



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，奥藺 透，山下 啓司（名古屋工業大学）

名古屋市立大学学位論文

機能性微粒子を含む口腔内崩壊錠の設計
に関する研究

2016 年 3 月

名古屋市立大学大学院薬学研究科

西山 哲矢

- ① 本論文は、2016 年 3 月に名古屋市立大学大学院薬学研究科において審査されたものである。

主査 名古屋市立大学大学院薬学研究科 山中 淳平 教授

副査 名古屋工業大学 生命・物質工学科 山下 啓司 教授

名古屋市立大学大学院薬学研究科 尾関 哲也 教授

名古屋市立大学大学院薬学研究科 奥藺 透 准教授

- ② 本論文は、学術情報雑誌に掲載された次の報文を基礎とするものである。

基礎となる報文

1. Tetsuya Nishiyama, Tetsuo Ogata, Tetsuya Ozeki: Preparation of Bitter Taste-Masking Granules of Lafutidine for Orally Disintegrating Tablets using Water-Insoluble/Soluble Polymer Combinations
J. Drug Deliv. Sci. Technol., **32**, 38-42 (2016).

- ③ 本論文の基礎となる研究は、尾関 哲也 教授の指導のもとに名古屋市立大学大学院薬学研究科及び大鵬薬品工業株式会社製剤研究所において行われた。

目次

第1章	序論.....	1
1.1	背景.....	1
1.2	本研究の目的.....	6
第2章	本論.....	7
2.1	ポリマーブレンド膜で被覆した苦味マスキング顆粒の薬物放出メカニ ズムに関する研究.....	7
2.1.1	緒言.....	7
2.1.2	材料及び方法.....	8
2.1.2.1	材料.....	8
2.1.2.2	苦味マスキング顆粒の調製.....	8
2.1.2.3	走査型電子顕微鏡を用いた観察.....	10
2.1.2.4	粒度分布測定.....	10
2.1.2.5	溶出試験.....	10
2.1.2.6	苦味マスキング顆粒の崩壊挙動観察.....	11
2.1.2.7	Ethylcellulose/Hypromellose 膜の調製.....	11
2.1.2.8	引張強度の測定.....	12
2.1.2.9	苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の官能評価.....	12
2.1.2.10	苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠と普通錠の生物学 的同等性試験.....	13
2.1.3	結果及び考察.....	14
2.1.3.1	苦味マスキング顆粒の形状観察及び粒度分布測定.....	14
2.1.3.2	苦味マスキング顆粒の溶出性評価.....	16
2.1.3.3	苦味マスキング顆粒の崩壊挙動観察.....	19
2.1.3.4	Ethylcellulose/Hypromellose 膜の特性と苦味マスキング顆粒 の溶出性との関係評価.....	20
2.1.3.5	苦味マスキング顆粒の薬物溶出メカニズムに関する考察.....	23
2.1.3.6	苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の官能評価.....	24
2.1.3.7	口腔内崩壊錠（苦味マスキング顆粒含有）と普通錠の生物 学的同等性試験.....	25
2.1.4	結言.....	27
2.2	D-マンニトールの粒子形状が打錠品特性及び圧縮挙動に与える影響の 評価.....	28
2.2.1	緒言.....	28
2.2.2	材料及び方法.....	29
2.2.2.1	材料.....	29
2.2.2.2	粉体物性評価.....	29
2.2.2.3	打錠.....	29
2.2.2.4	打錠品特性の評価.....	29

2.2.2.5	圧縮挙動評価.....	30
2.2.3	結果及び考察.....	31
2.2.3.1	各種マンニトールの粉体物性評価.....	31
2.2.3.2	打錠品特性の評価.....	33
2.2.3.3	圧縮挙動評価.....	35
2.2.4	結言.....	40
2.3	苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の基本処方・製法確立.....	41
2.3.1	緒言.....	41
2.3.2	材料及び方法.....	42
2.3.2.1	材料.....	42
2.3.2.2	手動ポンプを用いた打錠.....	43
2.3.2.3	打錠品特性の評価.....	43
2.3.2.4	保存安定性の評価.....	43
2.3.2.5	造粒.....	44
2.3.2.6	ロータリー打錠機を用いた打錠.....	45
2.3.2.7	自動錠剤分包機への適性評価.....	46
2.3.3	結果及び考察.....	48
2.3.3.1	小スケールでの試作検討.....	48
2.3.3.2	ロータリー打錠機を用いた製造適性評価.....	50
2.3.3.3	造粒検討.....	51
2.3.3.4	自動錠剤分包機への適性評価.....	54
2.3.4	結言.....	55
第3章	結論.....	56
	謝辞.....	57
	引用文献.....	58

図一覧

Figure 1.1-1	Disintegrating behavior of orally disintegrating tablet	1
Figure 1.1-2	Surface morphology of the Zydis tablets	3
Figure 1.1-3	Conceptual diagram of WOWTAB-Dry	3
Figure 1.1-4	Appearance of Eizai Molding Tablet Machine (EMT150) and Tablet Dryer (EDT150)	3
Figure 1.1-5	Fine granule system for masking bitter taste	5
Figure 2.1-1	Structural Formula of Lafutidine	7
Figure 2.1-2	Schematic representation of taste-masking granule structure.....	8
Figure 2.1-3	Scanning electron micrographs of overall appearance and surface of taste-masking granules.....	14
Figure 2.1-4	Particle size distribution of taste-masking granules and core particles.....	15

Figure 2.1-5 (a) Dissolution profiles of Lafutidine from orally disintegrating tablets in Japanese Pharmacopoeia 2nd fluid and (b) 1st fluid. Evaluating effect of Ethylcellulose/Hypromellose ratio of taste-masking layer	17
Figure 2.1-6 Effect of polymer blending ratio on dissolution lag time and dissolution rate	18
Figure 2.1-7 Change in appearance of taste-masking granules in Japanese Pharmacopoeia 2nd.....	19
Figure 2.1-8 Effect of polymer blending ratio on dissolution rate of taste-masking granules and tensile strength of Ethylcellulose/Hypromellose films	21
Figure 2.1-9 Relationship between dissolution rate of taste-masking granules and tensile strength of Ethylcellulose/Hypromellose films	21
Figure 2.1-10 Mechanism of drug release from taste-masking granule	23
Figure 2.1-11 Plasma concentration curves of Lafutidine from orally disintegrating tablet containing taste-masking granules (PROTECADINE OD tablet 10) and conventional film-coated tablet (PROTECADINE tablet 10) in human.....	26
Figure 2.2-1 Relationship between compression force and tablet hardness of D-mannitol tablets	34
Figure 2.2-2 Relationship between tablet hardness and orally disintegrating time of D-mannitol tablets.....	34
Figure 2.2-3 Original data of compression pressure vs. time obtained by relaxation tests with tablet of D-mannitol.....	36
Figure 2.2-4 Heckel's plot for D-mannitol	38
Figure 2.2-5 Relationship between $t/Y(t)$ and time	39
Figure 2.2-6 Scanning electron micrographs of spherical granulated mannitol	40
Figure 2.3-1 Dirt comparison chart.....	47
Figure 2.3-2 Properties of D-mannitol tablets	48
Figure 2.3-3 Properties of orally disintegrating tablets consisting of D-mannitol and disintegrant.....	49
Figure 2.3-4 Uniformity of Lafutidine content and weight of direct compression tablets during tableting process	50
Figure 2.3-5 Uniformity of Lafutidine content and weight of granule compression tablets during tableting process	53

表一覽

Table 2.1-1 Formulations of taste-masking granules (mg)	9
Table 2.1-2 Formulation of tablet for dissolution test.....	10
Table 2.1-3 Formulations of Ethylcellulose/Hypromellose film	11
Table 2.1-4 Satisfaction level of sensory evaluation in volunteers.....	12
Table 2.1-5 Particle size distribution of taste masking granules.....	15

Table 2.1-6	Water permeability of Ethylcellulose/Hypromellose films	22
Table 2.1-7	Results of sensory evaluation in volunteers.....	24
Table 2.1-8	Pharmacokinetic parameters of Lafutidine from orally disintegrating tablet containing taste-masking granules (PROTECADINE OD tablet 10) and conventional film-coated tablet (PROTECADINE tablet 10) in human.....	26
Table 2.2-1	Formulation of D-mannitol tablets	29
Table 2.2-2	Appearance and powder properties of crystalline mannitol	32
Table 2.2-3	Appearance and powder properties of granulated mannitol and spherical granulated mannitol	32
Table 2.2-4	Parameters of compressed D-mannitol	37
Table 2.2-5	Parameters of stress relaxation process	39
Table 2.3-1	Formulation of tablets that consisted of D-mannitol and disintegrant	43
Table 2.3-2	Formulation of granules for orally disintegrating tablets (wt %)	44
Table 2.3-3	Formulation of orally disintegrating tablets (wt %)	45
Table 2.3-4	Granulatability and tablet properties of each formulations (ϕ 8 mm, 200 mg/tablet).....	52

第1章 序論

1.1 背景

口腔内崩壊錠（OD 錠）は、錠剤及びカプセル剤と並ぶ新たな経口固形製剤であり、唾液や少量の液体中で崩壊する特徴を有することから（Figure 1.1-1）、水がなくても容易に服用できる易服用製剤である¹⁾。そのため、嚥下力の弱い小児や高齢者に優しい剤形であり、飲水量を厳密に制限されている患者などにとっても有用と考えられる。さらに、外出時や渡航時など、手元に水がない場面においても服用しやすい製剤であると考えられる。近年では、ユーザーフレンドリーな易服用製剤であることが認知され、世界的にも広く浸透しつつある²⁾。

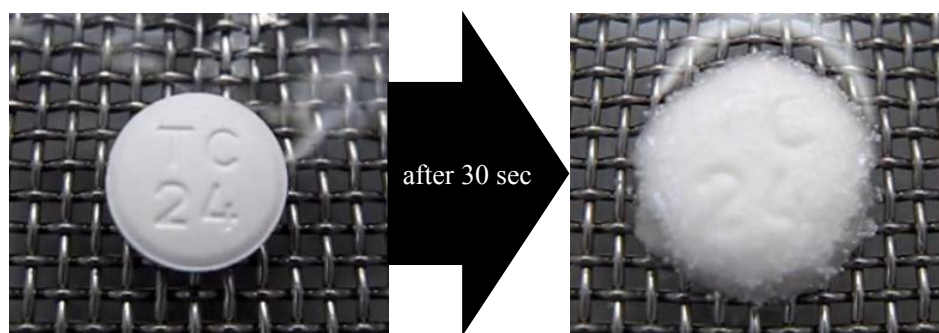


Figure 1.1-1 Disintegrating behavior of orally disintegrating tablet

OD 錠の起源は、1980 年前半に R.P. Scherer, Inc.（現 Catalent）が開発した Zydis 技術であると考えられる³⁾。薬物と添加剤の懸濁液（または溶液）を、錠剤の型（PTP ブリスターシート）に充填した後に凍結乾燥することで、微細な海綿構造をした錠剤（Figure 1.1-2）を得ることのできる本技術は、口腔内で唾液を吸って瞬時に崩壊する製剤コンセプトを確立した。その後、1990 年頃より国内における研究開発が始まり、1997 年には山之内製薬（現アステラス製薬）とエルメットエーザイが国内で初めて OD 錠を上市した。

山之内製薬の WOWTAB-Dry 技術は、成形性は低いが崩壊性の高い糖類（マンニトールなど）を高成形性の糖類（マルトースなど）で造粒して低压打錠した後、打錠品を加湿乾燥することで OD 錠を得ることが特徴である。Figure 1.1-3 に示したとおり、造粒時に非晶質化したマルトースが、加湿時に結晶化することで粉体粒子間の架橋部が強化され、粒子間の空隙を維持したまま強

度が増加するため、打錠品は多孔質で崩壊性に優れると同時に高い硬度を発揮すると考えられている。

エーザイの EMP 速崩錠は、溶媒で湿潤した打錠末を低圧打錠した後、乾燥処理を施し、空隙率の高い打錠品を得ることで崩壊性を高めた製剤である。湿潤粉体は、一般的に流動性が悪く製造装置への付着が激しい特性を有することから、汎用機を用いた製造は困難であるが、加圧定量充填機構と付着防止機構を備えた湿潤粉体打錠機や、打錠機に連結可能なベルト式乾燥機など、独自の湿潤粉体生産システム（Figure 1.1-4）を構築して採用している。

以上のとおり、OD 錠の製造には、製剤研究者の英知を結集した技術が数多く用いられており、近年では各社が独自技術を確立しているが、さらに簡便に OD 錠を製造することのできる処方・製法を確立することは、製造適性やコストの面で大きな意義がある。また、OD 錠は少量の液体で崩壊するために吸湿しやすい場合が多く、保管時に錠剤が脆くなりやすいといった欠点もあることから、保存安定性の確保も重要な課題である。

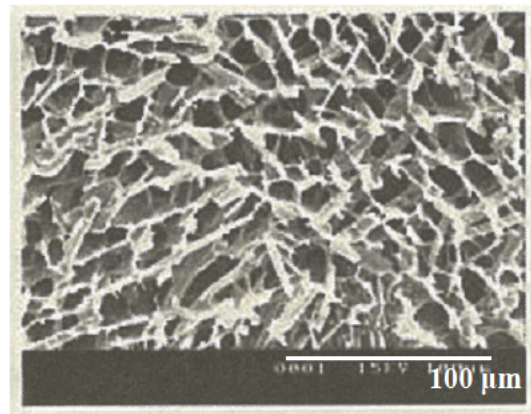


Figure 1.1-2 Surface morphology of the Zydis tablets ⁴⁾

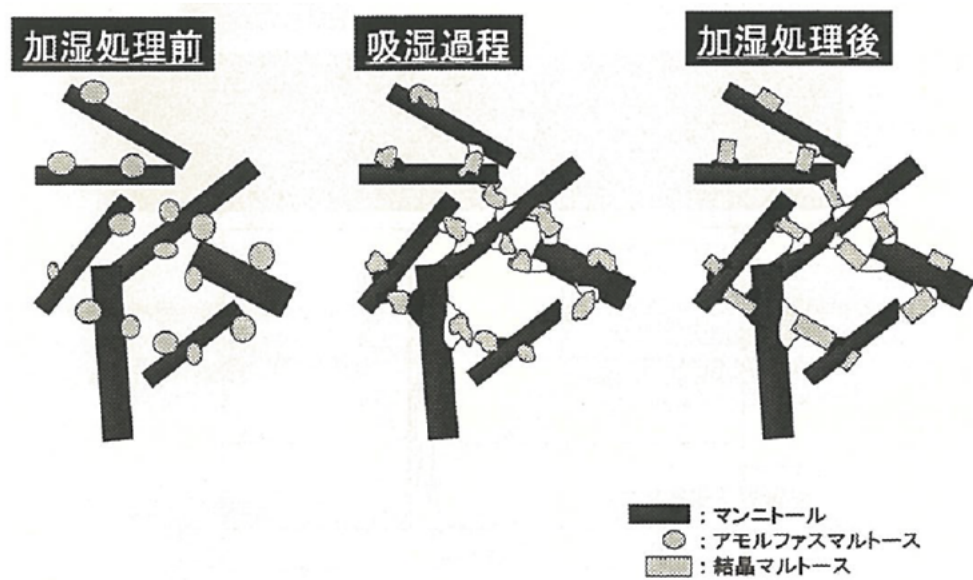


Figure 1.1-3 Conceptual diagram of WOWTAB-Dry ⁵⁾

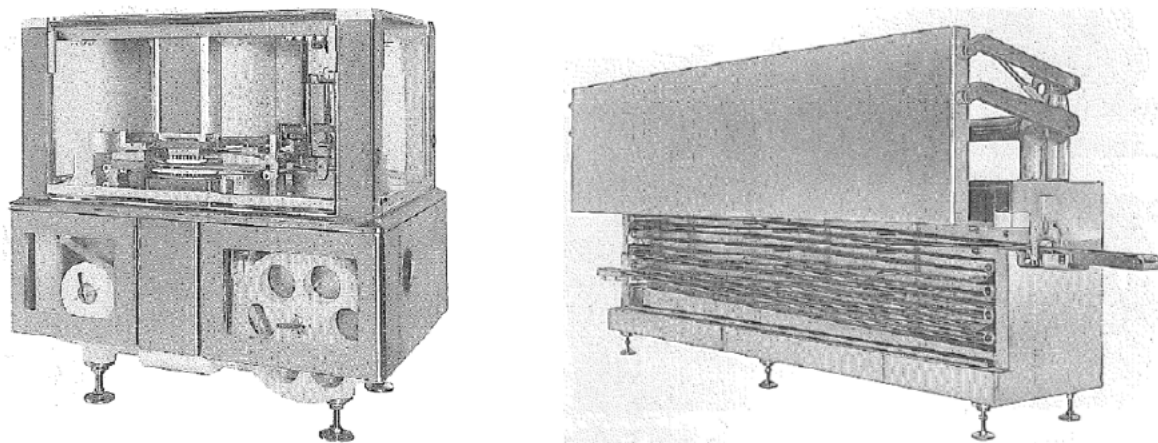


Figure 1.1-4 Appearance of Eizai Molding Tablet Machine (EMT150) and Tablet Dryer (EDT150) ⁶⁾

