

HPLC における移動相溶媒削減について (第3報)

—3 μ m ODS カラムの使用実例 (その2) —

Economizing on the solvents of the mobile phase in high performance liquid chromatography (Part 3)

- The applied cases of using 3 μ m ODS columns -

富山県薬事研究会分析部会—環境にやさしい分析法分科会 (HPLC) —

Division of Analytical Chemistry

Toyama Pharmaceutical Research Association

春日 克哉	アステラス富山株式会社
Katsuya KASUGA	Astellas Toyama Co., Ltd.
吉田 直岐	株式会社池田模範堂
Naoki YOSHIDA	Ikeda Mohando Ltd.
○勝部 祐至	カネボウ製薬株式会社
Yuji KATSUBE	Kanebo Seiyaku, Ltd.
山室 芳樹	共栄製薬株式会社
Yoshiki YAMAMURO	Kyoei Pharmaceutical Co., Ltd.
秋元 住江	株式会社廣貫堂
Sumie AKIMOTO	Kokando Co., Ltd.
林 智子	大協薬品工業株式会社
Tomoko HAYASHI	Taikyo Pharmaceutical Co., Ltd.
上井 義和	ダイト株式会社
Yoshikazu KAMII	Daito Corporation
椿原 多恵子	テイカ製薬株式会社
Taeko TSUBAKIHARA	Teika Pharmaceutical Co., Ltd.
新田 香織	東亜薬品株式会社
Kaori NITTA	Toa Medicine Co., Ltd.
永井 瑞穂	東洋ファルマー株式会社
Mizuho NAGAI	Toyo Pharmar Co., Ltd.
平井 雄一郎	東洋ファルマー株式会社
Yuichiro HIRAI	Toyo Pharmar Co., Ltd.
金山 隆秀	日東メディック株式会社
Takahide KANAYAMA	Nitto Medic Co., Ltd.
花木 千穂	株式会社富士薬品
Chiho HANAKI	Fuji Medicine Co., Ltd.
石川 和宏	株式会社陽進堂
Kazuhiro ISHIKAWA	Yoshindo Inc.
横田 洋一	富山県薬事研究所
Yoichi YOKOTA	Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research

結 言

移動相に用いる有機溶媒の削減を目的として、これまでに粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 75\text{mm}$ オクタデシルシリル化シリカゲル (ODS) カラムの品質評価を行い、種々の医薬品原料及び製剤の成分分析への応用を試み、有用性や問題点を明らかにしてきた^{1, 2)}。今回、公定書収載予定及び成書記載の試験法 (漢方エキス及び水溶性ビタミン) について、粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 75\text{mm}$ ODS カラムを用いた場合の試験法の検証を行った。

漢方エキス (芍薬甘草湯エキス) 及び製剤

芍薬甘草湯エキスは日本薬局方フォーラム 14(1)³⁾に収載されているが、その定量成分は多くの漢方エキスに共通するグリチルリチン酸とペオニフロリンである。今回、移動相の水組成比が高く、ODS カラムに対する負荷が大きいペオニフロリンの芍薬甘草湯エキスにおける分析法について、粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 75\text{mm}$ ODS カラム (YMC-Pack ProC18 (ワイエムシー)、Cadenza CD-C18 (インタクト)) を用いた場合のシステム適合性、直線性、特異性、真度 (添加回収試験) の検証を行った。対照カラムとしては、粒子径 $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 150\text{mm}$ ODS カラム (YMC-Pack ProC18) を用いた。

1. 芍薬甘草湯エキスにおけるペオニフロリンの分析法バリデーション

操作条件については、検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：232nm)、カラム温度： 20°C 付近の一定温度、移動相：水/アセトニトリル/リン酸混液 (850 : 150 : 1)、流量：1.0mL/min、注入量： $10\mu\text{L}$ 。以下のとおり、良好な検証結果が得られ、Table 1 に検証結果をまとめた。

- 1) システム適合性：標準溶液を用いた 6 回試験のピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下で、アルピフロリンとペオニフロリンの分離度は 2.5 以上であり、適合した。
- 2) 直線性：5 点の濃度の標準溶液について試験を行った場合、ほぼ原点を通過する良好な直線が得られた。
- 3) 特異性：ブランク溶液の場合、ペオニフロリンと同じ保持時間にピークを認めなかった。
- 4) 添加回収：3 点の濃度で行ったとき、やや回収率が高い場合もあった。ペオニフロリンの前後にあるピークの多少の重なりが起こったことも要因と考えられる。なお、粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 75\text{mm}$ ODS カラムを用いた場合、粒子径 $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 150\text{mm}$ よりも全体的にバラツキが小さくなった。これは、ピーク高さが高くなって感度が上がり、ペオニフロリンが周辺ピークとの分離が可能になったためと考える。
- 5) その他：テーリング現象が生じることもなく、カラム温度が 20°C であったものの、圧力は対照カラムの 11.3MPa より低かった。保持時間を 9 分に合わせた場合、YMC-Pack ProC18 で 43%、Cadenza CD-C18 で 52% の移動相溶媒の削減が期待できる。

Table 1. 分析法検証結果

カラムサイズ、粒子径	4.6φ×150mm、5μm	4.6φ×75mm、3μm		
カラム銘柄	YMC-Pack Pro C18	YMC-Pack Pro C18	Cadenza CD-C18	
システムの再現性 相対標準偏差(%)	0.04~0.44	0.05~0.36	0.01~0.32	
システムの性能 分離度	5.87	4.41	3.39	
直線性	ほぼ原点を通過する 良好な直線	ほぼ原点を通過する 良好な直線	ほぼ原点を通過する 良好な直線	
特異性	ブランク溶液にはペオニフ ロリンの保持時間にピーク を認めず。	ブランク溶液にはペオニフ ロリンの保持時間にピーク を認めず。	ブランク溶液にはペオニフ ロリンの保持時間にピーク を認めず。	
添加回収率(%)	80%	104.07	99.84	102.76
	100%	102.74	99.72	102.21
	120%	103.27	101.70	102.05
圧力(MPa)	11.6	10.3	7.9	

2. 市販芍薬甘草湯エキス製剤の製品分析

市販芍薬甘草湯エキス製剤を粉末とし、エキス約0.2gに相当する量を精密に量り、薄めたメタノール(1→2) 30mLを加えて振り混ぜ、正確に50mLとし、メンブランフィルター(0.20μm)にてろ過したろ液を試料溶液とし、上記の分析条件で試験を行った。市販芍薬甘草湯エキス製剤中のペオニフロリン含量はTable 2に示すように、いずれのカラムを用いても粒子径5μm、4.6φ×150mm ODSカラムを用いた場合と同様の含量結果が得られた。漢方エキスのような天然物の分析の場合、溶出時間の遅いところにもピークが出現し、1回の分析時間が長くなる場合もある。同様の定量値が得られるのであれば、短時間の分析の方が、移動相に用いる有機溶媒の使用量も削減可能である。

Table 2. 市販芍薬甘草湯エキス製剤及び各カラムを用いた場合のペオニフロリン含量

製剤		A	B	C	D
剤形		顆粒	顆粒	細粒	細粒
1日量 (g/day)		4.5	3.75	3.0	6.0
1包あたり質量 (g/包)		1.5	1.875	1.0	2.0
日局シャクヤク		3.0	3.0	2.0	2.0
日局カンゾウ		3.0	3.0	2.0	2.0
芍薬甘草湯エキス (g/day)		1.35	1.25	1.1	1.8
ペオニフロリン 含量 (mg/day)	対照(5μm, 4.6×150mm)	49.4	47.5	39.4	35.5
	YMC-Pack ProC18	49.3	45.8	38.7	34.4
	Cadenza CD-C18	50.5	46.7	39.4	35.2

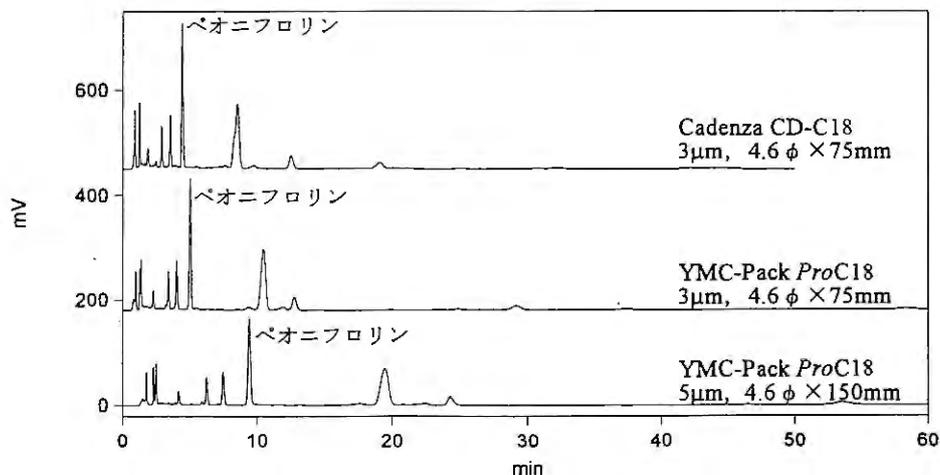


Fig. 1. クロマトグラム (製剤 A)

3. グリチルリチン酸の分析

日本薬局方フォーラム 14(1)には芍薬甘草湯エキス中におけるグリチルリチン酸のHPLCによる定量法も記載されている。グリチルリチン酸も多くの漢方エキスの指標成分であるので、今回分析を試みた。粒子径 $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 150\text{mm}$ の対照カラムで分析を行ったときでも、採用したカラムによりピーク形状が異なる課題を見出したので、分析法の比較検討は見送った (Fig. 2)。今後、他のカラムについての選択も含め、検討する必要があると思われる。

