

博士論文

湿製打錠法を用いた脂溶性ビタミン含有口腔内崩壊錠の製剤設計

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2016年9月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬科学専攻

博士後期課程 実践薬学講座

池松 康乏

Formulation of orally disintegrating tablets
containing fat-soluble vitamins prepared by molded tableting method

September 2016

Yasuyuki Ikematsu

略語表

本論文中に用いた略語及び略記号は以下の通りである。

CoQ ₁₀	ubidecarenone、Coenzyme Q ₁₀ (ユビデカレノン)
CoQ ₁₀ PF	CoQ ₁₀ granules adsorbed to pineflow [®] S (多孔性デキストリン (パインフロー [®] S) に吸着した CoQ ₁₀ 顆粒)
CoQ ₁₀ SD	CoQ ₁₀ granules spray-dried using powdered acacia and propylene glycol alginate (アラビアゴムとアルギン酸プロピレングリコールエステルにて噴霧乾燥した CoQ ₁₀ 顆粒)
DSHEA	dietary supplement health and education act (栄養補助食品健康教育法)
EMTM	Eisai molding tablet machine (エーザイ式湿製錠用打錠機)
ETD	Eisai tablet dryer (湿製錠用乾燥機、エーザイ式ベルト乾燥機)
FDA	U.S. Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use (医薬品規制調和国際会議)
Mw	molecular weight (分子量)
ODTs	orally disintegrating tablets (口腔内崩壊錠)
PCoQ ₁₀	powder CoQ ₁₀ (粉末の CoQ ₁₀)
PGA	propylene glycol alginate (アルギン酸プロピレングリコールエステル)
PVE	<i>d</i> - α -Tocopheryl acid succinate (コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロール、粉末ビタミン E)
QOL	quality of life (生活の質)
OVE	<i>d</i> - α -Tocopheryl acetate (酢酸 <i>d</i> - α -トコフェロール、油状ビタミン E)
SEM	scanning electron microscope (走査型電子顕微鏡)
VE	vitamin E (ビタミン E)
VEFL	VE granules adsorbed to florite [®] RE (ケイ酸カルシウム (フローライト [®] RE) に吸着したビタミン E 顆粒)
VESD	VE granules spray-dried using hydrolyzed gelatin (加水分解ゼラチンにて噴霧乾燥したビタミン E 顆粒)
VK2	menatetrenone、vitamin K2 (メナテトレノン、ビタミン K2)

VK2CE	VK2 granules adsorbed to ceolus [®] 101 (結晶セルロース (セオラス [®] 101) に吸着したビタミン K2 顆粒)
VK2SD	VK2 granules spray-dried using hydrolyzed gelatin (加水分解ゼラチンにて噴霧乾燥したビタミン K2 顆粒)
WHO	World Health Organization (世界保健機構)

目次

緒論.....	1
第1章 α -トコフェロール（ビタミンE）を含有した ODTs の開発と評価.....	6
第1節 緒言.....	6
第2節 実験方法.....	8
1-2-1 試料.....	8
1-2-2 ビタミンE 顆粒の調製.....	8
1-2-2-1 VEFL 顆粒の調製.....	8
1-2-2-2 VESD 顆粒の調製.....	9
1-2-2-3 VEFL 顆粒及び VESD 顆粒の物性評価.....	9
1-2-3 ビタミンE を含有した ODTs の調製.....	10
1-2-4 ビタミンE ODTs の物理化学的特性の評価.....	13
1-2-4-1 ビタミンE ODTs の厚み（中心部、辺縁部・直径）.....	13
1-2-4-2 ビタミンE ODTs の硬度.....	13
1-2-4-3 ビタミンE ODTs の引張強度.....	13
1-2-4-4 ビタミンE ODTs の摩損度.....	13
1-2-4-5 ビタミンE ODTs の崩壊時間.....	13
1-2-4-6 ビタミンE ODTs の空隙率.....	14
1-2-5 ビタミンE ODTs の安定性及び細孔分布の評価.....	14
1-2-6 統計解析.....	15
第3節 実験結果.....	16
1-3-1 VEFL 顆粒及び VESD 顆粒の物性評価.....	16
1-3-2 湿製打錠法によるビタミンE ODTs の調製.....	17
1-3-3 ビタミンE ODTs の引張強度と摩損度の評価.....	18
1-3-4 ビタミンE ODTs の崩壊時間と空隙率の評価.....	19
1-3-5 ビタミンE ODTs の引張強度と空隙率に対する摩損度と崩壊時間の関係.....	20
1-3-6 VESD-ODTs 及び PVE-ODTs の安定性（崩壊時間と引張強度）評価.....	22
1-3-7 VESD-ODTs 及び PVE-ODTs の安定性（細孔分布）評価.....	23
第4節 考察.....	24
第2章 ユビデカレノン（CoQ ₁₀ ）を含有した ODTs の開発と評価.....	28
第1節 緒言.....	28

第 2 節	実験方法.....	29
2-2-1	試料.....	29
2-2-2	CoQ ₁₀ 顆粒の調製.....	29
2-2-2-1	CoQ ₁₀ PF 顆粒の調製.....	29
2-2-2-2	CoQ ₁₀ SD 顆粒の調製.....	29
2-2-2-3	CoQ ₁₀ PF 顆粒及び CoQ ₁₀ SD 顆粒の物性評価.....	30
2-2-3	CoQ ₁₀ を含有した ODTs の調製.....	30
2-2-4	CoQ ₁₀ ODTs の物理化学的特性の評価.....	32
2-2-5	CoQ ₁₀ ODTs の安定性及び細孔分布の評価.....	32
2-2-6	統計解析.....	32
第 3 節	実験結果.....	33
2-3-1	CoQ ₁₀ PF 顆粒及び CoQ ₁₀ SD 顆粒の物性評価.....	33
2-3-2	湿製打錠法による CoQ ₁₀ ODTs の調製.....	34
2-3-3	CoQ ₁₀ ODTs の物理化学的特性の評価.....	35
2-3-4	CoQ ₁₀ ODTs の引張強度と空隙率に対する摩損度と崩壊時間の関係.....	37
2-3-5	CoQ ₁₀ ODTs の安定性評価.....	38
第 4 節	考察.....	40
第 3 章	脂溶性ビタミン含有 ODTs の物理化学的特性を用いたメナテトレンオン（ビタミン K2） ODTs の製剤設計.....	42
第 1 節	緒言.....	42
第 2 節	実験方法.....	43
3-2-1	ビタミン E 及び CoQ ₁₀ の粉末・顆粒物性と両 ODTs の物理化学的特性....	43
3-2-2	試料.....	44
3-2-3	ビタミン K2 顆粒の調製.....	44
3-2-3-1	VK2CE 顆粒の調製.....	44
3-2-3-2	VK2SD 顆粒の調製.....	44
3-2-3-3	VK2CE 顆粒及び VK2SD 顆粒の物性評価.....	45
3-2-4	ビタミン K2 を含有した ODTs の調製.....	45
3-2-5	ビタミン K2 顆粒の物性値に基づくビタミン K2 ODTs の物性評価.....	45
第 3 節	実験結果.....	47
3-3-1	ビタミン E 及び CoQ ₁₀ の粉末・顆粒物性と両 ODTs の物理化学的特性....	47
3-3-2	ビタミン K2 顆粒の平均粒子径の寄与率を用いた ODTs の物性値の予測.	49
3-3-3	湿製打錠法によるビタミン K2 ODTs の調製と物性評価.....	51
3-3-4	ビタミン K2 ODTs の物性の予測値と実測値の評価.....	52

第4節 考察.....	53
総括.....	55
謝辞.....	57
参考文献.....	58

緒論

近年の医療環境は大きく変化しており、患者を中心とした医療を構築する動きが活発となっている。この流れは医薬品製剤にも及んでおり、製剤には高齢者や小児の服用性や利便性の向上、更には、患者の家族や医療従事者の生活の質（quality of life、QOL）の向上への配慮が求められている。このような希求から、患者に優しい剤形として、口腔内崩壊錠（orally disintegrating tablets、ODTs）は、その存在感を増しつつある¹⁻³⁾。

また、近年の急速な高齢化に伴い医療費は増加の一途を辿っており、2013年度以降は40兆円を超えている⁴⁾。そのため、医療費抑制の一貫として、厚生労働省を中心に生活習慣病の予防等を企図したセルフメディケーションが推進されている⁵⁾。セルフメディケーションとは、世界保健機構（World Health Organization、WHO）にて「自分自身の健康に責任を持ち、軽度な身体の不調は自分で手当てする」と定義されており、その主要な手法の一つとしてサプリメントの服用が含まれる⁶⁾。

現在、サプリメントにはビタミン類に加え、ミネラル、ハーブ・植物由来原料及びアミノ酸・酵素等が分類されている⁷⁾。Fig. 1a に示すように、日本におけるサプリメント（健康食品）の市場規模は、2004年度以降1兆2000億円前後で推移しており、2015年度は1兆1870億円、対前年比で1.5%の増加である⁸⁾。超高齢化の進展、生活習慣病の増加、医療費や年金の社会保障の不安からくる自己防衛意識の増大等、サプリメントを取り巻く社会環境から鑑みて、今後もその市場は成長すると考えられる。このように、サプリメントはセルフメディケーションに幅広く利用できるものとして有望視されている⁸⁾。また、Fig.1b に示すようにサプリメントの利用はビタミン類が最も高く、この目的は健康維持のためであることが調査結果より示されている⁹⁾。加えて、セルフメディケーションを先駆的に推進している米国では、栄養補助食品健康教育法（dietary supplement health and education act、DSHEA）に基づき、サプリメントの剤形は経口投与するものに限定されている¹⁰⁾。そのため、日本ではDSHEAへの考慮に加え、生活者の服用利便性を鑑みた錠剤とカプセル剤の利用が最も多い^{7,11-12)}。

錠剤は、散剤の問題点である服用しづらさに加え、携帯性の改善等を目的に開発された剤形であり¹³⁾、加えて、薬物の溶出制御や味・臭いのマスキングも可能であることから、患者や生活者に最も好まれる剤形である^{14,15)}。一方、医薬品を始めサプリメントにも広く用いられているビタミンA、ビタミンD、ビタミンE及びユビデカレノン等の脂溶性薬物（脂溶性ビタミン）は、薬物をそのまま、もしくは植物油等の溶剤に溶解・充填した軟カプセル剤として製剤化し、商品化される場合が多い^{7,16)}。

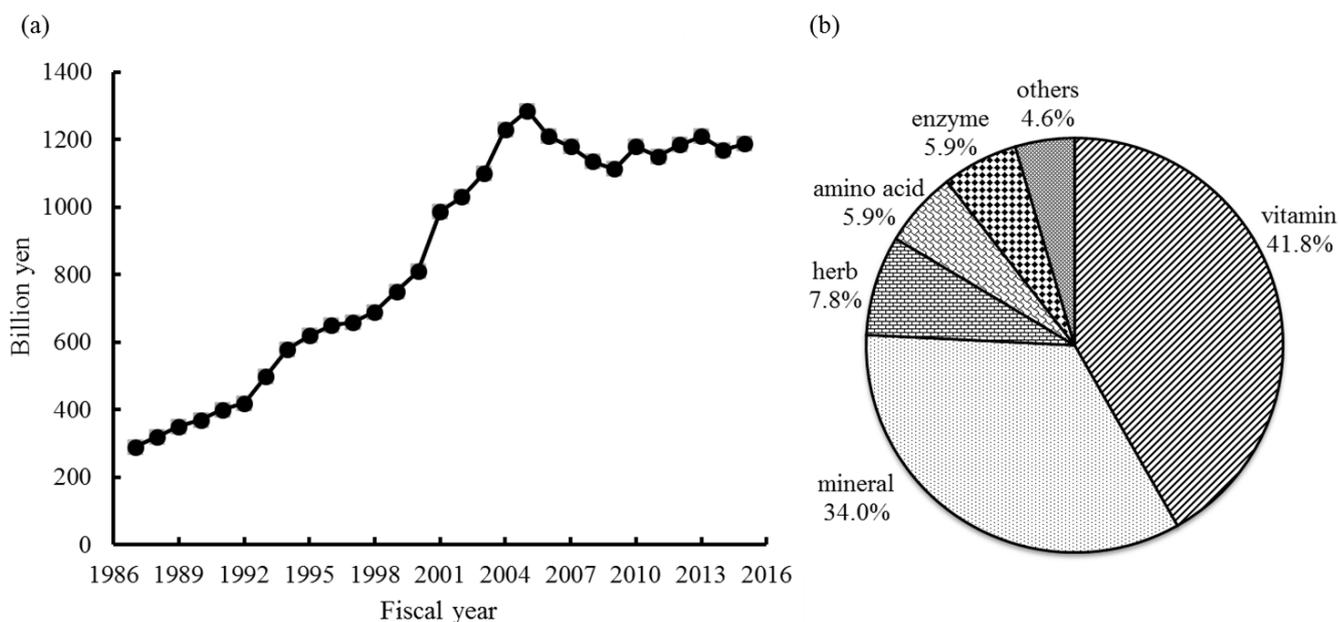


Fig. 1 Transition of Supplement Market Scale (a) and Composition Ratio of Utilization Purpose of Supplement (b) in Japan. These figures were reproduced from reference (8) and (9), respectively.

しかし、軟カプセル剤は軟化や変形しやすく、また、内容物の漏出に加え¹⁷⁾、服用時に咽頭部に付着しやすい。そのため、軟カプセル剤は錠剤への剤形変更が求められている^{18,19)}。但し、高齢者に加え小児患者や生活者は、一般的な錠剤（普通錠）の服用が困難であり²⁰⁾、特に、60歳以上では、更なる服用性の改善を企図した ODTs への要望が高い²¹⁻²⁴⁾。また同様に、サプリメントの服用に際しても、ODTs の開発が望まれている。これは、ODTs は飲水が不要であるため、場所を選ばず、また、他人に気づかれることなく服用できることから、多様化する生活者の健康ニーズに応える剤形であるためである^{25,26)}。

このような患者や生活者の要望より、主に、脂溶性薬物を含有した軟カプセル剤は、患者の服薬コンプライアンスや服薬アドヒアランスに加え、生活者の服用利便性の観点より、ODTs への剤形工夫が必要と考えられる。

現在、ODTs に対する様々な製剤技術が開発されているが、このうち、通常の錠剤を製する同一方法である乾式打錠法による ODTs（圧縮錠）の調製が可能となっている²⁷⁻³⁴⁾。乾式打錠法とは、一般的な固形製剤の製剤化プロセスを踏襲したものであり、混合・造粒・乾燥及び打錠等の各単位操作により ODTs を製するものである。そのため、本法は、汎用な製剤機器を用いて大量生産が可能である。但し、乾式打錠法を適用した ODTs の薬物は、常温で

粉末または結晶性固体である。一方、乾式打錠法にて脂溶性薬物を含有した ODTs を調製する場合、主に以下の 3 点の技術的な問題があり実用化に困難が伴うため、これまでに脂溶性薬物を含有した ODTs についての研究報告は僅かである³⁵⁾。

1. 製造機器への固着や打錠時の杵への付着（打錠障害、sticking）が発生し、安定生産が困難となること³⁶⁻⁴⁰⁾
2. 一般的に錠剤強度が低く、強度を確保するために高圧での圧縮成型（約 1000 kg）が必要となること^{41,42)}
3. 吸着剤等の賦形剤に吸着された油状薬物は、圧縮成型時に薬物の染み出しによる錠剤表面の外観不良に加え³⁶⁾、低融点の粉末系の脂溶性薬物は、打錠中に薬物が融解し、錠剤表面に融解した薬物が斑点状になる外観不良が発生すること^{37,41-43)}

そこで、これら問題点の回避が期待できる ODTs の調製法の一つとして、湿製打錠法を用いた「EMP 湿製錠」がある⁴⁴⁾。EMP 湿製錠は薬物、糖類及び結合剤等を含む湿潤粉体を臼に充填し、極めて低圧（約 20 kg）で成型した後、乾燥することにより速やかな崩壊性と錠剤強度を具備した ODTs とするものである。但し、湿潤粉体は極めて流動性が悪く、臼への定量供給が困難であることに加え、その強い付着性のため、開発当初、圧縮成型時に杵や臼の表面に湿潤粉体や錠剤が付着し安定した製造が困難であった。これらの課題は、湿潤粉体の充填質量精度を確保するための加圧質量充填機構を付与することに加え、Fig. 2a に示すような⁴⁴⁾、湿潤粉体の付着を防止するための高分子フィルム介在の低圧成型機構を付与することで解決した。最終的には、Fig. 2b に示すような、これら 2 つの特徴を有する独自の打錠機（Eisai molding tablet machine、エーザイ式湿製錠用打錠機：EMTM-18 及び EMTM-150）が開発され、湿製打錠法による ODTs の商業化が実現した^{45,46)}。更に、湿潤粉体の低圧成型後、ハンドリング上問題のない錠剤強度まで乾燥する湿製錠用乾燥機（Eisai tablet dryer、エーザイ式ベルト乾燥機：ETD-18 及び ETD-150）を湿製錠用打錠機に連結させることにより、湿潤粉体の定量充填から低圧成型及び乾燥に至る一連の製剤機械の商業化を実現した。

このように高分子フィルムを介して極めて低圧にて打錠を行う湿製錠の特徴は、乾式打錠法による脂溶性薬物を含有した ODTs の調製での問題点となる、打錠障害の発生（錠剤の sticking）、低い錠剤強度、及び打錠時の薬物の染み出しや融解による外観不良の克服が期待できる。加えて、このような利点を有する湿製打錠法の価値を最大限に引き出すことができれば、高付加価値な ODTs を患者や生活者に提供することが可能となる。

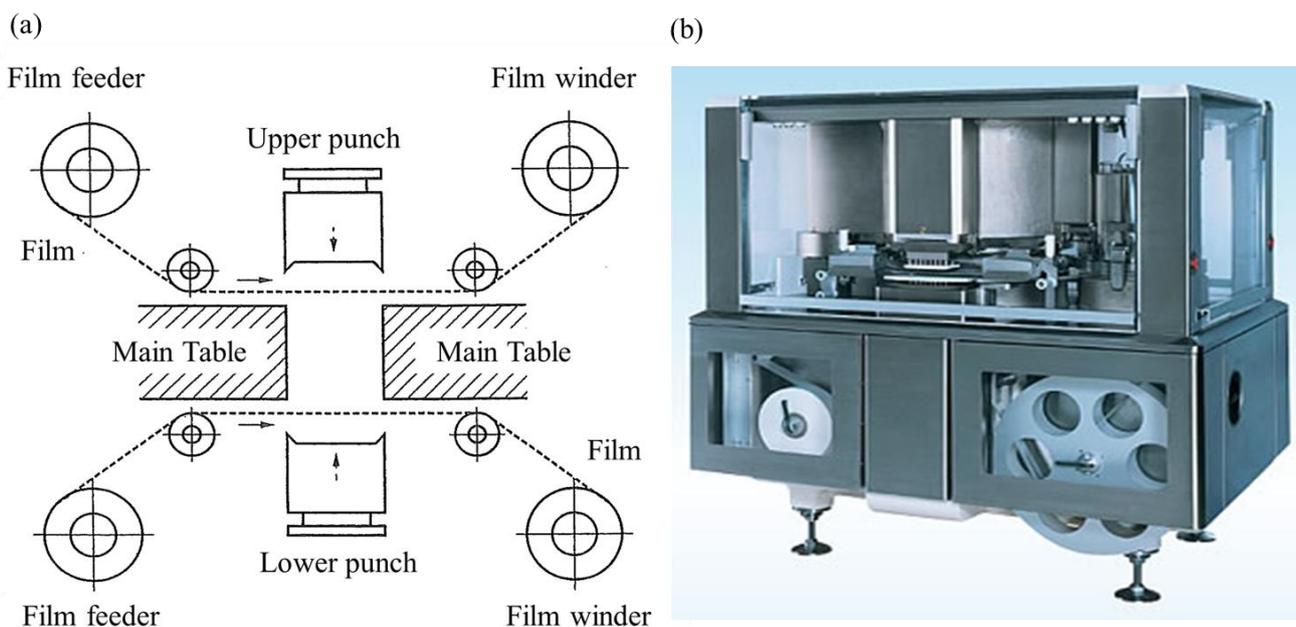


Fig. 2 Schematic View Showing Compression Using Polymeric Film to Prevent Sticking (a) and Appearance of Eisai Molding Tablet Machine (EMTM-18) (b).

