

# 論文内容の要旨

氏名：太田美鈴

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文の題名：口腔内崩壊錠の薬剤学的安定性に影響を及ぼす要因および製剤設計に関する探索的研究

## 序章

内服薬は患者への負担が少ない剤形であり、用量の調整が容易であることから、他の剤形に優先して使用されており、特に錠剤は10歳未満を除く全ての年齢で最も内服しやすい剤形であると言われている。中でも口腔内崩壊錠（OD錠）は口腔内で唾液と共に素早く崩壊することから、嚥下困難な高齢者や小児に有用であり、本邦において医療用医薬品のみならず、一般用医薬品（OTC薬）でも積極的に開発されている。

OTC薬は、ガラス瓶包装および樹脂瓶包装が多用されていることから、購入者が製剤を裸錠で保管することに抵抗をもたない事例が多い。また、医療関係者、患者および顧客が製造販売会社からの医薬品情報を医療用医薬品と同等に入手または提供される環境にはなく、薬剤師が専門性を発揮できる十分な情報を得ることは困難となっている。加えて、OTC薬を対象とした薬剤学的検討はほとんどなされてこなかった。

本研究では、購入者が安全にOTC薬を保管し、どのような保存条件においても安全に、苦痛なく使用できる製剤の品質の確保について提言した。

第1章では、全国的に流通しているアセトアミノフェン（AAP）を含有するOTC薬5製剤について、製剤の安定性に関わる要因として温度と湿度に着目し、薬剤学的安定性について検討した。第2章では、前章において認められたOTC薬の劣化した原因について、主薬又は添加物同士の相互作用の可能性を考慮したモデル製剤を作製し、製剤が劣化するメカニズムについて検討した。第3章では、製剤の劣化の原因が示唆された添加物（エリスリトール；ET）は甘味と清涼感があり、今後のOD錠の開発には有用な添加物であることから、崩壊剤を変えることによっていずれもETを含有する3種類の製剤の調製を行い、過酷な保存環境においても安定な製剤設計に関する検討を行った。第4章では、主薬の苦味をマスキングした粒子を作製し、口腔内での苦味の溶出を抑制した新規のOD錠の作製を試みた。

## 第1章 アセトアミノフェン含有OTC薬の物理薬剤学的検討

汎用されているAAP含有OTC薬5製剤を用いて、物理薬剤学的に安定性について検討した。実験方法として、安定性に影響を与える因子として温度と湿度を想定し、複合実験計画法に基づき、温度と湿度を同時に変化させる5つの保存条件（温度20～80℃、相対湿度40～95%RH）を設定した。保存開始前および24時間保存後に、質量、硬度の測定、溶出試験、粉末X線回析（PXRD）、示差走査熱量測定（DSC）およびHPLCによる主薬含量の定量を行った。

検討の結果、ETとクロスポビドン（CP）を含むOTC薬3製剤について、2条件（80℃68%RH、50℃95%RH）において製剤が粥状となり、硬度および湿度の測定ができなかった。溶出試験では、これらOTC薬3製剤で、80℃68%RHの条件において顕著な崩壊性および溶出性の低下が観察されたが、ET、CPを含まない製剤についてはいずれの条件下においても崩壊性および溶出性に問題はなかった。溶出性は、重回帰分析より主に温度の影響を受けていることが示唆されたが、DSCおよびPXRDでは結晶性および物性の変化は観察されず、HPLCにおいても分解物は観察されなかった。従って、溶出遅延の原因はAAPの物理的、化学的变化によるものではないことが示唆された。

## 第2章 モデル製剤による溶出遅延の検討

前章において認められたOTC薬の溶出遅延の原因を、モデル製剤を作製して探索した。溶出遅延が生じたOTC薬3製剤に共通してETおよびCPが含まれていたことに着目し、主薬であるAAP、賦形剤のETまたはマンニトール（MT）、崩壊剤のCPを用い、それぞれの混合比を変えた各モデル製剤について、溶出試験、吸湿性、PXRD、DSC、密度測定、偏光顕微鏡および走査電子顕微鏡（SEM）による粒子状態の観察、細孔分布測定を行った。

溶出遅延は ET と CP を同時に添加した場合に認められ (Fig. 1.(A)), ET を MAN に置き換えた場合 (Fig.1.(B)), および ET のみを添加した場合, 溶出遅延は認められなかった。

