ARTICLES

プレフォーミュレーション研究のための体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラム

A systematic pharmaceutical technology drug-excipient screening program for pre-formulation studies

Koson Saeting[a, 1], Go Kimura[b], Ampol Mitrevej[a]（故）, Nuttanan Sinchaipanid[a,*] and Hans Leuenberger [c,d,e,*]

[a] *Faculty of Pharmacy, Mahidol University, 447 Sri Ayudhaya Road, Bangkok, 10400, Thailand*

[b] *Formulation Process Department, Formulation R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & Co, Ltd., Osaka, Japan*

[c] *Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, Switzerland*

[d] *IFIIP GmbH, Institute for Innovation in Industrial Pharmacy, Kraftwerkstr. 6, CH-4233 Pratteln, Switzerland and Amificas Inc, 195 Stillwater Drive, Oviedo, FL 32765, USA*

[e] *Present address: 242 Lakeridge Ct,, Winter Springs, FL 32708, USA*

[1] タイ マヒドン大学薬学部の博士号取得の一環として研究を実施

＊Corresponding author

＊代表著者

1）e-mail : nuttanan.sin@mahidol.ac.th, 2）e-mail: hans.leuenberger@ifiip.ch

要旨

シックスシグマ品質の固形製剤の開発には，体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムが必須である。本稿の主なゴールは，臨床第Ⅰ相およびⅡ相試験用に高品質の治験薬を製造するため，製剤学的な薬物－添加剤スクリーニングプログラムを確立することにある。このスクリーニングプログラム発想のもととなったのは，従来からの薬物－添加剤の化学的配合性試験であった。体系的な製剤学的薬物－添加剤のスクリーニングプログラムでは，臨床第Ⅰ相および第Ⅱ相試験用の治験薬をPresster™のような高速打錠機の機械的シミュレーターで製造することが必要条件となる。このツールをPAT（プロセス解析工学）装置として使用して，薬物および添加剤の選択に応じた打錠に関する問題を研究し，ならびにその錠剤処方が臨床第Ⅲ相および承認申請後の第Ⅳ相試験での大量生産に適しているかどうかを検討する。したがって，臨床第Ⅰ相試験から承認申請まで変更のないデザインスペースを定義できることになる。

例として，このスクリーニングプログラムを最適なパラセタモール口腔内崩壊錠の処方開発に使用する。ここでは，崩壊時間を主な焦点とする。このスクリーニングプログラムは口腔内崩壊錠に限らず，どのようなタイプの錠剤にも適用できることは明らかである。

圧縮速度，パラセタモールと乳糖との比率，ならびにPVP３％を使用した顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100と通常のMCCとの比率が，錠剤の硬度および崩壊時間に与える影響を調べた。実験計画法には完全実施要因計画を用いた。滑沢剤として0.5%w/w ステアリン酸マグネシウムを含む錠剤はキャッピングを示したが，1%w/wステアリン酸および1%w/w LubriSanaq®を含む錠剤ではキャッピングはなかった。１%w/w LubriSanaq®を含む錠剤が最も低い排出力を示した。体系的な製剤学的薬

物－添加剤スクリーニングプログラムによって，崩壊時間が11秒以内となるパラセタモール口腔内崩壊錠の最適な処方が示された。この錠剤の組成は，パラセタモールと乳糖との比率が３：１（300mg/100mg），PVP３%のMCC Sanaq® Burstと通常のMCCとの比率が３：１（75mg/25mg），および滑沢剤として１%w/wのLubriSanaq®というものであった。本稿は，このような体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムの限界も示している。この実験計画法では，添加剤の臨界濃度に起因する突然の品質特性の変化を検出できないという点である。このような臨界濃度の決定については，ケミカルイメージングを提案している。

キーワード：最初から適切な製品設計，製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラム，口腔内崩壊錠（ODT），臨界濃度，パーコレーション理論

はじめに

製薬会社は，新薬の研究開発に収益の多くをつぎ込む[1]。新薬の研究・開発には高いコストと長い時間がかかり，上市される新薬数は減少している[2, 3]。製品開発におけるコストおよび時間を削減するため，製薬業界では“最初から適切な製品設計”コンセプトが採用されている。“最初から適切な製品設計”の目的は，商用向けにシックスシグマ品質のような高品質の医薬品を最初から開発することにある。“最初から適切な製品設計”を厳格に解釈すれば，プレフォーミュレーション研究段階でシックスシグマ品質の錠剤を開発し，初期臨床試験でその錠剤を使用することが必須である[4]。