一方、OD錠は唾液とともに口腔内で崩壊することから、OD錠が崩壊した後に口腔粘膜に一旦残留した薬物の味が不快である場合、患者のコンプライアンス低下及びアドヒアランス低下を招き、期待した薬効が得られずに治療効果を低下させる恐れがある^{7),8)}。特に、小児用製剤の開発においては、苦味を適切に遮蔽することが重要である⁹⁾。寄生虫疾患の治療薬であるプラジカンテル錠は、その錠剤サイズ(23 mm×8.5 mm)が理由で服用しにくいいため、錠剤を砕いて患児に服用させるそうであるが、薬物の有する独特で不快な苦味のために、口に含んだ途端に吐き出してしまうことが多く、その結果、コンプライアンス低下を招き、原因虫を駆除できないことが問題となっている¹⁰⁾。アステラス製薬は、プラジカンテルの苦味低減及びOD錠開発に取り組んでおり、国際的な官民協働の取り組みである小児用プラジカンテル・コンソーシアムに参画して自社の苦味マスキング技術とOD錠製造技術を役立てようとしている¹¹⁾。

薬物の苦味マスキング手法には、官能的マスキング法の他に、化学的マスキング法や物理的マスキング法がある。官能的マスキング法は、矯味剤(甘味料、香料)または苦味抑制物質(アミノ酸類)を製剤中に添加することで、薬物の苦味を官能的に抑制する方法であり、最も簡便な苦味マスキング法である^{12),13),14),15),16),17)}。さらに、ココアパウダーを苦味抑制剤として添加したチョコレート風味のOD錠も開発されている¹⁸⁾。化学的マスキング法は、薬物のプロドラッグ化^{19),20),21),22)}やシクロデキストリンを用いた包接化^{23),24),25)}により、苦味を化学的に抑制する方法である。物理的マスキング法は、薬物粒子を高分子膜で被覆する方法^{26),27)}や、造粒によりマトリックス化する方法^{28),29)}であり、苦味の遮蔽効果が高いことから、苦味の強い薬物に対して有効な苦味マスキング法である。物理的マスキング法では、口腔内での薬物溶出を十分に抑制しつつ、消化管内での薬物溶出は速やかである顆粒の設計が重要であり、先行技術の一例として、薬物と崩壊剤を含む顆粒を高分子膜(水不溶性高分子+水溶性高分子)で被覆することにより、シグモイド型溶出特性を示す薬物被覆顆粒などを挙げることができる(Figure 1.1-5)。

その他にも、塩析効果を用いた苦味マスキング法³⁰⁾や、脱塩処理により薬物の溶解度を低下させる方法³¹⁾など、特徴的な苦味マスキング手法が数多く開発されている。

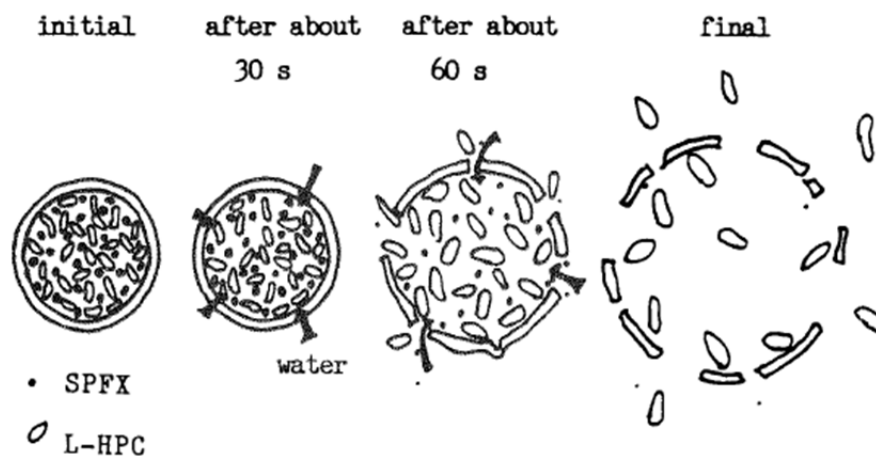


Figure 1.1-5 Fine granule system for masking bitter taste ³²⁾

収斂性を有するような特に苦味の強い薬物に対しては、物理的マスキング法が有効と考えられるが、薬物を高分子で被覆した顆粒の薬物放出メカニズムに影響を与える因子を特定し、理解を深めて技術革新に繋げることは、処方最適化や苦味マスキング効果向上のためにも大きな意義がある。

1.2 本研究の目的

前述のとおり、OD錠の設計においては、味・服用感、崩壊性、機械的強度（硬度）及び保存安定性の確保が重要である。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むOD錠を研究対象として、薬物の苦味を遮蔽する苦味マスキング技術を確立し、さらにOD錠に求める特性（速崩壊性、高い硬度及び十分な保存安定性）を満たす処方・製法を確立し、標準処方とすることを目指した。

第1章では、ポリマーブレンド膜で被覆した苦味マスキング顆粒の薬物放出メカニズムに関する研究について述べた。

また、第2章では、D-マンニトールの粒子形状が打錠品特性及び圧縮挙動に与える影響の評価について述べた。

さらに、第3章では、苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の基本処方・製法確立に関する検討の結果を述べた。

以上の研究成果をまとめ、総合的なOD錠設計技術の獲得を目指した。

第2章 本論

2.1 ポリマーブレンド膜で被覆した苦味マスキング顆粒の薬物放出メカニズムに関する研究

2.1.1 緒言

本研究では、不快な苦味を有する薬物をポリマーブレンド膜（苦味マスキング層）で被覆することによって得られる苦味マスキング顆粒（TMG）を研究対象とし、苦味マスキング層の特性が TMG の薬物放出性（溶出ラグタイム、溶出速度）に与える影響を評価した。モデル薬物として、強い苦味を有するラフチジン（Figure 2.1-1）を用いた。ラフチジンは H_2 受容体拮抗薬であり、プロテカジン錠（大鵬薬品工業株式会社）の有効成分として既に臨床利用されている化合物であるが、苦味の問題もあることから、錠剤の表面は高分子膜でコーティングされている。

TMG の苦味マスキング層には水不溶性高分子（Ethylcellulose, EC）と水溶性高分子（Hypromellose, HPMC）を主成分とする EC/HPMC 膜を用いた。TMG からの薬物放出は、口腔内で抑制されつつ胃内では速やかとなることが望ましい。口腔粘膜の pH は、 6.78 ± 0.04 であることが報告されていることから³³⁾、口腔内 pH に近い溶出試験第 2 液（JP2, pH 6.8）中では、溶出ラグタイム（5%溶出するまでの時間）が 2 分以上であり、なおかつ胃内 pH に近い溶出試験第 1 液（JP1, pH 1.2）中では、15 分溶出率が 85%以上となる TMG の設計を目指した。得られた TMG を含む OD 錠について、官能評価と Bioavailability の評価を実施し、開発した TMG の有用性を検証した。

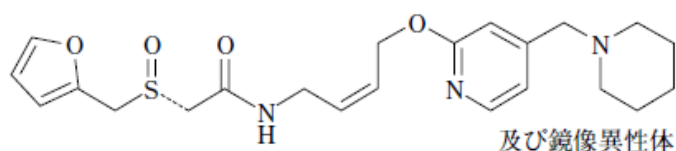


Figure 2.1-1 Structural Formula of Lafutidine

2.1.2 材料及び方法

2.1.2.1 材料

モデル薬物として用いたラフチジンはセントラル硝子株式会社より購入した。乳糖水和物 (FlowLac 90) はメグレ・ジャパン株式会社より購入した。ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) は日本曹達株式会社より購入した。低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-31 及び LH-21) は信越化学工業株式会社より購入した。ヒプロメロース (TC-5E, HPMC) は信越化学工業株式会社より購入した。タルク (PKP-81) は富士タルク工業株式会社より購入した。エチルセルロース (Ethocel Std 7 premium, EC) は、日本カラコン合同会社より購入した。酸化チタン (NA65, TiO_2) は東邦チタニウム株式会社より購入した。D-マンニトール (Mannit Q, MQ) は三菱商事フードテック株式会社より購入した。フマル酸ステアリルナトリウム (Pruv) は木村産業株式会社より購入した。エタノール (特定アルコールトレーサブル 95 度 1 級発酵) は日本アルコール販売株式会社より購入した。

2.1.2.2 苦味マスキング顆粒の調製

TMG の概略図を Figure 2.1-2 に示した。流動層造粒機 (MP-01, 株式会社パウレック) に核粒子 (FlowLac 90) を投入し、Table 2.1-1 に示す成分を核粒子にレイヤリングすることで、苦味マスキング層の EC/HPMC 比率が異なる 5 種類の TMG を調製した。

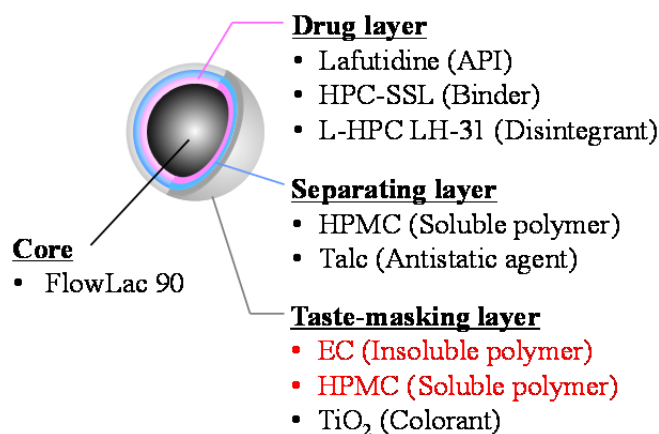


Figure 2.1-2 Schematic representation of taste-masking granule structure

Table 2.1-1 Formulations of taste-masking granules (mg)

ID name	TMG _{100/0}	TMG _{90/10}	TMG _{80/20}	TMG _{67/33}	TMG _{50/50}
<u>Core</u>					
FlowLac 90	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
<u>Drug layer</u>					
Lafutidine	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
HPC-SSL	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
L-HPC LH-31	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
<u>Separating layer</u>					
HPMC	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
Talc	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
<u>Taste-masking layer</u>					
EC	7.2	6.5	5.8	4.8	3.6
HPMC	-	0.7	1.4	2.4	3.6
TiO ₂	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
Total	51.5	51.5	51.5	51.5	51.5

2.1.2.3 走査型電子顕微鏡を用いた観察

TMG の粒子形状観察には、走査型電子顕微鏡（SEM VE-7800, 株式会社キーエンス）を用いた。

2.1.2.4 粒度分布測定

TMG の粒度分布測定には、粒度分布測定装置（LS 13 320, ベックマン・コールター株式会社）を用いた。

2.1.2.5 溶出試験

手動ポンプ（P-16B, 理研精機株式会社）を用いて Table 2.1-2 に示す処方の混合末を 2.5 kN で圧縮成形し、速崩壊性の錠剤（錠剤質量 220.5 mg, 直径 8 mm）を得た。この錠剤を溶出試験用試料とし、溶出試験器（NTR-6200ACT, 富山産業株式会社）を用いて錠剤中に含まれる TMG からの薬物溶出性を評価した。溶出試験は、日局 16 溶出試験法のパドル法に従い、パドル回転数 50 rpm にて実施した。溶出試験液には JP2（pH 6.8）及び JP1（pH 1.2）を用いた。

JP2 中での溶出プロファイルにおいて、ラフチジンが 5%溶出するまでの時間を溶出ラグタイムとし、JP1 中における 15 分溶出率を溶出速度と定義した。

Table 2.1-2 Formulation of tablet for dissolution test

Components	mg/tablet	wt %
TMG	51.5	23.36
MQ	160	72.56
L-HPC LH-21	8	3.63
Pruv	1	0.45
Total	220.5	100

2.1.2.6 苦味マスキング顆粒の崩壊挙動観察

TMG を両面テープでプラスチックシャーレの底面に固定し，TMG が浸漬する程度の試験液（JP2）を添加し，試験液中における TMG の崩壊挙動をマイクロスコープ（VW-6000，株式会社キーエンス）で観察した．

2.1.2.7 Ethylcellulose/Hypromellose 膜の調製

エタノール/水（8/2）混液中に EC と HPMC を溶解させた溶液を調製し，テフロン板上に均一に展延した後，50℃条件下で 12 hr 乾燥させて溶媒を取り除いた．[Table 2.1-3](#) に示した処方に従い，EC/HPMC 比率の異なる 5 種類の EC/HPMC 膜を得た．

Table 2.1-3 Formulations of Ethylcellulose/Hypromellose film

Components	EC/HPMC ratio (wt %)				
	100/0	90/10	80/20	67/33	50/50
EC	20.0	18.0	16.0	13.4	10.0
HPMC	-	2.0	4.0	6.6	10.0
Ethanol	64.0	64.0	64.0	64.0	64.0
Water	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0

2.1.2.8 引張強度の測定

EC/HPMC 膜の引張強度測定には、精密万能試験機（Autograph AG-50kNE，株式会社島津製作所）を用いた。EC/HPMC 膜を長さ 50 mm，幅 10 mm のサイズに切断し，micrometer を用いて膜の厚みを測定した。引張速度は 1 mm/min とし，標点距離は 10 mm とした。引張強度 σ (N/mm²) は以下の Eq. (2-1)より算出した。

$$\sigma = \frac{P}{h \times w} \quad (2-1)$$

ここで， P は EC/HPMC 膜の破断荷重 (N)， h は EC/HPMC 膜の厚み (mm)， w は EC/HPMC 膜の幅 (mm) である。

2.1.2.9 苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の官能評価

TMG_{67/33} に香料と甘味料を添加して OD 錠（崩壊時間：30 秒以内）を調製し，成人 58 名（男性：31 名，女性：27 名）に対して官能評価を実施した。口腔内の唾液で OD 錠を崩壊させた際の苦味及び崩壊物の舌触りについて，Table 2.1-4 に示した 7 段階で評価した。