そこで、本研究では上記の背景を踏まえ、湿製打錠法を適用し脂溶性ビタミンを含有した速やかな崩壊性と錠剤強度を有する ODTs の製剤設計と物理化学的特性の評価を試みた。尚、本研究では、臨床で広く使用されている油状の酢酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール (油状ビタミン E)、粉末のコハク酸 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール (粉末ビタミン E)、粉末のユビデカレノン (Coenzyme Q₁₀, CoQ₁₀) 及び脂蠟状のメナテトレノン (ビタミン K₂)、これら 4 種の脂溶性ビタミンを選定した。脂溶性ビタミンを含む脂溶性薬物は、粉末、油状及び脂蠟状の 3 種の形状を有しており、本研究で選定した 4 種の脂溶性ビタミンは、これらの形状を全て包含する。したがって、本研究での知見は、広範な脂溶性薬物への応用展開が可能と考えられたことから、これら脂溶性ビタミンを選定した。

第 1 章では油状と粉末の 2 種のビタミン E を選定し、これらの添加方法と 1 錠中のビタミン E 含有量を変動させたビタミン E ODTs を調製した。本章では、種々のビタミン E ODTs の製造性と物理化学的特性に加え、安定性について評価した。

第 2 章では粉末の CoQ₁₀ を選定し、CoQ₁₀ の粒子設計に加え、種々の CoQ₁₀ ODTs を調製し、物理化学的特性を評価した。

第 3 章では、第 1 章及び第 2 章にて調製したビタミン E 及び CoQ₁₀ の粉末・顆粒の嵩密度

と平均粒子径が、両 ODTs の引張強度と空隙率に及ぼす影響を評価し、これらの関係性を明らかにした。続いて、これら関係性より得られた相関式を用いて、ビタミン K2 ODTs の製剤設計を実施した。

以下 3 章に渡り、本研究の経緯及び結果について詳述する。

第1章 α -トコフェロール（ビタミンE）を含有した ODTs の開発と評価

第1節 緒言

ビタミンEは大麦、小麦及び大豆等の作物に含まれる脂溶性ビタミンである⁴⁷⁾。また、ビタミンEは多くの誘導体を有しており、油状と粉末の形状を持つ^{48,49)}。そこで、第1章では油状ビタミンEとして酢酸*d*- α -トコフェロール (*d*- α -Tocopheryl acetate、OVE)、粉末ビタミンEとしてコハク酸*d*- α -トコフェロール (*d*- α -Tocopheryl acid succinate、PVE)を選定した。

OVEは天然の*d*- α -トコフェロールを酢酸エステル化した油状の天然型ビタミンEであり、Fig. 3に示すような構造を有する⁴⁸⁾。また、OVEは水への溶解度が極めて低い(<0.1 μ g/mL、25 $^{\circ}$ C)⁴⁸⁾。OVEを含有する製剤の多くは軟カプセル剤であり、ユベラックス[®]やビタミンE「タケダ」を始めとした一般用滋養強壮保健薬やビタミンE主剤製剤に加え、ネイチャーメイド[®]ビタミンE400を始めとしたサプリメントとして広く市販されている^{50,51)}。PVEは天然の*d*- α -トコフェロールをコハク酸エステル化した粉末の天然型ビタミンEであり、Fig. 4に示すような構造を有する⁴⁹⁾。また、PVEの融点は75 $^{\circ}$ Cであり、水に不溶な薬物である⁴⁹⁾。PVEを含有する製剤の多くは顆粒剤であり、ユベラ[®]-Cソフトを始めとしたビタミンEやビタミンC等を主剤とする一般用医薬品として市販されている⁵²⁾。

本章では、2種のビタミンE (OVE及びPVE)を湿製錠用打錠機 (EMTM-18)を用いた湿製打錠法を適用し、ビタミンE ODTsを調製した。湿製打錠法は、高分子フィルムを介して極めて低圧で成型することを特徴とすることから^{44,46)}、一般的な乾式打錠法の問題点となる打錠障害の発生、低い錠剤強度、及び打錠時の薬物の染み出しや融解による外観不良の克服が期待できる³⁶⁻⁴³⁾。

2種のビタミンEはODTsへの添加方法に加え、1錠中のビタミンE含有量を変動させた種々のODTsを調製した。具体的には、OVE及びPVEは、それぞれを直接ODTsに添加したOVE-ODTs及びPVE-ODTsを調製した。更に、OVEは事前に製剤的な加工による粒子設計(粉末化処理)を実施し、2種のビタミンE顆粒を調製した。一般的に、油状薬物を含有する錠剤を設計する場合は、油状薬物の粒子設計(粉末化処理)が必要となる。例えば、球形晶析法による粒子設計、油状薬物を多孔質な添加剤に吸着・粉末化等、これら粉末化処理した顆粒を他の添加剤と混合した後に打錠(錠剤化)することが知られている^{36,53-55)}。本章ではOVEについて、予備検討で最も配合に適した添加剤を使用し、粒子設計品(顆粒)を調製した。具体的には、OVEを吸着剤のケイ酸カルシウム(フローライト[®]RE)に吸着した

顆粒 (VEFL) と、乳化剤 (水溶性基材) の加水分解ゼラチンを用い噴霧乾燥した顆粒 (VESD) を調製した。これら 2 種のビタミン E 顆粒を ODTs に添加し、それぞれ VEFL-ODTs 及び VESD-ODTs を調製した。

本章では、2 種のビタミン E 顆粒の物性、各種ビタミン E ODTs の調製 (製造性) と物理化学的特性に加え、ビタミン E ODTs の安定性について評価した。

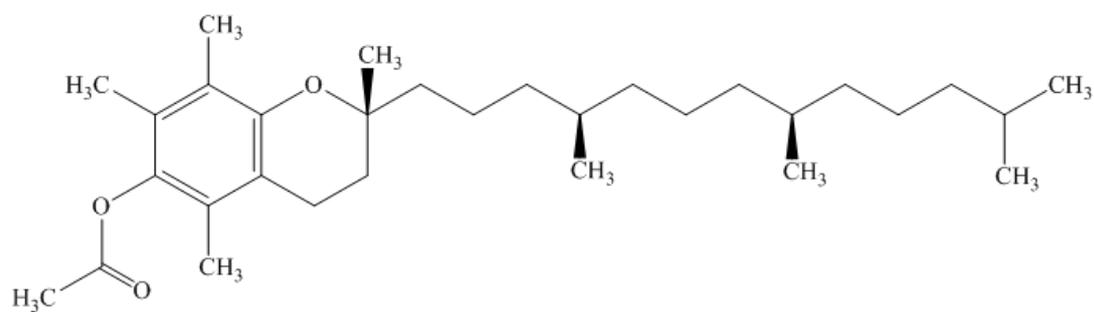


Fig. 3 Structure of *d*- α -Tocopheryl acetate (OVE).

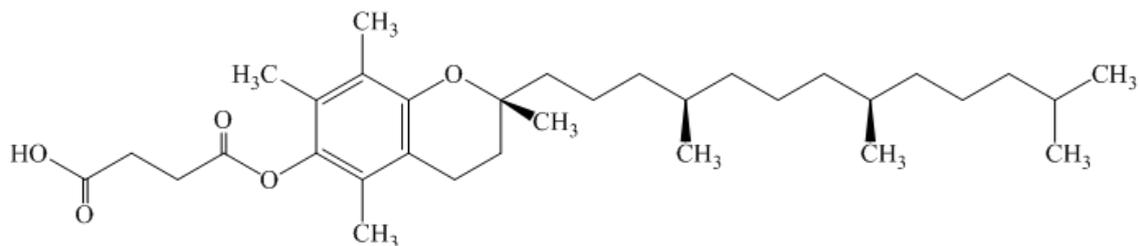


Fig. 4 Structure of *d*- α -Tocopheryl acid succinate (PVE).

第 2 節 実験方法

1-2-1 試料

脂溶性ビタミンとして、油状と粉末の形状を有する 2 種のビタミン E を用いた。

油状ビタミン E (OVE) として、酢酸 *d-α*-トコフェロール (*d-α*-Tocopheryl acetate、純度 99.8%、タマ生化学株式会社、東京)、粉末ビタミン E (PVE) として、コハク酸 *d-α*-トコフェロール (*d-α*-Tocopheryl acid succinate、純度 99.6%、エーザイフード・ケミカル株式会社、東京) を用いた。PVE の融点、嵩密度及び平均粒子径は、それぞれ 75°C、0.35 g/cm³ 及び 32 μm であった。

ケイ酸カルシウム (フローライト® RE、エーザイフード・ケミカル株式会社、東京) は、OVE の吸着剤として使用した。コーンスターチ (日本食品化工株式会社、東京) は、VEFL 顆粒の調製にて結合剤及び崩壊剤の双方の特性を付与することを目的として配合した。

加水分解ゼラチン (ゼラチン TAZ、ニッピ株式会社、東京) は、VESD 顆粒の調製にて OVE に対する乳化剤及び支持剤として使用し、軽質無水ケイ酸 (サイリシア® 350、富士シリシア化学株式会社、愛知) は、VESD 顆粒の流動化剤として使用した。

D-マンニトール (マンニット® P、平均粒子径 52 μm、三菱商事フードテック株式会社、東京) 及びポリビニルピロリドン (PVP K-30・ポビドン、ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, U.S.A) は、種々のビタミン E ODTs を調製するための賦形剤及び結合剤として使用した。

エタノールは 99.5% 以上の分析グレード (純正化学株式会社、東京) を使用し、その他の試薬は全て特級規格品を使用した。

1-2-2 ビタミン E 顆粒の調製

ビタミン E ODTs の調製に先立ち、OVE は以下の 2 種の方法によりビタミン E 顆粒を予め調製した。

具体的には、ケイ酸カルシウムのフローライト® RE への OVE の吸着による VEFL 顆粒、加水分解ゼラチンのゼラチン TAZ を用いた OVE の噴霧乾燥法による VESD 顆粒をそれぞれ調製した。

1-2-2-1 VEFL 顆粒の調製

VEFL 顆粒は、高速攪拌造粒機 (super mixer SMV-20、カワタ株式会社、大阪) を用いて

調製した。高速攪拌造粒機に 70 g のフローライト®RE を投入し、780 rpm で回転を開始した。次に、予め 60°C で加温した 140 g の OVE をスパーテルにて攪拌しながら、高速攪拌造粒機中に少しずつ投入した。投入終了後、780 rpm で 15 分間回転させ、OVE をフローライト®RE の細孔に吸着させた。続いて、この吸着顆粒に対して 240 g の 10% コーンスターチ水溶液（糊化液）を添加し、780 rpm で 5 分間造粒した。

造粒顆粒は、顆粒の乾燥減量（水分量）が 0.5% 以下になるまで棚式乾燥機（DAE-20、三和化機工業株式会社、東京）を用いて 60°C で 17 時間乾燥した。この乾燥顆粒を 1.0 mm の篩を用いて篩過することで VEFL 顆粒を得た。

1-2-2-2 VESD 顆粒の調製

700 g の精製水に 687 g のゼラチン TAZ を添加し、ホモミキサー（T.K. homomixer、プライミクス株式会社、兵庫）を用いて 10,000 rpm で攪拌しながら溶解し、ゼラチン水溶液を調製した。次に、このゼラチン水溶液を 60°C の水浴中でホモミキサーを用いて 10,000 rpm で攪拌しながら、予め 60°C で加温した 700 g の OVE を少しずつ投入した。投入終了後、60°C の水浴中で 10,000 rpm で 10 分間攪拌した。続いて、13 g のサイリシア®350 と 800 g の精製水を添加し、更に、10,000 rpm で 15 分間攪拌した。

この OVE のゼラチン水溶液（乳化液）を水浴中で 60°C を維持しながら噴霧乾燥（spray-drier L-12、大川原化工機株式会社、神奈川）することで、VESD 顆粒を得た。尚、噴霧乾燥の条件は、給気温度 200°C、排気温度 約 100°C、噴霧液量 15 mL/min にて実施した。

1-2-2-3 VEFL 顆粒及び VESD 顆粒の物性評価

VEFL 顆粒及び VESD 顆粒の平均粒子径 (D_{50}) は、レーザー散乱式粒度分布測定装置（laser particle counter LA-910、堀場製作所株式会社、京都）を用いて評価した。

VEFL 顆粒及び VESD 顆粒の嵩密度 (g/cm^3) は、第十六改正日本薬局方「カサ密度」の項に記載された第 3 法（容器を用いる方法）に準じて実施した。カサ比重測定器（JIS K-5101 型、筒井理化学器械株式会社、東京）を用いて、VEFL 顆粒及び VESD 顆粒を測定用円筒容器（30 mL）に溢れるまで流入させて、容器の上面から過剰の顆粒をすり落とした。続いて、予め測定しておいた空の測定用円筒容器の質量を差し引いて、顆粒の質量を測定することによって嵩密度を算出した。

VEFL 顆粒及び VESD 顆粒の形状観察は、走査型電子顕微鏡（scanning electron microscope、SEM、real surface view VE-7800、株式会社キーエンス、大阪）を用いて実施した。尚、試料

は前処理としてイオンスパッタリング装置（E-1030、日立サイエンスシステムズ、茨城）を用いて、Pt-Pd ターゲット、電圧 0.4 kV、電流 15 mA、真空度約 10 Pa 及び放電時間 80 秒の条件で白金蒸着を行った。

1-2-3 ビタミン E を含有した ODTs の調製

ビタミン E を含有した ODTs（ビタミン E 湿製錠、ビタミン E ODTs）の処方構成を Table 1 及び Table 2 に示した。

1 錠中のビタミン E 含有量は 7 から 56 mg に変動させ、また、同一の VEFL 顆粒及び VESD 顆粒を用いて種々のビタミン E ODTs を調製した。全てのビタミン E ODTs は、1 錠 280 mg 及び直径 9.5 mm の平錠とした。

ビタミン E ODTs は、Morita ら⁵⁶⁾ によって開発された製造方法にて調製した。調製方法は Fig. 5 に示す。D-マンニトール（マンニット®P）と PVE、VEFL 顆粒、VESD 顆粒または OVE は、高速攪拌混合機（mechanomil MM-10、岡田精工株式会社、東京）を用いて混合した。続いて、エタノール／水混液（50% W/W）にて溶解した PVP K-30（ポビドン）溶液を仕込量に対して 13%相当量を添加し、同機器を用いて練合及び湿潤化を行い、湿潤粉体を調製した。この湿潤粉体は、エーザイ式湿製錠用打錠機（EMTM-18、エーザイ株式会社、東京、及び三共製作所株式会社、東京）を用いて 20 kg（20 kg per tablet）の打錠圧にて圧縮成型した後、本機器に連結した湿製錠用乾燥機（Eisai tablet dryer、エーザイ式ベルト乾燥機・ETD-18、エーザイ株式会社、東京、及び三共製作所株式会社、東京）を用いて 35°C にて一次乾燥を行った。続いて、これらの錠剤は、棚式乾燥機（DAE-20、三和化機工業株式会社、東京）を用いて 35°C で 15 時間の二次乾燥を行い、乾燥減量（水分量）が 0.5%以下の各種ビタミン E ODTs を得た。

Table 1 Formulation of Test Tablets (OVE-ODTs and PVE-ODTs).

Component	Formulation (mg)							
	OVE-ODTs				PVE-ODTs			
<i>d</i> - α -Tocopheryl acetate (vitamin E, OVE)	7	14	28	56	–	–	–	–
<i>d</i> - α -Tocopheryl acid succinate (vitamin E, PVE)	–	–	–	–	7	14	28	56
D-Mannitol	270.2	263.2	249.2	221.2	270.2	263.2	249.2	221.2
Polyvinylpyrrolidone (Povidone)	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8

Table 2 Formulation of Test Tablets (VEFL-ODTs and VESD-ODTs).

Component	Formulation (mg)							
	VEFL-ODTs				VESD-ODTs			
<i>d</i> - α -Tocopheryl acetate (vitamin E, OVE)	7	14	28	56	7	14	28	56
Calcium Silicate	3.5	7	14	28	–	–	–	–
Corn Starch	1.2	2.4	4.8	9.6	–	–	–	–
Hydrolyzed Gelatin	–	–	–	–	6.87	13.74	27.48	54.96
Hydrated Silicon Dioxide	–	–	–	–	0.13	0.26	0.52	1.04
D-Mannitol	265.5	253.8	230.4	183.6	263.2	249.2	221.2	165.2
Polyvinylpyrrolidone (Povidone)	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8

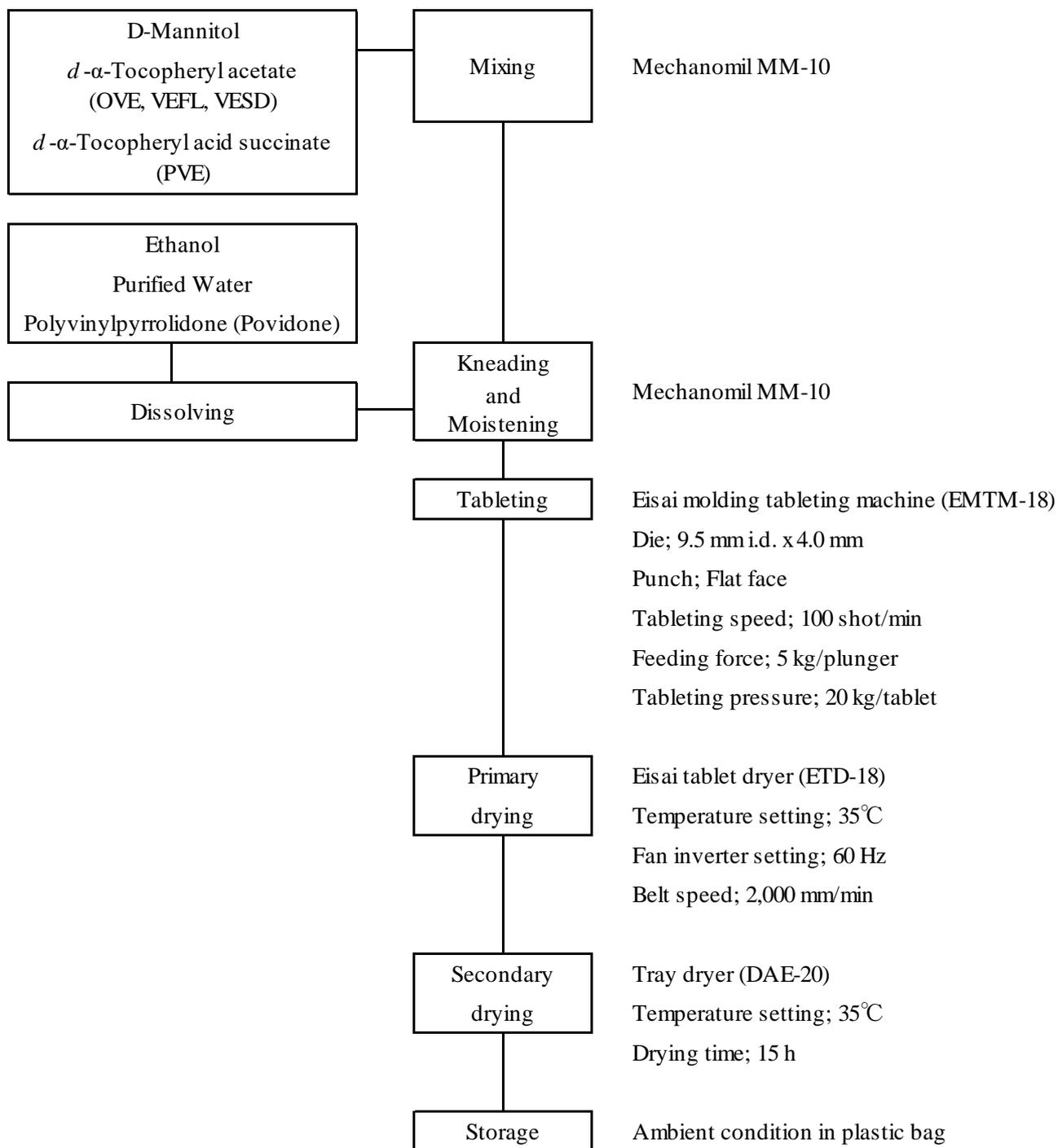


Fig. 5 Preparation Procedure of Vitamin E (VE) Orally Disintegrating Tablets with Various Amount of VE.