そのためには，薬物の物理化学的特性に応じ，化学的配合性だけでなく打錠プロセスに関しても適切な添加剤を選択することが必要不可欠である。

体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムの開発には，薬物－添加剤の化学的配合性試験の手順が前もって必要となる。導入部として適切な例を示す。

薬物－添加剤の化学的配合性

薬物－添加剤の化学的配合性プログラムには，従来からさまざまな種類のものがあった。配合性試験では，薬物と添加剤との二元混合物（添加剤は１種類）が使用されることが多かった。しかし，最終的な錠剤の安定性は全成分の化学的相互作用が関与し，二元混合物の配合性試験では錠剤の安定性の答えは得られない。本稿において最も重要なことは，二元混合物の加速試験でネガティブな結果[5]であっても，複数の機能性添加剤を含む混合物ではポジティブな結果が得られたことである（**表１**a，１bを参照）。

表１bは，錠剤の製造に必要な機能性添加剤のあらゆる可能な組み合わせを示している。これらの混合物が，組み合わせ（相互作用）の違いによりまったく異なる結果を示していることがわかる。よって，体系的な製剤学的スクリーニングをするためには，化学的配合性試験は適切な実験計画のもと，打錠に必要な原薬と添加剤からなる粉末混合物を用いて実施すべきであるということになる。この化学的配合性試験の例では，混合物No.8の組み合わせではほとんど分解されていないことがわかる。しかし，主要理由について，慎重な統計的評価が推奨される。

STAVEX 5.3を使用して，未分解薬物の量をシミュ

表１a　異なる機能的添加剤を含む薬物－添加剤混合物における，2^{5-1}要因計画[5]を使用した薬物－添加剤の化学的配合性プログラムの例

A（filler）	（－）lactose	70%w/w
	（＋）mannitol	70% w/w
B（lubricant）	（－）stearic acid	5% w/w
	（＋）Mg-stearate	5% w/w
C（disintegrant）	（－）cornstarch	20%w/w
	（＋）microcrystalline cellulose	20%w/w
D（binder）	（－）polyvinylpyrrolidone	5% w/w
	（＋）hydroxypropylmethylcellulose	5% w/w
E（moisture）	（－）without H_2O	＋0%w/w
E＝ABCD	（＋）with H_2O	＋3% w/w

表１b　50℃および４℃での加速試験の結果の例

混合物No.8は50℃で４週間経過した後もほとんど分解されていないが，混合物No.10は未分解の薬物が50%未満となっている。

	A	B	C	D	E	50°C	4°C
1＝e	－	－	－	－	＋	59.6	100
2＝a	＋	－	－	－	－	86.4	98.3
3＝b	－	＋	－	－	－	95.0	98.7
4＝abe	＋	＋	－	－	＋	97.0	96.5
5＝c	－	－	＋	－	－	83.4	96.6
6＝ace	＋	－	＋	－	＋	53.8	96.7
7＝ce	－	＋	＋	－	＋	93.7	98.5
8＝abc	＋	＋	＋	－	－	**99.7**	96.9
9＝d	－	－	－	＋	－	54.1	97.9
10＝ade	＋	－	－	＋	＋	**45.8**	99.0
11＝bde	－	＋	－	＋	＋	92.8	95.3
12＝abd	＋	＋	－	＋	－	96.1	98.0
13＝cde	－	－	＋	＋	＋	53.6	98.7
14＝acd	＋	－	＋	＋	－	64.7	99.6
15＝bcd	－	＋	＋	＋	－	94.0	96.4
16＝abcd	＋	＋	＋	＋	＋	96.3	97.2

レートする数学モデルを確立するために表１b（50℃・４週間の加速試験）の値を用いた。それゆえに，この数学モデルは，すべてのサンプルの結果を基にしており，個別に実施した実験結果よりも正確な評価を導き出す。要するに，このモデルは混合物No.8だけでなく，混合物No.3と混合物No.8のいずれかの添加剤を選択することを推奨している[6]。

STAVEX 5.3[6]による薬物－添加剤の加速試験の評価は，以下の添加剤を推奨している。乳糖，ステアリン酸マグネシウム，コーンスターチ，PVP，乾燥環境（No.3），および，マンニトール，ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，HPMC，乾燥環境（No.8）。よって，製剤設計者は乳糖，ステアリン酸マグネシウム，コーンスターチ，およびPVPを選択し，包装した錠剤に乾燥剤としてシリカゲルの小袋を追加することになると予想される。50℃・４週間後の加速試験をシミュレートした数学モデルの結果を**表２**（予測値参照）に示す。STAVEX 5.3による診断によれば，適合性は極めて良好である（適合性：$R^2 = 0.99316$，修正後の適合性：$R_c^2 = 0.98291$）。

