

天然物由来成分を主薬とする製剤の処方設計に関する研究（第2報） キハダ含有口腔内速崩壊錠の製剤設計

長谷川正樹*, 日比野剛*, 谷口洋子*, 三宅由子*

Studies on Formulation of Solid Dosage Forms Containing Natural Materials as Main Ingredients (Part 2)

Formulation and Development of a Rapidly Disintegrating Tablet in Oral Cavity Containing Phellodendron Bark

Masaki HASEGAWA, Tsuyoshi HIBINO, Yoko TANIGUCHI and Yuko MIYAKE

1. はじめに

キハダはオオバク又はオウバクと称され、古来より整腸作用の強い苦味健胃薬として汎用されている。しかし、特有の強い苦味と特異な臭いを有するため、市販製剤においても、臭いや味が悪いなどの短所を持っており、服用が困難との訴えも多々あるという。キハダの苦味を軽減して容易に服用できるようになれば、さらに多くの人達の保健及び治療に有益をもたらす、ひいては生産量の増加と生産林業家の雇用確保にも繋がることを期待される。

本研究は、服用しやすい医薬品製剤に関する研究の一環として、キハダ製剤の試作を目標として実施した。キハダの苦味の軽減方法及び苦味を軽

減した製剤の製造方法を検討することにより、キハダを含有する口腔内速崩壊錠を試作することができたので、その結果を報告する。

2. キハダの概要¹⁾

キハダは主として3種類が流通し、それらの産地は北海道から島根県までに亘っている。主成分はベルベリンであるが、他に数種の精油成分を含有し、これらが苦味の原因とされている。胃腸関係に対する作用に限らず、抗菌作用や消炎収斂作用を示すといわれる。キハダ末として1日あたり0.5～3.0gが服用される。表1にキハダに関する概要を示す。

表1 キハダに関する概要

①起源：日本産キハダ <i>Phellodendron amurense</i> 、オオバキハダ <i>P. a. japonica</i> 、ヒロハノキハダ <i>P. a. var. sachaliense</i> が主として流通。他にシナキハダ、台湾キハダが輸入されている。
②産地：北海道、新潟、長野、岐阜、群馬、鳥取、韓国、中国（四川、湖北、貴州等）
③成分：アルカロイド (berberine ; >1%, palmatine, phellodendrine) 1～3% 苦味成分 ; obakunone, limonin, β -sitosterol, campesterol, 7-hydrostigmasterol
④薬理作用：抗菌作用（対ブドウ球菌、肺炎菌） 黄葉柏末、ベルベリン 抗炎症作用 メタノールエキス
⑤臨床応用：苦味健胃整腸、消炎性収斂薬として胃腸薬、腹痛、黄疸、下痢、打撲に応用
⑥用法・用量：煎剤、散剤、丸剤、パップ剤 1日1～6g、末として0.5～3g

* 医薬品研究グループ

3. 苦味マスキング方法の検討

3. 1 原料

松浦薬業株式会社製キハダ末を原料として使用した。表 2 に原料の粒度分布測定結果について、粒子径の積算分布における 10%径、50%径及び 90%径を示す。表 3 に原料の粉体物性及び比表面積の測定結果を示す。走査型電子顕微鏡により粒子を観察したところ、微細で不規則な形状を示した。

表 2 キハダ末の粒子径(μm)

10%径	50%径	90%径
4.3	18.0	58.4

表 3 キハダ末の粉体物性

測定項目	測定値	
みかけ比重	loose	0.22
	tight	0.43
圧縮度(%)	49.8	
安息角(°)	52	
比表面積(m ² /g)	1.45	

3. 2 緩衝液の pH と苦味との関係

ウコンに関する苦味隠蔽軽減化技術²⁾を適用し検討した。pH=3 ~ 9 に調整した緩衝液 5mL にキハダ末 200mg を添加、振とうした後、味を比較し、緩衝液の pH と苦味との関係の評価した。

表 4 に緩衝液の pH と苦味との関係を示す。緩衝液の pH と苦味との関係の評価した結果、酸性側で苦味が緩和され、pH の上昇に伴い苦味が増加がする傾向が見られた。この結果から弱酸類の添加が有効と考えられた。

表 4 緩衝液の pH と苦味との関係

pH	外観	味
3	均一懸濁	苦味が弱い、酸で苦味が緩和された
4	"	"
5	透明層1/5	やや苦味、とろみ状
6	"	"
7	"	"
8	透明層1/5	苦味強い、とろみ状
9	"	"

3. 3 添加剤の検討

前節でキハダの苦味隠蔽軽減化に酸の添加が有効であったことから、クエン酸及び酒石酸を添加して、錠剤粉碎器を使用して湿式造粒を行い、顆

粒の味を評価した。また、苦味の隠蔽や軽減に有効と思われる物質を添加した。なお、これ以降の実験では、被検物質約 100mg をスパーテルで取り、舌の上に載せて 30 秒間保持する方法により味を評価した。