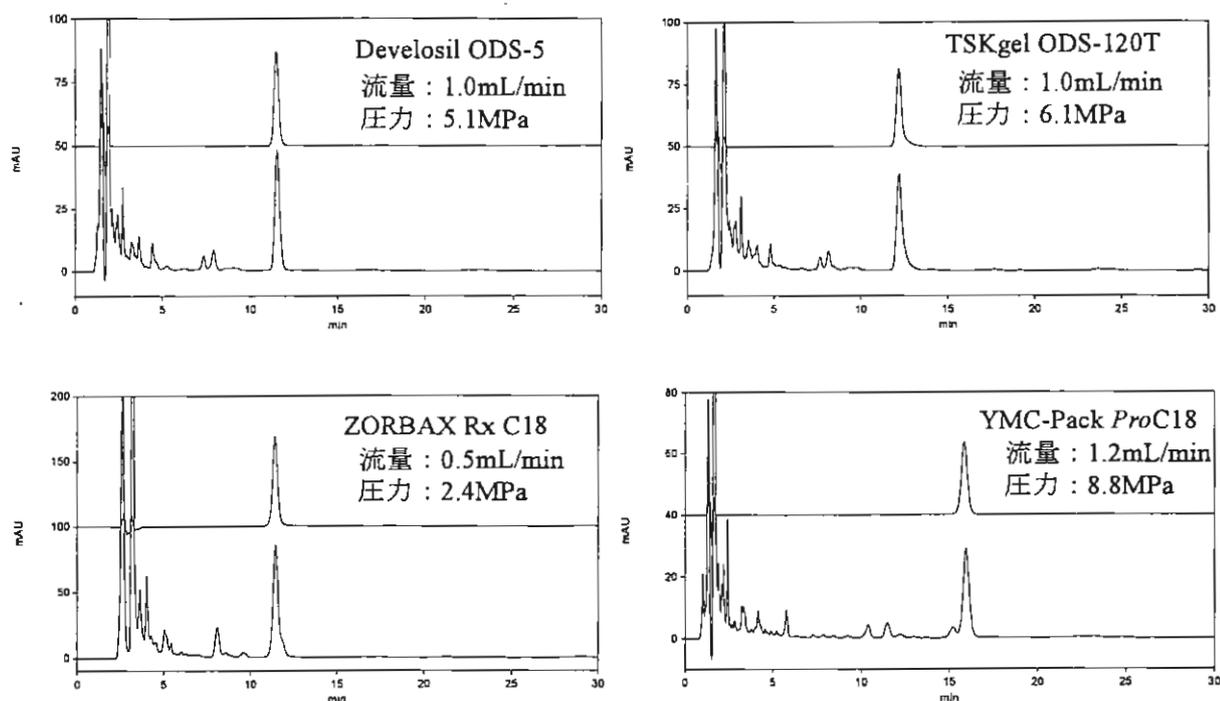


Fig. 2. クロマトグラム (粒子径 $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 150\text{mm}$)

水溶性ビタミン配合製剤

一般用ビタミン配合製剤には、数種類の水溶性ビタミンが配合されている場合が多く、品質管理を行う上ではこれらの配合成分が迅速かつ同時に分析できることが望ましい。一般用医薬品の試験法 上巻(じほう)⁴⁾には、塩酸フルスルチアミン(B1)、塩酸ピリドキシン(B6)、リボフラビン(B2)およびニコチン酸アミド(NA)の同時定量法が記載されている。粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 75\text{mm}$ ODS カラムを用いた場合の本分析法を検証し、市販のビタミン B₁ 主薬製剤を用いて、カラムの耐久性を検証した。

1. 粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 75\text{mm}$ ODS カラムの品質評価および水溶性ビタミンの同時定量法

まず、粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 $4.6\phi \times 75\text{mm}$ の ODS カラム (YMC-Pack ProC18、Hydrosphere C18 (いずれもワイエムシィ)) の品質評価を行った (評価方法は引用文献 2 参照)。Hydrosphere C18 は YMC-Pack ProC18 に比べ疎水性相互作用が小さく、水素結合性が高いため、水溶性ビタミン類のような極性物質の分離に適していると考えられる (Table 3)。また、一般に Hydrosphere C18 は水系溶媒に耐久性があると言われており、今回のような水の組成比が多い移動相での耐久性が期待できる。

Table 3. カラムの品質評価

		YMC-Pack Pro C18	Hydrosphere C18
疎水性	$\alpha(T/B)$	2.14	2.11
表面極性	$\alpha(MB/T)$	0.47	0.47
水素結合性	$\alpha(CF/PH)$	0.33	0.37
イオン交換性	$\alpha(EP/B)$	0.36	0.44
配位結合性	$N(PA/T)$	1.04	1.00
平面認識能	$\alpha(TP/OT)$	1.29	1.20
	$\alpha(TS/CS)$	1.07	1.06

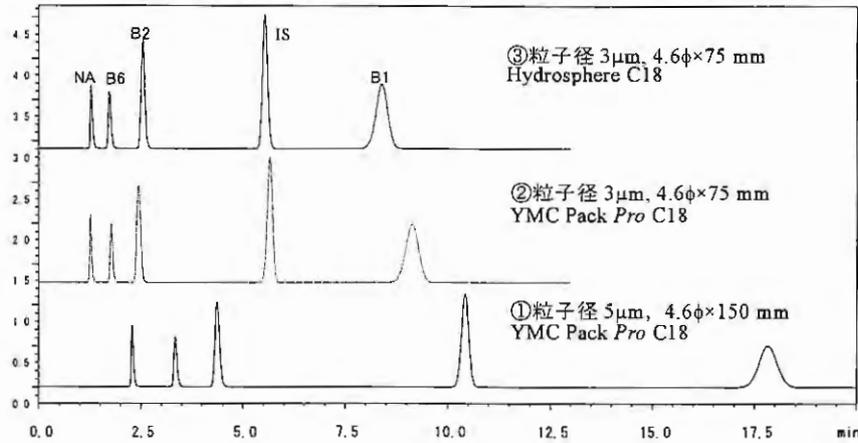


Fig. 3. クロマトグラム

次に、これらのカラムを用いて塩酸フルスルチアミン(B1)、塩酸ピリドキシン(B6)、リボフラビン(B2)及びニコチン酸アミド(NA)の同時定量法の再現性及び直線性について検討した。対照カラムとして粒子径 5 μm 、4.6 ϕ × 150 mm の ODS カラム (YMC-Pack ProC18) を用いた。分析条件を以下に示す。検出器：紫外吸光光度計(測定波長：278 nm)、カラム温度：50 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度、移動相：0.005mol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウムおよび 0.01mol/L リン酸二水素アンモニウムの酢酸(100)溶液(1→100)溶液/メタノール混液(7 : 3)、流量：1.0mL/min、注入量：10 μL 。

B1、B6、B2、NA の同時定量において、粒子径 3 μm 、4.6 ϕ × 75mm カラムを用いても各成分を分離することができ、分析時間を短縮することができた (Fig.3)。定量法の検討結果、いずれのカラムにおいても相対標準偏差(CV)および相関係数はよく、良好な再現性および直線性を示した (Table 4)。YMC-Pack ProC18 同士においては CV および相関係数に差は認められなかった。また、YMC-Pack ProC18 と Hydrosphere C18 では、カラムの分離特性では違いがみられたが、分析法バリデーションでは特に差は見られなかった。

Table 4. 分析法バリデーションの結果

粒子径 サイズ	銘柄	測定者	NA		B6		B2		B1	
			CV	r	CV	R	CV	r	CV	r
5 μm 4.6 ϕ × 150mm	YMC-Pack Pro C18	A 社	0.03	1.0000	0.01	1.0000	0.00	1.0000	0.00	1.0000
		B 社	0.18	1.0000	0.66	0.9980	0.24	0.9999	0.10	0.9997
		C 社	0.28	0.9999	0.40	0.9998	0.14	1.0000	0.09	1.0000
		D 社	0.30	0.9999	0.25	1.0000	0.15	1.0000	0.14	0.9999
3 μm 4.6 ϕ × 75mm	YMC-Pack Pro C18	A 社	0.00	1.0000	0.00	1.0000	0.00	1.0000	0.00	1.0000
		B 社	0.25	0.9999	0.19	1.0000	0.18	1.0000	0.11	0.9992
		C 社	0.19	1.0000	0.16	1.0000	0.04	1.0000	0.05	1.0000
		D 社	0.34	1.0000	0.21	0.9999	0.21	1.0000	0.17	1.0000
	Hydrosphere C18	A 社	0.00	1.0000	0.00	0.9999	0.00	1.0000	0.00	1.0000
		B 社	0.59	0.9999	0.28	0.9997	0.20	0.9999	0.21	0.9995
		C 社	0.06	1.0000	0.19	0.9999	0.12	1.0000	0.08	1.0000
		D 社	0.15	1.0000	0.08	1.0000	0.03	1.0000	0.07	1.0000

CV : 面積比(n=6)の相対標準偏差(%) r : 相関係数

2. 市販のビタミンB₁主薬製剤の定量およびカラム耐久性の検討

ビタミンB₁を主薬とする2製剤(糖衣錠E、F)をそれぞれ粉末とし、フルスルチアミン50mgに相当する量を取り、成書に従って調製した溶液について、粒子径3 μ m、4.6 ϕ ×75mmのODSカラム(Hydrosphere C18)を用いて1と同様の条件で分析を行った。また、試料溶液を各社100回注入し、カラムの耐久性について検討した。

製剤E、製剤Fについて各社100回注入を行ったところ、定量値および分離度(R_s)に影響はなく、頑健性に問題はなく室内再現性も得られた(Table 5、6)。製剤Fに関してはトコフェロールなどの脂溶性ビタミンが含まれているが、定量結果に問題はなく、耐久性があると期待できる。

Table 5. 製剤Eの定量

測定者	回数	塩酸ピリドキシン			リボフラビン			塩酸フルスルチアミン		
		定量値 (%)	Rt (min)	R _s	定量値 (%)	Rt (min)	R _s	定量値 (%)	Rt (min)	R _s
A社	1回目	100.6	1.773	-	103.1	2.579	5.32	104.4	8.778	7.44
	100回目	100.4	1.762	-	103.1	2.574	5.35	104.3	8.623	7.10
B社	1回目	101.8	1.777	-	100.0	2.568	4.61	104.4	8.813	7.60
	100回目	101.4	1.769	-	99.9	2.581	4.67	104.2	8.729	7.01

(主成分：塩酸フルスルチアミン、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンB₂)
定量値：対表示量、Rt：保持時間

