

## HPLC法の分析時間短縮化に関する検討(第6報)

-生薬成分について-

### Study on shortening of analysis time in high performance liquid Chromatography. VI.

- Crude drugs -

野本 有沙	株式会社廣貫堂	横田 明佳	株式会社廣貫堂
Arisa NOMOTO	Kokando Co., Ltd.	Sayaka YOKOTA	Kokando Co., Ltd.
堀井 周文	クラシエ製薬株式会社	永井 喜美	株式会社延寿堂
Chikafumi HORII	Kracie Pharma, Ltd.	Kimi NAGAI	Enjudo Co., Ltd.
田中 啓介	クラシエ製薬株式会社	中山 恵理	第一薬品工業株式会社
Keisuke TANAKA	Kracie Pharma, Ltd.	Eri NAKAYAMA	Daiichi Yakuhin Kogyo Co., Ltd.
古寺 篤子	小太郎漢方製薬株式会社	関本 直也	キョクトウ株式会社
Atsuko KODERA	Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.	Naoya SEKIMOTO	Kyokuto Co., Ltd.
福田 大輔	北日本製薬株式会社	横田 洋一	富山県薬事研究所
Daisuke FUKUTA	kitanihonseyaku Co., Ltd.	Yoichi YOKOTA	Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research
堀 祐輔	北日本製薬株式会社		
Yusuke HORI	kitanihonseyaku Co., Ltd.		

### 結言

医薬品の製造管理及び品質管理における分析では多検体を処理する必要性から、1検体当たりの分析時間の短縮化が求められている。また、近年では、経済状況の悪化に起因するアセトニトリルの価格高騰といった事象から使用溶媒の削減にも注力する必要がある。

これまでに高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に使用する ODS カラムを日本薬局方等の公定書で汎用される粒径 5 $\mu$ m(内径 4.6mm、長さ 150mm)から粒径 3 $\mu$ m(内径 4.6mm、長さ 75mm)に変更する事で、分析時間の短縮化と移動相溶媒の削減を検討してきた<sup>1)~3)</sup>。

今回の検討対象成分として、センソ配合製剤である六神丸中のブフォステロイドについて、これまでの報告<sup>6)~7)</sup>を応用し検討した。また、八味丸等に配合されるサンシュユの日本薬局方のロガニンの定量法について検討を行った。

### 実験方法

#### 1. 六神丸中のブフォステロイド

##### 1) カラムの検討

###### (1) 試薬及び試料

ブファリン、レジブフォゲニン及びシノブファギン標準物質は和光純薬工業株式会社製の生薬試験用を、生薬は第十六改正日本薬局方(以下 JP16 とする)の生薬総則及び医薬品各条(生薬等)に適用する生薬を使用した。

###### (2) 標準溶液及び試料溶液

##### 標準溶液

ブファリン(以下 B)、レジブフォゲニン(以下 R)及びシノブファギン(以下 C)をそれぞれ 10mg 精密に量り、それぞれにアセトニトリルを加えて超音波で溶かし、正確に 50mL とし B 標準原液、R

標準原液及びC標準原液とした。これらの液をそれぞれ2.5mL、2.5mL、5mL正確に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)を加えて正確に50mLとし、標準溶液とした。

混合試料

モデル製剤 (Table.1) の処方からセンソのみを除いた混合試料を作製し、その 34.4mg を精密に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)約8mLを加えて15分間超音波照射した後、15分間振り混ぜ、さらに薄めたアセトニトリル(1→2)を加えて正確に10mLとした。この液を0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液を混合試料溶液とした。

ジンコウ溶液

ジンコウ末 20mg を精密に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)約40mLを加えて15分間超音波照射した後、15分間振り混ぜ、さらに薄めたアセトニトリル(1→2)を加えて正確に50mLとした。この液を0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液をジンコウ溶液とした。

混合試料+標準溶液

センソを除いた混合試料 172mg を精密に量り、薄めたアセトニトリル(1→2)約40mLを加えて15分間超音波照射した後、15分間振り混ぜ、B標準原液、R標準原液及びC標準原液をそれぞれ2.5mL、2.5mL、5mL正確に加え、さらに薄めたアセトニトリル(1→2)を加えて正確に50mLとした。この液を0.45μmのメンブランフィルターでろ過し、ろ液を混合試料+標準溶液とした。

(3) 試験条件

JP16に準拠し、下記のとおり条件で検討した。

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：300nm)

移動相：薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(11：9)

カラム温度：40℃

流量：毎分1.0mL

注入量：10μl

カラム：Table2に示した

Table2 使用カラム

カラム名	粒子径(μm)	エンドキャップ処理	内径×長さ(mm)	メーカー
Develosil ODS-A-3	3	なし	4.6×75	野村化学
Inertsil ODS-P	3	なし	4.6×75	ジールサイエンス
Cadenza CL-C18	3	なし	4.6×75	Imtakt
Wakosil-II 3C18 HG	3	あり	4.6×75	和光純薬工業
Cadenza CD-C18	3	あり	4.6×75	Imtakt

Table1 モデル製剤の処方(mg)

センソ	20	
ジャコウ	20	↑
ジンコウ	20	
ニンジン	20	混
ユウタン	20	合
ゴオウ	20	試
サリチル酸	10	料
寒梅粉	20	
米の粉	40	
薬用炭	2	↓
計	192	172

2) 検量線及び添加回収試験

### (1) 検量線

B 標準原液、R 標準原液及び C 標準原液それぞれ 1、2、2.5、4 及び 5mL をそれぞれ正確に量り、薄めたアセトニトリル (1→2) を加えてそれぞれ正確に 50mL とし、検量線溶液とした。

### (2) 添加回収試験

日局センソ約 50mg を精密に量り、薄めたアセトニトリル (1→2) 約 20mL を加えて 15 分間超音波照射した後、15 分間振り混ぜ、さらに薄めたアセトニトリル (1→2) を加えて正確に 25mL とし、センソ原液とした。混合試料約 86mg に、センソ原液 2.5、5、7.5mL (表示量に対し 50%、100%、150%) を正確に加え、15 分間超音波照射した後、15 分間振り混ぜ、さらに薄めたアセトニトリル (1→2) を加えて正確に 25mL とし添加回収試料溶液とした。別に、センソ原液 5mL を正確にとり、薄めたアセトニトリル (1→2) を加えて正確に 25mL とし添加回収標準溶液とした。

### (3) 試験条件

検出器、移動相、カラム温度、流量及び注入量については、1-1) - (2) と同様

カラム：Cadenza CD-C18 長さ 75mm×内径 4.6mm 粒径 3µm

## 3). 市販のセンソ配合製剤の分析

### (1) 試料

ジンコウ配合の市販のセンソ配合製剤 10 種 (①~⑩) を入手し、実験に用いた。各種製品の配合成分を Table3 に示した

### (2) 標準溶液及び試料溶液

**試料溶液**：前法 7) に準じ、市販のセンソ配合製剤は粉碎せず、そのまま試料とした。各製剤 20 粒をとり、その質量を精密に量り、1 粒の平均質量を算出した後、センソ約 20 mg に相当する粒数をとり、その質量を精密に量り、薄めたアセトニトリル (1→2) 30mL を加えて 15 分間超音波照射した後、15 分間振り混ぜ、薄めたアセトニトリル (1→2) を加えて正確に 50mL とし、遠心分離した後、上澄液を 0.45µm メンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とした。

**標準溶液**：1-1) - (2) に記載する標準溶液と同様に調製する。

HPLC 条件：1-2) と同様。

本研究の共同研究者 4 社 (A、B、C、D) で同様の操作により試験を行った。各社で使用した分析機器は以下の通りである。

A 社及び C 社…LC-2010A HT (島津製作所製)、B 社…LC-20AD (島津製作所製)

D 社…UPLC H CLASS (Waters)

Table3 各種製品における配合成分

製品	成分
①	サフラン、羚羊角、シンジュ、動物胆、ジンコウ
②	サフラン、ユウタン、ジンコウ
③	ニンジン、ユウタン、ジンコウ
④	ユウタン、ガジュツ、カンゾウ、オウレン、ジンコウ
⑤	ユウタン、ジンコウ
⑥	ユウタン、ガジュツ、カンゾウ、オウレン、ジンコウ
⑦	ユウタン、シンジュ、ロクジョウ、ジンコウ
⑧	シンジュ
⑨	ユウタン、シンジュ、アセンヤク、ジンコウ
⑩	ユウタン、シンジュ、犀角、鹿茸、反鼻、竜骨、竜腦、ジンコウ

※ただし、各種製品に「センソ、ゴオウ、ジャコウ、ニンジン」は共通に含まれるため省略した。

## 2. サンシュユ中のロガニン

### 1) カラムの選抜

### (1) 試料

局方生薬試験用 ロガニン：和光純薬工業株式会社、 Lot. TLP5514

日局サンシュユ：株式会社ウチダ和漢薬、 Lot. B460207

日局サンシュユ：株式会社栃本天海堂、 製造番号 004712004

### (2) 標準溶液及び試料溶液

JP16 サンシュユ定量法の項に従い、上記の試料を用いて調製した溶液を標準溶液及び試料溶液として用いた。なお、調製した標準溶液及び試料溶液は分注し、各社で同一のものを使用した。  
標準溶液：ロガニン約 10 mg を精密に量り、薄めたメタノール(1→2)に溶かして正確 100 mL とし、標準溶液とした。

試料溶液：サンシュユを細切以下にし、その約 1g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、薄めたメタノール(1→2) 30 mL を加えて 20 分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取した。残留物は薄めたメタノール(1→2) 30 mL を加えて、更に 2 回、同様に操作した。

全抽出液を合わせ、薄めたメタノール (1 → 2) を加えて正確に 100 mL とし、試料溶液とした。

ロガニン標準溶液及びサンシュユ 2 種についての試料溶液に対し、粒径 5 μm、長さ 150 mm、内径 4.9mm カラムを用い、本研究の共同研究者 4 社 (A、B、C、D) で分担し、以下の条件に従い分析を行った。使用したカラムを Table4 に示す。

### (3) 試験条件

JP16 サンシュユ定量法の項に従った。なお、流量に関しては、保持時間が 25 分になるよう調整すると記載されているが、2011 年度技術情報 (JPTI 2011) を参照し、毎分 1.2 mL で検討を行うこととした。

Table 4 カラムの選抜における検討カラム

カラム名	メーカー
CAPCELL PAK C <sub>18</sub> UG120	資生堂
CAPCELLPAK C <sub>18</sub> MG	資生堂
L-Column2 ODS	化学物質評価研究機構
Mightysil RP-18 GP	関東化学
TSK gel ODS-80T <sub>5</sub>	東ソー
Wakosil-II 5C18 HG	Wako
YMC-Pack Pro C18	YMC
YMC-Pack ODS-A	YMC

検出器：紫外吸光光度計 測定波長 (238 nm)

カラム温度：50°C

移動相：水/アセトニトリル/メタノール混液 (55 : 4 : 1)

流量：毎分 1.2 mL 注入量：10 μL

### 2) 分析時間短縮化の検討

JPTI 2011 で使用される粒径 5 μm、長さ 150 mm、内径 4.6mm の TSK gel ODS-80T<sub>5</sub> を対照カラムとし、2-1) で選抜したカラムの 粒径 3 μm、長さ 75 mm、内径 4.6mm カラムを使用し (Table 5)、2-1) -

(3) と同様の試験条件で分析を行った。

Table5 分析時間短縮化における検討カラム

カラム名	内径×長さ (mm)	粒径 (μm)
TSK gel ODS-80T <sub>5</sub>	4.6 × 150	5
YMC-Pack ODS-A	4.6 × 75	3
CAPCELL PAK C <sub>18</sub> UG120	4.6 × 75	3
L-Column2 ODS	4.6 × 75	3

各社で使用した分析機器は以下の通りである。

A 社…LC-2010 (島津製作所製)、B 社…D-2000 (日立ハイテクノロジー製)

## 実験結果

### 1. 六神丸中のブフォステロイド

#### 1) カラムの検討

六神丸中のブフォステロイドの分析にはジンコウ成分が妨害することが報告されている<sup>6),7)</sup>。

Table6 に示すように、エンドキャッピング処理なしのカラムは各ステロイドの分離は良好ではあるが、ジンコウ成分のピークとRのピークが完全に、もしくは一部が重なってしまい分離は困難であった。これにより、エンドキャッピング処理の施されている ODS カラムを用いるほうが有用であると考えられた。

しかし、エンドキャッピング処理ありの Wakosil-II 3C18 HG カラムは、ジンコウ成分のピークとRのピークが分離しているもののC及びRのピーク分離が良くなかった。Cadenza CD-C18 カラムについては、ジンコウ成分のピークとRのピークが分離しており、C及びRのピーク分離も良好であった(Fig.1)。以上の結果より、Cadenza CD-C18 カラムが各ステロイド及びジンコウ由来のピークを分離するのに適すると考えられた。

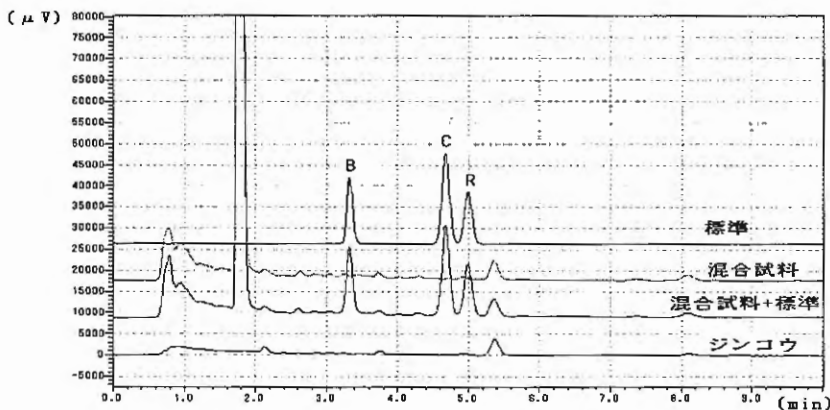
Table6 粒径 3 $\mu$ m、長さ 75mm×内径 4.6mm カラムの検討結果

