

学位論文

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

順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター

薬剤科 薬剤師 太田美鈴

## 目次

序論	1
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	
1-1 諸言	5
1-2 実験方法	7
1-3 結果および考察	12
1-4 小括	29
第2章 モデル製剤による溶出遅延の検討	
2-1 諸言	30
2-2 実験方法	32
2-3 結果および考察	37
2-4 小括	50
第3章 エリスリトール含有内用固形製剤の安定性に及ぼす崩壊剤の検討	
3-1 緒言	51
3-2 第1節 新規 AAP 含有製剤の作製	
3-2-1 実験方法	53
3-2-2 結果および考察	56
3-3 第2節 ET と CP が他の主薬に与える影響の検討	
3-3-1 実験方法	63

3-3-2 結果および考察	65
3-4 小括	72
第4章 苦味をマスキングした微粒子によるOD錠の作製	
4-1 緒言	73
4-2 実験方法	75
4-3 結果および考察	80
4-4 小括	88
総括	89
略語一覧	92
引用文献	93
謝辞	102
基礎となる原著論文	103

## 序論

近年、医療費の高騰が問題視され、医療保険制度の見直しとともに、セルフメディケーションの有用性が指摘されるようになった<sup>1)</sup>。セルフメディケーションとは、「自分自身の健康に責任をもち、軽度な身体の不調は自分で手当てすること」と2000年にWorld Health Organization ; WHO で定義されている。

一般用医薬品 (Over-The-Counter drugs ; OTC 薬) は、処方箋を必要とせずに薬剤師等によって提供された情報を基に、一般の人が自らの判断で薬局・店舗で薬剤師等から購入することが可能であり、患者や顧客にとって有用な医薬品である。2006年に旧薬事法 (医薬品医療機器法 医薬品 医療機器等の品質 有効性及び安全性の確保等に関する法律)「医薬品のうち、その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであって、薬剤師その他医療関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているもの」と明記された。2009年6月に薬事法改正により登録販売者制度が導入されて、薬剤師を介さずに多くのOTC薬の購入が可能となった。厚生労働省も、OTC薬の適正使用を推進するためには、薬剤師の積極的介入が必要であることを、2002年11月一般用医薬品承認審査合理化検討会の中間報告<sup>2)</sup>として明確に挙げている。患者の手に一度渡った製剤の保存状態を把握することは困難であり、投薬または販売時の服薬指導および添付文書による情報提供は重要となる。清水ら<sup>3)</sup>によると OTC 薬購入後に添付文書を読まなかったと回答した患者は、281例中50例(17.8%)との報告がある。また、OTC薬を購入

後、添付文書や外箱全体に記載されている「保管および取り扱い上の注意」について「大変よく分かった・よくわかった」と回答したのは全体の 58.1 %であった。添付文書全体について、「どこを中心に読んだか（複数回答）」という質問に対しては「用法・用量」143 例、「効能」140 例、「使用上の注意」94 例、「成分・分量」42 例、「注意」と続き、「保管方法」は 8 例であり、購入後、保管方法に関して注意を払う購入者は多くない<sup>3)</sup>。食品の消費期限と同様に有効期限をとらえ、有効期限内であればいかなる状態であれ、服用しても問題はないと考える購入者も少ないと想定される。しかし、OTC 薬は添付文書を含めて医薬品の製剤特性に関する情報が少ないこと、患者にとって適正使用の面で問題は多い。薬剤師等に対する製薬企業からの情報の提供は十分であるとは言えず、医療用医薬品のように情報を収集することは極めて困難である。一方、本邦で販売されている OTC 薬の特徴は PTP 包装が相対的に少なく、ガラス瓶包装および樹脂瓶包装が多用されている<sup>4)</sup>。従って、製剤を裸錠で保管することに抵抗感を持たない事例も多いと考えられる。例えば、大正製薬のホームページ<sup>5)</sup>において、患者からピルケースに入れて保管することへの質問が掲載されており、購入者が裸錠で保管することに抵抗感が希薄であることも考えられ、誤飲や誤用防止の為、販売時における薬剤師による情報提供は重要と考えられる。

一方、剤形の観点からは、内用固形製剤は患者への負担が少なく、用量の調整が容易で、他の剤形に比較し優先して用いられる剤形である。特に錠剤は10歳未満を除く全ての年齢で服用しやすい剤形である言われている<sup>6)</sup>。また、内用固形製剤の中でも、口腔内崩壊錠（Orally disintegrating tablet ; OD錠）は、口腔内において水との服用や咀嚼を必要とせず、唾液とともにすばやく崩壊する。錠剤、カプセル剤、散剤などの通常の内用固形製剤を服用

するのが困難な小児や、嚥下困難な高齢者<sup>7,8)</sup>にとって容易に内服が可能であり、本邦において積極的に開発されている<sup>9,10,11)</sup>。OD錠は、少量の水分で服用可能であることから、飲料水が不足することのある災害時にも容易に内服が可能であり、このような点からも有益な剤形であると考えられている。従来、普通錠のみ販売されていた医薬品が OD錠として発売される場合や、OTC薬においても水無しで内服可能な錠剤であることを全面に広告するなど、今後も需要が見込まれる剤形である。一方で、OD錠は一部の患者から喉に付着する感覚が嫌いだとする意見もあり、誤った服用方法を疑わせる意見も挙がっている<sup>6)</sup>。加えて、少量の水分で嚥下するため、口腔内に苦味が残りやすく味覚が大きく影響する製剤でもある。したがって、OD錠は主薬 (Active pharmaceutical ingredient; API) の保存しやすい硬さを保持した上で、APIの苦味をマスキングし、口腔内においてはすみやかに崩壊させるために、添加剤の選択やその配合比が重要である。さらに、既承認の医薬品やOTC薬のAPIを主成分とする医薬品の場合、製造販売承認申請時の安定性に係る添付資料は、新規有効成分含有製剤、新規投与経路医薬品、新剤型医薬品とは異なり長期試験や苛酷試験の結果を必ずしも提出する必要がなく、安定性に関する情報は極めて少ない。

OD錠は一般に一包化調剤が可能であり、今後 PTP 包装から外して長期保存するケースも増加することが考えられる。しかしながら、OD錠の安定性についての検討例はあっても<sup>12)</sup>、非薬剤師によって提供される機会がある OTC 薬の OD錠について、製剤の溶出性に関する報告はほとんどなく、保管管理を含む医薬品の適正使用に必要な情報が求められている。

本研究では、安価で安定で苦味のない OD錠の開発を目的とした。第1章では、患者が最

も簡単に購入できる OTC 薬における，高温高湿度条件における物理薬学的安定性について検討を行った．第 2 章では，OTC 薬が高温高湿度条件により劣化したメカニズムを薬学的に検討した．第 3 章では，エリスリトール（ET）を用いて甘味と清涼感がある，高温高湿度条件においても安定な OD 錠の作製を検討した．第 4 章では，API の苦味を口腔内で制御する苦味マスキング微粒子を作製し，口腔内での苦味を抑制した OD 錠の作製を検討した．

## 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

### 1-1 緒言

OTC 薬の添付文書はかつて「能書」と称され、注意事項を記載するというより、宣伝的な要素が強かった<sup>13)</sup>。1961年にサリドマイドによる催奇形性が報告されたことをきっかけとして、1970年にまず風邪薬において使用上の注意が定められ、アセトアミノフェン (AAP) を含む解熱鎮痛剤がこれに続いた。1977年に全ての一般用医薬品に対して注意事項の記載要領が厚生省（現厚生労働省）から通知された。OTC 薬は医療用とは異なり、対象が一般の購入者であるため、記載量が多くなるほど使用者に全文の通読を期待できなくなる。このため「してはいけないこと」の項、「相談すること」の項など全ての購入者に必ず認識してほしい情報をわかりやすく図、イラスト、色などに工夫がなされている<sup>14)</sup>。記載されている項目は、以下のとおりである。

- ① 販売名、② 特徴、③ 使用上の注意、④ 効能・効果、⑤ 用法・用量、⑥ 成分・分量
- ⑦ 問い合わせ先、製造業者名

製品の保存に関する項目については外部の容器、または外部の被包に記載することが義務付けられている。今回使用した試料については「直射日光にあたらぬ、湿気の少ないところに保管して下さい。」、「小児の手の届かないところに保管して下さい。」、「他の容器に入れ替えないでください。」、「使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。」という記載であった。一般の購入者には大変わかりやすい内容であるが、薬剤師にとっては医療用医薬品で提供されている過酷条件下での安定性、薬物動態などの事項は記載されていないため、薬学的専門知識を得るには不十分である。また購入者も1998年5月に日本大衆薬工業協会

が実施した添付文書に関する意識調査において、「読みにくい」、「どれが重要かわからない」、「曖昧な表現がある」などの意見が挙がっている。<sup>15)</sup>

1999年8月、厚生省医薬安全局長通知および、医薬安全局安全対策課長通知において1977年以来22年ぶりに添付文書記載要領が変更され、重要度に応じた順序で記載し、イラストは業界で統一した標識を用いることとなった。しかし、製剤の保存に関して、本研究において使用した5種類のOTC薬では、添付文書の最後に保存に関する情報が記載されたものが2製剤であり、他の3製剤については保存に関する注意事項が記載されていなかった。記載されていた製品においても、他の記載事項より小さいフォントが利用されていた。2009年6月に薬事法が改正され、コンビニエンスストアやスーパーマーケット、家電量販店などにおいてもOTC薬の販売が開始されたことで、最近包装形態の見直しも検討されつつある<sup>16)</sup>。

AAPは、消化器障害の副作用が他の解熱鎮痛剤に比較すると少ないことから、「胃にやさしい鎮痛剤」と表記して第2類医薬品として、普通錠、OD錠など複数剤形で複数の企業から全国的に販売されている。AAP含有OD錠は医療用医薬品では販売されておらず、普通錠の内服が困難な患者への汎用が可能であり、適正使用に関する情報がより重要になると考えられる。

本章では研究を始めた2008年時点において、全国的に流通していたAAPを単独でAPIとする製剤5品目を選択し、これまで公表されていなかったOTC薬について日常生活のあらゆる場面で想定される条件における保存下後の溶出性および物性の評価を行った。

## 1-2 実験方法

### 1-2-1 試料

本研究において、AAP 含有 OTC 薬は 50 音順に、こどもりんぐるさっと<sup>®</sup> (50 mg, 佐藤製薬株式会社,)、小児用バファリン<sup>®</sup> (33 mg, ライオン株式会社,)、タイレノール A<sup>®</sup> (300 mg, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社,)、タイレノール FD<sup>®</sup> (150 mg, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社,)、タイレノール FD<sup>®</sup>小児用 (50 mg, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社,) を使用した。対象製剤の小児用バファリンが SP 包装で、それ以外はピロー包装と PTP 包装の併用である。これらの製品のロット番号および AAP 含量を Table 1 にまとめた。本文中においては、これらの製剤をランダムに製剤 A, B, C, D, E と表記した。製剤 A, 製剤 B および製剤 E は OD 錠であり、製剤 C, および製剤 D は普通錠である。試料はいずれも同時に購入し、同一ロットにて試験を行った。AAP 標準物質としては、試薬 1 級品 (和光純薬) を使用した。

Table 1 The Lot Numbers of OTC Drugs and The Amount of Acetaminophen

OTC Tablet	The amount of Acetaminophen (mg)	Lots Numbers
A (OD 錠)	150	D024
B (OD 錠)	50	D007
C (普通錠)	300	H01HC
D (普通錠)	33	70851
E (OD 錠)	50	WTXX

## 1-2-2 製剤の保存

主薬の放出に影響を与える要因として温度と湿度をあげた。通常医療用医薬品の過酷条件は温度 40°C 湿度 75%RH が想定されていることが多いが、本研究においては日常生活における最も過酷な保存条件として、夏期日中時間帯に、包装から外した状態でピルケースを鞆に入れて車内に放置すること等を想定した<sup>17)</sup>。

測定にあたり製剤を PTP または SP 包装から取り出し、直ちに恒温恒湿器 LH21-11M (ナガノサイエンス製) を用いて 7 日間保存した。製剤の保存にあたり、複合実験計画法<sup>18,19)</sup>により温度 ( $X_1$ ; 20-80°C) と湿度 ( $X_2$ ; 40-95%) の 2 要因を同時に変化させて設定した (Fig. 1, Table 2)。保存開始前, 1 日後, 4 日後および 7 日後に製剤の物理薬剤学的特性値を測定した。温度は 20-80°C, 湿度は 40-95% で検討した。  $X_1$  に温度,  $X_2$  に湿度の条件を設定した。すなわち, 保存条件は, 条件 1 (80°C, 68%RH), 条件 2 (50°C, 40%RH), 保存条件 3 (20°C 68%RH), 条件 4 (50°C, 95%RH), 条件 5 (50°C, 68%RH) とした。

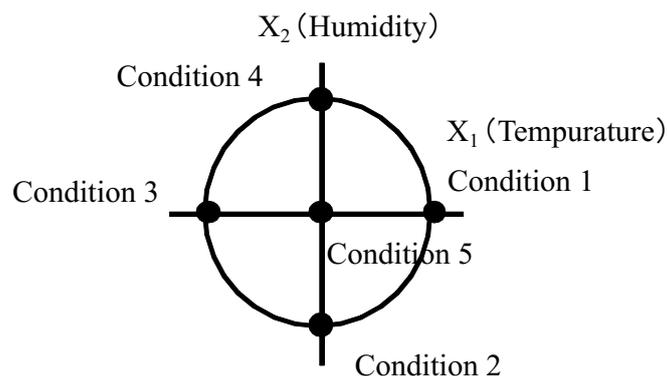


Fig. 1 Compose Experimental Design

Table 2 Storage Formulation

Condition	Temperature (°C)	Relative Humidity (RH%)
1	80	68
2	50	40
3	20	68
4	50	95
5	50	68

### 1-2-3 硬度

製剤の硬度は、モンサント硬度計（ミナトメディカル社）を用いて測定した。測定は6回  
行い、得られた平均値を製剤の硬度とした。

### 1-2-4 質量

製剤の質量は、電子天秤（Sartorius LA 230S）を用いて測定した。測定にあたり、得ら  
れた試験開始前と保存後の質量の差を求め、その6回の平均値を製剤の吸水量とした。

### 1-2-5 製剤の表面変化

製剤の表面を、実体顕微鏡 SZ61（OLYMPUS）を用いて撮影し、その表面の経時的変化  
（保存開始前、24 時間後、168 時間後）を肉眼的に観察した。

### 1-2-6 含量試験

日本薬局方の含量試験の項目に従って実施した。測定にあたり、AAP原末を崩壊試験法第  
1液に溶解し、10, 30, 50 mg/LのAAP標準液を調製した。244 nmにおける吸光度を分光光度  
計UV2200（島津製作所）にて測定し検量線を作成した。製剤中AAP含有量を測定するた  
めに、製剤をめのもろ乳鉢・乳棒で粉碎した後、溶出液100 mLを入れたビーカーに投入した。さ  
らにマグネチックスターラーで1時間攪拌して試験液を得た。本液を溶出液で10倍に希釈し

た後、0.2  $\mu\text{m}$ のファインフィルターを介して採取した濾液の吸光度を元に作成した検量線よりAAP量を求めた。測定は3個の試料で行い、その平均値を製剤のAPI含有量とした。

### 1-2-7 薬物溶出試験

24 時間保存後の製剤について溶出試験を実施した。第 15 改正日本薬局方 [JP 15] 溶出試験に従い、パドル法を準用した。溶出液には pH1.2 の NaCl-HCl 溶液 ([JP 15] 第 1 液)、パドル軸は 50 回転/分、試験液 900 mL とした。経時的 (5, 10, 15, 20, 30 分後) に溶出液 5 mL を採取し、その都度同量の試験液を補充した。採取した試験液は、0.2  $\mu\text{m}$  のファインフィルターで濾過し、分光光度計で溶出液の吸光度から濃度を算出した。6 個の試料について測定し、溶出量 (mean  $\pm$  S.D.) を求めた。溶出試験の結果から、AUC<sub>0-30</sub> および MDT を求め、各製剤を比較検討した。

表面に付着した水分の影響の有無を確認するため、80°C、68%RH にて 24 時間保存した後、保存終了後 48 時間室温で放置した製剤についても溶出試験を行った。保存終了直後に行った試験の結果を参考に、試料は製剤 A を用い、測定は 3 回行った。

### 1-2-8 硬度、溶出性変化の予測

温度 ( $X_1$ ) および湿度 ( $X_2$ ) を説明変数とし、測定開始 1 日目の硬度 ( $Y_1$ ) および AUC<sub>0-30</sub> ( $Y_2$ ) を従属変数として重回帰分析を実施し、 $Y_1$  および  $Y_2$  の予測を試みた。

### 1-2-9 統計学的処理

溶出パラメータの算出は、山岡ら<sup>20)</sup>のプログラムを用いた。重回帰分析およびその他の統計学的処理は、高山<sup>19)</sup>のプログラムを使用した。

### 1-2-10 HPLC 測定

AAP の分解物の有無を確認するため、HPLC により測定した。測定条件は移動相:メタノール・1%酢酸含有リン酸緩衝液 (5 : 95, v/v), カラム: Hypersil BDS-5 C18 column (250 mm×4.6 mm Chemo Scientific Co., Ltd), カラム温度 :40°C, 流速 1.5 mL/min, 検出波長 : 242 nm, 注入量 :20 µL とした。測定装置は, ポンプ :LC-20AB (島津製作所), オートサンプラー :SIL-20A (島津製作所), システムコントローラー :SCL10A vp (島津製作所), SPD-20A UV 検出器 (島津製作所), カラムオープン CTO-20A (島津製作所) を用いた。試料は, 溶出試験の結果を参照し, 溶出性の低下が顕著であった製剤 B の保存開始前と条件 1 にて保存開始後に実施した。

### 1-2-11 粉末 X 線回折 (PXRD) 測定

各製剤の結晶性について, Maniflex 粉末回折装置 (株式会社リガク) を用いて測定した。測定は室温にて, 測定波長は Cu-K $\alpha$  で測定した。溶出試験の結果より, 溶出性が最も低下した条件 1 (80°C, 68%RH) について, 24 時間保存した結晶性の変化を観察した。各製剤の保存前後, AAP および主要添加物と推定される MAN または ET との比較を行った。

### 1-2-12 示差走査熱量 (DSC) 測定

AAP 粒子の熱特性について, 株式会社リガク製 Thermo plus EVO (DSC8230) を用いて測定した。約 2 mg の試料を, アルミニウムパンに入れて密封し, 窒素ガス通気下 (100 mL/min) で, 10°C/min の一定の加熱速度で 30°Cから 180°Cに加熱した。各製剤をめこの乳鉢で粉碎し 150 µm で篩過した後, 溶出性が最も低下した条件 1 (80°C, 68%RH) にて 24 時間保存した後に測定した。

### 1-3 結果および考察

#### 1-3-1 硬度

各保存条件における 7 日間の硬度変化率を Fig. 2 に示す。AAP 含有 OTC 薬の測定開始時における硬度を 100 % として、各製剤の平均値から測定開始時と比較した。

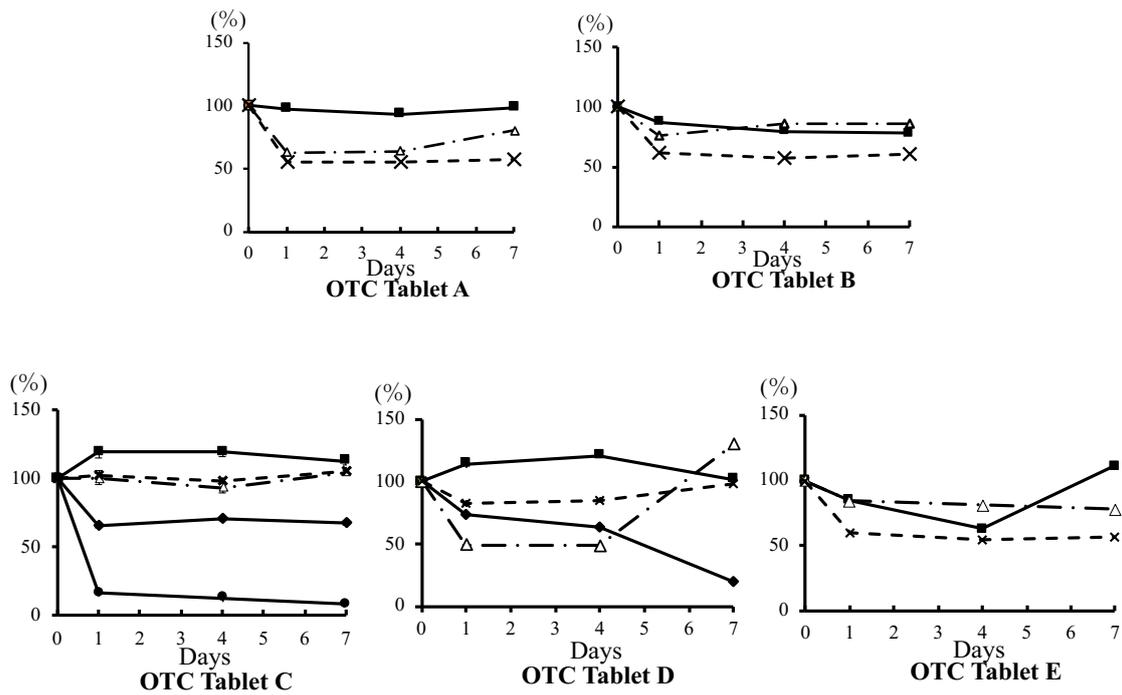


Fig. 2 Hardness Rate-time Profiles of OTC Drugs Containing Acetaminophen

—●— condition 1 (80°C, 68%) —■— condition 2 (50°C, 40%) —△— condition 3 (20°C, 68%) —●— condition 4 (50°C, 95%) —×— condition 5 (50°C, 68%)

X-axis : Stored period (Day) Y-axis : Rate of change in Hardness (%)

製剤 A は、条件 2 (50°C, 40%RH) において試験開始時の硬度を維持したが、湿度が 68% RH である条件 3 (20°C, 68%RH) および 5 では -40-20%であった。一方、条件 1 (80°C, 68%RH) および条件 4 (50°C, 95%RH) では製剤は試験開始 1 日目より一部の粒子が残った半透明の液状となり硬度の測定は不可能であった。製剤 B は、全ての保存条件において

硬度は低下する傾向を示した。製剤 A と B は AAP の含量が異なるのみの製剤であり、保存開始前の硬度は製剤 A で 7.4 kg, 製剤 B で 3.9 kg, また保存開始後も測定可能であった全条件においても製剤 A の方が約+50%であった。製剤 C は、他の製剤が測定不可能であった条件 4 (50°C, 95%RH) においても 3.4 kg の硬度が維持され、保存開始前と比較すると約-84 %であったが、製剤として原型をとどめた。保存開始前の製剤 B (3.9 kg) と同程度の硬度であった。条件 2 (50°C, 40%RH) においては、硬度が約+20%であることが示された。製剤 D は、条件 4 (50°C, 95%RH) において一部の粒子が残った半透明の液状となり、硬度の測定は不可能であった。条件 1 における硬度は 7 日後に試験開始前の約-80%であった。製剤 E は条件 2 (50°C, 40%RH) において保存開始 7 日後に硬度は約+10%であったが、条件 3 (20°C, 68%RH) と 5 (50°C, 68%RH) においてはそれぞれ約 -20%, 45%であった。条件 1 (80°C, 68%RH) および条件 4 (50°C, 68%RH) は一部の粒子が残った半透明の液状になり測定できなかった。

設定した条件下の温度および湿度において、保存開始後 24 時間で保存環境の影響を受けることが判明した。ほとんどの測定データは保存開始 24 時間経過後の硬度が、7 日後の硬度と関連づけられる結果となった。しかし、例外として製剤 D の条件 3 (20°C, 68%RH) において、7 日後に急激に硬度が増加したが、その原因は不明であり、今後の検討課題と考える。