Table 6. 製剤Fの定量

測定者	回数	ニコチン酸アミド			塩酸ピリドキシン			塩酸フルスルチアミン		
		定量値 (%)	Rt (min)	R _s	定量値 (%)	Rt (min)	R _s	定量値 (%)	Rt (min)	R _s
C社	1回目	103.0	1.288	-	97.7	1.781	3.87	102.0	9.955	7.61
	100回目	101.9	1.282	-	96.9	1.768	3.83	101.4	9.792	7.54
D社	1回目	99.5	1.284	-	97.9	1.736	3.84	101.4	9.040	8.29
	100回目	99.7	1.280	-	96.7	1.720	3.77	101.0	8.828	7.85

(主成分：塩酸フルスルチアミン、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸アミド、トコフェロール)
定量値：対表示量、Rt：保持時間

まとめ

今回、いずれの分析法も比較的水組成比の高い移動相を用いたが、ビタミン主薬製剤の分析結果を見る限り、粒子径3 μ m、4.6 ϕ ×75mmのODSカラムも耐久性があると期待される。流量が粒子径5 μ m、4.6 ϕ ×150mmのODSカラムと同じでも、分析時間が半減するので、移動相に用いる有機溶媒の使用量も半減できる。また今回のように水組成が高い移動相に対しても耐久性があり使用可能となれば、有機溶媒の使用量の削減も可能になり、環境に配慮した分析法といえるだろう。今回検討したように、粒子径3 μ m、4.6 ϕ ×75mmのODSカラムを選択して分析法バリデーションを実施し、試験法に問題のないことを確認すれば、従来の5 μ m、4.6 ϕ ×150mmの代替カラムとして医薬品の定量が可能と思われる。

引用文献

- 1)秋元住江他、家庭薬研究、25、35-41(2006)
- 2)勝部祐至他、家庭薬研究、25、43-53(2006)
- 3)日本薬局方フォーラム、14(1)、厚生労働省医薬食品審査局審査管理課監修、2005、p114-115
- 4)一般用医薬品の試験法 上巻、じほう、p176-179

ラットの血管及び気管におけるシネフリンの交感神経興奮作用

Sympathomimetic Effects of Synephrine in the Isolated Rat Aorta and Trachea

川筋 透

松原利行

Toru KAWASUJI

Toshiyuki MATSUBARA

富山県薬事研究所

Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research

緒言

ミカン科植物由来の陳皮などの生薬には、交感神経興奮作用物質としてアルカロイド成分のシネフリンが存在している¹⁻²⁾。交感神経興奮薬はアドレナリン受容体に対する作用特性によって鼻粘膜充血除去薬や気管支拡張薬などとして利用される³⁾。今回、シネフリンの交感神経興奮作用特性を評価することを目的として、ラット胸部大動脈標本における血管収縮作用とラット気管標本における弛緩作用を指標として、それぞれアドレナリン α_1 受容体刺激作用と β 受容体刺激作用を検討した。

実験方法

1. 使用薬物

シネフリン酒石酸塩 (東京化成、図1)、(-)-フェニレフリン塩酸塩 (和光、図1)、(-)-イソプレナリン塩酸塩 (Sigma)、サルブタモール硫酸塩 (和光)、プラゾシン塩酸塩 (和光)、チモロールマレイン酸塩 (和光)、カルバコール (Sigma) ほかを用いた。なお、(-)-イソプレナリン塩酸塩は、酸化防止の目的で0.01%アスコルビン酸含有の蒸留水に溶解し使用した。

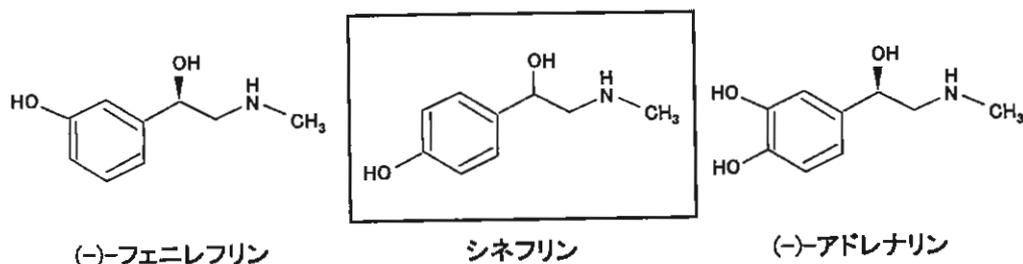


図1 シネフリン、フェニレフリン及びアドレナリンの化学構造

2. ラット摘出血管及び気管の収縮弛緩反応の測定

Wistar 系雄性ラット (体重 310-390g) から胸部大動脈血管及び気管を摘出し、血管内面を綿糸数本で擦過することによって血管内皮を除去し、幅約 5mm のリング状血管標本を作製した。また、気管は4個の横切切片を連結した連鎖状標本を作製した。34°Cの Krebs-Henseleit 液(118.4 mM NaCl、4.7 mM KCl、2.5 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄、1.2 mM KH₂PO₄、25.0 mM NaHCO₃及び 11.1 mM グルコース)を満たした 15 mL のマグナス槽内に懸垂し、混合ガス (95%O₂-5%CO₂) を通気した。血管標本には約 0.5 g の負荷をかけ、収縮弛緩反応をアイソメトリックトランスデューサ (日本光電、TB-652T) を介して等尺性に記録した。また、気管標本には 0.25 g の負荷をかけ、収縮弛緩反応をアイソトニックトランスデューサ (日本光電、TD-112S) を介して等張性に記録した。

3. ラット摘出血管収縮作用の検討

血管標本を懸垂した 60 分後、選択的 α_1 受容体刺激薬である (-)-フェニレフリン (3×10^{-7} M) を適用して収縮を惹起させた。(-)-フェニレフリン収縮に対して 10^{-6} M のアセチルコリンによって弛緩がみられないことで内皮除去を確認した。フェニレフリン収縮を繰り返した後、検体を累積適用し、濃度反応曲線を得た。一方、検体の血管収縮作用に対する α_1 遮断薬のプラゾシンの影響をみる場合、プラゾシンは検体の累積適用の 20 分前に適用した。血管収縮効力は pD_2 値 (50% 有効濃度の負の対数値) と最大反応で比較した。

4. ラット摘出気管のカルバコール収縮に対する弛緩作用の検討

気管標本を懸垂した 60 分後、 α_1 遮断薬のプラゾシン (10^{-6} M) を適用し、15 分後に副交感神経興奮薬であるカルバコール (10^{-7} M) を適用して収縮を惹起させた。その 60 分後に検体の累積適用を開始した。 10^{-7} M のカルバコールは弱い収縮反応を示し、その後の溶媒のみの累積適用によって標本の収縮性は時間経過とともに変化したため、溶媒適用時における収縮性の変化 (平均値) によって収縮率を補正し、検体による弛緩率を算出した。また、検体の気管弛緩作用に対する β 遮断薬のチモロールの影響をみる場合、チモロール (10^{-5} M) はカルバコール適用の 10 分前に適用した。弛緩効力は、30% 弛緩を示す対数モル濃度で比較した。

実験結果

1. ラット摘出血管収縮作用

ラット胸部大動脈血管において、シネフリン (10^{-6} – 10^{-4} M) は顕著な血管収縮作用を示した。シネフリンによる血管収縮作用は、選択的 α_1 受容体刺激薬である (-)-フェニレフリンの効力を 1 とすると 0.006 であった。最大反応は、(-)-フェニレフリンを 1 とするとシネフリンは 0.92 であり、ほぼ同程度であった。

α_1 遮断薬であるプラゾシン (10^{-9} , 10^{-8} M) は、(-)-フェニレフリン及びシネフリンの濃度反応曲線を低濃度側から右方向 (高濃度側) に平行移動させた。

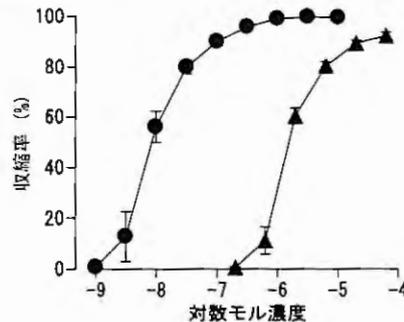


図2 ラット胸部大動脈における (-)-フェニレフリン及びシネフリンの血管収縮作用
(-)フェニレフリン (●); シネフリン (▲)。縦軸: 収縮率(%), (-)-フェニレフリンの
最大収縮反応を 100% として表した。個々の点は 5 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

表1 ラット血管収縮作用 (胸部大動脈、血管内皮除去)

薬物	pD_2 値	効力比	最大反応の 相対値
シネフリン	5.85 ± 0.04	0.006	0.92 ± 0.02
(-)フェニレフリン	8.09 ± 0.11	1	1

pD_2 値: 50% 有効濃度の負対数値、平均値 ± 標準誤差 (n=5)。

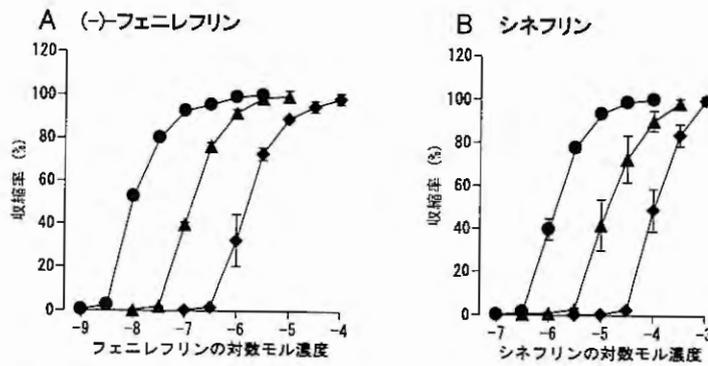


図3 ラット胸部大動脈における (-)-フェニレフリン及びシネフリンの血管収縮作用に対する α_1 遮断薬プラゾシンの影響
 対照 (●); 薬物+ 10^{-9} M プラゾシン (▲); 薬物+ 10^{-8} M プラゾシン (◆)。プラゾシンは薬物累積適用の 20 分前に適用した。縦軸: 収縮率 (%), プラゾシン非存在下での収縮を 100% として表した。個々の点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。

