

乾式造粒法による漢方エキス含有チュアブル錠に関する製剤設計

永井 秀昌, 明官 勇雄, 伊東 宏子¹, 島谷 隆夫¹

¹テイカ製薬株式会社

Formulation Design of Chinese Herbal Extract Containing Chewable Tablets by Dry Granulation Method

Hidemasa NAGAI, Isao MYOKAN, Hiroko ITO¹, Takao SHIMATANI¹

¹Teika Pharmaceutical Co., Ltd.

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、抑肝散を主薬としたモデル処方において、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、乾式造粒部分(内核)を構成する添加物の種類ならびに配合比率を変更させることによって、製剤化が可能な添加剤の組み合わせとその配合比率が明らかとなった。本手法を用いてさらに検討を重ねることにより、飲みやすい漢方エキス含有チュアブル錠の開発が可能になると考えられる。

Summary

In order to investigate the manufacturing conditions of easily drinkable formulation based on traditional Chinese medicinal extracts, we studied mainly the combination of additives in a model prescription based on Yokukansan. As a result, by changing the kind and composition ratio of the additives constituting the dry granulated part (inner core), the combination of additives which can be formulated and the mixing ratio thereof became clear. By further investigating using this method, it is considered possible to develop a chewable tablet containing Chinese Herbal extract which is easily drink.

キーワード：チュアブル錠；漢方エキス製剤；抑肝散

Key words：Chewable tablets；Chinese herbal extract preparation；Yokukansan

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。

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。そこで我々は、一般的な製造装置を用いて製造可能な飲みやすい製剤開発を目的として、漢方エキス含有チュアブル錠の製剤設計について検討を行ってきた^{1),2)}。今回、抑肝散を主薬としたモデル処方について、チュアブル錠化の検討を行ったので報告する。

実験方法

1. 試料

本研究に使用した試料を Table 1 に示す。

2. 使用機器

本研究に使用した機器(製剤機器及び測定機器)を Table 2 に示す。

3. 乾式造粒処方及びその調製方法(各種添加剤の比較実験)

実験では Table 3 に示す製剤処方(A~I)に基づき、内核である I. 乾式造粒部分と、外核である II. 後添加部分とで構成し、乾式造粒部分に用いた各種添加剤(①~③)の種類を変更することにより、得られる錠剤の比較を行った。

製造方法としては、主薬である抑肝散エキスに不溶性結合剤、賦形剤、甘味剤及び滑沢剤を混合した後、乾式造粒機に投入した(I. 乾式造粒部分)。乾式造粒では、ロー

Table 1 試料

配合目的	配合物質名	メーカー名
有効成分	抑肝散エキス	アルプス薬品工業(株)
不溶性結合剤	合成ケイ酸アルミニウム	協和化学工業(株)
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	富士化学工業(株)
	軽質無水ケイ酸	フロイント産業(株)
	ケイ酸カルシウム	富田製薬(株)
賦形剤	粉末還元麦芽糖水アメ	三菱商事フードテック(株)
	イソマル	BENEO-Palatinit
	乳糖水和物	DFE Pharma
	D-マンニトール	三菱商事フードテック(株)
滑沢剤	フマル酸ステアリルナトリウム	PHARMA TRANS SANAQ AG
	ステアリン酸マグネシウム	太平化学産業(株)
	ステアリン酸カルシウム	日油(株)
甘味剤	スクラロース	三栄源エフ・エフ・アイ(株)
	タウマチン	三栄源エフ・エフ・アイ(株)
崩壊剤	カルメロースカルシウム	ニチリン化学工業(株)

Table 2 使用機器

名称	メーカー名	型式
乾式造粒機・オシレーター式整粒機	フロイント産業(株)	TF-LABO
ロータリー式打錠機	(株)菊水製作所	VELA5
錠剤硬度計	岡田精工(株)	PC-30
ダイヤルシクネスゲージ	テクロック(株)	SMD-565L
崩壊試験器	富山産業(株)	NT-40H
摩損度試験器	富山産業(株)	TFT-120

Table 3 モデル薬物含有製剤における製剤処方(添加剤の種類と比較)

処方		A	B	C	D	E	F	G	H	I
I 乾式造粒部分	抑肝散エキス	47.5								
	①不溶性結合剤									
	合成ケイ酸アルミニウム	10.8	—	—	—	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	—	10.8	—	—	—	—	—	—	—
	軽質無水ケイ酸	—	—	10.8	—	—	—	—	—	—
	ケイ酸カルシウム	—	—	—	10.8	—	—	—	—	—
	②賦形剤									
	粉末還元麦芽糖水アメ	32.47	32.47	32.47	32.47	—	—	—	32.47	32.47
	イソマル	—	—	—	—	32.47	—	—	—	—
	乳糖水和物	—	—	—	—	—	32.47	—	—	—
	D-マンニトール	—	—	—	—	—	—	32.47	—	—
	タウマチン	0.04								
	③滑沢剤									
フマル酸ステアリルナトリウム	2.63	2.63	2.63	2.63	2.63	2.63	2.63	2.63	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	—	—	—	—	—	—	2.63	—
ステアリン酸カルシウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.63
II 後添加部分	カルメロースカルシウム	0.43							—	
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	4.38								
	スクラロース	1.32								
	ステアリン酸マグネシウム	0.43								
	Total (%)	100								

