

口腔内速崩壊錠の製剤設計（第3報）

—ロータリー打錠機による錠剤成形及びキャッピング防止（流動層造粒法）—

日比野剛*, 三宅由子*

Formulation Design of Oral-Disintegrating Tablets (Part3) — Compression by Rotary Tableting Machine and Prevention of Capping (Fluidized-bed Granulation) —

Tsuyoshi HIBINO and Yuko MIYAKE

In order to develop a manufacturing process of oral disintegrating tablets, properties of tablets that were compressed using a rotary tableting machine were evaluated. To prevent capping that is a tableting trouble, amounts of binder were increased. Four disintegrants selected by screenings for fast disintegration were added in granules by fluidized bed granulation. As a result, in 1% of amounts of binder, tablets showed fast disintegration within 30 sec in both methods of disintegrants addition (external and internal addition). However, capping occurred by shortage of binding strength of tablets in both method of disintegrants addition. Capping decreased by making amounts of binder increase to 3%. Under the conditions that were amount of binder 3%, crospovidone 5% by external addition, and compressive force 6 8kN, tablets were obtained which showed fast disintegration (<30sec), suitable hardness (>50N) and low friability (<0.4%).

Key words: Oral Disintegrating Tablet, Disintegrant, Rotary Tableting Machine, Fluidized bed Granulation

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。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。

一般用医薬品において、鼻炎用内服薬や乗り物酔い薬などのように薬物含量の少ない製剤では、崩壊性の優れた添加剤を多量に配合できるため、

* 医薬品・食品研究課

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などでは薬物含量が80%を越えるものが多く、このような医薬品を口腔内速崩壊錠とするには、賦形剤、崩壊剤等の添加物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指して、検討している。昨年度は、モデル薬物としてアセトアミノフェンを使用し、50%配合した錠剤について、口腔内速崩壊錠の製造に適した崩壊剤を選定する

表1 使用した原料

	種類	略号	製品名・タイプ	メーカー
主薬	アセトアミノフェン	AAP	日本薬局方	岩城製薬
賦形剤	D-マンニトール	MAN	日本薬局方	Merck
崩壊剤	クロスポビドン(平均粒径110-130µm)	CP1	Kollidon® CL	BASF
	クロスポビドン(平均粒径20-40µm)	CP2	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
結合剤	デンプングリコール酸ナトリウム	SSG	VIVASTAR® P TypeA	JRS
	ヒドロキシプロピルセルロース L	HPC-L	HPC-L	日本曹達
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース SL	HPC-SL	HPC-SL	日本曹達
	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 太平化学産業

ために、市販の崩壊剤 11 種類のスクリーニングを行った。本年度は、スクリーニングの結果、絞り込んだ 4 種類の崩壊剤について、ロータリー打錠機により錠剤を成形し、成形性を含めた錠剤物性の評価及び打錠障害への対策を検討した。昨年度に続き、打錠用顆粒は攪拌造粒法、流動層造粒法の 2 種類の造粒方法を使用して検討した。本報告では流動層造粒法を使用した検討結果について報告する。

2. 実験方法

2. 1 使用した原料

昨年度と同じ原料を使用した。スクリーニングの結果、クロスポビドン(CP)、カルメロース(CMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L HPC)、デンプングリコール酸ナトリウム(SSG)の 4 種類の崩壊剤を使用した。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で表記する。

2. 2 打錠用顆粒の調製

錠剤の処方を表 2 に、流動層造粒法による顆粒調製方法の概要を図 1 に示す。攪拌混合機を使用して、錠剤での仕上がり 2kg 分の原料を混合した後、1kg 分ずつに分けて造粒した。造粒後に崩壊剤を添加する後末添加法では、結合剤のスプレー液送速度を 10g/min に固定した。一方、崩壊剤を添加して造粒する顆粒内添加法では、結合剤のスプレー液送速度 12g/min を基準とし、造粒状況によりスプレー液送速度 15g/min による造粒を追加した。いずれの崩壊剤の添加方法においても、品温が 38~40℃になった時点から結合剤をスプレーし、所定量(500g)スプレー後、造粒物の温度が

