

# 今月の新技術①

A New technology of this month

## 錠剤浸透試験法の紹介

ホソカワミクロン株式会社  
粉体工学研究所 測定分析センター

センター長 笹辺 修司

ホソカワミクロン株式会社  
粉体工学研究所 測定分析センター

高橋 達也

### 1. はじめに

口腔内崩壊錠 (OD錠 : Oral Disintegrating Tablets) は、小児、高齢者あるいは嚥下機能が低下した患者や水分摂取制限のある患者に対し、服薬コンプライアンスを高める剤形として研究開発並びに上市が精力的に進められている。

しかし、当剤形の開発設計や品質管理などにおいて、多角的な評価が不可欠であるにもかかわらず、限られたパラメータ (加重下での崩壊時間) を計測できる口腔内崩壊錠試験装置はあったものの、当剤形の処方開発・設計に求められる浸透試験法に基づいて有用な評価データを適切に計測できる装置は存在しなかった。

このような状況にあって、国内大手製薬会社から口腔内崩壊錠の性能評価を目的として、当社が開発した粉体ぬれ性評価 (浸透速度測定) 装置による錠剤のぬれ性評価の依頼を受けた。しかし、従来の粉末用セルに錠剤を入れて計測するも再現性が確保できず、これを機に錠剤測定専用のセルを開発するとともに従来の粉体ぬれ性評価装置に改良を加え、口腔内崩壊錠の評価に特化した錠剤浸透試験装置を開発したので紹介する。

### 2. 錠剤浸透試験装置

粉体層に浸透する液体の質量の経時変化から浸透速度を求めることにより、粉体と液体とのぬれ性を評価する装置である。

製品化の工程では、乾式プロセスのみで最終製品となることは少なく、液体中に分散後、成形等の工程を経て、

素材化・デバイス化されることが多い。そのため、材料開発や量産品の品質管理を行う上でも粉体の表面・界面特性の定量的な評価は非常に重要である。

粉体のぬれ性測定では、粉体層内で形成している細孔を一様な毛管よりなるモデルと仮定し、粉体層を液体に接触させ、毛細管現象によって液体が粉体層の細孔内に浸透する際の上昇度合いを計測する。浸透速度は、液体と親和性が高いものほど速く浸透し、液体と粉体層の親和性に密接な関係があるとされている。なお、親和性の関係は、Washburnの式で示される。

写真1に示す浸透試験装置ペネトアナライザは、Washburnの式の浸透高さを浸透質量に置き換え、浸透質量をリアルタイムで計測し、その親和性を評価している。

$$\frac{W_L^2}{t} = (S \cdot \varepsilon \cdot \rho_L)^2 \frac{r \cdot \gamma_L \cos \theta}{2 \eta_L} \quad \dots \text{式1}$$

$W_L$ : 溶媒浸透質量、 $\varepsilon$ : 空隙率、 $\rho_L$ : 溶媒密度、 $S$ : セル (粉体層)、 $t$ : 時間、 $\eta_L$ : 溶媒粘度、 $r$ : 粉体層内の粒子が形成する毛細管半径、 $\gamma_L$ : 溶媒表面張力、 $\theta$ : 溶媒と固体表面がなす接触角



写真1 浸透試験装置ペネトアナライザPNT-N

浸透速度係数は、Washburnの式の右辺に等しいが、計測グラフ中の直線部分を抽出し、その勾配を求めることで算出できる。

そして、この吸水による質量変化を連続的に計測することで、水の吸水速度（浸透速度係数）及び最大吸水量を評価することができる。当装置では、錠剤のみの力で吸水させるため、OD錠の服用時に近い状態での溶媒浸透性の評価が可能である。更に、セル形状を工夫することで、水の表面張力の影響によるセル側部からの溶媒の侵入による測定不安定さを抑制した<sup>1)</sup>。

