

口腔内速崩壊錠の製剤設計 (第4報)

- 炭酸カルシウムを主薬とする口腔内速崩壊錠の試作 -

日比野剛*, 三宅由子*

Formulation Design of Oral-Disintegrating Tablets (Part4)
- Prototype Manufacturing of Oral-Disintegrating Tablets
containing Calcium Carbonate as an Active Agent -

Tsuyoshi HIBINO and Yuko MIYAKE

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改善のために開発された剤形である。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、一般用医薬品においても口腔内速崩壊タイプのチュアブル錠が数多く販売されるようになった。

口腔内速崩壊錠が開発された当初は、混練物を鋳型に流し込んで乾燥させる方法であり、特殊な製造設備、製造方法が必要であった。しかし、第三世代と呼ばれる現在では、多くの口腔内速崩壊錠用の賦形剤、崩壊剤等の添加物が開発され、それらの組合せや製剤技術的な工夫により、一般的な錠剤製造設備で製造するための技術開発が盛んに行われている。

本研究では、薬物含量の高い(50%以上)一般用医薬品向けの口腔内速崩壊錠について、一般的な湿式造粒法による製造技術確立を目的としている。アセトアミノフェンをモデル薬物として50%配合した錠剤について検討し、初年度は市販の崩壊剤から口腔内速崩壊錠の製造に適した崩壊剤を選定した¹⁾。二年度は、ロータリー打錠機による錠剤成形、成形性を含めた錠剤物性の評価及び打錠障害の防止策を検討し、口腔内速崩壊錠の処方

を確立した^{2,3)}。

最終年度に当たる本年度は、アセトアミノフェンで確立した口腔内速崩壊錠の処方を他の薬剤へ適用することを検討した。薬剤として1日の用量が比較的多い炭酸カルシウムを選定し、これを主薬とする口腔内速崩壊錠の試作を検討した。試作を行う過程において、錠剤の崩壊遅延が発生したため、崩壊時間を短縮するために処方変更等が必要であったので、その結果について報告する。

2. 実験方法

2.1 使用した原料

主薬は同方品の沈降炭酸カルシウム(CaCO_3)を使用した(平均粒径 $8.0\mu\text{m}$)。賦形剤、崩壊剤、結合剤及び滑沢剤は、基本的に、アセトアミノフェン(AAP)で確立した口腔内速崩壊錠処方の原料を使用した。錠剤の風味付けとして、甘味剤のサッカリンナトリウム、矯味剤の *l*-メントールを使用し、それぞれ乳鉢等で粉碎し、目開き $150\mu\text{m}$ のふるいで篩過して添加した。また、崩壊性の改善においては一部の原料を変更した。表1に使用した原料を示す。これ以降、原料名は表中の略号を使用して表記する。

2.2 処方

表2にAAPの口腔内速崩壊錠処方、表3に沈降Caを主薬とする錠剤の基本処方を示す。

* 食と医薬品研究課

表1 使用した原料

種類	略号	製品名・タイプ	メーカー
主薬	沈降炭酸カルシウム	沈降Ca	日本薬局方
賦形剤	D-マンニトール	MAN	日本薬局方
崩壊剤	クロスボビドン(平均粒径110-130μm)	CP1	Kollidon® CL
	クロスボビドン(平均粒径20-40μm)	CP2	Kollidon® CL-F
崩壊助剤	結晶セルロース	MCC1	CEOLUS® PH-101
		MCC2	CEOLUS® KG-802
	トウモロコシデンプン	CS	コーンスターチW
	部分アルファー化デンプン	PPS	PCS® PC-10
	特殊ケイ酸カルシウム	ケイ酸Ca	FLORITE®-RE
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース L	HPC-L	HPC-L
甘味剤	サッカリンナトリウム	SacNa	日本薬局方
矯味剤	L-メントール	MT	日本薬局方
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	Mg-St	日本薬局方 植物性
	タルク	Talc	日本薬局方

表2 錠剤の処方(AAP)

AAP	50%	100 mg
MAN	残量	82 mg
崩壊剤	5%	10 mg
HPC-L	3%	6 mg
Mg-St	1%	2 mg
合計	100%	200 mg

表3 錠剤の処方(沈降Ca) 単位: mg

		Ca24	Ca27	Ca30
沈降Ca	Caとして610mg	1525	1525	1525
MAN	残量	654.2	926.6	1199
CP2	5%	120	135	150
HPC-L	3%	72	81	90
SacNa	0.1%	2.4	2.7	3
MT	0.1%	2.4	2.7	3
Mg-St	1%	24	27	30
合計	100%	2400	2700	3000

