

## 《若手研究者紹介》



## 非晶質糖類の結晶転移を利用した口腔内速崩壊錠の開発

杉 本 昌 陽\* Masaaki Sugimoto

田辺三菱製薬株式会社 CMC 研究センター製剤研究部

## 1. はじめに

現在, 国内における経口固形製剤のPLCM(プロダクトライフサイクルマネジメント)の代表的技術と言えば, 口腔内崩壊錠に関するものであり, 実に沢山の工夫に満ちた製造技術が考案され, 数多くの製品が上市されるに至っている。服用後, 口中で速やかに溶解する口腔内崩壊錠は, 嚥下能力が低い高齢者や小児におけるコンプライアンスの改善だけでなく, 服用時に水を入手しにくい場合等に非常に有用な剤形である。著者らが口腔内崩壊錠の開発研究に着手し始めた1990年代の半ばには, 凍結乾燥法を用いて鋳型法で製した口腔内速崩壊錠が既に開発されていた。この製法で製された口腔内崩壊錠は, 口中で瞬時に溶解するという, 非常に画期的な製剤であった反面, とても脆く, PTP等のプリスター包装から錠剤を押し出して取り出すことができず, 通常の取り扱いを行えないという問題があった<sup>1)</sup>。

そこで, 著者らは, 口腔内での崩壊時間が短く, かつPTP包装からの取り出しなどに問題のない強度を持つ錠剤の製造方法について鋭意検討し, 錠剤添加物に非晶質糖類を混合し, 成形工程における非晶質糖類の結晶制御により, 崩壊時間が短く, かつ通常の錠剤と何ら変わらない取り扱いができ, 十分な強度を有する新規な口腔内速崩壊錠の製法を見出した。

\*1992年3月京都大学大学院農学研究科修士課程修了後, 1992年4月田辺製薬株式会社入社。2004年10月から1年間京都大学薬学部薬学研修員, 2007年3月博士(薬学)取得後, 現在に至る。研究のモットー: 日々学び, 常に向上心を忘れずに。趣味: 釣り, 読書。  
連絡先: 〒532-8505 大阪市淀川区加島3-16-89  
E-mail: sugimoto.masaaki@mf.mt-pharma.co.jp

噴霧乾燥乳糖は一部非晶質部分を含むため, 結晶乳糖に比して, 成形性および溶解性に優れることが知られている<sup>2)</sup>。我々は, この噴霧乾燥乳糖の特性に着目し, 非晶質糖類を結合剤として利用し, 結晶制御することで, 容易に取り扱いができ, かつ口腔内で速やかに溶解する錠剤を製することを企画した。

また, 非晶質糖類の調製には, 糖の水溶液を凍結乾燥または噴霧乾燥する方法を採用する必要があったが, 工業的規模の生産性という観点からは, この方法はあまり好ましくないと考えられた。そこで, この問題を解決する方法として, 糖類を溶解させて結合剤として用い, 糖アルコールを造粒することで, 非晶質状態の糖類を得る方法も開発した。

本稿では, 著者らが開発した口腔内速崩壊錠の製法とその特性に及ぼす錠剤構成成分の影響を詳述すると共に, 非晶質糖類の結晶化による錠剤の強度変化に及ぼす影響因子およびその変化が生じる機構についても述べていきたい。更に, 本法での口腔内速崩壊錠の製造における, 非晶質糖類の効率的かつ経済的な製造方法についても併せて紹介したい。

## 2. 非晶質糖類の結晶転移による錠剤強度の上昇

白糖等の糖類は結晶状態のコントロールが比較的行いやすく, また, 非晶質糖類は, 結晶の糖類に比して成形性および溶解性に優れることが知られているため, これらの特性を利用することで, 強度と速崩壊性という相反する機能を付与させた錠剤の製造が可能ではないかと考えた。そこで, マンニトールに結晶白糖(SUC)または凍結乾燥法で製した非晶質白糖(FD-SUC)の混合末を圧縮成形して錠剤を調製し, これらの錠剤を25°C 51%RHの環境下で5