酸及び苦味の隠蔽や軽減に有効と思われる物質を添加した組成とその評価結果を表 5 に示す。表 5 より、ココア末の添加が苦味の軽減化に最も寄与することがわかった。また、酸の添加では、クエン酸 0.5g の添加が有用であった。

表 5 酸等の添加と苦味との関係

	1	2	3	4	5	6
キハダ末(g)	5	5	5	5	5	5
クエン酸(g)	0.5	1	-	-	-	-
酒石酸(g)	-	-	1	-	-	-
ソルビトール(g)	3	3	-	3	3	-
グリシン(g)	-	-	3	-	-	-
ベネコート40(g)	-	-	-	1	0.5	-
" 40L(g)	-	-	-	-	0.5	-
ココア末(g)	-	-	-	-	-	4
フローライト(g)	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
水(mL)	2	2	3	3	2	6.5
苦味評価	+	+	+	-	+	-
コメント	sour	sour	酸味強い	油臭	苦い	良好

注) 苦味評価: Control=+++として評価

3. 4 微細造粒化の検討

添加剤を検討した結果、ココア末と酸の添加が有効であることがわかったが、造粒時に顆粒が大粒子になりやすいため、錠剤成形用顆粒とするには問題があると判断した。そこで、キハダ末の微細造粒化を検討した。

キハダ末にココア末を添加し、さらにフローライト(特殊ケイ酸カルシウム)やコーンスターチなど 5 種類の物質を添加し、湿式造粒した。造粒した顆粒は乾燥後、30mesh(500μm)のふるいを通す量を測定し、添加剤の効果を評価した。

微細造粒化を検討した 5 種類の組成とその評価結果を表 6 に示す。表 6 より、試料 1 において 30mesh 以下の顆粒の量が最も多いことから、微細化にはフローライトの添加が有効であった。また、顆粒の味を評価したところ、キハダ末の苦味軽減化に関し、微細造粒によりココア末を分散化することがより有効性が高いと判断した。

次に、ココア末の微分散化を行うため、ココア末 5g に対し、フローライトなどを分散剤として 0.5 ~ 1g 添加し、錠剤粉碎器中で 30 分間混合した。混合物は肉眼による外観観察及び実体顕微鏡

観察より分散性を評価した。さらにクエン酸、グリシン等を添加し、ココア末の補助剤として苦味マスキング効果を示す物質を探索した。

ココア末の微分散化について、使用した分散剤の種類と観察結果を表 7 に示す。表 7 より、外観上、フローライト及びアエロジルが良好な混合性を示した。しかし、実体顕微鏡下ではいずれも混合は不均一であり、フローライトはそれ自体が不均一粒子を形成していた。アエロジルは混合が不均一ながら、今回試験した中で最も良い混合性を示した。苦味マスキング効果に関するココア末補助剤として添加した物質とその評価結果を表 8 に示す。表 8 より、苦味軽減効果のあるアスパルテム及びアクアコート補助添加物質とすることとした。

表 6 微細化造粒条件と粒度との関係

	1	2	3	4	5
キハダ末 (g)	5	5	5	5	5
フローライト (g)	1	—	—	—	—
硬化油 (g)	—	1	—	—	—
タルク (g)	—	—	1	—	—
L-HPC (g)	—	—	—	1	—
コーンスターチ (g)	—	—	—	—	1
ココア末 (g)	1	1	1	1	1
水 (mL)	1.6	1.2	1.2	1.7	1.3
30mesh以下顆粒 (%)	75	43	52	41	47

表 7 分散剤の種類と分散性の観察結果

分散剤	観察結果
コーンスターチ	外観上不均一
フローライト	外観上良好な混合性を示したが顕微鏡下では不均一、フローライト自体が不均一粒子を形成
炭酸カルシウム	外観上不均一
アエロジル	外観上良好な混合性を示したが顕微鏡下では不均一、最も均一な混合

表 8 ココア末補助剤としての添加物の評価結果

添加物	味の評価結果
クエン酸	酸味により苦味を若干緩和するが、後味が不良
グリシン	甘味があるものの、後から苦味を発生する
アスパルテム	甘い、量が多くなるにつれ苦味を発現
アクアコート	やや造粒される、苦味が減少した
オイドラギット	やや造粒される、苦味緩和力少ない

続いて、造粒時の湿潤液を選定するため、高分子分散品を使用して湿式造粒し、苦味を評価した。高分子分散品はアクアコート（エチルセルロース水分散液）、PEG（ポリエチレングリコール 6000）及びオイドラギット L30D（メタクリル酸コポリマー LD）の 3 種類を使用した。