医薬品のカルシウム薬では、カルシウムの配合量が300~700mg(成人1日)を目安とされている⁴⁾が、医薬部外品(新指定医薬部外品,新範囲医薬部外品)ではカルシウムとしての1日の最大用量が600mgと規定されている⁴⁻⁶⁾。そのため、沈降Caの配合量は1525mg(カルシウムとして610mg)とした。錠剤の処方は、昨年度、AAPの口腔内速崩壊錠処方のうち、崩壊剤、結合剤及び滑沢剤の配合量はそのまま使用し、賦形剤のD-マンニトール(MAN)で全体の量を調整した。また、甘味剤及び矯味剤はそれぞれ0.1%添加した。

主薬の沈降Caの配合量が多いため、1日2~3回の服用を想定し、錠剤の処方は1日当たりの用量2400,2700及び3000mgの3水準を基本処方に設定した。なお、錠剤の崩壊性を改善する中で、1日当たりの用量は1水準に絞り込んだ。

2.3 打錠用顆粒の調製

打錠用顆粒は、汎用性を考慮して、流動層造粒法を使用して造粒した。AAPで確立した口腔内速崩壊錠処方より、崩壊剤は顆粒調製後に添加する後未添加とした。図1に流動層造粒法による顆粒調製方法の概要を示す。

造粒時の結合剤のスプレー液送速度は10g/minを基準とし、造粒状況、顆粒の平均粒径及び錠剤

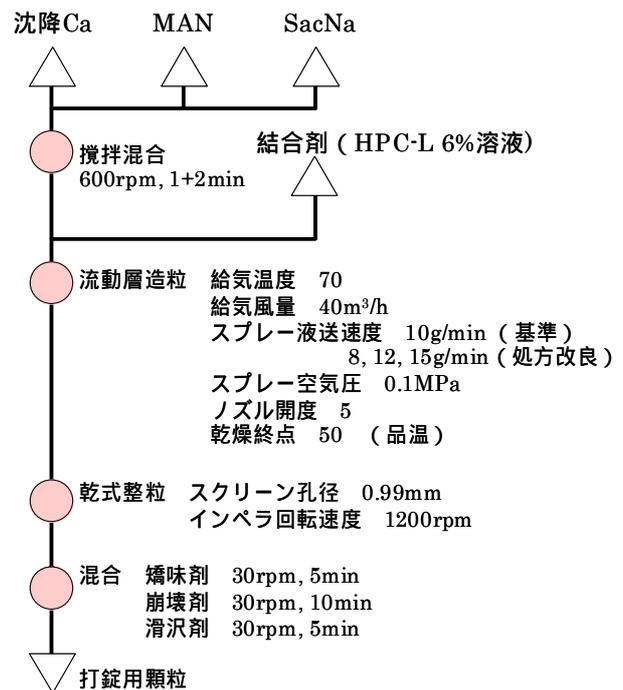


図1 顆粒調製方法の概要(流動層造粒法)

の崩壊時間等より適切と思われる条件に変更した。いずれの場合も、原料の温度が38~40 になった時点から結合剤をスプレーし、所定量(500g)スブ

レーした後、造粒物の温度が 50 になるまで乾燥した。

調製した顆粒は粒度分布及び水分量を測定し、粒度分布の測定結果より適切と思われる条件の顆粒を使用した。

2.4 打錠

顆粒はV型混合機を使用して混合した。顆粒の混合後の全量を 900g とし、回転数 30rpm で矯味剤 5 分間、崩壊剤 10 分間、滑沢剤 5 分間の順に添加、混合した。

打錠（錠剤成形）は直径 8mm の普通レンズ錠（上下面の曲率半径 12mm）の杵臼を使用した。ハンドプレスにより、数水準の重量及び打錠圧で錠剤を打錠して適切と思われる重量を選択し、1 錠あたり 250mg とした。物性評価に使用する錠剤の打錠には、ロータリー打錠機を使用した。杵本数 3 本、ターンテーブル回転数 20rpm とし、打錠圧 4, 6, 8 及び 10kN でそれぞれ 600 錠ずつ打錠した。

2.5 錠剤の評価

打錠した錠剤は、錠剤硬度、崩壊時間及びキャッピング発生の有無を評価した。錠剤硬度の測定には錠剤硬度計を使用した。また、錠剤破断後の断面から打錠障害であるキャッピング発生数をカウントした(n=10)。崩壊時間の測定は、崩壊試験器を使用して行い、精製水の中で上下運動させたバスケットに錠剤を投入する方法で測定した(n=6)。また、崩壊性の改善では口中での錠剤の崩壊時間も測定した(n=3)。