カラム	保持時間(min)			理論段数			分離度		
	B	C	R	B	C	R	B/C	C/R	R/ジンコウ(※)
DevelsilODS-A-3	4.47	5.64	7.00	6929	7966	8628	5.03	4.91	-(分離しない)
Inertsil ODS-P	3.00	3.79	4.63	1690	2208	2391	2.55	2.43	-
Cadenza CL-C18	3.73	4.95	5.94	7446	8917	9709	6.39	4.43	-
Wakosil-II 3C18HG	2.94	4.05	4.31	5837	7536	7961	6.49	1.38	1.28
Cadenza CD-C18	3.32	4.67	4.99	7169	8884	9304	7.61	1.58	1.72

備考1：(※) Rとジンコウ由来ピークとの分離度

備考2：(-)はジンコウのピークが検出できなかったため記載していない

Fig.1 Cadenza CD-C18 カラムのチャート

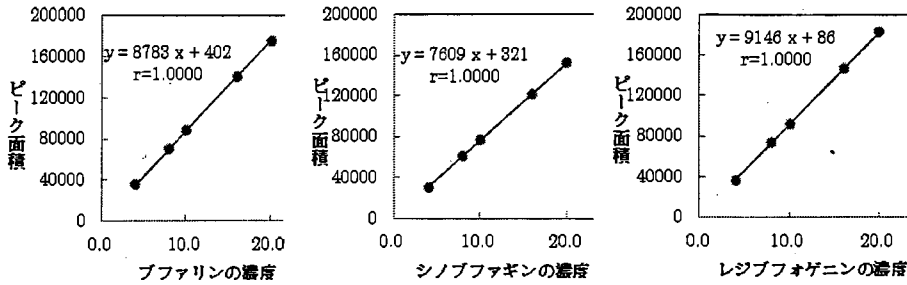


### 2). 直線性及び添加回収

#### (1) 直線性

直線性については、Fig.2 に示すとおり本試験条件で各ステロイドは濃度 4.0 μg/ml～20 μg/ml の範囲で、ほぼ原点を通る直線性を示すことを確認した。

Fig.2 B、C及びRの検量線



(2) 添加回収

ブフォステロイド (B、C及びRの合計) としての添加回収率を算出したところ、添加 50%において 105.4%、添加 100%において 102.6%、添加 150%において 102.2%であった (Table7)。低濃度においては、ピーク周辺の妨害ピークの影響を受けやすいこともあり、100%を少し超える回収率を示したものの、それ以外では、ほぼ 100%の良好な回収率を示した。

Table7 ブフォステロイドとしての添加回収率

添加率	繰り返し	回収率(%)	平均回収率(%)
50%	1	105.7	105.4
	2	106.5	
	3	104.0	
100%	1	102.4	102.6
	2	103.5	
	3	102.0	
150%	1	102.9	102.2
	2	102.3	
	3	101.5	

3) センソ配合剤の定量

各製品のセンソ成分及びジンコウ成分のピークの分離は、いずれも良好な分離を示した (Table8)。なお、D社については、高耐圧の機器 (UPLC) を使用した結果、高い分離度を示した。

Table8 各種製剤における分離度

分離度	シノブファギン/レジブフォゲニン				レジブフォゲニン/ジンコウ			
	A社	B社	C社	D社	A社	B社	C社	D社
①	1.61	1.56	1.49	1.86	1.53	1.53	1.52	—
②	1.59	1.54	1.47	1.84	1.43	1.46	1.64	1.86
③	1.59	1.54	1.46	1.83	1.42	1.45	1.63	1.86
④	1.59	1.55	1.49	1.85	1.39	1.43	1.62	1.82
⑤	1.59	1.52	1.46	1.85	1.22	1.16	1.57	1.76
⑥	1.60	1.54	1.49	1.84	1.40	1.42	1.65	1.86
⑦	1.60	1.55	1.46	1.83	1.42	1.46	1.62	1.86
⑧	1.60	1.56	1.50	1.86	—	—	—	—
⑨	1.59	1.55	1.48	1.84	1.41	1.44	1.62	1.87
⑩	1.59	1.56	1.48	1.85	1.40	1.46	1.61	1.83

各種製剤におけるブフォステロイドの含量の室間再現性は、2%以下であり、各社でほぼ同様な値を示した。各社異なるロットのカラムを用いたが、ロット間の再現性も良く、本試験条件は各社でセンソ配合剤の品質管理に十分適応できるものと考えられた (Table9)。

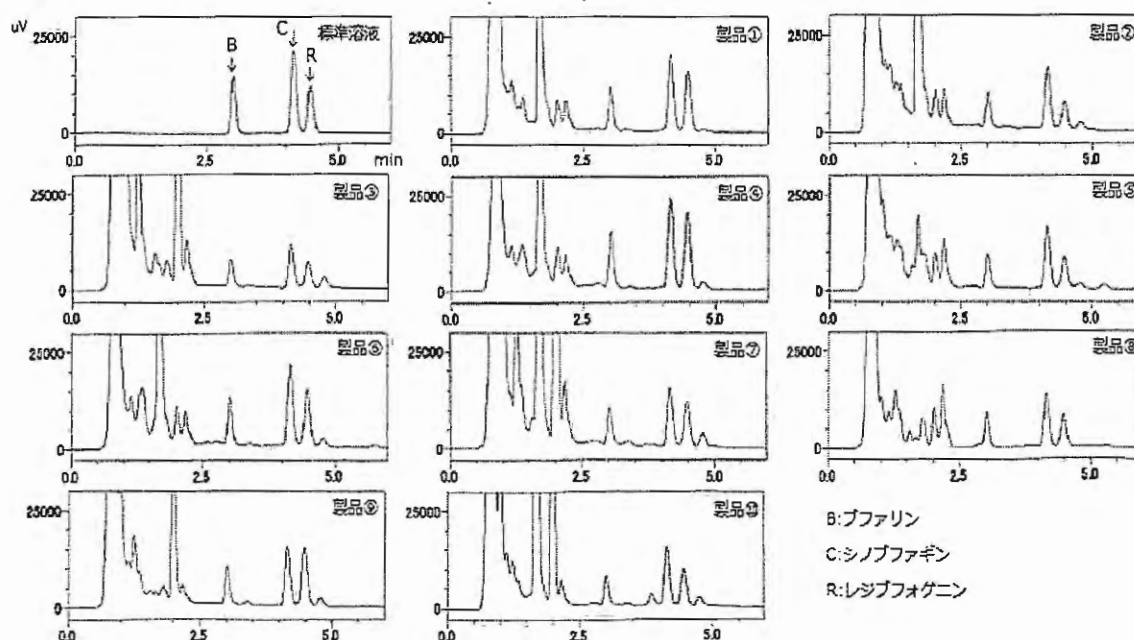
Fig.3 に各種市販製剤①-⑩のクロマトグラムを示した。

Table9 センソ配合剤1日量中のブフォステロイド(mg)

製品	A社	B社	C社	D社	平均	標準偏差	相対標準偏差
----	----	----	----	----	----	------	--------

①	0.377	0.377	0.384	0.388	0.382	0.0054	1.428
②	0.322	0.324	0.330	0.334	0.328	0.0055	1.682
③	0.204	0.206	0.209	0.209	0.207	0.0024	1.183
④	0.480	0.487	0.481	0.490	0.485	0.0048	0.990
⑤	0.271	0.278	0.273	0.279	0.275	0.0039	1.403
⑥	0.395	0.408	0.394	0.406	0.401	0.0073	1.815
⑦	0.219	0.218	0.225	0.225	0.222	0.0038	1.702
⑧	0.314	0.317	0.317	0.319	0.317	0.0021	0.651
⑨	0.270	0.271	0.274	0.276	0.273	0.0028	1.010
⑩	0.334	0.330	0.329	0.337	0.333	0.0037	1.112

Fig.3 各種市販製剤①-⑩のクロマトグラム



## 2. サンシュユ中のロガニン

### 1) カラムの検討

検討を行った 8 種すべての粒径  $5\mu\text{m}$  (内径  $4.6\text{mm}$ 、長さ  $150\text{mm}$ ) カラム (以下  $150\text{mm}$  カラム) において、 $5000$  段以上の理論段数、 $1.5$  以下のシンメトリー係数が得られており、日局のシステム適合性を満たすことが確認された (Table 10)。また、直前のピークと十分な分離度が得られており、各カラムで定量値に大きな差が見られなかったことから、定量に問題ないことが確認された。しかし、保持時間に関しては、差が見られる結果となった。この結果を考慮し、保持時間の最も短かった CAPCELL PAK  $C_{18}$  UG120、JPT1 2011 で用いられる TSK gel ODS-80T<sub>3</sub> に近い値を示した YMC-PACK ODS-A、高い理論段数を示した L-Column 2 ODS を選抜し、粒径  $3\mu\text{m}$  (内径  $4.6\text{mm}$ 、長さ  $75\text{mm}$ ) カラム (以下  $75\text{mm}$  カラム) を使用し、分析時間短縮化の検討を行うこととした。

Table 10 150mm カラムの検討結果

カラム名	保持時間 (min)	シンメトリー係数	理論段数	分離度	定量値(ウチダ)	定量値(極本)
CAPCELL PAK C <sub>18</sub> UG120	15.6	1.03	8085	4.61	0.71	0.71
CAPCELLPAK C <sub>18</sub> MG	23.7	1.02	11267	6.43	0.70	0.63
L-Column2 ODS	18.5	1.03	13659	5.10	0.71	0.64
Mightysil RP-18 GP Column	19.7	1.08	12411	5.55	0.70	0.63
TSK gel ODS-80T <sub>5</sub>	23.7	1.04	13110	6.00	0.70	0.66
Wakosil-II 5C18 HG	17.6	0.99	9482	5.10	0.73	0.64
YMC Pro C18	25.2	1.03	12128	6.44	0.80	0.69
YMC-Pack ODS-A	24.6	1.06	15052	6.18	0.70	0.63

その結果、75 mm カラムによる分析においても、すべてのカラムにおいて、5000 段以上の理論段数、1.5 以下のシンメトリー係数が得られ、日局のシステム適合性を満たすことが確認された (Table11、Table12)。また、標準溶液におけるピーク面積の相対標準偏差が 1.5%以下であり、システムの再現性を満たすことも確認された。さらに、直前のピークと十分な分離度を得られ、定量値も対照カラムと同等の値であり、定量性にも問題がないことが確認された。保持時間が最も短かったのは CAPCELLPAK であり、理論段数が最も高かったのは L-Column であった。これらの傾向は 150 mm カラムと同様であった。分析時間に関しては、YMC において約半分に、CAPCELLPAK、L-Column で約 3 分の 1 に、短縮されることが判明した (Fig.4)。しかし、すべてのカラムにおいて分析順に保持時間が短くなり、圧力も下がっている傾向が見られたため、連続分析に対する耐久性に興味を持たれる結果となった。

Table 11 標準溶液の分析結果 (75mm カラムおよび 150mm の対照カラム)

カラム	保持時間 (min)	圧力 (MPa)	シンメトリー係数	理論段数	相対標準偏差
TSK gel ODS-80T <sub>5</sub> 4.6 × 150 mm, 粒径 5 μm	27.1	8.7	1.06	15058	0.27
	24.3	7.9	1.05	15479	0.65
	24.2	7.5	1.05	15578	0.19
	24.2	7.3	1.07	15039	0.24
YMC-Pack ODS-A 4.6 × 75 mm, 粒径 3 μm	13.6	8.1	1.04	9220	0.16
	11.5	7.5	1.05	9718	0.95
	12.2	7.0	1.04	9587	0.16
	12.0	6.9	1.04	9498	0.28
CAPCELL PAK C18 UG120 4.6 × 75 mm, 粒径 3 μm	9.0	7.1	1.04	7831	0.13
	7.8	6.2	1.03	8106	0.79
	8.2	6.1	1.08	7322	0.09
	8.1	5.8	1.07	7421	0.12
L-Column 2 ODS 4.6 × 75 mm, 粒径 3 μm	11.4	8.0	1.05	10098	0.31
	9.4	7.2	1.07	10072	0.74
	9.7	7.0	1.08	9975	0.11
	9.7	6.5	1.07	10041	0.43

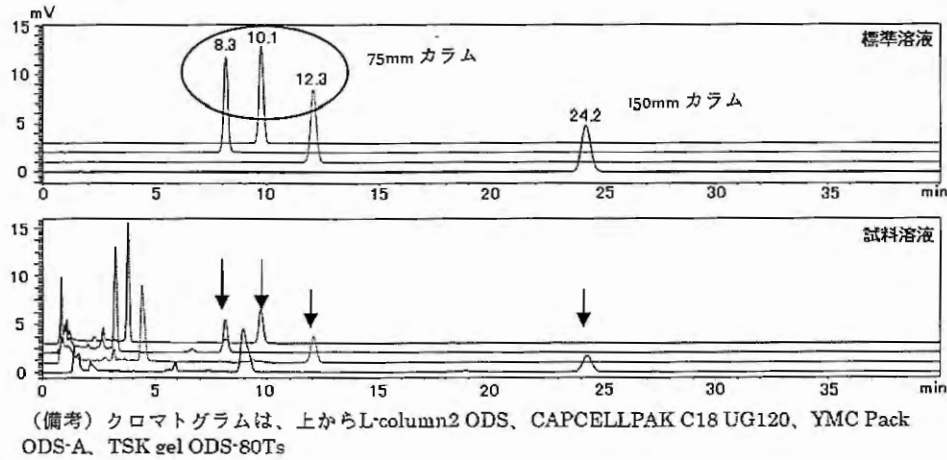
Table 12 試料溶液の分析結果 (75mm カラムおよび 150mm の対照カラム)

