

飲みやすい小児用製剤の剤形の検討 —ミニタブレットの製造条件の検討—

永井 秀昌, 明官 勇雄, 薬事研究会製剤部会

Examination of Appropriate Manufacturing Condition of Mini-tablets
Hidemasa NAGAI, Isao MYOKAN, Division of Drug Formulation Toyama
Pharmaceutical Research Association

要 約

小児製剤は製薬企業にとって採算性の確保が困難な上、小児に飲みやすい剤形に設計するための高度な製剤技術が求められることから、開発が進んでいない。近年、小児にも服用しやすい剤形として、小型錠剤であるミニタブレットが注目されている。ミニタブレットは通常サイズの錠剤を嚥下できない年齢の小児でも服用可能であることが報告されており、次世代の小児用剤形として関心が高まっている。

当センターでは、県内製薬企業の会員で構成する製剤部会において、ミニタブレットの最適な製造条件を検討するため、マルチチップ杵臼を用いて打錠可能な粉体特性や打錠時の含量バラツキについて検討を行った。

Summary

In addition to the difficulties which companies face when trying to make the fabrication of pediatric medicine a profitable operation, highly advanced technology is needed to create drug products that are quickly adopted by children, meaning that pediatric medicine has not been developing. In recent years, mini-tablets have been garnering attention as an easily ingestible dosage form for young children. Interest has been generated in mini-tablets as the next-generation dosage form for children. It has been reported that mini-tablets can be swallowed by children at ages where they cannot take regular-sized tablets. At the Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research, the formulation section composed of pharmaceutical companies in the prefecture investigated content uniformity during tableting and powder characteristics for tableting with multi-tip punches and dies to look into the optimum manufacturing conditions for mini-tablets.

キーワード：小児製剤；ミニタブレット；マルチチップ杵臼

Key words : Pediatric medicine ; Mini-tablets ; Multi-tip punches and dies

小児にも服用しやすい剤形としてミニタブレット（直径1～4 mm程度の小さな錠剤）が注目されている。ミニタブレットは通常サイズの錠剤を嚥下できない年齢の小児でも服用可能であることが報告されており、次世代の小児用剤形として関心が高まっている。しかしながら、ミニタブレットを打錠する際に用いる「マルチチップ杵」には打錠障害など、多くの課題がある。このため、マルチチップ杵を用いたミニタブレットの最適な製造条件を確立することが、小児用剤形の選択肢を広げ、小児の服薬コンプライアンス向上に貢献できる。そこで本研究では、ミニタブレットの最適な打錠条件を検討したので、その結果を報告する。

実験方法

1. 処方

1) 処方 A

アセトアミノフェン (AA, 結晶グレード)	4.0 mg
直打用賦形剤 (PartechODT, メルク)	16.0 mg
ステアリン酸 Mg (外添加 2%)	0.4 mg
計	20.4 mg

2) 処方 B

アセトアミノフェン (AA, 微粉グレード)	4.0 mg
直打用賦形剤 (PartechODT, メルク)	16.0 mg
ステアリン酸 Mg (外添加 4%)	0.8 mg
計	20.8 mg

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 1 に示す。

Table 1 使用機器

名称	メーカー名	型式
ロータリー打錠機	(株)菊水製作所	VELA5
シングルパンチ杵臼	モリマシナリー(株)	φ 3mm, IPT-typeB
マルチチップ杵臼	ファーマシン	φ 3mm, 7チップ
ダイヤルシクネスゲージ	(株)尾崎製作所	G2-257M
錠剤硬度計	岡田精工(株)	PC-30

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）

上記処方に滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）を添加・混合し、直打法により、直径 3.0 mm のマルチチップ杵及びシングルパンチ杵を用いて下記条件にてミニタブレットを試作した。打錠時は打錠速度を 2 段階に変えて打錠し、錠剤の重量バラツキ及び主薬含量バラツキ（CV 値）によって錠剤物性を評価した。