1-2-4 ビタミン E ODTs の物理化学的特性の評価

1-2-4-1 ビタミン E ODTs の厚み（中心部、辺縁部・直径）

デジマチックインジケーター（mitsutoyo digimatic indicator IDF-1030E、株式会社ミットヨ、神奈川）を用いて、ビタミン E ODTs の中心部及び辺縁部（直径）の厚さを測定した。測定は、10 錠に対して実施した。

1-2-4-2 ビタミン E ODTs の硬度

ビタミン E ODTs の硬度は、錠剤が破断するのに必要とする応力と定義し、木屋式デジタル硬度計（KHT-20、株式会社藤原製作所、東京）を用いて測定した。測定は、10 錠に対して実施した。

1-2-4-3 ビタミン E ODTs の引張強度

ビタミン E ODTs の引張強度（ σ 、 kg/cm^2 ）は、1-2-4-1 項及び 1-2-4-2 項で測定した錠剤の直径、厚さ及び硬度に基づき以下の式 (1) より算出した⁵⁷⁾。引張強度（ σ 、 kg/cm^2 ）は 10 錠に対して行い、平均値を算出した。

$$\sigma = \frac{2L}{\pi DT} \quad \dots\dots\dots \text{式 (1)}$$

ここで、L は硬度（kg）、D は直径（cm）及び T は厚さ（cm）を示す。

1-2-4-4 ビタミン E ODTs の摩損度

ビタミン E ODTs の摩損度は、第十六改正日本薬局方「摩損度」の項に記載された方法に準じて実施した。摩損度はフライアビレーター（TFF-03、筒井理化学器械株式会社、東京）を用いて 20 錠に対して実施した。20 錠の錠剤は予め錠剤表面に付着した粉体を取り除いた後、試験に用いる錠剤の全質量を精密に量りドラムに入れ、25 rpm で 4 分間回転させた。回転終了後、錠剤に付着した粉末を取り除き、全錠剤の質量を精密に量り、摩損度（初期質量に対する減少質量の質量百分率）を求めた。本試験は 3 回実施し、平均値を算出した。

1-2-4-5 ビタミン E ODTs の崩壊時間

ビタミン E ODTs の崩壊時間は、第十六改正日本薬局方「崩壊試験」の項に記載された方法に準じて実施し、崩壊試験機（富山産業株式会社、大阪）を用いて評価した。試験液は精製水とし、試験液の温度は $37 \pm 1^\circ\text{C}$ とした。測定は 6 錠に対して実施した。

崩壊時間（崩壊終点）の決定は、ビタミン E ODTs が試験機の補助盤に付着することから目視確認が困難であったため、崩壊時間自動終点測定装置（Distopper[®]、富山産業株式会社、大阪）を用いた。

1-2-4-6 ビタミン E ODTs の空隙率

各種ビタミン E ODTs は乳鉢を用いて粉末化し、ピクノメーター（ultra pycnometer 1000、Quantachrome Instruments, Boynton Beach, Florida, U.S.A.）を用いて、各種粉体の真密度を測定した。錠剤の空隙率（ ε ）は、以下の式（2）より算出した。空隙率の算出は 10 錠に対して行い、平均値を算出した。

$$\varepsilon = 100 \times \left(1 - \frac{W}{V\rho}\right) \quad \dots\dots\dots \text{式 (2)}$$

ここで、W は錠剤質量（g）、V は錠剤体積（cm³）、 ρ は粉体の真密度（g/cm³）を示す。尚、錠剤体積は 1-2-4-1 項に基づき算出した。

1-2-5 ビタミン E ODTs の安定性及び細孔分布の評価

ビタミン E を 14 及び 56 mg を含有した VESD-ODTs 及び PVE-ODTs は、100 錠ずつをガラスバイアル瓶の中に入れ、45°C で 3 ヶ月間の安定性試験（恒温槽 CH-21、ナガノサイエンス株式会社、大阪）を実施した。各検体は 1 ヶ月毎に採取し、6 錠の崩壊時間と 10 錠の引張強度を評価した。

更に、ビタミン E を 14 mg 含有した VESD-ODTs 及び PVE-ODTs は、安定性試験の前後にて水銀圧入法（micromeritics pore sizer 9320、島津製作所株式会社、京都）による錠剤の細孔分布を評価した。水銀の表面張力は 484 dynes/cm、細孔を含む固体と水銀との接触角は 130° とし、以下の式（3）より細孔直径を算出した。

$$\text{Pore size} = \frac{-4\gamma \cos\theta}{P} \quad \dots\dots\dots \text{式 (3)}$$

ここで、P は圧力（psia）、 θ は水銀の接触角、 γ は水銀の表面張力を示す。錠剤の細孔分布は、錠剤に浸透した水銀の全体量と各圧力時での錠剤への水銀浸透量から算出した。また、平均細孔径は、錠剤に浸透した水銀の全体量から 50% に到達した時点の細孔径とした。

1-2-6 統計解析

「ビタミン E ODTs の引張強度と空隙率に対する摩損度と崩壊時間の関係」について直線回帰式を求めた。回帰式について、統計解析ソフト（GraphPad Prism, version 5.0, GraphPad Software Inc., La Jolla, California, U.S.A）を用いて Pearson の相関係数検定を行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

第3節 実験結果

1-3-1 VEFL 顆粒及び VESD 顆粒の物性評価

ビタミン E ODTs の調製に先立ち、OVE はフローライト® RE への吸着法 (VEFL 顆粒) 及び噴霧乾燥法 (VESD 顆粒) により、それぞれの粒子設計 (粉末化处理) を実施した。

Fig. 6 は、2 種のビタミン E 顆粒の粒度分布と SEM 写真を示す。

VEFL 顆粒について、SEM 観察の結果、OVE は多孔質のフローライト® RE に吸着され、コーンスターチ水溶液 (糊化液) を用いた湿式造粒法により、顆粒表面はコーンスターチで覆われた粗い表面状態であった。この顆粒は単峰形のシャープな粒度分布を示し、平均粒子径は $500\ \mu\text{m}$ であった。また、顆粒の嵩密度は $0.38\ \text{g}/\text{cm}^3$ であった。

また、VESD 顆粒について、SEM 観察の結果、OVE は噴霧乾燥法により球形の粒子が得られたと共に、その表面はゼラチンで覆われた滑らかな表面状態であった。この顆粒は単峰形のシャープな粒度分布を示し、平均粒子径は $50\ \mu\text{m}$ であった。また、顆粒の嵩密度は $0.58\ \text{g}/\text{cm}^3$ であった。

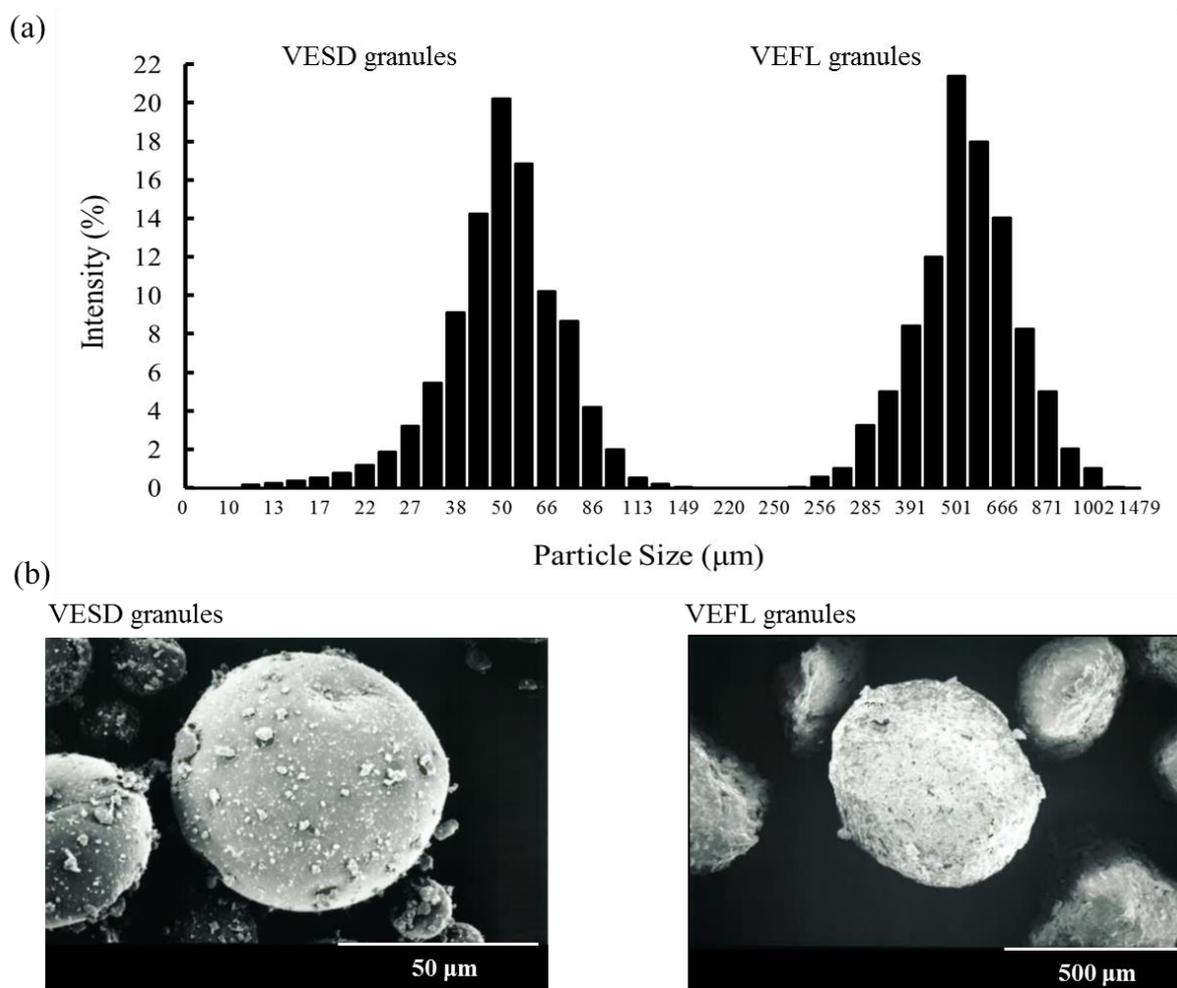


Fig. 6 Particle Size Distribution (a) and Scanning Electron Microscopy Image (b) of VESD granules and VEFL granules.

1-3-2 湿製打錠法によるビタミンE ODTsの調製

湿製打錠法により調製した各種ビタミンE ODTsは、OVEを直接添加したOVE-ODTs以外、いずれも1錠280mgに対して56mgのビタミンEを含有することができた。また、得られたビタミンE ODTsはOVEの染み出しは認められなかった。一方、OVE-ODTsは28mgのビタミンEを含有することができた。ビタミンEを56mg含有したOVE-ODTsの調製では、EMTM-18での圧縮成型時にビタミンE由来の淡黄色の染み出しが観察された。EMTM-18は高分子フィルムを介して湿潤粉体を圧縮成型することから、成型時に湿潤粉体の付着を防止することが可能である。しかしながら、ビタミンEを56mg含有したOVE-ODTsでは、圧縮成型時にこの高分子フィルムにOVEを含有した湿潤粉体の著しい付着が認められ、ビ

タミン E ODTs を調製することができなかった。PVE-ODTs では、湿製打錠法の特徴である低圧成型に加え、乾燥温度を PVE の融点以下の 35°C に設定した。そのため、PVE-ODTs の表面は、PVE の融解に起因した斑点状になる外観不良が認められなかった。

1-3-3 ビタミン E ODTs の引張強度と摩損度の評価

各種ビタミン E ODTs のビタミン E 含有量と引張強度及び摩損度の関係を評価した。Fig. 7a はビタミン E 含有量と引張強度、Fig. 7b はビタミン E 含有量と摩損度の結果を示す。

OVE-ODTs は、ビタミン E 含有量の増加につれて引張強度が 8.7 から 11.6 kg/cm² に上昇した。また、同時に摩損度が低下し、ビタミン E 含有量が 14 mg にて摩損度はほぼ 0%となった。VEFL-ODTs、VESD-ODTs 及び PVE-ODTs は、ビタミン E 含有量の増加につれていずれも引張強度が低下し、摩損度が増加した。この変化の程度は VEFL-ODTs、PVE-ODTs 及び VESD-ODTs の順であった。特に、VEFL-ODTs は他の 2 法にて調製した ODTs と比較して変化が大きく、引張強度は 9.2 から 2.9 kg/cm² まで低下し、摩損度は 0.9 から 2.0%まで増加した。

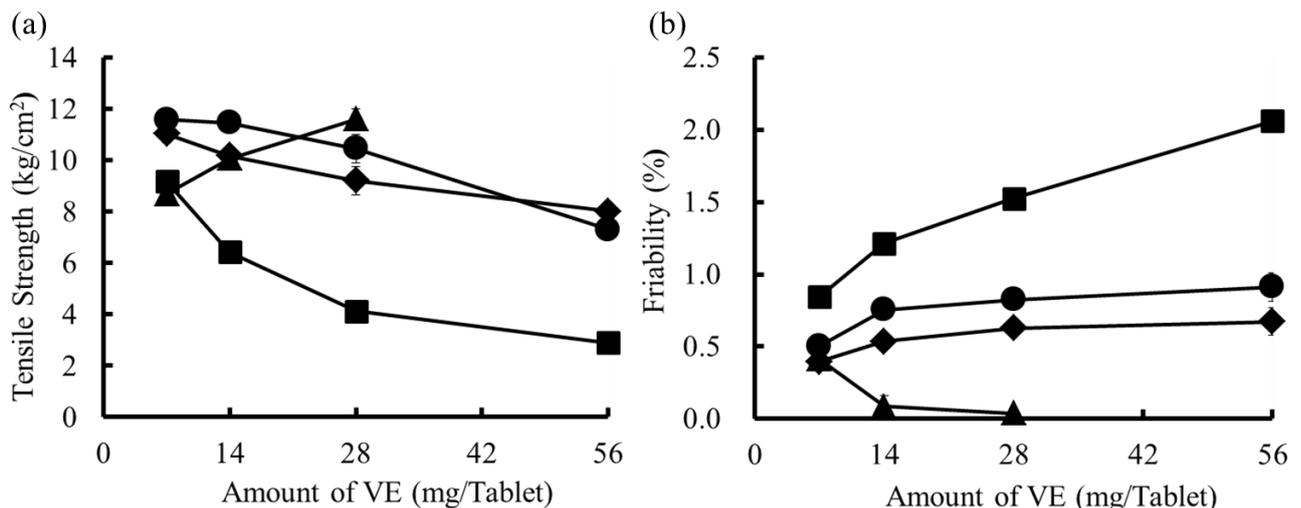


Fig. 7 Effect of the Amount of Vitamin E (VE) on the Tensile Strength (a) and Friability (b) of VE Orally Disintegrating Tablets (ODTs).

(a) Each point represents the mean \pm standard deviation (S.D.), $n = 10$. (b) Each point represents the mean \pm S.D., $n = 3$. ▲, OVE-ODTs; ■, VEFL-ODTs; ◆, VESD-ODTs; ●, PVE-ODTs.

1-3-4 ビタミン E ODTs の崩壊時間と空隙率の評価

各種ビタミン E ODTs のビタミン E 含有量と崩壊時間の関係性を評価した (Fig. 8a)。OVE-ODTs 及び PVE-ODTs は、ビタミン E 含有量の増加につれて崩壊時間が延長した。しかしながら、この崩壊時間の延長の程度には大きな違いが示され、PVE-ODTs は 22 から 30 秒の延長に対して、OVE-ODTs は 35 から 57 秒まで延長した。一方、VEFL-ODTs 及び VESD-ODTs は、ビタミン E 顆粒の増加につれて僅かに崩壊時間が短縮し、16 から 10 秒及び 21 から 17 秒となった。

次に、各種ビタミン E ODTs のビタミン E 含有量と錠剤の空隙率の関係性を評価した (Fig. 8b)。OVE-ODTs は、ビタミン E 含有量の増加につれて空隙率が 27 から 22% に低下した。また、PVE-ODTs 及び VESD-ODTs は空隙率の変化が僅かであり、PVE-ODTs はほぼ 33%、VESD-ODTs は 32 から 34% の僅かな増加であった。一方、VEFL-ODTs は、VEFL 顆粒の増加につれて空隙率が増加し、34 から 41% となった。

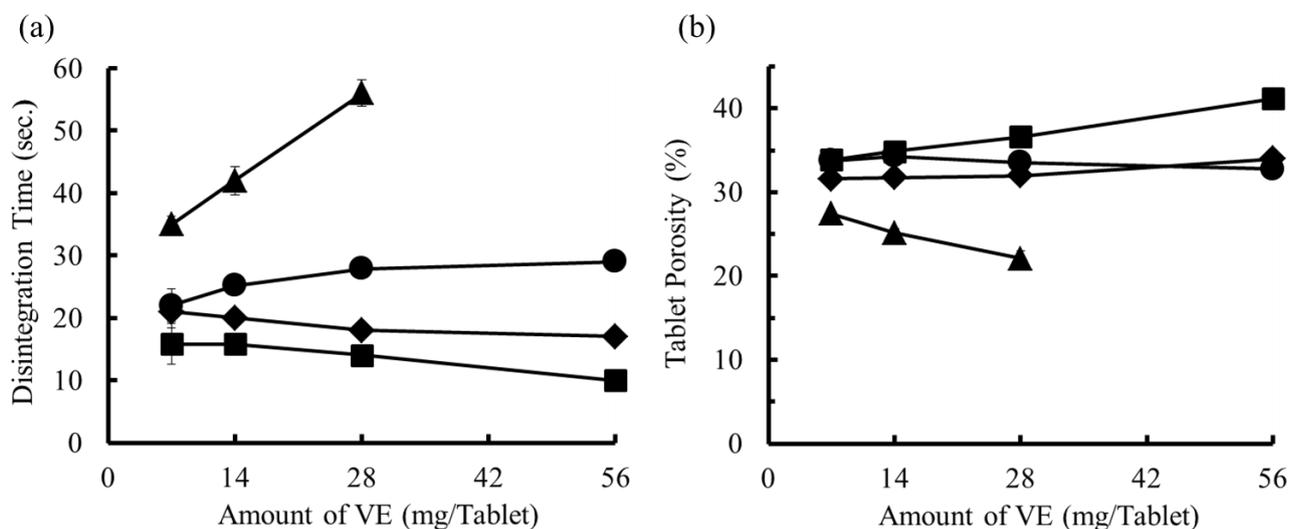


Fig. 8 Effect of the Amount of Vitamin E (VE) on the Disintegration Time (a) and Porosity (b) of VE Orally Disintegrating Tablets (ODTs).

(a) Each point represents the mean \pm standard deviation (S.D.), $n = 6$. (b) Each point represents the mean \pm S.D., $n = 10$. ▲, OVE-ODTs; ■, VEFL-ODTs; ◆, VESD-ODTs; ●, PVE-ODTs.

1-3-5 ビタミン E ODTs の引張強度と空隙率に対する摩損度と崩壊時間の関係

各種ビタミン E ODTs の引張強度と空隙率が摩損度と崩壊時間に及ぼす影響を評価した。Fig. 7a 及び Fig. 7b の結果に基づき、引張強度と摩損度の関係を評価した結果、引張強度の増加につれて摩損度の低下が示され、ビタミン E ODTs の引張強度と摩損度の間には強い負の相関が示された (Fig. 9a, $r = 0.75, p < 0.001$)。加えて、Fig. 7b、Fig. 8a 及び Fig. 8b の結果に基づき、空隙率と崩壊時間及び摩損度の関係を評価した結果、空隙率の増加につれて崩壊時間は短縮し、摩損度は増加することが示され、ビタミン E ODTs の空隙率と崩壊時間及び摩損度の間には強い相関が示された (Fig. 9b, $r = 0.83, p < 0.001$ 及び Fig. 9c, $r = 0.78, p < 0.001$)。

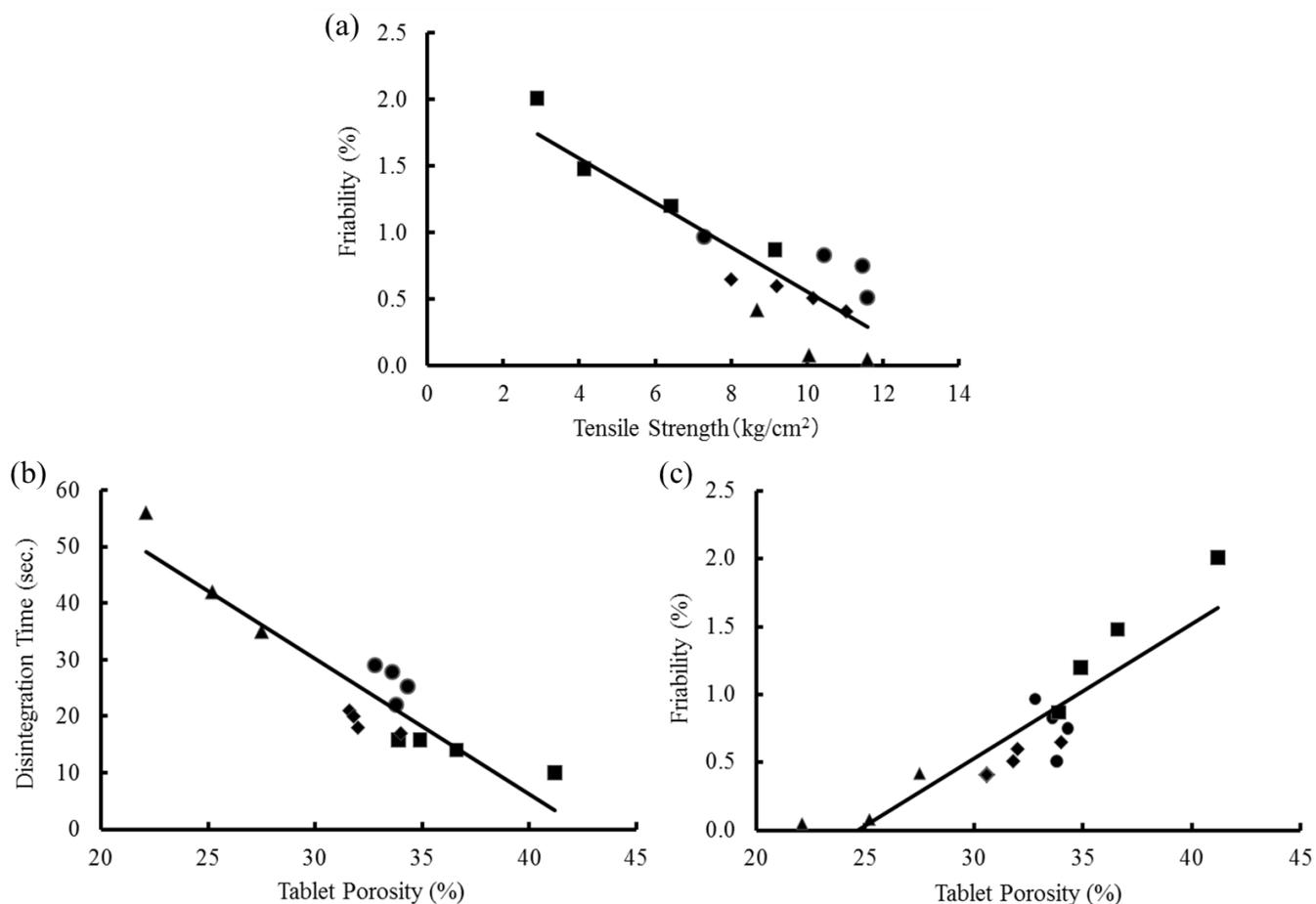


Fig. 9 Effect of the Tensile Strength and Porosity of Various Vitamin E (VE) Orally Disintegrating Tablets (ODTs) on the Friability and Disintegration Time.

