



X線イメージングによる口腔内崩壊錠（OD錠）の 導水過程および崩壊挙動観察

高尾直樹、蔭山宏樹、岡林智仁、瀧川嘉久、林素子
株式会社ダイセル

キーワード：口腔内崩壊錠、X線イメージング、X線CT、導水、錠剤

1. 測定実施日

2021年12月15日 BL8S2 (2シフト)

2021年12月16日 BL8S2 (2シフト)

2. 概要

口腔内崩壊錠（以下OD錠：Orally Disintegrating Tablets）の製剤設計を行うにあたって導水挙動を評価することは重要であるが、リアルタイムで錠剤内部の導水挙動を観察することは難しく、一般的な評価としては目視による錠剤表面の導水観察に限られる。そこで本研究では、放射光の高輝度X線を用い、透過X線イメージングによる錠剤内部の導水挙動のリアルタイム観察と、錠剤の一部を少量の水で濡らした部分導水状態でのX線CTにより、当社の医薬向けコプロセス添加剤「HiSORAD」を用いた錠剤の崩壊挙動を評価した。

3. 背景と研究目的

OD錠は、唾液の僅かな水分でも速やかに口腔内で崩壊することを特長とした剤形である。時と場所を選ばず服用出来る利便性や、小児や高齢者でも飲みやすく高い安全性を持つことから、今後より一層普及が進む剤形であると考えられている。OD錠の製剤設計を行うにあたって崩壊時間を評価することは必須項目であるにも関わらず、その錠剤崩壊は数10秒という短時間で起こる現象であるため、これらをリアルタイムで観察することは難しい。

そこで本研究では、放射光の高輝度X線を用いたイメージングにより、OD錠の崩壊挙動をリアルタイムで観察し、製剤設計を行うためのメカニズム解明に繋げることを目的とした。

4. 実験内容

本研究では、①X線透過像の連続測定と②X線CT測定を行った。何れの測定も、当社の医薬向けコプロセス添加剤「HiSORAD」を用いた錠剤を試料として使用した。錠剤はφ6 mm、重量35 mg、打錠圧縮力は4 kN、8 kNとし、錠剤の厚みは約1 mmであった。

測定はあいちシンクロトン光センターのBL8S2で行った。Si(111)二結晶分光器により12.4 keVに調整したX線を試料に照射し、透過像を浜松ホトニクス製CMOSカメラC12849-101U（検出エリア13.3 mm×13.3 mm、ピクセルサイズ6.5 μm×6.5 μm、シンチレーターGadox 10 μm）で検出した。

① X線透過像連続測定

錠剤は、切れ込みを入れたスポンジに下端を差し込むことで固定した。固定した錠剤をろ紙の上に置き、ろ紙の端に10% NaBr水溶液を滴下し伝わらせることで導水を開始した。滴下操作はシリジポンプを用い、実験ハッチの外から行った。観察は導水開始前から完了まで露光時間20 msで連続的にデータを取得した。

② X線CT測定

ビームライン設置の試料ホルダーに紫外線硬化樹脂を用いて錠剤を固定した。固定した錠剤上部から

10% NaBr 水溶液を 5 μL 滴下することにより、錠剤を部分的に崩壊させたものを測定した。試料を 360° まで回転させながら 0.1° 毎に露光時間 30 ms で 3600 枚の像を取得し、ビームライン設置のプログラムにより再構成した。

5. 結果および考察

図 1 に導水中の OD 錠（打錠圧縮力 4 kN）の X 線透過像を示す。図の左側に滴下された 10% NaBr 水溶液は、スポンジ下のろ紙を伝って右方向へ流れる。その際に錠剤下部から吸収され、錠剤上部に向かって導水が進む。この像から導水時間を算出し比較した結果を表 1 に示す。