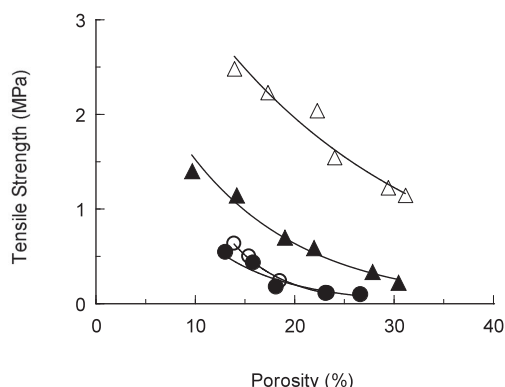


Fig. 1. Change in the tensile strength of mannitol/SUC or FD-SUC tablet after storage. (●), mannitol/SUC before storage; (▲), mannitol/FD-SUC before storage. (○), mannitol/SUC after storage; (△), mannitol/FD-SUC after storage.

日保管し、保存前後の錠剤強度の関係を調べた (Fig. 1). マンニトールと結晶白糖から成る錠剤では、錠剤の保存による強度の増加はほとんどないのに対し、非晶質白糖を用いた場合、保存後の錠剤強度は顕著に増加した。

一方、錠剤の保存によって、口腔内崩壊時間はほとんど変化しないことが分かった。また、保存前後の錠剤の粉末 X 線回折および熱分析を実施した結果、錠剤中の非晶質白糖が結晶化することにより、錠剤強度が上昇したことが確認できた<sup>3)</sup>。

### 3. 錠剤強度上昇と口腔内崩壊時間に及ぼす構成成分の影響

次に、保存中の錠剤強度上昇及び口腔内崩壊時間に及ぼす賦形剤、非晶質糖類および薬物の各々の種類の影響を調査した。まず、種々の賦形剤を非晶質白糖とともに成形後、錠剤を保存した後の口腔内崩壊時間と錠剤強度の関係を Fig. 2 に示した。同じ強度を有する錠剤の口腔内崩壊時間を比較すると、エリスリトール、マンニトールまたはキシリトールを用いた錠剤では口腔内崩壊時間が短く、またグルコースやソルビトールを用いた錠剤では口腔内崩壊時間が長かった。これは、グルコースやソルビトールは、水への溶解度が高く、かつ水に溶解した際に高粘度を示す糖類であるため、口中において、水が錠剤中に速やかに浸透しにくいことが、口腔内崩壊時間遅延の主要因であると考えられた。

同様に、マンニトールを賦形剤とし、種々の非晶

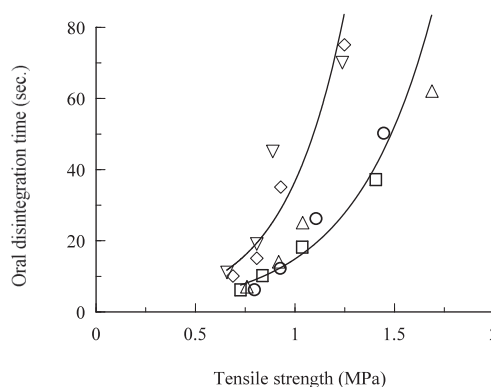


Fig. 2. Relationship between oral disintegration time and tensile strength of tablets. □, erythritol; ○, mannitol; △, xylitol; ◇, glucose; ▽, sorbitol. Oral disintegration time and tensile strength of tablets comprised of different diluents with 20% of amorphous sucrose after storage at 25°C under 34% relative humidity were measured.

質糖類を添加した口腔内速崩壊錠を製し、保存した際の錠剤強度の上昇率を比較した。白糖、乳糖またはマルトースのいずれの非晶質糖類を用いた場合においても、保存中に同様の錠剤強度の上昇を示し、また、1MPa 程度の強度を有する錠剤の口腔内崩壊時間は 10 から 15 秒であった。

また、水への溶解度が異なる 3 種類の薬物をモデル薬物 (ニコチン酸アミド; NA, ジルチアゼム塩酸塩; DH, ビスベンチアミン; BB) として用い、処方中の薬物濃度が 60% になるように調製した錠剤にて同様の検討を行った。水への溶解度の高い NA を用いた場合は、薬物無添加と同様の錠剤強度の上昇率を示したが、水への溶解度が低い薬物ほど、錠剤強度の上昇率が低下した。この結果より、水への溶解度の高い薬物を用いるほど、錠剤中に固体架橋が形成されやすいため、錠剤強度がより上昇したものと推察された。