(a) Relationship Between the Tensile Strength of Various VE ODTs and Friability. (b) Relationship Between the Porosity of Various VE ODTs and Disintegration Time. (c) Relationship Between the Porosity of Various VE ODTs and Friability. ▲, OVE-ODTs; ■, VEFL-ODTs; ◆, VESD-ODTs; ●, PVE-ODTs.

1-3-6 VESD-ODTs 及び PVE-ODTs の安定性（崩壊時間と引張強度）評価

ビタミン E を 14 及び 56 mg を含有した 2 含量の VESD-ODTs 及び PVE-ODTs に対して、45°C にて 3 ヶ月間の安定性試験を実施した。その結果、PVE-ODTs は、初期 25 及び 29 秒の崩壊時間が 1 ヶ月以降 60 及び 62 秒にそれぞれに延長した (Fig. 10a)。また、この崩壊時間の延長に伴い、引張強度は 11.5 から 20 kg/cm² 及び 7.3 から 22 kg/cm² にそれぞれ増加した (Fig. 10b)。一方、2 含量の VESD-ODTs は、ビタミン E 含有量と保存期間によらずこれらの変化は認められず、崩壊時間はいずれの期間も約 20 秒であり (Fig. 10a)、引張強度はいずれの期間も約 10 及び約 8 kg/cm² であった (Fig. 10b)。

尚、全ての検体に対するその他の物理化学的特性（厚み、摩損度及び空隙率）は、いずれも変化は認められなかった。

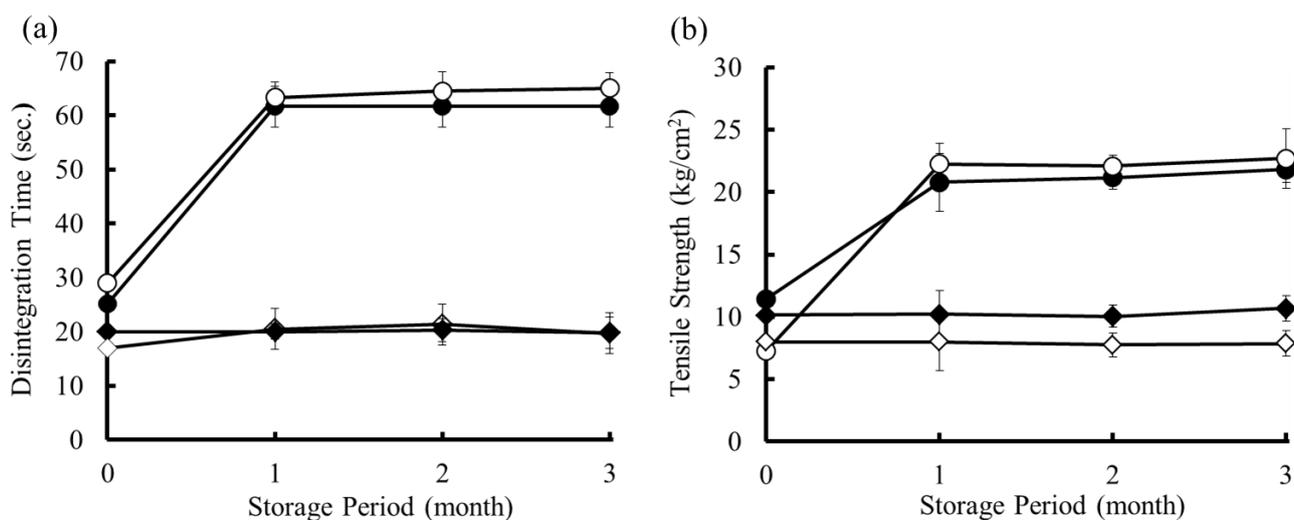


Fig. 10 Effect of Storage Period on the Disintegration Time (a) and Tensile Strength (b) of Vitamin E (VE) Orally Disintegrating Tablets (ODTs) containing 14 mg and 56 mg of VE.

(a) Each point represents the mean \pm standard deviation (S.D.), $n = 6$. (b) Each point represents the mean \pm S.D., $n = 10$. \blacklozenge , VESD-ODTs (14 mg of VE); \diamond , VESD-ODTs (56 mg of VE); \bullet , PVE-ODTs (14 mg of VE); \circ , PVE-ODTs (56 mg of VE).

1-3-7 VESD-ODTs 及び PVE-ODTs の安定性（細孔分布）評価

安定性試験における2種のビタミンE ODTsの崩壊時間と引張強度の変化の原因を明らかにするために、両ODTsの細孔分布を評価した。尚、Fig. 10の結果に基づき、ビタミンE含有量に関わらず、崩壊時間と引張強度の変化は同じ傾向が示されたことから、細孔分布の評価はビタミンEを14 mg含有した両ODTsに対して実施した。

その結果、PVE-ODTsの平均細孔径は、45°Cでの3ヶ月間の加熱保存により4.6から3.2 μm に減少した（Fig. 11a）。一方、VESD-ODTsの平均細孔径はいずれも5.7 μm であった（Fig. 11b）。尚、同一の入槽形態にて25°Cでの12ヶ月間の長期保存試験を実施したところ、両ODTsの細孔分布の変化は認められなかった。

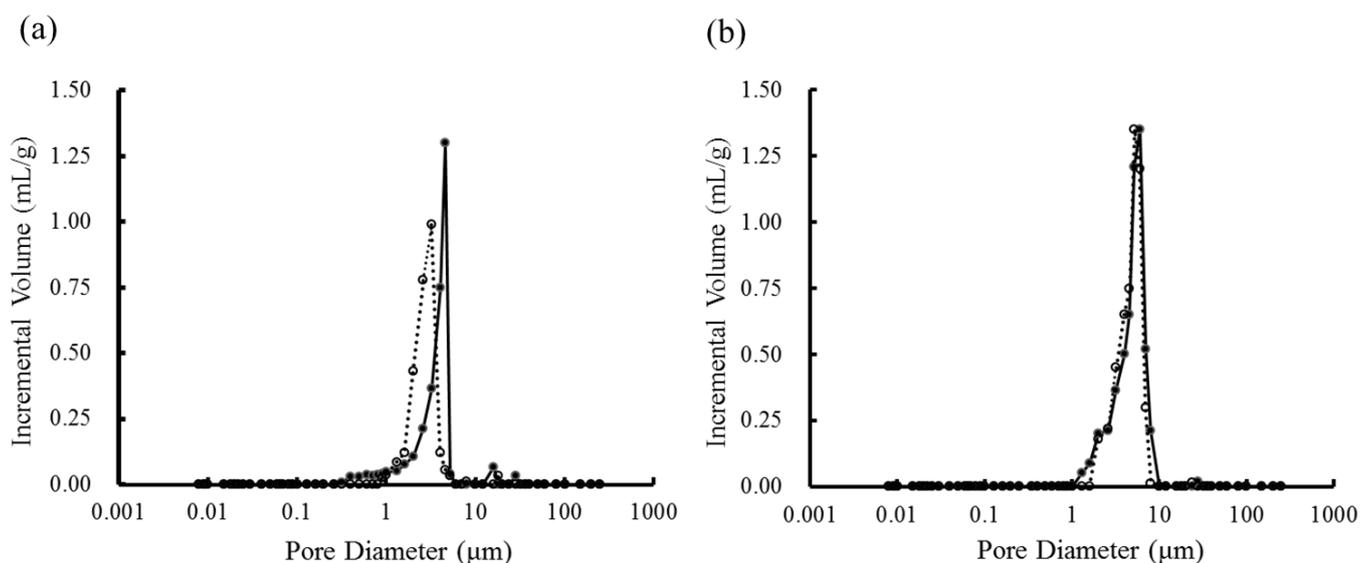


Fig. 11 Effect of Storage Period on the Pore Size Distributions of Vitamin E (VE) Orally Disintegrating Tablets (ODTs) containing 14 mg of VE.

(a) PVE-ODTs. (b) VESD-ODTs. ●, Before storage; ○, After storage at 45°C for 3 months in a closed glass bottle.

第4節 考察

本章において、湿製打錠法を用いてビタミンE ODTsを調製したところ、PVEの添加に加えOVEの粒子設計により、1錠280mgに対して56mgのビタミンEを含有することができた。特に、VESD-ODTsは良好な製剤特性を有することが示された。現在、ビタミンEを含有するサプリメント（栄養機能食品）の服用は、1日量として最大150mgを上限とし、2から3回の分割服用が推奨されている⁵⁸⁾。したがって、本章の結果は、この用法及び用量に満足することが示された。一方、OVEの粒子設計をせずに直接ODTsに添加した場合でも（OVE-ODTs）、ビタミンE含有率が10%程度（錠剤質量280mgに対してOVE28mg相当量）であれば打錠時にOVEの染み出しに加え、高分子フィルムへの湿潤粉体の付着は発生しないことが確認された。したがって、湿製打錠法は、油状薬物の配合に対して有効な製法であることが示唆された。また、一般的に、融点が高い粉末系の脂溶性薬物は打錠中に薬物が融解し、打錠障害（sticking）の発生に加え、錠剤表面に融解した薬物が斑点状になる外観不良の発生が報告されている^{37,41,42)}。しかしながら、湿製打錠法はこのような外観不良が認められず、PVEのような低融点の脂溶性薬物の製剤化に有効であることが示唆された。

4種のビタミンE ODTsのビタミンE含有量が、ODTsの物理化学的特性に及ぼす影響を評価したところ、ビタミンEの添加方法及び含有量により、ビタミンE ODTsの引張強度、摩損度、崩壊時間及び空隙率は異なることが示された。OVE-ODTsでは、ビタミンE含有量の増加につれて引張強度が上昇し、摩損度が低下した。これは、賦形剤に吸着したOVEが錠剤全体に展延し、乾燥後に固結したものと推察した。一方、PVE-ODTsでは、ビタミンE含有量の増加につれて引張強度が低下し、摩損度が増加した。PVE-ODTsでは、PVEの固化（caking）は認められなかった。これは、PVE-ODTsの湿潤粉体を圧縮成型した後、ODTsを緩和に乾燥させたため、低融点のPVEの軟化や展延は発生せずに、錠剤内でその形態が保持されていることによるものと考察した。また、錠剤強度は、錠剤内の粉体間の結合表面積の減少に伴い低下することが知られている⁵⁹⁻⁶¹⁾。PVEは脂溶性薬物であるため、錠剤内の粒子間結合に寄与しないと考えられることから、PVEの添加量の増加は粒子間の結合表面積を減少させ、湿潤粉体の圧縮成型後の乾燥過程における粒子間結合を減弱させると考えられた。その結果、引張強度が低下し、摩損度が増加したものと考えられた。VESD-ODTs及びVEFL-ODTsは、ビタミンE含有量の増加につれて引張強度が低下し、摩損度が増加した。両ビタミンE ODTsはともに、OVEの固化や顆粒からのOVEの染み出しといった現象は観察されなかった。したがって、両顆粒は錠剤中でその形態が保持されており、かつ錠剤内の

粒子間結合力に寄与しないものと考えられ、その結果、引張強度の低下と摩損度の増加が認められたものと考えられた。

ODTsの崩壊メカニズムの一つとして、錠剤内部への速やかな水の浸透が考えられる^{32-34,62)}。ビタミンE含有量の増加によるOVE-ODTsの崩壊時間の延長は、錠剤内へのOVEの展延の増加による空隙率の減少と錠剤表面の親水性の低下が原因と推察した。また、PVE-ODTsは、PVEの増加による錠剤表面の親水性の低下により崩壊時間が10秒程度延長したが、空隙率の変化が小さいことからOVE-ODTsと比較して、崩壊時間の著しい延長を誘発しなかったものと考えた。一方、VESD-ODTs及びVEFL-ODTsでは崩壊延長は認められず、これはOVEの粒子設計に伴い、錠剤表面の親水性が向上したものと推察した。VESD-ODTsは、VESD顆粒の表面が親水性のゼラチンで被覆されたことから、錠剤への水の浸透が促進され、更に、空隙率が僅かに増加したことから崩壊時間が短くなったものと考えられた。また、VEFL-ODTs中のVEFL顆粒は、崩壊剤の機能を有するコーンスターチを用いた湿式造粒を実施した。一般的に、錠剤中に膨潤力の高い崩壊剤が存在すると、その高い保水力により錠剤内部への水の浸透が阻害される。しかし、コーンスターチは水の吸収速度は高いものの、膨潤力は小さい導水性の良好な崩壊剤である⁶³⁾。そのため、コーンスターチを用いたVEFL顆粒の配合は、VEFL-ODTsの導水性を向上させたものと示唆された。加えて、VEFL-ODTsは、VEFL顆粒の増加につれて空隙率が増加した。これは、VEFL顆粒が嵩高い特性を有し、この顆粒の増加はVEFL-ODTsの湿潤粉体を嵩高くしたことが要因と考えられた。以上より、VEFL-ODTsは、VEFL顆粒による錠剤の導水性の向上と空隙率の増加により、他のビタミンE ODTsと比較して、崩壊時間が短くなったものと推察した。

各種ビタミンE ODTsの引張強度と空隙率が摩損度と崩壊時間に及ぼす影響を評価した。加えて、一般的な錠剤（普通錠）と同等な錠剤強度に加え、速やかな崩壊性を付与するためのビタミンE ODTsの特性を考察した。引張強度と摩損度の関係では、引張強度の増加につれて摩損度は低下し、強い負の相関が示された。摩損度は錠剤の取り扱い上、重要な物性項目の一つである。ICH Q4B Annex 9⁶⁴⁾では、錠剤の摩損度は1.0%以下を推奨しており、引張強度が7 kg/cm²以上であれば、摩損度は1.0%以下になることが示された。また、引張強度7 kg/cm²は、ビタミンE ODTsの錠剤硬度として約4 kgである。Kosekiら及びKawanoらは、包装工程や輸送時のストレスに耐えるには、少なくとも3 kg以上の錠剤硬度が必要であることを示しており^{65,66)}、また、Namikiは、調剤時の機械的ストレスに耐えるには、4 kg以上の錠剤硬度が必要であることを示している⁶⁷⁾。これらの知見に基づき、ビタミンE ODTsの引張強度が7 kg/cm²以上であれば、これらストレスにも耐えることが可能と推察

した。また、空隙率と崩壊時間及び摩損度の関係性を評価したところ、空隙率の増加につれて崩壊時間は短縮し、摩損度は増加することが示され、これらはビタミン E ODTs の空隙率と強い相関を有することが示された。ODTs の崩壊時間は、米国食品医薬品局 (FDA) より発出されたガイダンスにて 30 秒以内を推奨している⁶⁸⁾。また、本実験では崩壊時間自動終点測定装置 (Distopper[®]) を用いて崩壊時間を評価した。本法は口腔内での崩壊性を反映し、特に、本法にて 30 秒以内で崩壊する錠剤では、口腔内での崩壊性と高い相関を有することが報告されている⁶⁹⁾。本知見に基づき、OVE-ODTs 以外のいずれのビタミン E ODTs は、速崩性を有することが示された。Sugimoto らは、水溶性賦形剤と糖アルコールの結晶転移による ODTs の調製にて、適度な錠剤強度と 15 秒以内の崩壊性を付与するための錠剤空隙率は 30 から 40% であることを示している³²⁾。また、Tsushima は D-マンニトールを用いた湿製打錠法による ODTs の調製にて、適度な錠剤強度と 20 秒前後の崩壊性を付与するための錠剤空隙率は 32 から 38% であることを示している⁴⁴⁾。ビタミン E ODTs の至適な空隙率は、これらの知見とほぼ同等であり、崩壊時間 30 秒以内に加え、摩損度 1.0% 以下の製剤特性を具備するための空隙率は、30 から 35% が至適であることが示された。したがって、OVE-ODTs は崩壊性の観点から、VEFL-ODTs は摩損度の観点から ODTs としての特性が損なわれていることが示された。以上の結果より、引張強度 7 kg/cm² 以上及び空隙率 30 から 35% に合致した ODTs は、PVE-ODTs 及び VESD-ODTs のみであった。

VESD-ODTs 及び PVE-ODTs の 45°C での安定性試験では、PVE-ODTs のみに崩壊時間の延長と引張強度の増加が示された。安定性試験にて PVE-ODTs の細孔径が減少したことから、これらの物性変化は錠剤中の PVE の軟化と展延によるものと考察した。Washburn の粉体層内の毛細管への液の浸透速度から算出した式に基づくと、粉体への水分の浸透速度は細孔径に比例することが知られている⁷⁰⁾。また、Sunada ら及び Bi らは、ODTs の細孔径は速やかな崩壊性に重要であることを示している^{62,71)}。したがって、PVE-ODTs の細孔径の減少は、崩壊時間の延長に影響したものと考えられた。また、錠剤中の粉体間の結合表面積は錠剤強度に影響を与え、結合表面積の増加に伴い錠剤強度が増加することが知られている⁵⁸⁻⁶⁰⁾。したがって、加熱保存により PVE が軟化や展延し、錠剤を室温に戻すことで固化したため、粒子間の結合表面積が増加し、引張強度が増加したものと推察した。一方、VESD-ODTs は、噴霧乾燥法により OVE がゼラチン中に包含・維持されている。したがって、加熱保存による VESD 顆粒からのビタミン E の染み出しは発生せず、VESD 顆粒は錠剤中でその形態が保持されたことから、VESD-ODTs の物性変化が発生しなかったものと考えられた。この結果、VESD-ODTs は加熱保存前後で平均細孔径が変化しなかったものと考えられた。

以上、本章の結果から、ビタミン E ODTs の製剤設計では、錠剤の空隙率として 30 から 35%、引張強度として 7 kg/cm^2 以上を付与することが必要であることが示された。更に、加熱保存下での品質変化に考慮することが重要であり、中でも、VESD-ODTs は保存前後にて品質変化が認められなかったことから、噴霧乾燥法により調製した VESD 顆粒の配合は、ビタミン E ODTs の製剤設計に有効であると考えられる。

第2章 ユビデカレノン (CoQ₁₀) を含有した ODTs の開発と評価

第1節 緒言

第1章において、ビタミン E ODTs の製剤設計では空隙率と引張強度に加え、加熱保存下での品質変化への考慮が重要であることが示された。特に、PVE-ODTs の加熱保存では崩壊時間が延長し、これは PVE の軟化や展延が要因と推察した。そこで、第2章では PVE よりも低融点の CoQ₁₀ を用いて、2 種の粒子設計 (顆粒調製) を実施し、それぞれの顆粒を配合した ODTs の物理化学的特性を評価した。加えて、融点以上の加熱保存による ODTs の製剤特性を評価し、粒子設計の効果を確認した。

CoQ₁₀ は Fig. 12 の構造を有する融点 48°C の粉末であり、水への溶解度は極めて低い (4 ng/mL、25°C)^{72,73}。CoQ₁₀ を含有する製剤は、医薬品として一般的な錠剤 (普通錠) や軟カプセル剤として発売されているが⁷⁴、2001 年の食薬区分改正に伴いサプリメントとしても注目されている⁷⁵。特に、生活習慣病の予防を目的としたサプリメントとしての認知度は高く、その剤形は一般的な錠剤に加え、硬カプセル剤と軟カプセル剤である^{76,77}。そのため、服用利便性を考慮した ODTs への剤形工夫が望まれる。

本章では CoQ₁₀ について、予備検討で最も配合に適した添加剤を使用し、粒子設計 (顆粒調製) を実施した。具体的には、加熱・油状化した後に吸着剤の多孔性デキストリンに吸着した顆粒 (CoQ₁₀PF) と、乳化剤 (水溶性基材) のアラビアゴム及びアルギン酸プロピレングリコールエステルを用い噴霧乾燥した顆粒 (CoQ₁₀SD) を調製した。これらの 2 種の顆粒を ODTs に添加し、それぞれ CoQ₁₀PF-ODTs 及び CoQ₁₀SD-ODTs を調製した。また、粒子設計を実施せず粉末状態の CoQ₁₀ を直接 ODTs に添加した PCoQ₁₀-ODTs を調製した。

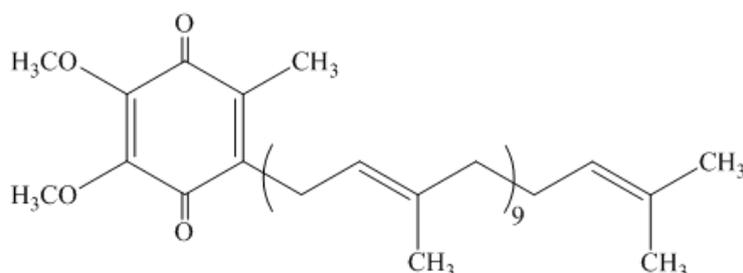


Fig. 12 Structure of Ubidecarenone (Coenzyme Q₁₀, CoQ₁₀).

