

平成 25 年度・研究助成報告

研究題名	崩壊剤のメカノケミカル複合粉碎粒子に基づく口腔内崩壊錠の開発と錠剤膨潤圧測定による機能評価
研究期間	平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日
研究機関・所属 研究者名	岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室 田原 耕平

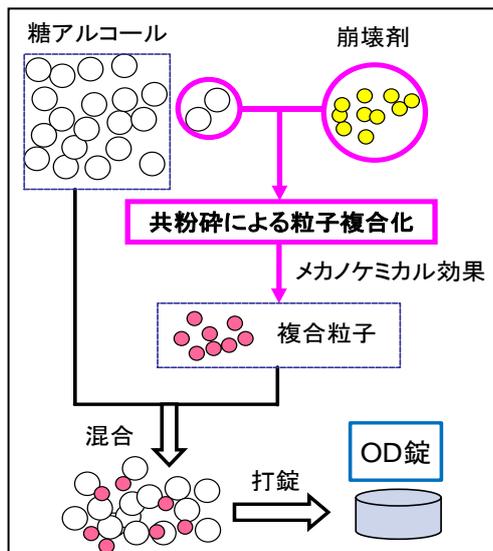
1. 平成 25 年度研究成果の概要

<背景と目的>

口腔内崩壊錠 (Orally disintegrating; OD 錠) は、口腔内で速やかに崩壊し、嚥下困難な患者にも服用が容易であるため、医療用剤形だけでなく、サプリメントなどの機能性食品にも多用されている。エリスリトールやマンニトールなどの糖アルコールは物理化学的な安定性や水に対する高い溶解性に優れ、さらに低吸湿性等の性質から医薬品の賦形剤として汎用されている。しかし、これらの糖アルコールは低成形性であるため、単独での錠剤の調製が困難であり、結合剤の添加や湿性打錠等の特殊な製法、精密に制御された造粒操作を必要とするのが一般的である。

一方、速やかな崩壊特性を得るためには、崩壊剤の選択も重要である。崩壊剤であるクロスポビドンは口腔内崩壊錠に汎用されているが、その特性である高い吸湿性が錠剤の安定性に影響し、製剤設計における課題として挙げられている。また、医薬品添加剤として使用されるクロスポビドンは各社から物性の異なる様々なグレードが市販されている。OD 錠には、比較的粒子径の大きなグレードが用いられるが、より粒子径の小さなクロスポビドンをを用いることで、圧縮成形性の向上や口腔内におけるザラツキ感の軽減などが期待される。しかしながら、クロスポビドンの粒子径が小さくなると錠剤の崩壊特性が悪くなる、吸湿のため錠剤特性の安定性が悪くなる等の欠点が指摘されている。そのため、現状の市販品の中で最も粒子径が小さくマイクロサイズの微細化クロスポビドン (Micronized crospovidone; M-CPVP, 3~10 μm , Kollidon®CL-M, BASF) は、崩壊剤としてよりも薬物懸濁液の分散安定剤として用いられている。

本研究では、当該の糖アルコールが低吸湿性であることに着目し、糖アルコールと崩壊剤の複合粒子化により、崩壊剤の吸湿しやすい性質を抑える試みを行った (下図)。糖アルコールと M-CPVP と振動ボールミルにより共粉碎することにより複合粒子化を行い、保存安定性の高い口腔内崩壊錠を設計することを目指した。



**図 崩壊剤複合粒子による OD 錠
設計フロー**

一方、OD錠の崩壊トリガーは、崩壊剤の吸水による膨潤と考えられており、崩壊剤の膨潤能がOD錠の性質を左右する。しかしながら、錠剤の吸水時における膨潤力の測定は、吸水するにつれて錠剤が変形するため困難であった。そこで、膨潤能に優れた糖アルコール・崩壊剤複合化粒子を設計するため、吸水時の錠剤膨潤力測定法を新規に確立し、崩壊性に優れた複合粒子設計を行うことを本研究のもう一つの目的とした。

