

新素材及び剤形を用いた
機能性製剤におけるカプセル内容物に関する基礎的研究

2014年

石 田 誠

目次

総論の部.....	5
緒論.....	6
第1章 吸収促進剤を配合する硬カプセル剤の設計と評価.....	8
第1節 カプセル内容物からのゲンタマイシンの溶出性に及ぼす吸着剤の影響.....	10
第2節 ラットにおけるゲンタマイシンの吸収性に及ぼす吸着剤の影響.....	12
第3節 ビーグル犬におけるフローライトRE [®] 配合GM製剤の吸収性評価.....	15
第4節 考察.....	18
第2章 ミニタブレットを用いた放出制御硬カプセル剤の設計と評価.....	22
第1節 速放性ミニタブレットからの薬物の溶出性に及ぼす崩壊剤量の影響.....	25
第2節 徐放性ミニタブレットからの薬物の溶出性に及ぼす エチルセルロース配合割合の影響.....	27
第3節 徐放性ミニタブレットからの薬物の溶出性に及ぼすコーティング量の影響.....	30
第4節 ミニタブレットを用いた放出制御カプセル剤からの溶出性の評価.....	35
第5節 考察.....	37
第3章 多孔性球状シリカを用いたカプセル内容物の設計及び製造性の評価.....	40
第1節 多孔性球状シリカ及び市販の汎用核粒子の物理的特性.....	43
第2節 多孔性球状シリカ及び市販の汎用核粒子の水分挙動特性.....	46
第3節 微粒子コーティングにおける核粒子の凝集性の評価.....	49
第4節 微粒子コーティングにおける製造性と皮膜の均一性の評価.....	51
第5節 考察.....	56
総括.....	59
謝辞.....	63
実験の部.....	64
第1章に関する実験.....	65
第2章に関する実験.....	69
第3章に関する実験.....	72
論文目録.....	77
参考文献.....	78

本論文で用いた主な略号一覧表

AUC	area under the plasma drug concentration vs. time curve, 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（台形法による）
AUC ₀₋₈	0 時間から 8 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUMC	area under the moment curve in the plasma drug concentration, 血漿中薬物濃度-時間曲線の 1 次モーメント下面積
BA	bioavailability, バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）
BCS	biopharmaceutics classification system, 生物薬剤学的分類システム
C _{max}	maximum plasma drug concentration, 最高血漿中薬物濃度
CP-102	セルフィア [®] -CP-102, 結晶セルロース製球形核粒子CP-102 グレード
D10	means cumulative 10% of particle size diameter, 10% 積算粒子径
D50	median diameter, メジアン径
D90	means cumulative 90% of particle size diameter, 90% 積算粒子径
EC	ethyl cellulose, エチルセルロース
EMT	encapsulated mini-tablet, ミニタブレット充填
FDA	Food and Drug Administration, 食品医薬品局
GM	gentamicin, ゲンタマイシン
HPC	hydroxypropyl cellulose, ヒドロキシプロピルセルロース
IPL	inverse number of plastic limit, 凝集指標（凝集のし易さ）
IRMT	immediate-release mini-tablets, 速放性ミニタブレット
IV	intravenous, 静脈内
JP1st	Japanese Pharmacopoeia first fluid, 日本薬局方溶出試験第 1 液
JP2nd	Japanese Pharmacopoeia second fluid, 日本薬局方溶出試験第 2 液
LCM	life cycle management, ライフサイクルマネジメント, （医薬品がもたらす価値の最大化を図ること）
L-HPC	low-substituted hydroxypropyl cellulose, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
MRT	mean residence time, 平均滞留時間
NP-103	ノンパレル [®] -103, ショ糖製球形核粒子
NP-108	ノンパレル [®] -108, D-マンニトール製球形核粒子
PL	plastic limit, 塑性限界
PLCM	product life cycle management, 製品ライフサイクルマネジメント （新効能・剤形追加を検討し、製品価値の最大化を図ること）
POC	proof of concept, 創薬概念の検証
PSE	pseudoephedrine, プソイドエフェドリン
PSS	porous spherical silica, 多孔性球状シリカ
QOL	quality of life, クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）

SCP-100	セルフィア [®] -SCP-100, 結晶セルロース製球形核粒子 SCP-100 グレード
SRMT	sustained release mini-tablets, 徐放性ミニタブレット
T _{1/2}	elimination half-life, 消失半減期
t _{80%}	time to release 80% of the drug 含有薬物量の 80%が溶出するために要する時間
T _{max}	time to reach the maximum plasma drug concentration 最高血漿中濃度到達時間
HR	Hausner ratio, 流動性指数

総論の部

緒論

内服薬として処方される固形製剤には、錠剤、カプセル剤、丸剤などがあり、これらは散剤の問題点である内服しづらさや携帯性の改善などを目的に開発されてきた剤形である¹⁾。さらに、カプセル剤は、錠剤と共に固形製剤の主流として、汎用されている剤形であり、軟カプセル剤と硬カプセル剤に大別される。軟カプセル剤は、主薬と油状添加物を懸濁または液状にしたものを内容物として、ゼラチン・グリセリンなどからなるカプセル基剤で成型した製剤である²⁾。一方、硬カプセル剤は、主薬と適切な賦形剤を混和したもの、または主薬の均質性や生産性を高める目的で造粒した顆粒や細粒を内容物として硬カプセルに充填した製剤である。硬カプセル剤のカプセル基剤としては、ゼラチン以外のデンプンやヒプロメロース (hypromellose, HPMC) などの基剤の使用が日本薬局方第 13 改正から正式に認められている³⁾。

カプセル剤の特長としては、医薬品の不快な臭い、味及び刺激のマスクングによる服用性の向上、多彩な着色を施すことによる製品間の識別性付与、内容物に対する遮光性の向上、内容物への酸素による影響の低減などがあり、これらの機能は容器として用いられるカプセル基剤によって主に付与される⁴⁾。軟カプセル剤の内容物は、油脂・懸濁液などの液体あるいは半固体であり、主薬を油状添加物及び油状成分に懸濁させるために、高いバイオアベイラビリティが得られることが知られている⁵⁾。そのため、薬物の溶解性及び吸収性に影響を及ぼす内容物の製剤設計は、求められる薬効を最大限に発揮させるために必要となる。一方、昨今の牛海綿状脳症 (BSE) の問題や宗教上の理由から、動物由来のゼラチンの代替品が求められているが、適切な軟カプセル基剤の代替品が得られていない状況にある。硬カプセル剤を用いて、主薬を懸濁化させた液状成分の製剤化なども試みられているが、HPMCなどの硬カプセル剤への充填では内容物の漏出がしばしば発生し、ユーザーからの重大なクレームの対象になりやすい⁶⁾。そのため、界面活性剤などを内容物とした機能性製剤の設計は軟カプセルで製剤設計を行うことを余儀なくされている。

一方、硬カプセル剤では、顆粒、細粒及びミニタブレットなどのマルチプルユニットを充填する内容物として選択されることが多い⁷⁾。マルチプルユニットである顆粒や細粒剤はシングルユニットである錠剤と比較して、消化管移動速度の影響を受けにくいことが知られている⁸⁾。また、硬カプセル剤は、薬局等での調剤時に製剤の粉碎の必要がなく、小児などにおける用量調整も容易であることなど、多くの利便性を備えている。硬カプセル剤においても錠剤と同様に放出制御、苦味マスクング、薬物の溶解性改善、吸収改善などの機能性を付与した製剤が望まれている。そのために、硬カプセル剤の内容物である顆粒などへ機能性皮膜のコーティングを施し、放出制御及び苦味マスクングなどの機能性を付与することが試みられている^{9,10)}。しかし、硬カプセル剤に求められる溶出プロファイルは製品毎または臨床試験の計画によって異なることから、内容物の処方設計は目的に応じて行わなければならない。したがって、望ましい機能性を有する製剤の設計を行うことは難しく、効率的に処方設計を進めることが重要となる。

内容物である顆粒へのコーティングプロセスは、転動あるいは流動させた顆粒群へコーティング物質を湿式スプレーする方法が主流である¹¹⁾。しかし、顆粒などの小さな粒子へのコーティングは、コーティングに使用する溶媒の表面張力の影響により顆粒同士が凝集し易く、製剤間やロ

ット間での溶出プロファイルの変動（溶出変動）が発生するなど、望ましい効果を発揮させるために所望の溶出プロファイルを安定的に得ることは難しい¹²⁻¹⁶⁾。そのため、安定した品質を確保するために、極めて範囲の狭い製造条件での製造を余儀なくされている。さらに、顆粒へのコーティングは、内容物の顆粒の粒子径が小さくなるほど比表面積が増加するため、より多くの皮膜量を必要とし、コーティング皮膜の均一性確保、作業時間の短縮化などが課題となる¹⁷⁾。このようにカプセル内容物の処方設計及び製造プロセスにおける技術の深耕化は、製薬企業における新薬創出の効率性及び生産性の向上に繋がるものであるが、克服すべき技術的課題は多く残されている。具体的には、機能性を付与したカプセル内容物を製造するには、製剤設計及び製造プロセスにおいて次に挙げる様々な技術的な問題点がある。

- [1] 吸収改善を目的として界面活性剤を配合する製剤では、軟カプセルを用いることが多く、硬カプセル剤では内容物の漏出が発生しやすく、製剤設計の難易度が高くなる。
- [2] 所望の溶出プロファイルを有する硬カプセル剤を設計し、製品毎及び臨床試験に即した薬物放出をコントロールすることは難易度が高くなる。
- [3] 機能性を有する顆粒の製造プロセスでは、コーティング中に顆粒の凝集が発生しやすく、均一な皮膜形成が難しい。また、付与した機能性が損なわれるリスクや工程時間の延長などの欠点がある。

そこで、著者は本研究において、カプセル内容物の処方設計及び製造プロセスが抱える技術的な問題点を解決すべく、次に示す検討を試みた。

第1章では、カプセル内容物に微粒子の吸着剤を用いることで、吸収促進剤を配合した硬カプセル剤の内容物を設計することを意図して基礎的な検討を実施した。第2章では、放出制御を目的としたカプセル内容物を簡便に処方設計することを目的として、放出制御がしやすく、顆粒充填よりカプセルの小型化が図れる新規剤形としてミニタブレットをカプセル内容物に用いた製剤に関する基礎的な検討を実施した。第3章では、カプセル内容物に顆粒よりも小さい新規素材である多孔性球状シリカ（porous spherical silica, PSS）を適用し、機能性を付与するための微粒子コーティングの検討を行った。PSSを核粒子として用いることにより、カプセル内容物の製造プロセスにおける顆粒同士の凝集の抑制やコーティング時間の短縮を試みるとともに、併せて溶出を制御する研究を進展させ、苦味マスキングなどの機能性コーティングを均一に施す技術の基礎的な研究を行った。

その結果、液状成分を配合したカプセル内容物における溶出性及び吸収性に及ぼす吸着剤の種類の影響が明らかとなり、フローライトRE[®]にLabrasol[®]を吸着させることで、内容物の漏出を防ぎ、吸収改善を意図した硬カプセル剤の設計が実現可能であると考えられた。続いて、速放性と徐放性ミニタブレットからの薬物溶出に及ぼす処方成分の影響を明らかにし、溶出性の異なるミニタブレットを組み合わせることで、企図した溶出プロファイルを容易に設計でき、放出制御製剤の効率的な開発手法として有用であることも明らかにした。また、カプセル内容物の設計に用いる核粒子として、PSSに着目し、核粒子としての特性を評価するとともに、PSSが製造プロセスにおけるカプセル内容物顆粒の凝集抑制、製造時の効率化、及び苦味マスキング等の機能性コーティングの品質確保に有効であることを明らかにした。

以下3章にわたり、本研究の経緯及び結果について詳述する。

第1章 吸収促進剤を配合する硬カプセル剤の設計と評価

カプセル剤は、医薬・食品分野において服用時のコンプライアンスを向上させるための剤形として使用されており、特に硬カプセル剤は、その簡便な製造方法から、主に粉末、細粒、顆粒などの固形物を充填するための剤形として幅広く用いられている¹⁸⁾。その一方で、硬カプセル剤においては、油状成分を充填した場合に内容物の漏出が発生しやすく、ユーザーからの重大なクレームの対象になりやすい⁶⁾。硬カプセル剤への液状成分の充填において、カプセルの接合部分にバンドシールを施す方法もあるが、シール面積が小さいことから液漏れのリスクがあり、また製造プロセスに時間がかかるなどの問題を抱えている¹⁹⁾。そのため、界面活性剤などを内容成分として含む機能性製剤の設計には軟カプセル剤を用いることが一般的であるが、軟カプセル剤の製造プロセスや製造条件は煩雑であることから、製造コストの上昇が懸念される²⁰⁾。

一方、経口固形製剤が生体内で期待される薬理効果を発現するためには、薬物が製剤から放出され、消化管より生体内に吸収される必要がある²¹⁾。多くの薬物は経口投与が可能であるが、Amidonらの提唱した生物薬剤学的分類システム (biopharmaceutics classification system, BCS) クラスIIIの薬物では注射による薬物投与が主な選択肢となっている²²⁾。代表的なアミノグリコシド系の抗生物質であるゲンタマイシン (gentamicin, GM) は水溶性薬物であり、膜透過性が極めて低いいため、BCSクラスIIIの薬物に分類される。GMは、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を持ち、さらにペニシリン系抗生物質と併用することにより相乗効果を示すことから、臨床では重症感染症の治療に汎用されている^{23,24)}。現在、GMは、全身性感染症において筋肉内注射及び静脈内点滴で投与されている^{25,26)}。しかし、アミノグリコシド系抗生物質は腎臓や聴覚器に対して毒性を持つことから、副作用が発現しやすく、ユーザーのQuality of Life (QOL) の低下につながる²⁷⁻²⁹⁾。経口投与は、筋肉内注射や点滴静注と比較して薬物の吸収速度が緩和であるという特徴があり、臨床的に最も汎用されている投与経路である³⁰⁾。しかし、膜透過性が低い薬物の消化管吸収性を改善するには、消化管粘膜における膜透過性を改善する必要がある。薬物の膜透過性を改善する方法のひとつとして、添加物を利用し、薬物の粘膜透過性を一過性に上昇させるアプローチが挙げられる³¹⁻³³⁾。こうした作用を有する添加物を総称して吸収促進剤と呼ぶ。現在までに多くの物質が吸収促進剤として利用されているが、代表的な吸収促進剤としては、界面活性剤、胆汁酸、脂肪酸、キレート剤などがある³⁴⁾。吸収促進剤が臨床応用された例として、アンピシリンの小児用坐剤に添加されたカプリン酸ナトリウムなどがある³⁵⁾。一方、小腸からの薬物吸収促進を期待する場合には、薬物と同時に経口投与された吸収促進剤が、消化管内で希釈され、十分な吸収改善へと繋がらないことも考えられる。したがって、吸収促進剤などを内容物とした硬カプセル剤の経口製剤化に際しては、内容物の固形製剤化及びそれを封入する容器となる硬カプセルの腸溶化等の製剤学的な工夫が必要である。

そこで、本章の研究では水溶性の難吸収性薬物であるGMをモデル薬物として、カプセル内容物に微粒子の吸着剤及び液状の吸収促進剤を配合する硬カプセル剤に関する検討を行った。吸収促進剤として自己微少乳化型界面活性剤caprylocaproyl macrogol-8 glycerides (Labrasol[®]) を含むカプセル内容物の設計にあたり、多孔性物質であるサイリシア 320、ノイシリン[®]US2 及びフローライ

トRE[®]の三種類のシリカ系吸着剤を用いて固形製剤化を図った。カプセル剤の内容物の製剤設計にあたり、まず吸着剤の種類がカプセル内容物からの溶出性及びラットでの吸収性に及ぼす影響を検討した。さらに、腸溶性カプセルに内容物を充填した製剤からのビーグル犬での吸収性を評価した。最後に、第4節に考察として第1節から第3節までのまとめを記載した。

第1節 カプセル内容物からのゲンタマイシンの溶出性に及ぼす吸着剤の影響

カプセル内容物に微粒子の吸着剤を用いた吸収促進剤を配合する硬カプセル剤を設計するにあたり、吸着剤が薬物の溶出性に及ぼす影響を検討した。GMの吸収改善を目的としたカプセル内容物として、各種の吸着剤に液状成分であるLabrasol[®]を配合したカプセル内容物を調製した。検討したカプセル内容物の処方をTable I-1に示す。なお、本章の研究では、Table I-1に示したFormulation Aを内容物A又はフローライトRE[®] 10 mg製剤と表記し、Formulation B, C及びDについても同様とする。

Table I-1 Test formulation of GM solid dosage form

Formulation	Adsorbent	GM sulfate ^a (mg)	Labrasol (mg)	Amount of adsorbent (mg)
A	Florite RE	7.429	60	10
B	Florite RE	7.429	60	20
C	Neusilin US ₂	7.429	60	30
D	Sylsya 320	7.429	60	20

^a 7.429 mg of GM sulfate is equivalent to 5.0 mg of GM.

いずれの吸着剤（内容物 A, B, C 及び D）も固形化に効果が認められたが、固形化に必要な吸着剤量は吸着剤の物理化学的性質に依存した。次に、これらのカプセル内容物からの GM の溶出性について検討し、その結果を Fig.I-1 に示す。溶出試験では、一般的に溶出試験液量 900 mL 及び回転数 50 rpm で評価を実施するが、本研究では、消化管内の液量を考慮して試験液量を 200 mL として試験を実施した。また、製剤は消化管内を移動するため、定常的な製剤成分の堆積は起きないと想定し、溶出試験液における回転数を 150 rpm とした。

各カプセル内容物に配合する吸収促進剤であるLabrasol[®]は同量であるが、Fig.I-1に示すように、用いる吸着剤の種類によってGMの溶出性は異なることが示された。サイリシア 320 を用いた内容物Dにおいて、GMの溶出率は0.5時間で85%以上であり、最も速い溶出を示した。検討した内容物中の含有薬物量の半量が溶出するのに要した時間、すなわち $t_{50\%}$ 値を算出したところ、0.15時間であった。一方、他の吸着剤を用いた内容物A, B及びCにおいては、内容物Dと比較して溶出性は遅い傾向を示した。以上のように、内容物Dからの溶出が最も速く、アメリカの食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）で定義される速放性（溶出試験 30 分において 85%以上の溶出値）を確保した。GMはBCSクラスIIIに分類される水溶性薬物であることから、薬物自身の溶解

性が内容物からの溶出性に及ぼす影響は考えにくく, GMの溶出性は内容物の処方中に用いる吸着剤の種類に依存するものと考えられた。

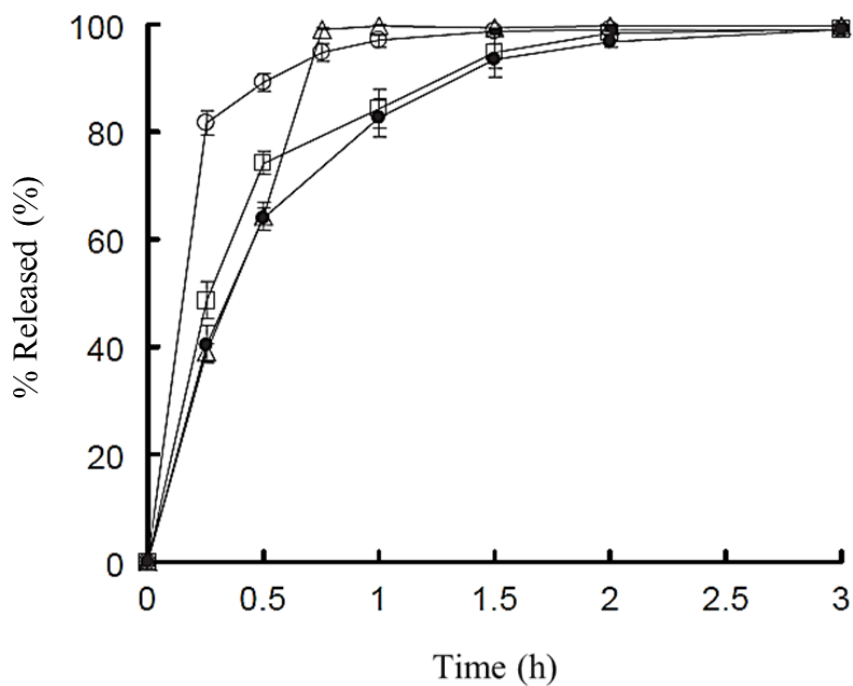


Fig.I-1. Release profiles of GM from different solid preparations [(●) Florite RE 20 mg; (△) Florite RE 10 mg; (□) Neusilin US₂ 30 mg; (○) Sylysia 320 20 mg]. The dissolution test was performed in 0.067 M phosphate buffer (pH 7.4). Each point represents the mean ± S.E. (n=4).

第2節 ラットにおけるゲンタマイシンの吸収性に及ぼす吸着剤の影響

前節において溶出性を評価した四種類のカプセル内容物をラットの回腸内に投与し、Labrasol[®]を配合したカプセル内容物からのGMの吸収性について検討した。Fig.I-2は、各カプセル内容物をラット回腸内に投与した際の血漿中GM濃度の時間的推移を示す。回腸内に投与したGMの投与量は5.0 mg/kgとした。

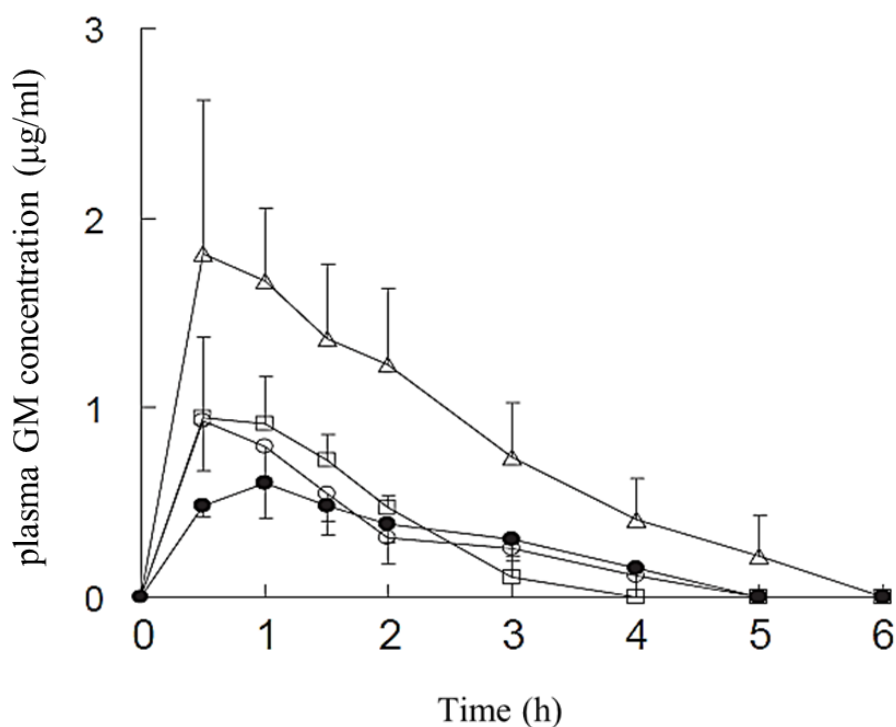


Fig.I-2. Plasma GM concentration–time profiles after an intraileum administration of GM solid preparations to rats, 5 mg/kg [(●) Florite RE 20 mg; (△) Florite RE 10 mg; (□) Neusilin US₂; (○) Syllysia 320].

Each point represents the mean ± S.E. (n=4).

Fig.I-2に示すように、血漿中GM濃度はGMをLabrasol[®]に分散させた液状成分を固形製剤化するために用いた吸着剤の種類によって、異なる血漿中プロファイルを示した。いずれのカプセル内容物においても、血漿中GM濃度は回腸内に投与した後1時間以内に最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) に達し、1時間以降は血漿中薬物濃度が減少した。また、フローライトRE[®]10 mg製剤 (内容物A) において、最も高い吸収改善効果が認められたが、フローライトRE[®]の配合量が異なる内容物Bにおいては、内容物Aと比較して吸収改善効果は認められなかった。一方、内容物C及びDにおいても、内容物Aと比較して吸収改善効果は認められなかった。

検討した内容物におけるバイオアベイラビリティ (bioavailability, BA) を求めるために、ラットにGMを静脈内 (intravenous, IV) 投与した際の血漿中薬物動態を測定した。GMをラットにIV投与した際の血漿中GM濃度の時間的推移をFig.I-3 に示す。IV投与時のGMの投与量は 1.0 mg/kgとした。IV投与において、GMは急速に循環血中から消失し、投与から 1 時間後に 2.15 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後、緩やかに血漿中薬物濃度は減少した。IV投与時の 0 時間から 8 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma drug concentration time curve, AUC_{0-8}) を算出したところ、 $6.74 \pm 0.83 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ を示した。

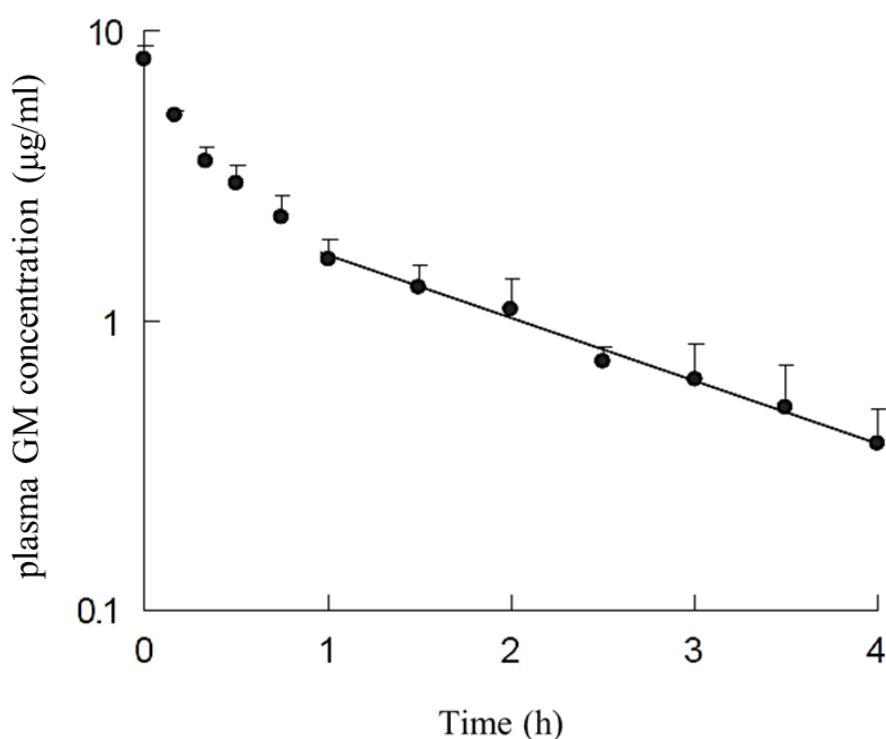


Fig.I-3. Plasma GM concentration–time profiles after intravenous administration of GM solution to rats, 1 mg/kg.

Each point represents the mean \pm S.E. (n=4).