ルタイプDPS, ロール回転数10 rpm, スクリュー回転数20 rpm, ロール圧5MPaの操作条件で, フレーク状造粒物を調製した. 更に, オシレーター式整粒機で, スクリーンサイズ0.813 mm, 回転数100 rpmの操作条件で整粒した.

次にこの整粒品に, 外核のII. 後添加部分(不溶性結合剤, 崩壊剤, 甘味剤及び滑沢剤)を添加して混合した後, 打錠を行って錠剤を得た.

4. 製剤処方及びその調製方法(添加剤の配合量の比較実験)

次に, I. 乾式造粒部分のうち, ①不溶性結合剤を合成ケイ酸アルミニウムに, ②賦形剤を粉末還元麦芽糖水アメに, ③滑沢剤をフマル酸ステアリルナトリウムに固定し, Table 4に示すように合成ケイ酸アルミニウムと粉末還元麦芽糖水アメの配合比率を変化させた処方(J~R)において比較検討を行った.

製造方法としては, 乾式造粒を行った後, 後添加部分を加えた後, ロータリー式打錠機を用い, 4kN, 6kN, 8kN, 10kN及び12kNの5水準の打錠圧で打錠し, 1錠の直径が10 mmでその重量が380 mgの平型の錠剤を得た.

5. 評価方法

1) 乾式造粒物の評価方法

(1) フレーク形成率

試験は, 乾式造粒機より圧縮成形して得られた造粒物(2分間)の全量を12meshのふるいで1分間分級し, 微粉を取り除いた後, フレーク品のみを質量を測定し, フレーク形成率を算出した(n=1, 基準値: 80%以上).

2) 錠剤の評価方法

(1) 硬度試験

試験は, ロードセル式錠剤硬度計を用いて実施し, 錠剤の硬度を測定した(n=10, 基準値: 40N以上).

(2) 崩壊試験

試験は, 崩壊試験器を用いて実施し, 試験数は6錠とし, その崩壊時間の平均値で評価した(基準値: 30分未満).

(3) 摩損度試験

試験は, 日本薬局方参考情報の「錠剤の摩損度試験法」に準じて, 摩損度試験器を用いて実施した. また, 錠剤数を20錠として, 錠剤の摩損度を測定した(n=1, 基準値: 1.0%未満).

実験結果

1. 乾式造粒物の評価結果(添加剤の種類比較 処方A~I)

本製剤処方のI. 乾式造粒部分(内核)の構成成分である, ①不溶性結合剤, ②賦形剤, 及び③滑沢剤の種類をTable 3に示す通り変更し, その影響について検証を行った.

① 不溶性結合剤の変更による影響(処方A, B, C, D)

乾式造粒工程では, 4処方全ての造粒品がフレーク形成可能で, それらのうち, 3処方が基準値を満たした[処方A(合成ケイ酸アルミニウム, 81.85%), 処方B(メタケイ酸アルミン酸マグネシウム, 88.54%), 処方C(軽質無水ケイ酸, 88.30%)](Fig. 1a). また, 打錠工程では, それら3処方全てが基準値を満たした.

なお, 打錠品(錠剤)の硬度が最も高いものは処方B, 崩壊時間が最も短いものは処方C, 摩損度が最も低いものは処方Bであった(Fig. 1 b, c, d).

② 賦形剤の変更による影響(処方A, E, F, G)

乾式造粒工程では, 4処方全ての造粒品がフレーク形成可能で, それらの全処方が基準値を満たした[処方A(粉末還元麦芽糖水アメ, 81.85%), 処方E(イソマル, 91.33%), 処方F(乳糖水和物, 90.52%),

Table 4 モデル薬物含有製剤における製剤処方(添加剤の配合量の比較)

処方		J	K	L	M	N	O	P	Q	R
I 乾式 造粒 部分	抑肝散エキス	47.5								
	合成ケイ酸アルミニウム	43.27	32.45	21.64	10.82	8.66	6.50	4.33	2.17	—
	粉末還元麦芽糖水アメ	—	10.82	21.63	32.45	34.61	36.79	38.94	41.1	43.27
	タウマチン	0.04								
	フマル酸ステアリルナトリウム	2.63								
II 後添 加部 分	カルメロースカルシウム	0.43								
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	4.38								
	スクラロース	1.32								
	ステアリン酸マグネシウム	0.43								
Total (%)		100.0								