2. ラット摘出気管のカルバコール収縮に対する弛緩作用

ラット気管において、シネフリン (3×10^{-5} – 10^{-3} M) は、プラゾシン (10^{-6} M) 存在下、低濃度 (10^{-7} M) のカルバコールによる気管収縮に対して顕著な弛緩作用を示した。 β 遮断薬であるチモロール (10^{-5} M) は、シネフリンの比較的低濃度 (3×10^{-5} – 10^{-4} M) による弛緩作用を強く抑制したが、高濃度 (3×10^{-4} – 10^{-3} M) による弛緩作用に対する抑制は弱いものであった。

β 刺激薬の (-)-イソプレナリン (3×10^{-9} – 10^{-6} M) 及び選択的 β_2 受容体刺激薬のサルブタモール (3×10^{-8} – 10^{-4} M) は低濃度から顕著な気管弛緩作用を示し、(-)-フェニレフリン (3×10^{-6} – 10^{-3} M) も弛緩作用を示した。これらの薬物による気管弛緩作用は β 遮断薬のチモロールによって強く抑制された。

シネフリン、(-)-フェニレフリン及びサルブタモールの気管弛緩効力は、(-)-イソプレナリンの効力を 1 とすると、それぞれ 0.0001、0.0006 及び 0.05 であった。

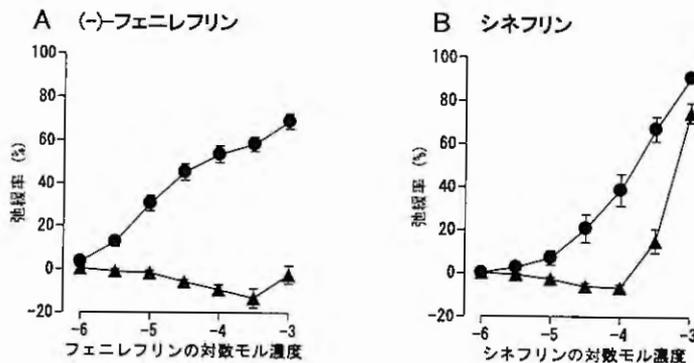


図4 ラット摘出気管のカルバコール 10^{-7} M 収縮に対する (-)-フェニレフリン及びシネフリンによる弛緩作用と β 遮断薬チモロールの影響
 対照 (●); 薬物+ 10^{-5} M チモロール (▲)。プラゾシン (10^{-6} M) 存在下、 10^{-7} M カルバコール適用の 60 分後に薬物を累積適用した。チモロールはカルバコール適用の 10 分前に適用した。縦軸: 弛緩率 (%), パパベリン (10^{-4} M) による最大弛緩を 100% として表した。個々の点は 4 例の平均値±標準誤差を示す。

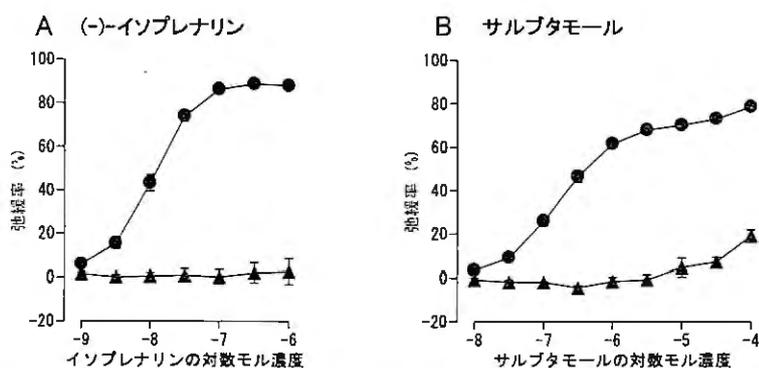


図5 ラット摘出気管のカルバコール 10^{-7} M 収縮に対する β 刺激薬による弛緩作用と β 遮断薬チモロールの影響
 対照 (●) ; 薬物 + 10^{-5} M チモロール (▲)。プラゾシン (10^{-6} M) 存在下、 10^{-7} M カルバコール適用の 60 分後に薬物を累積適用した。チモロールはカルバコール適用の 10 分前に適用した。縦軸：弛緩率 (%)、パパペリン (10^{-4} M) による最大弛緩を 100% として表した。個々の点は 4 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

表2 ラット気管弛緩作用 (収縮薬:カルバコール、 10^{-7} M)

薬物	30%弛緩を示す対数モル濃度	効力比
シネフリン	-4.24 ± 0.17	0.0001
(-)-フェニレフリン	-4.99 ± 0.11	0.0006
サルブタモール	-6.91 ± 0.04	0.05
(-)-イソプレナリン	-8.23 ± 0.06	1

α_1 遮断薬のプラゾシン 10^{-6} M 存在下、平均値 ± 標準誤差 (n=4)。

考 察

ミカン科植物を基原とする陳皮や枳実などの生薬に含まれるシネフリンは、経口投与が可能な交感神経興奮作用物質である。アドレナリン α_1 受容体に対する作用の評価に用いられるラット胸部大動脈標本において、(-)-体のシネフリンは(+)-体よりも強い血管収縮作用を示すことが報告されている⁴⁾。今回のラット胸部大動脈標本を用いた実験において、シネフリン(市販のラセミ体使用)は、顕著な血管収縮作用を示し、その血管収縮作用は α_1 遮断薬であるプラゾシンによって強く拮抗されたことから、シネフリンは α_1 受容体の活性化を介して血管収縮作用を示すことが示唆された。シネフリンの血管収縮作用は、(-)-フェニレフリンの効力を 1 とすると 0.006 であり約 170 倍弱いものであった。

モルモット気管におけるシネフリンの弛緩作用についてはいくつか報告があるが⁵⁻⁶⁾、ラット気管におけるシネフリンの弛緩作用については報告がみられない。今回、ラット気管を用いて β 作用の検討を試みた。収縮薬として用いた副交感神経興奮薬であるカルバコールは、ラット気管を強く収縮させることができるが、 10^{-7} M という低濃度のカルバコールでは弱い収縮を示す。 α_1 遮断薬のプラゾシン存在下、カルバコールの低濃度 (10^{-7} M) による弱い収縮に対して、 β 刺激薬のイソプレナリンや選択的 β_2 受容体刺激薬のサルブタモールは低濃度から強い弛緩作用を示し、 β 遮断薬のチモロールによって弛緩作用が強く抑制されたことから、ラットの気管弛緩作用を指標として β 作用の評価が可能であると考えられた。

フェニレフリンは選択的 α_1 刺激薬であるが、高濃度においてのみ β 作用を示すとされており³⁾、モルモット気管において、フェニレフリンはシネフリンと同様に低い活性を示すことが報告されている⁶⁾。今回、ラット気管収縮に対して、(-)-フェニレフリンは弛緩作用を示し、 β 遮断薬で弛緩作用が強く抑制されたことから、フェニレフリンの β 作用が検出されたものと思われる。

シネフリンはラット気管収縮に対して弛緩作用を示し、比較的低濃度では β 遮断薬のチモロールによって弛緩作用が減弱するが、高濃度では β 遮断薬による弛緩作用の減弱は少なかった。シネフリン

の高濃度における気管弛緩作用機序は不明であるが、抗コリン作用や非特異的な平滑筋弛緩作用などが可能性として考えられる。今後、作用機序の検討を行っていく予定である。

以上のことから、シネフリンはアドレナリン α_1 受容体を介した血管収縮作用を有し、アレルギー性鼻炎における鼻粘膜充血除去に有用である可能性が考えられた。また、シネフリンは気管弛緩作用を有し、アドレナリン β 受容体を介する作用とそれ以外の作用を有しているものと考えられた。

文 献

- 1) 木下武司、鮫島美枝子、三川潮：*Citrus* 属基原生薬の交感神経作動性物質について、生薬学雑誌、33、146-149 (1979)
- 2) 高木重和、木下武司、鮫島美枝子、秋山敏行、小林重雄、三川潮：呉茱萸よりシネフリンの単離、生薬学雑誌、33、35-37 (1979)
- 3) Hoffman B. B. : "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", ed. by Hardman J. G., Limbird L. E., Gilman A. G., McGraw-Hill (2001), pp. 215-268
- 4) Brown C. M., McGrath J. C., Midgley J. M., Muir A. G. B., O'Brien J. W., Thonoor C. M., Williams C. M., Wilson V. G. : Activities of octopamine and synephrine stereoisomers on α -adrenoceptors, Br. J. Pharmacol., 93, 417-429 (1988)
- 5) 宮本康嗣、帕爾哈提阿部都、古川達雄：陳皮およびシネフリンの抗ロイコトリエン作用、和漢医薬学会誌、5, 462-463 (1988)
- 6) Jordan R., Midgley J. M., Thonoor C. M., Williams C. M. : β -Adrenergic activities of octopamine and synephrine stereoisomers on guinea-pig atria and trachea, J. Pharm. Pharmacol., 39, 752-754 (1987)

新しい口腔内崩壊フィルム製剤の開発について

Development of Newly Orally Rapid Disintegration Film Formulation

粟村 努

Tsutomu AWAMURA

小梶和彦

Kazuhiko KOKAJI

救急薬品工業株式会社

西川久信

Hisanobu NISHIKAWA

Kyukyu Pharmaceutical Co.,Ltd.

