCP-2を添加した錠剤はいずれの保存条件においても、保存前後で引張強度に差は認められなかった。一方、CP-3を添加した処方湿度条件に関わらず保存後に引張強度が増大した。

以上の結果より、噴霧乾燥によって調製した複合粒子中のエリスリトールは、温湿度環境下で保存後も、結合剤としての機能を維持することが確認された。

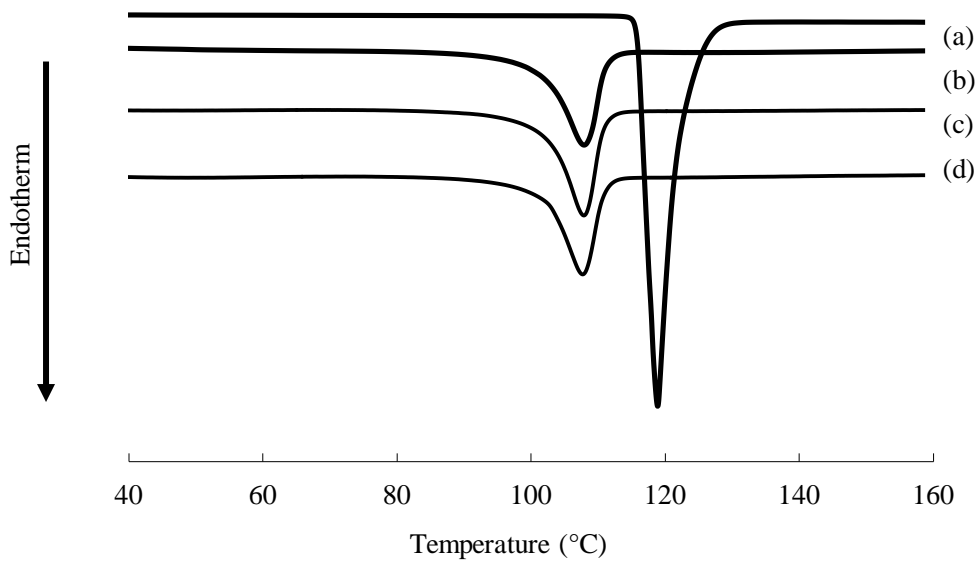


Figure 1-9 Differential scanning calorimetry for CP containing equal amount of erythritol and porous silica (CP-1). (a) Untreated erythritol, (b) Initial, (c) 40°C and 0% RH for 1 month and (d) 40°C and 75% RH for 1 month. CP, composite particle.

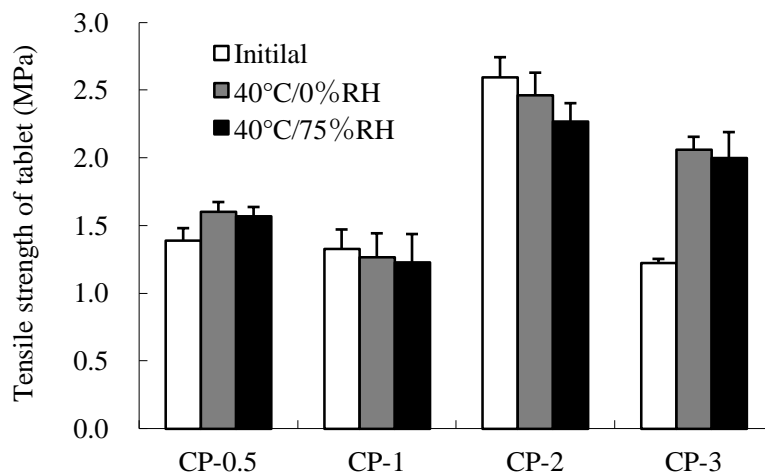


Figure 1-10 Stability of CPs stored at 40°C and 0% RH or 75% RH for 6 weeks. The tablets prepared with CPs after storage were compressed at a pressure of 100 MPa. Tablet formulations contain 20% of CPs shown in Table 1-2. Data are expressed as means \pm SDs (n = 4). CP, composite particle; RH, relative humidity.

1.5 口腔内崩壊錠設計への応用

これまでの検討で得られた高い結合性を有する複合粒子を口腔内崩壊錠の設計に応用することを試みた。日本に上市された口腔内崩壊錠の調査及び FDA のガイダンスによると、市販されている多くの口腔内崩壊錠は約 30 秒以内に崩壊するとされている^{37,38}。本研究では、口腔内崩壊錠の崩壊時間の目標値を 30 秒以内、引張強度の目標値を 1.0 MPa 以上とした³⁷。速溶解性

／低成形性であるエリスリトールを主賦形剤として、これまでに調製したエリスリトール／シリカ比が異なる複合粒子を 10%、崩壊剤としてクロスポビドン を 5%、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを 1%、それぞれ添加し、プラセボ口腔内崩壊錠を調製した (Table 1-5)。予備試験より、打錠圧は口腔内崩壊時間と引張強度を両立しやすい 150 MPa に設定した。得られた錠剤の崩壊時間及び引張強度を Figure 1-11 に示す。複合粒子のうち、CP-0.5、CP-1 及び CP-2 を添加した口腔内崩壊錠の引張強度は、目標値である 1.0 MPa 以上を満たす結果であった。一方、CP-3 を添加した処方 の引張強度は、0.93 MPa と不十分であった。これは Figure 1-8 に示した、複合粒子を未処理エリスリトールに 10% 添加した錠剤の引張強度の結果と同様、エリスリトール粒子間に存在する CP-3 の粒子数が不十分なため、成形体内に十分な結合性を付与することができなかつたと推察された。各複合粒子を添加した口腔内崩壊錠の崩壊時間は、複合粒子中のエリスリトール／シリカ比が高いほど短い結果となり、CP-2 及び CP-3 は 20 秒程度と同様の結果であった。目標値である 30 秒以内を満たした処方 は、CP-1、CP-2 及び CP-3 を添加した処方であった。以上の結果より、エリスリトール／シリカ = 2/1 で調製した複合粒子 (CP-2) が、錠剤の引張強度と崩壊時間を両立する口腔内崩壊錠の結合剤として最も好ましい特性を有することが明らかになった。

さらなる検討として、プラセボ処方でも最も良好な結果が得られた CP-2 を用い、低成形性モデル薬物としてアスコルビン酸を配合した処方における口腔内崩壊錠の試作を行った³⁹。錠剤処方を Table 1-5 に、得られた錠剤の崩壊時間及び引張強度を Figure 1-12 に示す。打錠圧は 100、150 及び 200 MPa で実施した。錠剤の崩壊時間は打錠圧 100 及び 150 MPa において目標値 (30 秒以内) を満たしたが、打錠圧 200 MPa では崩壊時間が遅延した。錠剤の引張強度は打錠圧の増大に伴って増大し、いずれの打錠圧においても目標値 (1.0 MPa 以上) を満たす結果となった。以上の結果より、結合剤として CP-2、崩壊剤としてクロスポビドンを用い、適切な打錠圧 (100~150 MPa) で錠剤を調製することにより、低成形性薬物を含有する口腔内崩壊錠を調製可能であることが示された。

Table 1-5 Tablet formulations for ODTs containing various CPs ± ascorbic acid

CPs	Placebo formula				API formula
	CP-0.5	CP-1	CP-2	CP-3	CP-2
Untreated erythritol (%)	84	84	84	84	79
CP (%)	10	10	10	10	10
Crospovidone (%)	5	5	5	5	5
Ascorbic acid (%)	—	—	—	—	5
Magnesium stearate (%)	1	1	1	1	1
Total (%)	100	100	100	100	100

CP, composite particle; ODT, orally disintegrating tablet.

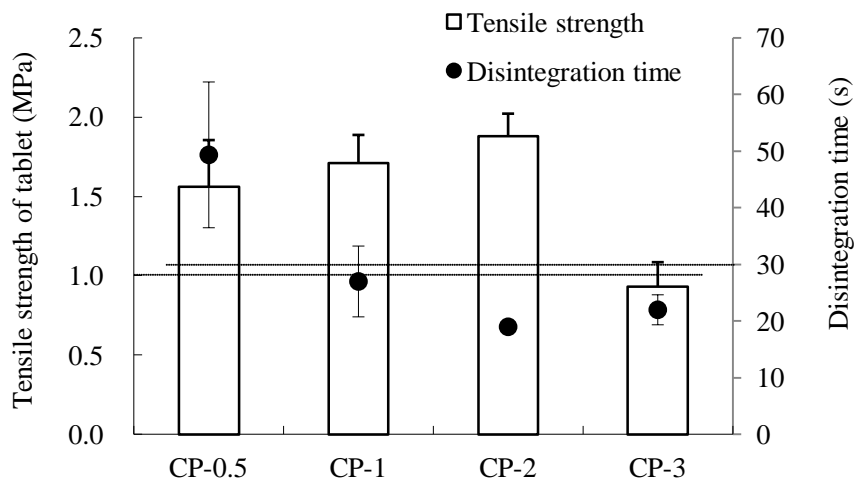


Figure 1-11 Tensile strength and disintegration time of the placebo tablet containing various CPs. Tablet formulations are shown in Table 1-5. The compression pressure was 150 MPa. Data are expressed as means \pm SDs (n = 3). CP, composite particle.

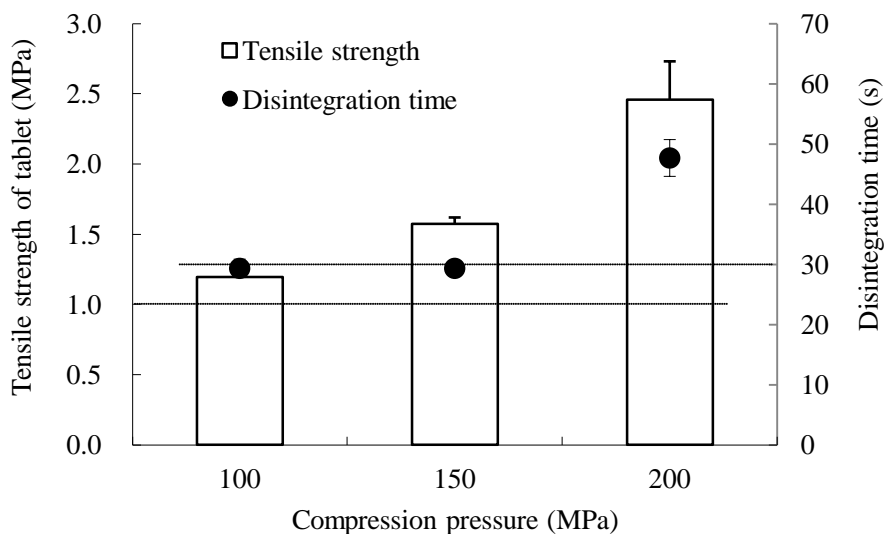


Figure 1-12 Tensile strength and disintegration time of tablets containing CP-2 and ascorbic acid at various compression pressures. Tablet formulations are shown in Table 1-5. Data are expressed as means \pm SDs (n = 3). CP, composite particle.