表2 錠剤の処方

AAP	100 mg
MAN	86 mg
崩壊剤	10 mg
HPC-L	2 mg
Mg-St	2 mg
合計	200 mg

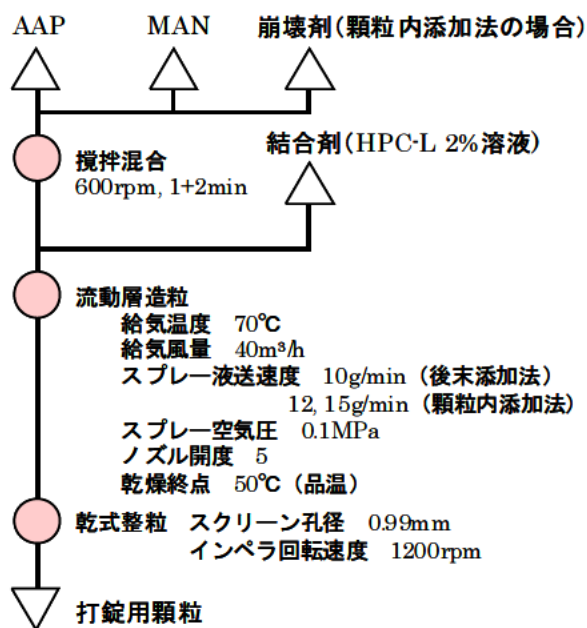


図1 顆粒調製方法の概要(流動層造粒法)

50℃になるまで乾燥した。

2. 3 打錠

後末添加法では調製した打錠用顆粒に所定量の崩壊剤及び滑沢剤を混合した後に、顆粒内添加法では調製した顆粒に所定量の滑沢剤を混合した後に、ロータリー打錠機での打錠(錠剤成形)に供した。なお、顆粒は混合後の全量を 800g とし、V型混合機を使用して、回転数 30rpm で崩壊剤

10 分間、滑沢剤 5 分間混合した。

錠剤は、直径 8mm の普通レンズ錠（上下面の曲率半径 12mm）、1 錠あたり重量 200mg とした。

ロータリー打錠機は杵本数 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. 4 錠剤の評価

打錠した錠剤は、錠剤硬度、崩壊時間、摩損度の測定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)。摩損度の測定は 15 改正日本薬局方に参考情報として記載されている摩損度試験器を使用して、33 錠ずつ 2 回試験を行い、錠剤に割れが認められなかった場合は摩損度を求めた。一方、キャッピングによる錠剤の剥離があった場合には剥離した錠剤の数をカウントした。

打錠した錠剤の目標は、錠剤硬度 30N 以上、崩壊時間 30 秒以内、摩損度 1%以下、キャッピングを含む打錠障害の発生なしとした。

2. 5 結合剤増量による打錠障害の防止

ロータリー打錠機による打錠において、錠剤の上面が帽子状に剥離するキャッピングが打錠障害として発生した。錠剤内の結合力不足がキャッピング発生の主たる原因と考えられたため、結合剤添加量を 1%（錠剤 200mg 中 2mg）から 2%及び 3%に増量し、キャッピングの発生防止を図った。

崩壊剤添加量を 5%とし、2. 3～2. 4 に示した製造方法により錠剤を製し、物性を評価した。表 3 に錠剤の処方を示す。結合剤の増量分は表 2 に示した処方より MAN を減量した。また、図 1 に示した顆粒調製方法の概要において、造粒に使

用する結合剤の溶液量を 500g に統一するため結合剤の溶液濃度を 4%及び 6%とした。

3. 結果と考察

3. 1 後末添加法における錠剤物性

後末添加法における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と水分量の測定結果、表 5 に錠剤の摩損度測定結果を示す。なお、表 1 に示した崩壊剤のうち CP1 は打錠後に錠剤表面が荒れるため除外した。

錠剤硬度測定後の破断面の観察より、すべての崩壊剤において、打錠圧 8kN 以上の範囲で、試験に供した 10 錠すべてにキャッピングが発生していた。

キャッピングは錠剤圧縮時に臼（金型）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ものである²⁾。キャッピングを防止する対策として、打錠圧を下げて錠剤放出時の摩擦力を下げる、処方を改良して錠剤内の結合力を高める、圧縮時間を長くして錠剤内の応力を緩和させるなどの方法が採られる²⁾。

昨年度、ハンドプレスで打錠した場合には、ゆっくり加圧し放出するので、錠剤内で十分な圧力伝達と応力緩和が行われたため、キャッピングの発生がなく、打錠圧の増加に従って錠剤硬度が増加する傾向が認められた。ロータリー打錠機の場合は、短時間で圧縮及び放出を行うため、ハンドプレスに比べてキャッピングが発生しやすい状況にあるが、打錠条件は標準的と思われる条件を使用している。結合剤の HPC L の添加量を 1%としていることから、錠剤内の結合力の不足、すなわち、結合剤添加量が少ないことがキャッピング発生の主たる原因と考えられた。

錠剤硬度の測定結果から、いずれの崩壊剤も打錠圧 4kN では錠剤硬度 30N に達しなかった。錠剤硬度は打錠圧の増加に伴い上昇する傾向を示し、打錠圧 6kN 以上で 30N 以上の硬度が得られたが、打錠圧 8kN 以上の範囲ではキャッピングによる硬度の低下が影響したため、打錠圧と錠剤硬度との比例関係（圧力応答性）は乱れた。さらに、CMC では打錠圧 6kN でも 2 錠キャッピングが発生して

