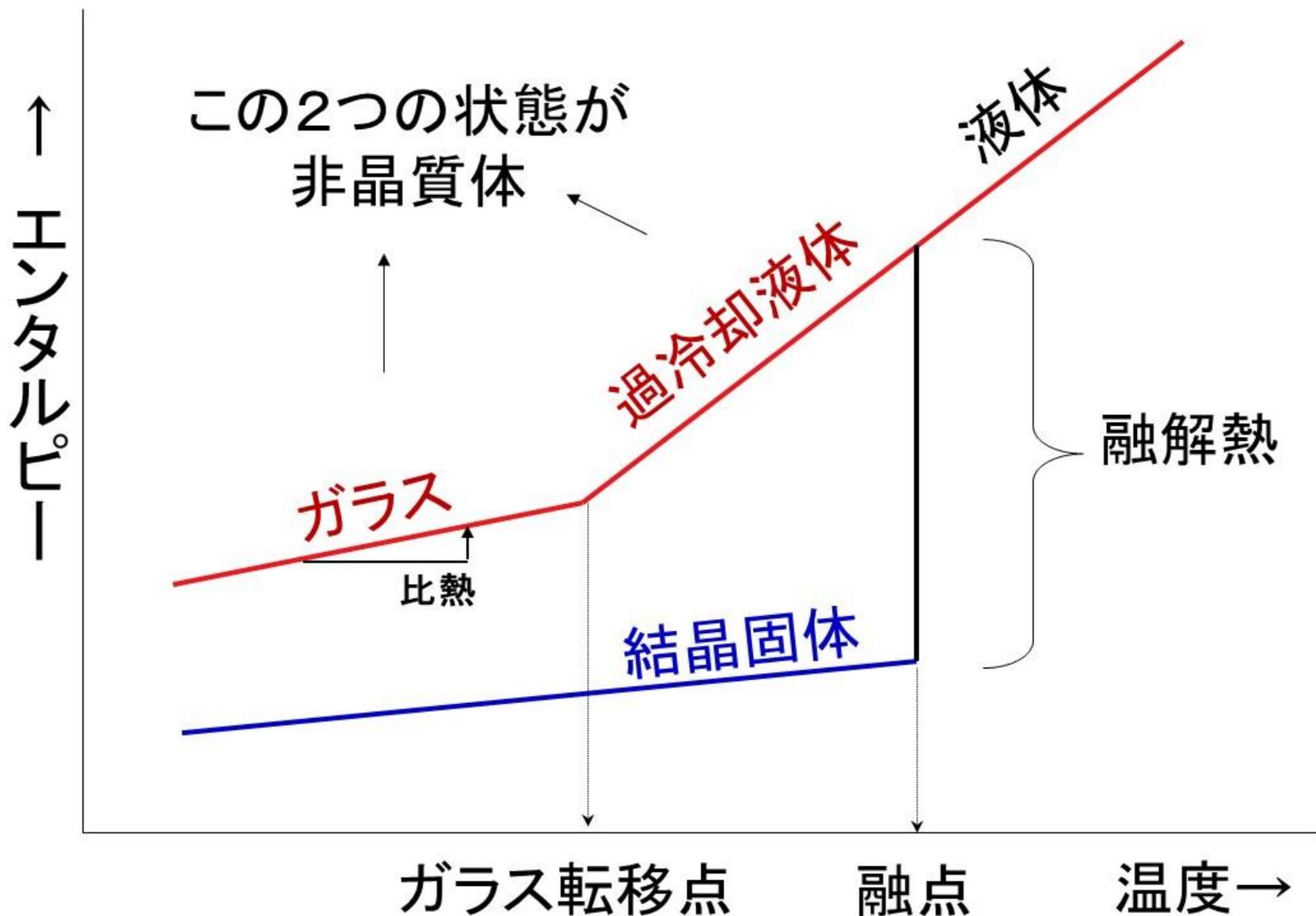


アドバンス 1

結晶多形と溶解度

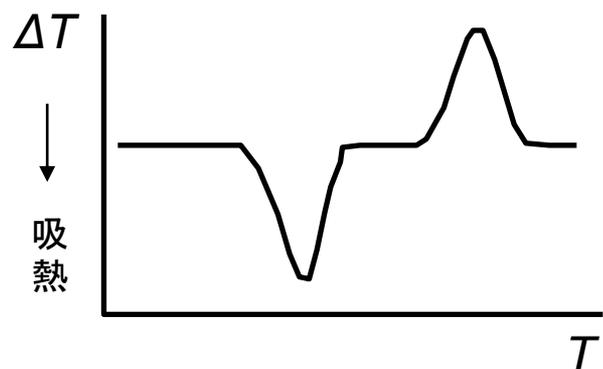
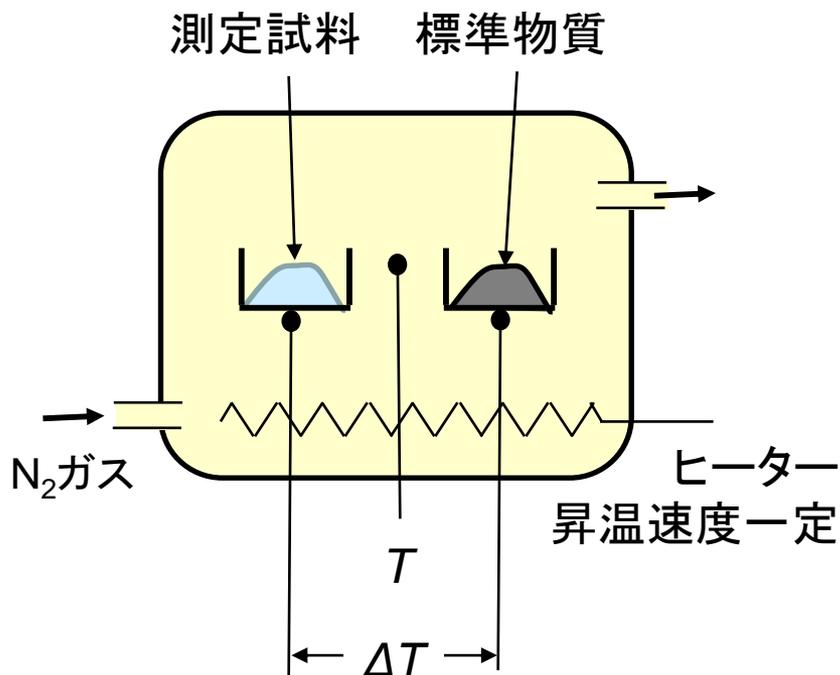
- 1 固体のエンタルピーと温度の関係
- 2 熱分析法
- 3 エリスロマイシンの多形

1 固体のエンタルピーと温度の関係

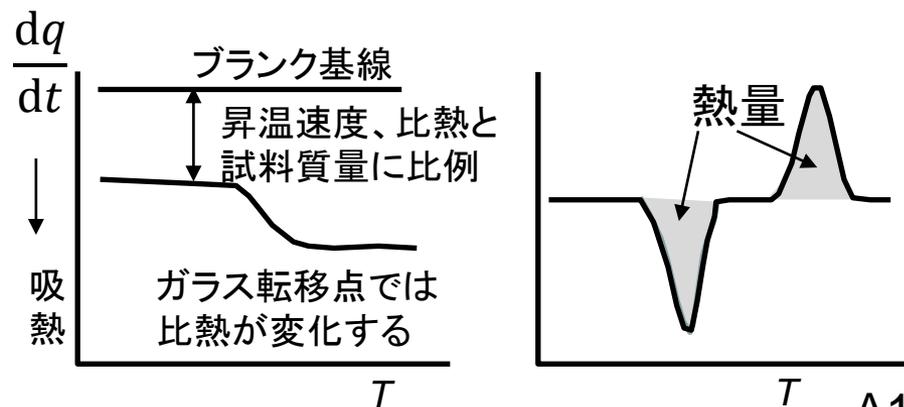
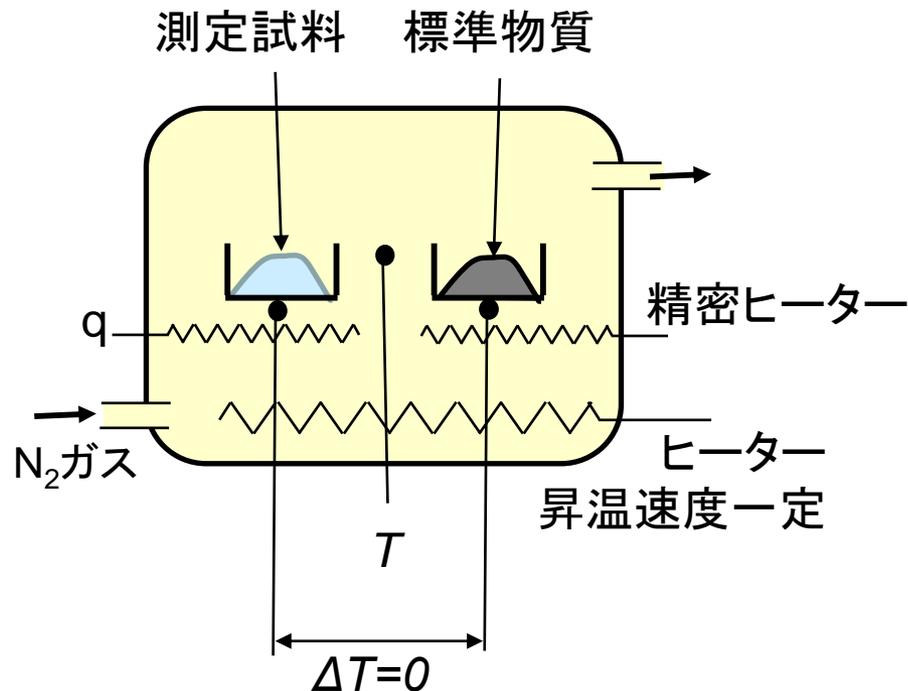


2 熱分析法

1) 示差熱分析法 (DTA)



2) 示差走査熱量測定法 (DSC)



高分子への低分子の溶解

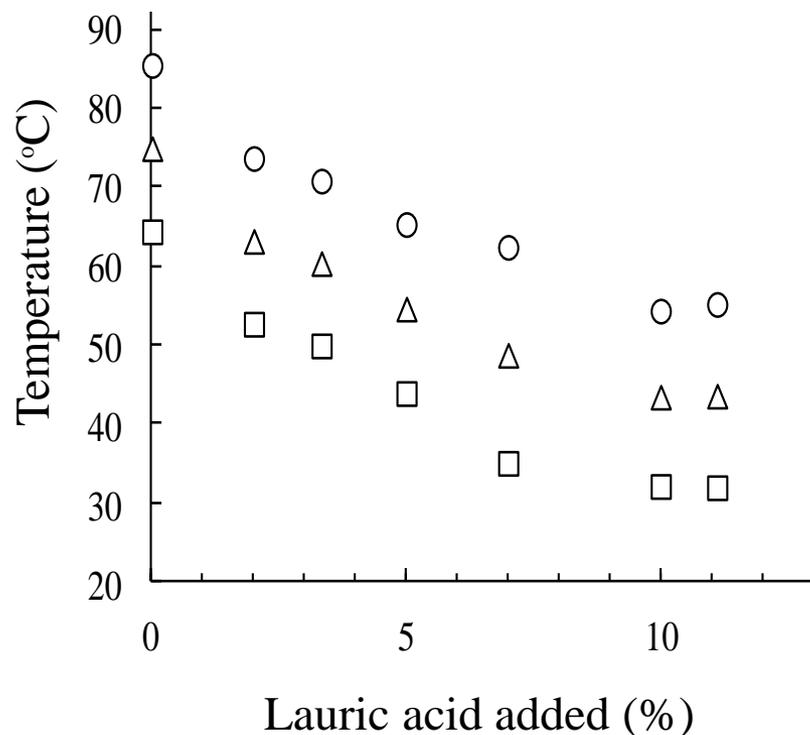
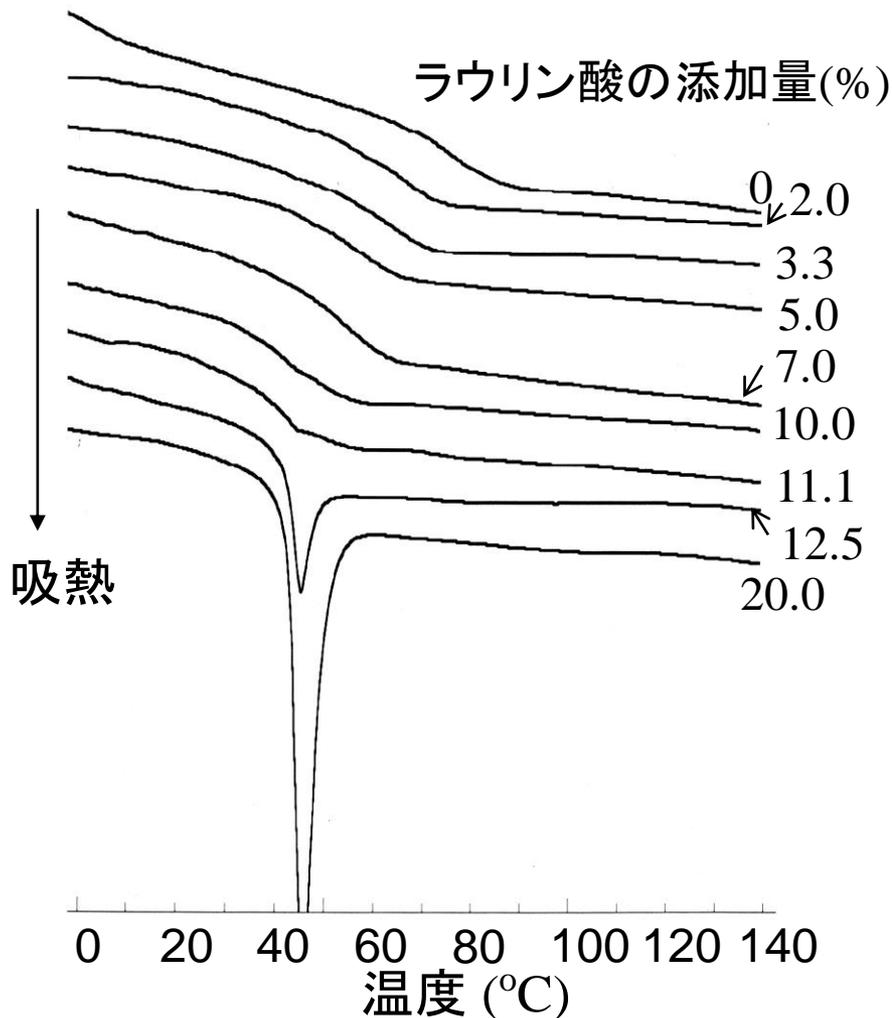
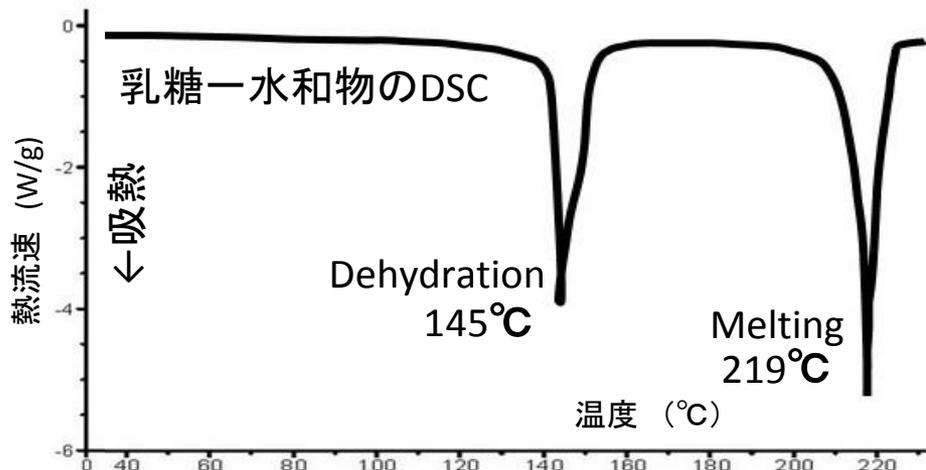


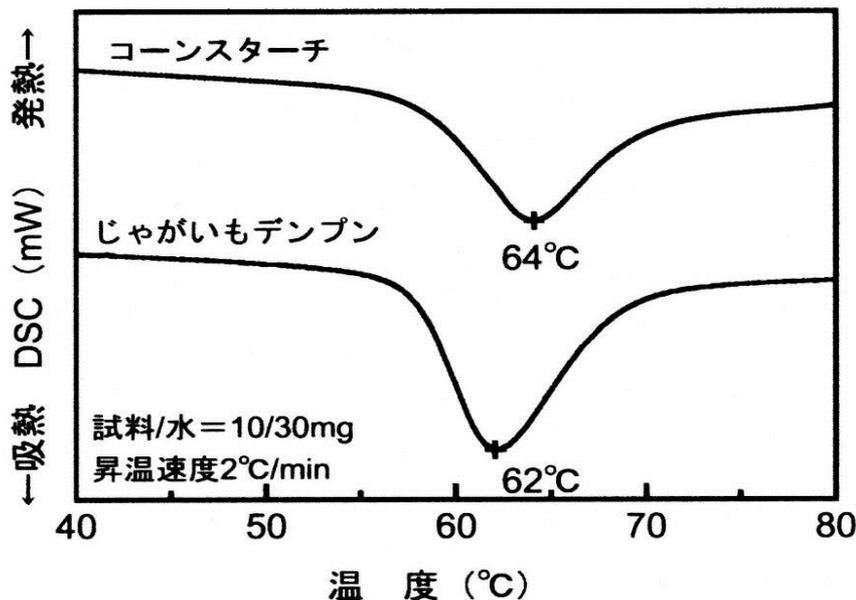
Fig. 8. Change of Onset (Circle), Middle (Triangle) and End-Point (Square) Temperatures of Glass Transition by adding Lauric Acid to 6:12:9 Poly(EA/MMA/HEMA)

図. 6:12:9 Poly(EA/MMA/HEMA)にラウリン酸を混合し、あらかじめ140°Cに加熱した試料のDSC曲線

加熱による物性変化

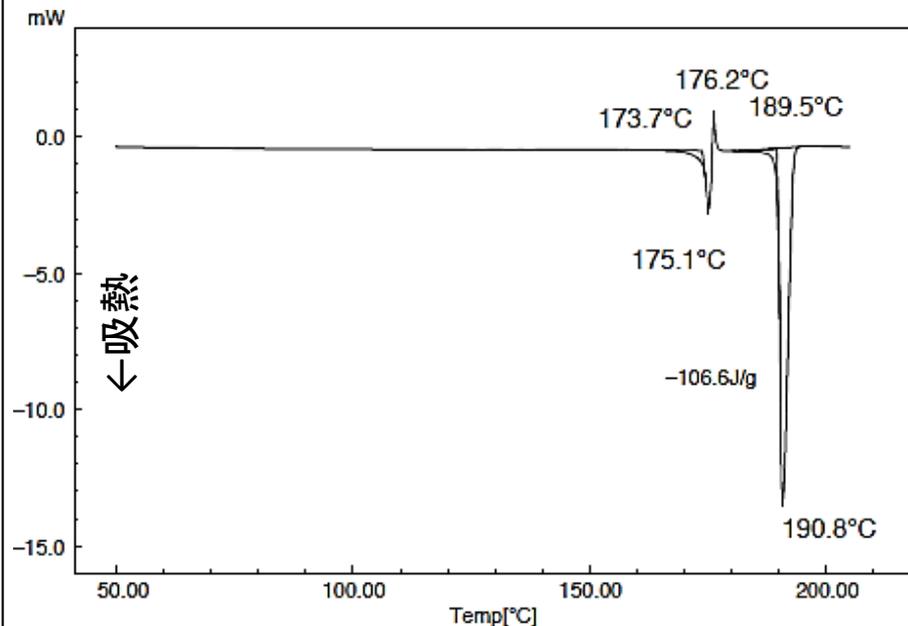
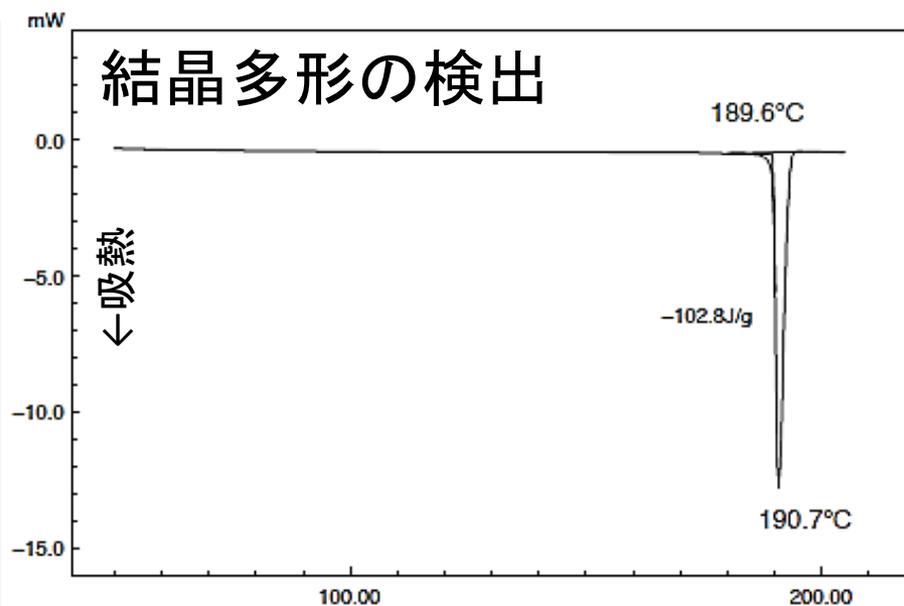


高温での乾燥で脱水、相転移を起こす



過剰な水の存在で加熱するとアルファ化する

結晶多形の検出



カルマバゼピンのDSC曲線

<http://www.shimadzu.co.jp/ta/appl.htm>

3) 熱質量測定法(TG)

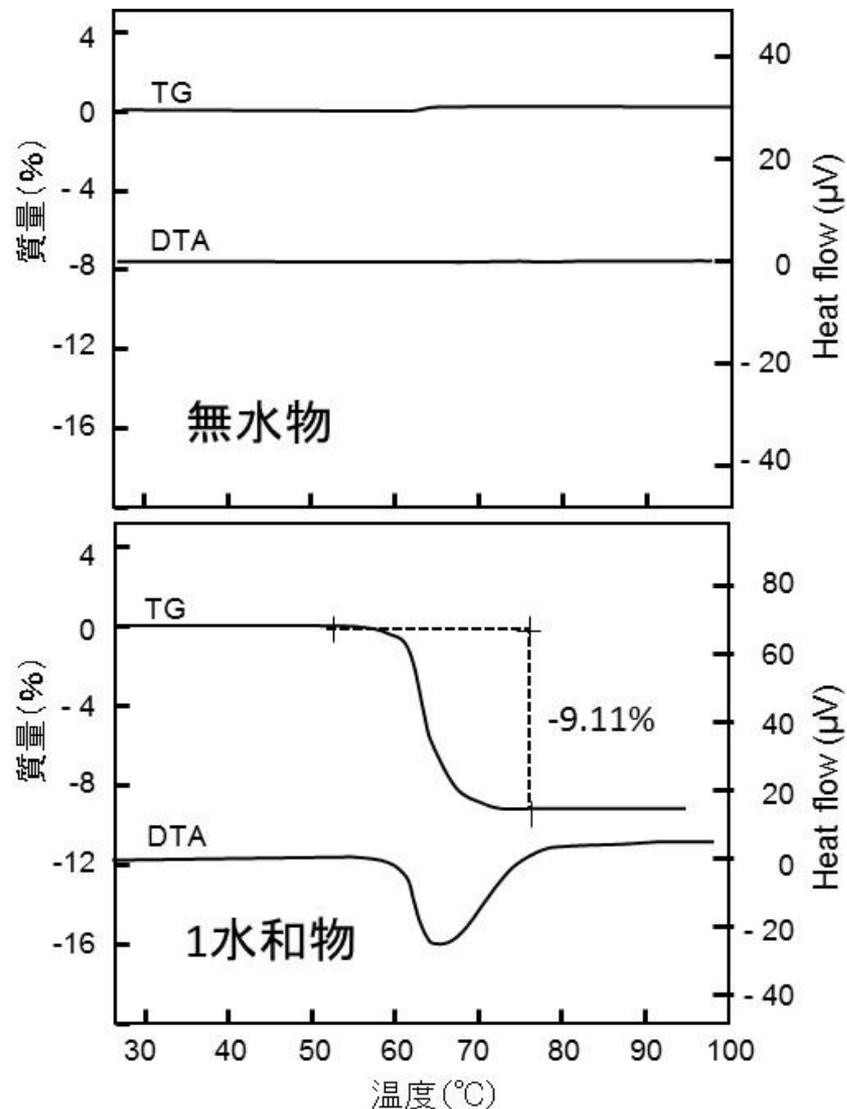
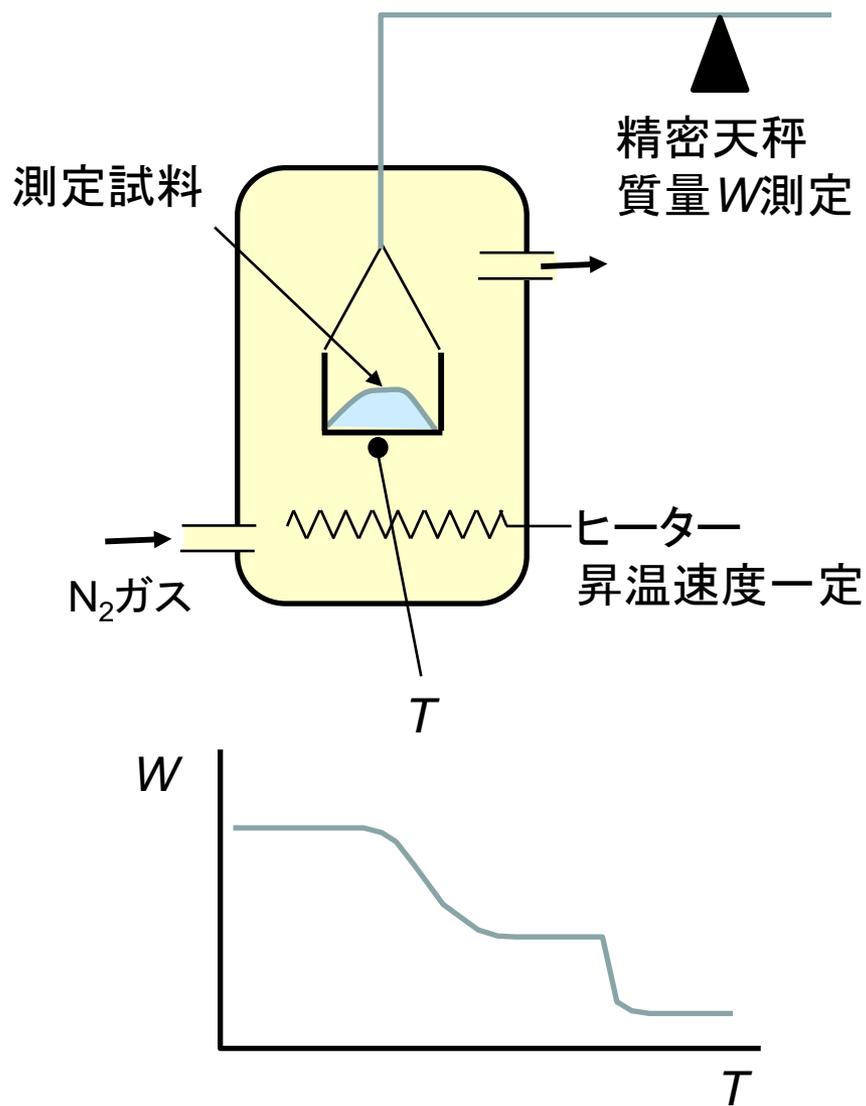


図 テオフィリンのTG-DTA

無水物では $100^{\circ}C$ まで重量減少が見られない。1水和物ではその理論減量率9.08%にほぼ等しい減量と吸熱ピークが観測される

4) 熱機械分析法 (TMA)

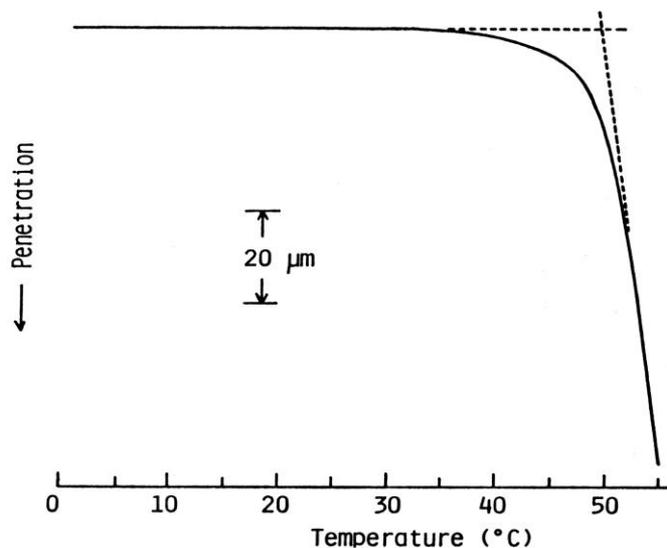
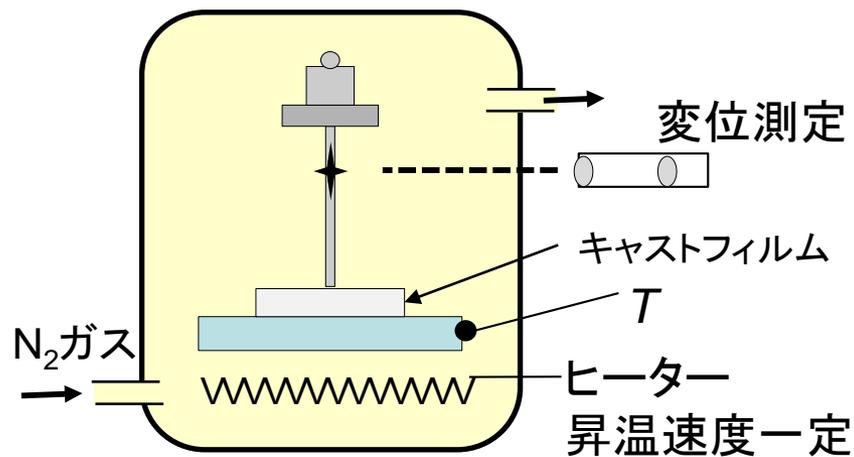


Fig. 1. An Example of Thermomechanical Analysis of EA-MMA-HEMA Copolymer Membrane

EA : MMA : HEMA = 9 : 9 : 6.

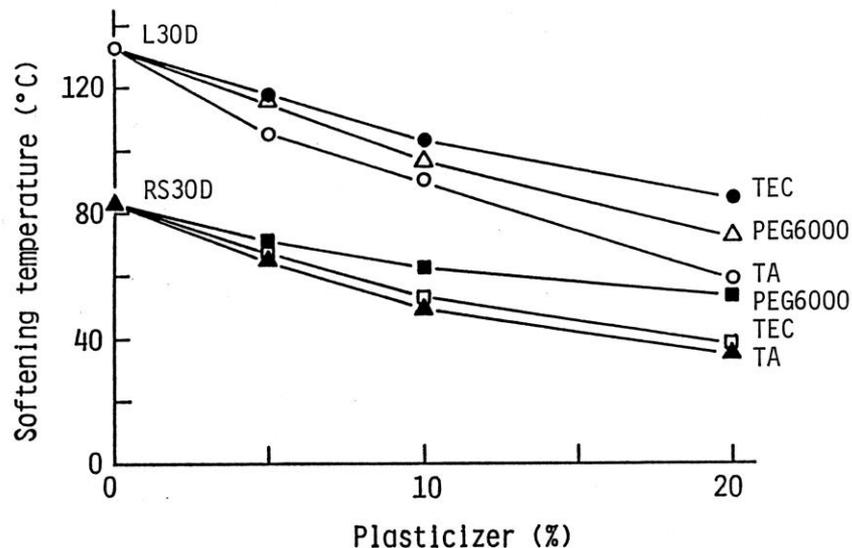


Fig. Effect of Plasticizers on the Softening Temperature of the Films Cast from Commercially Available Acrylic Polymer Latexes

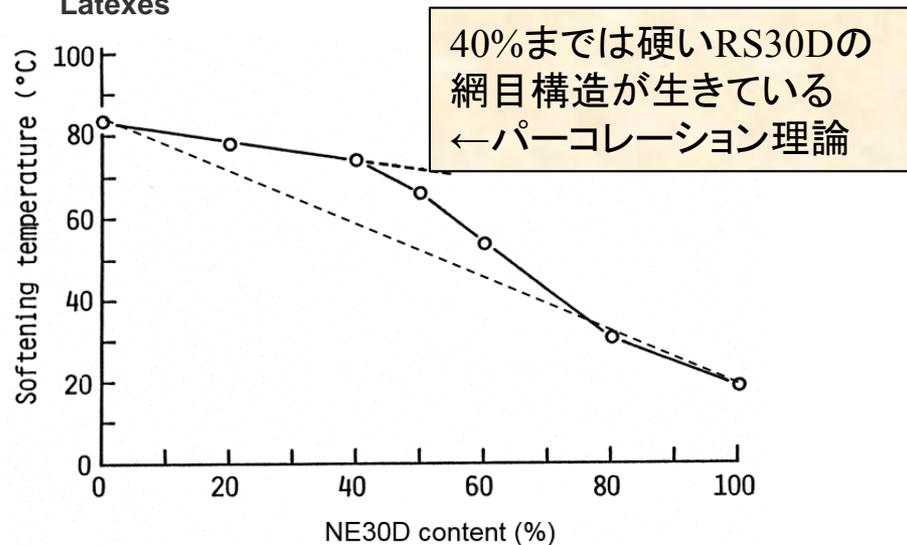


Fig. Softening Temperature of the Films Casted from Blend Copolymer Latexes of Eudragit RS30D and NE30D

3 エリスロマイシンの多形

マクロライド系抗生物質製剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 **エリスロマイシン腸溶錠**

エリスロマイシン錠 200mg「サワイ」

ERYTHROMYCIN

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示
 注意：腸溶錠なので、かまわずに使用すること

【組成・性状】

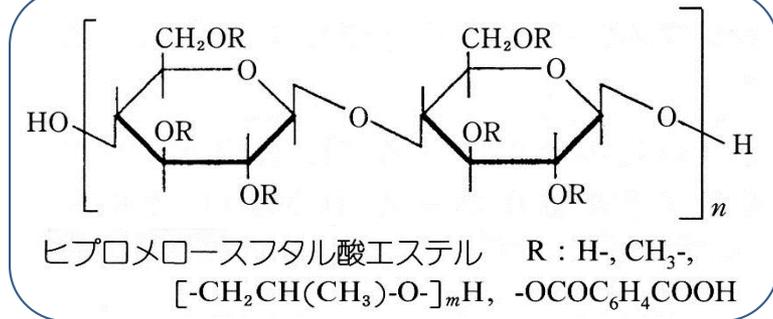
・組成

エリスロマイシン錠200mg「サワイ」は、1錠中に日局エリスロマイシン200mg(力価)を含有する。

添加物として、カルナウバロウ、カルメロースCa、グリセリン脂肪酸エステル、ケイ酸Al、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、サラシミツロウ、酸化チタン、ステアリン酸ポリオキシシル、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、**ヒプロメロースフタル酸エステル**、メタケイ酸アルミン酸Mg、流動パラフィン、黄色5号アルミニウムレーキを含有する。

・製剤の性状

剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	性状	識別コード
腸溶性フィルムコーティング錠	 10.2 約324 5.1	橙色	SW-325 (PTPに表示)



【薬物動態】

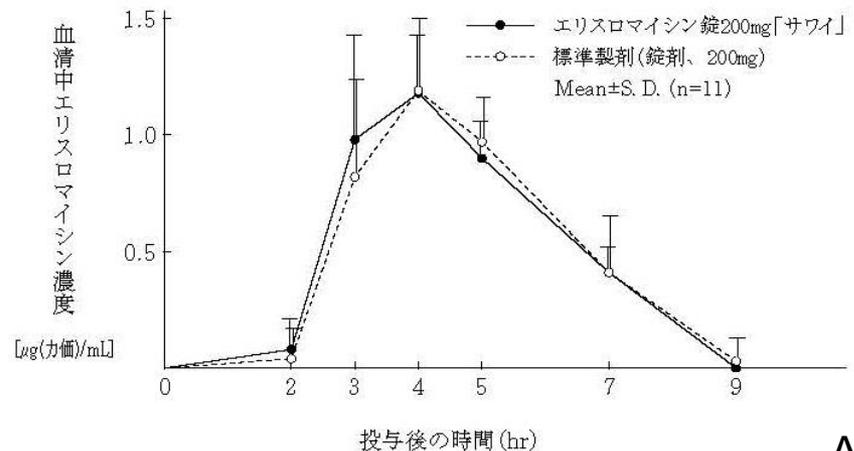
生物学的同等性試験

エリスロマイシン錠200mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠[エリスロマイシンとして400mg(力価)]空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血清中エリスロマイシン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} [μg(力価)/mL]	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-9hr} [μg(力価)・hr/mL]
エリスロマイシン錠200mg「サワイ」	1.29 ± 0.31	3.8 ± 0.6	2.0 ± 0.7	4.44 ± 0.80
標準製剤(錠剤、200mg)	1.27 ± 0.28	3.7 ± 0.6	2.8 ± 1.6	4.36 ± 1.10

(Mean ± S. D.)



1) 粉末X線回折法

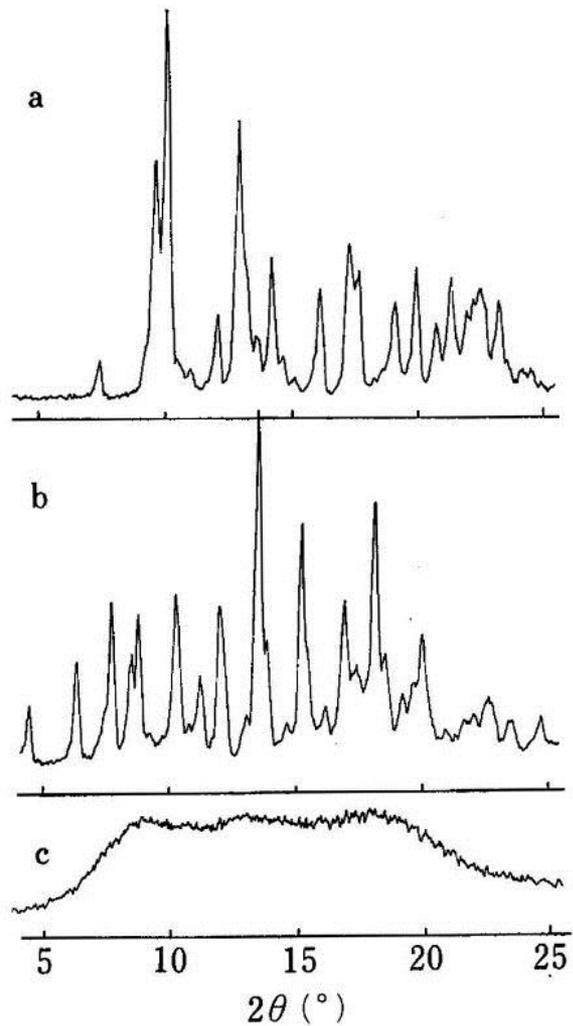


Fig. 1. X-Ray Diffraction Patterns of the Three Forms of Erythromycin

a, dihydrate; b, anhydrate; c, amorphous form.

2) 熱分析法

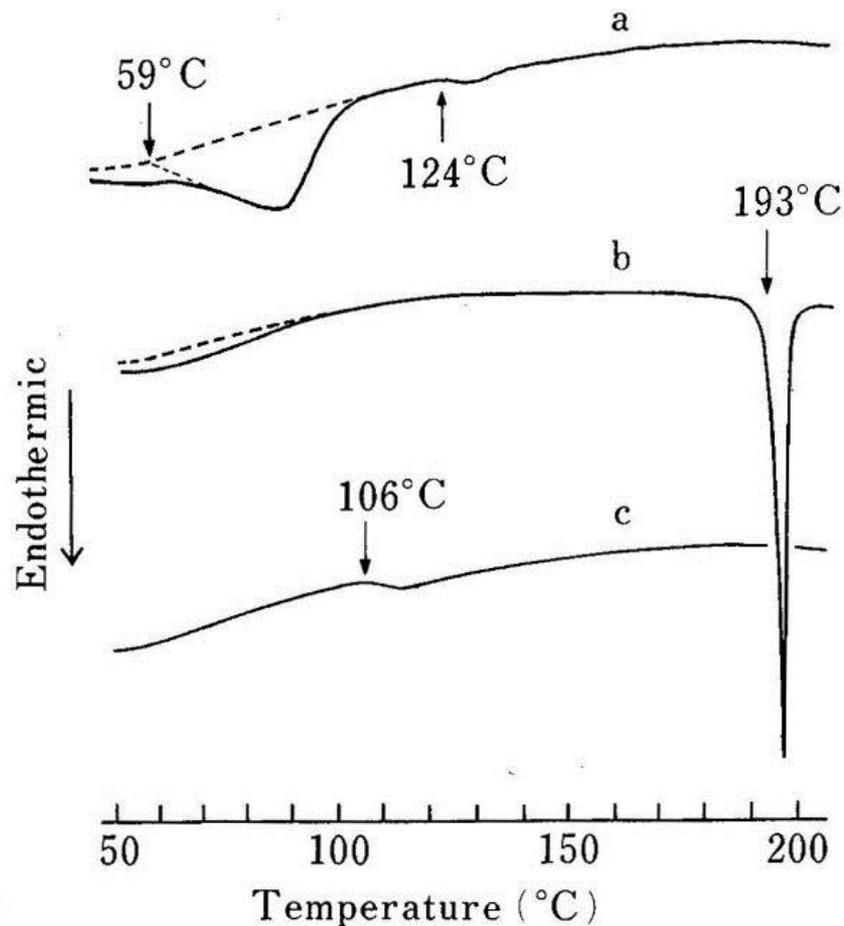


Fig. 3. DSC Curves of the Three Forms of Erythromycin at the Heating Rate of $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$

a, dihydrate; b, anhydrate; c, amorphous form.

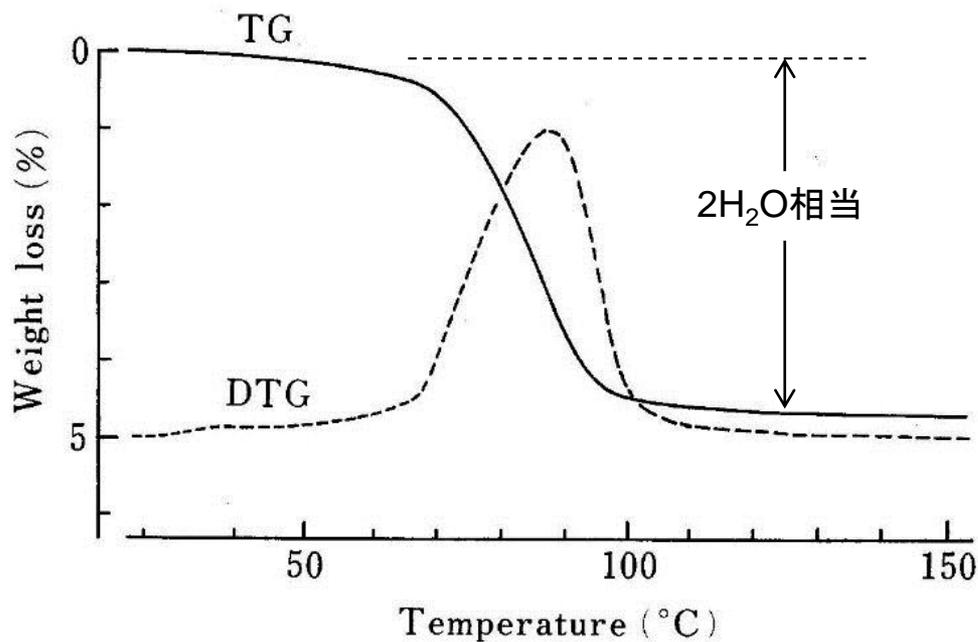


Fig. 6. Thermogravimetric Change of Erythromycin Dihydrate

Heating rate: 10°C/min. Sample weight: 8.45 mg.

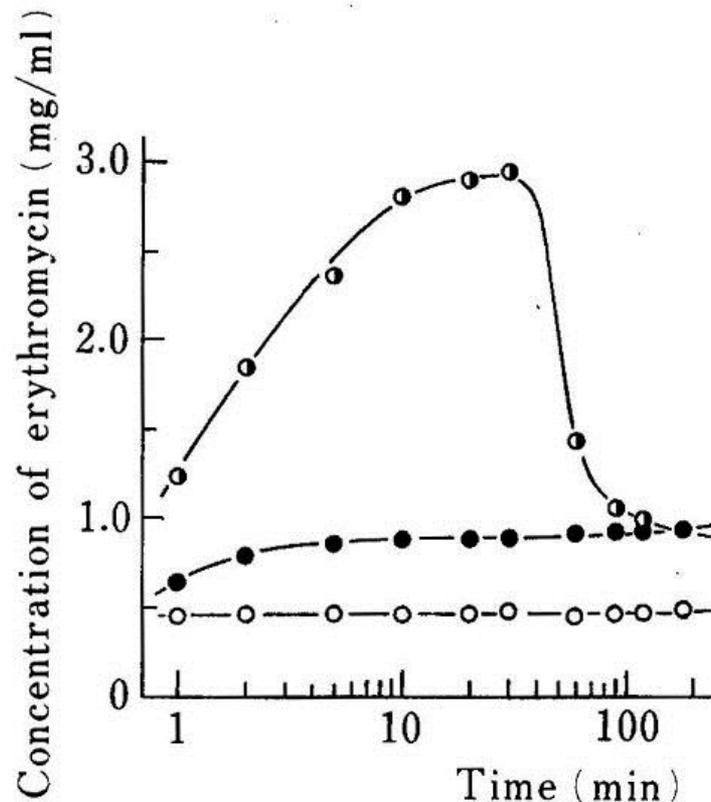
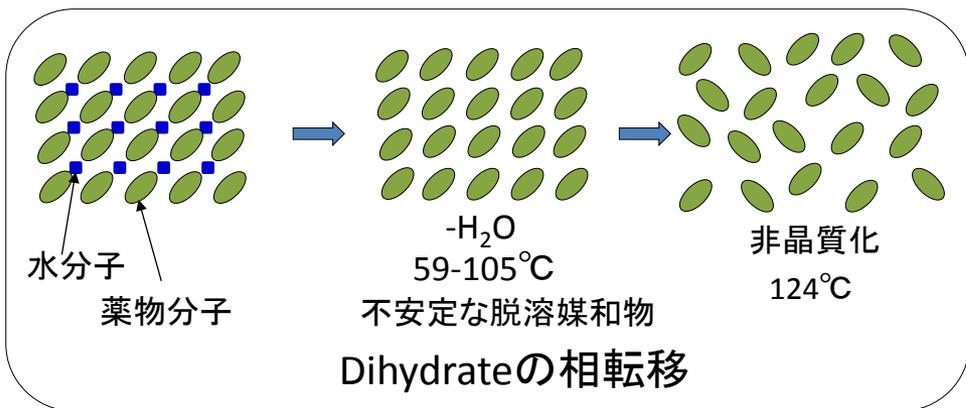
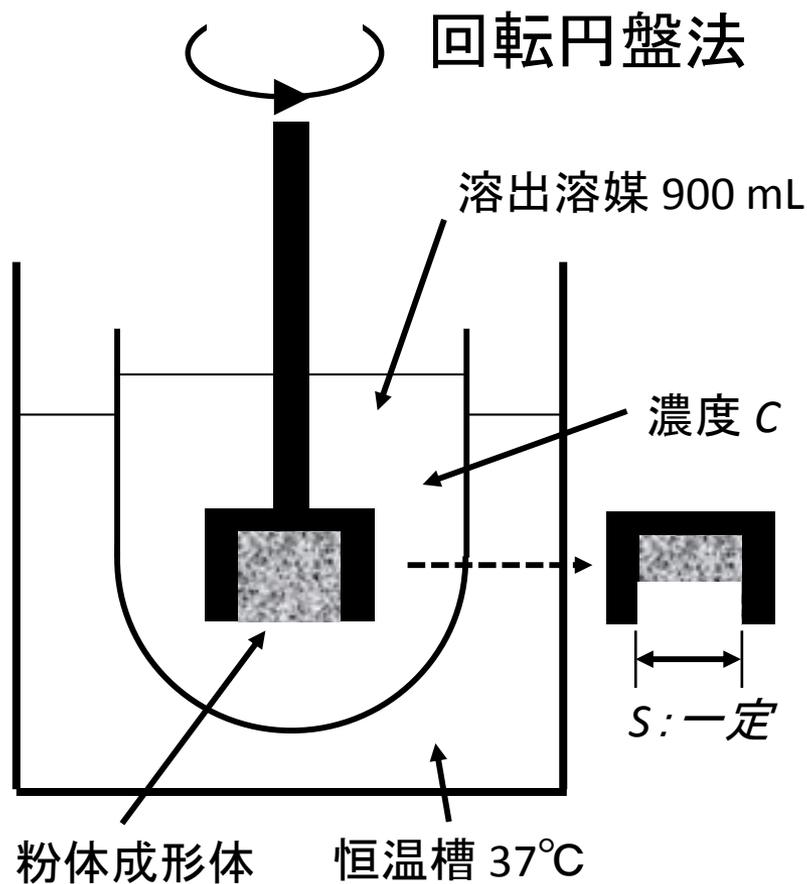


Fig. 11. Concentration-Time Curves for the Three Forms of Erythromycin in Distilled Water at 37°C

○, dihydrate; ●, anhydrate; ◐, amorphous form.
A solid sample was suspended in water and the concentration in the filtrate was measured at various times.



3) 溶解度の温度依存性



Noyes-Whitney の式:

$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C)$$

$$\frac{dC}{dt} = kSC_s \quad (C_s \gg C: \text{シンク条件})$$

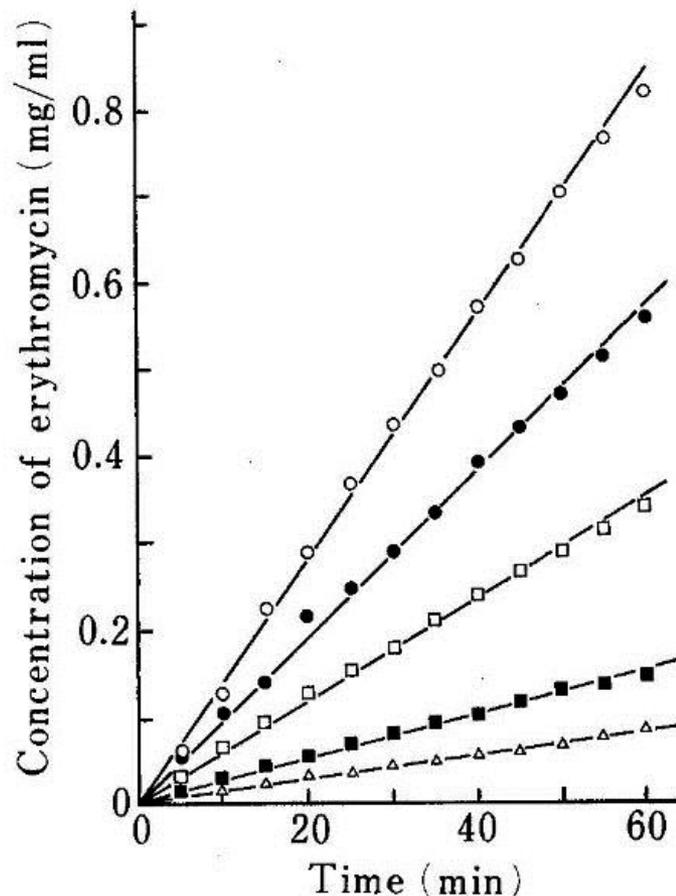


Fig. 12. Concentration–Time Curves for the Dihydrate of Erythromycin in Distilled Water and Phosphate Buffers at 30 °C by the Rotating Disk Method

pH values of buffers were as follows: ○, 7.0; ●, 7.3; □, 7.7; ■, 8.3; △, in distilled water.

Y. Fukumori, *et al.*, *Chem Pharm Bull* 31(11) 4029-4039 (1983)

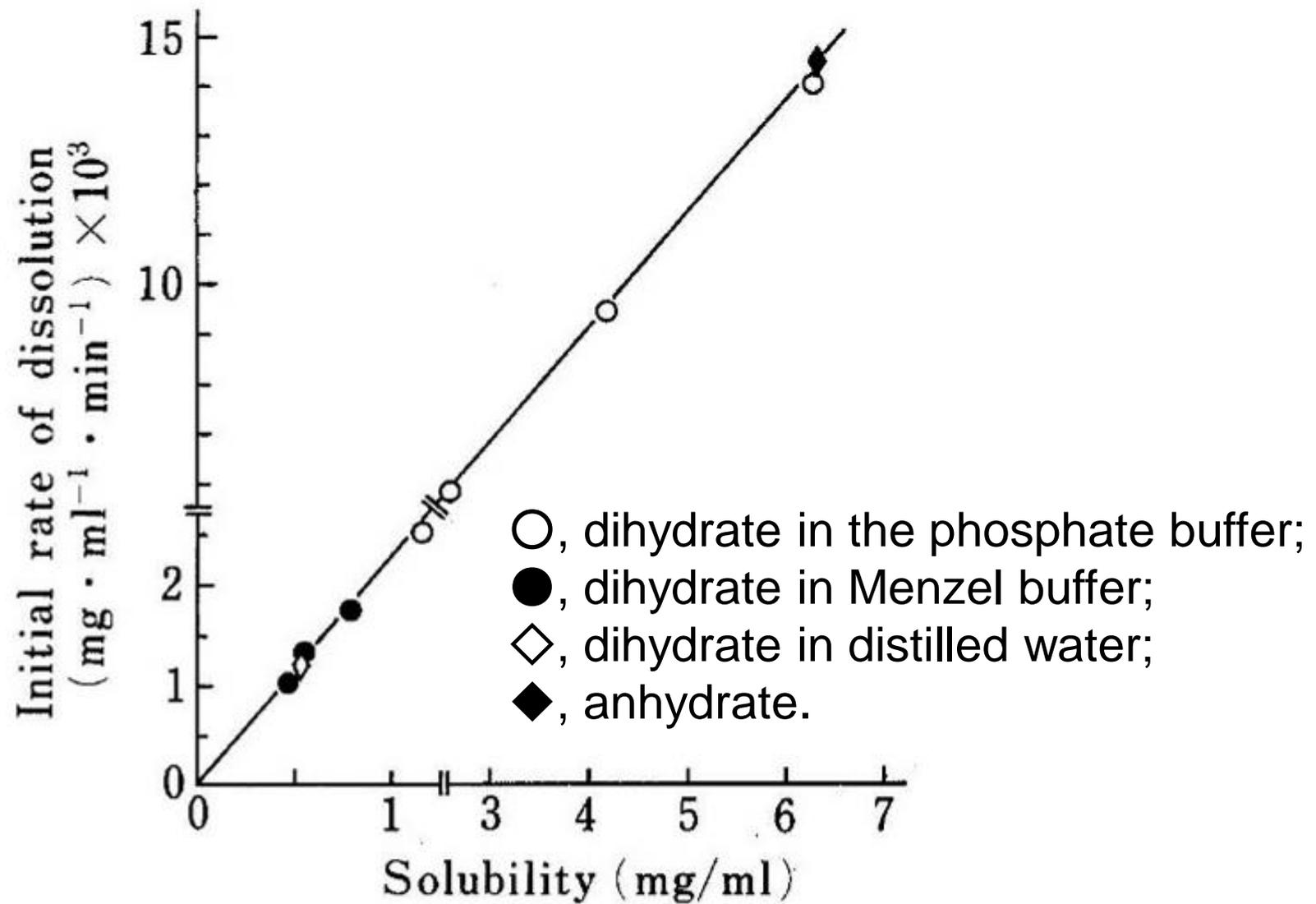


Fig. 13. Relation between the Solubility and the Initial Rate of Dissolution from the Rotating Disk at 30 °C

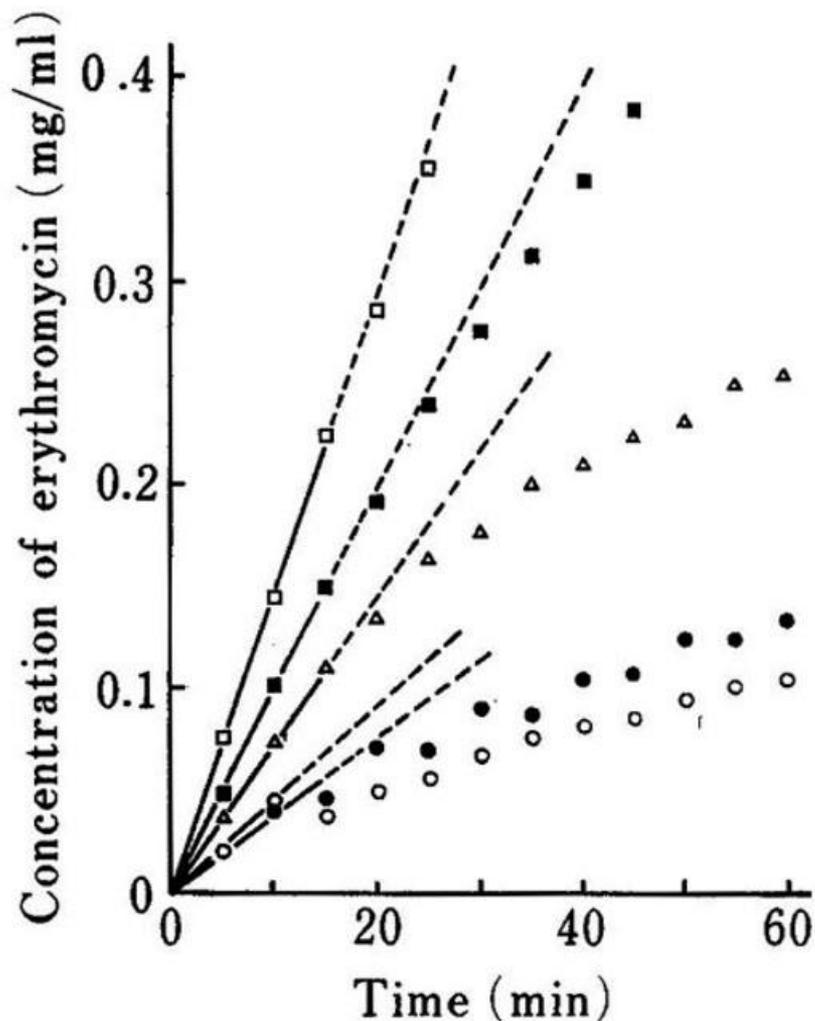


Fig. 14. Concentration-Time Curves for the Amorphous Solid of Erythromycin in Distilled Water at Various Temperatures by the Rotating Disk Method

□, 30 °C; ■, 40 °C; △, 50 °C; ○, 60 °C; ●, 70 °C.

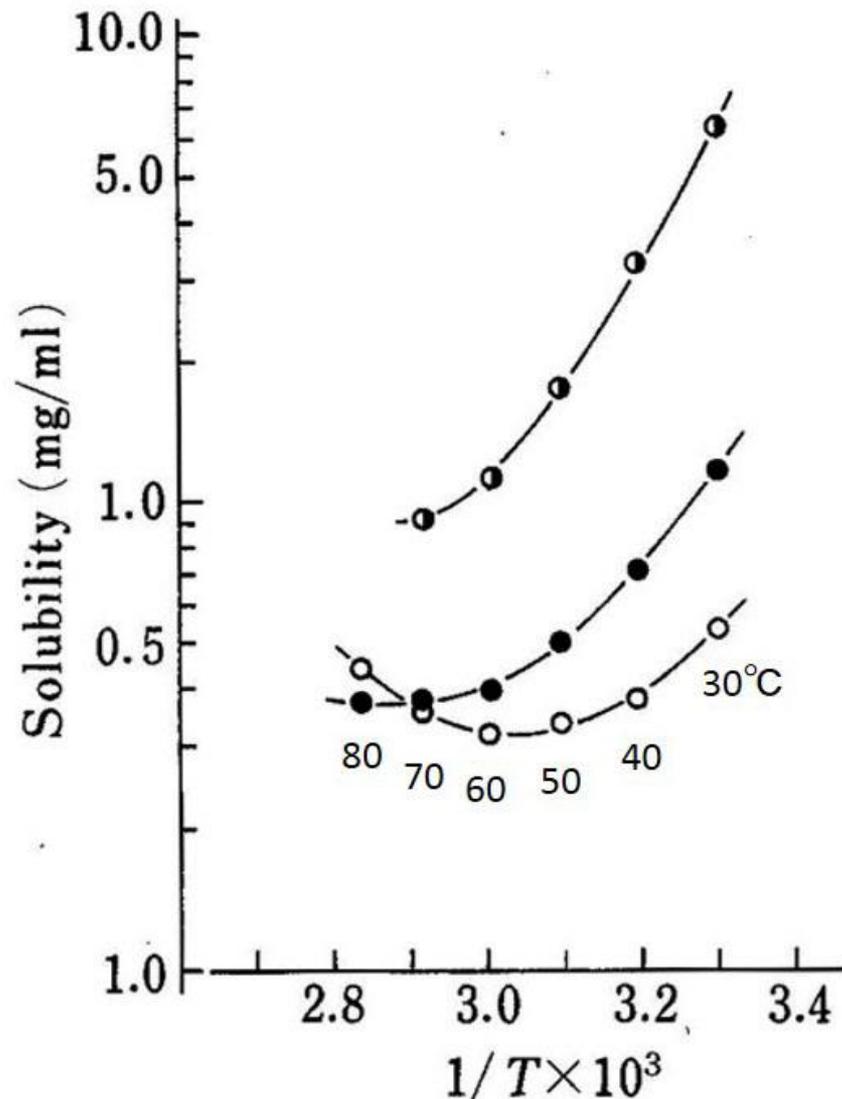
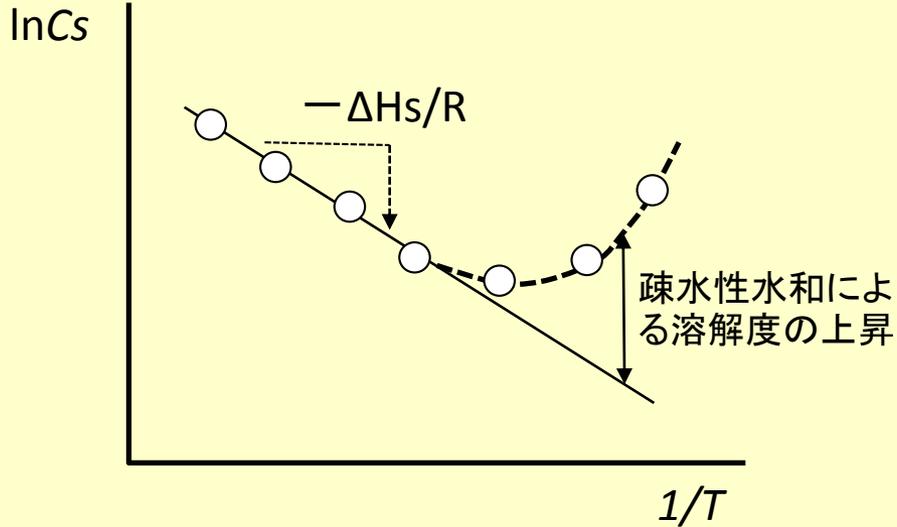


Fig. 15. van't Hoff Plots of Solubility Values for the Three Forms of Erythromycin in Distilled Water

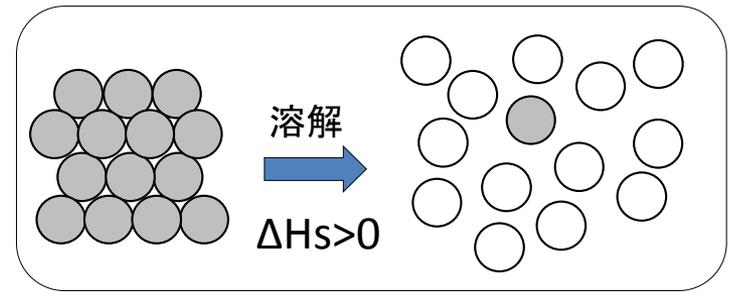
○, dihydrate; ●, anhydrate; ●, amorphous form.

van't Hoff plots

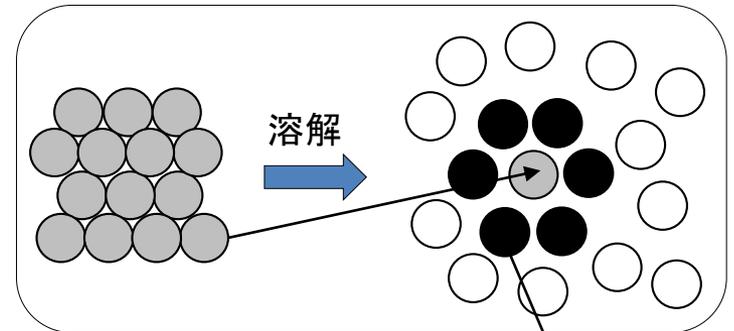


ΔH_s : 溶解熱
 $\Delta H_s > 0$: 吸熱
 温度が高いほど溶けやすい。
 $\Delta H_s < 0$: 発熱

分子の疎水部の周りの水分子が水様構造を形成して(疎水性水和)水の中に溶かし込む。低温になるほどこの効果は大きくなる。

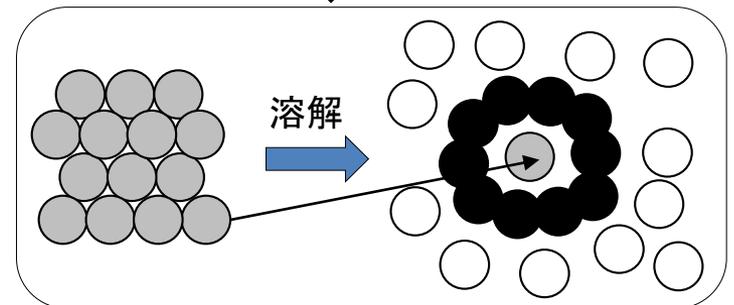


低温 ↓



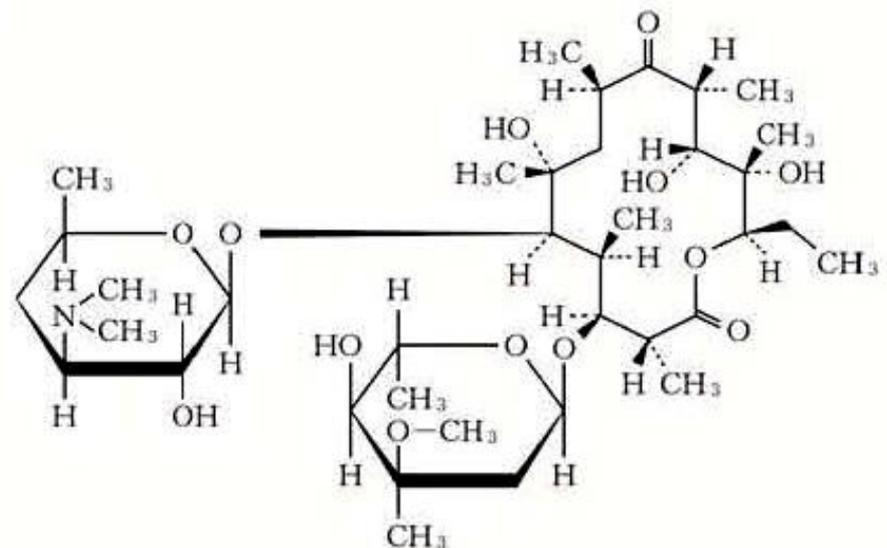
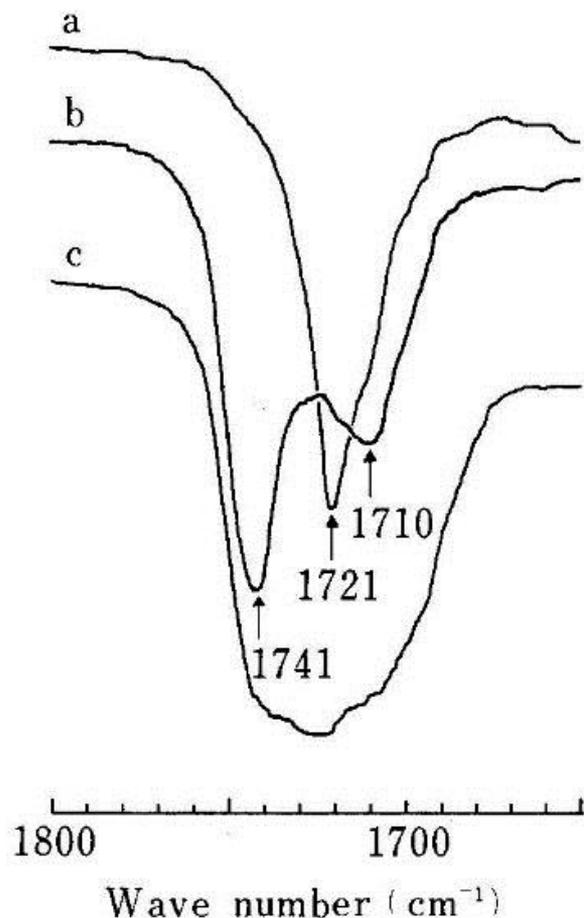
低温 ↓

水和水分子 (疎水性水和)



より解けやすくなる

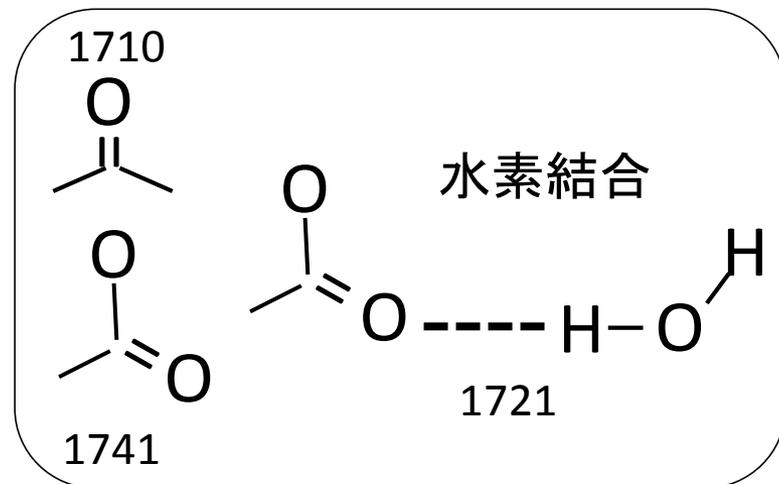
4) 赤外線吸収スペクトル



エリスロマイシンは白色～淡黄白色の粉末で、味は苦い。N, N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

Fig. 5. IR Spectra (C=O Stretching Vibration) of the Three Forms of Erythromycin (Nujol Mull)

a, dihydrate; b, anhydrate; c, amorphous form.

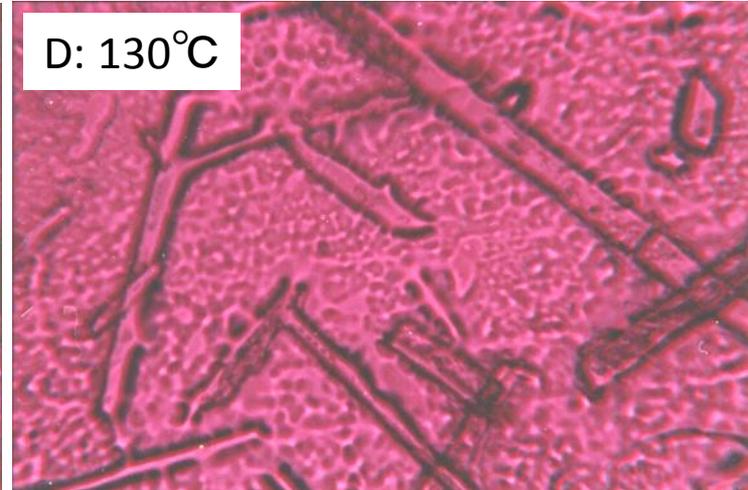
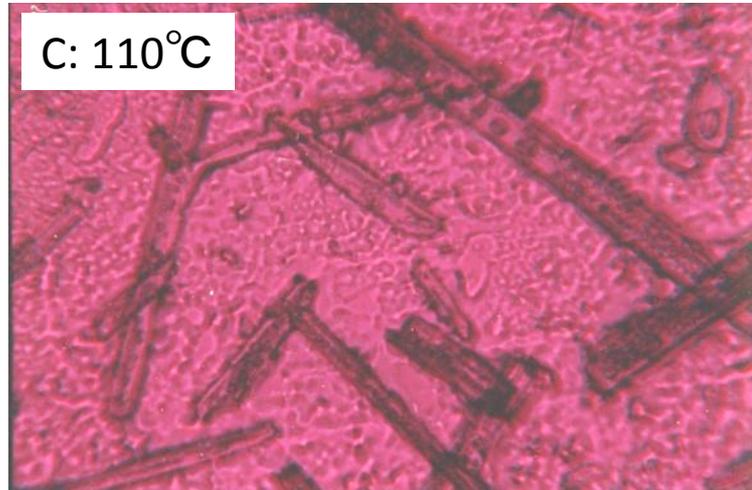
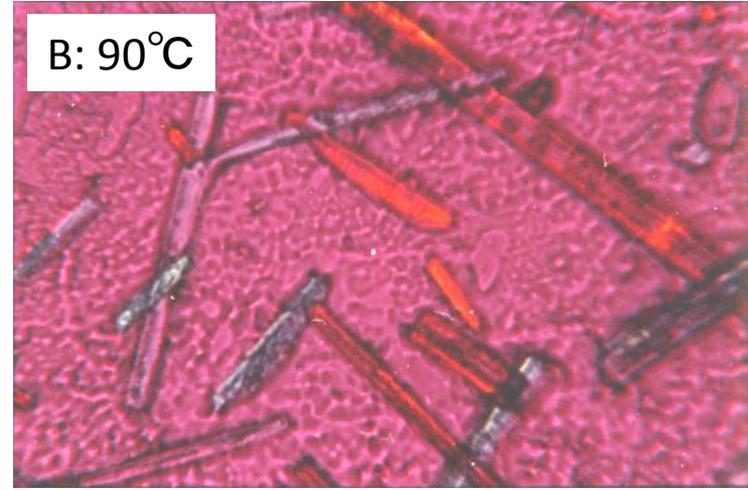
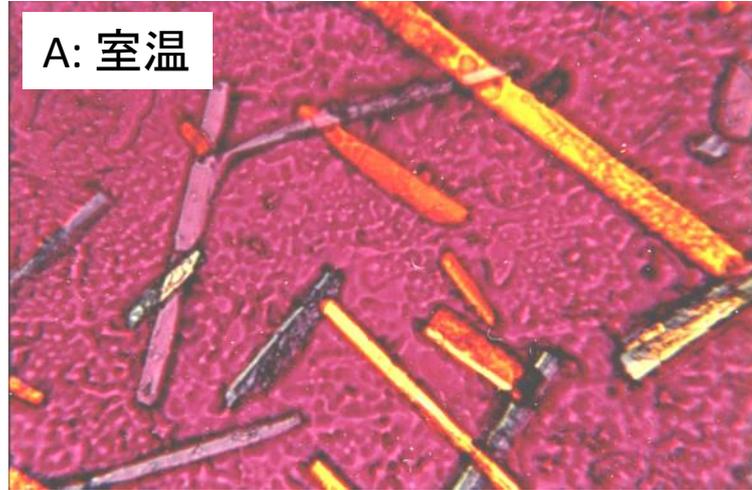


5) 偏光顕微鏡観察

Dihydrate

試料に偏光を照射し、偏光および複屈折特性を観察するために用いられる。

A: ステージを回転させると色が変化する。



Watanabe A, Polarizing Microscopy of Crystalline Drugs Based on the Crystal Habit Determination for the Purpose of a Rapid Estimation of Crystal Habits, Particle Sizes and Specific Surface Areas of Small Crystals, *YAKUGAKU ZASSHI*, 117(10-11), 771-785 (1997)

アドバンス 2

薬物の溶解性の改善

1 難水溶性薬物

2 溶解度・溶解速度の改善

1) 粉碎

2) PEG溶液

3) 固体分散体

4) 油性製剤—経口剤

5) 油性製剤—注射剤

6) 特異的複合—Cyclodextrins

7) プロドラッグ化

1 難水溶性薬物

- 分子構造が複雑で分子量の大きな薬物
- 投与量が多い
- 水にも油にもほとんど溶けない
- 有機溶媒の使用制限(特にハロゲン系)

経口投与

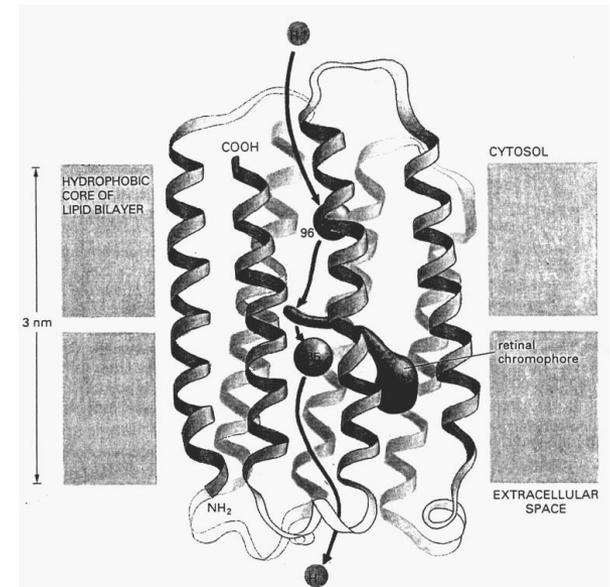
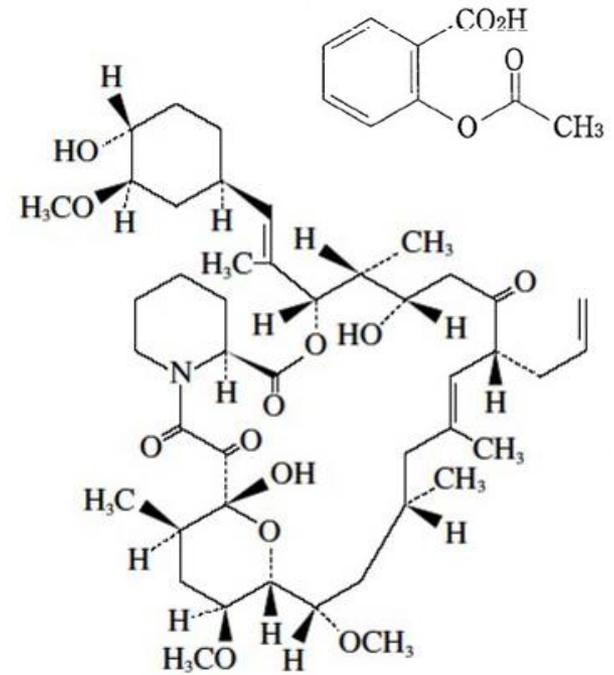
吸収率が低く変動しやすい。

静脈注射 (i.v.)

溶解度が低いため溶液としては投与できない。

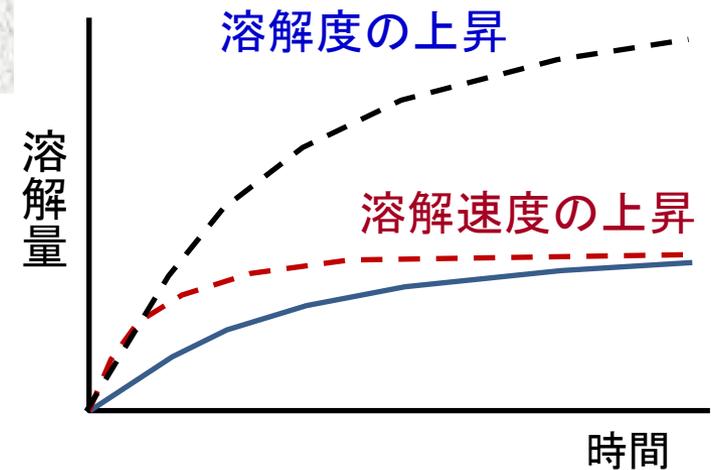
非経口投与 (i.m., i.p.)