緒 言

医療現場において汎用される経口投与製剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤あるいは内服液剤などが一般的である。医薬品の本質は主薬の有効性、安全性、安定性が具備しているとともに製剤の使用性の面についても先の項目と同水準で医療現場にて評価されているものと思われる。特に最近の製剤技術の発展及び進歩により利便性のある剤形として少量の唾液の水分にて製剤が速やかに崩壊・溶解して容易に服用することができることを特徴とする「口腔内崩壊錠 (OD 錠)」が開発されている。従来の錠剤は小児や高齢者で嚥下能力が不十分、または嚥下が困難な患者に対して服用が難しいという欠点を有していたのに対して OD 錠はそれら患者にとって有用性の高い製剤であるものと位置付けられている。さらに新たに服用しやすい剤形を開発することはコンプライアンスの向上にもつながるものと期待されている。

医薬業界においては 1980 年代に作用時間及び作用部位に対する薬物濃度のコントロールを目指す DDS (Drug delivery system) の概念に立脚した経皮吸収型製剤 (TTS ; Transdermal therapeutic system) の研究が盛んに行われ、作用部位が局所性としては非ステロイド薬を主薬とする整形外科領域の消炎鎮痛性の貼付剤が、全身性としては循環器系、呼吸器系、疼痛緩和、禁煙補助といった多様な領域で応用されている貼付剤が開発されてきた。貼付剤の剤形としては、パップ剤、プラスター剤及びテープ剤が挙げられる。これらの剤形を製造するにあたっては主薬の均一性を確保するとともに一定の規格範囲内に収める塗工技術が共通して根底にある。

弊社は 1963 年に創業し、主たる製品としては整形外科領域における消炎鎮痛成分を含有する外用貼付剤を製造する会社として設立された。この貼付剤は皮膚に適用する外用剤であったが、弊社では新たな適用部位として、口腔内をターゲットとし、塗工技術に更なる精度の高い管理技術を構築するとともに、新たな機能を付与することで「薄い、軽い」ことが特徴であるフィルム製剤を開発するに至ったものである。

1. フィルム製剤の考え方

救急薬品工業(株)は整形外科領域におきます消炎鎮痛成分を配合したパップ剤、プラスター剤とともにその貼付剤の粘着技術と DDS の概念を取り入れた全身作用型の経皮吸収製剤としてテープ剤を製造・供給している。これらは適用部位が皮膚である外用貼付剤に分類される。

一方、弊社では、外用貼付剤の製剤技術を練磨し、適用部位として口腔内をターゲットとした新たな剤形について鋭意検討を行ってきた結果、口腔内フィルム製剤を開発するに至った。弊社にて製造している口腔内フィルム製剤の開発につきましては約 20 年前から進めており、現在は、①口腔粘膜に貼付して使用する粘膜貼付型フィルム製剤 (AD フィルム) タイプと②口腔内で速やかに溶解・崩壊し

で嚥下することができる速溶性のフィルム製剤 (OD フィルム) タイプのそれぞれについて製品を開発している。これら製剤の特徴については表 1 に示す。

表 1 フィルム製剤の分類

製剤	作用	応用
AD フィルム (貼付型口腔内フィルム製剤) <i>Adhesive and Disintegration Film Applicable to Oral Mucosa</i>	口腔内粘膜に適用し、フィルム製剤の基剤が唾液の水分により膨潤することで粘着力が発現し、粘膜部位に付着する	粘膜に付着し、貼付部位の粘膜より薬物を吸収させる方法、あるいは粘膜に固定し唾液の環流により口腔内に薬物を放出させる方法
OD フィルム (速溶性口腔内フィルム製剤) <i>Orally Rapid Disintegration Film Formula</i>	口腔内に服用すると、唾液の水分により速やかに溶解・崩壊を示す	口腔内崩壊錠の性質を有する内服フィルム製剤

また、これら 2 種類のフィルム製剤について、それぞれのコンセプトを剤形別に整理して図 1 に示す。AD フィルムと OD フィルムについては、それぞれ剤形の特徴より応用範囲において棲み分けができるものと考えている。AD フィルムには、粘膜から薬物を吸収させることが期待されることからファーストパスを回避する臨床応用の可能性が挙げられる。また口腔内に使用することよりデリケートな部分であることを考慮し、嚥下しても問題のない成分での処方構築を行なうとともに、剥がさずに使用できるものとした。一方、OD フィルムは一般的に OD 錠と称されている内服固形剤と同様、口腔内で速やかに溶解・崩壊することで嚥下するものである。ただし、剤形上、OD 錠とは特徴の面で相違点があり、これについては後述する。

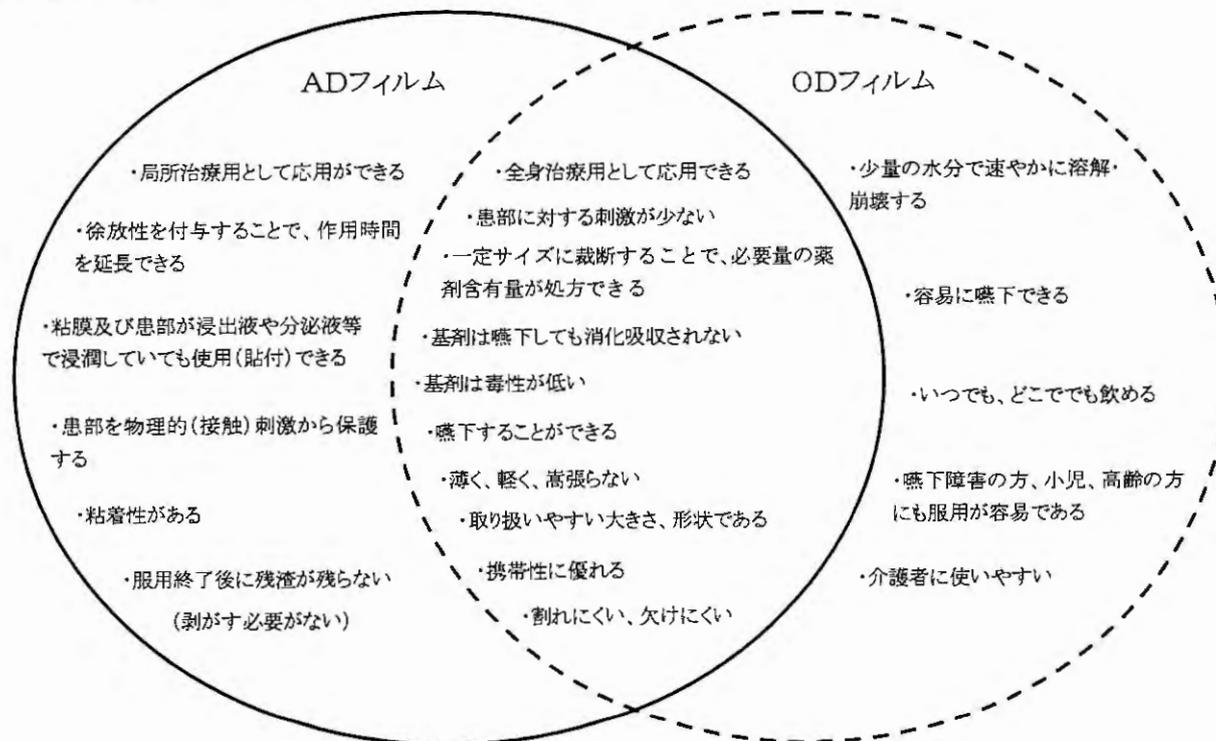


図 1 AD フィルム製剤と OD フィルム製剤のコンセプト

2. フィルム製剤の製法について

フィルム製剤の製造工程を図2に示す。また、工程の一部である塗工工程、乾燥工程及び裁断工程、充てん工程の模式図にて図3に示す。

これらの工程は弊社が従来製造している外用貼付剤（テープ剤形）の工程とほぼ同じプロセスにて製造しているものである。即ち、調製工程にて製された調製物（練合物、溶解物等）を一定のクリアランスにて均一に塗工することにより製造することを基本としている点である。

ただし、フィルム製剤の特徴はフィルムを重ね合わせて一体化することにより新たな機能性を発現できることにある。即ち、基剤を構成する高分子及び添加物の組み合わせにより溶解時間をコントロールすることや、pHを変動させることにより薬物の溶解性や吸収性を制御させることをフィルムの一層に付与し、数層のフィルムを重ねて一体化することで機能的な性能を持ったフィルム製剤とするものである。

特に AD フィルムタイプにおいては非接着側である最外層を難溶性にすることで薬物の口腔内への散逸を抑え、貼付部位に薬物を送達させるタイプと口腔粘膜にフィルム製剤を留め、徐放性を保有する基剤が唾液の環流にしたがって薬物を口腔内全体に放出するタイプの製剤を開発・上市している。

また基剤成分の構成の中においてはその溶解速度の速い組み合わせが見出され、更なる検討を進めたところ、口腔内崩壊錠の要件を満たす OD フィルムとみなすことができる製剤を開発したものである。

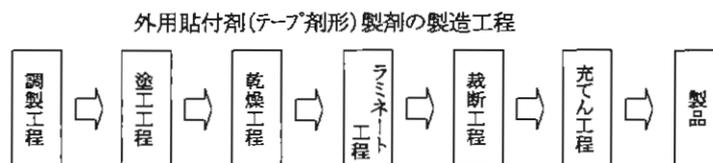
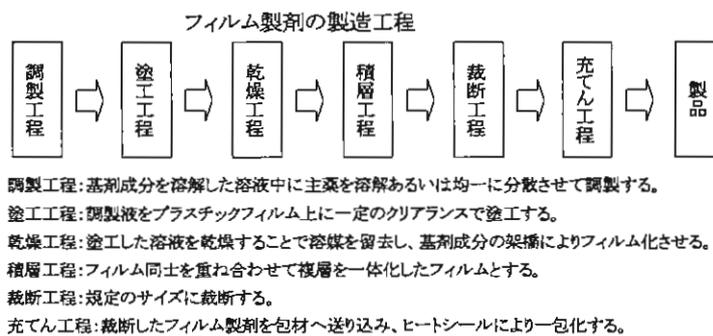


図2 フィルム製剤の製造工程

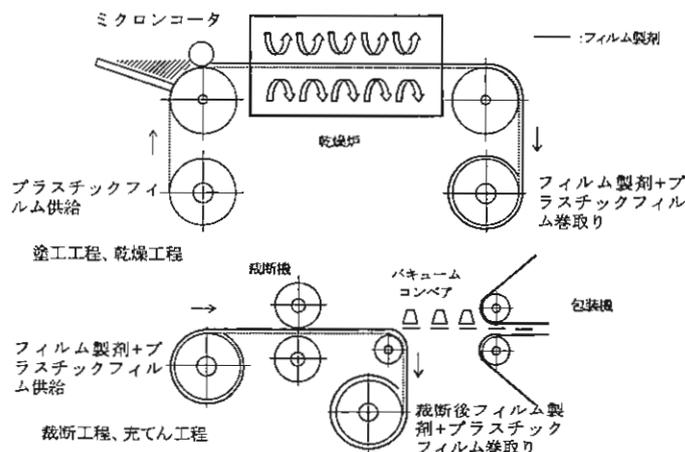


図3 フィルム製剤の製造工程の模式図(一部)