1.6 小括

口腔内崩壊錠に適した直打用結合剤を得ることを目的として、噴霧乾燥法によりエリスリトール-シリカ複合粒子の設計を行った。

設計した複合粒子中のエリスリトール/シリカ比は、複合粒子中のエリスリトールの結晶性及び粒子物性に大きく影響した。複合粒子単独ではエリスリトール/シリカ比 = 2/1 が最も

優れた結合性を示すことが明らかとなった。同様に、複合粒子を未処理エリスリトールへの添加した場合も、エリスリトール／シリカ比 = 2/1 の複合粒子が最も高い引張強度を示し、エリスリトール／シリカ比に最適値が存在することが明らかとなった。複合粒子を添加した未処理エリスリトールの圧縮挙動を解析した結果、物理混合物処方と比較して、圧密化が進行しやすく、かつ高い粒子間結合力により抜圧後の弾性回復率が低いことが明らかになった。また、複合粒子は加速試験条件で 6 週間保存した場合も、結合剤としての機能が維持されることが確認された。

複合粒子を未処理エリスリトール及び崩壊剤と共に混合、打錠して口腔内崩壊錠を調製したところ、エリスリトール／シリカ比によって崩壊時間が大きく異なることが明らかとなった。その中で、エリスリトール／シリカ比 = 2/1 の複合粒子 (CP-2) が崩壊時間及び引張強度の両面から最も優れた口腔内崩壊錠を調製可能であることが明らかとなった。さらに、低成形性薬物であるアスコルビン酸を配合した処方においても、期待する特性を有した口腔内崩壊錠を調製可能であることが示された。以上の結果より、水を溶媒とした噴霧乾燥法により最適な比率の複合粒子を予め調製し、薬物及び各添加剤と共に混合及び打錠するという、非常に簡便で効率的な製造工程で口腔内崩壊錠を調製可能な手法が見出された。

2 アクリル系ポリマーを用いた湿式顆粒圧縮法による口腔内崩壊錠

2.1 緒言

湿式顆粒圧縮法は造粒プロセスを経るため、直打法と比較して工程数は増加するものの、難水溶性薬物の濡れ性改善や低含量製剤において主薬の含量均一性を確保しやすい等の利点がある。そのため、原薬特性や主薬含量を始め、生産量や品質管理戦略も考慮し、製剤の設計段階から製造方法を適切に選択すべきである。湿式顆粒圧縮法の造粒工程で使用される結合液は一般的にヒドロキシピロピルセルロース等の高分子水溶液が汎用されるが、その粘性により速やかな口腔内崩壊性が得られない課題がある。

Eudragit[®]に代表されるアクリル系ポリマーは、錠剤や顆粒にコーティングすることで、腸溶性、胃溶性、徐放性及び苦味マスキング性の付与等が可能であり、経口固形製剤の設計に広く用いられている²¹。近年、一部のアクリル系ポリマーを湿式造粒時の結合剤として使用することで、糖アルコールの速溶性を損なうことなく、糖アルコールの圧縮成形性を改善できることが特許化されている²⁵。しかし、口腔内崩壊錠を設計するために必要な、アクリル系ポリマーの特性と得られる錠剤の特性の関連は十分に明らかになっていなかった。

本章では化学構造の異なる 4 種のアクリル系ポリマーを用いて、比較検討を行い、アクリル系ポリマーの特性が錠剤特性に及ぼすメカニズムの解明を試みた。

2.2 試験に用いたアクリル系ポリマーの物性

本研究では化学構造の異なる Eudragit[®] L100、S100、L30D-55 及び NE30D の 4 種類のアクリル系ポリマーを用いた。使用したアクリル系ポリマーの物性情報を Table 2-1 に示す。L100 及び S100 はいずれも高いガラス転移点及び最低成膜温度を有するが、構成するモノマーの比率が異なるため、溶解する pH が異なる。L30D-55 は L100 の methyl methacrylate の代わりに ethyl acrylate が重合したものであり、pH5.5 以上で溶解し、L100 と比較してガラス転移点及び最低成膜温度が低い。NE30D は他の Eudragit[®] と比較してガラス転移点及び最低成膜温度が非常に低い。また、カルボン酸を有する L100、S100、L30D-55 と異なり、酸性の官能基を有しておらず、いずれの pH でも水不溶である。本研究では、造粒用結合剤として各 Eudragit の分散液を使用した。L30D-55 及び NE30D は市販の水分散液を使用し、L100 及び S100 は粉末を水中に懸濁して再分散してから使用した。

Table 2-1 General information for the different types of poly (meth)acrylates used in chapter 2

Eudragit [®] grade	L100	S100	L30D-55	NE30D
Chemical name (IUPAC)	Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) 1:1	Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) 1:2	Poly(methacrylic acid-co-ethyl acrylate) 1:1	Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate) 2:1
Molecular weight	135,000	135,000	250,000	800,000
Chemical structure	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \quad \\ \text{C}=\text{O} \quad \text{COOH} \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \quad \\ \text{C}=\text{O} \quad \text{COOH} \\ \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \quad \\ \text{C}=\text{O} \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \\ \text{OCH}_3 \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	
Glass transition temp. ^{a)} (°C)	> 150	160	110	-8
Solubility ^{b)}	Soluble > pH 6.0	Soluble > pH 7.0	Soluble > pH 5.5	Swellable, permeable
Minimum film forming temp. ^{b)} (°C)	> 85		~ 25	~ -8
Density ^{b)} (g/cm ³)	0.831~0.852		1.062~1.072	1.037~1.047

a) Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy, 84, November 12 (1991)⁴⁰

b) Eudragit[®]: a technology evaluation, Seema Thakral et, Expert Opin. Drug Deliv. (2013) 10(1)²²

2.3 異なるアクリル系ポリマーを用いた造粒顆粒

2.3.1 粒子径

4 種類のアクリル系ポリマーを用いて得られた造粒顆粒の処方を Table 2-2 に、粒子径を Table 2-3 及び Figure 2-1 に示す。4 種類のアクリル系ポリマーを用いて得られた造粒顆粒は、いずれも平均粒子径 (D₅₀) が 60~100 μm であり、粒度分布は一峰性であった。原料粉体であるエリスリトール及びクロスポビドンの平均粒子径 (D₅₀) は、それぞれ 31 μm 及び 22 μm であることから、結合剤として使用した各アクリル系ポリマー分散液により、原料粉体の粒子が付着凝集し、造粒が進行したことが確認された。

Table 2-2 Granule and tablet formulations containing various poly (meth)acrylates as binder suspensions in wet granulation

Portion		Formula	L100	S100	L30D-55	NE30D
Granule	Tablet	Erythritol (%)	89	89	89	89
		Eudragit® L100 (%)	5	-	-	-
		Eudragit® S100 (%)	-	5	-	-
		Eudragit® L30D-55 (%)	-	-	5	-
		Eudragit® NE30D (%)	-	-	-	5
		Crospovidone (%)	5	5	5	5
		Magnesium stearate (%)	1	1	1	1
Total (%)			100	100	100	100

Table 2-3 Particle size of granules with various poly (meth)acrylates under dry dispersing conditions.

Sample / fomula	Particle size(μm)		
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
Erythritol	11.0 ± 0.2	30.9 ± 0.3	102.2 ± 3.9
Crospovidone	10.8 ± 0.1	22.1 ± 0.2	44.8 ± 4.0
L100	28.3 ± 0.1	60.0 ± 0.5	109.9 ± 1.7
S100	44.9 ± 2.1	100.3 ± 2.8	164.3 ± 9.9
L30D-55	42.4 ± 1.2	86.9 ± 1.1	160.4 ± 3.6
NE30D	40.0 ± 0.5	74.1 ± 1.4	137.4 ± 13.9

Data are expressed as mean ± SD (n = 3).

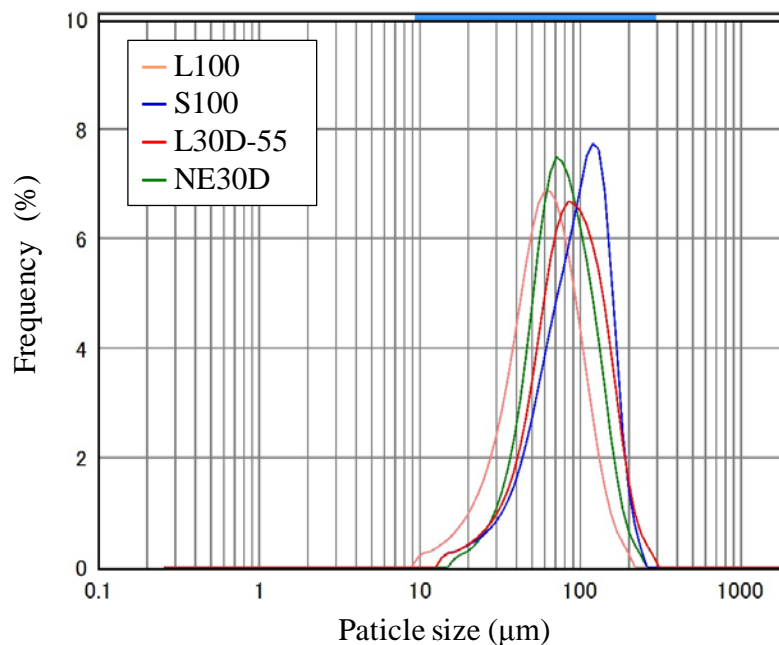


Figure 2-1 Particle size of granules with various poly (meth)acrylates under dry dispersing conditions. Formulations for granule are shown in Table 2-2.

2.3.2 造粒顆粒の外観

4種類のアクリル系ポリマーを用いて得られた造粒顆粒の外観をFigure 2-2に示す。すべての造粒顆粒において、エリスリトール及びクロスポビドン粒子がアクリル系ポリマー分散液により造粒された様子が確認された。また、拡大画像より、L100、S100及びL30D-55処方の造粒顆粒は、顆粒表面にポリマー微粒子が一様に付着した状態が確認された。一方、NE30D処方の造粒顆粒は、顆粒表面が滑らかであり、被膜が形成されていた。これは、Table 2-1に示したとおり、Eudragit® NE30Dは最低成膜温度が -8°C 以下と低いため、造粒プロセス中（粉体温度 $25\sim 30^{\circ}\text{C}$ ）に顆粒表面に付着したEudragit® NE30Dの微粒子同士が融着し、成膜したためと推察された。各アクリル系ポリマーによる造粒顆粒の被覆状態は、錠剤化後の口腔内崩壊時間等に影響する可能性が考えられた。