懸濁剤として投与しても、溶解度や溶解速度が低いため血中濃度が上らない



Molecular Biology of THE CELL, Garland
Pub. Inc, New York, p.496

2 溶解度・溶解速度の改善



1) 粉砕

媒体ミル, コロイドミル, ジェットミル

2) PEG溶液

3) 固体分散体

二軸エクストルーダー

4) 油性製剤—経口剤

マイクロエマルション

SandimmunとSandimmun Neoral

疎水性薬物のリンパ移行

5) 油性製剤—注射剤

6) 特異的複合体—Cyclodextrins

7) プロドラッグ化

8) 可溶化

混合ミセル—Valium MM (i.v.)

9) 水溶性物質との固溶体

10) 水溶性物質との共融混合物

11) 多形と非晶質化

12) 多孔体による非晶質化

13) 非特異的複合体—PEG

14) 混合溶媒—最大20%エタノール

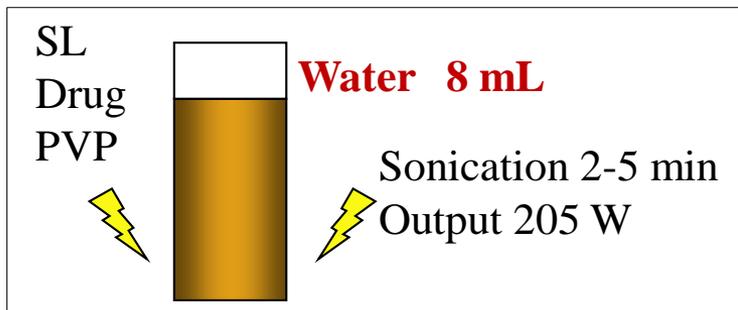
15) 親水性高分子との混合粉砕

16) 無機材料との混合粉砕

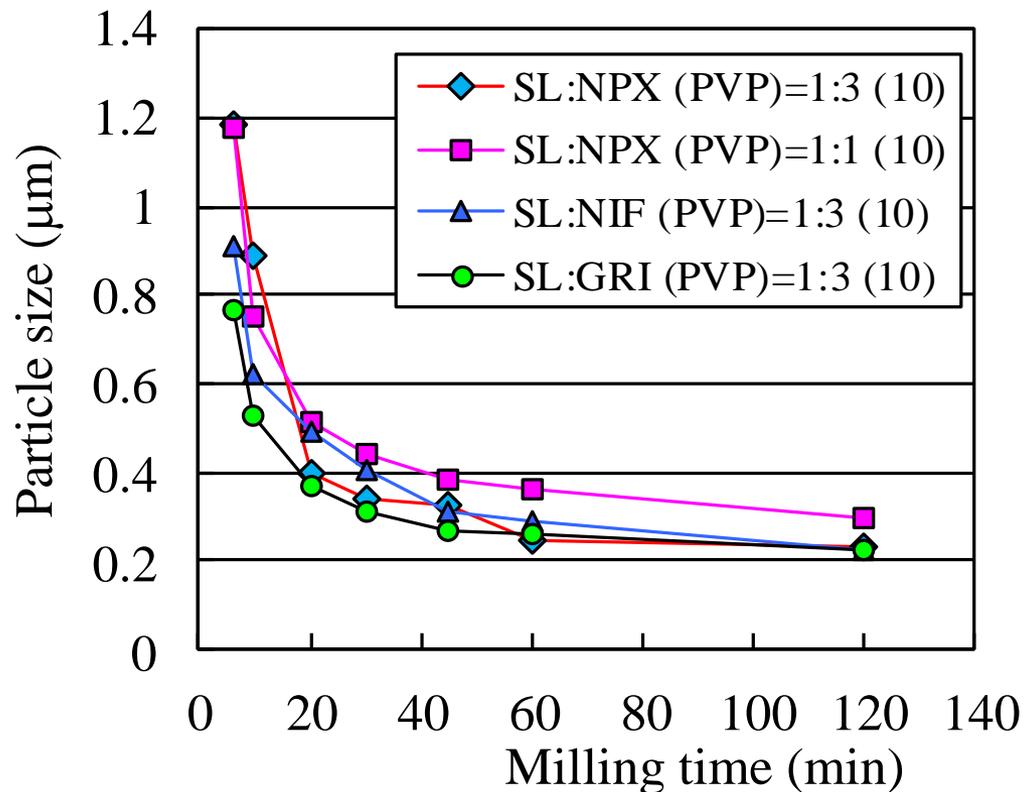
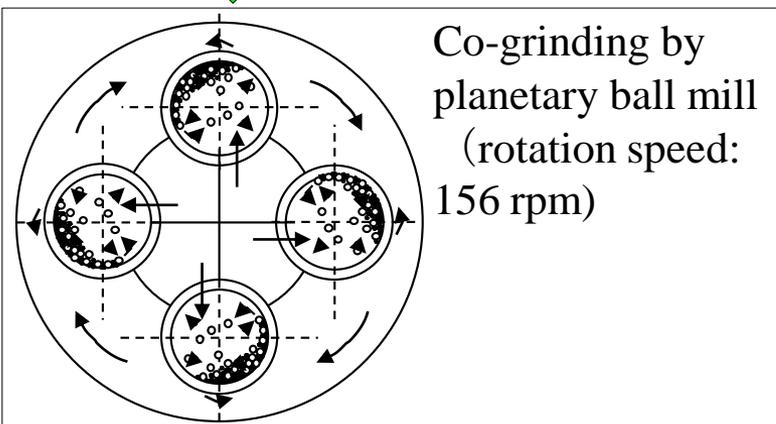
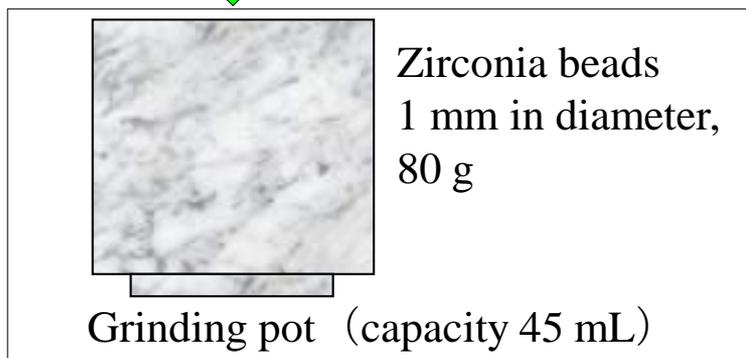
17) 超臨界流体技術の導入

1) 粉碎

Wet-grinding for Preparation of Nanosuspensions



↓ Washed out with 2 mL water



Nanosuspensions

ナノ粒子にまで粉碎するには湿式粉碎法

Microparticles (MPs) の処方

			NPX- MPs H	NPX- MPs L	NIF-MPs	GRI- MPs
Core:	Lactose	(g)	40	40	40	40
Nanosuspension:	SL	(g)	1.0	2.0	1.0	1.0
	Drug	(g)	3.0	2.0	3.0	3.0
	PVP	(g)	0.4	0.4	0.4	0.4
	Water	(mL)	120	120	120	120
Grinding time		(hr)	1	1	1	1
Mean particle size of nanosuspension for spraying		(nm)	246	359	292	259
Total yield of MPs		(%)	81	84	83	84

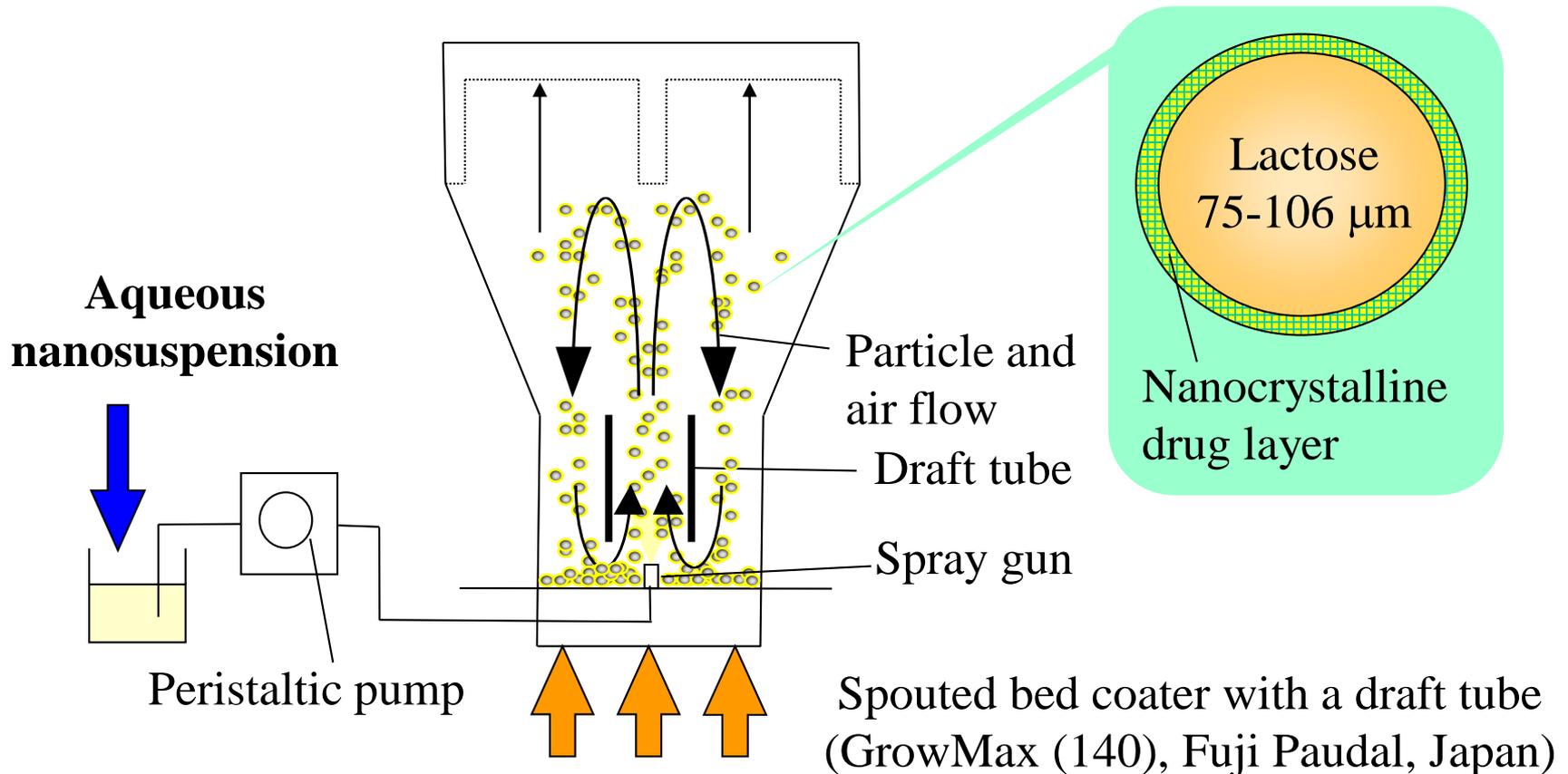
Operating conditions of spouted bed coater in NSCS:

inlet air temperature, 40°C; outlet air temperature, 25-26°C; inlet air flow rate, 0.13-0.16 m³/min; spray air pressure, 0.25-0.27 MPa; spray liquid flow rate, 0.6-0.8 mL/min.

粉碎された粒子の再結合を抑制するには界面活性剤が有効

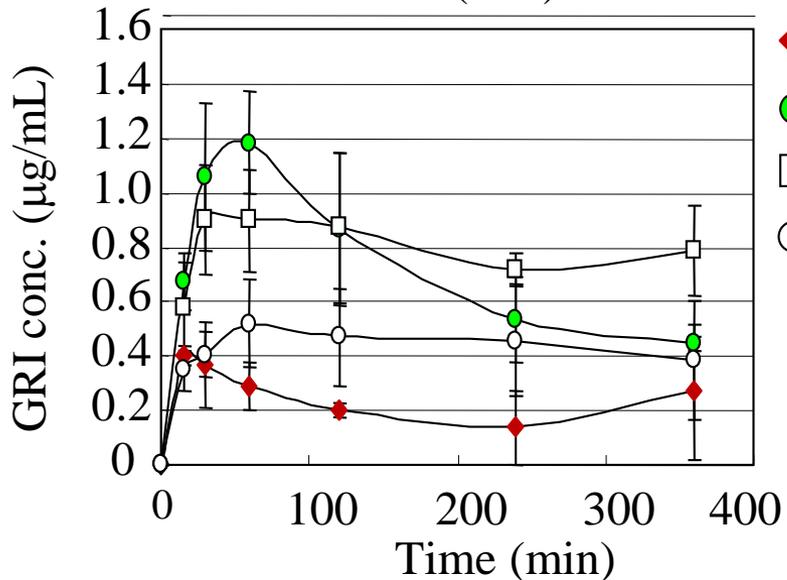
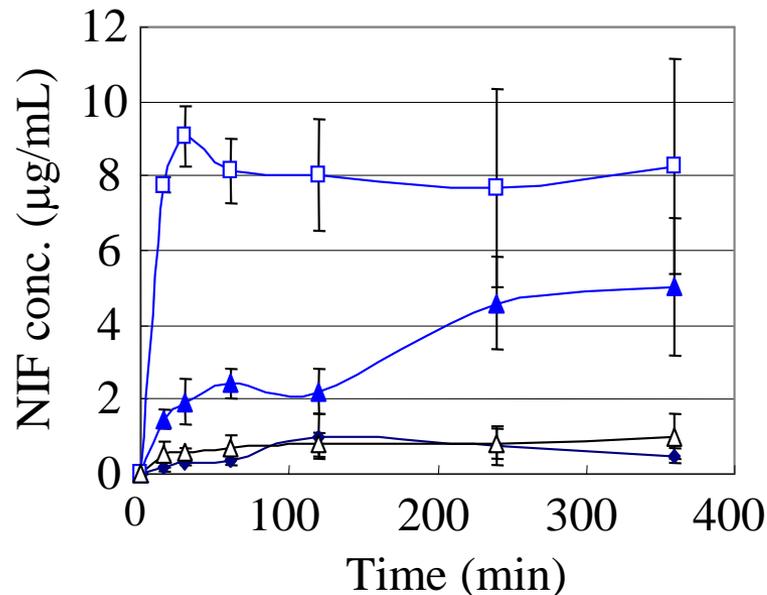
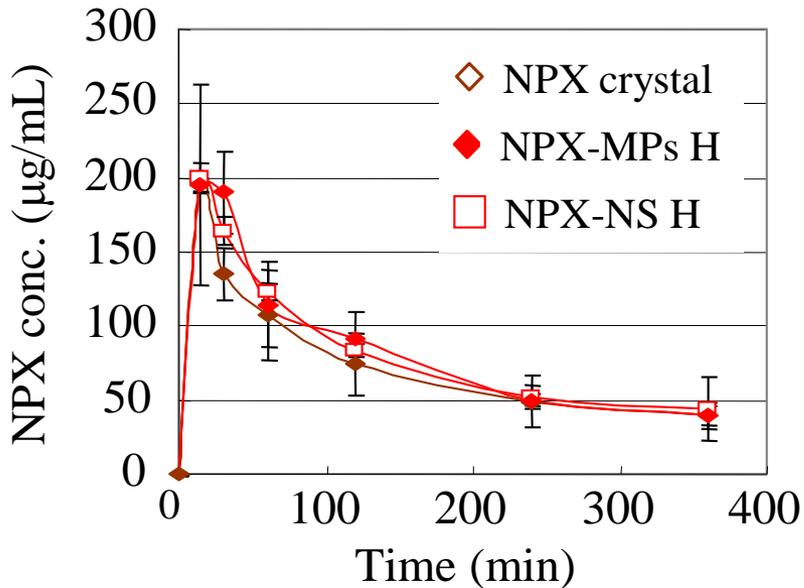
Nanosuspension Spray-Coating System (NSCS)

NSCS is a spray-coating process of aqueous nanosuspensions onto lactose cores (75-106 microns) by the spouted bed coater so as to fabricate microparticles (MPs) with a layer of nano-crystalline drug-lecithin composites.



ナノサスペンションのままでは利便性は低い

Blood Concentration-Time Profiles after Oral Administration



- ◆ GRI crystal
- GRI-MPs
- GRI-NS
- Lac-SL-GRI-PVP Physical mixture
- ◆ NIF crystal
- ▲ NIF-MPs
- NIF-NS
- △ Lac-SL-NIF-PVP Physical mixture

・ 難水溶性薬物は速やかに吸収されず血中濃度が低い
 ・ ナノサスペンションからの吸収は速やかに終了しない
 ・ MPからのナノ粒子の分散は十分ではない

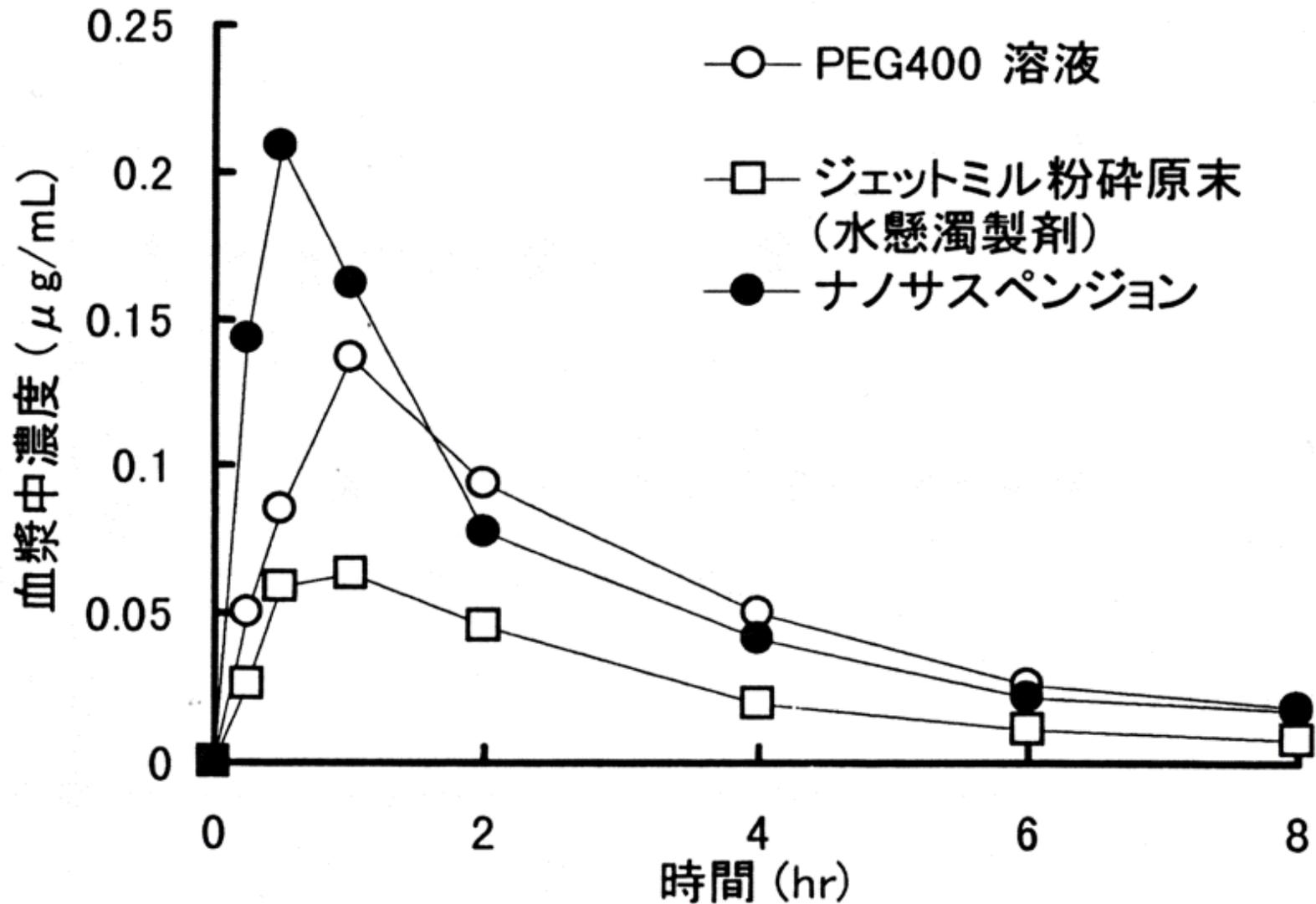


図3. 薬物Bのナノサスペンション、ジェットミル粉碎原末(水懸濁製剤)及びPEG400溶液をイヌ経口投与した後の平均血中濃度推移 (n=3, 投与量:25mg, 絶食条件下)

薬剤、腸で吸収しやすく

名城大、1マイクロ以下に粉砕

水に溶けにくい医薬品を粉砕したところ、90%を微細化して腸から吸収しやすくする技術の開発も進んでいる。名城大学の丹羽敏幸教授らは、液体窒素の中でドライアイスの粉と一緒にかき混ぜることで、粉末状の医薬品を1ミクロン（約は100万分の1）よりも小さいサイズに粉砕する技術を開発した。

てんかんの発作を抑える治療薬「フェントイン」

水を溶けにくい医薬品を粉砕したところ、90%以上が水に溶けるようになった。通常は20%しか溶けず、腸から吸収しにくいという欠点があった。

今後、製薬会社と協力して様々な医薬品で試す計画だ。

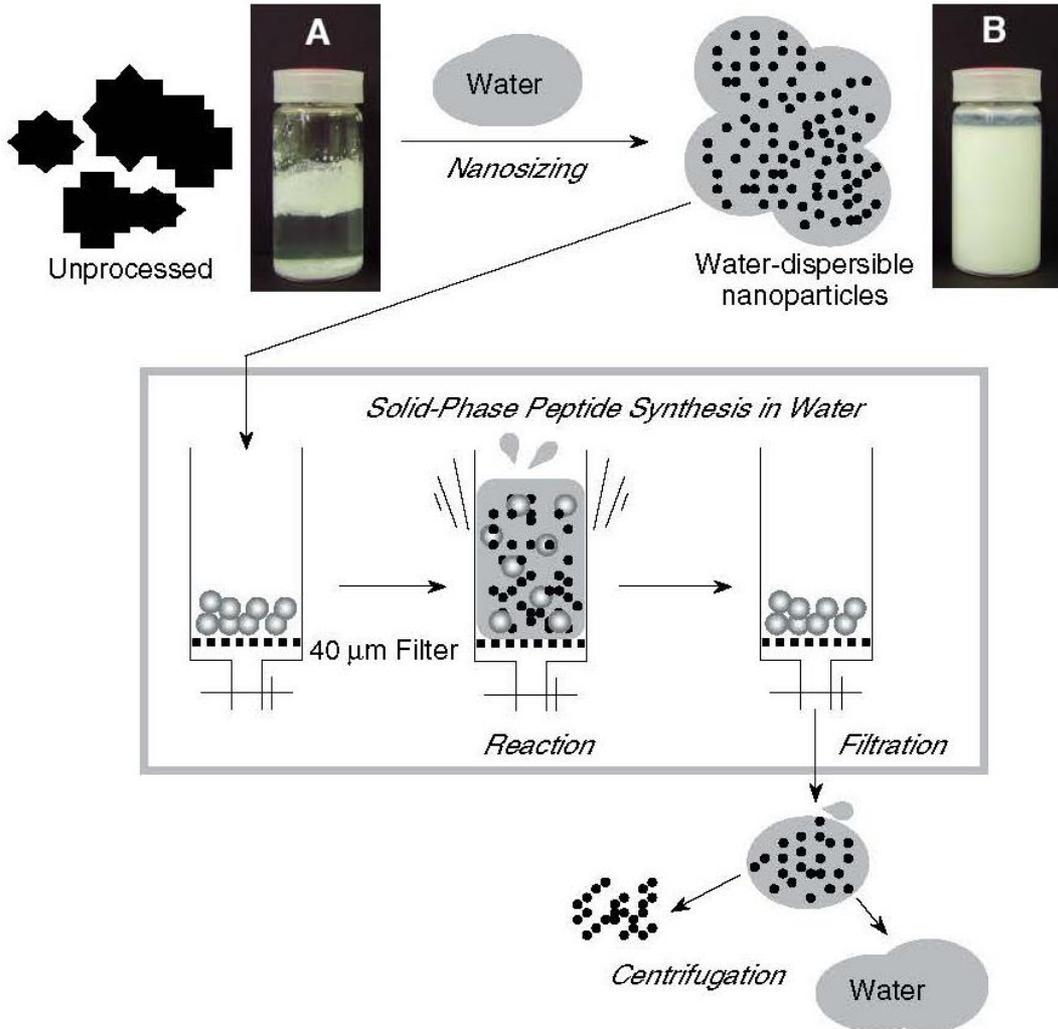
微細化した医薬品を室温に戻すと、ドライアイスや液体窒素は気体になるため、安全性や効果の低下を引き起こす危険があった。

ある不純物などが残らない。熱や風を当てて乾かす必要もない。

粉状の医薬品を細かくするために金属製の小さな球と混ぜ、こすり合わせることで粉砕する技術がある。

ただ、球同士がぶつかることで細かい金属くずが生じてしまうと、医薬品として認められず、実用化の障害になっていた。

日経2014.06.24

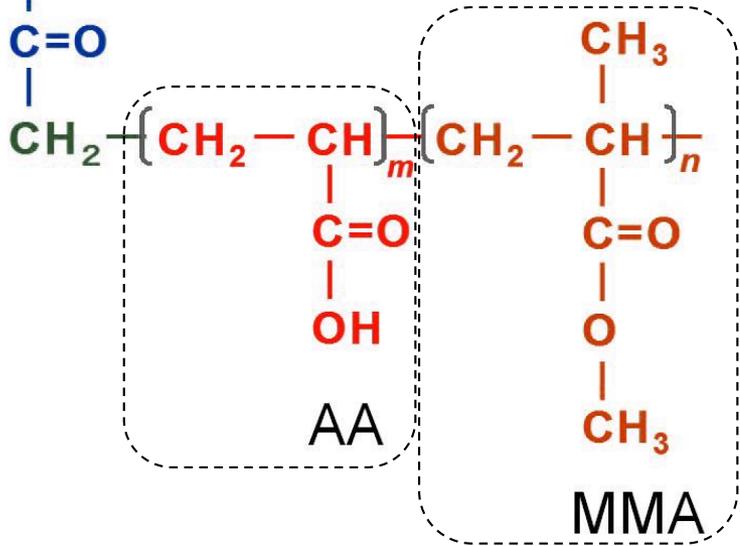
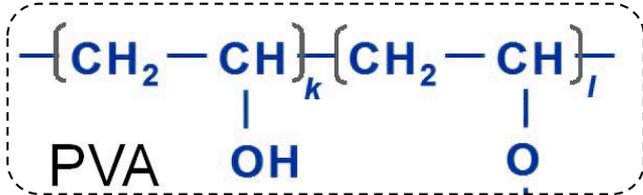


水系ペプチド合成

KEIKO HOJO, HIDEKI ICHIKAWA, MITSUKO MAEDA, SHINYA KIDA, YOSHINOBU FUKUMORI and KOICHI KAWASAKI, Solid-phase peptide synthesis using nanoparticulate amino acids in water, *J. Pept. Sci.* 2007; **13**: 493–497

2) PEG溶液

難水溶性薬物をPEG溶液にして
カプセルに充填した製剤の開発



故 星 登 氏

- ・セルロース系医薬品添加剤の開発
- ・製剤開発への貢献
- ・コーティング技術の普及
- ・製剤と粒子設計シンポジウムへの貢献
- ・標準処方研究会の立ち上げへの貢献
- ・医薬品添加剤協会の立ち上げへの貢献
- ・PVAコポリマーの開発

Fig. 1. Chemical structure of PVA copolymer

**2009年6月改訂（第7版，指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂）
*2009年2月改訂

時 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間2年）

持続性経口用セフェム系抗生物質製剤
処方せん医薬品^{注1）**}

L-ケフレックス® 顆粒^①
セファレキシシン複粒
L-Keflex® 【規制区分から「指定医薬品」を削除】

日本標準商品分類番号	
876132	
	①
承認番号	15300EMZ00796
薬価収載	1979年4月
販売開始	1979年4月
再評価結果	2004年9月
効能追加	1981年11月

シオノギ製薬

3) 固体分散体

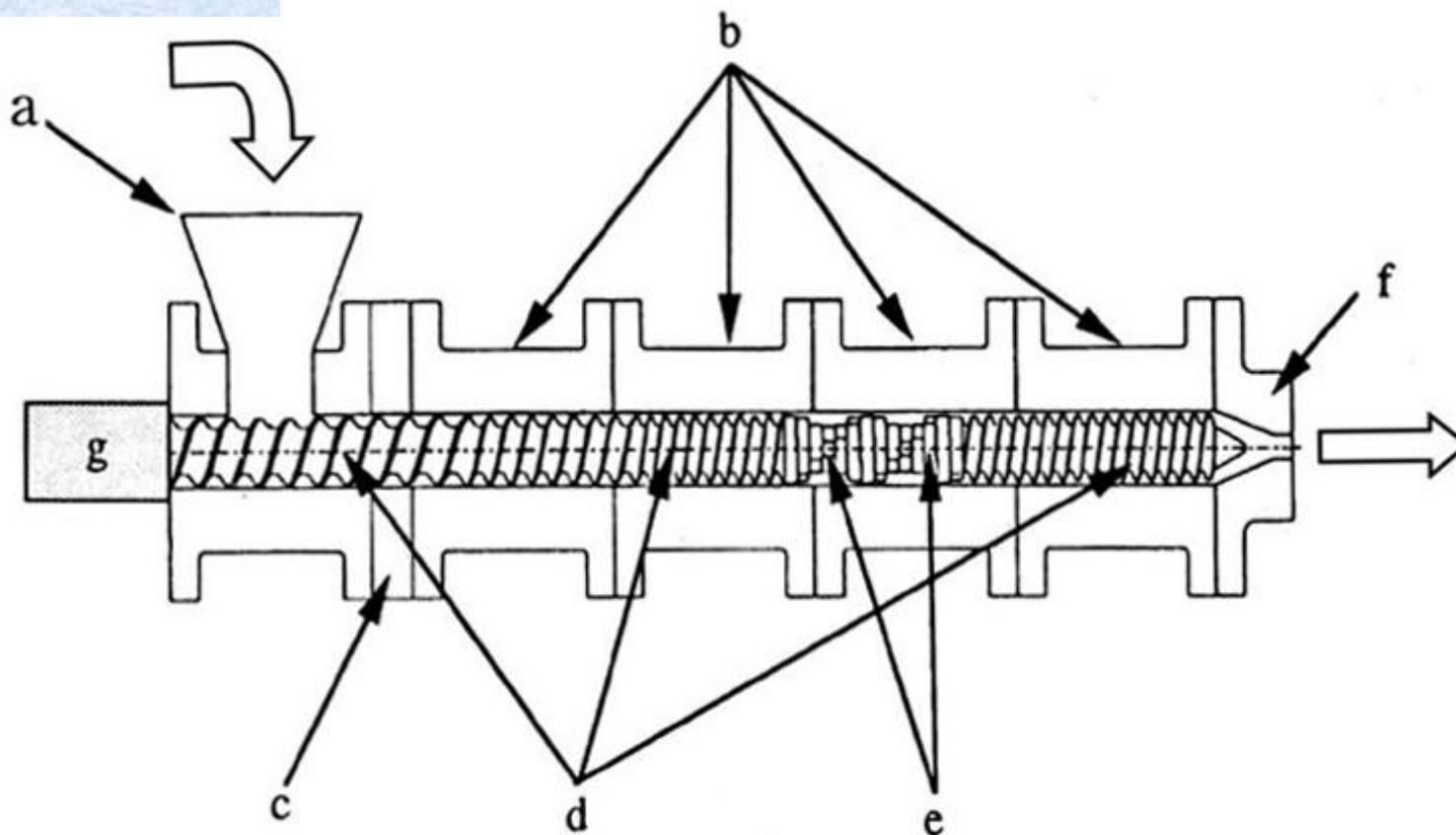


Fig.1 Scheme of a twin-screw extruder

a. Hopper b. Barrel (second to fifth) c. Plate barrel d. Screw
e. Kneading paddle elements f. Die g. Motor

中道孝一ら, 製剤機械技術研究会誌, 12(4), 4-10 (2003)

難水溶性薬物を水溶性高分子中に「分子状に分散(溶解)させる」

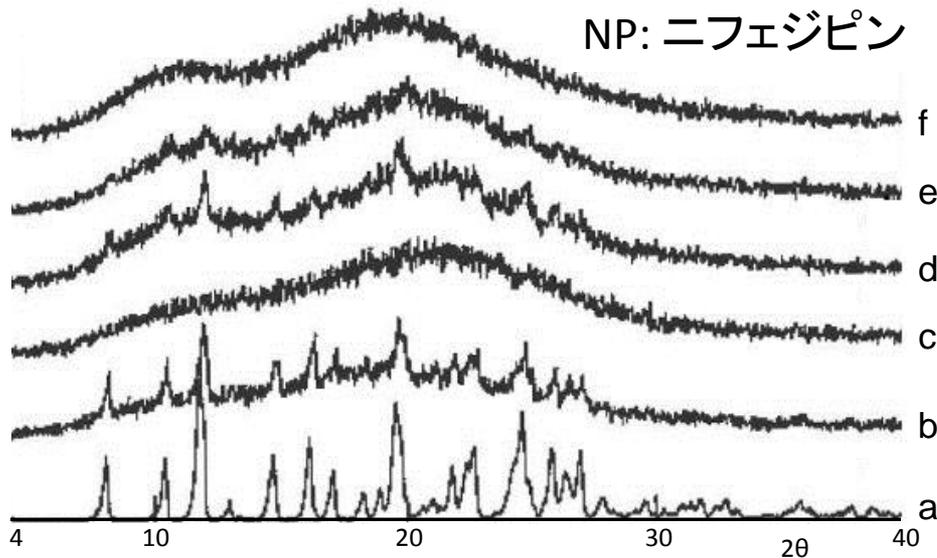


Fig. 2. Powder X-ray diffraction patterns of extrudates composed of NP and HPMCP

- a. Intact NP
- b. Physical mixture (1:5)
- c. Solvent evaporate (1:5)
- d. Twin screw extrudate (1:1)
- e. Twin screw extrudate (1:3)
- f. Twin screw extrudate (1:5)

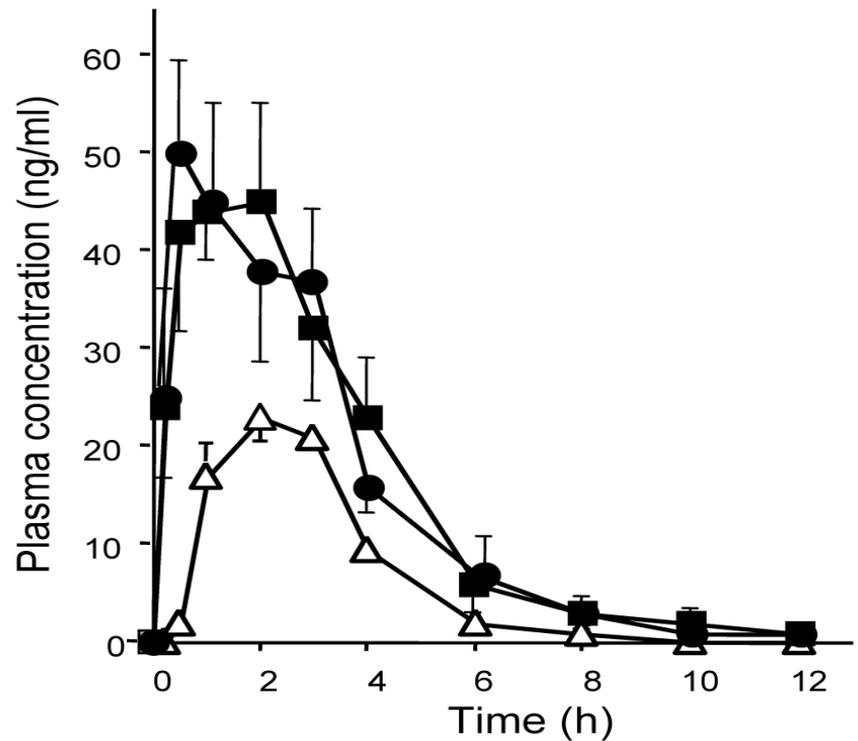


Fig. 4. Plasma concentrations of NP in beagle dogs after oral administration of NP-HPMCP (1:5) solid dispersions
Dose: 20 mg/body, mean \pm S. E., (n=3)
●, Twin screw extrudate;
■, Solvent evaporate;
△, Physical mixture

4) 油性製剤—経口剤

免疫抑制剤

(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

ネオーラル[®]内用液10%
ネオーラル[®]10mgカプセル
ネオーラル[®]25mgカプセル
ネオーラル[®]50mgカプセル
Neoral[®]

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液10% : 22100AMX01780000	
	10mgカプセル : 21200AMY00062000	
	25mgカプセル : 21200AMY00063000	
	50mgカプセル : 21200AMY00064000	
	内用液10%	10mg・25mg・50mg カプセル
薬価収載	2009年9月	2000年5月
販売開始	2000年5月	
国際誕生	1993年2月	
** 再審査結果	2012年10月	
* 効能追加	2013年3月	

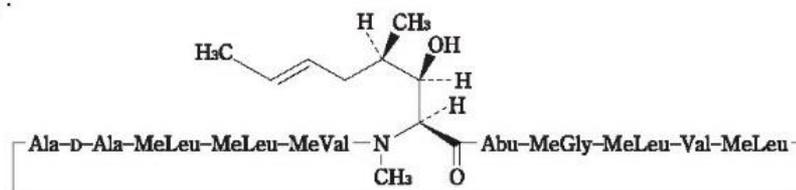
 **NOVARTIS**

【組成・性状】

ネオーラル 内用液	成分・含量	1瓶 (50mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0g	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール	
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
ネオーラル 10mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン (日局) 10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形 識別コード		
	大きさ(約)	長径 : 8.9mm 短径 : 6.7mm 重量 : 0.2g	

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu=(2S)-2-アミノ酪酸
 MeGly=N-メチルグリシン
 MeLeu=N-メチルロイシン
 MeVal=N-メチルバリン

一般名：シクロスポリン (Ciclosporin)

化学名：*cyclo*[-[(2S,3R,4R,6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-]

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

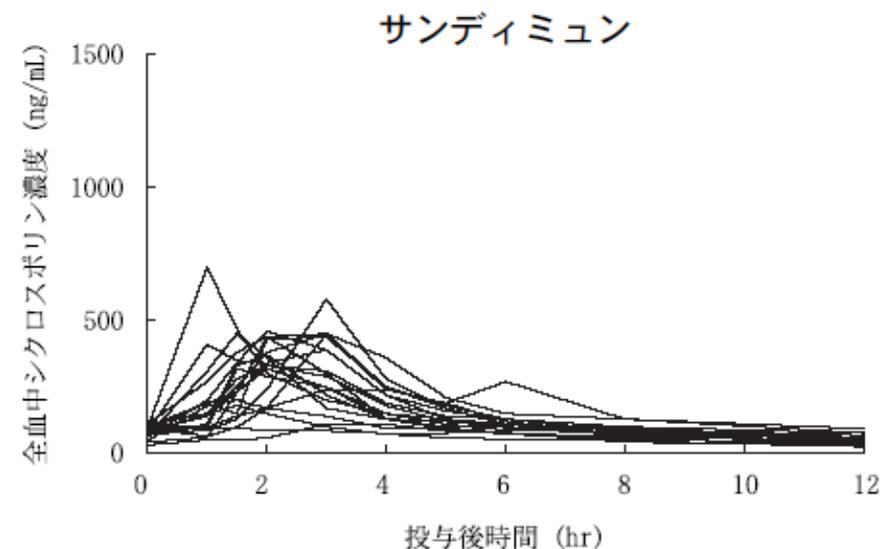
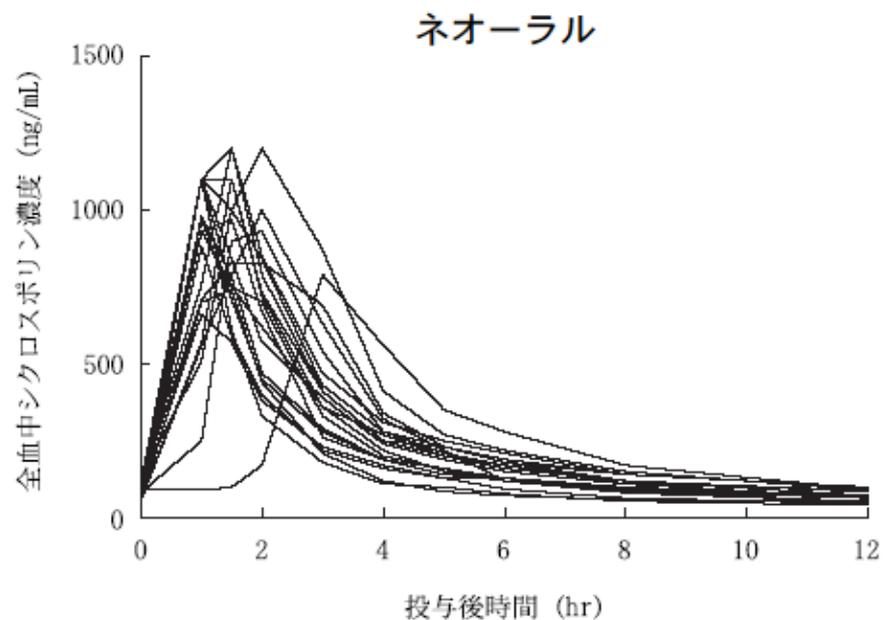
分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶解やすく、ジエチルエーテルに溶解やすく、水にほとんど溶けない。

(2) 本剤で維持療法中の腎移植患者で、本剤に吸収不良を示す20例に、それまで服用していた本剤と同量のネオール又は本剤をクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。（吸収不良例：dose normalized AUC_{1-5hr} が $10\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 以下を参考基準値として症例検討会で判定）

パラメータ	ネオール	サンディミュン	変化率 (%)
AUC_{0-12hr}/Dose ($\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$)	32.2 ± 8.3	17.4 ± 6.8	105.6 ± 74.5
$C_{\text{max}}/\text{Dose}$ ($\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$)	10.49 ± 3.00	3.93 ± 1.87	248.6 ± 239.8
$C_{\text{min}}/\text{Dose}$ ($\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$)	0.77 ± 0.26	0.58 ± 0.23	38.3 ± 26.9
T_{max} (hr)	1.4 ± 0.5	2.4 ± 1.1	-32.9 ± 27.8

(平均値±S. D.)



消化管での脂肪消化

Two-phase system

(oil+micellar phase)

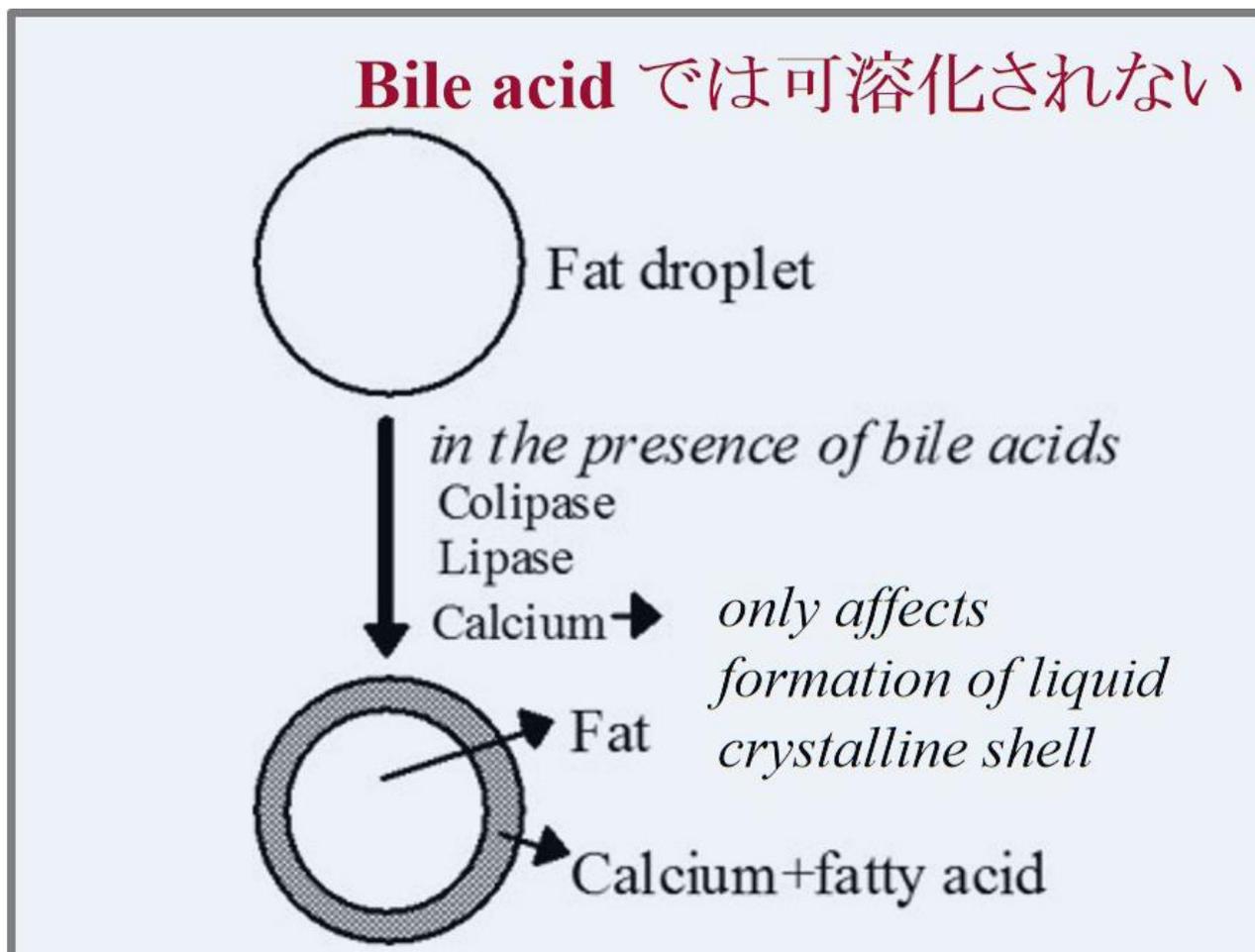
by Hofmann and Borgstrom

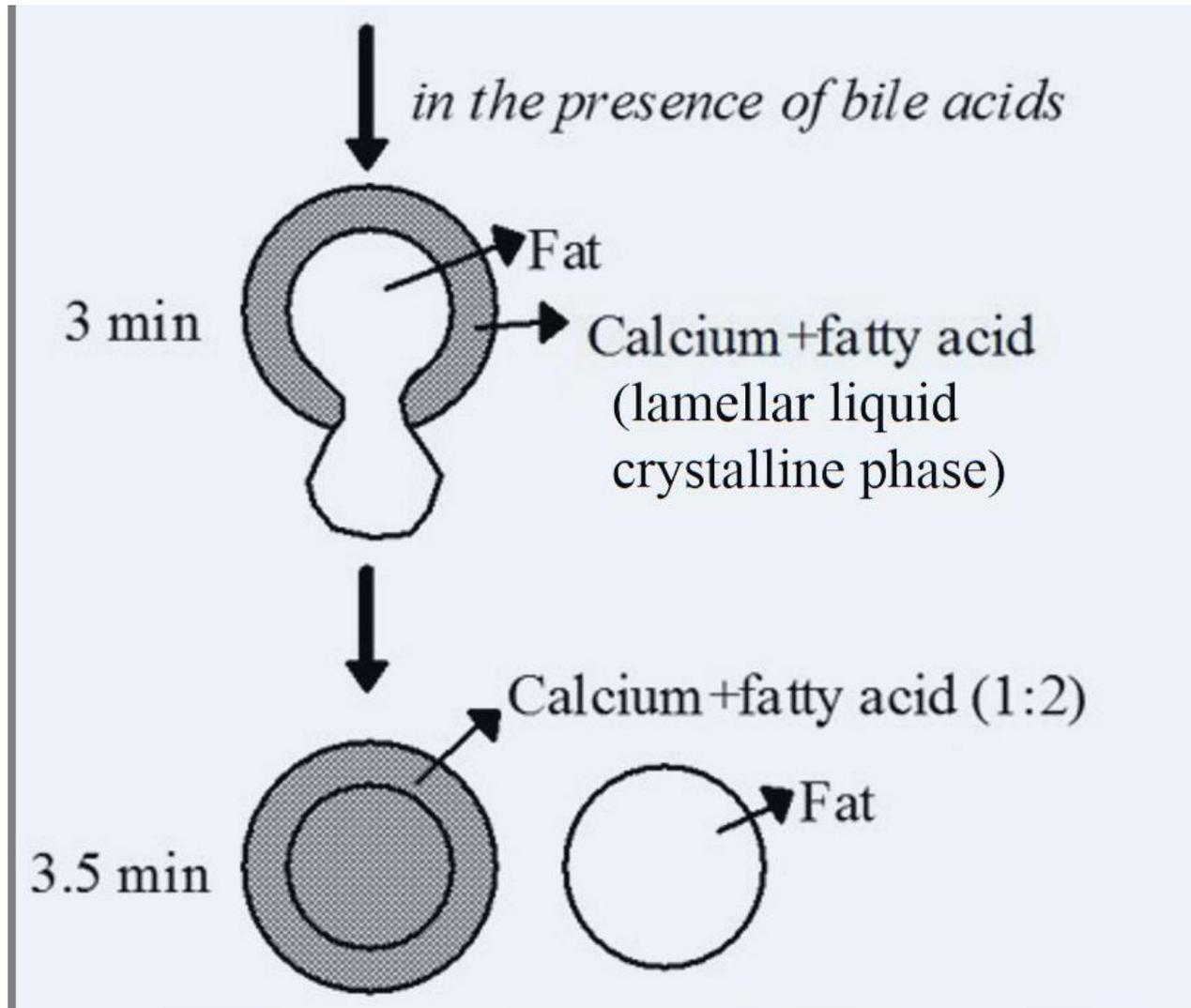


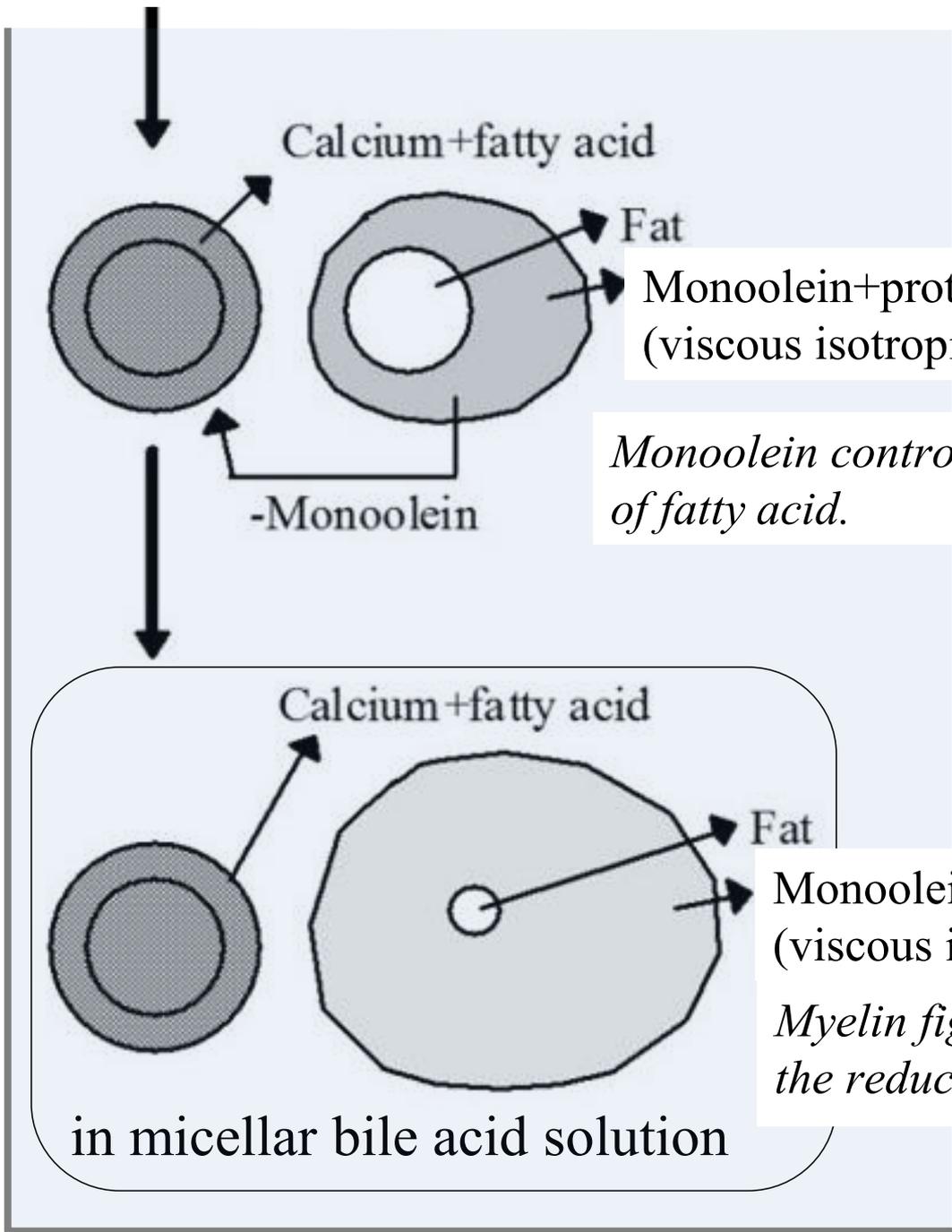
Four-phase system

by Patten JS, Carey MC,

Science, 204, 145-148 (1979)







Microemulsion

Dilution

Wide range ME and FE

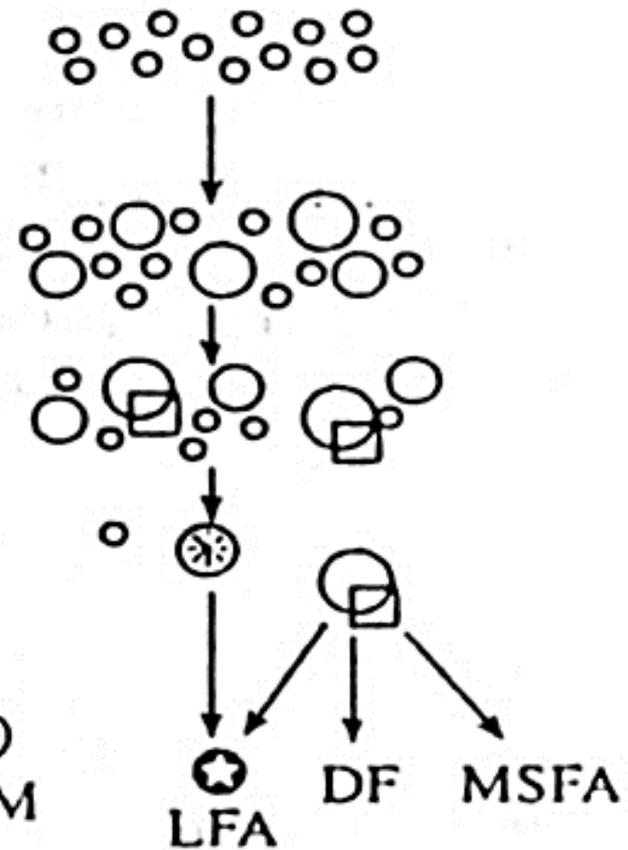
+ Bile salts ☞

+ Lipase ☐

Re-emulsification by bile salts

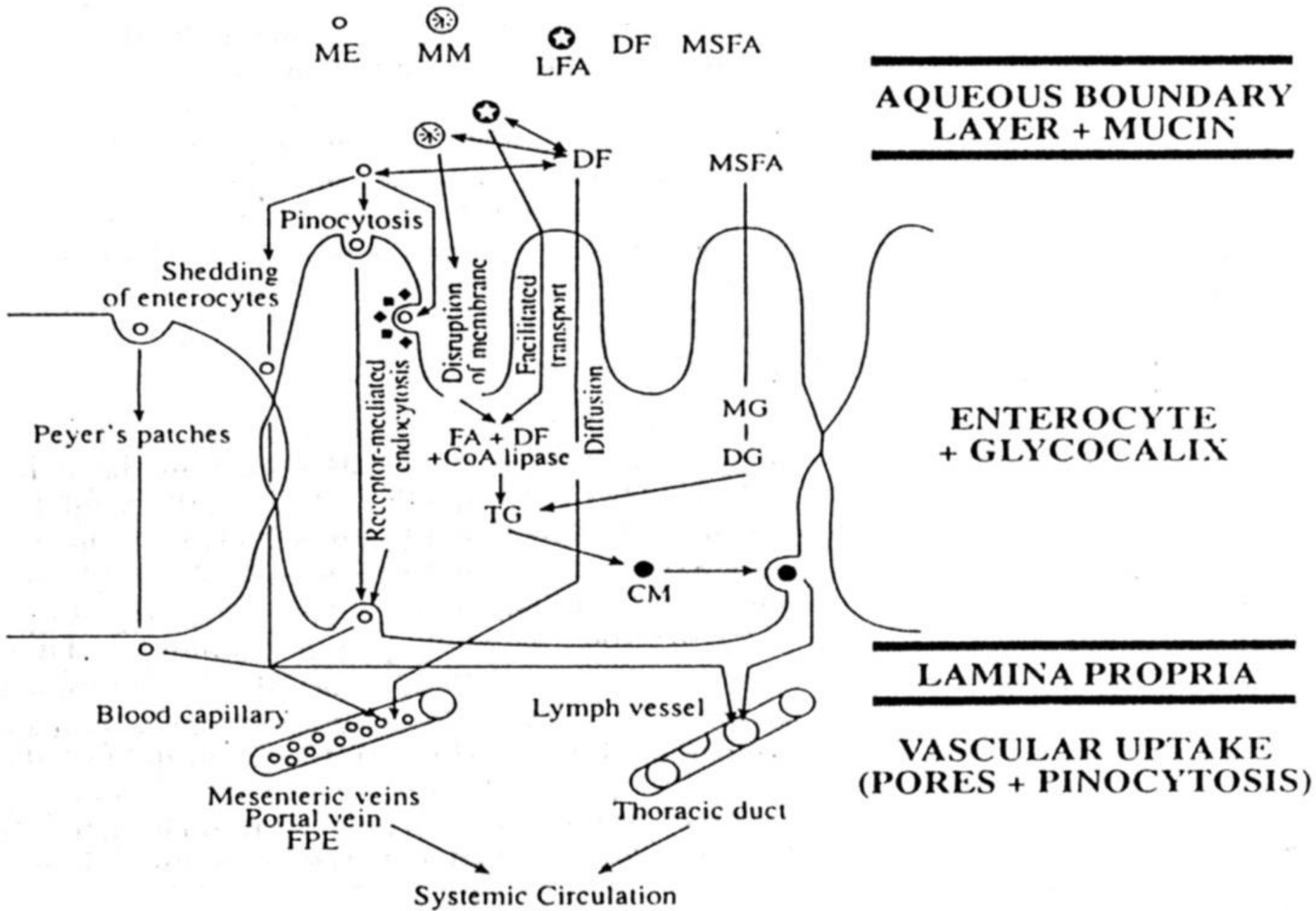
ME + MM

Hydrolysis of TG by lipase



ME, microemulsion; FE, fine emulsion; TG, triglycerides; MM, mixed micelles; LFA, long-chain fatty acids; DF, free drug; MSFA, medium- and short-chain fatty acids; MG, monoglycerides; DG, diglycerides; CM, chylomicrons; FPE, first-pass effect.

Fig. 3. Postulated absorption model of peptides from orally administered microemulsion. (Reprinted with permission from ref. 5: RITSCHEL WA. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1991; 13: 205.)



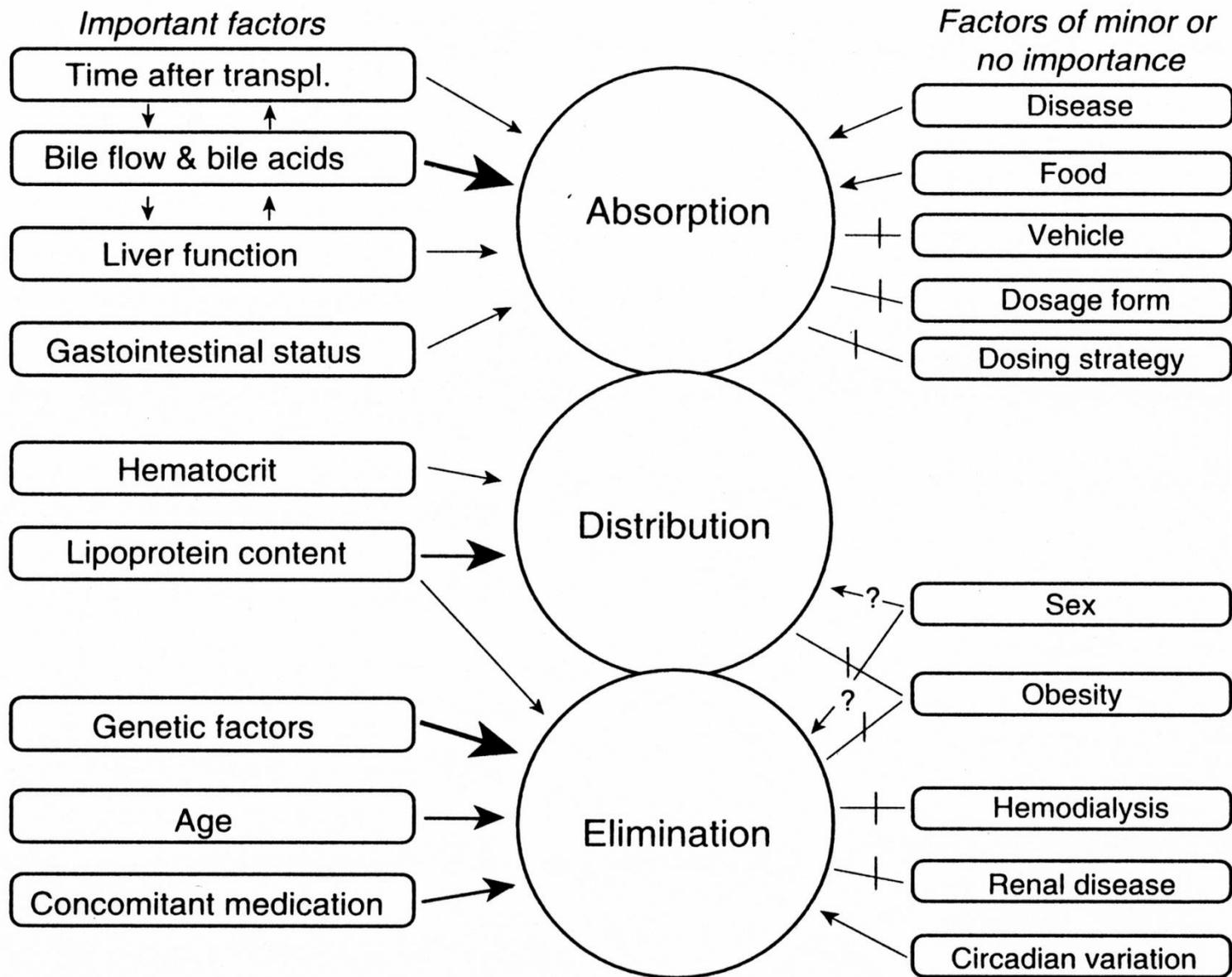


Figure 14-1. Factors with and without effect on the pharmacokinetics of cyclosporine. (From Lindholm A. *Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man*. Ther Drug Monit. 1991;13:473, with permission.)

疎水性薬物の油性製剤の消化管吸収とリンパ系移行

J. Pharm. Pharmacol. 1992, 44: 560-564
Received August 22, 1991

Effect of Oily Vehicles on Absorption of Mepitiostane by the Lymphatic System in Rats

J. Pharm. Pharmacol. 1992, 44: 565-569
Received August 22, 1991

Effect of Bile on Absorption of Mepitiostane by the Lymphatic System in Rats

¹ Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd., 5-12-4,
Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan.

² School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Minato-
ku, Tokyo 108, Japan.

³ To whom correspondence should be addressed.

Pharmaceutical Research, Vol. 9, No. 12, 1992

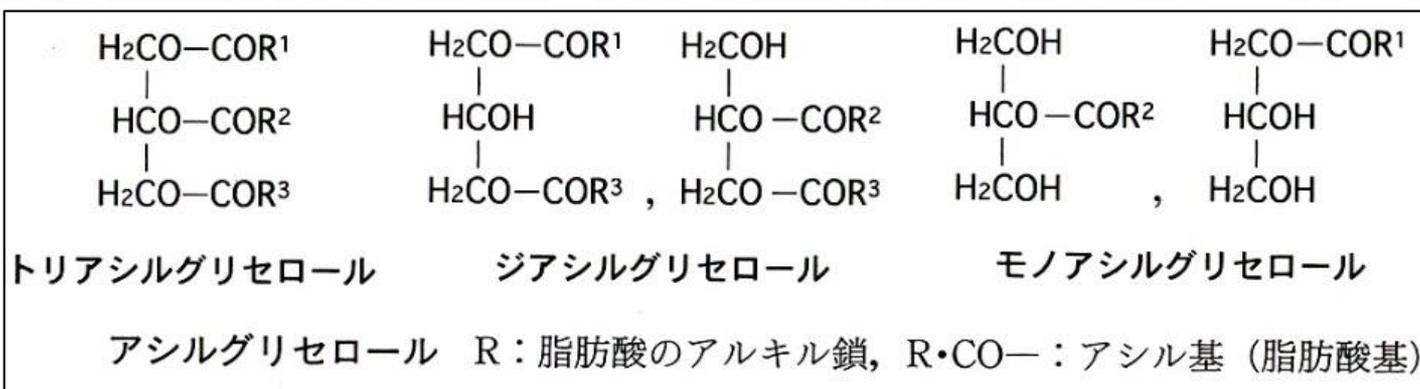
Factors Determining the Intrinsic Lymphatic Partition Rate of Epitiostanol and Mepitiostane

Teruhisa Ichihashi,^{1,3} Yasushi Takagishi,¹ and
Hideo Yamada²

Table 1. Effect of vehicle on the appearance of mepitiostane in 6 h lymph following administration of [¹⁴C]mepitiostane.

Vehicle	n	% of dose absorbed	% of dose in lymph	% of absorbed dose in lymph
Aqueous suspension	3	32.4 ± 4.2 ^b	7.5 ± 1.8 ^b	23.2 ± 4.0 ^b
Water containing 10% polysorbate 80	4	85.9 ± 6.1	40.9 ± 5.8	47.5 ± 5.4
Sesame oil	6	74.8 ± 10.9	41.2 ± 7.1	55.0 ± 4.2
Triolein	3	75.4 ± 6.8	45.0 ± 5.2	59.6 ± 4.1
Monolein	3	68.9 ± 1.6	26.4 ± 4.6 ^a	38.2 ± 5.9 ^b
Oleic acid	3	60.5 ± 7.4	18.2 ± 2.4 ^b	30.2 ± 1.5 ^b
Oleic acid/monolein (2:1 mol/mol)	3	61.8 ± 5.5	17.6 ± 2.5 ^b	28.4 ± 2.2 ^b

[¹⁴C]Mepitiostane was administered to the small intestine of rats at a dose of 1.8 mg kg⁻¹ in different vehicles (lipid vehicle: 0.2 mL kg⁻¹). ^aSignificantly different from sesame oil at *P* < 0.05 by Student's *t*-test. ^bSignificantly different from sesame oil at *P* < 0.01 by Student's *t*-test. Each value represents the mean ± s.d. of 3–6 rats.



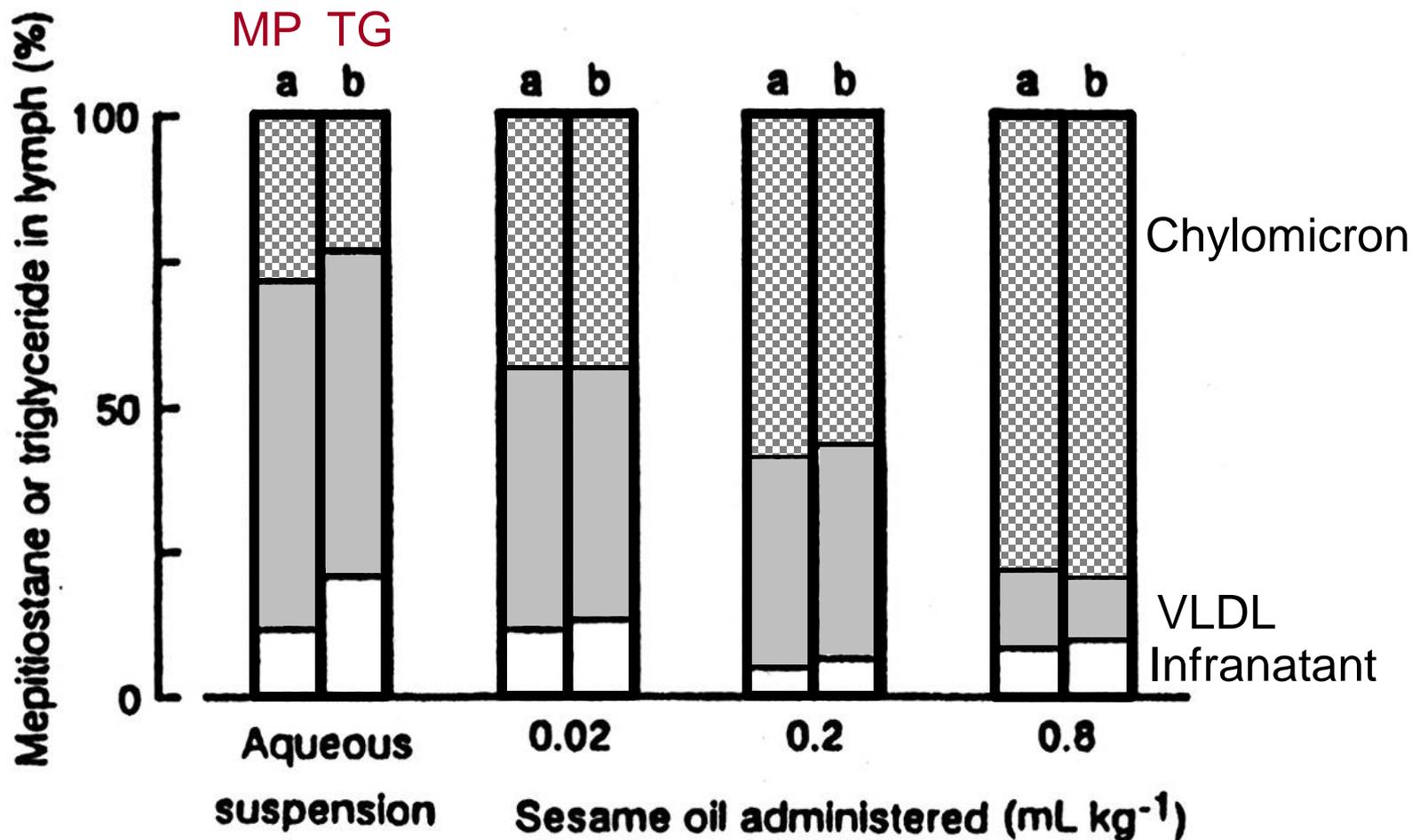


FIG. 2. Effect of vehicle volume on the distribution of mepitiostane or triglyceride among chylomicron (darkly shaded bars), VLDL (lightly shaded bars) and infranatant fraction (open bars), of 6 h thoracic duct lymph following administration of [¹⁴C]mepitiostane. ^aMepitiostane, ^btriglyceride. Each value represents the mean of 3 rats.

Table III. Relationship of Lymphatic Transfer and Lipid Solubility

Compound	Lipid solubility		
	Partition coefficient ^a	log P ^b	ILPR ^c
Testosterone	8.2×10^3	3.349	Portal ^d
EP	$>10^4$	4.358	0.4 ± 0.1 ^f
KO ^e	—	5.036	6.4 ± 0.8 ^f
MP	$>10^4$	6.060	92.4 ± 1.9 ^f
Cholesterol	$>10^4$	9.460	Lymph ^d

^a CHCl₃/1/15 M phosphate buffer (pH 7.4), 24°C, mean ($n = 2$).

^b The log P value was calculated using the program CLOGP3 (Pomona College, Claremont, CO).

^c Intrinsic lymphatic partition rate: $[D_{\text{lymph}} / (D_{\text{lymph}} + D_{\text{blood}})] \times 100$ (%).

^d From Ref. 9, p. 265.

^e 5 α -Androst-2-en-17-one.

^f Results cited from a previous paper (22).

