

医療創生大学

博士（理工学）学位論文

フルコナゾールの新規経口投与製剤に関する研究

令和三年三月授与

医療創生大学大学院

理工学研究科物質理工学専攻

松本 麻里

目次

要旨.....	iii
緒論.....	1
第1章 フルコナゾール口腔内崩壊錠に関する研究.....	4
1.1 緒言.....	4
1.2 方法.....	5
1.3 結果.....	11
1.4 考察.....	20
1.5 小括.....	23
第2章 フルコナゾール口腔内崩壊フィルム剤に関する研究.....	24
2.1 緒言.....	24
2.2 方法.....	25
2.3 結果.....	30
2.4 考察.....	39
2.5 小括.....	41
総括.....	42
謝辞.....	44
引用文献.....	45
付録 1. Characterization of Orally Disintegrating Films Containing Fluconazole	
付録 2. Characterization of Orally Disintegrating Tablets Containing Fluconazole Prepared at a Hospital Pharmacy	

要旨

嚥下困難患者に対しては、服薬アドヒアランスの向上が期待できる剤形として口腔内崩壊錠（OD 錠）および口腔内崩壊フィルム剤（OD フィルム）が広く用いられつつある。トリアゾール系抗真菌薬フルコナゾール（FLCZ）は深在性真菌症の治療に用いられ、嚥下困難患者に対してはドライシロップ剤が存在するが自己で調製する必要があるため、服用アドヒアランスをより向上させるためには OD 錠および OD フィルムの開発が望まれる。そこで本研究では、フルコナゾール OD 錠・OD フィルムの病院薬局内における簡便な調製方法の確立を目的として研究を行なった。最初に、OD 錠に使用する賦形剤の最適化について検討した。賦形剤成分として乳糖およびマンニトールを用いて錠剤硬度、崩壊時間、吸水時間および吸水率を分析したところ、乳糖：マンニトールを 2：1 の比で混合した場合に硬度および崩壊性が最も優れており、これに FLCZ を添加した OD 錠は十分許容できる性状をもつことが明らかとなった。また、FLCZ は分子中にフッ素を含むことから電子顕微鏡を用いたフッ素マッピング画像解析を行ない、FLCZ が錠剤中に均一に分布していることを確認した。さらに、服薬の際に重要となる味覚について電子味覚システムを用いた官能試験を行なったところ、賦形剤が FLCZ 自体の味覚を効果的にマスキングできる可能性が示唆された。OD フィルムについては、フィルム基剤としてヒドロキシプロピルセルロース（HPC）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を用い、崩壊試験、引張強度試験および耐屈曲試験を用いて製剤特性を解析した。その結果、HPC を用いた場合に速やかな崩壊性、十分な強度、柔軟性を備えた FLCZ-OD フィルムを得ることができた。本研究結果は、FLCZ の OD 錠・OD フィルムの調製法の確立のみならず、簡便かつ病院薬局内においても広く応用可能な OD 錠/フィルムの調製基盤を提供する。

Abstract

For patients with dysphagia, orally disintegrating tablets (ODTs) and orally disintegrating films (ODFs) have been widely used in terms of improvement of medication adherence. A triazole antifungal drug, fluconazole (FLCZ), is commonly used to treat deep mycoses. Although its dry syrup form is present, it must be prepared by themselves and therefore the development of ODTs and ODFs is necessary. The aim of this study is to establish a simple protocol for FLCZ-ODTs/ODFs applicable in hospital pharmacies. First, we attempted to optimize excipients used in the ODT. We tried lactose and mannitol as excipient components and compared the tablet hardness, disintegration time, water absorption time and water absorption rate. We found that the hardness and disintegration were the best when lactose and mannitol were mixed in a ratio of 2: 1 and that the FLCZ-ODT with this excipient formula had sufficiently acceptable properties. We confirmed that FLCZ was uniformly distributed in the given FLCZ-ODT by fluorine mapping image analysis using energy-dispersive X-ray spectrometry that detected fluorine contained in FLCZ. Importantly, a sensory test using an electronic gustatory system on the taste suggested that the excipient could effectively mask its own taste of FLCZ. For FLCZ-ODF, hydroxypropyl cellulose (HPC) and hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) were used as film bases, and the formulation characteristics were analyzed using disintegration test, tensile strength test and folding endurance test. We found that the FLCZ-ODF prepared with HPC film had rapid disintegration, sufficient strength, and flexibility. We conclude that our method is useful for preparing FLCZ-ODT/ODF and provide insights into a pharmaceutical basis for simple and widely applicable formulation for ODTs/ODFs.

緒論

口腔内崩壊錠（Orally disintegrating tablets ; OD 錠）は、口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用できる錠剤であり、少量の水分で服用可能であることから、加齢や疾患により嚥下機能が低下している高齢患者であっても服用しやすく、服薬アドヒアランスを向上させる有用な剤形である¹⁻⁵⁾。さらに嚥下能力の低い小児にとって服用しやすい剤形であり、小児用製剤としての有用性も高い^{6,7)}。また、OD 錠の発展剤形である口腔内崩壊フィルム剤（Orally disintegrating films ; OD フィルム）は、第十七改正日本薬局方の第一追補にて新たに収載された製剤である。OD 錠と同様に崩壊性を有する、薄く柔軟なシート状の製剤である。取り扱いやすく、介護者が服薬させやすい剤形であることから^{8,9)}、OD 錠と共に今後さらなる発展が期待されている。

OD 錠の崩壊時間に明確な規定はなされていないが、一般的に 30 秒以内が望ましいとされる¹⁰⁾。優れた崩壊特性を付与するため、空隙率を高めることで錠剤内部への浸水を改善すること、崩壊剤の膨潤により錠剤を崩壊させるなどの製剤技術の開発が進められている。しかし、崩壊性の向上は硬度を低下させる要因ともなり、硬度を維持しつつ速やかに崩壊するよう製剤設計の研究報告がなされている¹¹⁻¹⁵⁾。また、崩壊性に加えて服用性の向上のために賦形剤の選択も重要である。乳糖（Lactose）は錠剤の最も一般的な賦形剤として用いられてきたが、OD 錠は口腔内において溶解または崩壊させる特性から、味覚や服用感の向上が期待できる糖アルコールのマンニトール（Mannitol）、エリスリトール（Erythritol）などの使用が検討されている。特にマンニトールは原薬や他の添加剤に対して化学的に不活性であり、吸湿性が低く、溶解性に優れ、かつ甘味を有するため OD 錠の賦形剤として汎用されている¹⁶⁾。一方、エリスリトールは甘

味とともに清涼感があるが、打錠時の成形性に劣るため、結合剤の添加や粉体に特性を持たせるなどの工夫が必要とされている¹⁵⁾。

OD フィルムはフィルム基剤として水溶性高分子であるヒドロキシプロピルセルロース (Hydroxypropyl cellulose ; HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Hydroxypropyl methyl cellulose ; HPMC) およびプルランなどが用いられている。フィルム基剤や配合する添加剤により物理特性が異なるため製剤を設計する際に、崩壊特性を維持しつつ強度、耐久性に優れた製剤の開発研究が進められている¹⁷⁻²¹⁾。

一方、フルコナゾール (Fluconazole ; FLCZ) は 1978 年ファイザー社で開発されたトリアゾール系の抗真菌薬であり、カンジダ属およびクリプトコッカス属に抗真菌活性を示す。本邦では注射剤、カプセル剤、ドライシロップ剤が上市されている^{22,23)}。また、海外の研究では口腔内付着フィルム剤^{24,25)}や膈フィルム剤²⁶⁾に関する報告はあるが、OD 錠および OD フィルムの研究は報告されていない。OD 錠および OD フィルムへの製剤化が可能であれば、嚥下困難患者のみならず患者の嗜好性に合わせた新たな剤形の選択肢となり、服薬アドヒアランスの向上につながるものと考ええる。

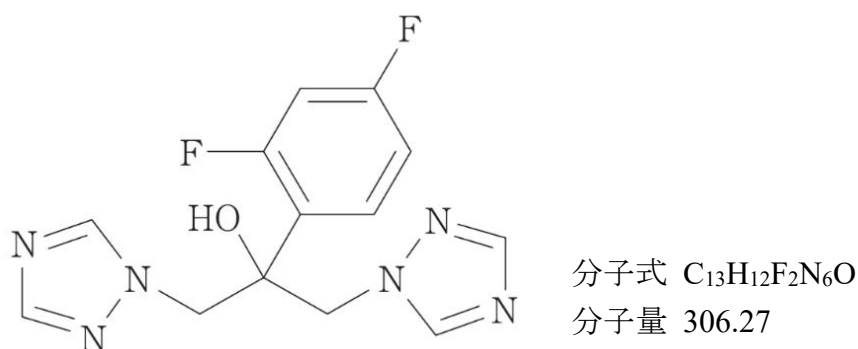


Fig. 1 Chemical Structure of Fluconazole

住谷らは^{27, 28)}、小児に対する麻酔前投薬としてクロニジン口腔内崩壊錠を報告している。クロニジン製剤は、小児用経口製剤が上市されていないことから、病院薬局内において調製できるよう、特別な製造機械を用いずに簡便に OD 錠を調製する方法が検討されている。OD 錠の調製方法として鋳型錠の調製方法を参考に、粉末乳糖の懸濁液を鋳型に分注し、保冷庫内において乾燥させることで多孔質な錠剤を調製しており、FLCZ 含有する OD 錠の調製についても応用可能ではないかと考えた。また鋳型錠は錠剤強度が低く、取り扱いに注意を要するため¹⁾、硬度と崩壊性の向上を期待し、OD 錠の賦形剤として汎用されているマンニトールの使用を検討した。さらに OD 錠と同様に OD フィルムについても病院薬局内にて調製できないかと考えた。

そこで本研究では、FLCZ を含有する新規経口投与製剤として、病院薬局内における調製を目的に、OD 錠および OD フィルムの調製検討を試みた。第1章では FLCZ を含有する OD 錠の調製を検討した。はじめに乳糖とマンニトールを各割合に混合した賦形剤を用いて OD 錠（プラセボ錠）を調製し、錠剤硬度、崩壊時間、吸水時間、および吸水率を確認し、最適な処方割合を検討した。次に、その最適処方の賦形剤を用いて FLCZ の含有する OD 錠を調製し、製剤特性への影響、主薬含有量、溶出試験、味覚試験および走査電子顕微鏡（SEM）画像による形態観察、さらにエネルギー分散型 X 線分光器（EDS）による FLCZ の分布を確認した。第2章では、FLCZ を含有する OD フィルムの調製を試みた。フィルムの基剤として HPC および HPMC を用いて調製後、膜厚および崩壊時間の測定、引張試験および耐屈曲試験さらに、FLCZ の含有量の確認、溶出試験および SEM 画像による形態観察を行った。

第1章 フルコナゾール口腔内崩壊錠に関する研究

1.1 緒言

OD錠は口腔内で速やかに溶解または崩壊するため、水無し、または少量の水と共に服用でき、小児や高齢者などの嚥下困難な患者にとって、服薬アドヒアランスの改善が期待できる優れた経口投与剤形である¹⁻⁵⁾。本研究では、打錠機などの製剤機械を持たない病院薬局における、OD錠の調製方法を開発することを目的として、深在性真菌症治療薬である FLCZ を含有する OD錠の調製を検討した。乳糖を賦形剤として病院薬局における OD錠の調製を報告した住谷ら^{27,28)}の方法を参考に、さらに OD錠の賦形剤として汎用されているマンニトールを用いて、それぞれの賦形剤単独または混合することにより、錠剤硬度、崩壊時間、吸水時間および吸水率への影響を確認し、最適な賦形剤処方を検討した。次にその硬度および崩壊性に優れていた賦形剤を用いて、主薬である FLCZ を含有する OD錠を調製し、製剤特性への影響、溶出試験による FLCZ の溶出性の確認、電子味覚システムを用いて賦形剤による味のマスクング効率を確認した。さらに OD錠の割断面は SEM により形態観察を行い、EDS により FLCZ の構造中に含まれるフッ素のマッピング画像から主薬分布を確認した。

1.2 方法

1.2.1 試薬

主薬である FLCZ は LKT Laboratories (St. Paul, MN) の試薬を用いた。賦形剤として乳糖 (ファイザー, 東京) およびマンニトール (物産フードサイエンス, 愛知) を用いた。

1.2.2 調製方法

乳糖およびマンニトールを Table 1 に示す処方割合で混合した。粉末の混合には乳鉢を用いた。混合した賦形剤を用い、主薬を含有しないプラセボ錠である処方 TA~TE を調製した。混合した粉末と精製水の質量比は住谷ら²²⁾の方法を参考に 2 : 1 とし、ビーカー内で 1 分間混和し懸濁液を調製した。主薬を含有する錠剤の賦形剤は処方 TC を用い、1 錠に FLCZ を 25 mg 含有するよう秤量し、乳鉢を用いて賦形剤と混合した。プラセボ錠と同様に、混合した粉末と精製水の質量比を 2 : 1 とし、ビーカー内で 1 分間混和し懸濁液を調製した。調製した懸濁液は 10 mL 容のポリプロピレン製注射筒に充填し、鋳型 (バイアル用シリコン栓, 日電理化硝子, 兵庫) に 300 mg ずつ分注した。保冷庫内にて 96 時間乾燥し、鋳型から取り外した。

Table 1. ODT formulations

Ingredient (%)	Formulation code				
	TA	TB	TC	TD	TE
Lactose	100	75	67	50	-
Mannitol	-	25	33	50	100

ODT, orally disintegrating tablet.

1.2.3 錠剤硬度の測定

硬度測定は、錠剤強度破壊測定器 (TH-203MP, 富山産業, 大阪) を用いて行った。硬度の測定方法は、錠剤の直径方向に荷重し、錠剤が破壊される直前の力を測定することが一般的であるが、本調製方法による錠剤は、上面の直径 8 mm、下面の直径 6 mm であり、上面と下面の直径が異なるため、側面に傾斜がある台形状の錠剤である。したがって、側面から直径方向に荷重する測定方法は再現性が低いことを考慮し、上面の中心部から下面中心部へ荷重し、錠剤が破壊される直前の力 (N) を測定した。試験は各処方錠剤につき 10 錠を用いて行った。

1.2.4 崩壊試験

崩壊試験は、崩壊試験器 (NT-40H, 富山産業, 大阪) を用いて行った。試験液は (試験液量 1000 mL, 温度 37°C) で、崩壊試験器のガラス管内に残留物が認められない、または明らかに残留物が微細であるときを崩壊時間とした。試験は各処方錠剤につき 10 錠を用いて行った。

1.2.5 吸水時間および吸水率の測定

吸水時間は、Bi ら²⁹⁾、丁野ら³⁰⁾の方法を参考に行った。シャーレ (直径 10 cm) に静置したろ紙 (5A, 直径 9 cm) を、食用紅により着色した水 2 mL で濡らした。ろ紙の中央に錠剤を静置し、目視により錠剤全体が湿潤し着色するまでの時間を測定し、吸水時間とした。試験は各錠剤 5 錠について行った。吸水前後の錠剤質量を測定し、次式を用いて吸水率 R を算出した。

$$R = (W_a - W_b) / W_b \times 100$$

R: 吸水率 (%), W_b: 吸水前の錠剤質量 (g), W_a: 吸水後の錠剤質量 (g)

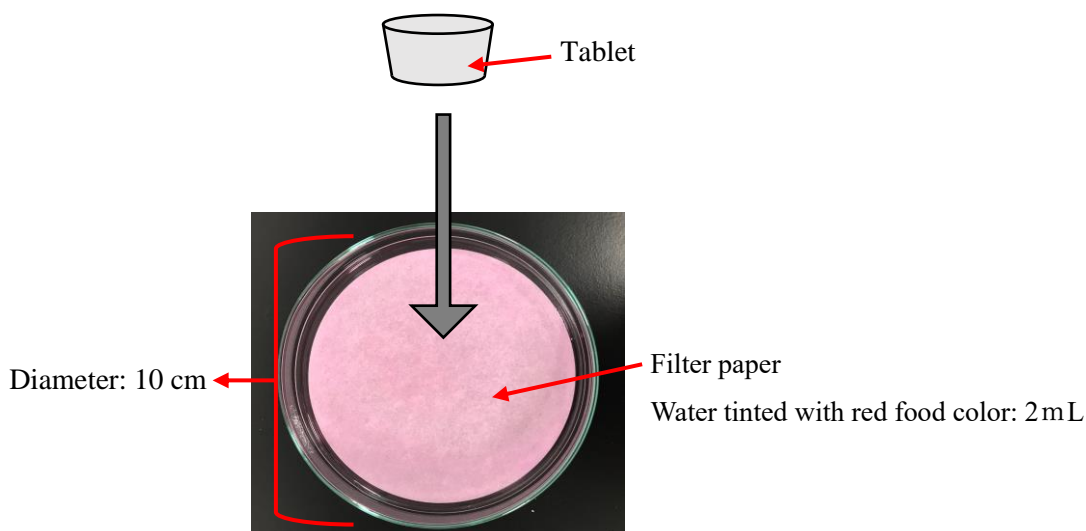


Fig. 2. Measurement of wetting time and water absorption ratio of a tablet

1.2.6 FLCZ 含有率の測定

処方 TC の賦形剤を用いた FLCZ を含有する錠剤を精製水に溶解し 50 mL とし、 $0.45 \mu\text{m}$ のメンブレンフィルター (GL クロマトディスク 13P, ジーエルサイエンス, 東京) を用いてろ過した。ろ液中の FLCZ の含有量の測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC; LaChrom Elite System, 日立ハイテック, Tokyo) を用いて行った。ポンプは L-2130、カラムオーブン L-2300、インテグレーターは D-2500、検出器は L-2400UV-VIS により構成されたシステムを用いた。カラムには TSKgel ODS-120H ($4.6 \times 150 \text{ mm}$, 東ソー, 東京) を用い、カラム温度 40°C で行った。移動相はアセトニトリル:水 (1:4)、流速は 1.1 mL/min 、検出波長は 260 nm で行った。試料溶液はオートサンプラー (Chromaster 5280, 日立ハイテック, 東京) を用いて $20 \mu\text{L}$ を注入した。無作為に抽出した 5 錠を用いて試験を行った。

1.2.7 溶出試験

溶出試験は溶出試験器（NTR-6200AC, 富山産業, 大阪）を用いて行った。試験液は精製水（試験液量 900 mL, 温度 37 °C）、パドル回転速度は 50 rpm で行った。0.5, 1.5, 3, 5, 10, 20, 40, および 60 分の溶出試験液を 5 mL 採取し、0.45 μm のメンブレンフィルター（GL クロマトディスク 13P, ジーエルサイエンス, 東京）でろ過し、HPLC を用いて測定した。HPLC の分析条件は 1.2.6 に記載した方法と同様である。試験は処方 TC の賦形剤を用いた FLCZ を含有する錠剤、および対照薬として FLCZ を含有する製剤であるジフルカン®カプセル 50 mg（ファイザー）を用いて各 3 回行った。

1.2.8 電子味覚システムによる味覚試験

電子味覚システム（ASTREE V5, Alpha M.O.S. Japan, 東京）を用いて味覚試験は行った。試験に用いた試料を Table 2 に示す。電子味覚システムは有機, 無機成分に応答する広域選択性を有する 7 種類のセンサーが付属されている。各センサーは単一の味に対して選択的に応答するわけではなく、7 種類のセンサーによる応答値を組み合わせることにより、味成分の違いを総合的に評価することができる³¹⁻³³。センサーから検出されたすべての応答値は、解析ソフトウェア AlphaSoft V2020 により、多変量解析手法である主成分分析が行われ、2 次元グラフ上に表される。グラフ上に示されたプラセボ試料（処方 TA, および TC）とアクティブ試料（TA + FLCZ および TC + FLCZ）の座標から、プラセボ-アクティブ間の距離であるユークリッド距離（A および C）が示される。ユークリッド距離は距離が近いほど試料間の味覚が近いことから、精製水と FLCZ を溶解した水溶液間のユークリッド距離をコントロールとし、賦形剤によるマスキング効率を以下の式により算出した。試料溶液は錠剤 1 錠を 30mL の精製水に溶解

し、25 mL を用いた。

マスキング効率 (%)

$$= (\text{コントロール-A または C のユークリッド距離}) / \text{コントロール} \times 100$$

Table 2. Sample solutions used for taste evaluation

Euclidean distance	Placebo	Active
Control	Water	FLCZ
A	TA	TA + FLCZ
C	TC	TC + FLCZ

TA: Lactose, TC: Lactose-to-mannitol ratio of 2:1, FLCZ: fluconazole.

