

# 新規有核錠 (OSDRC<sup>®</sup>) の開発と その製剤特性に関する研究

One-Step Dry-Coated Tablets (OSDRC<sup>®</sup>) : Process Development and Study of their physical Characteristics

尾関 有一

(株)三和化学研究所 製剤研究所

Yuichi OZEKI

Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd. Pharmaceutical Research & Technology Laboratory

Dry-coated tablet is known as one of the oral solid dosage forms, which has many useful properties. The fundamental manufacturing method of dry-coated tablets, however, has been hardly ever changed or improved. Furthermore, the present manufacturing methods have had inherent problems such as making dry-coated tablets with an off-center core, extra cores, or no core. Therefore, we developed a novel one-step dry-coated tablets manufacturing method (One-Step Dry-Coated tablets technology : OSDRC<sup>®</sup> technology) to eliminate all these problems associated with conventional manufacturing methods. This new tablet manufacturing method employs double structure punch. The manufacturing process consists of three steps, bottom layer compression, core compression, and the whole tablet compression which includes upper layer and side layer. The characteristics of OSDRC made by our new technology are not only equivalent to those of the conventional dry-coated tablets but additionally have the following characteristics.

- OSDRC with poor formability core (Fast-disintegration oral tablets etc.).
- OSDRC dividable having multiple cores.
- OSDRC with controlled release according to the thickness of side layer and core location.
- OSDRC containing pellets as core (substitute for hard gelatin capsule etc.).

OSDRC has unique characteristics such as no conventional dry-coated tablets and further, no conventional pharmaceutical technology have ever provided. We introduce the features of these tablets and the step for the actual industrialization.

## 1. はじめに

有核錠は、一般的な錠剤とは異なる特殊な構造を持ち、その構造に由来する多くの特徴を持った経口固形製剤の1つとしてよく知られている。しかしながら、その製造装置である有核打錠機については多少の改良が施されてきたものの、製造方法そのものは100年間近く変わっていない。くわえて有核錠固有のトラブル（核ズレ、多核、無核など）についても抜本的には解決されていないのが現状である<sup>1)</sup>。

そこで、われわれは、従来有核錠の製造方法に関する諸問題を一挙に解決可能な、有核錠の新規製造技術（One-Step Dry-Coated tablets technology : OSDRC<sup>®</sup> technology）を開発するに至った<sup>2-4)</sup>。この新しい製造技術は、2重構造の上枠と下枠を用いて実施され、その工程は、下外層、核層、上層と側層を含む錠剤全体の3つの充填・圧縮から成立っている。この新技術により作られるOSDRCの製剤特性は、従来有核錠と同等である以外に、次のようなOSDRC固有の特徴を持つ。

● **Keywords-** OSDRC, one-step dry-coated tablets, solid dosage form, compression characteristics, rotary-tableting machine