造粒時の湿潤液を検討したときの組成と苦味の評価結果を表 9 に示す。なお、組成中の分散末は、ココア末の微分散化で混合したもので、分散末 1 がコーンスターチ、分散末 2 がフローライトを添加して分散させたものである。検討した組成中 No.2 の組成が最も良好な結果を示した。この結果から、アクアコートが苦味軽減化に関して有効であった。オイドラギットは造粒時に顆粒が粗大化したため、苦味が増加したものと考えられた。PEG は高分子であるが水溶性が高いために苦味を軽減できなかったと考えられた。

表 9 造粒液の種類と苦味との関係

	1	2	3	4	5
キハダ末 (g)	5	5	5	5	5
分散末1 (g)	2	—	—	2	—
分散末2 (g)	—	2	2	—	—
ココア末単独 (g)	—	—	—	—	2
造粒液	A	A	PEG	EU	EU
液量 (mL)	5.6	5.5	5	6	5
苦味評価	±	—	+	—	±

注) A: アクアコート, EU: オイドラギットL30D
PEG: ポリエチレングリコール6000

さらに続いて、ココア末を精製水で微分散させた懸濁液を調製し、流動層造粒機中でキハダ末に噴霧する方法により、ココア末の微分散化及びキハダ末の苦味マスキングを試みた。

流動層造粒機によるキハダ末へのココア末懸濁液噴霧の工程を図 1 に示す。この方法により、苦味マスキング効果がやや良好な細粒を得ることができた。

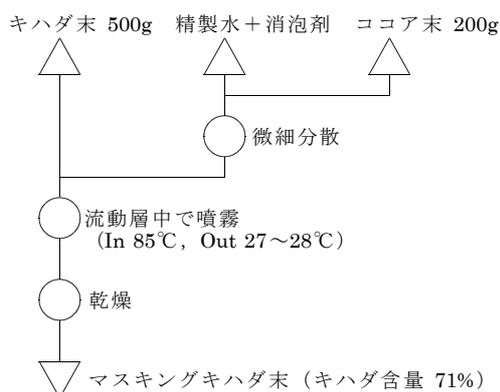


図 1 キハダ末へのココア末懸濁液の噴霧工程

また、転動流動層造粒機によりキハダ末を転動流動させながらアクアコート懸濁液を側面から噴霧する方法も試みた。キハダ末の苦味マスキングを行った結果、微細造粒が行われ、苦味もやや緩

和されたが、マスキング効果は不十分であった。

ここまで苦味マスキング法について検討を行ったが、苦味を十分に軽減するまでには至らなかった。ところが、造粒の目的で、流動層造粒機によるココア末分散品を乳鉢に取り、水を加えて練合したところ、苦味の大幅な軽減が認められた。

そこで、攪拌造粒機を使用し、キハダ末 500 部、ココア末 200 部、アスパルテーム 3.5 部を混合し、精製水を添加して練合する方法によりココア末の分散化を行い、苦味マスキング効果を検証した。練合物は乾燥機及び流動層造粒機による 2 種類の方法で乾燥した。図 2 に分散、マスキング工程を示す。

得られた顆粒はいずれの乾燥法においても苦味のマスキング効果は十分であった。また、転動流動層造粒機により苦味マスキングしたキハダ末についても、ココア末とアスパルテームを添加し、練合、乾燥することにより、十分に苦味マスキングされた顆粒を得ることができた。

なお、本顆粒 214mg (キハダ末を 150mg 含有) をとり、ハンドプレスを使用し、10kN の加圧力で圧縮して直径 8mm の平型錠に成形したところ、滑沢剤無添加で成形したが、容易に臼から排出することができた。ココア末が滑沢性を示したと考えられた。この錠剤の静置崩壊時間を測定したところ 15 分以内であった。

以上の結果、苦味マスキングされたキハダ含量 71%の顆粒を得ることができた。ココア末はココアバターを 25%程度含有するため、水を加えて濡らして混合し、乾燥することにより、十分に分散させることができ、苦味マスキング効果を与えたものと考えられた。

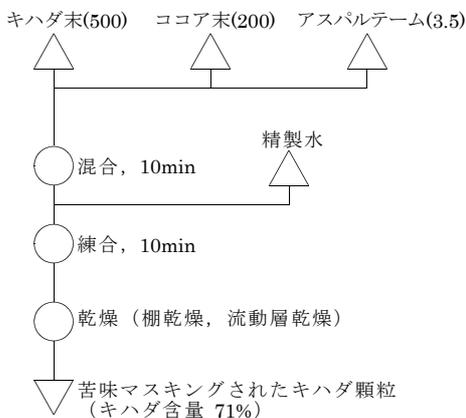


図 2 ココア末の湿式分散工程

4. キハダ含有口腔内速崩壊錠の試作

4. 1 キハダ含有錠剤の試作

苦味マスキングしたキハダ顆粒を使用して、キハダ含有錠剤の試作を行った。錠剤の賦形剤として、口腔内速崩壊錠組成³⁾を利用し、流動層造粒法により顆粒を調製して使用した。なお、口腔内速崩壊錠の試作において、錠剤硬度 40N 以上、崩壊時間 3 分以内を目標とした。攪拌造粒機を使用してキハダ末に苦味マスキング処理を施した後、全量で 70g、苦味マスキングしたキハダ顆粒含量が 10、20、30 及び 50%になるように賦形剤を添加、混合し、ハンドプレスで直径 8mm、200mg/錠の平型錠に成形した。成形した錠剤は硬度と崩壊時間を測定した。図 3 にキハダ含有錠剤の製造工程を、図 4 に使用した賦形剤の処方と製造方法を示す。