<実験方法>

1 試料

賦形剤には低成形性粉体であるマンニトールとエリスリトールを用いた。崩壊剤には、M-CPVP (Kollidon®CL-M, BASF) を用いた。また滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウムを用いた。

2 共粉碎粒子の調製

糖アルコールと M-CPVP を種々の割合で量りとり、振動ボールミル (Mixer mill MM301, Retsch) を用いて粉碎処理を施した。粉碎ボール及び粉碎容器壁面はステンレス製を使用した。直径 20 mm のボールを用い、周波数を 20 Hz, 粉碎時間を 5, 20, 60 min と変化させ共粉碎を行った。

3 錠剤の調製

糖アルコールを賦形剤とした処方中に調製した共粉碎粒子を 5-20 %, 滑沢剤として Mg-st を 0.5 % 添加し、サンプル瓶中で 3 分間混合したものを打錠用試料とした。圧縮成形は圧縮プロセス解析装置 (TabAll, 岡田精工) を用いて行った。試料 200 mg を臼に充填し、直径 8 mm の平杵を用いて、圧縮圧 200 MPa, 圧縮速度 10 spm の条件で行った。

4 錠剤特性の評価

PORTABLE CHECKER (PC-30, 岡田精工) を用いて 30 mm/min の速度で直径方向に圧縮破断し、その破断に要した荷重を錠剤硬度とした。測定は各処方 4 回行った。錠剤の引張強度は、錠剤硬度と錠剤の厚み、直径を用いて算出した。また、錠剤の崩壊時間は、第十六改正日本薬局方崩壊試験法に準じて測定した。

5 錠剤吸水時の膨潤圧測定

膨潤力の測定は、粒子強度測定装置 (GRANO、岡田精工) を応用して行った。筒状の膨潤力測定用セルに錠剤を設置し、下部から吸水させることで、感圧軸による膨潤力測定を行った。典型的な OD 錠の膨潤力プロファイルは、吸水し始めると膨潤力が上昇し、最大膨潤力を経た後、錠剤の崩壊に伴い膨潤力が減少する。よって、最大膨潤力と、それに到達するまでの時間 (ぬれ時間) を膨潤圧の指標として用い、これらが錠剤物性に及ぼす影響を解析する。

<結果>

(1) 糖アルコールと崩壊剤の共粉碎粒子を用いた口腔内崩壊錠の設計

OD 錠は速やかな崩壊特性と十分な硬度が求められるため、基剤としては溶解性に優れ、吸湿特性の低いマンニトールまたはエリスリトールといった糖アルコールが汎用されている。しかし、これらの糖アルコールは成形性が悪い粉体であることが知られており、成形性を改善するために湿式造粒などの工程が必要となる。我々はこれまでに、低成形性粉体であるエリスリトールまたはマンニトールとシリカを前述の処理粉体に、崩壊剤を添加することにより OD 錠の設計が可能であったが、崩壊剤の高い吸湿性による安定性向上が求められた。そこで、糖アルコールが低吸湿性であることに着目し、糖アルコールが崩壊剤を覆うように存在することで、崩壊剤の吸湿性が軽減されるのではないかと仮説を立て、糖アルコールと崩壊剤を共粉碎処理した粒子を添加することによる、糖アルコールの成形性及び崩壊剤の吸湿性改善を目指した OD 錠設計を試みた。本研究では、崩壊剤として粒子径が 3-10 μm の微細化クロスポビドン (Kollidon CL-M, BASF) を選択し、糖アルコールと振動ボールミルを用いて共粉碎処理を行った。そして、得られた共粉碎粒子を少量添加することで、直接打錠法による保存安定性の高い OD 錠の設計を試みた。

