

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-
Formulation design on chewable tablets containing kampo extract
by dry granulation
- *Shakuyaku-kanzo-to* - extract
used as a model drug -

伊東宏子 島谷隆夫 佐藤洋子 和田直久 上西篤志 木村隆仁
Hiroko ITO Takao SHIMATANI Yoko SATO Naohisa WADA Atsushi KAMINISHI
Takahito KIMURA

テイカ製薬株式会社 研究所
Research Laboratory, Teika Pharmaceutical Co., Ltd.

永井秀昌 明官勇雄
Hidemasa NAGAI Isao MYOKAN
富山県薬事研究所

Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research

緒言

漢方エキスとは、生薬原末(主には生薬原末の混合物)から、水、エタノール等の有機溶媒、その混合溶媒を用いてエキスを抽出し、濃縮・乾燥して粉末化させたもので、詳細には、「改定 一般用漢方処方の手引き」(財団法人 日本公定書協会監修、日本漢方生薬製剤協会編集、株式会社じほう発行)、並びに「改定 一般用漢方処方の手引き 平成 22 年 4 月 1 日通知(加減方追加) 対応追補版」(財団法人 日本公定書協会監修、日本漢方生薬製剤協会編集、株式会社じほう発行)に記載されている漢方処方の生薬を用い、日本薬局方エキス剤の製法等に従って得たものである。

漢方薬の一つである「芍薬甘草湯」は、漢方の原典である『傷寒論』に記載されており、臨床的には、骨格筋の有痛性痙攣様異常収縮であるこむら返り¹⁾や腹痛²⁾、尿管結石の痙攣発作³⁾に効果を有し、ペインクリニックでは神経ブロックの補助的薬剤として用いられている⁴⁾。さらに、肛門科領域でも、内肛門括約筋の痙攣のために生じる裂肛の疼痛や、痔核手術の術後疼痛に対する効果が報告されている⁵⁾⁶⁾。また、「芍薬甘草湯」の薬理学的機序としては、未だ不明な点があるものの、芍薬中のペオニフロリンがカルシウムイオン系に、甘草中のグリチルリチン酸がカリウムイオン系に関与して、electropharmacological coupling 機構を形成し、神経筋シナプスを持続的に脱分極することにより鎮痛作用を発揮すると考えられている⁷⁾。さらに、骨格筋だけでなく、平滑筋にも効果があるとされている⁸⁾。上述した、漢方薬である「芍薬甘草湯」から抽出したエキスは、日本薬局方に「芍薬甘草湯エキス」として収載されており、それを配合した経口固形製剤の剤形としては、錠剤、顆粒剤などが一般的に良く知られている。

しかしながら錠剤は、その形状が大きくなることや、一回の服用量が多くなることに伴い、服用時に飲み込みにくくなるという問題がある。顆粒剤は、服用時にむせる、歯の隙間に入り込む、などの問題があるため、患者にとって大きな負担となっている。更に、これらの剤形の製剤を服用する際には、いずれも水を必要とするため、緊急時に服用できないという問題がある。

近年では、服用性の改善を目指し、口腔内崩壊錠(OD錠)やチュアブル錠の研究開発が進展している。

口腔内崩壊錠は口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用する錠剤、チュアブル錠は咀嚼して服用する錠剤で、両者とも水なしで服用が可能のため、服用シーンを選ばず、水がない状況下でも服用でき、患者のQOL(Quality of life)の向上や服薬アドヒアランスの改善をもたらしている。

永井⁹⁾らは、上述した課題を解決すべく、芍薬甘草湯エキスを50%配合した高含量チュアブル錠について鋭意検討した結果、水を造粒液として用い、流動層造粒機による湿式造粒を採用することで、錠剤の製剤設計を確認している。しかしながら、芍薬甘草湯エキスは外観が茶褐色と識別しやすい色調を有し、更に、高い吸湿性を持ち、吸湿が進むにつれて粘稠性が増すため、上述した湿式造粒による生産では、機械及び設備に付着し、他製品へのクロスコンタミを引き起こす要因となり得る。

