

# 口腔内速崩壊錠の製剤設計

## 崩壊剤のスクリーニング

三宅由子\* , 日比野剛\* , 谷口洋子\*

### Formulation Design of Oral-Disintegrating Tablets — Screening of Disintegrants for Fast Disintegration—

Yuko MIYAKE, Tsuyoshi HIBINO and Yoko TANIGUCHI

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 screen disintegrants appropriate for orally-disintegrating tablets of high-dosage drugs, acetaminophen tablets containing 11 kinds of disintegrants were prepared by wet granulation, and evaluated for hardness and *in vitro* disintegration time. As a result, the tablets containing crospovidone (CP), carmellose (CMC), or low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) showed fast disintegration within 30 sec, in both methods of disintegrants addition (intra-granule or extra-granule). The hardness of tablets prepared in this study was all more than 30N, which was adequate for practical use.

Key words: Oral-disintegrating tablet, Disintegrant, Wet granulation, Acetaminophen

#### 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) の向上や服用コンプライアンスの改善のために開発された剤形である。口腔内速崩壊錠が開発された当初は、鋳型錠や湿製錠等、専用の製造設備を必要とする製剤が主流であった<sup>1-3)</sup>が、現在は湿式造粒法や直打法等、一般的な設備で製造可能な技術が中心となっている。工業研究所では、これまでに D-マンニトールとカルメロースの組合せにより、一般的な湿式造粒法で製造可能な口腔内速崩壊錠の処方を開発している<sup>4)</sup>。

最近では、いつでもどこでも水なしで服用できるという利便性から、一般用医薬品においても口腔内

速崩タイプのチュアブル錠へ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市販品が多数発売されている。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、このような一般用医薬品を口腔内速崩壊錠にするためには、崩壊剤等の配合成分や製造方法について詳細に検討する必要がある。

本研究では、口腔内速崩壊錠の製造に適した崩壊剤を選定するために、一般に崩壊剤として利用されている 11 種類の崩壊剤を添加した錠剤を試作し、崩壊剤の添加量や添加方法、錠剤成形用顆粒の造粒方法、及び錠剤の成形圧力が錠剤硬度や崩壊時間と与える影響について検討したので、その結果を報告する。

---

\* 医薬品・食品研究課

表 1 使用した崩壊剤

種類	略号	製品名・グレード	メーカー
PVP系			
クロスボイドン(平均粒子径 110-130 μm)	CP1	Kollidon® CL	BASF
クロスボイドン(平均粒子径 20-40 μm)	CP2	Kollidon® CL-F	BASF
セルロース系			
カルメロース	CMC	NS-300®	五徳薬品
カルメロースカルシウム	CMC-Ca	E.C.G®-505	五徳薬品
クロスカルメロースナトリウム	CCS	KICCOLATE® ND-2HS	旭化成ケミカルズ
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
結晶セルロース	MCC	CEOLUS® PH-101	旭化成ケミカルズ
粉末セルロース	PC	VITACEL® powdered cellulose	JRS
デンプン系			
トウモロコシデンプン	CS	コーンスターチ W	日本食品化工
部分アルファー化デンプン	PPS	PCS® PC-10	旭化成ケミカルズ
デンプングリコール酸ナトリウム	SSG	VIVASTAR® P TypeA	JRS
アルファー化デンプン	PS	Swelstar™ PD-1	旭化成ケミカルズ

## 2. 実験方法

### 2.1 使用した原料

本研究では崩壊剤としてポリビニルピロリドン系 (PVP系) のクロスボイドン (平均粒子径が異なる 2 グレード), セルロース系のカルメロース, カルメロースカルシウム, クロスカルメロースナトリウム, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 結晶セルロース, 及び粉末セルロース, デンプン系のトウモロコシデンプン, 部分アルファー化デンプン, デンプングリコール酸ナトリウム, 及びアルファー化デンプンを使用した。崩壊剤の詳細を表 1 に示した。これらの崩壊剤は今後表 1 の略号で表記する。

口腔内速崩壊錠に配合するモデル薬物として, 解熱鎮痛薬等に汎用されているアセトアミノフェン (岩城製薬, 以下 AAP と略す), 賦形剤として D-マンニトール (Merck, 以下 MAN と略す), 結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースの SL 及び L グレード (日本曹達, 以下 HPC-SL 及び HPC-L と略す), 滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (太平化学産業, 以下 Mg-St と略す) を使用した。

