

“粉体の本質に迫る”
—基礎から応用まで—

砂田 久一

Reveal the Truth of Powder
—From the Base to the Application—

Hisakazu SUNADA

Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

(Received April 4, 2008)

My main research fields are powder technology, especially solid dosage form, from basic ones to applied ones. Basic ones are physical properties of powder and its packing, compression and computer simulation. Applied ones are preparation and evaluation of granulation, tableting, improvement of solubility of water poor-soluble drug, controlled release tablet and fast disintegrating tablet in the oral cavity. As the chair man of the Standard Formulation Research Council, I have obtained many variable and excellent results. Several results are shown as follow.

Key words—computer simulation; powder particle; granulation; tableting; adhesion force; solid dispersion; fast disintegrating tablet

はじめに

これまでの主な研究テーマを列挙すると

1. 粉体粒子の充填と凝集体形成の速度過程と形状変化のシミュレーション
2. 粉体物性, 充填, 圧縮成形性
3. 賦形剤が吸収過程に与える影響
4. 造粒と製錠, コーティングと生薬粉末の製剤化 (顆粒, 錠剤)
5. 微小粒子間の付着力の直接測定とその応用
6. 水難溶性薬物の溶解性改善 (溶媒法, 溶融法, パルス衝撃乾燥法)
7. 徐放性製剤, 固形製剤から薬物の溶出速度の解析
8. 口腔内速崩壊錠の調製と評価, 嚥下補助ゼリーの開発

これらのすべてについて詳細に述べるのは紙面の都合上難しいと思われるので, 主なもの (1, 5, 6, 8) だけについて述べる。

1. 粉体粒子の充填と凝集体形成の速度と形状のシミュレーション

粉体の充填や凝集, 分散のコンピューター・シミュレーション (モンテカルロ法) を行ってきた。これは発生させた擬似乱数により, 容器中への粒子の落下位置や進行方向や粒子の大きさを定め, 粒子と粒子が接触衝突した場合に, 付着確率と乱数を比較することにより, その位置で凝集するか, さらに安定な位置に進むかを決めて, 充填層や凝集体を形成させるものである。

Figure. 1 は付着確率 $P=100\%$ により形成された充填層, Fig. 2 は $P=0\%$ で 2 種類の大きさの粒子により形成された充填層, Fig. 3 は $P=0.5$ により形成された充填層をピンポン球により具現化したもの, Fig. 4 は種々の付着確率により形成された凝集体である。¹⁻⁸⁾ このようなものの形成には付着確率や粒子間の引力が最も重要な役割を演じていることが明らかとなった。⁹⁻²²⁾ わが国では, このような研究は初めてのケースであり, 相当なる成果が得られた。

名城大学薬学部 (〒468-8503 名古屋市天白区八事山150)

e-mail: sunada@ccmfs.meijo-u.ac.jp

本総説は, 平成19年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

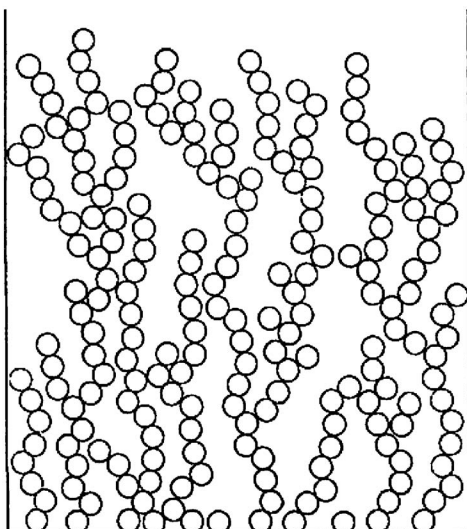


Fig. 1. Packing Layer of Uniform Discs Obtained by Adhesion Probability 100%

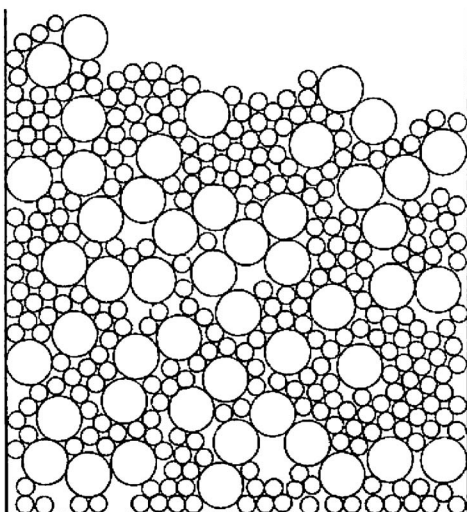


Fig. 2. Packing Layer of Two Different Size Discs Obtained by Adhesion Probability 0%

2. 微小粒子間の付着力の直接測定とその応用 —トナー粒子付着力測定と表面改質による付着力の制御効果の評価²³⁾—

2-1. はじめに 粉体を用いた製造工程全般において、例えば粉体輸送、混合、充填などで、粉体の付着力がスムーズな自動化を妨げることが多い。最近ではトナーのさらなる微細化やプリントスピードの高速化等の技術開発のために精密でしかも容易な付着力測定のニーズが高まっている。トナー粒子間又はトナー・キャリア粒子間のように粒子・平面(曲面)間の付着力についてマイクロな付着力測定法

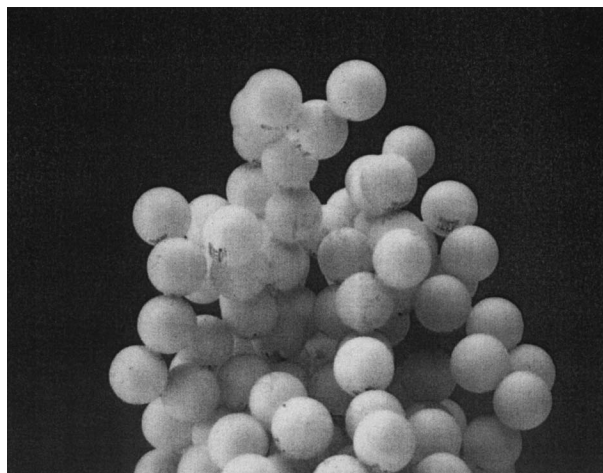


Fig. 3. Packing Layer Realized by Ping-pong Balls, Obtained by Adhesion Probability 50%

が注目されている。特にトナーに求められる厳しい性能要求から1個粒子の物性まで掘り下げて検討する必要性も増している。その代表的な付着力測定方法として原子間力顕微鏡を用いる方法が広く紹介されているが、その測定には熟練した技術が必要であり、また複雑な測定手順や高いコストなども無視できない。われわれは測定が簡便でしかも高精度の新規付着力測定装置の開発に着手した。微小粒子間付着力測定装置 PAF-300N²⁴⁻²⁷⁾ は板バネに装着した接触針を用いて機械的に粒子を分離させるとき、発生するバネの変形により付着力を測定する方法で、およそ 2 nN の高い分解能で測定することができる。また、顕微鏡を通して粒子を分離させるときの粒子挙動の映像をモニタリングすると同時に収録することもできるので、粒子形状や付着状態などが粒子間付着力にどのような影響を与えるかについても検討できる。遠心法付着力測定法は遠心分離により、微小粒子の平面や曲面に対する付着力や摩擦力を測定する方法である。付着力に関する現状のトラブルや生産性の改善、新製品の開発などに適してい



砂田久一

昭和 35 年 3 月京都大学医学部薬学科卒業
研究員、修士課程(退学)、同助手、昭和
42 年 4 月名城大学薬学部助教授、昭和
42 年 11 月薬学博士(京都大学)、昭和
35 年 4 月-9 月 ウィスコンシン大学
薬学部 客員教授、昭和 58 年 3 月名城
大学薬学部教授、平成 3 年 7 月中国
・瀋陽薬科大学客員教授、平成 19 年
4 月夢実(ゆめみの)る保育園園長、
平成 20 年 3 月退職。

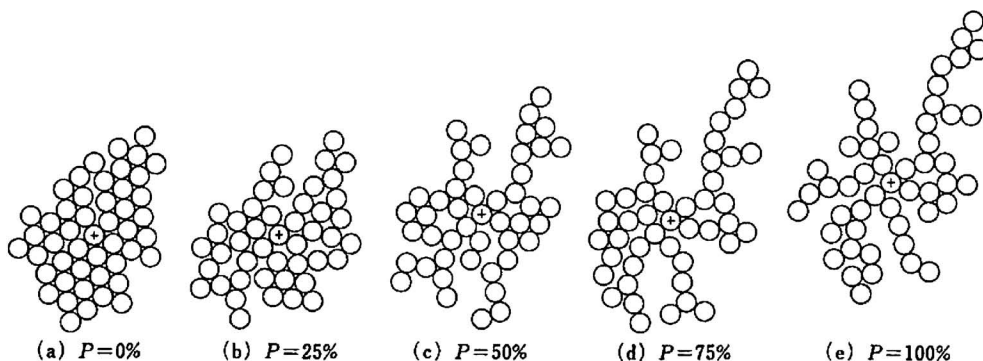


Fig. 4. Agglomerates Obtained by Adhesion Probability 0-100%

る。本章では微小粒子間付着力測定装置と遠心法付着力測定装置を解説し、その応用用途の例として、トナーの付着力測定及び表面改質剤の付着力に与える影響について報告する。²⁸⁾

2-2. 実験

2-2-1. 試料と装置 試験に用いるトナーは市場から購入したA, B, C社の交換用トナーカートリッジから4色(ブラック, シアン, マゼンタ, イエロー)のサンプルを採取した。A社, B社のトナーは重合法によって、C社のトナーは粉碎法によって製造されている。水分含有率と表面改質に関する検討には、Table 1とTable 2に示す医薬品原料粉体を用いた。

微小粒子間付着力測定装置(PAF-300N型, 岡田精工)の概略図をFig. 5に示した。付着力を測定するセンサー部, これを制御するコンピュータと画像解析装置, 付着力測定部分をモニターする実体顕微鏡とビデオ装置, 試料に接触して引き放すための接触針とその針を支える2枚の板バネ, その後方のレーザー変位計からなる。

遠心法付着力測定装置(NS-C100型, ナノシーズ)はFig. 6に示すように, 画像解析部, 遠心分離部より構成される。画像解析部は金属顕微鏡, 画像解析装置, 映像モニターにより構成され, 遠心分離部は高速遠心機, サンプルセルよりなる。本装置ではサンプル基板表面をアースすることもでき, 接触点における帯電の影響を除去することができる。

粉体物性(粒子径, SEM写真, 水分含有率, 比表面積)の評価にはレーザー散乱式粒度分布測定器(LMS-30, セイシン企業), 電子顕微鏡(JSM-T20型, 日本電子), 電子水分計(EB-280 MOC型, 島津製作所)とガス吸着式比表面積計(NOVA 1000

Table 1. Samples for Surface Modifying

Samples	Grade	Supplier
Potato starch	Purification starch	Hokuren
Corn starch	Corn starch W	Nihon Shokuhin Kako, Co. LTD
Lactose	Pharmatose 200M	DMV International
Light anhydrous silicic acid	200FAD	Nippon Aerosil, Co. LTD.
Talc (1)	HJ Talc	Katsu Kouzan Kougyousyo, Co. LTD
Talc (2)	SK-CS30	
Titanium oxide (1)	NA61	Toho Titanium Co. LTD
Titanium oxide (2)	CR-EL	Ishihara Sangyo Kaisya, Co. LTD

Table 2. Powder Properties of Samples

Samples	D ₁₀ ^{a)}	D ₅₀ ^{a)}	D ₉₀ ^{a)}	S _{sp} ^{b)}
Potato starch	18.2	34.2	60.3	0.56
200FAD	—	0.012 ^{c)}	—	167.02
HJ Talc	1.385	2.996	6.043	10.13
SK-CS30	0.793	1.757	3.780	17.45
NA61	<0.1	0.170	0.330	7.76
CR-EL	0.127	0.225	0.438	6.46

a) 10%, 50% or 90% diameter at cumulative distribution (μm). b) S_{sp}: specific surface area (m²/g). c) Cited from a production catalogue.

型, ユアサアイオニクス)を用いた。

2-2-2. 付着力測定方法

2-2-2-1. 微小粒子間付着力測定装置による平面と微小粒子間の付着力測定 ガラス基板に付着したトナーに接触針を接触させ, トナーを基板から引き剥がす方向へ基板を微動させるとトナーの付着力により板バネにストレスが発生する。その際に針の位置が移動するが, 粒子が分離すると板バネにかか

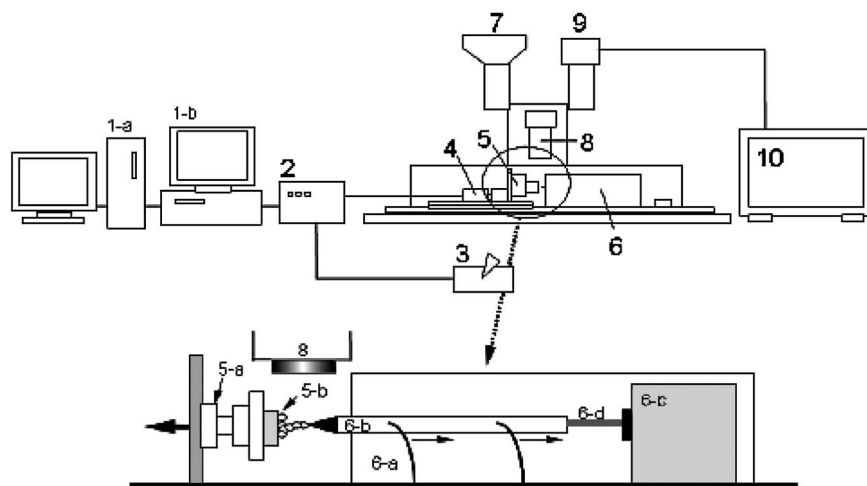


Fig. 5. Schematic Diagram of Apparatus (PAF-300) for Measuring Adhesive Force.