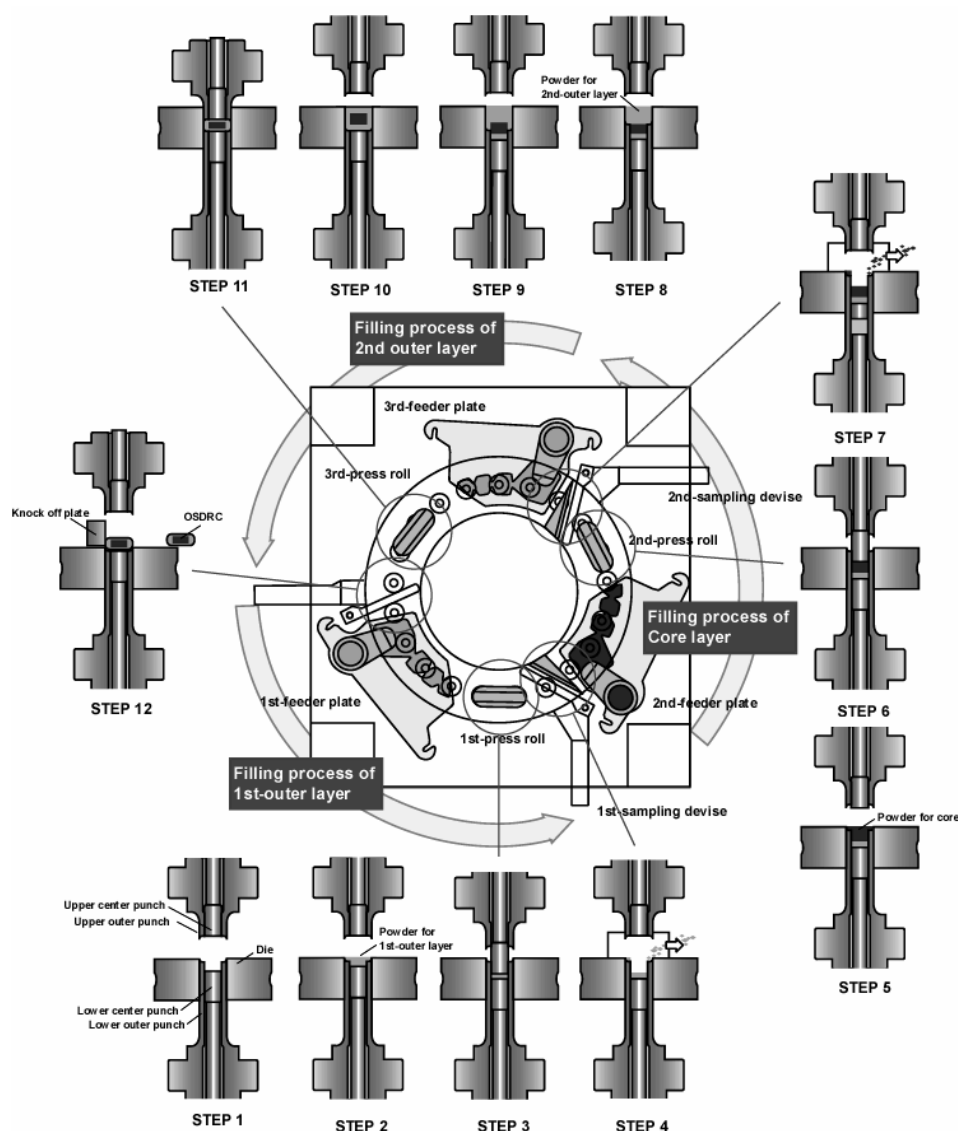


Fig. 1 Top view of turntable of rotary-tableting machine for OSDRC having three feeder plates and compression rolls and its manufacturing sequence

- ・固まらない核を持つ有核錠（口腔内崩壊錠など）
- ・核を二つ持つ分割型有核錠（分割型腸溶錠など）
- ・外層厚みや複数の核の位置により薬物放出を制御する放出制御錠（タイムラグ・パルス放出型錠剤）
- ・機能性顆粒を核に持つ、カプセル剤の代替としての有核錠

以上のようにOSDRCは従来の固形製剤にはない特徴を有していることがわかる。本稿では、これらOSDRCの特徴を実験データと共に紹介し、併せてOSDRCロータリー打錠機のメカニズムとその性能、さらに、実生産を視野に入れた工業化までのステップについて報告する。

## 2. OSDRCの製造方法

OSDRC-technologyの主要な特徴は、OSDRCロ

ータリー打錠機の回転盤を1回転させると、核を含めた有核錠が一度に製造できることにある。つまり、核錠をあらかじめ準備することも、外部から核錠を供給することも必要としない。この特徴により、固体としての核錠を供給する必要が無くなったため、きわめて成形性に乏しい成分でも核とすることができる。また、核の位置は後述する二重構造杵の形状により決められるため、特定の位置に再現よく配置することが可能となった。つまりOSDRCは、錠剤内の核の個数・形状も自由に設定できる。

Fig. 1に示すように、OSDRCは3回の粉体供給、3回の圧縮工程を経て製造される。よって打錠機構は3層錠の製造プロセスにきわめて近似している。最初に錠剤の底にあたる第1外層を作り、その第1外層の上に核（核層）を作る。つまり2層錠のような形態である。この外層と核の複合体を錠剤側面と上

面となる第2外層で覆い、核を外層成分で完全に包含した後、最終圧縮することでOSDRCが作られる<sup>2-4)</sup>。

以下に、OSDRCの製造方法を順に追って示す (Fig. 1)。STEP 1は杵臼を示す。上下杵は中心杵と外杵からなる2重構造杵であり、それぞれの杵が独立して運動、圧縮することが可能である。

STEP 2から4は第1外層の成形工程を示す。第1外層用粉末が下外杵の内壁と下中心杵により囲まれる空間に充填される。この時、下外杵先端部と臼上面は同一面の状態にある (STEP 2)。その後、充填された粉末は上中心杵と下中心杵により仮圧縮され (STEP 3)、中心杵により圧縮されなかった粉末は下外杵上に残留する。それゆえに、この粉末を取り除く装置が装備されている (STEP 4)。

STEP 5から7は第1外層／核複合体の成形工程を示す。本工程は第1外層のそれと同様であり、ここでも圧縮されなかった核用粉末が次工程に移行しないように除去される (STEP 7)。

STEP 8から11は第1外層／核複合体を含むOSDRCの成形工程を示す。下外杵を低下させた後、第2外層用粉末が臼内に充填される (STEP 8)。第1外層／核複合体が第2外層用粉末内に押し出され (STEP 9)、核が第1外層と第2外層用粉末により完全に包含される。なおこの時、第1外層／内核複合体は完全には押し出されず、第1外層の一部が下外杵によりホールドされているため核がズレることが無い。ただし、このホールドは最終圧縮の直前で完全に開放される。その後、余剰の第2外層用粉末がスクレイパにより擦切られる (STEP 10)。最終圧縮工程においては、仮成形された第1外層／核複合体を含む第2外層用粉末が上杵と下杵により圧縮される。この時、中心杵と外杵は杵先がそろった状態で同時に圧縮される (STEP 11)。成形されたOSDRCはスクレイパにより押し出され、打錠機外に取り出される (STEP 12)。

### 3. OSDRCロータリー打錠機の開発とその評価

#### (1) 打錠機開発の変遷

OSDRC-technologyの開発初期は、「本当にこの製造方法で有核錠ができるのか？」といった本技術の実施可否の評価から始めた。これら評価には、Fig. 2に示す単発式のモデル杵を用いた。くわえて、後述するロータリー打錠機の開発のための基礎データの収集をおこなった。本モデル杵は、数グラム単位の粉末があれば、手動にて容易にOSDRCを製造

することができるため、現在でもFeasibility studyのステップでは頻繁に用いている。



Fig. 2 Experimental punch and die for OSDRC-technology.

その後、モデル杵での評価を受け、初号機であるOSDRCロータリー打錠機PAVO0521SRの開発に進んだ (Fig. 3)。本OSDRC打錠機は、(株)菊水製作所



Fig. 3 Rotary tableting machine for OSDRC (PAVO 0521SR).