そこで本研究では、上述した内容を踏まえ、水を用いずに行う、乾式造粒機による乾式造粒を採用し、「芍薬甘草湯エキス」を用いたチュアブル錠の製剤設計を検討したので、その詳細について報告する。

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】 試料

配合目的	配合物質名	メーカー名
薬効成分	芍薬甘草湯エキス	アルプス薬品工業
賦形剤	粉末還元麦芽糖水アメ	三菱商事フードテック
	イソマル	BENE0-Palatinit
結合剤	結晶セルロース	旭化成ケミカルズ
	合成ケイ酸アルミニウム	協和化学工業
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	富士化学工業
崩壊剤	カルメロースカルシウム	ニチリン化学工業
高甘味剤	スクラロース	三栄源エフ・エフ・アイ
	タウマチン	三栄源エフ・エフ・アイ
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	太平化学産業
	フマル酸ステアリルナトリウム	PHARMA TRANS SANAQ AG

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	フロイント産業	GM-MULTI
乾式造粒機・オンレータース式整粒機	フロイント産業	TF-MINI
ロータリー式打錠機	菊水製作所	VELA5
ロードセル式錠剤硬度計	岡田精工	PC-30
ダイヤルシクネスゲージ	テクロック	SMD-565L
崩壊試験器	富山産業	NT-40H
摩損度試験器	富山産業	TFT-120

3 乾式造粒処方及びその調製方法

本錠剤の調製は、表3に示す製剤処方の組成に基づき、攪拌混合造粒機に、芍薬甘草湯エキスと、粉末還元麦芽糖水アメ又はイソマルと、結晶セルロースと、合成ケイ酸アルミニウムを投入した後、チョッパー攪拌回転数1500rpm、アジテータ攪拌回転数400rpmの操作条件で、5分間攪拌混合した後、更に、フマル酸ステアリルナトリウムを投入し、同様な操作条件で、5分間攪拌混合した。

この混合物を乾式造粒機に投入し、ロールタイプ DPS、ロール回転速度 10rpm、スクリー回転速度 20rpm、ロール圧 5MPa の操作条件で、フレーク状造粒物を調製し、更に、オシレーター式整粒機で、スクリーンサイズ 0.813mm、回転数 100rpm の操作条件で整粒した。

【表3】 モデル薬物含有製剤における乾式造粒部分の製剤処方

処方No.	A	B	C	D
芍薬甘草湯エキス	56.54	56.54	56.54	56.54
合成ケイ酸アルミニウム	4.95	4.95	4.95	4.95
結晶セルロース (UF-702)	14.84	—	14.84	—
結晶セルロース (UF-711)	—	14.84	—	14.84
イソマル	20.66	20.66	—	—
粉末還元麦芽糖水アメ	—	—	20.66	20.66
タウマチン	0.04	0.04	0.04	0.04
フマル酸ステアリルナトリウム	2.97	2.97	2.97	2.97
Total (%)	100.0	100.0	100.0	100.0

4 製剤処方及びその調製方法

表 3 に示す組成に基づき調製した整粒物に、表 4 に示したその他の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 10mm で、その質量が 380mg の平型の錠剤を得た。

【表4】 モデル薬物含有製剤における製剤処方

処方No.	1	2	3	4
芍薬甘草湯エキス	52.63	52.63	52.63	52.63
合成ケイ酸アルミニウム	4.61	4.61	4.61	4.61
結晶セルロース (UF-702)	13.82	—	13.82	—
結晶セルロース (UF-711)	—	13.82	—	13.82
イソマル	19.23	19.23	—	—
粉末還元麦芽糖水アメ	—	—	19.23	19.23
タウマチン	0.04	0.04	0.04	0.04
フマル酸ステアリルナトリウム	2.76	2.76	2.76	2.76
後 添 加 部 分	スクラロース	0.46		
	カルメロースカルシウム	4.61		
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.38		
	ステアリン酸マグネシウム	0.46		
Total (%)	100.0	100.0	100.0	100.0

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、ロール通過後の造粒品 (1 分間) の全量を 12mesh のふるいで分級した後、残ったものの質量を測定して算出した (n=1)。