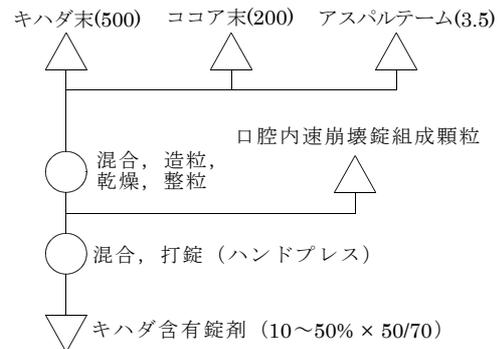


図 3 キハダ含有錠の製造工程

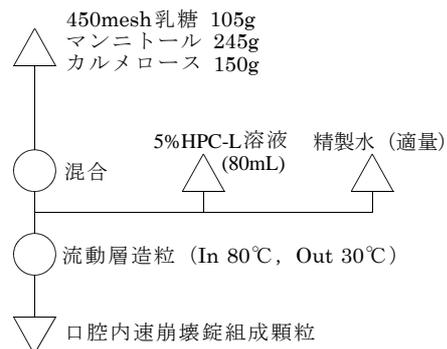


図 4 口腔内速崩壊錠組成顆粒の製造方法

口腔内速崩壊錠組成の顆粒を添加、混合して成形した錠剤の硬度と崩壊時間の測定結果を表 10 に示す。表 10 において、20kN で成形した錠剤の硬度を比較すると、苦味マスキングしたキハダ顆粒を 50%含有する錠剤の硬度が目標値(40N)より低い値であった。しかし、1m の高さからコン

クリート床へ落下させたところ全く損傷が見られなかった。また、口腔内で味覚試験を行ったところ、いずれの錠剤とも速やかに崩壊し、良好な味を示した。

表 10 キハダ末含有錠剤の硬度と崩壊時間の測定結果

成形圧力	10%	20%	30%	50%
6kN	33	22	18	14
	23	24	33	23
10kN	44	20	32	20
	22	24	33	23
15kN	36	42	24	20
	37	32	24	27
20kN	48	38	26	22
	38	33	31	34

上段：錠剤硬度(N)，下段：崩壊時間(s)

4. 2 キハダ含有錠剤の硬度改良

前節で試作した錠剤で十分な硬度が得られなかったことから、錠剤の硬度増加を目的に、苦味マスキングしたキハダ顆粒を 500 ~ 250 μ m, 250 ~ 150 μ m 及び 150 μ m 以下の 3 段階に分級し、含量を 50%として賦形剤を添加し、錠剤に成形した。得られた錠剤は硬度と崩壊時間を測定した。

分級した顆粒を使用して成形した錠剤の硬度と崩壊時間の測定結果を表 11 に示す。表 11 より、150 μ m 以下の小粒子を使用した錠剤を除いて硬度の増加が見られた。また、小粒子を使用した錠剤では崩壊時間の遅延も見られたが、500 ~ 250 μ m の大粒子では速やかな崩壊を示した。この結果から、粒子は比較的硬く、圧縮成形の際に破壊し難い粒子が良好と判断した。

そこで、押出し造粒法により、苦味マスキングしたキハダ顆粒を造粒し、分級して粒径 250 ~ 500 μ m の範囲の顆粒を得た。この顆粒に所定量のカルメロースとマンニトールを加えて混合し、流動層造粒を行い顆粒を調製した。得られた顆粒は錠剤に成形し、硬度と崩壊時間を測定した。錠

表 11 キハダ末分級品の錠剤硬度と崩壊時間の測定結果

成形圧力	非分級顆粒	500~250 μ m	250~150 μ m	150 μ m以下
15kN	20	29	24	19
	27	18	41	96
20kN	22	31	26	24
	34	20	41	115

上段：錠剤硬度(N)，下段：崩壊時間(s)

剤硬度と崩壊時間の測定結果を表 12 に示す。表 12 より、いずれの錠剤も十分な硬度、速やかな崩壊を示し、良好な結果を示した。

また、同様にして、105 ~ 500 μ m の範囲に分級した顆粒を使用して錠剤を成形し、硬度と崩壊時間を測定した。錠剤硬度と崩壊時間の測定結果を表 13 に示す。表 13 より、錠剤の硬度は満足な値が得られたが、崩壊時間は目標値である 3 分以内の崩壊を示したが、時間の延長が認められた。