これらのデータを薬物動態速度論的に解析した結果をTable I-2 に示す。内容物Aは、検討した内容物の中では最も高い吸収を示し、 C_{\max} 及び AUC_{0-8} は各々 $2.14 \pm 0.67 \mu\text{g/ml}$, $4.74 \pm 1.21 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。また、内容物Aにおける AUC_{0-8} と内容物B, C及びDの AUC_{0-8} の間には統計的に有意な差が認められた。一方、内容物中のフローライトRE[®]の処方量を 10 mgから 20 mgに増加させた内容物Bにおいては、 C_{\max} 及び AUC_{0-8} は各々 $0.69 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \pm 0.43 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、内容物Aと比較して C_{\max} 及び AUC_{0-8} は約 1/3 の値に減少した。なお、内容物Cにおいては C_{\max} 及び AUC_{0-8} は各々 $1.07 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$, $1.80 \pm 0.33 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、内容物Dにおいては C_{\max} 及び AUC_{0-8} は各々 $0.99 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$, $1.77 \pm 0.50 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ を示し、吸収改善効果が低かった内容物B, C及びDの間では AUC_{0-8} に

統計学的に有意な差は認められなかった。次に、IV投与後のAUC₀₋₈を用いて各々の内容物の絶対的BAを算出したところ、内容物Aにおける絶対的BAは14.1%、他の内容物においては4.5-5.3%であった。GMは経口投与しても消化管からの吸収性は低いことが知られており、Labrasol[®]などの吸収促進剤を添加しない場合の絶対的BAは1.0%以下であることが報告されている³¹⁾。したがって、本研究で検討したいずれの内容物の処方においても、吸着剤に保持されたLabrasol[®]が吸収促進効果を示したものと考えられた。しかし、溶出性と同様に内容物の処方中に用いる吸着剤の種類と量がGMの吸収改善効果に影響を及ぼすことも明らかとなった。

以上の結果、吸収促進剤としてLabrasol[®]を配合したカプセル内容物の製剤設計にあたり、吸着剤として微粒子のフローライトRE[®]を用いることにより、吸収改善が見込める硬カプセル剤の設計が可能であると示唆された。また、フローライトRE[®]の配合量はGMの吸収改善効果に影響を及ぼし、至適な配合量の範囲が存在することが示唆された。

Table I-2 Pharmacokinetic parameters of GM after administrations of test preparations to rats

Formulation	Route of administration	Dose (mg/kg)	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₈ (µg·h/ml)	MRT ^a (h)	BA (%)
Saline	IV	1	8.05 ± 0.88	6.74 ± 0.83	1.49 ± 0.20	100
Florite RE 10 mg	Ileum	5	2.14 ± 0.67	4.74 ± 1.21 ^{*, **, ***}	1.88 ± 0.32	14.05
Florite RE 20 mg	Ileum	5	0.69 ± 0.10	1.56 ± 0.43	1.87 ± 0.17	4.62
Neusilin US2 30 mg	Ileum	5	1.07 ± 0.31	1.80 ± 0.33	1.44 ± 0.25	5.34
Sylysia 320 20 mg	Ileum	5	0.99 ± 0.21	1.77 ± 0.50	1.58 ± 0.14	5.26

Values are the mean ± S.E.

^a MRT=AUMC₀₋₈/AUC₀₋₈

* Significantly different from Florite RE 20 mg.

** Significantly different from Neusilin US2 30 mg.

*** Significantly different from Sylysia 320 20 mg.

第3節 ビーグル犬におけるフローライトRE[®]配合GM製剤の吸収性評価

ラットにおけるGMの吸収性評価において最も有用であったフローライトRE[®]10 mg製剤を用いて検討を行った。フローライトRE[®]10 mg製剤をカプセル内容物とした硬カプセル剤を試験製剤としてビーグル犬に経口投与し、GMの吸収性について検討した。GMの最適投与部位は回腸から大腸であることが明らかとされていることから³¹⁾、硬カプセル剤には、Eudragit[®] S100を用いて腸溶性コーティングを施した。Fig.I-4は、試験製剤をビーグル犬に経口投与した際の血漿中GM濃度の時間的推移を示す。経口投与時のGMの投与量は5.0 mg/kgとした。

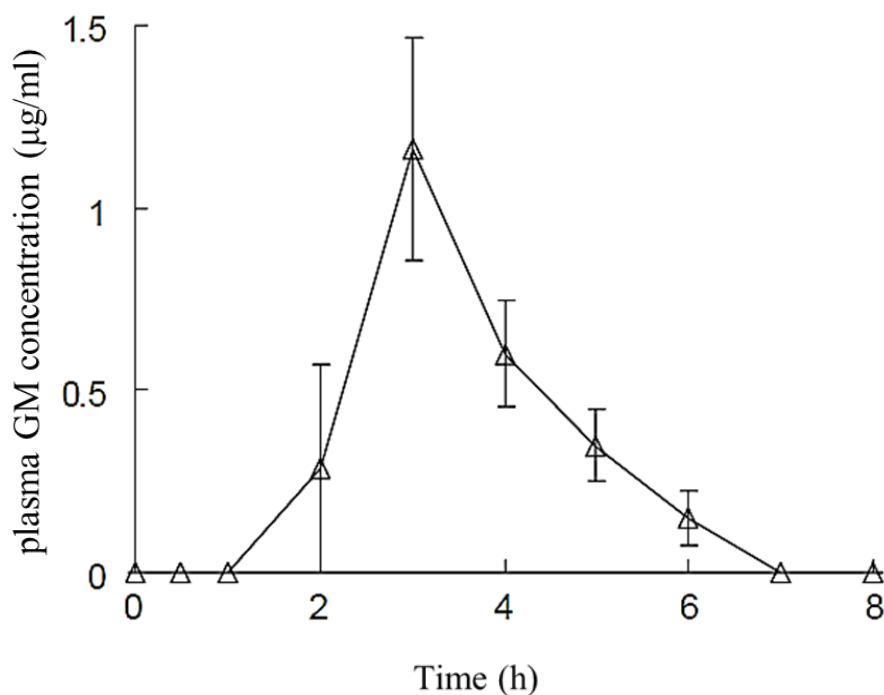


Fig.I-4. Plasma GM concentration–time profiles after oral administration of GM Florite RE 10 mg preparation to dogs, 5 mg/kg.
Each point represents the mean \pm S.E. (n=3).

Fig.I-4に示すように、内容物Aを封入した試験製剤を経口投与した後、1時間のラグタイムを経て血漿中GM濃度は上昇し始めた。ラグタイムが観察されたことから、カプセルをEudragit[®] S100を用いてコーティングすることによって、小腸下部へ薬物送達されていることが示唆された。投与3時間後にC_{max}に達し、それ以降は血漿中GM濃度が減少した。ラットでの吸収性評価と同様にビーグル犬においても、吸収改善効果が認められた。

内容物Aを封入した試験製剤におけるBAを求めるために、ビーグル犬にIV投与した際の血漿中薬物動態を測定した。GMをビーグル犬にIV投与した際の血漿中GM濃度の時間的推移をFig.I-5に示す。IV投与時のGMの投与量は0.5 mg/kgとした。静注後、GMは速やかに循環血中から消失し、1時間以降は緩やかに血漿中薬物濃度が減少した。IV投与時の0時間から8時間後までのAUC₀₋₈を算出したところ、 $2.42 \pm 0.33 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ を示した。

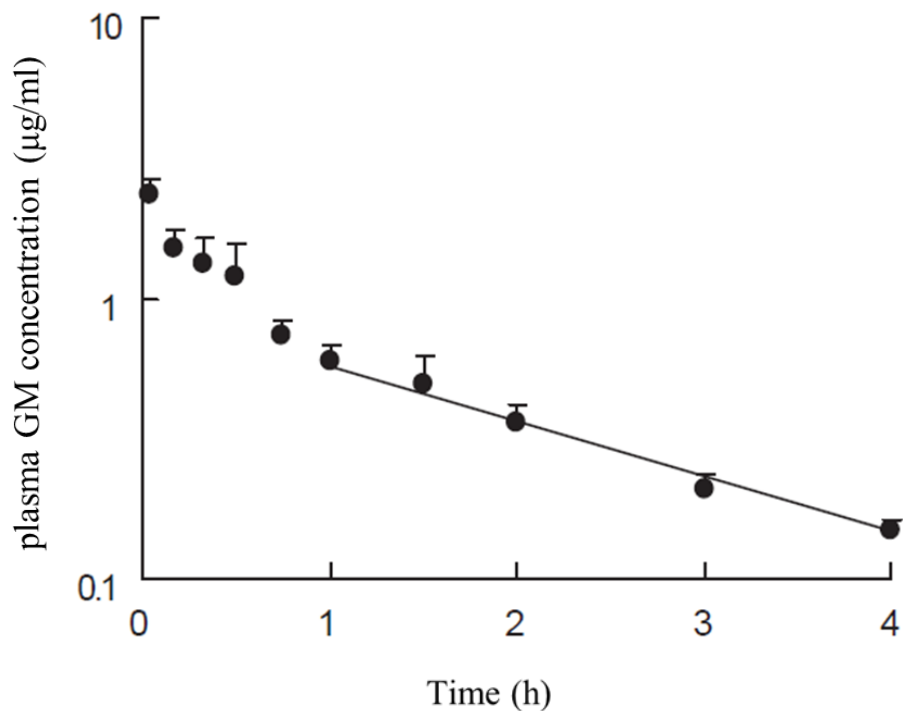


Fig.I-5. Plasma GM concentration–time profiles after intravenous administration of GM solution to dogs, 0.5 mg/kg.
Each point represents the mean \pm S.E. (n=3).

これらのデータを薬物動態速度論的に解析した結果をTable I-3に示す。内容物Aを配合した試験製剤における C_{\max} 及びAUC₀₋₈は各々 $1.26 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $2.59 \pm 0.33 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。次に、IV投与後のAUC₀₋₈を用いて試験製剤の絶対的BAを算出したところ、絶対的BAは10.7%であった。

以上の結果、吸収促進剤としてLabrasol[®]を配合したカプセル内容物におけるビーグル犬を用いた吸収性評価を行い、内容物の固形製剤化においてフローライトRE[®]を用いることにより、内容物の漏出を防ぎ、吸収改善を意図した硬カプセル剤の設計が実現可能であることが示唆された。

Table I-3 Pharmacokinetic parameters of GM after administrations of test preparations to beagle dogs

Formulation	Route of administration	Dose (mg/kg)	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₈ (µg·h/ml)	MRT ^a (h)	BA (%)
Saline	IV	0.5	2.33 ± 0.31	2.42 ± 0.34	1.85 ± 0.17	100
Florite RE 10 mg	Oral	5	1.26 ± 0.20	2.59 ± 0.33	3.52 ± 0.28	10.7

Values are the mean ± S.E.

^a MRT=AUMC₀₋₈/AUC₀₋₈

第4節 考察

マイクロエマルジョンは、難吸収性薬物における消化管吸収改善を行う場合に重要な経口デリバリー技術の一種である^{36,37)}。一般的にマイクロエマルジョンは、難溶性薬物の溶解性改善により、吸収改善が見込まれる³⁸⁾。その中でも自己微小乳化型薬物送達システム (Self-micro emulsifying drug delivery system, SMEDDS) を用いたマイクロエマルジョン製剤は、薬物、油脂成分及び界面活性剤によって構成され、製剤を製する段階において、乳化操作を必要としない点に特徴を有する³⁹⁾。製剤投与後には、胃の収縮運動や小腸の蠕動運動等によって、製剤中の構成成分が、消化管液と混和され、マイクロエマルジョンを形成することが知られている⁴⁰⁾。これらの技術は、その代表例としてシクロスポリンのSMEDDS製剤がある。これらは、油脂成分と界面活性剤といった構成成分の混合物にシクロスポリンを溶解し、ソフトゼラチンカプセルに封入した製剤である⁴¹⁾。しかし、これらのソフトカプセルは多量の吸収促進剤を封入することによって製剤が大きくなってしまふ^{42,43)}。したがって、ユーザーのアドヒアランス改善を目的とした製剤の観点からは、錠剤や硬カプセル剤が望まれる。

そこで、本章では、水溶性の難吸収性薬物であるGMをモデル薬物として、吸収改善を目的とした硬カプセル剤の設計に関する検討を行った。微粒子の吸着剤を用いることで、液状成分であるLabrasol[®]を配合した硬カプセル剤の内容物の固形製剤化にあたり、吸着剤の種類が溶出性及びラットでの吸収性に及ぼす影響を検討した。さらに、腸溶性カプセルに内容物を充填した製剤からのビーグル犬での吸収性を評価することで、以下のことを明らかにした。

- [1] 吸着剤の種類によって固形化に必要な吸着剤量は異なるが、いずれも固形化が可能である
- [2] 吸着剤の種類によって、カプセル内容物からの溶出性は異なる
- [3] ラットにおける吸収性の評価では、吸着剤の種類及び量によって、GMの吸収性は異なる
- [4] ラットにおける吸収性の評価では、フローライトRE[®]10 mgを配合した処方の方がGMの高い吸収改善効果が得られた
- [5] ビーグル犬における吸収性の評価では、Eudragit[®] S100を用いることで、薬物吸収のラグタイムが生じた
- [6] ビーグル犬における吸収性の評価においても、フローライトRE[®]10 mgを配合した処方においてGMの高い吸収改善効果が得られた

Labrasol[®]を含むカプセル内容物の固形化にあたり吸着剤の種類によって固形化に必要な吸着剤量が異なることが明らかとなった。吸着剤には多孔性物質であるサイリシア 320、ノイシリン[®]US2及びフローライトRE[®]を用いた。サイリシア 320は、軽質無水ケイ酸として日本薬局方に記載されており、液状薬物の粉末化や錠剤化等の目的で医薬品添加物として使用されている⁴⁴⁾。ノイシリン[®]US2は、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムであり、制酸剤もしくは賦形剤として使用されている⁴⁵⁾。フローライトRE[®]は、ケイ酸カルシウムであり、液状薬物の固形製剤化に用いられている⁴⁶⁾。経口投与の場合、固形製剤からの薬物の溶出速度は医薬品の有効性に大きく影響する因

子である。そこで、まず四種類のGMカプセル内容物において溶出試験を実施した。その結果、吸着剤の種類によって、GMの溶出の立ち上がりは異なり、サイリシア 320 を含有する内容物Dにおいて、最も速い溶出を示した。さらに、各カプセル内容物を用いてin vivoでの吸収性を評価した。いずれのカプセル内容物においても、血漿中GM濃度は1時間以内に C_{max} に達し、その後、徐々にGMは血中から消失した。その中でも、フローライトRE[®]を含む内容物Aでは、絶対的BAが14.1%であったので最も高い吸収改善効果が認められた。一方、フローライトRE[®]の配合量を減少させた内容物Bでは、内容物Aと比較して吸収改善効果は得られなかった。速い溶出を示した内容物Dは、絶対的BAが5.3%を示し、高い吸収改善効果が得られなかったため、GMの溶出性は吸収性に影響を及ぼさないと考えられた。

Fig.I-6 (A), (B), (C) 及び (D) は、各々内容物 A, 内容物 B, 内容物 C 及び内容物 D における試験製剤の SEM 写真を示す。ただし、GM を配合しない試験製剤とした。

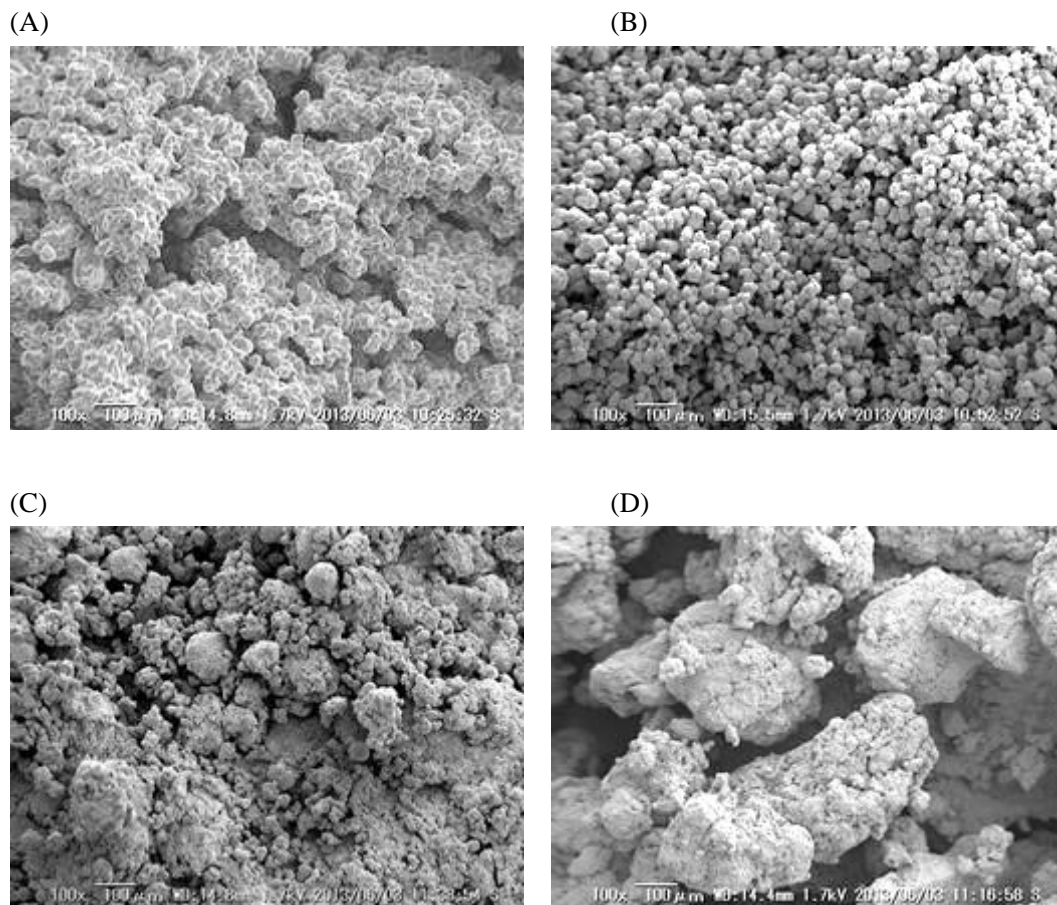


Fig.I-6. Scanning electron microphotographs of (A) Florite RE 10 mg, (B) Florite RE 20 mg, (C) Neusilin US2 and (D) Sylysia 320 (×100).

これらのSEM写真の結果を基に、フローライトRE[®]や他の吸着剤が吸収性に影響を及ぼした要因について、以下に述べる。

フローライトRE[®]、ノイシリン[®]US2及びサイリシア 320の比表面積は、各々120 m²/g、280 m²/g及び300 m²/gである。また、フローライトRE[®]、ノイシリン[®]US2及びサイリシア 320の吸油能は、フローライトRE[®]が最も高いことが報告されている⁴⁷⁾。これらの吸着剤の物理化学的性質が、Labrasol[®]を配合した内容物からのGMの吸収性に影響を及ぼしたと考えられる。SEM写真の結果から、試験製剤に用いたLabrasol[®]は同量であるが、粒子の形成状態が異なることを確認した。内容物Dに用いたサイリシア 320は比表面積が大きく、吸油能が小さい特性を有することから、粒子間の液架橋を形成し、大きな二次粒子を形成したと考えられる。比表面積及び吸油能の観点から考えると、内容物Cに用いたノイシリン[®]US2はサイリシア 320と同じような比表面積と吸油能を有する⁴⁷⁾ことから、Labrasol[®]を吸着することによって大きな二次粒子を形成したと考えられる。この結果、内容物C及びDでは、消化管内における内容物の分散性が低下することで高い吸収改善効果が得られなかったと考えられる。さらに、両内容物においては、吸油能が低いことからLabrasol[®]が吸着剤の粒子表面に保持されることによって、消化管液によってLabrasol[®]が希釈されやすくなり、高い吸収改善効果が得られなかったことも一因であることが推察される。

一方、比表面積が小さく吸油能が大きいフローライトRE[®]は、粒子内への毛細管現象によって吸着するというメカニズムを有する⁴⁸⁾。内容物A及びBに用いたフローライトRE[®]は粒子間の液架橋を形成しにくく、一次粒子もしくは小さな二次粒子で存在することで消化管内における内容物の分散性は増加すると考えられる。しかし、フローライトRE[®]の配合量が多い内容物Bの分散性は増加すると考えられたものの、高い吸収改善効果は得られなかった。これは、一次粒子で存在する内容物Bの分散性は最も良好であると推察されることから、消化管液によってLabrasol[®]が希釈されやすくなり、高い吸収改善効果が得られなかったと考えられる。このことから、微小の二次粒子を形成する内容物Aは、消化管内でLabrasol[®]が希釈されにくく、適度な分散性を有することで小腸粘膜を形成する絨毛へより深く浸入しやすくなり、ラット in vivo吸収実験で最も高いBAを示したものと考えた。

さらに、最も高い吸収改善効果が得られたフローライトRE[®]を配合した内容物Aを用いて実用性の高い製剤設計に向けて、ビーグル犬での吸収性を評価した。HPMCカプセルにEudragit[®] S100を用いることで、薬物吸収のラグタイムが示された。Eudragit[®] S100はメタクリル酸コポリマーSであり、pH 6.5~7.5で溶解することが知られている^{49,50)}。ビーグル犬の消化管におけるpHは、十二指腸では6.0、空腸では6.5、さらに回腸では6.8を示し、消化管下部のほうがpHは高くなる⁵¹⁾。したがって、薬物吸収のラグタイムが示されたことは、内容物Aを含む硬カプセル剤が小腸下部において溶解したと推察される。カプセルから内容物が放出され、内容物AはGMの高い吸収改善効果を示し、有用性を確認した。Labrasol[®]の膜透過促進作用は、腸管上皮細胞の膜脂質と形成したミセルとの相互作用により膜脂質の流動性を高めることが報告されている⁵²⁾。ミセル親水部領域あるいはミセル間に存在するGMが細胞内ルートから効率よく透過したためであると考えた。

Labrasol[®]含有カプセル内容物を用いた硬カプセル剤の製剤化について、以下に述べる。製薬業界において汎用される吸着剤を用いることによって、新たに吸収促進剤及び薬物を配合した固形製剤化が可能であることが明らかになった。しかし、最終剤形としての錠剤サイズ、あるいは添加コスト、生産コストが合理的な製剤開発であるかが、これらの技術採用のポイントとなると考えられる。今回の検討においては、異なる種類の吸着剤を用いて比較したものであり、個々の吸

着剤の特徴に応じたGM, Labrasol[®]及び吸着剤との配合比率の最適化については検討していない。しかし、フローライトRE[®]においては、多量の吸収促進剤を少量の吸着剤で固形化できることから、ユーザーのアドヒアランス改善を目的した製剤の観点からは、製剤を小型化できる可能性を有する。そのため、フローライトRE[®]の配合量の最適化においては更なる検討が必要であろう。

以上の結果、フローライトRE[®]を用いることで吸収改善が見込める新規な経口デリバリーカプセル剤の設計が可能となることが明らかとなった。このようにフローライトRE[®]にLabrasol[®]を吸着させたカプセル内容物とすることで、内容物の漏出を防止でき、吸収改善が見込める硬カプセル剤の設計が実現可能であり、かつユーザーの利便性の向上にも繋がると考える。

第2章 ミニタブレットを用いた放出制御硬カプセル剤の設計と評価

経口徐放性製剤は、1) 投与回数の減少によるユーザーのコンプライアンスの向上、2) 薬の持つ効果を最大に引き出し、かつ投与後初期の血漿中薬物濃度の急激な上昇による副作用の軽減、3) QOLの改善などが可能となる^{53,54)}。徐放性の制御機構は、薬物と徐放性基剤を均一に混合したマトリックス型製剤と薬物層を徐放性基剤で被覆したコーティング型製剤に大別される⁵⁵⁾。マトリックス型製剤は、水との接触によりゲルを形成するヒドロキシプロピルセルロース (HPC) や HPMCに代表されるゲル形成高分子が配合され、製造工程も簡易であるため、製剤技術として汎用されている方法である^{56,57)}。徐放性製剤においては、できる限り内容物の表面積を一定に保つことが放出特性の安定化を図る上で重要である⁵⁸⁻⁶⁰⁾。しかし、マトリックス型製剤では、ゲル化の進行に伴い製剤が大きく膨潤する性質があるため、主薬の拡散距離が長くなり溶出速度が低下すること、徐放性基剤を多量に必要とするため製剤が大型化すること、及びゲル化した製剤の強度が弱くなるため消化管内の蠕動運動により浸食され、溶出速度が変動するという欠点がある⁶¹⁻⁶⁴⁾。それに対してコーティング型製剤の場合、コーティング層を増加させることで高度な薬物放出プロファイルを示す製剤を設計することができる。その反面、コーティング皮膜の厚さなどの違いにより薬物の溶出速度が変化するため工程内管理が困難であるなどの問題点がある⁶⁵⁻⁶⁷⁾。したがって、コーティング型徐放性製剤を設計する場合には、徐放性機能を付与することは重要であるが、コーティング皮膜の厚さが薬物の溶出速度に及ぼす影響を小さくするように処方設計を行う必要がある。徐放性製剤の剤形にはシングルユニット製剤及びマルチプルユニット製剤があり、前者の代表的なものが錠剤であり、後者には顆粒、ペレット、及びミニタブレットを充填したカプセル剤などがある⁶⁸⁾。一般的に硬カプセル剤では、顆粒、細粒及びミニタブレットなどのマルチプルユニットを充填する内容物として選択される。マルチプルユニット製剤はシングルユニット製剤と比較して、製剤の消化管移動時間の変動は小さく、薬物の過量放出 (dose dumping) を防ぐことが知られている⁶⁹⁾。マルチプルユニット製剤においてもカプセル内容物に顆粒やペレットを選択すると、製造工程で粒度を揃えることが求められ工程内管理が難しくなるが、ミニタブレットは簡便に製造でき、放出制御を目的としたコーティングを施しやすい利点を有する。

一方、放出制御を目的とした製剤設計は、適用症、薬効の発現機構、薬物の副作用など薬剤が使用される状態を理解したうえで、製剤設計を行う必要がある。それに加えて、製品毎及び臨床試験の計画によって求められる溶出プロファイルは異なり、ヒト臨床試験を実施して有効性や安全性を確認する必要がある⁷⁰⁾。特に、経口投与の場合、薬物の消化管内挙動が吸収後の血漿中濃度推移に大きな影響を及ぼし、有効性や安全性が左右される⁷¹⁾。徐放性製剤は、長時間にわたって消化管内を移動しながら薬物を持続放出するため、目標とする血漿中濃度プロファイルを臨床試験で得ることは極めて難しい。そのため、ヒト試験と試作製剤の設計を繰り返すことが多く、望ましい機能性を有する製剤を提供するまでに費やすコストや開発期間は増大することとなる。このように、治療目的にあった放出制御を実施し、放出制御製剤の処方設計を簡便にすることで製剤開発を効率的かつ適切に進めることは極めて重要となる。

そこで、本章の研究では、プソイドエフェドリン（PSE）塩酸塩をモデル薬物として、薬物の溶出を任意にコントロールできるミニタブレットを含有した放出制御カプセル剤に関する検討を行った。PSEは、主にアレルギー鼻炎の症状の治療薬である^{72,73}。PSEはFDAから出された公衆衛生勧告によってフェニルプロパノールアミンの代替として用いることが推奨されている⁷⁴。PSEは約0.5時間から2時間以内に C_{max} に達して、尿中に素早く排泄される特性があることから、放出制御による持続化とアレルギー性鼻炎の症状改善という薬効の特性により素早い薬効発現が求められる⁷⁵。Fig.II-1は、本研究で検討するEncapsulated mini-tablet（EMT）システムを示す。

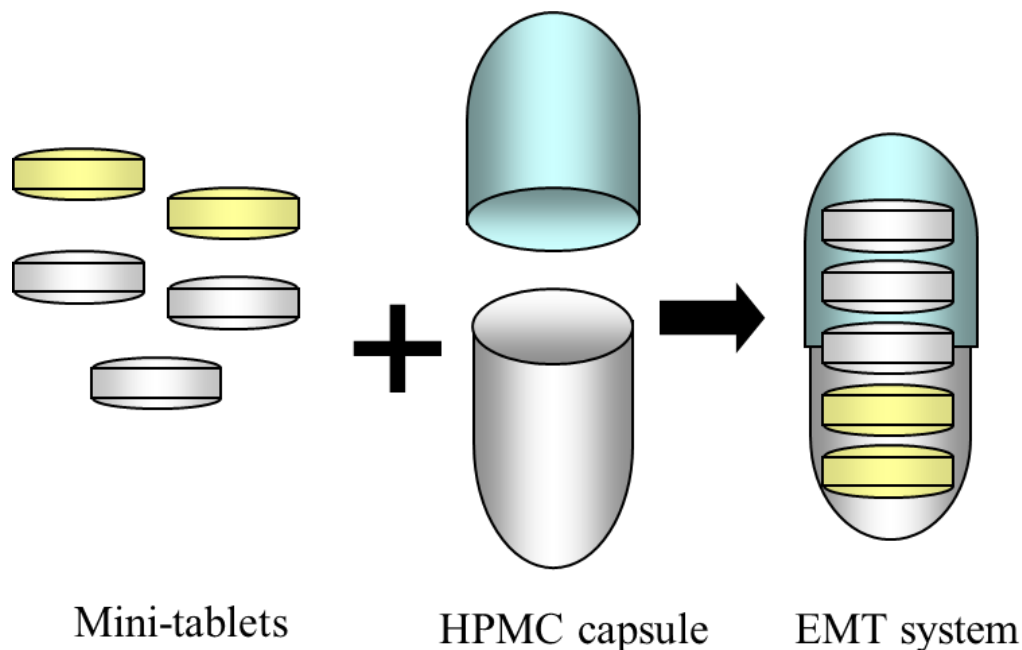


Fig.II-1. Schematic diagram of the EMT system.

