

# 攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究 [IV] Studies on new orally disintegrating tablets manufacturing by agitation granulation [IV]

島谷隆夫 川岸貴博 伊東宏子 和田直久 木村隆仁

Takao SHIMATANI Takahiro KAWAGISHI Hiroko ITO

Naohisa WADA 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、高齢者・小児・幼児の患者、嚥下困難な患者、寝たきりの患者、水分摂取が制限されている患者等にとっては服用しづらいといった、コンプライアンス及びアドヒアランスの面で大きな問題があるとされている。しかし、近年では、これらの患者のコンプライアンス及びアドヒアラ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、水なしで服用、もしくは、少量の水で服用が可能な口腔内崩壊錠が相次いで開発されてきた。

増田<sup>1)</sup>の分類によると、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、これらの多くは、成形性、崩壊性及び吸水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る<sup>2), 3)</sup>。しかしながら、我々は既に、製剤処方中に水溶性結合剤として用いられるポビドン、又はヒドロキシプロピルセルロースと、矯味剤として用いられるタンニン酸とを併用して配合し、汎用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を見出すことができた<sup>4), 5)</sup>。また、本製剤処方を基に調製された口腔内崩壊錠の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ことが確認された<sup>6), 7)</sup>。

更に、本製剤処方に伴う許容性を確認することを目的に、本製剤処方を構成する添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤）を種々選択し、タンニン酸の添加による錠剤物性に及ぼす影響を検証したところ、それぞれの錠剤物性（崩壊性及び吸水性）に対し優れた改善効果が認められた<sup>8)</sup>。

そこで本研究では、本製剤処方を構成する添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤）を種々選択した錠剤について、経時的な保存安定性を検証したところ、タンニン酸の添加によって改善された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

本研究に使用した試料を表 1 に示す。

表1 使用機器

配合目的	配合物質名	メーカー名
水溶性結合剤	ポビドン	ISPジャパン
	ヒドロキシプロピルセルロース	日本曹達
賦形剤	D-マンニトール	ロケットジャパン 三菱商事フードテック
	乳糖水和物	DMV-Fonterra Excipients
結合剤	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	富士化学工業
	合成ケイ酸アルミニウム	協和化学工業
	軽質無水ケイ酸	富士シリシア化学
	ケイ酸カルシウム	富田製薬
崩壊剤	クロスポビドン	BASFジャパン
	クロスカルメロースナトリウム	旭化成ケミカルズ
	カルメロースカルシウム	ニチリン化学工業
	カルメロース	ニチリン化学工業
清涼化剤	l-メントール	小城製薬
高甘味剤	アスパルテーム	味の素
矯味剤	クエン酸水和物	サツマ化工
	タンニン酸	富士化学工業
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	太平化学産業

### 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 2 に示す。

表2 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（プラセボ製剤）

本錠剤の調製は、表 3～表 7 に示す製剤処方の組成に基づき、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、もしくは適量の無水エタノール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。

表3. プラセボ製剤の製剤処方(A)

処方No.	1	2	3	4	5	6	7	8
ポビドン	12.0	12.0	12.0	12.0	—	—	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	—	—	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	—	—	510.6	516.6	—	—
乳糖水和物	—	—	510.6	516.6	—	—	510.6	516.6
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	9.0	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	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	1.8	1.8	1.8
l-メントール	0.6	0.6	0.6	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	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表4. プラセボ製剤の製剤処方(B)

処方No.	1	2	9	10	11	12	13	14
ポビドン	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	9.0	9.0	—	—	—	—	—	—
合成ケイ酸アルミニウム	—	—	9.0	9.0	—	—	—	—
軽質無水ケイ酸	—	—	—	—	9.0	9.0	—	—
ケイ酸カルシウム	—	—	—	—	—	—	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	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	1.8	1.8	1.8
l-メントール	0.6	0.6	0.6	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	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表5. プラセボ製剤の製剤処方(C)

処方No.	5	6	15	16	17	18	19	20
ヒドロキシプロピルセルロース	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	9.0	9.0	—	—	—	—	—	—
合成ケイ酸アルミニウム	—	—	9.0	9.0	—	—	—	—
軽質無水ケイ酸	—	—	—	—	9.0	9.0	—	—
ケイ酸カルシウム	—	—	—	—	—	—	9.0	9.0
クロスボビドン	30.0	30.0	30.0	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	1.8	1.8	1.8
l-メントール	0.6	0.6	0.6	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	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表6. プラセボ製剤の製剤処方(D)

処方No.	1	2	21	22	23	24	25	26
ポビドン	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
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	9.0	9.0	9.0
クロスポビドン	30.0	30.0	—	—	—	—	—	—
クロスカルメロースナトリウム	—	—	30.0	30.0	—	—	—	—
カルメロースカルシウム	—	—	—	—	30.0	30.0	—	—
カルメロース	—	—	—	—	—	—	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	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	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0	576.0

表7. プラセボ製剤の製剤処方(E)

処方No.	5	6	27	28	29	30	31	32
ヒドロキシプロピルセルロース	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
タンニン酸	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
D-マンニトール	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6	510.6	516.6
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	9.0	9.0	9.0
クロスポビドン	30.0	30.0	—	—	—	—	—	—
クロスカルメロースナトリウム	—	—	30.0	30.0	—	—	—	—
カルメロースカルシウム	—	—	—	—	30.0	30.0	—	—
カルメロース	—	—	—	—	—	—	30.0	30.0
アスパルテーム	1.8	1.8	1.8	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	0.6	0.6	0.6
クエン酸水和物	3.0	3.0	3.0	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	3.0	3.0	3.0
総量(g)	576.0	576.0	576.0	576.0	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、第 16 改正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 つ折りにして置き、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)<sup>9)</sup>。

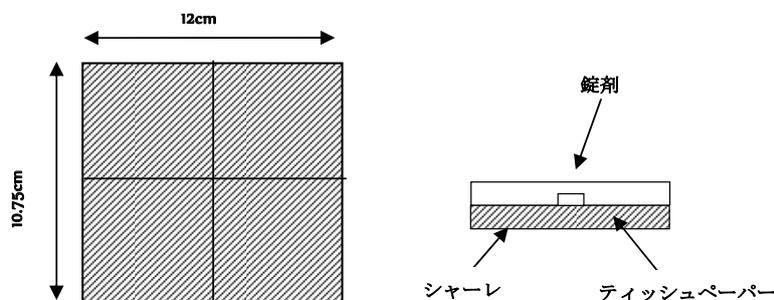


図 1: 錠剤の吸水試験の方法

#### 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「4. 評価方法」に基づき、錠剤の物性評価に伴う試験を実施した。

### 実験結果

プラセボ製剤の添加剤として、水溶性結合剤のポビドン及びヒドロキシプロピルセルロース、賦形剤の D-マンニトール及び乳糖水和物、結合剤のメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質無水ケイ酸及びケイ酸カルシウム、崩壊剤のクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム及びカルメロースを種々選択して配合した錠剤について、タンニン酸の添加による錠剤物性に及ぼす影響が、苛酷条件下でも経時的に維持可能であるかを評価した。