表 12 キハダ含有分級顆粒(250 ~ 500 μ m)を原料とした錠剤硬度と崩壊時間の測定結果

	成形圧力			
	6kN	10kN	15kN	20kN
硬度(N)	23	30	35	34
崩壊時間(s)	10	10	11	11

表 13 キハダ含有分級顆粒(105 ~ 500 μ m)を原料とした錠剤硬度と崩壊時間の測定結果

	成形圧力			
	6kN	10kN	15kN	20kN
硬度(N)	39	45	53	58
崩壊時間(s)	28	36	60	65

キハダ末は水に濡れて溶解するとき粘性を示すため、微粉末になるほど崩壊時間に影響を与えたと考えられた。ここでは、造粒して微粒子にしたため硬度及び崩壊時間もともに満足できる錠剤が得られた。このような場合、比較的硬い微粒子を予め製造し、これを原料として他の賦形剤を混合後、流動層造粒を行えば錠剤用の原料になるものと考えられた。

今回、モデル薬物として生薬のキハダ末を選択し、比較的高濃度の錠剤を得ることができた。主薬が低濃度の場合は、さらに容易に錠剤が製造できると思われた。

以上の結果から、目標とした硬度 40N 以上及び崩壊時間 3 分以内を満足するキハダ末含量 35%の口腔内速崩壊錠を得ることができた。

また、錠剤硬度は、当初 40N を目標値としていたが、原料のキハダ末が粘性を有するため、必ずしも高い硬度は必要でないことがわかった。市販の製品においても崩壊時間が優先され、指で摘める程度の硬さを示す⁴⁾ことから、実用的には 1m の高さから床へ落として割れない程度の硬度 (お

およそ 20N) を目標とすればよいものと判断した。

一方、押出し造粒法により調製し、苦味マスキングされたキハダ顆粒に賦形剤を添加し、流動層造粒法により造粒し、錠剤に成形する方法を採用したため、外観上不均一であることが課題として残った。

4. 3 チュアブル錠の試作

苦味マスキングしたキハダ顆粒にカルメロース及びマンニトールを添加混合し、押出し造粒機を使用して造粒し、整粒後これを錠剤に成形した。試作は崩壊剤の含量を変化させた 2 種類の処方で行った。試作に使用した処方を表 14 に示す。

試作した錠剤の硬度と崩壊時間の測定結果を表 15 に示す。表 15 より、崩壊剤のカルメロースが少ない処方 1 では 900 秒以上の崩壊時間を要した。一方、30%添加した処方 2 の錠剤は 170 ~ 345 秒の範囲で崩壊した。また、試作した錠剤について口腔内での味覚試験を行った結果、比較的速やかに咀嚼可能であり、良好な味を示した。

以上の結果から、キハダ末含量 35%のチュアブル錠を試作することができた。

表 14 チュアブル錠の処方

	処方1	処方2
苦味マスキングキハダ顆粒 (mg)	56	50
カルメロース (mg)	17	30
マンニトール (mg)	28	20
合計 (mg/Tablet)	200	200

表 15 チュアブル錠の硬度と崩壊時間の測定結果

	成形圧力			
	6kN	10kN	15kN	20kN
処方1	26 >900	37 >900	36 >900	38 >900
処方2	23 170	28 290	36 323	41 345

上段：錠剤硬度(N)，下段：崩壊時間(s)

5. マルチ層錠化による崩壊時間の改善

5. 1 プラセボ錠による積層錠の検討

前章において、キハダ末を 35%含有した口腔内速崩壊錠を得ることができたが、外観上不均一

であるという課題が残された。そこで、均一性を確保するために練合法による顆粒調製を採用し、それに伴う崩壊時間の遅延を改善するためにマルチ層錠化を検討した。

ここでは、主薬を含まないプラセボ錠により、練合法による顆粒調製、2 層錠成形を行い、錠剤の崩壊時間短縮効果を検証した。

流動層造粒法 (FB)、攪拌造粒法 (AG) 及び押出し造粒法 (EX) の 3 種類の造粒法により、口腔内速崩壊錠組成³⁾のプラセボ顆粒を調製した。調製した顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し、ハンドプレスを使用して、4 段階の加圧力で直径 8mm、200mg/錠の平型錠に成形した。成形した錠剤は硬度と崩壊時間を測定した。なお、打錠前に添加するステアリン酸マグネシウムの量は 0.25 ~ 1.0%まで変化させた。

プラセボ錠の造粒法とステアリン酸マグネシウム添加量の影響について、錠剤硬度の測定結果を図 5 に、錠剤の崩壊時間の測定結果を図 6 に示す。図 5 より、いずれの錠剤も十分な硬度を示し、加圧力の増加に伴い硬度は増加したが、ステアリン酸マグネシウムによる成形阻害は認められなかった。図 6 より、攪拌造粒法の 1.0%添加、押出し造粒法の 0.5 及び 1.0%添加において、加圧力を増加させても 30 秒に近い崩壊時間を示し、崩壊性に対する添加量の影響が認められた。