考 察

今回、漢方エキスを主薬とするモデル処方を用いて実験を行った。本製剤処方の乾式造粒部分（内核）を構成する添加物の種類ならびに配合比率を変更させて比較検討することによって、以下を確認することができた。

1. 不溶性結合剤、賦形剤、及び滑沢剤における配合成分の変更に伴う影響度を検証した結果、不溶性賦形剤としては、3種類（合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸）のうち一つを、賦形剤としては4種類（粉末還元麦芽糖水アメ、イソマル、乳糖水和物、D-マンニトール）のうち一つを、滑沢剤としては、フマル酸ステアリルナトリウムを選択することで、製剤化が可能であった。
2. 不溶性結合剤である合成ケイ酸アルミニウムと、賦形剤である粉末還元麦芽糖水アメとの配合比率に伴う影響度を検証した結果、合成ケイ酸アルミニウムの配合比率を、全体の43.27～6.5%（それに併せて、粉末還元麦芽糖水アメの配合比率を全体の0～37.79%）に調整することで、製剤化が可能であった。

今回の実験結果をもとに、漢方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。

処方G (D-マンニトール, 87.62%) (Fig. 1a)。また、打錠工程においても、それら4処方全てが基準値を満たし、打錠品（錠剤）の硬度が最も高いものは処方E、崩壊時間が最も短いものは処方A、摩損度が最も低いものは処方Eであった (Fig. 1 b, c, d)。

③ 滑沢剤の変更による影響 (処方A, H, I)

乾式造粒工程では、3処方のうち、フレーク形成が可能であったのは処方A (フマル酸ステアリルナトリウム) のみで、基準値を満たしており (81.85%)、さらに打錠工程においても基準値を満たしていた (Fig. 1 b, c, d)。

2. 製剤の評価結果 (添加剤の配合量の比較 処方J～R)

本製剤処方の乾式造粒部分（内核）の構成成分である、不溶性結合剤（合成ケイ酸アルミニウム）と賦形剤（粉末還元麦芽糖水アメ）の配合割合を Table 4 に示す通りに変更し、比較検討を行った。

その結果、合成ケイ酸アルミニウムの配合比率を、全体の43.27～0% [それに併せて、賦形剤の粉末還元麦芽糖水アメの配合比率を、0～43.27%] に順次変更して検討したが、乾式造粒工程では、処方J～Oの6処方が基準値を満たした。また、打錠工程でも、それら6処方全てが基準値を満たし、打錠品（錠剤）の硬度は、処方Oが最も高く、崩壊時間は処方Kが最も短く、摩損度は処方Jが最も低くなっていた (Fig. 2)。