##### 1. 硬度試験による物性評価

表 8 及び図 2 から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤が D-マンニトールの処方 No. 1 は、試験開始時が 53N、試験終了時が 65N で、賦形剤が乳糖水和物の処方 No. 3 は、試験開始時が 53N、試験終了時が 61N で、経時的に硬度の増加傾向が認められ、

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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 2は、試験開始時が63N、試験終了時が65Nで、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 4は、試験開始時が62N、試験終了時が59Nであった。

また、表7及び図3から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 5は、試験開始時が51N、試験終了時が64Nで、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 7は、試験開始時が59N、試験終了時が64Nで、経時的に硬度の増加傾向が認められ、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 6は、試験開始時が64N、試験終了時が69Nで、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 8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(A)【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	53	62	61	61
○	—	○	4	62	64	66	59
—	○	—	5	51	58	59	64
—	○	○	6	64	58	63	69
—	○	—	7	59	59	60	64
—	○	○	8	57	52	56	49

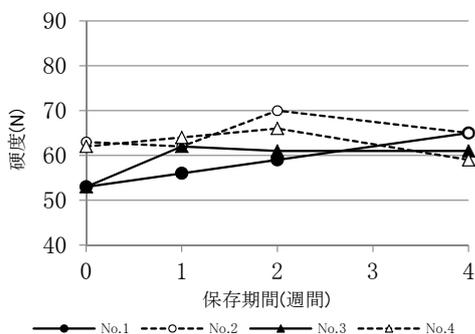


図2: 硬度試験(A-1)

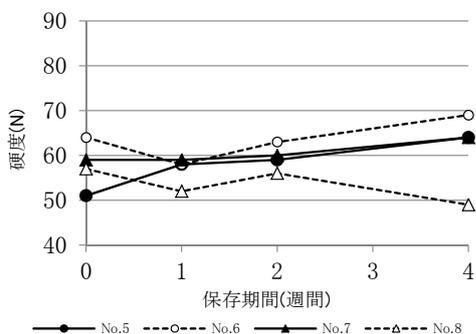


図3: 硬度試験(A-2)

表9及び図4から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 9は、試験開始時が68N、試験終了時が63Nで、処方No. 11は、試験開始時が63N、試験終了時が72Nで、処方No. 13は、試験開始時が63N、試験終了時が83N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. 10は、試験開始時が74N、試験終了時が66Nで、処方No. 12は、試験開始時が72N、試験終了時が72Nで、処方No. 14は、試験開始時が64N、試験終了時が74Nであった。

表9. プラセボ製剤の物性評価(B) 【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
○	—	○	9	68	58	67	63
○	—	—	10	74	71	73	66
○	—	○	11	63	66	61	72
○	—	—	12	72	70	75	72
○	—	○	13	63	74	70	83
○	—	—	14	64	76	82	74

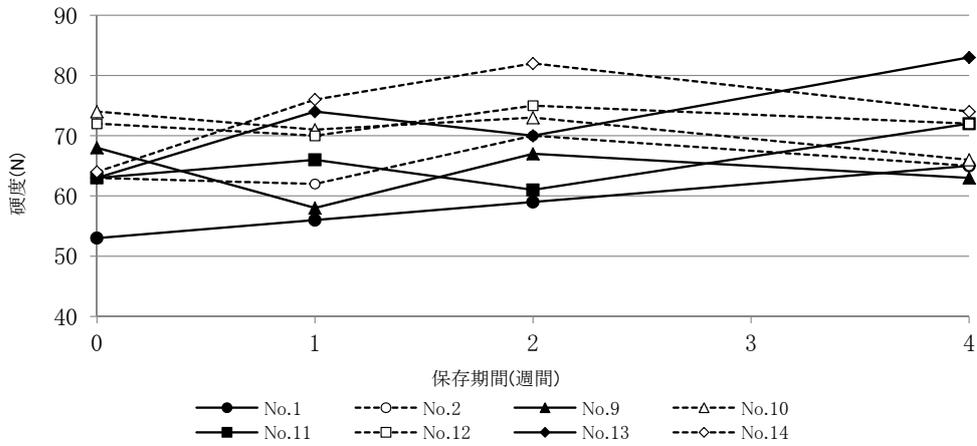


図4: 硬度試験(B)

表10及び図5から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、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68N、試験終了時が64Nで、処方No. 17は、試験開始時が67N、試験終了時が61Nで、処方No. 19は、試験開始時が61N、試験終了時が66N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66N、試験終了時が58Nで、処方No. 18は、試験開始時が69N、試験終了時が61Nで、処方No. 20は、試験開始時が63N、試験終了時が65Nであった。

表10. プラセボ製剤の物性評価(C) 【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						
—	○	○	5	51	58	59	64
—	○	—	6	64	58	63	69
—	○	○	15	68	61	62	64
—	○	—	16	66	61	63	58
—	○	○	17	67	65	59	61
—	○	—	18	69	66	69	61
—	○	○	19	61	64	61	66
—	○	—	20	63	70	71	65

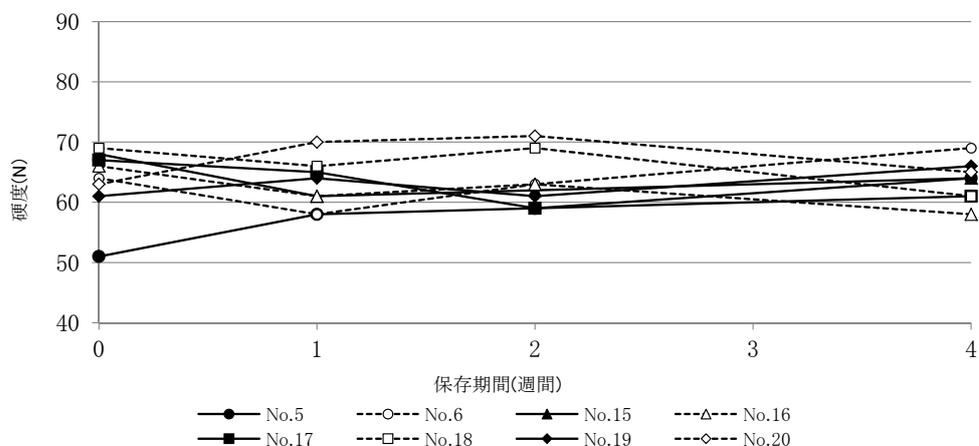


図5: 硬度試験(C)