医療用医薬品では、ファモチジン製剤について硬度を比較検討した報告がある<sup>21)</sup>。ファモチジン製剤の 10 mg 錠および 20 mg 錠の硬度は、それぞれ先発品において、10 mg 錠および 20 mg 錠で  $3.04 \pm 0.2$  kg,  $4.22 \pm 0.5$  kg であった。一方、ジェネリック製剤の硬度は 10 mg

錠および 20 mg 錠 1.4-7.8 kg, 1.6-7.5 kg と品目で大きく異なることが示されている。また、10 mg 錠より 20 mg 錠の差が大きい事が示されている。これは、今回の実験で使用した製剤においても共通しており、添加剤が共通である製剤 A と製剤 B では AAP 含量が多い製剤 A の硬度が大きいことが観察された。

### 1-3-2 質量変化・吸水量

保存開始前と、保存 7 日後の質量の平均値と吸水量を Table 3 に、水分吸収の指標とした製剤の質量変化率を Fig. 3 に示す。

Table 3 Apparent Water Sorption Rate Constant of OTC Drugs

<u>OTC Tablet A</u>					
	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
Intact (g)	0.607	0.607	0.607	0.607	0.607
After stored (g)	0.693	0.594	0.601	0.740	0.598
Sorption Water (g)	0.086	-0.013	-0.006	0.133	0.009
Rate of Change (%)	114.17	97.82	99.05	121.91	98.57
<u>OTC Tablet B</u>					
	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
Intact (g)	0.203	0.203	0.03	0.203	0.203
After stored (g)	0.223	0.196	0.204	0.267	0.207
Sorption Water (g)	0.200	-0.007	0.001	0.064	0.004
Rate of Change (%)	110.16	96.68	100.37	131.363	101.97

OTC Tablet C

	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
Intact (g)	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462
After stored (g)	0.459	0.454	0.455	0.495	0.455
Sorption Water (g)	-0.003	-0.008	-0.007	0.033	-0.007
Rate of Change (%)	99.30	98.26	98.50	107.14	98.48

OTC Tablet D

	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
Intact (g)	0.126	0.126	0.126	0.126	0.126
After stored (g)	0.121	0.127	0.121	N/D	0.122
Sorption Water (g)	-0.005	0.001	-0.005	N/D	-0.004
Rate of Change (%)	96.23	100.53	96.23	N/D	96.56

OTC Tablet E

	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
Intact (g)	0.254	0.254	0.254	0.254	0.254
After stored (g)	0.198	0.245	0.244	N/D	0.253
Sorption Water (g)	-0.056	0.009	-0.010	N/D	0.001
Rate of Change (%)	78.08	96.46	95.97	N/D	99.74

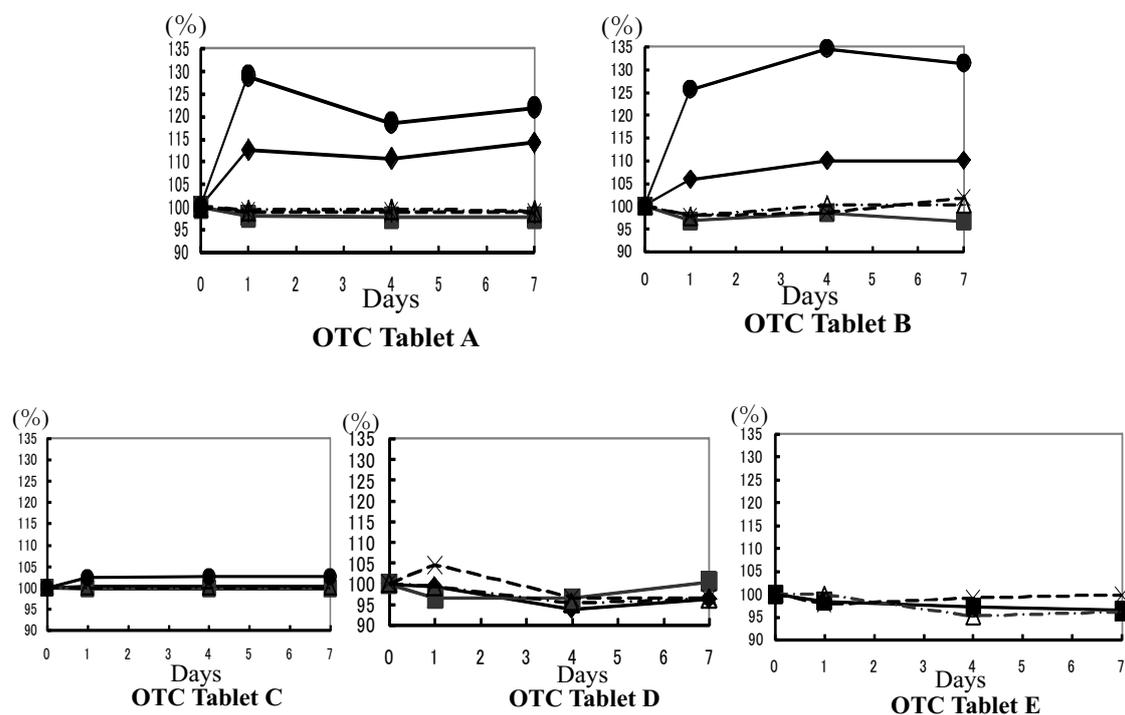


Fig.3 Weight Rate-time Profiles of OTC Drugs Containing AAP

◆ condition 1 (80°C, 68%) ■ condition 2 (50°C, 40%) △ condition 3 (20°C, 68%) ● condition 4 (50°C, 95%) ✕ condition 5 (50°C, 68%)

X-axis : Stored period (Day) Y-axis : Rate of change in Weight (%)

Each point represents mean  $\pm$  S.D.. (n=6)

条件 1 (80°C, 68%RH) において、製剤 A および製剤 B の質量は約 10%増加した。製剤 E については、硬度が大きく低下しており形状が維持できず正確な秤量ができなかった。条件 4 (50°C, 68%RH) では製剤 A, B は一部の粒子が残った半透明の液状となったが、かろうじて測定は可能であり、20-30%の増加であった。製剤 D および製剤 E の条件 4 (50°C, 68%RH) では形状維持ができず、正確な質量の測定も測定不能であった。全ての保存条件において形状を維持し、質量測定が可能であったのは製剤 C のみであった。他の製剤が一部の粒子が残った半透明の液状となった条件 4 (50°C, 68%RH) においても、増加量は 7%

であった。OD錠の3製剤間で質量を比較すると、製剤Eの質量が高湿度条件下でも低下する傾向がみられ、特に条件3（20℃，68%RH）における質量は約5%低下した。製剤Eは条件1（80℃，68%RH）および4（50℃，68%RH）において質量の測定が不可能であった。

また、各製剤の添付文書に記載されたAAP含量と、実際の製剤質量の平均値より、AAPの製剤に対する質量比をTable 4に示す。

Table 4 Compares of AAP and Inactive Ingredient

OTC Tablet	Weight of Tablets (mg)	Content of Acetaminophen (mg)	Weight of Tablets /Content of Acetaminophen (%)
A	607	150	24.7
B	203	50	24.6
C	462	300	64.9
D	126	33	26.2
E	254	50	19.7

米国医薬品食品局（FDA）より2008年12月に公表された口腔内速崩壊錠ガイダンス<sup>22)</sup>によると、質量500mg以下、口腔内における崩壊時間が30秒以内の点において、製剤Bおよび製剤Eは、それぞれ保存開始前の質量が203mg、254mgであり、溶出試験実施時に肉眼的に観察し30秒以内に崩壊したことから、OD錠の条件を満たしていることが判明した。製剤Aは質量が500mgを越えたことで規定を外れるが、崩壊時間が30秒以内の点では基準と合致していた。

製剤の実際の質量と、添付文書に記載されたAPI含量との比較より、添加物の占める割

合を検討した。製剤 C については、製剤のほとんどを AAP が占めており、融点も AAP に最も近いことから、AAP の物性が大きく影響していると推察された。しかし、製剤 A、製剤 B、および製剤 D については主薬の含量が 25%前後となり、全体の 3/4 が添加物である可能性がある。製剤 E については、主薬は全体の 1/5 以下となった。

### 1-3-3 製剤の表面変化

実体顕微鏡を用いて製剤の表面を観察した。表面が大きく変化したのはいずれも OD 錠である製剤 A、製剤 B、製剤 E であった。特に湿度が高い条件であるほど変化が大きく、一部の粒子が残った半透明の液状となり、製剤として原型をとどめていなかった。製剤 D は条件 1 (80°C, 68%RH) において肉眼的に大きな変化は見られなかったが、実体顕微鏡下は表面が粗くなり亀裂が入っているのが確認された (Fig.4 (b) 矢印部分)。製剤 D の条件 4 (50°C, 68%RH) では保存開始 1 日目は製剤の形状が辛うじて維持されたので観察が可能であったが、4 日目以降は形状が維持できず観察できなかった。測定開始前に比べて色調が濃くなっており、水分の吸収が示唆された。製剤 C は、視覚的な変化は生じず、実体顕微鏡下においても形状変化は認められなかった。

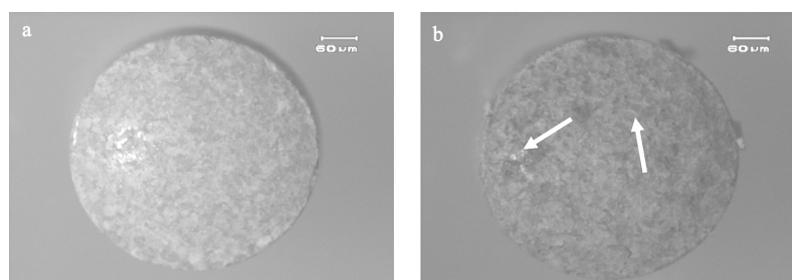


Fig. 4 Photograph of Time Rate of OTC Drug Tablet D

a: Intact    b: After Stored

一部の粒子が残った半透明の液状となった製剤 A について、保存終了後室温にて 48 時間放置すると、製剤表面が乾燥し硬度は約 6 kg まで回復したが、24 時間経過後に側面に亀裂が入るなどの変化が目視で観察され、日常調剤業務にあたる者であれば「通常と異なる」と鑑別すること可能であると考えられる。しかし、保存終了後 72 時間経過すると製剤は保存開始前の表面と類似し、薬学的専門知識を持たない患者等では鑑別が難しいと考えられた。

製剤の購入時においては、効果や安全性の面からだけでなく、安定性や服薬方法などでの情報提供が必要となる。

### 1-3-4 含量試験

含量試験の結果を Table 5 に示す。

Table 5 The Results of Containing Tests

OTC Tablet	Detection result (a) (mg)	The Contents of AAP (b) (mg)	$a \div b \times 100$ (%)
A	159.996	150	106.664
B	47.902	50	95.804
C	311.695	300	103.898
D	37.963	33	115.039
E	52.804	50	105.608

製剤 A、製剤 B、製剤 C および製剤 E の含量は添付文書に記されている±10%以内であったが、製剤 D の含量は+15%となった。なお、本研究では含量の均一性試験を目的とはせず、放出性の検討を目的としていることから、日本薬局方に規定されている含量均一性試験の条件は採用しなかった。

### 1-3-5 薬物溶出試験

いずれの製剤についても保存開始前の製剤では 30 秒以内に製剤が崩壊したことを目視で確認した。溶出試験の結果を Fig. 5 に示す。溶出試験は、質量および硬度の試験結果をふまえて、保存開始前と製剤の変化が予測可能と判断した保存開始 24 時間後の製剤で比較した。

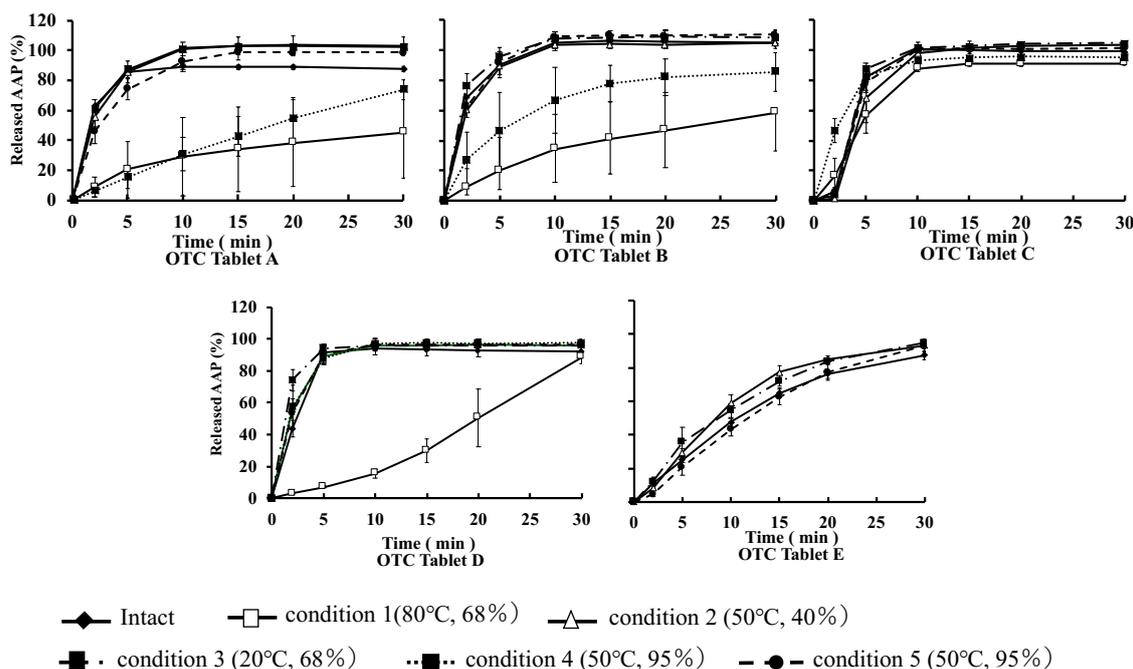


Fig. 5 Dissolution Rate-time Profiles of OTC Drugs Containing AAP

Each point represents mean  $\pm$  S.D.. ( n=6 )

溶出性が最も低下したのは製剤 A および製剤 B の条件 1 (80°C, 68%RH) であり、その値はそれぞれ 45.2%および 58.5%であった。一方、製剤 C は保存開始前と保存開始後で、溶出性に殆ど変化がなかった。普通錠であっても、製剤 D の条件 1 (80°C, 68%RH) では溶出速度が大きく低下し、5 分から 20 分の間において溶出性に大きな差が生じた。製剤 E は保存開始前も開始後も、他の製剤と異なり溶出速度が低下した。条件 1 (80°C, 68%RH) については、一部の粒子が残った半透明の液状となり溶出試験の実施は不可能となった。

製剤 A について保存終了後、室温で 48 時間放置した後溶出試験を行ったところ、30 分経過後も製剤は完全に崩壊せず、溶出率は 26.2%であり、保存終了直後と大きな変化は見られなかった。従って、表面に付着した水分の影響による溶出遅延ではないと考えられた。

また、肉眼的に変化が見られなかった製剤 D の条件 1 (80°C, 68%RH) では、溶出速度が大きく低下していることが明らかとなった (Fig. 5)。

製剤 A および製剤 B の条件 4 (50°C, 95%RH) 保存終了直後のように、溶出性は大きく低下しているが、原形をとどめず肉眼的に変化が大きい劣化品を患者が服用する可能性は低いと思われる。しかし、製剤 A, B, D の条件 1 (80°C, 68%RH) 保存後の製剤のように、外見の変化を購入者が明らかに認識できない変化である場合、誤って服用することで効果または安全性への影響が懸念される。溶出試験の結果より算出した、 $AUC_{0-30} \cdot MDT$  を Table 6 に示す。

Table 6 The Parameters of OTC Drugs Dissolution

OTC Tablet A	Intact	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
$AUC_{0-30}(\% \cdot \text{min})$	2494 ± 38.9	931 ± 664.39	2793.7 ± 88.2	2808.4 ± 81.6	1222.4 ± 250.3	2601.4 ± 98.7
MDT (min)	15.9 ± 0.0	18.6 ± 0.6	16.4 ± 0.3	16.3 ± 0.2	21.1 ± 1.0	16.7 ± 0.3

OTC Tablet B	Intact	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
$AUC_{0-30}(\% \cdot \text{min})$	2906.6 ± 116.1	1121.4 ± 540.6	2680.0 ± 55.1	3018.0 ± 122.8	2020.7 ± 298.5	2993.9 ± 75.7
MDT (min)	16.2 ± 0.2	19.0 ± 0.8	16.3 ± 0.2	16.1 ± 0.2	17.6 ± 1.4	16.3 ± 0.2

OTC Tablet C	Intact	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
AUC <sub>0-30</sub> (%・min)	2579.7 ± 26.6	2299.8 ± 81.4	2563.7 ± 109.2	2685.1 ± 52.7	2583.8 ± 37.1	2592.2 ± 23.1
MDT (min)	17.0 ± 0.1	17.3 ± 0.3	17.5 ± 0.4	17.1 ± 0.2	16.4 ± 0.2	17.2 ± 0.2

OTC Tablet D	Intact	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
AUC <sub>0-30</sub> (%・min)	2565.1 ± 89.4	1088.6 ± 182.0	2657.5 ± 59.0	2719.7 ± 37.6	2682.3 ± 86.3	2661.1 ± 123.6
MDT (min)	16.2 ± 0.1	22.2 ± 0.5	16.1 ± 0.1	51.8 ± 0.1	16.2 ± 0.2	16.2 ± 0.2

OTC Tablet E	Intact	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 4	Condition 5
AUC <sub>0-30</sub> (%・min)	1691.3 ± 59.9	N/D	1927.0 ± 54.9	1907.2 ± 69.3	N/D	1671.6 ± 96.3
MDT (min)	19.0 ± 0.2	N/D	18.8 ± 0.2	18.7 ± 0.3	N/D	19.7 ± 0.3

製剤 E については保存前の製剤においても、MDT が長く、溶出挙動が他の製剤と異なることが明らかとなった。

### 1-3-6 保存条件と物理化学的特性値の変化

重回帰分析で得られた測定開始 1 日目の硬度および AUC<sub>0-30</sub> の予測式（重回帰式）を Table 7 に示す。説明因子である温度を X<sub>1</sub>、湿度を X<sub>2</sub>、従属変数として保存 1 日目の硬度を Y<sub>1</sub>、AUC<sub>0-30</sub> を Y<sub>2</sub> とした。

Table 7 Regression Equation for each Characteristic and Statistical Parameter

$Y_1=aX_1+bX_2+c$				
OTC Tablet	a	b	c	R <sup>2</sup>
A	-0.27	-1.59	179.20	0.9745
B	-0.48	-0.91	147.74	0.9478
C	-0.44	-1.91	232.45	0.8751
D	0.38	-1.54	150.29	0.7643
E	-0.75	-0.83	149.62	0.9231

$Y_2=aX_1+bX_2+c$				
OTC Tablet	a	b	c	R <sup>2</sup>
A	-31.29	-28.52	5569.69	0.8765
B	-31.62	-15.17	5011.37	0.8275
C	-6.42	0	2866.01	0.8326
D	-27.18	0	3699.71	0.8051
E	-7.85	-9.15	2686.71	0.8502

$X_1$  : Temperature    $X_2$  : humidity    $Y_1$  : Hardness (Stored 24 hours)    $Y_2$  :  $AUC_{0-30}$

$Y_1$ ,  $Y_2$  いずれにおいても決定係数 ( $R^2$ ) は 0.7 以上を示したことから、温度、ならびに湿度と影響があることが示唆された。製剤の硬度は主に湿度の影響を受けて変化し、 $AUC_{0-30}$  は主に温度の影響を受けることが、Table 7 に記載した各製剤の予測式 ( $Y_2=aX_1+bX_2+C$ ) から判明した。今回設定した温度と湿度が既知の保存条件下における製剤の硬度ならびに  $AUC_{0-30}$  の予測が可能となり、製剤の保存条件によって物理薬学的特性が変化することが示唆された。

この現象を視覚的に捉えることを目的に、温度および湿度と製剤の硬度 (Fig. 6), ならびに  $AUC_{0-30}$  との関係を 3D グラフ化した (Fig. 7).

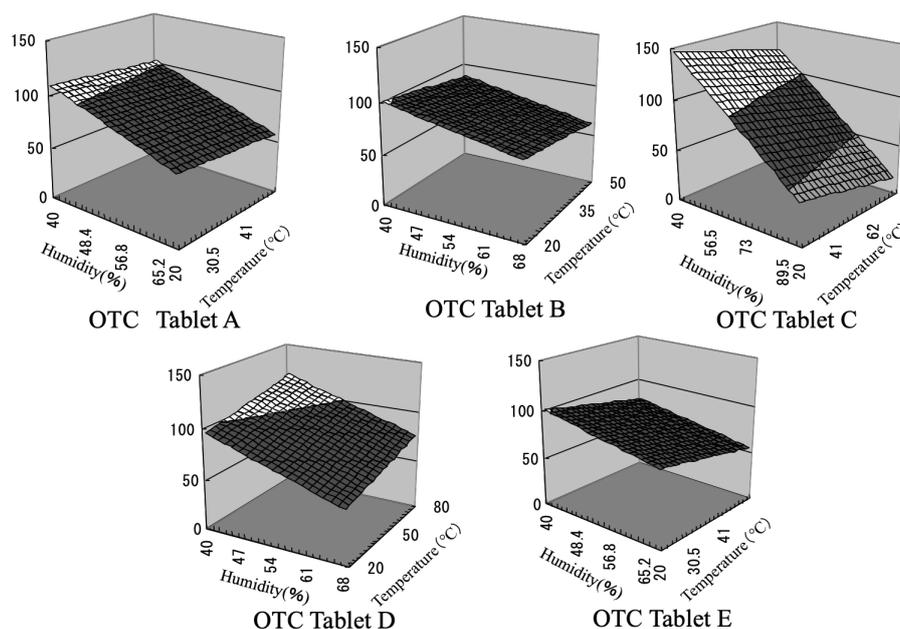


Fig. 6 Three dimensional plots of the hardness rate of OTC Drugs

X-axis : Temperature (°C) ,Y-axis : The rate of change of Hardness (%) ,Z-axis : Humidity (%)

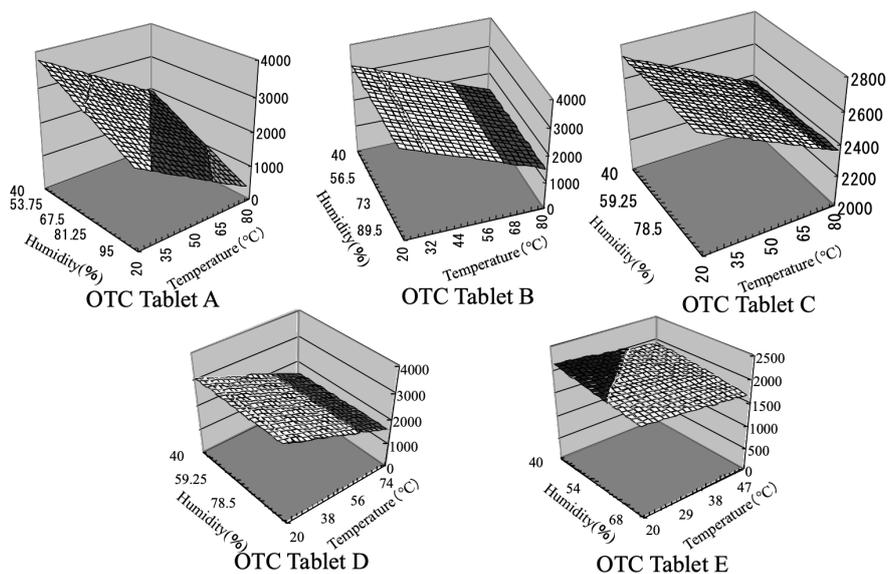


Fig. 7 Three dimensional plots of the AUC<sub>0-30</sub> rate of OTC Drugs

X-axis : humidity (%) ,Y-axis : AUC<sub>0-30</sub> (% · min) ,Z-axis : Temperature (°C)