このような薬物－添加剤の化学的配合性試験の数学モデルは，体系的な製剤学的薬物－添加剤の望ましいスクリーニングプログラムの模範となる。

表２　予測値とモデル偏差

Run	Observation	Predicted	Model dev.
1	59.60	60.10	−0.50
2	86.40	88.30	−1.90
3	95.00	97.35	−2.35
4	97.00	95.35	1.65
5	83.40	81.50	1.90
6	53.80	53.30	0.50
7	93.70	95.35	−1.65
8	99.70	97.35	2.35
9	54.10	56.00	−1.90
10	45.80	46.30	−0.50
11	92.80	94.55	−1.75
12	96.10	95.05	1.05
13	53.60	53.10	0.50
14	64.70	62.80	1.90
15	94.00	95.05	−1.05
16	96.30	94.55	1.75

モデル偏差平方和＝40.26
平均モデル偏差推定値＝2.5904

体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラム

革新的な製薬企業が自動車産業や航空機産業のワークフローを採用している中にあって[7, 8]，薬物送達ビークルの最初のプロトタイプは，初期の臨床試験時からシックスシグマの品質を備えているべきである[7]。理想的なケースでは，F-CAD（Formulation-Computer Aided Design）のような適切なソフトウェアや同様のプログラムを使用して，望ましいシックスシグマ品質の錠剤を開発することにより，時間とコストのかかる研究業務を削減することができる[7, 8]。

F-CADの最適な適用のためには，（1）錠剤設計に使用する原薬および機能性添加剤の物理化学的特性の評価，（2）薬物－添加剤の化学的および物理的な配合性の研究，（3）自動化された加速安定性試験プログラムによる最終的な商用固形製剤の有効期間見積り，（4）製剤学による薬物－添加剤のスクリーニングプログラム，および，（5）スケールアップ時に起こり得る打錠およびその他の問題に関する知識，が必要である[9, 10]。

そのため本稿では，上述の要件の（4）および（5）に該当する，体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムに焦点を当てる。

原薬および機能性添加剤の物理化学的特性の評価，および薬物－添加剤の化学的配合性プログラムについては文献が存在するが，体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムについては，参考になる文献は見当たらない。原則としては，さまざまな比率の原薬と賦形剤に，崩壊剤や滑沢剤のような追加的補助剤を適切な濃度で組み合わせた錠剤を製造することにより，標準的な製剤学的薬物－添加剤のスクリーニングプログラムを計画することができる。

錠剤は製造部門で製造する必要があるため，打錠プロセスを詳細に研究するためには，高速回転式打錠機を機械的にシミュレートすることのできるPresster™のような打錠装置が必須である[8, 11, 12, 13]。

図１　高速回転式打錠機の機械的シミュレーターであるPresster™[11]

本稿では，錠剤の特性を研究するためのPAT（プロセス解析工学[14]）ツールとしてPresster™を使用する。この装置は，体系的な薬物－添加剤スクリーニングプログラムの計画に欠くことができない。要求されるゴールは，臨床第Ⅰ相試験用の最初の錠剤として，シックスシグマ品質の錠剤を開発し製造できるようにすることである[7]。このスクリーニングプログラムは，以降承認までの開発期間にわたり，ICH Q8に従ったデザインスペースを決定する。これにより，上市までの期間が短縮され，製剤上の問題に起因する時間と資金の損失を回避できる可能性がある。これに関連しBensonとMcCabeは2004年に，世界規模での損失を毎年90兆ドルと算定した[15]。シックスシグマ品質の錠剤の開発は，薬物治療濃度域での狭い変動を可能とする[7]（図２を参照）。これにより，臨床第Ⅰ相における高い原薬損耗率を低減することができる[7]。

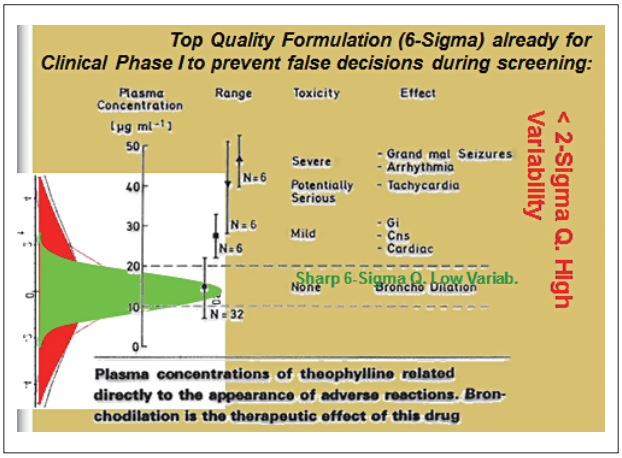

図２　治療濃度域での狭い変動の医薬品。溶出プロファイルの変動性が小さい場合のみ，治療効果を示す血漿中濃度の変動性が小さく，副作用発現を回避することができる[7]