打錠した錠剤の目標は、錠剤硬度 30N 以上、口中での崩壊時間 30 秒以内、キャッピングを含む打錠障害の発生なしとした。

3. 結果と考察

3.1 AAP で確立した口腔内速崩壊錠処方への適用

表 3 の処方で示した錠剤の、錠剤硬度と崩壊時間の測定結果を図 2 に示す。また、表 4 に打錠用顆粒の平均粒径(D50)と水分量を示す。なお、表 4 に示したように、造粒時の結合剤のスプレー液送速度は処方 No.の後ろに括弧書きで表記する。

打錠用顆粒の平均粒径は、賦形剤の MAN の増加（1 日当たり用量の増加）に従い粗くなった。一方、造粒時の結合剤のスプレー液送速度が大きくなるほど粒径が粗くなるのが一般的であるが、平均粒径では逆転している処方がある。このことは、流動層造粒初期に発生した原料の流動不良が影響したと考えられた。

錠剤硬度は賦形剤の MAN の増加及び打錠圧の増加に従い増加した。いずれの錠剤もキャッピング他の打錠障害は認められず、硬く締まった様子を示した。また、結合剤のスプレー液送速度が大きくなるに従い、硬度が低くなる傾向を示した。打錠圧 4kN において、錠剤硬度が低く 30N に満たない条件もあるが、打錠圧 6kN 以上では、いずれも十分な硬度が得られた。

錠剤の崩壊時間は、賦形剤の MAN が多くなる

表4 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量 (沈降Ca錠への適用)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
Ca24(10)	113.9	0.4
Ca24(15)	144.7	0.4
Ca27(10)	190.5	0.5
Ca27(12)	181.1	0.4
Ca30(10)	184.7	0.4
Ca30(12)	184.2	0.3

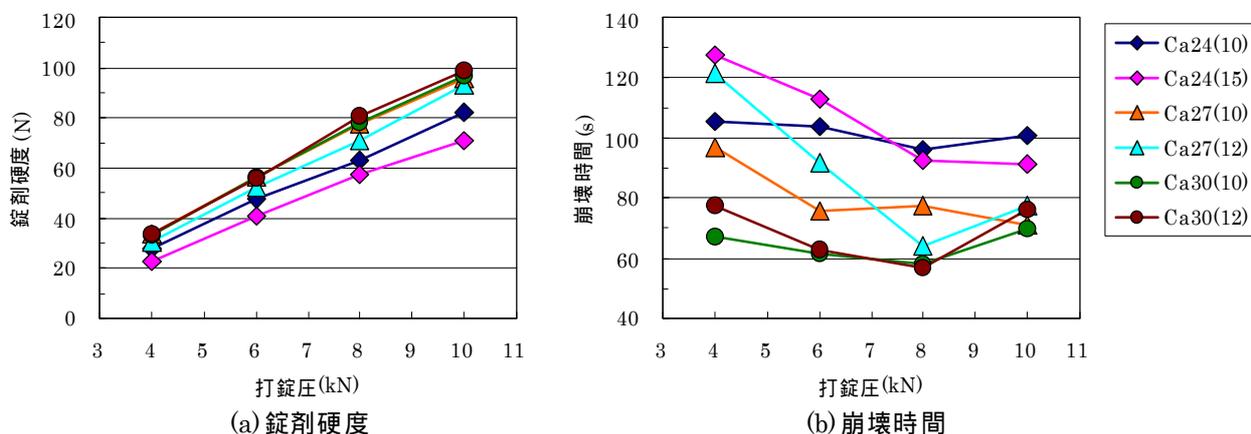


図2 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果 (沈降Ca錠への適用)

ほど短時間で崩壊した。また、結合剤のスプレー液送速度が大きくなるに従い、崩壊時間が長くなる傾向を示した。しかし、いずれの処方においても60秒以上の崩壊時間を示した。

AAPで確立した処方(200mg/錠)では崩壊時間が25~30秒であったことに対し、沈降Caに適用した場合には崩壊時間が60秒以上に遅延した。このことは、主薬の性質の違いによるものと考えられた。すなわち、AAPと沈降Caの比重を勘案しても、錠剤の厚みがほぼ等しいにもかかわらず1錠の重量差が50mgあることから、AAP錠は圧縮成形されにくい空隙の多い錠剤であり、MAN、CP2などの添加剤により錠剤内への導水が容易であり短時間で崩壊したことにに対し、沈降Ca錠は硬く締まった錠剤であり錠剤内への導水が進まなかったことにより崩壊遅延が発生したと考えられた。また、原料のAAPと沈降Caについて、親水性、溶解性、凝集性及び帯電性などの性質が異なることも影響していると考えられ、AAPで確立した処方を沈降Caに適用するには、錠剤への導水性を向上させるなど、処方改良や製剤的な工夫など加える必要があると考えられた。