During manufacture, two IRMT are placed within one half of the capsule, then three SRMT are added, and the other half of the capsule is pressed into place.

Fig.II-1に示すように、EMTシステムは速放性ミニタブレット（immediate-release mini-tablets, IRMT）及び徐放性ミニタブレット（sustained release mini-tablets, SRMT）を充填したカプセルから構成される。カプセル内容物に放出制御がしやすく、顆粒より小型化が図れる剤形であるミニタブレットにコーティング型の放出制御を施して基礎的な検討を行った。コーティング型の放出制御機構を採用することで溶出量の高度な制御を可能とし、薬物特性や生体での吸収性に合わせて薬物の溶出を任意にコントロールできるEMTシステムを構築することによって、放出制御カプセル剤の処方設計を簡便にすることを目的とした。本章では、アレルギー性鼻炎の症状改善の素早い薬効発現と放出制御による持続化というモデルケースとして検討した。そこでまず第1節では、崩壊剤である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（low-substituted hydroxypropyl cellulose, L-HPC）を錠剤に配合し、HPMCによってコーティングしたIRMTの製剤設計を行った。素早い

薬効発現を確保するため、溶出を指標として、IRMT に崩壊剤として配合した L-HPC の量が PSE の溶出性に及ぼす影響を検討した。第 2 節では、エチルセルロース (ethyl cellulose, EC) と HPMC を組み合わせた処方によってコーティングした SRMT の製剤設計を行った。持続性を確保するため EC のコーティング皮膜への配合割合が PSE の溶出性に及ぼす影響を評価した。さらに、第 3 節では、SRMT のコーティング量が PSE の溶出性に及ぼす影響を評価するとともに、コーティング皮膜の厚さが PSE の溶出速度に及ぼす影響を小さくするように処方設計を行った。第 4 章では、IRMT と SRMT の処方設計を基にした EMT システムにおける PSE の溶出性を評価した。IRMT と SRMT の組み合わせによって EMT システムが様々な溶出性を有する放出制御カプセル剤であるかを検証した。最後に、第 5 節に考察として第 1 節から第 4 節までのまとめを記載した。

第1節 速放性ミニタブレットからの薬物の溶出性に及ぼす崩壊剤量の影響

医薬品の薬効の発現は、ユーザーの消化管内における固形製剤の崩壊速度に大きく影響を受ける⁷¹⁾。錠剤の崩壊は錠剤からの薬物放出には重要なステップであり、錠剤への水の浸入、添加剤の溶解、添加剤の膨潤など様々な要因が影響する⁷⁶⁾。多くの経口固形製剤には、錠剤の速やかな崩壊性を確保するために崩壊剤が添加剤として製剤に配合されている。錠剤に崩壊剤を添加している処方では、浸透してきた水を崩壊剤が吸収し、膨潤を起こすことにより錠剤中の顆粒間の結合力を弱め、崩壊させることが知られている⁷⁷⁾。L-HPCは少量のヒドロキシプロポキシ基が置換されたセルロース誘導体であり、薬物との相互作用が低い性質から経口固形製剤の開発に汎用される崩壊剤である⁷⁸⁾。その特性として、水不溶性で、吸水して膨潤することにより崩壊剤としての機能を発揮する。そこで、本節ではIRMTの製剤設計にあたって、錠剤中に崩壊剤としてL-HPCを配合し、その配合量がPSEの溶出性に及ぼす影響を評価した。Table II-1は検討したIRMTの処方を示し、L-HPCの配合量は0、2.5、5及び10%とした。なお、コーティング層には水溶性高分子であるHPMCをコーティング用基剤に選定した。HPMCを用いる水溶性フィルムによるコーティングは、そのフィルムが柔軟性と強度に富み、水及び種々の緩衝溶液に薬物を速やかに溶出させる特性を有するので、優れたコーティング手法として定着している。

Table II-1 Composition of IRMT containing different amounts of L-HPC

Ingredient	amount of low-substituted hydroxypropyl cellulose			
	0%	2.5%	5.0%	10.0%
PSE	11.7	11.7	11.7	11.7
Other active components ¹⁾	18.4	18.4	18.4	18.4
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	0	2.5	5	10
D-mannitol	27	24.5	22	17
Anhydrous dibasic calcium phosphate	35.9	35.9	35.9	35.9
Aerozil [®]	1	1	1	1
Hydroxypropyl cellulose	5	5	5	5
Magnesium stearate	1	1	1	1
Total (mg/Tab)	64	64	64	64

1) Other active components were belladonna alkaloids, dipotassium glycyrrhizinate, d-chlorpheniramine maleate and anhydrous caffeine.

Values are percentages relative to the total weight of each core tablet (64 mg).

Fig.II-2 は異なるL-HPC量を配合したIRMTからのPSEの溶出性を示す。なお、溶出試験液としては精製水を用いた。Fig.II-2 に示すように、IRMTからPSEの溶出は速やかで、いずれの配合量においてもラグタイムなく溶出されることが示された。また、初期30分間におけるPSEの溶出速度は、L-HPCの配合量が増えるほど減少する傾向は認められるものの、いずれのL-HPC配合量においても60分以内に速やかな溶出性を示した。したがって、IRMTの製剤設計においてL-HPCの配合量がPSE溶出性に及ぼす影響は小さいことを確認した。PSEの溶解度は2 g/mLであり水溶性薬物である⁷⁹⁾ことから、60分以内の速放性を示したと考えられる。また、L-HPCは結合剤としての機能も有しているため、錠剤中の配合量が増えるにつれてIRMT内の粒子間結合力が強くなったことや錠剤全体への水の浸透が妨げられてしまったことが初期の溶出速度に影響を及ぼしたと考えられる。以上の結果から、L-HPCの配合量を増加させるにつれPSEの溶出性は遅くなる傾向にあったが、十分な速放性を有するIRMTであることが確認された。さらに、HPMCをコーティング用基剤に選定することで、PSEの溶出性は妨げられないことが明らかとなった。

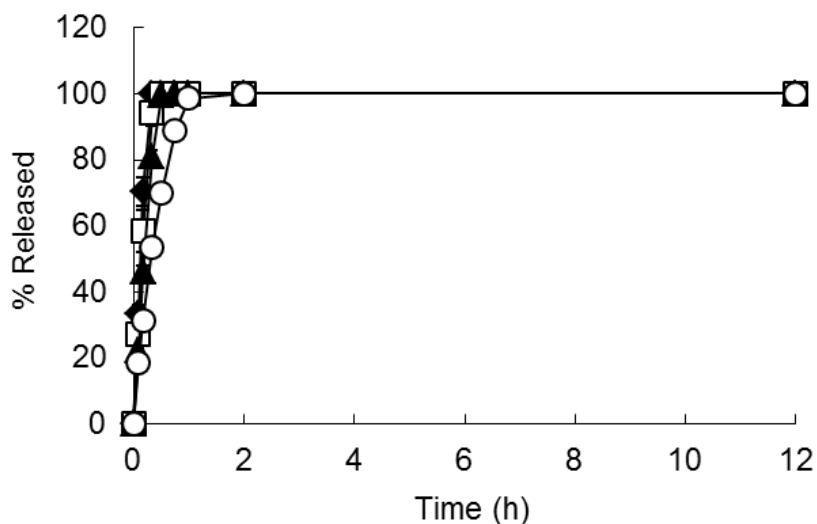


Fig.II-2. Release profiles of PSE from IRMT (4.8% weight increase) containing different amounts of L-HPC [(◆) 0%; (□) 2.5%; (▲) 5%; (○) 10%]. The dissolution test was performed in water in accordance with the JPXIV paddle method. Each point represents the mean \pm S.D. (n=3).

第2節 徐放性ミニタブレットからの薬物の溶出性に及ぼすエチルセル ローズ配合割合の影響

胃から十二指腸へ移行する速度，すなわち胃排出速度は，個体間で，また同一個体内でも，大きく変動することが知られている⁷¹⁾。胃排出速度の変動により，胃の酸性領域と小腸の中性領域での製剤の滞留時間が変化し，薬物の溶解性及び吸収性に大きな影響を及ぼすことになる。有効成分の放出を長時間一定速度に保つことが必要である徐放性製剤においては，pH非依存的な放出が望まれる。したがって，消化管内で薬物の溶解性がpH値の影響を受けない製剤を設計することは，個体間及び同一個体内での消化管吸収や血中動態の変動を小さくするうえで極めて重要となる。また，ECはpH非依存性高分子であり水不溶性である特性を持ち，防湿コーティングや苦味マスキング，徐放性製剤の設計等で幅広く利用されてきた⁸⁰⁾。

そこで，本節ではSRMTの製剤設計にあたって，IRMTで速放性を示したHPMCとコーティング処方に放出制御を目的としたECを併用することで，その配合量がPSEの溶出性に及ぼす影響を評価した。Table II-2は検討したSRMTの処方を示し，ECとHPMCの配合割合は65 : 35, 75 : 25, 80 : 20及び85 : 15とした。本節ではECとHPMCの配合割合がPSEの溶出性に及ぼす影響を検討するため，コーティング量は一定値（錠剤重量64 mgに対して4.8%）とした。なお，Table II-2に示した処方は，Formulation A, B, C及びDとし，コーティング量も併せて表記する場合をFormulation A-4.8%とした。B, C及びDについても同様とする。

Table II-2 Composition of the coating preparations for the SRMT

Formulation	A	B	C	D
Ingredient	EC to HPMC ratio			
	65 : 35	75 : 25	80 : 20	85 : 15
EC	62.5	72.2	77.0	81.9
HPMC	33.7	24.0	19.2	14.3
Magnesium stearate	3.8	3.8	3.8	3.8
Coating load (%)	4.8	4.8	4.8	4.8

Values for ingredients are percentages relative to the total volume of each coating preparation. Values for coating load are percentages relative to the total weight of the core tablet.

Fig.II-3 はECとHPMCの異なる配合割合のコーティングを施した際のSRMTにおけるPSEの溶出性を示し、さらにTable II-3 はPSEの溶出プロファイルから算出したラグタイムと含有薬物量の80%が溶出するために要する時間 ($t_{80\%}$) を示す。Formulation A-4.8%のSRMTでは、30分以内に約80%のPSEが溶出した。それゆえ、Formulation Aの配合割合では、HPMCのみでコーティングしたIRMTと比較して溶出性は変わらず、十分な徐放機能が得られなかった。Formulation B, C及びDでは、コーティング処方中のEC配合割合が増加するにつれて、PSEの溶出性は制御され、溶出プロファイルや溶出開始のラグタイムが変動した。Table II-3の結果より、PSEが溶出するまでのラグタイムは、Formulation Aでは0時間、Formulation Bでは1.07時間、Formulation Cでは3.51時間及びFormulation Dでは4.99時間であった。さらに、ECの配合割合を増加させることで、PSEの $t_{80\%}$ は、Formulation Aでは0.56時間、Formulation Bでは5.62時間、Formulation Cでは11.07時間及びFormulation Dでは16.03時間であった。したがって、SRMTにおいてEC及びHPMCの配合比を変化させてコーティングを行ったところ、EC配合割合が増えるほどPSEの徐放化が可能であることが明らかとなった。

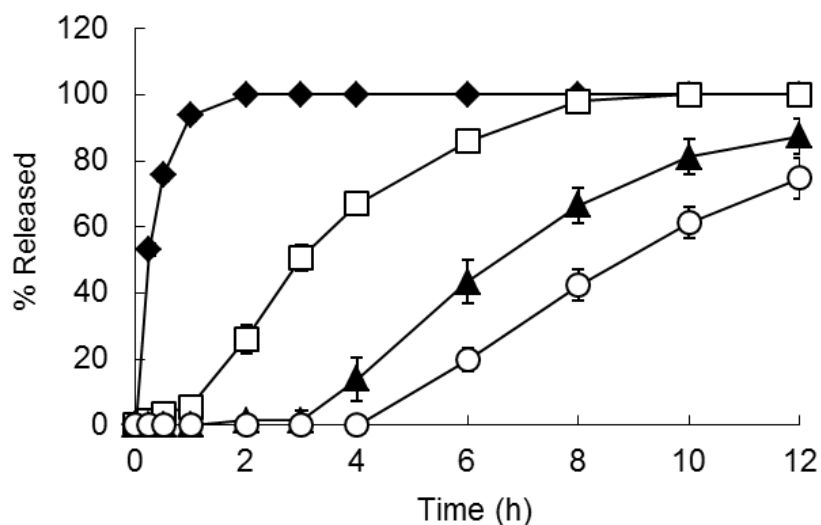


Fig.II-3. Release profiles of PSE from SRMT (4.8% weight increase) with varying ethylcellulose to HPMC ratios [(◆) 65 : 35; (□) 75 : 25; (▲) 80 : 20; and (○) 85 : 15] in the coating preparation.

The dissolution test was performed in water in accordance with the JPXIV paddle method. Each point represents the mean \pm S.D. (n=3).

Table II-3 Lag time and $t_{80\%}$ for PSE release from SRMT coated with different preparations

Coating load (%)	EC to HPMC ratio							
	65 : 35		75 : 25		80 : 20		85 : 15	
	Lag time (h)	$t_{80\%}$ (h)	Lag time (h)	$t_{80\%}$ (h)	Lag time (h)	$t_{80\%}$ (h)	Lag time (h)	$t_{80\%}$ (h)
4.8	0.00	0.56 ± 0.05	1.07 ± 0.09	5.62 ± 0.16	3.51 ± 0.02	11.07 ± 0.52	4.99 ± 0.09	16.03 ± 1.26

Each value represents the mean ± S.D. of three experiments.

Fig.II-4 は、錠剤質量に対するEC量と $t_{80\%}$ 値の関係を示す。コーティング量4.8%中のEC配合量と $t_{80\%}$ は比例関係を示し、決定係数 R^2 は0.9643となった。このことから徐放性コーティング中のECの配合割合が、 $t_{80\%}$ に直接関連することを確認した。さらに、PSEの溶出速度は、コーティング型の放出制御機構を採用し、コーティング処方中のECとHPMCの配合割合を変動させることによってコントロールすることができた。本節では、四種類のSRMTの溶出性を評価した結果、薬物特性や生体での吸収性に合わせて薬物の溶出を任意にコントロールできる製剤設計の一助となる可能性が示唆された。そして、素早い薬効発現と持続化を目的とした1日2回投与の製剤設計を行うにあたって、Formulation B又はCを選択すればSRMTとして良好なPSEの溶出制御を行うことができると思う。

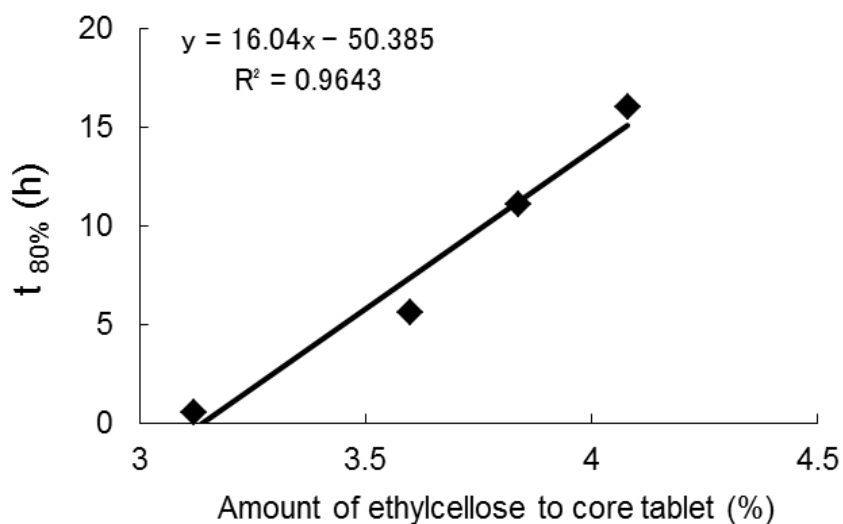


Fig.II-4. Relationship between the amount of ethylcellulose in the mixed polymer coat of the SRMT and $t_{80\%}$.

第3節 徐放性ミニタブレットからの薬物の溶出性に及ぼすコーティング量の影響

コーティング型製剤における重要な品質となる放出制御機能は、一般的に製剤およびコーティング皮膜の質量やその偏差を測定して管理されている。また、フィルムコーティング錠の機能は素錠に皮膜を形成することで付与されるため、個々の錠剤における膜厚が均一であり、製造ロット内の全ての錠剤の膜厚が均一であることが重要である。さらに、フィルムコーティング錠の質量増加と膜厚の相関が比例関係にあることが望ましい。特に、溶出挙動が厳格に制御されるべき徐放性製剤の設計では、製造ロット内及びロット間において溶出速度の変動が生じないように工程内管理を行うことが求められる⁶⁵⁻⁶⁷⁾。したがって、コーティング型徐放性製剤の設計において、徐放性機能の付与と同時に、コーティング皮膜量の変動が溶出に及ぼす影響を低減することが重要である。そこで、本節ではPSEの放出制御を行うSRMTの最適化にあたって、そのコーティング量がPSEの溶出性に及ぼす影響を評価した。Table II-4は検討したSRMTの処方を示し、ECとHPMCの配合割合は、前節で最適化したFormulation B及びCとした。本節では各処方のコーティング量がPSEの溶出性に及ぼす影響を検討するため、コーティング量は錠剤重量 64 mgに対して 1.6, 3.2, 4.8, 6.4 及び 8.0%とした。

Table II-4 Composition of the coating preparations for the SRMT

Formulation	B	C
Ingredient	EC to HPMC ratio	
	75 : 25	80 : 20
EC	72.2	77.0
HPMC	24.0	19.2
Magnesium stearate	3.8	3.8
Coating load (%)	1.6 – 8	1.6 – 8

Values for ingredients are percentages relative to the total volume of each coating preparation. Values for coating load are percentages relative to the total weight of the core tablet.

Fig.II-5 及び Fig.II-6 は、各々 Formulation C と Formulation B のコーティング量を変動させた際の PSE の溶出性を示す。Fig.II-6 及び Fig.II-7 に示すように、SRMT からの PSE の溶出速度は、いずれの処方においてもコーティング量に比例して溶出が抑制されることを確認した。これらの結果、SRMT の製剤設計において重要な品質となる放出制御機能は、コーティング皮膜量の増加により付与できることが明らかとなった。したがって、製造ロット内及びロット間における溶出性に変動がないように工程内管理を行うにあたって、コーティング皮膜量の変動が溶出速度に及ぼす影響を低減することが次に重要であると考えられる。

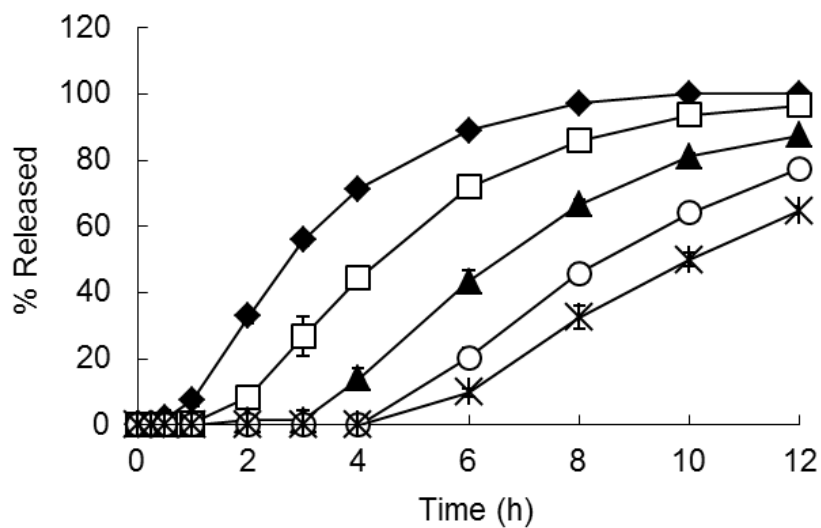


Fig.II-5. Release profiles of PSE from SRMT with varying coating loads [(◆) 1.6%; (□) 3.2%; (▲) 4.8%; (○) 6.4% ; and (×) 8%] with an EC to HPMC ratio of 80 : 20 (Formulation C).

The dissolution test was performed in water in accordance with the JPXIV paddle method. Each point represents the mean \pm S.D. (n=3).

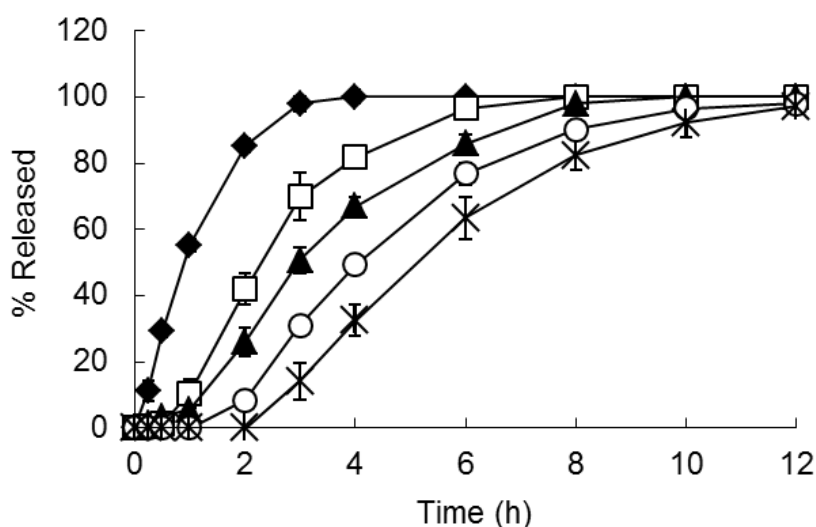


Fig.II-6. Release profiles of PSE from SRMT with varying coating loads [(◆) 1.6%; (□) 3.2%; (▲) 4.8%; (○) 6.4% ; and (×) 8%] with an EC to HPMC ratio of 75 : 25 (Formulation B).

The dissolution test was performed in water in accordance with the JPXIV paddle method. Each point represents the mean \pm S.D. (n=3).

Table II-5 は、PSEの溶出プロファイルから算出したラグタイムと $t_{80\%}$ を示す。Formulation Cでは、溶出開始のラグタイムは、1.16 時間(コーティング量 1.6%)から 5.42 時間(コーティング量 8.0%)までの値を示した。Formulation C-1.6%では、 $t_{80\%}$ は 4.96 時間を示し、十分な徐放機能が得られなかった。一方、僅かにコーティング量を増加させた場合、Formulation C-3.2%では $t_{80\%}$ は 7.84 時間、Formulation C-4.8%では $t_{80\%}$ は 11.07 時間を示した。さらにコーティング量を増加させると、Formulation C-6.4%では $t_{80\%}$ は 14.04 時間、Formulation C-8.0%では $t_{80\%}$ は 18.67 時間を示し、著しい溶出の抑制を示した。これらの結果から、Formulation Cにおいてはコーティング量がPSEの溶出性に及ぼす影響が大きいことが明らかとなった。一方、Formulation Bでは、溶出開始のラグタイムは、0.17 時間(コーティング量 1.6%)から 2.67 時間(コーティング量 8.0%)までの値を示した。Formulation B-1.6%及びFormulation B-3.2%では、 $t_{80\%}$ は各々1.77 時間と 4.19 時間を示し、溶出プロファイルからも溶出試験開始 4 時間後においてPSEは 100%と 80%の溶出性を示し、十分な徐放機能が得られなかった。一方、コーティング量を増加させた場合、Formulation B-4.8%では、 $t_{80\%}$ は 5.62 時間を示し、約 8 時間後にはPSEをほとんど溶出した。Formulation C-6.4%及びFormulation C-8.0%では、 $t_{80\%}$ は 6.69 時間及び 7.94 時間を示し、8 時間から 10 時間にかけてPSEをほとんど溶出した。これらの結果から、Formulation Bは十分な徐放機能を付与することができ、かつPSEの溶出性に及ぼすコーティング量の影響が小さいことも明らかとなった。

Table II-5 Lag time and $t_{80\%}$ for PSE release from SRMT coated with different coating loads

Coating load (%)	EC to HPMC ratio			
	75 : 25		80 : 20	
	Lag time (h)	$t_{80\%}$ (h)	Lag time (h)	$t_{80\%}$ (h)
1.6	0.17 ± 0.02	1.77 ± 0.12	1.16 ± 0.17	4.96 ± 0.80
3.2	0.86 ± 0.11	4.19 ± 0.30	2.15 ± 0.05	7.84 ± 0.71
4.8	1.07 ± 0.09	5.62 ± 0.16	3.51 ± 0.02	11.07 ± 0.52
6.4	2.17 ± 0.18	6.69 ± 0.59	5.00 ± 0.27	14.04 ± 1.28
8.0	2.67 ± 0.13	7.94 ± 1.29	5.42 ± 0.25	18.67 ± 0.54

Each value represents the mean ± S.D. of three experiments.