(2) 粒度分布

試験は、オシレーター通過後の整粒品をふるいで6段階(18meshふるい上、18~22mesh、22~30mesh、30~42mesh、42~150mesh、及び150meshふるい下)に分級後、それぞれに残ったものの質量を測定して算出した。

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)。

(2) 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)。

実験結果

製剤処方に配合する基剤として、賦形剤は、イソマル又は粉末還元麦芽糖水アメを、結合剤は、平均粒子径90 μ mの結晶セルロース[UF-702]又は平均粒子径50 μ mの結晶セルロース[UF-711]を種々選択し、それぞれの基剤が乾式造粒物及び錠剤の物性に及ぼす影響について評価した。

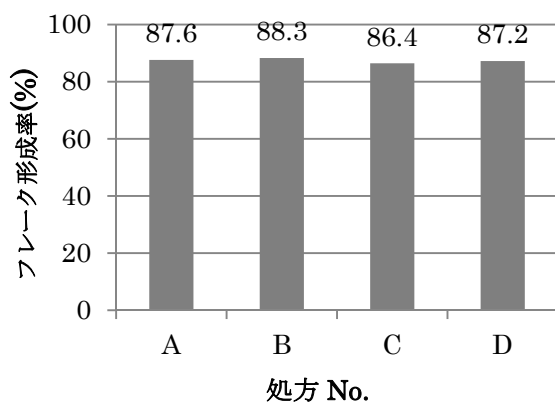
1 乾式造粒物の評価結果

1) フレーク形成率

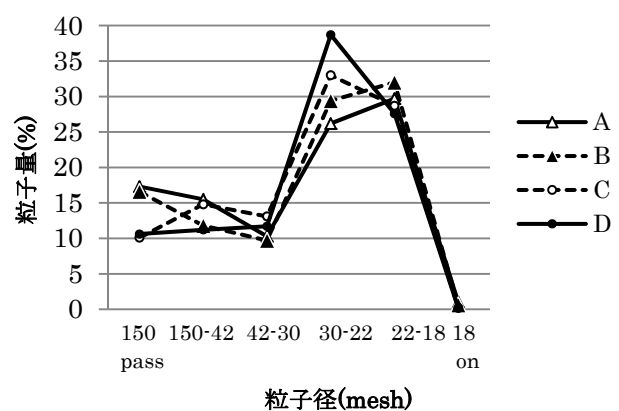
フレーク形成率の測定結果を図1に示す。全ての処方において、85%以上のフレーク形成率を満たし、処方間の大きな差はほとんど認められなかった。

2) 粒度分布

粒度分布の測定結果を図2に示す。イソマルを用いた処方、及び粉末還元麦芽糖水アメを用いた処方は、それぞれが特徴的な粒度分布を示した。また、結晶セルロース[UF-711]を用いた処方は、結晶セルロース[UF-702]を用いた処方より、大きな顆粒が形成されやすいといった傾向が認められた。



【図1】 フレーク形成率



【図2】 粒度分布

2 製剤の評価結果

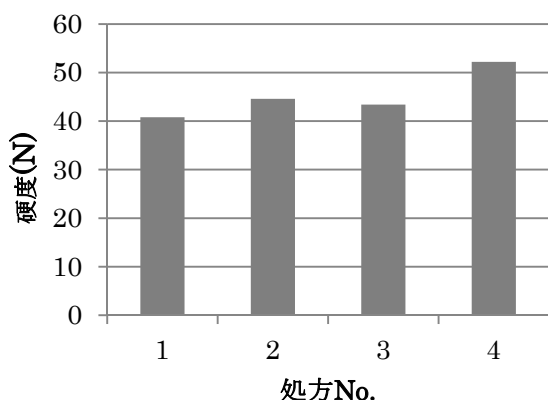
1) 硬度試験

硬度試験の測定結果を表 5 及び図 3~4 に示す。また、本錠剤は直径が 10mm であるが、「硬度は直径 6~8mm の錠剤では 5kgf 以上あれば製造中あるいは輸送中に破損しない」という報告¹⁰⁾を参考に、目標値を 50N(5.0986kgf)以上とした。そこで、打錠圧 8kN における 4 処方の硬度を比較したところ、目標値を満たした処方が、処方 No. 4 であった(図 3)。また、5 水準の打錠圧での硬度を比較したところ、いずれの製剤処方でも、打錠圧の上昇に伴い、硬度が増加し、高い正の相関性を認めた。

