

博士論文要旨

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

口腔内崩壊錠（OD 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多く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、OD 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。OD 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、OD 錠の設計への適用を検討した。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 OD 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 OD 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、OD 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、得られる錠剤の圧縮成形性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選択し、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、崩壊剤の混合物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 OD 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 OD 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 OD 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、OD 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 OD 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 OD 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、OD 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、今後期待される徐放性や苦味マスク等の機能を有する OD 錠開発にも活用されることが期待される。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	谷村 信爾 (静岡県)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第6号
学位授与年月日	平成29年3月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	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
論文審査委員	(主査) 近藤 伸一
	(副査) 杉山 正
	(副査) 北市 清幸

口腔内崩壊錠は、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、その有用性が認められている。本研究では、エリスリトール-シリカ複合粒子の設計とその口腔内崩壊錠への応用について検討するとともに、アクリル系ポリマーの口腔内崩壊錠用造粒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について検討を行った。エリスリトール-シリカ複合粒子は、エリスリトール/シリカ比により物性が異なり、低成形性糖アルコールを賦形剤とする錠剤の結合剤としての機能に大きく影響することを明らかにした。さらに、モデル薬物としてアスコルビン酸を用い、本複合粒子を用いて直接打錠法により口腔内崩壊錠を調製して、期待する崩壊特性および引張強度を持つ口腔内崩壊錠の設計が可能であることを明らかにした。4種類のアクリル系ポリマーを造粒に用いて比較検討した結果、アクリル系ポリマーの特性が口腔内崩壊特性に大きく影響を及ぼし、親水性基を有し、ガラス転移点およ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し、安定性にも優れる口腔内崩壊錠の設計が可能であ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設計法を開発しており、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。