カラム	保持時間 (min)	分離度	シンメトリー係数	理論段数	定量値(ウチダ)	定量値(極本)
TSK gel ODS-80T <sub>5</sub> 4.6 × 150 mm, 粒径 5 μm	27.0	7.1	1.05	15113	0.70	0.63
	24.4	6.5	1.04	15416	0.71	0.64
	24.2	8.1	1.05	15533	0.71	0.64
	24.3	7.3	1.06	15034	0.69	0.61
YMC-Pack ODS-A 4.6 × 75 mm, 粒径 3 μm	13.6	4.7	1.03	9350	0.71	0.63
	11.5	4.8	1.02	9845	0.70	0.66
	12.2	6.6	1.03	9555	0.71	0.64
	12.1	4.4	1.03	9504	0.71	0.64
CAPCELL PAK C18 UG120 4.6 × 75 mm, 粒径 3 μm	9.0	4.4	1.03	7962	0.70	0.62
	7.8	4.1	1.03	8218	0.70	0.64
	8.2	4.0	1.07	7306	0.72	0.64
	8.1	3.9	1.07	7460	0.71	0.63
L-Column 2 ODS 4.6 × 75 mm, 粒径 3 μm	11.4	4.7	1.04	10169	0.70	0.63
	9.5	4.2	1.04	10048	0.70	0.65
	9.7	4.4	1.06	9802	0.71	0.64
	9.7	4.3	1.07	9985	0.70	0.62

(注)各カラム 4 社の分析結果を上から順に記載



Fig.4 150 mm 及び 75mm カラムのクロマトグラム



### 考察

六神丸中のブフォステロイドにおいては、市販のセンソ配合製剤の分析について、JP16 に準拠した移動相を用い、更に HPLC カラムをエンドキャッピング処理の施された Cadenza CD-C18 のカラムを用いることで、ブフォステロイドの各成分とジンコウ成分のピークとの分離が可能となった。またこれまでの報告<sup>6) 7)</sup>に比べ、分析時間のほぼ 50%の短縮化及び移動相溶媒の使用量削減を達成することができた。また今回、高耐圧の機器(UPLC)を使用することで、より高い分離度を得ることができた。今後、これらの機器を導入することで、更なる分析精度の向上と時間短縮が期待できると考えられた。

サンシュユ中のロガニンの分析においては、粒径 5 $\mu$ m (内径 4.6mm、長さ 150mm) カラムから粒径 3 $\mu$ m (内径 4.6mm、長さ 75mm) カラムに変更することにより、分析時間の短縮化及び移動相溶媒の使用量削減が可能であることが判明した。今後、八味地黄丸料エキスなどサンシュユを含む漢方処方エキスの分析に興味を持たれる。

### 文献

- 1) 永井喜美ら：HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討—生薬成分について—  
家庭薬研究 No. 28、28-34 (2009)
- 2) 安藤英広ら：HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討(第 2 報)—生薬成分について—  
家庭薬研究 No. 29、23-30 (2010)
- 3) 堀井周文ら：HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討(第 3 報)—生薬成分について—  
家庭薬研究 No. 30、31-43 (2011)
- 4) 中林佐知栄ら：HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討(第 4 報)—生薬成分について—  
家庭薬研究 No. 31、61-69 (2012)
- 5) 前田典子ら：HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討(第 5 報)—生薬成分について—  
家庭薬研究 No. 32、19-27 (2013)
- 6) 永井喜美ら：HPLC における六神丸のブフォステロイドの分析 (第一報)  
家庭薬研究 No. 22、23-30 (2003)
- 7) 俣野豊ら：HPLC における六神丸のブフォステロイドの分析 (第二報)  
家庭薬研究 No. 22、19-26 (2005)

## 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析の効率化について

### —アルカリ性移動相を用いた分析法におけるカラム耐久性調査

#### 及び内標準物質に色素を用いた多波長同時分析—

Increase in efficiency of high performance liquid chromatography (HPLC) analysis

—Column durability investigation of an analysis method which uses an alkaline mobile phase

and multi-wavelength simultaneous analysis with a pigment as the internal standard—

佐々木 綾子 Ayako SASAKI	株式会社池田模範堂 Ikeda Mohando Co., Ltd.	野坂 宜宏 Nobuhiro NOSAKA	救急薬品工業株式会社 Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.
関 友香里 Yukari SEKI	テイカ製薬株式会社 Teika Pharmaceutical Co., Ltd.	村井 拓朗 Takuro MURAI	東亜薬品株式会社 TOA Pharmaceuticals Co., Ltd.
種 絵梨子 Eriko TANE	日医工株式会社 Nichiiko Co., Ltd.	竹脇 奈々子 Nanako TAKEWAKI	株式会社パナケイア製薬第二工場 Panakeia pharm Co., Ltd.
山本 豊巖 Hougen YAMAMOTO	ファーマパック株式会社 PHARMAPACK Co., Ltd.	榎原 唯志 Tadashi SAKAKIHARA	富士製薬工業株式会社 Fuji Pharma Co., Ltd.
蛭谷 早紀子 Sakiko HIRUTANI	株式会社富士薬品 Fujiyakuhin Co., Ltd.	上野 英志 Eiji UENO	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.
横田 洋一 Yoichi YOKOTA	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute For Pharmaceutical Research		

#### 諸言

品質管理業務等を代表とするルーチン分析を円滑に行うために、省力化・低コスト化は大変重要である。HPLC 分析の場合、分析時間の短縮や移動相溶媒の削減などが考えられるが、今回は、アルカリ性移動相を用いた分析法におけるカラム耐久性と、内標準物質に色素を用いた多波長同時分析の2テーマについて検証した。

#### 1. アルカリ性移動相を用いた分析法におけるカラム耐久性に関する検証

##### 目的

イオンペア試薬を用いた分離分析 (イオンペア法) は、イオン性化合物を簡便に再現性良く分析できる手法として広く利用されている。しかし、カラムの安定化及び洗浄に多くの時間を要することやカラムの専有化が推奨されていることなどから、ルーチン分析を行う上で、業務効率化の妨げとなっている。

近年、アルカリ性移動相に対して耐久性を持たせた ODS カラムが次々と登場し、塩基性物質について、アルカリ性移動相を用いたイオン抑制法による分離分析を実現させる技術として注目されている。イオン抑制法はイオンペア法に比べ、効率化の面で優れた手法である。そこで前報<sup>1)</sup>では、鼻炎用医薬品の成分について、イオン抑制法による分離分析を試み、分離度及び定量性に問題がない分析法を設定することができた。しかし、分析を重ねるごとにカラムの劣化が確認され、カラムの耐久性に課題が残った。そこで、今回はアルカリ性移動相に対し

て耐久性を持たせた3社のカラムを使用し、前報<sup>1)</sup>で設定した条件でのカラム耐久性を検証した。

## 試験方法

「リドカイン」を約50mgを精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に50mLとし、リドカイン標準原液とした。別に「フェニレフリン塩酸塩」約50mg及び「クロルフェニラミンマレイン酸塩」約50mgをそれぞれ精密に量り、これにリドカイン標準原液10mLを正確に加え、移動相を加えて溶かし、正確に50mLとした。この液10mLと内標準溶液5mLを正確に加え、さらに移動相を加えて100mLとし、標準溶液とした。標準溶液10 $\mu$ Lにつき、下記の条件でHPLCにより試験を行う。標準溶液を1社あたり100回ずつ注入し、計3社300回の注入後、最初に試験を行った会社で再び試験を行い、シンメトリー係数、理論段数及び分離度の変化を調査した。

内標準溶液 パラオキシ安息香酸エチルの移動相溶液 (3 $\rightarrow$ 5000)

### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (検出波長：230nm)

カラム：X Bridge C18 3.5 $\mu$ m 4.6mmID $\times$ 75mm 使用可能pH：pH1 $\sim$ pH12 (日本ウォーターズ株式会社製)

Nucleodur C18 3 $\mu$ m 4.6mmID $\times$ 75mm 使用可能pH：pH1 $\sim$ pH11 (株式会社ケムコプラス製)

Triart C18 3 $\mu$ m 4.6mmID $\times$ 75mm 使用可能pH：pH1 $\sim$ pH12 (株式会社ワイエムシイ製)

移動相：メタノール/0.05%トリエチルアミン溶液にリン酸を加えてpH10.0に調整した混液(3:2)

カラム温度：30 $^{\circ}$ C付近の一定温度

流量：リドカインの保持時間が約7分になるように調整する (約1.0mL/min)

## 結果と考察

3社のカラムを用いて分析した結果、X Bridge C18やNucleodur C18においては、分析対象の分離が不十分であるものが認められ、一部の成分が評価不能であった(図1、2)。これに対し、Triart C18は全ての成分が分離できており(図3)、本試験条件においては、3社の中ではTriart C18による分析が最適であると考えられる。

カラム耐久性を調査した結果、Nucleodur C18は、連続分析において徐々にシンメトリー係数の増加や理論段数の低下など、パラメーターに大きな変動が認められた(図5)。さらに、ピーク形状も変化しており、カラムとしての耐久性は低いと考えられる。Triart C18は、パラメーターに変動が認められたが(図6)1回目と301回目を比較したとき、ピーク形状の著しい低下は認められなかったことから、カラムとしての耐久性はほとんど問題ないと思われる。一方、X Bridge C18ではTriart C18で認められたカラムの劣化は確認されず、ほとんどパラメーターの変動は認められなかった(図4)。従って、分離条件に課題はあるが、連続使用における耐久性はX Bridge C18がより適切であり、溶出条件を最適化すれば使用可能と推察された。なお、前報<sup>1)</sup>において、Triart C18による分析ではカラム耐久性に課題があり、ルーチン分析に用いる場合には、問題がある可能性が示された。しかし、今回の検証においては、若干のカラム劣化は認められたが、分析に支障を来すほどの問題はなかった。これは、前回は、同一のカラムで分析法の開発・検討から始めたため、