製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムでは，さまざまな打錠速度での圧縮サイクルにおいて，特に以下のパラメーターが測定可能であることが必要不可欠である[11]。

上下のピーク圧縮力，上下の最大杵変位，ピーク排出力，ピーク掻取力，弾性回復，および圧縮仕事。すべての臨床試験で使用する錠剤の品質特性を適切に規定するには，Presster™を使用することと，すべてのバッチレコードの結果を収集することが重要である。臨床第Ⅰ相および第Ⅱ相試験用のサンプルは，Presster™で製造することを推奨する。これらの錠剤特性の結果は，溶出率の結果も含め，臨床第Ⅲ相試験用に高速回転式打錠機で製造したサンプルの結果と比較することが必要不可欠である。これにより，CMCの文書管理および承認申請のプロセスが効率化される。

このような体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムの例を示すため，薬物送達システムのモデルとしてパラセタモール口腔内崩壊錠を選択した。

パラセタモール口腔内崩壊錠

口腔内崩壊錠（ODT）は，ヨーロッパ薬局方[16]では口に入れると飲み込む前に急速に分散し，３分未満で崩壊する錠剤と規定されているのに対し，FDA[17]ではODTの*in vitro*試験での崩壊時間を30秒以内とすべきとしている。ODTは噛まなくても口腔内のわずかな水だけで崩壊する。そのため，この種の錠剤は，錠剤やカプセルを飲み込むのが難しい高齢や寝たきりの患者，あるいは乳幼児への投与が容易である[18]。われわれはこの研究において，最適なパラセタモール口腔内崩壊錠の開発のため，体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムを使用した。

原料

アメリカ Rhodia社のパラセタモール，スイス Paul Brem社の乳糖水和物（Lactose pulvis H_2O®），アメリカ フィラデルフィア州 FMC社の結晶セルロース（Avicel PH102®），スイス Novartis Pharma社のステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸，スイス Pharmatrans-Sanaq社の結晶セルロース（MCC）Sanaq® Burst 100およびLubriSanaq®。

実験法

パラセタモール口腔内崩壊錠は，原薬としてのパラセタモール，賦形剤としての乳糖および結晶セルロース（MCC），多機能性添加剤としてのポリビニルピロリドン（PVP）３％を含む顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100，および滑沢剤によって構成される。最適な処方のスクリーニングのため，実験計画法には完全実施要因計画を用いた。パラセタモールと乳糖との比率，ならびにPVP３％を含む顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100と通常のMCCとの比率が，硬度および崩壊時間に与える影響を調査した。パラセタモール／乳糖の比率は，0.3（100mg/300mg），1.0（200mg/200mg），および3.0（300mg/100mg）の３種類とした。PVP３％を含む顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100／通常のMCCの比率は，0.3（25mg/75mg），1.0

表３　製剤学的薬物ー添加剤スクリーニングプログラムのための完全実施要因計画

Formulation	Coded variables		Uncoded variables	
	A	B	Ratio of Paracetamol/Lactose	Ratio of granulated MCC Sanaq® burst 100/MCC normal
A1	0	− 1	1.0(200mg/200mg)	0.3(25mg/75mg)
A2	0	1	1.0(200mg/200mg)	3.0(75mg/25mg)
A3	1	0	3.0(300mg/100mg)	1.0(50mg/50mg)
A4	− 1	1	0.3(100mg/300mg)	3.0(75mg/25mg)
A5	0	0	1.0(200mg/200mg)	1.0(50mg/50mg)
A6	1	− 1	3.0(300mg/100mg)	0.3(25mg/75mg)
A7	− 1	− 1	0.3(100mg/300mg)	0.3(25mg/75mg)
A8	1	1	3.0(300mg/100mg)	3.0(75mg/25mg)
A9	− 1	0	0.3(100mg/300mg)	1.0(50mg/50mg)