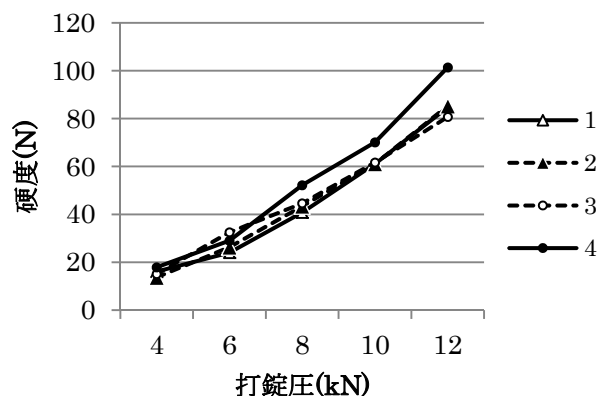
【表 5】 打錠圧における錠剤の硬度

硬度(N)

処方 No.	打錠圧 (kN)				
	4	6	8	10	12
1	16.1	24.0	40.8	61.1	84.7
2	13.7	26.3	43.4	61.1	85.3
3	15.1	32.5	44.6	61.7	80.7
4	17.9	29.0	52.2	70.1	101.4



【図 3】 打錠圧 8kN における錠剤の硬度



【図 4】 打錠圧による錠剤の硬度

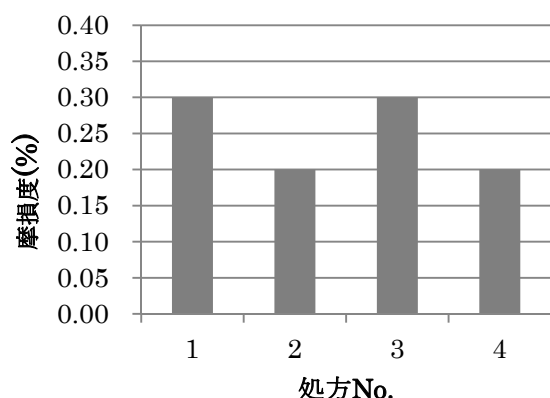
2) 摩損度試験

摩損度試験の測定結果を表 6 及び図 5~6 に示す。また、本錠剤は素錠であるが、「摩損度が 0.2% 以上の場合フィルムコーティング時に問題となる」という報告¹⁰⁾を参考に、目標値を 0.2%以下に設定した。そこで、打錠圧 8kN における 4 処方の摩損度を比較したところ、目標値を満たした処方が、処方 No. 2 と処方 No. 4 であった(図 5)。また、打錠圧 5 水準での摩損度の変動を比較したところ、いずれの製剤処方でも、打錠圧の上昇に伴い、摩損度が低下した。更に、処方 No. 4 は、他の製剤処方と比較して、低打圧条件下(4kN)においても摩損度が低かった(図 6)。

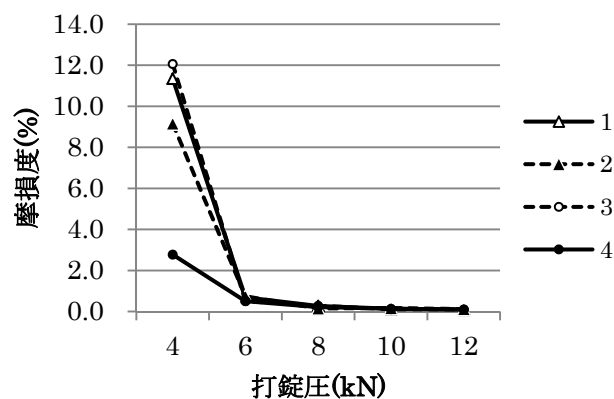
【表 6】打錠圧における錠剤の摩損度

摩損度<%>

処方 No.	打錠圧 (kN)				
	4	6	8	10	12
1	11.4	0.7	0.3	0.1	0.1
2	9.2	0.7	0.2	0.2	0.1
3	12.1	0.5	0.3	0.1	0.1
4	2.8	0.5	0.2	0.1	0.1