様々な移動相条件(pHや溶媒の種類、組成比)の変化により、カラムへの負担が大きくなったためと推察された。

図1 X Bridge C18 のクロマトグラム

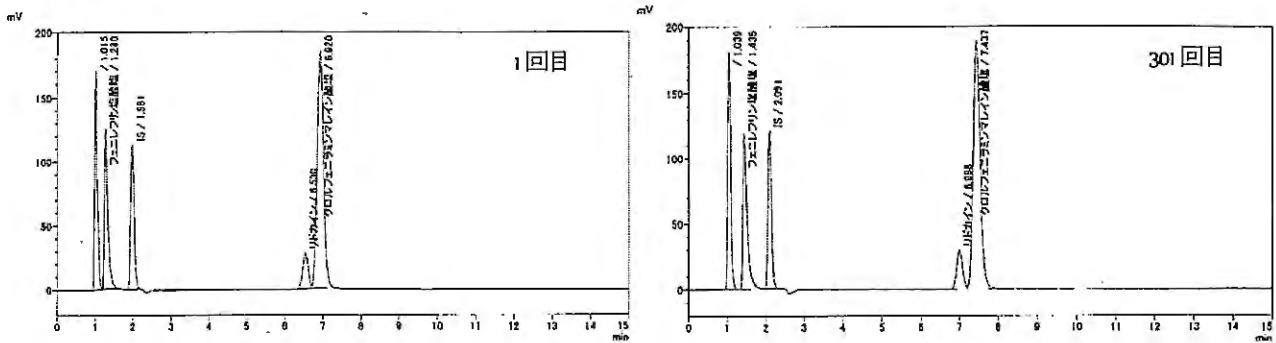


図2 Nucleodur C18 のクロマトグラム

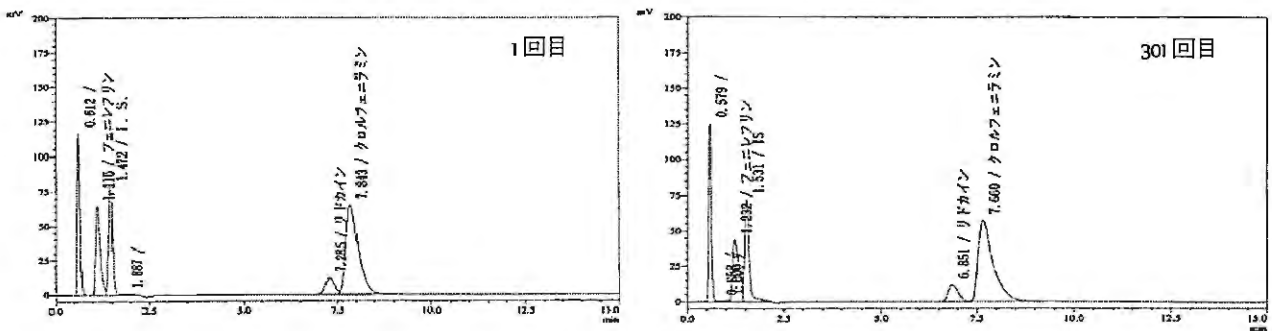


図3 Triart C18 のクロマトグラム

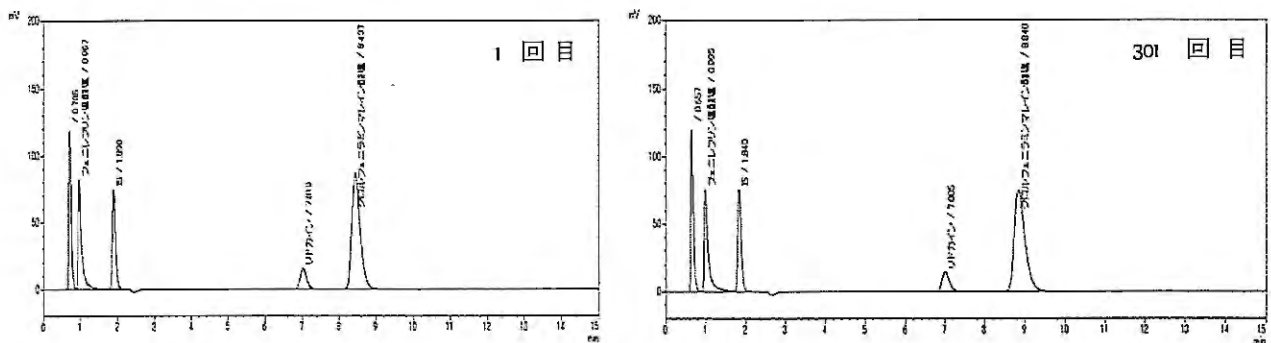


図4 X Bridge C18 の理論段数とシンメトリー係数

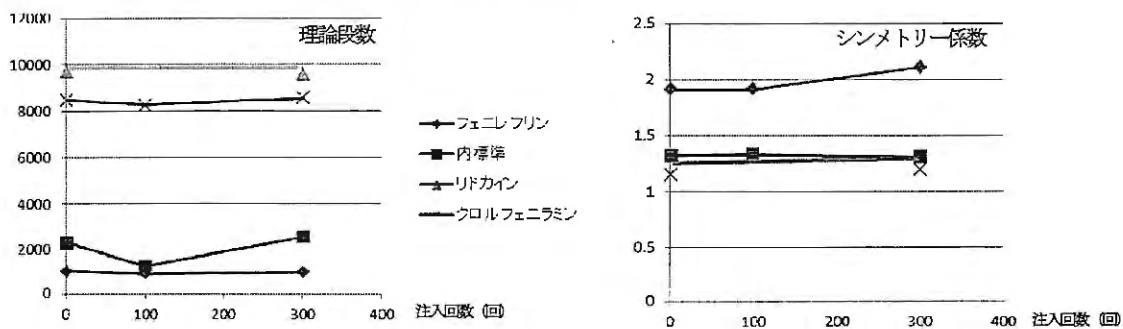


図5 Nucleodur C18の理論段数とシンメトリー係数

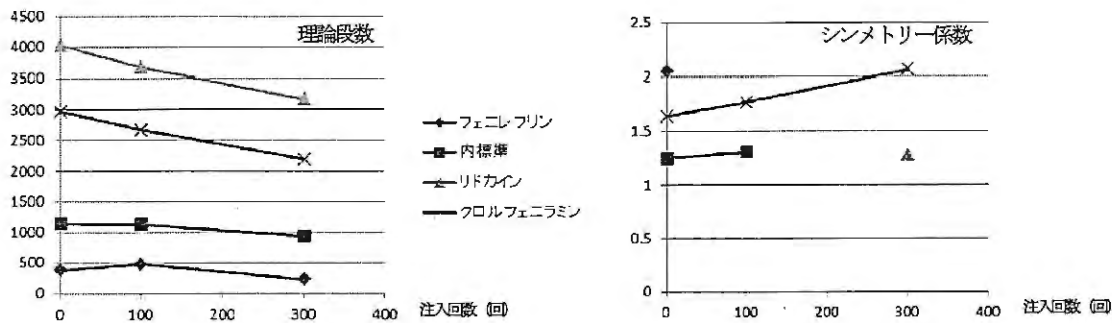
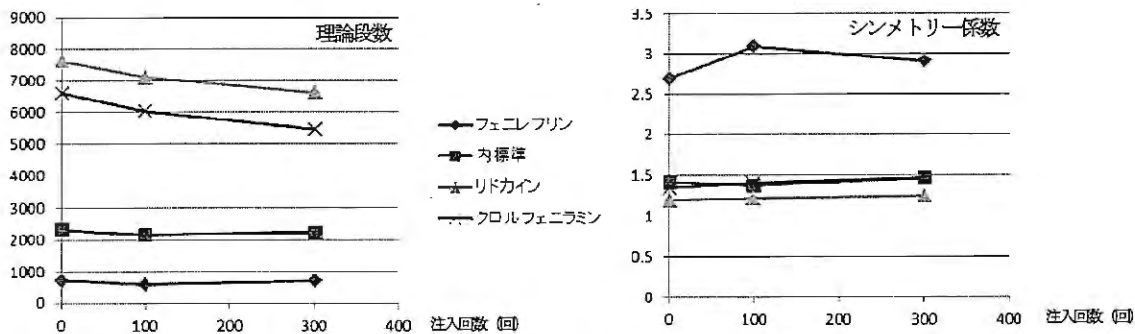


図6 Triart C18の理論段数とシンメトリー係数



※図に記載されていないデータは、測定できなかったことを示す

## 2. 内標準物質に色素を用いた多波長同時分析の検証

### 目的

多成分の同時分析においては、被検成分の溶出時間が接近している場合やその他の成分が存在する場合には、全成分の溶出後に溶出する内標準物質を設定せざるを得ないことが多々あり、分析時間が長時間になりやすい。

今回は新しい試みとして、内標準物質に色素を用いた多波長同時分析を試みた。一般用医薬品の有効成分は、紫外域の低波長にしか吸収がないものが多く、低波長で測定を行うのが一般的である。そこで、内標準物質として紫外域の低波長以外の可視域に大きな吸収を持つ色素を用いた。色素を内標準物質にすることで、被検成分の紫外域の測定波長による分析では内標準物質が使用できない溶出位置においても、可視域では内標準物質としての設定が可能となり、分析時間の短縮に寄与できると考えた。本検討では、「一般用医薬品の試験法 (上巻)」の鼻炎用点鼻薬の項に記載されている方法を参考に、フェニレフリン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩及びリドカインについてフォトダイオードアレイ検出器を用いた多波長同時分析を行い、各成分の直線性と回収率の確認をすることで、本分析法の実用性を検証した。

### 試験方法

市販鼻炎用点鼻薬のフェニレフリン塩酸塩約 10mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩約 10mg 及びリドカイン約 2mg に対応する量を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加え、さらに移動相を加えて 100mL とし、孔径 0.45  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 3mL を除き、次のろ液を試料溶液とした。「リドカイン」約

50mg、「フェニレフリン塩酸塩」約250mg及び「クロルフェニラミンマレイン酸塩」約250mgをそれぞれ精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に50mLとした。この液1mLと内標準溶液5mLを正確に加え、さらに移動相を加えて50mLとし、孔径0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液3mLを除き、次のろ液を標準溶液とした。

試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lにつき、下記の条件でHPLCにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液の内標準物質のピーク面積に対する有効成分のピーク面積の比を求めた。

内標準溶液 青色1号の移動相溶液 (1 $\rightarrow$ 20000)

試験条件

検出器：フォトダイオードアレイ検出器 (表1)

検出波長：230nm (フェニレフリン、クロルフェニラミン、リドカイン)、600nm (青色1号)

カラム：① L-column ODS 5 $\mu$ m 4.6mmID $\times$ 150mm (財団法人化学物質評価研究機構製)

② Inertsil ODS-3 5 $\mu$ m 4.6mmID $\times$ 150mm (ジーエルサイエンス)

移動相：1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム1.4gを水770mLに溶かし、リン酸でpH2.2に調整する。この液とアセトニトリルを(3:1)の割合で混合する。

カラム温度：40 $^{\circ}$ C付近の一定温度

流量：1.0mL/min

## 結果と考察

カラム①、②を用いて上記試験を実施した結果、成分の測定波長である230nmでの測定において、カラム①では内標準物質とフェニレフリンのピークは重ならなかった(図7、8)。よって、使用するカラムは①とした。また、内標準物質を検出する波長として、600nmを選択した(図9)。

この試験方法で、共同研究者の2社が直線性と添加回収試験を行い、実用性について検討した。この分析方法が実用性のあるものかを判断する基準として、直線性に関しては各濃度の試料溶液(60、80、100、120、140%)から算出された回帰直線の相関係数が0.999以上、添加回収については空試験液 $\sim$ 各濃度の試料溶液(80、100、120%)を添加したときの回収率が100.00 $\pm$ 5.00%であることと定めた。その結果、3成分共に直線性、回収率の問題がなく、基準を満たしており、2社間の結果に大きな差は認められなかった(表2、3)。これらの結果より、この分析方法が製剤の定量に実用可能であることが示唆された。

今回、内標準物質として入手が容易で、比較的広く用いられている青色1号を用いたが、色素には可視光で極大吸収を持つものが多いことから、より内標準物質として適したものがあると考えられる。分析時間を短縮し業務効率化を実現する方法として、今後さらなる検討・分析法構築が期待される。

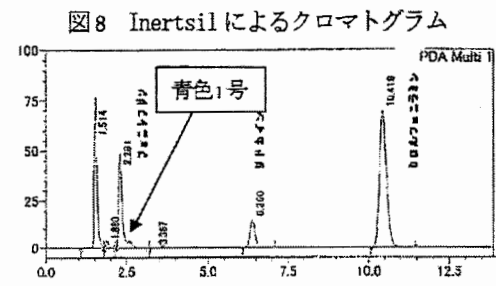
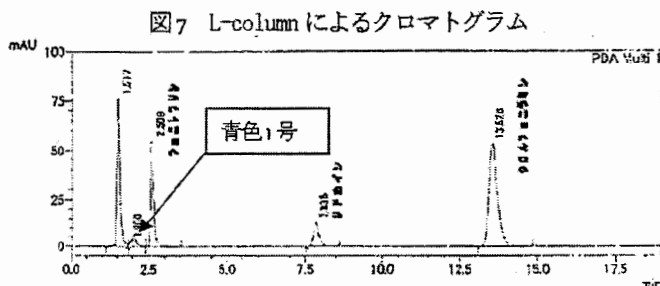


図9 L-columnによる各波長でのクロマトグラム

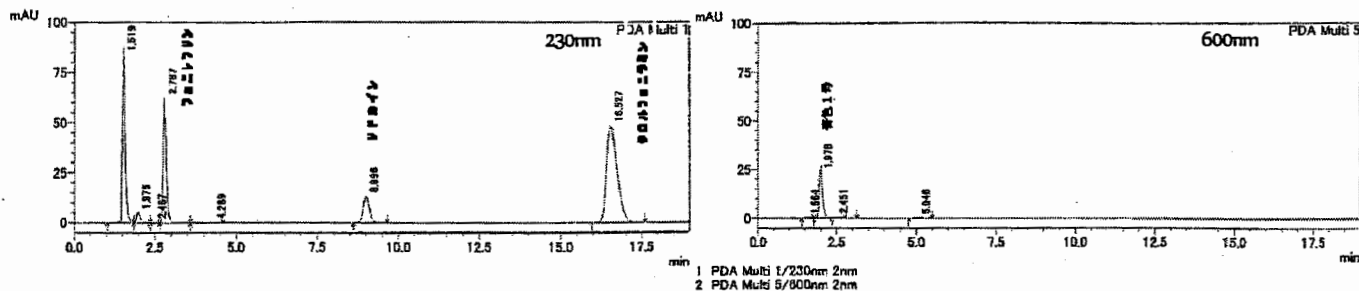


表1 使用機器

会社	A社	B社
メーカー	島津	島津
ポンプ	LC-20AB	LC-20AD
検出器	SPD-M20A	SPD-M20A
オートサンプラー	SIL-20AD	SIL-20AC
システムコントローラー	CEM-20A	-
オープン	CTO-20A	CTO-20AC

表2 直線性の相関係数

成分	相関係数	
	A社	B社
フェニレフリン	0.9996	0.9999
リドカイン	0.9998	0.9999
クロルフェニラミン	0.9999	1.0000

表3 回収率

成分	試料溶液	回収率(%)	
		A社	B社
フェニレフリン	80 %	102.9	100.0
	100 %	101.5	98.8
	120 %	100.8	98.8
リドカイン	80 %	102.5	99.9
	100 %	101.5	98.8
	120 %	101.8	99.3
クロルフェニラミン	80 %	101.8	99.6
	100 %	100.7	99.0
	120 %	101.0	99.4

参考文献

- 1) 上野英志他、HPLC法の新規充填剤及びアセトニトリル代替溶媒を用いた省力化・低コスト化の検討、家庭薬研究 No.32、28-36(2013)



## 水系基剤を用いた腸溶性フィルムコーティング条件の検討

Research of Suitable Operating Conditions for Enteric-Film-Coating

富山県薬事研究会製剤部会

Division of Drug Formulation Toyama Pharmaceutical Research Association

堀内 始 Hajime HORIUCHI	東亜薬品株式会社 TOA Pharmaceutical Co., Ltd.	水上 一也 Kazuya MIZUKAMI	救急薬品工業株式会社 Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.
寄木 優作 Yusaku YORIKI	株式会社広貫堂 KOKANDO Co., Ltd.	杉窪 克哉 Katsuya SUGIKUBO	小太郎漢方製薬株式会社 Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.
無江 邦充 Kunimitsu MUE	小林化工株式会社 Kobayashi Kako Co., Ltd.	布目 基倫 Motomichi NUNOME	新新薬品工業株式会社 Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd.
川岸 貴博 Takahiro KAWAGISHI	テイカ製薬株式会社 Teika pharmaceutical co., Ltd.	野口 博和 Hirokazu NOGUCHI	富山小林製薬株式会社 Toyama Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.
藤村 友明 Tomoaki FUJIMURA	富山小林製薬株式会社 Toyama Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.	霜鳥 武司 Takeshi SHIMOTORI	日本曹達株式会社 Nippon Soda Co., Ltd.
斉藤 充広 Mitsuhiro SAITO	株式会社パナケイア製薬 PANAKEIA SEIYAKU Co., Ltd.	成島 遼太 Ryota NARISHIMA	富士製薬工業株式会社 Fuji Pharma Co., Ltd.
藤岡 準平 Junpei FUJIOKA	株式会社富士薬品 Fujiyakuhin Co., Ltd.	南 敬照 Noriteru MINAMI	前田薬品工業株式会社 Maeda Pharmaceutical Industry Co., Ltd.
中齋 浩文 Hirofumi NAKASAI	明治製薬株式会社 Meiji Pharmaceutical Co., Ltd.	池田 久尚 Hisanao IKEDA	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.
明官 勇雄 Isao MYOKAN	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.	永井 秀昌 Hidemasa NAGAI	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.