(50mg/50mg)，および3.0(75mg/25mg)の３種類とした。パラセタモール，乳糖，およびPVP３%を含む顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100をターブラミキサーで５分間混合した。滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムは，綿棒を使用して臼に塗布した。試験には10mmの平面杵を使用した。Presster™を使用して，10,800および100,600錠／時という２種類の圧縮速度で500mgのパラセタモール錠を製造した。最も崩壊の速かった錠剤処方を使用して，滑沢剤の種類がパラセタモール錠の硬度および崩壊時間に与える影響を調べた。滑沢剤にはステアリン酸マグネシウム，ステアリン酸，およびLubriSanaq®(フマル酸ステアリルナトリウム)の３種を使用した。実験計画の結果解析には，ソフトウェアSTAVEX 5.3.[6]を使用した。

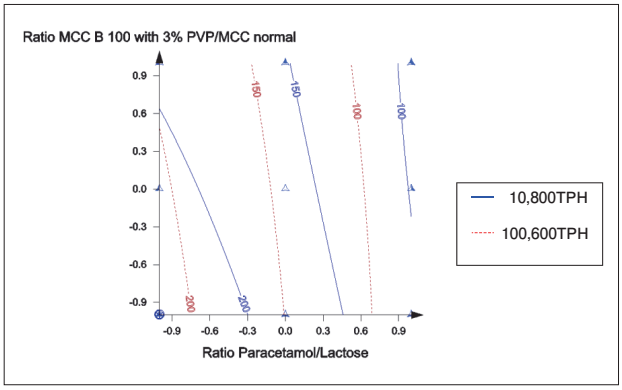

図３a　２種類の圧縮速度(10,800および100,600錠/時)における硬度(Z)，パラセタモール／乳糖の比率のコード化変数(X)，およびPVP３%のMCC Sanaq® Burst顆粒／通常のMCCの比率のコード化変数(Y)による等高線図

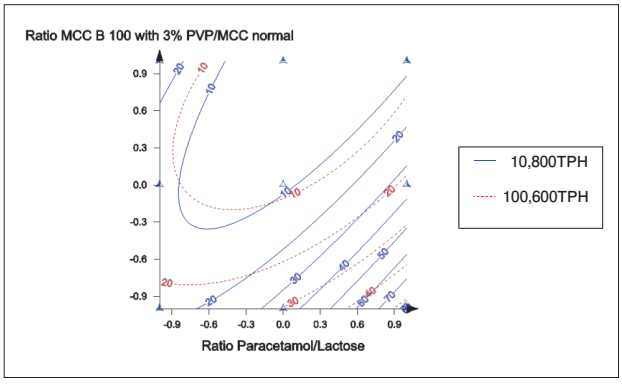

図３b　２種類の圧縮速度(10,800および100,600錠/時)における崩壊時間(Z)，パラセタモール／乳糖の比率のコード化変数(X)，およびPVP３%のMCC Sanaq® Burst顆粒／通常のMCCの比率のコード化変数(Y)による等高線図

結果および考察

実験の結果，圧縮速度はパラセタモール口腔内崩壊錠の硬度には大きく影響するが($p<0.05$)，崩壊時間には影響を及ぼさないことがわかった。高速圧縮では塑性変形による原料の固まるための時間が短くなるため，圧縮速度を上げると硬度は低下する[19](**図３a**)。

パラセタモール／乳糖の比率は，錠剤の硬度および崩壊時間に大きく影響する($p<0.05$)。パラセタモールは成形性が低いため，パラセタモール／乳糖の比率を上げると硬度は低下する[20](図３a)。崩壊剤であるMCC Sanaq® Burst 100が少量の場合にパラセタモール／乳糖の比率を上げると，多量のパラセタモールが錠剤への水の侵入を妨害するため，崩壊時間の増大につながる。しかし，処方に多量のMCC Sanaq® Burst 100が含まれると錠剤の硬度が低下するため，パラセタモール／乳糖の比率を上げても崩壊時間は減少する(図３b)。PVP３%を含む顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100／通常のMCCの比率は，パラセタモール錠の硬度には影響しなかったが，崩壊時間には影響を与えた($p<0.05$)。PVP３%を含む顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100／通常のMCCの比率を上げると，錠剤内の崩壊剤が増加するため，崩壊時間は減少した(図３b)。そのため最適な処方は，崩壊時間を速めるために顆粒状のMCC Sanaq® Burst／通常のMCC

