

漢方エキス含有錠剤の設計に関する研究

永井 秀昌, 明官 勇雄

Formulation Design of Chinese Herbal Extract Preparation

Hidemasa NAGAI, Isao MYOKAN

要 約

我々は、漢方エキスを主薬とする飲みやすい製剤の製造条件について検討するため、一般的な固形製剤の製造装置を用いて、添加剤の組み合わせを中心とした検討を行った。その結果、漢方エキスを流動化剤とともに流動層造粒機で造粒することで、崩壊性に優れた顆粒剤を得ることができた。さらに、この顆粒剤に崩壊剤を添加し、打錠することで、崩壊性に優れた漢方エキス含有錠剤を製錠した。本手法を用いてさらに崩壊性を改善することにより、口腔内崩壊錠やチュアブル錠の開発が可能になると考えられる。

Summary

We have studied the Formulation Design of Chinese Herbal Extract Preparation to produce an easily drinkable formula, using the commonly used machines in the field of pharmaceutical industry. We prepared granule of Chinese Herbal Extract using fluidized bed granulator, and the easily disintegrating tablet from the granule and highly designed disintegrant. These results suggest that if the disintegration of the tablet is improved further, it will be possible to develop the orally disintegrating tablet or chewable tablet containing a combination of Chinese Herbal Extracts.

キーワード：口腔内崩壊錠；漢方エキス製剤；芍薬甘草湯

Key words：Orally disintegrating tablets；Chinese herbal extract preparation；Shakuyakukanzoto

近年、小児や高齢の患者に対する服薬アドヒアランス改善のため、口腔内速崩壊錠（OD錠）やゼリー剤等の飲みやすさに配慮した製剤が相次いで研究開発されている。OD錠やゼリー剤は水なしで服用できることから、錠剤を嚥下するのに困難な高齢者の患者や水分摂取制限のある透析患者にも服用しやすく、服薬アドヒアランスの改善が期待できる剤形である¹⁾。

しかしながら、主薬が高含量の場合や吸湿性の高い生薬・漢方エキスを配合する場合には、崩壊時間が著しく遅延するために、飲みやすい剤形の開発が困難である。このため、一般的な製造装置を用いて製造可能な漢方エキス製剤のOD錠・チュアブル錠の開発を目的に研究を実施した。実験では、こむら返り等の下肢の痙攣性疼痛に有効な「芍薬甘草湯エキス」を主薬とするモデル処方について、添加剤の組み合わせにより、崩壊性に優れた錠剤の設計を試みた。

実験方法

1. 芍薬甘草湯を主薬とする処方の直打による錠剤化の検討
直打用処方として、Table 1 に示した処方を秤量し、

Table 2 の条件で製錠した。錠剤硬度は40N 程度になるように製錠した。打錠用の金型には、直径10 mm の標準R 杵を用い、1 錠あたり400 mg になるように打錠した。また、打錠後の錠剤について、硬度（ポータブルチェッカー PC-30、岡田精工(株)）を測定した。

Table 1 直打処方

主 薬	芍薬甘草湯エキス粉末	50%
賦形剤	D-マンニトール	38.5%
崩壊剤	クロスポリドン	5%
流動化剤	ケイ酸アルミン酸 Mg	4.5%
甘味料	スクラロース	1%
矯味剤	クエン酸	0.5%
滑沢剤	ステアリン酸 Mg	0.5%
合 計		100%

Table 2 打錠条件

打錠機	ロータリー式打錠機 (VELA5, (株)菊水製作所)
金 型	直径10 mm (標準 R)
仕込量	100 g
回転数	10 rpm
打錠圧	3 kN
重 量	400 mg / Tablet

