

攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究[Ⅱ]

Study on New Orally Disintegrating Tablets by the Agitating Granulation[Ⅱ]

島谷隆夫 川岸貴博 深井伸恵 松葉裕子
Takao SHIMATANI Takahiro KAWAGISHI Nobue FUKAI Hiroko MATSUBA
伊東宏子 李 朝香 木村隆仁
Hiroko ITO Asaka LEE Takahito KIMURA

テイカ製薬株式会社 研究所

Research Laboratory, Teika Pharmaceutical Co.,Ltd

竹内淑子 竹内洋文

Yoshiko TAKEUCHI Hirofumi TAKEUCHI

岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室

Gifu Pharmaceutical University Department of Drug Delivery Technology and Science Laboratory of Pharmaceutical Engineering

緒 言

医薬品の分野における経口固形製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が一般的に知られているが、いずれも服用時に水を必要とするため、幼児・小児・高齢者の患者、嚥下困難な患者、寝たきりの患者等にとっては服用しづらいといった、服用コンプライアンスの面で大きな問題があるとされていた。また、近年では、これらの患者の服用コンプライアンスの向上を目指し、容易にかつ安全に服用できる剤形として、口腔内の唾液で崩壊して服用でき、咀嚼を必要としない口腔内崩壊錠が相次いで開発されてきた。

増田¹⁾分類によると、口腔内崩壊錠は技術コンセプトにより、鋳型錠製剤、湿製錠製剤、一般錠型製剤の3種類に分類することができ、更に、一般錠型製剤は、易成形性添加剤使用製剤、崩壊機構工夫製剤、多孔質成形体製剤の3種類に分類できると言われている。しかし、これらの製剤は成形性及び崩壊性の機能を向上させるために、特殊な製造設備や複雑な製造方法を用いることが必要であるため、汎用性の面で解決すべき多くの課題を抱えていた。^{2), 3)}

しかしながら、我々は既に、製剤処方中に水溶性結合剤であるポビドン、又はヒドロキシプロピルセルロースと、矯味剤であるタンニン酸とを添加し、一般的な製造方法である攪拌造粒を用いることにより、成形性及び崩壊性、並びに吸水性に優れた口腔内崩壊錠の製剤技術を開発することができた。^{4), 5)}

そこで本研究では、本製剤における経時的な安定性を検証したところ、それぞれの錠剤物性が苛酷条件下でも維持されるという良好な結果が得られたので、その研究内容について報告する。

実験方法

1 試料

有効成分として、ケトチフェンフマル酸塩、ロペラミド塩酸塩及びファモチジン含有し、基剤として、D-マンニトール、ポビドン (PVP)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、タンニン酸、クロスポビドン、L-メントール、アスパルテーム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クエン酸水合物及びステアリン酸マグネシウムを添加した。

2 使用機器

本研究に使用した製剤機器及び測定機器を表1に示す。

表1 使用機器

名称	メーカー名	型番
攪拌混合造粒機	岡田精工	メカノミル MM-20N
棚式乾燥機	木村科学器械	迅速乾燥機
ロータリー式打錠機	菊水製作所	VELA5
錠剤硬度計	富山産業	TH-303MP
崩壊試験器	富山産業	NT-40H

3 製剤処方及びその調製方法

1) プラセボ製剤の調製方法

本製剤の調製は、表2及び表3の処方に示す組成に基づき、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースと、D-マンニトール又は乳糖水和物を攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにタンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後（打錠末）、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方、並びにポビドン及びヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表2 プラセボ製剤の処方[賦形剤:D-マンニトール]

処方No.		1	2	3	4	5
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—	—	—
	HPC	—	—	12.0	12.0	—
タンニン酸		6.0	—	6.0	—	6.0
D-マンニトール		510.6	516.6	510.6	516.6	522.6
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスポビドン		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール		0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグネシウム		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)		576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表3 プラセボ製剤の処方[賦形剤:乳糖水和物]