表3 錠剤の処方

	結合剤添加量	
	2%	3%
AAP	100 mg	100 mg
MAN	84 mg	82 mg
崩壊剤	10 mg	10 mg
HPC L	4 mg	6 mg
Mg St	2 mg	2 mg
合計	200 mg	200 mg

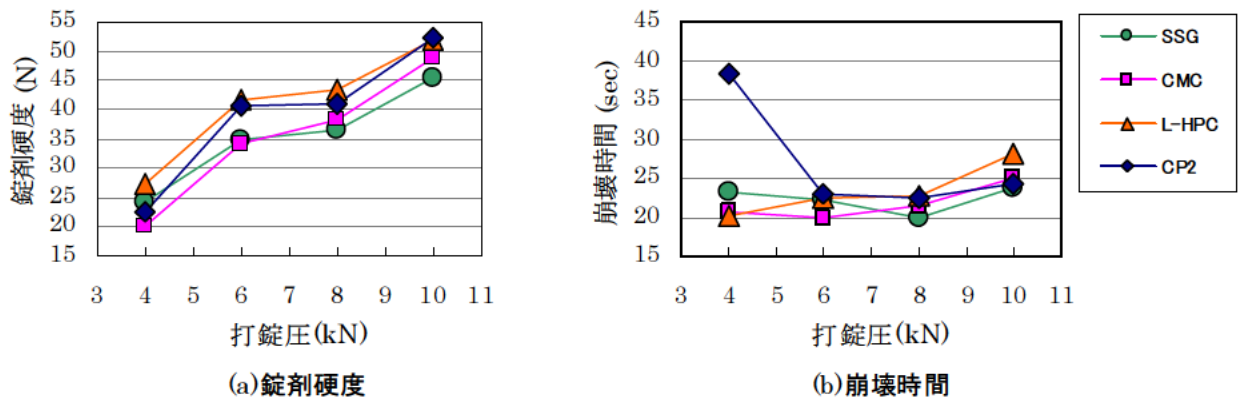


図2 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(後末添加法, 結合剤HPC-L 1%)

表4 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量(後末添加法, 結合剤HPC-L 1%)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
後末添加用顆粒	99.7	0.4

表5 摩損度の測定結果(後末添加法, 結合剤HPC-L 1%)

	打錠圧			
	4kN	6kN	8kN	10kN
CP2	0.88	0.48	43/66T	ND
CMC	0.91	3/66T	ND	ND
L-HPC	0.76	0.48	ND	ND
SSG	0.95	5/66T	ND	ND

表中の数値は摩損度(%)又は66錠中のキャッピング発生数を示す。
ND: no data

いた。

崩壊時間の測定結果より, いずれの崩壊剤も概ね 30 秒以内の速やかな崩壊を示したが, 打錠圧の増加に従い崩壊時間が若干遅延する傾向が認められた。なお, CP2 は打錠圧 4kN において崩壊時間が遅延した。崩壊時間は, 試験により崩壊又は溶解した錠剤が崩壊試験器のバスケット下面のメッシュをすべて通過した時点測定している。CP2 の 4kN で打錠した錠剤は, 試験開始直後に水を含んで膨潤し, 短時間のうちに指でつぶれるくらい軟らかい状態になるものの, 崩壊試験器のバスケットのメッシュを通過せず滞留したために, 見かけ上の崩壊時間が遅延したと考えられた。このことは, クロスポビドンは初期の素早い膨張で錠剤の空隙率を上げ水路を形成し, 錠剤内部へ水や唾液を取り込み崩壊させる導水型の崩壊剤と考えられる³⁾と紹介した文献とも一致する。

さらに摩損度の測定結果から, 錠剤硬度の測定

時には認められなかったが, 打錠圧 6kN において SSG でもキャッピングが検出された。打錠圧 4kN では, いずれの錠剤もキャッピングは発生しなかったが, 錠剤硬度が低いために摩損度は 0.7~1% の値を示し, 試験後の錠剤は角部分の損傷が激しかった。

以上の結果より, 後末添加法では CP2, L HPC が口腔内速崩壊錠に適していると考えられた。

3. 2 顆粒内添加法における錠剤物性

顆粒内添加法における錠剤の錠剤硬度と崩壊時間の測定結果を図 3 に示す。また, 表 6 に打錠用顆粒の平均粒径と水分量の測定結果, 表 7 に錠剤の摩損度測定結果を示す。なお, 結合剤のスプレー液送速度は CP2(12)など崩壊剤の略号の後に括弧書きで表記する。CP2 以外では後末添加法と比較して顆粒の平均粒径が少し粗くなった。平均粒径の差による錠剤物性への影響を無視することはできないが, 流動層造粒法で顆粒内添加法を採用した場合, 平均粒径を揃えることは困難であるので, 今回は崩壊剤及び造粒条件の差から錠剤物性の比較を行った。