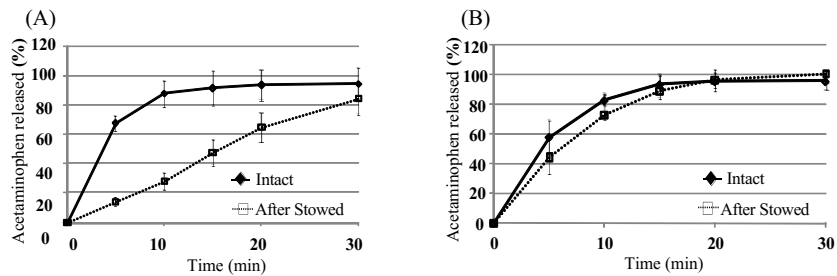


Fig. 1 Dissolution Rate-Time Profiles of Simulated Tablets containing AAP

(A) : Tablet Prepared Containing ET (B) : Tablet Prepared Containing MT  
Stowed under 80°C 68%RH 24Hours. Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=3)

各成分の混合比の検討では, ET と CP を同時に添加することで溶出遅延が生じることが明らかとなった (Fig. 2.(A), 矢印方向)。ET および CP とともに吸湿性を有するので, 両者の比率が高くなるにつれて水分の吸水量が増加する傾向が認められたが (Fig.2.(B), 矢印方向), 溶出性との明らかな相関性はなかった。

溶出遅延が生じた OTC 薬について, 保存前後の細孔分布の測定および SEM で観察したところ, 細孔容積の減少と吸湿して潮解した ET が再結晶化し, AAP および CP を取り込みながら凝集塊を形成する様子が観察された。

錠剤は, 消化管液が錠剤表面の細孔から内部に浸入し, 錠剤の膨潤および崩壊に至ることが知られている。前章での OTC 薬の溶出遅延の原因は, 高温高湿度条件下における ET の潮解が発端となり, 常温下で再結晶化する過程で AAP および CP の粒子間に固体架橋を形成することによって錠剤表面および内部の細孔が減少し, 溶出液の浸入を防いでいる可能性が示唆された。

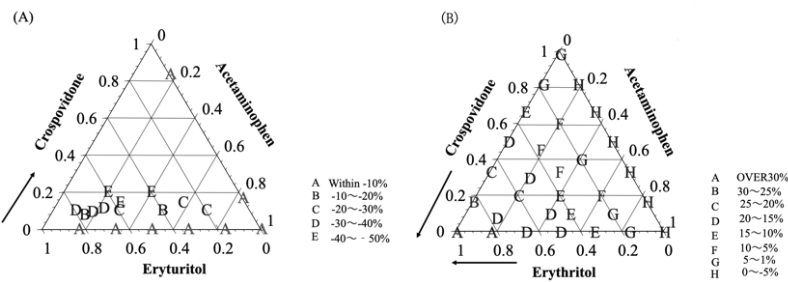


Fig. 2 Dissolution and Apparent Water Sorption Rate in each Simulated Tablets.  
(A) : Dissolution (B) : Water Sorption  
Each point represents the mean  $\pm$  S.D.(n=3).

### 第3章 エリスリトール含有内用固形剤の安定性に及ぼす崩壊剤の検討

ET は安価で清涼感および甘味があり, OD 錠の賦形剤としては大変有用な添加物である。付加価値をつけた製剤を調製する際に, 添加物として ET の使用は増加傾向にある。本章では, 主薬として AAP および賦形剤として ET を用いることとし, 種々の崩壊剤を用いて検討することで安定な OD 錠の作製を試みた。また, AAP 以外の主薬について同様の現象が認められるか否かを検討した。

#### 第1節 新規 AAP 含有製剤の作製

錠剤に用いられる崩壊剤として, 汎用されている CP, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC), デンプングリコール酸ナトリウム (SSG) を用い, 新規錠剤の処方にて湿式顆粒圧縮法で錠剤を作製し, 前章と同様に薬剤学的安定性を検討した。

作製した錠剤はいずれも医薬品として適正な硬度を維持した。吸湿性については, CP を使用した錠剤が最も多く吸湿した。溶出試験では, CP および SSG を用いた製剤では高温高湿度条件において溶出遅延がみられたが, L-HPC を用いた錠剤では, 溶出遅延は生じなかった。

CP および SSG は導水型の崩壊剤である一方, L-HPC は膨潤型であるため, 細孔が減少し水分が錠剤内部に十分浸潤できなくても崩壊剤としての機能を果たす可能性が示唆された。

