

# 攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究[V]

## —ロペラミド塩酸塩をモデル薬物として—

### Studies on new orally disintegrating tablets manufacturing by agitation granulation [V]

#### —Loperamide hydrochloride used as a model drug—

上西篤志 島谷隆夫 長谷川豊

伊東宏子 川岸貴博 和田直久 木村隆仁

Atsushi KAMINISHI Takao SHIMATANI Yutaka HASEGAWA

Hiroko ITO Takahiro KAWAGISHI Naohisa WADA Takahito KIMURA

テイカ製薬株式会社 研究所

Research Laboratory, Teika Pharmaceutical Co., Ltd.

## 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、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の製剤技術「howatt®」(high-performance orally disintegrating tablet with water-soluble polymer and tannic acid technology の略)を見出すことができた<sup>4), 5)</sup>。更に、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>。

また、本製剤処方を構成する添加物(賦形剤、結合助剤、崩壊剤)を種々選択した場合においても、それぞれ良好な錠剤物性(崩壊性及び吸水性)を維持し<sup>8), 9)</sup>、更に、それぞれの錠剤物性が苛酷条件下においても維持されることを確認した<sup>10)</sup>。

そこで本研究では、上述した製剤技術を基に製剤設計した、ロペラミド塩酸塩配合の口腔内崩壊錠の製剤処方において、その主要構成成分であるヒドロキシプロピルセルロース及びタンニン酸の必要性を検証するため、その製剤処方を基に、ヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方、タンニン酸を除いた処方、及び両成分を除いた製剤処方における錠剤物性(成形性及び崩壊性及び吸水性)の比較評価を行ったので、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	ロペラミド塩酸塩	Sifavitor
水溶性結合剤	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
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
崩壊剤	クロスポビドン	BASF ジャパン
清涼化剤	l-メントール	小城製菓
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
香料	ピーチミクロン	高砂香料工業

### 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	岡田精工	メカノミル MM-20N
定温乾燥機	アズワン	OFW-450B
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
崩壊試験器	富山産業	NT-40H
口腔内崩壊試験器	井元製作所	OD-mate IMC-14D1

### 3. 製剤処方及びその調製方法

本研究で調製した製剤処方を表3に示す。

処方No. 1の調製は、まずヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム及び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及びタンニン酸を溶解した液を徐々に加えて造粒した。次に、この造粒品を定温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、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスポビドン、アスパルテーム、l-メントール、香料及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、ロータリー式打錠機を用い、4、6、8、10、12 kNの5水準の打錠圧で打錠し、1錠の直径が8 mmで、その質量が220 mgの錠剤を得た。また、タンニン酸を除いた処方（処方No. 2）、ヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方（処方No. 3）、並びにタンニン酸及びヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方（処方No. 4）においても、同様な調製条件で実施した。

表3. 製剤処方

処方No.	1	2	3	4	
造粒部分	ロペラミド塩酸塩	1.2	1.2	1.2	1.2
	D-マンニトール	464.7	470.1	475.5	480.9
	タンニン酸(TA)	5.4	—	5.4	—
	ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)	10.8	10.8	—	—
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	6.0	6.0	6.0	6.0
後添加部分	クロスボビドン	20.0	20.0	20.0	20.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	6.5	6.5	6.5	6.5
	アスパルテーム	1.4	1.4	1.4	1.4
	l-メントール	0.5	0.5	0.5	0.5
	クエン酸水和物	2.3	2.3	2.3	2.3
	香料	0.4	0.4	0.4	0.4
	ステアリン酸マグネシウム	2.3	2.3	2.3	2.3
	総量(g)	521.5	521.5	521.5	521.5

#### 4. 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) 崩壊試験 (I)

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 (I) を測定した (n = 6)。

##### 3) 崩壊試験 (II)

試験は、口腔内の唾液で服用することを想定し、更に舌と上あごによって加圧される条件も加味し、口腔内崩壊試験器を用いて実施した。また、試験液には水を用い、外加重を100g、並びに内加重を30gに設定し、錠剤の下端のみから試験液が浸透するように測定部の浸漬位置を調整して、錠剤の崩壊時間 (II) を測定した (n = 6)。

