

博士論文

高圧二酸化炭素による水不溶性高分子の相転移を利用した
口腔内崩壊錠の設計

2017 年 3 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 創剤工学講座

伊藤 佳孝

博士論文

高压二酸化炭素による水不溶性高分子の相転移を利用した
口腔内崩壊錠の設計

Design of orally disintegrating tablets employing phase transition
of water-insoluble polymer by high-pressure carbon dioxide gas

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

2017 年 3 月

March, 2017

伊藤 佳孝

ITO, Yoshitaka

略語表

本論文では以下の略語を用いた.

AA	Acrylic acid	アクリル酸
AMCE	Aminoalkyl methacrylate copolymer E, Eudragit E PO	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE
CMEC	Carboxymethylethylcellulose	カルボキシメチルエチルセルロース
EC	Ethylcellulose	エチルセルロース
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMCAS	Hypromellose acetate succinate	ヒプロメロースアセテートサクシネート
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Mg-St	Magnesium stearate	ステアリン酸マグネシウム
MM	Methyl methacrylate	メチルメタクリレート
ODT	Orally disintegrating tablet	口腔内崩壊錠
P_c	Critical pressure	臨界圧力
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PVA	Polyvinyl alcohol	ポリビニルアルコール
PVP	Polyvinylpyrrolidone	ポビドン
PVP-VA	Polyvinylpyrrolidone-co-vinyl acetate 64	コポリビドン
SD	Spray dry	スプレードライ
SEM	Scanning electron microscopy	走査型電子顕微鏡
T_c	Critical temperature	臨界温度
T_g	Glass transition temperature	ガラス転移温度
TEC	Triethyl citrate	クエン酸トリエチル
XPVP	Crospovidone	クロスポビドン

目次

序論	1
第1章 高圧 CO ₂ 処理による高分子の相転移を利用した錠剤硬度の向上に関する基礎 検討と口腔内崩壊錠の設計への利用	4
第1節 緒言	4
第2節 実験材料および実験方法	5
1-2-1 実験材料	5
1-2-2 各種高分子を含有するプラセボ直打錠の調製方法	6
1-2-3 Eudragit E PO (AMCE) を含有するプラセボ口腔内崩壊錠 (ODT) 打錠品 の調製方法	6
1-2-4 高圧 CO ₂ 処理方法	8
1-2-5 加熱処理方法	9
1-2-6 錠剤の高圧 N ₂ 処理方法	9
1-2-7 走査型電子顕微鏡 (SEM) による各種添加剤の外観観察	10
1-2-8 造粒用結合剤水溶液の粘度評価	10
1-2-9 造粒品の粒度分布評価	10
1-2-10 錠剤の物性評価	10
1-2-11 高感度ガス分析試験に用いた打錠品サンプルの調製方法	11
1-2-12 高感度ガス分析装置による錠剤からの CO ₂ 放出の評価	12
1-2-13 統計解析	14
第3節 結果及び考察	15
1-3-1 各種高分子基剤を含有する錠剤に対する高圧 CO ₂ 処理の影響	15
1-3-2 粒子間架橋剤の粒子径の違いが高圧 CO ₂ 処理時の錠剤硬度に与える影 響	20
1-3-3 異なる処理法における錠剤硬度と厚みの時間変化	21
1-3-4 AMCE 含有量と ODT 特性の関係	25
1-3-5 高圧 N ₂ 処理が錠剤硬度に与える影響	26
1-3-6 高圧 CO ₂ 処理によって硬度を高めた ODT の耐破損特性	27
1-3-7 高圧 CO ₂ 処理後の錠剤から放出される残存 CO ₂ の評価	28

第 4 節 小括	32
第 2 章 Eudragit E PO 含有口腔内崩壊錠における高圧 CO ₂ 処理条件とその物理特性の 関係	33
第 1 節 緒言	33
第 2 節 実験材料および実験方法	34
2-2-1 実験材料	35
2-2-2 プラセボ ODT 打錠品の調製方法	36
2-2-3 高圧 CO ₂ 処理方法	37
2-2-4 SEM による crospovidone (XPVP) の外観観察	37
2-2-5 XPVP の粒度分布評価	38
2-2-6 プラセボ ODT の物性評価	38
2-2-7 各種 ODT 製品との物性比較	38
2-2-8 CO ₂ 密度の計算	41
2-2-9 高圧 CO ₂ 処理工程のスケールアップ	41
2-2-10 統計解析	43
第 3 節 結果及び考察	44
2-3-1 CO ₂ 圧力と処理温度の違いが ODT 特性に及ぼす影響	44
2-3-2 CO ₂ 処理時間の違いが ODT 特性に及ぼす影響	50
2-3-3 CO ₂ 圧力 3.5 MPa における ODT 特性の制御	52
2-3-4 打圧が CO ₂ 処理後の錠剤特性に及ぼす影響	53
2-3-5 ODT 特性を制御するためのアプローチに関する考察	55
2-3-6 各種 ODT 製品との物理特性の比較	57
2-3-7 高圧 CO ₂ 処理工程のスケールアップがプラセボ ODT の錠剤特性に及ぼ す影響	60
第 4 節 小括	64
第 3 章 高圧 CO ₂ による Eudragit E PO の相転移を利用したファモチジン口腔内崩壊錠 の設計	66
第 1 節 緒言	66

第 2 節 実験材料および実験方法	67
3-2-1 実験材料	67
3-2-2 ファモチジン ODT の調製方法	67
3-2-3 ファモチジン ODT の物性評価	68
3-2-4 ファモチジン ODT の定量	69
3-2-5 衝撃負荷によるファモチジン ODT の強制破壊試験	69
3-2-6 ファモチジン ODT の溶出性評価	70
3-2-7 ファモチジン ODT の安定性試験	71
3-2-8 ファモチジン ODT に含まれる不純物の評価	71
3-2-9 統計解析	71
第 3 節 結果及び考察	72
3-3-1 高圧 CO ₂ 処理を利用したファモチジン ODT の物性評価	72
3-3-2 高圧 CO ₂ 処理を利用したファモチジン ODT の薬物溶出特性評価	75
3-3-3 高圧 CO ₂ 処理を利用したファモチジン ODT の高温加湿条件における安定性評価	76
第 4 節 小括	79
総括	80
謝辞	83
論文目録	84
参考文献	85

序論

口腔内崩壊錠 (Orally disintegrating tablet: ODT) は、水無し或いは少量の水で服用が可能な経口利便剤形として現在数多くの製品が上市されている¹⁾。口腔内の唾液によって ODT が短時間で崩壊・分散するため、本剤形は特に高齢者や小児患者を中心とした通常錠の嚥下が困難な患者、あるいは水分摂取制限のある疾患を持つ患者層において服薬アドヒアランスの向上に貢献することが期待される^{2, 3)}。口腔内崩壊製剤の「さきがけ」として位置づけられる Zydys[®]は、薬物と添加剤を含有する分散液を凍結乾燥して多孔質成形体を形成することにより、口腔内で速やかに崩壊する製剤を得る技術である⁴⁻⁶⁾。一般に凍乾製剤は通常の打錠製法に比べ低製造効率かつ高コストな製法となる。また、非常に優れた速崩壊特性を有する一方で、製剤の物理的強度に乏しいため、包装形態としてはピールオープン型のブリスターが必要となるなど、一般的な錠剤で汎用される押し出しブリスターに比べ取扱い性の面でも課題が存在する。このような凍乾製剤の課題を改善するため、これまでにいくつもの ODT 技術が開発されてきた。代表的なものとして、湿性顆粒を特殊な打錠機にて低压打錠した後に乾燥を行う湿性錠 (EPM[®]) や、通常の打錠機にて低打圧条件にて打錠することで多孔質錠剤を得た後、加湿乾燥や加熱処理によって処方中の成分を変性させることで硬度を高める方法などが挙げられる⁷⁻¹⁰⁾。しかしながら、これらの処理方法は高温または高湿度条件下で化学的に不安定な薬物に対して適用が難しいと考えられる。例えば、Sano らは湿性錠に対してマイクロウェブ処理を施し、加熱によって生じた蒸気を利用することで硬度と崩壊性に優れた ODT を設計する技術について報告しているが、本技術においても 110°C 以下の低い融点を有する薬物には適用が難しい¹¹⁻¹³⁾。そのため、高温または高湿度条件を必要としない処理方法で ODT の硬度を高める技術は、より広範な薬物に対して適用できると期待され、その技術開発が望まれている。一方で近年、通常錠並みの高压打錠によって高い硬度を得ながら、wicking 作用を有する添加剤を活用することで速崩壊性を得る ODT 技術も実用化されている^{14, 15)}。しかしながら、ODT の設計においては薬物の苦味制御や放出制御のために、水不溶性高分子で薬物を被覆した、またはマトリックス化したマイクロ粒子を錠剤中に添加する場合も多く、前述の高压打錠を行うことによってこれらの粒子が物理的に破壊されることで放出制御能が損なわれることがしばしば課題となる¹⁶⁻¹⁹⁾。したがって、高压打錠による製法も汎用性に優れた技術とは言い難い。このように、低压打錠を利用した ODT 製法は製法的観点から

はより汎用性の高い技術となると期待されるものの、そのためには高温または高湿度に依らない方法で硬度を高める新技術の開発が必要となる。

そこで、筆者は加熱や加湿に替わる処理方法として、二酸化炭素 (CO_2) に着目した。これまでに、高圧 CO_2 条件下、 CO_2 が特定の高分子に対して可塑剤として機能することでそのガラス転移温度 (T_g) を低下させることが報告されている。また、抜圧により CO_2 を容易に除去できることから、高圧 CO_2 は特定の高分子に対する一時的な可塑剤として利用できることが知られている²⁰⁾。 CO_2 による高分子の可塑化効果は、高分子鎖間に CO_2 分子が入り込むことで高分子の自由体積が増加して分子鎖同士の相互作用が緩和される結果、分子間に滑沢効果が生じて高分子の粘度が低下することによって生じる^{21, 22)}。過去に、薬物可溶化のための固体分散体制法の1つである Hot melt extrusion 法において²³⁾、超臨界 CO_2 の併用により高分子の T_g を低下させることでエクストルーダーからの押し出しに必要な処理温度やトルクを低減するなど処理効率を向上させられることが報告されている²⁴⁻²⁶⁾。また、ODT 製法においては高圧 CO_2 により錠剤中のコポリビドン (PVP-VA) を融解させ、物理的な粒子間架橋を形成させることで硬度を高める製法が Kobayashi らによって初めて報告された²⁷⁾。しかしながら、高圧 CO_2 処理による高分子の相転移によって硬度を高める際に、PVP-VA が特に優れた基剤か否かについてはまだ明らかとなっていない。また PVP-VA のような水溶性高分子は、ODT が崩壊する際にポリマー自身が溶解することにより錠剤中で粘性を生じ崩壊を遅延させる可能性があり、製剤中の添加剤量の制限を考慮すると、ODT の設計において望ましい粒子間架橋剤とは言い難い。Okuda らが水不溶性高分子であるエチルセルロース (EC) の添加は ODT の崩壊を遅延させないことを報告していることから¹⁵⁾、高圧 CO_2 による高分子の可塑化を利用した ODT 設計技術においては水不溶性高分子を含めた最適なポリマーを選定することで、より汎用性の高い ODT 設計技術を提供できると考えた。

また、高圧 CO_2 処理を行うための処理装置に関しては、商用生産スケールの超臨界 CO_2 技術が食品産業などで既に確立されており、同様のシステムが適用できると考えられる²⁸⁾。その一方で、一般に超臨界 CO_2 を使用するには高圧に耐える耐圧容器、 CO_2 を液化するための冷却器に加えて昇圧ポンプなどのシステムが必要であり、加熱や加湿に替わる錠剤処理方法としては非常に大がかりで高コストな装置が必要になる。しかしながら、高圧 CO_2 処理が通常の液化炭酸ガスのボンベ圧 (室温条件下でおよそ 6.0 MPa) 以下の圧力で実施可能な場合には、錠剤を入れた耐圧容器と炭酸ガスボンベ

を配管で接続するだけの非常にシンプルな装置構成によって処理が可能となり，加熱や加湿の代替処理法として期待される．

本研究では，高圧 CO₂ による水不溶性高分子の相転移を利用した新規 ODT 設計技術の確立を目的として，以下の検討を実施した．

第 1 章では，各種高分子基剤のスクリーニングを行い，どの基剤が高圧 CO₂ 処理によってより効率的に硬度を高められるか評価すると共に，高分子基剤自身の粒度の違いが硬度変化に与える影響等について確認した．またアミノアルキルメタクリレートコポリマー E (AMCE) の高圧 CO₂ による相転移を利用した ODT を設計し，高圧 CO₂ 処理と加熱という異なる処理方法で高分子を融解させた場合の物理特性プロファイルの違いを検証した．さらに高感度ガス分析装置を用いて高圧 CO₂ 処理後の錠剤中に残存している CO₂ の検出を行い，高圧 CO₂ 処理による高分子の相転移を利用した硬度向上技術における基礎的な検討を行った．

第 2 章では，AMCE を含有するプラセボ ODT を用いて，高圧 CO₂ 処理時の CO₂ 圧力，温度または処理時間の違いや打圧の違いが ODT の物理特性に与える影響を検証した．また ODT の特性上，特に重要な硬度 (Hardness) と崩壊時間 (Disintegration) の比率である H/D 比をパラメータとして考え，より高い H/D 比を有する ODT を設計するために考慮すべき高圧 CO₂ 処理条件の指針について考察した．更に，得られたプラセボ ODT の物理特性を市販の各種 ODT 製品と比較することで，本技術で設計したプラセボ ODT が市販製品に比べどのような性能的特徴を有しているかマッピングを行い，その技術レベルを考察した．また，高圧 CO₂ 処理工程を 5 L スケールへ変更し，高圧 CO₂ 処理工程のスケールアップの可能性について検証した．

第 3 章では，モデル薬物としてファモチジンを使用し，その水不溶性高分子とのマトリックス粒子を用いて，高圧 CO₂ 処理による AMCE の相転移を利用して ODT を作製した．ODT の物理特性のみならず，薬物の *in vitro* 溶出性や化学的な安定性も含めた本技術の適用性について検証した．

本論文の以下の各章において，これらの知見を詳述する．

第 1 章 高圧 CO₂ 処理による高分子の相転移を利用した錠剤硬度の向上に関する基礎 検討と口腔内崩壊錠の設計への利用

第 1 節 緒言

序論にて述べたとおり，高圧 CO₂ が特定の高分子に対して可塑剤として機能することでそのガラス転移温度 (T_g) を低下させられることが報告されている²¹⁾．本現象を利用して錠剤中の特定の高分子成分を加熱や加湿に依ることなく軟化・融解させることができれば，錠剤中の添加剤粒子間に物理的な架橋を形成させることで硬度を高められると考えられる．これを実際に ODT 設計に用いる上では，どのような高分子基剤を使用することでより効果的に硬度を高められるかを把握した上で，適した基剤を選択することが重要である．また，水不溶性高分子を粒子間架橋剤として用いることが ODT の崩壊性担保の点で望ましいと考えられるが，本章では高圧 CO₂ が基剤に対して与える影響をより広く確認するために水溶性高分子も含めて評価を行った．第 1 章では，様々な高分子基剤を一定量含有する錠剤を調製し，一定条件の高圧 CO₂ 処理による硬度の変化量を比較した．また，SEM (Scanning electron microscopy) による高圧 CO₂ 処理前後の高分子の性状観察や，添加剤の粒径が硬度変化に及ぼす影響，ならびに一般的な可塑剤を併用した際の CO₂ による効果の違いについても併せて評価を行い，CO₂ 処理による硬度上昇メカニズムの考察を行った．さらに本高圧 CO₂ 処理と比較し，加熱という異なる処理方法で高分子を融解させた場合の硬度および厚み変化などの物理特性プロファイルの違いについても比較することで，CO₂ を利用した製法の有用性について検証した．

第 2 節 実験材料および実験方法

1-2-1 実験材料

錠剤サンプルの賦形剤として D-Mannitol を用い、直打用グレードの Parteck M100 (Merck, 東京) または結晶粉末グレードの PEARITOL 50 C (Roquette Japan K.K., 東京) を使用した。滑沢剤にはステアリン酸マグネシウム (Mg-St: Parteck LUB MST, Merck, 東京) を使用した。また、アクリル系高分子添加剤 (すべて Evonik Japan, 東京) には以下を使用した: アミノアルキルメタクリレートコポリマー E (AMCE: Eudragit E PO), アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS (Eudragit RS PO および Eudragit RL PO), メタクリル酸コポリマー LD (Eudragit L100-55), メタクリル酸コポリマー L (Eudragit L100) およびメタクリル酸コポリマー S (Eudragit S 100)。ヒプロメロースアセテートサクシネート (HPMCAS: AQOAT AS-HF), 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC NBD-022) およびヒプロメロース (TC-5E) は信越化学工業 (東京) 製を使用した。カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC) はフロイント産業 (東京) 製を使用した。エチルセルロース (EC) は ETHOCEL Standard 7 FP Premium (ダウケミカルジャパン, 東京) を使用した。白色セラックは乾燥透明白ラック (日本シェラック工業, 大阪) を使用した。ポビドン/酢酸ビニル樹脂プレミックス (Kollidon SR), クロスポビドン (XPVP: Kollidon CL-F), ポビドン (PVP : Kollidon 30), PVP-VA (Kollidon VA64 および Kollidon VA64 Fine), ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー (PEG-PVA graft copolymer, Kollicoat IR) およびポリビニルカプロラクタム - ポリビニル酢酸 - ポリエチレングリコールグラフトコポリマー (Soluplus) は BASF Japan (東京) 製を使用した。クロスカルメロースナトリウム (Kiccolate ND-2HS) および部分アルファー化デンプン (PCS) は旭化成ケミカルズ (東京) 製を使用した。カルメロース (NS-300) およびカルメロースカルシウム (E.C.G-505) は五徳薬品 (東京) 製を使用した。デンプングリコール酸ナトリウムは Primojel (DFE Pharma, 東京) を使用した。トウモロコシデンプンは日食コーンスターチ JP (日本食品化工, 東京) を使用した。ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) は NISSO HPC-SSL (日本曹達, 東京) を使用した。ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー (PVA/AA/MM copolymer) は POVACOAT Type SP (日新化生, 大阪) を使用した。カルボキシビニルポリマーは Carbopol 940 (Lubrizol Corporation, 米国) を使用した。スプレードライ工程においては可塑剤としてクエン酸トリエチル (TEC, 等級 EP, 東京化成工業, 東京) を使用し、溶解溶媒にはエタノール (エタノール (99.5), 特級, 関東化学,

東京) を使用した。造粒工程の結合液の調製および ODT の崩壊試験に使用する水には純水を使用した。

1-2-2 各種高分子を含有するプラセボ直打錠の調製方法

各種高分子基剤を含む直打錠を調製するにあたり、吸湿等によって凝集物を形成している基剤については乳鉢と乳棒で解砕後に使用した。白色セラックはピンミル (100UPZ Fine Impact Mill, ホソカワミクロン, 大阪) にて回転数 17,700 rpm で 2 度粉碎したものを使用した。EC については、TEC と重量比が 9/1 および 7.5/2.5 となるようにエタノールに溶解させ (固形分重量比率 10%), スプレードライヤー (B-290, 日本ビュッヒ, 東京) にて噴霧乾燥することでスプレードライ品 (EC/TEC (9/1) SD および EC/TEC (7.5/2.5) SD) も調製して使用した。

直打用 D-Mannitol, 1-2-1 項に示した各種高分子添加剤または上述のスプレードライ品および Mg-St の総重量が 10 g となるよう **Table 1** に示した処方比率で秤量した。これらを容量 70 ml のプラスチックボトル (乳白プラボトル TSB-70, 大成化工, 大阪) に添加し, 2 分間よく振り混ぜて混合することで各種打錠用粉末を得た。これらを材料試験機 (Autograph AGS-20 kNG, 島津製作所, 京都) を使用して打錠した。杵の直径および曲率半径はそれぞれ 8.5 mm と 15.3 mm のものを使用した。この時錠剤の重量と打圧は硬度 20 ± 2 N, 厚み 4.0 ± 0.30 mm となるように調節した。また, 高分子添加剤を含まない D-Mannitol/Mg-St の重量比 = 99/1 の直打錠も control として同様に調製した。

Table 1. Composition of tablets for screening of bridging agents.

Materials	Weight content rate (%)
D-Mannitol	79.0
Polymeric excipient or SD	20.0
Mg-St	1.0
Total	100

1-2-3 Eudragit E PO (AMCE) を含有するプラセボ口腔内崩壊錠 (ODT) 打錠品の調製方法

結晶粉末グレードの D-Mannitol を流動層造粒機 (FLO-1, フロイント産業, 東京) 中で流動させながら結合剤水溶液 (固形分濃度: 10% w/w) を噴霧, 乾燥することで造

粒品を得た (420 g スケール). 結合剤としては PVP を使用した. 得られた造粒品, XPVP, 目開き 710 μm のメッシュであらかじめ篩過した AMCE および Mg-St をそれぞれ **Table 2** に示した処方比率で合計重量が 400 g となるように秤量後, ポリ袋中で 1 分混合することで打錠用顆粒を得た. この打錠用顆粒をロータリー打錠機 (EX-10, 畑鐵工所) にて打錠した. 杵の直径および曲率半径はそれぞれ 8.5 mm と 15.3 mm のものを使用した. この時, 錠剤の重量と厚みがそれぞれ 175 ± 5 mg および 3.9 ± 0.1 mm となるように打錠することで A-1 および A-2 の打錠品を得た. この時の打圧は 1kN であった.

尚, A-1 打錠品に関しては, 落下耐破損試験用サンプルとして同じ打錠用顆粒の一部を使用して同様に 2 kN 打錠品についても調製した. この時, 錠剤の重量と打圧をそれぞれ 185 ± 5 mg および 2 kN に設定して打錠し, 厚み 3.9 ± 0.1 mm の打錠品を得た.

Table 2. Composition of placebo ODTs.

Material		Formula ID	
		A-1	A-2
Weight content rate (%)	Granule		
	D-Mannitol	83.0	82.0
	PVP	1.0	2.0
	AMCE	10.0	10.0
	XPVP	5.0	5.0
	Mg-St	1.0	1.0
	Total	100	100
Tablet weight (mg)		175	175

また AMCE 添加量が錠剤特性に及ぼす影響を確認するため, 以下の方法で AMCE 含率の異なる打錠品を設計した. A-2 処方の PVP を PVP-VA に変更したこと以外は同様の方法で同組成の造粒品を 2 バッチ調製し, それぞれ造粒品 B-1, 造粒品 B-2 とした. 得られた造粒品, XPVP, 目開き 710 μm のメッシュであらかじめ篩過した AMCE および Mg-St をそれぞれ **Table 3** に示した処方比率で合計重量が 400 g となるように秤量後, ポリ袋中で 1 分間混合することで打錠用顆粒を得た. これらを A-1 および A-2 同様にロータリー打錠機で打錠し, AMCE をそれぞれ 10% および 5% 含有する打錠品 B-1 および B-2 を得た.

また AMCE をそれぞれ 7.5% および 12.5% 含有する B-3 および B-4 については, B-

1 造粒品を用いて **Table 3** の処方比率に従って合計重量が 15 g となるように秤量後、混合・打錠することで得た。混合は 1-2-2 項と同様の方法で実施し、打錠は材料試験機 (Autograph AGS-20 kNG, 島津製作所) にて実施した。杵の直径および曲率半径は B-1, B-2 同様にそれぞれ 8.5 mm と 15.3 mm のものを使用した。この時、錠剤の重量と打圧をそれぞれ 175 ± 5 mg および 1 kN に設定して打錠することで、厚み 3.9 ± 0.1 mm の B-3 打錠品および B-4 打錠品を得た。

Table 3. Composition of placebo ODTs.

	Material	Formula ID			
		<i>B-1</i>	<i>B-2</i>	<i>B-3</i>	<i>B-4</i>
Weight content rate (%)	Granule				
	D-Mannitol	82.0	86.9	84.4	79.5
	PVP-VA	2.0	2.1	2.1	2.0
	AMCE	10.0	5.0	7.5	12.5
	XPVP	5.0	5.0	5.0	5.0
	Mg-St	1.0	1.0	1.0	1.0
	Total	100	100	100	100

1-2-4 高压 CO₂ 処理方法

各種打錠品あるいは各種添加剤を高压 CO₂ 条件下に一定時間保持することで CO₂ 処理を実施した。その装置構成を **Fig. 1** に示す。処理には内容量 50 ml の耐圧容器 (EV series, 日本分光, 東京) を用いた。容器蓋上部に CO₂ ガスの Inlet 用配管と Outlet 用配管が取り付けられるようになっており、Inlet 側には CO₂ 供給源として 7 m³ の液化炭酸ガスボンベ (非サイフォン式, 巴商会, 東京) を接続し、Outlet 側には背圧制御バルブ (BP-2080, 日本分光) を接続した。またこの耐圧容器を CO₂ 配管の一部ごとチャンバー型恒温槽 (CO-2060, 日本分光) 内に設置することで温度制御を行い、容器内に挿入した温度センサー (TI-2069, 日本分光) で容器内温度を確認した。具体的なサンプルの CO₂ 処理手順は以下の通りである。実験条件に合わせ各種温度設定 (15–45°C) の恒温槽内に空の耐圧容器を 30 分以上静置した後、容器内に処理対象のサンプルを入れ、蓋を閉じた後で 2 つの CO₂ 配管と温度センサーを接続する。その後、背圧制御バルブの設定圧力を各種処理圧力 (3.5–6.0 MPa) に設定した状態で、Inlet 側のバルブを開け、CO₂ ガスを耐圧容器内に導入する。設定圧力に到達したところで Inlet 側のバルブを閉

じ、各種設定された処理時間 (10–360 分)、一定圧力の状態で耐圧容器内を保持する。規定の処理時間経過後、背圧制御バルブより 1.0 MPa/min の速度で抜圧し、抜圧完了後に容器内のサンプルを回収して各種 CO₂ 処理サンプルを得た。

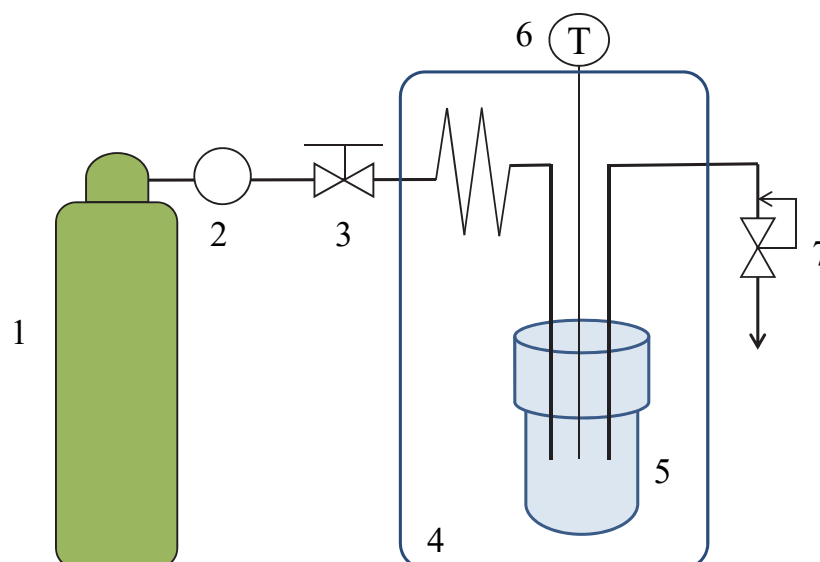


Fig. 1. Schematic diagram of the experimental apparatus for pressurizing tablets using carbon dioxide. 1, CO₂ source (non-siphon cylinder); 2, pressure regulator; 3, stop valve; 4, thermostatic chamber; 5, pressure-resistant container (50 ml); 6, thermometer; 7, back pressure regulator.