### 2.2 錠剤成形用顆粒の調製

#### 2.2.1 攪拌造粒法

錠剤の処方を表 2 に, 本研究で検討した製造条件を表 3 に示した。モデル薬物とした AAP の普通錠における配合量は 80 % 程度であるが, 最初から高含量で検討を行うのは困難であるため, 本研究では AAP の配合量を 50 % に設定した。崩壊剤の添加量は 5, 10, 及び 20 % の 3 水準とし, 崩壊剤の増量分は MAN を減量した。崩壊剤の添加方法は, 崩壊剤

表 2 錠剤の処方

	崩壊剤添加量		
	5 %	10 %	20 %
AAP	100	100	100
MAN	86	76	56
崩壊剤	10	20	40
結合剤	2	2	2
Mg-St	2	2	2
計	200	200	200

単位: mg

表 3 検討した製造条件

崩壊剤 添加量	攪拌造粒法		流動層造粒法
	後末添加	顆粒内添加	後末添加
5 %			
10 %			
20 %			

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, 打錠前に顆粒と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。錠剤調製用顆粒は湿式造粒法として一般的な攪拌造粒法と流動層造粒法の 2 種類の方法で調製した。

攪拌造粒法による錠剤成形用顆粒の調製方法を図 1(a) に示した。仕込量は 2 kg とした。結合剤は当初 HPC-L を使用したが, 10 kN で錠剤を成形しても 30 N 程度の硬度しか得られなかった。そこで粘度の低い HPC-SL を使用したところ, 30 N を超える硬度が得られたので, 結合剤には HPC-SL を採用した。HPC-SL はあらかじめ精製水に溶解し, 攪拌造粒機の容器上部からシリンジを用いて一括添加した。HPC-SL を溶解する精製水の量は, 後末添加法では

仕込量に対して 10 %とした (平均粒子径 (D50) : 156.8  $\mu\text{m}$ )。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、最終的に得られる顆粒の平均粒子径 (D50) が後末添加法で製した顆粒の  $D50 \pm 20 \mu\text{m}$  の範囲となる量とした (表 4)。顆粒の乾燥は流動層乾燥を行い、品温が 45°C以上となった時点まで乾燥終了とした。乾燥後は目開き 850  $\mu\text{m}$  のフルイを通し、粗大な顆粒を除去した。

### 2. 2. 2 流動層造粒法

表 2 に示した処方を用いて、図 1(b) に示した方法で錠剤成形用顆粒を調製した。攪拌混合機を使用して 1 回あたり 2 kg の原料を混合した後、1 kg ずつに分け、流動層造粒を行った。崩壊剤の添加方法は後末添加法とし、添加量は 5 及び 10 %とした。結合剤の HPC-L はあらかじめ 2 %水溶液を調製し、排気温度が 38~40°C になった時点からスプレーし、造粒した。造粒後、品温が 50°C 以上となった時点まで乾燥終了とした。

### 2. 3 錠剤の成形

後末添加法では錠剤成形用顆粒に崩壊剤と滑沢剤を混合後、顆粒内添加法では滑沢剤のみを混合後、ハンドプレスを用いて錠剤を成形した。錠剤は直径 8 mm の平型錠、1 錠あたりの重量は 200 mg とした。錠剤の成形圧力は 6, 8, 及び 10 kN の 3 水準とした。

### 2. 4 錠剤の評価

成形した錠剤は硬度と崩壊時間を評価した。

錠剤硬度の測定には、錠剤硬度計を使用した (n=10)。崩壊時間の測定には、崩壊試験器を使用した (n=3)。崩壊時間の測定において、錠剤を予めバスケットにセットして測定を開始する方法は、錠剤の浮遊による崩壊時間の延長やバラツキの増大があるため、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。試験液は精製水を使用した。

## 3. 結果と考察

### 3. 1 後末添加法における成形圧力及び造粒方法の影響

攪拌造粒法及び流動層造粒法の 2 種類の造粒方法により、後末添加法で崩壊剤を 5 %添加した錠剤について硬度及び崩壊時間を評価した (図 2~5)。成形圧力の増加とともに、錠剤硬度は増加した。攪拌造粒法よりも流動層造粒法の方が、錠剤硬度が高くなる傾向が認められた。一般に流動層造粒法では軟