3. ボグリボース OD フィルム 0.2/0.3「QQ」の概要

ODタイプとしてはボグリボースを主薬とした口腔内崩壊性を有するフィルム製剤を上市（ボグリボース OD フィルム 0.2/0.3「QQ」（持田製薬㈱販売））した（表2、写真1）。

表2 ボグリボース OD フィルム 0.2/0.3「QQ」

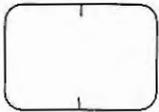
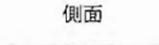
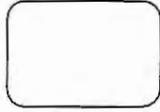
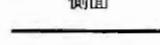
	ボグリボース OD フィルム 0.2「QQ」	ボグリボース OD フィルム 0.3「QQ」
有効成分の名称・含量	1 枚中、ボグリボース 0.2mg 含有	1 枚中、ボグリボース 0.3mg 含有
成分	ヒドロキシプロピルメチルセルロース、粉末還元麦芽糖水アメ、マクロゴール 400、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン	
剤形	切れ目入りフィルム剤（口腔内崩壊剤）	フィルム剤（口腔内崩壊剤）
色調	白色	白色
形状	<p>上面・下面</p>  <p>長径：20mm 短径：14mm 厚さ：約 80 μm</p> <p>側面</p> 	<p>上面・下面</p>  <p>長径：20mm 短径：14mm 厚さ：約 80 μm</p> <p>側面</p> 
製剤の特徴	<p>ボグリボース OD フィルム 0.2/0.3「QQ」は医薬品として国内で初めての OD（口腔内崩壊）フィルム剤である。</p> <p>①口腔内で容易にかつ速やかに溶けるので「水なし」でも服用できる。</p> <p>②薄くて柔軟性があることから携帯が容易である。</p> <p>③服薬コンプライアンスの向上が期待できる。</p>	

写真1 ボグリボース OD フィルム 0.2/0.3「QQ」製品



4. OD フィルム製剤の位置づけ

新しい剤形としてのODフィルム製剤について、既存のOD錠と製剤設計上の物性項目よりその特性を物性項目の見地よりまとめる。

①口腔内崩壊時間

日常生活感覚からは1分以内の崩壊時間が望まれており(増田ら¹⁾)、さらに緒方らの報告では、現在汎用されているOD錠の多くが10~20秒の範囲にあるとしている²⁾。ODフィルム製剤についてはさらに速く、口腔内に含んでから10秒以内で崩壊・溶解する³⁾。崩壊性試験によりODフィルムが崩壊・溶解する様子を写真2に示す。

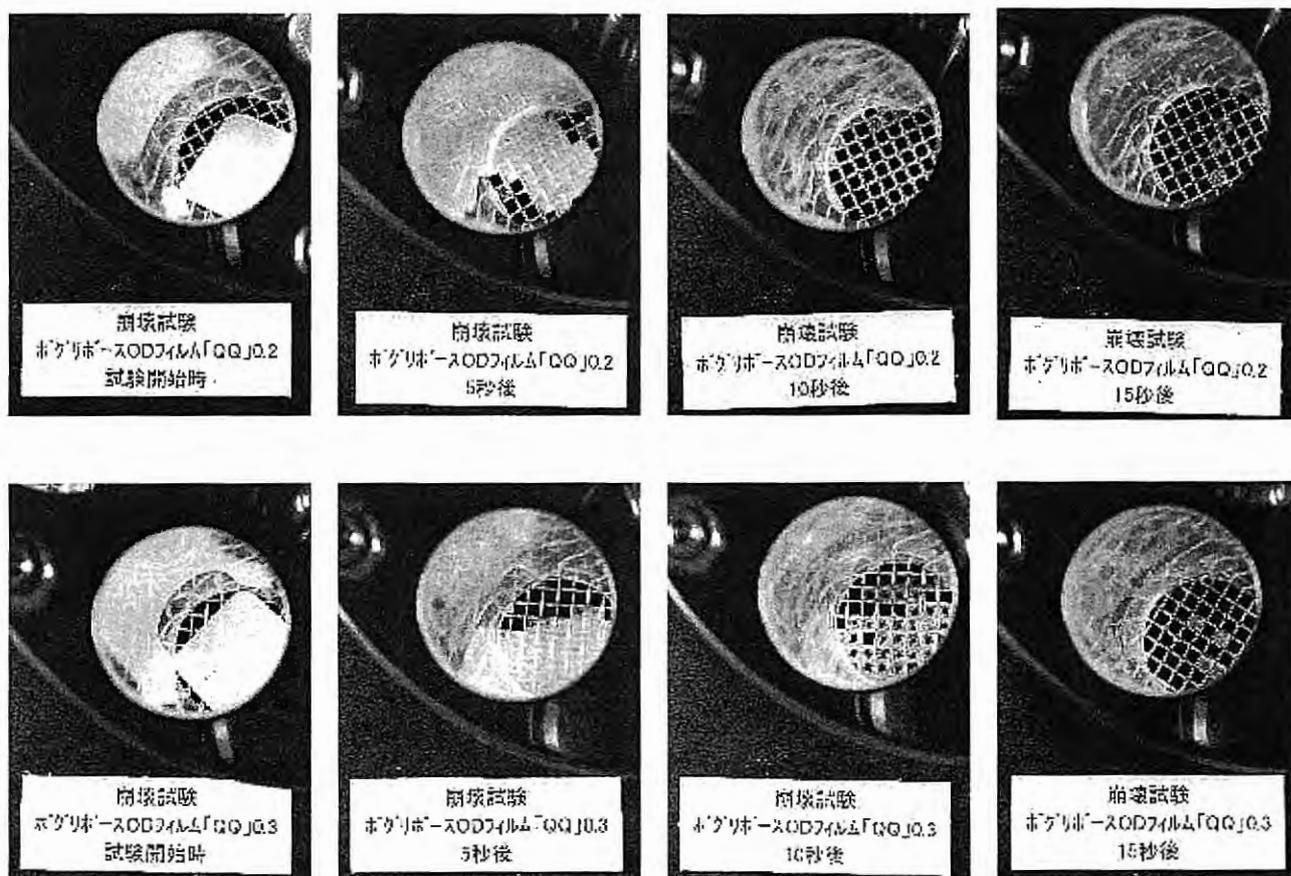


写真2 ボグリボースODフィルム0.2/0.3「QQ」の崩壊性試験

②形状

杉原ら⁴⁾は、取扱いやすい錠剤の大きさは直径8mm以上が適していると報告している。ODフィルム製剤は角に丸みをもった長方形(20mm×14mm)となっている(表2の「形状」の項参照)ことから、つまみやすく、厚さが0.08mmと薄いことより服用しやすくなっている。このフィルム製剤のサイズは、口腔特に口唇部の大きさとつまみやすさの観点より設定したものである。またフィルム製剤の端をつまんで服用できることから、介護者が服用させる際に患者が無意識に口を閉じてしまうことで、手指が歯に挟まれるリスクも回避できる。

③強度、柔軟性

OD錠は崩壊性を向上させる目的として多孔質な構造体とすることで速やかに水分が浸潤しやすくするところに特徴がある^{1) 5)}。その製法としては通常よりも極端に低い圧力で打錠成型されることが多く、また結合剤の使用量も最小限に抑えられることから普通錠と比して錠剤の強度がやや劣る傾向にある。そのため携帯時においては外圧等による欠け、割れなどを防ぐ必要性が求められる。ODフィルム製剤についてはフィルム自体が適度な強度を備えている⁶⁾。従って、折り曲げに対しても割れにくく、外圧等を受けても欠けなどを生じることがない。この性質は80℃または-20℃に1週間放置しても、安定して保持することが確認されている⁷⁾。

④服用性

OD錠の重量は、一般に1錠当たり100~200mg台の範疇にある¹⁾。主薬の配合量にもよるが残りを賦形剤とみなした場合、重量が大きい分、必然的に賦形剤は多くなるものとみなせる。その分服用時において粉っぽさとしての残渣感を生じるものと推察される。ODフィルム製剤については重量を約25mg/枚で製剤設計しており、これによりフィルム製剤における服用時の粉っぽさがなく、口当たりの改善に寄与するものと思われる。

またODフィルム製剤は服用時に舌の上等に付着し、口腔内を移動することなく、その場で速やかに崩壊・溶解する。このことから患者の服用時の体位にかかわらず服薬することが可能となり、横臥位の状態でも薬剤が咽喉部に詰まったりすることなく安全に服用することができる。さらにODフィルム製剤の総量が極めて少なく、崩壊後の飲み込みがしやすいことも嚥下能力が低下した患者にはメリットの一つと考えられる。

⑤携帯性

ODフィルム製剤は厚さ0.08mmと薄い製剤であり、その被包材もアルミ製のイージーピールオープン形式の袋包装としたことにより嵩張りがほとんどないシート状の医薬品として開発することができた。この薄い(嵩張らない)、軽い、柔軟性に富む、強度に優れる、という特徴と、被包材は一包ごとにミシン目で切り分けることができることから、その日服用する量のみを手帳等に挟んで持ち運ぶことが可能となった。また、1剤当りの包材面積がPTPよりも比較的大きくなり、その分多くの服薬情報の記載も可能となり、誤用防止にも役立つことが期待される。

⑥安定性

ODフィルム製剤の被包材としてはアルミを使用していることにより、ガスバリア性、遮光性が高い。

以上より、ODフィルム製剤はOD錠としての速やかな崩壊・速溶性を保有しながら、形状、強度、柔軟性、服用性、携帯性等の面では錠剤とは異なる特徴を有する剤形といえる。特にフィルム製剤特有の服用性、携帯性に優れることから、コンプライアンスの更なる向上が期待できる。

5. おわりに

弊社が取り組んでいる内服フィルム製剤について、その剤形の考え方とともに製剤の例及び特徴を紹介してきた。フィルム製剤については、その剤形のユニークさに目が向けられがちではあるが、あ