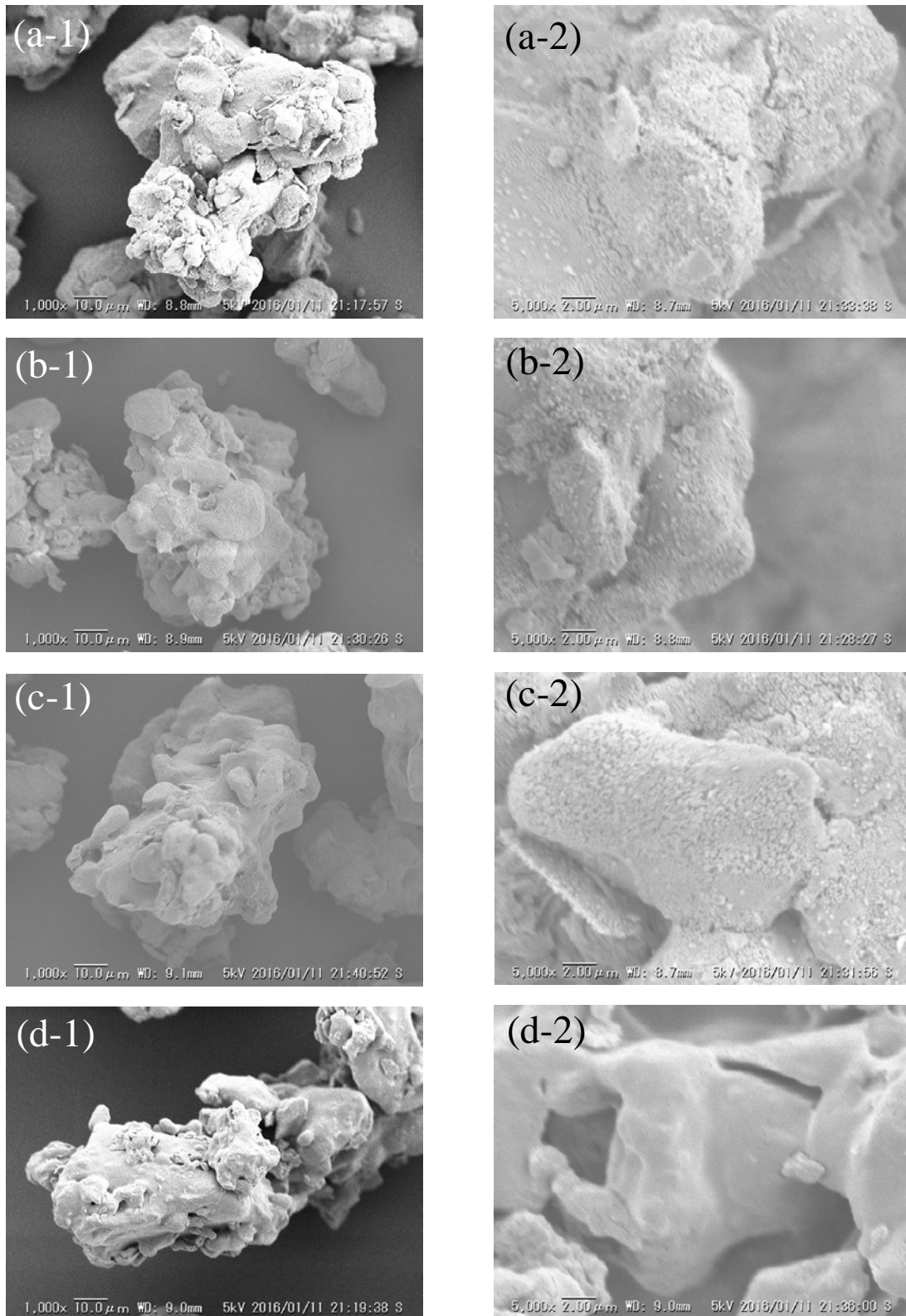


Figure 2-2 Representative SEM images of granules with (a) L100, (b) S100, (c) L30D-55 and (d) NE30D. The scale bar represents 10.0 μm for (-1) and 2.0 μm for (-2). Formulations are shown in Table 2-2. SEM, scanning electron microscopy.

2.4 異なるアクリル系ポリマーを用いた錠剤

2.4.1 口腔内崩壊錠特性の評価

4種類の異なるアクリル系ポリマーを造粒用結合剤として使用して得られた口腔内崩壊錠の錠剤物性を評価した。Table 2-2に錠剤処方を示すとおり、アクリル系ポリマーの添加量は5%とし、崩壊剤としてクロスポビドン[®]を5%添加した。ステアリン酸マグネシウム以外の処方成分を造粒し、造粒顆粒とステアリン酸マグネシウムを混合後、打錠を行い、口腔内崩壊錠を調製した。口腔内崩壊錠は少量の唾液のみによって崩壊するため、短時間で成形体内に吸水する特性が求められる。本研究では、口腔内崩壊試験器による崩壊時間に加えて、着色水溶液が錠剤全体に浸透するまでの時間を吸水時間とし、主に口腔内崩壊時間を相対比較する指標とした⁴¹。打錠圧力を600~1200 kgfと変化させたときの各錠剤の崩壊時間、吸水時間及び引張強度をFigure 2-3に示す。予備試験として結合剤を用いず水のみを噴霧し、その他は同様の方法で錠剤を調製した場合、打錠時にキャッピングが発生し、成形体を得ることができなかった。一方、アクリル系ポリマー分散液を造粒用結合剤として用いた処方は、すべて成形体を得ることができた。L100、S100及びL30D-55処方の錠剤の吸水時間は30秒以内と短い値であった。また、L100及びL30D-55処方は打錠圧の増大に伴って吸水時間が延長する傾向を示したが、その程度はわずかであった。一方、NE30D処方の吸水時間は打錠圧に関わらず遅く、すべての打錠圧で他のアクリル系ポリマーと比較して遅延した。錠剤の崩壊時間は、吸水時間と同様の傾向であり、L100、S100及びL30D-55処方は類似した結果を示したのに対して、NE30D処方は遅延し、最大測定時間として設定した120秒以内に完全に崩壊しなかった。L100、S100及びL30D-55の崩壊時間は、打錠圧の増大とともに遅延する傾向であった。錠剤の引張強度について、L100、S100及びL30D-55処方は各打錠圧で同様の高い引張強度を示し、打錠圧の増大に伴って引張強度が増大した。一方、NE30D処方はすべての打錠圧で1.0 MPa以上と実用上許容可能な値を満たしたものの、他の処方と比較して引張強度が低く、打錠圧に関わらず同様の値であった。

以上の結果より、アクリル系ポリマーを造粒用結合剤に用いた錠剤の物性は、ポリマーの種類によって異なることが明らかとなった。その中で、カルボン酸を有し、溶解するpHが類似したEudragit[®] L100、S100及びL30D-55を用いた場合、口腔内崩壊錠として好ましい特性が得られると推察された。

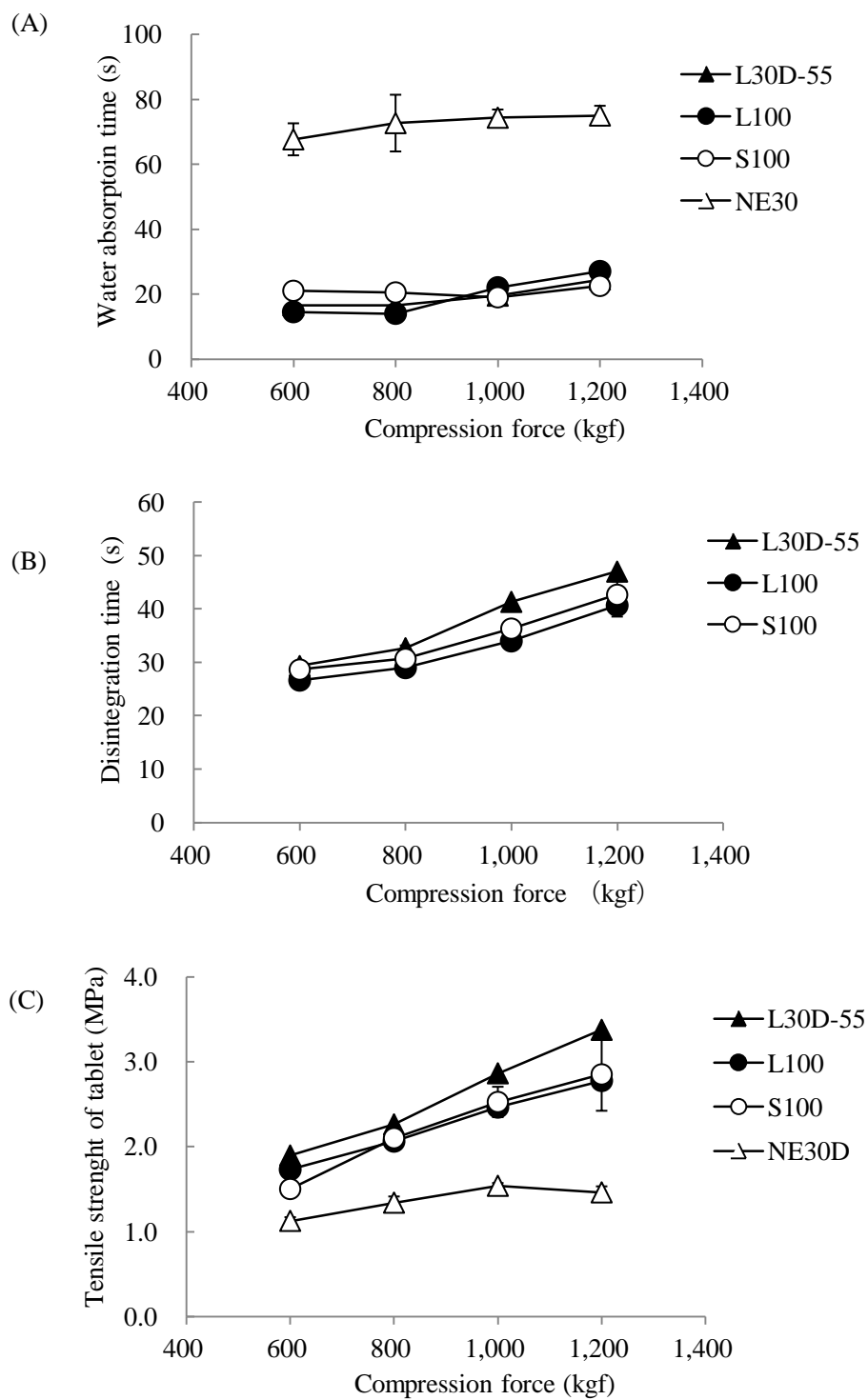


Figure 2-3 Water absorption time (A), Disintegration time (B) and Tensile strength (C) of tablet of containing various poly (meth)acrylates as binder suspensions in wet granulation. Tablet formulations are shown in Table 2-2. Data are expressed as means \pm SDs (n = 4). NE30D formulation did not disintegrate within 120 s in disintegration test for orally disintegrating tablet.

