

令和 2 年度 学 位 論 文

論 文 題 目

〈邦 文〉

機械的キュアリングに基づく乾式コーティング技術による膨潤性苦味マスキング粒子の設計

〈欧 文〉

Design of taste-masked swellable drug particles using dry-coating technology with mechanical curing

名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程

氏 名

佐 伯 勇

目次

序論.....	4
第 1 章 乾式複合化技術を利用した親水性 OM 粒子の設計	7
第 1 節 緒言	7
第 2 節 親水性 OM 粒子の調製.....	7
第 3 節 親水性 OM 粒子の溶出改善効果.....	9
第 4 節 小括	10
第 2 章 乾式複合化技術を利用した Swell-OM-spheres(膨潤性 OM 粒子)の設計	11
第 1 節 緒言	11
第 2 節 膨潤性 OM 粒子の調製.....	11
第 3 節 膨潤性 OM 粒子の溶出改善効果.....	13
第 4 節 水相中における EX-OM 粒子の膨潤と薬物粒子の分散挙動.....	14
第 5 節 分散沈降試験による薬物粒子の粒子径解析.....	16
第 6 節 膨潤性 OM 粒子による溶出改善機構.....	17
第 7 節 薬物仕込み割合に対する製造性の検証	18
第 8 節 小括	22
第 3 章 SOS 粒子を利用した新規苦味マスキング粒子の設計	23
第 1 節 緒言	23
第 2 節 SOS 粒子の複合化状態の解析.....	24
第 3 節 膨潤性苦味マスキング粒子の調製.....	25
第 4 節 膨潤性苦味マスキング粒子の溶出挙動	27
第 5 節 小括	28
第 4 章 機械的キュアリング技術を利用した新規苦味マスキング粒子の設計	30
第 1 節 緒言	30
第 2 節 機械的キュアリング技術の開発	30
第 3 節 機械的キュアリングによる薬物放出抑制.....	33
第 4 節 膨潤性苦味マスキング粒子を含有する OD 錠の調製.....	35
第 5 節 膨潤性苦味マスキング粒子の薬物放出メカニズム	37
第 6 節 小括	38
第 5 章 総括.....	40
実験の部	43
1. 試料	43
1.1 OM 粒子の調製 (第 1, 2 章)	43
1.2 OM 粒子の乾式コーティング (苦味マスキング粒子の調製) (第 3, 4 章)	43
1.3 OD 錠の調製 (第 4 章)	43
2. 試料の調製	43
2.1 親水性 OM 粒子の調製 (第 1 章)	43
2.2 膨潤性 OM 粒子の調製 (第 2 章)	43

2.3 粉末コーティング剤の調製（第3章）	44
2.4 機械的キュアリングによるコーティング粒子の調製（第3, 4章）	44
2.5 静的キュアリングによるコーティング粒子の調製（第3, 4章）	45
2.6 OD錠の調製（第4章）	45
3. 評価方法	45
3.1 粒子の形態観察	45
3.2 粒度分布の測定	46
3.3 粒子画像解析および成分分析	46
3.4 薬物含量測定	46
3.5 分散沈降試験	47
3.6 粘度測定	48
3.7 密度測定	48
3.8 示差走査熱量測定（DSC）	48
3.9 薬物放出性の評価（パドル法）	48
3.10 薬物放出性の評価（フロースルーセル法）	48
3.11 錠剤の崩壊性の評価	49
3.12 溶出挙動の数値解析	49
引用文献	50
謝辞	57

本論文は次の論文を総括したものである。

- 1) **Isamu Saeki, Keita Kondo, Rinko Nagase, Maria Yoshida, Toshiyuki Niwa:** Design of swellable ordered-mixed spherical drug particles (Swell-OM-spheres) using a dry powder milling and coating technique to improve dissolution behavior, *J. Drug Deliv. Sci.*, **54**, 101281 (2017)
- 2) **Isamu Saeki, Keita Kondo, Yumi Furukoshi, Yui Watanabe, Toshiyuki Niwa:** Design of taste-masked swellable drug particles using dry-coating technology with mechanical curing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **160**, 9-22 (2021)

序論

口腔内崩壊錠（OD 錠）は、口腔内で分泌する少量の唾液に触れると瞬時に崩壊するため、飲み込みやすいという利点がある。そのため、小児、高齢者及び嚥下障害を有する患者にとって、たいへん有用な剤形である。一方で、服用時に錠剤中の薬物粒子が口腔内に分散することから薬物由来の不快感を感じやすく、水と共に服用しない場合、より顕著となる。したがって、嫌薬にともなう服薬アドヒアランスの低下を回避するため、口腔内で分散した後においても不快感を発現させない苦味マスキング対策が必要となる。苦味マスキング法には、1) 甘味料や香料により不快感を隠蔽する官能的マスキング、2) 薬物と添加剤分子（シクロデキストリン、イオン性高分子など）の間に複合体を形成する化学的マスキング、3) コーティングやマトリックス化など薬物と唾液との接触を遮断する物理的マスキングといった手法がある¹⁻⁴⁾。後者 2 つの手法は薬物の味蕾への作用を遮断するアプローチであり、マスキング効果が高い。しかし、官能的手法では苦味を取り去ることは難しく、化学的手法では適用が可能な薬物が限られることから、物理的手法あるいは物理的手法と官能的手法を組み合わせる製品化するのが一般的である。OD 錠においては、錠剤自身が口腔内で崩壊するという特性上、製剤自身でなく個々の薬物含有粒子に対して物理的マスキング等を施す必要があるため、製剤化の難易度は高い。その一例であるマイクロカプセル化技術⁵⁾は、薬物を唾液不溶性膜で覆うことで、口腔内における薬物溶出を抑制し、不快感を隠蔽する。しかしながら、マイクロカプセル化のような苦味マスキング手法は、胃腸管での薬物放出を妨げ、バイオアベイラビリティの低下を招く恐れがある。そのため、即放性の苦味マスキング製剤を開発する際は、薬物放出の抑制は口腔内のみに留め、胃腸部では速やかに薬物放出させる製剤設計が必要となる⁵⁾。

多粒子製剤の苦味マスキングでは、以前より流動層コーティング装置を用いた微粒子コーティング（湿式コーティング）技術が汎用されている⁶⁻⁸⁾。薬物粒子の表面に均一なコーティング層を形成するには、薬物粒子は球形かつ均一な粒度分布を有していることが望ましく、専ら市販の球形賦形剤（結晶セルロースや白糖など）の表面に、薬物をポリマー溶液と共に流動層装置により湿式スプレーコーティングして調製している^{2,9,10)}。引き続き、得られた球形薬物粒子表面に唾液に不溶なポリマーを同一装置にてオーバーコーティングすることにより、苦味マスキング粒子を調製している。ただし、流動層コーティング装置を用いたスプレーコーティング法では、ポリマー溶液の液体架橋に伴い粒子間凝集（団粒）が生じやすいことから、被コーティング粒子の粒子サイズが 100 μm 以下の場合、単一粒子へのコーティングは困難となる¹¹⁾。一方で、製剤の含量均一性や、口腔内での不快感口当たりを改善するためには、コーティング粒子の粒子サイズはより小さい方が好ましい¹²⁾。

微粒子コーティングの別法として、近年、乾式コーティング技術が多く注目を集めている。水や有機溶媒を用いず乾燥工程を必要としないため、作業時間の大幅な短縮をもたらすことができ、省エネルギー、かつ環境汚染のないグリーンファインケミカル技術として、産業界からの期待は大きい。乾式コーティングは、大きさの異なる 2 種類の粒子の混合プロセスと類似している¹³⁾。2 成分系の混合において、構成成分の粒子サイズの違いが大きくなるにつれて、偏析の傾向が高まるが、小さなゲスト粒子を大きなホスト粒子の表面に固定することで、すべての粒子が同じ組成から成る混合粉末を調製することができる。この混合プロセスとその生成物は、その規則的な混合スタイルに基づき、それぞれ「ordered mixing」および「ordered mixture (OM)」と呼ばれる¹⁴⁻¹⁶⁾。ordered mixing プロセスは、次の 3 つの段階から成る¹⁷⁾。1) 凝集したゲスト粒子が 1 次粒子へと分離し、

2) 1次ゲスト粒子がホスト粒子表面に接着し、3) ホスト粒子表面でゲスト粒子が再配列により密充填化する。Pfeffer らは、これらの段階は、ordered mixing と同じメカニズムを有する乾式コーティングにも当てはまると報告している¹³⁾。

乾式コーティング技術を用いた薬物の放出制御では、コーティング剤として低融点のワックス類を用いるのが一般的である^{18,19)}。Nakamura らは、テオフィリンを含浸した球状多孔質シリカ粒子に硬化ヒマシ油を乾式にて高速撹拌処理することで、薬物放出が制御された粒子を調製できることを報告している¹⁹⁾。加熱により熔融・成膜化した硬化ヒマシ油から成るワックス膜は、薬物放出速度を大幅に低下させた。このような乾式コーティング技術に関する報告は、低融点の油脂性添加剤が徐放性製剤のコーティング剤として有益であることを示している。しかし、こうした添加剤は水に不溶のため胃腸管内での薬物放出が抑制され、薬理効果発現の遅延を招くといった負の要因も持ち合わせている。一方、これまでに著者の所属する研究室では、ワックス類以外のコーティング剤として、アクリル酸系ラテックスを凍結乾燥して得たコーティング粉末を新たに設計し、球状薬物粒子とともに高速剪断処理することで、放出制御能を付与した薬物粒子を調製する乾式コーティング技術を開発した²⁰⁾。また、Yasunaga らは、ジルコニアビーズを使用した穏やかな振動による乾式コーティングプロセスを開発し、アクリル酸系ポリマーでコーティングした溶出制御粒子について報告している²¹⁾。こうした合成ポリマーをコーティング剤として使用する乾式コーティングのプロセスでは、ワックスを使用する場合とは異なり、コーティング層の融合（成膜化）を誘導するためのキュアリング工程が必要となる。前述の報告例では、いずれも棚式恒温装置（ドライオーブン）を用いたキュアリング法（静的キュアリングと命名する）を採用している。

良質なコーティング粒子を得るには、粒度の揃った被コーティング粒子（薬物核粒子）の設計が必要となる。著者の所属する研究室はこれまでに、難溶性薬物の溶出性改善のため、デンプン粒子を利用した乾式粉碎および乾式複合化技術について報告してきた²²⁾。モデル薬物のフェニトイン（PHT）をコーンスターチ（CS）と共に機械的剪断処理装置（以下、乾式複合化装置と呼称する）にて高速剪断処理することで、核粒子であるCS粒子表面に、微細化されたPHT粒子がOM様に被覆した球状の複合化粒子（OM粒子）が得られ、被コーティング用薬物粒子として利用できることを示した。ナノインデンテーションを用いた一粒子圧壊試験により、PHT結晶はガラス様の脆性体、CS粒子はゴムまり様の弾性体としての機械的粘弾特性を有していることを明らかにした。すなわち、CS粒子間に挟まれたPHT結晶のみが選択的に粉碎され、CS表面に積層被覆した結果、OM構造を持つ複合化粒子が形成されることを提示した（Fig. 1）。

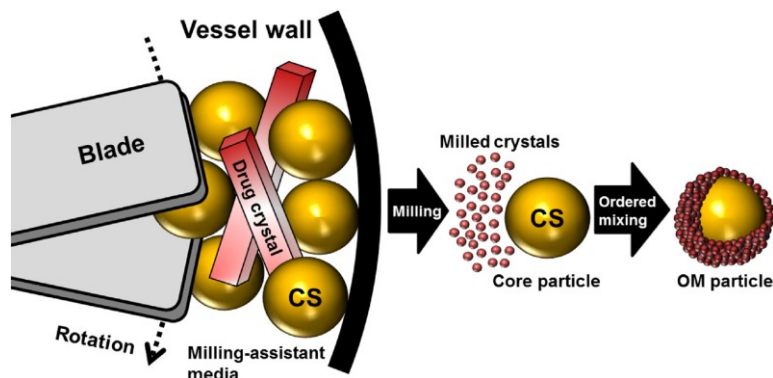


Fig. 1. Schematic diagram of dry milling and ordered mixing processes using corn starch beads under high shear force during mechanical powder processing operation.

言い換えれば、本工程中では、CS 粒子は薬物粒子を担持する核粒子としての機能に加え、粉碎補助媒体（いわゆる、粉碎ビーズ）としての機能を発揮すると推察した²²⁾。

こうした背景を踏まえ、本研究では不快な舌触りを感じない粒子径 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下の単核構造を有する苦味マスキング粒子を開発することを目指した。従来の湿式コーティング技術では、前述のとおり液体架橋に伴う問題から $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒子への精密な微粒子コーティングを行うことは困難である。そこで、薬物核粒子の調製からその表面へのポリマーコーティングに至るすべての工程において、水や有機溶媒を一切使用しない全乾式工程による苦味マスキング粒子の設計法を確立することと、それを含有する OD 錠を開発することに挑んだ。本論文はこの目標を達成するため、主に前後半の2つの研究から構成される。前半では、前述の CS 含有 OM 粒子の設計コンセプトを踏襲しつつ、従来法を上回る溶出改善挙動を持った被コーティング用薬物核粒子を機械的剪断処理にて設計することを企図した。また後半では、得られた薬物核粒子の表面に合成ポリマーを粉末被覆する新規なコーティング並びにキュアリング法を構築し、薬物放出が口腔内では抑制され、胃内では促進される非ワックス系コーティング粒子を設計することを試みた。

前半の研究では、乾式複合化装置を用いた乾式粒子設計技術を利用し、優れた溶出改善効果を有する球形薬物粒子を確立すべく、①親水性 OM 粒子の設計、②膨潤性 OM 粒子の設計という2つのアプローチについて検討した。①では、従来の CS 含有 OM 粒子の薬物層に親水性添加剤を組み込み、薬物粒子への導水の促進を図った。一方、②では、核粒子を CS から水相中で膨張する崩壊剤粒子に置き換え、核粒子の膨潤力が被覆薬物粒子の分散性を向上することを期待した。本研究では、OM 粒子から放出される薬物粒子の粒度分布を分散沈降試験により明らかにし、OM 粒子の薬物放出メカニズムの違いを比較考察した。

続いて後半の薬物粒子の乾式ポリマーコーティングの研究では、前半の研究で得られた膨潤性 OM 粒子の表面に胃溶性コーティング粉末を乾式コーティングすることを目指した。調製した OM 粒子を連続的に処理することを企図し、同一の処理装置を引き続いて利用した乾式コーティング法を構築することを試みた。特に、ポリマー粉末被覆層の成膜化については、従来からの棚式恒温装置を用いた静的キュアリングに加え、同じく乾式複合化装置を用いた機械的キュアリング手法を新たに開発した。両キュアリング法より得たコーティング粒子からの薬物溶出挙動を比較し、新規な機械的キュアリング法の成膜特性について検証するとともに、本苦味マスキング粒子の実用化に向けての可能性について考察した。

本研究の結果、薬物球形粒子の調製、並びにその粒子のポリマーコーティング（粉末被覆とキュアリング）へと続く乾式複合化装置のみを用いた全乾式工程による OD 錠用苦味マスキング粒子の製剤設計法を確立するに至った。また調製した苦味マスキング粒子は、遅延膨潤性能を活かした薬物溶出挙動を保持することを明らかにした。本法は、乾燥操作がなく製造工程が短時間であること、単一装置にて複数の単位操作を行えるため連続生産への適用がしやすいことなど、製薬産業での実用化が期待される。本研究にて得られた知見につき、以下の各章にて詳述する。

第1章 乾式複合化技術を利用した親水性 OM 粒子の設計

第1節 緒言

難溶性薬物の溶解性を改善する有効な方法の一つである粉碎には、ジェットミル、ピンミルおよびボールミルのような乾式装置が広く使用されており、粉碎により薬物結晶をシングルミクロンサイズにまで細かくすることができる。微細化された薬物粒子は、Noyes-Whitneyの式が示すとおり、溶液に触れる有効表面積が増大し、溶出速度が向上する²³⁾。一方、薬物粒子が細くなるほど流動性の低下および製造装置への付着が起りやすく、次工程（秤量、造粒、打錠）において様々な問題を生じる²⁴⁾。また、薬物粒子の水相中における凝集は、有効比表面積の低下を招くため、微細化したにも関わらず、溶解性の改善につながらない場合がある²⁵⁾。そこで、これらの問題を回避するために、薬物を水溶性添加剤と共に混合粉碎する手法が、頻繁に用いられる^{26, 27)}。

1970～1980年代、HerseyやStaniforthらは、機械的な剪断力により、小粒子を大粒子表面に付着・固定化する粒子設計の概念を提示した^{14, 28)}。このような複合化粒子は、機械的な応力により、異なる成分が融合 (fusion) あるいは複合 (hybrid) することにより調製されることから、メカノフュージョン技術あるいはハイブリダイゼーション技術と呼ばれる^{29, 30)}。また、得られる粉体は、従来のランダムな混合状態に対して、均一性に優れた状態となることから、しばしばordered mixture (OM) と称される¹⁴⁻¹⁶⁾。

このような乾式複合化技術は、核粒子に対する乾式コーティング技術と見なすこともでき¹³⁾、これまでに流動性や打錠性の改善^{31, 32)}、易溶性薬物の溶出制御²⁰⁾、難溶性薬物の溶出性改善^{33, 34)}といった研究が報告されている。Sonodaらは、難溶性薬物であるフルルビプロフェン (FP) を、水溶性賦形剤 (糖アルコール、乳糖) およびデンプン粒子と共に、遊星ボールミルで機械的に処理することにより、FPの溶出性が改善されることを報告している³⁴⁾。

著者の所属する研究室ではこれまでに、コーンスターチ (CS) 粒子と難溶性薬物であるフェニトイン (PHT) 結晶から成る混合物を機械的剪断処理することにより、薬物結晶のみが粉碎され、CS粒子表面に薬物粒子がOM様に被覆した複合化粒子 (CS-OM粒子) を調製できることを示した²²⁾。このCS-OM粒子を水相に投入すると、薬物粒子が核粒子から離脱し細かい粒子となって分散し、薬物の溶出性が改善されることを明らかにした。しかしOM粒子中の薬物含量が高くなるにつれて、溶出改善効果は失われる結果となった。原因として、薬物含量が増加するとOM粒子の表面が薬物の物性に支配されてしまい、水の浸透が進まなくなるため溶出性が低下したと推察された。そこで、本研究では、先の研究で使用されている水溶性の賦形剤に代わり、より薬物粒子と馴染みやすいと推察される低融点親水化剤を薬物層に組み込むことで、OM粒子の導水性を向上させ、溶出改善効果を増強しようと考えた。

第2節 親水性 OM 粒子の調製

親水性を付与した OM 粒子を調製するため、処方にポリエチレングリコール 6000 (PEG) を追加配合した。従来処方 (仕込み比 CS:PHT=9:1, 8:2) に対し、Table 1 に示すように PEG を 10% 質量比で配合し (仕込み比 CS:PHT:PEG=9:1:1, 8:2:1)、総嵩体積が 30 mL となるよう乾式複合化装置 (NOB-MINI、ホソカワミクロン) に仕込んだ。2成分あるいは3成分系混合物として、Table 2 に示す製造条件にて機械的剪断処理した。なお改良処方のシンボル名を CS9:1:1w, CS8:2:1w (w:

wetting を表す) と命名した。Fig. 2 に CS9:1:1w 並びに CS8:2:1w の走査型電子顕微鏡 (SEM) 画像を示す。何れの仕込み比率においても、ブロック状の PHT 結晶 (A) およびフレーク状の PEG 粒子 (B) は認められず、代わりに凹凸の表面構造を有する粒子 (D, E) が確認された。また Fig. 3 には、PHT、CS および乾式剪断処理末の粒度分布およびメジアン径 (D50 値) を示す。乾式剪断処理末の粒度は 4 種とも未処理の CS 粒子と類似しており、薬物由来のピークは検出されなかった。外観観察および粒子径測定の結果から、機械的剪断処理により CS 粒子を核として PHT と PEG の両粒子が積層被覆し、OM 粒子を形成することが示唆された。ここで PEG を含有する OM 粒子 (●, ▲) の方が PEG を含有しない OM 粒子 (○, △) よりわずかに大きい粒子サイズを呈していることから、乾式剪断処理中の摩擦熱により局所的に PEG 粒子が熔融し、発生した接着効果によって CS 表面への PHT 粒子の積層化が促進されたと推察した。

Table 1

Formulation of wettable OM particles using a dry milling and ordered-mixing process.

Series	Design approach	Symbol	Loading (g) ^a		
			CS ^b	PHT ^c	PEG ^d
CS+PHT	OM particles ^e	CS9:1 ^f	10.08	1.12	–
		CS8:2	8.45	2.11	–
CS+PHT+PEG	Wettable OM particles	CS9:1:1w ^g	8.26	0.92	0.92
		CS8:2:1w	7.40	1.85	0.93

^a Total bulk volume of loaded powders in the formulation was fixed to 30 mL.

^b CS: corn starch as the core particle

^c PHT: phenytoin as the active pharmaceutical ingredient (API)

^d PEG: polyethylene glycol as the wetting agent

^e OM particles: ordered-mixed particles

^f CS9:1: mixed powders of CS:PHT = 9:1 (weight ratio) were mechanically processed.

^g CS9:1:1w: mixed powders of CS:PHT:PEG = 9:1:1 (weight ratio) were mechanically processed.

Table 2

Operating conditions of the dry milling and ordered-mixing process.

Parameter	Condition
Jacket temperature	20 °C
Rotor speed	5000 rpm
Running time	10 min

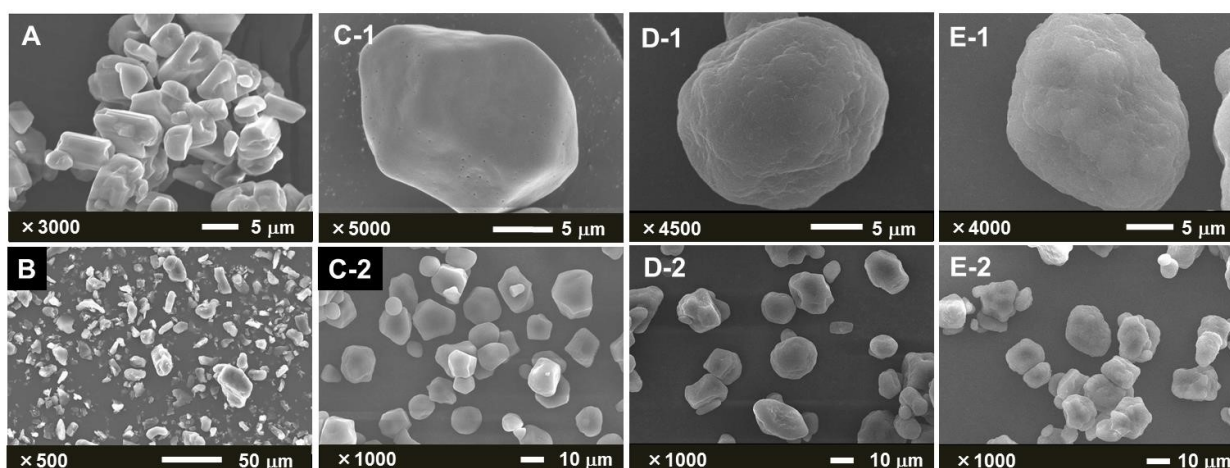


Fig. 2. Scanning electron microphotographs of CS-based composite particles containing PEG prepared by mechanical powder processing.