Fig.II-7 (A) 及び (B) は、各々 Formulation C 及び Formulation B におけるコーティング量と $t_{80\%}$ 値の関係を示す。いずれの処方においてもコーティング量と $t_{80\%}$ は比例関係を示し、決定係数 R^2 は Formulation C では 0.991, Formulation B では 0.9708 を示した。溶出プロファイルからも示されるように、コーティング量の増加が溶出速度を抑制させ、 $t_{80\%}$ に直接影響を及ぼすことを確認した。いずれの処方においても決定係数 R^2 は高い値を示したものの、回帰直線の傾きが異なることが示された。回帰直線の傾きが大きくなることで、溶出挙動を厳格に制御しなければならない SRMT においてはコーティング工程における皮膜質量の工程内管理が難しくなると考える。Fig.II-5 及び Fig.II-6 で示すように、Formulation C はコーティング量の増加に伴い著しい溶出の抑制とラグタイムの延長を示した。また、Formulation B においては、コーティング量が PSE の溶出性に及ぼす影響を著しく低減できることが示されている。さらに、PSE は約 0.5 時間から 2 時間以内に C_{max} に達し、かつ半減期 ($T_{1/2}$) が約 5 時間であることを鑑みると、IRMT の薬物放出に続いて、直ちに SRMT から薬物を放出することが必要と考える。本節では、Formulation B 及び C のコーティング量と溶出性との関係性を評価した結果、Formulation B-6.4% において、PSE の薬物特性に合わせた適度なラグタイム (2.17 時間) と $t_{80\%}$ (6.69 時間) を有することから最適な処方であると考えられる。さらに、コーティング皮膜の厚さが PSE の溶出速度に及ぼす影響を小さくできる処方であり、製造ロット内及びロット間における溶出性の変動を低減できる処方であった。次節では、アレルギー性鼻炎の症状改善の素早い薬効発現と放出制御による持続化というモデルケースでは、IRMT と SRMT (Formulation B-6.4%) をカプセル内容物とした EMT システムの溶出性を評価する。

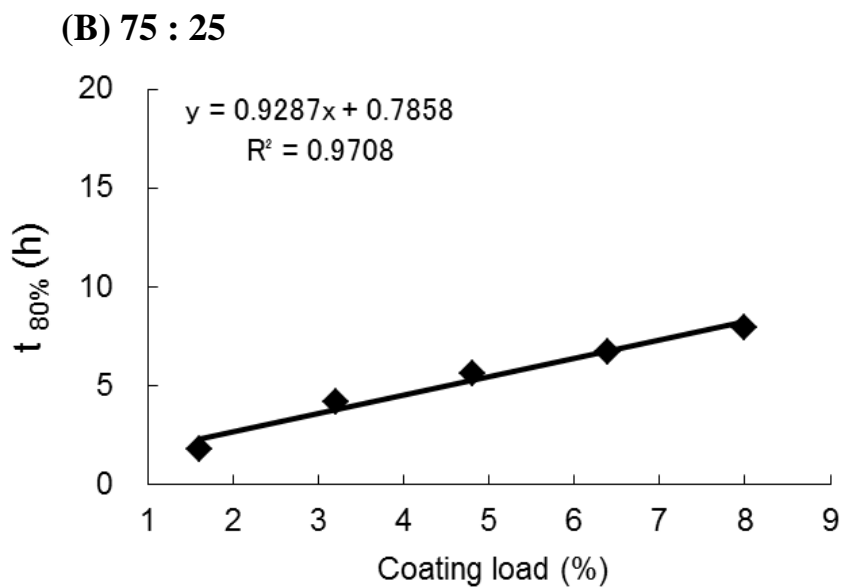
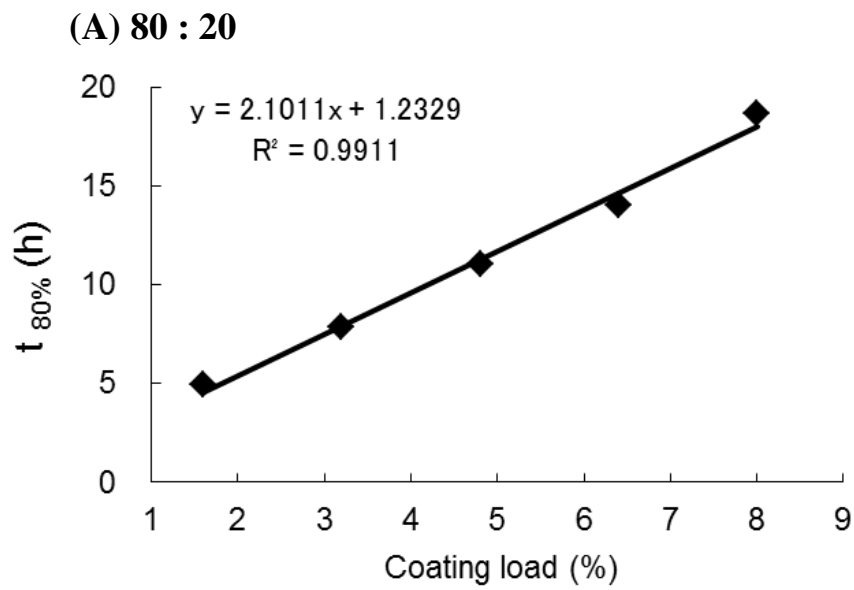


Fig.II-7. Relationship between the coating load of SRMT and $t_{80\%}$: (A) EC to HPMC ratio of 80 : 20 (Formulation C) and (B) EC to HPMC ratio of 75 : 25 (Formulation B).

第4節 ミニタブレットを用いた放出制御カプセル剤からの溶出性の評価

放出制御製剤の場合、製剤が使用される状態を理解したうえで、製剤設計を行う必要がある。製品毎や疾病によって目標となる溶出プロファイルは異なり⁷⁰⁾、ヒト試験を踏まえて望ましい機能性を有する製剤を提供するまでには、膨大なコストと開発期間を要し、これを効率化することは製薬企業において課題となっている。そこで、顆粒やペレットと比べて小型化しやすく、放出制御を目的としたコーティングを施しやすい利点を有するミニタブレットを用いて、薬物の溶出を任意にコントロールできるEMTシステムを構築することで徐放性カプセル剤の処方設計を効率化することを試みた。これまでのミニタブレットを用いた放出制御製剤の開発においては、皮膜厚さが薬物の溶出速度に影響を及ぼすために溶出率の変動が大きいことから、主にマトリックス型の制御方法が多く検討されてきた⁸¹⁻⁸⁷⁾。一方、前節までに、コーティング型の制御方法を用いて30分から10時間に渡り、溶出量をコントロールができるIRMTとSRMTの設計が可能であることがわかった。本節では、EMTシステムにおいて、IRMTとSRMTを組み合わせることで、製品や疾病の各目的にあった徐放性カプセル剤の処方設計を簡便にできるかどうか、その可能性を評価する。そのため、素早い薬効発現と放出制御による持続化というモデルケースにおいて、IRMTとSRM (Formulation B-6.4%) から予測される溶出プロファイルとそれらを配合するEMTシステムの溶出性に関する同等性を評価した。

Fig.II-8はHPMCカプセルにIRMTとSRMTを充填したEMTシステムからのPSEの溶出性を示す。HPMCカプセルは10°Cから55°Cの間で素早く溶解することが知られており、薬物の溶出性に及ぼす影響はほとんどないことが知られている⁸⁸⁾。そこで、初めにIRMT 2錠及びSRMT (Formulation B-6.4%) 3錠を各々充填したEMTシステムからのPSEの溶出性に関する実験結果を基に予測を行った。Fig.II-8に示すように、IRMT 2錠からPSEは0.5時間から1時間以内に40%が溶出されると予測された。さらに、溶出開始から約2時間のラグタイムを経て、SRMTからPSEの溶出が開始され、残り60%のPSEを8時間から10時間をかけて溶出すると予測された。

次に、EMTシステムからの溶出性を評価したところ、60分以内に約40%の溶出率を示し、その後約8時間から10時間をかけてPSEを溶出した。このように、EMTシステムの溶出プロファイルは、IRMTとSRMTの各々の溶出プロファイル結果から予測したものと一致することがわかった。これらの結果、EMTシステムは30分から10時間に渡り、溶出量をコントロールができ、薬物特性や生体での吸収性に合わせた新規な製剤の設計が可能となることがわかった。このように異なる溶出特性を有する複数の錠剤を組み合わせることで、様々な溶出性を有する放出制御製剤を効率的に開発することが可能であることを示唆した。この新たな放出制御製剤を用いることで、カプセル剤における放出制御の処方設計が簡便となることが期待される。

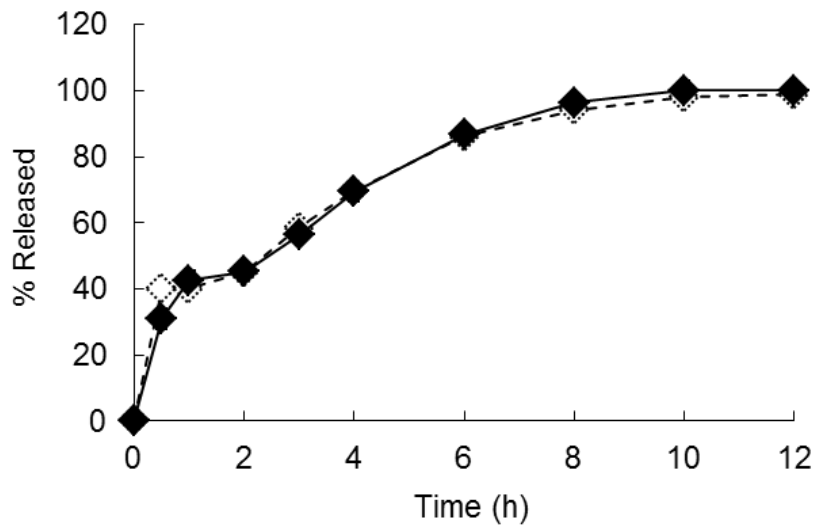


Fig.II-8. Release profiles of PSE from the optimized EMT system in water [(◆) measurement result; and (◇) simulation].

The EMT system contained two IRMT and three SRMT (Formulation B-6.4%) in an HPMC capsule. The dissolution test was performed in water in accordance with the JPXIV paddle method. Each point represents the mean \pm S.D. (n=3).

第5節 考察

近年、医薬品の研究開発費が年々増加しているにもかかわらず、新薬の承認数は減少傾向にある。また、1990年代に開発されたブロックバスターが相次いで特許切れを迎えた。このような厳しい環境下、新薬開発におけるグローバルレベルでの競争拡大ならびに開発費用の増大から、合理的かつ効率的な新薬開発とライフサイクルマネジメント (life cycle management, LCM) を行うことが製薬企業における重要な戦略課題となって来ている。製薬企業におけるLCMは、①創薬活動から臨床開発を経て、一日でも早くユーザーに医薬品を届けること、②臨床試験による有効性・安全性の明確化、③製品の用途 (適応症) の拡大、配合剤の開発、④薬物体内動態の制御による有効性・安全性を改善した製品開発及び用法用量の見直し、あるいは⑤利便性の改善を達成する新規剤形の追加等がある⁸⁹⁾。特に、剤形追加、効能追加及び用法用量の見直し等で、ユーザーのアドヒアランス改善を目的した高付加価値製剤である放出制御製剤が求められ、製剤研究者が会社に大きく貢献できる領域でもある。さらに、新薬開発においては製品毎及び臨床試験の計画によって求められる溶出プロファイルは異なり、目標とする血中濃度プロファイルを臨床試験で得ることは極めて難しいのが現状である⁷⁰⁾。望ましい機能性を有する放出制御製剤を提供するまでに費やすコストや開発期間は増大するため、放出制御製剤の処方設計を簡便にして、新薬開発やLCMを効率的に推進することは極めて重要となる。

そこで、本章では、薬物の溶出を任意にコントロールできる放出制御製剤の開発と最適化を行った。モデル化合物としてPSEを選択し、異なる溶出性を有するフィルムで被覆したIRMTとSRMTを組み合わせてHPMCカプセルに封入したEMTシステムを設計した。EMTシステムの製剤設計にあたり、IRMTの処方設計 (PSEの溶出性に及ぼす崩壊剤の影響) 及びSRMTの処方設計 (PSEの溶出性に及ぼすECの影響/コーティング量の影響) を行った。アレルギー性鼻炎の症状改善にあたって素早い薬効発現と持続化をモデルケースとしたIRMT及びSRMTの処方設計の最適化を試みながら、併せてEMTシステムにおける溶出の再現性を評価することで、以下の点を明らかにした。

- [1] IRMTの錠剤中における崩壊剤の配合量がPSEの溶出性に及ぼす影響は小さく、崩壊剤の配合量10%を除いた配合量において速放性が得られた。
- [2] SRMTのコーティング処方におけるECの配合割合を変化させることで、PSEの放出制御が可能であった。
- [3] SRMTにおけるECの配合割合が多い処方 (Formulation C) では、コーティング量が溶出性に及ぼす影響が大きく、溶出量のコントロールが難しかった。
- [4] SRMTにおけるECとHPMCの配合割合を最適化することで、溶出量のコントロールが可能であった (Formulation B)。
- [5] HPMCカプセルは素早く溶解し、EMT systemにおける溶出性に影響を及ぼさなかった。
- [6] EMT systemにおいて、IRMT及びSRMTを組み合わせることで、30分から10時間に渡り、溶出量をコントロールできた。

第1節で実施したIRMTの処方設計においては崩壊剤であるL-HPCの配合量が増えるほど、PSEの溶出速度が減少する傾向は認められたが、L-HPCの配合量がPSEの溶出性に及ぼす影響は小さいものであった。これは、PSEが水溶性薬物であり、いずれの崩壊剤の配合量でも速放性を有するIRMTの製剤設計が可能であることが示されたと考えられる。一方、膨潤型の崩壊剤であるL-HPCを選定することによって、IRMT全体への水の浸透が妨げられたことがPSEの初期の溶出速度に影響を及ぼしたと考えられる。したがって、崩壊に寄与する水を錠剤内に引き込むことで水路を作る導水型の崩壊剤を選択することによって、IRMTの速放性を向上させる可能性も考えられた。このように、崩壊剤の種類によって、より速放性を有するIRMTの処方設計も可能であるが、本節で検討したIRMTは、FDAが定義する速放性（溶出試験30分において85%以上の溶出値）を確保でき、IRMTとしては十分な速放性を有するものであると考えられる。

第2節で実施したSRMTのコーティング処方設計においては、ECの配合割合を変化させることで、PSEの放出制御が可能であることが示された。これは、異なる溶解特性を持つECとHPMCがSRMTのフィルム層において分散し混在していることが推測される。仮に、Formulation AのようにHPMCを多く配合した錠剤表面では、フィルム層における薬物の透過性は向上すると考えられた。その錠剤表面におけるECとHPMCの分散状態をNIRイメージング装置によって評価した結果が報告されている⁹⁰⁾。その結果、フィルムコーティング処方の異なるFormulation AとFormulation DではECとHPMCの分散状態に違いが認められた。これらの結果より、ECの配合割合がPSEの溶出性に及ぼす影響が大きいことを確認することができた。

第3節で実施したSRMTのコーティング処方と量の最適化においては、ECとHPMCの配合割合を最適化することで、コーティング皮膜の厚さがPSEの溶出速度に及ぼす影響を小さくできる処方確立し、溶出速度の変動を低減できることから溶出量のコントロールを行いやすいことが示された。従来からコーティング型徐放性製剤を設計する場合には、コーティング皮膜の厚さが薬物の溶出速度に及ぼす影響が大きく、溶出挙動が厳格に制御されるべき徐放性製剤設計では、製造ロット内及びロット間の溶出性に変動がないように工程内管理を行うことが難しかった⁶⁵⁻⁶⁷⁾。しかし、本節の結果より、Formulation BにおけるSRMTは、製造ロット内及びロット間の溶出速度の変動を低減でき、かつ高度な徐放性機能を付与することができる処方であることがわかった。さらに、ミニタブレットという剤形を選択することによって放出制御を目的としたコーティングを施すにあたり製造性に優れるという利点も活かすことができると考えられる。

第4節で実施したEMTシステムからの溶出性の評価においては、PSEの溶出性はIRMTとSRMTから予測される溶出プロファイルと一致することがわかった。IRMTとSRMTの組み合わせ及びSRMTのコーティング量を変動させることによって、EMTシステムは30分から10時間に渡って溶出量をコントロールができる放出制御カプセル剤であると考えられた。したがって、アレルギー性鼻炎のモデルケースでは、今回のIRMT 2錠とSRMT (Formulation B-6.4%) 3錠の組み合わせが、薬効発現と持続化という目的では最適であった。今後のEMTシステムを適用した製剤開発においては、薬物の溶解度、粒子径及び比表面積、賦形剤の粘度及びpHへの影響などを考慮しなければならない。一般的に、水溶性薬物では溶出性の変動に及ぼす影響は小さいが、難溶性薬物ではそのロットや粉体特性の僅かな違いによって溶出性に影響を及ぼすと考えられるためであ

る。そのためには、特性の異なる薬物において、EMT システムを適用し、データを集積していく必要があると考えられる。

最後に、溶出量を任意にコントロールできる EMT システムをブラッシュアップすることによって、製剤開発の効率を向上させる可能性について、以下に述べる。新薬開発におけるグローバルレベルでの競争が拡大する中、開発研究の一翼を担う製剤研究においては、これまで以上にコストや開発期間を短縮させることが必要となってくる。既存の薬効発現のメカニズムや疾患のターゲットから創薬概念の検証（proof of concept, POC）がほぼ確実な場合には、商業用の製剤開発を如何に合理的かつ効率的に実施し、早期に承認を取得するかが重要である。一方、新たな作用メカニズムやターゲットとして開発する場合には、POC 獲得に焦点があてられる。将来的に EMT システムを新規薬物に対して適用する場合、前者では薬物特性に合わせて SRMT のコーティング量の最適化、及び IRMT と SRMT の組み合わせから溶出プロファイルを予測することで、より確度の高い製剤を早期に提供できる可能性がある。一方、特に後者において EMT システムは、複数の溶出プロファイルを有する製剤を簡便にかつ効率的に設計でき、POC 獲得に向けて臨床試験で使用する治験製剤のバリエーションを豊富に提供できるであろう。以上の結果、所望の溶出プロファイルを有する放出制御カプセル剤を製品又は治験製剤としてユーザーへ「より早く」提供することができ、製薬企業における新薬開発の効率化及び活発化に繋がるものと考えられる。

第3章 多孔性球状シリカを用いたカプセル内容物の設計及び製造性の評価

製薬業界では、顆粒やミニタブレットのような多粒子製剤は放出制御や苦味マスキングなどの機能性付与のため粒子へのコーティングが行われる⁹¹⁾。これらのコーティングには流動層造粒技術が用いられ、製薬、農業及び食品など多くの産業において広く用いられている¹¹⁾。粒子へのコーティングは、コーティング物質を水に溶解又は分散させた溶液を湿式スプレーする微粒子コーティング法が主流であり、それらは硬カプセル剤の内容物や口腔内崩壊錠中に配合されている⁹²⁾。

Fig.III-1 に、微粒子コーティングプロセスの概要を示す。コーティングプロセスが作り出す粒子構造は多層構造である。適切な核粒子を出発物質として、核粒子上に薬物を積層させる。その上に求められる機能性に合わせた皮膜を形成していく。必要な層を形成した後、スプレー液の種類を切り替えれば何層にでも皮膜を積層することができる。核粒子も含めて各層の構造は必ずしも単一成分ではなく、複数相のランダム混合系や規則混合系にすることも多い。

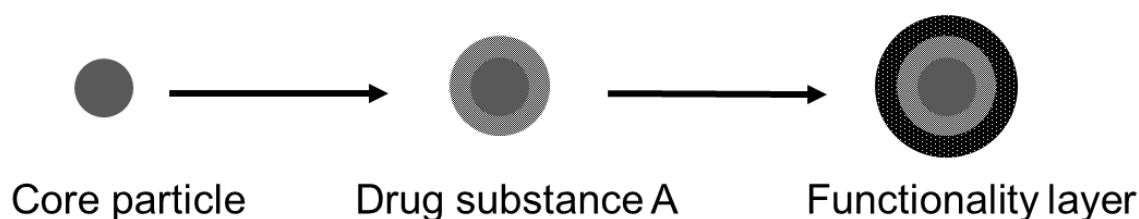
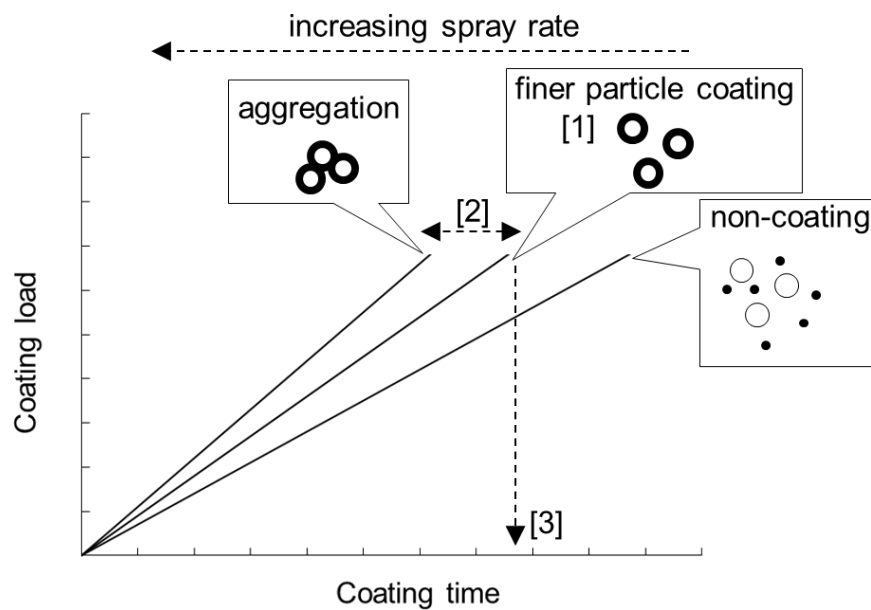


Fig.III-1. Structure of functional granule using fine particle coating.

微粒子コーティングプロセスにおける問題としては、 $100\ \mu\text{m}$ 以下の粒子径の微粒子において凝集が発生することや製剤間やロット間で溶出速度が変動することである⁹³⁾。さらに、内容物の粒子径が小さい微粒子になるほど比表面積が増加するため、より多くの皮膜量を必要とし、コーティング皮膜の均一性確保、コーティング時間の短縮化、及び顆粒同士の凝集の抑制などが課題となる⁹⁴⁻⁹⁶⁾。Fig.III-2 は、この微粒子コーティングプロセスにおける機能性顆粒の品質と製造効率性との関係を示す。製造性の観点からコーティング時間を短くすることを試みると、コーティング液を高速でスプレーすることになり、粒子同士の凝集が発生する。また、コーティング液を低速でスプレーすることで、凝集は回避できるものの、コーティング時間が長かつ顆粒へ機能性皮膜がコーティングされない条件となり、製剤品質が確保できない⁹⁷⁾。そのため、製剤品質及び製造性の観点から設定される最適なコーティング条件の許容幅は狭くなるのが余儀なくされる。以上のことから粒子同士の凝集が発生しにくく、コーティングを効率的に実施できる核粒子が切望されている。



Main issues;

- [1] the low possibility of finer particle coating
- [2] the narrow acceptable range of spray rate
- [3] the long coating time

Fig.III-2. Pattern diagrams of the relationships among coating time, coating load and granule quality at various spray rates.

微粒子コーティングプロセスの効率化は、粒子同士の凝集を防ぎ、高い収率を維持したままで如何に高速でスプレーできるかにかかっている。効率的な製造プロセスの構築には、凝集が発生しない製造条件を確立するとともに、機能性を付与するために内容物への均一なコーティング皮膜を施すことが求められる。これまで、pH依存性皮膜による消化管部位へのターゲッティング及び放出制御皮膜による持続性溶出などの機能性コーティング技術は広く用いられてきた。しかし、昨今の製薬業界の新製剤開発においては、製品ライフサイクルマネジメント（product life cycle management, PLCM）の観点から新たな剤形開発による製剤の高付加価値化などの目的により、服用時に口腔内でざらつきを感じさせないように機能性顆粒の粒子径はますます微粒子化している⁹⁸⁾。それに伴って、より高機能化のための粒子加工技術への要望が非常に高くなり、粒子径が小さい顆粒（= 微粒子）へのコーティングにあたり、コーティング皮膜の均一性を確保し、それを効率的に製造することは製薬会社にとって重要な課題となっている。

このように機能性付与を目的とした微粒子のコーティングプロセスにおいて克服すべき技術的課題は様々であり、それを以下にまとめた。

- [1] 機能性顆粒の粒子径はますます微粒子化が求められる中、粒子へ均一なコーティング皮膜を施すことの難易度が高く、付与した機能性が確保すること。
- [2] 機能性を有する微粒子コーティングプロセスでは、顆粒の凝集が発生しやすく、最適なコーティング条件の許容幅を広くすること。
- [3] 製剤品質の観点から最適なコーティング条件を設定するにあたって、コーティング時間及び作業時間の延長に繋がり、これを短縮化すること。

そこで、本章の研究では、機能性カプセル内容物の開発に用いられる微粒子コーティング技術が抱える上記の課題を解決することを目指して検討を行った。具体的には、Fig.III-3 に示す多孔性球状シリカ（porous spherical silica, PSS）をコーティングにおける核粒子として用い、カプセル内容物の製剤設計と製造性の改善を行った。核粒子における物理的特性や水分挙動は、製剤品質と微粒子コーティングにおける製造性に影響を及ぼす⁹⁹⁾。したがって、第1節では、新規素材であるPSSをカプセル内容物に適用するにあたって、市場にある他の素材と物理的特性（粒子径、粒度分布、流動性及び顆粒強度）を比較し、有用性を評価した。第2節では、核粒子における水分の挙動特性（吸水能、乾燥特性及び吸湿特性）を比較評価した。さらに、第3節及び第4節では、商業生産で使用されるコーティング機の実験機を用いることで、微粒子コーティングプロセスへのPSSの適応性を検討した。特にここでは、カプセル内容物のコーティングプロセスの改善、顆粒の凝集抑制やコーティング時間の短縮を試みながら、併せて苦味マスキングの機能性コーティングの均一性確保に向けて溶出性を指標にして評価を行った。最後に、第5節に考察として第1節から第4節までのまとめを記載した。

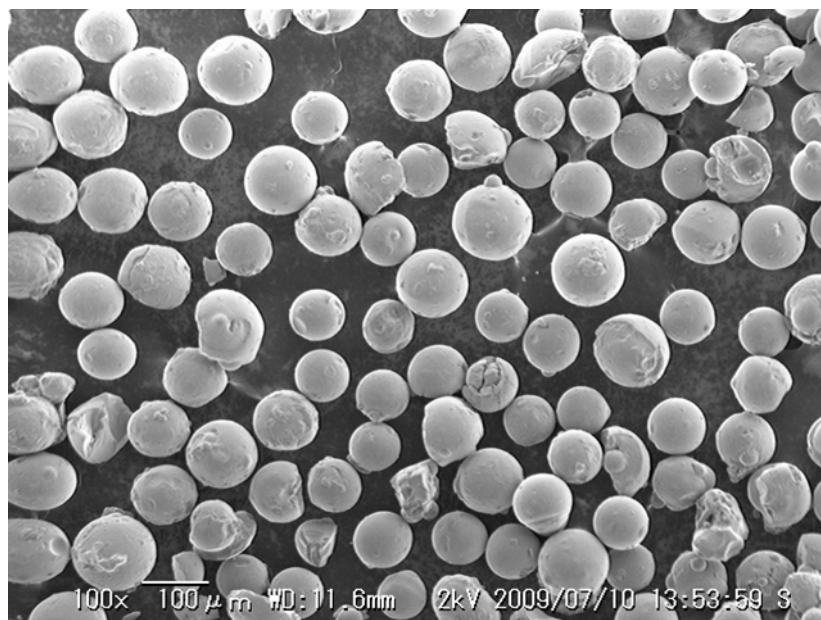


Fig.III-3. Scanning electron microphotographs of PSS (×100).

