

博士論文

**Suspension spray-coating** 法を用いた  
新規口腔内崩壊錠の設計技術と  
その薬剤学的評価に関する研究

2014 年 5 月

東和薬品株式会社 製剤技術本部

奥田 豊

**Design technology and pharmaceutical  
evaluation of novel orally disintegrating tablets  
using a suspension spray-coating method**

**May.2014**

**Yutaka Okuda**

## 目次

緒 言	1
第1章 Suspension spray-coating (SSC)法を用いた新規 ODT 化技術の確立	4
第1節 序論	4
第2節 実験方法	5
1-2-1. 試料	5
1-2-2. SSC 法を用いた速崩壊性粒子 (RDGs)の調製	5
1-2-3. ODT の調製	6
1-2-4. 物性評価	6
第3節 結果	8
1-3-1. SSC 法を用いた RDGs の物性とその有用性評価	8
1-3-2. SSC 法におけるコーンスターチの添加方法の最適化	11
1-3-3. 口腔内崩壊特性に最適な糖類および崩壊剤(wicking 剤)の選択	13
1-3-4. SSC 法を用いた新規 ODT の製剤学的特性と優位性	17
1-3-5. SSC 法によって調製した新規 ODT の崩壊メカニズムの解明	18
1-3-5-1. RDGs の形状学的構造解析	18
第4節 考察	21
第2章 ODT の物理的強度改善への検討	22
第1節 序言	22
第2節 実験方法	23
2-2-1. 試料	23
2-2-2. ODT の調製	23
2-2-3. 物性評価	23
第3節 結果	26
2-3-1. 微細化エチルセルロース(MEC)の機能性賦形剤としての応用	26
2-3-2. MEC 添加量の影響	28
2-3-3. 吸水特性評価	33
2-3-4. MEC の添加量による口腔内崩壊特性への影響	39

2-3-5. 高湿度条件下における錠剤硬度に及ぼす影響	41
第3節 考察	43
第3章 機能性微粒子を含有する ODT への応用	45
第1節 序言	45
第2節 実験方法	46
3-2-1. 試料	46
3-2-2. タムスロシン塩酸塩を含有する機能性微粒子 (ECP-T) の調製	46
3-2-3. ECP-T を含有する ODT の調製	47
3-2-4. 物性評価	50
第3節 結果	51
3-3-1. 機能性微粒子を含有する ODT の設計および評価	51
3-3-1-1. ECP-T の調製	51
3-3-1-2. ECP-T を含有する ODT の製剤学的評価	52
3-3-2. 打錠圧力が及ぼす ECP-T の機能性膜への影響	53
3-3-3. 錠剤内部の ECP-T の分布状態	54
3-3-4. ODT の機能性評価	55
3-3-5. 加湿条件下における物理的強度変化	59
第4節 考察	60
第4章 総括および結論	62
謝辞	64
引用文献	65

## 略語表

本論文の中に用いた略号及び略記号は以下の通りである。

D/H	Oral Disintegration Time in Unit Tablet Hardness
D/H <sub>0</sub>	Intrinsic Potency of Granules for Disintegration
ECP-T	Enteric-Coated Particles containing Tamsulosin hydrochloride
FDA	Food and Drug Administration
JP	Japanese Pharmacopoeia
MEC	Micronized Ethyl Cellulose
ODT	Orally Disintegrating Tablets
PTP	Press Through Pack
RDGs	Rapidly Disintegrating Granules
SSC	Suspension Spray-Coating (method)
SEM	Scanning Electron Microscope
TAM	Tamsulosin hydrochloride

## 緒 言

近年、服用性、利便性に優れた経口製剤の開発が求められている。特に高齢者や小児患者は固形製剤の服用が困難な場合が多く、飲みやすく扱いやすい経口製剤は服薬コンプライアンス、さらにはその治療効果の改善に繋がる<sup>1-4)</sup>。このような Quality of Life の改善を意識した新しい製剤として、口腔内崩壊錠 (Orally disintegrating tablets : ODT) が世界的に広く研究され、すでに多くの ODT が商品化に至っている。ODT は、2008 年 12 月にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) より提案された ODT ガイダンスにおいて新たな製剤として定義づけられた<sup>5-7)</sup>。本邦では、第 16 改正日本薬局方 (JP) の製剤通則において、「口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用できる錠剤」として追加収載されている。

ODT は、1990 年代に欧米で最初に製品化され、本邦を含め、様々な製造技術が開発されてきている<sup>8-14)</sup>。その製造方法として、凍結乾燥法、湿製法、さらに糖類の結晶転移を応用した乾式法等がある。凍結乾燥法による製剤としては R.P.Schere 社 (現 : Catalent 社、アメリカ) の Zydys 錠があり<sup>15)</sup>、薬物懸濁液を PTP ポケットに充填後、凍結乾燥によって製する。得られた錠剤は、多孔性で崩壊性は極めて優れているものの、錠剤強度が弱く、PTP 包装から押し出して取り出すことが困難である。そのため、ピールアウト (裏側のシールを剥がして取り出す) 方式で PTP 包装から取り出すこととなり、利便性に問題がある。また、含有できる薬物量に制限がある他、苦味を有する薬物には適用が困難である。湿製法は湿潤させた粒子を低圧で圧縮成形させた後、乾燥させる製造方法であり、凍結乾燥法と同様に多孔性の錠剤を製することが可能となる。代表的なものとして、エルメッドエーザイ社で開発された EMP 速崩錠が挙げられる<sup>16)</sup>。乾式法としては、糖類の結晶転移を応用した ODT 化技術として<sup>17-20)</sup>、WOWTAB-DRY (アステラス製薬社、静岡)<sup>21)</sup>、発泡成分を低圧で圧縮成形した OraSolv (CIMA 社、アメリカ)<sup>22,23)</sup>、薬物結晶と崩壊剤と結晶性セルロースを混合して低圧で圧縮成形した FlashTab (Laboratoires Prographarm 社、フランス)<sup>24,25)</sup>がある。また、圧縮成形後に高温

(80℃)で減圧乾燥する製法も開発されている<sup>26)</sup>。しかし、いずれの製剤も普通錠と比較して錠剤の物理的強度や耐久性に問題が生じやすく、また製造面においても凍結乾燥機、湿製打錠機や低温通気式乾燥機などの特別な設備が必要であった。

これらの課題を踏まえ、最近では速崩壊性機能と物理的強度を確保するために、圧縮成形能が高く、かつ導水性と膨化力の高い崩壊剤を多く配合させることによって、簡便な直接打錠法で製造された製剤が報告されている<sup>9, 10)</sup>。しかし、錠剤硬度は見かけ上高くなるものの、口腔内の少量の唾液中では崩壊時間が遅延する傾向を示し、さらには服薬時においてはザラツキ感や粘り感を示すことから<sup>12, 27)</sup>、必ずしも患者の服薬コンプライアンスを向上させることに寄与するものではないと考えられる<sup>28-30)</sup>。本研究では、このような ODT 製剤の問題点を克服することを目的として、特別な設備を必要としない簡便な製造方法で、一包化調剤などの臨床使用に十分な強度を有し、かつ口腔内で速やかに崩壊する新規 ODT の処方スクリーニングと製造条件の最適化を行った。

第 1 章では本研究の基盤となる技術として、まず、新たな速崩壊性粒子 (Rapidly disintegrating granules; RDGs) の調製を試みた。処方ベースとして糖及び糖アルコール(トレハロース、D-マンニトール、乳糖)を用い、その糖粒子の表面に水分散性に優れた導水型の崩壊剤であるコーンスターチやクロスポビドン水を懸濁液状態でコーティングすることで、打錠後、ODT として十分な硬度と速やかな崩壊性を持った製剤の調製を可能とした (Suspension spray-coating 法; SSC 法)。

第 2 章では、糖粒子の表面改質に用いたクロスポビドンは吸湿性が高く、高湿度条件下では錠剤硬度の低下が懸念されたため、低吸湿性、かつ高成形性を有する微細化エチルセルロース (Micronized ethylcellulose; MEC) を用いた ODT の物理的強度の改善に関する研究を行った。

第 3 章では本研究で構築した製剤手法を用いてタムスロシン塩酸塩を含有する機能性微粒子 (ECP-T) を含有する ODT を調製し、その有用性を検証した。

以下に、本研究で得られた知見を詳述する。

なお、本論文は下記の如く、既に公表あるいは受理された論文を総括したものである。

1) Y. Okuda, Y. Irisawa, K. Okimoto, T. Osawa and S. Yamashita, A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method, *Int. J. Pharm.*, 382, 80-87 (2009).

2) Y. Okuda, Y. Irisawa, K. Okimoto, T. Osawa and S. Yamashita, Further improvement of orally disintegrating tablets using micronized ethylcellulose, *Int. J. Pharm.*, 423, 351-359 (2012).

3) Y. Okuda, Y. Okamoto, Y. Irisawa, K. Okimoto, T. Osawa and S. Yamashita, Formulation Design for Orally Disintegrating Tablets Containing Enteric-Coated Particles, *Chem. Pharm. Bull.*, 60(5), 407-414 (2014).

## 第1章 Suspension spray-coating (SSC)法を用いた新規 ODT 化技術の確立

### 第1節 序論

糖類は、一般に高い溶解性と優れた打錠特性（成形性）を有している。また甘み、清涼感を与えることから服用感が良好で、かつ低コストであるため、経口固形製剤に広く使用されている。しかしながら、これらを未処理の状態で打錠すると塑性変形を起こすことが知られており<sup>31-33)</sup>、打錠圧力に依存して錠剤硬度が高くなり、錠剤の空隙率の減少にともなって崩壊時間が遅延するものと考えられる。さらに、これら糖類の成形性は、結晶形態および粒子サイズに影響されることが知られている<sup>34-36)</sup>。

そこで、糖類の優れた特性を生かしつつ、打錠による影響を緩和させ、かつ少量の水分によって速やかな崩壊を確保させるために、導水型の崩壊剤（以下、wicking 剤と記載）によって糖類を表面改質した速崩壊性粒子（Rapidly disintegrating granules; RDGs）を設計することとした。wicking 剤としては、賦形剤あるいは結合剤として多様な機能性を有し、Table 1 に示すように糖類よりも粒子径が小さく、真密度が糖類とほぼ同様なコーンスターチを用い<sup>37,38)</sup>、他の wicking 剤（クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、軽質無水ケイ酸）との組み合わせも考慮し最適な処方を選択を試みた。

**Table 1. Physical properties of materials used**

Material	Particle size	Solubility	True density	Melting point
	D <sub>50</sub> (μm)	(g/100mL water)	(g/cm <sup>3</sup> )	(°C)
Trehalose	75.1 <sup>a)</sup>	77.5 <sup>b)</sup>	1.53 <sup>b)</sup>	97 <sup>b)</sup>
Mannitol	64.3 <sup>a)</sup>	16.7 <sup>b)</sup>	1.48 <sup>b)</sup>	188-189 <sup>b)</sup>
Lactose	58.2 <sup>a)</sup>	20 <sup>b)</sup>	1.52 <sup>b)</sup>	219 <sup>b)</sup>
Corn starch	19.9 <sup>a)</sup>	-	1.48 <sup>b)</sup>	-
Crospovidone	16.1 <sup>a)</sup>	-	1.22 <sup>c)</sup>	-
Hydroxypropyl starch	12.9 <sup>b)</sup>	-	-	-
Light anhydrous silicic acid	3.2 <sup>b)</sup>	-	-	-

a) Measured by laser particle counter (LA-920, HORIBA)

b) Cited from production catalogues

c) Measured by gas pycnometer (Ultra Pycnometer 1000, Yuasa-Ionics Co., Ltd)

## 第2節 実験方法

### 1-2-1. 試料

糖類(粒子核)としてトレハロース(Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd., Tokyo, Japan)、D-マンニトール(Merck Co., Ltd., Germany)、乳糖水和物(BORCULO Domo Ingradients Co., Ltd., Netherlands)、崩壊剤(wicking 剤)としてコーンスターチ(Nippon Shokuhin Kako Co., Ltd., Tokyo, Japan)、クロスボビドン(ISP Co., Ltd., USA)、ヒドロキシプロピルスターチ(Freund Industries Co., Ltd., Tokyo, Japan)、軽質無水ケイ酸(Freund Industries Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いた。その他の添加剤はJPグレード(第16改正日本薬局方収載品)のものを使用した。

### 1-2-2. SSC 法を用いた速崩壊性粒子(RDGs)の調製

Table 2 に示した処方に従い、ODT 調製用核粒子を調製した。Fig. 1 に流動層造粒法を用いた種々の ODT 用核粒子の調製工程の概略を示した。造粒あるいはスプレーコーティングは、各成分を流動層造粒乾燥機(MP-01、パウレック社製、大阪)に投入し、120 秒間混合した後、精製水あるいは wicking 剤の水懸濁液を噴霧した。wicking 剤の添加方法が錠剤物性に及ぼす影響を検討するため、一般的な製造方法(従来法: Conventional 法)と新規製造方法(Suspension spray-coating 法、以下 SSC 法)を設定した(Fig. 1)。一般的な製造方法としては、糖類と wicking 剤を混合した後に精製水で造粒する方法(Intra: 内部添加)と、さらにその造粒末に wicking 剤を追加添加する方法(Extra: 後末添加)の2製法とした。一方、SSC 法は糖類と wicking 剤を混合した後に、コーンスターチあるいはコーンスターチとその他の wicking 剤を配合した水懸濁液をスプレーコーティングする方法を採用した。

### 1-2-3. ODT の調製

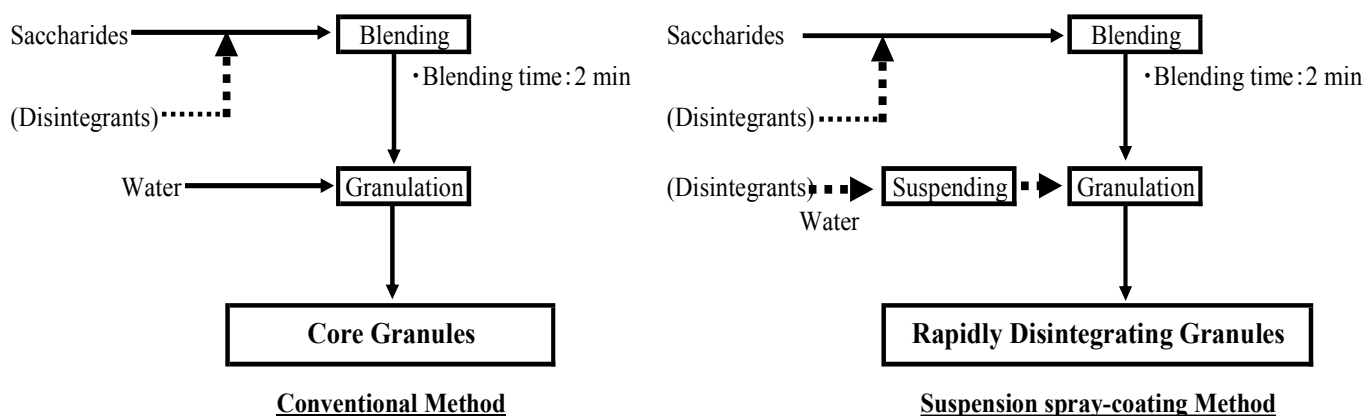
ODT は、各種製造方法にて得られた粒子を整粒 (30Mesh 篩 : 500  $\mu\text{m}$ ) した後に、ステアリン酸 マグネシウムとともに混合し、ロータリー式 打錠機 (VIRG05122L2AZ; 菊水製作所社製、京都) により 1 錠 250mg、錠径 9mm の 2 段 R 錠を成形した。処方については、採用した製造法とともに Table 2 に示した。

### 1-2-4. 物性評価

- 1) 粒子径 : 一次粒子及びコーティング粒子の粒度分布は、レーザー回折散乱式粒度分布測定装置 (LA-920; HORIBA 社製、京都) により測定した。
- 2) 粒子表面形状 : 粒子表面形状は、粒子画像形状解析装置 (PITA-1; セイシン企業社製、東京) 及び走査型電子顕微鏡 (VE-7800S; KEYENCE 社製、東京、以下 SEM と略す) を用いて観察した。各試料は、SEM 観察前にマグネストロンスパッタ装置 (MSP-1S; 真空デバイス社製、茨城) を用いて Au-Pd 蒸着した。
- 3) 真密度 : 一次粒子及びコーティング粒子の真密度は、真密度測定装置 ピクノメーター (Ultra Pycnometer 1000; YUASA-Ionics 社製、大阪) により求めた。
- 4) 比表面積 : 一次粒子及びコーティング粒子の比表面積は、比表面積/細孔分布測定装置 (NOVA4200e; Quantachrome 社製、アメリカ) により測定した。
- 5) 錠剤硬度 : ODT の硬度は、錠剤硬度計 (KHT-20N 型; (株) 藤原製作所社製、東京) により ODT の直径方向に破断して求めた (n=5)。
- 6) 口腔内崩壊時間 : 口腔内崩壊時間は、実験参加に対するインフォームド・コンセントが得られた健常成人男性 5 名 (32.2 $\pm$ 3.7 歳 (平均 $\pm$ S.D.)) のボランティアを被験者とした。あらかじめ水で口をすすいだ後に、舌と上顎の間で ODT を自然に崩壊させ、ODT が完全に固まりとして感じなくなった時点を口腔内崩壊時間とした (n=5)。なお、本実験は東和薬品株式会社 研究開発本部研究倫理委員会の承認を受け実施した。

**Table 2. Formulation of orally disintegrating tablets (250 mg/tablet)**

Material	(Conditions)									
		TrD-1	TrD-2	TrD-3	TrD-4	LcD	MaD	CPD	HSD	LSD
Trehalose		247.5	177.5	177.5	177.5					
Mannitol							177.5	237.5	177.5	235
Lactose						177.5				
Corn starch	(Sus.)				70	70	70			
Corn starch	(Intra.)			70						
Corn starch	(Extra.)		70							
Crospovidone	(Sus.)							10		
Hydroxypropyl starch	(Sus.)								70	
Light anhydrous silicic acid	(Sus.)									12.5
Magnesium stearate		←————— 2.5 —————→								

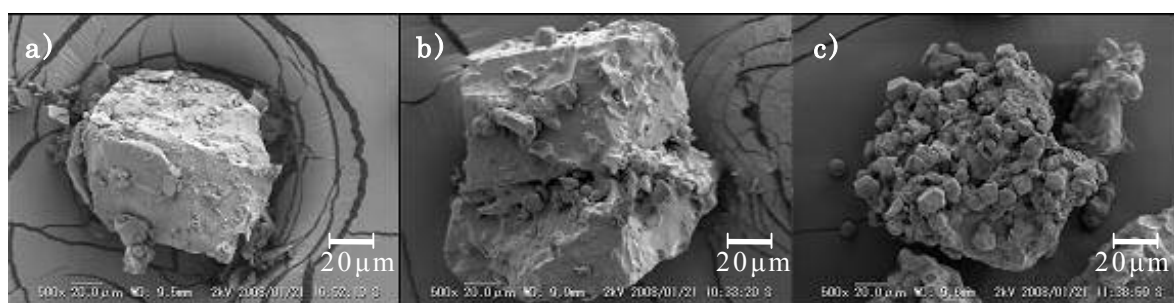


**Fig. 1. Manufacturing process for core granules (Conventional method) and rapidly disintegrating granules (Suspension spray-coating method) for ODT using fluidized bed granulator**

### 第3節 結果

#### 1-3-1. SSC 法を用いた RDGs の物性とその有用性評価

トレハロース粒子 (a)、トレハロースとコーンスターチの物理混合末に精製水をスプレーして得られた粒子 (b) およびトレハロースにコーンスターチの水懸濁液をスプレーコーティングして得られた粒子 (c) の SEM 観察を行い、その表面状態を比較した (Fig. 2)。なお、粒子 (b) および粒子 (c) の製造法は、それぞれ Conventional method (従来法) および Suspension spray-coating method (SSC 法) として Fig. 1 に示した。SEM 観察の結果、粒子 (b) は、トレハロース粒子 (a) 間にコーンスターチが取り込まれた状態で造粒された粒子であるのに対し、SSC 法によって調製した粒子 (c) では、トレハロース粒子表面がコーンスターチ粒子によって被覆されていることが明らかとなった。



**Fig. 2. Scanning electron micrographs of surface-modified trehalose by conventional and suspension spray-coating method**

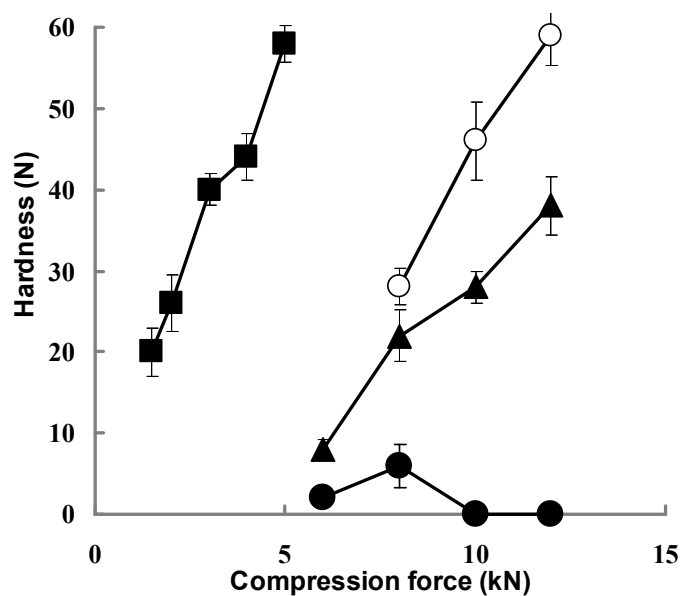
a) Trehalose, b) Physical mixture granules, c) Rapidly disintegrating granules.