との共同開発品であり、以後全てのOSDRC打錠機は共同にて開発を続けている。初号機であるPAVO0521SRは、OSDRC-technologyを医薬品製造装置として具現化した最初の打錠機である。杵立数は21本で、後述する現在のPAVO0554SW7KZと基本構造は同一である。本打錠機の基本性能、例えば各層の質量変動などは、いずれも医薬品製造装置として十分なスペック（質量CV 1%以下）を有していたが、杵が大きく、回転盤ピッチ径も410mmとOSDRCの製造装置としては小さかったため、高速打錠がおこなえず、生産量は時間あたり最大約2万



Fig. 4 Newly-developed rotary tableting machine for OSDRC (PAVO 0554SW7KZ).

Table 1 OSDRC rotary tableting machine : PAVO

| Specifications                       | PAVO 0554SW7KZ             |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Number of punch stations             | 54                         |
| Type of tooling                      | Double structure punch     |
| Maximum tablet diameter (mm)         | 16                         |
| Die center distance diameter (mm)    | 610                        |
| Turntable speed (min <sup>-1</sup> ) | 5 - 30                     |
| Maximum pressure (kN)                | 1st 10<br>2nd 50<br>3rd 50 |
| Filling depth (mm)                   | 0 - 12                     |
| Tablets per hour                     | 16200 - 97200              |
| Main motor (kW)                      | 7.5                        |
| Dimensions (W x D x H (mm))          | 1258 x 1258 x 2120         |
| Weight (t)                           | 5500                       |

錠にとどまった<sup>4)</sup>。

## (2) 実生産仕様のOSDRCロータリー打錠機の開発

初号機の打錠特性、製剤特性の評価を基に、最大の課題であった生産性の課題をクリアすべく実生産機1号機（PAVO0554SW7KZ）を新たに開発した。本機はFig. 4に示すように初号機に比べ約1.5倍の回転盤ピッチ径を持つ大型のOSDRC打錠機である。杵立数は54本であり、常用生産能力は時間あたり約9.7万錠と初号機の5倍の生産能力を有している（Table 1）。本打錠機の生産能力の向上は、杵立数の増加によるものだけではなく、錠剤品質を担保しながら高速打錠を可能とする二重杵軌道の再設計、さらに杵の軽量小型化、あるいは杵、パーツ材質の最適化などにより成し得た結果である。次項に本実生産機1号機の基本性能を示す。

### (2)-1 OSDRC打錠機の打錠特性：質量変動

実生産機1号機で打錠した第1層、核/第1外層

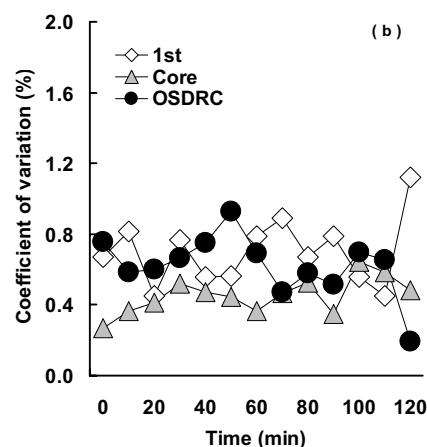
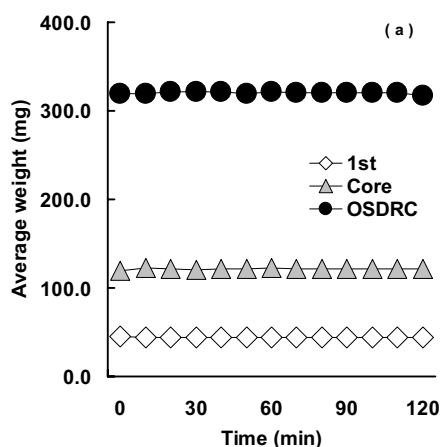


Fig. 5 Tableting characteristics with time  
Average weight (a) and coefficient of variation (b) are calculated with the values of ten samples, and average weight of OSDRC, respectively.



仮成品、OSDRCのそれぞれの平均質量、質量変動の経時推移をFig. 5 (a)、(b)に示す。なお、これらの検体は打錠中に自動的にサンプリングすることが可能であり、本評価は杵立数54本、回転数は $30\text{min}^{-1}$ で実施した。各層の平均質量の経時変化はきわめて少なく (Fig. 5a)、変動係数 (CV) は、核層が約0.5%と最も安定しており、第1層、最終錠剤は0.8%前後を示した (Fig. 5b)。本結果から、OSDRCの製造工程においては複雑な充填機構が存在するものの、実生産機1号機が通常の医薬品打錠機と同等の質量制御ができ、一定した品質のOSDRCを連続的に製造できることが明らかとなった。

## (2)-2 OSDRC打錠機の打錠特性:核センタリング

理論上OSDRCの製造方法では、いわゆる「核ズレ」が発生しない。そこで、打錠回転数 $10\sim 30\text{min}^{-1}$ の異なる打錠スピードで調製したOSDRCの核センタリングについて評価をおこなった。なお、対照として原田、楨野<sup>5)</sup>が報告する従来有核錠 (DC) のセンタリングデータを合わせて示す (Fig. 6)。DC

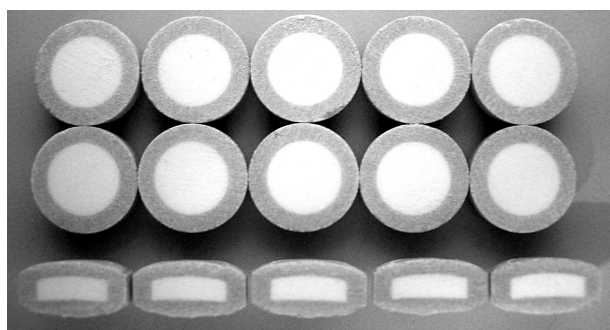
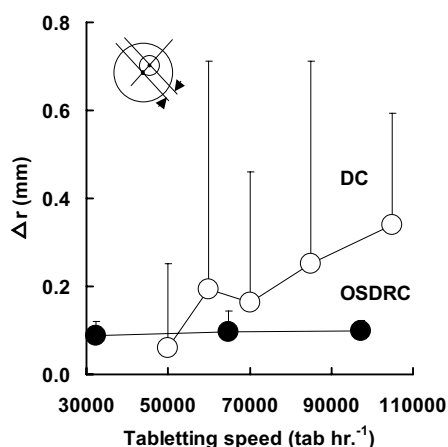


Fig. 6 Effect of the turntable peripheral velocity on the variation of core location with time and the horizontal sectional view of obtained OSDRC. Tablets were prepared using the OSDRC method (closed symbols) or the conventional method (open symbols).