【図 5】打錠圧 8kN における錠剤の摩損度



【図 6】打錠圧による錠剤の摩損度

考 察

今回我々は、漢方エキスを高含量(50%以上)配合したチュアブル錠に関して、乾式造粒による製剤化技術を確認することを目的に、モデル薬物である「芍薬甘草湯エキス」を約 53%含有させ、2 種類の賦形剤として、粉末還元麦芽糖水アメ又はイソマル、並びに 2 種類の結合剤として、平均粒子径の異なる結晶セルロースを添加し、種々組み合わせて乾式造粒物及び錠剤の物性評価を行った。その結果、以下のことが明らかになった。

乾式造粒物の物性評価では、全ての処方において、85%以上のフレーク形成率を認めた。更に、粒度分布では、結合剤である、平均粒子径 50 μm の結晶セルロース[UF-711]を組み合わせた処方が、平均粒子径 90 μm の結晶セルロース[UF-702]を組み合わせた処方より大きな顆粒を形成することがわかった。

打錠圧 8kN で打錠した錠剤の物性評価において、錠剤の硬度の目標値を 50N 以上と設定した場合、その値を満たした処方は処方No.4 で、更に、錠剤の摩損度の目標値を 0.2%以下と設定した場合、その値を満たした処方は処方No.2 及び処方 No. 4 であった。よって、両方の目標値を満たした処方 No. 4 が最適な製剤処方と考えられ、賦形剤として粉末還元麦芽糖水アメを用い、結合剤として平均粒子径の小さい結晶セルロース[UF-711]を用いることが、本製剤処方における錠剤物性を改善させる有用な手段であることが考えられた。

5 水準での打錠圧で打錠した錠剤の物性評価では、全ての製剤処方において、打錠圧を上昇させることに伴い、錠剤の硬度の増加、錠剤の摩損度の減少など、高い相関性を有した変動を認めた。

上述したように、「芍薬甘草湯エキス」を含有したチュアブル錠の製剤設計の最適化がなされており、今後、本製剤技術を、他の漢方エキスにも適用可能な製剤技術として、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) Hyodo T. et al., Immediate Effect of Shakuyaku-kanzo-to On Muscle Cramp in Hemodialysis Patients, *Nephron Clin. Pract.*, **104**, c28-32 (2006).
- 2) 桂敏夫：腹痛に対する甘草湯、芍薬甘草湯の効き方，日本東洋医学雑誌，46：293-299(1995)。
- 3) 井上雅，横山光彦，石井亜矢乃：尿管結石による疝痛発作時の芍薬甘草湯の効果，日本東洋医学雑誌，62：359-362(2011)。
- 4) 西本憲生：ペインクリニックにおける芍薬甘草湯の使用経験，漢方診療，9：41-44(1990)。
- 5) 遠藤剛：裂肛による内肛門括約筋の痙攣に伴う疼痛に対する芍薬甘草湯の臨床成績，新薬と臨床，49：712-719(2000)。
- 6) 宮崎道彦ほか：結紮切除術・術後疼痛に対する芍薬甘草湯の NSAIDs 上乘せ鎮痛効果-無作為割付による比較検討-，日本大腸肛門病会誌，65：313-317(2012)。
- 7) 木村正康，木村郁子：芍薬甘草湯による骨格筋の弛緩作用，漢方医学，35：58-59(2011)。
- 8) 木村正康：漢方方剤による病態選択活性の作用機構-蒼朮成分から Ach 受容体脱感作促進物質の薬理学的発見，代謝，29：9-35(1992)。
- 9) 永井秀昌，明官勇雄：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)。
- 10) 粉体の圧縮成形技術，粉体工学会・製剤と粒子設計部会編，日刊工業新聞社，1998，p135。