

紹 介

家庭薬研究 NO. 33 2014 に要旨掲載しておりました

「市販外用医薬品における皮膚安全性評価法の検討

(株式会社池田模範堂 堀田氏ほか)」の原著が、

以下のとおり掲載されましたのでご紹介いたします。

K. Horita, C. Tanoue, M. Yasoshima, T. Ohtani and K. Matsunaga

Study of the usefulness of patch testing and use test to predict the safety of commercial topical drugs ; Journal of dermatology., 41, 505-513(2014)

HPLC 法の分析時間短縮化に関する検討 (第 7 報)
— 無コウイ大建中湯エキスの [6] - ショーガオール定量法についての基礎的検討 —

**Study on shortening of analysis time in high performance liquid
Chromatography.VII.
- Fundamental study on quantification of [6] - Shogaol in Mukoi - Daikenchuto Extract -**

堀井 周文	クラシエ製薬株式会社	竹脇 奈々子	株式会社パナケイア製薬
Chikafumi HORII	Kracie Pharma, Ltd.	Nanako TAKEWAKI	Panakeia Pharmaceutical Co., Ltd.
田中 啓介	クラシエ製薬株式会社	奥野 康之	株式会社廣貴堂
Keisuke TANAKA	Kracie Pharma, Ltd.	Yasuyuki OKUNO	Kokando Co., Ltd.
大根谷 章浩	小太郎漢方製薬株式会社	永井 喜美	株式会社延寿堂
Akihiro DAIKONYA	Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.	Kimi NAGAI	Enjudo Co., Ltd.
古寺 篤子	小太郎漢方製薬株式会社	菊池 菜々香	第一薬品工業株式会社
Atsuko KODERA	Kotaro Pharmaceutical Co., Ltd.	Nanaka KIKUCHI	Daiichi Yakuhin Kogyo Co., Ltd.
横田 洋一	富山県薬事研究所		
Yoichi YOKOTA	Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research		

緒 言

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があり、1 検体当たりの分析時間の短縮化が求められている。これまで当部会では、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に使用するカラムを第十六改正日本薬局方 (JP 16) 等の公定書で汎用される粒径 5 μm 、内径 4.6 mm、長さ 150 mm (以下、150 mm カラムと略す) のカラムから粒径 3 μm 、内径 4.6 mm、長さ 75 mm のカラム (以下、75 mm カラムと略す) に変更することで分析時間の短縮化を図ってきた¹⁻⁸⁾。本年度は、JP 16 に記載されている分析法で保持時間が約 30 分と長く、品質試験の現場においても分析時間の短縮が望まれる無コウイ大建中湯エキスの [6] - ショーガオールの分析に着目し、調製したエキスを用いて分析時間の短縮化の基礎的な検討を行ったので報告する。

実験方法

1. 実験 I : カラムの選抜

1) 試薬及び実験材料

局方生薬試験用 [6] - ショーガオール	Lot. AWR3744	和光純薬工業株式会社
局方生薬試験用 [6] - ギンゲロール	Lot. TLL2111	和光純薬工業株式会社
日局ニンジン	Lot. 220106	製造販売元 株式会社延寿堂 発売元 池田屋安兵衛商店
日局サンショウ	Lot. 110512	高砂薬業株式会社
日局カンキョウ*	Lot. 051613	高砂薬業株式会社

*試験成績書より [6] - ショーガオール含量は 0.147%

2) エキスの調製方法 (「医療用漢方エキス製剤の取扱いについて」⁹⁾を参照にして調製)

無コウイ大建中湯エキス

土瓶に日局サンショウ 4 g、日局ニンジン 6 g、日局カンキョウ 10 g 及び生薬量の 20 倍量とした水 400 mL を加え、蓋がない状態で電気コンロにて約 30 分加熱抽出後、熱時ガーゼろ過を行い 200 mL の抽出液を得た。これを 2 回繰り返して得られた湯剤を合わせ、均一とした後、2 日間真空凍結乾燥を行ったものを無コウイ大建中湯エキスとした。

無コウイ大建中湯カンキョウブランクエキス

土瓶に日局サンショウ 8 g、日局ニンジン 12 g 及び生薬量の 20 倍量とした水 400 mL を加え、蓋がない状態で電気コンロにて約 30 分加熱抽出後、熱時ガーゼろ過を行い 200 mL の抽出液を得た。これを 2 回繰り返して得られた湯剤を合わせ、均一とした後、2 日間真空凍結乾燥を行ったものを無コウイ大建中湯カンキョウブランクエキス粉末 (以下、カンキョウブランクエキスと略す) とした。

3) 標準溶液及び試料溶液

JP 16 無コウイ大建中湯エキスの [6]- ショーガオール定量法の項に従い、上記の試料を用いて、以下の標準溶液及び試料溶液を調製した。なお、調製した標準溶液および試料溶液は各社同一のものを使用した。

[6]- ショーガオール標準溶液

定量用 [6]- ショーガオール約 10 mg を精密に量り、薄めたメタノール (3 → 4) に溶かして正確に 100 mL とした。この液 10 mL を正確にとり、薄めたメタノール (3 → 4) を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とした。

[6]- ショーガオール・[6]- ギンゲロール混合標準溶液

[6]- ショーガオール約 10 mg を精密に量り、薄めたメタノール (3 → 4) に溶かして正確に 100 mL とした。同様に [6]- ギンゲロールを約 10 mg を精密に量り、薄めたメタノール (3 → 4) に溶かして正確に 100 mL とした。これらの液、10 mL ずつを正確にとり、薄めたメタノール (3 → 4) を加えて正確に 50 mL とし、混合溶液とした。

無コウイ大建中湯エキス及びカンキョウブランクエキス試料溶液

エキス粉末約 0.5 g を精密に量り、薄めたメタノール (3 → 4) 50 mL を正確に加えて 15 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とした。

4) 試験方法

[6]- ショーガオール標準溶液、[6]- ショーガオール・[6]- ギンゲロール混合標準溶液、無コウイ大建中湯エキス及びカンキョウブランクエキス試料溶液に対し、150 mm カラムで 1 社 (A 社) で分析を行った。使用したカラムを Table 1 に示す。評価に当たっては、JP 16 のシステム適合性に従い、再現性、シンメトリ係数および理論段数について確認を行った上で、分離度については、[6]- ショーガオールと [6]- ショーガオールの類縁体である [6]- ギンゲロールとの分離度をこれら 2 種の混合溶液から算出し、さらに無コウイ大建中湯エキスの試料溶液から直前の未同定成分との分離度を算出しカラムの性能を評価した。また、[6]- ショーガオールの含量についても評価した。

Table 1 実験 I に使用したカラム

カラム名	メーカー
Mightysil RP - 8 GP*	関東化学
YMC - Pack C8	YMC
Inertsil C8 - 3	ジーエルサイエンス
L-column C8	化学物質評価研究機構
Develosil C8 - UG - 5	野村化学

* Mightysil RP - 8 GP は日本薬局方技術情報 2011 に記載。

試験条件

検出器： 紫外吸光度計 (測定波長 225 nm)
 カラム温度： 50 °C
 移動相： シュウ酸二水和物 0.1 g を水 600 mL に溶かした後、アセトニトリル 400 mL を加える。
 流量： 毎分 1.0 mL
 注入量： 20 µL

2. 実験 II : 分析時間短縮化の検討

日本薬局方技術情報 2011 に記載されている Mightysil RP - 8 GP の 150 mm カラムを対照カラムとし、実験 I で選抜したカラムの 75 mm カラム (Table 2) を使用し、各社それぞれで分析を行った。評価対象は実験 I と同様であり、分析時間を短縮しても良好に分析が可能であるか評価を行った。

Table 2 分析に用いた 150 mm カラム及び 75 mm カラム

カラム名	サイズ	メーカー
Mightysil RP - 8 GP	4.6 × 150 mm	関東化学
対照カラム	粒径 5 µm	
Inertsil C 8 - 3	4.6 × 75 mm	ジーエルサイエンス
YMC - Pack C 8	粒径 3 µm	YMC
Mightysil RP - 8 GP		関東化学

分析機器

A 社 : L - 7000 (日立ハイテクノロジーズ製)
 B 社 : LC 20 AD Prominence (島津製作所製)
 C 社 : LC 20 AD Prominence (島津製作所製)
 D 社 : Alliance @ e2695 (ウォータース製)
 E 社 : LC 1260 infinity (アジレントテクノロジー製)
 F 社 : Alliance @ e2695 (ウォータース製)

実験結果

1. 実験 I : カラムの選抜

Mightysil RP - 8 GP の 150 mm カラムにおける分析結果のクロマトグラムの一例を Fig. 1 に示す。保持時間約 32 分に [6] - ショーガオールのパークが認められ、また、カンキョウブランクエキス試料溶液から [6] - ショーガオールの保持時間にパークは検出されなかったことから、特異性が確認された。各カラムの分析結果を Table 3 に示した。この結果より、検討を行った 5 種すべてのカラムにおいて 5000 段以上の理論段数と 1.5 以下のシンメトリー係数が得られており、JP 16 のシステム再現性の相対標準偏差も 1.5% 以下を満たし、保持時間や含量に差が無いことを確認した。分離度については [6] - ショーガオールとの類縁体である [6] - ギングロールとの分離度、及び [6] - ショーガオールの直前の未同定成分との分離度にも問題がないことを確認した。これらの結果から理論段数や直前の未同定成分との分離度が良好な Mightysil

RP - 8 GP、YMC - Pack C 8、Inertsil C 8 - 3 について 75 mm カラムを検討することとした。

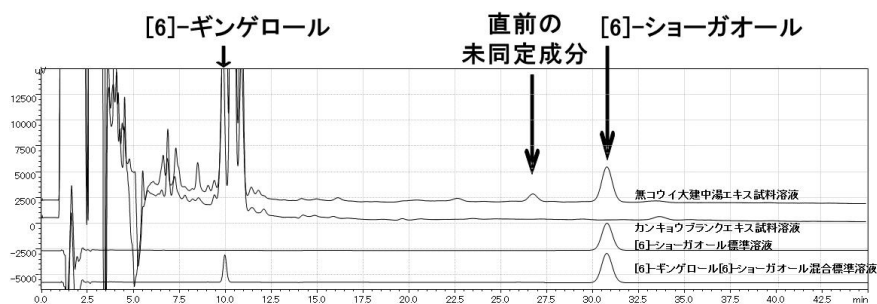


Fig.1 150 mm カラム (Mightysil RP - 8 GP)のクロマトグラム

Table 3 150 mm カラムにおける無コウイ大建中湯エキス中の [6] - ショーガオールの分析結果 (A 社)

カラム名	保持時間 (min)	圧力 (MPa)	相対標準偏差	シメトリ係数	理論段数	分離度 ^{a)}	分離度 ^{b)}	含量 (mg/day)
Mightysil RP - 8 GP	31.8	3.9	0.69	0.97	9634	25.5	4.05	0.60
YMC - Pack C 8	28.4	5.1	0.88	1.00	10046	25.1	4.26	0.57
Inertsil C 8 - 3	32.8	2.9	0.54	0.95	8951	23.9	4.31	0.62
L - column C 8	24.1	3.3	0.53	0.87	9245	23.0	3.90	0.60
Develosil C 8 - UG - 5	32.4	4.7	0.10	0.90	6870	21.8	3.47	0.60

^{a)} [6] - ギンゲロールとの分離度を示す。 ^{b)} 直前の未同定成分との分離度を示す。

2. 実験 II : 分析時間短縮化の検討

いずれの 75 mm カラムも、5000 段以上の理論段数と 1.5 以下のシメトリ係数を示し、相対標準偏差も 1.5% 以下を示した。よって、JP 16 のシステム適合性およびシステム再現性を満たすことが判明した。また、[6] - ショーガオールの直前にある未同定成分のピークについて分離度 1.5 以上を満たし、[6] - ギンゲロールとの分離度も実験 I と同様の結果であった。含量についても対照カラムと同じ値であり、定量には問題がないことが確認された (Table 4)。無コウイ大建中湯エキス中の [6] - ショーガオールの含量については対照の 150 mm カラム及び 75 mm カラムのいずれにおいても各社で約 0.6 mg/day であった。

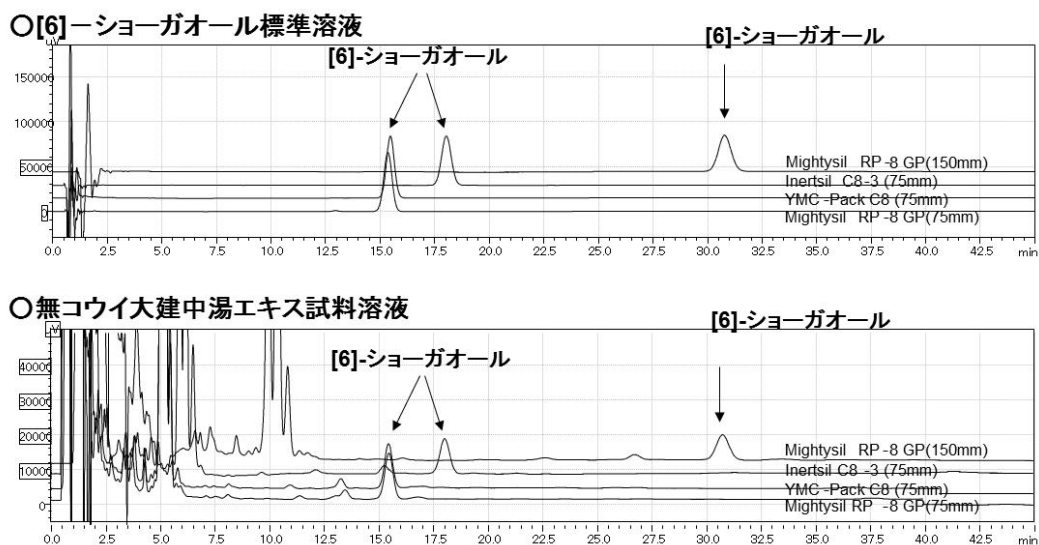


Fig. 2 150 mm と各種 75 mm カラムで [6] - ショーガオールを分析したクロマトグラムの比較

(上: [6] - ショーガオール標準溶液、下: 無コウイ大建中湯エキス試料溶液) (B 社)

Table 4 対照カラム及び 75 mm カラムにおける無コウイ大建中湯エキス中の [6]- ショーガオール分析

カラム名	保持時間 (min)	圧力 (MPa)	相対標準偏差	シフト係数	理論 段数	分離度 ^{a)}	分離度 ^{b)}	含量 (mg/day)	分析 担当
Mightysil RP - 8 GP (4.6×150 mm, 5 μm) 対照カラム	30.8	7.0	0.33	1.04	12634	28.4	4.12	0.54	B
	30.3	3.9	0.08	1.03	12164	28.2	4.00	0.61	C
	35.2	7.5	0.02	1.02	11722	28.4	3.83	0.58	D
	29.3	4.7	0.10	1.05	11428	27.0	3.84	0.58	E
	28.3	3.9	0.24	1.03	12077	27.6	3.80	0.62	F
Inertsil C 8 - 3 (4.6×75 mm, 3 μm)	18.0	7.7	0.10	1.02	7225	21.8	3.67	0.57	B
	18.5	4.6	0.14	1.03	7094	21.7	3.60	0.62	C
	20.6	7.3	0.03	1.04	6584	21.2	3.29	0.60	D
	17.4	5.4	0.10	1.04	6754	21.0	3.52	0.61	E
	16.5	4.6	0.18	1.02	6609	20.4	3.19	0.63	F
YMC - Pack C 8 (4.6×75 mm, 3 μm)	15.5	9.1	0.04	1.02	8036	23.1	3.50	0.59	B
	15.4	6.2	0.12	1.03	7905	22.7	3.44	0.61	C
	17.5	7.1	0.02	1.02	7747	22.6	3.34	0.59	D
	15.1	6.9	0.10	1.01	8085	22.9	3.44	0.61	E
	14.0	6.1	0.76	1.02	8140	22.3	3.10	0.62	F
Mightysil RP - 8 GP (4.6×75 mm, 3 μm)	15.5	7.6	0.56	1.03	7751	21.9	3.30	0.60	B
	15.8	4.8	0.05	0.96	6732	21.3	2.79	0.65	C
	20.6	5.8	0.09	0.98	6495	21.0	3.29	0.60	D
	14.7	5.3	0.10	1.00	7425	21.7	2.94	0.61	E
	14.1	4.6	0.28	1.00	7650	21.6	2.75	0.61	F

^{a)}[6]- ギンゲロールとの分離度を示す。 ^{b)}直前の未同定成分との分離度を示す。

考 察

無コウイ大建中湯エキス中の [6]- ショーガオール分析において、150 mm カラムから 75 mm カラムに変更することにより、分析時間を約半分に短縮することができた。また、それぞれのカラムの特性としては、YMC - Pack C 8 および Mightysil RP - 8 GP は [6]- ショーガオールに対して強く、保持時間の延長傾向が見られた。

なお、無コウイ大建中湯エキス中の [6]- ショーガオールの規格値は、JP 16 で 1.4 mg/day - 4.2 mg/day とされているが、今回の無コウイ大建中湯エキスの定量値は 0.6 mg/day と低い値を示した。本検討で使用したカンキョウの [6]- ショーガオール含量は 0.147% であり、日局カンキョウの規格値 0.1% を満たしていることを考慮すると、この主な原因は、実験で使用したエキス粉末の調製にあたり、20 倍量の水を用いて約 30 分の加熱抽出を行ったことや、2 日間の真空凍結乾燥による [6]- ショーガオールの揮発によるものと考えられた。JP 16 の [6]- ショーガオールの規格に適合するエキスの調製については今後の検討課題ではあるが、今回、このエキスを用いた基礎的検討の結果、良好な含量の再現性が得られたことから、JP 16 の [6]- ショーガオール規格適合エキスについても 75 mm カラムを使用できることが示唆された。

引用文献

- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) 永井喜美ら：HPLC法の分析時間短縮化に関する検討ー生薬成分についてー
家庭薬研究 No.28、28 - 34 (2009).
- 4) 安藤英広ら：HPLC法の分析時間短縮化に関する検討(第2報)ー生薬成分についてー
家庭薬研究 No.29、23 - 30 (2010).
- 5) 堀井周文ら：HPLC法の分析時間短縮化に関する検討(第3報)ー生薬成分についてー
家庭薬研究 No.30、31 - 43 (2011).
- 6) 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)ー生薬成分についてー
家庭薬研究 No.31、61 - 69 (2012).
- 7) 前田典子ら：HPLC法の分析時間短縮化に関する検討(第5報)ー生薬成分についてー
家庭薬研究 No.32、19 - 27 (2013).
- 8) 野本有紗ら：HPLC法の分析時間短縮化に関する検討(第6報)ー生薬成分についてー
家庭薬研究 No.33、19 - 27 (2014).
- 9) 厚生省薬務局審査第一、第二課長通知、昭和60年5月31日、薬審二第120号(1985).

攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究[Ⅲ]

Studies on orally disintegrating tablets manufacturing by agitation granulation [Ⅲ]

和田直久 島谷隆夫 川岸貴博 伊東宏子 木村隆仁

Naohisa WADA Takao SHIMATANI Takahiro KAWAGISHI

Hiroko ITO 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

概要

今回我々は、新たに開発した口腔内崩壊錠の、製剤処方に伴う許容性を検証することを目的に、プラセボ製剤を用い、本製剤の添加剤(賦形剤、結合剤、崩壊剤)を種々選択して配合した錠剤について、それぞれ錠剤物性の評価を行った。その結果、本製剤技術を基に、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、矯味剤として知られるタンニン酸とを添加することにより、本製剤の構成成分を種々変更した錠剤において、崩壊性及び吸水性に対する優れた改善効果が認められた。

Introduction

The dosage forms of oral solid preparations including tablets, capsules, granules, powders and the like are generally known in the field of pharmaceuticals. However, there is a big problem in terms of patient compliance and adherence that it is difficult for elderly people and children, patients with dysphagia, bedridden patients or patients whose water intake has been limited to take medicines because each of these dosage forms is required water at the use of them. In recent years, to improve patient compliance and adherence, orally disintegrating tablets which can disintegrate with saliva in the oral cavity or a small amount of water have been developed as tablets which can be taken easily and safely.

According to the classification of Masuda *et al.*¹⁾, orally disintegrating tablets can fall into 3 categories based on technology concept: molded tablet preparation, wet type tablet preparation and ordinary tablet preparation. Moreover, ordinary tablet preparation can fall into 3 categories: preparation with additives having high formability, creative preparation of decay mechanism, porous molding preparation. There have been many problems to be solved in terms of versatility because they are required specific manufacturing method and complicated manufacturing process to improve moldability, disintegration and water absorption^{2),3)}. However, we already have discovered oral disintegrating tablets having excellent moldability, disintegration and water absorption, produced through the agitation granulation, used as the general-purpose manufacturing methods, added povidone or hydroxypropylcellulose used as

water-soluble binder together with tannic acid used as a taste masking agent in the formulation^{4),5)}. In addition, it was confirmed that each of tablet properties remains even under severe conditions when temporal stability of orally disintegrating tablets prepared according to the formulation were examined^{6),7)}.

In the study, the excellent disintegration and fast water absorption was found when the impact on tablet properties with tannic acid was examined about tablets which consist of various additives (excipient, binder and disintegrator).

Method

1. Sample

The list of equipment used in the study is shown in table 1.

Table 1. Sample

Application	Compounding sample	Manufacturer
Water-soluble binder	Povidone	ISP (Japan) Co., Ltd.
	Hydroxypropylcellulose	Nippon Soda Co., Ltd.
Excipient	D-Mannitol	Roquette (Japan) Co., Ltd. Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.
	Lactose hydrate	DMV-Fonterra Excipients Co., Ltd.
Binder	Magnesium aluminometasilicate	Fuji Chemical Industry Co., Ltd.
	Synthetic aluminum silicate	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.
	Light anhydrous silicic acid	Fuji Silysia Chemical Co., Ltd.
	Calcium silicate	Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.
Disintegrator	Crospovidone	BASF (Japan) Co., Ltd.
	Croscarmellose sodium	Asahi Kasei Chemicals Corporation
	Carmellose calcium	Nichirin Chemical Industries Co., Ltd.
	Carmellose	Nichirin Chemical Industries Co., Ltd.
Algeficient	I-Menthol	Koshiro Co., Ltd.
High-sweetness sweetener	Aspartame	Ajinomoto Co., Ltd.
Taste masking agent	Citric acid hydrate	Satuma Kako Co., Ltd.
	Tannic acid	Fuji Chemical Industry Co., Ltd.
Lubricant	Magnesium stearate	Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.

2. Equipment

The list of equipment used in the study is shown in table 1.

Table 2. Equipment

Name	Manufacturer	Model
Agitation granulator	Okada Seiko Co., Ltd.	Mechanomill MM-20N
Shelf dryer	Kimura Kagaku Kikai Co., Ltd.	Fast dryer
Rotary Tablet Press	Kikusui Seisakusho Co., Ltd.	VELA5
Tablets Hardness Tester	Toyama Sangyo Co., Ltd.	TH-303MP
Disintegration tester	Toyama Sangyo Co., Ltd.	NT-40H

3. Formulation and preparation method (Placebo)

Based on the component of preparation formulation shown in Table 3-7, after povidone or hydroxypropylcellulose and D-mannitol or lactose hydrate were mixed in the agitation granulator, the mixture was granulated by adding gradually a solution dissolving tannic acid in an adequate anhydrous ethanol or an adequate anhydrous ethanol. After drying the granule in a shelf dryer, it was subjected to particle size regulation. After other additives were added and mixed, tablets having 8.5 mm of tablet diameter and 240 mg of tablet weight were obtained by using a rotary

tablet press at about 8 kN of tableting pressure.

Table 3. Placebo formulation (A)

Formulation No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Povidone	12.0	12.0	12.0	12.0	—	—	—	—
Hydroxypropylcellulose	—	—	—	—	12.0	12.0	12.0	12.0
Tannic acid	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-Mannitol	510.6	516.6	—	—	510.6	516.6	—	—
Lactose hydrate	—	—	510.6	516.6	—	—	510.6	516.6
Magnesium aluminometasilicate	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Crospovidone	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Aspartame	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
I-Menthol	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Citric acid hydrate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Magnesium stearate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Total weight (g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

Table 4. Placebo formulation (B)

Formulation No.	1	2	9	10	11	12	13	14
Povidone	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Tannic acid	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-Mannitol	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
Magnesium aluminometasilicate	9.0	9.0	—	—	—	—	—	—
Synthetic aluminum silicate	—	—	9.0	9.0	—	—	—	—
Light anhydrous silicic acid	—	—	—	—	9.0	9.0	—	—
Calcium silicate	—	—	—	—	—	—	9.0	9.0
Crospovidone	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Aspartame	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
I-Menthol	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Citric acid hydrate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Magnesium stearate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Total weight (g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

Table 5. Placebo formulation (C)

Formulation No.	5	6	15	16	17	18	19	20
Hydroxypropylcellulose	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Tannic acid	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-Mannitol	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
Magnesium aluminometasilicate	9.0	9.0	—	—	—	—	—	—
Synthetic aluminum silicate	—	—	9.0	9.0	—	—	—	—
Light anhydrous silicic acid	—	—	—	—	9.0	9.0	—	—
Calcium silicate	—	—	—	—	—	—	9.0	9.0
Crospovidone	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Aspartame	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
I-Menthol	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Citric acid hydrate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Magnesium stearate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Total weight (g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

Table 6. Placebo formulation (D)

Formulation No.	1	2	21	22	23	24	25	26
Povidone	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Tannic acid	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-Mannitol	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
Magnesium aluminometasilicate	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Crospovidone	30.0	30.0	—	—	—	—	—	—
Croscarmellose sodium	—	—	30.0	30.0	—	—	—	—
Carmellose calcium	—	—	—	—	30.0	30.0	—	—
Carmellose	—	—	—	—	—	—	30.0	30.0
Aspartame	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
I-Menthol	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Citric acid hydrate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Magnesium stearate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Total weight (g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

Table 7. Placebo formulation (E)

Formulation No.	5	6	27	28	29	30	31	32
Hydroxypropylcellulose	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Tannic acid	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-Mannitol	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
Magnesium aluminometasilicate	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Crospovidone	30.0	30.0	—	—	—	—	—	—
Croscarmellose sodium	—	—	30.0	30.0	—	—	—	—
Carmellose calcium	—	—	—	—	30.0	30.0	—	—
Carmellose	—	—	—	—	—	—	30.0	30.0
Aspartame	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
I-Menthol	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Citric acid hydrate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Magnesium stearate	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Total weight (g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

4. Measurement method

1) Hardness test

The tablet hardness was determined by using tablets hardness tester (n = 10).

2) Disintegration test

According to “the disintegration testing method” stipulated in the Japanese Pharmacopoeia 16th edition, the tablet disintegration time was determined by using disintegration tester. Water was used as a test solution and the tablet disintegration time was determined without disk (n = 6).

3) Absorption test

As shown figure 1, after fully soaking an insoluble paper folded in four with 6 mL of water in 6.5 cm of petri dish, one tablet was put on the paper and the time taken to wet whole tablet was measured (n = 3)⁸⁾.

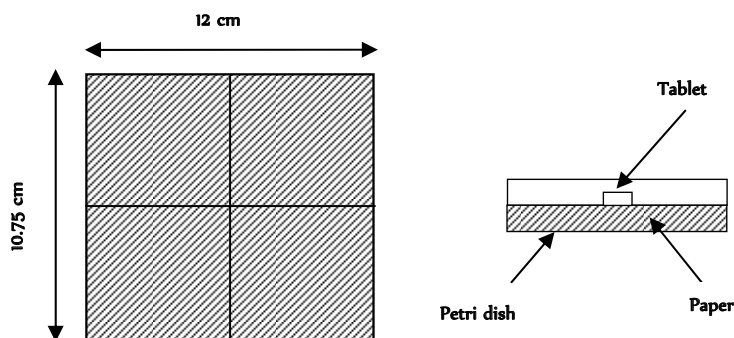


Fig. 1. Absorption test method

Results and Discussion

Various additives such as povidone and hydroxypropylcellulose which are water-soluble binder, D-mannitol or lactose hydrate which are excipients, magnesium aluminometasilicate, synthetic aluminum silicate, light anhydrous silicic acid or calcium silicate which are binders, crospovidone, croscarmellose sodium, carmellose calcium or carmellose which are disintegrators were added in the placebo formulations, and the effects on the tablet properties with tannic acid were evaluated.

1. The effect on physical properties resulting from the change of excipient

Table 8 and figures 2-4 showed physical properties when povidone was used as water-soluble binder and D-mannitol as excipient. As for No. 1 formulation, the result showed 8 seconds for disintegration time, 9 seconds for absorption time and 53 N for hardness. On the other hand, as for No. 2 formulation which contained no tannic acid, the result showed 40 seconds for disintegration time and 32 seconds for absorption time. The same table and figures showed physical properties when lactose hydrate is used as excipient. As for No. 3 formulation, the result showed 14 seconds for disintegration time, 15 seconds for absorption time and 53 N for hardness. On the other hand, as for No. 4 formulation which contained no tannic acid, the result showed 46 seconds for disintegration time and 44 seconds for absorption time.

The same table and figures showed physical properties when hydroxypropylcellulose was used as water-soluble binder and D-mannitol as excipient. As for No. 5 formulation, the result showed 8 seconds for disintegration time, 11 seconds for absorption time and 51 N for hardness. On the other hand, as for No. 6 formulation which contained no tannic acid, the result showed 19 seconds for disintegration time and 307 seconds for absorption time. The same table and figures showed physical properties when lactose hydrate was used as excipient. As for No. 7 formulation, the result shows 8 seconds for disintegration time, 11 seconds for absorption time and 59 N for hardness. On the other hand, as for No. 8 formulation which contained no tannic acid, the result showed 48 seconds for disintegration time and 169 seconds for absorption time.

Table 8. Physical properties of placebo formulation (A)

Formulation No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Hardness (N) (Average)	53	63	53	62	51	64	59	57
Disintegration time (Sec.) (Average)	8	40	14	46	8	19	8	48
Absorption time (Sec.) (Average)	9	32	25	44	11	307	11	169

■ : Tannic acid (1.0%)

□ : No tannic acid

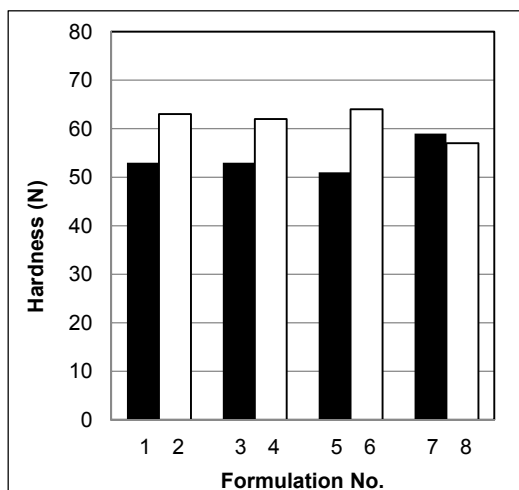


Fig. 2. Hardness test (A)

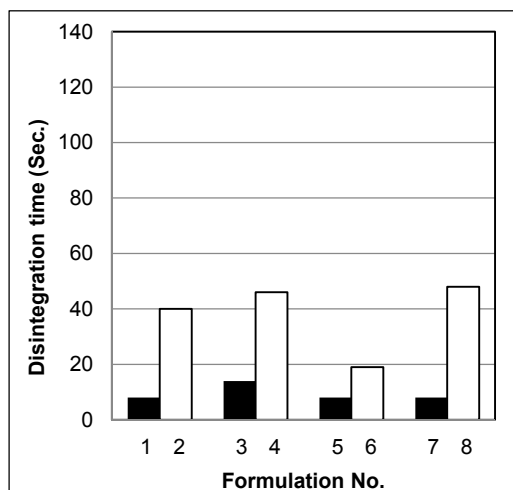


Fig. 3. Disintegration test (A)

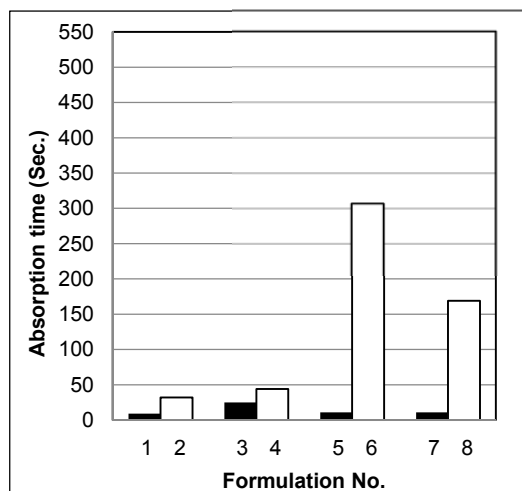


Fig. 4. Absorption test (A)

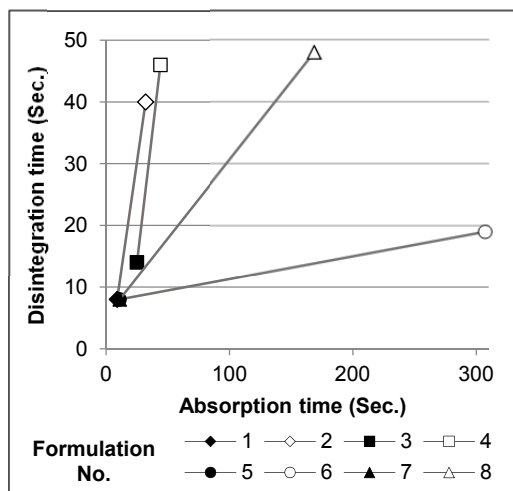


Fig. 5. Property correlation of disintegration time and absorption time (A)

From the result, even if D-mannitol which is sugar alcohol or lactose hydrate which is sugar was added as excipient, it was implied that disintegration time and absorption time were shortened and had good disintegration property and fast water absorption by adding povidone or hydroxypropylcellulose which is water-soluble binder and tannic acid.

2. The effect on physical properties resulting from the change of binder

Table 9 (including the result of formulation No. 1 and No. 2) and figures 6-8 show physical properties when povidone is used as water-soluble binder. As for formulation No. 9, No. 11 and No. 13, the result showed 11 seconds, 12 seconds and 11 seconds for disintegration time, 9 seconds, 12 seconds and 11 seconds for absorption time and 68 N, 63 N and 63 N for hardness respectively. On the other hand, as for formulation No. 10, No. 12 and No. 14 which contain no tannic acid, the result showed 39 seconds, 40 seconds and 42 seconds for disintegration time and 46 seconds, 40 seconds and 43 seconds for absorption time respectively. It turned out that they had bad disintegration and water absorption compared to the formulations which contain tannic acid.