の $\Delta r$ 値が打錠回転数の上昇に伴い増加するのに対し、OSDRCは回転数に依存せず一定であった。さらにOSDRCの $\Delta r$ 値は、DCに対して平均値、そのバラツキのいずれについても小さいことがわかった。つまり、OSDRCは高速打錠条件下においても従来有核錠に比べ精度の良い核センタリング ( $\Delta r$ : 約0.1mm) が可能となるばかりか、その再現性もきわめて高いことが明確となった。

## (2)-3 OSDRC打錠機の打錠特性:含量推移

モデル薬物にアセトアミノフェン (Tyco Healthcare社) を用い、杵立数54本、回転数は $30\text{min}^{-1}$ の条件にて打錠中のOSDRCの経時含量推移を評価した。Fig. 7(a)、(b)に示すようにOSDRC中の薬物含量は120minにわたってほぼ100%の含量を維持した。

一般に、OSDRCや3層錠のような回転盤面に複数の粉体供給部を持つ打錠機では、層間の粉末のコンタミネーションによる含量の低下、あるいは変動

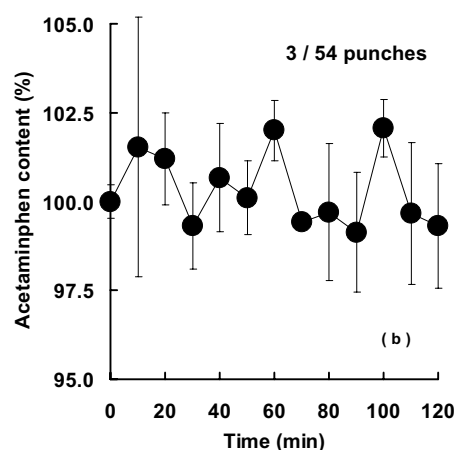
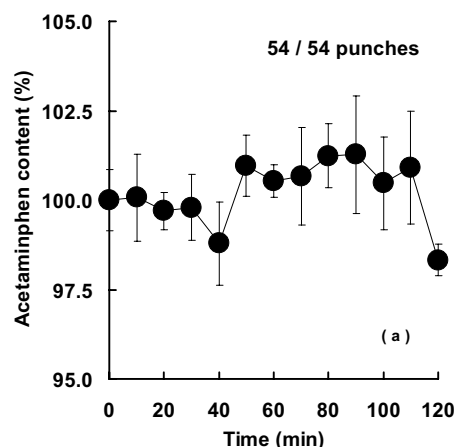


Fig. 7 Effect of the number of punches on the acetaminophen content of OSDRC with time. Data are expressed with the mean  $\pm$  standard deviation of three runs.

が見られる場合がある。つまり、1層目の外層粉体（薬物なし）が核層に混入することにより含量が低下するわけである。特に、杵立数が少ない場合、フィーダー内の粉体の消費量が少なく新たな粉体がホッパーからなかなか供給されないため、コンタミネーションが進みやすく含量低下が顕著となる場合が多い。しかしながらFig. 7 (b)に示すように、OSDRC打錠機は、新たに開発したコンタミ防止デバイスを装備しているため、杵立数が減少した苛酷な条件（杵立数3本、回転数は $30\text{min}^{-1}$ ）においても、コンタミネーションを生じることなく一定含量を維持することができた。つまり、杵立数に関係無く一定品質のOSDRCが製造できることから、杵立数を減らした少量試作が可能となり、開発初期の製剤設計段階においても、本打錠機を利用できることが明らかとなった。

#### (2)-4 OSDRC打錠機の打錠特性：クロスコンタミネーション

前述の含量推移とも関係するが、層間のコンタミネーションが発生すると、外層にも薬物が混入する恐れがある。Fig. 8は杵立数54本、回転数 $30\text{min}^{-1}$ の条件で打錠したOSDRCを経時的にサンプリングし、各検体の外層部分のみを所定量削りだした後、薬物混入量を測定した結果である。錠剤の上面、側面、底面の外層への薬物混入量は0.01~0.03%を示し、微量成分扱い以下にまでクロスコンタミネーションを抑えることができた。さらに、経時変化も無く、本打錠機で製造したOSDRCは、所定の部位に所定の処方のみを厳密に配置できることが明らか

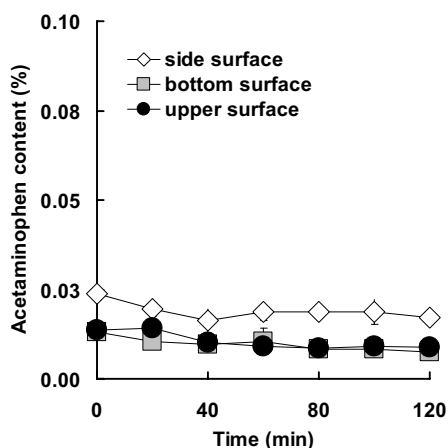


Fig. 8 Cross contamination of OSDRC's outer-layer with time.  
The acetaminophen content is calculated with the value of three samples.