普通錠に比べて温度、湿度の影響を受けやすいことが視覚的にも明らかとなり、OD錠の保存環境について、患者への服薬指導に活用する資料となった。硬度については、製剤Cで

は若干温度の切片で傾きが見られるが、それ以外の製剤では温度の切片ではほとんど傾きが見られなかった。これは、製剤 C 以外の製剤においては劣化品の測定が一部できなかったためである。一方、湿度の切片ではいずれの製剤でも傾きが見られ、影響を受けていることが明らかとなった。製剤 A の溶出性は温度および湿度の両方の影響を受け、3D グラフにおいても各切片に傾きが観られた。他の 4 製剤の溶出性においては湿度の切片に殆ど傾きが見られず、主に温度の影響を強く受けていることが視覚的にも明らかとなった。今回用いた製剤の中で、特に劣化しにくい製剤は製剤 C であった。これは高温・高湿条件下でも吸水量が少ないためと考えられる。

### 1-3-7 HPLC 測定

製剤 B の HPLC の測定データを Fig. 8 に示す。保存開始前、保存後それぞれ 10.79 分、10.80 分にピークが観測され、他にピークは検出されず、分解物の存在は確認できなかった。

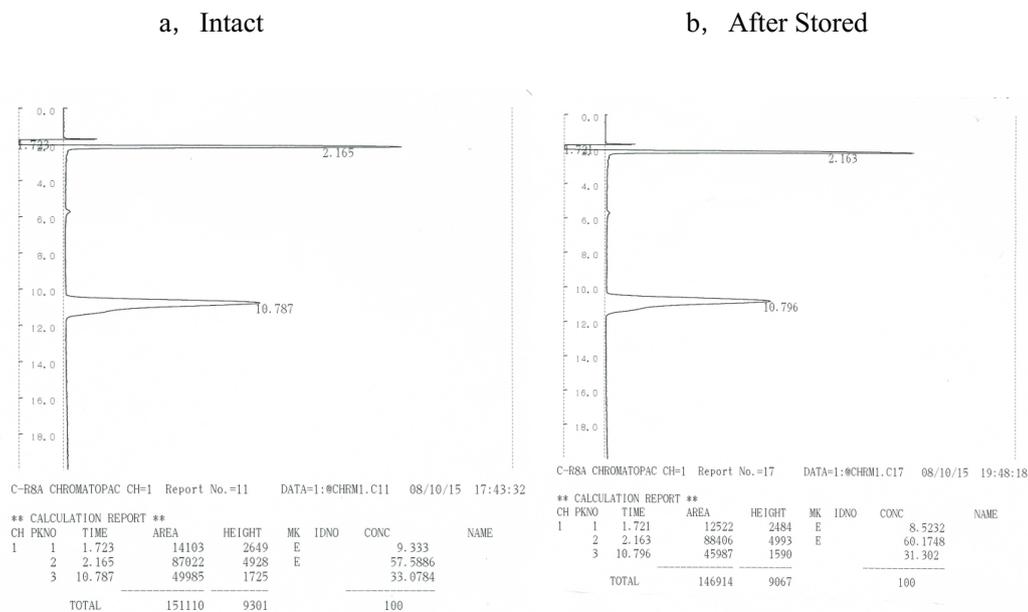


Fig. 8 HPLC Chromatogram (OTC Tablet B)

### 1-3-8 粉末 X 線回折 (PXRD)

各製剤の PXRD の結果を Fig. 9 に示す。各製剤の添付文書に基づき、AAP と代表的添加物と推察されるエリスリトール (ET) または D-マンニトール (MAN) を比較対象とした。

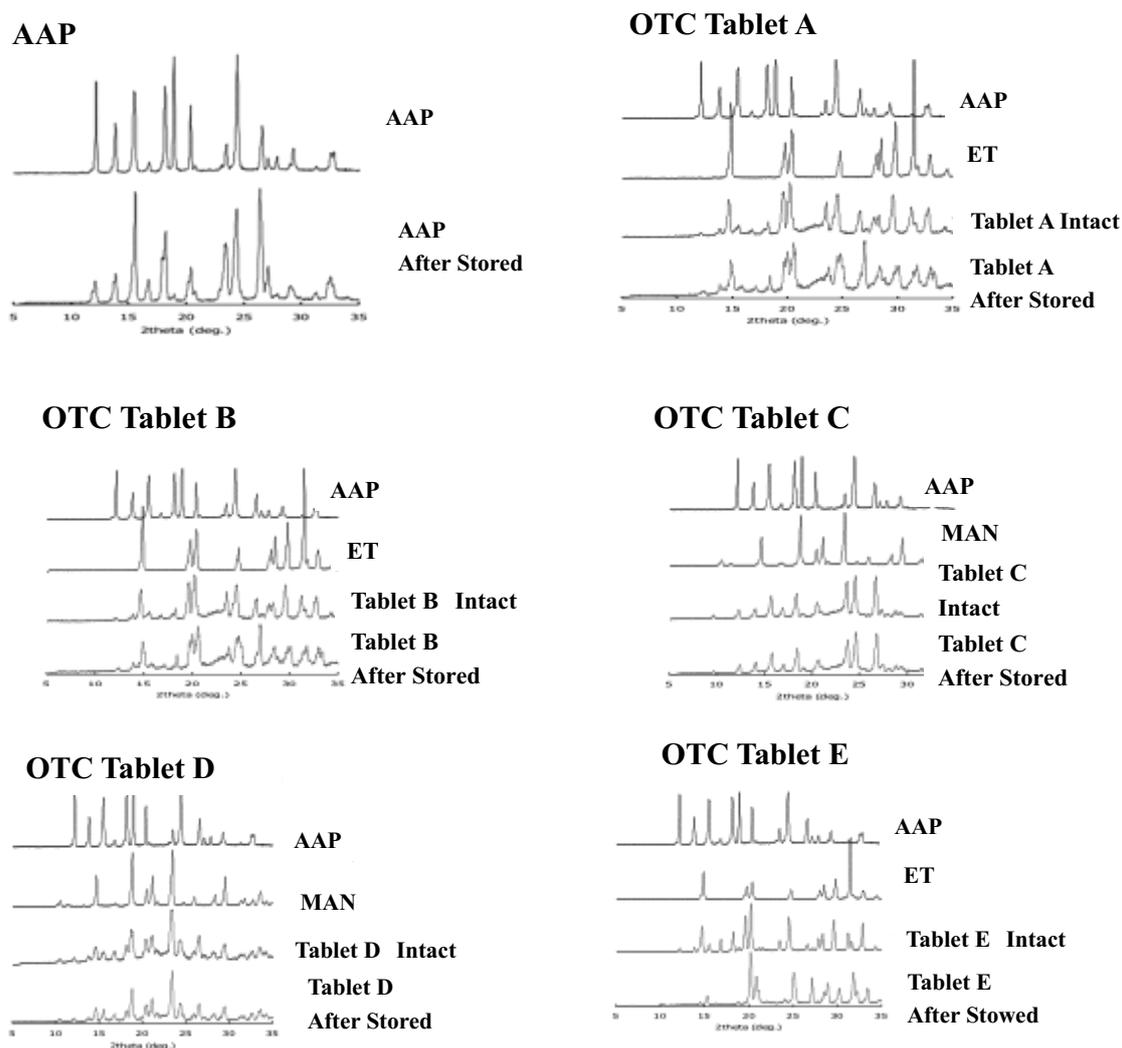


Fig. 9 PXRD patterns of OTC Drugs Containing AAP

各製剤共に、保存開始前後において結晶性の変化は観察されなかった。

### 1-3-9 示差走査熱量測定 (DSC)

各製剤における保存前と条件 1 (80°C, 68%RH) にて 24 時間保存後の融点および、エンタルピー変化を Table 8 に示す。

Table 8 Characteristics of OTC Drugs Containing AAP

	Intact		After 24 hours Stored	
	Melting Point (°C)	Enthalpy (J)	Melting Point (°C)	Enthalpy (J)
AAP	169.3	-179.0	169.5	-197.0
OTC Tablet A	117.6	-151.0	119.3	-122.9
OTC Tablet B	117.9	-157.4	118.2	-146.5
OTC Tablet C	169.3	-114.4	168.7	-112.9
OTC Tablet D	161.0	-203.1	160.9	-199.7
OTC Tablet E	116.2	-274.0	115.7	-243.8

保存開始前後において、物性の大きな変化はみられなかった。製剤 C の融点は、AAP 原薬とほぼ一致した。製剤 A、製剤 B および製剤 E については保存後の製剤において測定開始から 100°C 付近まで熱量が軽微に減少したが、100°C を超えると融点付近までフラットな状態が継続した。製剤 A、B および E については融点が 115 - 120°C であり、AAP 以外の物質の物性を濃く示した。添付文書に記載された添加物の中で、ET の融点は 119°C と報告があり<sup>23)</sup>、実測値においても 120.1°C、エンタルピーは -309.3 J であったことから、ET の含量が他の添加剤に比べて多いことが推察された。ET 含量割合が多いことは、質量測定の結果とも関連づけられる。

溶出性の低下が最も顕著にみられた OTC 薬においても、AAP の分解物が HPLC にて確認

できなかったこと、PXRD および DSC の結果より物性に大きな変化が生じなかったことから、AAP が温度または湿度により化学的に変化した可能性は低いと推定された。

#### 1-4 小括

本章では、医療用医薬品と比べて製剤特性に関する情報が少ない OTC 薬の安定性について検討した。その結果、AAP 含有 OTC 薬を 80℃、68%RH のような高温高湿度条件にて無包装で保管することで、溶出性に変化が観られ、OD 錠の物理薬剤学的安定性は保存環境により変化することが明らかとなった。一方で、普通錠は 80℃、68%RH のような高温高湿度条件においても物理薬剤学的安定性への影響は少ないことが示唆された。

一般に、患者は用量などには注意を払っても、保管方法までには注意しないことがある。実際に、患者にとっての 24 時間保存は長期間として受け取られることが少ない。短時間であっても、80℃、68%RH のような製造販売会社が想定していないような条件に製剤を保管することで、製剤は劣化する可能性があることが示唆された。今回の実験で明らかとなった劣化品を服用する可能性も否定できず、OTC 薬販売時における薬剤師の積極的介入が、適正使用に貢献できるものと考えられる。

## 第2章 モデル製剤による溶出遅延の検討

### 2-1 緒言

第1章の結果より、80℃、68%RHのような高温・高湿度条件下にて保存することでOD錠の溶出性が、普通錠の溶出性より顕著に遅延することが明らかとなった。

各製剤に含有する添加剤を比較検討した結果、溶出性が遅延した製剤には、共通してエリスリトール（ET）とクロスポビドン（CP）が使用されていることがわかった。

ETは4炭糖の糖アルコールで、スクロース75-85%の甘味をもつが<sup>24)</sup>、非う歯性の物質で、溶解時に吸熱するためさわやかな風味がある。天然物中では藻類やキノコ類に、また食品中にはワインにごくわずかであるがその存在が認められている。分子量はソルビトールの2/3であり、経口投与後すばやく小腸で吸収された後、代謝を受けずに尿中または糞便中に排泄されると推察されている。肝臓中のコレステロール代謝に対しても影響を及ぼさないとされる<sup>25)</sup>。厚生労働省の平成8年5月施行「食品の栄養表示基準制度」による難消化性糖類のエネルギー換算係数において唯一0 kcal/gであり、FDAによっても0.2 kcal/gの表示が可能となっている<sup>26)</sup>。これらの特徴より、歯磨き粉、シュガーレスガムおよび卓上甘味料などに応用されることが多い。通常ETは温度20℃、湿度90%の条件下においても吸湿しないことが報告<sup>26)</sup>されており、保存性には優れていると考えられている。製剤においても、その清涼感と苦味のマスクングを目的としてOD錠の賦形剤として多くの製剤に添加されている。

CPは、1-エテニルピロリジン-2-オンの架橋ポリマーである。通常中性の水には溶解せず膨潤する性質を持ち、薬剤との相互作用が少ない。この性質を利用し、医薬品のみならず農

薬やトイレットリー部門においても崩壊剤として利用されている。医薬品においては、錠剤を素早く崩壊させることで有効成分のより速やかな生体吸収を促進する。本研究において、CP は OD 錠に関する公開特許 2008-512420 (P2008-512420A) を参考に、現在多くの OD 錠に用いられている Kollidon® CL-F BASF 社製を採用した。Kollidon® CL-F は、細かい粒子が特徴で、均一に製剤中に分散させることができる。架橋型クロスポビドンポリマーであり、口当たりのよい OD 錠を作製することができる。

本章では、溶出遅延が生じた製剤に共通の添加物であった ET と CP が、API である AAP の溶出に与える影響についてモデル製剤を作製して検討するとともに、前章で用いた OTC 薬について溶出遅延の原因を探索した。

## 2-2 実験方法

### 2-2-1 モデル製剤の作製

第 1 章において，使用した OTC 薬について添付文書に記載された添加剤を比較検討した (Table 9)。

Table 9 The Contents of OTC Drugs Containing AAP

	OTC Tablet				
	A	B	C	D	E
Erythritol	○	○			○
CrosPovidone	○	○			○
Silicate calcium	○	○			
Aspartame	○	○			
Stevia extract	○	○			
Magnesium stearate	○	○	○	○	
Cellulose	○	○	○	○	
Spice	○	○		○	○
Yellow No.5	○	○		○	
Starch of making to $\alpha$			○		
Hydroxy propyl methyl cellulose			○	○	
Carmelose Calcium			○		
D-Mannitol			○	○	○
Titania			○		
Talk			○		
Carnauba wax				○	○
Sodium saccharin				○	○
Iron sesquioxide					○
Gelatin				○	
Glycerin					○
Vanillic aldehyde					○

モデル製剤の調製にあたっては，API として AAP，添加物として ET および CP を採用した。ET の比較対象として D-マンニトール (MAN) を選択し，モデル製剤の処方設計を行った。混合比は，製剤の質量と API との混合比率，医薬品添加物辞典 2007 および溶出試験の

結果を参考にし、Table 10 の処方を設計した。

試薬である AAP, ET, および MAN は、富士フィルム和光純薬株式会社の特級品を用いた。CP は Kollidon® CL-F (BASF 社, Ludwigshafen am Rhein, Germany) を採用した。各成分をめのう乳鉢で粉碎し、150  $\mu\text{m}$  で篩過した後、ボルテックスミキサーを用い各混合比で混合し予製した。それぞれ AAP 含量が 50 mg になるように計量し、ディスク式打錠器に試料を入れ、1 t で 5 分間加圧し、打錠した。

Table 10 Formulation of The Simulated Tablets Method

Formulation	AAP (mg)	ET (mg)	CP (mg)	MAN (mg)
A	50	100	25	
B	50	100		
C	50		25	100
D	50	250	25	
E	50	250		
F	50		25	250

### 2-2-2 薬物溶出試験

前章の溶出試験と同様、[JP 15] に従い、パドル法を準用して溶出試験液には pH 1.2 NaCl-HCl 溶液 ([JP 15] 第 1 液)、パドルの回転速度は 50 rpm、試験液 900 mL とした。経時的 (5, 10, 15, 20, 30 分後) に溶出液を 5 mL 採取し、その都度同量の試験液を補充した。採取した試験液は、分光光度計にて溶出試験液の吸光度から濃度を算出した。試料は各処方にて 3 個作製し、溶出量 (平均  $\pm$  S.D.) を求めた。溶出試験の結果から、 $AUC_{0-30}$  および MDT を求め、各処方と製剤での結果を比較検討した。

### 2-2-3 吸湿性の測定

試料は AAP, ET, CP, MAN 単剤を各処方にて混合した。保存開始 24 時間経過後、直ちに質量変化を観察した。表面に付着した水分の影響を考慮し、恒温恒湿器から取り出し 10 分経過後の質量を保存後の質量として採用し、保存開始前の質量と比較した。増加した質量を吸湿量として吸水率を算出した。測定方法は、[JP 15] 収載の乾燥減量試験法を参考に、秤量瓶に試料を 100 mg 入れ、5 mm 以下の高さになるように広げて、恒温恒湿器にて保存した。測定は、各混合比にて 3 回行い、その平均値にて比較検討を行った。さらに、水蒸気吸着分析を 25°C における AAP, ET, MAN, CP および AAP+ET, AAP+CP および AAP+MAN の混合比の処方について SPS/SPH 社製水分吸着分析装置 (SPS11) を用いて測定した。

### 2-2-4 粉末 X 線回折 (PXRD)

各製剤の結晶性について、Maniflex 線粉末回折装置(株式会社リガク)を用いて測定した。測定は室温にて、測定波長は Cu-K $\alpha$  条件で測定した。各処方にに基づき、試料をめのお乳鉢で粉砕し 150  $\mu\text{m}$  で篩過した後、各処方にてボルテックスミキサーを用いて約 15 秒混合した。試料を X 線スライドガラスに薄く広げ、測定を開始した。比較は、各モデル製剤と API および添加剤別に行った。

### 2-2-5 示差走査熱量 (DSC) 測定

AAP 粒子の熱特性について、株式会社リガク製 Thermo plus EVO (DSC8230) を用いて測定した。約 2 mg の試料を、アルミニウムパンに入れて密封し、窒素ガス通気下 (100 mL/min) で、10°C/min の一定の加熱速度で 30°C から 180°C に加熱した。各成分をめのお乳鉢で粉砕し、150  $\mu\text{m}$  の篩に通した後、溶出試験の結果より、溶出性が最も低下した条件 1 (80°C,

68%RH) にて 24 時間保存し、物性の変化を測定した。処方は、溶出遅延が生じた処方 A および処方 D について検討した。

### 2-2-6 かさ密度の測定

AAP, ET および CP 単剤についてのかさ密度を測定した。各試料を約 2 g 秤量し、10 mL のメスシリンダーに充填し、最初に容量を目視で計測し、かさ密度を算出した。次に、タップ装置で、5 分間タッピングし容量を目視で計測後、タップ密度を算出した。測定は各試料共に 3 回行い、平均値および S.D. を算出した。

### 2-2-7 偏光顕微鏡による粒子の観察

偏光顕微鏡観察は、Nikon 製「E-600-Pol」を用いて行った。AAP, ET および CP を 75  $\mu\text{m}$  で篩過した後処方 D を作製し、スライドガラスに厚さ 0.6 mm に広げ、80°C, 68%RH 条件下で 24 時間保存後、ただちに経時的に撮影を行った。

モデル製剤の溶出試験の結果、これまでに著者が得たデータをもとに ET 含量が多い処方 D を採用した。

### 2-2-8 走査電子顕微鏡 (SEM)

第 1 章において溶出遅延が顕著であった製剤 A の表面の状態を、走査電子顕微鏡 (SEM, JSM-6360, 日本電子 (株)) にて観察した。

### 2-2-9 細孔分布測定 (水銀圧入法)

第 1 章において、溶出が最も低下した OTC 薬 製剤 A について、保存前および条件 (80°C, 68%RH) にて 24 時間保存後における細孔分布を測定した。測定は Pascal 140 および 440 (CARLO ERBA INSTRUMENTS 社製) を用いた。細孔半径と圧力の関係は、半径 (R)

$=0.75 \mu\text{m}/P$  ( P: 圧力 (MPa) ) の近似式と、圧入された水銀の体積より細孔分布・細孔容積を算出した。また、得られた細孔分布・細孔容積の結果から比表面積を算出した。

#### 2-2-10 真密度の測定

前章において、溶出が最も低下した製剤 A について、試料 2 錠を 10 mL セルに取り、マイクロメリテックス乾式自動密度計 アキュピック 1340 (島津製作所) を用いて、80°C、68%RH 保存前後の製剤の真密度を測定した。吸着ガスにはヘリウムを用いた。測定は 10 回を行い、その平均値および S.D. を算出した。

## 2-3 結果および考察

### 2-3-1 モデル製剤による薬物溶出試験

モデル製剤における溶出試験の溶出挙動の結果を Fig. 10 に、各処方での溶出量の増減比を三角相図に示す (Fig. 11).

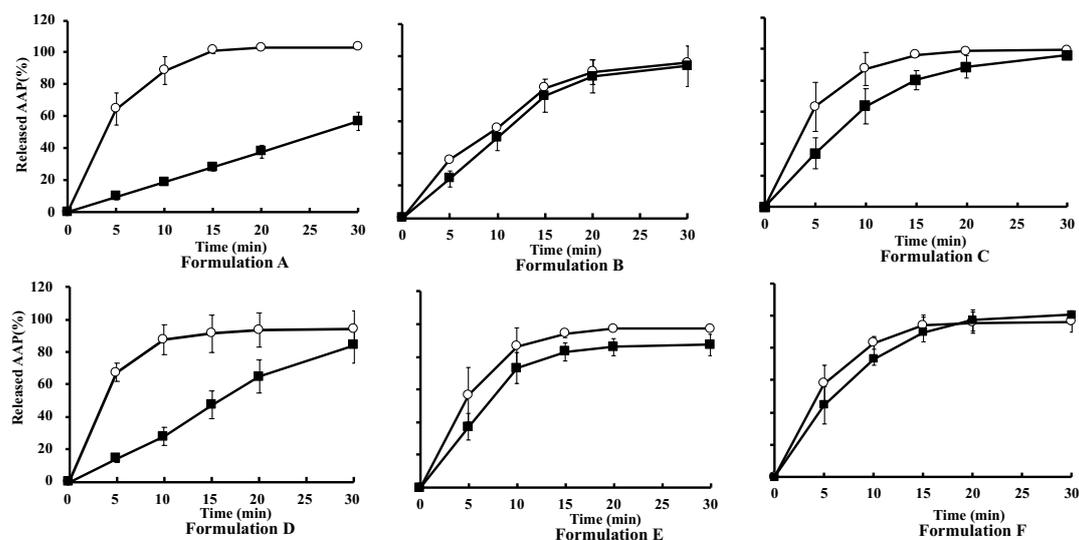


Fig. 10 Dissolution Rate-time Profiles of Simulated Tablets

○ Intact ■ After Stored (under 80°C 68%RH 24hours)

Each point represents mean  $\pm$  S.D.. (n=3)

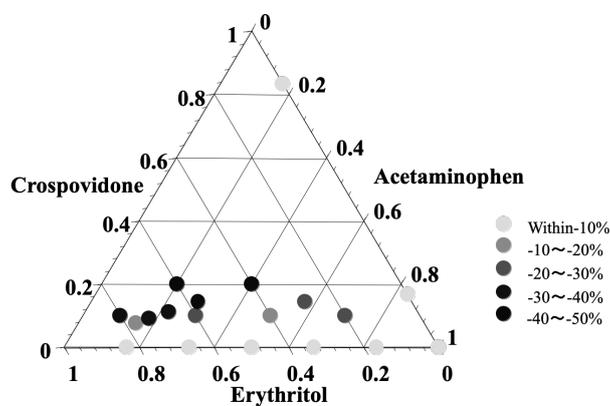


Fig. 11 Profiles of Dissolution Rate in Each Tablet Prepared

処方 A にて顕著に溶出遅延が認められ、30 分後の溶出率は 56.8%であった。CP を添加しない処方 B の保存後は保存前に対して-2%程度の軽微な溶出低下であった。また ET の比較対象として MAN を用いた処方 C については、崩壊性がやや低下し、5 分後の溶出率においては約 30%程度溶出率が低下したが、30 分後では -4%の軽微な溶出率の低下となった。一方、処方 D については、処方 A の混合比に比べると溶出遅延は小さく、30 分後の溶出率は-10%程度であった。この処方においても、5 分後の溶出率は約-50%であり、崩壊性の遅延が認められた。ET 含量比が増大しても、溶出遅延は生じないが、クロスポビドンを添加すると溶出遅延が生じる様子が明らかとなった。

溶出試験の結果より算出した  $AUC_{0-30} \cdot MDT$  を Table 11.に示す。

Table 11 The Parameters of Simulated Tablets Dissolution

Formulation A	$AUC_{0-30} (\% \cdot \text{min})$	MDT (min)
Intact (a)	2559.8 ± 99.7	17.4 ± 0.4
After stored (b)	767.2 ± 73.2	20.5 ± 0.2
b/a (%)	28.3	117.6
Formulation C	$AUC_{0-30} (\% \cdot \text{min})$	MDT (min)
Intact (a)	2469.9 ± 93.3	17.4 ± 0.5
After stored (b)	1976.6 ± 95.9	18.6 ± 0.3
b/a (%)	80.0	107.5
Formulation D	$AUC_{0-30} (\% \cdot \text{min})$	MDT (min)
Intact (a)	2403.2 ± 228.7	17.1 ± 0.3
After stored (b)	1235.0 ± 57.2	20.4 ± 0.7
b/a (%)	51.4	119.7

Formulation F	AUC <sub>0-30</sub> (% · min)	MDT (min)
Intact (a)	2367.3 ± 78.0	17.5 ± 0.4
After stored (b)	2264.7 ± 203.7	18.2 ± 0.6
b/a (%)	95.7	104.8

ET を混合した処方 A および処方 D において、顕著に AUC<sub>0-30</sub> および MDT の変化がみられた。MAN を混合した処方 C および処方 F については溶出率の低下は ET 含有製剤に比べると緩和で、処方 F では-4%程度であった。

AAP に ET および CP を同時に添加した場合に、崩壊性および溶出性が低下する傾向が明らかとなった。この結果は、OTC 薬と同様であり、モデル製剤においても 30 分経過後も完全に崩壊しなかったことを目視で観察した。ET を MAN に変更すると崩壊性に若干の低下がみられたが、溶出性には大きな変化が認められず、30 分以内に完全に崩壊した。AAP に ET のみを添加した場合には溶出遅延は生じなかった。したがって、溶出性の遅延には ET および CP の 2 成分が相互に作用している可能性が示唆された。

本研究において AAP 含量が 50 mg となるようにモデル製剤を作製したため、処方 A では 1 錠あたりの質量が 175 mg、処方 D では 325 mg となり、各製剤の体積が異なるため一概に比較することは困難であると考え。各 OTC 薬における API 含量と製剤質量より添加物含量を推定したところ、OTC 薬の処方 A に類似している可能性が示唆される。今回処方 A における溶出率が約-45%であり、前章で用いた OTC 薬での製剤 A および製剤 B の溶出率がそれぞれ約-55%、-42%であり、モデル製剤の溶出挙動に類似した結果となった。

### 2-3-2 質量変化・吸水量

保存開始前に対する保存終了 10 分後の質量より各試料の増加比を，三角相図に示す (Fig.