1-a: image analyzer, 1-b: computer of sensor unit, 2: control box of 3-axes movable stage, 3: joystick of 3-axe movable stage, 4: driving motor, 5-a: 3-axe movable stage, 5-b: samples, 6-a: plate spring, 6-b: contact needle, 6-c: laser unit, 6-d: laser beam, 7: optical microscope, 8: stereoscope, 9: 3CCD-video camera, 10: video monitor.



Fig. 6. Photograph of Apparatus for Measuring Adhesive Force by Centrifugal Separation Method

るストレスが開放され、同時に針は最大の変位を示す。その距離をレーザー変位計で測定し、コンピュータ処理により付着力に換算する。このときの針の移動距離を L とすると、フックの法則により粒子間に作用する力は式を用いて表される。

$$F = K_s L \quad (1)$$

ただし、 F (N) は粒子間に作用する付着力、 K_s (N/m) はバネ定数、 L (m) は接触針の移動距離である。

2-2-2-2. 遠心法による平面と微小粒子間の付着力測定 ガラス基板の表面にトナーを付着させたのち、基板をサンプルセルに固定し高速遠心機にて

2000 G, 4000 G, 8000 G, 12000 G, 16000 G の 5 水準で遠心分離し、トナーの分離状態を記録する。この際、トナーに作用する分離力をトナーの真比重、粒子径、回転数、回転半径から算出する。初期の付着量に対して回転後のトナー残留率を測定し、縦軸に残留率、横軸に分離力をプロットし、近似直線から 50% のトナーが分離する分離力を算出し、平均付着力 F_{50} とする。

粒子の残留率 R が 50% となる回転角速度 ω を上述の測定方法によって算出し、Eq. (2) より平均付着力 F_{50} を算出した。

$$F_{50} = (\pi/6) \cdot \rho \cdot d^3 r \cdot \omega^2 \quad (2)$$

ただし、 ρ は粒子真密度、 d は粒子径、 r は回転半径、 ω はトナーが 50% 分離する際の回転角速度である。

2-2-3. 各相対湿度における粒子水分含有率 粒子を所定の無機塩の飽和水溶液とともにデシケーター内に 25°C の恒温室内で保存した。水分平衡状態に達した粒子の水分含有率を電子水分計にて求めた。

2-2-4. 表面改質法 表面改質剤による付着力への影響を検討するために、賦形剤であるポテトスターチと 5 種類の添加剤 (2%) を V 型混合機 (S-5 型, 筒井理科学器機) と高速かく拌造粒機 (SPG-2 型, 不二パウダール) により混合し、表面改質を行った。²⁸⁾

2-3. 結果と考察

2-3-1. 微小粒子間付着力測定装置によるトナー付着力の結果
 微小粒子間付着力測定装置による付着力測定の結果を Fig. 7 に示した。全体的にみると、A 社トナーの付着力は小さく、B 社トナーの付着力は高く、C 社トナーの付着力はその中間になっている。

付着力と押し込み力の関係を Fig. 8 に示した。粒子間付着力測定装置 PAF-300N 型では、測定時にトナーを微小な力で付着する平面に押し込むことが必須動作となっている。A 社トナーはいずれにおいても押し込み力に対して耐性があり、押し込み力が大きくなっても、付着力の変化があまりみられなかった。B 社と C 社トナーの場合、押し込み力が大きくなると、付着力が大きくなり変動して上昇して

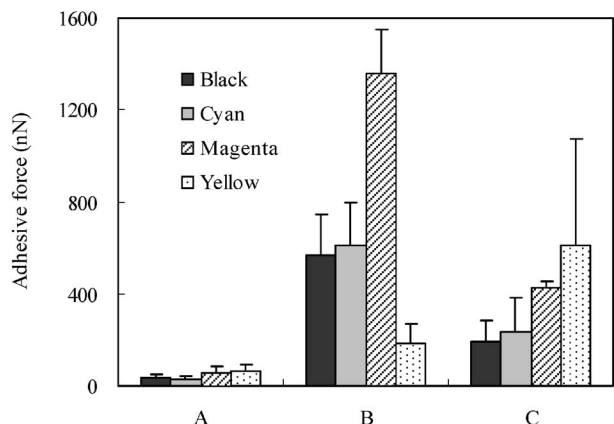


Fig. 7. Adhesive Force Measured by Measurement System of Adhesive Force between Fine Particles (PAF-300N)

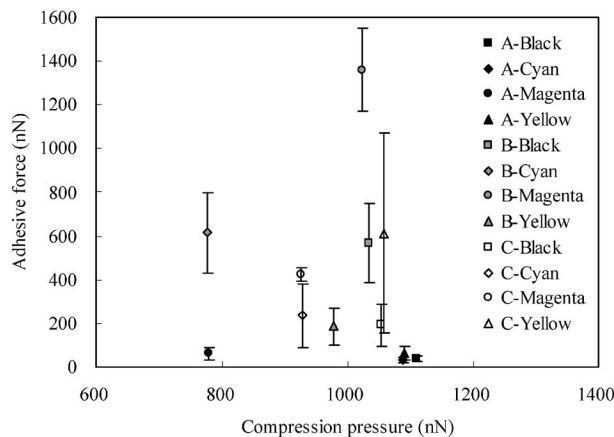


Fig. 8. Relationship between The Compression Pressure and Adhesive Force

いる傾向がみられた。

軽質無水ケイ酸の添加による粉体物性の変化を Table 3 に示した。流動性の指標である圧縮率、安息角、スパチュラ角はアエロジル 0.05% の添加で大幅に低下した。したがって粒子間付着力と流動性にはよい関連性が認められた。一定の水準まで低下した流動性指標は、表面改質剤をさらに増量しても大きな変化がみられなかった。

2-3-2. 遠心法によるトナー付着力測定の結果

遠心法による付着力測定の結果を Fig. 9 に示した。ガラス基板に対する付着力について、C 社トナーは低く、A 社トナーは大きいことが分かった。PAF の測定法と異なり、粒子が自然に付着した状態を測定している遠心法では、重合法で製造したトナーの方が、粉碎法により製造したトナーより付着力が高い傾向がみられた。

2-3-3. 水分含有率が付着力に与える影響

吸湿平衡に達した医薬品原料粉体の水分含有率を Fig. 10 に示した。ポテトスターチとコーンスターチは湿度によって、水分含有率が急激に変化する傾向がみられる。ラクトースはすべての湿度において変化がほとんどみられなかった。

最も水分含有率の変化が大きかったポテトスターチを用いて、水分含有率が付着力にどのような影響を与えるかについて検討を行った。ポテトスターチの PAF-300N による調湿下での付着力測定結果を Fig. 11 に示した。湿度は 50% RH 付近になると、付着力が急激に上昇した。これは十分な水分量が粒子表面に付着し、水膜を形成したためと考えられる。この場合、付着力に対する水膜による影響はそれが存在しない場合に比べて約 4 倍となった。

2-3-4. 表面改質剤による付着力の変化

粒子間付着力測定結果を Table 4 に示した。いずれの添加剤や改質法を用いた場合でも、改質をしない場合と比較して改質品の付着力は低下した。V 型混合機

Table 3. Powder Properties of Surface Modified Potato Starch

Content of aerosil	Compressibility (%)	Angle of repose (°)	Angle of spatula (°)
0%	39.4	58	77
0.05%	9.9	34	55
0.1%	10.1	32	54

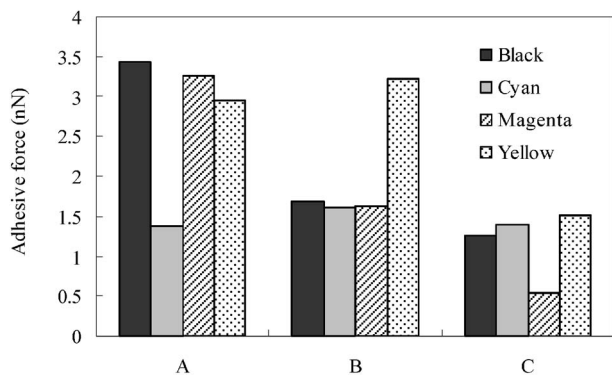


Fig. 9. Adhesive Force Measured by Centrifugal Separation Method

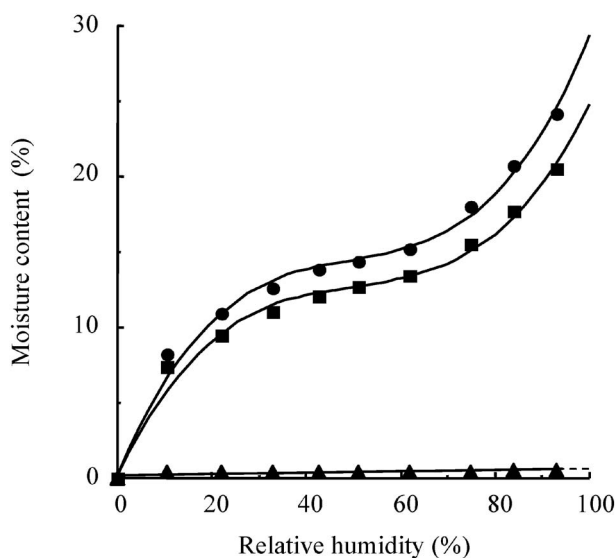


Fig. 10. Adsorption Isotherm of Particles (25°C)
●: potato starch, ■: corn starch, ▲: lactose.

で調製した5種改質品において、軽質無水ケイ酸や酸化チタン系のNA61のグレードを用いて改質したものは特に低い付着力を示した。軽質無水ケイ酸で改質した場合の付着力は改質をしない場合と比較して1/9以下に減少した。高速かく拌造粒にて調製した改質品はタルク系のSK-CS30やHJ Talcで、やや高い付着力を示したが、軽質無水ケイ酸と酸化チタン系で改質したものは、ほぼ同様に低い付着力を示した。

2-3-5. 表面改質剤の添加量による付着力と粉体物性の変化 付着力の減少が顕著であった軽質無水ケイ酸について、さらに添加量を変えて検討した。ポテトスターチに軽質無水ケイ酸を任意の割合(0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.5%)で表面改質し

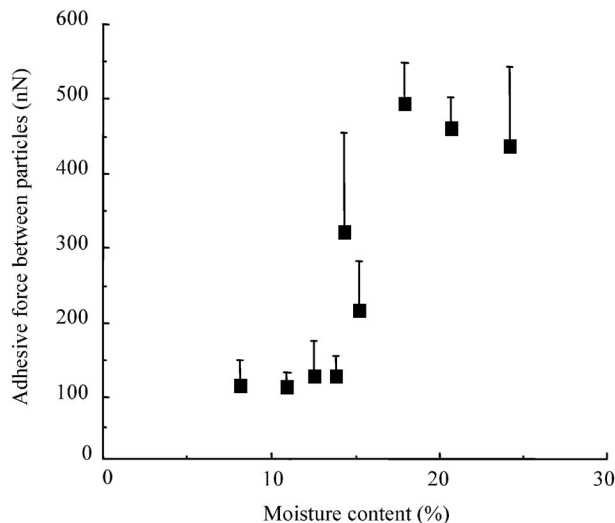


Fig. 11. Effect of Moisture Content on The Adhesive Force for Potato Atarch
Each point represents mean ± S.D. (n=5).

Table 4. Adhesive Force between Surface Modified Particles

Sample	Adhesive force between particles (nN)		
	Non-surface modified	Surface modified ^{a)}	Surface modified ^{b)}
Potato starch only	271 ± 50	—	—
Potato starch + 200FAD	—	29 ± 1	43 ± 12
Potato starch + NA61	—	34 ± 5	40 ± 2
Potato starch + CR-EL	—	73 ± 55	43 ± 15
Potato starch + SK-CS30	—	83 ± 30	56 ± 15
Potato starch + HJ-Talc	—	127 ± 23	90 ± 50

a) Surface modifying method: twin shell mixer (36 rpm, 20 min).
b) Surface modifying method: agitating granulator (mixer: 300 rpm, chopper: 20 min).