1.2.9 形態観察

OD 錠の断面は走査電子顕微鏡 (SEM; JSM-6010LA, 日本電子, 東京) を用い、加速電圧 10kV にて観察した。SEM に内蔵された EDS を用いて元素分析を行い、FLCZ 構造中に含まれるフッ素元素の分布をマッピングし、FLCZ の分布を確認した。

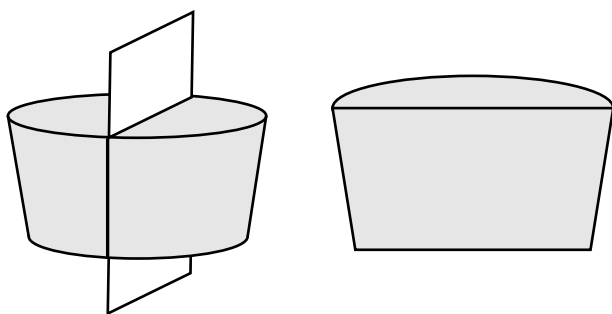


Fig. 3. Schematic diagram of a tablet cross-section

1.2.10 統計解析

測定値は平均値 ± 標準偏差 (S.D.) で示した。硬度、崩壊時間、吸水時間および吸水率の統計解析には統計ソフト Statcel3 (オーエムエス出版, 埼玉) を使用し、一元配置分散分析を行った後、Tukey-Kramer により多重比較検定を行った。有意水準 5% 未満を * $P < 0.05$ 、1% 未満を ** $P < 0.01$ として示した。

1.3 結果

1.3.1 FLCZ を含有する OD 錠を調製するための最適な賦形剤の検討

賦形剤として乳糖およびマンニトールを単独あるいは混合し、その割合による錠剤硬度、崩壊時間、吸水時間および吸水率を測定し、乳糖単独の賦形剤である処方 TA を基準とし、最適処方を検討した。

錠剤硬度の測定結果を Fig. 4 に示す。処方 TA の硬度 33.5 N に対し、乳糖にマンニトールを混合した処方 TB, TC, TD では硬度が増加し、処方 TC の錠剤において最も高い 51.0 N を示した。一方、マンニトール単独である処方 TE では 14.5 N と最も低い値を示した。

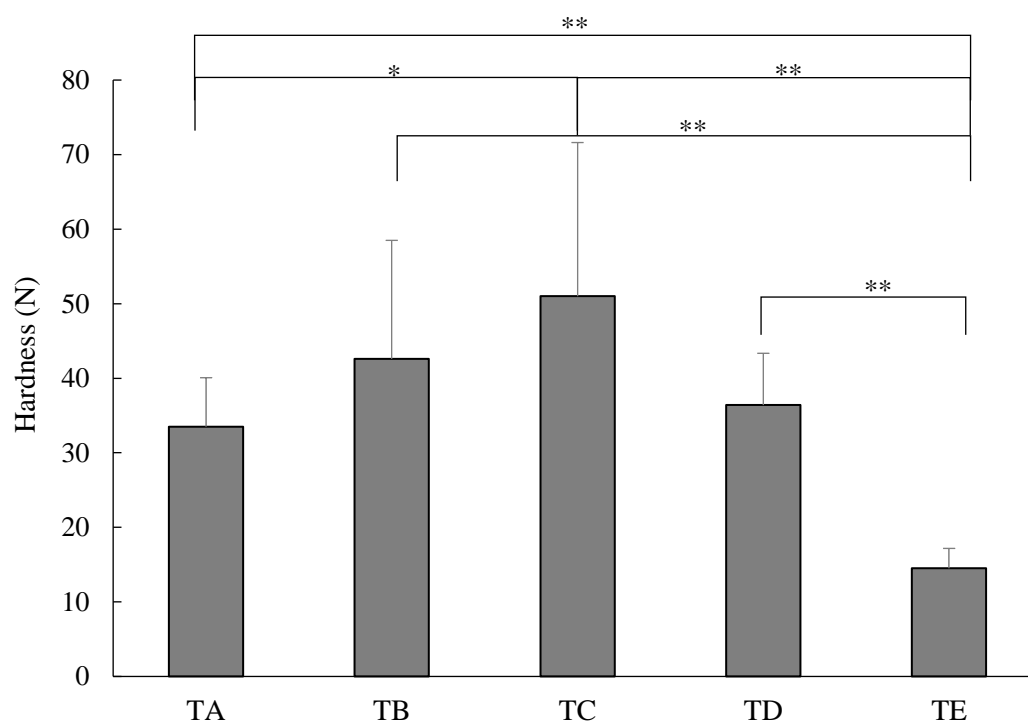


Fig. 4. Hardness evaluation of ODT

TA: Lactose, TB: Lactose : Mannitol (3:1), TC: Lactose : Mannitol (2:1),

TD: Lactose : Mannitol (1:1), TE: mannitol,

Data are presented as mean \pm standard deviation ($n = 10$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

崩壊試験の結果を Fig. 5 に示す。処方 TA の崩壊時間 121 秒に対し、処方 TB, TC, TD, TE では短縮し、処方 TE が 53.5 秒と最も短い値を示した。マンニトールの混合割合の増加により崩壊時間が短縮する傾向が示された。

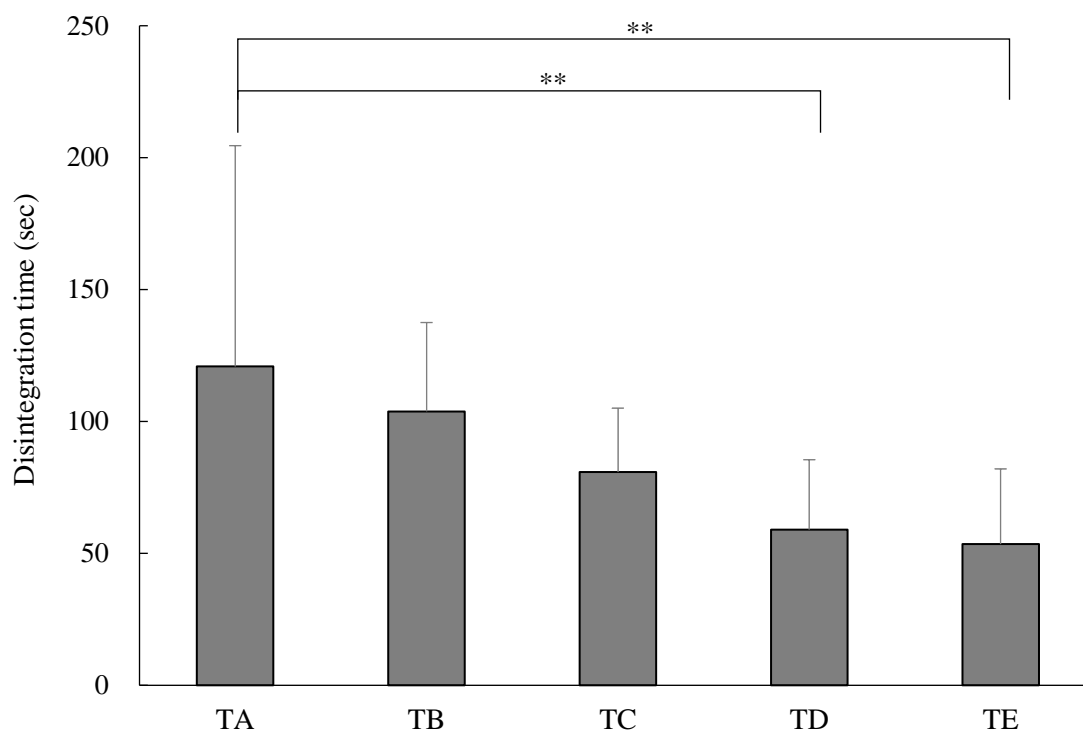


Fig. 5. Disintegration evaluation of ODT

TA: Lactose, TB: Lactose : Mannitol (3:1), TC: Lactose : Mannitol (2:1),

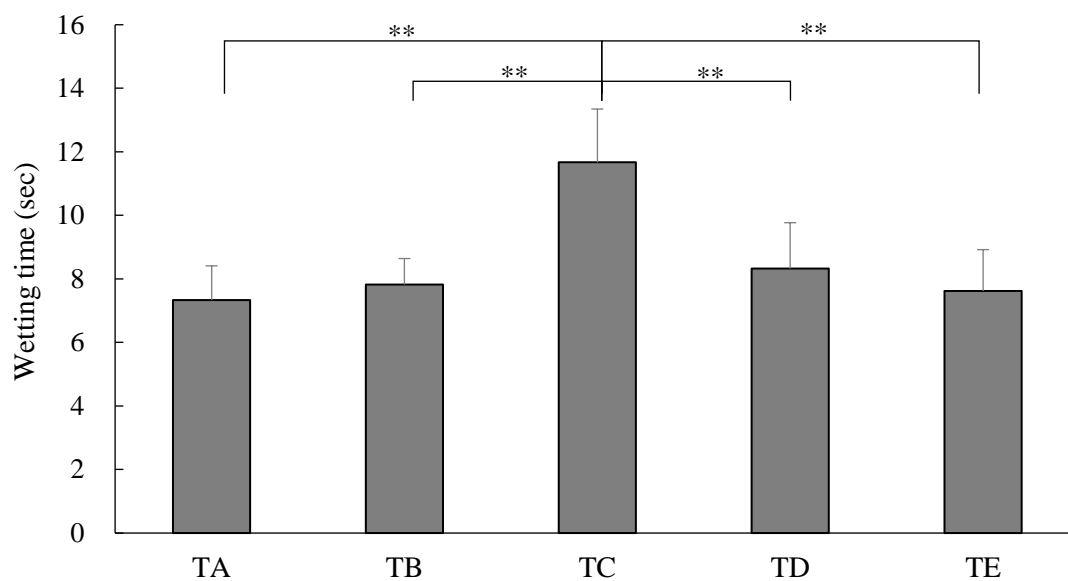
TD: Lactose : Mannitol (1:1), TE: mannitol,

Data are presented as mean \pm standard deviation ($n = 10$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

吸水時間および吸水率の結果を Fig. 6 に示す。処方 TA の吸水時間 7.3 秒に対し、処方 TB, TD, TE はわずかに遅延し、処方 TC は 11.7 秒と最も遅延した。一方、吸水率は処方 TA の吸水率 25.4 %に対し、処方 TB, TC, TD との間に有意な差は認められなかった。処方 TE の吸水率は 30.4 %と最も高値を示した。

(a) Wetting time



(b) Water absorption ratio

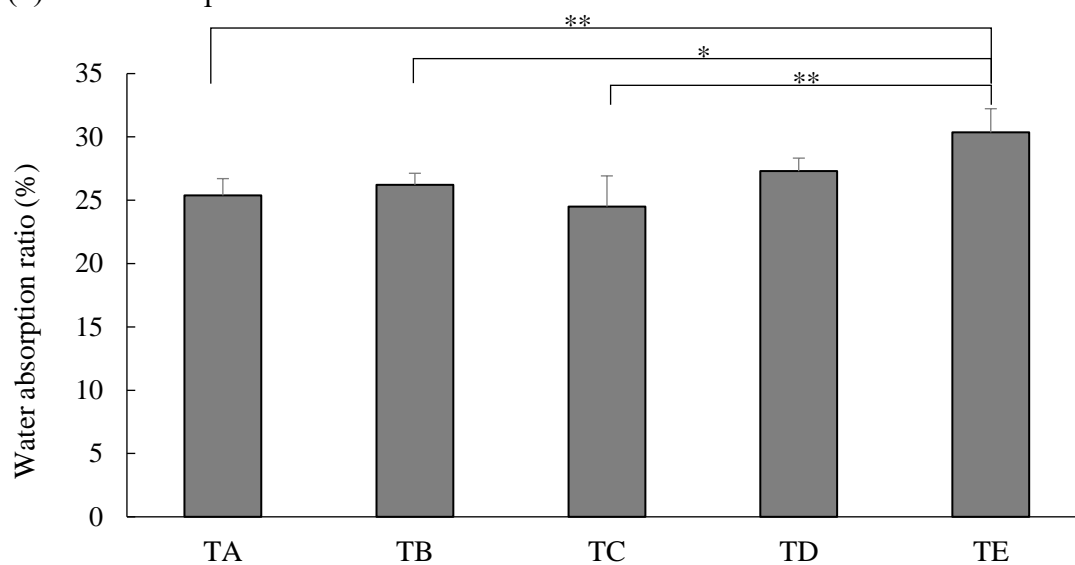


Fig. 6. Wetting time and water absorption ratio of ODT

(a) Wetting time, (b) Water absorption ratio.

TA: Lactose, TB: Lactose : Mannitol (3:1), TC: Lactose : Mannitol (2:1),

TD: Lactose : Mannitol (1:1), TE: mannitol.

Data are presented as mean \pm standard deviation ($n = 5$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

以上の結果より、処方 TC は OD 錠の調製において最適な賦形剤であるとし、次に、この賦形剤を用いて FLCZ を含有する OD 錠の調製を行った。

1.3.2 処方 TC を用いたフルコナゾール OD 錠の調製

処方 TC の賦形剤を用いて FLCZ を含有する錠剤 (TC + FLCZ) を調製した。ここでは、まず、TC+FLCZ と処方 TA および処方 TC を比較し、錠剤破損防止に十分な硬度と崩壊性を期待できる製剤であるかどうかを確認した (Fig. 7)。

硬度試験において TC+FLCZ の錠剤硬度は 33.3 N、崩壊時間は 137.7 秒を示し、処方 TA との差は認められないものの、処方 TC よりも硬度は低下し、崩壊時間は遅延した。吸水時間は 10.5 秒であり、処方 TA よりも遅延し、処方 TC からはわずかに短縮した。吸水率は 27%を示し、処方 TA および TC との間に有意な差は認められなかった。

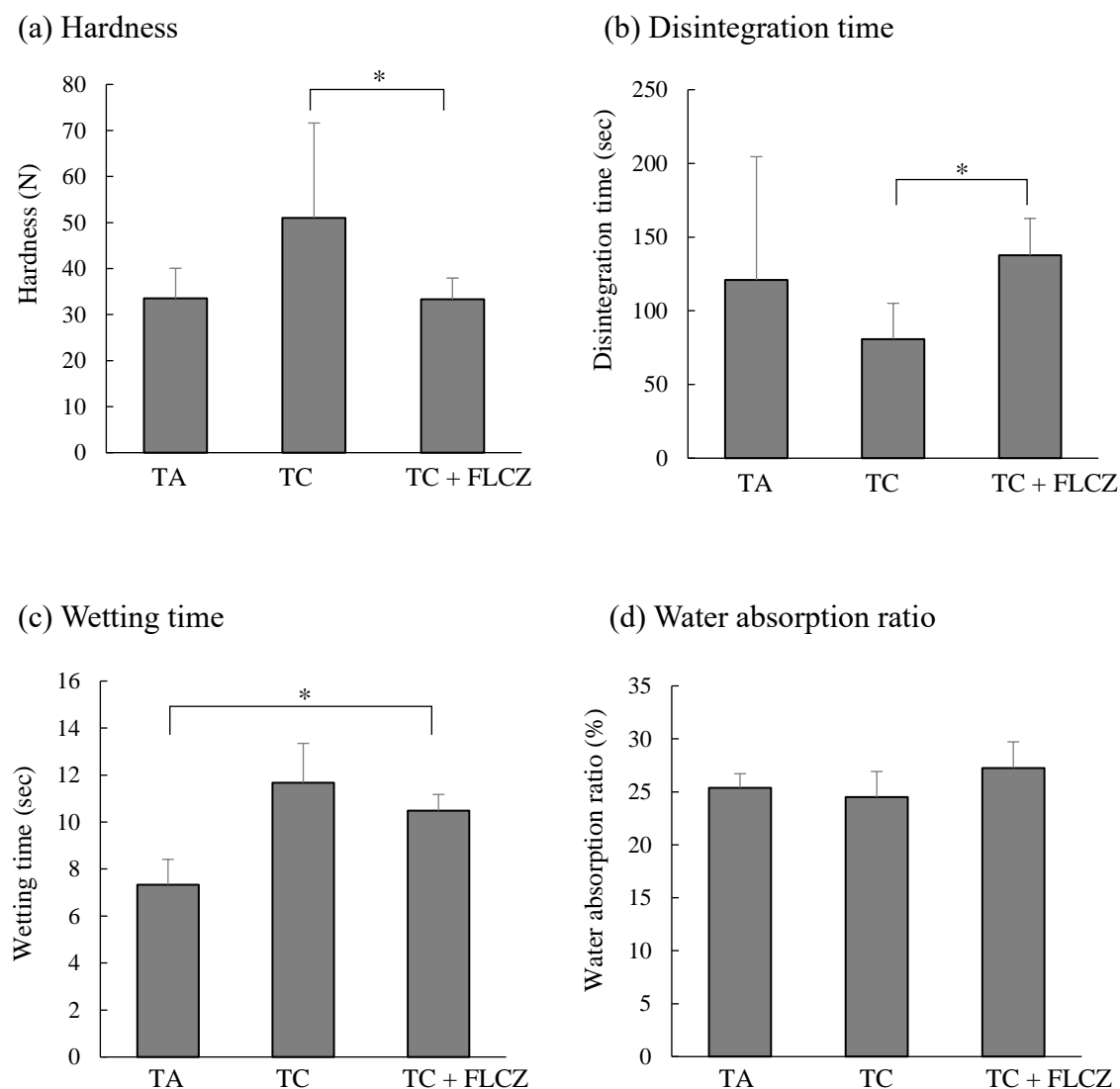


Fig. 7. Effect of FLCZ content on formulation characteristics

(a) Hardness ($n = 10$), (b) Disintegration time ($n = 10$),

(c) Wetting time ($n = 5$), (c) Water absorption ratio ($n = 5$).

TA: Lactose, TC: Lactose : Mannitol (2:1),

TC + FLCZ: Lactose-to-mannitol ratio of 2:1 with 25 mg FLCZ.

Data are presented as mean \pm standard deviation ($n = 5$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

1.3.3 FLCZ の含有率

錠剤の FLCZ 含有率は、目標値である 25 mg の $99.5 \pm 2.2\%$ であった。この結果より、錠剤調製時の懸濁液中に FLCZ は均一に分散していることを確認した。

1.3.4 溶出試験

溶出試験の結果を Fig. 8 に示す。処方 TC+FLCZ では、試験開始後 10 分以内に 80% の FLCZ が溶出し、ジフルカン[®]カプセルと比較し短時間で溶出することが確認された。また試験開始 60 分後では FLCZ の溶出率に製剤間の差は認められなかった。

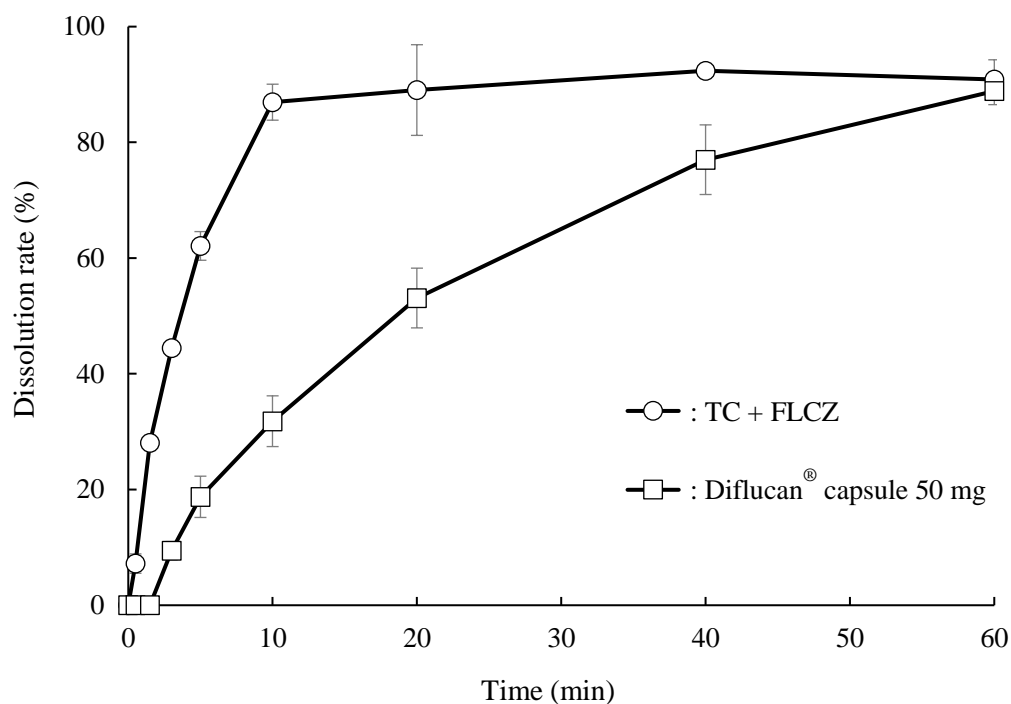


Fig. 8. Dissolution profile of FLCZ formulations

Control experiment on dissolution rate performed using Diflucan[®] capsule 50 mg.