低成形性粉体であるエリスリトールと Kollidon CL-M を重量比 1:1 の割合で、振動ボールミルを用いて 20 分間粉碎処理を行い、共粉碎粒子を調製した。エリスリトールに共粉碎処理なしの Kollidon CL-M 5 % を添加した場合にはキャッピングが発生し成形体が得られなかったが、共粉碎粒子 10 % (Kollidon CL-M として 5 %) を添加したところ、1.0 MPa 以上の引張強度と、30 秒以内の崩壊時間を示す錠剤が調製可能であった。そこで、共粉碎粒子添加によるエリスリトールの成形性向上メカニズムを検討するため、処方粉体の圧縮挙動の解析を行った。エリスリトールと CL-M の物理混合物と比較して、共粉碎粒子を添加することにより平均降伏圧の低下が認められ、粉体層の塑性変形性が向上したと考えられた。また、共粉碎粒子の添加により、最大圧縮時の粉体層の空隙率も低下する傾向が認められ、共粉碎粒子を添加することにより圧密化が進行したものと考えられた。

次に、糖アルコールとしてマンニトールを用いて、同様の実験を行った。マンニトールを用いた場合においても、粉碎処理なしの場合と比較して、共粉碎粒子を添加した場合に引張強度が増加し、成形性の向上が認められた。崩壊時間についても、30秒以内に速やかに崩壊した。また、保存安定性の評価では、粉碎処理なしの場合は40 ° C, 75 % RH の条件で保存することで、引張強度の低下と崩壊時間の遅延が認められた。一方、共粉碎粒子を添加した場合は1.0 MPa 以上の引張強度と30秒以内の崩壊時間を保存条件によらず6ヵ月の期間維持し、保存安定性の高いOD錠の調製が可能であった。また、マンニトールとKollidon CL-Mの粉碎条件について検討したところ、それぞれを単独で粉碎した場合には良好な保存安定性が得られず、共粉碎粒子中のマンニトールが崩壊剤の吸湿を軽減していると考えられた。そこで、これらの処方を用いて、モデル薬物であるエテンザミドを10%含有するOD錠の調製を行った。エリスリトール及びマンニトールいずれの処方においても、共粉碎粒子を添加することで、速やかな崩壊時間と十分な錠剤硬度を有するOD錠の調製が可能であった。

(2) OD錠吸水時の膨潤圧測定法の確立と崩壊性の関係性評価

ボールミル共粉碎プロセスにおいて、粒子の微細化による硬度上昇と共に、崩壊時間が遅延する恐れがあったが、上述したように粉碎処理後も錠剤の崩壊時間は遅延することなく、30秒以内の速やかな崩壊時間を示した。これは、粒子径の小さい微細化クロスポビドン (Kollidon CL-M) を使用したことに起因すると考えられた。そこで、より大きな粒子径を有するクロスポビドンについても同様の共粉碎処理を行い調製した錠剤について評価した。粒子径の大きなクロスポビドンを用いた場合には、粉碎処理により錠剤崩壊時間の遅延が認められた。これは、Kollidon CL-M 粒子ならびにマンニトールとの共粉碎粒子がいずれも10 µm 以下という同程度の粒子径であったことから、Kollidon CL-M 粒子の場合には粉碎により粒子サイズの低下が伴わず、粒子の膨潤力が低下しなかったことが推察された。

そこで、これらの処方について粒子強度測定装置 (GRANO) を応用した吸水時の錠剤膨潤力の測定を行った。その結果、粒子径の大きいクロスポビドンを用いた場合、共粉碎処理により錠剤の膨潤力が低下することが分かった。一方、Kollidon CL-M を用いた場合、粉碎処理により膨潤力が低下することなく、未処理と同等の膨潤プロファイルを示した。よって、ボールミルによる共粉碎処理は、Kollidon CL-M の膨潤能に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

2. 研究発表

1. E. Katsuno, K. Tahara, Y. Takeuchi, H. Takeuchi
Orally disintegrating tablets prepared by a co-processed mixture of micronized crospovidone and mannitol using a ball mill to improve compactibility and tablet stability
Powder Technol., **241** (2013) 60-66.
2. 勝野英里、竹内淑子、田原耕平、竹内洋文
エリスリトールと微細化クロスポビドンのボールミル共粉砕処理による口腔内崩壊錠の設計
粉体工学会誌, **51** (2014) 16-24