なお、矯味剤のMTは疎水性であり錠剤内への導水を阻害し崩壊遅延を起こすと考えられるが、この項では錠剤が硬く締まっていることの方が崩壊遅延に大きく影響していると考えられ、添加による影響は少ないと考えられた。一方、甘味剤のSacNaは水によく溶けるため錠剤内への導水に若干寄与すると考えられた。

成形した錠剤を口に含んでみたところ、賦形剤のMANの増加に従い口中での崩壊時間が長くなる傾向が認められた。MANの少ないCa24においても崩壊に50秒以上を要した。また、MANの多いCa30においては、口中で粉っぽく、量的にも多くなることから、今後の検討から除外することとした。

3.2 崩壊助剤添加による崩壊時間短縮

錠剤の崩壊時間を短縮するために、崩壊助剤の添加を試みた。前項で得た錠剤が硬く締まった様子であったことから、錠剤中の空隙を増加させて水分を吸収しやすくするために、CS、PPS、MCC1及びケイ酸Caを前項で使用した顆粒に外割りで添加した。ハンドプレスを使用して、錠剤を打錠圧8kNで打錠し、崩壊時間を測定した(n=6)。

表5に検討した処方と崩壊時間の測定結果を示す。崩壊助剤を添加しない錠剤(Ca24(10)及びCa27(10))では崩壊時間が約120秒であった。崩壊助剤として使用したCSは30秒以上崩壊を遅延させた。一方、PPS及びケイ酸Caは約20秒、MCC1は30秒崩壊を短縮させた。この結果より、崩壊助剤としてMCC1を添加することとした。

次に、崩壊助剤MCC1の添加量を検討した。Ca24及びCa27の処方にMCC1を内割りで5、10%を添加し、錠剤を打錠した。添加方法は後末添加とし、崩壊剤と同時に打錠用顆粒に混合した。表6に処方を示す。

表7に打錠用顆粒の平均粒径(D50)と水分量を示す。錠剤硬度及び崩壊時間の測定結果を図3に示す。造粒時に賦形剤のMANが少なくなったことから、Ca24の顆粒の平均粒径は前項で調製した顆粒よりかなり粗くなった。

結合剤のスプレー液送速度10g/minの条件で造粒し錠剤を打錠したところ、いずれの錠剤も崩壊助剤添加前に比較し錠剤硬度が若干高くなった。打錠圧4kNでは30N程度であるが、打錠圧6kN以上の範囲では40Nを越える錠剤硬度が得られている。打錠障害も認められなかった。

崩壊時間は、前項と同じく、Ca24の錠剤のほうがCa27の錠剤より崩壊が遅く、崩壊に85~130秒を要した。MCC1の添加により、Ca24-5(10)及びCa24-10(10)では打錠圧6kNにおいて崩壊時間が10~20秒短縮されたが、打錠圧8kN以上の

表5 錠剤の処方と崩壊時間の測定結果(崩壊助剤添加,ハンドプレス)

	Ca24(10)	1-1	1-2	1-3	Ca27(10)	2-1	2-2
顆粒Ca24(10)	100	100	100	100			
顆粒Ca27(10)					100	100	100
CS		5	10				
PPS				5			
MCC1						5	
ケイ酸Ca							5
崩壊時間(s)	125.8	153.2	166.7	104.0	122.8	92.8	96.2

範囲では崩壊が遅延した。また、MCC1の添加量の差はあまり認められなかった。

Ca27-5(10)は、MCC1を添加しても崩壊時間があまり変化しなかった。一方、Ca27-10(10)では、打錠圧4kNにおいて約45秒、打錠圧6kNにおいて20秒程度短縮した。しかし、Ca27系もCa24系同様に、打錠圧8kN以上の範囲では崩壊が遅延した。また、最も崩壊が速い錠剤でも50秒を超える崩壊時間を要した。

打錠圧6kN及び8kNで打錠した錠剤を口に含んでみたところ、いずれの錠剤も崩壊には40~60秒程度必要であった。賦形剤の少ないCa24系のほうが崩壊に長時間を要した。また、Ca24、Ca27系ともに、打錠圧の増加、MCC1の添加量増加に従い崩壊時間が長くなった。この中でCa27-5(10)が最も崩壊時間が短かった(40秒程度)。