12)．増加した質量分を吸水量とし増減比 (%) を算出した．

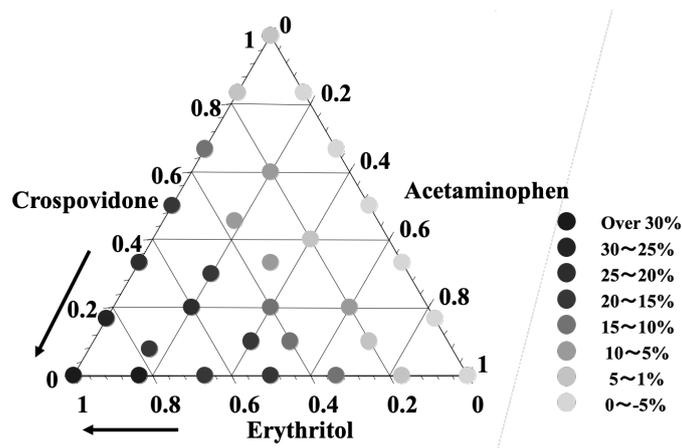


Fig. 12 Profiles of Apparent Water Sorption Rate in Each Simulated Tablets

ET の混合比が大きくなる (Fig. 12 矢印の方向) ほど，吸湿性が高くなることが明らかとなった．AAP 単独では質量比-3%，CP では+5.6%，MAN では全く変化が観られなかった．

吸湿性と溶出性の因果関係について検討を行ったが，明らかな相関性は認められなかった．これは前章で示した OTC 薬における  $AUC_{0-30}$  と温度の重回帰分析の結果とも一致している．また，25°Cにおける各成分および AAP+ET，AAP+CP (それぞれ weight rate = 1:1) における水分吸着測定の結果を Fig. 13 に示す．

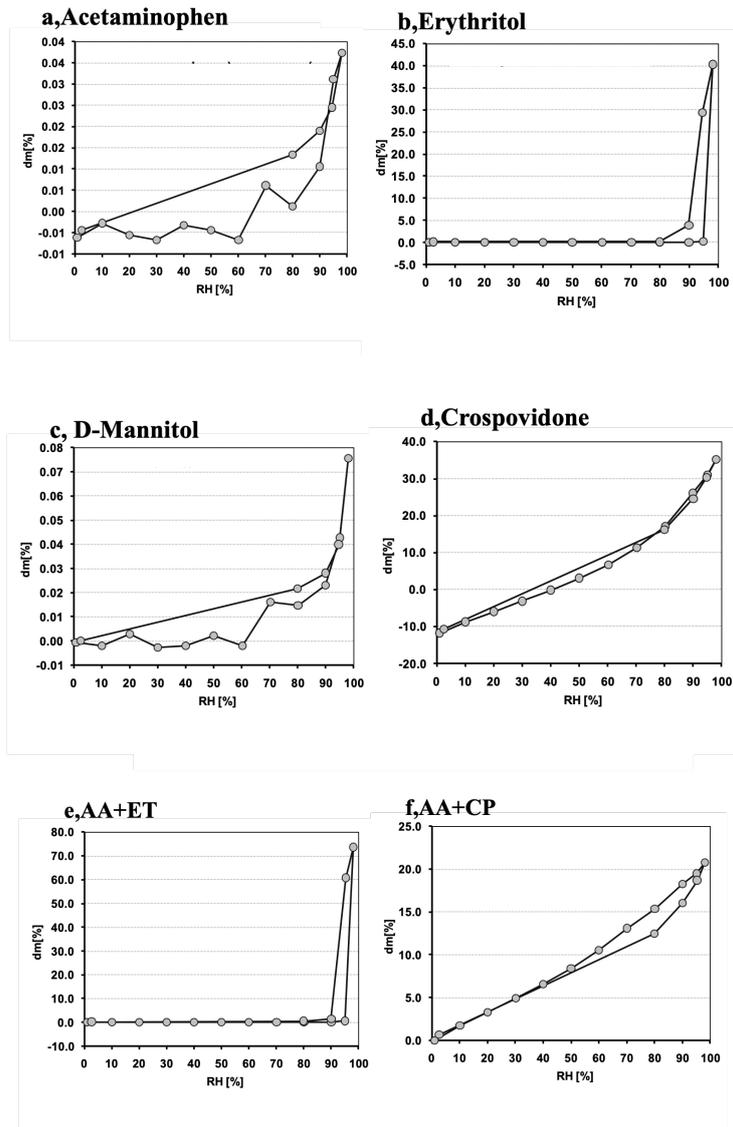


Fig. 13 Water Vapor Sorption Isotherms

● Dm [%] Equilibrium

ET は相対湿度 90%を超えると急激に吸水し、40%質量が増加した様子が観察された。

(Fig. 13 (b)). ET は他の添加物に比べて高湿度条件下において急激に吸水する様子が明らかとなった。

CP についても 90% RH にて約 35%の吸湿が認められたが、保存開始直後より徐々に吸

湿が開始され、ほぼ一定の増加率にて吸湿している様子が明らかとなった (Fig. 13 (c)).

混合物である AAP + EP, AAP + CP の場合については、それぞれ ET および CP の吸湿性の特徴が顕著に表れ、特に AAP + ET においては 90% RH にて約 70% の吸湿性が認められた (fig. 13 (e)).

MAN は 25°C 条件下において最大でも 0.08% の吸湿性であり (Fig. 13 (c)), ET に比べると湿度の影響は受けにくいと考える。80°C, 68%RH 条件下においても ET のような潮解は観察されず、質量変化が観察されなかったことから、高温度条件下においても湿度に対して安定であった。MAN の甘味は ET にやや劣りスクロースの約 60 - 70% であるが、清涼感を持ち、アミノ酸との間にメイラード反応も起こさない。溶解熱が糖アルコールの中では最も低いため、API への影響はなく<sup>27)</sup>、多くの医薬品の賦形剤として利用されている。服用時のざらつきなどは予想されるが、今回作製したモデル製剤においては、溶出遅延を示さず安定した性質を維持することができた。従って、ET 同様製剤中にて賦形剤としての糖アルコールの役割を果たすと考えられる。

### 2-3-3 粉末 X 線回折 (PXRD)

モデル製剤における PXRD 測定結果を Fig. 14 に示す。

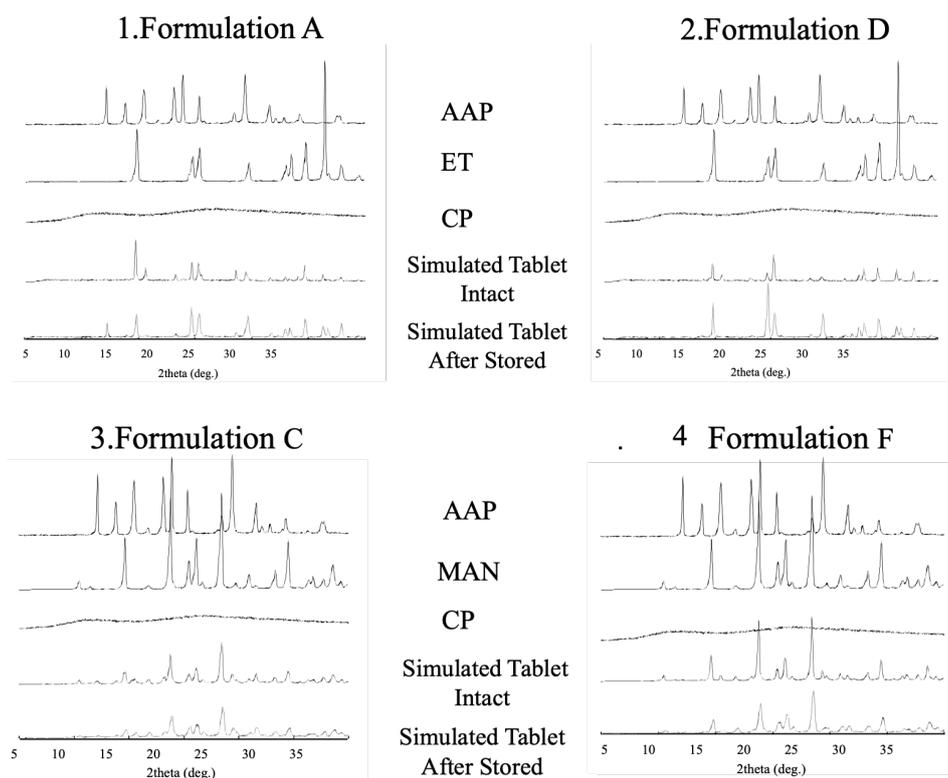


Fig. 14 PXRD patterns of Simulated Tablets

当初、非晶質糖類の結晶転移を利用し結合剤として利用するという報告<sup>28)</sup>を参考に、賦形剤である糖アルコールがアモルファス化することで、製剤内の各粒子間架橋が形成された可能性があるという仮説を立てた。しかし、PXRDにていずれの成分についても結晶構造に変化が生じていないことが観察された。温度および湿度により AAP, ET, MAN および CP の結晶性は変化しないと考えられる。

#### 2-3-4 示差走査熱量 (DSC) 測定

処方 A について、保存終了前後の融点およびエンタルピーはそれぞれ 118°C, 118.3°C, -154.2 J, -113.1 J であった。また処方 D についても、それぞれ 117.6°C, 118.3°C, -222.2 J, -201 J であった。

両処方ともに、融点およびエンタルピーには大きな変化が観られなかった。処方 A の保存後の熱量推移について、測定開始から 100°C までの間に最大で -2 J 程度の軽微な熱量の減少が観られたが、100°C 付近でフラットになることから表面に付着した水分が関与したと考える。ET の融点付近である 120°C 付近において変化が観られなかったことから、吸湿後も結晶性および物性は変化していないと考える。

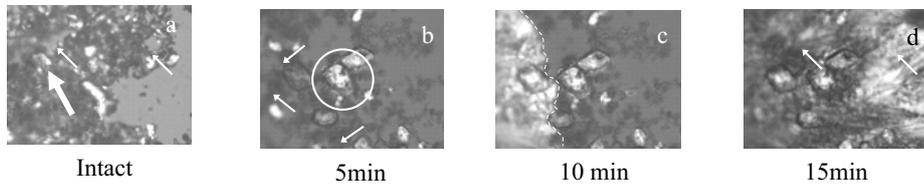
### 2-3-5 かさ密度の測定

AAP, ET, MAN に比べ CP の質量が高く、AAP のタップ密度は  $8.84 \pm 0.03 \text{ g/cm}^3$ 、ET は  $0.9 \pm 0.02 \text{ g/cm}^3$  であるのに対し、CP は  $0.3 \pm 0 \text{ g/cm}^3$  であり、AAP および ET と比較し、CP はかさ密度は約 33% であった。つまり、AAP, ET に対して CP は見かけ上の体積が約 3 倍であった。したがって、処方 A および処方 D において、体積比では AAP は見かけ上 CP に比べ粒子数が少ないことが考えられる。処方 A において、見かけの粒子数比は ET:CP  $\approx$  3:2 であり、処方 D においては 10:3 である。

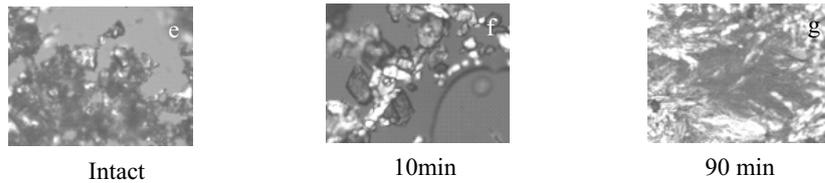
### 2-3-6 偏光顕微鏡による粒子の観察

偏光顕微鏡による粒子の変化を Fig. 15 に示す。

**Formulation D (AAP+ ET + CP) (×200)**



**Formulation E (AAP+ ET) (×200)**



**Bulk Powder (×500)**

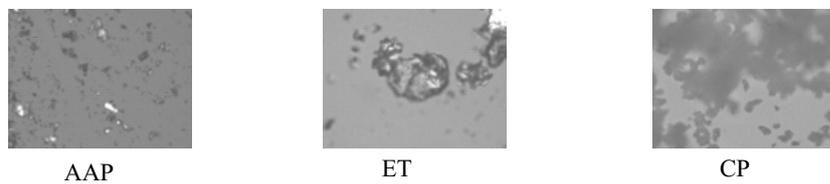


Fig. 15 Polarizing Microscope Photograph of Simulated Tablets

Immediate observation After stored.

処方 D の保存終了 5 分以内においては、保存中に吸湿した ET が潮解したが、AAP は結晶として維持されており、非晶質である CP が黒い粒子として観察された (Fig. 15 (b)). しかし液状化せず、全体的に一部の粒子が残った半透明の液状となった。しかし、約 10 分経過すると ET が急速に再結晶化し、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 (Fig. 15 (d) (e)) .

AAP+ET の 2 成分混合では保存終了後、液状化が観察されたが (Fig. 15 (f)), 室温で約 90 分以上保存することで再結晶化した。

CP が添加された処方の方が、ET の再結晶化が完了するまでの時間が大幅に短縮された。これは ET が再結晶化するにあたり、CP が結晶核の役割を果たし、ET が AAP および CP を

取り込みながら凝集塊を形成したと考えられる。

粒子間の空隙については、保存前の状態では明らかな粒子間の空隙が観察されたが (Fig. 15 (a) の矢印部分)、再結晶化後では粒子が密着し粒子間の空隙が消失していた (Fig. 15 (d))。

### 2-3-7 走査電子顕微鏡 (SEM)

OTC 薬 製剤 A の錠剤表面状態の SEM 画像を Fig. 16 に示す。

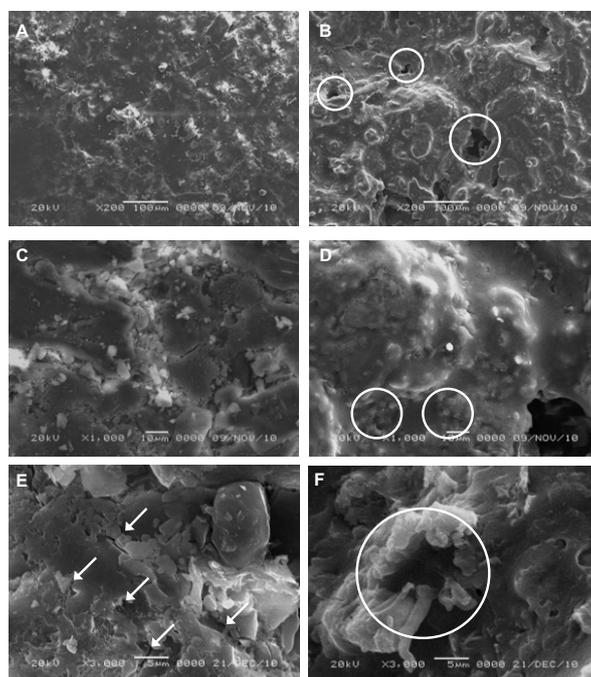


Fig. 16 SEM Photographs of OTC Tablet A

A, Intact ( $\times 200$ ); B, After Stored ( $\times 200$ ); C, Intact ( $\times 1000$ ); D, After Stored ( $\times 1000$ );  
E, Intact ( $\times 3000$ ); F, After Stored ( $\times 3000$ ) Stored under  $80^{\circ}\text{C}$ , 68%RH 24 hours.

保存後の OTC 薬の側面の裂孔が側面に入っていたことを目視で観察した。保存前は AAP および添加剤が打錠工程で圧縮後に形成される粒子間隙、すなわち細孔が錠剤表面に観察されたが (Fig. 16 (E) 矢印)、保存後の OTC 薬は錠剤表面の粒子が癒着する様子 (Fig.

16 (D), (F) 円内) が観察された。200 倍では、保存開始前には見られなかった裂孔が保存後に観察された (Fig. 16 (B) 円内)。

### 2-3-8 細孔分布測定

前章において最も顕著に溶出が遅延した OTC 薬 製剤 A の細孔分布および細孔容積測定の結果を Table 12 および Fig. 17 に示す。保存条件 1 (80°C, 68%RH) にて 24 時間保存後、製剤の側面に裂孔が入っていることを目視で観察した。粒子間の空隙と製剤表面の裂孔を区別するため、30,000Å 以下 (Fig. 17 破線) の細孔容積に注目した。

Table 12 Data of Pore Size OTC Tablet A

Sample	Weight(g)	Total Volume of Pore (cc/g)	Total specific surface area(m <sup>2</sup> /g)	Average of Pore Diameter (Å)
Before Stored	0.587	0.1313	6.423	8359
After Stored	0.635	0.3329	7.661	118440

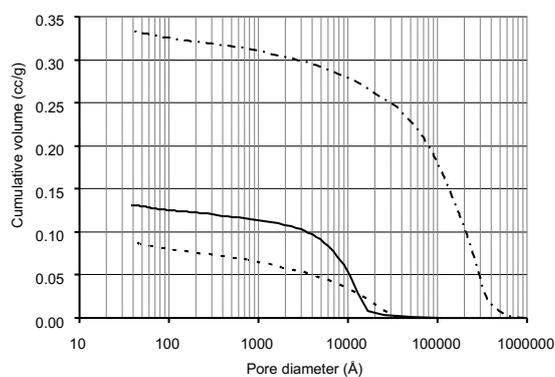


Fig. 17 Pore Size Distribution

———— Intact    - - - - - After stored (Total)    ..... After stored (<30,000)

Stored under 80°C, 68%RH 24 hours.

製剤の総細孔容積は増加しているが、30,000Å 以下の細孔容積が減少していることが明

らかとなった (Fig. 17 break line). 製剤側面に裂孔が入ったことにより総細孔容積は増加したが、粒子間の細微な空隙が減少し、溶出液の侵入経路が減少している可能性が示唆された。

空隙率は製剤に添加物が増加するに伴い大きくなる<sup>29)</sup>。また、崩壊剤の添加量と崩壊時間の関係については、崩壊剤の種類に関わらず0.1%程度では効果は認められず、CPにおいては製剤質量の約3%程度を添加することで崩壊性を示し、5%添加で30分以内にAPIを80%以上放出することができる。特に崩壊剤添加量3-5%溶出性を促進することができることが明らかになっている<sup>29,30)</sup>。今回のモデル製剤において、処方Aおよび処方CのCP含量は全体の約14%、処方DおよびFについては約8%となり、CP本来の崩壊性が機能する濃度であると推察される。処方Dが処方Aに比べ崩壊性が改善したのは、CPの含量が関与した可能性がある。

李ら<sup>31)</sup>は、Kollidon® CL-Fはその崩壊剤としての機能を発揮するために、膨潤度の影響が小さく湿潤の影響が大きい。また直接打錠法を用いると、湿式打錠法に比べその断面において約30%細孔が多く、内部に微細な空隙を作ることができる。他の崩壊剤に比べると口腔内崩壊時間およびぬれに要する時間が短いのは、内部の微細な空隙による湿潤性の向上が関係しているとしている。錠剤は吸湿すると崩壊性が低下するが<sup>32)</sup>、湿潤した製剤はある程度膨張しており、溶出液中に入れた時にわずかしか膨潤できず、崩壊に必要な仕事、すなわち粒子を引き離すに必要な仕事量が不十分となるという報告がある<sup>33)</sup>。本研究で得られた結果も、このデータを裏付けることとなり、吸湿した製剤であるほど崩壊剤の機能が低下し崩壊性は遅延したと考えられる。製剤は錠剤表面の細孔から消化管液が侵入し崩壊す

ることが知られている。本研究において、温度高湿度条件下にて ET が潮解した後、再結晶化したことにより、製剤内部の粒子間細孔が減少し、製剤内部への溶出液の侵入経路が消失した可能性が示唆された。溶出液が侵入できなくなったことで、CP の膨潤性が低下し、CP 本来の崩壊性が機能できず、製剤の崩壊性が低下すると共に溶出性が遅延したことが推察された (Fig. 18)。

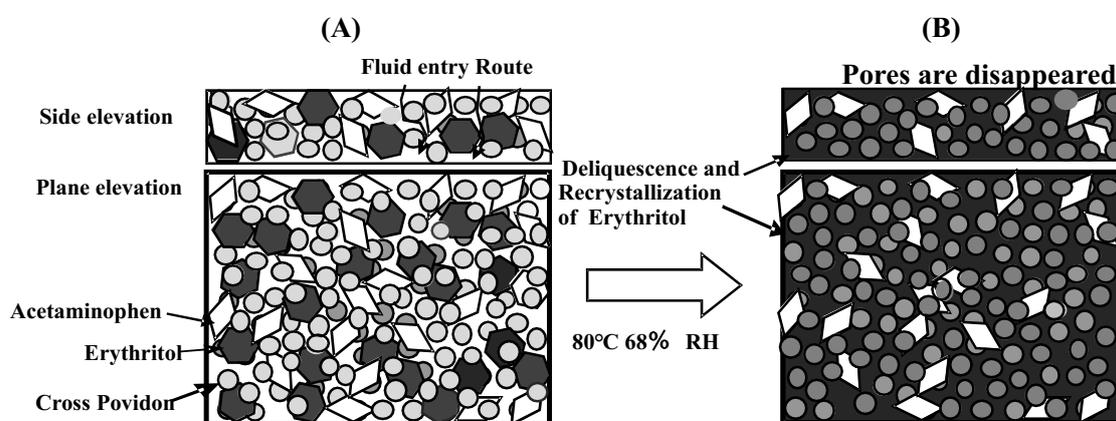


Fig. 18 Diagram of The Particles Change

(A) Intact (B) After stored

### 2-3-9 真密度測定

OTC 薬製剤 A の保存前後の質量および密度を Table 13 に示す。

Table 13 Data of Density

Sample	Volume(cm <sup>3</sup> )	Weight of Sample(g)	Density(g/cm <sup>3</sup> ) (mean ± S.D.)
Intact	0.836	1.192	1.425 ± 0.001
After Stored	0.841	1.196	1.422 ± 0.001