表４　異なる種類の滑沢剤を含むパラセタモール速崩壊錠の圧縮データおよび評価結果

Measurement	Lubricant		
	0.5% Mg Stearate	1.0% Stearic Acid	1.0% LubriSanaq®
Upper Compression Peak(kN)	57.4	57.0	55.3
Lower Compression Peak(kN)	54.9	54.6	53.1
Max. upper punch displacement(mm)	2.8	2.8	2.8
Max. lower punch displacement(mm)	7.9	8.0	8.2
Peak Ejection(N)	950.1	1,109.1	881.1
Peak Take-off(N)	2.2	2.9	3.2
Elastic Recovery(%)	11.2	10.7	10.6
Work of Compaction(Joules)	32.3	31.8	32.4
Weight(mg)	Capping	503.1	502.6
Thickness(mm)		4.9	5.1
Hardness(N)		70	70
Disintegration time(sec)		12	11

の比率を高めたものとすべきである。また，パラセタモール／乳糖についても最適な比率を有するものとすべきである。11秒以内にすべてが崩壊する最も崩壊が速い錠剤の組成は，パラセタモール／乳糖の比率が300mg/100mg，PVP３％を含むMCC Sanaq® Burst／通常のMCC の比率が75mg/25mgというものであった。

パラセタモール／乳糖の比率が300mg/100mg，PVP３％を含むMCC Sanaq® Burst／通常のMCCの比率が75mg/25mgで構成されている最も崩壊の速い錠剤を使用して，滑沢剤がパラセタモール口腔内崩壊錠の硬度および崩壊時間に与える影響について調べた。パラセタモール，乳糖，およびPVP３％を含む顆粒状のMCC Sanaq® Burst 100を，滑沢剤（0.5%w/w ステアリン酸マグネシウムまたは1.0%w/w ステアリン酸または1.0%w/w LubriSanaq®）とともにターブラミキサーで１分間混合した。この混合物をPresster™により高速（100,600錠／時）で圧縮した。滑沢剤にステアリン酸マグネシウムを使用した錠剤ではキャッピングがあったが，ステアリン酸あるいはLubriSanaq®を加えた錠剤ではキャッピングはなかった。滑沢剤にステアリン酸マグネシウムを使用した錠剤のキャッピングは，**表４**からわかるとおり，極めて高い弾性回復率と相関関係を有する。1.0%w/w ステアリン酸および1.0%w/w LubriSanaq®による硬度および崩壊時間に対する影響には違いはない。1.0%w/w ステアリン酸を加えた錠剤も，1.0%w/w LubriSanaq®を加えた錠剤も，それぞれ12秒内，11秒内という短い崩壊時間を示している。しかし，1.0%w/w LubriSanaq®を含む錠剤の排出力は，1.0%w/w ステアリン酸を含む錠剤より低かった。

体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングの限界は？

ここに提案しているスクリーニングプログラムの対象は，崩壊時間の速さと味のマスキング（上述の研究の対象には含まれない）に焦点を当てた口腔内崩壊錠に限定されるわけではない。主なポイントは，キャッピングやスティッキングのような打錠に関連する問題を回避して錠剤の品質を最適化すること，すなわち崩壊時間を非常に短くすることにある。他の固形製剤の場合は焦点は異なるが，一般的には溶出プロファイルが最も重要な役割を果たす（図２を参照）。しかし，上述のような製剤学的スクリーニングプログラムでは，臨界濃度やパーコレーション閾値を決定することはできない[21]。システムの特性は，突然大きく変化し得ることがわかっている。よって，製剤設計者は成分の臨界濃度を知っておくことが重要である。残念なことに，これらの濃度は成分（原薬，添加剤）の粒度分布によって異なる。そのため，臨界濃度の成分が処方に含まれている場合は，パーコレーション閾値あるいはその付近で，錠剤の特性が大きな変動を示す可能性がある。よって，バッチごとに粒度分布が異なる場合や，製造プロセスが異なるため錠剤の特性が大きく異なる可能性がある場合は，最初の規格とは合致しなくなる。次項にメフェナム酸（MA）の場合の例[13]を示す。

パーコレーション閾値の影響

プレフォーミュレーション研究では，パーコレーション閾値，すなわち処方に使用される成分（原薬，添加剤）

表５　錠剤AからHまでのMA，LA，およびMSによる組成[13]（左）。中：最大7kNで圧縮した後の引張強度（TS）。右：標準ドメイン（クラスター）サイズ。パーコレーション閾値では幾何学的相変位が発生するためV/V %が使用されていることに注意すること。