**2010年8月改訂（第7版、禁忌の項の自主改訂）

*2009年6月改訂

貯法：遮光・気密容器・冷所保存（「取扱上の注意」の項参照）

使用期限：外箱等に表示（使用期間2年）

経口腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤

劇薬，処方せん医薬品^{注1）*}

チオデロン[®]カプセル5mg^①

メピチオスタンカプセル
Thioderon[®]

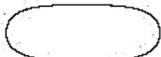
シオノギ製薬

【組成・性状】

1. 組成

販売名	チオデロンカプセル5mg
成分・含量 (1カプセル中)	メピチオスタン 5mg
添加物	ゴマ油 カプセル本体中：ゼラチン，グリセリン，D-ソルビトール，マクロゴール400，パラオキシ安息香酸エチル，パラオキシ安息香酸プロピル，水酸化ナトリウム，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60

2. 性状

販売名	チオデロンカプセル5mg
性状・剤形	淡黄褐色半透明な軟カプセル剤で，においはない。
外形	
大きさ	直径 約 5.5mm 長さ 約 14.7mm
重量	約 0.31g

4. 排泄

(参考)

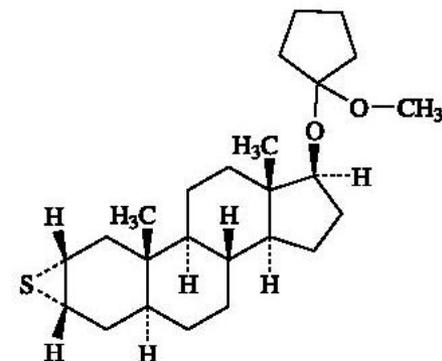
ラットにおける単回経口投与時の尿中及び糞中への累積排泄率は，それぞれ約30%，約67%であった。1日1回，14回反復投与後の場合も1回投与の成績と類似していた。

本剤は吸収された後，かなりの部分が胆汁中に排泄されるが，このうち再吸収されるものがあり，腸肝循環が認められた¹⁴⁾。

日本標準商品分類番号
872499

	①
承認番号	22000AMX00737
薬価収載	2008年6月
販売開始	1979年4月
再審査結果	1989年3月
効能追加	1983年5月

化学構造式：



【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性にメピチオスタンカプセル10mgを単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す¹³⁾。

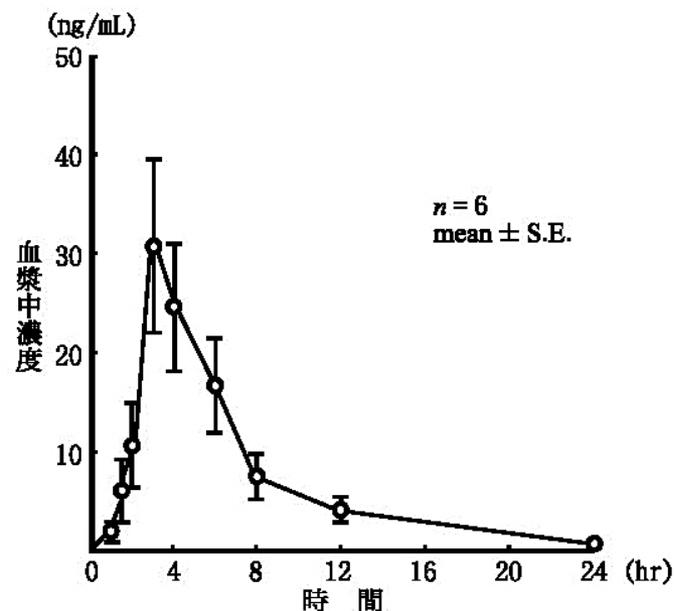
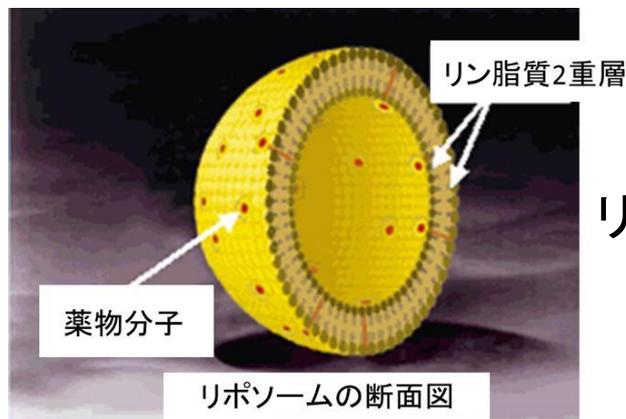


図1 経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

5) 油性製剤—注射剤

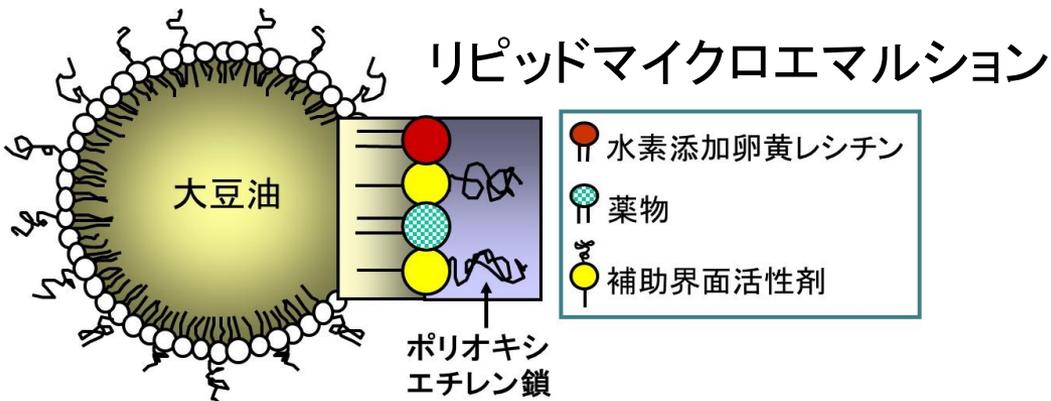
市販のナノ製剤の例(1)



リポソーム

製剤名	ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤		注射用アムホテリシンB リポソーム製剤		静注用ベルテポルフィン	
製品名	ドキシシル注 (2007年、国際1995年)		アムビゾーム点滴注射用 (2006年、国際1990年)		ビスダイン静注用 (2004年、国際1999)	
添加物	HSPC MPEG-DSPE コレステロール 硫酸アンモニウム L-ヒスチジン 精製白糖 pH調整剤	940.0 mg 95.8 mg 31.9 mg 31.9 mg 20.0 mg 15.5 mg 適量	水素添加大豆リン脂質 DSPG-Na コレステロール トコフェロール 精製白糖 コハク酸二ナトリウム六水和物 pH制節剤	213 mg 84 mg 52 mg 0.64 mg 900 mg 27 mg 適量	乳糖 EPG DMPC パルミチン酸アスコ ルビン酸 ジブチルヒドロキシトルエン	690 mg 48.75 mg 70.50 mg 0.15 mg 0.015 mg
効能・効果	1)がん化学療法後に増悪した 卵巣癌 2)エイズ関連カポジ肉腫 (ドキシソルビシン塩酸塩:水にやや溶けにくい)		1)真菌感染症:真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 2)真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 (アムホテリシンB:水にほとんど溶けない)		光線力学的療法用製剤 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 (ビスダイン:水にほとんど溶けない)	

市販のナノ製剤の例(2)



製剤名	静注用脂肪乳剤	プロポフォール注射剤	アルプロスタジル注射液																																		
製品名	イントラリポス輸液10% (1994年)	1%ディプリバン注 (1995年)	パルクス注5 µg (1988年)																																		
添加物	<table border="1"> <tr><td>(250 mL中)</td><td></td></tr> <tr><td>精製大豆油</td><td>25 g</td></tr> <tr><td>精製卵黄レシチン</td><td>3 g</td></tr> <tr><td>濃グリセリン</td><td>5.5 g</td></tr> <tr><td>水酸化ナトリウム</td><td>適量</td></tr> </table>	(250 mL中)		精製大豆油	25 g	精製卵黄レシチン	3 g	濃グリセリン	5.5 g	水酸化ナトリウム	適量	<table border="1"> <tr><td>(1 mL中)</td><td></td></tr> <tr><td>ダイズ油</td><td>100 mg</td></tr> <tr><td>濃グリセリン</td><td>22.5 mg</td></tr> <tr><td>精製卵黄レシチン</td><td>12 mg</td></tr> <tr><td>エデト酸ナトリウム水和物</td><td>0.055 mg</td></tr> <tr><td>pH調整剤</td><td>適量</td></tr> </table>	(1 mL中)		ダイズ油	100 mg	濃グリセリン	22.5 mg	精製卵黄レシチン	12 mg	エデト酸ナトリウム水和物	0.055 mg	pH調整剤	適量	<table border="1"> <tr><td>(1 mL中)</td><td></td></tr> <tr><td>精製大豆油</td><td>100.0 mg</td></tr> <tr><td>高度精製卵黄レシチン</td><td>18.0 mg</td></tr> <tr><td>添加物重量オレイン酸</td><td>2.4 mg</td></tr> <tr><td>濃グリセリン</td><td>22.1 mg</td></tr> <tr><td>水酸化ナトリウム</td><td>適量</td></tr> </table>	(1 mL中)		精製大豆油	100.0 mg	高度精製卵黄レシチン	18.0 mg	添加物重量オレイン酸	2.4 mg	濃グリセリン	22.1 mg	水酸化ナトリウム	適量
(250 mL中)																																					
精製大豆油	25 g																																				
精製卵黄レシチン	3 g																																				
濃グリセリン	5.5 g																																				
水酸化ナトリウム	適量																																				
(1 mL中)																																					
ダイズ油	100 mg																																				
濃グリセリン	22.5 mg																																				
精製卵黄レシチン	12 mg																																				
エデト酸ナトリウム水和物	0.055 mg																																				
pH調整剤	適量																																				
(1 mL中)																																					
精製大豆油	100.0 mg																																				
高度精製卵黄レシチン	18.0 mg																																				
添加物重量オレイン酸	2.4 mg																																				
濃グリセリン	22.1 mg																																				
水酸化ナトリウム	適量																																				
効能・効果	<p>次の場合における栄養補給: 術前・術後、急・慢性消化器疾患、消耗性疾患、火傷(熱傷)・外傷、長期にわたる意識不明状態時</p> <p>(大豆油:水にほとんど溶けない)</p>	<p>全身麻酔の導入及び維持 集中治療における人工呼吸中の鎮静</p> <p>(プロポフォール:水にほとんど溶けない)</p>	<p>1) 慢性動脈閉塞症(パージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 2) 進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善など</p> <p>(アルプロスタジル:水にほとんど溶けない)</p>																																		

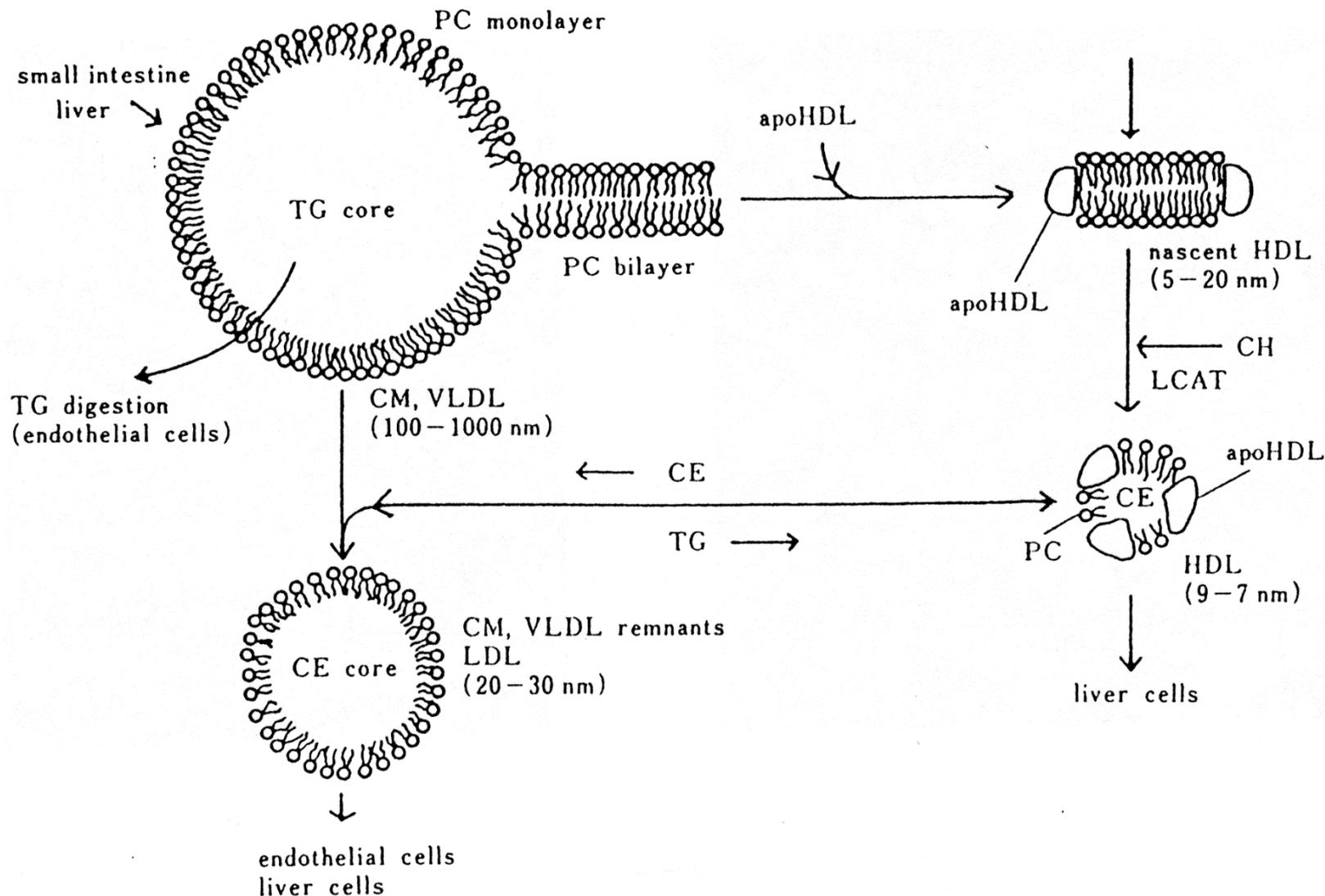


Fig. 20. Schematic Representation of Lipoprotein Catabolism in Animal Plasma

※※2011年4月改訂(____部、第10版)

4605

※2008年6月改訂(____部)

処方せん医薬品^{注)}

静注用脂肪乳剤

※ **イントラリポス® 輸液10%**

※ **イントラリポス® 輸液20%**

貯法：室温保存（凍結を避けて暗所に保存）

使用期限：製造後18ヵ月（使用期限は容器及び外箱に表示）

使用時及び保管：取扱い上の注意の項参照

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

※ 日本標準商品分類番号 87 3299

イントラリポス®輸液10%	250mL袋	イントラリポス®輸液20%	50mL袋	100mL袋	250mL袋
承認番号	22000AMX00285	承認番号	22000AMX00284		
薬価収載	2008年6月	薬価収載	2008年6月		
販売開始	1994年10月	販売開始	1999年7月	1994年10月	

※ **Intralipos® Injection 10%**

※ **Intralipos® Injection 20%**

※【組成・性状】

1. 組成

本剤は1容器中に次の成分を含有する静注用脂肪乳剤である。

成分	10%		20%		
	250mL中	250mL中	100mL中	50mL中	
有効成分	精製大豆油	25g	50g	20g	10g
添加物	精製卵黄レシチン	3g	3g	1.2g	0.6g
	濃グリセリン	5.5g	5.5g	2.2g	1.1g
	水酸化ナトリウム (pH調整剤)	適量	適量	適量	適量
熱量	約275kcal	約500kcal	約200kcal	約100kcal	

2. 製剤の性状

本剤は精製大豆油を主成分とする白色の乳濁した液で、わずかに粘性がある。

pH：6.5～8.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

〈参考〉

本剤は原料のダイズ油に由来する微量のビタミンK₁を含有している。

7. 適用上の注意

- 投与経路：点滴静注にのみ使用すること。
- 投与前：投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）。
- 投与时：①いったん栓に刺針したものは速やかに使用すること。また、一部使用後の残液は使用しないこと。
②いったん凍結したものは使用しないこと。
- その他：①可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate;フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。
②本剤は脂肪乳剤であるため、接合部がポリカーボネート製の輸液セット等を使用した場合、その接合部にひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため注意すること。

全身麻酔・鎮静剤

1%ディプリバン®注

プロポフォール注射剤
1%Diprivan® Injection

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊産婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)(「小児等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	1%ディプリバン注
成分・含量 (1mL中)	プロポフォール 10mg
添加物(1mL中)	ダイズ油 100mg 濃グリセリン 22.5mg 精製卵黄レシチン 12mg エデト酸ナトリウム水和物 0.055mg pH調整剤 適量

2. 性状

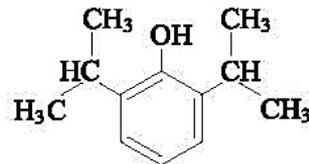
販売名	1%ディプリバン注
剤形	乳濁性注射液
色及びにおい	白色の乳濁液で、特異なにおいがある
pH	7.0~8.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: プロポフォール (Propofol) (JAN)

化学名: 2,6-Diisopropylphenol

構造式:



分子式: C₁₂H₁₈O

分子量: 178.27

性状: 本品は無色～微黄色澄明の液で、特異なにおいがある。エタノール(99.5)、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル及びヘキサンに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

東京女子医大の男児死亡

「鎮静剤危険、認識薄く」

調査委報告

東京女子医大病院(東・新宿)で昨年2月、手術を受けた男児が鎮静剤「プロポフォール」の投与後に死亡した事故で、外部専門家による調査委員会が「医師らは鎮静剤の危険性への認識が薄く、情報共有も不十分だった」などとする報告書をまとめたことと与が禁忌事項となっていた

東京女子医大病院(東・新宿)で昨年2月、手術を受けた男児が鎮静剤「プロポフォール」の投与後に死亡した事故で、外部専門家による調査委員会が「医師らは鎮静剤の危険性への認識が薄く、情報共有も不十分だった」などとする報告書をまとめたことと与が禁忌事項となっていた

東京女子医大の男児死亡の調査報告によると、関係者への取材でわかった。男児の死因については、プロポフォールの長時間大量投与によるアロプロフォール注入症候群と判断。麻酔科医は集中治療室(ICU)で人工呼吸中の子供への投与を禁じ、主治医である耳鼻科医はプロポフォールが禁忌

調査報告によると、危険性の認識が薄く、4日間にはわたり大量投与していた。経過観察が不十分だったため、男児の心電図や血液データ、尿に異常があったのに適切な措置をとれなかったという。

男児は昨年2月18日に首のリンパ管腫の手術を受け、全身麻酔をして経過観察中だった同日に死亡した。警視庁捜査1課が業務上過失致死容疑で捜査している。

薬であるとの認識がなく、男児の家族は投与について説明を受けず、同意していなかった。ICUの医師、看護師、薬剤師の情報共有が不十分で、「正確な診療記録を残す」という基本ができていない」とも批判している。



日経2015.02.07

貯法：凍結を避け5℃以下にしゃ光して保存する。
有効期間：1年間（使用期限をアンプル及び外箱に表示）

プロスタグランジンE₁製剤
*日本薬局方 アルプロスタジル注射液

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^注

パルクス[®]注 5μg

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^注

パルクス[®]注 10μg
Palux[®] inj. 5μg / inj. 10μg

アルプロスタジル注射液

	注 5 μg	注 10 μg
承認番号	21300AMZ00688000	21300AMZ00687000
薬価収載	2001年 9月	2001年 9月
販売開始	1988年10月	1988年10月
** 再審査結果	2008年12月	
効能追加	1998年 6月	

【組成・性状】

販売名		パルクス注 5 μg	パルクス注 10 μg
1 管中の容量		1 mL	2 mL
成分・含量	日局アルプロスタジル	5 μg	10 μg
添加物・含量	精製大豆油	100 mg	200 mg
	高度精製卵黄レシチン	18 mg	36 mg
	オレイン酸	2.4 mg	4.8 mg
	濃グリセリン	22.1 mg	44.2 mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
剤形		アンプル	
性状		白色の乳濁液で、わずかに粘性があり、特異なおいがある	
pH		4.5~6.0	
浸透圧比		約 1（生理食塩液に対する比）	

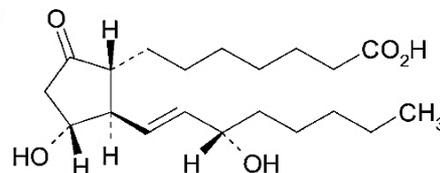
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アルプロスタジル (JAN)

alprostadil (JAN, INN)

化学名：7-[(1R, 2R, 3R)-3-Hydroxy-2-[(1E, 3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl] heptanoic acid

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄O₅

分子量：354.48

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール（99.5）又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、**水にほとんど溶けない。**

融点：114~118℃

6) 特異的複合体—Cyclodextrins

※※2010年9月改訂 (第8版)
 ※2010年4月改訂

プロスタグランジンE₁製剤

日本標準商品分類番号

87219

劇薬
 処方せん医薬品^{注)}

アピスタンディン[®]注射用500 μ g

Apistandin

承認番号	21800AMX10495000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1994年7月

貯法：遮光・室温保存

使用期限：外装に表示(3年)

注射用アルプロスタジル アルファデクス

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

●組成・性状

1. 組成

アピスタンディン注射用500 μ gは、1バイアル中アルプロスタジル500 μ gを(日局)アルプロスタジルアルファデクスとして含有する。

添加物として乳糖水和物100mgを含有する。

2. 製剤の性状

アピスタンディン注射用500 μ gは、白色の凍結乾燥品である。

本品1バイアルを生理食塩液5mLに溶かした液のpHは3.5～5.5であり、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は1.2～1.3である。

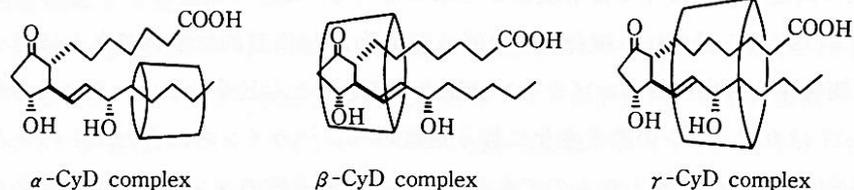


図 1.28 プロスタグランジン E₁ に対する 3 種のシクロデキストリンの包接模式図

●有効成分に関する理化学的知見

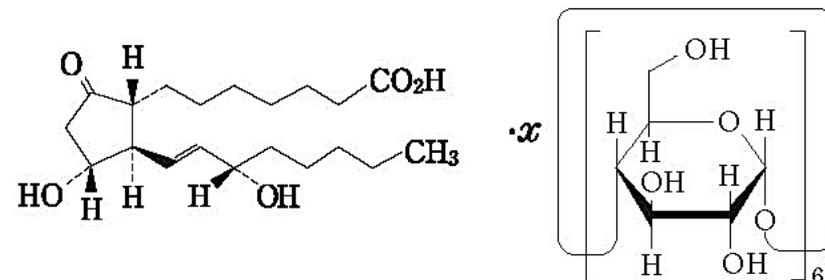
一般名：アルプロスタジル アルファデクス (Alprostadil Alfadex)

化学名：7-[(1R,2R,3R)-3-Hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid- α -cyclodextrin

分子式：C₂₀H₃₄O₅ · xC₃₆H₆₀O₃₀

分子量：354.48 (アルプロスタジルとして)

構造式：



性状：アルプロスタジル アルファデクスは白色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール(95)、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

問 リポ化製剤であるアルプロスタジル注射液は、ダイズ油を分散体の主成分とする油滴分散体である。この分散体を球体としたとき、分散体の内圧は、外圧に対してどの程度高いか。最も近い値はどれか。1つ選べ。ただし、以下に示すヤング・ラプラスの式が成り立つとし、油滴分散体の直径は、約 120 nm、分散体の主成分であるダイズ油の注射液界面に対する界面ギブズエネルギーは、25 mJ/m² とする。ただし、分散体中の界面活性剤の影響はないものとする。

$$\Delta P = \gamma \cdot 2/r$$

(ΔP : 液滴内外の圧力差、 γ : 界面張力、 r : 液滴の半径)

- | | | | |
|---|----------------------|---|----------------------|
| 1 | 8.3×10^4 Pa | 2 | 1.7×10^5 Pa |
| 3 | 4.2×10^5 Pa | 4 | 8.3×10^5 Pa |
| 5 | 1.7×10^6 Pa | | |

$$\Delta P_a = 25 \cdot 2 \cdot 10^{-3} / (60 \cdot 10^{-9}) = 8.3 \cdot 10^5 \text{ (Pa)}$$

問 注射用アルプロスタジルアルファデクス中の α -シクロデキストリンは、プロスタグランジン E₁ をモル比 1:1 で包接する。注射用アルプロスタジルアルファデクス(20 μ g)を 25°C、1 mL 注射用水に溶解した。この時、65% のプロスタグランジン E₁ が α -シクロデキストリンから解離していた。プロスタグランジン E₁ の α -シクロデキストリンへの包接化の平衡定数 (L \cdot mol⁻¹) として最も近いのはどれか。1つ選べ。ただし、この注射用粉末にはプロスタグランジン E₁ が 56.4 nmol、 α -シクロデキストリンが 685 nmol 含まれるとする。

- | | | | | | |
|---|-------------------|---|-------------------|---|-------------------|
| 1 | 8.1×10^2 | 2 | 9.0×10^2 | 3 | 9.0×10^3 |
| 4 | 8.1×10^4 | 5 | 9.0×10^5 | | |

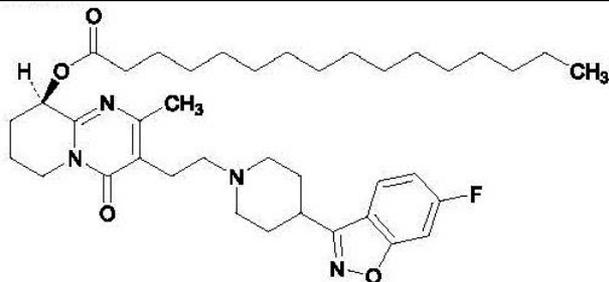
$$\begin{aligned} & PG(56.4 \cdot 0.65 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) + DEX(685 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3 - 56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) \\ & = PG-DEX (56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} K &= (56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-6}) / (56.4 \cdot 0.65 \cdot 10^{-6}) / (685 \cdot 10^{-6} - 56.4 \cdot 0.35 \cdot 10^{-6}) \\ &= 8.1 \cdot 10^2 \end{aligned}$$

7) プロドラッグ化

ゼプリオン水懸筋注(2013年)

化学構造

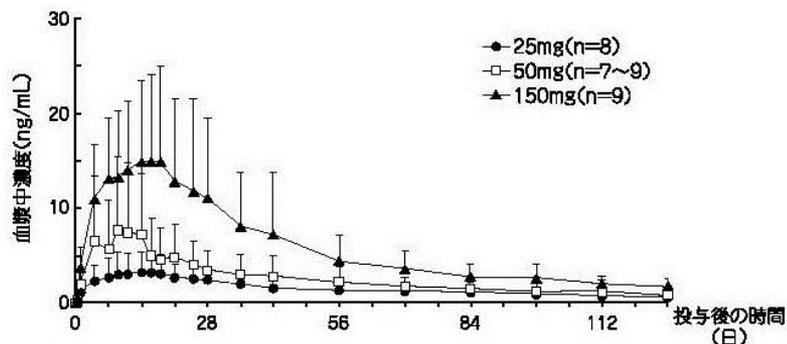


性状
白色の粉末
溶解性(20°C): 水 <math><0.01 \text{ mg/mL}</math> (分配係数: $\log P > 5$)

用法
通常、成人にはパリペリドンとして初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75 mgを三角筋又は臀部筋内に投与する。

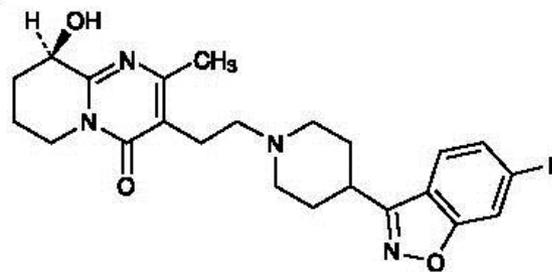
添加物
ポリソルベート20、マクロゴール4000NF、クエン酸水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、水酸化ナトリウム

血中濃度



統合失調症患者の臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移(平均値+S.D.)

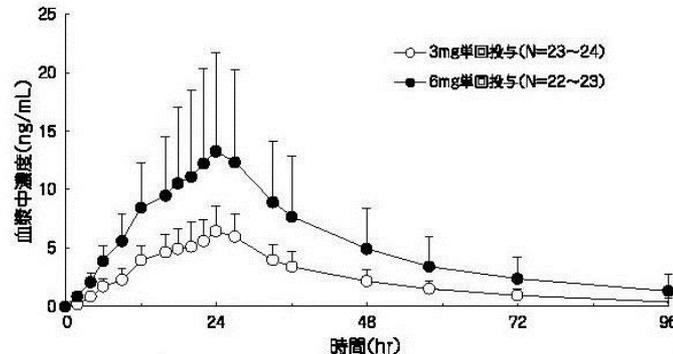
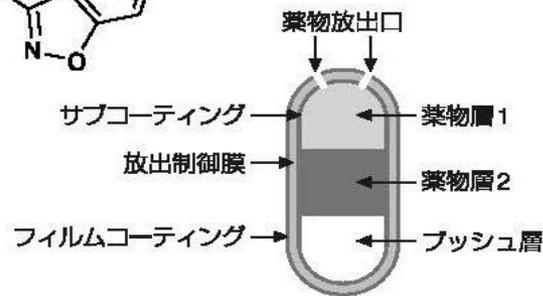
パリペリドン徐放錠(インヴェガ錠)(2011年)



白色～黄色の粉末
溶解性: 水 0.03 mg/mL

通常、成人にはパリペリドンとして6 mgを1日1回朝食後に経口投与する。

塩化ナトリウム、カルナウバロウ、酢酸セルロース、三二酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレンオキシド200K、ポリエチレンオキシド7000K、マクロゴール4000、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、乳糖水和物、トリアセチン、マクロゴール400



健康成人に本剤3及び6 mgを単回経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移[平均値+S.D.]

統合失調症治療薬、発売から4カ月半で17人死亡

2014/4/9 11:02 | 日本経済新聞 電子版

製薬会社のヤンセンファーマ(東京・千代田)は9日までに、統合失調症治療薬「ゼプリオン」について、昨年11月の販売開始から4カ月半で、使用後に17人が死亡したと発表した。薬との因果関係は不明としているが、取り扱いに注意するよう医師に呼び掛けた。

同薬は4週間に1回、患者の肩や尻の筋肉に注射して使う。使用患者は推定で約1万700人。17人の死因は心筋梗塞や肺塞栓のほか、吐いたものをつまらせて窒息したケースもあった。使用後40日程度経過してからの死亡が目立つが、3日後の死亡例もあった。

同社は医師に対し、「投与後4カ月は体内に残る。前兆無く突然死したケースも報告されており、できるだけ家族らが経過観察できる患者に投与し、異常があれば直ちに受診するよう説明してほしい」とした。他の抗精神病薬と併用した場合の安全性が確立されていないとして、併用を避けることも求めている。

同社によると、ゼプリオンは昨年6月時点で世界の70を超える国と地域で承認されている。

日経2014.04.09

処方せん医薬品^{注)}

水溶性ヒドロコルチゾン製剤

サクシゾン[®]静注用500mg
サクシゾン[®]静注用1000mg

ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射剤

SAXIZON for I.V. Injection 500mg・1000mg

貯 法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	静注用500mg	静注用1000mg
承認番号	22000AMX01866	22000AMX01867
薬価収載	2008年12月	
販売開始	1978年4月	
再評価結果	1995年5月	

【組成・性状】

販売名	サクシゾン静注用500mg	サクシゾン静注用1000mg
成分	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	
含量 (1バイアル中)	668.5mg (ヒドロコルチゾン 500mgに相当)	1,337mg (ヒドロコルチゾン 1,000mgに相当)
添加物 (1バイアル中)	リン酸水素ナトリウム 水和物 148mg	リン酸水素ナトリウム 水和物 296mg
	リン酸二水素ナトリウム 13.5mg	リン酸二水素ナトリウム 27mg
	pH調整剤 適量	pH調整剤 適量
性状	本品は白色～類白色の吸湿性固形物質（粉末又は多孔質の軽い塊）で、においはなく、添付の溶解液で溶かしたものは無色透明の液である。	
pH	7.0～8.0	
浸透圧比	約2 (生理食塩液に対する比)	約3 (生理食塩液に対する比)
溶解液 (日局生理食塩液)	1アンプル中 6mL	1アンプル中 10mL

【効能・効果】

急性循環不全(出血性ショック、外傷性ショック)及び
 ショック様状態における救急

【有効成分に関する理化学的知見】

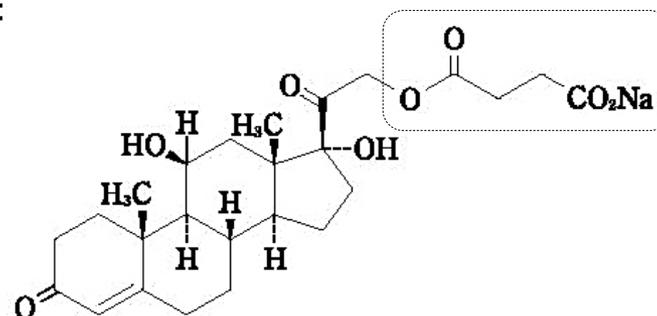
一般名：ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、
 Hydrocortisone Sodium Succinate (JAN)

化学名：Monosodium 11 β , 17, 21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-
 dione 21-succinate

分子式：C₂₅H₃₃NaO₈

分子量：484.51

構造式：



性状：白色の粉末又は塊で、においはない。水、メタノール
 又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテル
 にほとんど溶けない。吸湿性である。光によって徐々に着色する。

持続性男性ホルモン製剤

※ 処方せん医薬品^注

日本薬局方 テストステロンエナント酸エステル注射液

テストノンデポ[®]筋注用125mg

テストノンデポ[®]筋注用250mg

TESTINON DEPOT 125mg for Intramuscular Inj.

TESTINON DEPOT 250mg for Intramuscular Inj.

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

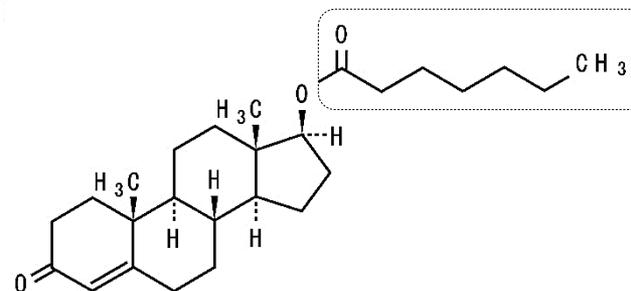
	125mg	250mg
承認番号	22000AMX01490000	22000AMX01491000
薬価収載	2008年3月	2008年6月
販売開始	1976年10月	1954年8月
	再評価結果	1993年9月

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テストステロンエナント酸エステル
(testosterone enanthate)

化学名：3-oxoandrost-4-en-17 β -yl heptanoate

構造式：



分子式：C₂₆H₄₀O₃

分子量：400.59

性 状：テストステロンエナント酸エステルは白色～微黄色の結晶若しくは結晶性の粉末又は微黄褐色の粘稠な液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。本品はエタノール(95)、1,4-ジオキサン又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融 点：約36℃

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1管（1mL）中に下記成分を含む。

成 分		含 量	
有効成分	日局 テストステロンエナント酸 エステル	125mg	250mg
添加物	<u>ゴマ油</u>	適量	

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の油性注射液である。

**2014年8月改訂(第16版)

*2013年4月改訂

貯法：室温保存

使用期限：ラベル，ケースに記載

注意：「取扱い上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号

876141

承認番号

10%：21600AMZ00139000

W20%：21600AMZ00140000

薬価収載

10%：2004年7月

W20%：2004年7月

販売開始

10%：1966年10月

W20%：1981年10月

再評価結果

2004年9月

マクロライド系抗生物質製剤

処方せん医薬品^注

エリスロシンドライシロップ[®]10%

処方せん医薬品^注

エリスロシンドライシロップ[®]W20%

＜エリスロマイシンエチルコハク酸エステルドライシロップ＞

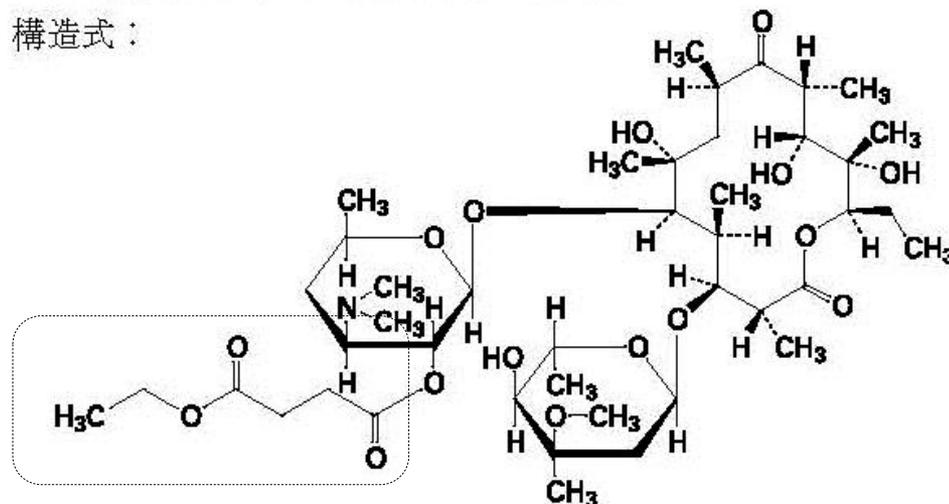
■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) エルゴタミン含有製剤，ピモジドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

■組成・性状

販売名	エリスロシンドライシロップ10%	エリスロシンドライシロップW20%
成分・含量	1g中エリスロマイシンエチルコハク酸エステルをエリスロマイシンとして100mg(力価)	1g中エリスロマイシンエチルコハク酸エステルをエリスロマイシンとして200mg(力価)
添加物	クエン酸ナトリウム水和物，白糖，カルメロースナトリウム，ショ糖脂肪酸エステル，軽質無水ケイ酸，香料	クエン酸ナトリウム水和物，白糖，カルメロースナトリウム，ショ糖脂肪酸エステル，軽質無水ケイ酸，香料
剤形	白色の顆粒	白色の顆粒
におい・味	わずかに特異な芳香があり，味は甘い。	わずかに特異な芳香があり，味は甘い。

構造式：



一般名：エリスロマイシンエチルコハク酸エステル
Erythromycin Ethylsuccinate

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル錠

プロプレス錠2
プロプレス錠4
プロプレス錠8
プロプレス錠12

「タケダ」
BLOPRESS® Tablets 2, 4, 8 & 12

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

	承認番号	薬価収載	販売開始
2	21100 AMZ 00262	1999年5月	1999年6月
4	21100 AMZ 00263	1999年5月	1999年6月
8	21100 AMZ 00264	1999年5月	1999年6月
12	21100 AMZ 00265	1999年5月	1999年6月
	効能追加(錠2,4,8のみ)		2005年10月
	*再審査結果		2011年12月

添加物：トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物(以上全製剤に含有)、黄色5号(錠8, 12にのみ含有)

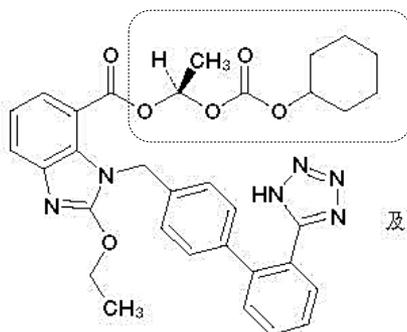
【効能・効果、用法・用量】

プロプレス錠2・4・8・12の場合

効能・効果	用法・用量
高血圧症	通常、成人には1日1回カンデサルタンシレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。
腎実質性高血圧症	通常、成人には1日1回カンデサルタンシレキセチルとして2mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



及び鏡像異性体

一般名：カンデサルタン シレキセチル

(Candesartan Cilexetil) [JAN]

化学名：(1*S*)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl]-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylate

分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆

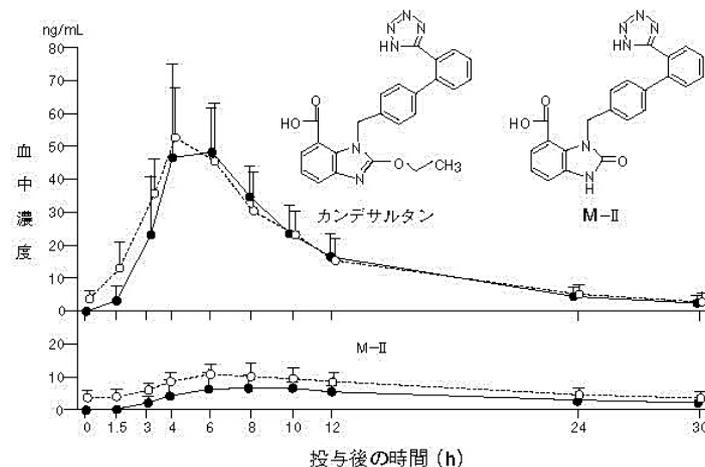
分子量：610.66

性状：カンデサルタン シレキセチルは白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁻⁵⁾

本態性高血圧症患者8例(38～68歳)に、1日1回4mgを朝食後に初回投与し、さらに1日休薬後連日7日間反復投与した時、いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物M-IIが検出されるが、未変化体はほとんど検出されない。1日目(初回投与後)及び9日目(7日間反復投与後)のカンデサルタンの血中濃度は図のとおりで、投与4～6時間後にピークに達した後、徐々に低下する。



臨床研究に組織的関与

武田、有利な結論引き出す

第三者機関指摘

武田薬品工業が販売する高血圧治療薬「プロプレス」の広告で臨床研究の論文と異なるグラフが使われた問題で、調査にあたった第三者機関が20日、報告書を公表した。

京都大の臨床研究に同社が組織的に関与し、統計解析の定義変更などを研究者に働きかけて有利な結果を出させていたと指摘した。

データの捏造（ねつぞ

う）や改ざんはなかったとした。

報告書によると、同社は臨床研究を行った京都大などに37億5千万円を提供。研究者の依頼を受け、学会発表に用いるグラフを社員が作成するなどしていた。

社員の働きかけにより糖尿病の「新規発症」の定義が変更された結果、統計解析でプロプレスに有利な結論が出ていたことも確認された。

臨床研究に関わった社員は2008年11月時点でプロプレスを服用した患者2人に重篤な副作用



記者会見で謝罪する武田薬品の長谷川社長㊦（20日、東京都千代田区）

が出たことを把握していたが、同社は薬事法に基づき国への報告をしていなかったことも判明した。

臨床研究は京都大などのチームが01～05年、高血圧の患者約4700人を対象に実施。プロプレスと別の薬で脳や心臓の

病気の発症を抑える効果を比べた。

研究チームは06年の学会でプロプレスに病気の発症を抑える効果があるように見えるグラフを発表。業界のルールでは学会発表時のデータは論文発表後は広告に使えないが、同社は08年の論文発

表後も同じグラフを広告に使い続けていた。

記者会見した同社の長谷川閑史社長は、社員らの関与について「研究の公正性に疑義を生じさせるもの。患者や多くの関係者に迷惑をおかけしたことを深くおわびする」と謝罪した。

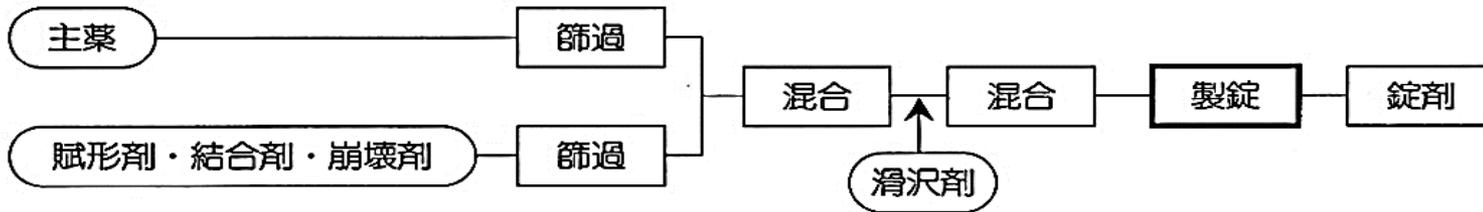
アドバンス 3

錠剤の構造制御

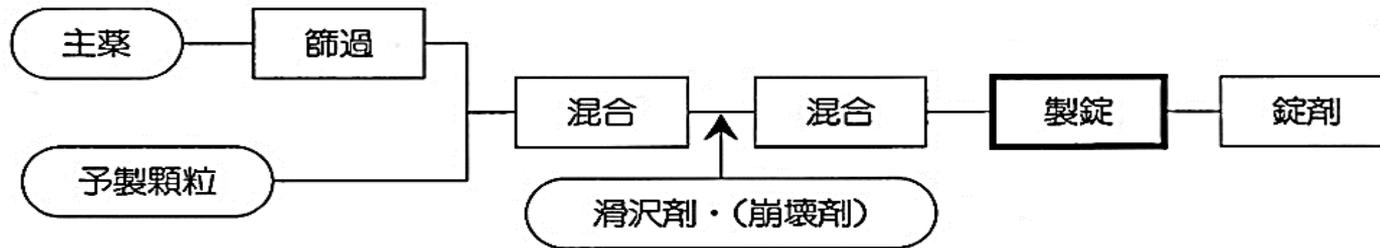
- 1 圧縮錠剤の製造工程
- 2 錠剤の処方と材料
- 3 錠剤構造の構築

1 圧縮錠剤の製造工程

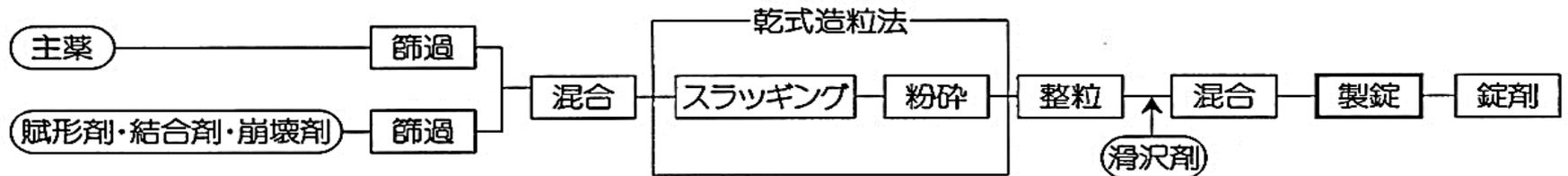
(a) 直接粉末圧縮法



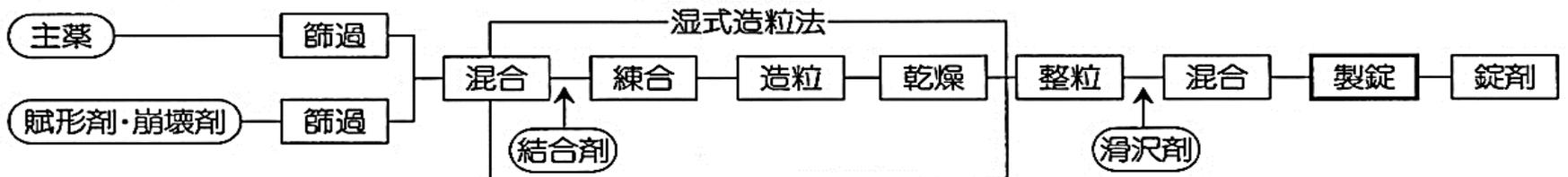
(b) 半乾式顆粒圧縮法 (セミ直打法)



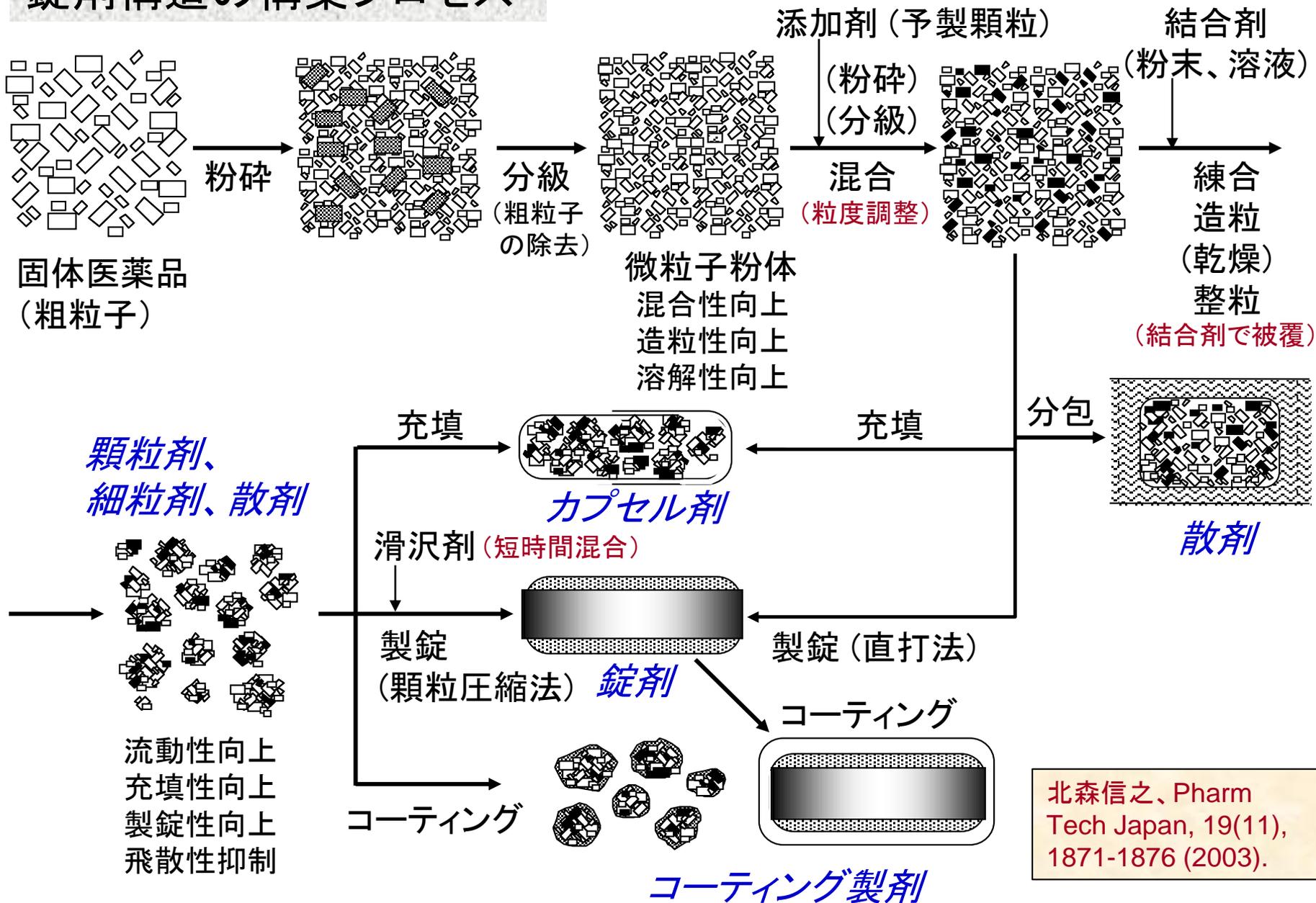
(c) 乾式顆粒圧縮法



(d) 湿式顆粒圧縮法



錠剤構造の構築プロセス



北森信之、Pharm
Tech Japan, 19(11),
1871-1876 (2003).

2 錠剤の処方と材料

表. 錠剤添加剤の種類

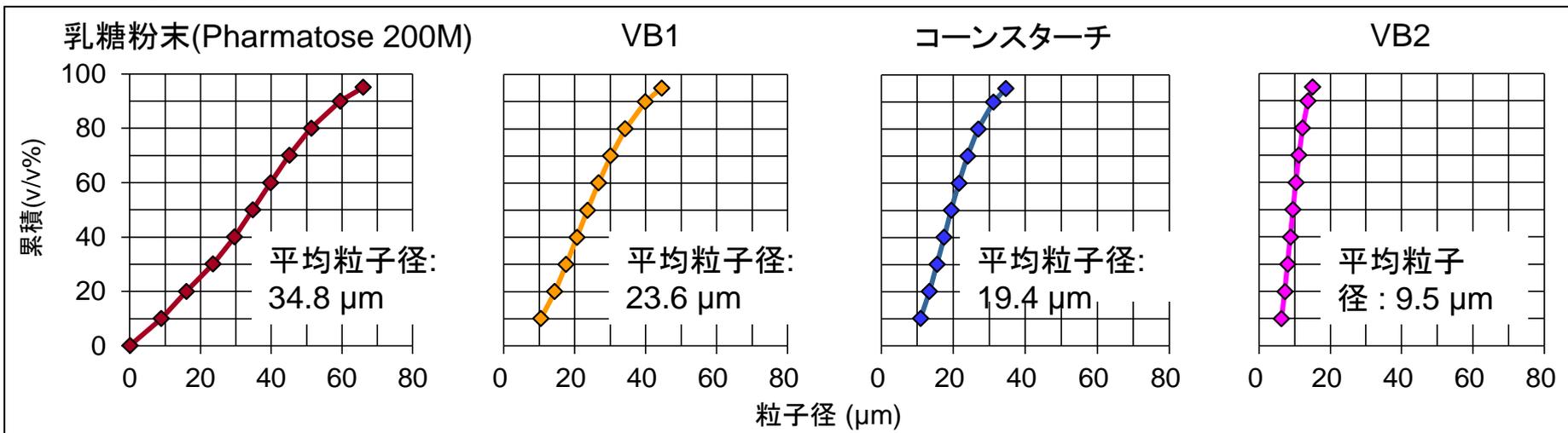
種類	例	効果
賦形剤	乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン類、メタケイ酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム	錠剤総量の調整。
結合剤	結晶セルロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、白糖、ゼラチン、アルファー化デンプン、プルラン、ポビドン、ポリビニルアルコール	造粒、錠剤硬度を上げる。
崩壊剤	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプン類、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ	錠剤の崩壊を促す。
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル	打錠原料の流動化、うす・きね表面との付着・摩擦の低減。
流動化剤	タルク、軽質無水ケイ酸、重質無水ケイ酸、メタケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム	打錠原料の流動化。

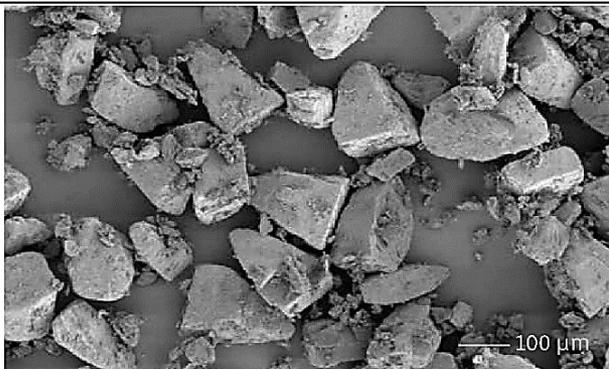
錠剤の処方例 (1)

粒度を調整

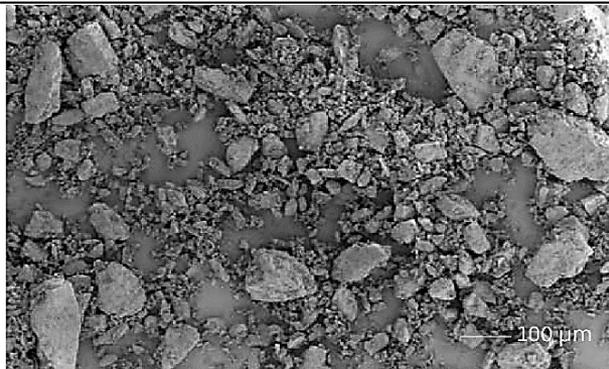
成分	密度 (g/cm ³)	平均 粒子径 (μm)	質量/T (mg)	含有率 (w/w%)	含有率 (v/v%)	顆粒に 対して (v/v%)	乳糖に 対して (v/v%)	働き
ビタミンB1	1.5*	24	1	0.45	0.468		0.68	主薬
ビタミンB2	1.5*	10	1	0.45	0.468		0.68	主薬
乳糖	1.54	35	150	68.2	68.4			賦形剤
デンプン	1.54	19	55	25.0	25.1		36.7	崩壊剤
HPC	1.22	47	6	2.7	3.45		5.0	結合剤
タルク	2.86	20	6	2.7	1.47	1.51	2.1	流動化剤
ステアリン酸	1.10	11	1	0.45	0.639	0.652	0.93	滑沢剤
マグネシウム								
計			220	100	100			

*estimated

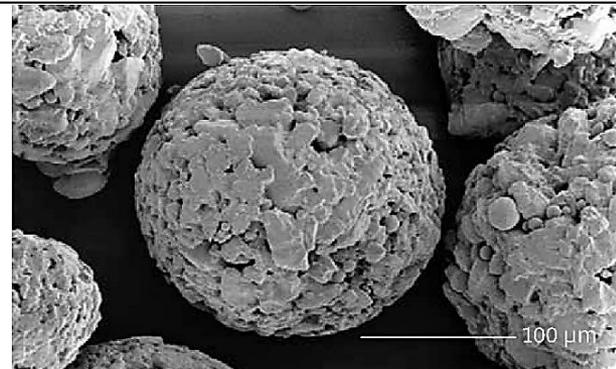




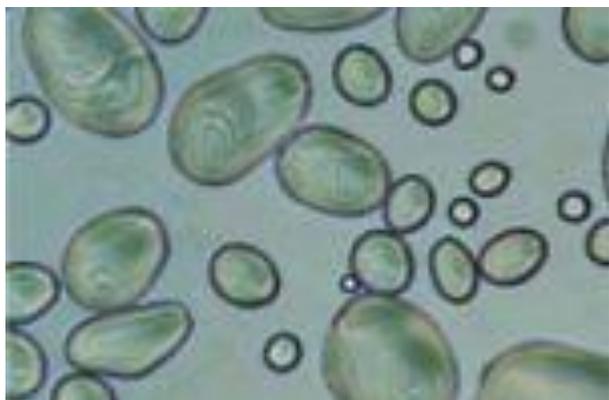
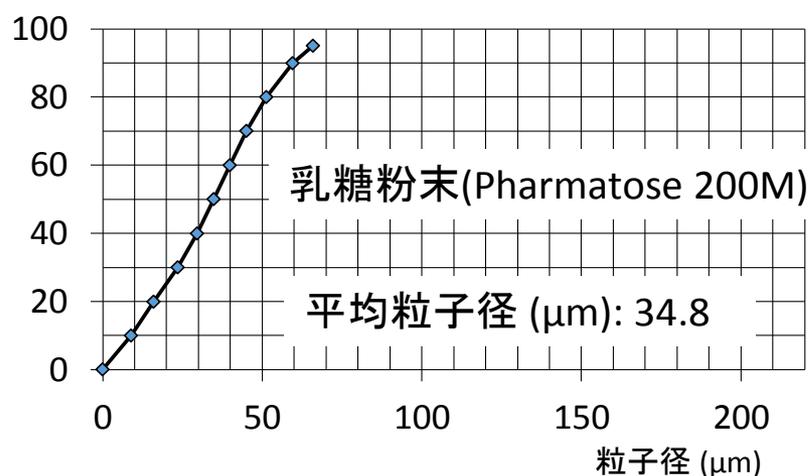
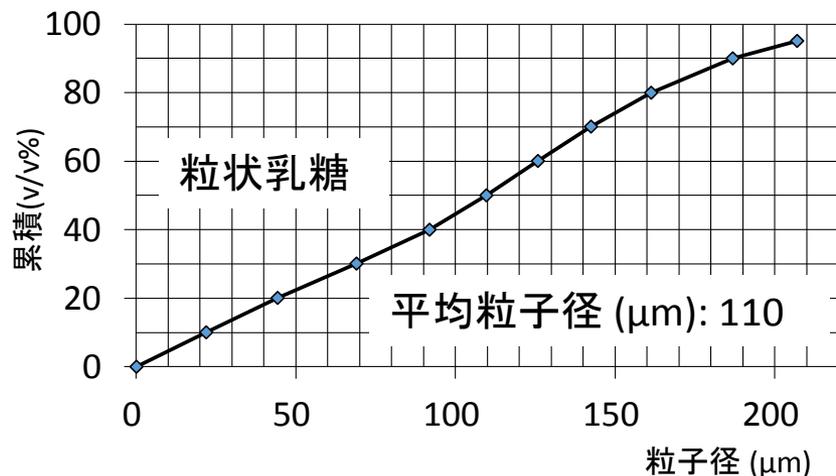
粒状乳糖



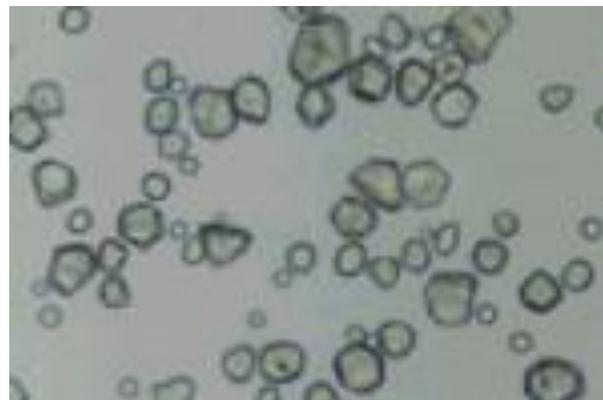
乳糖粉末



スプレードライ乳糖



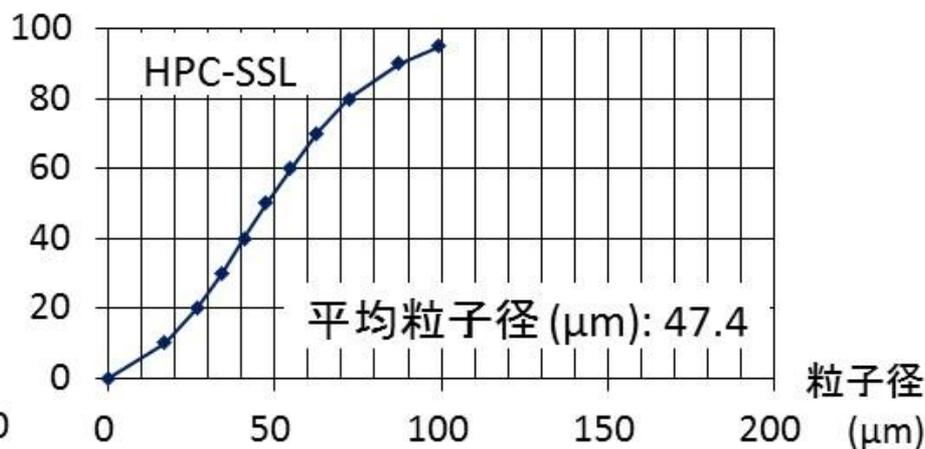
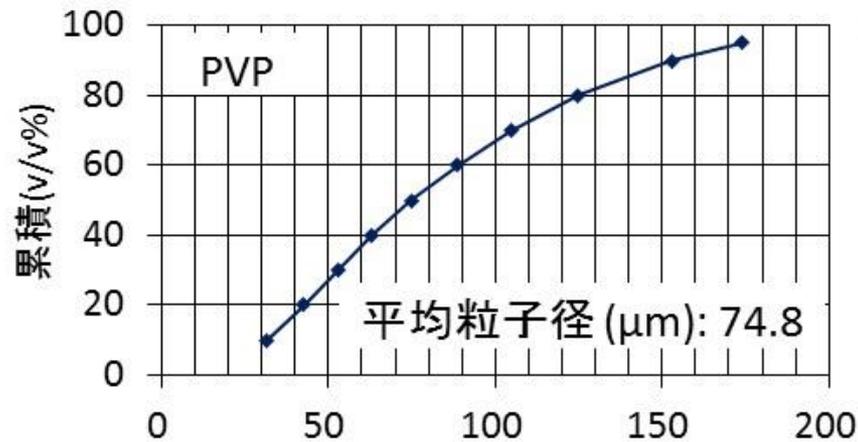
ポテトスターチ(王子コーンスターチ(株))



コーンスターチ(王子コーンスターチ(株))

同じ乳糖、スターチでも
粒子形状や粒度分布は
異なる

結合剤の粒度分布



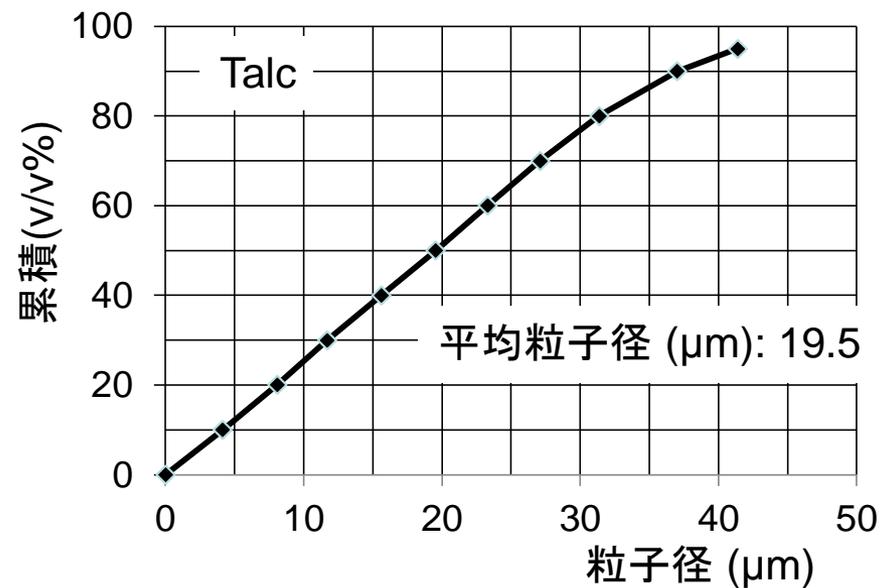
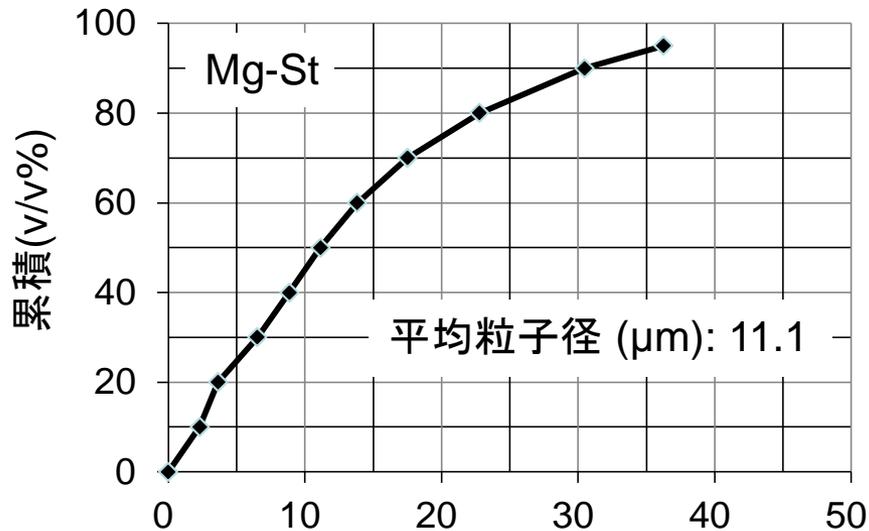
NISSO HPC		SSL	SL	L	M	H
粘度 (mPa·s 20°C/2%水溶液)		2~2.9	3~5.9	6~10	150~400	1000~4000
分子量 (GPC法)		-40,000-	-100,000-	-140,000-	-620,000-	-910,000-
粒子径	通常粒子 (40mesh) *D ₅₀ :85-185μm	✓	✓	✓	✓	✓
	微粒 (FP, 100mesh) *D ₅₀ :80-110μm		✓	✓	✓	✓
	超微粒子 (SFP, 330mesh) *D ₅₀ :20μm	✓				
使用法	フィルムコーティング	—————				
	造粒・結合	—————				
	徐放性製剤				—————	

* 粒子径は参考値

<http://www.nissoexcipients.com/JP/Default.aspx>

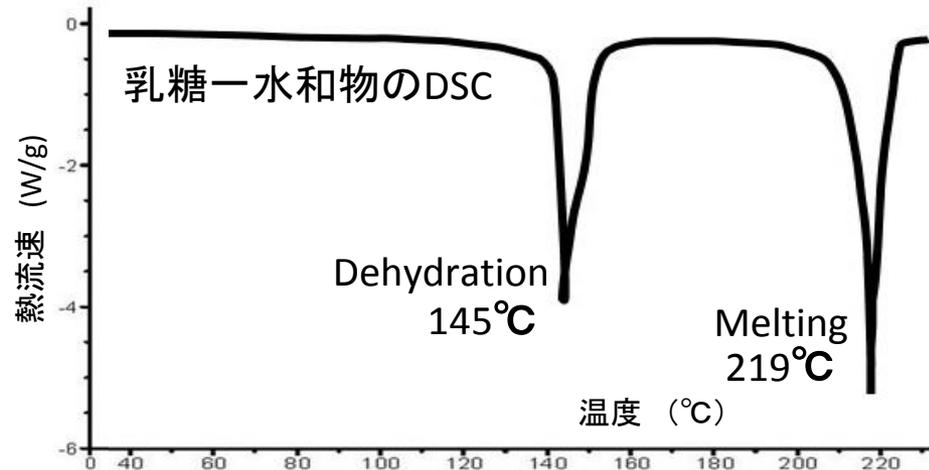
目的によってどのように使い分けるか？

滑沢剤、流動化剤の粒度分布

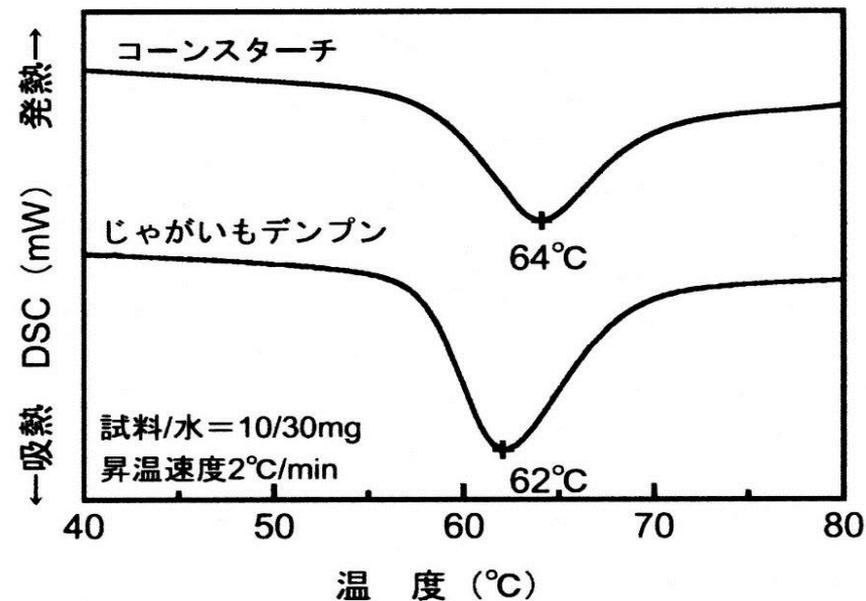


顆粒とどのように混合されるか？

加熱による物性変化

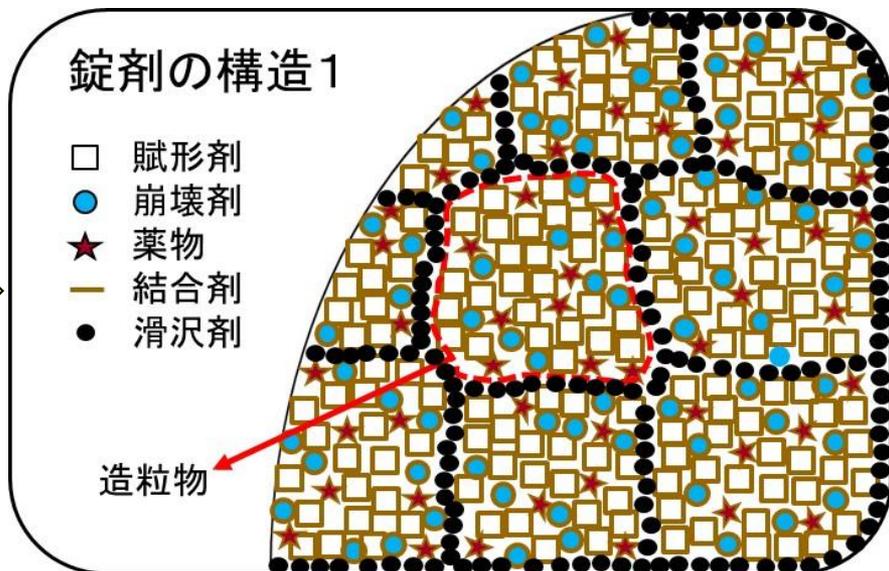
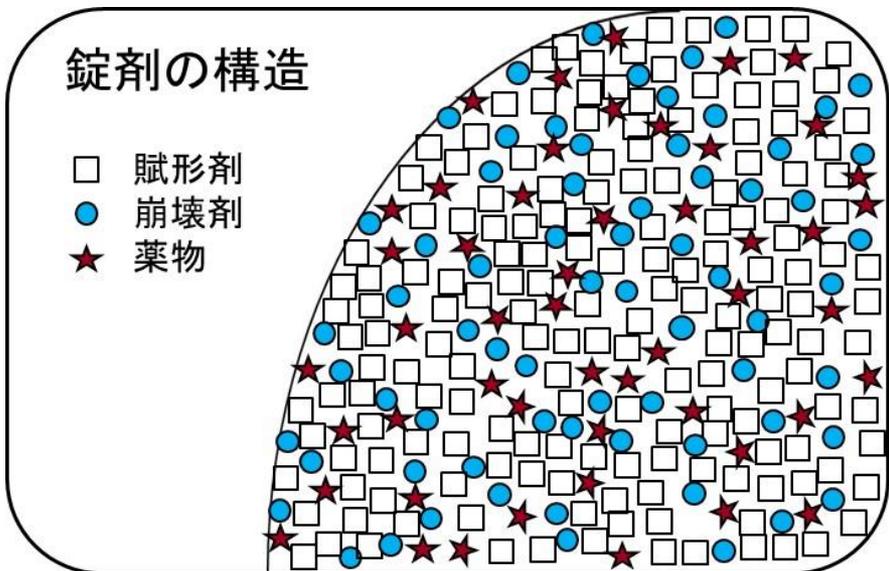


高温での乾燥で脱水、相転移を起こす



過剰な水の存在で加熱するとアルファ化する

3 錠剤構造の構築



- 難水溶性薬物は微粉碎
- 薬物は均一に分布する(ランダム混合)
- 崩壊剤は導水路になる(Percolation theory)

- 流動性を上げる ⇒ 造粒
- 粒子間結合を強く ⇒ 結合剤で表面被覆
- 滑沢剤は壁面に優先的に分布する

評価項目：1) **薬物含量均一性**；2) 錠剤硬度；3) 崩壊時間

- [1] 含量均一性試験法
- [2] ランダム混合物の含量均一性
- [3] 崩壊剤の含有率
- [4] 造粒
- [5] 同一径粗粒子混合物からの製錠
- [6] 滑沢剤の混合

- [7] 粉体粒子の付着力と混合物の構造
- [8] 異径二成分系
- [9] 直打用粉体の調製
- [10] 打錠機の作動メカニズム
- [11] 錠剤中での圧力や密度の分布

[1] 含量均一性試験法

薬物含量のバラツキ

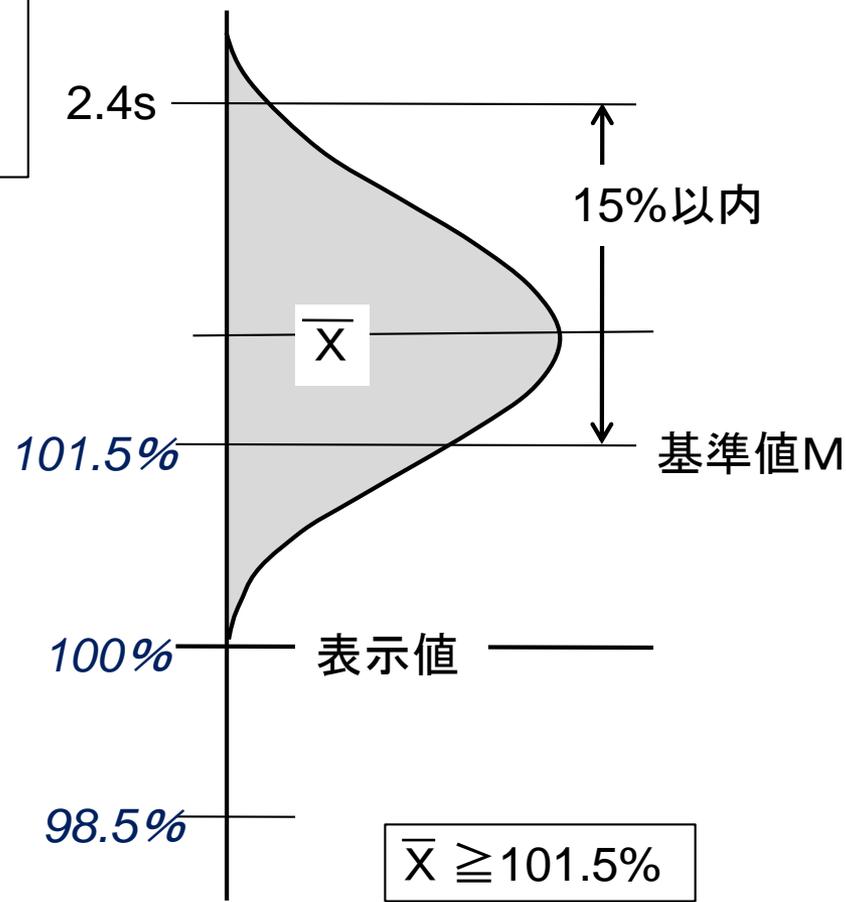
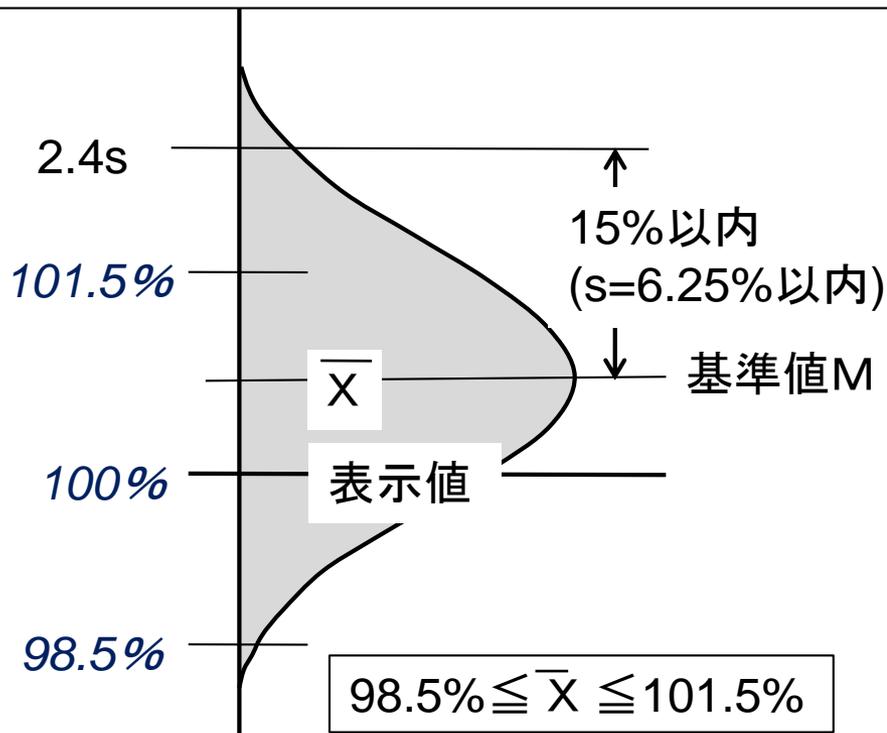
$$\text{Var}(\text{total}) = \text{Var}(\text{random}) + \text{Var}(\text{粒子径}) + \text{Var}(\text{粒子径分布}) + \text{Var}(\text{粒子形状}) \\ + \text{Var}(\text{密度差}) + \text{Var}(\text{偏析}) + \text{Var}(\text{充填量}) + \dots$$

判定値 = $|M - \bar{X}| + 2.4s$ (s:標準偏差(%))

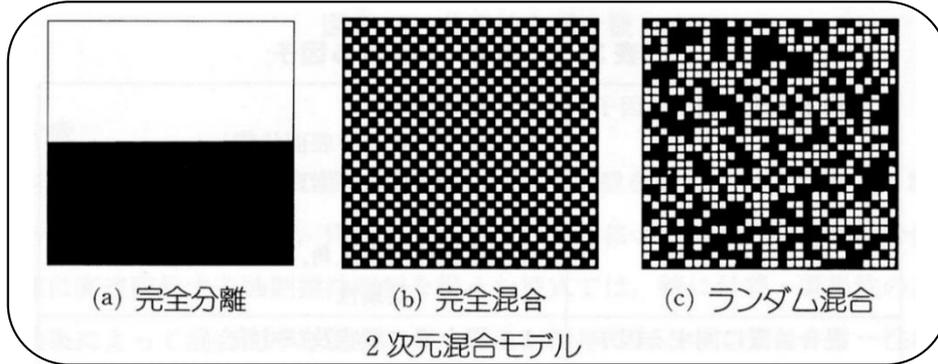
平均値 $\pm 2.4s$ には98.5%が入る

(平均値 $\pm 2.0s$ には95.4%が入る)

(平均値 $\pm 3.0s$ には99.7%が入る)



[2] ランダム混合物の含量均一性



ランダム混合状態は均一ではない
 → いくら混ぜてもミクロには均一にならない。

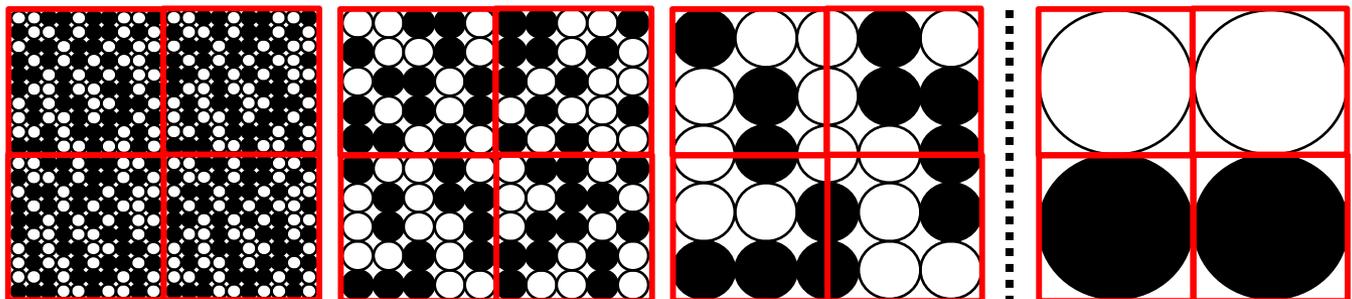
分子分散系やコロイド分散系に比べて、粉体は：
 1) 扱う粒子数が著しく少ないため、
 混合均一性に乏しい。
 2) 粒子径、粒子形状に分布を有する。
 3) 混合には外力を要する。

分子分散系		コロイド分散系		粉体				
1 mL の溶液		1 mL の懸濁液		錠剤の質量 (mg)	200			
分子量	300	粒子密度 (g/mL)	1.5	粒子密度 (g/mL)	1.5			
濃度 (%)	溶質分子数	粒子径 (nm)	100	粒子径 (μm)	10	50	100	200
濃度 (%)	濃度 (%)	濃度 (%)	粒子数	薬物含有率 (%)	薬物粒子数			
1	2.0E+19	1	6.7E+12	1	1.3.E+06	1.1.E+04	1.3.E+03	1.7.E+02
0.1	2.0E+18	0.1	6.7E+11	0.1	1.3.E+05	1.1.E+03	1.3.E+02	1.7.E+01
0.01	2.0E+17	0.01	6.7E+10	0.01	1.3.E+04	1.1.E+02	1.3.E+01	1.7.E+00

● 主薬 50%

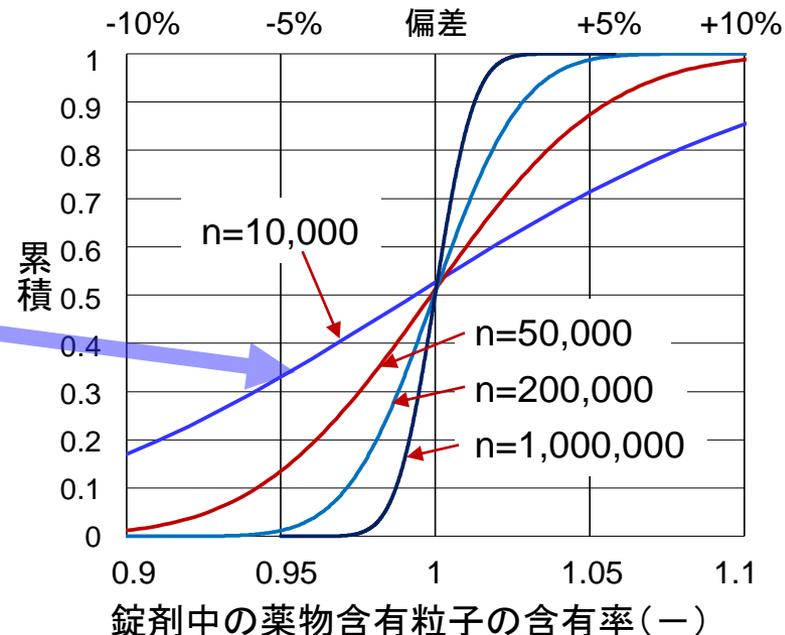
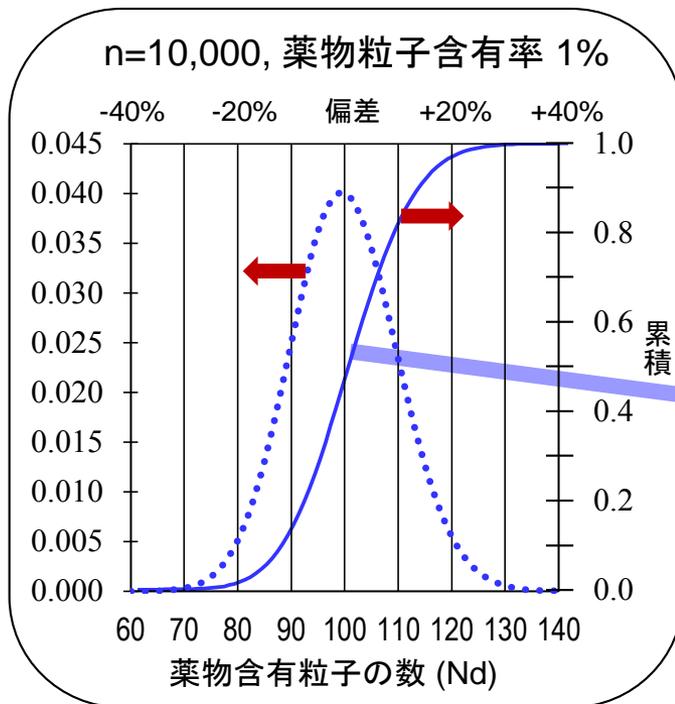
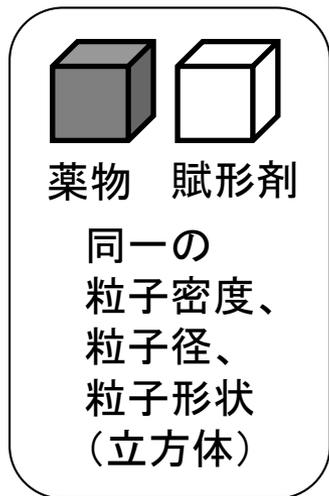
○ 添加剤 50%

一錠のサイズ



- サンプルサイズ(錠剤質量)が一定であれば、打錠原料粉粒体の粒子径が大きいと錠剤の含量均一性は下がる。
- 粒子径が小さすぎると流動性が低下して、充填量変動が大きくなり、含量均一性は下がる。

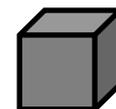
二項分布則に基づくランダム混合物の含量均一性の検討



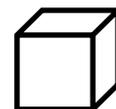
一錠 200 mg, 薬物粒子含有率 (P) 1%, 粒子密度: 1.5 g/cm ³				
全粒子数 (n)	10,000	50,000	200,000	1,000,000
薬物粒子数 (nP) ①	100	500	2,000	10,000
標準偏差 $\{nP(1-P)\}^{1/2}$ ②	9.95	22.2	44.5	99.5
変動係数 (②/①)	0.0995	0.0445	0.0222	0.00995
粒子一個の質量	20 μg	4 μg	1 μg	0.2 μg
粒子径	237 μm	139 μm	87 μm	51 μm

限界粒子径
(P=0.01, CV=0.01)

ランダム混合物を製錠した場合の薬物粒子含有率の変動係数 (CV) と限界粒子径 (二項分布に基づく計算例)

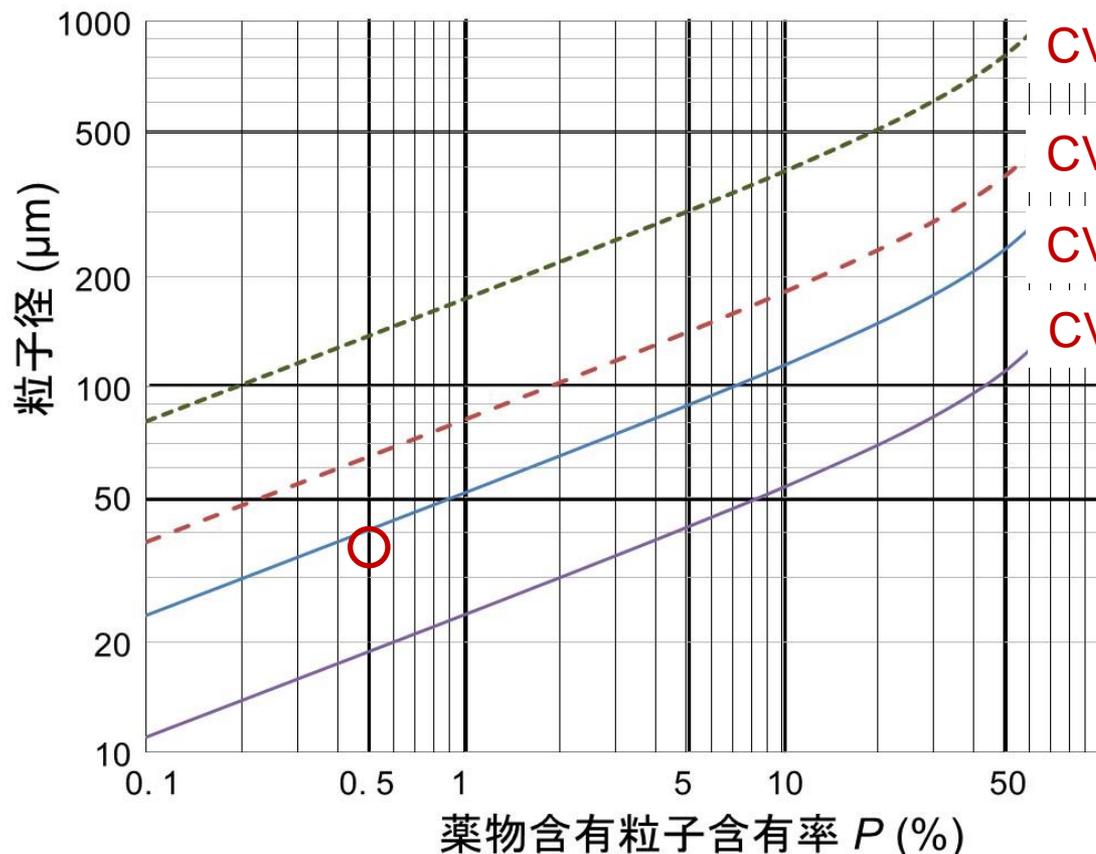


薬物



賦形剤

同一の
粒子密度、粒子径、
粒子形状(立方体)



CV=0.0625, 1.5 g/cm³, 200 mg

CV=0.02, 1.5 g/cm³, 200 mg

CV=0.01, 1.5 g/cm³, 200 mg

CV=0.01, 1.5 g/cm³, 20 mg

粒子径を小さくする
⇒ 粒子数は増加
⇒ 含量は均一に

薬物含量のバラツキ

$$\begin{aligned} \text{Var}(\text{total}) = & \text{Var}(\text{random}) + \text{Var}(\text{粒子径}) \\ & + \text{Var}(\text{粒子形状}) + \text{Var}(\text{密度差}) \\ & + \text{Var}(\text{粒子径分布}) + \text{Var}(\text{偏析}) \\ & + \text{Var}(\text{充填量}) + \dots \end{aligned}$$

北森信之、Pharm Tech Japan, 19(11), 1871-1876 (2003).

