



錠剤における滑沢剤分散状態の 蛍光X線分析による定量的評価



関根 朋美¹ 小幡 蒼子¹ 高山 幸三¹
¹星薬科大学

背景・目的

現在、世界的に流通している医薬品製剤のうち、錠剤は最も汎用される剤形であり、医薬品製剤全体のおよそ50%を占めるともいわれている。錠剤は、有効成分を中心として、様々な添加剤をあわせて混合、打錠することで調製されているが、用いられる原料粉体の性質は一様ではなく、粒子径や流動性がまったく異なることもめずらしくない。性質の異なる粉体を同時に効率的に混合することは、優れた製剤特性をもつ錠剤の調製には必須条件であり、これらの条件探索には多くの時間が費やされてきた。とくに、大スケールで操作を行う生産現場では、原料粉体を効率的に混合することが大きな課題となっている。原料粉体流動性の改善や打錠障害防止のために、古くから滑沢剤が用いられているが、過剰な添加量や混合時間の延長によって崩壊性や溶出性をはじめとする製剤特性を著しく低下させる恐れがある。優れた製剤特性を備えた錠剤の製造には、滑沢剤混合はとくに重要な工程であり、滑沢剤粒子の分散状態や混合状態を評価することは必要不可欠である。

そこで本研究では、滑沢剤の錠剤表面での分散状態を調べたいと考え、BL6N1の蛍光X線分析を用いて、混合時間や滑沢剤添加量を変化させた際の錠剤表面の滑沢剤の分散状態を検討することを目的とした。

実験方法

〈処方〉

	1 Tab (%)
Acetaminophen (ACE)	50
Lactose (Lac)	27.7
Corn Starch (CS)	11.8
Magnesium Stearate (MgSt) or Calcium Stearate (CaSt)	0.5, 1, 2, 3
Microcrystalline cellulose (MCC)	Total 100%

〈打錠工程〉

Process	Condition
Drying	75 °C, 12 hr
Sieve	710 μm
Blending	V-blender 2 min
Blending	V-blender 3, 10, 30, 90 min (MgSt or CaSt)
Tableting	Compression force : 8 kN 200mg /Tab