Table 2.1-4 Satisfaction level of sensory evaluation in volunteers

Level of satisfaction
Extreme
Moderate
Slight
Neither satisfied nor dissatisfied
Slightly dissatisfaction
Moderately dissatisfaction
Extremely dissatisfaction

2.1.2.10 苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠と普通錠の生物学的同等性試験

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性を被験者とし、被験者に TMG_{67/33} を含む OD 錠（プロテカジン OD 錠 10, OD 錠）または苦味マスキング処理を施していないフィルムコーティングの普通錠（プロテカジン錠 10, 普通錠）を経口投与した。OD 錠は、唾液とともに投与（水なし）、または 150 mL の水とともに投与（水あり）した。普通錠は、150 mL の水とともに投与した。

投与前、投与 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 及び 24 時間後に採血を行い、LC/MS/MS 法（高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法）により血漿中薬物濃度を測定した。分析対象は、未変化体とした。

OD 錠及び普通錠のラフチジン未変化体の血漿中濃度を測定後、各採血時間の平均血漿中濃度及び次の薬物速度論的パラメータを算出した。

- ・ AUC_{0-24} : 投与後 24 時間（最終採血時点）までの血漿中濃度—時間曲線下面積
- ・ C_{max} : 最高血漿中濃度

OD 錠及び普通錠について、「後発品 GL」³⁴⁾に従って生物学的同等性を判定した。

2.1.3 結果及び考察

2.1.3.1 苦味マスキング顆粒の形状観察及び粒度分布測定

5種類のTMG (Table 2.1-1) を走査型電子顕微鏡で観察した結果を Figure 2.1-3 に示した。粒子の形状 (倍率 50×) や表面状態 (倍率 500×) を観察して比較した結果, 5種類の TMG 間で差は認めず, いずれも球形度と粒度均一性が高く, 表面が滑らかな顆粒であることを確認した。

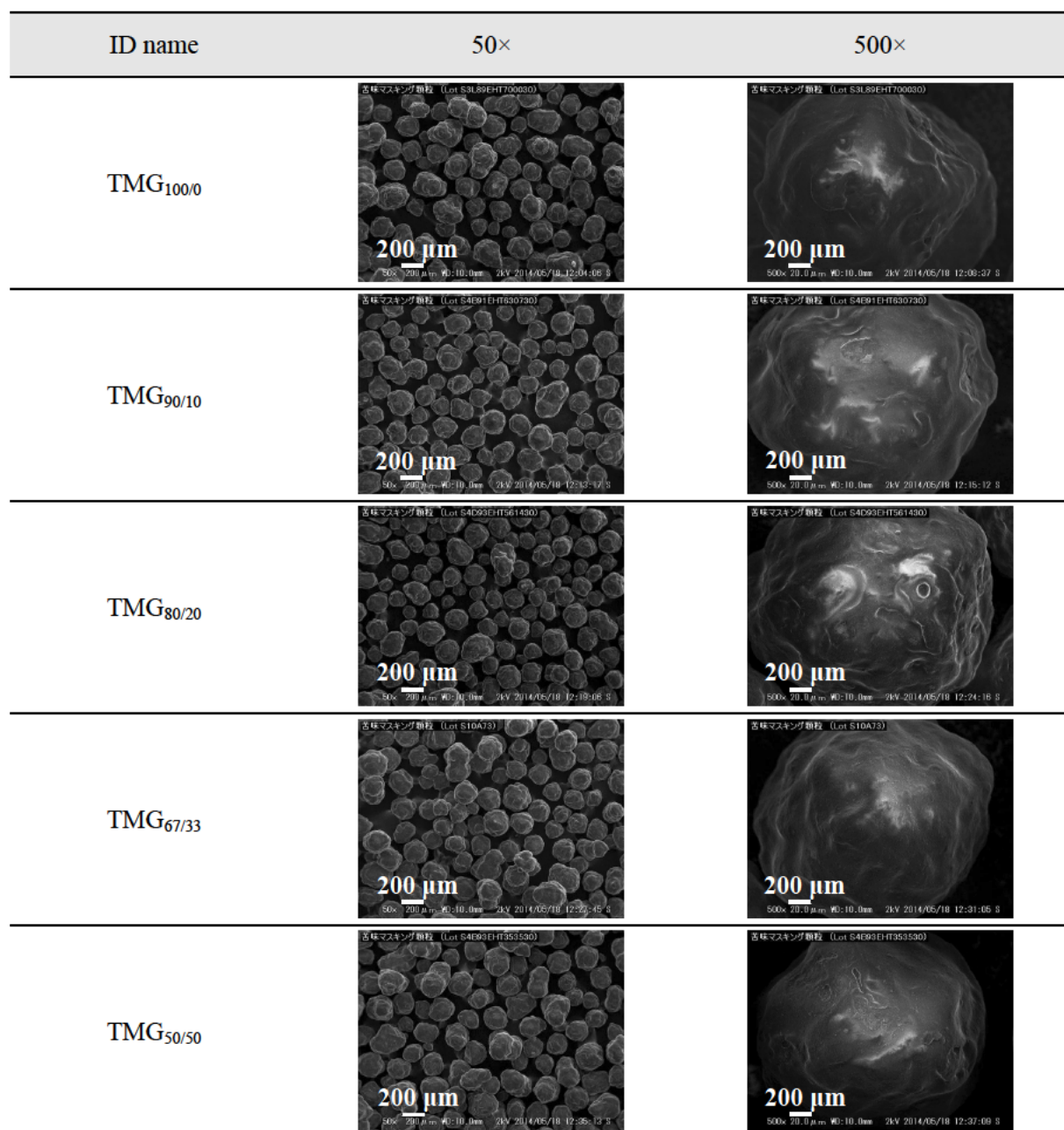


Figure 2.1-3 Scanning electron micrographs of overall appearance and surface of taste-masking granules

5種類のTMGについて、レーザー回折法にて粒度分布を測定した結果、いずれも平均粒子径(d_{50})は250 μm 程度であり、粒度分布に差を認めなかった (Figure 2.1-4 及び Table 2.1-5)。以上より、苦味マスキング層のEC/HPMC比率は、顆粒の粒度分布に影響を与えず、均一な粒度の顆粒が得られることを確認した。なお、核粒子の平均粒子径(d_{50})は127.6 μm であったことから、核粒子に各種レイヤリング層を被覆してTMGを製造した結果、本検討においては顆粒の粒子径が100 μm 程度大きくなることを確認した。

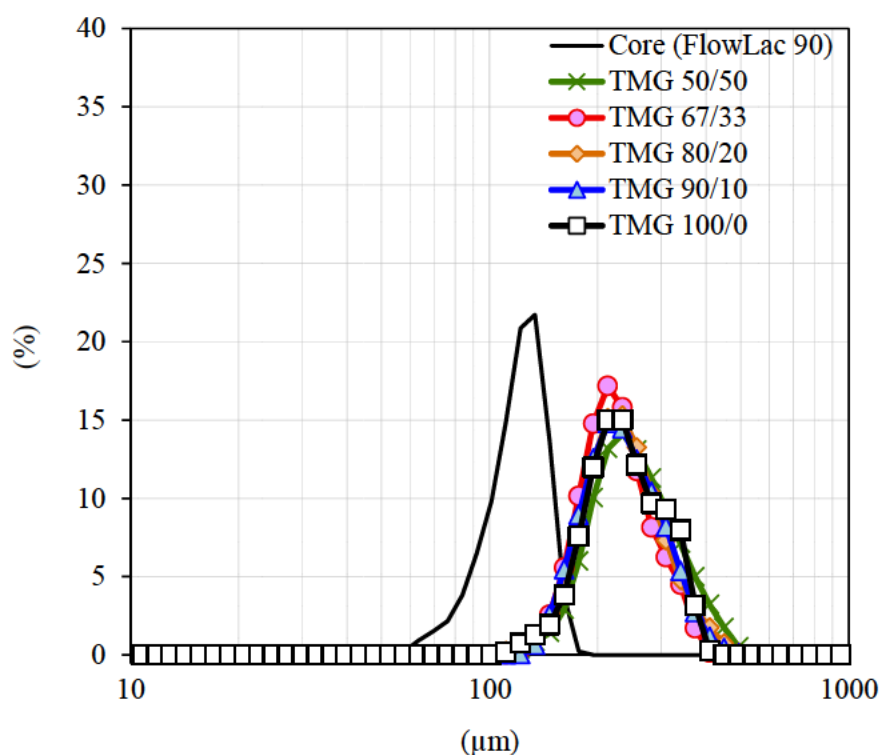


Figure 2.1-4 Particle size distribution of taste-masking granules and core particles
n=1

Table 2.1-5 Particle size distribution of taste masking granules

	Core	TMG _{100/0}	TMG _{90/10}	TMG _{80/20}	TMG _{67/33}	TMG _{50/50}
d_{10} (μm)	94.0	181.6	179.6	180.7	177.6	189.8
d_{50} (μm)	127.6	245.5	242.2	243.5	232.0	259.2
d_{90} (μm)	154.8	345.6	338.8	341.7	322.2	376.4

n=1

2.1.3.2 苦味マスキング顆粒の溶出性評価

苦味マスキング層の EC/HPMC 比率が異なる 5 種類の TMG をそれぞれ含む錠剤について溶出試験を実施し、TMG からの薬物溶出プロファイルを確認した (Figure 2.1-5)。溶出試験液として JP2 (pH 6.8) 及び JP1 (pH 1.2) を用いて試験を実施した結果、いずれの試験液を用いた場合も、HPMC 配合比率の増加に伴って溶出性が速まることを確認した。

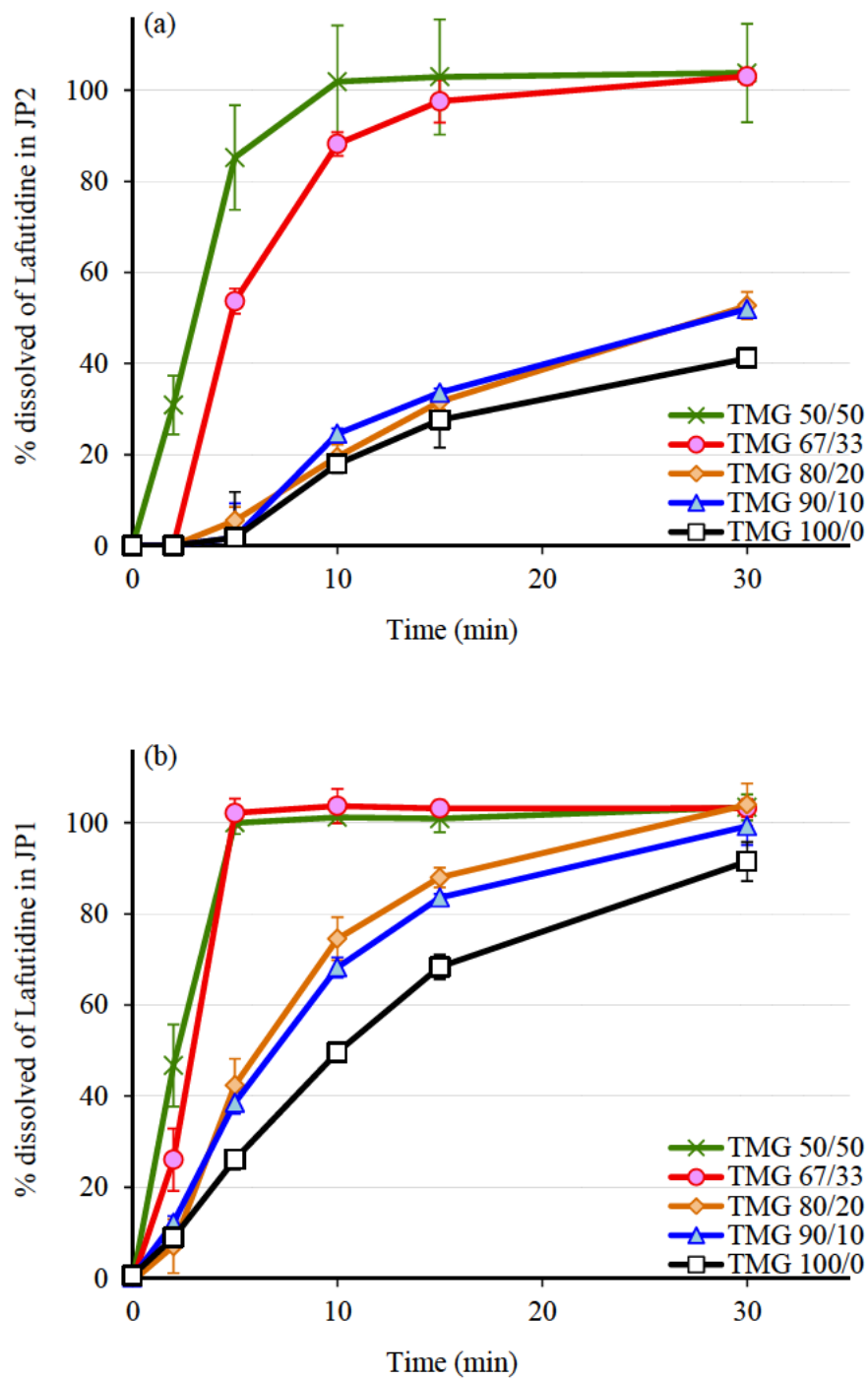


Figure 2.1-5 (a) Dissolution profiles of Lafutidine from orally disintegrating tablets in Japanese Pharmacopoeia 2nd fluid and (b) 1st fluid. Evaluating effect of Ethylcellulose/Hypromellose ratio of taste-masking layer
mean \pm SD, n=3

苦味マスキング層の HPMC 配合比率に対する溶出ラグタイムと溶出速度の関係をプロットし、Figure 2.1-6 に示した。その結果、口腔内 pH を想定した JP2 中においては、HPMC 配合比率が 33 wt % 以下の場合に 2 分以上の溶出ラグタイムが形成されることが明らかとなった。よって、HPMC 配合比率を 33% 以下とすることで、口腔内での苦味を十分に抑制できると考えた。一方、胃内 pH を想定した JP1 中においては、HPMC 配合比率が 20 wt % 以上の場合に目標とする溶出速度を示すことが明らかとなった。従って、HPMC の配合比率を 20 wt % 以上とすることによって消化管内で速やかに薬物を放出する TMG が得られると考えた。

これらの結果より、EC/HPMC 比率が 80/20～67/33 の場合に目標とする薬物溶出性を示す TMG が得られ、特に 67/33 の場合に、十分な溶出ラグタイムの後、薬物放出が速やかな TMG が得られると考えた。

