

伝統薬製剤化の最前線：剤形の進化と製剤学研究 ～迅速な崩壊性と吸収性を備えた剤形の開発～

高橋 幸一

漢方エキス粉末は、方剤（複数の生薬）を熱水抽出後、濃縮を行い、スプレードライで噴霧乾燥することにより調製されている。得られた粉末中には脂溶性成分も含まれているが、多くが糖類を中心とした水溶性成分である。このことから、漢方エキス粉末、特に多糖類が高濃度で存在する粉末は非常に強い吸湿性を有しており、吸湿によりゲル化することもある。

現在、医療用の漢方薬のほとんどはエキス顆粒剤として使用されている。一方、一般用医薬品（OTC薬）には漢方薬の錠剤も多く市販されている。漢方薬の服用は通常、食前や食間であることから、胃内滞留時間が短く、比較的短時間で小腸上部に達することから、錠剤化を行う場合、短時間で崩壊することが望まれる。漢方エキス粉末の比率が低い漢方錠剤では、ある程度の崩壊性の良いものが得られるが、比率の高い錠剤では漢方エキス粉末の特性から崩壊性を満足させる錠剤の製剤化が困難であることが知られている。この原因に対する詳細は不明であるが、漢方エキス粉末と崩壊剤が共存するとき、両者がともに水を吸収する。しかし、漢方エキス粉末による水の吸収がより速いため、漢方エキス粉末中の多糖類が吸収した水によりゲル層を生成し、崩壊剤の機能が十分に発揮できないことに起因すると考えられる。このように、漢方エキス粉末の高い錠剤の製造においては水の移行を制御しなければならない。すなわち、崩壊剤の機能を有効に発揮させるために漢方エキス粉末への水の移行の抑制が必要となる。そこで、崩壊性ならびに吸収性の良い漢方錠剤の開発にあたり、保水性に優れた特殊ケイ酸カルシウムを用いて、通常の医薬品（西洋薬）の錠剤製造において最も繁用されている水を使う湿式の造粒法を選び検討を行った。

実験方法

漢方薬エキス粉末として八味地黄丸^{はちみじおうがん}、防風通聖散^{ぼうふうつうしょうさん}、防己^{ぼうい}黄耆湯^{おうぎとう}、小青龍湯^{しょうせいりゅうとう}、補中益気湯^{ほちゅうえっきとう}を用いた。添加物として

は、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム、特殊ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウムなどを用いた。

造粒装置としては、高速造粒攪拌機であるパウレック製のバーチカルグラニューエーター（FM-VG-05）を使用した。得られた顆粒に種々の崩壊剤および滑沢剤を添加し、打錠を行った。打錠機としては、菊水社製ロータリー打錠機（VIRG0812 SSS2AZ）を使用した。

錠剤の硬度は、菊水社製硬度計（TM3-3）を用いて10錠について測定し、その平均値を示した。

錠剤の崩壊時間は、第15改正日本薬局方（日局15）の崩壊試験法に準じ富山産業社製の崩壊試験機（NT-2HS）を用いて行った。また錠剤からの溶出試験は、日局15の溶出試験法に準じ富山産業社製の溶出試験機（NTR-6100）を用いて行った。

結果・考察

本検討で賦形剤として用いた特殊ケイ酸カルシウム（Florite RE）は、0.1～0.2 μm の細孔径と細孔容積を有する花弁状結晶構造を持ち、自重の約4～5倍の吸液能力を有している。まず、八味地黄丸エキス粉末を用いて造粒条件の検討を行った。検討項目としては、八味地黄丸エキス粉末と特殊ケイ酸カルシウムの配合比率ならびに造粒時に添加する水の量である。

添加する水の量を一定（特殊ケイ酸カルシウムに対して1.75倍量の水）にして、八味地黄丸エキス粉末と特殊ケイ酸カルシウムの比を2:1～20:1の範囲で変化させ、造粒を行った。その結果、10:1～20:1の配合比率では造粒時に塊状の造粒物ができ、造粒が困難であった。一方、配合比率4:1～8:1ではそのような問題点は認められず造粒が可能であった。中でも配合比率6:1のとき、造粒も長い時間行うことができ、造粒時の水の投入量も幅広くできることが明らかとなった。さらに添加する水の量の影響について検討を加えた。配合比率6:1の混合

特 集

表1. 錠剤の崩壊時間に及ぼす崩壊剤の影響

	崩壊時間 (分)
部分アルファ化デンプン	19.9 ± 2.1*
カルボキシメチルスターチナトリウム	17.3 ± 2.0*
クロスボビドン	5.9 ± 0.1
市販錠剤	18.4 ± 0.4*