また、受皿設置個所にはジャケットを設けており、溶媒の温度を調整、安定的に維持することができる設計となっている。当装置は、図1に示す専用の測定用セル（コランタルセル）を採用することにより、舌にOD錠を置いた状態に近似した条件下でのぬれ性（吸水浸透過程、浸透速度係数、最大吸水量）情報を得ることができる。

測定用セルは、ステンレス製で測定する錠剤径に応じた大きさのものをそろえた。0.5mm径の孔がセル全体に配列し、液体はこの孔から浸透する。舌からの唾液の給水量の違いによる影響を考慮し、用途に合わせて孔径も複数種用意した。なお、当セルの採用により、測定条件による差異が生じにくく、安定的に再現性に優れた測定を可能にした。

### 3. 測定事例

図2はアセトアミノフェン（5%）-OD錠用賦形剤（94%）-流動化剤（1%）-Mg-St（外割り1%）の打錠末を図3の装置構成により、2回繰り返し測定した結果を示す。この結果から吸水量の立ち上がりを示す破線/結果は重なっており、粉末状サンプルにおいても高い再現性が得られていることがわかる<sup>1)</sup>。

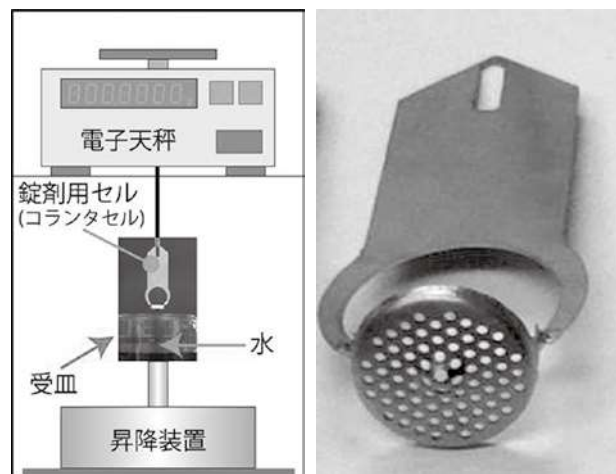


図1 装置概略構成図と錠剤測定用セル

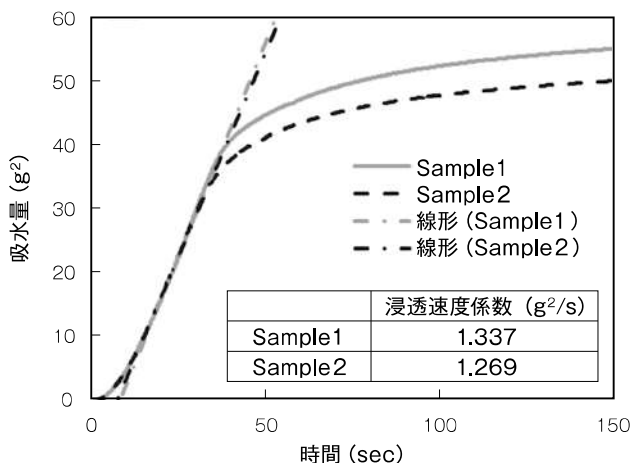


図2 吸水量と測定時間の関係

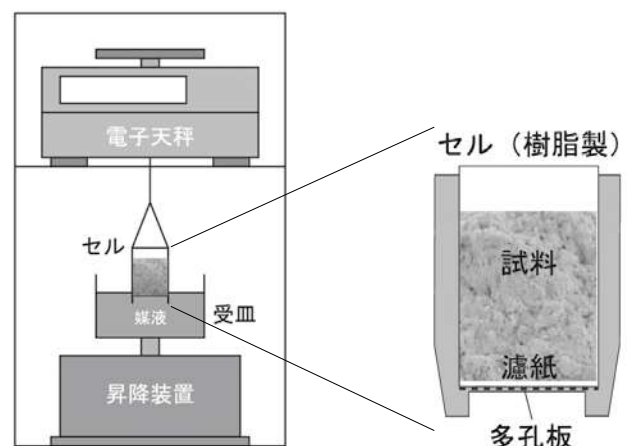


図3 粉末状サンプルの装置構成