『主薬の粒度に関しては、100 μm 以下、大体 20~30 μm から 50 μm ぐらいになっていることが、溶出の観点、また次工程の混合で賦形剤と均一に混合できることから望ましい。特に主薬の含有率が小さい場合など、賦形剤と同程度の粒度になっていることが均一な混合のために必要である。』

加藤博信、内服固形製剤用原料の粒子径と製剤特性に関する研究、粉体工学会誌、44, 823 (2007).

『製剤中主薬は、含量1%や0.1%のように少量の場合は、全粒子100 μm以下、平均粒子径10 μm以下が望ましい。』

[3] 崩壊剤の含有率 ⇒ Percolation theory

不溶性マトリックス型放出制御製剤中の薬物含有率

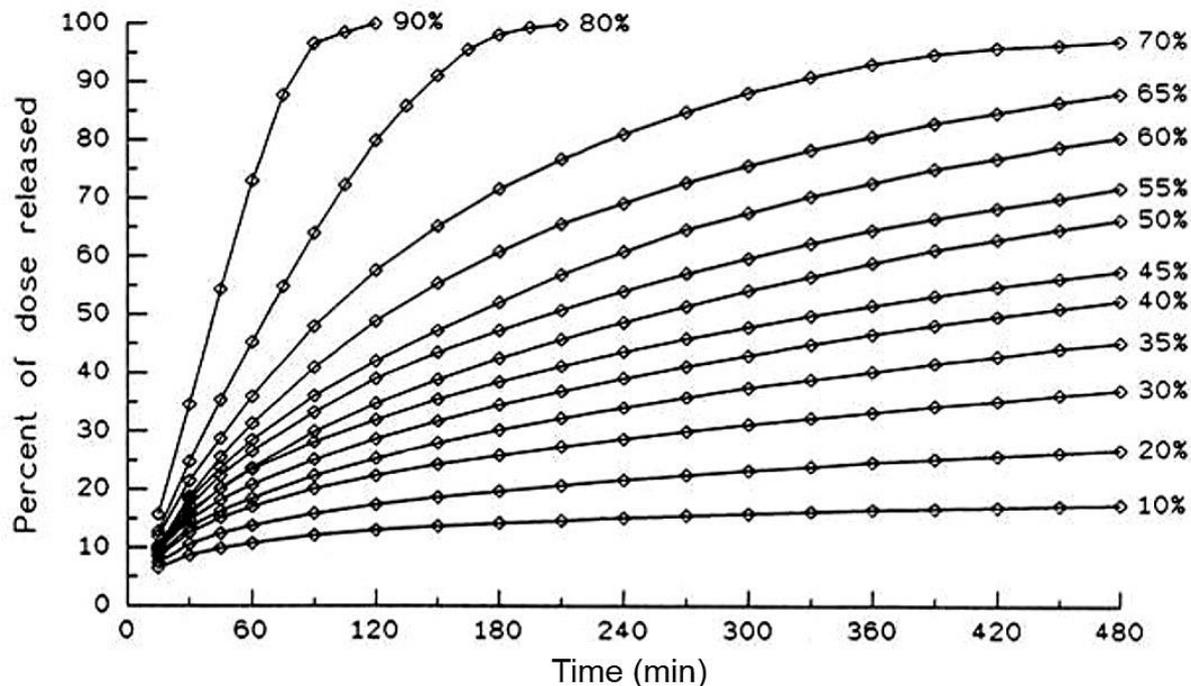
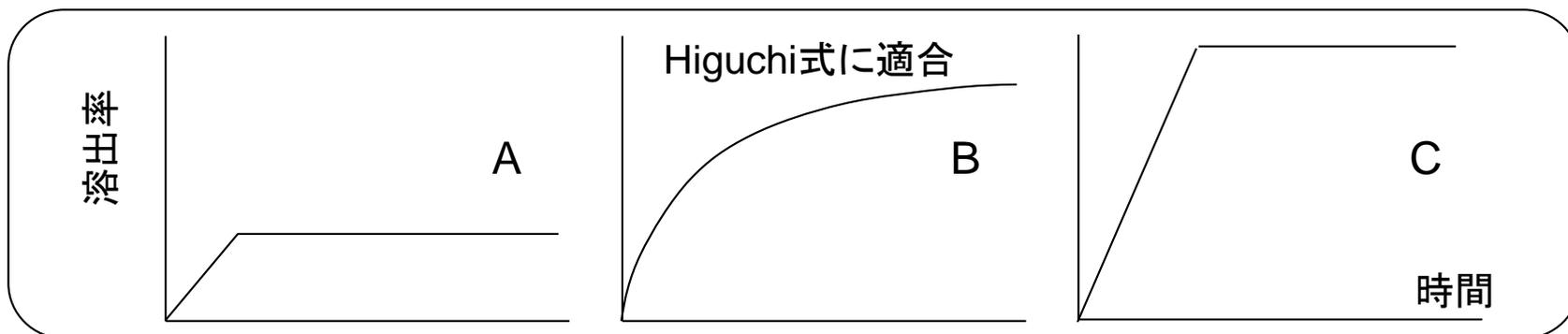


Fig. Cumulative drug release in vitro from matrix tablets consisting of different ratios of **caffeine** and **ethyl cellulose**. The label of the dissolution profiles corresponds to the initial caffeine content (in % w/w) of the tablets.

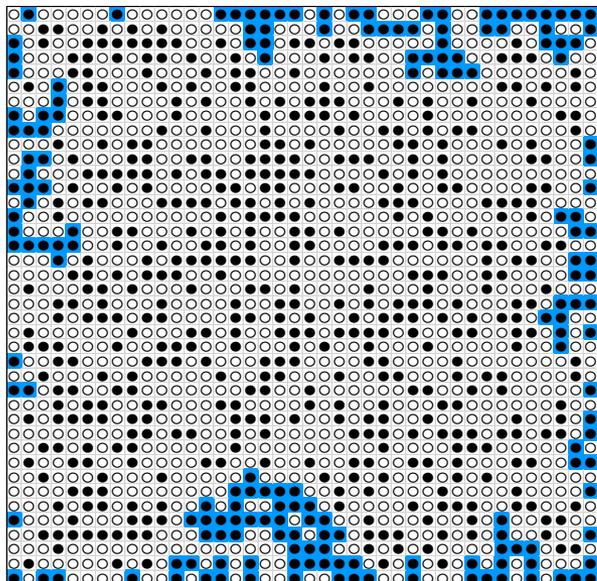


H. Leuenberger, J. D. Bonny, M. Kolb, *Int. J. Pharm.*, 115, 217-224 (1995)

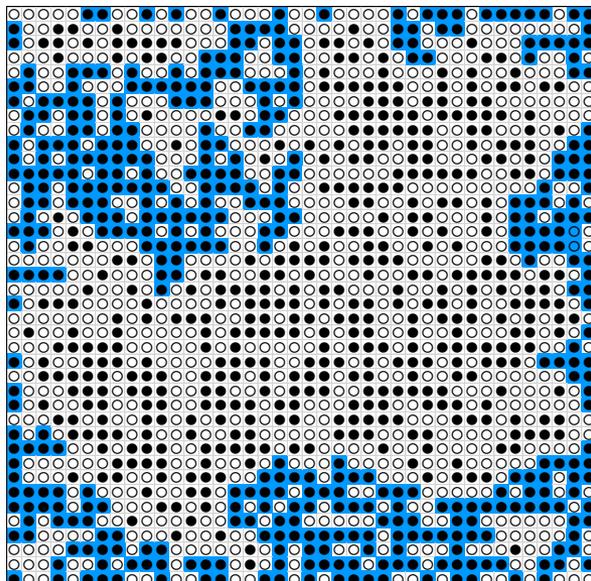
H. Leuenberger, *Pharm Tech Japan*, 28(14), 111-117 (2012)

二次元ランダム混合 (n=1600)

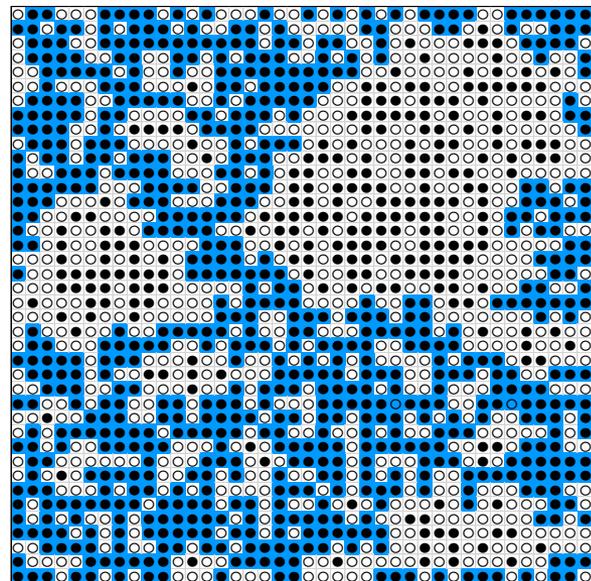
(セルの値)=IF(RAND() \geq 0.5,"○","●")



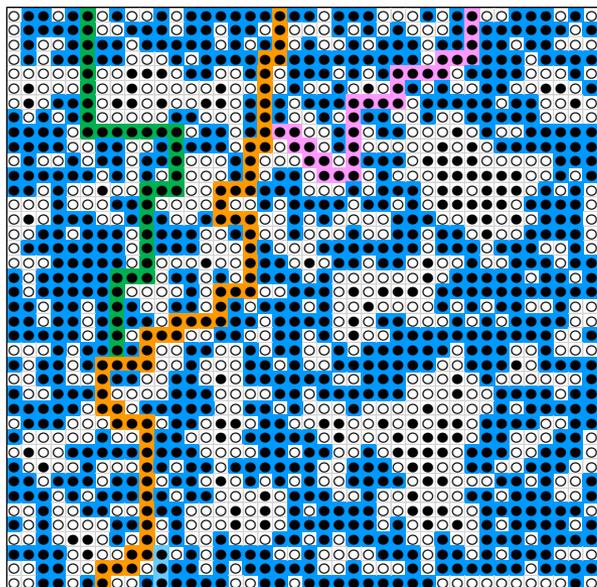
● 40%



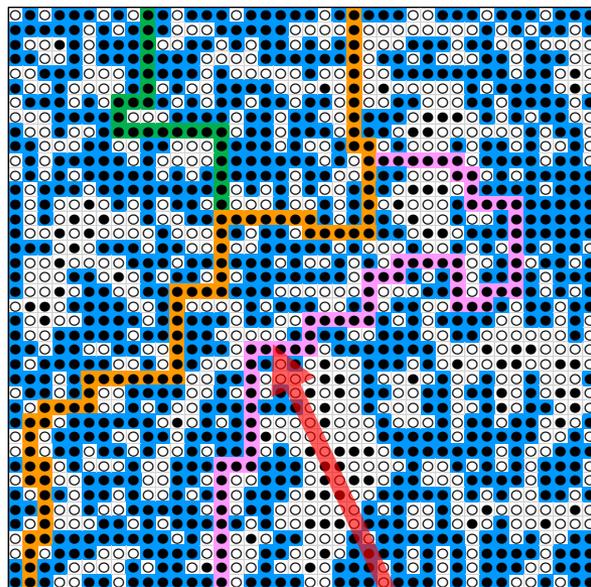
● 50%



● 58%



● 59%



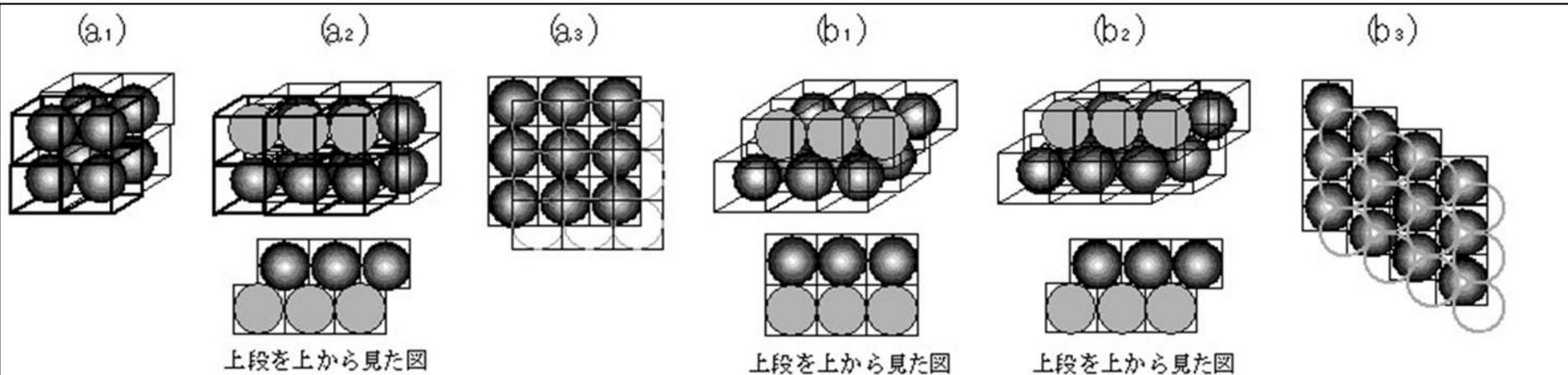
● 60%

Spanning cluster (無限クラスター)

Percolation threshold

Lattice type	Pc
Honeycomb	0.696
Square	0.593
Triangular	0.500

三次元の等大球充填モデルと Percolation threshold



充てん形式の名称	空隙率	接触点数	経列図番号	Pc
立方格子形充てん	47.64	6	a ₁	0.312
斜方格子形充てん	39.54	8	a ₂ b ₁	0.245
四面楔格子形充てん	30.19	10	b ₂	
菱面格子形充てん	25.95	12	a ₃ b ₃	0.198

図. 等大球粒子の3次元規則配列

- 不溶性マトリックス型放出制御製剤中の薬物含有率
- 錠剤中の崩壊剤の含有率
- コーティング膜中の細孔形成剤の含有率

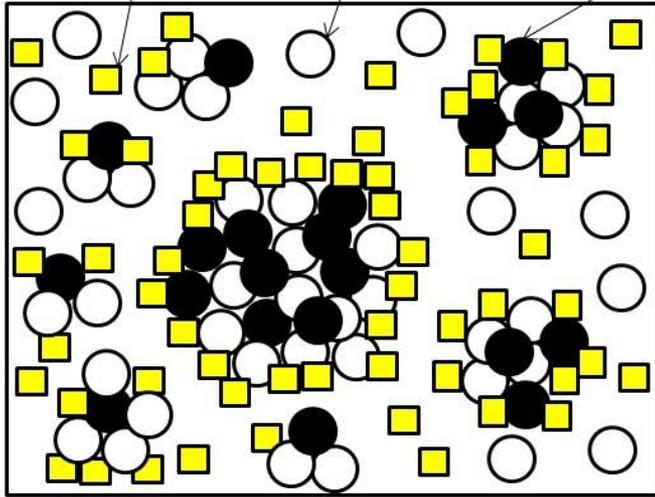
$$Pc \cong 1/\sqrt{z}$$

z: 配位数

[4] 造粒

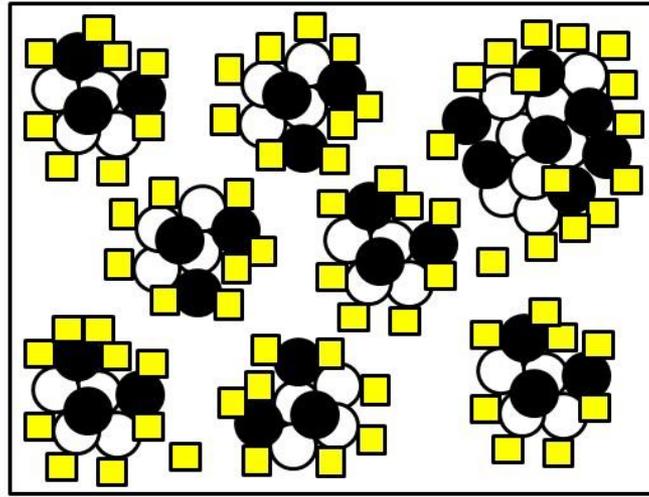
不十分な造粒による打錠障害の発生

A 滑沢剤 薬物、賦形剤、崩壊剤 結合剤



不完全な造粒

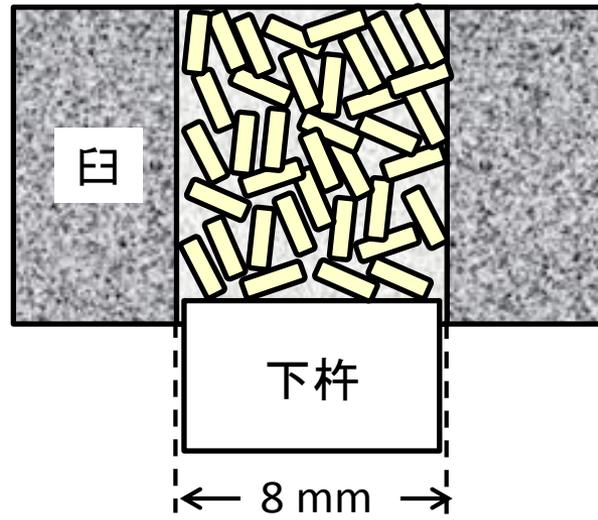
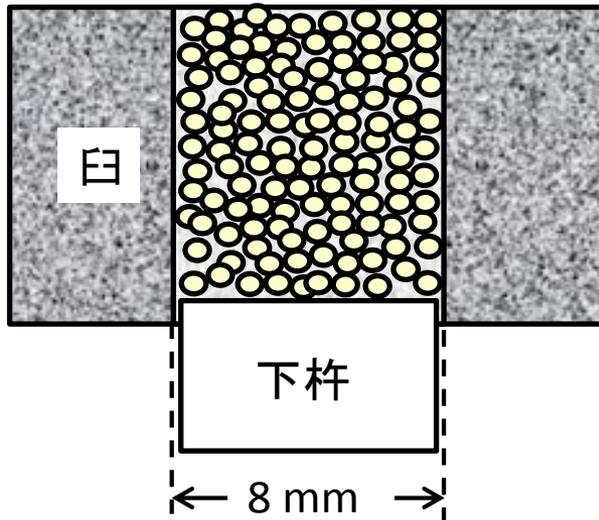
B



微粉末が残らない程度まで造粒

薬物、賦形剤、崩壊剤が造粒されずに分散していると、滑沢剤が効果を十分に発揮できない

顆粒の形状、粒子径、粒度分布や流動性が充填量の変動の原因に



[5] 同一径粗粒子混合物からの製錠

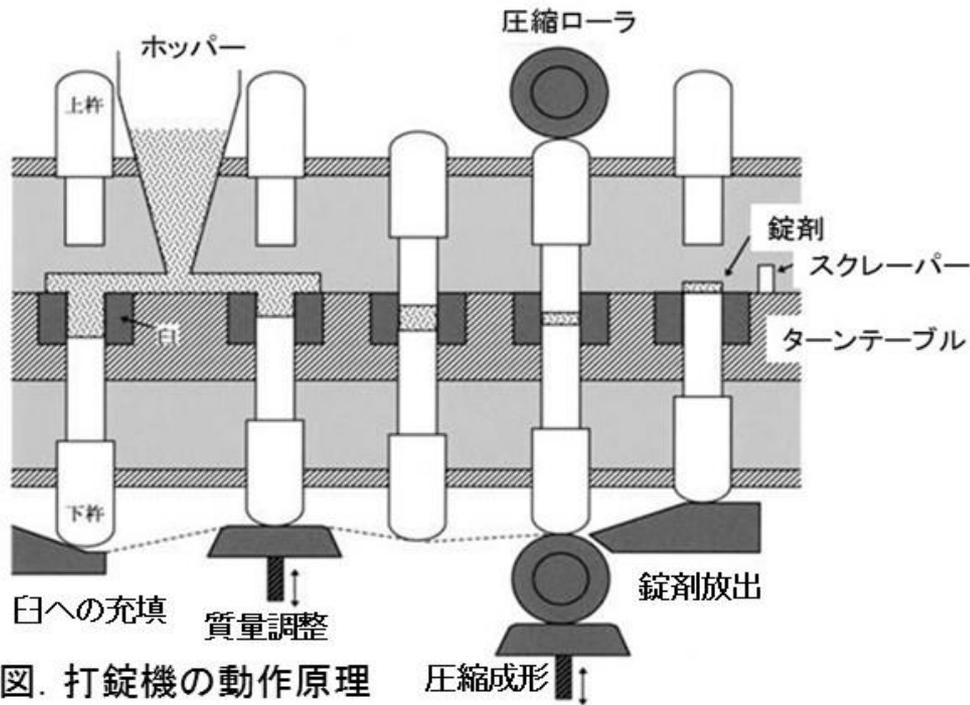
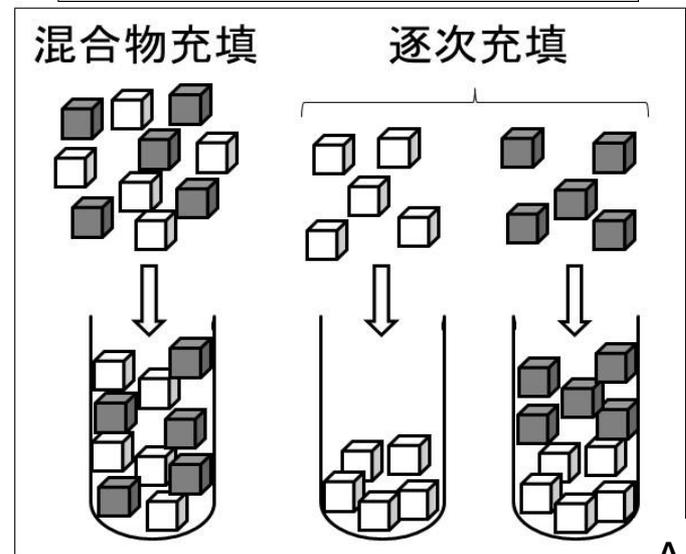
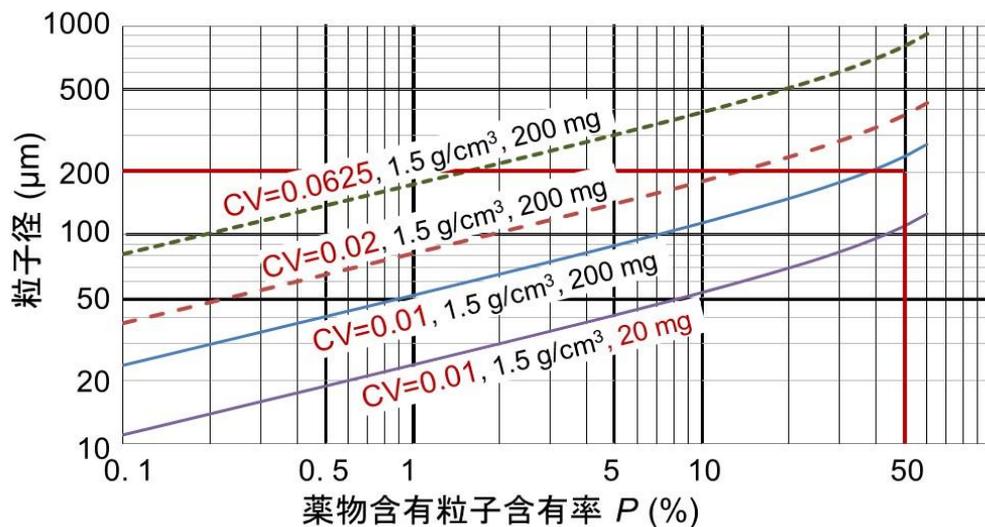
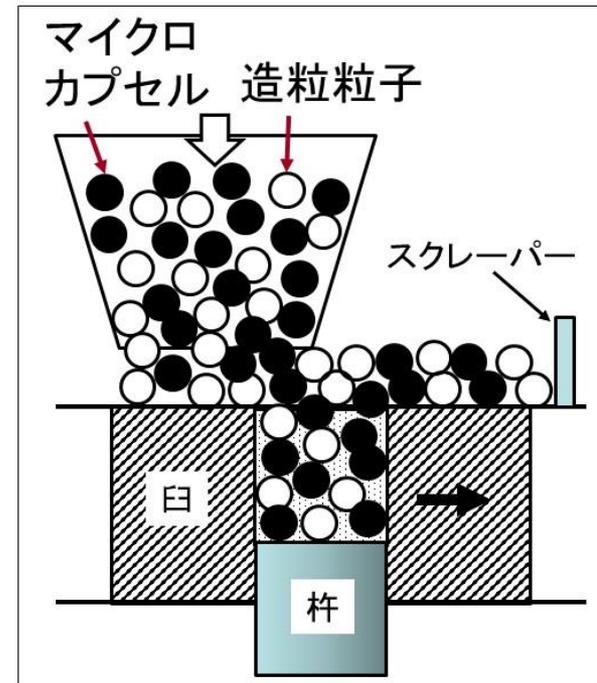


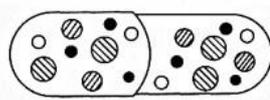
図. 打錠機の動作原理



粒子径を小さくできない場合 ⇒ コーティング粒子、造粒粒子を含む錠剤

表 2.9 複合型放出制御錠剤

廣川書店「最新製剤学」

システム名	形態	薬物 (商品名)	模式図
スパンスル Spansules	コーティング層の厚みの異なる顆粒をカプセルに充てん	インドメタシン (インテバン SP カプセル [®] , 大日本住友)	 <ul style="list-style-type: none"> ○ 速放性顆粒 ● 徐放性顆粒 1 ◐ 徐放性顆粒 2 ◑ 徐放性顆粒 3
スパスタブ Spacetabs	スパンスルを錠剤化	二硝酸イソソルビド (フランドル錠 [®] , トーアエイヨー), テオフィリン錠 (テオドール [®] , 田辺三菱)	 <ul style="list-style-type: none"> ○ 速放性顆粒 ◐ 徐放性顆粒 1 ● 徐放性顆粒 2

年 口腔内崩壊錠

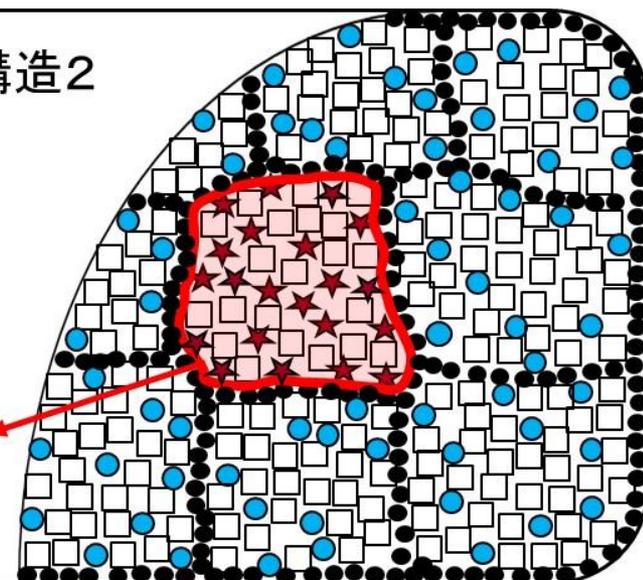
1996 杉原・口腔内崩壊錠の提案

2000	ガスターD錠
2002	タケプロンOD錠
2005	ハルナールD錠
2006	アムロジンOD錠
2010	アクトスOD錠
2011	ベシケアOD錠

錠剤の構造2

- 賦形剤
- 崩壊剤
- ★ 薬物
- 滑沢剤

コーティング
粒子



虚血性心疾患治療剤（持効錠）

処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

1986年再審査

フランドル錠 20mg

Frاندol tab. 20mg (硝酸イソソルビド徐放錠)

【組成・性状】**

成分・含量 (1錠中)	硝酸イソソルビド 20 mg
添加物	乳糖水和物、バレイショデンプン、結晶セルロース、タルク、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸
剤形・性状	白色にうすい灰色ないし淡黄色の不定形のはん点がある徐放錠である（はん点は効果を持続性にするための特殊加工によるものである）。わずかに特異なおいがある。
識別コード	 611
外形	  
大きさ	直径 8.0 mm 厚さ 3.5 mm 重量 190 mg



キサンチン系気管支拡張剤

テオドール錠 100mg
テオドール錠 200mg

THEODUR® Tablets 100mg, Tablets 200mg

テオフィリン徐放性製剤

1984年発売

	錠100mg	錠200mg
有効成分 (1錠中)	日局 テオフィリン100mg	日局 テオフィリン200mg
添加物	白糖, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム, アラビアゴム, セラセフェート, タルク, ラウリル硫酸ナトリウム, ステアリン酸グリセリン, サラシミツロウ, セタノール, ミリスチルアルコール, フタル酸ジエチル	白糖, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム, セラセフェート, ヒプロメロース, ステアリン酸グリセリン, サラシミツロウ, セタノール, ミリスチルアルコール, フタル酸ジエチル
性状・剤形	白色・表面が不定形の斑点状を呈する割線入りの徐放性錠剤	白色・表面が不定形の斑点状を呈する割線入りの徐放性錠剤
外形	  	  
規格	直径 (mm) 9.6 厚さ (mm) 3.9 重量 (mg) 300	長径 (mm) 12.4 短径 (mm) 6.9 厚さ中心値 (mm) 5.9 重量 (mg) 420
識別コード	THEO-DUR100	THEO-DUR200



200mg「サワイ」

タケプロン[®]OD錠15 タケプロン[®]OD錠30

「タケタ」

Takepron[®] OD Tablets 15 & 30
ランソプラゾール口腔内崩壊錠

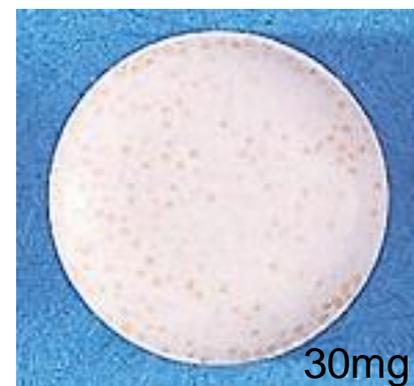
2002年発売

2009	2012	2013
1,336	1,102	1,184
2014	2015	
1029	895	

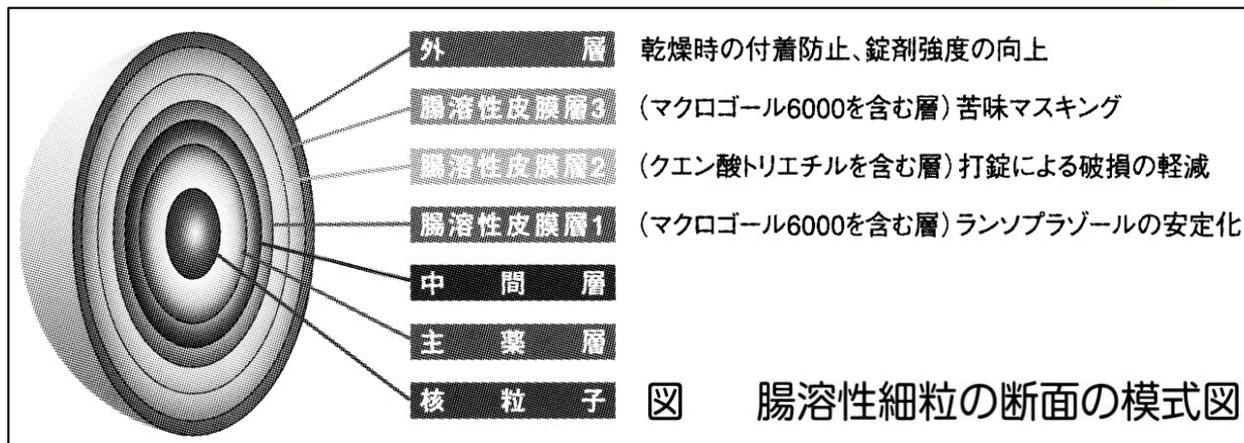
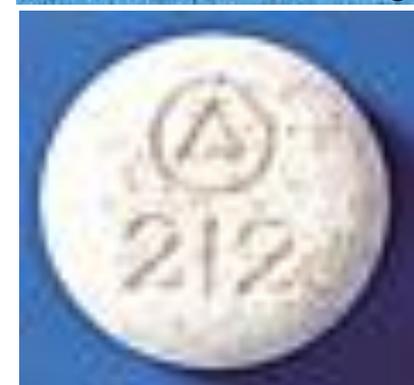
**【組成・性状】

	タケプロンOD錠 15	タケプロンOD錠 30				
1錠中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg				
剤形	素錠（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）					
錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。					
識別コード	△212	△213				
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
直径(mm)	9.1			12.1		
厚さ(mm)	3.8			4.3		

添加物：ポリソルベート80、アスパルテーム、香料、乳糖、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、無水クエン酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム



30mg



Shimizu T, et al., Chem. Pharm. Bull., 51(10), 1121-1127 (2003)

福田誠人、ファルマシア、49(4), 323 (2013)

不十分な微粒子コーティング技術。多層コーティングへの優れた挑戦。

前立腺肥大症の排尿障害改善剤

ハルナル[®]D錠0.1mg

ハルナル[®]D錠0.2mg

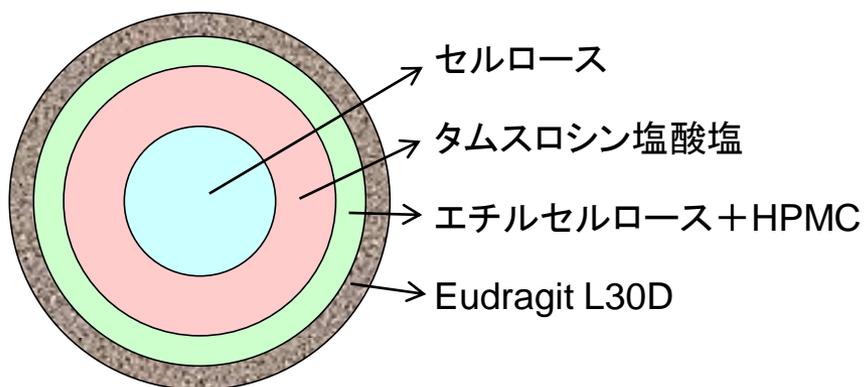
タムスロシン塩酸塩口腔内崩壊錠

Harnal[®]D Tablets 0.1mg・0.2mg

2005年発売

2009	2013	2014	2015
1,139	595	560	534

(添加物)セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、セタノール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、D-マンニトール、乳糖水和物、アムロン、ステアリン酸カルシウム



Maeda A, et al., Int. J. Pharm., 408, 84-90 (2011)

優れた微粒子コーティング技術。粒子が白いため斑点が見えない。

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ハルナルD錠 0.1mg	口腔内崩壊錠	白色				★HA0.1
			直径	厚さ	重量	
			7.5mm	3.3mm	0.12g	
ハルナルD錠 0.2mg	口腔内崩壊錠	白色				★HA0.2
			直径	厚さ	重量	
			8.5mm	4.2mm	0.20g	



タムスロシン塩酸塩

OD錠「サワイ」 A3-22

過活動膀胱治療剤

ベシケア[®]OD錠2.5mg
ベシケア[®]OD錠5mg

コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠

Vesicare[®] OD Tablets 2.5mg・5mg

日本:2011年発売

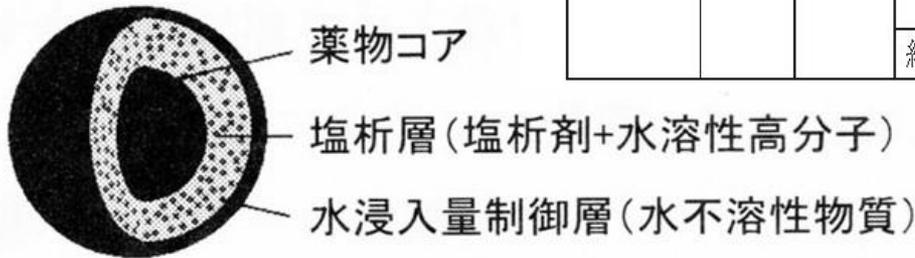
2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ベシケアOD錠 2.5mg	口腔内 崩壊錠	白色				★721
			直径	厚さ	重量	
			約7.0mm	約3.8mm	約0.13g	
ベシケアOD錠 5mg	口腔内 崩壊錠	淡黄色				★755
			直径	厚さ	重量	
			約7.5mm	約4.0mm	約0.15g	

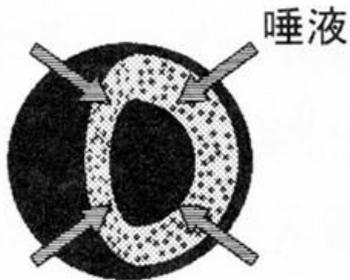
(添加物) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、アメ粉、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ソルビン酸、ポリソルベート80、マクロゴール、Dマンニトール、メチルセルロース、リン酸二水素ナトリウム、pH調節剤、黄色三二酸化鉄

2009	2013	2014	2015
823	1338	1352	1356

(a) 塩析マスキングシステム



(b-1) 口腔内～喉



(b-2) 消化管内

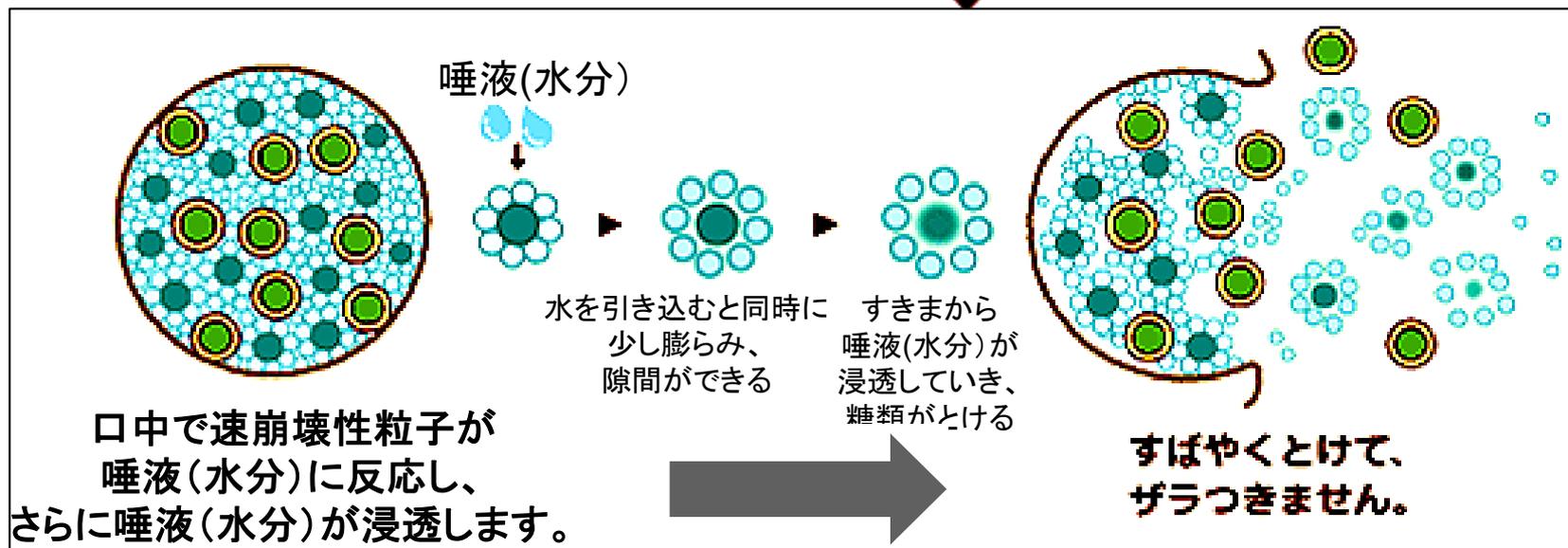
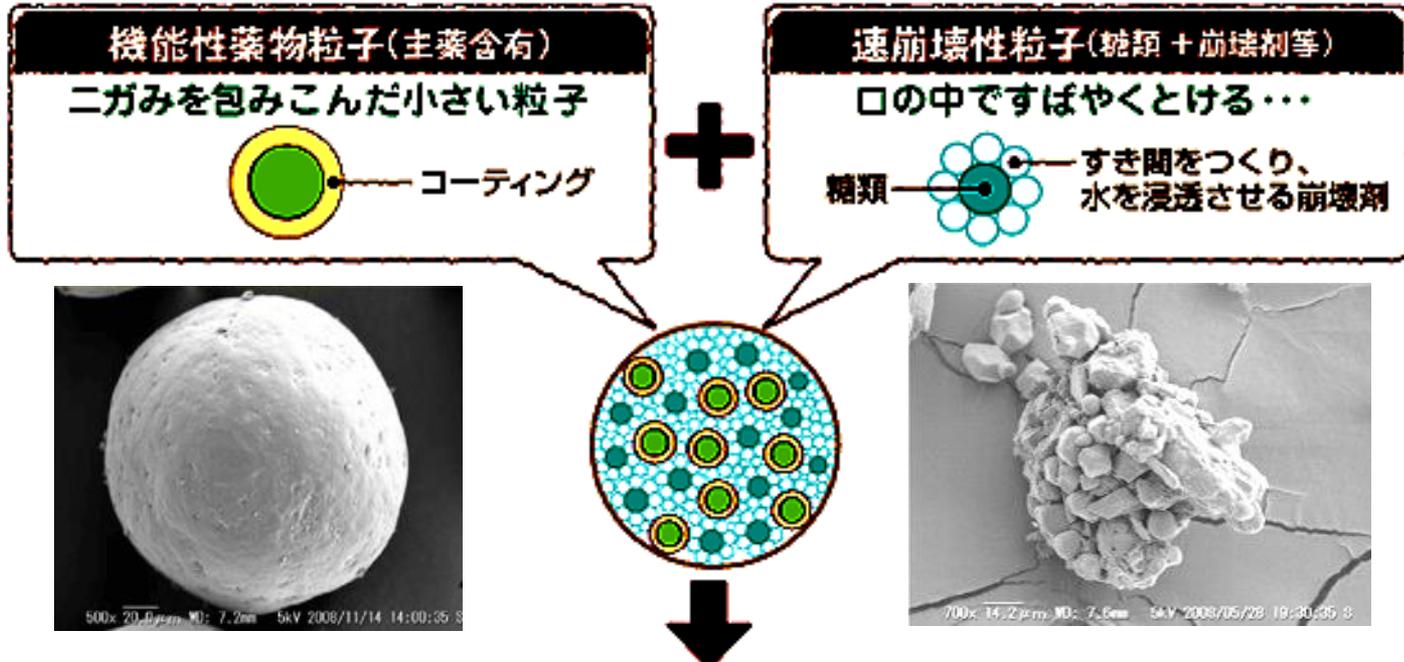


T. Yoshida, H. Tasaki, A. Maeda, M. Katsuma, K. Sako, T. Uchida. Salting-out taste-masking system generates lag time with subsequent immediate release. Int. J. Pharm, 365, 81–88 (2009).

RACTAB技術

〔特徴〕

- ・ニガみを包み込む
- ・ザラつき感の軽減
- ・錠剤硬度のバランスを調整
- ・湿度への対応
- ・甘みや香りを加えてさらに飲みやすく



高血圧症・狭心症治療剤
持続性Ca拮抗剤

劇薬、処方せん医薬品^{※1)}

アムロジピンOD錠2.5mg「トーフ」
アムロジピンOD錠5mg「トーフ」
アムロジピンOD錠10mg「トーフ」

《アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠》



2008年発売

※【組成・性状】

		アムロジピンOD錠 2.5mg「トーフ」	アムロジピンOD錠 5mg「トーフ」	※アムロジピンOD錠 10mg「トーフ」
1錠中の有効成分		日局 アムロジピンベシル酸塩 ……………3.47mg (アムロジピンとして2.5mg)	日局 アムロジピンベシル酸塩 ……………6.93mg (アムロジピンとして5mg)	日局 アムロジピンベシル酸塩 ……………13.87mg (アムロジピンとして10mg)
添加物		D-マンニトール、タルク、クロスポビドン、無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、トメントール、ステアリン酸Mg、香料、アラビアガム、デキストリン、その他3成分		
性状		淡黄色の口腔内崩壊錠	割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠	割線入りの淡黄色の口腔内崩壊錠
識別コード	本体	Tw510	Tw513	Tw520
	包装			
外形	表			
	裏			
	側面			
錠径(mm)		7.5	8.5	10.0
厚さ(mm)		3.2	3.5	4.0
質量(mg)		150	205	325

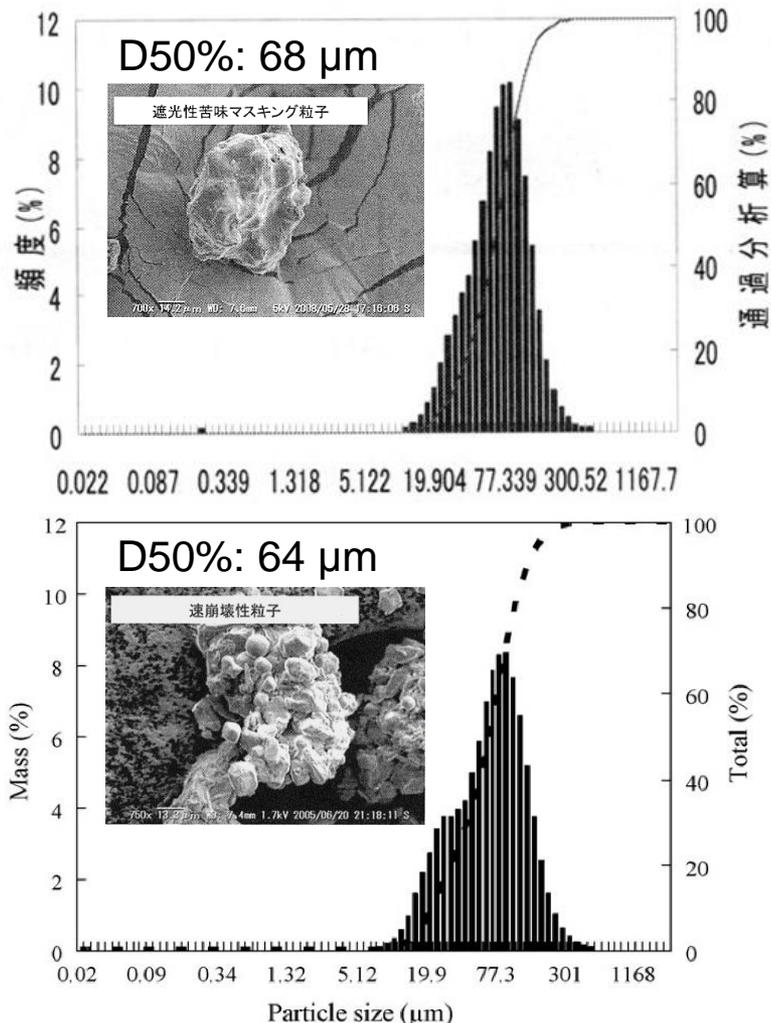
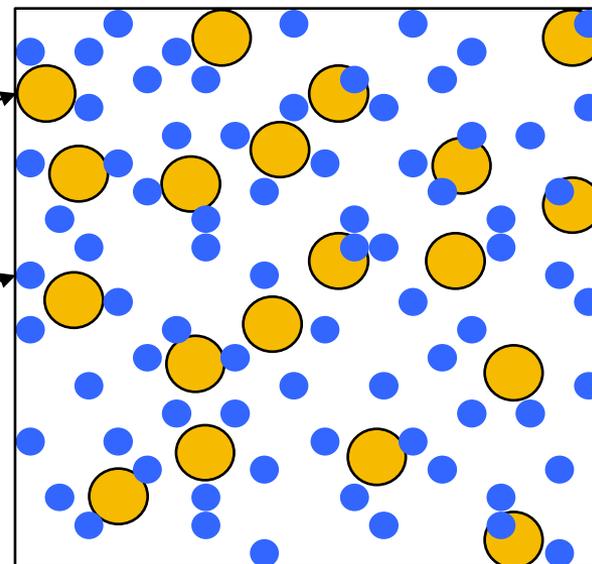
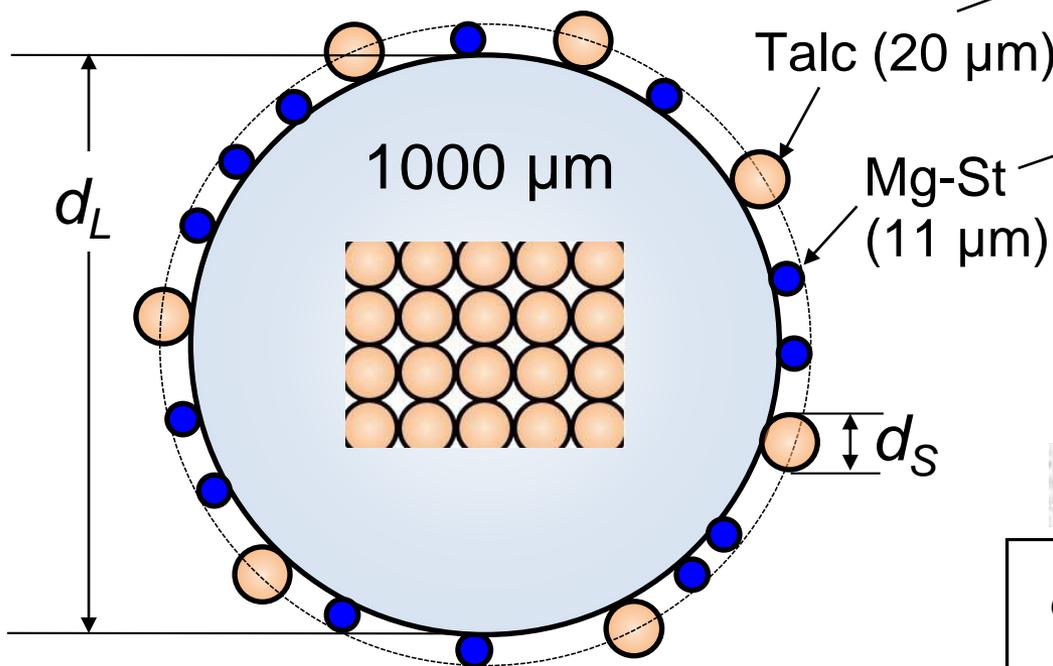


Fig. 4 アムロジピン OD 錠「トーフ」に含有されている遮光性苦味マスキングを施した機能性微粒子と速崩壊性粒子のSEMと粒度分布

- ・ 沖本和人, 製剤機械技術学会誌, 20(4), 390 (2011).
- ・ Okuda Y, et al, Int. J. Pharm., 382, 80-87 (2009)

微粒子コーティング技術、
微細造粒技術の精度を上げる

[6] 滑沢剤の混合



処方量のTalc, Mg-Stの被覆率

$$\text{単粒子被覆粒子数} = \pi(d_L + d_S)^2 / d_S^2$$

$$\text{体積比} = (\pi(d_L + d_S)^2 / d_S^2) (\pi d_S^3 / 6) / ((\pi d_L^3 / 6))$$

$$= \pi(d_L / d_S + 1)^2 / (d_L / d_S)^3$$

$$= \pi d_S / d_L \quad (d_S \ll d_L)$$

d_L (μm)	d_S (μm)	体積比 (V_S/V_L , %)	近似	処方量での被覆率 (%)
1000	100	38	31	
1000	50	17	16	
1000	20	6.5	6.3	23
1000	11	3.5	3.5	18
1000	6	1.9	1.9	
1000	4	1.27	1.26	
1000	2	0.63	0.63	
1000	1	0.31	0.31	

[7] 粉体粒子の付着力と混合物の構造

遠心法による付着力測定

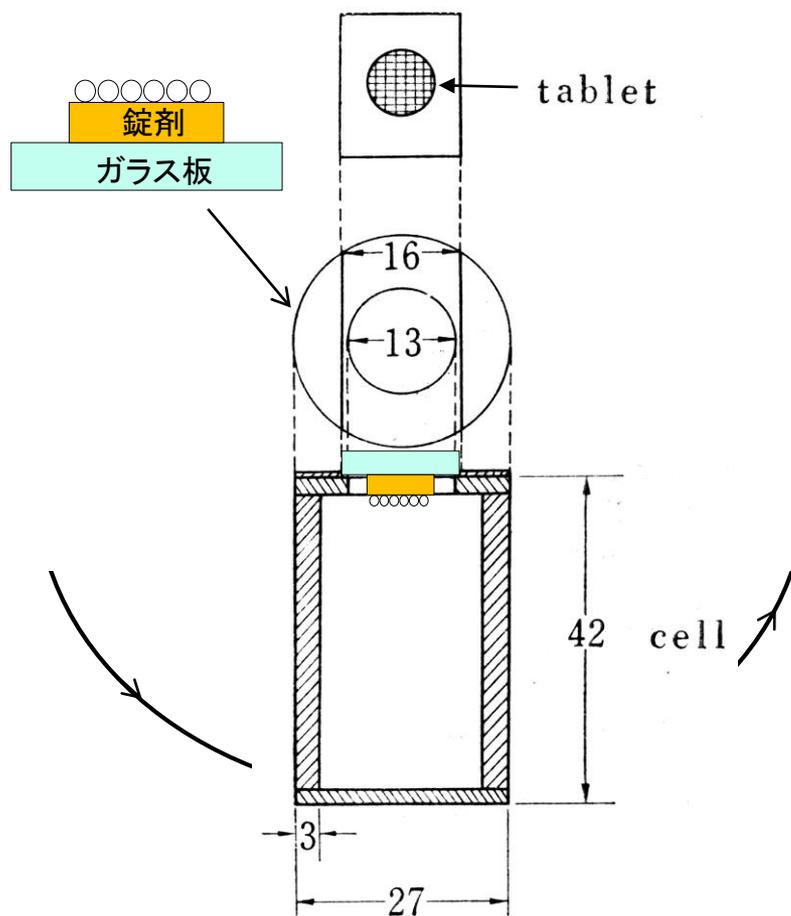


Fig. 1. Measuring Cell

岡田寿太郎, 松田芳久, 福森義信. 遠心法による薬剤粉末の付着力測定(第1報). 薬学雑誌, 89 (11), 1539-1544 (1969).

原子間力顕微鏡による付着力測定

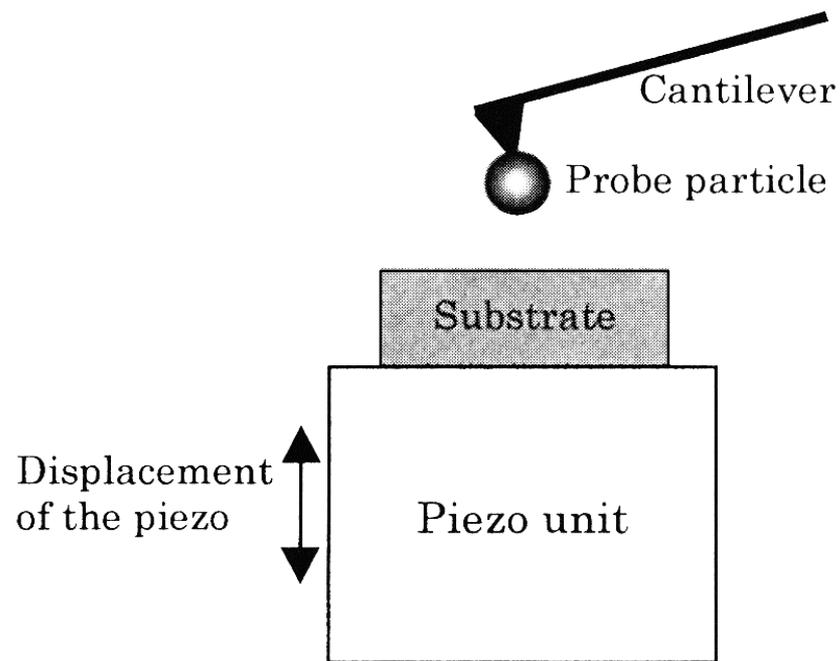


Fig. 1. Illustration of head unit of atomic force microscope. A probe silica particle was glued to the top of cantilever by epoxy resin and a substrate is a filler tablet. Adhesion force was measured between probe silica and a filler tablet.

Machida Ohta K, Fuji M, Chikazawa M, Effect of Geometric Structure of Flow Promotion Agents on the Flow Properties of Pharmaceutical Powder Mixture. Pharm. Res., 20(5), 805-809 (2003).

細粒と粉末の混合

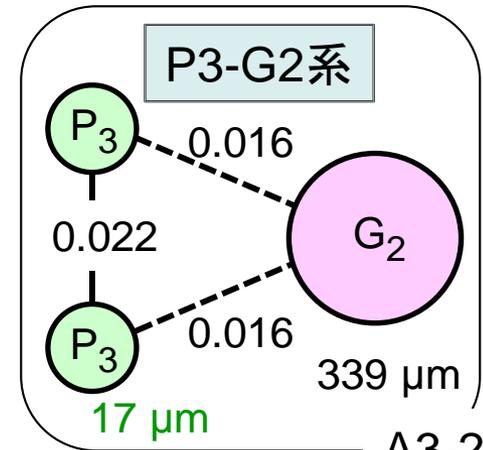
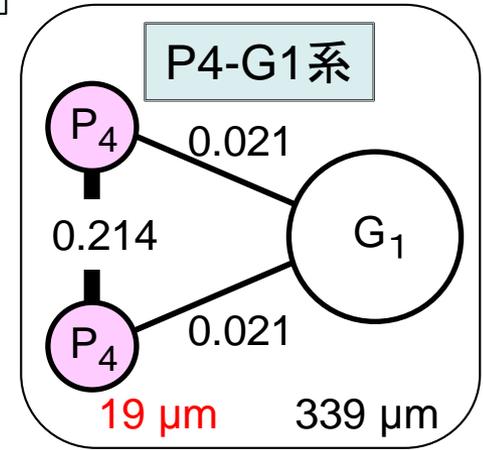
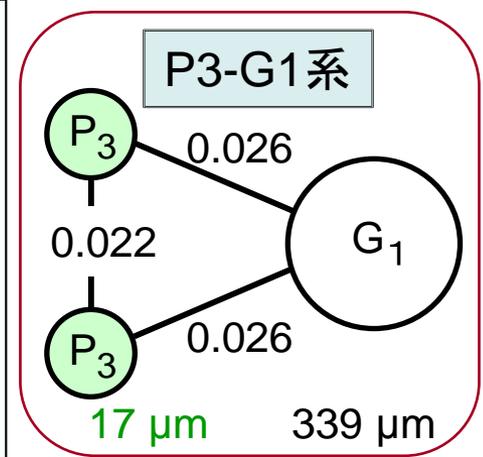
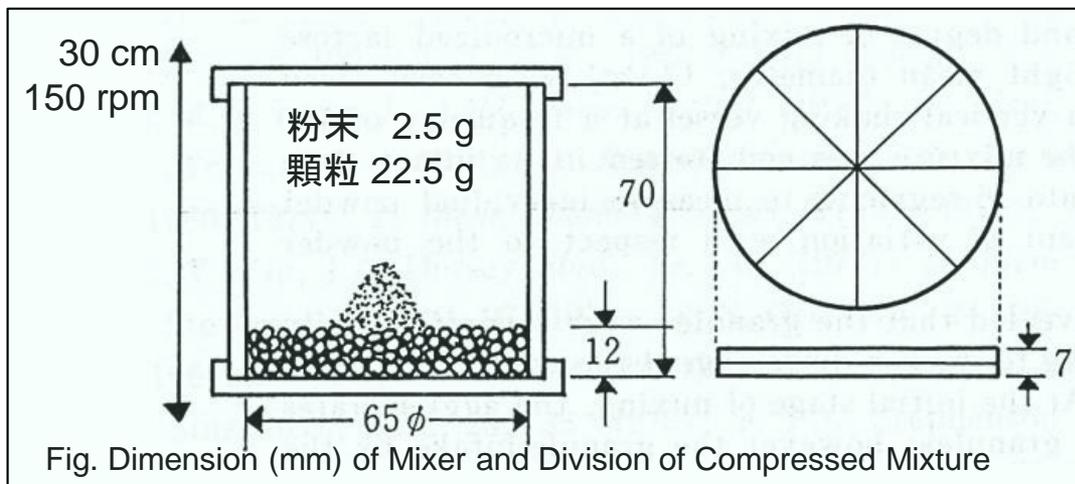


Table 1. Characteristics of Lactose Powders

Powders	Mean diameter (μm)	% of particles less than 10 μm	Cohesive force ^{a)} (dyn)	Angle of repose (°)
P ₁ ^{c)}	43	5.5	0.214	43
P ₂	36	15.3	0.022 ^{b)}	58
P ₃ ^{d)}	17	27.8	0.022 ^{b)}	54
P ₄ ^{c, d)}	19	21.1	0.214	45
P ₅ ^{e)}	-	0.0	0.022 ^{b)}	35

a) Measured by the centrifugal method. b) By J Okada *et al.*
c) Eosine-coated. d) Micronized, e) Fraction of P₂ over 32 μm.

Table 2. Characteristics of Lactose Granules

Granules	Mean diameter (μm)	Adhesive force ^{a)} (dyn)		Angle of repose (°)
		P ₂ , P ₃ , P ₅	P ₁ , P ₄	
G1	500-177 (339)	0.026	0.021	43
G2 ^{b)}	500-177 (339)	0.016	0.012	58
G3	840-500 (670)	0.026	0.021	54

a) Measured by the centrifugal method.
b) Coated with stearyl alcohol (2% w/w).

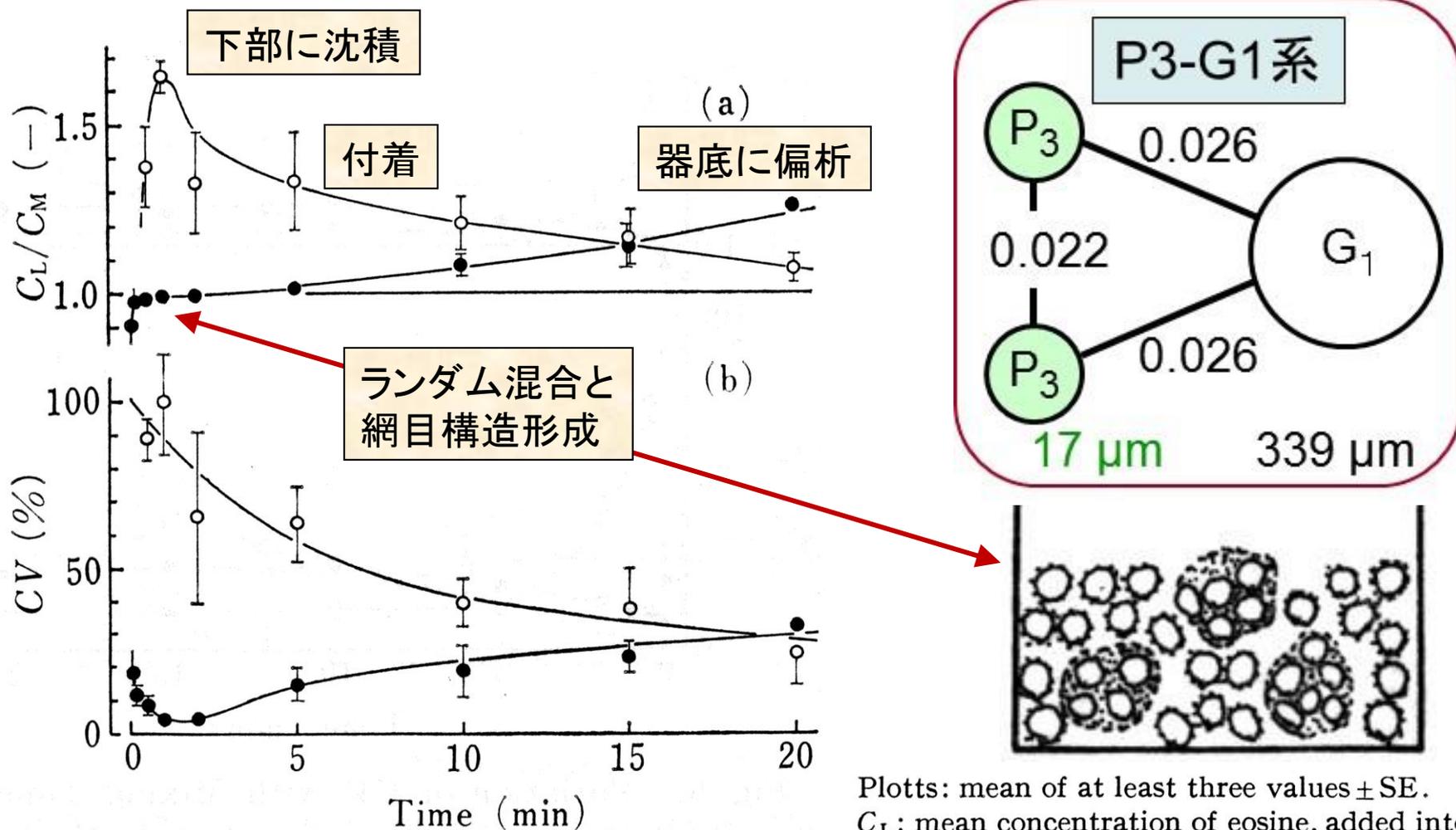
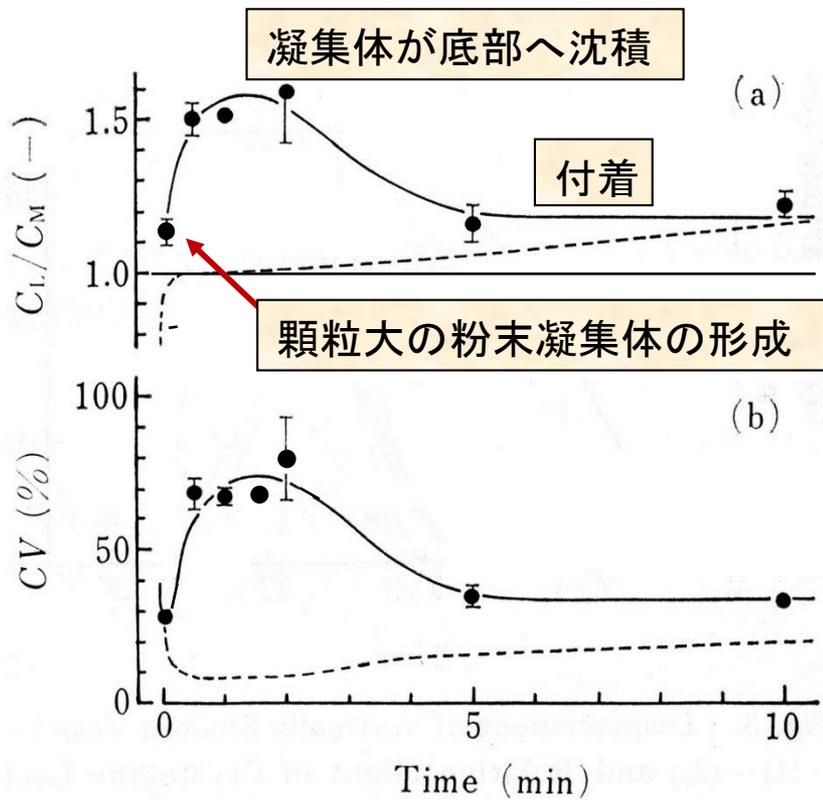
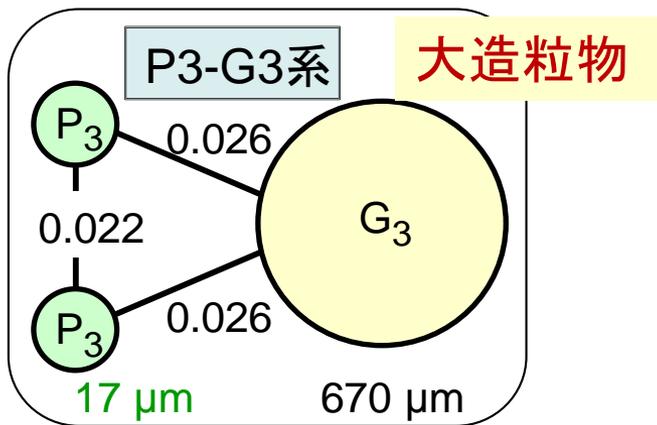
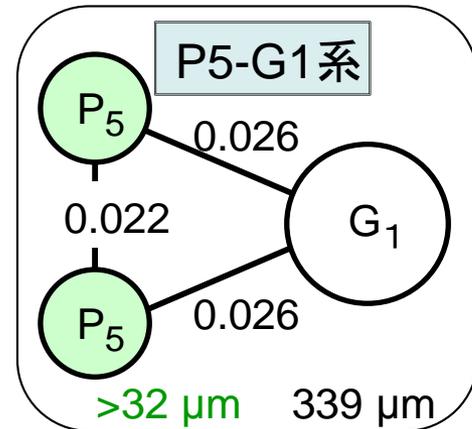


Fig. 4. Variation of CV with Mixing Time and Segregation of Powder into the Lower Half in P_3 - G_1 System

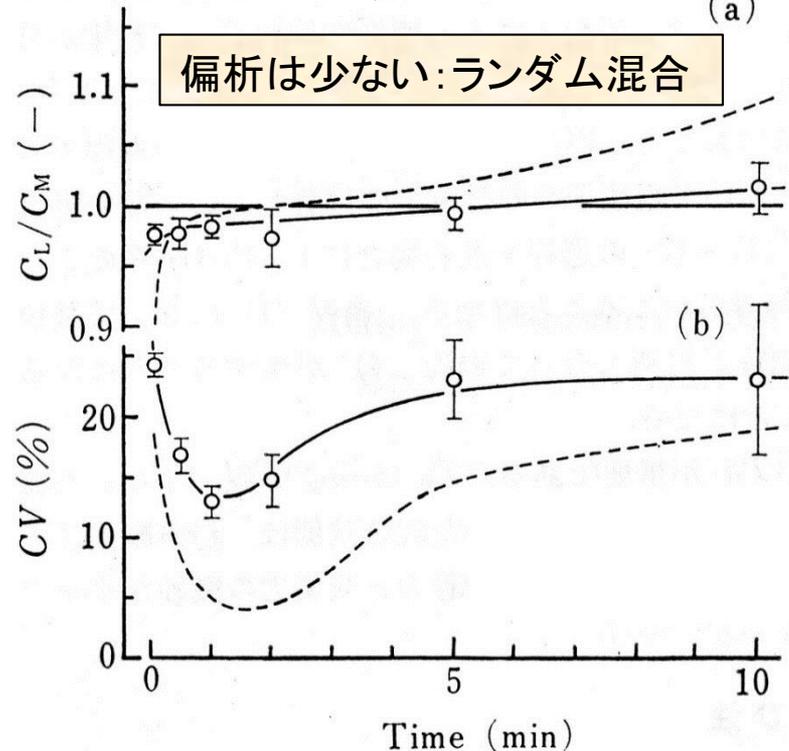
Plots: mean of at least three values \pm SE.
 C_L : mean concentration of eosine, added into powder as a tracer, in the lower half of mixture.
 C_M : mean concentration in the whole mixture.
 Content of powder (f_p): 10%.
 Amplitude (H): 30 cm.
 Weight of charged material (W): 25 g.
 N : ○: 93; ●: 150.



