総　説

ハードファットを用いた放出制御マトリックスの調製と評価

池　内　由　里

星薬科大学　医療薬剤学教室

Preparation and evaluation of controlled release matrix using hard fat

Yuri Ikeuchi-Takahashi

Department of Drug Delivery Research, Hoshi University

1．はじめに

ハードファット（HF）は、低刺激性であることから医薬品添加物として広く使用されている。これまでに、ヤシ硬化油である HF に高分子化合物を分散させることで、薬物の放出制御マトリックスが調製できることを明らかにした。そのマトリックスを利用して、抗がん剤治療等に伴う口内炎の疼痛治療を目的とした口腔粘膜付着性製剤や難水溶性薬物の生物学的利用能を高めることを目的とした固体脂質微粒子製剤の開発を試みた。ここでは、口腔粘膜付着性製剤について述べる。

抗がん剤治療に伴う口内炎は、薬による直接的な作用と、抵抗力の低下による細菌感染によって引き起こされる。固形癌の治療を受けた患者の約 10%～30%が、抗がん剤の使用により化学療法の最初のサイクル中に潰瘍性粘膜炎を発症する[1]。口内炎の治療は、対症療法が主であり[2]、口内炎による疼痛治療のため非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）およびオピオイド性鎮痛薬の併用が行われる。しかし、NSAIDs の全身投与は血小板減少症等の副作用のため使用が制限される。また、NSAIDs と腎毒性を有する薬（シスプラチンなど）との併用により、腎機能が悪化する可能性がある。全身性の副作用を回避するための代替経路の一つとして、口腔粘膜への局所投与がある。この方法は効果的に局所病変を治療できるという利点も有する[3-5]。現在、口内炎による疼痛治療を目的として口腔粘膜に局所適用される製剤は市販されていないことから、NSAIDs を含むスプレー、ゲルおよび溶液などの局所製剤が、院内製剤として調製されている[6-8]。これまでに粘膜付着性フィルムの開発に関する研究報告があるが[9, 10]、口腔粘膜へのフィルム製剤の持続的な適用には限界がある。口内炎による疼痛治療においては、低刺激性で長時間作用が持続し、粘膜への付着性を有する製剤の開発が望まれる。

そこで、低刺激性で持続的薬物放出性を有する粘膜付着性製剤を開発する目的で、ヤシ硬化油であるハードファット（HF）と粘膜付着性ポリマーの混合物を基剤とした製剤を調製した[11]。粘膜付着性ポリマーとして、水溶性ポリマーであるヒドロキシプロピルセルロース-H（HPC-H）、カーボポール（CP）、寒天およびキサンタンガムを用いた。疎水性ポリマーとしては、エチルセルロース 10 および 45（EC10、EC45）を用いた。製剤の調製方法としては、懸濁法および溶解－乾燥法について検討した。主薬としてインドメタシン（IMC）を用い、製剤の物理的特性および薬物放出性について評価した。さらに、薬物放出制御を目的として、HF にポリエチレングリコール（PEG）を添加した粘膜付着性製剤の開発を試みた[12]。さらに、ラットを用いて、調製した粘膜付着性製剤の in vivo 薬物透過性について評価した。ラットの口腔粘膜に製剤を適用し、薬物の吸収性および口腔粘膜移行性について評価した。また、IMC を経口投与したときの薬物吸収性および口腔粘膜移行性についても評価し、それぞれの投与経路における薬物動態について比較した。

2．基剤に HF と粘膜付着性ポリマーの混合物を用いた製剤

2-1. 調製法の検討

基剤として HF と粘膜付着性ポリマーの混合物を用いた製剤を、懸濁法および溶解－乾燥法により調製した。懸濁法で調製した製剤の組成を Table 1 に示す。HF は 40 ℃で溶融し、100 メッシュの篩を通したポリマーを加えて攪拌した。その後、懸濁液 0.5 mL を製剤の型に注ぎ、固化させて調製した。また、溶解－乾燥法については、エタノールに溶解するポリマーとして EC10 および EC45 を選択し、エタノールに EC10 または EC45 を溶解し、40 ℃で溶融した HF にポリマー溶液を加えた。混合物を乳鉢で攪拌し薄く広げた後、減圧乾燥によりエタノールを留去した。乾燥した混合物を溶融し、融解物（0.5 mL）を型に注ぎ、固化させることで調製した。EC10 および EC45 を含む溶解－乾燥法で調製され

た製剤を、それぞれ F-5-EtOH および G-5-EtOH とする。

Table 1 粘膜付着性製剤の組成

	Hard fat	HPC-H	CP	寒天	キサンタンガム	EC10	EC45
製剤	% (w/w)						
A	100	-	-	-	-	-	-
B-5	95	5	-	-	-	-	-
C-5	95	-	5	-	-	-	-
D-5	95	-	-	5	-	-	-
E-5	95	-	-	-	5	-	-
F-5	95	-	-	-	-	5	-
G-5	95	-	-	-	-	-	5