錠剤硬度の測定において, 後末添加法の場合と同様に, 打錠圧 8kN 以上ではすべての崩壊剤, 試験に供した 10 錠すべてにキャッピングが発生した。この結果から, 顆粒内添加法においても, 錠剤内の結合力が不足していると考えられた。また, 後末添加法で良好な結果を示した CP2 では, いずれのスプレー液送速度においても打錠圧 6kN で 10 錠中 1 錠にキャッピングが発生した。CP2 は微細粒子であることから, 造粒後の乾燥で微粉に戻ったために, 錠剤の成形性に影響を及ぼしたと考えられた。

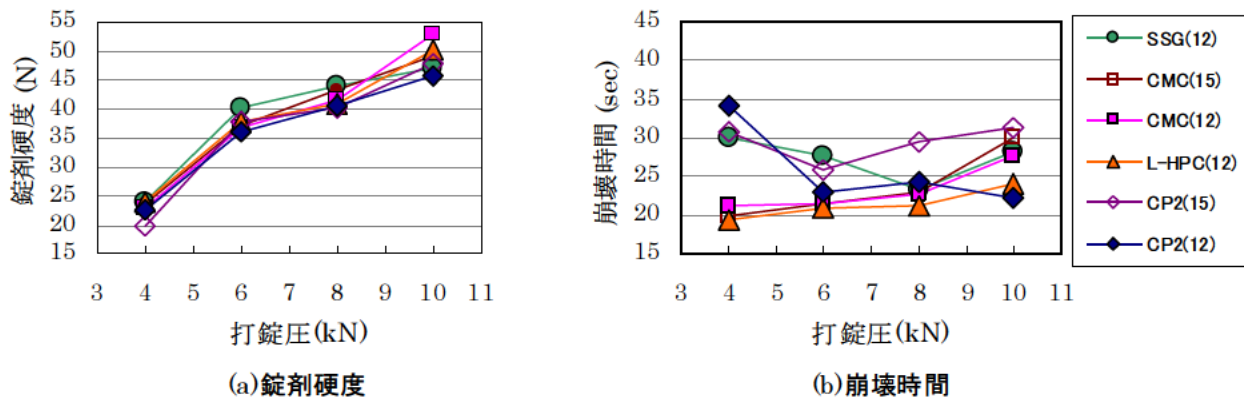


図3 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 1%)

表6 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量(顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 1%)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
CP2(12)	99.6	0.5
CP2(15)	105.6	0.5
CMC(12)	108.5	0.6
CMC(15)	119.9	0.5
L-HPC(12)	123.1	0.5
SSG(12)	112.2	0.5

表7 摩損度の測定結果(顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 1%)

	打錠圧			
	4kN	6kN	8kN	10kN
CP2(12)	1.08	7/66T	ND	ND
CP2(15)	1.41	3/66T	ND	ND
CMC(12)	1.13	0.62	ND	ND
CMC(15)	1.25	0.62	ND	ND
L-HPC(12)	1.27	0.66	ND	ND
SSG(12)	1.26	0.73	ND	ND

表中の数値は摩損度(%)又は66錠中のキャッピング発生数を示す。
ND: no data

いずれの崩壊剤も, 打錠圧 6kN 以上の範囲において 30N 以上の硬度が得られた。L HPC において若干硬度の低下が認められるが, 後末添加法の場合と比較して錠剤硬度に大きな差は認められなかった。崩壊時間も, CP2(15)及び SSG(12)において若干の遅延が認められるが, 概ね 30 秒以内の速やかな崩壊を示し, 後末添加法の場合と大きな差は認められなかった。

一方, 摩損度は後末添加法より少し大きい値を示した。打錠圧 4kN において 1%を越える値を示し, 打錠圧 6kN で 0.6~0.8%の値を示した。また, CP2 では打錠圧 6kN において, 錠剤硬度測定時に検出された時よりも, キャッピングが多く発生

していることが判明した。

以上の結果より, 顆粒内添加法では L HPC, CMC が適していると考えられた。また, 造粒条件に関しては, 適正な条件を選定する必要があることが判明した。錠剤内の結合力を高める必要性も示唆された。