Appearance at 1) high and 2) low magnification. A) Intact PHT, B) jet-milled PEG, C) Intact CS, D) CS9:1:1w, E) CS8:2:1w

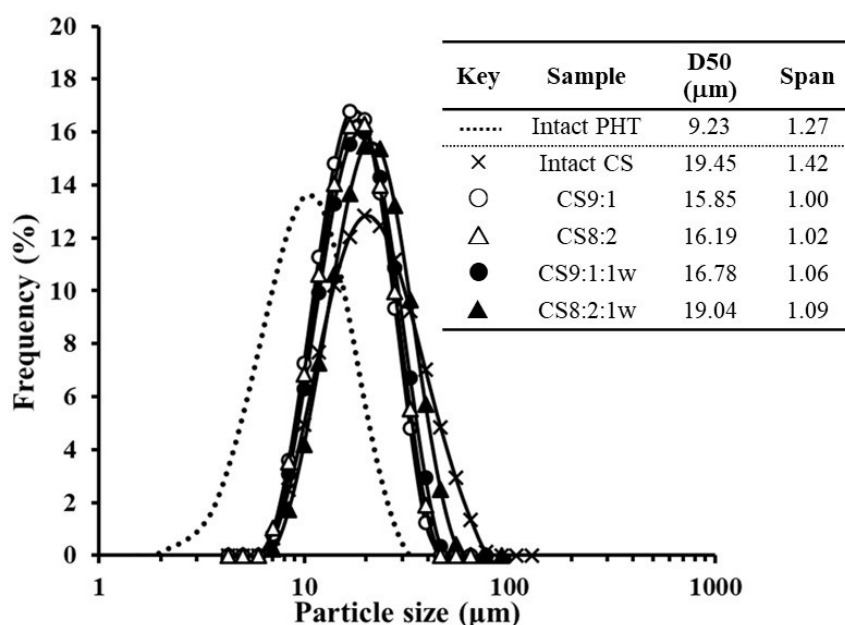


Fig. 3. Particle size distribution (D50 diameter, Span) of CS-based composite particles with and without PEG prepared by mechanical powder processing. Data were obtained by laser diffraction (dry condition).

Key: (···) intact PHT, (×) intact CS, (○) CS9:1, (△) CS8:2, and (●) CS9:1:1w, (▲) CS8:2:1w. Open and closed symbols indicate PEG-free and PEG-in composite particles, respectively.

第3節 親水性 OM 粒子の溶出改善効果

口腔内および胃内における親水性 OM 粒子の溶解改善挙動を評価するため、胃液および唾液を模擬した pH 1.2 および pH 6.8 の試験液に PHT 10 mg 相当の試料を投入し、溶出試験を実施した。得られた溶出挙動を Fig. 4 に示す。何れの OM 粒子においても Intact PHT と比較して劇的に溶出性が改善された。一方、著者らのグループが以前に報告した論文²²⁾にも示しているように、薬物含有量が

より高い CS8:2 は、CS9:1 と比較して溶出改善効果が低下した。一方、PEG を含有する CS8:2:1w では、優れた溶出改善効果を示し、親水性 PEG の添加により、薬物含有量の増加に伴う溶出改善効果の低下が抑制された。この結果に対して、著者は薬物層に組み込まれた PEG が、OM 粒子の濡れ性を改善し、核粒子である CS 粒子表面からの薬物粒子の自発的な分離を促進したと推察した。一方、CS:PHT=9:1 シリーズに焦点を当てると、PEG を含有する CS9:1:1w の方が逆に溶出がわずかに遅くなっており、設計コンセプトにそぐわない結果が確認された。この原因として、剪断処理中の摩擦熱により部分的に熔融した PEG（融点 58 °C）がバインダーとして作用し、薬物粒子同士の造粒が一部進行した結果、薬物粒子の有効表面積の減少を招き溶出速度が低下したと推察した。

以上、親水性 OM 粒子の調製により、薬物の溶出性を改善できることが可能となったが、その改善効果は幾分制限される結果となった。

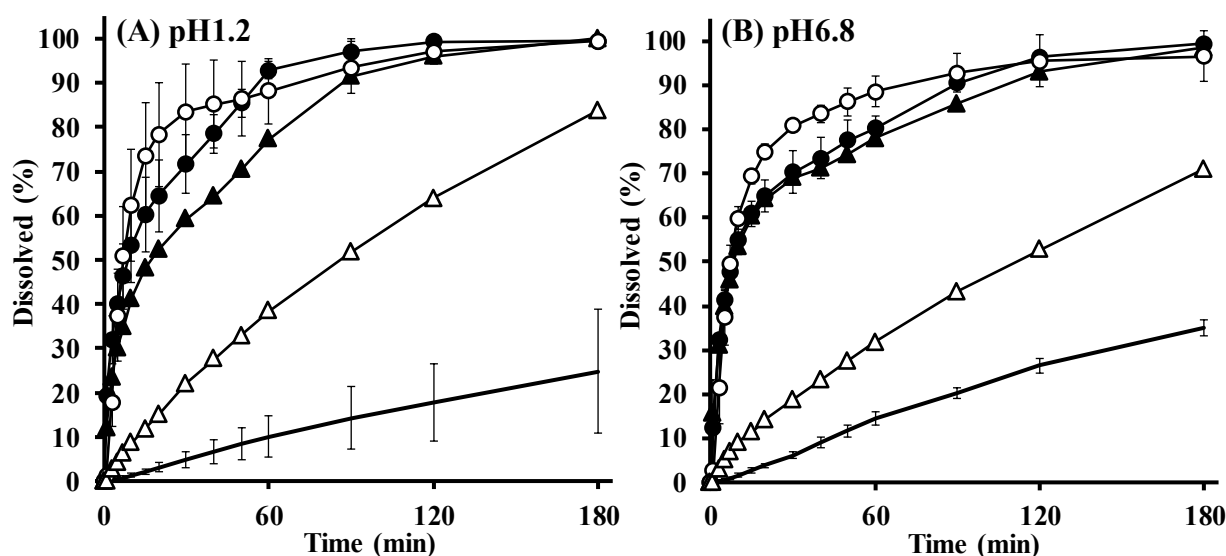


Fig. 4. Release profiles of phenytoin from CS-based composite particles with and without PEG, prepared by mechanical powder processing.

(A) JP17 first fluid (pH 1.2), (B) JP17 second fluid (pH 6.8). Key: (—) intact phenytoin particles; (○) CS9:1, (△) CS8:2, and (●) CS9:1:1w, (▲) CS8:2:1w. Open and closed symbols indicate PEG-free and PEG-in composite particles, respectively. Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n = 3).

第4節 小括

機械的剪断処理系内に親水性添加剤（PEG）を共存させることで、親水性 OM 粒子を調製することが出来た。得られた粒子の外観、粒度分布および溶出挙動から以下の知見を得た。

- 1) 外観観察および粒度分布の結果から、CS 核粒子表面に PHT と PEG 粒子が混合積層した OM 粒子が生成されることが示唆された。
- 2) 薬物層に組み込まれた親水性の PEG は、OM 粒子の濡れ性を改善し CS 粒子表面からの薬物粒子の自発的な分離を促進し、溶出性を改善した。しかし、機械的剪断処理中の摩擦熱により部分的に熔融した PEG が、バインダーとして作用することで、薬物粒子間で凝集・造粒化が進行する可能性があり、溶出速度の改善効果は限定的であると推察された。

以上、乾式複合化装置を用いた機械的剪断処理により、親水性に富んだ OM 粒子の設計に至った。

第2章 乾式複合化技術を利用した Swell-OM-spheres(膨潤性 OM 粒子)の設計

第1節 緒言

前章では、薬物層にPEGを組み込むことで親水性OM粒子を調製し、薬物仕込み割合の増加に伴う溶出改善効果の低下を抑制することを試みた。しかしながら、機械的剪断処理中の摩擦熱によるPEGの部分的な溶融は、薬物粒子同士の造粒を引き起こし、溶出速度の低下を招く恐れがあった。そのため、本章では親水性OM粒子とは異なるアプローチで新規OM粒子の開発を行った。

Uedaらは、放出開始時間制御型経口投与システム(Time-Controlled Explosion System, TES)を考案した³⁵⁾。TESは、中心部より核粒子、薬物層、膨潤層並びに水不溶性皮膜の順で構成される球形粒子であり、水相において低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)から成る膨潤層が、皮膜を破壊することで薬物を放出する。したがって、皮膜が崩壊されるまでの数時間は、放出ラグタイムを形成する。一方、TESでは、市販の球形白糖(350~500 μm)を核とする薬物粒子に対して、層厚180 μm の膨潤層を施す必要があることから、得られる粒子は粗大になる³⁶⁾。

そこで本研究では、上記技術とは異なり、核粒子に膨潤性粒子を用いることで、OM粒子に膨潤機能を付与することを考えた。即ち、核粒子の膨潤力が薬物粒子の核粒子からの分離を促進することで、薬物粒子の分散性が向上することを期待した。また、このような設計コンセプトに従って調製された膨潤性OM粒子の実用性を判断するため、調製時の薬物の仕込み割合が、収量や複合化率に及ぼす影響について検証した。

第2節 膨潤性 OM 粒子の調製

OM粒子に膨潤性機能を付与するため、崩壊剤として汎用されるデンプングリコール酸ナトリウム³⁷⁾(EXPLATAB: EX)を採用した。EXは水中で粒子体積が膨張するスーパー崩壊剤として知られていることに加え、Fig. 5 (A) のSEM画像に示すように、球形で滑らかな表面構造と比較的均一な粒子サイズを有することから、CS粒子に代えてOM粒子の核粒子として利用することを発案した。Table 3に示す5つの処方に従い、PHTとEXの混合物を、前章と同一の製造条件(Table 2)で機械的剪断処理し、複合化粒子を調製した。得られた粒子をEX:PHTの仕込み質量比を冠したEX9:1~EX5:5にて略記する。EX粒子(Intact EX)に加えて、EX9:1、EX8:2およびEX7:3のSEM画像をFig. 5に示す。前述したようにEX粒子(A)は、粒度の揃った球形に近い形状をしている。一方、機械的剪断処理後の粒子(B, C, D)は、組成比に関係なく粒度を保った積層構造を呈していた。また、エネルギー分散型X線(EDX)分光法によりNa元素をマッピングした結果、コアは赤色(高強度)、シェルは青色(低強度)で表示された(Fig. 6)。この結果より、EX(Na元素を含む)を核とし、PHT層で被覆されたOM粒子(以下、EX-OMと略す)を形成していることが示唆された。Fig. 7にIntact PHT、Intact EXおよびOM粒子(EX9:1、EX8:2およびEX7:3)の粒度分布、メジアン径(D50)および分布幅(Span)を示す。何れのEX-OM粒子の粒度分布(D50, Span)ともIntact EXと類似しており、機械的剪断処理によりIntact PHT由来の粒度ピークは完全に消失した。また、EX-OMの粒子サイズは、第一章で調製したCS-OMに対して約3倍であり、核粒子の粒子サイズがOM粒子の粒子サイズに直接反映していた。以上、SEM画像および粒度分布の結果から、機械的剪断処理により結晶状のPHTが選択的に粉碎され、微細化されたPHT粒子がEX核粒子の表面に固定化されたことが示唆された。

著者の所属する研究室では、CSの一粒子圧壊試験の結果より、弾性のあるCS粒子は高い粒子強度

を有していることを既報にて見出している²²⁾。本研究で用いたEX粒子は加工デンプンであり、CS粒子と同様に弾性特性を有していると考えられる。したがって、EX粒子は機械的応力下でも破壊されず、CS粒子と同様に機械的処理中に粉砕媒体としての機能も果たしていると推察した。

Table 3

Formulation of swellable OM particles using a dry milling and ordered-mixing process.

Series	Design approach	Symbol	Loading (g) ^a	
			EX ^b	PHT ^c
EX+PHT	Swellable OM particles	EX9:1 ^d	17.23	1.91
		EX8:2	11.93	2.98
		EX7:3	9.20	3.94
		EX6:4	7.04	4.70
		EX5:5	5.31	5.31

^a Total bulk volume of loaded powders in the formulation was fixed to 30 mL.

^b EX: sodium starch glycolate (Explotab) as the core particle

^c PHT: phenytoin as the active pharmaceutical ingredient (API)

^d EX9:1: Mixed powders of EX:PHT = 9:1 (weight ratio) were mechanically processed.

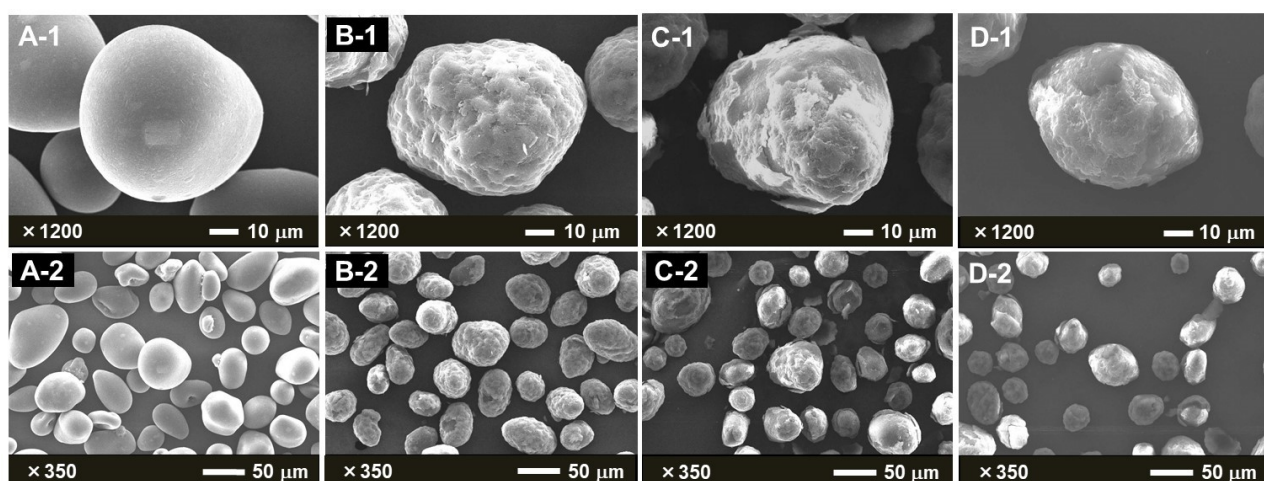


Fig. 5. Scanning electron microphotographs of EX-based composite particles prepared by mechanical powder processing.

Appearance at 1) high and 2) low magnification. A) Intact EX, B) EX9:1, C) EX8:2, D) EX7:3.

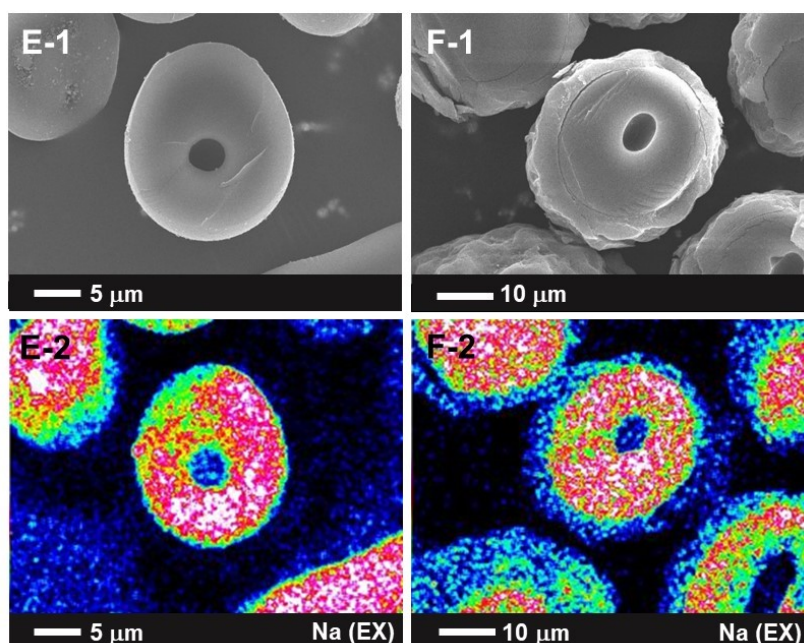


Fig. 6. Scanning electron microscope photographs (upper images) and Na-elemental mapping images obtained by EDX spectrometry (lower images) of cross sections of (E) Intact EX and (F) EX7:3.

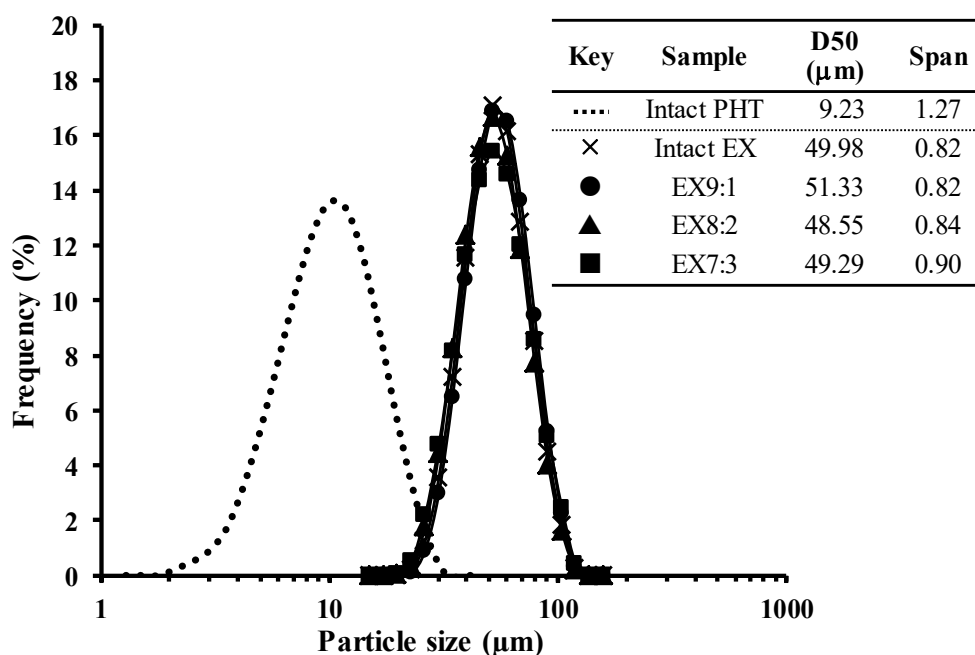


Fig. 7. Particle size distribution (D50 diameter, Span) of CS-based and EX-based composite particles prepared by mechanical powder processing. Data were obtained by laser diffraction (dry condition).

Key: (···) Intact PHT, (×) Intact EX, (●) EX9:1, (▲) EX8:2, (■) EX7:3

第3節 膨潤性 OM 粒子の溶出改善効果

EX-OM 粒子の胃腸内での溶出性を評価するため、胃液および腸液を模擬した pH 1.2 および pH 6.8 の試験液を用いて溶出試験を実施した。EX-OM 粒子に加えて、比較対照である CS-OM 粒子 (PEG なし) の溶出挙動を Fig. 8 に示す。CS-OM 粒子の溶出挙動は、Fig. 4 に示したデータと同一である。

CS-OM 粒子では薬物配合比が高くなると溶出改善効果が減弱化した (○→△)、EX-OM 粒子ではその傾向はみられず、PHT の配合割合が高い EX8:2 や EX7:3 においても CS9:1 と同等の溶出挙動を示した (▲, ■)。また EX-OM 粒子の溶出改善効果は、前章で示した薬物層に PEG を組み込んだ親水性 CS-OM 粒子と比較しても優れていた (Fig. 4 参照)。このように、薬物配合比に依存しない EX-OM 粒子の優れた溶出改善効果は、EX 粒子の膨潤特性に起因すると推察された。EX-OM 粒子の膨潤挙動に関する解析結果は、次項で詳細に述べる。

EX+PHT シリーズは、CS+PHT+PEG シリーズで生じた PEG による部分的な凝集を引き起こすことなく、単核 (コア・シェル型) 構造の薬物粒子を提供し易いことが示唆された。また、PEG のような低融点物質を使用しない本技術は、熱による経時変化が起こりにくく、保存安定性の観点から頑健性の高い溶出挙動を付与すると推察した。

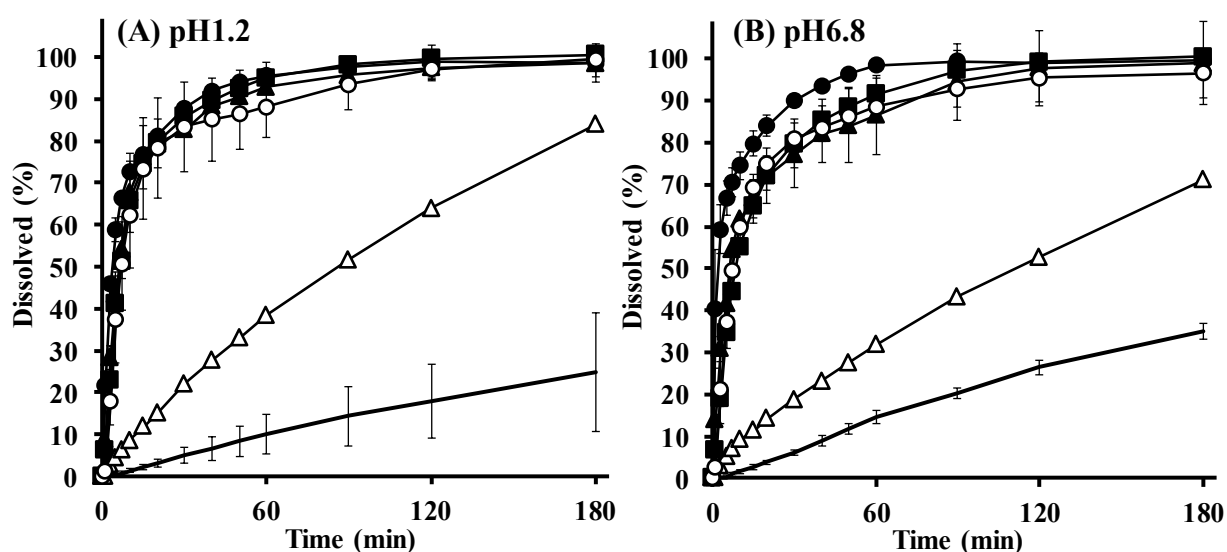


Fig. 8. Release profiles of phenytoin from CS-based and EX-based composite particles prepared by mechanical powder processing.

(A) JP17 first fluid (pH 1.2), (B) JP17 second fluid (pH 6.8).

Key: (—) intact phenytoin particles; (○) CS9:1, (△) CS8:2, and (●) EX9:1, (▲) EX8:2, (■) EX7:3. Open and closed symbols indicate CS-based and EX-based composite particles, respectively.

Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n = 3)

第4節 水相中における EX-OM 粒子の膨潤と薬物粒子の分散挙動

EX-OM 粒子が優れた溶出改善効果を示す理由を明らかにするため、水と接触した際の形態変化を顕微鏡で観察し動画撮影した。変化過程の一部を静止画として Fig. 9 に示す。検体粒子 (EX9:1) は、水と接触した直後に急速に膨潤し始め、30 秒以内に粒子径 $100\ \mu\text{m}$ を超えて定常に達した。次に、両複合化粒子 (EX-OM 粒子、CS-OM 粒子) を水中に投入した際の薬物粒子の分散挙動を評価するため、以下の分散沈降試験を行った。容量 2 mL の円筒型容器に 1.5 mL の分散媒 (0.5 w/w% ポリビニルピロリドン (PVP), 0.1 w/w% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 水溶液) を分注し、そこに OM 粒子を分散させた。その後、静置して粒子を自然沈降させた。予め決めておいた時間に水面から 1.5 cm の位置にて懸濁液を少量採取し、湿式法にて粒度分布を測定した。CS8:2 および EX8:2 それぞれの検体にて得た分散粒子の粒度分布の推移 (2 分~40 分時点) を Fig. 10 に示す。

CS8:2 では、2 分時点で回収された分散粒子の粒度分布は、乾燥条件下で測定されたもの (Fig. 3, $\triangle$) とほぼ同一であった。また、ピーク形状は 10 分間維持されながら低粒度側にシフトし、20 分時点で顕著に変化した。つまり 20 分時点では、ほとんどの CS 粒子が測定面を通過し終わったことを意味し、30 分以降の粒度分布は CS 粒子から分離した遊離薬物粒子に由来すると示唆された。

一方、EX8:2 では、乾燥条件下で粒子径を測定した際、もともと $100\mu\text{m}$ を超える粒子は検出されなかったが (Fig. 6, $\blacktriangle$)、水相に分散した後は、2~4 分時点で明確な大粒子のピークが現れた (Fig. 10)。Fig. 9 に示した顕微鏡観察を勘案すれば、この粗大粒子は膨潤した EX 粒子に起因していると推察した。また、更に時間が経過すると、粒度分布は単一ピークから、膨潤した EX 粒子と分散した薬物粒子に由来する二峰性のピークへと変化した (6 分時点、8 分時点)。この結果は、EX-OM 粒子が水と接触後、少なくとも数分以内に EX 粒子の表面から薬物粒子が分離したことを意味する。EX 粒子からの薬物粒子の脱離は、接水直後から始まっていると推測されるが、2, 4 分時点においては、分散している EX 粒子の割合が多く、分散粒子全体に対する薬物粒子の質量比率が低いため、遊離した薬物粒子に由来する粒度ピークを検出することができなかったと推察した。一方、20 分以降では、膨潤 EX 粒子は沈降し終わって粒度ピークが消失したことから、得られた $10\mu\text{m}$ 前後の単一ピークは、EX 粒子から分離した遊離薬物粒子に由来すると考えられる。以上をまとめると、EX 粒子の膨潤により EX-OM 表面を覆っていた薬物粒子の脱着が促進され、粒子サイズ $1.2\sim 15\mu\text{m}$ の微細化された薬物粒子が水中に分散したことが示唆された。

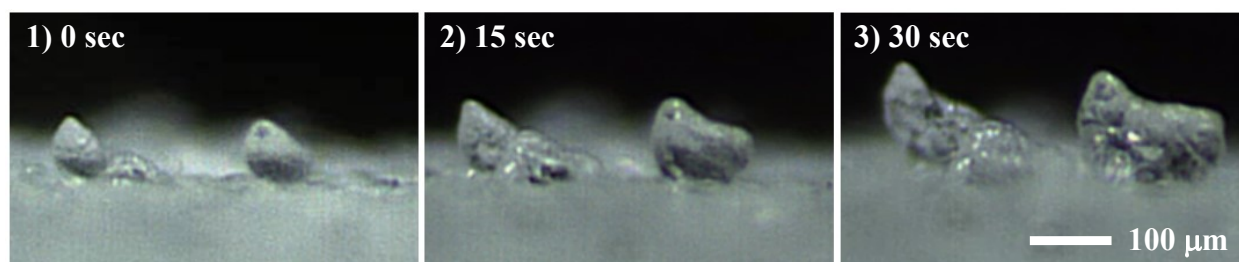


Fig. 9. Magnified photographs of the swelling of EX-based composite particles (EX9:1). 1) initial state, and 2) 15 sec 3) 30 sec after contacting water. Scale bar represents $100\mu\text{m}$ in all three photos.

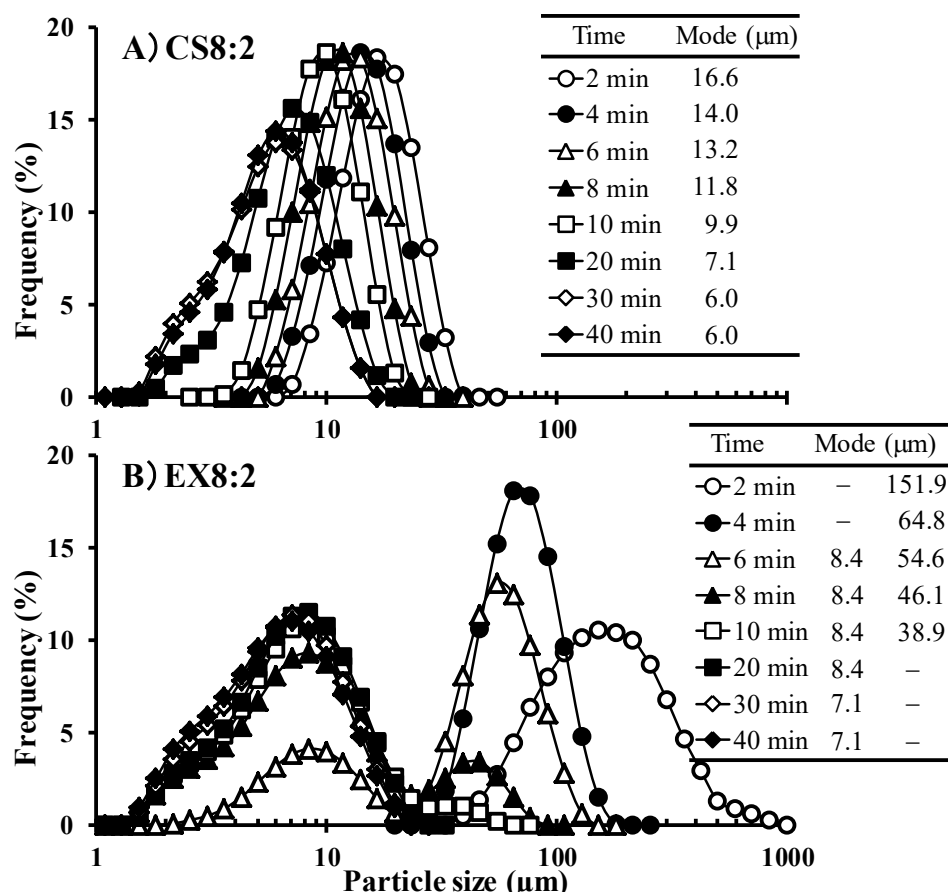


Fig. 10. Particle size distribution and mode diameter of dispersed particles in aliquots of aqueous suspensions withdrawn at various times during the dispersion-sedimentation process. Data were obtained by laser diffraction (wet condition).

Sample: A) CS8:2, B) EX8:2. Aliquots were withdrawn at (○) 2 min, (●) 4 min, (△) 6 min, (▲) 8 min, (□) 10 min, (■) 20 min, (◇) 30 min, and (◆) 40 min during free sedimentation of the particles.

第5節 分散沈降試験による薬物粒子の粒子径解析

前節で提示した粒子径測定では、採取時点における薬物粒子の粒度分布を把握することができたが、沈降し終わった粒子は測定対象としておらず、水中に分散した全薬物粒子の粒度を反映していない。そこで採取時点で沈降していない（まだ懸濁中の）薬物粒子の割合を求めるため、沈降試験中の懸濁粒子の定量を試みた。0M 粒子から脱離した薬物粒子を含む分散液を前節と同様の手法で、試験開始から最大 1,263 分（75,780 秒）時点まで定時的に採取し、分散液中の薬物濃度を測定した。開始時（沈降時間 0 秒）の薬物濃度に対する各採取時点（沈降時間）での薬物濃度の割合は、全薬物粒子に対する各時点における沈降していない薬物粒子の割合とみなし、PHT 粒子残存率（Residual PHT particles）と定義した。ただし定量値には溶解した薬物も含んでいるため、式 (1) のように PHT 飽和濃度を除して算出した。

$$\text{PHT粒子残存率 (\%)} = \frac{100(C_T - C_S)}{C_0 - C_S} \quad \dots (1)$$

C_0 : 沈降開始時点の PHT 濃度

C_T : サンプルング時点の PHT 濃度

C_S : PHT の飽和濃度

解析にはストークス式³⁸⁾を利用した。各サンプリング時点（沈降時間）では、ストークス式より算出した沈降粒子径（ストークス径という）以上の粒子は採取されないため、これをカットオフ径と呼んでいる。つまり採取時間を決めれば、カットオフ径が一義的に算出されることとなる。このカットオフ径に対して、上記にて算出した残在 PHT 粒子の割合をプロットし、これを種々の時間で繰り返してプロットを線で結ぶことにより、添加剤粒子を含まない遊離 PHT 粒子の累積篩下粒度分布曲線が得られる。CS-OM 粒子（CS8:2）と EX-OM 粒子（EX8:2）から遊離した PHT 粒子、並びに对照の PHT 原末（Intact PHT）の累積粒度分布を Fig. 11 に示す。両 OM 粒子から放出された遊離 PHT 粒子の累積粒度分布は、Intact PHT と比較して小粒子側にシフトした。この結果は、PHT 粒子が機械的剪断処理によって効果的に微細化され、水相中に細かく分散したことを示唆している。さらに、CS8:2 および EX8:2 からの遊離 PHT 粒子の D50 値は、それぞれ $8.64\ \mu\text{m}$ および $5.68\ \mu\text{m}$ であることから、膨潤性の EX 粒子は薬物粒子の分離を促進し、より微細な薬物粒子をもたらすことが示された。一方、膨潤性の低い CS 粒子では、薬物粒子が完全に核から分離せず一部の薬物粒子は CS 粒子に付着したまま沈降するため、本法にて検出される粒子径が大きくなった可能性がある。

今回用いたストークス式は、層流状態にて自由沈降する約 $1\sim 100\ \mu\text{m}$ の粒子に適用することができる。CS-OM 粒子の場合、Fig. 10A に示すように分散粒子の粒子サイズは適用範囲内であった。それに対して、EX-OM 粒子の場合、膨潤した EX 粒子の粒子サイズ（Fig. 10B）は上限を超えており、本来ならストークスの式を適用できない。しかしながら、EX-OM 粒子から放出された PHT 粒子は、Fig. 11 に示すとおり概ね $18\ \mu\text{m}$ 程度で粒子残存率が 100%に達していたことから、PHT 粒子は膨潤 EX 粒子から完全に脱着し、ストークス式に従って適切に評価することができたものと推察した。

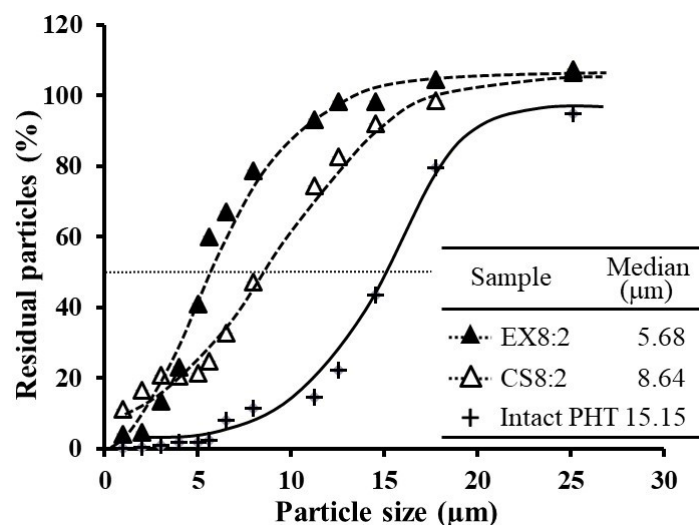


Fig. 11. Particle size distribution and median diameters of dispersed particles in aqueous suspensions of mechanical powder processed samples. The particle sizes were calculated theoretically from the Stokes equation and the residual particles (%) were measured from the drug concentration in suspension at various time-points during the dispersion-sedimentation test.

Key: (+) intact phenytoin particles; (△) CS8:2, (▲) EX8:2.

第 6 節 膨潤性 OM 粒子による溶出改善機構

EX-OM 粒子は、従来型の CS-OM 粒子と比較して劇的に薬物の溶出性を改善した（Fig. 8）。遊離薬物粒子の粒度分布（Fig. 11）から、この溶出改善効果は EX 粒子の膨潤特性に起因することが示唆され

た。得られた知見を総括し、2種類のOM粒子からの薬物放出機構を、以下の模式図 (Fig. 12) のように考察した。CS-OM粒子の場合、水に接触した際、薬物粒子はCS粒子の表面から小さな凝集体として徐々に分離するが、一部の薬物粒子はCS粒子の表面に残留する。一方、EX-OM粒子の場合、水と接触すると直ちに膨潤し、それが駆動力となってEX粒子の表面から薬物粒子が脱着する。その結果、EX-OM粒子から放出された薬物粒子は、概ね $10\text{ }\mu\text{m}$ 未満の微細な粒子となって分散し (Fig. 11)、薬物の溶解性を顕著に改善すると推測した。

即ち、EXは核粒子や粉碎補助媒体としての機能だけでなく、溶解促進という3つ目の機能も担っていると考える。著者は、こうした膨潤に伴う溶解改善が施されたオーダードミクスチャー構造を持つ薬物粒子をSwell-OM-spheres (Swellable ordered-mixed spherical drug particles, SOS) と命名した。

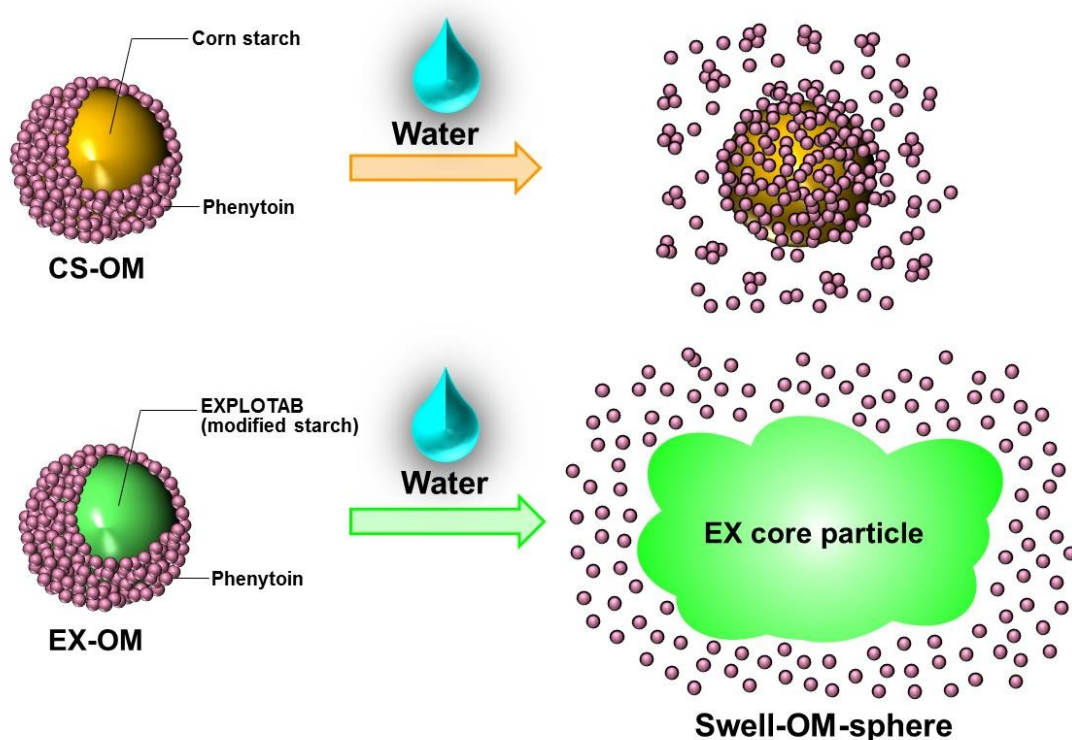


Fig. 12. Schematic diagram of the performance of CS-based and EX-based ordered-mixed particles (CS-OM, EX-OM) after contacting water. Many drug particles were detached from the core particle. The EX-based composite particle was named Swell-OM-sphere (swellable ordered-mixed spherical drug particles) because it immediately swells in water.

第7節 薬物仕込み割合に対する製造性の検証

薬物の仕込み割合の増加が SOS 粒子の製造性に及ぼす影響について検証すべく、Table 3 の成分および分量に従い、PHT と EX を 5 つの処方比率で機械的剪断処理した。調製後、回収皿に自動排出された試料（以下“Normal”と略す）と、容器壁および攪拌翼に付着したため手動にて剥離した試料（以下“Loss”と略す）を区別して回収した。PHT の仕込み割合に対して、“Normal”と“Loss”の回収率とその合計の割合をプロットしたグラフを Fig. 13A に示す。PHT の仕込み割合が 30 w/w%

以下の場合、“Normal”の回収率は85 w/w%を超え、“Loss”の回収率は5 w/w%未満となった。また、“Normal”ではEXと複合化していないPHT粒子はほとんど認められなかった (Fig. 5B-2、C-2、D-2、および Fig. 14G-1)。一方、PHTの仕込み割合が更に増加すると、装置に対する付着性が強くなり、“Loss”の回収率が徐々に増加し、“Normal”の回収率は減少した。特に、PHTの仕込み割合が50% (EX5:5) の場合では、粉体が製品容器壁とブレードに強固に付着し、回収できない割合が増加した。また、PHTの仕込み割合が40%以内の場合では、“Normal”と“Loss”の合計の回収率が90 w/w%程度であったのに対し、仕込み割合が50% (EX5:5) では、67.9 w/w%まで低下し、PHTの仕込み割合の増加に伴い、製造性が顕著に低下することを示した。その結果、“Normal”および“Loss”回収品ともにEX核粒子に固定されない遊離PHT粒子が顕著となった (Fig. 14H-1、2)。

次に、PHTの仕込み割合に対して“Normal”および“Loss”中のPHTの含量値をプロットした (Fig. 13B)。点線は、PHT含量の理論値 ($Y=X$) を示している。PHTの仕込み割合が低い場合 (EX9:1 および EX8:2) では、“Normal”のPHT含有量は理論値とほぼ一致していた。しかしながら、PHTの仕込み割合の増加に伴い、“Normal”の薬物含有量は理論値よりも徐々に低下し、PHTの仕込み割合が50% (EX5:5) 時点で急激に低下した。対照的に、“Loss”のPHT含有量は、PHTの仕込み割合が50%のときを除いて、理論値よりも高値となった。

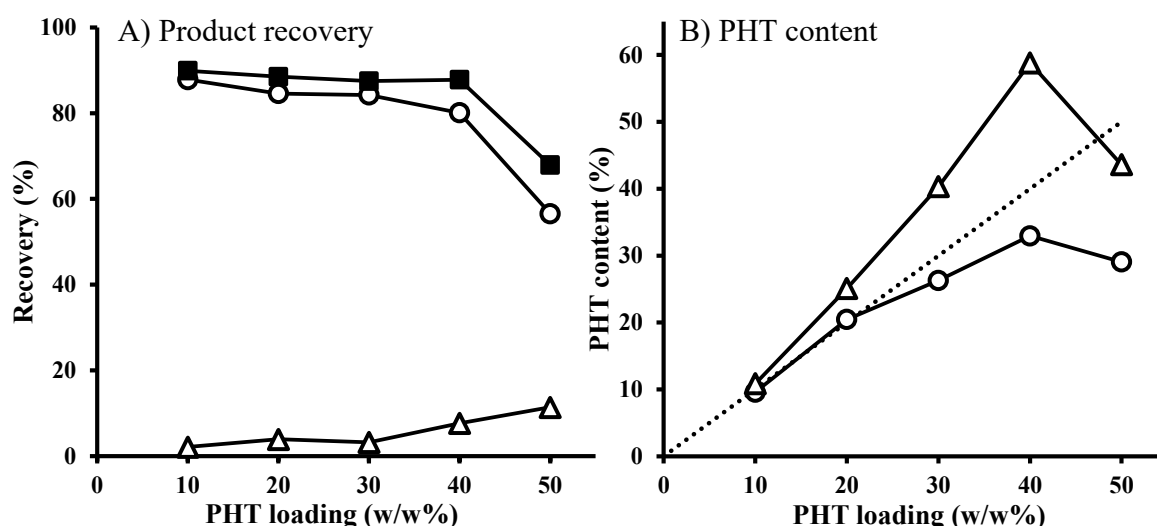


Fig. 13. Product recovery and PHT content of EX-based products prepared by mechanical powder processing. A) Weight-based recovery (%) of normal product (“Normal”, ○), adhered product (“Loss”, △) and their sum (■) were plotted against PHT loading.

B) PHT content in normal product (“Normal”, ○) and adhered product (“Loss”, △) were plotted against PHT loading. The dotted line shows theoretical values calculated from the weight of PHT loaded in the formulation.

これらの結果は、PHTの仕込み割合が10~20%では、薬物粒子のほぼすべてが、EX粒子の表面に固定化され複合化粒子を形成したのに対し、PHTの仕込み割合が20%を超えると、一部の薬物粒子は核粒子であるEX粒子の表面に固定されず、製品容器壁やブレードに付着したことを示唆している。前述した通り、仕込み薬物量が増大するとEX核粒子に固定化しない遊離PHT粒子が増えることはSEM写真からも検証された (Fig. 14)。ただし、PHTの仕込み割合が50%のときでは、製品容器壁やブレードに付着した粉体が回収不能となるため、理論値よりも低くなったと推察した。

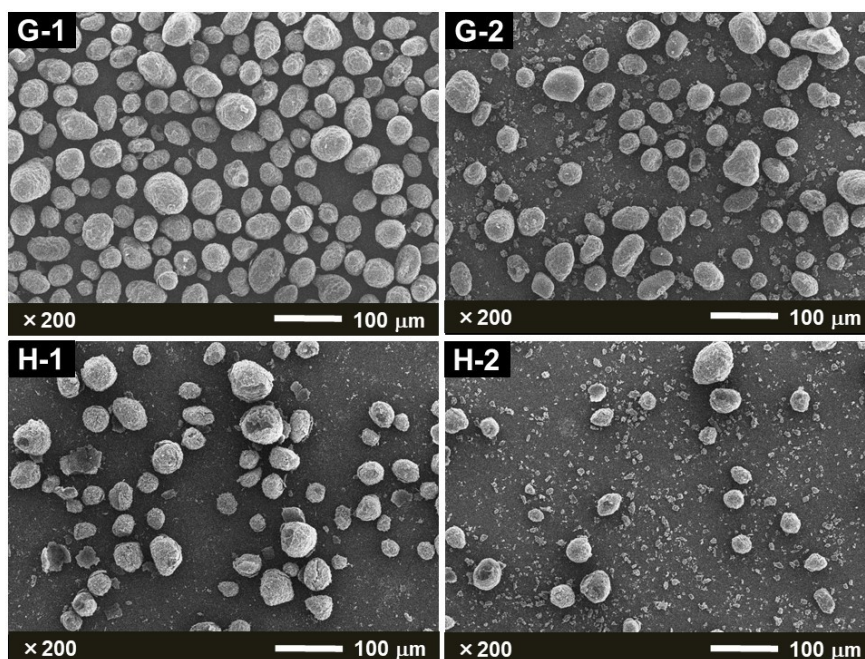


Fig. 14. Scanning electron microphotographs of EX-based composite particles prepared by mechanical powder processing. The normal product (“Normal”) and the adhered product (“Loss”) were separately recovered.

G-1) EX9:1-Normal, G-2) EX9:1-Loss, H-1) EX-5:5-Normal, and H-2) EX-5:5-Loss.