##### 4) 吸水試験

試験は、図 1 に示すように、直径 6.5 cm のシャーレに水 6 mL 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ぬれ時間を測定した (n = 3)<sup>11)</sup>。

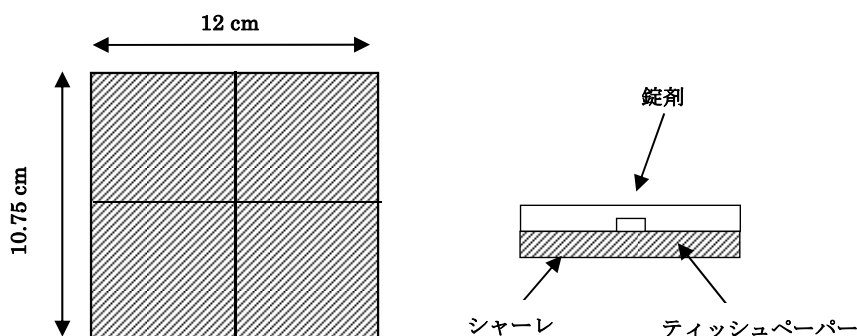


図 1: 錠剤の吸水試験の方法

## 5) 吸水膨潤試験

試験は、図2に示す錠剤の吸水膨潤試験装置<sup>12)</sup>を用いてスクリーンの上に水で湿らせた1.5 mm四方のろ紙をのせ、錠剤を置いた瞬間から吸水される水の量をピペットのメモリにて測定した(n=3)。

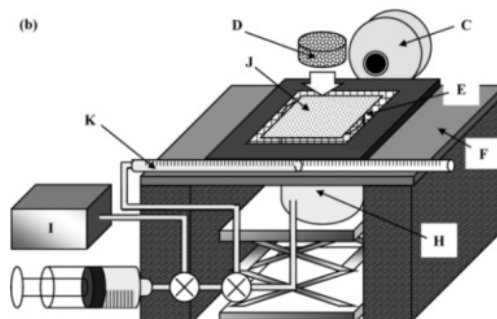


図2: 錠剤の吸水膨潤試験装置 (参考文献12より抜粋)

## 実験結果

製剤技術「howatt<sup>®</sup>」を適用したロペラミド塩酸塩配合製剤処方(処方No. 1)を本製剤処方とし、本製剤処方からタンニン酸を除いた処方(処方No. 2)、ヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方(処方No. 3)、並びにタンニン酸とヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方(処方No. 4)の4処方について、それぞれの錠剤物性(成形性、崩壊性、及び吸水性)の比較評価を行った。

### 1. 硬度試験による物性評価

表4及び図3から明らかなように、打錠圧8 kNにおける硬度は、処方No. 4において32.1 Nであり、処方No. 3では上昇し、60.5 Nであった。処方No. 2においては78.2 Nで、処方No. 3よりも硬度が上昇した。処方No. 1では67.1 Nと、処方No. 2より低下していたが、処方No. 3及び処方No. 4と比較して硬度上昇が認められた。また、表4及び図4が示すように、処方No. 4において打錠圧を4、6、8、10及び12 kNと上昇させると硬度は13.1、21.9、32.1、37.4及び34.1 Nとなり、10 kNまでは硬度が打錠圧に伴って上昇したが、12 kNでは10 kNよりも低くなった。また、処方No. 3では打錠圧の上昇に伴い、硬度が23.5 Nから85.4 Nに上昇したが、10 kNから12 kNにかけて硬度の上昇幅が減少する傾向が見られた。しかしながら、処方No. 1及び処方No. 2においては、打錠圧に依存して、硬度がそれぞれ27.2 Nから100.3 N、34.2 Nから116.0 Nに上昇した。

表4. ロペラミド塩酸塩配合製剤の物性評価結果【硬度(N)(平均値)】

処方 No.	組成		打錠圧(kN)				
	HPC	TA	4	6	8	10	12
1	○	○	27.2	45.9	67.1	82.8	100.3
2	○	—	34.2	57.1	78.2	100.7	116.0
3	—	○	23.5	42.7	60.5	76.6	85.4
4	—	—	13.1	21.9	32.1	37.4	34.1