1-2-5 加熱処理方法

各種の打錠品あるいは添加剤について、CO₂ 処理の代替として加熱処理を施したサンプルを調製した。加熱には送風定温乾燥器 (WFO-510, 東京理化器械, 東京) を用いた。錠剤サンプルをステンレス製のメッシュ上に、粉末状の添加剤はガラス製シャーレ上に静置し、大気圧環境下で設定した処理時間 (10–840 分)、70°C または 80°C で静置することで各種加熱処理サンプルを得た。

1-2-6 錠剤の高圧 N₂ 処理方法

高圧 CO₂ 処理の代替ガスとして N₂ を用いて錠剤の処理を行った。処理装置は 1–2–4 項記載のものと同じものを使用し、処理ガス供給源として液化炭酸ガスボンベの代わりに N₂ ガスボンベ (7 m³, 巴商会, 東京) を用いた。窒素圧はボンベ最大圧力付近の 13 MPa とし、25°C/45 分の条件で 1–2–4 項記載の CO₂ を用いた場合と同様の手順で処理することで N₂ 処理サンプルを得た。

1-2-7 走査型電子顕微鏡 (SEM) による各種添加剤の外観観察

各種高分子添加剤に関して、未処理品、高圧 CO₂ 処理品および加熱処理品の外観を、適量のサンプルを専用の金属製ステージに両面のカーボンテープで固定し、SEM (VHX-2000, キーエンス, 大阪) を用いて観察した。

1-2-8 造粒用結合剤水溶液の粘度評価

流動層造粒工程で使用する結合剤候補 (HPC, PVP, PVP-VA, PVA/AA/MM copolymer および PEG-PVA graft copolymer) についてそれぞれ 10% w/w 水溶液の粘度を測定した。粘度測定は振動式粘度計 (VIBRO Viscometer CVJ5000, エー・アンド・デイ, 東京) を用い、付属のセルに各種高分子水溶液を入れた後に端子を振動させることで粘度を測定した。測定時の温度条件は室温 (25°C) とした。

1-2-9 造粒品の粒度分布評価

造粒品 A-1 および A-2 の粒度分布を全自動フルイ分け粒度分布測定器 (ROBOT SHIFTER RPS-85, セイシン企業, 東京) を用いて測定した。目開き 500, 355, 250, 180, 150, 106, 75 および 63 μm の計 8 個の篩を下から上に向かって目開きが大きくなるように積み上げて装置へセットした。造粒品サンプル約 5 g について 5 分の振動処理を与えた後、各篩上品重量を測定することで粒度分布およびメジアン径を ROBOT SHIFTER で算出した。

1-2-10 錠剤の物性評価

各種錠剤サンプル (打錠品, CO₂ 処理品, 加熱処理品および N₂ 処理品) について適宜、硬度、厚み、崩壊時間および落下時の耐破損性の評価を実施した。

硬度は錠剤をその直径方向から圧縮し、錠剤硬度計 (Model 6D, Dr. Schleuniger Pharmatron, スイス) を用いて測定した。1-2-2 項の各種高分子を含有するプラセボ直打錠に関してはスクリーニングが目的のため、各サンプル 2 錠測定して平均値を算出した。1-2-3 項記載の AMCE を含有するプラセボ ODT 打錠品については各サンプル 5 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。

錠剤の厚みはデジタル厚み計 (Digimatic Indicator, ミットヨ, 神奈川) を用いて測定した。1-2-2 項の各種高分子を含有するプラセボ直打錠に関してはスクリーニングが

目的のため、各サンプル 2 錠測定して平均値を算出した。1-2-3 項記載の AMCE を含有するプラセボ ODT 打錠品については各サンプル 5 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。

ODT の崩壊時間については速崩壊錠試験器 (Tricorptester, 岡田精工, 東京) を用いて測定した²⁹⁾。測定対象の錠剤を専用のステンレスメッシュの中心部に置き、更に錠剤の上面に重りとなる 20 g のステンレスメッシュを錠剤の上部に載せた。その上から $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ の精製水を 6 ml/min の速度で滴下することでメッシュに挟まれた錠剤を崩壊させた。最初の液滴の落下をスタートとして、錠剤の崩壊が進行して 2 枚のメッシュが完全に接触したタイミングをセンサーが感知して崩壊時間を算出する。各サンプル 3 錠の測定を行い、平均値と SD を算出した。

錠剤を一定の高さから落下させた時の耐破損性を以下の方法で評価した。PTP シート (34×111 mm, 7 錠×2 列/枚, 錠剤ポケット内径 10.5 mm×深さ 5 mm) のポケットに錠剤サンプルを並べ、アルミ製の蓋材を半自動 PTP 包装機 (K-200, 大和化成工業株式会社, 大阪) にて 175°C の熱で圧着させることで包装した。PTP シートのポケットは PVC 製, 蓋材はアルミフィルム (厚さ 17 mm) を使用した。この PTP シートを以下の条件で落下させ、破損率の評価を行った。

- ・装置：落下試験機 DT-202 (神栄テストマシナリー, つくば)
- ・落下高さ：150 cm
- ・落下繰り返し回数：10 回
- ・試験を行う PTP シート数：10 枚 (14 錠/シート×10 枚=140 錠)
- ・PTP シートの向き：薬剤収納部 (ポケット) を上とする
- ・破損率：(割れ及び／または欠けが発生した速崩壊性錠剤数) / 140 × 100

1-2-11 高感度ガス分析試験に用いた打錠品サンプルの調製方法

錠剤サンプルの高感度ガス分析試験 (1-2-12 項) のため、1-2-3 項記載の B-1 製剤をベースとして、含有する添加剤成分の種類を変更した C-1, C-2 および C-3 の打錠品を調製した (Table 4)。B-1 製剤は AMCE を 10%含有する ODT であり、成分として含まれる AMCE, XPVP および PVP-VA それぞれの有無による錠剤からの CO_2 放出量への影響を確認する目的で C-1, C-2 および C-3 処方を設計した。C-1 打錠品は直打用 D-Mannitol と Mg-St のみの混合物を打錠し、C-2 および C-3 打錠品は、1-2-3 項の B-1 に準じた造粒行程を含む方法で調製し、いずれのサンプルもロータリー打錠機 (EX-10,

畑鐵工所) にて打錠を行い，各種打錠品を得た．

Table 4. Composition of ODTs for evaluation by high sensitivity gas analyzer.

Material		Formula ID			
		<i>C-1</i>	<i>C-2</i>	<i>C-3</i>	<i>B-1</i>
Weight content rate (%)	Granule				
	D-Mannitol	99.0	96.6	91.7	82.0
	PVP-VA	-	2.4	2.3	2.0
	AMCE	-	-	-	10.0
	XPVP	-	-	5.0	5.0
	Mg-St	1.0	1.0	1.0	1.0
	Total	100	100	100	100

1-2-12 高感度ガス分析装置による錠剤からの CO₂ 放出の評価

錠剤中の残留 CO₂ の有無を考察する目的で，高感度ガス分析装置を用いて錠剤サンプルから放出されるガスの分析を行った³⁰⁻³²⁾．本試験は国立研究開発法人 日本原子力研究開発機構の協力のもと実施した．

高感度ガス分析装置の構成を **Fig. 2** に示す．四重極形質量分析計 QMS (QMS200, Pfeiffer Vacuum, ドイツ)，ターボ分子ポンプ (TMU071P/TC600, Pfeiffer Vacuum)，ダイアフラムポンプ (MVP015-2, Pfeiffer Vacuum)，電離真空計 (M-431HG, キヤノンアネルバ，神奈川)等から構成され，試料ガスは導入部より真空容器に導かれて QMS で測定される．試料ガスが通る配管類は測定感度の低下要因となる残留ガスを低減するため一定温度に加熱し，常時排気した．質量スペクトルは，測定毎の QMS の感度変化を補正するため， $m/e=44$ (CO₂) のイオン化電流値を予め封入した純空気 (G1, ジャパンファインプロダクツ) 中の $m/e=40$ (アルゴン，Ar) によって規格化した．

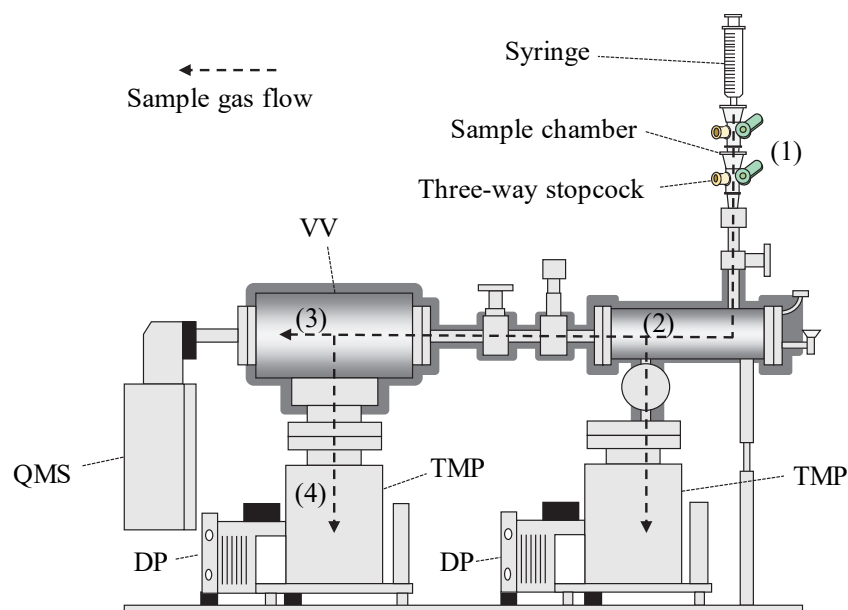


Fig. 2. Equipment configuration of the high-sensitivity gas analyzer. QMS, quadrupole mass spectrometer; VV, vacuum vessel; DD, diaphragm pumps; TMP, turbo-molecular pump. This figure is modified from the reference by JAEA²⁴). Measurement was conducted as below (1), sample gas was injected into the sample chamber from a syringe; (2), the gas was induced into VV; (3), the gas transferred to detector was ionized in QMS and target mass number was detected and measured; (4), unnecessary gas was evacuated.

錠剤のガス分析用の試料調製は以下の手順で実施した。ガス補修袋（呼吸用サンプルバッグ 0.05mm \times 23 cm \times 34 cm, (株) 環境測定サービス社, 茨城) に 10 g の錠剤サンプルを入れ, **Fig. 3** に示すように捕集管部付近に錠剤サンプルを集めた後, 袋内の余剰スペースが極力小さくなるようヒートシールした。続いて, 捕集管に三方活栓 (TS-TL1K, テルモ, 東京) を接続し, 適当なサイズのシリンジ (テルモ) を用いて袋内の空気を吸引除去した。ここに 10 ml の純空気を注入して三方活栓を塞いだ後, 補修袋ごと室温で 15 分または恒温器 (IC-150MA, アズワン, 大阪) に静置し 60 $^{\circ}$ C で 10 分, 15 分, 1 時間または 3 時間加温保持した。加温終了後, 20 ml シリンジ (SS-20ESZ, テルモ) を用いて補修袋内の空気を採取し, 加温中に錠剤から放出された CO₂ を高感度ガス分析装置により測定した。尚, 評価には **Table 4** に示した打錠品および高圧 CO₂ 処理品 (3.5 MPa /25 $^{\circ}$ C/90 分) を使用した。

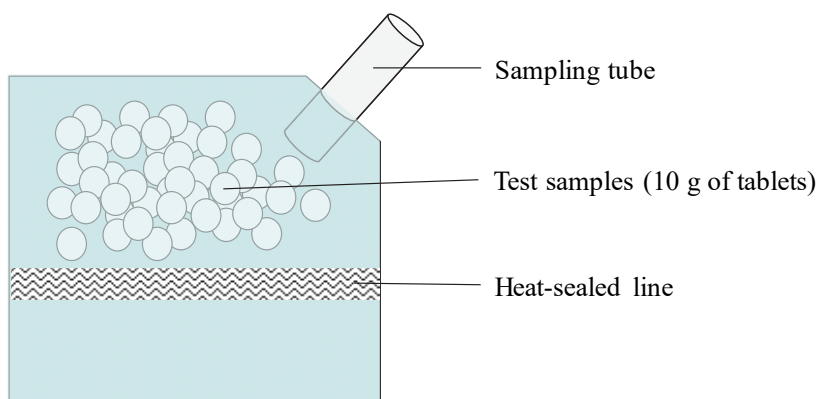


Fig. 3. Illustrated image of tablets in a breath sampling bag for CO₂ measurement.

結果の解析については、式 1 にて $m/e=44$ (CO₂) の錠剤から放出された単位重量あたりの CO₂ 規格化イオン電流値を算出した。

$$I_{44}^* = \frac{1}{w} \times \frac{a_{44} \times (I_{s44} - I_{b44})}{a_{40} \times (I_{s40} - I_{b40})} \quad (\text{式 1})$$

I_{44}^* : 錠剤から放出された単位重量あたりの CO₂ 規格化イオン電流値 (g⁻¹)

I_{s44} : サンプル中の $m/e=44$ のイオン化電流値 (A)

I_{b44} : 装置バックグラウンド $m/e=44$ のイオン化電流値 (A)

I_{s40} : サンプル中の $m/e=40$ のイオン化電流値 (A)

I_{b40} : 装置バックグラウンドの $m/e=40$ のイオン化電流値 (A)

a_{44} : $m/e=44$ の圧力補正值

a_{40} : $m/e=40$ の圧力補正值

w : 錠剤サンプル重量 (g)

1-2-13 統計解析

1-3-3 項における加熱処理または高圧 CO₂ 処理を行った錠剤の特性評価にあたり、結果の統計解析には処理前のサンプルを control として t 検定を実施し、 $P < 0.05$ において有意差ありと判断した。

第3節 結果及び考察

1-3-1 各種高分子基剤を含有する錠剤に対する高圧 CO₂ 処理の影響

経口固形製剤の設計に汎用される各種高分子基剤に関して、高圧 CO₂ 処理によってより効果的に硬度を高められる基剤を把握するためのスクリーニング試験を実施した (Table 1). 錠剤の物理強度には摩損度も重要なパラメータと考えられるが、錠剤硬度は評価が容易で処方や製造条件のスクリーニングや比較に向いているため、本研究では主に錠剤硬度を物理強度の指標として用いることとした。D-Mannitol をベースとして 1-2-1 項記載の各種高分子基剤を重量比で 20%含有する様々な錠剤に対し 6.0 MPa/25°C/45 分の高圧 CO₂ 処理を行った。この処理圧力 (6.0 MPa) は、CO₂ の臨界点 ($T_c=304.15\text{ K}$, $P_c=7.38\text{ MPa}$) 以下の条件で、かつ通常の液化炭酸ガスボンベから放圧するのみで室温で簡単に得られるおおよその最高圧力である。Table 5 に高圧 CO₂ 処理前後の硬度と圧力の変化量を示すが、AMCE, HPMCAS および PVP-VA を含有する錠剤が処理後に +50 N 以上の顕著な硬度の上昇を示した (AMCE : +155 N, HPMCAS : +65 N, および PVP-VA : +69 N). 一方で、D-Mannitol と Mg-St のみで調製し、高分子基剤を添加しなかった錠剤の高圧 CO₂ 処理後の硬度上昇はわずか +2 N で顕著な変化は認められなかった。このことから、上記 3 種の製剤で認められた硬度上昇は、添加した高分子添加剤の相転移が高圧 CO₂ 処理によって誘導された結果、軟化した高分子によって物理的な粒子間架橋が形成されたものと推察された。CO₂ 処理前後の高分子基剤の SEM 観察結果からも、AMCE, HPMCAS および PVP-VA を単独で CO₂ 処理 (6.0 MPa/25°C/45 分) することで添加剤粒子の元の形状が変形あるいは融解し添加剤粒子間で物理的な架橋を形成している様子が確認された (Fig. 4). 対照的に、同じ CO₂ 処理を施しても硬度を上昇させなかった CMEC は SEM 観察において粒子の外観変化を示さなかった。したがって、CO₂ 処理によって生じた硬度の上昇は錠剤中の高分子基剤の相転移が誘導されて粒子間架橋が形成されたことによるものと考えられた。また、PVP-VA 含有製剤で硬度が上昇したことについては、Kobayashi らの報告と同様の結果であった²⁷⁾。Kazarian によると、CO₂ による高分子の軟化メカニズムは CO₂ 分子がポリマー分子鎖中のカルボニル結合部と相互作用すること、また poly (methyl methacrylate) フィルムを用いた系において CO₂ による可塑化効果によってエステル基の運動性が増すことの寄与について報告している^{33,34)}。AMCE, HPMCAS および PVP-VA の構造を Fig. 5 に示すが、いずれも構造中にエステル基等のカルボニル基を有していることから、先行文献のようにこれらの部位が CO₂ と相互作用することにより相転移が誘導さ

れたことが推察される。

Table 5. Changes in hardness and thickness of tablets containing various polymeric excipients after CO₂ treatment (6.0 MPa/25°C/45 min) or heating (80°C/840 min).

Polymeric excipients		Hardness change (N)		Thickness change (mm)	
		After–Before		After–Before	
		CO ₂	Heating	CO ₂	Heating
Control	None	+2	+4	+0.01	–0.01
Water-insoluble	AQOAT AS-HF: HPMCAS	+65		–0.01	
	CMEC	–21	+1	+0.32	+0.12
	Corn starch	–6		+0.05	
	Dried white shellac	–3		+0.02	
	ECG-505	+5		+0.02	
	ETHOCEL std 7FP	+11		+0.01	
	Eudragit E PO: AMCE	+155	+109	0	+0.01
	Eudragit L 100	–9		+0.01	
	Eudragit L 100-55	–13		+0.12	
	Eudragit RL PO	+4		+0.03	
	Eudragit RS PO	+31		+0.01	
	Eudragit S 100	–12		+0.04	
	Kiccolate ND-2HS	–2		+0.07	
	Kollidon CL-F: XPVP	–18	–7	+0.33	+0.12
	Kollidon SR	+40		+0.01	
	L-HPC NBD-022	0		+0.01	
	NS-300	+4		+0.03	
	PCS	0		+0.04	
	Primojel	0		+0.01	
	EC/TEC (9/1) SD	+67		–0.06	
	EC/TEC (7.5/2.5) SD	+75		–0.07	
Water-soluble	Carbopol 940	+3		–0.02	
	HPC-SSL	–4		+0.06	
	Kollicoat IR: PEG-PVA graft copolymer	–22	–17	+0.47	+0.71
	Kollidon K30: PVP	–11		+0.02	
	Kollidon VA64 Fine: PVP-VA	+69		–0.04	
	POVACOAT: PVA/AA/MM copolymer	–14	–2	+0.21	+0.19
	Soluplus	+4		+0.02	
	TC-5E	–13		+0.09	
Mean (n=2)					

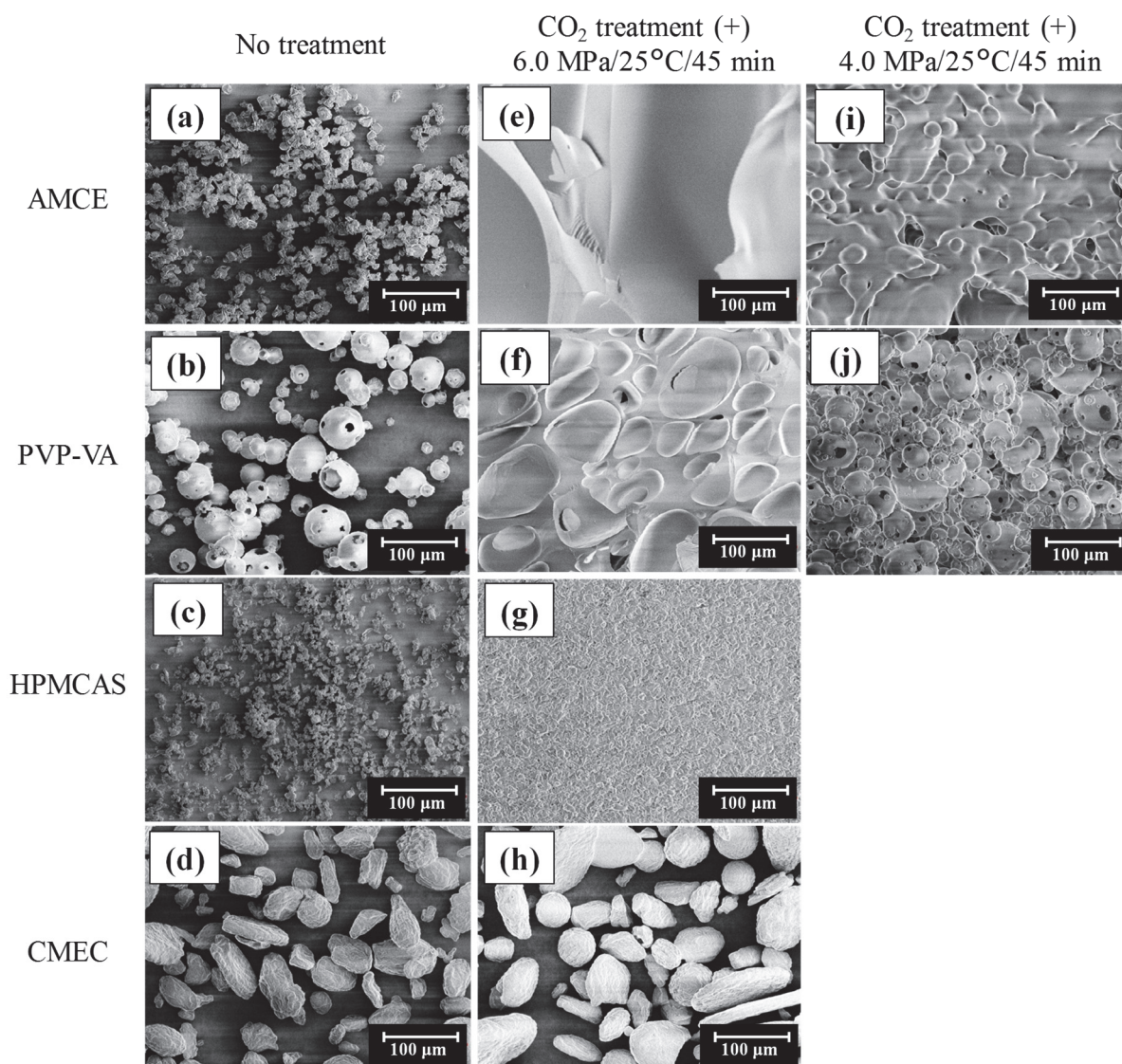


Fig. 4. Scanning electron microscopy images of polymeric excipients. Intact samples of (a) AMCE, (b) PVP-VA, (c) HPMCAS and (d) CMEC. CO₂-treated samples at 6.0 MPa/25°C/45 min (e) AMCE, (f) PVP-VA, (g) HPMCAS and (h) CMEC. CO₂-treated samples at 4.0 MPa/25°C/45 min (i) AMCE and (j) PVP-VA.

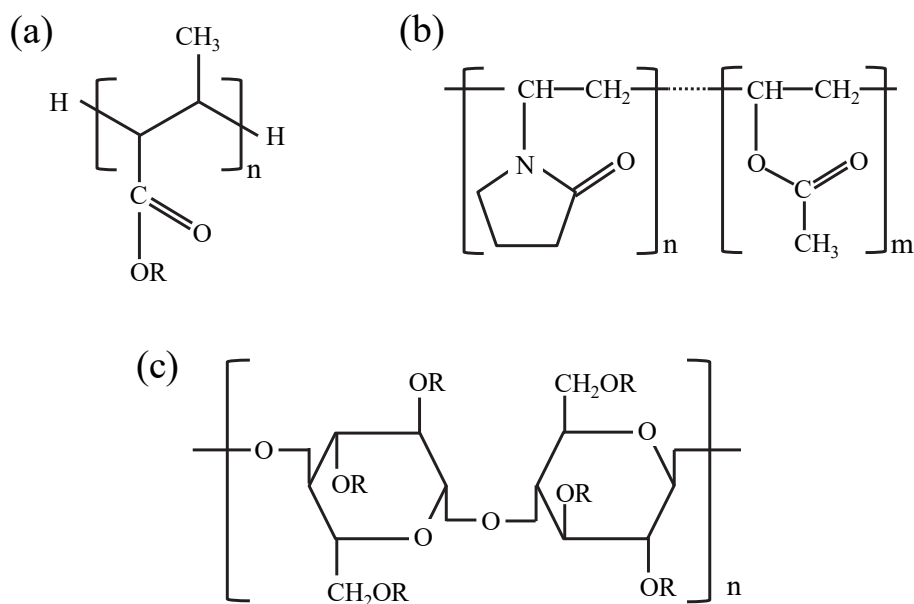


Fig. 5. Molecular structures of polymers. (a) AMCE ($R=CH_3/C_4H_9/C_2H_4N(CH_3)_2$ by the ratio of 1/1/2), whose weight average molar mass is approximately 47,000 g/mol. (b) PVP-VA ($n=1.2m$), whose weight average molar mass is 45,000–70,000. (c) HPMCAS ($R=H, CH_3, CH_2CH(CH_3)OH, COCH_3, COCH_2CH_2COOH$), where acetyl group and succinyl group are contained by approximately 12% and 6%, respectively. The molecular weight is approximately 18,000.

一方で、高分子の構造は多様性に富むことから、 CO_2 の軟化効果に関する基剤間の比較についてはカルボニル基以外の構造を含めた検証が必要と考えられるが、今回のような多種の高分子基剤の違いを詳細に評価することは非常に困難であり、かつ本研究の目的とするところではない。序論でも言及したが、PVP-VAのような水溶性高分子は溶解することでODTの速崩壊性を損なうことが考えられるため、水不溶性ポリマーであるAMCEあるいはHPMCASがODT設計のための硬度上昇基剤として適していると考えた。また、SEM観察結果において、同じ CO_2 処理条件において、AMCEはPVP-VAやHPMCASよりもポリマー粒子の形態変化が特に強く誘導されており、その変化は CO_2 圧力がより高い条件において顕著になる可能性が示された (Fig. 4)。このことからAMCEを使用した場合には、より低い CO_2 圧力で特に効率よく硬度を高められることが期待される。PVP-VAとAMCEの T_g はそれぞれ約 $101^\circ C$ および約 $48^\circ C$ とされ^{35,36)}、AMCEの方がもともと低い T_g を有していたために、同じ CO_2 処理条件下でもより顕著に軟化した可能性が考えられる。また、粒子間架橋を形成する各高分子基剤自身の元々の物理強度の違いも硬度に影響することが予想される。以上の結果より、胃溶性ポリ

マーで唾液中の pH 環境では溶解せず、かつ CO₂ 処理によって特に高い硬度向上効果が得られる AMCE は CO₂ 処理を利用した ODT 設計技術における粒子間架橋剤候補として適していると考えた。

続いて、使用する高分子の T_g が高压 CO₂ 処理時の硬度上昇効率に与える影響を確認するため、EC に可塑剤として TEC を添加した EC スプレードライ品 (EC/TEC (9/1 および (7.5/2.5) SD) を調製した。一般に TEC のような可塑剤を高分子に添加することで、高分子鎖の分子間相互作用を弱めることにより T_g を低下させられることが分かっている³⁷⁾。これらの EC スプレードライ品を錠剤中に添加し同様に高压 CO₂ 処理後の硬度を確認することで、可塑剤添加の効果を確認した。Table 5 に示した通り、EC/TEC (9/1 および 7.5/2.5) SD を含有する錠剤は高压 CO₂ 処理によってそれぞれ +67 N および +75 N の硬度上昇を示した。一方で、TEC を含有しない EC についてはわずか +11 N の硬度上昇しか示さなかった。Kojima と Nakagami は、10% および 22.7% の TEC を添加することで EC の T_g がおよそ 130°C からそれぞれ 80°C および 50°C に低下し、EC の最低成膜温度が T_g に一致することを報告している³⁸⁾。このことは、粒子間架橋基剤として用いる高分子の T_g が低いほど高压 CO₂ 処理時に硬度がより大きく上昇することを示唆しており、このことは前述の AMCE と PVP-VA の硬度上昇プロファイルが異なった要因の 1 つと考えられた。また高分子自身の相転移が高压 CO₂ 処理によって十分に誘導されないような場合も、可塑剤の添加によって T_g を低下させることが有効であることを示すと考えられた。

AMCE を含有する錠剤は、AMCE の T_g を超える温度で加熱することでも同様に硬度を高められることが既に知られているため³⁹⁾、高压 CO₂ 処理との比較のため加熱処理 (80°C/840 分) についても効果を確認した。Table 5 に示したとおり、AMCE 含有錠剤は加熱処理により +109 N の硬度上昇を示し、これは先の報告のとおり AMCE の相転移によるものと考えられた。6.0 MPa/25°C/45 分の高压 CO₂ 処理が +155 N の硬度上昇を示したことを勘案すると、本処理方法は 80°C/840 分の加熱処理よりもより短時間で効率よく硬度を高められる方法であることを確認した。

一方、錠剤の厚みに関しては、CMEC, XPVP, PEG-PVA graft copolymer または PVA/AA/MM copolymer を含有する錠剤において高压 CO₂ 処理によって +0.2 mm 以上増加し、これは高分子基剤を含まない錠剤 (+0.01 mm) の 20 倍の増加であった。上記 4 処方では認められた厚みの増加は、CO₂ 処理によってポリマー成分の膨張が起こったことが推察された^{40, 41)}。そこでこれらの厚みの増加が CO₂ 処理による変化によるもので

あるかどうかを考察するため、CO₂処理と加熱処理が厚みに及ぼす影響を CMEC, XPVP, PEG-PVA graft copolymer または PVA/AA/MM colpolymer を含有する錠剤で比較した (Table 5). PEG-PVA graft copolymer を含有する錠剤については加熱処理を実施することで CO₂処理品より+0.24 mm の顕著な厚みの増大を示し、PVA/AA/MM colpolymer を含有する錠剤については CO₂処理品と同程度の厚み増加を確認した。従って、これらの 2 処方で認められた厚みの変化は CO₂処理が直接の原因ではないことが示された。一般に、錠剤の厚みは崩壊剤成分等の吸湿により増大することや、打錠後の時間経過により圧縮された添加剤の弾性回復が生じて増大することなどが知られている⁴²⁾。Table 5 において、一般にスーパー崩壊剤と称される Kiccolate ND-2HS や Primojel を含有する錠剤における高圧 CO₂処理後の厚みの変化がそれぞれ+0.07 mm および+0.01 mm と PEG-VA graft copolymer や PVA/AA/MM colpolymer に比べ半分以下の変化であることから、本実験で吸湿が影響したとは考えにくい。したがって、PEG-PVA graft copolymer または PVA/AA/MM colpolymer で高圧 CO₂処理後に認められた厚みの増大は、打錠後の基剤の弾性回復によるものと推察された。一方で、XPVP と CMEC を含有する錠剤については高圧 CO₂処理によりそれぞれ+0.33 mm および+0.32 mm の厚み増大となり、これは加熱処理時の+0.12 mm に対して約 3 倍の変化を示した。このことから、XPVP と CMEC は高圧 CO₂処理によってポリマー粒子に何らかの膨張性の変化が起こり、その結果として厚みが増したものと推察された。また厚みの増大に伴って硬度が約 20 N 低下する結果となった。CMEC の SEM 画像結果 (Fig. 4) からこれらの CO₂処理過程における膨張性の変化はポリマー自身の相転移を伴わず、打錠による粒子間の成形状態を壊すことで硬度を低下させたと推察される。以上の知見から、錠剤に対して高圧 CO₂処理を行う場合、相転移が誘導されることで硬度を効率的に向上させる高分子基剤が存在する一方で、逆に膨張することで硬度を低下させる基剤も存在することが示唆され、本製法を ODT の設計に利用する場合、適切な基剤選定が重要になると考えられた。

1-3-2 粒子間架橋剤の粒子径の違いが高圧 CO₂処理時の錠剤硬度に与える影響

1-3-1 項において、本研究のコンセプトどおり高圧 CO₂処理によって特定の高分子基剤の相転移を誘導することで硬度を高められることを確認した。この時、対象となる高分子基剤が周囲の賦形剤と物理的な粒子間架橋を形成することで硬度が高まると考えられるため、高分子自身の粒子径の大きさにより表面積が変化することで周囲

の賦形剤との接触面積も変化し、硬度の上昇効率に影響することが予想される⁴³⁾。そこで、硬度を大きく高められた PVP-VA について、1-3-1 項で使用した Kollidon VA64 Fine よりも粒度が大きいグレード (Kollidon VA64) を用いて、同様に CO₂ 処理後の硬度を評価し、異なる粒度グレード間でその変化を比較した。各 PVP-VA グレードの平均粒径 (d50%) はそれぞれ、13.1 μm (Kollidon VA64 Fine) および 53.4 μm (Kollidon VA64) とされる⁴⁴⁾。検討の結果、平均粒径のより小さな VA64 Fine が+69 N の硬度上昇を示したのに対して、平均粒径の大きな VA64 を使用した処方では+48 N の硬度上昇にとどまり、高圧 CO₂ 処理によって相転移させる基剤の粒径が小さいほど高い硬度を得られる傾向を認めた (Table 6)。

Table 6. Changes in hardness of tablets containing PVP-VA after CO₂ treatment.