	MA	LA	MS	TS（N/cm^2）（n＝6-7）	Mean domain size （μm）		
					MA	LA	MS
A	0.0	69.7	30.3	103 ± 3.20	–	104	94.3
B	12.0	61.4	26.6	128 ± 4.64	171	95.2	83.4
C	23.5	53.4	23.1	133 ± 3.60	193	97.1	74.0
D	34.5	45.7	19.8	132 ± 3.89	211	104	83.0
E	45.0	38.4	16.6	134 ± 3.35	211	111	85.3
F	55.1	31.3	13.6	143 ± 7.14	177	123	81.4
G	64.8	24.6	10.6	142 ± 4.76	137	138	74.8
H	74.1	18.1	7.8	143 ± 3.52	83.2	118	82.9

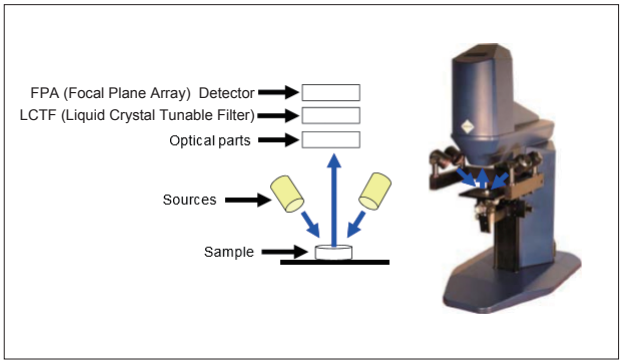

図４　ケミカルイメージングシステム（Sapphire, Malvern Instruments [13, 22, 23]）

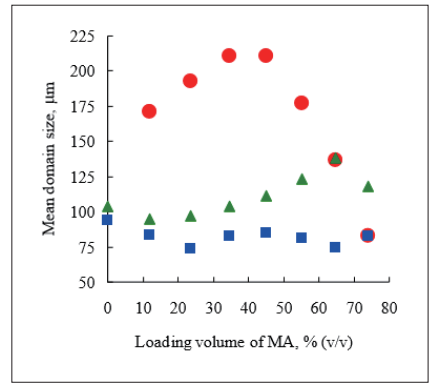

図５　乳糖（▲），コーンスターチ（■），MA（●）の平均ドメインサイズ

の臨界濃度[21]を発見することが重要である。臨界濃度では幾何学的相変位が発生し，錠剤の特性が非連続的に変化することが多い。そのため，臨界濃度の成分に特徴づけられる処方では，処方が堅牢でなく，一部の錠剤特性に大きい変動性が見られる。この問題は，スケールアッププロセスにおいて，あるいは含まれる成分（原薬，添加剤）の品質がわずかに異なる場合に，初めて明らかになる場合が多い。残念ながら，パーコレーション理論の影響は，ICH Q8あるいはその他の固形製剤の産業開発のためのガイドラインにはまだ含まれていない[13]。原則として，粒子の体積（大きさ）と形状がわかっている場合は，適切なソフトウェアにより３次元系のパーコレーション閾値を算出することができる。バッチごとに異なる場合があるため，近赤外線イメージングを使用した目視による錠剤のパーコレーション閾値の決定を推奨する（**図４**を参照[13, 22]）。メフェナム酸錠剤についての研究[13]を**表５**に示す。

ケミカルイメージングシステムでは，錠剤表面のドメインサイズとその平均径を決定することができる。本試験で使用した近赤外線は錠剤全体を貫通できないため，平均クラスターサイズを計算できるのは錠剤の表面付近のみである。そのため，圧縮された錠剤の全体体積に含まれる全クラスター成分の平均クラスターサイズS（p）を求める以下の式[24]は使用できない。

$$S(p) \propto |p - p_c|^{-\gamma} \quad \text{for } p \to p_c$$

３次元系での普遍臨界指数γは1.8となると予想される[13]。一方でこの結果は，乳糖とメフェナム酸（MA）の３次元系でのパーコレーション閾値（**図５**を参照）の決定に使用することができる。コーンスターチでは明確なピークは見られなかった。

MAの最大クラスターサイズまたは最大ドメインサイズは45%から55%（V/V）の間に位置するが，乳糖（表５の錠剤Gを参照）では24.6%（V/V）に近い。パーコレーション理論[24]によれば，平均クラスターサイズはパーコレーション閾値において最大となる。

図６に表示されている，含有薬物体積の関数としての引張強度は，MAのパーコレーション閾値付近で非連続あるいはステップ関数を示している。このように，引張強度の値が高い原因はMAにある。錠剤の種類によっては，すでに報告したとおり[25]，劇的な変化が発生する場合がある（**図７**を参照）。