第1節 多孔性球状シリカ及び市販の汎用核粒子の物理的特性

医薬品製造における製造性は、製造プロセス中に用いる賦形剤の物理的特性に大きく影響を受けることが知られている⁹⁹⁾。それゆえ、Fig.III-3に示す微粒子コーティングプロセスにPSSを核粒子として適用するにあたって、物理的特性はコーティング時間、凝集物の発生頻度、及びコーティング皮膜の均一性に大きく影響を与える。そこで、PSSの物理的特性として粒子径、粒度分布及び流動性を評価することで、PSSの有用性を市販の汎用核粒子と比較した。市場にある他の製剤用核粒子には、D-マンニトール製球形核粒子ノンパレル[®]-108 (NP-108)、ショ糖製球形核粒子であるノンパレル[®]-103 (NP-103)、結晶セルロース製球形核粒子であるセルフィア[®]-CP-102 (CP-102)とセルフィア[®]-SCP-100 (SCP-100)を使用した。

Table III-1は、メジアン径 (D50)、10%積算粒子径 (D10) 及び90%積算粒子径 (D90) を示し、粒度の広がりを示すD90/D10を算出した。核粒子のD10、D50及びD90の結果より、PSSのD10は71.4 µm、D50は97.7 µm及びD90は135.0 µmを示し、PSSは最も粒子径が小さいことがわかった。核粒子のD90/D10は、SCP-100が最も大きな値を示し、粒度分布が広く粒子の大きさが不均一であることから、粒子への均一なコーティングを行うことが難しいと考えられた。

Table III-1 Particle size and distribution of core particles

Core particle	Particle size (µm)			Broadening
	D10	D50	D90	D90/D10
PSS	71.4	97.7	135.0	1.89
NP-108	154.5	204.1	272.2	1.76
NP-103	355.2	468.2	597.3	1.68
CP-102	125.4	164.8	220.1	1.76
SCP-100	76.4	123.1	199.3	2.61

Table III-2は、嵩密度、タップ密度、及びそれらを用いて算出したHausner ratio (HR)を示す。HRは粉体粒子の流動性指数として広く使用される指標として知られている¹⁰⁰⁾。HRはその値によって粉体粒子の流動性を定量的に分類でき、1.18以下の場合、流動性は良好であると考えられる。検討した核粒子のHRを算出したところ、いずれの核粒子も1.18以下の値を示し、流動性は良好であると考えられる¹⁰¹⁾。これらの結果により、PSSは市販の汎用核粒子と比較して、粒子径が小さく粒度の揃った特性を有し、流動性も同等であるとわかった。

Table III-2 Flow properties of core particles

Core particle	Bulk density	Tap density	HR
	(g/mL)	(g/mL)	
PSS	0.34	0.36	1.08
NP-108	0.74	0.87	1.16
NP-103	0.93	0.91	1.00
CP-102	0.85	0.95	1.12
SCP-100	0.65	0.75	1.16

微粒子コーティング機内において、核粒子は粒子同士又はコーティング機の壁面との間で絶え間なく衝突が起こっている。仮に、核粒子が脆く、容易に球形粒子の形状が壊れてしまえば、粒度分布が広がることから、均一なコーティング皮膜を核粒子に施すことが難しくなる⁹⁷⁾。核粒子の強度は、微粒子コーティングプロセスにおいて非常に重要であることから、破碎強度の比較評価試験を行った。破碎強度試験の実施前後の粒子径を測定し、D50の変化率を粒子の破碎強度とした。D50の変化率が大きいほど粒子は強度が弱いことを示す。検討の結果、Table III-3に示すように破碎強度試験を実施した後は、全ての核粒子の粒子径が小さくなる傾向を示したが、各々の核粒子において破碎強度は異なる値を示した。破碎強度は、PSSでは6.55%、NP-103では10.72%、NP-103では67.37%、CP-102では32.44%及びSPC-100では15.44%を示した。PSSの破碎強度は10%以下を示し、検討した核粒子の中で最も破碎強度が強いことがわかった。これらの結果から、PSSは微粒子コーティング機内において真球を維持しながら、形状を損ねることなくコーティングされ、皮膜を均一に施しやすいと考えられた。したがって、PSSは市販の汎用核粒子と比較して、粒子の強度が強い特性を有し、コーティング機内における機械的な衝突にも耐えられる可能性があることがわかった。

Table III-3 Crushing strength of core particles

Core particle		Particle size (μm)			Broadening	Crushing strength (%)
		D10	D50	D90	D90/D10	
PSS	Before	71.4	97.7	135.0	1.89	6.55
	After	54.4	91.3	124.5	2.29	
NP-108	Before	154.5	204.1	272.2	1.76	10.72
	After	36.6	182.2	248.0	6.77	
NP-103	Before	355.2	468.2	597.3	1.68	67.37
	After	7.8	152.8	236.0	30.22	
CP-102	Before	125.4	164.8	220.1	1.76	32.44
	After	76.7	111.3	145.3	1.89	
SCP-100	Before	76.4	123.1	199.3	2.61	15.44
	After	59.1	104.1	147.7	2.50	

第2節 多孔性球状シリカ及び市販の汎用核粒子の水分挙動特性

100 μm 以下の粒子径を持つ顆粒においては凝集が発生しやすいことは既に述べたが、これは溶出変動、コーティング皮膜の均一性確保などの課題に繋がる。凝集にはコーティング中の水分挙動が大きく影響し、核粒子の吸水能、乾燥特性及び吸湿特性によって粒子間における液架橋を形成して、凝集物となる¹⁰²⁻¹⁰⁴)。そこで、PSSの水分挙動の特性として、吸水能の指標となる塑性限界 (plastic limit, PL)、乾燥特性及び吸湿特性を比較検討した。

本節ではPL点の逆数 (inverse number of PL, IPL) を凝集のし易さの指標とした。核粒子のIPLの結果より、Fig.III-4に示すようにNP-108とNP-103のIPLは比較的高く、CP-102とSCP-100はそれらの値よりも低い値を示した。一方、PSSのIPLは0.05を示し、最も吸水能 (= PL) が高く、加えてIPLが最も小さいことから、凝集しにくいことがわかった。微粒子コーティングプロセスでは、核粒子の表面にコーティング液滴が接触した際、部分的に蒸発しながら核粒子の表面から内部へ吸水される。また、粒子の吸水能が飽和することで粒子同士の表面において液架橋が形成され、これも凝集発生の一因となる¹⁰⁵)。したがって、PSSのような多孔性の素材は比表面積が大きく吸水能が高いことから、IPLが小さくなり、粒子間の凝集が発生しにくい核粒子の候補素材となると考える。

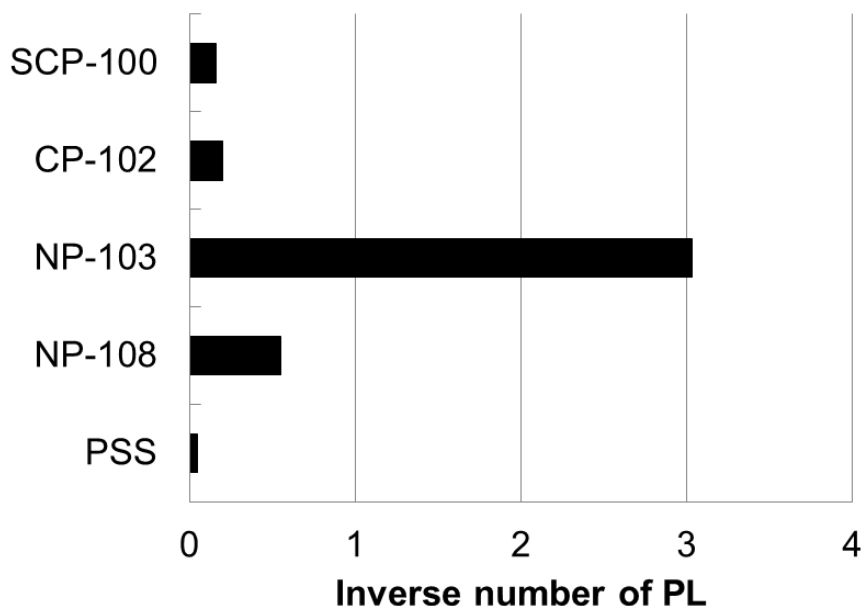


Fig.III-4. Inverse number of the PL value.

次に、コーティング中の顆粒に残留する水分挙動に影響を及ぼす乾燥特性を調べた。Fig.III-5は各々の湿潤核粒子を 50°C, 60°C 及び 70°C において乾燥させた際の質量変化の時間的推移を示す。

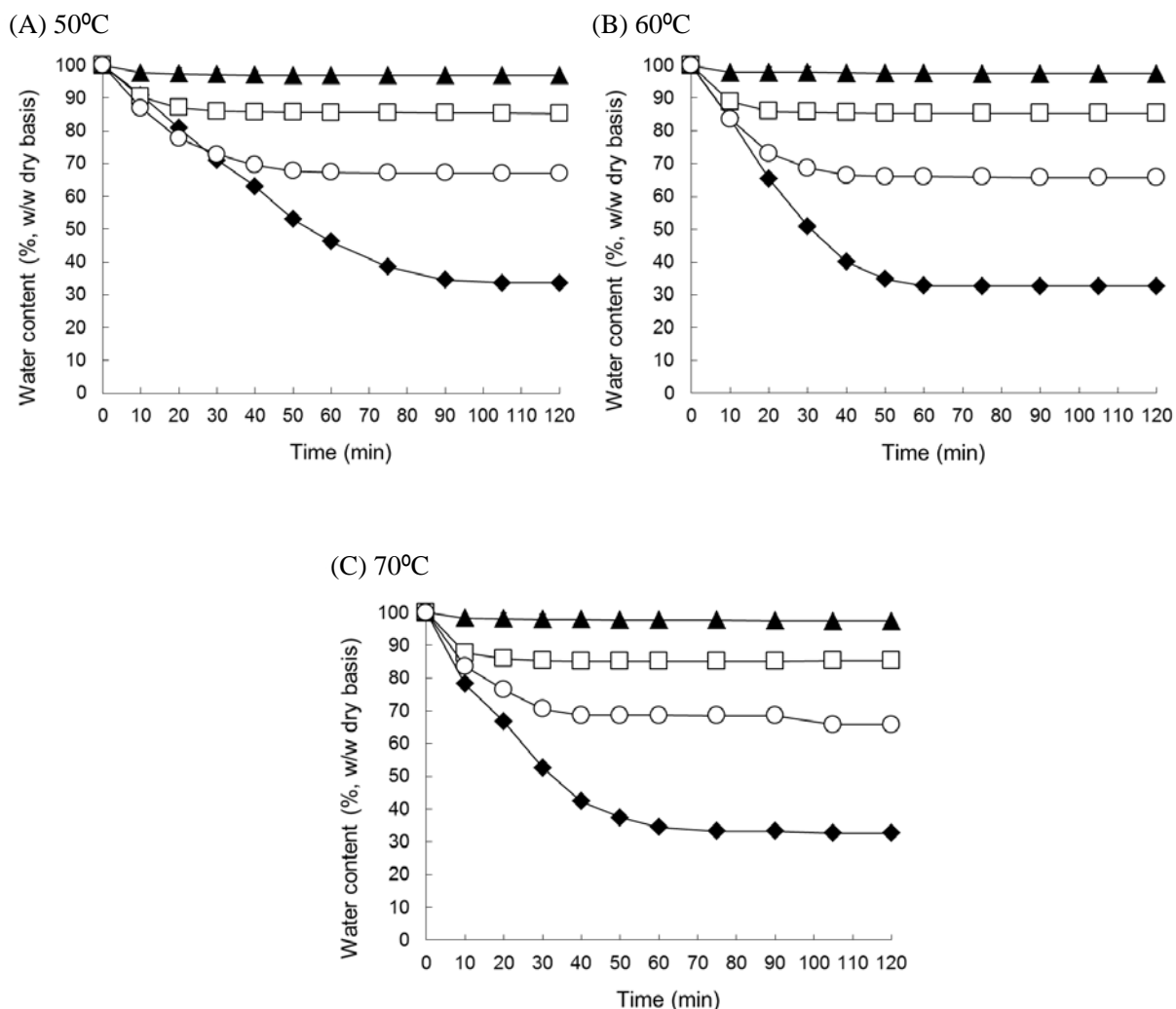


Fig.III-5. Drying profiles of each core particles [(◆) PSS; (□) NP-108; (▲) NP-103; and (○) CP-102] prepared with purified water at PL at three different temperatures: (A) 50°C, (B) 60°C and (C) 70°C.

いずれの核粒子からも水分蒸発に伴う質量変化が、乾燥の初期段階で認められた。PSSを除いた全ての核粒子は、乾燥温度を 50°C, 60°C 及び 70°C としても、各々の乾燥速度はあまり変わらず、乾燥温度が乾燥速度に及ぼす影響は小さかった。一方、PSSの乾燥速度は他の核粒子と比較して非常に速く、水分の減少率も大きかった。湿式スプレーを行う微粒子コーティングプロセスでは、粒子間の凝集のメカニズムは、主に粒子表面における残留水分によって支配される。残留水分は、スプレー速度、乾燥速度及びスプレーする液滴の大きさに影響される。したがって、湿

式スプレー速度及び乾燥速度によって、凝集の発生要因となる核粒子が抱える水分量は変動することから、乾燥速度が速い性質を有する PSS は凝集を抑制しやすいと考えられる。

Fig.III-6 は、相対湿度を上昇させた際の質量増加及び下降させた際の質量減少を吸湿プロファイルと脱着プロファイルで示し、これを吸湿特性とした。これらの吸湿特性は、濡れ性、吸着能及び比表面積など粒子表面の性質を評価する指標となる¹⁰⁶⁾。検討の結果、吸湿特性は各々の核粒子によって異なる傾向を示した。CP-102は湿度に依存した吸湿及び脱着のプロファイルを示した。NP-103は相対湿度90%において急激に吸湿する特性を有し、湿度を下げても水分の脱着はほとんど認められなかった。NP-108は他の核粒子と比較して、最も吸湿性が低かった。一方、PSSは湿度に依存した吸脱着のプロファイルを示し、最も吸湿量が高いことを確認した。粉体粒子の比表面積は吸湿量に影響を及ぼす特性の一種であり、PSSは比表面積が大きいため吸湿量が増加したと考えられた。

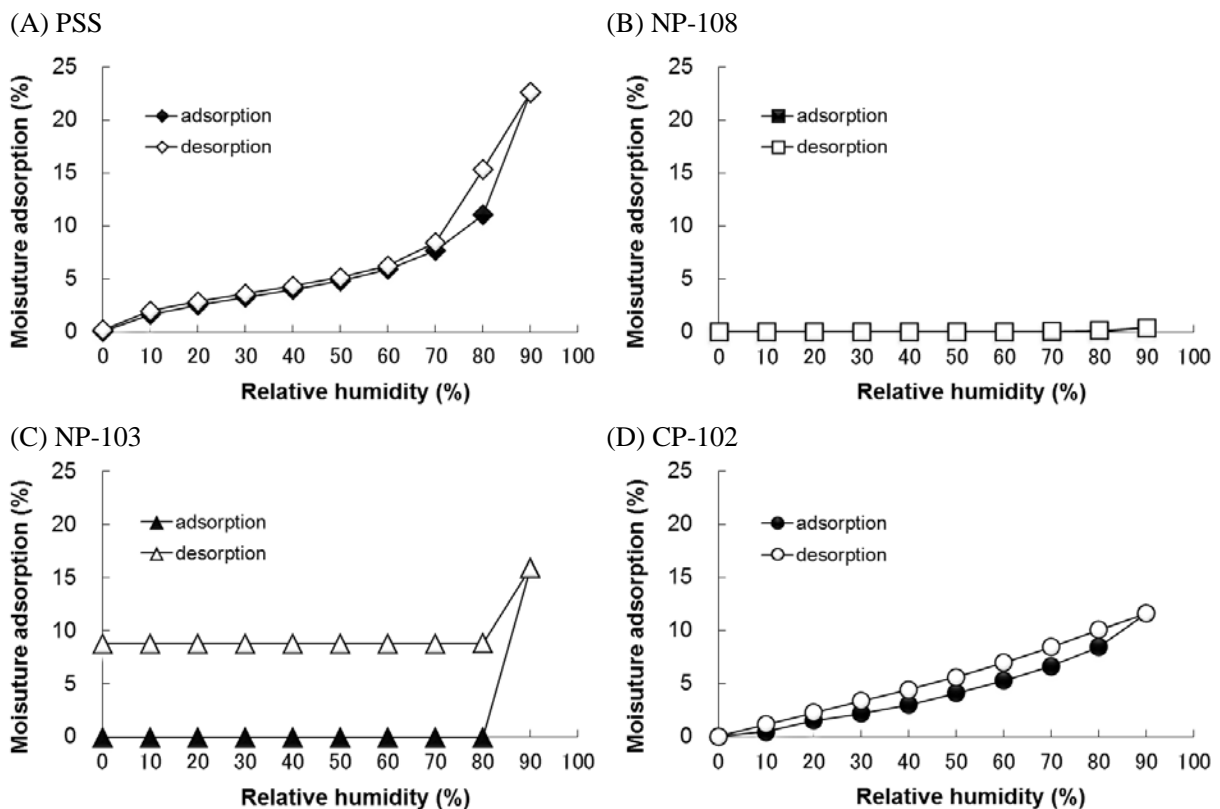


Fig.III-6. Hygroscopic profiles of each core particles: (A) PSS; (B) NP-108; (C) NP-103; and (D) CP-102.

第3節 微粒子コーティングにおける核粒子の凝集性の評価

実際のコーティングを行う際には、微粒子コーティングプロセスで起こる粒子の凝集現象についての理解が必須である。以下にEnnisらが提唱した考えに基づいて粒子凝集の機構について記載する。Ennisらは、粒子の運動量と液滴の粘性の比として粘性ストークス数 St_v (式 1) 及び限界ストークス数 St_v^* (式 2) を以下に定義した¹⁰⁷⁾。

$$St_v = \frac{8\rho u_0 r}{9\mu} \quad \dots\dots\text{式 1}$$

$$St_v^* = \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln\left(\frac{h}{h_r}\right) \quad \dots\dots\text{式 2}$$

St_v における ρ は核粒子の密度、 r は核粒子の粒子径、 u_0 は核粒子の流動速度、及び μ はスプレー液の粘度を示す。また、 St_v^* における e は粒子間の衝突の反発係数を e 、 h は表面液膜厚さ、及び h_r は核粒子の表面粗さを示す。

$St_v < St_v^*$ の場合には液架橋により凝集し、逆に、 $St_v > St_v^*$ の場合には凝集しないことになる。この理論は、コーティングプロセスの効率化の考え方をよく示している。まず、 St_v^* において、核粒子の表面粗さ (= 比表面積) h_r が大きくなれば、スプレー速度を上げて h を大きくできることが分かる。核粒子の乾燥速度が大きいと、 h が小さくなることによる St_v^* の減少と個々の核粒子の u_0 や St_v の増大に繋がり、凝集抑制に有利に働き、その分スプレー速度を増加させることができる。したがって、第2節までで、物理的特性、破砕強度、吸水能、乾燥速度及び吸湿特性を評価した結果、PSSは凝集することなくコーティングが可能な核粒子の候補素材であることはよく理解できるが、実際のコーティングプロセスにおける検証が必要である。

そこで、実際の微粒子コーティングプロセス中における粒子の凝集抑制を検討しながら、コーティング時間の短縮に向けた検討を行った。本節では、特にコーティングプロセスにおける核粒子の凝集性を評価するため、各々の核粒子を用いてコーティングプロセスの湿式スプレー速度と凝集性の関係を調べた。Fig.III-7は、コーティング機内における湿式スプレー速度 (i.e. 1.3, 2.5, 4.0, 6.0 及び 8.0 g/min) の水準と、コーティングされた核粒子のD50を示す。なお、コーティング用基剤には HPMC の粘度の高いグレードを用いた。

検討の結果、PSSを除くいずれの核粒子においても、スプレー速度の上昇に伴いD50は変化した。一方、PSSでは、いずれのスプレー速度においてもコーティング後のD50は約110 μm を示した。コーティング液の粘度は、 St_v によって示すように、粒子間の液架橋による結合力に影響を及ぼす。HPMCの高粘度グレードを使用しても、PSSは粒子同士の凝集が発生することなく、実際の微粒子コーティングプロセスにおいてコーティングが可能であることは特筆すべきことである。これらの結果、市販の汎用核粒子では、製剤品質の観点から設定できる最適なスプレー速度は低く、コーティング時間が長くなると考える。一方、PSSを核粒子として用いることで、最適なスプレー速

度の許容幅は広く、その速度を上昇させることで、コーティング時間は大幅に短縮されることが考えられる。このように、スプレー速度を上昇させることで製造性を向上させたコーティング条件においても、機能性粒子の品質が確保され、粒子へ均一なコーティング皮膜を施すことができれば、微粒子コーティング技術が抱える課題を解決できる核粒子であると言える。

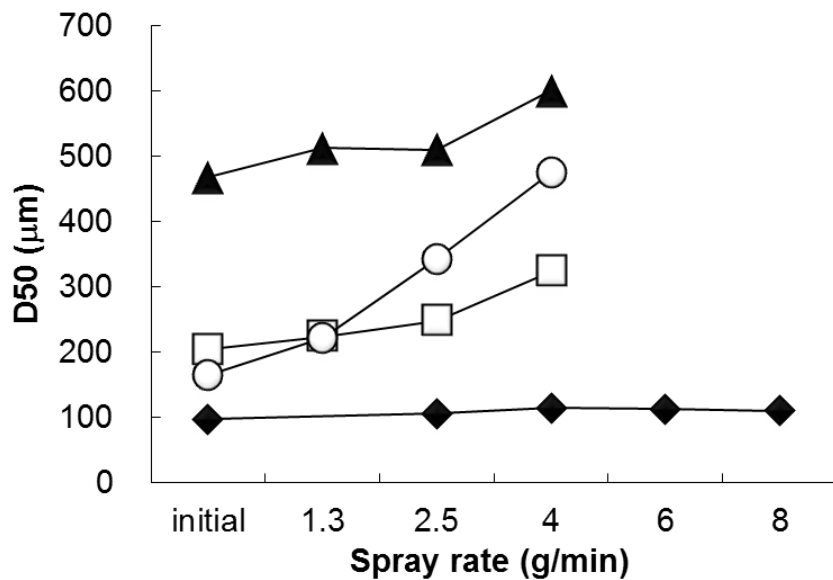


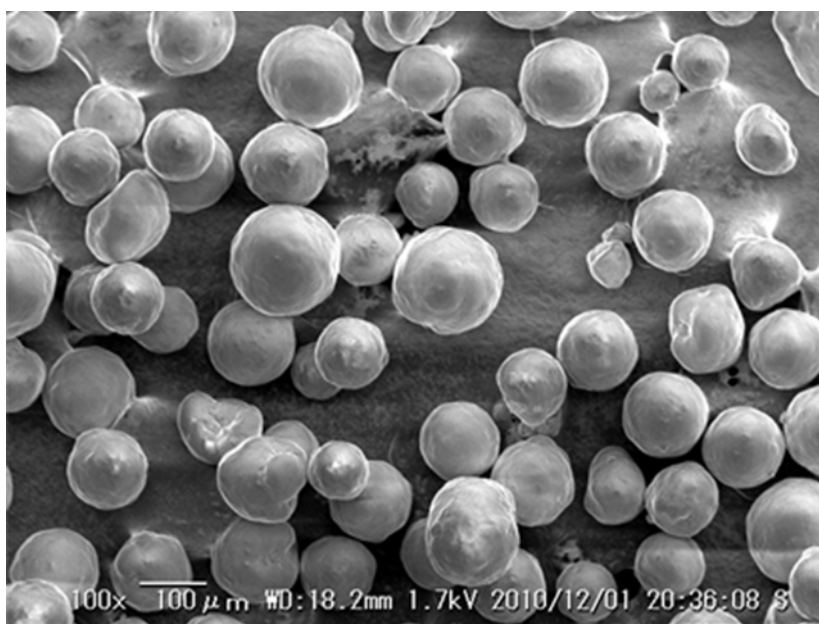
Fig.III-7. Aggregation test of each core particle coated with coating materials (10% of core particle, w/w weight gain) at various spray rates [(◆) PSS; (□) NP-108; (▲) NP-103; and (○) CP-102].

第4節 微粒子コーティングにおける製造性と皮膜の均一性の評価

本章の目的は、微粒子コーティングの最適なコーティング条件の許容幅を改善し、凝集抑制やコーティング時間を短縮することによる製造性の向上を試みながら、苦味マスキングなどの機能性コーティングの品質を確保することにある。スプレー速度を速めた条件下でも、粒子同士の凝集が発生することなく均一なコーティング皮膜を施すことができるかを検討するため、PSSと市販の汎用性核粒子NP-108における比較評価試験を行った。なお、モデル薬物には、苦味を有するDrug substance A及び機能性コーティング用基剤には、Eudragit® EPOを各々用いた。Eudragit® EPOはアミノアルキルメタクリレートコポリマーEのカチオン性共重合体であり、pH5.5以上では溶解せず、pH1から3において素早く溶解する性質を有する¹⁰⁸⁾。したがって、均一なコーティング皮膜が施されていれば、口腔内（pH 5.8-7.4）では溶解しないと考えられる。

そこで、本節では、苦味マスキングを目的とした機能性コーティング処方にEudragit® EPOを用いて、コーティングプロセスにおける核粒子の凝集性と皮膜の均一性を評価した。核粒子（PSS又はNP-108）にDrug substance Aをレイヤリングし、その上にEudragit® EPOを配合する機能性コーティングを施し、コーティング量を核粒子の重さに対して25%及び75%とした。Fig.III-8 (A)及び(B)は、各々PSS及びNP-108におけるコーティング量75%を施した際の機能性粒子のSEM写真を示す。コーティングの結果、PSSを用いた際には粒子同士の凝集は認められなかった。一方、同じコーティング条件において、NP-108を用いた際には著しい凝集が発生することが示された。この結果は、PSSは機能性コーティングにおいてスプレー速度を速めたコーティング条件下でも、機能性粒子の品質が確保できることを示唆するものである。

(A) PSS



(B) NP-108



Fig.III-8. Scanning electron microphotographs of (A) PSS and (B) NP-108 coated with coating loads of 75% ($\times 100$).

