

口腔内速崩壊錠の製剤設計（第2報）

ロータリー打錠機による錠剤成形とキャッピング防止（攪拌造粒法）

三宅由子*，日比野剛*

Formulation Design of Oral-Disintegrating Tablets (Part2) — Compression by Rotary Tableting Machine and Prevention of Capping (Agitating Granulation) —

Yuko MIYAKE and Tsuyoshi HIBINO

Recently, orally-disintegrating tablets are attracting attention as a dosage form that can be taken easily and safely, even by elderly people, children, and patients with dysphagia. However, few studies have examined their application to high-dosage drugs, such as antipyretic analgesics.

In order to establish manufacturing process of orally-disintegrating tablets with high-dosage drugs by agitating granulation, acetaminophen tablets containing 4 kinds of disintegrants (intra- or extra-granular) were prepared by a rotary tableting machine, and evaluated for capping tendency, friability, hardness and *in vitro* disintegration time. When hydroxypropylcellulose SL used as a binder was increased to 2 %, capping, one of the tableting troubles, was not observed. In addition, it was possible to obtain the orally-disintegrating tablets with very satisfactory properties, i.e., a tablet hardness of 30 N or higher and a disintegration time of 30 sec or less, by the external addition of crospovidone as a disintegrant at 5 %.

Key words: Oral-disintegrating tablet, Disintegrant, Agitating granulation, Rotary tableting machine

1. はじめに

口腔内速崩壊錠は医療用医薬品において高齢者、小児及び嚥下が困難な患者等の QOL (Quality of Life) の向上や服用アドヒアランスの改善のために開発された剤形である。最近では、一般用医薬品においても、いつでもどこでも水なしで服用できるという利便性が注目され、口腔内速崩タイプのチュアブル錠のニーズが高まっている。

一般用医薬品のうち、薬物含量が少ない鼻炎用内服薬や乗物酔い薬では、崩壊性に優れた成分を多量に配合できるため、十分な速崩壊性を備えた

製品が多数販売されている。これに対して、解熱鎮痛薬や胃腸薬では薬物含量が 80 % を超えるものが多く、このような医薬品を口腔内速崩壊錠にするには、崩壊剤をはじめとする添加剤の種類や添加量、添加方法、顆粒や錠剤の製造条件等について検討し、速やかな崩壊性（崩壊時間 30 秒以内）¹⁾と十分な硬度（錠剤硬度 30 N 以上）²⁾という相反する物性を両立できる製造条件を見出す必要がある。

工業研究所では、薬物含量の高い（50 % 以上）一般用医薬品を対象として、一般的な湿式造粒法による口腔内速崩壊錠の製剤化技術の開発に取り組んでいる。昨年度は、ハンドプレスを用いた小

* 医薬品・食品研究課

表 1 使用した原料

名称	略号	製品名・グレード	メーカー	
主薬	AAP	日本薬局方	岩城製薬	
賦形剤	MAN	日本薬局方	Merck	
崩壊剤	CP	Kollidon® CL-F	BASF	
	カルメロース	CMC	NS-300®	五徳薬品
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	L-HPC	L-HPC LH-21	信越化学工業
	デンプングリコール酸ナトリウム	SSG	VIVASTAR® P TypeA	JRS
結合剤	HPC-SL	HPC SL	日本曹達	
滑沢剤	Mg-St	日本薬局方 植物性	太平化学産業	

表 2 錠剤の処方

	結合剤添加量	
	1%	2%
AAP	100	100
MAN	86	84
崩壊剤	10	10
HPC-SL	2	4
Mg-St	2	2
計	200	200

単位：mg

表 3 造粒時の水添加量と平均粒子径 (D50)

	添加量(%)		D50 (μm)
	結合剤	水	
後末	1	10	156.8
顆粒内	CP	1	138.4
顆粒内	CMC	1	158.9
顆粒内	L-HPC	1	165.0
顆粒内	SSG	1	156.4
後末 (篩過)	2	10	179.9
後末 (乾式整粒)	2	10	142.8