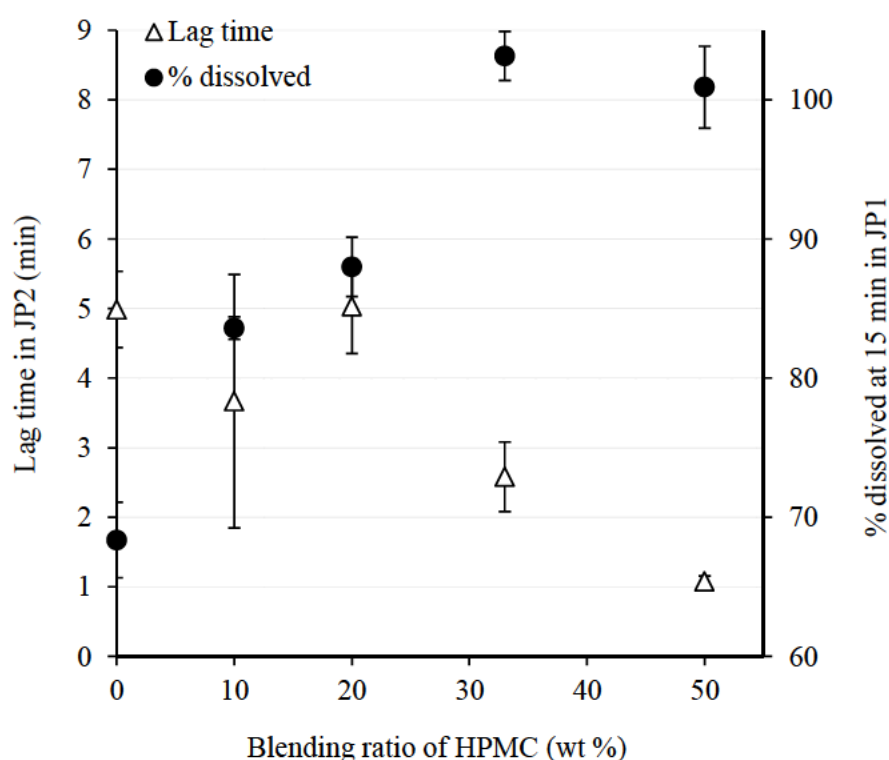


Figure 2.1-6 Effect of polymer blending ratio on dissolution lag time and dissolution rate
mean \pm SD, n=3

2.1.3.3 苦味マスキング顆粒の崩壊挙動観察

試験液（JP2）中における TMG の崩壊挙動を観察した結果、TMG を試験液に浸漬した後、一定時間が経過すると TMG 表面の苦味マスキング層が破断し、顆粒内容物が試験液中に放出されている様子を観察した（Figure 2.1-7）。さらに、苦味マスキング層の HPMC 配合比率が増加するにつれて、試験液中での顆粒崩壊時間が短縮される傾向を認めた。以上より、EC/HPMC 配合比率は苦味マスキング層の破断時間を変動させていると考えた。

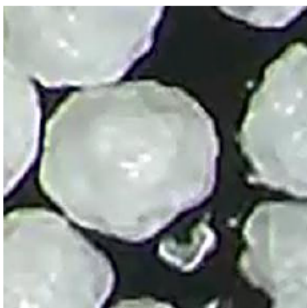

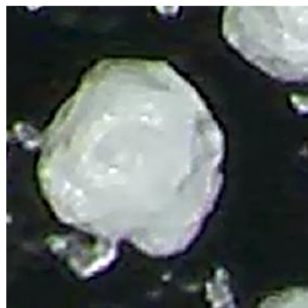






Immersion time	EC/HPMC ratio of taste-masking layer (wt %)		
	80/20	67/33	50/50
Before			
1 min			
2 min			

Figure 2.1-7 Change in appearance of taste-masking granules in Japanese Pharmacopoeia 2nd

2.1.3.4 Ethylcellulose/Hypromellose 膜の特性と苦味マスキング顆粒の溶出性との関係評価

TMG の苦味マスキング層と EC/HPMC 比率が同じポリマーキャスト膜 (EC/HPMC 膜) を作製し、EC/HPMC 比率が膜の引張強度に与える影響を確認した。その上で、EC/HPMC 膜の引張強度と TMG の溶出速度について、両者の相関関係を評価した。さらに、EC/HPMC 膜の水透過性と TMG の薬物溶出ラグタイムの関係についても考察した。

その結果、EC/HPMC 膜の引張強度は、HPMC 配合比率が増加するにつれて低下する傾向を示した (Figure 2.1-8)。TMG は苦味マスキング層の HPMC 配合比率が増加するにつれて、溶出速度が速くなる傾向を示していることから、EC/HPMC 膜の引張強度に対する TMG の溶出速度をプロットした結果、両者の間に相関関係を認めた (Figure 2.1-9)。一方、Table 2.1-6 に示すとおり、EC/HPMC 膜の HPMC 配合比率は、膜の水透過性に影響を与えることが報告されている³⁵⁾。TMG においては、苦味マスキング層の HPMC 配合比率が増加した場合、溶出ラグタイムが短縮されることから (Figure 2.1-6)、HPMC 配合比率の増加は苦味マスキング層の水透過性を亢進させ、溶出ラグタイムを短縮させると考えた。

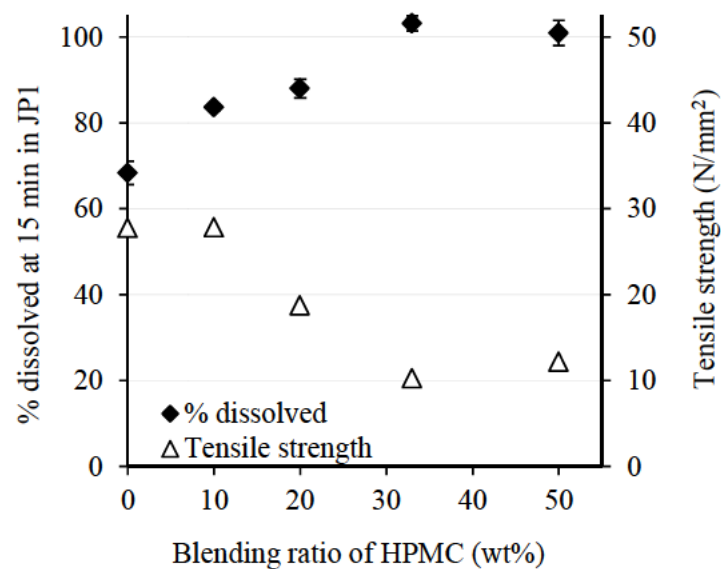


Figure 2.1-8 Effect of polymer blending ratio on dissolution rate of taste-masking granules and tensile strength of Ethylcellulose/Hypromellose films
mean \pm SD, n=3

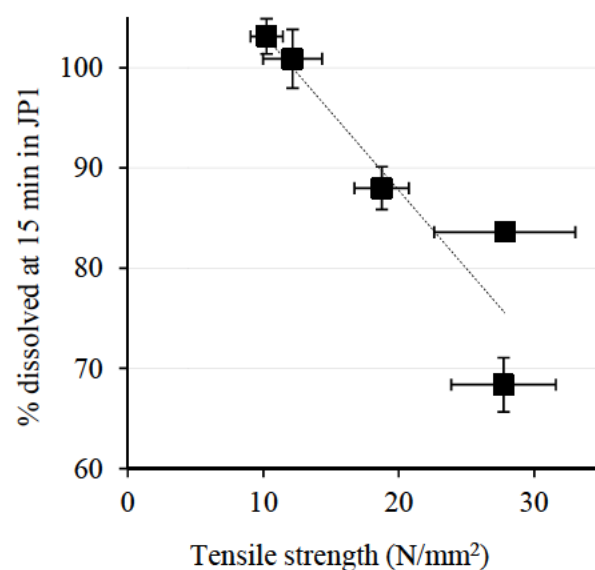


Figure 2.1-9 Relationship between dissolution rate of taste-masking granules and tensile strength of Ethylcellulose/Hypromellose films
mean \pm SD, n=3

Table 2.1-6 Water permeability of Ethylcellulose/Hypromellose films

EC/HPMC ratio (wt %)	Water permeability ($\text{m}^2/\text{s} \times 10^{-12}$)
100/0	1.85
90/10	2.38
80/20	4.46
78/22	5.54
76/24	7.38
73/27	9.57
70/30	22.8

2.1.3.5 苦味マスキング顆粒の薬物溶出メカニズムに関する考察

以上の検討結果より、TMG からの薬物溶出メカニズムを Figure 2.1-10 に示した概略図のように考察した。

- ① TMG の苦味マスキング層を介して水が顆粒内へ浸入する．このプロセスには、苦味マスキング層の水透過速度が関与していると推察している．
- ② Drug layer 中の崩壊剤（L-HPC）が吸水して膨潤し、顆粒内圧が増大する．
- ③ 苦味マスキング層（EC/HPMC 膜）の破断が生じる．このプロセスには、苦味マスキング層の引張強度が関与している．
- ④ TMG 内の薬物が顆粒外へ放出される．

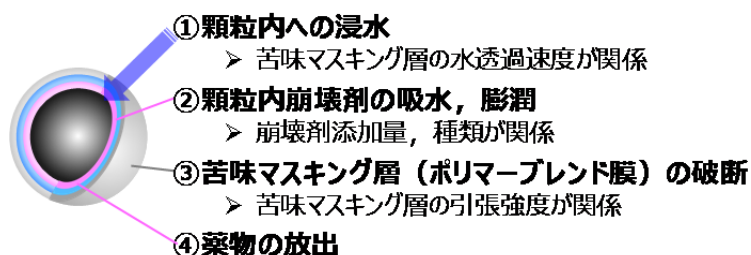


Figure 2.1-10 Mechanism of drug release from taste-masking granule

2.1.3.6 苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の官能評価

TMG_{67/33} に香料と甘味料を添加して OD 錠を調製し、成人 58 名に対して官能評価を実施した結果、80%以上は苦味に対して好印象を抱き、70%程度は OD 錠の舌触りに対しても好印象を抱くことが明らかとなり、服用感は良好であることを確認した (Table 2.1-7)。

Table 2.1-7 Results of sensory evaluation in volunteers

Level of satisfaction	Bitterness	Oral sensation
	n (%)	n (%)
Extreme	9 (15.5)	2 (3.4)
Moderate	23 (39.7)	21 (36.2)
Slight	17 (29.3)	17 (29.3)
Neither satisfied nor dissatisfied	2 (3.4)	4 (6.9)
Slightly dissatisfaction	6 (10.3)	13 (22.4)
Moderately dissatisfaction	1 (1.7)	1 (1.7)
Extremely dissatisfaction	0 (0)	0 (0)
Total	58	58

2.1.3.7 口腔内崩壊錠（苦味マスキング顆粒含有）と普通錠の生物学的同等性試験³⁶⁾

TMG_{67/33}を含むOD錠（プロテカジン OD錠 10）のBioavailabilityを確認するため、苦味マスキング処理を施していないフィルムコーティングの普通錠（プロテカジン錠 10）との生物学的同等性を評価した。健康成人男性にOD錠を唾液とともに投与した場合（水なし）、150 mLの水とともに投与した場合（水あり）、及び普通錠を150 mLの水とともに投与した場合の血漿中ラフチジン濃度推移をFigure 2.1-11に示した。また、OD錠と普通錠の薬物速度論的パラメータの平均値をTable 2.1-8に示した。

OD錠と普通錠のAUC₀₋₂₄及びC_{max}を比較した結果、両製剤は後発品GLにおいて同等と判定される基準を満たしていたことより、TMG_{67/33}を含むOD錠は、苦味マスキング処理を施していない普通錠と生物学的に同等であり、十分なBioavailabilityが確保されていることを確認した。

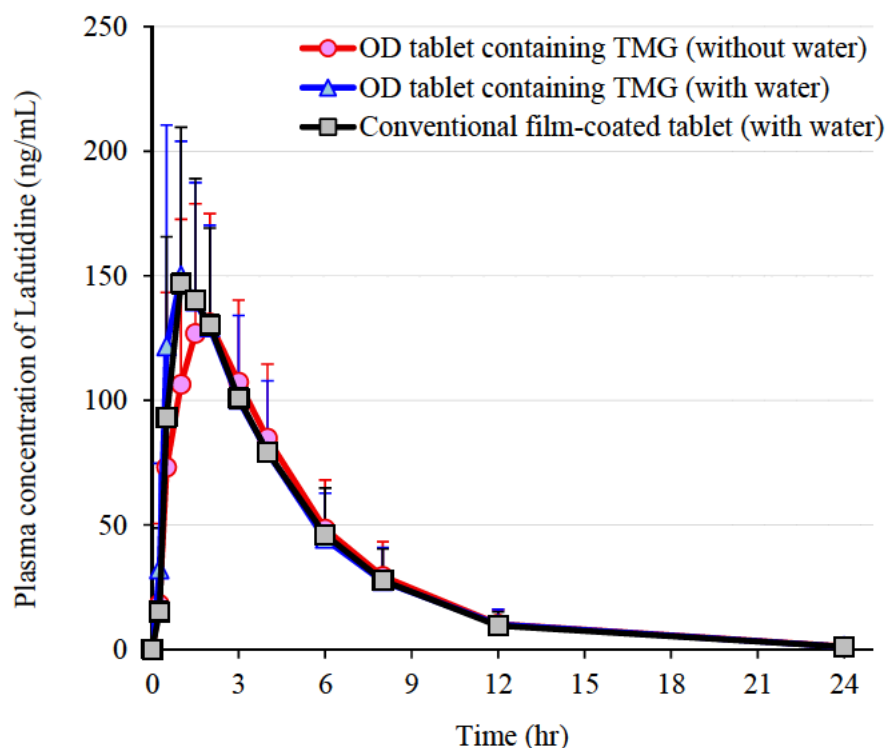


Figure 2.1-11 Plasma concentration curves of Lafutidine from orally disintegrating tablet containing taste-masking granules (PROTECADINE OD tablet 10) and conventional film-coated tablet (PROTECADINE tablet 10) in human
mean±SD, n=29

Table 2.1-8 Pharmacokinetic parameters of Lafutidine from orally disintegrating tablet containing taste-masking granules (PROTECADINE OD tablet 10) and conventional film-coated tablet (PROTECADINE tablet 10) in human

	AUC _{0-24hr} (ng·hr)	C _{max} (ng/mL)
OD tablet containing TMG (without water)	755.28	164.18
OD tablet containing TMG (with water)	772.38	169.04
Conventional film-coated tablet (with water)	758.44	164.59

mean, n=29

2.1.4 結言

不快な苦味を有する薬物をポリマーブレンド膜で被覆することによって得られる TMG について、薬物放出性がポリマーブレンド膜（苦味マスキング層）の引張強度に応じて変動することを明らかにした。ポリマーブレンド膜の引張強度は膜組成（EC/HPMC 配合比率）に応じて変動したことより、EC と HPMC の配合比率を最適化することによって、口腔内での薬物溶出を抑えて苦味を遮蔽しつつ、消化管内では薬物を速やかに放出する TMG が調製できる可能性を示した。

本知見は、破断型放出制御膜によって TMG からの薬物溶出性を制御する技術に適用可能であると考えられる。

2.2 D-マンニトールの粒子形状が打錠品特性及び圧縮挙動に与える影響の評価

2.2.1 緒言

OD錠には、口腔内における速崩壊性と高い硬度が求められ、賦形剤には乳糖水和物、D-マンニトール（マンニトール）及び結晶セルロースなどが使用されるが、OD錠の製剤コンセプトである良好な服用感を満足させるには、適度な甘味と冷涼感を有する糖アルコールが適しており、特に吸湿性が低く化学的にも安定なマンニトールはOD錠用賦形剤として最適である。しかし、汎用される結晶マンニトールは、成形性が乏しく高い硬度が得られにくい上、圧縮成形時にバインディングやキャッピングなどの打錠障害を伴い、OD錠の製造に問題を来すことが多い。

本研究では、粒子形状の異なる各種マンニトール（結晶マンニトール、造粒マンニトール及び球形造粒マンニトール）について、粉体物性、打錠品特性（崩壊性、硬度）を評価し、OD錠用の賦形剤として最適なマンニトールの粒子形状について考察した。さらに、各種マンニトールの圧縮挙動を評価し、粒子形状が成形性に与える影響を考察した。

2.2.2 材料及び方法

2.2.2.1 材料

D-マンニトール (Pearlitol 50C, Pearlitol 160C, Pearlitol 100SD 及び Pearlitol 200SD, それぞれ 50C, 160C, 100SD 及び 200SD) は, ロケットジャパン株式会社より購入した. D-マンニトール (Parateck Delta M, δ M) はメルク株式会社より購入した. D-マンニトール (Mannit Q, MQ) は三菱商事フードテック株式会社より購入した. ステアリン酸マグネシウム (ステアリン酸マグネシウム (植物性), MgSt) は, 太平化学産業株式会社より購入した.