2.4.2 アクリル系ポリマーの添加量が錠剤特性に及ぼす影響

「2.4.1 口腔内崩壊錠特性の評価」において良好な錠剤特性が得られたアクリル系ポリマーのうち、Eudragit[®] L100 を用いて、アクリル系ポリマーの添加量が錠剤特性に及ぼす影響を評価した。Eudragit[®] L100 の添加量を 3%、5%及び 8%と変化させた場合の錠剤処方をTable 2-4に、打錠圧力 600~1200 kgf における吸水時間及び引張強度をFigure 2-4に示す。添加量 3%及び 5%処方において錠剤の吸水時間は、同様の値を示し、打錠圧の増大に伴ってわずかに延長したものの、すべての打錠圧で 30 秒以内と短かった。一方、添加量 8% 処方では、すべての打錠圧力において、他の添加量と比較して吸水時間が延長した。錠剤の引張強度はすべての処方で打錠圧力の増大に伴って増大し、すべての打錠圧力において良好な結果であった。その中で、添加量 8% 処方には特に高い引張強度を示した。また、高打錠圧力 (1000~1200 kgf) においては添加量 3%及び 5% 処方は同様の引張強度であった。以上の結果より、錠剤物性の点から Eudragit[®] L100 の添加量は適正範囲 (3~5%) が存在し、添加量を過剰 (8%) にすると、吸水時間が延長することが明らかとなった。

Table 2-4 Tablet formulations containing different amount of Eudragit[®] L100 as binder suspensions in wet granulation

Formula	3%	5%	8%
Erythritol (%)	91	89	86
Eudragit [®] L100 (%)	3	5	8
Crospovidone (%)	5	5	5
Magnesium stearate (%)	1	1	1
Total (%)	100	100	100

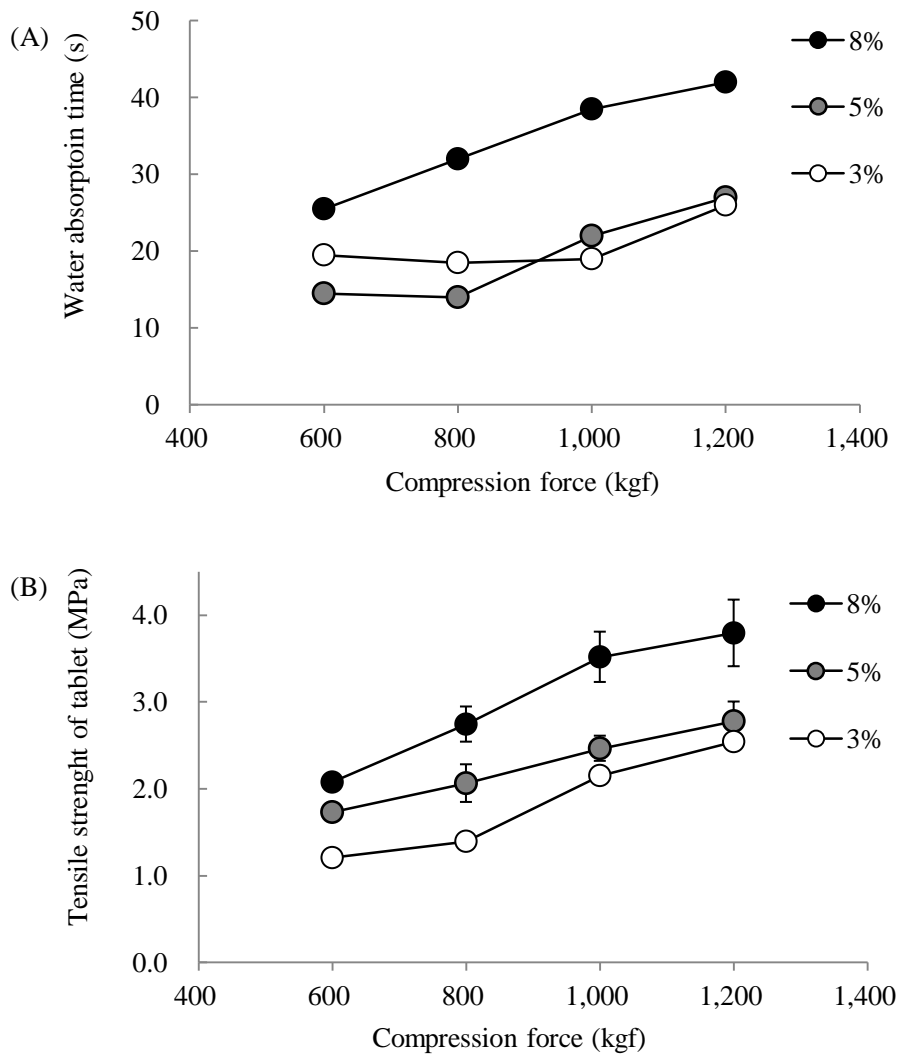


Figure 2-4 Water absorption time (A) and tensile strength (B) of tablet containing different amount of Eudragit® L100 as binder suspensions in wet granulation. Tablet formulations are shown in Table 2-4. Data are expressed as means \pm SDs (n = 4).

2.4.3 保存後の錠剤特性

一般に水不溶性の高分子分散液を用いて被膜を施した顆粒は、製造工程中に熱や湿度によりキュアリング操作を行い、十分に成膜させる必要がある⁴²。キュアリングが不十分であると温湿度条件下、成膜が進行し、薬物の溶出挙動が低下する恐れがある。本研究においては、保存中に錠剤中のアクリル系ポリマーのキュアリングが進行し、錠剤特性が変化する可能性が考えられた。そこで、「2.4.1 口腔内崩壊錠剤特性の評価」において良好な錠剤特性が得られた Eudragit L100、S100 及び L30D-55 を用いて、温湿度条件下で保存後の錠剤特性を評価した。Table 2-2に示す処方錠剤を 40°C/75%RH（開放及び気密）の条件で 1 ヶ月保存後の吸水時間及び引張強度をFigure 2-5に示す。その結果、気密条件における保存後の吸水時間は、いずれの処方も開始時からの変化を認めなかったのに対し、開放条件では、いずれの処方も開始時から延長した。その中で、L30D-55 処方錠剤は保存後の吸水時間の延長が著しかった。これは L30D-55

の最低成膜温度が約 25°C と保存温度より低いいため、キュアリングにより顆粒表面のポリマー同士が融着し、崩壊時の粒子の離反が妨げられたと推察された。

気密条件における保存後の引張強度は、いずれの処方も開始時からの変化を認めなかったのに対し、開放条件では、S100 及び L30D-55 処方に変化を認めた。一般に温湿度環境で錠剤を保存すると崩壊剤の膨潤等により錠剤硬度が低下することがある⁸。しかし、L30D-55 処方は保存後に 1.5 MPa 以上も引張強度が上昇した。これは保存中のキュアリングによるポリマー同士が融着により、粒子間結合力が増大したためと推察された。

以上の結果より、アクリル系ポリマーの最低成膜温度が低い場合、高温高湿度条件における保存後の崩壊遅延や錠剤硬度の上昇といった錠剤特性が変化することが明らかとなった。

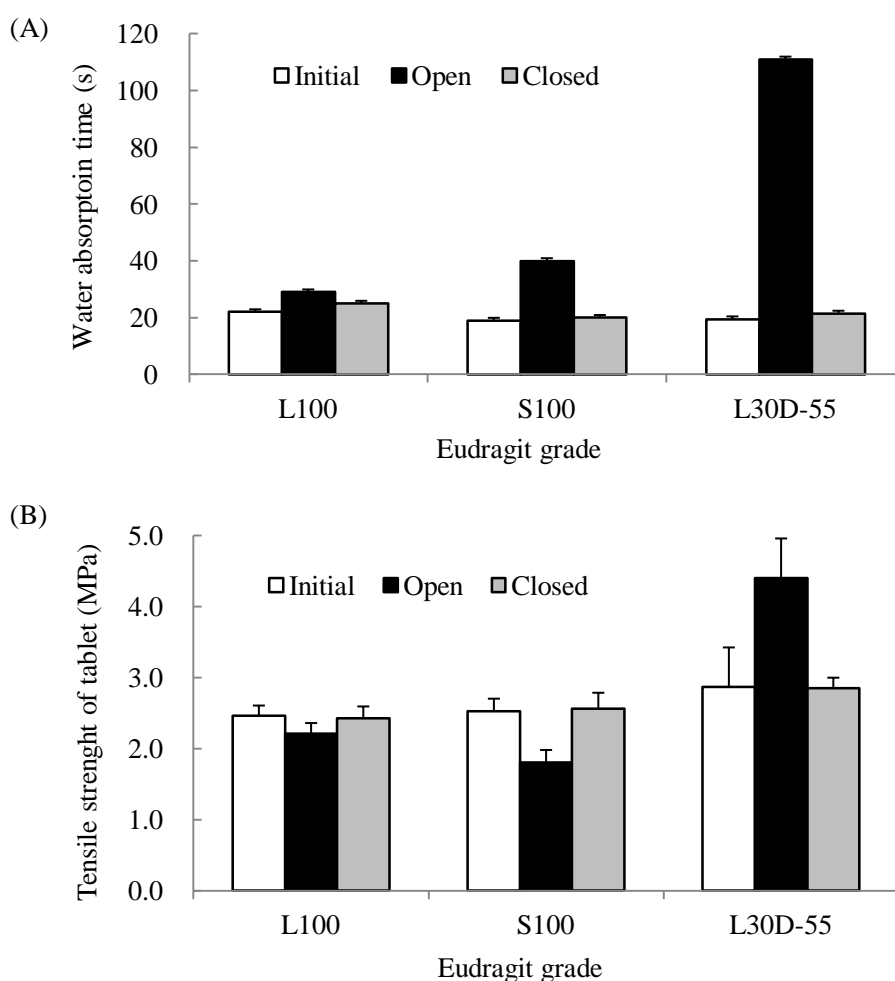


Figure 2-5 Water absorption time (A) and Tensile strength (B) of tablets stored at 40°C and 75% relative humidity for 1 month. Tablet formulations are shown in Table 2-2 and tablets prepared at compression force of 1000 kgf. Data are expressed as means \pm SDs (n = 4).

2.5 錠剤の崩壊挙動に関する検討

少量の唾液のみで速やかな崩壊性が求められる口腔内崩壊錠にとって、錠剤への吸水性や崩壊剤の膨潤挙動は口腔内崩壊時間に直結する重要な特性と考えられる。本研究で比較検討した4種類のアクリル系ポリマーにおいて、化学的及び物理化学的な性質の違いにより、得られる錠剤の吸水性や崩壊性が異なる結果が得られている。本項では、錠剤の吸水性や崩壊性に影響する因子として、造粒顆粒の親水性、錠剤構造及び錠剤の膨潤圧力挙動の評価を行った。

2.5.1 造粒顆粒の親水性評価

Figure 2-2に示したとおり、造粒工程の結合剤として使用したアクリル系ポリマーは造粒顆粒の表面に分散、又は表面を被覆していることが確認されており、Figure 2-3に示した結果より、口腔内崩壊錠の吸水性及び崩壊性に影響を及ぼすと考えられる。そこで、4種類のアクリル系ポリマーを用いて得られた造粒顆粒表面の親水性を動的水蒸気吸着測定により評価した。水蒸気吸着量の算出には、相対湿度 10~40%RH の範囲を用いた。得られた各相対湿度における質量増加挙動をFigure 2-6に、吸着等温線から BET プロットにより算出した水蒸気吸着量をTable 2-5に示す。各相対湿度における L100、S100 及び L30D-55 処方の造粒顆粒の水分吸着量は類似しており、相対湿度の上昇とともに増大した。一方、NE30D を用いた造粒顆粒の水分吸着量は他の造粒顆粒と比較して著しく低い値であった。BET 式から算出した水分吸着量も NE30D 処方の造粒顆粒は L100、S100 及び L30D-55 処方と比較して小さい値を示し、Eudragit NE30D を用いた造粒プロセスにより、顆粒の親水性が低下したことが明らかとなった。

以上の結果より、良好な錠剤の崩壊時間が得られた L100、S100 及び L30D-55 処方の造粒顆粒は NE30D 処方と比較して、顆粒表面の親水性が高いことが明らかとなり、アクリル系ポリマーを用いた造粒顆粒表面の親水性の程度は口腔内崩壊錠の特性に影響する可能性が示唆された。

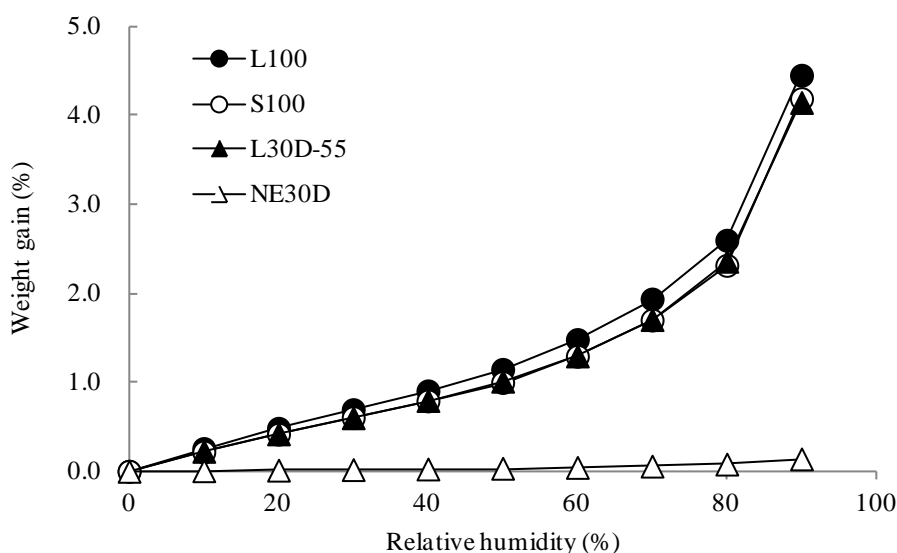


Figure 2-6 Representative water vapor adsorption isotherm of granules containing various poly(meth)acrylates. Formulations are shown in Table 2-2.