また、MCC1の添加により、口中での粉末感が強くなった。口中での感覚を考慮すると、5%が添加量の限度と考えられた。

前項において、結合剤のスプレー液送速度が小さいほうが錠剤硬度が高く、崩壊時間も短くなることから、Ca27-5の処方においてスプレー液送

速度8g/minで造粒、打錠して評価した(Ca27-5(8))。その結果、Ca27-10(10)には及ばないものの、打錠圧6kN及び8kNで崩壊時間65~70秒となり、Ca27-5(10)より短縮された(図3)。一方、錠剤硬度はCa27-5(10)より少し低下した。口中での崩壊時間も若干短縮された(35~40秒程度)が、目標の30秒には達しておらず、さらに改良が必要であった。これ以降、口中での崩壊時間が短いCa27系に絞って検討することとした。

3.3 添加剤の置換及び減量

前項で最も良好と思われるCa27-5(8)の処方を基に、崩壊剤、崩壊助剤及び滑沢剤を置換し、崩壊時間の短縮を検討した。崩壊剤にCP1、崩壊助剤にMCC2、滑沢剤にはTalcを使用した。また、これまでの結果より、キャッピングを含む打錠障害が発生していないことから、結合剤を2%に減量することを試みた。表8に検討した処方を示す。

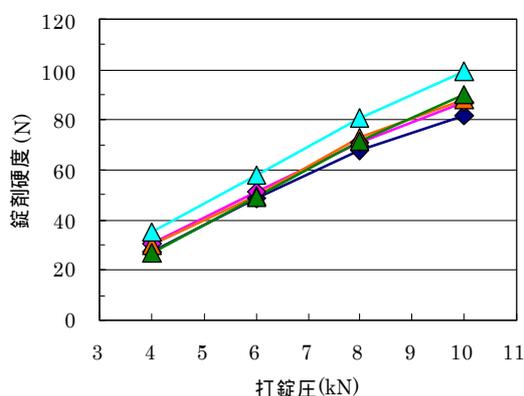
表8に示した処方のうち、Ca27-5からNo.3の処方では、改めて顆粒を調製し、同じロットのものを使用した。表9に打錠用顆粒の平均粒径(D50)と水分量を示す。Ca27-5(8)の平均粒径は前項で調製した顆粒とほぼ等しい値を示した。No.4の処方

表6 錠剤の処方(崩壊助剤添加) 単位: mg

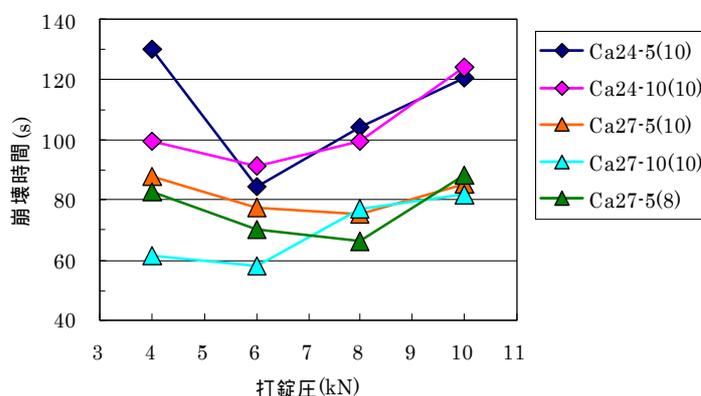
		Ca24-5	Ca24-10	Ca27-5	Ca27-10
沈降Ca	Caとして610mg	1525	1525	1525	1525
MAN	残量	534.2	414.2	791.6	656.6
CP2	5%	120	120	135	135
MCC1	5 or 10%	120	240	135	270
HPC-L	3%	72	72	81	81
SacNa	0.1%	2.4	2.4	2.7	2.7
MT	0.1%	2.4	2.4	2.7	2.7
Mg-St	1%	24	24	27	27
合計	100%	2400	2400	2700	2700

表7 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量(崩壊助剤添加)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
Ca24-5(10)	187.2	0.5
Ca24-10(10)	188.0	0.4
Ca27-5(8)	160.5	0.5
Ca27-5(10)	169.9	0.5
Ca27-10(10)	177.9	0.4



(a) 錠剤硬度



(b) 崩壊時間

図3 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(崩壊助剤添加)

は2水準の結合剤スプレー液送速度で造粒したが、スプレー液送速度10g/minで造粒した顆粒には微粉が多かったため、12g/minで造粒した顆粒を使用した。

図4に錠剤硬度と崩壊時間の測定結果を示す。Ca27-5(8)は、前項とほぼ等しい錠剤硬度を示したが、崩壊時間が大幅に遅延した。造粒初期の流動状況が異なったことが影響したと考えられたが、原因は不明である。そこで、ここでは今回調製したCa27-5(8)を基準として添加剤の置換の効果を考察した。なお、Talcを使用したNo.3以外の処方では打錠障害は認められなかった。