TC + FLCZ: lactose-to-mannitol ratio of 2:1 with 25 mg of FLCZ.

Data are presented as mean \pm standard deviation ($n = 3$).

FLCZ, fluconazole.

1.3.5 味覚試験

電子味覚システムによる味覚試験の結果を Fig. 9 に示す。処方 TA とアクティブ (TA + FLCZ)、あるいは処方 C とアクティブ (TC + FLCZ) のユークリッド距離である A および C はコントロールとの比較において短縮しており、マスキング効率は処方 TA では 74.3%、処方 TC では 68.8%であった。処方 TA と処方 TC の間にマスキング効果の顕著な差は認められなかった。

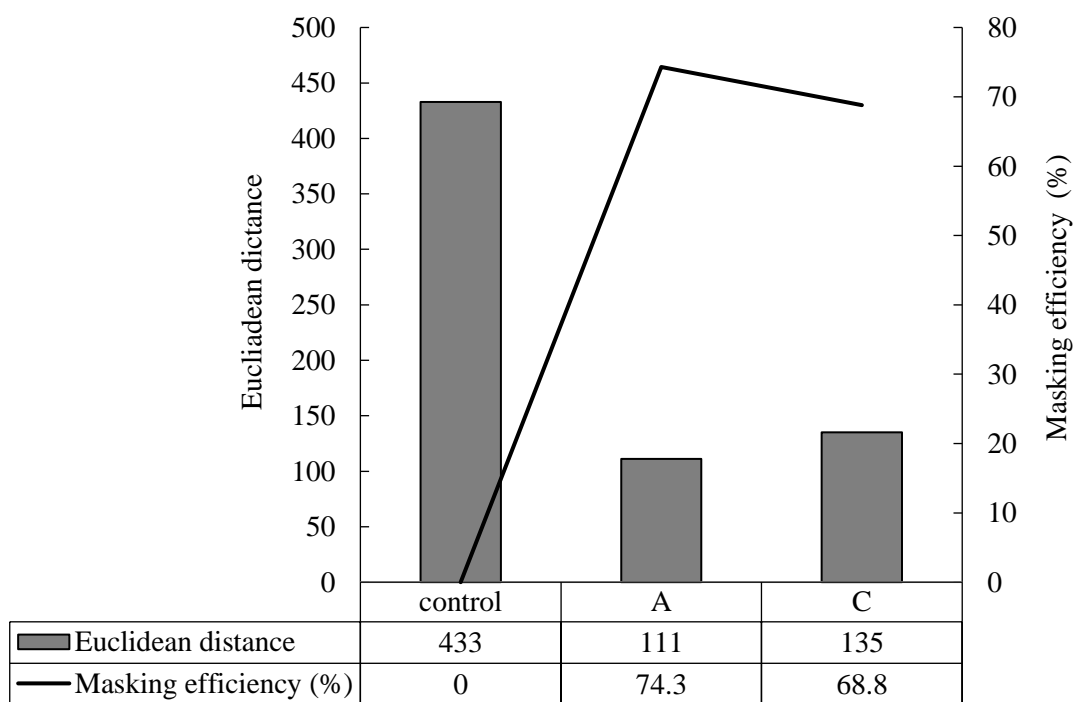


Fig. 9. Masking efficiency of excipient

Euclidean distance was calculated between the active sample solution containing FLCZ and the corresponding placebo sample solution.

Control: FLCZ, A: Lactose, C: Lactose-to-mannitol ratio of 2:1, FLCZ: fluconazole.

1.3.6 形態観察

錠剤断面の SEM 画像を Fig. 10 に示す。反射電子像により断面の構造に顕著な違いは認められなかったものの、処方 TE は処方 TA と比較し粒子が大きいことが認められた。さらに、処方 TC + FLCZ の EDS スペクトルにより FLCZ に含まれるフッ素のピークが示されたが、プラセボ錠では検出限界値以下であった。またマッピング画像の TC + FLCZ の錠剤断面ではフッ素の分布が赤く示され、錠剤中に FLCZ が均一に分布していることが確認された。

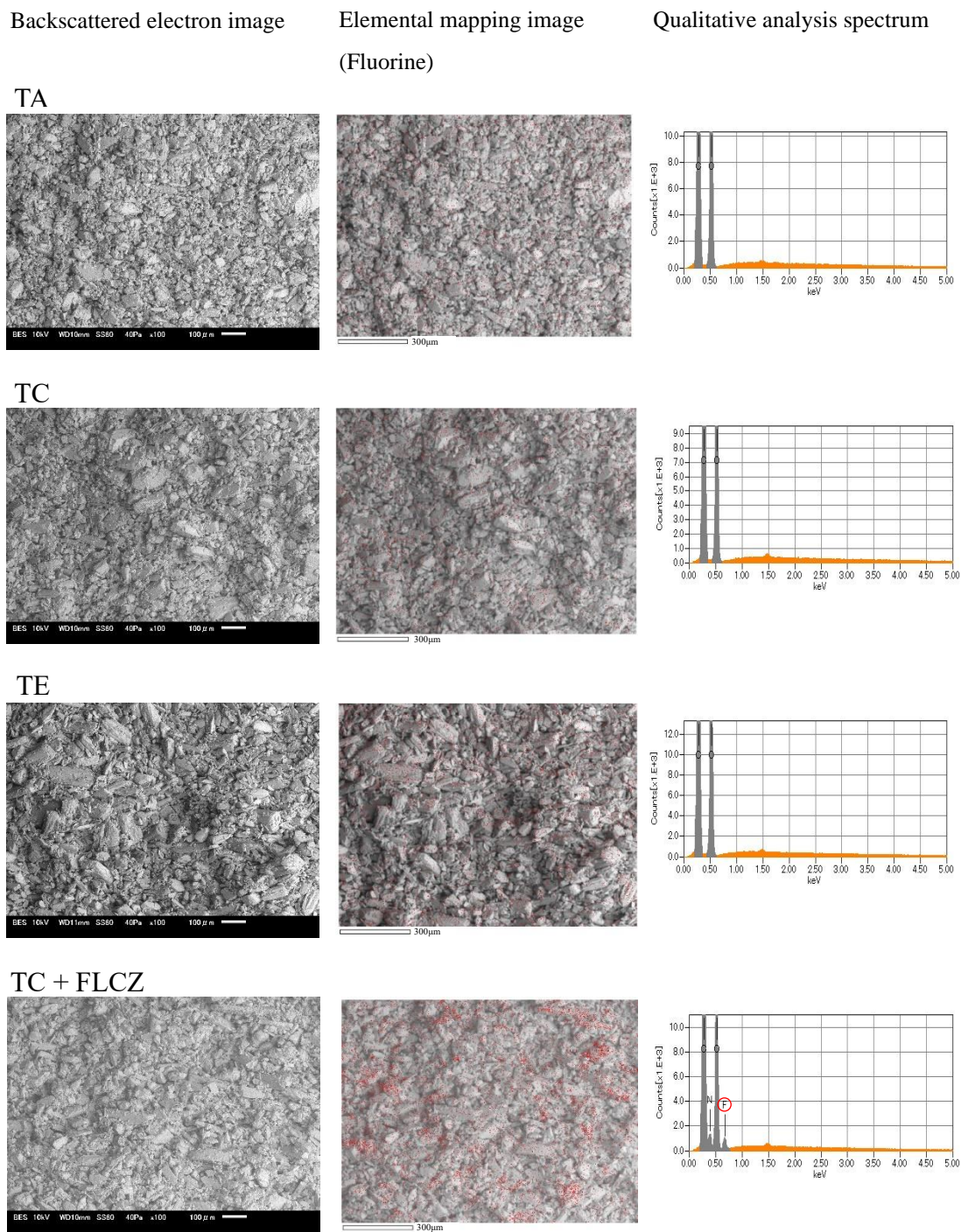


Fig. 10. SEM observation of ODT fracture surface

TA: Lactose, TC: Lactose : Mannitol (2:1),

TE: Mannitol, TC + FLCZ: Lactose-to-mannitol ratio of 2:1 with 25 mg FLCZ.

SEM: scanning electron microscope;

ODT: orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

1.4 考察

口腔内における OD 錠の崩壊は、唾液が錠剤内部に浸透することにより始まるため、錠剤内部の空隙を増加し吸水性を向上させることにより、優れた崩壊性を獲得することができる。しかしながら空隙の増加は硬度低下に影響を及ぼすため、一般的な OD 錠は賦形剤、崩壊剤、結合剤などの添加剤による処方設計を検討することにより、十分な硬度を維持しつつ、速やかに崩壊する錠剤を製している。先行研究^{27, 28)}により報告されている調製方法は病院薬局内において調製できるように、崩壊剤や結合剤を添加していないシンプルな処方であるが、溶解性に優れたマンニトールを用いることにより硬度と崩壊性のさらなる向上を期待し、賦形剤の最適処方を検討した。

錠剤硬度は、錠剤破損防止のために 20 N 以上が推奨されており³⁴⁾、先行研究と同じ処方である処方 TA は錠剤硬度 33.5 N とその値を満たしているが、より取り扱いに十分な硬度を有する錠剤を調製するために、本研究においては処方 TA の硬度を基準とした。処方 TA と比較し硬度が低い値を示したマンニトール単独である処方 TE は鋳型から取り外す際に破損する錠剤も多く認められた。一方、乳糖とマンニトールを 3 : 1, 2 : 1, 1 : 1 に混合した処方 TB, TC, TD における硬度への影響は、いずれの処方においても、乳糖単独である処方 TA およびマンニトール単独である処方 TE の硬度よりも高値を示した。SEM 画像では、乳糖単独である処方 TA の粒子と比較し、マンニトール単独である処方 TE の粒子が大きいことから、粒子間の結合力が弱まり硬度低下に影響したことが推察される。また乳糖とマンニトールの混合により、マンニトール粒子の空隙に乳糖が入り込み、空隙が小さくなったために硬度が上昇したことが考えられる。

OD 錠の崩壊時間は、明確な時間は定められていないものの、30 秒以内の崩壊が推奨されている¹⁰⁾。しかしながら、本調製方法による OD 錠は、いずれの処

方においても30秒以内の崩壊時間を満たすことはできなかった。先行研究では、処方TAと同様の調製方法である乳糖錠を用いて、ヒトの口腔内での崩壊試験を行っている。ヒトの口腔内で物理的な刺激を与えずに自然に崩壊するまでの時間は約100秒であったが、水なしで確実に服用可能である有用な製剤であると報告している²⁷⁾。また臨床においてOD錠を服用する際は、上顎や舌による物理的刺激が加わるため、崩壊試験で得られた時間よりも速やかな崩壊が望めると推察される。さらに、日本薬局方における崩壊試験は消化管内での崩壊を想定した試験であり、OD錠の崩壊性評価に特化した崩壊試験器による崩壊時間の報告が待たれる。

一方、丁野ら³⁰⁾はランソプラゾールOD錠の3銘柄について吸水時間を調査し、吸水時間が最も速やかな錠剤では14秒であったと報告している。本調製方法によるOD錠の吸水時間の結果は、いずれの処方においても14秒を下回る結果であることから、錠剤表面の濡れ性や吸水性に優れたOD錠であることが推察される。また、吸水時間の結果は硬度試験の結果と類似の傾向を示している。賦形剤粒子間の空隙が小さいほど吸水時間は遅延すると考えられるため、処方TCにおいて硬度の増大と吸水時間の遅延が認められたことは、空隙の影響によるものと推察される。

本研究ではまず、賦形剤の混合割合による製剤特性を検討したところ、乳糖とマンニトールを2:1に混合した処方TCの賦形剤は、処方TAよりも硬度と崩壊性の向上が期待できる最適処方であることが明らかとなった。そこで、処方TCを用いてFLCZを含有するOD錠を調製すると、TC+FLCZは、プラセボ錠である処方TCと比較し硬度の低下が認められた。しかしながら基準とした処方TAとの硬度の差は認められず、鑄型から取り外す際の破損も認められなかったことから、錠剤破損に対して許容できる硬度であると考えられる。また、吸水時

間および吸水率には FLCZ の影響は認められなかったものの、崩壊時間の遅延が確認された。OD 錠の崩壊機構は濡れやすさだけでなく、錠剤構成成分の表面自由エネルギーによる影響も強く受けることが報告されており³⁵⁾、FLCZ の含有によりこれらの影響を受けたことも推察される。FLCZ が崩壊機構に与える影響についてより詳細な解明が必要と考える。

処方 TC + FLCZ からの FLCZ の溶出は、カプセル剤からの溶出よりも速く、賦形剤として用いたマンニトールの優れた溶解性による効果が推察される。また FLCZ は錠剤中に均一に分布しているため、錠剤表面からの放出が溶解速度の増加に寄与したものと考えられた。しかし、薬剤の速やかな溶出により、崩壊初期からの薬剤の味による影響が懸念されるため、電子味覚システムを用いてユークリッド距離を測定し、賦形剤によるマスキング効率を検討した。ユークリッド距離は、プラセボ-アクティブ間の味の類似性を表すもので^{36, 37)}、FLCZ と水による測定値を、FLCZ の味の強さの指標とし、ユークリッド距離を比較したところ、高い確率でマスキング効果が認められた。このマスキング効果は賦形剤の甘味に起因するものと推察される。しかし、ユークリッド距離は味の類似性を比較するものであり、薬剤の味に関するさらなる研究が必要である。

1.5 小括

本研究では打錠機などの製剤機械を持たない病院薬局における、OD錠の調製方法を開発することを目的に、賦形剤として乳糖およびマンニトールを用いてOD錠を調製し、賦形剤の配合割合による製剤特性への影響を確認した。製剤特性の評価として、錠剤硬度、崩壊時間、吸水時間および吸水率の確認を行った。その結果、乳糖およびマンニトールを2:1に混合することにより、錠剤の破損防止を期待できる十分な硬度と崩壊性を有する賦形剤が得られることが明らかとなった。この賦形剤を用い、FLCZを含有するOD錠を調製したところ、FLCZを含有しない錠剤よりも硬度と崩壊性の低下が認められたものの、許容できる値であった。また電子味覚システムによる味覚試験の結果から、FLCZの味を賦形剤により官能的にマスクングできる可能性が示唆された。以上の結果より、乳糖およびマンニトールを2:1に混合した処方TCを賦形剤としたFLCZを含有するOD錠は、十分な硬度と速やかな崩壊性を有しており、このOD錠調製法は打錠機などの製造装置を用いずに病院薬局で簡便に調製できることを示しており、有用性が高く、他の薬剤において応用可能な調製方法であることが示唆された。

第2章 フルコナゾール口腔内崩壊フィルム剤に関する研究

2.1 緒言

第1章では、病院薬局内における FLCZ を含有する OD 錠の調製を検討したが、一般的な OD 錠の目標値である 30 秒以内の崩壊時間を満たすことはできていない。そこで、より速やかな崩壊性を有する製剤を調製するために、FLCZ を含有する OD フィルムの調製を検討した。OD 錠と同様に崩壊性を有する OD フィルムは嚥下困難な患者にとって有用な製剤であり、さらに薄く柔軟なシート状の形状であるため、取り扱いやすく、介護者による服薬も容易であると言える。本研究では、病院薬局内における調製方法を開発することを目的とし、フィルム基剤として HPC または HPMC を用いて FLCZ を含有する OD フィルムを調製し、FLCZ 含有の有無による製剤特性を比較検討した。

2.2 方法

2.2.1 試薬

主薬である FLCZ は LKT Laboratories (St. Paul, MN) の試薬を用いた。フィルム基剤として HPC (NISSO HPC SL, 日本曹達, 東京) および HPMC (TC-5[®], 信越化学工業, 東京) を用い、グリセロールは可塑剤として用いた。

2.2.2 調製方法

HPC はエタノールを溶媒として調製液を調製した。HPMC フィルムはエタノールにて懸濁後、グリセロールを溶解した精製水にて溶解し調製液を調製した。FLCZ を含有するフィルムは、HPC および HPMC のフィルム基剤の調製に用いるエタノールに FLCZ を溶解し調製した。調製液は鋳型として用いたポリスチレン製秤量皿 (20×20×15 mm³) に流し入れ、室温にて 24 時間乾燥した。調製したフィルムの組成を Table. 3 に示す。

Table 3. Film formulations

Ingredient (mg/film)	Formulation code			
	FA	FB	FC	FD
FLCZ	-	10	-	10
HPC	50	40	-	-
HPMC	-	-	45	36
Glycerol	-	-	5	4
Total	50	50	50	50

2.2.3 フィルムの膜厚測定

フィルムの膜厚は、マイクロメータ (ミットヨ, 神奈川)を用いて測定し、四隅と中央の測定値の平均を算出した。

2.2.4 FLCZ 含有率の測定

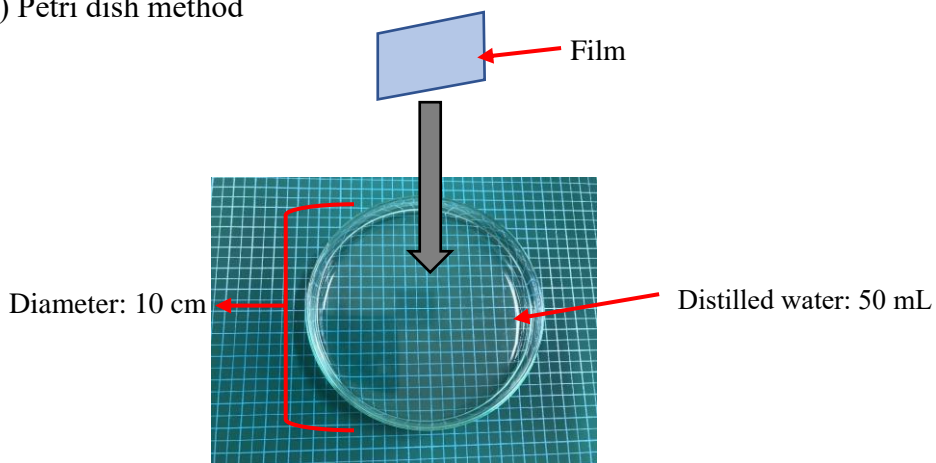
フィルムを精製水 50 mL に溶解し、0.45 μm のメンブレンフィルター (GL クロマトディスク 13P, ジーエルサイエンス, 東京) を用いてろ過した。ろ液中の FLCZ 含有量の測定は HPLC (LaChrom Elite System, 日立ハイテック, 東京) を用いて行った。ポンプは L-2130、カラムオーブンは L-2300、インテグレーターは D-2500、検出器は L-2400UV-VIS により構成されたシステムを用いた。カラムには TSKgel ODS-120H (4.6 \times 150 mm, 東ソー, 東京) を用い、カラム温度 40 $^{\circ}\text{C}$ で行った。移動相はアセトニトリル : 水 (1 : 4)、流速は 1.1 mL/min、検出波長は 260 nm で行った。試料溶液はオートサンプラー (Chromaster 5280, 日立ハイテック, 東京) を用いて 20 μL を注入した。無作為に抽出した 3 枚のフィルムを用いて試験を行った。

2.2.5 崩壊時間の測定

崩壊時間は、Takeuchi らが報告したシャーレ法³⁸⁾ およびトリコープテスト法³⁹⁾ により測定した。シャーレ法は、シャーレ (直径 100 mm) に精製水 (50 mL) を入れ、フィルムが崩壊した時間を目視で確認し記録した。またトリコープテスト法は、OD 錠の崩壊時間測定装置として開発された試験器 (Tricorptester[®], 岡田精工, 東京) を使用した測定方法であり、フィルムを崩壊試験器の試料台に固定し、試験液として人工唾液 (1.44 g/L NaCl, 1.47 g/L KCl, 0.3% polysorbate 80, 温度 37 $^{\circ}\text{C}$, 滴下速度 6 mL/min, 滴下高さ 8 cm) を滴下し、フィルムの崩壊によ