3.3 結合剤増量による打錠障害の防止

これまでの結果より, 後末添加法及び顆粒内添加法ともに, HPC Lを結合剤とし, 添加量 1%では錠剤内の結合力不足によりキャッピングが発生することが判明した。そこで, 結合剤を増量し錠剤内の結合力を高めることにより, キャッピングの発生防止を図った。

後末添加法により結合剤添加量を 2%及び 3%に増加して顆粒を調製した。崩壊剤として CP2 及び L HPC をそれぞれ 5%添加し, ロータリー打錠機により, それぞれ 300 錠ずつ打錠した。なお, 打錠用顆粒の平均粒径は結合剤の増量に従い粗大化した(表 8)。

図 4~5 に打錠した錠剤の錠剤硬度及び崩壊時間の測定結果を, 表 9 に錠剤の摩損度測定結果を示す。なお, 結合剤 1%のデータは, 3.1 の後末添加法のデータを使用した。

測定結果より, 結合剤添加量を増量することにより, CP2, L HPC ともに錠剤硬度が高くなり, 打錠圧 4kN でも 30N 以上の硬度が得られた。

しかし, 錠剤硬度測定後に破断面を観察したところ, 結合剤 2%では打錠圧 8kN ではキャッピングは発生していなかったが, 打錠圧 10kN において試験に供した 10 錠すべてにキャッピングが発生していた。また, 摩損度の測定結果から, L HPC

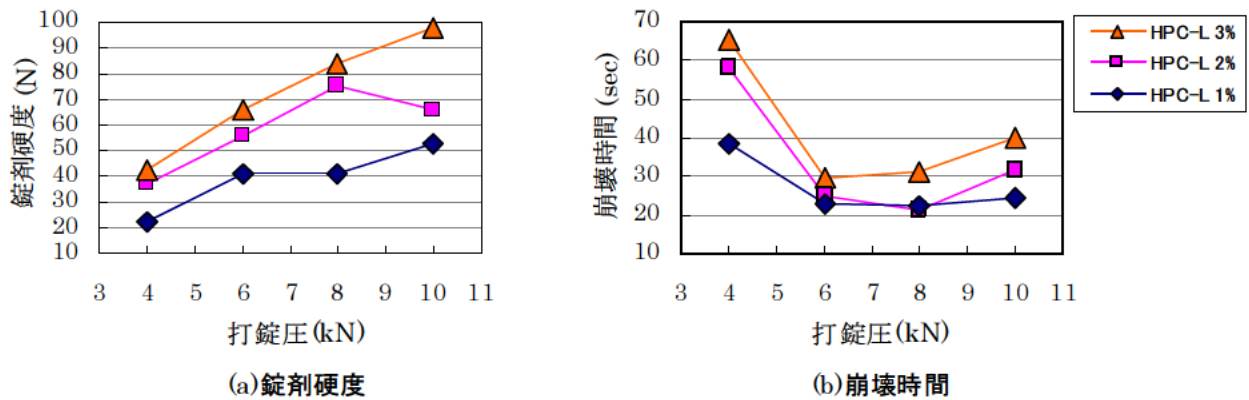


図4 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(顆粒内添加法, 崩壊剤CP2)

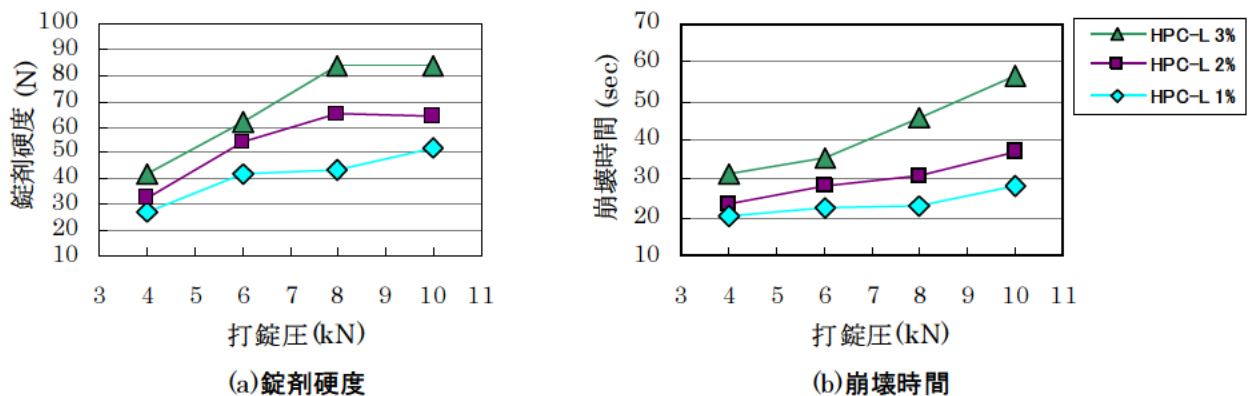


図5 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(顆粒内添加法, 崩壊剤L-HPC)