<打錠条件> 打圧: 1 kN（シングルパンチ杵）、5kN（マルチチップ杵）

4. 評価方法

1) 重量偏差

錠剤の重量を精密に測定し、バラツキ（変動係数：CV 値）を測定した（n=10）

2) 硬度試験

錠剤硬度計を用いて測定し、その平均値で評価した（n=10）

3) 含量均一性試験

主薬である AA について下記の通り吸光度法を用いてミニタブレット中の含量を定量し、10 錠あたりのバラツキ（変動係数：CV 値）を測定した。

AA 秤取量（指示：約 20 mg）：20.44 mg（処方 A）

AA 秤取量（指示：約 20 mg）：22.65 mg（処方 B）

AA ($C_8H_9NO_2$) の量 (mg/tab) = $MS \times AT / AS / 5$

MS：AA 原薬の秤取量 (mg)

AT：試料溶液の吸光度

AS：標準物質の吸光度

測定波長： 244 nm, 光路長： 1 cm（装置：UVIDEDEC-340Q 日本分光(株)製）

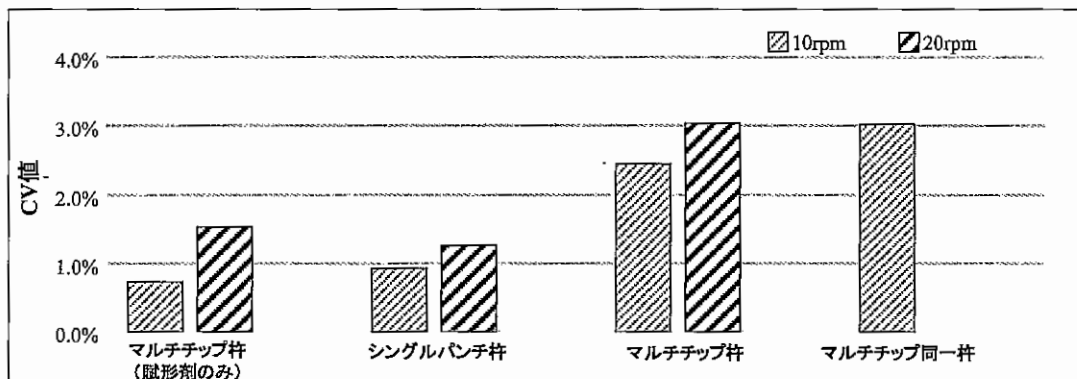


Fig. 1 シングルパンチ杵とマルチチップ杵の錠剤重量バラツキの比較 (AA 結晶)

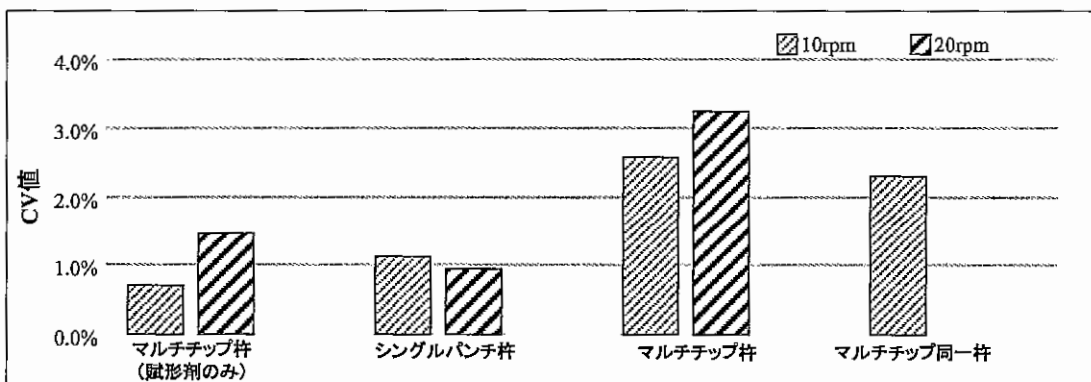


Fig. 2 シングルパンチ杵とマルチチップ杵の錠剤重量バラツキの比較 (AA 微粉)