Table 9. Physical properties of placebo formulation (B)

Formulation No.	1	2	9	10	11	12	13	14
Hardness (N) (Average)	53	63	68	74	63	72	63	64
Disintegration time (Sec.) (Average)	8	40	11	39	12	40	11	42
Absorption time (Sec.) (Average)	9	32	9	46	12	40	11	43

■ : Tannic acid (1.0%)

□ : No tannic acid

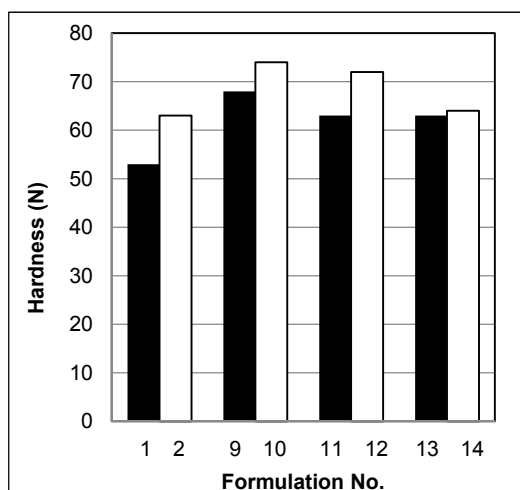


Fig. 6. Hardness test (B)

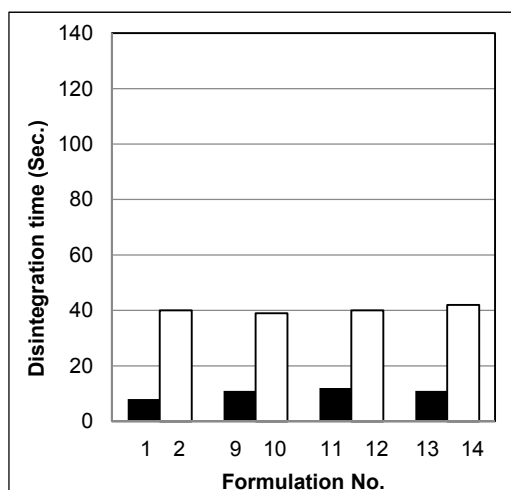


Fig. 7. Disintegration test (B)

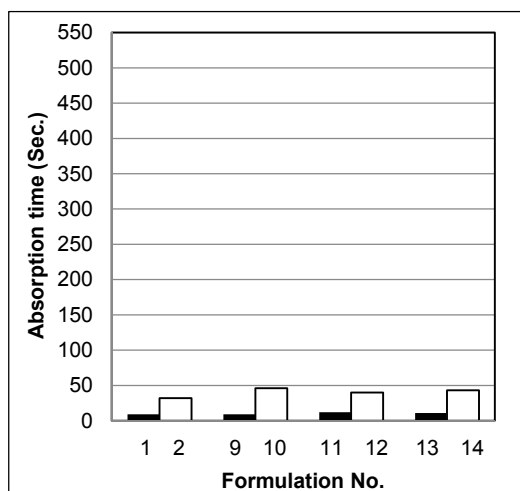


Fig. 8. Absorption test (B)

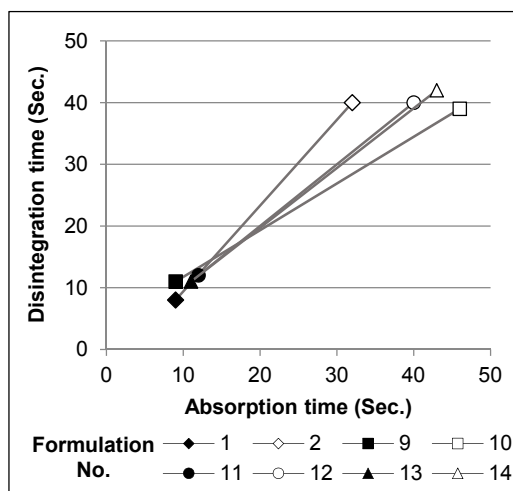


Fig. 9. Property correlation of disintegration time and absorption time (B)

Table 10 (including the result of formulation No. 5 and No. 6) and figures 10-12 show physical properties when hydroxypropylcellulose is used as water-soluble binder. As for formulation No. 15, No. 17 and No. 19, the result showed 9 seconds, 9 seconds and 11 seconds for disintegration time, 9 seconds, 11 seconds and 12 seconds for absorption time and 68 N, 67 N and 61 N for hardness respectively. On the other hand, as for formulation No. 16, No. 18 and No. 20 which contain no tannic acid, the result showed 20, 18 and 19 seconds for disintegration time and 203 seconds, 209 seconds and 182 seconds for absorption time respectively. It turned out that they had bad disintegration and water absorption compared to the formulations which contain tannic acid.

Table 10. Physical properties of placebo formulation (C)

Formulation No.	5	6	15	16	17	18	19	20
Hardness (N) (Average)	51	64	68	66	67	69	61	63
Disintegration time (Sec.) (Average)	8	19	9	20	9	18	11	19
Absorption time (Sec.) (Average)	11	307	9	203	11	209	12	182

■ : Tannic acid (1.0%)

□ : No tannic acid

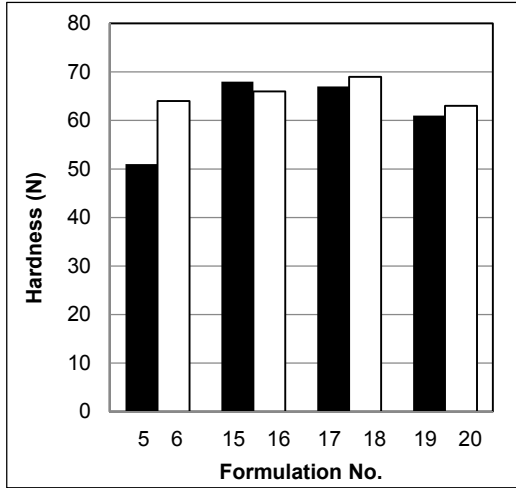


Fig. 10. Hardness test (C)

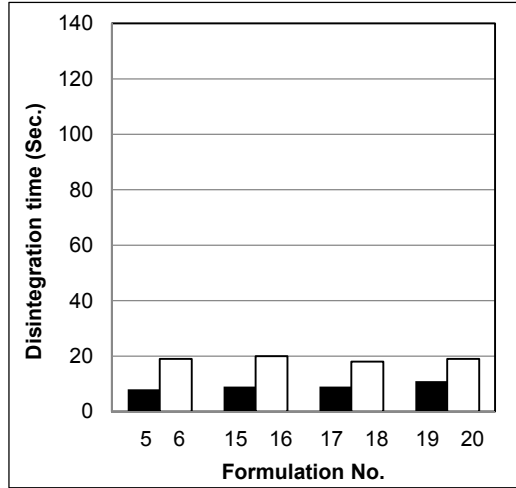


Fig. 11. Disintegration test (C)

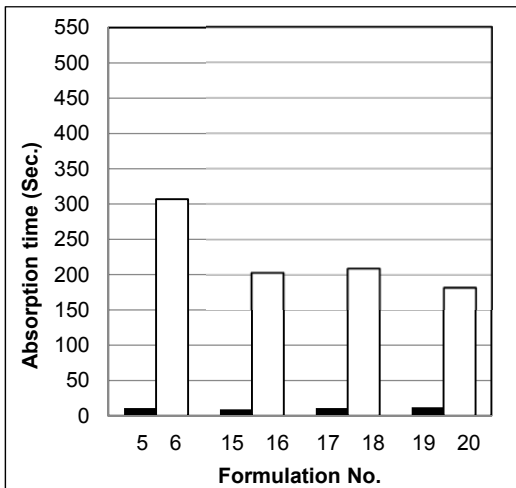


Fig. 12. Absorption time (C)

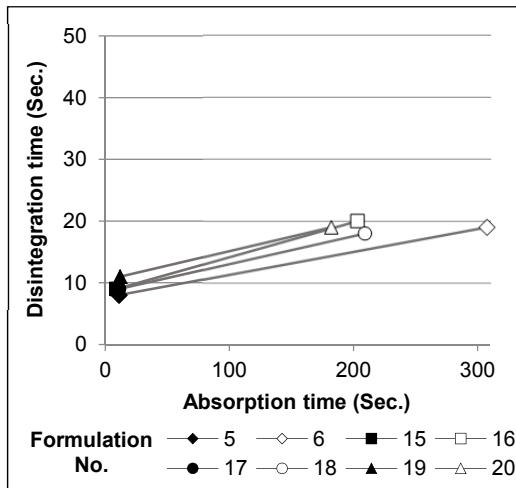


Fig. 13. Property correlation of disintegration time and absorption time (C)

From the result, even if any of magnesium aluminometasilicate, synthetic aluminum silicate, light anhydrous silicic acid and calcium silicate was added as binder, it was implied that disintegration time and absorption time were shortened and had better disintegration and water absorption by adding povidone or hydroxypropylcellulose which is water-soluble binder and tannic acid, shown in figures 9 and 13.

3. The effect on physical properties resulting from the change of disintegrator

Table 11 (including the result of formulation No. 1 and No. 2) and figure 14-16 show physical properties when povidone is used as water-soluble binder. As for formulation No. 21, No. 23 and No. 25, the result showed 16 seconds, 28 seconds and 20 seconds for disintegration time, 22 seconds, 63 seconds and 37 seconds for absorption time and 59 N, 54 N and 52 N for hardness respectively. On the other hand, as for formulation No. 22, No. 24 and No. 26 which contain no tannic acid, the result showed 65 seconds, 121 seconds and 86 seconds for disintegration time and 98 seconds, 120 seconds and 66 seconds for absorption time respectively. It turned out that they had bad disintegration and water absorption compared to the formulations which contain tannic acid.

Table 11. Physical properties of placebo formulation (D)

Formulation No.	1	2	21	22	23	24	25	26
Hardness (N) (Average)	53	64	59	74	54	67	52	69
Disintegration time (Sec.) (Average)	8	40	16	65	28	121	20	86
Absorption time (Sec.) (Average)	9	32	22	98	63	120	37	66

■ : Tannic acid (1.0%)

□ : No tannic acid

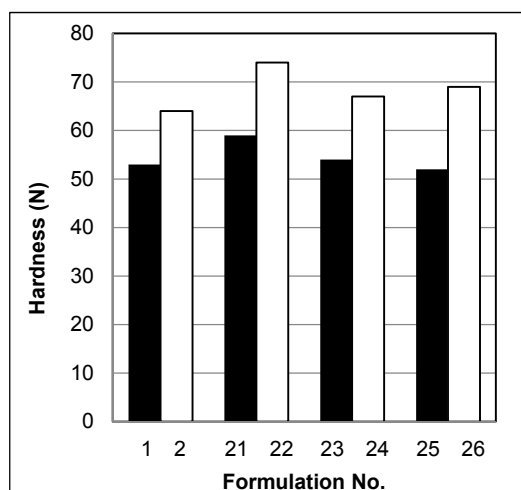


Fig. 14. Hardness test (D)

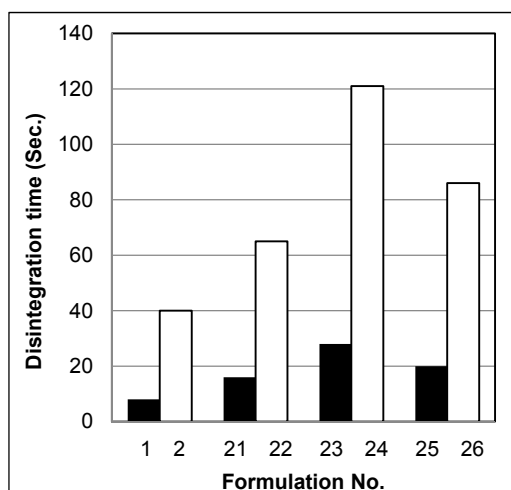


Fig. 15. Disintegration test (D)

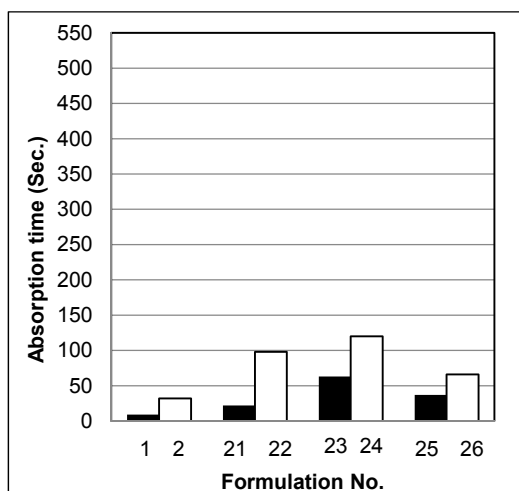


Fig. 16. Absorption test (D)

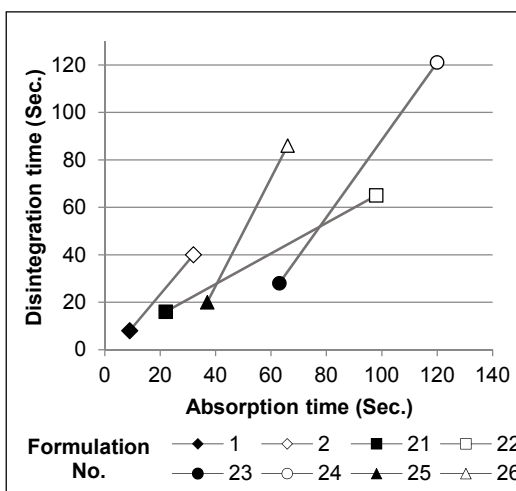


Fig. 17. Property correlation of disintegration time and absorption time (D)

Table 12 (including the result of formulation No. 5 and No. 6) and figures 17-19 show physical properties when hydroxypropylcellulose is used as water-soluble binder. As for formulation No. 27, No. 29 and No. 31, the result showed 14 seconds, 27 seconds and 21 seconds for disintegration time, 25 seconds, 73 seconds and 42 seconds for absorption time and 51 N, 55 N and 49 N for hardness respectively. On the other hand, as for formulation No. 28, No. 30 and No. 32 which contain no tannic acid, the result showed 31 seconds, 36 seconds and 27 seconds for disintegration time and 346 seconds, 538 seconds and 270 seconds for absorption time respectively. It turned out that they had bad disintegration and water absorption compared to the formulations which contain tannic acid.

Table 12. Physical properties of placebo formulation (E)

Formulation No.	5	6	27	28	29	30	31	32
Hardness (N) (Average)	51	64	51	67	55	63	49	61
Disintegration time (Sec.) (Average)	8	19	14	31	27	36	21	27
Absorption time (Sec.) (Average)	11	307	25	346	73	538	42	270

■ : Tannic acid (1.0%)

□ : No tannic acid

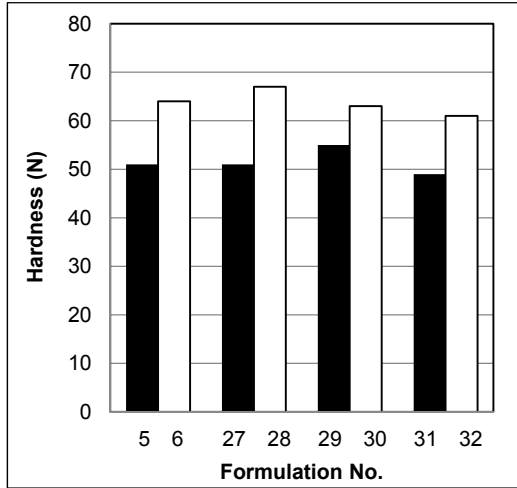


Fig. 18. Hardness test (E)

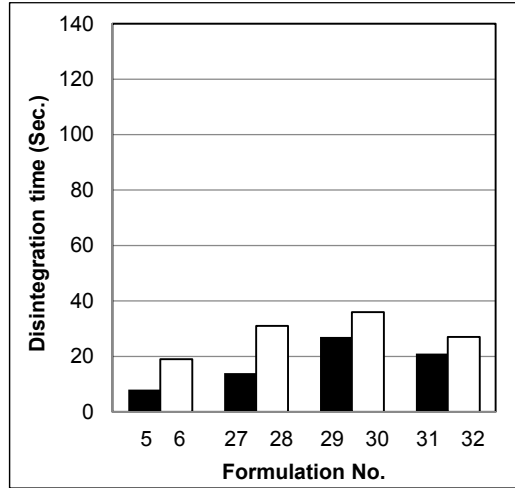


Fig. 19. Disintegration test (E)

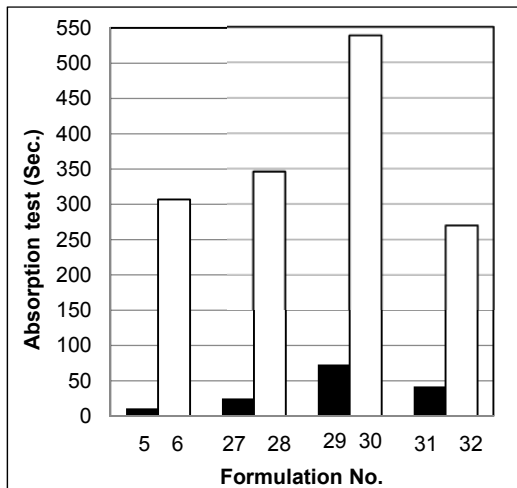


Fig. 20. Absorption test (E)

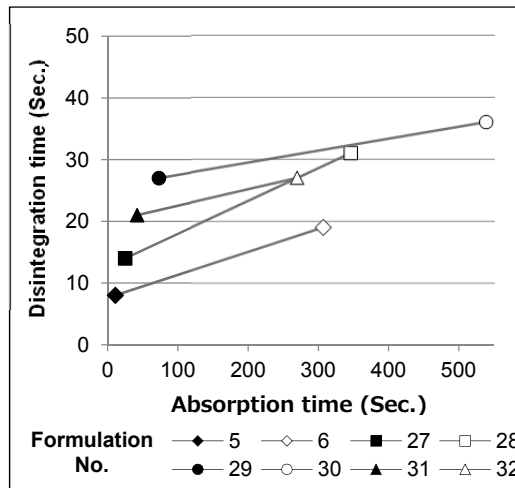


Fig. 21. Property correlation of disintegration time and absorption time (E)

From the result, even if any of crospovidone, croscarmellose sodium, carmellose calcium and carmellose was added as disintegrator, it was implied that disintegration time and absorption time were shortened and had better disintegration and water absorption by adding povidone or hydroxypropylcellulose which is water-soluble binder and tannic acid, shown in figures17 and 21.

Conclusion

In order to examine the tolerance of new orally disintegrating tablet, tablet properties were evaluated by using placebo tablets added various additives (excipient, binder and disintegrator).

As the result, excellent disintegration and fast water absorption was found about tablets added povidone or hydroxypropylcellulose which is a water-soluble binder together with tannic acid known as taste masking agent.

The technology for preparing the orally disintegrating tablet, as “howatt-technologies”, took Good Design Award (organized by Japan Institute of Design Promotion) and it was highly evaluated as the microlevel design which solved the trade-off between moldability (hardness) and disintegration (disintegration time). It is no doubt that establishing the basis of the new technology “howatt-technologies” will lead to the development of pharmaceutical fields.