Polymeric excipients	Mean particle size of PVP-VA ⁴⁴⁾ (μm)	Hardness change (N)* After-Before
CO ₂ treatment	-	6 MPa/25°C/45 min
Kollidon VA64 Fine: PVP-VA	13.1	+69
Kollidon VA64: PVP-VA	53.4	+48

*Mean (n=2)

1-3-3 異なる処理法における錠剤硬度と厚みの時間変化

Table 5 において、加熱処理と比較し、25°C における高圧 CO₂ 処理が AMCE の相転移をより効率よく誘導できることを確認した。本所見をより詳細に検証するため、AMCE を 10%含有するプラセボ ODT を設計し (Table 2)、加熱処理または高圧 CO₂ 処理を製剤に対して実施した時の処理時間と錠剤物理特性 (硬度、厚み) の関係性を評価、比較することとした。ODT の設計にあたっては、造粒工程に用いる水溶性高分子は速崩壊性を得るために粘度のより低い高分子基剤を使用することが望ましいと考えられる。結合剤候補となる各種水溶性高分子水溶液の粘度を比較した結果、PVP または PVP-VA が特に低い粘度を示したため、これらを本研究中で ODT を設計する際の造粒用結合剤とし、本検討では PVP を使用した (Table 7)。加熱処理に使用した A-1 処方、高圧 CO₂ 処理に使用した A-2 処方の各造粒品の粒度分布は平均粒径がそれぞれ 132 μm および 154 μm であり、近い粒度を有する顆粒を使用した (Table 8)。また崩壊剤としては、高圧 CO₂ 処理によって硬度を低下させる作用を有するが、崩壊力に優れるため口腔内

崩壊錠の設計に汎用される XPVP を使用した^{14, 15)}。

Table 7. Viscosity of 10% solutions of water-soluble polymers.

Polymeric excipients	Viscosity (mPa·s)
HPC	23.6
PVP	5.85
PVP-VA*	5.47
PEG-PVA graft copolymer	9.92
PVA/AA/MM copolymer	28.0

*Kollidon VA64

Table 8. Particle size distribution of granules composed of D-Mannitol and PVP.

		Formula ID	
Size fraction		A-1	A-2
Weight ratio (%)	500 μm on	3.19	6.83
	355 μm on–500 μm pass	4.19	8.83
	250 μm on–355 μm pass	9.78	8.78
	180 μm on–250 μm pass	9.78	14.6
	150 μm on–180 μm pass	8.38	15.4
	106 μm on–150 μm pass	38.1	30.3
	75 μm on–106 μm pass	17.0	12.7
	63 μm on– 75 μm pass	0.79	2.34
	63 μm pass	8.81	2.20
Median size (μm)		132	154

本実験では、加熱処理条件として 70°C の温度条件を、高圧 CO₂ 処理としては 4.0 MPa/25°C の圧力、温度条件を選択した。1–3–1 項では加熱に 80°C の条件を採用したが、AMCE の T_g (約 48°C) を鑑みると過剰な温度と考えられたため、70°C の加熱条件を採用した。また **Fig. 4** の SEM 画像より、AMCE は 4.0 MPa/25°C の CO₂ 処理条件で十分に相転移していることが確認できたため、本 CO₂ 処理条件を採用した。それぞれの処理を実施した時の硬度と厚みの時間変化を **Fig. 6** に示した。処理時間のエンドポイントは硬度がプラトーに達する時点か、終夜処理に相当する 720 分のいずれか早い方とした。その結果、いずれの処理も硬度は処理時間に依存して上昇する結果となり、特に室温での高圧 CO₂ 処理はわずか 10 分の処理で硬度が 13 N から 40 N を超えるまで

上昇した (**Fig. 6a**). 一方で 70°C の加熱処理は同程度の硬度に到達するために 720 分を要した. 本実験で採用した処方崩壊剤として XPVP を含有しており, 1-3-1 項でも述べたとおり高圧 CO₂ 処理によって膨張することが示唆されている. **Fig. 6b** に厚みの評価結果を同様に示したが, 高圧 CO₂ 処理サンプルは全ての評価時点において処理前に比べ厚みが有意に増大し, 更に処理時間依存的に増大する傾向を示した. 一方, 加熱処理は厚みに対する有意な影響は認められず, 本実験においても基剤の弾性回復による厚みの増大は無かったものと考えられた. したがって, 高圧 CO₂ 処理を 10 分実施したサンプルと 720 分加熱したサンプルは近い硬度を示したが, 厚みが有意に増大したのは前者のみであった. このことは 1-3-1 の考察同様に, 厚みの増大が高圧 CO₂ 処理に特異的な現象であることを示すと考えられた. 本実験で採用した処方はいずれも D-Mannitol, PVP, AMCE および Mg-St を含有しているが (**Table 2**), **Table 5** の結果よりこれらの添加剤はいずれも高圧 CO₂ 処理によって厚みを増大させなかった. したがって, 高圧 CO₂ 処理した場合にのみ厚みが増加した原因は, 1-3-3 項と同様に処方中の XPVP によるものと考えられた. CO₂ の吸収によってポリマーが膨張することは Guadagno らや Pasquali らによっても報告されており^{40,41)}, XPVP が高圧 CO₂ 処理によって膨張することも同様の効果によるものと推察された.

以上, AMCE を含有する ODT について, 室温下の高圧 CO₂ 処理が加熱処理よりも硬度を短時間に効率よく高められる製法であることを確認した. 加熱処理に関しては, 処理温度を高めることで処理時間を短縮できることは容易に考えられるが, そのようなアプローチは薬物に対する温度ストレスの観点で好ましい選択ではない. 高圧 CO₂ 処理がなぜ短時間で硬度を高められたかは, SEM 観察結果からも考察できる (**Fig. 7**). AMCE を基剤単独で高圧 CO₂ 処理 (4.0 MPa/25°C/120 分) を施した場合には, AMCE の形態が大きく変化し元の粒子の形状が融解して完全に消失した. それに対して 70°C の加熱処理は, 120 分処理後も粒子の状態がまだはっきりと確認でき, 840 分処理時も上記 CO₂ 処理ほど顕著な変化は認められなかった. これらの各処理法間の AMCE の融解状態の違いが硬度上昇プロファイルの違いに繋がったものと思われた. また, 崩壊剤に使用した XPVP は先の検討で高圧 CO₂ 処理によって硬度の低下を招いたが, AMCE 共存下では AMCE による硬度上昇効果が勝ることを確認でき, 高圧 CO₂ を利用した ODT 設計においては XPVP を崩壊剤として使用できるものと考えられた.

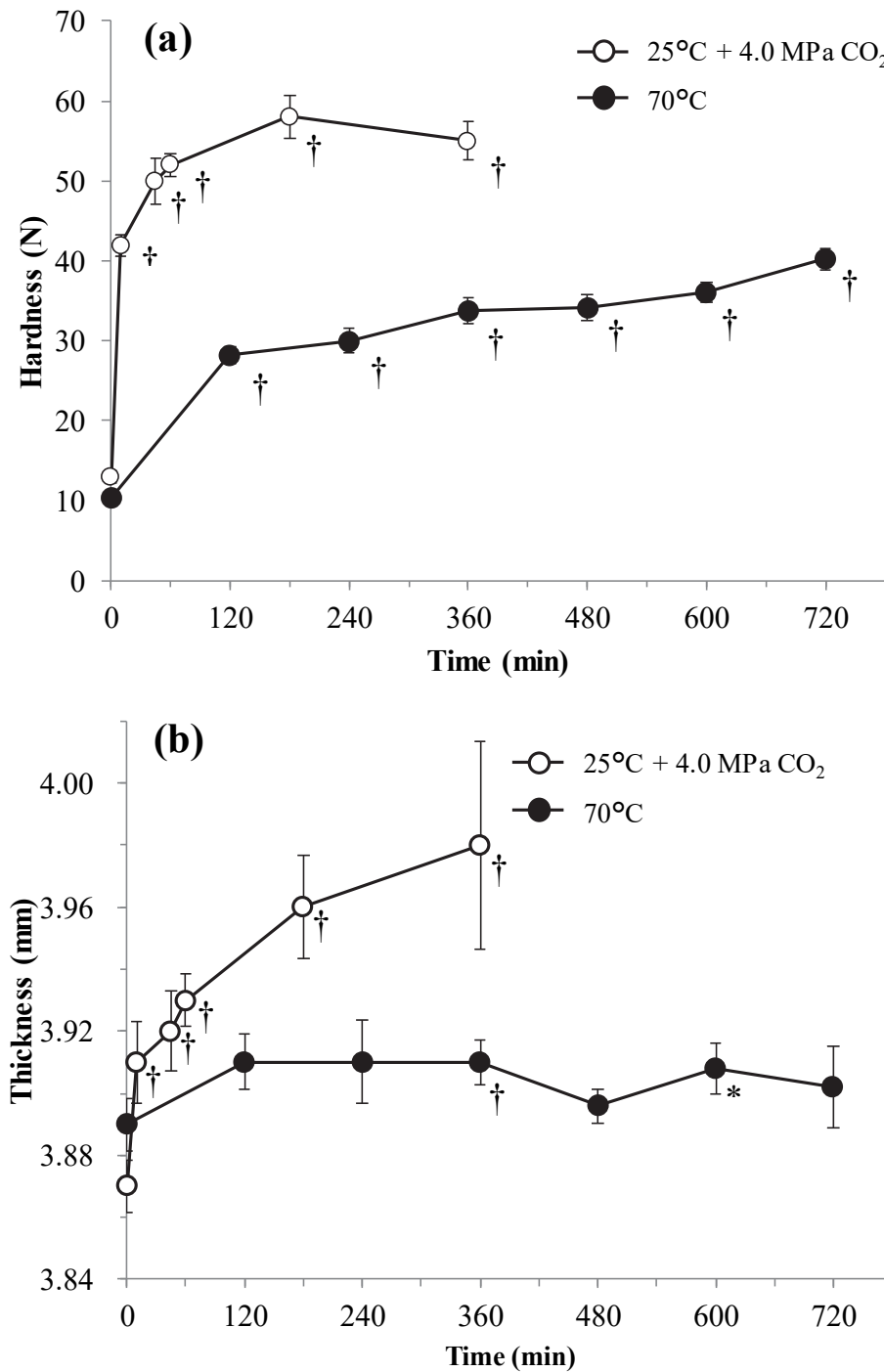


Fig. 6. Time course of tablet hardness (a) and tablet thickness (b) by different treatments. Treatment 1: 25°C treatment with CO₂ gas at 4.0 MPa (open circles). Treatment 2: 70°C heating under atmospheric air (closed circles). Sample at 0 min represents the no-treatment sample. Each plot represents mean \pm SD ($n=5$) and * $P<0.05$, † $P<0.01$, vs. 0 min sample of each treatment method.

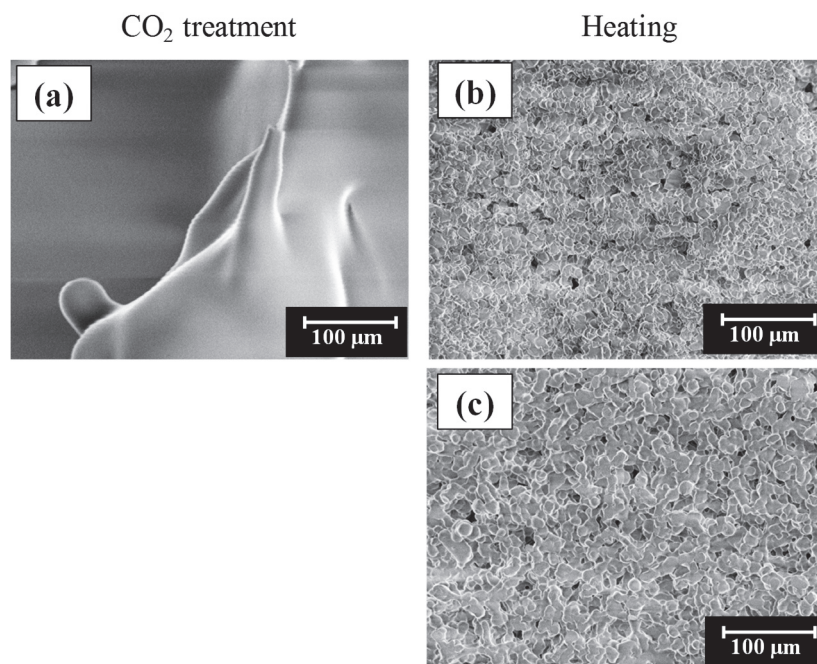


Fig. 7. Scanning electron microscopy images of AMCE. (a) CO₂ at 4 MPa/25°C/120 min, (b) heated at 70°C/120 min and (c) heated at 70°C/840 min.

1-3-4 AMCE 含有量と ODT 特性の関係

AMCE の相転移を利用して硬度を高める手法においては、1-3-2 項の結果から示唆されたように、AMCE と周囲の賦形剤との間に広い接触面積を持たせることでより高い硬度の向上が期待できると考えられる。そこで本実験では AMCE の添加量が ODT 特性（硬度、崩壊時間）に与える影響を確認した。Table 3 に示した AMCE 含量が 5, 7.5, 10, 12.5% の異なる 4 製剤を調製し、これらを高圧 CO₂ 処理（4.0 MPa/25°C/45 分）した時の硬度と崩壊時間の結果を Fig. 8 に示した。その結果、硬度は AMCE 含有率の増加に伴って増大し、評価した AMCE 含有率のレンジにおいて直線関係 ($R^2=0.9083$) が認められた (Fig. 8a)。崩壊特性に関しては、AMCE 含有率 10% 以下の処方においては 20 秒以下の速崩壊性が確認でき、ODT として良好な崩壊特性を示すことを確認した (Fig. 8b)。一方で、12.5% の AMCE を含有する処方においては崩壊に 120 秒以上を要する結果となり有意に遅延することが予備検討で確認された。本所見は AMCE の添加量が最大量の条件でのみ認められたため、水不溶性である AMCE の錠剤中での物理的な架橋が過剰となったことが要因と推察された。尚、高圧 CO₂ 処理による AMCE の相転移が錠剤特性に与える影響については、AMCE の添加量だけではなく CO₂ 処理条件も影響することが推察されるが、後者については第 2 章で検証することとした。

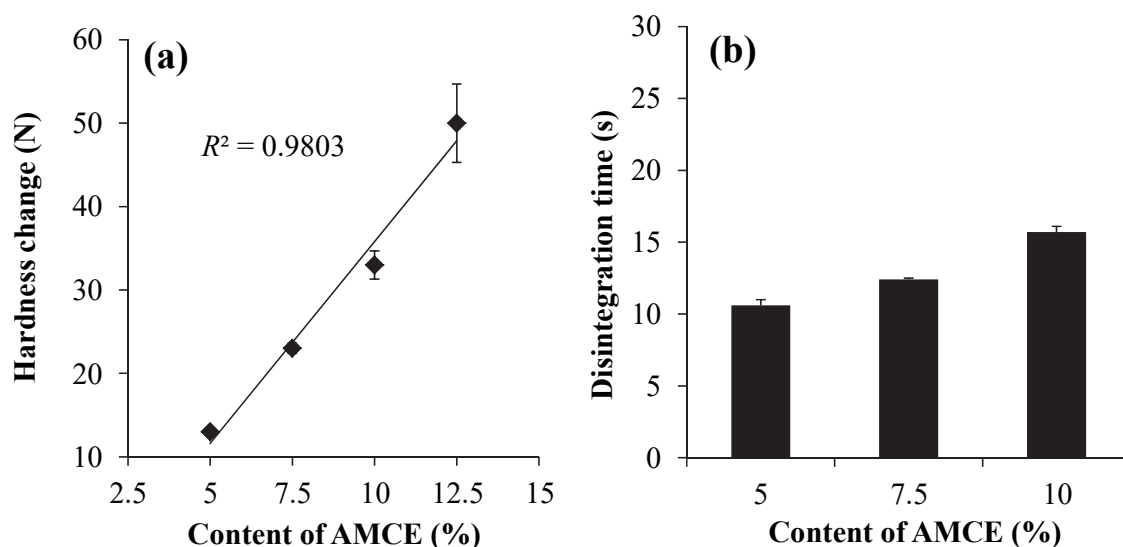


Fig. 8. Effect of AMCE content on physical properties of ODTs, increment of tablet hardness (a), and disintegration time (b) after CO₂ treatment at 4.0 MPa/25°C/45 min. Hardness data are mean \pm SD ($n=5$), and disintegration data are mean \pm SD ($n=3$). For the 12.5% AMCE content formulation, disintegration data are not shown in (b), as this resulted in disintegration of more than 2 min.

1-3-5 高圧 N₂ 処理が錠剤硬度に与える影響

AMCE の相転移を CO₂ 以外の不活性ガスで誘導できるかどうかを確認するため、高圧 CO₂ 処理の代替として高圧 N₂ 処理時の硬度および厚みの変化を確認した。N₂ は超臨界状態における反応性が CO₂ に比べてより低いとされるが⁴⁵⁾、高圧 N₂ 処理によって AMCE の相転移を誘導することができれば温室効果ガスに分類される CO₂ よりも環境負荷が少なく汎用性の高い処理方法となる可能性がある。N₂ 処理の条件は、一般的な N₂ ボンベ圧で得られるおおよその最大圧力に近い 13.0 MPa/25°C にて 45 分の処理を実施した。ここでは 1-3-4 項で 10% AMCE 含有処方として調製した打錠品 B-1 を使用した (Table 9)。本処方は 4.0 MPa/25°C/45 分の CO₂ 処理によって 30 N 以上の硬度上昇を確認したが、N₂ 処理においては 3 倍以上の圧力の 13.0 MPa で処理したにも関わらず、硬度は処理前の 9 N に対して処理後は 10N とほとんど数値に変化は認められなかった。また XPVP を含有する錠剤の CO₂ 処理で認められた厚みの増大も同様に N₂ 処理では認められなかった。

以上から、大気中に最も多く存在する不活性ガスである N₂ を使用しても、CO₂ 処理と同様の効果は得られないことが確認された。このことは AMCE の相転移のみなら

ず，1-3-3 項で考察した厚み増大の要因である XPVP の膨張についても CO₂ 処理特異的に生じた変化であることを改めて示すものと考えられた．

Table 9. Physical properties of tablets treated by high-pressure N₂.

Process	Formula ID	
	<i>B-1</i>	
	Ref. Before N ₂ pressurizing	After N ₂ pressurizing
Tablet hardness (N)	9 ± 0.4	10 ± 0.6
Tablet thickness (mm)	3.88 ± 0.01	3.88 ± 0.02
n	5	3
Mean ± SD		

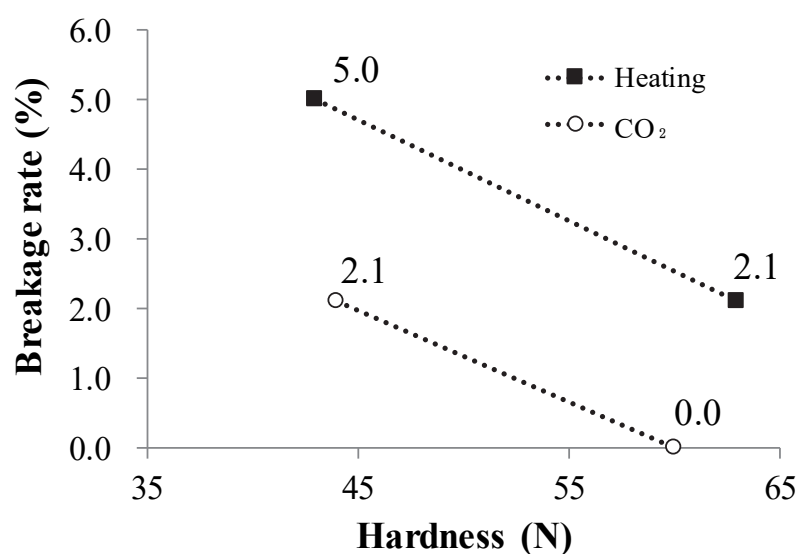
1-3-6 高圧 CO₂ 処理によって硬度を高めた ODT の耐破損特性

Table 2 に示した AMCE を 10%含有する A-1 打錠品について，高圧 CO₂ 処理によって得られた ODT の耐破損特性を PTP ブリスター包装品の落下試験によって評価した．また，比較のために同じ打錠品の硬度を加熱によって高めた ODT も同様に評価した．本実験では，2 種類の打圧で調製した打錠品（1 kN および 2 kN）を用意し，それぞれについて高圧 CO₂ 処理または加熱処理を行った．高圧 CO₂ 処理については 3.5 MPa/25°C/90 分，加熱処理については 70°C/840 分の条件とした．これらの条件は，同一打圧条件において処理方法は異なるが硬度，厚み，崩壊性がほぼ同じ特性を持つ ODT が得られる条件として選択した (**Table 10**)．これらの ODT について PTP ブリスター状態での落下試験を実施した．その結果，硬度 43–44 N 付近の ODT において，加熱品の破損率が 5%であったのに対して高圧 CO₂ 処理品の破損率が 2.1%であった (**Fig. 9**)．また硬度 60–63 N 付近においては前者の破損率が 2.1%に対して後者が 0.0%であり，いずれの硬度条件においても，同じ処方および特性であるにも関わらず高圧 CO₂ 処理によって硬度を高めた錠剤が加熱処理を実施したものよりも落下時の破損率が相対的に低くなることを確認した．同一処方，同一物理特性の ODT の破損率が異なった要因は次項で考察するが，加熱処理に比べ高圧 CO₂ 処理が物理強度のより優れた ODT を得られる製法であることが示された．

Table 10. Physical properties of ODTs treated by high-pressure CO₂ or heating.

Formula ID	<i>A-1</i>			
Treatment after tableting	Heating		High-pressure CO ₂	
Compression force	1 kN	2kN	1 kN	2kN
Tablet hardness (N) <i>n</i> =10	43 ± 1.5	63 ± 2.3	44 ± 1.5	60 ± 2.2
Tablet thickness (mm) <i>n</i> =10	3.89 ± 0.01	3.91 ± 0.01	3.92 ± 0.01	3.95 ± 0.01
Disintegration (s) <i>n</i> =3	13.9 ± 3.1	21.1 ± 2.3	12.2 ± 0.6	22.1 ± 0.4

Mean ± SD

**Fig. 9. Comparison of breakage rate of ODTs between different preparation methods.**

Tablets were prepared with compression force of 1 kN or 2 kN, and ODTs were prepared by conducting heating at 70°C/840 min or high-pressure CO₂ at 3.5 MPa/25°C/90 min. Hardness data represented mean (*n*=10). Broken rate was calculated from results of drop test with 140 tablets, where each formulation was tested with 10 sheets of PTP blister each containing 14 tablets/sheet.

1-3-7 高圧 CO₂ 処理後の錠剤から放出される残存 CO₂ の評価

高圧 CO₂ 処理後の錠剤中に残留する CO₂ の有無を確認する目的で、高感度ガス分析装置³⁰⁻³²⁾を使って錠剤からの CO₂ 放出量の評価を行った。錠剤成分に CO₂ 分子が物理吸着等で保持されている場合、錠剤を加熱することで CO₂ 分子の運動エネルギーが高まり錠剤から CO₂ ガスが放出されやすくなると考えられる。そこで、錠剤サンプルを呼気補修袋の中に純空気とともに封入し、60°C で一定時間加熱した後の補修袋内空

気に含まれる CO_2 を高感度ガス分析装置で測定した．高感度ガス分析装置によって測定した CO_2 規格化イオン電流値を錠剤単位重量あたりの値 (I_{44}^*) として算出した (Fig. 10).

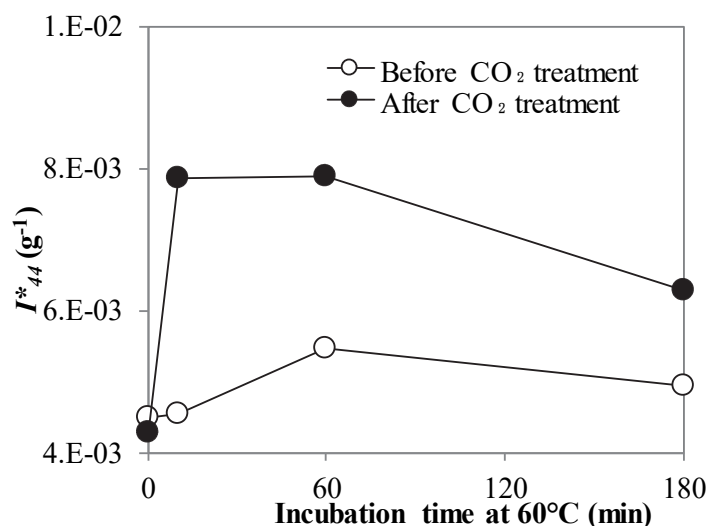


Fig. 10. Time course of ion current of CO_2 /tablet weight (I_{44}^*) by incubation at 60°C. Two types of ODTs (B-1) were evaluated, without CO_2 treatment (open circle) and treated with high-pressure CO_2 at 3.5 MPa/25°C/90 min (closed circle). Samples at 0 min represent the non-incubation sample. Each ODT was incubated for 10, 60 or 180 min in a plastic bag with 10 ml of pure air. The ion current of CO_2 was measured by high-sensitivity gas analyzer and calculated as per tablet weight.

ここでは AMCE を 10%含有する B-1 処方を使用し, 高圧 CO_2 処理品 (3.5 MPa/25°C/120 分) と打錠品の 2 群を比較した．その結果, 高圧 CO_2 処理品は打錠品に比べ補修袋内の空気中の I_{44}^* が 60°C の加熱によって高くなる傾向を示した．具体的には, CO_2 処理品は加熱前の I_{44}^* が $4.3 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$ だったのに対し, 10 分および 60 分の加熱処理で $7.9 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$, 180 分においては $6.3 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$ という結果となり, 加熱によって補修袋内の CO_2 含率が高まる傾向を確認した．一方, 打錠品については加熱前の I_{44}^* は同様に $4.5 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$ であったが, 加熱時は最も高値を示した 60 分の処理においても $5.5 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$ と, 高圧 CO_2 処理品に比べ低値であった．以上の結果から, 打錠品と高圧 CO_2 処理品では, 後者の方が加熱によって捕集袋内で多くの CO_2 ガスを放出していることが示され, このことは CO_2 処理後も錠剤中に CO_2 が残留していることを示唆すると考えられた．尚, 打錠品においても加熱による CO_2 の放出が認められたことについては, 錠剤成分自体が CO_2 を元々吸着していた可能性が考えられる．また, いずれのサンプルも 180 分の

加熱で I_{44}^* が 60 分よりも低下する傾向を示した。この原因の詳細は不明であるが、使用した補修袋の素材が 60°C/180 分の加熱によってダメージを受けた可能性などが考えられたため、以降の検討では加熱条件を 60°C/15 分に設定して CO₂ 放出量の評価を行うこととした。

続いて、錠剤からの CO₂ 放出がいずれの成分に由来するかを考察するために、**Table 4** に示した処方異なる 4 つの錠剤について補修袋中で 60°C/15 分加熱時の CO₂ 放出特性を前述の試験と同様に評価した。尚、**Fig. 10** において、加熱を行わなかったサンプルからも一定量の CO₂ 放出を確認したことから、60°C の加熱操作によって放出された CO₂ のみを算出するために、加熱を行わずに 25°C/15 分静置した際の補修袋内の I_{44}^* も同様に測定し、加熱時の値から差し引くことで錠剤からの CO₂ 放出を評価した (**Table 11**)。ここでは B-1 処方に加え、B-1 から AMCE を抜いた C-3、更に XPVP も含まない C-2、および D-Mannitol と Mg-St のみで調製した C-1 に対し 3.5 MPa/25°C/120 分の高圧 CO₂ 処理を施したサンプルを評価した。結果として AMCE を含有しなかった C-1、C-2 および C-3 製剤が $1.3\text{--}2.0 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$ の I_{44}^* を示したのに対して、AMCE を含有する B-1 製剤のみが $4.9 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$ と 2 倍以上の高値を示した。また更に B-1 の高圧 CO₂ 未処理品は $0.05 \times 10^{-3} \text{ g}^{-1}$ と処理品に対して約 1/100 の CO₂ 放出量であった。

以上の結果から、CO₂ 処理後の錠剤中には一部の CO₂ が残留しているものと考えられた。また、AMCE を含有する錠剤で特に高い CO₂ 放出特性を示したため、錠剤の成分中では特に AMCE により多くの CO₂ が保持されているものと推察された。

Table 11. Ion current of CO₂/tablet weight of tablets with various formulations.

