

## 薬物の徐放性機能を有する口腔内速崩壊錠の研究

金 一,<sup>a</sup> 大熊英樹,<sup>b</sup> 王 華,<sup>a</sup> 夏目秀視,<sup>b,c</sup> 杉林堅次,<sup>b,c</sup> 森本雍憲<sup>\*,b,c</sup>

## Fast-Disintegration Oral Tablets Having Sustained Release Property

Yi JIN,<sup>a</sup> Hideki OHKUMA,<sup>b</sup> Hua WANG,<sup>a</sup> Hideshi NATSUME,<sup>b,c</sup>Kenji SUGIBAYASHI,<sup>b,c</sup> and Yasunori MORIMOTO<sup>\*,b,c</sup>College of Pharmacy, Zhejiang University,<sup>a</sup> Hangzhou 310031, China, Faculty of Pharmaceutical Sciences,Josai University,<sup>b</sup> 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan and Research InstituteTTS Technology,<sup>c</sup> 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan

(Received February 6, 2002; Accepted August 19, 2002)

Fast-disintegrating (FD) tablets containing nicorandil-loaded dry emulsions were prepared and their controlled-release properties were examined and compared with the plain FD tablets (FD tablets without dry emulsions) and commercial tablets. The dry emulsions were prepared with myristyl alcohol and stearyl alcohol and their property was modified by mixing the ratio of the two alcohols. Disintegration time of the prepared FD tablets was sufficiently fast (*i.e.*, 12 to 23 s). *In vitro* release of nicorandil from the FD tablets containing the dry emulsions was sustained over 6 h, while that from plain FD and commercial tablets was complete within 5 min. *In vivo* absorption of nicorandil from the tablets was evaluated by oral administration in beagle dogs. FD tablets containing dry emulsions showed a similar AUC, lower  $C_{max}$ , and delayed  $T_{max}$  compared to the plain FD and commercial tablets. These results suggest that the dry emulsion-loaded FD tablets can be utilized to improve the sustained-release property of active drugs.

**Key words**—dry emulsion; nicorandil; fast-disintegrating tablet; sustained release

## 緒 言

錠剤、カプセル剤などの経口固形製剤は、取り扱い易いことから医薬品製剤として最も広範に用いられている。<sup>1)</sup> これらの経口製剤では、剤形を工夫することにより一定の生物学的利用率を維持しながら持続性や腸溶性を付与することができ、さらに薬物の安定性や苦味成分のマスキングもできるという利点がある。<sup>2–6)</sup> しかし、嚥下能力が衰えた高齢者や小児患者には固形製剤の服用が困難な場合が多く見受けられ、これらの患者には特に服用しやすい経口製剤が必要である。このような社会及び医療背景の中、既に水なしでも摂取できる経口製剤について種々研究され、<sup>7,8)</sup> 市販品として口腔内の唾液で崩壊可能な多孔性錠剤 Zydys やゼリー剤<sup>9)</sup> (ラクツロース製剤: Caloryl ゼリー)、さらには低融点のため体温で溶解し、原則的に水なしで嚥下可能な速崩壊・溶

解錠などがある。しかし、ゼリー剤などは含有する水分により微生物学的及び物理学的に安定性が悪くなる傾向があり、また上記の速崩壊製剤は服用時の問題点のみを改善する剤形であって、徐放性や苦味のマスキングといった機能性は持ち合わせていないため、コンプライアンスの低下を引き起こすという可能性も考えられる。したがって徐放性や腸溶性機能を持たす必要のある薬物や味や臭いに難点のある薬物を水なしでも服用可能にするためには、製剤技術のさらなる改善策が必要となる。

そこで本研究では、水の摂取がなくても少量の口腔内の水分で直ちに崩壊が起こる速崩壊錠を調製し、崩壊時間、硬度について評価した。また、薬物の徐放化を付与できる水不要速崩壊型錠剤について検討を行った。

## 実 験 の 部

1. 試薬 N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ニコランジル) の原末及びそれを含有する市販錠剤 (シグマ<sup>®</sup>錠) はそれぞれ東光薬品工

