

## X線イメージングによる医薬錠剤崩壊挙動のその場観察 In-situ Observation of Drug Tablet Disintegration by X-ray Imaging

鈴木 一博, 西川 記央  
Kazuhiro Suzuki, Norio Nishikawa

東芝ナノアナリシス株式会社  
Toshiba Nanoanalysis Corporation

一般的に、高齢な患者は唾液が少ない。そのような患者の誤嚥防止等を目的として、少量の唾液でも崩壊するよう設計される口腔内崩壊錠が開発されている。そのような錠剤の崩壊挙動を調べることは、錠剤開発に役立つ。内部状態の観察に用いられる手法として X 線透過観察がある。本研究では、SPring-8 の強力な放射光で可能となる高速撮影による詳細な錠剤の崩壊挙動観察することを目的とした。錠剤が水滴を吸収し崩壊が始まる過程のリアルタイム観察に成功した。

キーワード： 口腔内崩壊錠、 X 線透過、リアルタイム、X 線 CT

### 背景と研究目的：

厚生労働省の「第二回 在宅医療及び医療・介護連携に関するワーキンググループ」の資料「2. 高齢化に伴い増加する疾患への対応について」によれば、高齢者の肺炎のうち、7割以上が誤嚥性肺炎である。製薬産業においては、設計・製造技術の進歩によって多種多様な高機能医薬品製剤が開発されており、高齢者の誤嚥防止を狙った製剤も開発対象に含まれる。例えば、口中で唾液または少量の水により崩壊する口腔内崩壊錠は、水なしでいつでも服用でき高齢者など嚥下困難な患者でも飲み易いことから、多くの内薬品が製品化されている。しかし、設計通り崩壊が進行せず十分な薬効が得られない場合があることが知られており、このような医薬錠剤が様々な状況で服用される際の崩壊挙動を調べることは、汎用性の高い錠剤の開発や適切な服用方法を規定するうえで極めて重要である。崩壊挙動を調べる方法としてはビデオ撮影が簡便であるが、錠剤成分の溶出による白濁等で視界が遮られたりし、錠剤内部への溶媒の浸透や亀裂生成を直接確認できない点が課題となる。これに対して、X 線透過像観察では、白濁の影響を受けずに錠剤内部の構造変化まで観察することができる。特に SPring-8 の強力な放射光を利用すると高速撮影による詳細な挙動観察が可能である[1]。本課題では、口腔内崩壊錠へ水を滴下した場合の溶液の浸透、亀裂生成、変形、膨潤などの崩壊挙動を調査することを目的とする。錠剤開発における設計最適化の指針が得られることが期待される。

### 実験：

実験のセットアップを図 1 に示す。観察に用いた錠剤試料の大きさは直径 7 mm × 厚さ 3 mm 程度であった。錠剤上に水滴を滴下し、錠剤が崩壊する過程をリアルタイム X 線透過観察した。その前後では、X 線 CT(computed tomography) 観察を実施し、吸水前後の錠剤内部の構造変化を 3次元で比較できるようにした。滴下された水や錠剤の膨潤を含めて  $5 \times 10 \text{ mm}^2$  以上の観察視野を確保するため、浜松ホトニクス(株)製 CMOS カメラ ORCA Flash 4.0 と等倍レンズを組み合わせた。観察エネルギーは 15 keV、シンチレータには P43 (厚さ 10  $\mu\text{m}$ ) を用いた。