2-2. 調製された製剤の特性

調製された製剤の質量、厚さ、密度および引張強度[13]を Table 2 に示す。D-5 と E-5 では、錠剤の底部にポリマーの沈殿物が観察された。D-5 と E-5 の密度における有意差は、このポリマーの堆積物に起因している可能性が考えられた。疎水性ポリマーである EC においては、HF にある程度分散できる可能性が考えられることから、F-5 と G-5 の引張強度は有意に高い値を示した。同様に、溶解－乾燥法により調製された製剤は、引張強度において有意に高い値を示した。溶解－乾燥法によって調製した製剤においては、HF 中に EC が微粒子あるいは分子状態で分散していることが示唆された[14-16]

Table 2 粘膜付着性製剤の特性値

製剤	質量 (mg)	厚さ (mm)	密度 (g/cm^3)	引張強度 (N/mm^2)
A	482±19	6.40±0.36	0.956±0.023	0.078±0.009
B-5	457±11	5.97±0.15	0.969±0.01	0.074±0.006
C-5	455±9	6.03±0.31	0.948±0.037	0.078±0.006
D-5	459±9	5.92±0.15	0.987±0.018*	0.079±0.009
E-5	462±7	5.98±0.11	0.976±0.01*	0.08±0.009
F-5	452±23	5.86±0.35	0.989±0.06	0.11±0.022***
F-5-EtOH	433±15	6.27±0.29	0.894±0.057*	0.123±0.012***
G-5	439±4	5.70±0.10	0.962±0.015	0.119±0.02***
G-5-EtOH	466±32	6.37±0.42	0.934±0.052	0.111±0.013***

平均±S.D. (n=9).
* p<0.05 vs. formulation A
*** p<0.005 vs. formulation A

In vitro 膜付着性は、卵殻膜[17]およびアルギン酸塩膜（Kaltostat®）を用いて評価された。粘膜付着性製剤の *in vitro* 膜付着性を Fig. 1 に示す。本研究では、各製剤の付着性が、卵殻膜と比べてアルギン酸塩膜においてより明確な差として示された。アルギン酸塩膜は、水を吸収してゲル化し、その膜の表面は負に帯電すると考えられる。負に帯電した膜は動物の粘膜に近い環境であることから[18]、アルギン酸塩膜は、動物の粘膜を模倣する代替品として利用できる可能性がある。今後、他の製剤でのアルギン酸塩膜の有用性が検討される必要がある。卵殻膜においては、F-5-EtOH および G-5-EtOH において膜付着性が有意に増加した。アルギン酸塩膜においては、C-5、E-5、F-5、G-5、F-5-EtOH および G-5-EtOH において膜付着性が有意に増加した。膜付着性の有意な増加は、製剤表面に微粒子あるいは分子分散体として存在するポリマーと膜との間の相互作用によってもたらされると考えられる。両方の膜において高い付着性を示した F-5-EtOH および G-5-EtOH においては、溶解－乾燥法で調製されることで、EC が微細な粒子あるいは分子分散体として存在していることが示唆された。

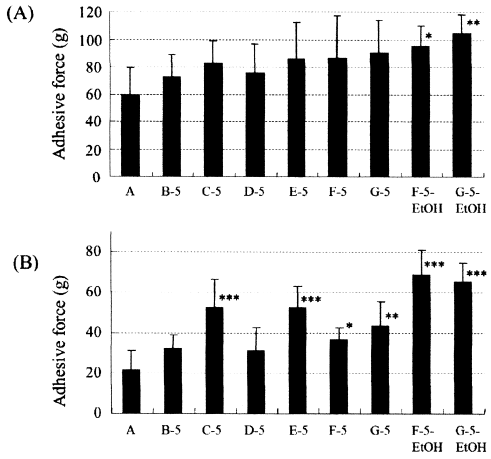


Fig. 1. 粘膜付着性製剤の *in vitro* 膜付着性：卵殻膜（A）およびアルギン酸塩膜（B）
(A)：平均±S.D.（n=5）.
(B)：平均±S.D.（n=6）.
* p<0.05 vs. formulation A
** p<0.01 vs. formulation A
*** p<0.005 vs. formulation A

3．熱分析

溶解－乾燥法で調製された製剤中のポリマーの状態を確認するため、示差走査熱量測定（DSC）を行った。EC45 において、より明確なサーモグラムが得られたので、ここでは EC45 について示す。EC は高度にまたは完全に非晶質であるとされており、その Tg の領域が 130～150 ℃であると報告されている[19, 20]。Fig. 2（e）から、EC45 の Tg は 130～150 ℃（矢印部分）の領域で認められた。Fig. 2（b, c）から、HF/ EC45（95:5）混合物および G-5 の Tg は、約 140～160 ℃の領域で認められた。Fig. 2（d）から、G-5-EtOH においては、140～160 ℃に Tg は認められなかった。したがって、G-5-EtOH 中で EC の多くはゴム状態で存在しているこ