<sup>a)</sup> 浙江大学薬学院, <sup>b)</sup> 城西大学薬学部, <sup>c)</sup> TTS 技術研究所

e-mail: morimoto@josai.ac.jp

業（東京）及び中外製薬（東京）より得た。ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム及び D-マンニトールは和光純薬工業株式会社（大阪）のものを、乳糖（タブレットス）は太陽化学（三重）のものを、薬添規・局外規・NF 収載のクロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol）は旭化成工業（大阪）のものを使用した。また、ミリスチルアルコール及びポリソルベート 80（Tween 80）は東京化成工業（東京）、タルクは鈴粉末薬品（大阪）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60（HCO-60）は日本サーファクタント工業（東京）よりそれぞれ購入した。その他の試薬は第 13 改正日本薬局方（以下、日局 13）適合品あるいは市販特級品を使用した。

**2. 速崩壊錠の調製** D-マンニトールと乳糖混合物（賦形剤）（混合比は 50 : 50 から 100 : 0、添加量は全体量から崩壊剤、滑沢剤、主薬を引いたもの）、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤）（添加量は 0—20%）、タルクとステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）（添加量は各々 2%）、さらにニコランジル（主薬）（1 錠あたり 5 mg）をめのう乳鉢中で良く混合し、得られた混合粉末を油圧打錠機（FY-5010-D、富士薬品機械、東京）を用いて、直接圧縮法にて打錠した。なお、硬度や崩壊時間測定用としてニコランジルを含有しない錠剤も作成した。得られた口腔内速崩壊錠の大きさは直径 6 又は 10 mm であり、1 錠あたりの重量はそれぞれ、約 50 又は 350 mg である。

**3. ドライエマルジョン及びドライエマルジョン含有速崩壊錠の調製** ミリスチルアルコール（m.p. 39°C）とステアリルアルコール（m.p. 59°C）の 2 : 3 又は 3 : 2 混合物と、HCO-60 をこれら高級アルコール混合物に対して 0.1% の割合でバイアル中に量り取り、80°C の水浴中で加温して融かした。次に、ニコランジルをこれらアルコール混合物に対し約 10 % 添加して混合し、Ultra-Turrax（Janke & Kunkel Ika-Werk, Germany）を用いて激しく攪拌した。その後、これらを 40°C に保ち、約 5 倍量の攪拌した 0.1% Tween 80 水溶液中に滴下し、O/W エマルジョンとした。さらに、これらをそのまま氷冷して油相を固化させ、得られた懸濁溶液をふるいの中に流し込み、固化物サイズの異なるふるいごとに分取し、蒸留水でよく洗浄した。分取物を

ふるいそのまま減圧乾燥し、ドライエマルジョンとした。

なお、ドライエマルジョン中のニコランジル含有率は、量り取ったドライエマルジョンをメタノールに溶解させ、0.2  $\mu\text{m}$  のフィルターを用いてろ過した後、溶液中の薬物濃度を HPLC にて測定することにより求めた。その結果、ニコランジル含有率は、ミリスチルアルコールとステアリルアルコール比が 2 : 3 のもので 8.45 %、同比が 3 : 2 では 6.80 % であった。また、用いたドライエマルジョンの粒子径はミリスチルアルコールとステアリルアルコール比が 2 : 3 では 500—1000  $\mu\text{m}$ 、同比が 3 : 2 では 300—500  $\mu\text{m}$  である。

さらに、ドライエマルジョン封入速崩壊錠については、直径 10 mm で約 350 mg のものを調製した。これは、ニコランジルを 5 mg 含有するドライエマルジョン（ミリスチルアルコールとステアリルアルコール比が 2 : 3 のドライエマルジョンでは 59.0 mg、また、同比が 3 : 2 では 73.9 mg 使用）と D-マンニトールと乳糖混合物（混合比は 90 : 10）（添加量は全体量から崩壊剤、滑沢剤、ドライエマルジョン量を引いたもの）、クロスカルメロースナトリウム（添加量は 1%）、タルクとステアリン酸マグネシウム（添加量は各々 2%）を混合して、ドライエマルジョンを含有しない速崩壊錠と同様に調製した。