となった。

## 4. OSDRCの各種製剤への応用

### (1) OSDRCの特徴

OSDRC-technologyの特徴は、「外部から核錠を導入する必要が無い」、「事前に核錠を調製する必要が無い」と表すことができる。一方、製剤の視点からOSDRC-technologyを捉えると「核の形状、個数、配置場所が自由に設定できる」、「ビーズ顆粒のような固まりにくいものでも核にできる」と表すことができる。つまり、OSDRC-technologyは、単に有核錠を効率よく製造する技術ではなく、従来製剤製造技術では困難であった様々な問題、課題を解決する可能性を秘めた新しい製剤技術と捉えることができる。そこで以下にOSDRC技術を用いた応用製剤の例を紹介する。

### (2) 成形性不良成分を核としたOSDRC<sup>6, 7)</sup>

OSDRCは、固体としての核を臼内に供給する必要が無いため、きわめて成形性に乏しい核であっても有核錠化することができる。例えば、回転盤回転

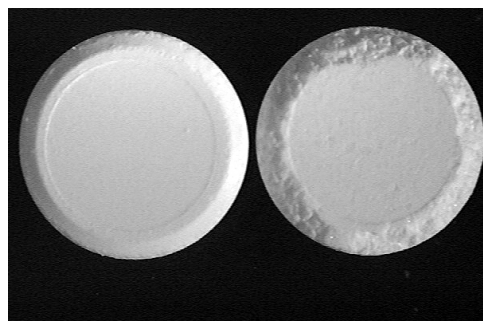
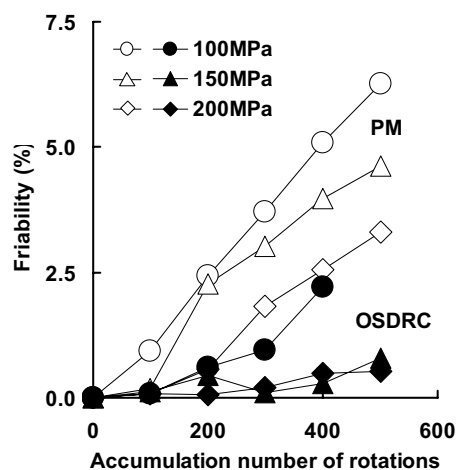


Fig. 9 Effect of compression pressure on the friability of tablets containing acetaminophen. Tablets were prepared using the OSDRC method (open symbols) or the physical mixture method (closed symbols).

数30min<sup>-1</sup>で稼動する打錠機においては、核／第1外層仮成形品が臼内に持ち上げられ、第2外層用粉体により核が覆い始められるまでに必要な時間は、およそ0.2secであり、この間に核が崩れない限りOSDRCを作ることができる。実際には外杵により核が保持されている時間も存在するため、必要時間は上記より少なく、よほど特殊な粉体や核が非常に大きい場合を除き、OSDRCを製造することが可能である。

**Fig. 9**は、成形性に乏しいモデル薬物としてAcetaminophenの結晶（Tyco Healthcare社）を選択し、物理混合錠（PM）とOSDRCの摩損性を比較した結果である。OSDRCは核のみにAcetaminophenの結晶を含有し、外層には薬物を含んでいない。なお、賦形剤は乳糖・セルロースのスプレードライ品（Cellactose80；Megggle社）を用い、両錠剤は同一薬物量、同一賦形剤量、同一圧縮圧力で調製した製法のみが異なる製剤である。**Fig. 9**の摩損度試験の結果や摩損後の錠剤概観写真からわかるように、OSDRCがPMに比べ耐摩損性に優れていることが明らかとなった。つまり、原体改質や造粒などの特別な製剤操作を加えなくても、OSDRCであれば成形不良な薬物を外層成分により包み込むことで容易に錠剤化できることが示唆された。また、視点を変えれば、核が固まらないことを逆に利用した、従来技術とはアプローチの異なる口腔内速崩壊錠の製造にも応用可能な技術であると思われる<sup>8)</sup>。

### (3) 外層厚みにより薬物放出を制御したOSDRC<sup>9)</sup>

OSDRCは、外層あるいは核の形状、大きさ、配置場所が2重構造杵の杵先形状によってのみ決められる。つまり、2重杵が技術的に製造できる範囲であれば、いかような形態のOSDRCをも設計することができる。しかしながら、実際には粉末の充填性を考慮する必要がある、例えば、外層の厚み（2重杵の外杵の厚み）は、0.5mm程度が実用域における下限と考えている。0.5mmであれば、市販の乳糖造粒末を用いたOSDRCロータリー打錠機によるテストの結果、質量CV 1%以下の精度でOSDRCを連続的に打錠することができる<sup>10)</sup>。当然ながら0.5mm以上の1.0、2.0mmなどの厚みも可能である。

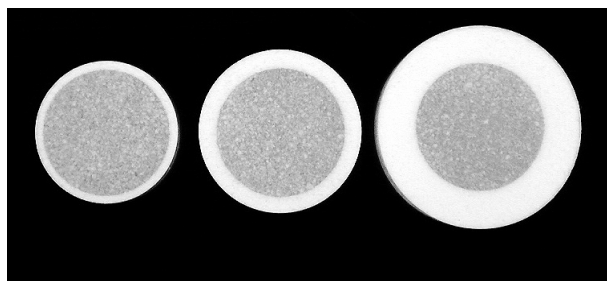
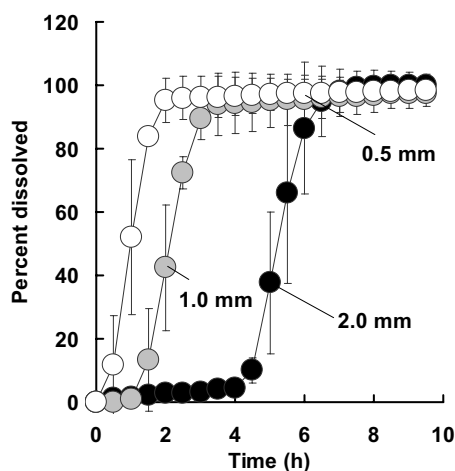
従来のラグタイム製剤、あるいはパルス放出製剤は、複層コーティングや2顆粒含有製剤など、きわめて高度で複雑な処方にて作られてきた。しかし、OSDRCであれば外層厚みを自由にコントロールできるため、外層厚みに依存したタイムラグ製剤が作