くまでも患者に服用しやすい剤形を開発することを第一に検討を行なっているものである。今後とも、フィルム製剤の可能性については、さらなる研究とともに患者のコンプライアンスの向上に寄与できる医薬品を開発していきたいと自負しているところである。

参考文献

- 1) 増田義典：調剤と情報、11 (11) : 1499-1506、2005
- 2) 緒方賢次、他：医療薬学、27 (6) : 553-558、2001
- 3) 救急薬品工業㈱社内資料
- 4) 杉原正泰、他：病院薬学、12 (4) : 322-328、1986
- 5) 対馬勇禧：ファルマシア、40 (9) : 817-821、2004
- 6) 救急薬品工業㈱社内資料
- 7) 救急薬品工業㈱社内資料

通常製造による口腔内速崩壊錠の検討

Studies on Orally Disintegrating Tablet by An Ordinary Manufacture

津野敏紀

Toshinori TSUNO

富山県薬事研究所

Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research

緒言

口腔内速崩壊錠は、小児や嚥下障害の高齢者の患者に服薬し易く、水なしで口腔で素早く溶解する新たな錠剤として、種々開発・製品化されてきているが、その製法は鋳型錠（凍結乾燥、加温通風乾燥）やEPM錠（低圧打錠、加湿後再乾燥、発泡剤添加など）などで特殊な設備・特殊加工技術を用いており、各々特許がとられている。また、口腔での溶解が容易でなければならず、通常口腔内の崩壊時間は30秒以内（錠剤の崩壊試験では1分以内）で容易に飲み込むことが出来るよう調製した錠剤である。最近では、前述の特殊製法ではなく、通常の打錠機により製造する方法が研究されている。そのため、各種崩壊剤の比較と直打法による錠剤の崩壊性の評価を行ったところ、若干の知見を得たので報告する。

I 実験方法

それぞれの処方量を量り、ビニール袋に入れてよく混合し、単発打錠機（SE WORK PRESS WPM-2, 関東洋マテリアル）により、直径9mm, R12の杵臼を用いて、打錠圧7kNで質量300mgの錠剤を製作し、その硬度（kg/cm²：硬度計[三力製作所]）、崩壊時間（日局崩壊試験法の錠剤の項により試験し、個々の崩壊時間を測定。）及び濡れ速度（径28mmのガラスシャーレに赤色色素水溶液（又は薄めた墨汁液）1mLを入れ、これに錠剤を入れて、錠剤上面まで完全に濡れるまでの時間を測定。）を測定した。

使用崩壊剤：L-HPC（低置換ヒドロキシプロピルセルロース）、NS-300（カルメロース）、プリモジェル（カルボキシメチルスターチナトリウム）、ECG-505（カルメロースカルシウム）、キッコレト及びAc-Di-Sol（クロスカルメロースナトリウム）、コリドンCL（クロスポピドン）、HPS（ヒドロキシプロピルスターチ）、PCS（部分アルファー化デンプン）

II 結果

1. 主薬以外の製剤モデル処方による各種崩壊剤の比較検討

処方1		処方2		処方3	
乳糖	7.0	乳糖	7.0	乳糖	3.5
アビセルPH101	3.0	コーンスターチ	3.0	コーンスターチ	4.0
HPC-L	0.05	アビセルPH101	4.5	合成ケイ酸A1	3.0
ステアリン酸Mg	0.05	HPC-L	0.05	HPC-L	0.05
崩壊剤	1.0	ステアリン酸Mg	0.05	ステアリン酸Mg	0.05
		崩壊剤	1.0	崩壊剤	1.0

処方1、2、3について、各種崩壊剤の崩壊性を比較したところ、Table1及びFig.1~3のとおりであった。

Table1 処方1, 2, 3の結果

	処方1			処方2			処方3		
	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間
L-HPC(LH-11)	5.5	17"	20"	7.1	19"	16"	3.3	10"	10"
NS-300	4.0	16"	14"	5.3	20"	11"	2.6	12"	9"
Ac-Di-Sol	4.8	51"	110"	6.3	43"	56"	3.2	28"	18"
プリモジェル	4.1	35"	50"	5.6	36"	30"	1.6	17"	6"
ECG-505	4.3	33"	42"	5.6	33"	28"	2.9	21"	12"
キッコレート	3.5	60"	80"	5.5	41"	48"	2.4	32"	18"
コリドンCL	4.4	17"	21"	5.6	18"	18"	2.6	11"	8"
HPS-101	5.0	26"	20"	5.6	30"	30"	1.8	10"	7"
PCS(PC10)	3.9	32"	37"	6.4	34"	34"	3.9	16"	9"

Fig. 1

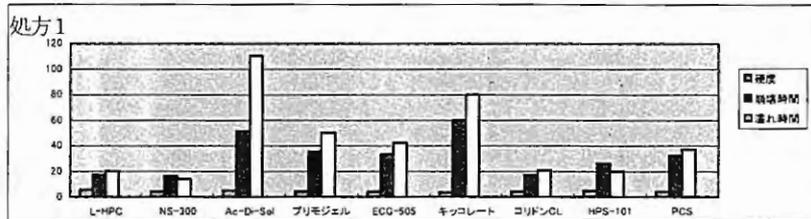


Fig. 2

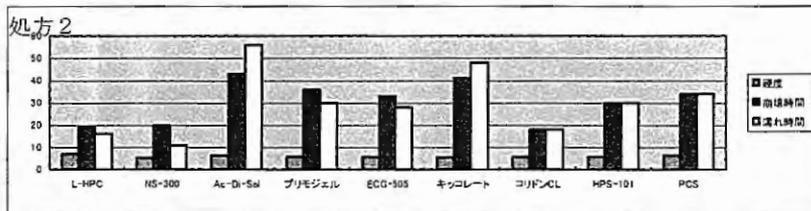
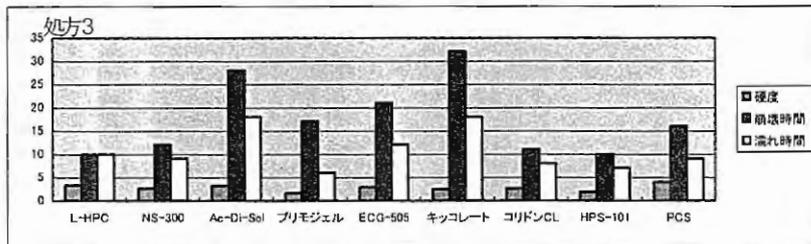


Fig. 3



崩壊、濡れ速度が良いものは、L-HPC、NS-300とコリドンCLで、次いでHPS101であった。処方3の合成ケイ酸アルミニウムを配合したものは、ほとんどの崩壊剤で良かったが、硬度が他より若干低くなった。

乳糖に代えて、マンニトールでみたところ、Table2のとおりであった。

処方4		処方5	
マンニトール	2.0	マンニトール	5.0
アビセルPH101	3.0	アビセルPH101	5.0
沈降炭酸カルシウム	2.5	HPC-L	0.05
HPC-L	0.05	ステアリン酸Mg	0.05
ステアリン酸Mg	0.05	崩壊剤	1.0
崩壊剤	1.0		

Table2 処方4,5の結果

	処方4			処方5		
	硬 度	崩壊時 間	濡れ時 間	硬 度	崩壊時 間	濡れ時 間
L-HPC(LH-11)	8.4	11"	25"	8.9	15"	28"
NS-300	6.6	5"	13"	7.2	10"	13"
コリドン CL	6.9	6"	6"	8.4	9"	9"
HPS-101	7.2	16"	11"	7.2	16"	13"

いずれも硬度、崩壊性は良い結果であった。

なお、各処方における濡れ速度の例示は Fig.4~7 のとおりであった。例示では、いずれも 10 秒ほどで錠剤上面まで水で濡れている。



Fig.4 処方2とL-HPC

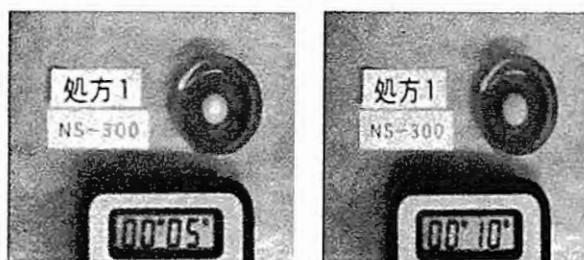


Fig.5 処方1とNS-300



Fig.6 処方3とコリドン CL



Fig.7 処方3とHPS101

2. 各種崩壊剤の量と崩壊時間及び濡れ速度の検討

処方1について、崩壊剤の配合量を 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0 と変えて、崩壊剤の量と崩壊性をみたところ、Table3 及び Fig.8~11 のとおりであった。

Table3 各崩壊剤の配合量と崩壊性の結果

配合量	L-HPC(LH-11)			NS-300			コリドン CL			HPS-101		
	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間
0	2.4	24"	26"	2.4	24"	26"	2.4	24"	26"	2.4	24"	26"
1.0	4.6	12"	21"	1.6	8"	10"	3.7	15"	8"	5.7	22"	13"
2.0	6.9	15"	26"	2.7	8"	6"	5.3	16"	7"	4.4	32"	13"
3.0	6.7	22"	33"	2.6	8"	6"	4.2	16"	7"	5.6	36"	12"
5.0	7.6	40"	45"	2.8	8"	5"	7.6	12"	8"	4.9	45"	11"