次に、Fig.III-9 は、PSS を用いた内容物からの溶出性を示す。コーティング量は核粒子（PSS）に対して 25% 及び 75% の 2 水準で評価した。

Fig.III-9 (A), (B) 及び (C) は、各々第十五改正日本薬局方の溶出試験第 1 液 (pH1.2, japanese pharmacopoeia first fluid, JP 1st), 第十五改正日本薬局方の溶出試験第 2 液 (pH6.8, japanese pharmacopoeia second fluid, JP 2nd) 及び精製水を溶出試験液として用いた結果を示す。Fig.III-9 (A) より、PSS を用いた内容物からの溶出性は、いずれのコーティング量においても JP1st では 5 分以内に速やかに Drug substance A を溶出することを示した。Fig.III-9 (B) より、JP2nd では溶出の開始が遅れることがわかった。溶出が開始するにあたって、コーティング量 25% では 5 分間及びコーティング量 75% では 10 分間のラグタイムがあった。Fig.III-9 (C) より、コーティング量 75% では精製水において薬物の溶出は認められなかった。

一方、Fig.III-10 (A), (B) 及び (C) は、核粒子 (NP-108) に対してコーティング量を 25% 及び 75% の 2 水準とし、各々 JP1st, JP2nd 及び精製水における内容物からの溶出性を示したものである。Fig.III-10 (A) より、PSS と同様に NP-108 における内容物から Drug substance A は速やかに溶出することがわかった。Fig.III-10 (B) 及び Fig.III-9 (C) より、JP2nd 及び精製水における溶出性は、PSS の溶出性とは異なり、速やかに溶出する傾向を示した。

以上の結果、Fig.III-9 及び Fig.III-10 の結果より、PSS を核粒子に用いた機能性粒子は、スプレー速度を速めた条件下でも、凝集が発生することなく均一なコーティング皮膜を形成できたと考えられる。NP-108 を核粒子に用いた機能性粒子においては、不均一かつ多孔性の皮膜が形成され、PSS よりも速やかに溶出したと考える。得られた結果を要約すると、

- [1] NP-108 の著しい凝集によって、コーティングされる粒子の形は不定形となり、均一なコーティング皮膜を施すことは難しい。
- [2] スプレー速度を速めた条件下では、粒子表面の水分蒸発は制限されるため、均一かつ非多孔性の皮膜を施すことは不可能である。

製薬産業における製造性の観点から、PSS の適用は、微粒子コーティングプロセスにおいて有用性が高いものである。PSS を適用したコーティング方法は、最適なコーティング条件の許容幅を広げることで特異性のない操作条件でコーティングすることができ、実際の生産スケールにおいて有益であると考えられる。

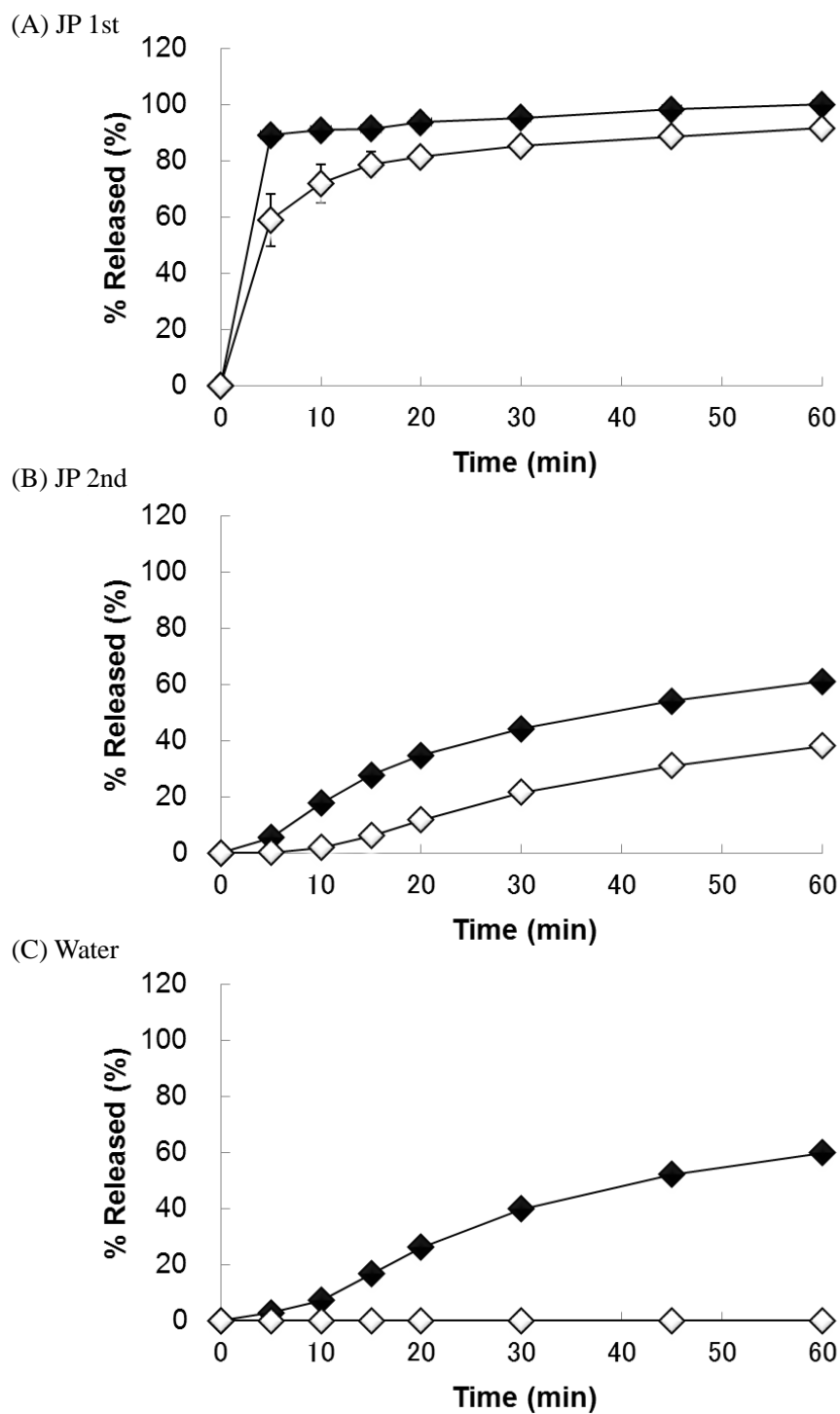


Fig.III-9. Release profiles of drug substance A from layered PSS with varying coating loads [(◆) 25%; (◇) 75%].

The dissolution test was performed in (A) pH1.2 (JPXV first fluid), (B) pH6.8 (JPXV second fluid) and (C) water. The test was performed in accordance with the JPXV paddle method. Each point represents the mean \pm S.D. (n=3).

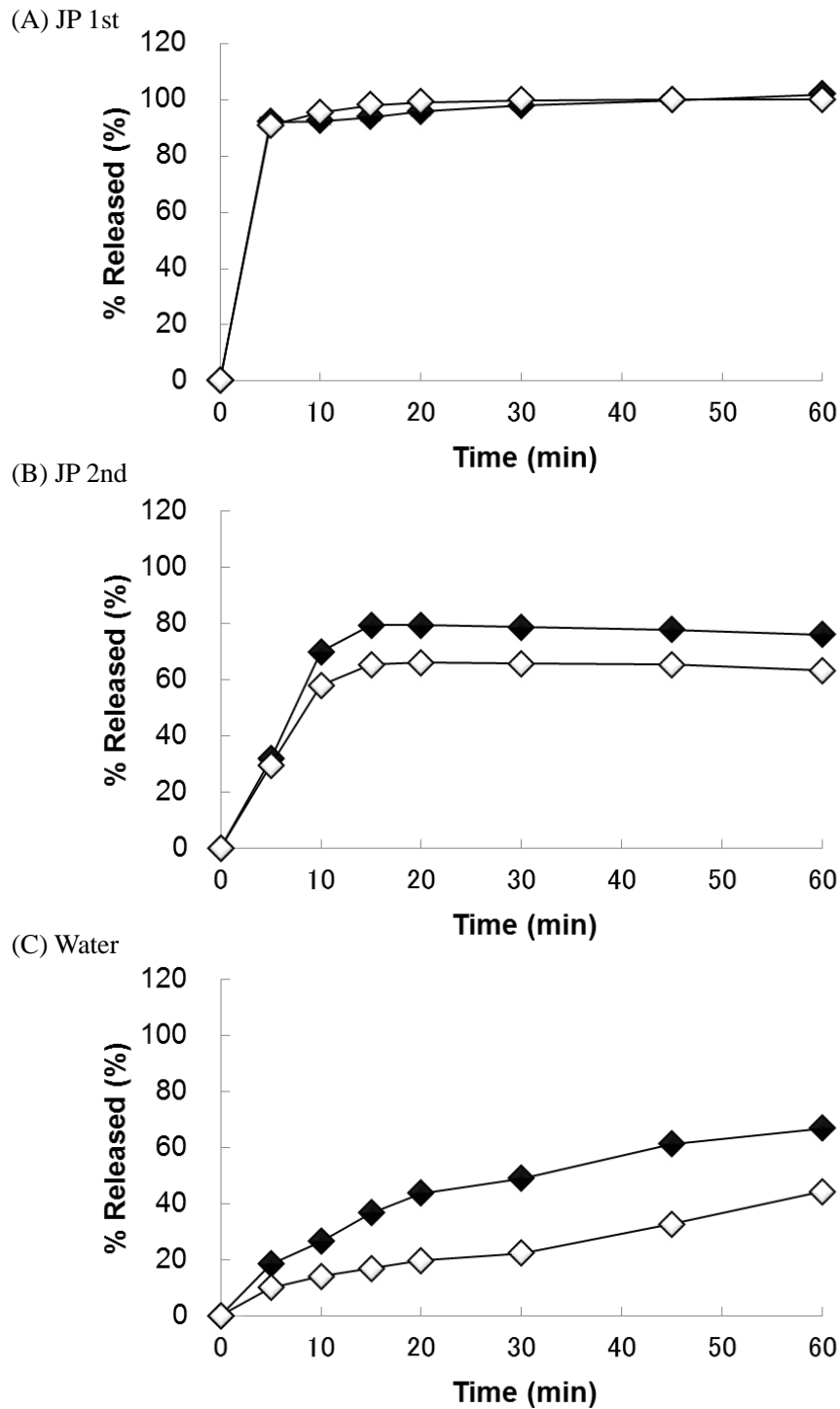


Fig.III-10. Release profiles of drug substance A from layered NP-108 with varying coating loads [(◆) 25%; (◇) 75%].

The dissolution test was performed in (A) pH1.2 (JPXV first fluid), (B) pH6.8 (JPXV second fluid) and (C) water. The test was performed in accordance with the JPXV paddle method. Each point represents the mean \pm S.D. (n=3).

第5節 考察

本章では、核粒子の新素材として PSS を用い、微粒子コーティングプロセスへの適用の可能性を検討した。PSS の物理的特性（粒子径、粒度分布、流動性、顆粒強度）及び水分の挙動特性（吸水能、乾燥特性及び吸湿特性）を市販の汎用核粒子と比較した。さらに、商業生産で使用されるコーティング機の実験機を用いることで、カプセル内容物のコーティングプロセスが抱える技術的課題である顆粒の凝集抑制やコーティング時間の短縮を試みながら、併せて苦味マスキングを目的とした機能性コーティング皮膜の均一性を評価することで、以下のことを明らかにした。

- [1] 物理的特性を比較評価すると、PSS は粒子径が小さく、流動性も良好な粒子の強度が強い核粒子の新素材であった。
- [2] 水分の挙動特性を比較評価すると、PSS は 比表面積が大きい多孔性の素材であることから高い吸水能を有し、非常に良好な乾燥特性を有し、粒子間の凝集が発生しにくい核粒子の新素材であった。
- [3] 微粒子コーティングプロセス中における核粒子の凝集性を比較評価したところ、PSS は粒子同士凝集が発生せず、最適なスプレー速度の許容幅は広くなり製造性を向上させた。
- [4] コーティング皮膜の均一性を比較評価すると、市場にある NP-108 を核粒子に用いた機能性粒子は、不均一な皮膜が形成され機能性が確保できなかった。
- [5] PSS を核粒子に用いた機能性粒子は、スプレー速度が速めた条件下でも、凝集が発生することなく均一なコーティング皮膜を形成できた。

これまで、製剤品質及び製造性の観点から設定される最適なコーティング条件の許容幅は狭くなるのが余儀なくされている。昨今の新製剤開発においては、PLCMの観点から製剤の高付加価値化などの目的により、取り扱われる機能性粒子は微粒子化しており、品質を確保しながら効率的に製造することは製薬会社にとって重要問題となっている⁹⁸⁾。流動層等を用いた湿式スプレーコーティング技術は、その原理提唱から半世紀を経てようやく 100 μm 台の微粒子へのコーティングを工業的規模で可能にするレベルに達しようとしているが、多様なニーズがあるにも関わらず、まだ製品が上市されるには至っていない¹⁰⁹⁾。100 μm 以下の微粒子へのコーティングに関する報告は行われているが、特殊なコーティング機を用いていたり¹¹⁰⁻¹¹³⁾、コーティングは可能であるものの製造条件の許容幅が狭かったり¹¹⁴⁾、また製造時間の効率化という観点での報告はない。したがって、機能性粒子におけるコーティング皮膜の品質、製造条件の許容幅及び生産効率の観点から研究を行うことは、製薬産業において、どのような技術を確立できるのか、それによってどのような新しい医薬品製剤が生まれ、ユーザーにどのような歓喜をもたらし得るのか依然としてチャレンジングな課題である。

PSS は、汎用核粒子と同等の流動性や均一な粒度分布を有するが、粒子径は汎用核粒子よりも小さく、約 90 μm である。このような微粒子へのコーティングは、凝集が発生しやすいと考えられていた。しかし、PSS が有する物理化学的特性を利用することで、カプセル内容物のコーティ

ングプロセスにおける顆粒の凝集抑制や苦味マスキングの機能性コーティングの品質を確保することができる見通しを得た。さらに、最適なコーティング条件の許容幅を広げることで、100 µm以下の粒子サイズを有する製品を上市できる可能性があることを実証できた。そこで、PSSや他の核粒子において、凝集発生及びコーティングにおける製造性の違いに及ぼした要因について、以下に述べる。

粒子間の凝集のメカニズムは、粒子表面における残留水分に起因する液架橋が主な要因であり、他に固体架橋及びスプレーする基剤による結合能がある。PSSは、核粒子の表面粗さ(=比表面積)が大きく、吸水能も大きいことから、液架橋が発生せず、水不溶性であるため固体架橋も発生しない。したがって、凝集抑制に有利に働き、その分スプレー速度を増加させることができたと考えられる。さらに、他の核粒子では溶解物質からなるNP-103及びNO-108はIPLが高く(PLが低い)、乾燥速度も遅いことから、コーティング中に核粒子が溶解し液架橋及び固体架橋が発生したことによって凝集したと考えられる。しかし、NP-108は結晶セルロースであるCP-102と比較すると、IPLが高く、乾燥特性は遅かったものの、コーティング時の凝集傾向はCP-102よりも低かった。一方、NP-108はCP-102よりも破砕強度が強かった。核粒子は微粒子コーティング機内において、粒子同士又はコーティング機の壁面との間で絶え間なく衝突が起こっていることから、コーティング時の核粒子の強度も凝集発生において重要であると考えられる。

均一なコーティング皮膜を形成することによって機能性を確保できることから、カプセル内容物のみならず多層コーティングを有する高次な機能性製剤、例えば近年の口腔内崩壊錠やドライシロップに代表される易服用性製剤へと適用を拡大させても製造が可能であると考えられる。その適用は経口製剤に限られるが、将来的にはさらに細かい粒子径の領域におけるコーティングが可能になれば、吸入剤や機能性粉末注射剤などの非経口投与製剤の製造も視野に入ってくる。この粒子径領域におけるコーティングには、生産効率と品質の再現性に難点があり、微粒子コーティング製剤を低コストで工業生産するためには、製造プロセスにおけるコーティング時間及び作業時間に関する検討が必要である。

そこで、最適なコーティング条件の許容幅を広げ、生産効率を向上させることが可能なPSSがコーティング時間及び作業時間に及ぼす影響について、以下に述べる。本章では、核粒子としてPSS及びNP-108のいずれを用いた場合においても同一のコーティング条件(スプレー速度;6.0 g/min, 機能性コーティングの処方量;1278.9 g)で実施した。これらのコーティング速度と処方量から算出したコーティング時間は約214分である。NP-108を用いた際には著しい凝集が発生したことから、最適なコーティング速度はさらに低い速度であり、NP-108はPSSと比較して約1/6(e.g. 1.3 g/min versus 8.0 g/min)のスプレー速度でコーティングすることで凝集が発生しなくなると推察された。そのため、PSSを核粒子として微粒子コーティングに適用することで、市販の核粒子を用いた場合の製造時間と比較して、大幅にコーティング時間の短縮が図れることが期待される。本研究における製造プロセスは商業生産で用いられるコーティング機のラボスケール品を用いて数百グラムスケールにおいて実施した。治験薬製造では数十キログラム、商業生産では数百キログラムのコーティング機へスケールアップが行われる。スケールアップはあらゆる製品の商業生産に必要な不可欠であり、医薬品産業のみならず、全ての製造分野で用いられる重要な技術である¹¹⁵⁾。スケールが上がるほどコーティング工程は長時間にわたる安定稼働が必要となるので、PSSを用い

ることは有用と考えられ、特にコーティング時間及び作業時間を効率化できると考えられる。

さらに、流動層や微粒子コーティング法においては、最適な条件を予測することは他の製造プロセスと比べて困難である。しかも、小スケールでの最適なコーティング条件は生産スケールにそのまま適用できない場合が多い。このため、コーティング条件の最適化実験やスケールアップ実験では多くの実験ロットが必要となり、その効率化は大きな課題であった。PSSはその製造条件の許容幅を広げ、コーティング時間も大幅な短縮が期待できることから、スケールアップ研究においても検討の効率を図ることができるであろう。

以上の結果、カプセル内容物を製造する際に用いる核顆粒として、PSSに着目し、その特性を明らかにするとともに、機能性コーティングにおける製造時の効率化と苦味マスキングを目的としたコーティングを均一に施すことが可能であった。よって、生産スケールにおけるスケールアップ研究においてPSSを用いて微粒子コーティングが可能であれば、実用可能であると考えられる。

総括

経口固形製剤において汎用されるカプセル剤は、臭いや味などのマスキング、製品間の識別性付与及び遮光性の向上などの特長を有するが、これらの特長はカプセル基剤によって付与される。一方、昨今の製薬業界の新薬開発及び LCM の観点から、硬カプセル剤においても錠剤と同様に放出制御、苦味マスキング、薬物の溶解性改善、吸収改善などの機能性を付与することが望まれる。より高機能化に向けた製剤技術を構築するとともに、それを効率的に製造してユーザーに届けることは製薬会社にとって重要な使命である。このようにカプセル内容物の処方設計及び製造プロセスにおける技術の深耕化は、新薬創出の効率性及び生産性の向上に繋がるものであるが、機能性製剤における克服すべき技術的課題は多い。著者は、機能性製剤におけるカプセル内容物の処方設計及び製造プロセスが抱える技術的課題を解決するため、吸着剤を用いた吸収促進剤を配合する硬カプセル剤の設計に関する検討（第 1 章）、ミニタブレットを用いた徐放性カプセル剤の設計に関する検討（第 2 章）及び PSS を用いたカプセル内容物の設計と製造性の改善に関する検討（第 3 章）を実施し、以下の結論を得た。

第 1 章 吸収促進剤を配合する硬カプセル剤の設計と評価

水溶性の難吸収性薬物である GM をモデル薬物として、カプセル内容物に微粒子の吸着剤を用いた吸収促進剤を配合する硬カプセル剤の設計に関する検討を行った。吸収促進剤として Labrasol[®] を含むカプセル内容物の設計にあたり、多孔性物質であるサイリシア 320、ノイシリン[®]US2 及びフローライト RE[®] の三種類の吸着剤を用いて固形製剤化を図った。その結果、用いる吸着剤によって内容物の固形化にあたり必要な吸着剤量は異なるが、いずれの吸着剤を用いても固形化できることを明らかにした。これらは、各吸着剤の物理化学的性質（特に、比表面積や吸油能）が固形化に必要な吸着剤量に影響を及ぼしたと考えられる。

次に、吸着剤の種類によって、GM の溶出性は異なったが、血漿中 GM 濃度と相関がないことを明らかにした。ラットでの吸収性評価では、いずれの内容物においても吸収改善効果を示し、固形化しても Labrasol[®] が GM の吸収改善効果を示すことを明らかにした。また、フローライト RE[®] 製剤が、四種類の内容物の中で最も高い絶対的 BA として 14.1% を示した。内容物に配合する Labrasol[®] はいずれの処方も同量であるので、これら GM の吸収性の違いには吸着剤の物理化学的性質が影響を及ぼしたと考えられる。Labrasol[®] を吸着するにあたって、比表面積や吸油能が異なることで Labrasol[®] の吸着状態及び内容物の粒子サイズに影響を及ぼし、消化管内での内容物の分散性が異なると推察される。フローライト RE[®] は、粒子内への毛細管現象によって Labrasol[®] を細孔内へ吸着し粒子間の液架橋を形成せず、小さい粒子で存在することによって分散性が良好であったと推察する。この内容物の分散性が、小腸粘膜の絨毛への浸入度合いに影響を及ぼし、吸収性に違いが認められたと考えられる。また、フローライト RE の配合量を減少させた内容物では、吸収改善効果が低下した。このことから、個々の吸着剤の特徴に応じた GM、Labrasol[®] 及び吸着剤との配合比率の最適化については検討が必要と考える。さらに、フローライト RE[®] を用いた内容物 A を用

いてビーグル犬での吸収性を評価した。HPMCカプセルにEudragit® S100を施すことで、製剤を小腸下部まで送達でき、GMの吸収性も改善できることがわかった。また、ビーグル犬の吸収性評価ではフローライトRE®製剤の絶対的BAは10.7%を示した。

今回の検討においては、異なる種類の吸着剤を用いて比較したものであり、個々の吸着剤の特徴に応じたGM、Labrasol®及び吸着剤との配合比率の最適化については検討していない。また、水溶性の難吸収性薬物であるGM以外の異なる特性を有する薬物においては、最適な吸収促進剤の種類及びその量の変動すると考えられる。しかし、フローライトRE®は、多量の吸収促進剤を少量の吸着剤で固形化できることから、吸着剤としてはフローライトRE®が有用であるとする。本技術における汎用性の向上にあたっては、薬物特性に合わせた吸収促進剤の種類及びその量の最適化が必要となる。その際、内容物の粒子径とその分散性及び粒子内での吸収促進剤の存在状態なども鑑みながらフローライトRE®の配合量を最適化し、製剤設計を行う必要があるとする。さらに、製剤の小型化が可能なフローライトRE®を用いた場合においても、最終剤形としての錠剤サイズ、あるいは添加コスト、生産コストが合理的であるか否かが、重要であるとする。

以上の結果、吸収促進剤Labrasol®と吸着剤フローライトRE®を用いたGM経口製剤の有用性が示唆された。汎用性の高いフローライトRE®を用いることによって、吸収促進剤及び薬物を配合した新規の硬カプセル剤の設計が可能であることを明らかにした。フローライトRE®は、多量の吸収促進剤を吸着できることから、製剤をより小型化できると考える。フローライトRE®にLabrasol®を吸着させることで、内容物の漏出を防止でき、吸収改善が見込める硬カプセル剤の設計が実現可能であることを明らかにし、かつユーザーにより早く新薬を届けることにも繋がると考える。

第2章 ミニタブレットを用いた徐放性カプセル剤の設計と評価

アレルギー鼻炎の症状の治療薬であるPSEをモデル薬物として、薬物の溶出を任意にコントロールできるミニタブレットを用いた徐放性カプセル剤の設計に関する検討を行った。徐放性カプセル剤として、異なる溶出性を示すIRMTとSRMTをHPMCカプセルに封入したEMTシステムを設計した。初めに、IRMTに配合する崩壊剤であるL-HPCがPSEの溶出性に及ぼす影響を検討した。L-HPCの配合量が増えるほど、PSEの溶出性は遅くなる傾向を明らかにした。しかし、PSE溶出性に及ぼす影響は小さく、IRMTはFDAが定義する速放性を満たすことから、十分な速放性を有するIRMTの製剤設計が可能であるとする。

次に、SRMTの製剤設計にあたり、コーティング処方とその量がPSEの溶出性に及ぼす影響を検討した。コーティング量4.8%の際の $t_{80\%}$ は、EC:HPMC = 65:35では0.56時間、EC:HPMC = 75:25では5.62時間、EC:HPMC = 80:20では11.07時間及びEC:HPMC = 85:15では16.03時間であった。これらの結果、コーティング処方中のEC配合割合が増えるほど、PSEの徐放化が可能であることを明らかにした。また、EC配合割合が多いコーティング処方であるほど、コーティング皮膜の厚さがPSEの溶出速度に及ぼす影響は大きいことを明らかにした。皮膜の厚さがPSEの溶出性に及ぼす影響が大きいと製造ロット内の溶出変動につながり、工程内管理が難しいと考えられる。検討した処方の中では、EC:HPMC = 75:25の割合ではPSEの徐放性機能を付与

するとともに、皮膜の厚さが PSE の溶出性に及ぼす影響が小さいことを明らかにした。従来、徐放性製剤では、製造ロット内及びロット間の溶出変動がないように工程内管理を行うことが難しかったが、本コーティング処方では SRMT は、製造ロット内及びロット間の溶出変動の低減に繋がるものであると考えられる。さらに、EMT システムにおける PSE の溶出性は、IRMT と SRMT からの予測溶出プロファイルと一致することがわかった。この結果、速放性と徐放性ミニタブレットにおける溶出性に及ぼすコーティング処方の影響を明らかにし、充填するカプセルの種類を変えることにより、様々な溶出性を有する徐放性製剤の開発に向けた効率化が図れることも明らかにした。

今回は、アレルギー性鼻炎の素早い薬効発現とその持続化というモデルケースで検討したが、薬物の物性化学的特性、賦形剤の粘度及び pH への影響などを考慮した設計することで広範な薬物特性に EMT システムが適用可能な製剤であるかを検討する必要があると考える。一般的に水溶性薬物では溶出変動に及ぼす影響は小さいが、難溶性薬物では溶出性に影響を及ぼすと考えられるため、コーティング層以外の錠剤処方では薬物ごとに最適化する必要がある。特に、IRMT の検討では、L-HPC 配合量の増加するにしたがって、薬物溶出の立ち上がりに影響を及ぼしたことから、崩壊量又は崩壊剤の種類は検討する必要があると考える。そのためには、特性の異なる薬物において、EMT システムを適用し、データを積み重ねていく必要がある。しかし、SRMT の製剤設計に適用した EC と HPMC による放出制御機構は、EC の配合割合とその皮膜質量を変化させるのみで、容易に高度な徐放性機能を付与することができる処方であることから、製造性に優れるという利点もあり有用であると考えられる。

以上の結果、EMT システムが広範な薬物に適用できれば、徐放性製剤の設計を簡便にすることが可能となり、新薬開発においては製品毎及び臨床試験の計画によって求められる溶出プロファイルは異なる現状の中、徐放性製剤の開発に費やすコストや開発期間を大きく削減できる。そのような可能性があることは製薬会社及び新薬の開発を心待ちにされているユーザーの双方にメリットがあると考えられる。