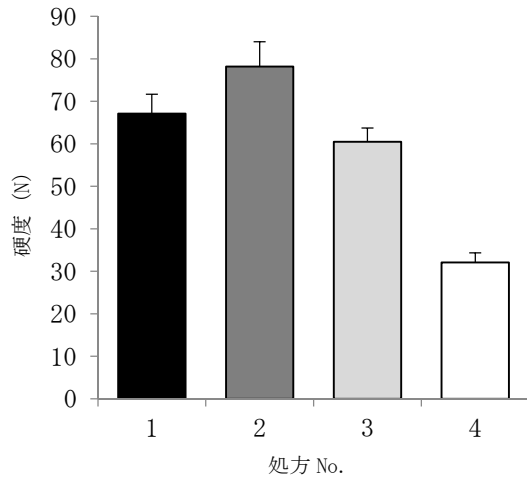


図 3: 打錠圧 8 kN の硬度

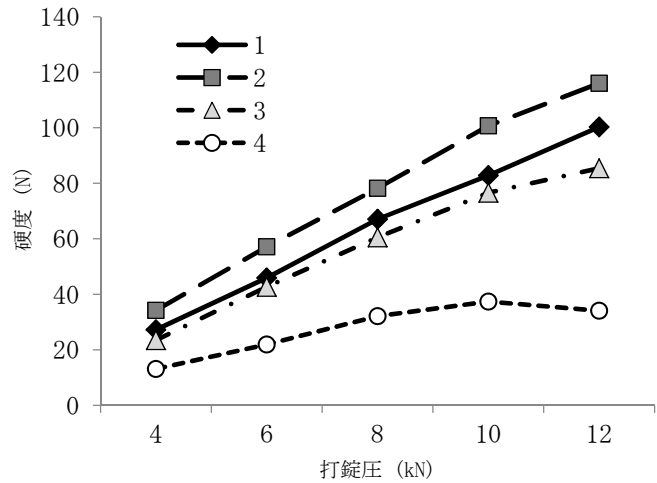


図 4: 打錠圧と硬度の関係

## 2. 崩壊試験 (I) による物性評価

表5及び図5から明らかなように、打錠圧8 kNにおける崩壊時間 (I) は、処方No. 4において11.5秒、処方No. 3では12.0秒であった。一方、処方No. 2は19.7秒と、処方No. 3及び処方No. 4と比較して顕著な遅延が見られた。しかしながら、処方No. 1においては10.0秒であり、処方No. 2と比べて崩壊時間 (I) が短縮され、処方No. 3及びNo. 4と同程度となった。また、図6が示すように、処方No. 4以外の処方においては、硬度が上昇すると、崩壊時間 (I) が遅延する傾向が見られたが、どの硬度においても、処方No. 1が最も速やかな崩壊性を示した。

表5. ロペラミド塩酸塩配合剤の物性評価結果【崩壊時間 (I) (秒) (平均値)】

処方 No.	組成		打錠圧 (kN)				
	HPC	TA	4	6	8	10	12
1	○	○	6.3	9.0	10.0	13.0	15.0
2	○	—	17.0	18.0	19.7	26.0	26.0
3	—	○	11.3	11.3	12.0	13.0	16.0
4	—	—	10.7	12.3	11.5	12.3	14.3

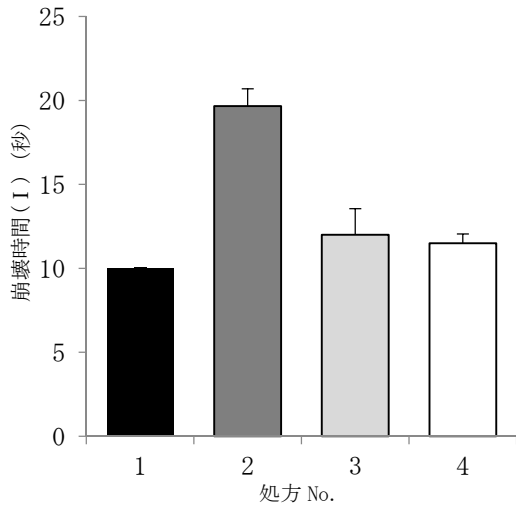


図 5: 打錠圧 8 kN の崩壊時間 (I)

