

**口腔内崩壊錠の設計のための評価装置-ペネトアナライザ-**  
**Measurement device for Oral Disintegrating Tablets-Peneto Analyzer-**

**大阪ライフサイエンスラボ<sup>1)</sup>, ホソカワミクロン株式会社<sup>2)</sup>**

**寺下敬次郎<sup>1)</sup>, 北村智浩<sup>2)</sup>, 井上あやこ<sup>2)</sup>, 落合敬之<sup>2)</sup>**

**KEIJIRO TERASHITA<sup>1)</sup>, TOMOHIRO KITAMURA<sup>2)</sup>, AYAKO INOUE<sup>2)</sup>, TAKASHI OCHIAI<sup>2)</sup>**

*Osaka Life Science Labo<sup>1)</sup>, HOSOKAWA MICRON CORPORATION<sup>2)</sup>*

## はじめに

口腔内崩壊錠 (OD 錠: Oral Disintegrating Tablets) は周知の通り、小児、高齢者あるいは嚥下機能低下した患者や水分摂取制限の患者に対し、服薬コンプライアンスを高める剤形である。そのため、研究開発ならびに上市が精力的に行われている。

OD 錠評価のための重要な崩壊時間の測定は、日本薬局方による崩壊試験法ならびに口腔内崩壊錠専用の試験器 (口腔内崩壊錠試験器) により評価されているのが現状のようである。特に後者は口腔内を模した崩壊錠試験器であることから、OD 錠の設計および品質管理に採用されているケースが多いと考えられた。我が国における口腔内崩壊錠試験器の 3 種類の特徴は、①試験液中において錠剤に圧力とせん断を加える<sup>1-2)</sup>、②錠剤に荷重をかけながら人工唾液を滴下する<sup>3-4)</sup>、③試験液中の錠剤に荷重を加える<sup>5)</sup>、などである。日本薬局方においては、OD 錠の崩壊試験の標準的な試験法が設定されていない。現状では OD 錠の製剤特性が適正に評価でき、人による官能試験との相関が取れていれば、品質の維持管理に有効な試験方法として採用されることが望ましい。と述べられている<sup>6)</sup>。

筆者の一人は、小児患者への適応外使用を低減するとともに、服薬アドヒアランスの向上を目的とし、服薬と用量調整の容易な「マイクロ OD 錠」の設計・製造に対し、製剤技術と QbD のアプローチに基づく基礎的研究を実施してきた<sup>7-12)</sup>。これらの報告での崩壊時間は、日本薬局方の崩壊試験法や②ならびに③の方法により評価している。また錠剤径：3mm<sup>7)</sup>および 1.8mm<sup>11)</sup>のマイクロ OD の評価については、崩壊試験法および③の方法の特徴を生かし崩壊時間を測定してきた。

口腔内崩壊錠試験器では、OD 錠に対して荷重などの作用が加わっていることから、OD 錠の開発設計において基礎となる「ぬれ性」、吸水過程や膨潤・崩壊ならびに吸水量に関する考察は不十分と考えられた。今後、OD 錠の設計および上市がより精力的に行われることは間違いない。そのためには OD 錠の開発設計および品質管理などにおいて、多角的に評価することが不可欠となる。つまり、さらなる分析・評価法の開発および検討が重要である。

本研究では、より品質に優れた OD 錠の開発設計および品質管理する目的のために、まず、水浸透試験法に基づいた錠剤測定評価装置を開発した。次に実験計画法による多次元的な打錠条件にて製錠された OD 錠の吸水/導水挙動である吸水過程、浸透速度係数 (吸水速さの指標) および最大吸水量を求めた。これらの測定結果と錠剤硬度ならびに他の試験器などの崩壊時間との関係を調べた。さらに上市されている医療用の OD 錠について吸水過程、浸透速度係数などを考察し、開発した錠剤測定評価装置の有用性に対して言及した。これらの内容について報告する。

## 1. 開発した装置の特徴および測定方法

### (1) 装置(ペネトアナライザ)の特徴

水浸透試験法に基づく界面特性・ぬれ性評価装置 (ペネトアナライザ® PNT-N) の概略を **図 1(a,b)** に示す。本装置は、粉体層に浸透する液体の質量を連続的に秤量し、質量変化から浸透速度を求めることにより、粉体と試験液との親和性 (ぬれ性) を評価する。粉体はもちろん多孔質体、繊維、紙のようなシート形状の材料など多分野において 1986 年以降より採用されてきた<sup>13-16)</sup>。