**4. 速崩壊錠の硬度と崩壊時間の測定** 調製した種々速崩壊錠について、硬度と崩壊時間を測定した。硬度はモンサント型錠剤用硬度計を用いて測定した。また、崩壊時間は日局 13 崩壊試験法に準じて測定した。なお、崩壊試験法の試験液は 37°C の蒸留水を用い、舌下錠である日局ニトログリセリン錠と同様に補助盤なしで測定した。両試験法とも 4 回測定し、平均値と標準偏差を求めた。

**5. 速崩壊錠からの薬物放出実験法** ニコランジル放出実験には市販錠と共に直径 10 mm、重量 350 mg の速崩壊錠を用いた。なお、これら速崩壊錠の D-マンニトール : 乳糖比は 90 : 10、クロスカルメロースナトリウム含量は 1%、タルクとステアリン酸マグネシウム含量は各 2% とした。

速崩壊錠からの薬物放出試験は 37°C に保った水浴中で、ビーカを用いて行った。放出液（30 ml）には蒸留水を用い、その中にニコランジルを含有し

た錠剤1錠を沈めた。経時的に上清を0.5 ml採取し、液量を一定に保つためその都度同量の蒸留水を加えた。採取したサンプルは0.45  $\mu\text{m}$  メンブランフィルターでろ過後、HPLCによりその薬物量を測定し、薬物放出量を算出した。

**6. ビーグル犬における速崩壊錠経口投与後のニコランジルの血漿中濃度測定** 実験動物には雄性ビーグル犬、体重11.0—14.0 kgを用いた。ニコランジル含有速崩壊錠、ニコランジル含有ドライエマルジョン速崩壊錠（直径10 mm）、及び対照としてシグマート錠（それぞれニコランジル5 mg/錠）を使用した。

一夜絶食したビーグル犬6頭を3頭ずつ2群に分け、1群にニコランジル含有速崩壊錠3錠あるいはニコランジル含有ドライエマルジョンの速崩壊錠5錠を1回経口投与し、もう1群にはシグマート錠3錠を1回経口投与した（それぞれ、ニコランジルの投与量は15又は25 mgである）。投与後、5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 minに前腕静脈より2.5 mlを採血した。採取した血液は16000 rpm, 5分間遠心分離し血漿を得た。1週間後にクロスオーバーで同様の実験を行った。なお、動物実験は城西大学生命科学センター倫理規定に従った。

**7. ニコランジルの定量** 放出液中及び血漿中ニコランジル濃度はHPLC法により測定した。放出液の場合は、放出液と同量の内部標準物質 *p*-ヒドロキシ安息香酸メチルを含有したメタノールを加え、その30  $\mu\text{l}$ をHPLCに注入した。

血漿の場合は、その1 mlに1N-NaOH 0.05 mlを加えてアルカリ性にし、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチルを含有した酢酸エチル0.5 mlと内部標準物質を含まない酢酸エチル4.5 mlを加え十分攪拌・振とうした。得られた酢酸エチル層を $\text{N}_2$ で蒸発乾固し、この残渣にメタノール溶液0.1 mlを加えて溶かし、その60  $\mu\text{l}$ をHPLCに注入した。検量線はイヌ血漿に既知濃度のニコランジル標準液及び内部標準液を加え上記の方法で抽出し、HPLCで定量し作成した。

カラムはUnisil Pack 5C<sub>18</sub> 逆相分離カラム（250 mm×4.6 mm）、移動層は20%メタノール及び10%エタノールを含む蒸留水を用い、流速は1.1 ml/minとした。また、カラムの温度は45°Cで、検出には紫外線検出器（254 nm）を用いた。

## 結果及び考察

**1. 口腔内速崩壊錠の調製と崩壊時間、硬度の検討** Figure 1(a), (b)及び(c)に薬物及びドライエマルジョンを含有しない口腔内速崩壊錠（大きさ、直径10 mm）の崩壊時間と硬度に及ぼす賦形剤（D-マンニトールと乳糖）の混合比、崩壊剤（クロスカルメロースナトリウム）の添加割合（0, 1, 2, 4, 10及び20%）、及び打錠圧（1050, 1400, 1750, 2100, 2450, 及び2800 kg/cm<sup>2</sup>）の影響について示す。いずれの混合比でも硬度はほとんど同じであったが、崩壊時間はD-マンニトールと乳糖の混合比を90:10のとき最も速かった。クロスカルメロースナトリウムを加えると崩壊時間は著しく減少し、また、硬度も小さくなった。崩壊時間の結果から、クロスカルメロースナトリウムの添加量は1—4%が適切であると考えられる。また、崩壊時間は打錠圧に依存したが、1400 kg/cm<sup>2</sup>以上で硬度は約7 kgとなり、打錠圧はなるべく低く抑えるのが錠剤の速崩壊化に有利であった。