表11及び図6から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 21は、試験開始時が59N、試験終了時が66Nで、処方No. 23は、試験開始時が54N、試験終了時が66Nで、処方No. 25は、試験開始時が52N、試験終了時が64N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. 22は、試験開始時が74N、試験終了時が84Nで、処方No. 24は、試験開始時が67N、試験終了時が76Nで、処方No. 26は、試験開始時が69N、試験終了時が80Nであった。

表11. プラセボ製剤の物性評価(D) 【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
○	—	○	21	59	67	68	66
○	—	—	22	74	84	87	84
○	—	○	23	54	65	65	66
○	—	—	24	67	78	83	76
○	—	○	25	52	63	66	64
○	—	—	26	69	82	84	80

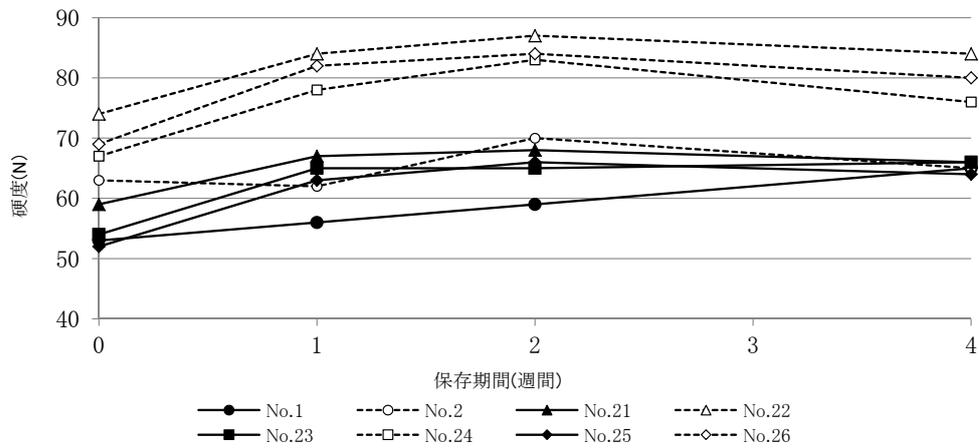


図6: 硬度試験(D)

表12及び図7から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 27は、試験開始時が51N、試験終了時が62Nで、処方No. 29は、試験開始時が55N、試験終了時が62Nで、処方No. 31は、試験開始時が60N、試験終了時が60Nで、経時的に硬度の増加傾向が認められ、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. 28は、試験開始時が67N、試験終了時が69Nで、処方No. 30は、試験開始時が63N、試験終了時が68Nで、処方No. 32は、試験開始時が61N、試験終了時が65Nであった。

表12. プラセボ製剤の物性評価(E) 【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						
-	○	○	5	51	58	59	64
-	○	-	6	64	58	63	69
-	○	○	27	51	60	62	62
-	○	-	28	67	74	75	69
-	○	○	29	55	64	66	62
-	○	-	30	63	71	70	68
-	○	○	31	60	57	60	60
-	○	-	32	61	70	69	65

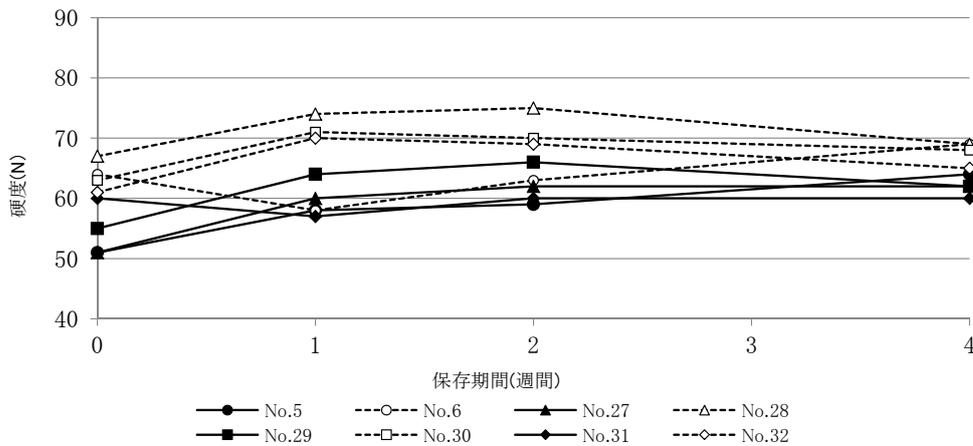


図7: 硬度試験(E)

## 2. 崩壊試験による物性評価

表13及び図8から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 1は、試験開始時が8秒、試験終了時が5秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 3は、試験開始時が14秒、試験終了時が12秒で、経時的に崩壊時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 2は、試験開始時が40秒、試験終了時が25秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 4は、試験開始時が46秒、試験終了時が32秒であった。

また、表12及び図9から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 5は、試験開始時が8秒、試験終了時が7秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 7は、試験開始時が8秒、試験終了時が8秒で、経時的に崩壊時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 6は、試験開始時が19秒、試験終了時が14秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 8は、試験開始時が48秒、試験終了時が33秒であった。

表13. プラセボ製剤の物性評価(A) 【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	14	13	13	12
○	—	—	4	46	40	39	32
—	○	○	5	8	6	5	7
—	○	—	6	19	13	16	14
—	○	○	7	8	8	7	8
—	○	—	8	48	46	46	33

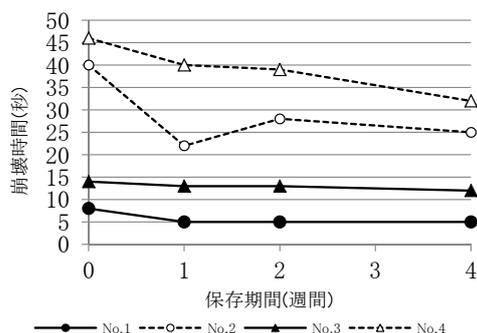


図8: 崩壊試験(A-1)