り試験液がセンサーを通過した時間を崩壊時間として測定した。

(a) Petri dish method



(b) Tricorptester method

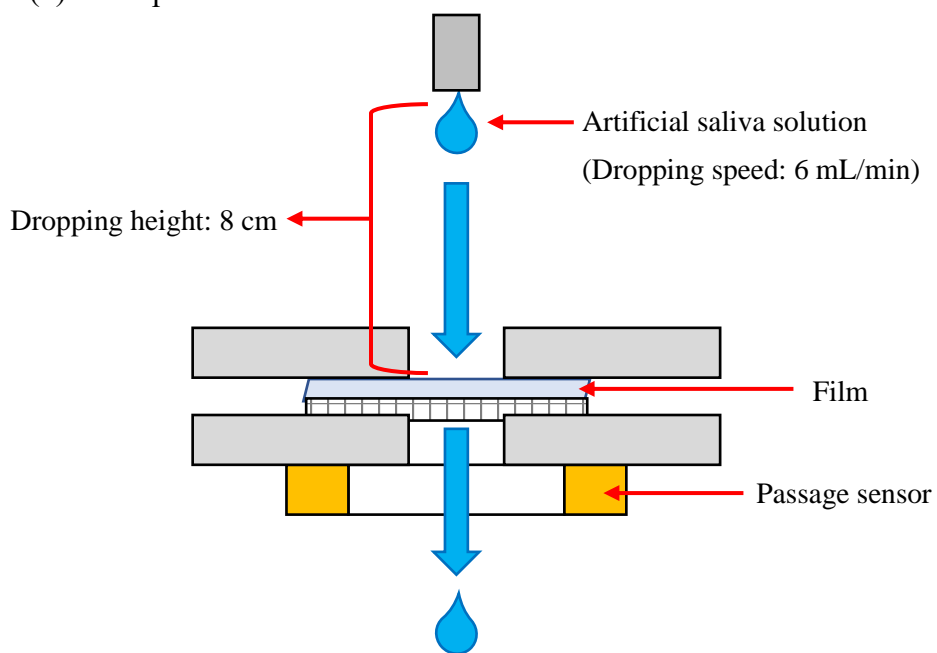


Fig. 12. Measurement of disintegration time

(a) Petri dish method, (b) Schematic diagram of Tricorptester method

(b)は Y. Takeuchi et al., Design of a new disintegration test system for the evaluation of orally disintegrating films, *Int. J. Pharm.*, **553**, 281-289, 2018.を参考に作成。

2.2.6 引張強度試験

引張強度は、クリープメータ (RE-3305S, 山電, 東京) を用いて測定した。5 × 30 mm² にカットしたフィルムを2つのクリップで固定し、一定の速度で引き伸ばし、破断するまでの測定値より応力-ひずみ曲線を作成した。フィルムの引張強度と破断ひずみ率は、次の式により算出した。

$$\text{引張強度 (MPa)} = \text{最大荷重 (N)} / \text{断面積 (mm}^2\text{)}$$

$$\text{破断ひずみ率 (\%)} = \text{長さの増加 (mm)} / \text{元の長さ (mm)} \times 100$$

2.2.7 耐屈曲試験

耐屈曲試験は、屈曲試験機 (TCDM111LH, ユアサ, 岡山) を用いた。フィルムは 20 × 30 mm² にカットし、折り曲げ角度 135 °、速度 90 rpm で試験を行い、フィルムが破断するまでに折り曲げた回数を測定した。

2.2.8 溶出試験

溶出試験は溶出試験器 (NTR-6200AC, 富山産業, 大阪) を用いて行った。試験液は精製水 (試験液量 900 mL, 温度 37°C)、パドル回転速度は 50 rpm で行った。シンカーを用いずに、フィルムを浮かせて試験を行い 1, 3, 5, 10, 30 分の溶出試験液を 5 mL 採取し、0.45 μm のメンブレンフィルター (GL クロマトディスク 13P, ジーエルサイエンス, 東京) でろ過し、HPLC を用いて溶出量を測定した。HPLC の分析条件は 2.2.4 に記載した方法と同様である。対照薬として FLCZ を含有する製剤であるジフルカン®カプセル 50 mg (ファイザー) を用いて各 3 回行った。

2.2.9 形態観察

FLCZ を含有するフィルムの表面（上部と底部）は、走査電子顕微鏡（SEM; JSM-6010LA, 日本電子, 東京）を用い、加速電圧 10 kV にて観察した。

2.2.10 統計解析

測定値は平均 ± 標準偏差 (S.D.) で示した。膜厚、崩壊時間、引張強度および耐屈曲試験の統計解析には統計ソフト Statcel3 (オーエムエス出版, 埼玉) を使用し、一元配置分散分析を行った後、Tukey-Kramer により多重比較検定を行った。有意水準 5% 未満を * $P < 0.05$ 、1% 未満を ** $P < 0.01$ として示した。

2.3 結果

2.3.1 FLCZ を含有する OD フィルムの外観

調製して得られたフィルムの外観を Fig. 11 に示す。FLCZ を含有するフィルムである FB および FD は、FLCZ を含有しない FA および FC と同様に無色透明なフィルムであり、主薬である FLCZ の析出は認められなかった。また、HPC を基剤としたフィルムは FLCZ を含有することにより柔軟性が増したためか、FA よりも FB の形状がしなやかであることが確認された。一方、HPMC を基剤としたフィルムは、FLCZ を含有することにより鋳型への濡れ性が低下したためか、フィルムの縁はいびつな形状であった。

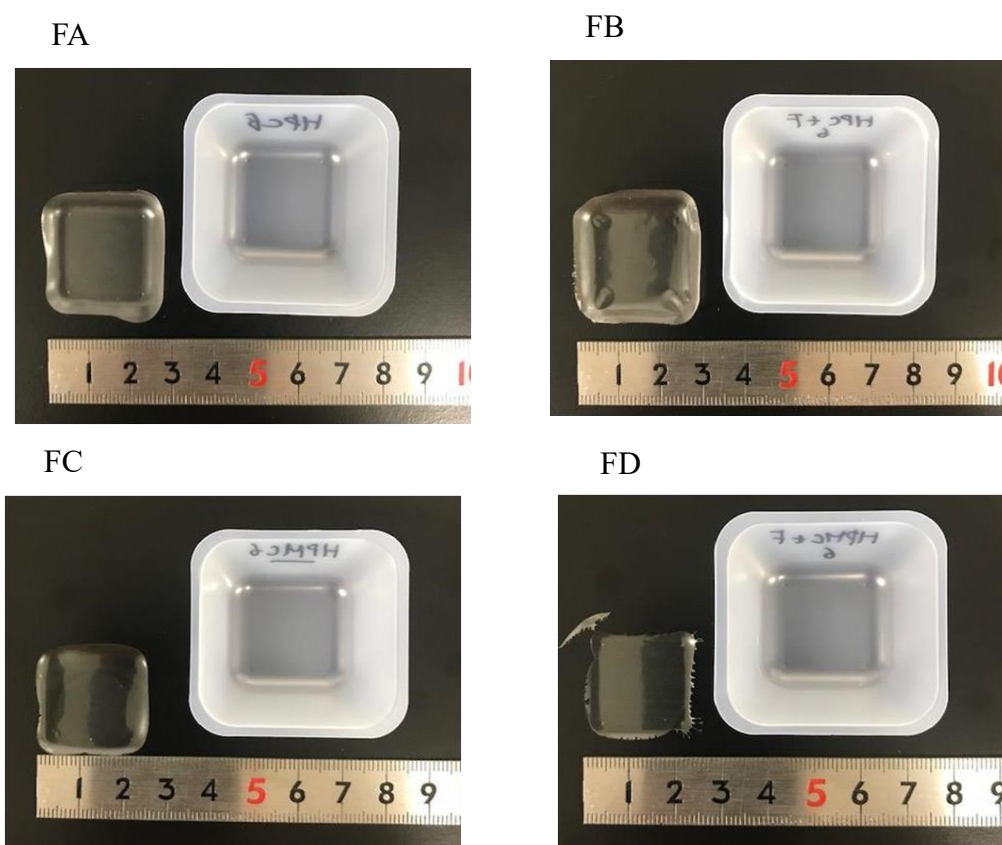


Fig. 11. Pictures of the prepared films

FA: HPC film unloaded; FB: HPC film loaded with FLCZ;

FC: HPMC film unloaded; and FD: HPMC film loaded with FLCZ.

2.3.1. 膜厚測定

膜厚測定の結果を Fig. 13 に示す。HPC フィルムの膜厚は、FLCZ を含有しないフィルム 47.7 μm 、FLCZ を含有するフィルム 43.1 μm であり、FLCZ 含有により膜厚がわずかに減少した。一方、HPMC フィルムの膜厚は、FLCZ を含有しないフィルム 53.4 μm 、FLCZ を含有するフィルム 87.8 μm であり、FLCZ の含有により膜厚の増加が認められた。

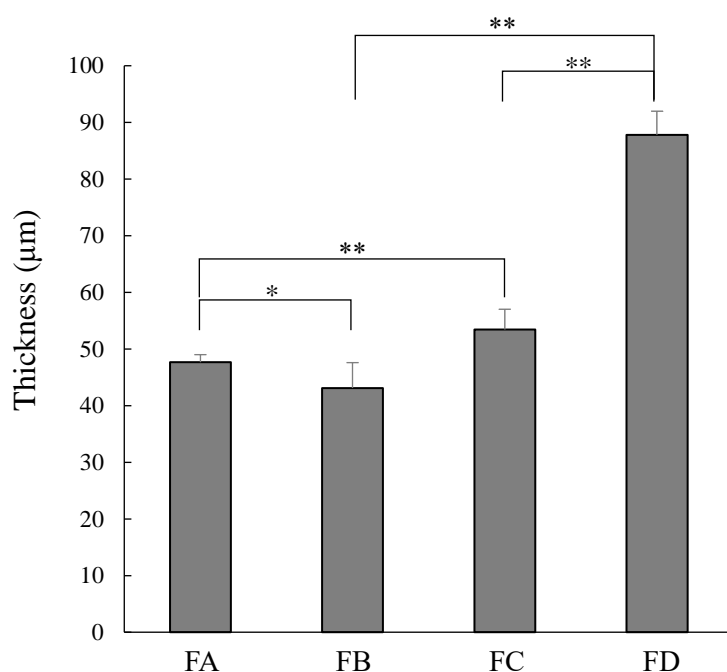


Fig. 13. Thickness of film formulation

FA: HPC film unloaded; FB: HPC film loaded with FLCZ;

FC: HPMC film unloaded; FD: HPMC film loaded with FLCZ.

Values are presented as mean \pm S.D. ($n = 14$).

2.3.2 FLCZ の含有率

FLCZ 含有率の結果を Table. 4 に示す。フィルム製剤中の FLCZ 含有率は目標含有量である 10 mg の約 92%であり、製剤間に有意な差は認められなかった。

Table 4. FLCZ content rate in the films

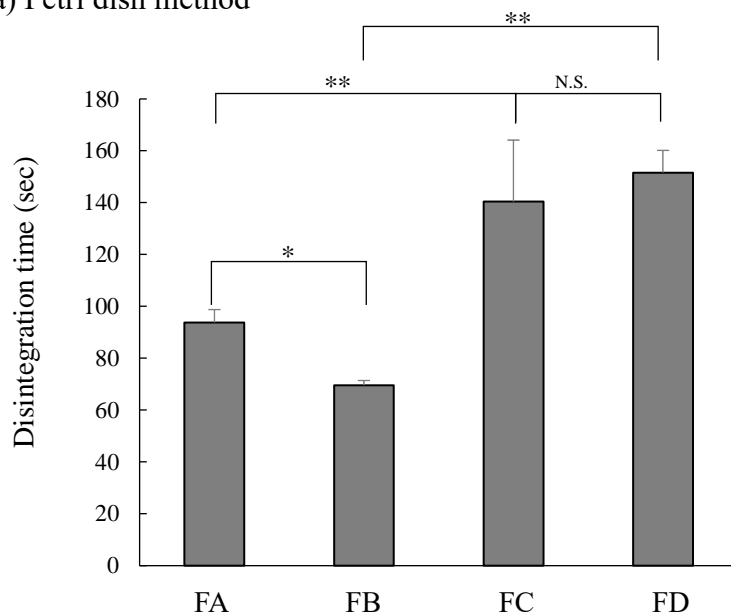
Formulation Code	Mean (%)	S.D. (%)
FB	92.33	1.28
FD	91.59	5.42

FB: HPC film loaded with FLCZ, FD: HPMC film loaded with FLCZ
($n = 3$)

2.3.3 崩壊試験

崩壊試験の結果は、シャーレ法を Fig. 14 (a) に、トリコープスタ法を Fig. 14(b) に示す。シャーレ法による HPC フィルムの崩壊時間は、FLCZ を含有しないフィルム 93.8 秒、FLCZ を含有するフィルム 69.6 秒であり、FLCZ 含有による崩壊時間の短縮が認められた。また、トリコープスタ法による HPC フィルムの崩壊時間は、FLCZ を含有しないフィルム 24.8 秒、FLCZ を含有するフィルム 15.9 秒であり、有意な差は認められないものの、FLCZ 含有による崩壊時間の短縮が認められた。一方、シャーレ法による HPMC フィルムの崩壊時間は、FLCZ を含有しないフィルム 140.4 秒、FLCZ を含有するフィルム 151.6 秒であり、有意な差は認められないものの、FLCZ 含有により崩壊時間は遅延した。また、トリコープスタ法による HPMC フィルムの崩壊時間は、FLCZ を含有しないフィルム 47.9 秒、FLCZ を含有するフィルム 107.1 秒であり、シャーレ法と同様に FLCZ 含有による崩壊時間の遅延が認められた。

(a) Petri dish method



(b) Tricorptester method

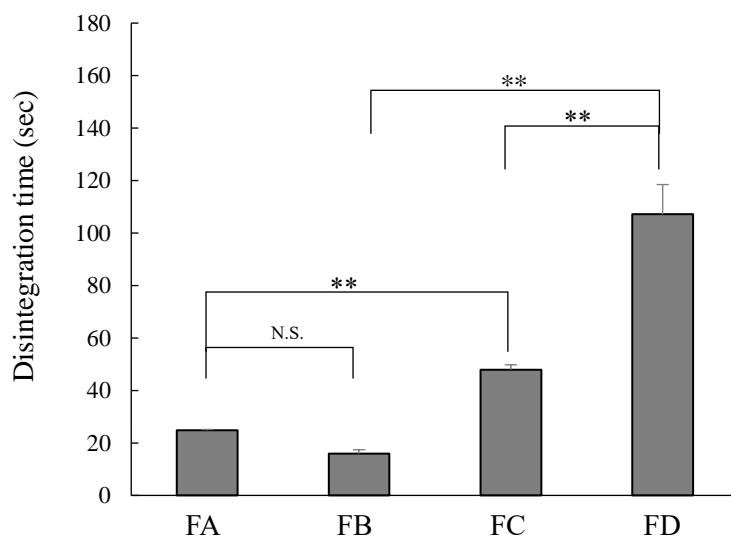


Fig. 14. Evaluation of disintegration

Disintegration time was measured using the Petri dish method and Tricorptester method.

(a) Petri dish method ($n = 5$), (b) Tricorptester method ($n = 3$).

FA: HPC film unloaded; FB: HPC film loaded with FLCZ;

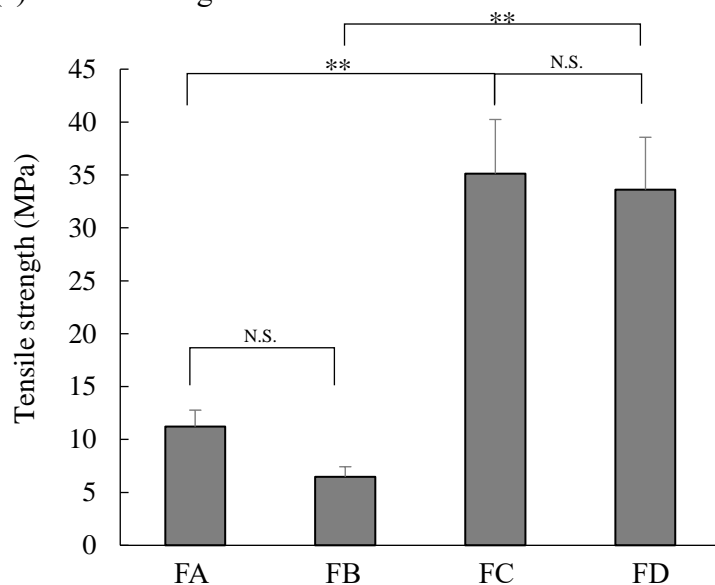
FC: HPMC film unloaded; and FD: HPMC film loaded with FLCZ.

Values are presented as mean \pm S.D. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3.4 引張試験

引張強度と破断ひずみ率の結果を Fig. 15 に示す。HPC フィルムの引張強度は、FLCZ を含有しないフィルム 11.22 MPa、FLCZ を含有するフィルム 6.48 MPa であり、有意な差は認められないものの、FLCZ 含有による引張強度の低下が認められた。HPC フィルムの破断ひずみ率は FLCZ を含有しないフィルム 14.47 %、FLCZ を含有するフィルム 59.24 % であり、FLCZ 含有により破断ひずみ率が約 4 倍に増加した。一方、HPMC フィルムの引張強度は、FLCZ を含有しないフィルム 35.14 MPa、FLCZ を含有するフィルム 33.62 MPa であり、FLCZ 含有による有意な差は認められなかった。HPMC フィルムの破断ひずみ率は FLCZ を含有しないフィルム 37.94 %、FLCZ を含有するフィルム 38.90 % であり、FLCZ 含有による有意な差は認められなかった。HPC フィルムの引張強度は、HPMC フィルムよりも低値を示したが、FLCZ 含有により破断ひずみ率が増加し、HPMC フィルムの破断ひずみ率を超える値を示した。

(a) Tensile strength



(b) Elongation at break

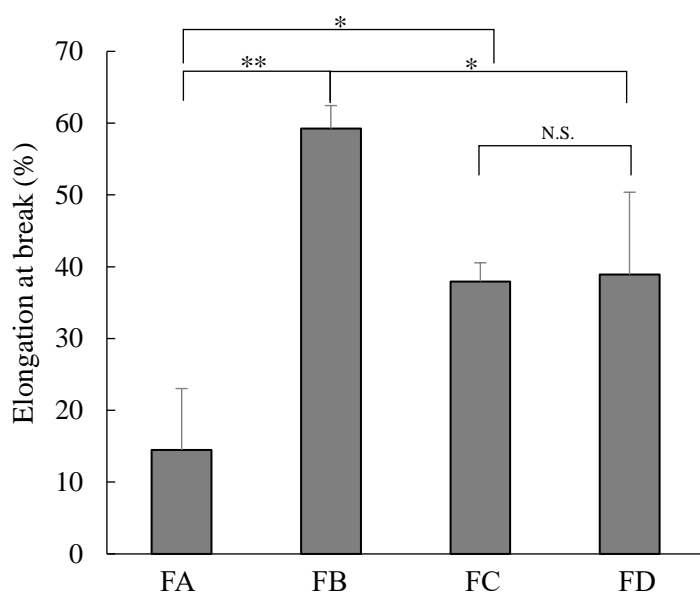


Fig. 15. Effect of FLCZ in film on mechanical properties

Tensile strength and elongation at break were measured as mechanical properties using a creep meter. (a) Tensile strength (b) Elongation at break.

FA: HPC film unloaded; FB: HPC film loaded with FLCZ;

FC: HPMC film unloaded; and FD: HPMC film loaded with FLCZ.

Values are presented as mean \pm S.D. ($n = 3$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3.5 耐屈曲試験

耐屈曲試験の結果を Fig. 16 に示す。HPC フィルムの耐屈曲回数は、FLCZ 含有により、約 1.7 倍の有意な増加が認められた。一方、HPMC フィルムの耐屈曲回数は、FLCZ 含有により有意な差は認められないものの、減少することが示された。

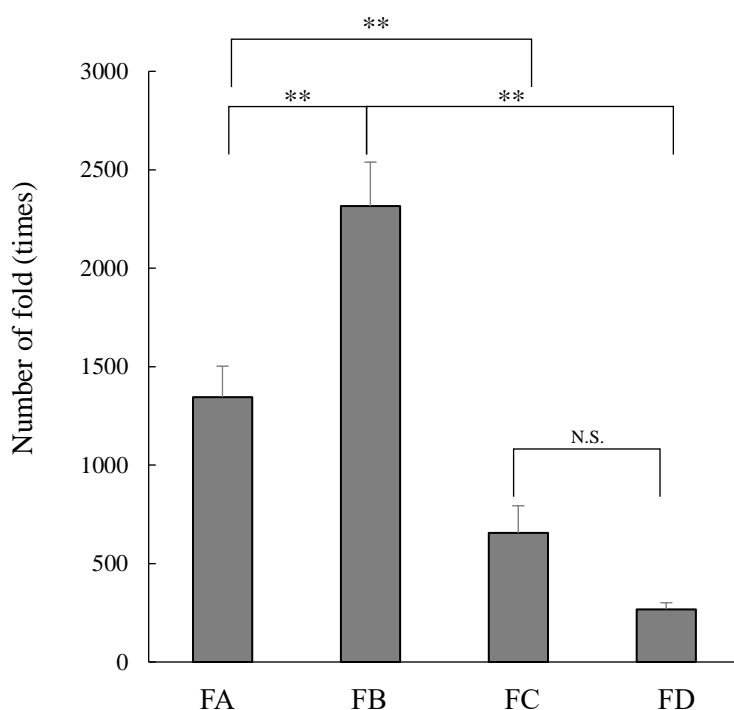


Fig. 16. Effect of FLCZ in film on folding endurance

Folding endurance was measured with a bending meter.