Fig. 2 に示したトレハロースの各粒子の速崩壊性粒子としての有用性を明らかにすることを目的として、Table 2 に示した処方にしたがって 4 種の ODT (TrD-1 ~ TrD-4) を調製し、打錠圧力と錠剤硬度および錠剤硬度と口腔内崩壊時間の関係性を評価した。

まず、評価用 ODT サンプルの製造方法について詳細を述べる。TrD-1 から TrD-3 は、一般の錠剤製造方法によって調製した。TrD-1 はトレハロースに精製水を噴霧して造粒し (粒子 (a))、ステアリン酸マグネシウムとともに混合した後、打錠し

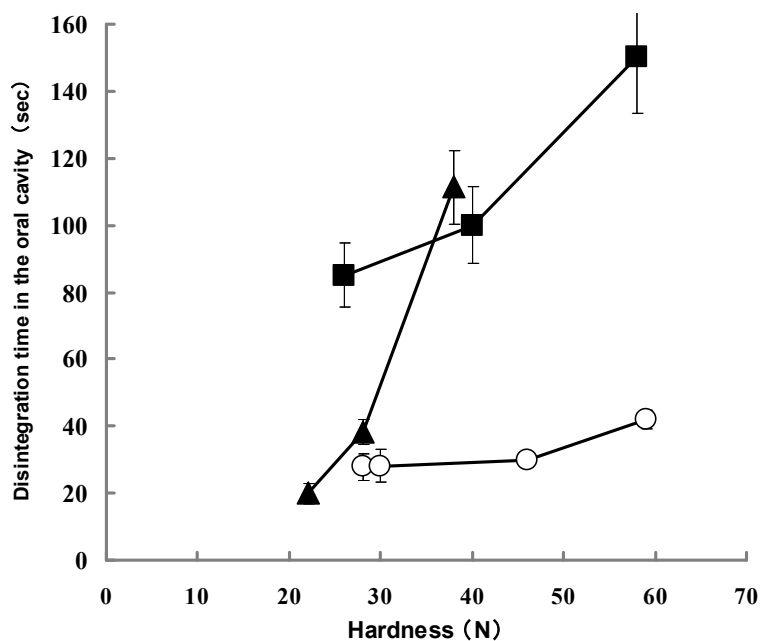
製した。TrD-2 は、TrD-1 で得られた粒子に1錠あたり 28 w/w %のコーンスターチを外部から添加し、ステアリン酸マグネシウムと混合した後に打錠した。TrD-3 は、最初にトレハロースとコーンスターチを物理混合した後に、精製水を用いて造粒した粒子(粒子(b))を用いて TrD-1 と同様な方法で ODT を調製した。一方、新しい ODT 製造方法として、SSC 法を用いて、トレハロース粒子の表面にコーンスターチを被覆した粒子(粒子(c))を打錠し、TrD-4 を調製した。

これら 4 種の ODT について、打錠圧力と錠剤硬度の関係を Fig. 3 に、錠剤硬度と口腔内崩壊時間の関係を Fig. 4 に示した。TrD-1 は優れた成形性を認め、低い打錠圧(1.5kN)においても 20N の錠剤硬度が得られた。しかしながら、コーンスターチが配合されていないために、その口腔内崩壊時間は、錠剤硬度に依存して大幅に遅延することが明らかとなった。一方、TrD-2 は流動性と成形性が悪く、打錠圧力 10-12kN でキャッピング現象が認められ、製錠できなかった。さらに TrD-3 は、打錠圧を増加させるにつれ錠剤硬度も高くなったが、口腔内崩壊時間も著しく遅延した。これはトレハロースの塑性変形により、錠剤内部の吸水チャンネルが減少したことによるものと推察された<sup>39)</sup>。一方、TrD-4 は打錠圧力の増加にともなって錠剤硬度が高くなるものの、口腔内崩壊時間は錠剤硬度に依存することなく、速やかな崩壊性が保たれることが確認された。



**Fig. 3. Relationship between compression force and tablet hardness by various preparation methods**

TrD-1 (■), TrD-2 (●), TrD-3 (▲), TrD-4 (○). Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).



**Fig. 4. Relationship between tablet hardness and disintegration time in the oral cavity by various preparation methods**

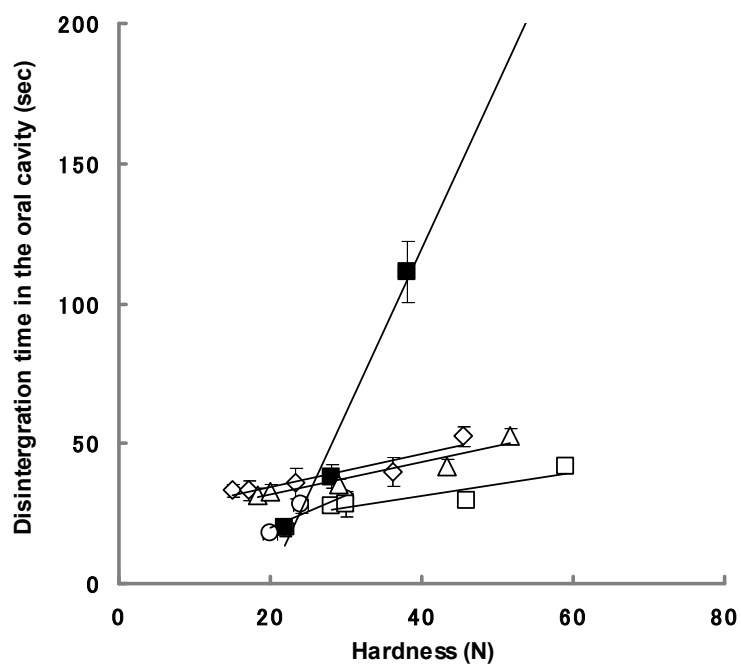
TrD-1 (■), TrD-3 (▲), TrD-4 (○). Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

以上の結果より、従来の造粒方法で得られた粒子を用いた製錠法では、wicking 剤を効果的に作用させることができないのに対し、SSC 法を用いて表面改質を行った粒子を用いることで、錠剤硬度が高く、かつ速い崩壊速度を有する ODT の製造が可能であることが明らかになった。よって、以下の検討では、SSC 法で調製した粒子を速崩壊性粒子 (Rapidly disintegrating granules; RDGs) として用いることにより、さらに ODT 調製に最適な処方設計を試みた。

### 1-3-2. SSC 法におけるコーンスターチの添加方法の最適化

SSC 法によって表面改質を行ったトレハロースを用いて調製した TrD-4 の実験結果を基に、最適な ODT 特性を得るための RDGs を得ることを目的とし、配合されるコーンスターチ全量に対する懸濁液としてスプレーするコーンスターチの分量比 (suspension 比) の最適化を行った。Table 2 に示したように、今回調製した錠剤のうち、TrD-3 ではコーンスターチを全て物理混合したのに対し (suspension 比=0)、TrD-4 はコーンスターチの全量を懸濁液としてスプレーした RDGs を用いて製したものの (suspension 比=1) である。そこでさらに、両錠剤を含めてコーンスターチの suspension 比を 5 水準 (0, 0.3, 0.5, 0.7, 1.0) に変化させ、得られた RDGs を用いて ODT を調製し、錠剤硬度と口腔内崩壊時間との関係を調べた (Fig. 5)。その結果、コーンスターチの suspension 比が 0 の TrD-3 では打錠圧の増加につれ大幅に口腔内崩壊時間は長くなるのに対し、少量のコーンスターチの懸濁液 (suspension 比=0.3) をスプレーコーティングすることで、打錠圧が増加しても口腔内崩壊時間を短く保つ効果 (30 秒以下) が得られることが明らかとなった。

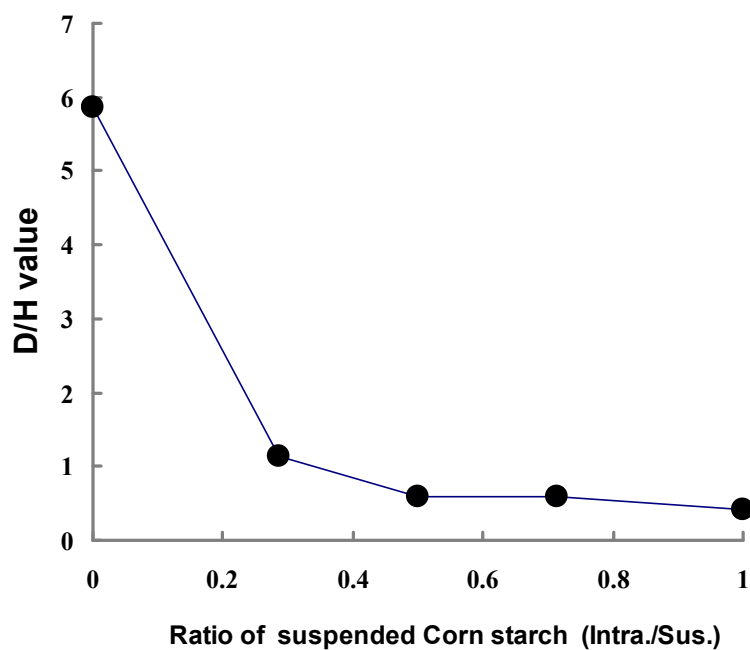
そこで、Fig. 5 の各種 ODT における錠剤硬度と崩壊時間の関係から、回帰直線の傾き (錠剤硬度あたりの崩壊時間:  $D/H$ ) および切片 (粒子そのものの崩壊能力 (錠剤硬度 0N に外挿した崩壊時間):  $D/H_0$ ) を計算した。これらのパラメータは、その値が小さいほど、錠剤硬度に依存することなく速やかな崩壊時間を与えることから、最適な ODT を調製する際の重要な指標となると考えられた。



**Fig. 5. Relationship between tablet hardness and disintegration time in the oral cavity by suspension method**

Ratio of suspended corn starch: 0 (■), 0.3 (○), 0.5 (◇), 0.7 (△), 1.0 (□).

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).



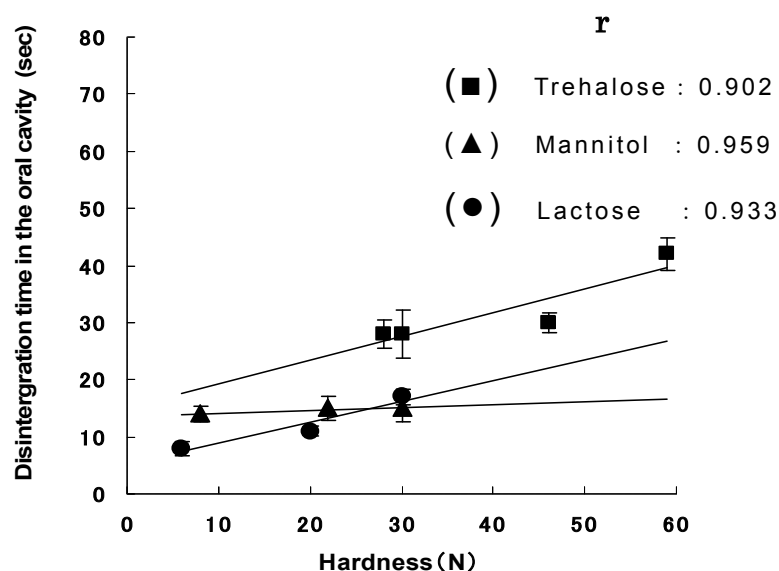
**Fig. 6. Relationship between the ratio of suspended corn starch (Intra./Sus.) and D/H value**

Fig. 6 にコーンスターチの suspension 比と D/H 値の関係をプロットした。その結果、suspension 比が増加するにつれ、D/H 値は低下 (suspension 比=1.0 のとき、0.4305) し、口腔内崩壊時間は錠剤硬度の影響を受けにくくなることが示された。

### 1-3-3. 口腔内崩壊特性に最適な糖類および崩壊剤 (wicking 剤) の選択

SSC 法により、ODT に用いる有用な RDGs が調製できることが明らかになった。ここでは、先に検討したトレハロース以外の適切な糖類の探索、およびコーンスターチに、他の wicking 剤を組み合わせることによる相乗効果の有無について検討した。

糖類として D-マンニトールと乳糖を用いて、先に用いたトレハロースとの比較評価を行った (Table 2 の処方 : LcD、MaD)。Fig. 7 に、SSC 法を用いてそれぞれの糖の表面改質を行った RDGs によって調製した ODT の錠剤硬度と口腔内崩壊時間との関係を示した。これらの糖の中で D-マンニトールが最も小さい D/H 値を示し、その錠剤硬度は打錠圧を増加させても約 30N でプラトーとなることが確認された。

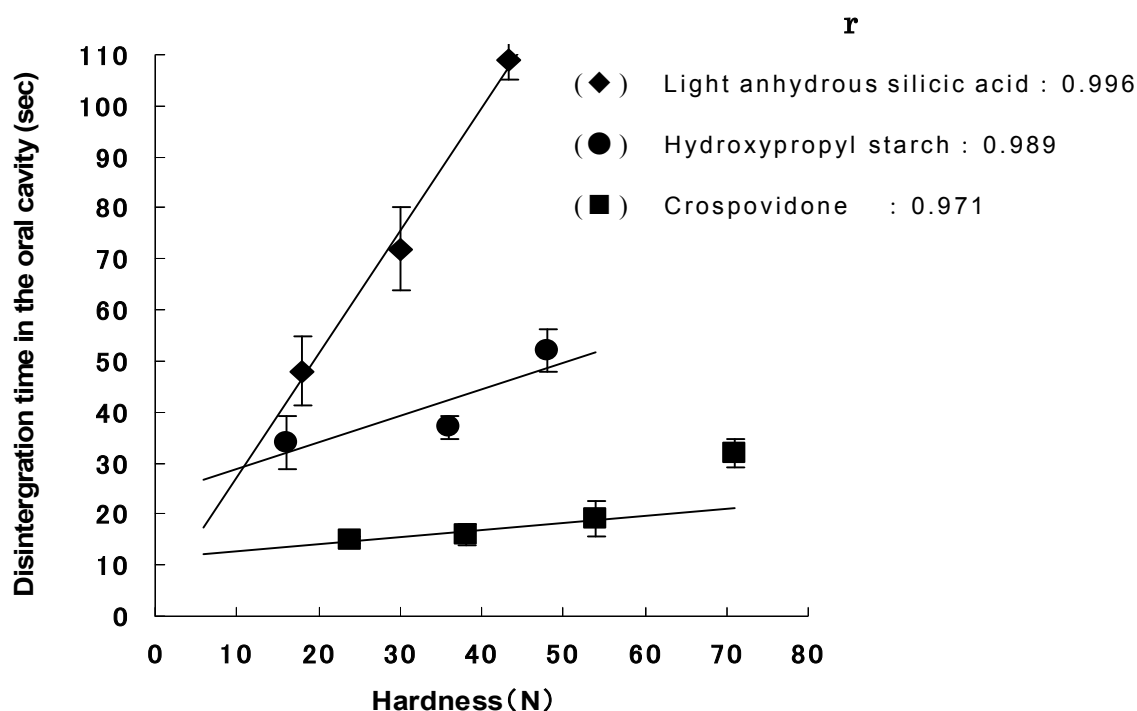


**Fig. 7. Relationship between tablet hardness and disintegration time in the oral cavity for tablets with various compression forces (6 to 12 kN)**

Trehalose (■), Lactose (●), Mannitol (▲).

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

次に、新たな wicking 剤として崩壊作用の強いクロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチおよび軽質無水ケイ酸を用い、SSC 法によって D-マンニトール粒子の表面改質を行った。得られた RDGs を用いて製錠した ODT (Table 2 の処方 CPD、HSD および LSD) の錠剤硬度と口腔内崩壊時間との関係を Fig. 8 に示した。また、Fig. 7 および 8 のプロットから計算した D/H 値を Table 3 にまとめた。これらの wicking 剤の中では、クロスポビドンが最も低い D/H 値を示し、コーンスターチの D/H 値と比較的近い値を示した。これは、クロスポビドンは硬い粒子のため、打錠工程による塑性変形が小さく、粒子間空隙が確保されたためと考えられた。また、クロスポビドンは比表面積が大きく、優れた流動性と成形性を有することが報告されていることから<sup>40-42)</sup>、コーンスターチと組み合わせる wicking 剤として最適であると判断した。



**Fig. 8. Relationship between tablet hardness and disintegration time in the oral cavity for tablets with various compression forces**

Crospovidone (■), Hydroxypropyl starch (●), Light anhydrousilicic acid (◆).

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

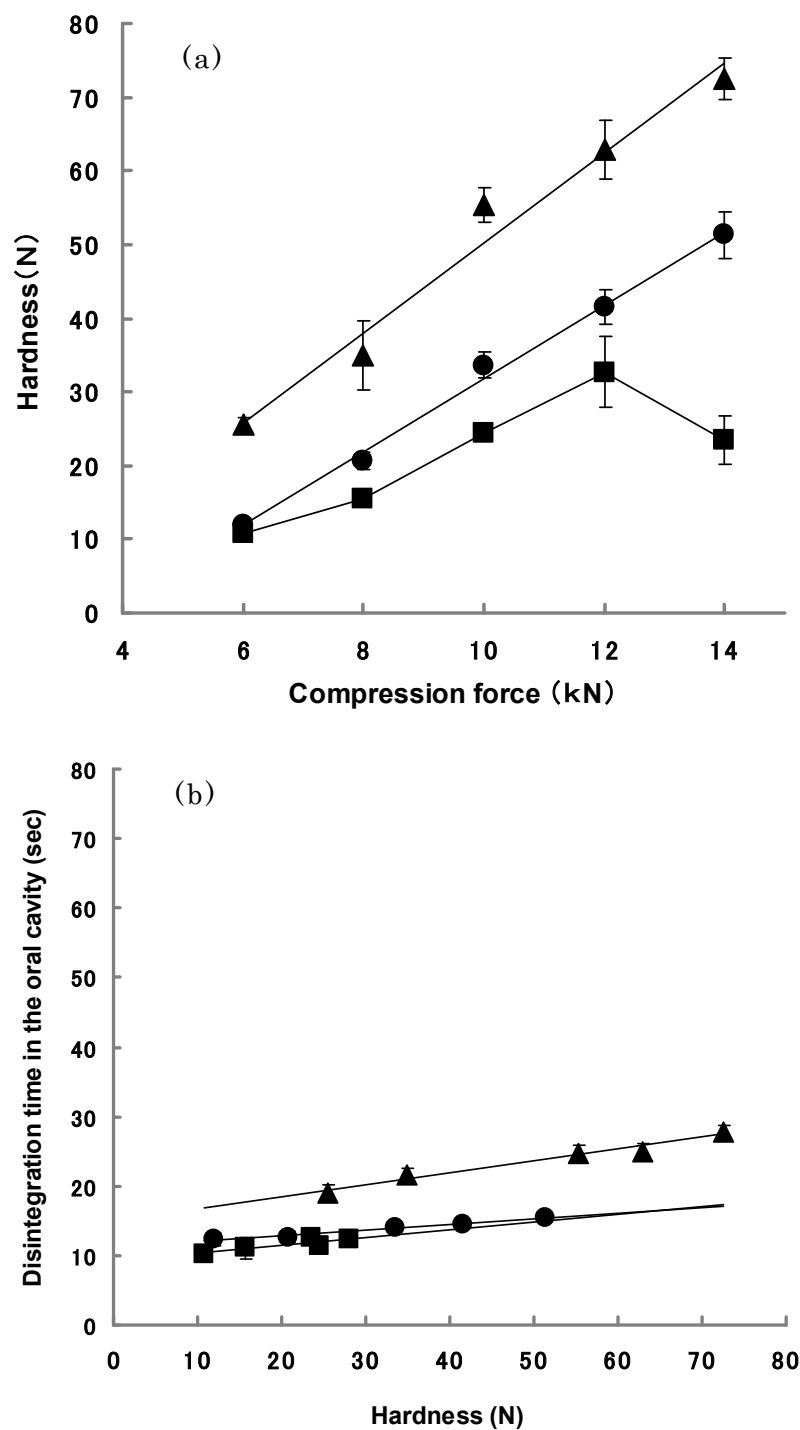
**Table 3. D/H value of ODT with various combinations of excipients and disintegrants**

Excipients	Disintegrants	D/H (sec / N)	D/H <sub>0</sub> (sec / N)
Trehalose	Corn starch <sup>a)</sup>	5.8520	—
Trehalose	Corn starch <sup>b)</sup>	0.4305	15.03
Mannitol	Corn starch <sup>b)</sup>	0.0484	13.70
Lactose	Corn starch <sup>b)</sup>	0.3647	5.19
Mannitol	Crospovidone <sup>b)</sup>	0.1346	11.46
Mannitol	Hydroxypropyl starch <sup>b)</sup>	0.5204	23.67
Mannitol	Light anhydrous silicic acid <sup>b)</sup>	2.4150	2.81

a) Conventional method

b) Suspension spray-coating method

次に、コーンスターチおよびクロスボビドンの配合比率を変化させて RDGs を調製し (13:1, 6:1, 2.5:1; 重量比として)、ODT として最適の比率を見出すための検討を行った。Fig. 9 に示したように、各 ODT の錠剤硬度と口腔内崩壊時間との関係から、コーンスターチおよびクロスボビドンの配合比率が 2.5:1 の場合、Table 4 に示したように、D/H 値は他の比率と比べて僅かに高いものの、打錠圧の増加につれ錠剤硬度が最も高く (約 70 N 以上) なることが明らかになった。



**Fig. 9. The effect of the combination of corn starch and croscopovidone on the properties of ODT by suspension spray-coating method**

(a); Relationship between compression force and tablet hardness.

(b); Relationship between tablet hardness and disintegration time in the oral cavity. Ratio of corn starch/croscopovidone; 13:1 (■), 6:1(●), 2.5:1(▲).