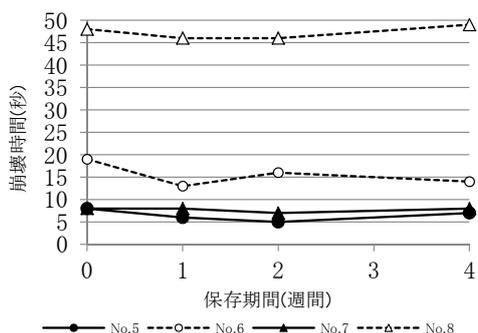


図9: 崩壊試験(A-2)

表14及び図10から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 9は、試験開始時が11秒、試験終了時が11秒で、処方No. 11は、試験開始時が12秒、試験終了時が14秒で、処方No. 13は、試験開始時が11秒、試験終了時が10秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 10は、試験開始時が39秒、試験終了時が28秒で、処方No. 12は、試験開始時が40秒、試験終了時が41秒で、処方No. 14は、試験開始時が42秒、試験終了時が27秒であった。

表14. プラセボ製剤の物性評価(B)【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	0	1	2	4	
○	—	○	1	8	5	5	5
○	—	—	2	40	22	28	25
○	—	○	9	11	10	10	11
○	—	—	10	39	26	25	28
○	—	○	11	12	12	12	14
○	—	—	12	40	37	37	41
○	—	○	13	11	10	11	10
○	—	—	14	42	30	29	27

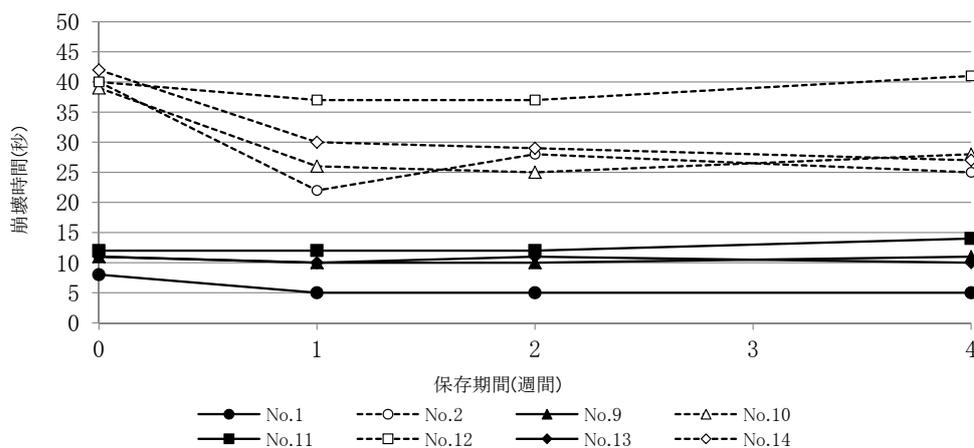


図10: 崩壊試験(B)

表15及び図11から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、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9秒で、処方No. 17は、試験開始時が9秒、試験終了時が12秒で、処方No. 19は、試験開始時が11秒、試験終了時が8秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 16は、試験開始時が20秒、試験終了時が13秒で、処方No. 18は、試験開始時が18秒、試験終了時が17秒で、処方No. 20は、試験開始時が19秒、試験終了時が15秒であった。

表15. プラセボ製剤の物性評価(C)【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					
—	○	○	5	8	6	5	7
—	○	—	6	19	13	16	14
—	○	○	15	9	7	9	9
—	○	—	16	20	16	15	13
—	○	○	17	9	11	12	12
—	○	—	18	18	17	18	17
—	○	○	19	11	7	9	8
—	○	—	20	19	15	15	15

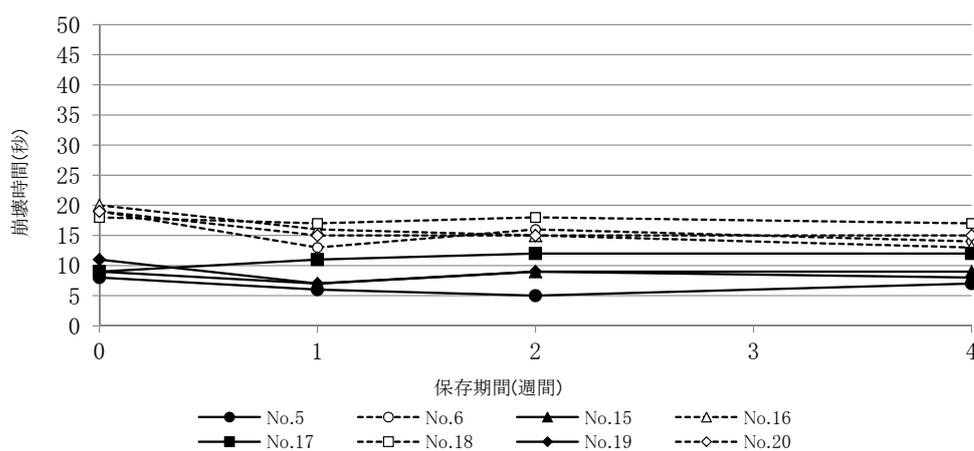


図11: 崩壊試験(C)

表16及び図12から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 21は、試験開始時が16秒、試験終了時が14秒で、処方No. 23は、試験開始時が28秒、試験終了時が28秒で、処方No. 25は、試験開始時が20秒、試験終了時が23秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 22は、試験開始時が65秒、試験終了時が54秒で、処方No. 24は、試験開始時が121秒、試験終了時が126秒で、処方No. 26は、試験開始時が86秒、試験終了時が115秒であった。

表16. プラセボ製剤の物性評価(D)【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
○	—	○	21	16	16	16	14
○	—	—	22	65	57	58	54
○	—	○	23	28	27	28	28
○	—	—	24	121	128	135	126
○	—	○	25	20	20	22	23
○	—	—	26	86	103	126	115