疎水性薬物の堅牢性のないカプセル剤では，ぬれ性と溶解性を向上させるため，乳糖のような親水性環境に取

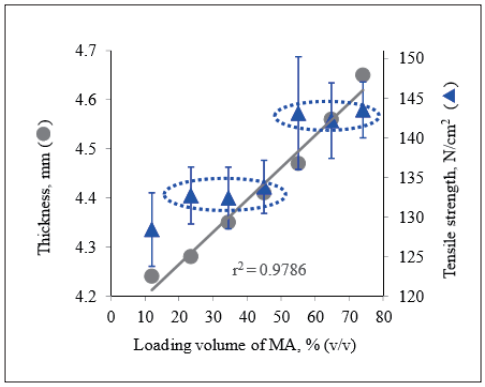

図６　7kNで圧縮されたMA錠の厚さと引張強度[13]

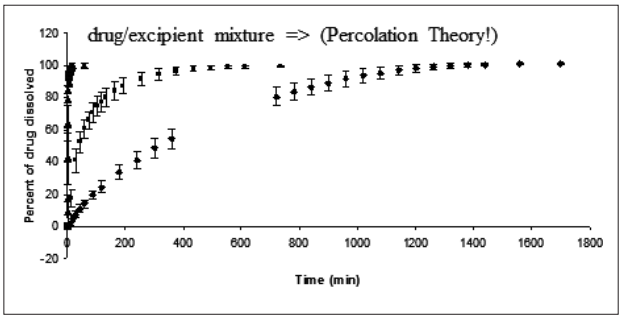

図７　臨界濃度（パーコレーション閾値）を超えた後の薬物溶出プロファイルの劇的な変化[25]

り囲む必要がある。これは３つの溶出プロファイルのうち左側の混合物に該当する（16mgの少量の薬物を乳糖粉末で取り囲んだカプセル剤）。中央の曲線：原薬79mg。疎水性原薬が系をパーコレートし，全体としてぬれ性は低下する。右側の曲線：親水性の乳糖が疎水性の薬物に完全に取り囲まれており，非常にゆっくりと溶出する[25]。

結論

新薬の製剤設計の現場では，製剤設計者が豊富な経験に基づき，自らの好む添加剤と工程を選択する場合が多い。このようなアプローチは，製剤設計者の技術と経験に大きく依存する。開発後期になってから望ましくない技術的問題が発見されるのを避けるため，体系的な製剤学的薬物－添加剤プログラムを提案する。このプログラムは，従来の薬物－添加剤の化学的配合性試験から発想を得ており，今日ではプレフォーミュレーション研究の欠くことのできない一部となっている。このような体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムを使用して，パラセタモール／乳糖を300mg/100mgの比率，PVP３％を含むMCC Sanaq® Burst／通常のMCCを75mg/25mgの比率，滑沢剤として１％のLubriSanaq®で構成したパラセタモール口腔内崩壊錠の最適処方を開発した。この錠剤は11秒以内という短時間で崩壊する。この目的のためには，高速打錠機の機械的シミュレーターが必須である。体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムは，適切なF-CAD（Formulation-Computer Aided Design）ソフトウェア[7, 8]や，GastroPlus™[26]といった薬物動態および薬力学的特性を取り扱うソフトウェアによって補完するのが理想である。

体系的な製剤学的薬物－添加剤のスクリーニングプログラムの適用は，口腔内崩壊錠の設計に限らず，一般的に固形製剤の設計に使用することができる。ICH Q8のような製剤開発に関するガイドラインは，実験計画（DOE）の使用を要求している。DOEの結果は，DOEの種類（単純な要因計画，複合設計など）に応じて，線形，半線形，あるいは二次の数学モデルで説明することができる。このようなモデルは，関数f(x，y，z)のテイラー展開が実関数の近似値であるのと同様に，実関数の近似値に対応している。そのため，通常のDOEは，実関数における突然の変化を常に検出できるわけではない（**図６**を参照）。この目的のためには，成分（薬物，添加剤）の臨界濃度について演繹的知識を得ることが重要である。臨界濃度はパーコレーション理論のパーコレーション閾値に対応している。使用される成分の物理化学的挙動が大きく異なる場合（脆性対塑性，疎水性対親水性，膨潤対溶解，など）は，劇的な影響を予想することができる。体系的な製剤学的薬物－添加剤スクリーニングプログラムを含むプレフォーミュレーション研究によって得られる深い知識と，臨界濃度についての知識によってのみ，効率的な製剤開発のための正しい判断を導き出すことができるだろう。

（注：謝辞と参考文献は英文を参照）