とが示唆された。このゴム状態の EC が、製剤の引張強度と膜付着性の向上に寄与していることが示唆された。

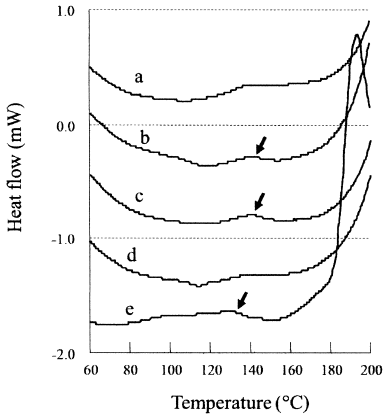


Fig. 2. DSC サーモグラム：hard fat (a), physical mixture of hard fat/EC45 (ratio 95/5) (b), G-5 (c), G-5-EtOH (d) and EC45 (e)

4．製剤からの薬物放出性

主薬として IMC を含有し、基剤に HF と EC の混合物を用いた製剤の組成を Table 3 に示す。製剤からの IMC の放出挙動を Fig. 3 に示す。

Table 3　IMC を含む粘膜付着性製剤の組成および調製方法

		Hard fat	EC10	EC45	IMC
製剤	調製方法	% (w/w)			
A-IM	懸濁法	95	-	-	5
F-sus-IM	懸濁法	90	5	-	5
G-sus-IM	懸濁法	90	-	5	5
F-5-IM	溶解-乾燥法	90	5	-	5
G-5-IM	溶解-乾燥法	90	-	5	5

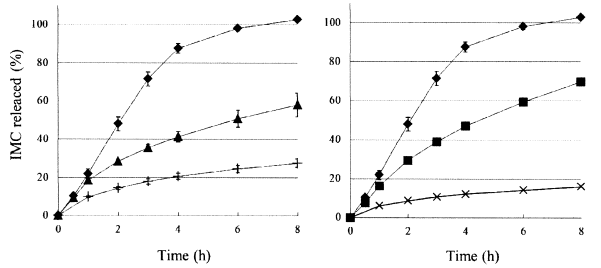


Fig. 3. 粘膜付着性製剤からの IMC の放出性：A-IM（◆），F-sus-IM（▲），F-5-IM（+），G-sus-IM（■）and G-5-IM（×）
平均±S.D.（n=3）.

EC を含まない A-IM においては、速やかな薬物放出がみられた。一方、懸濁法によって調製された製剤は、A-IM と比較して持続的に薬物が放出された。F-sus-IM および G-sus-IM からは、それぞれ 8 時間で 58 %と 70 %の薬物が放出された。F-sus-IM からの薬物放出は、G-sus-IM と比較してより持続性を示した。これは、懸濁法において、EC10 の方が EC45 よりもより微細に HF 中に分散することができたためであると考えられた。溶解－乾燥法により調製された製剤においては、さらに薬物放出が抑制された。F-5-IM および G-5-IM からは、それぞれ 8 時間で 28 %および 16 %の薬物が放出された。以上より、EC は、HF 中で強固なマトリックス構造を構築し、薬物放出を抑制したことが示唆された。IMC の結晶形は、薬物放出特性に影響を与えると考えられたため、各製剤について、粉末 X 線回折測定を行った。Fig. 4 にその結果を示す。EC10（a）については、ハローパターンを示したことから、非晶質の状態であることが示唆された[21, 23]。IMC（c）においては、安定な型の結晶に由来するピークがみられた[24, 25])。HF、EC10 および IMC からなる物理的混合物（d）は、それぞれの成分の濃度が低下したことによりあまり強いピークではなかったが、HF および IMC に由来する結晶ピークがみられた。IMC は 11.52、16.6、および 21.74 で明確な結晶ピークがみられた。A-IM（e）および F-SUS-IM（f）では、11.52 において IMC の結晶ピークが確認された。一方、F-5-IM（g）では、IMC に由来するピークは確認できなかった。従って、F-5-IM においては、IMC は非晶質あるいは分子分散体として製剤中に存在していることが示唆された。

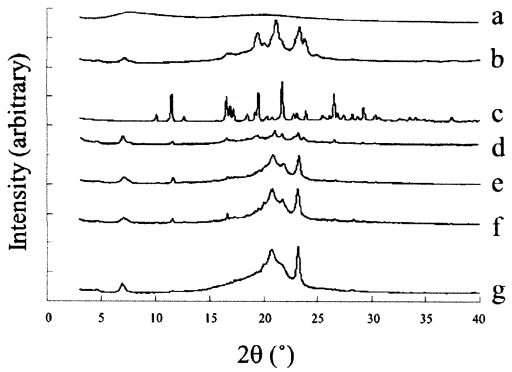


Fig. 4. 粉末 X 線回折パターン：EC10（a），hard fat（b），IMC（c），physical mixture of hard fat/EC10/IMC (ratio 90/5/5)（d），A-IM（e），F-sus-IM（f），F-5-IM（g）