錠剤の体積の増加が観察された一方、密度は低下している現象が観察された。この結果は、これまでの偏光顕微鏡および SEM による粒子状態の観察の結果とも関連付けられる。

## 2-4 小括

本章では、これまでの結果を基に崩壊性および溶出性の遅延が生じる要因についてモデル製剤を作製して検討した。

一部の OTC 薬において溶出遅延が生じる機構として、80°C、68%RH のような高温・高湿度条件下における ET 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 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、溶出液の侵入を防いでいる可能性が示唆された。一方、MAN を用いた製剤については、80°C、68%RH のような高温・高湿度条件下においてもほとんど吸湿しないため、崩壊性および溶出性についてほとんど変化はみられなかった。

## 第3章 エリスリトール含有内用固形製剤の安定性に及ぼす崩壊剤の検討

### 3-1 緒言

第2章研究結果より、高温度高湿度条件で保存したOTC薬にて見られた溶出遅延の原因は、ETとCPの相互作用により錠剤内部の細孔が減少したため、崩壊剤であるCPが本来の機能を発揮できなかったことによると考えられる。

ETは、清涼感およびスクロースの75-85%程度の甘味があり、常温条件であれば相対湿度90%条件であっても吸湿せずにインスリンに非依存的に代謝され<sup>34)</sup>、医薬品との相互作用も少ない。錠剤の賦形剤は多様であるが、MT、乳糖水和物、デンプン、結晶セルロースが一般的に知られている<sup>35)</sup>。これらの成分にETは比較し甘味が強いことから、より強く苦味をマスキングが可能であることから医薬品への賦形剤としての応用が期待されている。

ETは現在300以上の医薬品に添加されており、今後もその需要が期待される糖アルコールである。特にOD錠には、口腔内で速やかに崩壊するため、ETが持つ甘味と清涼感は患者の苦味を軽減し、内服の負担を軽減する意味において大変有用な添加物であると考えている。

一方ETは、造粒性が悪く、一般的に用いられている直接打錠法などの錠剤製造工程での製剤化は難しいと考えられてきた。CPとETを利用した製剤の設計は、共粉碎処理により圧縮形成性の改善<sup>36)</sup>と、ETの融解温度で複合粒子を作製することにより高硬度の錠剤を作製したことが報告<sup>37)</sup>されているが、特殊な技術が必要であり一般的な錠剤の製造工程によるETの利用は難しい状況である。

内用固形製剤としてETを含有する錠剤は、研究を開始した2011年3月時点では1製剤のみであったが、2019年1月現在で日本国内ではPMDAの添付文書検索システム<sup>38)</sup>にお

いて) 26 製剤が掲載されている。OTC 薬も含めると、2019 年 1 月時点において ET を含有する内用固形製剤は 380 製剤販売されており<sup>39)</sup>、付加価値をつけた製剤を調製する際に添加剤としての ET の使用は増加傾向にある。近年、ET を使用した製剤設計に関する報告はあるが、特殊な技術を要する報告<sup>37)</sup>であり、錠剤における API と添加剤間に相互作用や配合比に注目した薬剤学的安定性に関する検討を詳細に行った報告はない。

本研究では、第 1 節にて高温高湿度条件において安定であり、特殊な技術を要せずに安価な OD 錠を作製することを目的に、新規の内用固形製剤の処方設計を行った。すなわち、第 1 章および第 2 章で検討した AAP を API として用い、賦形剤として ET、崩壊剤として内用固形製剤の調製時に汎用されている CP、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) およびデンプングリコール酸ナトリウム (SSG) の 3 種類の崩壊剤を用いて、新規製剤として、薬剤学的に安定な錠剤の調製について検討した。第 2 節にて、他の API に対する ET および CP の影響について試験を行い、ET を配合する製剤の安定性と品質管理の重要性について検討を行った。

## 3-2 第1節 新規 AAP 含有製剤の作製

### 3-2-1 実験方法

#### 3-2-1-1 AAP 含有製剤の処方内容・製剤設計

API として AAP (MP Biomedicals. Inc), 賦形剤として MAN (特級,富士フィルム和光純薬工業株式会社), 崩壊剤として CP (Kollidon® CL-F, BASF, Ludwigshafen am Rhein, Germany), 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) (L-HPC NBD-022, 信越化学工業, デンプングリコール酸ナトリウム (SSG) (EXPLOTAB CLV, JRS, Rosenberg Germany), 甘味剤として ET (一級, 富士フィルム和光純薬工業株式会社), 結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース (HPC) (一級, 富士フィルム和光純薬工業株式会社), 滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (局方, 富士フィルム和光純薬工業株式会社) を採用し, 既報<sup>40)</sup> の AAP 含有 OTC 薬の質量を参考に 1 錠あたりの質量を 250 mg とした. 本文中においては, 作製した錠剤を Tablet I, II, III, IV と表記する.

Table 14 Formulations of acetaminophen tablets

Tablet	AAP (mg)	MAN (mg)	CP (mg)	L-HPC (mg)	SSG (mg)	ET (mg)	HPC (mg)	Mg-St (mg)	Total (mg)	Drug Content (%)
I	100	77.5	12.5			50	7.5	2.5	250	40
II	100	77.5		12.5		50	7.5	2.5	250	40
III	100	77.5			12.5	50	7.5	2.5	250	40
IV	100	127.5	12.5				7.5	2.5	250	40

#### 3-2-1-2 打錠方法

錠剤の調製は湿式顆粒圧縮法で行った. 原料をめものう乳鉢にて粉碎し 150 - 200 メッシュ

の間で篩過した。HPC 5 g を秤量し 80°C に加温した精製水 35 mL を加えて攪拌した。均一に分散した溶液に、常温の精製水 10 mL を加えさらに攪拌し、均一な半透明の分散液を作製し、液温が常温になるまで放置し、10% HPC 液を作製した。錠剤の処方のうち、10% HPC 溶液と Mg-St 除く薬品をボールミルで 24 時間混合し、これに 1 製剤につき 30 mL の 10% HPC 溶液を徐々に添加し練合した。硫酸紙の上に 18 号 (850 μm) 篩を裏返して置き、顆粒塊をなるべく一塊一塊のままで圧出させるようにして篩の網を通過させて粒状とした。これを通型乾燥機中にて 55°C で 1 時間乾燥させた後、全量を秤量しその約 1% の Mg-St を加えて、木村式 KT-2 型単発式打錠機 (岡田精工株式会社) で打錠した。

### 3-2-1-3 吸湿性の変化

24 時間保存後の質量変化を吸質量として質量の測定を行なった。製剤の質量は、電子天秤 (New Classic MF ML204/02, AB304-S, Mettler Toledo, Greifensee Schweiz) を用いて測定した。測定は、1 製剤 1 条件につき 6 錠、保存開始前と保存後の 15 分間測定した。1 錠あたりの質量を正確に測るため、1 錠毎に (アズワン株式会社) にいれて保存し、秤量瓶筒型瓶を風袋とした。新規製剤に使用した添加物は、各 100 mg を秤量瓶筒型に入れ、条件 1 にて 24 時間保存後の 15 分間測定した。測定は各成分 3 回行った。

### 3-2-1-4 硬度試験

製剤の硬度は、モンサント硬度計 (ミナトメディカル株式会社) を用いて測定した。測定は 1 製剤 1 条件につき 6 回行い、得られた値の平均値をその製剤の該当保存条件における硬度とした。

### 3-2-1-5 薬物溶出試験

AAP の試験項目に従い、第 16 改正日本薬局方 [JP16] 一般試験法溶出試験第 2 法（パドル法）にて行った。溶出試験器（TMB-81, NTR-1000, 富山産業（株））を用いて、崩壊試験法 1 液 [JP16] を溶出液とし、パドルの回転速度は 50 rpm, 試験液 900 mL, 温度  $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  の条件で試験を実施した。経時的（5, 10, 15, 20, 30 分, 以降 30 分毎に製剤が崩壊するまで）に溶出液 5 mL を採取し、その都度同量の試験液を補充した。採取した試験液は、分光光度にて測定した溶出液の吸光度から濃度を算出した。6 個の試料について測定し、溶出量（mean  $\pm$  S.D.）を求めた。

### 3-2-1-6 溶出性の変化の予測および統計学的処理

温度（ $X_1$ ）および湿度（ $X_2$ ）を説明変数とし、測定開始 24 時間後の  $\text{AUC}_{0-30}$ （ $Y$ ）を従属変数として、重回帰分析を実施し  $Y$  の予測を試みた。 $\text{AUC}_{0-30}$  は台形法を用いた。重回帰分析およびその他の統計処理は高山ら<sup>19)</sup>のプログラムを使用した。

### 3-2-1-7 添加剤の配合比が異なるモデル製剤の調製と溶出試験

崩壊剤の配合量の相違による溶出への影響を検討するため、API の AAP と崩壊剤 3 種類と ET を各 100 mg + 25 mg + 100 mg（4 : 1 : 4）、100 mg + 50 mg + 100 mg（2 : 1 : 2）で混合し、ディスク式打錠器に入れ 1 t で 1 分間加圧打錠した。新規 AAP 製剤と同様の条件で溶出試験を実施し、溶出率（mean  $\pm$  S.D.）を算出した。

## 3-2-2 結果および考察

### 3-2-2-1 処方検討

高温、高湿度条件においても安定な錠剤の調製を目的に、汎用されている CP, L-HPC, および SSG の 3 つの崩壊剤を用い、ET を一緒に含有する AAP 含有製剤の処方設計について検討した。一般に、市販されている錠剤において添加剤の含有量は公表されていない。今回、添加剤の含有量はこれまでに報告された錠剤のデータをもとに<sup>41)</sup>、市販されている錠剤に近い配合比を想定して設定した。API である AAP の含量については、錠剤の質量に対する AAP の含有率が約 20 - 25% の OTC 医薬品において溶出遅延がみられるとの報告<sup>40)</sup>、市場で流通している解熱鎮痛薬は API の含有割合が錠剤の質量の 80% を超えるものが多いとの報告<sup>41)</sup>、さらに市販されている錠剤の 1 錠あたりの質量を考慮し<sup>40)</sup>、錠剤の質量 250 mg に対する AAP の含量を 100 mg (含有割合 40%) とした。既報において、AA, ET, CP を各比率で混合して混合したモデル製剤の溶出率で三角図を作成した結果、ET 含量率が CP 含量率に近くなる程、溶出率が低下することが明らかとなっている<sup>42)</sup>。

この結果を参考に、ET の甘味料としての役割を考慮して、錠剤の質量に対する含有割合を 20% とした。また崩壊剤はその含量が増えるにしたがって硬度が低下することが知られていることから<sup>43)</sup>、既報のデータ<sup>42)</sup>を参考に CP と ET との配合比が CP : ET = 1 : 4 が最適と考えた。また、崩壊剤の含量と崩壊時間の関係については、崩壊剤の種類に関わらず 0.1% 程度では効果は認められず、CP においては製剤質量の約 3% を含有することで崩壊性を示し、5% の含有量で 30 分間以内に API を 80% 以上放出する。CP は崩壊剤の含有量として 3-5% で溶出性を促進すると考えられている<sup>29,30)</sup>。そこで、Tablet I は CP を全質量に対する含

量割合を5%として調製した。Tablet IIおよびTablet IIIは、崩壊剤としてCPの代わりにL-HPCおよびSSGを使用して新規の錠剤を調製し、CPと同一の条件とした。その他の添加剤であるMAN、HPCおよびMg-Stは、錠剤の全質量に対する含量割合をそれぞれ31%、3%および1%とし、一般に使用されている含量としてAAP含有製剤を調製した。加えて、ETを配合しないAAP含有製剤（Tablet IV）を調製し、他の製剤と安定性を比較した。

### 3-2-2-2 吸湿性および硬度の検討

処方設計に基づいて調製した各錠剤の吸湿性と硬度を確認するため、保存前後における錠剤の質量と硬度の測定を行なった。錠剤の質量の変化率をTable 15に示す。

Table 15 Rates of change in the weights of AAP tablets

	Tablet I	Tablet II	Tablet III	Tablet IV
Rates of change (%)	113.23 ± 0.21	109.51 ± 0.36	106.97 ± 0.45	99.49 ± 0.16

Each value represents the mean ± S.D.. (n=6)

Tablet I, Tablet II および Tablet IIIの質量変化率は、それぞれ113.2%、109.5%および107.0%であった。Tablet IVは顕著な質量の変化はみられなかった。また、AAP および各添加剤の質量の変化をTable 16に示す。

Table 16 Rates of change in the mass of AAP and each of the excipients

	AAP	MAN	CP	L-HPC	SSG	ET
Rates of change (%)	95.99 ± 0.78	97.06 ± 0.23	104.29 ± 1.07	103.18 ± 0.16	105.95 ± 0.11	130.53 ± 0.15

Each value represents the mean ± S.D.. (n=3)

ETの質量変化率は130.5%となり、保存後の質量が大きく増加した。CP、L-HPC および

SSG の質量変化率は 3-5%程度増加したが、各崩壊剤の質量変化量は最大でも 0.013 g であり吸湿性は高くないと考えた。したがって、保存条件（80°C, 68%RH）における錠剤の吸湿性には、ET が大きく関与していることが示唆された。錠剤の硬度の変化を Table 17 に示す。

Table 17 Rates of change in the hardness of acetaminophen tablets

	Tablet I	Tablet II	Tablet III	Tablet IV
Intact (kg)	7.66 ± 0.25	4.24 ± 0.15	5.97 ± 0.77	2.37 ± 0.26
After stored (kg)	1.27 ± 0.19	1.03 ± 0.11	2.56 ± 0.16	3.47 ± 0.22

Each value represents the mean ± S.D.. (n=6)

調製後の錠剤の硬度は、約 2.4 - 7.7 kg の範囲であった。一般に、錠剤は破損防止のため、適度な硬度が必要である<sup>44)</sup>。これまでに報告した市販されている AAP 含有 OTC 医薬品の硬度が 2.0 - 20.8 kg の範囲であったことから<sup>40)</sup>、調製した錠剤はいずれも適正な硬度を有していることがわかった。ET と崩壊剤と一緒に含有する錠剤では、80°C, 68%RH にて保存すると、いずれの処方においても多少硬度の低下がみられたが、錠剤の形状が維持できない状態にはならず、錠剤としての一定の硬度を保持していた。

### 3-2-2-3 薬物溶出試験

処方設計に基づいて調製した各錠剤の保存前後における溶出試験の結果を Fig.19 に、また  $AUC_{0-30}$  および MDT を Table 18 に示す。

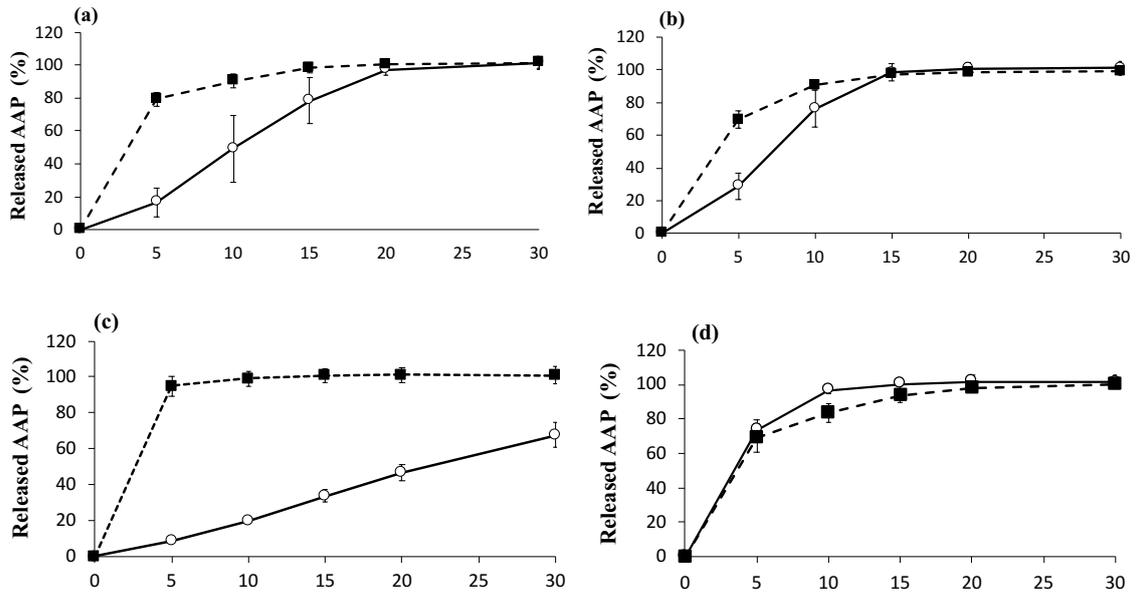


Fig. 19 Dissolution time-rate profiles of tablets containing AAP

(a) Tablet I, (b) Tablet II, (c) Tablet III, (d) Tablet IV

---■--- Intact —○— After stored Each point represents mean  $\pm$  S.D. (n=6)

Table 18 Parameters of AAP tablets

	Tablet I		Tablet II	
	AUC <sub>0-30</sub> (% · min)	MDT (min)	AUC <sub>0-30</sub> (% · min)	MDT (min)
Intact	3055.1 $\pm$ 220.03	16.93 $\pm$ 0.68	2575.57 $\pm$ 80.89	17.23 $\pm$ 0.23
After Stored	1957.53 $\pm$ 245.60	19.78 $\pm$ 0.92	2296.04 $\pm$ 144.83	18.59 $\pm$ 0.49

	Tablet III		Tablet IV	
	AUC <sub>0-30</sub> (% · min)	MDT (min)	AUC <sub>0-30</sub> (% · min)	MDT (min)
Intact	3254.28 $\pm$ 211.11	16.58 $\pm$ 0.12	2566.00 $\pm$ 102.83	17.34 $\pm$ 0.37
After Stored	1001.39 $\pm$ 94.39	20.88 $\pm$ 0.09	2346.45 $\pm$ 656.72	17.72 $\pm$ 1.56

(n=6)

これらの検討結果では、保存前における錠剤はいずれも試験開始5分以内に崩壊し、試験

開始 10 分間にはすべて錠剤で 80%以上の溶出率であった。保存後において、Tablet I では溶出挙動に明らかな変化がみられ、溶出率が 80%以上となったのは試験開始 20 分後であった。Tablet IIは崩壊の開始時間が保存前と比べてやや遅れたが、試験開始 15 分後にはほぼ 100%の溶出率になった。Tablet IIIは試験開始 30 分後の溶出率が 66.2%となり、明らかな溶出遅延がみられた。また、Tablet IVの保存前後の溶出挙動は同様であり、試験開始 10 分後には 80%以上の溶出率であった。一般的に、溶出遅延は体内への吸収が遅延することに直結するため薬効の低下が懸念される。しかし、Tablet IIは 15 分以内に溶出していることから、配合比率が変わっても吸収への影響はないと考える。

一方、AAP、CP および ET の 3 剤を配合したモデル製剤では、CP と ET との配合比が 1 : 4 の場合、同じ配合比の Tablet Iと類似した溶出挙動を示したが、CP と ET との配合比が 1 : 2 となると明らかな溶出の遅延がみられ、試験開始 30 分後で 77.6%の溶出率であった。(Fig. 20 (a))

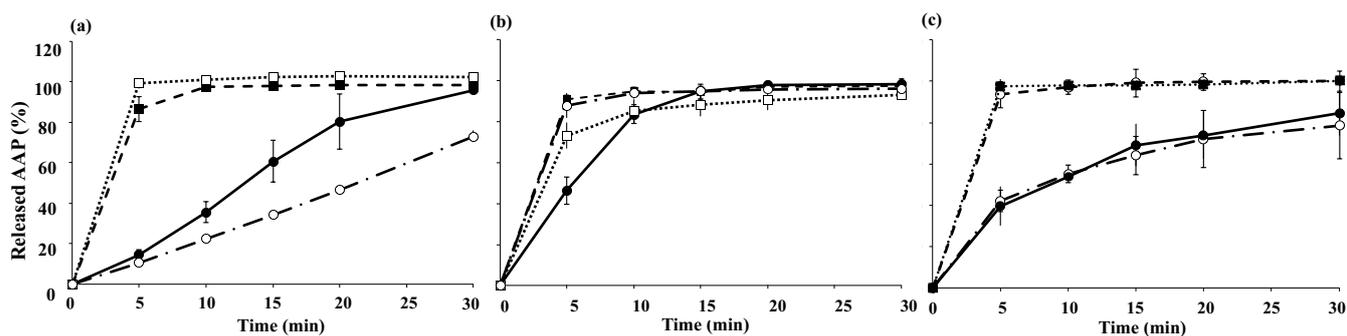


Fig. 20 Dissolution rate-time profiles of disintegrator formulation ratios

(a) CP, (b) L-HPC, (c) SSG

- Intact (AAP 75 mg + ET 100 mg + disintegrant 25 mg)
- - □ - - Intact (AAP 75 mg + ET 100 mg + disintegrant 50 mg)
- After stored (AAP 75 mg + ET 100 mg + disintegrant 25 mg)
- - ○ - - After stored (AAP 75 mg + ET 100 mg + disintegrant 50 mg)

この結果は、CP と ET との配合比が 1 : 4 を境にして、CP の配合量が増大するに伴って溶出の遅延が大きくなるという既報の試験結果<sup>42)</sup>と同様であり、今回の試験結果の信頼性を高めるものである。一般に、錠剤内部の空隙率は添加剤が増加するに伴い大きくなることが知られている<sup>29)</sup>。CP は崩壊剤の含有量として 3 - 5% で溶出性を促進すると考えられている<sup>29,30)</sup>。

Tablet II は試験開始 30 分間でほぼ 100% の溶出率を示したが、保存前後における溶出挙動に変化がみられた。錠剤を調製する際に、通常使用される他の添加剤である MAN, HPC および Mg-St を一緒に配合することにより、API の溶出が改善されることを期待したが、これらの添加剤は影響しないことが示唆された。今回用いた CP は Kollidon® CL-F であり、粒子径が小さい CP Type A に分類され、一般的に湿式打造粒法に適しているとされている。一方で三宅らの報告によると同じ CP Type A に分類され難溶性医薬品に用いられることが多

い Kollidon® CL に比較すると Kollidon® CL-F は崩壊時間がやや延長し、硬度は硬くなる  
ことが報告されている<sup>41)</sup>。したがって今後、他種の CP においても同様の結果となるか検討し  
ていく必要がある。一方、Tablet II の保存前後における溶出曲線は著変なく、さらに ET の  
含量に対して L-HPC の含量を増やして検討したモデル製剤による結果でも安定した溶出を  
示した (Fig. 20 (b))。すなわち、ET を含有する錠剤を作製するにあたっては、崩壊剤と  
して L-HPC を選択することで、高温度高湿度条件に対して安定になることが示唆された。  
Tablet III の保存後における溶出は遅延し、また SSG と ET との配合比を変えたモデル製剤は  
いずれの製剤も溶出が遅延した (Fig. 20 (c))。保存後の Tablet III は、恒温恒湿器から取り  
出した後に外見が潮解し透明な液状となったことから、ET を配合する錠剤の調製において、  
SSG を崩壊剤として使用することは不適であると考えられる。