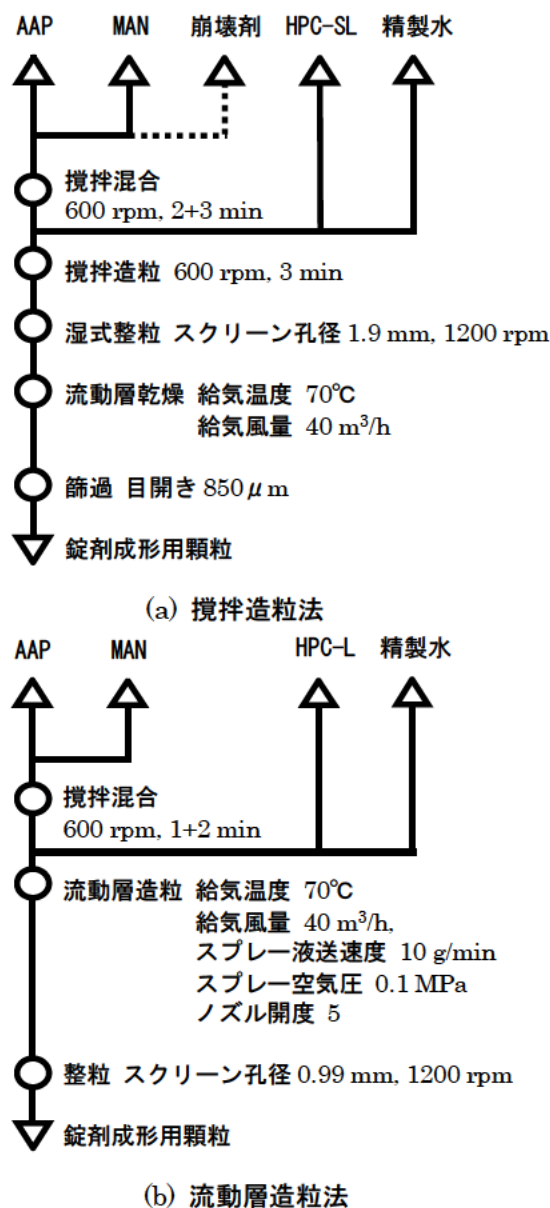
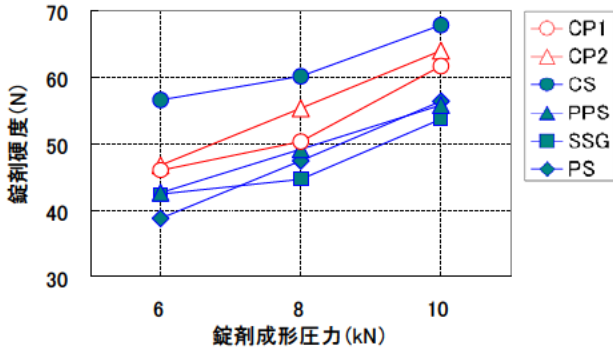


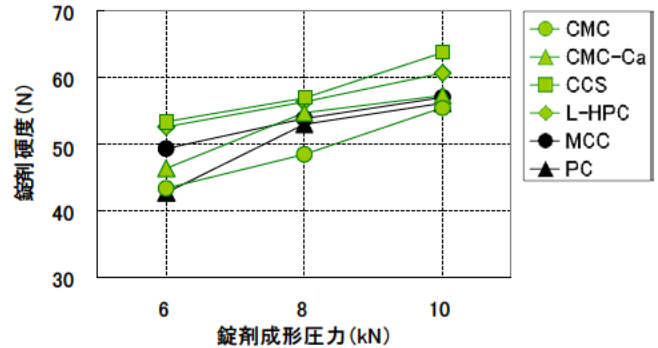
図 1 錠剤成形用顆粒の調製法

表 4 造粒時の水添加量と平均粒子径 (D50)

	水添加量 (%)	D50 ( $\mu\text{m}$ )
後末添加法	10	156.8
顆粒内添加法		
CP2	16	138.4
CMC	12	158.9
CMC-Ca	20	146.5
CCS	30	149.5
L-HPC	18	165.0
CS	10	141.6
PPS	12	163.7
SSG	22	156.4
PS	12	137.1