5．基剤に HF、EC および PEG を用いた製剤

HF に EC を添加し、溶解－乾燥法により調製された製剤においては、製剤からの薬物放出が抑制されたが、口腔内への適用時間を考慮すると、放出速度を高める必要もあると考えられた。そこで、薬物放出を制御する目的で、PEG を添加した製剤を調製した。EC について

は、EC4（粘度=4 mPa･s）を用い、PEG1500（日本薬局方グレード）および PEG4000（平均分子量=3000）を比較のために使用した。調製した製剤の組成を Table 4 に示す。調製は、EC4 と IMC をエタノールに溶解し、HF および PEG を 60 ℃で融解したものに添加した。混合物を乳鉢で攪拌し、薄く広げた後、減圧乾燥によりエタノールを留去した。乾燥した混合物を溶融し、融解物（0.2 mL）を型に注ぎ、固化させて調製した。

Table 4　PEG を含む粘膜付着性製剤の組成および破断強度

製剤	Hard fat	EC4	PEG1500	PEG4000	IMC	破断強度
	% (w/w)					(N/mm^2)
A	87.5	-	-	-	12.5	0.14±0.02
B	85.31	2.19	-	-	12.5	0.33±0.01
C-PEG1500	76.56	2.19	8.75	-	12.5	0.28±0.03
D-PEG1500	59.06	2.19	26.25	-	12.5	0.18±0.03
E-PEG1500	41.56	2.19	43.75	-	12.5	0.09±0.01
F-PEG4000	76.56	2.19	-	8.75	12.5	0.30±0.05
G-PEG4000	59.06	2.19	-	26.25	12.5	0.33±0.06
H-PEG4000	41.56	2.19	-	43.75	12.5	0.53±0.07

6．調製した製剤の物理的特性および薬物放出性

調製した製剤の破断強度を Table 4 に示す。破断強度は次式により求めた[26-29]。

$$破断強度(N/mm^2) = F/dt$$

F, d および t は、製剤を直径方向に切断したときの硬度、直径および厚さを示す。

製剤 A および製剤 B との間で、破断強度に有意な差が観察された。従って、EC は HF 中に微細に分散したと考えられた。C-PEG1500、D-PEG1500 および E-PEG1500 では、錠剤の破壊強度は PEG1500 の含有量の増加とともに減少した。一方、F-PEG4000、G-PEG4000 および H-PEG4000 では、錠剤の破壊強度は PEG4000 の含有量の増加とともに増加した。PEG1500 は、滑らかなワセリン様の固体で、PEG4000 は、フレーク状の固体である。錠剤の破壊強度は、PEG の物理的特性の影響を受けたものと考えられた。

製剤の光学顕微鏡写真を Fig. 5 に示す。製剤の粉末 X 線回折パターンを Fig. 6 に示す。Fig. 5（a）から、製剤 A において針状結晶が観察された。Fig. 6（b）の製剤 A の粉末 X 線回折パターンでは、8.3、11.8、14.4 および 18.0 ° に回折ピークが認められた。以前の報告から、これらのピークは IMC の 型のものと同一であると考えられた 30,31)。Fig. 5（b）の製剤 B の光学顕微鏡写真では、板状結晶が観察さた。Fig. 6（c）の製剤 B の回折ピークから、IMC 原末（Fig. 6（a））の回折ピークと一致していることが確認された。従って、製剤 B 中の板状結晶は、IMC の 型のものであると考えられた。これまでの研究で、EC は HF に微細に分散されたことから、EC と HF は親和性を有していると考えられる。製剤 B において、HF と EC との親和性が高まり、IMC の HF との親和性が減少し、IMC が安定形の結晶として析出したと考えられた。C-PEG1500（Fig. 5（c））では、板状結晶が観察された。D-PEG1500（Fig. 5（d））では、暗い影（矢印部分）が観察された。Fig. 6（d, e）の回折ピークでは、IMC の γ 型に相当するピークが観察された。一方、E-PEG1500（Fig. 5（e））の光学顕微鏡写真からは暗い影はみられず、回折ピークにおいても、いずれの IMC 結晶に対応するピークも確認できなかった（Fig. 6（f））。従って、E-PEG1500 においては、IMC は分子分散体あるいは非晶質状態で存在していることが示唆された。Fig. 6（g, h, i）の F-PEG4000、G-PEG4000 および H-PEG4000 の回折ピークにおいては、IMC の γ 型に相当するピークは F-PEG4000 でのみ観察された。従って、G-PEG4000 および H-PEG4000 においては、IMC は分子分散体あるいは非晶質状態で存在していることが示唆された。IMC が HF と PEG のいずれに分配しやすいのかについて測定するため、HF および PEG の同量をガラス容器に入れ 65 ℃に保ち、そこへエタノールに溶解した IMC を添加した。そのガラス容器を 6 時間撹拌した後、HF 相および PEG 相から 0.5 mL ずつサンプリングし、各相中の IMC 濃度を HPLC を用いて測定した。その結果、PEG1500 においては、IMC は HF に比べて PEG1500 に約 5 倍の濃度で分配することが確認された。PEG4000 においては、約 4 倍の濃度で分配した。従って、IMC は、HF よりも PEG により分布していることが示唆された。C-PEG1500、D-PEG1500 および F-PEG4000 においては、IMC は PEG に分布したものの、PEG の量が IMC の量に対して十分ではなかったと考えられた。