第 3 章 多孔性球状シリカを用いたカプセル内容物の設計及び製造性の評価

核粒子の新素材として PSS を用い、微粒子コーティングプロセスへの適用の可能性を検討した。PSS を用いることで、微粒子コーティングプロセスが抱える技術的課題である顆粒の凝集抑制やコーティング時間の短縮を試みながら、併せて機能性コーティング皮膜の均一性を評価した。初めに、PSS の物理的特性及び水分の挙動特性を市販の汎用核粒子と比較評価した。その結果、PSS は約 90 μm の粒子径を有し、他の核粒子よりも粒子径が小さい新素材であることを明らかにした。また、PSS は良好な吸水能と非常に素早い乾燥特性を有することを明らかにした。特に、凝集し易さの指標である IPL 値は、他の核粒子と比較して最も低い 0.05 を示した。コーティングプロセスでは、核粒子の表面にコーティング液滴が接触した際、部分的に蒸発されながら核粒子の表面から内部へ吸水される。PSS のような多孔性の素材は比表面積が大きいことから吸水能が高いと

推察され、乾燥速度が速いこともあり粒子表面の残留水分は少なくなることから粒子間の凝集が発生しにくい核粒子であると考えられる。

次に、微粒子コーティングプロセス中における核粒子の凝集性とスプレー条件の関係を評価した。市販の汎用核粒子では、スプレー速度の上昇に伴い凝集しやすかったが、PSS では、粒子同士が凝集することなく、実際の微粒子コーティングプロセスにおいてコーティングが可能であることを明らかにした。これらの結果より、100 μm 以下の微粒子へのコーティングは難しかったが、PSS を核粒子として用いることで、実際にコーティングが可能であることを明らかにした。さらに、製造条件の許容幅は広く、スプレー速度をアップさせることによってコーティング時間は大幅に短縮され、製造性の向上が期待できた。さらに、製造性を向上させたコーティング条件下において、微粒子へ機能性コーティング皮膜を施すことで、コーティング皮膜の均一性を評価した。市場にある NP-108 では、機能性が確保できなかったが、PSS では、凝集が発生することなく均一なコーティング皮膜を形成できることを明らかにした。

今回の検討においては、エタノールに溶解する Drug substance A を用いたものであり、他の薬物においては、検討していない。本技術における汎用性の向上にあたっては、PSS 及び適用する薬物の接触性評価が必要となる。PSS の高い吸湿性特性が薬物の安定性及び不純物量の増加に影響を及ぼすことから、接触性評価は必要であると考ええる。

以上の結果、カプセル内容物を製造する際に用いる核顆粒として、PSS に着目し、その特性を明らかにするとともに、機能性コーティングにおける製造時の効率化と苦味マスキングを目的としたコーティングを均一に施すことが可能であった。昨今の新製剤開発における PLCM の観点から 100 μm 以下の粒子サイズを有する製品を上市できる可能性があることは、ユーザーへの高付加価値製剤を提供する面から重要であると考ええる。さらに、最適なコーティング条件の許容幅を広げることで PSS がコーティング時間及び作業時間の低減に寄与できる可能性があることは製薬会社にとって重要であると考ええる。

以上のことから、本研究を通じて見出した手法を有効活用して機能性を付与したカプセル内容物における製剤設計及び製造プロセスの技術的課題を解決することにより、硬カプセル剤の応用範囲を拡大させるものであると考ええる。

謝辞

本論文をまとめるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました京都薬科大学大学院薬物動態学分野 高田寛治教授に深甚なる感謝の意を表します。高田教授には、筆者の京都薬科大学大学院在学中より、薬物動態学及び製剤学に関して、時に厳しく、そして暖かい御指導をいただきました。また、学位論文の提出の際には、ご多忙にも関わらず、御配慮を賜りましたことを心より感謝申し上げます。

学位論文審査において、終始有益なる御助言と御校閲を賜りました京都薬科大学大学院薬品物理化学分野 小暮健太郎教授、ならびに代謝分析学分野 安井裕之教授に深く感謝の意を表します。

京都薬科大学大学院在学中の研究を遂行するにあたり、数々の有益なる御指導ならびに御助言を賜りました同志社女子大学薬学部生物薬剤学研究室 芝田信人教授、ならびに京都薬科大学大学院薬物動態学分野 伊藤由佳子博士に深く感謝の意を表します。

本論文提出の機会を与えてくださり、終始御激励と御支援を賜りましたエーザイ株式会社 PST 機能ユニットグローバル製剤研究部 加藤晃良博士に心より厚く御礼申し上げます。

本論文の研究過程において、御激励と御支援を賜りましたエーザイ株式会社 PC 本部日本サイトマネジメント部 岩本清博士に心より厚く御礼申し上げます。

本論文の完成に至るまで、終始有益なる御指導と御助言を賜りましたエーザイ株式会社 グローバルデマンドチェーンテクノロジー部日本技術室 青木茂博士、製剤研究部製剤第 2 グループ 木村進博士、諸島健二氏、ならびに製剤研究部製剤第 3 グループ 池松康之氏に心より厚く御礼申し上げます。

本研究の推進にあたり多大な御協力を頂きましたエーザイ株式会社 CJ 部技術センター 河村政男氏、橋爪稔氏、ならびに鹿島品質保証部 阿部賢一氏に心より厚く御礼申し上げます。

本研究の論文投稿にあたり御支援を頂きましたエーザイ株式会社 ニューケミカルエンティティ DCU プレジデント 加藤義輝博士、ならびに製剤研究部分析第 1 グループ 奈良崎竜一博士に心より厚く御礼申し上げます。

本研究の推進にあたり多孔性球状シリカのサンプル提供をいただいた富士シリシア化学株式会社 野田隆信氏に心より厚く御礼申し上げます。

さらに、本研究における実験の実施にあたり、エーザイ株式会社 製剤研究部における hhc 活動「苦味のない服用性に優れた製剤の創製」のメンバーである 内山純平君、鈴木裕太君、ならびに大沼圭子君の熱心な御協力と数多くの御助言なくしては、実験の実施は不可能であったことを記すとともに、心より感謝申し上げます。

最後に、どのような状況においても応援してくれた家族 寛子、心優、ならびに大夢には心から感謝いたします。

実験の部

第1章に関する実験

1. 実験材料

GM硫酸塩, 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム, 硫酸ナトリウム, ホウ酸及び酢酸は, ナカライテスク株式会社 (Kyoto, Japan) より購入した。O-フタルアルデヒド (O-phthalaldehyde, OPA) は石津製薬株式会社 (Osaka, Japan) より購入した。Labrasol[®] (Gattefösse, France) は, 中外貿易株式会社 (Tokyo, Japan) より恵与されたものを用いた。サイリシア 320 は富士シリシア化学株式会社 (Aichi, Japan) より提供されたものを用いた。ノイシリン[®]US2 は富士化学工業株式会社 (Toyama, Japan) より提供されたものを用いた。フローライトRE[®]はエーザイ株式会社 (Tokyo, Japan) より提供されたものを用いた。HPMCカプセルはシオノギクオリカプス株式会社 (Nara, Japan) より恵与されたものを用いた。Eudragit[®] S100 (Röhm社, Darmstadt, Germany) は樋口商会 (Tokyo, Japan) より恵与されたものを用いた。また, その他の試薬類は全て市販の特級品を用いた。

2. 動物

実験用の Wistar 系雄性ラット (300–350 g) は日本 SLC 株式会社 (Hamamatsu, Japan) より購入した。雄性のビーグル犬 (体重 10.0–12.1 kg) 及び固形飼料 (Labo D stock) は日本農産株式会社 (Yokohama, Japan) より購入した。

3. 試験製剤

3.1. ラット消化管内投与用カプセル内容物

GM硫酸塩 74.29 mg (フリー体として 50 mg) を 0.6 mLのLabrasol[®]に懸濁した。その懸濁液に各種の吸着剤 (100 mg又は 200 mgのフローライトRE[®], 300 mgのノイシリン[®]US2, 及び 200 mgのサイリシア 320) を加えた後, 乳鉢において攪拌することにより, Table I-1 に示す内容物 A~DのGM固形製剤を調製した。

3.2. 静脈内投与用製剤

GM 硫酸塩を生理食塩水で溶解することにより, GM の IV 投与製剤を調製した。

3.3. ビーグル犬経口投与用カプセル製剤

上記において調製した内容物AをHPMCカプセル (size #000) に充填した。充填したHPMCカプセルにEudragit[®] S100 フィルムを施すことで腸溶性カプセル剤を調製した。なお, 腸溶性フィルムは, 以下のように調製した。初めに, Eudragit[®] S100 25 gをアセトン 100 mLで溶解した。その溶液に可塑剤としてクエン酸トリエチル 12.5 mLを加えることにより, Eudragit[®] S100

溶液を調製した。Eudragit[®] S100 溶液をテフロン板上に塗布し、12 時間乾燥させることで Eudragit[®] S100 のフィルムを調製した。得られたフィルムの膜厚は約 40 μm であった。

4. *in vitro* 溶出試験法

Table I-1 に示した内容物A~Dを用いて試験製剤からのGMの溶出性を評価した。試験液は pH7.4 のリン酸緩衝液を使用し、試験液量は 200 mL、温度 37°C、回転数 150 rpm、試験時間は 3 時間とした。試験開始後、経時的に溶出液よりサンプル 0.5 mLを採取するとともに、同温度に保ったpH7.4 のリン酸緩衝液 0.5 mLを補充した。採取した溶出液はMilex[®]-LG filter (pore size 0.2 μm ; Millipore Corp., MA, USA) にてろ過した。得られたろ液中のGM濃度をHPLC法にて測定した。

5. *in vivo* 動物実験法

5.1. ラットにおける GM の消化管吸収実験法

Wistar 系雄性ラットを実験開始 12 時間前から絶食した。ただし、接水は自由とした。ラットをペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg, 腹腔内投与) 麻酔下、解剖台に固定した。ラット腹部正中線に沿って開腹後、各 GM 試験製剤 (内容物 A~D) を 1 群 4 匹のラットの回腸内に投与した。GM の投与量は 5.0 mg/kg とした。GM 製剤投与 5 分前に 0.5 mL の血液を頸静脈より採取した。製剤投与後、0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 及び 6 時間後に右頸静脈より血液 0.5 mL を採取した。得られた血液サンプルを遠心分離 (5000 rpm \times 20 分) して血漿サンプルを採取した。得られた血漿サンプルを分析まで-80°C で凍結保存した。

5.2. ラットにおける GM の 静脈内投与実験法

Wistar 系雄性ラットを実験開始 12 時間前から絶食した。ただし、接水は自由とした。ラットをペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg, 腹腔内投与) 麻酔下、解剖台に固定した。GM の投与量は 1.0 mg/kg とした。IV 投与 5 分前に 0.5 mL の血液を頸静脈より採取した。IV 投与後、10, 20, 30, 及び 45 分, 1, 1.5, 2, 3, 3.5, 及び 4 時間後に右頸静脈より血液 0.5 mL を採取した。得られた血液サンプルを遠心分離 (5000 rpm \times 20 分) して血漿サンプルを採取した。得られた血漿サンプルを分析まで-80°C で凍結保存した。

5.3. ビーグル犬における GM の経口投与実験法

雄性のビーグル犬 を実験開始 12 時間前から絶食した。ただし、接水は自由とした。実験日の朝 10 時に 50 mL の水を用いて試験用カプセル剤をビーグル犬へ投与した。GM の投与量は 5.0mg/kg とした。GM 製剤投与 15 分前に 0.5 mL の血液を頸静脈より採取した。製剤投与後、0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 及び 8 時間後に頸静脈より血液 0.5 mL を採取した。得られた血液サンプルを遠心分離 (12000 rpm \times 5 分) して血漿サンプルを採取した。得られた血漿サンプルを分析まで-80°C で凍結保存した。

5.4. ビーグル犬における GM の静脈内投与実験法

経口投与実験の1週間後、ビーグル犬における IV 投与実験を実施した。雄性のビーグル犬を実験開始 12 時間前から絶食した。ただし、接水は自由とした。実験日の朝 10 時に IV 投与製剤をビーグル犬へ投与した。GM の投与量は 0.5 mg/kg とした。投与 15 分前に 0.5 mL の血液を頸静脈より採取した。IV 投与後、10、20、30 及び 45 分、1、1.5、2、3、3.5 及び 4 時間後に頸静脈より血液 1.0 mL を採取した。得られた血液サンプルを遠心分離 (12000 rpm×5 分) して血漿サンプルを採取した。得られた血漿サンプルを分析まで -80°C で凍結保存した。

6. 血漿中 GM 濃度測定法

血漿中 GM 濃度はポストラベル化 HPLC 法により測定を行った。CM-Sephadex[®] 5g を洗浄用緩衝液 (0.2M Na₂SO₄ 溶液) 60 mL に懸濁し、懸濁液 1.0 mL ずつを固相抽出用ポリプロピレン製ミニカラム (size 5×50 mm; 室町化学工業株式会社, Tokyo, Japan) に充填した。さらに、洗浄用緩衝液 1.0 mL をカラムに加えて洗浄した。全ての洗浄用緩衝液が流出した後、血漿サンプル 100 µL をカラムに加えた。全てのサンプル液が流出した後、洗浄用緩衝液 1.0 mL を 2 回加えて洗浄した。新しい試験管にカラムを移し、溶出緩衝液 (NaOH 0.4 g/0.2M Na₂SO₄ 溶液 1L) 500 µL を加えて GM を溶出回収した。得られたろ液 100 µL を HPLC に注入した。

分析に使用した HPLC の構成と分析条件を以下に示す。

<GM の HPLC の分析条件>

ポンプ	; Shimadzu LC-10AS	
検出器	; Shimadzu RF-10AXL	
蛍光分光光度計の検出波長	; Excitation wavelength 360 nm Emission wavelength 450 nm	
使用カラム	; HITACHI #3056 (15 cm×4.6 mm)	
カラム温度	; 30°C	
移動相	; アセトニトリル : イオンペア溶液 = 2 : 98	
メインポンプ (移動相)	; 1.0 mL/min	
サブポンプ (OPA 溶液)	; 0.5 mL/min	
イオンペア溶液の調製 (1L あたり)		
0.02M 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム		3.484 g
0.05M 硫酸ナトリウム		7.102 g
酢酸		1 mL
OPA 溶液の調製 (1L あたり)		
OPA		800 mg
エタノール無水		10 mL
ホウ酸		21.64 g
水酸化ナトリウム		12.0 g
2-メルカプトエタノール		2 mL

7. 薬物動態速度論的解析

血漿中GM濃度-時間に関するデータについて、ノンコンパートメントモデル法に基づく薬物動態速度論解析ソフトウェア“WinHARMONY”を用いて解析を行った。最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) 及び最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) は実測値より求めた。血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及びその1次モーメント下面積 (AUMC) については台形公式により算出した。平均滞留時間は $MRT = AUMC/AUC$ により算出した。さらに、IV投与時のAUCとの比較からバイオアベイラビリティ (BA) を求めた。すなわち、BAは次式により算出した。

$$BA = \frac{AUC_{\text{ileum or oral}}}{AUC_{\text{i.v.}}} \frac{Dose_{\text{i.v.}}}{Dose_{\text{ileum or oral}}} \times 100\%$$

8. 統計解析

得られた薬物動態速度論的パラメータの値は平均値±標準誤差により示した。各パラメータの有意差検定は一元配置分散分析 (One-way ANOVA) 及び多重比較検定 (Fisher's PLSD) を用いて行い、いずれも危険率 0.05 以下を有意差ありと判断した。

第2章に関する実験

1. 実験材料

PSE塩酸塩, ベラドンナアルカロイド及びグリチルリチン酸二カリウムは, アルプス製薬工業株式会社 (Gifu, Japan) より購入した。d-クロフェニラミンマレイン酸塩は, 金剛化学株式会社 (Toyama, Japan) より購入した。無水カフェインは, 白鳥薬品株式会社 (Chiba, Japan) より購入した。なお, 主薬としてPSE塩酸塩はIRMT及びSRMTのいずれにも配合し, ベラドンナアルカロイド, グリチルリチン酸二カリウム, d-クロフェニラミンマレイン酸塩及び無水カフェインはIRMTのみに配合した。賦形剤である無水リン酸二水素カルシウムは太平化学産業株式会社 (Osaka, Japan), 軽質無水ケイ酸 (Aerozil[®]) は日本アエロジル株式会社 (Tokyo, Japan), D-マンニトールは三菱商事フードテック株式会社 (Tokyo, Japan), 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (グレードL-HPC-LH31) は信越化学工業株式会社 (Tokyo, Japan), ヒドロキシプロピルセルロース (グレードHPC-L) は日本曹達株式会社 (Tokyo, Japan) 及びステアリン酸マグネシウムは太平化学産業株式会社 (Osaka, Japan) より購入した。コーティング処方に用いたマクロゴールは三洋化成工業株式会社 (グレードPEG6000; Kyoto, Japan), HPMC (グレードTC-5R[®]) は信越化学工業株式会社 (Tokyo, Japan), EC (Ethocel[®]) はダウ・ケミカル日本株式会社 (Tokyo, Japan) 及びタルクは松村産業株式会社 (Osaka, Japan) より購入した。HPMCカプセルはシオノギクオリカプス株式会社 (Nara, Japan) より購入した。また, その他の試薬類は全て市販の特級品を用いた。

2. 試験製剤

2.1. IRMT の製造方法

IRMT は Table II-1 に示した処方を用いて, 湿式造粒法により調製した。初めに, PSE, 他の主薬及び賦形剤 (0-10% L-HPC) を高速攪拌造粒機 (FM-VG-25 vertical granulator; Powrex Co., Osaka, Japan) を用いて混合した。次に, これらの混合粉体は精製水を投入し, 造粒を実施した。造粒顆粒は高速攪拌造粒機から排出して, 流動層造粒乾燥機 (FLO-5B; Freund Co., Tokyo, Japan) を用いて給気温度 75°C に設定し, 乾燥を行った。乾燥工程は排気温度が 45°C に達するまで行い, 十分に乾燥した。得られた乾燥顆粒は 16-30 メッシュ篩を用いて整粒し, ステアリン酸マグネシウムを加えて滑沢混合を実施した。得られた滑沢混合顆粒を用いて打錠を実施した。打錠機 (AP-15SS; Hata IronWorks Co., Kyoto, Japan) を用いて, 質量 64 mg 及び直径 5.0 mm (曲率半径 5.0 R) の条件で MT を調製した。フィルムコーティング液は, HPMC, タルク, マクロゴール, 無水エタノール及び精製水を用いて調製した。調製したフィルムコーティング液を用いて, パンコーティング機 (Hicoater-30; Freund Co., Tokyo, Japan) 内において IRMT のコーティングを実施した。Table II-A はコーティング工程の製造条件を示す。

**Table II-A Coating conditions used for preparation of the IRMT and SRMT
in a pan-coating system.**

Batch size (g)	600
Rotation speed (rpm)	15
Spray air pressure (kg/cm)	1.5
Inlet air temperature (°C)	45 - 50
Exhaust air temperature (°C)	40 - 45
Spray rate (g/min)	7.5

The inlet air temperature was varied in order to maintain the exhaust air temperature at 40-45°C.

2.2. SRMT の製造方法

SRMT は IRMT と同じ製造方法である湿式造粒法により調製した。錠剤の処方は、IRMT と異なって SRMT は PSE 以外の主薬成分及び L-HPC を配合しなかった。フィルムコーティング液は、HPMC, EC, ステアリン酸マグネシウム, 無水エタノール及び精製水を用いて調製した。Table II-2 及び Table II-4 に示したコーティング処方及び量において、徐放性コーティングを実施した。調製したフィルムコーティング液を用いて、IRMT と同じコーティング条件において SRMT のコーティングを実施した。

2.3. EMT システムの製造方法

EMT システムは、ミニタブレット充填機 (LIQFILsuper40; Qualicaps Co., Nara, Japan) を用いて IRMT 及び SRMT を HPMC カプセルに充填した。

3. PSE の分析法

溶出試験液中の PSE 濃度は逆相 HPLC 法により測定を行った。分析に使用した HPLC システムは、ポンプ (LC-10ADvp; Shimadzu Co., Kyoto, Japan), UV 検出器 (SPD-M10Avp; Shimadzu Co., Kyoto, Japan), オートサンプラー (SIL-HTc; Shimadzu Co., Kyoto, Japan), 脱気装置 (DGU-14A; Shimadzu Co., Kyoto, Japan) 及び逆相カラム (ODS-A, 6.0 mm × 150 mm; YMC, Kyoto, Japan) を用いた。移動相としてリン酸 (0.5% SLS 含む) : アセトニトリル混液 (40 : 60) を用い、流速 1.0 mL/min 及び測定波長は 215 nm とした。

4. *in vitro* 溶出試験法

IRMT又はSRMTを用いて試験製剤からのPSEの溶出性を評価した。第十四改正日本薬局方溶出試験法に記載されている第2法（パドル法）に準じて試験を実施した。試験液は精製水を使用し、試験液量は900 mL、温度37°C、回転数50 rpm及び試験時間は12時間とした。SRMTは試験開始後、全自動溶出試験機（NTR-6100; 富山産業株式会社, Tolyo, Japan）を用いて試験製剤からのPSE溶出率を測定した（波長258 nm）。一方、IRMT及びEMTシステムは、製剤中に他の主薬成分を配合するためPSE濃度をHPLC法にて測定した。試験開始後、経時的に溶出液よりサンプル5 mLを採取するとともに、同温度に保った精製水5 mLを補充した。採取した溶出液はMillex[®]-LG filter（pore size 0.2 μm; Millipore Corp., MA, USA）にてろ過した。得られたろ液中のPSE濃度をHPLC法にて測定した。なお、得られた溶出プロファイルから外挿法によってラグタイムと $t_{80\%}$ を算出した。

第3章に関する実験

1. 実験材料

PSSは、富士シリシア化学株式会社 (Aichi, Japan) より提供されたものを用いた。NP-108 及びNP-103 はフロイント産業株式会社 (Tokyo, Japan) より購入した。CP-102 及びSCP-100 は旭化成ケミカルズ株式会社 (Tokyo, Japan) より購入した。マクロゴールは三洋化成工業株式会社 (グレードPEG6000; Kyoto, Japan), HPMC (グレードTC-5M[®]) は信越化学工業株式会社 (Tokyo, Japan), Eudragit[®] EPOはエボニックデグサジャパン株式会社 (Tokyo, Japan), ステアリン酸マグネシウムは太平化学産業株式会社 (Osaka, Japan), 及びクエン酸トリエチル (CITROFLEX) は森村商事株式会社 (Tokyo, Japan) より購入した。Drug substance A (エーザイ株式会社, Tokyo, Japan) はモデル薬物として使用した。また、その他の試薬類は全て市販の特級品を用いた。

2. 核粒子の物理的特性

物理的特性として、核粒子の粒子径、粒度分布、かさ密度、タッピング密度及び流動性指数 (Hausner ratio, HR) を評価した。

2.1. 粒子径及び粒度分布

粒子径は乾式粒度分布測定装置 (LDSA-SPR3500A; Nikkiso Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて10%積算粒度 (D10), メジアン径 (D50) 及び90%積算粒度 (D90) を測定した。粒度分布の広がり次式により算出した。

$$\text{Broadening of the particle size distribution} = \frac{D90}{D10}$$

2.2. カサ密度及びタッピング密度

かさ密度 (g/mL) は第十五改正日本薬局方 かさ密度に記載されている第3法 (容器を用いる方法) に準じて試験を実施した。核粒子を測定用円筒容器 (30 mL) に溢れるまで流入させて、容器の上面から過剰の粉体をすり落とした。あらかじめ測定しておいた空の測定用容器の質量を差し引いて粉体の質量を測定することによって算出した。

タッピング密度は、タッピング密度測定器 (KYT-400[®]; Seishin Enterprise Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて測定した。核粒子をメスシリンダー (25 mL) に静かに入れた。測定器の上に固定されたメスシリンダーに対して500回のタッピング操作を行い、体積を測定した。あらかじめ測定しておいた試料の質量と試験後の体積によって、タッピング密度を算出した。

2.3. Hausner ratio

核粒子の流動性は、HR によって評価した。HR は次式により算出した。

$$\text{Hausner ratio (HR)} = \frac{\text{Tap density}}{\text{Bulk density}}$$

3. 核粒子の顆粒強度

顆粒強度は、2 L タンブラー型混合機 (Showa Kagakukikai Co. Ltd., Osaka, Japan) を用いて評価した。核粒子 100 g 及びゴムボール (mean diameter: 15 mm) 10 個を混合機内に入れて、回転数 80 rpm 条件下で 30 分間の混合を行った。試験後、核粒子の粒子径は乾式粒度分布測定装置を用いて測定した。顆試験前後の D50 の変化率を顆粒強度と定義して、次式により算出した。

$$\text{Crushing strength (\%)} = \frac{(D50 - D50')}{D50} \times 100$$

ここに、D50 及び D50' は、各々試験前におけるメジアン径及び試験後のメジアン径を示す。

4. 塑性限界及び凝集指標

塑性限界 (PL) は、メノウ乳鉢において核粒子 10 g 及び精製水を用いて評価した。メノウ乳鉢に核粒子を入れ、精製水を少しずつ滴下しながら粉体を練った。大きな凝集体を形成した際の精製水の量を PL 点と定義した。PL 点は、次式により算出した。

$$\text{PL value} = \frac{W_w}{W_c}$$

ここに、 W_w 及び W_c は各々 PL 点の精製水量及び核粒子の初期質量 (約 10 g) を示す。

なお、PL の逆数 (inverse number of PL, IPL) を用いた核粒子の凝集指標 (凝集のし易さ) として定義して、次式により算出した。

$$\text{Indicator of aggregation} = \frac{1}{\text{PL value}}$$

5. 乾燥特性

核粒子の乾燥特性は、棚式熱風乾燥機（DAS-100; Sanwakaki Co. Ltd., Tokyo, Japan）を用いて評価した。初めに、各々の核粒子を PL 点に相当する精製水量と混合した。各々混合した湿潤核粒子 7 g をプラスチック容器（size: W × D × H = 80 mm × 80 mm × 25 mm）に入れ、乾燥機内で 50°C、60°C 及び 70°C 条件下で乾燥を行った。乾燥開始後、水分蒸発に伴う経時的な質量の減少を測定した。水分蒸発を乾燥特性と定義して、次式により算出した。

$$\text{Moisture evaporation (\%)} = \frac{(W_m - W_t)}{(W_m - W_b)} \times 100$$

ここに、 W_m 、 W_t 及び W_b は各々プラスチック容器と湿潤核粒子を合わせた試験開始前の質量、プラスチック容器と湿潤核粒子を合わせた時間 t の質量、プラスチック容器のみの質量を示す。すなわち、 $(W_m - W_t)$ は蒸発した水分量及び $(W_m - W_b)$ は試験開始前の湿潤核粒子の質量（約 7 g）を示す。

6. 吸湿特性

核粒子の吸湿特性は、質量測定ガス吸着天秤（DVS-1000; BINDER）を用いて評価した。全ての試料は、60°C 条件下にて 2 時間乾燥させたものを用いた。初めに、試料は、重量測定ガス吸着天秤に入れ、25°C 条件下にて相対湿度が変動させた際の水分吸着に伴う質量変化を測定した。