れるのではないかと考えた。そこで、外層厚みを変えたOSDRCを調製し溶出試験を行った。なお外層の主成分はHPMC（TC-5RW；信越化学工業）単体であり、核にはモデル薬物としてAcetaminophenを用いた。

外層厚み0.5、1.0、2.0mmのOSDRCは、中心杵直径6mm、外杵外径7、8、10mmの2重杵を用いて調製した。**Fig. 10**に示すようにラグタイムは外層厚みの増加にともない遅延した。また外層厚みとラグタイムは非常に良い正相関（ $r^2=0.992$ ）を示し、外層厚みによりラグタイムの制御が可能であることが示唆された。なお、パルス放出製剤を考えた時には初期の薬物放出が必要となるが、**Fig. 11**に示すような核配置であれば、初期薬物放出の後、一定のラグタイムを経て再び薬物放出を開始するパルス放出製剤の製造も可能となる<sup>11)</sup>。

### (4) 2つの核を持つ分割型OSDRC（OSDRC-dividable）

近年、医療現場においては、治療効果の最大化と患者QOL（Quality of life）の最大化を同時に満た



**Fig. 10** Effect of the side outer layer thickness on the release pattern of acetaminophen from OSDRC and its horizontal sectional view.

Dissolution test in compliance with the paddle method in the JP XIII with purified water (50rpm, 37.0°C). Data are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation of three runs.

しうる製剤への要望が多い。例えば、個々の患者に応じた薬物療法 (individual therapy) の観点から、投与量の調整のための錠剤の分割投与が増加しているのもその一例である<sup>12, 13)</sup>。

OSDRC-dividableの形態は、従来の有核錠が水平方向に2つ連結したような構造を有する。よって、2つの核は外層成分により区切られるため、分割後もそれぞれの内核が外界に露出することが無い。さらに本錠剤は、核の形状・配置場所が自由に設定できるため、より分割に適した錠剤を製造することができる<sup>14)</sup>。

他の利点としては、従来の錠剤に見られる分割に起因した質量バラツキ<sup>15, 16)</sup>を回避することができる。市販の割線入り錠剤の分割偏差が、最大で17.5%に達することが報告されており<sup>17)</sup>、本問題は

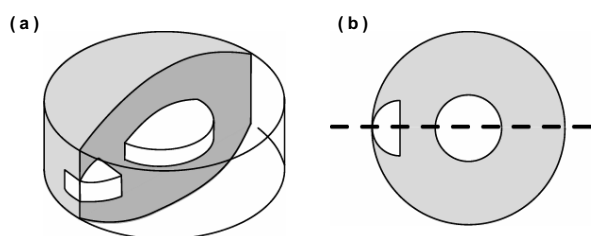


Fig. 11 The OSDRC model for pulsatile release. (a) oblique perspective figure of the construction, (b) horizontal sectional view of model.

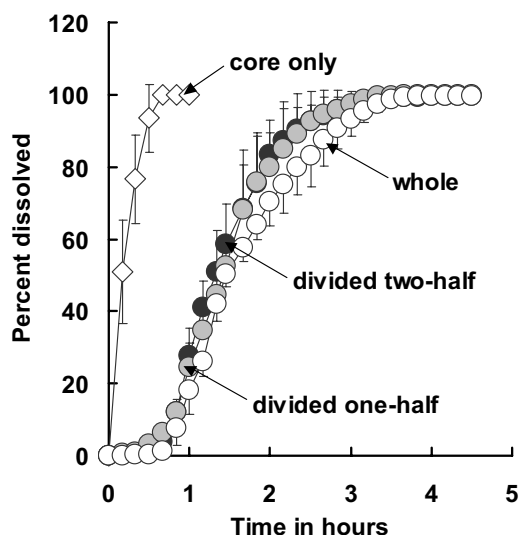


Fig. 12 Comparison of the release pattern of acetaminophen from the OSDRC-dividable samples consisting of HPMC outer layer; non-divided, divided one-half and divided two-half.

Dissolution test in compliance with the paddle method in the JP XIII with purified water (50rpm, 37.0°C). Data are expressed with the mean  $\pm$  standard deviation of three runs.