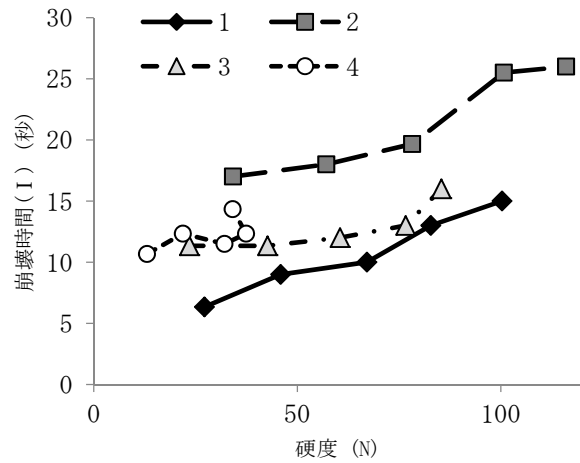


図 6: 硬度と崩壊時間 (I) の関係

### 3. 崩壊試験 (II) による物性評価

表6と図7から明らかなように、打錠圧8 kNにおける崩壊時間(II)は、処方No.4において16.3秒であった。処方No.3では10.9秒と、処方No.4と比較して崩壊時間(II)が短縮された。その一方で、処方No.2は77秒と、処方No.3及び処方No.4と比較して顕著な遅延が見られた。しかしながら、処方No.1において14.6秒と、処方No.2と比べて崩壊時間(II)の短縮が認められた。また、図8が示すように、処方No.1、処方No.3及び処方No.4では、どの硬度においても、処方No.2と比較して速やかな崩壊性を示した。

表6. ロペラミド塩酸塩配合剤の物性評価結果【崩壊時間(II) (秒) (平均値)】

処方 No.	組成		打錠圧 (kN)				
	HPC	TA	4	6	8	10	12
1	○	○	9.9	11.3	14.6	18.3	25.1
2	○	—	72.2	76.6	77.0	85.0	106.6
3	—	○	13.0	12.6	10.9	12.1	13.6
4	—	—	20.3	20.7	16.3	12.7	13.7

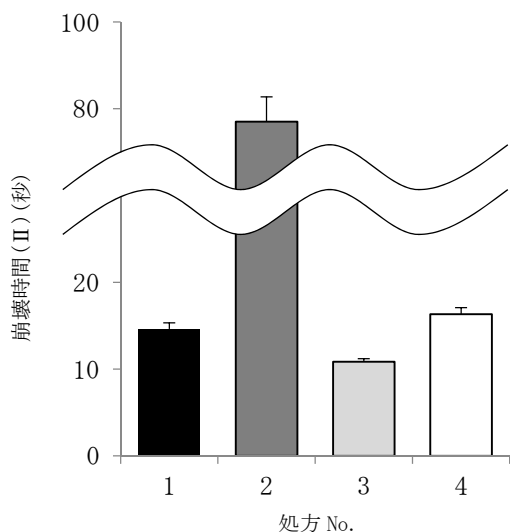


図 7: 打錠圧 8 kN の崩壊時間 (II)