以上のように、薬物仕込み比率を増大しても、SOS 粒子中の薬物割合は最大でも 33.0%であった (Fig. 13B)。この結果の妥当性を検証するため、直径 D の球形のホスト粒子 1 個に、 N 個の直径 d のゲスト粒子が単一粒子層で最密充填構造状に被覆すると仮定し、以下の式 (2) および (3) ³⁹⁾ から OM 粒子中の PHT 粒子の割合 G (w/w%) を算出した。

$$G \text{ (w/w\%)} = \frac{100(Nd^3\rho_d)}{(D^3\rho_D)+(Nd^3\rho_d)} \quad \dots (2)$$

$$N = \frac{4(D+d)^2}{d^2} \quad \dots (3)$$

EX および粉碎後の PHT のメジアン径 (D50 値) は Fig. 7 および Fig. 11 に示すとおり、それぞれ $49.98 \mu\text{m}$ および $5.68 \mu\text{m}$ であった。また、 ρ_D および ρ_d はそれぞれホスト粒子およびゲスト粒子の密度を意味し、ヘリウムガス置換法で測定した値は、それぞれ 1.56 および 1.40 g/cm^3 であった。これらの値を式 (2) および (3) に代入した結果、OM 粒子中の薬物粒子の割合 (w/w%) は $33.6 \text{ w/w\%}$ となり、実測値と概ね一致した値となった。この結果より、PHT 粒子は EX 粒子の表面に単層でコーティングされていることが示唆された。

PHT の仕込み割合が $10 \text{ w/w\%}$ である EX9:1 (Fig. 14 G-1、2) では、OM 構造の球状複合粒子が観察された。複合化していない PHT 粒子については “Loss” (Fig. 14 G-2) でのみ、疎らに観察され、“Normal” では観察されなかった。これは、微細な PHT 粒子が装置壁面やブレードに選択的に付着

したことを示している。一方、PHT の仕込み割合が 50%である EX5:5 では、フリーの PHT 粒子が “Normal” と “Loss” の何れにも認められ、特に “Loss” では顕著であった (Fig. 14 H-1、2)。これらの結果は、50 w/w%の薬物仕込み割合が、EX ホスト粒子の許容量を超えていることを意味した。

様々な薬物仕込み割合で調製された “Normal” と “Loss” 回収品の粒度分布及びモード径 (最頻径) の結果を Fig. 15 に示す。

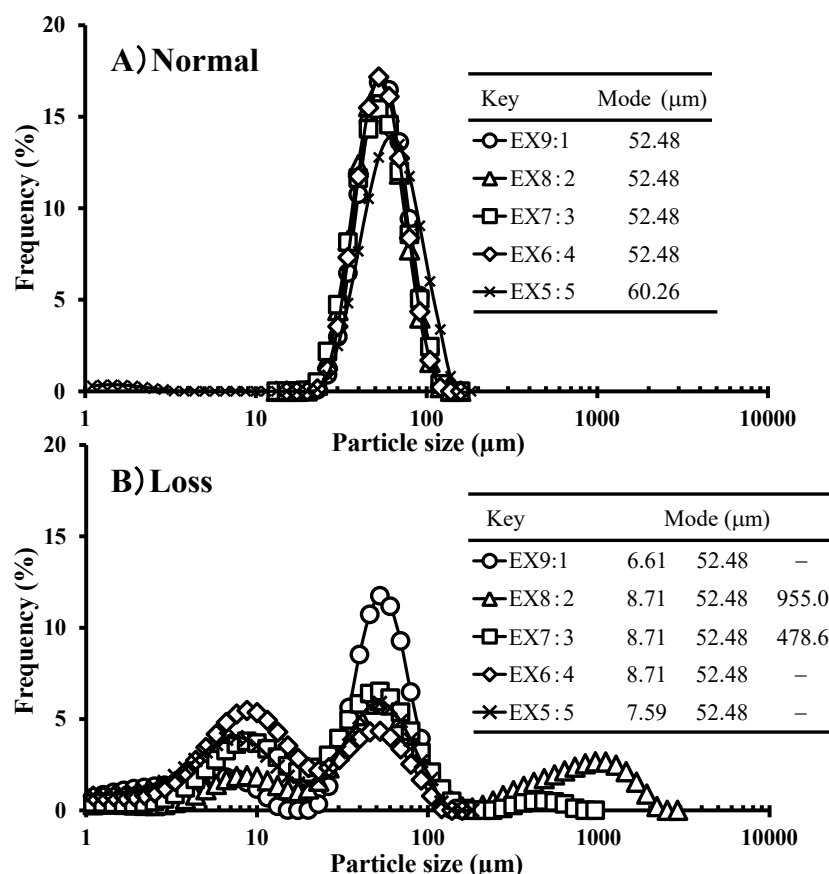


Fig. 15. Particle size distribution and mode diameter of EX-based composite particles with various EX:PHT compositions prepared by mechanical powder processing. The distribution curves of the normal products (“Normal”) and the adhered products (“Loss”) are shown in A) above and B) below, respectively. Data were obtained by laser diffraction (dry condition).

Key: (○) EX9:1, (△) EX8:2, (□) EX7:3, (◇) EX6:4, and (×) EX5:5.

EX5:5を除く “Normal” の粒度分布は何れも一致しており、モード径の値より EX 由来と推察された (Fig. 15A)。これらの結果は、乾式剪断処理により粉碎された PHT 粒子が EX 粒子の表面に複合化され、OM 粒子が調製されたことを示唆している。EX5:5 の “Normal” については、複合化されていない PHT 粒子が部分的に凝集することで、大粒子側にシフトしたものと推察した。一方、“Loss” においては、何れの試料も二峰性若しくは三峰性の粒度分布を示した (Fig. 15B)。モード径 52 μm の中央のピークは EX-OM 粒子に対応し、<10 μm および >100 μm 範囲のピークは、それぞれ微細化された PHT 粒子および PHT 粒子の凝集体と推察された。PHT の仕込み割合が増加すると (EX9:1→EX5:5)、中央のメインピーク (OM 粒子) が減少し両側のサブピーク (遊離 PHT 粒子と

その凝集体)が段階的に増加した。これらの粒度分布に関する結果は、Fig. 14 に示す SEM 観察の結果と整合した。PHT の仕込み割合が高くなりすぎると、PHT 粒子が装置壁面に付着しやすくなり、EX との効率的な接触や衝突が阻害され、PHT 粒子単独の遊離体や凝集体が増加したものと推察した。そのため、PHT の仕込み割合が 50 w/w% の場合では、完全なコア・シェル構造を持つ複合化粒子(有核粒子)を調製することは困難であり、薬物組成比として 40 w/w% ほどが仕込み量の限界値であると結論付けた。

第 8 節 小括

PHT を EX と共に機械的剪断処理することにより、膨潤機能を有する OM 粒子 (Swell-OM-spheres) を調製した。以下に本章で得られた知見を示す。

- 1) SEM 画像、EDX 画像および粒度分布の結果は、機械的剪断処理により PHT 結晶が選択的に粉砕され、核粒子である EX の表面に固定化されたことを明示した。
- 2) EX-OM 粒子の溶出性は、同じ成分組成割合で調製された CS-OM 粒子と比較して大幅に改善された。また、第 1 章で示した薬物層に PEG を組み込んだ親水性 OM 粒子と比較しても溶出改善効果は優れていた。
- 3) CS-OM 粒子を水相に投入した場合、薬物粒子は CS 粒子の表面から小さな凝集体として徐々に分離するが、一部の薬物粒子は CS 粒子の表面に残留すると推察した。一方、EX-OM 粒子の場合、水と接触後に核粒子が急速に膨潤することで、EX 粒子の表面から薬物粒子の分離・分散を促進した。その結果、EX-OM 粒子から放出された薬物粒子は、概ね 10 μm 未満の粒子となって分散し、溶出性を改善した。
- 4) EX-OM 粒子中の薬物割合を増大するにあたり、PHT の仕込み割合は 40 w/w% までが限界であり、EX 粒子の表面に固定できる薬物の最大量は約 33 w/w% であると結論付けられた。

以上、乾式複合化装置を用いた機械的剪断処理により、水相中にて膨潤性に富んだ 100 μm 以下の微小球形薬物粒子の設計に至った。

第3章 SOS粒子を利用した新規苦味マスキング粒子の設計

第1節 緒言

口腔内崩壊錠（OD錠）は、小児、高齢者及び嚥下障害を有する患者にとって、たいへん有用な剤形である。一方、薬物由来の不快感は、服薬アドヒアランスの低下を招くことから、製剤設計を行う際は、薬物の特性に応じて最適な苦味マスキング技術を選択する必要がある。現在、実用性の高い苦味マスキング技術⁵⁾としては、複合体形成^{40, 41)}、マイクロカプセル化^{6, 42, 43)} および熱熔融法^{44, 45)} が報告されており、中でも苦味マスキング効果が高いことから、唾液不溶性のポリマーで薬物粒子をスプレーコーティングする手法が汎用されている。薬物粒子の表面に均一なコーティング層を形成するには、薬物粒子は球形かつ均一な粒度分布を有していることが望ましく、その多くは、賦形剤球形粒（結晶セルロースや白糖など）の表面に、薬物を流動層装置によりスプレーコーティングする手法により調製される^{2, 9, 10)}。しかし、流動層コーティング装置を用いたスプレーコーティング法では、ポリマー溶液の液体架橋により団粒が生じやすいことから、被コーティング粒子の粒子サイズが100 μm 以下の場合、単一粒子へのコーティングは困難となる¹¹⁾。

市販のコーティング剤であるEudragit® EおよびKollicoat® Smartseal 30D（30 w/w%ラテックス）は、それぞれpH5.0およびpH5.5より低いpHで溶解し、唾液には溶解しないが胃液には速やかに溶解する⁴⁶⁾。Matsuiらは、苦味マスキング基剤としてEudragit EP0を使用し、プロピペリン塩酸塩含有粒子をコーティングし、苦味および溶出性を評価した¹⁰⁾。その結果、コーティング量の増加に伴い苦味を抑制することが出来たが、pH 6.8の試験液における溶出性は顕著に低下し、120分経過しても溶出率は85 %に達しなかった。一方、pH 1.2の試験液では、速やかな薬物放出（試験開始15分で溶出率85 %以上）を示した。また、Chivateらはオルニダゾール原末（粒子径：106～180 μm ）をKollicoat® Smartseal 30Dを用いてコーティングし、苦味マスキングされたドライサスペンションを調製した。ボランティアによる味の評価結果は、薬物の苦味が当該ポリマーを用いたコーティングにより軽減されていることを示した。溶出性に関しては、pH 1.2の試験液における15分時点の溶出率が92%であったのに対し、pH 6.8では120分経過しても、溶出率は20%未満であった⁴⁷⁾。このように、胃溶性の苦味マスキング剤を用いて薬物粒子をコーティングした場合、pH 1.2の条件下では速やかに薬物を放出するものの、pH 6.8の条件下では溶出挙動全体が低下する傾向があった。一方、苦味を抑制しつつバイオアベイラビリティの低下を回避するためには、薬物放出の抑制は口腔内のみに留め、胃腸部では速やかに薬物を放出することが望ましい。

前章にて膨潤機能を持ち、50 μm 前後に粒度の揃った薬物球形粒子（SOS粒子）を設計するに至った。そこで本章では、本SOS粒子が苦味マスキング粒子用の被コーティング粒子としての適性を有しているかを調べるため、SOS粒子中のEXとPHTの複合化状態を分光学的に評価した。また、従来の流動層を用いた湿式コーティング法に代わる、機械的剪断処理による乾式コーティング技術により、SOS粒子を唾液に不溶なポリマーでコーティングし、所望の苦味マスキング粒子を調製することを企図した。即ち、得られる苦味マスキング粒子は、核粒子の膨潤力によりコーティング膜を内側から破裂し、低胃酸環境下においても放出遅延を回避することが期待できる。また、50 μm の薬物核粒子を用いることにより、既存技術では調製の困難な100 μm 以下の苦味マスキング粒子の設計ができるのではと考えた。本章では、棚式恒温装置を用いた成膜化工程（静的キュアリング）により粉末被覆層の製膜を行った。

第2節 SOS粒子の複合化状態の解析

前章にて得た薬物球形粒子の処方のうち、薬物含量の高いEX:PHT=7:3のEX-OM粒子を本章以降ではSOS粒子（被覆用核粒子）として扱うこととし、以降SOS粒子と呼称する。本章ではSOS粒子中のEXとPHTの複合化状態を形態学的ラマン分光法（Morphologically-directed Raman spectroscopy : MDRS）^{48, 49)}により評価した。つまり、顕微鏡の視野に分散した粒子1粒ずつを対象にし、モフォロギG4-ID（マルバーン・パナリティカル）を用いて画像解析による粒子径測定およびラマン分光法による成分分析を行い、所定の粒子数分の測定結果を集積した。一例として、Fig. 16の左側にEXとPHTを機械的剪断処理して得られたSOS粒子の光学顕微鏡写真を、右側にハイライトした対象粒子のラマンスペクトルを予め取得しておいたPHTとEXのライブラリースペクトルと併せて示す。ハイライトした粒子のスペクトルは、PHTとEXの両方のスペクトルの形状を有しており、当該粒子は複合化粒子であると見込まれた。そこで、PHT粒子、EX粒子およびSOS粒子を区別するために、サンプル粒子とEX粒子間のスペクトルの類似性を示すEX相関スコア（EX correlation score）を相関係数法により算出した。例えば、EX相関スコアが0の粒子は、PHTの単体粒子であり、EX相関スコアが1の粒子はEXの単体粒子と判断することができる。一方、PHTとEXの両成分より構成された複合化粒子は混合スペクトルを示し、EX相関スコアは0より大きく1より小さい値となる。ハイライトした粒子のEX相関スコアは0.333であり、EXとPHTが複合化していると判断できる（スコア数値がEXの質量配合比を意味するものではない）。こうした成分分析を10,000個の粒子に対して実施した。また、同装置を用いた粒子画像解析から個々の粒子径を測定した。Fig. 17は粒子径に対してEX相関スコアをプロットした散布図であり、赤色系は高頻度、青色系が低頻度を表している。物理混合品（PM）では、EX相関スコアが0および1付近に多くの粒子が存在しており、また前者（PTH原末とみなされる）の粒子径が10～20 μm 、後者（EX原末とみなされる）の粒子径が30～60 μm に分布していることを考慮すると、PHTとEXがそれぞれ単体粒子で存在していることが示唆された（Fig. 17 左）。これとは対照的に、SOS粒子ではEXの単体粒子は消失し、PHTの単体粒子においても、個数割合が82.5%から11.7%まで減少した。さらに、EX相関スコアが0.2～0.6、粒子径が30～70 μm に多くの粒子が認められた（Fig. 17 右）。この結果より、ほぼすべてのEX粒子はPHT粒子と複合化しており、先に報告したように、デンプン粒子は完全弾性体であり脆性破壊しないことを勘案すると、機械的剪断処理により、EX粒子の表面に微細化されたPHTが接着、固定化されたことが示唆された。つまり、SOS粒子はEXとPHTのオーダーミクスチャー理論に基づく複合化粒子であることが証明された。

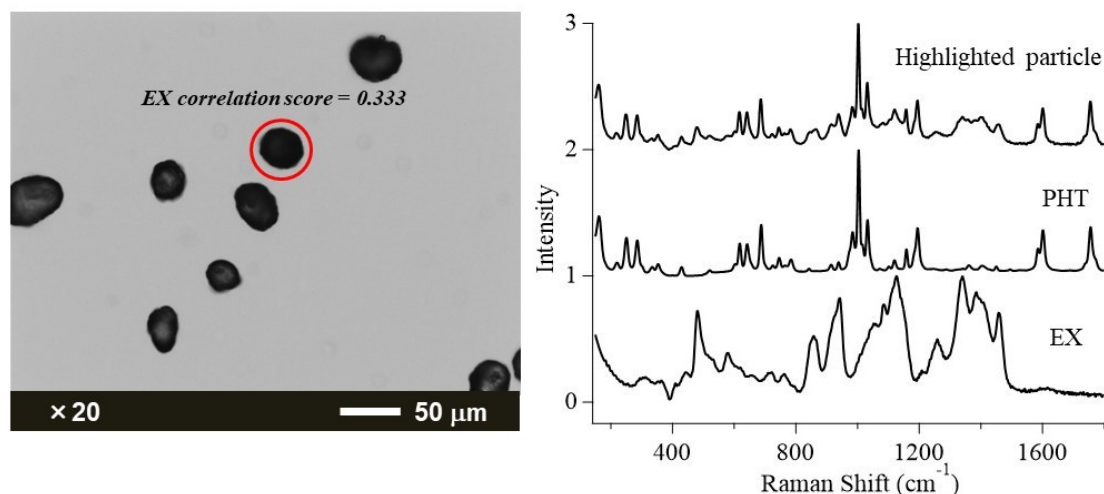


Fig. 16. Optical microphotograph of SOS particles (left) and the Raman spectra (right) of the highlighted particle (top), the library spectra of PHT (middle) and EX (bottom).

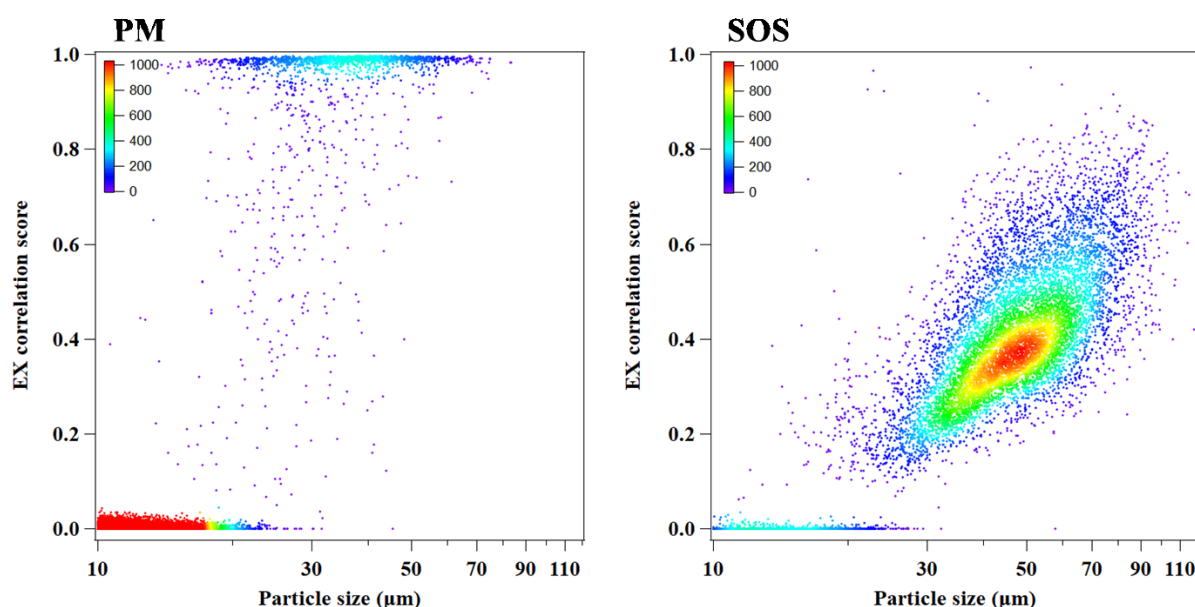


Fig. 17. Scatter plot of EX correlation score against particle size of physical mixture (left) and SOS particles (right) composed of PHT: EX = 7: 3. The color indicator expresses the particle frequency shown as a scale bar (top left). Data were obtained from 10,000 particles of each type.

第3節 膨潤性苦味マスキング粒子の調製

PHT結晶とEX粒子とを機械的剪断処理して得た膨潤性OM粒子（SOS粒子）は、形態学的分光分析にて単一のコア・シェル構造を形成していることを前節にて示した。そこで、本乾式コーティング技術を利用して、同一装置内にてSOS粒子表面に胃溶性コーティング剤を乾式被覆し、薬物層とコーティング層を二重被覆した苦味マスキング粒子を調製することを試みた。ただし、50 μm程の小粒子を乾式被覆するには、更に微細な粒子からなるコーティング剤が必要なことが考えられた。

著者らの研究グループでは以前、市販の水系ラテックス基剤（Kollicoat Smartseal 30D, エボニック）を噴霧凍結乾燥することで多孔質な粉末コーティング剤（Kol-SSf）を調製し、これを乾式

コーティングに利用することを報告した⁵⁰⁾。この乾式コーティング手法を適用するため、乾式複合化装置内にSOS粒子とKol-SSfを仕込み、乾式剪断断処理して粉末被覆粒子を得た。この際、Kol-SSf末の軟化を回避するため、品温が室温付近に保たれるよう20 °Cの循環水にて冷却した。続いて棚式恒温装置にて80 °Cで加熱処理することで成膜処理を施した。棚式恒温装置で静置して行うこのキュアリング工程を静的キュアリング (Static curing) と称することとした。Fig. 18にSOS粒子と両処理品の粒度分布を示す。Kol-SSf粉末をコーティングしたSOS粒子 (CPf)、およびそれを静的キュアリングした粒子 (CPf/Stat) の何れもがSOS粒子とほぼ同等の粒度分布であり、核となるSOS粒子は機械的剪断断処理および静的キュアリング工程中に破碎や融合が起きていないことが示された。また、CPfの外観がSOS粒子と比較して凹凸が少ないことから、機械的剪断断処理によりKol-SSf粒子がEX表面に複合化されたことが推察された (Fig. 19-B)。一方、静的キュアリング後の粒子表面は幾分表面が滑らかになり、Kol-SSf粒子間の融合が認められた (Fig. 19-C)。内部構造をより明確にするため各粒子を切断し、その断面をSEM及びEDXによるNa元素マッピングにて観察した (Fig. 20, 上段: SEM像, 下段: Na元素マッピング画像)。左よりEX粒子、SOS粒子、CPf/Stat粒子であり、マッピング像ではNa元素を含むEX存在域が赤色として表記されている。EX粒子(D)を中心にしたコア・シェル構造が視認できることから、機械的剪断断処理によりPHT層(E)、Kol-SSf層(F)が順次二重被覆していることが確証された。以上のことから、機械的剪断断処理によりSOS粒子表面にKol-SSf粒子が付着し、その後、静的キュアリング工程を経てKol-SSf粒子が軟化し成膜が促進されたと結論付けた。

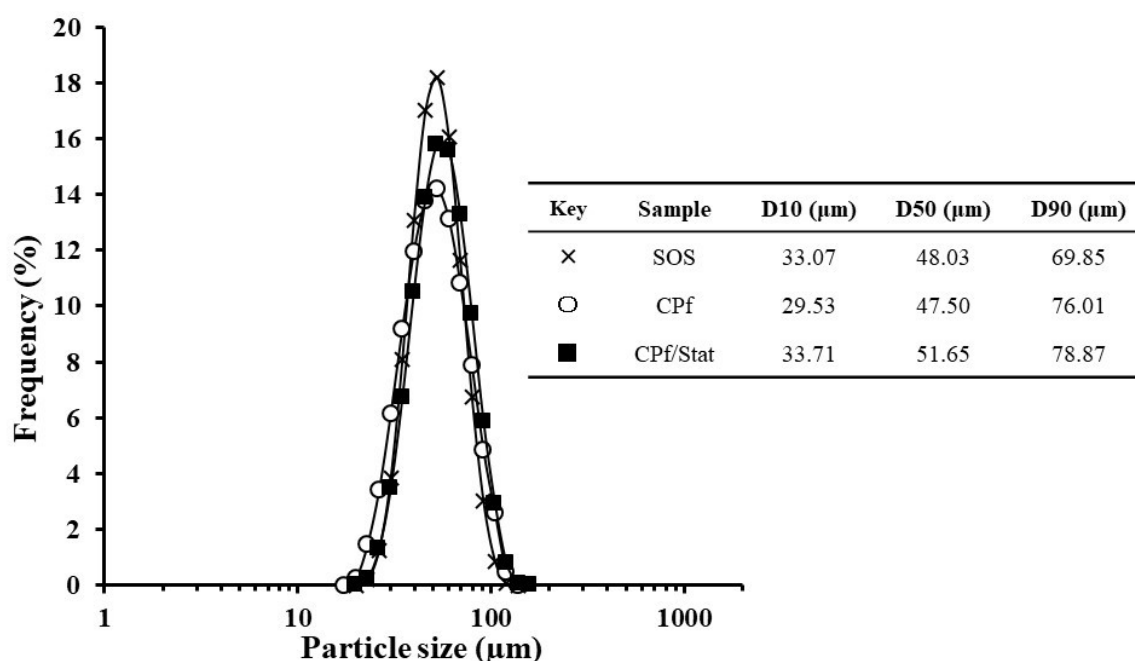


Fig. 18. Particle size distribution of plasticizer-free coated particles before and after static curing at 80 °C for 6 h in the drying oven. Data were obtained by the laser diffraction method (dry condition). Key: (×) SOS, (○) CPf, and (■) CPf/Stat.