本実験から、D-マンニトール:乳糖比を90:10、クロスカルメロースナトリウムを1%、滑沢剤としてタルクとステアリン酸マグネシウムをそれぞれ2%、そして、打錠圧を1400 kg/cm<sup>2</sup>とすると硬度は約6 kgとなり、20秒前後で崩壊する速崩壊錠が得られた。そこで、以後の実験ではこれらの賦形剤比や添加割合を固定した。しかし、この混合粉末に主薬を加えたり錠剤の大きさを変えると崩壊時間や硬度が異なったことから、錠剤中に多量の薬物や添加剤を含有させる場合は、最適な崩壊時間と硬度を得るように打錠圧を調整した。

なお、Sunadaら<sup>10)</sup>は本実験より穏やかな条件で口腔内錠の崩壊時間を測定している。今回用いた崩壊時間の測定条件は嚥下機能の低下している高齢者に対応していない可能性もあるが、本研究の目的とする崩壊性はおおよそ得られたと判断した。なお、*in vivo*に対応する崩壊時間の評価については今後の課題とする。

**2. ニコランジルを含有した口腔内速崩壊錠の *in vitro* 崩壊性、放出性と *in vivo* 吸収性** 1錠あたりニコランジルを5 mg含有する口腔内速崩壊錠（ドライエマルジョン含有及び非含有錠）を調製し、市販のシグマート錠と崩壊性、薬物放出性、及び