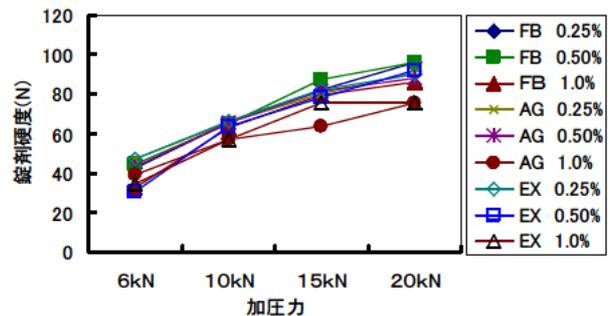


図 5 造粒法と Mg-St 添加量を変化させたプラセボ錠の錠剤硬度の結果測定

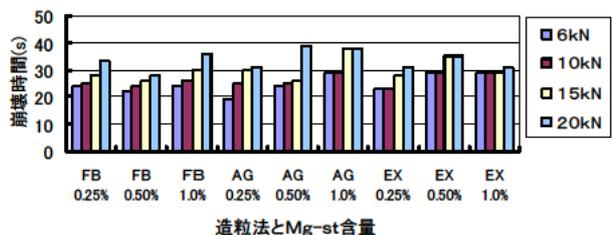


図 6 造粒法と Mg-St 添加量を変化させたプラセボ錠の崩壊時間の結果測定

流動層造粒法においては影響は認められなかった。これらの結果から、6kNの加圧力で成形すれば硬度、崩壊時間もともに満足できる錠剤が得られることが判明した。

次に、それぞれの顆粒を使用して、下層（第1層）への顆粒充填量を錠剤重量の半分(100mg)とし、予圧力を2～6kNの3段階に変化させて2層錠を成形した。成形した錠剤は硬度と崩壊時間を測定し、単層錠と比較した。

プラセボ2層錠の崩壊時間の測定結果を図7に、硬度の測定結果を図8に示す。図7よりいずれの造粒法においても、単層錠に比較して2層錠の崩壊時間が短くなっていることがわかる。

流動層造粒法では予圧力の増加に伴い崩壊時間が短くなったのに対し、攪拌造粒法及び押し造粒法では崩壊時間が長くなった。後者の場合、顆粒の密度が高いために予圧力の増加とともに崩壊時間が長くなったと考えられた。また、図8より、いずれの錠剤も十分な硬度を示したが、流動層造粒法と攪拌造粒法では予圧力の増加に伴い硬度が緩やかに低下するのに対し、押し造粒法では硬度が大きく低下することがわかった。

これらの結果から、練合法において、錠剤の積層化することにより特に成形性を阻害することなく崩壊時間を短縮できることが確認できた。

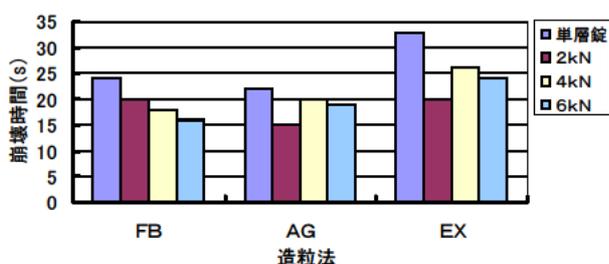


図7 下層加圧力を変化させたプラセボ2層錠の崩壊時間の測定結果

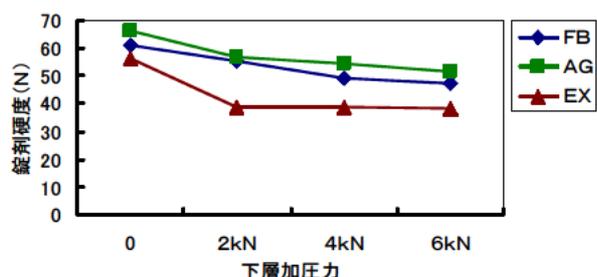


図8 下層加圧力を変化させたプラセボ2層錠の錠剤硬度の測定結果

5. 2 キハダ含有錠剤の積層錠の効果

ココア末懸濁液を流動層造粒機中で噴霧して製したマスキングキハダ末を使用し、含量を20～50%の範囲とし、攪拌造粒機を使用して練合し錠剤成形用顆粒を調製した。表16に錠剤の組成を、図9に打錠用顆粒の製造方法を示す。カルメロースの添加量は30%とし、キハダ末の増減はマンニトールと乳糖を適量として調整した。また、精製水により練合中のぬれの調節を行った。