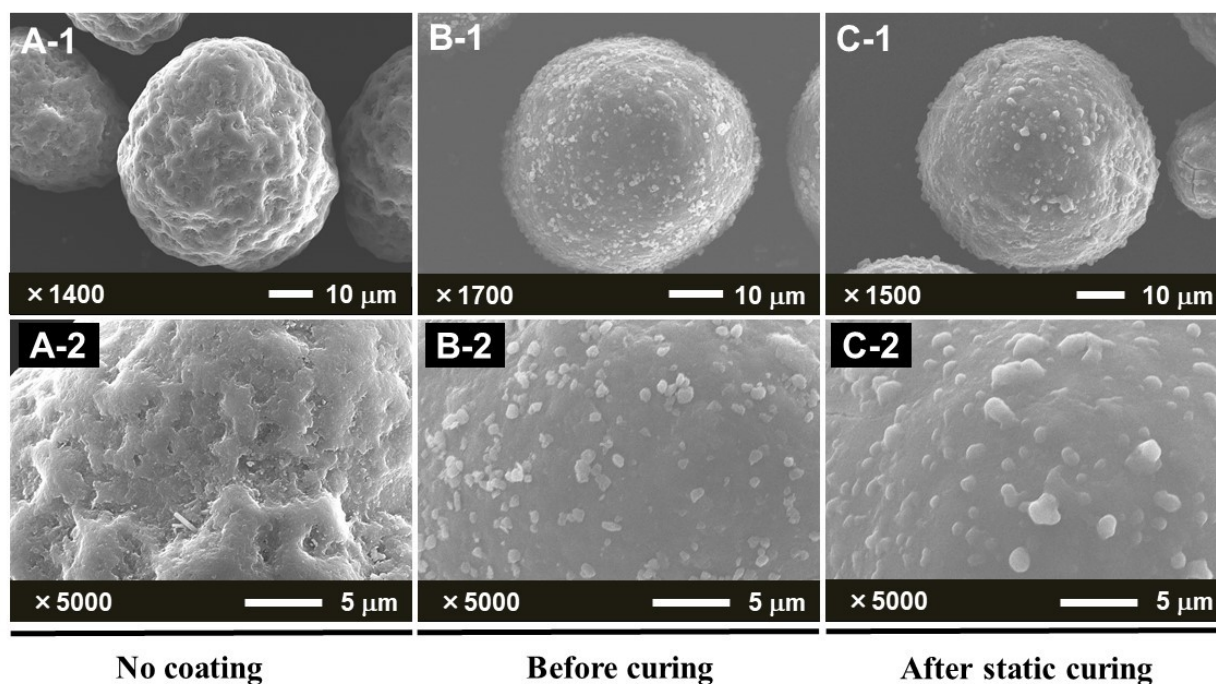


Fig. 19. Scanning electron microphotographs of plasticizer-free coated particles before and after static curing. Appearance at 1) low and 2) high magnification. A) SOS, B) CPf, C) CPf/Stat.

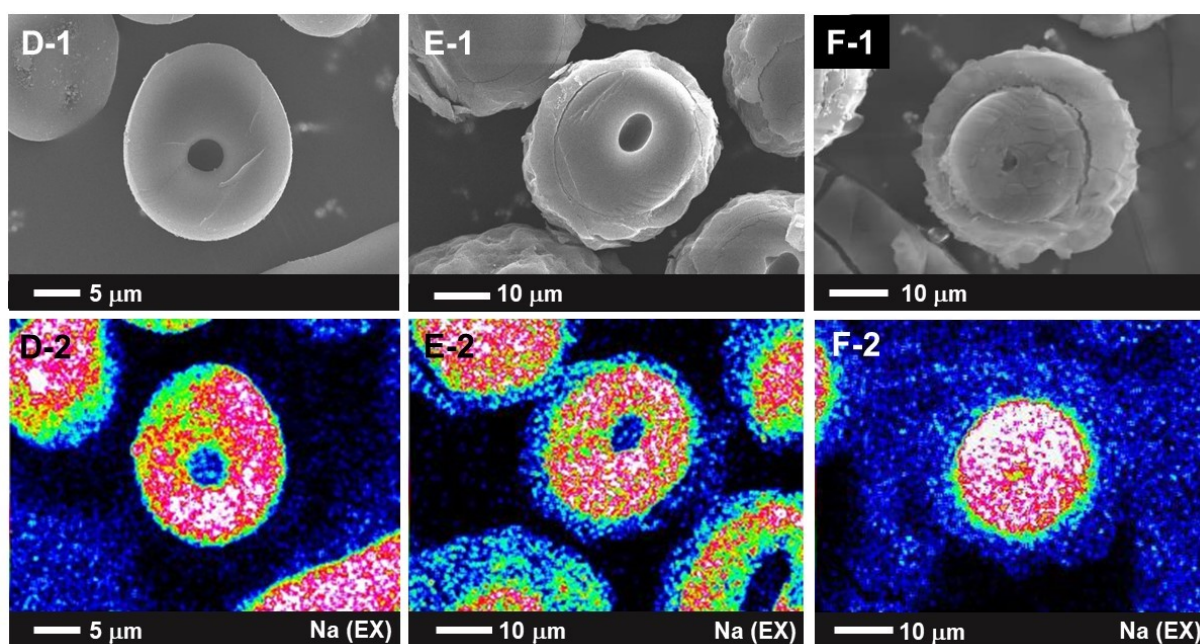


Fig. 20. SEM photographs (upper images) and Na-elemental mapping images obtained by EDX spectrometry (lower images) of cross sections of (D) intact EX, (E) SOS and (F) CPf/Stat.

第4節 膨潤性苦味マスキング粒子の溶出挙動

コーティング粒子の口腔内および胃内における溶出性を評価するため、溶出試験を試みたが、静的キュアリング後の粒子単独では水濡れ性が良好ではなく、試験液表面で粒子間凝集を引き起こし、個々の粒子からの溶出挙動を正確に評価することができなかった。そこで、実験の部に示す処方分

量に従い、後述する OD 錠の処方と同一処方の添加剤混合物（D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン）をコーティング粒子と混合し、1 錠分の打錠用粉末（錠剤 1 錠と同一処分量、PHT6.3 mg を含有）を試験液の表面に直接投入し、溶出試験を実施した。SOS 粒子、Kol-SSf を乾式被覆したコーティング粒子（CPf）およびそれを静的キュアリングした粒子（CPf/Stat）の放出プロファイルを図 21 に示す。なお唾液相当の pH 6.8（左図）は口腔内、胃液相当の pH 1.2（右図）は胃内での溶出挙動を模擬している。pH 6.8 中ではコーティングにより溶出が遅延する結果となった。つまり、胃溶性の Kol-SSf による SOS 粒子表面のコーティングは、初期の溶出速度の低下を引き起こし、静的キュアリング後では放出制御能がいっそう顕著になった。これらの結果は、SOS 粒子表面に粉末被覆した Kol-SS 層が EX 粒子への水の浸入を抑制し、更に静的キュアリングにより Kol-SS 層の成膜化が誘発され、その効果が増強されたことを示している。一方、pH 1.2 の溶出挙動は、何れのコーティング粒子においても SOS 粒子とは顕著な差はなく、胃溶性の Kol-SS が被覆されていることを示唆した。

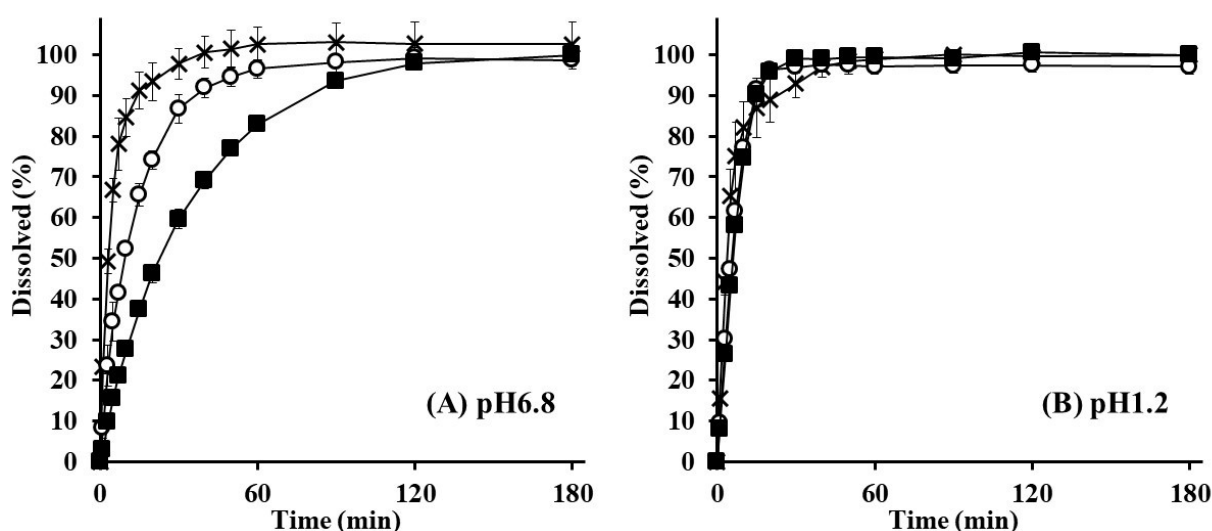


Fig. 21. Release profiles of phenytoin from plasticizer-free coated particles before and after static curing. (A) JP17 second fluid (pH 6.8), (B) JP17 first fluid (pH 1.2). Key: (x) SOS, (o) CPf, (■) CPf/Stat. Each point represents the mean $\pm$ S.D. ($n = 3$).

第5節 小括

SOS粒子の膨潤機能を利用して、薬物放出が口腔内では抑制され、胃内では促進される苦味マスキング粒子を設計した。初めに、MDRSによりSOS粒子の複合化状態を明らかにした。次に、SOS粒子を胃溶性の粉末コーティング剤（Kol-SSf）と共に乾式剪断処理し、棚式恒温装置を用いた静的キュアリングにより被覆層を製膜した。以下、本章で得られた知見を記載する。

- MDRSによる評価結果から、PHTをEXと共に機械的剪断処理することで、原末粒子にはなかったEX相関スコアが0.2～0.6、粒子径が30～70 μm に多くの粒子が出現することが示された。これらの結果より、SOS粒子はEXとPHTのオーダーミクスチャー理論に基づく複合化粒子であることが示唆された。
- 機械的剪断処理後の粒子表面は、SOS粒子と比較して凹凸が少なく、Kol-SSf粒子による被覆

を示唆した。また、静的キュアリング後の粒子表面は幾分表面が滑らかになり、Ko1-SSf粒子同士が融合していることが示唆された。

- 3) 胃溶性のKo1-SSfによるSOS粒子表面のコーティングは、pH 6.8における初期の溶出速度の低下を引き起こし、静的キュアリング後では放出制御能がいっそう顕著になった。これらの結果は、SOS粒子表面に粉末被覆したKo1-SS層が内核への水の浸入を抑制し、更に静的キュアリングによりKo1-SS層の成膜化が誘発され、その効果が増強されたことを示唆した。
- 4) pH 1.2の溶出プロファイルは何れのコーティング粒子においてもSOS粒子とは顕著な差はなく、胃溶性のKo1-SSが被覆されていることを示唆した。

以上より、乾式複合化装置による SOS 粒子表面への Ko1-SSf の粉末被覆と棚式恒温装置による被覆層の成膜化をそれぞれ達成した。

第4章 機械的キュアリング技術を利用した新規苦味マスキング粒子の設計

第1節 緒言

前章では、乾式複合化装置を用いてSOS粒子表面に胃溶性の粉末コーティング剤 (Kol-SSf) を粉末被覆し、その後、棚式恒温装置を用いた静的キュアリングを経て、被覆層を成膜化した。即ち、粉末被覆とキュアリングという連続する2つの工程に対して異なる装置を使用することで、成膜されたコーティング粒子を得た。一方、流動層装置による湿式コーティング法の場合、棚式恒温装置を用いた静的キュアリングをすることなく、スプレーコーティングした後、引き続き流動層装置内でキュアリングを実施するのが通例である。つまり、コーティング工程におけるスプレーミストの接着と液体の乾燥、更にはキュアリングを連続的に行うことで、移送工程を無くし、生産性の向上を図っている⁵¹⁾。そこで本乾式操作においても、コーティング剤の乾式粉末被覆後、同一装置内にて連続的にキュアリングすることを企図した。本章では、乾式複合化装置のみを用いて、コーティング剤の粉末被覆と成膜化を行う新規コーティング技術の構築を試みた。

第2節 機械的キュアリング技術の開発

乾式複合化装置のみを用いた全乾式工程による苦味マスキング粒子の設計を試みた。本研究で検討したすべての製造工程をフローチャートにしてFig. 22に示す。核粒子となるSOS粒子は第2章にて設計した膨潤性OM粒子であり、CPf/Stat粒子は第3章にて設計した棚式恒温装置にてキュアリングしたコーティング粒子である。本章では、粉末コーティング剤に可塑剤を添加しない系列 (plasticizer-free) と、可塑剤としてクエン酸トリエチル (TEC) を添加する系列 (plasticizer-in) について検討した。粉末被覆と成膜化の二工程を同一装置内で行うには、成膜化を誘発する加熱処理を乾式複合化装置内で行えばよいとの発想のもと、系内の温度をこれまでの20℃から上昇させることを企図した。SOS粒子とKol-SSf粉末を質量比7:3で装置内に仕込み (Table 4)、Kol-SSf粉末のガラス転移温度 (T_g , 63℃) を勘案し、80℃に加熱しながら乾式剪断処理した (Fig. 22, CPf/Mech1)。得られた粒子の粒度分布と外観写真をFig. 23 (◆) に示す。粒度分布の主ピークはSOS粒子のピークと一致していたが、300~800 μm 付近に大粒子のピークを認め、外観観察からもその存在が確認された (Fig. 23、SEM画像中の白色矢印)。これら結果は複数の粒子間で融合した粗大粒子 (団粒) が発生したことを示しており、粉末被覆と成膜化の同時遂行が困難なことが示唆された。

これを改善するには粉末被覆工程と成膜化工程を切り分ければよいと考え、機械的剪断処理は同一にしつつ、工程毎に処理温度を設定することとした。すなわち、初めにSOS粒子をKol-SSfと共に20℃で機械的剪断処理して粉末被覆されたコーティング粒子「CPf」 (Fig. 19-B) を調製し、引き続き80℃に昇温して剪断処理して被覆層を成膜化することを試みた (Fig. 22, CPf/Mech2)。なお、「CPf/Mech2」と「CPf/Mech1」の末尾数字は、機械的剪断処理のステップ数を示している (「2」step: 20℃→80℃, 「1」step: 80℃)。このような粉末被覆と成膜化を切り分ける手法は、見かけ上2工程であるが、同一装置内で温度を変更するだけで済み、製品を装置から取り出すことのない連続工程として扱うことができる。Fig. 23の粒度分布が示すとおり、生成物 (CPf/Mech2) の粒度分布 (●) はSOS粒子 (×) と一致しており、CPf/Mech1で発生したような粗大粒子は確認されなかった。この結果は、Kol-SSf粒子が個々に分散してSOS粒子表面に接着後、フィルム形成されたことを示している。なお本研究では、こうした機械的剪断処理による新規な成膜化手法を機械的キュアリング

(Mechanical curing) と名付けた。

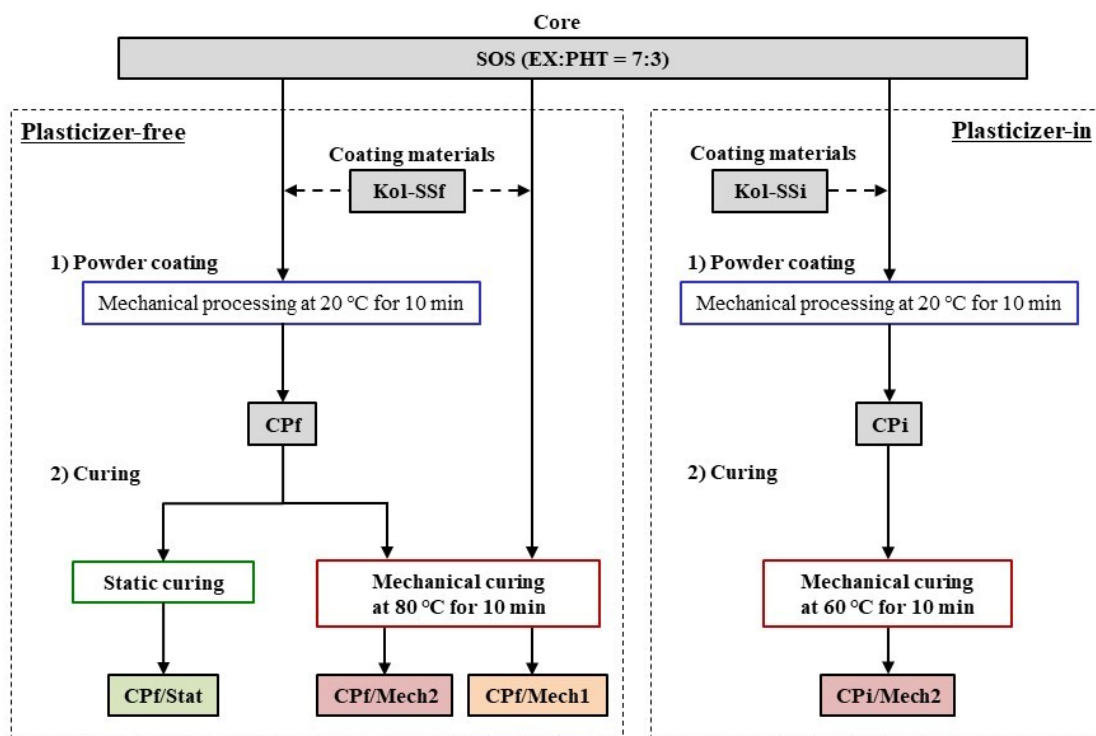


Fig. 22. Flowchart of dry coating procedures and conditions in the present research

Table 4

Formulation of coated particles subjected to static and mechanical curing with or without plasticizer.

Series	Design approach	Symbol	Loading (g) ^a				
			EX ^b	PHT ^c	SOS ^d	Kol-SS ^e	
						Kol-SSf (Plasticizer-free)	Kol-SSi (Plasticizer-in)
EX+PHT	Swell-OM-spheres ^d	SOS	9.20	3.94	—	—	—
SOS+Kol-SS	Taste-masked drug particles	CPf ^f	—	—	9.18	3.94	—
		CPf/Stat ^g	—	—	9.18	3.94	—
		CPf/Mech ^h	—	—	9.18	3.94	—
		CPi ⁱ	—	—	9.18	—	3.94
		CPi/Mech ^j	—	—	9.18	—	3.94

^a Total bulk volume of loaded powders in the formulation was set to 30 mL

^b EX: sodium starch glycolate (EXPLATAB) as the core particle

^c PHT: phenytoin as the active pharmaceutical ingredient (API)

^d Swell-OM-spheres (SOS): swellable ordered-mixed spherical drug particles

^e Kol-SS: methylmethacrylate and diethylaminoethyl methacrylate copolymer (Kollicoat Smartseal) as the coating materials

^f CPf: coated particles with plasticizer-free coating

^g CPf/Stat: CPf after static curing using a drying oven

^h CPf/Mech: CPf after mechanical curing using a mechanical powder processor

ⁱ CPi: coated particles with plasticizer-in coating

^j CPi/Mech: CPi after mechanical curing using a mechanical powder processor

次に、フィルム形成特性をさらに改善するために、可塑剤として TEC を含有したコーティング用 Kol-SS 粉末 (Kol-SSi) を調製した。CPf/Mech2 と同様に粉末被覆工程から成膜化工程に移行する際に処理温度を変更することで、Kol-SSi 粉末を被覆した粒子 (CPi) および、機械的キュアリングを施したコーティング粒子 (CPi/Mech2) を調製した。なお、Kol-SSi 粉末の T_g が $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ であることを勘案し、機械的キュアリング工程での加熱温度を $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ に設定した (Fig. 22, CPi/Mech2)。得られたコーティング粒子の粒度分布 (▲) は、SOS 粒子の分布と重複しており、可塑剤を添加しても粒子間での融合は発生しないことが示された。Fig. 24 には粉末被覆後に機械的キュアリングして得たコーティング粒子 (可塑剤なし、あり) の SEM 画像を示す。機械的キュアリング後のコーティング粒子の表面状態は、先に示した静的キュアリング後のコーティング粒子とは異なる表面を呈した。静的キュアリングにより得られるコーティング粒子がシームレス構造 (Fig. 19C) を呈するのに対し、機械的キュアリング後のコーティング粒子では、鱗片型被覆粒子による積層構造を示した (Fig. 24B, D)。加えて、可塑剤を含むコーティング粒子「CPi/Mech2」(Fig. 24D) の表面外観は、可塑剤を含まないもの「CPf/Mech2」(Fig. 24B) と比較して、滑らかであり、可塑剤の添加により Kol-SS の成膜化がいっそう促進されることが示唆された。

以上の結果を総合的に考察すると、SOS 粒子を Kol-SS と共に T_g 以上の温度で機械的剪断処理すると、コーティングだけでなく、軟化した Kol-SS 粒子をバインダーとした造粒も同時に進行した。これに対して、先ず SOS 粒子を Kol-SS と共に T_g 以下で乾式剪断処理することにより、個々の SOS 粒子表面に Kol-SS 粒子を結着させ、その後、 T_g 以上の温度で乾式剪断処理を継続することで、コーティング粒子同士の融合をもたらすことなくフィルム成形を完了した。また、コーティング剤に可塑剤を添加することにより、より低温での機械的キュアリングが可能となり、薬物の熱分解のリスクを軽減することができた。以上、粉末被覆過程と成膜化過程を完全に分離し、厳密に温度を調節することにより、乾式複合化装置のみを用いた新規な乾式コーティング法を確立するに至った。

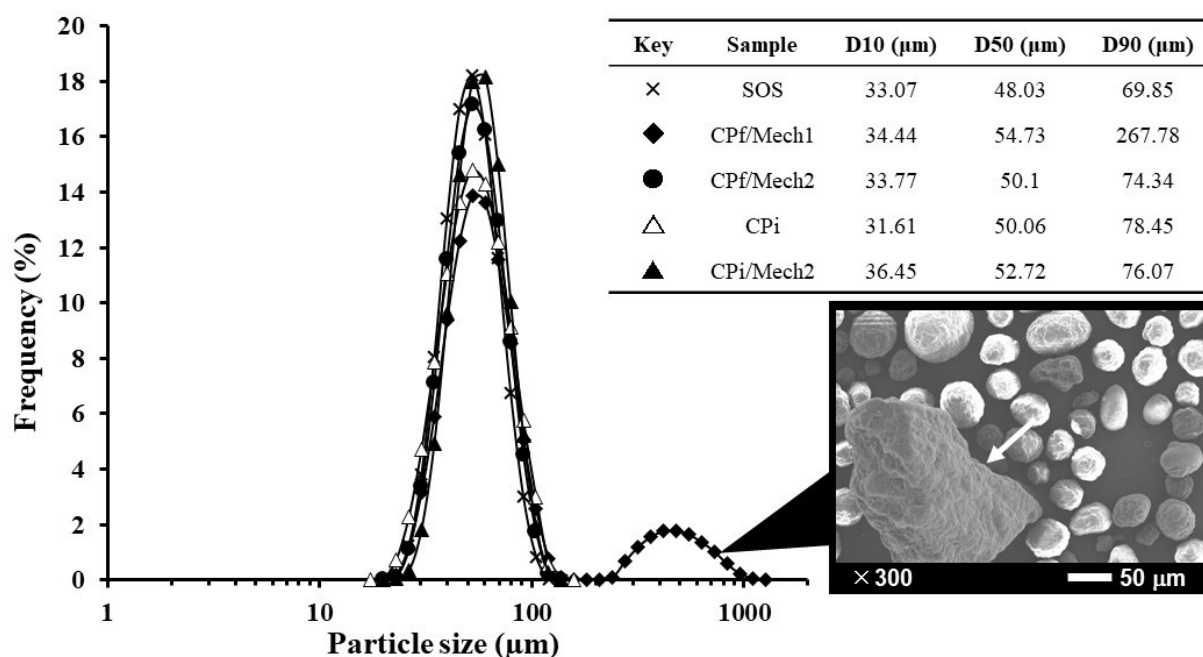


Fig. 23. Particle size distribution of coated particles after mechanical curing using a mechanical powder processor. Data were obtained by laser diffraction method (dry condition). Key: (×) SOS, (◆) CPf/Mech1, (●) CPf/Mech2, (△) CPi, and (▲) CPi/Mech2. Inset: SEM photograph of CPf/Mech1 (◆).