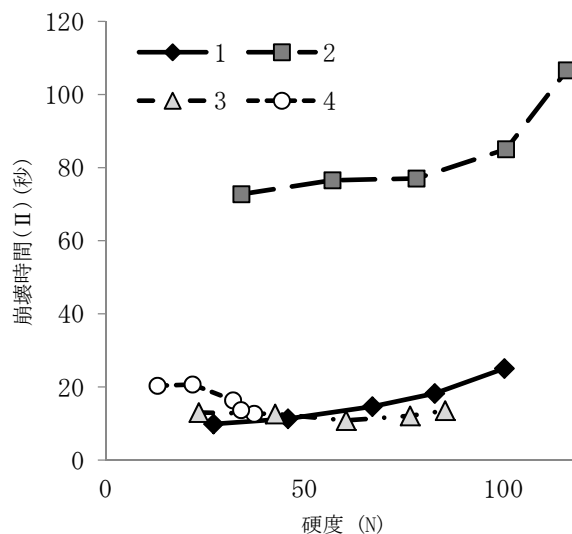


図 8: 硬度と崩壊時間 (II) の関係

#### 4. 吸水試験による物性評価

表7及び図9が示すように、打錠圧8 kNにおけるぬれ時間は、処方No. 4において20.7秒であった。そして、処方No. 3ではぬれ時間が短縮され12.1秒であったが、処方No. 2はぬれ時間が顕著に遅延して707.7秒であった。処方No. 1は、処方No. 2と比較するとぬれ時間が顕著に短縮され、12.7秒であった。また、図10から明らかなように、処方No. 2で硬度に依存してぬれ時間の遅延が見られた。しかしながら、処方No. 1、処方No. 3及び処方No. 4は硬度に依存したぬれ時間の遅延が見られず、どの硬度においても処方No. 2と比較して速やかな吸水性を示した。

表7. ロペラミド塩酸塩配合製剤の物性評価結果【ぬれ時間(秒)(平均値)】

処方 No.	組成		打錠圧 (kN)				
	HPC	TA	4	6	8	10	12
1	○	○	20.3	17.0	12.7	16.3	19.7
2	○	—	551.7	586.7	707.7	824.3	941.0
3	—	○	12.3	12.7	12.1	10.7	11.0
4	—	—	21.7	21.7	20.7	17.7	17.7

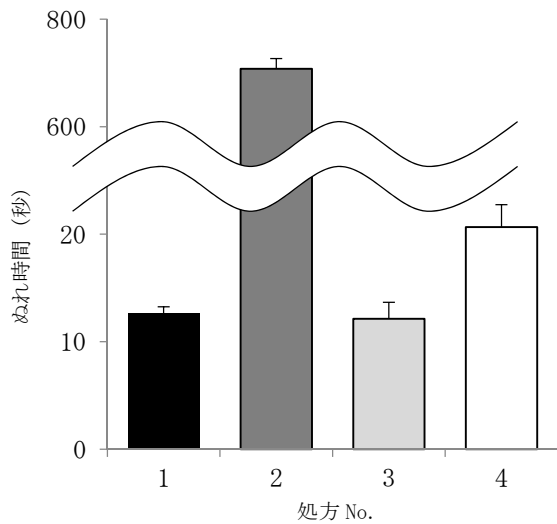


図9: 打錠圧 8 kN のぬれ時間

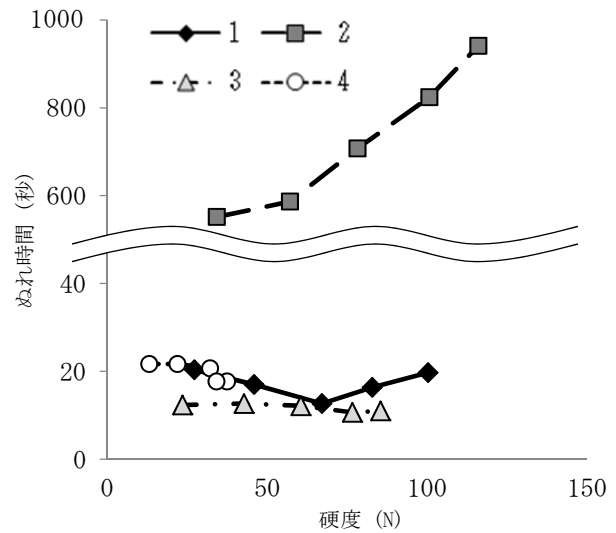


図10: 硬度とぬれ時間の関係

### 5. 吸水膨潤試験による物性評価

表8及び図11から、処方No. 1、処方No. 3及び処方No. 4において、吸水量は40秒前後まで時間の経過に伴って急激な増加傾向を示し、その後は平衡状態に達した。しかしながら、処方No. 2においては、初期の吸水量も他の処方と比較して少なく、180秒経過時点でも他の処方と比較して3分の1程度の吸水量しかなかった。

表8. ロペラミド塩酸塩配合剤の物性評価結果【吸水量(μL) (平均値)】

処方No.	組成		経過時間(秒)						
	HPC	TA	20	40	60	80	100	150	180
1	○	○	93	134	144	148	152	155	156
2	○	—	18	26	31	34	37	46	50
3	—	○	85	127	142	147	151	156	159
4	—	—	83	119	137	143	148	154	157