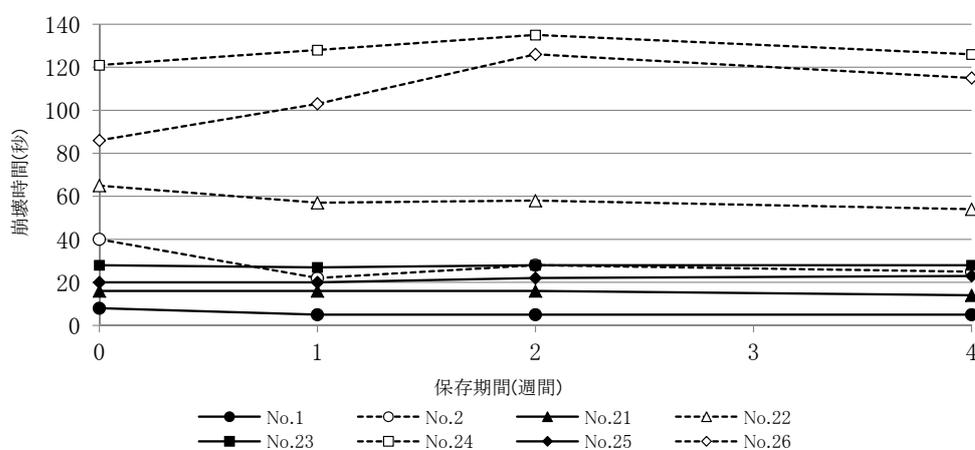


図12: 崩壊試験(D)

表17及び図13から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 27は、試験開始時が14秒、試験終了時が13秒で、処方No. 29は、試験開始時が27秒、試験終了時が29秒で、処方No. 31は、試験開始時が21秒、試験終了時が28秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 28は、試験開始時が31秒、試験終了時が22秒で、処方No. 30は、試験開始時が36秒、試験終了時が41秒で、処方No. 32は、試験開始時が27秒、試験終了時が30秒であった。

表17. プラセボ製剤の物性評価(E)【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						
—	○	○	5	8	6	5	7
—	○	—	6	19	13	16	14
—	○	○	27	14	11	12	13
—	○	—	28	31	27	27	22
—	○	○	29	27	29	30	29
—	○	—	30	36	43	45	41
—	○	○	31	21	21	23	28
—	○	—	32	27	32	31	30

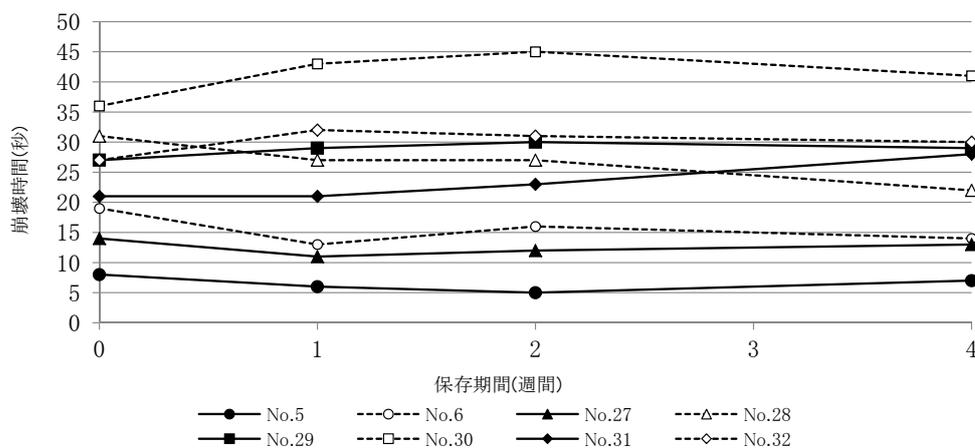


図13: 崩壊試験(E)

### 3. 吸水試験による物性評価

表18及び図14から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 1は、試験開始時が9秒、試験終了時が11秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 3は、試験開始時が25秒、試験終了時が23秒で、経時的に吸水時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 2は、試験開始時が32秒、試験終了時が46秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 4は、試験開始時が44秒、試験終了時が34秒であった。

また、表17及び図15から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 5は、試験開始時が11秒、試験終了時が16秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 7は、試験開始時が11秒、試験終了時が9秒で、経時的に吸水時間の変動が認められるが、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、賦形剤がD-マンニトールの処方No. 6は、試験開始時が307秒、試験終了時が151秒で、賦形剤が乳糖水和物の処方No. 8は、試験開始時が169秒、試験終了時が124秒であった。

表18. プラセボ製剤の物性評価(A) 【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	25	19	21	23
○	—	—	4	44	35	35	34
—	○	○	5	11	14	14	16
—	○	—	6	307	306	221	151
—	○	○	7	11	10	10	9
—	○	—	8	169	143	146	124

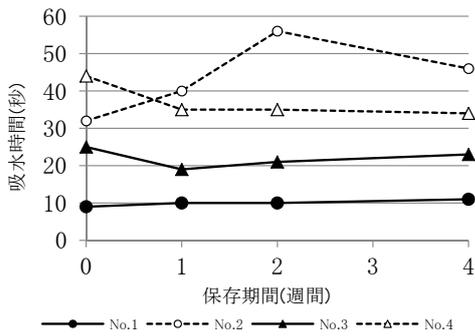


図14: 吸水試験(A-1)

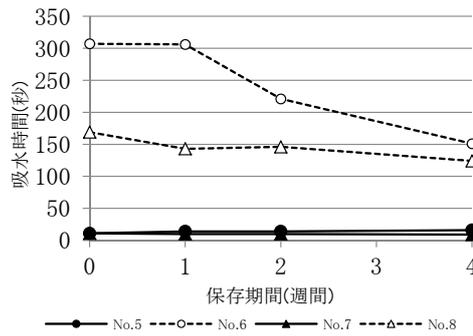


図15: 吸水試験(A-2)

表19及び図16から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 9は、試験開始時が11秒、試験終了時が10秒で、処方No. 11は、試験開始時が13秒、試験終了時が18秒で、処方No. 13は、試験開始時が13秒、試験終了時が10秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 10は、試験開始時が46秒、試験終了時が35秒で、処方No. 12は、試験開始時が40秒、試験終了時が45秒で、処方No. 14は、試験開始時が43秒、試験終了時が38秒であった。

表19. プラセボ製剤の物性評価(B)【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	処方No.		0	1	2	4
PVP			HPC	0	1	2	4
○	—	○	1	9	10	10	11
○	—	—	2	32	40	56	46
○	—	○	9	11	9	9	10
○	—	—	10	46	29	30	35
○	—	○	11	13	14	16	18
○	—	—	12	40	42	40	45
○	—	○	13	13	10	10	10
○	—	—	14	43	46	14	38