調製した顆粒は、ハンドプレスを使用し、直径8mm、200mg/錠の平型錠に成形した。成形した錠剤は崩壊時間の測定と口腔内での崩壊性と味の評価を行った。

図10にキハダ含有錠剤単層錠の崩壊時間の測定結果を示す。図10より、いずれの錠剤においても目標値の3分以内に崩壊したが、マスキングキハダ末の含量増加に伴い崩壊時間が長くなった。また、マスキングキハダ末40及び50%の錠剤では、圧縮成形時の加圧力の増加とともに崩壊時間が長くなる傾向が認められた。この錠剤は口腔内においても良好な崩壊性を示し、苦味も十分に軽減されたものであった。

表16 キハダ含有錠の組成

	20%	30%	40%	50%
乳糖 (mg)	2	0	0	0
マスキングキハダ末 (mg)	40	60	80	100
マンニトール (mg)	96.4	78.4	58.4	38.4
カルメロース (mg)	60	60	60	60
HPC-L (mg)	1.6	1.6	1.6	1.6
合計 (mg/Tablet)	200.0			

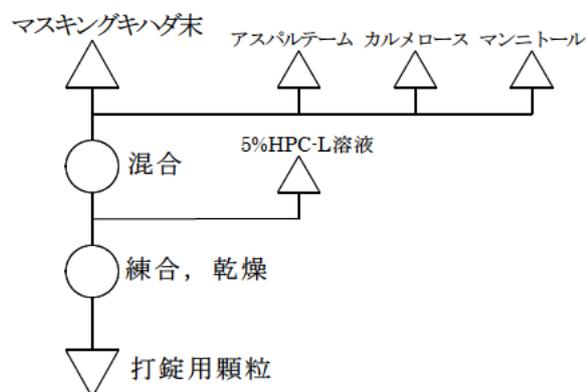


図9 打錠用顆粒の製造方法

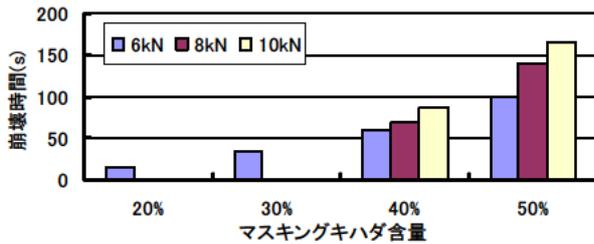


図 10 キハダ含有錠剤（単層錠）の崩壊時間測定結果

次に、マスキングキハダ末の含量を 40 及び 50%とし、上層及び下層の重量比を 3 段階に変化させて 2 層錠を成形した。図 11 に 2 層錠の製造方法を示す。成形した錠剤は崩壊時間を測定し、2 層の重量比を検討した。

表 17, 18 に上層と下層の重量比を変化させて成形した 2 層錠の崩壊時間の測定結果を示す。マスキングキハダ末含量 40 及び 50%のどちらにおいても、下層の重量が少ない方が短い崩壊時間を示した。しかし、錠剤成形時の圧力バランスと質量偏差を考慮すると、上下同量が適切であると判断した。図 12 に マスキングキハダ末含量 40 及び 50%の 2 層錠について、上下層同量とし、加圧力 10 及び 15kN で成形した錠剤の崩壊時間の測定結果を示す。図 12 より、10kN で成形した錠剤を比較すると、単層錠から 2 層錠化することにより、40%含量の錠剤では 86 秒から 25 秒に、50%含量の錠剤では 166 秒から 77 秒に崩壊時間が短縮された。このことから、2 層錠にすることで、崩壊時間を単層錠の 2 分の 1 程度まで短縮する効果があることがわかった。

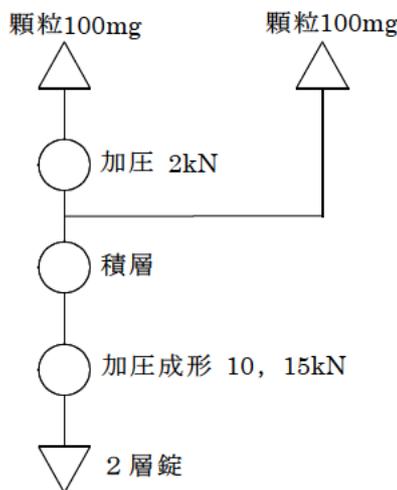


図 11 2 層錠の製造方法

表 17 キハダ含有 2 層錠の崩壊時間測定結果 (40%含量, 加圧力 10kN)

上層重量(mg)	60	100	140
下層重量(mg)	140	100	60
崩壊時間(s)	50	25	26

表 18 キハダ含有 2 層錠の崩壊時間測定結果 (50%含量, 加圧力 10kN)