### 3-3 第2節 ET と CP が他の主薬に与える影響の検討

#### 3-3-1 実験方法

##### 3-3-1-1 試料

ET と CP の両成分を一緒に含有する医療用医薬品は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA）の添付文書検索システム<sup>45)</sup>を用いて検索した。本研究では、最初に上市されたメロキシカム（MX）製剤を API として選択した。対象としたメロキシカム製剤は、先発医薬品であるモービック<sup>®</sup>錠 10 mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 Bundesrepublik, Deutschland）（LOTs NO. 189033, 製剤質量；179.61mg）の他、後発医薬品であるメロキシカム速崩壊錠 10 mg「日本臓器」<sup>®</sup>（日本臓器株式会社）（Lots NO. 11001, 製剤質量；379.72 mg）、メロキシカム錠 10 mg「トローワ」<sup>®</sup>（東和薬品株式会社）（LOTs NO. A010, 製剤質量；181.61 mg）、メロキシカム錠 10 mg「EMEC」<sup>®</sup>（メルメットエーザイ株式会社）（LOTs NO. 1330211）製剤質量；182.46 mg）の計 4 製剤を使用した。これらの製剤のうち、メロキシカム速崩壊錠 10 mg「日本臓器」<sup>®</sup>は ET と CP を一緒に含有する製剤である。また、モービック<sup>®</sup>錠 10 mg およびメロキシカム錠 10 mg「EMEC」<sup>®</sup>は CP を含有するが ET は含有しておらず。メロキシカム錠 10 mg「トローワ」<sup>®</sup>は ET および CP のいずれも含有しない製剤である。本研究においてはこれらの製剤をランダムに Tablet MX-A, Tablet MX-B, Tablet MX-C, Tablet MX-D と表記する。

##### 3-3-1-2 薬物溶出試験

Tablet MX-A の製造販売元がインタビューフォームで公表している溶出試験に従い、[JP16]溶出試験第 2 法（パドル法）を準用した。溶出試験器（TMB-81, NTR-1000, Toyama

sangyo Co., LTD.) を用いて、pH 6.8 リン酸緩衝液 ([JP 16] 第 2 液) 溶出液とし、パドル回転速度は 100 rpm, 試験液 900 mL, 温度  $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  の条件で試験を実施した。経時的に (5, 10, 15, 20, 30 分後) 溶出液 5 mL を採取し、その都度同量の試験液を補充した。採取した試験液は、分光光度計にて測定した溶出液の吸光度から濃度を算出した。試験は 6 回を行い、溶出率 (mean  $\pm$  S.D.) を求めた。

### 3-3-1-3 吸湿性

24 時間保存後の質量変化を吸質量として質量の測定を行なった。製剤の質量は、電子天秤 (New Classic MF ML204/02, AB304-S, Mettler Toledo, Greifensee, Schweiz) を用いて測定した。測定は、1 製剤 1 条件につき 6 錠、保存開始前と保存後の 15 分間測定した。1 錠あたりの質量を正確に測るため、1 錠毎に容量 3 mL の秤量瓶筒型 (アズワン株式会社) にいれて保存し、秤量瓶筒型瓶を風袋とした。

### 3-3-1-4 細孔分布測定

Tablet MX-A と Tablet MX-B について、保存前および条件 1 ( $80^{\circ}\text{C}$ , 68%RH) にて 24 時間保存後における細孔分布を水銀圧入法にて測定した。測定は Pascal 140 および 440 (CAROL ERBA INSTRUMENTS 社製 Waltham, MA, USA) を用い、測定範囲は 0.3 - 400 kPa (Pascal 140), 0.1 - 400MPa (Pascal 440) とした。細孔半径と圧力の近似式は半径 (R)  $= 0.75 \mu\text{m}/P$  (P; 圧力 (MPa)) で表示され、この関係式と圧入された水銀の体積より細孔分布・細孔容積を求めた。また、得られた細孔分布・細孔容積の結果から、比表面積を算出した。

### 3-3-2 結果および考察

#### 3-3-2-1 薬物溶出試験

MX 含有医療用医薬品の溶出性を検討するために、内用固形製剤の溶出には温度と湿度が影響することを想定し、既報<sup>40)</sup>の AAP 含有 OTC 医薬品で検討した時と同様の保存条件で溶出試験を行った (Fig. 21).

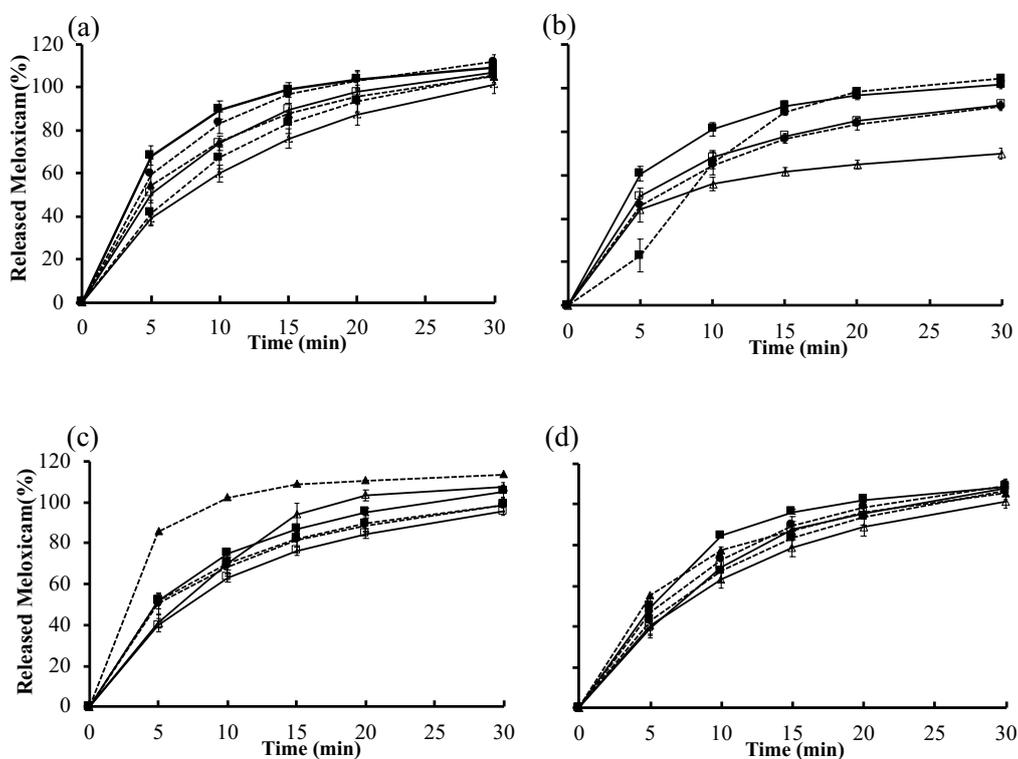


Fig. 21 Dissolution rate-time profiles of MX tablets

(a) Tablet MX-A, (b) Tablet MX-B, (c) Tablet MX-C, (d) Tablet MX-D

—■— Intact —△— condition 1 (80°C, 68%) —□— condition 2 (50°C, 40%) ....●... condition 3 (20°C, 68%)  
 ..▲... condition 4 (50°C, 95%) ..■... condition 5 (50°C, 68%) Each point represents mean ± S.D. (n=6).

保存前の MX 製剤は、いずれの製剤も 30 分後にはすべて溶出した。保存後の MX 製剤では、ET と CP の両方を含有する Tablet MX-B において、保存条件 1 (80°C, 68%RH) にお

ける 30 分後の溶出率は約 70%であった。また、Tablet MX-B は、条件 4（50°C, 95%RH）で保存した場合に製剤が一部の粒子が残った半透明の液状となったため、溶出試験を行うことができず、製剤の保管条件として不適であることがわかった。一方、CP のみを含有する Tablet MX-A および Tablet MX-D、ET および CP のどちらも含有しない Tablet MX-C は、すべての保存条件において API は 30 分以内にほぼ溶出した。メロキシカムにおける溶出遅延も添加物同士の影響が考えられ、ET と CP を一緒に配合した製剤では同様の現象が起こる可能性が示唆された。

重回帰分析で得られた保存開始 24 時間後における  $AUC_{0-30}$  の予測式（重回帰式）を Table 19 に示す。

Table 19 Regression equation for each characteristic and statistical parameter

$$Y=aX_1+bX_2+c$$

	a	b	c	R <sup>2</sup>
Tablet MX-A	-8.02	0	2680.65	0.62
Tablet MX-B	-6.11	-4.98	2570.19	0.43

X<sub>1</sub>: temperature X<sub>2</sub>: humidity Y: AUC<sub>0-30</sub>

説明因子である温度を X<sub>1</sub>、湿度を X<sub>2</sub>、従属変数を Y とした。溶出遅延がみられた Tablet MX-B は、重回帰分析の結果より、a, b ともにマイナスであることから、温度および湿度の上昇によって AUC<sub>0-30</sub> が低下する可能性が示唆された。既報<sup>40)</sup>の製剤からも ET と CP を同時に含有する製剤において同様の傾向があることから、API を変えても同様の現象が起こることが明らかとなった。一方、Tablet MX-B の決定係数（R<sup>2</sup>）は 0.43 と低くなった。これは条件 4（50°C, 95%RH）において溶出試験が実施できず、その他の条件に比較してデー

タ数が少ないことが影響している可能性があり、さらに詳細な検討が必要であると考える。

Tablet MX-B 以外の製剤については軽度の溶出遅延がみられたが、30 分以内に API の 90% 以上を溶出しており、治療に影響が出る溶出遅延とは考えにくい。したがって、最も過酷な条件で保管しても概ね問題ないと思われる。軽度の遅延が生じた原因として、Tablet MX-A は  $b$  の数値が 0 であったことから、温度の影響を受ける可能性が示唆された。また、Tablet MX-C は、条件 4 (50°C, 95%RH) においてのみ溶出速度が早まり、5 分後には API の 80% 以上が溶出している。加えて重回帰分析において  $b$  の数値が 15.82 と大きいことから、相対湿度が影響する可能性がある。Tablet MX-D はいずれの条件においても安定した溶出性を示した。 $R^2$  が 0.23 と低いことから、溶出性は温度および湿度に対して安定であることが示唆された。既報の AAP 含有 OTC 医薬品においても、ET と CP を同時に含有する製剤では、重回帰分析の結果  $a$ 、 $b$  ともにマイナスの数値になっていたことから、温度と湿度両方の影響を受けることが示唆されていた<sup>40)</sup>。したがって、API に関わらず ET と CP を同時に含有する錠剤では、温度と湿度の影響を受けて、同様の溶出遅延を起こす可能性があることが明らかとなった。

### 3-3-2-2 吸湿性

保存前後の質量の平均値、吸水量、水分吸収を指標とした製剤の質量変化率を Table 20 に示す。

Table 20 Apparent water sorption rate constant of Meloxicam tablets

	Tablet MX-A	Tablet MX-B	Tablet MX-C	Tablet MX-D	API
Condition 1	99.73 ± 0.22	116.51 ± 1.08	100.34 ± 0.29	99.63 ± 0.38	99.97 ± 1.66
Condition 2	99.78 ± 0.12	100.06 ± 0.52	99.76 ± 0.32	99.44 ± 0.14	100.28 ± 1.71
Condition 3	101.22 ± 2.06	103.18 ± 0.25	99.88 ± 1.66	101.79 ± 0.18	100.88 ± 1.15
Condition 4	162.13 ± 18.55	177.62 ± 12.52	120.85 ± 5.02	134.86 ± 6.95	98.01 ± 1.05
Condition 5	101.00 ± 0.14	107.91 ± 2.11	100.63 ± 0.11	101.27 ± 0.28	100.54 ± 1.54

Each value represents the mean ± S.D.. (n=6)

MX含有医療用医薬品においてもっとも顕著な変化が生じたのは条件4 (50°C, 95%RH)であった。Tablet MX-A は約+62%, Tablet MX-B は約+78%, Tablet MX-C は約+21%, Tablet MX-D は約+35%と全ての製剤で大幅な質量の増加を認めた。このうち Tablet MX-B は保存中に秤量瓶の中で一部の粒子が残った半透明の液状となり、製剤としての形状を維持できなかった。今回データは示していないが、Tablet MX-A を条件1 (80°C, 68%RH)にて保存後に測定した体積は16.4%であったのに対し、Tablet MX-B は59%増加していたことから、明らかに水分を吸収していたと考えられた。

今回設定した保存条件における空気中の水蒸気量を、Tetens 1930 の式<sup>46)</sup>をもとに算出した。

$$\text{飽和水蒸気圧 (e)} : e(t) = 6.1078 \times 10^{(7.5/t + (t+237.3))}$$

$$\text{飽和水蒸気量 (a)} : a = 217 \times e / (t + 273.15)$$

$$t = \text{温度 (}^\circ\text{C)}$$

50°Cでは飽和水蒸気圧 123.39 hPa, 飽和水蒸気量は 82.86 g/m<sup>3</sup>, 80°Cでは 飽和水蒸気圧は 475.33 hPa, 飽和水蒸気量は 292.08 g/m<sup>3</sup>となったことから、50°C, 95%RHの水蒸気量は 78.72

g/m<sup>3</sup>, 80°C, 68%RH の水蒸気量は 198.61 g/m<sup>3</sup>であった。

今回設定した保存条件の中で、もっとも水分が多い条件は、条件 1 (80°C, 68%RH) である。しかし、水分の影響と最も強く受けた保存条件は、製剤としての形を維持できなかった条件 4 (50°C, 95%RH) であった。条件 4 (50°C, 98%RH) の水蒸気量は、50°C条件での飽和水蒸気量に近い。したがって、吸収した水分のほとんどを製剤内部にとどめ、過剰な水分が製剤に浸潤し形状が維持できなくなったと考える。一方で、条件 1 (80°C, 68%RH) は、80°C条件における飽和水蒸気量に対して余裕があり、水分が製剤表面に付着後、再び空気中に蒸発することを繰り返した結果、多くの水分の影響を受けながらも製剤としての形状を維持できたと考えられる。

### 3-3-2-3 MX 含有医療用医薬品の細孔分布測定

製剤内部への溶出液の浸透状況を検討するため、CP のみを含有する Tablet MX-A と ET と CP の両方を含有する Tablet MX-B について細孔分布の測定を行なった。細孔分布の測定結果を Fig. 22 および Table 21 に示す。

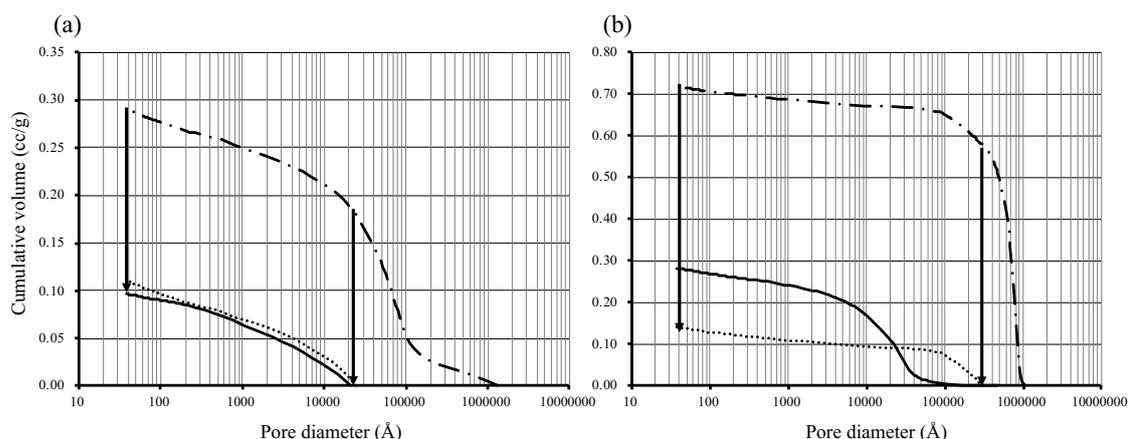


Fig. 22 Micropore distribution of MX tablets

(a) Tablet MX-A, (b) Tablet MX-B

———— Intact    - . - . - . After stored (Total)    ..... After stored (compared intact pore size)

Table 21 Data of pore size MX tablet

Sample	Weight (g)	Total Pore Volume (cc/g)	Total Specific Surface Area (m <sup>2</sup> /g)	Average Pore Diameter (Å)
Tablet MX-A (Intact)	0.181	0.0961	7.931	2817
Tablet MX-A (After stored)	0.176	0.2909	14.824	40645
Tablet MX-B (Intact)	0.378	0.2823	14.493	14374
Tablet MX-B (After stored)	0.367	0.7185	12.319	665244

いずれの製剤も、保存後において細孔径および容積が増大した。しかし、各製剤の保存前後における累積細孔容積を比較すると、Tablet MX-A では変化はみられなかったが、Tablet MX-B では保存前に見られた 300,000 Å 以下の累積細孔容積が保存後において明らかに減少していた (Fig. 22 (b) break line)。この細孔分布の変化は、第 2 章で述べた ET と CP を同時に含有する AAP 含有 OTC 薬でも同様に認められた<sup>42)</sup>。ET と CP の相互作用は API、医薬品の分類に関わらず温度と湿度の影響を複合的に受けて製剤内部の細孔が減少し、崩壊

剤が十分に機能しなかった可能性が示唆された。

L-HPC は、OD 錠や普通錠を作製する際に汎用されている医薬品添加剤であり、結合性や崩壊性に優れ、流動性が良好である特徴を持つ<sup>47)</sup>。L-HPC は膨潤型崩壊剤であり、セルロースとしても重量熱分析 (TGA) により 350°C 付近まで変化が認められないとの報告<sup>48)</sup>があることから、ET の再結晶化に伴い細孔が減少しても、温度の影響を受けることなく API を放出させることが可能であると考えられる。一方、SSG は架橋馬鈴薯デンプン由来の粉末であり、空隙を介して吸水することで固形製剤を崩壊させる導水型崩壊剤である。デンプンは一般的に 100°C 以下の温度でも糖質が老化することが知られており<sup>49)</sup>、設定した条件において温度の影響を受けた可能性が考えられる。L-HPC および SSG を用いて新たに作製した製剤の放出メカニズムについてはさらに詳細な検討が必要と考える。

### 3-4 小活

第2章においてCPとETを一緒に含有する製剤の溶出遅延の要因として、高温・高湿度環境下におけるETの潮解が発端となり、再結晶化する過程で粒子間架橋あるいは凝集塊が形成され、溶出液が浸入できなくなったことでCPの膨潤による崩壊が低下したものと推察している。本研究では、ETを含有する製剤の作製にあたって、溶出遅延の回避が可能なCPの含量や新たな崩壊剤の有用性を検討した。製剤の質量に対するCPの含量を5%とし、崩壊剤として製剤の質量に対して5%のL-HPCを使用すると、薬剂的に安定なETを含有するAAP製剤を作製でき、一般的な錠剤の製造工程においてもETが応用可能な処方設計について新たな知見を示すことができた。またAPIを変えてMX含有医療用医薬品において先行研究と同様の試験を行った。この結果は第1章で述べたETとCPを一緒に配合したAAP含有OTC薬と同様の結果であった。この結果において、ETが潮解後再結晶化する過程においてCPと固体架橋を形成し、粒子間の細孔が減少したことにより溶出液の浸潤低下に伴う製剤が崩壊できなくなったとの著者の仮説を証明することが可能になり、信頼性を高めるものとなった。

以上の研究成果より、製剤設計に際しては、温度・湿度の変化による影響を想定し、APIと添加剤、添加剤同士の相互作用の可能性を考慮することが重要である。ETを含有するAAP製剤の作製においては、今回検討した崩壊剤を推奨でき、特殊な技術を必要とせずに安価な製剤を作製できることが明らかとなった。一方、APIを変えて製剤を作製する場合は添加剤同士の相互作用の可能性について十分な検討が必要であることが示唆された。

## 第4章 苦味をマスキングした微粒子によるOD錠の作製

### 4-1 緒言

OD錠は水を必要としないため、場所や時間を問わず服用することが可能であるが、口腔内での原薬の溶出によって引き起こされる苦味を抑制するため、甘味料または香味料を含むことが多い<sup>50,51,52,53,54</sup>。これまでに、ETを賦形剤として利用し、苦味をマスキングし清涼感のあるOD錠の処方を検討してきた。一方で、苦味の原因であるAPIそのものを徐放性微粒子とし口腔内での溶出を制御することで、苦味をマスキングすることも可能であると考えた。薬物の徐放性微粒子を含有するOD錠は、口腔内での薬物放出の抑制により不快な味を軽減できるが、口腔内で崩壊する必要があり、一般的に味覚のマスキングや放出制御などの機能を有する微粒子を含有するOD錠の調整は困難である<sup>55</sup>。フィルムコーティングされた薬物粒子を含有する粉末を打錠することで、薬物の徐放性微粒子を含有する錠剤を調製できるが、このようなOD錠は、コーティングされた粒子の圧縮性が低く、コーティング膜が圧縮中に破裂し、必要な堅牢性に欠けることが報告された<sup>56,57,58</sup>。

本研究では、AAPを難溶性APIとして選択し<sup>59</sup>、口腔内でのAAPの苦味を抑えるために、味覚マスキングされたAAP粒子を開発した。唾液のpHは通常中性に近く、pHは6.49から7.28であり、タンパク質、リン酸水素、炭酸水素などの緩衝作用によりpHを安定させているため<sup>60,61</sup>、pH5以上で不溶性のアミノアルキルメタクリレート共重合体であるEudragit E100<sup>62,63,64</sup>を苦味マスキングポリマーとして使用した。AAPは水溶性の薬物であるため、油中水型(w/o)型の乳化剤であるテトラグリセリン縮合リシノール酸エステル(TGPR)を使用して苦味をマスキングしたAAP粒子を調製した。TGPRは、安定した

w/o および w/o/w エマルジョンが形成することから、食品添加物として市販されている<sup>65,66,67)</sup>。本研究では、TGPR の添加量を変化させて AAP 粒子を調製し、調製した微粒子からの薬物放出特性を評価した。さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、クロスポビドン (CP) , およびクロスカルメロースナトリウム (CMC)<sup>68,69)</sup> の 3 種類の崩壊剤を用いて OD 錠を調製し、製剤特性を評価した。

## 4-2 実験方法

### 4-2-1 試料

API である AAP および滑沢剤のステアリン酸マグネシウム (Mg-St) は, 富士フィルム和光純薬株式会社のもを使用した. TGPR (SY-Glyster CR-310) は, 坂本薬品工業, Eudragit はエボニックジャパン株式会社の Eudragit<sup>®</sup> E100 を使用した. 賦形剤として MT (Mannogem<sup>®</sup> EZ Spray Dried, 旭化成株式会社) を使用した. 崩壊剤として HPC (NBD-021) は信越化学株式会社, CP (Kollidon<sup>®</sup> CL-F) は BASF 社製, CMC (AcDiSol<sup>®</sup>) は, Wilbur-Ellis Japan 社のものを使用した. 市販の AAP 錠は, アセトアミノフェン錠 200mg [JG] (長生堂製薬) を使用した. その他の使用したすべての試薬は, 入手可能な最高純度のグレードの製品を使用している.

### 4-2-2 苦味マスク粒子の調製

AAP の苦味をマスクングした粒子の組成を Table 22 に示す. AAP はフラスコで 5 mL のエタノールに溶解し, Eudragit と TGPR は 15 mL のジエチルエーテルに溶解した. Eudragit /TGPR 溶液を AAP エタノール溶液に加え, 混合物を攪拌した. 続いて, ロータリーエバポレーターを使用して, エタノールおよびジエチルエーテルを混合物から除去した. フラスコ内の残留混合物を 425  $\mu\text{m}$  で篩過することで, AAP の苦味マスクング粒子を得た.