### 緒 言

腸溶錠は、胃では溶けず、腸で溶けるように設計した錠剤であり、胃内で分解する薬物や、胃障害を起こす薬物を錠剤にする場合に適している。腸溶性にする方法としては、低 pH では溶けず、中性付近で溶解する合成高分子を用いてコーティングする方法が一般的である<sup>1)</sup>。

腸溶性コーティングを行う場合、従来は有機溶媒を用いる方法が一般的であったが、近年は環境問題に配慮した水系のコーティングが普及してきている<sup>2)</sup>。しかしながら、水系基剤を用いたコーティング操作ではスプレーガンが目詰まり等のコーティングトラブルが多く発生し、3 流体ノズル等の特殊な装置が必要となるため、小スケールでの試作製造は容易ではない。そこで、水系の腸溶性基剤を用いて、小スケール製造に対応した腸溶錠の最適なコーティング条件を検討したので、その結果を報告する。



## 実験方法

実験では、①コーティング液濃度と②コーティング量、及び③錠剤径の違いによる腸溶性フィルムコーティング効果を検討するため、テスト錠を製錠し、腸溶性コーティング実験を行った。

### 1. 打錠

コーティング実験用の錠剤として、Table 1に示した処方を秤量し、Table 2の条件で製錠した。錠剤硬度は50N程度になるように製錠した。打錠用の金型には、直径8 mm及び9 mmの標準R杵を用いた。また、打錠後の錠剤について、硬度(錠剤硬度計、三力製作所)及び摩損度(摩損度試験器、Pharma Test)を測定した。

Table 1. 錠剤処方

アセチルサリチル酸 (結晶)	200 mg (77.5%)
結晶セルロース (CEOLUS <sup>®</sup> : UF)	40 mg (15.5%)
コーンスターチ	18 mg (7.0%)
	258 mg / Tab

Table 2. 打錠条件

打錠機	ロータリー式打錠機 (VELA5, 研菊水製作所)
錠剤粉取機	ルミナーV
金型	直径8 mm, 9mm (標準R)
仕込量	3.0 kg
回転数	20 rpm
打錠圧	13-14 kN
重量	258 mg

### 2. フィルムコーティング

実験装置として、錠剤フィルムコーティング装置(HC-LABO 型、フロイント産業㈱)を用いた。

1で製錠した錠剤1.3 kgを投入し、パンの回転を間欠運転にした状態で暖機運転を行い、排気温度が40℃に達した時点でコーティング溶液のスプレーを開始した。フィルムコーティング装置の操作条件をTable 5に示した。コーティング溶液には水系の腸溶性基剤ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCAS)を用い、①コーティング液濃度の違いを比較する実験では、HPMCAS溶液濃度を7%及び10%とした処方(Table 3, 4)を用いた。②コーティング量の違いを比較する実験では、錠剤重量に対して5, 10及び13%のコーティング量(HPMCASとして)で溶液を噴霧した。また、③錠剤径の違いを比較する実験では、直径8 mm及び9 mmの錠剤を用い、コーティング実験を行った。

Table 3. HPMCAS 7%溶液処方

HPMCAS (AQOAT <sup>®</sup> : AS-MF)	7.0 %
クエン酸トリエチル	1.96%
タルク	2.1%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.21%
水	88.7%
	100 %

Table 4. HPMCAS 10%溶液処方

HPMCAS (AQOAT <sup>®</sup> : AS-MF)	10.0 %
クエン酸トリエチル	2.8%
タルク	3.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3%
水	83.9%
	100 %

なお、今回使用した HPMCAS の懸濁液は高温で凝集する性質があり、コーティング中にノズル及びポンプの目詰まりが発生しやすいことから、溶液を入れたビーカーをスターラーで攪拌し、氷冷しながらスプレーを行った。また、スプレーの送液にはチューブポンプを使用した。

Table 5. フィルムコーティング操作条件

仕込量	1.3 kg
パンサイズ	30 型パン (直径 30 cm)
パン回転数	15 rpm
スプレー速度	10 g/min
スプレー圧	0.1 MPa
スプレーガン	STA-5 ガン
ノズル口径	直径 2.0 mm
エアキャップ径	直径 2.0 mm
給気温度	50-55°C (一定)
排気温度	34~35°C
風量	1.0 m <sup>3</sup> /min

### 3. 物性評価

フィルムコーティング錠について、マイクロスコープ (DS-400C、マイクロ・スクエア株) による表面形態の観察と錠剤欠損率の測定を行った。錠剤欠損率はアシッドレッド 0.02%を含む崩壊試験第 1 液で崩壊試験を 2 時間行った後、目視で欠損 (色素の沈着) が認められた錠剤数から算出した。また、フィルムコーティング前後での錠剤 10 錠あたりの重量を測定し、次式よりコーティング効率を算出した。

$$\text{コーティング効率 (\%)} = \frac{\text{実際のコーティング量}}{\text{理論上のコーティング量}} \times 100$$

$$\left( \begin{array}{l} \cdot \text{実際のコーティング量} = \text{コーティング後の錠剤 10 錠の重量} - \text{コーティング前の錠剤 10 錠の重量} \\ \cdot \text{理論上のコーティング量} = \text{コーティング溶液の使用量} \times \text{コーティング溶液中の HPMCAS} \sim \text{ラウリル} \\ \quad \quad \quad \text{硫酸トリウムを併せた重量\% (t/100)} \times \text{素錠 10 錠の重量} \div \text{仕込量} \end{array} \right)$$

## 実験結果

### 1. コーティング液濃度及びコーティング量の違いによるコーティングへの影響

フィルムコーティング実験を行うにあたり、錠剤径が 8 mm と 9 mm の 2 種類の錠剤を製錠した。打錠後に錠剤の物性測定を行った結果、摩損度は共に 0.3% 以下であり、摩損性は小さいことを確認した。

これらの錠剤を用い、フィルムコーティングを行った結果、HPMCAS の濃度が 7% の溶液を用いてコーティングを行った結果、錠剤径が 8 mm 及び 9 mm 錠の両方において、いずれのコーティング量 (5, 10, 13%) においても、錠剤の欠損は認められなかった (Table 6)。一方、HPMCAS の濃度が 10% の溶液を用いてコーティングを行った結果では、錠剤径が 8 mm 及び 9 mm 錠の両方において、5% のコーティング量で錠剤被膜に欠損が認められた (Table 7)。なお、結果には示していないが、崩壊試験第 2 液による崩壊時間は、いずれの錠剤も 20 分以内であることを確認した。

### 2. 錠剤径の違いによるフィルムコーティングへの影響

錠剤径の違いによる比較では、溶液濃度が7%を用いた場合、いずれの径（8 mm, 9 mm）でも錠剤の欠損は認められず、高いコーティング効率でコーティングが可能であった。一方、10%溶液を用いた場合では、コーティング量が5%の場合のみ、両方の径の錠剤被膜に欠損が認められ、欠損率は8 mm径の方が99.4%と極めて高かった（Table 7）。

Table 6. コーティング量及び錠剤径の違いによるコーティング効果の比較（7%溶液）

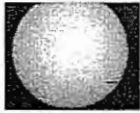



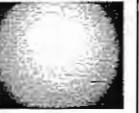




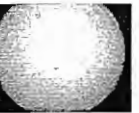


コーティング液濃度	HPMCAS 7%溶液					
	8 mm (標準 R)			9 mm (標準 R)		
錠剤直径						
コーティング量	5%	10%	13%	5%	10%	13%
コーティング効率	94.0%	95.3%	96.3%	81.7%	81.7%	86.8%
錠剤欠損率	0%	0%	0%	0%	0%	0%
マイクロ スコープ写真						

Table 7. コーティング量及び錠剤径の違いによるコーティング効果の比較（10%溶液）

コーティング液濃度	HPMCAS 10%溶液					
	8 mm (標準 R)			9 mm (標準 R)		
錠剤直径						
コーティング量	5%	10%	13%	5%	10%	13%
コーティング効率	76.0%	85.2%	86.3%	99.9%	89.9%	93.3%
錠剤欠損率	99.4% (17/18 錠)	0%	0%	77.8% (14/18 錠)	0%	0%
マイクロ スコープ写真						

考察

今回、我々は水系の基剤を用いた腸溶性フィルムコーティング方法を確立することを目的として、水系の腸溶性コーティング基剤であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCAS)を使用し、試作用フィルムコーティング装置で実験を行った。

錠剤処方には、非ステロイド性抗炎症薬であるアセチルサリチル酸を配合した処方を用い、直接打錠法により、錠剤径の異なる2種類(8 mm及び9 mm)の試験錠剤を製造した。またコーティング液処方として、HPMCAS濃度の異なる2種類(7%, 10%)の溶液を調整し、溶液濃度及びコーティング量(5, 10, 13%)の違いによるコーティング効果への影響を評価した。

その結果、HPMCAS 7%の溶液濃度では5%以上のコーティング量で、10%の溶液濃度では10%以上のコーティング量で局方の腸溶錠の崩壊試験に適合する錠剤が得られた。

HPMCASの溶液濃度が高い場合(10%)は、高濃度の基剤をスプレーすることから、錠剤に基剤が付着する際にムラができ、5%の低コーティング量では錠剤表面に均質な被膜が形成されなかったと推測される。一方、HPMCAS溶液濃度が低い場合(7%)では、低濃度でスプレーするために、錠剤には基剤が緻密にコーティングされたと考えられる。特に、今回、腸溶性基剤として用いたHPMCASの懸濁液は熱に不安定であり、高温で凝集することから、高濃度溶液では凝集性が強く、送液チューブやスプレーガン内部で溶液の一部が凝集していたと考えられる。

また、錠剤径の違いによる比較では、8 mmと9 mm径において、錠剤欠損率に顕著な差は認められなかった。10%溶液でコーティング量を5%にした場合、8 mm径の方が欠損率は高かったが、コーティング効率が76%と低かったことから、スプレー時に基剤の凝集が発生し、均一にスプレーされなかったことが原因として考えられる。なお、錠剤径を8 mmから9 mmに変更した場合、錠剤の表面積が約7%大きくなることから、一定量の基剤をスプレーする場合、コーティングされる被膜の厚みは薄くなると考えられる。しかしながら、今回の実験では、錠剤径の違いによる差は認められず、その影響は小さいと考えられる。

今回の実験により、アセチルサリチル酸錠に対する腸溶性フィルムコーティングでは、①HPMCAS溶液濃度を7%とし、②錠剤に対してHPMCASを5%以上コーティングする条件で、③錠剤径の違いに影響されない最も効率の良いコーティングが行えることを確認した。

特に、HPMCASのコーティングにおいては、その懸濁液が熱に不安定なことから、溶液濃度を低くし、排気温度を低く保ちながらコーティングすることが重要であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, A-31(腸溶性製剤), 廣川書店 (2011)
- 2) 上釜 兼人ら: 最新製剤学 第3版, 351, 廣川書店 (2011)

## 攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究[Ⅱ]

Study on New Orally Disintegrating Tablets by the Agitating Granulation[Ⅱ]

島谷隆夫                      川岸貴博                      深井伸恵                      松葉裕子  
Takao SHIMATANI      Takahiro KAWAGISHI      Nobue FUKAI      Hiroko MATSUBA  
伊東宏子                      李 朝香                      木村隆仁  
Hiroko ITO                      Asaka LEE                      Takahito KIMURA

テイカ製薬株式会社 研究所

Research Laboratory, Teika Pharmaceutical Co.,Ltd

竹内淑子                      竹内洋文

Yoshiko TAKEUCHI                      Hirofumi TAKEUCHI

岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室

Gifu Pharmaceutical University Department of Drug Delivery Technology and Science Laboratory of Pharmaceutical Engineering

### 緒 言

医薬品の分野における経口固形製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が一般的に知られているが、いずれも服用時に水を必要とするため、幼児・小児・高齢者の患者、嚥下困難な患者、寝たきりの患者等にとっては服用しづらいといった、服用コンプライアンスの面で大きな問題があるとされていた。また、近年では、これらの患者の服用コンプライアンスの向上を目指し、容易にかつ安全に服用できる剤形として、口腔内の唾液で崩壊して服用でき、咀嚼を必要としない口腔内崩壊錠が相次いで開発されてきた。

増田<sup>1)</sup>分類によると、口腔内崩壊錠は技術コンセプトにより、鋳型錠製剤、湿製錠製剤、一般錠型製剤の3種類に分類することができ、更に、一般錠型製剤は、易成形性添加剤使用製剤、崩壊機構工夫製剤、多孔質成形体製剤の3種類に分類できると言われている。しかし、これらの製剤は成形性及び崩壊性の機能を向上させるために、特殊な製造設備や複雑な製造方法を用いることが必要であるため、汎用性の面で解決すべき多くの課題を抱えていた。<sup>2), 3)</sup>

しかしながら、我々は既に、製剤処方中に水溶性結合剤であるポビドン、又はヒドロキシプロピルセルロースと、矯味剤であるタンニン酸とを添加し、一般的な製造方法である攪拌造粒を用いることにより、成形性及び崩壊性、並びに吸水性に優れた口腔内崩壊錠の製剤技術を開発することができた。<sup>4), 5)</sup>

そこで本研究では、本製剤における経時的な安定性を検証したところ、それぞれの錠剤物性が苛酷条件下でも維持されるという良好な結果が得られたので、その研究内容について報告する。