2.2.2.2 粉体物性評価

各種マンニトールの粒子形状観察には, 走査型電子顕微鏡 (SEM VE-7800, 株式会社キーエンス) を用いた. また, 粒度分布の測定には, Laser Micron Sizer (LMS-30, 株式会社セイシン企業) を用いた. さらに, 粉体物性として安息角を測定するため, Powder Tester (PT-R, ホソカワミクロン株式会社) を用いた.

2.2.2.3 打錠

手動ポンプ (P-16B, 理研精機株式会社) を用いて Table 2.2-1 に示す処方の混合末を 2.5 kN, 5 kN 及び 10 kN で圧縮成形し, 打錠品 (直径 8 mm, 質量 200 mg) を得た.

Table 2.2-1 Formulation of D-mannitol tablets

Components	mg/tablet	wt %
D-mannitol	199	99.5
MgSt	1	0.5
Total	200	100

2.2.2.4 打錠品特性の評価

打錠品を舌の上に乗せて上顎と舌で挟み, 噛まずに唾液のみで打錠品を崩壊させた際の崩壊性 (口腔内崩壊時間) を測定した. また, 錠剤硬度計 (6D, Dr. Shleuniger Pharmatron) を用いて打錠品の硬度を測定した.

2.2.2.5 圧縮挙動評価

精密万能試験機（Autograph AG-50kNE, 株式会社島津製作所）を用いて、各種マンニトールの圧縮挙動を評価した。臼杵（直径 9 mm（平杵））の接粉部に MgSt を塗布した後、臼内にマンニトール 200 mg を充填し、目標とする圧縮力（1 kN, 3 kN, 5 kN, 10 kN, 15 kN 及び 20 kN）に達するまで一定速度（2 mm/min）で圧縮した。目標圧に到達した後は上杵位置を保持し、杵にかかる応力の減衰量を測定した。圧縮成形したマンニトールは回収し、厚みを測定して成形品密度（g/cm³）を算出した。

測定の結果より、粉体の圧縮過程を以下の Eq. (2-2)（Heckel 式³⁷⁾）により解析した。

$$\ln \left[\frac{1}{(1-D)} \right] = KP + A \quad (2-2)$$

ここで、 D は圧縮圧 P (MPa) における成形品の相対密度（ D -マンニトールの真密度 1.514 g/cm³ に対する成形品密度の比）、 K は Heckel プロットの直線部分の傾きで、 K の逆数は平均降伏圧 P_y (MPa) を示す。

次に、以下の Eq. (2-3)～Eq. (2-5)に従って緩和率 $Y(t)$ と時間 t の関係を整理し、パラメータ A_s (t_∞ における緩和率、大きいほど応力緩和が大きい) 及び B_s ($1/B_s$ は緩和率が $A_s/2$ に達するまでの時間、大きいほど緩和速度が速い) を算出することで緩和挙動を評価した^{38),39)}。

$$Y(t) = \frac{P_0 - P_t}{P_0} \quad (2-3)$$

$$Y(t) = \frac{A_s B_s t}{1 + B_s t} \quad (2-4)$$

$$\frac{t}{Y(t)} = \frac{1}{A_s B_s} + \frac{t}{A_s} \quad (2-5)$$

ここで、 P_0 (MPa) は最大圧縮応力、 P_t (MPa) は上杵保持時間 t (sec) における杵の応力を示す。

2.2.3 結果及び考察

2.2.3.1 各種マンニトールの粉体物性評価

製造方法の異なる各種マンニトールの走査型電子顕微鏡画像及び粉体物性を [Table 2.2-2](#) 及び [Table 2.2-3](#) に示した。結晶マンニトールである 50C, 160C 及び δ M の粒子形状は不定形であり、安息角が大きく流動性に劣るが、造粒マンニトールである 100SD 及び 200SD は、丸みを帯びた形状で粒子径が比較的大きいため、安息角が小さく流動性に優れることを確認した。一方、球形造粒マンニトールである MQ は、粒子径が小さいにも関わらず真球に近い形状であるため、安息角が小さく流動性に優れていた。

Table 2.2-2 Appearance and powder properties of crystalline mannitol

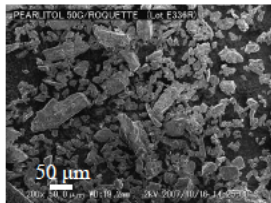
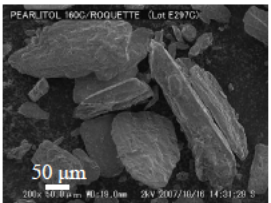
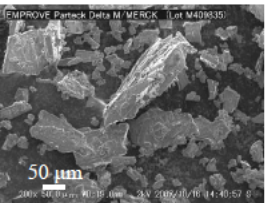
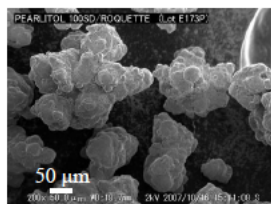
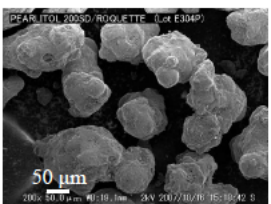
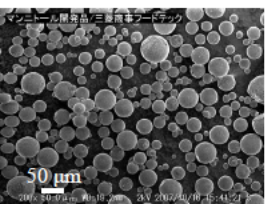
Grade name		50C	160C	δM
Scanning micron electrographs				
Particle size distribution (μm)	d_{10}	6	32	9
	d_{50}	24	107	42
	d_{90}	66	252	162
Angle of repose (°)		52	45	46

Table 2.2-3 Appearance and powder properties of granulated mannitol and spherical granulated mannitol

Grade name		100SD	200SD	MQ
Scanning micron electrographs				
Particle size distribution (μm)	d_{10}	80	106	17
	d_{50}	126	152	34
	d_{90}	199	221	60
Angle of repose (°)		36	35	40

2.2.3.2 打錠品特性の評価

各種マンニトールに滑沢剤 (MgSt 0.5 wt %) を添加して圧縮成形した際の圧縮力に対する錠剤硬度の値をプロットし、Figure 2.2-1 に示した。その結果、100SD、200SD 及び MQ は、50C、160C 及び δ M よりも高い硬度を示すことを確認した。

次に、得られた打錠品の口腔内崩壊時間を測定し、各種マンニトールについて、硬度と崩壊時間の関係をプロットした (Figure 2.2-2)。その結果、結晶マンニトール (50C、160C 及び δ M) の打錠品は、良好な崩壊性を示したが、造粒マンニトール (100SD 及び 200SD) の打錠品よりも硬度が低く、圧縮圧を高めた場合も硬度の大幅な上昇を認めなかった。また、造粒マンニトールの打錠品は高い硬度を示したが、結晶マンニトールの打錠品よりも崩壊性に劣っていた。一方、球形造粒マンニトール (MQ) の打錠品は造粒マンニトールの打錠品と同等の硬度を示しつつ、造粒マンニトールの打錠品よりも崩壊性に優れる特性を示した。以上より、MQ は速崩壊性と高い硬度の両立を目指す OD 錠用の賦形剤として最適であると考えた。

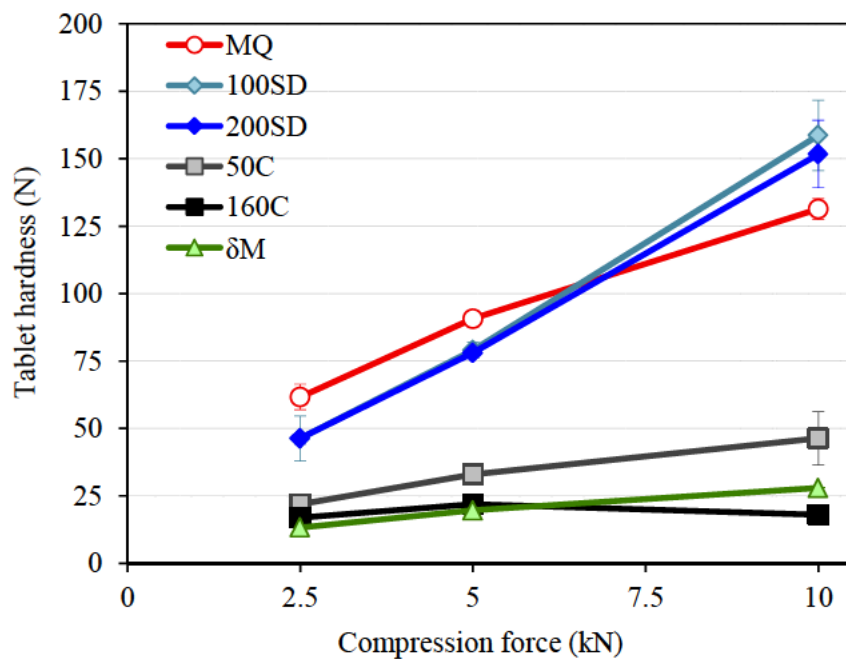


Figure 2.2-1 Relationship between compression force and tablet hardness of D-mannitol tablets
 tablet diameter 8 mm, tablet weight 200 mg
 orally disintegrating time (n=1), tablet hardness (mean±SD, n=3)

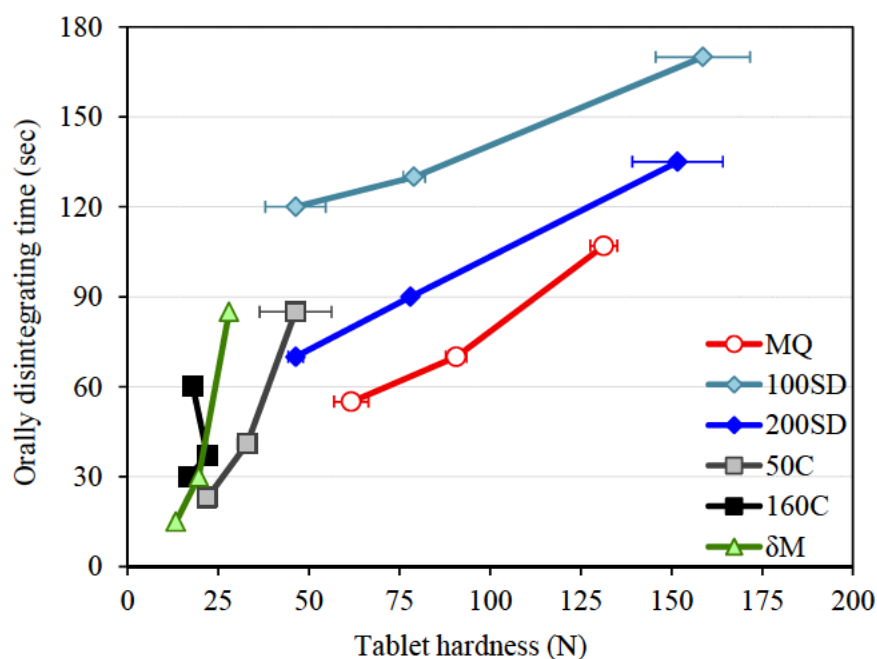


Figure 2.2-2 Relationship between tablet hardness and orally disintegrating time of D-mannitol tablets
 tableting conditions; compression force 2.5 kN, 5 kN, and 10 kN,
 tablet diameter 8 mm, tablet weight 200 mg
 orally disintegrating time (n=1), tablet hardness (mean±SD, n=3)

2.2.3.3 圧縮挙動評価

マンニトールの粒子形状が圧縮挙動に及ぼす影響を確認するため、結晶マンニトール (50C)、造粒マンニトール (200SD) 及び球形造粒マンニトール (MQ) について、それぞれ 6 水準の圧縮力 (1 kN, 3 kN, 5 kN, 10 kN, 15 kN 及び 20 kN) で圧縮した。目標圧に到達した後、上杵位置を 5 分間保持し、杵にかかる応力の減衰量を測定し、圧縮応力-時間曲線を得た (Figure 2.2-3)。さらに、得られた成形品の厚みより相対密度 D (g/cm^3) を求め、Heckel プロットを作成する上で必要なパラメータ $\ln[1/(1-D)]$ を得た (Table 2.2-4)。

圧縮力 10 kN 以下の条件下では、結晶マンニトール (50C) は造粒マンニトール (200SD) 及び球形造粒マンニトール (50C) と比較して相対密度が高く、打錠品の空隙率が低い可能性が示唆された。また、同様に低圧条件下 (3 kN 以下) では、球形造粒マンニトールは造粒マンニトールに比べて相対密度が低いことを確認した。

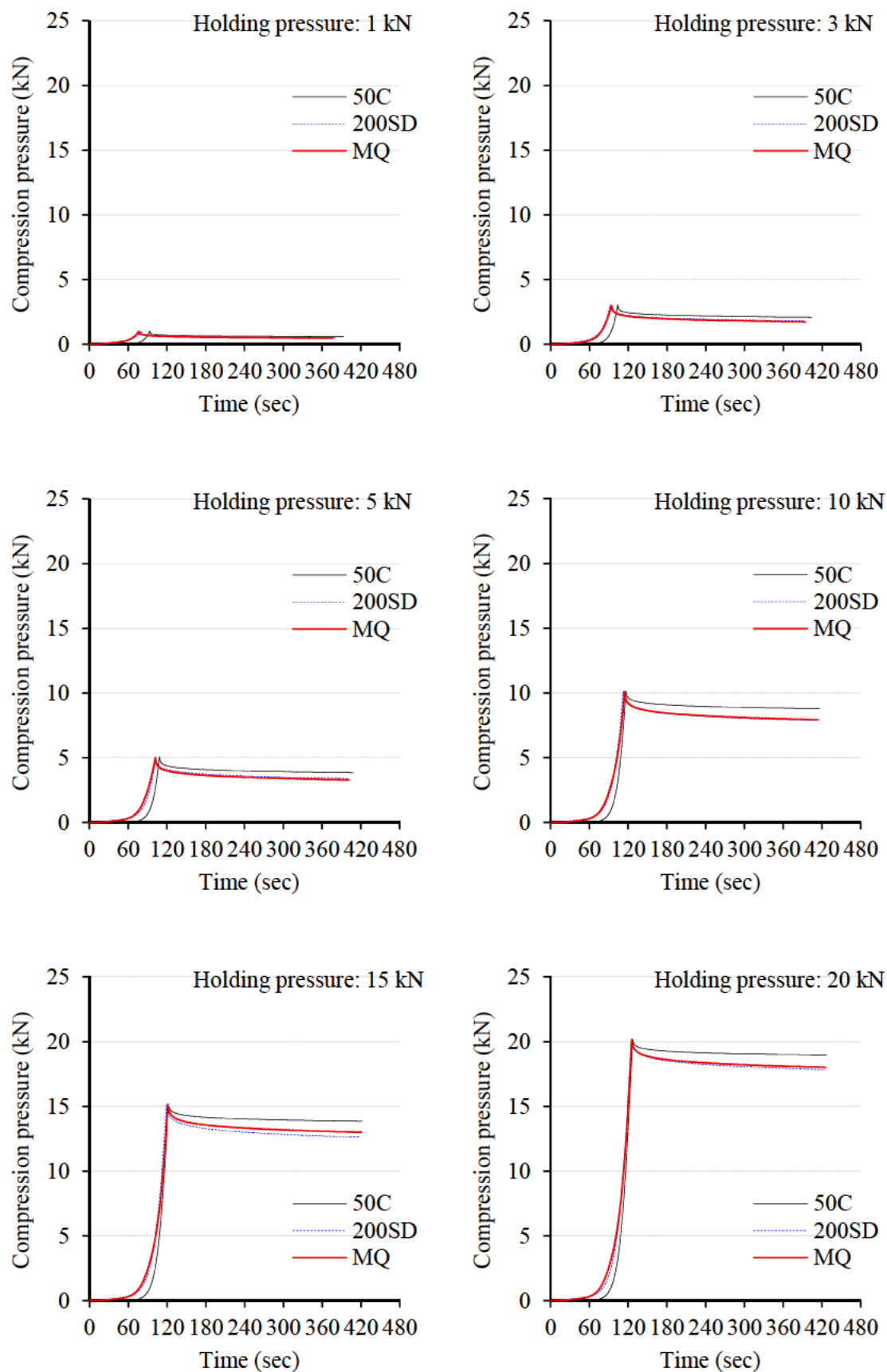


Figure 2.2-3 Original data of compression pressure vs. time obtained by relaxation tests with tablet of D-mannitol