錠剤の分割において大きな問題であった。しかしながらOSDRC-dividableは、半錠の含量保証の困難性も、薬物が核に局在するため、核さえ露出していなければきわめて高い精度で保証することが可能となる。

Fig. 12は溶出試験液に精製水を用い、分割前のOSDRC-dividable (whole)、分割したOSDRCの半錠 (divided one-half)、分割したOSDRCの半錠2錠 (divided two-half) の溶出プロファイルと比較した結果である。なお、ここでも外層の主成分にHPMC、核内のモデル薬物にAcetaminophenを用いた。核単独の溶出率は40分以内に100%に達したが、一方、OSDRC、OSDRC半錠、半錠2錠の溶出プロファイルは明らかな徐放性を示した。そこで、これら検体の溶出プロファイルを統計的に比較するため、difference factor:  $f_1$ とsimilarity factor:  $f_2$ を算出した<sup>18-20)</sup>。なお $f_1$ および $f_2$ 値は次式Eq. (1)および(2)により算出した。

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad \dots(1)$$

$$f_2 = 50 \log \left[ \left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n W_t (R_t - T_t)^2 \right\} \times 100 \right]^{-0.5} \quad \dots(2)$$

その結果、OSDRCの半錠と半錠2錠の $f_1$ および $f_2$ 値はそれぞれ5.5と72.5を示し、 $f_1$ 値が0-15、 $f_2$ 値が50-100にあるとき、2つの溶出プロファイルは同等する基準<sup>21)</sup>に従えば、OSDRCの半錠と半錠2錠の薬物放出プロファイルは統計的に同等であることがわかった。一方、分割前のOSDRCに対する半錠の $f_1$ および $f_2$ 値は13.9、55.5を示した。本結果から分割前のOSDRCと分割後の半錠の溶出プロファイルにおいても統計的に同等であることがわかった。さらに、外層成分に腸溶性基剤であるEudragitを用いて同様の実験を実施した結果、分割後も分割前と同様の耐酸性を示し、従来、錠剤の分割が禁忌であった腸溶性製剤をも分割錠として設計できる可能性が示唆された<sup>22)</sup>。

#### (5) 硬カプセル剤の代替としてのOSDRC

カプセル剤は、錠剤に並ぶ経口投与手段として汎用される剤形である。特に、薬物放出の制御や安定性改善を目的とした機能性顆粒が充填されることが多い。しかしながら、錠剤との嗜好性の問題、製造



コストの問題、また近年発生したカプセル素材に起因するBSEの問題など、カプセル剤にも問題が無いわけではない。一方、機能性顆粒の錠剤化も多数試みられているが<sup>23-25)</sup>、成形性に乏しいこれら顆粒の錠剤化は、硬度の低下、摩損の増大、顆粒の破壊などの問題があり、多量の顆粒を錠剤内に含有させることは実生産上きわめて困難であった。さらに、打錠中の顆粒と賦形剤の分離偏析に伴う含量均一性の不良などの問題も抱えているのが現状である。

OSDRCは前述の成形不良の核でも錠剤化できるため、核を機能性顆粒に変えて錠剤の調製を試みた。なお使用した顆粒は市販のカプセル剤から取り出した徐放性顆粒である。外層成分は乳糖・結晶セルロースのスプレードライ品 (Microcelac ; Meggle社) を用いた。その結果、OSDRCは内核に配置された顆粒が外層により完全に包含されるため、摩損度がきわめて低く、従来の顆粒含有製剤で見られた摩損試験時の顆粒の剥離といったトラブルも発生しなかった (データ未提示)。

Fig. 13は、オリジナルのカプセル剤とOSDRCの溶出プロファイルと比較した結果である。なお本試験では分割したOSDRCも評価に加えた。その結果、カプセル剤とOSDRC ( $f_1$ : 7.2,  $f_2$ : 63.6)、およびOSDRC半錠 ( $f_1$ : 6.7,  $f_2$ : 61.6) の薬物放出パターンは統計的に同一であることがわかった。

以上の結果から、OSDRCであれば、カプセル剤ときわめて近似した形態と特徴を備えた錠剤が作れることがわかった。なお、現時点においては

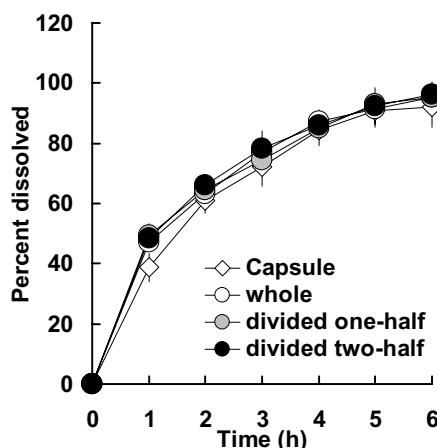


Fig. 13 Comparison of release patterns of model drug from the various OSDRC ; whole, divided one-half and divided two-half.

Dissolution test in compliance with the paddle method in the JP XIV (100rpm, 37.0°C) with the 2nd-fluid (pH 6.8). Data are expressed with the mean  $\pm$  standard deviation of three runs.

OSDRC化に伴う打錠時の顆粒の一部破損 (約7~16%) が顆粒の種類によっては認められる場合がある。この課題を解決するため、顆粒の修飾と共に、核に圧力がかからない新しいOSDRC技術の開発も同時に進めている。

## 5. 次世代OSDRC技術と今後の展開

本稿に記載したデータは全て、われわれが「第1世代」と呼ぶ製造方法、製造装置にて調製したOSDRCに関する研究成果である。現在、われわれは第1世代技術をより進歩させた「第2世代」、「第3世代」OSDRC-technologyの開発を進めている。第2世代とは、錠剤内の外層と内核の密度を積極的に制御する技術であり、例えば、内核は低密度に、外層は高密度に打錠することにより酵素製剤などの圧力失活の問題がある製剤や、成形性の高い口腔内速崩壊錠への応用を考えている。第3世代とは、従来の「3充填・3圧縮」から、「2充填・2圧縮」でOSDRCを製造することにより、外層に継ぎ目が全く存在しないシームレスな外層を持つOSDRCを製造する新技術である。

一方、第1世代技術による製剤についても、自社において開発および技術の熟成を進めている。例えば、従来製剤技術では開発が困難であった製剤を、OSDRC-technologyにより製剤化し、Fig. 14のようなOSDRC-dividableの治験薬製造を既に終了した段階に来ている。今後は、第1世代の実生産データの収集と、第2、3世代の技術開発をより一層進め、本技術が一般的な製剤技術の一つと成り得るよう、さらに開発を進めて行きたいと考えている。