### 実験方法

#### 1 試料

有効成分として、ケトチフェンフマル酸塩、ロペラミド塩酸塩及びファモチジンを含む、基剤として、D-マンニトール、ポビドン (PVP)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、タンニン酸、クロスポビドン、L-メントール、アスパルテーム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クエン酸水合物及びステアリン酸マグネシウムを添加した。

#### 2 使用機器

本研究に使用した製剤機器及び測定機器を表1に示す。

表1 使用機器

名称	メーカー名	型番
攪拌混合造粒機	岡田精工	メカノミル MM-20N
棚式乾燥機	木村科学器械	迅速乾燥機
ロータリー式打錠機	菊水製作所	VELA5
錠剤硬度計	富山産業	TH-303MP
崩壊試験器	富山産業	NT-40H

### 3 製剤処方及びその調製方法

#### 1) プラセボ製剤の調製方法

本製剤の調製は、表2及び表3の処方に示す組成に基づき、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースと、D-マンニトール又は乳糖水和物を攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにタンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後（打錠末）、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方、並びにポビドン及びヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表2 プラセボ製剤の処方[賦形剤:D-マンニトール]

処方No.		1	2	3	4	5
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—	—	—
	HPC	—	—	12.0	12.0	—
タンニン酸		6.0	—	6.0	—	6.0
D-マンニトール		510.6	516.6	510.6	516.6	522.6
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスポビドン		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール		0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグネシウム		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)		576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表3 プラセボ製剤の処方[賦形剤:乳糖水和物]

処方No.		6	7	8	9	10
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—	—	—
	HPC	—	—	12.0	12.0	—
タンニン酸		6.0	—	6.0	—	6.0
乳糖水和物		510.6	516.6	510.6	516.6	522.6
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール		0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)		576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

## 2) モデル薬物含有製剤の調製方法

### (1) ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の調製方法

本製剤の調製は、表4の処方に示す組成に基づき、ケトチフェンフマル酸塩と、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースと、D-マンニトールを攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにタンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表4 ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の処方

処方No.		11	12	13	14
ケトチフェンフマル 酸塩		3.312	3.312	3.312	3.312
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—	—
	HPC	—	—	12.0	12.0
タンニン酸		6.0	—	6.0	—
D-マンニトール		507.288	513.288	507.288	513.288
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム		9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン		30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム		1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール		0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物		3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム		3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)		576.0	576.0	576.0	576.0

### (2) ロペラミド塩酸塩含有製剤の調製方法

ロペラミド塩酸塩の配合量は、製剤処方の総量に占める割合が極めて少なく(約0.2%)、粉体の状態で混合すると含量の均一性を保つことが困難であるため、あらかじめ造粒溶媒に溶解することとした。本製剤の調製は、表5の処方に示す組成に基づき、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースとD-マンニトールを攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにロペラミド塩酸塩とタ



ンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表5 ロベラミド塩酸塩含有製剤の処方

処方No.	15	16	17	18
ロベラミド塩酸塩	1.2	1.2	1.2	1.2
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—
	HPC	—	—	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	509.4	515.4	509.4	515.4
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)	576.0	576.0	576.0	576.0

### (3) ファモチジン含有製剤の調製方法

本製剤の調製は、表6の処方に示す組成に基づき、ファモチジンと、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースと、D-マンニトールを攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにタンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表6 ファモチジン含有製剤の処方

	19	20	21	22
ファモチジン	24.0	24.0	24.0	24.0
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—
	HPC	—	—	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	486.6	492.6	486.6	492.6
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)	576.0	576.0	576.0	576.0

### 4 評価方法



### 1) 硬度試験

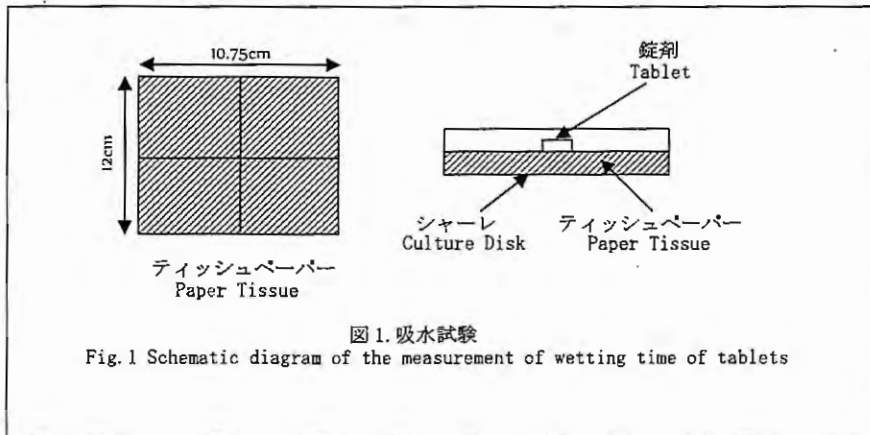
試験は、錠剤硬度計を用いて実施し、錠剤の硬度を測定した (N=10)。

### 2) 崩壊試験

試験は、日本薬局方一般試験法の「崩壊試験法」に準じて、崩壊試験器を用いて実施した。また、試験液には水を用い、補助板なしの条件で錠剤の崩壊時間を測定した (N=6)。

### 3) 吸水試験

試験は、図1に示すように、直径6.5cmのシャーレに水6mLを入れ、その中に水に溶けないティッシュペーパーを4つ折りにして置いた。これを完全に濡らした後、錠剤1個をその上に置き、錠剤全体が湿潤に要した時間を測定した (N=3)。<sup>6)</sup>



## 5 試験方法

本製剤を SP 包装(アルミ箔)した後、保存温度 60°Cに設定した恒温槽にて保管を行い、保存期間1週間後、2週間後及び4週間後の検体を随時サンプリングし、上記に示した「3. 評価方法」に基づき、試験を実施した。

## 実験結果

### 1 プラセボ製剤における安定性

#### 1) 硬度試験による物性評価

表7及び図2から明らかなように、賦形剤がD-マンニトールの場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.1は試験開始時が53N、試験終了時が65Nで、処方No.3は、試験開始時が51N、試験終了時が64Nで、処方No.5は、試験開始時が43N、試験終了時が39Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、水溶性結合剤が添加された処方No.1及び処方No.3は、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.2は、試験開始時が63N、試験終了時が65Nで、処方No.4は、試験開始時が64N、試験終了時が69Nであった。

表7. プラセボ製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	1	53	56	59	65
○	—	—	2	63	62	70	65
—	○	○	3	51	58	59	64
—	○	—	4	64	58	63	69
—	—	○	5	43	36	41	39

表8及び図3から明らかなように、賦形剤が乳糖水和物の場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.6は試験開始時が53N、試験終了時が61Nで、処方No.8は、試験開始時が59N、試験終了時が64Nで、処方No.10は、試験開始時が44N、試験終了時が42Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、水溶性結合剤が添加された処方No.6及び処方No.8は、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.7は、試験開始時が62N、試験終了時が64Nで、処方No.9は、試験開始時が57N、試験終了時が49Nであった。

表8. プラセボ製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	6	53	62	61	61
○	—	—	7	62	64	66	59
—	○	○	8	59	59	60	64
—	○	—	9	57	52	56	49
—	—	○	10	44	45	49	42

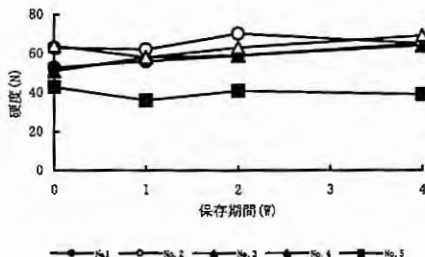


図2. 硬度試験

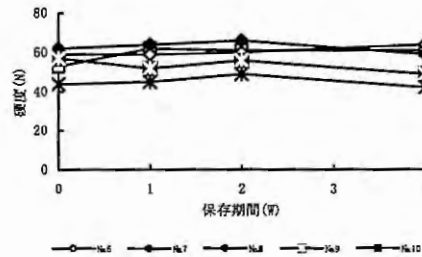


図3. 硬度試験

## 2) 崩壊試験による物性評価

表9及び図4から明らかなように、賦形剤がD-マンニトールの場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.1は試験開始時が8秒、試験終了時が5秒で、処方No.3は、試験開始時が8秒、試験終了時が7秒で、処方No.5は、試験開始時が9秒、試験終了時が6秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて10秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.2は、試験開始時が40秒、試験終了時が25秒で、処方No.4は、試験開始時が19秒、試験終了時が14秒であった。

表9. プラセボ製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	1	8	5	5	5
○	—	—	2	40	22	28	25
—	○	○	3	8	6	5	7
—	○	—	4	19	13	16	14
—	—	○	5	9	7	6	6

表10及び図5から明らかなように、賦形剤が乳糖水和物の場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.6は試験開始時が14秒、試験終了時が12秒で、処方No.8は、試験開始時が8秒、試験終了時が8秒で、処方No.10は、試験開始時が22秒、試験終了時が17秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.7は、試験開始時が46秒、試験終了時が32秒で、処方No.9は、試験開始時が48秒、試験終了時が33秒であった。

表10. プラセボ製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	6	14	13	13	12
○	—	—	7	46	40	39	32
—	○	○	8	8	8	7	8
—	○	—	9	48	46	46	33
—	—	○	10	22	19	19	17

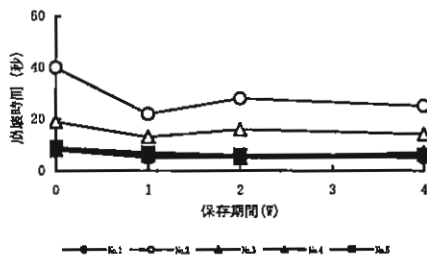


図4. 崩壊試験

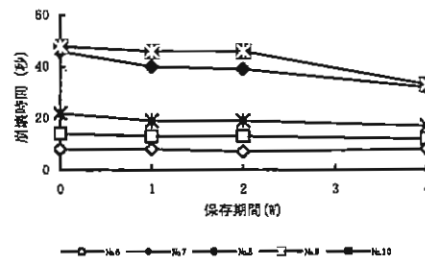


図5. 崩壊試験

### 3) 吸水試験による物性評価

表11及び図6から明らかなように、賦形剤がD-マンニトールの場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.1は試験開始時が9秒、試験終了時が11秒で、処方No.3は、試験開始時が11秒、試験終了時が16秒で、処方No.5は、試験開始時が11秒、試験終了時が11秒で、経時的に吸水時間の増減がわずかに認められたが、すべて20秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.2は、試験開始時が32秒、試験終了時が46秒で、処方No.4は、試験開始時が307秒、試験終了時が151秒であった。

表11. プラセボ製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	1	9	10	10	11
○	—	—	2	32	40	56	46
—	○	○	3	11	14	14	16
—	○	—	4	307	306	221	151
—	—	○	5	11	9	9	11

表12及び図7から明らかなように、賦形剤が乳糖水和物の場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.6は試験開始時が25秒、試験終了時が23秒で、処方No.8は、試験開始時が11秒、試験終了時が9秒で、処方No.10は、試験開始時が19秒、試験終了時が10秒で、経時的に吸水時間の増減がわずかに認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.7は、試験開始時が44秒、試験終了時が34秒で、処方No.9は、試験開始時が169秒、試験終了時が124秒であった。

表12. プラセボ製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	6	25	19	21	23
○	—	—	7	44	35	35	34
—	○	○	8	11	10	10	9
—	○	—	9	169	143	146	124
—	—	○	10	19	13	11	10

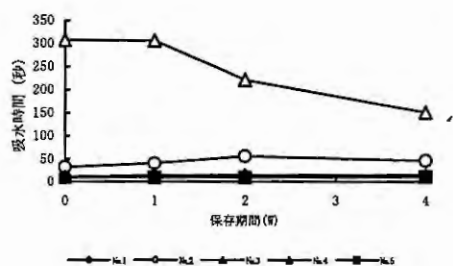


図6. 吸水試験

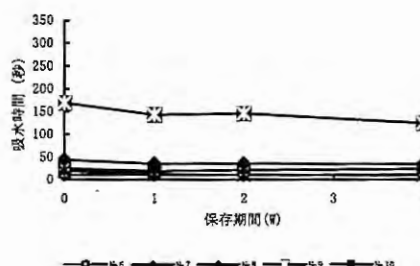


図7. 吸水試験

## 2 モデル薬物含有製剤における安定性

### 1) ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の安定性

#### (1) 硬度試験による物性評価

表13及び図8から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.11は、試験開始時が62N、試験終了時が68Nで、処方No.13は、試験開始時が64N、試験終了時が78Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.12は、試験開始時が69N、試験終了時が69Nで、処方No.14は、試験開始時が59N、試験終了時が58Nであった。

表13. ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	11	62	60	55	68
○	—	—	12	69	61	72	69
—	○	○	13	64	71	71	78
—	○	—	14	59	59	60	58

(2) 崩壊試験による物性評価

表14及び図9から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.11は、試験開始時が9秒、試験終了時が6秒で、処方No.13は、試験開始時が7秒、試験終了時が8秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて10秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.12は、試験開始時が43秒、試験終了時が26秒で、処方No.14は、試験開始時が15秒、試験終了時が11秒であった。

表14. ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	11	9	7	7	6
○	—	—	12	43	25	23	26
—	○	○	13	7	7	9	8
—	○	—	14	15	11	11	11

(3) 吸水試験による物性評価

表15及び図10から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.11は、試験開始時が8秒、試験終了時が13秒で、処方No.13は、試験開始時が13秒、試験終了時が21秒で、経時的に吸水時間の増減がわずかに認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.12は、試験開始時が53秒、試験終了時が54秒で、処方No.14は、試験開始時が144秒、試験終了時が205秒であった。