網目構造は大きな造粒物を保持できない

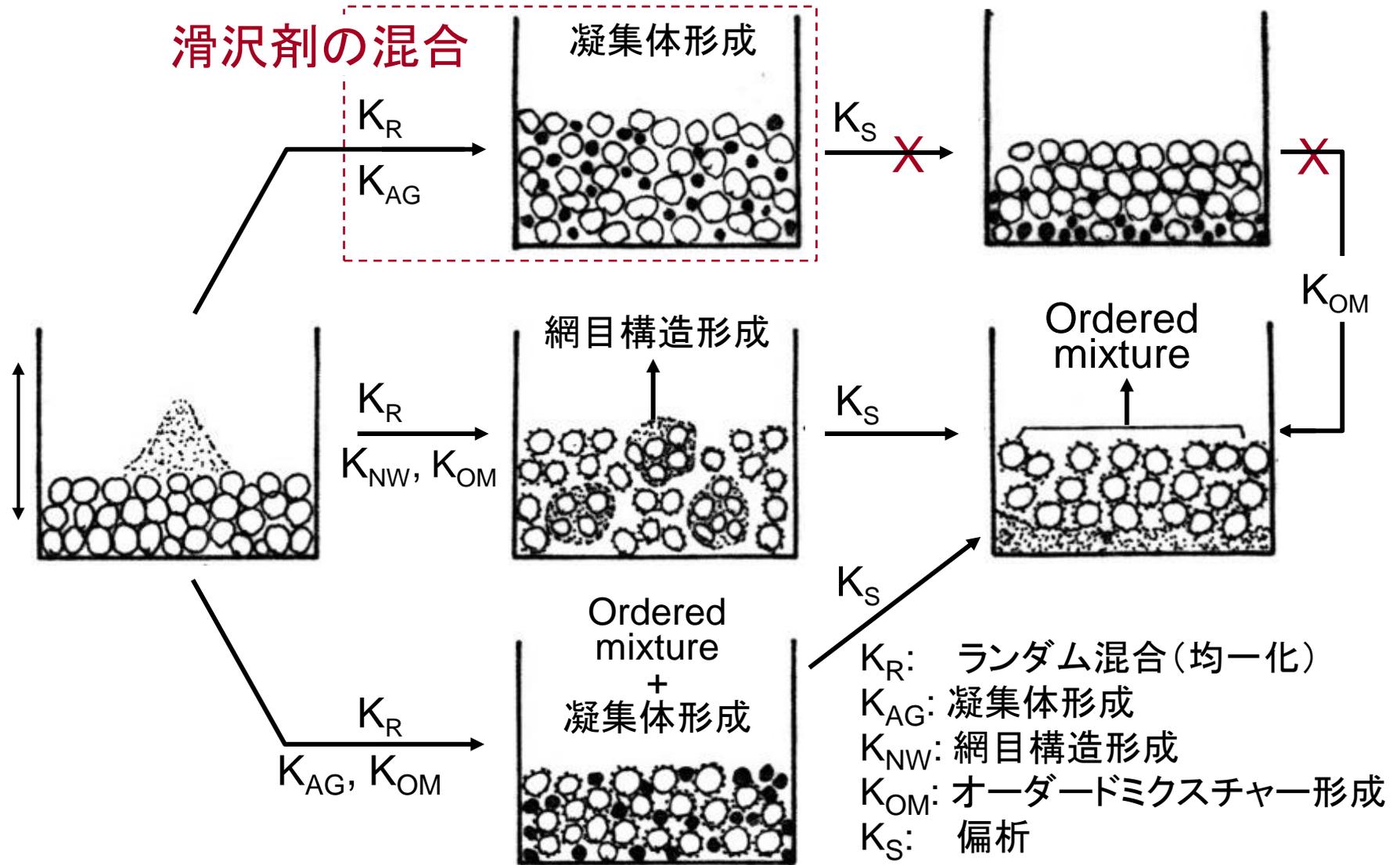


市販乳糖 P2 から 32 μm 以下の微粒子を除去した乳糖 P5 を用いた場合



網目構造が無いと混合度は低い

滑沢剤の混合



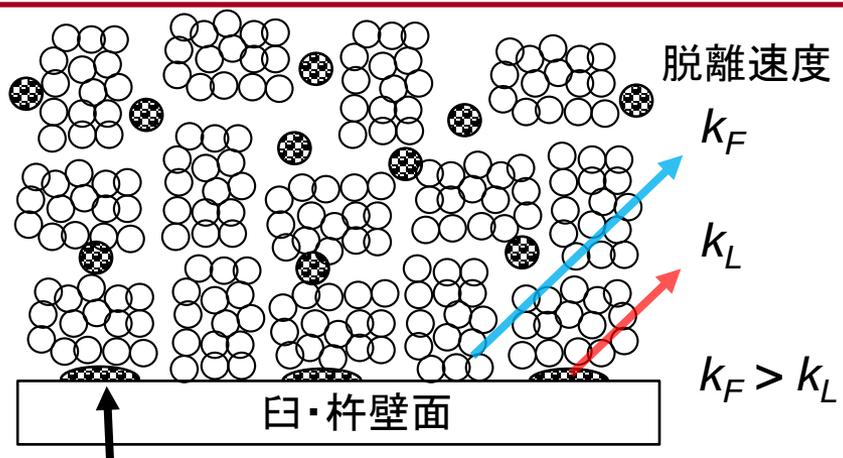
福田友昭, 福森義信, 池田照子, 木下田鶴, 谷口朱実, 服部順一. 細粒と粉末の混合に関する研究(第2報)細粒と微粉碎粉末の混合状態. 薬学雑誌, 101 (3), 239-246 (1981).

北森信之、Pharm Tech Japan, 20(5), 889-895 (2004).

滑沢剤の混合

初期: 凝集二次粒子のランダム混合

後期: 一次粒子の顆粒表面への展延

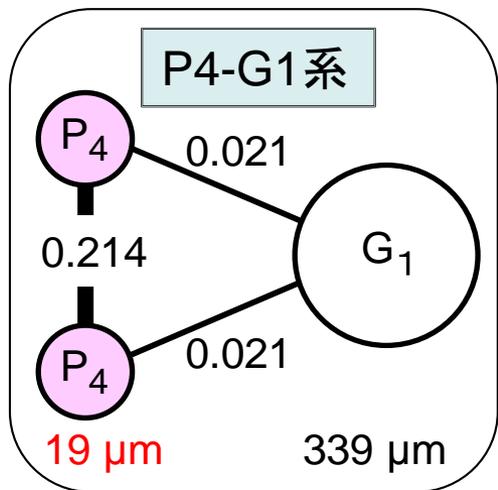
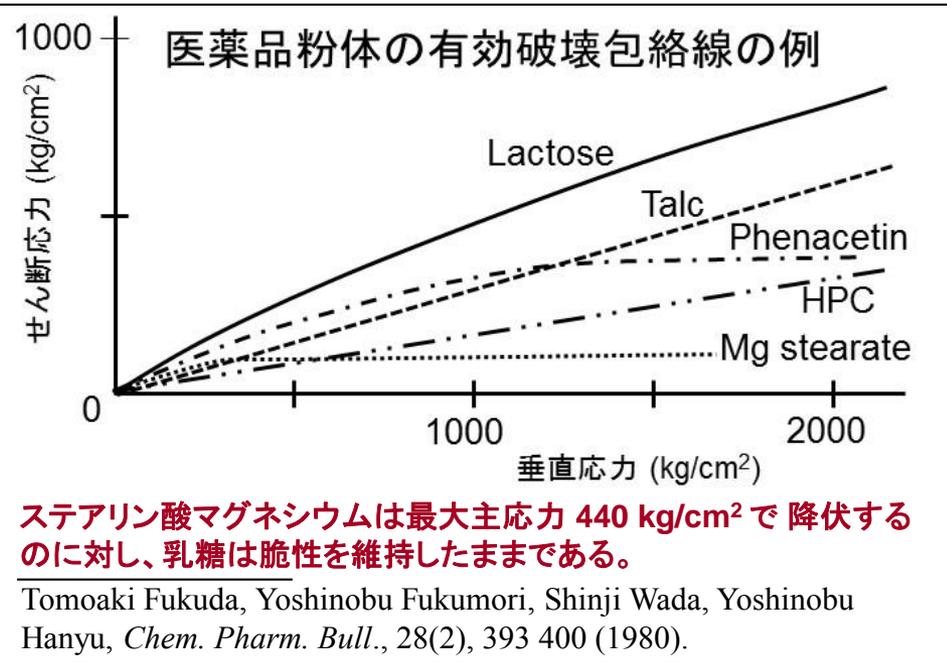


滑沢剤粒子の強い付着と展延

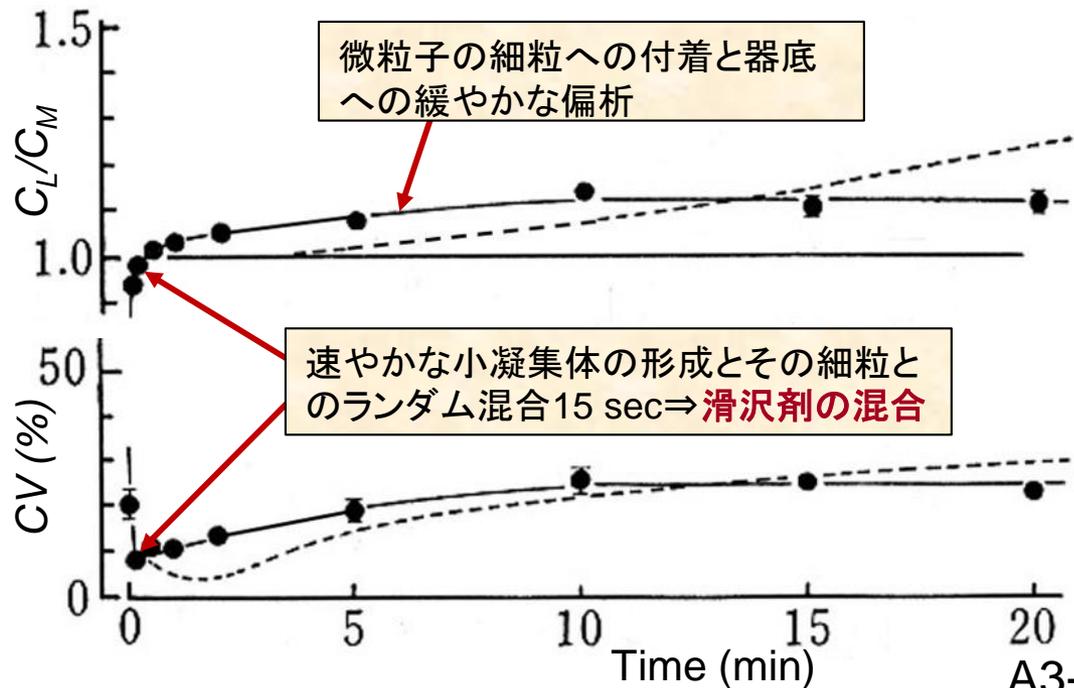
北森信之, Pharm Tech Japan, 20(5), 889-895 (2004).

滑沢剤の混合: 初期: 凝集二次粒子のランダム混合

後期: 一次粒子の顆粒表面への展延



福田友昭, 福森義信, 池田照子, 木下田鶴, 谷口朱実, 服部順一. 細粒と粉末の混合に関する研究(第2報) 細粒と微粉碎粉末の混合状態. 薬学雑誌, 101(3), 239-246 (1981).



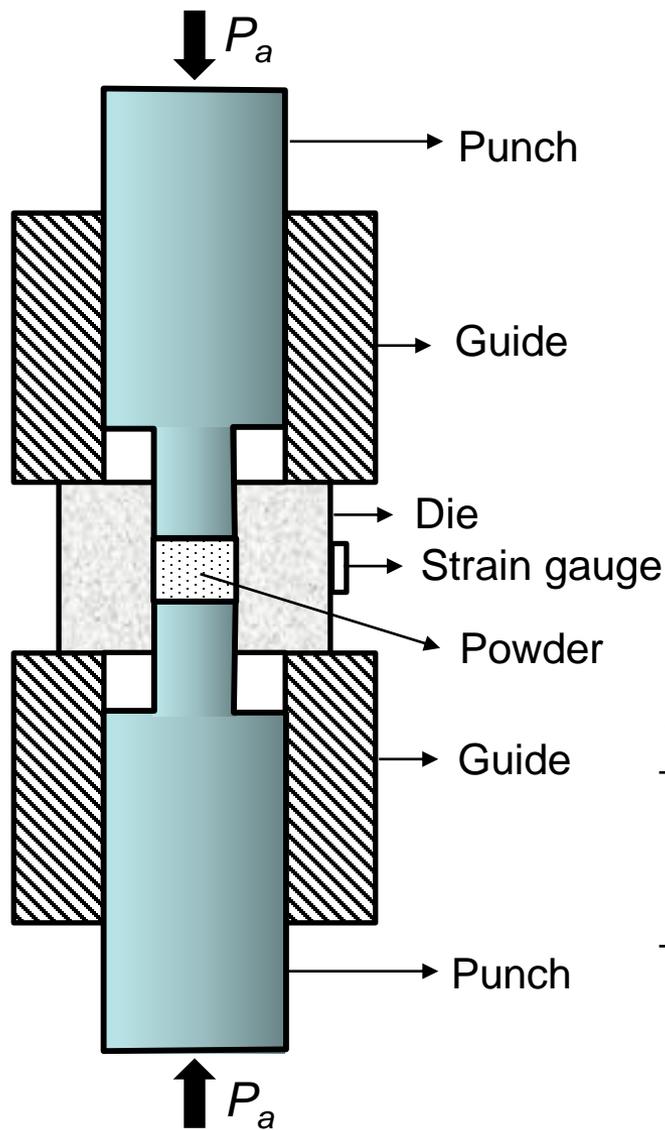
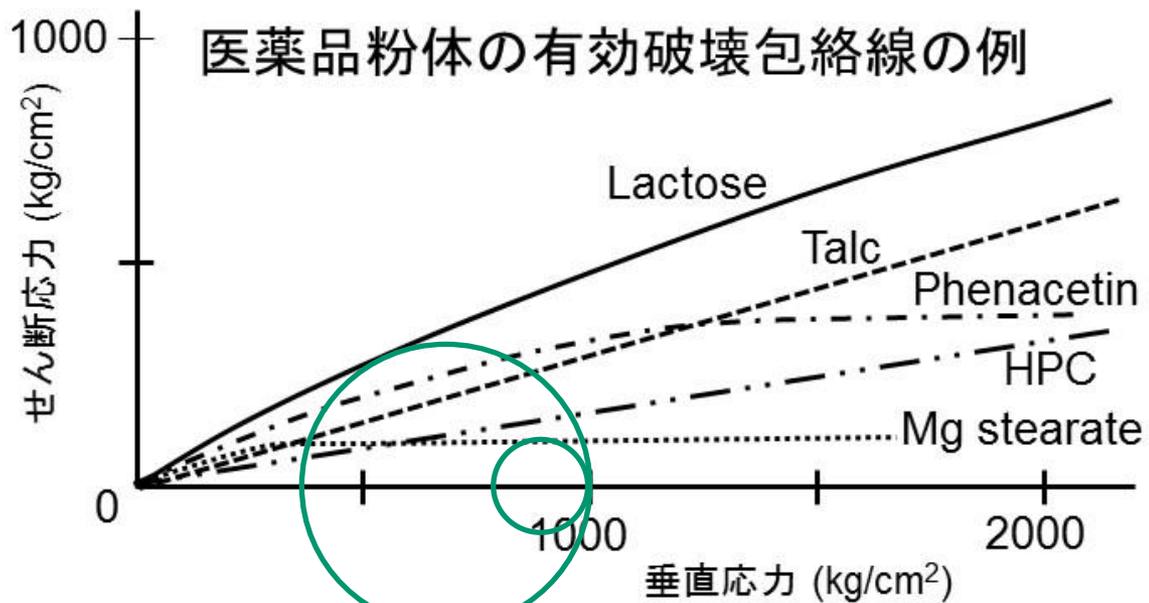


Fig. Die and Punch Assembly

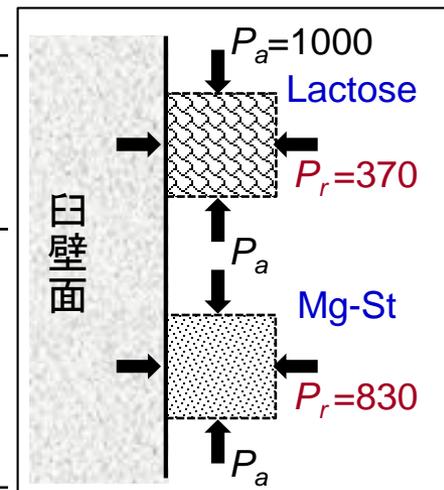
The die wall was lubricated with Mg-St powder.



Mg-St, フェナセチンは塑性化 ⇒ キャッピング

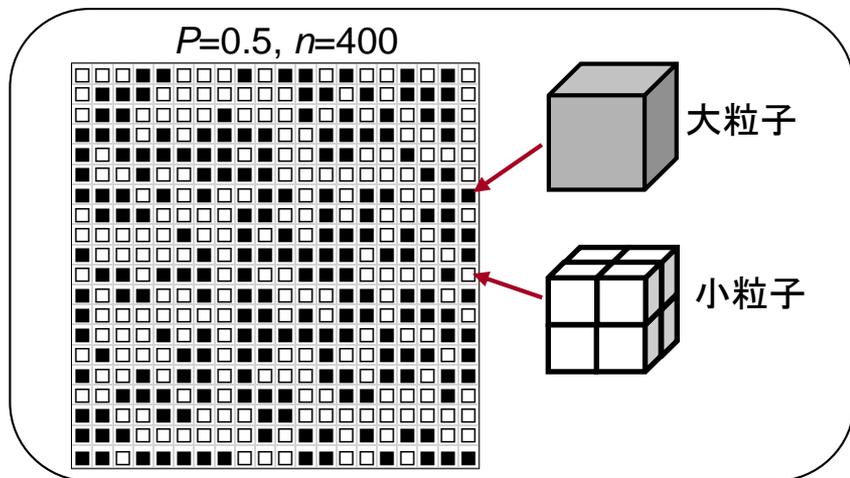
Table. Powders exhibiting plastic flow

Material	Yield stress (kg/cm ²)	Maximum shear stress (kg/cm ²)
KCl	3000	535
KBr	2650	455
Phenacetin	2000	360
Magnesium stearate	440	85



[8] 異径二成分系

異径二成分ランダム混合物から錠剤を製した場合の薬物含有率の変動の例



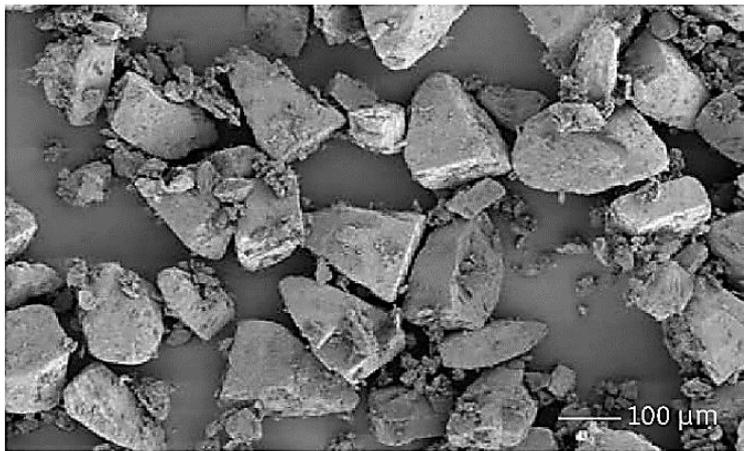
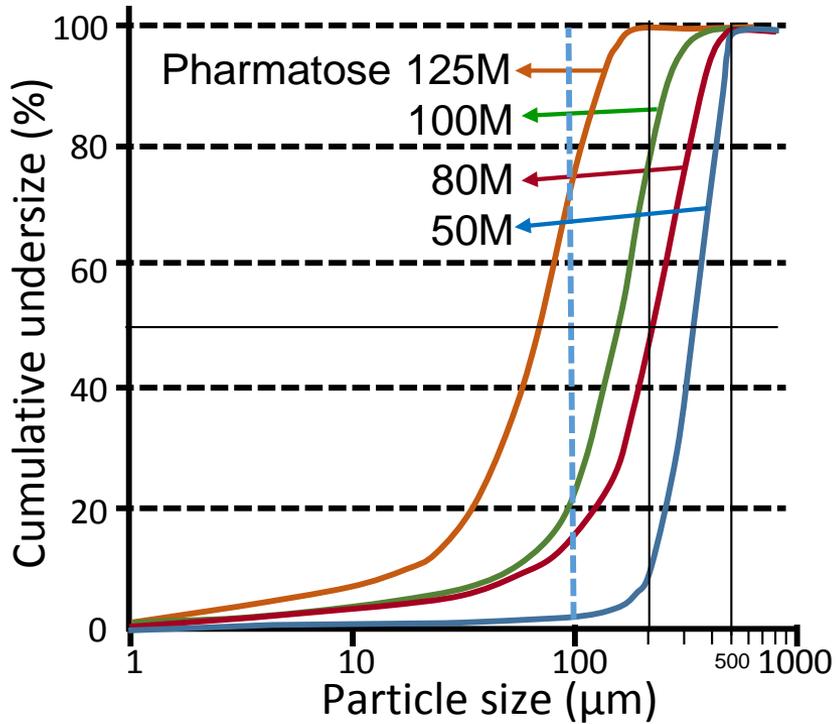
大粒子が変動係数を決める！？

錠剤の処方例 (2)

成分	密度 (g/cm ³)	平均 粒子径 (μm)	質量/T (mg)	含有率 (w/w%)	含有率 (v/v%)	顆粒に 対して (v/v%)	乳糖に 対して (v/v%)	働き
ビタミンB1	1.5*	24	1	0.45	0.468		0.68	主薬
ビタミンB2	1.5*	10	1	0.45	0.468		0.68	主薬
乳糖	1.54	110	150	68.2	68.4			賦形剤
デンプン	1.54	19	55	25.0	25.1		36.7	崩壊剤
HPC	1.22	47	6	2.7	3.45		5.0	結合剤
タルク	2.86	20	6	2.7	1.47	1.51	2.1	流動化剤
ステアリン酸	1.10	11	1	0.45	0.639	0.652	0.93	滑沢剤
マグネシウム								
計			220	100	100			

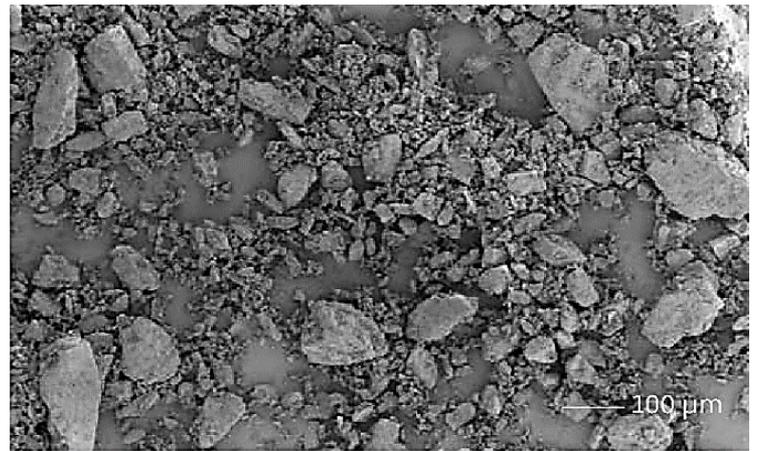
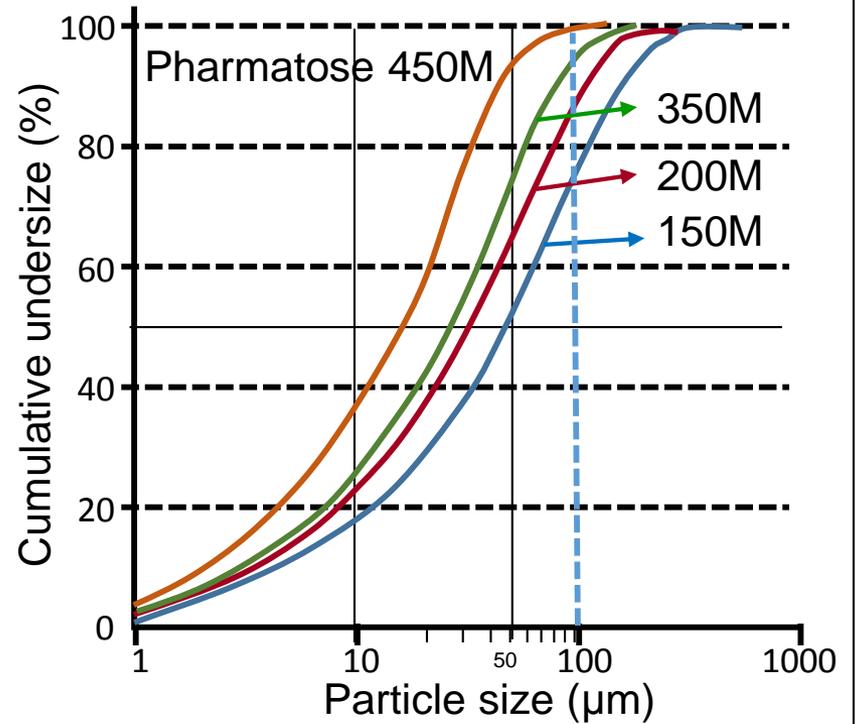
*estimated

直打用粉体



Pharmatose 100M

顆粒圧縮法用賦形剤の例

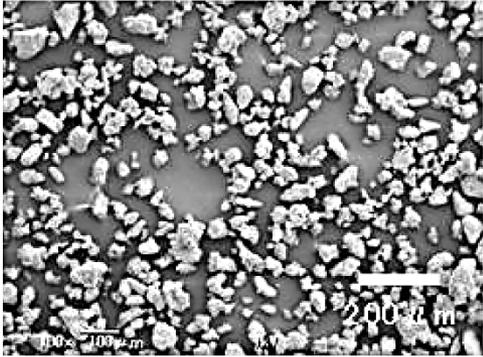
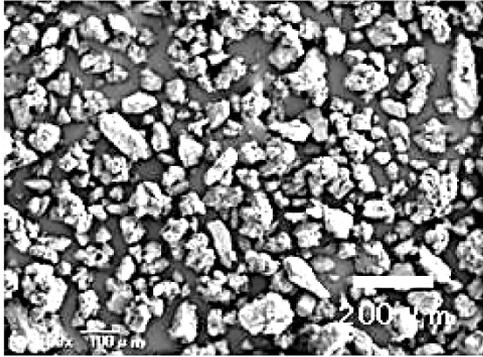
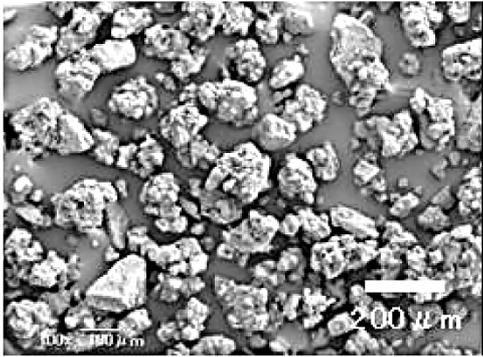


Pharmatose 200M

《ラインナップ》

直打用賦形剤の例

粒径の違いにより3種類のタイプを取り揃えております。

製品		ダイラクトーズ® F New!	ダイラクトーズ® S	ダイラクトーズ® R	
規格		日本薬局方「乳糖水和物」 USP/NF Ph.Eur. 適合	日本薬局方「乳糖水和物」 USP/NF Ph.Eur. 適合	日本薬局方「乳糖水和物」	
粒度規格		180µm on 2%以下 180~53µm 50~80% 53µm pass 20~50%	355µm on 2%以下 355~75µm 50~70% 75µm pass 30~50%	500µm on 2%以下 500~75µm 80%以上 75µm pass 20%以下	
物性値	粒度分布	D ₁₀	33 µm	51 µm	83 µm
		D ₅₀	64 µm	94 µm	171 µm
		D ₉₀	124 µm	169 µm	254 µm
	かさ密度	0.47 g/mL	0.55 g/mL	0.56 g/mL	
安息角		39 °	38 °	37 °	
SEM写真					

※物性値は代表値であり、規格ではありません。

セミ直打用プレミックス賦形剤の例

Technical Information

March 2012
Supersedes issue dated August 2011

03_070805e-03/Page 1 of 10

Ludiflash®

Excipient for fast-disintegrating oral dosage forms Direct compressible formula

Composition

Ludiflash consists of D-mannitol, crospovidone, polyvinyl acetate and small amounts of Povidone. Polyvinyl acetate is incorporated into the system as Kollicoat® SR 30 D, a polyvinyl acetate dispersion stabilized with Povidone. The used D-Mannitol fully complies to the monographs of the European Pharmacopeia, USP/NF and Japanese Pharmacopeia.

CAS-No.

D-Mannitol	CAS-registry	69-65-8
Crospovidone (Kollidon® CL-SF)	CAS-registry	9003-39-8
Polyvinyl acetate (Kollicoat SR 30D)	CAS-registry	8003-20-7
Povidone (Kollidon 30)	CAS-registry	9003-39-8

Properties

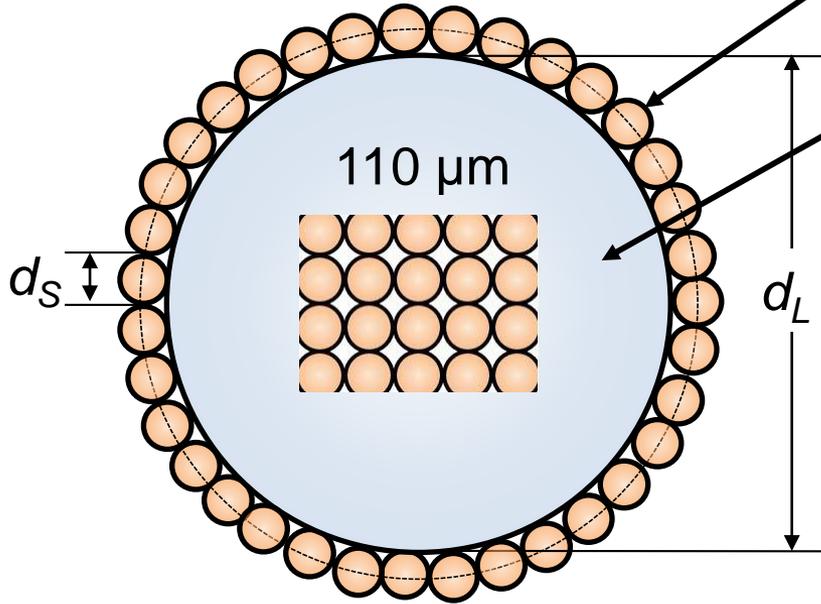
As the product contains D-mannitol it can have a mild laxative effect.

The properties described in the following paragraph are considered to be typical values.

Particle size distribution (determined)	> 0.400 mm	max. 20%
	< 0.200 mm	max. 90%, min. 45%
	< 0.063 mm	max. 45%, min. 15%
Bulk density	0.40 – 0.52 g/ml	
pH (5% in water, partially dissolved)	5.5 – 6.5	

[9] 直打用粉体の調製 (被覆混合かランダム混合か?)

被覆混合の場合



結合剤(粉末添加)、滑沢剤、崩壊剤
または薬物

乳糖 (Pharmatose 100M, 110 μm)

$$\begin{aligned} \text{単粒子被覆粒子数} &= \pi(d_L + d_S)^2 / d_S^2 \\ \text{体積比} &= (\pi(d_L + d_S)^2 / d_S^2) (\pi d_S^3 / 6) / ((\pi d_L^3 / 6)) \\ &= \pi(d_L / d_S + 1)^2 / (d_L / d_S)^3 \\ &= \pi d_S / d_L \quad (d_S \ll d_L) \end{aligned}$$

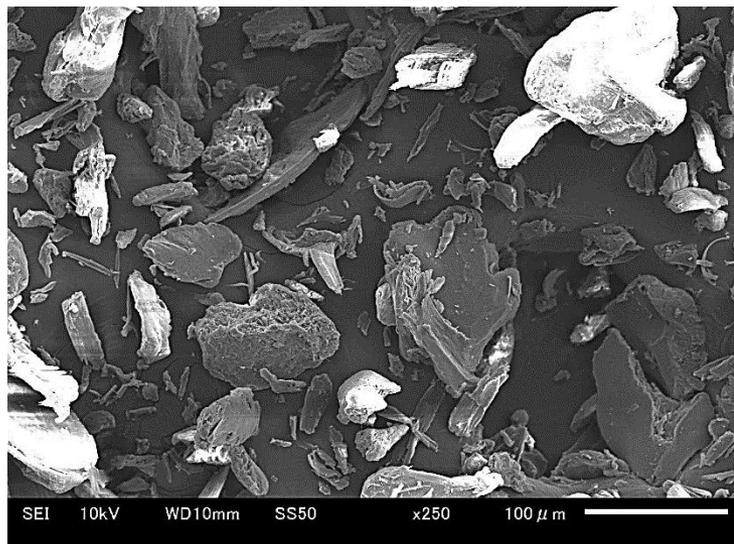
単粒子層形成			処方例 (1)		
d_L (μm)	d_S (μm)	体積比 (V_S/V_L) (v/v %)	含有率 対乳糖 (v/v %)	被覆率 (%)	
110	24	102	0.68	0.7	VB1
110	20	80	2.1	2.6	タルク
110	19	75	36.7	49.2	デンプン
110	11	38	0.93	2.4	Mg-ST
110	10	34	0.68	2.0	VB2
110	47	273	5.0	1.8	結合剤
110	20	80	5.0	6.3	結合剤
110	4.3	13	5.0	37.7	結合剤
110	1.7	5	5.0	100.0	結合剤

結合剤の被覆率と錠剤硬度、崩壊時間との関係?

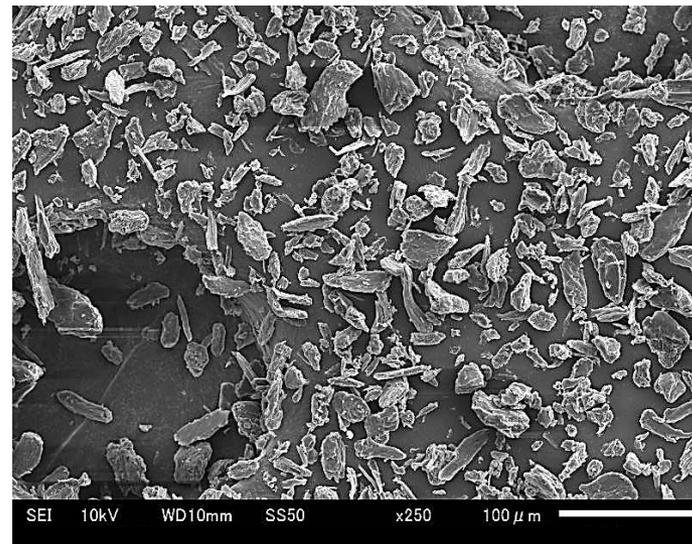
NISSO HPC		SSL	SL	L	M	H
粘度 (mPa·s 20℃/2%水溶液)		2~2.9	3~5.9	6~10	150~400	1000~4000
分子量 (GPC法)		-40,000-	-100,000-	-140,000-	-620,000-	-910,000-
粒子径	通常粒子 (40mesh) *D ₅₀ :85-185μm	✓	✓	✓	✓	✓
	微粒 (FP, 100mesh) *D ₅₀ :80-110μm		✓	✓	✓	✓
	超微粒子 (SFP, 330mesh) *D ₅₀ :20μm	✓				
使用法	フィルムコーティング	—————				
	造粒・結合	—————				
	徐放性製剤				—————	

* 粒子径は参考値

HPC-SL-FP



HPC-SSL-SFP



目的によってどのように使い分けるか？

<http://www.nissoexcipients.com/JP/Default.aspx>

基礎物性

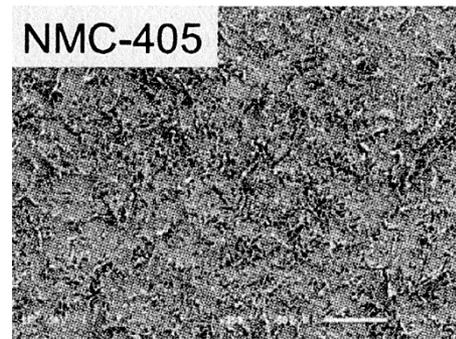
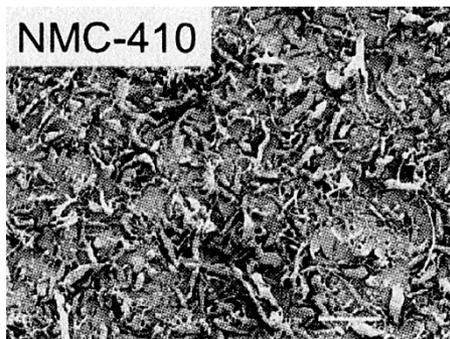
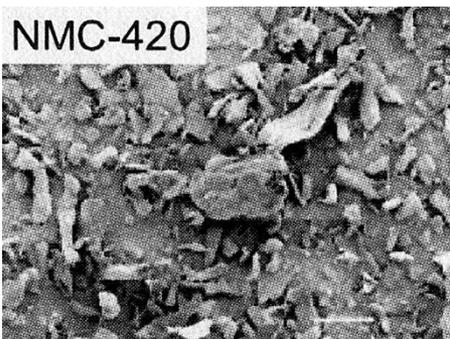
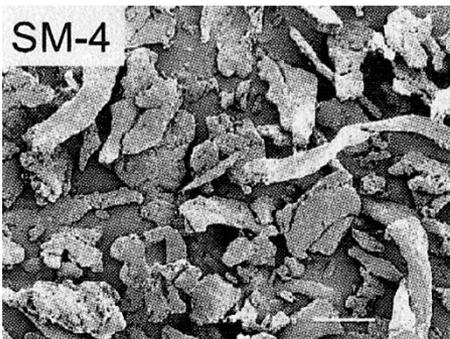
【SM-4及びNMCの粉体物性】

品種	従来品	開発品		
	SM-4	NMC-420	NMC-410	NMC-405
D ₅₀ * (μm)	50	20	10	4.3
ゆるめ見掛密度 (g/mL)	0.29	0.20	0.07	0.06
固め見掛密度 (g/mL)	0.48	0.38	0.12	0.10
圧縮度 (%)	39	49	45	39
安息角 (°)	46	49	51	50
BET比表面積 (m ² /g)	0.8	2.0	3.8	6.5

*レーザー回折法

➤ 粒子径が小さくなるに従い、比表面積が増大。

【SEM写真 (×350)】



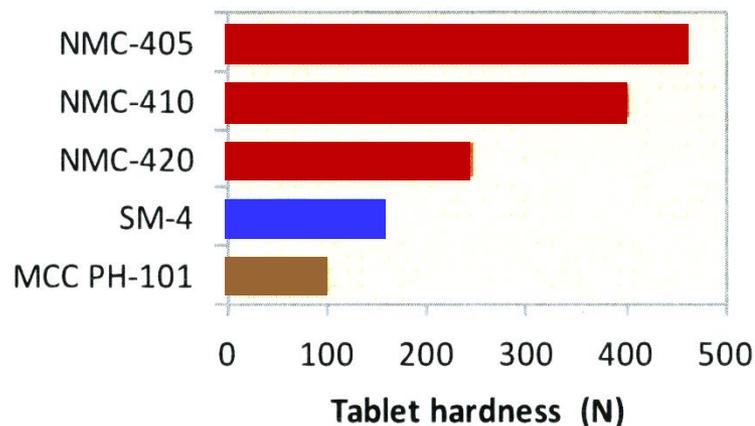
【NMCの圧縮成形性】

打錠条件

打錠機: 単発打錠機 (HANDTAB-200、市橋精機)

錠剤サイズ: 12 mm-D、平杵、450 mg/Tab.

打錠圧: 3.5 kN

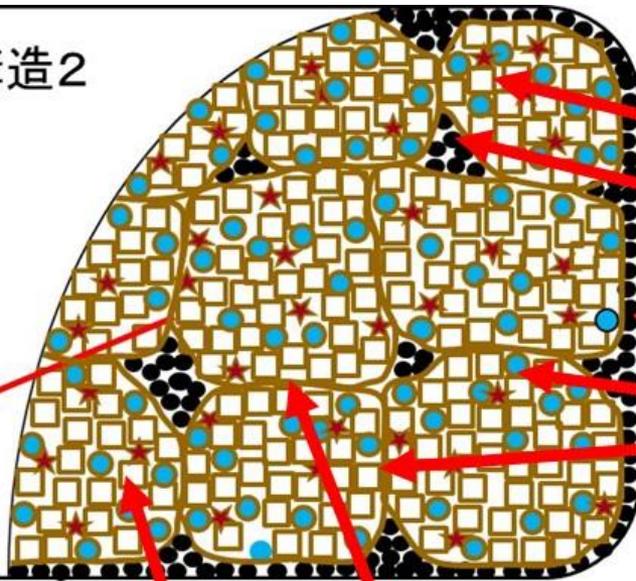


➤ NMC-410、405はMCCの4倍程度の成形性を示した。

錠剤の構造2

- 賦形剤
- 崩壊剤
- ★ 薬物
- 結合剤
- 滑沢剤

造粒物



錠剤構造の構築—まとめ

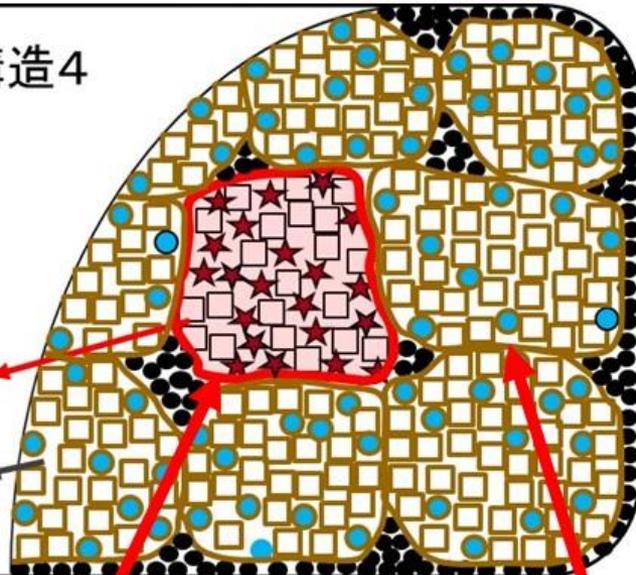
- 結合剤(溶液添加、粉末添加)
- 滑沢剤(自己凝集性、塑性)の凝集物
 - ・ 顆粒とランダム混合、
 - ・ 凝集性、壁面付着性、壁面被覆
- 滑沢剤の壁面固結層
- 崩壊剤(25%)は無窮クラスターを形成
- 顆粒間の結合性、水浸透性確保

流動性の良い薬物含有造粒物
造粒物構成成分粒子(限界粒子径以下)

錠剤の構造4

- 賦形剤
- 崩壊剤
- ★ 薬物
- 結合剤
- 滑沢剤

コーティング
粒子
添加剤粒子・
顆粒



流動性の良い薬物含有粒子(限界粒子径以下)
流動性の良い添加剤(造粒)粒子(限界粒子径以下)

薬物(含有)粒子の含有率と限界粒子径

	錠剤質量 200 mg	錠剤質量 200 mg		
	粒子密度 1.5 g/mL	粒子密度 1.5 g/mL		
	変動係数 1%	変動係数 2%		
含有率 (%)	限界粒子径 (μm)	薬物 粒子数	限界粒子径 (μm)	薬物 粒子数
50	237	5,000	376	1,250
30	179	7,000	284	1,750
10	114	9,000	181	2,250
5	89	9,500	141	2,375
3	74	9,700	118	2,425
1	51	9,900	81	2,475
0.5	41	9,950	64	2,488
0.3	34	9,970	54	2,493
0.1	24	9,990	38	2,498

[10] 打錠機の作動メカニズム

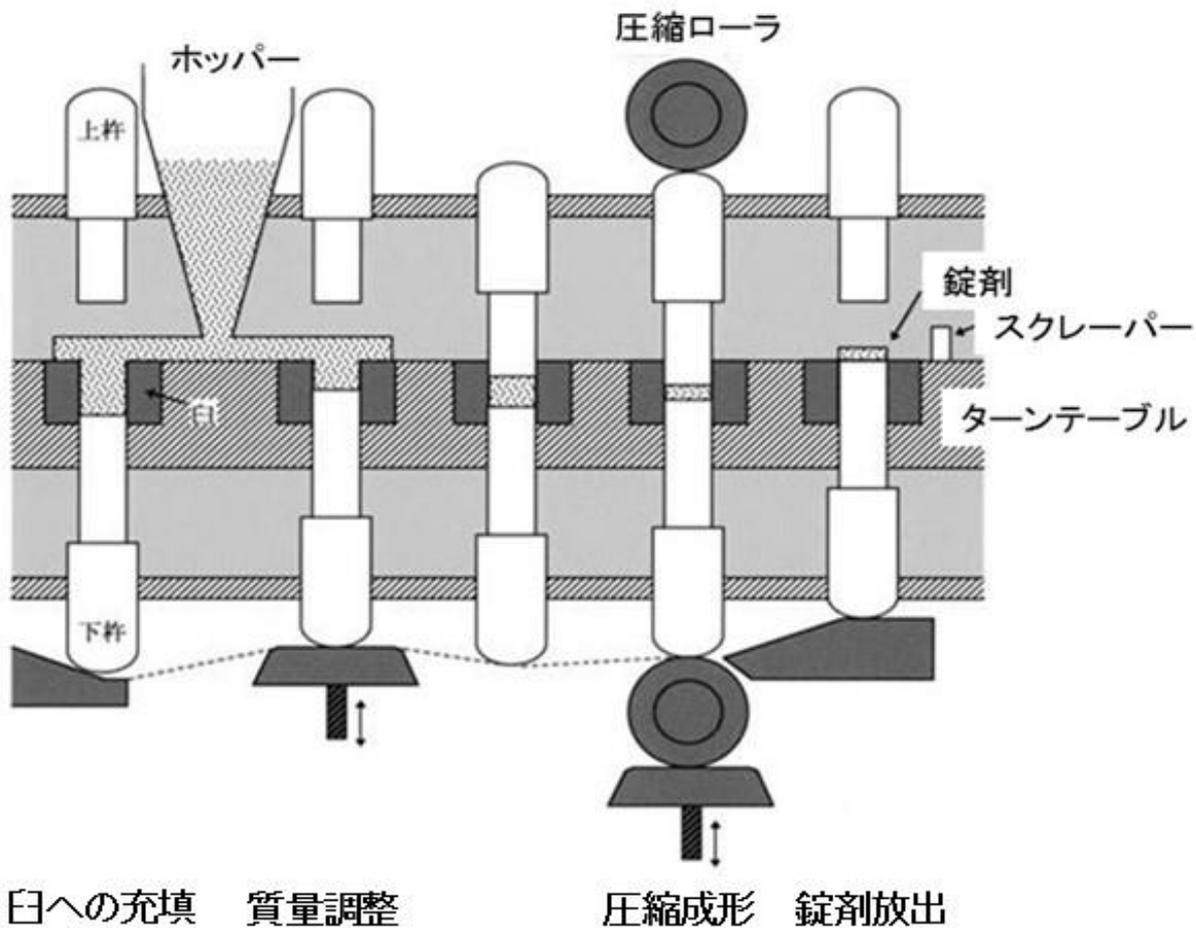
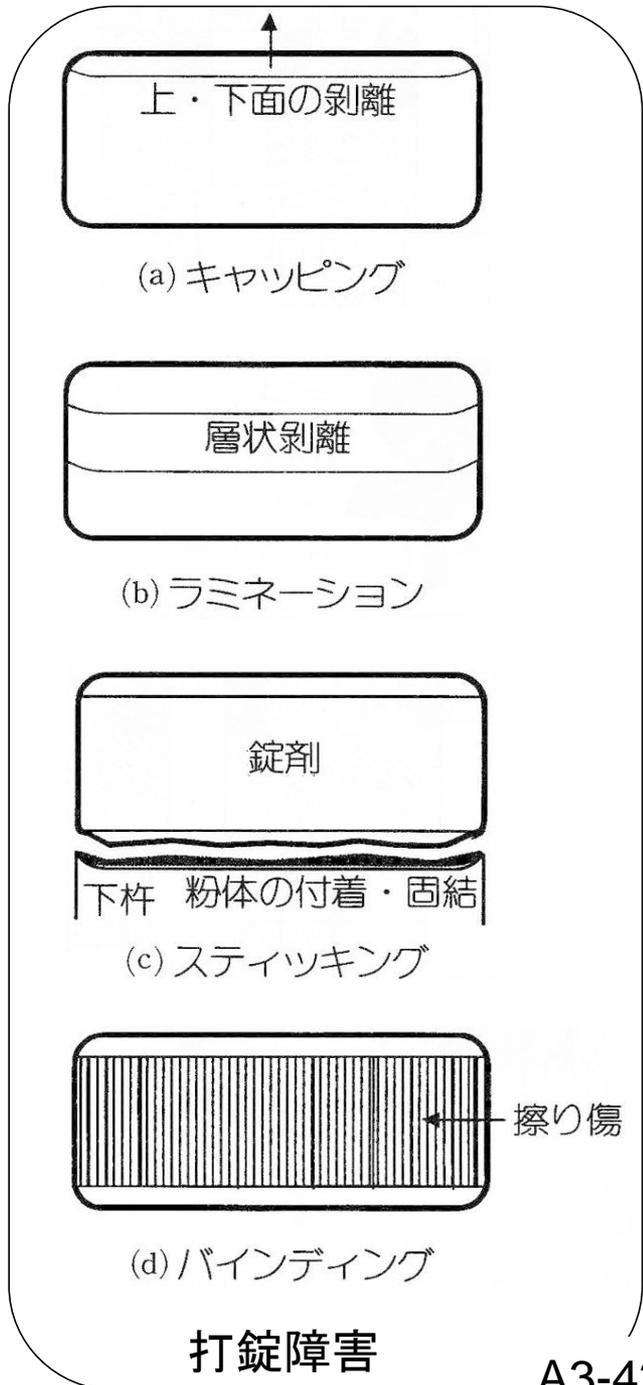
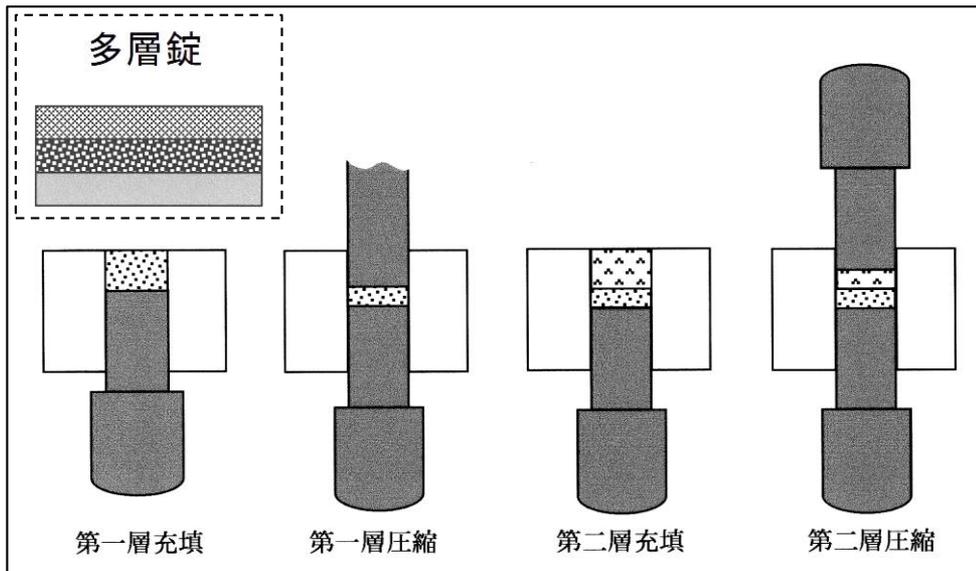
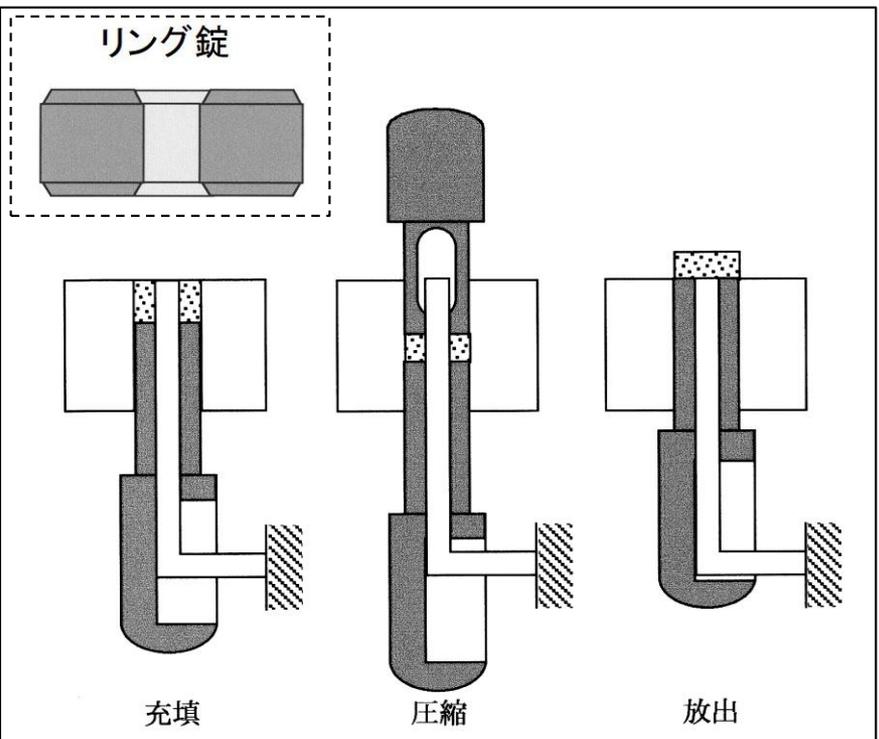
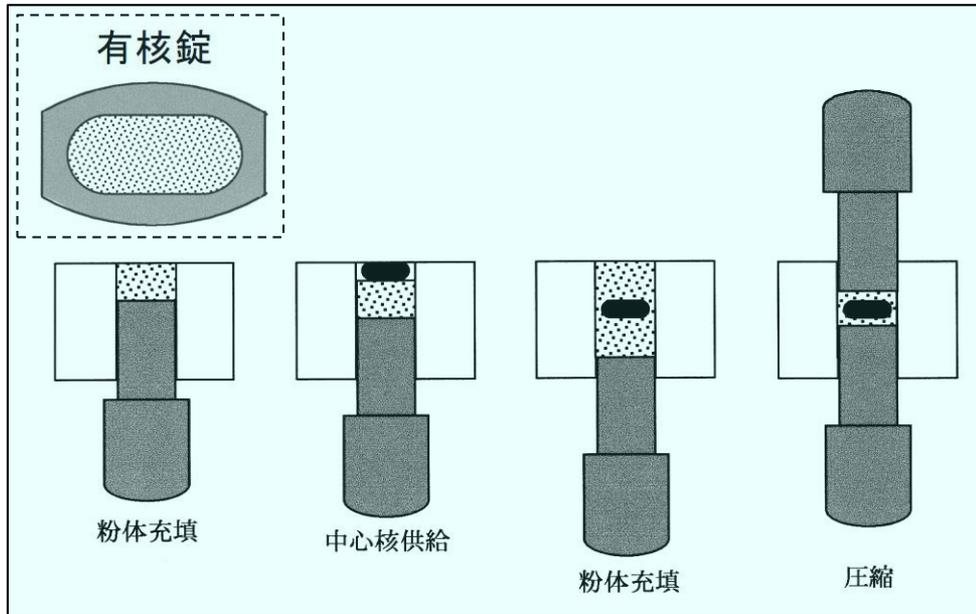
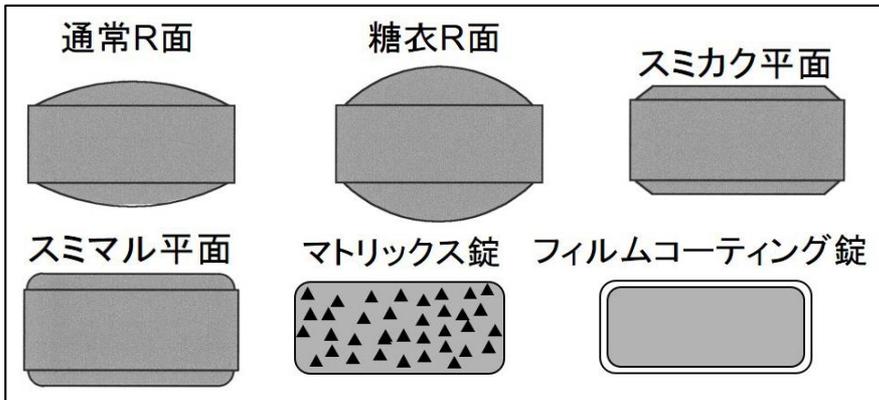
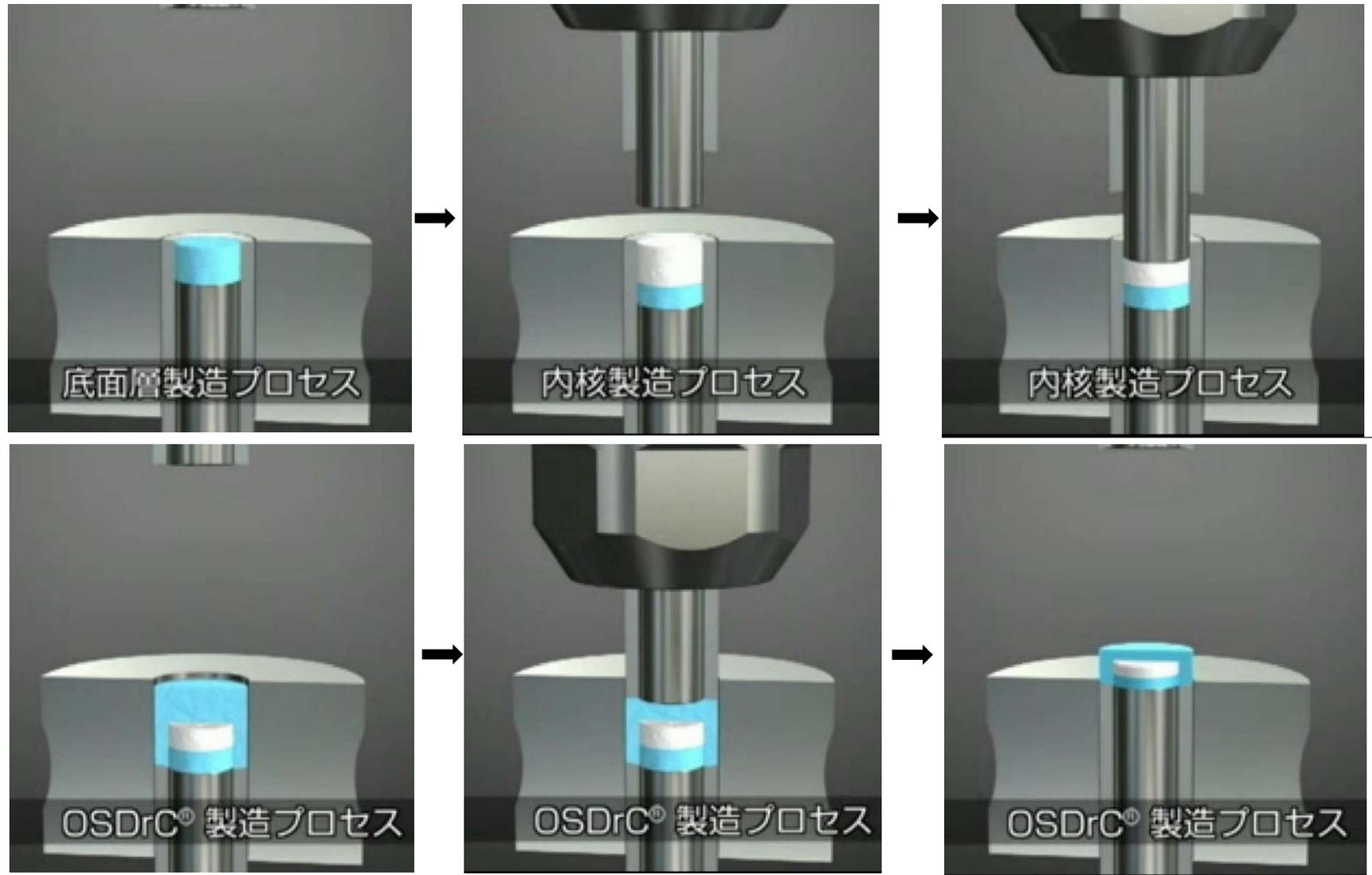


図 ロータリー打錠機の動作原理



代表的な錠剤の形態と製造原理



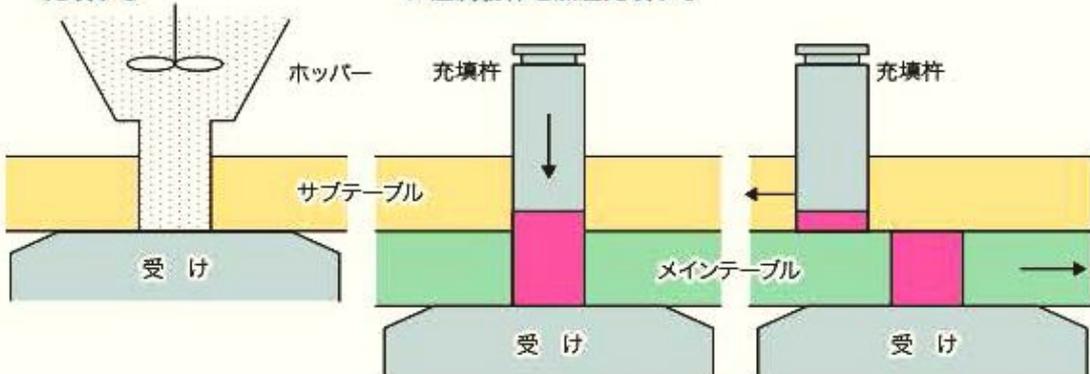


櫻井雅人、尾関有一、安藤正樹、岡本浩一、檀上和美、新規有核錠 OSDrC による結腸へのターゲティング製剤の調製とその薬物放出性、薬学雑誌、127(12)、2057-2063 (2007)

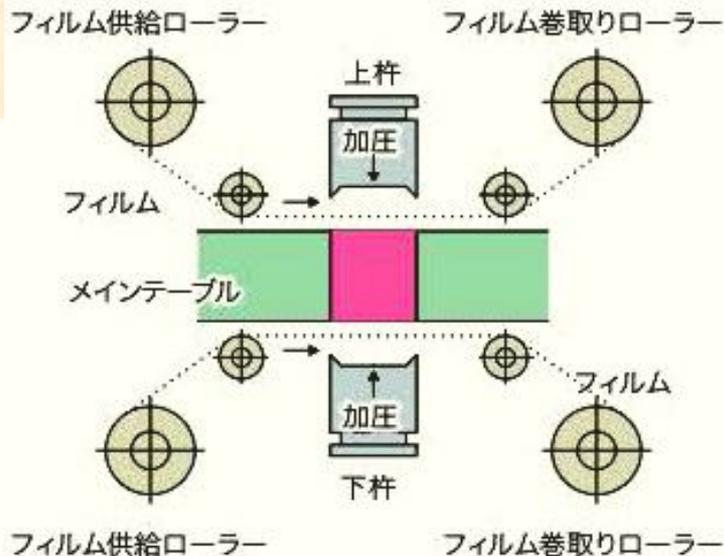
有核錠をワンステップで製造する最新技術。圧縮コーティング技術の応用に期待。

フィルム介在打錠機

- ① サブテーブルに湿潤粉体を充填する
- ② サブテーブルからメインテーブルに湿潤粉体を加圧充填する
- ③ 摺切る

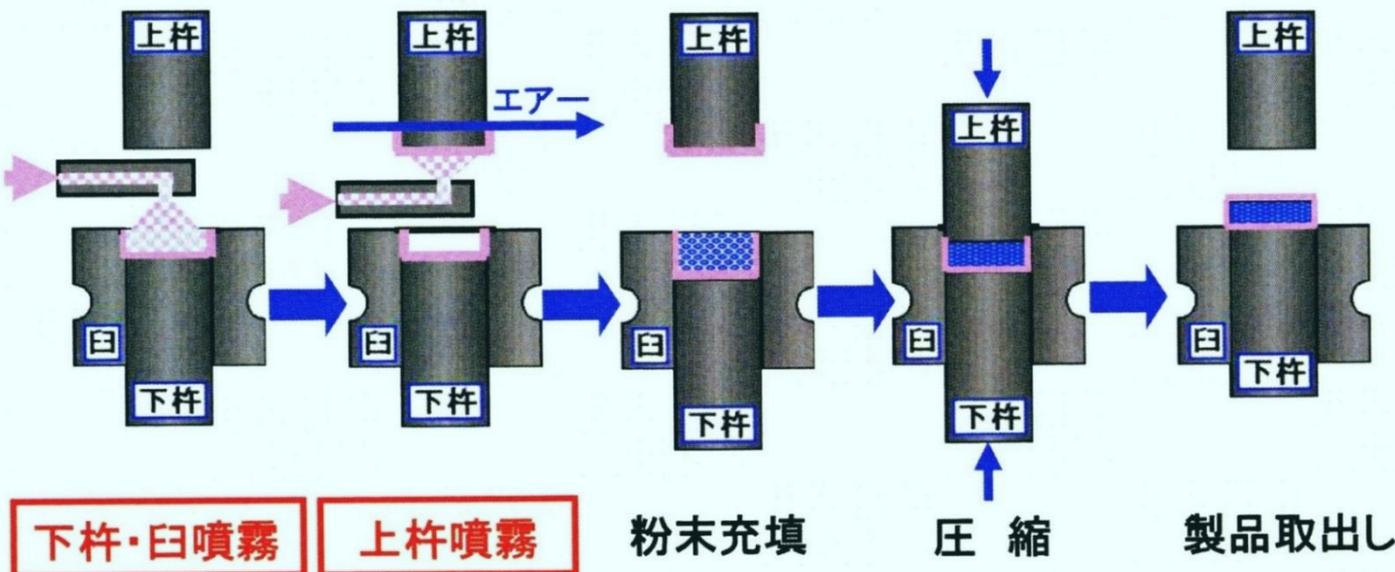


湿式錠の製造機 (エーザイの苦心作)



外部滑沢打錠機

尾関氏の秀作



下杵・白噴霧

上杵噴霧

粉末充填

圧縮

製品取出し

滑沢剤を壁面だけに供給できる打錠機

高硬度、速崩壊性

持続性選択H₂受容体拮抗剤
日本薬局方 エバステチン口腔内崩壊錠
エバステル[®]OD錠5mg
エバステル[®]OD錠10mg
EBASTE[®] © 尾関製薬

抗血小板剤 大塚製薬株式会社

プレタール[®]OD錠50mg
プレタール[®]OD錠100mg
シロスタゾール口腔内崩壊錠
Pletaal[®] OD tablets 50mg・100mg

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
アレルギー性疾患治療剤
アロック[®]OD錠2.5
アロック[®]OD錠5
ALLELOCK[®] OD Tablets
オロパタジン塩酸塩口腔内崩壊錠

[11] 錠剤中での圧力や密度の分布

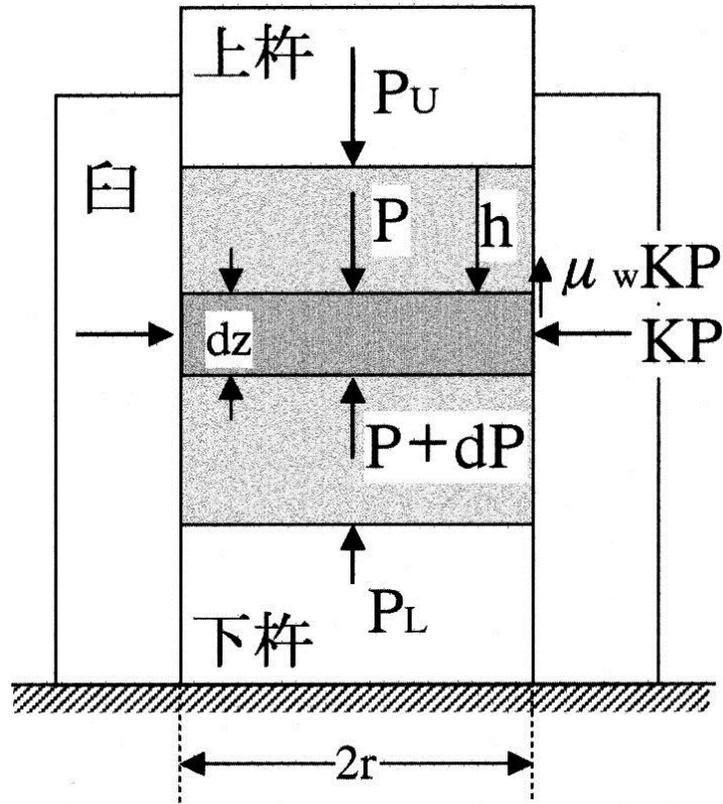
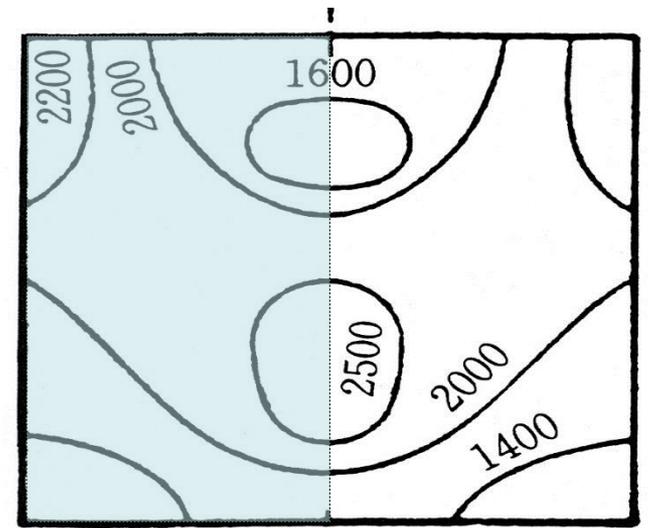


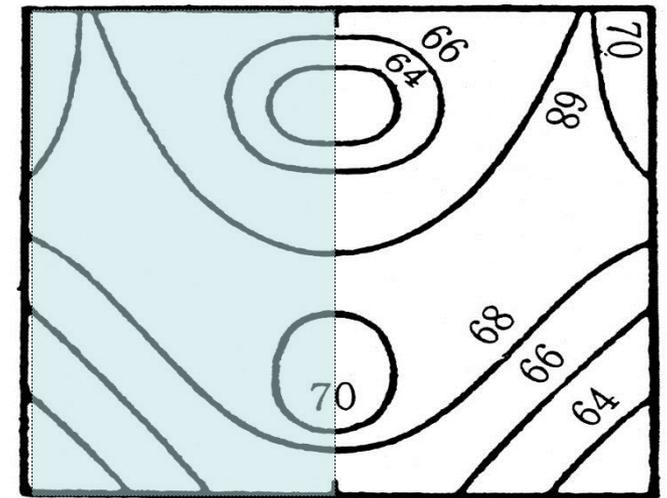
図9. 壁面摩擦がある容器中で上杵により片側圧縮された粉体層の応力

$$P = (r \rho_B / 2\mu_w K) \{1 - \exp(-2\mu_w K h / r)\}$$

$$P_L / P_U = \exp(-2\mu_w K h / r)$$



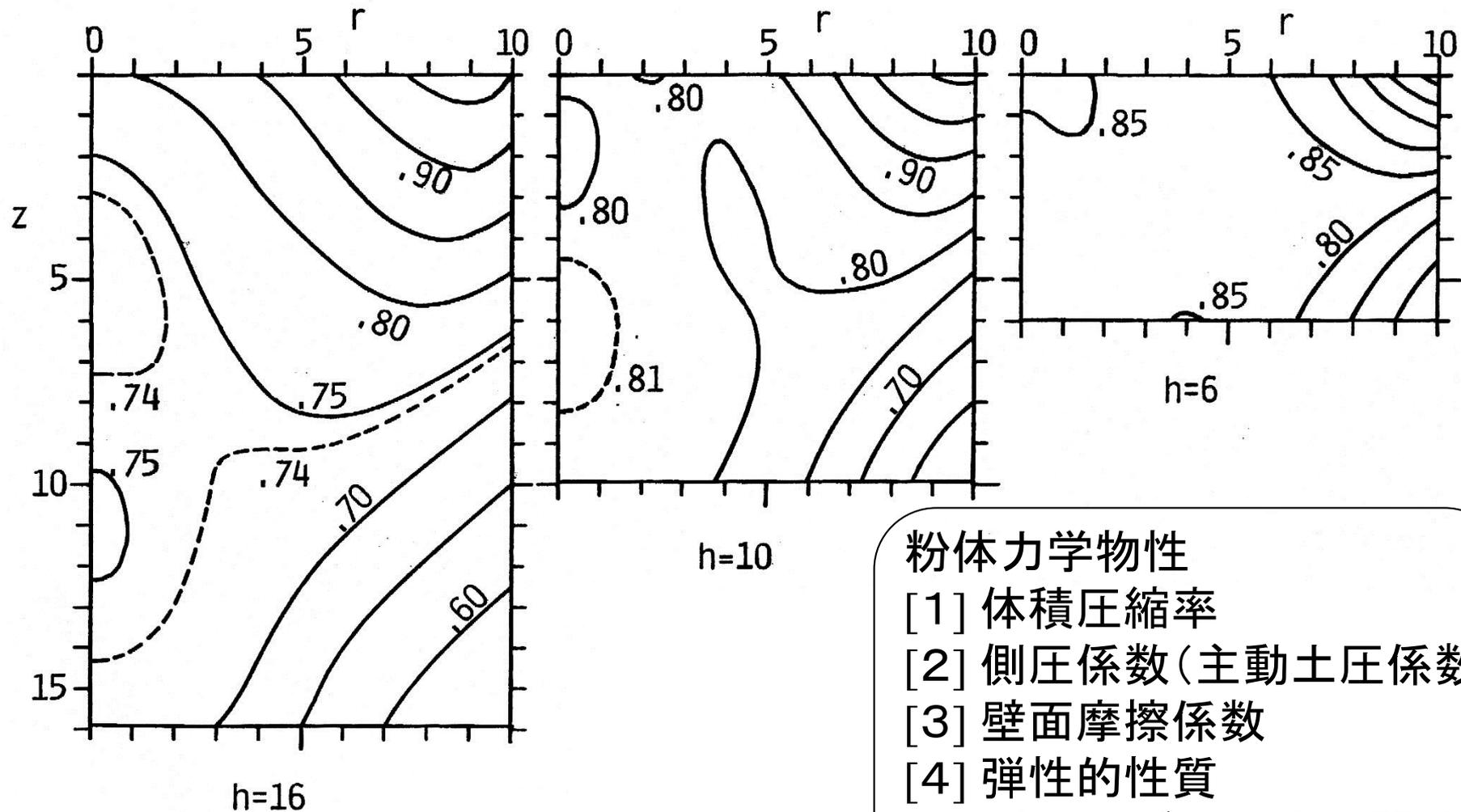
応力 (kg/cm²)



充填率 (%)

図5.52 圧縮粉体層内の応力と充填率の分布 (MgCO₃, 上杵圧: 2040 kg/cm²)

Mohr体の理論、有限要素法、差分法、増分法による応力場の計算



粉体力学物性

- [1] 体積圧縮率
- [2] 側圧係数(主動土圧係数)
- [3] 壁面摩擦係数
- [4] 弾性的性質

* 応力とひずみ速度の関数

Fig. Effect of the Thickness of Powder Bed, h , on the Distribution of S_γ (kg/cm²) at the Upper Punch Pressure, P_U , of 2 kg/cm²

Yoshinobu Fukumori, Jutarō Okada. Analysis of the Stress and Strain Distributions in the Compressed Powder in the Limiting Equilibrium States Specified by the Mohr Criterion. Theory and Measurements of Mechanical Properties. Chem. Pharm. Bull., 25 (7), 1610-1635 (1977).