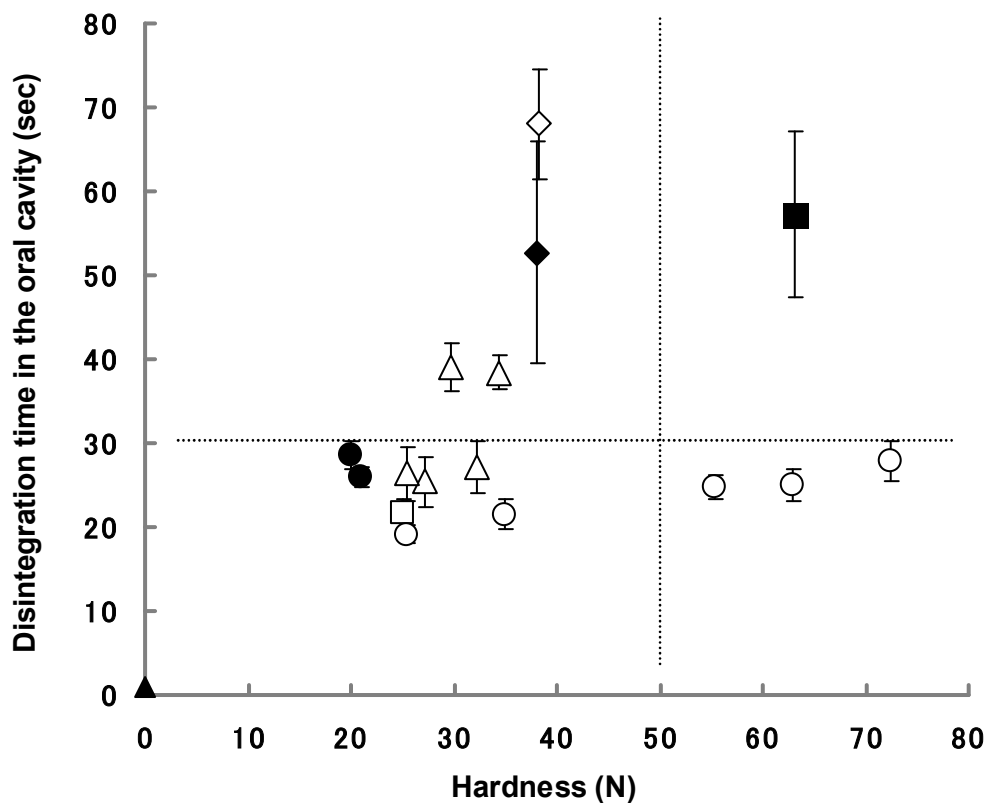
Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

**Table 4. D/H value of ODT with various ratios of corn starch and crospovidone**

Ratio of corn starch and crospovidone			D/H (sec / N)
13	:	1	0.114
6	:	1	0.080
2.5	:	1	0.171

#### 1-3-4. SSC 法を用いた新規 ODT の製剤学的特性と優位性

ここまでの検討において、wicking 剤としてコーンスターチとクロスポビドンを組み合わせ、SSC 法によって D-マンニトールに表面改質を施した粒子は、ODT に用いる RDGs として極めて有用であることを明らかにした。そこで、SSC 法を用いて調製された ODT と従来の製法で調製された ODT との製剤学的特性を比較するため、様々な ODT について錠剤硬度と口腔内崩壊時間との関係性を評価した (Fig. 10)。その結果、従来の ODT は、錠剤硬度が高くなるに従い、口腔内崩壊時間が遅延する傾向を示したが、SSC 法を用いて製した ODT の口腔内崩壊時間は錠剤硬度に依存せず、錠剤硬度が 50 N 以上においても 30 秒以内であり、FDA の ODT ガイダンス<sup>5)</sup>にて提案された ODT 特性を満たし、その優位性が示唆された。



**Fig. 10. Relationship between tablet hardness and disintegration time in the oral cavity of ODTs prepared by the suspension spray-coating method (○) and the conventional method**

(Product-A(●) , Product-B(◇), Product-C(■),

Product-D(○), Product-E(△), Product-F(▲), Product-G(◆))

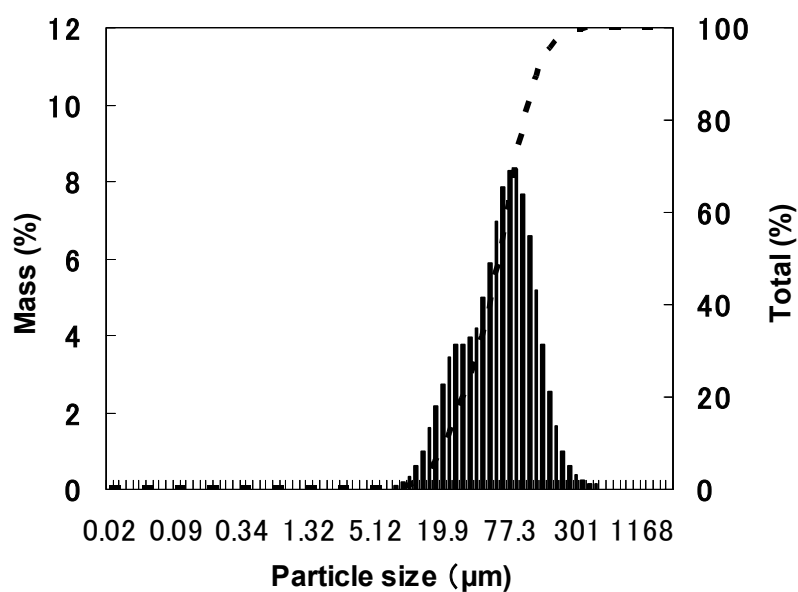
Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

### 1-3-5. SSC 法によって調製した新規 ODT の崩壊メカニズムの解明

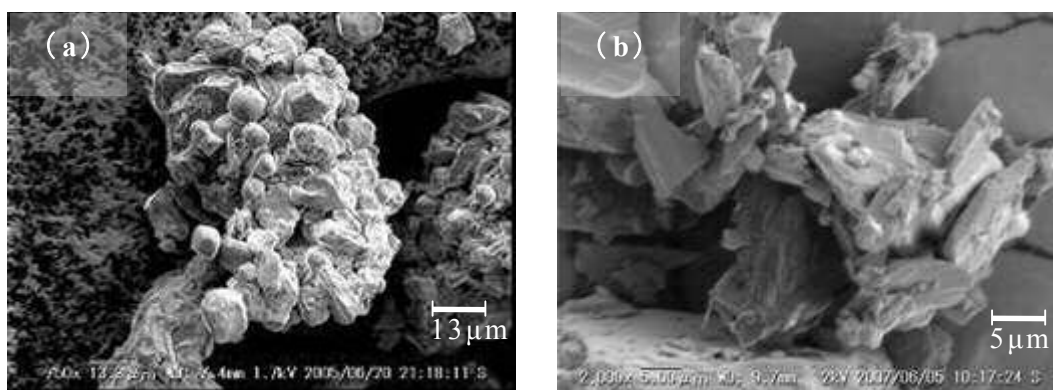
#### 1-3-5-1. RDGs の形状学的構造解析

SSC 法を用いて調製した新規 ODT の崩壊機構を考察するため、SSC 法によって得られた RDGs の粒度分布および SEM 画像を Fig. 11 と Fig. 12 に示した。Fig. 12 の SEM 画像から、D-マンニトールの粒子表面はコーンスターチとクロスボビドンによってほぼ均一に被覆されていることが明らかとなった。また、得られた RDGs の平

均粒子径  $D_{50}$  は約  $70 \mu\text{m}$  と微小であり、シャープな粒度分布特性を示した。さらに、RDGs の物性について粒子形状分析と気体吸着法による形状学的構造解析を行い、結果を Table 5 にまとめた。RDGs は、平均粒子径が  $100 \mu\text{m}$  以下の微粒子でありながら円形度が高く、流動性に優れていることが示された。また比表面積が大きく、平均細孔径が  $4.42 \text{ nm}$  と非常に微細な細孔を有することが確認された。



**Fig. 11. Particle distribution of RDGs**



**Fig. 12. Scanning electron micrographs of (a) RDGs by suspension method and (b) intact mannitol**

Table 5. Comparison of particle characteristics of RDGs and these materials tested

Material	Heywood diameter <sup>a)</sup>	Angle of repose	True density	Surface area		Aspect ratio	Circularity measure	V <sub>total</sub> <sup>b)</sup>	R <sub>ave</sub> <sup>c)</sup>	D <sup>d)</sup>
	(μm)	(°)	(g/cm <sup>3</sup> )	(m <sup>2</sup> /g)		(L/D)		(cm <sup>3</sup> /g)	(nm)	
				Laser	BET					
Rapidly disintegrating particles	23.7±17.2	37	1.475	0.0911	1.120	1.557	0.782	0.0025	4.42	3.2
Mannitol	24.1±12.9	42	1.480	-	-	1.695	0.742	-	-	-
Corn starch	12.9±7.4	40	1.478	0.410	1.201	1.429	0.684	0.0026	4.34	3.1
Crospovidone	8.5±4.4	42	1.216	0.368	1.836	1.580	0.695	0.0050	5.41	2.9

**a)** ; mean  $\pm$  S.D. ; n=3000

**b)** ; Total pore volume

**c)** ; Average pore diameter

**d)** ; Fractal dimension

#### 第4節 考察

本章では、SSC 法により、錠剤の速やかな崩壊を担保するための RDGs を調製した。本手法は、従来法とは異なり、導水型の崩壊剤(wicking 剤)を水に懸濁させ、この懸濁液を糖粒子にスプレーコーティングする、極めてシンプルな方法である。RDGs の最適化を目的として糖類および wicking 剤の選択を行った結果、D-マンニトールにコーンスターチ:クロスポビドンを 2.5:1 の比率でコーティングした粒子を打錠した ODT は、比較的低い打錠圧で高い硬度を示し、かつ口腔内で速やかに崩壊することが明らかとなった。

これまでの検討結果に基づき、SSC 法で表面改質を行った RDGs の特性を分かり易く説明するため、Fig. 13 のようなイメージ図を作成した。RDGs はその粒子表面がコーンスターチおよびクロスポビドンで被覆されているため、粒子間の接触点が小さくなり、粒子間の付着力が減少し流動性が向上する。この結果は、Bolhuis らが報告しているように<sup>40-42)</sup>、クロスポビドンの特性である優れた流動性と成形性に起因するものと考えられる。SSC 法により水に懸濁させて D-マンニトールに被覆した後、この特性は維持されており、打錠充填時には密な充填構造を示したものと推察される。さらにコーンスターチおよびクロスポビドンは塑性変形しにくいいため、打錠過程において圧密化された後は逆に粒子間の接触点は十分に確保され、高い錠剤硬度を示したものと考えられる。一方、打錠後は ODT 中で wicking 剤の微細な細孔のネットワークが形成され、速やかな崩壊特性を示すものと考えられる。

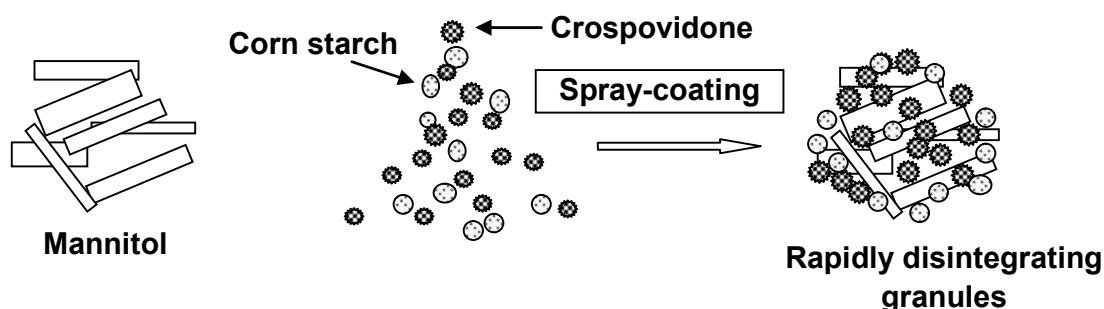


Fig. 13. Schematic representation of the structure of RDGs

以上のことから、今回新たに開発した SSC 法は、高い硬度と優れた崩壊性を有する ODT を極めて簡単に調製できる、優れた手法であることが明らかとなった。

## 第2章 ODT の物理的強度改善への検討

### 第1節 序言

第1章において、D-マンニトールの表面にコーンスターチおよびクロスポビドンの水懸濁液とし微粒子コーティングした RDGs は、ODT を調製する上で極めて有用であることを明らかにした。しかしながら、wicking 剤として用いたクロスポビドンは吸湿性が高く、高湿度条件下では錠剤硬度が低下することによって、一包化調剤時での割れ欠け等、医療現場での使用性が問題となる可能性がある。実際に、従来の製法で調製された ODT は、吸湿に伴い錠剤硬度が低下するものが多く、一包化調剤時に割れ、欠け等の問題を生じることが報告されている<sup>43)</sup>。そこで本章では、吸湿性の低い添加剤であるエチルセルローズに着目し、耐湿性の確保および錠剤硬度の更なる向上を目的として、新たな製剤処方の開発を試みた。

エチルセルローズは、徐放性製剤において薬物放出をコントロールする pH 非依存型のポリマー基剤として、長年にわたり使用されている汎用的な水不溶性のセルローズ誘導体である。また不活性の水不溶性ポリマーであるため、様々な製剤に賦形剤として使用されている。例えば薬物放出速度をコントロールする徐放性フィルムコーティング基剤<sup>44)</sup>、マイクロカプセルやマイクロスフェア基剤<sup>45)</sup>、徐放性マトリクス基剤<sup>46-48)</sup>などとして、すでに多くの使用実績がある他、近年では大腸デリバリーシステムにまで応用されている<sup>49)</sup>。

一般的に使用されているエチルセルローズは、平均粒子径が約 250  $\mu\text{m}$  前後の顆粒状であり、有機溶媒に溶解して使用するのが一般的である。また水系コーティング基剤として用いられる場合には、微細化された懸濁分散液として提供されている<sup>50,51)</sup>。一方、微細化されたエチルセルローズを粉末の状態で経口固形製剤に適用した例は少なく<sup>52,53)</sup>、特に ODT への適用に関する報告はない。

本章では、微細化エチルセルローズ (Micronized ethylcellulose (MEC):  $D_{50}$  5-10  $\mu\text{m}$ ) に着目し、これを粉末として SSC 法により得られた RDGs と乾式混合することで、ODT の物理的特性 (錠剤硬度、摩損度、耐湿性) にどのような影響を及ぼすかについて検討を行った。

## 第2節 実験方法

### 2-2-1. 試料

糖類（一次粒子核）として D-マンニトール (Merck Co., Ltd., Germany)、崩壊剤 (wicking 剤) としてコーンスターチ (Nippon Shokuhin Kako Co., Ltd., Tokyo, Japan)、クロスポビドン (ISP Co., Ltd., USA)、機能性添加剤として微細化エチルセルロース (Dow Chemical Co., Ltd., USA) を用いた。その他の添加剤は JP グレード (第 16 改正日本薬局方収載品) のものを使用した。

### 2-2-2. ODT の調製

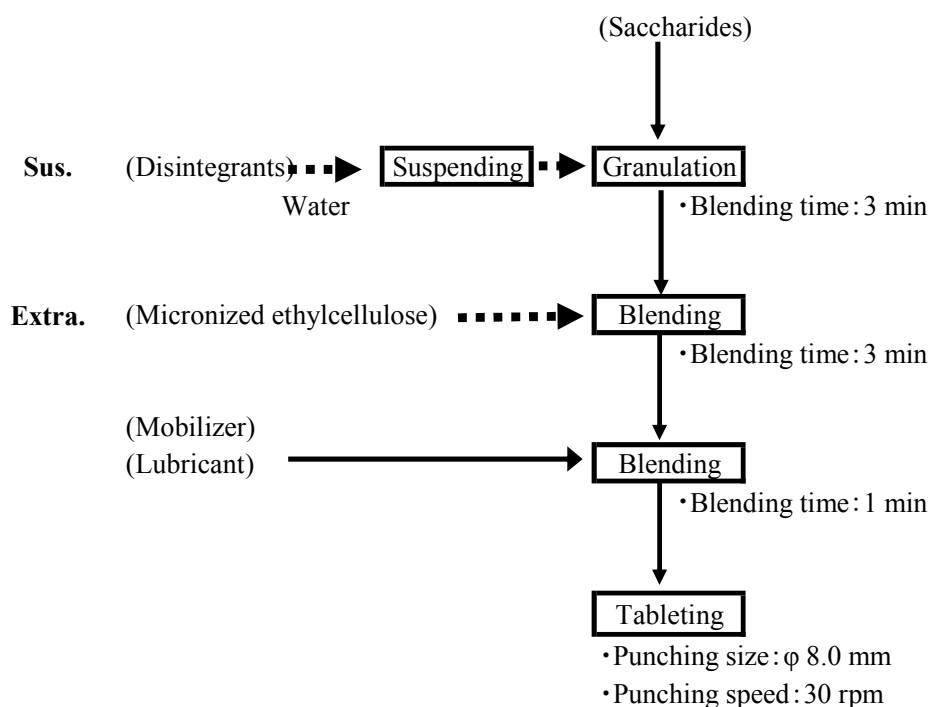
Fig. 14 に流動層造粒法による調製工程の概略を示した。まず、はじめに RDGs を調製した。RDGs は、SSC 法を用い、500 g スケールにて調製した。D-マンニトールを流動層造粒乾燥機 (MP-01、パウレック社製、大阪) に投入し、180 秒間混合 (予熱) した後、コーンスターチとクロスポビドンを精製水に懸濁させ微粒子コーティングを行った。RDGs は、MEC と混合した後に、軽質無水ケイ酸とステアリン酸マグネシウムとともに混合し、ロータリー式打錠機 (VIRG05122L2AZ; 菊水製作所社製、京都) により 1 錠 180 mg、錠径 8 mm の 2 段 R 錠を成形した。処方については Table 6 に示した。

### 2-2-3. 物性評価

- 1) 粒子径：一次粒子及びコーティング粒子の粒度分布は、レーザー回折散乱式粒度分布測定装置 (LA-920; HORIBA 社製、京都) により測定した。
- 2) 粒子表面形状：粒子表面形状は、第 1 章と同様に、走査型電子顕微鏡 (VE-7800S; KEYENCE 社製、東京、以下 SEM と略す) を用いて観察した。各試料は、SEM 観察前にマグネストロンスパッタ装置 (MSP-1S; 真空デバイス社製、茨城) を用いて Au-Pd 蒸着した。
- 3) X 線 CT スキャン：ODT の錠剤内部構造は、X 線 CT スキャン測定装置 (SMX-100CT; Shimadzu 社製、京都) を用いて観察した。撮影条件は以下

の通りである。X 線管電圧：50 kV、X 線管電流：30  $\mu$ A、スライスピッチ：0.004 mm

- 4) 水分吸脱着：コーンスターチ、クロスポビドン、MEC の水分吸脱着は、水分吸脱着測定装置 (IGAsorp ; HIDEN 社製、アメリカ) により求めた。試料は、水分吸脱着測定用ステンレスバスケットセルに装着した。25℃で5時間乾燥した後、10 %RH 毎に吸湿率を測定した。
- 5) 吸水特性：ODT の吸水特性は、動的接触角測定装置 (DCAT21OVA4200e ; Dataphysics 社製、アメリカ) により測定した。錠剤を測定セル (ガラスフィルターの上部にろ紙を敷いた) に置き、精製水に接触させて、その錠剤の単位面積当たりの吸水量を測定した。
- 6) 錠剤硬度：ODT の硬度は、錠剤硬度計 (KHT-20N 型 ; 榊藤原製作所社製、東京) により ODT の直径方向に破断して求めた ( $n = 5$ )。
- 7) 錠剤摩損度：ODT の摩損度は、錠剤摩損度測定装置 (TFF-03 ; 筒井理化学器械社製、東京) により求めた。36 錠 (6.5 g) の ODT をとり、25 回転で4分間回転させた後、錠剤の質量減少率を算出した。
- 8) 口腔内崩壊時間：口腔内崩壊時間は、実験参加に対するインフォームド・コンセントが得られた健常成人男性 5 名 (年齢  $33.4 \pm 3.7$  歳 (平均  $\pm$  S.D.)) のボランティアを被験者とした。あらかじめ水で口をすすいだ後に、舌と上顎の間に ODT を自然に崩壊させ、ODT が完全に固まりとして感じなくなった時点を経口腔内崩壊時間とした ( $n=5$ )。なお、本実験は東和薬品株式会社 研究開発本部研究倫理委員会の承認を受け実施した。



**Fig. 14. Manufacturing process for orally disintegrating tablets using fluidized-bed granulator**

Rapidly disintegrating granules (RDGs) were prepared by suspension spray-coating method.

**Table 6. Mean particle size ( $D_{50}$ ) of materials and formulation of orally disintegrating tablets (180 mg/tab.)**

Material	Formula.No				
	F-0'	F-0	F-2.5	F-5.0	F-7.5
RDG1*	98.9	***			
RDG2 **		98.9	96.4	93.9	91.4
Micronized ethyl cellulose	0	0	2.5	5	7.5
Light Anhydrous Silicic Acid	←————→		0.3	————→	
Magnesium Stearate	←————→		0.8	————→	
Total (%)	←————→		100	————→	

\*: RDG1 ; Mannitol : Corn starch : Crospovidone (9:2.5:1)

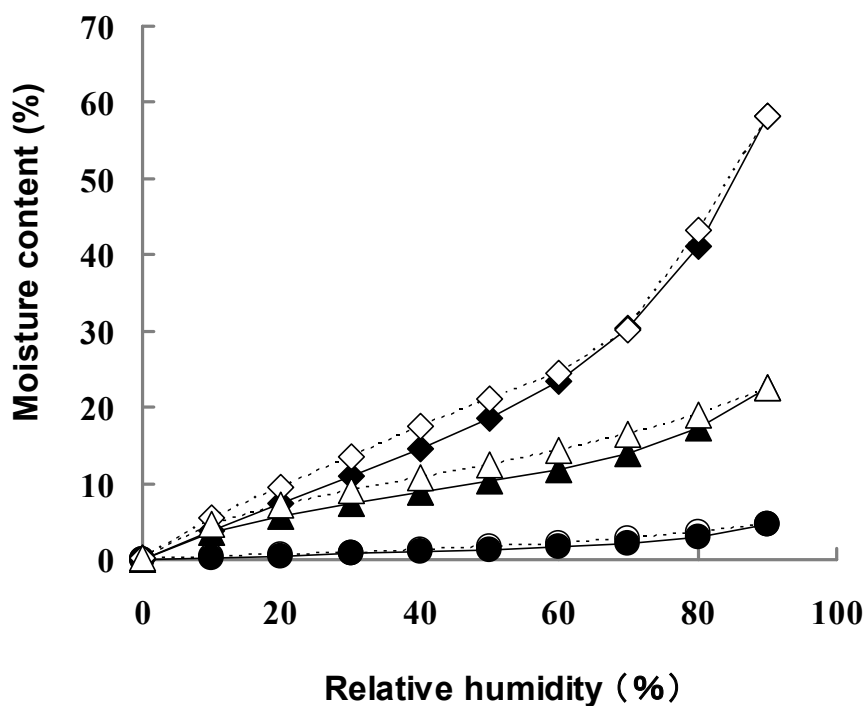
\*\*: RDG2 ; Mannitol : Corn starch : Crospovidone (26:9:1)

\*\*\*: Content (%)

### 第3節 結果

#### 2-3-1. 微細化エチルセルローズ(MEC)の機能性賦形剤としての応用

Fig. 15 には、クロスポビドン、コーンスターチおよび MEC の水分吸脱着曲線を示した。これらの 3 つの化合物の中で、クロスポビドンは最も吸湿性が高く、その水分吸脱着特性はヒステリシス様<sup>54-55)</sup>の挙動を示した。また、コーンスターチは、クロスポビドンと比較すると低い吸湿特性を示すものの、同様の水分吸脱着特性を認めた。一方、MEC の水分吸脱着特性は、25℃、60 %RH においてクロスポビドンの 1/20 程度であり、吸湿性が低いことが明らかとなった。



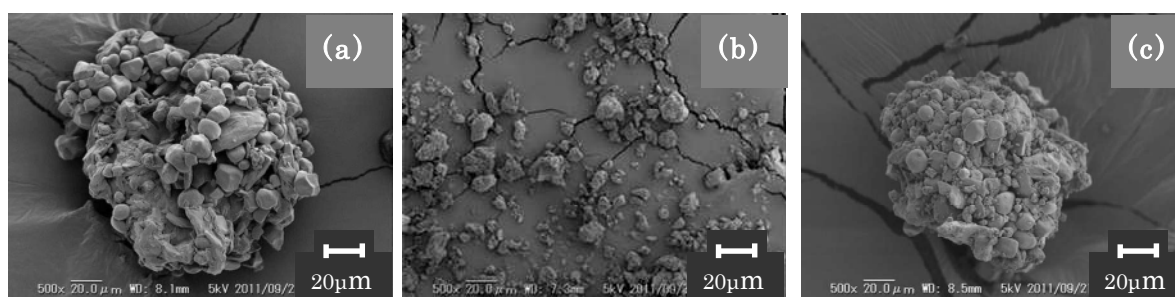
**Fig. 15. Relationship between relative humidity and moisture content for materials**

Micronized ethylcellulose (Absorption/Desorption) (●/○),

Corn starch (Absorption/Desorption) (▲/△),

Crospovidone (Absorption/Desorption) (◆/◇).