2. 芍薬甘草湯を主薬とする処方での造粒条件の検討（流動化剤の選択）

2-1. 造粒

Table 3 の処方400g を流動層造粒機（FL-LABO, フロイント産業(株)）に仕込み、給気温度65℃、風量0.3 m³/min、スプレーエア-圧0.1MPa、パルスエア-圧0.22MPa で造粒を行った。スプレーは甘味料を溶かした水溶液を用い、80 g のスプレー量に達したら、スプレーのみ停止し乾燥した。また、チュービングポンプの電源を間欠タイマーで制御することにより、間欠的にスプレーを行った（噴霧：20秒、停止：10秒）。乾燥の終点は排気温度38℃とし、乾燥後の造粒物を1mmで篩下したものを物性評価に用いた。

Table 3 造粒処方

主薬	芍薬甘草湯エキス粉末	60.7%
賦形剤	D-マンニトール	29.45%
流動化剤	流動化剤※	3.6%
崩壊剤	クロスボビドン	5%
甘味料	ソーマチン	0.05%
甘味料	スクラロース	1.2%
合計		100%

※1) ケイ酸アルミン酸マグネシウム、2) 軽質無水ケイ酸、3) ケイ酸カルシウムを使用

2-2. 物性評価

得られた顆粒のかさ密度、粒子径分布を測定した。

3. 芍薬甘草湯を主薬とする打錠処方の検討（崩壊剤の選択）

3-1. 打錠

2 で得られた打錠用顆粒（流動化剤：ケイ酸アルミン酸マグネシウム）を用い、Table 4 に示した処方100 g を秤量し、Table 5 の条件で製錠した。錠剤硬度は40N になるように製錠した。打錠用の金型には、直径10 mm の標準 R 杵を用いた。芍薬甘草湯エキス量として、200 mg 配合する錠剤とした。

Table 4 打錠処方

芍薬甘草湯エキス粉末造粒品	82.4%
崩壊剤※	15%
ケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.5%
クエン酸	0.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.6%
合計	100%

※崩壊剤

- ①低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC 信越化学工業(株))
- ②カルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG-505 五徳薬品(株))
- ③クロスボビドン (Polyplasdon XL ISP)
- ④ α -化でんぷん (SWELSTAR 旭化成ケミカルズ(株))
- ⑤クロスカルメロースナトリウム (KICCOLATE ニチリン化学工業(株))

Table 5 打錠条件

打錠機	ロータリー式打錠機 (VELA5, 株式会社菊水製作所)
金型	直径10 mm (標準 R)
仕込量	100 g
回転数	10 rpm
打錠圧	3~5 kN
重量	400 mg/Tablet

3-2. 物性評価

得られた錠剤の硬度、崩壊時間を測定した。崩壊度は崩壊試験器 (NT-2HS, 富山産業(株)) 及び口腔内崩壊錠試験器 (ODT-101, 富山産業(株)) を用いて6錠ずつ測定した。また、硬度はポータブルチェッカーPC-30 (岡田精工(株)) を用いて測定した。

実験結果

1. 芍薬甘草湯をモデル処方とする処方での直打による錠剤化の検討

実験1の結果より、芍薬甘草湯エキスを50%配合する処方を用い、直打法による製錠を検討した結果、杵へのスティッキング及び錠剤のバインディングが発生し、製錠が不能であった。これは、エキス粒子の吸湿性が極めて高いためであると考えられる。この結果より、エキスを高含量配合する処方では直打法による製錠は困難であると考えられる。

2. 芍薬甘草湯をモデル処方とする処方での造粒条件の検討（流動化剤の選択）

次に、流動層造粒機を用いて打錠用顆粒の造粒を行った。流動層造粒機を用いて造粒を行う際、吸湿性の高いエキスの凝集を防ぐため、流動化剤を3.6%配合した。流動化剤としてケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウムの3種類を用いた。また、スプレーする溶液は甘味料を溶解した水とし、間欠スプレー法を用いてスプレーを行った。間欠スプレーは間欠タイマーを用いてポンプの電源を制御することにより、噴霧を20秒、停止を10秒とする条件でスプレーを実施した。