### 4. 口腔内速崩壊錠の特性に及ぼす保存条件の影響

マンニトールと非晶質白糖から成る口腔内速崩壊錠における、保存湿度が錠剤強度の上昇に及ぼす影響を調査した。保存時の湿度が高いほど、錠剤の強度は速く上昇したが、いずれの湿度下で保管した場合も、ほぼ同じ錠剤強度に達した (Fig. 3)。

また、この錠剤強度の上昇過程において、最初、錠剤中へ水分が吸着された後、引き続き水分を放出するという現象が見られた。一般的に、非晶質の白

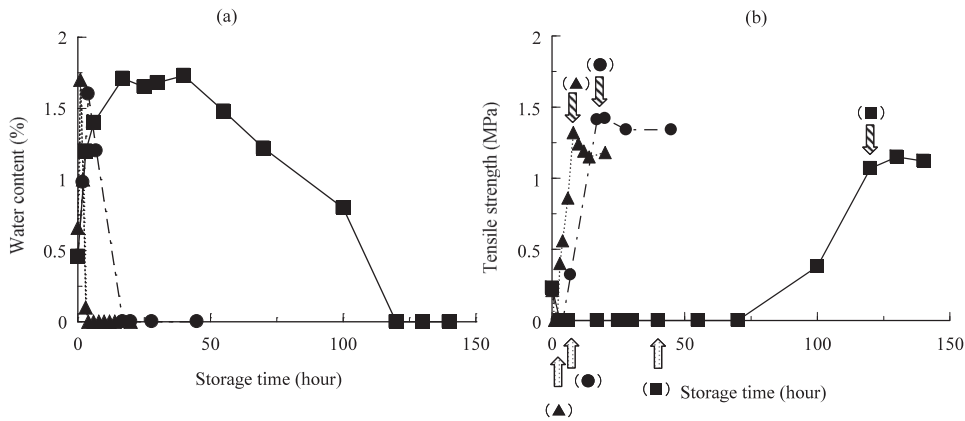


Fig. 3. Moisture sorption profiles (a) and change in tensile strength (b) of tablets containing mannitol and amorphous sucrose (8:2), stored under different relative humidity conditions at 25°C. The arrows in the Figure (b) represent the starting points of moisture desorption (↑) or the ending points of moisture desorption (↘). (■), 34% RH; (●), 51% RH; (▲), 75% RH.

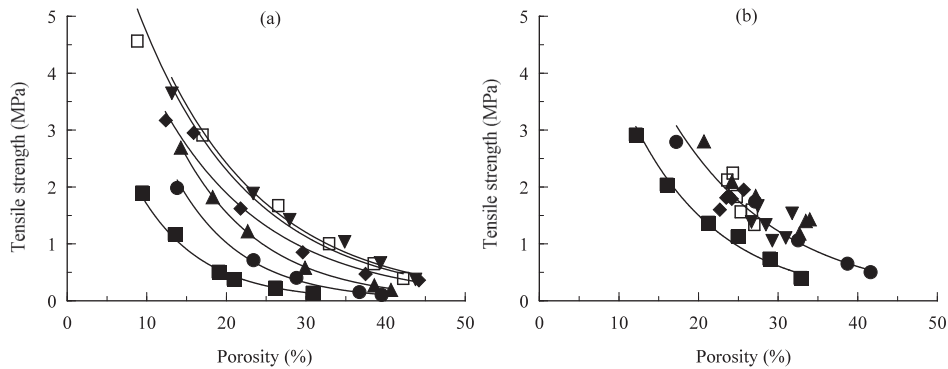


Fig. 4. Relationship between tensile strength and porosity of tablets containing various ratios of mannitol and amorphous sucrose before (a) and after (b) storage under conditions of 25°C and 34% relative humidity for five days. Formulating ratio of sucrose: (■), 10%; (●), 20%; (▲), 40%; (◆), 60%; (▼), 80%; (□), 100%.