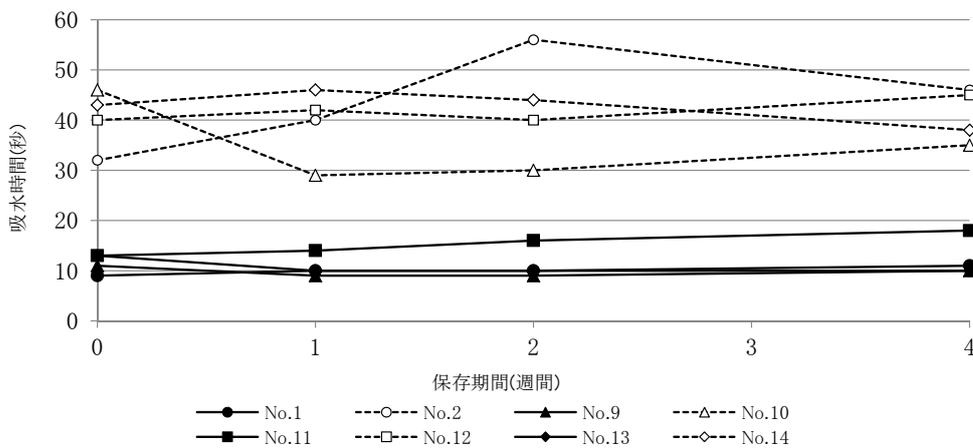


図16: 吸水試験(B)

表20及び図17から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、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11秒、試験終了時が11秒で、処方No. 17は、試験開始時が14秒、試験終了時が19秒で、処方No. 19は、試験開始時が14秒、試験終了時が10秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、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. 16は、試験開始時が203秒、試験終了時が185秒で、処方No. 18は、試験開始時が209秒、試験終了時が246秒で、処方No. 20は、試験開始時が182秒、試験終了時が115秒であった。

表20. プラセボ製剤の物性評価(C)【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						
—	○	○	5	11	14	14	16
—	○	—	6	307	306	221	151
—	○	○	15	11	9	10	11
—	○	—	16	203	174	159	185
—	○	○	17	14	18	17	19
—	○	—	18	209	210	213	246
—	○	○	19	14	10	10	10
—	○	—	20	182	127	104	115

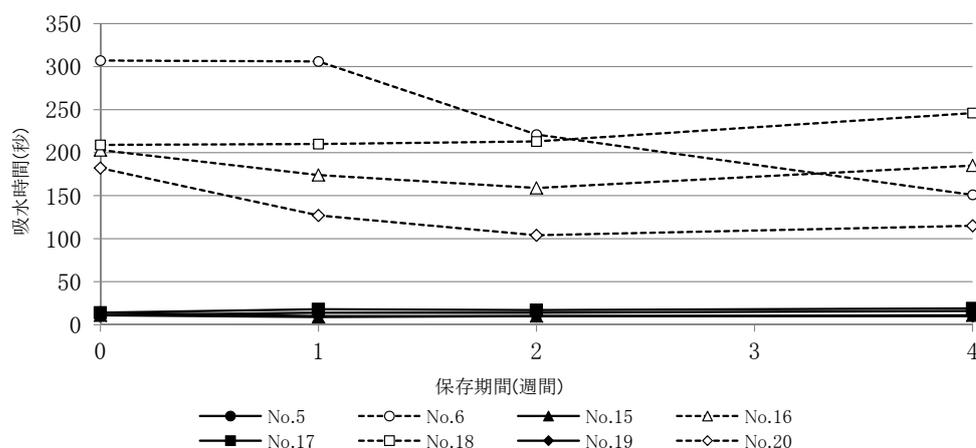


図17: 吸水試験(C)

表21及び図18から明らかなように、水溶性結合剤がポビドンで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 21は、試験開始時が22秒、試験終了時が24秒で、処方No. 23は、試験開始時が63秒、試験終了時が72秒で、処方No. 25は、試験開始時が37秒、試験終了時が45秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、処方No. 21のみ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. 22は、試験開始時が98秒、試験終了時が85秒で、処方No. 24は、試験開始時が120秒、試験終了時が156秒で、処方No. 26は、試験開始時が66秒、試験終了時が89秒であった。

表21. プラセボ製剤の物性評価(D)【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
○	—	○	21	22	20	21	24
○	—	—	22	98	91	68	85
○	—	○	23	63	71	73	72
○	—	—	24	120	105	124	156
○	—	○	25	37	39	45	45
○	—	—	26	66	73	76	89

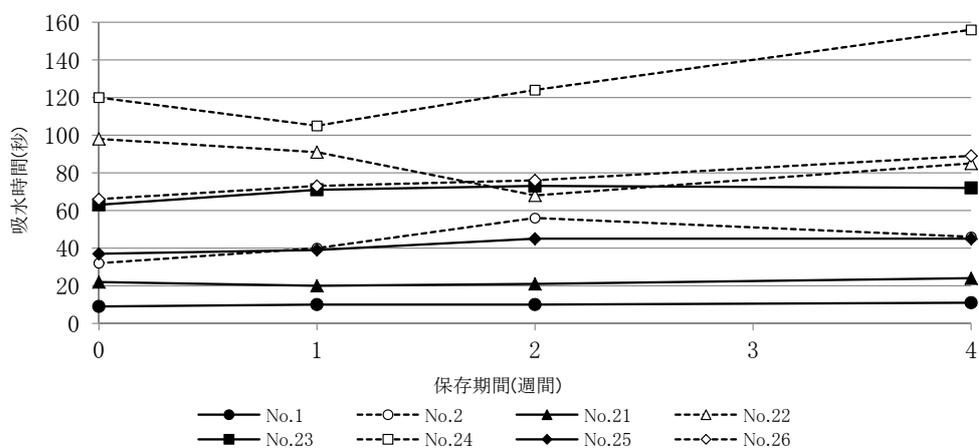


図18: 吸水試験(D)

表22及び図19から明らかなように、水溶性結合剤がヒドロキシプロピルセルロースで、タンニン酸を添加した製剤処方では、処方No. 27は、試験開始時が25秒、試験終了時が28秒で、処方No. 29は、試験開始時が73秒、試験終了時が81秒で、処方No. 31は、試験開始時が42秒、試験終了時が41秒で、経時的に崩壊時間の変動は認められるが、処方No. 27のみ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. 28は、試験開始時が346秒、試験終了時が325秒で、処方No. 30は、試験開始時が538秒、試験終了時が540秒で、処方No. 32は、試験開始時が270秒、試験終了時が171秒であった。

表22. プラセボ製剤の物性評価(E)【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						
—	○	○	5	11	14	14	16
—	○	—	6	307	306	221	151
—	○	○	27	25	25	28	28
—	○	—	28	346	318	364	325
—	○	○	29	73	80	81	76
—	○	—	30	538	320	452	540
—	○	○	31	42	38	40	41
—	○	—	32	270	248	191	171

