

氏 名	すぎもとまさあき 杉本昌陽
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第736号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Development of Rapidly Disintegrating Tablets Using Crystalline Transition of Amorphous Sugar (非晶質糖類の結晶転移を利用した速崩壊性錠剤の開発)
論文調査委員	(主査) 教授 半田哲郎 教授 橋田 充 教授 高倉喜信

論文内容の要旨

嚥下能力が低い高齢者や小児において、錠剤などの成型製剤は服用が困難なことがあり、服用後、口中で速やかに溶解する錠剤はコンプライアンスの改善に有用と考えられる。近年、患者等の服用コンプライアンスを改善する目的で、様々な投与形態の製剤の開発が盛んに行われている。中でも、凍結乾燥法を用いて鋳型法で製造された錠剤は、口中で瞬時に溶解し、服用コンプライアンスはとても良好である反面、非常に脆く、通常の取り扱いを行えないという問題があった。そこで、著者らは、口腔内での崩壊時間が短く、PTP等のブリスター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検討し、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性錠剤の製法を見出した。そして、口腔内速崩壊性錠剤の特性に及ぼす錠剤構成成分の影響を調査すると共に、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及びその変化が生じる機構についても検討を行った。また、同製剤の製造において、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、有用な手法を見出すことに成功した。

第Ⅰ章 糖類の結晶転移を利用した口腔内速崩壊性錠剤の製造方法の開発

マンニトールと結晶白糖または非晶質白糖の混合末を圧縮成形して調製した錠剤における、保存前後の錠剤強度の関係を調べた。結晶白糖を用いた場合、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せず、錠剤強度だけが顕著に上昇した。口腔内崩壊時間が10秒程度の錠剤の強度は、1MPa以上であり、口腔内速崩壊性錠剤として、良好な特性を有していた。また、この錠剤強度の上昇は、錠剤中の非晶質白糖が結晶化することにより生じることを、粉末X線回折及び熱分析により確認した。さらに、他の構成成分(賦形剤、非晶質糖類及び薬物)を用いた場合の口腔内速崩壊性錠剤の特性についても、詳細に調査を行った。

第Ⅱ章 非晶質糖類の結晶化の影響因子及び錠剤の強度変化の機構

マンニトールに非晶質白糖を加えて錠剤とし、その保存時の温湿度が非晶質白糖の結晶化に及ぼす影響を調査した。その結果、相対湿度または温度の上昇に伴い、結晶化速度が増加し、それに応じて錠剤強度も速やかに上昇することが分かった。次に、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、錠剤保存時の強度変化の機構を調査した。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程、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。しかし、保存後の錠剤においては、錠剤強度及び空隙率が大きく変化し、非晶質白糖の添加比率が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。保存時における、空隙率の変化を詳細に調べるために、非晶質白糖だけを用いて、種々の空隙率(10-40%)を有する錠剤を調製した。保存後のこれら錠剤の空隙率は調製時の値によらず、すべて一定の値(25-30%)に収束し、その空隙率の値は、球形粒子が最密充填した時の値に一致した。また、走査型電子顕微鏡により、錠剤内部において、結晶化した白糖粒子がほぼ同様に充填されている構造が観察された。これらの結果より、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。

第Ⅲ章 結晶転移法による口腔内速崩壊性錠剤の工業的製造方法の開発

凍結乾燥法により非晶質糖類を製造する方法は、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る。そこで、流動層造粒法を用いて、白糖を結合剤としてマンニトールを造粒する工程中に、非晶質の状態白糖を得る方法を開発し、得られた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。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 線回折及び熱分析により確認した。顆粒中の非晶質白糖が結晶化する前に、その顆粒を打錠して得られた錠剤は、保存後に、その錠剤強度が顕著に上昇した。これは、非晶質白糖の結晶化により、錠剤中で新たな固体架橋が形成されたためであると考えられた。