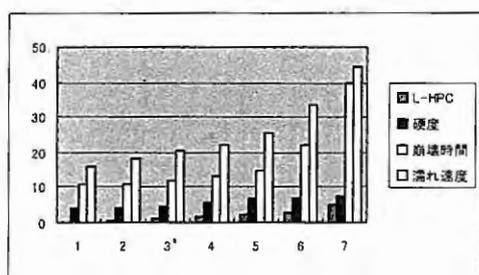


Fig.8 L-HPC

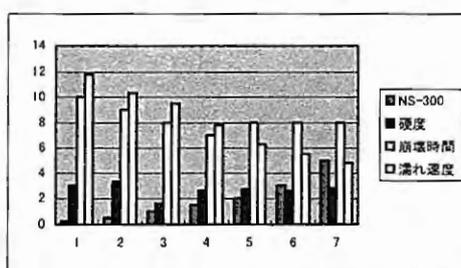


Fig.9 NS-300

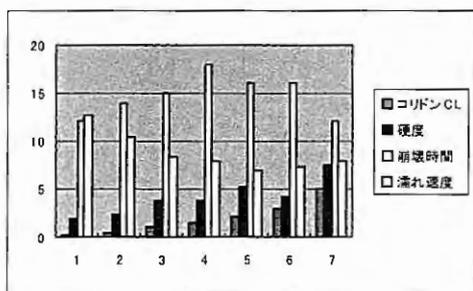


Fig.10 コリドン CL

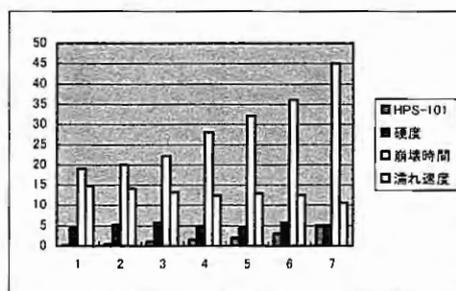


Fig.11 HPS101

L-HPC は、配合量が多くなるにつれて硬度、崩壊、濡れ速度も大きくなった。NS-300, コリドン CL では濡れ速度が逆に速くなる傾向であった。HPS101 は、L-HPC と同様に崩壊時間が遅くなっている。配合量が多くなるにつれて崩壊性が良くなる方が、使い勝手が良いと思われる。

処方3について、崩壊剤の配合量を 1.0, 3.0, 5.0 と変えて、崩壊剤の量と崩壊性をみたところ、Table4 のとおりであった。

Table4 各崩壊剤の配合量と崩壊性の結果

配合量	L-HPC(LH-11)			NS-300			コリドン CL			HPS-101		
	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間	硬度	崩壊時間	濡れ時間
1.0	4.3	10"	15"	3.7	12"	11"	2.7	18"	6"	2.1	14"	8"
3.0	6.8	13"	13"	4.8	16"	9"	3.9	14"	5"	2.5	16"	8"
5.0	8.8	15"	13"	5.6	16"	9"	5.3	12"	4"	3.8	18"	8"

なお、崩壊剤単味の錠剤による濡れ速度は、NS-300では4秒、HPS-101では6秒、コリドンCLでは16秒と早く、このことは、崩壊剤の量が増えると崩壊や濡れ速度などが良くなることに結論付けられ、NS-300及びコリドンCLでは、そのような結果であった。他の崩壊剤は、プリモジェルは86秒、L-HPCは4'40"であったが両者とも中心部分が固く残り、部分 α 化デンプン、ECG-505,Ac-Di-Sol、キッコレットは5分以上であった。

3. 打圧による崩壊性と濡れ速度

処方3		処方5	
乳糖	3.5	マンニトール	5.0
コーンスターチ	4.0	アビスル PH101	5.0
合成ケイ酸 Al	3.0	HPC-L	0.05
HPC-L	0.05	ステアリン酸 Mg	0.05
ステアリン酸 Mg	0.05	崩壊剤	1.0
崩壊剤	1.0		

処方3, 5について、打圧を4kN、7kN、10kNと変えて崩壊性をみたところ、Table5のとおりであった。

Table5 打圧と崩壊性の結果

打圧	L-HPC(LH-11)			NS-300			コリドンCL			HPS-101			
	硬度	崩壊	濡れ	硬度	崩壊	濡れ	硬度	崩壊	濡れ	硬度	崩壊	濡れ	
処方3	4kN	1.5	16"	21"	1.2	20"	13"	1.4	19"	9"	1.1	17"	21"
	7kN	4.1	11"	12"	3.4	13"	8"	2.8	15"	6"	1.8	11"	10"
	10kN	6.5	8"	8"	6.3	13"	5"	5.6	11"	5"	3.1	10"	5"
処方5	4kN	5.5	11"	18"	4.4	9"	10"	5.1	8"	7"	4.8	18"	12"
	7kN	8.9	15"	29"	8.8	12"	16"	9.1	9"	10"	8.6	21"	16"
	10kN	12.7	27"	53"	11.4	17"	27"	12.3	12"	18"	11.9	20"	30"

打圧による影響は、一般に打圧が大きくなると、硬度、崩壊時間が大きくなるが、処方3のように、合成ケイ酸アルミニウムなど無機物配合のものは、硬度は大きくなり、逆に崩壊は速くなる傾向がみられた。このことから、無機添加物の配合は、錠剤中への導水性が良くなるためと考えられる。

2. 結晶セルロースの各グレードによる硬度及び崩壊性

錠剤硬度を上げるためには、結晶セルロースの配合が用いられるが、種々グレードによる硬度、崩壊性への影響をみたところ、Table6のとおりであった。

処方1		処方5	
乳糖	7.0	乳糖	5.0
結晶セルロース	3.0	結晶セルロース	5.0
HPC-L	0.05	HPC-L	0.05
ステアリン酸 Mg	0.05	ステアリン酸 Mg	0.05
崩壊剤	1.0	崩壊剤	1.0

Table6 結晶セルロースと硬度、崩壊性

結晶セルロース	崩壊剤	処方 1		処方 5	
		硬度	崩壊時間	硬度	崩壊時間
アビセル PH-101	L-HPC	3.8	17"	8.0	14"
	NS-300	3.0	14"	7.4	10"
	コリドン CL	4.7	18"	10.3	12"
	HPS-101	2.8	28"	7.6	27"
セオラス PH-301	L-HPC	4.0	17"	7.9	14"
	NS-300	3.0	21"	6.9	13"
	コリドン CL	3.3	24"	6.2	19"
	HPS-101	2.6	41"	4.8	28"
セオラス KG802	L-HPC	5.3	15"	10.6	14"
	NS-300	5.6	16"	10.1	20"
	コリドン CL	7.2	18"	12.6	16"
	HPS-101	5.0	30"	9.3	57"

結晶セルロースは、通常錠剤の硬度を高め成形性をよくするのに、よく汎用されているが、硬度及び崩壊には PH-101 < PH-301 < KG802 の傾向がみられ、KG802 で若干遅くなるが、殆んど変わらなかった。

4. 製剤化の検討

処方

主薬	4.0
(アスコルビン酸、アスピリン、無水カフェイン)	
マンニトール	3.5,
アビセル PH101	1.5
HPC-L	0.05
ステアリン酸 Mg	0.05,
崩壊剤	1.0

上記の処方により、製剤化の検討を行ったところ、Table7 のとおりで、アスコルビン酸は硬度が低く、無水カフェインは高くなるなど主薬の物性により差はみられるが、NS-300 やコリドン CL ではほぼ良い崩壊性がみられた。

Table7 製剤化処方の結果

	アスコルビン酸			アスピリン			無水カフェイン		
	硬度	崩壊	濡れ	硬度	崩壊	濡れ	硬度	崩壊	濡れ
L-HPC(LH-11)	2.8	19"	24"	3.9	13"	23"	8.4	19"	25"
NS-300	1.2	12"	9"	1.5	6"	7"	6.0	17"	16"
コリドン CL	1.4	13"	8"	3.4	8"	6"	7.8	18"	12"
HPS-101	1.5	19"	14"	2.4	11"	9"	7.7	28"	18"

5. 製剤への応用

下記処方を賦形剤等として、モデル製剤を作製し、崩壊性をみた。

処方4

マンニトール	2.0
アビセルPH101	3.0
沈降炭酸カルシウム	2.5
HPC-L	0.05
ステアリン酸Mg	0.05
崩壊剤	1.0

上記の処方4を賦形剤等として、下記のモデル製剤について、試作品を作製してみたところ、Table8のとおりであった。

モデル製剤

1[解熱鎮痛薬] (9錠中)		2[鎮静薬] (1錠中)		3[眠気防止薬] (1錠中)	
アセトアミノフェン	900	ジメンヒドリナト	50	無水カフェイン	100
エテンザミド	720	無水カフェイン	40	塩酸チアミン	5
無水カフェイン	210	処方4混合物	210	処方4混合物	195
処方4混合物	870	計	300mg	計	300mg
計	2700mg				

Table8 製剤試作品の結果

	モデル製剤 1			モデル製剤 2			モデル製剤 3		
	硬 度	崩壊時 間	濡れ時 間	硬 度	崩壊時 間	濡れ時 間	硬 度	崩壊時 間	濡れ時 間
L-HPC(LH-11)	1.3	26"	17"	6.8	25"	23"	8.2	36"	34"
NS-300	1.3	25"	19"	5.6	17"	14"	7.1	20"	22"
コリドン CL	1.4	21"	22"	5.2	16"	10"	8.3	13"	11"
HPS-101	0.9	38"	40"	4.6	28"	25"	7.6	24"	20"

賦形剤等の組成について、もう少し違った組合せを検討する必要があるが、L-HPC, NS-300, コリドン CL でやや良好な結果がみられた。

以上の検討の他、各種糖類と崩壊性、無機医薬品添加物と崩壊性、主薬の配合量と崩壊性などは、文献1)を参考にしてください。

III 考 察

崩壊には水の浸入が重要な要件であり、今までの口腔内速崩壊錠は、空隙率の大きい錠剤が主となってきた。一般に崩壊剤には吸水膨潤タイプと湿式タイプのものがあり、セルロース系の多くは吸水膨潤タイプであるが、今回の濡れ速度からNS-300とコリドンCLは湿式タイプの崩壊剤と言える。少量の水分(唾液)でも崩壊が良いので速崩壊錠に適した崩壊剤とみられた。その他ではL-HPCも利用可能が示唆された。速崩壊錠の崩壊試験器も製作されているが、一般に崩壊試験に比べ口腔内の方が若干速く溶ける傾向にあり、濡れ速度もその傾向がみられ、速崩壊錠の試験として有用と思われる。以上の検討において、製剤化では、処方内容により硬度・崩壊性に变化がみられるも、崩壊剤の中ではL-HPC, NS-300及びコリドンCLが一般に良い結果であり、処方組みによっては汎用機械による錠剤化も可能であることが思料された。

文献

- 1) 津野敏紀：通常製造による口腔内速崩壊錠の検討—各種崩壊剤の評価—, 富山県薬事研究所年報, 33, 39-47(2006)