Reference

- 1) Y. Masuda: Trend and formulation of orally disintegrating tablet, *PHARM TECH JAPAN*, Vol. 22 No. 3: 401-412 (2006).
- 2) Y. Masuda: Knowledge of orally disintegrating tablet you should know, *Chozai to jyoho*, 11 (11) : 1499-1506 (2005).
- 3) K. Ogata *et al.*: Evaluation on disintegration tests of rapidly-disintegrating tablets, *Iryoyakugaku*, 27 (6): 553-558 (2001).
- 4) T. Shimatani *et al.*: Studies on new orally disintegrating tablet using povidone or hydroxypropylcellulose, *PHARM TECH JAPAN*, Vol. 29 No. 1: 161-166 (2013).
- 5) T. Kawagishi *et al.*: Studies on new orally disintegrating tablets by agitation granulation, *Kateiyakukenyu*, 32: 42-49 (2013).
- 6) T. Shimatani *et al.*: Studies on new orally disintegrating tablets by agitation granulation [II], *Kateiyakukenyu*, 33: 39-52 (2014).
- 7) T. Shimatani *et al.*: Studies on new orally disintegrating tablet using povidone or hydroxypropylcellulose [II], *PHARM TECH JAPAN*, Vol. 30 No. 6: 967-974 (2014).
- 8) 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).

攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究 [IV] Studies on new orally disintegrating tablets manufacturing by agitation granulation [IV]

島谷隆夫 川岸貴博 伊東宏子 和田直久 木村隆仁

Takao SHIMATANI Takahiro KAWAGISHI Hiroko ITO

Naohisa WADA 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、高齢者・小児・幼児の患者、嚥下困難な患者、寝たきりの患者、水分摂取が制限されている患者等にとっては服用しづらいといった、コンプライアンス及びアドヒアランスの面で大きな問題があるとされている。しかし、近年では、これらの患者のコンプライアンス及びアドヒアラ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、水なしで服用、もしくは、少量の水で服用が可能な口腔内崩壊錠が相次いで開発されてきた。

増田¹⁾の分類によると、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、これらの多くは、成形性、崩壊性及び吸水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る^{2), 3)}。しかしながら、我々は既に、製剤処方中に水溶性結合剤として用いられるポビドン、又はヒドロキシプロピルセルロースと、矯味剤として用いられるタンニン酸とを併用して配合し、汎用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を見出すことができた^{4), 5)}。また、本製剤処方を基に調製された口腔内崩壊錠の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ことが確認された^{6), 7)}。

更に、本製剤処方に伴う許容性を確認することを目的に、本製剤処方を構成する添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤）を種々選択し、タンニン酸の添加による錠剤物性に及ぼす影響を検証したところ、それぞれの錠剤物性（崩壊性及び吸水性）に対し優れた改善効果が認められた⁸⁾。

そこで本研究では、本製剤処方を構成する添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤）を種々選択した錠剤について、経時的な保存安定性を検証したところ、タンニン酸の添加によって改善された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

本研究に使用した試料を表 1 に示す。

表1 使用機器

配合目的	配合物質名	メーカー名
水溶性結合剤	ポビドン	ISPジャパン
	ヒドロキシプロピルセルロース	日本曹達
賦形剤	D-マンニトール	ロケットジャパン 三菱商事フードテック
	乳糖水和物	DMV-Fonterra Excipients
結合剤	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	富士化学工業
	合成ケイ酸アルミニウム	協和化学工業
	軽質無水ケイ酸	富士シリシア化学
	ケイ酸カルシウム	富田製薬
崩壊剤	クロスポビドン	BASFジャパン
	クロスカルメロースナトリウム	旭化成ケミカルズ
	カルメロースカルシウム	ニチリン化学工業
	カルメロース	ニチリン化学工業
清涼化剤	l-メントール	小城製薬
高甘味剤	アスパルテーム	味の素
矯味剤	クエン酸水和物	サツマ化工
	タンニン酸	富士化学工業
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	太平化学産業

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 2 に示す。

表2 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（プラセボ製剤）

本錠剤の調製は、表 3～表 7 に示す製剤処方の組成に基づき、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、もしくは適量の無水エタノール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。

表3. プラセボ製剤の製剤処方(A)

処方No.	1	2	3	4	5	6	7	8
ポビドン	12.0	12.0	12.0	12.0	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	—	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	—	—	510.6	516.6	—	—
乳糖水和物	—	—	510.6	516.6	—	—	510.6	516.6
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	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	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	1.8	1.8	1.8
l-メントール	0.6	0.6	0.6	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	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表4. プラセボ製剤の製剤処方(B)

処方No.	1	2	9	10	11	12	13	14
ポビドン	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	9.0	9.0	—	—	—	—	—	—
合成ケイ酸アルミニウム	—	—	9.0	9.0	—	—	—	—
軽質無水ケイ酸	—	—	—	—	9.0	9.0	—	—
ケイ酸カルシウム	—	—	—	—	—	—	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	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	1.8	1.8	1.8
l-メントール	0.6	0.6	0.6	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	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表5. プラセボ製剤の製剤処方(C)

処方No.	5	6	15	16	17	18	19	20
ヒドロキシプロピルセルロース	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	9.0	9.0	—	—	—	—	—	—
合成ケイ酸アルミニウム	—	—	9.0	9.0	—	—	—	—
軽質無水ケイ酸	—	—	—	—	9.0	9.0	—	—
ケイ酸カルシウム	—	—	—	—	—	—	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	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	1.8	1.8	1.8
l-メントール	0.6	0.6	0.6	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	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表6. プラセボ製剤の製剤処方(D)

処方No.	1	2	21	22	23	24	25	26
ポビドン	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
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	9.0	9.0	9.0
クロスポビドン	30.0	30.0	—	—	—	—	—	—
クロスカルメロースナトリウム	—	—	30.0	30.0	—	—	—	—
カルメロースカルシウム	—	—	—	—	30.0	30.0	—	—
カルメロース	—	—	—	—	—	—	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	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	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表7. プラセボ製剤の製剤処方(E)

処方No.	5	6	27	28	29	30	31	32
ヒドロキシプロピルセルロース	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
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	9.0	9.0	9.0
クロスポビドン	30.0	30.0	—	—	—	—	—	—
クロスカルメロースナトリウム	—	—	30.0	30.0	—	—	—	—
カルメロースカルシウム	—	—	—	—	30.0	30.0	—	—
カルメロース	—	—	—	—	—	—	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	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	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	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、第 16 改正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 つ折りにして置き、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)⁹⁾。

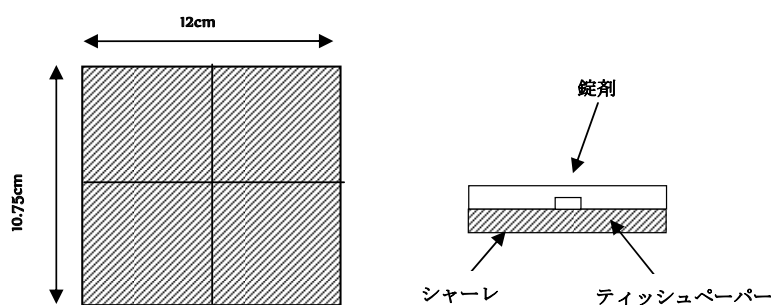


図 1: 錠剤の吸水試験の方法

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「4. 評価方法」に基づき、錠剤の物性評価に伴う試験を実施した。

実験結果

プラセボ製剤の添加剤として、水溶性結合剤のポビドン及びヒドロキシプロピルセルロース、賦形剤の D-マンニトール及び乳糖水和物、結合剤のメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質無水ケイ酸及びケイ酸カルシウム、崩壊剤のクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム及びカルメロースを種々選択して配合した錠剤について、タンニン酸の添加による錠剤物性に及ぼす影響が、苛酷条件下でも経時的に維持可能であるかを評価した。

1. 硬度試験による物性評価

表 8 及び図 2 から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤が D-マンニトールの処方 No. 1 は、試験開始時が 53N、試験終了時が 65N で、賦形剤が乳糖水和物の処方 No. 3 は、試験開始時が 53N、試験終了時が 61N で、経時的に硬度の増加傾向が認められ、

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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 2は、試験開始時が63N、試験終了時が65Nで、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 4は、試験開始時が62N、試験終了時が59Nであった。

また、表7及び図3から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 5は、試験開始時が51N、試験終了時が64Nで、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 7は、試験開始時が59N、試験終了時が64Nで、経時的に硬度の増加傾向が認められ、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 6は、試験開始時が64N、試験終了時が69Nで、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 8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(A)【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	53	62	61	61
○	—	○	4	62	64	66	59
—	○	—	5	51	58	59	64
—	○	○	6	64	58	63	69
—	○	—	7	59	59	60	64
—	○	○	8	57	52	56	49

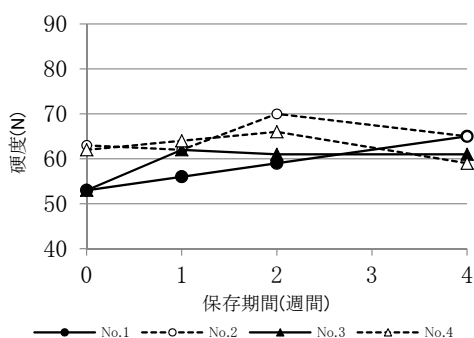


図2: 硬度試験(A-1)

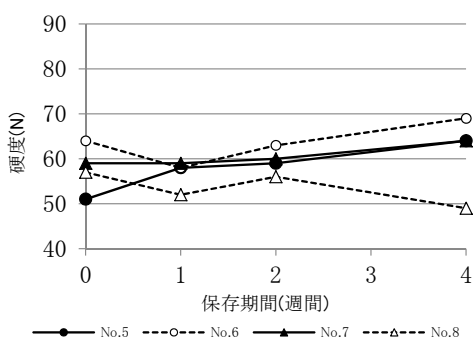


図3: 硬度試験(A-2)

表9及び図4から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 9は、試験開始時が68N、試験終了時が63Nで、処方No. 11は、試験開始時が63N、試験終了時が72Nで、処方No. 13は、試験開始時が63N、試験終了時が83N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. 10は、試験開始時が74N、試験終了時が66Nで、処方No. 12は、試験開始時が72N、試験終了時が72Nで、処方No. 14は、試験開始時が64N、試験終了時が74Nであった。

表9. プラセボ製剤の物性評価(B) 【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
○	—	○	9	68	58	67	63
○	—	—	10	74	71	73	66
○	—	○	11	63	66	61	72
○	—	—	12	72	70	75	72
○	—	○	13	63	74	70	83
○	—	—	14	64	76	82	74

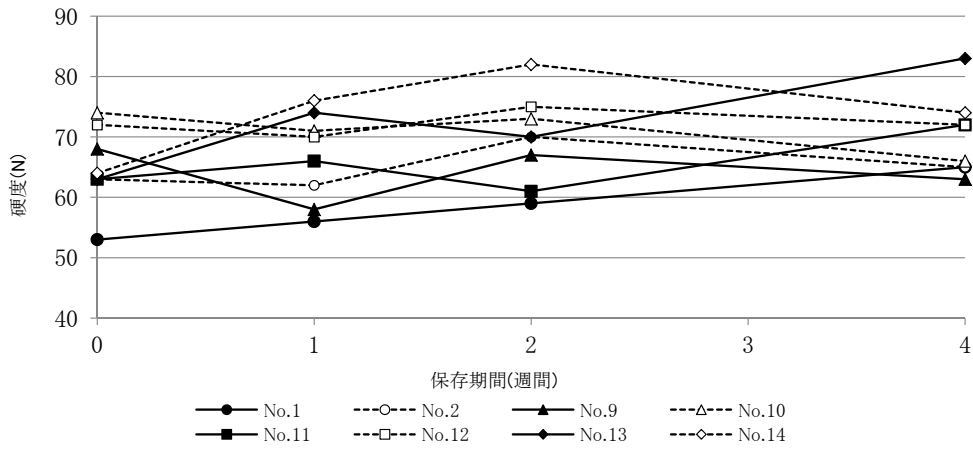


図4: 硬度試験(B)

表10及び図5から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、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68N、試験終了時が64Nで、処方No. 17は、試験開始時が67N、試験終了時が61Nで、処方No. 19は、試験開始時が61N、試験終了時が66N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66N、試験終了時が58Nで、処方No. 18は、試験開始時が69N、試験終了時が61Nで、処方No. 20は、試験開始時が63N、試験終了時が65Nであった。

表10. プラセボ製剤の物性評価(C) 【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						
—	○	○	5	51	58	59	64
—	○	—	6	64	58	63	69
—	○	○	15	68	61	62	64
—	○	—	16	66	61	63	58
—	○	○	17	67	65	59	61
—	○	—	18	69	66	69	61
—	○	○	19	61	64	61	66
—	○	—	20	63	70	71	65

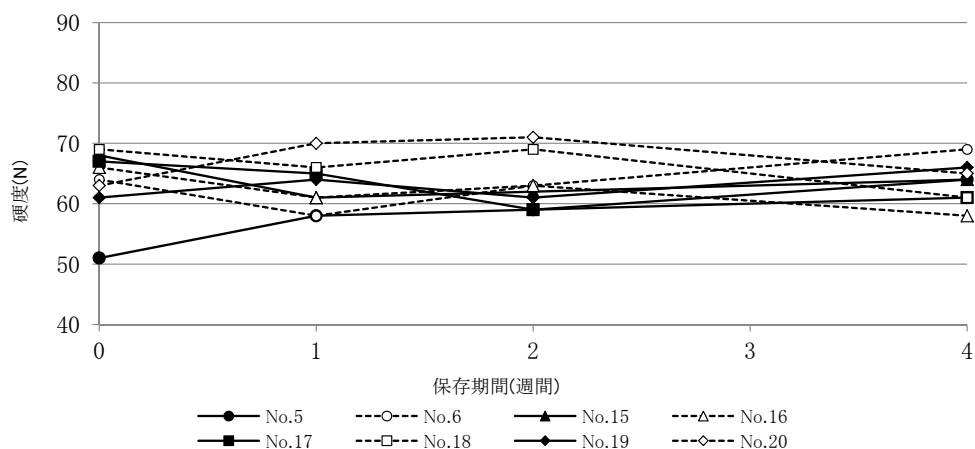


図5: 硬度試験(C)

表11及び図6から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 21は、試験開始時が59N、試験終了時が66Nで、処方No. 23は、試験開始時が54N、試験終了時が66Nで、処方No. 25は、試験開始時が52N、試験終了時が64N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. 22は、試験開始時が74N、試験終了時が84Nで、処方No. 24は、試験開始時が67N、試験終了時が76Nで、処方No. 26は、試験開始時が69N、試験終了時が80Nであった。

表11. プラセボ製剤の物性評価(D) 【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
○	—	○	21	59	67	68	66
○	—	—	22	74	84	87	84
○	—	○	23	54	65	65	66
○	—	—	24	67	78	83	76
○	—	○	25	52	63	66	64
○	—	—	26	69	82	84	80

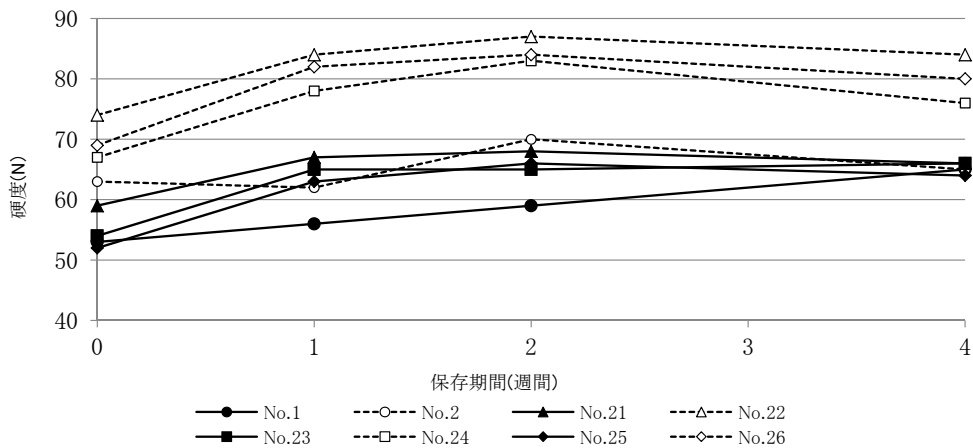


図6: 硬度試験(D)

表12及び図7から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 27は、試験開始時が51N、試験終了時が62Nで、処方No. 29は、試験開始時が55N、試験終了時が62Nで、処方No. 31は、試験開始時が60N、試験終了時が60Nで、経時的に硬度の増加傾向が認められ、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. 28は、試験開始時が67N、試験終了時が69Nで、処方No. 30は、試験開始時が63N、試験終了時が68Nで、処方No. 32は、試験開始時が61N、試験終了時が65Nであった。

表12. プラセボ製剤の物性評価(E) 【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						
-	○	○	5	51	58	59	64
-	○	-	6	64	58	63	69
-	○	○	27	51	60	62	62
-	○	-	28	67	74	75	69
-	○	○	29	55	64	66	62
-	○	-	30	63	71	70	68
-	○	○	31	60	57	60	60
-	○	-	32	61	70	69	65

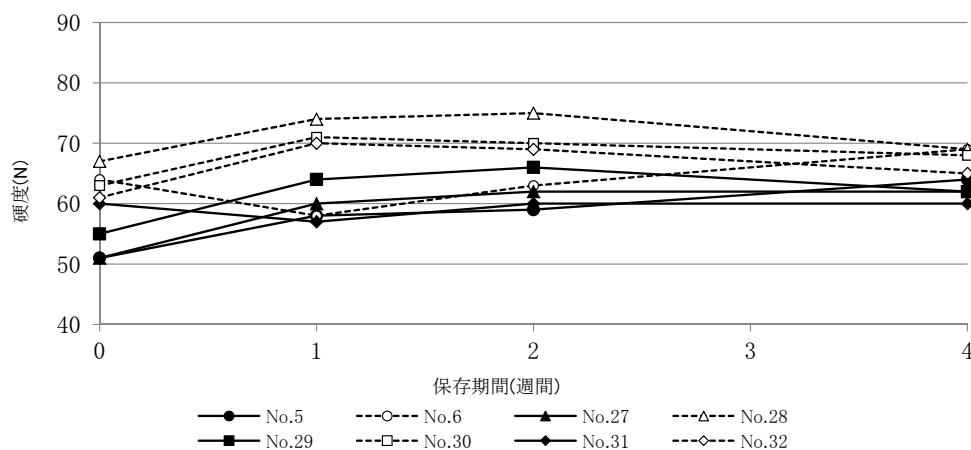


図7: 硬度試験(E)