Formula ID	C-1	C-2	C-3	B-1	B-1
Formulation	D-Mannitol	+	+	+	+
	Mg-St	+	+	+	+
	PVP-VA	-	+	+	+
	XPVP	-	-	+	+
	AMCE	-	-	+	+
CO ₂ treatment*	+	+	+	+	-
$I_{44}^* (\text{g}^{-1} \times 10^{-3})$	1.95	1.29	1.34	4.93	0.05
Mean, $n=2$					

第 4 節 小括

第 1 章では、まず経口固形製剤の設計に汎用される各種高分子基剤を錠剤中に添加し、高圧 CO₂ 処理を施すことで硬度を高める効果の高い高分子基剤のスクリーニングを実施した。その結果、AMCE、HPMCAS および PVP-VA を含有する錠剤において顕著な硬度の上昇を確認し、中でも水不溶性ポリマーの 1 つである AMCE を含有する錠剤で最大の硬度上昇が得られた。SEM 観察の結果、室温下の高圧 CO₂ 処理によってこれらの高分子基剤が相転移を起こして融解した様子が観察され、錠剤中で粒子間の物理架橋を形成したことで硬度が高まったものと考えられた。更に、EC のように基剤自身は高圧 CO₂ 処理によって大きく硬度を高められないような基剤においても、TEC 等の一般的な可塑剤を添加して T_g を低下させた状態とすることで同処理によって大きく硬度を高められることを確認した。このことは、高圧 CO₂ による相転移を利用した硬度の向上法が幅広い高分子に適用できることを示唆すると考えられた。一方で、CMEC や XPVP については、高圧 CO₂ 処理の過程で粒子が膨張することが示唆され、このような基剤を含有する錠剤においては CO₂ 処理により硬度が逆に低下する結果となった。したがって、本研究の目的である高圧 CO₂ 処理の ODT 設計への適用においては、添加剤の高圧 CO₂ 処理による特性の変化に注意して使用する基剤を選定することが重要と考えられた。また、粒径のより小さなグレードの PVP-VA を使用することで、粒径の大きなグレードを使用した場合に比べて高圧 CO₂ 処理時の硬度の上昇効率が高まったため、融解させる基剤の粒径が影響する可能性を認めた。AMCE を含有する錠剤については、AMCE の T_g 以上の温度での錠剤を加熱するよりも、室温下での高圧 CO₂ 処理を利用した方がより短時間で硬度を高められる方法であることを確認した。AMCE の融解が加熱処理よりも CO₂ 処理によって顕著に誘導できていることを SEM 画像でも確認できた。更に、PVP-VA を結合剤として D-Mannitol を流動層造粒し、造粒品に AMCE、XPVP および Mg-St を混合・打錠したシンプルな製剤を高圧 CO₂ 処理することで ODT が設計できることを確認し、その硬度が AMCE 添加量によって制御できることを確認した。一方で、過剰な AMCE の添加は硬度を大きく高めるが ODT の崩壊時間を遅延させる結果となり、これは AMCE による過剰な粒子間架橋によるものと推察された。また高圧 CO₂ 処理の代替として高圧 N₂ 処理を実施した際には、AMCE の相転移による硬度上昇および XPVP の膨張による厚みの増大のいずれも観察されなかったため、これらの変化は N₂ では誘導できないことを確認した。加熱処理と高圧 CO₂ 処理、2 つの異なる処理方法で硬度を高めた AMCE を含有する ODT に関し、その物理

強度に違いがあるかについてブリスター包装品を落下させた時の破損率で比較した。その結果、高圧 CO₂ 処理で硬度を高めた錠剤の方が同じ硬度においても耐破損性により優れることを確認した。高感度ガス分析装置を用いて錠剤からの CO₂ 放出特性を評価した結果、CO₂ 処理した ODT は処理後も AMCE が一部の CO₂ を保持していることが示唆された。

以上、本章では高圧 CO₂ によって相転移が誘導されることで硬度を効率よく高められる基剤として AMCE を見出すと共に、可塑剤の添加や高分子基剤の粒径の影響さらには高圧 CO₂ 処理によって膨張することで硬度を低下させる基剤が存在すること等を確認することで、使用する基剤の視点で錠剤の高圧 CO₂ 処理に関する基礎的な知見を収集した。また CO₂ 処理が加熱処理よりも短時間で効率よく AMCE の相転移を誘導できるのみならず、結果として得られた錠剤の物理強度も優れている傾向を確認し、本処理方法を ODT の設計に利用することの有用性を確認した。これらの知見は高圧 CO₂ 処理の結果として起こる添加剤の特性変化に関する基礎的な知見を提供し、ODT の設計に利用する上で有用な知見となると考えられる。

第2章 Eudragit E PO 含有口腔内崩壊錠における高圧 CO₂ 処理条件と ODT 物理特性の関係

第1節 緒言

一般に ODT の設計においては、錠剤特性として取扱いに耐えうる物理強度と速崩壊性を両立することが重要である。高圧 CO₂ 処理による高分子基剤の相転移を利用した ODT の設計においては、硬度上昇基剤として AMCE が適していることを第1章で示したが、同時に過剰な AMCE の添加が ODT の崩壊遅延に繋がることを確認した。高圧 CO₂ 処理はその処理圧力に応じて高分子基剤の T_g または融点を変化させることが知られており⁴¹⁾、本研究における ODT 設計法においても採用する高圧 CO₂ 処理条件の違いが AMCE の軟化状態ならびに ODT 特性に影響を与えることが容易に推察される。また第1章においては、高圧 CO₂ 処理時間も製剤特性に影響を与える重要な因子であることが推察された。以上のことから、CO₂ 圧力、処理時間および処理温度の違いが ODT 特性に与える影響を明らかとし、物理強度と速崩壊性のバランスに優れた ODT を設計するために最適な高圧 CO₂ 処理条件について検討することは、本技術を確立する上で極めて重要である。

第2章では、第1章で設計した AMCE 含有 ODT を用いて、高圧 CO₂ 処理時の CO₂ 圧力、温度および処理時間を各種変更した際の ODT の物理特性（硬度、厚みおよび崩壊性）に及ぼす影響を検証した。また、高圧 CO₂ 処理以外の要因として、打錠時の打圧の影響についても検証した。更に、崩壊剤として使用している XPVP に対して高圧 CO₂ 処理が及ぼす影響についても検証を行い、特定の高圧 CO₂ 処理条件下で起こる ODT の崩壊遅延効果についても考察した。また、ODT の物理特性の主要項目である硬度と崩壊性のバランス (H/D) に着目し、より高い H/D を有する ODT を設計するにあたって、どのように高圧 CO₂ 処理条件を設定していくべきかの方針について検証、考察した。更に、AMCE と高圧 CO₂ 処理を組み合わせ硬度を高めたプラセボ ODT について、その物理特性を各種市販 ODT と比較し、その性能的な特徴について検証した。また最後に、高圧 CO₂ 処理工程のスケールアップを行うことでラボスケール同様に ODT の物理特性の制御が可能か否かを検討し、本処理工程のスケールアップにおける課題の有無を確認した。

第 2 節 実験材料および実験方法

2-2-1 実験材料

錠剤の調製に用いた結晶粉末グレードの D-Mannitol, PVP-VA, AMCE, XPVP および Mg-St は, 1-2-1 項に記載したものと同一のものを使用した. 造粒工程の結合液の調製および ODT の崩壊試験に使用する水には純水を使用した. **Table 12** 記載の各種 ODT 製品を各メーカーより購入し使用した. プラセボフィルムコーティング錠をアステラスファーマテック (東京) より入手した. 本フィルムコーティング錠は, D-Mannitol, 結晶セルロース, クロスカルメロースナトリウムおよび Mg-St を含有する直径 6.0 mm ϕ の素錠 (90 mg/ tablet) に, hypromellose を主基剤とするフィルムコーティング用プレミックス (OPADRY, 日本カラコン, 静岡) でフィルムコートしたものである.

Table 12. List of ODT products.

Drug substance	Commercial name (Vendor)
Famotidine	ガスターD錠 10 mgおよび20 mg (アステラス製薬)
	ファモスタジンD錠 20 mg (東和薬品)
	ファモチジンD錠 20 mg 「サワイ」 (沢井製薬)
	ガスポートD錠 20 mg (大洋薬品)
	ガモファーD錠 20 mg (サンド/大原薬品)
	クリマーゲンOD錠 20 mg (マイラン製薬)
	ブロスターM錠 20 mg (サンノーバ/エルメッドエーザイ)
	ファモチジンD錠 20 mg 「EMEC」 (エルメッドエーザイ)
	ストマルコンD錠 20 mg (大正薬品)
	ファモガストD錠 20 mg (日本ケミファ/シオノケミカル)
	ガスリックD錠 20 mg (日新製薬)
	ファモチジンD錠 20mg 「KOBA」 (日医工)
	ファモチジンD錠 20mg 「MED」 (化研生薬/メディサ新薬)
Tamsulosin hydrochloride	ハルナールD錠 0.1 mgおよび0.2 mg (アステラス製薬)
	タムスロンOD錠 0.2 mg (東和薬品)
	ハルスローOD錠 0.2 mg (東和薬品)
	タムスロシン塩酸塩 OD錠 0.2 mg 「日医工」 (日医工)
	タムスロシン塩酸塩 OD錠 0.2 mg 「明治」 (明治製薬)
	タムスロシン塩酸塩 OD錠 0.2 mg 「ケミファ」 (日本薬品)
Amlodipine besylate	リストリームOD錠 0.2 mg (キョーリン/あすか製薬)
	アムロジンOD錠 5 mgおよび10 mg (大日本住友製薬)
	アムロジピンOD錠 2.5 mg 「トーワ」 および5 mg (東和薬品)
	アムロジピンOD錠 5 mg 「サワイ」 (沢井製薬)
	アムロジピンOD錠 5 mg 「タイヨー」 (大洋薬品)
	アムロジピンOD錠 5 mg 「日医工」 (日医工)
	アムロジピンOD錠 5 mg 「NS」 (日新製薬)
	アムロジピンOD錠 5 mg 「サンド」 (サンド)
	アムロジピンOD錠 5 mg 「あすか」 (あすか製薬/大正薬品)
	アムロジピンOD錠 5 mg 「フソー」 (扶桑薬品)
Brotizolam	アムロジピンOD錠 5 mg 「EMEC」 (エルメッドエーザイ)
	レンドルミンD錠 0.25mg (ベーリンガーインゲルハイム)
Irsogladine maleate	ガスロンN OD錠 4 mg (日本新薬)
Lansoprazole	タケプロンOD錠 15 mg (武田薬品)
Voglibose	ベイスンOD錠 0.3 mg (武田薬品)
Ebastine	エバステルOD錠 10 mg (大日本住友製薬)
Bepotastine besilate	タリオンOD錠 5 mg (田辺三菱製薬)
Olopatadine hydrochloride	アレロックOD錠 5 mg (協和発酵キリン)
Midodrine hydrochloride	メトリジンD錠 2 mg (大正富山医薬品)

2-2-2 プラセボ ODT 打錠品の調製方法

高圧 CO₂ 処理条件の違いが ODT 特性に与える影響の検証には、第 1 章の 1-2-3 項で調製した B-1 打錠品を使用した。

また、あらかじめ 2-2-3 項の方法で高圧 CO₂ 処理 (3.0 MPa/25°C/45 分または 5.0 MPa/25°C/45 分) を施した XPVP を使用して、B-1 と同じ組成のプラセボ ODT 打錠品を以下の方法で調製した。第 1 章の 1-2-3 項で調製した B-1 造粒品を使用し、Table 13 記載の処方比率となるよう異なる前処理を施した XPVP を使用して総重量 5 g スケールで各添加剤を秤量した。混合は 1-2-2 項記載の方法と同様に実施し、打錠は材料試験機 (Autograph AGS-20 kNG, 島津製作所) にて実施した。杵の直径および曲率半径は 1-2-3 項の B-1 打錠品と同じものを使用した。この時、錠剤の重量と打圧はそれぞれ 170 ± 10 mg および 1 ± 0.5 kN となるように調節し、高圧 CO₂ で前処理した XPVP を含有するプラセボ ODT 打錠品 (B-1-3M および B-1-5M) を調製した。

Table 13. Composition of ODTs.

Material		Formula ID	
		<i>B-1-3M</i>	<i>B-1-5M</i>
Weight content rate (%)	Granule		
	D-Mannitol	82.0	82.0
	PVP-VA	2.0	2.0
	AMCE	10.0	10.0
	XPVP treated by CO ₂ at 3.0 MPa/25°C/45 min	5.0	-
	XPVP treated by CO ₂ at 5.0 MPa/25°C/45 min	-	5.0
	Mg-St	1.0	1.0
	Total	100	100

更に、打錠時の打圧が ODT の物理特性に与える影響を評価するため、以下の方法で打圧の異なるプラセボ ODT 打錠品を調製した。1-2-3 項で調製した B-1 造粒品を用いて Table 14 記載の処方比率に従って合計重量が 15 g となるように秤量した後、混合・打錠することで AMCE を 7.5%, XPVP を 10%含有する打錠品を得た。混合は 1-2-2 と同様の方法で実施し、打錠は材料試験機 (Autograph AGS-20 kNG, 島津製作所) にて実施した。杵の直径および曲率半径は 1-2-3 項の B-1 打錠品と同じものを使

用した．この時，打圧を 1.5, 2.0 および 2.5 kN の 3 条件で打錠し，錠剤の厚みが 3.90 ± 0.1 mm となるように錠剤重量を調節し，打錠品 (D-1) を得た．

Table 14. Composition of ODTs.

	Material	Formula ID
		<i>D-1</i>
Weight content rate (%)	Granule	
	D-Mannitol	79.5
	PVP-VA	2.0
	AMCE	7.5
	XPVP	10.0
	Magnesium stearate	1.0
	Total	100

また 1-2-3 項で調製した AMCE を重量比 7.5% および 12.5% 含有するプラセボ ODT 打錠品 (B-3 および B-4) について，本章でも一部の検討で使用した．

2-2-3 高圧 CO₂ 処理方法

各種プラセボ ODT 打錠品または XPVP に関して，1-2-4 項記載の装置を用いて同様の手順で高圧 CO₂ 処理を実施した．CO₂ 圧力は 2.0–6.0 MPa，処理時間は 5–360 分および処理温度は 15–45°C の範囲でそれぞれ条件を適宜設定した．

本章では ODT の物理特性に対して高圧 CO₂ 処理条件の違いが及ぼす影響を検証する目的で，同一製剤 (B-1) を様々な CO₂ 圧力，処理温度および処理時間で CO₂ 処理を実施した．

2-2-4 SEM による crospovidone (XPVP) の外観観察

2-2-2 項で使用した高圧 CO₂ 処理 (3.0 MPa/25°C/45 分または 5.0 MPa/25°C/45 分) を施した XPVP に関して，処理前後の外観を SEM (JSM-5510LV，日本電子，東京) で観察した．適量のサンプルを専用の金属製ステージに両面のカーボンテープで固定し，表面を金属蒸着して観察をおこなった．

2-2-5 XPVP の粒度分布評価

2-2-2 項で使用した高圧 CO₂ 処理 (3.0 MPa/25°C/45 分または 5.0 MPa/25°C/45 分) を施した XPVP に関して、処理前後の粒度分布を乾式粒度分布測定装置 (HELOS & RODOS, 日本レーザー, 東京) にて測定した。圧縮エアーを利用した分散方式で、乾式でサブミクロン微粉末の測定をレーザー回折式測定にて行う装置であり、XPVP の累積分布を粒度データとして得た。

2-2-6 プラセボ ODT の物性評価

各種プラセボ ODT サンプル (打錠品および CO₂ 処理品) について適宜、硬度、厚みおよび崩壊時間の評価を実施した。

硬度は 1-2-10 項と同様の方法で測定した。高圧 CO₂ 処理条件と ODT 特性の関係を検証する試験においては、各サンプル 5 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。**Table 17** 記載の打圧の影響を確認する試験においては、傾向を把握する目的で各サンプル 2 錠の評価を行い、平均値を算出した。それ以外の試験では各サンプル 3 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。

錠剤の厚みは 1-2-10 項と同様の方法で測定した。高圧 CO₂ 処理条件と ODT 特性の関係を検証する試験においては、各サンプル 5 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。**Table 17** 記載の打圧の影響を確認する試験においては、傾向を把握する目的で各サンプル 2 錠の評価を行い、平均値を算出した。それ以外の試験では各サンプル 3 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。

ODT の崩壊時間は 1-2-10 項と同様の方法で測定した。**Table 17** 記載の打圧の影響を確認する試験においては、傾向を把握する目的で各サンプル 2 錠の評価を行い、平均値を算出した。それ以外の試験では各サンプル 3 錠の測定を行い、平均値と SD を算出した。

2-2-7 各種 ODT 製品との物性比較

Table 12 に示す各種 ODT 製品 (先発品, ジェネリック品含む) につき、各種物理特性 (最大引張強度, 摩損度, 崩壊時間, 落下破損率) を評価した。尚, 3.5 MPa/25°C/120 分で高圧 CO₂ 処理したプラセボ ODT (B-1) についても比較のため同じ評価を実施した。

錠剤の最大引張強度は、錠剤硬度計 (Model 6D, Dr. Schleuniger Pharmatron) にて測定した 5 錠の平均硬度 (N) を錠剤の断面積 (mm²) で除することで算出した。割線

を有する錠剤の硬度については、割線に対し垂直方向から圧縮した際の硬度を測定し、破断面が割線と直角になるようにした。断面積については各製品によって形状が異なるため、カラー3D レーザー顕微鏡 (VK-9700, KEYENCE, 大阪) を用いて測定した錠剤キャップ部の断面積 S_c 、キャップ部の厚み T_c および直径 D と、デジタル厚み計 (Digimatic Indicator, ミットヨ, 神奈川) で測定した厚み T_t を用いて割線を持たない錠剤の断面積 S_l を算出した (式 2)。一方、割線を持つ錠剤の断面積は、マイクロスコープで割線に対して垂直方向の断面を同様に評価し、上記のパラメータに加えて割線の幅 W_{sl} と深さ H_{sl} も測定し、式 3 により断面積 S_2 を算出した (Fig. 11 参照)。

$$S_l = S_c \times 2 + (T_t - T_c \times 2) \times D \quad (\text{式 2})$$

$$S_2 = S_l - W_{sl} \times H_{sl} \times \frac{1}{2} \quad (\text{式 3})$$

- S_l : 割線を持たない錠剤の断面積 (mm^2)
 S_2 : 割線を持つ錠剤の断面積 (mm^2)
 D : 錠剤の直径 (mm)
 S_c : 錠剤の一方のキャップ部の断面積, 割線部分を含む (mm^2)
 T_c : 錠剤のキャップ部の厚み (mm)
 T_t : 錠剤全体の厚み (mm)
 W_{sl} : 割線の幅 (mm)
 H_{sl} : 割線の深さ (mm)

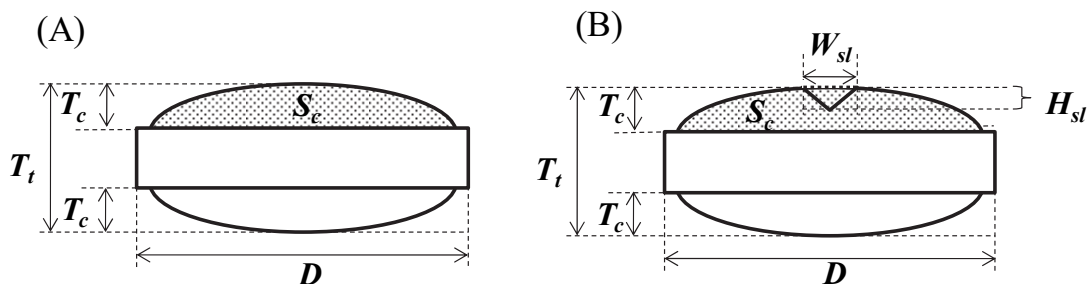


Fig. 11. The illustration of the experimental parameters to calculate the sectional areas of ODTs. (A), tablets without secant line; (B), tablets without secant line.

一般に錠剤の引張強度は式 4 で与えられるが^{46, 47)}、これは錠剤の杵形状の曲率等を考慮しない平錠のようなシリンダー型圧縮成形物に適用される式であり、形状が様々異なる錠剤サンプルを評価、比較する場合は適さないため、上述の方法にて断面積を算出することで、最大引張強度を算出した。

$$\sigma = 2P / \pi D T_t \quad (\text{式 4})$$

σ : 引張強度 (N/mm²)
 P : 硬度 (N)
 π : 円周率
 D : 錠剤の直径 (mm)
 T_t : 錠剤全体の厚み (mm)

摩損度の測定には摩損度試験器 (PTF-3RA, Pharma Test, ドイツ) を使用した。トータル重量が 6.5 g 以上となる最小錠数をそれぞれの ODT の評価に使用し、専用のプラスチックドラムに錠剤を入れた後、ドラムを 500 回転 (25 rpm) させ、回転前後の錠剤重量の変化を測定した。錠剤が摩損度試験中に吸湿する影響を勘案し、試験中には試験器横に同じ錠剤を静置し、同じタイミングで試験前後の重量変化を確認することで数値を補正し摩損度を算出した (式 5)。

$$F = \left(1 - \frac{W_{s2}}{W_{s1} \times W_{r2} / W_{r1}} \right) \times 100 \quad (\text{式 5})$$

F : 摩損度 (%)
 W_{r1} : 500 回転摩損度試験開始前の補正用錠剤重量 (g)
 W_{r2} : 500 回転摩損度試験後の補正用錠剤重量 (g)
 W_{s1} : 500 回転摩損度試験開始前の磨損度評価錠剤重量 (g)
 W_{s2} : 500 回転摩損度試験後の磨損度評価錠剤重量 (g)

崩壊時間の評価は 2-2-6 項同様に (Tricorptester, 岡田精工) を用い, 試験時に錠剤の上面に載せる重りに 40 g のものを使用したこと, 水の代わりに人工唾液 (NaCl, 1.44 g/L ; KCl, 1.47 g/L ; Tween 80, 0.3%)²⁹⁾を使用したこと以外は同様の方法で測定した. ODT 製品の中には 20 g の条件ではうまく崩壊しないものが含まれたため, 40 g の重りを使用した.

落下破損試験は 1-2-10 項と同様に, ブリスターシートに包装された各種 ODT を 150 cm の高さから 10 回落下させた時の全評価錠数に対する破損錠数の割合を破損率として算出した. 尚, プラセボ ODT (B-1) については 1-2-10 項で使用したのと同じブリスターシート (14 錠/シート) に包装し, 計 10 シート (140 錠) の評価を実施することで, 破損率を算出した. 一方, 市販 ODT 製品については製品包装で使用されているブリスターシートをそのまま使用した. 製品によってブリスターシート 1 枚あたりの錠数が 14 錠の製品と 10 錠の製品に分かれるが, いずれも計 10 シートの評価を行い, それぞれ 140 錠中あるいは 100 錠中の破損率として算出した. いずれのシートもメーカー間で錠剤に対するブリスターシートの相対面積に大きな違いはなく, 落下時間も約 0.7 秒前後とサンプル間で顕著な違いは無かったため, 100 錠以上の評価を行うことでサンプル間の横並びの比較は可能と考えられた.

2-2-8 CO₂密度の計算

高圧 CO₂ 処理条件時の CO₂ 密度の計算にはフリーウェアの EOS-SCx Ver. 0.2w (<http://hp.vector.co.jp/authors/VA030090/indexj.html>) を使用した. CO₂ 圧力と温度条件を入力し, 各条件における CO₂ 密度を算出した.

2-2-9 高圧 CO₂ 処理工程のスケールアップ

5 L スケールでの CO₂ 処理には超臨界流体抽出装置 (VE-1, 三菱化工機, 川崎) を使用した (Fig. 12). 錠剤を充填する耐圧容器 (5 L) は温調した水が循環するジャケットを有しており, 25°C に温度制御した. 錠剤を容器内に充填し, 容器の密閉作業と CO₂ 配管の接続が完了後, 容器内圧力が 3.5 MPa となるまで CO₂ ガスを抽出容器へ導入し, 120 分間圧力を維持した. 120 分経過後, 抜圧することで高圧 CO₂ 処理を完了した. 尚, 抜圧は 0.2 分および 25 分の 2 条件で試験を実施した.

プラセボ ODT 打錠品に対して 5 L スケールで高圧 CO₂ 処理を行うにあたり, 嵩上

げ用のプラセボ錠を使用した．嵩上げ錠としてはプラセボフィルムコーティング錠 (6.0 mm ϕ) を抽出容器内に充填し，容器の底から上部まで等間隔で4箇所 (各約 8 g) に処理対象となるプラセボ ODT 打錠品 (A-1 処方) を配置した (Fig. 13)．処理後のサンプル回収を考慮し，プラセボ ODT は不織布の袋に入れた状態で配置した．

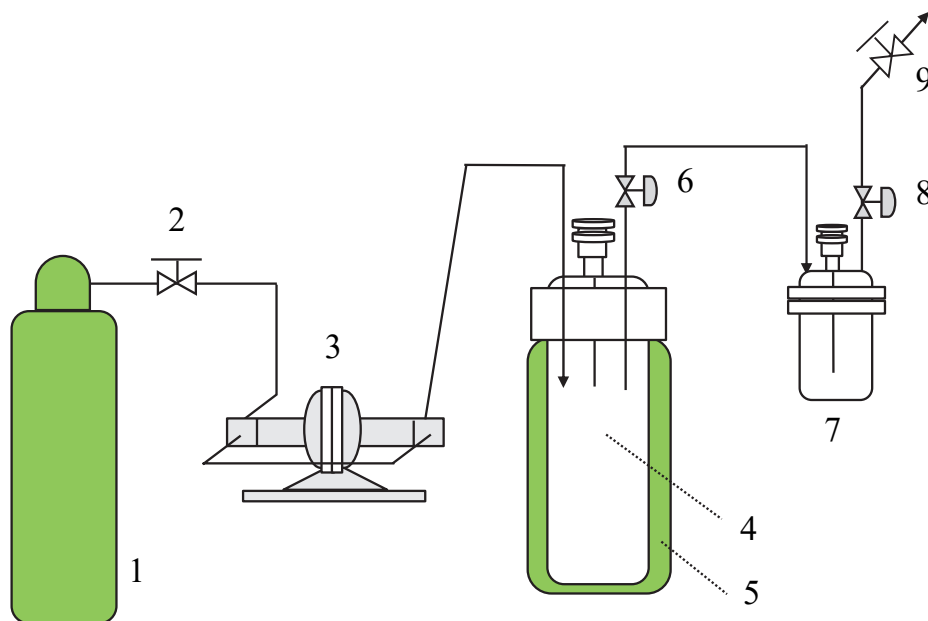


Fig. 12. Schematic diagram of the extraction apparatus by supercritical carbon dioxide, which was used for high-pressure CO₂ treatment of tablets at 5 L scale. 1, CO₂ source (siphon type cylinder); 2 and 9, stop valves; 3, presurizing pump; 4, pressure-resistant container (5 L); 5, jacket for temperature control; 6 and 8, pressure regulating valves; 7, recovery container (2 L). The presurizing pump and recovery container was not actually used in this study, where CO₂ just passed through them.

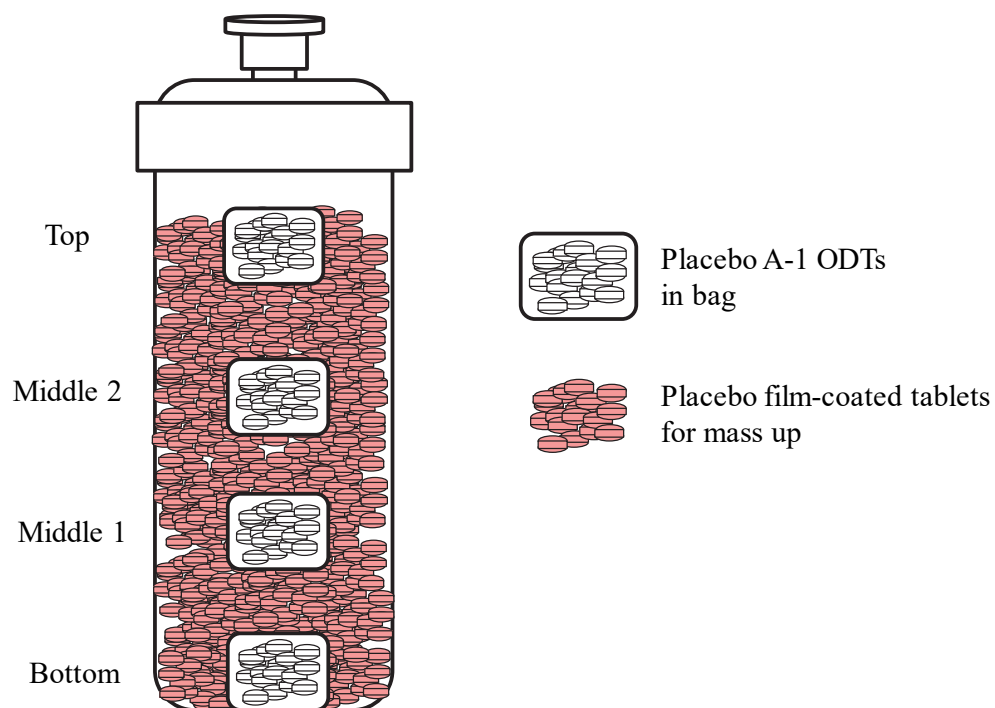


Fig. 13. Location of placebo ODT samples in the extraction container (5 L) for high pressure CO₂ process.