た。軽質無水ケイ酸の添加量による付着力の変化をFig. 12に示した。軽質無水ケイ酸は0.05%の添加で大幅に付着力が減少した。0.2%以上の添加によっても顕著な付着力の減少はみられなかった。0.2%以上では付着力のバラツキが小さくなり、粒子の表面を均一に改質することができたことから、わずかな添加量で付着力を十分制御できることが示された。

軽質無水ケイ酸の添加による粉体物性の変化をTable 3に示した。流動性の指標である圧縮率、安息角、スパチュラ角は軽質無水ケイ酸0.05%の添加で大幅に低下した。したがって粒子間付着力と流動性にはよい関連性が認められた。一定の水準まで

低下した流動性指標は、表面改質剤をさらに増量しても大きな変化がみられなかった。

2-3-6. 表面状態の観察 V型混合機で調製した表面改質品のSEM写真をFig. 13に示した。軽質無水ケイ酸は非常に細かい粒子のため、ポテトスターチへの結合状態は判明し難い状態であった。酸化チタン系の添加剤では表面に分散した状態で付着している様子がみられた。タルク系のSK-CS30と

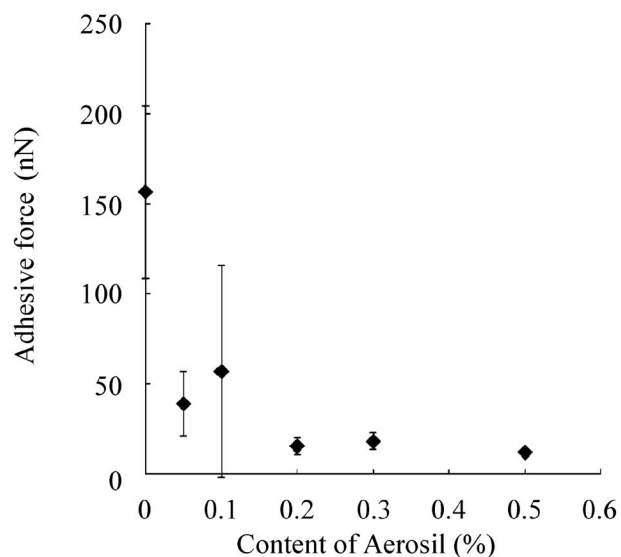


Fig. 12. Adhesive Force for Surface Modified Potato Starch with Different Content of Aerosil

HJ-Talc では酸化チタンや軽質無水ケイ酸に比べて大きな粒子が表面に張り付くように付着している。

高速かく拌造粒機で調製した酸化チタン CR-EL 改質品のSEM写真をFig. 14に示した。ポテトスターチの粒子間にCR-ELの微粒子が介在していることが分かった。このように添加剤粒子がポテトスターチ粒子間の距離を増大させることにより、ファンデルワールス力や静電気力を有意に減少させ、併せて粒子間接触面積を大幅に減少させるため、付着力は急激に減少するものと考えられる。

2-4. 結論 微小粒子間付着力測定装置と遠心法付着力測定装置を用いて粉体の最も基本的な性質である1個粒子の付着力について多角的な解析を行った。付着力は低ければよい、高ければよくないというものではなく、1) いかにか使用するマシンに適切な合わせ込みができていて、2) どんな環境(使用・環境履歴)でも物性の安定したトナーを作ることができるかという点に重要なポイントがあると思われる。その指標作りと最適化にこそ、今回議論したような物性測定が必要ではないかと考えられる。

3. 水難溶性薬物の溶解性改善—パルス衝撃乾燥システムを用いた場合^{29,30)}—

3-1. はじめに 近年開発される薬物の多くは難溶性薬物であり、その溶出性を改善することが最も重大な課題となる。固体分散体(SD)手法は難

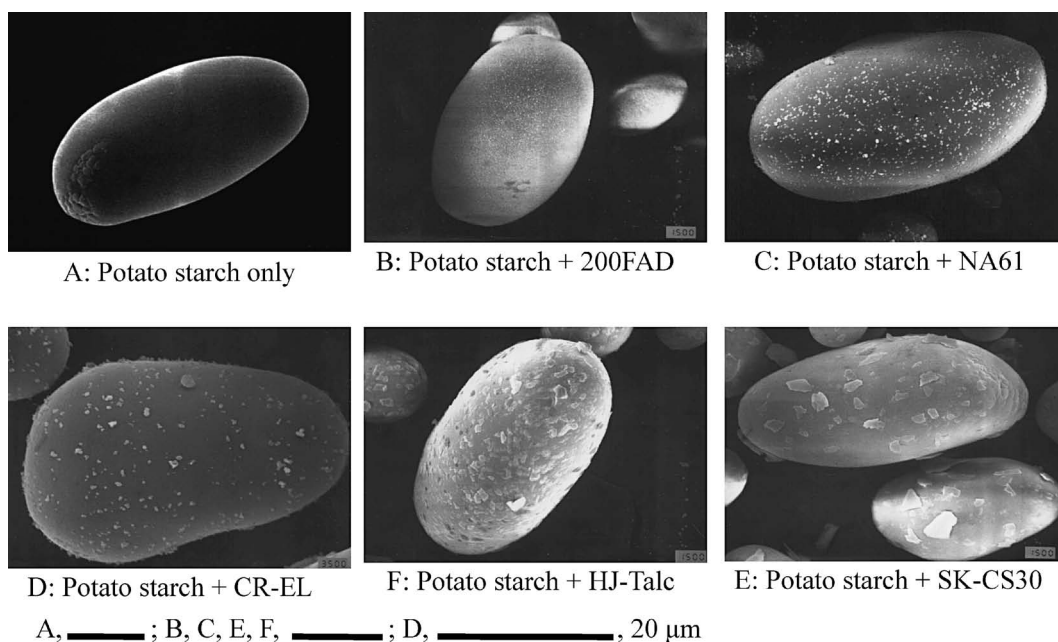


Fig. 13. SEM Photographs of Surface Modified Potato Starch with Twin Shell Mixer (36 rpm, 20 min)

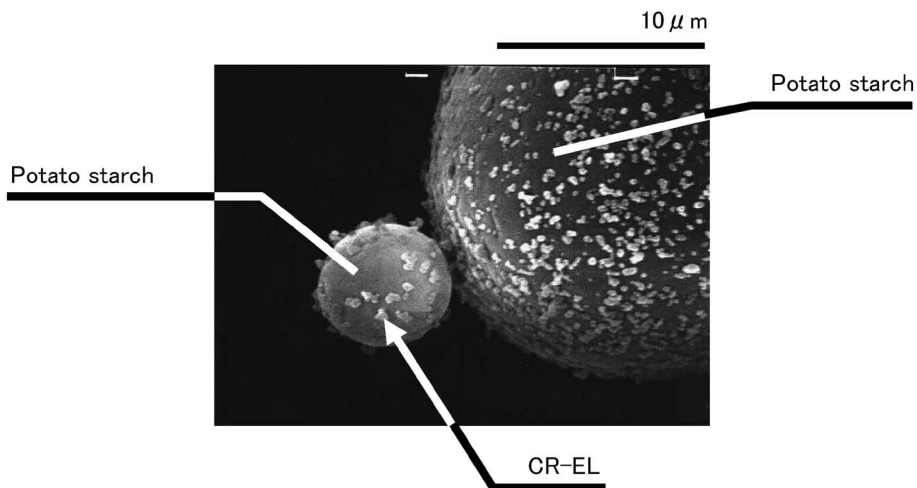


Fig. 14. Surface Status of Surface Modified Potato Starch with Agitating Granulator (mixer: 300 rpm, chopper: 20 min)

溶性薬物の溶出性改善策の1つとして盛んに研究されてきた。溶媒法、熔融法、熔融-溶媒法などがよく知られているが、これらの方法は溶媒残存など様々な問題点を含んでいる。われわれは有機溶媒を使用しないで固体分散体手法に基づく難水溶性薬物の溶出性改善を試みた。難溶性薬物ニトレンジピピン (NTD) をモデル薬物として高分子の HPMCP と Carbopol を担体として2軸エクストルーダにより固体分散体を調製した。NTD-Carbopol 固体分散体は薬物の溶出性を改善したことが分かった。またアエロジルと多孔性のシリカ粒子 (Sylysia 350 and 730) を担体として熔融混合法により調製した固体分散体も大きく薬物の溶出性を向上させた。しかし溶出試験において高い薬物過飽和濃度が維持されていなかったことが分かった。この問題を解決ために新規な方法を試した。

3-2. 実験

3-2-1. 装置 常圧乾燥技術の中にパルス燃焼式乾燥システム HYPULCON [パルテック㈱] を用いたパルス瞬間乾燥法がある。このシステム (Fig. 15) はパルスエンジンにより強力なパルス衝撃波 (強力空中超音波と熱風) を発生させ、スラリーや溶液及びエマルジョンなど溶液状態の原料を衝撃波中に噴霧し、パルス衝撃波と熱により固体と液体を分離、乾燥させる方法である。この乾燥プロセスは単純に熱による蒸発乾燥だけではなく、圧力変動を利用した力学的な作用も伴うため、瞬間乾燥 (1/100 秒以下)、低温乾燥 (80°C 以下) 及び高い熱効率 (80%) を実現できた。

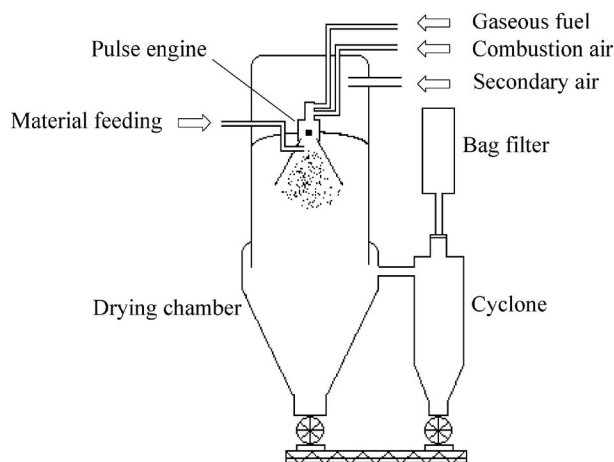


Fig. 15. Scheme of HYPULCON

水分散スラリーの乾燥、溶液の濃縮や粉末化、粉体の乾燥、エマルジョンからの水分離などが可能になり、熱に敏感な医薬品や食品の乾燥、リサイクルなど、様々の分野に適している。通常の乾燥にみられる粒子の二次凝集が少なく、分散性、流動性が良好な高品質の乾燥製品が得られる。また、エネルギーの消費効率も通常の乾燥システムより高く、省エネ、省スペースの設備設計が可能である。さらに燃焼効率がよく、完全燃焼、低ノックス燃焼が実現でき、地球環境にやさしいシステムである。

現在までにこの方法が医薬品に応用されている例はなく、本研究では新規な製剤技術としてこの装置を用い、難溶性薬物ニトレンジピピン (NTD) をモデル薬物として固体分散体 (SD) を調製し、その物性を評価し、Spray dryer 処理品と比較した。

3-2-2. 試料 モデル薬物ニトレンジピン（南京製薬，中国）を使用した。用いた担体：Aerosil 200FAD (Nippon Aerosil); Sylsya 350 (Fuji Silysia Chemical); Kollidon 30 (PVP K30, BASF AG); Polyvinyl Alcohol (PVA 500, Wako Pure Chemical Industries Ltd.); Tween 80 (Wako Pure Chemical Industries Ltd.)。すべての操作は薬物の光分解を防ぐために遮光下で行った。

3-2-3. 固体分散体の調製 NTD と担体の混合比は 1 : 5 に設定した。これらを所定の割合で秤量し，ポリエチレンバッグで 1-2 分間混合して物理混合物の試料とした。

物理的化合物 (PM) を水あるいは Tween 80 溶液に加えて Table 5 に示すように懸濁液を作る。HYPULCON と Spray dryer を用いてそれぞれの操作条件で懸濁液を乾燥させ，得られたサンプルの物性評価を行った。HYPULCON の操作条件：乾燥室出口温度：60°C，二次空気ファン：60%，原料供給ポンプ：自動 (0.5-0.8 l/h)。Spray dryer の操作条件：入口温度，135°C，乾燥空気流量，0.6 ml/min；出口温度：75°C，噴霧空気圧：50 kPa；試料懸濁液の供給速度：10 ml/min。

3-3. 結果

3-3-1. 薬物の結晶性 パルス燃焼式乾燥システムを用いて調製したサンプルの粉末 X 線回折図を Fig. 16 に示す。HYPULCON で処理した NTD の回折ピークは薬物原末とほぼ同じだった。形質無水ケイ酸を担体として用いた場合，Tween 80 を含

まないサンプルと Tween 80 水溶液の濃度は 1% 及び，3% の場合，NTD 結晶に由来する回折ピークが認められたが，Tween 80 水溶液の濃度は 5% の場合，完全に回折ピークは消失し，全体にハロパターンを示し，薬物の非晶質化が確認された。

DSC 測定も同じような結果を示した (Fig. 17)。5% Tween 80 水溶液で調製したサンプルにおいて薬物吸熱ピークが認められず，薬物が非晶質化され，固体分散体が生成されていると考えられる。ここに示していないが，Sylsya, PVP, PVA を担体とした場合，薬物の X 線回折ピークと DSC 吸熱ピークがみられる。

3-3-2. FT-IR スペクトルによる相互作用の確認

相互作用を調べるために HYPULCON で調製した各固体分散体の FT-IR スペクトルを測定した (Fig. 18)。NTD，物理混合物と 1% Tween 80 溶液