処方No.		6	7	8	9	10
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—	—	—
	HPC	—	—	12.0	12.0	—
タンニン酸		6.0	—	6.0	—	6.0
乳糖水和物		510.6	516.6	510.6	516.6	522.6
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム		9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム		1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール		0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム		3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)		576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

2) モデル薬物含有製剤の調製方法

(1) ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の調製方法

本製剤の調製は、表4の処方に示す組成に基づき、ケトチフェンフマル酸塩と、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースと、D-マンニトールを攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにタンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表4 ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の処方

処方No.		11	12	13	14
ケトチフェンフマル 酸塩		3.312	3.312	3.312	3.312
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—	—
	HPC	—	—	12.0	12.0
タンニン酸		6.0	—	6.0	—
D-マンニトール		507.288	513.288	507.288	513.288
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム		9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン		30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム		1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール		0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物		3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム		3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)		576.0	576.0	576.0	576.0

(2) ロペラミド塩酸塩含有製剤の調製方法

ロペラミド塩酸塩の配合量は、製剤処方の総量に占める割合が極めて少なく(約0.2%)、粉体の状態で混合すると含量の均一性を保つことが困難であるため、あらかじめ造粒溶媒に溶解することとした。本製剤の調製は、表5の処方に示す組成に基づき、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースとD-マンニトールを攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにロペラミド塩酸塩とタ

ンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表5 ロベラミド塩酸塩含有製剤の処方

処方No.	15	16	17	18
ロベラミド塩酸塩	1.2	1.2	1.2	1.2
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—
	HPC	—	—	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	509.4	515.4	509.4	515.4
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)	576.0	576.0	576.0	576.0

(3) ファモチジン含有製剤の調製方法

本製剤の調製は、表6の処方に示す組成に基づき、ファモチジンと、ポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースと、D-マンニトールを攪拌混合造粒機に投入し、混合した後、適量の無水エタノールにタンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を棚式乾燥機で乾燥した後、この乾燥品を整粒した。更に、この整粒品にその他の添加剤を加えて混合した後、ロータリー式打錠機を用い、約8kNの打錠圧で打錠し、1錠の直径が8.5mmで、その質量が240mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方においても、同様な調製条件で実施した。

表6 ファモチジン含有製剤の処方

	19	20	21	22
ファモチジン	24.0	24.0	24.0	24.0
水溶性 結合剤	PVP	12.0	12.0	—
	HPC	—	—	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	486.6	492.6	486.6	492.6
メタケイ酸アルミ ン酸マグネシウム	9.0	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	1.8
L-メントール	0.6	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	3.0
ステアリン酸マグ ネシウム	3.0	3.0	3.0	3.0
総量 (g)	576.0	576.0	576.0	576.0

4 評価方法

1) 硬度試験

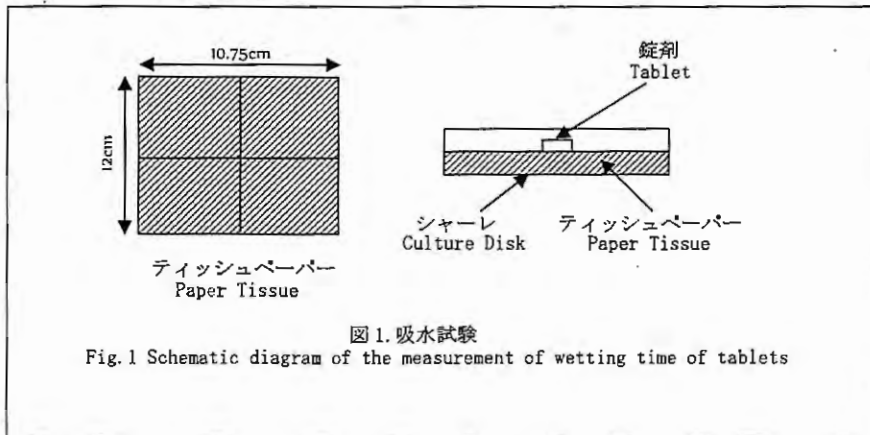
試験は、錠剤硬度計を用いて実施し、錠剤の硬度を測定した (N=10)。

2) 崩壊試験

試験は、日本薬局方一般試験法の「崩壊試験法」に準じて、崩壊試験器を用いて実施した。また、試験液には水を用い、補助板なしの条件で錠剤の崩壊時間を測定した (N=6)。