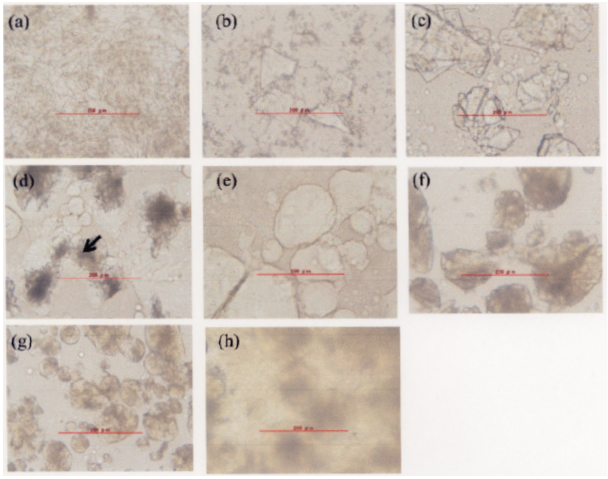


Fig. 5. 光学顕微鏡写真：formulation A（a), formulation B (b), C-PEG1500（c), D-PEG1500（d), E-PEG1500 (e), F-PEG4000（f), G-PEG4000（g）and H-PEG4000（h）

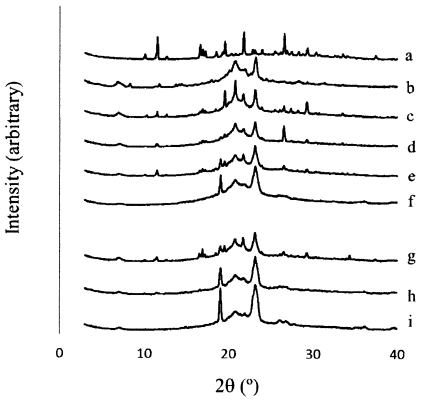


Fig. 6. 粉末 X 線回折パターン：IMC（a), formulation A (b), formulation B (c), C-PEG1500 (d), D-PEG1500 (e), E-PEG1500 (f), F-PEG4000 (g), G-PEG4000 (h) and H-PEG4000 (i)

製剤からの IMC の放出挙動を Fig. 7 に示す。製剤 A においては、速やかな薬物放出がみられ、IMC のほぼ 100%が 6 時間で放出された。一方、製剤 B は、徐放性を示し、IMC の 27 %が 8 時間で放出された。製剤 B からの薬物放出が抑制された理由として、(1) EC が HF に微細に分散し、強固なマトリックスが形成されたこと、(2) IMC が安定形の結晶を形成したことが考えられた。C-PEG1500 および D-PEG1500 からの薬物放出は、製剤 B と比較してさらに持続化した。その理由として、(1) IMC と PEG の親和性が増加したこと、(2) IMC が安定形の結晶を形成したことが考えられた。E-PEG1500 においては、製剤 B と比較して速やかな薬物放出がみられた。同様に、F-PEG4000 では製剤 B と比較して、薬物放出はさらに持続化したが、G-PEG4000 および H-PEG4000 では製剤 B と比較して速やかに薬物が放出された。

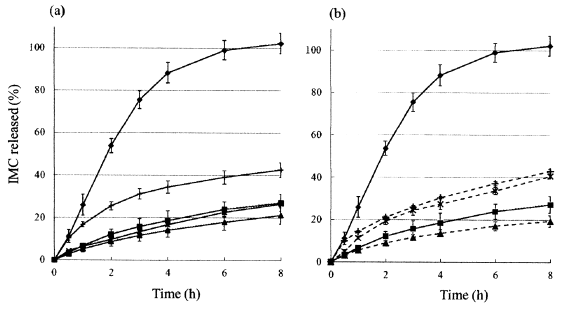


Fig. 7. PEG1500 (a) および PEG4000 (b) を含む粘膜付着性製剤からの IMC の放出性：(◆) formulation A, (■) formulation B, (▲) C-PEG1500, (×) D-PEG1500, (+) E-PEG1500, (▲) F-PEG4000, (×) G-PEG4000 and (+) H-PEG4000
平均±S.D. (n=3-4).