2-2-10 統計解析

2-3-1 項における CO₂ 圧力と処理温度の違いが ODT 特性に及ぼす影響を検証するにあたっては、Bonferroni 法により多重比較を実施し、 $P < 0.05$ において有意差ありと判断した。2-3-7 項における高圧 CO₂ 処理工程のスケールアップにおいては、50 ml スケールで処理を行ったサンプルを control として t 検定を実施し、 $P < 0.05$ において有意差ありと判断した。

第3節 結果及び考察

2-3-1 CO₂圧力と処理温度の違いが ODT 特性に及ぼす影響

高压 CO₂ による高分子の可塑化においては、CO₂ 圧力依存的に融点が低下することが PEG1500 を用いた検討において知られている⁴¹⁾。また CO₂ 処理による PVP-VA の可塑化を硬度の向上に利用する方法においては CO₂ 圧力が硬度に影響することが分かっている²⁷⁾。そのため、本研究の AMCE を用いた ODT 設計法においても CO₂ 圧力が ODT 特性に影響を及ぼすことが考えられる。本項では、1-2-3 項で設計した打錠品 (B-1) を使用して、様々な CO₂ 圧力と処理時間で高压 CO₂ 処理を実施し、ODT 特性に及ぼす影響を評価した。ここでの処理時間は一定の 45 分とした。温度条件については、AMCE の相転移を加熱ではなく高压 CO₂ 処理によって誘導することが目的であるため、AMCE の T_g が約 48°C であることを勘案して最高温度を 45°C に設定した。尚、本試験で採用した B-1 処方においては、造粒工程の結合剤に PVP-VA を使用しており、当該基剤は高压 CO₂ 処理によって硬度を高められることが第 1 章で確認された。そこで B-1 処方の造粒部に含まれる PVP-VA が硬度に与える影響を確認するため、本造粒品のみを Mg-St と混合して打錠したものに高压 CO₂ 処理 (4.0 MPa/25°C/45 分) を実施したところ、硬度の変化はわずか +3 N であることを予備検討で確認した。したがって、造粒品中の PVP-VA が硬度に及ぼす影響はほぼ無視できると考えられた。造粒品中の PVP-VA が硬度上昇に寄与しなかったのは、PVP-VA の添加量が 2%程度と少ないためと思われる。

各処理温度における硬度と処理圧力の関係を Fig. 14a に示すが、いずれの温度条件においても硬度は CO₂ 圧力依存的に増大する傾向を示した。また CO₂ 圧力が 4.0 MPa 以下の圧力領域においては 15°C に比べ 45°C の条件で有意に高い硬度の上昇、すなわち温度依存性があることを確認したが、4.0 MPa 以上の処理条件では認められなかった。AMCE は温度環境が自身の T_g を超えた場合に粒子の軟化が起これ錠剤内で物理的な架橋を形成すると考えられ、その T_g が CO₂ 処理によって低下することは第 1 章で確認した。CO₂ 圧力が比較的低い 2.0–3.0 MPa の領域においてはおそらく CO₂ による T_g の低下が顕著ではないために、温度条件の違いにより AMCE の軟化状態に差が生じ硬度の有意差に繋がった可能性が考えられる。一方で圧力が 3.0 MPa を超えると、硬度の温度間のギャップはそれほど大きくはなかった。実際、1-3-1 項における SEM 画像でも確認したとおり、3.0 MPa を超える 4.0 MPa/25°C の高压 CO₂ 処理は外観上も粒子の形状が確認できなくなるほど顕著に AMCE を軟化させた。したがって、3.0 MPa を

超える圧力においては最低処理温度の 15°C においても十分に AMCE が軟化するレベルまで T_g の低下が起こっていたことが推察され、そのため温度依存性が顕著でなかったものと推察された。

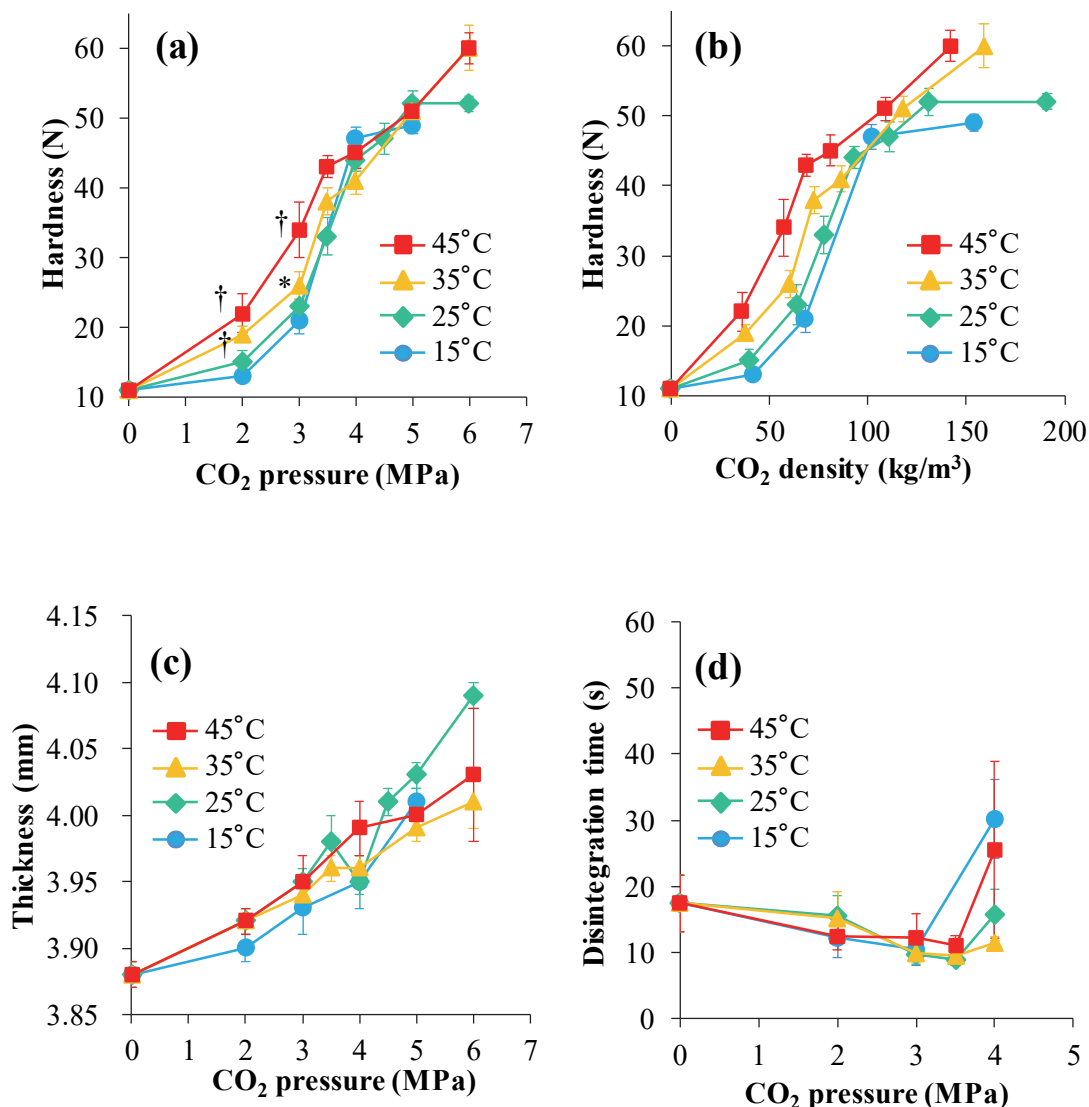


Fig. 14. Effect of CO₂ gas pressure on tablet hardness (a and b), thickness (c) and disintegration time (d) at 15°C, 25°C, 35°C and 45°C. All treatments were conducted for 45 min. x-axis of (a) CO₂ gas pressure converted to CO₂ gas density in (b). * $P < 0.05$ and † $P < 0.01$ vs. 15°C sample at each CO₂ gas pressure. Hardness and thickness data represent mean \pm SD ($n=5$) and disintegration data are mean \pm SD ($n=3$). Disintegration data at more than 4.0 MPa condition are not shown in (d), whose disintegration times were more than 120 s for all temperatures.

Fig. 14a の X 軸を CO₂ 圧力から CO₂ 密度に変換した結果を **Fig. 14b** に示す。CO₂ 密度は CO₂ 圧力と相関するパラメータであるが、同じ圧力条件においても温度依存的

に CO₂ ガスの体積が変化するため、体積、圧力が同じ場合は温度が変わることで CO₂ 密度が変化する⁴⁷⁾。Fig. 14b に示した通り、圧力ではなく密度に対してプロットした方が温度依存性が見かけ上より強くなる傾向が確認された。このことは、温度が高い条件では CO₂ 密度がより小さく、低温条件では CO₂ 密度がより大きくなることで、同一 CO₂ 圧力条件下でも温度の違いによって AMCE の T_g 低下レベルが実際は少し異なっていることを示唆すると考えられた。本結果から、CO₂ 密度ではなく CO₂ 圧力によって処理条件を制御することで温度の影響を抑えつつ製剤特性の制御が可能であることを確認できた。また、CO₂ 密度は圧力と温度から算出される数値であるため、工業生産で CO₂ 処理工程を管理する場合は圧力をモニタリングする方がよりシンプルで簡便と考えられる。以上の結果から、本 ODT 製法においては CO₂ 圧力 (または CO₂ 密度) と処理温度によって硬度を制御できることが示された。

錠剤の厚みについても同様に結果を Fig. 14c に示した。15, 25, 35 および 45°C のいずれの条件においても CO₂ 圧力の増加に伴って厚みが増大する傾向が確認され、これは 1-3-1 項の結果からも XPVP の高圧 CO₂ 処理による膨張が主要因と考えられる。一方で、厚みに関しては硬度で認められたような温度依存性は確認できず、このことは XPVP の膨張が温度に非依存である可能性を示すと考えられた。

また ODT の崩壊性に関しても処理温度の違いは影響しなかったが、硬度、厚み同様に CO₂ 圧力の影響を受けて変化した (Fig. 14d)。具体的には、3.5 MPa 以下の CO₂ 圧力条件と比較して 4.0 MPa の処理は崩壊時間を遅延させる傾向が認められた。更に 4.5 MPa 以上の条件においては、全ての温度条件で崩壊に 120 s 以上を要することが予備検討で確認された。4.5 MPa 以上の CO₂ 圧力による顕著な崩壊遅延については、4.0–4.5 MPa の硬度変化がそれほど顕著でないことを鑑みると、単純に硬度が高すぎたことが原因とは考えにくい。XPVP が高圧 CO₂ 処理によって膨張することは前述のとおりであるが、高圧 CO₂ 処理前後での XPVP の粒度や外観性状の変化を確認したところ、処理による顕著な変化は認められなかった (Fig. 15, 16)。したがって高圧 CO₂ 処理中の XPVP の膨張は可逆性かつ一過性の変化と推察された。

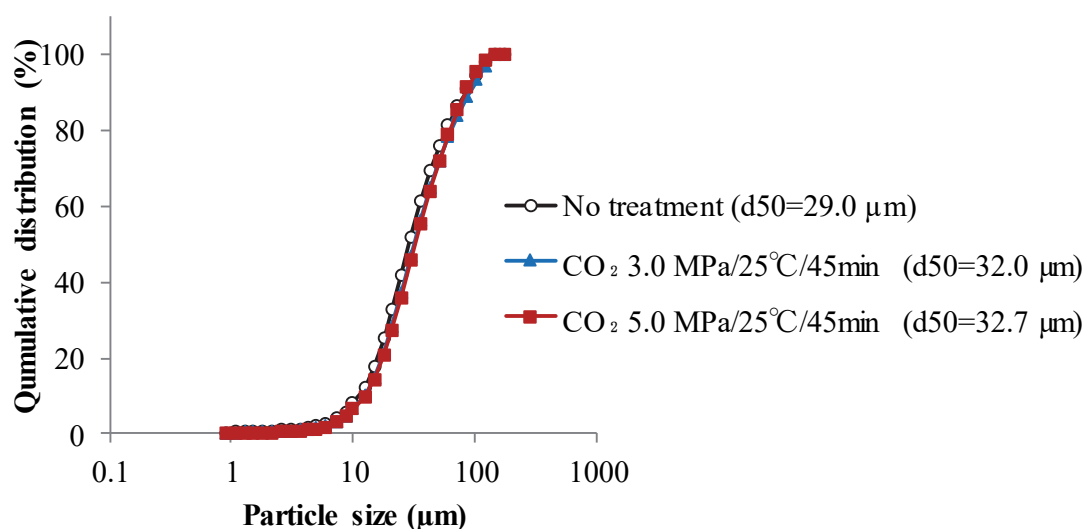


Fig. 15. Particle size distribution of XPVP before and after treatment of high-pressure CO₂. High-pressure CO₂ treatment was conducted at 3.0 MPa/25°C/45 min or 5.0 MPa/25°C/45 min.

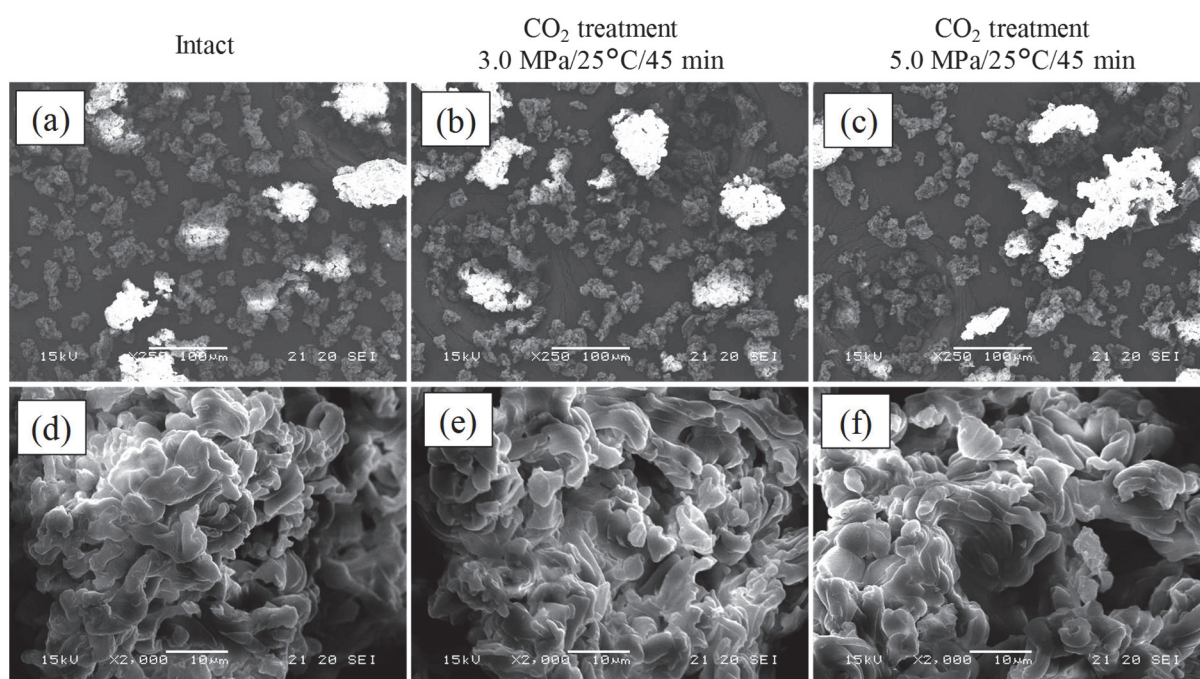


Fig. 16. Scanning electron microscopy images of XPVP. (a) Intact sample, (b) after high-pressure CO₂ treatment at 3.0 MPa/25°C/45 min and (c) at 5.0 MPa/25°C/45 min at $\times 250$ magnification. Images at $\times 2000$ magnification are (d), (e) and (f), respectively.

また、あらかじめ 3.0 MPa/25°C/45 分または 5.0 MPa/25°C/45 分の高圧 CO₂ 処理を施した XPVP を用いて 2-2-2 項に示した処方で ODT を設計したところ、これらの ODT の崩壊性はいずれも約 10 s と速やかであった (Table 15)。したがって、Fig. 14c におい

て 4.5 MPa 以上の CO₂ 圧力で錠剤を処理した際に ODT の顕著な崩壊遅延が確認されたことについては、XPVP が単純に高圧 CO₂ 処理のみの効果によって崩壊性を失ったためではないと推察された。

Table 15. Physical properties of ODTs prepared with XPVP pretreated by high-pressure CO₂.

Formula ID	<i>B-I-3M</i>		<i>B-I-5M</i>	
Pretreatment on XPVP	CO ₂ 3.0 MPa/25°C/45 min		CO ₂ 5.0 MPa/25°C/45 min	
Process of tablets	Before CO ₂ *	After CO ₂ *	Before CO ₂ *	After CO ₂ *
Tablet hardness (N)	11 ± 0.6	45 ± 1.0	11 ± 0.6	42 ± 1.5
Tablet thickness (mm)	3.86 ± 0.02	3.98 ± 0.00	3.84 ± 0.02	3.98 ± 0.01
Disintegration (s)	Not tested	10.4 ± 0.08	Not tested	10.4 ± 0.03
*3.5 MPa/25°C/180 min			Mean ± SD (n=3)	

また CO₂ 処理によって打錠品 (B-1) の硬度を高める工程においては、水不溶性ポリマーである AMCE と崩壊剤である XPVP との間の過剰な粒子間架橋の形成が崩壊性を低下させた要因となった可能性が考えられる。しかし、Table 16 の結果を鑑みると本現象はそれほどシンプルなものとは考えにくい。ここでは 1-2-3 項で調製した AMCE を 12.5% 含有する打錠品 (B-4) について、3.5 MPa/25°C/45 分の高圧 CO₂ 処理を施した結果、57 N の高い硬度と 15 s 以内の速崩壊性が両立できた。本製剤は CO₂ 圧力を 3.5 MPa に抑え AMCE の含有率を増加することで高い硬度を得た。

Table 16. Physical properties of ODTs prepared with 12.5% AMCE by 3.5 MPa CO₂.

Formula ID	<i>B-4</i>	
AMCE content %	12.5	
Process	Before CO ₂ *	After CO ₂ *
Tablet hardness (N)	16 ± 1.0	57 ± 2.3
Tablet thickness (mm)	3.98 ± 0.08	4.12 ± 0.02
Disintegration (s)	Not tested	14.9 ± 2.7
*3.5 MPa/25°C/45 min		Mean ± SD (n=3)

上記の結果は Fig. 14 において顕著に崩壊を遅延させた 5.0 MPa の処理よりも高硬

度な錠剤が得られていることから AMCE と XPVP との粒子間架橋も更に強固になっていると考えられるが、それでも崩壊性は良好であった。これらの知見から、高 CO₂ 圧力条件における ODT の崩壊遅延は、単純に AMCE の過剰な架橋のみで説明はできないものと思われた。これまでに検証したように粒子間架橋剤となる基剤の粒子径や添加量および CO₂ 処理条件の違いが硬度に及ぼす影響（1-3-2 項，1-3-4 項および本章）から考察すると、AMCE の架橋による硬度上昇には、AMCE と周囲の添加剤の物理架橋の数と各架橋点の結合力の両者が影響すると推察される。この時、AMCE 添加量が架橋数に、AMCE の融解状態が架橋点の結合力に影響すると仮定すると、Table 16 の結果は AMCE の添加量を増量し低 CO₂ 圧力で処理することで高硬度を得たことから、架橋点が豊富であるために高硬度を示したが各架橋点の結合力自体は強くなかったことが予想される。一方で、Fig. 14d の高 CO₂ 圧条件においては AMCE 添加量こそ少ないものの高 CO₂ 圧によって AMCE の融解が顕著に誘導されているため、硬度としては高くはないが各架橋点の結合力が非常に強かった可能性が考えられる。したがって、Fig. 14d における 4.0 MPa を超える CO₂ 圧処理条件では AMCE の顕著な融解によって各物理架橋点での結合力が XPVP の崩壊力を上回ったことで、崩壊遅延をきたしたことが推察される。

一方、高圧 CO₂ 処理後も錠剤中の AMCE が一部の CO₂ を保持していることが 1-3-7 項において確認されており、このような CO₂ の残存が錠剤内への水の進入を妨げることで崩壊を遅延させていることも要因の 1 つとして推察される。こちらについては CO₂ の残存量と崩壊特性の関係を関連づける必要があるが、錠剤中の CO₂ を定量的に測定する方法は 1-3-7 項のような間接的な方法に限られるため、直接 CO₂ 残量を測定可能な測定法が開発されることで、より詳細な考察が可能になると考えられる。

以上の知見から、高圧 CO₂ による AMCE の相転移を利用して硬度を高める ODT 製法においては、崩壊剤として使用する XPVP の崩壊性を損なわないよう CO₂ 圧力をコントロールすることが製剤設計上重要であることが示された。このことは CO₂ 処理と水不溶性ポリマーを用いて硬度を高める方法のデメリットとなる可能性がある。一方で、水溶性高分子の PVP-VA を使って硬度を高めた場合には、8.0 MPa の高圧条件においても ODT の崩壊時間が 30 s 以内だったとする報告もある²⁷⁾。しかし、これは単純に粒子間架橋剤が水溶性か水不溶性かの違い以外にも他の処方成分の違いが要因となっている可能性も考えられる。具体的には、本研究では崩壊剤として XPVP を使用するシンプルな処方を用いたが水溶性高分子を用いた報告においては ODT 用に速崩

壊性を得るよう設計されたプレミックスタイプの添加剤 (F-MELT, 富士化学工業, 富山) を使用しており, これらの違いに関しても検証が必要と思われる.

2-3-2 CO₂ 処理時間の違いが ODT 特性に及ぼす影響

本項では, 高圧 CO₂ による処理時間が ODT の物理特性 (硬度, 厚みおよび崩壊時間) に与える影響を評価した. 2-3-1 項と同様に B-1 製剤を使用し, CO₂ 圧力 3.0, 3.5, 4.0 および 5.0 MPa の 4 条件において処理時間を 5-360 分の範囲で適宜調節した. 処理温度は一定の 25°C に固定した (Fig. 17). Fig. 14 の結果において, 2.0 MPa の CO₂ 圧力では 10 N 未満のわずかな硬度上昇しか確認できなかった一方で, 3.0-4.0 MPa の CO₂ 圧力レンジにおいては硬度プロファイルが顕著に変化した. そのため本検討では 2.0 MPa の条件を不採用とし, 3.0-4.0 MPa の中間となる 3.5 MPa の条件を追加した. 検討の結果, 5.0 MPa の CO₂ 圧力条件においてはわずか 5 分の処理で+36 N の硬度上昇を確認し (Fig. 17a), かつ 30 s 以内の速崩壊性を示したことから, 硬度と崩壊性のバランスがとれた ODT を得られたものと考えられた (Figs. 17a and 17c). また 4 つの異なる CO₂ 圧力条件の硬度を比較すると, いずれも処理時間依存的に硬度が上昇し, 同一処理時間においては処理圧力が高いほど硬度も高値を示した. これらの結果から, 25°C の一定温度条件下において CO₂ 圧力と処理時間を最適化することで任意の硬度に制御することが可能と考えられた. また前述のとおり, 5.0 MPa/25°C/5 分の CO₂ 処理によって 30 N を超える硬度上昇が得られたが, このことは高圧 CO₂ による AMCE の相転移が非常に短時間で起こっていることを示唆するものと思われた. 他の CO₂ 圧力条件においても硬度は最初の 10 分で特に急激に上昇し, その後は緩やかに上昇する傾向を示した. したがって, 本製法における硬度上昇プロセスは初期の急激な硬度の立ち上がりとその後の緩やかな硬度上昇の 2 つの異なる相からなっているものと考えられた.

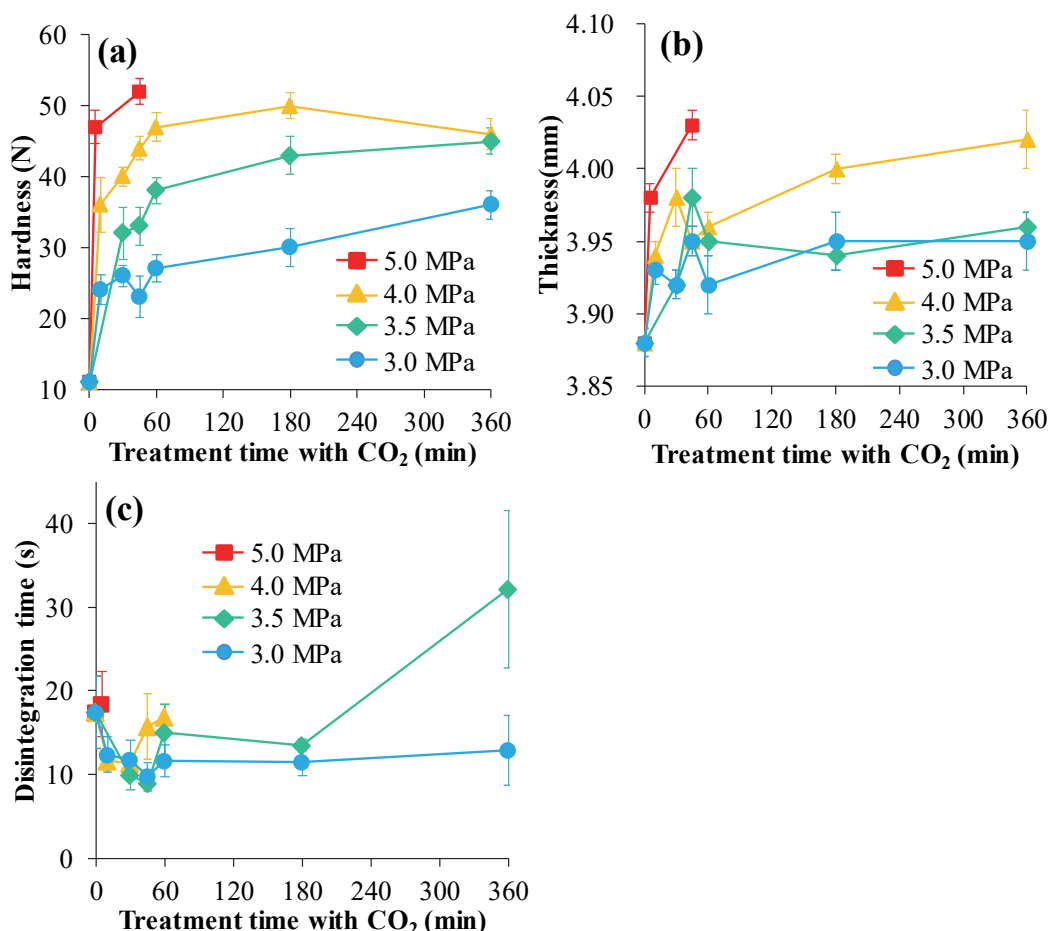


Fig. 17. Time course of tablet hardness (a), thickness (b) and disintegration time (c) under four different CO₂ pressure conditions, namely 3.0 MPa, 3.5 MPa, 4.0 MPa and 5.0 MPa. All treatments were conducted at 25°C. Hardness and thickness data are mean \pm SD ($n=5$), and disintegration data are mean \pm SD ($n=3$). For 4.0 and 5.0 MPa, the proportion of disintegration data are not shown in (c), whose disintegration was more than 2 min.

厚みの評価結果を **Fig. 17b** に示した。硬度と同様に処理時間に依存して厚みも増大する傾向を確認したが、3.0 MPa と 3.5 MPa の低圧側の条件においては 45 分以降で厚みの増大は認められなかった。2-3-1 項でも述べたとおり厚みの増大は XPVP に由来するものと考えられるが、3.5MPa 以下の条件において、硬度が時間依存的に 360 分まで増大を続けた一方で、厚みの変化は 45 分で停止した。この 2 つのパラメータの挙動の違いは、それぞれの現象が AMCE の相転移と XPVP の膨張という異なるメカニズムに由来するためと考えられた。

崩壊性に関しては、2-3-1 項において 4.5 MPa 以上の CO₂ 圧力で 45 分の CO₂ 処理を行うことによって顕著な崩壊遅延を確認した。本項では処理時間の影響を確認した結果、4.0 MPa においては 60 分を超える場合、5.0 MPa においては 5 分を超える場合

にそれぞれ崩壊時間が顕著に遅延することを確認した。さらに、3.5 MPa においても 360 分の処理で崩壊時間が遅延する傾向を確認した (Fig. 17c)。しかしながら、高 CO₂ 圧力条件においても、5.0 MPa/25°C/5 分のように処理時間を短縮することで 20 秒以内の速崩壊性が得られることも確認した。以上の知見は、CO₂ 処理と AMCE を利用した ODT 設計法においては 20 s 以内の速崩壊性を得るための至適な処理時間の上限が存在し、CO₂ 圧力の上昇によりその時間が短縮されることを示唆すると思われた。具体的な例としては、5.0 MPa では 5 分、4.0 MPa では 60 分が速崩壊性を得るための上限処理時間と考えられた。尚、4.0 MPa の条件では硬度の上昇が 60 分以降でほぼプラトーに達していたことから、60 分を超える処理で崩壊時間が顕著に遅延したことは、その CO₂ 圧力下で AMCE が形成可能な粒子間架橋が上限に達したことと関連する可能性が考えられる。

2-3-3 CO₂ 圧力 3.5 MPa における ODT 特性の制御

Fig. 17 の結果より、AMCE と XPVP を含有する B-1 処方において、CO₂ 圧力 3.5 MPa の条件は 180 分の長時間処理でも ODT が 15 s 以内の速崩壊性を示し、かつ 60 分以降は硬度がゆるやかに上昇したことから、崩壊性や硬度の制御が容易な圧力条件として期待されたと考えられた。本項では CO₂ 圧力 3.5 MPa で ODT 特性の制御を行うことを念頭に置き、室温付近での処理時間と ODT 特性の関係を確認した。具体的には、2-3-1 項および 2-3-2 項同様に B-1 処方を使用し、3.5 MPa/25°C を中心条件として $\pm 5^\circ\text{C}$ の温度条件で処理時間を変えて高圧 CO₂ 処理を施した際の ODT 特性を評価した (Fig. 18)。その結果、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で 180 分の処理を行った際に硬度を平均 40–47 N の幅で制御でき、崩壊時間をおよそ 15 s 以内に制御できることを確認した。この結果は、温度条件を $25 \pm 5^\circ\text{C}$ の幅で制御できれば 3.5 MPa の処理により一定の物理特性を有する ODT を調製可能なことを示唆すると思われた。しかし、Fig. 18 に示したとおり、3.5 MPa/360 分の CO₂ 処理は 25°C と 35°C の処理温度において崩壊時間を遅延させる傾向を確認したことから、AMCE と XPVP を含有する B-1 製剤においては、3.5 MPa/25°C で 180 分以内の処理とすることが 1 つのモデル条件となるものと考えられた。3.5 MPa/25°C の処理条件は室温のマイルドな温度条件と気体状態の CO₂ を利用するため、液化炭酸ガスポンペを直接耐圧容器に接続するのみのシンプルな装置構成で処理が可能であり、加熱や加湿法の代替処理方法としても十分期待できる処理方法と考えられる。また耐圧容器内の CO₂ 圧力は圧力制御バルブを使用することで容易に調節するこ

とができる．このシンプルな高圧 CO₂ 処理装置は商用生産スケールにおいて電力コストのかかる加熱工程も不要であり，製造コストの観点でのメリットも期待される．

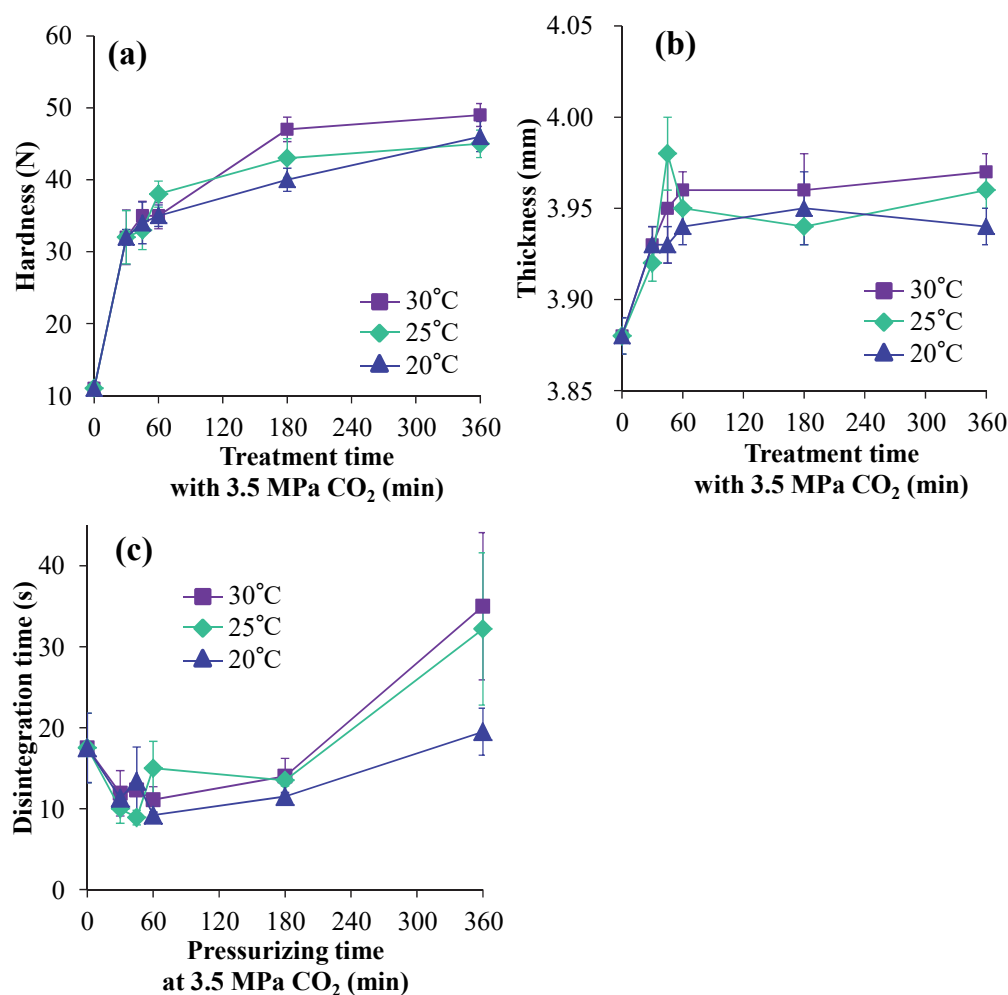


Fig. 18. Relationship between processing time and physical properties of ODTs, tablet hardness (a), thickness (b) and disintegration time (c). CO₂ gas pressure was set as 3.5 MPa at 20°C, 25°C and 30°C. Hardness and thickness data are mean \pm SD ($n=5$), and disintegration data are mean \pm SD ($n=3$).