第2節 実験方法

2-2-1 試料

脂溶性ビタミンとして、粉末の形状を有するユビデカレノン (CoQ₁₀、純度 99.8%、日清製粉株式会社、東京) を用いた。CoQ₁₀ の嵩密度及び平均粒子径は、それぞれ 0.23 g/cm³ 及び 30 μm であった。

多孔性デキストリン (パインフロー®S、松谷化学株式会社、兵庫) は、CoQ₁₀PF 顆粒の調製にて油状化した CoQ₁₀ の吸着剤として使用した。

アラビアゴム (三栄薬品貿易株式会社、大阪) 及びアルギン酸プロピレングリコールエステル (PGA、キミカ株式会社、東京) は、CoQ₁₀SD 顆粒の調製にて油状化した CoQ₁₀ に対する乳化剤として使用し、デキストリン (パインデックス®#-1、松谷化学株式会社、兵庫) は、CoQ₁₀SD 顆粒の支持剤として使用した。

D-マンニトール、ポリビニルピロリドン (ポビドン)、エタノール及びその他の試薬は、第1章と同一試料を用いた。

2-2-2 CoQ₁₀ 顆粒の調製

2-2-2-1 CoQ₁₀PF 顆粒の調製

CoQ₁₀PF 顆粒は、高速攪拌造粒機 (super mixer SMV-20、カワタ株式会社、大阪) を用いて調製した。高速攪拌造粒機に 500 g の CoQ₁₀ 及び 1000 g のパインフロー®S を投入し、500 rpm で 5 分間混合した。次に、95°C に加温した熱水を同機器のジャケット内に循環させ、400 rpm で 25 分間回転させながら、熔融・油状化した CoQ₁₀ をパインフロー®S の細孔に吸着させた。続いて、25°C の常水を同機器のジャケット内に循環させ、400 rpm で回転させながら、CoQ₁₀ をパインフロー®S の細孔中に固定化した。この乾燥顆粒を 1.0 mm の篩を用いて篩過することで CoQ₁₀PF 顆粒を得た。

2-2-2-2 CoQ₁₀SD 顆粒の調製

60°C の水浴中に、1500 g の精製水に対して 250 g のアラビアゴムと 10 g の PGA を添加し、ホモミキサー (T.K. homomixer、プライミクス株式会社、兵庫) にて 10,000 rpm で攪拌しながら溶解した。引き続き、水浴中で 60°C を維持し、溶解液を 10,000 rpm で攪拌しながら、500 g の CoQ₁₀ をホモミキサー中に少しずつ投入し、20 分間攪拌した。続いて、240 g のパ

インデックス® #-1 を添加し、更に、10,000 rpm で 10 分間攪拌した。

この CoQ₁₀ の水溶液(乳化液)は、水浴中で 60°C を維持しながら噴霧乾燥(spray-drier OC-16、大川原化工機株式会社、神奈川)を行った。この乾燥顆粒を 1.0 mm の篩を用いて篩過することで CoQ₁₀SD 顆粒を得た。尚、噴霧乾燥の条件は、給気温度 180°C、排気温度 約 95°C、噴霧液量 50 mL/min にて実施した。

2-2-2-3 CoQ₁₀PF 顆粒及び CoQ₁₀SD 顆粒の物性評価

CoQ₁₀PF 顆粒及び CoQ₁₀SD 顆粒の平均粒子径 (D₅₀)、嵩密度及び顆粒表面の測定は、第 1 章 1-2-2-3 項の方法を準用した。

2-2-3 CoQ₁₀ を含有した ODTs の調製

CoQ₁₀ を含有した ODTs (CoQ₁₀ 湿製錠、CoQ₁₀ ODTs) の処方構成を Table 3 及び Table 4 に示した。

第 1 章と同様に 1 錠処方は 280 mg として、1 錠中の CoQ₁₀ 含有量は 10 から 50 mg (10、30、40 及び 50 mg) に変動させ、種々の CoQ₁₀ ODTs を調製した。全ての CoQ₁₀ ODTs は、第 1 章と同様に直径 9.5 mm の平錠とした。

CoQ₁₀ ODTs は、第 1 章 1-2-3 項と同様に Morita ら⁵⁶⁾ によって開発された Fig. 5 の記載方法に準拠した製造方法にて調製した。

Table 3 Formulation of Test Tablets (PCoQ₁₀-ODTs).

Component	Formulation (mg)			
	PCoQ ₁₀ -ODTs			
Ubidecarenone (Coenzyme Q ₁₀ , CoQ ₁₀)	10	30	40	50
D-Mannitol	267.2	247.2	237.2	227.2
Polyvinylpyrrolidone (Povidone)	2.8	2.8	2.8	2.8

Table 4 Formulation of Test Tablets (CoQ₁₀PF-ODTs and CoQ₁₀SD-ODTs).

Component	Formulation (mg)							
	CoQ ₁₀ PF-ODTs				CoQ ₁₀ SD-ODTs			
Ubidecarenone (Coenzyme Q ₁₀ , CoQ ₁₀)	10	30	40	50	10	30	40	50
Porous Dextrin	20	60	80	100	-	-	-	-
Powdered Acacia	-	-	-	-	5	15	20	25
Propylene Glycol Alginate	-	-	-	-	0.2	0.6	0.8	1
Dextrin	-	-	-	-	4.8	14.4	19.2	24
D-Mannitol	247.2	187.2	157.2	127.2	257.2	217.2	197.2	177.2
Polyvinylpyrrolidone (Povidone)	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8

2-2-4 CoQ₁₀ ODTs の物理化学的特性の評価

CoQ₁₀ ODTs の厚み、硬度、引張強度、摩損度、崩壊時間及び空隙率の測定は、第 1 章 1-2-4-1 項から 1-2-4-6 項の方法を準用した。

2-2-5 CoQ₁₀ ODTs の安定性及び細孔分布の評価

CoQ₁₀ を 10 mg 含有した PCoQ₁₀-ODTs、CoQ₁₀PF-ODTs 及び CoQ₁₀SD-ODTs に加え、CoQ₁₀ を 50 mg 含有した CoQ₁₀SD-ODTs の安定性試験を実施した。各種 ODTs は、100 錠ずつを褐色ガラスバイアル瓶の中に入れ、55°C で 2 ヶ月間（2 週間、1 及び 2 ヶ月間）の安定性試験を実施した。所定の期間保存した各検体を採取し、6 錠の崩壊時間と 10 錠の引張強度を評価した。

更に、CoQ₁₀ を 10 mg 含有した PCoQ₁₀-ODTs、CoQ₁₀PF-ODTs 及び CoQ₁₀SD-ODTs は、安定性試験の前後にて水銀圧入法（micromeritics pore sizer 9320、島津製作所株式会社、京都）による錠剤の細孔分布を評価した。測定方法は、第 1 章 1-2-5 項を準用した。

2-2-6 統計解析

「CoQ₁₀ ODTs の引張強度と空隙率に対する摩損度と崩壊時間の関係」について直線回帰式を求めた。回帰式について、統計解析ソフト（GraphPad Prism, version 5.0, GraphPad Software Inc., La Jolla, California, U.S.A）を用いて Pearson の相関係数検定を行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

第3節 実験結果

2-3-1 CoQ₁₀PF 顆粒及び CoQ₁₀SD 顆粒の物性評価

CoQ₁₀ODTs の調製に先立ち、油状化した CoQ₁₀ はパインフロー®S への吸着法 (CoQ₁₀PF 顆粒) 及び噴霧乾燥法 (CoQ₁₀SD 顆粒) により、それぞれの粒子設計 (顆粒調製) を実施した。

Fig. 13 は、2 種の CoQ₁₀ 顆粒の粒度分布と SEM 写真を示す。

CoQ₁₀PF 顆粒について、SEM 観察の結果、油状化した CoQ₁₀ は多孔質のパインフロー®S に熔融吸着され、不定形な形状を有する粗い表面状態であった。この顆粒は単峰形のブロードな粒度分布を示し、平均粒子径は 170 μm であった。また、顆粒の嵩密度は 0.34 g/cm³ であった。

また、CoQ₁₀SD 顆粒について、SEM 観察の結果、油状化した CoQ₁₀ は噴霧乾燥法により球形の粒子が得られたと共に、その表面はアラビアゴムと PGA で覆われた滑らかな表面状態であった。この顆粒は単峰形のシャープな粒度分布を示し、平均粒子径は 45 μm であった。また、顆粒の嵩密度は 0.50 g/cm³ であった。

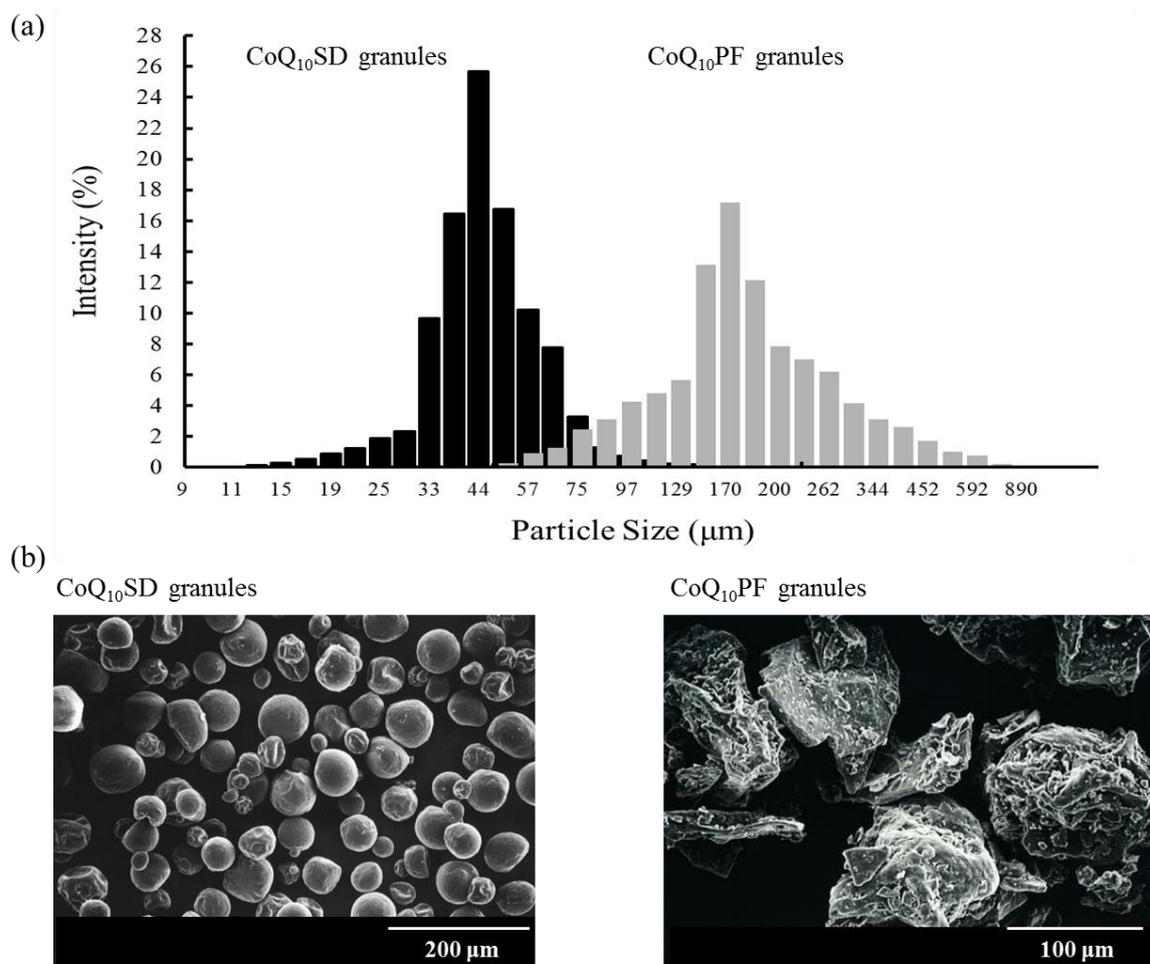


Fig.13 Particle Size Distribution (a) and Scanning Electron Microscopy Image (b) of CoQ₁₀SD granules and CoQ₁₀PF granules.

2-3-2 湿製打錠法による CoQ₁₀ ODTs の調製

湿製打錠法により調製した CoQ₁₀ ODTs は、1錠 280 mg に対して 50 mg の CoQ₁₀ を含有することができ、Table 3 及び Table 4 に示した 12 種全ての ODTs を調製することができた。また、CoQ₁₀ ODTs は、CoQ₁₀ の融解・油状化による外観不良も認められなかった。加えて、CoQ₁₀ を 50 mg 含有した高含量製剤は、EMTM-18 を用いた圧縮成型時に高分子フィルムへの湿潤粉体の付着は認められなかった。

2-3-3 CoQ₁₀ ODTs の物理化学的特性の評価

CoQ₁₀ 含有量の変動が各種 CoQ₁₀ ODTs の物理化学的特性に及ぼす影響を評価した。

CoQ₁₀ ODTs は、CoQ₁₀ の添加方法によらず CoQ₁₀ 含有量の増加につれて引張強度が低下し、摩損度が増加した (Fig. 14a 及び Fig. 14b) 。この変化の程度は、CoQ₁₀PF-ODTs が他の 2 法により調製した ODTs と比較して大きかったが、CoQ₁₀SD-ODTs と PCoQ₁₀-ODTs は同程度の変化であった。PCoQ₁₀-ODTs は、CoQ₁₀ 含有量の増加につれて崩壊時間が 28 秒まで延長したが、CoQ₁₀PF-ODTs 及び CoQ₁₀SD-ODTs は、顆粒の増加につれて僅かに崩壊時間が短縮した (Fig. 14c) 。PCoQ₁₀-ODTs 及び CoQ₁₀SD-ODTs は空隙率の変化が僅かであったが、CoQ₁₀PF-ODTs は、CoQ₁₀PF 顆粒の増加につれて空隙率が 40% まで増加した (Fig. 14d) 。

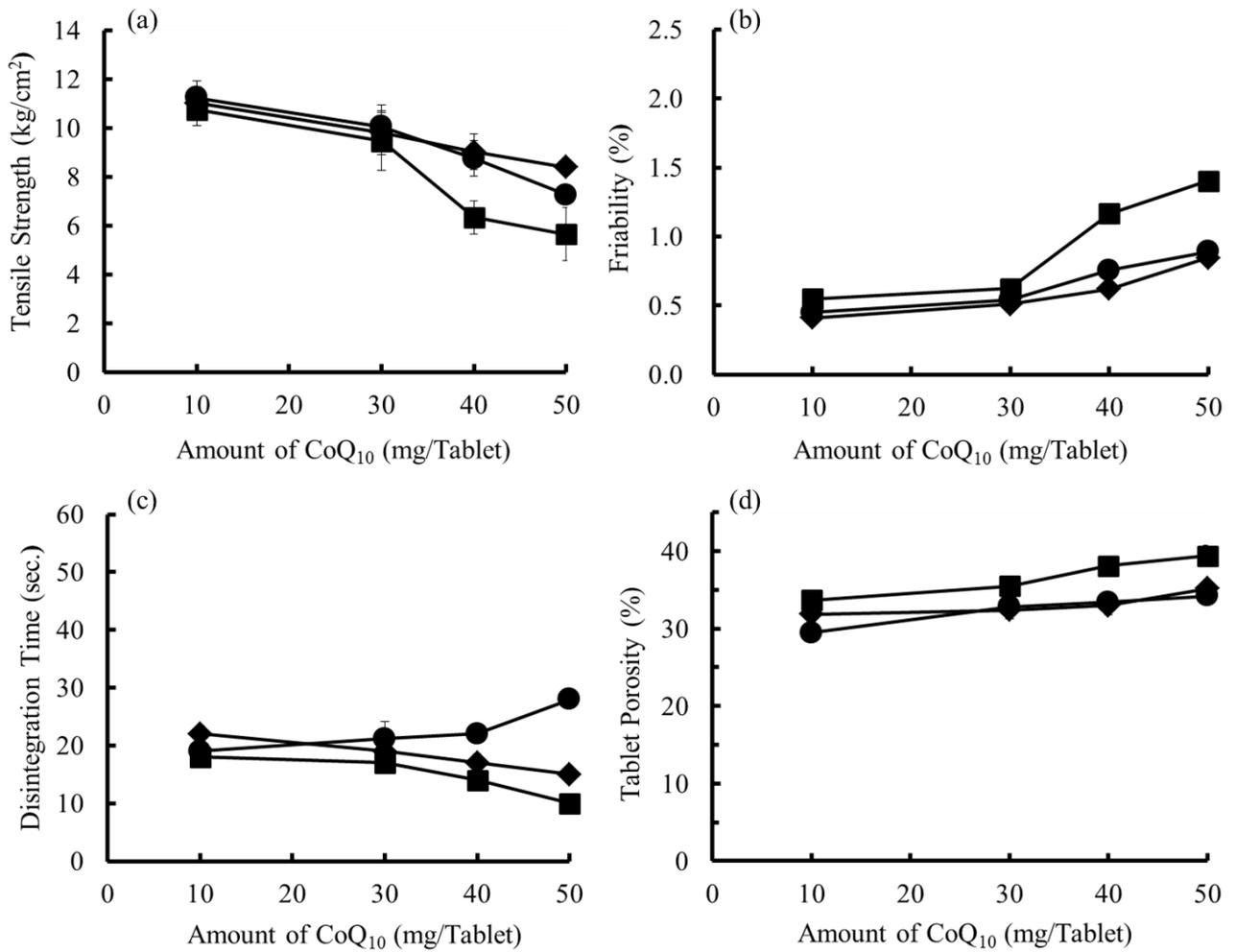


Fig. 14 Effect of the Amount of Ubidecarenone (CoQ₁₀) on the Tensile Strength (a), Friability (b), Disintegration Time (c) and Porosity (d) of CoQ₁₀ Orally Disintegrating Tablets (ODTs).

(a) Each point represents the mean \pm standard deviation (S.D.), $n = 10$. (b) Each point represents the mean \pm S.D., $n = 3$. (c) Each point represents the mean \pm S.D., $n = 6$. (d) Each point represents the mean \pm S.D., $n = 10$. ■, CoQ₁₀PF-ODTs; ◆, CoQ₁₀SD-ODTs; ●, PCoQ₁₀-ODTs.

2-3-4 CoQ₁₀ ODTs の引張強度と空隙率に対する摩損度と崩壊時間の関係

各種 CoQ₁₀ ODTs の引張強度と空隙率が摩損度と崩壊時間に及ぼす影響を評価した。その結果、引張強度の増加につれて摩損度の低下が示され、CoQ₁₀ ODTs の引張強度と摩損度の間には強い負の相関が示された (Fig. 15a, $r = 0.96$, $p < 0.001$)。また、空隙率の増加につれて崩壊時間は短縮し、摩損度は増加することが示され、CoQ₁₀ ODTs の空隙率と崩壊時間及び摩損度の間には相関を有することが示された (Fig. 15b, $r = 0.68$, $p < 0.001$ 及び Fig. 15c, $r = 0.92$, $p < 0.001$)。

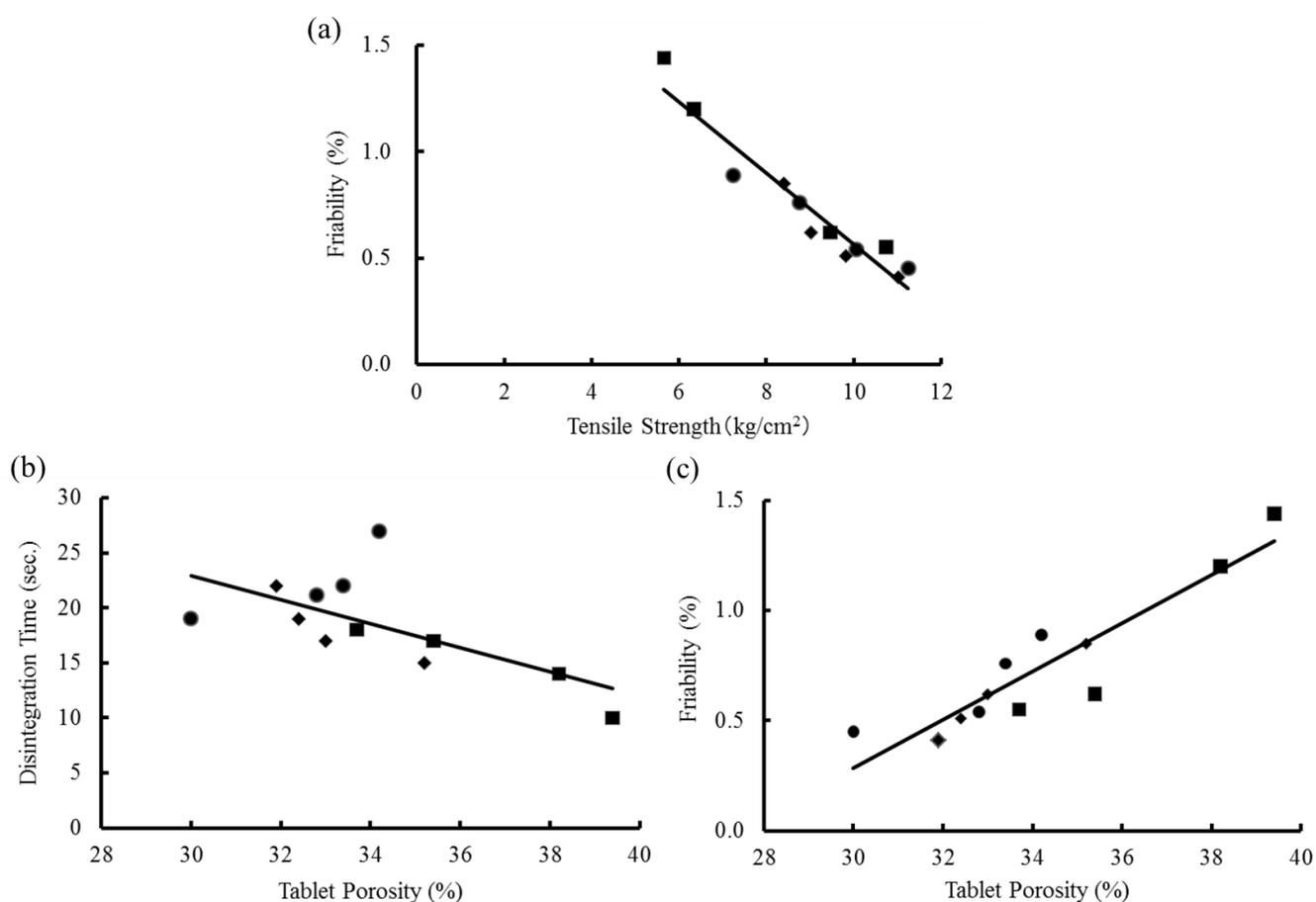


Fig. 15 Effect of the Tensile Strength and Porosity of Various Ubidecarenone (CoQ₁₀) Orally Disintegrating Tablets (ODTs) on the Friability and Disintegration Time.