Table 2-5 Water vapor adsorption amount of granules containing various poly (meth)acrylates by Brunauer-Emmett-Teller (BET) method

Formula	Water vapor adsorption amount (mg/g)	Specific surface area(m ² /g)	Water vapor adsorption amount per unit (mg/m ²)
L100	7.48	0.866	8.64
S100	6.68	0.804	8.31
L30D-55	6.58	0.733	8.97
NE30D	0.238	0.169	1.41

2.5.2 錠剤構造の評価

錠剤の空隙率は口腔内崩壊錠の特性に大きな影響を及ぼすことが知られており、錠剤の空隙率を増大させることによって、高い崩壊性を付与した口腔内崩壊錠の設計手法が報告されている⁴³。また、原料の塑性変形性は圧縮成形後の錠剤の空隙率に影響を及ぼす可能性がある。

「2.4.1 口腔内崩壊錠特性の評価」において、NE30D 処方が他の処方と比較して吸水時間及び崩壊時間が遅延した原因として、Eudragit[®] NE30D が有する高い可塑性により、錠剤の空隙率が低下した可能性が考えられた。本項では、錠剤の空隙率を主とする錠剤の構造が吸水時間及び崩壊時間に及ぼす影響を評価するため、錠剤表面の観察、空隙率及び細孔径分布の評価を行った。

4 種類のアクリル系ポリマーを用いて得られた錠剤表面の外観をFigure 2-7に示す。L100、S100 及び L30D-55 処方の錠剤表面の外観は類似しており、圧密化された粒子間に空隙が点在していた。一方、NE30D 処方では、錠剤表面の粒子が融着し、比較的平滑な表面であった。顆粒同様、NE30D 処方は顆粒表面に存在する Eudragit[®] NE30D の可塑性が高いため、打錠時に顆粒同士が融着したと推察された。

水銀圧入法による錠剤の空隙率及び細孔径をTable 2-6に示す。予想に反し、NE30D 処方の錠剤の空隙率は L100、S100 及び L30D-55 処方と比較してわずかに高い値であった。また、NE30D 処方の錠剤の細孔径はL100、S100 及び L30D-55 処方と比較して大きな値であった。

以上の結果より、可塑性の高い Eudragit[®] NE30D を用いた場合も、予想された錠剤の空隙率の低下や細孔の減少等は認められなかった。一方、錠剤表面の観察より、Eudragit[®] NE30D における錠剤表面の顆粒の融着が認められ、粒子同士の離反が妨げられることにより、吸水及び崩壊遅延の一因となる可能性が考えられた。

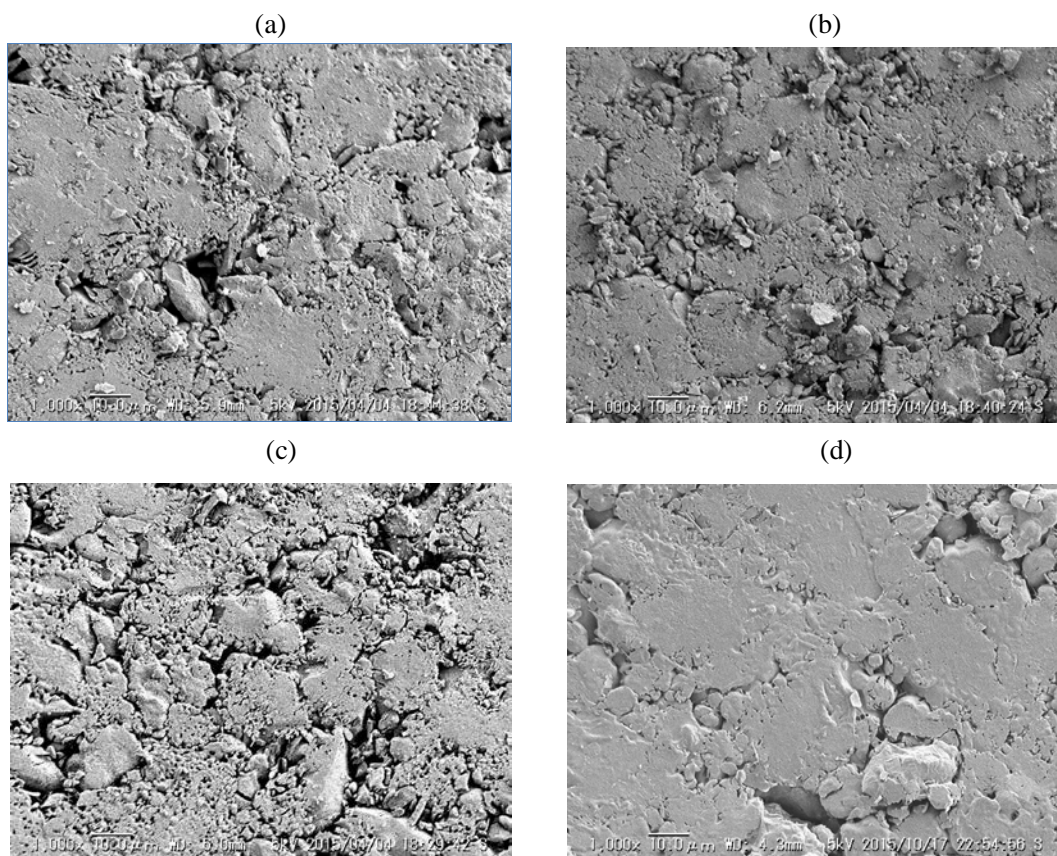


Figure 2-7 Representative SEM images of tablet surface with (a) L100, (b) S100, (c) L30D-55 and (d) NE30D. The scale bar represents 10.0 μm . Formulations are shown in Table 2-2. SEM, scanning electron microscopy. The compression force was 800 kgf.

Table 2-6 Porosity and pore size of tablet containing different poly (meth)acrylates by mercury intrusion method

Formula	Porosity (%)	Median diameter (μm)	Mode diameter (μm)
L100	12.37	0.362	0.436
S100	13.63	0.379	0.457
L30D-55	13.72	0.309	0.454
NE30D	15.10	0.691	0.855

Data are expressed as mean of three tablets(n = 1)

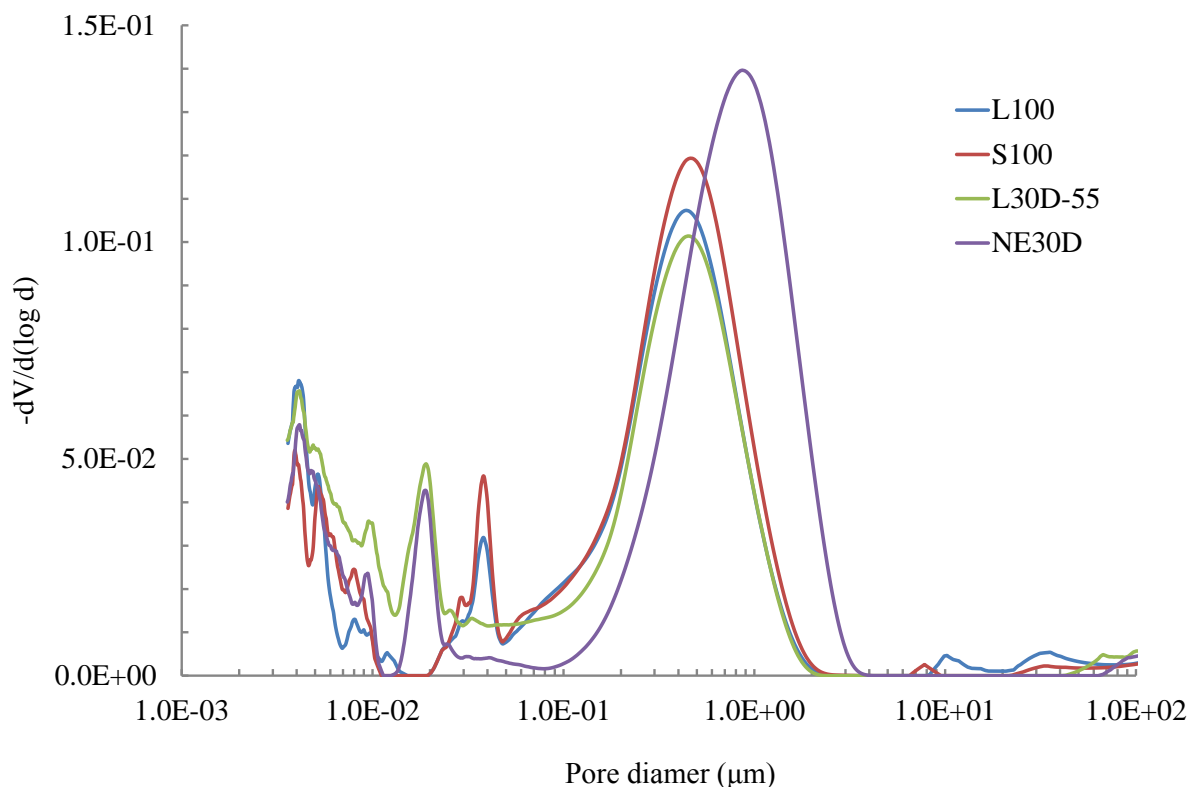


Figure 2-8 Pore diameter profile of tablet prepared with L100, S100, L30D-55 and NE30D. The compression force was 800 kgf.