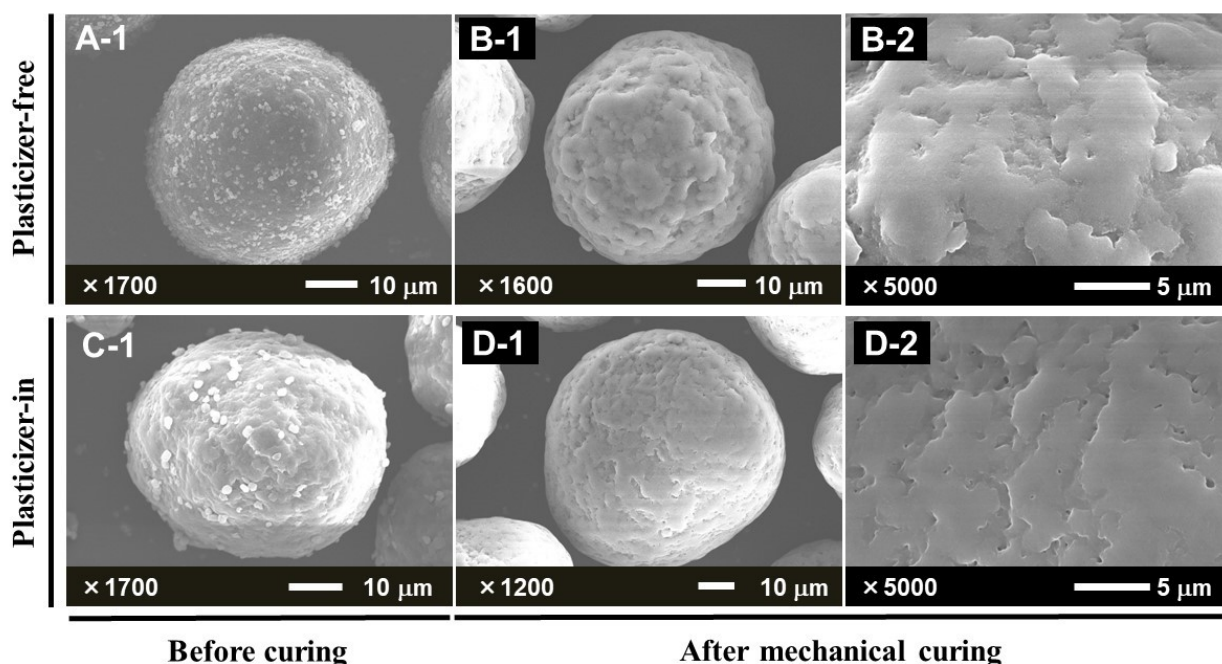


Fig. 24. Scanning electron microphotographs of coated particles before and after mechanical curing. Appearance at 1) low and 2) high magnification. A-1) CPf, B) CPf/Mech2, C) CPi, D) CPi/Mech2.

第3節 機械的キュアリングによる薬物放出抑制

即放性製剤において、苦味を抑制しながらも投与後の速やかな薬理効果を引き出すには、薬物放出は、口腔内では抑制され胃腸部では促進される必要がある⁵⁾。Fig. 25に機械的キュアリング前後のコーティング粒子からの薬物放出挙動を示す（図Aの挿入図は開始5分までの挙動である）。SOSとCPfはFig. 21と同じデータである。中性領域で不溶のKo1-SSによるコーティングは、pH 6.8の試験液（唾液に相当）におけるSOS粒子の初期溶出速度の低下を引き起こし（×→○）、更に機械的キュアリングによりいっそう溶出が遅延した（○→●）。またKo1-SSに可塑剤を配合することにより、制御効果はさらに増大することが判明した（○●→△▲）。この結果は、機械的キュアリング工程によりKo1-SSのコーティング膜が緻密化し、可塑剤の配合により更に溶出制御能が増強されたことを意味する。即ち、苦味マスキング性能は中性液中での放出制御能を反映しており、高い効果を得るには、コーティング膜中に可塑剤を添加し、機械的キュアリングを施すのが最も良いと判断した。ただし、完全な苦味マスキングを達成するには、初期放出の抑制が不十分であり、更なる改良が必要であると考えている。一方、コーティング前後のpH 1.2の試験液中での薬物放出プロファイルは総じて同等であり、コーティング後でもSOS粒子の即放出性を維持した。この結果より、薬物の放出制御は口腔内に存在している時にだけ発揮され、胃内に移行後は速やかに放出されることが示唆された。

各コーティング粒子のpH 6.8における薬物放出の制御効果を定量的に比較するため、各コーティング粒子からの薬物放出挙動をワイブル関数⁵²⁾でモデル化した。ワイブル関数は、薬物の放出機構を適切に特徴付けることはできないが、製剤間の薬物放出プロファイルを速度論的に議論する際にしばしば用いられる^{53, 54)}。サンプル中に含まれる薬物の63.2%が放出するのに必要な時間を表すパ

ラメータ τ_d は、処方間の放出速度を定量的に比較するのに適している⁵⁵⁾。Table 5およびFig. 26に、ワイブルモデルから算出された各パラメータと実測値とのフィッティング結果をそれぞれ示す。SOS粒子をKol-SSfで粉末被覆することにより、 τ_d 値が3.1倍に増加した (SOS→CPf)。このことから、SOS粒子の表面にKol-SSを粉末被覆しただけでも放出抑制効果があることが明示された。また、CPfを機械的キュアリングにより成膜することで、 τ_d 値がSOS粒子の約8倍となり (SOS→CPf/Mech2)、静的キュアリング後の τ_d 値 (CPf/Stat) と同程度となった。このように、機械的キュアリングによって静的キュアリングに匹敵する放出制御能を獲得できることが明らかとなった。つまり、機械的キュアリングは静的キュアリングの代替となり得ることを示している。一方、コーティング剤中に可塑剤を添加した場合、SOS粒子にKol-SSiを粉末被覆した粒子 (CPi) の τ_d 値はSOS粒子の7.7倍であり、同条件で調製した粒子 (CPf) と比較しても顕著に増大した。可塑剤を添加した場合では、熱を加えない粉末被覆工程であっても、攪拌翼と容器壁間に生じた剪断力にて瞬間的に発生した熱により、Kol-SSのガラス転移が部分的に生起し、一部で成膜化が開始されたものと推測した。また、CPiの機械的キュアリング後 (CPi/Mech2) では、最も薬物放出が抑制され、 τ_d 値はSOS粒子の約12.5倍、CPf/Mech2の約1.6倍となった。

前述したように、異なるキュアリング法 (静的、機械的) にて製した2種類のコーティング粒子は異なる表面構造を呈していた。CPi/Mech2粒子は外観的には鱗片状の小片が積層したモザイク構造であるものの (Fig. 24D)、静的キュアリングによるシームレス構造のCPf/Stat粒子 (Fig. 19C) を凌ぐ放出制御能を有しているのは興味深い結果であった。機械的せん断装置を用いた乾式コーティング法は、粉末被覆工程と機械的キュアリング工程を併せても作業時間が20分程度と短く、従来の流動層装置による湿式コーティングに比べ生産性の高いコーティング法であると言える。

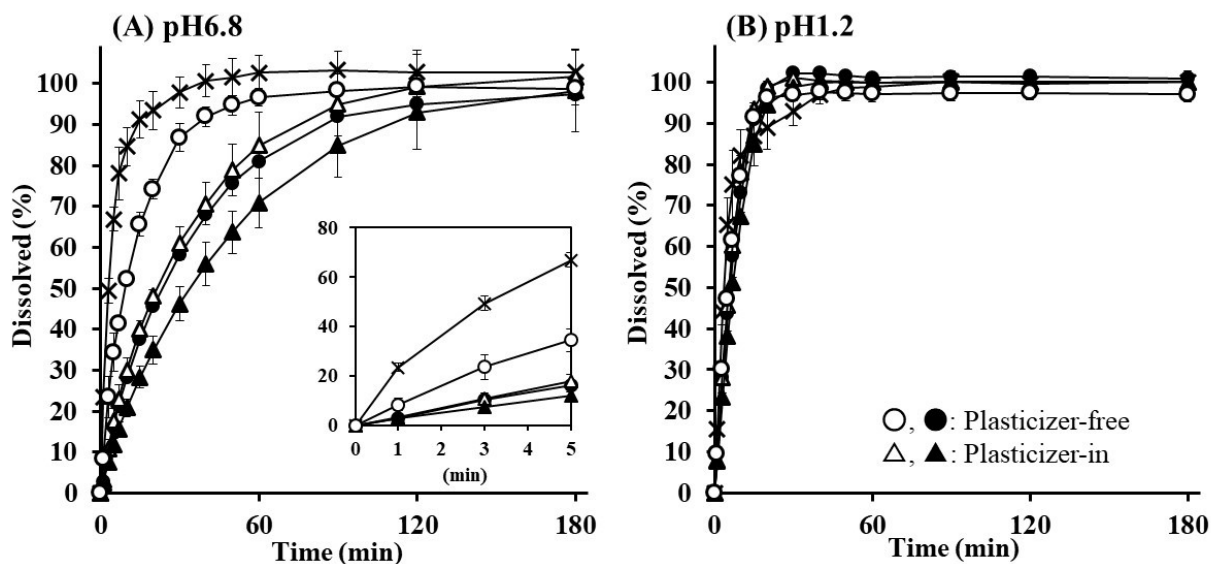


Fig. 25. Release profiles of phenytoin from coated particles before and after mechanical curing. (A) JP17 second fluid (pH 6.8), (B) JP17 first fluid (pH 1.2). Key: (x) SOS, (O) CPf, (●) CPf/Mech2, (△) CPi, (▲) CPi/Mech2. Each point represents the mean $\pm$ S.D. ($n = 3$).

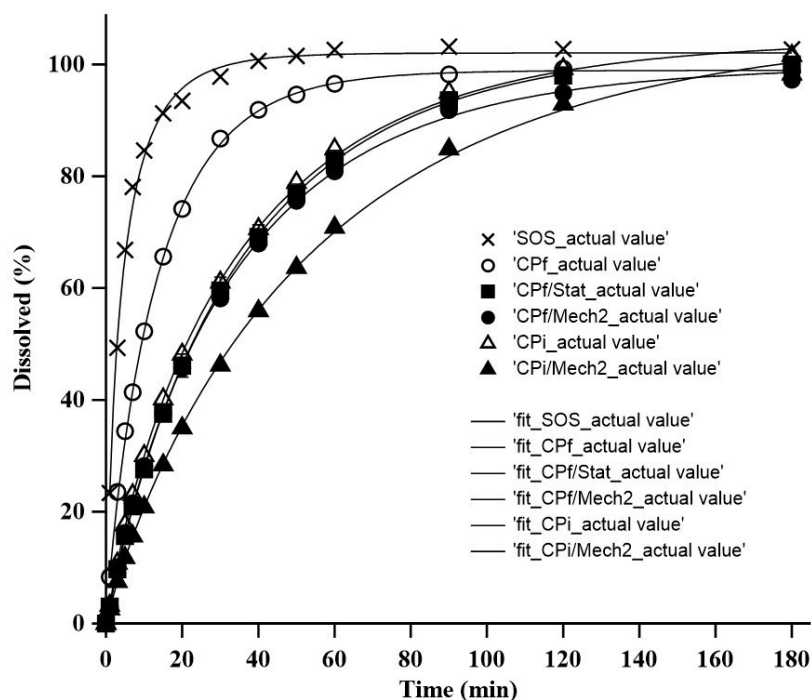


Fig. 26. Dissolution data and fitted Weibull model for coated particles.

Table 5 Weibull's parameters

Particle Type	τ_d time parameter of dissolution (min)	β shape parameter of dissolution	t_0 lag-time (min) of dissolution	M_∞ dissolution at infinite time (%)
SOS	4.422 ± 0.526	0.686 ± 0.124	0.385 ± 0.293	102.06 ± 2.09
CPf	13.675 ± 0.671	0.8972 ± 0.0688	0.062 ± 0.470	98.94 ± 1.42
CPf/Stat	35.17 ± 2.13	0.9055 ± 0.0265	0.272 ± 0.116	103.25 ± 2.43
CPf/Mech2	33.668 ± 0.499	0.89092 ± 0.00995	0.3421 ± 0.0584	99.731 ± 0.661
CPi	34.18 ± 5.21	0.8550 ± 0.0835	0.405 ± 0.245	104.46 ± 6.88
CPi/Mech2	55.4 ± 15.3	0.8855 ± 0.0850	0.143 ± 0.382	106.6 ± 13.9

第4節 膨潤性苦味マスキング粒子を含有するOD錠の調製

前節にて、乾式コーティング法により中性領域での放出制御機能を付与したコーティング粒子を調製できることを示した。そこで、放出制御機能が最も高かったコーティング粒子 (CPi/Mech2) を用い、OD錠用に汎用される添加剤 (噴霧乾燥マンニトール、結晶セルロース、クロスボビドン) とともに単発打錠機にて圧縮成形することで、直径10 mm、円形平型のOD錠の調製を試みた。尚、コーティング粒子の配合割合を10 w/w%とした。その結果、OD錠としての適性 (硬度 ≥ 50 N、崩壊時間 ≤ 30 秒) を満たす、硬度90 N、崩壊時間20秒のOD錠を製することができた。そこで、コーティング粒子 (圧縮前) 及びOD錠 (圧縮後) の溶出試験を実施した。その結果、圧縮前後で溶出挙動に相違は認められなかった (Fig. 27)。以前より、コーティング粒子を含有する錠剤を製する際、打錠圧力によりコーティング膜が損傷し、本来の放出制御機能が低下することが報告されている^{56, 57)}。

一方、本研究で提示するコーティング粒子は、溶出試験の結果より、加圧負荷がかかった後でもコーティング膜の損傷を起こさないことが示唆された。前述のSEM画像 (Fig. 24D) が示すように、機械的キュアリング後のコーティング粒子の表面は、被覆過程で強い剪断負荷を受けることにより鱗片型粒子が幾重にも積層したモザイク構造を呈しており、TECによる可塑効果と相まって、加圧による亀裂を生じにくいコーティング膜を形成したものと推察した。ただし、今回の実験では、錠剤重量に対するコーティング粒子の仕込み割合が比較的低かった (10 w/w%) ことから、今後、より苛酷な条件、例えば、仕込み割合30 w/w%での検証が必要であると考ええる。

最後に、コーティング粒子を含有する錠剤の苦味マスキング性能をより厳密に検証するため、先のパドル法の溶出試験に加え、フロースルーセル法による溶出試験を実施した。フロースルーセル法による溶出試験は、溶出液が少ない口腔内での挙動を的確に模擬することができ、検出された放出挙動が味覚センサーによる応答値とよく相関することが報告されている⁵⁸⁾。Fig. 28にフロースルーセル法で得られた短期の溶出プロファイルを示す。水相中で膨潤特性を有するSOS粒子は、300秒で20%以上の溶出率を示し、薬物単体より速やかな放出特性を示した。それに対して、機械的キュアリング後の可塑剤含有コーティング粒子 (CPi/Mech2)、並びにそれを含有するOD錠剤の溶出率は、フェニトイン単体と比較して、開始時から300秒時点までを通して、放出量は約1/3に抑制されていた。このことから、コーティング粒子は優れた苦味マスキング性能が期待でき、打錠後でもその放出制御機能は失われないことが示唆された。

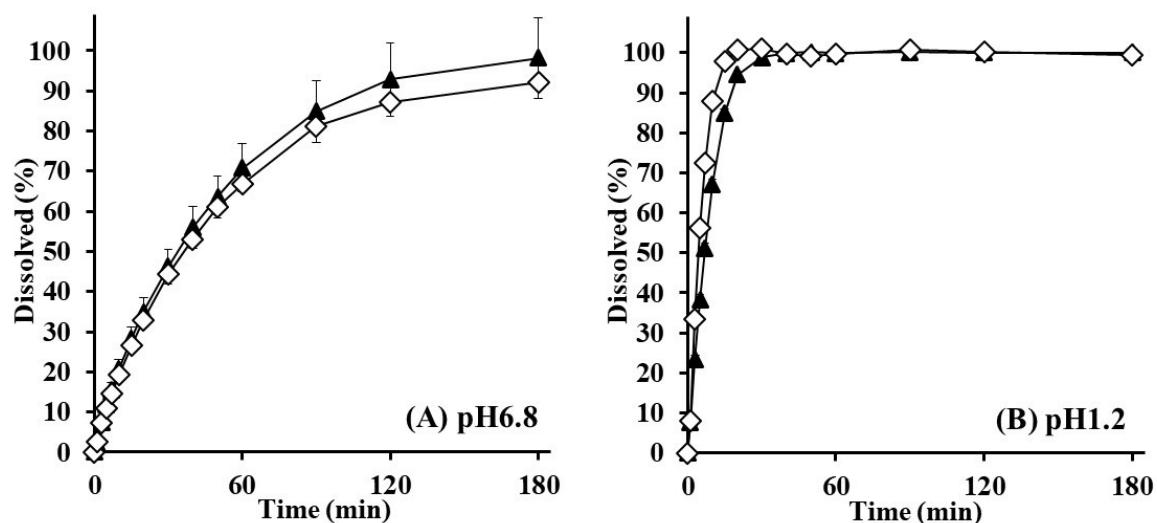


Fig. 27. Release profiles of phenytoin from tablets composed of coated particles after mechanical curing. (A) JP17 second fluid (pH 6.8), (B) JP17 first fluid (pH 1.2). Key: (▲) CPi/Mech2, and (◇) tablets. Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n = 3).

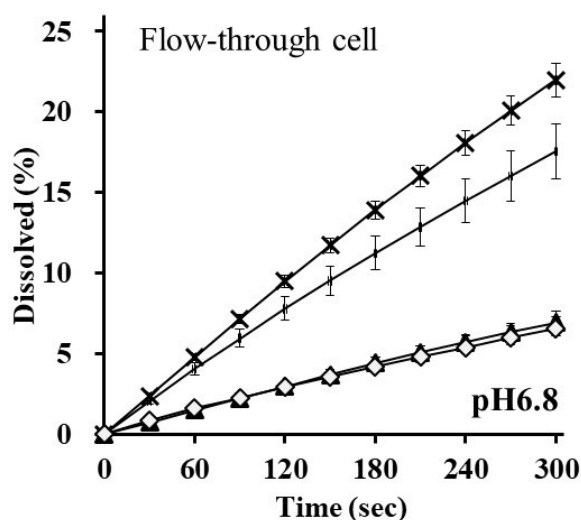


Fig. 28. Release profile, using the flow-through cell method, of phenytoin from tablets composed of coated particles after mechanical curing. JP17 second fluid (pH 6.8). Key: (—) intact phenytoin particles; (x) SOS, (▲) CPi/Mech2, and (◇) tablets. Each point represents the mean $\pm$ S.D. (n = 3).

第5節 膨潤性苦味マスキング粒子の薬物放出メカニズム

崩壊剤粒子 (EX) に薬物をオーダードミクスチャー様に被覆した SOS 粒子を、水相に投入すると直ちに膨潤し、表面に固定された薬物層が水中に微粒子状に分散することを先に報告した。本研究では、SOS 粒子の表面に Ko1-SS 皮膜を施したコーティング粒子を新たに設計した。本コーティング粒子の薬物放出機構は、中性領域では溶解しない Ko1-SS 層が唾液の浸透を阻害し、EX 核の膨潤および薬物の溶解を抑制する。胃内へ移行後は、pH の低下にともない胃溶性膜の溶解が引き金となり、内部へ胃液が浸入し始める。その結果、EX 粒子の膨潤を誘発し、微細な薬物粒子の脱離を通じて遅延のない薬物放出が引き起こされると推察される (Fig. 29)。つまり、胃内への移行をスイッチとする薬物放出のオン・オフ機能を保持した微細なコーティング粒子の提示である。このコーティング粒子は、苦味マスキングしつつ、高いバイオアベイラビリティを担保することが出来る。即ち、通常製剤 (即放性の普通錠やカプセル剤) との生物学的同等性が得られ易いと推察する。更に、無胃酸や低胃酸のように制御膜が溶解しない場合であっても、液相が拡散によりコーティング膜を透過し内部に浸透すれば膨潤機能により制御膜を内側から破裂させ、放出遅延を回避できることが期待できる。

OD 錠を指向した類似の技術として、市販の球形粒子を核粒子として用いたコア・シェル型の苦味マスキング粒子が報告されている^{2,9)}。塩析マスキングシステム⁹⁾は、苦味マスキングと高いバイオアベイラビリティを両立するための薬物放出技術である。この技術の薬物核粒子は、球形の白糖粒子 (Nonpareil 103, 粒子サイズ 710–500 μm) に薬物を薄層被覆することで調製される。薬物粒子の外側に配置された、塩と水溶性ポリマーからなる塩析層は、ラグタイムの形成と即時薬物放出の両方の役割を果たす。対照的に、本研究にて提案する苦味マスキング粒子は、ワイブル関数より得た t_0 値 (Table 5) が示す通り、ラグタイムを認めなかった。Morphologically-directed Raman spectroscopy にて検出した SOS 粒子中の複合化状態の測定結果より、EX 粒子と複合化していない微細な遊離 PHT 粒子が存在することを示している (Fig. 17, EX 相関スコアが 0 付近の 10–20 μm の

プロット)。SOS 粒子より小さく非球形である遊離 PHT 粒子は、Kol-SS による不完全なコーティングを誘発する可能性があり、こうした非複合化粒子が初期溶出の完全な抑制が達成できなかった要因であると推察する。

一方、本研究が提示する苦味マスキング手法は、前述の遊離薬物粒子の生成を抑制するという課題は認められるものの、製薬産業にとって実用的な手段となると考えられる。本研究では、核粒子として球形の崩壊剤粒子を採用し、コーティング粒子に膨潤機能を付与した。即ち、能動的な放出オン・オフ機能を有する苦味マスキング粒子の設計という点で、従来技術と差別化を図ることができる。加えて、核粒子として使用した EX 粒子は $20\sim 80\ \mu\text{m}$ と他のコーティング技術と比べ小さく、より細かいマスキング粒子の設計を可能とする。その結果、口腔内に分散した際の不快な舌触りを回避³⁾することが可能であり、OD 錠に配合するコーティング粒子として非常に優れている。

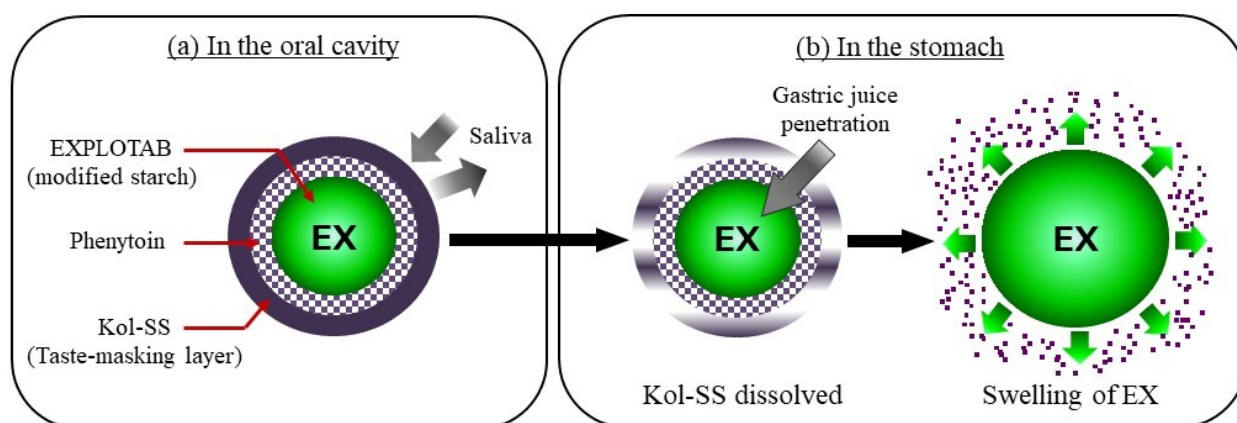


Fig. 29. Schematic diagram of the performance of coated particles containing swellable spherical drug particles. (a) In the oral cavity (neutral pH), the taste-masking layer inhibits the penetration of saliva and suppresses the release of drug. (b) In the stomach (acidic pH), the taste-masking layer dissolves, and core particles begin to swell following contact with gastric juice, thereby promoting the release of the drug.