7. 微粒子コーティングプロセスにおける核粒子の凝集性評価

核粒子の凝集性は、実際の微粒子コーティングプロセス内で評価を行うために、流動層造粒乾燥機（FL-Labo; Freund Co., Tokyo, Japan）を用いて評価した。Table III-Aは、核粒子の凝集性評価における製造処方を示す。核粒子へのコーティングは、HPMCをコーティング用基剤とした。なお、用いたHPMCは高粘度のグレードであるTC-5M[®]を用いた。初めに、HPMC 8.67 gとマクロゴール 1.34 gを精製水 100 gに溶解することでコーティング液を調製した。次に、核粒子 100 gに対して、流動層造粒乾燥機内においてスプレー速度の水準をとって、コーティングを行った。微粒子コーティングの主なプロセスパラメータは、給気温度 80°C、排気温度 30–45°C、スプレー速度 1.3, 2.5, 4.0, 6.0, 8.0 g/min及び給気風量 0.4 m³/minに設定した。各スプレー速度条件下で各々コーティングした後、核粒子の粒子径は乾式粒度分布測定装置を用いて測定した。核粒子の凝集性はコーティング粒子のメジアン径の変化の度合いと定義した。

Table III-A Batch formulae of coating solution

Ingredient	Grade	Batch formulae (g)
Hypromellose 2910	TC-5M [®]	8.67
Macrogol	PEG6000	1.34
Purified water	—	100
Core particles		100

8. 微粒子コーティングにおける製造性と皮膜の均一性の評価

核粒子の製造性と皮膜の均一性の評価は、実際の微粒子コーティングプロセスにおいて、機能性コーティングを行うことで評価した。微粒子コーティングは、核粒子としてPSS及びNP-108を用い、微粒子コーティング機 (MP-01; Powrex Co., Osaka, Japan) を用いて実施した。初めに、核粒子に対してDrug substance A をコーティング (薬物レイヤリング) した。Table III-Bは、薬物レイヤリングにおける製造処方を示す。Drug substance A 6 g及びEC 12 gを水とエタノールの混合液 100 gに溶解することでレイヤリング液を調製した。薬物レイヤリングにおける主なプロセスパラメータは、給気温度 50°C、排気温度 32–24°C、スプレー速度 6.0 g/min及び給気風量 0.6 m³/minに設定した。

Table III-B Batch formulae of layering formulation

Ingredient	Batch formulae (g)
Drug substance A	6
Ethyl cellulose	12
Ethanol	80
Purified water	20
Core particles	100

次に、薬物レイヤリング顆粒に対して、機能性コーティングを行った。Table III-Cは、機能性コーティングにおける製造処方を示した。機能性コーティングは、Eudragit[®] EPOをコーティング用基剤とした。Eudragit[®] EPO 82.5 g及びステアリン酸マグネシウム 28.9 gを各々エタノール 1151 gに溶解及び分散した。その溶液にクエン酸トリエチルを添加することで機能性コーティング液とした。機能性コーティングにおける主なプロセスパラメータは、給気温度 50°C、排気温度 28–30°C、スプレー速度 6.0 g/min及び給気風量 0.6 m³/minに設定した。

なお、微粒子コーティングにおける製造性は走査型電子顕微鏡 (scanning electron microscope, SEM) を用いた外観観察及び皮膜の均一性は *in vitro* 溶出試験法によって評価した。

Table III-C Batch formulae of taste-masking formulation

Ingredient	Batch formulae (g)
Eudragit [®] EPO	82.5
Magnesium stearate	28.9
Triethyl citrate	16.5
Ethanol	1151
Layered particles	110

9. *in vitro* 溶出試験法

機能性コーティングを施した顆粒を用いて試験製剤からの Drug substance A の溶出性を評価した。第十五改正日本薬局方 溶出試験法に記載されている第2法 (パドル法) に準じて試験を実施した。試験液は、第十五改正日本薬局方の溶出試験第1液 (pH1.2)、第十五改正日本薬局方の溶出試験第2液 (pH6.8) 及び精製水を使用し、試験液量は 900 mL、温度 37°C、回転数 50 rpm 及び試験時間は 60 分とした。試験開始後、全自動溶出試験機 (NTR-6100, 富山産業株式会社) を用いて試験製剤からの Drug substance A 溶出率を測定した。

10. SEM を用いた外観評価

顆粒の外観は、SEM (Real Surface View VE-7800, 株式会社キーエンス, Tokyo, Japan) を用いて評価した。

論文目録

本研究成果は、以下の学術雑誌に公表した。

- 1) Yukako Ito, Tomohiro Kusawake, Makoto Ishida, Riichi Tawa, Nobuhito Shibata, and Kanji Takada: Oral solid gentamicin preparation using emulsifier and adsorbent. *J. Contr. Rel.*, 105, 23–31 (2005).
[第 1 章]
- 2) Makoto Ishida, Kenichi Abe, Minoru Hashizume, and Masao Kawamura: A novel approach to sustained pseudoephedrine release: Differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. *Int. J. Pharm.*, 359, 46–52 (2008). [第 2 章]
- 3) Makoto Ishida, Jumpei Uchiyama, Keiko Isaji, Yuta Suzuki, Yasuyuki Ikematsu, and Shigeru Aoki: A novel approach to a fine particle coating using porous spherical silica as core particles. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, in press. [第 3 章]

なお、本研究成果における学会発表は、以下のとおりである。

- 1) 日本薬学会第 126 年会 NIR イメージングシステムを用いた複合固形製剤の定量分析と均質性評価 (仙台, 2006 年)
- 2) 製剤と粒子設計シンポジウム 第 28 年会 多孔性シリカを用いた微粒子コーティングによる服用性の良い製剤開発 (シンポジウム奨励賞対象講演) (大阪, 2011 年)

参考文献

- 1) S. V. Sastry, J. R. Nyshadham, and J. A. Fix: Recent technological advances in oral drug delivery – a review. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(4), 138–145 (2000).
- 2) S. Nazzal and Y. Wang: Characterization of soft gelatin capsules by thermal analysis. *Int. J. Pharm.*, 230, 35–45 (2001).
- 3) 日本薬剤師会: 調剤指針, 薬事日報社, pp.99 (2006).
- 4) 竹内 洋文: 医薬品製剤化方略と新技術, シーエムシー出版, pp.73–74 (2007).
- 5) S. S. Hong, S. H. Lee, Y. J. Lee, Y. J. Lee, S. J. Chung, M. H. Lee, and C. K. Shim: Accelerated oral absorption of gliclazide in human subjects from a soft gelatin capsule containing a PEG 400 suspension of gliclazide. *J. Contr. Rel.*, 51, 185–192 (1998).
- 6) 竹内 洋文: 医薬品製剤化方略と新技術, シーエムシー出版, pp.77–82 (2007).
- 7) B. Abrahamsson, M. Alpsten, U. E. Jonsson, P. J. Lundberg, A. Sandberg, M. Sundgren, A. Svenheden, and J. Tölli: Gastro-intestinal transit of a multiple-unit formulation (metoprolol CR/ZOK) and a non-disintegrating tablet with emphasis on colon. *Int. J. Pharm.*, 140, 229–235 (1996).
- 8) M. Efentakis and A. Koutlis: Release of furosemide from multiple-unit and single-unit preparations containing different viscosity grades of sodium alginate. *Pharm. Dev. Technol.*, 6, 91–98 (2001).
- 9) V. K. Gupta, M. W. Assmus, T. E. Beckert, and J. C. Price: A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. II. Optimization of multiple response variables. *Int. J. Pharm.*, 213, 93–102 (2001).
- 10) C. Cahyadi, J. J. S. Koh, Z. H. Loh, L. W. Chan, and P. W. S. Heng: A feasibility study on pellet coating using a high-speed quasi-continuous coater. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 13, 1276–86 (2012).
- 11) H. Kage, R. Abe, R. Hattanda, T. Zhou, H. Ogura, and Y. Matsuno: Effect of solid circulation rate on coating efficiency and agglomeration in circulating fluidized bed type coater. *Powder Technol.*, 130, 203–210 (2003).

- 12) K. Jono, H. Ichikawa, M. Miyamoto, and Y. Fukumori: A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating. *Powder Technol.*, 113, 269–277 (2000).
- 13) L. F. Hakim, J. L. Portman, M. D. Casper, and A. W. Weimer: Aggregation behavior of nanoparticles in fluidized beds. *Powder Technol.*, 160, 149–160 (2005).
- 14) A. Tsutsumi, S. Nakamoto, T. Mineo, and K. Yoshida. A novel fluidized bed coating of fine particles by rapid expansion of supercritical fluid solutions. *Powder Technol.*, 85, 275–278 (1995).
- 15) M. Hemati, R. Cherif, K. Saleh, and V. Pont: Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. *Powder Technol.*, 130, 18–34 (2003).
- 16) P. Roy, R. Khanna, and D. Subbarao: Granulation time in fluidized bed granulators. *Powder Technol.*, 199, 95–99 (2010).
- 17) H. Ichikawa, K. Fujioka, M.C Adeyeye, and Y. Fukumori: Use of ion exchange resins to prepare 100 μm -sized microcapsules with prolonged drug-release by the wurster process. *Int. J. Pharm.*, 216, 67–76 (2001).
- 18) F. Podczeck, S. Blackwell, M. Gold, and J. M. Newton: The filling of granules into hard gelatine capsules. *Int. J. Pharm.*, 188, 59–69 (1999).
- 19) W. Bowtle, L. Kanyowa, M. Mackenzie, and P. Higgins: Physical stability and resistance to peroxidation of a range of liquid-fill hard gelatin capsule products on extreme long-term storage. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 37, 685–693 (2011).
- 20) 早川 栄治: 界面とソフトカプセル. 膜, 36, 177–182 (2011)
- 21) 大河原賢一: DDS 技術による消化管吸収の制御. 日薬理誌, 133, 266–269 (2011).
- 22) G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, and J. R. Crison: A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, 12, 413–420 (1995).
- 23) M. A. Sande, G. L. Mandel, T. W. Rall, A. S. Nies, and P. Taylor: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th edition, Pergamon Press, New York, pp. 1098–1116 (1990).

- 24) B. R. Olin: Drug, Facts and Comparisons, St. Louis, MO, pp. 1858 (1993).
- 25) J. Recchia, M. H. Lurantos, J. A. Amsden, J. Storey, and C. R. Kensil: A semisynthetic quillaja saponin as a drug delivery agent for aminoglycoside antibiotics. *Pharm. Res.*, 12, 1917–1923 (1995).
- 26) D. M. Poretz: Outpatient use of intravenous antibiotics. Introduction. *Am. J. Med.*, 97(Suppl.2A), 1–2 (1994).
- 27) G. J. Kaloyandres and E. P. Munoz: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.*, 18, 571–582 (1980).
- 28) S. A. Lerner and G. Matz: Aminoglycoside ototoxicity. *Am. J. Otolaryngol.*, 1, 169–179 (1980).
- 29) I. Kitasato, M. Yokota, S. Inoue, and M. I. Garashi: Comparative ototoxicity of ribostamycin, dactimicin, dibekacin, kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, sisomicin and netilmicin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy*, 36, 155–168 (1990).
- 30) 橋田 充: . 経口投与製剤の設計と評価, じほう, 47–50 (1995).
- 31) Z. Hu, R. Tawa, T. Konishi, N. Shibata, and K. Takada: A novel emulsifier, Labrasol, enhances gastrointestinal absorption of gentamicin. *Life Sciences*, 69, 2899–2910 (2001).
- 32) Z. Hu, Y. V. R. Prasad, R. Tawa, T. Konishi, M. Ishida, N. Shibata, and K. Takada: Diethyl ether fraction of Labrasol having a stronger absorption enhancing effect on gentamicin than Labrasol itself. *Int. J. Pharm.*, 234, 223–235 (2002).
- 33) Y. V. R. Prasad, S. P. Puthli, S. Eaimtrakarn, M. Ishida, Y. Yoshikawa, N. Shibata, and K. Takada: Enhanced intestinal absorption of vancomycin with labrasol and d- α -tocopheryl PEG 1000 succinate in rats. *Int. J. Pharm.*, 250, 181–190 (2003).
- 34) A. Yamamoto: Improvement of transmucosal absorption of biologically active peptide drugs. *YAKUGAKU ZASSHI*, 121, 929–948 (2001).
- 35) K. Koga, S. Kawashima, N. Shibata, and K. Takada: Novel formulations of a liver protection drug glycyrrhizin. *YAKUGAKU ZASSHI*, 127, 1103–1114 (2007).

- 36) N. H. Shah, M. T. Carvajal, C. I. Patel, M. H. Infe, and A. W. Malick: Self-emulsifying drug delivery system preparation (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *Int. J. Pharm.*, 106, 1103–1123 (1994).
- 37) P. P. Constantinides: Lipid micro emulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm. Res.*, 12 1561–1572 (1995).
- 38) T. Kimura: Analysis of factors governing drug absorption and their improvement. *YAKUGAKU ZASSHI*, 129, 911–923 (2009).
- 39) R. N. Gursoy and S. Benita: Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed. Pharmacother.*, 58, 173–182 (2004).
- 40) A. A. Attama and M. O. Nkemnele: In vitro evaluation of drug release from self-micro emulsifying drug delivery systems using a biodegradable homolipid from *Capra hircus*. *Int. J. Pharm.*, 304, 4–10 (2005).
- 41) 西 葉子: ネオーラルカプセル・内容液 (シクロスポリン・マイクロエマルジョン前濃縮物製剤)の薬理学及び薬物動態学的特徴と臨床効果. *Folia Pharmacol. Jpn.*, 118, 107–115 (2001).
- 42) E. T. Cole, D. Cadé, and H. Benameur: Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60, 747–756 (2008).
- 43) T. Gershanik and S. Benita: Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 179–188 (2000).
- 44) Y. Ito, H. Arai, K. Uchino, K. Iwasaki, N. Shibata, and K. Takada: Effect of adsorbents on the absorption of lansoprazole with surfactant. *Int. J. Pharm.*, 289, 69–77 (2005).
- 45) M. K. Gupta, D. Goldman, R. H. Bogner, and Y. C. Tseng: Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent. *Pharm. Dev. Technol.*, 6, 563–572 (2001).
- 46) M. Kinoshita, K. Baba, A. Nagayasu, K. Yamabe, T. Shimooka, Y. Takeuchi, M. Azuma, H. Houchi, and K. Minakuchi: Improvement of solubility and oral bioavailability of a poorly water-soluble drug, TAS-301, by its melt-adsorption on a porous calcium silicate. *J. Pharm. Sci.*, 91, 362–370 (2002).

- 47) H. Yuasa, D. Asahi, Y. Takashima, Y. Kanaya, and K. Shinozawa: Application of calcium silicate for medicinal preparation. I. Solid preparation absorbing an oily medicine to calcium silicate 1). *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 2327–2331 (1994).
- 48) Y. Takashima, H. Yuasa, Y. Kanaya, and H. Okada: Application of a pharmaceutical excipient, porous calcium silicate, for preparing higher functional solid dosage forms. *Pharm. Technol. Jpn*, 19, 135–146 (2003).
- 49) M. Dittgen, M. Durrani, and K. Lehmann: Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications. *S.T.P. Pharm. Sci.*, 7, 403–437. 1997.
- 50) S. Eaimtrakarn, Y. Itoh, J. Kishimoto, Y. Yoshikawa, N. Shibata, and K. Takada: Retention and transit of intestinal mucoadhesive films in rat small intestine. *Int. J. Pharm.*, 224, 61–67 (2001).
- 51) Y. I. Jeong, T. Ohno, Z. Hu, Y. Yoshikawa, N. Shibata, S. Nagata, and K. Takada: Evaluation of an intestinal pressure-controlled colon delivery capsules prepared by a dipping method. *J. Contr. Rel.*, 711, 75–182 (2001).
- 52) K. Koga, Y. Kusawake, Y. Ito, N. Sugioka, N. Shibata, and K. Takada: Enhancing mechanism of Labrasol on intestinal membrane permeability of the hydrophilic drug gentamicin sulfate. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 64, 82–91 (2006).
- 53) 堀 了平, 橋田 充: 図解夢の薬剤 DDS, じほう, pp. 16–22 (1997).
- 54) 大塚 昭信, 池田 憲, 村西 昌三: 薬剤学改訂第 3 版, 南江堂, pp. 103–105 (1998).
- 55) 瀬崎 仁: 医薬品の開発第 13 巻 薬物送達法, 廣川書店, pp. 163–179 (1989).
- 56) D. S. Roy and B. D. Rohera: Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 16, 193–199 (2002).
- 57) R. W. Baker: Controlled release of biologically active agent. Jphn Wiley & Sons, New York, pp.71–72 (1987).
- 58) P. L. Ritger and N. A. Peppas: A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Contr. Rel.*, 6, 37–42 (1987).

- 59) J. W. Skoug, M. V. Mikelsons, C. N. Vigneron, and N. L. Stemm: Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release. *J. Contr. Rel.*, 27, 227–245 (1993).
- 60) T. D. Reynolds, S. H. Gehrke, A. S. Hussain, and L.S. Shenouda: Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J. Pharm. Sci.*, 87, 1115–1123 (1998).
- 61) U. Conte, L. Maggi, and A. La Manna: Compressed barrier layers for constant drug release from swellable matrix tablets. *S.T.P. Pharma Sci.*, 4, 107–113 (1994).
- 62) J. Siepmann, H. Kranz, N. A. Peppas, and R. Bodmeier: Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles. *Int. J. Pharm.*, 201, 151–164 (2000).
- 63) K. Tahara, K. Yamamoto, and T. Nishihara: Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. *J. Contr. Rel.*, 35, 59–66 (1995).
- 64) K. Tahara, K. Yamamoto, and T. Nishihara: Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets. *Int. J. Pharm.*, 133, 17–27 (1996).
- 65) A. Amighi and A. Moës: Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from Eudragit[®] RS30D film-coated sustained-release theophylline pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 42, 29–35 (1996).
- 66) J. B. Dressman, G. M. Cerbrin, G. Ismailos, C. Jarvis, A. Ozturk, B. O. Palsson, and T. A. Wheatley: Circumvention of pH-dependent release from ethylcellulose-coated pellets. *J. Contr. Rel.*, 36, 251–260 (1995).
- 67) K. Nakamura, E. Nara, and Y. Akiyama: Development of an oral sustained release drug delivery system utilizing pH-dependent swelling of carboxyvinyl polymer. *J. Contr. Rel.*, 111, 309–315 (2006).
- 68) B. Abrahamsson, M. Aipten, U. E. Jonsson, P. J. Lundberg, A. Sandberg, M. Sundgren, A. Svenheden, and J. Töllli: Gastro-intestinal transit of a multiple-unit formulation (metoprolol CR/ZOK) and a non-disintegrating tablet with the emphasis on colon. *Int. J. Pharm.*, 140, 229–235 (1996).
- 69) N. Follonier and E. Doelker: Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms. *S.T.P. Pharm. Sci.*, 2, 141–158 (1992).

- 70) Y. Wanga, L. Lee, R. Somma, G. Thompson, R. Bakhtiar, J. Lee, G. Singh Rekhi, H. Lau, G. Sedek, and M. Hossain: In vitro dissolution and in vivo oral absorption of methylphenidate from a bimodal release formulation in healthy volunteers. *Biopharm. Drug Disp.*, 25, 91–98 (2004).
- 71) S. S. Davis, J. G. Hardy, and J. W. Fara: Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut.*, 27, 886–892 (1986).
- 72) S. S. Jawad and R. Eccles: Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology*, 36, 73–76 (1998).
- 73) R. Eccles, M. S. Jawad, S. S. Jawad, J. T. Angello, and H. M. Druce: Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. *Am. J. Rhinol.*, 19, 25–31 (2005).
- 74) E. M. Caravati: Reconsidering the safety of over-the-counter decongestants. *Ann. Emerg. Med.*, 45, 217–218 (2005).
- 75) I. Kanfer, R. Dowse, and V. Vuma: Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacother.*, 13, 116S–128S (1993).
- 76) 高田寛治: 教育講演 6 PK/PD. 臨床薬理, 40, pp.9S–10S (2009).
- 77) J. Fukami, E. Yonemochi, Y. Yoshihashi, and K. Terada: Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 310, 101–109 (2006).
- 78) H. Nakagami and M. Nada: The use of micronized cellulose disintegrants as insoluble swellable matrices for sustained-release tablets. *Drug. Des. Deliv.*, 7, 321–332 (1991).
- 79) S. N. Makhija and P. R. Vavia: Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine. *J. Contr. Rel.*, 89, 5–18 (2003).
- 80) S. B. Tiwari, T. K. Murthy, M. R. Pai, P. R. Mehta, and P. B. Chowdary: Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydro-philic and hydrophobic matrix system. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 4, 1–6 (2003).

- 81) C. M. Lopes, J. M. S. Lobo, P. Costa, and J. F. Pinto: Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: preparation and evaluation of sustained release. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 32, 95–106 (2006).
- 82) H. Kranz, V. L. Brun, and T. Wagner: Development of a multi particulate extended release formulation for ZK 811 752, a weakly basic drug. *Int. J. Pharm.*, 299, 84–91 (2005).
- 83) T. Østberg, E. M. Lund, and C. Graffner: Calcium alginate matrices for oral multiple unit administration: IV. Release characteristics in different media. *Int. J. Pharm.*, 112, 241–248 (1994).
- 84) C. G. Mukesh and S. G. Manhapra: Modulation of active pharmaceutical material release from a novel ‘tablet in capsule system’ containing an effervescent blend. *J. Contr. Rel.*, 79, 157–164 (2002).
- 85) P. Colombo, U. Conte, C. Caramella, A. Gazzaniga, and A. L. Manna: Compressed polymeric mini-matrices for drug release control. *J. Contr. Rel.*, 1, 283–289 (1985).
- 86) J. Sujja-areevath, D. L. Munday, P. J. Cox, and K. A. Khan: Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 6, 207–217 (1998).
- 87) C. D. Brabander, C. Vervaet, L. Fiermans, and J. P. Remon: Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. *Int. J. Pharm.*, 199, 195–203 (2000).
- 88) I. Chiwele, B. E. Jones, and F. Podczek: The shell dissolution of various empty hard capsules. *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 951–956 (2000).
- 89) 菊地寛, 石原比呂之, 鈴木卓也: 医薬品のライフサイクルマネジメントと DDS 開発. *Drug Delivery System*, 26-2, 100–105 (2011).
- 90) 池松康之, 石田誠, 船橋弘: NIR イメージングシステムを用いた複合固形剤の定量分析と均質性評価. 日本薬学会第 126 年会, P30[S]am-584 (2006).
- 91) C. Cahyadi, J. J. S. Koh, Z. H. Loh, L. W. Chan, and P. W. S. Heng: A feasibility study on pellet coating using a high-speed quasi-continuous coater. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 13, 1276–86 (2012).
- 92) 市川秀喜: 医薬品製剤開発のための次世代微粒子コーティング技術, シーエムシー出版, (2012).

- 93) H. Ichikawa, K. Fujioka, M. C. Adeyeye, and Y. Fukumori: Use of ion-exchange resins to prepare 100 mm-sized microcapsules with prolonged drug-release by the wurster process. *Int. J. Pharm.*, 216, 67–76 (2001).
- 94) K. Jono, H. Ichikawa, M. Miyamoto, and Y. Fukumori: A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating. *Powder Technol.*, 113, 269–277 (2000).
- 95) A. Tsutsumi, S. Nakamoto, T. Mineo, and K. Yoshida: A novel fluidized-bed coating of fine particles by rapid expansion of supercritical fluid solutions. *Powder Technol.*, 85, 275–278 (1995).
- 96) M. Hemati R. Cherif, K. Saleh, and V. Pont: Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. *Powder Technol.*, 130, 18–34 (2003).
- 97) P. D. Hede, P. Bach, and A. D. Jensen: Small-scale top-spray fluidised bed coating: Granule impact strength, agglomeration tendency and coating layer morphology. *Powder Technol.*, 176, 156–167 (2007).
- 98) T. Ishikawa, B. Mukai, S. Shiraishi, N. Utoguchi, M. Fuji, M. Matsumoto, and Y. Watanabe: Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M Series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression Method 1). *Chem. Pharm. Bull.*, 49, 134–139 (2001).
- 99) P. Roy, R. Khanna, and D. Subbarao: Granulation time in fluidized bed granulators. *Powder Technol.*, 199, 95–99 (2010).
- 100) E. C. Abdullah and D. Geldart: The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.*, 102, 151–165 (1999).
- 101) S. Quispe-Condori, D. A. S. Marleny, and F. Temelli: Microencapsulation of flax oil with zein using spray and freeze drying. *LWT-Food Sci. Technol.*, 40, 1880–1887 (2011).
- 102) H. S. Stefan, V. Pieter, S. Pythia, and W. F. K. Nico: Description of agglomerate growth. *Powder Technol.*, 97, 183–190 (1998).

- 103) H. Ehlers, A. Liu, H. Rääkkönen, J. Hatara, O. Antikainen, S. Airaksinen, J. Heinämäki, H. Lou, and J. Yliruusi: Granule size control and targeting in pulsed spray fluid bed granulation, *Int. J. Pharm.*, 377, 9–15 (2009).
- 104) T. Abberger: The effect of powder type, free moisture and deformation behaviour of granules on the kinetics of fluid-bed granulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 52, 327–336 (2001).
- 105) T. Abberger, A. Seo, and T. Schäfer: The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration. *Int. J. Pharm.*, 249, 185–197 (2002).
- 106) K. Umprayn and R. W. Mendes: Hygroscopicity and moisture adsorption on kinetics of pharmaceutical solids: a review. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, 653–693 (1987).
- 107) B. J. Ennis: A microlevel-based characterization of granulation phenomena. *Powder Technol.*, 65, 257–272 (1991).
- 108) J. Xu, L. L. Bovet, and K. Zhao: Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.*, 359, 63–69 (2008).
- 109) S. Kimura, Y. Iwao, M. Ishida, T. Uchimoto, A. Miyagishima, T. Sonobe, and S. Itai: Optimal conditions to prepare fine globular granules with a multi-functional rotor processor. *Int. J. Pharm.*, 391, 244–247 (2010).
- 110) X. Pan, Y. E. Shichao, Z. Zhang, L. Zhang, and Z. H. U. Xuejun: A study of spray granulation in vibrated fluidized bed with internal heating tubes. *Front. Chem. Eng. China*, 3, 78–82 (2009).
- 111) D. Barletta, G. Donsi, G. Ferrari, M. Poletto, and P. Russo: The effect of mechanical vibration on gas fluidization of a fine aeratable powder. *Chem. Eng. Res. Des.*, 86, 359–369 (2008).
- 112) S. Watano, H. Nakamura, K. Hamada, Y. Wakamatsu, Y. Tanabe, R. N. Dave, and R. Pfeffer: Fine particle coating by a novel rotating fluidized bed coater. *Powder Technol.*, 141, 172–176 (2004).
- 113) R. Dreu, M. Luštrik, M. Perpar, I. Žun, and S. Srčič: Fluid-bed coater modifications and study of their influence on the coating process of pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 38, 501–511 (2012).

- 114) H. Ichikawa, H. Tokumitsu, K. Jono, T. Fukuda, Y. Osako, and Y. Fukumori: Coating of pharmaceutical powders by fluidized bed process. VI. Microencapsulation using blend and composite latices of copoly (ethyl acrylate-methyl methacrylate-2-hydroxyethyl methacrylate). *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1308–1314 (1994).
- 115) T. M. Knowlton, S. B. R. Karri, and A. Issangy: Scale-up of fluidized-bed hydrodynamics. *Powder Technol.*, 150, 72–77 (2005).