●製品 & 技術

徐放性微粒子を含有する徐放性口腔内崩壊錠・ハルナルD錠の開発

水本隆雄

アステラス製薬株式会社 製剤研究所 〒425-0072 静岡県焼津市大住180

Development of a Modified-Release Fast-Disintegrating Tablet (Harnal D) Containing Fine, Modified-Release Particles

Takao Mizumoto

Astellas Parma Inc. Pharmaceutical Research and Technology Labs
180, Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka 425-0072, Japan

Harnal D is a fast-disintegrating tablet containing fine, modified-release (MR) particles. The dissolution-controlled film on the MR particles consisted of a mixture of water-soluble and -insoluble polymers, with a very smooth particle surface (as determined by SEM observation). During dissolution testing, very fine pores on the surface of the MR particles were formed, and the drug release rate was controlled through these pores. The dissolution-controlled film was usually damaged during the compression process, and thus the dissolution rate increased. However WOWTAB technology, which was applied to Harnal D, can be manufactured at a low compression pressure, thereby avoiding damage to the dissolution-controlled film. In fact, there was no difference in the dissolution rate between the MR particles and tablet.

Key words : Harnal D / dissolution-controlled film / MR particles

1. 緒 言

最近の社会環境は、人を中心に考え、安全と快適を求めるようになりつつあり、それに伴い医療環境も大きく変化してきている。効果的で安全な医療に加え、快適な医療の提供が望まれている。この流れに伴ない薬も、「良薬、口に苦し」から「良薬、口に優し」へと価値観の転換が必要となっている。この快適な医薬品の創製には、患者さんに対する優しさ、医療機関の先生方に対する優しさの視点が重要であり、具体的には、服用性、使用性、識別性などを十分に考慮した優しさと利便性に富んだ製剤の創製・供給であると考えている。この一例が、人に優しい剤形としての口腔内崩壊錠である。社会の成熟化、高齢化の進展とともに易服用性を追求した口腔内崩

壊錠への希求は、ますます増大するものと推察される。

口腔内崩壊錠は、欧米で Cardinal Health 社より「Zydis」製剤^{1,2)}が最初に製品化された。日本では、1997年にガスターOD錠（アステラス）の上市を皮切りに、その後、多くの製品が上市され、2006年1月時点で、ブランド製品が14製品、ジェネリック製品が数十製品、上市されている³⁾。

日本での口腔内崩壊錠の市場性は、2004年度の売り上げが720億円あり、2005年度には1900億円となり約3倍に上昇した。さらに興味深いところは、通常の錠剤と口腔内崩壊錠の両剤形を持つ製品に関しては、その約50%が口腔内崩壊錠であった。つまり、最近の製品は、通常の錠剤と共に口腔内崩壊錠も合わせて製品化していることがわかり、口腔内崩壊錠の有用性が、徐々に医療の現場に受け入れられているものと想像される。

Fig. 1 Outline of Harnal D tablet.

Fig. 2 Sensory evaluation of gritty feeling in mouth (n=20).

2. ハルナールD錠の開発

塩酸タムスロシンは、1980年に発見された α_1 受容体遮断薬であり、平滑筋の α_1 受容体に対して強力な拮抗作用を有す。下部尿路平滑筋においては、その収縮に対する弛緩作用を示すことから『前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤』として開発が進められ、1993年7月にハルナールカプセルが承認された。

高齢者においては、薬剤の服用のしやすさも臨床的に重要な要素の一つと考えられることから、高齢者への処方頻度が高いハルナールについて、剤形追加として徐放性の口腔内崩壊錠であるハルナールD錠の開発を行った。口腔内崩壊錠は、服用が容易で、嚥下しやすいことから、「高齢者に優しいバリアフリーな製剤」としてハルナールに最適な剤形と考えられた。

3. ハルナールD錠の製剤設計

市販していたハルナールカプセルは、溶出をコントロールした顆粒をカプセルに充填した徐放性カプセル剤である。これを口腔内崩壊錠とするために、

Fig. 3 Dissolution profiles of MR particles with different coating amounts compared to original Harnal in Paddle method at 100 rpm in pH 6.8.