2.5.3 膨潤力挙動の評価

口腔内崩壊錠は口腔内の少量の唾液を速やかに吸水して膨潤するため、短期間に生じる膨潤力の測定は、口腔内崩壊錠の崩壊メカニズムを理解する上で有用と考えられる。本項では、顆粒強度測定装置を改良した装置を用いて、異なるアクリル系ポリマーを用いて調製した錠剤の膨潤力挙動を評価した。Figure 2-9に装置の模式図を示す。錠剤が下部から供給される水を吸収して膨潤を開始したときから軸方向に膨潤する際に生じる応力をロードセルを用いて経時的に測定した。

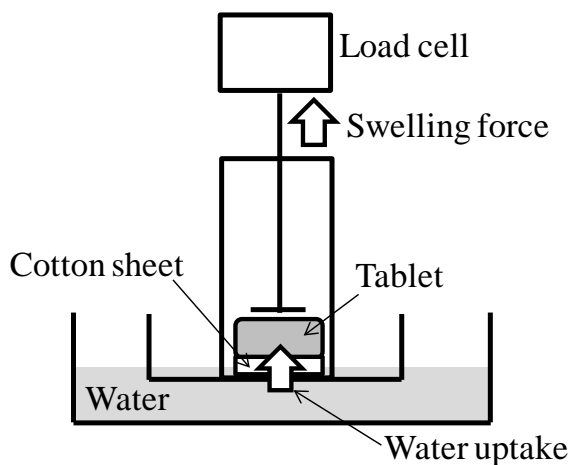


Figure 2-9 Schematic representation of swelling force measurement of tablet

Table 2-2に示す 4 種類の異なるアクリル系ポリマーを用いた処方錠剤の膨潤力挙動を Figure 2-10に、膨潤力挙動から算出したパラメータをTable 2-7に示す。膨潤力測定は打錠圧力 800 kgf で調製した錠剤を用いて行った。膨潤力の最大値を F_{max} (gf)、最大膨潤力に達するまでの時間を T_{max} (s)、 F_{max} を T_{max} で除した値を V_{mean} (gf/s)、最大膨潤力到達～試験終了時までの膨潤力の最小値（残留膨潤力）を RSF (gf)、 F_{max} と RSF の差 $F_{max} - RSF$ (gf) とした。

「2.4.1 口腔内崩壊錠特性の評価」において、良好な錠剤特性が得られた L100、S100 及び L30D-55 処方錠は、試験開始直後に膨潤力が急激に上昇し、開始 16～22 秒で最大応力 (F_{max}) に達した。その後、成形体の崩壊に伴い急激に膨潤力が低下し、測定時間 (180 s) 中、継続して低下した。これら 3 つの処方錠間に、膨潤力パラメータに有意な差は認められなかった。一方、NE30D 処方錠は他の処方錠と比較して膨潤力の増大が緩やかであり、 T_{max} は 46 秒と遅い結果であった。また、NE30D 処方錠の $F_{max} - RSF$ は他の処方錠と比較して低い値となった。以上の結果より、L100、S100 及び L30D-55 処方錠は吸水に伴う膨潤力の上昇速度が速く、さらに最大膨潤力に達した後は速やかに圧力が低下したことから、錠剤への吸水が速く、さらにエリスリトールの溶解やクロスポビドンの膨潤による成形体の崩壊が素早く生じることが明らかになった。一方、最低成膜温度が低い Eudragit® NE30D を用いて得られた錠剤は、吸水後の膨潤力の低下が小さいことから、吸水後の錠剤中の粒子の離反が妨げられたことが示唆された。

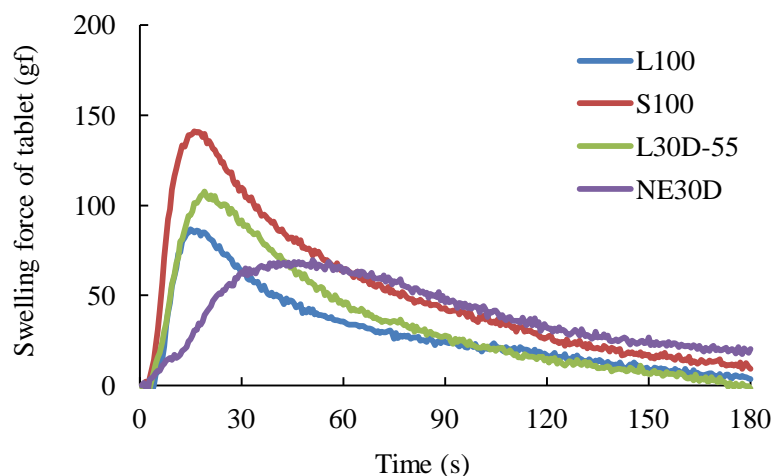


Figure 2-10 Swelling force profiles of tablet prepared with various poly (meth)acrylates during water absorption. Tablet formulations are shown in Table 2-2 and tablets prepared at compression force of 800 kgf. Data are expressed as means (n = 4).

Table 2-7 Swelling force parameters of tablet containing different poly (meth)acrylates

Formula	Fmax (gf)	Tmax(s)	Vmean (gf/s)	RSF (gf)	Fmax - RSF (gf)
L100	89.5 ± 15.3	15.6 ± 2.4	5.8 ± 1.3	2.0 ± 8.4	87.5 ± 10.8
S100	142.6 ± 26.2	16.4 ± 0.6	8.7 ± 1.6	8.6 ± 10.9	134.0 ± 21.4
L30D-55	112.6 ± 56.1	21.5 ± 4.0	5.2 ± 2.2	-3.8 ± 9.3	116.5 ± 48.6
NE30D	71.6 ± 11.0	45.8 ± 4.8**	1.6 ± 0.2*	16.4 ± 2.2	55.3 ± 8.8*

Fmax, Maximum swelling force to radial direction during water absorption to tablet. Tmax, Time to Fmax from starting the test, Vmean, Fmax / Tmax. RSF, Minimum residual swelling force after Tmax in the measurement time (180 s). Fmax - RSF, The differential value between Fmax and RSF. ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with all the other formulations. Tablet formulations are shown in Table 2-2. Compression force was 800 kgf. Data are expressed as means ± SDs (n = 4).

2.6 小括

本章では、化学構造の異なる4種のアクリル系ポリマー（Eudragit[®] L100、S100、L30D-55及びNE30D）を用いて比較検討を行い、アクリル系ポリマーの特性が口腔内崩壊錠特性に及ぼす影響を評価した。得られた知見及び考察を以下にまとめる。

- ガラス転移温度及び最低成膜温度が低い Eudragit[®] NE30D は、造粒顆粒表面がポリマーにより成膜されたことから、アクリル系ポリマーのガラス転移点及び最低成膜温度は、ポリマー粒子の造粒顆粒表面の分散状態に影響を及ぼすことが示唆された。
- カルボン酸を有し、溶解する pH が類似 (pH5.5~7) したポリマーを用いた場合、造粒顆粒は顆粒表面の親水性が高かったことから、アクリル系ポリマーの官能基の違いは得られる造粒顆粒の親水性に影響を及ぼすことが示唆された。
- ガラス転移温度及び最低成膜温度が低いアクリル系ポリマー（Eudragit[®] NE30D）を用いて得られた錠剤は、錠剤表面の顆粒の融着が認められ、吸水後の膨潤力の低下が小さいことから、吸水後の錠剤中の粒子の離反が妨げられたことが示唆された。
- 最低成膜温度が低いアクリル系ポリマー（Eudragit[®] L30D-55）を用いて得られた錠剤は、高温高湿度条件で保存後に吸水が遅延したことから、ポリマーが保存中のキュアリングにより融着し、錠剤中の粒子の離反が妨げられたことが示唆された。

以上の検討より、アクリル系ポリマーの特性は口腔内崩壊錠特性に大きく影響を及ぼし、親水基を有し、ガラス転移点及び最低成膜温度が高いポリマーを使用することで、良好な特性を有する口腔内崩壊錠を設計可能であることが明らかとなった。

3 総括

口腔内崩壊錠は口腔内で速やかに崩壊することから、高齢者や乳幼児等、嚥下困難な患者への容易な投与形態として開発され、服薬アドヒアランスの向上、経管投与における簡易懸濁法への適用等の有用性が認められてきている。エリスリトールは低吸湿性で溶解性に優れる他、清涼感のある甘味を有し、非う蝕性、ゼロカロリー、低反応性等、口腔内崩壊錠の基剤として利点が多いが、圧縮成形性が低く、打錠障害が発生し易い等の課題がある。口腔内崩壊錠の製造法は、高効率化（低コスト化）や品質管理の容易さを考慮すると、新規な添加剤を使用せず、シンプルな製造工程が望まれる。これらの課題を克服するために、本研究では、多孔性シリカを担体とした、エリスリトール-シリカ複合粒子の設計を行い、口腔内崩壊錠の設計へ応用した。さらに、苦味マスキングや腸溶性コーティング基材として汎用されるアクリル系ポリマーの口腔内崩壊錠用結合剤としての有用性を評価し、新たな口腔内崩壊錠設計法を示した。

1. エリスリトール-シリカ複合粒子を用いた直接打錠法による口腔内崩壊錠

噴霧乾燥法によりエリスリトール-シリカ複合粒子の設計を行い、口腔内崩壊錠設計へ応用した。種々の複合粒子を、汎用性・生産性の高い水系溶媒からの噴霧乾燥により調製した。複合粒子は、エリスリトール/シリカ比により、複合粒子中のエリスリトールの結晶性及び粒子物性が異なり、結合剤としての機能に大きく影響することが明らかとなった。圧縮挙動の解析結果より、複合粒子の添加による圧縮成形性の改善は、粉体層の圧密化が進行しやすく、かつ高い粒子間結合力により抜圧後の弾性回復率が低下したことに起因することが示唆された。さらに、低成形性薬物であるアスコルビン酸をモデル薬物として調製した口腔内崩壊錠において、エリスリトール/シリカ比を最適化した複合粒子、エリスリトール、崩壊剤の混合を適切な圧縮圧力で直接打錠することで、口腔内崩壊性及び引張強度の両面から期待する特性を有した口腔内崩壊錠を得ることを示した。

2. アクリル系ポリマーを用いた湿式顆粒圧縮法による口腔内崩壊錠

化学構造の異なる 4 種のアクリル系ポリマー（Eudragit® L100、S100、L30D-55 及び NE30D）を用いて比較検討を行い、アクリル系ポリマーの特性が口腔内崩壊錠特性に及ぼす影響を評価した。その結果、カルボン酸を有し、溶解する pH が類似した Eudragit® L100、S100 及び L30D-55 を用いた顆粒は、表面の親水性が高く、錠剤化後も吸水後の膨潤挙動や崩壊速度が速く、口腔内崩壊錠として好ましい特性を有することが明らかとなった。この内、ガラス転移点及び最低成膜温度が低いポリマー（L30D-55）は、高温高湿度条件による保存後に崩壊遅延の問題点を有し、安定性の観点では L100、S100 の方が優れていることを明らかにした。

以上の結果から、本研究では新規な添加剤を用いず、かつシンプルな製造工程から成る、汎用性の高い口腔内崩壊錠技術を開発した。従来の技術では、複雑な製造工程や高コストの添加剤を大量に使用する等の欠点があったが、最適に粒子設計されたエリスリトール-多孔性シリカ複合粒子を用いることにより、主薬、エリスリトール、崩壊剤との直接打錠により優れた強度と崩壊性を両立する口腔内崩壊錠が製造可能となった。また、アクリル系ポリマー湿式顆粒圧縮法に関しては、口腔内崩壊錠設計に適したポリマーの選択指針を提示した。これらの研究