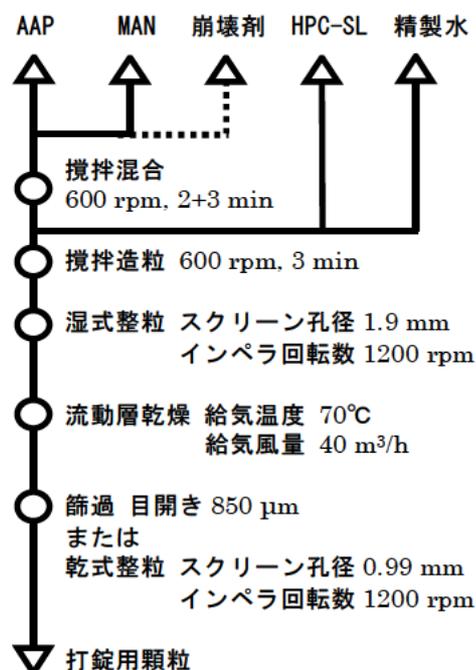


図 1 打錠用顆粒の調製方法

スケールの検討を実施し、口腔内速崩壊錠の製造に適した崩壊剤のスクリーニングを行った³⁾。

今年度は、ハンドプレスからロータリー打錠機にスケールアップし、スクリーニングの結果絞り込んだ4種類の崩壊剤を顆粒内あるいは後末添加した錠剤について、キャッピングの発生数、摩損度、錠剤硬度及び崩壊時間を評価した。また、結合剤の増量によるキャッピングの防止及び整粒方法の変更が錠剤物性に与える影響についても検討したので報告する。

2. 実験方法

2.1 使用した原料

昨年度と同じ原料(表1)を使用した。崩壊剤は、スクリーニングの結果30秒以内の速やかな崩壊が認められた4種類を使用した。これらの原料は今後表1に示した略号で表記する。

2.2 打錠用顆粒の調製

錠剤の処方を表2に示した。崩壊剤の添加量は、昨年度の結果³⁾から5%に設定した。崩壊剤の添加方法は、崩壊剤を添加して造粒する「顆粒内添加法」と、崩壊剤を含まない顆粒を調製した後に崩壊剤を混合する「後末添加法」の2種類の方法を実施した。結合剤として使用したHPC-SLの添加量は、1及び2%の2水準とした。

攪拌造粒法による打錠用顆粒の調製方法を図1に示した。昨年度と同様であるが、最後の篩過工程について、より実用的な乾式整粒への変更を検討した。造粒時の水添加量と得られた顆粒の平均粒子径(D50)を表3に示した。顆粒内添加法では、崩壊剤の種類により造粒に必要な水の量が異なるため、顆粒の平均粒子径(D50)が後末添加法で調製した顆粒のD50±20μmの範囲となる量とした。

2.3 打錠

後未添加法では打錠用顆粒に崩壊剤と滑沢剤 Mg-St を混合後、顆粒内添加法では滑沢剤のみを混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠した。杵は直径 8 mm の普通 R 錠（曲率半径 12 mm）を使用し、1 錠あたりの重量は 200 mg とした。打錠圧は 6, 8 及び 10 kN の 3 水準とし、各打錠圧で 300 錠の打錠を 2 回繰り返した。ターンテーブルの回転数は 20 rpm とした。フィードシューはオープンフィードシューを使用した。

2.4 錠剤物性の評価

摩損度の測定には、摩損度試験器を使用した。1 回の試験につき 33 錠を試料とし、1 条件につき 2~3 回試験を行った。試験後の錠剤を観察し、キャッピング状の割れが発生した錠剤の数をキャッピング発生数とした。摩損度は割れが発生しなかった条件でのみ算出した。