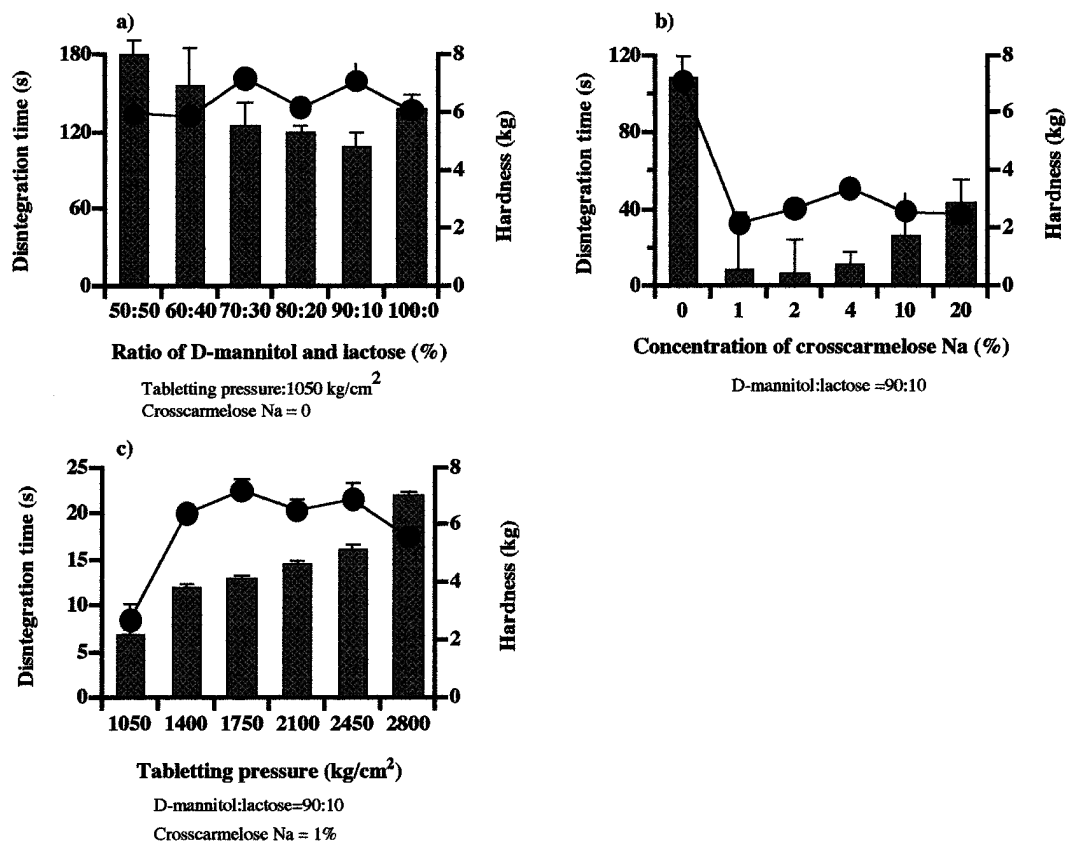


Fig. 1. Disintegration Time and Hardness of Various Fast Disintegration Tablets

Each column and point represent the mean  $\pm$  S.E. of four measurements. Hatched column: disintegrating time, closed circle: hardness.

Table 1. Disintegration Time and Hardness of Fast Disintegrating and Commercial Tablets

Preparation	Disintegration time (s)	Hardness (kg)
Fast disintegration tablet		
without nicorandil (6 mm)*	12.00 $\pm$ 2.42	6.40 $\pm$ 0.06
without nicorandil (10 mm)*	23.00 $\pm$ 1.00	6.43 $\pm$ 0.09
with nicorandil (10 mm)*	23.00 $\pm$ 1.15	6.93 $\pm$ 0.22
Commercial tablet	72.67 $\pm$ 4.63	5.00 $\pm$ 0.50

\* Size in parenthesis shows diameter of the tablets. Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of four measurements.

ビーグル犬に投与したときの血中濃度推移を比較した。

Table 1 に各錠剤の *in vitro* での崩壊時間及び硬度を示す。直径 6 mm の速崩壊錠（ニコランジルなし）の崩壊時間は直径 10 mm のもの（ニコランジルなし）よりも短く、錠剤の大きさが崩壊時間に影響する傾向を示した。しかし、市販錠と比較すると調製した速崩壊錠では大幅に崩壊時間が短縮された。また、速崩壊錠の硬度は市販の錠剤とほぼ同じ

値を示した。さらに、ニコランジルを有するドライエマルジョンの添加によって崩壊時間と硬度はほとんど変らなかった。この原因には、口腔内速崩壊錠に添加した賦形剤（D-マンニトールと乳糖）と 2 種類の高級アルコール混合物からなるドライエマルジョンの結合性により錠剤の硬度が保たれたこと、崩壊性についてはドライエマルジョンを添加してもクロスカルメロースナトリウムの水分の素早い吸収とその後の早い膨潤、分散によって両者の効果が相

殺されたことが考えられる。

経口投与における作用持続型錠剤には、一般に錠剤そのものに徐放性機能が付与されている。しかし、速崩壊錠の場合には、口腔内で直ちに崩壊するため、徐放性機能をそのまま持たせることは難しい。そこで、速崩壊性を有しながら徐放性機能を付与させる錠剤について検討を行った。機能性製剤としてミリスチルアルコールとステアシルアルコールの2種の高級アルコールを2:3又は3:2の割合で混合してドライエマルジョンを調製した。なお、ドライエマルジョンの粒子径や含有させる薬物量により、水相の攪拌の回転数と温度を調節した。最終的に用いたドライエマルジョン中のニコランジル含有率は、前述したようにミリスチルアルコールとステアシルアルコール比が2:3のもので8.45%、同比が3:2では6.80%であった。また、ドライエマルジョンの粒子径はミリスチルアルコールとステアシルアルコール比が2:3では500—1000  $\mu\text{m}$ 、同比が3:2では300—500  $\mu\text{m}$ であった。ドライエマルジョン中の薬物含有率は、薬物の性質やドライエマルジョンの調製条件により異なるため、調製したドライエマルジョンに対して薬物含有率を測定し、その結果により錠剤中に薬物が一定量含まれるようにドライエマルジョンを含有させ、直接粉末圧縮法により錠剤を調製した。