次に、SSC 法により D-マンニトールに表面改質を施した RDGs (a)、MEC (b)、および RDGs と MEC を物理混合して得られた粒子 (c) の形状を SEM 観察により評価し、その結果を Fig. 16 に示した。Fig. 16 の SEM 画像から、RDGs と MEC を物理混合して得られた粒子では、その表面には MEC がほぼ均一に付着していることが明らかとなった。これは、MEC の平均粒子径が 5-10  $\mu\text{m}$  と小さいことから、RDGs と物理混合するだけで粒子表面に存在する空隙に容易に入り込み、均一な表面構造を示したと考えられた。この結果より、MEC の添加によって、RDGs の優れた流動性を維持しつつ、さらに粒子-粒子間の接触点数の増大に繋がるものと推察された。



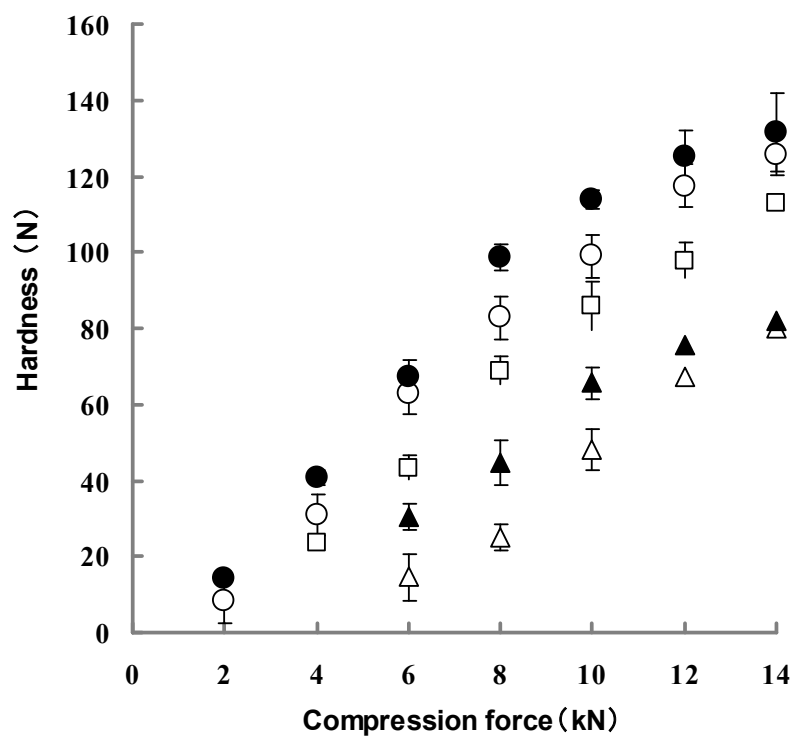
**Fig. 16. Scanning electron micrographs of (a) rapidly disintegrating granule (RDG), (b) micronized ethylcellulose (MEC), and (c) RDG containing MEC**

### 2-3-2. MEC 添加量の影響

次に、ODT の耐湿性および物理的強度の改善効果を評価するため、Table 6 の処方に従って SSC 法によって作成した RDGs と MEC 粉末を様々な割合で乾式混合した後、打錠して ODT を調製した (Fig. 14)。

Fig. 15 に示したように、wicking 剤の中でクロスポビドンが極めて高い吸湿性を有することから、今回、D-マンニトールの表面被覆に用いる懸濁液中のクロスポビドンの配合比率を減少させた RDGs を新たに作成した。以下、第 1 章で作成したコーンスターチとクロスポビドンを 2.5:1 の配合比率で D-マンニトールの表面に被覆した RDGs を RDG1、新たに作製したコーンスターチとクロスポビドンの配合比率を 9:1 に低下させて新たに作成した RDGs を RDG2 と記す。Table 6 において、処方 F-0' は、RDG1 を打錠して得られた ODT であり、処方 F-0, F-2.5, F-5 および F-7.5 は RDG2 を打錠して得られた ODT である。また、F-2.5 から F-7.5 では、MEC の 1 錠中の含有量がそれぞれ 2.5、5.0、7.5 w/w % (4.5、9、13.5 mg) となるように物理混合した後に製錠した。

これら 5 種の ODT について、打錠圧力と錠剤硬度の関係を評価した。Fig. 17 に示したように、RDGs に MEC を添加した ODT では、錠剤硬度が MEC の添加量に依存して高くなることが明らかになった。また、MEC の添加割合を 5.0 w/w % (F-5.0) および 7.5 w/w % (F-7.5) とした ODT では、低い打錠圧 (6 kN) においても 50 N の錠剤硬度が得られた。以上の結果より、MEC を RDGs と混合することで、比較的低い打錠圧力においても高い錠剤硬度を持った ODT が得られることが示された。



**Fig. 17. Relationship between compression force and tablet hardness of ODT**

RDG1 (corn starch and crospovidone; 2.5:1 w/w ratio) was used for F-0'.

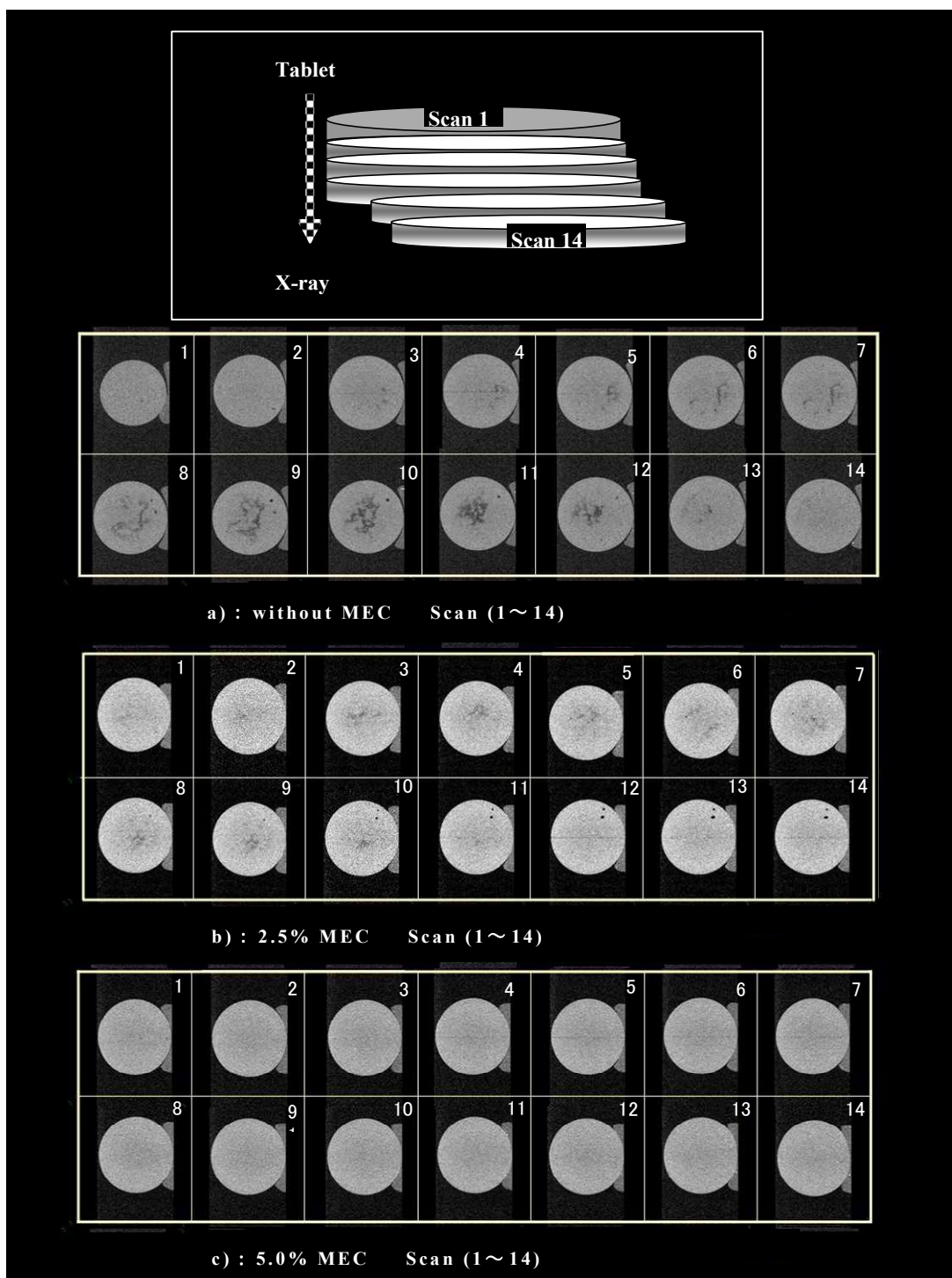
RDG2 (corn starch and crospovidone; 9:1 w/w ratio) was used for F-0, F-2.5, F-5.0, F-7.5.

F-0' (without MEC: 0 mg/tablet) (▲), F-0 (without MEC: 0 mg/tablet) (△), F-2.5 (2.5% MEC: 4.5 mg/tablet) (□), F-5.0 (5.0% MEC: 9 mg/tablet) (○), F-7.5 (7.5% MEC: 13.5 mg/tablet) (●).

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

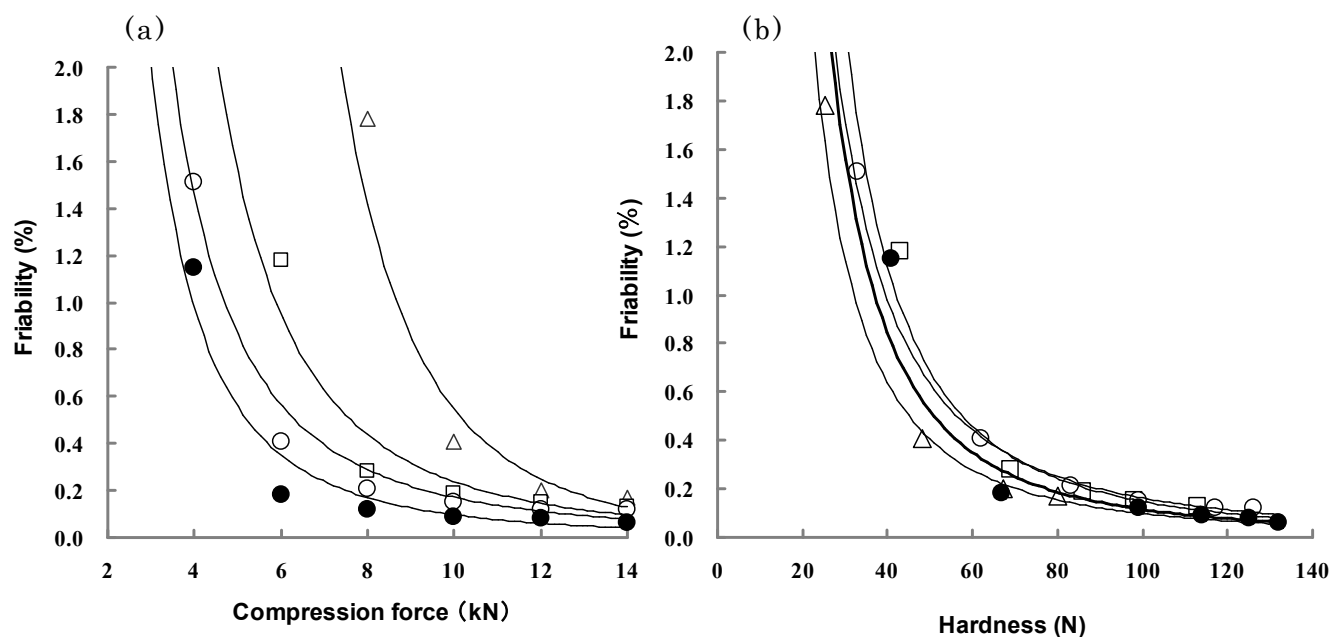
次に、低い打錠圧力 (6 kN) における ODT (F-0) および ODT (F-5.0) の内部構造を調べるため、X 線 CT スキャン分析法を用いて視覚的な観察を行った。その結果、Fig. 18 に示したように F-0 においては、錠剤の内部に見かけの空隙が認められた。一方、この空隙は MEC の添加により減少し、F-5.0 においては認められなかった。これは、MEC を含む ODT では、錠剤内部の顆粒間の接触面積が増大しているため、打錠圧が錠剤内に均等に拡散し、均一な構造の錠剤が得られたためと推察された。

次に、錠剤の耐久性の指標となる摩損度に及ぼす MEC の影響について評価した。Fig. 19-a に打錠圧力と摩損度の関係を示した。その結果、摩損度は MEC の添加と打錠圧力の増大により小さくなり、この時、摩損度は MEC の添加量に依存することが明らかとなった。一方、Fig. 19-b に錠剤硬度と摩損度の関係を示した。全ての ODT において同様の関係が得られ、錠剤硬度の増大に伴い摩損度は小さくなることが明らかとなった。また、硬度が 50 N を満たす全ての ODT において摩損度が 0.5 % 以下となった。



**Fig. 18. X-ray inspection tomograms of rapidly disintegrating tablets containing various amounts of micronized ethylcellulose**

a) F-0(without MEC: 0 mg/tablet), b) F-2.5(2.5% MEC: 4.5mg/tablet), c) F-5.0(5%MEC:9mg/tablet).

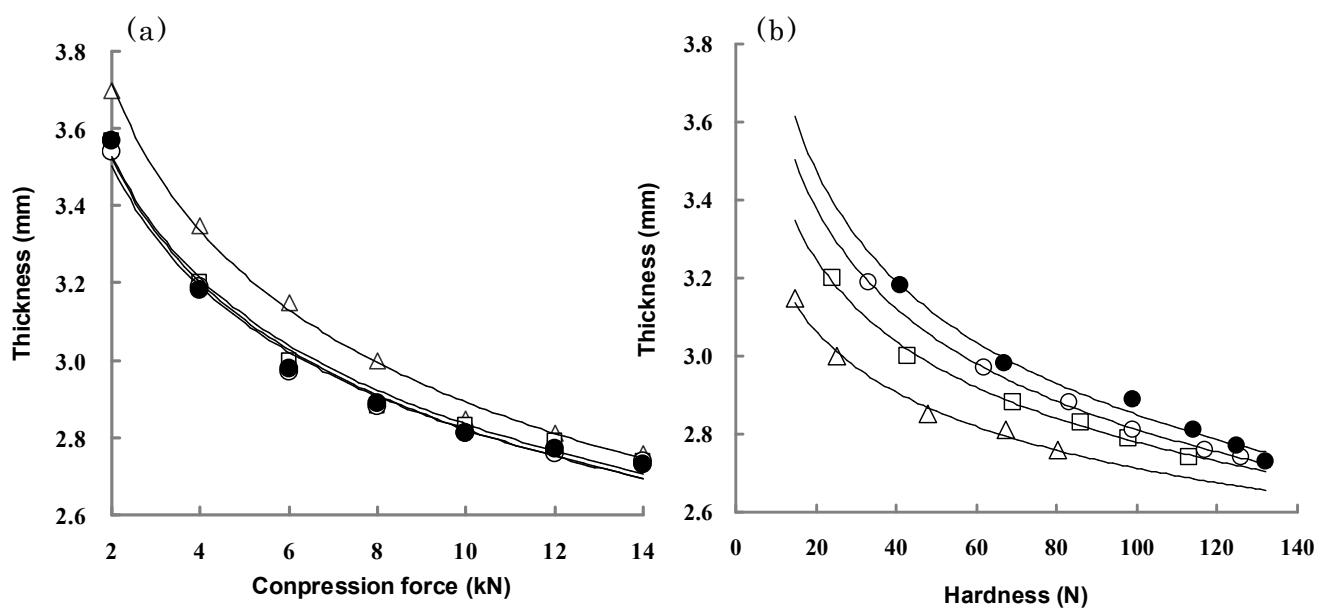


**Fig. 19-a. Relationship between compression force and tablet friability of ODT**

**Fig. 19-b. Relationship between tablet hardness and tablet friability of ODT**

F-0 (▲), F-0 (△), F-2.5 (□), F-5.0 (○), F-7.5 (●).

さらに、RDG2 を用いた 4 種の ODT (F-0～F-7.5) の打錠圧力と錠剤厚みの関係を Fig. 20-a に、Fig. 20-b には種々の打錠圧力における錠剤硬度と厚みの関係を示した。錠剤厚みは MEC の添加によって減少するものの、MEC の添加量による変化は認められなかった。しかしながら、同じ錠剤硬度において錠剤厚みを比較した結果、その錠剤厚みは MEC の添加量に依存して大きくなることが明らかになった。これは、RDGs に添加された MEC がその表面に均一に付着することによって、粒子間の接触面積を向上させたためと推察された。



**Fig. 20-a. Relationship between compression force and tablet thickness of ODT**

**Fig. 20-b. Relationship between tablet hardness and tablet thickness of ODT**

F-0' (▲), F-0 (△), F-2.5 (□), F-5.0 (○), F-7.5 (●).

以上の結果から、MEC を RDGs と混合することによって、MEC がドライバインダーとして働き、高い成形性が得られることが明らかとなった。今回調製した ODTのうち、5～7.5 w/w % の MEC を含有する ODT は、通常の製錠に用いられる適正な打錠圧力 (6 kN) において、医療現場で取り扱う上で十分な摩損度と錠剤硬度を有する優れた ODT であると考えられた。

### 2-3-3. 吸水特性評価

これまでの検討において、MEC を RDGs に添加することで、硬度、摩損度等の物理化学的特性に優れた ODT を調製できることを明らかにした。そこで本項では、MEC の添加による ODT の吸水特性への影響について、動的接触角測定装置 (Fig. 21) を用いて評価を行った。Fig. 22-a に錠剤が試験液と接触している時間の対数値と錠剤表面の単位面積当たりの吸水量 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) との関係を示した。

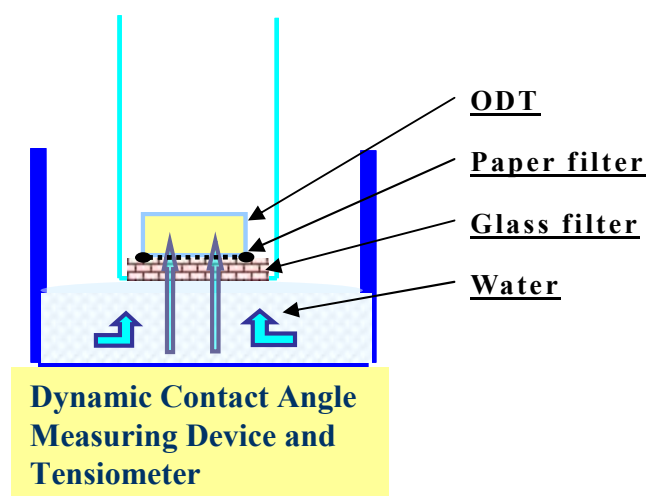


Fig. 21. Dynamic contact angle measuring device and tensiometer

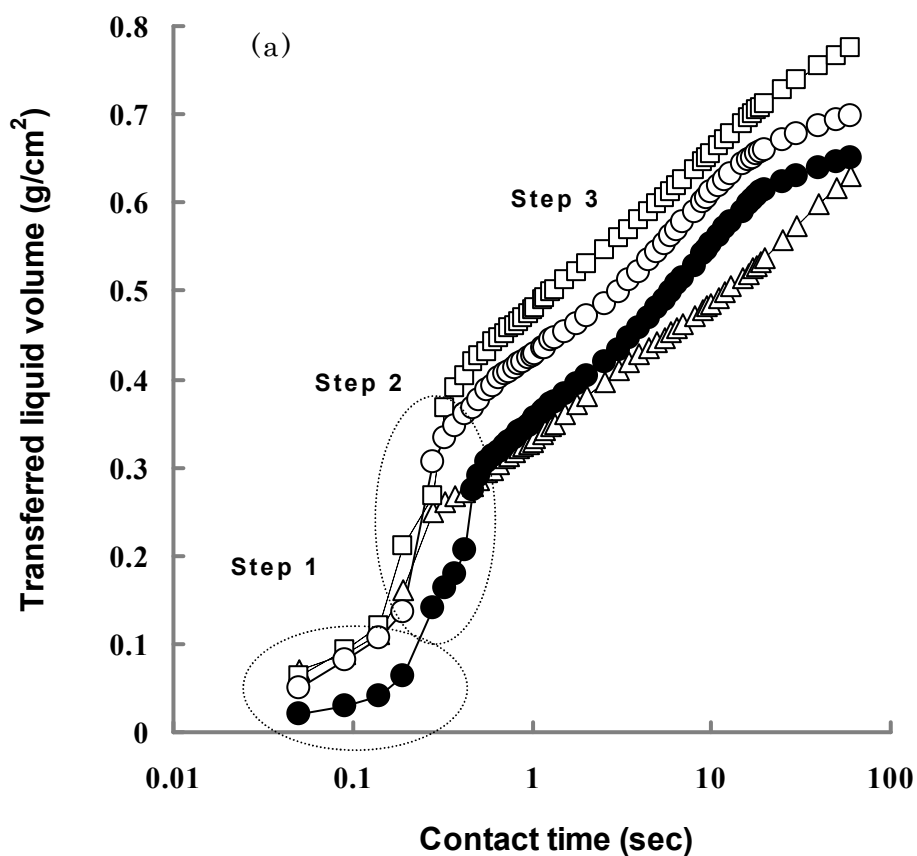


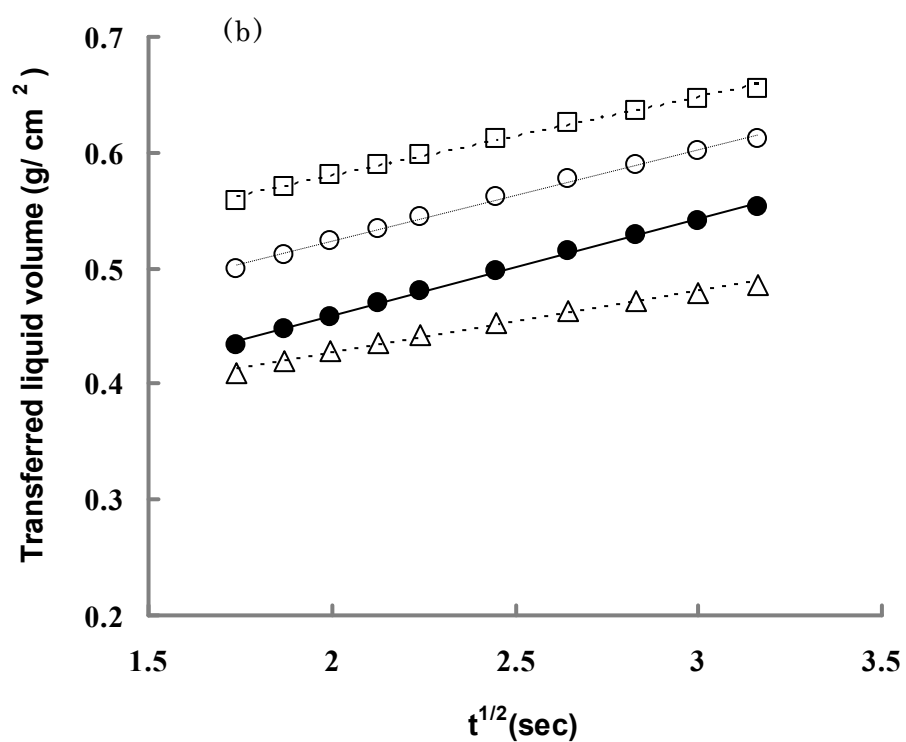
Fig. 22-a. Relationship between contact time and transferred liquid volume per cross section of tablet at compression force (6kN)

F-0( $\triangle$ ), F-2.5 ( $\square$ ), F-5.0 ( $\circ$ ), F-7.5 ( $\bullet$ ).