製剤 B よりも高い薬物放出性を示した製剤について、*in vitro* 膜付着性を測定した。膜付着性の測定において、膜にはムチン膜上に人口唾液を塗布したものを使用した [32]。製剤 B の膜付着性は製剤 A と比較して 1.15 倍に増加したが、有意差はみられなかった。E-PEG1500、G-PEG4000 および H-PEG4000 の膜付着性は製剤 A と比較してそれぞれ 1.54、1.57、1.46 倍に上昇した。これは、EC の膜付着力に加えて PEG が水分を吸収し、人工唾液が製剤内に侵入したためではないかと考えられた。薬物放出試験において、E-PEG1500 は EC を含有する製剤の中で最も速やかな薬物放出を示したことから、*in vivo* 薬物透過実験に用いる製剤として E-PEG1500 を選択した。

7. *In vivo* 薬物透過性

In vivo 実験において、ラットへの投与量を考慮して E-PEG1500 (1.25) を調製した [33]。口腔内投与後および経口投与後の血漿中薬物濃度-時間曲線および組織中薬物濃度-時間曲線を Fig. 8 に示す。Fig. 8 (a) の血漿中薬物濃度-時間曲線において、口腔内投与後の薬物濃度は、経口投与後よりも有意に低い値であった。口腔内投与後の Cmax および Tmax は、それぞれ、0.7 g/mL および 6 時間であった。一方、経口投与後の Cmax および Tmax はそれぞれ、9.4 μg/mL および 4 時間であった。従って、口腔内投与後の Cmax の値は、経口投与と比較して約 1/13 に減少した。Fig. 8 (b) の組織中薬物濃度-時間曲線において、口腔内投与後の薬物濃度は経口投与後に比べて有意に高く、高い組織濃度が 6 時間持続した。口腔内投与後 2 時間での組織内濃度は、経口投与と比較して約 20 倍に増加した。口腔内投与後 6 時間での組織内濃度は、経口投与と比較して約 13 倍に増加した。有意に高い組織内薬物濃度および有意に低い血漿中薬物濃度が、口腔内投与後に観察されたことから、E-PEG1500 (1.25) を口腔内に投与することで、全身性の副作用を回避し、局所での疼痛緩和を効果的に発揮できる可能性が示された。

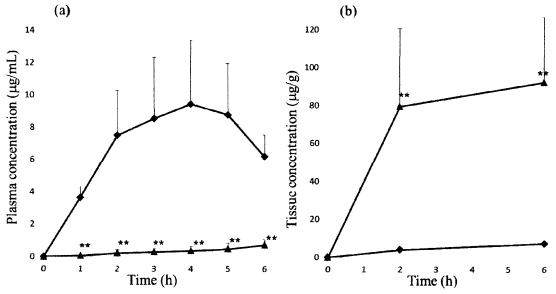


Fig. 8. (a) 血漿中薬物濃度-時間曲線, (b) 組織中薬物濃度-時間曲線：(◆) IMC の経口投与, (▲) E-PEG1500(1.25) の口腔内投与
** p<0.01 vs. oral administration