Table 5. Formulation of Suspensions

Sample	NTD (g)	Carrier (g)	Tween 80 (ml)	H ₂ O (ml)
NTD (pulse)	10	—	—	500
Aerosil (1% Tween 80)	—	10	5	500
NTD : Aerosil=1 : 5	2	10	—	500
NTD : Sylsya=1 : 5	2	10	—	500
NTD : PVP K30=1 : 5	2	10	—	500
NTD : PVA=1 : 5	2	10	—	500
NTD : Aerosil=1 : 5 (1% Tween 80)	2	10	5	500
NTD : Aerosil=1 : 5 (3% Tween 80)	2	10	15	500
NTD : Aerosil=1 : 5 (5% Tween 80)	2	10	25	500
NTD : Sylsya=1 : 5 (5% Tween 80)	2	10	25	500

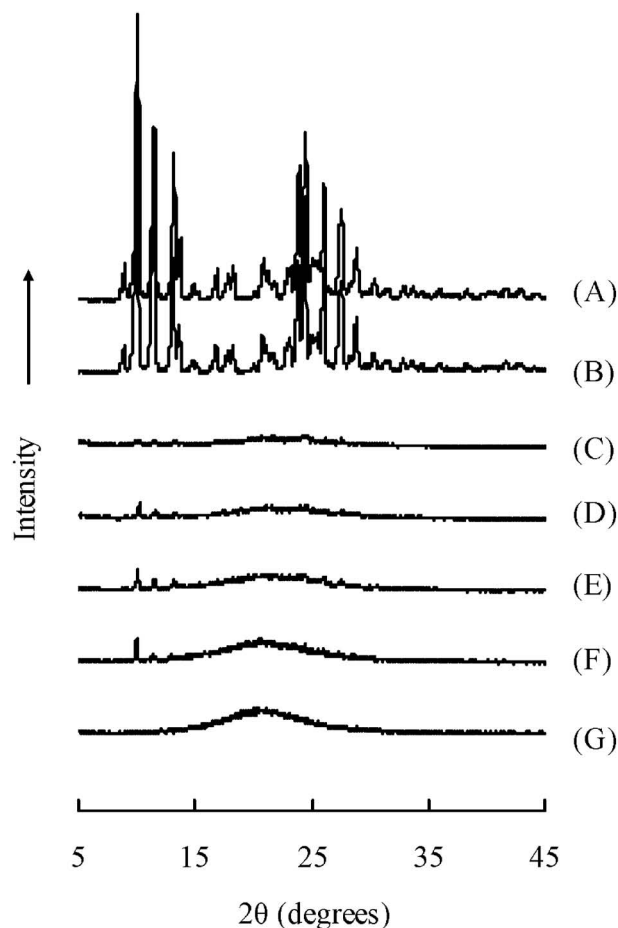


Fig. 16. Powder X-Ray Diffraction Patterns of NTD-Aerosil Systems Prepared with HYPULCON

(A): original NTD, (B): NTD (pulse), (C): PM, (D): SD without Tween 80, (E): SD (1% Tween 80), (F): SD (3% Tween 80), (G): SD (5% Tween 80).

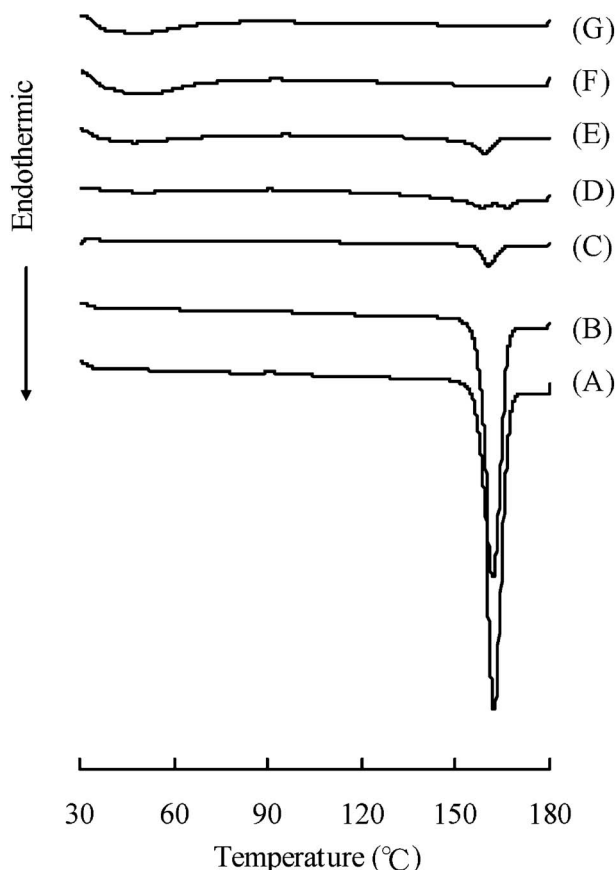


Fig. 17. Differential Scanning Calorimetry Curves of NTD-Aerosil Systems Prepared with HYPULCON

(A): original NTD, (B): NTD (pulse), (C): PM, (D): SD without Tween 80, (E): SD (1% Tween 80), (F): SD (3% Tween 80), (G): SD (5% Tween 80).

で調製した固体分散体においてNTD分子の-NH-基の伸縮振動によるピークが認められた。Tween 80 溶液の濃度は3%と5%の場合、そのピークは認められず、形質無水ケイ酸のシラノール基がシフトしたことが分かった。このことから固体分散体を形成するときにNTD分子の-NH-基が形質無水ケイ酸表面のシラノール基(SiOH)と水素結合し、分子間相互作用していることが推定された。

3-3-3. 溶出試験の結果 HYPULCONで調製した固体分散体の溶出性をFig. 19に示す。Sylysia, PVPとPVAより、形質無水ケイ酸を担体とした場合、薬物の溶出性が最も改善されたことが分かった。これは形質無水ケイ酸の優れた分散性によるものと思われる。

Tween 80 溶液で調製したNTD-形質無水ケイ酸SDにおいては(Fig. 20)著しい溶出性の向上を示し、薬物の非晶質化による著しい過飽和状態が確認

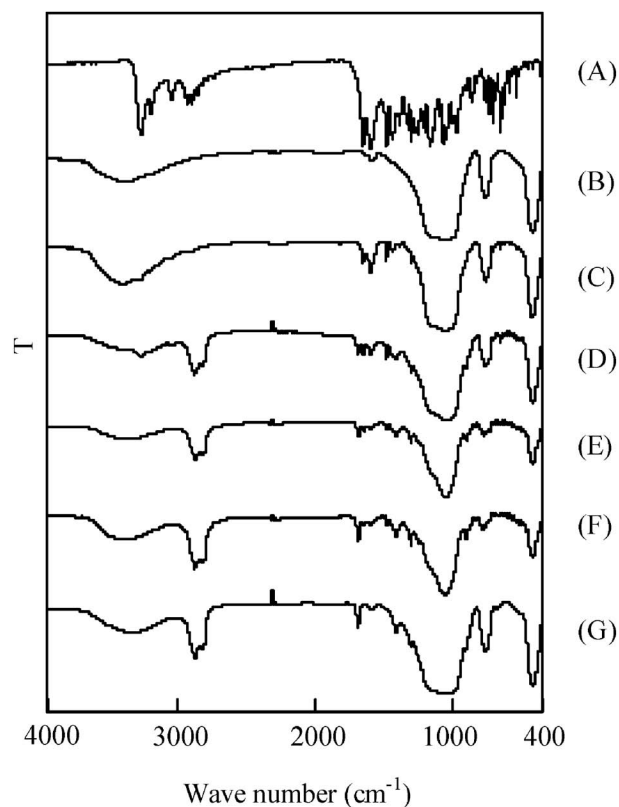


Fig. 18. FT-IR Spectra of NTD-Aerosil Systems Prepared with HYPULCON

(A): original NTD, (B): Aerosil, (C): PM, (D): SD (1% Tween 80), (E): SD (3% Tween 80), (F): SD (5% Tween 80), (G): Aerosil (1% Tween 80).

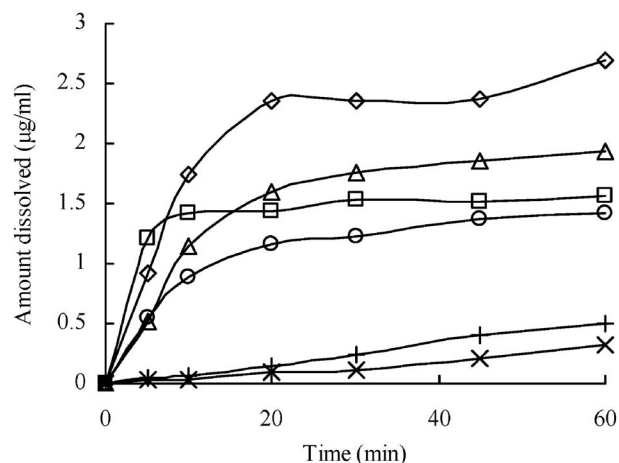


Fig. 19. Dissolution Profiles of NTD from SD Particles Prepared without Tween 80 with HYPULCON

×: original NTD, +: NTD (pulse), ○: NTD:PVA=1:5, □: NTD:PVP=1:5, △: NTD:Sylysia=1:5, ◇: NTD:Aerosil=1:5.

された。Tween 80 溶液の濃度が大きいほど高い薬物過飽和濃度が得られた。Tween 80 溶液は5%の場合、溶出60分後の薬物濃度は23.73 µg/mlを示

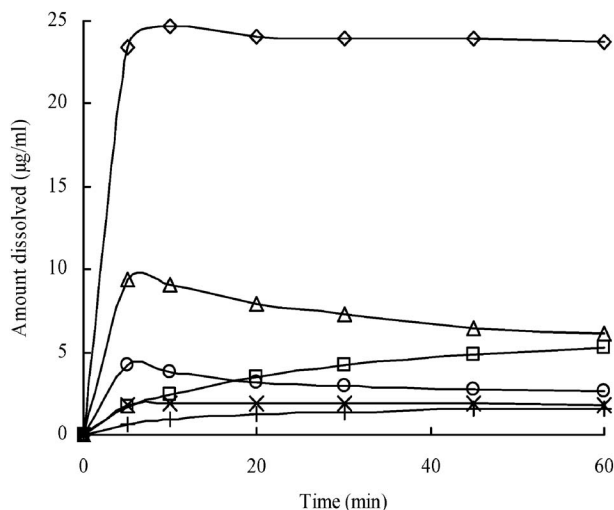


Fig. 20. Dissolution Profiles of NTD from SD Particles Prepared with Tween 80 using HYPULCON

+: PM (NTD : Aerosil=1 : 5), ×: NTD : Aerosil=1 : 5 (1% Tween 80), △: NTD : Aerosil=1 : 5 (3% Tween 80), ◇: NTD : Aerosil=1 : 5 (5% Tween 80), ○: NTD : Sylsilia=1 : 5 (5% Tween 80), □: PM (NTD : Aerosil=1 : 5), the dissolution medium: 0.05% Tween 80 solution.

し、NTD 原末の約 73 倍の増加が認められた。これは薬物の非晶質化と Tween 80 の可溶化が有効に働いていたためと考えられる。

しかし同じ 5% Tween 80 溶液で調製した NTD-Sylsilia SD は形質無水ケイ酸サンプルと比べて、溶出の著しい低下がみられた。このことから、NTD 溶出の改善には Tween 80 だけではなく、形質無水ケイ酸の親水性と分散性も非常に重要であることが分かった。

また比較として NTD-形質無水ケイ酸物理混合物の Tween 80 水溶液中での溶出性を調べた。溶出液に同じ量の Tween 80 が含まれても HYPULCON 処理品の溶出性は最も優れていることを明らかにした。薬物の非晶質化と溶出改善にはパルス衝撃波は欠かせないと考えられる。

Figure. 21 に示すように、5% Tween 80 水溶液で調製したスプレードライヤ処理品においても HYPULCON 処理品と同じように薬物の過飽和状態が確認された。

3-3-4. 安定性試験の結果 5% Tween 80 水溶液で調製した HYPULCON 処理品と Spray dry 処理品を相対湿度 75%、40°C で 1 ヶ月間保存して安定性試験を行った。粉末 X 線回折の結果からみると、薬物の非晶質状態は維持された (Fig. 22)。

3-3-5. SEM 写真 NTD 原薬は針状結晶とな

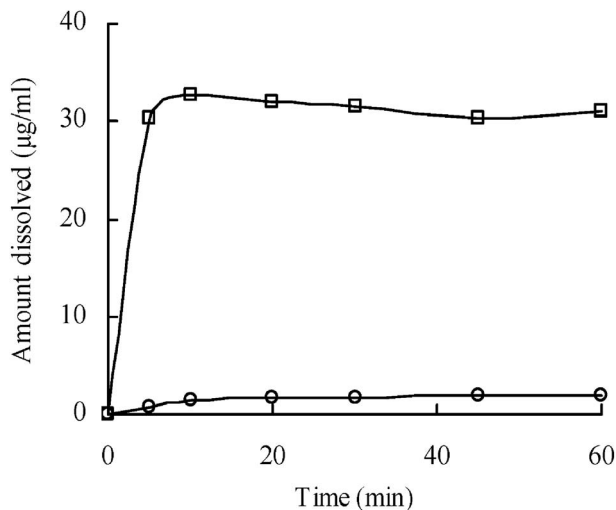


Fig. 21. Dissolution Profiles of NTD from SD Particles Prepared with the Spray Dryer

○: NTD : Aerosil=1 : 5, □: NTD : Aerosil=1 : 5 (5% Tween 80).