上層重量(mg)	60	100	140
下層重量(mg)	140	100	60
崩壊時間(s)	80	77	74

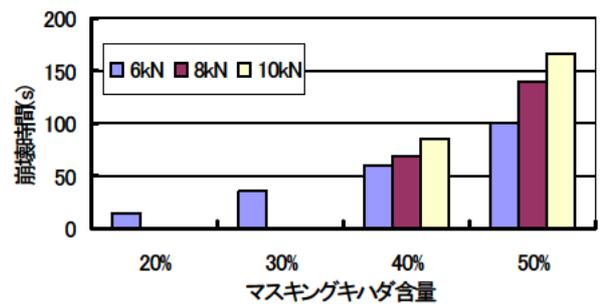


図 12 キハダ含有 2 層錠の崩壊時間の測定結果

また、同様にマスキングキハダ末の含量を 40 及び 50%とし、三層錠錠剤機を使用して 3 層錠を成形した。なお、3 層それぞれの重量は同量の 67mg とした。錠剤は崩壊時間を測定し、単層錠及び 2 層錠と比較しマルチ層錠化の効果を検討した。図 13 に 3 層錠の製造方法を示す。

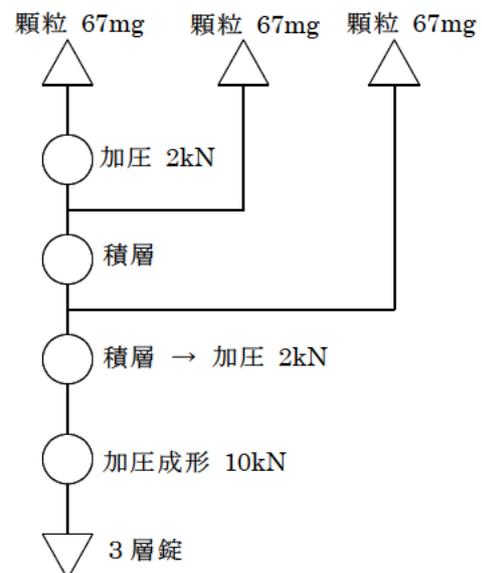


図 13 キハダ含有 3 層錠の製造方法

3層錠の崩壊時間の測定結果を表19に示す。図12および表19より、それぞれの崩壊時間を比較すると、40%含量の錠剤では2層錠との差は見られなかったが、50%含量の錠剤では3層錠化により崩壊時間が2層錠の77秒から60秒へとさらに短縮された。

以上の結果から、単層錠からマルチ層錠化することは、キハダ含有口腔内速崩壊錠の崩壊時間短縮に有効であることがわかった。

表19 キハダ含有3層錠の崩壊時間測定結果
(加圧力10kN)

	ディスクあり	ディスクなし
40%含量	28	32
50%含量	60	61

崩壊時間(s)

6. まとめ

本研究は、服用しやすい医薬品製剤に関する研究の一環として、キハダの苦味の軽減方法及び苦味を軽減した製剤の製造方法を検討し、キハダを含有する口腔内速崩壊錠の試作を目標として実施した。

本研究により以下の結果が得られた。

(1)キハダの苦味を軽減する方法として酸の添加が有用であることがわかった。

(2)ココア末の添加が、キハダの苦味マスキングに効果があり、ココア末の微分散化がより有効性が高いことがわかった。また、ココア末の苦味マスキング補助剤としてアスパルテムが有効であった。

(3)キハダの苦味マスキング手法として、練合法によりココア末を微分散する手法を確立した。また、流動層造粒法によりココア末懸濁液をキハダ末に噴霧して苦味マスキングする手法も確立し

た。

(4)押出し造粒法によりキハダ末の苦味マスキングを行い、カルメロースとマンニトールを添加して流動層造粒した顆粒を錠剤に成形する方法により、キハダ末含量35%の口腔内速崩壊錠を試作することができた。

(5)苦味マスキングしたキハダ末にカルメロースとマンニトールを添加し、押出し造粒法により造粒した顆粒を圧縮成形する方法でキハダ末含量35%のチュアブル錠を試作することができた。

(6)キハダ含有錠剤は、実用的には1mの高さから床に落としても割れない程度の硬度(約20N)を目標とすれば良いことがわかった。

(7)練合法を使用して錠剤成形用顆粒を調製する方法により、外観の均一なキハダ含有口腔内速崩壊錠を試作することができた。

(8)キハダ含有口腔内速崩壊錠を単層錠からマルチ層錠化することにより、崩壊時間をさらに短縮できることがわかった。

参考文献

- 1) 富山医科薬科大学和漢薬研究所編集：“和漢薬の辞典”。朝倉書店。p28-29(2002)
- 2) 長谷川正樹ほか：“経口用ウコン類組成物”。特開2004-75594(2004)
- 3) 三宅由子ほか：“汎用性手法による口腔内速崩壊錠の処方設計に関する研究”。日本薬学会第125年会要旨集2, p131(2005)
- 4) 粉体工学会 製剤と粒子設計部会編：“すぐに役立つ粒子設計・加工技術”。じほう。p221-228(2003)

(本研究は法人県民税の超過課税を財源としています)