Fig. 22-a に示されたように、全ての ODT における吸水プロファイルは、3 つの異なるステップに区分された。また、何れにおいてもラグタイムは認められなかった。まず、第一ステップ (S1) は、接触時間が 0～0.2 秒の間で、Fig. 21 のガラスフィルターへの吸水初期段階を示している。第二ステップ (S2) は、接触時間が 0.2～1 秒の間で、ペーパーフィルターへの吸水段階に相当する。これらの S1 から S2 のステップは、接触時間が短く、かつ吸水速度も非常に速いため、ODT の吸水性能には影響を受けないと考えられた。さらに第三ステップ (S3) は、1～10 秒の間で、錠剤中への吸水段階に相当することから、このステップにおける吸水速度は、各錠剤の吸水性の違いを表していると考えられた。そこで、S3 における吸水プロファイルから、接触時間 (10 秒間) の平方根と錠剤表面の単位面積当たりの吸水量 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) との関係プロットした (Bristow plot)<sup>56)</sup>。その結果、Fig. 22-b に示したように全ての ODT において、3～10 秒間の接触時間の平方根と錠剤表面の単位面積当たりの吸水量との間に、良好な相関関係が認められた。さらに、Fig. 22-b に示した各種 ODT のプロットから、(1) 式に従い Bristow plot 解析を行った。得られた回帰直線式の傾きから、錠剤の吸水速度:Ka 値を算出し、その吸水性能を評価した。Ka 値は、その値が大きいほど崩壊時間が短くなることを意味しており、最適な ODT を調製する際の重要な指標となると考えられる。

$$V = V_r + K_a (T - T_w)^{1/2} \quad (1)$$

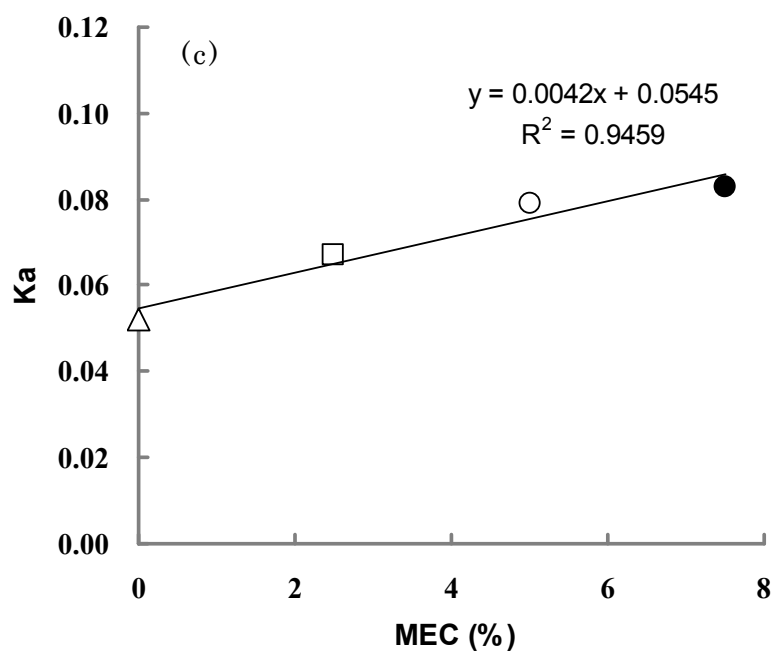
ここで、V は吸水量、 $V_r$  はガラスフィルターとペーパーフィルターに吸水した量、 $K_a$  は吸水速度、T は水との接触時間、 $T_w$  は吸水過程におけるラグ時間である。



**Fig. 22-b. Bristow plot: Relationship between square root of the contact time up to 10 seconds and transferred liquid volume per cross section of tablet at low compression force (6 kN)**

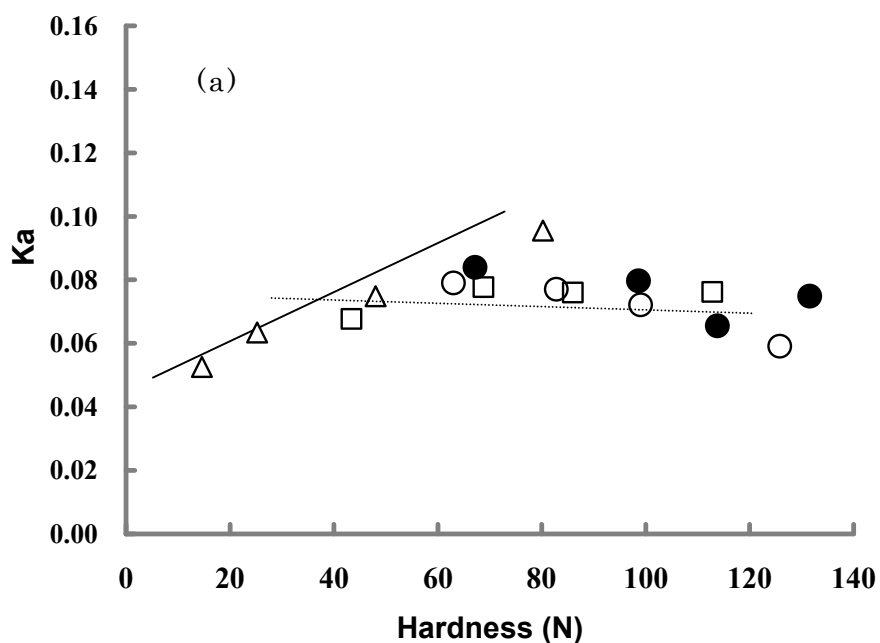
F-0(△), F-2.5(□), F-5.0(○), F-7.5(●).

Fig. 22-c に得られた  $K_a$  値と MEC の添加量の関係を示した。その結果  $K_a$  値と MEC の添加量には良好な相関性が認められ、MEC の添加量に依存して、その値は大きくなることが明らかとなった。

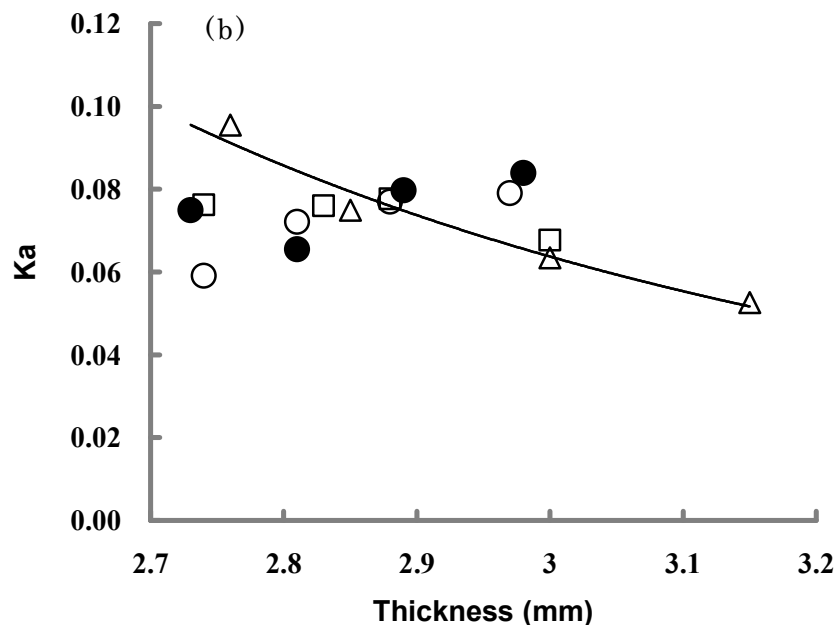


**Fig. 22-c. Relationship between various amounts of MEC and water absorption rate per cross section of tablet (Ka) at low compression force (6 kN)**

F-0(△), F-2.5(□), F-5.0(○), F-7.5(●).



**Fig. 23-a. Relationship between tablet hardness and water absorption rate per cross section of tablet at various compression forces (6 kN to 14 kN)**



**Fig. 23-b. Relationship between tablet thickness and water absorption rate per cross section of tablet at various compression forces (6 kN to 14 kN)**

F-0 (△), F-2.5(□), F-5.0 (○), F-7.5 (●).

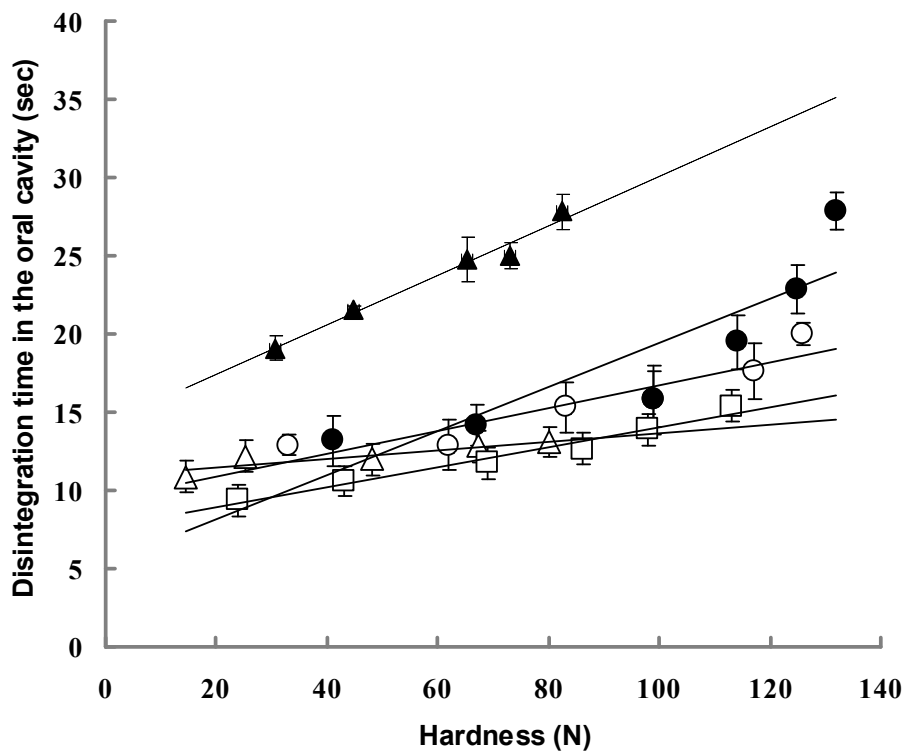
次に、錠剤硬度と Ka 値との関係を Fig. 23-a に、錠剤厚みと Ka 値との関係を Fig. 23-b に示した。MEC を含まない ODT (F-0) の場合、Ka 値は錠剤硬度（打錠圧力：6～14 kN）が高くなるに従い、大きくなることが明らかになった。同様に錠剤厚みが小さくなるに従い、その Ka 値は大きくなった。一方、MEC を含む ODT の Ka 値は、錠剤硬度、錠剤厚みおよび MEC の添加量に依存することなく一定の値を示した。

以上の結果より、RDGs に MEC を添加して製錠した ODT では、粒子間の結合が密となり、錠剤内部にマトリクス構造を構成するとともに、キャピラリーチャンネルを形成することによって速やかな吸水性を示すものと推察された。

#### 2-3-4. MEC の添加量による口腔内崩壊特性への影響

RDGs に MEC を物理混合して得られた粒子を用いて調製した ODT は優れた吸水性を有することから、口腔内に存在する少量の水分中でも速やかに崩壊するものと推察された。そこで、種々の打錠圧力における錠剤硬度と口腔内崩壊時間との関係性を評価した (Fig. 24)。その結果、RDG1 を用いて製した ODT (F-0') の口腔内崩壊時間は、全ての錠剤硬度の範囲で、他の ODT よりも長くなった。一方、RDG2 を用いた場合、口腔内崩壊時間は短く、錠剤硬度が 20~100 N の範囲で 10~15 秒となった。すなわち、RDG2 の場合、MEC の添加の有無によらず、口腔内で速やかに崩壊し、崩壊時間は錠剤硬度に依存しないことが明らかになった。

さらに、Fig. 24 の各種 ODT のプロットを回帰直線式によって傾き (錠剤硬度あたりの崩壊時間 :  $D/H$ ) および切片 (錠剤硬度が 0 時点における、顆粒そのものの崩壊能力 :  $D/H_0$ ) を計算した。第 1 章でも述べたように、これらのパラメータは、その値が小さい ODT ほど錠剤硬度に依存することなく速やかな崩壊を示すことから、最適な ODT を調製する際の重要な指標と考えられる。



**Fig. 24. Relationship between tablet hardness and disintegration time in oral cavity of ODT, (without/with micronized ethylcellulose) when tabletted using various compression forces (2 to 14 kN)**

F-0' (▲), F-0 (△), F-2.5 (□), F-5.0 (○), F-7.5 (●).

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

一般に、錠剤硬度が高くなるに従い、その崩壊時間は遅延する。これは、錠剤内部の粒子が塑性変形するためと考えられる。今回、Fig. 24 に示したように 100 N 以上の錠剤硬度を有する場合、錠剤は塑性変形を生じるため、口腔内崩壊時間は遅延傾向を示したと考えられる。そのため、D/H の値は、100 N 以下の範囲において評価することとした。その結果を Table 7 に示した。MEC を含む ODT (F-2.5, F-5.0, F-7.5) はほぼ一定の D/H 値 (約 0.05) を示し、MEC の添加量は D/H 値に影響を及ぼさないことが明らかとなった。このように、MEC を含む ODT の D/H は、錠剤硬度が 100 N の範囲において小さな値を示したことから、RDGs に MEC を添加することで、高い錠剤硬度を有するとともに、その硬度に依存することなく速やかな崩壊を示す最適な ODT を調製することが可能であることが明らかとなった。

**Table 7. D/H value of ODT with various concentrations of micronized ethylcellulose and compression forces**

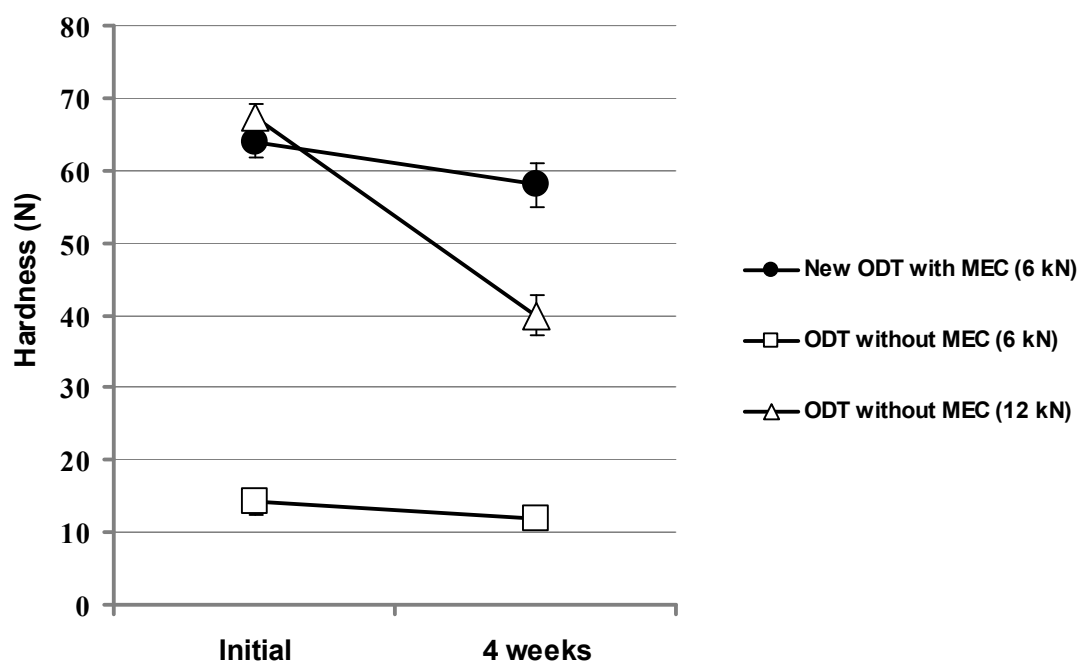
Formula.	Rapidly disintegrating granules	Micronized ethylcellulose (%)	D/H value (sec / N)
F-0'	RDG1 <sup>a)</sup>	0	0.157
F-0	RDG2 <sup>b)</sup>	0	0.027
F-2.5	RDG2 <sup>b)</sup>	2.5	0.051
F-5.0	RDG2 <sup>b)</sup>	5.0	0.049
F-7.5	RDG2 <sup>b)</sup>	7.5	0.046

a) corn starch : crospovidone (9:1)

b) corn starch : crospovidone (2.5:1)

#### 2-3-5. 高湿度条件下における錠剤硬度に及ぼす影響

最後に、MEC を含む ODT の耐湿性能を調べるために、加速安定性試験条件下 (ICH 基準 : 40℃、75 %RH) における錠剤硬度の安定性を評価した (Fig. 25)。その結果、すべての ODT の錠剤硬度は時間の経過とともに低下を認めたものの、MEC (5 w/w %) を含む ODT では、その程度はわずかであり、試験開始 4 週間後にも 50N 以上の錠剤硬度が得られた。このことより、MEC を添加することで、高湿度条件下においても吸湿性が抑制され、長期間保存しても高い錠剤硬度を維持できることが明らかとなった。

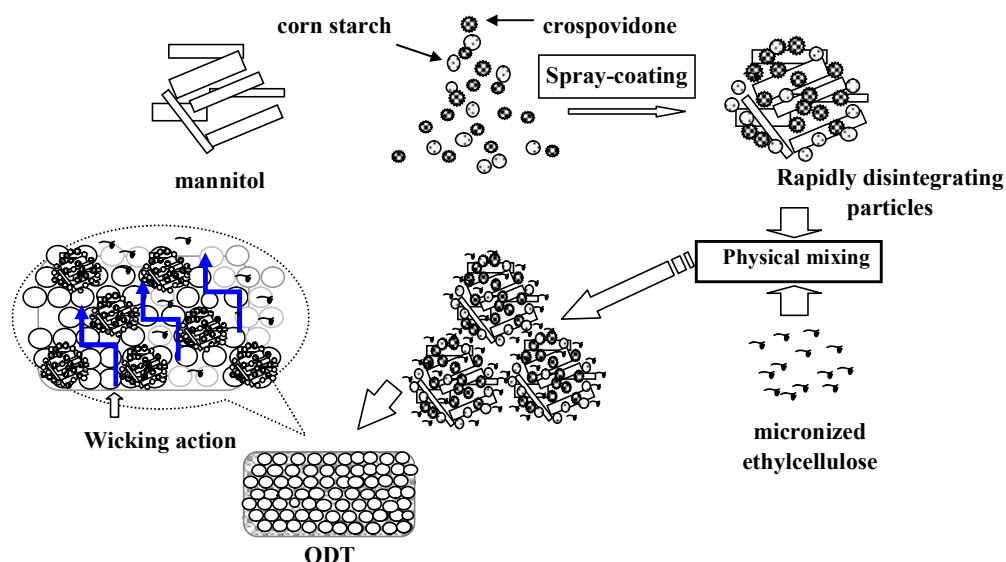


**Fig. 25. Stability of tablet hardness under accelerated conditions (40°C, 75% RH) for ODT (without/with micronized ethylcellulose)**  
 Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

### 第3節 考察

前章で調製した RDGs において、糖粒子の表面改質に用いたクロスボビドンは吸湿性が高く、高湿度条件下では錠剤硬度の低下が懸念されたため、本章では、耐湿性の確保および錠剤の物理的強度の更なる向上を目的として、吸湿性の低い MEC の適用を試みた。MEC は、錠剤内部にマトリクスを形成することが知られ、薬物放出制御製剤に使用される場合が多く、Crowley らは、マトリクスからの薬物放出は、その粒子サイズと打錠圧力に依存することを明らかにしている<sup>48)</sup>。

SSC 法により得られた RDGs と MEC 粉末を様々な配合比で単純物理混合し、ODT としての最適処方を検証した結果、MEC を1錠中に 5.0 または 7.5 w/w % 添加することによって、比較的低い打錠圧力において ODT として臨床上的取り扱いが必要とされている物理学的特性、すなわち高い錠剤硬度 ( $>50$  N) と低い摩損度 ( $<0.5$  %)、および口腔内における速やかな崩壊性 ( $<30$  秒) を有する ODT の調製が可能であった。そのメカニズムに関して、Fig. 26 に MEC を混合した RDGs の特性を分かり易く説明するためのイメージ図を示す。



**Fig. 26. Schematic representation of the structure of rapidly disintegrating granules containing micronized ethylcellulose and disintegration by capillary action**

第 1 章で明らかにしたように、SSC 法によって得られる RDGs は、その粒子表面がコーンスターチおよびクロスボビドンで被覆されているため、粒子間の接触点が小さくなり、粒子間の付着力の減少とともに流動性が向上し、打錠充填時には密な充填構造を示す。この RDGs により微細な MEC を物理混合することで、MEC が RDGs 表面にある空隙に均一に付着し、RDGs の粒子間の接触面積がさらに向上すると考えられる。Upadrashta や Desai らは、MEC は微小な粒子であるため、打錠工程においてマトリクス構造を形成することによってすぐれた成形性を示すことを報告しており<sup>47),52),53)</sup>、表面に MEC が均一に付着した RDGs を製錠した ODT は、比較的低い打錠圧力で高い錠剤硬度を示したものと推察される。