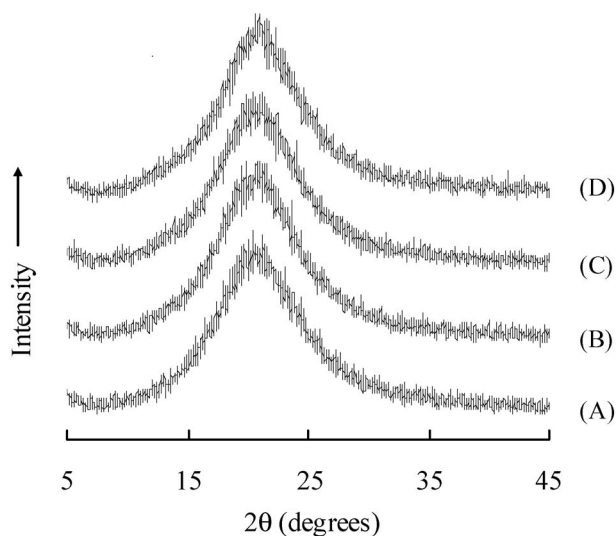


Fig. 22. Stability of Amorphous NTD in SD Particles prepared with HYPULCON and the Spray Dryer (Stored at 75% RH and 40°C)

HYPULCON, (A): 0 day, (B): 1 month, Spray dryer, (C): 0 day, (D): 1 month.

っている [Fig. 23 (A)]. 物理混合物において凝集状態の形質無水ケイ酸粒子の間に NTD の結晶がみられた [Fig. 23 (C)]. HYPULCON で調製した固体分散体ではいずれにおいても NTD の結晶がみられず、球形粒子となっていることが分かった。

Tween 80 水溶液の濃度が大きいほど粒子径が小さくなる傾向が認められた。

スプレードライヤ処理品では (Fig. 24) 粒子は凝集していることが分かった。Tween 80 を添加し

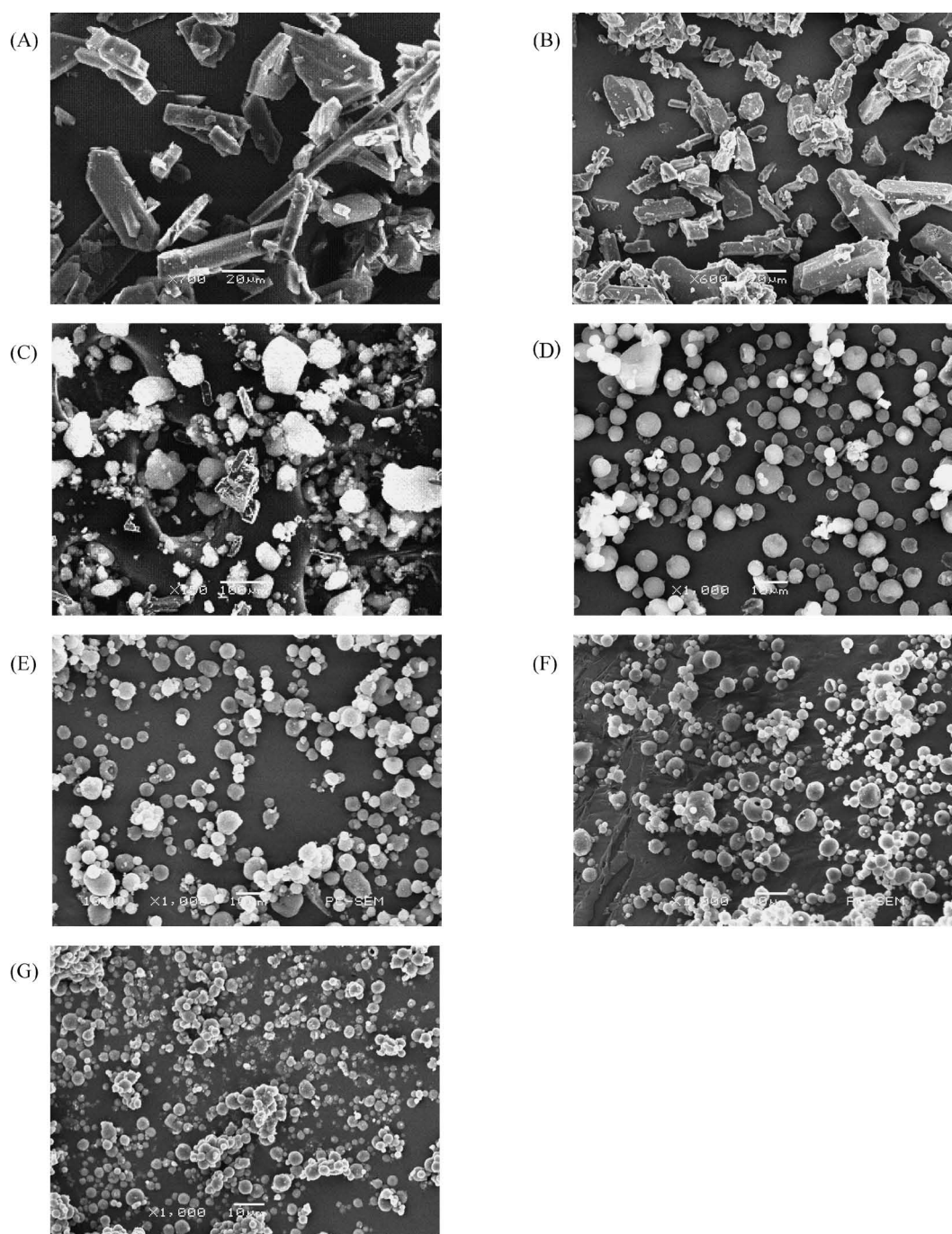


Fig. 23. Scanning Electron Micrographs of NTD-Aerosil Systems Prepared with HYPULCON

(A): original NTD, (B): NTD (pulse), (C): PM, (D): SD without Tween 80, (E): SD (1% Tween 80), (F): SD (3% Tween 80), (G): SD (5% Tween 80).

ていない場合、薬物の結晶がみられた。

3-3-6. 粒度分布 各サンプルの粒度分布を測定した (Table. 6). HYPULCON 処理品では Tween 80 水溶液の濃度が大きいほど粒子径が小さくなる傾向がみられた. スプレードライヤ処理品は HYPULCON 処理品より粒子径が大きく, Tween 80 を添加しても粒子径が小さくなる傾向が認めら

れなかった. SEM 写真と粒子径の結果から HYPULCON 処理品はスプレードライヤ処理品より, 粒子径が小さく, 分散性も優れていることが分かった.

3-4. 結論 形質無水ケイ酸と Tween 80 を担体としてパルス燃焼式乾燥システムにより調製した固体分散体は, パルス衝撃波により難水溶性薬物が

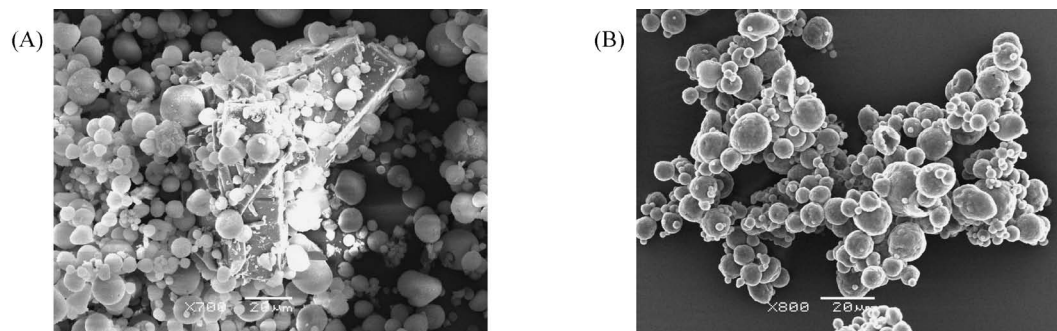


Fig. 24. Scanning Electron Micrographs of NTD-Aerosil Systems Prepared with the Spray Dryer
(A): SD without Tween 80, (B): SD (5% Tween 80).

Table 6. Particle Size of Solid Dispersion Particles

Method	Sample	Particle size (μm)		
		D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
HYPULCON	NTD : Aerosil=1 : 5	3.20	4.75	6.70
	NTD : Aerosil=1 : 5 (1% Tween 80)	2.30	3.75	5.90
	NTD : Aerosil=1 : 5 (3% Tween 80)	1.80	3.10	4.60
	NTD : Aerosil=1 : 5 (5% Tween 80)	1.75	2.50	4.10
Spray drying	NTD : Aerosil=1 : 5	3.20	6.20	11.60
	NTD : Aerosil=1 : 5 (5% Tween 80)	2.60	6.00	12.80

非晶質化されるとともに形質無水ケイ酸の親水性と分散性、Tween 80 の可溶化作用により薬物の溶出性が改善されたと考えられる。HYPULCON 処理品はスプレードライ処理品より、粒子径が小さく、分散性も優れていた。パルス燃焼式乾燥システムは瞬間乾燥、低温乾燥を実現してより高い熱効率とより低いコストで高品質の乾燥物を得ることができ、ナノ粒子の生成と合わせて医薬品分野での汎用が期待されている。

その他、イブプロフェン³¹⁾ プランルカスト水和物^{32,33)} ナプロキセン³⁴⁾ Arbidol³⁵⁾ についての報告もある。

4. 口腔内速崩壊錠（老人，小児，嚥下困難者などに優しい剤形）の開発

4-1. はじめに 高齢者が服用する現状について考えてみると、錠剤やカプセル剤がよく使われているが、嚥下機能が低下しているために飲み難い場合が多々ある。また、顆粒剤や散剤といったものは入れ歯に詰まり易い、こぼれ易いということで、現

在ゼリー、ヨーグルト、プリンというような半固形製剤が実際に使われるようになってきた。しかし、特定の薬物、物性に限るとか、あるいは微生物、物理的及び化学的安定性といったことに問題がある。

服用し易い剤形は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤という順であり、錠剤が一番よいということになるが、口に含んだのちに速やかに崩壊若しくは溶解し、唾液とともに食道から胃に流下する錠剤を調製することができれば、嚥下困難な患者にも容易に服用でき、しかも水がなくても服用ができれば、多くの高齢者にみられる誤嚥を少なくすることが期待される。しかし、口腔内速崩壊錠には速い崩壊性と十分な強度を有するという相反する性質が要求されるので、その調製を困難なものにしている。

直接打錠法³⁶⁻³⁸⁾について、従来より広く用いられ、その安全性も確認され、使用性もよい賦形剤を用いて口腔内速崩壊錠の調製を試みた。モデル薬物としてエテンザミド、アスコルビン酸、添加剤として結晶セルロース (MCC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) にステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として処方に加えた。さらに味覚の改善のために、タブレットースやエリスリトールを加えて検討を行った。

その結果、目的とする錠剤を得るための最適処方を見出すのに重回帰分析法が有効であることが明らかとなった。

湿顆粒による方法での最適処方を得る解析法には、重回帰分析法よりも ANN (Artificial Neural Network) 法が適していた。^{39,40)} この方法により食感に加え適度な硬度 (0.5 MPa 以上) を持ち、崩壊性のよい (15 秒以内) 錠剤を得ることができた。

その他、表面改質法⁴⁰⁻⁴²⁾ 難水溶性薬物と糖や糖

アルコールを用いた例⁴¹⁻⁴⁷⁾もあるが、詳細については文献を参照されたい。

乾式造粒法で製した顆粒を用いた場合^{48,49)} 乾式法により製した顆粒を用いて錠剤を調製した。この製法を用いることにより水又は熱に弱い薬物を含む場合でも錠剤が調製可能となる。また、主な賦形剤として粉末セルロースを用いた。この粉体は原料を機械的に粉碎するのみで得られるため非常に安価であり、口腔内速崩壊錠の低コスト化が期待できる。また錠剤とした際も優れた強度、崩壊時間が得られることが報告されている。⁴⁸⁾

しかし、粉末セルロースはかさ高く流動性も悪いという欠点があり、実験では乾式造粒法を用いるとともに、流動化剤、滑沢剤を添加することで粉末セルロースを用いた処方⁵⁾の流動性の改善を試みた。また打錠時の圧力伝達性や錠剤物性から、流動化剤、滑沢剤の最適添加量を検討した。セルロースによる味や食感の評価の改善には数種の糖類を用い、特にラクトースを用いた場合について検討を行った。錠剤の引張強度、崩壊時間、味・食感、打錠障害の有無を測定し、ラクトース、粉末セルロース、崩壊剤である L-HPC 等の最適処方⁶⁾を検討するとともに、その崩壊機構についても詳細な検討を行った。