錠剤硬度の測定 (n=10) には、錠剤硬度計を使用した。

崩壊時間の測定 (n=6) には崩壊試験器を使用し、上下運動中のバスケットに錠剤を投入して崩壊時間を測定した³⁾。試験液は精製水を使用した。

各評価の目標値は、キャッピング発生数 0 個、摩損度 1.0% 以下、錠剤硬度 30 N 以上、崩壊時間 30 秒以内とした。

3. 結果と考察

3.1 錠剤物性の評価

結合剤 1% の処方について、ロータリー打錠機を用いて、4 種類の崩壊剤を添加した錠剤を試作し、キャッピング発生数、摩損度、錠剤硬度及び崩壊時間を評価した。

キャッピングとは、成形した錠剤の一部が帽子

(キャップ) 状に剥離する現象で、打錠障害の 1 種である。本現象は、錠剤圧縮時に錠剤が臼壁を外に押し広げ、そのときに臼に生じた応力が錠剤成形後に逆に錠剤を押し返し、錠剤内に応力破断面を形成させ、これに錠剤放出時の臼壁と錠剤との摩擦力が加わって発生すると考えられている⁴⁾。表 4 にキャッピング発生数と摩損度の測定結果を示した。今回の検討では、打錠圧 10 kN では、崩壊剤の添加方法にかかわらず、4 種類すべての崩壊剤で、キャッピングが発生した。打錠圧 8 kN では、CP 及び L-HPC の後未添加、CMC の顆粒内添加ではキャッピングは発生せず、打錠圧 6 kN ではすべての条件でキャッピングは発生しなかった。打錠圧を下げると、臼壁に発生する応力も減少するため、キャッピングの発生が抑えられたと考えられる。なお、いずれの場合も打錠直後にはキャッピングは確認できず、キャッピングの発生が明らかとなったのは摩損度試験後であった。一方、錠剤の摩損度については、日本薬局方の参考情報において 1.0% 以下が望ましいとされているが、キャッピングが発生しなかった 11 条件の摩損度を算出した結果、1.0% を超えるものはなかった。

錠剤硬度の測定結果を図 2(a) 及び 3(a) に示した。錠剤硬度については、ハンドプレスにより打錠した錠剤の測定結果³⁾と比較して、低下する傾向が認められた。ロータリー打錠機はハンドプレスよりも圧縮時間が短いことが、硬度低下の原因と考えられた。錠剤が包装工程や輸送中の衝撃に耐えるには少なくとも 30 N 以上の硬度が必要であるとされている²⁾が、CMC を用いた場合、いずれの添加方法においても、打錠圧 6 kN で錠剤硬度 30 N 未満となり、目標値を満たさなくなった。

表 4 キャッピング発生数及び摩損度の測定結果 (結合剤 1%)

	後未添加法			顆粒内添加法		
	6kN	8kN	10kN	6kN	8kN	10kN
CP	0 0.39	0 0.28	1 -	0 0.53	63 -	52 -
CMC	0 0.49	2 -	57 -	0 0.39	0 0.27	21 -
L-HPC	0 0.38	0 0.30	17 -	0 0.26	4 -	1 -
SSG	0 0.49	10 -	59 -	0 0.24	17 -	3 -

上段：キャッピング発生数 (試験回数：3 回)，下段：摩損度 (%)