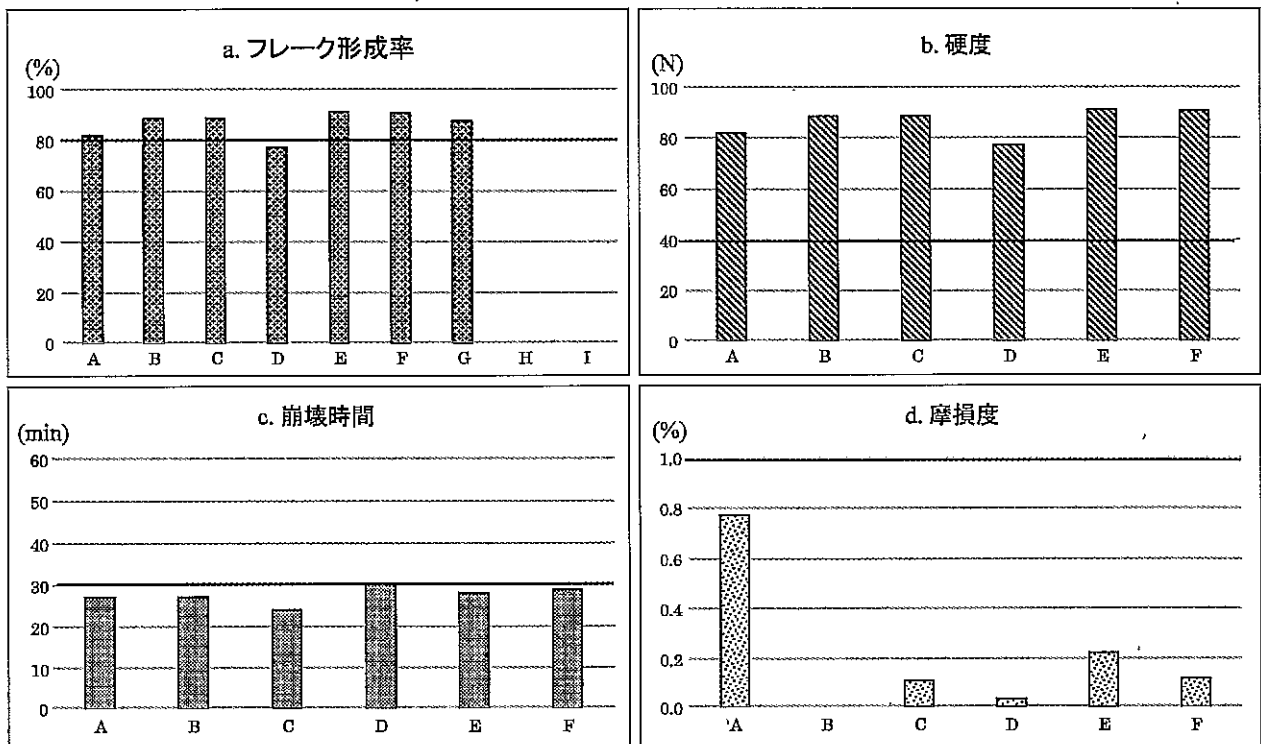


Fig. 1 添加剤の違いによる造粒品及び打錠品の特性に及ぼす影響

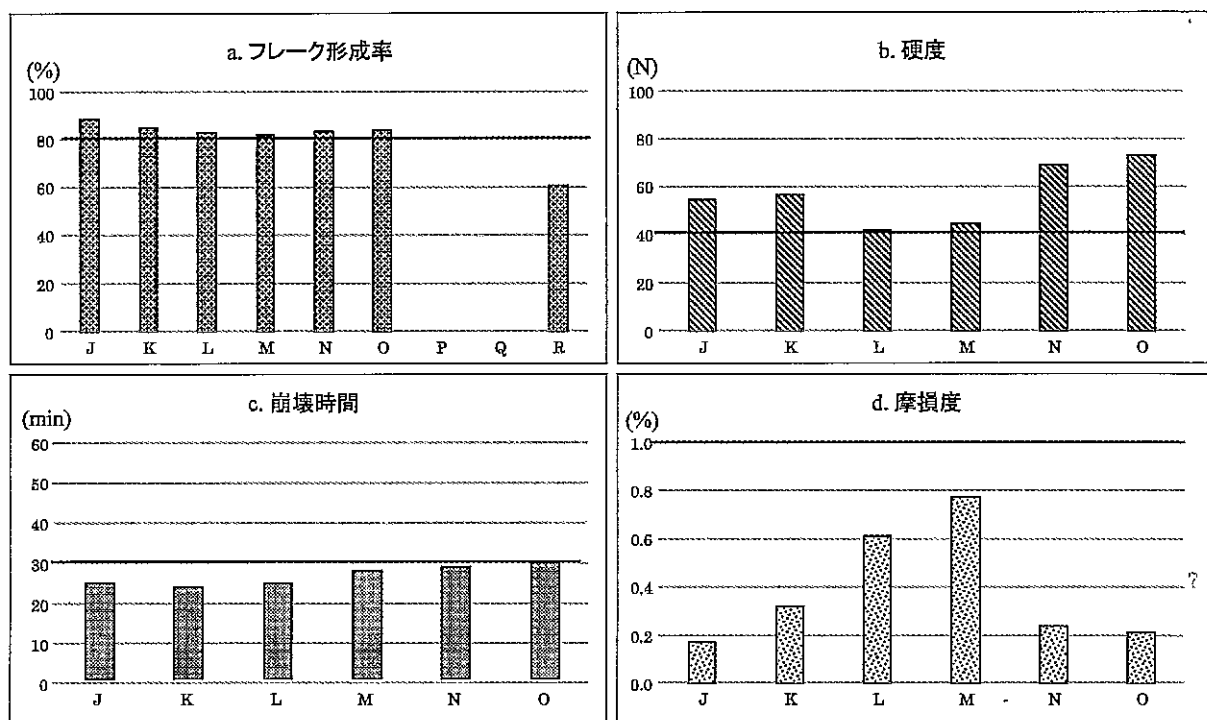


Fig. 2 添加剤の配合量の違いによる造粒品及び打錠品の特性に及ぼす影響

文 献

- 1) 永井秀昌ら, 「漢方エキス含有錠剤の設計に関する研究」, 平成25年度 富山県薬事研究所報 (41), 33-35, 2014
- 2) 伊東宏子ら, 「乾式造粒による漢方エキス含有チュアブル錠に関する製剤設計-芍薬甘草湯エキスをモデル薬物として-」, 家庭薬開発研究, No.35, 22-28, 2016