一方、RDGs を含む ODT 中では、wicking 剤の微細な細孔のネットワークが形成されることによって、口腔内での速やかな崩壊性が得られる。この時、MEC は微細な粒子であるにも関わらず、打錠充填時の流動性が良好であるため、密な充填構造状態および ODT 中の微細な細孔のネットワークが形成された結果、速やかな崩壊性が維持されたものと考えられる。さらに MEC を含有する ODT は、高湿度条件下 (40℃、75 %RH) においても 4 週間にわたって高い硬度 (>50 N) が維持された。これは、MEC のドライバインダー効果による粒子間の接触点数の増大と、錠剤内部のマトリクス形成により、高湿度条件下においても、RDGs-RDGs 間の結合力の低下が抑制されていることを示唆する結果と考えられる。

以上、SSC 法により得られた RDGs と MEC を物理混合した粒子を用いることで、より優れた製剤特性を持った ODT の調製が可能であることが明らかとなった。

### 第3章 機能性微粒子を含有する ODT への応用

#### 第1節 序言

日本は 2007 年に超高齢社会となり、『平成 23 年版高齢社会白書』によると、2010 年 10 月時点の高齢化率は 23.1%で、今後も日本の高齢化率は上昇傾向が続くとされている。このような社会状況を鑑み、患者のさらなる QOL 向上を目指して、より利便性の高い新たな付加価値を持った製剤の開発が望まれている。

これまで、腸溶性などの機能を付加した粒子を含有する ODT の調製は、その機能性維持の点から、高い硬度と速い崩壊性の確保が困難であるとされてきた。しかし、患者の利便性をさらに上昇させることを目的として、臨床上有用な機能性微粒子を含有する ODT 製剤の開発が進んでいる。その一例として、タムスロシン塩酸塩の ODT 製剤が挙げられる。タムスロシン塩酸塩は、スルファモイルフェネチルアミン誘導体の  $\alpha 1$  受容体遮断薬であり、平滑筋の  $\alpha 1$  受容体に強力な拮抗作用を有することが知られている<sup>57)</sup>。本品は、下部尿路平滑筋収縮に対する弛緩作用を示すことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬として本邦および欧米で広く適用されている。その効能・効果から高齢者に服用される頻度が極めて高い薬剤であるため、副作用の発現を低減することを目的として、徐放性と腸溶性の機能を持つ粒子を含有するカプセル製剤が使用されていた。しかし、嚥下能が低下した高齢者にとって、カプセル製剤は服用が困難なケースがあることから、アドヒアランスの向上を目的として、同様な機能性微粒子(平均粒子径:  $D_{50}$ : 200  $\mu\text{m}$ )を含有するタムスロシン塩酸塩 ODT が開発され、投与剤形が変更された。

その他の機能性微粒子を含有する ODT としては、薬物の苦味を低減させることを目的とした、水不溶性高分子、あるいは水溶性高分子を基剤としたマイクロスフェアやマイクロカプセル等を含有する ODT が挙げられる<sup>58-74)</sup>。しかしながら、これら ODT の多くは、打錠工程においてその機能性を維持させるために低い打錠圧力で製錠されているため、その錠剤硬度や耐久性は、一般的な錠剤と比較して充分とはいえない。

そこで本章では、本研究で開発された手法(SSC 法)を用い、機能性微粒子を

含有する ODT の製剤学的物性を改善するとともに、多くの薬剤への適用拡大の可能性についての検証を行った。ODT に含有させる機能性粒子としては、腸溶性コーティングを施したタムスロシン塩酸塩の機能性微粒子 (ECP-T) を調製した。

## 第2節 実験方法

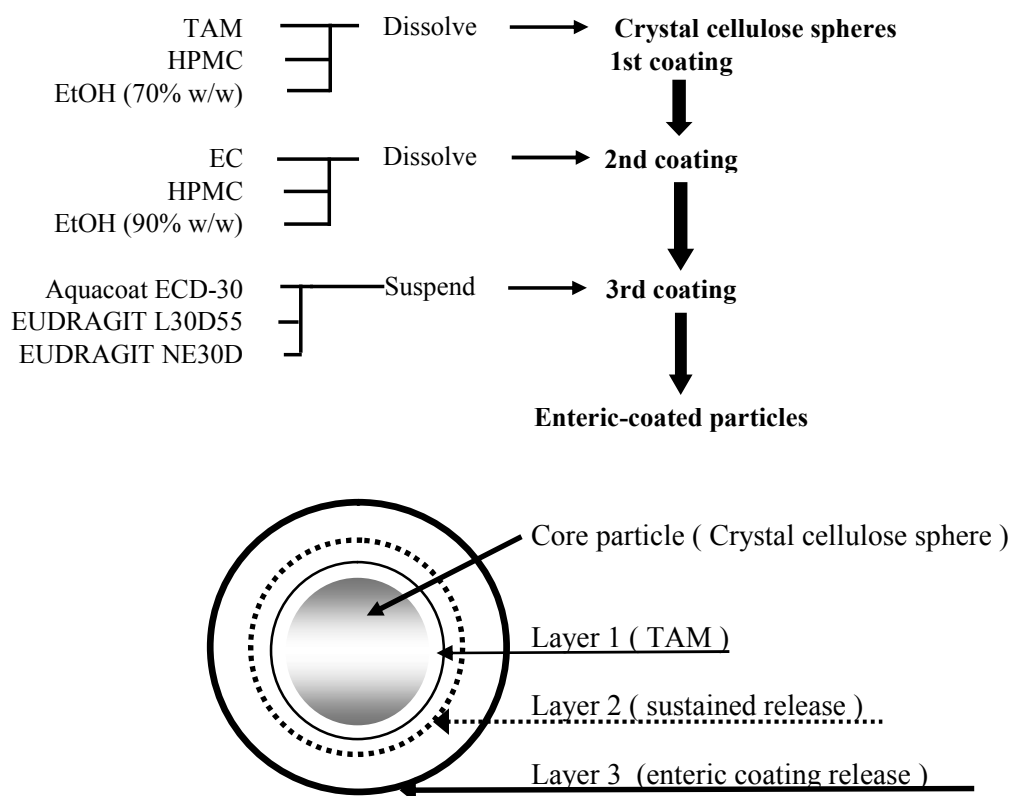
### 3-2-1. 試料

タムスロシン塩酸塩 (TAM) は、三洋化学研究所 (大阪) より提供された。糖類として D-マンニトール (Merck Co., Ltd., Germany)、崩壊剤 (wicking 剤) としてコーンスターチ (Nippon Shokuhin Kako Co., Ltd., Tokyo, Japan)、クロスポビドン (ISP Co., Ltd., USA)、機能性添加剤として微細化エチルセルロース (Dow Chemical Co., Ltd., USA) を用いた。核粒子として、結晶セルロース (Celpher CP-102: Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いた。薬物放出制御基剤として、ポリメタクリレート (EUDRAGIT® L30D-55 and NE30D: Evonic Degussa Japan Co., Ltd., Tokyo, Japan)、エチルセルロース (EC) (Dow Chemical Co., Ltd., USA)、ヒドロキシメチルセルロース (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)、エチルセルロース分散液 (Aquacoat® ECD-30: Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いた。甘味剤として、アスパルテーム (Ajinomoto Healthy Supply Co., Ltd., Tokyo, Japan) と、香料として、ペパーミントミクロン (Takasago Industry Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いた。その他の添加剤は JP グレード (第 16 改正日本薬局方収載品) のものを使用した。

### 3-2-2. タムスロシン塩酸塩を含有する機能性微粒子 (ECP-T) の調製

Fig. 27 に ECP-T の調製プロセスと構成の模式図を示した。ECP-T は前田らの報告<sup>75-77)</sup>で述べられている方法に準じて調製した。その構成は Fig. 27 に示したように、核粒子として微結晶セルロースを用い、種々の機能を有する三層構造となっている。まず第一層目として、この核粒子に TAM をレイアリングし、薬物層を形成させた。次に、第二層目として、薬物の放出速度を制御するために水溶性高分子と

水不溶性高分子をコーティングした。最後に第三層目として、腸溶性基剤を用いてコーティングを施した。核粒子、第一層、第二層および第三層のコーティング量は、ECP-Tの質量に対して、それぞれ44.4、1.8、16.7、37.1 w/w %とした。



**Fig. 27. Preparation process for enteric-coated particles (ECP-T) and schematic representations of its structure**

### 3-2-3. ECP-Tを含有するODTの調製

本研究では、ECP-Tを含有する2種のODTを調製した(Table 8、Fig. 28)。

Fig. 28-(a) には、ODT<sub>SSC</sub>の製造方法を示した。速崩壊性粒子(RDGs)は、suspension spray-coating法(SSC法)を用い、1 kg サイズスケールにて調製した。すなわち、平均粒子径が63.3  $\mu\text{m}$ のD-マンニトールにコーンスターチとクロスポビドンの懸濁溶液(9:1 w/w%)をスプレーコーティングすることにより調製した。この

RDGs は、ODT<sub>SSC</sub> 中に ECP-T が不均一にならないように、ECP-T の粒子サイズに同程度となるように調製した。RDGs は、ECP-T、5 % (w/w) の MEC、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合して、ロータリー式打錠機 (VIRG05122L2AZ; 菊水製作所社製) により 1 錠 220 mg、錠径 8.5 mm の 2 段 R 錠を成形した。

Fig. 28-(b) には、比較対照として用いる ODT<sub>DC</sub> の製造方法を示した。ODT<sub>DC</sub> は、MEC を含まず、ECP-T、スプレードライグレードの D-マンニトール (SD)、コーンスターチ、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムを混合して直接打錠法により成形した。

**Table 8. Mean particle size ( $D_{50}$ ) of materials and formulations of orally disintegrating tablets (ODT<sub>SSC</sub>, ODT<sub>DC</sub> : 220 mg/tab.)**

Material	(Conditions)***	Particle size $D_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	Formula. No.	
			ODT <sub>DC</sub>	ODT <sub>SSC</sub>
ECP-T*		175.1 <sup>a)</sup>	8	8
D-mannitol		64.3 <sup>a)</sup>	/	62
D-mannitol (SD)**		100 <sup>b)</sup>	67	/
Corn starch	(Sus.)	19.9 <sup>a)</sup>	/	21.6
Corn starch	(Extra.)	19.9 <sup>a)</sup>	21.6	/
Crospovidone	(Sus.)	16.1 <sup>a)</sup>	/	2.4
Crospovidone	(Extra.)	16.1 <sup>a)</sup>	2.4	/
Micronized ethylcellulose	(Extra.)	5 - 10 <sup>b)</sup>	/	5
Light Anhydrous Silicic Acid	(Extra.)	3.2 <sup>b)</sup>	0.2	0.2
Magnesium Stearate	(Extra.)	6.9 <sup>b)</sup>	0.5	0.5
Sweetener/Flavor	(Extra.)		0.3	0.3
Total (%)			100	100

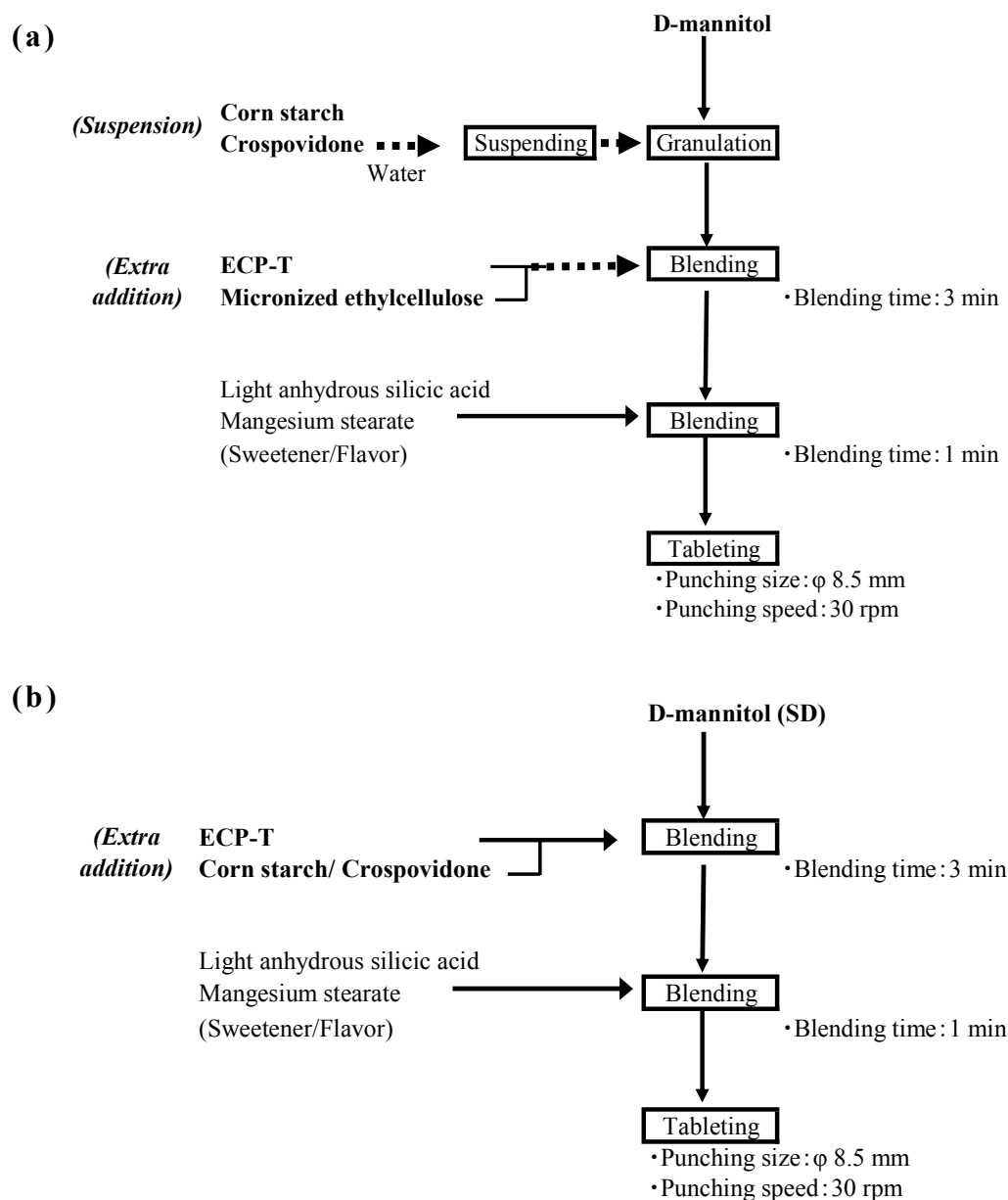
\*ECP-T ; Enteric-coating particles containing Tamsulosin hydrochloride

\*\*D-mannitol (SD) ; Spray-dried grade

\*\*\*Conditions ; (Sus.); Suspension, (Extra.); Extra-addition

a) Measured by laser particle counter (LA-920, HORIBA)

b) Cited from production catalogues



**Fig. 28-(a). Manufacturing process for orally disintegrating tablets containing ECP-T ( $ODT_{SSC}$ ) using a fluidized-bed granulator**

Rapidly disintegrating granules (RDGs) were prepared using the suspension spray-coating method.

**Fig. 28-(b). Manufacturing process for orally disintegrating tablets used as a reference ( $ODT_{DC}$ ) by the direct compaction method**

#### 3-2-4. 物性評価

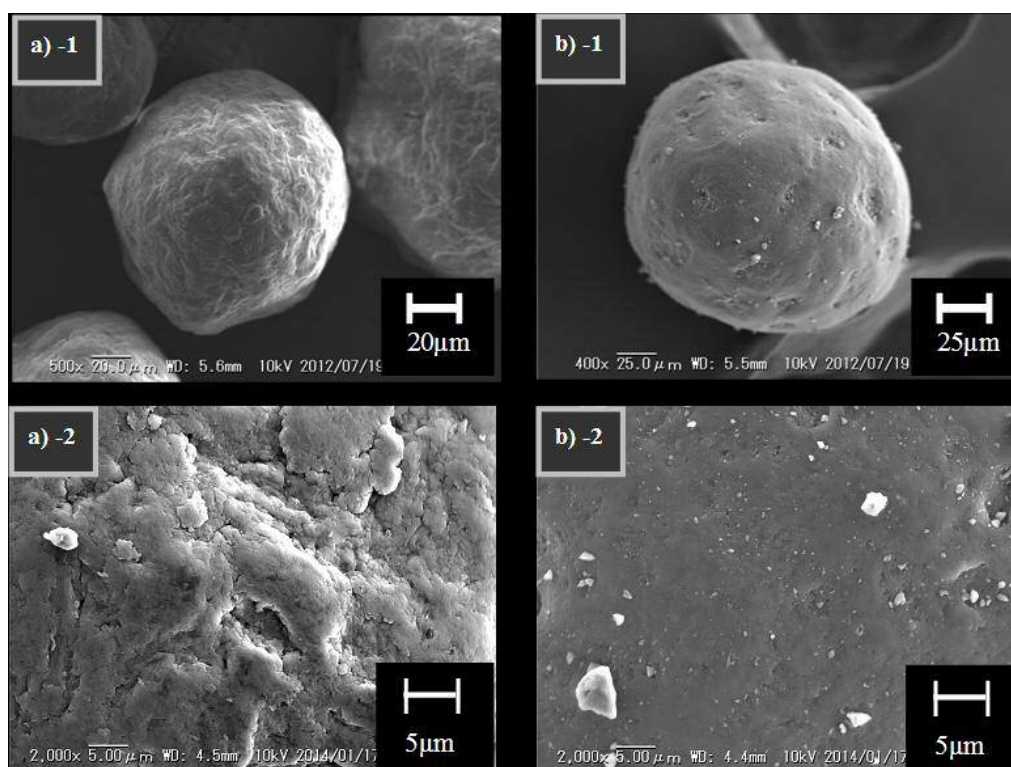
- 1) 粒子径：一次粒子及びコーティング粒子の粒度分布は、レーザー回折散乱式粒度分布測定装置 (LA-920; HORIBA 社製、京都) により測定した。
- 2) 粒子表面形状：粒子表面形状は、第 1 章と同様に走査型電子顕微鏡 (VE-7800S; KEYENCE 社製、東京、以下 SEM と略す) を用いて観察した。
- 3) X 線 CT スキャン：ODT の錠剤内部構造は、X 線 CT スキャン測定装置 (SMX-100CT; Shimadzu 社製、京都) を用いて観察した。撮影条件は以下の通りである。X 線管電圧：90kV、X 線管電流：110 $\mu$ A、スライスピッチ：0.03mm
- 4) 錠剤硬度および厚み：ODT の硬度と厚みは、錠剤硬度計 (TBH450 WTD IC; ERWEKA 社製、Germany) により求めた (n = 5)。
- 5) 錠剤摩損度：ODT の摩損度は、錠剤摩損度測定装置 (TFF-03; 筒井理化器械社製、東京) により求めた。30 錠 (6.5g) の ODT をとり、25 回転で 4 分間回転させた後、錠剤の質量減少率を算出した。
- 6) 口腔内崩壊時間：口腔内崩壊時間：口腔内崩壊時間は、実験参加に対するインフォームド・コンセントが得られた健常成人男性 5 名 (年齢  $36.6 \pm 3.4$  歳 (平均  $\pm$  S.D.)) のボランティアを被験者とした。あらかじめ水で口をすすいだ後に、舌と上顎の間で ODT を自然に崩壊させ、ODT が完全に固まりとして感じなくなった時点を口腔内崩壊時間とした (n=5)。なお、本実験は東和薬品株式会社 研究開発本部研究倫理委員会の承認を受け実施した。
- 7) TAM の溶出挙動評価：ECP-T および各種 ODT からのタムスロシン塩酸塩の溶出挙動は、第 16 改正日本薬局方 溶出試験法 第 2 法に準じ評価した。試験条件は、パドル法、50 rpm、900mL (JP 第 1 液および第 2 液) で行った。また、タムスロシン塩酸塩の定量分析は、以下の条件で HPLC 法を用いて測定した。HPLC 条件：検出波長；210 nm、分析カラム；ODS カラム (Cadenza CD-C18, 3 $\mu$ m)、カラム長さ；3.0 $\times$ 50 mm、カラム温度；40 $^{\circ}$ C 付近一定、移動層；薄めたリン酸 (1 $\rightarrow$ 1000)：メタノール (7:3)、流速；0.5 mL、注入量；50  $\mu$ L

### 第3節 結果

#### 3-3-1. 機能性微粒子を含有する ODT の設計および評価

##### 3-3-1-1. ECP-T の調製

Fig. 29 にコーティング前の核粒子（低倍率；a）-1、高倍率；a）-2）と ECP-T（低倍率；b）-1、高倍率；b）-2）の SEM 観察を行い、その表面状態を比較した画像を示した。その結果、ECP-T の表面状態は、核粒子と比較して滑らかな状態となり、機能性を有するポリマーのコーティングにより、放出制御膜と腸溶性被膜が均一に成膜形成されていることが確認された。



**Fig. 29. Scanning electron micrographs of the intact core particle of microcrystalline cellulose (a-1, 2) and enteric-coated particle (ECP-T) (b-1, 2)**

また、Fig. 30 に ECP-T の粒度分布を示した。その粒度分布は非常にシャープであり、平均粒子径は、175.1  $\mu\text{m}$  となった (Table 8)。

