



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士(ナノメディシン科学)
報告番号	甲第1537号
学位記番号	第313号
氏名	西山 哲矢
授与年月日	平成 28年 3月 23日
学位論文の題名	機能性微粒子を含む口腔内崩壊錠の設計に関する研究
論文審査担当者	主査： 山中 淳平 副査： 尾関 哲也, 奥菌 透, 山下 啓司 (名古屋工業大学)

氏名	にしやま てつや 西山 哲矢
学位の種類	博士（ナノメディシン科学）
学位の番号	薬博第 313 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	機能性微粒子を含む口腔内崩壊錠の設計に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 山中 淳平 (副査) 教授 尾関 哲也・准教授 奥菌 透・教授 山下 啓司 (名古屋工業大 学)

論文内容の要旨

まず、薬物の苦味を遮蔽する技術として、水不溶性高分子 (Ethylcellulose, EC) と水溶性高分子 (Hypromellose, HPMC) を主成分とするポリマーブレンド膜 (EC/HPMC 膜) を用いた苦味マスキング顆粒 (TMG) について検討した。EC/HPMC 比率は膜特性 (引張強度, 水透過性) に影響を与え, TMG の薬物放出性 (溶出ラグタイム, 溶出速度) を変動させることを明らかにした。また, EC/HPMC 比率 (wt %) が 67/33 のときにラフチジンの TMG は目標とする薬物放出性を示し, この顆粒を含む OD 錠の服用感は良好である上, 十分な Bioavailability を有することを確認した。

次に, OD 錠の賦形剤であるマンニトールについて, 粒子形状が打錠品特性 (崩壊性, 硬度) 及び圧縮挙動に与える影響を評価した。検討の結果より, 球形造粒マンニトール (MQ) の打錠品は崩壊性と硬度のバランスに優れており, OD 錠用の賦形剤として最適であることを示した。また, 粒子形状は圧縮挙動に影響を与え, 特に球形造粒マンニトールのよう
に微細結晶が外殻を形成する中空状の粒子は破砕・再配列されやすいため, 微細結晶間の接触点増加に伴って硬度が上昇し, さらに微細結晶間で多孔質構造が形成されることによって速崩壊性が得られると推察した。

最後に, TMG を含む OD 錠の基本処方・製法について検討した結果, MQ と CS の組み合わせに TMG を配合して部分アルファ
ー化デンプンで造粒することにより, 製剤特性及び製造適性に優れる OD 錠が得られることを確認した。

本研究の成果は, 苦味を有する薬物の OD 錠を設計する上で有用である。

論文審査の結果の要旨

本研究では, 機能性微粒子である苦味マスキング顆粒を含有する口腔内崩壊錠について, 薬物の苦味を遮断し, 且つ高い硬度, 十分な保存安定性, 速崩壊性を満たす口腔内崩壊錠の処方の確立を試み, 1) ポリマーブレンド膜コーティングした苦味マスキング顆粒からの薬物放出機構, 2) D-マンニトールの粒子形状が打錠特性・圧縮挙動に与える影響, 3) 苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の標準処方について検討した。その結果, ポリマーの組成比が膜特性 (引張強度, 水透過性) に影響を及ぼし, 薬物溶出挙動が変化することを明らかとした。MQ は破砕・再配列されやすく, 微結晶間で多孔質構造となり十分な硬度と速崩壊性を併せ持つ錠剤となることを示した。本研究の知見は, 機能性微粒子を含有する口腔内崩壊錠の製剤化検討において極めて重要であり, 博士の学位を授与するに相応しいと判断した。