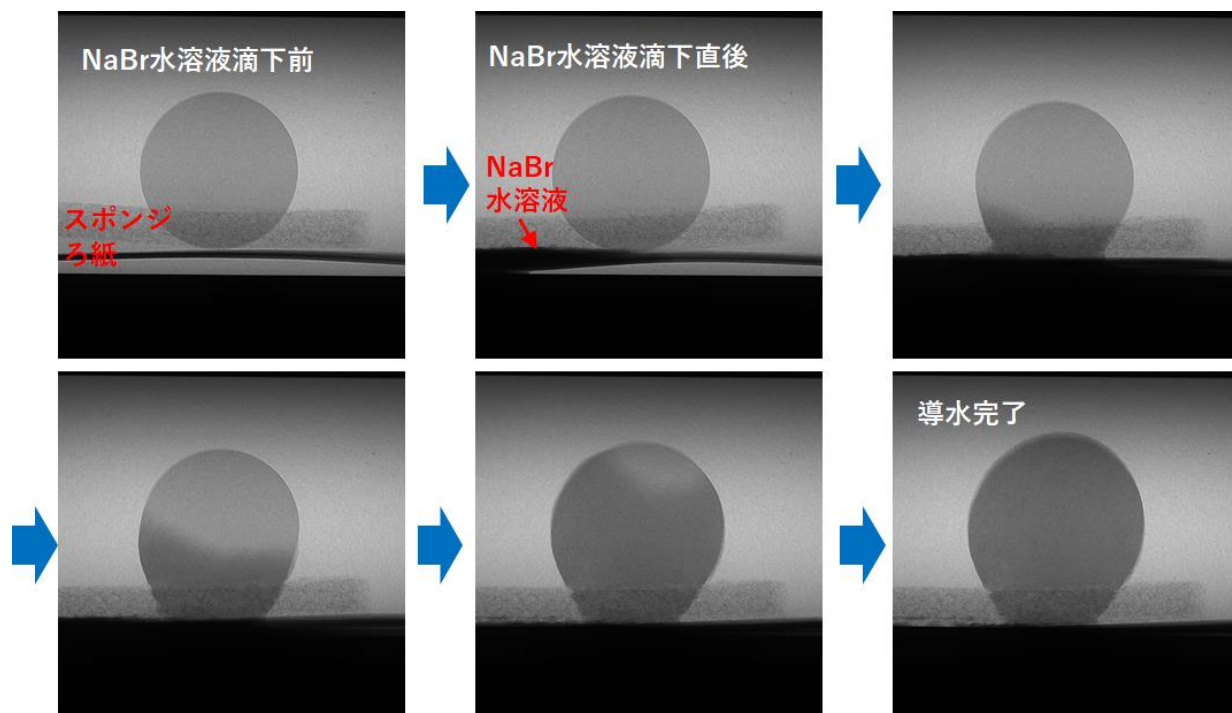


図 1 導水中の OD 錠（打錠圧縮力 4 kN）の X 線透過像

表 1 導水時間

試料	導水時間 (秒)
打錠圧縮力 4 kN	10
打錠圧縮力 8 kN	25
崩壊遅延品 (打錠圧縮力 4 kN)	32
崩壊遅延品 (打錠圧縮力 8 kN)	58

打錠圧縮力 4 kN の試料と打錠圧縮力 8 kN の試料を比較すると、崩壊遅延の有無にかかわらず、打錠圧縮力 8 kN のものは導水完了までの時間が大きく延びている。これはおそらく、成型時の圧力が高くなることで粒子間の導水経路が狭くなり、粒子間の導水が阻害されているためだと考えられる。そのことから、この材料では粒子間の導水が優先的に起こっていると推定される。崩壊遅延品でも打錠圧縮力を上げることで導水時間が延びており、粒子間の導水が優先的に起こっていると推定されるが、遅延し

ていないものと同じ打錠圧縮力同士で比較しても導水時間が延びており、粒子間の導水以外の要因が関係していると予想される。そこで、部分的に錠剤を濡らし、崩壊状態を再現したものをCT観察し、要因の解明を試みた。観察により得られた断層像を図2に示す。打錠圧縮力4kNと8kNのものを比較すると、8kNでは横方向の空隙が目立つ。空隙サイズも大きく、縦方向の空隙が少ない。崩壊した粒子の形状も、打錠圧縮力4kNでは細かく粉砕されたようになっているのに対し、8kNのものは大きな塊になっている。この結果から、空隙の方向は打錠時の方向に関連していると考えられ、加圧による1次粒子同士の結着のようなものが起こっていると推定される。遅延崩壊品ではさらに横方向の空隙も少なくなり、それにより導水が制限されていると思われる。崩壊の方向依存が少ないことから、打錠圧縮力に近いか、それよりも大きな力での結着が考えられ、それにより水分の移動が阻害され、崩壊遅延が起こっていると推定される。