FA: HPC film unloaded; FB: HPC film loaded with FLCZ;

FC: HPMC film unloaded; and FD: HPMC film loaded with FLCZ.

Values are presented as mean \pm S.D. ($n = 3$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3.6 溶出試験

FLCZ 含有製剤の溶出試験の結果を Fig. 17 に示す。試験開始 3 分後には HPC フィルムは 74.0 %、HPMC フィルムでは 42.8 %の溶出率を示した。試験開始 5 分後には HPC, HPMC とともに 80 %以上の溶出率を示した。フィルムに基剤間における有意な差は認められなかった。2つのフィルム製剤からの FLCZ の溶出は速やかであり、溶出が緩やかであるカプセル製剤との差が認められた。

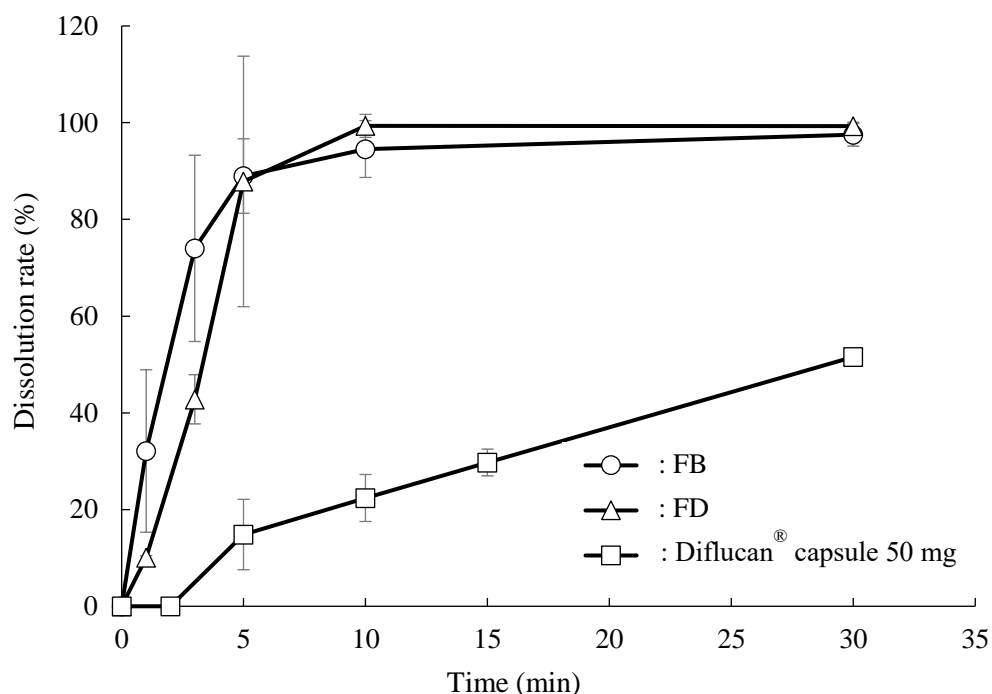


Fig. 17. Dissolution profile of film loaded with FLCZ

FB: HPC film loaded with FLCZ and FD: HPMC film loaded FLCZ.

Control experiment on dissolution rate was performed using Diflucan® capsule 50 mg.

Values are presented as mean \pm S.D. ($n = 3$).

2.3.7 形態観察

フィルム表面の SEM 画像を Fig. 18 に示す。HPC および HPMC フィルムの上部は滑らかであることが確認された。さらに HPC フィルムは HPMC フィルムには見られない波紋が認められることから、目視によるフィルム表面積よりも実際の表面積の方が大きくなることが予測される。また、フィルム底部は鋳型表面の形状の影響を受けたためか、フィルム表面に凹凸があることが確認された。

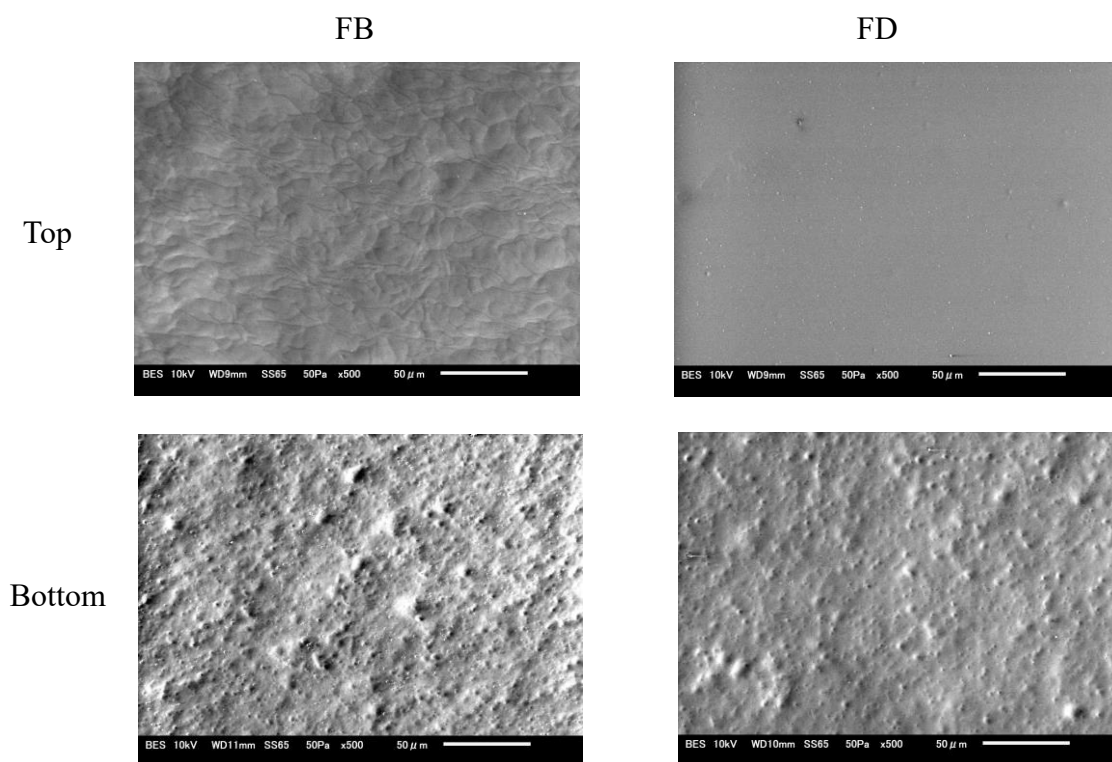


Fig. 18. Scanning electron microscope observation of films

FB: HPC film loaded with FLCZ and FD: HPMC film loaded with FLCZ.

2.4 考察

OD フィルムの調製方法として院内薬局において調製可能な方法を検討した。一般的な製造方法である溶液流延法では、調製液を塗布し、乾燥後、切断してフィルムを形成する⁴⁰⁾。上市されている OD フィルムのサイズはおよそ $15 \times 20 \text{ mm}^2$ から最大 $22 \times 35 \text{ mm}^2$ であるが⁸⁾、本調製方法ではポリスチレン製の秤量皿を鋳型とすることにより、およそ $25 \times 25 \text{ mm}^2$ の1回分服用に適したサイズのフィルムを調製し、切断プロセスの短縮が可能であった。また鋳型から取り外す際、鋳型への粘着によるフィルムの破断は認められず、いずれのフィルムも容易に取り外すことが可能であった。

OD フィルムの製剤設計には速やかな崩壊特性を有するための検討が必要である。崩壊時間の明確な基準は定められていないものの、30秒以内の崩壊が推奨されている。HPC フィルムの崩壊時間はシャーレ法では30秒を超えたものの、より口腔内に近い条件であるトリコープテスト法では30秒以内の崩壊が認められた。さらに、HPC フィルムの崩壊時間は FLCZ 含有による短縮が認められた。崩壊時間はフィルムの膜厚に相関を示すため、HPC フィルムの FLCZ 含有による崩壊時間の短縮は、膜厚の減少により生じたことが考えられる。またフィルムの膜厚の減少は、鋳型である秤量皿に調製液を薄く展延する際の濡れ性に起因し、HPC フィルムでは FLCZ を含有したことによる調製液の秤量皿への濡れ性が向上したことが推察される。一方、HPMC フィルムの崩壊時間はシャーレ法、トリコープテスト法いずれにおいても30秒を超えたことから、FLCZ を含有する OD フィルムの基剤として HPC がより適していると考えられる。

OD フィルムの製剤特性は速やかな崩壊に加えて、機械的強度も必要である。引張強度は貼付型口腔内フィルム製剤の機械的強度の指標の一つとしても評価が行われており⁴¹⁾、調製した OD フィルムが取り扱いに十分な強度を有するか

確認するために試験を行った。また調製したフィルムを鋳型から取り外す際や保管時の折り曲げに対する強度を確認するために耐屈曲試験を行った。HPC フィルムの引張強度は HPMC フィルムよりも低い値を示し、FLCZ 含有によりさらに低下した。しかしながら、2.5MPa 以上であれば取り扱いに十分な強度を有していると評価できるため³⁸⁾、引張強度の最も低い値を示した FLCZ を含有する HPC フィルムにおいても、臨床使用に十分な強度を有することが認められた。破断ひずみ率はフィルムの柔軟性の指標となるが、HPC フィルムは FLCZ 含有により柔軟性の向上が示された。さらに耐屈曲試験において、HPC フィルムは FLCZ 含有により耐屈曲回数の増加を示したことも柔軟性の向上によるものと考えられる。一方、HPMC フィルムの引張強度、破断ひずみ率および耐屈曲回数は、FLCZ の含有による有意な差は認められず、FLCZ の影響を受けにくいことが推察される。

溶出試験の結果より、フィルムの基剤として用いた HPC および HPMC は FLCZ の放出に影響を及ぼさないことが認められた。また、カプセル剤よりも速く溶出することが確認された。HPMC と比較し HPC は試験開始後 1 分から 3 分での溶出率がより高い値を示したため、崩壊および溶解に優れていると評価した。

2.5 小括

本研究では、FLCZを含有するODフィルムを病院薬局において調製可能な方法として、ポリスチレン製秤量皿を用いた調製を検討した。ODフィルムの基剤はHPCおよびHPMCを用い、崩壊試験、引張強度試験および耐屈曲試験を行った。その結果、速やかな崩壊性と、薄く柔軟であり耐久性に優れたODフィルムを調製するために、HPCが最適であることが明らかとなった。またHPCを基剤としたFLCZを含有するODフィルムは、速やかな崩壊と十分な強度、さらに柔軟性に優れた製剤を調製できることが実証された。本調製方法は特別な製造装置を用いずに簡便に調製可能であり、他の薬剤における応用も期待できる有用な方法であることが示唆された。

ODフィルムは患者の嚥下状態や嗜好に応じた剤形選択の一つとなり得る製剤であるが、上市されている薬剤の数はいまだ少ない。今回新たにFLCZ含有によるODフィルムの製剤特性への影響が明らかとなったことにより、ODフィルム開発研究の一助となることが望まれる。

総括

本研究では、FLCZ の新規経口投与剤形として、嚥下困難患者においても容易に服用可能である OD 錠および OD フィルムへの製剤化を試みた。さらに、病院薬局内において OD 錠および OD フィルムとして調製可能であれば、剤形の選択肢が広がり、服薬アドヒアランスの向上につながるものと考え、より簡便な調製方法の検討を行った。第 1 章では FLCZ を含有する OD 錠の調製を試み、賦形剤として乳糖およびマンニトールの配合割合による硬度、崩壊性、吸水性の製剤特性を確認した。また、OD 錠として十分な硬度を有し、崩壊性にも優れていた乳糖とマンニトールを 2:1 で混合した賦形剤を用いて、FLCZ を含有する OD 錠を調製し、溶出率と賦形剤によるマスキング効果を確認した。本研究の結果から FLCZ を含有する OD 錠が、打錠機などの製造装置を必要とせずに病院の薬局で調製できることが示唆された。また第 2 章では、FLCZ を含有する OD フィルムの調製を試みた。ポリスチレン製秤量皿を鋳型とし、フィルム基剤として HPC を用いることにより、第 1 章では得られなかった 30 秒以内のより速やかな崩壊と、薄く柔軟であり、耐久性に優れた FLCZ を含有する OD フィルムが調製できることを実証した。

以上のことから、調製した FLCZ を含有する OD 錠および OD フィルムは臨床の場に応用し得る製剤であり、患者の嚥下状態や嗜好に応じた製剤選択が可能になることが示唆された。

本論文の内容は以下の雑誌に公表した。

Mari Matsumoto, Katsuma Arai, Akiko Fujita, Misaki Tsuji, Sachie Hayakawa, Katsuhiko Sawakami, Kentaro Sawakami, Shigenari Shida, Yukio Nohara, Kenji Sumiya, Kazuko Murata, Yoshiko Takeuchi, Hirofumi Takeuchi, Ryo Murata: Characterization of orally disintegrating films containing fluconazole, *J. Drug Interaction Res.*, **43**, 53-59, 2019.

Mari Matsumoto, Katsuma Arai, Sachie Hayakawa, Katsuhiko Sawakami, Kentaro Sawakami, Shigenari Shida, Yukio Nohara, Kenji Sumiya, Kazuko Murata, Yoshiko Takeuchi, Hirofumi Takeuchi, Ryo Murata: Characterization of Orally Disintegrating Tablets Containing Fluconazole Prepared at a Hospital Pharmacy, *J. Drug Interaction Res.*, 45 卷 1 号掲載予定 (2020 年 10 月 4 日受理).

謝辞

本論文を作成するにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました医療創生大学 村田亮教授 並びに御校閲を賜りました医療創生大学 蝦名敬一教授、山浦政則教授、公益財団法人ときわ会常磐病院 竹下光弘先生に謹んで御礼申し上げます。

また本研究を遂行するにあたり、終始御指導及び御助言を賜りました岐阜薬科大学 竹内洋文特任教授、竹内淑子特任講師に深く感謝申し上げます

引用文献

- 1) H. Seager: Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form, *J. Pharm. Pharmacol.*, **50**, 375-382, 1998.
- 2) N. Koh, S. Sakamoto, F. Chino: Improvement in medication compliance and glycemic control with voglibose oral disintegrating tablet, *Tohoku J. Exp. Med.*, **216**, 249-257, 2008.
- 3) 朴 英哲: ハルナール[®]D錠（塩酸タムスロシン口腔内崩壊錠）の使用経験 -カプセルから口腔内崩壊錠への切り替えについて-, *薬理と治療*, **34**, 387-394, 2006.
- 4) F. Liu, A. Ghaffur, J. Bains, S. Hamdy: Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study, *Int. J. Pharm.* **512**, 374-381, 2016.
- 5) 小田 治範, 松本 卓之, 原田 亨: オルメサルタン メドキシミル錠を服用中の高血圧患者におけるオルメサルタン メドキシミル口腔内崩壊錠（OD錠）の官能評価の臨床研究, *Therapeutic Research*, **37**, 293-302, 2016.
- 6) 並木 徳之: アレルギー性疾患患児の親を対象とした口腔内崩壊錠に対する意識調査, *Prog. Med.*, **32**, 737-741, 2012.
- 7) 高江 誓詞, 保地 毅彦, 近藤 啓, 迫 和博: 小児製剤に対する製薬企業の取り組み, *薬剤学*, **75**, 32-37, 2015.
- 8) 竹内 淑子: 口腔内速崩壊フィルム製剤, *薬剤学*, **70**, 295-302, 2010.
- 9) 斎藤 麻衣子, 小梶 和彦, 西川 久信: ドネペジル塩酸塩 ODフィルム 3 mg

- /5 mg 「EE」 の開発コンセプトと製剤特性, *PHARM TECH JAPAN*, **28**, 81-87, 2012.
- 10) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), “Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets,” December 2008.
- 11) Y. Bi, Y. Yonezawa, H. Sunada: Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: mechanism and optimization, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 1004-1010, 1999.
- 12) M. Sugimoto, K. Matsubara, Y. Koida, M. Kobayashi: The preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth, *Pharm. Dev. Technol.*, **6**, 487-493, 2001.
- 13) K. Mimura, K. Kanada, S. Uchida, M. Yamada, N. Namiki: Formulation study for orally disintegrating tablet using partly pregelatinized starch binder, *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 959-964, 2011.
- 14) S. Sano, Y. Iwao, S. Noguchi, S. Kimura, S. Itai: Design and evaluation of microwave-treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol, *Int. J. Pharm.*, **448**, 132-141, 2013.
- 15) 勝野 英里, 竹内 淑子, 田原 耕平, 竹内 洋文: エリスリトールと微細化クロスポピドンのボールミル共粉碎処理による口腔内崩壊錠の設計, 粉体工学会誌, **51**, 16-24, 2014.
- 16) HL. Ohrem, E. Schornick, A. Kalivoda, R. Ognibene: Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms?

- Pharm. Dev. Technol.*, **19**, 257-262, 2014.
- 17) Y. Takeuchi, K. Umemura, K. Tahara, H. Takeuchi: Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **46**, 93-100, 2018.
- 18) DA. Satyanarayana, KP. Keshavarao: Fast disintegrating films containing anastrozole as a dosage form for dysphagia patients, *Arch. Pharm. Res.*, **35**, 2171-2182, 2012.
- 19) KB. Liew, YT. Tan, KK. Peh: Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **40**, 110-119, 2014.
- 20) Y. Lee, P. Thapa, SH. Jeong, MH. Woo, DH. Choi: Formulation Optimization and in Vitro Characterization of Orally Disintegrating Films Using a Factorial Design and Mathematical Modeling for Drug Release., *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 166-177, 2017.
- 21) Y. Thabet, J. Breitzkreutz: Orodispersible films: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing, *Int. J. Pharm.*, **535**, 285-292, 2018.
- 22) A.K. Dash, W.F. Elmquist: Fluconazole, Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Brittain, Harry ed., Vol. 27, Academic Press, San Diego CA, pp 67-113, 2001.
- 23) ジフルカン®カプセル, ジフルカン®ドライシロップ, 医薬品インタビューフォーム, ファイザー株式会社.
- 24) P. Paolicelli, S. Petralito, G. Varani, M. Nardoni, S. Pacelli, L. Di Muzio, J. Tirillò,

- C. Bartuli, S. Cesa, M.A. Casadei, A. Adrover: Effect of glycerol on the physical and mechanical properties of thin gellan gum films for oral drug delivery, *Int. J. Pharm.*, **547**, 226-234, 2018.
- 25) SA. Yehia, ON. El-Gazayerly, EB. Basalious: Fluconazole mucoadhesive buccal films: in vitro/in vivo performance, *Curr. Drug Deliv.*, **6**, 17-27, 2009.
- 26) L. Kumar, MS. Reddy, RK. Shirodkar, GK. Pai, VT. Krishna, R. Verma: Preparation and characterisation of fluconazole vaginal films for the treatment of vaginal candidiasis, *Indian J. Pharm. Sci.*, **75**, 585-90, 2013.
- 27) 住谷 賢治, 馬場 泰行, 猪股 伸一, 豊岡 秀訓, 幸田 幸直: 麻酔前投薬に用いる塩酸クロニジン口腔内崩壊錠の調製と臨床評価, *薬学雑誌*, **120**, 652-656, 2000.
- 28) M. Homma, K. Sumiya, Y. Kambayashi, S. Inomata, Y. Kohda: Assessment of clonidine orally disintegrating tablet for pre-anesthetic medication in pediatric surgery, *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 321-323, 2006.
- 29) Y. Bi, H. Sunada, Y. Yonezawa, K. Danjo, A. Otsuka, K. Iida: Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 2121-2127, 1996.
- 30) 丁野 純男, 松井 萌, 中村 勝貴: ランソプラゾール口腔内崩壊錠の先発品と後発品の物理的品質の比較, *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, **47**, 760-764, 2016.
- 31) 内田 亨弘: 味覚センサを用いた医薬品の服用性の総合評価, *薬学雑誌*,

134, 317-323, 2014.

