



錠剤における滑沢剤分散状態の定量的評価

関根 朋美¹ 小幡 誉子¹ 高山 幸三¹
¹星薬科大学

1. 測定実施日

2016年9月2日 10時 - 18時30分 (2シフト) , BL6N1
2016年9月6日 10時 - 18時30分 (2シフト) , BL6N1
2016年10月18日 10時 - 18時30分 (2シフト) , BL6N1
2016年10月19日 10時 - 18時30分 (2シフト) , BL6N1

2. 概要

錠剤を圧縮成形する際に広く用いられている滑沢剤の、混合時間や滑沢剤添加量を変化させた際の錠剤表面での分散状態を、BL6N1の蛍光X線分析を用いて定量的に解析した。その結果、ステアリン酸マグネシウムでは2%で全体的にばらつきが低下し、特に混合時間30分で最も低下した。一方ステアリン酸カルシウムにおいては、3%でばらつきが最も低下し、混合時間による影響もほとんどみられなかった。

3. 背景と研究目的

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、錠剤は医薬品製剤全体のおよそ50%を占めるともいわれている[1]。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。

そこで、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[2,3]。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。

4. 実験内容

モデル主薬としてアセトアミノフェンを選択し、添加剤としてラクトース、コーンスターチ、結晶セルロース、および滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (MgSt) またはステアリン酸カルシウム (CaSt) を配合した。MgSt または CaSt の配合量を 0.5、1、2、3 %、V 型混合機による混合時間を 3、10、30、90 分と変化させて、直接打錠法により、直径 8 mm の平錠を調製した。BL6N1 において、錠剤の中心、中心から 1 mm 上、および 1 mm 下の 3 点の Mg または Ca の蛍光 X 線スペクトル測定を行い、得られた蛍光 X 線スペクトルの Mg または Ca のピーク高さを吸収強度とした。



Fig. 1. サンプルホルダーに取り付けた試料

5. 結果および考察

Fig2 および 3 に添加量 0.5 %、混合 3 分、90 分における MgSt の蛍光 X 線分析の結果を示した。2000 eV が励起光の散乱、1250 eV 付近が Mg のピークである。各測定位置でのスペクトルを励起光で規格化したものを示した。励起光のカウント数が多いため拡大図を示した。0.5 %においては 90 分で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考えていたが、今回の結果より混合時間が長すぎても滑沢剤の偏りが生じてい

る可能性が示唆された。

Fig4 および 5 には添加量 3%、混合 3 分、90 分における CaSt の蛍光 X 線分析の結果を示した。4100 eV が励起光の散乱、3700 eV 付近が Ca のピークである。MgSt と同様に各測定位置でのスペクトルを励起光で規格化したものを示した。混合 3% と添加量が多いにも関わらず、混合時間の影響もなくばらつきが少ない結果となった。他の処方も、MgSt に比べばらつきが少なくなる傾向を示した。