成果は、徐放性や苦味マスク等の機能を有する口腔内崩壊錠開発にも活用されることが期待される。

4 実験の部

4.1 第1章の実験

4.1.1 試料

速溶解性、低成形性の糖アルコールであるエリスリトールは物産フードサイエンス株式会社より購入したものを使用した。複合粒子の担体として使用した多孔性シリカは富士シリシア化学株式会社より購入した Sylysia[®]350 を使用した。モデル薬物であるアスコルビン酸は純正化学株式会社より購入したものを使用した。崩壊剤であるクロスポビドンは BASF ジャパン株式会社より購入した Kollidon[®] CL を使用した。滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムはキシダ化学株式会社から購入したものを使用した。

4.1.2 検体の調製

4.1.2.1 エリスリトール-シリカ複合粒子

エリスリトールを 0.5、1.0、2.0 又は 3.0 g を溶解させた精製水 100 mL 中に多孔性シリカ 1.0 g を懸濁させ、エリスリトール：シリカ = 0.5 : 1、1 : 1、2 : 1 又は 3 : 1 の懸濁液を調製した。それを小型スプレードライヤー(GS31、ヤマト科学株式会社)を用いて、以下の条件で噴霧乾燥を行い、エリスリトール-シリカ複合粒子を調製した。得られた複合粒子は青色シリカゲルの入ったデシケーターに入れ、減圧下 24 時間以上放置し評価に用いた。

噴霧乾燥条件

Nozzle diameter	: 406 μm
Inlet air temperature	: 150°C
Outlet air temperature	: 80°C
Feed rate of suspension	: 10 mL/min
Atomizing pressure	: 0.12-0.15 MPa

4.1.2.2 錠剤

ガラス製バイアルを用いて 5~30 g スケールで予混合した処方粉体 200 mg を下杵位置 12 mm にセッティングした臼中に手充填し、圧縮プロセス解析装置(TabAll、岡田精工)及び直径 8 mm の杵を用いて圧縮した。圧縮圧は 100~200 MPa、圧縮速度は 10 strokes/min(1 分間に錠剤を 10 個成形)の条件で実施した。圧縮成形時の上杵と下杵に加わる応力の最大値を記録し、以下に示す式より上杵から下杵への圧力伝達率(PTR ; Pressure transmission ratio)を算出した。得られた錠剤は青色シリカゲルの入ったアルミニウム製の袋中で 24 時間以上保存後に評価を行った。

$$\text{PTR (\%)} = \text{下杵最大応力 (kgf)} / \text{上杵最大応力 (kgf)} \times 100$$

4.1.3 複合粒子及び錠剤の物性評価

4.1.3.1 粒子径

乾式分散装置(PD-10S、日機装株式会社)を用いて空気圧 3.0 kgf/cm² で試料粉末を気中分散させ、レーザー散乱法(LDSA-2400A、同上)で個数基準の粒子径(D₁₆、D₅₀及びD₈₄)を測定した。

4.1.3.2 熱分析

示差走査熱量計(DSC6200、セイコー電子工業株式会社)を用いて測定した。アルミニウムパン(P/NSSC000E032、セイコー電子工業)中に試料を約 2~5 mg 充填し、20~200°C の範囲を昇温速度 10°C/min の条件で測定した。

4.1.3.3 粉末 X 線回折測定

粉末 X 線回折装置(X'pert Pro、PANalytical B.V)を用いて測定した。ターゲット電圧 45 kV 及び電流 40 mA の条件で 5~40° の範囲を測定した。

4.1.3.4 複合粒子の性状観察

両面テープを貼り付けたサンプル台に試料を付着させ、イオンスパッター(MSP-1S、株式会社真空デバイス)を用いて試料に金蒸着を施し、走査型電子顕微鏡(VE-8800、キーエンス株式会社)を用いて加速電圧 2~10 kV の条件で実施した。

4.1.3.5 複合粒子の比表面積

試料脱ガス装置(Floprep060、島津製作所)を用いてガラスセル内を窒素置換し、質量を測定した。一定量の試料をガラスセルに充填し、40°C の乾燥機中で乾燥し、再び質量を測定して試料質量を算出した。その後、窒素ガス吸着法(Gemini、島津製作所)を用いて減圧速度 20 mmHg/min の条件で測定した。相対圧(P/P₀=0.04~0.3)における吸着量から、BET 式によって試料の比表面積を算出した。

4.1.3.6 錠剤引張強度

顆粒硬度試験機(GRANO、岡田精工)を用いて、破断速度 50 μm/s の条件で錠剤を直径方向に圧裂破断し、その破壊に要した荷重から以下に示す式を用いて錠剤の引張強度を算出した。

$$\text{引張強度(MPa)} = 2F / \pi DT$$

F ; 破断荷重(kg)、D ; 錠剤の直径(mm)、T ; 錠剤の厚み(mm)

4.1.4 圧縮挙動の解析

4.1.4.1 平均降伏圧

臼(直径 8 mm)に試料 200mg を手充填し、万能引張圧縮試験機(AUTOGRAPH® AG-5000G、島津製作所)を用いて、圧縮圧 100 MPa、圧縮速度 10 mm/min の条件で圧縮した。得られた変位-荷重プロファイルより、荷重下の粉体層の空隙率 ϵ を算出し、以下の Heckel 式より圧縮圧 30~70 MPa の範囲の平均降伏圧 P_y を算出した。なお、粉体層の空隙率 ϵ の算出に用いる処方粉体の真密度は、ヘリウムピクノメータ(Ultracycrometer 1000、カンタクローム・インスツルメンツ・ジャパン合同会社)を用いて測定した。

Heckel 式

$$\ln(1/\varepsilon) = P / P_y + A$$

ε ; 粉体層の空隙率(-)

P ; 圧縮圧力(MPa)

P_y ; 平均降伏圧力(MPa)

4.1.4.2 弾性回復性

「4.1.4.1 平均降伏圧」と同様の方法により得られた変位-荷重プロファイルの最大圧縮時までの曲線下面積を Input energy(J)とし、最大圧縮時から抜圧が完了するまでの曲線下面積を Expansion energy(J)とした。さらに、Expansion energy(J)の Input energy (J)に対する百分率を EE/IE(%)とし、弾性回復性の指標とした。

4.1.5 崩壊試験

口腔内崩壊錠用崩壊試験器(ODT-101、富山産業株式会社)を用いて、荷重 20 g、荷重回転速度 75 min⁻¹及び試験液温度 37±2°C の条件で測定した。

4.2 第 2 章の実験

4.2.1 試料

速溶解性、低成形性の糖アルコールであるエリスリトールは物産フードサイエンス株式会社より購入したものを使用した。結合剤として使用したアクリル系ポリマーは Evonik Industries AG 社より購入した Eudragit[®] L100、S100、L30D-55 及び NE30D を使用した。崩壊剤であるクロスポビドンは ISP 社より購入した Polyplasdone[®] XL-10 を使用した。滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムはメルク株式会社より購入した Parteck[®] LUB MST を使用した。

4.2.2 検体の調製

4.2.2.1 結合剤分散液

以下に示す方法で固形分濃度 10 w/w% の結合液を調製した。

Eudragit[®] L100 を含有する結合液の調製は、Eudragit[®] L100 55.0 g を精製水 442.3 g に分散させ、10 分間以上撹拌した後、1% w/w に希釈したアンモニア水（試薬特級）55.0 g を投入し 60 分間以上撹拌した。

Eudragit[®] S100 を含有する結合液の調製は、Eudragit[®] S100 55.0 g を精製水 447.4 g に分散させ、10 分間以上撹拌した後、1% w/w に希釈したアンモニア水 47.6 g を投入し 60 分間以上撹拌した。

Eudragit[®] L30D-55 を含有する結合液の調製は、懸濁液状態の Eudragit[®] L30D-55 183.3 g を精製水 366.7 g に分散させ、60 分間以上撹拌した。

Eudragit[®] NE30D を含有する結合液の調製は、懸濁液状態の Eudragit[®] NE30D 183.3 g を精製水 366.7 g に分散させ、60 分間以上撹拌した。

4.2.2.2 造粒顆粒

エリスリトール 890.0 g 及びクロスポビドン 50.0 g を流動造粒乾燥機(MP-01、株式会社パウレック)に投入して混合し、Eudragit[®] の含有量が処方中 3.0 w/w% となるまで結合剤分散液を噴霧して造粒し、乾燥後、造粒顆粒を得た。調製条件を以下に示した。

造粒条件

Inlet air temperature	: 60~80°C
Inlet air flow rate	: 0.6~0.9 m ³ /min
Feed rate of binder suspension	: 10 g/min
Spray air flow rate	: 50 L/min

乾燥条件

Inlet air temperature	: 80~90°C
Inlet air flow rate	: 0.6~0.9 m ³ /min
End point of drying temperature	: 40~45°C

4.2.2.3 錠剤

「4.2.2.2 造粒顆粒」で得られた顆粒を目開き 710 μm の篩で篩過した後、処方量が 1 w/w% となるステアリン酸マグネシウムを添加して、ポリエチレン製ビニール袋内で 100 回混合した。得られた混合顆粒をロータリー式打錠機(コレクト 12、菊水製作所)及び直径 8 mm の平杵を用いて、質量 200 mg の錠剤を調製した。打錠速度 30 min⁻¹ 及び打錠圧力 600~1200 kgf の条件で実施した。

4.2.3 粒子径

乾式サンプル分散ユニット(Aero S、Malvern instruments)を用いて空気圧 0.10 MPa で試料を気中分散させ、レーザー回折法(Mastersizer 3000、MAZ3000、同上)で個数基準の粒子径(D₁₀、D₅₀ 及び D₉₀)を測定した。

4.2.4 造粒顆粒及び錠剤の性状観察

両面テープを貼り付けたサンプル台に試料を付着させ、イオンスパッター(MSP-1S、株式会社真空デバイス)を用いて試料に金蒸着を施し、走査型電子顕微鏡(VE-8800、キーエンス株式会社)を用いて加速電圧 5 kV の条件で実施した。

4.2.5 水分吸着試験

動的な水分吸着測定装置(Surface Measurement Systems 株式会社)を用いて、相対湿度 0~100%RH(10%RH 毎)における、質量増加量を測定した。相対湿度 0~40%RH における質量増加量の値から、以下に示す BET 式(1)により、試料の水分吸着量 W_m を評価した。

$$\frac{1}{W[(P_0/P)-1]} = \frac{C-1}{W_m C} \left(\frac{P}{P_0} \right) + \frac{1}{W_m C} \quad (1)$$

P/P ₀ :	相対湿度
W:	各相対湿度における質量増加量
W _m :	水分吸着量
C:	固体表面と吸着質との相互作用の大きさに関する定数, BET 定数

4.2.6 比表面積

「4.1.3.5 複合粒子の比表面積」と同様の方法で実施した。

4.2.7 吸水試験

直径 55 mm の円形ろ紙上に 10 mg/mL の黄色 5 号水溶液を 2 mL 滴下した。この湿潤されたろ紙上に 1 錠を静置し、錠剤表面全てに色素液が浸潤するまでに要した時間を計測した。

4.2.8 崩壊試験

「4.1.5 崩壊試験」と同様の方法で実施した。

4.2.9 引張強度

錠剤硬度計(PTB-311E、ジャパンマシナリー株式会社)を用いて、錠剤を直径方向に圧裂破断し、その破壊に要した荷重から以下に示す式を用いて錠剤の引張強度を算出した。

$$\text{引張強度(MPa)} = (2F/9.8) / \pi DT$$

F: 破断荷重(N)、D: 錠剤の直径(mm)、T: 錠剤の厚み(mm)