- 32) 吉田 浩一: 小児製剤開発における電子味覚・嗅覚システムの有用性, 薬剤学, **75**, 48-53, 2015.
- 33) 高木 彰紀, 久保理絵, 地引 綾, 青森 達, 鈴木 小夜, 中村 智徳: 電子味覚システムとヒト官能試験によるクリンダマイシンの苦味抑制飲食物の探索, 医療薬学, **43**, 492-501, 2017.
- 34) 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報, 改訂 6 版, 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」編集委員会 編, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp 441-445, 2009.
- 35) 深見 仁一: 表面自由エネルギー測定による口腔内崩壊錠の崩壊機構の解析, *PHARM TECH JAPAN*, **25**, 151-156, 2009.
- 36) T. Haraguchi, M. Yoshida, T. Uchida: Evaluation of ebastine-loaded orally disintegrating tablets using new apparatus of detecting disintegration time and e-tongue system, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, **24**, 684-688, 2014.
- 37) M. Ito, K. Ikehama, K. Yoshida, T. Haraguchi, M. Yoshida, K. Wada, T. Uchida: Bitterness prediction of H₁-antihistamines and prediction of masking effects of artificial sweeteners using an electronic tongue, *Int. J. Pharm.*, **441**, 121-127, 2013.
- 38) H. Takeuchi, R. Yamakawa, T. Nishimatsu, Y. Takeuchi, K. Hayakawa, N. Maruyama: Design of rapidly disintegrating drug-delivery films for oral doses with hydroxypropyl methyl cellulose, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **23**, 471-475, 2013.
- 39) Y. Takeuchi, M. Kawamoto, K. Tahara, H. Takeuchi: Design of a new

disintegration test system for the evaluation of orally disintegrating films, *Int. J. Pharm.*, **553**, 281-289, 2018.

40) R. Bala, P. Pawar, S. Khanna, S. Arora: Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system, *Int. J. Pharm. Investig.*, **3**, 67-76, 2013.

41) R.P. Dixit, S.P. Puthli: Over strip technology: overview and future potential, *J. Control. Rel.*, **139**, 94-107, 2009.

Characterization of Orally Disintegrating Films Containing Fluconazole

Mari MATSUMOTO^{ab)}, Katsuma ARAI^{c)}, Akiko FUJITA^{d)}, Misaki TSUJI^{d)}, Sachie HAYAKAWA^{b)},
Katsuhiko SAWAKAMI^{e)}, Kentaro SAWAKAMI^{e)}, Shigenari SHIDA^{c)}, Yukio NOHARA^{c)}, Kenji SUMIYA^{ac)},
Kazuko MURATA^{ac)}, Yoshiko TAKEUCHI^{d)}, Hirofumi TAKEUCHI^{d)}, Ryo MURATA^{a,c*)}

^{a)}Graduate School of Science and Engineering, Iryo Sosei University

^{b)}Department of Pharmacy, Iwakiyamoto Hospital

^{c)}Faculty of Pharmacy, Iryo Sosei University

^{d)}Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Department of Drug Delivery Technology and Science,
Gifu Pharmaceutical University

^{e)}Sawakami Pharmacy

(Received July 15, 2019; Revised August 26, 2019; Accepted August 26, 2019)

Patients with decreased swallowing function, such as children and the elderly, find it difficult to take tablets and capsules, resulting in reduced compliance. An orally disintegrating film (ODF) is expected to be an excellent oral dosage form for such patients because it rapidly disintegrates in the oral cavity and can be taken without or with a small amount of water. In this study, ODF loaded with fluconazole (FLCZ) a synthetic antifungal agent was prepared using hydroxypropyl cellulose (HPC) or hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as the film base. The ODFs were prepared using a flat-bottom polypropylene weighing boat as the mold. The formulation characteristics were evaluated with respect to their disintegrating, dissolving, mechanical, and morphological properties. And we compared the changes in their physical properties caused by the loaded with FLCZ. Therefore, we suggested that is effective to use HPC, prepared using a weighing boat, as a base for an FLCZ-loaded film.

Key Words: fluconazole, orally disintegrating film, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose

Introduction

Oral dosage is the most common form of drug administration; however, patients with decreased swallowing function, such as children and the elderly, find it difficult to take tablets and capsules, leading to reduced compliance. Drug-bearing formulations that rapidly disintegrate in the oral cavity and can be taken without water or with a small amount of water help such patients and improve medication compliance^{1,2)}. Orally disintegrating films (ODFs) are expected to be an excellent oral dosage form because they rapidly disintegrate in the oral cavity, and are durable and portable owing to their thin, flexible form³⁾.

Hydroxypropyl cellulose (HPC) and hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) are water-soluble polymers used as a film base. ODFs with various drugs have been prepared and their formulation properties and usefulness have been evaluated³⁻⁷⁾. ODFs containing different drugs in the same film base have different formulation properties³⁾. In addition, even if the film base is different in the same drug, the formulation properties are different, so it is important to formulate design for preparing a formulation with excellent disintegration characteristics and strength.

Fluconazole (FLCZ) is a synthetic antifungal agent belonging to the group of triazoles⁸⁾. FLCZ is available in various dosages forms in market like

^{a)} Graduate School of Science and Engineering, Iryo Sosei University 5-5-1 Iino, Chuo-dai, Iwaki, Fukushima 970-8551, Japan.

^{b)} Department of Pharmacy, Iwakiyamoto Hospital 6 Daiyama, Jyobanyumotomachi, Iwaki, Fukushima 972-8321, Japan.

^{c)} Faculty of Pharmacy, Iryo Sosei University 5-5-1 Iino, Chuo-dai, Iwaki, Fukushima 970-8551, Japan.

^{d)} Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Department of Drug Delivery Technology and Science, Gifu Pharmaceutical University 1-25-4 Dalgaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan.

^{e)} Sawakami Pharmacy 3-6-5 Shimokubo, Misawa, Aomori 033-0023, Japan.

*Ryo Murata e-mail: r-murata@isu.ac.jp TEL: 0246-29-5432 FAX: 0246-29-5432
5-5-1 Iino, Chuo-dai, Iwaki, Fukushima 970-8551, Japan.

capsules, powder for oral suspension and others. And there are reports of mucoadhesive buccal films^{9,10)}, vaginal films¹¹⁾.

In this study, orally disintegrating films were prepared using HPC or HPMC as the film base, and we compared the changes in their physical properties caused by the loaded with FLCZ. The disintegration time, tensile strength, elongation, and bending number of times were measured. The formulation characteristics were evaluated with respect to whether films were loaded with FLCZ. The release of FLCZ from the loaded films was confirmed, and their morphology was observed using a scanning electron microscope.

Materials and Methods

Materials

Hydroxypropyl cellulose (HPC) was obtained for SL grade of NISSO HPC from Nippon Soda (Tokyo, Japan). Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

was procured from Shin-Etsu Chemical (Tokyo, Japan). FLCZ was obtained from LKT. Labs. (St. Paul, MN). Diflucan® capsules 50 mg were acquired from Pfizer (Tokyo, Japan).

Methods

1. Film preparation

FLCZ was dissolved in ethanol. HPC was dissolved in ethanol and then mixed with an FLCZ solution for HPC film preparation. For the HPMC film preparation, HPMC was suspended in ethanol and mixed with FLCZ, then diluted with a half volume of water (containing an appropriate amount of glycerol dissolved). To prepare the film, FLCZ containing the dispersion was transferred to a flat-bottom polypropylene weighing boat (20 × 20 × 15 mm³). The weighing boats were dried at room temperature for 24 h. The film formulations are shown in Table 1.

Table 1. Film formulations

Ingredient (mg/film)	Formulation code			
	A	B	C	D
FLCZ	-	10	-	10
HPC	50	40	-	-
HPMC	-	-	45	36
Glycerol	-	-	5	4
Total	50	50	50	50

2. Evaluation film thickness

The thickness of each film formulation was measured using a micrometer (Mitutoyo, Tokyo, Japan). The thickness of each film was calculated as the mean of the four corners and the center.

3. FLCZ content measurement

FLCZ was dissolved in water from the film by sonication at room temperature. The FLCZ concentration in the extract was evaluated by HPLC. Reversed-phase chromatography was done using a LaChrom Elite System (Hitachi, Tokyo, Japan). HPLC system consisting of a L-2130 pump, a L-2300 column oven, a D-2500 integrator, a L-2400 UV-VIS detector. The HPLC analysis was performed on a TSK GEL ODS-120H (4.6 × 150 mm,

Tosoh, Tokyo, Japan) at 40° C. The mobile phase was acetonitrile and water (1:4, v/v); flow rate was 1.1 mL/min; and detection wavelength was 260 nm. A sample of 20 μL was injected on column using Chromaster 5280 autosampler.

4. Evaluation of disintegration time

Disintegration time was measured using the Petri dish method described by Takeuchi et al¹²⁾. The time taken by a film floating on water (50 mL) in a Petri dish (100 mm diameter) to completely disintegrate was recorded. In addition, for objective evaluation, disintegration time was measured using a device developed for the oral disintegrating tablet (Tricorptester®, Okada Seiko, Tokyo, Japan). Measurement method (Tricorptester

method) of the disintegration test using the device was developed by Takeuchi et al.¹³⁾. They designed an exclusive fixture for ODFs, made an opening in the center of the fixture. A set of fixtures, with which a sample film is fixed, was placed on the stage. An artificial saliva solution, composed of 1.44 g/L NaCl, 1.47 g/L KCl and 0.3% polysorbate 80, was used as the test medium. The medium was kept at 37°C in an incubator and dropped on a film with a flow pump (dropping speed, 6 mL/min; dropping height, 8 cm). The disintegration time, defined as the time until a film tore and the test medium passed through an opening of the fixture, was automatically recorded using an optical passage sensor.

5. Evaluation of tensile strength

Mechanical properties were measured using a creep meter (RE-3305S, Yamaden, Tokyo, Japan). The films were cut into 5 × 30 mm² pieces. The films were fixed with two grips, which pulled at a constant rate and stretched the film until breakage occurred. A stress-strain curve was created using these results. The tensile strength and elongation at break of the films were calculated from the stress-strain curve using the following formulas:

Tensile strength (MPa) = fracture force (N) / cross section area (mm²)

Elongation at break (%) = increase in length (mm) / original length (mm) × 100

6. Evaluation of film folding endurance

Folding endurance was measured using a bending tester (TCDM111LH, Yuasa, Okayama, Japan). The films were cut into 20 × 30 mm² pieces. The films were repeatedly folded at the same place, at a bending angle of 135° and testing speed of 90 rpm. The total number of times the films was folded before the films cracked was measured as the folding endurance value.

7. Evaluation of dissolution tests

Drug dissolution tests were performed using a dissolution tester (NTR-6200AC, Toyama Sangyo, Osaka, Japan). The tests were performed in 900 mL of water at 37.0°C, with a paddle stirring speed of 50 r.p.m. Without using a sinker, the film was floated on the medium and tested. At time intervals

of 1, 3, 5, 10, 20, and 30 min, 5 mL samples were withdrawn. The samples were filtered through a 0.45 μm membrane filter (GL Science, Tokyo, Japan) and the amount of FLCZ released was determined using HPLC. The analysis conditions of HPLC for FLCZ were as described above.

8. Morphological observations

The surface aspects (top and bottom) of an FLCZ-loaded film were observed using a scanning electron microscope (SEM) (JSM-6010LA; JEOL, Tokyo, Japan) operated at an acceleration voltage of 10 kV.

9. Statistical Analysis

The results were expressed as mean ± standard deviation (S.D.), and statistical differences were analyzed using one-way analysis of variance followed by the Tukey-Kramer test for multiple comparisons as a *post-hoc* test. All statistical analyses were performed using Statcel 3 software (OMS Publishing Inc., Saitama, Japan). * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01.

Results

The results of the measurements of film thickness are summarized in Fig 1. In the HPC film, thickness decreased with FLCZ loading, whereas in the HPMC film, the thickness increased with FLCZ loading.

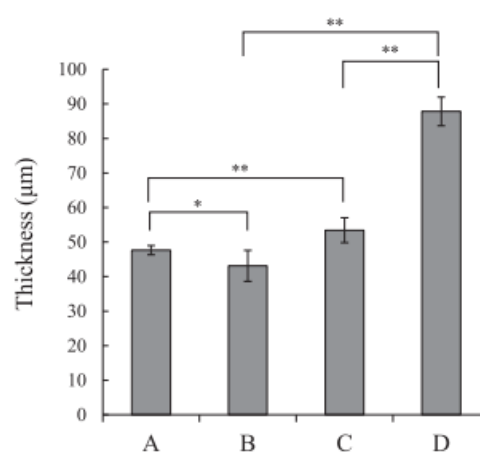


Fig 1. Thickness of film formulation

Film A: HPC film unloaded; Film B: HPC film loaded with FLCZ; Film C: HPMC film unloaded; and Film D: HPMC film loaded with FLCZ. Values are presented as mean ± S.D. (n = 14). * *p* < 0.005, ** *p* < 0.01.

The results of content measurement are presented in Table 2. The FLCZ content in the formulations was approximately 92%, and there

was no statistically significant difference ($P > 0.05$) in FLCZ content between the formulations.

Table 2. FLCZ content in the films

Formulation Code	Mean (%)	S.D. (%)
B	92.33	1.28
D	91.59	5.42

Film B: HPC film loaded with FLCZ, Film D: HPMC film loaded with FLCZ ($n = 3$)

The results of the disintegration test using the Petri dish method are shown in Fig 2 (a) and those obtained using the Tricorptester method are shown in Fig 2 (b). For HPC-based films, loading with FLCZ reduced the disintegration time, whereas for HPMC-based films, loading with FLCZ increased the disintegration time. For films loaded with FLCZ, the disintegration time of those prepared using HPC was shorter than those prepared using HPMC.

The results of the measurements of tensile strength and elongation are shown in Fig 3. In HPC-based films, no significant difference was observed in tensile strength, but elongation increased with the addition of FLCZ. In HPMC-based films, no significant difference was observed in tensile strength or elongation owing to the addition of FLCZ. HPC-based films had weaker tensile strength than HPMC-based films; however, the addition of FLCZ increased the elongation at

break of HPC-based films, resulting in greater elongation than that noted in HPMC-based films.

The results of the folding endurance test are shown in Fig 4. In the film using HPC as a base, the number of folds formed before breaking was increased by the addition of FLCZ; however, in HPMC-based, there was no significant difference caused by the addition of FLCZ.

The drug dissolution profiles of FLCZ-containing formulations are presented in Fig 5. At 3 min after the start of the test, film B released 74.0% of the drug load and film D released 42.8%. Films B and D released 80% of the drug within 5 min. There was no statistically significant difference between the film formulations; however, significant differences were found in the dissolution rates of the two film formulations compared with the capsule formulations.

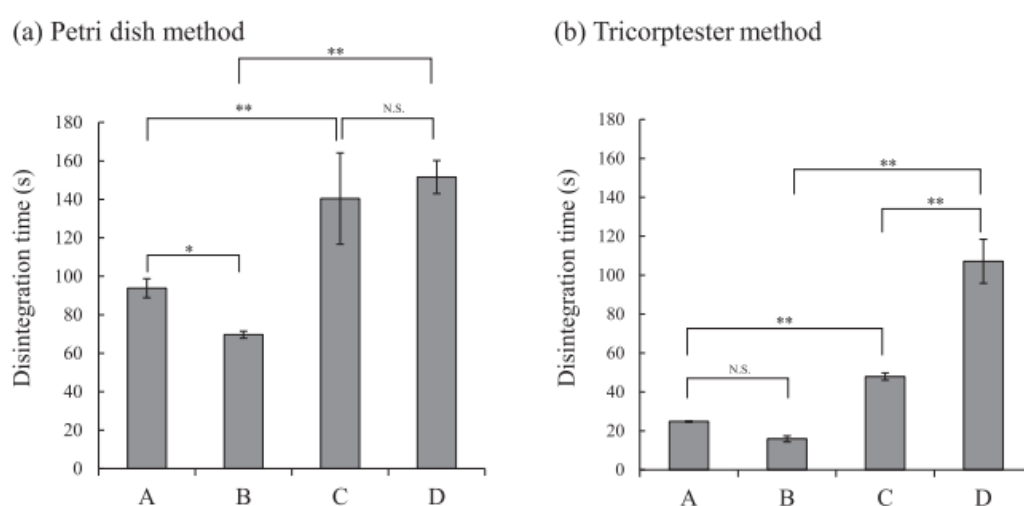
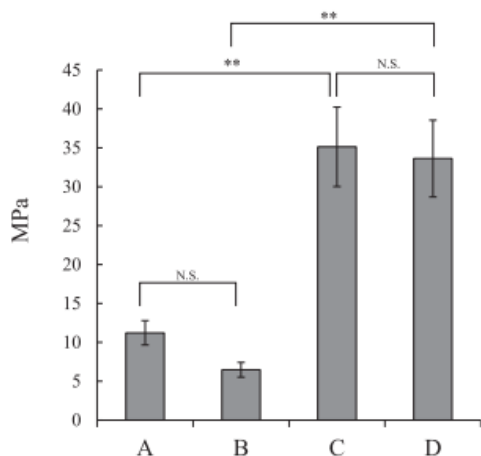


Fig 2. Evaluation of disintegration

Disintegration time was measured using the Petri dish method and Tricorptester method. (a) Petri dish method ($n = 5$), (b) Tricorptester method ($n = 3$). Film A: HPC film unloaded; Film B: HPC film loaded with FLCZ; Film C: HPMC film unloaded; and Film D: HPMC film loaded with FLCZ. Values are presented as mean \pm S.D. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

(a) Tensile strength



(b) Elongation at break

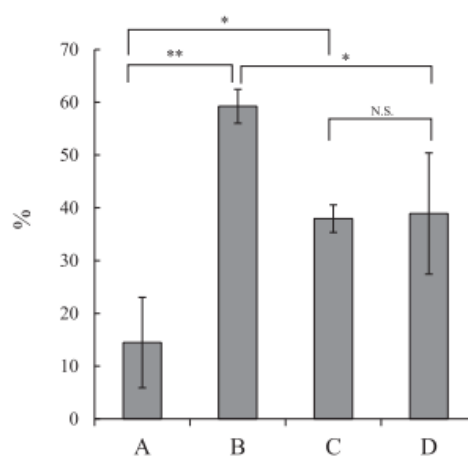


Fig 3. Effect of FLCZ in film on mechanical properties

Tensile strength and elongation at break were measured as mechanical properties using a creep meter. (a) Tensile strength (b) Elongation at break. Film A: HPC film unloaded; Film B: HPC film loaded with FLCZ; Film C: HPMC film unloaded; and Film D: HPMC film loaded with FLCZ. Values are presented as mean \pm S.D. (n = 3). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

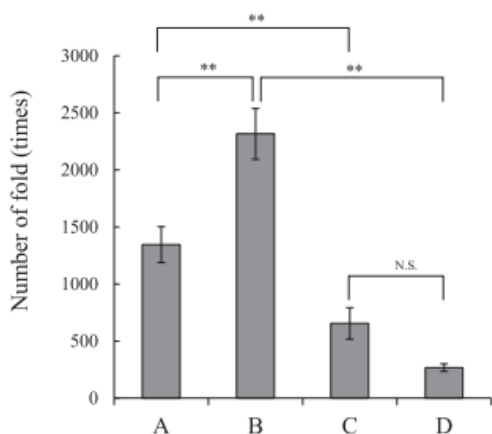


Fig 4. Effect of FLCZ in film on folding endurance

Folding endurance was measured with a bending meter. Film A: HPC film unloaded; Film B: HPC film loaded with FLCZ; Film C: HPMC film unloaded; and Film D: HPMC film loaded with FLCZ. Values are presented as mean \pm S.D. (n = 3). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

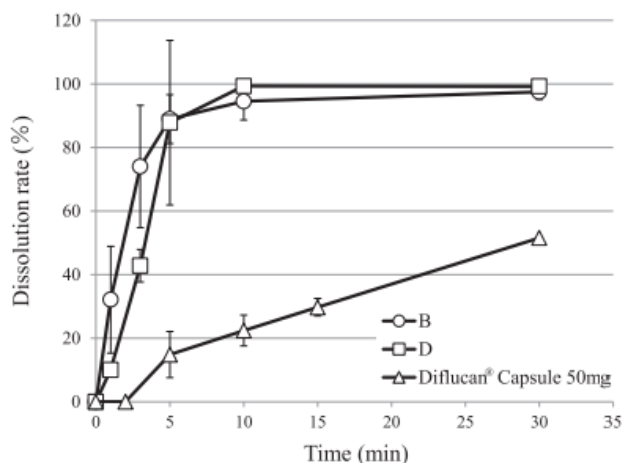


Fig 5. Dissolution profile of film loaded with FLCZ

Film B: HPC film loaded with FLCZ and Film D: HPMC film loaded FLCZ. Control experiment on dissolution rate was performed using Diflucan® capsule (50 mg). Values are presented as mean \pm S.D. (n = 3).

