

口腔内崩壊錠（OD錠）の崩壊機序の解明 Elucidation of Disintegration Mechanism of Orally Disintegrating Tablets (OD tablets)

渡邊 紘介^a, 齋藤 開^b, 舟田 知生^b, 山田 千尋^b, 下川 義之^b, 伊藤 廉^a
Kosuke Watanabe^a, Kai Saito^b, Tomoki Funada^b, Chihiro Yamada^b, Yoshiyuki Shimokawa^b, Len Ito^a

^a 株式会社ミルボン, ^b アリメント工業株式会社
^a Milbon Co., Ltd., ^b Aliment Industry Co., Ltd.

国内では高齢社会における健康維持が課題であり、未病対策や健康寿命の延伸目的から健康食品（サプリメント）のニーズが高まっており、携帯性・摂取性の良さが望まれるが水なしで手軽に服用できる口腔内崩壊錠（OD錠）が挙げられる。しかし、OD錠の崩壊機序にまつわる報告は非常に少ない。そこで本研究では、OD錠の崩壊機序を内部構造の違いから明らかにするため、製剤内の微細空隙の構造や占有率、分布の違いをX線CT観察で比較した。OD錠サンプルは室温・大気圧化にて、 μ -X線CTにて撮影を行い錠剤内部微細構造を観察した。その結果、打錠圧が高いほど空隙率が減少し、錠剤中心に近づくほど空隙率が僅かに減少する傾向が確認された。

キーワード： OD錠、 μ -X線CT、内部微細構造解析

背景と研究目的：

国内では高齢社会における健康維持が課題であり、未病対策や健康寿命の延伸目的から健康食品（サプリメント）のニーズが高まっている。携帯性・摂取性の良さが望まれるサプリメントにおいて、水での服用はそれらを阻害する一因であり、この解決策の一つに水なしで手軽に服用できる口腔内崩壊錠（OD錠）が挙げられる。口溶けの良さ（崩壊時間）は服薬アドヒアランスだけでなく、消費者の嗜好性を左右する因子としても知られており [1][2]、OD錠に重要な特性の一つである。しかし、サプリメントでは機能性成分の含量が多いことや、包装形態により衝撃に耐えうる錠剤硬度を持たせる必要があること [3]が、開発の障壁となっている。これまでOD錠の崩壊機序にまつわる報告はあるものの [4-6]、いずれも医薬品添加物のような成分別に着目した内容となっており、崩壊性と内部微細構造の違いに着目した研究や、サプリメントのOD錠化を目指した研究は未だ行われていない。そこで本研究では、OD錠の食品応用を目的とし、OD錠を含めた崩壊性に優れた錠剤サンプルをSPring-8にて測定した。本実験では、崩壊機序を内部構造の違いから明らかにするため、製剤内の微細空隙の構造や占有率、分布の違いをX線CT観察で比較した。

実験：

Φ 8.0~15.0 / 120~1000 mg の錠剤をサンプルとして選定した。錠剤は室温・大気圧化にて、撮影用金属アタッチメントに可塑性シリコンを用いて固定した。 μ -X線CT（X線エネルギー12 keV, ピクセルサイズ 2.69-5.39 μ m / pixel, 視野角 7×12 mm）の撮影を行い、錠剤内部微細構造を観察した。その後、3次元再構成を行い、ImageJを用いて3次元画像構築および空隙率の算出、粒度分布算出を行った。

結果および考察：

同組成のサンプルにおいて打錠圧が低い順にサンプルA, B, Cとし、これら3サンプルに関する解析結果を以下に記述する。得られたX線CT画像から作成した空隙の3次元画像例をFig. 1、錠剤上部表面からの距離による各サンプルの空隙率の推移をFig. 2に示す。これらの結果から、打錠圧が高いほど空隙率が減少し、錠剤中心に近づくほど空隙率が僅かに減少する傾向が確認された。また、サンプルの空隙を構成する空間体積毎の度数分布をFig. 3に示す。解析処理時間を考慮し、錠剤上面から下面までを2 mm角で切り取った範囲における1600~3200 μ m³の空間体積を

もつ空隙を検出対象とした。空隙率が小さいサンプルほど、上記範囲における微細空隙数が多くなるがこの結果より示唆された。サンプルCでは打錠圧の違いから、錠剤構成粒子がより圧密化され、空隙が細分化されたため、Fig. 3のような空隙分布が得られたと予測される。現在、上記サンプル以外についても同様に解析を進めており、解析手法の効率化や最適化について検討を行っている。0~1600 μm^3 および 3200 μm^3 以上の空隙体積分布も算出することで、錠剤内部構造のさらなる解明と崩壊性との関係性についても調査を行う予定である。