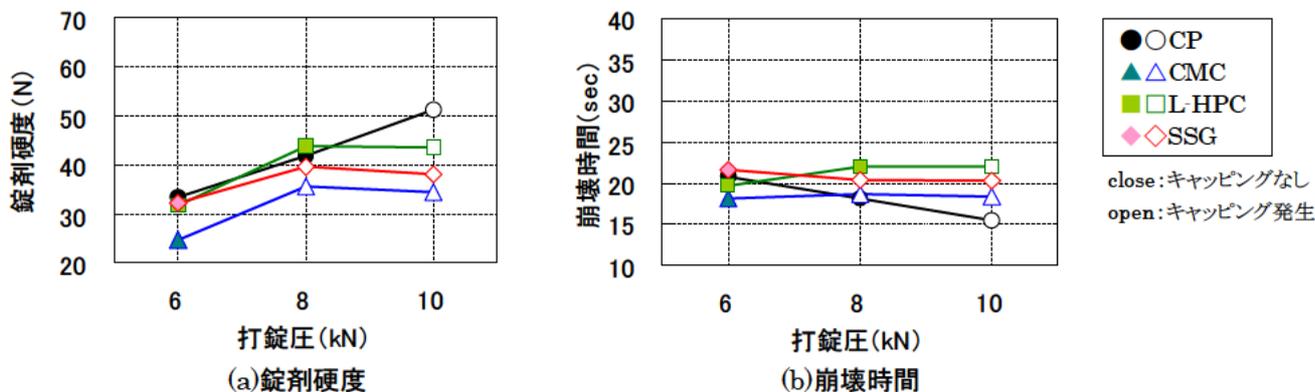


図2 錠剤硬度及び崩壊時間の測定結果（後末添加法，結合剤1%）

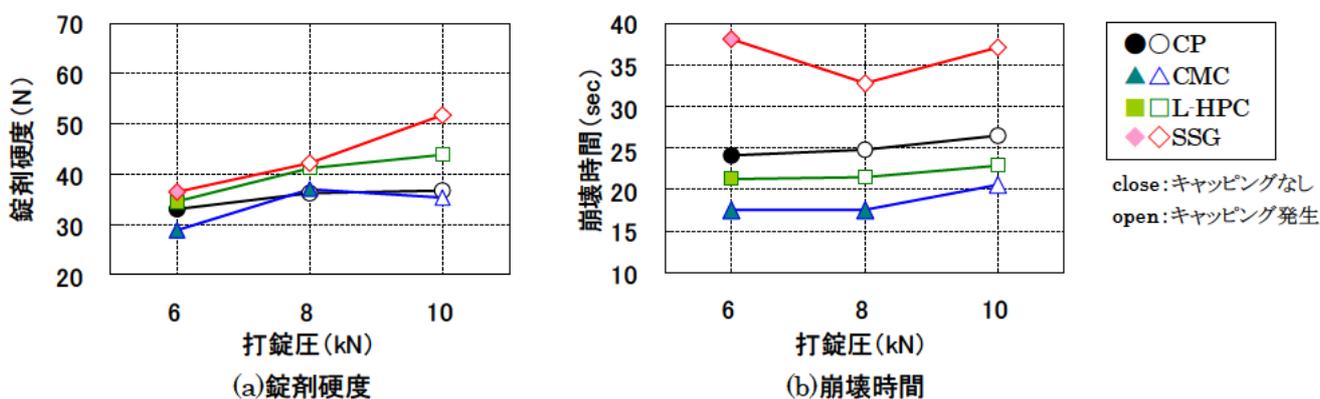


図3 錠剤硬度及び崩壊時間の測定結果（顆粒内添加法，結合剤1%）

崩壊時間の測定結果を図2(b)及び3(b)に示した。口腔内速崩壊錠の崩壊時間は、国内では公的基準は設定されていないが、米国ではUSP（米国薬局方）の崩壊試験法における崩壊時間が30秒以内であることを推奨している¹⁾。今回の検討では、SSGの顆粒内添加を除くすべての条件において、30秒以内の速やかな崩壊が認められた。崩壊時間に関しては、ハンドプレスにより打錠した錠剤の測定結果³⁾との差はほとんど認められなかった。

崩壊剤CP及びL-HPCの後末添加は、他の条件に比べてキャッピングが発生しにくく、錠剤硬度、崩壊時間及び摩損度の目標値をすべて満たす錠剤が得られることがわかった。今後はこの2条件について、キャッピングの発生を防ぐために、結合剤の増量を検討することにした。

3.2 キャッピングの防止

キャッピングの防止策には、臼壁に発生する応力を低減し、錠剤放出時の錠剤と臼壁面との摩擦を小さくするために打錠圧を下げる方法や、錠剤

の結合力を破壊応力に耐えられるレベル以上に高める方法がある⁴⁾。打錠圧を下げるとキャッピングの発生が抑制されることは3.1に示したとおりであるので、ここでは結合剤の添加量を2%に増量し、錠剤の結合力を高める方法を検討した。

CP及びL-HPCの後末添加について、結合剤を2%に増量した錠剤を試作し、キャッピング発生数と摩損度を評価した（表5）。いずれの崩壊剤においても、すべての打錠圧でキャッピングは発生しなかった。また、摩損度はすべての条件において、1.0%以下であった。