3) 吸水試験

試験は、図1に示すように、直径6.5cmのシャーレに水6mLを入れ、その中に水に溶けないティッシュペーパーを4つ折りにして置いた。これを完全に濡らした後、錠剤1個をその上に置き、錠剤全体が湿潤に要した時間を測定した (N=3)。⁶⁾



5 試験方法

本製剤を SP 包装(アルミ箔)した後、保存温度 60°Cに設定した恒温槽にて保管を行い、保存期間1週間後、2週間後及び4週間後の検体を随時サンプリングし、上記に示した「3. 評価方法」に基づき、試験を実施した。

実験結果

1 プラセボ製剤における安定性

1) 硬度試験による物性評価

表7及び図2から明らかなように、賦形剤がD-マンニトールの場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.1は試験開始時が53N、試験終了時が65Nで、処方No.3は、試験開始時が51N、試験終了時が64Nで、処方No.5は、試験開始時が43N、試験終了時が39Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、水溶性結合剤が添加された処方No.1及び処方No.3は、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.2は、試験開始時が63N、試験終了時が65Nで、処方No.4は、試験開始時が64N、試験終了時が69Nであった。

表7. プラセボ製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	1	53	56	59	65
○	—	—	2	63	62	70	65
—	○	○	3	51	58	59	64
—	○	—	4	64	58	63	69
—	—	○	5	43	36	41	39

表8及び図3から明らかなように、賦形剤が乳糖水和物の場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.6は試験開始時が53N、試験終了時が61Nで、処方No.8は、試験開始時が59N、試験終了時が64Nで、処方No.10は、試験開始時が44N、試験終了時が42Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、水溶性結合剤が添加された処方No.6及び処方No.8は、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.7は、試験開始時が62N、試験終了時が64Nで、処方No.9は、試験開始時が57N、試験終了時が49Nであった。

表8. プラセボ製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	6	53	62	61	61
○	—	—	7	62	64	66	59
—	○	○	8	59	59	60	64
—	○	—	9	57	52	56	49
—	—	○	10	44	45	49	42

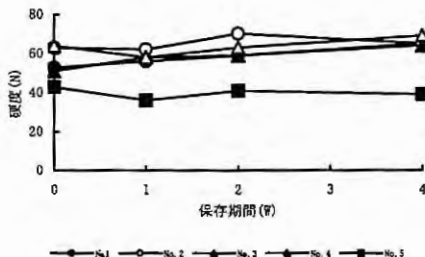


図2. 硬度試験

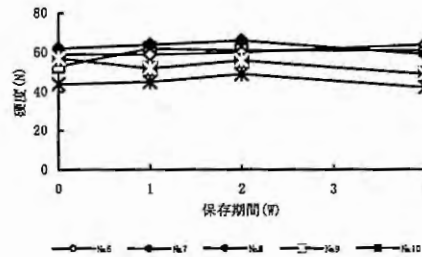


図3. 硬度試験

2) 崩壊試験による物性評価

表9及び図4から明らかなように、賦形剤がD-マンニトールの場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.1は試験開始時が8秒、試験終了時が5秒で、処方No.3は、試験開始時が8秒、試験終了時が7秒で、処方No.5は、試験開始時が9秒、試験終了時が6秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて10秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.2は、試験開始時が40秒、試験終了時が25秒で、処方No.4は、試験開始時が19秒、試験終了時が14秒であった。