表8 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量 (顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 1,2,3%)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
HPC-L 1%	103.7	0.4
HPC-L 2%	135.1	0.3
HPC-L 3%	169.1	0.4

表9 摩損度の測定結果 (顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 1,2,3%)

結合剤 添加量	打錠圧				
	4kN	6kN	8kN	10kN	
CP2	1%	0.88	0.48	43/66T	ND
	2%	0.46	0.29	0.22	20/66T
	3%	0.31	0.21	0.16	1/66T
L-HPC	1%	0.76	0.48	ND	ND
	2%	0.55	0.32	4/66T	9/66T
	3%	0.40	0.23	0.19	1/66T

表中の数値は摩損度(%)又は66錠中のキャッピング発生数を示す。
ND: no data

では打錠圧 8kN においてキャッピングが発生していることが検出された。

結合剤添加量 3%では, キャッピングの発生は

結合剤添加量 2%の場合よりさらに減少した。摩損度の測定結果からも, CP2, L HPC とともに, 打錠圧 8kN においてキャッピングの発生は検出されなかった。一方, 打錠圧 10kN ではキャッピングを防止することはできなかったが 66 錠中 1 錠まで減少させることができた。

摩損度はキャッピングの発生しない範囲において, 結合剤の増量, 打錠圧の増加により, より低い値を示した。崩壊時間は, CP2 では結合剤 3% においても打錠圧 6~8kN の範囲で概ね 30 秒以内の崩壊が得られた。しかし, L HPC では結合剤の増量により崩壊時間が遅延し, 崩壊に 30 秒以上要するようになった。結合剤は, 添加量を増加することによりキャッピングを減少させ, 錠剤硬度及び摩損度を向上させるが, 崩壊時間を遅延するため, 増量はなるべく少ない方が良い。

以上の結果より, CP2 で打錠圧 6~8kN の範囲においてキャッピングの発生がなく, 概ね 30 秒以内の崩壊時間が得られたことから, 結合剤添加量は 3%とすることとした。

3. 4 結合剤増量後の錠剤物性

結合剤を HPC L3%, 崩壊剤添加量 5%として、後末添加法により錠剤を製し、その物性を比較した。ここでは、より短い崩壊時間を得るために、4種類の崩壊剤の他に CP1 も検討に加えた。なお、打錠用顆粒を新しく調製した結果、3. 3の結合剤の増量を検討した場合より平均粒径が大きくなった(表 10)。平均粒径の差は造粒時の湿度等の環境条件、原料の流動状態が影響したと考えられるが、ここでは同一ロットの顆粒を使用して各崩壊剤を比較することとした。

錠剤硬度、崩壊時間の測定結果を図 6 に、摩損度測定結果を表 11 に示す。錠剤硬度は、最も低い値を示した SSG においても打錠圧 4kN で 30N の硬度が得られた。いずれの崩壊剤においても打錠圧の増加に伴い錠剤硬度は上昇し、打錠圧 6kN では 50N 以上、打錠圧 8kN では 70N 以上の十分な硬度が得られた。しかし、打錠圧 10kN では、結合剤 1%の場合と比較して少なくなったが、すべての崩壊剤においてキャッピングが発生していた。

崩壊時間は、CMC, L HPC 及び SSG において、打錠圧の増加に伴い崩壊時間が遅延した。打錠圧 4kN の場合を除き、崩壊に 30 秒以上を要した。一方、CP1 及び CP2 では、打錠圧 10kN の場合を除き、目標となる 30 秒以内の崩壊が得られた。また、CP1 及び CP2 は打錠圧 6~8kN の範囲で 0.25~0.35%の低い摩損度を示した。

なお、データとしては示さないが、CP1 及び CP2 について、結合剤を低粘度品の HPC SL に変えて製錠し、物性を評価したところ、錠剤硬度、崩壊時間及び摩損度は HPC L の場合とほとんど

同じ値及び傾向を示したが、打錠圧 10kN においてキャッピング発生数が増加した。このことから、引き続き HPC L を結合剤として使用することとした。

また、結合剤を HPC L3%, 崩壊剤添加量 5%として、顆粒内添加法により錠剤を製し、その物性を比較した。結合剤の増量により打錠用顆粒が粗大化したため、結合剤のスプレー液送速度は基準とした 12g/min の他に 10g/min を追加して平均粒径が少し細かい打錠用顆粒を用意した。なお、SSG は結合剤 1%における結果より顆粒内添加において崩壊時間が遅延したことから除外した。