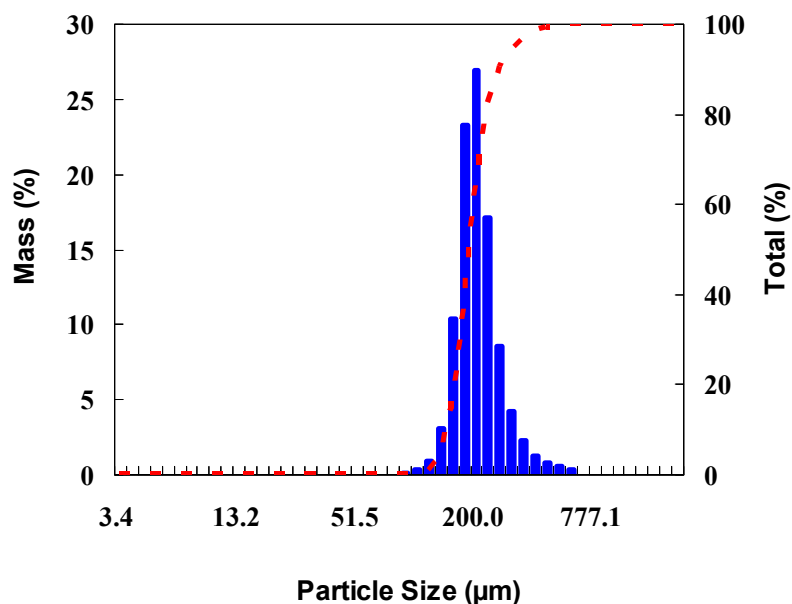
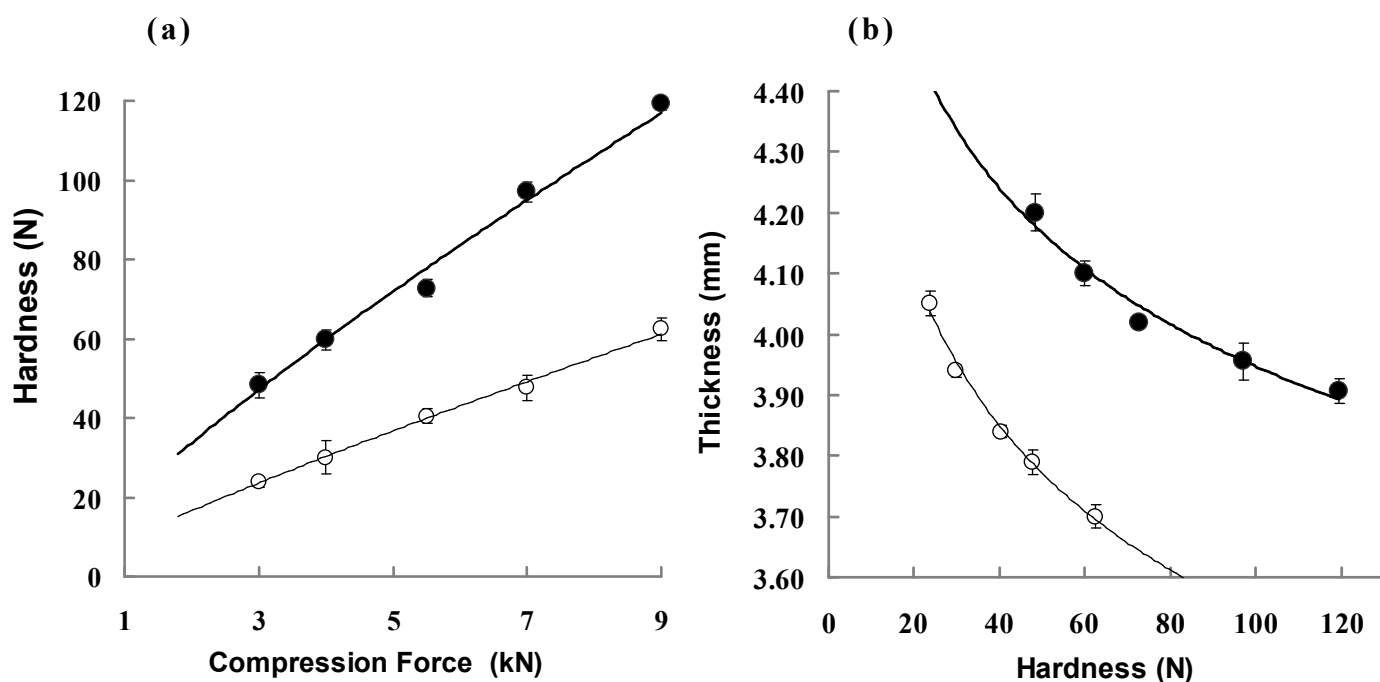


Fig. 30. Particle size distribution of ECP-T

### 3-3-1-2. ECP-T を含有する ODT の製剤学的評価

SSC 法で得られた RDGs を用いて調製した ECP-T を含有する ODT の製剤学的物性を評価するため、2 種の異なる ODT ( $\text{ODT}_{\text{SSC}}$ 、 $\text{ODT}_{\text{DC}}$ ) を製錠した (Figs. 28-(a)、28-(b))。  $\text{ODT}_{\text{SSC}}$  は、第 2 章で開発した SSC 法によって調製した ODT であり、 $\text{ODT}_{\text{DC}}$  は MEC の添加を行わず、直接打錠法にて調製した ODT である。これらの ODT において、打錠圧力と錠剤硬度の関係、および錠剤硬度と錠剤厚みの関係を調べ、結果を Fig. 31-(a) 及び Fig. 31-(b) に示した。これらの結果から、どちらの ODT も、打錠圧力が高くなるに従って錠剤硬度が高くなり、また錠剤厚みは小さくなることが示された。しかしながら、同じ打錠圧力 (3 kN~9 kN) で、それぞれの錠剤硬度を比較した場合、何れの打錠圧力においても  $\text{ODT}_{\text{SSC}}$  の錠剤硬度は  $\text{ODT}_{\text{DC}}$  よりも高くなることが明らかとなった。一方、同じ錠剤硬度で比較した場合、 $\text{ODT}_{\text{SSC}}$  の錠剤厚みは、 $\text{ODT}_{\text{DC}}$  より顕著に大きいことが明らかになった。



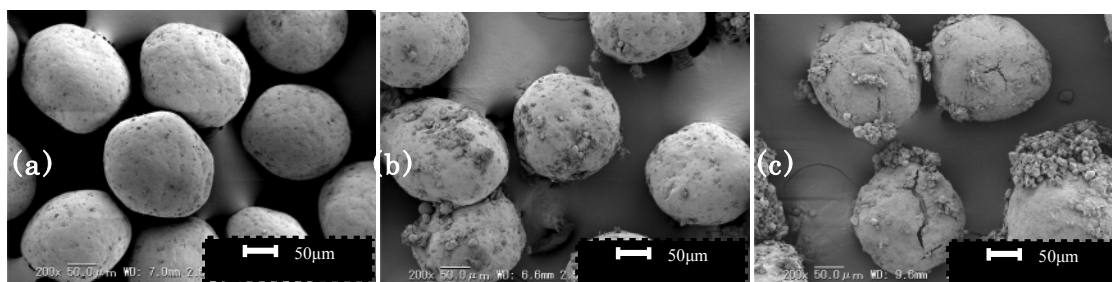
**Fig. 31-(a). Relationship between compression force and tablet hardness of ODTs; ODT<sub>DC</sub> (○), ODT<sub>SSC</sub> (●).**

**Fig. 31-(b). Relationship between tablet hardness and thickness of ODTs ; ODT<sub>DC</sub> (○), ODT<sub>SSC</sub> (●).**

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

### 3-3-2. 打錠圧力が及ぼす ECP-T の機能性膜への影響

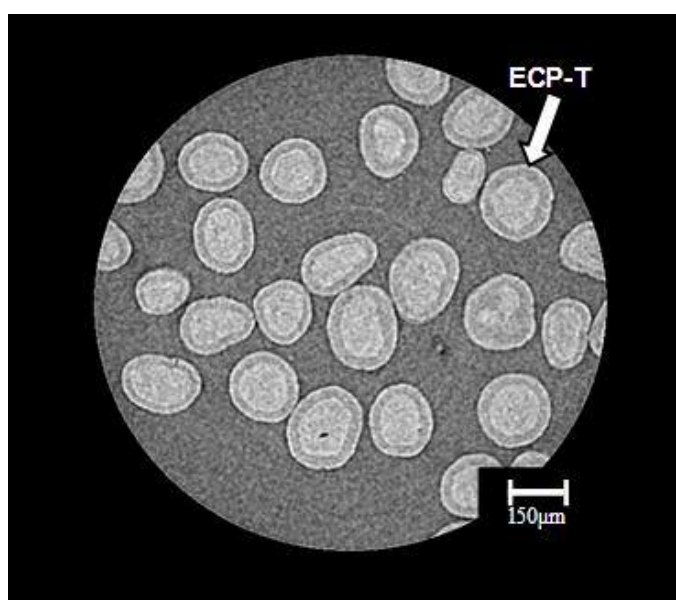
ここでは、打錠圧力が及ぼす ECP-T の機能性への影響を調べることを目的とし、intact な ECP-T (a) と、7 kN の打錠圧力で打錠した ODT<sub>SSC</sub>、ODT<sub>DC</sub> から取り出した ECP-T (b) および (c) の表面状態を SEM 観察により評価した。結果は Fig. 32 に示したとおり、ODT<sub>SSC</sub> から取り出した ECP-T (b) の粒子表面は、わずかに付着粒子片を認めるものの亀裂等の損傷は全く認められず、機能性膜は維持されていることが明らかとなった。一方、ODT<sub>DC</sub> から取り出した ECP-T (c) の粒子表面は、幾つかの亀裂が確認され、粒子表面のコーティング膜が損傷を受けていることが明らかとなった。



**Fig. 32. Scanning electron micrographs of (a) intact ECP-T, (b) ECP-T recovered from ODT<sub>SSC</sub>, and (c) ECP-T removed from ODT<sub>DC</sub>**

### 3-3-3. 錠剤内部の ECP-T の分布状態

次に、X 線 CT スキャン法を用いて、ODT<sub>SSC</sub> 中の ECP-T の存在状態を非破壊条件下で観察した。その画像を Fig. 33 に示した。その結果、ODT<sub>SSC</sub> 中には ECP-T が均一に分布しており、また ECP-T 表面の機能性膜は打錠工程による損傷を受けることなく、第三層目である腸溶性被膜もインタクトな状態を維持していることが明瞭に認められた。



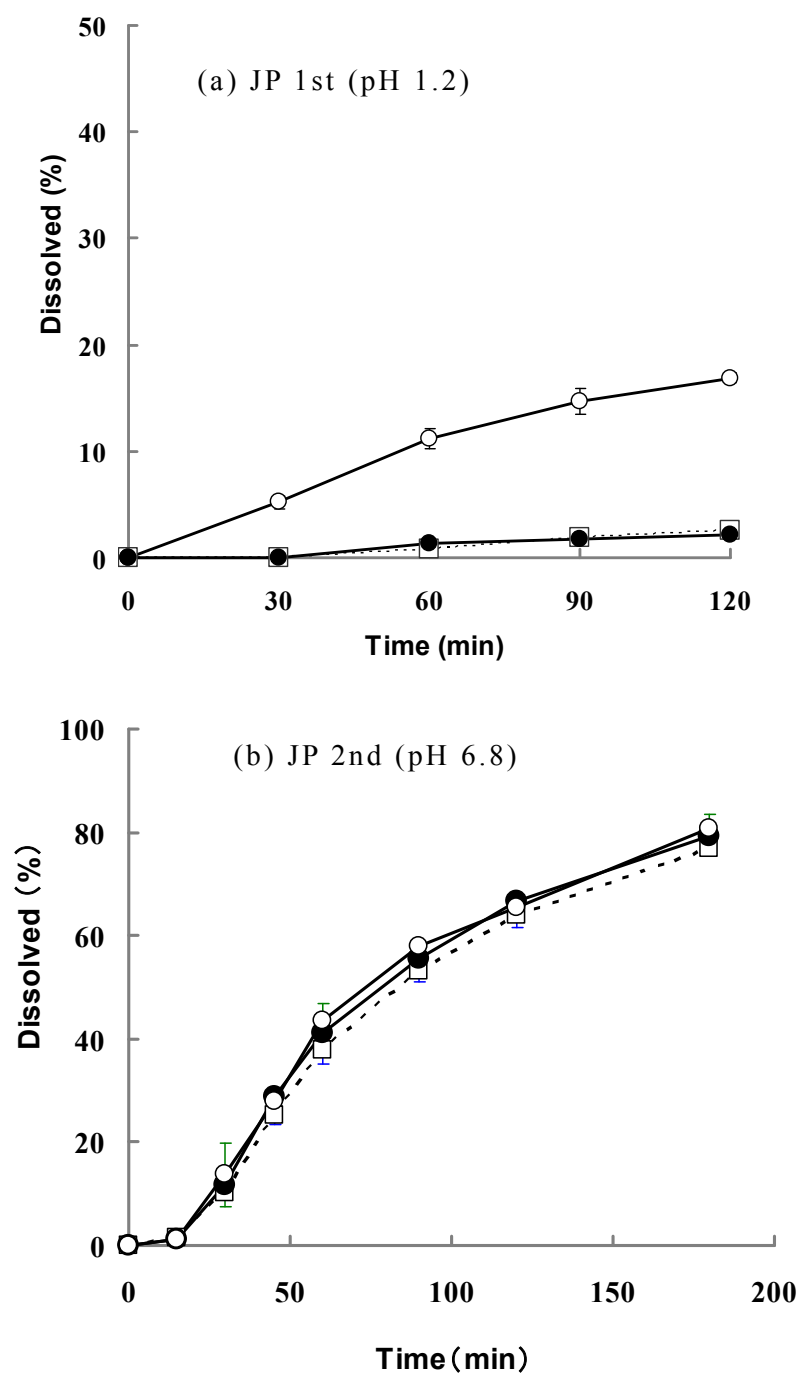
**Fig. 33. X-ray Inspection Tomograms of ECP-T in ODT<sub>SSC</sub>**

### 3-3-4. ODT の機能性評価

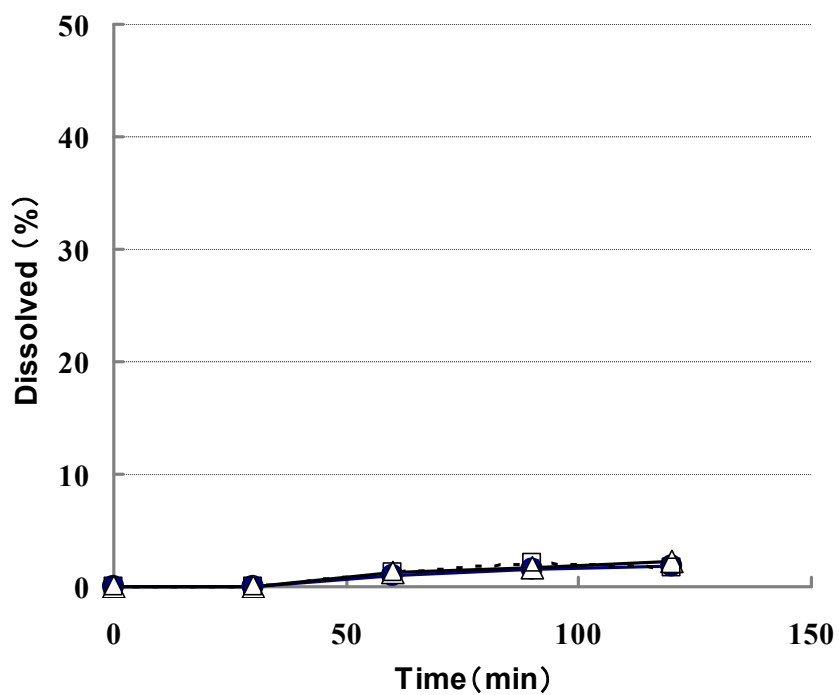
これまでの検討において、SSC 法により調製した ECP-T を含有する ODT<sub>SSC</sub> は、直接打錠法で調製した ODT<sub>DC</sub> と比較して、低い打錠圧力 (4 kN) においても高い錠剤硬度 (>50 N) を有することが明らかとなった。また高い打錠圧力 (9 kN) において、その錠剤厚みはさほど変化しないことから、打錠工程において塑性変形が起りにくかったものと推察された。この様に SSC 法を用いて製した ODT<sub>SSC</sub> は、優れた圧縮特性を有するため、製錠後も機能性微粒子は intact な状態で錠剤中に存在していることが可視的に確認された。そこで本項では、ODT の耐酸性を評価する目的で、7 kN で打錠した ODT<sub>SSC</sub>、ODT<sub>DC</sub> からの薬物放出特性を観察した。Fig. 34 には、pH 1.2 (JP 1st) および pH 6.8 (JP 2nd) における上記 2 つの ODT、および指標として用いた intact な ECP-T からの TAM の溶出プロファイルを示した。Fig. 34-(a) に示したように、pH 1.2 における ODT<sub>SSC</sub> からの TAM の溶出率は、intact な ECP-T からの溶出率とほぼ同様のプロファイルを示し、ODT<sub>SSC</sub> に含有されている ECP-T の耐酸性機能は打錠過程において全く影響を受けず、正常に維持されていることが明らかとなった。また、pH 6.8 においても ODT<sub>SSC</sub> と ECP-T からの TAM の溶出プロファイルには有意な差は認められなかった (Fig. 34-(b))。以上の結果より、ODT<sub>SSC</sub> 中の ECP-T は、腸溶性膜のみでなく、第二層目の薬物放出制御膜もその機能を維持していることが明らかである。

一方、ODT<sub>DC</sub> からの TAM の pH1.2 における溶出プロファイルは、ODT<sub>SSC</sub> に比べて顕著に速く、溶出率は 120 min で 17 %であった。この結果は、ODT<sub>DC</sub> においては ECP-T の腸溶性膜が打錠過程で損傷を受け、腸溶性製剤として機能しなくなったことを意味するものである。

次に、pH 1.2 における ODT<sub>SSC</sub> からの TAM の溶出プロファイルに及ぼす打錠圧力の影響を調べた。その結果、Fig. 35 に示したように、ODT<sub>SSC</sub> からの TAM の溶出プロファイルは高い打錠圧 (9 kN) においても影響を受けないことが明らかになった。

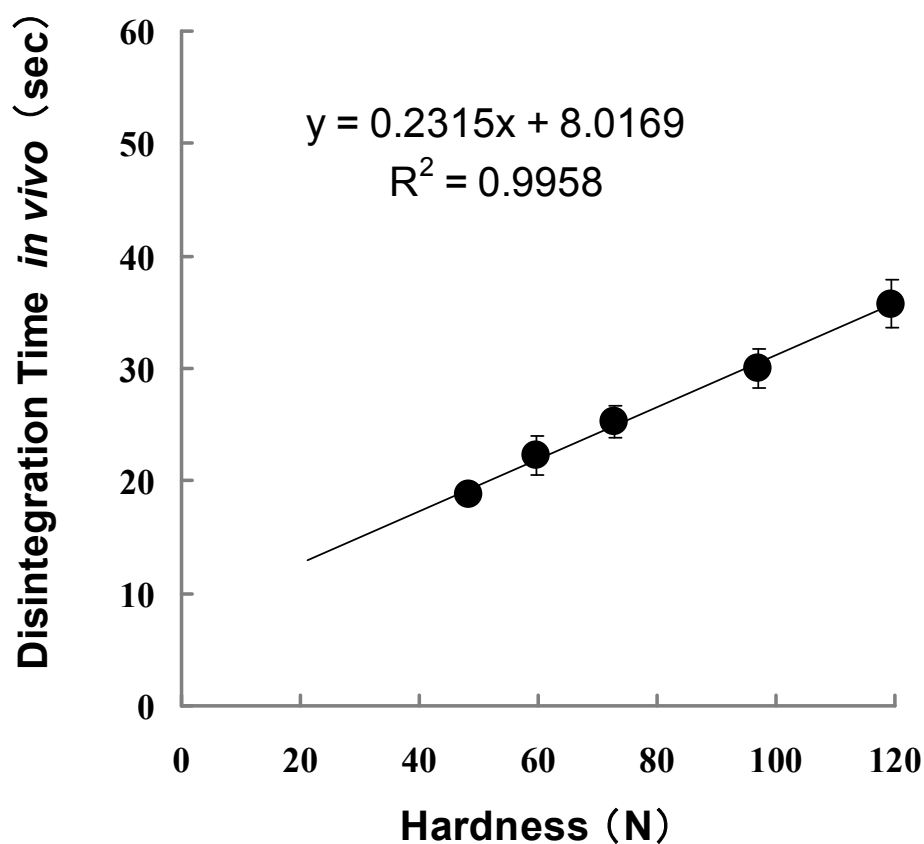


**Fig. 34.** Comparison of the dissolution profiles of TAM from ODTs and enteric-coated particles by the paddle method at 50 rpm in (a) JP 1<sup>st</sup> (pH 1.2) and (b) JP 2<sup>nd</sup> (pH 6.8) ; ODT<sub>DC</sub> (○), ODT<sub>SSC</sub> (●), ECP-T (□). Data are expressed as mean ± S.D. (n= 6).



**Fig. 35.** Effect of compression force on the dissolution profiles for TAM from ODT<sub>SSC</sub> compressed at various compression forces (5 kN to 9 kN) by paddle method at 50 rpm in (a) JP 1st (pH 1.2) ; 5 kN(●), 7 kN(△), 9 kN(□). Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 6).

Fig.36 は、種々の打錠圧力における ODT<sub>SSC</sub> の錠剤硬度と口腔内崩壊時間との関係を調べた結果を示している。口腔内崩壊時間は、錠剤硬度が高くなるに従い、直線的に遅延する傾向が認められた。しかしながら、錠剤硬度が 100 N 以下においては、口腔内崩壊時間は 30 秒以下となり、FDA のガイダンスに提唱されている ODT として有すべき物性（錠剤硬度；50 N 以上、崩壊時間；30 秒以下 (*in vitro*)) を充分満足していることが実証された。

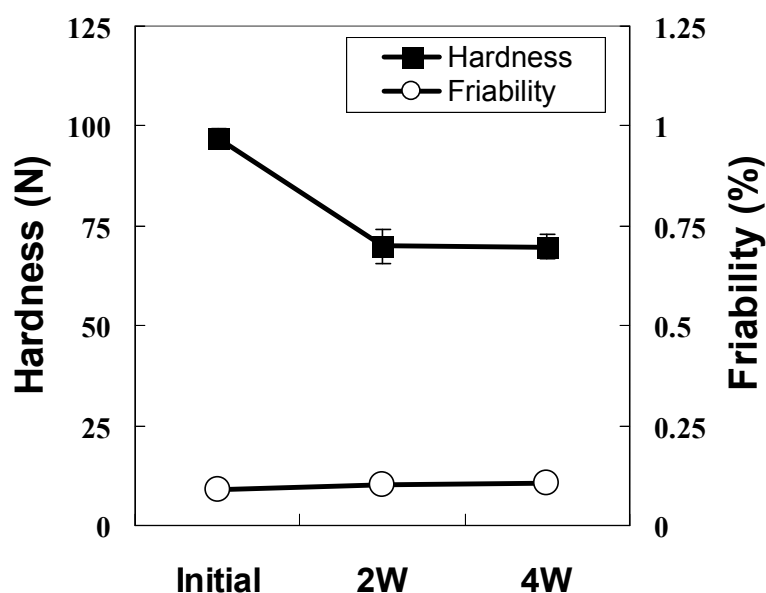


**Fig. 36. Relationship between the oral disintegration time of ODT<sub>SSC</sub> and its hardness**

Date are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

### 3-3-5. 加湿条件下における物理的強度変化

最後に、7 kN の打錠圧力で製した ODT<sub>SSC</sub> の錠剤硬度と摩損度について、加速試験条件下 (ICH 基準: 40°C、75 % RH) での経時的な変化を調べた。Fig. 37 には、錠剤硬度と摩損度の経時的な時間推移 (開始時、2 週間、4 週間) をプロットした。その結果、MEC (5% (w/w)) を含有する ODT<sub>SSC</sub> の錠剤硬度は、2 週間で有意に低下したが、その後一定水準 (50 N 以上) を維持していた。また、摩損度は僅かな増加が認められたものの、常に 0.5 % 以下が維持された。さらに、Table 9 に口腔内崩壊時間、錠剤厚みおよび pH 1.2 における ODT<sub>SSC</sub> からの TAM の溶出率 (2 時間時点) の経時的な変化を示した。口腔内崩壊時間においては、僅かに速くなることが認められた。また、錠剤厚みは 2 週間で 0.1 mm の増加が認められ、その後の変化は認められなかった。これらの原因としては、錠剤硬度の低下と吸湿による錠剤の僅かな膨化によりものと考えられる。一方、ODT の耐酸性の指標とした pH 1.2 (JP 1st) における ODT<sub>SSC</sub> からの TAM の溶出率 (D1-120) は、変化することなく、ODT<sub>SSC</sub> に含有されている ECP-T の耐酸性機能は加湿条件下において全く影響を受けず、正常に維持されていることが明らかとなった。



**Fig. 37. Stability of tablet hardness and friability under accelerated conditions (40°C, 75% RH) for ODT<sub>SSC</sub>**

Data are expressed as mean  $\pm$  S.D. (n= 5).