## 第2節 ETとCPが他の主薬に与える影響の検討

AAP 以外での溶出遅延の再現性を確認することを目的に、ET と CP を一緒に含有する医療用医薬品メロキシカム (MX) 製剤4品目について、AAP 含有 OTC 薬と同様の保存条件で検討を行った。

MX 製剤においても、AAP と同様の保存条件において、ET と CP の両方を含む製剤のみにおいて溶出遅延の現象が認められ、錠剤内部の微小な細孔の減少が生じることがわかった。AAP 以外の主薬においても同様の現象が生じたことから、主薬に関わらず ET と CP との相互作用が製剤劣化の原因である可能性が示唆された。

## 第4章 苦味をマスキングした微粒子による OD 錠の作製

OD 錠は口腔内において短時間で崩壊することで、嚥下が困難な小児や高齢者において有益な製剤であるが、主薬の苦味が口腔内で生じることから、味覚は大変重要である。本章では、マスキングした微粒子によって、主薬の苦味を抑制する OD 錠の作製を試みた。

AAP を主薬とし、Eudragit とテトラグリセリン縮合リシノール酸エステル (TGPR) を用い、苦味をマスクした粒子を作製した。Eudragit 含量は、均一なエマルジョンを得られた 100 mg とした。主薬の溶出は TGPR 含量が多い方が AAP 原末に比較して溶出が抑制されることが明らかとなったため、100 mg とした。DSC および PXRD のデータより、今回作製した苦味マスキング粒子の Eudragit/TGPR は TGPR がラメラ構造を形成し、AAP が親水性部分に取り込まれ微粒子 AAP を作製できたと考えられる。PXRD のピークパターンは4週間変化しなかったことから、混合物中で安定であることが示唆された。

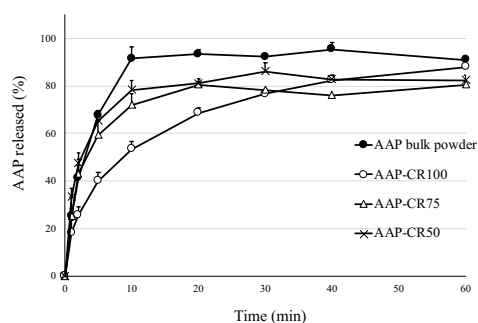


Fig.4 Drug release profiles from taste masked particles of AAP  
Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=3)

作製した微粒子に MAN, 3 種類の崩壊剤 CP, HPC, CMC を混合して OD 錠を作製し、溶出試験、吸水性を検討した。比較対象として市販の医療用医薬品 AAP 錠を使用した。

CP を 40mg 含有した錠剤が最も短い崩壊時間が示された。また、市販の AAP 製剤に比較して口腔内を想定した pH 6.8 の溶液中では AAP の溶出が抑制されたが、胃中を想定した pH 1.2 では速やかに溶出された (Fig.5 (a) (b))。以上の結果から、口腔内において薬物溶出が抑制された有用な OD 錠となる可能性があると考えられる。

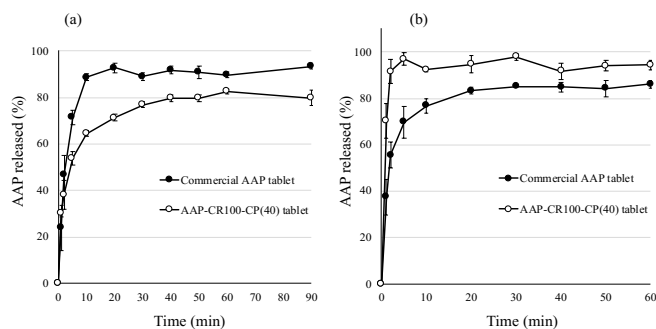


Fig. 5 Drug release profiles from OD tablet and commercial AAP tablets  
(a) : pH6. 8 test solution (b) : pH1. 2 test solution  
Each point represents the mean  $\pm$  S. D. (n=3)

## まとめ

本研究により、ET および CP を一緒に含有する OD 錠は、高温度高湿度条件で保存した場合、主薬に関わらず添加物間の相互作用によって溶出遅延を生じることがわかった。また、崩壊剤として L-HPC を用いて製剤化することにより、溶出遅延を回避でき安定な製剤を作製できることを明らかにした。さらに、Eudragit と TGPR を用いた苦味マスキング粒子により作製した OD 錠は、口腔内での主薬の放出を抑制し、主薬の苦味を抑制する上で有用であることを明らかにした。

本研究により得られた知見は、OD 錠の改良製剤を目指した製剤開発研究の発展に寄与できるものと考えられる。