4.2.10 膨潤圧挙動の評価

膨潤力挙動の評価はFigure 2-9に示すように顆粒硬度試験機 (GRANO、岡田精工) を応用して行った。円筒形のセル内に錠剤を設置し、錠剤上部に感圧軸を設置した。セル下部から錠剤に吸水させてから、錠剤厚み方向の膨潤力を 3 分間経時的に測定し、以下の値を算出した。統計学的解析は Tukey-Kramer 法により行った。

Fmax(gf):	吸水開始後の最大膨潤力
Tmax(s):	最大膨潤力に到達するまでの時間
Vmean(gf/s):	最大膨潤力を最大膨潤力に達するまでの時間で除した平均膨潤速度
RSF(gf):	最大膨潤力到達後に錠剤が崩壊し試験期間内で最小になる残留膨潤力
Fmax- RSF(gf):	錠剤の崩壊による膨潤力の変化量

4.2.11 細孔分布

錠剤の細孔容積は、全自動細孔分布測定装置 (Pore Master 60-GT、Quanta Chrome) を用いて、以下の測定条件で行った。

サンプル量:	3 錠 (約 0.6~0.8 g)
サンプルセル容積:	直径 10 mm×30 mm
測定範囲:	細孔直径 0.0036~400 μm
水銀表面張力:	480 dyn/cm
水銀接触角:	140 deg

4.2.12 錠剤の空隙率

錠剤の空隙率は全自動細孔分布測定装置（Pore Master 60-GT、Quanta Chrome）を用いて行った。真空脱気後（20 mTorr 以下）後、検体の入ったセル内に水銀を注入後、セル及び検体の質量を測定した。以下の式により、空隙率を算出した。なお、水銀が試料を圧縮する際の補正は行わなかった。

$$\text{空隙率} = \text{細孔容積} / \text{かさ容積} \times 100$$

$$\text{細孔容積} = \text{累積細孔容積 (mL/g)} \times \text{試料質量 (g)}$$

$$\text{かさ容積} = \text{セル全容量 (mL)} - \text{試料を除くセル内容積 (mL)}$$

5 略語集

PTP	Press through package
CP	Composite particle (複合粒子)
CP-0.5	Composite particle with erythritol : porous silica ratios of 0.5 : 1
CP-1	Composite particle with erythritol : porous silica ratios of 1 : 1
CP-2	Composite particle with erythritol : porous silica ratios of 2 : 1
CP-3	Composite particle with erythritol : porous silica ratios of 3 : 1
SEM	Scanning electron microscopy (走査型電子顕微鏡)
DSC	Differential scanning calorimetry (示差走査熱量測定)
PM	Physical mixture (物理混合物)
Py	Yield pressure (平均降伏圧力)
P	Pressure
ε	Porosity of powder bed (粉体層の空隙率)
UNT-E	Untreated erythritol.
PM-SD	Physical mixture with spray-dried erythritol/untreated porous silica
PM-UNT	Physical mixture with UNT-E/porous silica
IE	Input energy
EE	Expansion energy
PTR	pressure transmission ratio between the upper and lower punches during compression
L100	Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) 1:1
S100	Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) 1:2
L30D-55	Poly(methacrylic acid-co-ethyl acrylate) 1:1
NE30D	Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate) 2:1
P_0	Saturated vapor pressure
BET	Brunauer-Emmett-Teller method for adsorption
Fmax	Maximum swelling force to radial direction during water absorption
Tmax	Time to Fmax from starting the test
Vmean	Velocity of swelling to maximum swelling force (Fmax / Tmax)
RSF	Minimum residual swelling force after Tmax

6 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謝意を表します。

本研究の遂行に当たり、御指導、御鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学製剤学研究室 田原耕平准教授に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し御協力を頂きました岐阜薬科大学製剤学研究室 小野寺理沙子助教及び同研究室関係者に深く感謝致します。

膨潤圧測定装置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致します。

本研究を実施する機会を与えて頂きました協和発酵キリン株式会社 生産本部 CMC 研究センター 友田寛センター長、井澤直人グループ長、太田元洋主任研究員に深く感謝致します。

7 引用文献

1. Nakano, Y., Maeda, A., Uchida, S. & Namiki, N. Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.* **446**, 160–165 (2013).
2. Okuda, Y., Irisawa, Y., Okimoto, K., Osawa, T. & Yamashita, S. A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method. *Int. J. Pharm.* **382**, 80–7 (2009).
3. Seager, H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. *J. Pharm. Pharmacol.* **50**, 375–382 (1998).
4. Lai, F. *et al.* Formulation strategy and evaluation of nanocrystal piroxicam orally disintegrating tablets manufacturing by freeze-drying. *Int. J. Pharm.* **467**, 27–33 (2014).
5. Lai, F. *et al.* Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **79**, 552–558 (2011).
6. Sano, S., Iwao, Y., Kimura, S. & Itai, S. Preparation and evaluation of swelling induced-orally disintegrating tablets by microwave irradiation. *Int. J. Pharm.* **416**, 252–9 (2011).
7. Okuda, Y., Irisawa, Y., Okimoto, K., Osawa, T. & Yamashita, S. Further improvement of orally disintegrating tablets using micronized ethylcellulose. *Int. J. Pharm.* **423**, 351–9 (2012).
8. Katsuno, E., Tahara, K., Takeuchi, Y. & Takeuchi, H. Orally disintegrating tablets prepared by a co-processed mixture of micronized crospovidone and mannitol using a ball mill to improve compactibility and tablet stability. *Powder Technol.* **241**, 60–66 (2013).
9. Sugimoto, M. *et al.* Development of manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose. *Int. J. Pharm.* **320**, 71–8 (2006).
10. Bary, A. A., Louis, D. & Sayed, S. Olmesartan medoxomil surface solid dispersion-based orodispersible tablets : formulation and in vitro characterization. **24**, 665–672 (2014).
11. Gryczke, A., Schminke, S., Maniruzzaman, M., Beck, J. & Douroumis, D. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **86**, 275–284 (2011).
12. Kuno, Y., Kojima, M., Ando, S. & Nakagami, H. Effect of preparation method on properties of orally disintegrating tablets made by phase transition. *Int. J. Pharm.* **355**, 87–92 (2008).
13. Bolhuis, G. K., Eissens, A. C., Adrichem, T. P., Wesselingh, J. a & Frijlink, H. W. Hollow filler-binders as excipients for direct compaction. *Pharm. Res.* **20**, 515–8 (2003).
14. Bi, Y. X., Sunada, H., Yonezawa, Y. & Danjo, K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25**, 571–81 (1999).
15. Rojas, J., Buckner, I. & Kumar, V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **38**, 1159–1170 (2012).
16. Abdelbary, a., Elshafeey, a. H. & Zidan, G. Comparative effects of different cellulosic-based directly compressed orodispersible tablets on oral bioavailability of famotidine. *Carbohydr. Polym.* **77**, 799–806 (2009).
17. Tanimura, S., Kawazoe, Hi., Yamamoto, H. & Takeuchi, H. Direct Compaction of Poorly Compactable Pharmaceutical Powders with Spray-dried HPC-L. *J. Soc. Powder Technol. Japan* **43**, 648–652 (2006).
18. 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.* **293**, 155–64 (2005).

19. Santos, H. A. *et al.* Mesoporous materials as controlled drug delivery formulations. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **21**, 139–155 (2011).
20. 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. (Tokyo)*. **53**, 487–91 (2005).
21. Joseph N.M., Biyena B., Palani S., Z. A. Improved functionality excipients for oral solid dosage forms. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **6**, 1673–1679 (2015).
22. Thakral, S., Thakral, N. & Majumdar, D. Eudragit®: a technology evaluation. *Expert Opin. Drug Deliv.* **10**, 131–149 (2013).
23. Nollenberger, K. & Albers, J. Poly(meth)acrylate-based coatings. *Int. J. Pharm.* **457**, 461–469 (2013).
24. Patel, I., Ajaykumar, T. & Srivastav, B. Eudragit a versatile Polymer: a Review. *Pharmacologyonline* **1**, 152–164 (2011).
25. Sato, T., Ohta, M., Kigoshi, M. & Morita, H. Orally disintegrating tablet. Publication of patent applications, WO2012029838(A1) (2012).
26. Wikarsa, S., Durand, D., Delarbre, J.-L., Baylac, G. & Bataille, B. The improvement of ibuprofen dissolution rate through microparticles spray drying processed in an aqueous system. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **34**, 485–91 (2008).
27. Vo, C. L.-N., Park, C. & Lee, B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **85**, 799–813 (2013).
28. Hoashi, Y., Tozuka, Y. & Takeuchi, H. A completely solvent-free process for the improvement of erythritol compactibility. *Int. J. Pharm.* **455**, 132–7 (2013).
29. Pentewar, R. S., Somwanshi, S. V. & Sugave, B. K. Spray drying: A review on single step rapid drying technique. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* **5**, 1502–1514 (2014).
30. Vehring, R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. *Pharmaceutical Research* **25**, 999–1022 (2008).
31. Takeuchi, H., Nagira, S., Yamamoto, H. & Kawashima, Y. Die wall pressure measurement for evaluation of compaction property of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.* **274**, 131–8 (2004).
32. Heckel, R. W. Density-Pressure Relationships in Powder Compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME* **221**, 671–675 (1961).
33. Busignies, V. *et al.* Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **64**, 66–74 (2006).
34. Badal Tejedor, M., Nordgren, N., Schuleit, M., Rutland, M. W. & Millqvist-Fureby, A. Tablet mechanics depend on nano and micro scale adhesion, lubrication and structure. *Int. J. Pharm.* **486**, 315–323 (2015).
35. Descamps, M. & Dudognon, E. Crystallization from the amorphous state: Nucleation-growth decoupling, polymorphism interplay, and the role of interfaces. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **103**, 2615–2628 (2014).
36. Wardrop, J. *et al.* Influence of Solid Phase and Formulation Processing on Stability of Abbott-232 Tablet Formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **95**, 3–6 (2006).
37. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* (2008). Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070578.pdf>. Accessed on: 20 Dec 2010.4.

38. Yoshita, T., Uchida, S. & Namiki, N. Clinical disintegration time of orally disintegrating tablets clinically available in Japan in healthy volunteers. *Biol. Pharm. Bull.* **36**, 1488–93 (2013).
39. Patel, S., Kaushal, A. M. & Bansal, A. K. Compression physics in the formulation development of tablets. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **23**, 1–65 (2006).
40. Max, D. *Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy.* **84**, (1991).
41. Bi, Y. *et al.* Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **44**, 2121–2127 (1996).
42. Lin, A. Y., Muhammad, N. A., Pope, D. & Augsburger, L. L. A study of the effects of curing and storage conditions on controlled release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE30D. *Pharm. Dev. Technol.* **8**, 277–287 (2003).
43. Koizumi, K. I., Watanabe, Y., Morita, K., Utoguchi, N. & Matsumoto, M. New method of preparing high-porosity rapidly saliva soluble compressed tablets using mannitol with camphor, a subliming material. *Int. J. Pharm.* **152**, 127–131 (1997).