Table 22 Composition of taste masked particles of AAP

Formulation	AAP (mg)	Eudragit® E100 (mg)	TGPR (mg)
AAP-CR50	200	100	50
AAP-CR75	200	100	75
AAP-CR100	200	100	100
AAP-CR100-E75	200	75	100

#### 4-2-3 薬物含有率と薬物回収

AAP 粒子中の薬物含有率は以下のように計算した。

$$\text{薬物含有率 (\%)} = W_d / W_p \times 100 \quad (1)$$

薬物回収率は以下のように計算した。

$$\text{薬物回収率 (\%)} = W_d / W_{id} \times 100 \quad (2)$$

$W_d$  : 粒子内の AAP の量 (mg),  $W_p$  : 粒子の量 (mg),  $W_{id}$  : 初期 AAP 量 (mg)

AAP 粒子中の薬物量は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって測定した。測定条件は、移動相 ; 25% (v/v) アセトニトリルを含有する 2.8 mmol / l リン酸溶液中, カラム ; Capcell Pak C18 MG II 4.6 × 250 mm (資生堂), カラム温度 ; 40°C, 流速 ; 1 mL / min, 流速 ; 1 mL / min, 検出波長 ; 240 nm (SPD-20A UV 検出器 (島津製作所) とした。測定装置は、ポンプ ; LC-20AD, システムコントローラー ; SCL-10A VP (島津製作所) を用いた<sup>70)</sup>。

#### 4-2-4 マスクされた AAP 粒子からの薬物放出

溶出試験は、第 17 改正日本薬局方溶出試験 [JP17] に従い、パドル法を準用して行った。

唾液の pH は、通常 pH 6.49 - 7.28 で中性に近いので、崩壊試験液は pH 6.8 のリン酸緩衝液

([JP17] 第2液) を使用し、パドルの回転速度は 50 rpm とした。溶解試験機は NTR-VS3, (富山産業株式会社) 使用した。AAP 原末 20 mg, あるいは目開き 425  $\mu\text{m}$  で篩過した苦味マスキング AAP 粒子を,  $37 \pm 0.5$  °C に予熱した 900 mL の試験液中に投入した。1mL の試料を経時的に採取し, 5  $\mu\text{m}$  のファインフィルターを使用して濾過し, その都度同量の試験液を補充した。採取した濾液の吸光度について吸光光度計 (UV-1800, 島津製作所) を使用して 244 nm で測定し, 吸光度から薬物の濃度を求めた。

#### 4-2-5 示差走査熱量 (DSC) 測定

AAP 粒子の熱特性について, 株式会社リガク製 Thermo plus EVO (DSC8230) を用いて測定した。約 2 mg の試料を, アルミニウムパンに入れて密封し, 窒素ガス通気下 (100 mL/min) で, 10°C/min の一定の昇温速度で 30°C から 180°C に加熱した。

#### 4-2-6 X 線粉末回折 (PXRD)

AAP 粒子の AAP の結晶性について, 9kW SmartLab X 線粉末回折装置 (Rigaku Corporation) を用いて測定した。測定は室温にて, 電圧 45 kV, 200 mA で行った。回折角は 5° から 40° とし, ステップサイズ 0.02, スキャン速度 2°/min で測定した。

#### 4-2-7 保存試験

AAP-CR100 を 25°C, 60%RH の条件で 4 週間保存した。保管中, AAP 粒子の XRPD パターンを経時的に測定した。

#### 4-2-8 苦味マスキングされた粒子を含む OD 錠の調製

苦味マスキングされた粒子を含む OD 錠の処方を Table 23 に示す。

Table 23 Formulation of OD tablet containing taste masked particles of AAP

Formulation	MAN (mg)	HPC (mg)	CP (mg)	CMC (mg)	Mg-St (mg)	AAP-CR100 (50mg as AAP)
AAP-CR100-HPC (20)	246.0	20			4.0	86.4
AAP-CR100-CP (20)	246.0		20		4.0	86.4
AAP-CR100-CMC (20)	246.0			20	4.0	86.4
AAP-CR100-HPC (40)	246.0	40			4.0	93.7
AAP-CR100-CP (40)	246.0		40		4.0	93.7
AAP-CR100-CMC (40)	246.0			40	4.0	93.7

1錠あたりのAAPの含有量は50mgとし、崩壊剤の添加量を20mgまたは40mgとして錠剤を調製した。AP-CR100, MAN および崩壊剤をビニール袋に入れ密封し、2分間振盪し混合した後、Mg-Stを加えさらに1分間振盪した。混合した粉末1錠分を、打錠用のステンレス製の型（直径10mm）に入れ、ハンドプレス（SSP-10A, 島津製作所）にて、2kNの力で1秒間加圧打錠した。

#### 4-2-9 OD錠の引張強度

錠剤の厚さをノギスを使用して測定した。錠剤の硬度は、モンサント硬度試験機（萱垣理科工業）で測定した。錠剤の引張強度（T）を、次の式（3）で計算した。

$$T = 2F / \pi dt, \quad (3)$$

F ; 直径方向の破砕力,  $\pi$  ; 円周率 ( $\pi$ ), d ; 錠剤の直径, t ; 錠剤の厚さ

#### 4-2-10 崩壊試験

各OD錠の崩壊時間を、[JP17]の崩壊試験に従い、崩壊試験機（NT-60H, 富山産業株式会社）を用いて測定した。崩壊時間は、錠剤が完全に崩壊し、サンプルホルダーに残留物が

残っていない時間とした。

#### 4-2-11 薬物溶出試験

OD錠の薬物溶出試験は、JP 17の溶出試験パドル法を準用して行った。試験液はpH 6.8のリン酸緩衝液（[JP 17] 第2液）およびpH 1.2のNaCl-HCl溶液（[JP 17] 第1液）とし、パドル回転数は50 rpmとした。AAP-CR100-CP（40）製剤あるいは市販のAAP錠200 mg [JG]を、 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に予熱した900 mLの溶出試験液中に投入した。1 mLの試料を経時的に採取し、その都度同量の試験液を補充した。採取した試験液は5  $\mu\text{m}$ のファインフィルターで濾過し、希釈後の薬物濃度を吸光光度計を使用して244 nmで測定した。使用した装置については、AAP粒子からの薬物放出性の測定に使用したものと同一ものを使用した。

### 4-3 結果および考察

#### 4-3-1 苦味マスクされた粒子の特性評価

AAP の苦味をマスクング粒子は、味覚マスクングポリマーとして Eudragit を用い、乳化剤として TGPR を用いた乳化法により調製した。Eudragit の添加量は 100 mg あるいは 75 mg とし、TGPR の添加量を変えて AAP 粒子が調整された。Eudragit の添加量を 100 mg とした場合には均一な乳化液となったが、Eudragit を 75 mg とすると沈殿が観察されたことから、Eudragit の量は 100 mg に設定された。AAP の薬物含有率と薬物回収率を Table 24 に示す。

Table 24 Drug content ratio and drug recovery in taste masked particles of AAP

Formulation	Drug content ratio (%)	Drug recovery (%)
AAP-CR50	63.6 ± 3.6	84.4 ± 2.7
AAP-CR75	60.1 ± 4.4	62.7 ± 8.1
AAP-CR100	53.4 ± 4.4	45.0 ± 5.4

薬物含有率は、TGPR の増加とともに相対的に減少した。AAP 粒子の可塑性は TGPR の添加量が増加するに従い高くなり、TGPR を多く含む AAP 粒子で篩への付着性が増加した。AAP 粒子の一部が篩に付着したため、TGPR を多く含む粒子において薬物回収率が低下したと考えられた。粒子からの溶出試験の結果を Fig. 19 に示す。

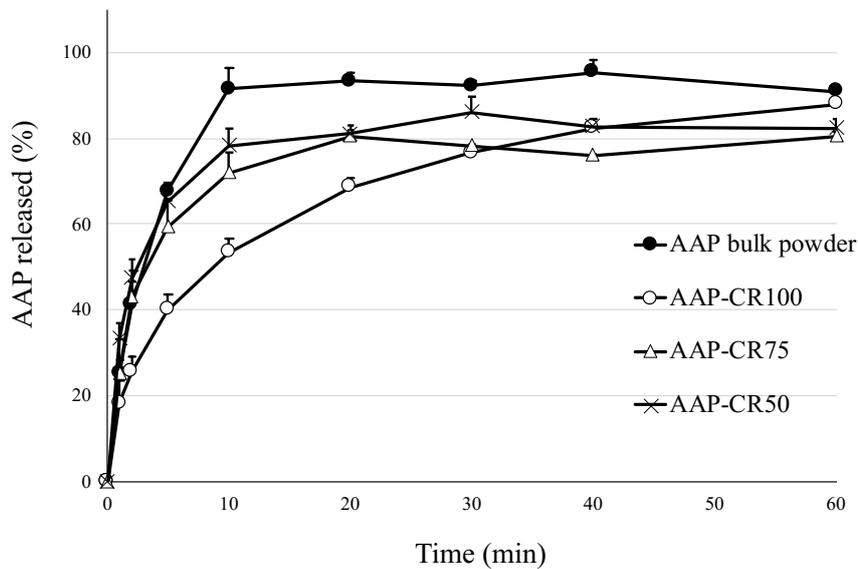


Fig. 23 Drug release profiles from taste masked particles of AAP

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. (n=3).

AAP 粒子からの薬物溶出は、AAP 原末と比較して 5 分以降に抑制されることが確認された。口腔内での薬物溶出は苦味の原因となるため、初期薬物溶出の抑制が重要である。AAP 原末、AAP-CR50、AAP-CR75、および AAP-CR100 から 1 分間で溶出される薬物の溶出率は、それぞれ  $25.0 \pm 8.0\%$ 、 $33.3 \pm 3.5\%$ 、 $25.1 \pm 3.1\%$ 、および  $18.1 \pm 5.4\%$  であった。AAP 原末、AAP-CR50、AAP-CR75、および AAP-CR100 から 2 分間で溶出される薬物の溶出率は、それぞれ  $41.3 \pm 5.2\%$ 、 $47.5 \pm 4.4\%$ 、 $43.2 \pm 5.9\%$ 、および  $25.7 \pm 3.4\%$  であった。AAP-CR100 において、初期の 2 分間における薬物溶出が最も抑制された。AAP 原末と作製した AAP 粒子の DSC 測定データと XRPD パターンを Fig. 24 に示す。

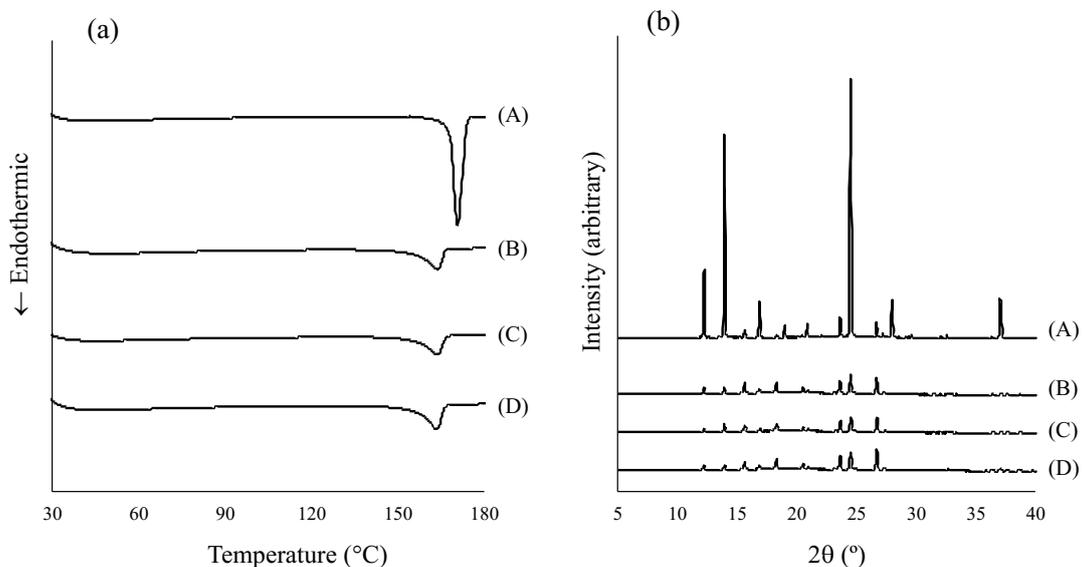


Fig. 24 (a) DSC thermograms (b) PXRD patterns

(A) AAP bulk powder, (B) AAP-CR100, (C) AAR-CR75, (D) AAP-CR50

AAP 原末の DSC 測定データ (Fig. 24 (a) A) では、170°Cで鋭いピークが観察された。AAP 粒子の DSC 測定データ (Fig. 24 (a) B-D) では、ピークは低温 (164°C) に向かってシフトした。AAP 原末 (Fig. 24 (b) A) および AAP 粒子 (Fig. 24 (b) BD) の XRPD パターンから、AAP 粒子と AAP 原末のピーク位置は一致していたが、AAP 粒子ではピーク強度が減少していた。AAP 粒子中の薬物の結晶性は、AAP 原末と比較して低下していたことが示唆されたことから<sup>71,72)</sup>、今回調整した粒子中には、微細結晶 AAP とアモルファス AAP が存在すると可能性が考えられた。ポリグリセリン脂肪酸エステル濃縮水溶液は、液晶構造を持つことが知られている<sup>73,74)</sup>。本研究では、AAP 粒子の調整過程において、AAP エタノール溶液と Eudragit / TGPR ジエチルエーテル溶液を混合することで、TGPR がミセルを形成し<sup>75)</sup>、その後、エタノールとジエチルエーテルを留去することで、

TGPR がラメラ構造を形成したと考えられた。ラメラ構造には親水性部分と疎水性部分が存在することから、AAP が親水性部分に取り込まれ、微結晶 AAP が生じた可能性が考えられた。一方、Eudragit は、ラメラ構造の疎水性部分に取り込まれた可能性が考えられた。AAP は TGPR および Eudragit との混合物を形成したため、AAP 粒子の DSC ピークはより低い温度にシフトしたことが示唆された。25°C, 60%RH で保存された AAP-CR100 の XRPD パターンを Fig. 25 に示す。

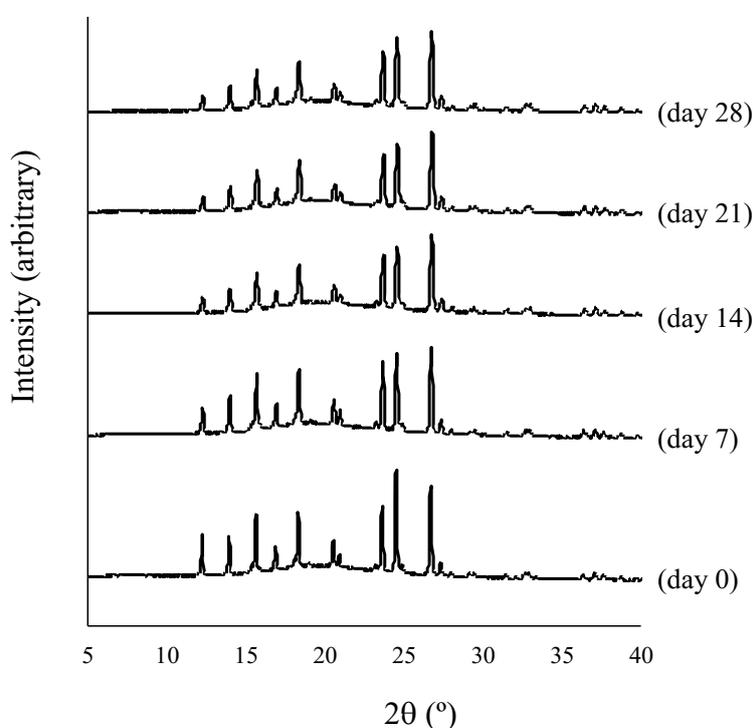


Fig. 25 XRPD patterns of AAP-CR stored at 25°C, 60%RH

ピーク強度は時間とともにわずかに減少した。これは吸湿が影響したものと考えられた。一方で、ピークパターンは4週間変化しなかったことから、微結晶 AAP は混合物中で安定であることが示唆された。

#### 4-3-2 苦味マスキング粒子を含む OD 錠の特性評価

作製した OD 錠の引張強度と崩壊時間を Table 25 に示す。

Table 25 Tensile strength and disintegration time of OD tablet

Formulation	Tensile strength*	Disintegration time**
	(N/mm <sup>2</sup> )	(s)
AAP-CR100-HPC (20)	0.70 ± 0.06	230.3 ± 3.3
AAP-CR100-CP (20)	0.63 ± 0.01	28.3 ± 0.9
AAP-CR100-CMC (20)	0.57 ± 0.03	81.0 ± 6.4
AAP-CR100-HPC (40)	0.58 ± 0.03	210.3 ± 8.6
AAP-CR100-CP (40)	0.59 ± 0.02	22.3 ± 1.7
AAP-CR100-CMC (40)	0.63 ± 0.13	78.0 ± 2.2

\*Each value represents mean ± S.D. (n=4) \*\* (n=3)

引張強度については、いずれの錠剤も取り扱いにおいて適用可能な強度を示した。崩壊時間については、CP を含む製剤が最も短い崩壊時間を示した。さらに、CP を 40 mg 添加した製剤においてより崩壊時間は短くなった。調製した OD 錠を 2 種類の容器に入れ、精製水を容器に滴下した後の OD 錠の経時的変化について撮影した写真を Fig. 26 に示す。

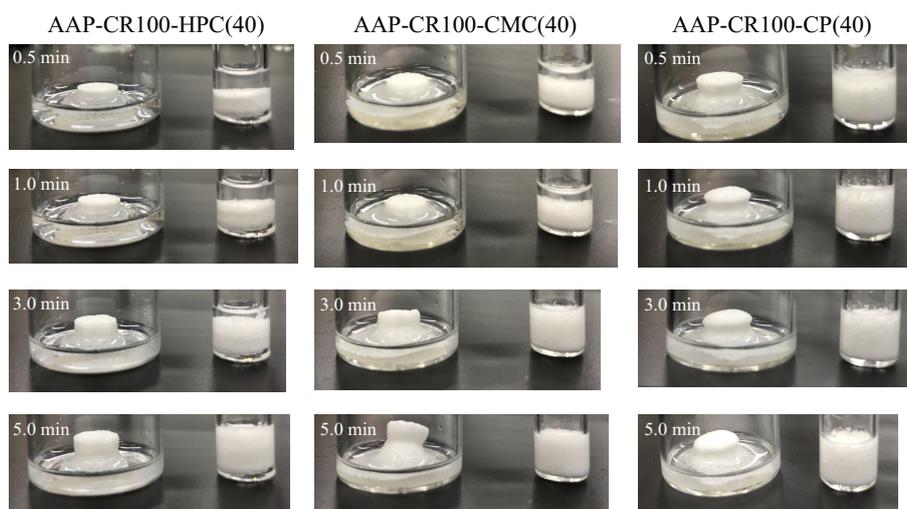


Fig. 26 Photographs of change over time of OD tablets placed in two types of containers after the addition of drops water

写真から，AAP-CR100-CP（40）が最も早く吸水し，錠剤の底から自重で崩壊した．一方，AAP-CR100-HPC（40）およびAAP-CR100-CMC（40）は，適度に水を吸収し，徐々に膨潤した．大貫らは，崩壊作用を解明するため，パルス NMR によって崩壊剤粒子と水との相互作用を測定した<sup>76)</sup>． $T_2$ は，崩壊剤と水との相互作用を推定する指標であり， $T_2$ が短いほど崩壊剤との相互作用により，水の分子運動性がより厳しく制限されていることを示す． $T_2$ を測定した結果，CP が最も長い  $T_2$  値を示し，CP は水分子との相互作用が弱いことが示唆された．本研究では，AAP-CR100-CP（40）が最も速く水を吸収し，自重によって崩壊した．これは，AAP-CR100-CP（40）中の CP が水を保持できずに崩壊したと示唆された．

AAP 粒子含有 OD 錠と市販の AAP 錠からの薬物溶出挙動を Fig. 27 に示す．

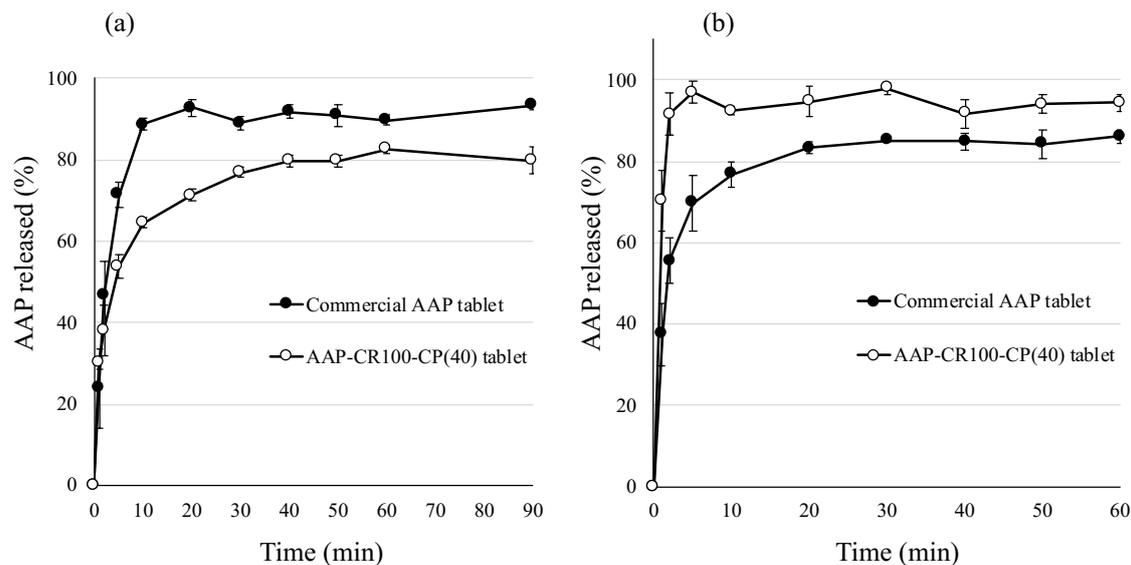


Fig. 27 Drug release profiles from OD tablet and commercial AAP tablets

(a) : pH6.8 test solution, (b) : pH1.2 test solution, Each point represents the mean  $\pm$  S.D..

(n=3).