糖が結晶化する過程においては、吸着した水分により非晶質白糖のガラス転移温度 (T<sub>g</sub>) が下がり、ガラスからゴム状態への形態変化が生じ、物理的運動性が高まることにより、結晶化が引き起こされ、結晶化と共に水分を放出することが広く知られている<sup>4)</sup>。この現象からも、錠剤強度の上昇は、錠剤中の非晶質白糖の結晶化により生じたことを説明できる。

また、保存時の温度が高いほど、錠剤強度は速く上昇したが、湿度の場合と同様、いずれの温度で保存した場合も、達した錠剤強度の値は、ほぼ同じであった。これは、非晶質糖類の T<sub>g</sub> と保存温度との差が小さいほど、その結晶化速度は速くなるため、

錠剤を高温で保存した場合ほど、結晶化が速く起こり、結果として、錠剤強度が速く上昇したものと考えられた。

#### 5. 口腔内速崩壊錠の形成機構に関する理論的考察

マンニトールに対する非晶質白糖の添加比率の異なる錠剤を調製し、錠剤強度の変化を調査した (Fig. 4)。成形直後の錠剤においては、非晶質白糖の添加比率が高いほど、また、成形時の打錠圧が高い程、錠剤強度も高くなる傾向を示した (Fig. 4 (a))。一方、この錠剤を保存し、非晶質白糖を結晶化させた後の錠剤においては、錠剤強度および空隙率が大きく変化することによって、非晶質白糖の添加比率が

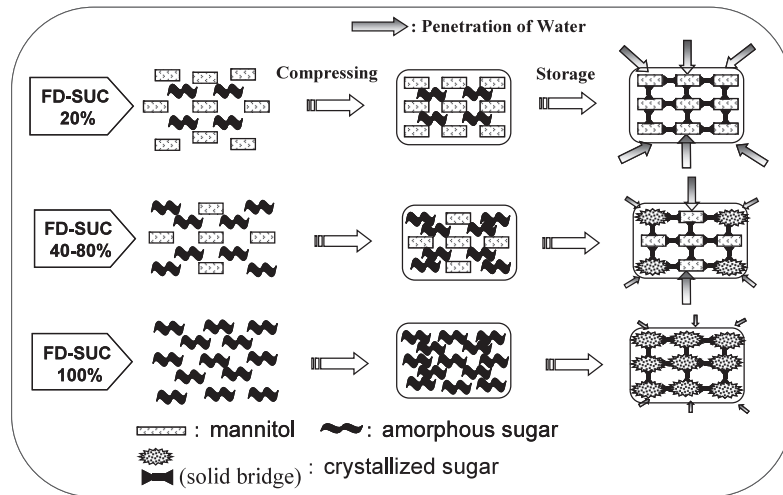


Fig. 5. Schematic illustration of internal structure change of tablet caused by the crystallization of FD-SUC.

Table 1. Characteristics of rapidly disintegrating oral tablet comprised of the granules manufactured by fluidized bed granulation<sup>a)</sup>.

FWC(%) <sup>b)</sup>	Table before storage		Tablet after storage		
	Tensile strength (MPa)	Porosity (%)	Tensile strength (MPa)	Porosity (%)	Oral disintegration time
1.8	0.24 ± 0.00	27.1 ± 0.2	0.45 ± 0.08	28.0 ± 0.2	11 ± 2
	0.38 ± 0.02	25.1 ± 0.5	0.61 ± 0.02	26.2 ± 0.4	18 ± 4
4.0	0.25 ± 0.00	27.8 ± 0.1	0.89 ± 0.05	28.6 ± 0.1	13 ± 3
	0.39 ± 0.02	24.6 ± 0.6	1.09 ± 0.03	25.9 ± 0.6	22 ± 6

<sup>a)</sup> All results are represented as mean ± SD ( $n = 5$ ).

<sup>b)</sup> Final water content (FWC) achieved during granulation is presented.

The granules manufactured at different FWC were compressed by varying compression force.