Figure 2 に速崩壊錠からの薬物放出率(%)を示す。ニコランジルの *in vitro* 放出は、両錠剤の崩壊時間に対応するように、シグマート錠で5分以内、速崩壊錠では1分以内に完了した。一方、薬物含有ドライエマルジョンを速崩壊錠に含有させることによって錠剤からの薬物放出は持続化した。また、ドライエマルジョン基剤である高級アルコールの混合比を変えることにより薬物放出制御が可能であることが示唆された。ドライエマルジョンの基剤であるミリスチルアルコール、ステアシルアルコールの混合比が3:2で、粒子径が300—500  $\mu\text{m}$  のものを含有した錠剤をビーグル犬に投与した。

Figure 3 に種々速崩壊錠をビーグル犬に経口投与した後の薬物血漿中濃度-時間推移を、また、Table 2 にその時の  $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$  及び AUC を示す。ただし、シグマート錠とドライエマルジョンを含まない速崩壊錠のニコランジル用量は15 mg、ドライエマルジョンを含む速崩壊錠のニコランジル用量は25

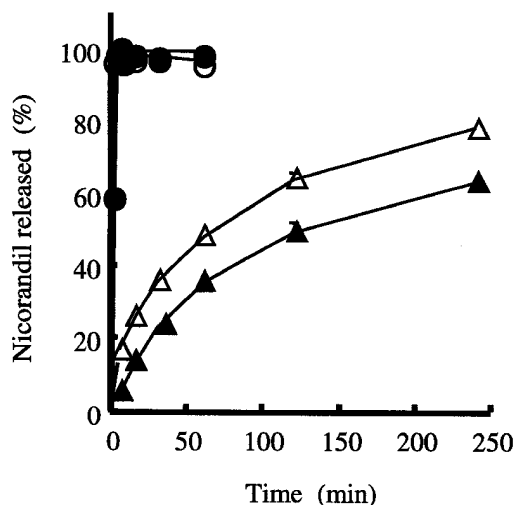


Fig. 2. Nicorandil Release from Dry Emulsion Loaded Fast Disintegration Tablets

Each data point represents the mean  $\pm$  S.E. of three measurements. Symbols: ● commercial tablet, ○ plain fast disintegration tablet, ▲ dry emulsion loaded fast disintegration tablet (myristyl alcohol : stearyl alcohol = 2 : 3), △ dry emulsion loaded fast disintegration tablet (myristyl alcohol : stearyl alcohol = 3 : 2).

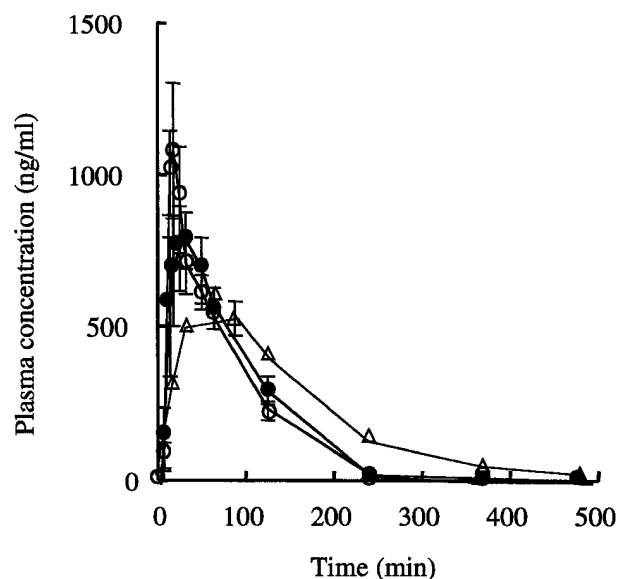


Fig. 3. Plasma Concentration of Nicorandil after Oral Administration of Fast Disintegration Tablets

Each data point represents the mean  $\pm$  S.E. of 6 dogs. Symbols: ● commercial tablet, ○ plain fast disintegration tablet, △ dry emulsion loaded fast disintegration tablet (myristyl alcohol : stearyl alcohol = 3 : 2). Dose of nicorandil was 15 mg for commercial tablets and plain fast disintegration tablets, and 25 mg for dry emulsion loaded fast disintegration tablets.