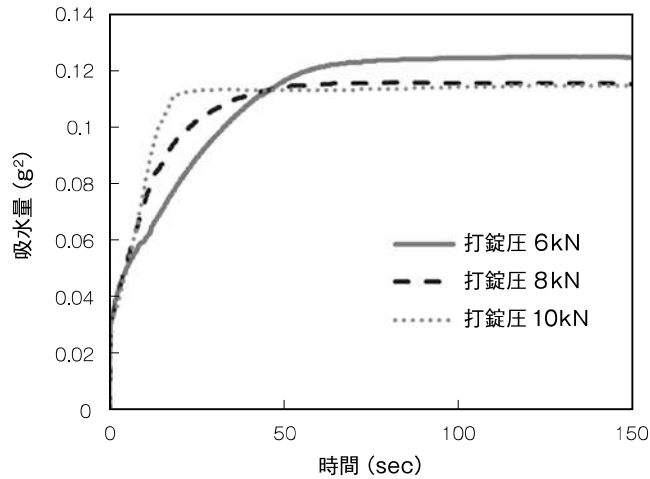


図4 打錠圧と浸透曲線の関係

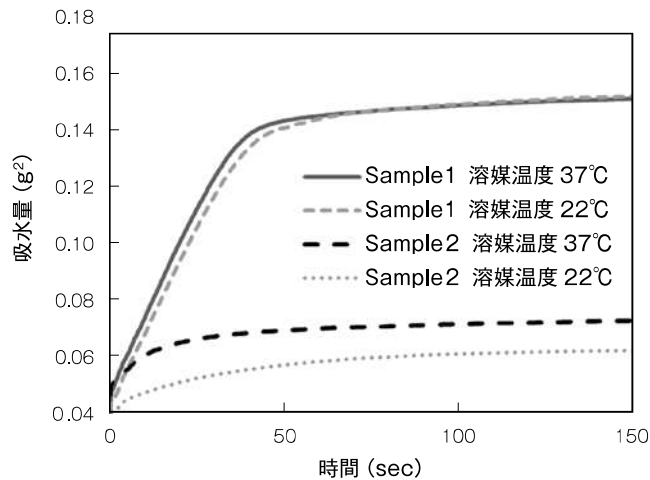


図5 錠剤原料、溶媒温度と浸透曲線の関係

図4にマンニトールの造粒品を原料とした打錠圧力による各錠剤の浸透速度の結果を示す。丸型錠剤の打錠圧力を0.6kN、0.8kN、10kNの3種類、溶媒は水とし、液温は36°C一定、錠剤測定セルの孔径はφ0.3mmを用いて測定を行った。打錠圧力が高いと浸透速度が速い結果となった。また、上記錠剤状のサンプルにおいても再現性は良好であった。

次に、原料が異なる2種類の錠剤と異なる溶媒温度における測定結果を図5に示す。浸透速度の差異が顕著に現れており、各錠剤の特徴が読み取れる。傾向として、錠剤Aは錠剤Bに比べて浸透速度が速く、吸水量も多いことが分かる<sup>2)</sup>。

## 4. おわりに

OD錠の設計や評価並びに品質管理を目的とした錠剤浸透試験法を開発し、OD錠の吸水性である吸水過程、浸透速度係数、最大吸水量の測定及び評価が可能であることを紹介した。

当装置は、ここに示した手法によってOD錠の重要な基礎的データを取得できることから、製剤設計や品質管理に有用であると考えられる。

<参考文献>

- 1) 寺下・北村・井上・落合「PHARM TECH JAPAN」Vol.33 10号、2017年
- 2) 高橋・笹辺「PLCM (耕業)研究会 第12回シンポジウム講演要旨集」、pp.23-25、2018年