2. 崩壊試験による物性評価

表13及び図8から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 1は、試験開始時が8秒、試験終了時が5秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 3は、試験開始時が14秒、試験終了時が12秒で、経時的に崩壊時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 2は、試験開始時が40秒、試験終了時が25秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 4は、試験開始時が46秒、試験終了時が32秒であった。

また、表12及び図9から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 5は、試験開始時が8秒、試験終了時が7秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 7は、試験開始時が8秒、試験終了時が8秒で、経時的に崩壊時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 6は、試験開始時が19秒、試験終了時が14秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 8は、試験開始時が48秒、試験終了時が33秒であった。

表13. プラセボ製剤の物性評価(A) 【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	14	13	13	12
○	—	—	4	46	40	39	32
—	○	○	5	8	6	5	7
—	○	—	6	19	13	16	14
—	○	○	7	8	8	7	8
—	○	—	8	48	46	46	33

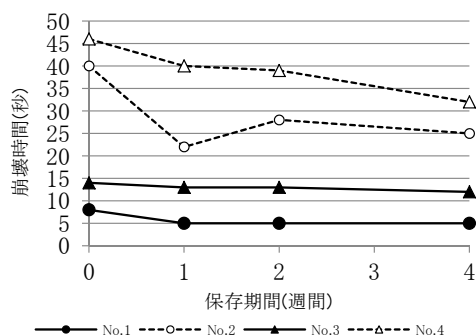


図8: 崩壊試験(A-1)

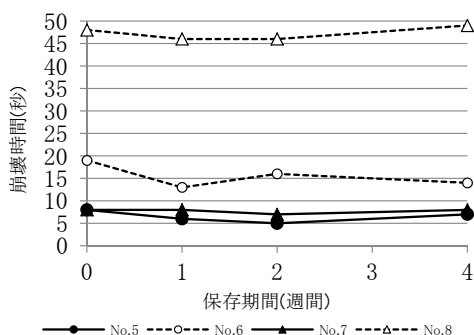


図9: 崩壊試験(A-2)

表14及び図10から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 9は、試験開始時が11秒、試験終了時が11秒で、処方No. 11は、試験開始時が12秒、試験終了時が14秒で、処方No. 13は、試験開始時が11秒、試験終了時が10秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 10は、試験開始時が39秒、試験終了時が28秒で、処方No. 12は、試験開始時が40秒、試験終了時が41秒で、処方No. 14は、試験開始時が42秒、試験終了時が27秒であった。

表14. プラセボ製剤の物性評価(B)【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
○	—	○	9	11	10	10	11
○	—	—	10	39	26	25	28
○	—	○	11	12	12	12	14
○	—	—	12	40	37	37	41
○	—	○	13	11	10	11	10
○	—	—	14	42	30	29	27

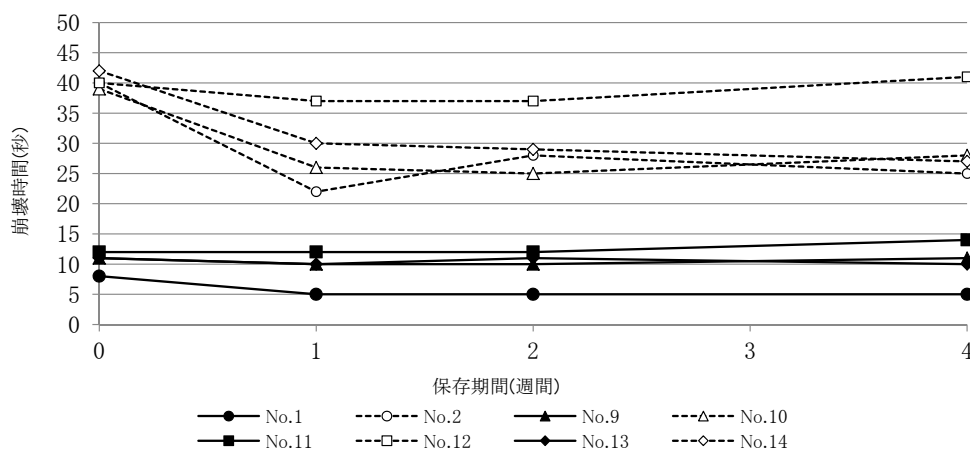


図10: 崩壊試験(B)

表15及び図11から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、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9秒で、処方No. 17は、試験開始時が9秒、試験終了時が12秒で、処方No. 19は、試験開始時が11秒、試験終了時が8秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 16は、試験開始時が20秒、試験終了時が13秒で、処方No. 18は、試験開始時が18秒、試験終了時が17秒で、処方No. 20は、試験開始時が19秒、試験終了時が15秒であった。

表15. プラセボ製剤の物性評価(C)【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					
—	○	○	5	8	6	5	7
—	○	—	6	19	13	16	14
—	○	○	15	9	7	9	9
—	○	—	16	20	16	15	13
—	○	○	17	9	11	12	12
—	○	—	18	18	17	18	17
—	○	○	19	11	7	9	8
—	○	—	20	19	15	15	15

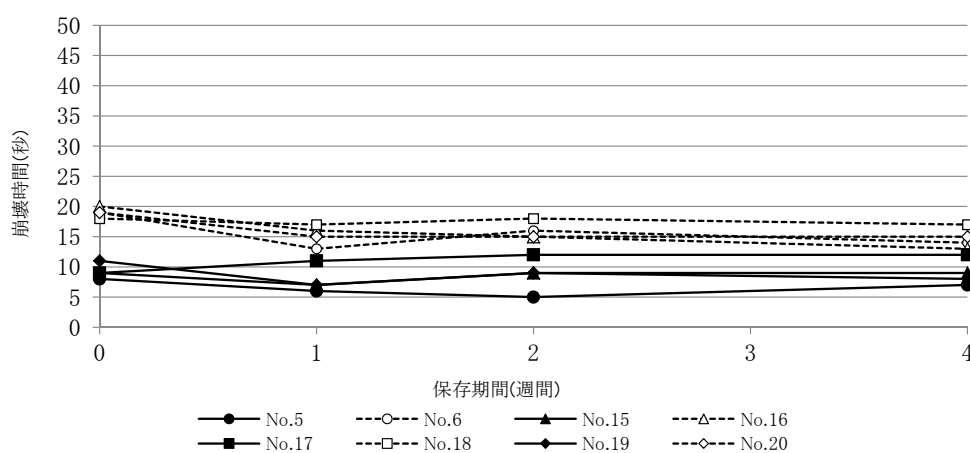


図11: 崩壊試験(C)

表16及び図12から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 21は、試験開始時が16秒、試験終了時が14秒で、処方No. 23は、試験開始時が28秒、試験終了時が28秒で、処方No. 25は、試験開始時が20秒、試験終了時が23秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 22は、試験開始時が65秒、試験終了時が54秒で、処方No. 24は、試験開始時が121秒、試験終了時が126秒で、処方No. 26は、試験開始時が86秒、試験終了時が115秒であった。

表16. プラセボ製剤の物性評価(D)【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
○	—	○	21	16	16	16	14
○	—	—	22	65	57	58	54
○	—	○	23	28	27	28	28
○	—	—	24	121	128	135	126
○	—	○	25	20	20	22	23
○	—	—	26	86	103	126	115

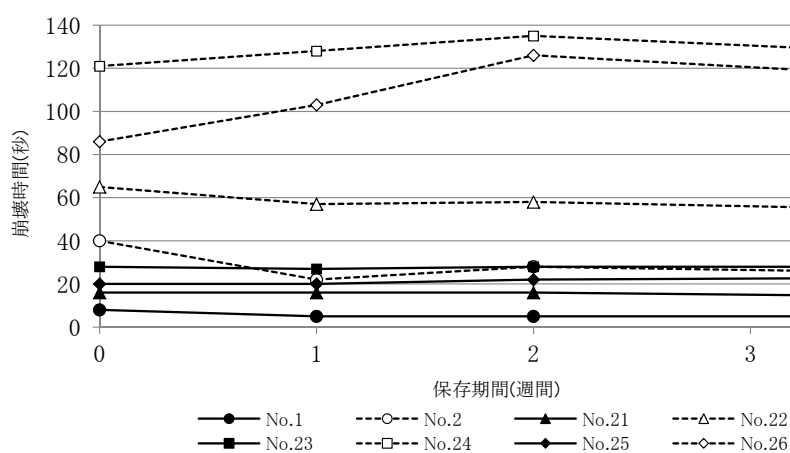


図12: 崩壊試験(D)

表17及び図13から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 27は、試験開始時が14秒、試験終了時が13秒で、処方No. 29は、試験開始時が27秒、試験終了時が29秒で、処方No. 31は、試験開始時が21秒、試験終了時が28秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 28は、試験開始時が31秒、試験終了時が22秒で、処方No. 30は、試験開始時が36秒、試験終了時が41秒で、処方No. 32は、試験開始時が27秒、試験終了時が30秒であった。

表17. プラセボ製剤の物性評価(E)【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						
—	○	○	5	8	6	5	7
—	○	—	6	19	13	16	14
—	○	○	27	14	11	12	13
—	○	—	28	31	27	27	22
—	○	○	29	27	29	30	29
—	○	—	30	36	43	45	41
—	○	○	31	21	21	23	28
—	○	—	32	27	32	31	30

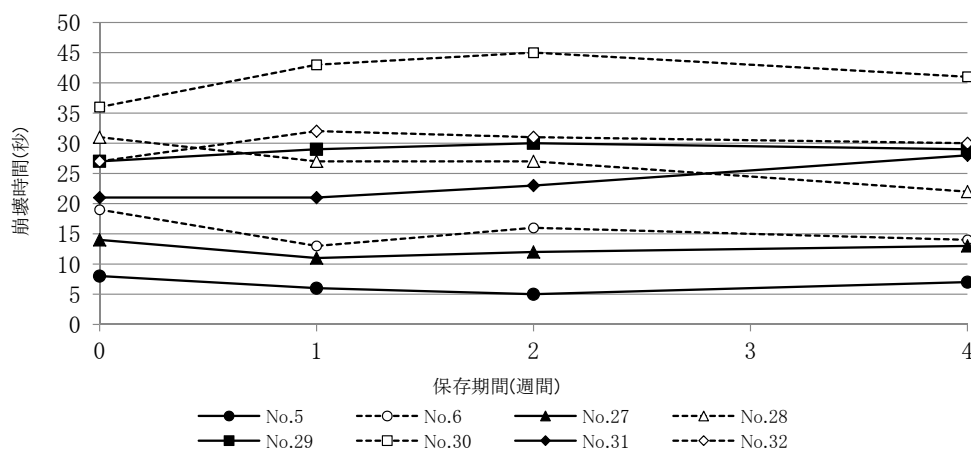


図13: 崩壊試験(E)

3. 吸水試験による物性評価

表18及び図14から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 1は、試験開始時が9秒、試験終了時が11秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 3は、試験開始時が25秒、試験終了時が23秒で、経時的に吸水時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 2は、試験開始時が32秒、試験終了時が46秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 4は、試験開始時が44秒、試験終了時が34秒であった。

また、表17及び図15から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 5は、試験開始時が11秒、試験終了時が16秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 7は、試験開始時が11秒、試験終了時が9秒で、経時的に吸水時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 6は、試験開始時が307秒、試験終了時が151秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 8は、試験開始時が169秒、試験終了時が124秒であった。

表18. プラセボ製剤の物性評価(A) 【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	25	19	21	23
○	—	—	4	44	35	35	34
—	○	○	5	11	14	14	16
—	○	—	6	307	306	221	151
—	○	○	7	11	10	10	9
—	○	—	8	169	143	146	124

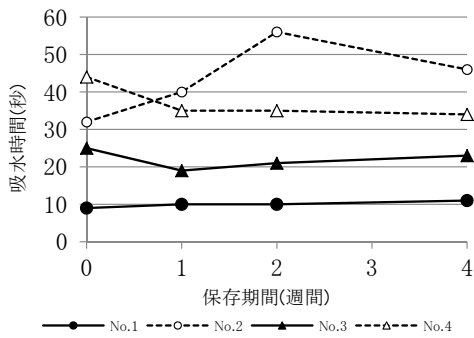


図14: 吸水試験(A-1)

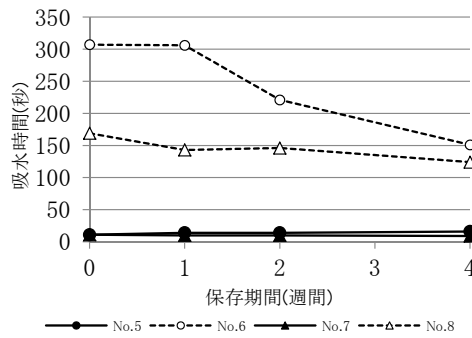


図15: 吸水試験(A-2)

表19及び図16から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 9は、試験開始時が11秒、試験終了時が10秒で、処方No. 11は、試験開始時が13秒、試験終了時が18秒で、処方No. 13は、試験開始時が13秒、試験終了時が10秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 10は、試験開始時が46秒、試験終了時が35秒で、処方No. 12は、試験開始時が40秒、試験終了時が45秒で、処方No. 14は、試験開始時が43秒、試験終了時が38秒であった。

表19. プラセボ製剤の物性評価(B)【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
○	—	○	9	11	9	9	10
○	—	—	10	46	29	30	35
○	—	○	11	13	14	16	18
○	—	—	12	40	42	40	45
○	—	○	13	13	10	10	10
○	—	—	14	43	46	14	38

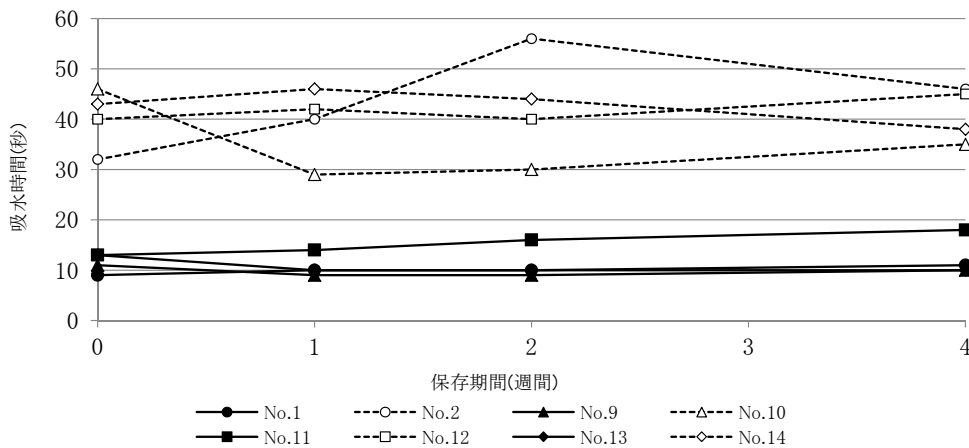


図16: 吸水試験(B)

表20及び図17から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、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11秒、試験終了時が11秒で、処方No. 17は、試験開始時が14秒、試験終了時が19秒で、処方No. 19は、試験開始時が14秒、試験終了時が10秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 16は、試験開始時が203秒、試験終了時が185秒で、処方No. 18は、試験開始時が209秒、試験終了時が246秒で、処方No. 20は、試験開始時が182秒、試験終了時が115秒であった。

表20. プラセボ製剤の物性評価(C)【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						
—	○	○	5	11	14	14	16
—	○	—	6	307	306	221	151
—	○	○	15	11	9	10	11
—	○	—	16	203	174	159	185
—	○	○	17	14	18	17	19
—	○	—	18	209	210	213	246
—	○	○	19	14	10	10	10
—	○	—	20	182	127	104	115

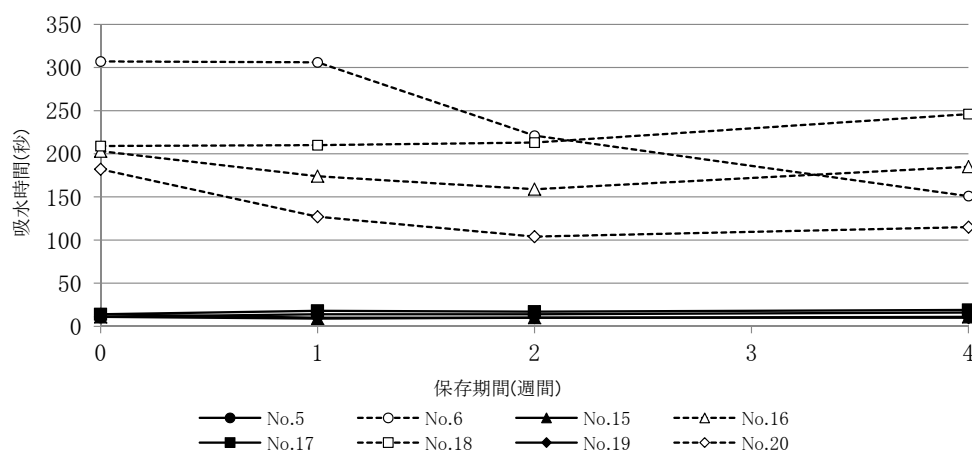


図17: 吸水試験(C)

表21及び図18から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 21は、試験開始時が22秒、試験終了時が24秒で、処方No. 23は、試験開始時が63秒、試験終了時が72秒で、処方No. 25は、試験開始時が37秒、試験終了時が45秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、処方No. 21のみ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. 22は、試験開始時が98秒、試験終了時が85秒で、処方No. 24は、試験開始時が120秒、試験終了時が156秒で、処方No. 26は、試験開始時が66秒、試験終了時が89秒であった。