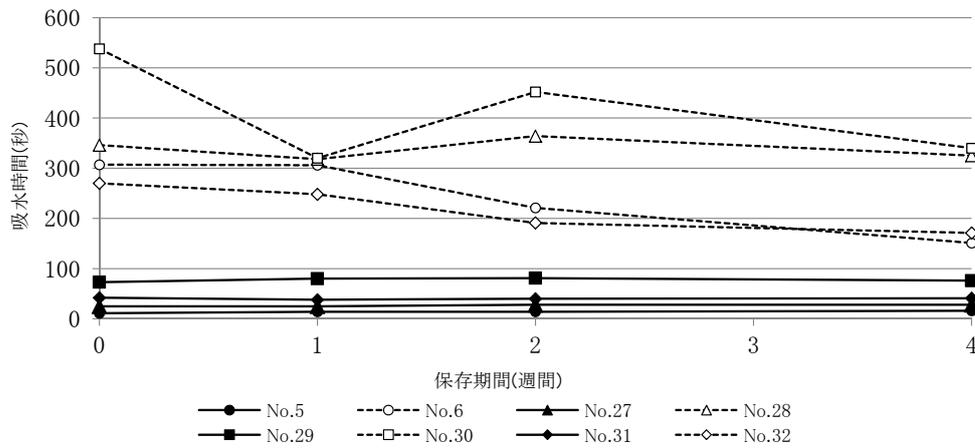


図19: 吸水試験(E)

図 20～図 24 で明らかなように、タンニン酸を含む処方、タンニン酸を含まない処方と比較して、苛酷条件下での崩壊時間及び吸水時間の経時的変動は小さく、崩壊性及び吸水性が維持されることが示唆された。

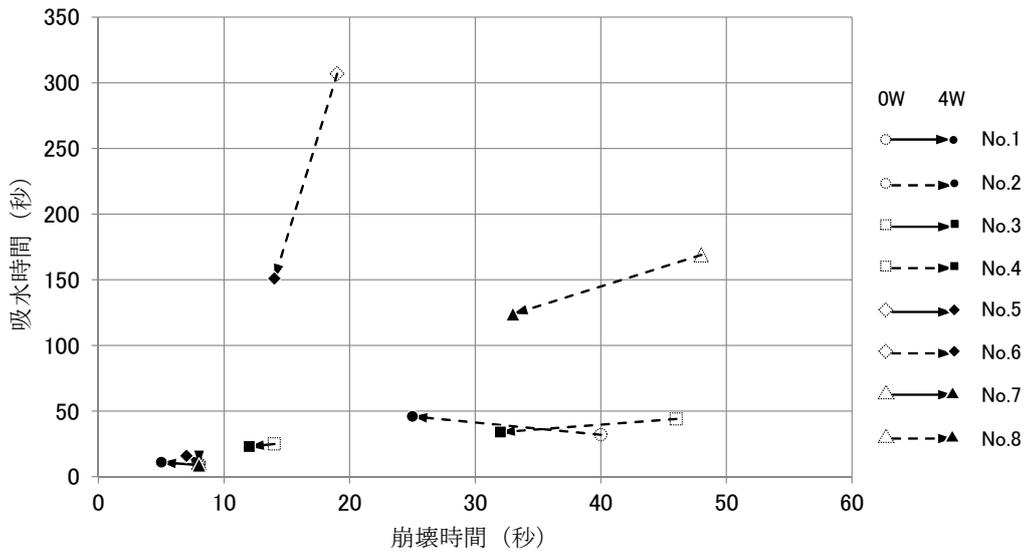


図 20: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(A) (0 週間→4 週間)

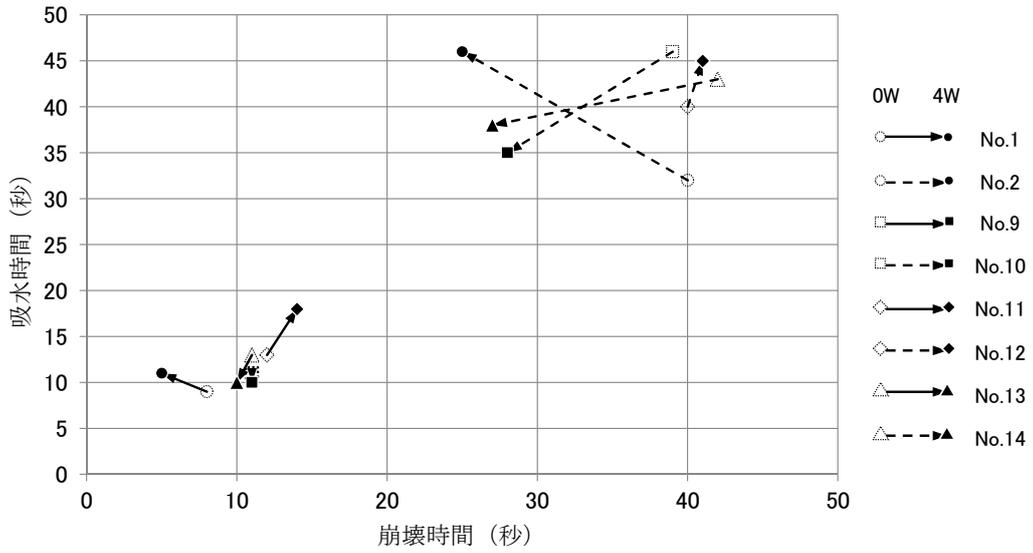


図 21: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(B) (0 週間→4 週間)