表9. プラセボ製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	1	8	5	5	5
○	—	—	2	40	22	28	25
—	○	○	3	8	6	5	7
—	○	—	4	19	13	16	14
—	—	○	5	9	7	6	6

表10及び図5から明らかなように、賦形剤が乳糖水和物の場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.6は試験開始時が14秒、試験終了時が12秒で、処方No.8は、試験開始時が8秒、試験終了時が8秒で、処方No.10は、試験開始時が22秒、試験終了時が17秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.7は、試験開始時が46秒、試験終了時が32秒で、処方No.9は、試験開始時が48秒、試験終了時が33秒であった。

表10. プラセボ製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	6	14	13	13	12
○	—	—	7	46	40	39	32
—	○	○	8	8	8	7	8
—	○	—	9	48	46	46	33
—	—	○	10	22	19	19	17

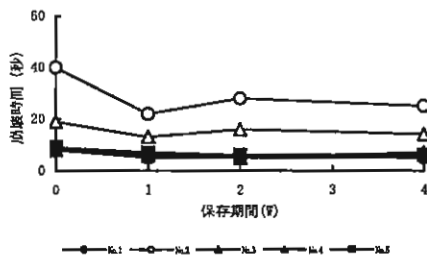


図4. 崩壊試験

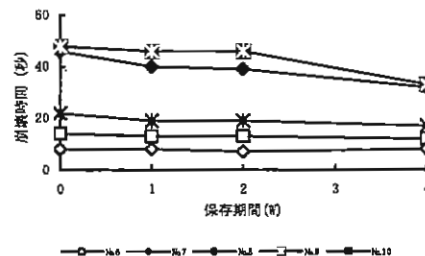


図5. 崩壊試験

3) 吸水試験による物性評価

表11及び図6から明らかなように、賦形剤がD-マンニトールの場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.1は試験開始時が9秒、試験終了時が11秒で、処方No.3は、試験開始時が11秒、試験終了時が16秒で、処方No.5は、試験開始時が11秒、試験終了時が11秒で、経時的に吸水時間の増減がわずかに認められたが、すべて20秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.2は、試験開始時が32秒、試験終了時が46秒で、処方No.4は、試験開始時が307秒、試験終了時が151秒であった。

表11. プラセボ製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	1	9	10	10	11
○	—	—	2	32	40	56	46
—	○	○	3	11	14	14	16
—	○	—	4	307	306	221	151
—	—	○	5	11	9	9	11

表12及び図7から明らかなように、賦形剤が乳糖水和物の場合、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.6は試験開始時が25秒、試験終了時が23秒で、処方No.8は、試験開始時が11秒、試験終了時が9秒で、処方No.10は、試験開始時が19秒、試験終了時が10秒で、経時的に吸水時間の増減がわずかに認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.7は、試験開始時が44秒、試験終了時が34秒で、処方No.9は、試験開始時が169秒、試験終了時が124秒であった。

表12. プラセボ製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	6	25	19	21	23
○	—	—	7	44	35	35	34
—	○	○	8	11	10	10	9
—	○	—	9	169	143	146	124
—	—	○	10	19	13	11	10

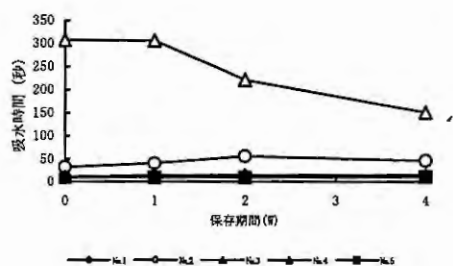


図6. 吸水試験

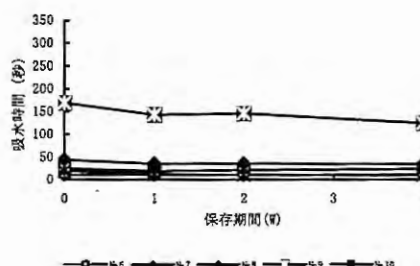


図7. 吸水試験

2 モデル薬物含有製剤における安定性

1) ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の安定性

(1) 硬度試験による物性評価

表13及び図8から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.11は、試験開始時が62N、試験終了時が68Nで、処方No.13は、試験開始時が64N、試験終了時が78Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.12は、試験開始時が69N、試験終了時が69Nで、処方No.14は、試験開始時が59N、試験終了時が58Nであった。