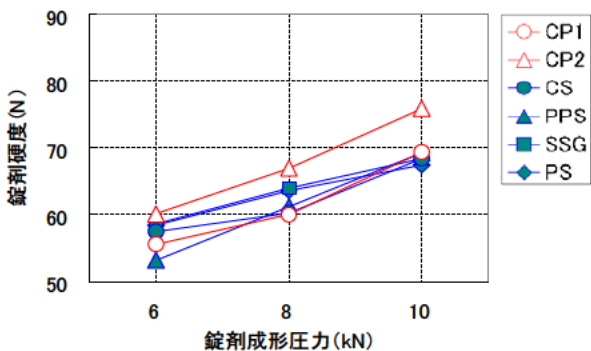


(a) PVP系・デンプン系

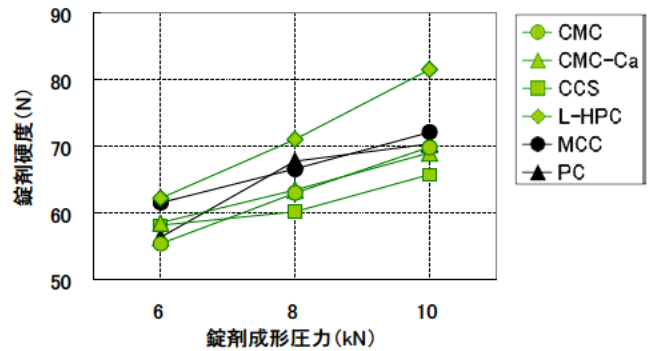


(b) セルロース系

図2 錠剤成形圧力と錠剤硬度との関係 (崩壊剤 5%, 後末添加法, 攪拌造粒法)

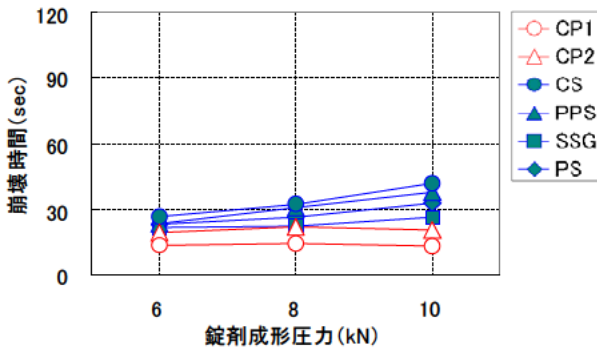


(a) PVP系・デンプン系

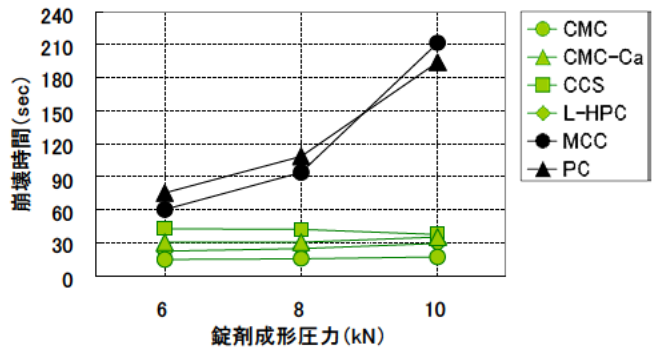


(b) セルロース系

図3 錠剤成形圧力と錠剤硬度との関係 (崩壊剤 5%, 後末添加法, 流動層造粒法)

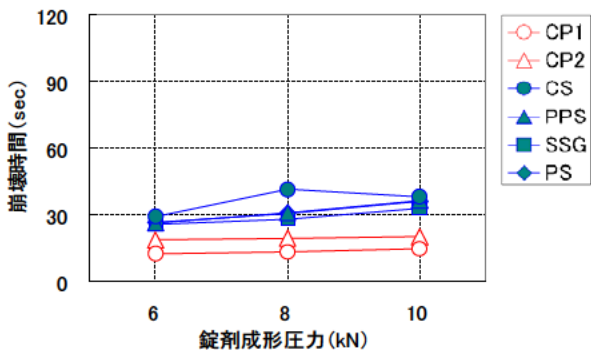


(a) PVP系・デンプン系

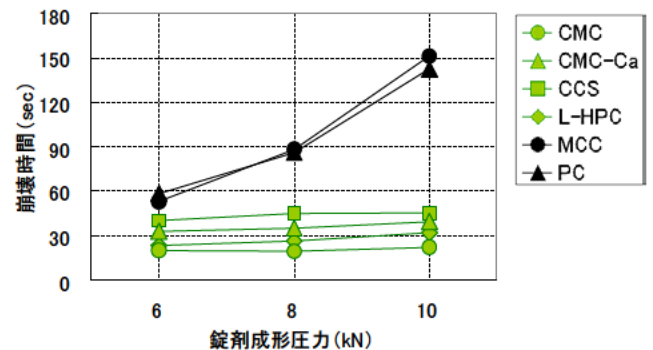


(b) セルロース系

図4 錠剤成形圧力と崩壊時間との関係 (崩壊剤 5%, 後末添加法, 攪拌造粒法)