(a) Relationship Between the Tensile Strength of Various CoQ₁₀ ODTs and Friability. (b) Relationship Between the Porosity of Various CoQ₁₀ ODTs and Disintegration Time. (c) Relationship Between the Porosity of Various CoQ₁₀ ODTs and Friability. ■, CoQ₁₀PF-ODTs; ◆, CoQ₁₀SD-ODTs; ●, PCoQ₁₀-ODTs.

2-3-5 CoQ₁₀ ODTs の安定性評価

CoQ₁₀を10 mg含有したPCoQ₁₀-ODTs、CoQ₁₀PF-ODTs及びCoQ₁₀SD-ODTsに加え、CoQ₁₀を50 mg含有したCoQ₁₀SD-ODTsに対して、55°Cにて2ヶ月間の安定性試験を実施した。

その結果、PCoQ₁₀-ODTs及びCoQ₁₀PF-ODTsは、初期19及び18秒の崩壊時間が2週間以降71及び60秒前後にそれぞれ延長し、いずれも速崩性が損なわれることが示された (Fig. 16a)。また、両ODTsは崩壊時間の延長に伴い、引張強度がそれぞれ増加した (Fig. 16b)。一方、2含量のCoQ₁₀SD-ODTsは、CoQ₁₀含有量と保存期間によらずこれらの変化は認められなかった (Fig. 16a及びFig. 16b)。

尚、全ての検体に対するその他の物理化学的特性 (厚み、摩損度及び空隙率) は、いずれも変化は認められなかった。

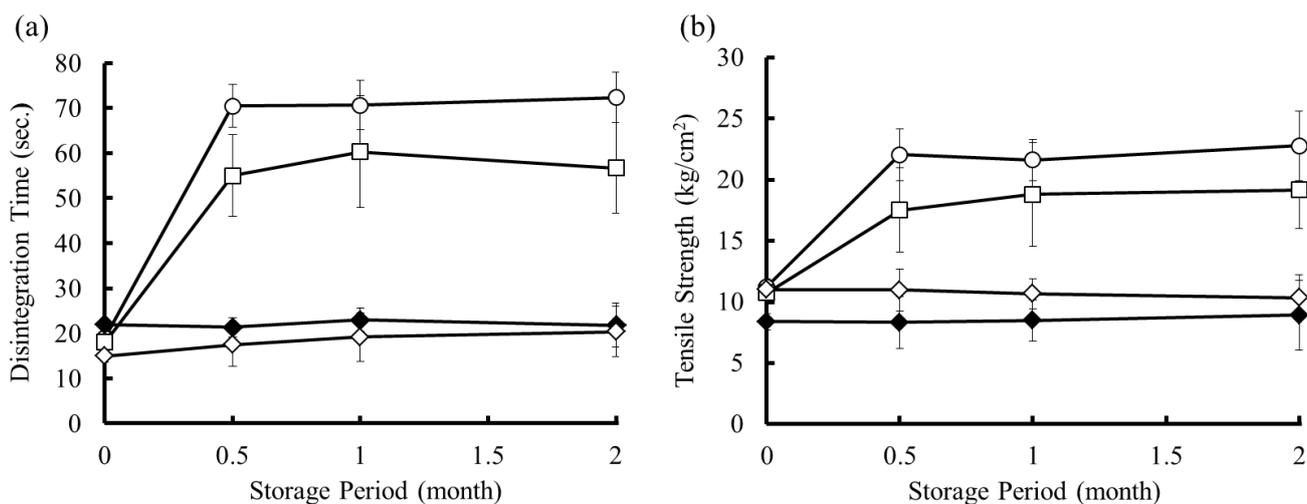


Fig. 16 Effect of Storage Period on the Disintegration Time (a) and Tensile Strength (b) of Ubidecarenone (CoQ₁₀) Orally Disintegrating Tablets (ODTs) containing 10 mg and 50 mg of CoQ₁₀.

(a) Each point represents the mean \pm standard deviation (S.D.), $n = 6$. (b) Each point represents the mean \pm S.D., $n = 10$. ○, PCoQ₁₀-ODTs (10 mg of CoQ₁₀); □, CoQ₁₀PF-ODTs (10 mg of CoQ₁₀); ◇, CoQ₁₀SD-ODTs (10 mg of CoQ₁₀); ◆, CoQ₁₀SD-ODTs (50 mg of CoQ₁₀).

これら 3 種の CoQ₁₀ ODTs の崩壊時間と引張強度の変化の原因を明らかにするために、CoQ₁₀ を 10 mg 含有した 3 種の ODTs の細孔分布を評価した。その結果、2 ヶ月間の加熱保存により、PCoQ₁₀-ODTs は平均細孔径が 5.2 から 3.0 μm に、CoQ₁₀PF-ODTs は 7.2 から 4.6 μm に減少した (Fig. 17a 及び Fig. 17b)。一方、CoQ₁₀SD-ODTs の平均細孔径は、6.2 から 6.1 μm の極僅かな減少であった (Fig. 17c)。尚、同一の入槽形態にて 25°C での 12 ヶ月間の長期保存試験を実施したところ、全 ODTs の細孔分布の変化は認められなかった。

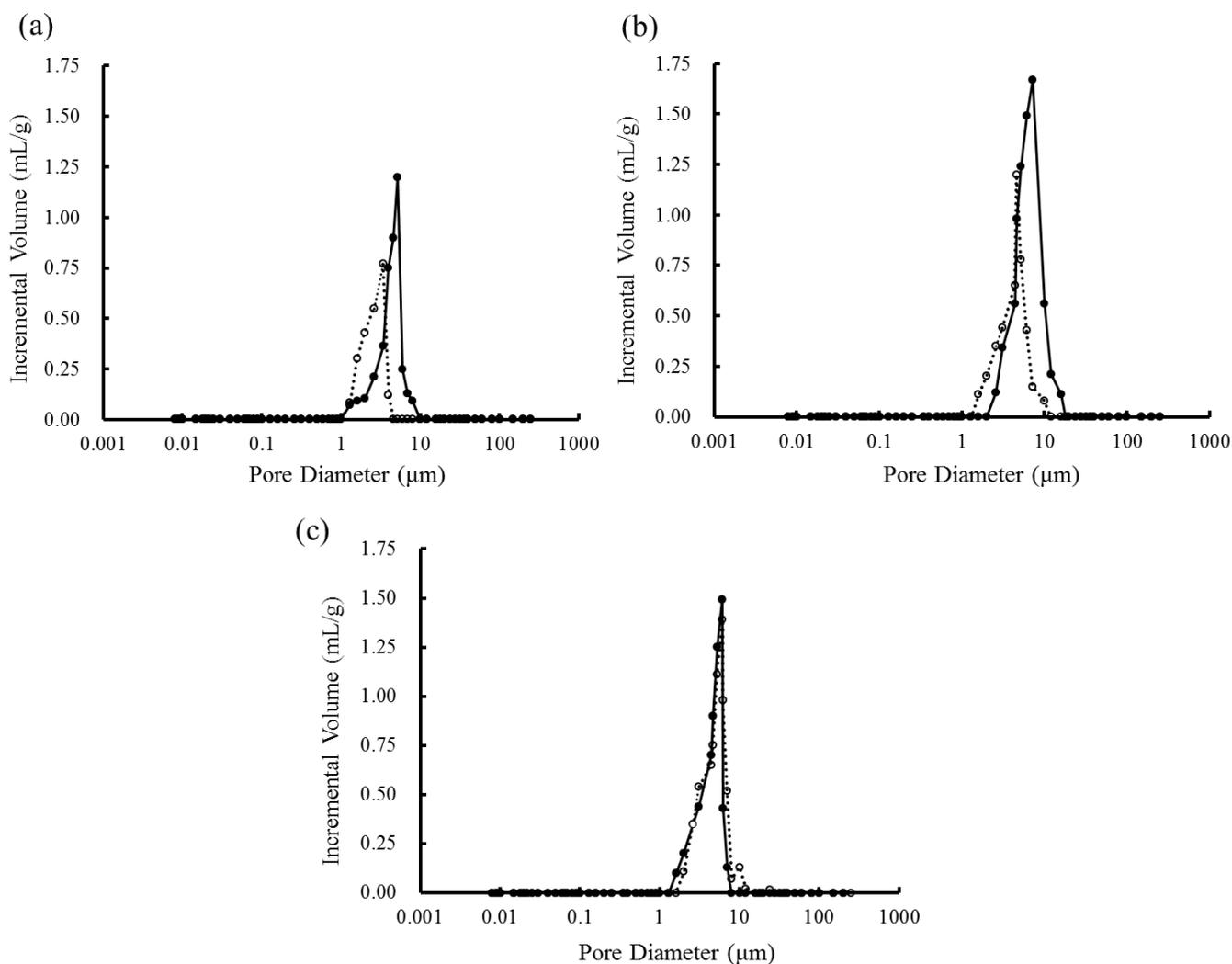


Fig. 17 Effect of Storage Period on the Pore Size Distributions of Ubidecarenone (CoQ₁₀) Orally Disintegrating Tablets (ODTs) containing 10 mg of CoQ₁₀.

(a) PCoQ₁₀-ODTs. (b) CoQ₁₀PF-ODTs. (c) CoQ₁₀SD-ODTs. ●, Before storage; ○, After storage at 55°C for 2 months in a closed brown glass bottle.

第4節 考察

現在、CoQ₁₀を含有するサプリメントの服用は、1日量として100から300 mgを2から3回に分割して服用することが推奨されている⁷⁸⁾。本章にて、湿製打錠法を用いてCoQ₁₀ODTsを調製したところ、1錠280 mgに対して50 mgのCoQ₁₀を含有することができ、中でも、CoQ₁₀SD-ODTsは良好な製剤特性を有することが示された。この結果は、1日の最大用量(300 mg)には至らなかったが、用量及び用法の範囲内(50 mg/錠を2から3回服用)には満足することが示された。

本章において、CoQ₁₀ODTsの引張強度と摩損度の関係を検討したところ、ビタミンE ODTsと同様に引張強度の増加につれて摩損度の低下が示された。したがって、脂溶性ビタミンの種類や油状ビタミンの粒子設計の違いによらず、ODTsの引張強度は摩損度と良好に相関することが示された。更に、この相関式からODTsの引張強度が7 kg/cm²以上であれば、摩損度は1.0%以下になると算出され、この知見は、ビタミンE ODTsと同様であった。データは示していないが、CoQ₁₀ODTs及びビタミンE ODTsの結果を統合して解析したところ、それぞれのビタミン単独での回帰直線とほぼ同様な直線が得られた。以上の結果から、両ODTsの製造条件下において、ODTsの空隙率が30から35%にて、速やかな崩壊性(30秒以内の崩壊時間)と錠剤強度(摩損度1.0%以下)を具備するODTsの製剤設計が可能になることが示唆された。

ビタミンE ODTsでの安定性試験では、45°Cでの加熱保存にてPVE-ODTsのみに崩壊時間の延長が認められ、これは低融点(75°C)のPVEが軟化や展延し、ODTsの細孔径を減少させ、崩壊時間が延長したことによると考えられた。本章において、CoQ₁₀の融点(48°C)以上でCoQ₁₀ ODTsを加熱保存し、ODTsの物性変化を評価し、CoQ₁₀の粒子設計(顆粒調製)の効果を確認したところ、3種のODTsでの崩壊時間の遅延はPCoQ₁₀-ODTsが最も大きく、かつ、この延長の程度はPVE-ODTsよりも大きかった。これはPVE-ODTsと同様に、PCoQ₁₀-ODTs中のCoQ₁₀が油状化し、ODTs中に広く展延し細孔径を顕著に減少させ、ODTsの著しい崩壊遅延が発生したことによると考えられた。一方、CoQ₁₀SD-ODTsでは物性変化は認められなかった。これは、加熱保存により、CoQ₁₀SD顆粒からのCoQ₁₀の染み出しといった現象は観察されず、たとえ、油状化してもSD顆粒中で維持したことから、CoQ₁₀SD顆粒の表層の変化が発生しなかったものと推察した。これは、VESD-ODTsの結果を再現するものであり、水溶性基材を用いた噴霧乾燥法による脂溶性ビタミンの粒子設計は、ODTsの製剤設計に有効であることが示された。

以上の考察より、CoQ₁₀ODTsの製剤設計では、ビタミンE ODTsと同等の製剤特性の付与が必要であると考えられた。また、両脂溶性ビタミンを用いたODTsの物理化学的特性の評価にて、ODTsの空隙率と引張強度に基づき、摩損度と崩壊時間を推定できることが示唆された。加えて、融点以上の加熱保存にてCoQ₁₀SD-ODTsの物性変化が発生しなかったことから、水溶性基材を用いた噴霧乾燥法による脂溶性ビタミンの粒子設計品の配合は、ODTsの製剤設計に有効であることが示された。

第3章 脂溶性ビタミン含有 ODTs の物理化学的特性を用いたメナテトレノン（ビタミン K2） ODTs の製剤設計

第1節 緒言

第1章及び第2章の結果より、速やかな崩壊性と錠剤強度を具備したビタミン E ODTs 及び CoQ₁₀ ODTs の製剤設計が可能となった。その際、両 ODTs の製剤設計では、脂溶性ビタミンの粒子設計（顆粒調製）が必要であった。そこで、この粒子設計品（顆粒）の物性評価に基づき、ODTs の物理化学的特性を事前に予測できれば、脂溶性ビタミンを含有した ODTs の効率的な製剤設計が可能と考えられる。

そこで、本章では、第1章及び第2章にて調製したビタミン E 及び CoQ₁₀ の粉末及び顆粒の粉体物性と、それぞれの ODTs の物理化学的特性との関係性を検討した。次に、この関係性を用いて、脂蠟状のメナテトレノン（ビタミン K2、VK2、Fig. 18）を含有した ODTs の製剤設計を実施した。尚、ビタミン K2 は吸着剤の結晶セルロースに吸着した顆粒（VK2CE）と、乳化剤（水溶性基材）の加水分解ゼラチンを用い噴霧乾燥した顆粒（VK2SD）を調製した。更に、ビタミン K2 ODTs を湿製打錠法により調製し、得られた ODTs の物理化学的特性を評価し、それらの予測値との比較を行った。

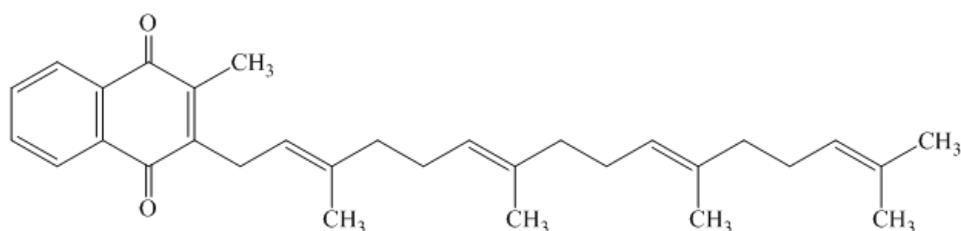


Fig. 18 Structure of Menatetrenone (Vitamin K2, VK2).

第2節 実験方法

3-2-1 ビタミンE及びCoQ₁₀の粉末・顆粒物性と両ODTsの物理化学的特性

ビタミンE ODTs及びCoQ₁₀ ODTsでの製剤設計に用いた粉末（PVE及びPCoQ₁₀）及び粒子設計品（VEFL及びVESD顆粒、CoQ₁₀PF及びCoQ₁₀SD顆粒）の嵩密度と平均粒子径が、両ODTsの引張強度と空隙率に及ぼす影響を評価した。

両ODTsはTable 1からTable 4に示したように、1錠中の粉末・顆粒の配合量を変動した。そこで、式(4)及び式(5)を用いて、粉末・顆粒の嵩密度及び平均粒子径に対して、これら1錠中の配合率を乗じ、「嵩密度の寄与率」と「平均粒子径の寄与率」を算出した。これら寄与率が両ODTsの引張強度と空隙率に及ぼす影響を解析するために散布図を作成し、これらの関係について直線回帰式を求めた。回帰式について、統計解析ソフト（GraphPad Prism, version 5.0, GraphPad Software Inc., La Jolla, California, U.S.A）を用いてPearsonの相関係数検定を行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

<脂溶性ビタミンの粉末・顆粒の嵩密度の寄与率>

$$C_{BD} = \frac{BD \times CR}{100} \dots\dots\dots \text{式 (4)}$$

ここで、 C_{BD} (contribution degree of bulk density) はビタミンE及びCoQ₁₀の粉末・顆粒の嵩密度の寄与率、 BD (bulk density) は両ビタミンの粉末・顆粒の嵩密度 (g/cm^3)、 CR (content ratio) は両ビタミンの粉末・顆粒の1錠中の配合率 (%)を示す。

<脂溶性ビタミンの粉末・顆粒の平均粒子径の寄与率>

$$C_{MPS} = \frac{MPS \times CR}{100} \dots\dots\dots \text{式 (5)}$$

ここで、 C_{MPS} (contribution degree of mean particle size) はビタミンE及びCoQ₁₀の粉末・顆粒の平均粒子径の寄与率、 MPS (mean particle size) は両ビタミンの粉末・顆粒の平均粒子径 ($D_{50}, \mu\text{m}$)、 CR (content ratio) は両ビタミンの粉末・顆粒の1錠中の配合率 (%)を示す。

3-2-2 試料

脂溶性ビタミンとして、脂蠟状の形状を有するメナテトレノン（ビタミン K2、純度 99.7%、エーザイ株式会社、東京）を用いた。

結晶セルロース（セオラス® 101、旭化成株式会社、東京）は、VK2CE 顆粒の調製にて油状化したビタミン K2 の吸着剤として使用した。

加水分解ゼラチン（ゼラチン TAZ、ニッピ株式会社、東京）は、VK2SD 顆粒の調製にて油状化したビタミン K2 に対する乳化剤として使用し、デキストリン（パインデックス® #1、松谷化学株式会社、兵庫）は、VK2SD 顆粒の支持剤として使用した。

D-マンニトール、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、エタノール及びその他の試薬は、第 1 章及び第 2 章と同一試料を用いた。

3-2-3 ビタミン K2 顆粒の調製

3-2-3-1 VK2CE 顆粒の調製

VK2CE 顆粒は、高速攪拌造粒機（super mixer SMV-20、カワタ株式会社、大阪）を用いて調製した。高速攪拌造粒機に 600 g のセオラス® 101 を投入し、500 rpm で回転を開始した。次に、予め 60°C で油状化した 300 g のビタミン K2 をスパーテルにて攪拌しながら、高速攪拌造粒機中に少しずつ投入した。投入終了後、500 rpm で 5 分間回転させ、油状化したビタミン K2 をセオラス® 101 の細孔に吸着させた。続いて、この吸着顆粒に対してエタノール／精製水 (1:1) 混合液 440 mL を添加し、780 rpm で 10 分間造粒した。

造粒顆粒は、顆粒の乾燥減量（水分量）が 0.5% 以下になるまで棚式乾燥機（DAE-20、三和化機工業株式会社、東京）を用いて 35°C で 10 時間乾燥した。この乾燥顆粒を 1.0 mm の篩を用いて篩過することで VK2CE 顆粒を得た。

3-2-3-2 VK2SD 顆粒の調製

700 g の精製水に 200 g のゼラチン TAZ を添加し、ホモミキサー（T.K. homomixer、プライミクス株式会社、兵庫）を用いて 10,000 rpm で攪拌しながら溶解し、ゼラチン水溶液を調製した。次に、このゼラチン水溶液を 70°C の水浴中でホモミキサーを用いて 10,000 rpm で攪拌しながら、予め 60°C で油状化した 500 g のビタミン K2 を少しずつ投入した。投入終了後、70°C の水浴中で 10,000 rpm で 10 分間攪拌した。続いて、300 g のパインデックス® #1 と 800 g の精製水を添加し、更に、10,000 rpm で 15 分間攪拌した。

このビタミン K2 のゼラチン水溶液（乳化液）を水浴中で 70°C を維持しながら噴霧乾燥（spray-drier L-12、大川原化工機株式会社、神奈川）することで、VK2SD 顆粒を得た。尚、噴霧乾燥の条件は、給気温度 200°C、排気温度 約 100°C、噴霧液量 15 mL/min にて実施した。

3-2-3-3 VK2CE 顆粒及び VK2SD 顆粒の物性評価

VK2CE 顆粒及び VK2SD 顆粒の平均粒子径（D₅₀）は、第 1 章 1-2-2-3 項の方法を準用して求めた。測定は顆粒毎に 3 検体に対して実施し、平均値と標準偏差（standard deviation, S.D.）を算出した。

3-2-4 ビタミン K2 を含有した ODTs の調製

ビタミン K2 を含有した ODTs（ビタミン K2 湿製錠、ビタミン K2 ODTs）の処方構成を Table 5 に示した。

第 1 章及び第 2 章と同様に、1 錠処方は 280 mg の直径 9.5 mm の平錠として、1 錠中のビタミン K2 含有量は 15 から 45 mg（15、30 及び 45 mg）に変動させ、種々のビタミン K2 ODTs を調製した。

ビタミン K2 ODTs は、第 1 章 1-2-3 項と同様に Morita ら⁵⁶⁾ によって開発された Fig. 5 の記載方法に準拠した製造方法にて調製した。

3-2-5 ビタミン K2 顆粒の物性値に基づくビタミン K2 ODTs の物性評価

2 種のビタミン K2 顆粒の平均粒子径の寄与率は、両顆粒の平均粒子径に ODTs への配合率を乗じて算出した。この値を 3-2-1 項の直線回帰式にて得られた引張強度及び空隙率の相関式にそれぞれ代入し、VK2CE-ODTs と VK2SD-ODTs の引張強度及び空隙率の予測値を算出した。

また、実際に調製したビタミン K2 ODTs の引張強度、摩損度、空隙率及び崩壊時間は、第 1 章 1-2-4-1 項から 1-2-4-6 項に準じて測定した。尚、これら測定値（実測値）のうち、引張強度及び空隙率は予測値との比較を行った。この比較評価について、統計解析ソフト（GraphPad Prism, version 5.0, GraphPad Software Inc., La Jolla, California, U.S.A）を用いて χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

Table 5 Formulation of Test Tablets (VK2CE-ODTs and VK2SD-ODTs).