Table 2.2-4 Parameters of compressed D-mannitol

Sample	Parameters	Compression pressure					
		1 kN	3 kN	5 kN	10 kN	15 kN	20 kN
Crystalline mannitol (50C)	Thickness (cm)	0.288	0.262	0.251	0.238	0.238	0.234
	Density ^{a)} (g/cm ³)	1.11	1.18	1.25	1.33	1.33	1.33
	Relative density ^{b)} (g/cm ³)	0.73	0.78	0.83	0.88	0.88	0.88
	$\ln[1/(1-D)]$	1.31	1.51	1.77	2.12	2.12	2.12
Granulated mannitol (200SD)	Thickness (cm)	0.331	0.286	0.273	0.254	0.241	0.233
	Density ^{a)} (g/cm ³)	0.95	1.11	1.18	1.25	1.33	1.33
	Relative density ^{b)} (g/cm ³)	0.63	0.73	0.78	0.83	0.88	0.88
	$\ln[1/(1-D)]$	0.99	1.31	1.51	1.77	2.12	2.12
Spherical granulated mannitol (MQ)	Thickness (cm)	0.346	0.292	0.274	0.248	0.236	0.234
	Density ^{a)} (g/cm ³)	0.91	1.05	1.18	1.25	1.33	1.33
	Relative density ^{b)} (g/cm ³)	0.60	0.69	0.78	0.83	0.88	0.88
	$\ln[1/(1-D)]$	0.92	1.17	1.51	1.77	2.12	2.12

a) Density was calculated by dividing the weight of compressed D-mannitol by the volume of compressed D-mannitol.

b) Relative density was calculated by dividing the density of compressed D-mannitol by the true density of D-mannitol (1.514 g/cm³).

次に、結晶マンニトール (50C), 造粒マンニトール (200SD) 及び球形造粒マンニトール (MQ) について、圧縮挙動を評価して比較した。Heckel プロットを用いて各種マンニトールの圧縮過程を解析した結果、いずれのマンニトールも変曲点を有するプロファイルを示した (Figure 2.2-4)。この結果より、マンニトールは、その粒子形状に関わらず、粒子の破碎・再配列及び最密充填が行われた後に、粒子が塑性変形していると推察した。

塑性変形性の評価指標として、Heckel プロットの直線部分の傾きより算出される平均降伏圧があるが、粒子形状の異なるマンニトール間で Heckel プロットの直線部分の傾きに明確な差を認めなかった。

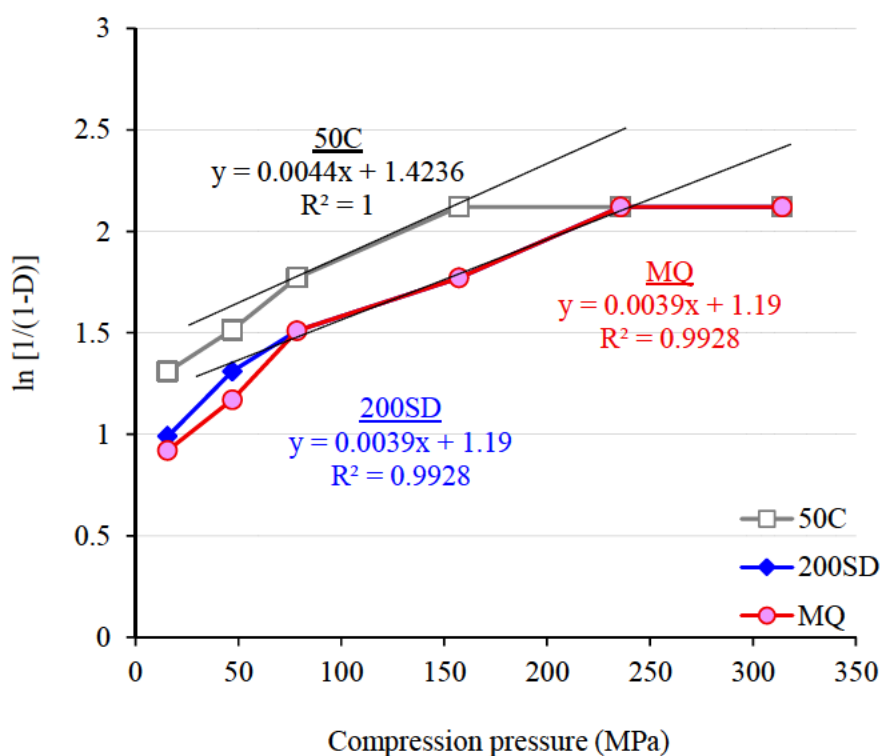


Figure 2.2-4 Heckel's plot for D-mannitol
compression conditions; speed 2 mm/min, tablet diameter 8 mm, tablet weight 200 mg

そこで、Eq. (2-3)～(2-5)に従って緩和率 $Y(t)$ と時間 t の関係を整理し、応力緩和の観点から塑性変形性を評価した。定数 A_s (t_∞ における緩和率、大きいほど緩和率が高い) 及び B_s ($1/B_s$ は緩和率が $A_s/2$ に達するまでの時間、大きいほど緩和速度が速い) を求めるため、緩和率 $Y(t)$ と時間 t の関係をプロットした結果を Figure 2.2-5 に示した。プロットの直線の傾きより A_s 及び B_s を求めた結果、200SD と MQ は 50C よりも A_s の値が大きく、同時に B_s の値が小さい傾向を示した (Table 2.2-5)。この結果より、200SD 及び MQ は、50C よりも応力緩和が大きく、緩和速度が遅いことが明らかとなった。

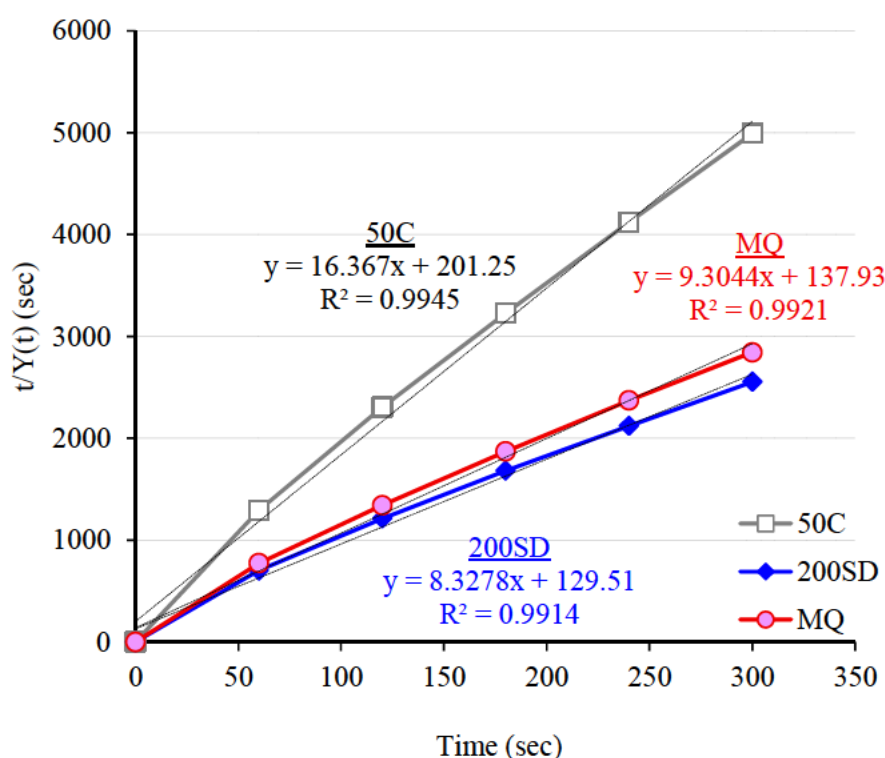


Figure 2.2-5 Relationship between $t/Y(t)$ and time

Table 2.2-5 Parameters of stress relaxation process

Sample	A_s	B_s
Crystalline mannitol (50C)	0.061	0081
Granulated mannitol (200SD)	0.120	0.064
Spherical granulated mannitol (MQ)	0.107	0.067

応力の緩和は、粒子の破碎・再配列及び塑性変形により生じると推察したが、特に MQ は Figure 2.2-6 に示すとおり、微細結晶が外殻を形成する中空状の粒子形状をしているため、圧縮成形した場合には破碎・再配列されやすいと考えた。そのため、微細結晶同士の接触点が増加して高い硬度が発現し、さらに、結晶間の空隙や中空形状に起因して打錠品内部は多孔質な構造となり、優れた崩壊性を発揮すると推察した。

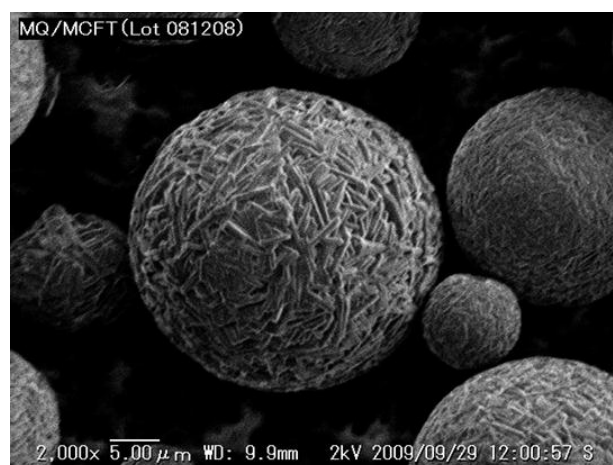


Figure 2.2-6 Scanning electron micrographs of spherical granulated mannitol

2.2.4 結言

粒子形状の異なる各種マンニトールについて、打錠品特性を評価した結果より、球形造粒マンニトールは速崩壊性と高い硬度の両立を目指す OD 錠用の賦形剤として最適であると考えた。また、マンニトールの粒子形状が圧縮特性に与える影響を評価した結果、圧縮によって粒子が破碎・再配列されやすい場合に、打錠品は高い硬度を発現する可能性が示差され、特に造粒マンニトール及び球形造粒マンニトールは優れた成形性を示した。

2.3 苦味マスキング顆粒を含む口腔内崩壊錠の基本処方・製法確立

2.3.1 緒言

OD 錠には口腔内で速やかに崩壊する速崩壊性と、取扱い時に十分な強度を維持する硬度が求められ、二律背反の特性を両立する必要がある。さらに、口腔内で速やかに崩壊する OD 錠は、高湿度条件下で吸湿した場合にも錠剤が脆くなる場合が多く、調剤室での保管時や一包化調剤の際に問題となる。そのため、OD 錠の設計においては、速崩壊性と十分な機械的強度（高い硬度）を両立しつつ、保存安定性を確保することが求められる。

本研究では、汎用的な製造装置を用いて OD 錠を製造することを目標とし、第 2.1 項で設計した TMG を含み、第 2.2 項で選定した MQ を賦形剤に用いた OD 錠の基本処方・製法について検討した。打錠品特性の目標は、口腔内における崩壊時間が 30 秒以内であると同時に硬度が 40 N 以上であり、高湿度条件下（40°C/75%RH 無包装）で吸湿した場合も、崩壊時間と硬度の目標を達成することとした。

2.3.2 材料及び方法

2.3.2.1 材料

D-マンニトール (Pearlitol 50C 及び Pearlitol 200SD, それぞれ 50C 及び 200SD) は, ロケットジャパン株式会社より購入した. D-マンニトール (Mannit Q, MQ) は, 三菱商事フードテック株式会社より購入した. 結晶セルロース (Avicel PH-102, MCC) は, 旭化成ケミカルズ株式会社より購入した. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC LH-21, L-HPC) は, 信越化学工業株式会社より購入した. クロスポビドン (Kollidon CL 及び Kollidon CL-SF, それぞれ cl-PVP 及び cl-PVPSF) は, BASF ジャパン株式会社より購入した. トウモロコシデンプン (日食コーンスターチ W, CS) は, 日本食品化工株式会社より購入した. ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL, HPC) は, 日本曹達株式会社より購入した. ポビドン (Kollidon 30, PVP30) は, BASF ジャパン株式会社より購入した. 部分アルファー化デンプン (Starch 1500G, PGS) は日本カラコン合同会社より購入した. 部分アルファー化デンプン (PCS PC-10, PCS) は, 旭化成ケミカルズ株式会社より購入した. メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリン UFL₂, UFL₂) は, 富士化学工業株式会社より購入した. アスパルテーム (味の素 KK アスパルテーム, Aspartame) は, 味の素ヘルシーサプライ株式会社より購入した. l-メントール (Menthol JP キョクハウ CN, l-menthol) は, 高砂香料株式会社より購入した. ステアリン酸マグネシウム (ステアリン酸マグネシウム (植物性), MgSt) は, 太平化学産業株式会社より購入した.