アドバンス 4

製剤とナノテクノロジー — ナノテクノロジーって何ナノ? —

- 1 物の大きさ
- 2 ナノ世界の“できごと”
- 3 ナノ粒子と医療
- 4 ナノ構造と医療

ナノテクノロジー

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

ナノテクノロジー (nanotechnology) は、物質をナノメートル (nm、 $1\text{ nm} = 10^{-9}\text{ m}$)の領域において、自在に制御する技術のことである。ナノテクと略される。物質を原子レベルの大きさに制御しデバイスとして使うという考えは、リチャード・P・ファインマンが1959年におこなった講演“There’s Plenty of Room at the Bottom”^[1]にすでにみられている。「ナノテクノロジー」という用語は1974年に元東京理科大学教授の谷口紀男が提唱した用語。かつてはメゾスコピックと呼ばれていた研究分野。

2001年にアメリカのクリントン大統領がナノテクを国家的戦略研究目標としたことから、日本でも多くの予算が配分されるようになり、現在最も活発な科学技術研究分野のひとつとなっている。

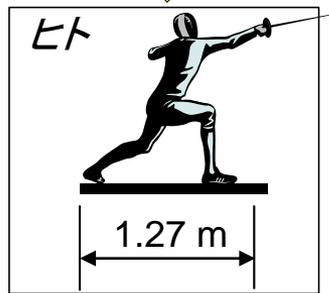
いまだに一部の新材料やコンピュータのプロセッサに応用されている程度の段階だが、将来はこの技術によりナノサイズのロボットで治療を行ったり、さらには自己増殖能を持たせて建築に利用することができるようになることが予想されている。21世紀をかけて大きく発展する分野と考えられている。

1 物の大きさ

100 mm	臓器	
10 mm	錠剤	マイクロデバイス ナノ構造制御
1 mm	顆粒剤 細粒剤	
100 μm	マイクロカプセル	
10 μm	散剤 細胞	
1 μm	毛細血管 細菌	医用ナノデバイス
100 nm	腫瘍組織の血管壁の細孔 ウイルス	
10 nm	正常組織の血管壁の細孔 細胞膜の厚さ	
1 nm		
0.1 nm	-C-C結合 原子	
1 pm		
	原子核	粒子線治療
1 fm		



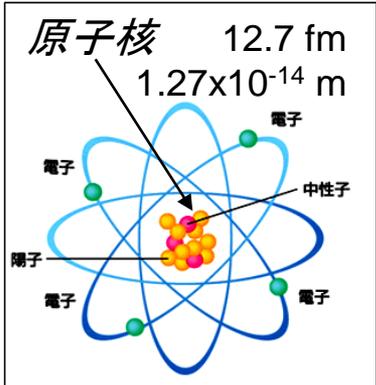
↓ x10⁻⁷



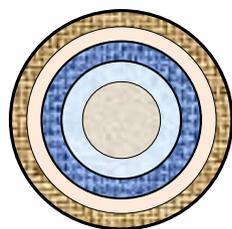
↓ x10⁻⁷



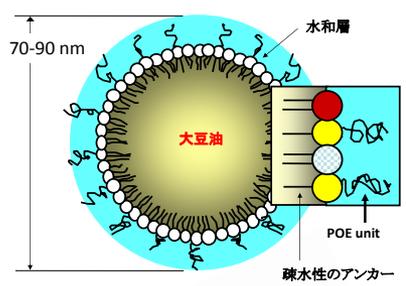
↓ x10⁻⁷



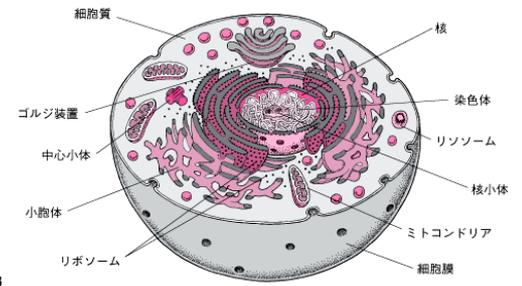
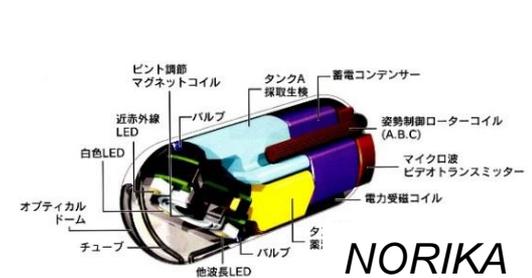
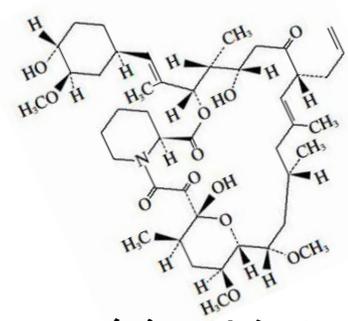
錠剤



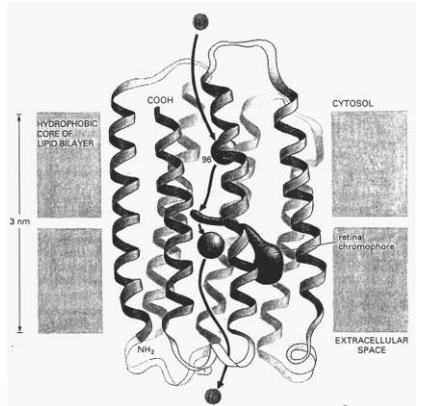
マイクロカプセル



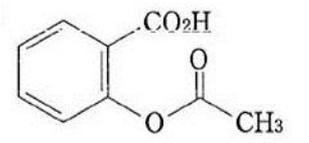
Nano DDS



細胞



膜たんぱく質



2 ナノの世界の“できごと”

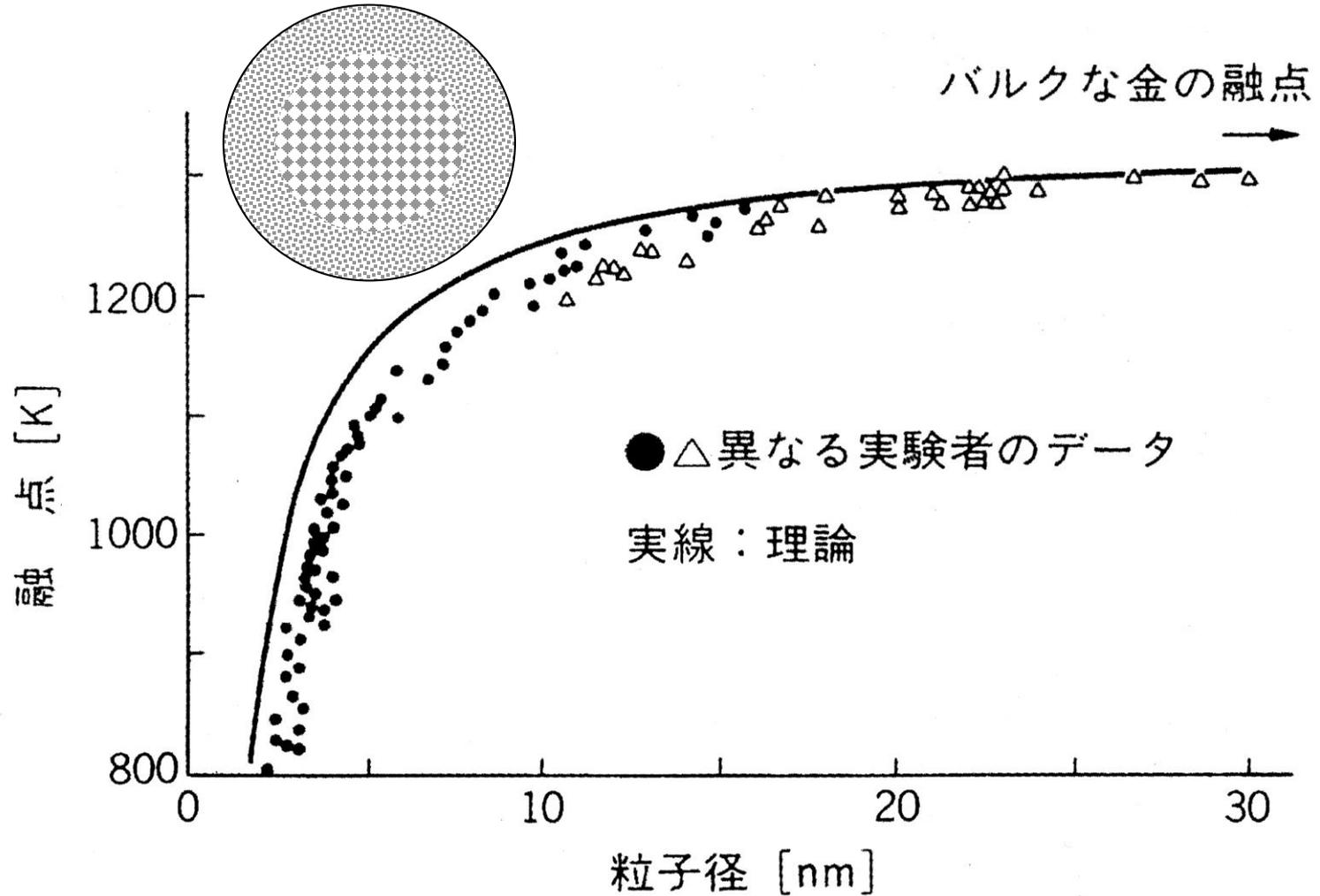


図1.3.2 金粒子の粒子径による融点の変化

表面近傍の原子・分子は活性。粒子径が小さくなると活性原子・分子の占める割合は大きくなる。

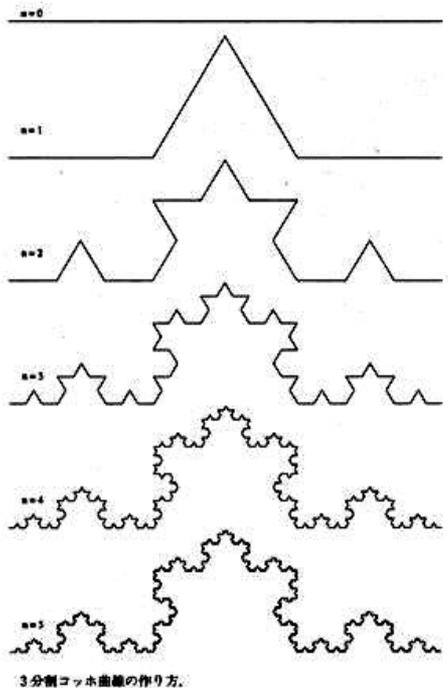
固相-液相界面

- ぬれと接触角の関係: *Young* の式

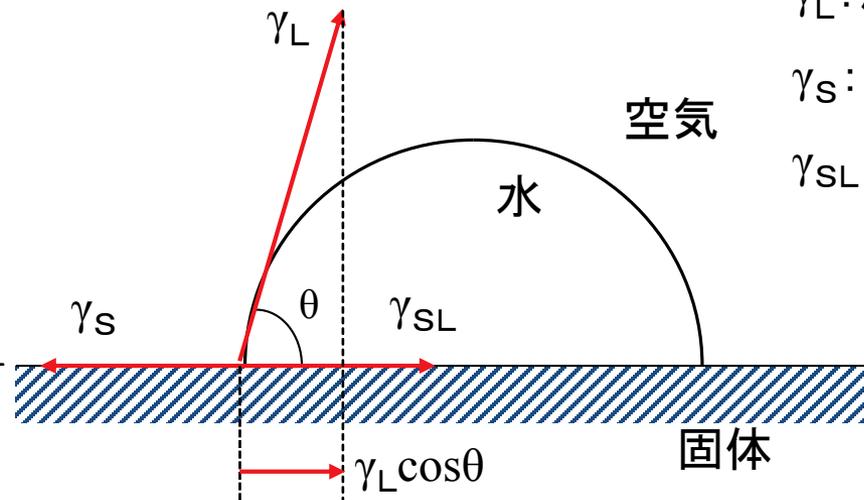
- 固体の表面に液体が滴下された状態を考える。
- 液体と固体の接触点において液体の表面張力 γ_L , 固体の表面張力 γ_S , 固-液界面張力 γ_{SL} がつり合ったとすれば, 次の式が成立する。

$$S \gamma_S = S \gamma_{SL} + s \gamma_L \cos \theta$$

$$\text{at } S \gg s, \quad \gamma_S = \gamma_{SL} ?$$



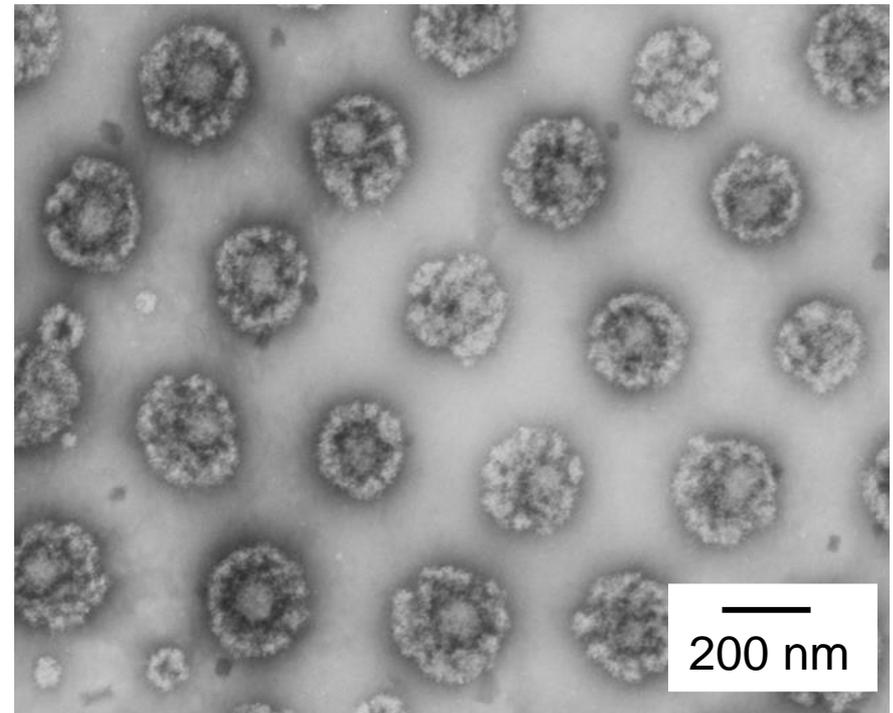
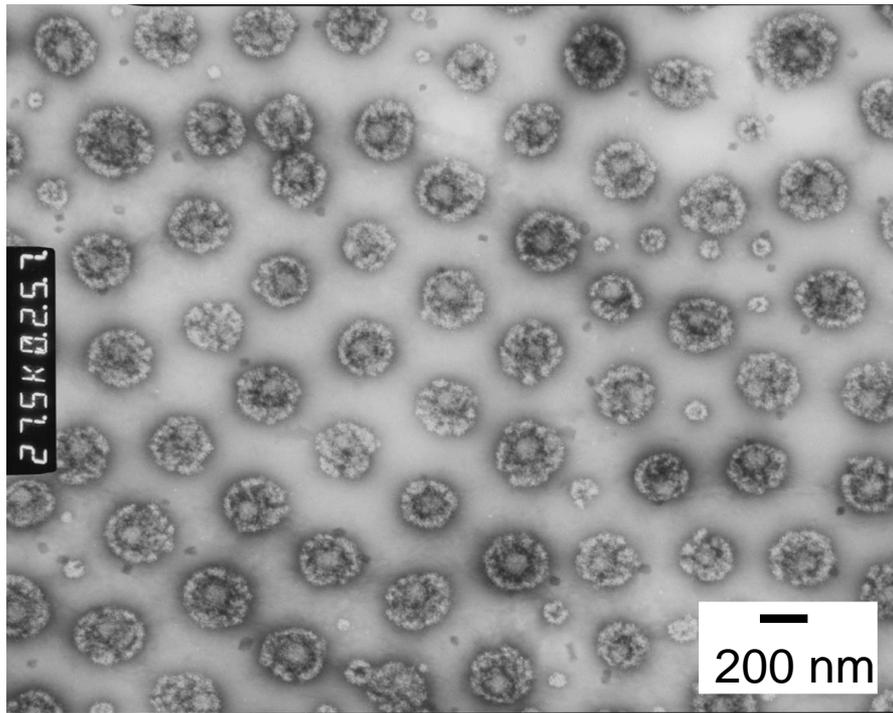
3分割コッホ曲線の作り方。



γ_L : 液滴の表面張力
 γ_S : 固体の表面張力
 γ_{SL} : 固-液界面張力

ナノレベルの凹凸が、超親水性、超撥水性の原因。 $\gamma_S > \gamma_{SL}$ であれば超親水性、 $\gamma_S < \gamma_{SL}$ であれば超撥水性になる。

TEM Photograph of Core-shell Nanoparticles



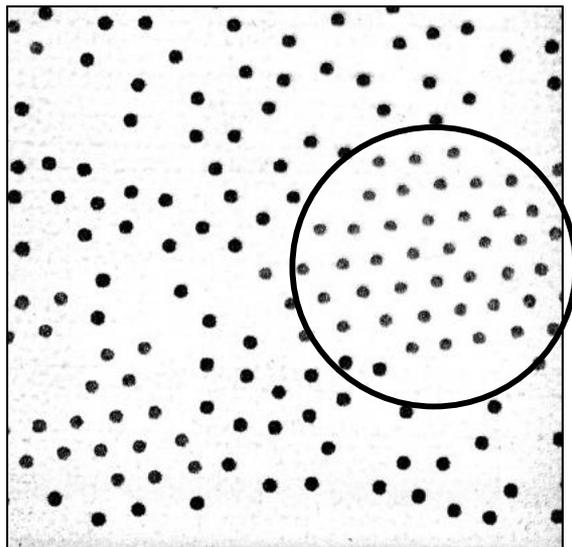
The mean diameter of the particles; 260 nm

The core-to-shell weight ratio; 45:10

MAA/PEGMA molar ratio; 1:1

ナノ粒子を合成すると粒子径が揃う。
このナノ粒子の懸濁液をガラス板に添加するだけで自然に規則配列をとる。

1 sec



5 sec

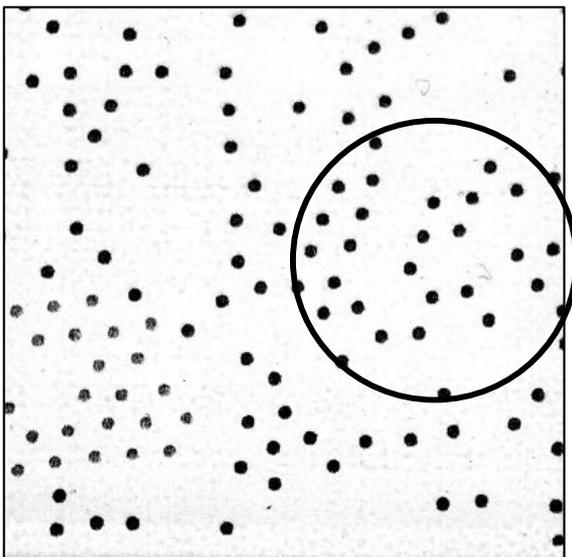


Fig. Variation of the two-state structure with time

K. Ito, K. Nakamura and N. Ise, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6955 (1988)

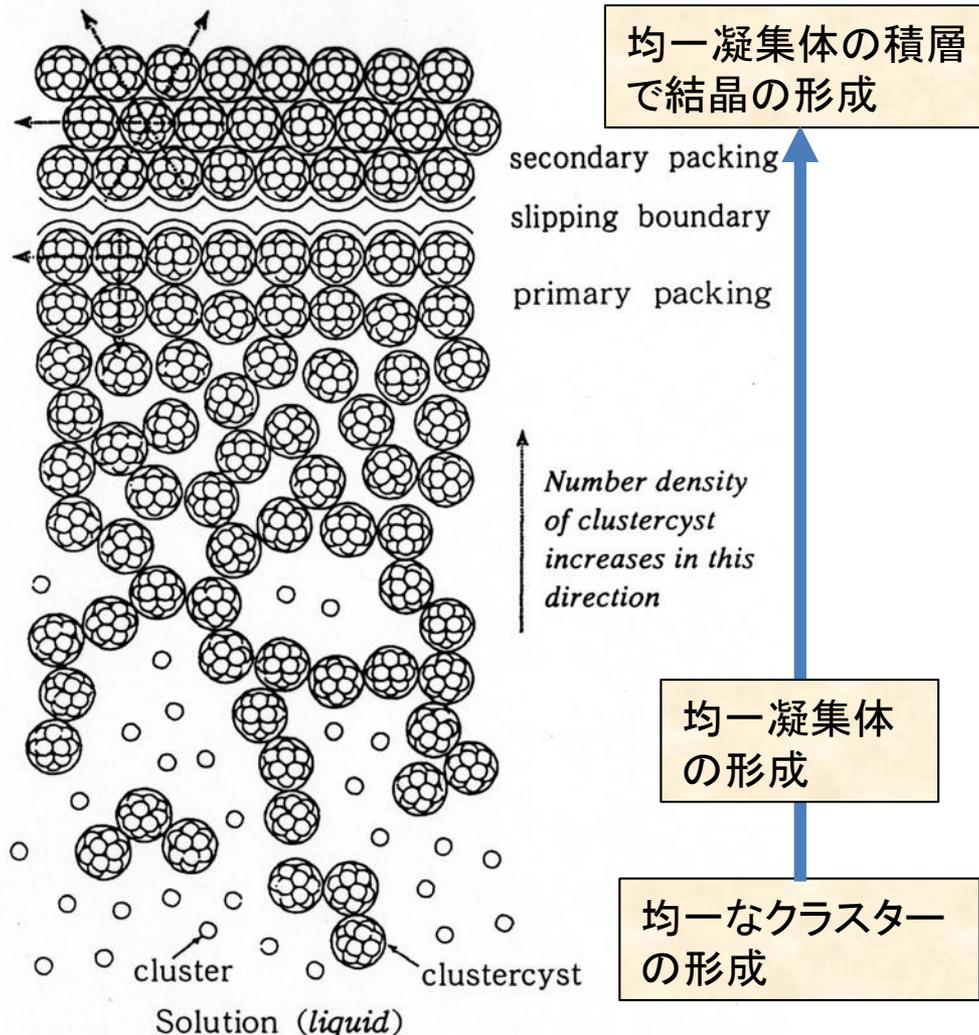
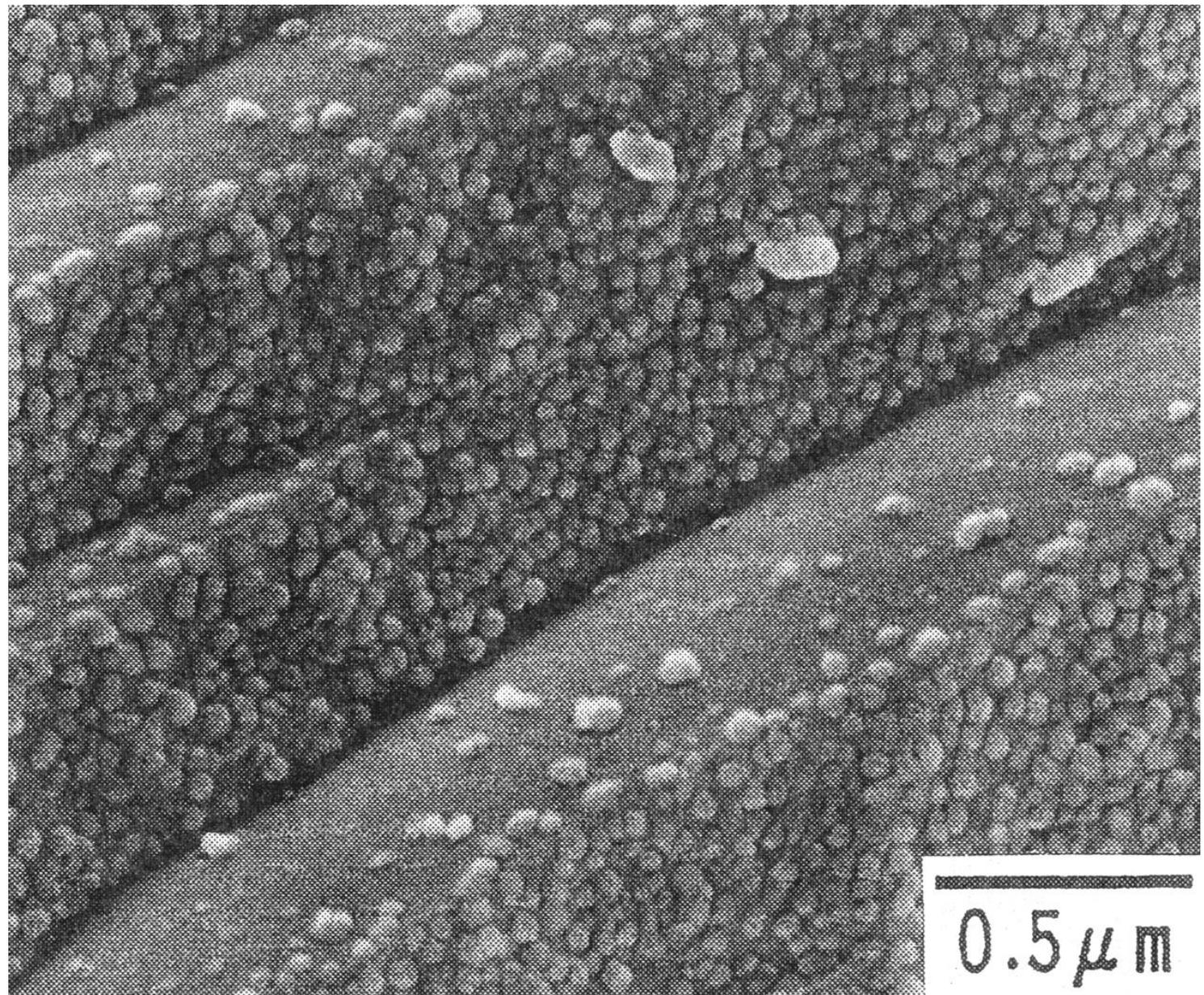


図12 溶液からの結晶成長機構のモデル図

大垣一成、粉体工学会誌、34, 718-723 (1997)

均一粒子径のナノ粒子懸濁液中では、ナノ粒子は動的な規則配列を形成している。



クエン酸結晶の内部構造

広川典夫、化学工学, 58 (9), 682-685 (1994)

増殖するナノバクテリア 正体は？

謎 ナノ かがく

生物のように自己増殖

する微小な粒子「ナノバクテリア」は、本当に生物なのか、それとも特殊な結晶なのか。岡山大学の公文裕己教授らは2013年、自己増殖する結晶だとする検証結果を発表した。論争に終止符が打たれるのだろうか。

ナノバクテリアは1997年、フィンランドのクオピオ大学のグループが腎臓結石の中に増殖する新種の生命体を見つけたと発表して注目を集め

た。大きさが約200ナ

(ナは10億分の1)ほど細菌より小さく、ほぼウイルス並み。生命を維持する機能を収容できないと疑う見方が多かった。

一方で、同じような極小生物を発見する報告も相次ぎ、生物なのかどう

「生物でなく結晶」有力に

かを巡る議論が10年ほど続いた。ウイルス学が専門の公文教授も、細菌が殻を作って身を守る現象があることを知っていて検証に着手。04年には「謎の微生物かもしれない」と考えていた。

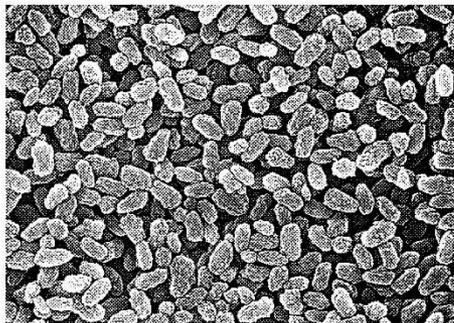
しかし生物の設計図であるDNAは見つからずふに落ちない。世界でも

再確認できないという報告が増え、DNAを見つけたという研究に対し「他の生物の試料が混入した疑いがある」との反論が唱えられた。

と確信した。しかし自己増殖は相変わらず起きる。その仕組みを解明しない限り、生物と勘違いする報告はまた出てくる。ナノバクテリアの成分や構造などをもう一度見直した。

公文教授らも混入が起きない実験設備で検証を繰り返し、生物ではない

判明した結果は、酸化した脂質が層状になり、それが積み重なって歯や骨の成分に似たアパタイ



「ナノバクテリア」と呼ばれた微小粒子の拡大写真（公文裕己・岡山大学教授提供）

ト結晶になる現象だ。クオピオ大のグループが試料混入を避けるために推奨した放射線の照射が、脂質の酸化を促していたことも突き止めた。アパ

タイト結晶の破片は新たな結晶を作る核になり、あたかも生物のように増殖するサイクルを明らかにした。

慢性炎症の患部では組織が固くなる「石灰化」と呼ぶ変化がみられる。公文教授は「脂質の酸化が引き金になっている可能性が高い」と解説する。この検証で利用した観察技術は、尿路結石や動脈

硬化などの生活習慣病を早期発見する方法になる」と期待を寄せる。

現在、ナノバクテリアは生物でないという結論が定着してきた。しかし依然として、がんや生活習慣病を引き起こす原因生物とする論文が多数発表されるといふ。「研究費獲得のためではないか」（公文教授）と受け止められている。

（編集委員 永田好生）

日経2014.02.16

ナノ粒子は均一な粒子径を持つことが原因

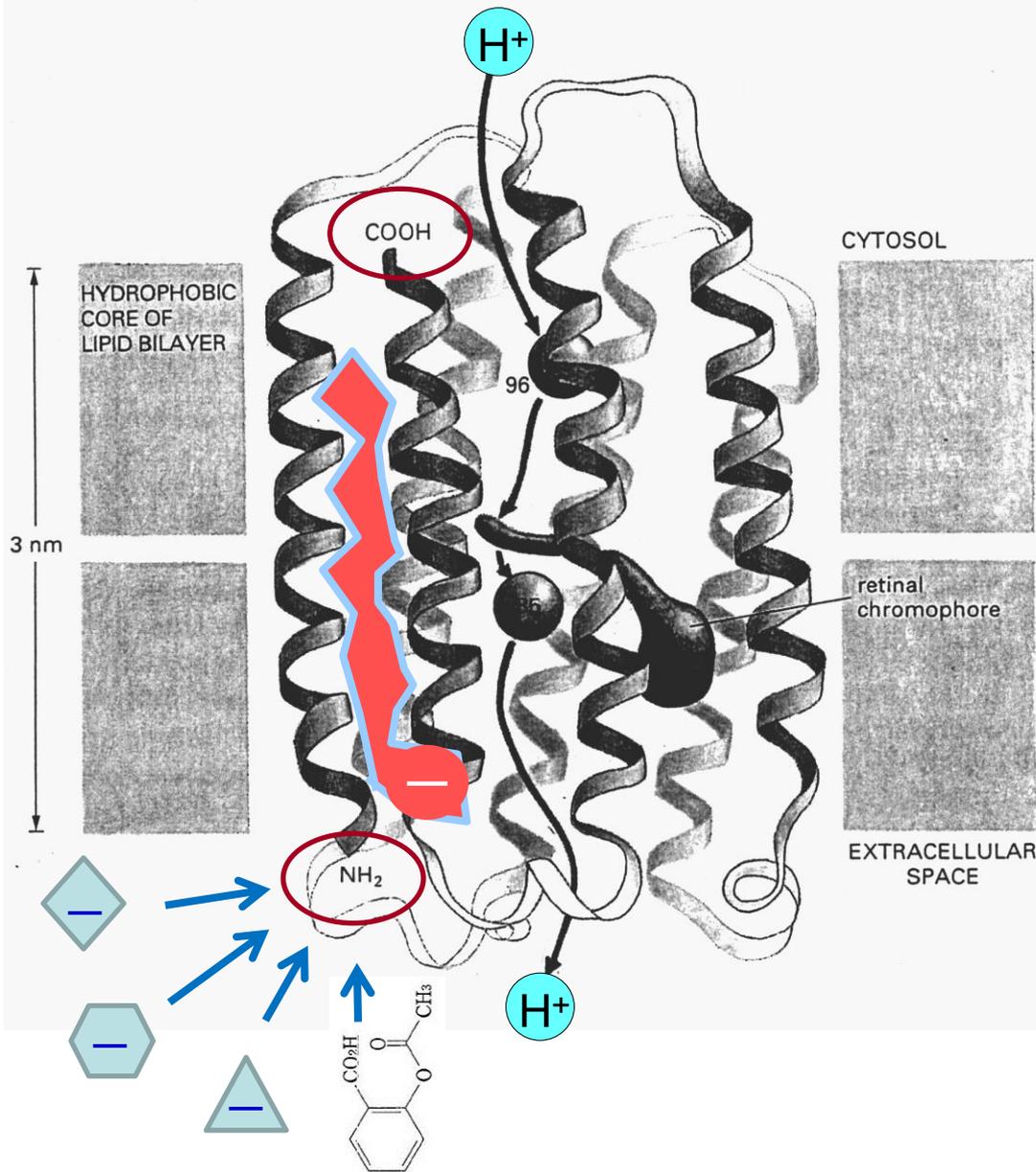


Figure 10-31 The three-dimensional structure of a bacteriorhodopsin molecule. The polypeptide chain crosses the lipid bilayer as seven α helices. The location of the chromophore and the probable pathway taken by protons during the light-activated pumping cycle are shown. When activated by a photon, the chromophore is thought to pass an H⁺ to the side chain of aspartic acid 85 (*pink sphere marked 85*). Subsequently, three other H⁺ transfers are thought to complete the cycle—from aspartic acid 85 to the extracellular space, from aspartic acid 96 (*pink sphere marked 96*) to the chromophore, and from the cytosol to aspartic acid 96 (see Figure 14-36). (Adapted from R. Henderson et al. *J. Mol. Biol.* 213:899-929, 1990.)

Molecular Biology of THE CELL,
Garland Pub. Inc, New York

膜たんぱく質もナノ粒子である。複雑な構造形成がその特異性の根源である

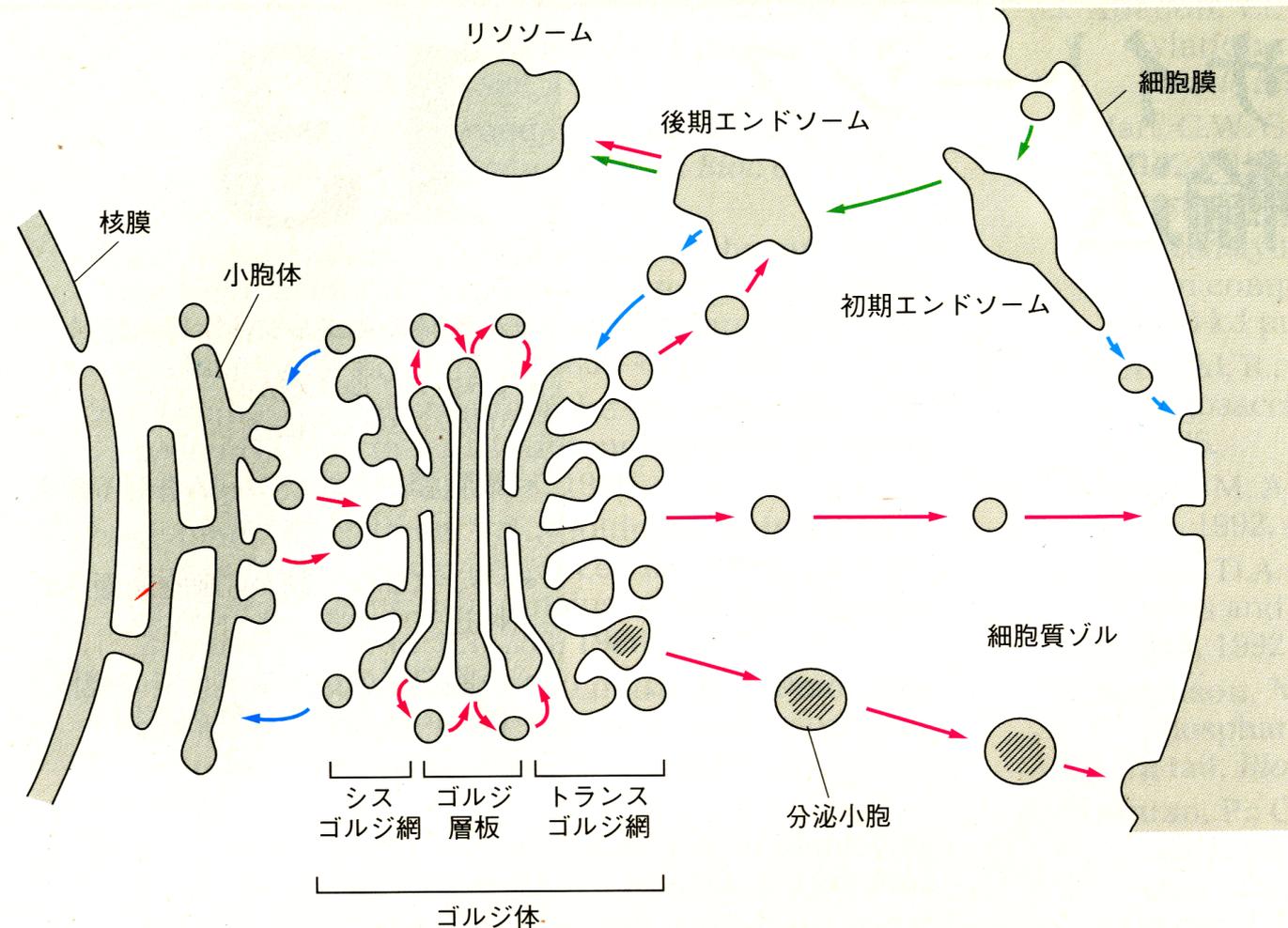


Fig. 13-3 真核細胞での生合成一分泌とエンドサイトーシス経路にかかわる細胞内区画。各区画の内部は空間的に細胞外部と等価であり、輸送小胞を介して相互に連絡し合っている。生合成一分泌経路（赤色矢印）では、タンパク分子は小胞体から細胞膜へ、あるいは（後期エンドソームを経て）リソソームへ送られる。エンドサイトーシス経路（緑色矢印）では、分子は細胞膜から生じた小胞中に取りこまれ、まず初期エンドソームに入り、（後期エンドソームを経て）リソソームに送りこまれる。エンドサイトーシスで取りこまれた分子の多くは初期エンドソームで回収されて細胞表面に送り返され、再利用される。分子の中には、これと同様に後期エンドソームから回収されてゴルジ体に戻されるもの、ゴルジ体から回収されて小胞体に戻るものもある。回収経路は青色の矢印で示した。

Molecular Biology of THE CELL,
Garland Pub. Inc, New York, p.496

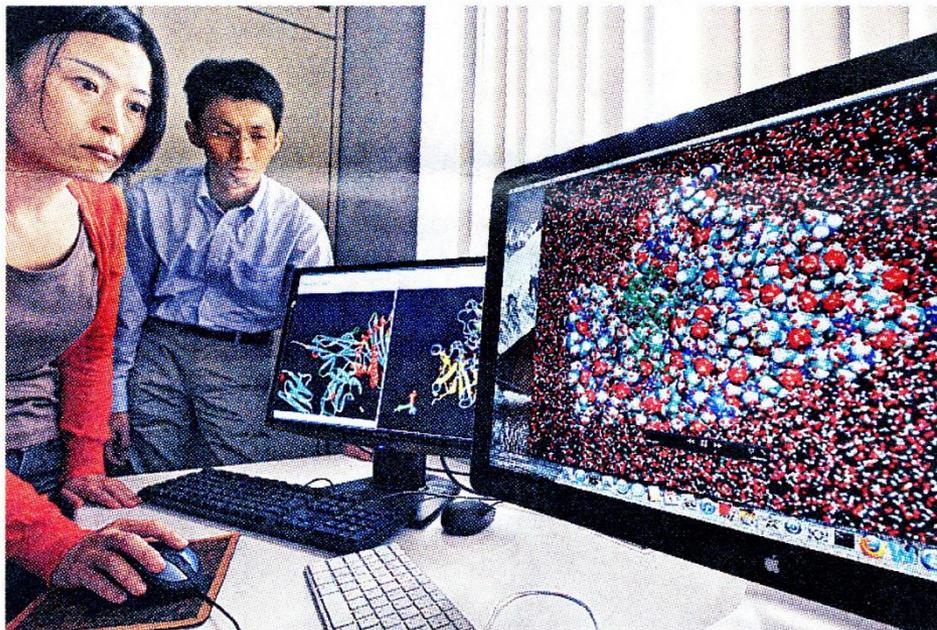
細胞内の物質移動はナノ粒子が担う

仮想実験に道 創薬効率化

化学賞



マーティン・カープラス、
マイケル・レヴィット、
アリー・ウォー シェル



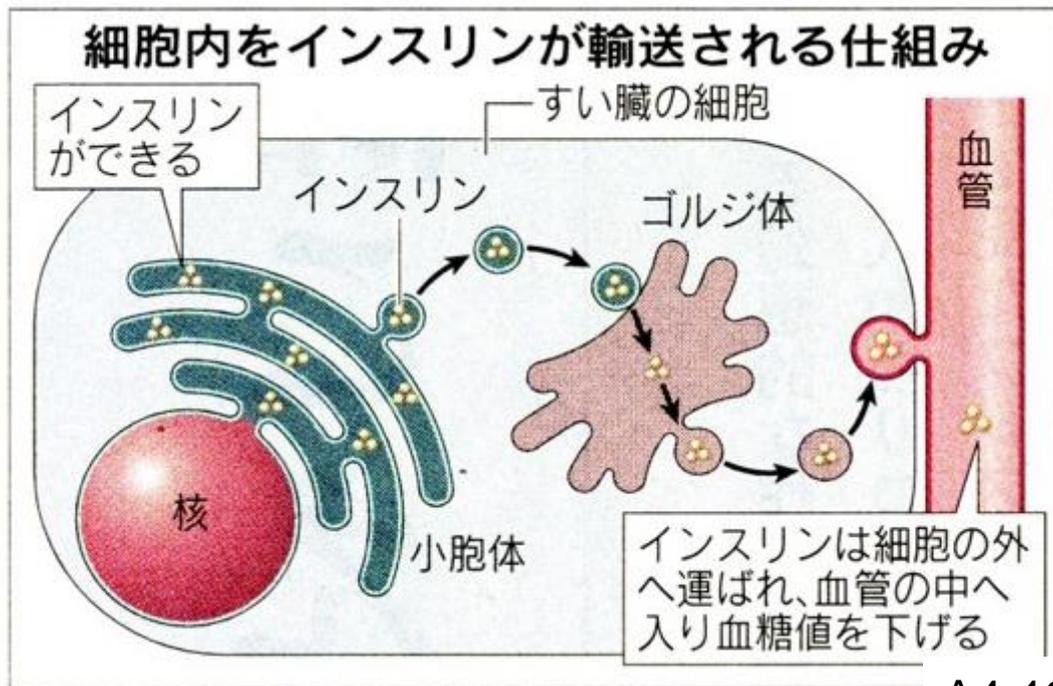
コンピュータによるたんぱく質の構造解析は、創薬では当たり前になっている

細胞内運搬 解明「第3世代」

生理学・医学賞



Randy Schekman,
James Rothman,
Thomas Südhof



3 ナノ粒子と医療

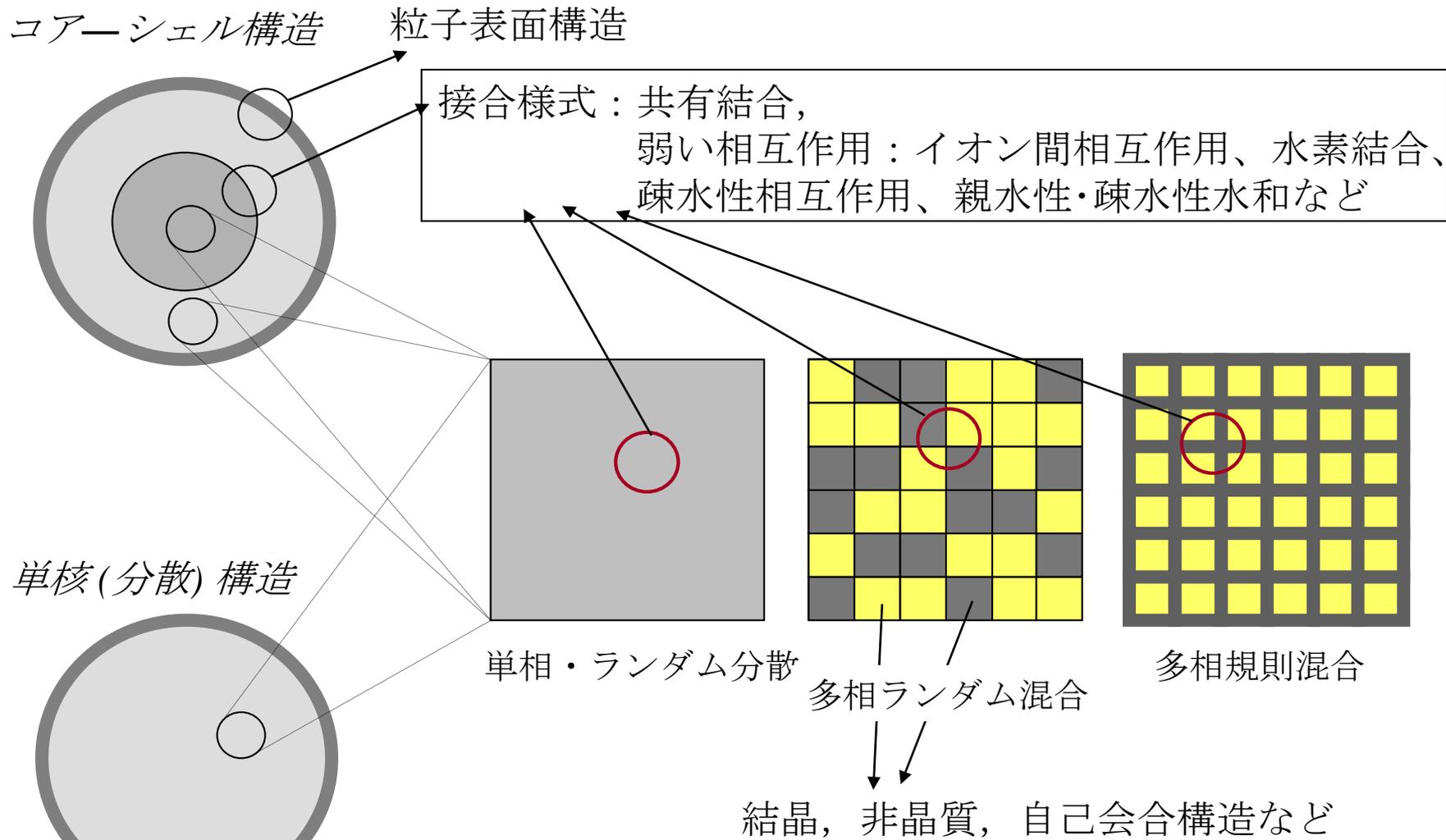


図. ナノ複合粒子の代表的な構造

ナノ粒子には複雑な多機能を付与できる

表1 機能化設計されたナノ粒子の例

	治療・応用目的	送達物質	コア-シェル構造	表面特性・成分	芯との接合様式
中空粒子	a 温熱療法、癌診断	マグネタイト	マグネタイト粒子集合体-リン脂質二分子膜	抗体	スルフィド結合
	b 薬物送達	アンホテリシン B/ドキソルビシン	卵黄レシチン・リポソーム	DSPE-PEG/DSPE-PEG-抗体/DSPE-PEG-トランスフェリン	DSPE(リン脂質)-アンカー
	c 血管新生を標的とする放射線療法	⁹⁰ Y	⁹⁰ Yをキレートしたリポソーム	インテグリン alphavbeta3-アンタゴニスト	脂質アンカー
ル粒子 コア- シェル	d 中性子捕捉療法	ガドリニウム・疎水性キレート化合物	脂質-リン脂質単分子膜	PEG	疎水性アンカー
	e 細胞内部診断など	金	金-牛血清アルブミン(BSA)	核移行ペプチドなど	BSAと共有結合
	f 分子イメージング、病態診断、薬物送達	CdSe-ZnS	CdSe-ZnS	ペプチド/PEG	共有結合
無機物 単核粒子	g 核磁気共鳴画像診断(MRI)、血流診断、新生血管診断	Clariscan™ (超常磁性酸化鉄)	マグネタイト	酸化でんぷん	コーティング
	h 細胞療法、細胞標識	デキストラン被覆 CLIO (架橋酸化鉄)	CLIO	Tat ペプチド-FITC(蛍光物質)	ジスルフィド結合
	i MRIによるアポトーシス診断	CLIO	CLIO	アネキシン V (たんぱく質)	ジスルフィド結合
	j MRI, 温熱療法など	マグネタイト	マグネタイト	PEG, 葉酸	共有結合
	k MRI, 遺伝子発現	デキストラン被覆 CLIO, MION	CLIO, MION(単結晶酸化鉄ナノパーティクル)	トランスフェリン (Tf)-S-S-CLIO	共有結合
有機物 単核粒子	l 受動的薬物送達	イリノテカン	ポリ乳酸マトリックス	PEG-PPG(プロピレングリコール)-PEG	埋め込み
	m 受動的薬物送達	タモキシフェン	ポリカプロラクトン・マトリックス	Pluronic™ F-68	吸着
	n 受動的薬物送達	ドキソルビシン/ DNA	ポリアスパラギン酸などのマトリックス	PEG	共有結合
	o 血管新生を標的とする遺伝子治療	プラスミドDNA (APTmu-Raf)	陽イオン性脂質ポリマーのマトリックス	インテグリン alphavbeta3-アンタゴニスト	脂質アンカー
	p 遺伝子治療	DNA	シクロデキストリンポリカチオン・マトリックス	トランスフェリン-PEG-アダマンタン・結合体	共有結合
	q 遺伝子治療	<i>Mycobacterium phlei</i> DNA	キトサン・マトリックス	キトサンのアミノ基	共有結合
	r 中性子捕捉療法	ガドリニウム・親水性キレート化合物	キトサン・マトリックス	キトサンのアミノ基	共有結合
	s 中性子捕捉療法	ガドリニウム・ヘキサンジオン	ワックス・マトリックス	葉酸/チアミン-PEG-DSPE, PEG-DSPE	DSPEアンカー
	t 遺伝子治療	陽イオン性脂質を結合させたプラスミドDNA	ワックス・マトリックス	コレステロール-プルラン™	脂質アンカー
	u フォトダイナミックセラピー	ヘマトポルフィリン	固体脂質マトリックス	PEGをスペーサーとした葉酸	コレステロールアンカー

Fukumori, Y., Ichikawa, H. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis.

Adv. Powder Technol., 17, 1-28 (2006)

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

for Speiser p nanoparticles

- 14:** [Couvreur P, Kante B, Lenaerts V, Scailteur V, Roland M, Speiser P.](#) Related Articles, Links



Tissue distribution of antitumor drugs associated with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles.

J Pharm Sci. 1980 Feb;69(2):199-202.

PMID: 7359324 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 15:** [Couvreur P, Kante B, Roland M, Speiser P.](#) Related Articles, Links



Adsorption of antineoplastic drugs to polyalkylcyanoacrylate nanoparticles and their release in calf serum.

J Pharm Sci. 1979 Dec;68(12):1521-4.

PMID: 529043 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 16:** [Marty JJ, Oppenheim RC, Speiser P.](#) Related Articles, Links



Nanoparticles--a new colloidal drug delivery system.

Pharm Acta Helv. 1978;53(1):17-23. No abstract available.

PMID: 643885 [PubMed - indexed for MEDLINE]

薬学では1978年からナノDDSの研究が始まっていた

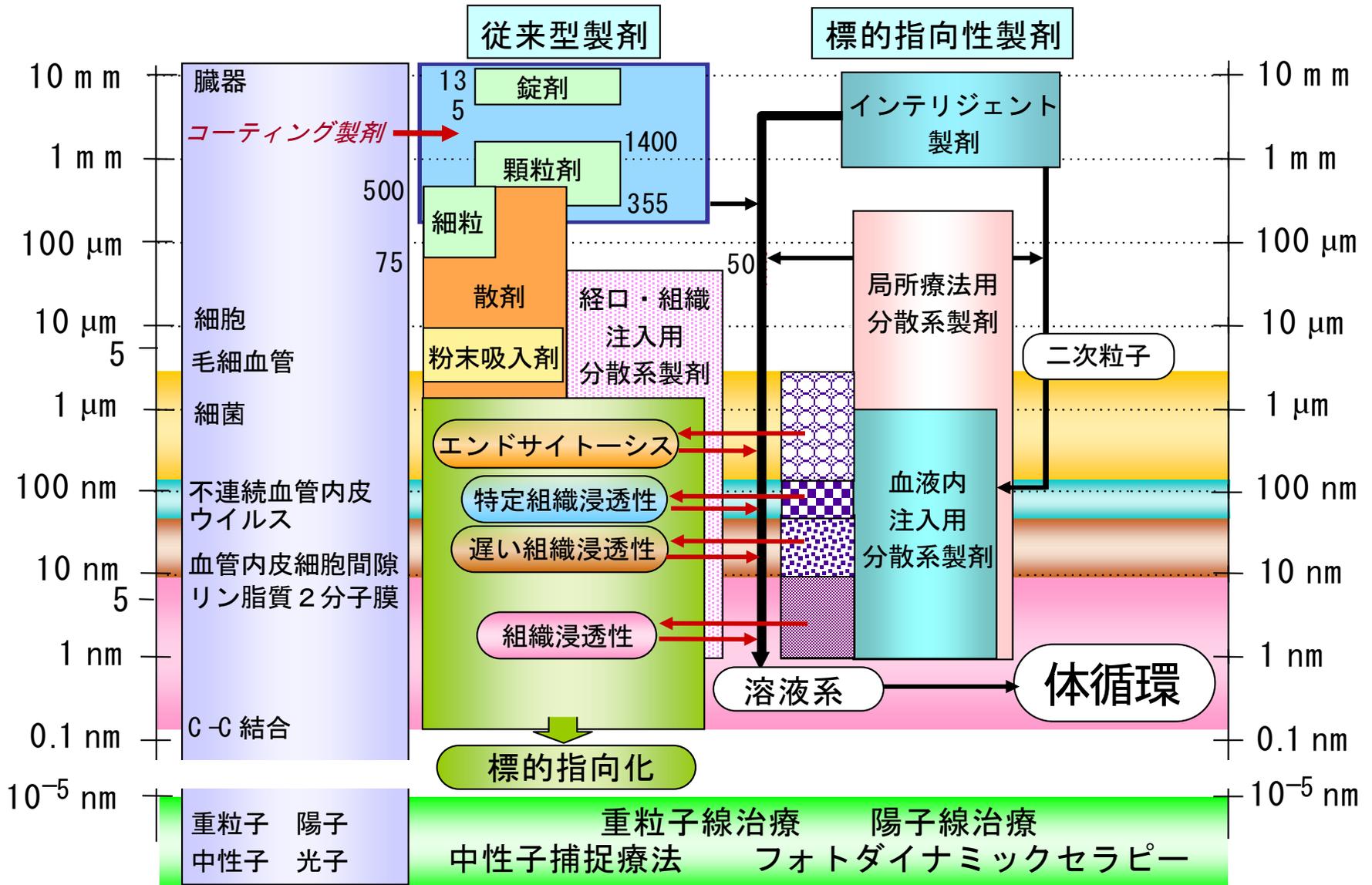


図. 微粒子製剤の粒子径と生体側のサイズ

EPR effect / BSB hypothesis / ABC phenomenon

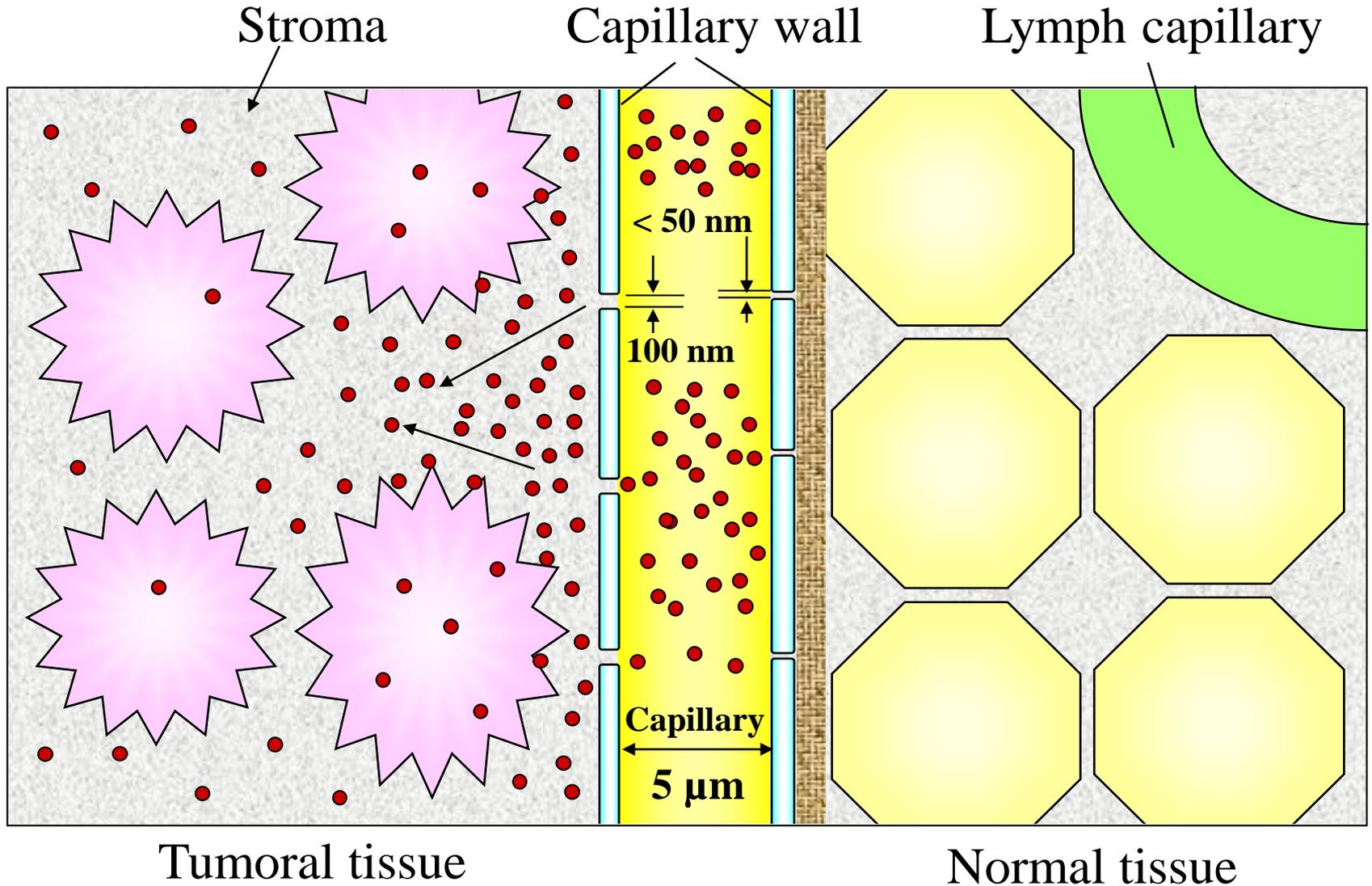
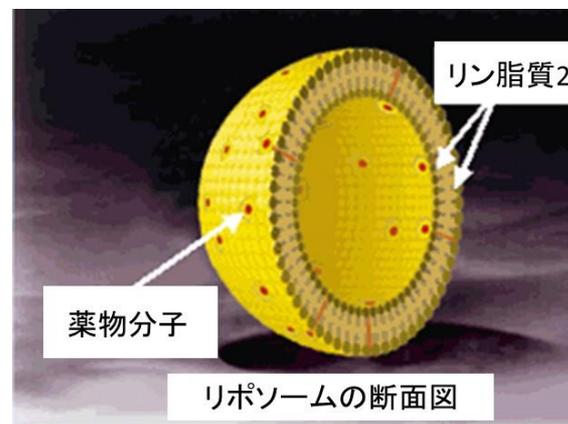


Fig. Penetration of Particles from Capillaries to Tumor

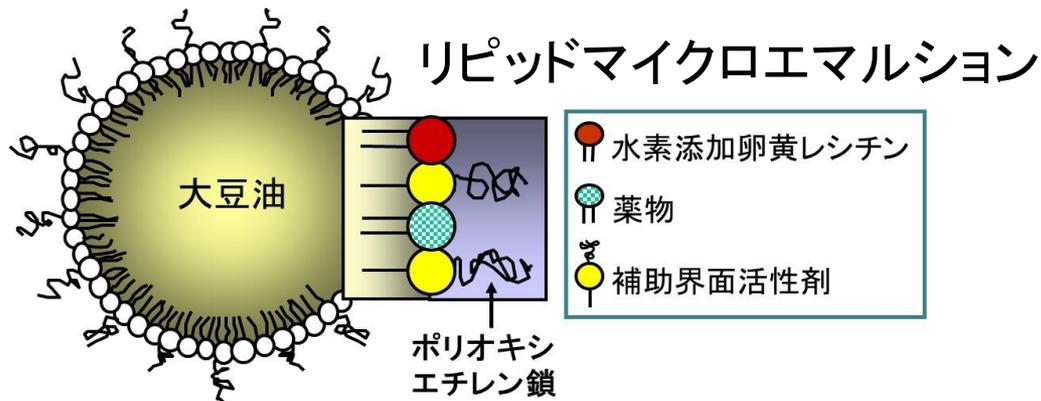
市販のナノ製剤の例(1)



リポソーム

製剤名	ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤		注射用アムホテリシンB リポソーム製剤		静注用ベルテポルフィン	
製品名	ドキシシル注 (2007年、国際1995年)		アムビゾーム点滴注射用 (2006年、国際1990年)		ビスダイン静注用 (2004年、国際1999)	
添加物	HSPC 940.0 mg	MPEG-DSPE 95.8 mg	水素添加大豆リン脂質 DSPG-Na 84 mg	213 mg	乳糖 690 mg	
	コレステロール 31.9 mg		コレステロール 52 mg		EPG 48.75 mg	
	硫酸アンモニウム 31.9 mg		トコフェロール 0.64 mg		DMPC 70.50 mg	
	L-ヒスチジン 20.0 mg		精製白糖 900 mg		パルミチン酸アスコ 0.15 mg	
	精製白糖 15.5 mg		コハク酸二ナトリウム六 27 mg		ルビン酸 0.015 mg	
	pH調整剤 適量		水和物 適量		ジブチルヒドロキシト ルエン	
効能・効果	1)がん化学療法後に増悪した 卵巣癌 2)エイズ関連カポジ肉腫 (ドキシソルビシン塩酸塩:水にやや溶 けにくい)		1)真菌感染症:真菌血症、呼吸器真 菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 2)真菌感染が疑われる発熱性好中 球減少症 (アムホテリシンB:水にほとんど溶けない)		光線力学的療法用製剤 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加 齢黄斑変性症 (ビスダイン:水にほとんど溶けない)	

市販のナノ製剤の例(2)



製剤名	静注用脂肪乳剤		プロポフォール注射剤		アルプロスタジル注射液	
製品名	イントラリポス輸液10% (1994年)		1%ディプリバン注 (1995年)		パルクス注5 µg (1988年)	
添加物	(250 mL中) 精製大豆油 精製卵黄レシチン 濃グリセリン 水酸化ナトリウム	25 g 3 g 5.5 g 適量	(1 mL中) ダイズ油 濃グリセリン 精製卵黄レシチン エデト酸ナトリウム 水和物 pH調整剤	100 mg 22.5 mg 12 mg 0.055 mg 適量	(1 mL中) 精製大豆油 高度精製卵黄レシチン 添加物重量オレイン酸 濃グリセリン 水酸化ナトリウム	100.0 mg 18.0 mg 2.4 mg 22.1 mg 適量
効能・効果	次の場合における栄養補給: 術前・術後、急・慢性消化器疾患、消耗性疾患、火傷(熱傷)・外傷、長期にわたる意識不明状態時 (大豆油:水にほとんど溶けない)		全身麻酔の導入及び維持 集中治療における人工呼吸中の鎮静 (プロポフォール:水にほとんど溶けない)		1) 慢性動脈閉塞症(パージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善 2) 進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善など (アルプロスタジル:水にほとんど溶けない)	

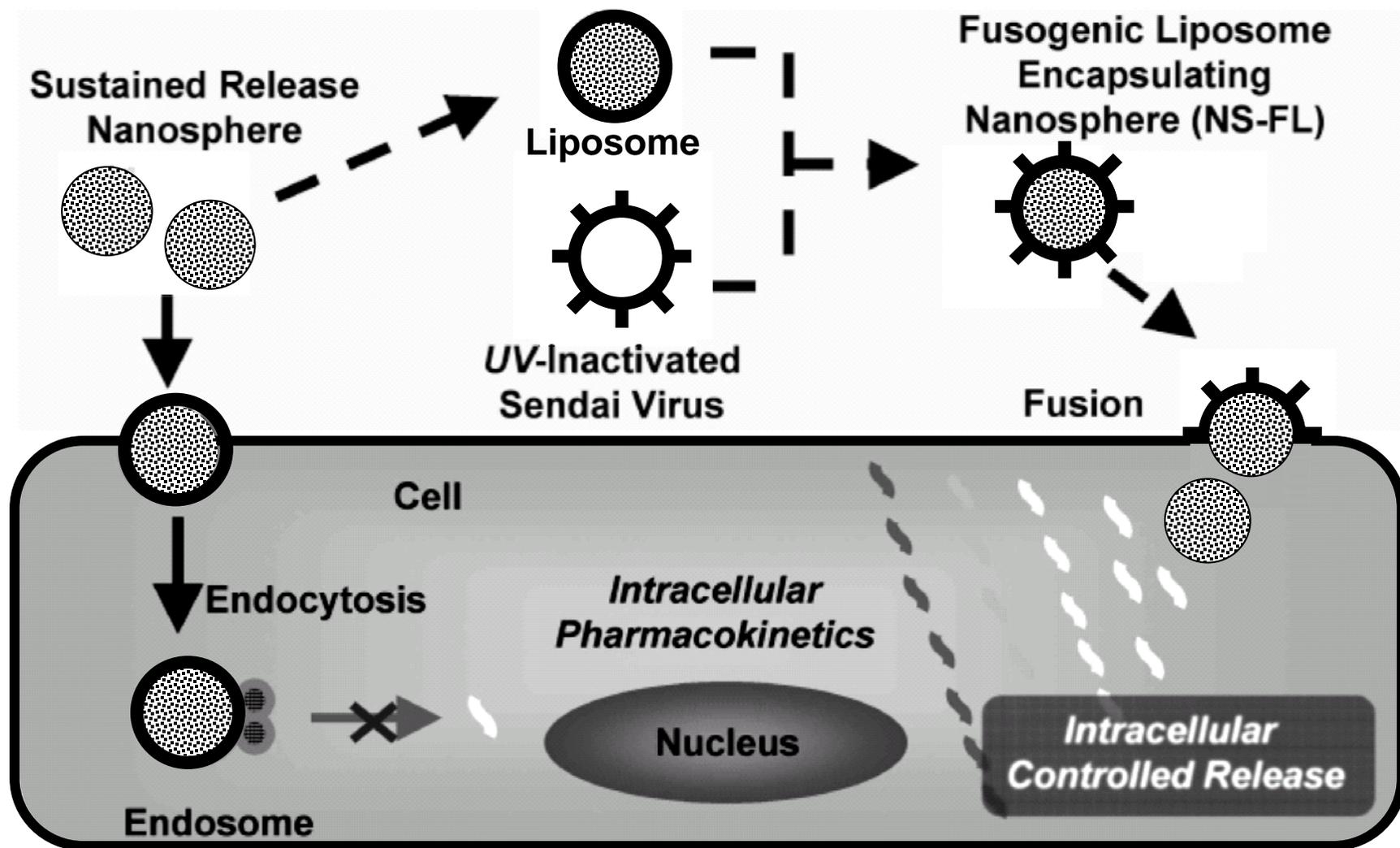


Fig. 10. Novel Hybrid Vector, Fusogenic Liposome, for the Delivery of Sustained Release Nanosphere

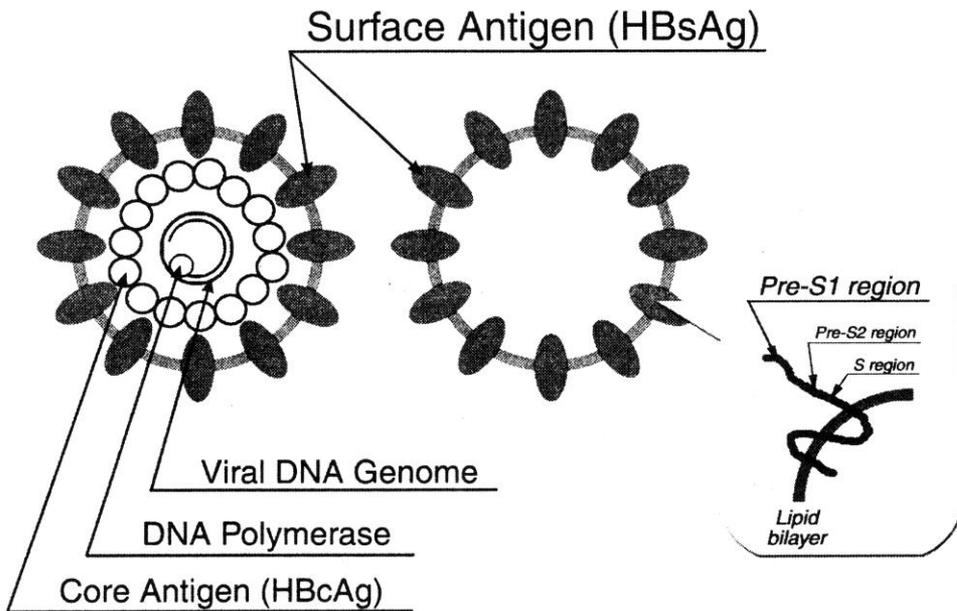


図1 B型肝炎ウイルスと同表面抗原粒子の構造

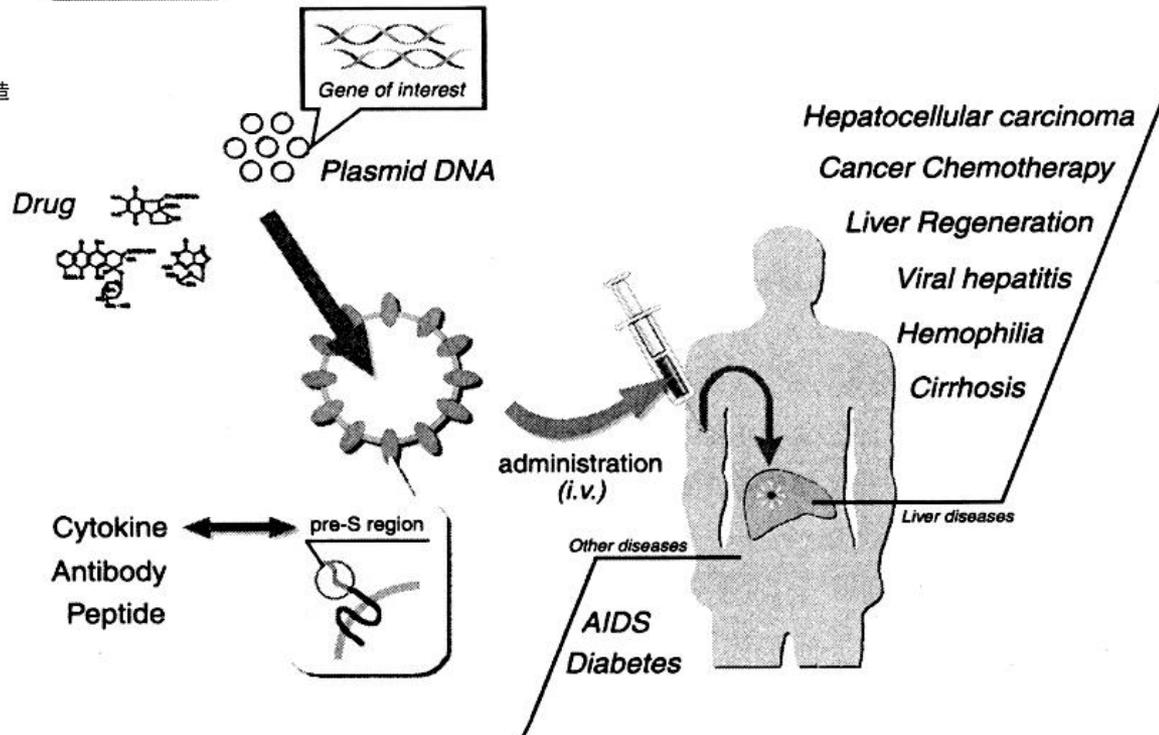


図4 中空バイオナノ粒子を使用したヒト肝臓特異的 DDS および遺伝子治療による各種疾患の治療

S. Kuroda et al., Frontier of Nano-Biotechnology, ed. by M. Ueda, cmc Pub., Tokyo, 2003, pp. 295-304

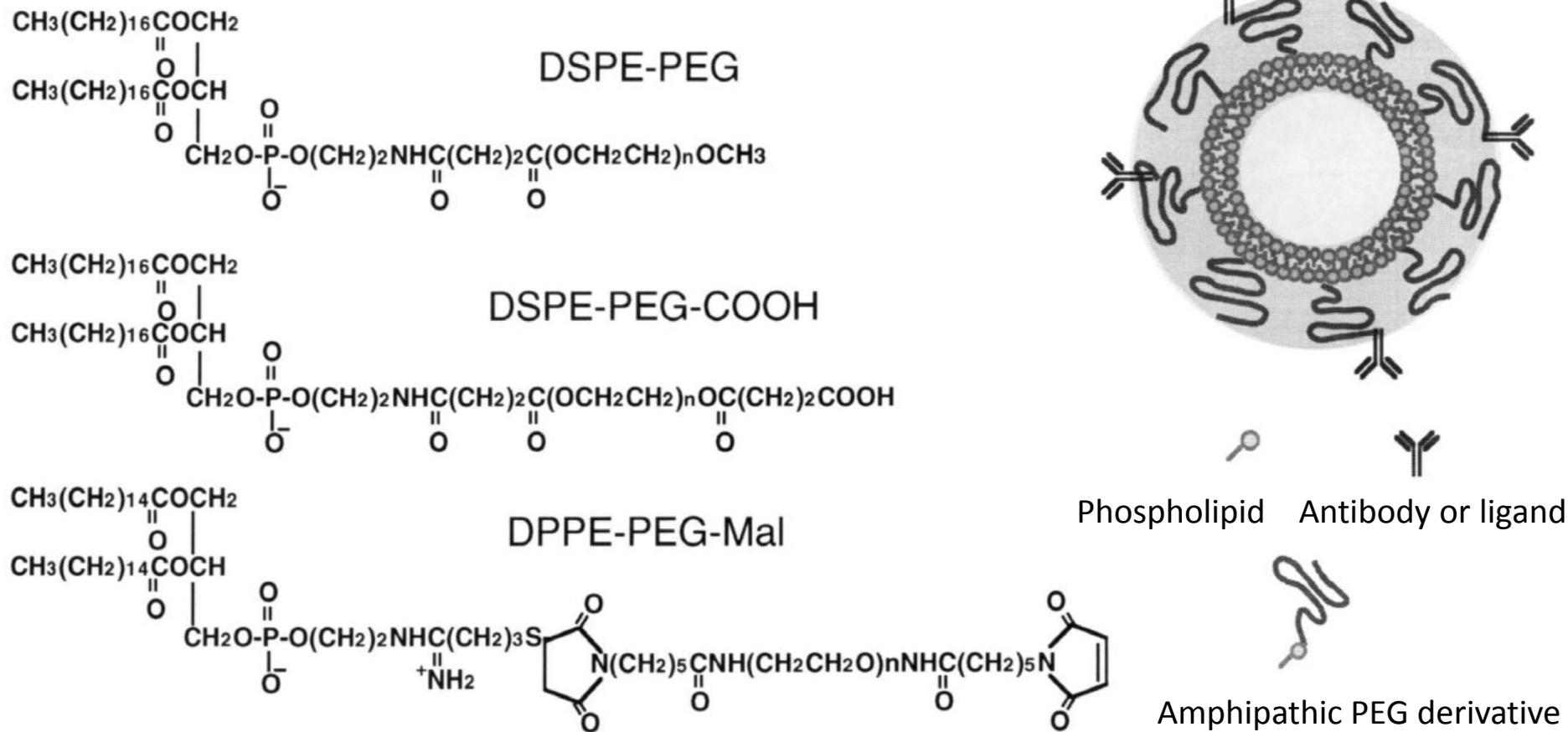


Fig. 5. Pendant type immunoliposome and amphipathic PEG derivatives for preparation of pendant type immunoliposome.

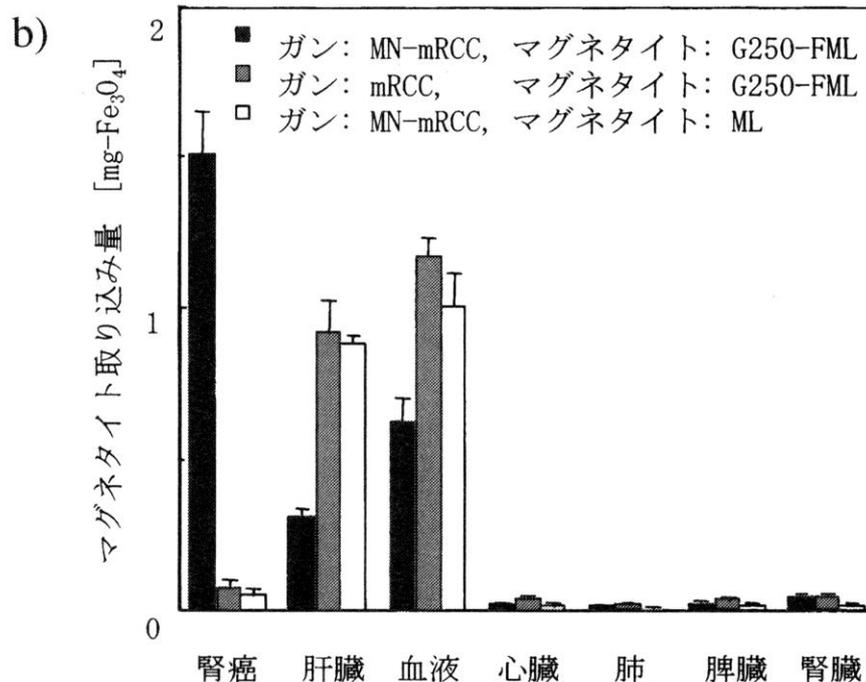
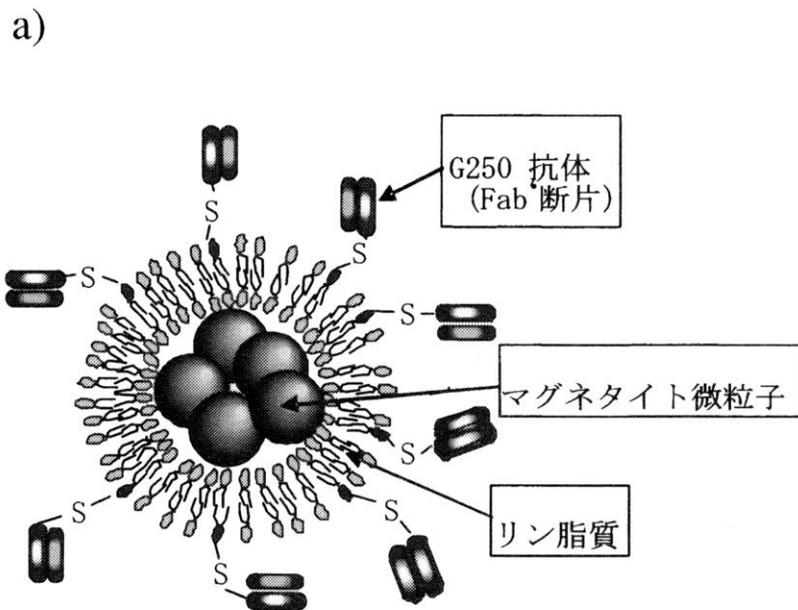


図 2 抗体結合型マグネタイトによる腫瘍へのターゲティング

a) 腎ガン特異的抗体 (G250) を結合したマグネタイト (G250-FML) の模式図。b) G250-FML を血中投与した際の腎ガンへの集積能。MN-mRCC: 抗原を発現している腎ガン, mRCC: 抗原を発現していない腎ガン。G250-FML: 抗体を結合したマグネタイト, ML: 抗体を結合していないマグネタイト

井藤 彰, 本多裕之, 小林 猛,
磁性微粒子を利用した特異的な診断・治療システム,
化学工学, 67 (12), 692-695 (2003)

K. Kataoka et al.,
Advanced Drug Delivery Reviews,
47, 113-131 (2001)

抗がん剤増産へ
高崎工場に新棟
日本化薬

日本化薬は主力の高崎工場（群馬県高崎市）を増強する。約30億円を投じ新たな製剤棟を建設する。がん治療用の注射剤の生産能力を約5割増やす。稼働は2016年5月の予定。がん治療でも後発医薬品の需要が増えていることに対応する。

新棟は地上2階建てで延べ床面積は約2000

平方。注射剤を凍結乾燥させたり容器に充填したりする設備を置く。新棟では、近く製造承認を申請する計画の「高分子ミセル」と呼ぶタイプの抗がん剤について、承認取得後の量産も担

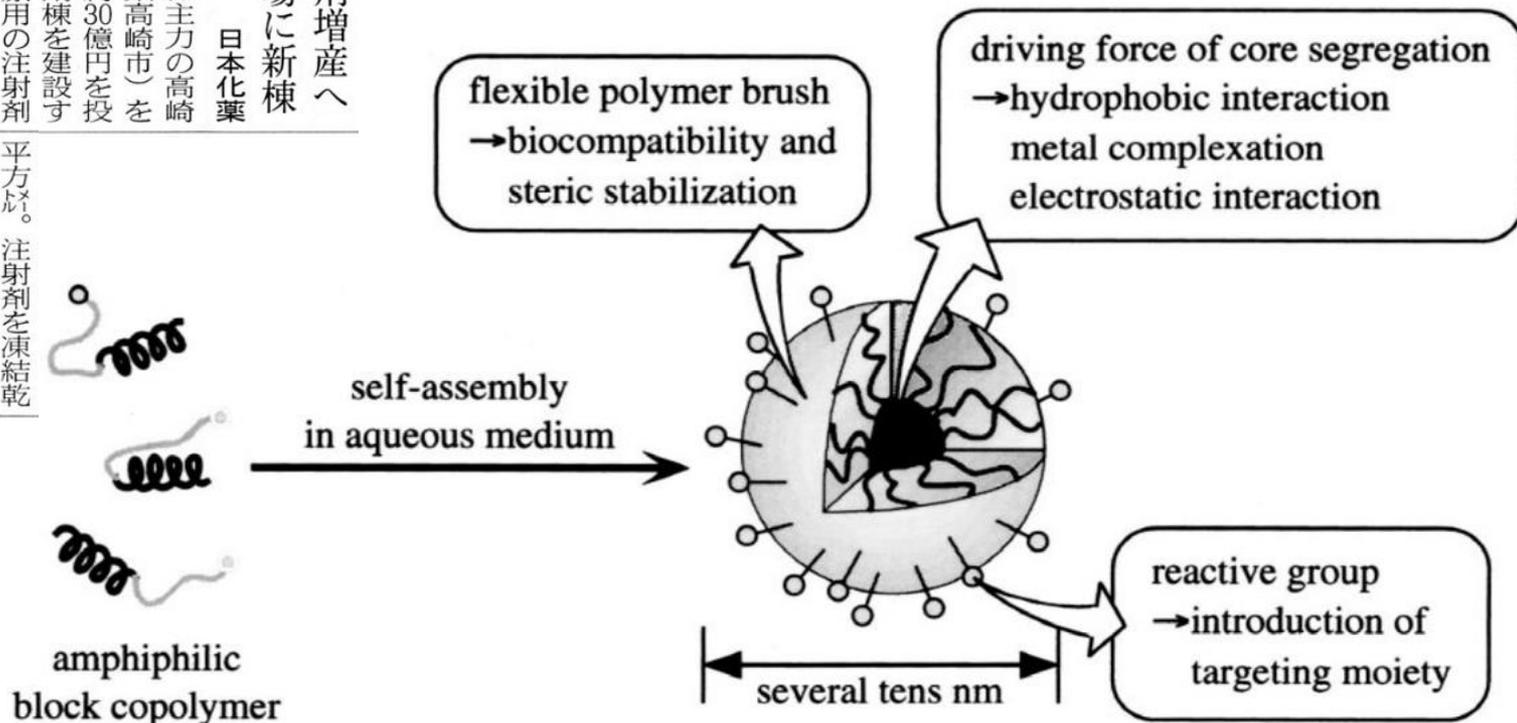


Fig. 1. Features of polymeric micelles that are relevant for drug delivery.