(a) PVP系・デンプン系



(b) セルロース系

図5 錠剤成形圧力と崩壊時間との関係 (崩壊剤 5%, 後末添加法, 流動層造粒法)

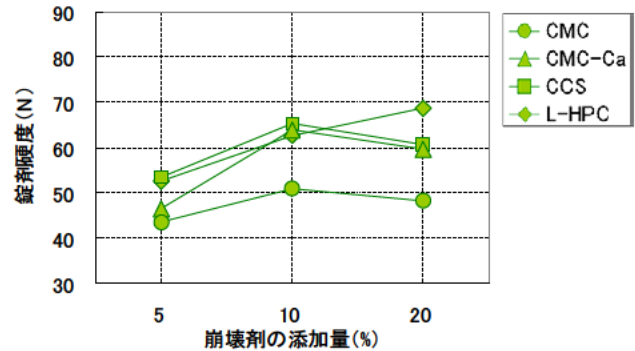
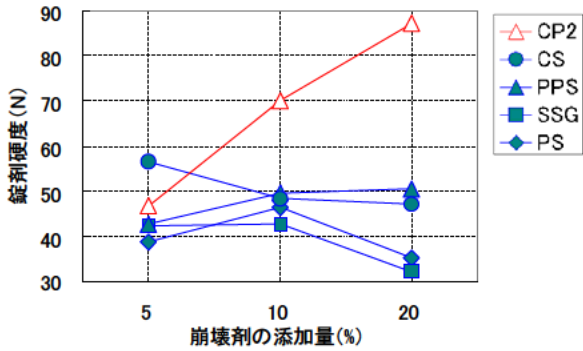


図 6 崩壊剤の添加量が錠剤硬度に与える影響 (後末添加法, 攪拌造粒法, 成形圧力 10kN)

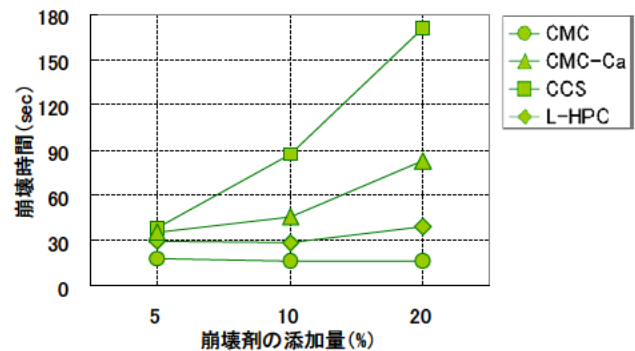
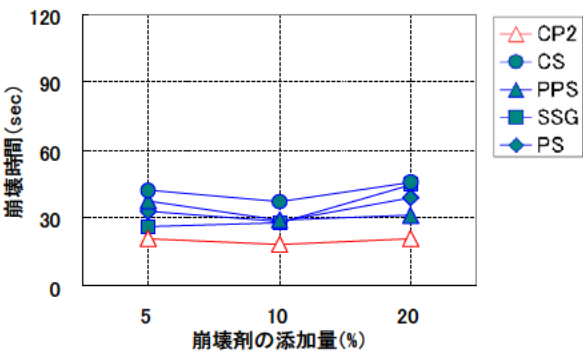


図 7 崩壊剤の添加量が崩壊時間に与える影響 (後末添加法, 攪拌造粒法, 成形圧力 10kN)

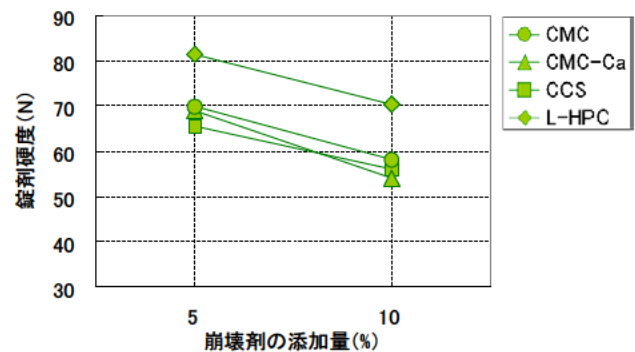
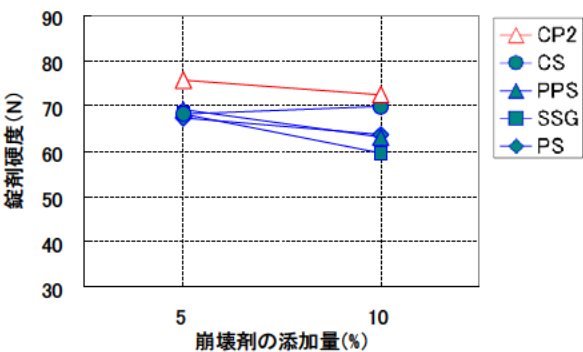