(平均 ± S.D. n=6)

粉末を用い、特殊ケイ酸カルシウムの量に対し0.5～4倍の水を添加して造粒を行った。その結果、最適な水添加量が特殊ケイ酸カルシウムに対し約2倍であることが明らかとなった。

次に崩壊剤の選定を行った。崩壊剤はその構造により、崩壊機序が異なることが提唱されおり²⁾、上記検討により得られた顆粒（八味地黄丸エキス粉末：特殊ケイ酸カルシウム＝6：1、水添加量が特殊ケイ酸カルシウムに対し2.3倍）に適した崩壊剤の選択も重要と考えられる。崩壊剤として部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドンを選び、顆粒に一定量の崩壊剤を添加後、打錠して得られた錠剤について崩壊時間を調べた。その結果を表1に示す。市販の八味地黄丸の錠剤の崩壊時間も参考として示した。本検討で作製した錠剤は1錠（400 mg）中に八味地黄丸エキス粉末296 mgを含有している。一方、参考に用いた市販の八味地黄丸の錠剤は1錠（400 mg）中に八味地黄丸エキス粉末200 mgを含有しており、本検討錠剤の方が約1.5倍エキス粉末を多く含有することになる。崩壊剤の種類により崩壊時間に変化が認められ、クロスボビドンを用いた時、他の崩壊剤に比べ、有意に短い崩壊時間が得られた。また、これらの崩壊剤と八味地黄丸エキス粉末を単に混合した粉末を打錠した場合、その崩壊には50分以上を要し、崩壊剤間でほとんど差は認められなかった。本結果は、造粒することにより崩壊剤が有効にその作用を発揮していることを示唆するものである。また、今回用いた崩壊剤の中でクロスボビドンが最も水の吸収が速いことが報告されており³⁾、特殊ケイ酸カルシウムを用いた系において、水の吸収速度が崩壊時間に大きく影響することが考えられた。

錠剤の崩壊は、錠剤が吸水し、崩壊剤が機能することにより起こる。そして、錠剤が崩壊した後に有効成分が溶出する。溶出試験は錠剤の製剤物性を規定する重要な試験ではあるが、漢方の錠剤で発表されたものはほとん

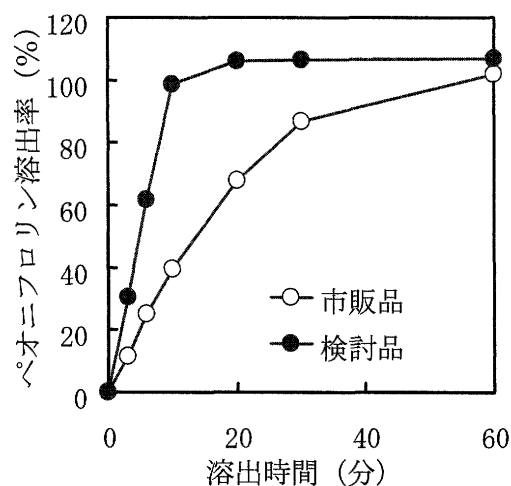


図1. ペオニフロリンの溶出

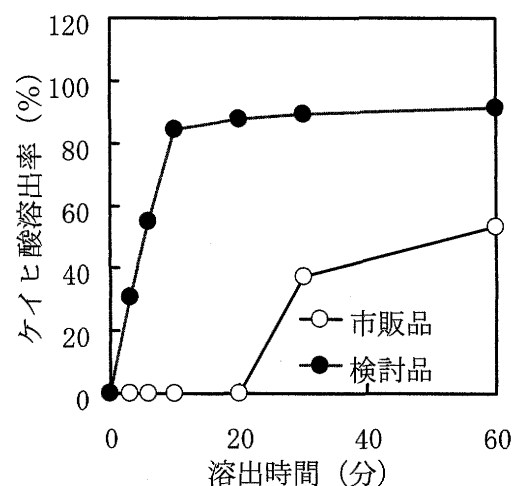


図2. ケイヒ酸の溶出

どない。医療用の漢方顆粒において、指標成分が10分で75%が溶出すると報告されている⁴⁾。そこで本製法により得られた錠剤からの指標成分の溶出性について、日局15一般試験法中の溶出試験（パドル法）で検討を行った。指標成分としては、ペオニフロリンとケイヒ酸を選び、溶出したこれらの物質を高速液体クロマトグラフ法で測定後、溶出率を算出した。その結果を図1と2に示す。対象として市販の錠剤についても同様の検討を行った。

作製した錠剤は、ペオニフロリン、ケイヒ酸いずれにおいても約5分で75%以上が溶出しており、医療用の漢方顆粒で報告されている結果に匹敵するものであった。また、対象として用いた市販の錠剤に比べても、本製法の錠剤は速い溶出率を示した。