顆粒内添加法による錠剤硬度、崩壊時間の測定結果を図 7 に示す。また、表 12 に打錠用顆粒の平均粒径と水分量の測定結果及び表 13 に錠剤の摩損度測定結果を示す。

いずれの崩壊剤においても、打錠圧 10kN でキャッピングが発生した。摩損度の測定結果より、

表 10 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量(後末添加法, 結合剤HPC-L 3%)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
後末添加用顆粒	188.9	0.3

表 11 摩損度の測定結果(後末添加法, 結合剤HPC-L 3%)

	打錠圧			
	4kN	6kN	8kN	10kN
CP2	0.56	0.32	0.24	6/66T
CP1	0.55	0.34	0.26	6/66T
CMC	0.49	0.32	0.22	11/66T
L-HPC	0.47	0.31	0.23	9/66T
SSG	0.76	0.47	0.32	19/66T

表中の数値は摩損度(%)又は66錠中のキャッピング発生数を示す。

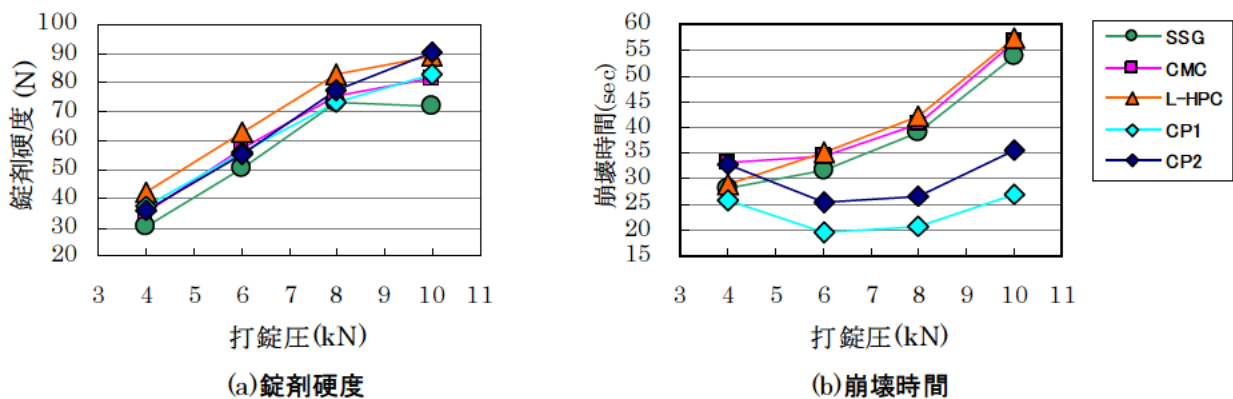


図6 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(後末添加法, 結合剤HPC-L 3%)

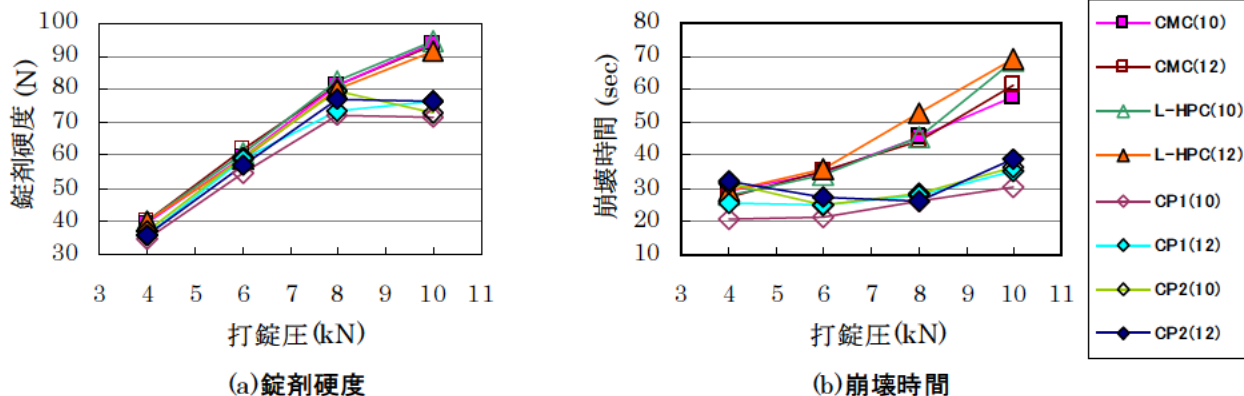


図7 錠剤硬度と崩壊時間の測定結果(顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 3%)

表12 打錠用顆粒の平均粒径(D50)と顆粒水分量(顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 3%)