Fig. 4 Scanning electron micrographs of MR particle surfaces before (A) and after (B) dissolution test.

Fig. 1に示すように、錠剤の中に徐放性粒子を均一に分散させた状態の口腔内崩壊錠とすることにした。

ハルナールカプセルの徐放性顆粒はその粒子の大きさが約 $500 \mu\text{m}$ と非常に大きい。一般に、口腔内でザラツキを感じない大きさは $200 \mu\text{m}$ 以下であると言われており、そのまま錠剤化すると口腔内でザラツキを感じる事が予想された。そこで、精密な微粒子コーティング技術確立して $200 \mu\text{m}$ 以下の粉のような徐放性微粒子を新たに開発した。この新たに開発した徐放性粒子を用いることにより、良好な服用感を達成し、アンケート調査で95%以上の方が口腔内での異物感をほとんど感じる事が無いとの回答が得られた (Fig. 2)。

徐放性粒子は、核粒子に薬物をコーティングし薬物層を形成し、その上に薬物溶出を制御するために水不溶性高分子・エチルセルロースと細孔を形成する水溶性高分子・ヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物をコーティングし、溶出制御膜層を形成させた。その溶出制御性は、エチルセルロースのコーティング量に依存し、Fig. 3に示すように、ハルナールカプセルの顆粒と比較し、約18%コート量で類似した溶出挙動を示した。

Fig. 5 Dissolution comparison between MR particles and Harnal D tablet in Paddle method at 100 rpm in pH 6.8.

また、溶出途中の徐放性粒子表面の電子顕微鏡写真から (Fig. 4), 試験開始前の粒子表面は、スムーズな徐放性皮膜であることが観察されたが、溶出試験後では、徐放性皮膜に微細な細孔が形成されていることが観察された。これは、水溶性高分子が溶出過程で溶解した結果、細孔が形成されたものと考えられ、この細孔から徐々に薬物が溶出されるものと推測された。

さらに、徐放性粒子を錠剤化する場合、打錠時の圧縮圧によって徐放性粒子が、溶出制御機能にダメージを受け、薬物溶出が加速してしまう場合が多い。しかし、ハルナールD錠に適用した口腔内崩壊錠技術・WOWTAB技術⁴⁾は、低圧で圧縮成形するため、この打錠による溶出制御ダメージを回避できると考えられた。WOWTAB技術は、①成形性の高い糖と低い糖を組み合わせ、口腔内崩壊錠に適した素材を創製し、②用いた糖類のマルトースが製造工程中に非晶質化することを見出し、意図的にこの糖類の結晶変化を起こすことにより、錠剤の強度を通常レベルまで高める方法である。Fig. 5に示すように、徐放性粒子とそれを含む口腔内崩壊錠の溶出挙動は一致し、錠剤化による溶出制御膜へのダメージがないことが確認できた。

本ハルナールD錠は、各種in vitro溶出試験で溶出の類似性を確認した後、ヒト生物学的同等性試験を実施した。その結果、ハルナールカプセルと生物学的に同等であることが確認された (Fig. 6)。さらに、水の服用の有無に関わらず、同等であることも確認された。つまり、口腔内崩壊錠は水なしで服用できることがメリットの一つであるが、通常の錠剤と同じように水と一緒に服用しても有効性・安全性に違いがないことも検証された。

Fig. 6 Plasma levels of Harnal D tablet and Harnal Capsule in healthy volunteers under fed condition.

4. 今後の展望

最後に、口腔内崩壊錠の製剤技術は今も進化を続けている。人に優しい剤形として多くの製品が上市され、患者さん、医療機関の先生方に受け入れられ、一般剤形化することを期待している。

文 献

- 1) Seager H : *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 375-382 (1998)
- 2) Katou S, *et al.* : *Pharm. Tech. Japan*, **9** (6), 713-719 (1993)
- 3) Masuda Y, *et al.* : *Pharm. Tech. Japan*, **22** (3), 401-412 (2006)
- 4) Mizumoto T, *et al.* : *Int. J. Pharma.*, **306**, 83-90 (2005)

(Received 18 November 2007 ;

Accepted 20 November 2007)