表15. ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	11	8	12	12	13
○	—	—	12	53	41	40	54
—	○	○	13	13	18	19	21
—	○	—	14	144	82	100	205

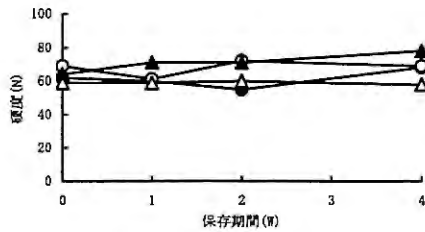


図8. 硬度試験

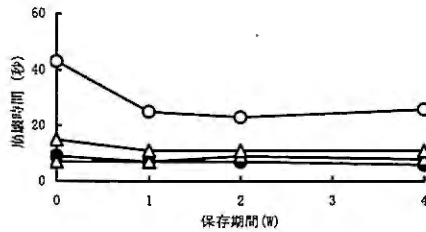


図9. 崩壊試験

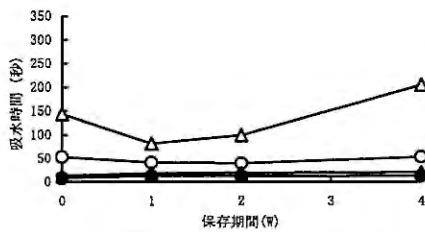


図10. 吸水試験

## 2) ロペラミド塩酸塩含有製剤の安定性

### (1) 硬度試験による物性評価

表16及び図11から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.15は、試験開始時が57N、試験終了時が62Nで、処方No.17は、試験開始時が64N、試験終了時が77Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.16は、試験開始時が65N、試験終了時が67Nで、処方No.18は、試験開始時が68N、試験終了時が67Nであった。

表16. ロペラミド塩酸塩含有製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60°C]			
水溶性結合剤	タンニン酸	0		1	2	4	
PVP	HPC	酸					
○	—	○	15	57	51	51	62
○	—	—	16	65	58	69	67
—	○	○	17	64	74	77	77
—	○	—	18	68	67	68	67

### (2) 崩壊試験による物性評価

表17及び図12から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.15は、試験開始時が9秒、試験終了時が7秒で、処方No.17は、試験開始時が9秒、試験終了時が9秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて10秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.16は、試験開始時が35秒、試験終了時が21秒で、処方No.18は、試験開始時が19秒、試験

終了時が12秒であった。

表17. ロペラミド塩酸塩含有製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60°C]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	15	9	5	5	7
○	—	—	16	35	21	21	21
—	○	○	17	9	9	8	9
—	○	—	18	19	10	12	12

(3) 吸水試験による物性評価

表18及び図13から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.15は、試験開始時が9秒、試験終了時が10秒で、処方No.17は、試験開始時が13秒、試験終了時が18秒で、経時的に吸水時間の増減が認められたが、すべて20秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.16は、試験開始時が62秒、試験終了時が26秒で、処方No.18は、試験開始時が262秒、試験終了時が76秒であった。

表18. ロペラミド塩酸塩含有製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60°C]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	15	9	8	10	10
○	—	—	16	62	31	44	26
—	○	○	17	13	14	15	18
—	○	—	18	262	202	138	76

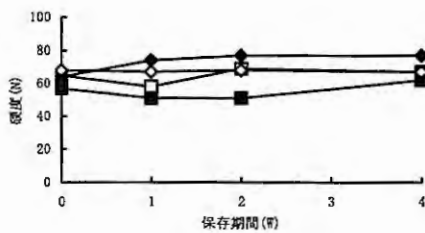


図11. 硬度試験

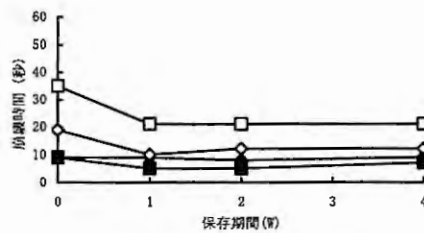


図12. 崩壊試験

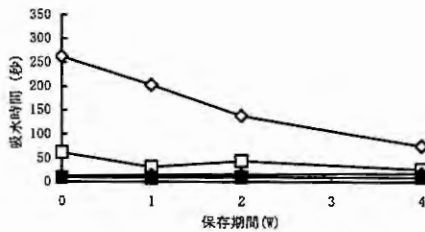


図13. 吸水試験

### 3) ファモチジン含有製剤の安定性

#### (1) 硬度試験による物性評価

表19及び図14から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.19は、試験開始時が60N、試験終了時が64Nで、処方No.21は、試験開始時が70N、試験終了時が80Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.20は、試験開始時が64N、試験終了時が69Nで、処方No.22は、試験開始時が67N、試験終了時が72Nであった。

表19. ファモチジン含有製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤	タンニン酸	0		1	2	4	
PVP	HPC	酸					
○	—	○	19	60	59	51	64
○	—	—	20	64	63	68	69
—	○	○	21	70	75	76	80
—	○	—	22	67	70	71	72

#### (2) 崩壊試験による物性評価

表20及び図15から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.19は、試験開始時が12秒、試験終了時が6秒で、処方No.21は、試験開始時が8秒、試験終了時が9秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて20秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.20は、試験開始時が36秒、試験終了時が19秒で、処方No.22は、試験開始時が15秒、試験終了時が14秒であった。

表20. ファモチジン含有製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤	タンニン酸	0		1	2	4	
PVP	HPC	酸					
○	—	○	19	12	7	5	6
○	—	—	20	36	23	17	19
—	○	○	21	8	7	8	9
—	○	—	22	15	14	13	14

#### (3) 吸水試験による物性評価

表21及び図16から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.19は、試験開始時が25秒、試験終了時が12秒で、処方No.21は、試験開始時が14秒、試験終了時が19秒で、経時的に吸水時間の増減が認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.20は、試験開始時が87秒、試験終了時が38秒で、処方No.22は、試験開始時が236秒、試験終了時が272秒であった。



表21. ファモチジン含有製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60°C]			
水溶性結合剤	HPC	タンニン酸		0	1	2	4
○	—	○	19	25	10	11	12
○	—	—	20	87	34	40	38
—	○	○	21	14	16	17	19
—	○	—	22	236	101	87	272

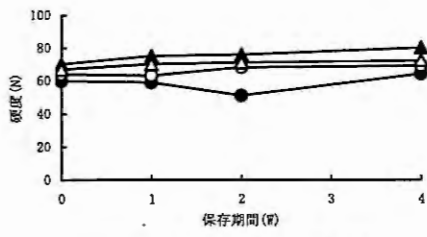


図 14. 硬度試験

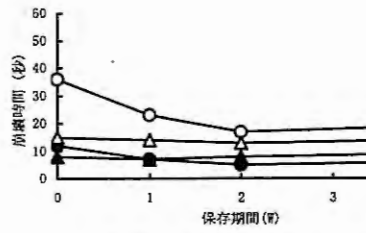


図 15. 崩壊試験

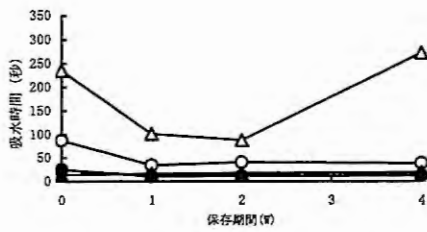


図 16. 吸水試験

## 考 察

今回、我々は、新たに開発した口腔内崩壊錠の安定性を検証することを目的に、プラセボ製剤、並びにモデル薬物含有製剤(ケトチフェンマル酸塩、ロペラミド塩酸塩、ファモチジン)を用い、苛酷条件下における錠剤の物性評価を実施した。

その結果、本製剤技術を基に、ポビドン、又はヒドロキシプロピルセルロースと、タンニン酸とを添加して調製した種々の錠剤は、経時的な物性値の変動は少なく、成形性、崩壊性及び吸水性が良好に維持されていた。

本研究により、製品品質の高さを実証することができ、今後も、従来の口腔内崩壊錠の製剤技術とは異なる、新たな口腔内崩壊錠の製剤技術として、展開することを目指したい。

## 参考文献

- 1) 増田義典：口腔内崩壊錠の潮流と製剤設計、Pharm tech Japan, Vol.22 No.3 : 401-412 (2006)
- 2) 増田義典：知っておきたい口腔内崩壊錠の知識、調剤と情報、11 (11) : 1499-1506 (2005)
- 3) 緒方賢次、他：速崩壊錠の崩壊試験法に関する検討、医療薬学、27 (6) : 553-558 (2001)

- 4) 島谷隆夫、他：ポビドンまたはヒドロキシプロピルセルロースを用いた新規口腔内崩壊錠の研究  
*Pharm tech Japan*, Vol. 29 No. 1 : 161-166 (2013)
- 5) 川岸貴博、他：攪拌造粒を用いた新規口腔内崩壊錠の開発、*家庭薬研究*, No. 32 : 42-49 (2013)
- 6) 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(11), 2121-2127 (1996)

# ファインセラミックスジルコニア (YSZ) 打錠臼の開発

Development of Die of Fine Ceramics Zirconia(YSZ) for Tableting Machinery

黒川 正博 Masahiro KUROKAWA	㈱ビー・エム・プロダクツ B M Products CO., LTD	山岸 英樹 Hideki YAMAGISHI	富山県工業技術センター Toyama Industrial Technology
永井 秀昌 Hidemasa NAGAI	富山県薬事研究所 Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.	真田 和昭 Kazuaki SANADA	富山県立大学 Toyama Prefectural University
江藤 敬太郎 Keitaro ETO	新新薬品工業㈱ Shinshin Pharmaceutical Co., Ltd		

## 緒言

従来、医薬品の打錠臼に使用されている材料は、SKD11 に代表されるダイス鋼材や超硬材などの金属が使用されている。しかしながら、杵の上下摺動により臼内表面のクロムメッキは、打錠を重ねることで表面が傷つき、酸性や塩基性製剤等によって腐食され易く、錆を発生するなどの問題が生じている。また、超硬材は衝撃によるカケが生じ易いことなどから、取り扱う際に注意が必要である。今回開発したファインセラミックジルコニア(YSZ)打錠臼は、酸、アルカリにも強く耐久性があり、超硬材に比べ取扱性に優れている。また金属ではないことから摩耗による錠剤への黒ズミの防止効果も期待される新素材の打錠臼である。

ファインセラミックスは、軸受やカッターなどに広く利用されているアルミナ系や、耐熱性に優れた窒化珪素系などが工業分野で採用されている。ジルコニア系はその中でも、もっとも高い硬度と靱性値を有し、歯科用素材等にも利用される安全性に優れたセラミックスとして広い分野で使用されている。しかし、難削材でもあることから、金属臼と同等の加工精度で製作することは困難な面があった。そこで、当社は富山県工業技術センター、富山県薬事研究所、富山県立大学と産学官共同研究を行った結果、金属臼に勝る新素材のジルコニア臼を開発した。以下にその性能を紹介する。

## 実験方法

### 1. 素材評価

Fig. 1は、開発した打錠臼である。YSZ とは、イットリア部分安定化ジルコニアの略称で、数%のイットリアを均一に分散固定させたジルコニア粉末で、低温焼結が可能で、これまでにない優れた焼結特性とエージング特性を示す。この粉末の焼結体は特にきめ細やかな微小結晶粒子で構成され、硬度、破壊靱性、耐摩耗性に加え、耐久性、耐候性が大幅に向上したことで、各種構造材や生活用品などの材料に幅広く採用されている。今回、打錠臼の開発に当たっては、識別の可能なカラー化も要点に加え、白色、青色及び黒色を製作した。作製の際には加工精度、特に内面粗度を重視した。YSZ としては、多くの分野で使用されている東ソー(株)製 ㊄Z-3Y-E を採用した。

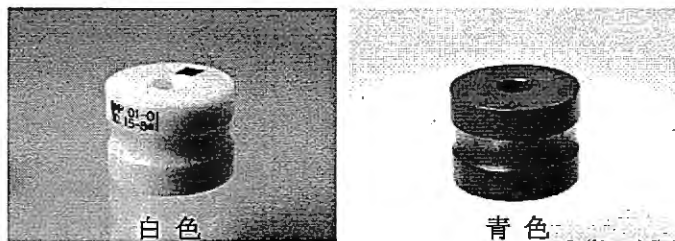


Fig.1 ファインセラミックスジルコニア打錠臼

Table 1, 2 は、素材の成分分析と弾性率の測定結果である。素材成分分析は EPMA（電子線マイクロアナライザー）を使用した。本製品は部分安定化ジルコニウムをベース（約 90%）にイットリア（Y）を均一に分散固定化した製品である。着色成分としては、ベース（白色）に対して、青色は Al の増量に加えて Co が、黒色は Fe と Co が添加されている。

弾性率の測定には超音波弾性率測定装置を使用した。ベース（白色）に対して、青色、黒色は 5% 程度弾性率が低下している。

Table 3 は破壊靱性値の測定結果である。測定は（財）JFCC において Single Edge Pre-cracked Beam 法（SEPB 法）で行った。結果、ベース（白色）に対して、青色は遜色なかったが、黒色は約 12% 程度破壊靱性値が低下していた。これは、焼結体を製作する際に、焼結温度が低かったか、高かったことにより生じたと推測される。

Table 1 各色ジルコニア白素材の化学成分

	Al	Fe	Co	Y	Zr	Hf
白色	0.33	-	-	5.84	91.66	2.17
青色	2.01	-	2.25	5.08	88.34	2.31
黒色	0.73	1.82	1.01	5.031	88.73	2.4

Table 2 各色ジルコニア白素材の弾性率

	E/GPa	G/GPa	$\sigma$	K/GPa
白色	262.3	100.1	0.31	230
青色	249.3	95.1	0.31	219.4
黒色	250.3	95.4	0.31	221.9