図 8 崩壊剤の添加量が錠剤硬度に与える影響 (後末添加法, 流動層造粒法, 成形圧力 10kN)

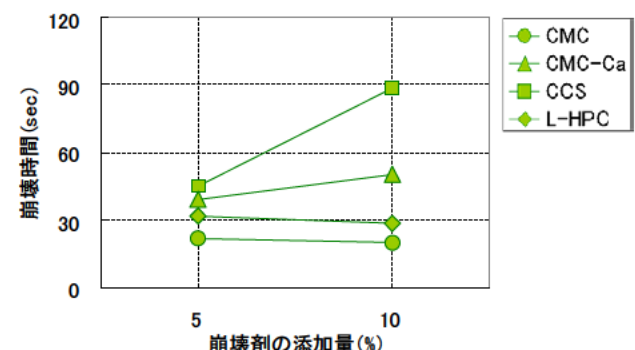
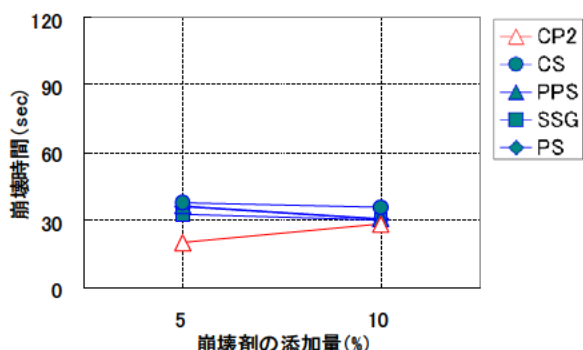


図 9 崩壊剤の添加量が崩壊時間に与える影響 (後末添加法, 流動層造粒法, 成形圧力 10kN)