新規抗がん薬内包高分子ミセル NK105 の第Ⅲ相臨床試験結果のお知らせ

平成28年7月5日

日本化薬株式会社

日本化薬株式会社（本社：東京、代表取締役社長：鈴木政信）は本日、自社で開発を進めている抗がん薬内包高分子ミセルNK105の転移・再発乳癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目が達成されなかったことをお知らせいたします。今回行われた試験は、転移・再発乳癌を対象とした、NK105群とパクリタキセル製剤群との週1回投与による有効性、安全性を比較する無作為化・国際共同試験です。主要評価項目は無増悪生存期間の統計学的な非劣性です。本試験におけるNK105の有効性および安全性に関する詳細な解析を実施し、その結果は、今後開催される学術集会で発表する予定です。今後の研究開発の方針については、引き続き検討して参ります。

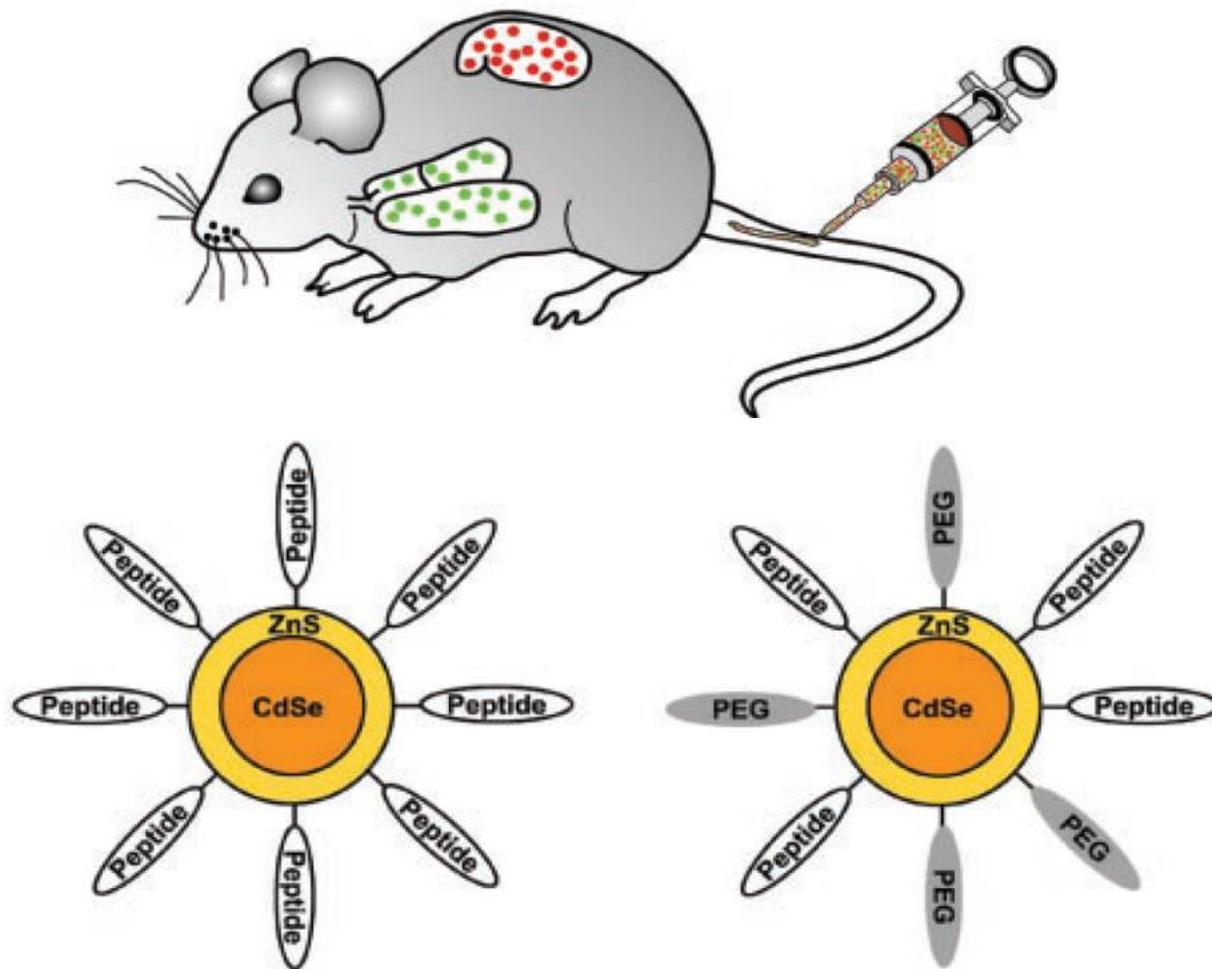


Fig. 1. Schematic representation of qdot targeting. Intravenous delivery of qdots into specific tissues of the mouse. (*Upper*) Design of peptide-coated qdots. (*Lower*) Qdots were coated with either peptides only or with peptides and PEG. PEG helps the qdots maintain solubility in aqueous solvents and minimize nonspecific binding.

Akerman ME, Chan WC, Laakkonen P, Bhatia SN, Ruoslahti E. Nanocrystal targeting in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 1;99(20):12617-21. Epub 2002 Sep 16.

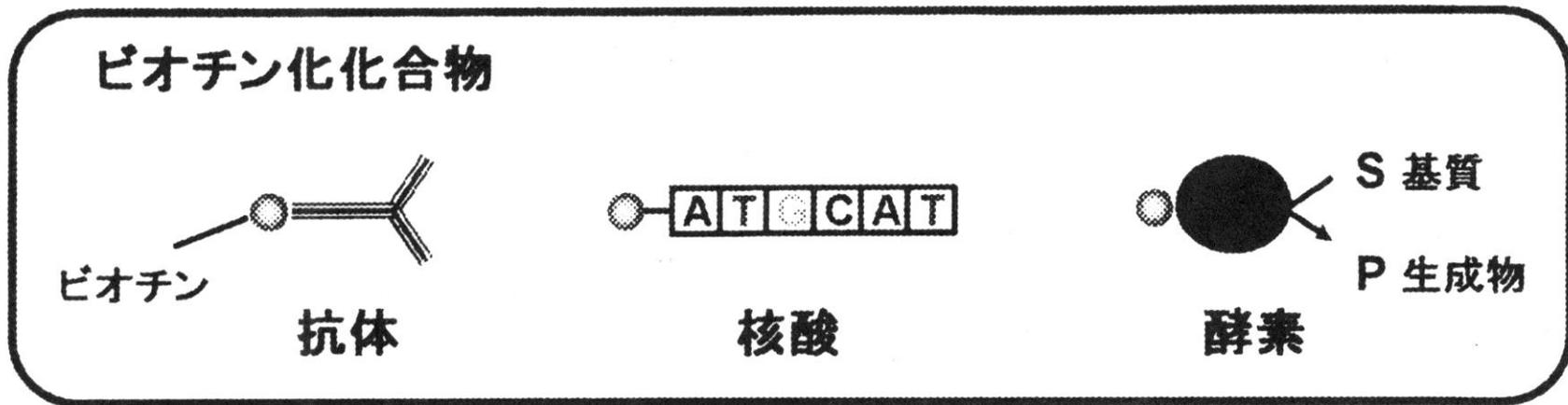
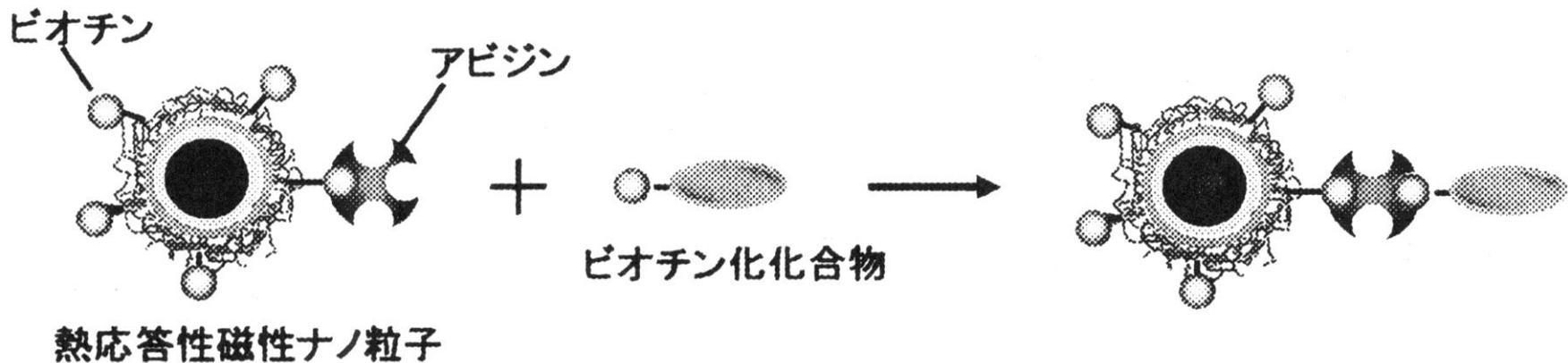


図 ビオチン-アビジン相互作用を利用した生体分子の磁性ナノ粒子への固定化

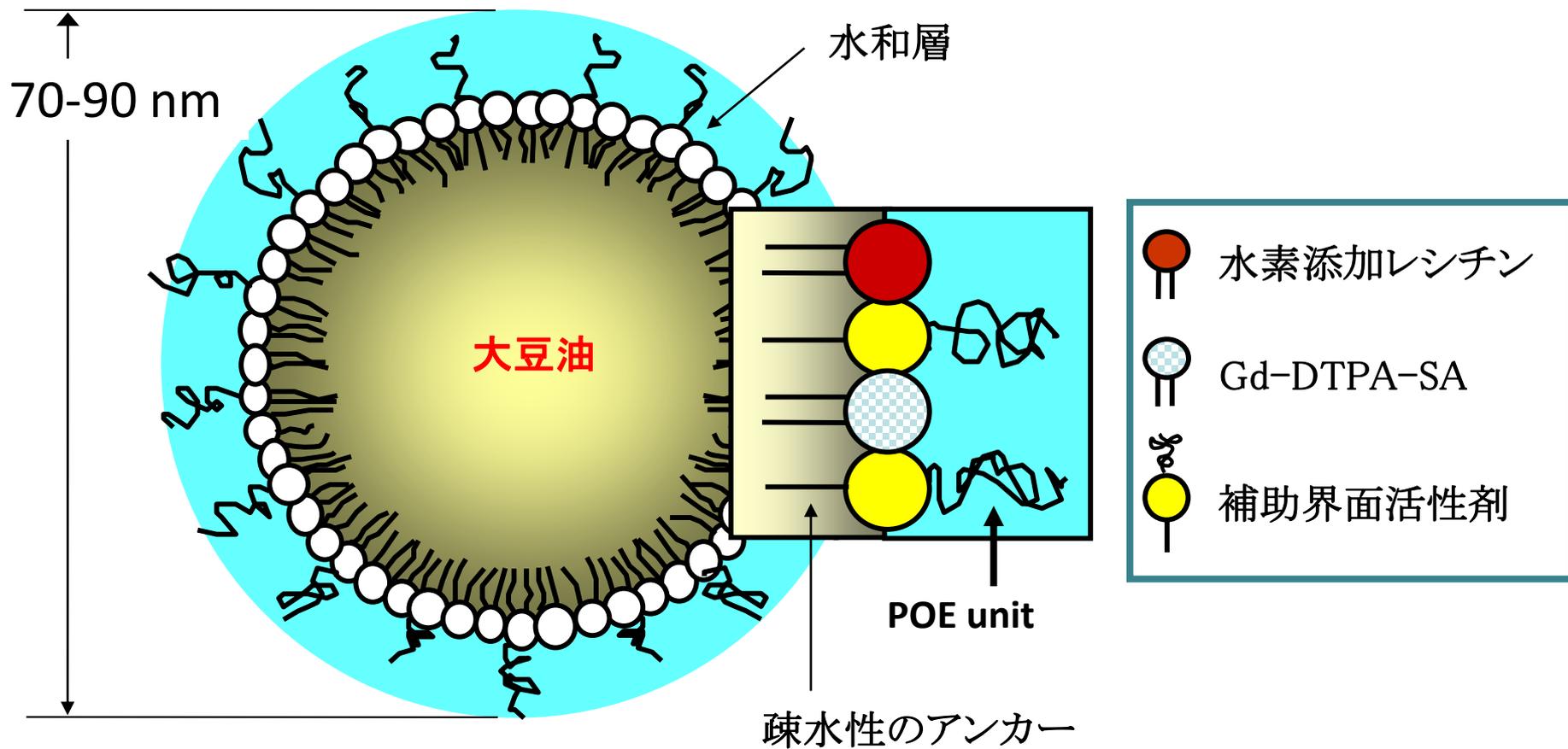
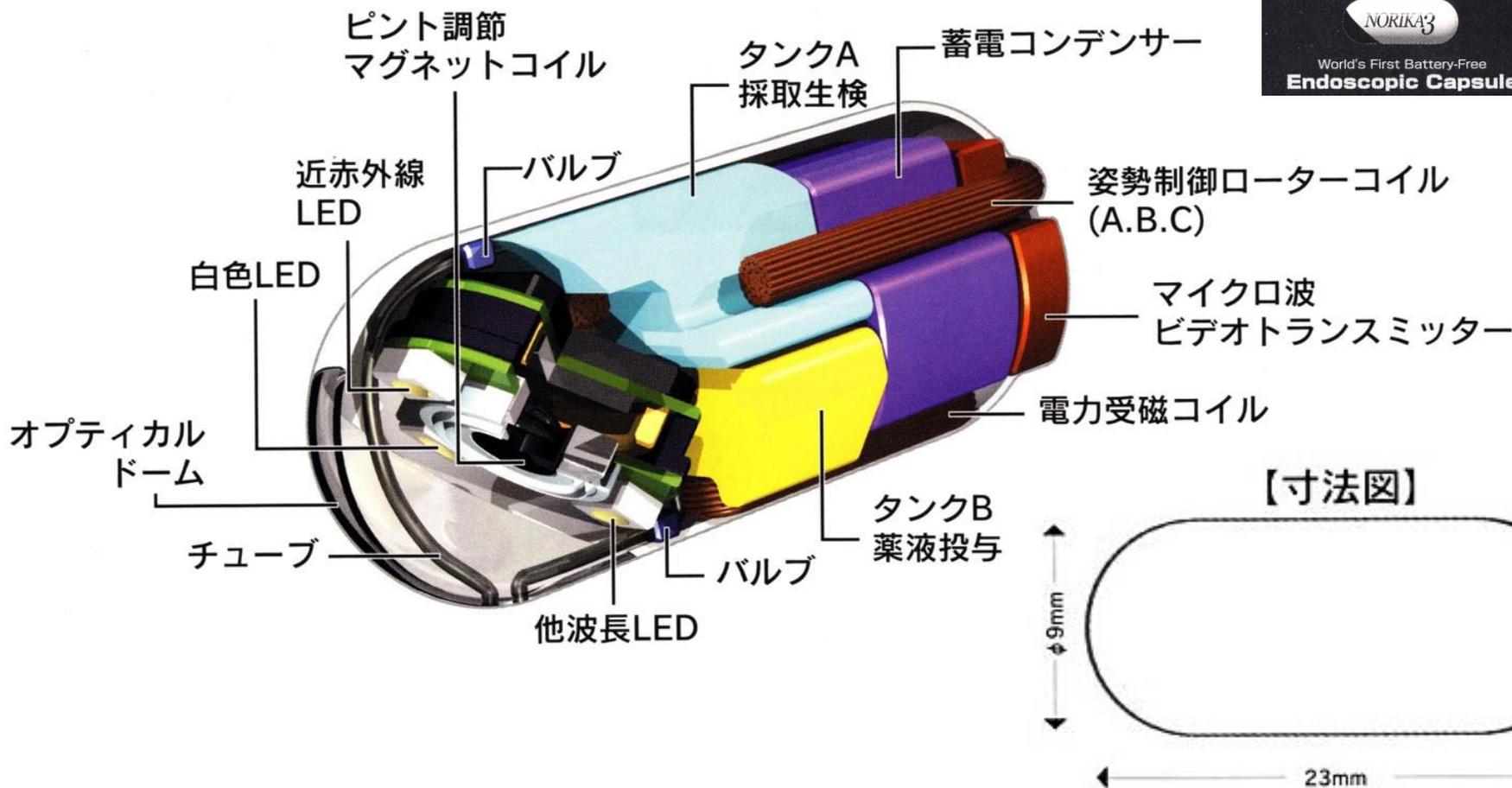
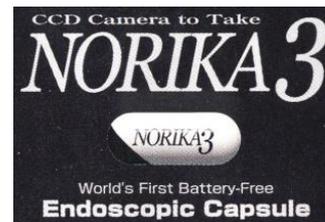


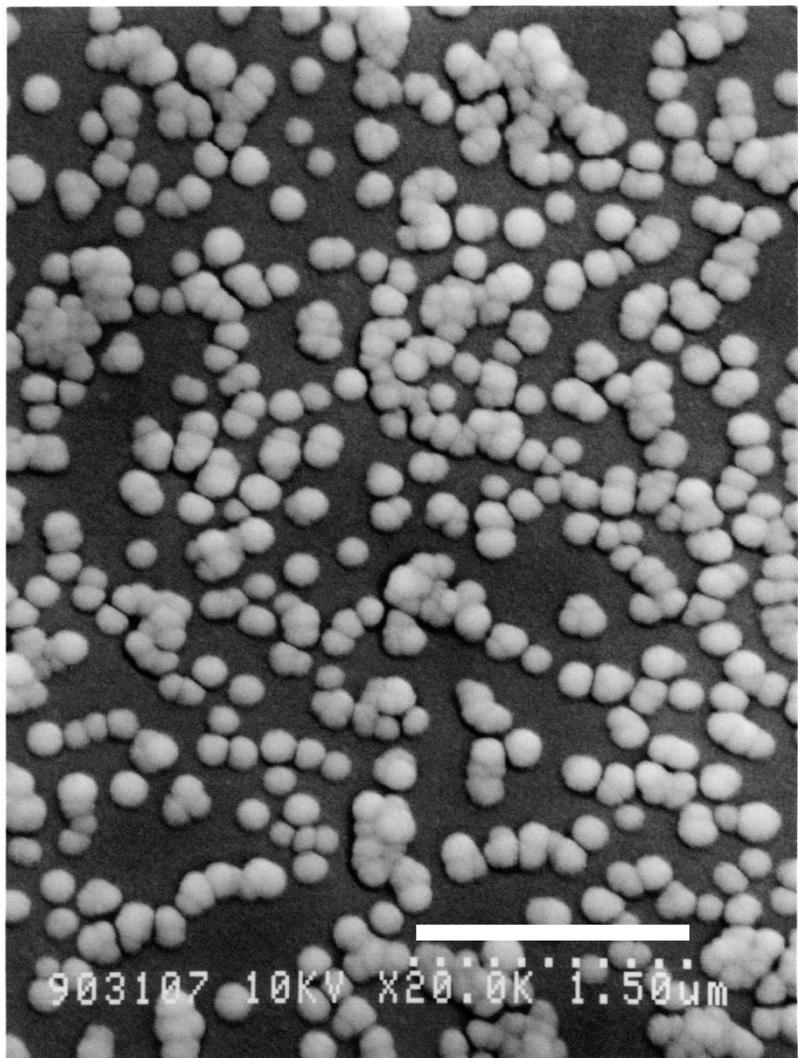
図. がん中性子捕捉療法用脂質ナノ粒子の構造

Miyamoto M, Hirano K, Ichikawa H, Fukumori Y, Akine Y, Tokuyue K, *Chem. Pharm. Bull.* 47(2) 203–208 (1999).
 Miyamoto M, Hirano K, Ichikawa H, Fukumori Y, Akine Y, Tokuyue K, *Biol. Pharm. Bull.* 22(12) 1331–1340 (1999).
 Watanabe T, Ichikawa H, Fukumori Y, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (2002) 119–124.
 Ichikawa H, Watanabe T, Tokumitsu H, Fukumori Y, *Current Drug Delivery*, 4, 131-140 (2007)

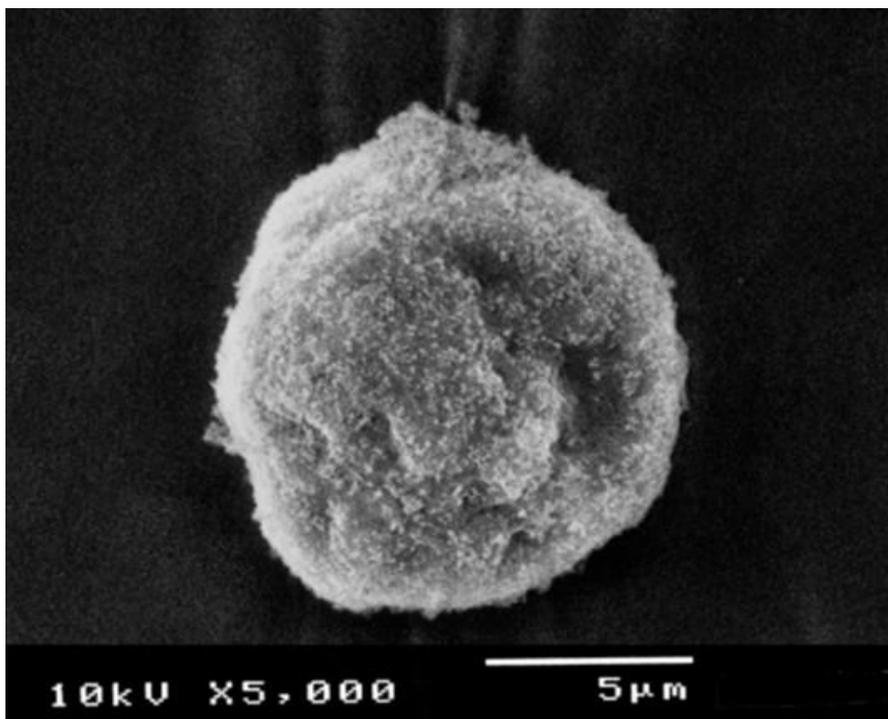
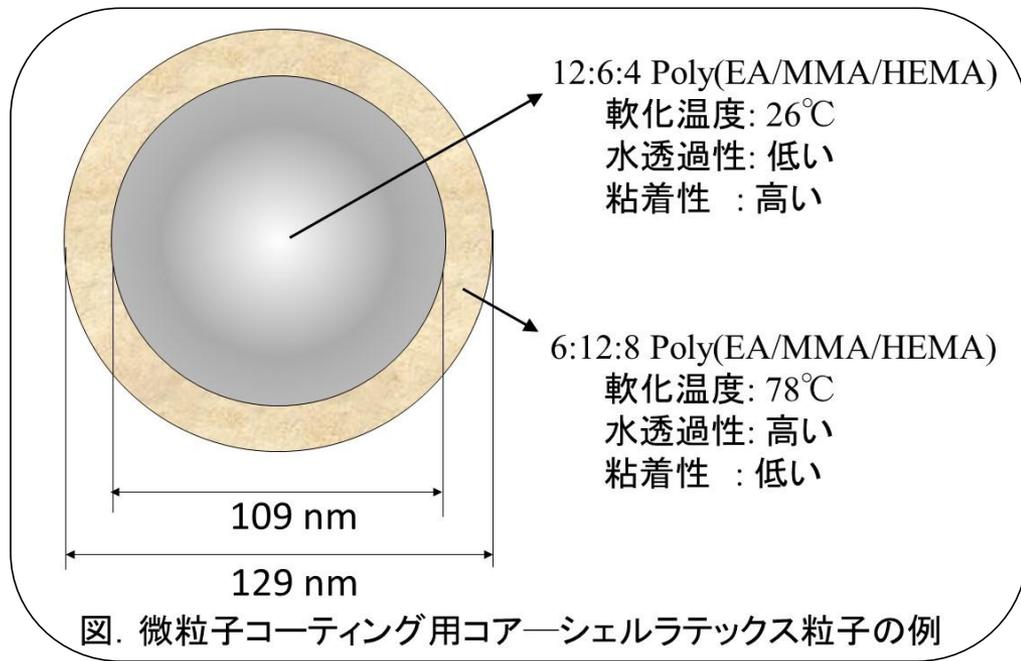
4 ナノ構造と医療



当チームが開発したカプセル型内視鏡「NORIKA」システムは超小型カプセル型CCDカメラと無線で制御・操縦するコントローラ、電力送信と姿勢制御用のコイルを内蔵したベストで形成される。外形は直径9mm、長さ23mmのピル型、筐体部分は樹脂を使用する。内部側面に3つの姿勢制御ローターコイルを囲むように配置し、レンズ部分は周囲にピント調整マグネットコイルと4つのLED、中央の空間部にはバルブをつけたタンクを2つ置く。電力を蓄えるための蓄電コンデンサーとマイクロ波送信部を含めてカメラが完成する。



広川典夫氏撮影



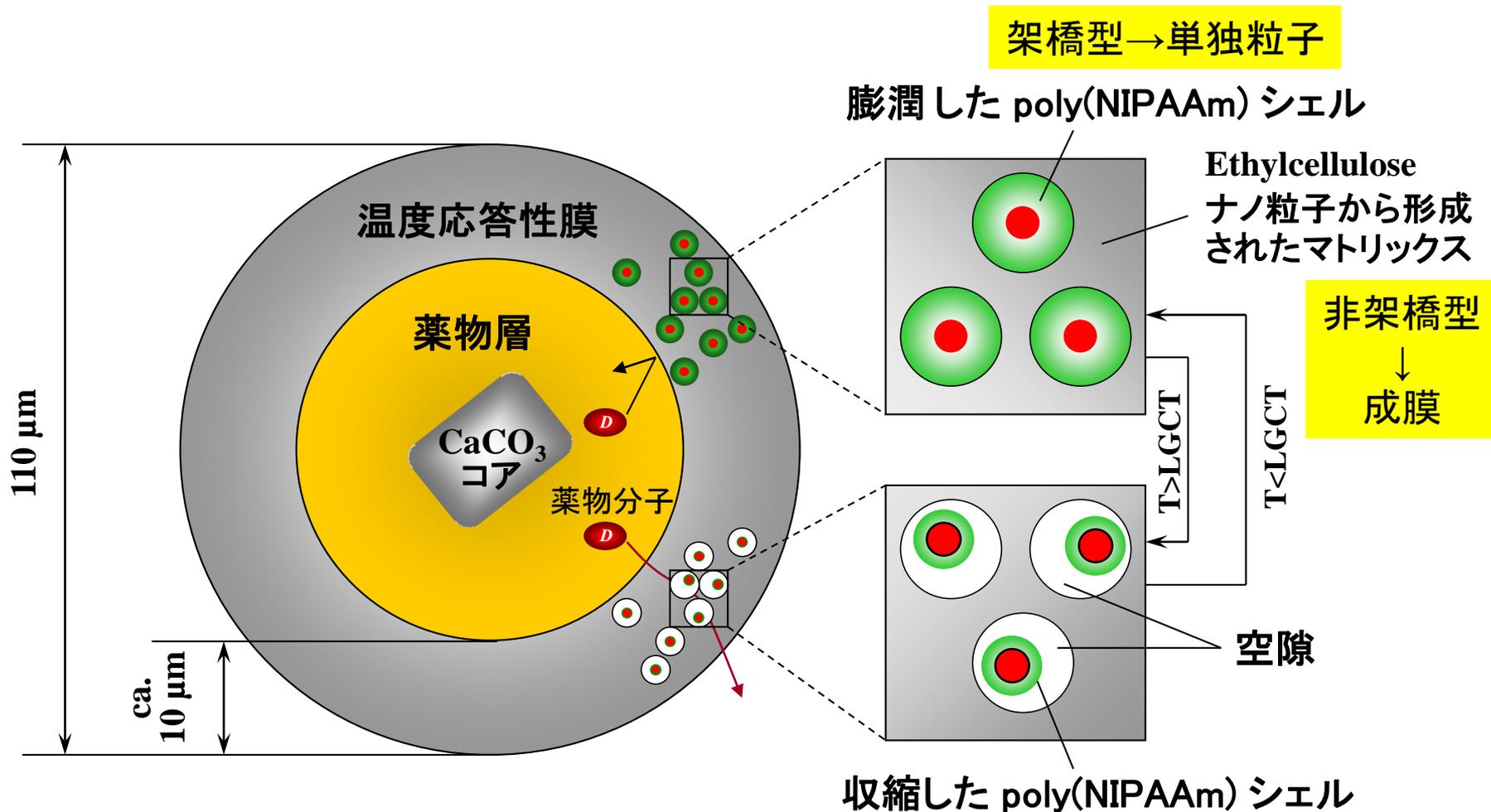
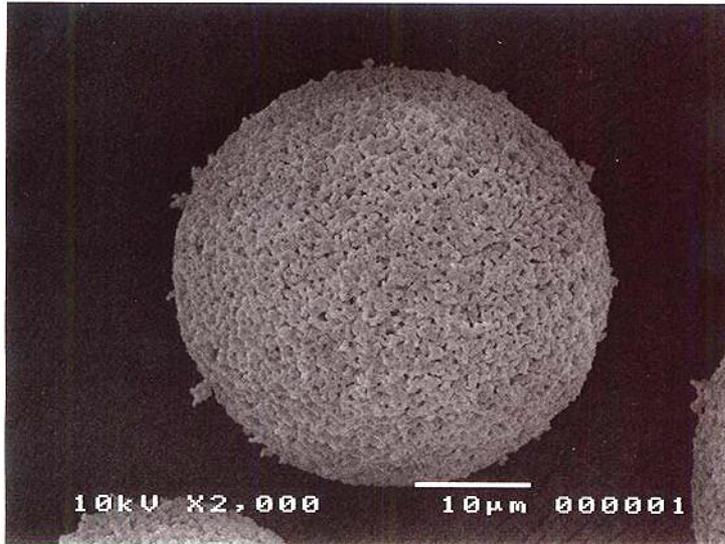


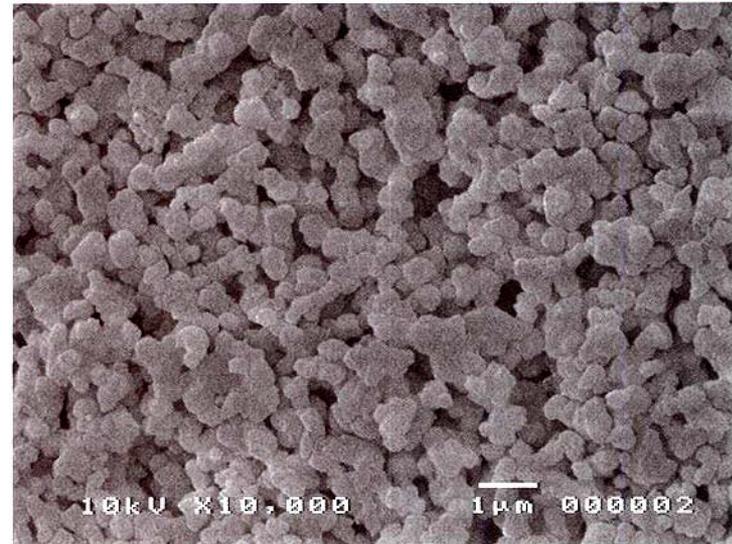
図. ナノ複合粒子から構築された温度応答性薬物放出マイクロカプセル (高温で膜透過性が高い)

Hideki Ichikawa, Yoshinobu Fukumori. A Novel Positively Thermosensitive Controlled-Release Microcapsule with Membrane of Nano-Sized Poly(N-isopropylacrylamide) Gel Dispersed in Ethylcellulose Matrix. *J. Controlled Release*, 63 (1-2), 107-119 (2000).

A (Just after spray-dried)



B ((Expanded view) Just after spray-dried)



C (After sintered at 1050°C for 4 h)

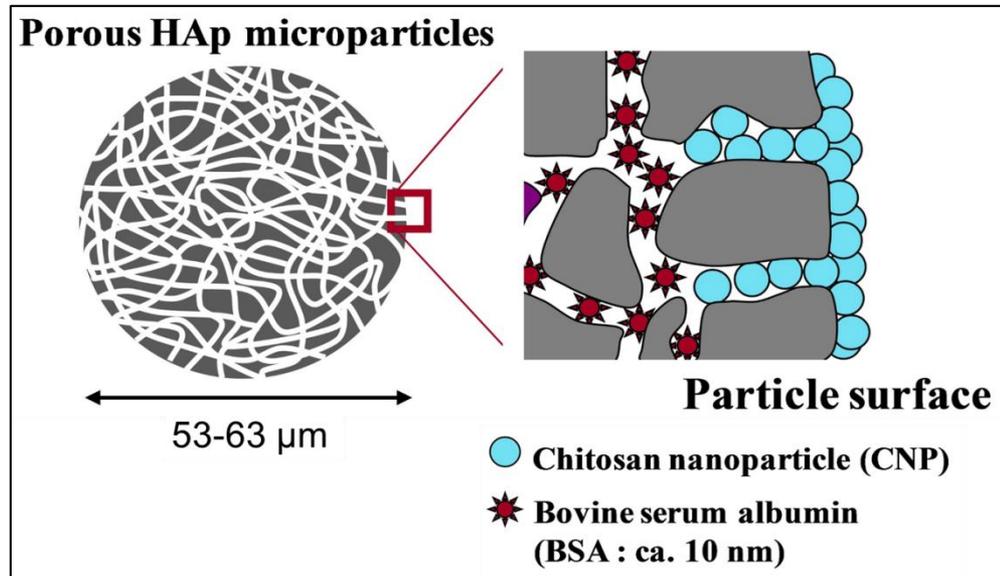


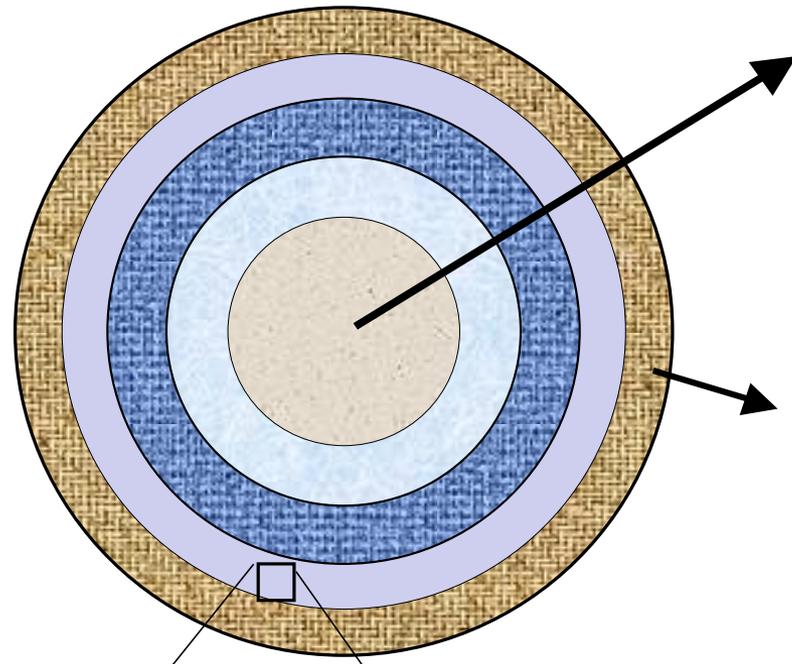
Fig. 24. SEM Photographs of Particles Obtained by Spray-Drying of Sintered-HAp Slurry and Subsequent Sintering at 1050°C

アドバンス 5

コーティング剤とナノテクノロジー

- 1 コーティング製剤の構造
- 2 芯粒子
- 3 コーティング剤
- 4 コーティング装置
- 5 乾式粉体コーティング
- 6 粒子の凝集とその制御

1 コーティング製剤の構造

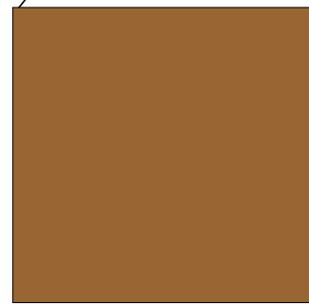


芯の特性

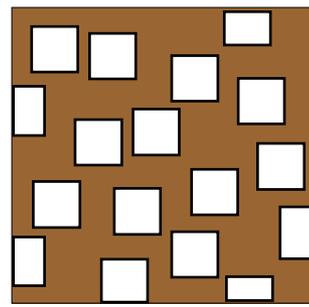
- 粒子径・粒度分布・粒子形状・粒子密度・空隙率・表面粗度・機械的強度・表面摩損度、
- 吸水性・透水性・浸透圧・膨潤性・
- pH・溶解性・薬物溶解度

膜の特性

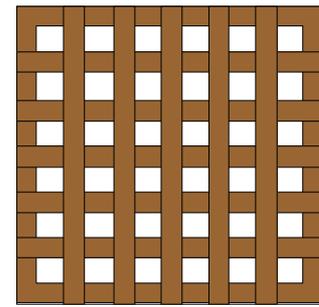
- 膜厚・密度・空隙率、
- 水透過性・薬物透過性・膨潤性・
- 溶解性・荷電・薬物との相互作用、
- 機械的強度



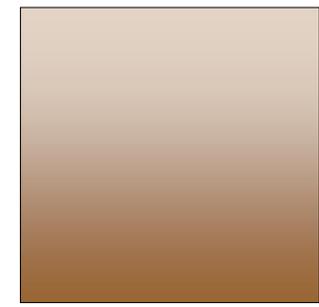
均質構造



ランダム多相混合系



規則多相混合系



傾斜構造

図. マイクロカプセルの構造と物性の制御因子

2 芯粒子

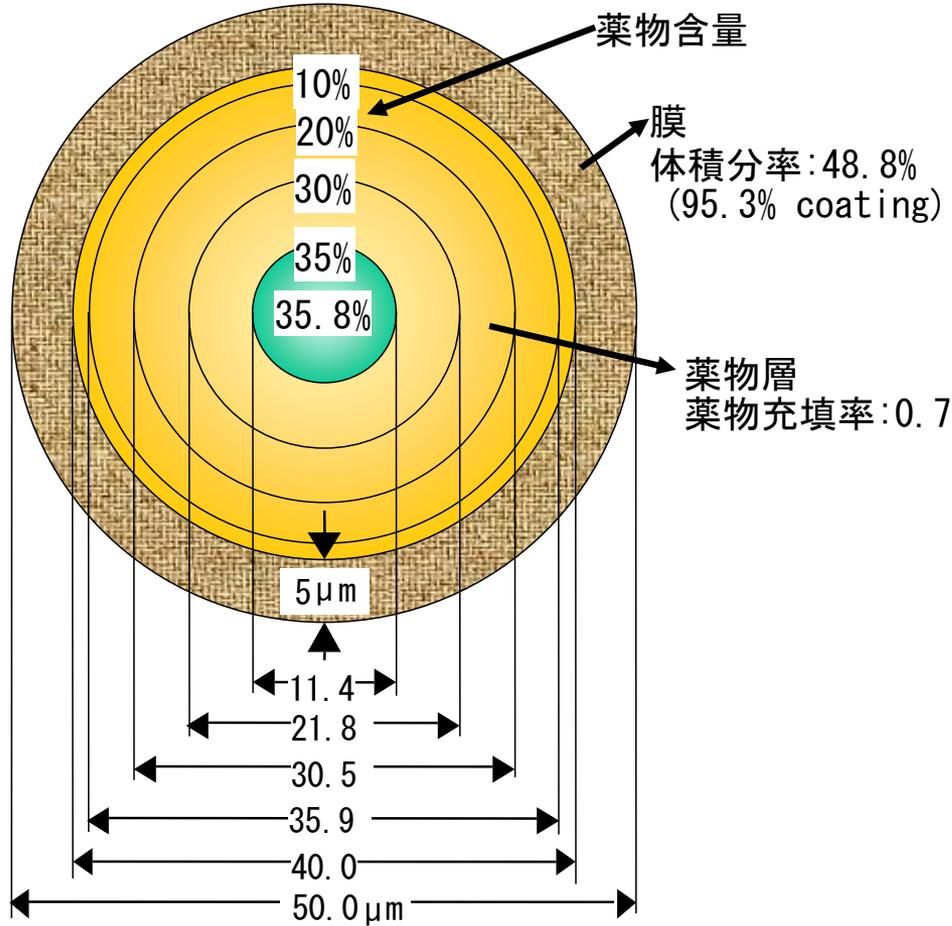


図. 50 μm のマイクロカプセルの構造と薬物含量

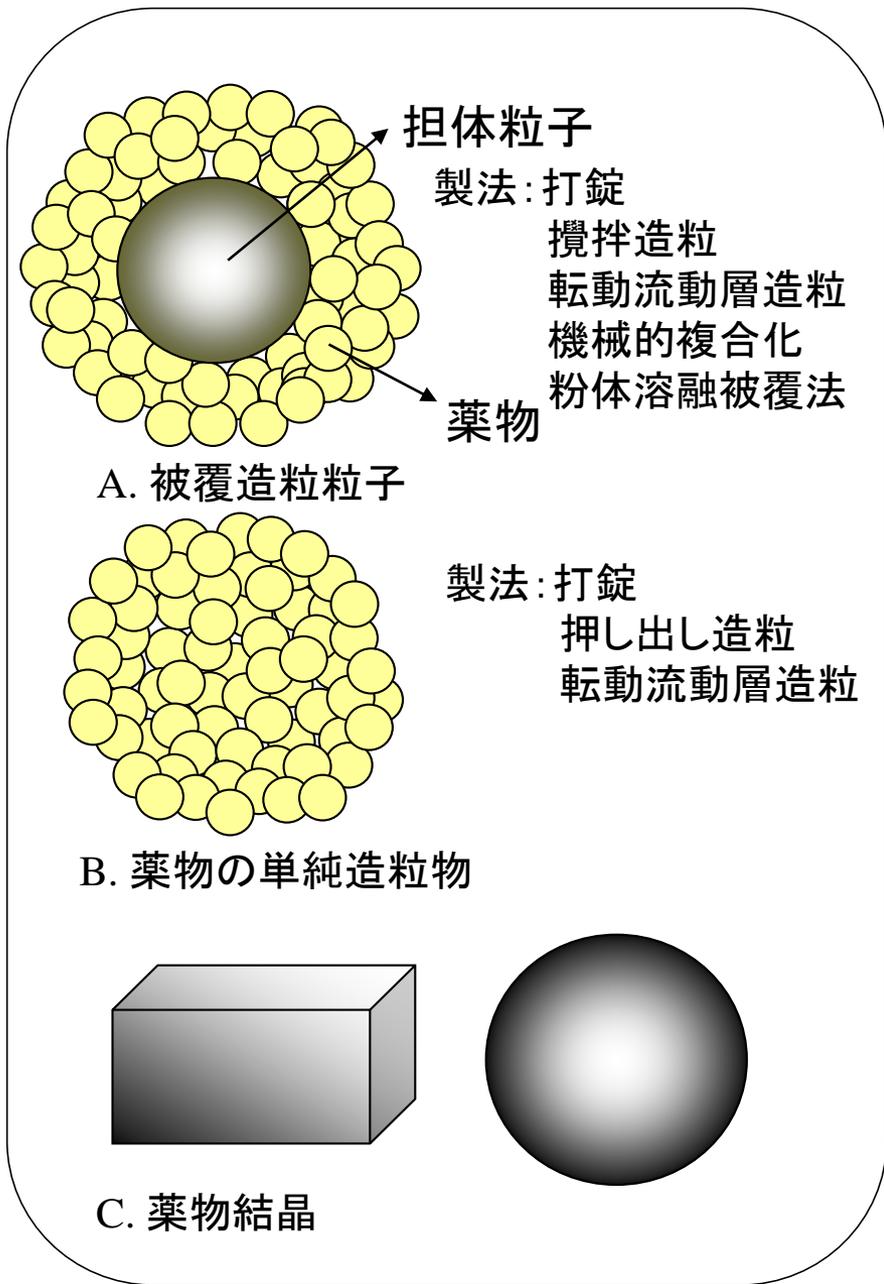


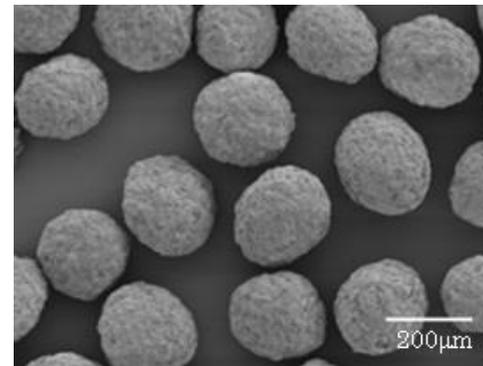
図 芯粒子の代表的な構造

表. 代表的な市販の芯粒子

種類	商品名	供給先	溶状	適用形態	主成分
芯粒子	ノンパレル 101/103/105	フロイント産業		造粒物	ショ糖 - デンプン / ショ糖 / 乳糖 - 結晶セルロース造粒物
	セルフィア 102/203/305/507/ SCP100	旭化成		造粒物	結晶セルロース造粒物

ノンパレル

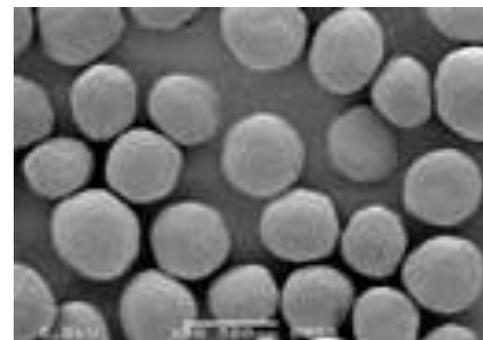
ラインナップ	ノンパレル®-101	ノンパレル®-103	ノンパレル®-105	ノンパレル®-108
成分	精製白糖 コーンスターチ	精製白糖	乳糖 結晶セルロース	D-マンニトール
規格	医薬品添加物規格 「白糖・デンプン 球状顆粒」	医薬品添加物規格 「精製白糖球状顆粒」	医薬品添加物規格 「乳糖・結晶セルロース 球状顆粒」	日本薬局方 「D-マンニトール」
グレード (粒径)	20-24 (850~710 μ m) 24-32 (710~500 μ m) 32-42 (500~355 μ m)		32-42 (500~355 μ m) 50-83 (300~180 μ m)	32-42 (500~355 μ m) 200 (250~150 μ m) 100 (150~75 μ m)



NP-108

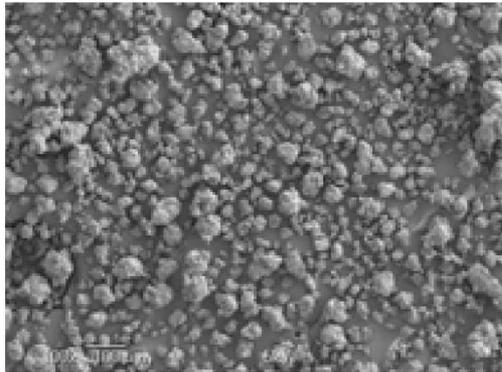
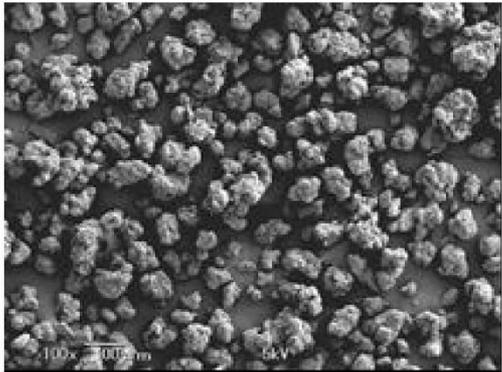
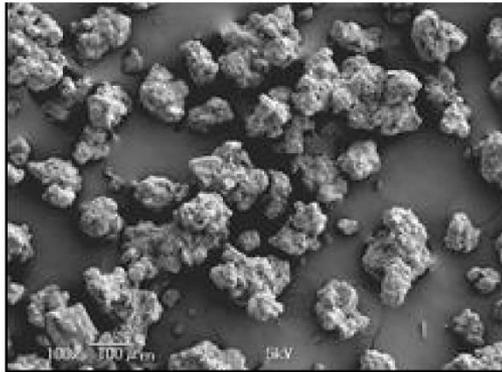
セルフィア

グレード	粒度範囲 (μ m)	真球度 (-)	見掛け密度 (g/cm ³)	摩損度 (%)	吸水率 (%)
CP-102	106-212	1.2	0.83	0.0	100
CP-203	150-300	1.1	0.87	0.0	100
CP-305	300-500	1.1	0.97	0.0	110
CP-507	500-710	1.2	0.97	0.0	70

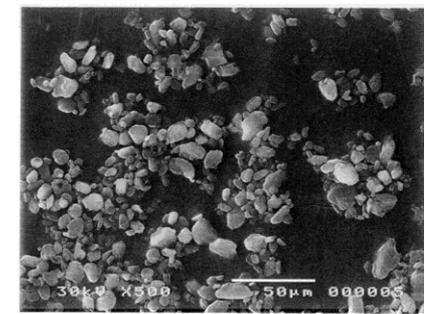
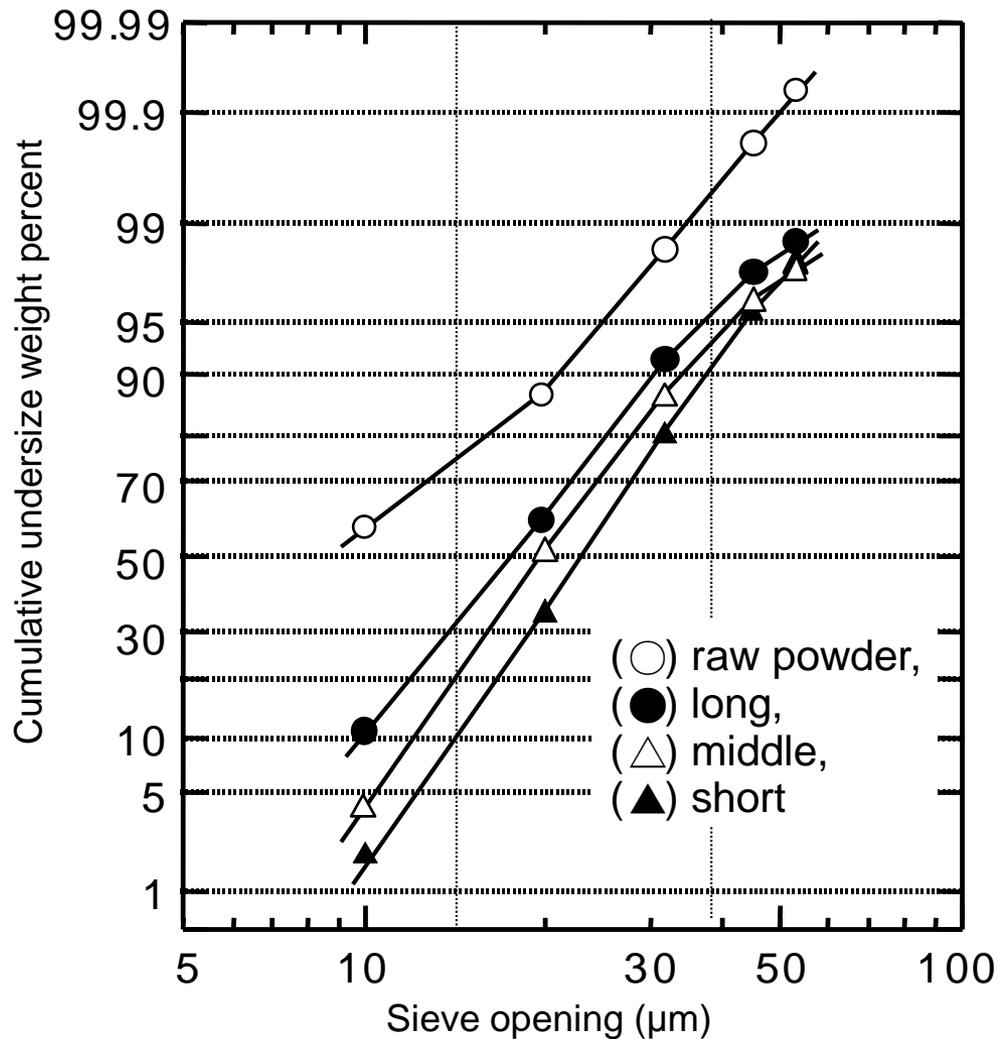


CP-305

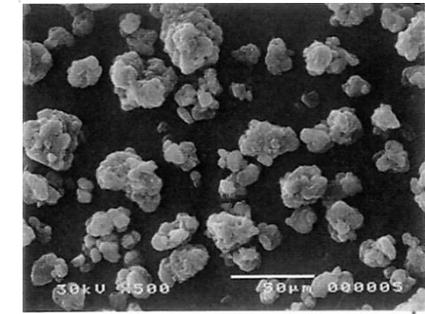
《ラインナップ》

製品		グラニューール F	グラニューール S	グラニューール R	
規格		日本薬局方「D-マンニトール」(USP、Ph.Eur.「Mannitol」適合)			
自社規格	粒度規格	250 μm on:2 % 以下 45~250 μm:40~80 % 45 μm pass:20~60 %	500 μm on:2 % 以下 75~500 μm:50 % 以上 75 μm pass:20~50 %	500 μm on:2 % 以下 75~500 μm:80 % 以上 75 μm pass:20 % 以下	
	安息角	42°以下	40 °以下	40 °以下	
物性値※	粒度分布	D ₁₀	30 μm	41μm	78μm
		D ₅₀	65 μm	83μm	154μm
		D ₉₀	137 μm	147μm	253μm
	かさ密度	0.49 g/mL	0.55 g/mL	0.53 g/mL	
	安息角	39°	33 °	34 °	
SEM写真					

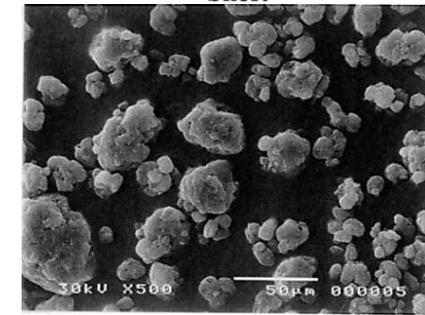
※物性値は代表値であり、規格ではありません。



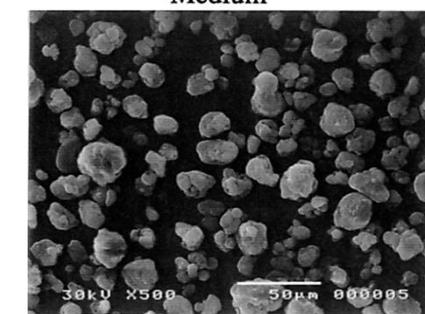
Phenacetin powder



Short



Medium



Long

図 微細造粒物の粒度分布に及ぼすドラフトチューブ長の影響(25%結合剤)
Eudragit L30D でフェナセチン粉体を造粒

Hideki Ichikawa, Yoshinobu Fukumori. Microagglomeration of Pulverized Pharmaceutical Powders Using the Wurster Process I. Preparation of Highly Drug-incorporated, Subsieve-sized Core Particles for Subsequent Microencapsulation by Film-coating. *Int. J. Pharm.*, 180, 195-210 (1999).

3 コーティング剤

コーティング剤の分類

湿式スプレー法	有機溶剤溶液系		エチルセルロース, 腸溶性高分子 胃溶性高分子
	水溶液系		メチルセルロース, ヒプロメロース, ヒドロキシプロピルセルロース, 腸溶性高分子
	水系分散系	高分子ラテックス	アクリル系高分子, シリコン
		擬ラテックス	アクリル系高分子, エチルセルロース
		微粉碎有機粉体	エチルセルロース
		脂質エマルション	グリセリド
		無機物超微粒子	シリカゲル
		LCST高分子	メチルセルロース, ヒプロメロース, ヒドロキシプロピルセルロース
乾式法	機械的粉体被覆法		脂質, 高分子, ワックス
	粉体溶融被覆法		脂質, ワックス, マクロゴール, 高級アルコール
	溶融液体スプレー法		脂質, ワックス, マクロゴール, 高級アルコール
	可塑剤スプレー法		高分子粉体

1) 溶液系コーティング剤

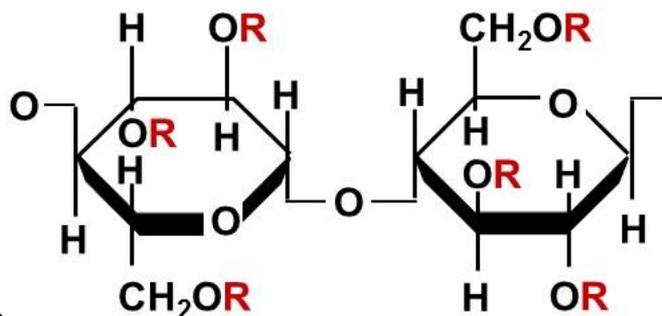
表. 代表的な市販の溶液系コーティング用材料

商品名	供給先	溶状	適用形態	主成分
Kollidon VA64	BASFジャパン	水溶性	水溶液	6:4 Poly(Vinylpyrrolodone/Vinylacetate)
Kollidon 20, 30	BASFジャパン	水溶性	水溶液	ポリビニルピロリドン (PVP)
Opadry	日本カラコン	水溶性	水溶液	水溶性高分子, 可塑剤, 顔料などの混合物
TC-5	信越化学	水溶性	水溶液	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)
HPC-SL, SSL, SSM	日本曹達	水溶性	水溶液	ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)
CMEC	フロイント産業	腸溶性	水—エタノール溶液	カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC)
HPMCP	信越化学	腸溶性	水—エタノール溶液	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)
Eudragit E100	デグサジャパン	胃溶性	有機溶媒溶液	Poly(BMA/MMA/DAEMA)
Eudragit L, S	デグサジャパン	腸溶性	有機溶媒溶液	Poly(MMA/MAA)
Eudragit RS100, RL100	デグサジャパン	水不溶	有機溶媒溶液	1:2:0.1, 1:2:0.2 Poly(EA/MMA/TAMCl)

MAA: メタクリル酸, MMA: メタクリル酸メチル, EA: アクリル酸エチル, MA: アクリル酸メチル, TAMCl:

trimethylammonioethylmethscrylate chloride, DAEMA: dimethylaminoethylmethacrylate, BMA: メタクリル酸ブチル

Chemical Structures of Typical Cellulose-Based Coating Materials (Solution-type)



Water-insoluble

Ethylcellulose (EC) **R: —H, —C₂H₅**

Water-soluble

Hydroxypropyl cellulose (HPC) **R: —H or** $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH}_2\text{CH—O—} \end{array} \right]_m \text{H}$

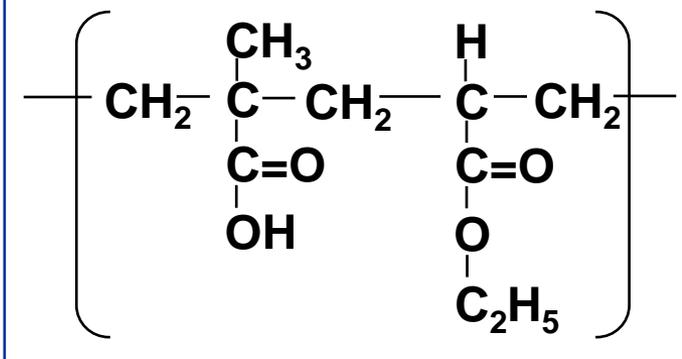
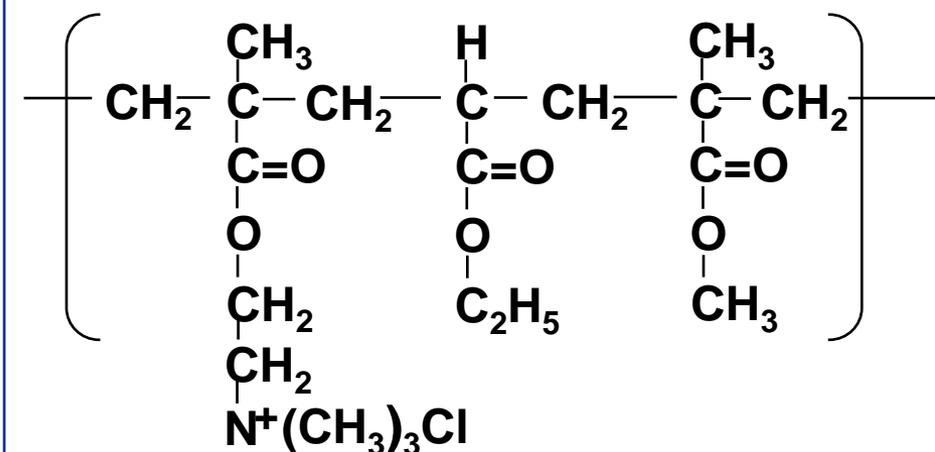
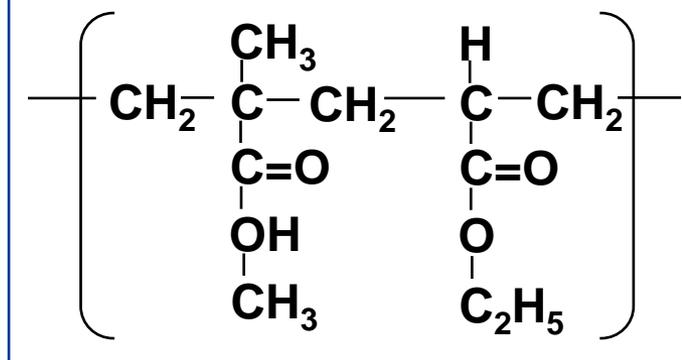
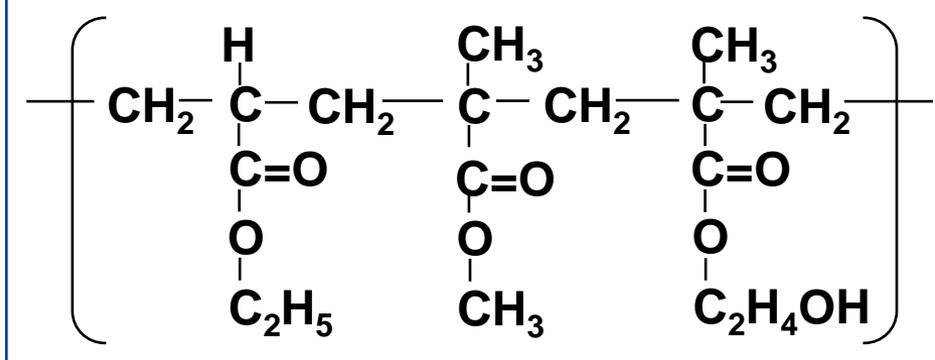
Hypromellose (HPMC) **R: —H, —CH₃ or** $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{—CH}_2\text{CH—O—} \end{array} \right]_m \text{H}$

2) 水系分散系コーティング剤

表. 代表的な市販の分散系コーティング用材料

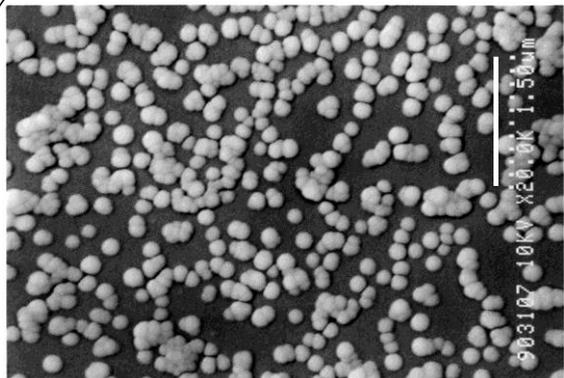
種類	商品名	供給先	溶状	適用形態	主成分
分散系膜剤	EC N-10F	信越化学	水不溶	水系分散剤	エチルセルロース (EC)
	Aquacoat	大日本製薬	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	セリオスコート	旭化成	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	Surerease	日本カラコン	水不溶	擬ラテックス	エチルセルロース (EC)
	Eudragit RS30D	デグサジャパン	水不溶	擬ラテックス	1:2:0.1 Poly(EA/MMA/TAMCl)
	Eudragit RL30D	デグサジャパン	水不溶	擬ラテックス	1:2:0.2 Poly(EA/MMA/TAMCl)
	Eudragit NE30D	デグサジャパン	水不溶	ラテックス	2:1 Poly(EA/MMA)
	Eudragit L30D	デグサジャパン	腸溶性	ラテックス	1:1 Poly(MAA/EA)
	Eudragit FS30D	デグサジャパン	腸溶性	ラテックス	7:3:1 Poly(MA/MMA/MAA)
	Aqoat	信越化学	腸溶性	水系分散剤	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
	Aquateric	FMC	腸溶性	水系分散剤	セルロースアセテートフタレート (CAP)
	Kollicoat MAE30D/DP	BASFジャパン	腸溶性	水系分散剤	1:1 Poly(EA/MAA)
	Kollicoat EMM30D	BASFジャパン	水不溶	水系分散剤	2:1 Poly(EA/MMA)
	Kollicoat SR30D	BASFジャパン	水不溶	水系分散剤	Polyvinyl acetate

MAA: メタクリル酸, MMA: メタクリル酸メチル, EA: アクリル酸エチル, MA: アクリル酸メチル, TAMCl: trimethylammonioethylmethacrylate chloride, DAEMA: dimethylaminoethylmethacrylate, BMA: メタクリル酸ブチル

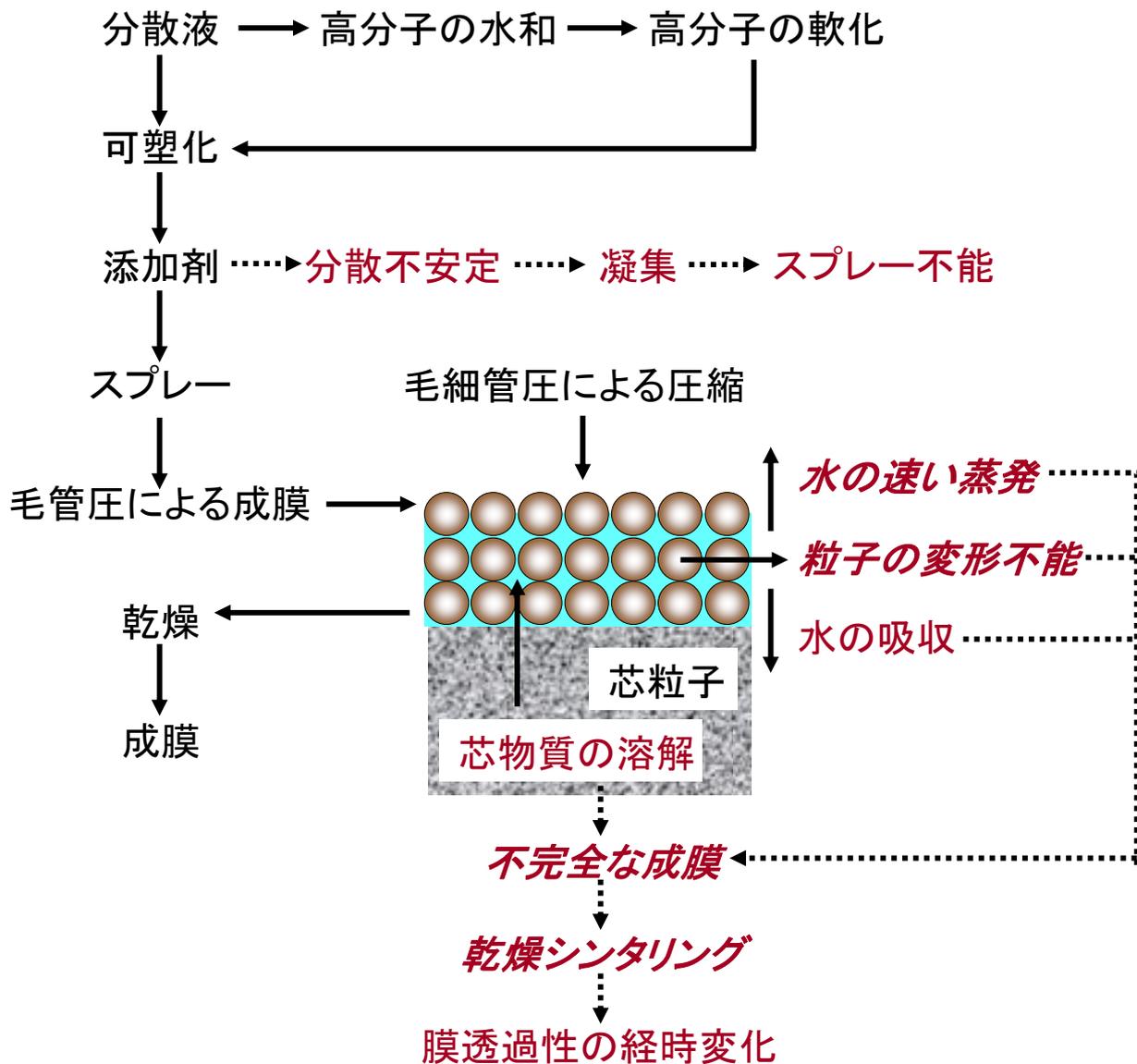
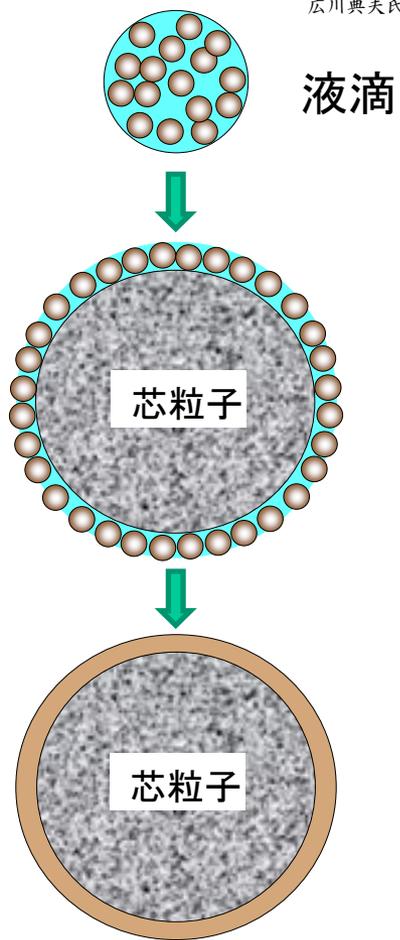
Eudragit L30D**Eudragit RS/RL 30D****Eudragit NE30D****Poly(EA/MMA/HEMA)**

Chemical Structures of Typical Acrylate-Based Coating Materials (Latex type)

Yoshinobu Fukumori, Yumiko Yamaoka, Hideki Ichikawa, Yoshikazu Takeuchi, Tomoaki Fukuda, Yoshifumi Osako. Coating of Pharmaceutical Powders by Fluidized Bed Process. III. Aqueous Coating with Ethyl Acrylate-Methyl Methacrylate-2-Hydroxyethyl Methacrylate Copolymer and the Dissolution Properties of the Products. *Chem. Pharm. Bull.*, 36 (8), 3070-3078 (1988).



広川典夫氏撮影



分散剤からの成膜とその阻害要因

熱機械分析法 (TMA)

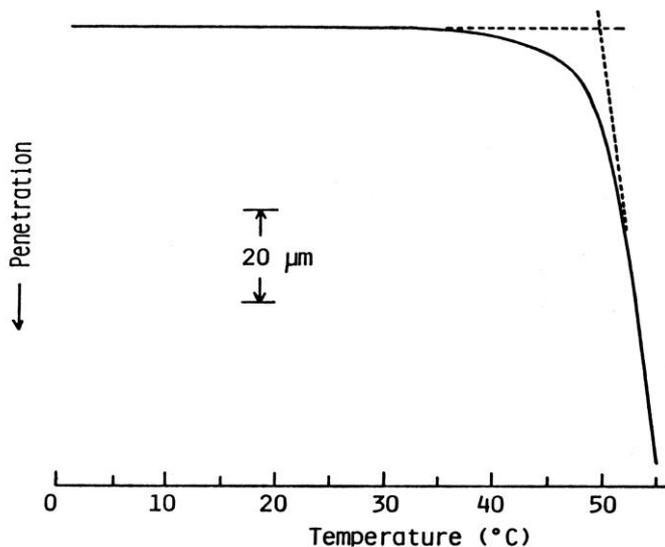
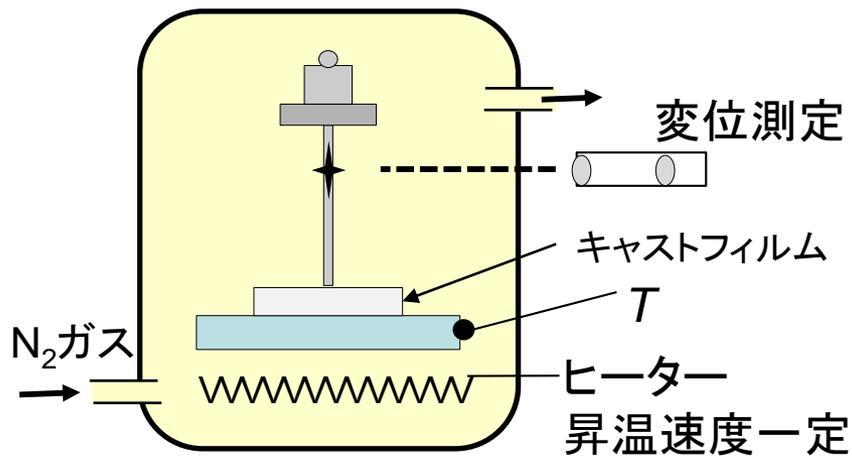


Fig. 1. An Example of Thermomechanical Analysis of EA-MMA-HEMA Copolymer Membrane

EA : MMA : HEMA = 9 : 9 : 6.

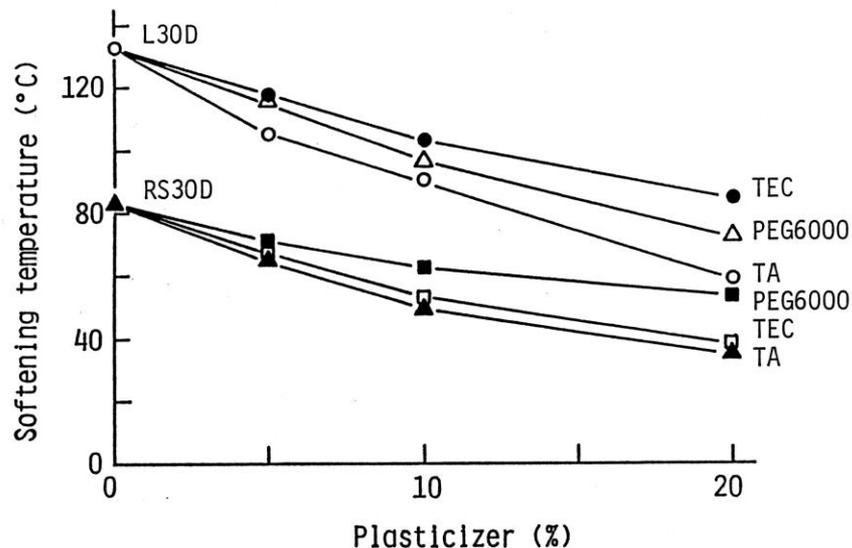


Fig. Effect of Plasticizers on the Softening Temperature of the Films Cast from Commercially Available Acrylic Polymer Latexes

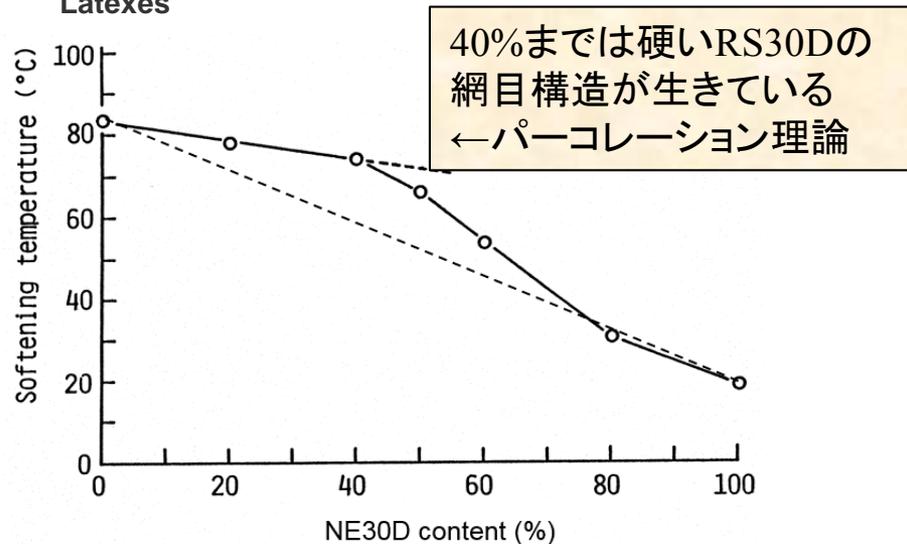


Fig. Softening Temperature of the Films Casted from Blend Copolymer Latexes of Eudragit RS30D and NE30D

4 コーティング装置

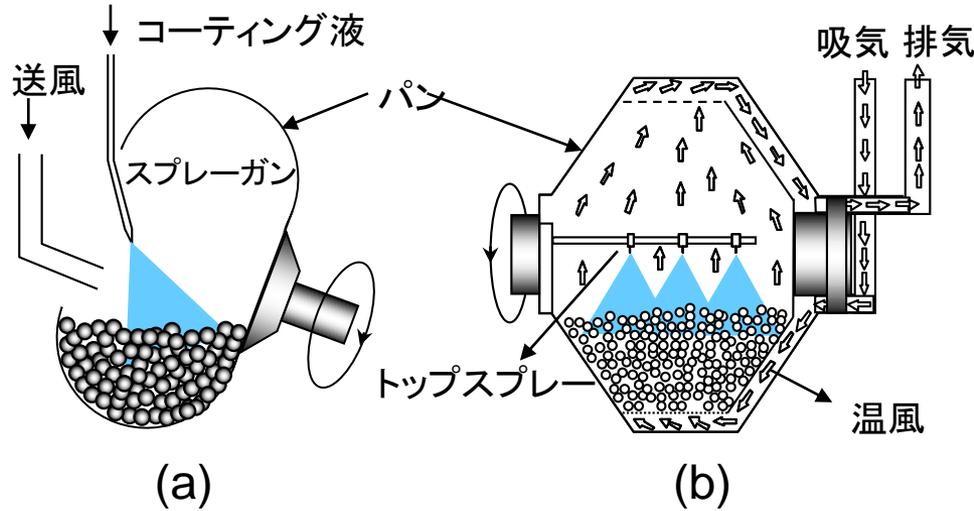


図. パン・コーティング装置

- 大迫義文, 黒田隆司, 藤本哲磨, 市川秀喜, 情野 香, 福森義信. 三筒付噴流層の粒子挙動に影響する要因. 粉体工学会誌, 35 (6), 434-438 (1998).
- Kaori Jono, Hideki Ichikawa, Masahito Miyamoto, Yoshinobu Fukumori. A Review of Particulate Design for Pharmaceutical Powders and Their Production by Spouted Bed Coating. *Powder Technol.*, 113, 269-277 (2000).
- 福森義信, 市川秀喜: ナノ粒子コーティングによる放出制御製剤の設計. 粉体工学会誌, 42(8), 573-581 (2005).