後述する打錠末をセル内に充填し (図 1(b))、吸水量と測定時間の関係を調べた結果の 1 例を (図 1(c)) に示した。ぬれ性の指標となる曲線の勾配である浸透速度係数は Washburn の変形式の左辺の変位より求めている。

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

ここで  $W_L$  : 浸透質量[kg]、 $t$  : 時間[s]、 $S$  : 粉体層断面積[m<sup>2</sup>]、 $\varepsilon$  : 空隙率[-]、 $\rho_L$  : 液体密度[kg/m<sup>3</sup>]、 $r$  : 粉体層内の粒子が形成する毛細管半径[m]、 $\gamma_L$  : 液体表面張力[N/m]、 $\eta_L$  : 液体粘度[Pa·s]、 $\theta$  : 液体と固体表面がなす接触角[rad]である。

図1(c)は同じサンプル（打錠末）を2回繰り返して測定した結果である。これまでのペネトアナライザは、Washburnの変形式より吸水量の立ち上がりを吸水の速度（浸透速度係数と呼ぶ）として評価している。図1(c)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、高い再現性が得られていることがわかる。

OD錠を測定および評価するために開発した<sup>17-19)</sup>錠剤測定評価装置（ペネトアナライザ PNT-N）の概略を図2に示す。本装置は、先述の粉体層の界面特性・ぬれ性などを評価するために多くの実績のある水浸透試験法に基づいて設計された。錠剤のみの力で吸水させる方式を採用していることから、服用時に近い状態での水浸透/導水性の評価が可能である。また錠剤の底面に水（試験液）が接触する状態を自動で再現し、錠剤底面のみから吸水させるようになっている。この吸水による質量変化を計測することにより、吸水速度（浸透速度係数）を評価した。さらにOD錠が吸水可能な最大量（最大吸水量と呼ぶ）も吸水性の1つを評価していると考えられるので、本研究では新たに評価の対象として加えた。

本装置は、口腔内崩壊錠試験器のように、OD錠に対してせん断力や荷重などが作用しない状態において、OD錠を測定および評価していることになる。したがって、種々の測定条件/条件設定の影響を受けない基礎的な吸水性（吸水過程、浸透速度係数、最大吸水量）の結果を取得できる特徴を持つ。そのため、これまでに報告されていない異なった角度から、のOD錠の設計および品質管理に関する情報が得られると考えられた。

図3に舌を模擬した測定用セル（コランタルセル）の1例を示す。このセルを採用することにより、舌にOD錠を置いた状態での吸水性に関する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セルが準備されている。また孔径0.5mmの孔がセル全体に配列して空けられている。錠剤の処方によっては、孔からの成分の漏れやすさが異なるため、用途に合わせて孔径も複数種ある。さらにセルの中央が試験液側へ凸構造となっているので、錠剤が安定的に吸水できる構造となっている。

なお錠剤セルを採用することにより、再現性に優れた結果が得られることを確認した。

## (2)測定・操作方法

本装置の測定および操作の要点を以下に箇条書きする。

1. 錠剤質量を測定し、その質量と測定条件（試験液の種類など）をPCに入力・設定する。
2. 錠剤専用測定セル（コランタルセル）を界面活性剤溶液で湿らせた後、錠剤を皿に乗せる。
3. 測定機にセルをセットする。
4. 装置の防風カバーを閉め、測定開始。
5. 37℃に調整された試験液（水、400mL）が入った受け皿が上昇を開始する。
6. セルの底面が水面についた時点で受け皿の上昇が停止する。

錠剤底面から吸水する。吸水による質量変化を計測し、PCの画面上に質量変化の過程が表示される。

7. 吸水量が一定となれば測定が終了し受皿が下降する。(実際には設定した測定時間で測定終了。)

8. 試験液からセルが離れた状態でセルの質量(最大吸水量)が計測され自動測定が終了する。

さらに本装置は錠剤の底面と水が接触する位置を自動で検知される。そのため、錠剤底面からの吸水量のみの計測が可能である。したがって、測定は個人差がなく正確・簡単・迅速にできることになる。なお、本研究ではOD錠について水の吸水速度(浸透速度係数)および最大吸水量を評価することにした。