溶出試験では、AAP 粒子含有 OD 錠として、崩壊時間が最も短い AAP-CR100-CP (40) を使用した。Fig. 27 (a) は、唾液の pH に近い pH6.8 試験液への薬物溶出挙動を示している。AAP-CR100-CP (40) からの薬物溶出が、市販の AAP 錠と比較して抑制された。2 分までの薬物溶出率は、それぞれ、AAP-CR100-CP (40) で  $38.3 \pm 6.2\%$ 、市販の AAP 錠で  $46.7 \pm 8.3\%$ であった。崩壊時間 (mean  $\pm$  S.D. n=3) は、それぞれ AAP-CR100-CP (40) で  $22.3 \pm 1.7$  秒、市販 AAP 錠で  $95.3 \pm 6.6$  秒であった。したがって AAP-CR100-CP (40) は口腔内で迅速に崩壊するが、薬物放出は市販 AAP 錠剤と比較して抑制されていることが示唆された。一方、pH 1.2 の試験液への薬物溶出 (Fig. 27 (b)) については、AAP-CR100-CP (40) において速やかであり、2 分間で 90 %以上の薬物が溶出した。以上より AAP-CR100-

CP (40) からの薬物溶出は口腔内で抑制され、薬物は胃内で速やかに溶出されることが示唆された。

#### 4-4 小活

本研究の結果から、Eudragit および TGPR を用いて調製した AAP 粒子において、TGPR の添加量が増加するに従い、粒子中の薬物含有率および薬物回収率は減少したが、TGPR の添加量が最も多い AAP-CR100 粒子において、薬物溶出が最も制御されることが確認できた。

粉末 X 線回折測定および DSC 測定の結果から、AAP 粒子中の薬物の結晶性は低下していることが示唆された。また、DSC 測定の結果から、粒子中の AAP は Eudragit および TGPR と混合物を生成していることが示唆された。崩壊剤として HPC、CP あるいは CMC を用いて AAP-CR100 粒子を含有する OD 錠を調製した。その結果 CP を 40 mg 含有する AAP-CR100-CP (40) において、最も短い崩壊時間が示された。OD 錠の引張強度は、取り扱いに支障ない程度の強度であった。AAP-CR100-CP (40) からの薬物溶出性については、pH 6.8 試験液への薬物溶出は、市販の AAP 錠と比較して抑制された。一方、pH 1.2 試験液への薬物溶出は速やかとなった。したがって AAP-CR100-CP (40) からの薬物溶出は、口腔内で抑制され、胃内では速やかになることが示唆された。以上の結果から、AAP-CR100-CP (40) は口腔内での薬物溶出が制御された AAP に有用な OD 錠になる可能性がある。

## 総括

本研究では、これまでに大変情報が少なかった OTC 薬の製剤学的安定性および OTC 薬の劣化に関するメカニズムを検討し、添加物を検討し薬剤学的に安定な OD 錠の処方を検討した。

第 1 章において 80°C, 68%RH のような高温・高湿度条件下にて保存した一部の OTC 薬は崩壊性および溶解性が大きく遅延し、患者の治療に大きな影響を及ぼす可能性があることが明らかとなった。この現象には主に温度の条件が大きく関与していると考えられた。

第 2 章において、OTC 薬が劣化する原因として、添加物である ET と CP が相互に作用していることが示された。80°C, 68%RH のような高温度、高湿度条件において ET の潮解が発端となり、再結晶化する過程において 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、製剤表面および粒子間細孔が大幅に減少し、製剤内へ溶出液が侵入できない状態となった。この現象は偏光顕微鏡および SEM において凝集塊が形成された様子が観察されたこととも関連付けられる。

第 3 章では、これまでに得た知見を踏まえ、ET の特性である甘味と清涼感を活かした OD 錠を、特殊な技術を必要とせずに作製する新たな製剤設計に関する検討を行った。さらに、これまで検討がなされていなかった ET および CP を同時に含有する医療用医薬品を対象に薬剤学的安定性を検討した。ET を矯味剤として用いた製剤化が可能となれば、API が原因となる苦味のマスキングがこれまで以上に改善され、より多くの患者に付加価値をつけた内服しやすい製剤を提供できる。また、温度、湿度に対しても薬剤学的に安定な錠剤であれば、一包化調剤として保管ができ、患者の服薬コンプライアンスの改善、ひいては Quality

of life の向上が期待される。ET を含有する市販製剤は、医療用医薬品および一般用医薬品ともに増加傾向である。本研究により、80℃、68%RH のような高温高湿度条件においても薬剤学的に安定で、清涼感がある OD 錠の開発に向けて、基礎的な知見を示すことができた。

第4章では、API の苦味を口腔内でマスクングすることを目的に、Eudragit と TGPR を用いて、放出制御粒子の作製を試みた。その上で、汎用されている崩壊剤を使用し、口腔内で API の放出を最大約2分間制御する OD 錠を作製した。従来、OD 錠は、少量の水または唾液で内服するため、口腔内に味覚が残りやすく、苦味が強い API では OD 錠の開発が困難であった。今後、賦形剤の清涼感でマスクングできない API においても、放出制御粒子を利用することで、少ない添加物かつ特殊な技術を要せずに OD 錠を開発することが可能となる基礎的な知見を見出すことができた。

本邦では医薬品は厳格な品質管理の下、[JP17] 製剤包装通則に基づき、製剤特性に応じて防湿性等を考慮し、物理的、化学的に相互作用を起こさない形状、材料から構成された包装状態で患者に提供されている。患者が購入後に包装から取り出した状態で不適切に保管すると品質が大きく劣化することが本研究により明らかとなった。

米国では、OTC 薬の売上によるサーベイランスが、救急車要請、救急外来と並んで症候群サーベイランスの一つの柱となっている。薬局からのデータが自動的に、リアルタイムで解析され、公衆衛生的対応も行われている<sup>7)</sup>。加えて、セルフメディケーションの重要性については、政府も積極的に推進しており、今後欧米と同様の OTC 薬の活用および薬剤師による緒方面への情報提供が推進されることが予想される。国民の健康へのニーズが多様化

する中で、患者がより負担の少ない薬物治療を推進するために、ニーズに対応した製剤の開発が肝要となる<sup>78)</sup>。OD錠は、あらゆる世代にとって有用な錠剤であり、今後も多くの既存錠剤の改良製剤として開発されることが予想される。本研究により API の苦味をマスクし、物理薬剤学的に安定な OD錠を安価で開発するための基礎的知見を示すことができた。

## 【略語一覧】

API; Active pharmaceutical ingredient

AAP; アセトアミノフェン

ET; エリスリトール

MAN; D-マンニトール

CP; クロスポビドン

AUC<sub>0-30</sub>; 溶出試験曲線下面積

MDT; 平均溶出時間

L-HPC; 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

SSG; デンプングリコール酸ナトリウム

HPC; ヒドロキシプロピルセルロース

Mg-St; ステアリン酸マグネシウム

PMDA; 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

MX; メロキシカム

CMC; クロスカルメロースナトリウム

TGPR; テトラグリセリン縮合リシノール酸エステル

## 【引用文献】

- 1) 木下博子 (2004-5) 「小児のくすり」としての OTC・医薬部外品ーその使用についての注意点ー, 小児内科. pp 713-720.
- 2) 厚生労働省一般用医薬品承認審査合理化検討会の中間報告 [http://www. mhlw. go. jp/shingi/2002/11/s1108-4. html](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1108-4.html) (Cited Dec, 2010)
- 3) 清水直容, 野谷譲二, 西川徹, 北山日出男, 城石朗, 藤田博, 山内和彦, 井手眞喜雄, 有銘努, 竹村功, 山崎秀仁, 園部浩史, 鶴沢巨樹, 小泉裕久, (2005) 新一般用医薬品の開発と評価方法に関する検討-イブプロフェン配合一般用かぜ薬を用いた実用試験 (Actual Use Trial) -. *Ckin Eval* **33**: 231-241.
- 4) 三浦秀雄, (1997) OTC 包装, 日本包装学会誌, 8 : 87.
- 5) 大正製薬商品情報サイト [http://www. taisho. co. jp/naron/faq/](http://www.taisho.co.jp/naron/faq/) (Cited Dec, 2010)
- 6) 長谷川浩平, 栗谷良孝, 足立充司, 新家恵子, 西井諭司, 藤田芳一, (2008) 服薬コンプライアンスのさらなる向上と服薬指導管理-患者の好む薬とは-. *医療薬学*, **34**: 800-804.
- 7) 松里軒浩一, 山口正彦, 中田宏, (2003) 速崩壊錠に対する軽度嚥下障害患者の評価. *医療薬学*, **29**: 648-651.
- 8) Bi Y, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K, Otsuka A, Iida K, (1996) Preparation and Evolution of a Compressed Tablet Rapidly Disintegration in the Oral Cavity. *Chem. Pharm. Bull.* , **44**: 2121-2127.
- 9) Mizumoto T, Masuda Y, Yamamoto T, Yonemochi E, Terada K, (2005) Formulation design of a novel fast-disintegrating tablet. *Int J Pharm.* **306**: 83-90.

- 10) Yoshida T, Tasaki H, Maeda A, Katsuma M, Sako K, Uchida T, (2008) Optimization of Salting-Out Taste-Masking System for Micro-Beads Containing Drugs with High Solubility. *Chem Pharm Bull* 56: 1579-1584.
- 11) Yıldız S, Aytekin E, Yavuz B, Bozdağ Pehlivan S, Ünlü N, (2016) Formulation studies for mirtazapine orally disintegrating tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 42:1008-1017.
- 12) 堀雄史, 吉田直子, 奥村友則, 岡村康史, 川上純一, (2010) 口腔内崩壊錠の無包装での安定性と使用性に関する評価法, *薬学雑誌*, 130 (8) 1029-1040.
- 13) 斎藤 洋, 福室 憲, 武政 文(2006) 一般用医薬品学概説. *The textbook of nonprescription*, 第2版 ed., 東京: じほう.
- 14) 古澤 康 (2007) 外箱・添付文書および専門家向け情報の改善 (特集 新しい一般用医薬品販売制度の有効な実現に向けて) - (一般用医薬品の情報提供の充実に向けての方策). *医薬ジャーナル* 43: 94-97.
- 15) 日本大衆薬工業会 [https://www.jsmi.jp/research/isiki\\_30/30.pdf](https://www.jsmi.jp/research/isiki_30/30.pdf) (Cited 25 Jul. 2020)
- 16) 小濱 博 (2008) 一般用医薬品の販売制度改正に伴う医薬品包装の動向 (特集 最近の医薬品・トイレタリー包装). *包装技術* 46: 596-600.
- 17) 太田垣亮, 日置佳之, (2008) 藤棚の緑陰機能を用いた駐車場の熱環境改善効果の評価, *日本緑化工学会雑誌* 34:127-132.
- 18) 岩田 政則, 城武 昇, 黄 崇, 町田 良, 永井 恒二, (1994) ビーズおよび円筒ろ紙を用いた坐剤試験法の開発. *病院薬学* 20: 273-278.
- 19) Takayama K, Nagai T, (1991) Simultaneous optimization for several characteristics concerning

- percutaneous absorption and skin damage of ketoprofen hydrogels containing d-limonene. *Int J Pharm* **74**: 115-126.
- 20) 山岡清 (1984) マイコンによる薬物体内動態解析法, pp145-184.
- 21) 鹿島亜沙美, 小林貴志, 小林真理子, 福本恭子, 上野和行, (2006) ファモチジン口腔内崩壊錠の品質評価. *医療薬学* **32**: 511-516.
- 22) 米国医薬食品局口腔内速崩壊錠ガイドランス; Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Service, December 2008 [Http://www.fda.gov/cder/guidance/8528fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/8528fnl.pdf) (Cited Dec, 2010)
- 23) 中田 裕之, 窪田 光宏, 渡辺 藤雄, 松田 仁樹, Ona Erwin P, 日高 秀人, 垣内 博行, (2006) エリスリトールと多価アルコールからなる 2 成分系混合相変化物質の融点/潜熱量の推算. *化学工学論文集* **32**: 429-434.
- 24) 青山佐喜子, 高田修代, 藤原耕三, (1992) エリスリトールの甘味質と調理への利用. *調理科学*, **25**; 8-14.
- 25) 福場 博, 竹内 睦, (1991) エリスリトール投与の血中及び肝臓中のコレステロール値に及ぼす影響. *昭和女子大学大学院生活機構研究科紀要* **1**: 81-87.
- 26) 内田 実 (2009) エリスリトール (特集 揺れる糖アルコール市場). *月刊フ-ドケミカル* **25**: 47-51.
- 27) 里見仁 (2009) マンニトール (特集 揺れる糖アルコール市場), *月刊フ-ドケミカル*, **25**: 29-33.
- 28) 杉本昌陽 (2003) 非晶質糖類の結晶転移を利用した速崩壊錠剤の開発, *粉体工学会誌*,

18: 5-21.

- 29) 多川 真矢, 陳 勇, 陳 政, 小林 征, 岡本 浩, 檀上 和, (2003) 錠剤からの薬物溶出挙動に対する種々の崩壊剤の添加効果, 薬剤学 **63**: 238-248.
- 30) 李 超窠, 阪本光男, (2007) 口腔内崩壊錠の開発, 薬剤学, **63**: 238-248.
- 31) 李 超窠, 阪本光男, 小林利安, (2009) 口腔内崩壊錠の開発 (II), 薬剤学, **69**: 297-306.
- 32) Lowenthal W, (1972), Disintegration of tablets, *Journal of Pharmaceutical science*, **61**; 1695-1711.
- 33) 仲井由宣, 中島新一郎, 福岡英平, (1977) 錠剤の崩壊に対する崩壊剤の膨潤効果, 薬学雑誌 **97**:1058-1063.
- 34) 奥恒行, (1998) 低エネルギー糖質甘味料・エリスリトールの体内代謝と食品への応用, 栄養学雑誌 **56**: 189-198.
- 35) 栗津祥司, 川島嘉明, 乾賢一, (2005) 最新 薬剤学 第8版, 廣川書店, 東京. pp229.
- 36) 勝野英里, 竹内淑子, 田原耕平, 竹内洋文, (2012) エリスリトールと微細化クロスボビドンのボールミル共粉碎処理による口腔内崩壊錠の設計, 粉体工学会誌 **51**:16-24.
- 37) Hoashi Y, Tozuka Y, Takeuchi H, (2013) A completely solvent-free process for the improvement of erythritol compatibility. *Int J Pharm* **455**: 132-137.
- 38) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA :Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)  
[http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html) (Cited 20 Jan, 2019)
- 39) メディカルオンライン <http://pha.medicalonline.jp> (Cited 1 Feb, 2020).
- 40) 太田美鈴, 高橋由里, 深水啓朗, 伴野和夫, 岩田政則, 日高慎二, (2010) アセトアミノフェン含有一般用医薬品の物理薬剂的安定性, 医療薬学 **36**: 425-435.

- 41) 三宅由子, 日比野剛, 谷口洋子, (2010) 口腔内崩壊錠の製剤設計-崩壊剤のスクリーニング, 三重県工業研究所報告 **34**: 30-37.
- 42) Ota M, Fukami T, Arakawa M, Hayashi H, Suzuki T, Iwata M, Tomono K, Hidaka S, (2012) Examination of factors that delay the elution of acetaminophen from over-the-counter drugs. *Pharmazie* **67**: 1018-1025.
- 43) 大生和博, 吉田直哉, (2012) トレハロースおよび結晶セルロースを使用した口腔内崩壊錠. 製材機械技術学会誌, **21**: 441-447.
- 44) 調剤指針注解編集委員会, 調剤指針注解-1997 第7改訂 (1996) 薬事日報社, 東京; pp. 33-235.
- 45) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA :Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) [http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html) (Cited 10 May, 2011).
- 46) Tetens O, (1930) Uber einige meteorologiscge Begriffe. *Z. Geophys* **6**: 297-309.
- 47) 信越化学工業株式会社セルロース誘導体製品サイト L-HPC; <http://www.metolose.jp/pharmaceutical/l-hpc.html> (Cited 5 July, 2013.)
- 48) 河本春雄, (2015) セルロースの熱分解反応と分子機構, 木材学雑誌 **61**:1-24.
- 49) 檜作進, 伊藤恵子, 前田巖, 二国二郎, (1972) でんぷん糊の老化の温度依存性 **19**: 70-75.
- 50) Shiino K, Iwao Y, Miyagishima A, Itai S, (2010) Optimization of a novel wax matrix system using aminoalkyl methacrylate copolymer E and ethylcellulose to suppress the bitter taste of acetaminophen. *Int J Pharm* **395**: 71-77.

- 51) Hirata A, Funato H, Nakai M, Iizuka M, Abe N, Yagi Y, Shiraishi H, Jobu K, Yokota J, Hirose K, Hyodo M, Miyamura M, (2016) Ginger orally disintegrating tablets to improve swallowing in older people. *Biol Pharm Bull* **39**: 1107-1111.
- 52) Drašković M, Medarević D, Aleksić I, Parojčić J, (2017) In vitro and in vivo investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. *Drug Dev Ind Pharm* **43**: 723-731.
- 53) Kande KV, Kotak DJ, Degani MS, Kirsanov D, Legin A, Devarajan PV, (2017) Microwave-assisted development of orally disintegrating tablets by direct compression. *AAPS Pharm Sci Tech* **18**: 2055-2066.
- 54) Kobayashi M, Shinozuka D, Kondo H, Sako K, Otake K, (2018) Novel orally disintegrating tablets produced using a high-pressure carbon dioxides process. *Chem Pharm Bull* **66**: 932-938.
- 55) Kondo K, Niwa T, Ozeki Y, Ando M, Danjo K, (2011) Preparation and evaluation of orally rapidly disintegrating tablets containing taste-masked particles using one-step dry-coated tablets technology. *Chem Pharm Bull* **59**: 1214-1220.
- 56) Aulton ME, Dyer AM, Khan KA, (1994) The Strength and Compaction of Millispheres: The design of a controlled-release drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted polymer-coated millispheres. *Drug Dev Ind Pharm* **20**: 3069-3104.
- 57) Maganti L, Çelik M (1994) Compaction studies on pellets: II. Coated pellets. *Int J Pharm* **103**: 55-67.
- 58) Debunne A, Vervaet C, Mangelings D, Remon JP (2004) Compaction of enteric-coated pellets:

- influence of formulation and process parameters on tablet properties and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Sci* **22**: 305-314.
- 59) Kalantzi L, Reppas C, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky SA, Barends DM (2006) Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acetaminophen (paracetamol). *J Pharm Sci* **95**: 4-14.
- 60) Gittings S, Turnbull N, Henry B, Roberts CJ, Gershkovich P (2015) Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development. *Eur J Pharm Biopharm* **91**: 16-24.
- 61) Hoffmann A, Daniels R (2018) A novel test system for the evaluation of oral mucoadhesion of fast disintegrating tablets. *Int J Pharm* **551**: 141-147.
- 62) Rao VM, Engh K, Qiu Y (2003) Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *Int J Pharm* **252**: 81-86.
- 63) Obeidat WM, Nokhodchi A, Alkhatib H (2015) Evaluation of matrix tablets based on Eudragit®E100/Carbopol®971P combinations for controlled release and improved compaction properties of water-soluble model drug paracetamol. *AAPS PharmSciTech* **16**: 1169-1179.
- 64) Drašković M, Medarević D, Aleksić I, Parojčić J (2017) In vitro and in vivo investigation of taste-masking effectiveness of Eudragit E PO as drug particle coating agent in orally disintegrating tablets. *Drug Dev Ind Pharm* **43**: 723-731.
- 65) Márquez AL, Medrano A, Panizzolo LA, Wagner JR (2010) Effect of calcium salts and surfactant concentration on the stability of water-in-oil (w/o) emulsions prepared with polyglycerol

- polyricinoleate. *J Colloid Interface Sci* 341: 101-108.
- 66) Pradhan R, Kim YI, Jeong JH, Choi HG, Yong CS, Kim JO (2014) Fabrication, characterization and pharmacokinetic evaluation of doxorubicin-loaded water-in-oil-in-water microemulsions using a membrane emulsification technique. *Chem Pharm Bull* 62: 875-882.
- 67) Wakisaka S, Nakanishi M, Gohtani S (2014) Phase behavior and formation of o/w nano-emulsion in vegetable oil/ mixture of polyglycerol polyricinoleate and polyglycerin fatty acid ester/water systems. *J Oleo Sci* 63: 229-237.
- 68) Desai PM, Liew CV, Heng PWS (2016) Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *J Pharm Sci* **105**: 2545-2555.
- 69) Fujimoto Y, Hirai N, Takatani-Nakase T, Takahashi K (2016) Preparation and evaluation of solid dispersion tablets by a simple and manufacturable wet granulation method using porous calcium silicate. *Chem Pharm Bull* **64**: 311-318.
- 70) Kubo W, Miyazaki S, Attwood D (2003) Oral sustained delivery of paracetamol from in situ-gelling gellan and sodium alginate formulations. *Int J Pharm* 258: 55-64.
- 71) Wang IC, Lee MJ, Seo DY, Lee HE, Choi Y, Kim WS, Kim CS, Jeong MY, Choi GJ (2011) Polymorph transformation in paracetamol monitored by in-line NIR spectroscopy during a cooling crystallization process. *AAPS PharmSciTech* 12: 764-770.
- 72) Maniruzzaman M, Boateng JS, Bonnefille M, Aranyos A, Mitchell JC, Douroumis D (2012) Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: an in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 80: 433-442.

- 73) Duerr-Auster N, Kohlbrecher J, Zuercher T, Gunde R, Fischer P, Windhab E (2007) Microstructure and stability of a lamellar liquid crystalline and gel phase formed by a polyglycerol ester mixture in dilute aqueous solution. *Langmuir* **23**: 12827-12834.
- 74) Yamaguchi S, Kimura Z, Misono T, Tsuchiya K, Sakai K, Abe M, Sakai H (2016) Preparation and properties of nonionic vesicles prepared with polyglycerol fatty acid esters using the supercritical carbon dioxide reverse phase evaporation method. *J Oleo Sci* **65**: 201-206.
- 75) Matsuoka J, Kusano T, Kasama Y, Tominaga E, Kobayashi J, Fujii W, Iwase H, Shibayama M, Nanbu H (2017) Structure of the microemulsion of polyglycerol polyricinoleate encapsulating vitamin E. *J Oleo Sci* **66**: 1285-1291.
- 76) Onuki Y, Kosugi A, Hamaguchi M, Marumo Y, Kumada S, Hirai D, Ikeda J, Hayashi Y (2018) A comparative study of disintegration actions of various disintegrants using Kohonen's self-organizing maps. *J Drug Deliv Sci Technol* **43**: 141-148.
- 77) 菅原民枝, 大日康史, 重松美加, 谷口清洲, 田村厚夫, (2007) OTC (一般用医薬品) を用いての症候群サーベイランスの試み, *感染症学雑誌* **81**: 235-241.
- 78) 三上憲一, (2011) スイッチ OTC 薬の推進, *ファルマシア*, **47**; 31-36.

## 謝辞

本研究に際し、終始温かいご指導ご鞭撻を賜りました日本大学薬学部医薬品評価科学研究室 日高慎二 教授にここに謹んで厚くお礼申し上げます。

本研究に際し、ご指導ならびにご助言賜りました星薬科大学医療薬剤学研究室 池内由里 准教授に謹んで厚くお礼申し上げます。

本研究に際し、研究の機会を与え、温かく励ましてくださった 元日本薬科大学薬学部 故 岩田政則 教授に、謹んで厚くお礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、技術的なご指導賜りました日本大学薬学部医薬品評価科学研究室 荒川基記 専任講師に謹んで厚くお礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、技術のご協力を賜りました元日本大学薬学部薬剤学研究室 伴野和夫 教授、日本大学薬学部薬剤学研究室 鈴木豊史 教授、明治薬科大学分子製剤学研究室 深水啓朗 教授に、謹んで厚くお礼申し上げます。

本研究の機会を与えて頂きました勤務先 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター 薬剤科 係長 田嶋美幸 先生に厚くお礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、励ましとご協力くださいました日本大学薬学部医薬品評価科学研究室 卒業研究生 草野李穂 様，細谷沙也香 様 ならびに卒業研究生の皆さんに心からお礼申し上げます。

## 基礎となる原著論文

- 1) 太田美鈴, 高橋由里, 深水啓朗, 伴野和夫, 岩田政則, 日高慎二, アセトアミノフェン含有一般用医薬品の物理薬剤学的安定性. 医療薬学, 2010; 36(6): 425-435.
- 2) Misuzu Ota, Toshiro Fukami, Motoki Arakawa, Hiroyuki Hayashi, Toyofumi Suzuki, Msanori Iwata, Kazuo Tomono, Shinji Hidaka, Examination of factors that delay the elution of acetaminophen from over the counter drugs. Phamazie, 2012; 67: 1018-1025.
- 3) Misuzu Ota, Riho Kusano, Sayaka Hosoya, Takanori Nakajima, Motoki Arakawa, Yuri-Ikeuchi-Takahashi, Shinji Hidaka, Effects of a disintegrant on the stability of solid oral formulations containing erythritol. The Journal of Community Pharmaceutical Sciences, 2020; 12(2) 84–94.
- 4) Yuri-Ikeuchi-Takahashi, Shiho Ito, Anri Itokawa, Misuzu Ota, Yoshinori Onuki, Shinji Hidaka, Tasuku Onishi, Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing taste masked microparticles of acetaminophen. Phamazie, 2020; 75: 2-6.