以上の知見から，高圧 CO₂ ガスによる AMCE の相転移を利用した ODT の調製法においては，室温付近で CO₂ 圧力と処理時間を調節することで ODT の物理特性を容易に制御可能であることが実証された．

2-3-4 打圧が CO₂ 処理後の錠剤特性に及ぼす影響

1-3-2 項において，粒子間架橋剤となる高分子の粒子径が硬度上昇効率に影響することを確認したことから，架橋剤として機能する基剤が錠剤中で周囲の粒子とより広い接触面積を有することが硬度を効率的に高めるための重要な因子と考えられた．序

論でも述べたとおり，本技術は低打圧で打錠することが基本コンセプトであるが，製造条件として打圧を上げることは錠剤中で基剤間の接触面積を増大させる簡単な方法と考えられるため，本項でその影響を確認した．ここでは 2-2-2 項記載の方法で，AMCE を 7.5%，XPVP を 10%含有する打錠品を 1.5，2.0 および 2.5 kN の異なる 3 種の打圧で調製し，CO₂ 処理 (3.5 MPa/45°C/120 分) 後の錠剤特性を評価した (Table 17)．その結果，CO₂ 処理後の硬度はそれぞれ 37 N (打圧 1.5 kN)，47 N (打圧 2.0 kN) および 57 N (打圧 2.5 kN) であり，最低打圧 1.5 kN と最高打圧 2.5 kN の間に 20 N の硬度差が生じた．しかし実質的には 20 N の硬度差のうち 14 N が打錠品の硬度の違いに起因したものであり，CO₂ 処理による硬度の増加量については両方で 6 N の差しか得られなかった．したがって，打圧の増大が CO₂ 処理時の硬度上昇効率を改善する効果は，打錠時に得られる硬度差に対して大きくないと考えられた．第 1 章の SEM 画像評価において，CO₂ 処理により AMCE の融解が短時間かつ粒子の形状が消失するレベルで顕著に起こっていたことから，低打圧条件下においても AMCE によって粒子間架橋が十分形成され，結果として打圧の影響が大きくなかったものと推察される．打圧増大に伴い崩壊時間も若干遅延する傾向も確認されたが，2.5 kN の打圧条件でも崩壊時間は 18 s と ODT として許容される崩壊特性を維持していると考えられた．したがって，将来的に本技術を ODT 製法として製品に適用する際には，含有する薬物粒子の放出特性を損なわない範囲で打圧を上げることは硬度の高い ODT を得る上では最適化すべき製造条件の 1 つと考えられた．

Table 17. Physical properties of ODTs prepared by various compression force.

Formula ID	<i>D-I</i>					
Compression force	1.5 kN		2.0 kN		2.5 kN	
CO ₂ Process*	Before	After	Before	After	Before	After
Hardness (N)	13	37	18	47	27	57
Hardness change by CO ₂ (N)	-	+24	-	+29	-	+30
Thickness (mm)	3.97	4.18	3.88	4.09	3.88	4.12
Thickness change by CO ₂ (mm)	-	+0.21	-	+0.21	-	+0.24
Disintegration (s)	-	14.2	-	17.2	-	18.0
*3.5 MPa/45°C/120 min					Mean (n=2)	

2-3-5 ODT 特性を制御するためのアプローチに関する考察

これまで 1-3-4 項, 2-3-1 項および 2-3-2 項において, 室温下での高圧 CO₂ 処理を利用して硬度を高める上で有効な 3 つのアプローチを確認した. 具体的には CO₂ 圧力を上げること, 処理時間を延長すること及び AMCE 含有量を高めることの 3 点である (2-3-4 項で確認した打圧については, CO₂ 処理の効果を高める観点では効果は顕著ではなかった). しかしながら, これらを過剰な条件で適用すると ODT の崩壊性を遅延させてしまうことも確認した. ODT を設計する上では錠剤の高硬度と速崩壊性を両立することが非常に重要である. したがって, 硬度をより高くかつ崩壊時間をより速く制御するためにどのようなアプローチが有効であるかを考察することは, 本 ODT 製法を適用して製品を設計する上で非常に意義が大きいと考えられる.

本項では ODT 調製時の input factor として AMCE 含有率, CO₂ 圧および処理時間が異なる 5 つのモデル ODT に関して, output profile である硬度と崩壊時間を比較した. ここでは硬度と崩壊性の比である H/D をパラメータとして設定した. 高硬度かつ速崩壊性の ODT が製品には望まれることから, H/D は ODT の性能を評価する上での簡単な指標の 1 つであり, H/D が高値を示せば性能のより優れた ODT としてのポテンシャルを有すると考えられる. 評価に先立ち, H/D の基準値を設定することとした. Table 12 に示した各種 ODT 製品の中で錠剤径が本検討と同じ 8.5 mm の 19 製品について平均硬度を算出した結果, 56 N であった. また Yoshita らは ODT 26 製品の崩壊時間を Tricorptester で測定した結果, それらの崩壊時間がおおよそ 10–30 s の範囲であり, 平均が 20 sであることを報告している²⁹⁾. 以上の知見に基づき, 8.5 mm の錠剤径を有する ODT 製品において期待される H/D の基準として, 2.8 N/s (56 N/20 s) を設定した. 5 つのモデル ODT の結果を Table 18 に示した.

Table 18. Physical parameters and H/D ratios of ODTs prepared by changing input factors utilizing high-pressure CO₂ gas and AMCE.

Model ID		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
Input factor	AMCE content (%)	10	10	10	7.5	12.5
					Low	High
	CO ₂ pressure (MPa)	4.0	5.0	3.5	4.5	3.5
			High	Low	High	Low
	Pressurizing time (min)	45	5	120	45	45
			Short	Long		
Output profile	Temperature (°C)	25	25	30	20	25
	Hardness (N)					
	Mean, <i>n</i> =5	44	47	42	44	57
	Disintegration time (s)					
	Mean, <i>n</i> =3	16	18	12	41	15
	H/D (N/s)	2.8	2.6	3.5	1.1	3.8

ここでは 10%の AMCE を含有し 4.0 MPa/25°C/45 分で CO₂ 処理を施した Model 1 (H/D=2.8 N/s) を control とした. Model 2 と Model 3 はそれぞれ同じ 10%の AMCE を含有するが, Model 1 とは異なる条件で CO₂ 処理を実施した. Model 2 では高 CO₂ 圧/短時間の処理を採用した結果, H/D は 2.6 N/s であった. 一方で Model 3 では低 CO₂ 圧/長時間の処理を採用した結果, H/D は 3.5 N/s であり, Model 1 よりも H/D が高い結果となった. これらの結果は, 低 CO₂ 圧条件による処理が高 H/D の ODT を得る上で有効な方法であり, CO₂ 圧を下げた場合には長時間処理が H/D 低下要因となり難いことを示唆している. 2-3-2 項の考察においても高い CO₂ 圧による処理は ODT が速崩壊性を得るための至適処理時間が短縮されることが考えられたが, CO₂ 圧力を高めるアプローチは H/D を高める上では有効でないと推察された. また高い CO₂ 圧を採用することは, 処理時間が短くなることで場合によっては数分単位の厳密な時間コントロールが必要であり, 製剤特性の制御が困難と考えられる. Model 4 と Model 5 に関しては, AMCE の添加量を変えることで ODT 特性を制御した. Model 4 は AMCE 含量を減らしてより高い CO₂ 圧による処理を行った結果, H/D は 1.1 N/s であり, Model 1 よりも低い結果となった. 一方で Model 5 は AMCE 高含量としてより低い CO₂ 圧による処理を行い, H/D は 3.8 N/s であった. 以上の結果から, 長時間の CO₂ 処理や高含量の AMCE による ODT の崩壊遅延に関しては, いずれも CO₂ 圧力を低く制御することで回避でき, 高 H/D の ODT を得る有効な手段であることが示された. 対照的に CO₂ 圧を高めるアプロ

一チは、たとえ処理時間や AMCE 含量を減らしたとしても、ODT の崩壊性を遅延させることで H/D を低下させ、特性の制御が難しくなるリスクを有していると考えられた。

したがって、高圧 CO₂ 処理を利用して AMCE と XPVP を含有する ODT を調製する場合、CO₂ 圧を 3.5 MPa 以下に制御することが 1 つの基準となり、その条件下で処理時間と AMCE 含有率を調節していくことが高 H/D の ODT を設計することに繋がると考えられた。

2-3-6 各種 ODT 製品との物理特性の比較

高圧 CO₂ 処理による AMCE の相転移を利用した ODT 設計において、2-3-5 項の結果より、AMCE を 10%含有する処方では 3.5 MPa/30°C/120 分の CO₂ 処理条件を選択することで ODT 製品並みの H/D を有する ODT を設計できることが分かった (Model 3)。そこで本項では、現在上市されている ODT 製品と Model 3 と類似条件で CO₂ 処理を行ったプラセボ ODT について物理特性 (最大引張強度、摩損度、落下破損試験における破損率および崩壊時間) の比較を行い、高圧 CO₂ 処理により得られた ODT の性能を確認した。尚、評価用のサンプルが不足したため、本試験用に B-1 製剤の追加製造を行い、3.5 MPa/25°C/120 分の高圧 CO₂ 処理前後の特性値を **Table 19** に示した。

Table 19. Physical properties of placebo ODT for comparison study with commercial ODTs.

Formula ID	<i>B-1 (2nd batch)</i>	
Compression force	1.0 kN	
Process	Before CO ₂ *	After CO ₂ *
Hardness (N) <i>n</i> =10	11 ± 0.5	49 ± 1.0
Thickness (mm) <i>n</i> =10	3.90 ± 0.01	3.99 ± 0.01
Disintegration (s) <i>n</i> =3	-	9.3 ± 0.6
*3.5 MPa/25°C/120 min	Mean ± SD	

上市済みの ODT 製品として **Table 12** に示した計 42 製品の物理特性を評価した。硬度に関しては製品と B-1 製剤の錠剤径の違いによる差を補正するために、硬度を各錠剤の断面積で割ることで最大引張強度を算出した。各種 ODT 製品および B-1 製剤について、X 軸に最大引張強度を、Y 軸に摩損度、落下試験時の破損率、および崩壊時間をそれぞれプロットした結果を **Figs. 19, 20** および **21** に示した。その結果、3.5 MPa/25°C/120 分の CO₂ 処理により調製した B-1 製剤については、最大引張強度が 1.6 N/mm² と ODT

製品群の平均値 2.4 N/mm^2 の 7 割以下であり，上市されている ODT 製品に比較して強度は弱い位置にあると考えられた．一方で，摩損度は平均 1.6% に対して 0.95%，落下試験における破損率については平均 7.5% に対して 0.7% と，他製品と比較し引張強度が低いにも関わらず，低摩損度で破損しにくい物理特性を有することが示された (Figs. 19, 20)．通常 ODT 製品の多くは圧縮成形によって硬度 (または引張強度) が高められているが，B-1 製剤においては AMCE の相転移による粒子間架橋を利用しているため粒子間の結合様式が異なると推察される．このことが B-1 製剤に低摩損性で耐破損性に優れる特性をもたらした可能性がある．更に，崩壊時間についても，ODT 製品群の平均が約 30 s だったのに対し，B-1 製剤は約 9 s と優れた速崩壊性を示した (Fig. 21)．この要因としては，B-1 製剤が低打圧条件で打錠されているため水が進入しやすい高空隙な構造を有していたこと，ODT 設計に汎用される崩壊力の高い XPVP を使用したこと，更には水不溶性の AMCE が wicking 作用を促進し崩壊を加速したこと¹⁵⁾など，本技術で採用した処方と製法の特徴が寄与したものと考えられた．

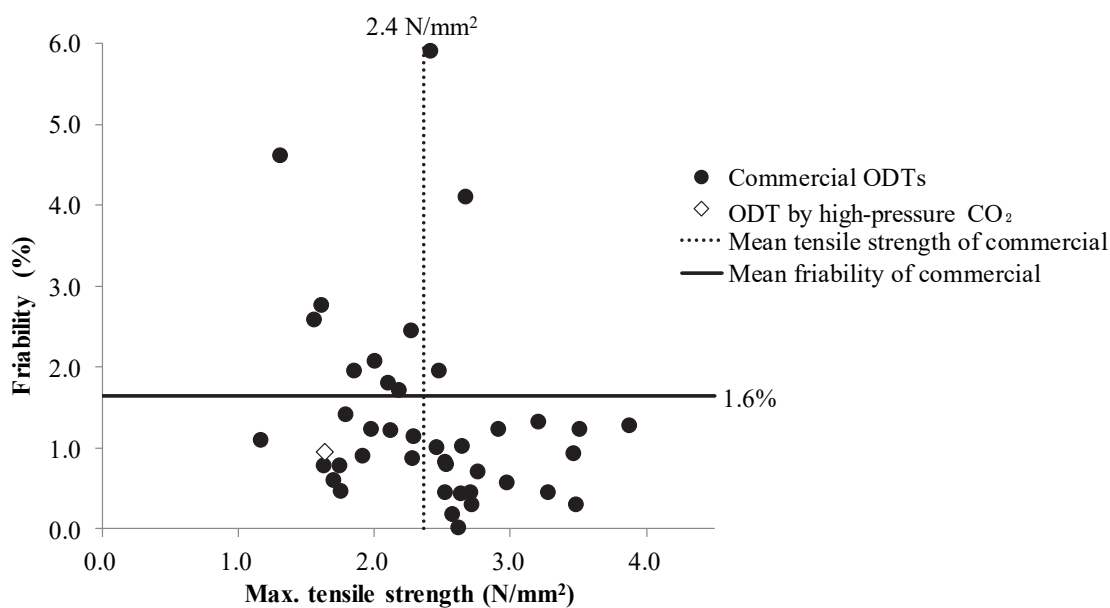


Fig. 19. Friability and max. tensile strength of commercial ODTs and placebo ODT prepared by high-pressure CO₂. Tablet hardness was measured ($n=10$) and the mean hardness was divided by sectional area of ODT to calculate tensile strength. Friability was evaluated after 500 rotations in plastic pan at 25 rpm.

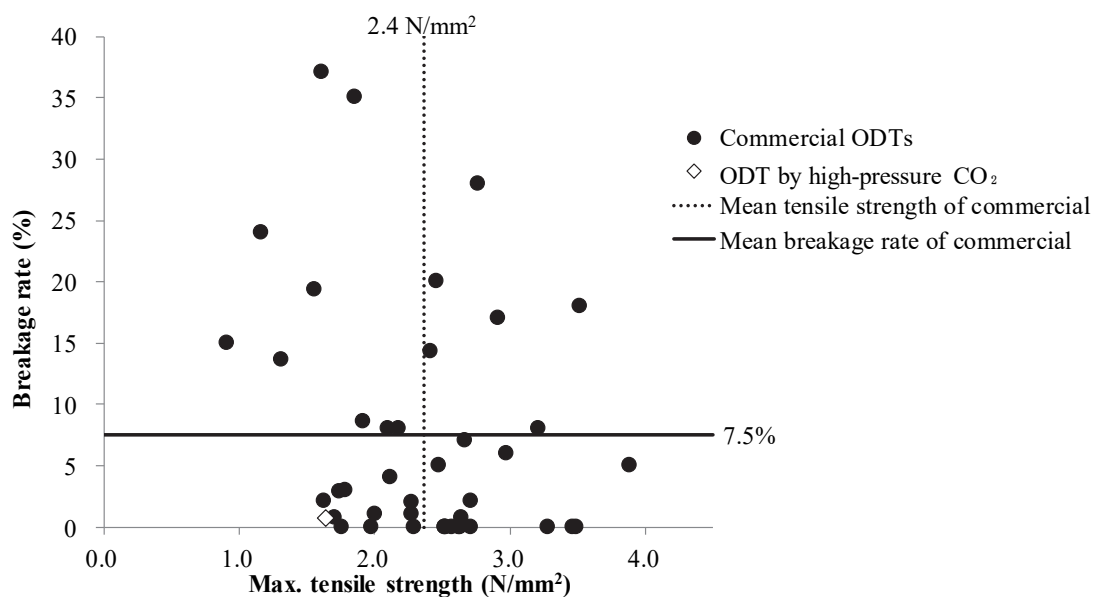


Fig. 20. Breakage rate in drop test and max. tensile strength of commercial ODTs and placebo ODT prepared by high-pressure CO₂. Tablet hardness was measured ($n=10$) and the mean hardness was divided by sectional area of ODT to calculate tensile strength. Drop test was conducted with 10 sheets of PTP blister (10 or 14 tablets/sheet) and breakage rate was calculated.

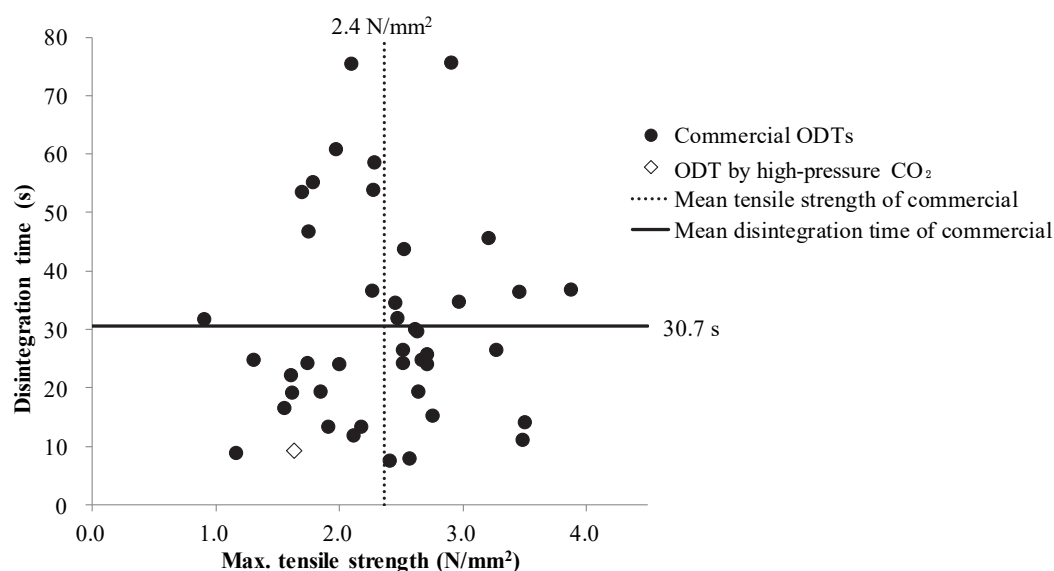


Fig. 21. Disintegration time and max. tensile strength of commercial ODTs and placebo ODT prepared by high-pressure CO₂. Tablet hardness was measured ($n=10$) and the mean hardness was divided by sectional area of ODT to calculate tensile strength. Disintegration was evaluated with three samples in each ODT.

以上、本項の結果より、高圧 CO₂ 処理による AMCE の相転移を利用して調製された ODT は、引張強度としては一般的な ODT 製品に比べ低いが、耐摩損性や耐破損性においては平均以上に優れ、崩壊性も良好であるものと考えられた。このことは本技術によって調製された ODT が既存製品に劣らない優れた物理特性を有していることを示唆すると考えられた。

2-3-7 高圧 CO₂ 処理工程のスケールアップがプラセボ ODT の錠剤特性に及ぼす影響

これまでの検討では、錠剤の高圧 CO₂ 処理を 1-2-2 項に示した 50 ml の耐圧容器を使用して実施し、CO₂ 圧力、温度、処理時間を調節することで ODT の性能を制御できることを確認した。将来的に同処理を商用生産スケールで実現するためには、より大きな耐圧容器を使うことが必要になると考えられる。一方で、高圧 CO₂ 処理においては処理完了時に抜圧工程が必要となるが、スケールが大きくなると抜圧時の吸熱反応によって容器内の温度が大きく低下する可能性が考えられ、小スケール同様の処理が可能かどうかは不明である。また処理スケールが大きくなった場合には、容器内の錠剤が均一に処理可能かどうかについても確認が必要と考えられる。本項ではこれまでの検討で用いた容器サイズの 100 倍となる容量 5 L の超臨界流体抽出装置を用いて、AMCE を含有するプラセボ ODT (A-1) に対して CO₂ 処理を行った。試験に使用した打錠品の物理特性を **Table 20** に示した。

Table 20. Physical properties of tableted sample for scale-up study of CO₂ treatment

Formula ID	<i>A-1 (2nd batch)</i>
Compression force	1 kN
Process	Before CO ₂
Hardness (N)	10 ± 0.5
Thickness (mm)	3.91 ± 0.02

Mean ± SD (n=5)

本検討では 5 L 容器内に嵩上げ用のフィルムコート錠を充填し、容器内の底部から深さがおおよそ等間隔となるように 4 ヶ所に ODT を配置して、CO₂ 処理後の各ポイントの ODT 物理特性を評価した。尚、事前に装置の操作確認の目的で、超臨界抽出容器内が空の状態ですべての CO₂ 圧を導入し、これまでの検討と同様に約 1 MPa/min のスピードで抜圧を行った。その結果、抜圧に伴う吸熱反応により容器内温度が一時

的に氷点下まで低下し、工程中に CO₂ が液化する可能性が考えられた。そこで本検討では処理後の抜圧工程を、自然解放により短時間で実施した場合 (0.2 分での抜圧) と 25 分かけてゆっくりと抜圧した場合の 2 つの条件で CO₂ 処理を実施した。その時の硬度、厚みおよび崩壊時間の結果を **Figs. 22, 23** および **24** にそれぞれ示した。その結果、5 L 容器を用いた条件ではいずれの抜圧速度においても、容器内の配置場所の違いによる ODT 特性の顕著な違いは認められなかった。

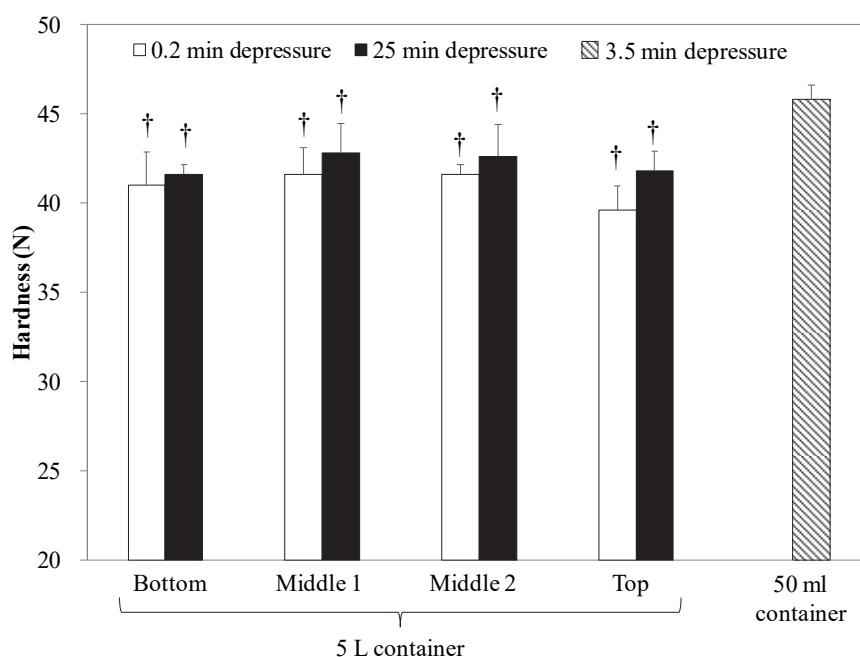


Fig. 22. Tablet hardness of ODT (A-1) after high-pressure CO₂ treatment at 3.5 MPa/25°C/120 min in 5 L or 50 ml container. Depressure process was conducted in 0.2 min (open bar) or 25 min (closed bar) for 5 L scale, while 3.5 min at 50 ml scale (shaded bar). † $P < 0.01$ vs. 50 ml container.

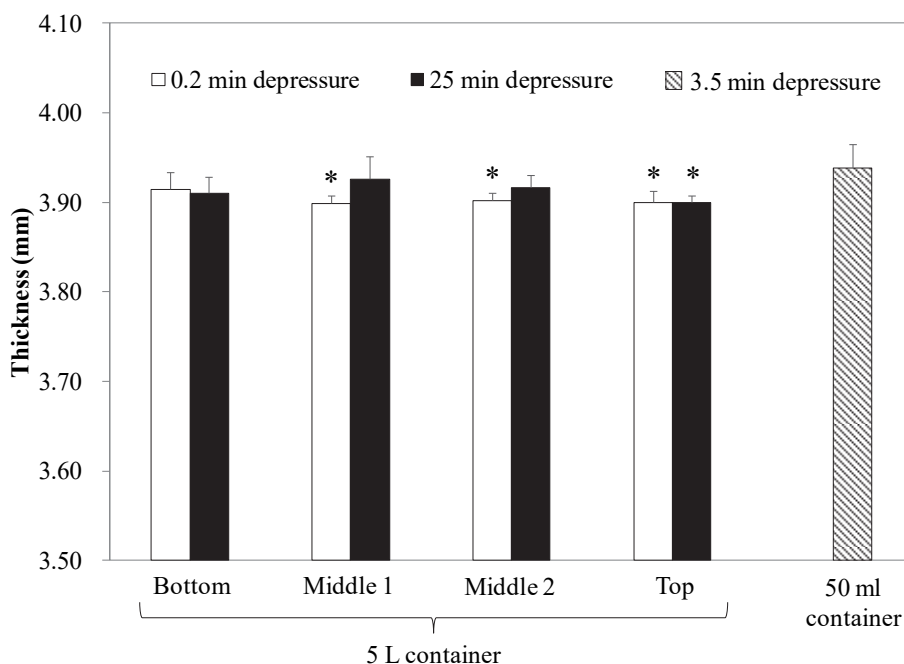


Fig. 23. Tablet thickness of ODT (A-1) after high-pressure CO₂ treatment at 3.5 MPa/25°C/120 min in 5 L or 50 ml container. Depressure process was conducted in 0.2 min (open bar) or 25 min (closed bar) for 5 L scale, while 3.5 min at 50 ml scale (shaded bar). * $P < 0.05$ vs. 50 ml container.