以上より、本製法で製造した錠剤は、十分な崩壊性ならびに指標成分の溶出性を示すことが明らかになった。そこで、*in vivo*においても同様に崩壊、溶出後、吸収さ

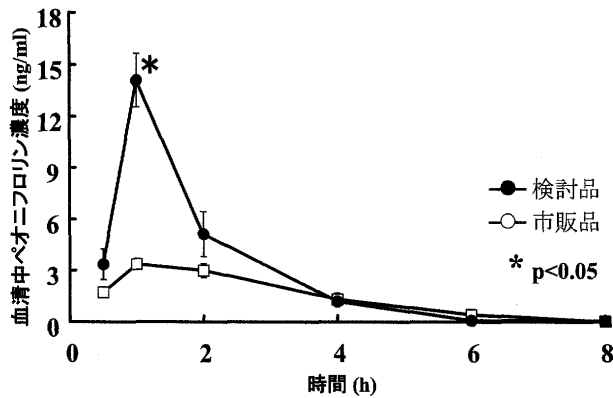


図3. 八味地黄丸錠経口投与後の血中濃度推移

表2. 薬動学的パラメータ

	Cmax (ng/ml)	AUC (ng・h/ml)
検討品	14.1 ± 1.5*	23.1 ± 3.4*
市販品	3.4 ± 0.2	11.3 ± 1.8

(平均 ± S.D. n=4)

れるかどうかを明らかにするため、ビーグル犬を用いて検討した。ビーグル犬に錠剤を強制服用させた後、経時的に採血、血液中に含まれるペオニフロリンを測定した。血液中のペオニフロリンの測定は服部らの方法を用いた⁵⁾。その結果、投与後約1時間で吸収のピークが認められた(図3)。また、比較のために用いた市販の錠剤に比べて有意に高い血中濃度が得られた。そこで、薬動学的パラメータを算出した。最高血中濃度(Cmax)で市販錠剤と比べ約4倍、血中濃度時間曲線下面積(AUC)では約2倍高い値が得られた(表2)。すなわち、本製法で製造した錠剤は、市販の錠剤に比べエキス含量比率を高くすることが可能で、崩壊性、指標物質の溶出性に優れたものであり、かつ指標物質の吸収においても優れていることが示された。

今回確立した方法が他の漢方エキス粉末にも適用できるか否かを検討した。漢方エキス粉末として防風通聖散、防己黄耆湯、小青龍湯、補中益気湯を用いた。各漢方エキス粉末は、1錠中の漢方エキス粉末量が約70%配合で

表3. 検討錠剤の成形性と崩壊性

	硬度 (kgf)	崩壊時間 (分)
防風通聖散	7.5	6.8 ± 0.7
防己黄耆湯	7.2	7.1 ± 1.1
小青龍湯	7.5	6.8 ± 0.7
補中益気湯	7.5	7.3 ± 1.5

(平均 ± S.D. n=6)

きるよう製剤設計した。作製した錠剤の硬度ならびに崩壊時間を表3に示す。得られた錠剤は漢方エキス粉末が高比率であるにもかかわらず、成形性、崩壊性に優れたものであり、本検討で行った錠剤の作製法が他の漢方エキス粉末にも適用できることが示唆された。

おわりに

本検討では、漢方のエキス粉末の比率が高く、崩壊性、溶出性、吸収性の優れた漢方錠剤の作製を目的に行った。その結果、漢方エキス粉末に添加物として特殊ケイ酸カルシウムを加え、湿式造粒を行うことにより、エキス含量の高い錠剤においても、崩壊剤が有効に機能させることが可能であることを明らかにした。また本製法で得られた錠剤は、崩壊、指標物質の溶出ならびに吸収においても優れたものであった。一般に医薬品の錠剤においては、崩壊、溶出、吸収を考慮した処方設計が行われている。本結果は、漢方エキス粉末を用いた錠剤においても同様の製剤設計が可能であることを示唆している。なお今回得られた錠剤の崩壊機構の詳細については、まだ不明な点も多く、現在検討中である。

文 献

- 1) 橋田 充：経口投与製剤の処方設計, p. 277, 薬事日報社 (1998).
- 2) 医薬品開発 第12巻製剤素材I, p. 178, 廣川書店 (1990).
- 3) 星 登：製剤機械技術研究会誌, 7, 23 (1998).
- 4) 小股和裕, 内田壽寛：医療用漢方エキス製剤の製剤技術－乾式顆粒－, *Tsumura Quality and Technology Report*, No. 10 (1995).
- 5) Heikal, O. A. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 517 (1997).