表13. ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	11	62	60	55	68
○	—	—	12	69	61	72	69
—	○	○	13	64	71	71	78
—	○	—	14	59	59	60	58

(2) 崩壊試験による物性評価

表14及び図9から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.11は、試験開始時が9秒、試験終了時が6秒で、処方No.13は、試験開始時が7秒、試験終了時が8秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて10秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.12は、試験開始時が43秒、試験終了時が26秒で、処方No.14は、試験開始時が15秒、試験終了時が11秒であった。

表14. ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	11	9	7	7	6
○	—	—	12	43	25	23	26
—	○	○	13	7	7	9	8
—	○	—	14	15	11	11	11

(3) 吸水試験による物性評価

表15及び図10から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.11は、試験開始時が8秒、試験終了時が13秒で、処方No.13は、試験開始時が13秒、試験終了時が21秒で、経時的に吸水時間の増減がわずかに認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.12は、試験開始時が53秒、試験終了時が54秒で、処方No.14は、試験開始時が144秒、試験終了時が205秒であった。

表15. ケトチフェンフマル酸塩含有製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組 成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60℃]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	11	8	12	12	13
○	—	—	12	53	41	40	54
—	○	○	13	13	18	19	21
—	○	—	14	144	82	100	205

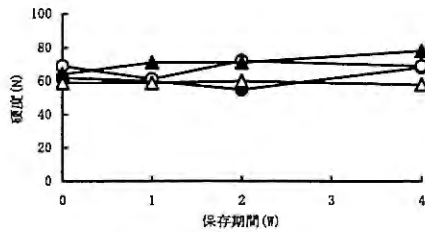


図8. 硬度試験

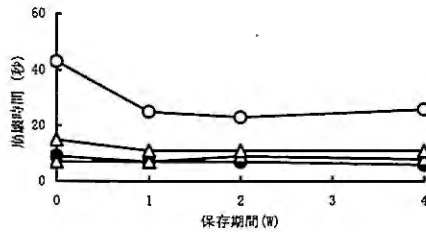


図9. 崩壊試験

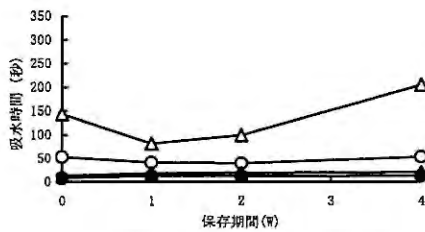


図10. 吸水試験

2) ロペラミド塩酸塩含有製剤の安定性

(1) 硬度試験による物性評価

表16及び図11から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.15は、試験開始時が57N、試験終了時が62Nで、処方No.17は、試験開始時が64N、試験終了時が77Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.16は、試験開始時が65N、試験終了時が67Nで、処方No.18は、試験開始時が68N、試験終了時が67Nであった。

表16. ロペラミド塩酸塩含有製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60°C]			
水溶性結合剤	タンニン酸	0		1	2	4	
PVP	HPC	酸					
○	—	○	15	57	51	51	62
○	—	—	16	65	58	69	67
—	○	○	17	64	74	77	77
—	○	—	18	68	67	68	67

(2) 崩壊試験による物性評価

表17及び図12から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.15は、試験開始時が9秒、試験終了時が7秒で、処方No.17は、試験開始時が9秒、試験終了時が9秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて10秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.16は、試験開始時が35秒、試験終了時が21秒で、処方No.18は、試験開始時が19秒、試験