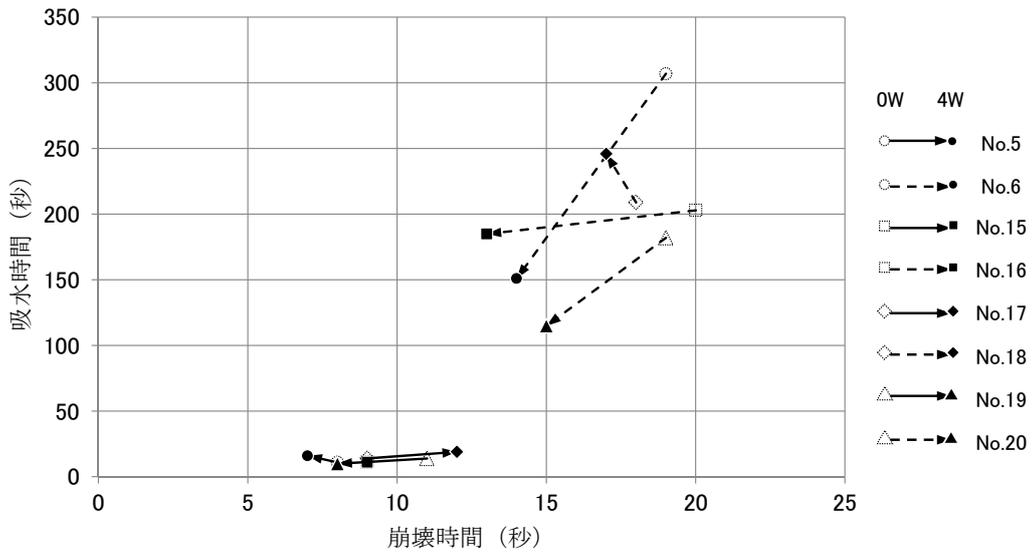


図 22: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(C) (0 週間→4 週間)

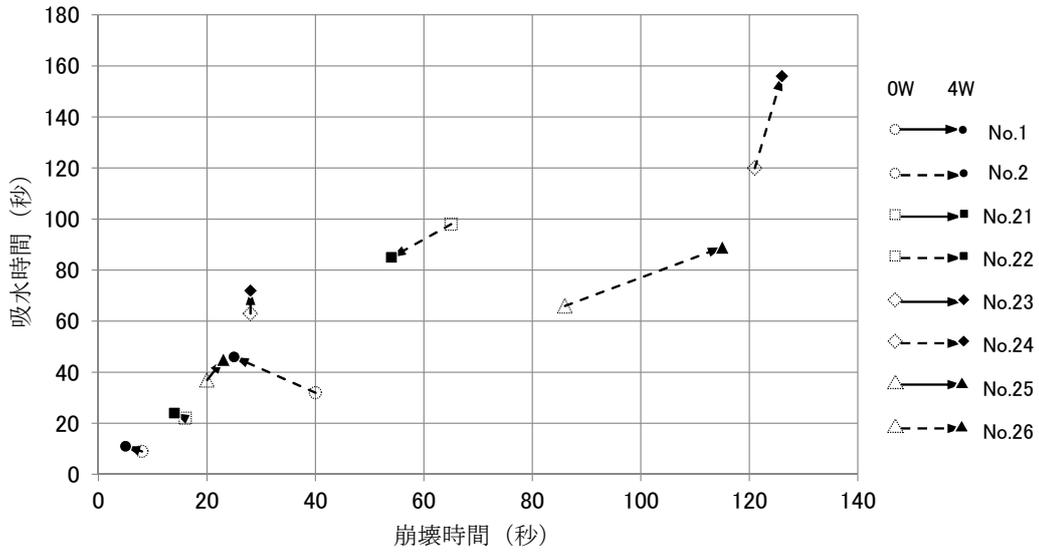


図 23: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(D) (0 週間→4 週間)

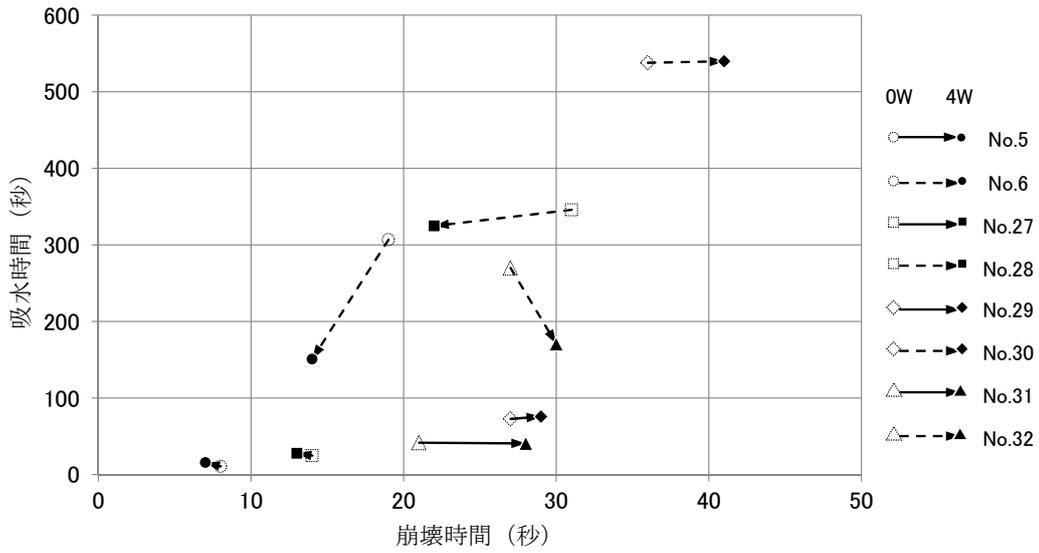


図 24: 崩壊時間・吸水時間の経時的変化に伴う相関図(E) (0 週間→4 週間)

## 考 察

今回、我々は、新たに開発した口腔内崩壊錠の製剤処方に伴う許容性を検証することを目的に、プラセボ製剤を用い、本製剤の添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤）を種々選択して配合した錠剤について、苛酷条件下でそれぞれの経時的な錠剤物性の評価を行った。

その結果、本製剤技術を基に、水溶性結合剤であるポビドンまたはヒドロキシプロピルセルロースと、矯味剤として知られるタンニン酸とを添加することにより、本製剤における構成成分の種々の変更した錠剤において、経時的な保存安定性を検証したところ、優れた崩壊性及び吸水性の改善効果が、苛酷条件下でも良好に維持されていた。

本製剤技術は、口腔内崩壊錠の製剤技術「howatt®技術」として、2014年度グッドデザイン賞（主催：公益財団法人日本デザイン振興会）を受賞しており、「経口固形製剤における成形性（硬度）と崩壊性（崩壊時間）のトレードオフを解決したマイクロレベルの優れた構造デザイン」として高く評価された。今後も、従来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、プラットフォーム化の確立を目指し、医薬品分野に貢献していきたい。

## 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：攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究, 家庭薬研究, 32: 42-49 (2013)
- 6) 島谷隆夫, 他：攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究[II], 家庭薬研究, 33: 39-52 (2014)
- 7) 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 [II], PHARM TECH JAPAN, Vol. 30 No. 6: 967-974 (2014)
- 8) 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 [III], PHARM TECH JAPAN, Vol. 31 No. 3: 35-42 (2015)
- 9) 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)