表21. プラセボ製剤の物性評価(D)【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
○	—	○	21	22	20	21	24
○	—	—	22	98	91	68	85
○	—	○	23	63	71	73	72
○	—	—	24	120	105	124	156
○	—	○	25	37	39	45	45
○	—	—	26	66	73	76	89

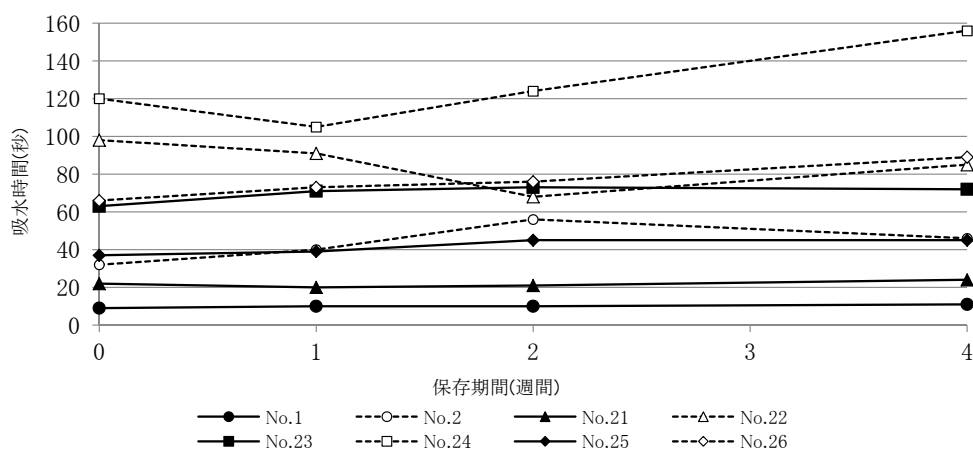


図18: 吸水試験(D)

表22及び図19から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 27は、試験開始時が25秒、試験終了時が28秒で、処方No. 29は、試験開始時が73秒、試験終了時が81秒で、処方No. 31は、試験開始時が42秒、試験終了時が41秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、処方No. 27のみ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. 28は、試験開始時が346秒、試験終了時が325秒で、処方No. 30は、試験開始時が538秒、試験終了時が540秒で、処方No. 32は、試験開始時が270秒、試験終了時が171秒であった。

表22. プラセボ製剤の物性評価(E)【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						
—	○	○	5	11	14	14	16
—	○	—	6	307	306	221	151
—	○	○	27	25	25	28	28
—	○	—	28	346	318	364	325
—	○	○	29	73	80	81	76
—	○	—	30	538	320	452	540
—	○	○	31	42	38	40	41
—	○	—	32	270	248	191	171

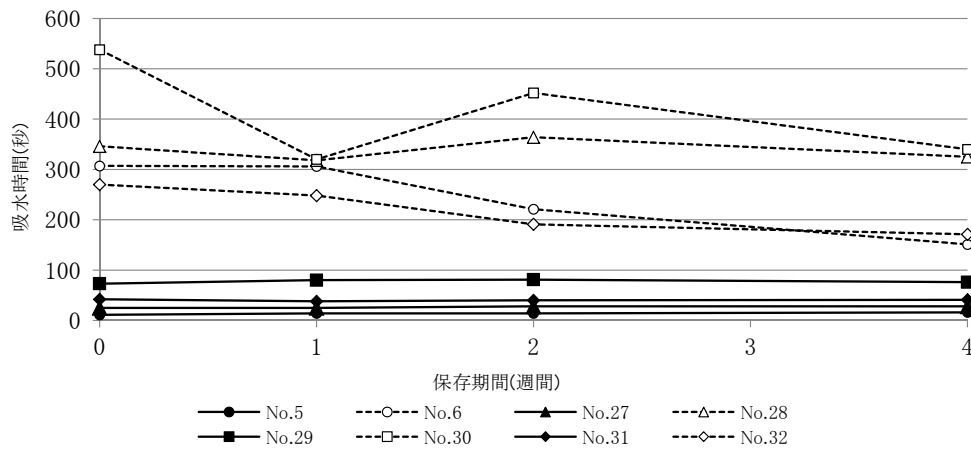


図19: 吸水試験(E)

図 20～図 24 で明らかなように、タンニン酸を含む処方は、タンニン酸を含まない処方と比較して、苛酷条件下での崩壊時間及び吸水時間の経時的変動は小さく、崩壊性及び吸水性が維持されることが示唆された。

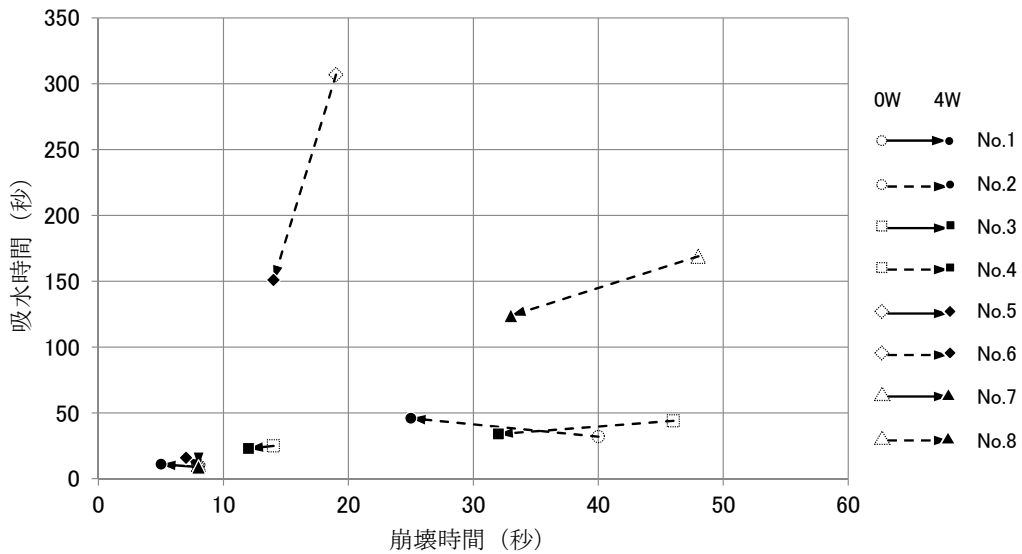


図 20: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(A) (0 週間→4 週間)

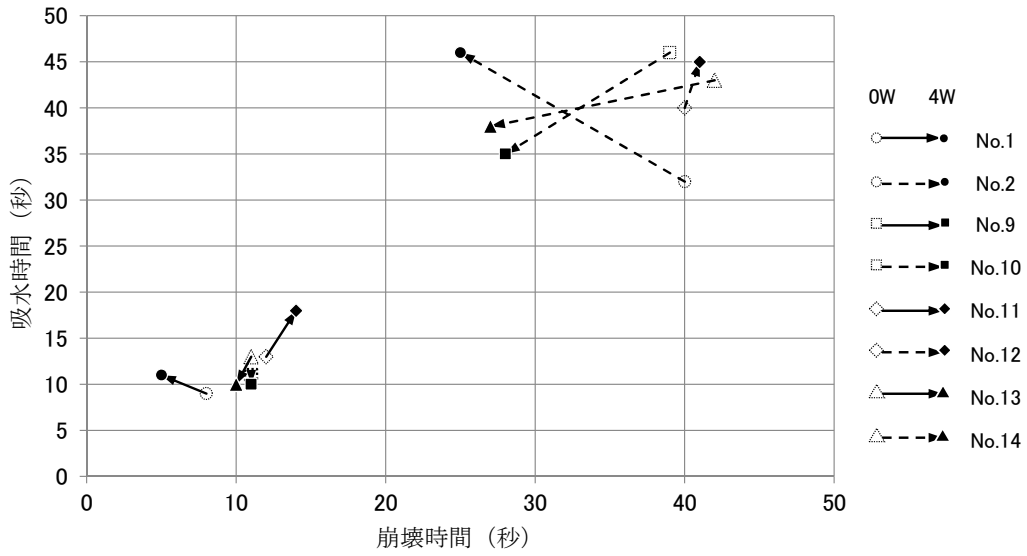


図 21: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(B) (0 週間→4 週間)

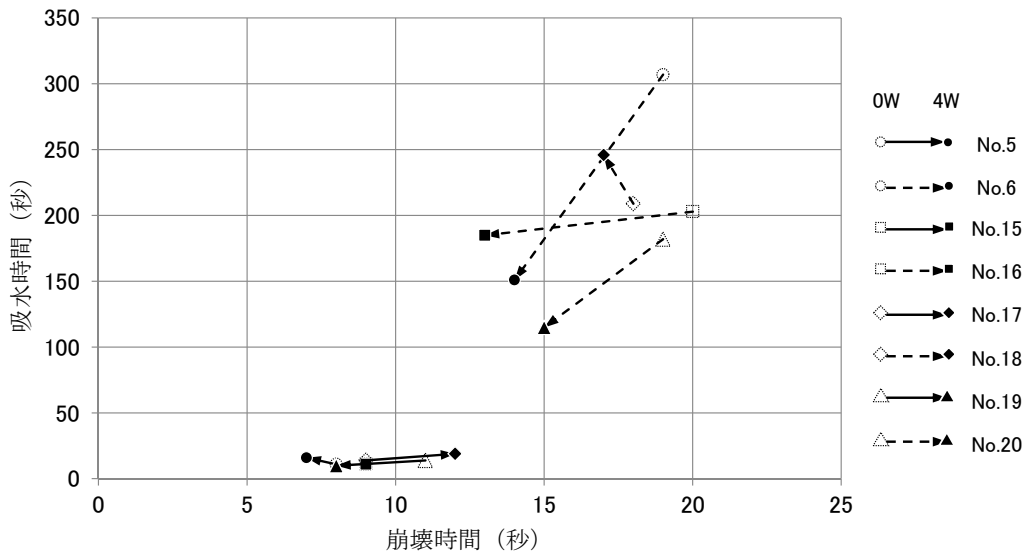


図 22: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(C) (0 週間→4 週間)

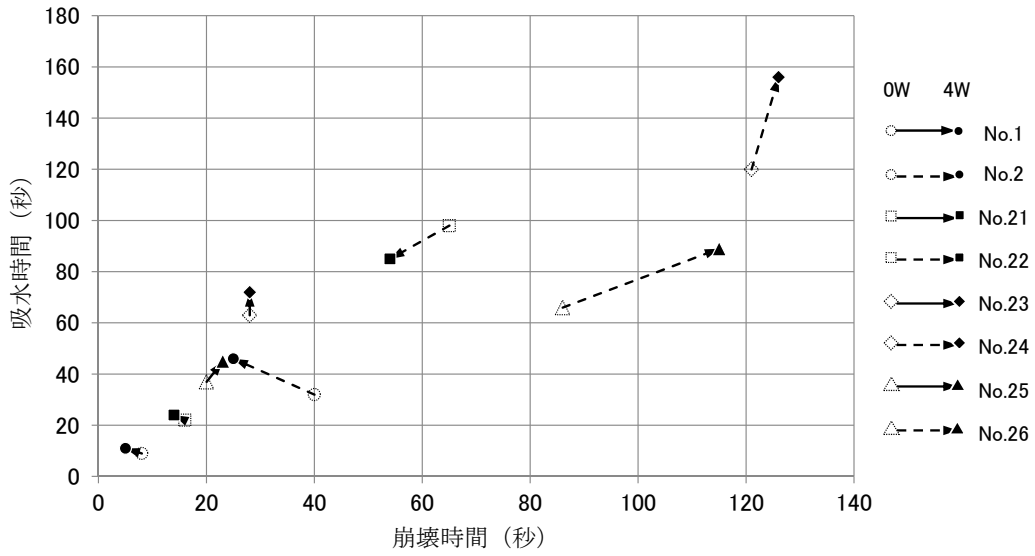


図 23: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(D) (0 週間→4 週間)

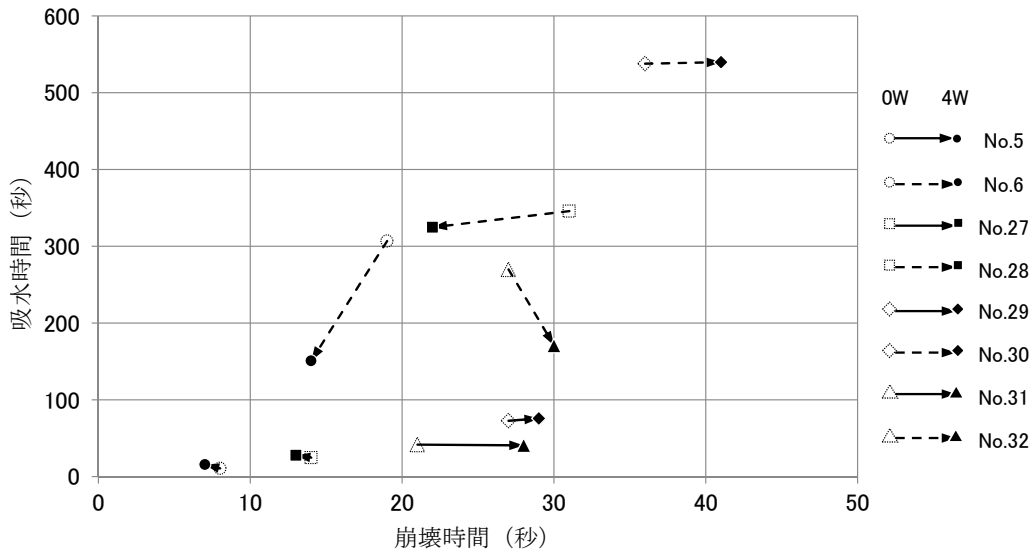


図 24: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(E) (0 週間→4 週間)

考 察

今回、我々は、新たに開発した口腔内崩壊錠の製剤処方に伴う許容性を検証することを目的に、プラセボ製剤を用い、本製剤の添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤）を種々選択して配合した錠剤について、苛酷条件下でそれぞれの経時的な錠剤物性の評価を行った。

その結果、本製剤技術を基に、水溶性結合剤であるポビドンまたはヒドロキシプロピルセルロースと、矯味剤として知られるタンニン酸とを添加することにより、本製剤における構成成分の種々の変更した錠剤において、経時的な保存安定性を検証したところ、優れた崩壊性及び吸水性の改善効果が、苛酷条件下でも良好に維持されていた。

本製剤技術は、口腔内崩壊錠の製剤技術「howatt®技術」として、2014年度グッドデザイン賞（主催：公益財団法人日本デザイン振興会）を受賞しており、「経口固形製剤における成形性（硬度）と崩壊性（崩壊時間）のトレードオフを解決したマイクロレベルの優れた構造デザイン」として高く評価された。今後も、従来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、プラットフォーム化の確立を目指し、医薬品分野に貢献していきたい。

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：攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究, 家庭薬研究, 32: 42-49 (2013)
- 6) 島谷隆夫, 他：攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究[II], 家庭薬研究, 33: 39-52 (2014)
- 7) 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 [II], PHARM TECH JAPAN, Vol. 30 No. 6: 967-974 (2014)
- 8) 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 [III], PHARM TECH JAPAN, Vol. 31 No. 3: 35-42 (2015)
- 9) 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)

医薬品試験の効率化に関する検討

—UHPLC による省力化・低コスト化の検証及び

親水性相互作用クロマトグラフィー(HILIC)による分離分析検討—

Studies on improving the efficiency in pharmaceutical test
-Cost reduction by Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC)
and analysis by Hydrophilic Interaction Chromatography-

山本豊巖	ファーマパック株式会社	岩城有里	株式会社池田模範堂
Hougen YAMAMOTO	Pharmapack Co.,Ltd	Yuri IWAKI	Ikeda Mohando Co.,Ltd
野坂宜宏	救急薬品工業株式会社	野本有沙	株式会社廣貫堂
Nobuhiro NOSAKA	Kyukyu Pharmaceutical Co.,Ltd	Arisa NOMOTO	Kokando Co.,Ltd
高崎純一	大和薬品工業株式会社	梶川敬雄	東亜薬品株式会社
Jyunici TAKASAKI	Daiwa Pharmaceutical Co.,Ltd	Takao KAJIKAWA	TOA Pharmaceuticals Co.,Ltd
松任宏子	中央薬品株式会社	北原一治	富山小林製薬株式会社
Hiroko MATTO	Chuo Pharmaceutical Co.,Ltd	Kazuharu KITAHARA	TOYAMA KOBAYASHI Pharmaceutical Co.,Ltd
小泉テシヤワリー	株式会社富士薬品富山工場	藤野彬仁	前田薬品工業株式会社
Techawaree KOIZUMI	Fujiyakuhin Co.,Ltd	Akihito FUJINO	Maeda Pharmaceutical Industry Co.,Ltd
飯村和也	株式会社陽進堂	池崎富子	株式会社陽進堂
Kazuya IIMURA	Yoshhindo Inc.	Tomiko IKEZAKI	Yoshhindo Inc.
横田洋一	富山県薬事研究所		
Yoichi YOKOTA	Toyama Prefectural Institute For Pharmaceutical Research		

緒言

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、省力化・低コスト化は重要な要素である。今回、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) から超高速液体クロマトグラフィー (UHPLC) への試験法移管と移管による省力化・低コスト化の検証及び親水性相互作用クロマトグラフィーによる極性化合物とその他の成分の同時分離分析の検討を行った。

1. UHPLC による省力化・低コスト化の検討

目的

近年、HPLC 分析における分析時間の短縮や移動相溶媒の削減の一例として UHPLC を用いた超高速分析技術が注目されている。UHPLC とは、超微粒子充填カラムの利点を最大限に引き出すことができるように優れた低注入量からの注入再現性や高耐圧性等をもった液体クロマトグラフィーである。UHPLC と超微粒子充填カラムを使用することで、高い分離効率と分析時間の短縮を可能にしている。

今回、すでに確立されている HPLC 試験方法¹⁾を超微粒子充填カラムを用いた UHPLC に移行できるか確認し、その試験法の妥当性の検討及び分析時間の短縮を図った。