An SEM image is shown in Fig 6. This image shows that both films B and D had smooth top surfaces. The bottom of the film was affected by the shape of the mold surface, and it was confirmed that the surface had several irregularities.

Discussion and Conclusions

While developing film preparation method,

preparation at an in-hospital pharmacy without an applicator was considered. In the casting method, the preparation solution is uniformly applied on a base film plate using an applicator, dried, and cut to form a film. In this work, using a polypropylene weighing boat as a mold, the film was formed on a weighing boat to shorten the cutting process.

To improve ODFs, they should be designed to rapidly disintegrate. Although the disintegration

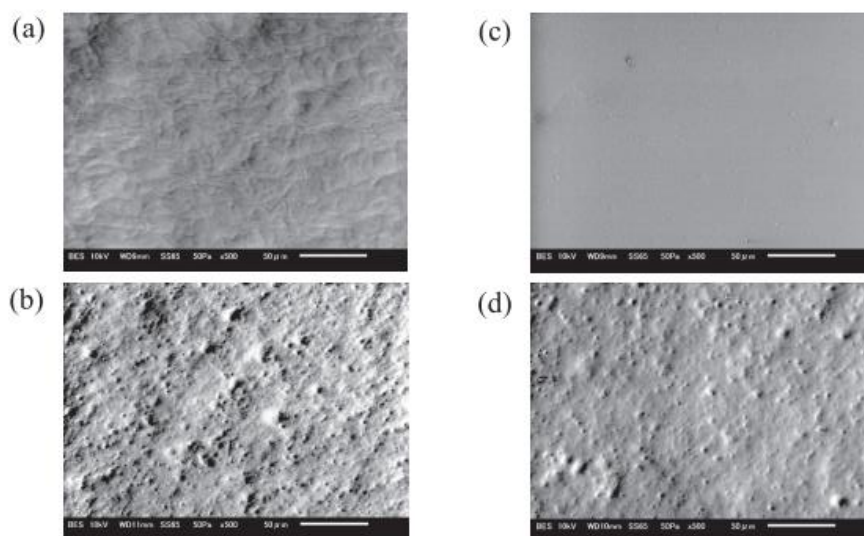


Fig 6. Scanning electron microscope observation of films

(a) Top of film B, (b) Bottom of film B, (c) Top of film D, and (d) Bottom of film D. Film B: HPC film loaded with FLCZ and Film D: HPMC film loaded with FLCZ.

time is correlated with film thickness, with the addition of FLCZ, the thickness of the HPC decreased and disintegration time reduced. The influence of FLCZ loading on film thickness is considered to be owing to the wettability of the weighing boat when spreading the film preparation, and in HPC, the wettability is improved by FLCZ loading.

In addition to rapid disintegration, mechanical strength is also required. Tensile strength is one of the indicators of the mechanical strength of a film¹⁴⁾, and elongation and folding endurance are used to evaluate the properties of film deformation, mechanical strength, and flexibility. It was evaluated using a tensile test and a folding endurance test to determine whether the film can withstand the stress received when it is removed from the mold or during storage. Although the tensile strength of the HPC film decreased with the addition of FLCZ, an increase in elongation and the number of times of refraction resistance were confirmed. It was also confirmed that the HPC film was more flexible and easy to handle than the HPMC film; however, its tensile strength was inferior to that of HPMC.

The dissolution test indicated that the film base

did not significantly affect the release of FLCZ. The film formulation was confirmed to exhibit faster dissolution than Diflucan[®] capsules. Compared with HPMC, HPC was evaluated to be superior in disintegration and dissolution because it exhibited a higher dissolution rate from 3 min after the start of the test.

The results of tests for the disintegrating, mechanical, dissolving, and morphological properties suggested that is effective to use HPC as a base for the FLCZ-loaded film prepared using a weighing boat.

ODF that rapidly disintegrates in the oral cavity and can be taken without water or with a small amount of water helps patients with decreased swallowing function, such as children and the elderly, and improve medication compliance. Moreover, these films have high durability and portability owing to their thin, flexible form. It is expected that these films will be widely used as a dosage form depending on patient's condition and taste preference.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- 1) H. Seager: Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form, *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 375-382, 1998.
- 2) N. Koh, S. Sakamoto, F. Chino: Improvement in medication compliance and glycemic control with voglibose oral disintegrating tablet, *Tohoku J. Exp. Med.*, 216, 249-257, 2008.
- 3) Y. Takeuchi, K. Umemura, K. Tahara, H. Takeuchi: Formulation design of hydroxypropyl cellulose films for use as orally disintegrating dosage forms, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 46, 93-100, 2018.
- 4) DA. Satyanarayana, KP. Keshavarao: Fast disintegrating films containing anastrozole as a dosage form for dysphagia patients, *Arch. Pharm. Res.*, 35, 2171-2182, 2012.
- 5) KB. Liew, YT. Tan, KK. Peh: Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 40, 110-119, 2014.
- 6) Y. Lee, P. Thapa, SH. Jeong, MH. Woo, DH. Choi: Formulation Optimization and in Vitro Characterization of Orally Disintegrating Films Using a Factorial Design and Mathematical Modeling for Drug Release., *Chem. Pharm. Bull.*, 65, 166-177, 2017.
- 7) Y. Thabet, J. Breitzkreutz: Orodispersible films: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing, *Int. J. Pharm.*, 535, 285-292, 2018.
- 8) A.K. Dash, W.F. Elmquist: Fluconazole, Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Brittain, Harry ed., Vol. 27, Academic Press, San Diego CA, pp 67-113, 2001.
- 9) P. Paolicelli, S. Petralito, G. Varani, M. Nardoni, S. Pacelli, L. Di Muzio, J. Tirillò, C. Bartuli, S. Cesa, M.A. Casadei, A. Adrover: Effect of glycerol on the physical and mechanical properties of thin gellan gum films for oral drug delivery, *Int. J. Pharm.*, 547, 226-234, 2018.
- 10) SA. Yehia, ON. El-Gazayerly, EB. Basalious: Fluconazole mucoadhesive buccal films: in vitro/in vivo performance, *Curr. Drug Deliv.*, 17-27, 2009.
- 11) L. Kumar, MS. Reddy, RK. Shirodkar, GK. Pai, VT. Krishna, R. Verma: Preparation and characterisation of fluconazole vaginal films for the treatment of vaginal candidiasis, *Indian J. Pharm. Sci.*, 585-90, 75, 2013.
- 12) H. Takeuchi, R. Yamakawa, T. Nishimatsu, Y. Takeuchi, K. Hayakawa, N. Maruyama: Design of rapidly disintegrating drug-delivery films for oral doses with hydroxypropyl methyl cellulose, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 23, 471-475, 2013.
- 13) Y. Takeuchi, M. Kawamoto, K. Tahara, H. Takeuchi: Design of a new disintegration test system for the evaluation of orally disintegrating films, *Int. J. Pharm.*, 553, 281-289, 2018.
- 14) R.P. Dixit, S.P. Puthli: Over strip technology: overview and future potential, *J. Control. Rel.*, 139, 94-107, 2009.

医薬品相互作用研究
一般論文
45(1) 1-9 (2021)

Characterization of Orally Disintegrating Tablets Containing Fluconazole Prepared at a Hospital Pharmacy

Mari MATSUMOTO^{a,b)}, Katsuma ARAI^{c)}, Sachie HAYAKAWA^{b)}, Katsuhiko SAWAKAMI^{d)},
Kentaro SAWAKAMI^{d)}, Shigenari SHIDA^{c)}, Yukio NOHARA^{c)}, Kenji SUMIYA^{a,c)},
Kazuko MURATA^{a,c)}, Yoshiko TAKEUCHI^{e)}, Hirofumi TAKEUCHI^{e)}, Ryo MURATA^{a,c*)}

^{a)} Graduate School of Science and Engineering, Iryo Sosei University

^{b)} Department of Pharmacy, Iwaki Yumoto Hospital

^{c)} Faculty of Pharmacy, Iryo Sosei University

^{d)} Sawakami Pharmacy

^{e)} Laboratory of Advanced Pharmaceutical Process Engineering, Gifu Pharmaceutical University

(Received May 20, 2020; Revised September 18, 2020; Accepted October 4, 2020)

Abstract

Orally disintegrating tablets (ODTs), which dissolve rapidly in the oral cavity, can be taken with or without a small amount of water, making them a useful dosage form that helps patients who have difficulty in swallowing and improves compliance. As a preliminary experiment for hospital preparation of ODTs, in this study, we prepared fluconazole (FLCZ; C₁₃H₁₂F₂N₆O) ODTs and evaluated usefulness of the formulation. The ODTs were prepared using lactose and mannitol as excipients. Hardness was the highest for ODTs prepared using lactose and mannitol in a 2:1 ratio. Water-wetting time was delayed for these ODTs. The water absorption ratio was the highest for ODTs prepared using mannitol alone and approximately 25% for those prepared using other formulations. The addition of FLCZ to the excipients with lactose and mannitol, mixed in a 2:1 ratio, decreased the hardness and extended disintegration time. Water-wetting time was longer than for lactose ODTs but remained within the allowable range. In addition, the content and dissolution ratio were determined. The masking efficiency of taste was evaluated using an electronic gustatory system. Additionally, ODT cross-section was observed under a scanning electron microscope, and the FLCZ distribution was observed from the mapping image of elemental fluorine in FLCZ identified using energy-dispersive X-ray spectrometry. The results of this study suggest that ODTs that disintegrate rapidly can be prepared at a hospital pharmacy without the need for manufacturing equipment for tableting.

Keywords: fluconazole, orally disintegrating tablets, scanning electron microscope, hospital preparation

Introduction

Oral administration is the most common route of drug administration. However, tablets and capsules are not always easy to take, especially for patients with decreased swallowing function due to aging or disease and for pediatric patients with undeveloped swallowing function. Orally disintegrating tablets (ODTs) and orally disintegrating films (ODFs) can be taken with or without a small amount of water because they dissolve or disintegrate rapidly in the oral cavity. Therefore, they are a useful dosage

form that helps patients who have difficulty in swallowing and improves compliance^{1,2)}.

ODTs need to disintegrate quickly and have good strength. Tablets with both quick disintegration ability and good strength have been developed by preparing tablets with high porosity, adjusting the amount of the disintegrant or binder added, and devising a formulation design³⁻⁷⁾. Generally, these ODTs are manufactured using manufacturing equipment. In contrast, a simple method of preparing ODTs at a hospital pharmacy without

〒970-8551 福島県いわき市中央台飯野5-5-1

^{a,c)} 5-5-1 Iino, Chuo-dai, Iwaki, Fukushima 970-8551, Japan

^{b)} 6 Daiyama, Jobanyumotomachi, Iwaki, Fukushima 972-8321, Japan

^{d)} 3-6-5 Shimokubo, Misawa, Aomori 033-0023, Japan

^{e)} 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu-city, Gifu 502-8585, Japan

*Ryo Murata

E-mail: r-murata@isu.ac.jp, Tel: 0246-29-5432 FAX: 0246-29-5432

manufacturing equipment was reported^{8,9)}. They used lactose as an excipient for ODTs and dried it in a refrigerator to prepare porous tablets.

Mannitol, which is a sugar alcohol, is widely used as an excipient because it is chemically inert to drug substances and other excipients and has low hygroscopicity¹⁰⁾. It is also used as an excipient for ODTs because of its excellent solubility, sweetness, and good palatability.

As a preliminary experiment for hospital preparation of ODTs, in this study, we attempted to prepare ODTs with rapid disintegration and suitable strength based on a formulation study using mannitol and lactose. Fluconazole (FLCZ; C₁₃H₁₂F₂N₆O) was used as the drug substance. FLCZ is a synthetic antifungal agent from the triazole group¹¹⁾. The resultant tablets were characterized by hardness, disintegration, and

water absorption tests. Moreover, the tablets' content and dissolution ratio were assessed, and taste evaluation was performed using an electronic gustatory system. For further characterization of the tablets, an ODT cross-section was observed under a scanning electron microscope (SEM) and using energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDS), the distribution of FLCZ in ODTs was confirmed by mapping image of elemental fluorine in the structure formulation of FLCZ.

Materials and Methods

Materials

FLCZ was obtained from LKT. Labs. (St. Paul, MN), powdered lactose and Diflucan® capsule 50 mg from Pfizer (Tokyo, Japan), and d-mannitol from B Food Science (Aichi, Japan).

Table 1. ODT formulations

Ingredient (%)	Formulation code				
	A	B	C	D	E
Lactose	100	75	67	50	-
Mannitol	-	25	33	50	100

ODT, orally disintegrating tablet.

Methods

1. Preparation

ODTs were prepared using lactose and mannitol as excipients, as described previously by Sumiya et al⁸⁾. Table 1 shows the mixing ratio of lactose and mannitol. To prepare FLCZ ODTs, first, FLCZ and the excipients were mixed, and then the mixed powder and purified water were suspended in a mass ratio of 2:1. The suspension was filled in a syringe and was dispensed into molds (300 mg/mold), dried in a refrigerator for 96 h, and finally taken out of the molds. FLCZ ODTs were prepared, such that one tablet contained 25 mg of FLCZ.

2. Hardness test

A hardness test was performed using a TH-203MP tablet hardness tester (Toyama Sangyo, Osaka, Japan).

3. Evaluation of disintegration time

A disintegration test was performed using an NT-40H disintegration tester (Toyama Sangyo) with water at 37°C as the immersion fluid.

4. Water absorption

Water absorption was evaluated by measuring wetting time and water absorption ratios with reference to a previously reported method^{12,13)}. A filter paper (5A, diameter: 9 cm) was placed on a

Petri dish (diameter: 10 cm) and wetted with 2 mL of water tinted with red food color. An ODT was placed at the center of the filter paper, and the time required for complete wetting was measured by visual observation of color change of the ODT. Water absorption ratio, *R*, was determined according to the following equation:

$$R = 100 (W_a - W_b) / W_b$$

where *W_b* and *W_a* are the weight before and after water absorption, respectively.

5. FLCZ content measurement

FLCZ ODTs were dissolved in water at room temperature. The FLCZ concentration in the solution was evaluated by high-performance liquid chromatography (HPLC). Reversed-phase chromatography was performed using the LaChrom Elite System (Hitachi, Tokyo, Japan). The HPLC system comprised an L-2130 pump, an L-2300 column oven, a D-2500 integrator, and a L-2400 UV-VIS detector. HPLC analysis was performed on TSK GEL ODS-120H (4.6 × 150 mm, Tosoh, Tokyo, Japan) at 40 °C. The mobile phase was acetonitrile and water (1:4, v/v) with a flow rate of 1.1 mL/min, and detection wavelength of 260 nm. A sample of 20 μL was injected into a column using the Chromaster 5280 autosampler.

6. Evaluation of the dissolution test

A drug dissolution test was performed using an NTR-6200AC dissolution tester (Toyama Sangyo). The test was performed in 900 mL of water at 37 °C, with a paddle stirring speed of 50 rpm. At time intervals of 0.5, 1.5, 3, 5, 10, 20, 40, and 60 min, 5 mL samples were withdrawn. The samples were filtered through a 0.45 μm membrane filter (GL Science, Tokyo, Japan), and the amount of FLCZ released was measured using HPLC. HPLC analysis conditions for FLCZ were as described before.

7. Taste evaluation

The taste was evaluated using an electronic gustatory system (ASTREE V5, Alpha M.O.S. Japan, Tokyo, Japan). A sample tablet was completely dissolved in 30 mL of purified water, and 25 mL of the prepared sample solution was used for the measurement. Principal component analysis (PCA) was performed using AlphaSoft V2020. Data points from the samples were compared using calculated Euclidean distances on the PCA map.

8. Morphological observations

ODT cross-sections were observed under JSM-6010LA SEM (JEOL, Tokyo, Japan) at an acceleration voltage of 10 kV. Elemental analysis was performed to confirm the distribution of elemental fluorine in FLCZ using EDS, and FLCZ distribution was observed by mapping the elemental fluorine in FLCZ. The EDS spectra of the contained elements were confirmed, and a tablet without FLCZ and an FLCZ ODT were compared.

9. Statistical analysis

Data were expressed as mean ± standard deviation, and statistical differences were analyzed using one-way analysis of variance, followed by the Tukey-Kramer post hoc test for multiple comparisons. All statistical analyses were performed using Statcel 3 software (OMS Publishing Inc., Saitama, Japan). **P* < 0.05 and ***P* < 0.01.

Results

The different tablet properties were changed by changing the type of filler in the formulation. The results of measurements of the hardness test are shown in Fig. 1. Hardness of tablets was lowest for ODTs prepared using only mannitol as an excipient [mannitol ODTs (Man ODTs)]. While the ODT prepared with lactose showed higher hardness than Man ODTs, hardness significantly increased by formulating a suitable mannitol-to-lactose ratio. The highest hardness was observed for ODTs prepared using both lactose and mannitol in a 2:1 ratio among the several formulations with lactose and mannitol. The addition of FLCZ (active substance), to the tablet formulation decreased hardness of the resultant tablet.

The results of the disintegration test are shown in Fig. 2. The disintegration time decreased as the concentration of mannitol increased. The tablet with lactose and mannitol in a 1:1 ratio as well as a mannitol tablet showed significantly shorter disintegration time than lactose tablet. The addition of FLCZ resulted in an increase in disintegration time.