2.3.2.2 手動ポンプを用いた打錠

手動ポンプ（P-16B，理研精機株式会社）を用いて Table 2.3-1 に示す処方混合末を 2.5 kN 又は 10 kN で圧縮成形し，打錠品（直径 8 mm，質量 200 mg）を得た．

Table 2.3-1 Formulation of tablets that consisted of D-mannitol and disintegrant

Components	①	②	③	④	⑤
D-mannitol (50C, 200SD or MQ)	199	169	189	189	169
MCC	-	30	-	-	-
L-HPC	-	-	10	-	-
cl-PVP	-	-	-	10	-
CS	-	-	-	-	30
MgSt	1	1	1	1	1
Total	200	200	200	200	200

2.3.2.3 打錠品特性の評価

打錠品を舌の上に乗せて上顎と舌で挟み，噛まずに唾液のみで打錠品を崩壊させた際の崩壊性（口腔内崩壊時間）を測定した．また，錠剤硬度計（6D，Dr. Shleuniger Pharmatron）を用いて打錠品の硬度を測定した．

2.3.2.4 保存安定性の評価

打錠品を 40°C/75%RH 無包装の条件下で 1 日間保管し，第 2.3.2.3 項に示した方法に従い，口腔内崩壊時間と硬度を測定した．

2.3.2.5 造粒

流動層造粒機（MP-01，株式会社パウレック）を用いて，Table 2.3-2 に示す処方成分の造粒を行った．造粒機内に TMG，MQ 及び CS を投入し，給気温度 95°C，給気風量 25 m³/hr の条件下で流動させ，結合液を噴霧速度 10 g/min，スプレーエアー流量 10 L/min の条件で噴霧した．

得られた造粒品に MgSt を混合した後，手動ポンプ（P-16B，理研精機株式会社）を用いて 2.5 kN または 10 kN で圧縮成形し，打錠品（直径 8 mm，質量 200 mg）を得た．得られた打錠品について，第 2.3.2.3 項に従って打錠品特性を評価し，第 2.3.2.4 項に従って保存安定性を評価した．

Table 2.3-2 Formulation of granules for orally disintegrating tablets (wt %)

Function	Components	①	②	③	④	⑤
Active ingredient	TMG (containing Lafutidine)	30	30	30	30	30
Diluent	MQ	50	50	50	50	50
Disintegrant	CS	14	14	14	14	14
Binder	HPC	5	-	-	-	-
	PVP30	-	5	-	-	-
	PGS (50 mPa·s ^{a)})	-	-	5	-	-
	PCS (35 mPa·s ^{a)})	-	-	-	5	-
	CS (1 mPa·s ^{a)})	-	-	-	-	5
Lubricant	MgSt	1	1	1	1	1
Total		100	100	100	100	100

a) Viscosity of 10% water suspension (25°C)

2.3.2.6 ロータリー打錠機を用いた打錠

Table 2.3-3 に示した処方成分のうち、PCS をその他成分と粉末混合した場合と、PCS の水懸濁液を結合液として、TMG、MQ 及び CS を造粒した後にその他成分と混合した場合について、ロータリー式打錠機（12TU-AW、株式会社菊水製作所）を用いて、それぞれ打錠した。

打錠機に杵（直径 8 mm（R12 mm））を 2 組設置し、回転盤回転数 20 回転、予圧 1 kN、本圧 9 kN の条件にて 60 分間連続で打錠を行い、打錠中にサンプリングした打錠品について、錠剤質量とラフチジン含量を測定した。

Table 2.3-3 Formulation of orally disintegrating tablets (wt %)

Function	Components	Direct compression	Granule compression
Active ingredient	TMG	27.6	28.3
Diluent	MQ	46.5	45.8
Disintegrant	CS	12.5	12.5
Disintegrant or Binder	PCS (35 mPa·s ^{a)})	4.2 ^{b)}	4.2 ^{c)}
Diluent	UFL ₂	3.0	3.0
Disintegrant	cl-PVPSF	2.0	2.0
Sweetener	Aspartame	3.0	3.0
Flavor	l-menthol	0.2	0.2
Lubricant	MgSt	1.0	1.0
Total		100	100

a) Viscosity of 10% water suspension (25°C)

b) Added as a powder

c) 10% water suspension

2.3.2.7 自動錠剤分包機への適性評価

TMG_{67/33}を含むOD錠（プロテカジン OD錠 10）について、自動錠剤分包機（ATC-256G、パナソニックヘルスケア株式会社）を用いた分包試験を行い、分包操作に伴う割れ・欠けの発生頻度を確認した。本剤をPTPシートから取り出した直後の錠剤、及びPTPから取り出した後に高湿度下（25°C/75%RH 無包装）に曝した錠剤の両者について試験した。

- ① 分包操作前のOD錠に、割れ・欠けが無いことを目視確認した。
- ② 自動錠剤分包機の錠剤カセットを上段（高さ 60 cm）、または下段（高さ 20 cm）に設置し、各段において1錠入りの分包品をそれぞれ100包作製した。
- ③ 錠剤カセットを上段（高さ 60 cm）に設置し、5錠入りの分包品を50包作製した。
- ④ 分包後のOD錠について割れ・欠けを目視確認し、欠けが認められる場合、その面積を「きょう雑物測定図表」（Figure 2.3-1）と比較した。このとき、0.5 mm²超の欠けについては「著しい欠け」として評価の対象とし、0.5 mm²以下の欠けは評価対象外とした。

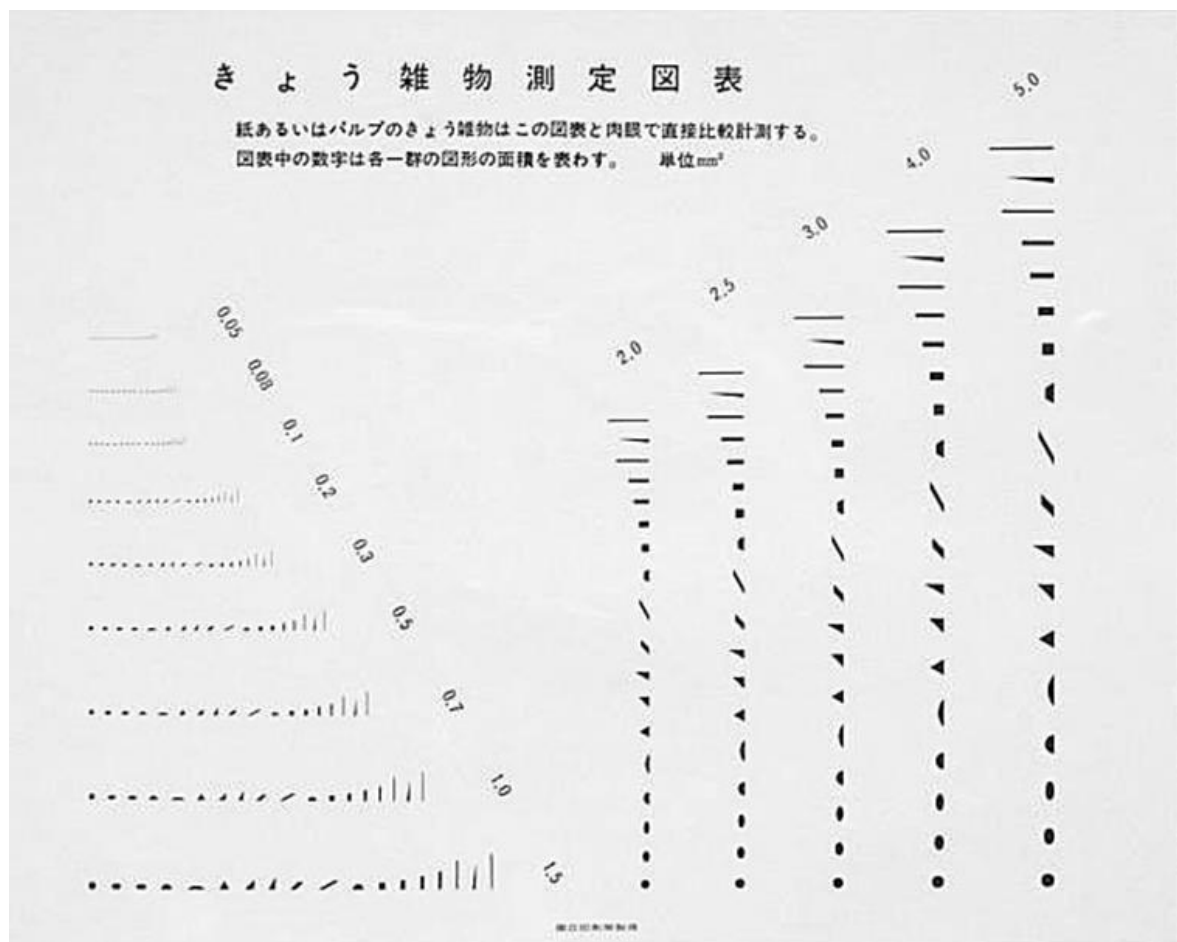


Figure 2.3-1 Dirt comparison chart

2.3.3 結果及び考察

2.3.3.1 小スケールでの試作検討

マンニトールを単独で打錠し、打錠品の保存安定性を評価した結果、結晶マンニトール(50C)、造粒マンニトール(200SD)及び球形造粒マンニトール(MQ)のいずれも著しい崩壊遅延と硬度増加を生じた (Figure 2.3-2). マンニトールは高湿度条件下でも水分含量の増加をほとんど認めず、吸湿しにくい成分であるが、高湿度条件下においては、微視的な粒子表面が溶解し、粒子同士が結着する固結が生じていると考えられ、その結果、硬度が上昇し、崩壊時間が遅延すると考えた。

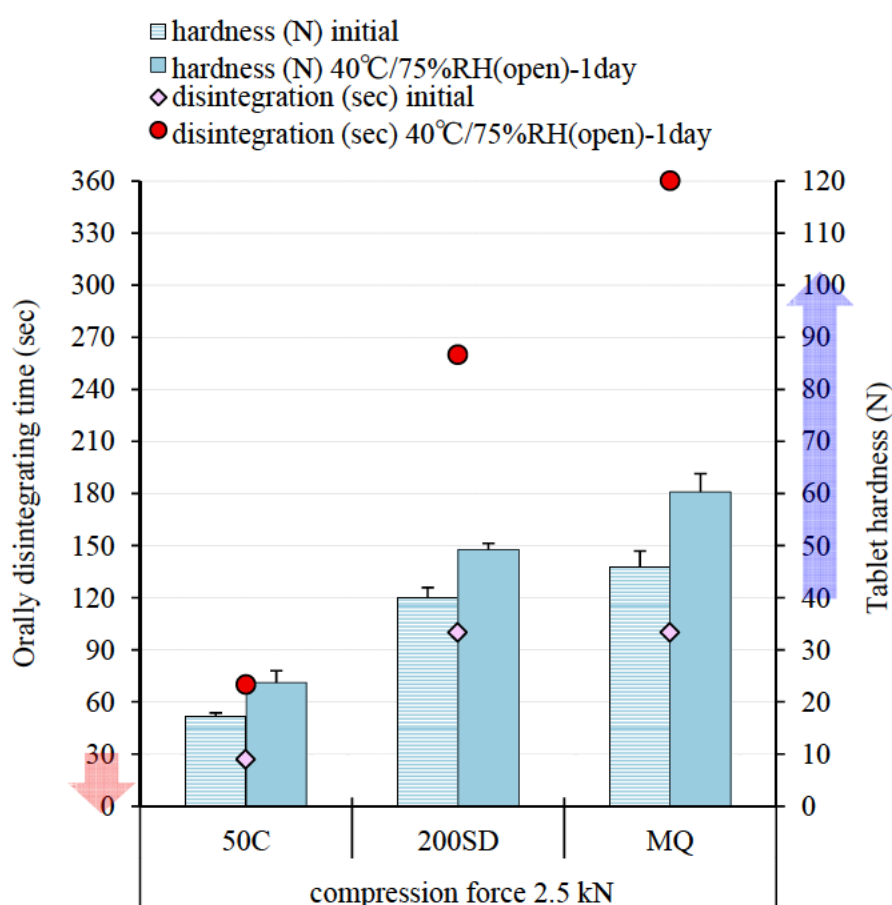


Figure 2.3-2 Properties of D-mannitol tablets

tablet diameter 8 mm, tablet weight 200 mg
orally disintegrating time (n=1), tablet hardness (mean+SD, n=3)

マンニトール単独では目標とする速崩壊性を達成できないことから、崩壊剤である MCC, L-HPC, cl-PVP 及び CS との組み合わせについて検討した。その結果、50C に L-HPC を組み合わせた場合、もしくは MQ に CS 又は cl-PVP を組み合わせた場合に、速崩壊性と高い硬度を併せ持つ打錠品が得られ、さらに高湿度条件下においても優れた特性を保持することを確認した (Figure 2.3-3)。特に、マンニトールとして MQ を使用した場合は、低い成形圧で高い硬度が得られた。崩壊剤として用いた CS や cl-PVP は、その優れた導水性により打錠品中で MQ の微細な粒子間に速やかに水を引き込み、打錠品の崩壊性を高めると推察した。

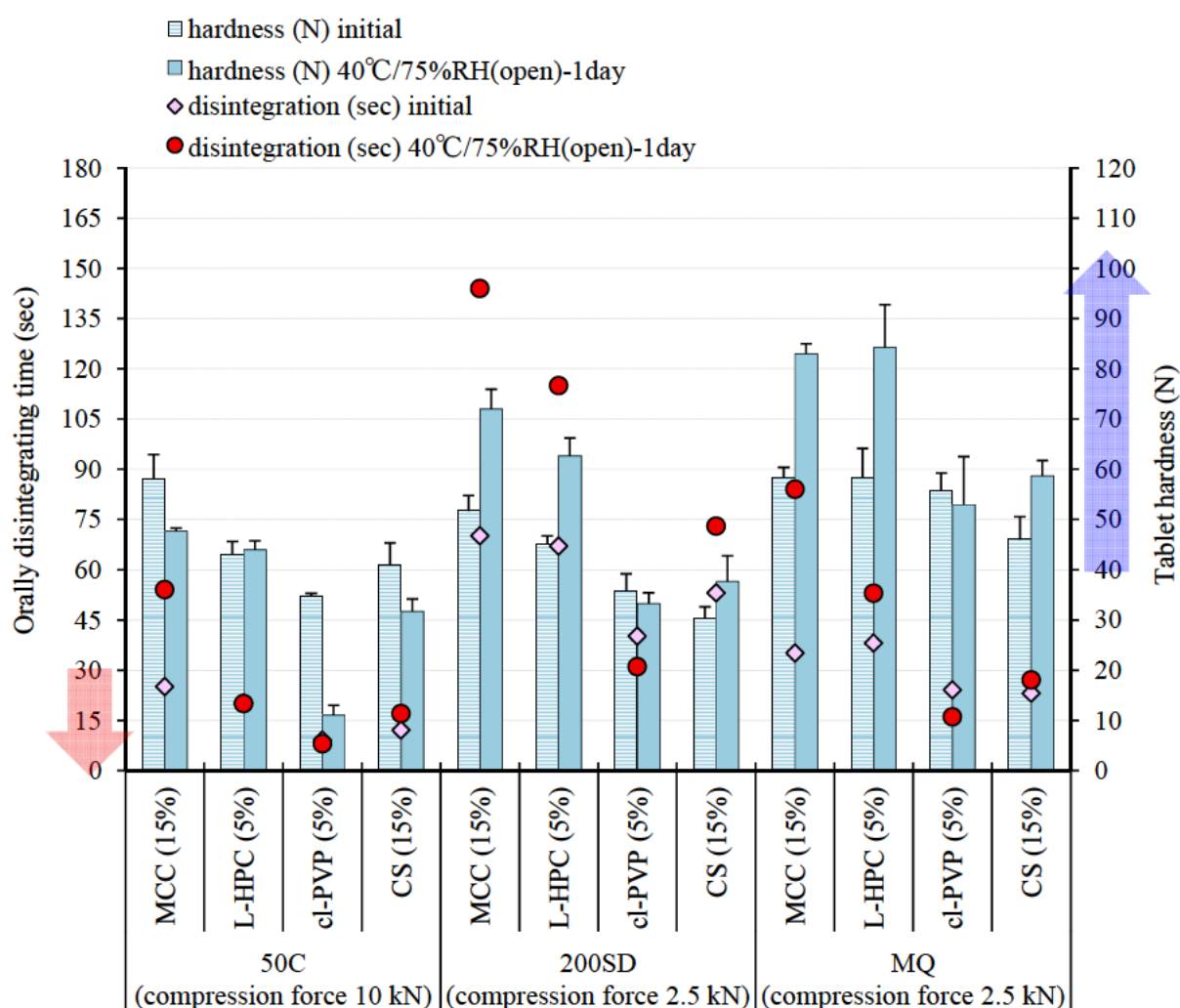


Figure 2.3-3 Properties of orally disintegrating tablets consisting of D-mannitol and disintegrant
 tablet diameter 8 mm, tablet weight 200 mg
 orally disintegrating time (n=1), tablet hardness (mean+SD, n=3)