実験方法

市販の風邪薬に配合されているアセトアミノフェン及びエテンザミド約 56 mg、カフェイン約 17 mg に対応する量を精密に量り、薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(1 : 1)20 mL 及び内標準溶液 5 mL を正確に加え、10 分間激しく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液 2 mL に薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(8 : 1)を加えて、20 mL とし試料溶液とする。「アセトアミノフェン」を 105 °C で 2 時間乾燥し、その約 56 mg、「エテンザミド」をデシケーター(シリカゲル)で 3 時間乾燥し、その約 56 mg 及び「無水カフェイン」を 80 °C で 4 時間乾燥し、その約 17 mg をそれぞれ精密に量り、薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(1 : 1)20 mL に溶かした後、内標準溶液 5 mL を正確に加える。この液 2 mL を量り、薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(8 : 1)を加えて 20 mL とし、標準溶液とする。

また、各成分をそれぞれ薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(1 : 1)に溶かし、標準原液を調製する。それらの液に薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(1 : 1)を加えて、試料溶液の 60%、80%、100%、120%、140%になるように適宜希釈した後、標準溶液と同様に操作し、検量線用標準溶液とする。

検量線用標準溶液、標準溶液及び試料溶液について、下記の HPLC 及び UHPLC の条件により試験を行う。

内標準溶液 安息香酸 (和光純薬工業株式会社) 1 g をアセトニトリル 50 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→1000)を加えて 100 mL とする

試験条件 (HPLC)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280 nm)

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120 5 µm 4.6 mmID×250 mm(株式会社資生堂)

カラム温度：40 °C、移動相：薄めたリン酸(1→1000)/アセトニトリル混液(17 : 3)

注入量：20 µL、流量：エテンザミドの保持時間が約 25 分になるように調整する

試験条件 (UHPLC)

検出器、カラム温度、移動相：HPLC と同様の条件、流量：0.3 mL/min、注入量：1 µL

カラム：Shimpack XR-ODS II 2.2 µm 2.0 mmID×75 mm(株式会社島津ジーエルシー)

実験結果

3 社 (A 社、B 社、C 社) で HPLC による分析を行った結果、本試験方法は各成分において良好な分離度、注入量再現性、相関係数が得られた。また各社においてばらつきはなく、一般用医薬品の試験法に記載されている試験条件の再現ができた(Table1、Fig.1)。

次に、UHPLC による分析を 3 社 (D 社、E 社、F 社) で実施したところ、2 社 (D 社、E 社) では良好な結果が得られたが、F 社では良好な分離度を得られなかった(Fig.2、Fig3、Table2)。原因として当該機器は配管内径が他の 2 社と比較して太かったこと及び使用したカラム接続の互換性などシステムの性能差に原因があったと推測される。

次に、HPLC、UHPLC において、それぞれで成分の定量値を求め比較したところ、差はほとんど認められず (Table3)、分析時間も HPLC 試験法では 26~27 分間であったのに対して、UHPLC 試験法で

は5~8分間程度まで短縮できた。

考察

今回の検討ではUHPLCシステムの性能差などの課題も挙げられたが、本試験方法ではHPLCからUHPLCへ移行ができ、医薬品試験の効率化に寄与できると考えられる。今回のように、HPLCと同等以上の結果が得られなかったパラメータについては、今後のさらなる検討・分析法構築が必要であると考えられる。

Table1 使用機器

機器	HPLC			UPLC		
	A社	B社	C社	D社	E社	F社
ポンプ	LC-20AT	LC-10Ai	LC-20AD	H-Class	LC-30AD	LC-20AD
検出器	SPD-20A	SPD-10Avp	SPD-20A		SPD-M30A	SPD-M30A
オートサンプラ	SIL-20AC	SIL-10Ai	SIL-20ACHT		SIL-30AC	SIL-20AC HT

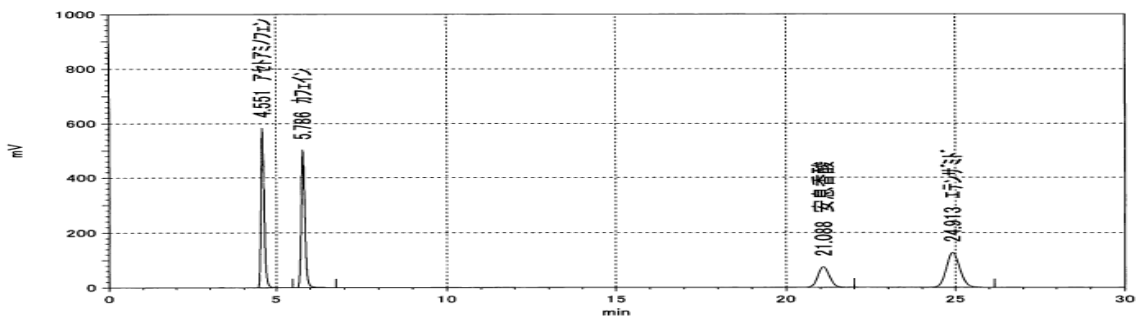


Fig.1 標準溶液のクロマトグラム(HPLC) (A社)

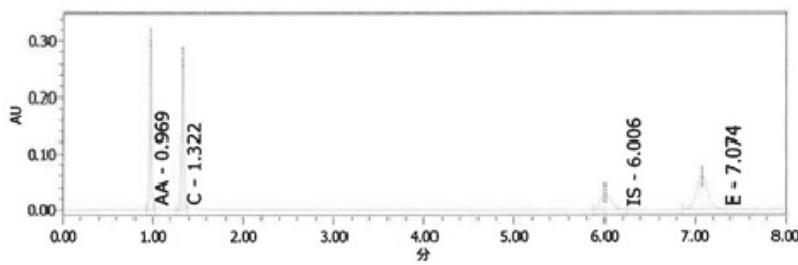


Fig.2 標準溶液のクロマトグラム(UHPLC) (D社)

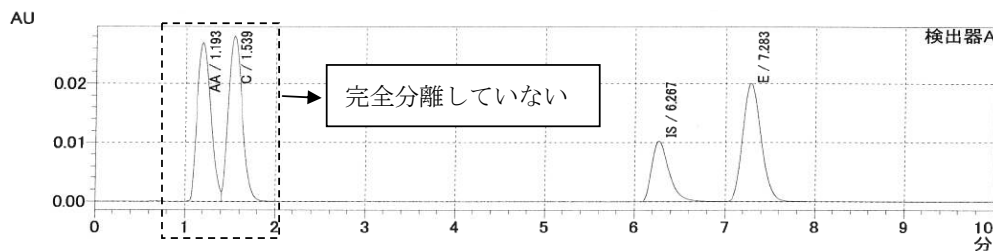


Fig.3 標準溶液のクロマトグラム(UHPLC、分離不良) (F社)

Table2 分析結果の各パラメータ

機器		HPLC			UPLC		
成分	パラメータ	A 社	B 社	C 社	D 社	E 社	F 社
アセトアミノフェン	保持時間(min)	4.500	4.551	4.612	0.968	0.974	1.193
	理論段数	10367	11646	9906	7522	1793	277
	分離度	-	-	-	-	-	-
	シンメトリー係数	1.30	1.24	1.21	1.11	1.25	1.32
	相関係数(面積比)	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
	再現性(面積比) (6回の相対標準偏差)	0.071	0.041	0.016	0.54	0.12	0.18
カフェイン	保持時間(min)	5.642	5.792	5.878	1.321	1.294	1.539
	理論段数	12637	13568	11930	10270	2733	471
	分離度	6.07	6.75	6.34	7.3	3.4	1.2
	シンメトリー係数	1.24	1.18	1.17	1.09	1.37	1.28
	相関係数(面積比)	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
	再現性(面積比) (6回の相対標準偏差)	0.082	0.019	0.016	0.54	0.12	0.21
内標準物質	保持時間(min)	21.105	21.094	20.952	6.004	5.807	6.267
	理論段数	20023	18351	19498	13916	11517	6025
	分離度	38.89	30.29	37.07	36.7	28.7	15.5
	シンメトリー係数	1.11	1.07	1.17	1.31	1.37	1.42
エテンザミド	保持時間(min)	24.619	24.938	24.907	7.067	6.709	7.283
	理論段数	19798	17960	19021	13285	11719	6231
	分離度	5.44	5.62	6.00	4.8	3.9	2.9
	シンメトリー係数	1.10	1.08	1.08	1.11	1.16	1.19
	相関係数(面積比)	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
	再現性(面積比) (6回の相対標準偏差)	0.051	0.071	0.011	0.61	0.09	0.15

Table3 UHPLC での定量値(%)(HPLC での定量値を 100 とした)

成分名	D 社	E 社	平均値
アセトアミノフェン	100.1	99.1	99.7
エテンザミド	100.2	97.6	99.3
カフェイン	99.8	97.0	98.5

2. 親水性相互作用クロマトグラフィー (HILIC) による分離分析検討

目的

極性化合物の逆相系カラムへの保持と定量は、依然として逆相クロマトグラフィーにおける課題となっている。逆相クロマトグラフィーは、多くの化合物を保持し分離できるという汎用性から広く用いられている分析法である。しかし、実際は親水性(高極性)化合物にはあまり適していない。逆相クロマトグラフィーにおいては、そのままでは極性化合物は、カラムに保持されない、または早い時間に試料マトリックスと同時溶出し、正確な定量分析が困難になる場合が多い。

一方、親水性相互作用クロマトグラフィー (HILIC) は、高極性の固定相と高比率のアセトニトリルを含む移動相を使用し、分析種を親水性(極性)の低いものから溶出させる。保持メカニズムは液液分配、吸着、イオン交換、疎水性分配の複雑で多様な組み合わせであり、結果として逆相クロマトグラフィーと比べて異なる選択性および保持特性となる。質量分析計を使用する際には、有機溶媒比率の高い移動相を用いることによって、効率的な液滴の形成、脱溶媒効率の面で優れており、逆相クロマトグラフィーと比較して感度の向上が期待できるとされている²⁾。

本検討では、中性化合物ではあるが極性が高いため、逆相系カラムでは保持されず分析が困難であるアラントインに着目した。HILIC を用いて、その他の成分との同時分析を可能とすることによる分析の省力化を試みた。分析法を検討するに当たり、アラントインと水溶性ビタミンの同時分析を実施している HILIC カラムの分析例³⁾を参考とした。

市販点眼剤を対象に、逆相系カラムでは保持されず分析が困難であるアラントインとその他の共存する水溶性ビタミン等との成分について、2種類の HILIC カラムを用いて検討した。

実験方法

市販点眼薬のピリドキシン塩酸塩約 2.5 mg、ネオスチグミンメチル硫酸塩約 0.125 mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩約 0.75 mg、テトラヒドロゾリン塩酸塩約 1.25 mg 及びアラントイン約 5 mg に対応する量を正確に量り、内標準溶液 2.5 mL を正確に加え、さらに移動相を加えて 50 mL とし、孔径 0.45 μm のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液を除き、次のろ液を試料溶液とした。別に各成分をそれぞれ精密に量り、それぞれに移動相を加えて標準原液とした。各標準原液を適宜希釈し、試料溶液と同様に内標準溶液及び移動相を加えて、標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液につき、下記の条件で HPLC (HILIC モード) により試験を行い、各 HILIC カラムでの分離能について検証した。

内標準溶液 シチジン (和光純薬工業株式会社) の移動相溶液 (3³⁰⁰⁰)

試験条件^(※)

検出器：紫外吸光度計 (検出波長：210 nm)、カラム温度：37°C、流量：1.0 mL/min

カラム：YMC-Pack Polyamine II 5 μm 4.6×250 mm (株式会社ワイエムシイ)

CAPCELL PAK NH2 UG80 5 μm 4.6×250 mm (株式会社資生堂)

移動相：アセトニトリル / 25 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ (pH 2.8) 混液 (4 : 1)

(※) YMC-Pack Polyamine II カラムの分析例³⁾を参考とし、ピーク形状を考慮して移動相の緩衝液濃度を 50 mM から 25 mM に変更した。

実験結果

2本の HILIC カラムのいずれを用いた場合でも、クロルフェニラミンマレイン酸塩由来の2つのピークのいずれかが他の成分のピークと重なり、各成分の完全分離は達成できなかった。また試料溶

液にテーリングの傾向が見られ、原因としては、試料溶液に含まれる添加物の影響が考えられる (Fig4、Fig5)。

さらに今回、カラムの平衡化にかなりの時間を要し、その間ピーク形状及び保持時間が変化するという問題が発生した (Fig6、Fig7)。イオン交換で安定した分析をするためには、移動相と固定相のイオン対の形成が平衡に達する必要があるが、高濃度のリン酸-アンモニウム水溶液を通液し、積極的に固定相とイオン対を形成させることが必要とされるが、今回の試験では、このような処理は実施せず、分析用の移動相を通液したのみであったためイオン対形成が不十分となり、保持時間の安定に時間を要したものと思われる。

考察

一般的に、ピリドキシン塩酸塩等の塩基性化合物の分析には、イオンペア試薬を用いて ODS カラムに保持させる方法があるが、この方法では、アラントイン等の非イオン性の親水性物質は保持されず、同時分析は困難であった。今回の報告により、HILIC カラムを使用することで、全ての成分については困難なもの、塩基性化合物と非イオン性の親水性物質の同時分析が可能であることが分かった。カラムの安定化に時間を要するという問題点が挙げられたことから、使用する溶媒量の削減については課題が残るが、効率良くカラムを平衡化させることが可能となれば、分析時間の短縮化とともに、イオンペア試薬等を用いる必要もなくなり、コスト削減にも大きく貢献できることが期待される。今後、今回の問題点については、他の HILIC カラムの使用も含め、更に検討する必要があると考えられた。

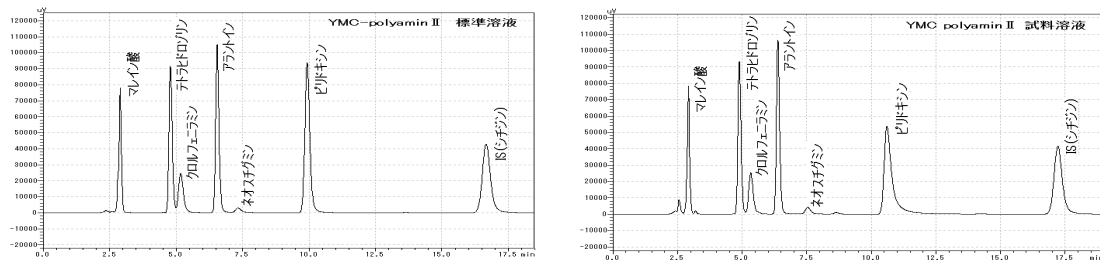


Fig.4 YMC-Pack Polyamine IIでのクロマトグラム (左：標準溶液、右：試料溶液)

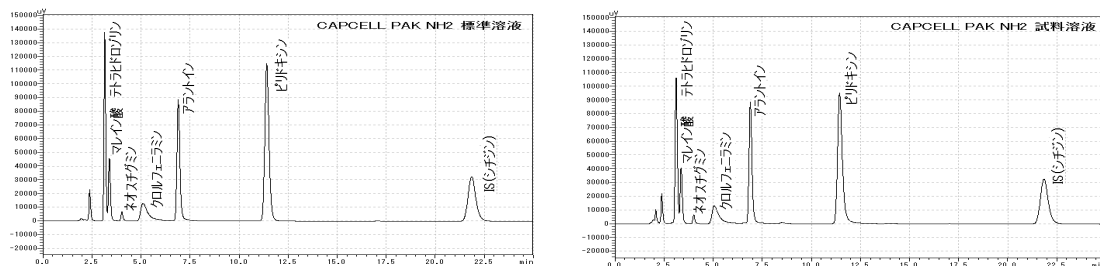


Fig.5 CAPCELL PAK NH₂でのクロマトグラム (左：標準溶液、右：試料溶液)

Table3 分析結果パラメータ (YMC-Pack Polyamine II)

成分	保持時間 (min)	理論段数	分離度	シンメトリー係数
マレイン酸	2.900	6156	—	—
塩酸テトラヒドロズリン	4.808	7240	10.2	1.22
クロルフェニラミン	5.209	3913	1.4	—
アラントイン	6.490	12995	4.6	1.22
ネオスチグミンメチル硫酸塩	7.379	5370	2.8	—
ピリドキシン塩酸塩	10.104	13999	7.3	1.21
シチジン	16.853	14275	14.9	1.22

備考：分離が不十分でパラメータの算出が困難なものは（－）で記載した

Table4 分析結果パラメータ (CAPCELL PAK NH₂)

成分	保持時間 (min)	理論段数	分離度	シンメトリー係数
塩酸テトラヒドロズリン	3.137	7040	—	1.38
マレイン酸	3.374	5720	1.4	—
ネオスチグミンメチル硫酸塩	4.010	8397	3.6	1.38
クロルフェニラミン	5.180	1074	2.9	2.16
アラントイン	6.882	10921	3.8	1.34
ピリドキシン塩酸塩	11.374	13909	13.9	1.20
シチジン	21.813	14802	19.0	1.21

備考：分離が不十分でパラメータの算出が困難なものは（－）で記載した

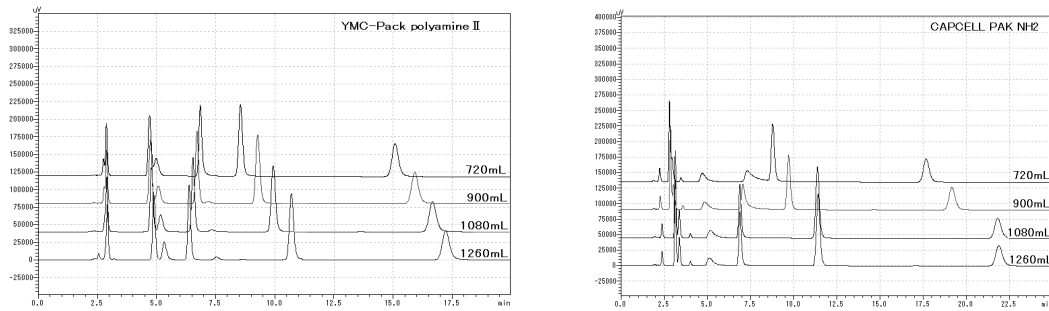


Fig.6 クロマトグラムの累積通液量による変化
(左：YMC-Pack Polyamine II 右：CAPCELL PAK NH₂)

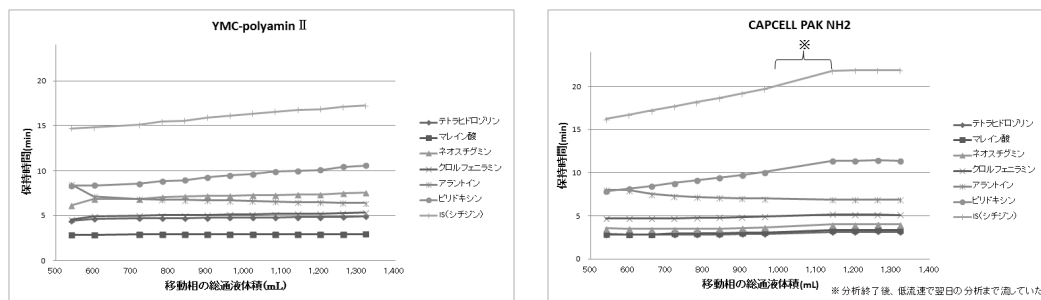


Fig.7 通液時間による保持時間の変化
(左：YMC-Pack Polyamine II 右：CAPCELL PAK NH₂)

参考文献

- 1) 真弓忠範編、一般用医薬品の試験法・上巻-5 薬効群収録、真弓忠範編、株式会社薬業時報社、日本、1997、57-59
- 2) 日本ウォーターズ株式会社 HILIC 親水性相互作用クロマトグラフィー総論 第一刷発行(2011年1月)
- 3) 株式会社ワイエムシイ HPLC アプリケーションデータ J030624B

乾式造粒法における圧縮・整粒条件が顆粒物性に与える影響の検討

Research of Operating Condition of Dry Granulation Processes and Powder Characteristics of the Granule.