20%以上の錠剤では、同一の空隙率を有する錠剤の強度はすべて同じになった (Fig. 4 (b)). この結果より、非晶質白糖の添加比率が20%以上では、保存後の錠剤内部の粒子架橋はすべて結晶化した白糖によって形成されるため、同一空隙率における錠剤強度は同じになると推察された。

これらの検討結果より、非晶質白糖の結晶化により錠剤内部の構造及び口腔内崩壊時間が、どのように変化するかについて、模式的に Fig. 5 にまとめて示した。

非晶質白糖を20%の比率で添加した錠剤においては、結晶化した後の錠剤中の白糖のほぼ全部が、マンニトール粒子間の固体架橋を形成していると考えた。ところが、非晶質白糖の添加率が40%から80%へと増すに従って、錠剤中でマンニトール粒子間の固体架橋を形成する以外の結晶化白糖の粒子の割合

が増えることになる。糖衣錠の糖衣膜の例においても明らかのように、結晶化した白糖の結晶構造はとても緻密であるため、非晶質白糖の添加比率の増加に伴い、錠剤内部における構造はより緻密となり、錠剤内部への水の浸透速度が遅くなった結果として、口腔内崩壊時間は徐々に遅くなるものと考えられた。さらに、非晶質白糖だけの場合、結晶化した白糖だけから錠剤が形成されるため、錠剤への水の浸透速度がより遅くなった。

## 6. 生産性を考慮した口腔内速崩壊錠の製法の開発

非晶質糖類を用いることで、十分な強度と良好な口腔内での崩壊性を有する口腔内速崩壊錠を製することが可能であることは分かったが、噴霧乾燥や凍結乾燥法により非晶質糖類を得る方法は、工業的規模での生産性という観点からは、あまり好ましくな

いと考えられた。この問題を解決する方法として、白糖を結合剤として用いた流動層造粒法によりマンニトール等の賦形剤を造粒することで、非晶質状態の白糖を簡便かつ確実に得る方法を開発した<sup>5)</sup>。顆粒中の非晶質白糖の形成とその転移に影響を及ぼす主要因子について調査を行ったところ、造粒中の水分値が高い状態で造粒を行った時に、効率的に非晶質の白糖が生成することを粉末X線回折および熱分析により確認した。また、造粒時の水分値が高く、非晶質白糖を含有する顆粒から製した錠剤は、保存後に、その錠剤強度が顕著に上昇した。この方法により非晶質糖類を製した上で調製した口腔内速崩壊錠は、約1 MPaの錠剤強度と10~20秒程度の口腔内崩壊時間を有していた (Table 1)。

以上の結果より、この非晶質白糖の結晶化による、錠剤中での新たな固体架橋形成を利用する方法は、ユニークな口腔内速崩壊錠の製法として、工業的にも十分製造可能であることが確認できた。

## 7. お わ り に

著者らは、薬物と非晶質糖類の混合物を低圧力で成形後、非晶質糖類を結晶化させることにより、崩壊時間が短く、実用的に問題のない強度を有する新規な口腔内速崩壊錠の製法を見出した。また、同崩壊錠の製造において、必須の構成成分である非晶質

糖類の効率的かつ経済的な製造方法についても検討を実施し、有用な製法を見出すのに成功した。

本稿の終わりにあたり、御懇篤なる御指導と御教授を賜りました京都大学大学院薬学研究科半田哲郎教授、並びに過分の御便宜を賜りました田辺三菱製薬株式会社の諸先輩方々に厚く御礼申し上げます。

## 引 用 文 献

- 1) H. Seager, Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form, *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 375-382 (1998).
- 2) H. Vromans, G.K. Bolhuis, C.F. Lerk, K. D. Kussendrager, H. Bosch, Studies on tableting properties of lactose, VI. Consolidation on tableting properties of spray dried lactose, *Acta Pharm. Suec.*, **23**, 231-240 (1986).
- 3) M. Sugimoto, K. Matsubara, Y. Koida, M. Kobayashi, The preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth, *Pharm. Dev. Tech.*, **6** (4), 487-493 (2001).
- 4) B. Makower, W.B. Dye, Equilibrium moisture content and crystallization of amorphous sucrose and glucose, *Agr. Food Chem.*, **4**, 72-77 (1956).
- 5) M. Sugimoto, S. Narisawa, K. Matsubara, H. Yoshino, M. Nakano, T. Handa, Development of manufacturing method for rapidly disintegrating oral tablets using the crystalline transition of amorphous sucrose, *Int. J. Pharm.*, **320**, 71-78 (2006).