錠剤硬度及び崩壊時間の測定結果を図4に示し

表5 キャッピング発生数及び摩損度の測定結果（後末添加法，結合剤2%）

	6kN	8kN	10kN
CP	0 0.33	0 0.30	0 0.27
L-HPC	0 0.34	0 0.28	0 0.27

上段：キャッピング発生数（試験回数：2回）

下段：摩損度（%）

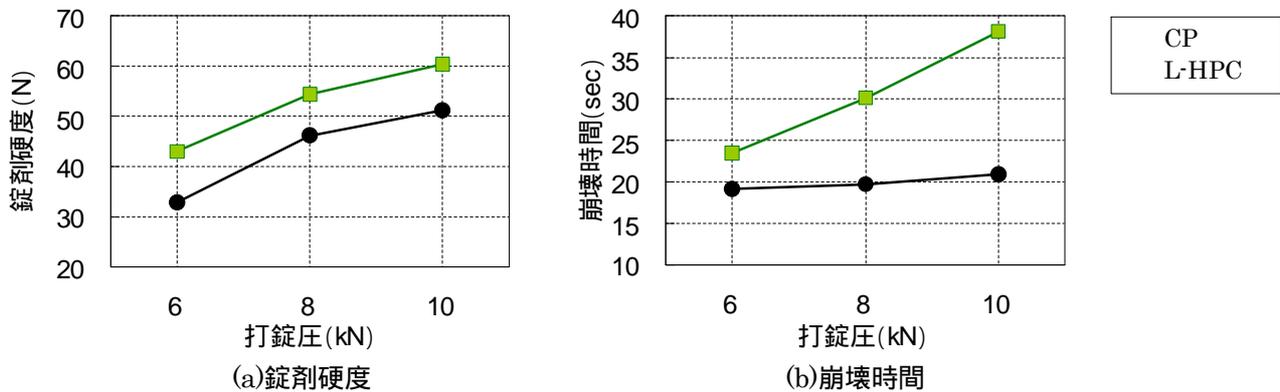


図4 錠剤硬度及び崩壊時間の測定結果（後末添加法，結合剤2%）

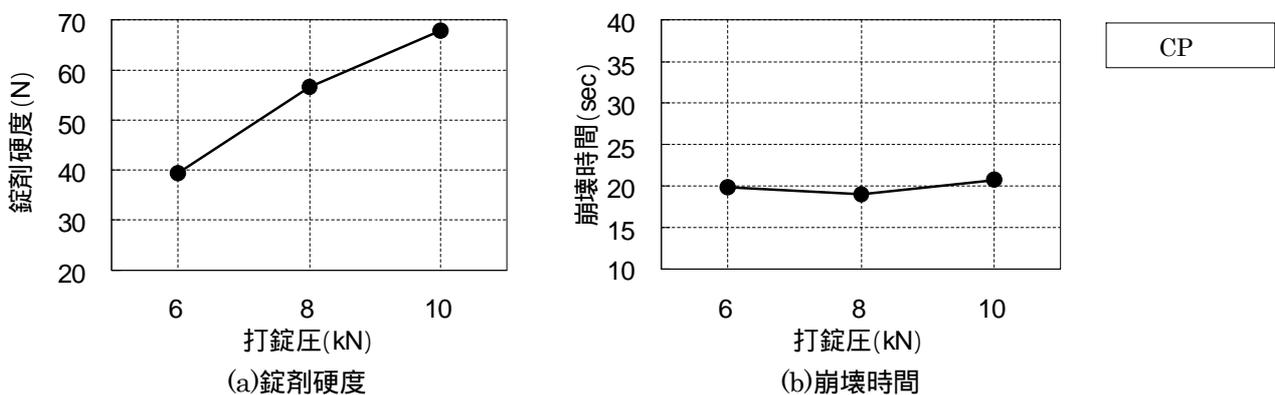


図5 錠剤硬度及び崩壊時間の測定結果（後末添加法，結合剤2%，乾式整粒実施）

た．結合剤1%の結果（図2）と比較すると，CPの後末添加では錠剤硬度，崩壊時間ともにほとんど差はなかった．これに対してL-HPCの後末添加では，錠剤硬度は11~17N上昇し，崩壊時間は打錠圧が8kNを超えると目標とする30秒以内を満たさなくなった．