	D50(μm)	顆粒水分(%)
CP2(10)	149.4	0.5
CP2(12)	151.8	0.4
CP1(10)	170.1	0.4
CP1(12)	193.7	0.5
CMC(10)	162.1	0.5
CMC(12)	169.3	0.4
L-HPC(10)	158.3	0.7
L-HPC(12)	184.0	0.6

表13 摩損度の測定結果(顆粒内添加法, 結合剤HPC-L 3%)

	打錠圧			
	4kN	6kN	8kN	10kN
CP2(10)	0.60	0.37	0.29	9/66T
CP2(12)	0.64	0.40	0.30	29/66T
CP1(10)	0.55	0.35	0.27	20/66T
CP1(12)	0.55	0.32	0.25	15/66T
CMC(10)	0.49	0.31	0.23	4/66T
CMC(12)	0.47	0.30	0.23	2/66T
L-HPC(10)	0.47	0.31	0.23	3/66T
L-HPC(12)	0.56	0.31	0.23	2/66T

表中の数値は摩損度(%)又は66錠中のキャッピング発生数を示す。

CP1及びCP2では後末添加法の場合よりキャッピングの発生数がかなり多くなった。CMC及びL HPCでは後末添加法の場合よりキャッピングの発生数が若干少なくなった。

錠剤硬度は、いずれの崩壊剤においても打錠圧6kNで50N以上、打錠圧8kNで70N以上の硬度が得られ、後末添加法の場合と同程度の硬度が得られた。また、CP1及びCMCでは結合剤のスプレー液送速度により打錠用顆粒の平均粒径に差が認められたが、CP2及びL HPCを含めて、今回

の錠剤硬度には結合剤のスプレー液送速度の影響はほとんど認められなかった。

崩壊時間は、CMC及びL HPCでは後末添加法の場合と同様に打錠圧の増加に従い崩壊時間が遅延し、打錠圧6kN以上の範囲で崩壊に30秒以上を要した。一方、CP1及びCP2では、後末添加法の場合と比較すると崩壊時間に若干の遅延が認められるが、打錠圧8kN以下の範囲において目標とする30秒以内の崩壊が得られた。またCP1では、スプレー液送速度を10g/minとすることにより崩壊時間が若干短縮される傾向が認められ、最も速い崩壊を示した。

摩損度は、いずれの崩壊剤も打錠圧6~8kNの範囲で0.25~0.4%の低い値を示し、後末添加法の場合と大きな差は認められなかった。

以上の結果より、AAP50%を主薬とする錠剤において、崩壊剤にクロスポビドン(CP2又はCP1)5%、結合剤にHPC L3%を使用し、後末添加法により打錠圧6~8kNの範囲で打錠する条件が最も良い条件と考えられた。なお、CP1は粒子が粗く、打錠後に錠剤表面が荒れてくることがあるが、CP2より速やかな崩壊を得るには有効と思われる。

今後は、この処方に基づいて、他の薬物への適用を図る予定である。

4. まとめ

アセトアミノフェンを50%配合した錠剤をモデルとして、一般的な湿式造粒法である流動層造粒法を使用した口腔内速崩壊錠の製造方法確立を目指して検討した。スクリーニングにより絞り込

んだ4種類の崩壊剤を使用し、ロータリー打錠機を使用して錠剤の成形性を含めた錠剤物性の評価を行った。結合剤の添加量、崩壊剤の添加方法等について検討した結果、以下の結果を得た。

(1)結合剤としてHPC Lを1%配合した処方において、後末添加法及び顆粒内添加法ともに、4種類の崩壊剤で概ね30秒以内の速やかな崩壊が得られた。しかし、打錠圧8kN以上の範囲では、すべての錠剤に打錠障害のキャッピングが発生した。キャッピングの発生は、錠剤内の結合力の不足が原因と考えられた。

(2)結合剤のHPC Lを2%及び3%に増量することによりキャッピングの発生防止を試みた。後末添加法により錠剤を製し、物性を評価したところ、キャッピングを完全に防止することはできなかったが、結合剤を3%とすることにより、打錠圧8kN以下の範囲でキャッピングを防止することができた。結合剤の増量は崩壊時間を遅延させるため、HPC L添加量は3%が適切と考えられた。

(3)結合剤としてHPC L3%を使用して、後末添加

法及び顆粒内添加法により錠剤を製し、錠剤の物性を評価した。崩壊剤はクロスポビドン(CP)が最も適しており、添加量5%として、後末添加法により打錠圧6~8kNの範囲で打錠する条件が最も良い条件と考えられた。

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)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。p310 317(2003)
- 3)勝野貴臣：“クロスポビドン（Kollidon® CLグレード）の物理化学的特性と口腔内速崩壊錠への応用”。製剤機会技術研究会誌，19(4)，p402 406(2010)

(本研究は法人県民税の超過課税を財源としています)