4-2. 実験

4-2-1. 試料 粉末セルロース (以下 PC, AR-BOCEL M80P, J. RETTENMAIER & SÖEHNER) を、食感の改善の目的で数種の糖類、すなわち乳糖 (以下 Lac, Pharmatose 80M, DMV International), ブドウ糖 [以下 Glc, 山田製薬⁷⁾]、トレハロース [以下 Tre, トレハロース P, 旭化成ケミカルズ⁸⁾]、ガラクトース [以下 Gal, D-ガラクトース, 和光純薬⁹⁾]、ソルビトール [以下 Sor, D-ソルビトール, 和光純薬¹⁰⁾]、エリスリトール [以下 Ery, 三菱化学フーズ¹¹⁾]、マルチトール [以下 Mal, LESYS, 東和化成工業¹²⁾]、マンニトール [以下 Man, マンニット, 東和化成工業¹³⁾]、キシリトール [以下 Xyl, キシリット, 東和化成工業¹⁴⁾] を用いた。モデル薬物としてエテンザミド [以下 ETZ, 吉富ファインケミカル¹⁵⁾] を用いた。流動化剤として軽質無水ケイ酸アエロジル [以下 AERO, AEROSIL 200FAD, 日本アエロジル¹⁶⁾] を用いた。滑沢剤としてショ糖脂肪酸エステル [以下 SE, サーフホープ SE PHARMA J-2203F, 三菱化学フーズ

¹⁷⁾]、ステアリン酸マグネシウム [以下 St-Mg, MALLINCKRODT¹⁸⁾] を用いた。崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース [L-HPC LH-21, 信越化学工業¹⁹⁾] を用いた。

4-2-2. 評価方法 粉体物性として比表面積、真密度、粒子径と粒度分布、水分吸着量などを測定した。

崩壊時間は日本薬局方 X IV の溶出試験装置 [NTR-3000, 富山産業²⁰⁾] を改良した装置⁸⁻¹³⁾ により崩壊試験を行った。試験液として 37°C, 900 ml の蒸留水を用い、パドルの回転数は 100 rpm とし、錠剤を入れたシンカーを試験液中に設置したのち、錠剤のすべてがシンカーの中に残存しなくなるまでに要した時間を崩壊時間とした。

口腔内崩壊時間は健康な成人 5 名を被験者とし、口に含んだ錠剤 1 錠を自然に崩壊させ口腔内崩壊時間を測定した。

官能試験については上記と同じ 5 名で食感、味について評価した。それぞれの錠剤につき、よい=2 点、普通=1 点、悪い=0 点と点数で評価し、5 人の評価の平均をその錠剤の評価とした。

統計学的処理の手法として解析ソフト Artificial Neural Network (ANN)^{15,16)} を用いて引張強度、崩壊時間、官能試験の評価、スティッキングの有無について検討し、最適処方⁶⁾を決定した。

4-2-3. 方法

4-2-3-1. 口腔内速崩壊錠の調製方法 Figure 25 に乾式法による調製工程を示した。流動化剤、滑沢剤を除くそれぞれの処方⁵⁾を全量 500 g になるよう量り取り、V 型混合機 [VM-5, 不二パウダル²¹⁾] にて 42 rpm で 5 分間混合した。混合した粉体を乾式造粒機 [ローラーコンパクター TF-MINI, フロイント産業²²⁾] にてロールタイプ DPS, ロール回転数 7 rpm, フィーダー回転数 12 rpm, ロール圧 12 MPa の条件でフレック状とした。フレックの破碎・整粒は乾式・湿式整粒機 (COMIL, QUADRO ENGINEERING INC.) にてスクリーン番号 2388, インペラ番号 1601, 速度 150 rpm の条件で行った。得られた顆粒のうち 710 μm よりも大きな顆粒及び塊は 710 μm の篩上で強制篩過させた。得られた顆粒に流動化剤、滑沢剤を必要量添加し、V 型混合機にて 5 分間混合したのち、ロータリー打錠機 [クリーンプレスコレクト HUK-12AW, 菊水製作

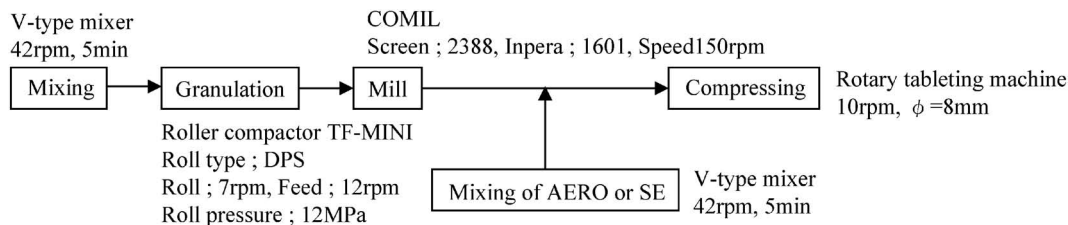


Fig. 25. Preparation Process of Tablet

所[株]にて回転数 10 rpm の条件で打錠し、直径 8 mm、質量 200 mg 又は 180 mg の錠剤を得た。

4-2-3-2. 錠剤の調製条件 今回用いた処方 Table 7 に示した。処方 A は流動化剤、滑沢剤添加量による影響を比較検討するために用いた。粉がロールへ付着するのを防止するために、必要であれば造粒時に滑沢剤を添加した。処方 B では賦形剤 70% 中、PC30%、糖類 40% として糖類の種類の違いによる錠剤物性への影響を検討した。処方 C では糖類に賦形剤としてよく用いられる乳糖 (Lac) を選択し、PC と Lac の 2 成分について強度、崩壊時間、食感・味、打錠障害の有無の観点から最適割合を検討した。処方 D では PC と L-HPC の 2 成分の最適割合を決定するとともに、それぞれの崩壊剤としての機能を検討した。

評価方法として顆粒物性では、流動性を、錠剤物性として引張強度、崩壊時間、口腔内崩壊時間、官能試験、圧力伝達性を求めた。解析ソフト Artificial Neural Network (ANN) を用いて最適処方を決定した。

4-3. 結果及び考察 造粒物の流動性については Table 7 の処方 A より得られた顆粒と、AERO, SE を添加した顆粒の安息角を測定し、Table 8 に示した。粉末セルロースを多く含むこの造粒物はそれだけでは安息角が大きく、流動性が悪く打錠困難であった。滑沢剤 SE を添加すると流動性は多少改善されたがいまだ悪く、打錠時に打錠圧のバラツキが生じた。一方、流動化剤 AERO を添加することで安息角は著しく小さくなり、流動性は改善され、打錠も支障なく行うことができた。また AERO と SE を同時添加すると AERO のみと同等か又はそれ以上の流動性を確保できることが分かった。

4-3-1. 流動化剤軽質無水ケイ酸添加量の検討 AERO の添加量によって流動性が受ける影響を Fig. 26 に、錠剤物性が受ける影響を Fig. 27 に示し

Table 7. Formulation of Granules

Materials (%)	A	B	C	D
Ethenzamide	←—————	10	—————→	
L-HPC	←—————	20	—————→	0-40
PC	70	30	70-0	40-0
Saccharides	—	40	(Lac) 0-70	(Lac) 50
SE	0-4	—	—	1
AERO	0.1-1.0	0.1	0.1	0.1

Table 8. Angle of Repose (°)

Granules only	55.2
+SE 2%	53.8
+AERO 0.1%	49.3
+AERO 0.1%, SE 2%	48.0

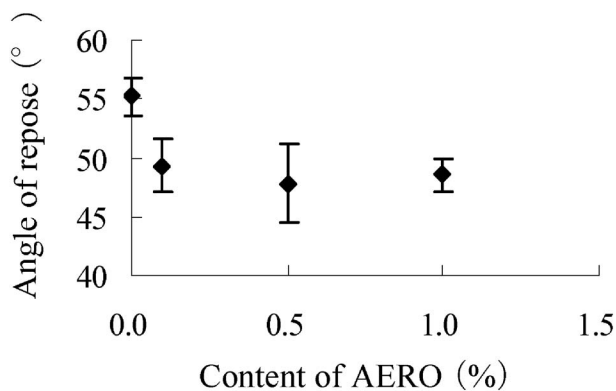


Fig. 26. Effect of AERO Content on Angle of Repose

た。安息角はわずか 0.1% の添加で十分小さくなり、添加量を増しても特に流動性に変化はみられなかった。また、引張強度、崩壊時間も AERO 添加量の影響は特にみられなかった。したがって、この処方において AERO 添加量は 0.1% で十分であることが分かり、以後の実験では 0.1% 添加することとした。

0.1% の AERO 添加の有無による錠剤物性への影

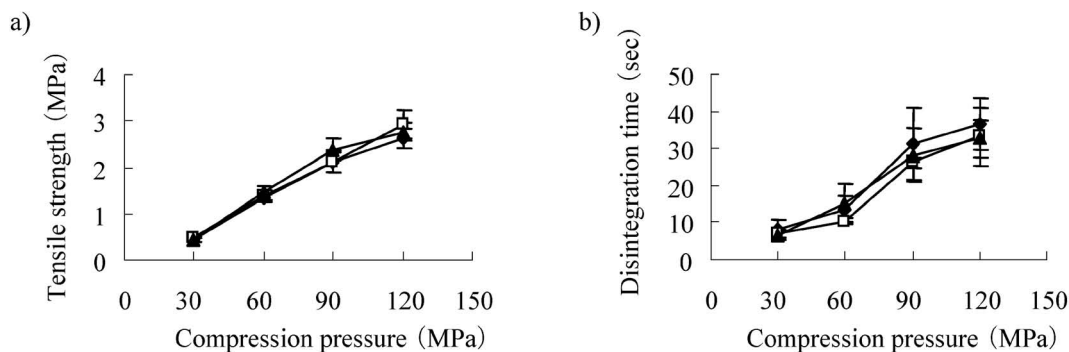


Fig. 27. Effect of AERO Content on Properties of Tablets

a): tensile strength, b): disintegration time. Added AERO content, \blacklozenge : 0.1%, \square : 0.5%, \blacktriangle : 1.0%. Each point represents the mean \pm S.D. ($n=10, 5$).

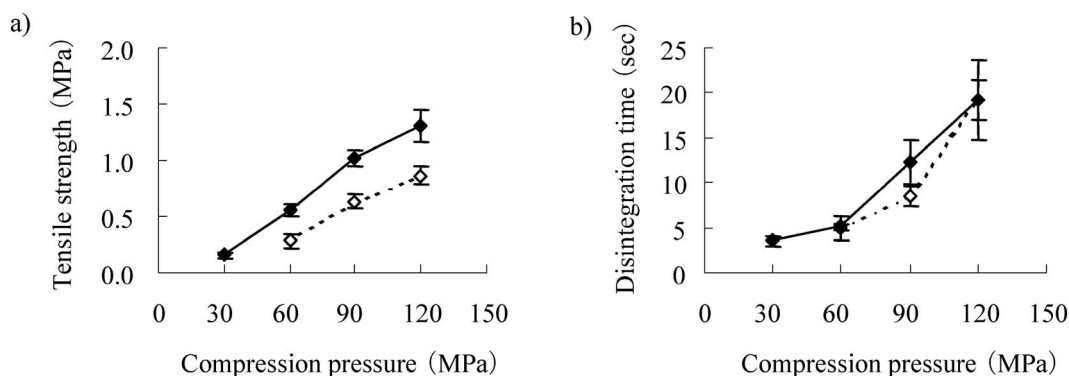


Fig. 28. Effect of AERO Addition on Properties of Tablets

a): tensile strength, b): disintegration time. \diamond : No addition, \blacklozenge : AERO 0.1%. Each point represents the mean \pm S.D. ($n=10, 5$).

響を Fig. 28 に示した. AERO を添加すると, 引張強度は上昇するが崩壊時間に対する影響はほとんどないことが分かった.

4-3-2. 滑沢剤シヨ糖脂肪酸エステル添加量の検討 滑沢剤として汎用される St-Mg は添加することで錠剤の引張強度の低下, 崩壊時間の遅延を起こすことがある. ここで用いている SE は, シヨ糖を親水基, 食用油脂由来の脂肪酸を親油基とする界面活性剤であり, St-Mg に比べて引張強度の低下や崩壊時間の遅延が起こり難い滑沢剤であるが, 口腔内速崩壊錠では崩壊時間の数秒の短縮さえも重要であり, 滑沢剤の減量は大きな意味を持つと考えられた. そこで, SE についてもその添加量が錠剤物性, また打錠時の圧力伝達性, 打錠障害の有無に及ぼす影響について検討した.

SE 添加量が打錠時の圧力伝達率に及ぼす影響を Fig. 29 に示した. SE との比較に St-Mg を 0.5% 添加した. SE を 0.5-2% 添加したときには St-Mg0.5% 添加と同程度の高い伝達率を示し, 無添加, また

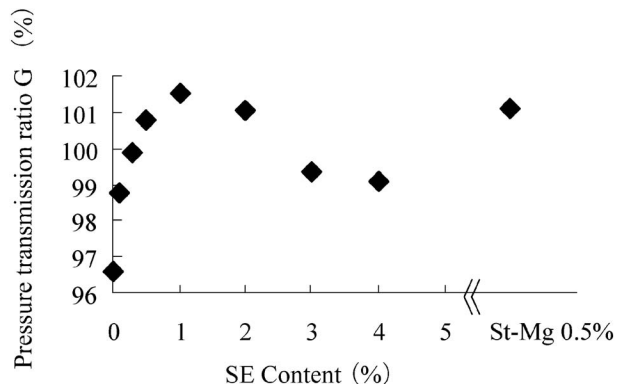


Fig. 29. Effect of SE and Mg-St Content on Pressure Transmission Ratio G (%)

2%以上添加したものはわずかながら伝達率が低下することが分かった. これは滑沢効果を示す SE の添加量には最適値が存在することを示している. 一方で, SE 無添加の場合でもこの処方では 95%以上の高い圧力伝達率が得られ, スティックなどの打錠障害も特にみられなかった. これは主な賦形剤

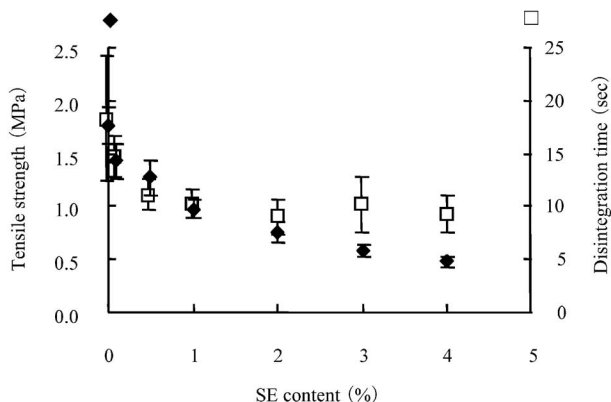


Fig. 30. Effect of SE Content on Properties of Tablets
 ◆: tensile strength, □: disintegration time. Compression pressure: 120 MPa. Each point represents the mean ± S.D. (n=10, 5).