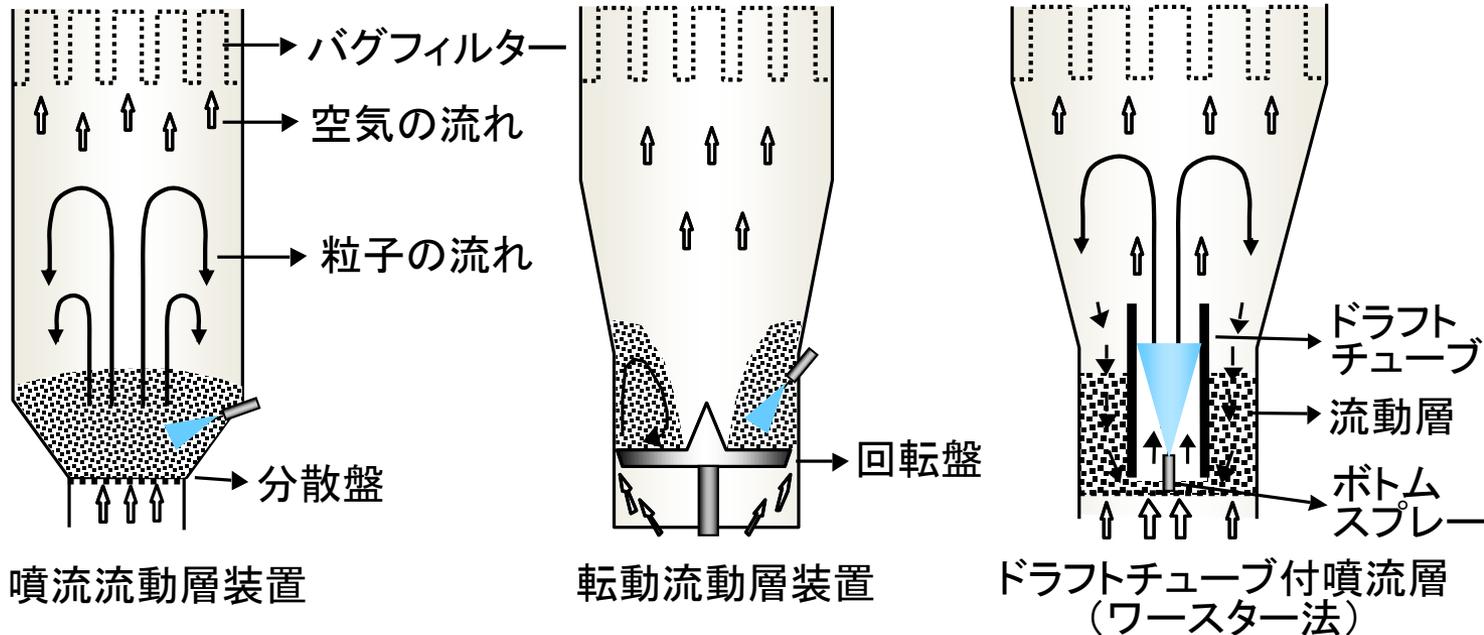
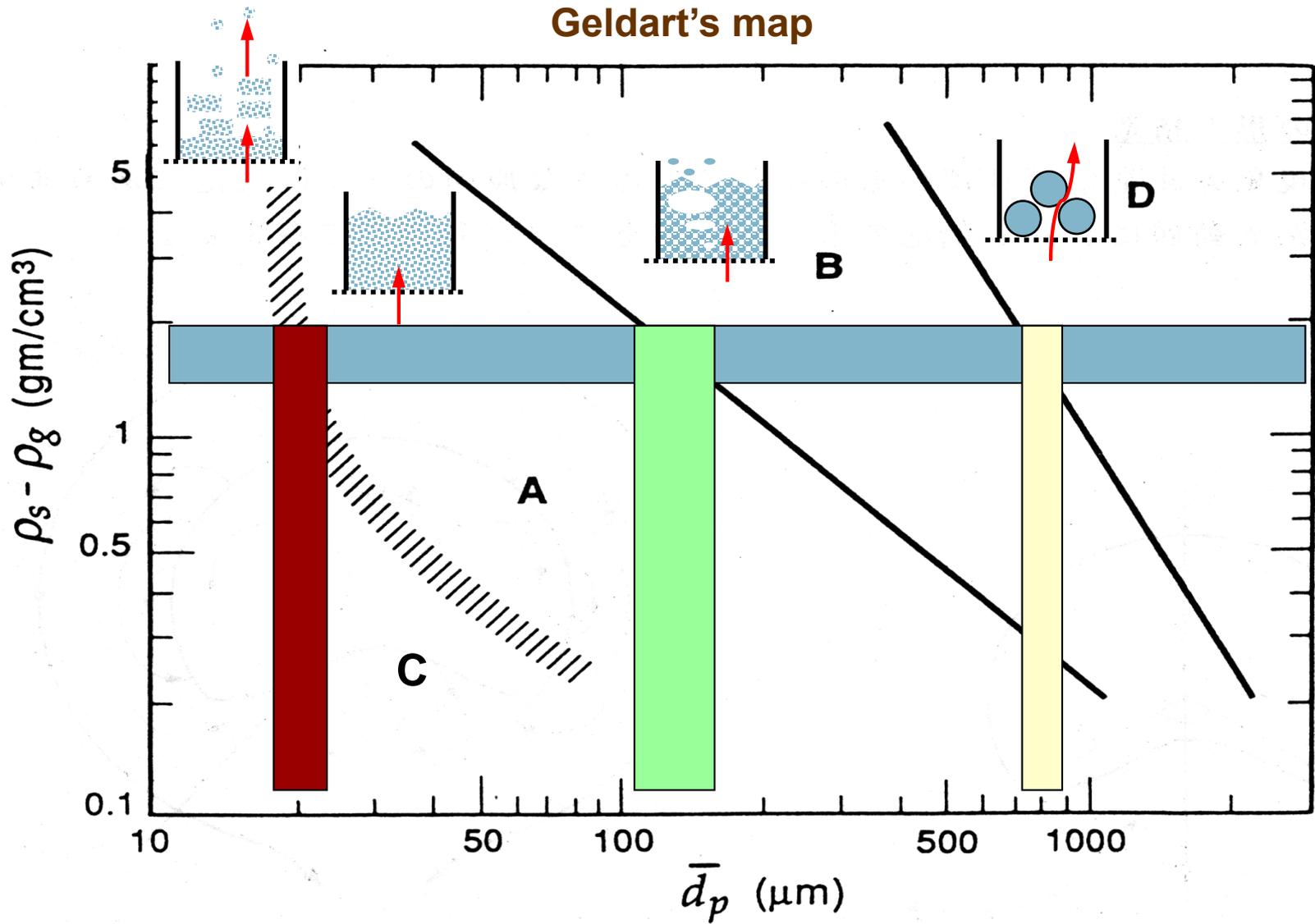


図. 顆粒や細粒のフィルムコーティングに用いられる装置

Geldart's map



ρ_p : Density of particle, ρ_f : Density of fluidizing gas

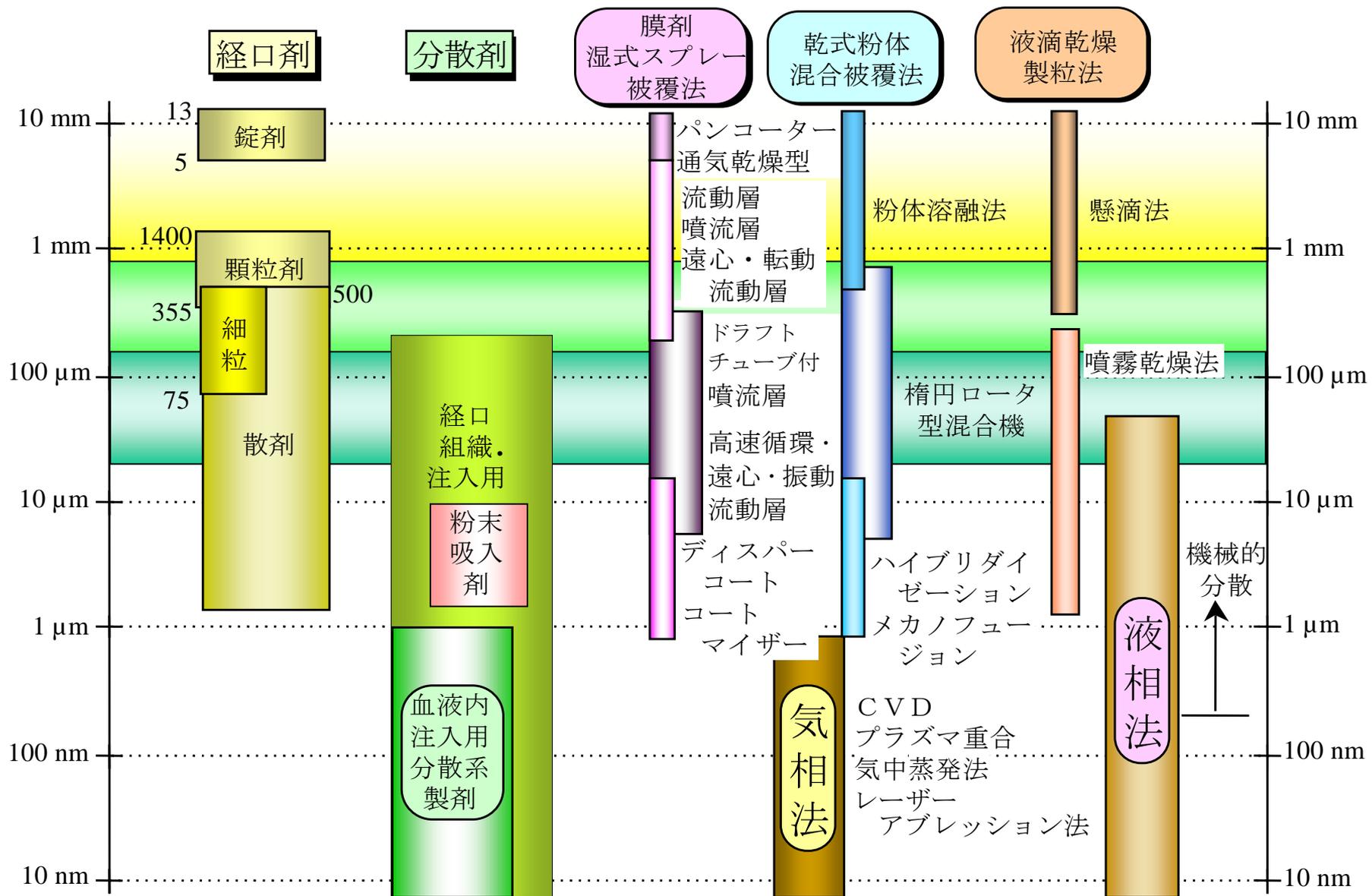
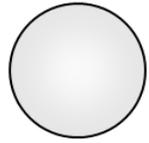


図. 医薬品の剤形とそのコーティング法の粒子径別分類

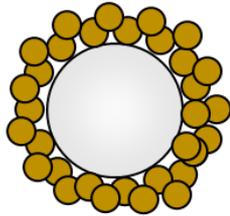
5 乾式粉体コーティング

多粒子層の多層構造の構築

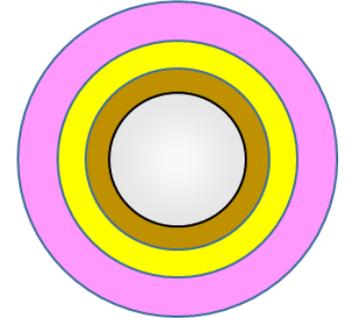
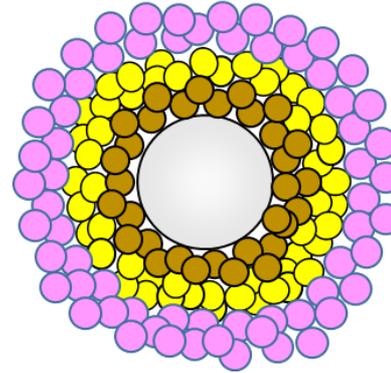
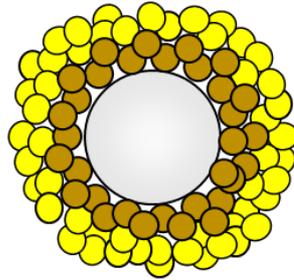
芯粒子 結合剤粉体 薬物粉体 コーティング剤粉体 加熱成膜



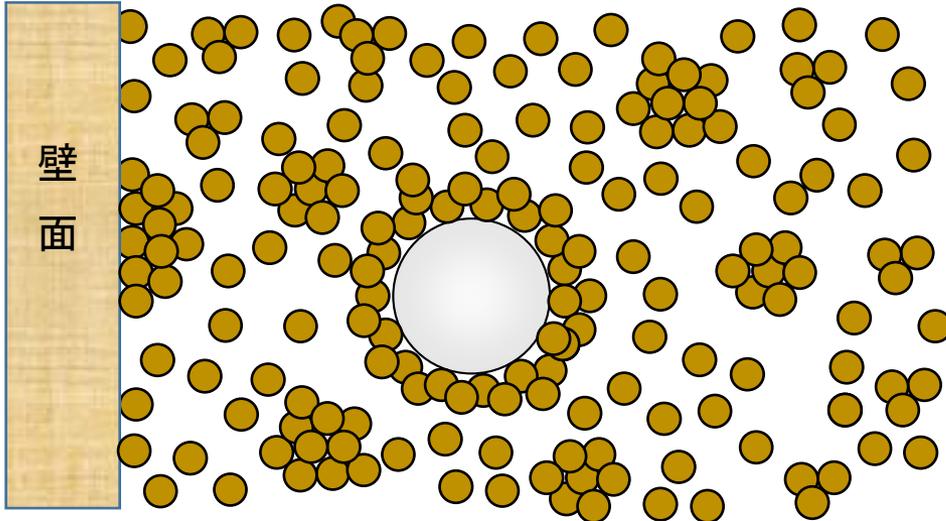
セルフィア 103
177-210 μm



ラウリン酸



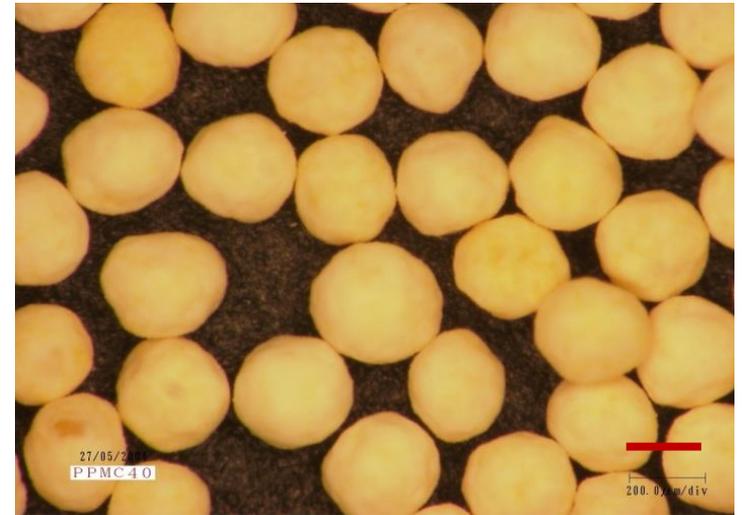
付着力の制御



壁 ⇄ 微粒子

芯粒子 ⇄ 微粒子

微粒子 ⇄ 微粒子



Dry coating with poly(EA/MMA/HEMA; 6/12/9)
Microphoto; KEYENCE. Horizontal bars
indicate the length of 200 μm

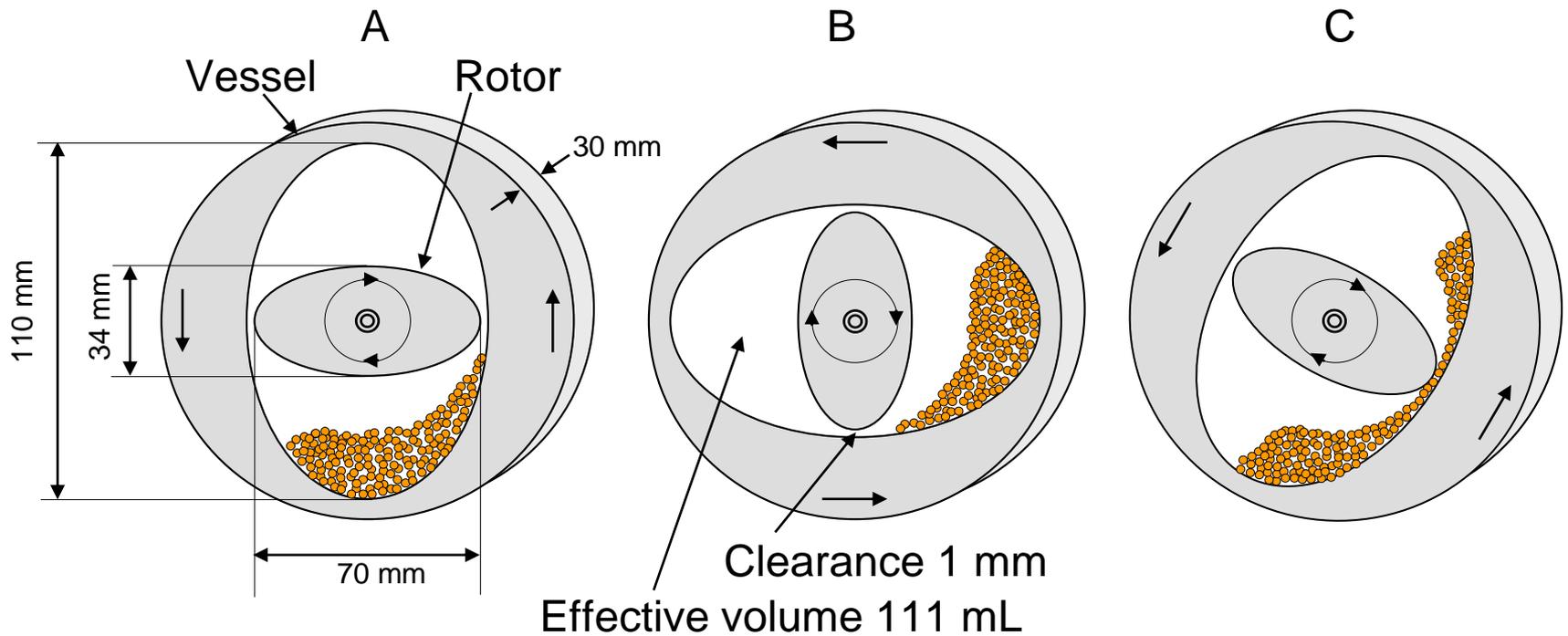
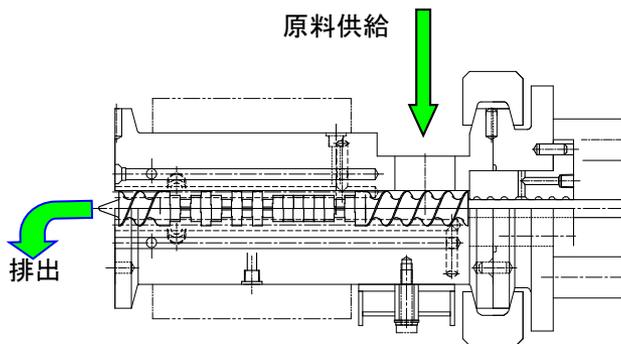


Fig. Schematic Diagram of an Elliptical-Rotor Type of High-Speed Powder Mixer



Yoshinobu Fukumori, Hideki Ichikawa, Mamoru Ueda.
 Preparation of Controlled Release Microcapsules by a High-Speed Elliptical-Rotor Type Mixer. Proceedings of the World Congress on Particle Technology 3, No. 120, Brighton, UK, July 7-9, 1998, Institution of Chemical Engineers, Rugby CV21 3HQ, UK.



S-1 KRCニーダパドル



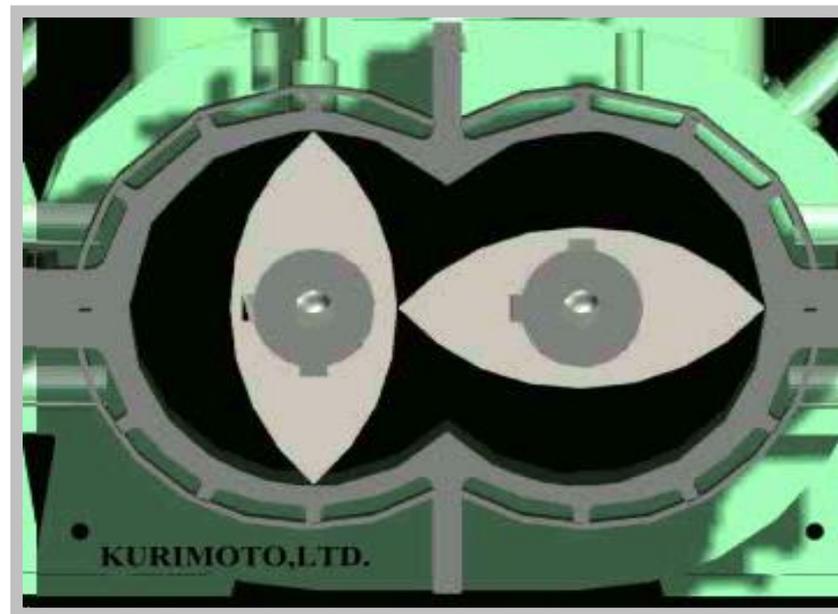
ヘリカルパドル



フラットパドル

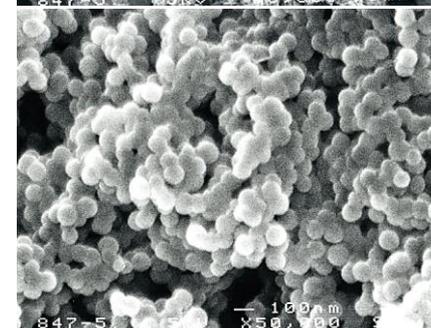
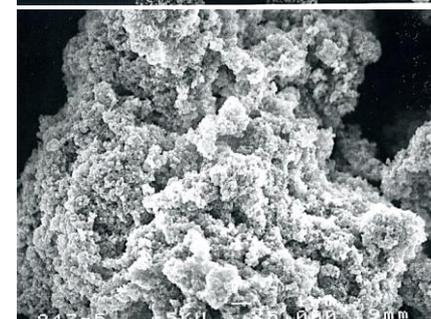
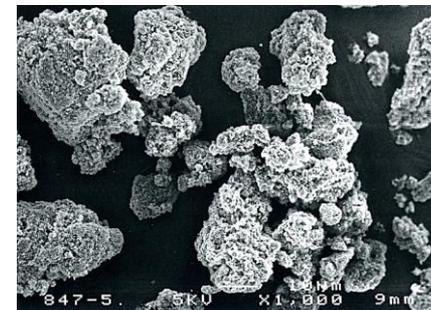
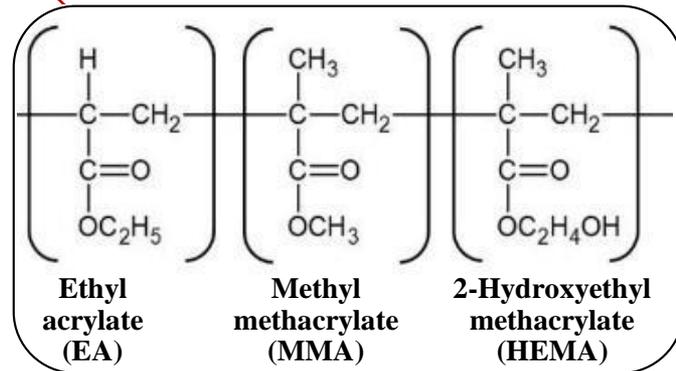
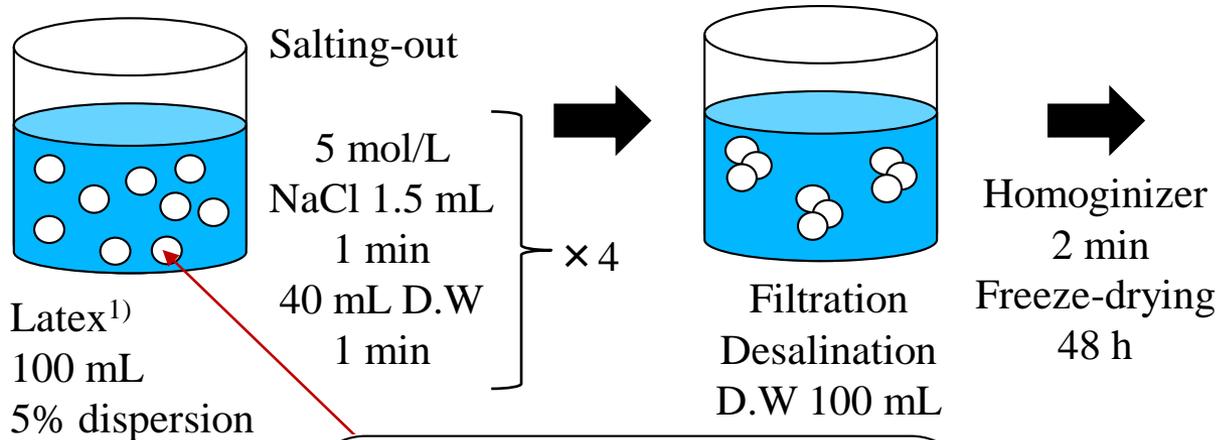


スクリュ

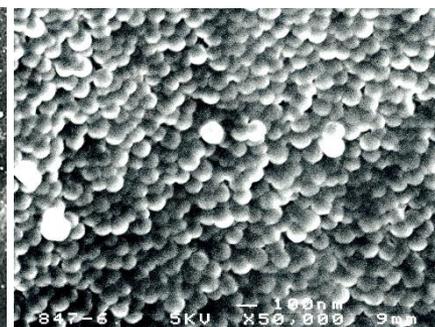
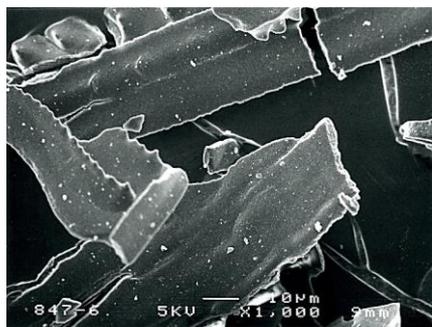


<パドル組立一例>

Polymeric Nano Powder (PNP) の調製

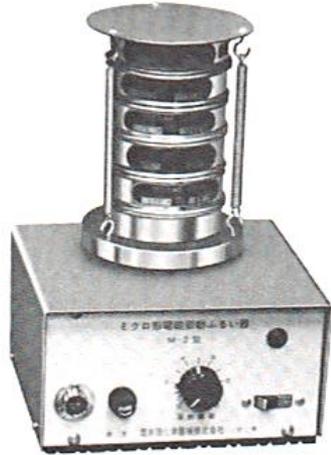


Sieving (under 63 μm)



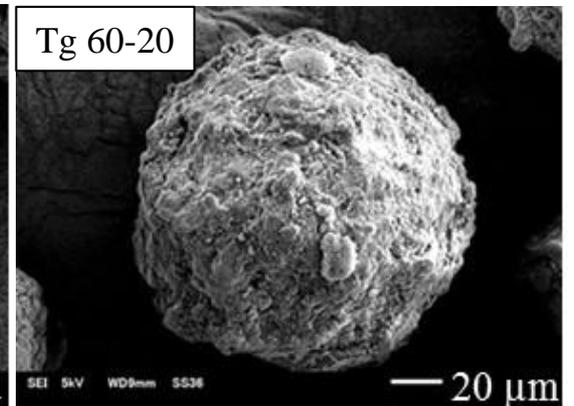
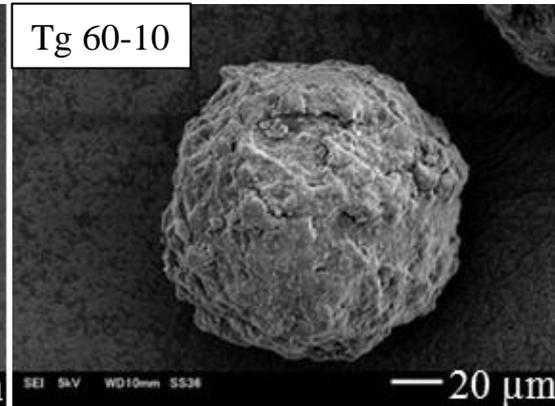
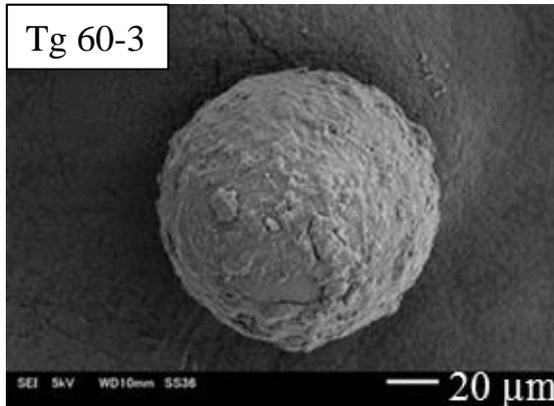
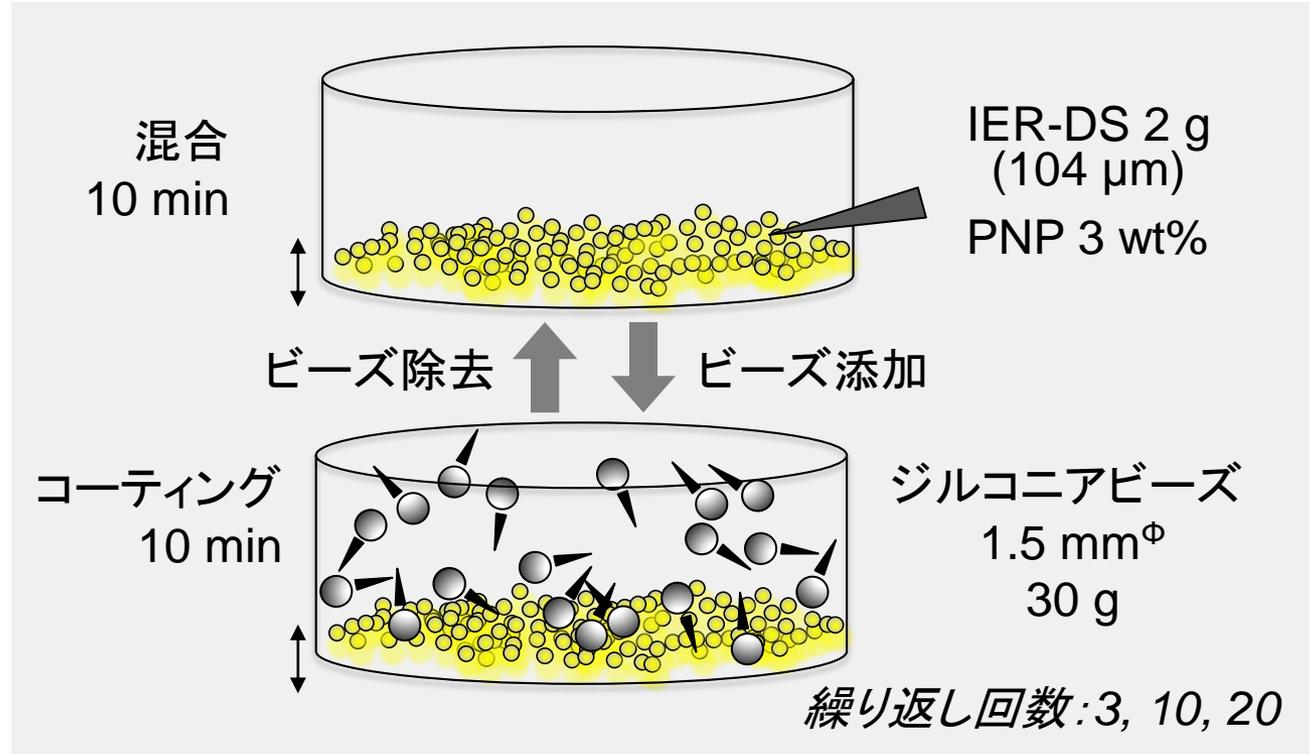
1) Y. Fukumori, Y. Yamaoka, H. Ichikawa, Y. Takeuchi, T. Fukuda, Y. Osako. Coating of Pharmaceutical Powders by Fluidized Bed Process. III. Aqueous Coating with Ethyl Acrylate-Methyl Methacrylate-2-Hydroxyethyl Methacrylate Copolymer and the Dissolution Properties of the Products. Chem. Pharm. Bull., 36 (8), 3070-3078 (1988); H. Ichikawa, Y. Fukumori, Pharm. Tech. Japan, 22, 119-124 (2006); D. Liu, H. Ichikawa, F. Cui, Y. Fukumori, 307, 300-307 (2006) Int. J. Pharm. 2006

乾式微粒子コーティングの操作条件



振動数 6000 rpm
振幅 2 mm
内径 75 mm ϕ
高さ 24 mm

マイクロ形電磁振動ふるい器 M-2 形
(筒井理化学器械)



添加回数増加時における被覆特性と溶出試験

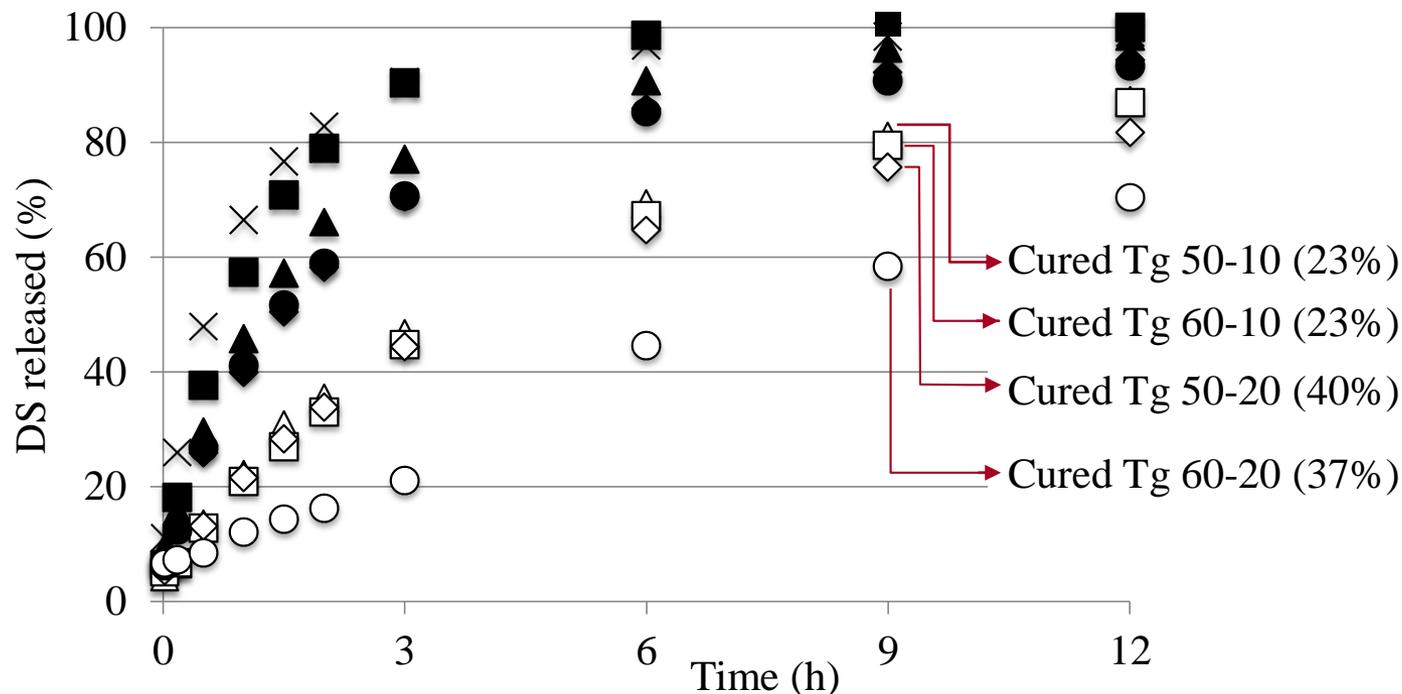
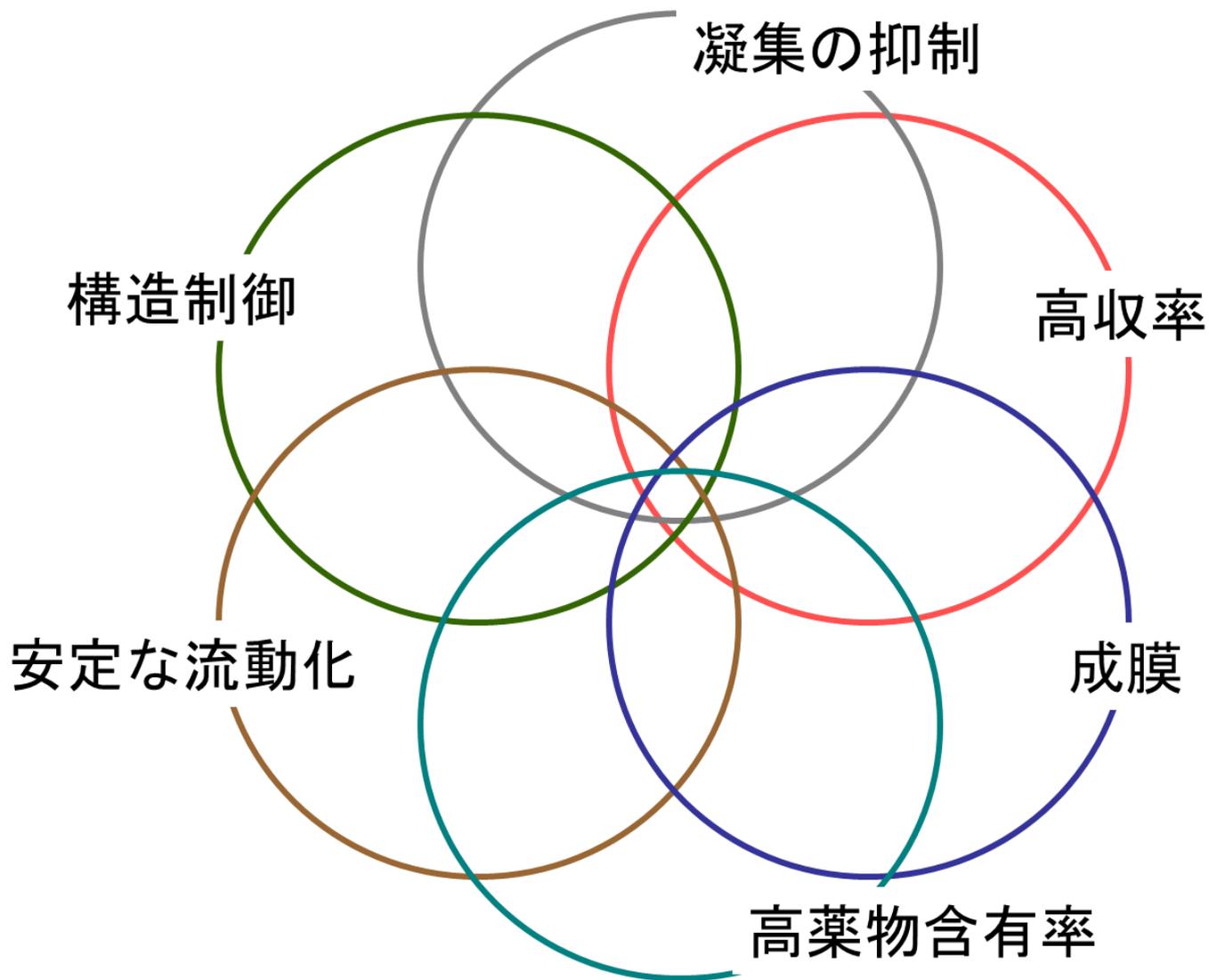


Fig. Release of Diclofenac Sodium (DS) from IER-DS (104 μm , DS content: 49.3%) and PNP-coated particles in JP disintegration second fluid (pH6.8), paddle 200 rpm, 37°C

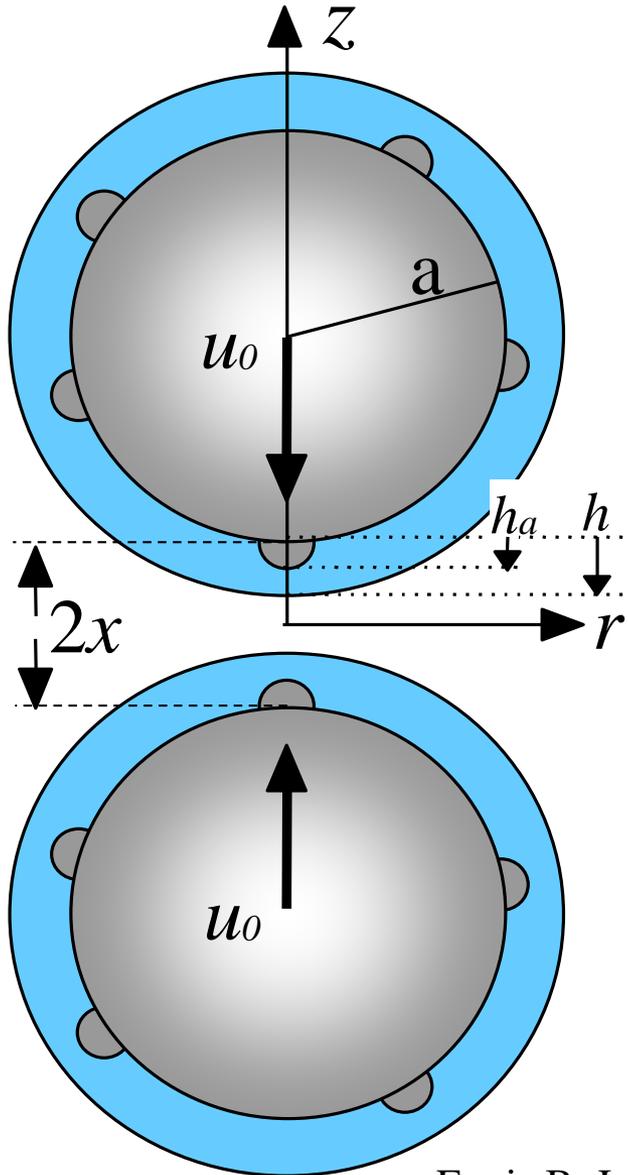
× : intact IER-DS; ▲ : Tg 50-10; ■ : Tg 60-10; ◆ : Tg 50-20; ● : Tg 60-20;
 △ : cured Tg 50-10; □ : cured Tg 60-10; ◇ : cured Tg 50-20; ○ : cured Tg 60-20.
 Curing; Tg+20°C

	Tg 50-10	Tg 60-10	Tg 50-20	Tg 60-20
Coating efficiency (%)	72.9	73.7	67.1	60.5
Coating ratio (%)	23.2	23.1	40.2	37.0
Mass median diameter (μm)	113	115	124	118

微粒子コーティング技術の課題



1) Ennisのモデル



Viscous coalescence

$$m \frac{du}{dt} = \frac{3}{2} \pi \mu a^2 \frac{dx}{dt} \times \frac{1}{x} \quad (2)$$

$$u = u_0 \left[1 - \frac{1}{St_v} \ln(h/x) \right] \quad (3)$$

$$St_v = \frac{2mu_0}{3\pi\mu a^2} = \frac{8\rho u_0 a}{9\mu} \quad (4)$$

$$(u = u_0 \text{ at } x = h)$$

$$St_v^* = \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln\left(\frac{h}{h_a}\right) \quad (5)$$

$$u_0^* = \frac{9\mu}{8\rho a} \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln\left(\frac{h}{h_a}\right)$$

2) 限界液滴径モデル

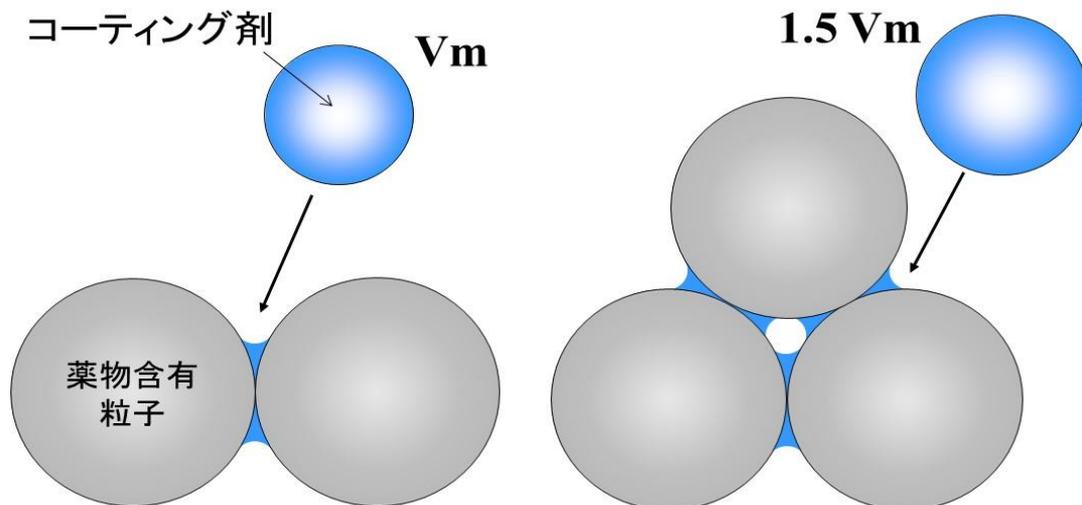


図. 3個の一次粒子を凝集させるのに必要な液滴

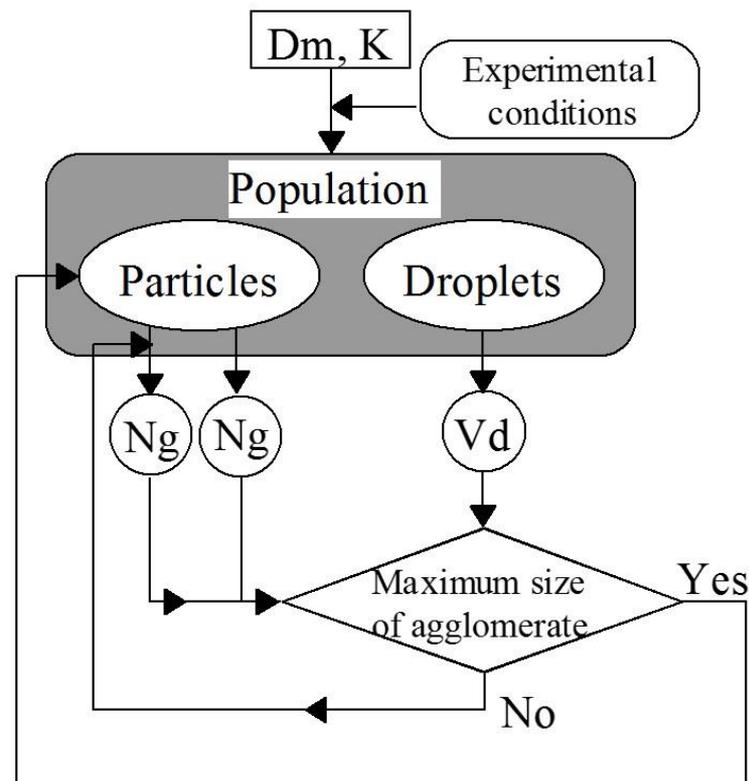
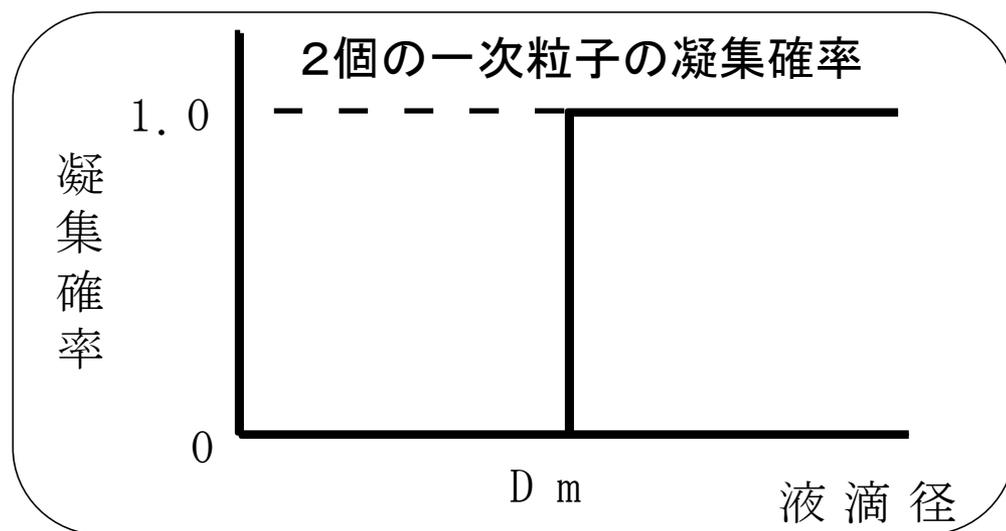


図 シミュレーションの流れ図

3) 水溶性高分子コーティングでの凝集抑制

Table I. Effect of Additives on Properties of HPC Microcapsules

Additives ^{a)}	None	PEG	NaCl	SAC	AS	PS80	BC	HPMC	CMC-Na	PG	PVA	Talc	ALG	MC
Yield of product (%)	83	83	83	84	81	86	86	84	88	84	88	86	85	85
Mass median diameter (μm) ^{b)}	88	67	67	73	75	78	79	83	83	85	87	91	95	110
Fraction larger than														
75 μm (%) ^{c)}	69	18	18	43	50	56	58	61	62	66	69	74	76	87
106 μm (%)	28	0.2	0.7	5	9	14	16	19	16	23	21	27	36	54
Yield of HPC (%)	94	94	99	97	89	92	93	91	96	83	95	-	88	94
Relative viscosity	6.7	6.7	6.9	6.9	7.0	5.5	4.9	7.2	14.6	7.0	7.3	-	45.6	17.3
Moisture absorption (%)	3.3	3.6	6.4	4.1	3.3	3.2	3.3	3.3	3.8	3.2	3.3	-	3.8	3.5
Tablet hardness (kg)	6.8	0.8	6.2	4.4	4.2	3.0	5.4	4.8	6.2	6.6	6.2	6.3	5.1	3.8
Droplet:														
Mass median diameter (μm)	17.1	16.4	17.3	17.4	17.9	16.2	16.6	16.8	17.0	17.4	19.6	-	21.2	25.5
$D_{84.1\%}$ (μm)	25.8	25.2	27.5	25.5	27.0	24.5	25.8	24.8	25.5	26.9	28.4	-	42.0	48.7
Simulation:														
D_m (μm)	45.6	50.9	56.3	45.0	48.0	45.2	47.7	44.0	44.7	48.3	46.6	-	68.2	71.0
K	1.50	0.32	0.45	0.75	0.93	1.30	1.23	1.42	0.91	1.32	1.26	-	0.64	0.80
Fraction of agglomerates	0.74	0.28	0.26	0.54	0.56	0.60	0.60	0.65	0.70	0.68	0.73	-	0.83	0.91
Maximum of N_g	29	7	9	12	17	27	27	22	21	27	19	-	37	42
Droplet larger than D_m (%)	0.87	0.43	0.55	0.63	0.81	0.67	0.82	0.68	0.86	0.95	0.97	-	4.38	5.65

a) PEG: polyethyleneglycol 6000; NaCl: sodium chloride; SAC: saccharose; AS: Aerosol OT; PS80: polysorbate 80; BC: benzethonium chloride; HPMC: hydroxypropyl methyl cellulose; CMC-Na: sodium carboxymethyl cellulose; PG: propylene glycol; PVA: polyvinyl alcohol; ALG: sodium alginate; MC: methyl cellulose.

b) Theoretical (D_c): 69.9 μm ; particle density: 1.407 g/cm^3 .

c) The smallest limit of agglomerates was observed to be 75 μm on microscopy of each sieved fraction.

タケプロン[®]OD錠15 タケプロン[®]OD錠30

「タケタ」

Takepron[®] OD Tablets 15 & 30
ランソプラゾール口腔内崩壊錠

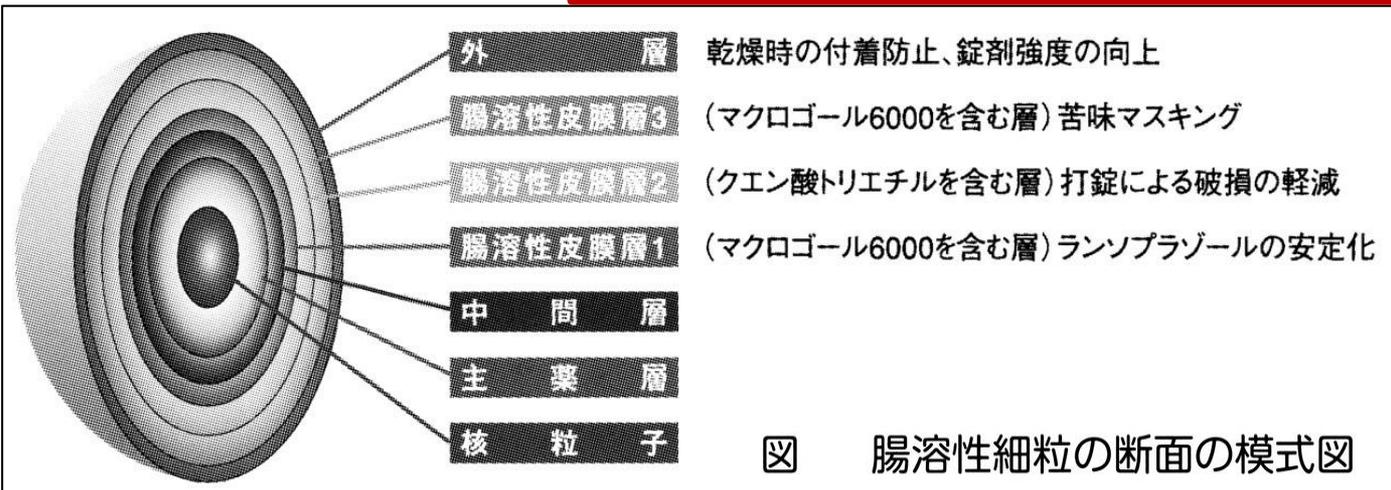
2002年発売

2009	2012	2013
1,336	1,102	1,184
2014	2015	
1029	895	

**【組成・性状】

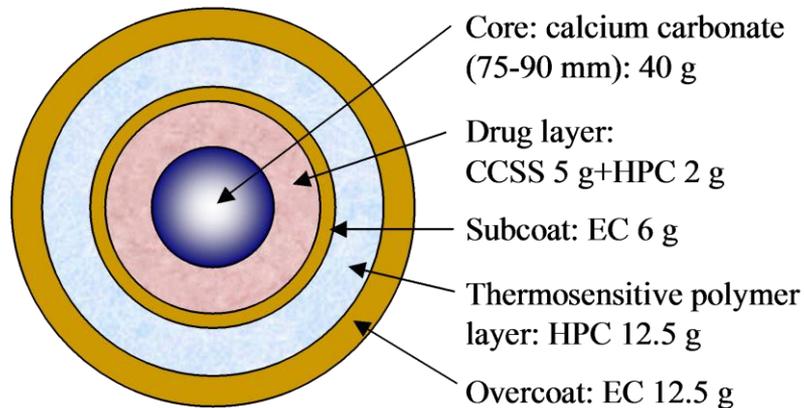
	タケプロンOD錠 15	タケプロンOD錠 30				
1錠中の有効成分	ランソプラゾール 15mg	ランソプラゾール 30mg				
剤形	素錠（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）					
錠剤の色	白色～帯黄白色の素錠で赤橙色～暗褐色の斑点がある。					
識別コード	△212	△213				
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
直径(mm)	9.1			12.1		
厚さ(mm)	3.8			4.3		

添加物：ポリソルベート80、アスパルテーム、香料、乳糖、結晶セルロース、炭酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、タルク、酸化チタン、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、マクロゴール6000、モノステアリン酸グリセリン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、無水クエン酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

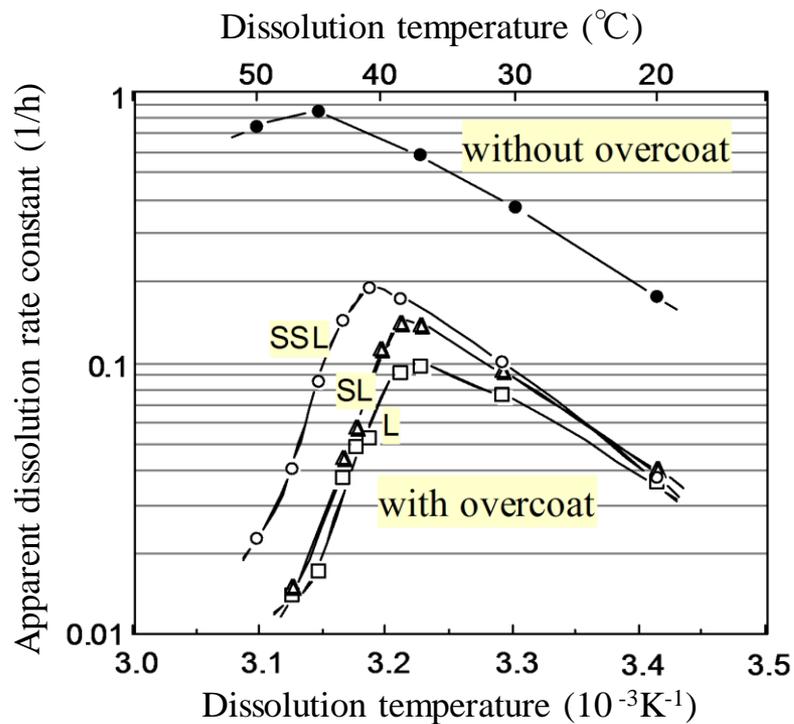


Shimizu T, et al., Chem. Pharm. Bull., 51(10), 1121-1127 (2003)

福田誠人、ファルマシア、49(4), 323 (2013)



Microcapsules Exhibiting Negatively Thermosensitive Drug Release



Temperature Dependence of Apparent Dissolution Rate Constant

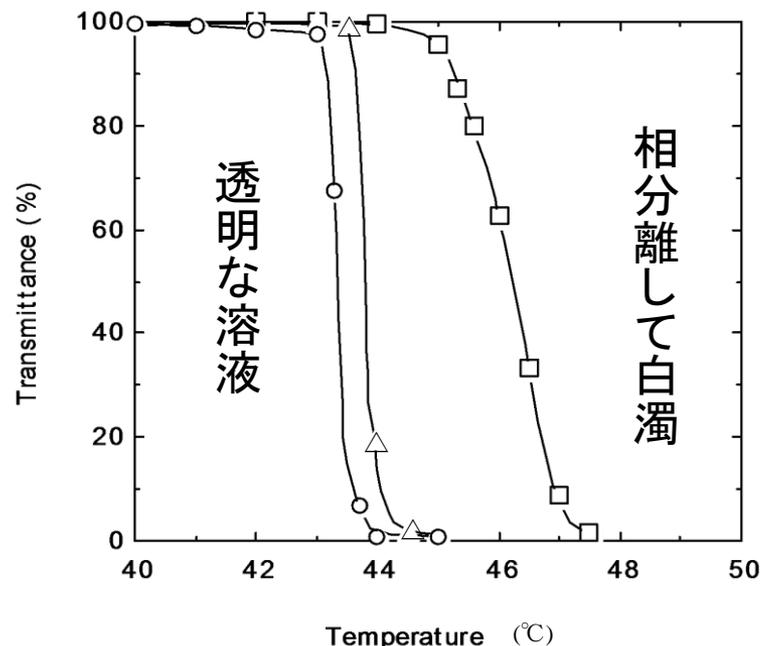
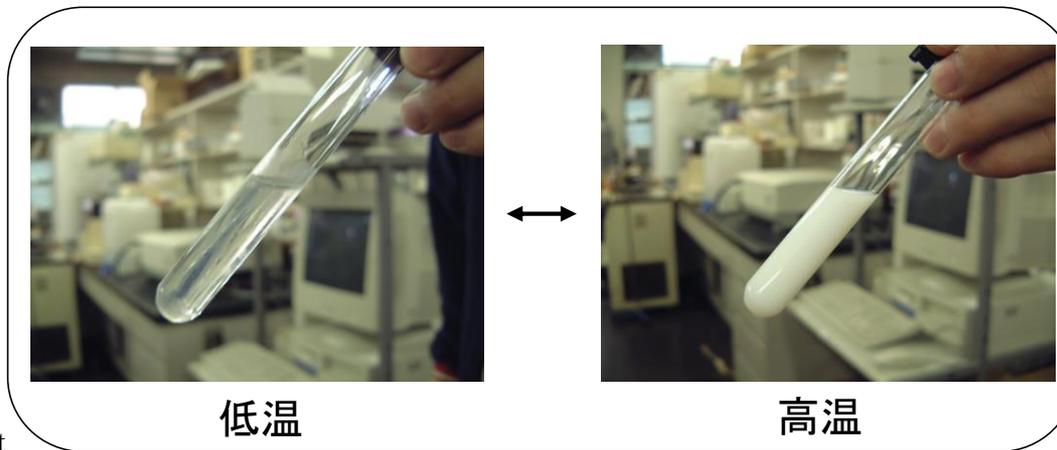


Fig. 27. Transmittance Change of HPC Dissolved in 0.9% Saline Solution at 550 nm with Response to Stepwise Temperature Change. Grade of HPC: circles, L; triangles, SL; squares, SSL. The concentration of HPC: 20% (w/v).



過活動膀胱治療剤

ベシケア[®]OD錠2.5mg
ベシケア[®]OD錠5mg

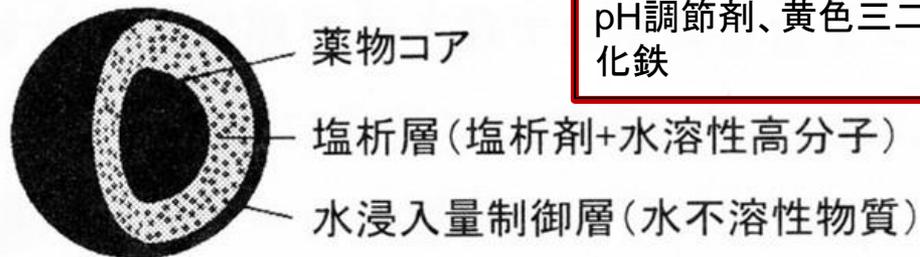
コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠

Vesicare[®] OD Tablets 2.5mg・5mg

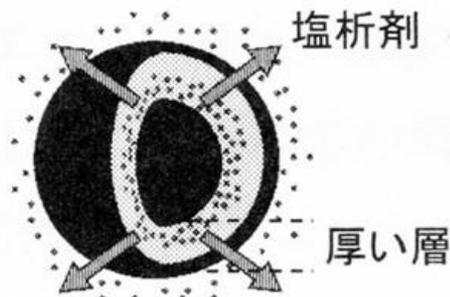
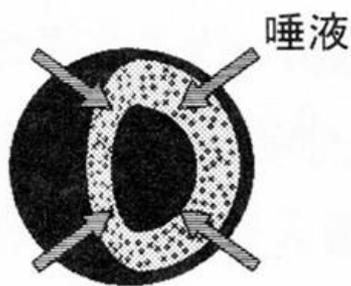
日本:2011年発売 1日1回

2009	2013	2014	2015
823	1338	1352	1356

(a) 塩析マスキングシステム



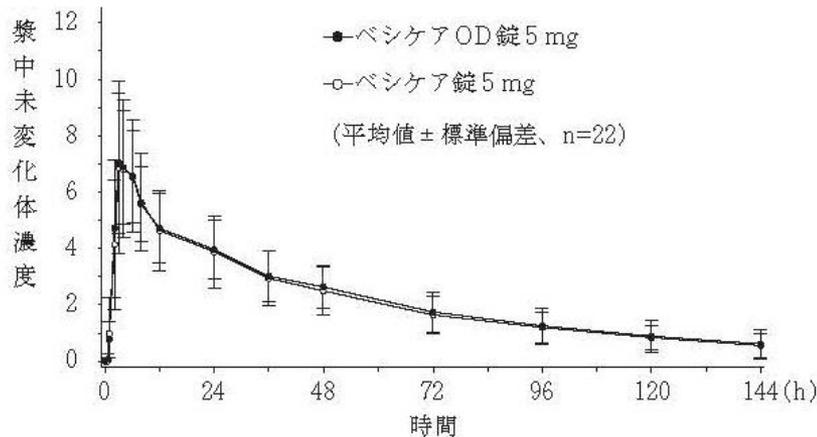
(b-1) 口腔内~喉



(b-2) 消化管内



(添加物) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、アメ粉、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ソルビン酸、ポリソルベート80、マクロゴール、Dマンニトール、**メチルセルロース**、リン酸二水素ナトリウム、pH調節剤、黄色三二酸化鉄



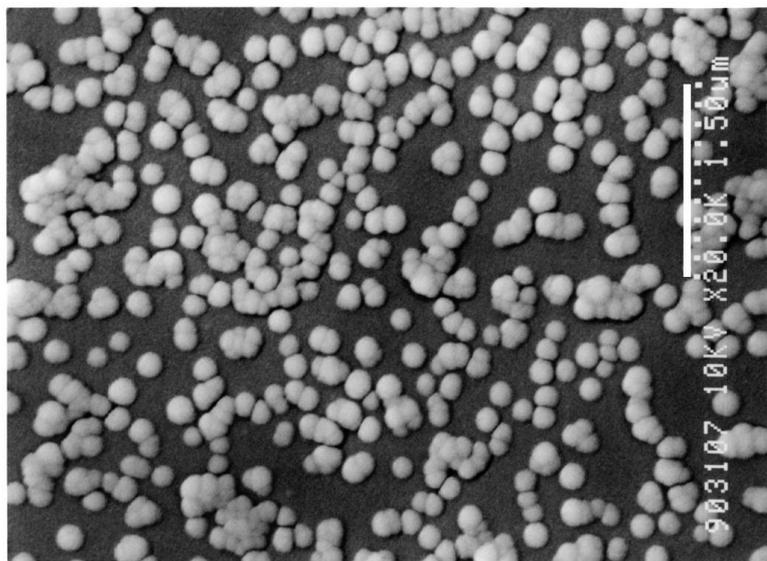
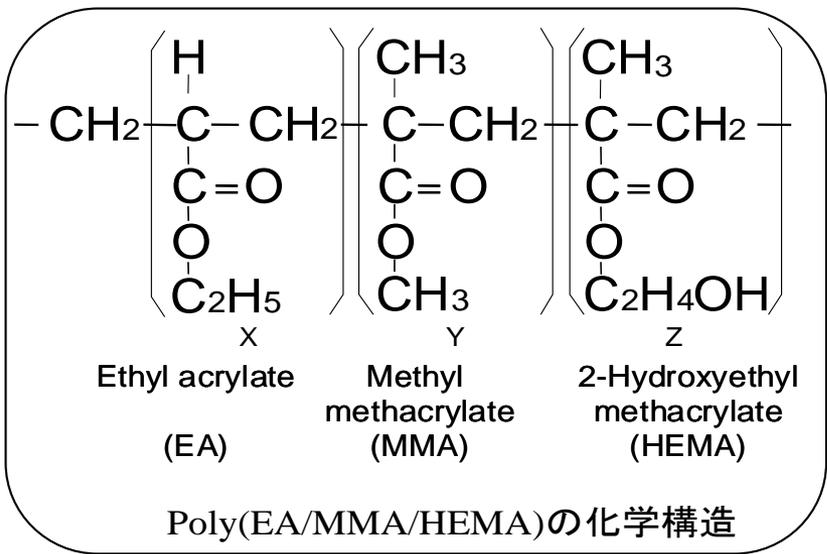
投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
ベシケアOD錠5mg	7.35 ± 2.19	3.8 ± 1.2	380.43 ± 170.68	48.3 ± 18.2	12.68 ± 10.22
ベシケア錠5mg	7.46 ± 2.73	4.1 ± 1.2	358.23 ± 133.57	47.7 ± 11.6	14.88 ± 18.50

(平均値±標準偏差)



T. Yoshida, H. Tasaki, A. Maeda, M. Katsuma, K. Sako, T. Uchida. Salting-out taste-masking system generates lag time with subsequent immediate release. Int. J. Pharm, 365, 81–88 (2009).

4) 水系分散剤コーティングでの凝集抑制



広川典夫氏撮影

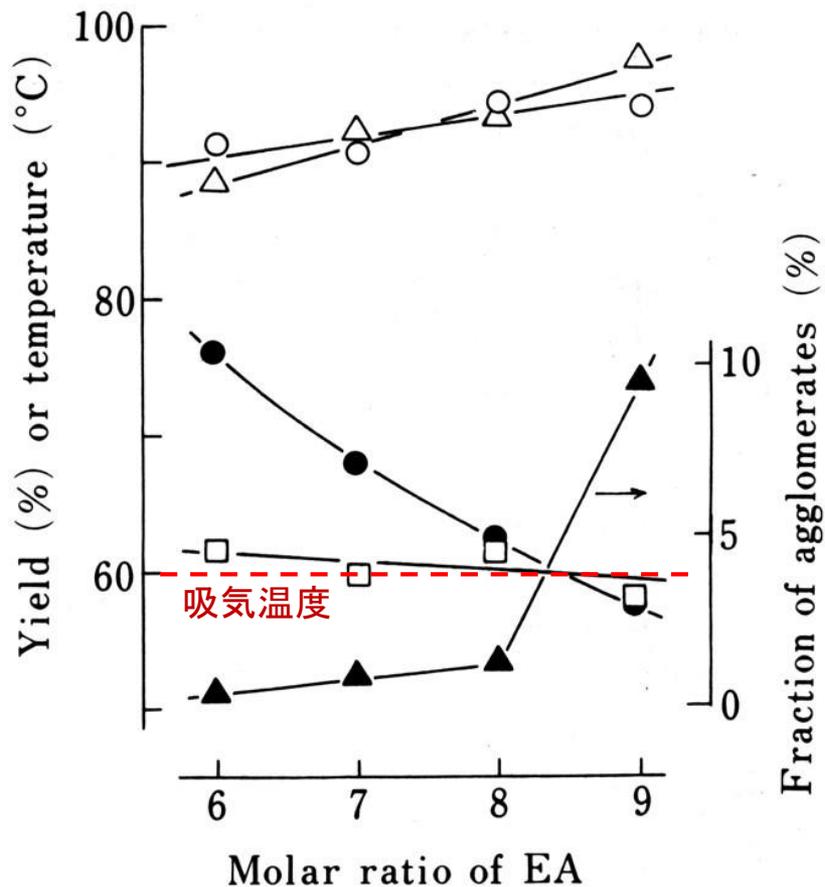


Fig. Effect of Molar Ratio of EA-MMA on Agglomeration and Coating Efficiency with Latices of Copoly(EA-MMA-HEMA)

Fraction of agglomerates: ▲. Yield: ○, product; △, polymer; □, pigment. Softening temperature: ●. Molar ratio of EA-MMA-HEMA (X:Y:Z): Z=8, X+Y=18. Core: 25 g lactose of 53—63 μm.

Hideki Ichikawa, Kaori Jono, Hiroyuki Tokumitsu, Tomoaki Fukuda, Yoshinobu Fukumori. Coating of Pharmaceutical Powders by Fluidized Bed Process. V. Agglomeration and Efficiency in the Coating with Aqueous Latices of Copoly(EA-MMA-HEMA), *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 1132-1136 (1993).

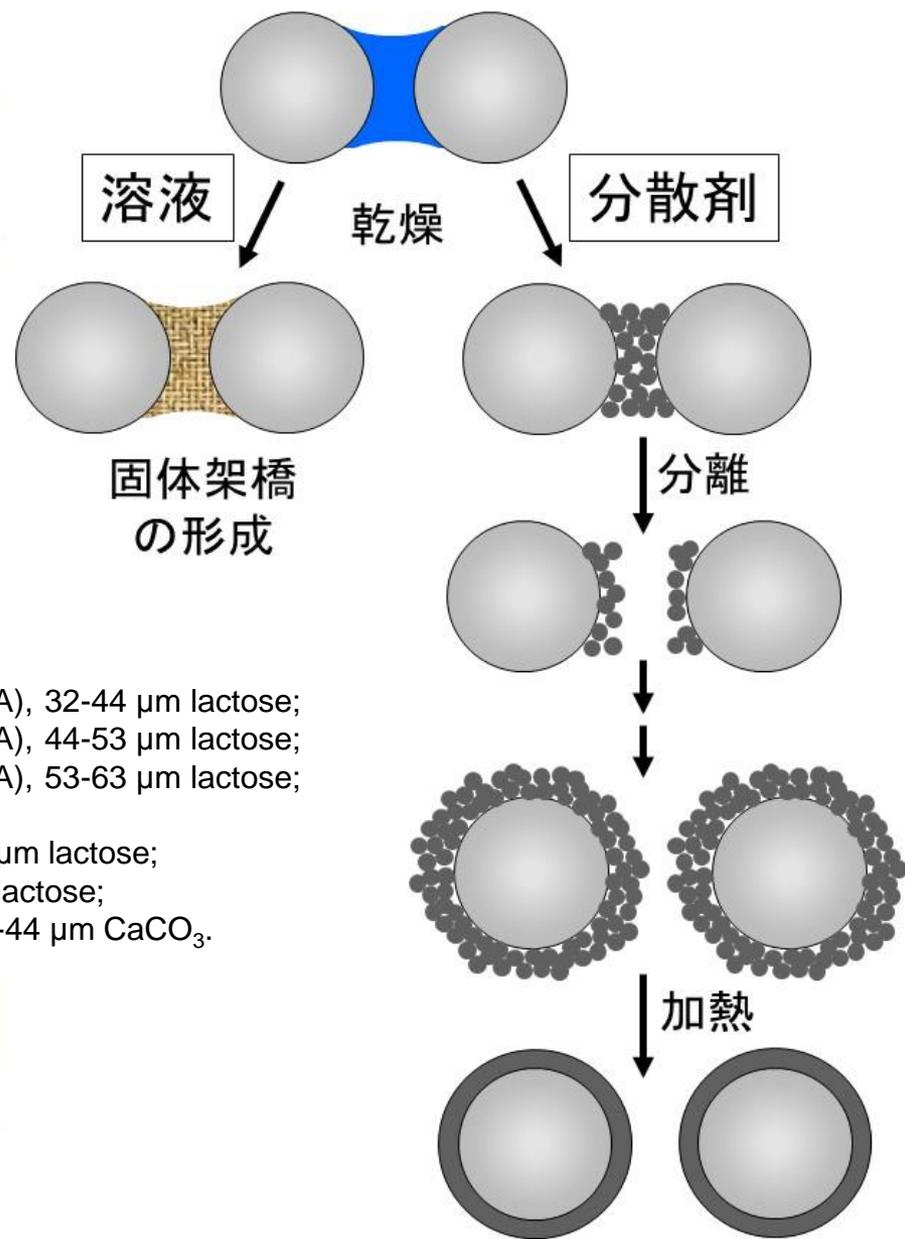
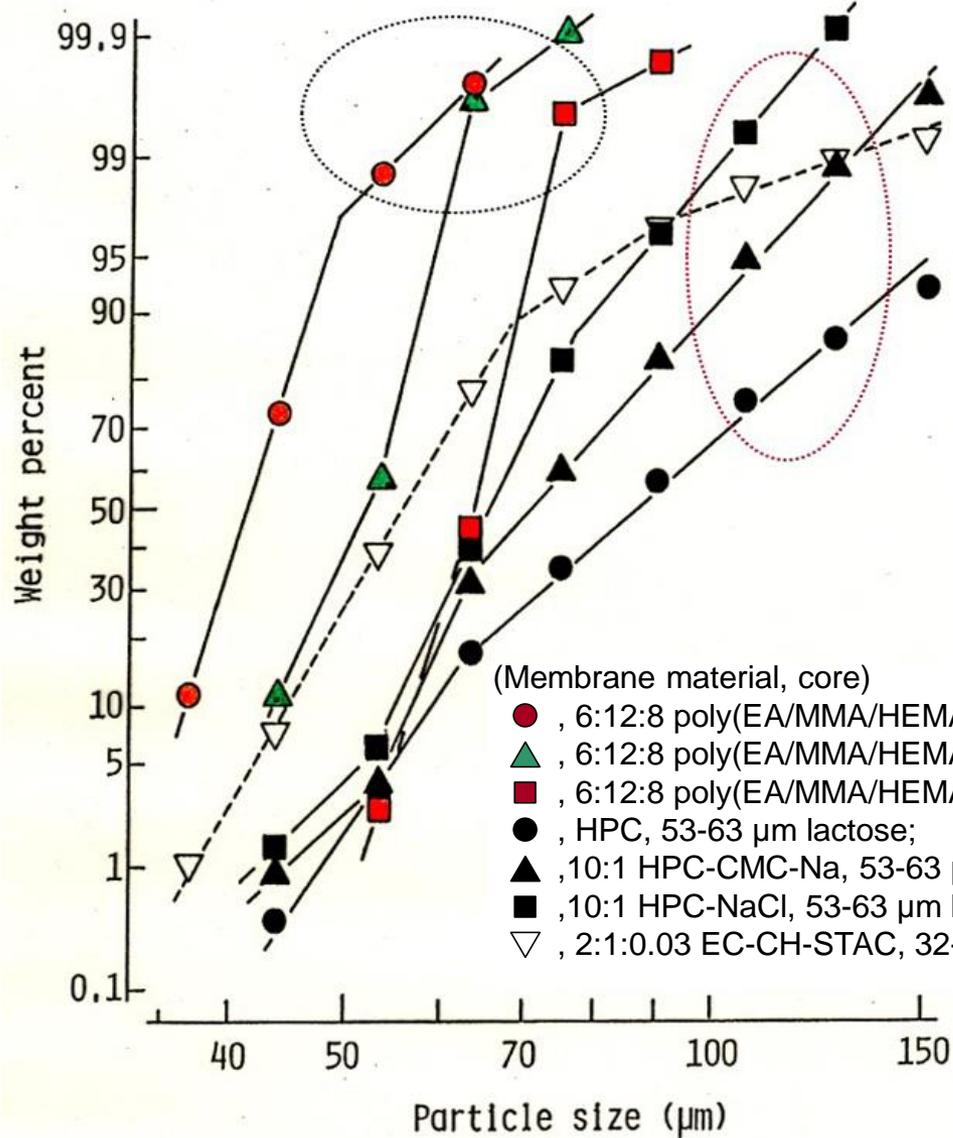


Fig. Cumulative Undersize Distributions of Microcapsules Prepared with Various Coating Solutions and Dispersions

Hideki Ichikawa, Kaori Jono, Hiroyuki Tokumitsu, Tomoaki Fukuda, Yoshinobu Fukumori. Coating of Pharmaceutical Powders by Fluidized Bed Process. V. Agglomeration and Efficiency in the Coating with Aqueous Latices of Copoly(EA-MMA-HEMA), *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 1132-1136 (1993).

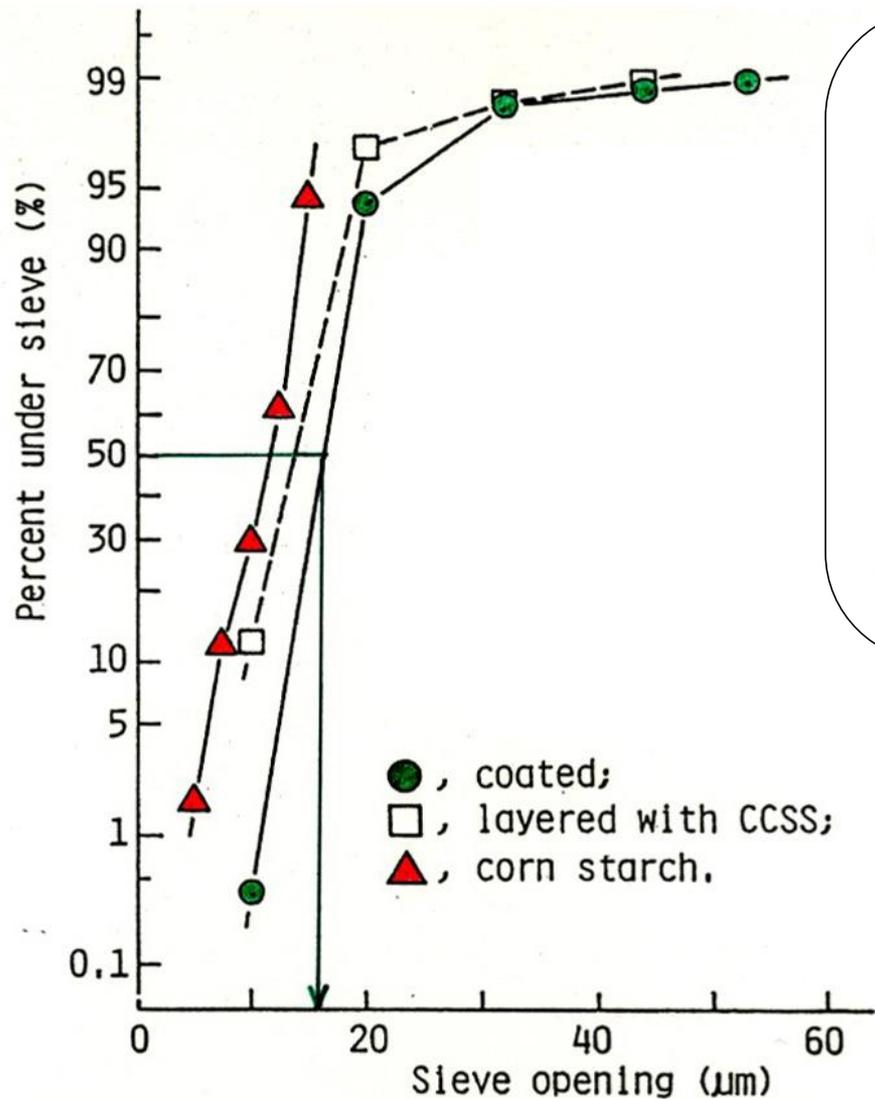


Fig. Particle Size Distribution of Corn Starch Coated with the 6:4 Core-Shell Latex