終了時が12秒であった。

表17. ロペラミド塩酸塩含有製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60°C]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	15	9	5	5	7
○	—	—	16	35	21	21	21
—	○	○	17	9	9	8	9
—	○	—	18	19	10	12	12

(3) 吸水試験による物性評価

表18及び図13から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.15は、試験開始時が9秒、試験終了時が10秒で、処方No.17は、試験開始時が13秒、試験終了時が18秒で、経時的に吸水時間の増減が認められたが、すべて20秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.16は、試験開始時が62秒、試験終了時が26秒で、処方No.18は、試験開始時が262秒、試験終了時が76秒であった。

表18. ロペラミド塩酸塩含有製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間) [保存条件:60°C]			
水溶性結合剤		タンニン酸		0	1	2	4
PVP	HPC						
○	—	○	15	9	8	10	10
○	—	—	16	62	31	44	26
—	○	○	17	13	14	15	18
—	○	—	18	262	202	138	76

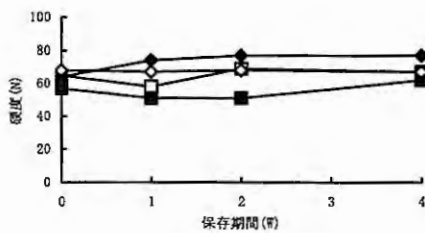


図11. 硬度試験

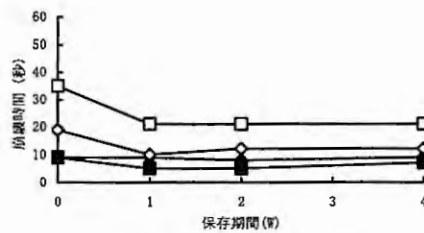


図12. 崩壊試験

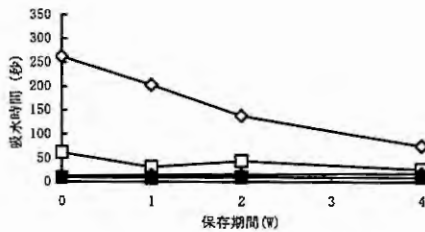


図13. 吸水試験

3) ファモチジン含有製剤の安定性

(1) 硬度試験による物性評価

表19及び図14から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.19は、試験開始時が60N、試験終了時が64Nで、処方No.21は、試験開始時が70N、試験終了時が80Nで、経時的に硬度の増減変動は認められたが、すべて50N以上であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.20は、試験開始時が64N、試験終了時が69Nで、処方No.22は、試験開始時が67N、試験終了時が72Nであった。

表19. ファモチジン含有製剤の物性評価【硬度(N)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60℃]			
水溶性結合剤	タンニン酸	0		1	2	4	
PVP	HPC	酸					
○	—	○	19	60	59	51	64
○	—	—	20	64	63	68	69
—	○	○	21	70	75	76	80
—	○	—	22	67	70	71	72

(2) 崩壊試験による物性評価

表20及び図15から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.19は、試験開始時が12秒、試験終了時が6秒で、処方No.21は、試験開始時が8秒、試験終了時が9秒で、経時的に崩壊時間の増減がわずかに認められたが、すべて20秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.20は、試験開始時が36秒、試験終了時が19秒で、処方No.22は、試験開始時が15秒、試験終了時が14秒であった。

表20. ファモチジン含有製剤の物性評価【崩壊時間(秒)(平均値)】

組成			処方No.	保存期間(週間)[保存条件:60℃]			
水溶性結合剤	タンニン酸	0		1	2	4	
PVP	HPC	酸					
○	—	○	19	12	7	5	6
○	—	—	20	36	23	17	19
—	○	○	21	8	7	8	9
—	○	—	22	15	14	13	14