No.1で使用した崩壊剤のCP1はCP2の粗粒で、Ca27-5(8)より若干錠剤硬度が低くなるが、崩壊時間が70秒程度となり大幅に短縮した。しかし、崩壊剤の選定の中で分かったように、口中でのざらつき感と錠剤表面の荒れが発生する欠点があった¹⁻³⁾。No.2で使用した崩壊助剤のMCC2は、MCC1より成形性の高いグレードであり^{7,8)}、Ca27-5(8)より若干錠剤硬度が高くなる一方で崩

壊時間は10~20秒程度短縮した。No.3で使用した滑沢剤のTalcは崩壊時間が65秒程度まで大幅に短縮した。このことは、Talcには撥水性があるものの、Mg-Stほど強い疎水性がないため、錠剤中への水の取り込みを促進したことによると考えられた。しかし、Mg-Stより滑沢性が劣るため添加量1%では打錠機の臼穴に錠剤の一部が付着するバインディングが発生し、正常に打錠できなかった。結合剤を2%に減量したNo.4の処方では、結合剤3%のCa27-5(8)より錠剤硬度がかなり低下したが、打錠圧6kN以上では30N以上の硬度が得られた。また、No.4では崩壊時間が打錠圧8kNで約60秒まで大幅に短縮され、CP1及びTalcに匹敵する効果が得られた。

打錠圧6kN及び8kNで打錠した錠剤の口中での崩壊時間を測定したところ(n=3)、表10に示すように20~40秒程度の崩壊時間を示した。結合

表8 錠剤の処方(添加剤置換) 単位: mg

		Ca27-5	No.1	No.2	No.3	No.4
沈降Ca	Caとして610mg	1525	1525	1525	1525	1525
MAN	残量	791.6	791.6	791.6	791.6	818.6
CP1	5%	-	135	-	-	-
CP2	5%	135	-	135	135	135
MCC1	5%	135	135	-	135	135
MCC2	5%	-	-	135	-	-
HPC-L	3 or 2%	81	81	81	81	54
SacNa	0.1%	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
MT	0.1%	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
Mg-St	1%	27	27	27	-	27
Talc	1%	-	-	-	27	-
合計	100%	2700	2700	2700	2700	2700

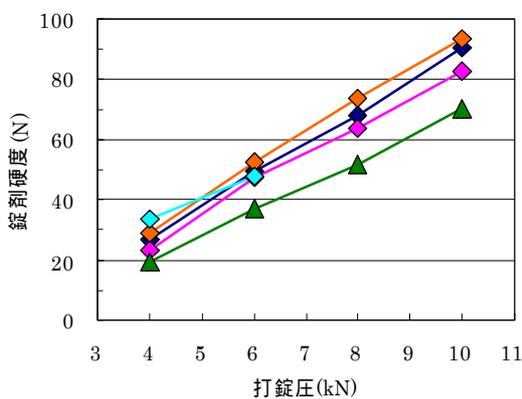
表9 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量(添加剤置換)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
Ca27-5(8)	163.7	0.4
No.4(10)	138.0	0.3
No.4(12)	142.7	0.4

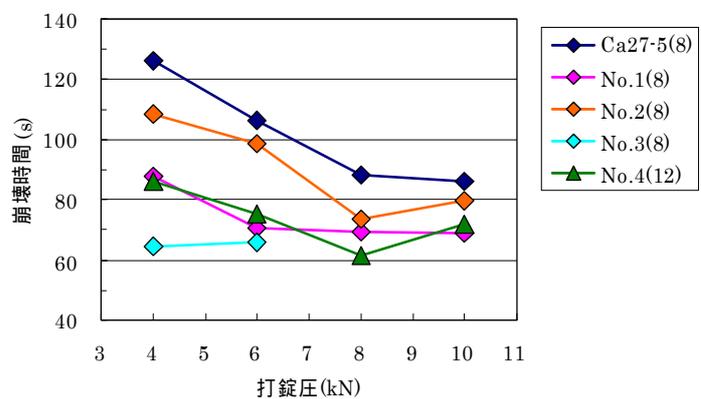
表10 口中での錠剤の崩壊時間(添加剤置換)

	打錠圧	
	6kN	8kN
Ca27-5(8)	29.6	33.1
No.1(8)	33.3	39.1
No.2(8)	29.7	32.9
No.3(8)	26.0	-
No.4(12)	22.5	23.9