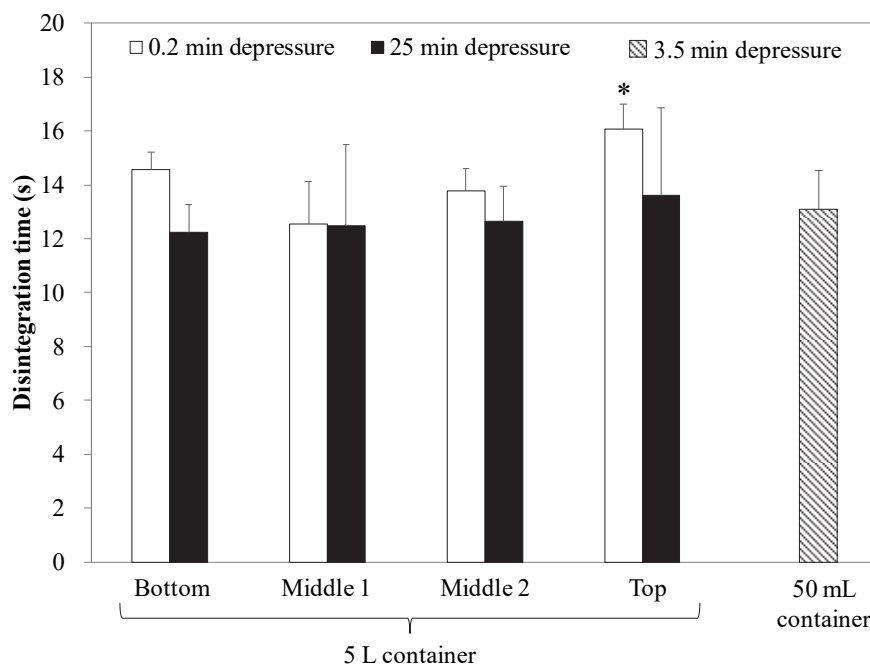


Fig. 24. Disintegration time of ODT (A-1) after high-pressure CO₂ treatment at 3.5 MPa/25°C/120 min in 5 L or 50 ml container. Depressure process was conducted in 0.2 min (open bar) or 25 min (closed bar) for 5 L scale, while 3.5 min at 50 ml scale (shaded bar). * $P < 0.05$ vs. 50 ml container.

一方で、50 ml 容器で高圧 CO₂ 処理したサンプルと比較すると、硬度は抜圧速度の違いによらず全てのサンプルで有意に低い結果となった。また厚みに関しては 50 ml の場合にくらべ、5 L 処理では CO₂ 処理による増大も軽微な傾向にあった。崩壊時間については、硬度や厚みにくらべ処理容量の違いによる影響は小さいものと推察された。以上の結果から、5 L スケールにおいても CO₂ 処理はサンプルの部位によらず均一に錠剤を処理可能な方法であると推察された。その一方で、硬度の上昇や厚みの増大といった CO₂ 処理に伴って生じる錠剤の物理特性変化が、50 ml スケールに比べ軽微な傾向を確認したが、この詳細な要因は不明である。したがって、CO₂ 処理工程はスケールに合わせた処理条件の最適化が必要になるものと考えられたが、基本的には 50 ml スケールで検証した CO₂ 処理による硬度の向上が、スケールアップ時も再現可能なものと考えられた。

尚、0.2 分と 25 分の異なる条件で抜圧工程を実施したが、その際の容器内温度変化はいずれも室温から約 2°C の温度低下を示したのみであった。抜圧時の吸熱反応に関しては、容器中に満たされた錠剤の比熱によって相殺されたために大きな温度低下につながらなかったものと推察された。したがって、スケールアップに伴う抜圧行程の温度低下は、錠剤を充填することで大きな課題にはならないと考えられた。

以上より、高圧 CO₂ 処理工程をスケールアップしても充填した錠剤サンプルの均一な処理が可能であり、小スケールの CO₂ 処理と同じ製剤特性を得るためには処理条件の微調整が必要となると考えられたが、基本的に本処理のスケールアップにおける大きな課題は無いものと推察された。

第4節 小括

第2章ではAMCEを硬度上昇基剤とするODTの設計における主に処理条件の視点からODT特性に与える影響を確認した。CO₂圧力と処理温度がODT特性に及ぼす影響を確認した結果、硬度はCO₂圧力または処理温度の増大に伴って上昇した。一方で錠剤の厚みについてはCO₂圧力依存的に増大したが、処理温度の影響はCO₂圧力ほど顕著ではなかった。このことは硬度上昇がAMCEの相転移に由来する変化であるのに対して、厚みの増大はXPVPの膨張によることから、メカニズムの違いによるものと推察された。崩壊時間についても処理温度の影響は認められなかったが、CO₂圧力の増大により崩壊時間が顕著に遅延する結果となった。XPVP単体を高圧CO₂処理しても崩壊力の変化は認められなかったこと、AMCEを増量した系において硬度の過上昇自体は崩壊遅延の要因では無かったことから、崩壊遅延は高CO₂圧力条件下で過度に融解したAMCEと周囲の添加剤との架橋点における結合力がXPVPの崩壊力を上回ったことによるものと推察された。また、高圧CO₂処理時間に関しても同様に検証した結果、処理時間依存的に硬度や厚みが増大した。崩壊時間については、ある処理時間を境に急激に遅延する傾向を確認し、高CO₂圧力になるほど、短時間で崩壊遅延をきたすことが確認された。CO₂圧力が高いほど崩壊遅延を招くのみならず、錠剤特性の変化が急激で物性のコントロールが困難となるため、3.5 MPa前後のCO₂圧力で処理することがODTの設計には都合がよいと考えられた。実際に、3.5 MPaの処理条件においては25 ± 5°Cの温度条件で硬度と崩壊性のバランスがとれたODTの設計が可能で、180分以内の処理時間がモデル条件の1つになると期待された。3.5 MPa/25°Cの処理条件は室温付近のマイルドな温度条件で気体状態のCO₂を利用するため、液化炭酸ガスボンベを直接耐圧容器に接続するシンプルな装置構成で処理が可能であり、簡便な処理方法として期待されると考えられた。また、本ODT製法における打錠時の打圧の違いがODT特性に及ぼす影響についても確認したが、打圧増大によって硬度自体は向上するものの、高圧CO₂処理による硬度上昇効率を顕著に改善することはなかった。このことは、AMCEの融解が高圧CO₂によって十分に誘導されていることから、打圧増大に伴う錠剤中の基剤間の接触面積の増大が大きな効果をもたらさなかったものと推察された。本技術は基本的に低打圧での打錠を意図したODT設計方法であるが、打圧の微調節は高圧CO₂処理以外の部分で硬度と崩壊性のバランスを調節する要因となると考えられた。更に、ODT特性として、硬度と崩壊時間の比であるH/Dに着目し、AMCE含率、CO₂圧力および処理時間の3つの要因について、より高いH/Dを得るための条

件設定方針について考察した。その結果、CO₂圧力を増大することが H/D を低下させる要因であり、CO₂圧力を低下（例えば 3.5 MPa 以下）させるかわりに、処理時間延長または AMCE 添加量増量の方法をとることで 高 H/D の ODT が得られることを確認した。また、本章で導かれた高圧 CO₂ モデル処理条件によって調製したプラセボ ODT の物理特性について市販の 42 の ODT 製品と比較した。その結果、最大引張強度は ODT 製品の平均以下であるにも関わらず、耐摩損性、耐破損性ならびに崩壊性に関しては平均よりも優れる結果となった。最後に、5 L の容量を持つ耐圧容器を用いて CO₂ 処理のスケールアップを行った。その結果、容器中の部位によらず錠剤特性は一定の ODT 特性を示し、スケールアップ時も ODT の均一な処理が可能であることを確認した。一方で、50 ml スケールの CO₂ 処理で得られたサンプルに比べ、硬度の上昇や厚みの増大といった CO₂ 処理の結果として生じる変化が一部で有意に小さくなり、スケールに合わせた処理条件の最適化が必要になるものと推察された。尚、CO₂ 処理時には抜圧行程での急激な温度低下が懸念されたが、結果として 2°C 程度のわずかな温度低下にとどまり、これは充填した錠剤の比熱によって相殺されたためと考えられ、スケールアップ時も室温付近で簡便に処理条件の制御が可能であるものと考えられた。

以上より、本章では高圧 CO₂ 処理条件の違いが ODT の物理特性に与える影響を明らかにすると共に、優れた ODT 特性を得るためのモデルとなる CO₂ 処理条件として、耐圧容器と液化炭酸ガスポンペを接続するシンプルな装置構成で処理可能な条件を見出し、処理工程のスケールアップも可能な処理方法であることを確認した。また、ODT 特性 (H/D) を改善するための処理条件の制御方針を示し、さらには本技術によって設計された ODT が市販製品と比較しても優れた物理特性を有していることを確認した。これらの知見は、本技術を適用して ODT の物理特性制御を行う際の情報として非常に有用と考えられた。

第3章 高圧 CO₂ による Eudragit E PO の相転移を利用したファモチジン口腔内崩壊錠の設計

第1節 緒言

第2章まではプラセボ処方を用いて高圧 CO₂ 処理による高分子の相転移を利用した ODT の設計に関する各種基礎的な検討を実施した。第3章ではモデル薬物としてファモチジンを使用して本技術の適用を試みた。これまでの検討から高圧 CO₂ 処理は錠剤中の AMCE の相転移を効率的に誘導できることを確認できたが、もともと pH 中性環境下で水不溶性の AMCE による粒子間架橋は必要な薬物放出を妨げてしまう可能性も考えられ、本技術の適用性を考察するにおいてモデル薬物を用いた検証は必須である。またファモチジンは苦味を有することから、ODT 化の際には苦味マスキングのために水不溶性高分子である EC などと共にスプレードライすることで得られるマトリックス粒子が適用される⁴⁹⁾。このようなマスキング粒子においては、高圧 CO₂ 処理によって構成成分に含まれる AMCE 以外の高分子も変性させ、結果として錠剤特性に影響を及ぼすことも考えられる。そこで、本章では高圧 CO₂ 処理による AMCE の相転移を利用した ODT 設計法を、ファモチジンと EC を含有するマトリックス粒子へ適用し、得られた ODT の物理特性ならびに溶出性を確認した。更に、得られたファモチジン ODT について、苛酷な衝撃負荷試験を行い、ファモチジンの既存製品と物理強度の比較を行うことで、本技術の有用性を検証した。また最後に、本製法で得られた ODT の性能をさらに検証する目的で薬物溶出性ならびに経時的な安定性についても評価した。

第2節 実験材料および実験方法

3-2-1 実験材料

錠剤の調製に用いた結晶粉末グレードの D-Mannitol, PVP-VA, AMCE, XPVP および Mg-St は, 1-2-1 項に記載したものと同一のものを使用した. HPLC 分析用の有機溶媒にはアセトニトリル (HPLC 用), メタノール (HPLC 用) を用い, いずれも関東化学社製 (東京) を使用した.

ガスターD 錠 20mg はアステラス製薬株式会社より入手した. ファモチジンを含むスプレードライ品 (ファモチジン SD) はアステラスファーマテック株式会社より入手した. 本 SD はファモチジン, EC およびトリアセチンを重量比 20 : 6.4 : 1.6 で含有する taste-masked particle である⁴⁹⁾.

3-2-2 ファモチジン ODT の調製方法

ファモチジン SD 80g と結晶粉末グレードの D-Mannitol 330 g を流動層造粒機 (FLO-1, フロイント産業, 東京) 中で流動させながら PVP-VA 水溶液 (固形分濃度 : 10% w/w) を 100 g 噴霧後, 乾燥することでファモチジン造粒品を得た (420 g スケール). 本造粒品を 1-2-9 項記載の方法と同様に粒度分布を測定した結果, 造粒品の平均粒径は 166 μm であった (Table 21).

Table 21. Particle size distribution of granules containing famotidine.

Size fraction		Famotidine granule
Weight ratio (%)	500 μm on	4.97
	355 μm on–500 μm pass	5.50
	250 μm on–355 μm pass	11.7
	180 μm on–250 μm pass	20.6
	150 μm on–180 μm pass	15.6
	106 μm on–150 μm pass	19.7
	75 μm on–106 μm pass	13.3
	63 μm on– 75 μm pass	4.26
	63 μm pass	4.29
Median size (μm)		166

ファモチジン造粒品 294.0 g を **Table 22** に示した処方比率となるように、XPVP 17.5 g、目開き 710 μm の篩であらかじめ篩過した AMCE およびステアリン酸カルシウムをそれぞれ 35 g および 3.5 g と、ポリ袋中で 1 分間混合することで打錠用顆粒を得た。この打錠用顆粒を材料試験機 (Autograph AGS-20 kNG, 島津製作所) またはロータリー打錠機 (EX-10, 畑鐵工所) にて打錠した。杵の直径および曲率半径はそれぞれ 8.5 mm と 15.3 mm のものを使用した。この時、錠剤の重量が約 175 mg となるように粉末充填深さを調整し、約 1.2 kN の打圧で打錠した。得られた錠剤の一部を、 CO_2 圧 3.5 MPa/25°C/120 分、2.5 MPa/25°C/120–480 分または 2.0 MPa/25°C/600–840 分の条件で 1–2–4 項と同じ装置で高圧 CO_2 処理を実施しファモチジン ODT (FTD-1) を得た。

Table 22. Composition of famotidine 20 mg ODT.

	Material	Formula ID
		FTD-1
Weight content (mg/tablet)	Granule	
	Famotidine SD	28.0*
	D-Mannitol	115.5
	PVP-VA	3.5 [2%]
	AMCE	17.5 [10%]
	XPVP	8.8 [5%]
	Calcium stearate	1.8 [1%]
	Total	175.0

*20 mg as famotidine

3-2-3 ファモチジン ODT の物理特性評価

ファモチジン ODT (打錠品、 CO_2 処理品) について適宜、硬度、厚み、崩壊時間の評価を実施した。

硬度は 1-2-10 項と同様の方法で測定した。各サンプル 3 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。

錠剤の厚みは 1-2-10 項と同様の方法で測定した。各サンプル 3 錠の評価を行い、平均値と SD を算出した。

ODT の崩壊時間は 1-2-10 項と同様の方法で測定した。各サンプル 3 錠の測定を行い、平均値と SD を算出した。

3-2-4 ファモチジン ODT の定量方法

あらかじめ重量を測定したファモチジン ODT 10 錠を 50 ml メスフラスコにとり、水/アセトニトリル混液中で完全に崩壊させた。これを正確に 50 ml とした後、更に下記の移動相で 20 倍希釈し、孔径 0.45 μm のメンブランフィルター (0.45 μm Millex-LH, ミリポア製) でろ過し、試料溶液とした。

高速液体クロマトグラフ (LC-20AD, 島津製作所) を使用して上記試料溶液中に含まれるファモチジン含量を定量した。C18 カラム (内径 4.6 mm, 長さ 150 mm, 5 μm) を用いた逆相液体クロマトグラフィー法により、紫外吸光光度 (測定波長 254 nm) のクロマトグラムより得られたファモチジン由来ピークの面積値からファモチジン含量を算出した。分析時の移動相は pH3.0 酢酸緩衝液/アセトニトリル/メタノール混液 (容量比 25/6/1) を使用した。

3-2-5 衝撃負荷によるファモチジン ODT の強制破壊試験

ODT に強い衝撃を与えて強制破壊することでその物理強度を評価した。評価には振り子式衝撃試験機 (PST-300, 神栄テクノロジー, 東京) を使用した。ODT サンプルを 1-2-10 項で使用したのと同じ PTP ブリスターシートに包装後、1 錠ずつブリスターごとハサミで切り離して衝撃試験台にセロハンテープでしっかりと固定した。試験台には回転半径が同じになるように台の中心部に水平方向に並べて固定した (Fig. 25)。その後、試験台を 90°の位置まで振り上げ、振り子状に自由落下させることで衝突台へぶつけて ODT に物理衝撃を与えた (Fig. 26)。試験台が衝突台へ衝突する時の加速度は約 4700 m/s^2 とし、1 回の衝突毎に錠剤の破損数を確認し、計 10 回の衝突を行ったところで試験終了とした。試験台の幅から、1 度に評価できる錠剤数は 5 錠程度であるため、各サンプルにつき 5 錠×4 回の試験を繰り返し、計 20 錠について各衝突回数における破損率を算出した。



Fig. 25. Photo image of immobilized tablets on the test stage of PST-300. Blister-packed tablets were attached horizontally on the center line of test stage.

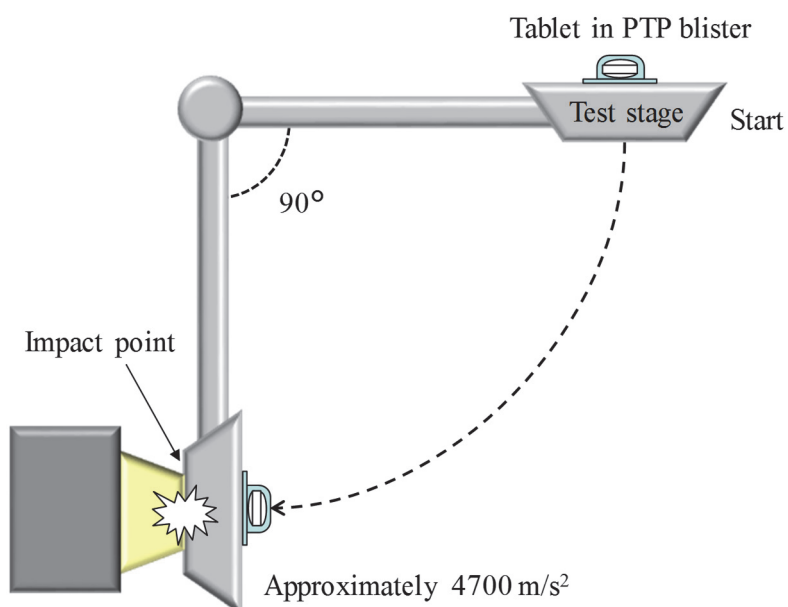


Fig. 26. Schematic image of impact study by PST-300. Tablets were impacted on the test stage by approximately 4700 m/s^2 . The impact was repeated for 10 times. 20 tablets were tested and no breakage rate was calculated.

3-2-6 ファモチジン ODT の溶出性評価

ファモチジン ODT の溶出プロファイルを、以下に示す試験手順で測定した。試験液に日局溶出試験第 2 液あるいは水 900 ml を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行った。溶出試験開始 15 分後、30 分後及び 240 分後に溶出液 20 ml をとり、孔径約 $0.5 \mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過した。初めのろ液 10 ml を除き、次のろ液 9 ml を正確に量り、 0.1 mol/L リン酸二水素ナトリウム溶液を加え、正確に 10 ml とし、試料溶液とした。これを 3-2-5 記載の定量法の測定波長条件を 265 nm に変更し、同様

に各サンプリングポイントにおけるファモチジンの溶出率を算出した。

3-2-7 ファモチジン ODT の安定性試験

ファモチジン ODT の経時保管時の製剤安定性を評価した。サンプルは容量 70 ml のプラスチックボトル (乳白プラボトル TSB-70, 大成化工, 大阪) に入れ, スクリューキャップで密封した。また乾燥剤としてシリカゲル (ドライヤーン A 形 2g, 山仁薬品, 大阪) を同梱した形態も作製した。これらを加速保管条件の温湿度条件 40°C75%RH に設定した恒温恒湿器 (LH21-15M, ナガノサイエンス, 大阪) 中で 1 ヶ月保管し, 保管前後の硬度, 厚み, 崩壊時間を 3-2-5 項記載の方法で評価した。また製剤中の不純物含率を 3-2-8 項記載の方法にて評価した。

3-2-8 ファモチジン ODT に含まれる不純物の評価

ファモチジン ODT 中の不純物含有率については, ファモチジンの定量同様に HPLC を使用して測定した。あらかじめ重量を測定した ODT を 2 錠とり, 水/アセトニトリル混液中で完全に崩壊させた。これを正確に 50 ml とした後, 孔径約 0.5 μm のメンブランフィルター (0.45 μm Millex-LH, ミリポア製) でろ過し, 最初の 2 ml を除き, 次のろ液を試料溶液とした。この溶液につき C18 カラム (内径 4.0 mm, 長さ 150 mm, 5 μm) を用いた逆相液体クロマトグラフィー法により, 紫外吸光光度 (測定波長 254 nm) のクロマトグラムを得た。ファモチジン由来ピークを含む検出された全てのピーク面積の総和に対する, 各不純物のピーク面積の割合を不純物含有率として算出した。移動相は pH3.0 酢酸緩衝液/アセトニトリル/メタノール混液 (容量比 17/3/1) を使用した。

3-2-9 統計解析

結果の統計解析には t 検定を採用し, control のサンプルに対し $P < 0.05$ において有意差ありと判断した。

第 3 節 結果及び考察

3-3-1 高圧 CO₂ 処理を利用したファモチジン ODT の物性評価

ファモチジンはヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬であり、現在国内でジェネリック品を含む複数の ODT 製品が上市されている。ファモチジンは苦味を有する薬物であることから、Mizumoto らはファモチジンを水不溶性高分子の EC および可塑剤のトリアセチンと共にスプレードライすることで taste-masked particle を設計している⁴⁹⁾。また、この taste-masked particle を用いて、*in vitro* における初期の薬物放出を抑えつつ、15 分で 85%以上の放出性を示す ODT が設計できることを報告している⁵⁰⁾。そこで本項では、Mizumoto らの設計したものと同一ファモチジン、EC およびトリアセチンを重量比 20:6.4:1.6 で含有する taste-masked particle (ファモチジン SD) を使用して高圧 CO₂ 処理による AMCE の相転移を利用した ODT (FTD-1) を設計し、その製剤特性を評価した。処方を Table 22 に示したとおり、FTD-1 は AMCE を 10%、XPVP を 5%含有する製剤である。最初に予備確認のため材料試験機で打錠したサンプルに、第 2 章で確認した高圧 CO₂ 処理のモデル条件である 3.5 MPa/25°C/120 分の CO₂ 処理を適用し、物理特性を評価した (Table 23)。その結果、CO₂ 処理前に 12 N であった硬度が、CO₂ 処理後に 74 N まで大きく上昇し、60 N 以上の硬度上昇を確認した。2-3-5 項では類似のプラセボ処方 (B-1, Model 3) において類似の CO₂ 処理条件で得られた硬度が 42 N であり打錠品に対して約 30 N の硬度上昇であったことを考慮すると、上記の結果はこれまでのプラセボ製剤の結果を大きく上回る硬度上昇であった。プラセボ B-1 処方とファモチジンを含む FTD-1 処方上の大きな違いが、ファモチジン SD を含有するか否かであることから、FTD-1 で認められた大きな硬度上昇はファモチジン SD を含有することによるものと推察された。前述のとおりファモチジン SD は EC とトリアセチンを 8/2 の比率で含有している。1-3-1 項において確認したとおり、EC 自身は高圧 CO₂ 処理によって大きく硬度を高めることは無かったが、EC/TEC (9/1) SD および EC/TEC (7.5/2.5) SD においては硬度を大きく高めた。ファモチジン SD においても、可塑剤であるトリアセチンを含むことで、ファモチジン SD 自身が高圧 CO₂ 処理により相転移した可能性が考えられる。しかし、1-3-1 項で EC/TEC SD による硬度上昇量が AMCE の効果に比べ半分以下であったこと、FTD-1 の 1 錠中に含まれる AMCE が 17.5 mg であるのに対しファモチジン SD 中の EC/トリアセチンは 8 mg とその半分以下であることなどを考慮すると、ファモチジン SD の相転移だけが AMCE 単独の倍以上の硬度上昇の

直接の要因となったとは考えにくい。したがって、錠剤中に AMCE と EC/トリアセチンが共存したことで、AMCE とファモチジン SD の界面で AMCE の相転移が促進された結果、AMCE による硬度上昇効果がより増強されたことなども推察される。尚、上記で得られた FTD-1 の崩壊時間は 30 s を上回る結果であり、H/D は 2-3-5 項で示した製品平均の 2.8 を下回る 2.3 を示したことから特性の改良が必要と考えられた。

Table 23. Physical properties of famotidine ODT prepared by high-pressure CO₂ treatment.

Formula ID	FTD-1	
Compression force	1.2 kN	
Process	Before CO ₂ *	After CO ₂ *
Hardness (N), <i>n</i> =3	12 ± 0.6	74 ± 2.5
Thickness (mm), <i>n</i> =3	3.74 ± 0.02	3.87 ± 0.03
Disintegration (s), <i>n</i> =3	-	31.2 ± 3.6
H/D (N/s)	-	2.3
*3.5 MPa/25°C/120 min		Mean±SD

そこでファモチジンを含む FTD-1 についてロータリー打錠機で打錠し、各種 CO₂ 処理条件を変更することで硬度と崩壊性のバランスの改良を行うこととした。これまでのプラセボ検討結果を踏まえ、硬度 45 N、崩壊時間 15 秒以下 (H/D 3.0 以上) を目標値として設定した。CO₂ 処理条件に関しては 2-3-5 項における知見から、処方 (AMCE 含量) を変更しない場合の対応として CO₂ 圧力を下げて処理時間を延長する方法を選択し、CO₂ 圧力を 2.0 MPa と 2.5 MPa の 2 条件とし、前者は処理時間を 600, 720 および 840 分、後者は 120 および 480 分とした。尚、処理温度はいずれも 25°C とした。錠剤特性の結果を **Table 24** に示した。CO₂ 圧力 2.0 MPa, 2.5 MPa 共に、これまでの知見同様に処理時間依存的な硬度の上昇を確認し、2.0 MPa/25°C/720 分の高圧 CO₂ 処理により目標の 45 N の硬度を得ることが出来た。またこの時の ODT の崩壊時間は 12.5 s であり、3.5 MPa/25°C/120 分にて処理した際の 31.2 s よりも崩壊時間を速く制御できた (**Table 23**)。結果として H/D も 2.3 N/s から 3.6 N/s に上昇し、2-3-2 項で考察したとおり、処理圧力を下げて処理時間を延長する方法で、ファモチジン SD を含む製剤においても ODT の特性を高 H/D に制御可能であることを確認した。

Table 24. Physical properties of famotidine ODT prepared by lower CO₂ pressure and longer treatment time.

Formula ID		FTD-1					
Compression force		1.2 kN					
Process		Before CO ₂	After CO ₂	After CO ₂	After CO ₂	After CO ₂	After CO ₂
CO ₂	Pressure (MPa)	-	2.0	2.0	2.0	2.5	2.5
	Temperature (°C)	-	25	25	25	25	25
	Time (min)	-	600	720	840	120	480
Hardness (N), <i>n</i> =3		11 ± 2.0	36±1.2	45±2.5	50±2.0	34±2.1	49±2.0
Thickness (mm), <i>n</i> =3		3.79 ± 0.00	3.85 ± 0.02	3.84 ± 0.01	3.83 ± 0.01	3.87 ± 0.01	3.88 ± 0.01
Disintegration (s), <i>n</i> =3		-	-	12.5 ± 1.1	-	-	-
H/D (N/s)		-	-	3.6	-	-	-
Famotidine content to the label claim (%), <i>n</i> =2		-	-	106.2	-	-	-

Mean ± SD

続いてこの 2.0 MPa/25°C/720 分の CO₂ 処理で得られたファモチジン ODT の物理強度を確認するため、衝撃試験機を用いた ODT の強制破壊試験を行った。ここではファモチジン OD 錠上市品であるガスターD 錠 20 mg (アステラス製薬、東京) についても比較のために評価した。尚、振り子式衝撃試験機を使用して 1 回の衝撃を与える際の加速度を約 4700 m/s² に設定したが、この衝撃は ODT ではなく通常錠でも破損する過酷な衝撃負荷試験である。異なる 2 種類のファモチジン ODT それぞれ 20 錠に対して、加速度約 4700 m/s² の衝撃を 10 回与え、各衝撃負荷回数における非破損率を算出した (Fig. 27)。その結果、ガスターD 錠 20 mg が 5 回の衝撃負荷で非破損率が 5%だったのに対して、FTD-1 については 85%の非破損率を示し、10 回の衝撃でも 35%が破損しなかった。このことから FTD-1 は上市製品より優れた耐衝撃特性を有していることが示された。2-3-6 項でプラセボ製剤を用いて各種 ODT 製品と比べて耐破損性に優れることを確認したが、本結果より実薬を含有する製剤においても同様の物理強度に優れる特徴を有していることが確認された。また前述のとおり、含有するファモチジン SD の影響により、高圧 CO₂ 処理時に想定以上に硬度が高まった。そのため、CO₂ 処理圧力を 2.0 MPa まで低下させて物理特性の制御を行ったが、耐破損性は処理圧力を下げても同様に優れていると考えられた。

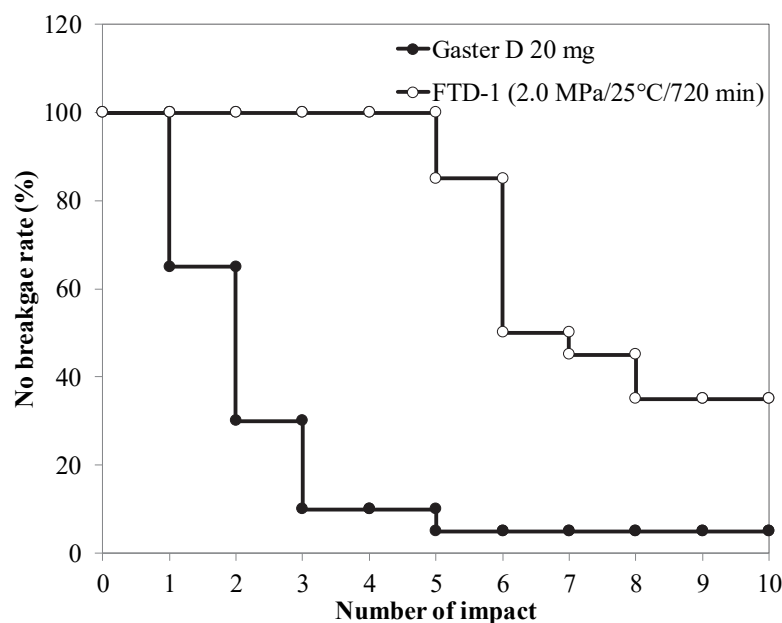


Fig. 27. Breakage profile of famotidine ODTs in physical impact study. Impact was repeated on each ODT at 4700 m/s^2 for ten times. No breakage rate within 20 tablets was calculated at each impact time. Gaster D 20 mg (closed circle) and FTD-1 treated by high-pressure CO_2 at $2.0 \text{ MPa}/25^\circ\text{C}/720 \text{ min}$ were evaluated.