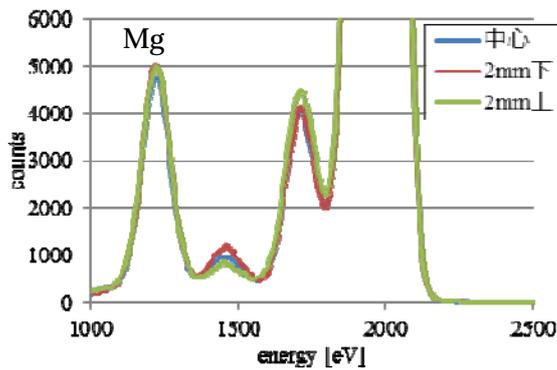


Fig. 2. 0.5%混合 3分蛍光 X線スペクトル

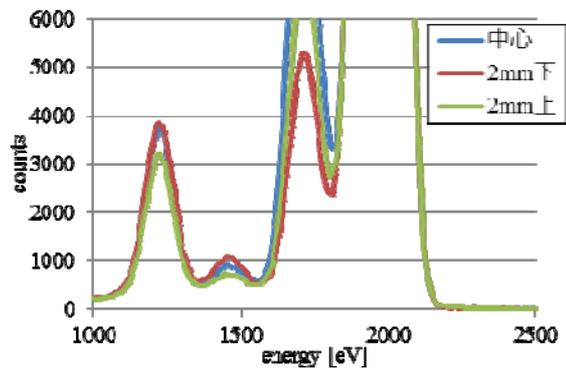


Fig. 3. 0.5%混合 90分蛍光 X線スペクトル

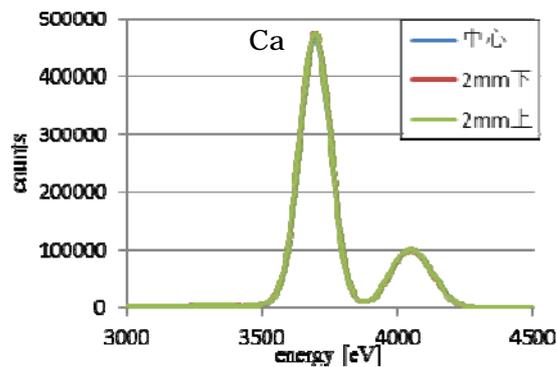


Fig. 4. 3%混合 3分蛍光 X線スペクトル

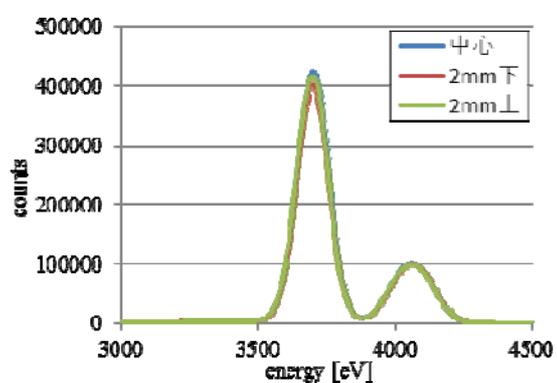


Fig. 5. 3%混合 90分蛍光 X線スペクトル

Fig6 および 7 には測定した全処方におけるピーク強度の変動係数(CV)の結果を示した。1錠あたり 3 点の測定を $n=3$ で行ったため、計 9 点の強度の平均から求めた CV となる。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 CV の変動は CaSt よりも MgSt で大きくなった。特に CaSt の 3%では混合時間の影響を受けず、最も低い CV を示した。

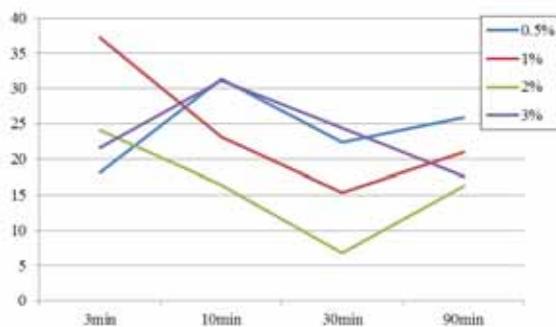


Fig. 6. MgSt ピーク強度の CV 値

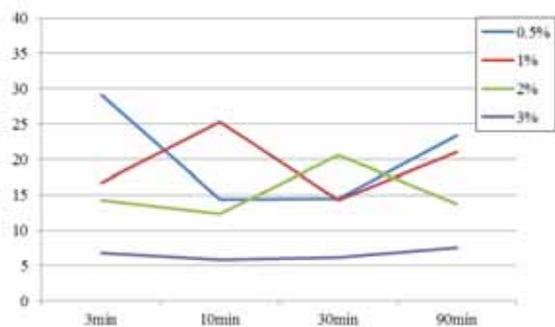


Fig. 6. CaSt ピーク強度の CV 値

6. 今後の課題

蛍光 X 線スペクトルを用いることで錠剤中の MgSt および CaSt の分散状態を定量的に理解することが可能となった。しかし測定した面積内での全体の濃度を示すため、その面積内でどのような分布をしているか正確に把握できない。今後は走査型電子顕微鏡/エネルギー分散型 X 線分析装置等を用いて分布状態を可視化したいと考えている。

7. 参考文献

- 1 . 薬事工業生産動態統計年報, 厚生労働省, 2014.
- 2 . M. Otsuka et.al., *J. Pharm. Sci.*, **95**, 1425-1433 (2006).
- 3 . G.K. Bolhuis et. al., *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1328-1330 (1981).