(3) 吸水試験による物性評価

表21及び図16から明らかなように、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No.19は、試験開始時が25秒、試験終了時が12秒で、処方No.21は、試験開始時が14秒、試験終了時が19秒で、経時的に吸水時間の増減が認められたが、すべて30秒以内であった。なお、タンニン酸を添加しない製剤処方では、処方No.20は、試験開始時が87秒、試験終了時が38秒で、処方No.22は、試験開始時が236秒、試験終了時が272秒であった。

表21. ファモチジン含有製剤の物性評価【吸水時間(秒)(平均値)】

組成			処方№	保存期間(週間)[保存条件:60°C]			
水溶性結合剤	HPC	タンニン酸		0	1	2	4
○	—	○	19	25	10	11	12
○	—	—	20	87	34	40	38
—	○	○	21	14	16	17	19
—	○	—	22	236	101	87	272

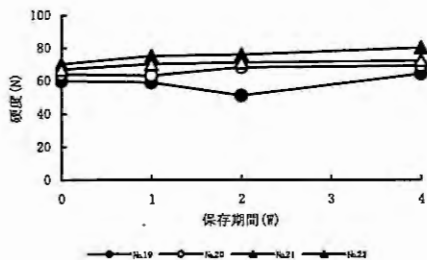


図 14. 硬度試験

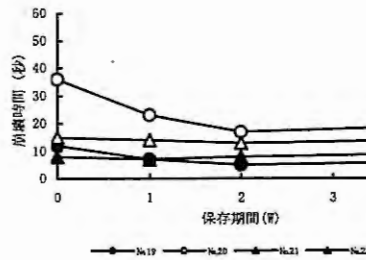


図 15. 崩壊試験

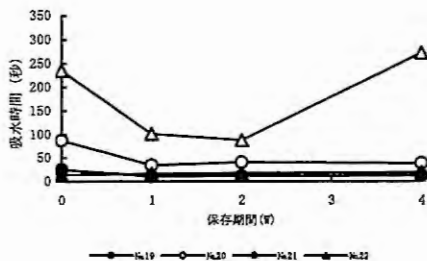


図 16. 吸水試験

考 察

今回、我々は、新たに開発した口腔内崩壊錠の安定性を検証することを目的に、プラセボ製剤、並びにモデル薬物含有製剤(ケトチフェンマル酸塩、ロペラミド塩酸塩、ファモチジン)を用い、苛酷条件下における錠剤の物性評価を実施した。

その結果、本製剤技術を基に、ポビドン、又はヒドロキシプロピルセルロースと、タンニン酸とを添加して調製した種々の錠剤は、経時的な物性値の変動は少なく、成形性、崩壊性及び吸水性が良好に維持されていた。

本研究により、製品品質の高さを実証することができ、今後も、従来の口腔内崩壊錠の製剤技術とは異なる、新たな口腔内崩壊錠の製剤技術として、展開することを目指したい。

参考文献

- 1) 増田義典：口腔内崩壊錠の潮流と製剤設計、Pharm tech Japan, Vol. 22 No. 3 : 401-412 (2006)
- 2) 増田義典：知っておきたい口腔内崩壊錠の知識、調剤と情報、11 (11) : 1499-1506 (2005)
- 3) 緒方賢次、他：速崩壊錠の崩壊試験法に関する検討、医療薬学、27 (6) : 553-558 (2001)

- 4) 島谷隆夫、他：ポビドンまたはヒドロキシプロピルセルロースを用いた新規口腔内崩壊錠の研究
Pharm tech Japan, Vol. 29 No. 1 : 161-166 (2013)
- 5) 川岸貴博、他：攪拌造粒を用いた新規口腔内崩壊錠の開発、*家庭薬研究*, No. 32 : 42-49 (2013)
- 6) Y. Bi, H. Sunada, Y. Yonezawa, K. Danjo, A. Otsuka, K. Iida: Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity, *Chem. Pharm. Bull.*, 44(11), 2121-2127 (1996)