Table 3 各色ジルコニア白の破壊靱性値

試料	白色	青色	黒色
MPa $\cdot$ m <sup>1/2</sup>	4.8	4.7	4.2

## 2. 安全性評価

素材の安全性に関しては、東ソー（株）製品安全データシート（MSDS No.A3411000016）から確認した。試作品に対しては、食品衛生法第 18 条に基づき、器具・包装の規格（370 号）の検査方法から、カドミウム、鉛、ヒ素の溶出試験を行った結果、これらの成分は検出されなかった。また金属アレルギーを回避できる歯科用素材（インプラント etc.）にも利用されていることなどから、ジルコニア打錠白は安全性に問題は無いと判断した。

## 実験結果

### 1. 加工精度評価

Table 4 は内表面粗さの測定結果である。表面粗さとは、部品を加工したときの加工面の表面の状態を示す値である。ジルコニア焼結体は難削材である為、ダイヤモンドホイールによって研削加工されるが、加工性が悪く、金属製打錠白と同等の精度を保証することは困難な面があった。そこで、加工

精度を上げる為、専用治具を製作し、マシニングセンターや円筒研削盤、ラップ研磨機を用いた結果、内表面粗さ Ra は 0.05 μm 以下が得られており、金属製打錠臼と遜色のない値にすることが出来た。

Table 4 ジルコニア白（白色）内表面粗さ測定

1. 臼サイズ： 外径 φ 30.15 mm, 高さ 22.22 mm

	内径 7 mm	内径 8 mm	内径 9 mm
Ra (平均粗さ)	0.014 μm	0.034 μm	0.034 μm
Ra MAX	0.029 μm	0.048 μm	0.035 μm
Ry (平均高さ)	0.439 μm	0.556 μm	0.300 μm
Ry MAX	1.093 μm	1.623 μm	0.851 μm

測定位置：入口より 5 mm 下

2. 臼サイズ： 外径 φ 24 mm, 高さ 22.22 mm

	内径 7 mm	内径 8 mm	内径 9 mm
Ra (平均粗さ)	0.011 μm	0.019 μm	0.017 μm
Ra MAX	0.016 μm	0.029 μm	0.019 μm
Ry (平均高さ)	0.249 μm	0.241 μm	0.299 μm
Ry MAX	0.515 μm	0.365 μm	0.735 μm

測定位置：入口より 5 mm 下

## 2. 打錠性能評価

生薬センナ末を主成分とする摩耗性の高い処方を用い、試作用打錠機（精菊水製作所 VELA5）を用いて下記の打錠条件にて製錠を行い、得られた錠剤の物性（重量、硬度、錠厚、崩壊時間）を評価した。

Table 5 に打錠条件を示す。Fig. 2 は得られた錠剤の物性評価結果である。この結果により、両者の間で得られた試作錠剤の規格に差は認められなかったことから、従来の打錠臼と同品質の錠剤の製造が可能であると考えられる。

Table 5 打錠条件

打錠機	ロータリー式打錠機 (VELA5 精菊水製作所)
金型 (杵)	φ 10 mm, 14R
金型 (臼)	φ 10 mm,
臼素材	ジルコニア YSZ、ダイス鋼
仕込量	1 kg
回転数	20 rpm
打錠圧	21 kN
錠剤重量	380 mg/錠

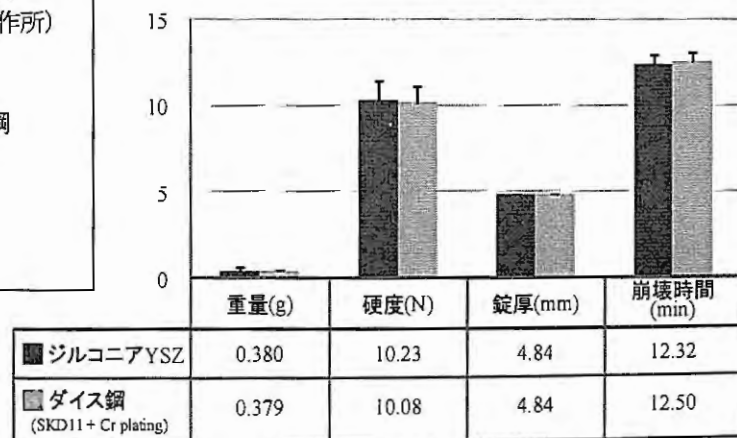


Fig. 2 錠剤の物性評価結果

### 3. 耐久性評価

テスト打錠の結果を参考にセナナ顆粒を用いて生産機で 62,145 ショットをし、ダイス鋼臼 (SKD11+HCr) 及びジルコニア臼 (YSZ) の耐久性評価を行った。Fig. 3a 及び 3b に打錠前後の臼内表面について共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス株式会社 OLS4000) による観察結果を示す。観察した場所は、臼内表面で最も摩耗する部位である、臼端面から 5 mm の位置にて行った。

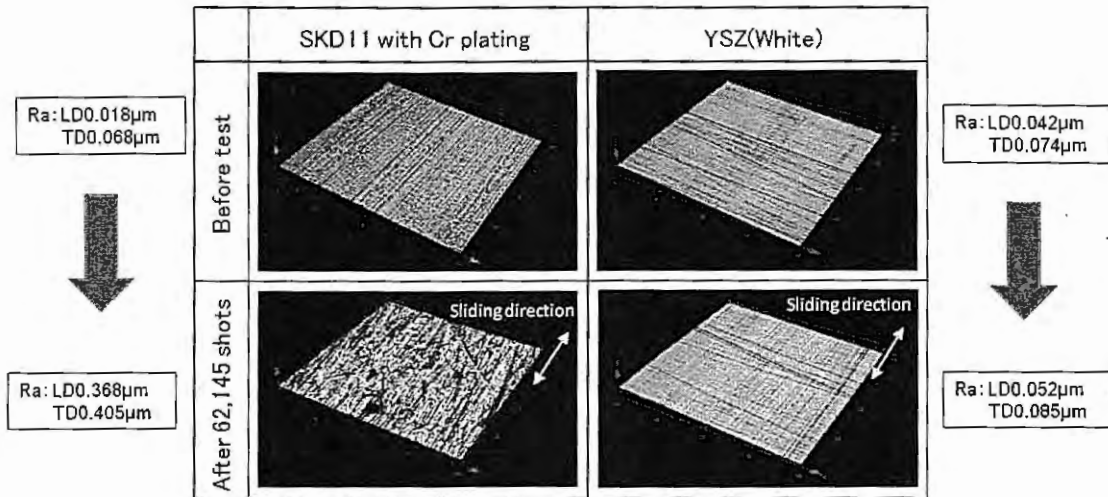


Fig.3a 打錠前後の臼内表面比較

注) LD (軸方向) Longitudinal direction  
 TD (垂直軸方向) transverse direction

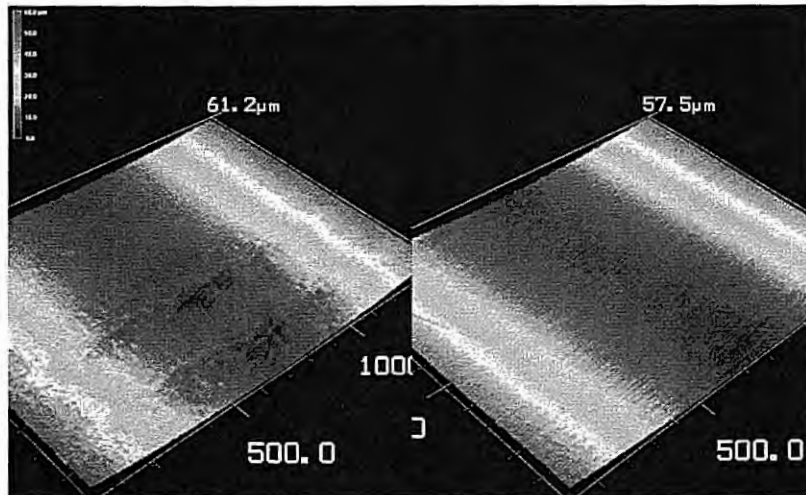


Fig.3b 臼内表面打錠部の 3D 比較

その結果、表面粗さを示す Ra 値は、ダイス鋼臼では大きく変化したが、ジルコニアの臼打錠内表面の Ra 値は変化が少なかった (Fig. 3a)。これによりジルコニア臼はダイス鋼臼と比較して、耐摩耗性が著しく向上していることが確認された。

また、Fig. 4 は各打錠臼の表面粗さを比較した結果である。ジルコニア臼 (YSZ) では、素材の弾性率等の機械的性質の差 (白、青) により、加工後の初期値が若干異なるものの、打錠内表面粗さの変化は少ない。一方、ダイス鋼臼の打錠内表面の Ra 値は大きく変化した。またジルコニア臼はダイス鋼臼 (SKD11+HCr) に比べて表面粗さの変化量は極めて小さいことが明らかとなった。

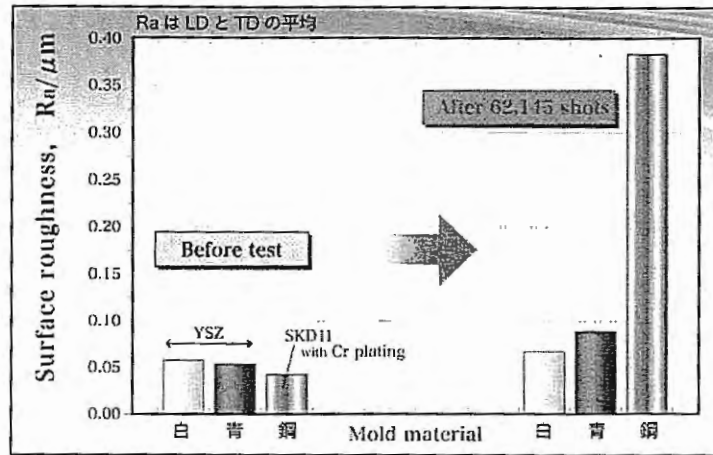


Fig. 4 打錠臼内表面粗さ比較

#### 4. 内径拡大 (ボアアップ) による再利用

ジルコニア材は、ダイス鋼に比べ耐久性があり内面の損傷も少ないことは前述の報告からも判明した。しかし、コスト面においては2倍以上する為、内径拡大による再利用の可能性を考えてみた。そこで内径 6 mm のジルコニア臼を 7 mm に拡大し、拡大後の公差が規定値に収まるかを検証した。

Table 6 は、内径拡大前後の形状測定結果である。これにより、内径拡大により再利用した場合でも、精度に問題がないことが確認された。また、この加工に要したコストは、当社で新しく臼を製作する時に要する経費より 40% 近く削減できたことから十分再利用の価値があると思える。

Table 6 内径拡大前後の測定結果

サイズ	内径 6mm	内径 7mm (ボアアップ後)	サイズ	内径 6mm	内径 7mm (ボアアップ後)
	内径 D (公差: -0.01~+0.03mm)	内径 D (公差: -0.01~+0.03mm)		内面粗さ (公差: 0.5S)	内面粗さ (公差: 0.5S)
No1	6.015	7.013	No1	0.43	0.47
No2	6.022	7.014	No2	0.44	0.47
No3	6.016	7.021	No3	0.49	0.34
	内径直角度 (公差: 0.01mm)	内径直角度 (公差: 0.01mm)		平行度 (公差: 0.01mm)	平行度 (公差: 0.01mm)
No1	0.007	0.005	No1	0.010	0.010
No2	0.005	0.006	No2	0.006	0.006
No3	0.002	0.004	No3	0.009	0.009

(ジルコニア打錠臼サイズ: 外径 φ30.15 mm - 高さ 22.22 mm)

注) 公差は、金属臼に一般的に用いられている数値



## 5. 二次元コード (QR コード) のマーキング

QR コードは縦横 (二次元) の情報を持つことが可能なことから格納可能な情報量が多く、数字や漢字、英字等の多くのデータを格納できる。このことから、工場での生産管理に使用されることが多くなってきており、ジルコニア打錠臼にレーザーマーキングを採用した。レーザーは光源に CO<sub>2</sub> レーザーを使用し、打錠臼に影響の少ない臼の側面にマーキングを入れた。

Fig.5 a、5b、5c は、製作した QR コードとその読み取り結果である。印字サイズは約 5 mm × 5 mm の小ささであるが、携帯電話のバーコード読み取り機能でも曲面の QR コードは簡単に読み取りができ、臼の品質管理の上でも有効であるといえる。

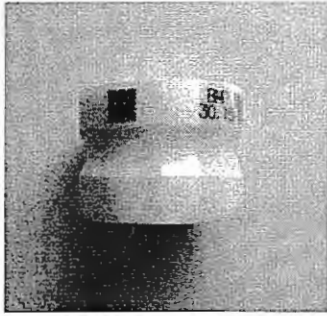


Fig. 5a QR コード印字臼



Fig. 5b 印字部拡大写真

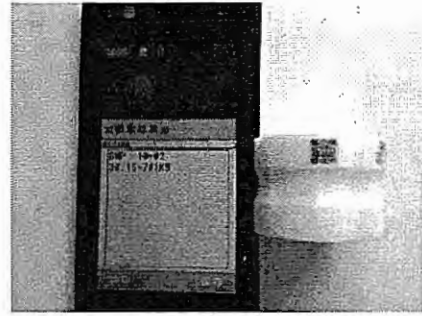


Fig. 5c QR コード読み取り

## 謝 辞

本稿で紹介した共同研究開発は (公財) 富山新世紀産業機構の平成 23 年度新商品・新事業創出公募事業で行われた成果であり、山岸英樹博士 (富山県工業技術センター)、永井秀昌博士 (富山県薬事研究所)、真田和昭准教授 (富山県立大学)、及び江藤敬太郎氏 (新新薬品工業株) に感謝の意を表す。