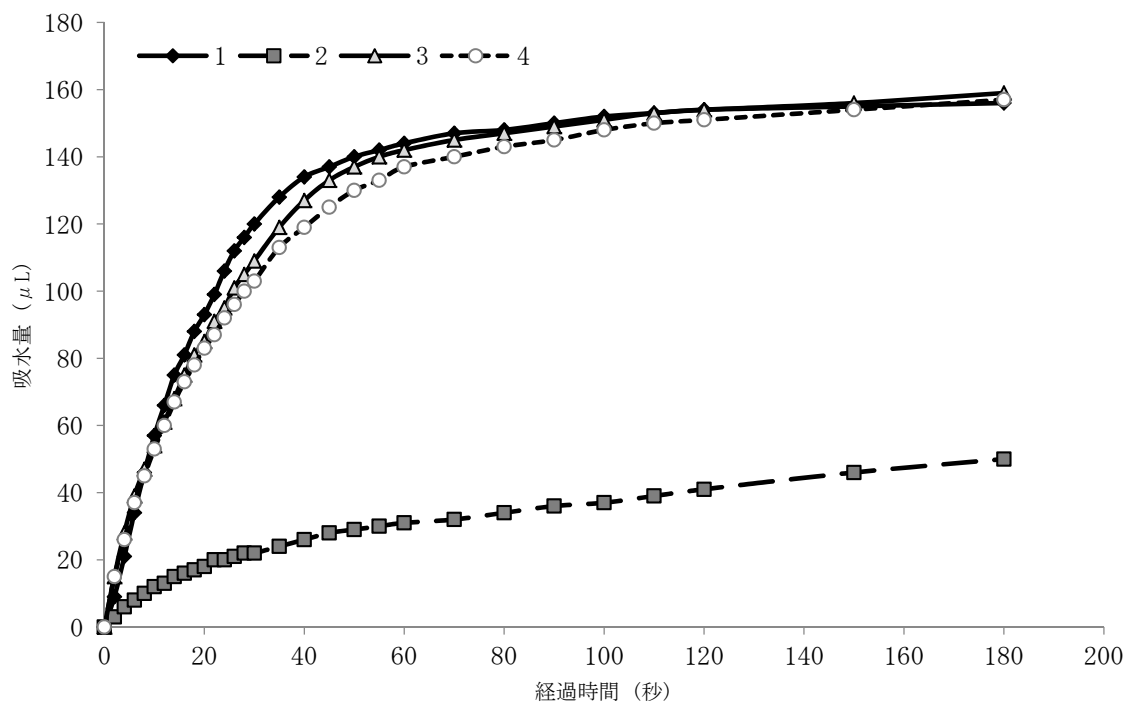


図 11:経過時間毎の吸水量 (μL)

## 考 察

今回、我々は製剤技術「howatt®」を適用したロペラミド塩酸塩配合の口腔内崩壊錠において、主要構成成分であるヒドロキシプロピルセルロース及びタンニン酸の必要性を検証すべく、その製剤処方を基に、ヒドロキシプロピルセルロースを除いた処方、タンニン酸を除いた処方、並びに両成分を除いた処方を調製し、それぞれの錠剤物性（成形性、崩壊性及び吸水性）の比較評価を行った。

その結果、薬効成分としてロペラミド塩酸塩を配合した製剤処方でも、ヒドロキシプロピルセルロース及びタンニン酸の両成分を配合することで、高い硬度を保持しながら、速やかな崩壊性及び吸水性を示す口腔内崩壊錠となることが示された。更に、吸水膨潤試験では、吸水初期において急激な吸水量の増加が見られ、吸水初期における吸水速度が高く維持されることが崩壊性及び吸水性の向上に寄与していると考えられた。

本製剤技術は、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) 和田直久, 他：攪拌造粒による新規口腔内崩壊錠に関する研究[Ⅲ], 家庭薬研究, 34: 31-43 (2015).
- 10) 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[Ⅳ], 家庭薬研究, 34: 44-64 (2015).
- 11) 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).
- 12) K. Kondo, T. Niwa, K. Danjo, *Chem. Pharm. Bull.*, **60**(10), 1240-1248 (2012).