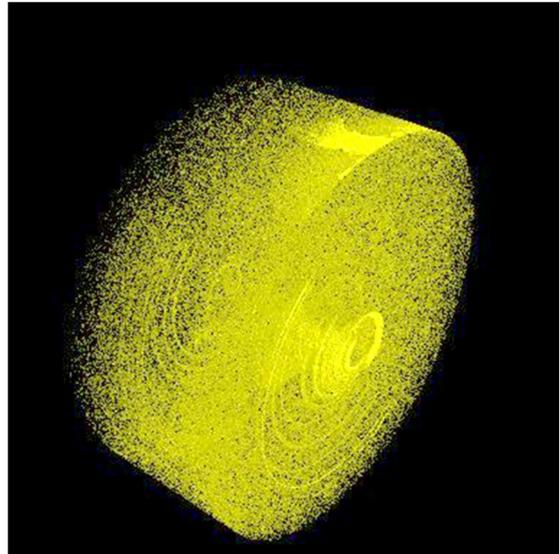


Fig. 1 代表的な錠剤の3次元画像

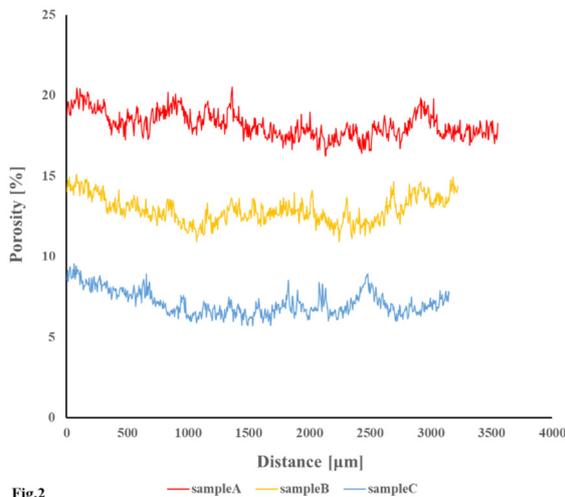


Fig.2 sampleA sampleB sampleC

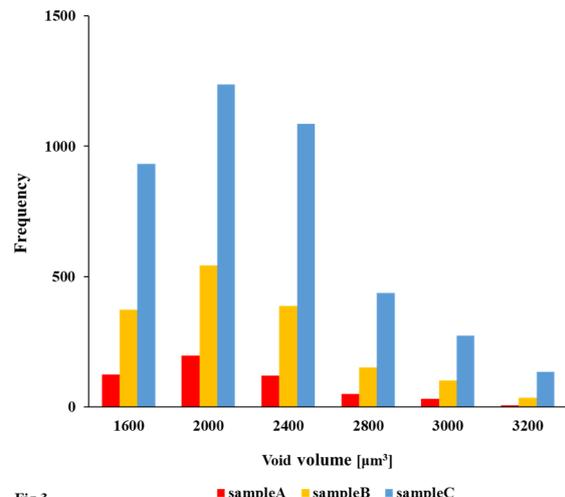


Fig.3 sampleA sampleB sampleC

Fig. 2 錠剤上部表面からの距離による各サンプルの空隙率の推移

Fig. 3 サンプルの空隙を構成する空間体積毎の度数分布

参考文献：

[1] Shin-ichiro Kimura et al., *Int. Journal of Pharmaceutics*, **484**, 156-162 (2015)
 [2] Rakan Matsui et al., *Biol. Pharma. Bull.* **38**, 17-22 (2015)
 [3] PLCM (耕薬) 研究会, すべてがわかる 口腔内崩壊錠ハンドブック-製剤技術・装置・添加剤編-, *PHARM TECH JAPAN*, **36** (3), (株)じほう, (2020)
 [4] PLCM (耕薬) 研究会, 第10回記念シンポジウム 口腔内崩壊錠等の現状と展望 講演要旨集, 47-50 (2016)
 [5] 米持悦生, *薬剤学*, **64** (3), 172-173 (2004)
 [6] 岡林智仁他, *SPring-8 利用研究成果 Section A*, **6** (2), 215-218 (2018).