最後に、本研究のご指導を頂いた名城大学薬学部教授檀上和美先生、共同にて打錠機開発を進めて頂



Fig. 14 The photograph of OSDRC-dividable currently being self-developed

いた(株)菊水製作所、島田純治相談役、原田憲二取締役、猪飼文治氏、小谷英明氏、石本勝己氏、(株)三和化学研究所渡辺幸直所長、安藤正樹氏に深甚なる謝意を表します。そして、打錠機開発と製剤開発をいつも一緒に進めてくれた、清水一征氏、足立圭助氏、泉賢太郎氏、澤崇史氏、野々山英人氏、塚本伸一氏を始めとする製剤研究所のメンバーに心から感謝致します。

## References

- 1) H. A. Lieberman, L. Lachman, Pharmaceutical dosage forms : tablets volume 1. Marcel Dekker inc., New York, pp 187-224 (1980).
- 2) Y. Ozeki, Y. Kondo, Y. Watanabe. Nucleated molded article, method of producing the same, and device for producing the same. PCT WO01/98067, 27 Dec. 2001.
- 3) Y. Ozeki, Y. Kondo, Y. Watanabe, K. Shimada, K. Harada. Rotary type compression molding machine. PCT WO02/90098, 14 Nov. 2002.
- 4) 尾関有一、近藤芳哉、渡辺幸直、檀上和美、新規有核錠 (OSDRC) ロータリー打錠機の開発。製剤機械技術研究会誌、13(2)、6-15 (2004)。
- 5) 原田憲二、槇野正、有核錠剤機の進歩。PHARM TECH JAPAN 22(3)、51-62 (2004)。
- 6) Y. Ozeki, Y. Watanabe, S. Inoue, K. Danjo. Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC). Int. J. Pharm. 259 : 69-77 (2003)。
- 7) Y. Ozeki, Y. Watanabe, S. Inoue, K. Danjo. Evaluation of the compression characteristics and physical properties of the newly invented one-step dry-coated tablets (OSDRC). Int. J. Pharm. 267 : 69-78 (2003)。
- 8) Y. Ozeki, Y. Kondo, T. Hibino, Y. Watanabe. Press-coated molded article undergoing quick disintegration. PCT WO/03028706, 10 Apr 2003.
- 9) Y. Ozeki, M. Ando, Y. Watanabe, K. Danjo. Evaluation of novel one-step dry-coated tablets (OSDRC) as a platform for delayed-release tablets. J. Controlled Release, 95(1), 51-60 (2004)。
- 10) 尾関有一、泉賢太郎、渡辺幸直、岡本浩一、檀上和美、固体コーティング技術としての有核錠の進歩(2)―放出遅延型製剤としての新規有核錠 (OSDRC:オスドラック) の評価とその打錠特性―。PHARM TECH JAPAN 21(9)、1407-1413 (2005)。
- 11) Y. Ozeki, Release control type formed product. PCT. WO/03051339, 26 Jun 2003.
- 12) 槇野正、井本総一郎、水上喜雄、丸中成之、菊田潤一、北森信之、分割錠剤の設計と評価、病院薬学 19(4)、280-286 (1993)。
- 13) 宮崎勝己、物理化学的視点からみた薬剤の安定性。月刊薬事 42(9)、2434-2440 (2000)。
- 14) Y. Ozeki, Y. Kondo, Y. Watanabe. Multi-cored molded article, method of producing the same, and device for producing the same. PCT WO03/026560, 3 Apr. 2003.
- 15) 兼重佳和、島本純行、錠剤 2 分割投与への検討。九州薬学会会報 36, 109-113 (1982)。
- 16) 前田共秀、吉田和代、安河内一弘、永田和裕、甲斐順子、上野宰、興梠朱美、橋本強、鶴岡道雄、割線入り錠剤の分割の検討。九州薬学会会報 36, 115-121 (1982)。
- 17) 福田友昭、梅田宗、橋本郁雄、大上敏明、割線入り錠剤の分割偏差について。病院薬学 1(1)、33-35 (1975)。
- 18) J. W. Moore, H. H. Flanner. Mathematical comparison of dissolution profiles. Pharm. Tech. 20(6) : 64-74 (1996)。
- 19) J. E. Polli, G. S. Rekhi, L. L. Augsburger, V. P. Shah. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. J. Pharm. Sci. 86(6) : 690-700 (1997)。
- 20) V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, J. P. Liu. In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor  $f_2$ . Pharm. Res. 15 : 889-896 (1998)。
- 21) FDA guidance for industry : Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, August, 1997.
- 22) Y. Ozeki, Y. Watanabe, H. Okamoto, K. Danjo. Development of Dividable One-Step Dry-Coated Tablets (Dividable-OSDRC) and Their Evaluation as a New Platform for Controlled Drug Release Pharm. Res. 21 : 1177-1183 (2004)。
- 23) M. E. Aulton, A. M. Dyer, K. A. Khan, The strength and compaction of millispheres. The design of a controlled-release drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted polymer-coated millispheres, Drug Dev. Ind. Pharm. (1994) 20 3068-3104.
- 24) J. J. Torrado, L. L. Augsburger, Effect of different excipients on the tableting of coated particles, Int. J. Pharm. (1994) 106 149-155.
- 25) J. L. Haslam, A. E. Forbes, G. S. Rork, T. L. Pipkin, D. A. Slade, D. Khossravi, Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size and protective overcoating, Int. J. Pharm. (1998) 173 233-242.