**Table 9. Stability of disintegrating time (*in vivo*), tablet thickness of ODT<sub>ssc</sub>, and dissolution rate of TAM from ODT<sub>ssc</sub> under accelerated conditions (40°C, 75% RH)**

Parameters	Condition : 40°C 75% RH		
	Initial	2W	4W
Disintegration time <i>in vivo</i> (sec) *	30.0 ± 1.7	26.6 ± 2.1	25.5 ± 1.9
Thickness (mm) *	3.96 ± 0.03	4.06 ± 0.02	4.05 ± 0.04
D1-120 (%) <sup>a)</sup>	5.4 ± 0.6	5.8 ± 0.5	5.1 ± 0.3

a): Dissolution rate of TAM from ODT<sub>ssc</sub> at 120 min by the paddle method at 50 rpm in JP<sub>1st</sub> (pH1.2).

Data are expressed as mean ± S.D. (n= 5\*or 6).

#### 第4節 考察

本章では、本研究で開発した手法 (Suspension spray-coating 法:SSC 法) を用いて、タムスロシン塩酸塩 (TAM) の腸溶性顆粒 (ECP-T) を含有する ODT を作製し、直接打錠法と比較することで、その有用性を検証した。

これまで、機能性微粒子を含有した ODT を作成する手法として、機能性微粒子を他の賦形剤で被覆することによって比較的大きな造粒塊を調製し、打錠過程におけるストレスを回避する方法<sup>77)</sup>や、特殊な打錠機を用いた圧縮成形プロセス (OSDrC technology)<sup>65)</sup>等が報告されている。しかしながら、何れの方法も汎用性が乏しい上、通常の打錠圧では十分な硬度を得ることが困難であった。これに対し、表面改質した D-マンニトール粒子と MEC を混合して打錠する SSC 法を用いて調製した ODT<sub>ssc</sub> の場合、臨床使用上十分な硬度を確保した製剤においても、ECP-T の機能性膜への損傷も全く認められず、さらに pH 1.2 における TAM の溶出率は、intact な ECP-T からの溶出率とほぼ同様に僅かであった。これは、RDGs 表面にある空隙に微細な MEC が均一に付着することによって、RDGs の粒子間の接触面積が飛躍的に向上するため、比較的大きな粒子径を有する ECP-T 粒子を

含有させた場合においても、低い打錠圧で高い錠剤硬度を得ることができたためと考えられた。この結果は、第 1 章、第 2 章で明らかにしたように、MEC が微小な粒子であるため、打錠工程において容易にマトリクス構造を形成し、優れた成形性を示すという特性に起因するものと考えられる。

また、X 線 CT スキャン法を用いて、ODT<sub>SSC</sub> 中の ECP-T の状態を観察した結果、ODT<sub>SSC</sub> 中には ECP-T が均一に分布していることが明らかとなった。したがって、RDGs と MEC を物理混合した粒子は、打錠過程において最密充填構造をとることによって、ECP-T を均一に分布させるとともに、粒子同士の干渉を軽減させることにより、機能性膜の損傷を回避したものと推察された。

以上の結果より、SSC 法を用いた新規 ODT 製造技術は、腸溶性顆粒などの機能性微粒子を含有した ODT の調製法として、簡便かつ優れた手法であり、苦味マスキングを施した顆粒など、他の多くの機能性微粒子への広範な適用が可能と考えられた。

## 第4章 総括および結論

本研究において著者は、特別な設備を必要としない簡便な方法で、一包化調剤などの臨床使用に十分な強度を有し、かつ口腔内で速やかに崩壊する新規 ODT の開発を目的とし、処方スクリーニングと製造条件の最適化と、機能性微粒子を含有する ODT の製剤学的評価を行った。その結果、下記に述べるように、新規 ODT 製造技術を開発しその有用性を検証することができた。

第 1 章では、Suspension spray-coating 法 (SSC 法) により、錠剤の速やかな崩壊を担保するための速崩壊性粒子 (Rapidly disintegrating granules; RDGs) を調製した。糖粒子表面は、コーンスターチとクロスポビドンの水懸濁液をコーティングすることによって表面改質されていることが明らかになった。これら粒子を打錠し、得られた錠剤の硬度と口腔内崩壊時間との関係から、ODT 特性を評価するとともに、粒子形状分布測定法及び気体吸着法により、RDGs の形状学的構造評価を行い、その崩壊機構を解明した。その結果、この RDGs は、比表面積が大きく、平均細孔径が 4.42 nm と極めて微細な細孔を有しているため、打錠後も速やかな崩壊特性を有するものと考えられた。また圧縮成形過程において、効率的な充填性 (最密充填構造) と低い塑性変形を示すとともに、粒子間の接触点数が増大することにより、高い硬度を維持できるものと推測された。

第 2 章では、糖粒子の表面改質に用いたクロスポビドンは吸湿性が高く、高湿度条件下では錠剤硬度の低下が懸念される。そこで、耐湿性の確保および錠剤硬度の更なる向上を目的として、吸湿性の低い微細化エチルセルロース (MEC) の適用を試みた。

MEC を RDGs と様々な配合比で単純物理混合した後、打錠し、得られた錠剤の硬度、厚み、摩損度および口腔内崩壊時間との関係から、ODT としての最適処方確立した。MEC 添加によって錠剤の硬度は上昇し、1錠中に 5~7.5 w/w % の MEC を含む ODT は、低い打錠圧力 (6 kN) において、医療現場での取り扱いに十分な硬度、低い摩損度および速やかな崩壊性を示した。これは、MEC の平均粒子径が 5~10  $\mu\text{m}$  と小さいことからドライバインダーとして機能し、粒子間の接触点数の増加によって粒子間結合力を向上させたためと考えられた。また、ODT 内部

に導水作用を引き起こすキャピラリーチャンネルを形成することで、速やかな崩壊が生じるものと推察された。さらに MEC を含有する ODT は、高湿度条件下 (40℃、75 %RH) においても一か月にわたって高い硬度 (> 50 N) を維持したことより、MEC を適用することでより優れた製剤特性を持った ODT の調製が可能であることが明らかとなった。

腸溶性などの機能を付加した粒子を含有する ODT の調製は、その機能性維持の点から、高い硬度と速い崩壊性の確保が困難である。そこで第 3 章では、本研究で開発した手法を用いて、タムスロシン塩酸塩の腸溶性顆粒を含有する ODT を作製し、その有用性を検証した。腸溶性被膜を施したタムスロシン塩酸塩の顆粒に、SSC 法で調製した RDGs および MEC を物理混合後、打錠し、機能性微粒子を含有する ODT を作製した。得られた錠剤の硬度と厚みとの関係から製剤の物理的特性を評価した結果、通常の直接打錠法と比較して、低い打錠圧でも成形性に優れた ODT を得ることが可能であった。また X-ray-CT スキャン法により、錠剤内部における腸溶性顆粒の分布と機能性膜の状態について評価したところ、腸溶性顆粒は錠剤内部に均一に分布し、その機能性膜は破壊されていないことが明らかになった。さらに、得られた ODT は、腸溶性製剤として十分な耐酸性を示した。

以上、本研究で開発した新規 ODT 製造技術は、特殊な設備を用いることなく、物理的強度や崩壊性に優れた製剤の調製を可能とする極めて有用な技術であると考えられた。さらに、比較的低い打錠圧力で優れた成形性能を示すことから、今後、多様な機能性微粒子を含有する ODT への応用が期待される。

## 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、ご鞭撻を賜りました摂南大学薬学部薬剤学教室 山下 伸二教授に深甚なる謝意を表します。

本研究を進めるにあたり、親身なるご指導を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 奥 直人教授に深く感謝致します。

本論文の御高覧と、御指導、御助言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、板井 茂教授、ならびに尾上 誠良教授に心より感謝致します。

本研究の機会を与えてくださり、ご配慮を賜りました東和薬品株式会社代表取締役 吉田 逸郎様、専務取締役 大澤 孝博士、ならびに取締役製剤技術本部長 沖本 和人博士に深く感謝致します。

また、研究遂行中および論文執筆中に公私にわたり様々な場面でお世話になった東和薬品株式会社 製剤技術本部の方々に感謝致します。

最後に、論文執筆中に様々な場面で支えとなり、協力してくれた家族に感謝致します。

## 引用文献

- 1) 高橋隆男：高齢者の服薬の実態と剤形に対する意識調査．*Therapeutic Research*, 27(6):1219-1225 (2006).
- 2) 並木徳之：OD錠の臨床市場性について，*薬剤学*, 71, 39-42 (2011).
- 3) 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).
- 4) 本田義輝、中野眞帆：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).
- 5) FDA, Rockvill, MD., Orally Disintegrating Tablets. *Guidance for Industry*, (2008).
- 6) William R. P., Tapash K. G., Orally Disintegrating Tablets. *Pharmaceutical Technology*, (2005).
- 7) CDER, Dosage Forms, Data Standards Manual, (1992).
- 8) Watanabe Y., Koizumi K., Zama Y., Kiriya M., Mastumoto Y., Mastumoto M., New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant, *Biol. Pharm. Bull.*, 18, 1308-1310 (1995).
- 9) 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, 571-581 (1999).

- 10) Bi Y., Yonezawa Y., Sunada H., Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: mechanism and optimization, *J. Pharm. Sci.*, 88, 1004-1010 (1999).
- 11) Chang, R.K., Guo, X., Burnside, B.A., Couch, R, A., Fast-dissolving tablets, *Pharm.Technol.* 6, 52-58 (2000).
- 12) Ishikawa T., Mukai B., Shiraishi S., Utoguchi N., Fujii M., Matsumoto M., Watanabe Y., Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method, *Chem. Pharm. Bull.*, 49, 134-139 (2001).
- 13) Schiermeier S., Schmidt P.C., Fast dispersible ibuprofen tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 15, 295-305 (2002).
- 14) 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 Technology*, 241, 60-66 (2013).
- 15) Seager, H., Drug-delivery products and Zydis fast disintegrating dose from, *J. Pharm. Pharmacol.* 50, 375-382 (1998).
- 16) Tushima, Y., New molded tablet and corresponding novel method for production, *J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. Eng.* 10, 5-17 (2001).

- 17) Sugimoto M., Maejima T., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H., Factors affecting the characteristics of rapidly disintegrating tablets in the mouth prepared by the crystalline transition of amorphous sucrose, *Int. J. Pharm.*, 296, 64-72 (2005).
- 18) Sugimoto M., Matsubara K., Koida Y., Kobayashi M., The preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth, *Pharm. Dev. Tech.*, 6, 487-493 (2001).
- 19) 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).
- 20) Sugimoto M., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H., Nakano M., Handa T., Development of Manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose, *Int. J. Pharm.* (320), 71-78 (2006).
- 21) Mizumoto T., Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet, *Int. J. Pharm.* 306, 83-90 (2005).
- 22) 特表平 5-500956, 発泡性投与剤及びその投与方法 (1993).
- 23) Wehling F., Schuehle S., Madamala N., Effervescent dosage form and method of administering same. WO91/04757 (1991).

- 24) 特許公報 2820319, 急速崩壊性多粒子状錠剤 (1998).
- 25) Cousin G., Bruna E., Madamala N., Rapidly disintegratable multiparticular tablet, *US Patent* 5, 464, 632 (1995).
- 26) N.G.Raghavendra Rao, Upendra Kulkarni, Hari Prassanna R.C, Basawaraji S Patil, Rabbani.G., Design And Development of Fast Disintegrating Tablet of Felodipine by Vacuum Drying Technique, *International Journal of Drug Delivery Technology*, 2(2), 47-55 (2010).
- 27) Bi Y., Sunada H., Yonezawa Y., Danjo K., Otsuka A., Iida K., Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity, *Chem. Pharm. Bull.*, 44, 2121-2127 (1996).
- 28) 並木徳之: 口腔内崩壊錠その1, 病薬アワー, (2008).
- 29) 並木徳之: アカデミアにおける研究展開その3, *PHARM TECH JAPAN*, 28, 77-80 (2012).
- 30) 並木徳之: 飲みやすい製剤の豆知識を処方設計支援や服薬指導に活かす, 月刊薬事, 50(11), 91-99 (2008).
- 31) Juppo A.M., Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets, *Int. J. Pharm.*, 127, 95-102 (1996).
- 32) Hiestand E. N., Dispersion forces and plastic deformation in tablet bond, *J. Pharm. Sci.*, 74, 768-770 (1985).

- 33) Vomans H., Boer A. H., Bolhuis G. K., Lerk C., F., Kussendrager K., D., and Bosch H., Studies on tabletting properties of lactose, Part. 2, Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose, *Pharm. Weekblad.*, 7, 186-193 (1985).
  
- 34) Alderborn G., Pasanen K., and Nyström C., Studies on direct compression of tablets. XI. Characterization of particle fragmentation during compaction by permeametry measurements of tablets, *Int. J. Pharm.*, 23, 79-86 (1985).
  
- 35) Vromans H., Bolhuis G. K., Lerk C. F., Biggelaar H., and Bosch H., Studies on tableting properties of lactose. VII. The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products, *Int. J. Pharm.*, 35, 29-37 (1987).
  
- 36) Sebhatu T., Alderborn G., Relationship between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size, *European. J. Pharm. Sci.*, 8, 235-242 (1999).
  
- 37) Oladapa A. Adetunji, Compression, Mechanical and Release Properties of Chloroquine Phosphate Tablets containing corn and Trifoliolate Yam Starches as binders, *Tropical J. of Pharm. Res.*, 5(2), 589-596 (2006).
  
- 38) Sunada H., Hasegawa M., Makino M., Sakamoto H., Fujita K., Tanino T., Kokubo H., Kawaguchi T., Study of Standard Tablet Formulation Based on Fluidized-Bed Granulation, *Drug Development and Industrial*

*Pharmacy* 24(3), 225-233 (1998).

- 39) Otsuka M., Hasegawa H., Matsuda Y., Effect of Polymorphic Transformation During the Extrusion-Granulation. Process on the Pharmaceutical Properties of Carbamazepine Granules, *Chem. Pharm. Bull.*, 45(5), 894-898 (1997).
- 40) Bolhuis G. K., Van Kamp H. V., Lerk C. F., Arends J. W., en Stuut G. J., *Acta Pharm. Technol.*, 30, 24-32 (1984).
- 41) Van Kamp H. V., Bolhuis G. K., Lerk C. F., Optimization of a formulation for direct compression using a simplex lattice design, *Pharm. Weekbl Sci.*, 9(5), 265-273 (1987).
- 42) Shu T., Suzuki H., Hironaka K., Ito K., Studies of Rapidly Disintegrating Tablets in the Oral Cavity Using Co-ground Mixtures of Mannitol with Crospovidone, *Chem. Pharm. Bull.*, 50(2), 193-198 (2002).
- 43) 入倉 充:PLCM 研究会第2回シンポジウム講演要旨集:75-80 (2008).
- 44) Takishima J., Onishi H., Machida Y., Prolonged Intestinal Absorption of Cephadrine with Chitosan-Coated Ethylcellulose Microparticles in Rats, *Biol. Pharm. Bull.*, 25(11), 1498-1502 (2002).
- 45) Das M., K., Rao K., R., Evaluation of Zidovudine encapsulated Ethylcellulose microspheres prepared by water-in-oil-in-oil (W/O/O) double emulsion solvent diffusion technique, *Acta Poloniae*

*Pharmaceutica-Drug Research.*, 63(2), 141-148 (2006).

- 46) Rehman N., U., Sarfraz M., K., Mohsin S., Naproxen release from sustained release matrix system and effect of cellulose derivatives, *Pak. J. Pharm. Sci.*, 19(3), 244-251 (2006).
- 47) Upadrashta SM, Katikaneni PR, Hileman GA, Keshary PR, Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 449-460 (1993).
- 48) Crowley M. M., Schroeder B., Fredersdorf A., Obara S., Talarico M., Kucera S., and McGinity J. W., Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion, *Int. J. Pharm.*, 269 (2), 509-522 (2004).
- 49) Siew Lee F., Basit Abdul W., Newton J. M., The potential of organic-based amylose-ethylcellulose film coatings as oral colon-specific drug delivery systems, *Pharm. Sci. Tech.*, 1(3), article22 (2000).
- 50) Keshikawa T., Nakagami H., Film formation with coating systems of aqueous suspensions and latex dispersions of ethylcellulose, *Chem. Pharm. Bull.*, 42(3), 656-662 (1994).
- 51) Heng Paul W.S., Chan L.W., Ong K.T., Influence of storage conditions and type of plasticizers on ethylcellulose and acrylate films formed from aqueous dispersions, *J. Pharm. Pharmaceut Sci.*, 6(3), 334-344

- (2003).
- 52) Katikaneni PR, Upadrashta SM, Rowlings CE, Neau SH, Hilman GA, Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed and lubricant, *Int. J. Pharm.*, 117, 13-21 (1995).
- 53) Desai RP, Neau SH, Pather SI, Johnston TP, Fine-particle ethycellulose as a tablet binder in direct compression, immediate-release tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27, 633-641 (2001).
- 54) Lowell S., Shields J., Thomas M. A., Thommes M., Characterization of Porous Solids and Powders: Surface area, Pore Size and Density, *Kluwer Academic Publishers.*, (2004).
- 55) Monson P. A., Understanding adsorption/desorption hysteresis for fluids in mesoporous materials using simple molecular models and classical density functional theory, *Microporous and Mesoporous Materials.*, 160, 47-66 (2012).
- 56) Bristow J.A., Liquid absorption into paper during short time intervals, *Sevensk Papperstiding*, 70(19), 623-629 (1967).
- 57) ハルナールD錠 0.1mg、0.2mg、医薬品インタビューフォーム、(2014).
- 58) Mizumoto T., Tamura T., Kawai H., Kajiyama A., Itai S., Formulation Design of Taste-Masked Particles, Including Famotidine, for an Oral Fast- Disintegrating Dosage Form, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(4), 530-535 (2008).

- 59) Mizumoto T., Tamura T., Kawai H., Kajiyama A., Itai S., Formulation Design of an Oral Fast- Disintegrating Dosage Form Containing Taste-Masked Particles of Famotidine, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(7), 946-950 (2008).
- 60) Puttewar T.Y., Kshirsagar M.D., Chandewar A.V., Chikhale R.V., Formulation and evaluation of orodispersible tablet of taste masked doxylamine succinate using ion exchange resin, *Journal of King Saud University (Science)*, 22, 229-240 (2010).
- 61) Kawano Y., Ito A., Sasatsu M., Machida Y., Preparation of Orally Disintegrating Tablets with Masking of Unpleasant Taste: Comparison with Corrective-adding Methods, *YAKUGAKU ZASSHI*, 130(1), 75-80 (2010).
- 62) Kawano Y., Ito A., Sasatsu M., Machida Y., Preparation of Rapidly Disintegrating Tablets with Taste-masking Function: Masking Effect in Granules Prepared with Correctives Using the Dry Granulation Method and Evaluation of Tables Prepared Using the Taste-masked Granules, *YAKUGAKU ZASSHI*, 130(1), 81-86 (2010).
- 63) Yan Yi., Woo J. S., Kang J. H., Young C. S., Choi H., Preparation and Evaluation of Taste-Masked Donepezil Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets. *Biol. Pharm. Bull.*, 33(8), 1364-1370 (2010).
- 64) Sheshala R., Khan N., Darwis Y., Formulation and Optimization of Orally Disintegrating Tablets of Sumatriptan Succinate, *Chem. Pharm.*

- Bull.*, 59(8), 920-928 (2011).
- 65) Kondo K., Niwa T., Ozeki Y., Ando M., Danjo K., Preparation and Evaluation of Orally Rapidly Disintegrating Tablets Containing Taste-Masked Particles Using One-Step Dry-Coated, *Chem. Pharm. Bull.*, 59(10), 1214-1220 (2011).
  - 66) Beckert T. E., Lehmann K., Schmidt P. C., Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets, *Int. J. Pharm.*, 143, 13-23 (1996).
  - 67) Bodmeier R., Tableting of coated pellets, *Eur. J. Pharm. Bio.*, 43(1), 1-8 (1997).
  - 68) Xu J., Bovet L. L., Zhao K., Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets, *Int. J. Pharm.*, 359, 63-69 (2008).
  - 69) Yan Y. D., Woo J. S., Kang J. H., Yong C. S., Choi H. G., Preparation and Evaluation of Taste-Masked Donepezil Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets, *Biol. Pharm. Bull.*, 33(8), 1364-1370 (2010).
  - 70) Maganti I., Celik M., Compaction studies on pellets: II . Coated pellets, *Int. J. Pharm.*, 103, 55-67 (1994).
  - 71) Beckert T. E., Lehmann K., Schmidt P. C., Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets, *Int. J. Pharm.*, 143(1), 13-23 (1996).

- 72) Abbaspour M. R., Sadeghi F., Garekani H. A., Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets, *Eur. J. Pharm. Bio.*, 68(3), 747-759 (2008).
- 73) Thinke A. P., Vanhoutte K. Vanhoutte F. De Smet M. De Winter H., Laser diffraction and image analysis as a supportive analytical tool in the pharmaceutical development of immediate release direct compression formulations. *Int. J. Pharm.*, 297(1-2), 80-88 (2005).
- 74) Baldi F., Malfertheiner P., Lansoprazole Fast Disintegrating Tablet: A New Formulation for an Established Proton Pump Inhibitor, *Digestion*, 67, 1-5 (2003).
- 75) Maeda A., Shinoda T., Ito N., Baba K., Oku N., Mizumoto T., Evaluating tamsulosin hydrochloride-released microparticles prepared using single-step matrix coating, *Int. J. Pharm.*, 408, 84-90 (2011).
- 76) Mizumoto T., Development of a Modified-Release Fast Disintegrating Tablet (Harnal D) Containing Fine, Modified-Release Particles, *MEMBRANE*, 33(2), 82-84 (2008).
- 77) Shinoda T., Maeda A., Itou N., Mizumoto T., Yamazaki S., Takaishi Y., *Patent Application* WO2003/009831(2003).