3-3-2 高圧 CO_2 処理を利用したファモチジン ODT の薬物溶出特性評価

3-3-2 項で得られたファモチジン ODT (FTD-1, $2.0 \text{ MPa}/25^\circ\text{C}/720 \text{ 分}$) について、ファモチジンの溶出特性を評価した。試験液には水または日局溶出試験第 2 液 ($\text{pH}6.8$) を使用し、15, 30 および 240 分時点のファモチジン放出率を測定した (**Fig. 28**)。FTD-1 は胃溶性ポリマーである AMCE を硬度上昇基剤として使用しているため、中性 pH 条件の試験液中で薬物の溶出遅延が起こる可能性があるため、上記の 2 つの試験液を選択し、ガスターD錠 20 mg と放出プロファイルと比較した (**Fig. 28**)。水を試験液として用いた試験においては、FTD-1 について高圧 CO_2 処理前 (打錠品) と CO_2 処理後の 2 製剤の比較もおこなった。その結果、打錠品の溶出 15 分値が 86.9%に対し、 CO_2 処理品が 84.4%といずれも約 85%の速放出特性を示した。経口固形製剤を処方変更するにおいて、処方変更前の製剤が 15 分で 85%以上の放出プロファイルを示す場合に変更後の製剤は 15 分時点で 85%以上もしくは通常錠に対して $\pm 15\%$ 以内の薬物放出を示すことが溶出の同等性を判定する基準となり、FTD-1 はその範囲内となると考えられた⁵¹⁾。また水および日局溶出試験第 2 液共に、FTD-1 (CO_2 処理後) は製品と同様の薬物溶出

プロファイルを示した。FTD-1 に使用したファモチジン SD は 15 分で 85%以上の溶出特性を示すが⁴⁹⁾、CO₂ 処理前後で放出プロファイルの顕著な遅延は認められなかったことから、中性 pH で水不溶性の特性を有する AMCE がファモチジン SD からの薬物放出を遅延させるリスクは小さいと考えられた。AMCE が相転移により錠剤中で粒子間架橋を形成しているにも関わらず、薬物放出を遅延させなかった要因としては、CO₂ 処理条件を ODT の速崩壊性が担保できる条件に制御していることで AMCE による溶出遅延を回避できたものと考えられる。以上の結果から、本研究における AMCE の相転移を利用した ODT 設計技術は薬物の放出性担保の観点からも大きな懸念は無いものと推察された。

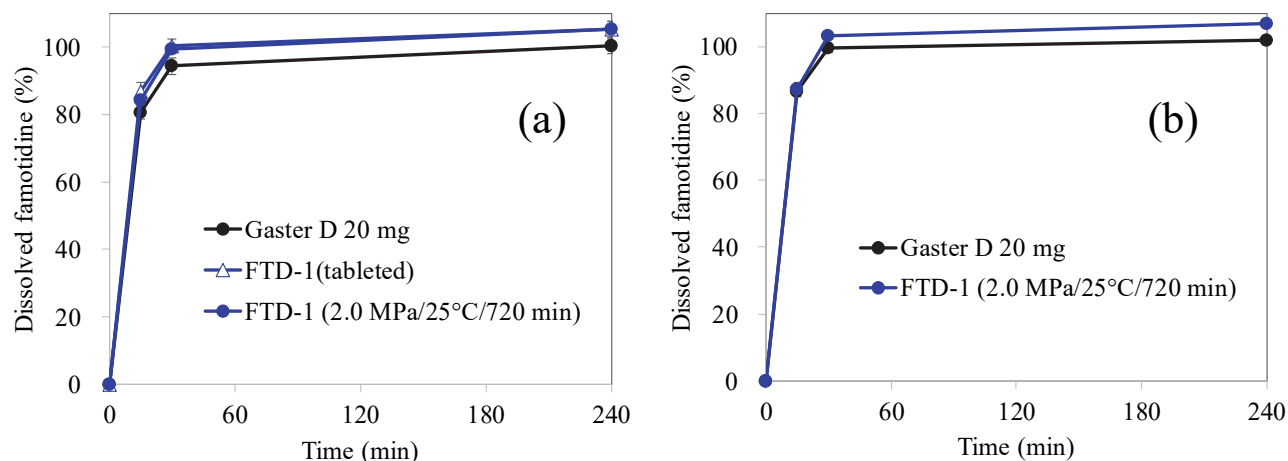


Fig. 28. Dissoluton profiles of famotidine ODTs by paddle method at 50rpm in water (a) or dissolution medium of JP 2nd (b). In both media, Gaster D 20mg and FTD-1 (2.0 MPa/25°C/720 min) were evaluated. Regarding the study (a), FTD-1 formulation before CO₂ treatment was also tested. All tests were conducted with $n=3$.

3-3-3 高圧 CO₂ 処理を利用したファモチジン ODT の高温加湿条件における安定性

本項では 3-3-3 項で溶出性を評価したファモチジン ODT について、40°C75%RH の高温加湿条件で 1 か月保管した際の物理特性および類縁物質プロファイルの変化を確認した。40°C75%RH の保管条件は製剤の安定性評価を行う際の加速試験条件として、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) における安定性試験ガイドライン Q1A (R2)⁵²⁾ の中で記載されている条件となる。物理特性として硬度、厚みおよび崩壊特性の測定結果を **Table 25** に示した。保管時の包装形態として plastic bottle を使用し、乾燥剤の有無による影響についても確認した。その結果、硬度については保管後の有意な変化

は認められなかったが，含有する AMCE の T_g が約 48°C と保管条件の 40°C に近いこと，加湿条件下においては空気中の水分が AMCE の可塑剤として機能し T_g を低下させる可能性があることなどから，40°C75%RH の条件においては AMCE の相転移が進行して硬度が上昇することも予想される．結果に統計的な有意差は認められなかったものの，保管後，特に乾燥剤を使用しない条件において硬度の平均値が上昇しており，更なる長期保管によって硬度が有意に上昇する可能性もあると考えられた．一方で，厚みについては乾燥剤を使用しなかった場合に Initial 品に対して有意に増大し，これは崩壊剤として添加されている XPVP の吸湿による膨張が要因と推察された．通常，崩壊剤の吸湿によって厚みが増大すると硬度は低下するが，本結果は逆の傾向であり，保管中に一部で AMCE の相転移が起こることで硬度が上昇したことが示唆された．このことから，加速条件下の保管については，特に乾燥剤を使用しない条件下において保管中に AMCE の相転移が一部で進行する可能性が示され，本製剤の加速条件下での保管に際しては乾燥剤を使用することが望ましいと推察された．また，乾燥剤を使用しない包装形態においては崩壊時間が 60 s 以上と大きく遅延しており，崩壊性の観点からも乾燥剤の使用が推奨されることが考えられた．実際に製品化された際に必要な包装形態や乾燥剤の要否については，長期保存条件 (25°C60%RH) や中間条件 (30°C65%RH) を含め，長期の安定性試験結果を踏まえて決定されることが考えられるが，AMCE のような T_g の低い基剤によって硬度を制御している場合には，温湿度による ODT の物理特性の評価に注意を要することが示唆された．

Table 25. Physical properties of famotidine ODT after storage at 40°C75%RH for 1 month.

Formula ID	FTD-1 (2.0 MPa/25°C/720 min)		
Storage condition	Initial	40°C75%RH 1 month	
Packaging	-	Plastic bottle desiccant (+)	Plastic bottle desiccant (-)
Hardness (N)	45 ± 2.5	47 ± 3.8	49 ± 1.0
Thickness (mm)	3.84 ± 0.01	3.83 ± 0.01	3.88 ± 0.01*
Disintegration (s)	12.5 ± 1.1	16.8 ± 1.1*	86.5 ± 29.1*
* $P < 0.05$ vs. Initial			Mean ± SD ($n=3$)

また，加速条件下での安定性評価において，モデル薬物として使用したファモチジンの不純物の増加有無についても HPLC 分析により評価した．クロマトグラム上で

検出された成分ピークの中から、ファモチジン由来ピーク以外の不純物に由来すると考えられるピークについて、ファモチジンのカラム保持時間に対する相対保持時間 (Relative Retention Time; RRT) をもとに **Table 26** に示した。計 4 種の類縁物質と推察される不純物ピークが検出されたが、RRT 0.42 以外については保管により増大する傾向を確認し、乾燥剤を使用しなかった条件でより増大する傾向を確認した。特に、RRT 1.49 については Initial 時点で検出されなかったものが保管により 0.07%まで増大した。通常、加速条件は 6 ヶ月の安定性評価を行う⁵²⁾。本試験では 1 ヶ月の評価期間を設定したが、仮に RRT1.49 の増加量が保管期間と比例関係にあると仮定すると、加速条件 6 ヶ月後の RRT1.49 含率は約 0.4%と予想される。ICH における新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン Q3B (R2)⁵³⁾の中で、不純物の安全性の確認が必要とされる閾値は 0.5%と記載されており (薬物の 1 日最大投与量が 10—100 mg の場合)、設計したファモチジン ODT はこの閾値の基準内となると期待された。尚、RRT 0.42 については Initial 時点で 0.20%含まれていたが、その後の保管によって増加する傾向は認められなかったため、製剤化によって増加した分解物ではなく添加剤中の不純物に由来する可能性が高いと考えられた。

以上、高圧 CO₂ 処理による AMCE の相転移を利用した ODT 設計法をファモチジンに適用した製剤は、加速条件下での保管において、加湿による物理特性の変化や不純物の増加を認めたが、製品の特性を著しく損なうレベルではなく技術の適用は可能と推察された。しかし、実際の製品化においては乾燥剤の要否等、より詳細な検証が必要になるものと考えられた。

Table 26. Impurity profile of famotidine ODT after storage at 40°C75%RH for 1 month.

Formula ID		FTD-1 (2.0 MPa/25°C/720 min)		
Storage condition		Initial	40°C75%RH1M	
Packaging		-	Plastic bottle desiccant (+)	Plastic bottle desiccant (-)
Related substances (%)	RRT 0.42	0.20	0.18	0.13
	RRT 0.54	-	-	0.01
	RRT 1.49	-	0.05	0.07
	RRT 1.81	-	-	0.02
	Total	0.20	0.23	0.24
RRT, relative retention time				Mean (n=2)

第 4 節 小括

第 3 章では高圧 CO₂ による AMCE の相転移を利用した ODT 設計法を、苦味マスキングを施したファモチジン SD へ適用することでファモチジン ODT を設計した。第 2 章で推奨された条件を参考に CO₂ 処理を実施した結果、ファモチジン ODT ではプラセボ ODT よりも顕著に硬度が上昇し、崩壊時間も遅延する結果となった。これはファモチジン SD に含まれる EC/トリアセチンが高圧 CO₂ 処理の影響を受けることで、AMCE による硬度上昇効果を促進したことが要因として考えられた。そこで第 2 章の知見を基に、CO₂ 圧力を低下させ、処理時間を延長することで処理条件を調節した結果、高い H/D を有し、硬度と崩壊性に優れるファモチジン ODT を設計できた。またこの製剤は強制破壊試験においても、ファモチジンの ODT 製品よりも強度が優れる結果となった。ファモチジンの溶出性については、AMCE が中性 pH で不溶性であるため、中性 pH 条件の試験液で溶出が遅延することが懸念されたが、結果として、CO₂ 処理前と同様に 15 分で約 85%の溶出性を示し、比較したファモチジン ODT 製品と溶出の同等性を得られることが期待された。したがって、AMCE を硬度上昇基剤として使用することは薬物の速放性を妨げないものと考えられた。最後に、本製剤の加速条件における安定性を確認した結果、物理特性を担保するためには吸湿を避けるために乾燥剤の使用が望ましいが、保管中の不純物については問題となるような顕著な増加は認められず、本 ODT 製法はモデル薬物であるファモチジンへ適用可能な技術となることを確認した。以上の結果から、本技術が放出制御薬物微粒子を含む実薬モデルにおいて広く適用できることが期待された。

総括

水なしで服用可能な ODT は、単に嚥下しやすい利便剤形ではなく、適正な薬物治療を実現するための鍵となる患者の服薬アドヒアランス改善に貢献する重要な剤形の 1 つである。特に昨今は ODT のみならず経口フィルム製剤などの高付加価値製剤が上市されるなど、患者を取り巻く製剤の選択肢は確実に拡大しており、そのような背景の中、ODT 化は一般的な製剤技術となりつつある。しかしその一方で、ODT の製品化開発においては薬物に由来する苦味の回避が製剤設計上の障壁となっている実情がある。一般に薬物の苦味を制御するために水不溶性高分子を用いた苦味マスキング技術が適用されるが、打錠時の高い打圧はそうしたマスキング性能の損失を招くことから、このようなケースではより低打圧で打錠することが望まれる。しかし、それでは ODT の硬度が不足するため加熱や加湿といった処理を利用して硬度を高める方法が従来用いられてきたが、これらの方法は薬物の化学的な安定性を損なうリスクがある。近年、加熱や加湿に依らない手法として、高圧 CO₂ 処理によって水溶性高分子の相転移を誘導して ODT の硬度を向上させる方法が注目されている。しかしながら、水溶性高分子は溶解によって ODT の崩壊性を遅延させる懸念があることや水不溶性高分子を含む複数の高分子基剤について高圧 CO₂ 処理時の硬度に及ぼす影響を評価した報告がまだ無いなど、高圧 CO₂ 処理を利用した ODT 設計技術を実用化に繋げる上では更なる研究が必要であると考えた。本研究では、高圧 CO₂ 処理によって高分子基剤の相転移を誘導することで錠剤中の粒子間架橋を形成させ錠剤硬度を高める ODT 設計法について、高分子基剤のスクリーニングを含む基礎的な検討、ならびに水不溶性ポリマーである AMCE を軸として ODT の設計に関する種々の基礎検討を実施した。

以下に、本研究で得られた知見を総括する。

第1章 高圧 CO₂ 処理による高分子の相転移を利用した錠剤硬度の向上に関する基礎検討と ODT 設計への利用

高圧 CO₂ 処理によって相転移が誘導されることで錠剤硬度を効率よく高められる基剤として AMCE を見出すと共に、可塑剤の添加や高分子基剤の粒子径の影響に加え、高圧 CO₂ 処理によって膨張することで硬度を低下させる基剤が存在することを確認した。また、CO₂ 処理が加熱処理よりも短時間で効率よく AMCE の相転移を誘導できること、得られた錠剤の物理強度も強固であることを確認し、その有用性が示された。さらに、四重極形質量分析計による高感度ガス分析装置を用いることで、高圧 CO₂ 処理

後の錠剤中に含まれる AMCE が、一部 CO₂ を保持し続けていることも確認できた。以上、高圧 CO₂ 処理の結果として起こる添加剤および錠剤物性の変化に関する基礎的知見を得ることができた。

第2章 Eudragit E PO 含有口腔内崩壊錠における高圧 CO₂ 処理条件とその物理特性の関係

第2章では AMCE を含有する ODT に関して、高圧 CO₂ 処理条件の違いが ODT の物理特性に与える影響を明らかにした。特に高圧 CO₂ 処理時の CO₂ 圧力、処理温度および処理時間の影響を確認した結果、CO₂ 圧力または処理時間が過剰になることで、ODT の崩壊遅延が起こることが明らかとなった。それらの結果から、3.5 MPa/25°C/180 min 以内という CO₂ 処理条件を用いれば、ODT 特性の制御を容易に行うことができ、かつ、耐圧容器と液化炭酸ガスポンペを接続するのみのシンプルな装置構成で実現できると考えられた。また、ODT 特性として硬度 (H) と崩壊性 (D) の比率である H/D に着目することで、高い H/D を得るためには CO₂ 圧力を 3.5 MPa 以下に制御し、処理時間を延長させることや AMCE 添加量を増大させることなどによりバランスをとることが有効であり、本製法における ODT の物理特性改善のための条件制御方針を示した。また本技術で設計したプラセボ ODT は、市販 ODT 製品群と物理特性を比較した結果、低い引張強度であっても耐摩損性、耐破損性および速崩壊性において優れた特性を有していることを確認し、本技術で得られる ODT の性能的な優位性を確認した。さらに、CO₂ 処理工程をラボスケール (50 mL) から 5 L へスケールアップしても錠剤が容器内で均一に処理されることを確認し、高圧 CO₂ 処理工程が将来的なスケールアップも可能な製法として期待できることを確認した。

第3章 高圧 CO₂ による Eudragit E PO の相転移を利用したファモチジン口腔内崩壊錠の設計

第3章では高圧 CO₂ による AMCE の相転移を利用して、実薬としてファモチジン含有する ODT を設計した。苦味マスキングを施したファモチジン spray dry (SD) を使用して製剤設計を行った結果、ファモチジン SD に含まれる可塑剤の影響によって CO₂ 処理後の錠剤硬度が過剰に上昇し、崩壊性が遅延することが判明した。そこで第2章で得られた結果に基づき、CO₂ 処理条件を 3.5 MPa/25°C/120 min からより低 CO₂ 圧/長時間の 2.0 MPa/25°C/720 min へと変更することで ODT 特性の制御が可能であり、高

い H/D を有する ODT を設計できた。以上の結果より、機能性薬物粒子によっては併用することで高圧 CO₂ 処理時の錠剤物理特性を大きく変化させることが示され、使用する薬物粒子に合わせて処理条件を最適化することが必要と考えられた。更に、薬物溶出特性や製剤の安定性に関する検証を行い、AMCE の高圧 CO₂ 処理による相転移を利用した ODT 設計法が実薬モデルへも適用可能な製法であることが確認できた。

本研究の成果により、ODT の設計に関して、加熱や加湿に依らず炭酸ガスボンベ圧以下の高圧 CO₂ 処理を利用した新製法のアプローチと基礎的な知見を提供することができた。本手法は ODT 製法の新しい選択肢として、場合によっては従来製法では実現困難だった薬物の ODT 化も可能となり、経口利便製剤技術の発展に繋がるものと期待される。また高圧 CO₂ 処理によって錠剤中の高分子基剤の状態変化を誘導する手法はこれまでに無かった新しい処理方法であり、従来は熱や水分を加えていた湿式造粒工程等のその他の製剤化プロセスにも応用できる可能性が考えられ、それらの発展にも貢献するものと期待される。

謝辞

本研究に際し、終始、ご指導、ご鞭撻を賜り、かつ本稿をご校閲いただきました静岡県立大学薬学部 板井茂 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究をまとめるにあたり、ご指導、ご助言を賜りました静岡県立大学薬学部岩尾康範 准教授、木村晋一郎 助教に深く感謝いたします。また本研究を進めるに当たり、種々のご指導を賜りました東邦大学薬学部 野口修治 教授に深く感謝いたします。

本論文作成にあたり、ご助言、ご校閲を賜りました静岡県立大学薬学部 奥直人 教授、並木徳之 教授、ならびに尾上誠良 教授に深謝いたします。

本研究の中で、高感度ガス分析装置に関する技術指導を頂きました、国立研究開発法人 日本原子力研究開発機構の平塚一 研究員、秦野歳久 元研究員ならびに関係者の皆様に深く感謝いたします。

また、本研究の機会を与えていただき、終始ご指導ご助言いただきましたアステラス製薬株式会社 製剤研究所の箱守正志 所長、剤形研究室 近藤啓 室長、渡辺俊典 元室長、真栄田篤 主管研究員、ならびに本研究の推進に当たり協働してくださいました、小林正範 研究員、柏原澄栄 元研究員、ならびに製剤研究所員の皆様に深く感謝いたします。

最後に、本研究の遂行中及び論文執筆中にお世話になった方々、いつも自分を支えてくれた家族に心より感謝いたします。

2017 年 3 月

伊藤 佳孝

論文目録

Ito Y., Maeda A., Kondo H., Iwao Y., Noguchi S., Itai S.

Application of water-insoluble polymers to orally disintegrating tablets treated by high-pressure carbon dioxide gas. *Int. J. Pharm.* 2016; 511: 10–22

参考文献

- 1) 増田義典. 口腔内崩壊錠の概観. Pharm Tech Japan. 臨時増刊号 2012; 28 (2) 9–13.
- 2) Koh, N., Sakamoto, S., Chino, F. Improvement in medication compliance and glycemic control with voglibose oral disintegrating tablet. Tohoku J. Exp. Med. 2008; 216: 249–257.
- 3) Juul, K.V., Van Herzeele, C., De, Bruyne, P., Goble, S., Walle, J.V., Nørgaard, J.P. Desmopressin melt improves response and compliance compared with tablet in treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis. Eur. J. Pediatr. 2013; 172: 1235–242.
- 4) Seager, H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 375–382.
- 5) Lehoczky, O., Udvary, J., Pulay, T. Freeze dried ondansetron: first observations with the fast dissolving oral antiemetic Zofran Zydis for the prophylaxis of the cisplatin-induced emesis in gynecological cancer patients. Neoplasma. 2002; 49: 126–128
- 6) Preis, M., Grother, L., Axe, P., Breitzkreutz, J. In-vitro and in-vivo evaluation of taste-masked cetirizine hydrochloride formulated in oral lyophilisates. Int. J. Pharm. 2015; 491: 8–16
- 7) Tsushima, Y. New molded tablet and corresponding novel method for production. J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. Eng. 2001; 10: 5–17.
- 8) Kuno, Y., Kojima, M., Ando, S., Nakagami, H. Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. J. Control. Release 2005; 105: 16–22
- 9) Mizumoto, T., Masuda, Y., Yamamoto, T., Yonemochi, E., Terada, K. Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. Int. J. Pharm. 2005; 306: 83–90.
- 10) Sugimoto, M., Maejima, T., Narisawa, S., Matsubara, K., Yoshino, H. Factors affecting the characteristics of rapidly disintegrating oral tablets prepared by crystalline transition of amorphous sucrose. Int. J. Pharm. 2005; 296: 64–72.
- 11) Sano, S., Iwao, Y., Kimura, S., Itai, S. Preparation and evaluation of swelling induced-orally disintegrating tablets by microwave irradiation. Int. J. Pharm. 2011; 416: 252–259.
- 12) Sano, S., Iwao, Y., Noguchi, S., Kimura, S., Itai, S. Design and evaluation of microwave-

- treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol. *Int. J. Pharm.* 2013; 448: 132–141.
- 13) Sano, S., Iwao, Y., Noguchi, S., Kimura, S., Itai, S. Impact of active ingredients on the swelling properties of orally disintegrating tablets prepared by microwave treatment. *Int. J. Pharm.* 2014; 468: 234–242
 - 14) Okuda, Y., Irisawa Y., Okimoto K., Osawa T., Yamashita S. A new formulation for orally disintegrating tablets using a suspension spray-coating method. *Int. J. Pharm.* 2009; 382; 80–87
 - 15) Okuda, Y., Irisawa Y., Okimoto K., Osawa T., Yamashita S. Further improvement of orally disintegrating tablets using micronized ethylcellulose. *Int. J. Pharm.* 2012; 423: 351–359
 - 16) Beckert, T.E., Lehmann, K., Schmidt, P.C. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.* 1996; 143: 13–23.
 - 17) Xu, J., Bovet, L.L., Zhao K., Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.* 2008; 359:63-69
 - 18) Douroumis, D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010; *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (5): 665–675
 - 19) Cantor, S.L., Khan M.A., Gupta A. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015; 41 (7): 1156-1164
 - 20) Nalawade, S., Picchioni, F., Janssen, L.P.B.M. Supercritical carbon dioxide as a green solvent for processing polymer melts: processing aspects and applications. *Prog. Polym. Sci.* 2006; 31: 19–43
 - 21) Chiou, J.S., Barlow, J.W., Paul, D.R. Plasticization of glassy polymers by CO₂. *J. Appl. Polym. Sci.* 1985; 30: 2633–2642.
 - 22) Noto, V.D., Vezzù, K., Conti, F., Giffin, G.A., Lavina, S., Bertucco, A. Broadband electric spectroscopy at high CO₂ pressure: dipole moment of CO₂ and relaxation phenomena of the CO₂-poly (vinyl chloride) system. *J. Phys. Chem. B.* 2011; 115: 9014–9021

- 23) Lang, B., McGinity, J.W., Williams R.O. 3rd. Hot-melt extrusion--basic principles and pharmaceutical applications. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2014; 40 (9): 1133-1155
- 24) Verreck, G., Decorte, A., Heymans, K., Adriaensen, J., Cleeren, D., Jacobs, A., Liu, D., Tomasko, D., Arien, A., Peeters, J., Rombaut, P., Van den Mooter, G., Brewster, M.E. The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 26: 349–358.
- 25) Verreck, G., Decorte, A., Heymans, K., Adriaensen, J., Liu, D., Tomasko, D., Arien, A., Peeters, J., Van den Mooter, G., Brewster, M.E. Hot stage extrusion of p-amino salicylic acid with EC using CO₂ as a temporary plasticizer. *Int. J. Pharm.* 2006; 327: 45–50.
- 26) Lyons, J.G., Hallinan, M., Kennedy, J.E., Devine, D.M., Geever, L.M., Blackie, P., Higginbotham, C.L. Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process. *Int. J. Pharm.* 2007; 329: 62–71.
- 27) Kobayashi, M., Ito, Y., Maeda, A., Kashihara, S., Otake, K., inventors; Astellas Pharma Inc., applicant. Rapidly disintegrating tablet. 2013; Pub. No. WO/2013/129644
- 28) Khosravi, D. K., Research activities on supercritical fluid science in food biotechnology. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2010; 50 (6): 479-488
- 29) Yoshita, T., Uchida, S., Namiki, N. Clinical disintegration time of orally disintegrating tablets clinically available in Japan in healthy volunteers. *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36: 1488–1493
- 30) 平塚 一， 秦野 歳久， 阿部 哲也． 呼気ガス測定装置の運転操作． 2013; JAEA-Testing 2013-001 (2013.1) 日本原子力研究開発機構
- 31) 秦野 歳久， 平塚 一， 阿部 哲也． 迅速・高感度測定をめざしたガス分析装置の開発と質量スペクトルの整形． *J. Vac. Soc. Jpn.* 2011; 54 (9): 8–11.
- 32) 阿部 哲也， 廣木 成治， 丹澤 貞光， 秦野 歳久， 発明者；国立研究開発法人 日本原子力研究開発機構， 出願人． 高感度ガス分析装置． 2006; 特許第 4052597 号
- 33) Kazarian G. S., Vincent M. F., Bright F. V., Liotta C. V., Eckert A. C. Specific intermolecular interaction of carbon dioxide with polymers. *J. Am. Chem. Soc.* 1996; 118:

- 34) Kazarian G. S., Brantley N. H., West B. L., Vincent M. F., Eckert C. A. In situ spectroscopy of polymers subjected to supercritical CO₂: plasticization and dye Impregnation. Appl. Spectrosc. 1997; 51, 491-494.
- 35) Karl, M., Nalawade, S., Maschke A., Djuric D., Kolter K. Suitability of Pure and Plasticized Polymers for Hot Melt Extrusion. BASF web site (The 37th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society 2010).

<https://products.basf.com/documents/pim;view/en/8805723515349.Suitability%20of%20Pure%20and%20Plasticized%20Polymers%20for%20Hot%20Melt%20Extrusion.pdf>
- 36) Animesh, K., Afrasim, M., R. Bommareddy, R., Ayaz, A., Shruthi, R., G. Shivakumar, H. Applicability and Approaches of (Meth) Acrylate Copolymers (Eudragits) in Novel Drug Delivery Systems. Current Drug Therapy. 2012; 7 (4), 219-234
- 37) Repka, M.A., Gerding, T.G., Repka, S.L., McGinity, J.W. Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion. Drug Dev. Ind. Pharm. 1999; 25, 625–633
- 38) Kojima, M, Nakagami, H. Development of controlled release matrix pellets by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers. J. Control. Release. 2002; 82, 335–343
- 39) Suzuki, T., inventor; Eisai R & D Management Co., Ltd., applicant. Quick disintegration tablet and method of producing the same. 2006; Pub. No. WO/2006/070845.
- 40) Guadagno, T., Kazarian, S. G. High-pressure CO₂-expanded solvents: simultaneous measurement of CO₂ sorption and swelling of liquid polymers with in-situ near-IR spectroscopy. J. Phys. Chem. B. 2004; 108, 13995–13999
- 41) Pasquali, I., Comi, L., Pucciarelli, F., Bettini, R. Swelling, melting point reduction and solubility of PEG 1500 in supercritical CO₂. Int. J. Pharm. 2008; 356, 76–81.
- 42) Sarkar, S., Ooi, S.M., Liew, C.V., Tan, B.X., Heng, P.W. Influence of disintegrants in different substrate physical form on dimensional recovery of multi-component tablet. 2014; Int. J. Pharm. 475, 558–565

- 43) Herting, M.G., Klose, K., Kleinebudde, P. Comparison of different dry binders for roll compaction/dry granulation. *Pharm. Dev. Technol.* 2007; 12 (5): 525-532.
- 44) Piazza, D., Cech, T, James Hart, J., Geiselhart, V. Investigating the impact of copovidone and its particle size on the tableting characteristics of a powder blend. BASF web site (4th Conference on Innovation in Drug Delivery: Site-Specific Drug Delivery 2016).
<https://products.basf.com/documents/pim;view/en/8808636721621.Investigating%20the%20i mpact%20of%20copovidone%20and%20its%20particle%20size%20on%20the%20tableting% 20characteristics%20of%20a%20powder%20blend.pdf>
- 45) Stadie, N.P., Callini, E., Mauron, P., Borgschulte, A., Züttel, A. Supercritical nitrogen processing for the purification of reactive porous materials. *J. Vis. Exp.* 2015; (99): e52817
- 46) Timoshenko, S. *Theory of Elasticity.* 1934; McGraw Hill, New York, 104–108
- 47) Podczec F. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets - from empiricism to science. *Int. J. Pharm.* 2012; 436: 214–232
- 48) Span, R., Wagner, W. A new equation of state for carbon dioxide covering the fluid region from the triple-point temperature to 1100K at pressure up to 800 MPa. *J. Phys. Chem. Ref. Data.* 1996; 25, 1509–1596.
- 49) 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.* 2008; 56 (4), 530–535
- 50) 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.* 2008; 56 (7), 946–950
- 51) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン.
<https://www.pmda.go.jp/files/000160420.pdf>
- 52) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 安定性試験ガイドライン Q1A (R2) .
<https://www.pmda.go.jp/files/000156844.pdf>

- 53) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン Q3B (R2).

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0043.html>