単位: s



(a) 錠剤硬度



(b) 崩壊時間

図4 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(添加剤置換)

剤を2%に減量したNo.4の処方 が25秒程度で崩壊し、最も速い崩壊時間を示した。

これらの結果より、結合剤の2%への減量、崩壊助剤のMCC2への置換が、崩壊時間を短縮する効果があると認められた。また、滑沢剤の疎水性が崩壊時間に影響するため、他の滑沢剤への置換若しくはMg-Stの減量が、さらなる崩壊時間の短縮に有効と考えられた。

3.4 滑沢剤の減量

前項の結果より、滑沢剤を減量し、効果を確認した。前項の結果を踏まえて検討した処方を表11に示す。前項のNo.4を基準とし、崩壊助剤のMCC1をMCC2に置換し(No.5)、さらに滑沢剤を0.5%に減量した(No.6)。

表12に打錠用顆粒の平均粒径(D50)と水分量を示す。No.4に近い粒度分布を示したNo.5(12)及びNo.6(10)の顆粒を使用した。

図5に錠剤硬度、崩壊時間及び口中での崩壊時間の測定結果を示す。錠剤硬度は、No.5、No.6ともに比較対照のNo.4より若干高い値を示した。打錠圧4kNでは目標の30Nに達していないが、打錠圧6kN以上の範囲では30N以上の錠剤硬度

が得られた。また、いずれの錠剤も打錠障害は認められなかった。崩壊時間は、崩壊試験器による測定ではNo.6は40~50秒程度の崩壊時間を示し、No.4より時間が短縮した。口中での崩壊時間の測定結果から、No.5はNo.4と同程度の崩壊時間(打錠圧6~10kNで30秒以下)を示し、No.6ではさらに崩壊時間が短縮し、打錠圧6~8kNでは20秒以内に崩壊した。

滑沢剤を0.5%に減量することにより崩壊時間を短縮することができた。なお、矯味剤として使用したMTであるが、時間の都合上、他の味への変更について検討を行うことができなかった。MTは疎水性であるため錠剤の崩壊遅延への影響は少なからずあると考えられる。易水溶性の矯味剤を使用すれば、もう少し崩壊時間を短縮できると考えられた。

以上の結果より、直径8mm、重量250mgの錠剤において、打錠圧6~10kNの範囲で、目的とする錠剤硬度30N以上、口中での崩壊時間30秒以内の口腔内速崩壊錠の処方を得ることができた。このうち崩壊時間が最も短いNo.6の処方を最終処方とした。

表11 錠剤の処方(滑沢剤減量) 単位: mg

		No.4	No.5	No.6
沈降Ca	Caとして610mg	1525	1525	1525
MAN	残量	818.6	818.6	832.1
CP2	5%	135	135	135
MCC1	5%	135	-	-
MCC2	5%	-	135	135
HPC-L	2%	54	54	54
SacNa	0.1%	2.7	2.7	2.7
MT	0.1%	2.7	2.7	2.7
Mg-St	1 or 0.5%	27	27	13.5
合計	100%	2700	2700	2700

表12 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量(滑沢剤減量)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
No.4(12)	142.7	0.4
No.5(10)	145.0	0.3
No.5(12)	140.3	0.2
No.6(10)	143.2	0.4
No.6(12)	164.6	0.4

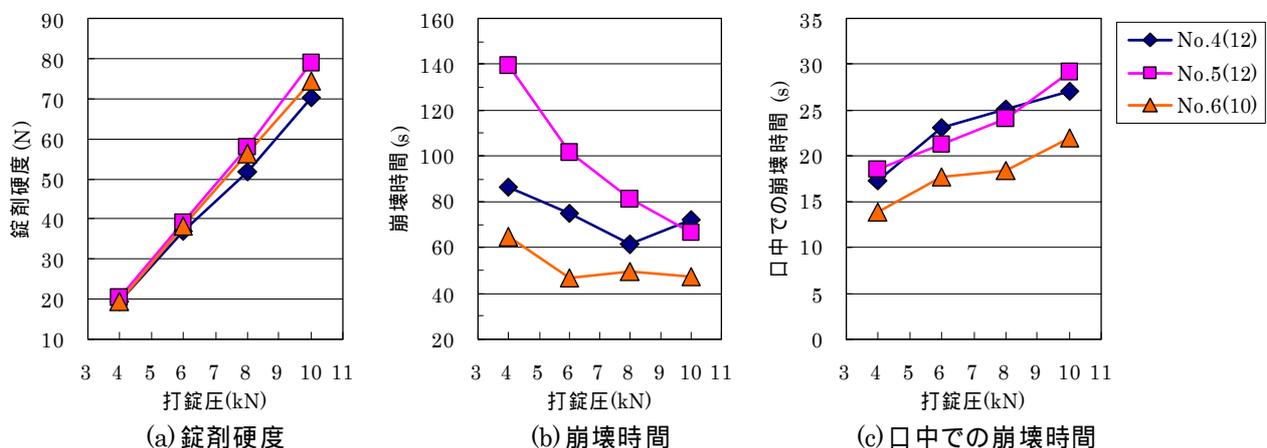


図5 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(滑沢剤減量)