以上、著者は糖類の結晶転移という現象を利用し、コンプライアンスに優れた口腔内速崩壊性錠剤の製造技術確立した。また、非晶質糖類の結晶化による錠剤の強度変化に影響を及ぼす因子及びその変化が生じる機構についても検討を行うと共に、非晶質糖類の効率的かつ工業的な製造方法を見出した。これらの新しい技術及び知見は、今後ますます重要性を増す服用性改善製剤の開発において、有益な設計指針を提供すると思われる。

論文審査の結果の要旨

嚥下能力が低い高齢者や小児において、服用後、口中で速やかに溶解する錠剤はコンプライアンスの改善に有用と考えられる。凍結乾燥法を用いて鋳型法で製造された錠剤は、口中で瞬時に溶解し服用コンプライアンスは良好である反面、脆くて通常の取り扱いが困難であった。本研究では、口腔内での崩壊時間が短く、適正な強度を持つ錠剤の製造方法について検討し、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口腔内速崩壊性錠剤の新規な製法を見出した。また、口腔内速崩壊性錠剤の特性に及ぼす錠剤構成成分の影響、非晶質糖類の結晶化による錠剤の強度変化に及ぼす因子やそれらの変化が生じる機構について検討を行った。さらに、同製剤の効率的かつ経済的な製造方法についても検討し、有用な手法を見出した。

まず、マンニトールと結晶白糖または非晶質白糖の混合末を圧縮成形して調製した錠剤の保存前後の錠剤強度を調べた。結晶白糖を用いた場合、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せず、錠剤強度だけが顕著に上昇した。口腔内崩壊時間が10秒程度の錠剤の強度は1MPa以上であり、口腔内速崩壊性錠剤として良好な特性を有していた。粉末 X 線回折及び熱分析により、この錠剤強度の上昇は錠剤中の非晶質白糖の結晶化によることを確認した。さらに、他の構成成分（賦形剤、非晶質糖類及び薬物）を用いた場合の口腔内速崩壊性錠剤の特性についても調査を行った。

次に、結晶マンニトールに非晶質白糖を加えて錠剤とし、その保存時の温湿度が白糖の結晶化に及ぼす影響を調査した。その結果、相対湿度または温度の上昇に伴い結晶化速度が増加し、それに応じて錠剤強度も速やかに上昇することが分かった。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程、また、打錠圧が高く空隙率が低い程、錠剤強度も高くなった。しかし、保存後では、錠剤強度及び空隙率が大きく変化し、非晶質白糖の添加比率が20%以上の錠剤では、錠剤の強度はほぼ同じになった。保存時における空隙率の変化を調べるために、非晶質白糖だけを用いて種々の空隙率（10-40%）を有する錠剤を調製した。保存後のこれらの錠剤の空隙率は初めの値によらず、ほぼ同一の値（25-30%）に収束することが分かった。走査型電子顕微鏡により、錠剤内部において結晶化した白糖粒子の同一の充填構造が観察された。これらの結果より、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、ほぼ同一の空隙率と錠剤強度になると推察された。

最後に、凍結乾燥法により非晶質糖類を製造する方法は、工業的規模での生産性という観点からは好ましくないので、流動層造粒法を用いて、白糖を結合剤として顆粒を製造する工程中に非晶質の状態白糖を得る方法を開発した。本工程で得られた顆粒中の非晶質白糖の形成とその転移に影響を及ぼす因子について調査を行い、造粒中の蒸気圧が高いとき効率的に非晶質の白糖が生成することを粉末 X 線回折及び熱分析により確認した。また、顆粒中の非晶質白糖が結晶化する前にその顆粒を打錠して得られた錠剤は、保存後にその強度が顕著に上昇した。これは、非晶質白糖の結晶化により、錠剤中で新たな固体架橋が形成されたためと考えられた。

以上，本研究により，糖類の結晶転移という現象を利用したコンプライアンスに優れた口腔内速崩壊性錠剤の製造技術を確立した。また，非晶質糖類の結晶化による錠剤の強度変化に影響を及ぼす因子及びその変化の機構についても検討を行うと共に，非晶質糖類の効率的かつ工業的な製造方法を見出した。

よって，本論文は博士（薬学）の論文として価値のあるものと認める。さらに，平成19年1月31日論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果優秀と認定した。