第6節 小括

乾式複合化装置のみを用いた新規乾式コーティング法（コーティング剤の粉末被覆と成膜化）を構築するため、機械的キュアリング（Mechanical curing）と名付けた従来法にはない動的キュアリング手法を考案した。得られたコーティング粒子は、苦味を抑制しつつ、胃内では速やかに薬物を放出すると推察された。以下、本章で得られた知見を記載する。

- 1) SOS粒子をKol-SSと共にTg以上の温度で機械的剪断処理すると、コーティングだけでなく、軟化したKol-SS粒子をバインダーとした造粒が進行することが示唆された。これに対して、まずSOS粒子をKol-SSと共にTg以下で乾式剪断処理することより、個々のSOS粒子表面にKol-SS粒子を接着させ、その後、Tg以上の温度で乾式剪断処理を継続することで、粒子同士の融合のないフィルム形成を可能とした。
- 2) 静的キュアリングおよび機械的キュアリング後のコーティング粒子（CPf/Stat, CPf/Mech2）の放出制御機能はほぼ同等であり、機械的キュアリングは静的キュアリングの代替となり得ることが示唆された。

- 3) コーティング剤中に可塑剤を添加した場合では、可塑剤を添加しない場合と比較して、機械的キュアリングによる成膜化が進行しやすく、薬物放出が抑制された。
- 4) 機械的キュアリング後のコーティング粒子（可塑剤含有）は、錠剤化しても溶出挙動に変化は生じなかった。この優れた耐打錠性は、機械的剪断力を受けながら何重にもKo1-SS微粒子が積層していく被覆機構に起因すると推測した。また、フロースルーセル法により得た短期の溶出挙動より、打錠後においても優れた放出制御機能を有していることが示唆された。
- 5) 本技術により調製されたコーティング粒子は、中性領域では溶解しないKo1-SS層が唾液の浸透を阻害し、EXコアの膨潤および薬物の溶解を抑制し、苦味マスキング効果を発揮することが期待できる。胃内へ移行後は、pHの低下にともない胃溶性膜の溶解が引き金となり、内部へ胃液が浸入し始める。続いてEX粒子の膨潤を誘発し、微細な薬物粒子の脱離が生じた結果、遅延することのない薬物放出を引き起こすと推察した。

以上、乾式複合化装置のみを用いる新規乾式コーティング技術を確立した。本技術により調製されたコーティング粒子は、口腔内での薬物放出の抑制と胃での速やかな薬物放出を達成した。また本コーティング粒子を配合した苦味マスキング機能が期待できるOD錠の開発に至った。

第5章 総括

本研究では不快な舌触りを感じさせない粒子径 $100\ \mu\text{m}$ 以下の単核構造を有する苦味マスキング粒子およびそれを含有する OD 錠を開発した。従来の湿式コーティング技術では、液体架橋に伴う粒子間凝集が発生するため $100\ \mu\text{m}$ 以下の微粒子への精密な粒子コーティングを行うことは困難であったが、薬物核粒子の調製からその表面へのポリマーコーティングに至るすべての製造工程を水や有機溶媒を一切使用しない乾式複合化技術を利用して実施することで、その目的を達成した。

著者の所属する研究室ではこれまでに、コーンスターチ (CS) 粒子とフェニトイン (PHT) 結晶から成る混合物を機械的剪断処理することにより、薬物結晶のみが粉碎され、CS 粒子表面に薬物粒子が ordered mixture (OM) 様に被覆した複合化粒子 (CS-OM 粒子) を調製できることを示した。この CS-OM 粒子を水相に投入すると、薬物粒子が核粒子から離脱・微細分散し、難溶性薬物の溶出性が改善されることを明らかにした。しかし、OM 粒子中の薬物含量が高くなるにつれて、溶出改善効果は失われた。原因として、薬物含量が増加すると OM 粒子の表面が薬物の疎水性に支配され、水の浸透が遅延すると考えられた。そこで、本研究では、CS-OM 粒子の設計コンセプトを踏襲しつつ、従来法を上回る溶出改善挙動を示す被コーティング用薬物核粒子を設計するため、①親水性 OM 粒子の設計、②膨潤性 OM 粒子の設計という2つのアプローチのもと、検討を実施した。

親水性 OM 粒子の設計では、薬物層中に親水化剤を組み込むことで、薬物層への導水性を向上させ、溶出改善効果を増強することを考案した。従来処方 (CS-OM 粒子) に対して、低融点親水化剤 (PEG) を 10% 質量比で配合し、乾式複合化装置にて機械的剪断処理した。外観観察および粒度分布測定の結果からは、CS 粒子表面に PHT と PEG 粒子の混合物が積層されていることが示唆された。また、溶出性を CS-OM 粒子と比較すると、PEG の添加により薬物含有量が増加した場合でも溶出改善効果が維持された。これは薬物層に組み込まれた PEG が、OM 粒子の濡れ性を改善し、CS 粒子表面からの薬物粒子の自発的な分離を促進したためと推察した。ただし、CS:PHT=9:1 では、PEG を含有した方が逆に溶出がわずかに遅くなっており、設計コンセプトにそぐわない結果となった。原因として、機械的剪断処理中の摩擦熱により部分的に熔融した PEG が乾式結合剤として作用し、薬物粒子同士の造粒が一部進行した結果、薬物粒子の有効表面積の減少を招いたため溶出速度が低下したと推察した。即ち、親水性 OM 粒子の調製により、薬物の溶出性を改善することが可能となったが、その改善効果は幾分制限される結果となった。

そこで、親水性 OM 粒子とは異なる薬物放出メカニズムを有する OM 粒子の開発を試みた。OM 粒子に膨潤性機能を付与するため、核粒子としてスーパー崩壊剤であるデンプングリコール酸ナトリウム (EX) を使用した。EX は、球形で滑らかな表面構造と比較的均一な粒子サイズを有することから、CS 粒子に代わる OM 粒子の核粒子として利用することができると考えた。従来処方 (CS-OM 粒子) と同じ仕込み割合および製造条件にて、PHT と EX の混合物を機械的剪断処理し、EX を核とした OM 粒子 (EX-OM 粒子) を調製した。SEM-EDX 画像および粒度分布の結果より、機械的剪断処理により微細化された PHT 粒子が核粒子である EX の表面に固定化されたことが示唆された。Morphologically-directed Raman spectroscopy による成分分析および画像解析により EX-OM 粒子中の EX と PHT の混合状態を精査した結果、大部分の粒子が EX と PHT の両成分から構成されており、ordered mixture 様の複合化粒子が形成されていることを指示した。溶出性の検討では、CS-OM 粒子のような薬物配合比の上昇に伴う溶出改善効果の低下はみられず、PHT の配合割合が高い EX8:2

や EX7:3 においても CS9:1 と同等の溶出挙動を示した。また、前述の親水性 OM 粒子の溶出性と比較しても優れていた。独自に確立した分散沈降試験より、両 OM 粒子の薬物放出の違いについて考察した。CS-OM 粒子を水相に投入した場合、薬物粒子は CS 粒子の表面から小さな凝集体として徐々に分離するが、一部の薬物粒子は CS 粒子の表面に残留する。一方、EX-OM 粒子では、水と接触後に EX 核粒子が急速に膨潤することで、EX 粒子表面からすべての薬物粒子が脱離し、概ね $10\mu\text{m}$ 未満の微小サイズとなって分散することから、溶出性を顕著に改善すると推論した。著者らは、こうした膨潤に伴う溶解改善が施された ordered mixture 構造を持つ粒子を Swell-OM-Spheres (Swellable-ordered mixed spherical drug particles, SOS) と命名した。

次に、本 SOS 粒子の表面に胃溶性コーティング粉末を乾式コーティングすることにより、苦味を抑制しつつ胃内で薬物放出を促進する微細な薬物含有粒子 (粒子径 $100\mu\text{m}$ 以下) の設計を試みた。胃溶性コーティング粉末として、Kol-SS ラテックス剤を噴霧凍結乾燥した Kol-SS 粉末を用いた。SOS 粒子への Kol-SS の粉末被覆と成膜化を同時に進行するため、Kol-SS のガラス転移点 (T_g) よりも高い温度で機械的に処理したところ、粗大粒子が発生し、単一粒子へのコーティングは困難であった。そこで、先ず T_g 以下で Kol-SS を SOS 粒子に粉末被覆し、続いて T_g 以上で機械的キュアリングを施す二段階工程とすることで、完全なコア・シェル構造のコーティング粒子を得るに至った。即ち、本乾式コーティングを成功に導く鍵は、温度を厳密に制御したうえで、粉体被覆とフィルム形成の両工程を完全に分離するところにあった。棚式恒温装置内における静置状態での成膜化工程 (静的キュアリング) に対し、このような機械的剪断処理によって成膜化する手法を機械的キュアリング (Mechanical curing) と名付けた。

機械的キュアリング後のコーティング粒子は、鱗片形状の Kol-SS 粒子からなる積層構造を示し、静的キュアリングで得られるシームレス構造とは異なっていたが、両粒子の中性試験液 (口腔内に相当) における溶出抑制効果は、ほぼ同等であった。また、Kol-SS に可塑剤を配合することにより、より低温での成膜化が可能となり、溶出抑制効果はいつそう増大した。低温での成膜化工程は、作業者の安全面から実用的にも有意義である。一方、酸性試験液 (胃液に相当) 中では、コーティング後も SOS 粒子の即放出挙動は維持され、速やかな薬物放出を達成した。また、こうしたコーティング粒子の溶出挙動は錠剤化しても維持された。以上の結果より本コーティング粒子は、口腔内では Kol-SS 層が唾液の浸透を阻害することで、薬物溶出を抑制し苦味マスキング効果を発現するが、一旦、胃内へ移行すると pH の低下に伴う胃溶性膜の溶解が引き金となり、胃液が粒子内部に浸入して EX 粒子の膨潤を誘発し、微細な薬物粒子が EX 表面から放出され、急速な薬物放出に至ると推察した。こうして微細なコーティング粒子に溶出開始のオン・オフ機能を付与するに至った。

以上、苦味マスキング機能を備えたコーティング粒子の新規な製造方法を確立した。原料投入から成膜までを同一装置内で完結することができる本製造プロセスは、水をはじめとする溶媒を除去する工程が必要ないため、作業時間を短縮することができる。それ故、従来の湿式スプレーコーティングや静的キュアリングを伴う乾式コーティングと比べて生産性の面で優れている。本研究にて確立した完全乾式法による微粒子コーティング技術は、現在製薬業界で注目を集めている医薬品の連続生産への展開も可能である。また、本苦味マスキング粒子は、粒径が $100\mu\text{m}$ 以下であることから口腔内でのざらつきが少なく、また含量均一性を確保しやすいことから、近年、小児用製剤として着目されているミニ OD 錠⁵⁹⁾への利用も大いに期待される。流動層法に基づく従来の湿式コーティング技術とは一線を画する乾式球形造粒・コーティング技術が、製薬分野をはじめとする様々

な産業界における機能性粒子を創出する新機軸となることを期待しつつ、結びとする。

実験の部

1. 試料

1.1 OM 粒子の調製（第 1, 2 章）

難溶性モデル薬物としてフェニトイン（PHT）（超高純度グレード，富士フィルム和光純薬）を用いた。乾式複合化プロセスにおける粉碎媒体および核粒子として、コーンスターチ（CS）（日局グレード，日本コーンスターチ）とデンプングリコール酸ナトリウム（EX）（EXPLOTAB [日局グレード]，レッテンマイヤー）を使用した。CSとPHTは、受け入れたままの状態で使用し、EXは旋回気流式ふるい分け装置（Spin Air Sieve SAM-75，セイシン企業）にて分級し、 $25\mu\text{m}$ 篩上残留物を使用した。親水性OM粒子を調製するための親水性物質として、ポリエチレングリコール6000（PEG）（三洋化成工業）をジェットミル（A-0，セイシン企業）にて粉碎し（空気圧0.6 MPa）、使用した。

1.2 OM 粒子の乾式コーティング（苦味マスキング粒子の調製）（第 3, 4 章）

モデル薬物としてPHT、核粒子としてEXを使用した（前項と同様）。コーティング剤として、メタクリル酸メチル・メタクリル酸ジエチルアミノエチル共重合体（Kol-SS）分散液（Kollicoat Smartseal 30D，BASF）を使用した。可塑剤として、クエン酸トリエチル（TEC）（富士フィルム和光純薬）を使用した。精製水および各種溶媒は、脱イオン水および分析試薬グレードをそれぞれ使用した。

1.3 OD 錠の調製（第 4 章）

OD錠用の賦形剤として、D-マンニトール（Parateck M100，メルク）、微結晶性セルロース（KG802，旭化成）、崩壊剤としてクロスポビドン（Kollidon CL-F，BASF）、および滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（Mg-St）（富士フィルム和光純薬）を使用した。

2. 試料の調製

2.1 親水性 OM 粒子の調製（第 1 章）

Table 1 に示す成分および分量を乾式複合化装置（NOB-mini，ホソカワミクロン）に仕込み、蓋をした後、攪拌容器を垂直にして運転を開始した。ローターの回転速度を 1.5 min かけて徐々に 5,000 rpm まで上げ、その後 10 min 運転を継続した。装置運転中は容器温度を 30 °C 未満に保つために、容器周辺のジャケットに 20 °C に調製した水を循環した。運転終了後、攪拌容器を上下反転して処理末を回収した。各サンプル粉末はガラスバイアルに入れ、分析試験を実施するまでデシケーターにて室温で保管した。

2.2 膨潤性 OM 粒子の調製（第 2 章）

Table 3 に示す成分および分量を乾式複合化装置（NOB-mini，ホソカワミクロン）に仕込み、蓋をした後、攪拌容器を垂直にして運転を開始した。ローターの回転速度を 1.5 min かけて徐々に 5,000 rpm まで上げ、その後 10 min 運転を継続した。装置運転中は容器温度を 30 °C 未満に保つために、容器周辺のジャケットに 20 °C に調節した水を循環した。運転終了後、攪拌容器を上下反転して「Normal」と名付けた処理末を回収皿に回収した。また、容器内壁とローターに付着した粉末

を「Normal」とは別に回収し、「Loss」と名付けた。各サンプル粉末はガラスバイアルに入れ、分析試験を実施するまでデシケーターにて室温で保管した。

2.3 粉末コーティング剤の調製（第3章）

Kol-SS水分散液を噴霧凍結乾燥(SFD)技術により粉末化した⁵⁰⁾。始めに、Kol-SS分散液(Kollicoat Smartseal 30D、30%ラテックス)を精製水にて希釈し、Kol-SSの10 w/w%分散液を調製した。また、これとは別に、追加でKol-SSの固形分量に対して10 w/w%のTECを添加し、可塑剤入りのKol-SS分散液を調製した。その後、Kol-SS分散液を、噴霧乾燥機(SD-1000, 東京理科器械)に付属した2流体スプレーノズルを用いて、20 cmの高さからステンレス容器内の液体窒素表面に噴霧した(液体供給速度: 30 mL/分; 噴霧空気圧: 50 kPa)。次に、得られた凍結微粒子を、-30 °Cに設定した凍結乾燥機(FD-550, 東京理化学器械)にて2時間放置することにより液体窒素を完全に除去した。続いて、同装置にて気圧を133 Pa以下まで減圧した後、棚温度を20 °Cに設定し、凍結微粒子中の氷を昇華除去した。成り行きにて24時間放置(温度20 °C、気圧5 Pa以下)した後、常圧に戻して製品を取り出した。その後、得られたKol-SS粉末を目開き1.0 mmの篩に通した。本研究では、可塑剤を含まないKol-SS粉末をKol-SSf (plasticizer-free)、可塑剤を含有するKol-SS粉末をKol-SSi (plasticizer-in)と表記した。

2.4 機械的キュアリングによるコーティング粒子の調製（第3, 4章）

2.2項にて調製したEX:PHT=7:3から成る複合化粒子(被コーティング粒子)をSOS粒子と呼称する。Fig. 22のフローチャートに従い、乾式複合化装置のみを用いて、Kol-SS (Kol-SSf, Kol-SSi)によるSOS粒子の粉末被覆と、その後のキュアリングを実施した。SOSとKol-SSfをTable 4に示すSOS:Kol-SS=7:3の質量比でNOB-miniに仕込み、下記Table 6に示す条件で機械的に処理した。粉末被覆工程およびキュアリング工程のローター回転数および運転時間は、それぞれ3,000 rpmおよび10 minと統一した。一方、ジャケットの設定温度は、可塑剤の有無および工程により適宜変更した。以下に操作手順と設定温度の詳細を記述する。なお、20 °CはKol-SS (Kol-SSf, Kol-SSi共に)のガラス転移温度(Tg)よりも20 °C以上低い温度、80 °CはKol-SSfのTgより20 °Cほど高い温度、60 °CはKol-SSiのTgより20 °Cほど高い温度として設定した。

Table 6 Operational conditions of dry coating processes

Particle Type	Plasticizer	Powder coating			Mechanical curing		
		Temp (°C)	Speed (rpm)	Time (min)	Temp (°C)	Speed (rpm)	Time (min)
CPf	Free	20	3000	10	-	-	-
CPf/Mech1	Free	80	3000	10	-	-	-
CPf/Mech2	Free	20	3000	10	80	3000	10
CPi	In	20	3000	10	-	-	-
CPi/Mech2	In	20	3000	10	60	3000	10

粉末コーティング剤に可塑剤を添加しない系列 (plasticizer-free) では、SOS 粒子と Kol-SSf 粉末を乾式複合化装置にて 20 °C で機械的剪断処理し、SOS 粒子の表面に Kol-SSf 粒子を固定化した粉末被覆粒子 (CPf : Coated particles with plasticizer-free polymer) を調製した。続いて、同装置内にて 80 °C で加熱しながら機械的剪断処理し、Kol-SSf 層が成膜化したコーティング粒子 (CPf/Mech2 : CPf after mechanical curing through 2 steps) を調製した。またこれとは別に、SOS 粒子表面への Kol-SSf の粉末被覆とキュアリングを同時に進行させるため、SOS 粒子と Kol-SSf 粉末を 80 °C で加熱しながら機械的剪断処理して複合化粒子 (CPf/Mech1 : CPf after mechanical curing through 1 step) を調製した。なお、CPf/Mech2 および CPf/Mech1 の末尾の番号は、機械的剪断プロセスの工程数を示す。

粉末コーティング剤に可塑剤を添加する系列 (plasticizer-in) では、SOS 粒子と Kol-SSi 粉末を 20 °C で機械的剪断処理し、SOS 粒子の表面に Kol-SSi 粒子を固定化した粉末被覆粒子 (CPi : Coated particles with plasticizer-in polymer) を調製した。続いて、同装置内にて CPi を 60 °C で加熱しながら機械的剪断処理することで、Kol-SSi 層が成膜化したコーティング粒子 (CPi/Mech2 : CPi after mechanical curing through 2 steps) を調製した。調製したすべての複合化粒子は、ガラスバイアルに入れた後、分析試験を実施するまでデシケーターにて室温で保管した。

2.5 静的キュアリングによるコーティング粒子の調製 (第 3, 4 章)

2.4 で調製した CPf (粉末被覆粒子) を、クッキングシートを敷いたシャーレ上に単一層となるよう散布し、80 °C に設定した棚式恒温装置 (ドライオーブン) (DRA630DA, ADVANTEC) 内にて、6 時間保管した。成膜された粒子を CPf/Stat (CPf after static curing) と表記し、ガラスバイアルに入れた後、分析試験を実施するまでデシケーターにて室温で保管した。

2.6 OD 錠の調製 (第 4 章)

機械的キュアリング後のコーティング粒子を OD 錠に汎用される各種添加剤と共に圧縮成形して OD 錠を調製した。初めに、CPi/Mech2 (3 g)、D-マンニトール (22.5 g)、微結晶性セルロース (3 g)、およびクロスボビドン (1.5 g) をポリエチレンバッグ内で 5 分間混合した。続いて、錠径 10 mm の平錠用の臼杵に 5 w/v% ステアリン酸マグネシウム (99.5% エタノール) 分散液を塗布した後、臼に上記混合物 300 mg を手動で充填し、万能圧縮引張試験装置 (Autograph AG-X, 島津製作所) を用いて、圧力 75 MPa、圧縮速度 1 mm/min の条件で圧縮成形した。得られた錠剤の錠厚および硬度をデジタルゲージ (DG-933, 小野測器) および錠剤硬度計 (PC-30, 岡田精工) にてそれぞれ測定した。

3. 評価方法

3.1 粒子の形態観察

絶縁性粘着両面テープを貼り付けたサンプル台にサンプル粒子を散布した後、スパッタリング装置 (JFC-1600, 日本電子) を使用して、サンプル粒子を白金でコーティングした。続いて、走査型電子顕微鏡 (SEM) (JSM-6060, 日本電子) を用いて、サンプル粒子の表面形態を観察した。また、これとは別に、サンプル粒子を回転式マイクローム (RM2155, ライカ) にて切断し、断面を SEM で観察すると共に、エネルギー分散型 X 線分析 (EDX) (JSM-IT100LA, 日本電子) を使用して元素マッ

ピングを行った。

3.2 粒度分布の測定

乾式分散装置 (Sukesan AS2PD-6, セイシン企業) を用いて、0.4 MPa の圧縮空気でサンプル粒子を乾式分散し、レーザー回折・散乱式粒度分布測定装置 (LMS-2000e, セイシン企業) にて粒子径を測定した。体積基準の累積分布曲線より代表的粒子径 (10%粒子径 : D10, 50%粒子径 : D50, 90%粒子径 : D90) を得た。また、粒度分布幅の指標であるスパン値を式(4)に従い算出した。

$$\text{Span} = \frac{D90-D10}{D50} \quad \dots (4)$$

3.3 粒子画像解析および成分分析

粒子画像解析およびラマン顕微分光法により、SOS 粒子および物理混合品 (何れも EX:PHT=7:3) の粒子径測定および成分分析を実施した。初めに、形態学的ラマン分光装置 (モフォロギ 4-ID, マルバーン・パナリティカル) に付属している分散ユニットを使用して、サンプルをサンプルステージ上のガラスプレートに乾式分散した。続いて、倍率 25 倍のレンズを使用して、個々の SOS 粒子の画像を取得した。物理混合品については、倍率 50 倍のレンズを使用して粒子画像を取得した。次に、solidity : 0.90 以上且つ Heywood 径 (投影面積円相当径) : 10 μm 以上の粒子に対して、波長 785 nm のラマンレーザーを 10 秒間照射し、合計 10,000 粒子分のラマンスペクトル (スペクトル範囲 150~1800 cm^{-1}) を収集した。なお、倍率 50 倍のラマンレーザーのスポットサイズは、直径約 2 μm である。取得したラマンスペクトルの解析に関しては、予め EX 原末 (Intact EX) および PHT 原末 (Intact PHT) のスペクトルをライブラリーとして装置に登録しておき、これらのスペクトルとの類似性を評価することにより、サンプル粒子の成分特定を行った。即ち、サンプル粒子の 2 次微分スペクトルと EX の 2 次微分スペクトルの相関係数 (EX correlation score) を算出することにより、双方の類似性を数値化した。EX correlation score=1 であれば、対象粒子は純粋な EX であることを示し、EX correlation score=0 であれば、対象粒子は EX 成分を全く含んでいない、すなわち純粋な PHT であることを示す。ただし本スコア値は配合質量比を表すものではない。ラマンスペクトルの測定および EX correlation score の算出は、装置付属のソフトウェアを使用して自動で実行した。最後に、データ解析およびグラフ作成ソフトウェア (Igor Pro software version 8.04, Wavemetrics) を使用して、粒子サイズ (Heywood 径) に対する EX correlation score をプロットした散布図 (Fig.17) を作成した。