Component	Formulation (mg)					
	VK2CE-ODTs			VK2SD-ODTs		
Menatetrenone (vitamin K2, VK2)	15	30	45	15	30	45
Microcrystalline Cellulose	30	60	90	–	–	–
Hydrolyzed Gelatin	–	–	–	6	12	18
Dextrin	–	–	–	9	18	27
D-Mannitol	232.2	187.2	142.2	247.2	217.2	187.2
Polyvinylpyrrolidone (Povidone)	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8

第3節 実験結果

3-3-1 ビタミンE及びCoQ₁₀の粉末・顆粒物性と両ODTsの物理化学的特性

ビタミンE ODTs及びCoQ₁₀ ODTs中の粉末系の脂溶性ビタミン及び油状ビタミンの粒子設計品(各種顆粒)の嵩密度と平均粒子径の寄与率を算出し、これら寄与率が両ODTsの引張強度と空隙率に及ぼす影響を評価した。

嵩密度の寄与率と両ODTsの引張強度及び空隙率は、嵩密度の寄与率の増加につれて引張強度の僅かな低下と空隙率の僅かな増加が示されたものの、いずれも有意な相関性は示されなかった(Fig. 19a, 引張強度: $y = 10.065 - 17.327x$, $r = 0.35$, $p = 0.092$, 空隙率: $y = 32.588 + 19.739x$, $r = 0.33$, $p = 0.101$)。一方、平均粒子径の寄与率と両ODTsの引張強度及び空隙率は、平均粒子径の寄与率の増加につれて引張強度が低下し、空隙率が増加することが示された。加えて、平均粒子径の寄与率は、両ODTsの引張強度及び空隙率と強い相関を有することが示された(Fig. 19b, 引張強度: $y = 10.051 - 0.0484x$, $r = 0.83$, $p < 0.001$, 空隙率: $y = 32.512 + 0.0584x$, $r = 0.89$, $p < 0.001$)。

以上の結果に基づき、以降のビタミンK2 ODTsの製剤設計に際して、VK2CE顆粒及びVK2SD顆粒の平均粒子径の寄与率のみを適用し、ビタミンK2 ODTsの製剤物性(引張強度と空隙率)を予測した。

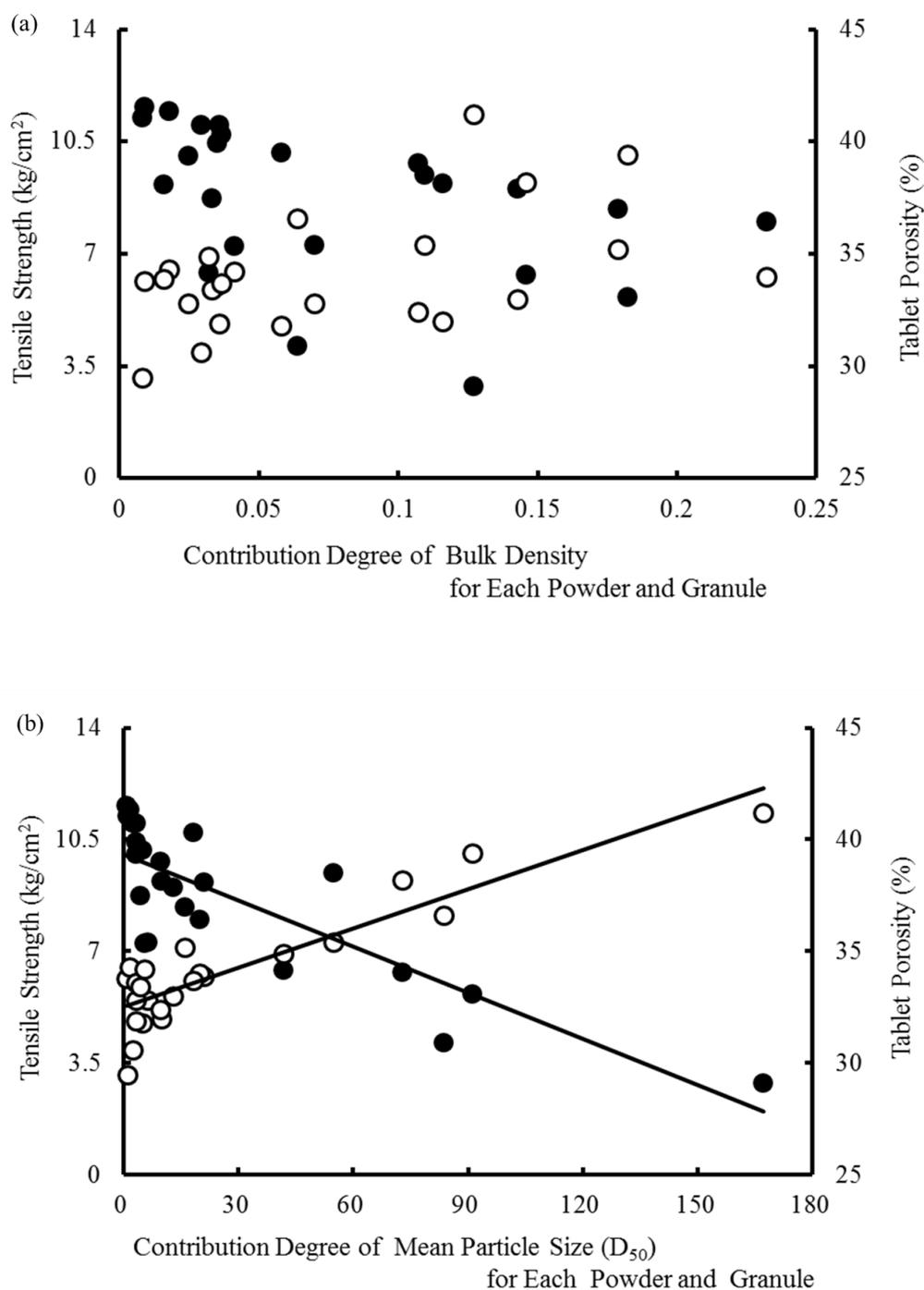


Fig. 19 Effect of the Contribution Degree of Bulk Density (a) and Mean Particle Size (D₅₀) (b) of Vitamin E (VE) and Ubidecarenone (CoQ₁₀) Powder and Granules on the Tensile Strength and Porosity in Various Orally Disintegrating Tablets (ODTs). ●, Tensile Strength; ○, Porosity.

3-3-2 ビタミン K2 顆粒の平均粒子径の寄与率を用いた ODTs の物性値の予測

油状化したビタミン K2 は、セオラス® 101 への吸着法 (VK2CE 顆粒) 及び噴霧乾燥法 (VK2SD 顆粒) により、2 種のビタミン K2 顆粒を調製した。

VK2CE 顆粒及び VK2SD 顆粒の平均粒子径 \pm 標準偏差は、それぞれ 210.7 ± 8.1 及び $55.7 \pm 3.1 \mu\text{m}$ であった (Table 6 左、上下段)。

これら各顆粒の平均粒子径と 1 錠中の各顆粒の配合率の積、即ち、各顆粒の平均粒子径の寄与率を算出した。VK2CE 顆粒はビタミン K2 含有量 15、30 及び 45 mg に対して、それぞれ 33.9、67.7 及び 101.6 であり、VK2SD 顆粒はそれぞれ 6.0、11.9 及び 17.9 であった (Table 6 中央、上下段)。

これら各顆粒の平均粒子径の寄与率を Fig. 19b で得られた相関式に代入し、VK2CE-ODTs 及び VK2SD-ODTs の引張強度と空隙率の予測値を算出した。VK2CE-ODTs の予測値は、ビタミン K2 含有量の増加につれて引張強度が 8.4 から 5.1 kg/cm^2 まで低下し、空隙率が 34.5 から 38.4%まで増加した (Table 6 右、上段)。また、VK2SD-ODTs の予測値は、ビタミン K2 含有量の増加につれて引張強度が 9.8 から 9.2 kg/cm^2 まで僅かに低下し、空隙率が 32.9 から 33.6%まで僅かに増加した (Table 6 右、下段)。

Table 6 Predicted Physical Properties of Vitamin K2 (VK2) CE Orally Disintegrating Tablets (ODTs) and VK2SD-ODTs according to Contribution Degree of Mean Particle Size (D₅₀) for Each VK2 Granule.

<VK2CE Granule>					<VK2CE-ODTs>					
Mean Particle Size (D ₅₀) of VK2CE Granule		Contribution Degree of Mean Particle Size (D ₅₀) of VK2CE Granule			Predicted Physical Properties of VK2CE-ODTs					
Sample #	D ₅₀ (µm)	15 mg	30 mg	45 mg	Tensile Strength (kg/cm ²)			Porosity (%)		
					15 mg	30 mg	45 mg	15 mg	30 mg	45 mg
1	218	35.0	70.1	105.1	8.4	6.7	5.0	34.6	36.6	38.7
2	212	34.1	68.1	102.2	8.4	6.8	5.1	34.5	36.5	38.5
3	202	32.5	64.9	97.4	8.5	6.9	5.3	34.4	36.3	38.2
Mean	210.7	33.9	67.7	101.6	8.4	6.8	5.1	34.5	36.5	38.4
S.D. ^a	8.1	1.3	2.6	3.9	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2

^a S.D. ; standard deviation.

<VK2SD Granule>					<VK2SD-ODTs>					
Mean Particle Size (D ₅₀) of VK2SD Granule		Contribution Degree of Mean Particle Size (D ₅₀) of VK2SD Granule			Predicted Physical Properties of VK2SD-ODTs					
Sample #	D ₅₀ (µm)	15 mg	30 mg	45 mg	Tensile Strength (kg/cm ²)			Porosity (%)		
					15 mg	30 mg	45 mg	15 mg	30 mg	45 mg
1	55	5.9	11.8	17.7	9.8	9.5	9.2	32.9	33.2	33.5
2	53	5.7	11.4	17.0	9.8	9.5	9.2	32.8	33.2	33.5
3	59	6.3	12.6	19.0	9.7	9.4	9.1	32.9	33.3	33.6
Mean	55.7	6.0	11.9	17.9	9.8	9.5	9.2	32.9	33.2	33.6
S.D. ^a	3.1	0.3	0.7	1.0	0.02	0.03	0.05	0.02	0.04	0.1

^a S.D. ; standard deviation.

3-3-3 湿製打錠法によるビタミン K2 ODTs の調製と物性評価

湿製打錠法により調製したビタミン K2 ODTs は、1 錠 280 mg に対して 45 mg のビタミン K2 を含有することができ、Table 5 に示した 6 種全ての ODTs を調製することができた。また、ビタミン K2 を 45 mg 含有した高含量製剤は、EMTM-18 を用いた圧縮成型時に高分子フィルムへの湿潤粉体の付着は認められなかった。

6 種のビタミン K2 ODTs の引張強度、摩損度、空隙率及び崩壊時間を評価した (Table 7)。VK2CE-ODTs の引張強度と摩損度を評価したところ、ビタミン K2 含有量の増加につれて引張強度は 8.5 から 5.5 kg/cm² まで低下し、摩損度は 0.7 から 1.4% まで増加した。また、空隙率と崩壊時間を評価したところ、ビタミン K2 含有量の増加につれて空隙率は 34.0 から 39.9% まで増加し、崩壊時間は 19 から 26 秒まで増加した。

VK2SD-ODTs の引張強度と摩損度を評価したところ、ビタミン K2 含有量の増加につれて引張強度は 9.9 から 8.9 kg/cm² に僅かに低下し、摩損度は 0.6 から 0.7% に僅かに増加した。また、空隙率と崩壊時間を評価したところ、ビタミン K2 含有量の増加につれて空隙率は 33.1 から 34.8% に増加し、崩壊時間は 22 から 17 秒まで短縮した。

Table 7 Experimental Physical Properties of Vitamin K2 (VK2) CE Orally Disintegrating Tablets (ODTs) and VK2SD-ODTs.

VK2 ODTs	Strength (mg)	Experimental Physical Properties of VK2 ODTs			
		Tensile Strength ^a (kg/cm ²)	Friability ^b (%)	Porosity ^a (%)	Disintegration time ^c (sec.)
VK2CE-ODTs	15	8.5 ± 0.4	0.7 ± 0.10	34.0 ± 1.7	19.3 ± 0.8
	30	6.6 ± 0.2	1.1 ± 0.10	37.9 ± 1.4	21.2 ± 1.2
	45	5.5 ± 0.5	1.4 ± 0.10	39.9 ± 1.0	25.5 ± 1.0
VK2SD-ODTs	15	9.9 ± 0.4	0.6 ± 0.02	33.1 ± 1.2	21.5 ± 0.8
	30	9.6 ± 0.5	0.6 ± 0.01	34.0 ± 0.9	21.0 ± 0.6
	45	8.9 ± 0.6	0.7 ± 0.10	34.8 ± 1.2	17.2 ± 1.7

^a All results are represented as the mean ± standard deviation (S.D.), n = 10.

^b All results are represented as the mean ± S.D., n = 3.

^c All results are represented as the mean ± S.D., n = 6.

3-3-4 ビタミン K2 ODTs の物性の予測値と実測値の評価

ビタミン K2 ODTs の引張強度及び空隙率の予測値と実測値に対して、これらの乖離を評価した (Table 8)。

その結果、両ビタミン K2 ODTs の引張強度は、ビタミン K2 含有量の増加につれて予測値と実測値の乖離が増加する傾向が示された。加えて、VK2CE-ODTs の乖離 (1.2 から 7.8%) は、VK2SD-ODT (1.0 から 3.3%) と比較して、いずれの含量に対しても大きいことが示された。また、両ビタミン K2 ODTs の空隙率の乖離は、引張強度と同様の傾向が示された。しかしながら、これらの乖離は最大でも 7.8% であり、この差は統計学的に有意ではないことが示された ($p = 0.999$)。

Table 8 Comparison of Predicted and Experimental Physical Properties for Vitamin K2 (VK2) CE Orally Disintegrating Tablets (ODTs) and VK2SD-ODTs.

VK2 ODTs	Strength (mg)	Tensile Strength (kg/cm ²)			Porosity (%)		
		Predicted (Mean) ^a	Experimental ^b	Deviation (%)	Predicted (Mean) ^a	Experimental ^b	Deviation (%)
VK2CE-ODTs	15	8.4	8.5 ± 0.4	1.2	34.5	34.0 ± 1.7	1.4
	30	6.8	6.6 ± 0.2	2.9	36.5	37.9 ± 1.4	3.8
	45	5.1	5.5 ± 0.5	7.8	38.4	39.9 ± 1.0	3.9
VK2SD-ODTs	15	9.8	9.9 ± 0.4	1.0	32.9	33.1 ± 1.2	0.6
	30	9.5	9.6 ± 0.5	1.1	33.2	34.0 ± 0.9	2.4
	45	9.2	8.9 ± 0.6	3.3	33.6	34.8 ± 1.2	3.6

^a All results are represented as the mean, n = 3.

^b All results are represented as the mean ± standard deviation, n = 10.

第4節 考察

ビタミン K2 製剤（軟カプセル剤）は、主に骨粗鬆症治療剤の医療用医薬品として多くの製剤が発売されているが⁷⁹⁾、最近では、サプリメントとしても注目されており、極僅か発売されている^{80,81)}。本章の結果、脂溶性のビタミン K2 の粒子設計（顆粒調製）により、1錠 280 mg に対して 45 mg のビタミン K2 を含有することができた。中でも、VK2SD-ODTs は良好な製剤特性を有することが示された。医療用医薬品のビタミン K2 製剤は、15 mg /回（15 mg 製剤）を 3 回 /日の服用となっている⁷⁹⁾。したがって、本章の結果は、この用法及び用量に満足することが示された。また、ビタミン K2 の食事摂取基準が 150 µg /日であることから、サプリメントのビタミン K2 含有量は 100 µg 程度である^{81,82)}。本章の結果に基づき、1錠中のビタミン K2 含有量の減少につれて、ビタミン K2 ODTs の製剤特性は良好になることが示された。そのため、サプリメントとしてビタミン K2 ODTs を設計する場合、ODTs としての製剤特性を具備することは可能と推察される。したがって、本章の結果は、サプリメントの用量に対しても満足することが示唆された。

第1章及び第2章の結果より、ビタミン E ODTs 及び CoQ₁₀ ODTs の製剤設計では、脂溶性ビタミンの粒子設計（顆粒調製）が必要であった。そこで、この顆粒の物性評価に基づき、ODTs の物理化学的特性を事前に予測できれば、脂溶性ビタミンを含有した ODTs の効率的な製剤設計が可能と考えられた。本章では、第1章及び第2章のビタミン E ODTs 及び CoQ₁₀ ODTs の製剤設計にて配合した、粉末（PVE 及び PCoQ₁₀）及び粒子設計品（VEFL 及び VESD 顆粒、CoQ₁₀PF 及び CoQ₁₀SD 顆粒）の嵩密度と平均粒子径が、両 ODTs の物性に大きく影響する引張強度と空隙率に及ぼす影響を評価した。

脂溶性ビタミンの粉末及び顆粒の嵩密度に対して1錠中の配合率を乗じた「嵩密度の寄与率」と、両 ODTs の引張強度及び空隙率との間には、有意な関係は認められなかった。一方、粉末及び顆粒の平均粒子径に対して1錠中の配合率を乗じた「平均粒子径の寄与率」と、両 ODTs の引張強度及び空隙率との間には、強い相関が認められた。両 ODTs は、圧縮成型前の練合工程及び湿潤化工程により、既に圧密化されることに加え、湿潤粉体を低圧にて圧縮成型する。そのため、一般的に高圧で乾式成型する圧縮錠や普通錠と比較して、配合する粉末や顆粒の嵩密度は、両 ODTs の物性に大きく影響を及ぼさないと考えられる。そのため、嵩密度の寄与率と両 ODTs の引張強度及び空隙率との間には、有意な関係が示されなかったものと考えられた。一方、平均粒子径の寄与率と両 ODTs の引張強度及び空隙率には強い関係が示され、本寄与率の適用により、両 ODTs の物性の予測が可能である

ことが推察された。一般的に、平均粒子径の増加につれて配合する粉末や顆粒の比表面積は減少し、比表面積の減少に伴い錠剤強度が低下することが知られている^{59-61,83)}。加えて、Terashitaらは、顆粒の平均粒子径が大きくなるにつれて錠剤強度は低下し、更に、粉体間の付着力や凝集力が低下することを示している⁸⁴⁾。したがって、平均粒子径の寄与率の増加は、粒子間の比表面積を減少させ、ODTs中の固体架橋の形成を減弱させる。その結果、平均粒子径の寄与率の増加につれて、引張強度が低下したものと考えられる。また、平均粒子径の寄与率の高い粉体は、吸着法にて脂溶性ビタミンの粒子設計を実施していることから、嵩高い特性を有する。したがって、湿潤粉体は嵩高くなり、湿製打錠を実施する際、湿潤粉体の充填量が少なく、かつ、緩い充填になることから、平均粒子径の寄与率の増加につれて、空隙率が増加したものと考えられた。本章の結果から、平均粒子径の寄与率の60未満にて、錠剤強度（引張強度として7 kg/cm²以上）と速やかな崩壊性（空隙率として30から35%）を具備したビタミンE ODTs及びCoQ₁₀ ODTsの製剤設計が可能であると考えられた。