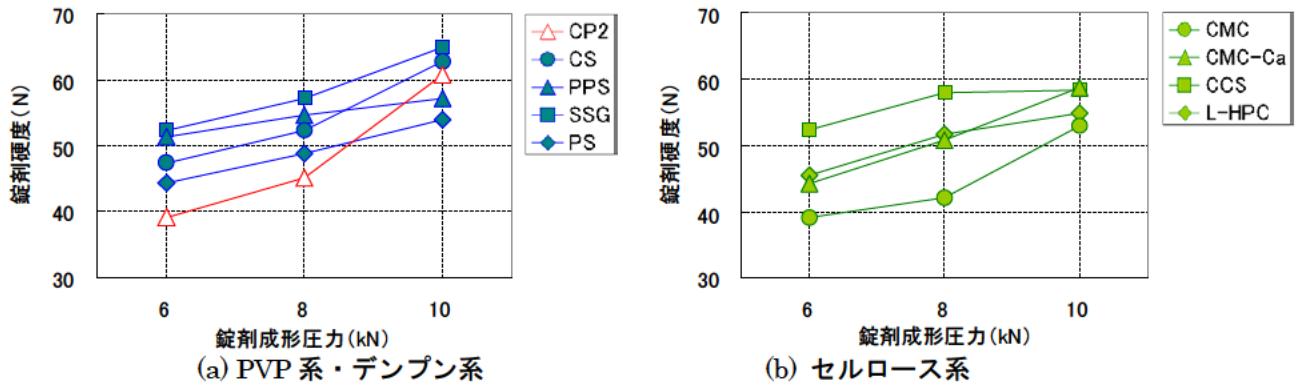


図 10 錠剤成形圧力と錠剤硬度との関係（崩壊剤 5%，顆粒内添加法，攪拌造粒法）

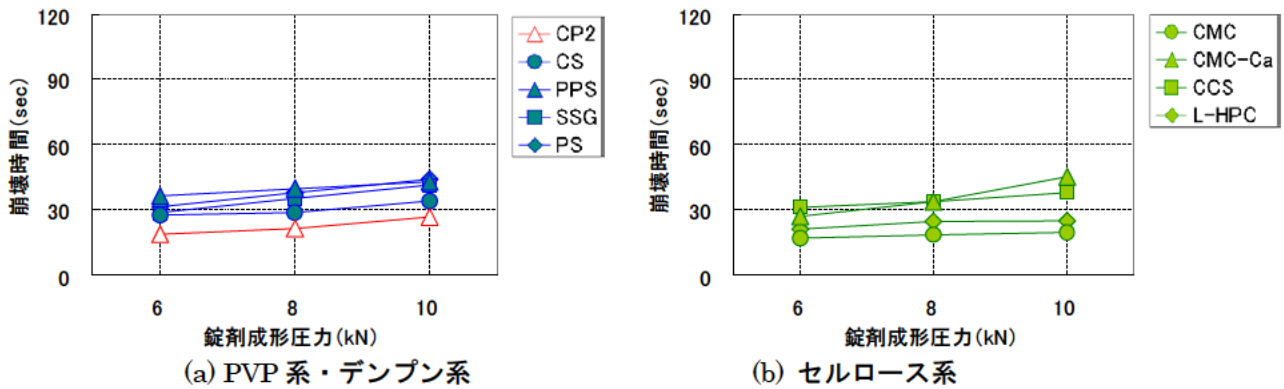


図 11 錠剤成形圧力と崩壊時間との関係（崩壊剤 5%，顆粒内添加法，攪拌造粒法）

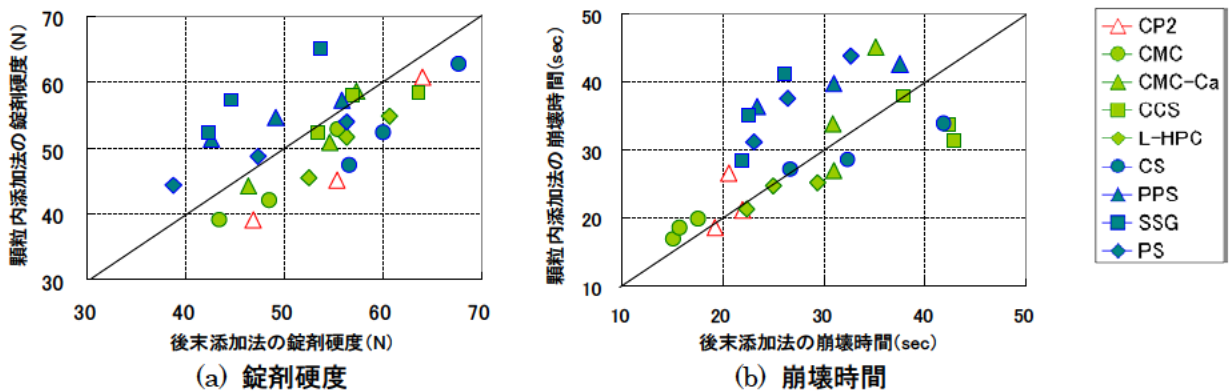


図 12 崩壊剤の添加方法が錠剤硬度及び崩壊時間に与える影響（崩壊剤 5%，攪拌造粒法）

らかく、圧縮成形性に優れた顆粒が得られるため、攪拌造粒法と比べて錠剤硬度が高くなると言われており、今回の結果と一致した。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<sup>5)</sup>。今回の検討結果では、錠剤硬度が 30 N を下回るものはなかった。崩壊時間は、MCC 及び PC では成形圧力の増加とともに崩壊時間が遅延したが、その他の崩壊剤については、成形圧力が増加しても崩壊時間にほとんど変化はなかった。国内において、口腔内速崩壊錠の崩壊

時間の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<sup>6)</sup>。今回の崩壊剤 5% 後末添加の場合、CP1、CP2、CMC、L-HPC、及び SSG において、30 秒以内の速やかな崩壊が認められた。MCC 及び PC では、攪拌造粒法よりも流動層造粒法の方が崩壊時間が短縮したが、崩壊時間は推奨される 30 秒以内にはならなかった。その他の崩壊剤については、造粒方法が崩壊時間に与える影響はほとんどなかった。

MCC及びPCは、他の崩壊剤と比較して崩壊時間が大きく遅延したため、今後の検討対象から外した。また、クロスポビドンではCP1, CP2ともに錠剤表面に荒れが発生し、粒子径の大きいCP1で特に激しかったため、今後の検討ではCP2のみを対象とした。

### 3.2 後末添加法における崩壊剤の添加量の影響

攪拌造粒法・後末添加法により、崩壊剤を10及び20%添加した錠剤について硬度と崩壊時間を評価した。成形圧力10kNにおける結果を図6~7に示した。錠剤硬度については、崩壊剤の増量に伴って、硬度が増加するもの、減少するもの、添加量10%で最も硬度が高くなるもの等さまざまであったが、硬度が30Nを下回るものはなかった。崩壊時間については、崩壊剤増量による崩壊時間の短縮は認められず、CMC-Ca及びCCSでは逆に崩壊時間が遅延した。至適添加量を超えて崩壊剤を添加すると、水を吸収・膨潤して錠剤を崩壊させるといった崩壊剤の機能が十分に発揮できなくなる可能性が考えられた。