富山県薬事研究会製剤部会

Division of Drug Formulation Toyama Pharmaceutical Research Association

重倉 好博 Yoshihiro SHIGEKURA	キョーリンリメディオ株式会社 KYORIN Rimedio Co., Ltd.	二谷 章大 Akihiro FUTATSUYA	救急薬品工業株式会社 Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.
山下 成彬 Shigeaki YAMASHITA	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.
吉田 朗 Akira YOSHIDA	小林化工株式会社 Kobayashi Kako Co., Ltd.	生川 雄一 Yuichi NARUKAWA	第一薬品工業株式会社 Daiichi Yakuhin Kogyo Co., Ltd.
渡辺 雅彦 Masahiko WATANABE	東亜薬品株式会社 TOA Pharmaceutical Co., Ltd.	霜鳥 武司 Takeshi SHIMOTORI	日本曹達株式会社 Nippon Soda Co., Ltd.
栗山 武大 Takehiro KURIYAMA	バイホロン株式会社 BIHOLON Co., Ltd.	斉藤 充広 Mitsuhiro SAITO	株式会社パナケイア製薬 PANAKEIA SEIYAKU Co., Ltd.
八島 淳 Atsushi YAJIMA	株式会社富士薬品 Fujiyakuhin Co., Ltd.	八木 清 Kiyoshi YAGI	明治製薬株式会社 Meiji Pharmaceutical Co., Ltd.
福田 大輔 Daisuke FUKUTA	北日本製薬株式会社 Kitanihon Pharmaceutical Co., Ltd.	西野 諭 Satoshi NISHINO	北日本製薬株式会社 Kitanihon Pharmaceutical Co., Ltd.
池田 久尚 Hisanao IKEDA	株式会社陽進堂 Yoshindo Inc.	宮田 慶亮 Keisuke MIYATA	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

乾式造粒法は2つのロールの間に原料粉末を通過させ、圧縮成形することで得られるフレークを、専用の整粒機で破碎・整粒して顆粒に加工する方法である。結合液を必要としないことから、水に不安定な薬剤も造粒できる特徴がある。しかしながら、一般的に乾式造粒法では得られる顆粒の歩留まりは悪く、粒子径分布も均一になりにくいといった問題点がある。

そこで、均一な粒子径の顆粒が造粒できる条件の取得を目的として、モデル処方について、圧縮条件および整粒条件を変えて造粒実験を行い、最適な造粒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、標準処方を用いて、①ロールおよびスクリー回転数、②ロール圧力、および③整粒機の違いによる顆粒物性への影響を検討した。

1. 処方

下記の標準処方を量り取り、V型混合機を用いて混合した。

乳糖水和物 (200 mesh)	238 g (59.5%)
結晶セルロース (CEOLUS® PH-101)	80 g (20.0%)
コーンスターチ	80 g (20.0%)
ステアリン酸マグネシウム	2 g (0.5%)
<hr/>	
	400 g (100%)

2. 操作条件

1) V型混合機による混合

実験装置：V型混合機 (80型、(株)岩黒製作所製)

操作法：処方のうち、乳糖、結晶セルロースおよびコーンスターチを量り取り、装置容器内に投入し、3分間混合した。その後、ステアリン酸マグネシウム投入後、さらに1分間混合し、取り出した (製造スケール：10 kg)。

2) 乾式造粒機 (ローラーコンパクター) による造粒

実験装置：ローラーコンパクター (TF-LABO型、フロイント産業(株)製)

操作法：処方400gを量り取り、乾式造粒機に投入し、ロール回転数1, 2, 3, 4 rpm、スクリー回転数10, 20, 30, 40 rpm、ロール圧力5および10 MPaにて圧縮成形した。圧縮成形して得られたフレークはフレーク物性の測定を行った後、整粒して顆粒とした。

3) 整粒機 (オシレーター式および解砕式) による整粒

(1) 実験装置：オシレーター式整粒機 (TF-LABO用オシレーター、フロイント産業(株)製)

操作法：フレークをホッパーに投入し、スクリーン径1.0 mm、回転数143 rpmの条件にて、整粒し、顆粒を得た。

(2) 実験装置：解砕式整粒機 (TC-Lab、(株)アーステクニカ製)

操作法：フレークをホッパーに投入し、スクリーン径1.0 mm、回転数1,000 rpmの条件にて、整粒し、顆粒を得た。

3. 物性評価

1) フレークの物性評価

圧縮成形物をふるいにかけて、微粉を取り除いた後、フレークのみの重量を測定し、フレーク率を算出した。また、微粉を取り除いたフレークについて、フレーク強度とフレーク厚を測定した。

フレーク強度はデジタルフォースゲージ (ZTS-20N、(株)イマダ製) を手動縦型スタンド (KVシリーズ、(株)イマダ製) に設置した装置を用いて測定した。測定法はフレークを角ムッフ (溝幅12mm) の上に置き、上から荷重した時の最大ピーク値をフレーク強度とした。

フレーク厚はデジタルゲージ (G2-257M、(株)尾崎製作所) を用いて厚みを測定した。

なお、フレーク強度とフレーク厚については3回測定を行い、平均値を算出した。

2) 顆粒の物性評価

整粒後の顆粒について、かさ密度（見かけ密度）、安息角、粒度分布および平均粒子径を測定した。粒度分布はふるい分け法により測定し、平均粒子径は正規確率紙（粒度分布が対数正規分布に従うものと仮定）を用いて描いた回帰直線から算出した。

なお、かさ密度と安息角については3回測定を行い、平均値を算出した。

実験結果

1. フレーク強度に及ぼすロールおよびスクリーン回転数の影響

混合した標準処方を用い、ロールおよびスクリーン回転数を変化させてフレークを成形し、フレーク率、強度および厚みを測定した。その結果、ロール回転数は低くなるほど、スクリーン回転数は高くなるほどフレーク強度およびフレーク厚が大きくなる傾向が認められた。ロール回転数 1 rpm、スクリーン回転数 40 rpm の条件ではフレークが 2 枚に剥離する現象が発生した。また、ロール回転数が高く、スクリーン回転数が低い条件ではフレークが成形できず、物性測定が不能であった。なお、フレーク率は成形性の低い条件を除き、顕著な差は認められなかった (Table 1)。Table 1 の結果はロール圧力 5 MPa の条件を示すが、10 MPa の場合もほぼ同様の結果が得られた。

Table 1 フレーク物性に及ぼすロールおよびスクリーン回転数（ロール圧力 5 MPa）

	フレーク物性	スクリーン回転数 (rpm)				
		10	20	30	40	
ロール回転数 (rpm)	1	フレーク率	76.0%	69.7%	73.9%	72.1%
		フレーク強度	0.06 ± 0.01N	0.22 ± 0.09N	0.87 ± 0.11N	1.09 ± 0.18N
		フレーク厚	0.84 ± 0.00mm	0.99 ± 0.07mm	1.37 ± 0.06mm	2.31 ± 0.03mm
	2	フレーク率	73.7%	76.0%	77.1%	73.8%
		フレーク強度	0.03 ± 0.01N	0.02 ± 0.00N	0.38 ± 0.07N	1.3 ± 0.04N
		フレーク厚	0.76 ± 0.06mm	0.74 ± 0.03mm	1.17 ± 0.01mm	1.57 ± 0.05mm
	3	フレーク率	測定不能	75.3%	74.5%	74.0%
		フレーク強度	測定不能	0.19 ± 0.03N	0.61 ± 0.05N	1.15 ± 0.10N
		フレーク厚	測定不能	0.91 ± 0.05mm	1.08 ± 0.07mm	1.34 ± 0.04mm
	4	フレーク率		測定不能	56.5%	75.7%
		フレーク強度		測定不能	0.15 ± 0.04N	0.63 ± 0.09N
		フレーク厚		測定不能	0.89 ± 0.06 mm	1.09 ± 0.06mm

(フレーク強度及びフレーク厚は 3 回測定した平均値を示す)

2. 顆粒物性に及ぼすロールおよびスクリーン回転数の影響

得られたフレークをオシレーター式整粒機で整粒し、得られた顆粒の物性を測定した。その結果、ロール回転数と各種顆粒物性との間に相関性は認められなかったが（グラフ省略）、スクリーン回転数とかさ密度および安息角の間には相関傾向が認められた (Fig. 1a, b)。また、解砕式で整粒した場合も同様の結果が得られた (Fig. 2a, b) が、平均粒子径のバラツキはオシレーター式に比べて小さい傾向が認められた (Fig. 2c)。

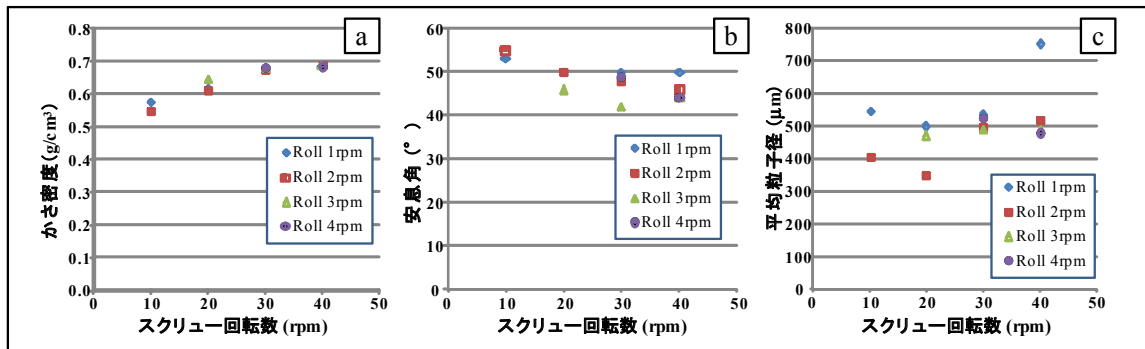


Fig. 1 顆粒物性とスクリー回転数との相関関係 (オシレーター式整粒機)

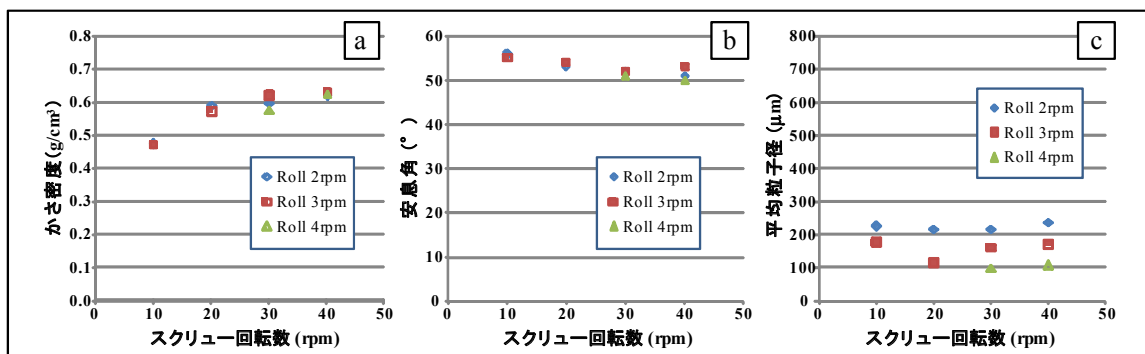


Fig. 2 顆粒物性とスクリー回転数との相関関係 (解砕式整粒機)

3. 顆粒物性に及ぼすフレーク物性および整粒方法の影響

Fig. 3 は顆粒物性とフレーク物性との相関性を整粒機別に比較した結果である。この結果より、オシレーター式、解砕式ともに、フレーク強度とかさ密度との間には相関性が認められた (Fig. 3a)。一方、フレーク強度と安息角および平均粒子径との相関性は弱かったが、平均粒子径については解砕式の方がバラツキは少ない傾向が認められた (Fig. 3b, c)。

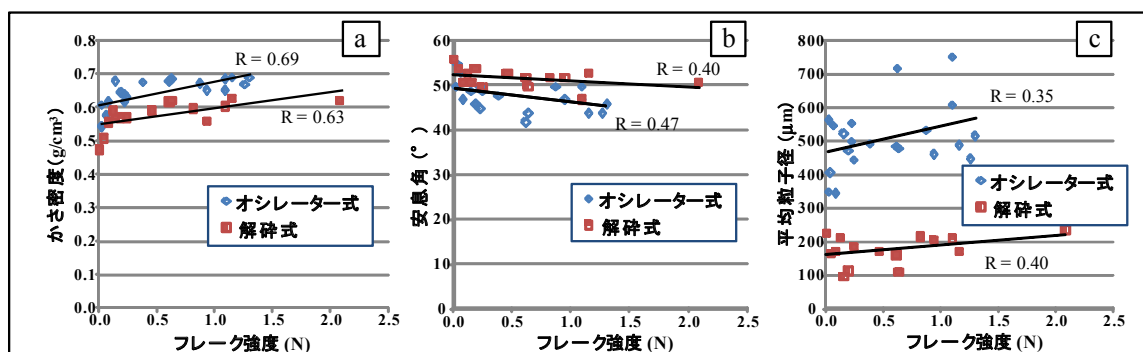


Fig. 3 整粒機の違いによる顆粒物性の影響

また、Fig. 4 にオシレーター式と解砕式で整粒した顆粒（造粒条件 ロール回転数：3rpm，スクリー回転数：30rpm）の粒子径分布を示している。オシレーター式では粒子径分布はブロードであり、粗大粒子の量が多い傾向となったが、解砕式ではシャープな分布となっており、整粒方法の違いで粒子径分布に顕著な違いが認められた。

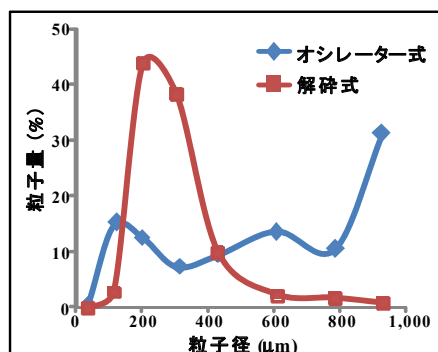


Fig. 4 整粒機の違いによる粒度分布の比較

考 察

今回、我々は乾式造粒法における最適な圧縮・整粒条件を確立することを目的として、標準処方を用いて、乾式造粒機および2種類の整粒機で実験を行った。

フレック強度に及ぼすロールおよびスクリー回転数の影響を検討した結果、ロール回転数を減少し、スクリー回転数を増加させるとフレック厚および強度が増加することを確認した。これは、ロール回転数を減らすことにより単位時間あたりの圧縮力が増加するとともに、スクリー回転数を増やすことで、圧縮する粉体の供給量が増加し、厚く硬いフレックが成形されると考えられる。しかしながら、今回のラボ機では、ロール回転数 1rpm ではフレックの成形に時間がかかりすぎることや、スクリー回転数 40rpm 以上では、供給過剰になり、ホッパーが破損する危険があることも明らかとなった。このため、厚く硬いフレックを成形する最適条件は、ロール回転数 2rpm スクリー回転数 30rpm と考えられる。

また、顆粒物性に及ぼすフレック物性の影響を検討した結果、フレック強度が増加するとかさ密度が増加し、流動性が良い顆粒が得られることが確認された。

最後に、整粒方法が顆粒物性に与える影響を検討した結果、オシレーター式に比べて、解砕式の方が、シャープな粒子径分布を持つ顆粒が得られ、平均粒子径のバラツキも小さいことが明らかになった。今回の実験条件では、解砕式の粉碎力が強く、整粒後の粒子径が小さくなってしまったが、スクリーン径を大きくすることやインペラ回転数を下げることによって粒子径の制御は可能であると思われる。

今回の実験により、標準処方を用いた乾式造粒法では、①硬いフレックを成形（条件：ロール回転数 2 rpm、スクリー回転数 30rpm）し、②解砕式整粒機を使用する条件で、流動性の良い粒ぞろいな顆粒が製造できることを確認した。

特に、乾式造粒においては、フレック強度と整粒機の種類が顆粒物性に大きな影響を与えると考えられる。

家庭薬研究 NO.34 2015

2015年3月



〒930-8501 富山市新総曲輪 1-7 富山県厚生部くすり政策課

TEL 076(444)3236 FAX 076(444)3498

http://www.pref.toyama.jp/cms_sec/1208/index.html

この冊子は再生紙を使用しています。