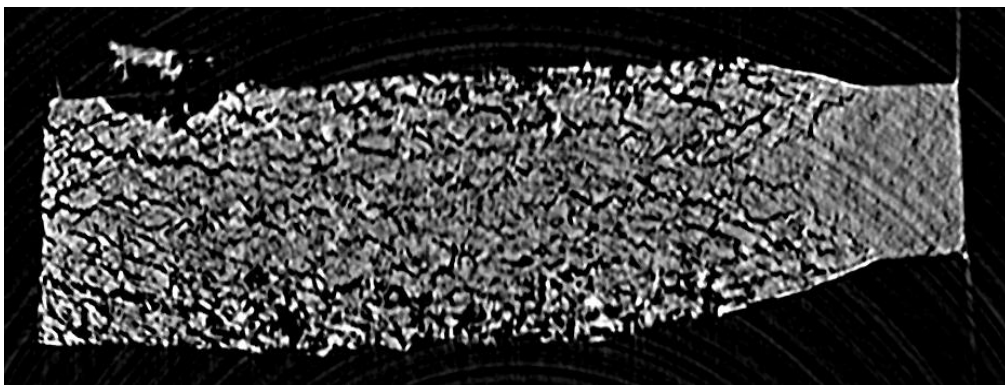


図 2-1 OD 錠の X 線 CT 像 (打錠圧縮力 4 kN)

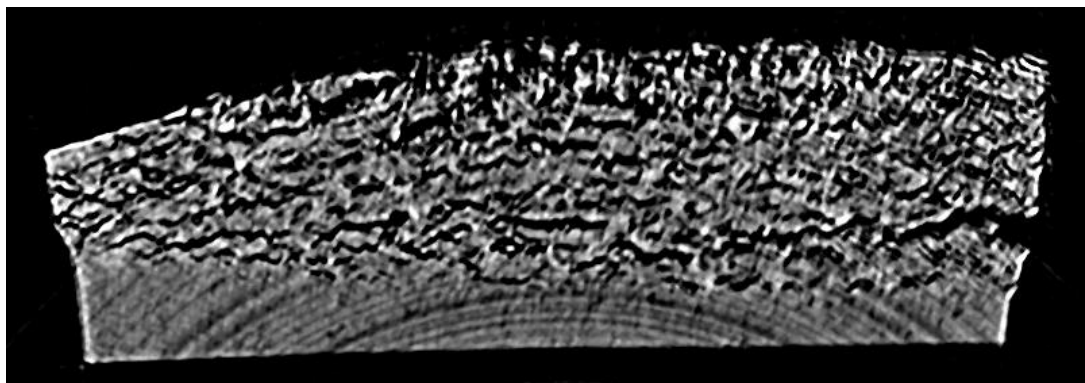


図 2-2 OD 錠の X 線 CT 像 (打錠圧縮力 8 kN)

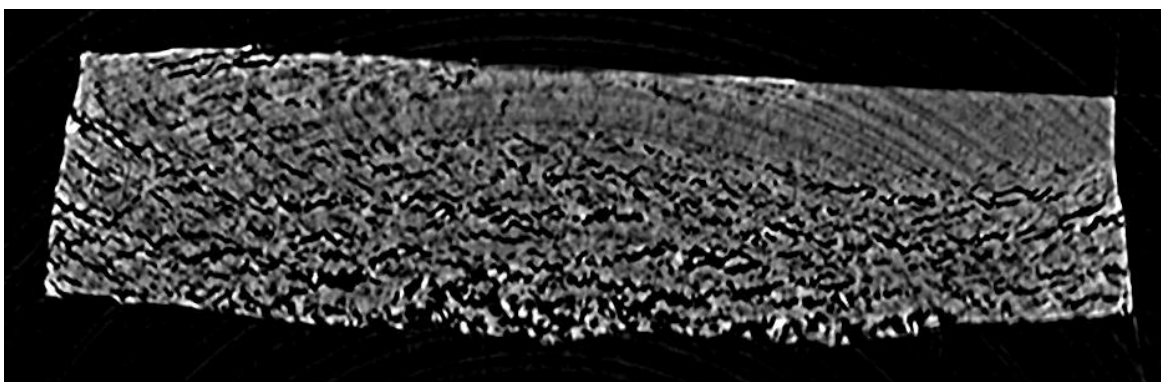


図 2-3 OD 錠の X 線 CT 像 (打錠圧縮力 8 kN 崩壊遅延品)

6. 今後の課題

加圧による材料への影響と、崩壊遅延の原因に対する仮説を得ることが出来た。引き続き電子顕微鏡などを用いた1次粒子の形状観察などにより仮説の検証を行っていきたい。また、ビームタイムの都合により実施出来なかった、崩壊中のX線CT測定を行うことにより、さらなる崩壊メカニズムの解明を検討したい。

7. 参考文献

1. 岡林 智仁, SPring-8/SACLA 利用研究成果集 Vol6, No2, 215-218