8．おわりに

HF に種々のポリマーを分散させたマトリックス型粘膜付着性製剤を調製し、製剤特性を評価した。使用した水溶性ポリマーにおいては、CP およびキサンタンガムにおいて膜接着力が増加したが、引張強度は増加しなかった。これは、水溶性ポリマーにおいては、微細な粒子として HF に分散したものがわずかで、マトリックスの形成が困難であったためと考えられた。疎水性ポリマーとして EC を用い、溶解－乾燥法により調製した製剤は、膜付着力において最も高い値を示し、引張強度も高い値を示した。さらに、その製剤からの IMC の放出は、持続性を示すことが明らかとなった。熱分析より、溶解－乾燥法により調製された製剤では、EC はゴム状態として存在している可能性が示された。このゴム状態の EC が HF 中に微粒子または分子状態で分散し、強固なマトリックスを形成していることが示唆された。また、この製剤においては、IMC は非晶質あるいは分子分散体として存在している可能性が示された。非晶質あるいは分子分散体である IMC は、粘膜吸収性において有利となる可能性が考えられる。従って、このマトリックス型粘膜付着性製剤は、長時間持続性、膜付着性および低刺激性といった特性を有し、口腔内アフタの疼痛治療のための新規製剤として有用となる可能性が示された。そこで、さらなる薬物放出制御を目的として、HF と EC からなるマトリックスに PEG を添加した製剤を調製し、その製剤特性について評価した。HF と EC からなる製剤 B と比較して、PEG を添加した E-PEG1500、G-PEG4000 および H-PEG4000 においては、薬物の放出性が上昇する結果が得られた。また、IMC の結晶形の測定から、E-PEG1500、G-PEG4000 および H-PEG4000 においては、IMC は非晶質あるいは分子分散体として存在していることが示唆された。さらに、E-PEG1500、G-PEG4000 および H-PEG4000 においては、膜付着性も高いことが確認された。E-PEG1500 は、EC を含有する錠剤の中で最も高い薬物放出性を示したことから、E-PEG1500（1.25）を調製し、ラットを用いて in vivo 実験を行った。その結果、経口投与と比較して、口腔粘膜に製剤を投与することで、有意に高い口腔粘膜中薬物濃度と有意に低い血漿中薬物濃度が確認された。この高い粘膜中薬物濃度は、IMC が分子分散体または非晶質状態で製剤中に存在し、製剤が高い粘膜付着性を示したことで、薬物が粘膜組織の局所に効果的に移行できたためと考えられた。以上より、HF に高分子化合物を分散させて調製したマトリックス製剤は、長時間持続性、膜付着性および低刺激性といった特性を有し、薬物の粘膜移行性も良好となることが示された。この放出制御マトリックスは、他の投与経路にも応用できる可能性があることから、さらなる利用法が期待できるものと考える。

謝辞

本研究を遂行するに当たり、平成 27 年度星薬科大学大谷記念研究助成金を賜りましたことに対し、大谷卓男理事長ならびに田中隆治学長に深く感謝申し上げます。また、本研究の遂行に当たり、ご指導、ご協力を賜りました、星薬科大学医療薬剤学教室の大西啓教授ならびに同教室員の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

1) Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. Cancer 2010;116:210-215.
2) Mizrahi B, Golenser J, Wolnerman JS, Domb AJ. Adhesive tablet effective for treating canker sores in humans. J Pharm Sci 2004;93:2927-2935.
3) Bendas ER, Abdullah H, El-Komy MH, Kassem MA. Hydroxychloroquine niosomes: a new trend in topical management of oral lichen planus. Int J Pharm 2013;458:287-295.
4) Watanabe S, Suemaru K, Takechi K, Kaji H, Imai K, Araki H. Oral mucosal adhesive films containing royal jelly accelerate recovery from 5-fluorouracil-induced oral mucositis. J Pharmacol Sci 2013;121:110-118.
5) Nicolazzo JA, Reed BL, Finnin BC. Enhancing the buccal mucosal uptake and retention of triamcinolone acetonide. J Control Release 2005;105:240-248.
6) Momo K, Homma M, Kambayashi Y, Kohda Y. Indomethacin-spray preparation for oral mucositis caused by anticancer treatment. J Pharm Sci Technol 2012;72:15-19.
7) Momo K, Shiratsuchi T, Taguchi H, Hashizaki K, Saito Y, Makimura M, Ogawa N. Preparation and clinical application of indomethacin gel for medical treatment of stomatitis. Yakugaku Zasshi 2005;125:433-440.
8) Nakamura T, Aoyama T, Yanagihara Y, Yamada Y, Miyoshi A, Kanda Y, Hirai H, Furukawa T, Iga T. The effects of indomethacin spray on the pain of stomatitis in the patients for hematopoietic stem cell transplantation. Yakugaku Zasshi 2003;123:1023-1029.
9) Park JB, Prodduturi S, Morott J, Kulkarni VI, Jacob MR, Khan SI, Stodghill SP, Repka MA. Development of an antifungal denture adhesive film for oral candidiasis utilizing hot melt extrusion technology. Expert Opin Drug Deliv 2015;12:1-13.