崩壊剤CP及びL-HPCの後末添加において，結合剤を2%に増量することでキャッピングを防止できることがわかった．しかしながら，L-HPCでは錠剤の崩壊時間が30秒以上に遅延したため，口腔内速崩壊錠の製造に適した製造条件として，CPの後末添加を採用した．

3.3 整粒方法の変更

次に結合剤2%の処方において，乾燥後の篩過工程を実用的な乾式整粒に変更することを検討した．乾式整粒顆粒を用いて錠剤を試作し，キャッピング発生数及び摩損度（表6），錠剤硬度及び崩壊時間（図5）を測定した．

その結果，いずれの打錠圧においてもキャッピングは発生せず，摩損度は1.0%以下であった．

表6 キャッピング発生数及び摩損度の測定結果（後末添加法，結合剤2%，乾式整粒実施）

	6kN	8kN	10kN
CP	0	0	0
	0.43	0.28	0.24

上段：キャッピング発生数（試験回数：2回）

下段：摩損度（%）

錠剤硬度は，篩過した場合の結果（図4(a）と比較して7~17N上昇した．寺下らは，攪拌造粒顆粒の平均粒子径と錠剤硬度の関係について，顆粒の平均粒子径が大きいと圧縮破壊されにくくなり，付着・凝集力が低下することから，錠剤硬度が低下したと報告している⁵⁾．今回の検討では，乾式整粒顆粒の平均粒子径が，篩過した顆粒の平均粒子径より約37μm小さかった（表3）ことから，乾式整粒顆粒を使用した錠剤のほうが硬度が高くなったと考えられた．崩壊時間は，篩過した場合の結果（図4(b））との差は認められず，錠剤硬度上昇の影響を受けなかった．

以上のことから，篩過工程を実用的な乾式整粒

に変更しても、得られる錠剤の物性に問題がないことが明らかとなった。

4. まとめ

薬物含量の高い一般用医薬品について、一般的な湿式造粒法による口腔内速崩壊錠の製剤化技術を確立するために、4種類の崩壊剤を添加したアセトアミノフェン50%錠を試作し、キャッピングの発生数、摩損度、錠剤硬度及び崩壊時間を評価した。また、結合剤の増量によるキャッピングの防止及び整粒方法の変更が錠剤物性に与える影響について検討した。その結果、以下のことが明らかとなった。

- (1) 攪拌造粒法を用いた場合、結合剤ヒドロキシプロピルセルロース SL を2%に増量し、崩壊剤クロスボビドン を5%後末添加する方法により、キャッピングが発生せず、摩損度、錠剤硬度及び崩壊時間のすべての目標値を満たす錠剤を得ることができた。
- (2) 乾式整粒の実施により、顆粒の平均粒子径が小さくなり錠剤硬度が上昇したが、崩壊時間の遅延は認められなかった。

参考文献

- 1) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research : “ Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets ” . (2008)
- 2) T. Koseki et al. : “ Development of Nobel Fast-Disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Ester as a Disintegration-Accelerating Agent ” . Chem. Pharm. Bull., 56(10), p1384-1388 (2008)
- 3) 三宅由子ほか : “ 口腔内速崩壊錠の製剤設計 ” . 三重県工業研究所研究報告 , 34 , p30-37 (2010)
- 4) 粉体工学会製剤と粒子設計部会 : “ すぐに役立つ粒子設計・加工技術 ” . じほう , p310-317 (2003)
- 5) 寺下敬次郎 : “ 攪拌造粒法による打錠用顆粒の物性と錠剤物性の関係 ” . PHARM TECH JAPAN , 16(5) , p759-766(2000) .

(本研究は法人県民税の超過課税を財源としています)