である PC の優れた塑性変形性によると考えられる。

打錠圧を 120 MPa で一定としたときに SE 添加量が錠剤物性に及ぼす影響を Fig. 30 に示した。SE 添加量の増加にしたがって引張強度は低下する傾向がみられた。それに伴い崩壊時間も短縮していったが、添加量が 2% 以上では強度の低下に伴い、逆に崩壊が遅延していることが分かった。このことから SE は添加量が増すと引張強度の低下、崩壊時間の遅延を起こすため、添加量はできる限り少量添加とすることが望ましいと言える。

以上の結果より、滑沢剤 SE 添加量には最適値が存在し、適度な強度、崩壊時間を有し、打錠時の障害がない錠剤を得るためには 1-2% 程度添加することが望ましいことが分かった。

4-3-3. 食感の改善 (糖類の利用) 賦形剤に PC のみを用いた処方 A (AERO0.1%, SE2% 添加) では打錠圧 60 MPa において引張強度 0.56 MPa, 崩壊時間 5.03 秒と良好な錠剤を得ることができた。しかし官能試験において食感の評価は悪く、これは PC や L-HPC などセルロースのような不活性物質が原因となっていると考えられた。そこでまず PC を一部減量、代わりに糖類を用いて検討した (処方 B)。どの糖類を添加した場合も官能試験の評価は改善され、糖の利用は有効であることが分かった。

4-3-3-1. 糖類による錠剤物性の比較 Table 9 に示すように、賦形剤に糖類を添加すると PC のものに比べて引張強度はどの糖においても低下したが、崩壊時間は延長するものと短縮するものがあ

Table 9. Properties of Tablets Contained Saccharide as Excipients

Added saccharides	Tensile strength (MPa)	Disintegration time (sec)
PC only	2.13 ± 0.26	31.3 ± 9.5
Lac	1.23 ± 0.11	8.4 ± 0.4
Glc	1.43 ± 0.09	212.1 ± 50.7
Tre	1.64 ± 0.21	203.2 ± 111.9
Gal	1.14 ± 0.10	7.6 ± 0.3
Sor	1.35 ± 0.19	252.5 ± 80.1
Ery	1.11 ± 0.06	13.7 ± 1.4
Mal	1.35 ± 0.15	151.5 ± 61.9
Man	0.97 ± 0.09	8.9 ± 0.9
Xyl	1.21 ± 0.14	74.8 ± 6.1

Compression pressure: 90 MPa. Each point represents the mean ± S.D. (n=10, 5).

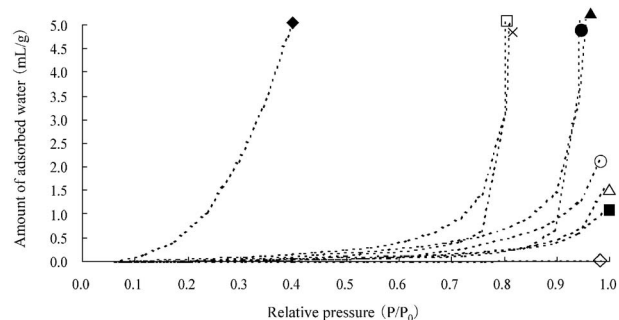


Fig. 31. Adsorption Isotherm of Saccharides
 ■: Lac, □: Glc, ▲: Tre, △: Gal, ◆: Sor, ◇: Ery, ●: Mal, ○: Man, ×: Xyl.

った。Figure 31 に用いた糖類の水分吸着等温線を示した。崩壊時間が短縮した糖類 (Lac, Gal, Man, Ery) は相対蒸気圧が 1 に近づいても水分吸着はわずかであり、これらの糖を含有する錠剤では崩壊時に水分の多くは糖ではなく崩壊剤に吸水され易くなるので、そのため崩壊時間が短くなったと考えられる。

4-3-3-2. 糖 (Lac) 添加量の検討 4-3-3-1. で崩壊時間が短縮した糖類の代表として特に Lac を選択し、打錠圧一定 (90 MPa) において賦形剤 70% 中 PC と Lac の割合を変化させたときの錠剤物性と官能試験結果を Fig. 32 に示した。Lac の割合が増すにつれて強度は低下、崩壊時間も短縮し、官能試験の評価は上昇した。このことから PC は圧縮成形性がよい粉体である一方で、食感を悪くする原因となっていることが分かった。また打錠時に Lac

の割合が処方中 50%以上となると激しいスティッキングが現れ錠剤として不適となった。これらの条件を ANN の手法を用いて最適化し、Fig. 33 に示した。Figure. 34 は Fig. 33 を重ねたもので、斜線

領域は、引張強度 0.5 MPa 以上、崩壊時間 15 秒以内、官能試験評価 1.5 以上、スティッキングなしの領域を示している。これより処方中 Lac の最適添

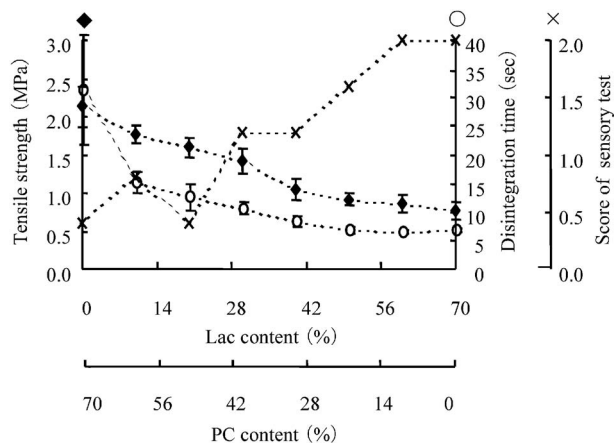


Fig. 32. Effect of Lac and PC Content on Properties and Taste of Tablets

◆: tensile strength, ○: disintegration time, ×: score of sensory test. Compression pressure: 90 MPa.

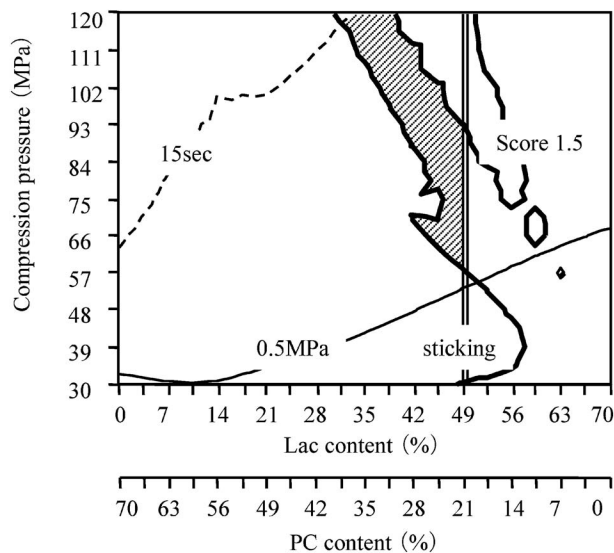


Fig. 34. Optimum Region of Properties of Tablets
Shaded area denotes optimum region.

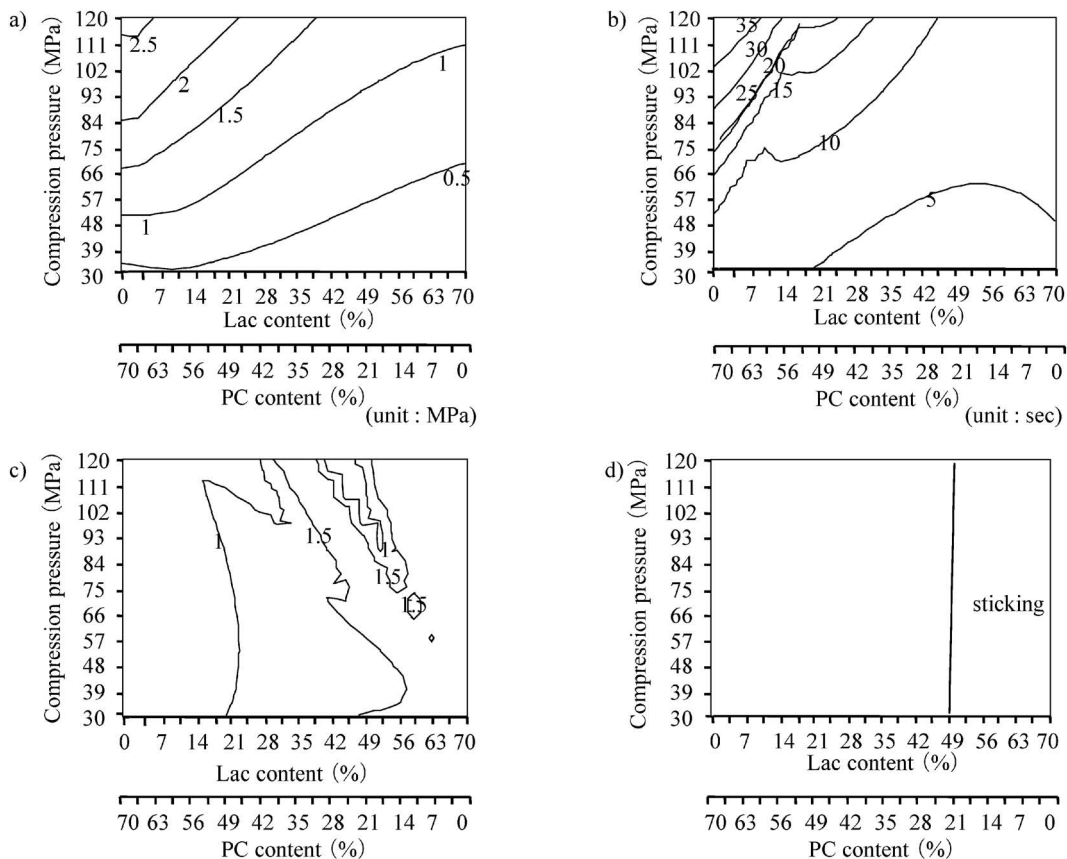


Fig. 33. Contour Plots of Properties of Tablets Affected by Lac Content and Compression Pressure
a): tensile strength, b): disintegration time; c): score of sensory test, d): possibility of sticking in tableting.

加割合は 30-50%程度であることが分かった。

4-3-3.3. PC 及び L-HPC 添加量の検討 Figure 35 に Table 7 の処方 C で用いた粉体それぞれの水分吸着等温線を示した。ETZ, Lac に比べて PC, L-HPC の水分吸着量は非常に大きいことから、崩壊時に水と接触した際にはこれら 2 つが重要な役割を

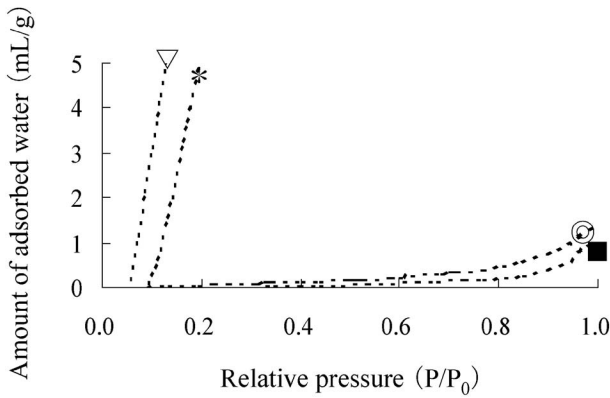


Fig. 35. Adsorption Isotherm of Formulation Containing Lac
 ■: Lac, ⊙: ETZ, *: PC, ▽: L-HPC.