〈蛍光X線分析〉

測定時間：180 sec
測定範囲：1 mm × 2 mm
測定場所：錠剤の中心
中心から2 mm上
中心から2 mm下

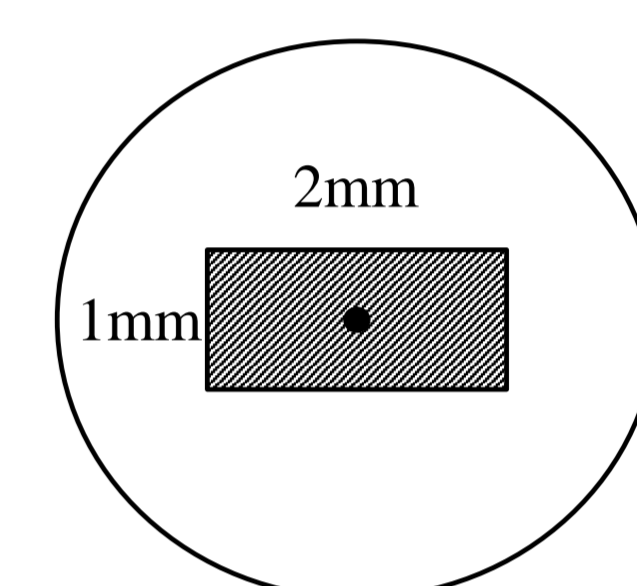


Fig. 1. サンプルホルダーに取り付けた試料

結果

〈MgSt0.5% 混合3分〉

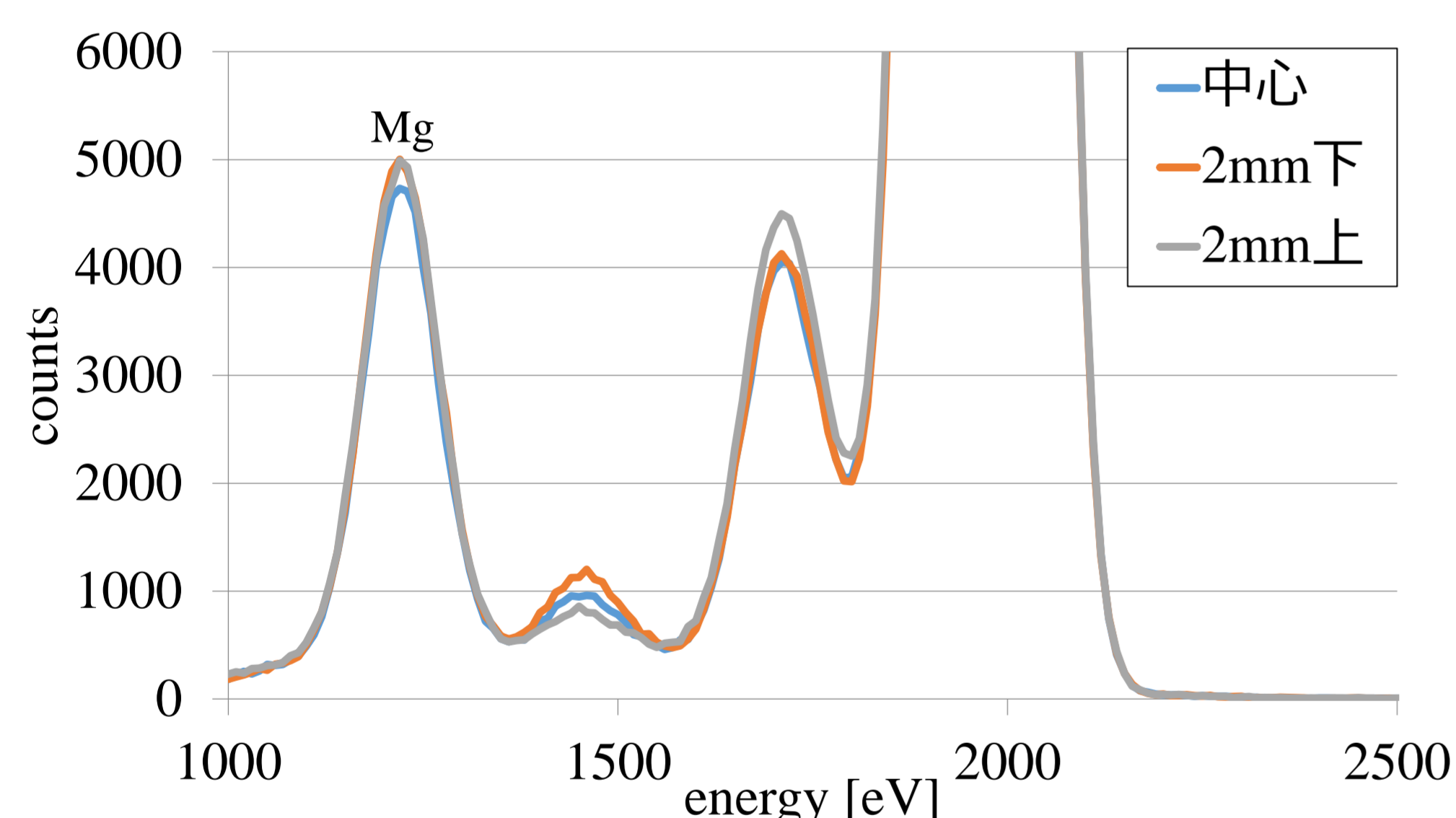


Fig. 2. MgSt0.5% 混合3分 蛍光X線スペクトル

〈MgSt変動係数〉

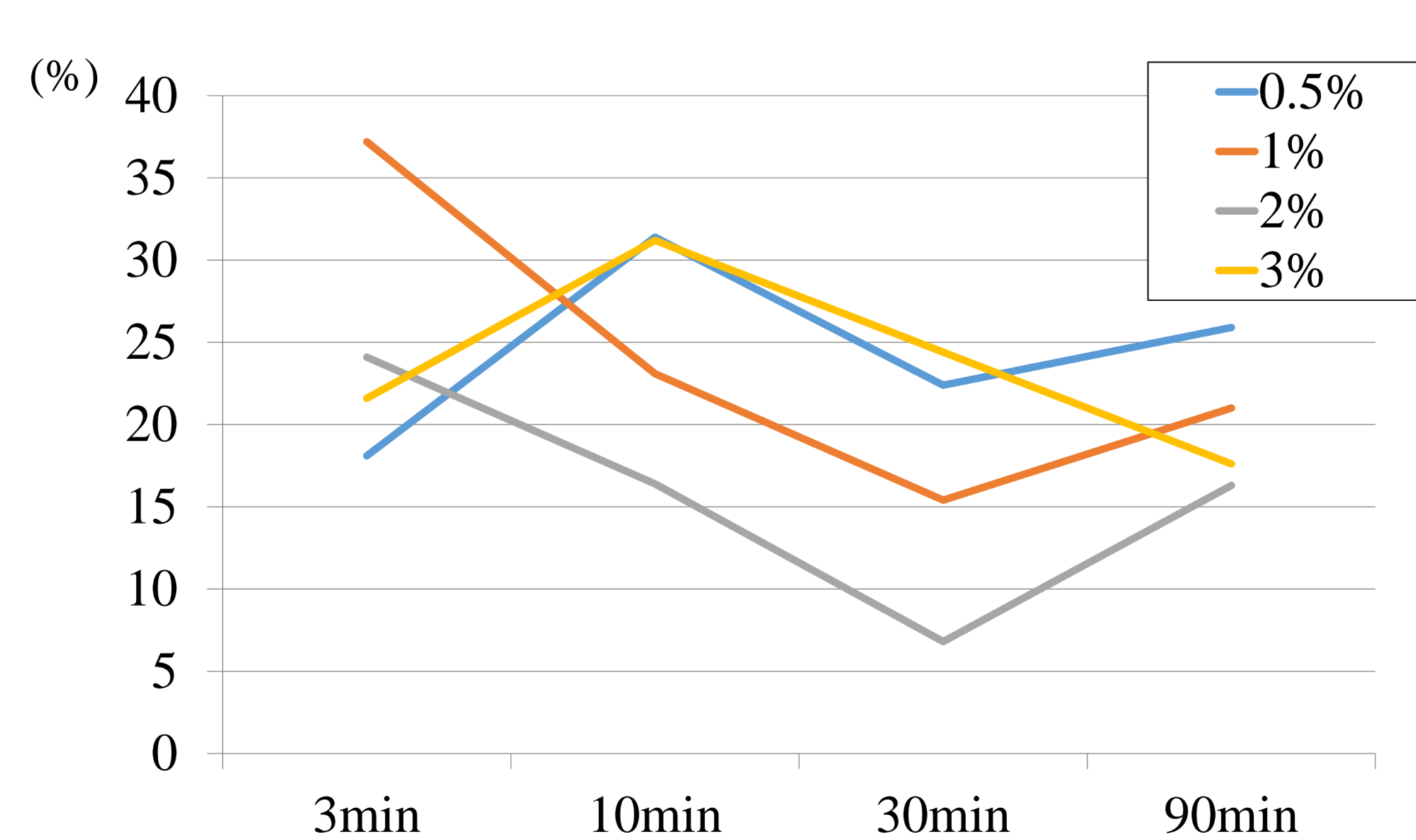