流動層造粒法・後末添加法により、崩壊剤を10%添加して同様の検討を行った(図8~9)。崩壊剤の増量により、ほとんどの崩壊剤で錠剤硬度が低下し、崩壊剤の増量による崩壊時間の短縮は認められなかった。

これらの結果から、今後の検討では崩壊剤の添加量は5%とすることにした。

### 3.3 攪拌造粒法における崩壊剤の添加方法の影響

攪拌造粒法・顆粒内添加法により、崩壊剤を5%添加した錠剤について硬度と崩壊時間を評価した(図10~11)。成型圧力の増加とともに錠剤硬度は増加したが、崩壊時間にはほとんど影響がなく、後末添加法で得られた結果と同様であった。これらの結果を散布図で比較した(図12)。CMC, CP2, 及びL-HPCはいずれの添加方法においても30秒以内の速やかな崩壊が認められたが、錠剤硬度は顆粒内添加法においてやや低下した。SSGは後末添加法では30秒以内の速やかな崩壊性が得られたが、顆粒内添加法では錠剤硬度が上昇し、崩壊時間が遅延した。SSGは急速な水の取り込みとそれに続く急速かつ著しい膨潤力が特長の崩壊剤である<sup>7)</sup>。顆粒内添加では、造粒時に一旦水に濡らしてしまうため、錠剤崩壊時の膨潤力が低下した可能性が考えられた。

## 4. まとめ

口腔内速崩壊錠の製造に適した崩壊剤を選定するために、一般的に崩壊剤として使用されている11種類の崩壊剤を添加した錠剤を試作し、崩壊剤の添加量及び添加方法、錠剤成形用顆粒の造粒方法、及び錠剤の成形圧力が錠剤硬度や崩壊時間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になった。

- (1) 成形圧力の増加とともに錠剤硬度は増加した。MCC及びPCは成形圧力の増加とともに崩壊時間が遅延したが、その他の崩壊剤では崩壊時間にほとんど影響がなかった。崩壊剤5%後末添加の場合、CP1, CP2, CMC, L-HPC, 及びSSGにおいて、30秒以内の速やかな崩壊が認められた。
- (2) 錠剤成形用顆粒の造粒方法は、攪拌造粒法と流動層造粒法の2種類の方法を検討した。流動層造粒法では、攪拌造粒法よりも錠剤硬度が高くなる傾向が認められたが、崩壊時間については造粒方法による差はほとんど認められなかった。
- (3) 崩壊剤の添加量は、攪拌造粒法・後末添加法で5, 10, 及び20%添加を検討したが、崩壊剤の増量による崩壊時間の短縮は認められなかった。流動層造粒法においても、後末添加法で5及び10%添加を検討したが、攪拌造粒法と同様の結果であった。
- (4) 崩壊剤の添加方法は、攪拌造粒法により、顆粒内添加法と後末添加法の2種類の方法を検討した。崩壊剤5%の場合、CMC, CP2, 及びL-HPCはいずれの添加方法においても30秒以内の速やかな崩壊が認められたが、SSGは後末添加法においてのみ30秒以内の崩壊が認められた。

今後は、実用化に向けてロータリー打錠機による成形性の評価を行い、成形時間の短縮による硬度低下や打錠障害の防止策等について検討する。

## 参考文献

- 1) 対馬勇禧：“口腔内崩壊型錠剤の製剤化技術(上)”。製剤機械技術研究会誌, 13(1), p11-18 (2004)
- 2) 李超杰ほか：“口腔内速崩壊錠の開発”。薬剤学, 67(2), p133-141 (2007)
- 3) 増田義典：“口腔内崩壊錠の潮流と製剤設計”。PHARM TECH JAPAN, 22(3), p401-412 (2006)
- 4) 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)

- 5) T. Koseki et al.” Development of Novel Fast-Disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Ester as a Disintegration-Accelerating Agent”. Chem. Pharm. Bull., 56(10), p1384-1388 (2008)
- 6) 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)

- 7) 日本医薬品添加剤協会 : “改訂医薬品添加物ハンドブック”。薬事日報社 . p611 (2007)

(本研究は法人県民税の超過課税を財源としていません)