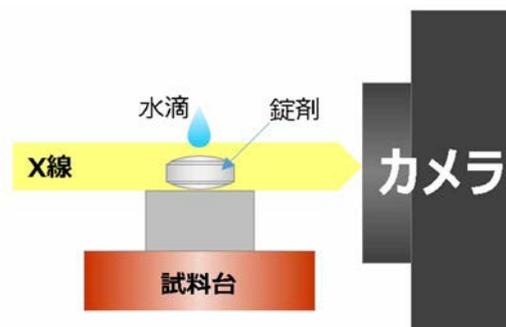


図 1. 実験のセットアップ。

### 結果および考察：

錠剤への水滴滴下前から水滴滴下後の様子をリアルタイム X 線透過観察した。その中から特徴的な X 線透過像を 5 枚選択し、図 2 に示す。図 2 (a) は、錠剤へ水滴が滴下される前である。この時の時刻  $t$  を  $t = 0.0$  s とする。検出器に届いた X 線強度が大きい領域の輝度を明るく表示し、錠剤等で X 線が吸収され、X 線の強度が小さくなった領域の輝度を暗く表示している。画像中心付近の暗い領域に錠剤の形が明瞭にみられる。図 2 (b) は  $t = 2.0$  s の状態であり、水滴が錠剤上部にあたり変形している様子がわかる。続いて  $t = 4.1$  s では図 2 (c) で示されているように、水滴が錠剤上を広がり、吸収され始めている。 $t = 7.8$  s では錠剤内部で、吸水による部分的な崩壊が始まっている。それからさらに時間が経過し、図 2 (e) に示す  $t = 182$  s の透過像には錠剤の中心部を通り水平方向に横断的に、輝度が明るい領域がある。この領域に渡って、錠剤が部分的に崩壊している。錠剤全てが崩壊していない原因として、滴下した水分量が少なかったことが原因の一つと考えられる。

### 今後の課題：

錠剤への滴下前後で X 線 CT のデータも取得している。今回示したリアルタイム X 線透過観察の結果と組み合わせ、総合的にデータの解析を行っていく予定である。

### 参考文献：

- [1] 岡林 智仁, 石川 左枝, 平邑 隆弘, 上杉 健太朗, 星野 真人, SPring-8/SACLA 利用研究成果集, Section A, 6 (2), 215–218 (2018).

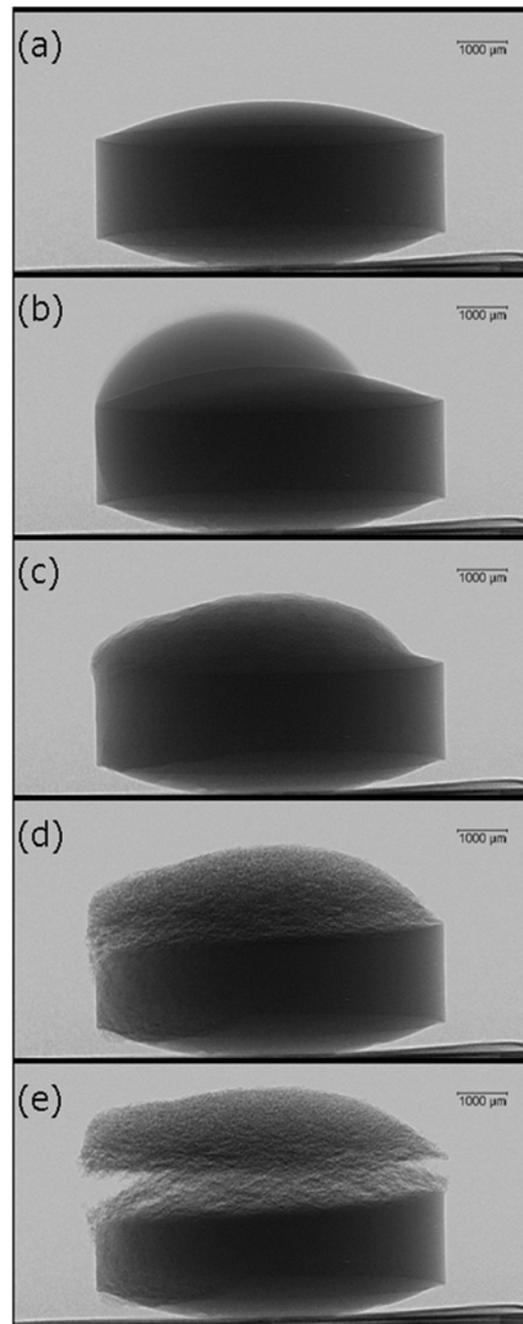


図 2. 錠剤の水滴吸収過程のリアルタイム X 線透過観察.

- (a)  $t = 0.0$  s, (b)  $t = 2.0$  s, (c)  $t = 4.1$  s,  
(d)  $t = 7.8$  s, および (e)  $t = 182$  s.