Fig. 4. MgSt ピーク強度の変動係数

〈CaSt変動係数〉

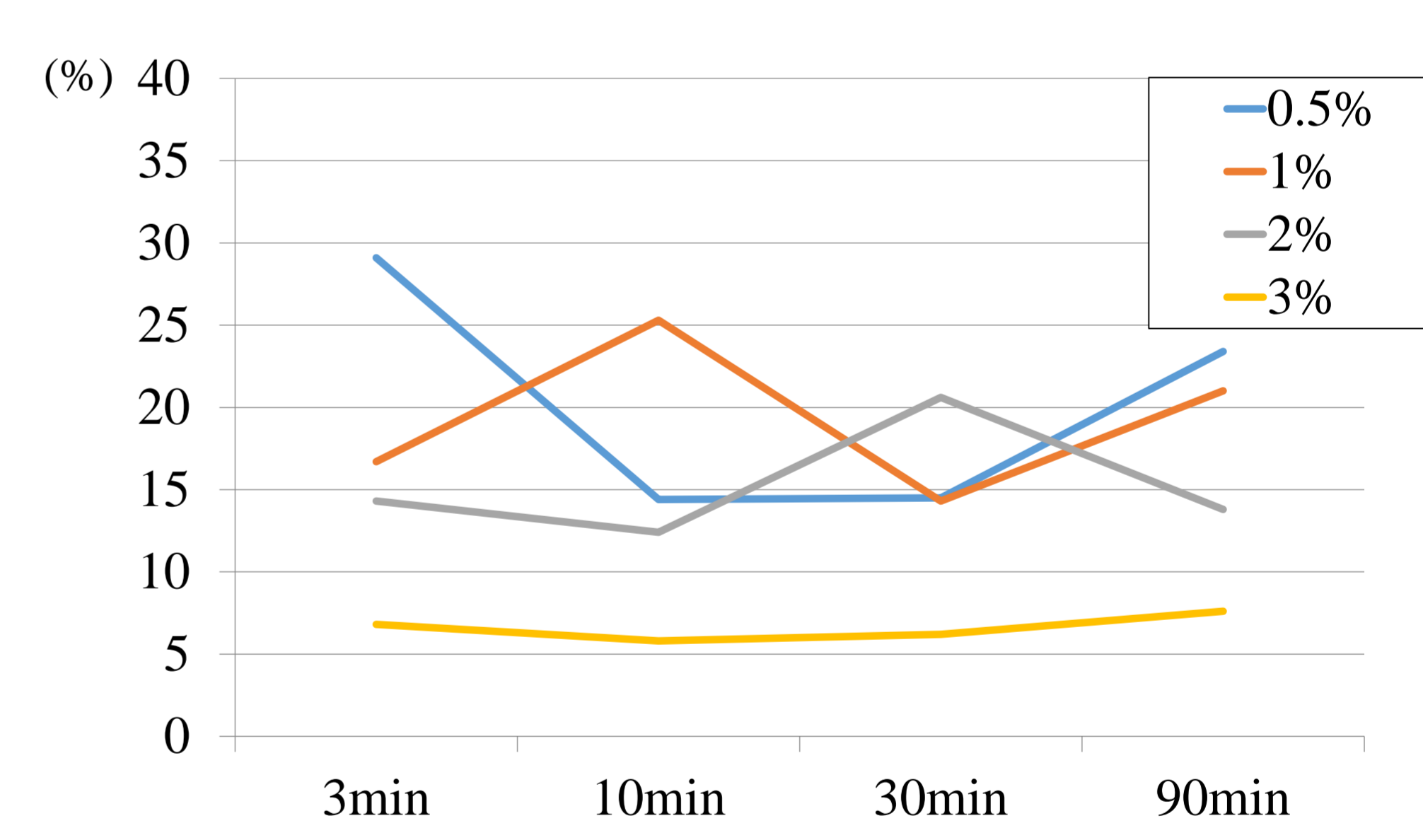


Fig. 5. CaSt ピーク強度の変動係数

〈MgSt0.5% 混合90分〉

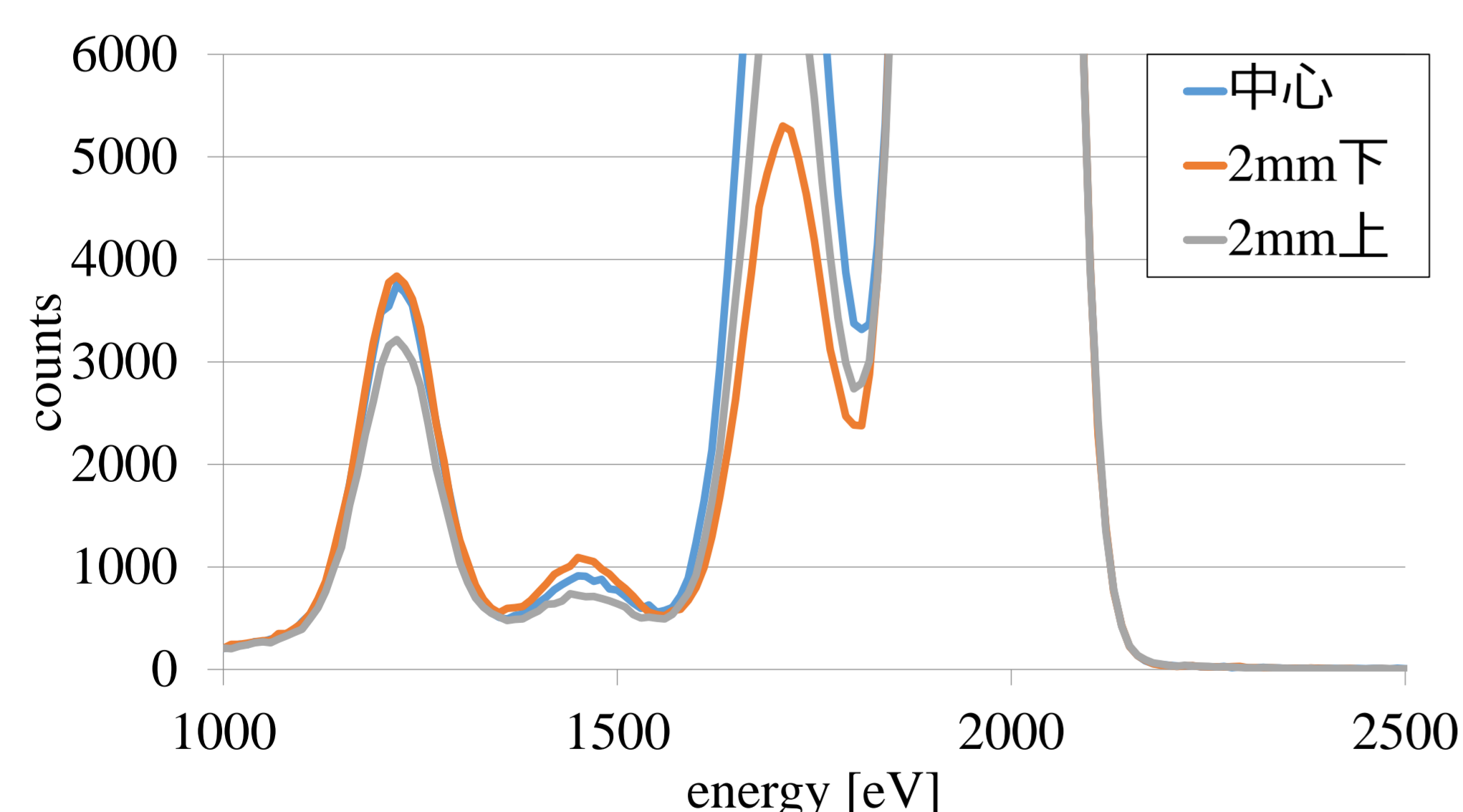


Fig. 3. MgSt0.5% 混合90分 蛍光X線スペクトル

Fig2および3にMgSt0.5%、混合3分および90分における蛍光X線スペクトルを示した。これより90分ではばらつきが増加している傾向が確認できた。混合時間が増加すればより均一に分散すると思っていたが、混合時間が長すぎても滑沢剤の偏りが生じる可能性が示唆された。

Fig4および5に測定した全処方におけるピーク強度の変動係数の結果を示した。MgStにおいては、3%を除き混合90分で再びばらつきが増加する傾向が確認できた。CaStも同様に混合90分ではばらつきが増加する傾向がみられたが、混合時間の経過における変動はCaStのほうが小さくなった。特にCaStの3%では混合時間の影響を受けず、最も低い変動係数を示した。

期待される効果・社会的インパクト

これまで行われてきた錠剤の成分分布の研究では、主としてX線CTや近赤外分光法などが用いられ、主薬の分散状態を観察することが中心となってきた。しかしながら、錠剤の製造工程では様々な添加剤が使用され、特に滑沢剤の添加は、添加量や混合時間が製剤特性に直接影響を与えることが知られているが、これらの条件を系統的に理解するための研究例はほとんどなかった。本研究では、今後、滑沢剤の分散状態から添加量と混合時間の組み合わせで最適な条件を提案したいと考えている。これをさまざまな主薬の錠剤の製造に応用することで、錠剤の添加剤を非破壊的に定量化する新しい手法が加わることになり、これまで関心の薄かった基礎研究の分野での基盤情報となり、優れた製剤の創出により多くの人々の健康と福祉の向上に貢献できると考えられる。