2.3.3.2 ロータリー打錠機を用いた製造適性評価

MQ (d_{50} : 34 μm) と CS を組み合わせることにより良好な打錠品特性が得られたことより、この組み合わせにラフチジンの TMG (d_{50} : 250 μm 程度) を配合した混合品について、ロータリー打錠機を用いて直接打錠した結果、粒度偏析に伴う含量均一性の低下が生じた (Figure 2.3-4)。

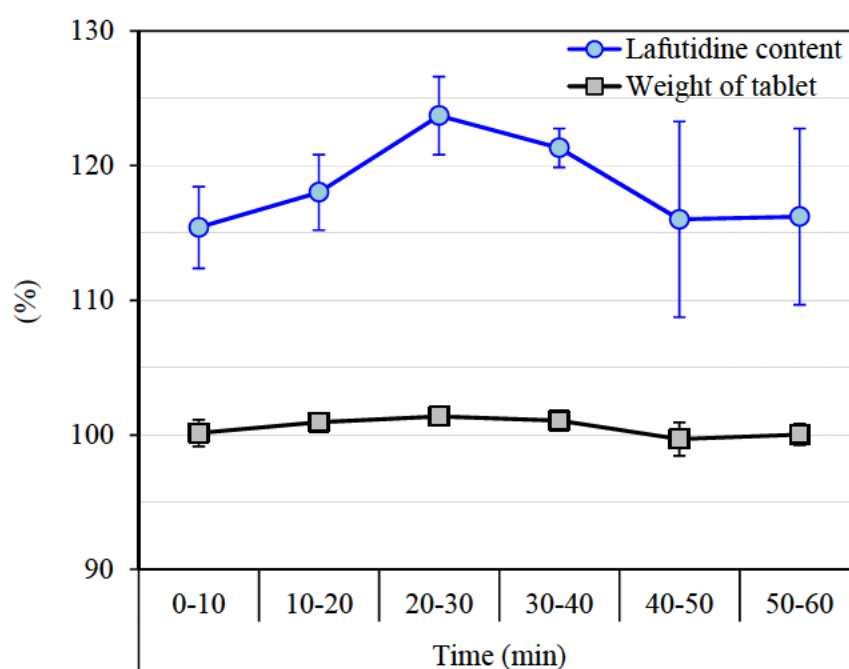


Figure 2.3-4 Uniformity of Lafutidine content and weight of direct compression tablets during tableting process

tablet diameter 8 mm, tablet weight 180 mg
Lafutidine content (mean \pm SD, n=5), Weight of tablet (mean \pm SD, n=20)

2.3.3.3 造粒検討

粒度偏析を抑制するためには造粒が必要と判断し、結合剤を用いた造粒について検討した。造粒法の選択においては、最も粒度均一性が高く、崩壊性と成形性を兼ね備えた造粒物が得られる流動層造粒法を選定した。各種の結合剤を用いて TMG、MQ 及び CS の混合品を造粒した際の造粒性を比較し、さらに造粒品を打錠して得た打錠品の崩壊性、硬度及び保存安定性を比較した (Table 2.3-4)。

その結果、一般的な結合剤である HPC や PVP30 を用いて造粒した場合、造粒性と打錠品硬度は向上したが、同時に崩壊性の低下が生じたことから、水溶性結合剤は不向きであると判断した。適切な結合剤を探索する中で、部分アルファー化デンプンはアルファー化度の違いによって懸濁液粘度が異なることに着目し、部分アルファー化デンプンの懸濁液を用いて造粒を行った。その結果、特定の粘度を有する部分アルファー化デンプン懸濁液を用いることにより、十分な造粒性が得られ、さらに打錠品は十分な崩壊性と硬度を併せ持つことを確認した。

Table 2.3-4 Granulatability and tablet properties of each formulations (φ8 mm, 200 mg/tablet)

Sample No.			①	②	③	④	⑤
Formulation	Drug	TMG (containing Lafutidine)	30	30	30	30	30
	Diluent	MQ	50	50	50	50	50
	Disintegrant	CS	14	14	14	14	14
	Binder	HPC	5	-	-	-	-
		PVP 30	-	5	-	-	-
		PGS (50 mPa·s)	-	-	5	-	-
		PCS (35 mPa·s)	-	-	-	5	-
		CS (1 mPa·s)	-	-	-	-	5
	Lubricant	MgSt	1	1	1	1	1
Granulatability	Particle size distribution	d_{90}/d_{10}	3.01	3.16	2.96	2.47	10.06
Tablet	Compression force (kN)		2.5	2.5	10	10	10
Properties	Disintegrating time (sec)	initial	300<	300<	298	55	31
		40°C/75%RH(open)-1day	300<	300<	254	45	31
	Tablet hardness (N)	initial	68	71	99	82	65
		40°C/75%RH(open)-1day	56	39	60	47	51

部分アルファ化デンプンである PCS を結合剤として TMG, MQ 及び CS を造粒した後に, Table 2.3-3 (Granule compression) に示した処方に従って混合品を調製し, ロータリー打錠機で打錠した. その結果, ラフチジン含量と錠剤質量はいずれも 100%前後で推移したことから, 粒度の異なる TMG と MQ 及び CS を PCS で造粒して打錠することにより, 製剤の含量均一性が高まることを確認した (Figure 2.3-5).

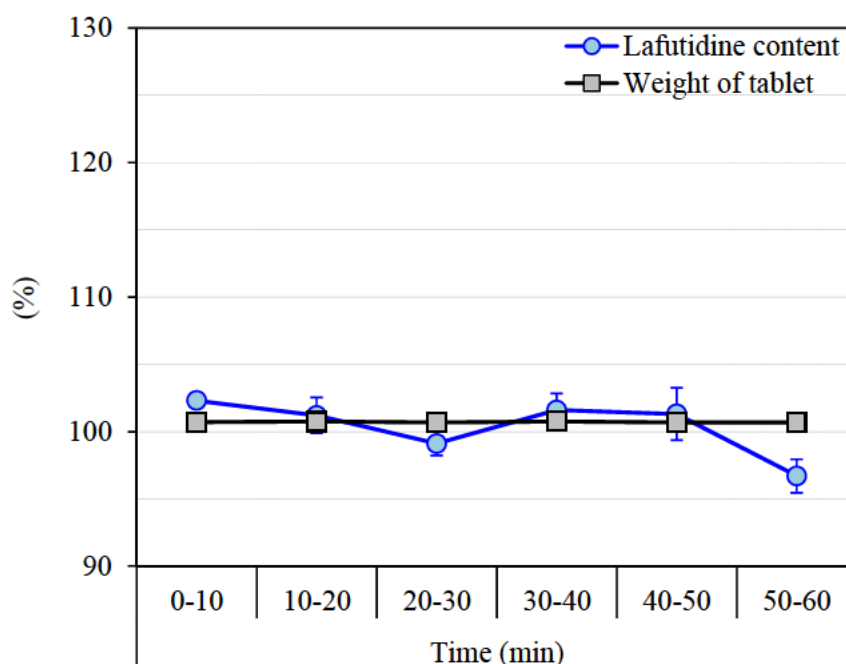


Figure 2.3-5 Uniformity of Lafutidine content and weight of granule compression tablets during tableting process

tablet diameter 8 mm, tablet weight 180 mg
Lafutidine content (mean \pm SD, n=5), Weight of tablet (mean \pm SD, n=20)

本来, 崩壊剤として使用される PCS を, ハイブリッドバインダー (結合剤+崩壊剤) として使用することにより, 製剤の含量均一性向上と速崩壊性の確保を実現した. これらの成果をもとに, MQ と CS の組み合わせに TMG を配合して PCS で造粒する基本処方・製法を確立した.

2.3.3.4 自動錠剤分包機への適性評価

自動錠剤分包機を用いた一包化調剤は、くすりの誤服用（種類、数）を防止できることから大変有用である。しかし、錠剤の強度が不十分な場合、ローターカセットの回転による割れ欠け、カセットからの落下衝撃による割れ欠けが発生し、一包化不可となる⁴⁰⁾。そこで、これまでに確立した処方・製法で OD 錠を製造し、実際に自動錠剤分包機を用いて分包操作を行うことで、OD 錠が実用に耐えうる強度を有するかについて検証した。

1 錠/包を 100 包作成し、ローターカセットの回転による割れ欠けを確認した結果、いずれも割れ欠けは認められなかった。また、5 錠/包時の落下衝撃、錠剤間衝突による割れ欠けを確認した結果、いずれも割れ欠けは認められなかった。加えて、カセット中に保管された OD 錠が吸湿した場合を想定し、25°C/75%RH 無包装の条件で保管した錠剤について同様に分包操作を実施した結果、いずれも割れ欠けは認められなかった。

以上より、プロテカジン OD 錠は、自動錠剤分包機を用いた一包化調剤に十分対応可能であると考えられた。

2.3.4 結言

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 PCS 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．得られた OD 錠について，実際に自動錠剤分包機を用いて分包操作を行った結果，分包操作に伴う割れや欠けは認めなかったことより，本検討において設計した OD 錠は，実用に耐えうる強度を有することが示された．

第3章 結論

まず、薬物の苦味を遮蔽する技術として、ポリマーブレンド膜（EC/HPMC 膜）を用いた 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碎・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 PCS 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。

本研究の成果を基に設計したプロテカジン OD 錠は、球形造粒マンニトールを主賦形剤に用いた世界初の OD 錠として製品化を達成している。本研究成果によって生み出される製剤が、患者さんにとって親しみやすく、同時に調剤現場で取り扱いやすい製剤となることを願う。

謝辞

本研究を遂行するにあたり，終始暖かい激励とご指導，ご鞭撻を頂きました名古屋市立大学大学院薬学研究科 尾関 哲也 教授に心より感謝申し上げます．研究対象の要所を的確に捉え，論理的な仮説を組み立てて実証を繰り返すことが大切であることを教えて頂きました．

また，研究生活を常にサポートして下さり，親身なご指導を頂きました名古屋市立大学大学院薬学研究科 田上 辰秋 特任講師に深謝致します．

学位論文審査において，貴重なご指導とご助言を頂きました名古屋市立大学大学院薬学研究科 山中 淳平 教授，名古屋工業大学 生命・物質工学科 山下 啓司 教授，名古屋市立大学大学院薬学研究科 奥菌 透 准教授に深く感謝致します．

本研究を遂行するチャンスを与えて頂きました大鵬薬品工業株式会社 CMC 本部長 馬場 一彦 博士，製剤研究所長 大西 敬人 博士，分析科学研究所長 木下 真宏 博士に感謝致します．また，苦味マスキング顆粒の研究において多くのご指導とご助言を頂きました製剤研究所 尾形 哲夫 博士に感謝申し上げます．

口腔内崩壊錠の世界に私をお導き下さりました耕薬研究所 増田 義典 氏には，心より感謝申し上げます．増田 氏との出会いは，私の人生において大きな転機であったことに間違いはなく，増田 氏からは製剤設計の基本と製剤設計者としての心構えを教わりました．

最後に，本研究に取り組む間，私を精神的に支えてくれた素晴らしい妻と娘に心から感謝致します．

引用文献

- 1) Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDER, Dec 2008.
- 2) Parkash V., Maan S., Deepika, Yadav S.K., Hemlata, Jogpal V., *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, **2**, 223-235 (2011).
- 3) Seager H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 375-382 (1997).
- 4) 医薬品製剤における《最新》剤形・処方設計ノウハウ集, 198 (2005).
- 5) 医薬品製剤化方略と新技術, 株式会社シーエムシー出版, 126 (2007).
- 6) Tsushima Y., *J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng.*, **10**, 5-17 (2001).
- 7) Baguley D., Lim E., Bevan A., Pallet A., Faust S.N., *Arch. Dis. Child.*, **97**, 293-297 (2012).
- 8) Cram A., Breltkreutz J., Desset-Bèthes S., Nunn T., Tuleu C., *Int. J. Pharm.*, **365**, 1-3 (2009).
- 9) Allen Jr. L.V., *Clin. Ther.*, **30**, 2102-2111 (2008).
- 10) Takae S., Yasuji T., Kondo H., Sako K., *Yakuzaigaku*, **75**, 32-37 (2015).
- 11) News Release, Astellas, 20 March 2014.
- 12) Mennella J.A., Beauchamp G.K., *Clin. Ther.*, **30**, 2120-2132 (2008).
- 13) Ogawa T., Nakamura T., Tsuji E., Miyanaga Y., Nakagawa H., Hirabayashi H., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 172-177 (2004).
- 14) Rachid O., Simons F.E.R., Rawas-Qalaji M., Simons K.J., *AAPS PharmSciTech.*, **11**, 550-557 (2010).
- 15) Mishra R., Amin A., *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, **45**, 71-77 (2011).
- 16) Sugiura T., Uchida S., Namiki N., *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 315-319 (2012).
- 17) Keast R.S.J., Breslin P.A.S., *Pharm. Res.*, **22**, 1970-1977 (2005).
- 18) Namiki N., Sasaki T., Takano H., Sakurai S., Yamamoto T., *Yakuzaigaku*, **64**, 308-315 (2004).
- 19) Taylor. E.P.A., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 254-256 (1953).
- 20) Hussain M.A., Aungst B.J., Koval C.A., Shefter E., *Pharm. Res.*, **5**, 615-618 (1988).
- 21) Breslin P.A., Gingrich T.N., Green B.G., *Chem. Senses*, **26**, 55-65 (2001).
- 22) Shet N., Vaidya I., *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **18**, 1-12 (2013).
- 23) Shah P.P., Mashru R.C., *AAPS PharmSciTech*, **9**, 1025-1030 (2008).
- 24) Sheth S., Patel S., Shukla J., *Int. J. Pharma. Bio. Sci.*, **1**, 1-9 (2010).
- 25) Szejtli J., Szenté L., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **61**, 115-125 (2005).
- 26) Okuda Y., Okamoto Y., Irisawa Y., Okimoto K., Osawa T., Yamashita S., *Chem. Pharm. Bull.*, **62**, 407-414 (2014).
- 27) Maeda A., Shinoda T., Ito N., Baba K., Oku N., Mizumoto T., *Int. J. Pharm.*, **408**, 84-90 (2011).
- 28) Yajima T., Itai S., Takeuchi H., Kawashima Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1430-1433 (2002).
- 29) Yajima T., Itai S., Takeuchi H., Kawashima Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 1223-1226 (2003).
- 30) Yoshida T., Tasaki H., Maeda A., Katsuma M., Sako K., Uchida T., *J. Control. Release*, **131**, 47-53 (2008).
- 31) Ogata T., Koide A., Kinoshita M., Ozeki T., *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 976-984 (2012).
- 32) Shirai Y., Sogo K., Yamamoto K., Kojima K., Fujioka H., Makita H., Nakamura Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 172-177 (1993).

- 33) Aframian D., Davidowitz T., Benoliel R., *Oral Dis.*, **12**, 420-423 (2006).
- 34) 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 9 年 12 月 22 日, 医薬審第 487 号, 一部改正:平成 13 年 5 月 31 日, 医薬審発第 786 号, 一部改正:平成 18 年 11 月 24 日, 薬食審査発第 1124004 号).
- 35) Lindstedt B., Ragnarsson G., Hjartstam J., *Int. J. Pharm.*, **56**, 261-268 (1989).
- 36) 大鵬薬品社内資料.
- 37) Heckel R.W., *Trans. Met. Soc. AIME*, **221**, 671-675 (1961).
- 38) Peleg M., Moreyra., *Powder Technol.*, **23**, 227 (1979).
- 39) Danjyo K., Hiramatsu A., Otsuka A., *J. Soc. Powder Technol. Japan*, **35**, 662-670 (1998).
- 40) Namiki N., Negishi T., Katou J., Kaneko M., Sakakura M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 367-374 (2003).