その結果、いずれの流動化剤を用いた処方でも、エキスを凝集することなく造粒でき、Table 6 の物性を持つ打錠用顆粒を得ることができた。いずれの処方でも流動性には優れており、顆粒の口腔内での崩壊性も良好であった。

3. 芍薬甘草湯をモデル処方とする処方での打錠処方の検討（崩壊剤の選択）

次に、2 で得られた造粒品を用いて、Table 4 の処方での打錠を行った。打錠処方には流動化剤としてケイ酸アルミ

Table 6 打錠用顆粒の物性

処方	1	2	3
流動化剤	ケイ酸アルミン酸 Mg	軽質無水ケイ酸	ケイ酸カルシウム
造粒性	良好	良好	良好
かさ密度 (g/cm ³)	0.349	0.404	0.375
平均粒子径 (μm)	159.1	135.2	128.4
幾何標準偏差	1.5	1.6	1.6

Table 7 錠剤の物性

処方	A	B	C	D	E	F
崩壊剤	なし	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	カルボキシメチルセルロースカルシウム	クロスボビドン	α-化でんぷん	クロスカルメロースナトリウム
打錠性	良好	良好	良好	良好	良好	良好
崩壊時間 (秒)	22 min	4.6 min	3.8 min	2 min	10 min	9 min
口腔内崩壊錠試験器崩壊時間 (秒)		5.0 min	4.9 min	2.7 min	7 min	5.5 min

ン酸マグネシウム3.6%を配合した造粒品を用い、崩壊剤の種類を変えることによって崩壊性を検証した。その結果、いずれの処方においてもスティッキング等の打錠トラブルは発生することなく、製錠が可能であった (Table 7)。

錠剤の崩壊時間を測定した結果、崩壊剤無しの処方では崩壊時間が20分以上と極めて悪かったが、崩壊剤を後添加で15%配合することにより、顕著な崩壊性の改善が認められ、いずれの崩壊剤でも10分以内に崩壊した。このうち、クロスボビドンを15%配合した処方Dの崩壊性が最も優れており、局方の崩壊試験器で2分以内、口腔内崩壊錠試験器で3分以内の崩壊性が認められた (Table 7)。

考 察

今回、漢方エキスを主薬とする処方の崩壊性に優れた錠剤の製造条件を検討するため、芍薬甘草湯エキスを主薬とするモデル処方を用いて実験を行った。錠剤の製法として、直打法を検討したところ、エキスの吸湿性の高さから打錠障害が発生し、製錠は困難であった。エキスを高含量配合する処方の直打法による製錠は困難であると考えられる。このため、流動層造粒機を用い、打錠用顆粒の造粒を行った。その結果、流動化剤を3%、崩壊剤クロスボビドンを5%配合し、結合剤を使用せず、水で間欠噴霧することにより、崩壊性に優れた打錠用顆粒が得られた。この打錠用顆粒を用い、崩壊剤を15%後添加して打錠することによって、打錠性及び崩壊性に優れた錠剤の製錠が可能であった。さらに、崩壊剤の種類を変えて比較した結果、クロスボビドンを配合した処方の崩壊性が最も優れていることが確認された。クロスボビドンは膨潤・崩壊作用に優れた崩

壊剤であり²⁾、少量の水を吸収し、膨潤して崩壊することで錠剤内部にも毛細管現象により水が浸入し、崩壊が進んでいくと考えられる。しかしながら、配合する崩壊剤の量が多いため、製剤の安定性については今後の課題である。

今回の実験結果をもとに、芍薬甘草湯エキスを配合する、服用しやすい製剤の開発に向け、検討していく予定である。

文 献

- 1) 並木 徳之, 「脳卒中慢性期管理における嚥下障害とOD錠の意義—薬剤師の立場から」, NIKKEI Drug Information, 4, 43-45 (2010)
- 2) 勝野 貴臣, 岸 潤一郎「クロスボビドン (Kolidon CL グレード) の物理化学的特性と口腔内崩壊錠への応用」, 製剤機械技術学会誌, 21(4), 435-440 (2012)