果たしていると考えられた。そこで上記の結果より Lac 添加量を 50%として、PC と L-HPC の割合を変化させたときの錠剤物性、併わせて官能試験結果を検討し、その結果を Fig. 36 に示した。打錠圧は

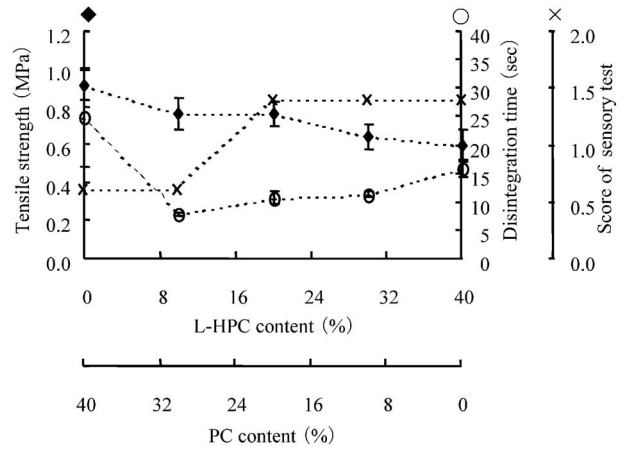


Fig. 36. Effect of L-HPC and PC Content on Properties and Taste of Tablets

◆: tensile strength, ○: disintegration time, ×: score of sensory test. Compression pressure: 180 MPa. Each point represents the mean ± S.D. (n = 10, 5).

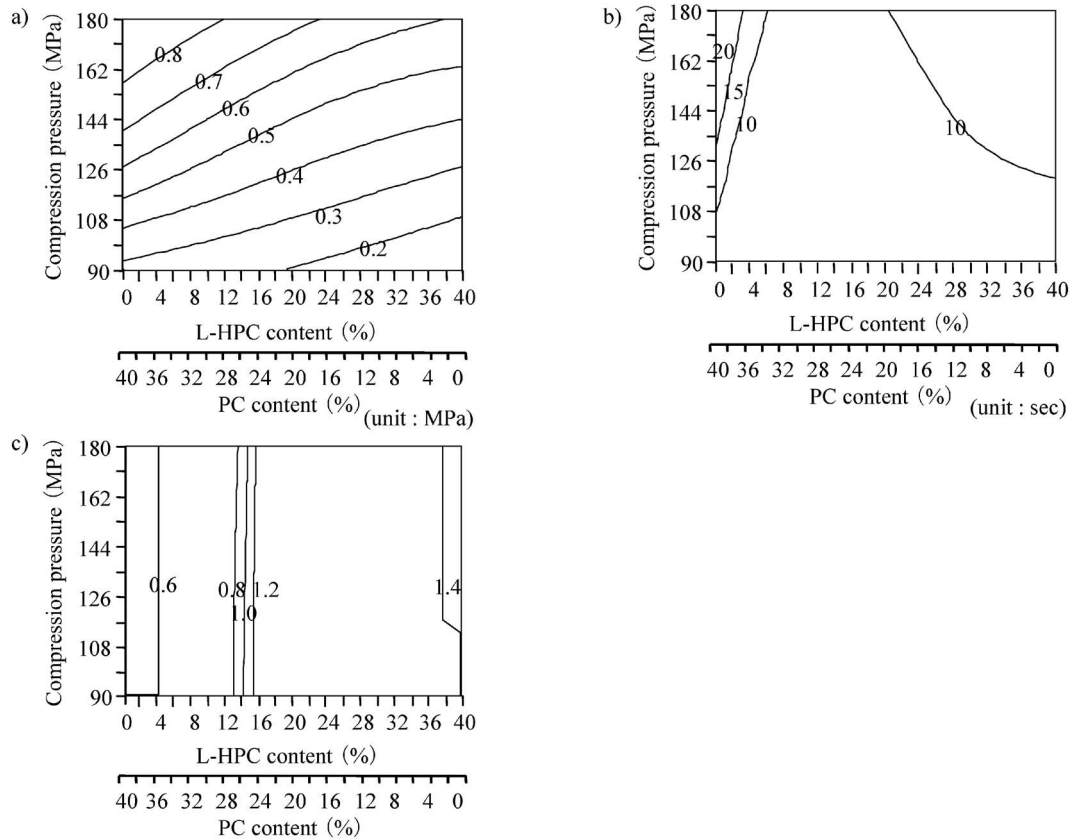


Fig. 37. Contour Plots of Properties of Tablets Affected by L-HPC Content and Compression Pressure
 a): tensile strength, b): disintegration time, c): score of sensory test.

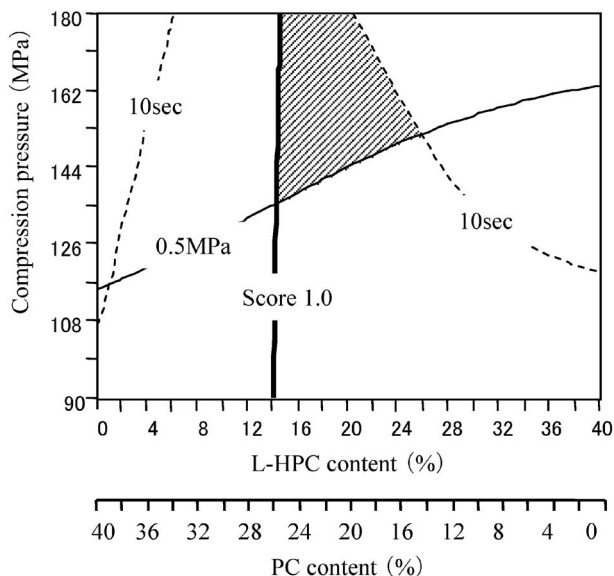


Fig. 38. Optimum Region of Properties of Tablets
Shaded area denotes optimum region.

180 MPa 一定である。これらすべての処方において、スティッキングはみられず、外観上良好な錠剤が得られた。引張強度は PC が減少すると低下していることから、L-HPC よりも PC の方が圧縮成形性に優れていることが分かった。崩壊時間については PC, L-HPC を単独で用いた場合よりも両者を混合した場合の方が速くなり、PC, L-HPC 両者が崩壊剤として機能していることが示された。また L-HPC は少量添加の方が速い崩壊時間が得られることが分かった。PC に関しては、圧縮成形性が良好で錠剤の強度が高くなるだけでなく、L-HPC との組み合わせにより崩壊剤としても機能し、口腔内速崩壊錠用として有用な賦形剤であることが分かった。一方で、官能試験の評価は PC よりも L-HPC の方がわずかに高い結果となった。これらの結果を最適化し Figs. 37, 38 に示した。斜線領域は、引張強度 0.5 MPa 以上、崩壊時間 10 秒以内、官能試験評価 1 以上の領域を示している。

4-3-4. 口腔内崩壊時間 これまで検討した結果、最適処方 (ETZ10%, PC20%, Lac50%, L-HPC20%) を用いてボランティア 5 人に対して口腔内崩壊時間を行い、その結果を Table 10 に示した。口腔内での崩壊時間は *in vitro* よりは多少遅いものの 19 秒と比較的速かった。以上の結果、強度、崩壊時間、味・食感に優れた口腔内速崩壊錠を調製することができた。

Table 10. Properties of the Optimum Formulation

Tensile strength (MPa)	Disintegration time (sec)	
	<i>in vitro</i>	<i>in oral cavity</i>
0.53 ± 0.06	8.53 ± 0.70	19.00 ± 3.96

Each value represents the mean ± S.D. (*n* = 10, 5, 5).

4-4. 結論 流動化剤である AERO は 0.1% 添加で流動性を改善し、崩壊時間に影響を与えず引張強度を上昇させた。滑沢剤として用いたシヨ糖脂肪酸エステルの最適添加量は 1-2% であり、添加量が多い場合には引張強度の低下、崩壊時間の遅延をもたらした。PC は官能試験の評価を下げる原因となったが、ほかに Lac 等の糖類を添加し、添加量 20% 程度であれば高い評価が得られた。PC は L-HPC に比べ圧縮成形性がよく錠剤の強度を高くするだけでなく、L-HPC と混合して用いることで L-HPC 単独よりも優れた崩壊性を示した。以上の結果より、引張強度、崩壊時間、味・食感に優れた口腔内速崩壊錠を調製し、処方を最適化することができた。

REFERENCES

- 1) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **81**(11), 1570-1574 (1961).
- 2) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **82**(5), 629-634 (1962).
- 3) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **83**(1), 73-78 (1963).
- 4) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **88**(5), 651-655 (1968).
- 5) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **88**(6), 705-709 (1968).
- 6) Nakagaki M., Sunada H., Taniguchi M., Nakamura Y., *YAKUGAKU ZASSHI*, **88**(11), 1375-1382 (1968).
- 7) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **88**(11), 1419-1422 (1968).
- 8) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **92**(1), 59-63 (1972).
- 9) Sunada H., Okamoto M., Yamamoto N., *J. Soc. Materials Sci. Japan*, **21**(6), 508-511 (1972).
- 10) Nakagaki M., Sunada H., *YAKUGAKU ZASSHI*, **92**(8), 1034-1038 (1972).
- 11) Sunada H., Otsuka A., *J. Soc. Powder Tech-*

- nol.*, *Japan*, **10**(5) 338–344 (1973).
- 12) Sunada H., Sato Y., Otsuka A., *J. Soc. Materials Sci. Japan*, **22**(7), 620–623 (1973).
 - 13) Sunada H., Otsuka A., *YAKUGAKU ZASSHI*, **96**(7), 938–939 (1976).
 - 14) Sunada H., Tsuboi T., Otsuka A., *YAKUGAKU ZASSHI*, **97**(11), 1207–1210 (1977).
 - 15) Sunada H., Otsuka A., Kawashima Y., Takenaka H., *J. Soc. Materials Sci. Japan*, **27**(7), 610–613 (1978).
 - 16) Kawashima Y., Takenaka H., Sunada H., Otsuka A., *J. Soc. Materials Sci. Japan*, **27**(7), 614–617 (1978).
 - 17) Sunada H., Otsuka A., Kawashima Y., Takenaka H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**(12), 3061–3065 (1979).
 - 18) Sunada H., Otsuka A., Tanaka Y., *J. Soc. Materials Sci. Japan*, **29**(9), 864–867 (1980).
 - 19) Sunada H., Otsuka A., Kawashima Y., Takenaka H., Tanaka Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**(1), 273–276 (1981).
 - 20) Sunada H., Otsuka A., Kawashima Y., *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **18**(9), 666–670 (1981).
 - 21) Kawashima Y., Takenaka H., Sunada H., Otsuka A., *Chem. Pharm., Bull.*, **30**(1), 280–287 (1982).
 - 22) Sunada H., Otsuka A., Kawashima Y., Takenaka H., *Chem. Pharm., Bull.*, **30**(12), 4457–4463 (1982).
 - 23) Shimada Y., Wang R., Sunada H., *Imaging Soc. Japan*, **46**(6), 495–500 (2007).
 - 24) Shimada Y., Sunada H., Mizuno M., Yonezawa Y., Sunada H., Yokosuka M., Kimura H., Takebayashi H., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 149–158 (2000).
 - 25) Shimada Y., Ito T., Yonezawa Y., Sunada H., Yokosuka M., Takebayashi K., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan*, **60**, 35–42 (2000).
 - 26) Shimada Y., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci.*, **92**, 526–534 (2003).
 - 27) Shimada Y., Yonezawa Y., Sunada H., Nonaka R., Kato K., Morishita H., *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **37**, 658–664 (2000).
 - 28) Shimada Y., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **40**, 334–338 (2003).
 - 29) Wang R., Sunada H., Cui F., *PHARM TECH JAPAN*, **22**(7), 1275–1279 (2006).
 - 30) Wang L., Cui F., Sunada H., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**(8), 1119–1125 (2007).
 - 31) Xu L., Li S., Sunada H., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**(11), 1545–1550 (2007).
 - 32) Yasui S., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan*, **68**(1), 59–66 (2008).
 - 33) Yasui S., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan in press*.
 - 34) Saji N., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan in press*.
 - 35) Sawada E., Yonezawa Y., Sunada H., Presentation 2009, Faculty of Pharmacy, Meijo Univ.
 - 36) Bi Y., Sunada H., Yonezawa Y., Danjo K., Otsuka A., Iida K., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**(11), 2121–2127 (1996).
 - 37) Bi Y., Sunada H., *PHARM TECH JAPAN*, **14**(11), 1723–1733 (1998).
 - 38) Bi Y., Sunada H., Yonezawa Y., Danjo K., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**(5), 571–581 (1999).
 - 39) Bi Y., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci.*, **88**(10), 1004–1010 (1999).
 - 40) Sunada H., Bi Y., *Powder Technol.*, **122**, 188–198 (2002).
 - 41) Kato Y., Matsumoto K., Ohkuma M., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan*, **61**(3), 109–118 (2001).
 - 42) Kato Y., Matsumoto K., Ohkuma M., Sunada H., *J. Pharm. & Technol., Japan*, **62**(3), 87–94 (2002).
 - 43) Kato Y., Matsumoto K., Kobayashi T., Ohkuma M., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan*, **63**(3), 139–147 (2003).
 - 44) Ohshima T., Bi Y., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan*, **63**(1), 1–11 (2003).
 - 45) Ohshima T., Bi Y., Yonezawa Y., Sunada H., *Drug Del. Sci. & Technol.*, **16**(3) 211–215 (2006).
 - 46) Ohshima T., Sonoda S., Ohkuma M., Sunada H., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1557–1562 (2007).
 - 47) Shimada Y., Sunada H., *PHARM TECH JAPAN*, **22**(11), 2057–2063 (2006).
 - 48) Yamada Y., Nakamura M., Shimada Y., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan*, **66**(6), 473–481 (2006).
 - 49) Yamada Y., Yonezawa Y., Sunada H., *J. Pharm. Sci. & Technol., Japan in press*.