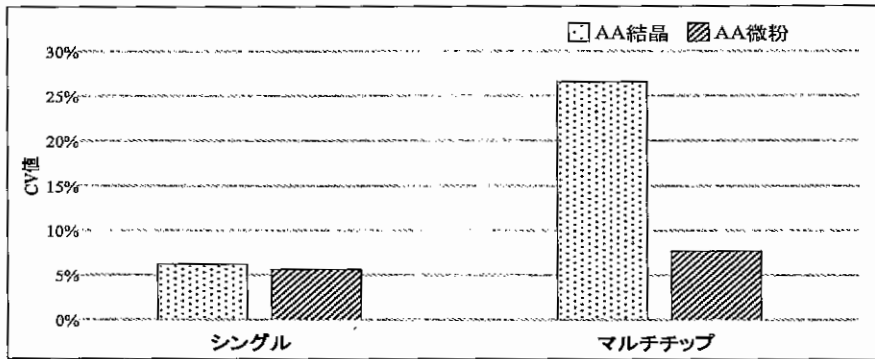


Fig. 3 ミニタブレット中のAA含量バラツキの比較

実験結果

1. ミニタブレットの重量バラツキ

今回の実験ではAA結晶グレード及び微粉グレードの2処方を用いてミニタブレットを打錠したが、微粉グレードの処方ではバインディングによる打錠障害が発生したため、ステアリン酸マグネシウム含量を4%に増量させて打錠を行った。それぞれの杵で打錠して得られた錠剤の重量を測定し、変動係数を比較した結果をFig.1及び2に示す。AA結晶及び微粉グレードともに、シングルパンチ杵では変動係数がほぼ1.0%程度であったのに対し、マルチチップ杵では2.0%以上となり、シングルパンチ杵よりも顕著にバラツキが大きくなった。また、回転盤の回転速度は、10rpmよりも20rpmにおいて、重量バラツキが大きくなっていた。

2. ミニタブレットのアセトアミノフェン含量バラツキ

それぞれの杵で打錠して得られた錠剤中のアセトアミノフェン(AA)含量を吸光度法により定量し、変動係数を比較した結果をFig.2に示す。シングルパンチ杵ではAA結晶グレードおよび微粉グレードともに変動係数が5%程度であったのに対し、マルチチップ杵ではAA結晶グレードを用いることで、変動係数が25%以上と顕著にバラツキが大きくなっていた。

考 察

今回、我々は小児に服用しやすい剤形を開発し、小児用製剤の開発促進に貢献することを目的として、マルチチップ杵臼を用いたミニタブレットの試作研究を昨年度に続き実施した。

AAを配合する処方を用いて、重量バラツキの比較を行った結果、シングルパンチ杵と比較して、マルチチップ杵ではバラツキが大きく、回転盤の回転速度が速くな

ることにより、その傾向は顕著になった。賦形剤のみの場合と比較した場合、AA処方ではバラツキが大きくなっていることから、AA原薬による流動性の低下が原因の一つと考えられる。また、マルチチップ杵の同一杵間での重量バラツキも大きいことから、杵の精度や同一臼穴間への充填バラツキの影響も考えられる。

また、AA含量を定量して含量バラツキを測定した結果、シングルパンチ杵ではAAの粒子径により、含量バラツキに差が認められなかったのに対し、マルチチップ杵では結晶グレードを用いることにより、顕著にバラツキが大きくなった。この結果より、マルチチップ杵を用いてミニタブレットを製造する際には直打であればより細かい微粉グレードを選択するか、直打法ではなく、あらかじめ造粒する方法が好ましいと考えられる。

今後は、加工精度を高めた高性能マルチチップ杵臼を用いてミニタブレットを試作し、主薬の含量均一性を指標にして評価を実施し、小児製剤の開発促進につなげていきたいと考えている。