

口腔内崩壊錠の製剤物性評価の事例研究

日医工株式会社
開発・企画本部
製剤開発部 部長
熊田 俊吾

製剤設計において処方製法と製剤特性の関係は複雑で、これらの関係を明確化することは難しい。近年、Quality by Design に基づいた製剤設計の重要性が認識されはじめ、応答曲面法などの活用が求められている。本発表では二顆粒混合系の口腔内崩壊錠及び湿製錠剤の製剤設計に応答曲面法を用いた物性評価手法と製剤設計事例を紹介する。

・事例研究① 二顆粒混合系の口腔内崩壊錠への適用

二顆粒混合系の口腔内崩壊錠は、機能性粒子（腸溶顆粒、苦味マスキング顆粒等）を配合する口腔内崩壊錠に対して一般的に適用される手法である。そこで、二顆粒混合系の口腔内崩壊錠の後末の処方に着目し、応答曲面法を用いて優れた錠剤物性を示す設計領域を明確化することを目的として検討を行った。設計変数として崩壊剤の種類および 3 種類の添加剤配合比率を選択し、数種類の顆粒を作製した。作製した後末を主役含有顆粒と混合・打錠し、錠剤の硬度、崩壊時間、摩損度を評価した。なお、錠剤物性は錠剤調製時に加えて、1 週間保存後も評価した。得られたデータセットに応答曲面法を適用し、設計変数と錠剤物性間の関係をモデル化した。なお、同様の操作を崩壊剤の種類を変えて行い、各崩壊剤の物性を比較した。設計変数と錠剤物性の関係は添加する崩壊剤によって大きく異なることが分かった。例えば、結晶セルロースが低含量の場合、崩壊時間は崩壊剤の量に従って崩壊時間が減少する崩壊剤がある一方で、崩壊剤の添加量に従って崩壊時間が長くなる崩壊剤もあった。保存前後に全ての錠剤物性が優れた物性を示すデザインスペースを構築した結果、崩壊剤配合量が低い領域のみがデザインスペースとなる崩壊剤がある一方で、崩壊剤配合量が低含量から高含量の幅広い領域がデザインスペースとなる崩壊剤もあった。応答曲面法を用いることで各崩壊剤の最適な処方領域を明らかでき、その領域は崩壊剤によって全く異なることが分かった。

・事例研究② 湿製錠剤への適用

湿製錠剤は、崩壊剤を含まず少ない種類の添加剤で構成された口腔内崩壊錠である。また、崩壊剤に頼らず空隙率が高いことで速やかな崩壊性を得る錠剤特性から、使用する添加剤の種類や量のみならず、製造方法・条件が、錠剤特性に顕著に影響を及ぼす。そこで、湿製顆粒の製造条件に着目し、応答曲面法を用いて優れた錠剤物性を示す設計領域を明確化することを目的

として検討を行った。設計変数として添加剤の種類、ブレード回転数、溶媒比率を選択し、製造条件の異なる数種類の顆粒を作製した。作製した湿潤顆粒を湿製打錠機により打錠・乾燥し、錠剤の硬度、崩壊時間、摩損度を評価した。得られたデータセットに応答曲面法を適用し、設計変数と錠剤物性間の関係をモデル化した。設計変数と錠剤物性の関係はブレード回転数や溶媒比率によって異なった。例えば、崩壊時間は、溶媒比率が低いほど速く、溶媒比率が高い場合は、ブレード回転数が高いほど、崩壊が速かった。摩損度については、溶媒比率による影響が大きく、ブレード回転数の影響は低いことが分かった。応答曲面法を用いることで製造条件の最適領域を明らかでき、製造工程の管理手法として有用であることが分かった。

【略歴】

2005年3月 金沢大学 工学部 物質化学工学科 卒業

2007年3月 金沢大学大学院 自然科学研究科 物質工学専攻博士前期課程修了

2010年3月 金沢大学大学院 自然科学研究科 物質科学専攻博士後期課程修了
博士(工学)取得

2010年4月 日医工株式会社入社

現在に至る