10) Tang C, Guan YX, Yao SJ, Zhu ZQ. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation. Int J Pharm 2014;473:434-441.
11) Ikeuchi-Takahashi Y, Watanabe N, Sasatsu M, Onishi H. Formulation and evaluation of matrix type mucoadhesive tablets aimed at treating oral aphtha. Drug Dev Ind Pharm 2013;39:1254-1261.
12) Ikeuchi-Takahashi Y, Sasatsu M, Onishi H. Evaluation of matrix type mucoadhesive tablets containing indomethacin for buccal application. Int J Pharm 2013;453:454-461.
13) Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test. J Pharm Sci 1970;59:688-691.
14) Ohara T, Kitamura S, Kitagawa T, Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. Int J Pharm 2005;302:95-102.
15) Quinten T, De Beer T, Almeida A, Vlassenbroeck J, Van Hoorebeke L, Remon JP, Vervaet C. Development and evaluation of injection-molded sustained-release tablets containing ethylcellulose and polyethylene oxide. Drug Dev Ind Pharm 2011;37:149-159.
16) Quinten T, Gonnissen Y, Adriaens E, De Beer T, Cnudde V, Masschaele B, Van Hoorebeke L, Siepmann J, Remon JP, Vervaet C. Development of injection moulded matrix tablets based on mixtures of ethylcellulose and low-substituted hydroxypropylcellulose. Eur J Pharm Sci 2009;37:207-216.
17) Tao Y, Lu Y, Sun Y, Gu B, Lu W, Pan J. Development of mucoadhesive microspheres of acyclovir with enhanced bioavailability. Int J Pharm 2009;378:30-36.
18) Yang T, Hussain A, Bai S, Khalil IA, Harashima H, Ahsan F. Positively charged polyethylenimines enhance nasal absorption of the negatively charged drug, low molecular weight heparin. J Control Release 2006;115:289-297.
19) Lai HL, Pitt K, Craig DQ. Characterisation of the thermal properties of ethylcellulose using differential scanning and quasi-isothermal calorimetric approaches. Int J Pharm 2010;386:178-184.
20) Sakellariou P, Rowe RC, White EFT. The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating. Int J Pharm 1985;27:267-277.
21) Zellnitz S, Narygina O, Resch C, Schroettner H, Urbanetz NA. Crystallization speed of salbutamol as a function of relative humidity and temperature. Int J Pharm 2015;489:170-176.
22) Wang Z, Wang J, Yang S, Hou S. Construction and in vitro/in vivo evaluation of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG)-loaded PEGylated nanostructured lipid carriers. Drug Dev Ind Pharm 2015;8:1-8.
23) Xu K, Zheng S, Zhai Y, Guo L, Tang P, Yan J, Wu D, Li H. Two solid forms of tauroursodeoxycholic acid and the effects of milling and storage temperature on solid-state transformations. Int J Pharm 2015;486:185-194.
24) Crowley KJ, Zografi G. The effect of low concentrations of molecularly dispersed poly(vinylpyrrolidone) on indomethacin crystallization from the amorphous state. Pharm Res 2003;20:1417-1422.
25) Padrela L, de Azevedo EG, Velaga SP. Powder X-ray diffraction method for the quantification of cocrystals in the crystallization mixture. Drug Dev Ind Pharm 2012;38:923-929.
26) Ahhmed AM, Kawahara S, Ohta K, Nakade K, Soeda T, Muguruma M. Differentiation in improvements of gel strength in chicken and beef sausages induced by transglutaminase. Meat Sci 2007;76:455-462.
27) Chanarat S, Benjakul S, H-Kittikun A. Comparative study on protein cross-linking and gel enhancing effect of microbial transglutaminase on surimi from different fish. J Sci Food Agric 2012;92:844-852.
28) Park JD, Park JW. Extraction of sardine myoglobin and its effect on gelation properties of Pacific whiting surimi. J Food Sci 2007;72:C202-207.
29) Sun Y, Hayakawa S, Jiang H, Ogawa M, Izumori K. Rheological characteristics of heat-induced custard pudding gels with high antioxidative activity. Biosci Biotechnol Biochem 2006;70:2859-2867.
30) Crowley KJ, Zografi G. Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability. J Pharm Sci 2002;91:492-507.
31) Makhlof A, Miyazaki Y, Tozuka Y, Takeuchi H. Cyclodextrins as stabilizers for the preparation of drug nanocrystals by the emulsion solvent diffusion method. Int J Pharm 2008;357:280-285.
32) Tsuchiya C, Hanawa T, Hanawa K, Nomura Y, Satokawa H, Suzuki M, Oguchi T. Development of mucoadhesive film containing lorazepam. I. Preparation and characterization of new sublingual film with the instantaneous effect and the convenience of drug administration. J Pharm Sci Technol 2009;69:461-469.
33) Paluszezak D, Bianchi A, Chaoui A, Cazin JC, Cazin M. Pharmacological activity, blood and tissue levels of indomethacin after single oral administration of two long-acting forms in the rat. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1989;11:73-80.

Proc. Hoshi Univ. No.58, 2016

Preparation and evaluation of controlled release matrix using hard fat

Yuri Ikeuchi-Takahashi

Department of Drug Delivery Research, Hoshi University

For preparation of controlled release matrix, a mixture of hard fat (HF) and mucoadhesive polymers was used as the matrix base, and indomethacin (IMC) was used as a drug. Tablets containing ethylcellulose (EC) increased the adhesive force and tensile strength. In tablets consisting of HF, EC, considerable amounts of polyethylene glycol (PEG) and IMC, the drug release was relatively increased, and the *in vitro* adhesive force of the tablets were significantly increased as compared with the tablets consisting of HF and IMC. A high tissue concentration and low plasma concentration were observed after buccal administration of this matrix type mucoadhesive tablet as compared with that after oral administration of IMC.