The water-wetting time was delayed for the tablets prepared with lactose and mannitol in a 2:1 ratio compared with those prepared with the

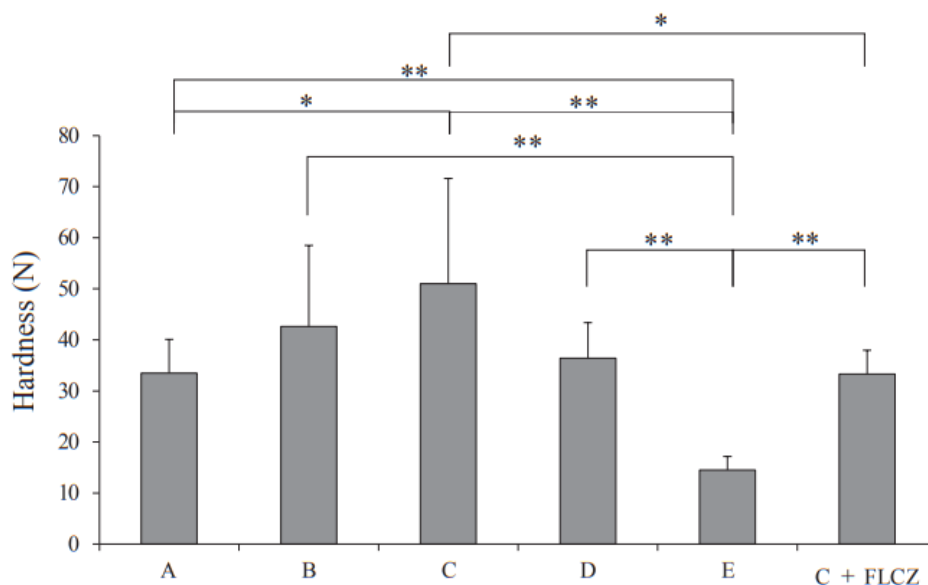


Fig. 1. Hardness evaluation of ODT

(A) Lactose; (B–D) lactose and mannitol mixture in ratios of 3:1, 2:1, 1:1; (E) mannitol and (C + FLCZ) lactose-to-mannitol ratio of 2:1 with 25 mg of FLCZ. Data are presented as mean ± standard deviation ($n = 10$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

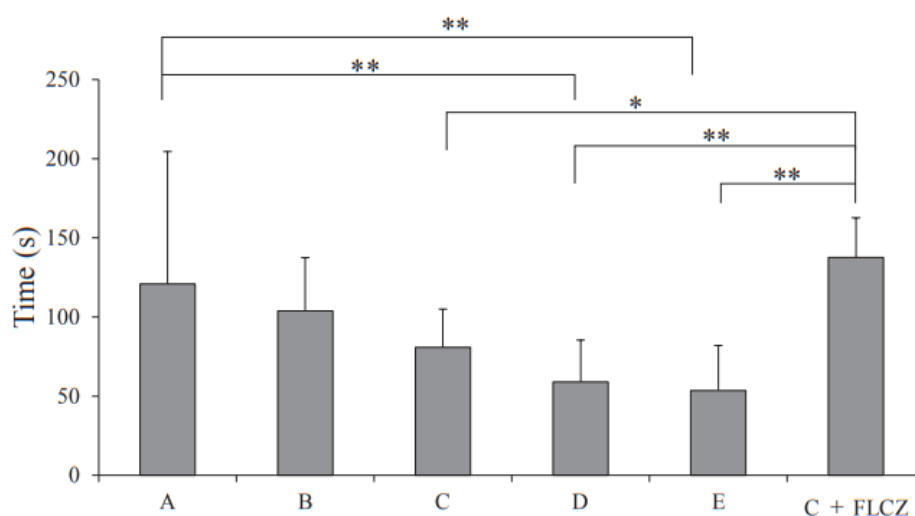


Fig. 2. Disintegration evaluation of ODT

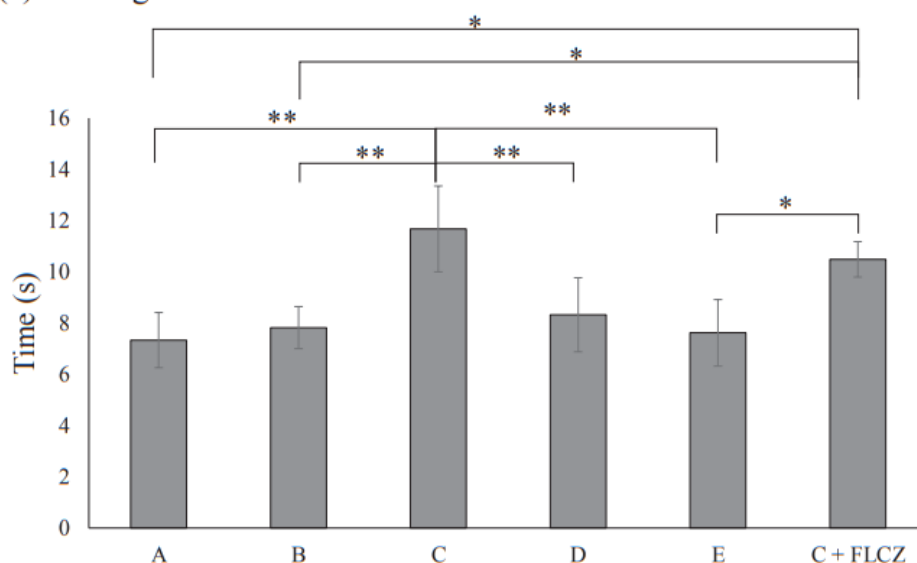
(A) Lactose; (B–D) lactose and mannitol mixture in the ratios of 3:1, 2:1, and 1:1; (E) mannitol and (C + FLCZ) lactose-to-mannitol ratio of 2:1 with 25 mg of FLCZ. Data are presented as mean ± standard deviation ($n = 10$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

other formulations. Similarly, these tablets showed greater hardness (Fig. 3). Water absorption ratio was the highest for Man ODT and approximately 25% for ODTs prepared with other formulations. The addition of FLCZ to the excipient with lactose

and mannitol in a ratio of 2:1 resulted in a longer water absorption time than for lactose ODTs, but the time remained within the allowable range.

The FLCZ content of the tablets was measured for five tablets. The drug content of each formulation

(a) Wetting time



(b) Water absorption ratio

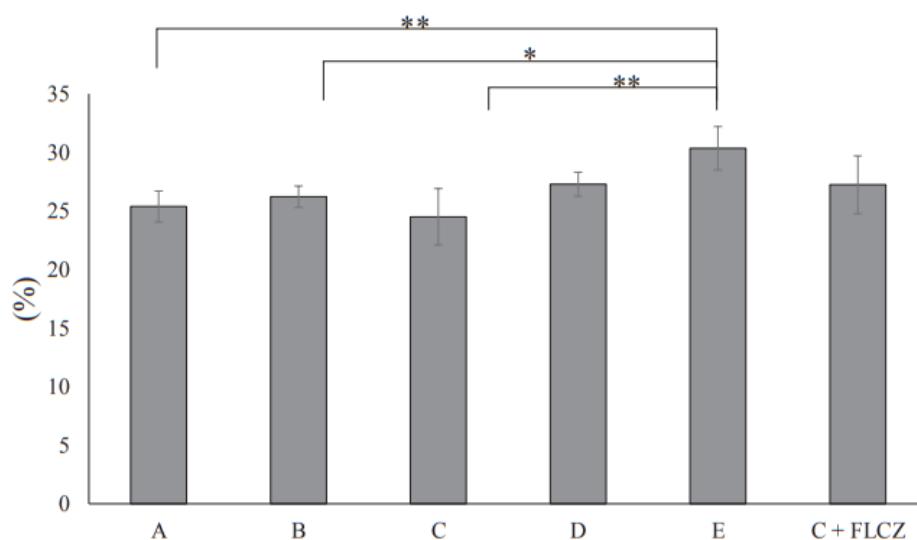


Fig. 3. Wetting time and water absorption ratio of ODT

(a) Wetting time and (b) Water absorption ratio. (A) Lactose; (B–D) lactose and mannitol mixture in the ratios of 3:1, 2:1, and 1:1; (E) mannitol and (C + FLCZ) lactose-to-mannitol ratio of 2:1 with 25 mg of FLCZ. Data are presented as mean \pm standard deviation ($n = 5$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

was $\sim 99.5\% \pm 2.2\%$ of the expected value. This result confirmed that the suspended drug crystals well dispersed during tablet preparation.

The drug dissolution profiles of FLCZ-containing formulations are shown in Fig. 4. In FLCZ ODTs,

>80% of FLCZ eluted within 10 min after the start of the test. Compared with the commercial product Diflucan® capsules, the FLCZ ODTs eluted FLCZ (active substance) in a shorter time. The dissolution amount of FLCZ at 60 min was the

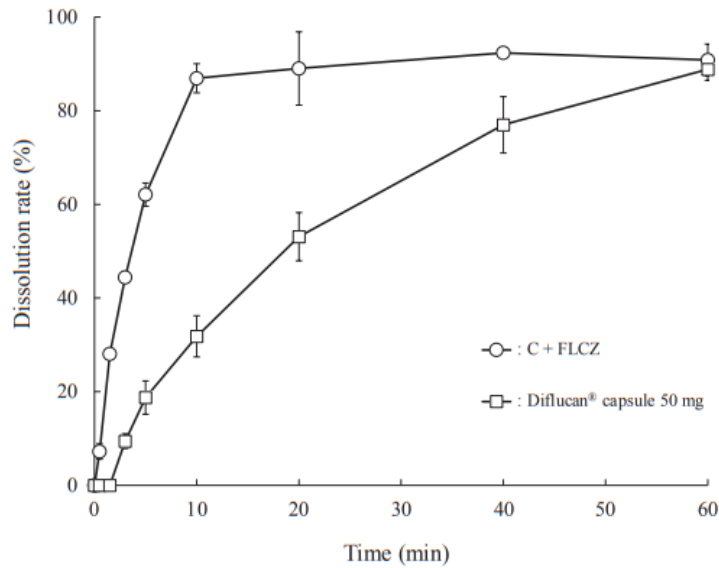


Fig. 4. Dissolution profile of FLCZ formulations

Control experiment on dissolution rate performed using Diflucan® capsules (50 mg). Data are presented as mean \pm standard deviation ($n = 3$). FLCZ, fluconazole.

same between the two dosage forms.

Euclidean distances were calculated between active sample solutions containing FLCZ and corresponding placebo solution. Controls were used to describe the Euclidean distance between FLCZ and water. The masking effects on taste were calculated by comparing each Euclidean distance

with that of the control. The masking efficiency of lactose was 74.3% and lactose and mannitol in a 2:1 ratio was 68.8% (Fig. 5). However, a statistical comparison of the results showed no noticeable differences.

The SEM image of fracture surface of the tablets is shown in Fig. 6. The FLCZ ODT spectrum

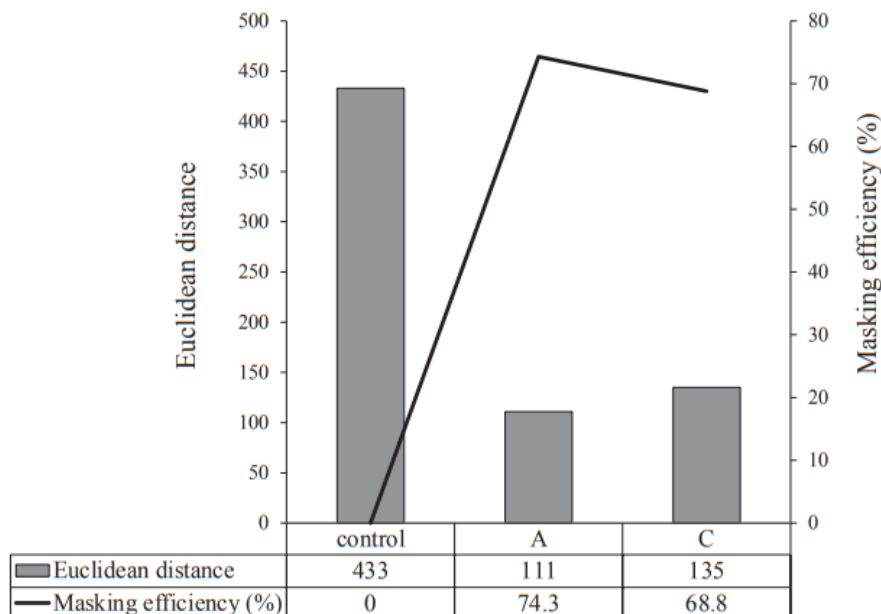


Fig. 5. Masking efficiency of excipient

Euclidean distance was calculated between the active sample solution containing FLCZ and the corresponding placebo sample solution. (Control) FLCZ; (A) Lactose; (C) lactose-to-mannitol ratio of 2:1. ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

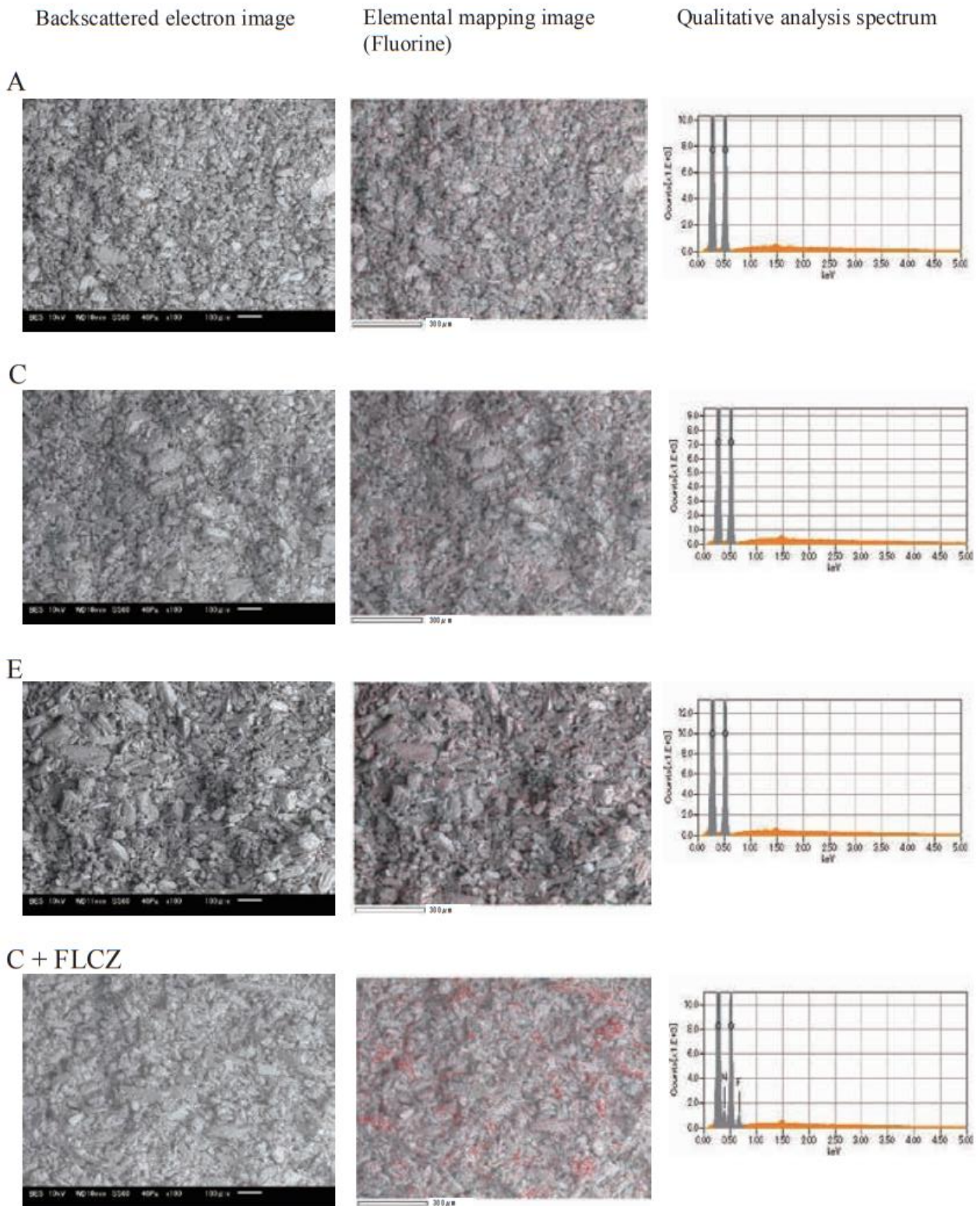


Fig. 6. SEM observation of ODT fracture surface

(A) Lactose; (C) lactose-to-mannitol ratio of 2:1; (E) mannitol; and lactose-to-mannitol ratio of 2:1 with 25 mg FLCZ (C + FLCZ). SEM, scanning electron microscope; ODT, orally disintegrating tablet; FLCZ, fluconazole.

confirmed the presence of fluorine in the molecular structure of FLCZ, whereas the fluorine spectrum was not detected for the tablet without FLCZ. In addition, the mapping image of fluorine confirmed that FLCZ was uniformly distributed. The morphological observation of the ODT cross-section and comparison of lactose ODTs (Lac ODTs) and Man ODTs showed that Man ODTs have larger particles compared with Lac ODTs. In fact, many Man ODTs were missing when removed from the molds.

Discussion

FLCZ is clinically used in capsules and dry syrups in an oral dosage form. A previous study prepared ODFs containing FLCZ and evaluated their formulation properties¹⁴⁾. ODF is a flexible thin-film formulation. When ODF disintegrates, the stickiness of the film base may be felt after ingestion. In this study, we prepared ODTs containing FLCZ to broaden the options of its oral dosage form. To improve the essential properties of ODTs prepared with the simple molding method at a hospital pharmacy, we tested the effect of type of excipient used for tablets on their properties.

Man ODTs showed a better disintegration property but lower hardness than Lac ODTs. However, hardness increased by formulating mannitol with lactose as a filler, and ODTs prepared using lactose and mannitol in a 2:1 ratio showed the highest hardness among the tablets prepared in this study.

ODTs prepared with mannitol are probably unable to withstand the pressure applied during removal from molds because mannitol particles are large and their particle-particle bonding is weak. Therefore, when mannitol and lactose are mixed, lactose enters the gaps between the mannitol particles, increasing hardness. It also showed that increasing hardness may affect the water wetting time.

When FLCZ was added with lactose and mannitol in a 2:1 ratio, hardness tended to decrease and disintegration time tended to increase. However, these properties are tolerable in actual clinical use. The prepared ODT displays excellent water absorption and can be expected to disintegrate

rapidly. The time taken by Lac ODT until natural disintegration without physical irritation in the oral cavity is approximately 100 sec. This timeframe is appropriate for a useful preparation⁸⁾.

In addition, the elution of FLCZ from ODTs was faster than that from capsules, possibly because of the good solubility of mannitol. Moreover, FLCZ is uniformly distributed, and its release from the tablet surface leads to an increase in the dissolution rate.

Euclidean distances between active samples and the corresponding placebo sample were calculated using the electronic gustatory system to evaluate the masking efficiency of the excipients. The Euclidean distance represents taste similarity between the sample pairs^{15,16)}. The distance between FLCZ and water was expressed as the taste intensity of the drug. The masking efficiency by the fillers was evaluated by comparing the Euclidean distances between the formulations. This efficiency is attributed to the sweetness of the excipients. The excipient of the ODT prepared is expected to show a masking effect on the taste of FLCZ. However, Euclidean distance may not correlate with the actual bitterness score, and further study is warranted to examine human gustatory sensation.

Conclusions

As a preliminary experiment for hospital preparation of ODTs, we attempted to prepare ODTs capable of rapid disintegration. The results of this study suggested that ODTs with quick disintegration ability can be prepared at a hospital pharmacy without the need for any manufacturing equipment such as a tableting machine.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- 1) H. Seager: Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form, *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 375-382, 1998.
- 2) N. Koh, S. Sakamoto, F. Chino: Improvement in medication compliance and glycemic control with voglibose oral disintegrating tablet, *Tohoku J. Exp.*

- Med., 216, 249-257, 2008.
- 3) Y. Bi, Y. Yonezawa, H. Sunada: Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: mechanism and optimization, *J. Pharm. Sci.*, 88, 1004-1010, 1999.
 - 4) M. Sugimoto, K. Matsubara, Y. Koida, M. Kobayashi: The preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth, *Pharm. Dev. Technol.*, 487-493, 2001.
 - 5) K. Mimura, K. Kanada, S. Uchida, M. Yamada, N. Namiki, Formulation study for orally disintegrating tablet using partly pregelatinized starch binder, *Chem. Pharm. Bull.*, 59, 959-964, 2011.
 - 6) S. Sano, Y. Iwao, S. Noguchi, S. Kimura, S. Itai: Design and evaluation of microwave-treated orally disintegrating tablets containing polymeric disintegrant and mannitol, *Int. J. Pharm.*, 448, 132-141, 2013.
 - 7) E. Katsuno, Y. Takeuchi, K. Tahara, H. Takeuchi: Preparation of co-ground mixture of erythritol and micronized crospovidone using a ball mill for orally disintegrating tablets, *J. Soc. Powder Technol. Japan.*, 51, 16-24, 2014.
 - 8) K. Sumiya, Y. Baba, S. Inomata, Y. Toyooka, Y. Kohda: Preparation and clinical evaluation of orally-disintegrating clonidine hydrochloride tablets for preanesthetic medication, *Yakugaku Zasshi.*, 120, 652-656, 2000.
 - 9) M. Homma, K. Sumiya, Y. Kambayashi, S. Inomata, Y. Kohda: Assessment of clonidine orally disintegrating tablet for pre-anesthetic medication in pediatric surgery, *Biol. Pharm. Bull.*, 29, 321-323, 2006.
 - 10) HL. Ohrem, E. Schornick, A. Kalivoda, R. Ognibene: Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? *Pharm. Dev. Technol.*, 19, 257-262, 2014.
 - 11) A.K. Dash, W.F. Elmquist: Fluconazole, *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, Brittain, Harry ed., Vol. 27, Academic Press, San Diego CA, pp 67-113, 2001.
 - 12) Y. Bi, H. Sunada, Y. Yonezawa, K. Danjo, A. Otsuka, K. Iida: Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity, *Chem. Pharm. Bull.*, 44, 2121-2127, 1996.
 - 13) S. Chono, M. Matsui, K. Nakamura: Comparison of physical qualities of branded and generic lansoprazole orally disintegrating tablets, *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, 47, 760-764, 2016.
 - 14) M. Matsumoto, K. Arai, A. Fujita, M. Tsuji, S. Hayakawa, K. Sawakami, K. Sawakami, S. Shida, Y. Nohara, K. Sumiya, K. Murata, Y. Takeuchi, H. Takeuchi, R. Murata: Characterization of orally disintegrating films containing fluconazole, *J. Drug Interact. Res.*, 43, 53-59, 2019.
 - 15) T. Haraguchi, M. Yoshida, T. Uchida: Evaluation of ebastine-loaded orally disintegrating tablets using new apparatus of detecting disintegration time and e-tongue system, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 24, 684-688, 2014.
 - 16) M. Ito, K. Ikehama, K. Yoshida, T. Haraguchi, M. Yoshida, K. Wada, T. Uchida: Bitterness prediction of H1-antihistamines and prediction of masking effects of artificial sweeteners using an electronic tongue, *Int. J. Pharm.*, 441, 121-127, 2013.