3.4 薬物含量測定

約 20 mg の試料粉末を正確に秤量し、200 mL の 50%メタノール水溶液に溶解し、孔径 0.45 μm のメンブレンフィルター (Dismic-13HP, 親水 PTFE, ADVANTEC) で濾過した。次に、必要に応じてメタノールで希釈した後、PHT の濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC, LC solution, 島津製作所) により測定した。HPLC の使用機器、測定条件を Table 7 に示す。

Table 7 Measurement condition of HPLC assay for phenitoin

Apparatus	Condition
Pump	LC-10AD (Shimadzu)
Absorbance detector	SPD-10A (Shimadzu)
System controller	LC solution (Shimadzu)
Column	Inertsil ODS-3, 5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm (GL Sciences)
Oven temperature	40 $^{\circ}$ C
Wavelength	258 nm (D ₂ lamp)
Mobile phase	Acetonitrile:10mM Na ₂ HPO ₄ solution, 11:9 v/v
Flow rate	0.8 mL/min

3.5 分散沈降試験

OM 粒子の薬物分散特性を評価するため、沈降法と組み合わせた分散薬物粒子の粒子径測定および残留粒子量の定量を実施した。初めに、分散媒として、0.5%ポリビニルピロリドン (PVP) と 0.1% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) の混合水溶液を調製し、2.0 mL 容量の円筒型容器に分散媒として 1.5 mL を分注した。続いて、分散媒にサンプル粒子を添加し、1 分間ボルテックスミキサー (Vortex-Genie-2、Scientific Industries) にて攪拌したのち静置し、分散粒子を自然沈降させた。なお、測定に使用するサンプル粒子の量は、粒子径測定時に 8.0 mg/mL、薬物含量の定量時に 0.2 mg/mL の薬物濃度となるように設定した。サンプリングは、最大 24 時間までの複数時点で実施し、液面から 1.5 cm の位置 (容器底面から液面までの高さ : 3.5 cm) から懸濁液 (100 μ L) を採取した。採取した懸濁液を薬物の飽和溶液で希釈した後、レーザー回折散乱法 (湿式法) (LMS-30、セイシン企業) を用いて分散粒子の粒度分布を測定した。また、懸濁液中の薬物濃度を、3.4 の方法に従い定量した。得られた懸濁液濃度から同温度での薬物飽和濃度を減じ、懸濁粒子量のみの薬物濃度 (薬物粒子濃度) とした。

沈降過程の解析については自由沈降速度式であるストークス式 (5) ³⁸⁾ を用いた。本試験での各パラメータ値 (粒子密度、分散媒密度、分散媒粘度、沈降距離) を代入して導いた (6) 式は、沈降時間を決めれば沈降粒子径が一義的に決定されることを示しており、理論上、この粒子径以上の粒子は採取されない。したがって、この粒子径をカットオフ径と称した。

$$d = \sqrt{\frac{18\eta}{(\rho_p - \rho)g}} \cdot \sqrt{\frac{h}{t}} \quad \dots (5)$$

$$d_{\text{cut-off}} = \frac{2.753 \times 10^{-2}}{\sqrt{t}} \text{ (cm)} = \frac{2.753 \times 10^2}{\sqrt{t}} \text{ (}\mu\text{m)} \quad \dots (6)$$

d: particle diameter (= cut-off diameter) (cm)

ρ_p : density of drug particles (= 1.40 g/cm³)

ρ : density of water (= 1.00 g/cm³)

η : viscosity of the aqueous dispersion medium (0.011 g/cm·s)

h: sedimentation depth (= 1.5 cm)

t: sedimentation time (sec)

g: gravitational acceleration (= 980 cm/s²)

e.g.: t = 1800 sec (= 30 min), $d_{\text{cut-off}}$ = 6.5 μ m; t = 8400 sec (= 140 min), $d_{\text{cut-off}}$ = 3.0 μ m

沈降開始時の薬物粒子濃度に対する各沈降時間後の薬物粒子濃度の比率はカットオフ径以下の薬物粒子が全粒子に占める質量割合を表しており、これを薬物粒子残存率と定義した。種々の時間において、沈降時間から算出したカットオフ径に対して残存率をプロットし、それを結ぶことで、分散薬物粒子の累積粒度分布を得た。

3.6 粘度測定

分散沈降試験に使用した分散媒 (25 °C) の粘度は、コーンプレート型粘度計の回転粘度計 (DV-II-Pro, ブルックフィールド) を使用して測定した。

3.7 密度測定

PHT および EX の粒子密度は、ピクノメーター (ウルトラピクノメーター1000, カンタククロームジャパン) を使用して、ヘリウムガス置換法により測定した。

3.8 示差走査熱量測定 (DSC)

噴霧凍結乾燥法にて調製した粉末コーティング剤 (Kol-SSf, Kol-SSi) 10 mg を直径 4.5 mm の臼に充填し、万能圧縮引張試験装置 (Autograph AG-X, 島津製作所) を用いて、圧力 100 MPa、圧縮速度 1.0 mm/min の条件で圧縮した。続いて、圧縮物をアルミニウムパンで圧着した後、示差走査熱量測定装置 (DSC-60, 島津製作所) にセットした。まず初めに、サンプルを 130 °C に加熱後、液体窒素を使用して冷却した。その後、乾燥窒素ガスでパージしながら、温度変化率 5 °C/min で -50 °C から 130 °C まで再度加熱した。ガラス転移温度 (T_g) は、得られた DSC 曲線のベースライン変化の開始時点と終了時点の中間地点の温度とした。

3.9 薬物放出性の評価 (パドル法)

第 17 改正日本薬局方 (JP17) に準じ、溶出試験装置 (NTR-3000, 富山産業) を用いてパドル法により、機械的剪断処理後の粒子および錠剤の薬物放出挙動を評価した。OM 粒子 (非コーティング粒子) では、PHT 10 mg に対応するサンプル粒子を 37 ± 0.5 °C に加温した 900 mL の試験液に入れ、パドル回転数 50 rpm の条件で試験を実施した。試験液には、胃腸管での溶解挙動を推定するため、溶出試験第 1 液 (pH 1.2) と溶出試験第 2 液 (pH 6.8) を使用した。一方、コーティング粒子では、分散性を確保するために 2.6 に記載した OD 錠の組成と同一になるよう、コーティング粒子と添加剤の混合粉末を調製した。PHT 6.3 mg に対応する混合粉末を用い、OM 粒子と同一の試験条件で実施した。所定時間 (1、3、5、7、10、15、20、30、40、50、60、90、120、および 180 min) ごとに溶出液 1 mL を採取した後、ベッセルにフレッシュな試験液 1 mL を補充した。採取した溶出液は、孔径 $0.45 \mu\text{m}$ のメンブレンフィルター (Dismic-13HP, 親水 PTFE, ADVANTEC) で濾過し、濾液中の薬物濃度を HPLC により測定した。なお、測定条件は Table 7 に記載した通りである。

3.10 薬物放出性の評価 (フロースルーセル法)

機械的剪断処理後の粒子および錠剤について、口腔内における薬物の初期溶出性を模擬するため、JP17 に準じ、フロースルーセル法溶出試験装置 (DF-7, 大日本精機) を用いて溶出試験を実施した。

試験液には、人工唾液（NaCl : 1.44 g/L, KCl : 1.47 g/L, および Tween 80 : 3 g/L）を用い、内径 22.6 mm のセルの底に直径 5 mm のガラスビーズを置き、その上から直径 0.4 mm のビーズを充填した。粉末状のサンプル（打錠前）では、分散性を統一するためパドル法と同様に、事前に添加剤との混合粉末を調製し、PHT 6.3 mg に相当する混合粉末（OD 錠の場合は 1 錠）をセルに充填した。水浴の温度を 37.0 ± 0.5 °C に設定し、人工唾液をポリエチレンラインフィルター（DF-PE05、孔径 : $5 \mu\text{m}$ ）を通して、流速 8 mL/min でセルに循環させた。その後、溶出液（1.0 mL）を 30 秒ごとに 5 分間採取し、孔径 $0.45 \mu\text{m}$ のメンブランフィルター（DISMIC-13HP, 親水 PTFE, ADVANTEC）で濾過したのち、濾液中の薬物濃度を 3.4 に記載した方法に従い HPLC を使用して測定した。続いて、薬物溶出積算値を時間に対しプロットし、初期溶出挙動とした。

3.11 錠剤の崩壊性の評価

錠剤の崩壊時間を OD 錠用崩壊試験機（トリコープテスター, 岡田精工）にて測定した。口腔内での崩壊状態を模擬するため、試験液として 3.10 に記載した 37 °C の人工唾液を使用した。

3.12 溶出挙動の数値解析

各コーティング粒子の溶出抑制効果を定量的に評価すべく、パドル法で得られた溶出試験結果に対して、データ解析ソフトウェア（Igor Pro software version 8.04, Wavemetrics）を使用して、Weibull 関数 (7)⁵²⁾ によるフィッティングを行い、以下の Weibull パラメータ M_∞ , t_0 , β および τ_d を算出した。

$$M_t = M_\infty \left\{ 1 - \exp \left[- \left(\frac{t - t_0}{\tau_d} \right)^\beta \right] \right\} \dots (7)$$

M_t : dissolution (%) at time 't' (min)

M_∞ : dissolution (%) at infinite time

t_0 : lag-time (min) of the dissolution

β : shape parameter of the curve

τ_d : mean dissolution time (min) when 63.2% of M_∞ has been dissolved.

なお、形状パラメータ β は、指数関数 ($\beta=1$)、シグモイド型 ($\beta > 1$) および放物線 ($\beta < 1$) といったグラフの形を決定し、平均溶出時間 (τ_d) は検体中に含まれる薬物の 63.2% が放出するのに必要な時間を表す。

引用文献

- 1) **Y. Nakano, A. Maeda, S. Uchida, N. Namiki** : Preparation and evaluation of unpleasant taste-masked pioglitazone orally disintegrating tablets
Int. J. Pharm., **446**, 160–165 (2013)
- 2) **T. Nishiyama, T. Ogata, T. Ozeki** : Preparation of bitter taste-masking granules of lafutidine for orally disintegrating tablets using water-insoluble/soluble polymer combinations
J. Drug Deliv. Sci. Technol., **32**, 38–42 (2016)
- 3) **J. Xu, L.L. Bovet, K. Zhao** : Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets
Int. J. Pharm., **359**, 63–69 (2008)
- 4) **M. Pein, M. Preis, C. Eckert, F.E. Kiene** : Taste-masking assessment of solid oral dosage forms–A critical review
Int. J. Pharm., **465**, 239–254 (2014)
- 5) **B. Al-kasmi, M.B. Alsirawan, M. Bashimam, H. El-zein** : Mechanical microencapsulation: The best technique in taste masking for the manufacturing scale - Effect of polymer encapsulation on drug targeting
J. Control. Release., **260**, 134–141 (2017)
- 6) **X. Hu, Y. Li, E. Zhang, X. Wang, M. Xing, Q. Wang, J. Lei, H. Huang** : Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing taste-masked microcapsules of berberine hydrochloride
AAPS PharmSciTech., **14**, 29–37 (2013)
- 7) **Y.D. Priya, Y.A. Chowdary, T.E.G.K. Murthy, B. Seshagiri** : Design and evaluation of atomoxetine HCL pellets by MUPS Technology
Int J Pharm Pharm Sci., **6**, 110–115 (2014)
- 8) **U. Stange, C. Führling, H. Gieseler** : Taste masking of naproxen sodium granules by fluid-bed coating
Pharm. Dev. Technol., **19**, 137–147 (2014)

- 9) **T. Yoshida, H. Tasaki, A. Maeda, M. Katsuma, K. Sako, T. Uchida** : Salting-out taste-masking system generates lag time with subsequent immediate release
Int. J. Pharm., **365**, 81–88 (2009)
- 10) **R. Matsui, S. Uchida, N. Namiki** : Combination Effect of physical and gustatory taste masking for propiverine hydrochloride orally disintegrating tablets on palatability
Biol. Pharm. Bull., **38**, 17–22 (2015)
- 11) **K. Jono, H. Ichikawa, M. Miyamoto, Y. Fukumori** : A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating
Powder Technol., **113**, 269–277 (2000)
- 12) **S.I. Kimura, S. Uchida, K. Kanada, N. Namiki** : Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets
Int. J. Pharm., **484**, 156–162 (2015)
- 13) **R. Pfeffer, R.N. Dave, D. Wei, M. Ramlakhan** : Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating
Powder Technol., **117**, 40–67 (2001)
- 14) **J.A. Hersey** : Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice
Powder Technol., **11**, 41–44 (1975)
- 15) **N.H. Shah, W. Phuapradit, M. Bachynsky, M.H. Infeld, K. Iqbal, A.W. Malick** : High energy ordered mixture for improving the dissolution rate of sparingly soluble compounds
Drug Dev. Ind. Pharm., **20**, 873–888 (1994)
- 16) **C. Nyström, M. Westerberg** : The use of ordered mixtures for improving the dissolution rate of low solubility compounds
J. Pharm. Pharmacol., **38**, 161–165 (1986)
- 17) **P. Bannister, N. Harnby** : A colorimetric technique for assessing the mixture quality of fine particle mixtures
Powder Technol., **36**, 275–279 (1983)

- 18) **M. Capece, R.N. Davé** : Solventless polymer coating of microparticles
Powder Technol., **261**, 118–132 (2014)
- 19) **S. Nakamura, S. Kondo, A. Mohri, T. Sakamoto, H. Yuasa** : Preparation of controlled-release particles based on spherical porous silica used as the drug carrier by the dry coating method
AAPS PharmSciTech., **19**, 1493–1499 (2018)
- 20) **K. Kondo, S. Kato, T. Niwa** : Mechanical particle coating using polymethacrylate nanoparticle agglomerates for the preparation of controlled release fine particles: The relationship between coating performance and the characteristics of various polymethacrylates
Int. J. Pharm., **532**, 318–327 (2017)
- 21) **T. Yasunaga, K. Nakamura, T. Andoh, H. Ichikawa** : Binder-free dry particulate coating process using a mild vibration field: Effects of glass-transition temperature and powdering method of polymeric coating agents on coating performance
Int. J. Pharm., **561**, 206–218 (2019)
- 22) **T. Niwa, M. Yoshida, N. Hayashi, K. Kondo** : One step preparation of spherical drug particles by contamination-free dry milling technique with corn starch beads
Int. J. Pharm., **528**, 624–636 (2017)
- 23) **A.A. Noyes, W.R. Whitney** : The rate of solution of solid substances in their own solutions
J. Am. Chem. Soc., **19**, 930–934 (1897)
- 24) **D. Geldart, E.C. Abdullah, A. Verlinden** : Characterisation of dry powders
Powder Technol., **190**, 70–74(2009)
- 25) **X. Han, C. Ghoroi, D. To, Y. Chen, R. Davé** : Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles
Int. J. Pharm., **415**, 185–195 (2011)
- 26) **S. Varghese, C. Ghoroi** : Improving the wetting and dissolution of ibuprofen using solventless co-milling
Int. J. Pharm., **533**, 145–155 (2017)

- 27) **A. Hussain, G. Smith, K.A. Khan, N.I. Bukhari, N.I. Pedge, I. Ermolina** : Solubility and dissolution rate enhancement of ibuprofen by co-milling with polymeric excipients
Eur. J. Pharm. Sci., **123**, 395–403 (2018)
- 28) **J.N. Staniforth, J.E. Rees, F.K. Lai, T.L.J.A. Hersey** : Interparticle forces in binary and ternary ordered powder mixes
J. Pharm. Pharmacol., **34**, 141–145 (1982)
- 29) **L. Qu, Q. Zhou, J.A. Denman, P.J. Stewart, K.P. Hapgood, D.A.V. Morton** : Influence of coating material on the flowability and dissolution of dry-coated fine ibuprofen powders
Eur. J. Pharm. Sci., **78**, 264–272 (2015)
- 30) **L.-W. Zhang, H.-B. Fu, Y.-F. Zhu** : Efficient TiO₂ Photocatalysts from surface hybridization of TiO₂ particles with graphite-like Carbon
Adv. Funct. Mater., **18**, 2180–2189 (2008)
- 31) **L. Qu, P.J. Stewart, K.P. Hapgood, S. Lakio, D.A.V. Morton, Q. (Tony) Zhou** : Single-step coprocessing of cohesive powder via mechanical dry coating for direct tablet compression
J. Pharm. Sci., **106**, 159–167 (2017)
- 32) **J. Koskela, D.A. V Morton, P.J. Stewart, A.M. Juppo, S. Lakio** : The effect of mechanical dry coating with magnesium stearate on flowability and compactibility of plastically deforming microcrystalline cellulose powders
Int. J. Pharm., **537**, 64–72 (2018)
- 33) **T. Tay, D.A.V. Morton, T.R. Gengenbach, P.J. Stewart** : Dissolution of a poorly water-soluble drug dry coated with magnesium and sodium stearate
Eur. J. Pharm. Biopharm., **80**, 443–452 (2012)
- 34) **R. Sonoda, M. Horibe, T. Oshima, T. Iwasaki, S. Watano** : Improvement of dissolution property of poorly water-soluble drug by novel dry coating method using planetary ball mill.
Chem. Pharm. Bull., **56**, 1243–1247 (2008)

- 35) **S. Ueda, T. Hata, S. Asakura, H. Yamaguchi, M. Kotani, Y. Ueda** : Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). I. Concept and design
J. Drug Target., **2**, 35–44 (1994)
- 36) **S. Ueda, H. Yamamaguchi, M. Kotani, S. Kimura, Y. Tokunaga, A. Kagayama, T. Hata** :
Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). II. Design of
multiparticulate TES and in vitro drug release properties
Chem. Pharm. Bull., **42**, 359–363 (1994)
- 37) **N. Visavarungroj, J.P. Remon** : Crosslinked starch as a disintegrating agent
Int. J. Pharm., **62**, 125–131 (1990)
- 38) **Y. Mori, G. Jimbo, J. Iwakura, A. Yoshizawa** : Mechanism of wet classification by rotating impeller.
New theoretical correlation of partial recovery efficiency
Kagaku Kogaku., **28**, 589–596 (1964)
- 39) **J. Yang, A. Sliva, A. Banerjee, R.N. Dave, R. Pfeffer** : Dry particle coating for improving the
flowability of cohesive powders
Powder Technol., **158**, 21–33 (2005)
- 40) **J. Szejtli, L. Szente** : Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins
Eur. J. Pharm. Biopharm., **61**, 115–125 (2005)
- 41) **J. Yuan, T. Liu, H. Li, T. Shi, J. Xu, H. Liu, Z. Wang, Q. Wang, L. Xu, Y. Wang, S. Li** : Oral
sustained-release suspension based on a novel taste-masked and mucoadhesive carrier-ion-exchange
fiber
Int. J. Pharm., **472**, 74–81 (2014)
- 42) **D. Bora, P. Borude, K. Bhise** : Taste masking by spray-drying technique
AAPS PharmSciTech., **9**, 1159–1164 (2008)
- 43) **N. Ngwuluka** : Application of in situ polymerization for design and development of oral drug delivery
systems
AAPS PharmSciTech., **11**, 1603–1611 (2010)

- 44) **V. Kharb, V.A. Saharan, V. Kharb, H. Jadhav, S. Purohit** : Formulation and evaluation of lipid based taste masked granules of ondansetron HCl
Eur. J. Pharm. Sci., **62**, 180–188 (2014)
- 45) **L. Wang, Y. Sun, C. Kuang, X. Zhang** : Preparation and evaluation of taste masked oral suspension of arbidol hydrochloride
Asian J. Pharm. Sci., **10**, (2015) 73–79
- 46) **A. Amelian, K. Winnicka** : Polymers in pharmaceutical taste masking applications
Polimery, **62**, 417–496 (2017)
- 47) **A. Chivate, V. Sargar, P. Nalawade, V. Tawde** : Formulation and development of oral dry suspension using taste masked Ornidazole particles prepared using Kollicoat® Smartseal 30 D
Drug Dev. Ind. Pharm., **39**, 1091–1097 (2013)
- 48) **B.W. Kammrath, A. Koutrakos, J. Castillo, C. Langley, D. Huck-jones** : Morphologically-directed Raman spectroscopy for forensic soil analysis
Forensic Sci. Int., **285**, e25–e33 (2018)
- 49) **J.F. Gamble, M. Hoffmann, H. Hughes, P. Hutchins, M. Tobyn** : Monitoring process induced attrition of drug substance particles within formulated blends
Int. J. Pharm., **470**, 77–87 (2014)
- 50) **K. Kondo, N. Ito, T. Niwa, K. Danjo** : Design of sustained release fine particles using two-step mechanical powder processing: Particle shape modification of drug crystals and dry particle coating with polymer nanoparticle agglomerate
Int. J. Pharm., **453**, 523–532 (2013)
- 51) **S. Muschert, F. Siepmann, B. Leclercq, J. Siepmann** : Dynamic and static curing of ethylcellulose : PVA – PEG graft copolymer film coatings
Eur. J. Pharm. Biopharm., **78**, 455–461 (2011)
- 52) **F. Langenbucher** : Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution

J. Pharm. Pharmacol., **24**, 979–981 (1972)

- 53) **L.S. Koester, G.G. Ortega, P. Mayorga, V.L. Bassani** : Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to β -cyclodextrin

Eur. J. Pharm. Biopharm., **58**, 177–179 (2004)

- 54) **D. Samaha, R. Shehayeb, S. Kyriacos** : Modeling and comparison of dissolution profiles of diltiazem modified-release formulations

Dissolution Technol., **16**, 41–46 (2009)

- 55) **A. Dévay, K. Mayer, S. Pál, I. Antal** : Investigation on drug dissolution and particle characteristics of pellets related to manufacturing process variables of high-shear granulation

J. Biochem. Biophys. Methods., **69**, (2006) 197–205

- 56) **Y. Okuda, Y. Okamoto, Y. Irisawa, K. Okimoto, T. Osawa, S. Yamashita** : Formulation design for orally disintegrating tablets containing enteric-coated particles

Chem. Pharm. Bull., **62**, (2014) 407–414

- 57) **A. Dashevsky, K. Kolter, R. Bodmeier** : Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions

Int. J. Pharm., **279**, 19–26 (2004)

- 58) **Y. Takeuchi, R. Usui, H. Ikezaki, K. Tahara, H. Takeuchi** : Characterization of orally disintegrating films: A feasibility study using an electronic taste sensor and a flow-through cell

J. Drug Deliv. Sci. Technol., **39**, 104–112 (2017)

- 59) **I. Stoltenberg, J. Breitkreutz** : Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - A novel solid oral dosage form for paediatric use

Eur. J. Pharm. Biopharm., **78**, 462–469 (2011)

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました名城大学大学院薬学研究科 丹羽 敏幸 教授に深甚なる感謝の意を表します。

本論文の作成にあたり、御指導と御助言を賜りました名城大学大学院薬学研究科 岡本 浩一 教授、灘井 雅行 教授ならびに奥田 知将 准教授をはじめ名城大学大学院薬学研究科の先生方に深謝の意を表します。

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導・御鞭撻を賜りました名城大学薬学部製剤学研究室 近藤 啓太 助教に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際し、実験を補助していただいた吉田 真里亜 氏、長瀬 凜子 氏、渡辺 優衣 氏、古越 有美 氏に深く感謝致します。

本研究の機会を与えてくださり、御配慮を賜りました東和薬品株式会社代表取締役 吉田 逸郎 様、ならびに執行役員基盤技術本部長 奥田 豊 博士に深く感謝致します。

また、研究遂行中および論文執筆中に公私にわたり様々な場面で御世話になった東和薬品株式会社 基盤技術本部の方々に感謝致します。

最後に、論文執筆中に様々な場面で支えとなり、協力してくれた家族に感謝致します。