mgである。ドライエマルジョンを含有しない速崩壊錠投与後のAUCはシグマート錠投与後の値とほぼ同様であった。また、 $T_{\text{max}}$ は速崩壊錠で若干速くなっているものの、 $C_{\text{max}}$ を含め、市販錠とのパ

Table 2. Bioavailability of Fast Disintegration Tablets of Nicorandil

Preparation	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (min)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )
Commercial tablet	$1223.5 \pm 189.9$	$11.25 \pm 2.50$	$1.329 \pm 0.134$
Plain fast disintegration tablet	$939.5 \pm 128$	$28.75 \pm 8.29$	$1.383 \pm 0.076$
Dry emulsion loaded fast disintegration tablet	$642.9 \pm 38.1$	$60.00 \pm 0.00$	$1.902 \pm 0.128$

Dose of nicorandil was 15 mg for commercial tablets and plain fast disintegration tablets, and 25 mg for dry emulsion loaded fast disintegration tablets. Each data point represents the mean  $\pm$  S.E. of 6 dogs.

ラメータに有意差は認められなかった。すなわち、本研究で調製した口腔内速崩壊錠の薬物の放出及び体内吸収挙動はほぼ同じ傾向を示すと考えられた。

一方、ドライエマルジョンを含有させた速崩壊錠では、 $C_{\max}$  は抑えられ、 $T_{\max}$  が大幅に延長し、血中濃度が持続的に維持される傾向が観察された。これは、ドライエマルジョン含有速崩壊錠が投与後に崩壊し、ドライエマルジョンが持続的に薬物を放出したためと思われた。以上の結果から、速崩壊錠に薬物を封入したドライエマルジョンを含有させることにより、新規の速崩壊型徐放性製剤として利用できることが示唆された。

## 結 論

本研究で調製した口腔内速崩壊錠は崩壊性に優れ、嚥下能力の低下した高齢者や小児の患者にとって、水なしでも服用しやすい剤形であると思われた。また、直接打錠により調製した速崩壊錠は輸送などに耐える十分高い硬度をもたすことができた。さらに、薬物血漿中濃度においては市販の錠剤で薬物を経口投与したときと同様な血漿中挙動が示された。加えて、ドライエマルジョンを用いることによって、薬物の徐放化が可能であることが示唆された。

本研究で調製した口腔内速崩壊錠は取り扱い易く服用しやすい製剤であるので、患者の QOL やコンプライアンスの向上に有用であると考えられる。

## REFERENCES

- 1) Sakamoto T., "Seizai no Tan-i Sosa to Kikai, Iyakuhi no Kaihatsu," Vol. 11, ed. by Nakai Y., Hirokawa Pub. Co., Tokyo, 1989, pp. 63-136.
- 2) Wiseman E. H., Federici N. J., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1535-1539 (1968).
- 3) Assinder D. F., Chasseaud L. F., Taylor T., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 775-778 (1977).
- 4) Chan K. K., Sawchuk R. J., Thompson T. A., Redalieu E., Wagner W. E., LeSher A. R., Weeks B. J., Hall N.R., Gerardin A., *J. Pharm. Sci.*, **74**, 866-870 (1977).
- 5) Dhand R., Malik S. K., Garg S. K., Bhutani J. K., Waminathan S. S., *J. Chest. Dis. Allied. Sci.*, **28**, 212-221 (1986).
- 6) Takagi K., Hasegawa T., Ogara Y., Yamaki K., Suzuki R., Satake T., Imaeda N., Mizukami Y., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **25**, 530-535 (1987).
- 7) Watanabe A., Hanawa T., Sugihara M., *Yakuzaigaku*, **54**, 103-110 (1994).
- 8) Watanabe A., Hanawa T., Sugihara M., *Yakuzaigaku*, **54**, 77-87 (1994).
- 9) Saitoh I., "Byoki to Yakuzai," 4th ed., ed. by The Pharmaceutical Society of Japan, Yakuji Nippo, Tokyo, 1996, pp. 865-869.
- 10) Sunada H., Bi Y., *Powder Technology*, **122**, 188-198 (2002).