3.5 炭酸カルシウム錠の試作

前項で決定した No.6(10)の顆粒を使用し,1日2~3回の服用を考慮した錠剤の試作を行った.直径15mmのトローチ用杵臼を使用し,ハンドプレスを使用して打錠した.1錠の重量は1日2回服用として1350mg,1日3回服用として900mgとした.打錠圧は,直径8mmの錠剤において6kN及び8kNに相当する21kN及び28kNとした.それぞれ錠剤硬度測定用に6錠,崩壊時間測定用に6錠及び口中での崩壊時間測定用に3錠打錠した.

それぞれの錠剤の物性測定結果を表13に示す.いずれの錠剤も,100N以上の十分な錠剤硬度を示した.打錠圧28kNで打錠した1350mgの錠剤は,錠剤硬度計の測定範囲(荷重20kg)を超えており正しい錠剤硬度は測定できなかったため,>200Nと表示した.崩壊試験器による崩壊時間の測定では,いずれの錠剤も崩壊に60秒以上要した.一方,口中での崩壊時間は900mgの錠剤では25秒程度,1350mgの錠剤では40~45秒程度の速やかな崩壊を示し,どちらの錠剤も口腔内速崩壊錠として十分な物性を有していると考えられた.図6に試作した錠剤の写真を示す.

4. まとめ

昨年度までにアセトアミノフェン(AAP)で確立した口腔内速崩壊錠処方を他の薬剤へ適用することを検討した.主薬として沈降炭酸カルシウム1525mg(カルシウムとして610mg)を配合した錠剤に,AAPの口腔内速崩壊錠処方を適用したが,そのままでは速崩壊性は得られなかった.

崩壊性の改善のため,処方の改善を検討した.錠剤中の空隙を増加させるための崩壊助剤としてMCCの添加,結合剤の減量による錠剤内の結合力の低下,滑沢剤の減量により疎水性の減少による錠剤中への水の取り込み促進を図った.直径8mm,1錠当たり250mgの錠剤において,打錠圧6~10kNの範囲で,錠剤硬度30N以上,口中での崩壊時間30秒以内の口腔内速崩壊錠を得る

ことができた.また,1日2回または3回の服用を考慮した錠剤(1錠重量900,1350mg)の試作を行い,錠剤硬度100N以上,口中での崩壊時間25~45秒程度の錠剤を得ることができた.



図6 試作したカルシウム錠の写真
左:1350mg,打錠圧28kN
中:900mg,打錠圧28kN
右:250mg,打錠圧8kN

参考文献

- 1)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書,34,p30-37(2010)
- 2)三宅由子ほか:“口腔内速崩壊錠の製剤設計(第2報)”.三重県工業研究所研究報告書,35,p22-27(2011)
- 3)日比野剛ほか:“口腔内速崩壊錠の製剤設計(第3報)”.三重県工業研究所研究報告書,35,p28-36(2011)
- 4)一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会監修:“医薬品製造販売指針2010”.じほう.p494(2010)
- 5)医薬安全局長通知:“新指定医薬部外品の製造(輸入)承認基準等について”.平成11年3月12日医薬発第283号
- 6)医薬食品局長通知:“一般用医薬品から医薬部外品に移行する品目の範囲について”.平成16年7月16日薬食発第0716006号
- 7)宮本公人:“Quality by Designと添加剤(第5回)医薬品添加剤の機能”.PHARM TECH JAPAN,23(11),p2147-2153(2007)
- 8)大生和博ほか:“トレハロースおよび結晶セルロースを使用した口腔内崩壊錠”.製剤機械技術研究会誌,19(4),p407-413(2010)

表13 試作したカルシウム錠の物性等測定結果

錠剤重量 (mg)	打錠圧 (kN)	錠剤厚み (mm)	錠剤硬度 (N)	崩壊時間 (s)	口中での 崩壊時間(s)
900	21	3.80	131.2	70.3	22.7
	28	3.68	185.4	97.2	25.3
1350	21	5.38	183.5	96.4	39.4
	28	5.21	>200	115.6	42.8