次に、この関係性を用いてビタミンK2 ODTsの製剤設計を実施した。2種のビタミンK2 ODTsの製剤物性は予測値と一致し、脂溶性ビタミンの粉末や顆粒の平均粒子径の寄与率の適用は有用であることが示唆された。VK2CE-ODTsの製剤物性（実測値）に基づき、ビタミンK2含有量の増加につれて、錠剤が脆弱になることが示された。中でも、ビタミンK2含有量が30 mg及び45 mgの場合は、引張強度が7 kg/cm²未満（6.6及び5.5 kg/cm²）、空隙率が35%以上（37.9及び39.9%）であったことから摩損度が1.0%以上となり、ODTsとしての十分な錠剤強度を有していないことが確認された。更に、両ビタミンK2 ODTsの平均粒子径の寄与率はいずれも60以上であった。また、これら2含量の予測値は実測値と一致しており、予測値はいずれも引張強度は7 kg/cm²未満（6.8及び5.1 kg/cm²）、空隙率は35%以上（36.5及び38.4%）であった。一方、VK2SD-ODTsはビタミンK2含有量の増加による錠剤物性の変動は小さく、ビタミンK2含有量によらずODTsとしての錠剤強度と速やかな崩壊性を有することが確認できた。これらの結果は予測値と一致しており、全ての実測値と予測値はいずれも引張強度は7 kg/cm²以上、空隙率は30から35%であり、また、平均粒子径の寄与率は60未満であった。

以上、本章の結果より、ビタミンK2 ODTsの引張強度及び空隙率の物理化学的特性は予測値と一致し、良好な錠剤物性を有するビタミンK2 ODTsの調製が可能であった。

総括

近年、急速な高齢化に伴い医療費は増加しており、その抑制策の一つとして、生活習慣病の予防などを企図したセルフメディケーションが推進されている。中でも、サプリメントは幅広く利用できるものとして有望視されており、ビタミンEなどの脂溶性ビタミンは軟カプセル剤として製剤化される場合が多い。しかし、軟カプセル剤は軟化や変形しやすく、また、内容物の漏出に加え、服用時に咽頭部に付着しやすいことから、錠剤への剤形変更が求められている。一方、ODTsは飲水が不要であるため、場所を選ばず、他人に気づかれることなく服用できることから、その存在感を増している。ODTsに含有される薬物は粉末や結晶性固体である場合が多いため、一般的な乾式打錠法による調製が可能である。しかしながら、乾式打錠法にて脂溶性薬物を含有したODTsを調製する場合、打錠障害の発生、低い錠剤強度、及び打錠時の薬物の染み出しや融解による外観不良の問題が生じやすい。一方、高分子フィルムを介して低圧にて打錠を行う湿製打錠法は、前述の乾式打錠法での問題点の克服が期待できる。

そこで、本研究はODTsの調製法である湿製打錠法を用い、脂溶性ビタミンを含有したODTsの製剤設計に加え、その物理化学的特性を評価した。

以下に本研究において得られた知見を総括する。

第1章では、油状と粉末の2種のビタミンE（それぞれOVE及びPVE）を選定した。OVE及びPVEを直接ODTsに添加し、OVE-ODTs及びPVE-ODTsを調製した。更に、OVEをケイ酸カルシウムに吸着させた顆粒（VEFL）と、加水分解ゼラチンを用い噴霧乾燥した顆粒（VESD）をODTsに添加し、VEFL-ODTs及びVESD-ODTsを調製した。4種のビタミンE ODTsは、打錠障害や外観不良は認められなかった。また、ビタミンE ODTsの錠剤強度の確保には（摩損度1.0%以下）、引張強度として7 kg/cm²以上に加え、空隙率として35%以下の製剤特性の付与が必要であることが示された。加えて、FDAガイダンスによる基準（崩壊時間30秒以内）を満足するには、空隙率として30%以上の製剤特性の付与が必要であることが示された。以上の結果より、引張強度7 kg/cm²以上及び空隙率30から35%に合致したODTsは、PVE-ODTs及びVESD-ODTsであった。次に、これら2種のODTsを用いた45°Cでの安定性試験では、PVE-ODTsは崩壊時間が延長し、引張強度が増加したが、VESD-ODTsでは物性変化は認められなかった。この原因は、加熱保存によるPVEの軟化や展延によるPVE-ODTsの細孔径の減少によるものと考えられた。以上の結果より、噴霧乾燥法により粒子設計を実施したVESDの配合は、ビタミンE ODTs

の製剤設計に有効であることが示された。

第2章では、CoQ₁₀ ODTsの物理化学的特性を評価したところ、ビタミンE ODTsと同等の製剤特性の付与が必要であると考えられた。また、両脂溶性ビタミンを用いたODTsの物理化学的特性の評価にて、ODTsの空隙率と引張強度に基づき、摩損度と崩壊時間を推定できることが示唆された。加えて、融点以上の加熱保存にてCoQ₁₀SD-ODTsの物性変化が発生しなかったことから、水溶性基材を用いた噴霧乾燥法による脂溶性ビタミンの粒子設計品の配合は、CoQ₁₀ ODTsの製剤設計にも有効であることが示された。

第3章では、第1章及び第2章にて調製したビタミンE及びCoQ₁₀の粉末・顆粒の嵩密度と平均粒子径が、両ODTsの引張強度と空隙率に及ぼす影響を評価し、これらの関係性を検討した。その結果、粉末・顆粒の平均粒子径とその1錠中の配合率の積（平均粒子径の寄与率）は、両ODTsの引張強度及び空隙率と高い相関を示した。次に、この関係性を用いてビタミンK₂ ODTsの製剤設計を実施したところ、引張強度及び空隙率の物理化学的特性は予測値とほぼ一致し、良好な錠剤物性を有するビタミンK₂ ODTsの調製が可能であった。

以上、湿製打錠法を用いることにより、乾式打錠法での問題となる打錠障害の発生、低い錠剤強度、及び打錠時の薬物の染み出しや融解による外観不良を克服し、速やかな崩壊性を付与した種々の脂溶性ビタミン含有ODTsの製剤設計に成功した。

湿製打錠法の利点を最大限に利用することで、脂溶性ビタミンを含有したODTsを製造し、患者や生活者に提供できるものとする。

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 並木徳之教授に深甚なる謝意を表します。

本研究に際して、常に親身に度重なる適切なご指導とご鞭撻を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 内田信也准教授に深く感謝致します。

本論文の作成にあたり、種々のご助言とご校閲を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院長 奥直人教授、静岡県立大学薬学部長 大学院薬学研究院 賀川義之教授、ならびに静岡県立大学大学院薬学研究院 尾上誠良教授に心より感謝致します。

本研究に際して、ご指導とご鞭撻を頂きました静岡県立大学薬学部実践薬学分野 柏倉康治講師、田中紫茉莉助教、ならびに実践薬学講座の学生諸氏に感謝致します。

本研究の機会を与您にいただき、格別のご配慮を賜りましたエーザイ株式会社開発 QA 部長（前 製剤研究部長）加藤晃良博士に深く感謝致します。

本研究の遂行に当たり、多くのご協力を頂きましたエーザイ株式会社 CJ 部本庄研究室 中本敬三博士、橋本淳俊氏、南部一美氏、ならびに室井照代氏に深く感謝の意を表します。

最後に、長きに渡り温かく支えてくれた妻 奈緒子に心から深く感謝致します。

参考文献

- 1) 入倉 充, 石塚 洋一, 笹野 麻弥, 角田 朋子, 入江 徹美, 医療現場からの飲みやすい製剤のニーズ-口腔内崩壊錠を中心として, 月刊薬事, **50**, 1669-1676 (2008).
- 2) 森友 英治, 牟田口 瑞枝, 嚥下障害患者に対する速崩性錠剤の服用感に関する調査, 日病薬誌, **39**, 1135-1137 (2003).
- 3) Namiki, N., Pharmaceutical technology required from clinical side -development of the orally disintegrating tablets to be easily taken-, *J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng.*, **21**, 292-298 (2012).
- 4) 厚生労働省保険局 : 平成 28 年 3 月 23 日「医療費の動向について」,
〈 <http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/reform/wg1/280323/shiryous3.pdf> 〉,
アクセス日: 2016.6.13.
- 5) Narui K., Ohta, J., Yamada, Y., Suetsugu, D., Watanabe, K., Survey of consumer views on non-prescription drugs and self-medication after the revised pharmaceutical affairs act in 2009, *Jpn. J. Drug Inform.*, **14**, 161-169 (2013).
- 6) WHO, Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication, *WHO Drug Inform.*, **14**, 18-26 (2000).
- 7) 大濱 宏文, 池田 秀子, 松井 静雄, 新版サプリメント (栄養補助食品) ガイドブック, CMP ジャパン, pp. 252-275 (2003).
- 8) Miyakawa, S., Trends in the market for dietary supplement, health ingredients and production technology, *food processing and ingredients*, **51**, 31-32 (2016).
- 9) Adachi, T., Matsunaga, S., Kubota, M., Takashima, E., Tsuchiya, T., Hirano, K., Survey of the use of supplements by persons visiting gifu pharmaceutical university pharmacy, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 845-850 (2005).
- 10) National Institutes of Health, Dietary supplement health and education act (DSHEA), U.S.A.: 〈 https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx 〉, cited June, 2016.
- 11) 杉林 堅次, 今後のサプリメントに求められる品質と安心, 日本未病システム学会雑誌, **14**, 334-336 (2008).
- 12) Miyakawa, S., What kind of additives and formulation of supplement do you choose, *food processing and ingredients*, **44**, 16-17 (2009).
- 13) Sastry, S.V., Nyshadham, J.R., Fix, J.A., Recent technological advances in oral drug

- delivery – a review, *Pharmaceutical Science & Technology*, **3**, 138–145 (2000).
- 14) Tapia, C., Ormazabal, V., Costa, E., Yazdani-Pedram, M., Study of dissolution behavior of matrices tablets based on alginate–gelatin mixtures as prolonged diltiazem hydrochloride release systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **33**, 585–593 (2007).
 - 15) Kim J. I., Cho S. M., Cui J. H., Cao Q. R., Oh E., Lee B. J., In vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter taste masking using orally disintegrating tablet containing ion exchange resin–drug complex, *Int. J. Pharm.*, **455**, 31–39 (2013).
 - 16) 日本医薬情報センター, 一般薬日本医薬品集 2016, 丸善出版 (2016).
 - 17) 竹内 洋文, 医薬品製剤化方略と新技術, シーエムシー出版, pp. 73–74 (2007).
 - 18) Kimura, T., Fukui, E., Kageyu, A., Kurohara, H., Kurosaki, Y., Nakayama, T., Enhancement of oral bioavailability of d- α -tocopherol acetate by lecithin–dispersed aqueous preparation containing medium–chain triglycerides in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 439–441 (1989).
 - 19) Takeuchi, H., Sasaki, H., Niwa, T., Hino, T., Kawashima, U., Uesugi, K., Ozawa, H., Redispersible dry emulsion system as novel oral dosage form of oily drugs: in vivo studies in beagle dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3362–3364 (1991).
 - 20) Mallet, L., Caring for the elderly patient, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **43**, 628–635 (1996).
 - 21) Dobbetti, L., Fast melting tablets: developments and technologies, *Pharm. Technol. Drug Deliv.*, **2001**, 44–50 (2001).
 - 22) Abdelbary, G., Prinderre, P., Eouani, C., Joachim, J., Reynier, J. P., Piccerelle, P., The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder, *Int. J. Pharm.*, **278**, 423–433 (2004).
 - 23) 本田 義輝, 中野 眞汎, ファモチジン口腔内崩壊錠の服用性に関する患者意識調査, 病院薬学, **24**, 533–540 (1998).
 - 24) 杉原 正泰, 高齢者に適した新規剤形および包装容器, ファルマシア, **30**, 1396–1400 (1994).
 - 25) Namiki, N., Clinical functionality required for orally disintegrating tablets selected as the next generation type, *Yakugaku Zasshi*, **135**, 237–243 (2015).
 - 26) 花輪 剛久, 高齢者にやさしいバリアフリー製剤, 月刊薬事, **53**, 531–538 (2011).
 - 27) Pierre, H.D., Matthias, S., Rosa, M., Fast disintegrating oral dosage form, US Patent 6083531A (2000).

- 28) Javier, S.F., Orally disintegrating tablets and process for obtaining them, EP 1534237 A1 (2005).
- 29) 森田 清, 外部滑沢式打錠機, 特開平 7-124231 (1995).
- 30) Fu, Y., Jeong, S. H., Park, K., Fast-melting tablets based on highly plastic granules, *J. Control Release*, **109**, 203–210 (2005).
- 31) Mizumoto, T., Matsuda, Y., Yamamoto, T., Yonemochi, E., Terada, K., Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet, *Int. J. Pharm.*, **306**, 83–90 (2005).
- 32) Sugimoto, M., Narisawa, S., Matsubara, K., Yoshino, H., Nakano, M., Handa, T., Effect of formulated ingredients on rapidly disintegrating oral tablets prepared by crystalline transition method, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 175–180 (2006).
- 33) 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).
- 34) Kuno, Y., Kojima, M., Ando, S., Nakagami, H., Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols, *J. Control Release*, **105**, 16–22 (2005).
- 35) Motoyama, K., Nagatomo, K., Elazim, S.O.A., Hirayama, F., Uekama, K., Arima, H., Potential use of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin for preparation of orally disintegrating tablets containing *dl*- α -tocopheryl acetate, an oily drug, *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 1206–1212 (2009).
- 36) Sakata, Y., Yamaguchi, H., Improvement of sticking in tablet compaction for tocopherol acetate, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **37**, 1049–1059 (2011).
- 37) Feiyan, J., Aditya, T., Tableability assessment of conventional formulations containing vitamin E tocopheryl polyethylene glycol succinate, *Int. J. Pharm.*, **389**, 58–65 (2010).
- 38) Roberts, M., Ford, J.L., Macleod, G.S., Fell, J.T., Smith, G.W., Rowe, P.H., Effects of surface roughness and chrome plating of punch tips on the sticking tendencies of model ibuprofen formulations, *J. Pharm. Pharmacol.*, **55**, 1223–1228 (2003).
- 39) Watanabe, Y., Endo, K., Koizumi, K., Matsumoto, M., A new compression tableting method using a punch coated with amorphous alloys, *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **58**, 147–154 (1998).
- 40) Schumann, S., Searle, G.D., The effects of chromium nitride ion bombardment treatment of tablet tooling on tablet adherence, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 1037–1061 (1992).
- 41) Danjo, K., Kamiya, K., Otsuka, A., Effect of temperature on the sticking of low melting

- point materials, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1421–1427 (1993).
- 42) Tokunaga, K., Selection and application of materials for direct compression, *food processing and ingredients*, **44**, 7–9 (2009).
 - 43) Pilpel, N., Britten, J.R., Onyekweli, A.O., Esezobo, S., Compression and tableting of pharmaceutical powders at elevated temperatures, *Int. J. Pharm.*, **70**, 241–249 (1991).
 - 44) Tsushima, Y., A new molded tablet and corresponding novel method for production, *J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng.*, **21**, 337–347 (2012).
 - 45) 加藤 平三郎, 対馬 勇禧, 大脇 孝行, 中島 雅晴, 森田 豊, 錠剤製造方法およびその装置, 特許第 3187657 号 (2001).
 - 46) 加藤 平三郎, 対馬 勇禧, 大脇 孝行, 中島 雅晴, 森田 豊, 錠剤製造方法およびその装置, 特許第 3179658 号 (2001).
 - 47) Hakkarainen, R.V., Tyopponen, J.T., Hassan, S., Bengtsson, S.G., Jonsson, S.R., Lindberg, P.O., Biopotency of vitamin E in barley, *Br. J. Nutr.*, **52**, 335–349 (1984).
 - 48) Rudy, D. C., Senkowshi, B. Z., *Anal. Profiles of Drug Substances*, **3**, 111–126 (1974).
 - 49) 日本公定書協会, 日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう, pp. 290–291 (2002).
 - 50) Takeuchi, H., Sasaki, H., Niwa, T., Hino, T., Kawashima, U., Uesugi, K., Ozawa, H., Design of redispersible dry emulsion as an advanced dosage form of oily drug (vitamin E nicotinate) by spray-drying technique, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 919–987 (1992).
 - 51) 日本医薬情報センター, 一般薬日本医薬品集 2016, 丸善出版, pp. 427 (2016).
 - 52) 日本医薬情報センター, 一般薬日本医薬品集 2016, 丸善出版, pp. 476–482 (2016).
 - 53) Yamamoto, H., Sakai, Y., Hino, T., Takeuchi, H., Kawashima, Y., Preparation of spherically granulated crystals of waxy drug (tocopherol nicotinate) for direct tableting by spherical crystallization technique, *J. Soc. Powder Tech. Japan*, **35**, 671–674 (1998).
 - 54) Yuasa, H., Asahi, D., Takashima, Y., Kanaya, Y., Shinozawa, K., Application of calcium silicate for medicinal preparation. I. solid preparation adsorbing an oily medicine to calcium silicate, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2327–2331 (1994).
 - 55) Takashima, Y., Yuasa, H., Kanaya, Y., Nomura, I., Shinozawa, K., Reduction of tablet coloration at tableting for oily medicine (tocopheryl nicotinate), *Int. J. Pharm.*, **187**, 125–135 (1999).
 - 56) 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.*, **50**, 1181–1186 (2002).
- 57) Fell, J. T., Newton, J. M., Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 688–691 (1970).
- 58) 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長：平成 17 年 7 月 1 日付食安新発第 0701002 号「日本人の食事摂取基準（2005 年版）」の策定に伴う「保健機能食品制度の創設等に伴う取扱い及び改正等について」等の改正について, (2005).
- 59) Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P. G., Bonding surface area and bonding mechanism—two important factors for the understanding of powder compactability, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**, 2143–2196 (1993).
- 60) Nyström, C., Karehill, P. G., Studies on direct compression of tablets XVI. The use of surface area measurements for the evaluation of bonding surface area in compressed powders, *Powder Technol.*, **47**, 201–209 (1986).
- 61) Mattsson, S., Bredenberg, S., Nyström, C., Formulation of high tensile strength rapidly disintegrating tablets. Evaluation of the effect of some binder properties, *S. T. P. Pharm. Sci.*, **11**, 211–220 (2001).
- 62) Sunada, H., Bi, Y., Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets, *Powder Technol.*, **122**, 188–198 (2002).
- 63) Bolhuis, G.K., Van Kamp, H.V., Lerk, C.F., Sessink, F.G.M., On the mechanism of action of modern disintegrant, *Acta Pharm. Technol.*, **28**, 111–114 (1982).
- 64) ICH of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use, “Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on tablet friability general chapter Q4B annex 9”: 〈 <https://www.pmda.go.jp/files/000155990.pdf> 〉, cited June, 2016.
- 65) Koseki, T., Onishi, H., Takahashi, Y., Uchida, M., Machida, Y., Development of novel fast-disintegrating tablets by direct compression using sucrose stearic acid ester as a disintegration-accelerating agent, *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1384–1388 (2008).
- 66) Kawano, Y., Ito, A., Sasatsu, M., Machida, Y., Onishi, H., Preparation and evaluation of taste masked orally disintegrating tablets with granules made by the wet granulation method, *Yakugaku Zasshi*, **130**, 1737–1742 (2010).
- 67) Namiki, N., Evaluation of pletaal OD tablet (*hybr* IDTAB) for clinical use, *Pharm. Tech.*

- Japan*, **29**, 1971–1975 (2013).
- 68) FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), “Guidance for industry: orally disintegrating tablets,” U.S. Department of Health and Human Service, U.S.A.:
〈 <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070578.pdf> 〉, cited May, 2016.
 - 69) Ogata, K., Takamura, N., Kashiwagi, S., Hamada, R., Kodama, H., Arimori, K., Evaluation on disintegration tests of rapidly-disintegrating tablets, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **27**, 553–558 (2001).
 - 70) Washburn, E. W., The dynamics of capillary flow, *Phys. Rev.*, **17**, 273–281 (1921).
 - 71) Bi, Y., Sunada, H., Yonezawa, Y., Danjo, K., Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 571–581 (1999).
 - 72) Westesen, K., Novel lipid-based colloidal dispersions as potential drug administration systems—expectations and reality, *Colloid Polym. Sci.*, **278**, 608–618 (2000).
 - 73) 第十六改正日本薬局方解説書 2011, 廣川書店, pp. 5022–5026 (2011).
 - 74) 峯村 剛, 辻政 弘, コエンザイム Q₁₀ 含有機能性食品, *New Food Industry*, **45**, 23–28 (2003).
 - 75) 厚生労働省医薬局食品保健部基準課長:平成 13 年 6 月 28 日付食基発第 20 号医薬局食品保健部基準課長通知「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品と認められる成分本質 (原材料)」の取扱いについて, (2001).
 - 76) Bhagavan, H.N., Chopra, R.K., Plasma coenzyme Q₁₀ response to oral ingestion of coenzyme Q₁₀ formulation, *Mitochondrion*, **7**, S78–S88 (2007).
 - 77) 山本 順寛, コエンザイム Q₁₀ への期待, *New Food Industry*, **44**, 1–6 (2002).
 - 78) 吉川 敏一, 桜井 弘, サプリメントデータブック, オーム社, pp. 40–47 (2005).
 - 79) 福本 誠二, ビタミン K 製剤 (グラケー、ケイツー) , *medicina*, **39**, 253–255 (2002).
 - 80) 安田 和人, ビタミン・ミネラル Book, 永岡書店, pp. 203 (2003).
 - 81) 吉川 敏一, 桜井 弘, サプリメントデータブック, オーム社, pp. 70–82 (2005).
 - 82) 厚生労働省:平成 26 年 3 月 28 日「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書, 〈 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html> 〉, アクセス日: 2016.8.12.
 - 83) Tanino, T., Recent trends of drug formulation developments in anticipation of micro or nano particle technology, *Micromeritics*, **58**, 28–36 (2015).
 - 84) Terashita, K., Tanida, M., Miyanami, K., Relationship between physical properties of

granules by agitating granulation and their tablet, *J. Soc. Powder Tech. Japan*, **36**, 698–705 (1999).