## 2. 処方および打錠方法

### (1) 処方およびプレミックス賦形剤<sup>12)</sup>

OD錠の処方はアセトアミノフェン(5%)－OD錠用賦形剤(94%)－流動化剤(1%)であり、Mg-Stを外割りで1%添加している。採用したOD錠用賦形剤であるグランフィラーD(GNF-D211)はD-マンニトール、結晶セルロース、カルメロース、クロスポビドンの造粒物である<sup>20)</sup>。つまり直打用のプレミックス賦形剤であり、構成成分それぞれの機能(吸水/導入性、膨潤性、圧縮成形性)を備えていることから、高い錠剤硬度と速い崩壊時間のOD錠を設計/製造できる特徴を持つと考えられた。

### (2) 打錠条件および実験計画<sup>12)</sup>

OD錠の設計/製造は直接打錠法に注目し、ロータリー式打錠機(HT-AP18SS-II)により実施した。採用した打錠杵は円形(直径Φ:8mm, 10R)および三角形(9.42×8.57mm(外接円形Φ:10.4mm))である。つまり2種類の杵の錠剤総容積はほぼ同一になるように設計している。さらに回転円盤回転数20rpm一定、打錠末の供給にはオープンフィードシューを採用した。杵数は18本立てである。

OD錠の設計においては実験計画法の中心複合法にて実施している。工程パラメータPPに予圧、本圧(打錠圧)および吸込み深さを選択し、打錠実験を円形錠および三角錠について行った。

表1に中心複合法の実験計画と製錠されたOD錠の錠剤硬度を示す。3因子のPPを多次元的に変化させて打錠していることから、予圧・本圧(打錠圧)・吸込み深さの異なるOD錠について、測定および評価できる特徴を持つ。

製錠された円形および三角のOD錠の観察結果の1例を図4に示す。同図にはラマンイメージング法で測定した主薬(アセトアミノフェン)粒子の分布・分散状態の結果も併せて示した。主薬粒子(赤色)が偏在していないことから、吸水過程において主薬粒子の分布状態の影響を受けないと判断された。さらにいずれの直打においても打錠障害が生じなかったことを確認している。つまり問題のない錠剤を評価した。

なお、崩壊時間の測定には、日本薬局方の崩壊試験法および口腔内崩壊錠用崩壊試験器(トリコープテスター)を用いた。前者については崩壊時間JP、後者を崩壊時間TCと、それぞれ便宜的に呼ぶことにする。

### 3. OD 錠を評価するための吸水過程、浸透速度係数および最大吸水量

#### (1)吸水/導水過程

まず、吸水過程を把握するために OD 錠の吸水量の時間変化を調べ、結果の 1 例を図 5 示した。同図には OD 錠の吸水および膨潤過程の観察結果も併せて示している。図 5 から吸水量は、錠剤に試験液(水, 37°C)が接触すると試験液の表面張力の作用により急激に増え(領域 I)、その後、錠剤が吸水した量に応じて増加し(領域 II)、測定時間の経過に伴い定常(領域 III)となっている。

OD 錠の吸水/導水過程を観察した結果、次のような知見を得た。まず領域 I では試験液がセル下部に接触し、セル底面一面に試験液が広がっている。次に領域 II では吸水により OD 錠の下部から試験液が上がる(吸水される)とともに OD 錠が膨潤した。ここで吸水/導水については OD 錠用賦形剤を構成している「カルメロース」、および膨潤は「クロスポビドン」のそれぞれの作用が有効に働いていると考えられた。さらに領域 III では OD 錠の形状に大きな変化は現れないことがわかった。このように OD 錠の吸水・膨潤過程を観察できるのが、本装置の特徴の一つである。

次に同一条件にて製錠された OD 錠の吸水過程の結果を図 6 示した。図中には崩壊時間 JP (矢印と「JP」と表記)も参考程度に併せて示す。いずれの錠剤においても領域 I、領域 II および領域 III を確認することができた。さらに各錠剤の吸水量の時間的変化(吸水過程)も類似であることを認めた。なお崩壊時間 JP は、領域 III の初期付近のようである。

さらに吸水性を考察するために、領域 II の勾配である浸透速度係数、領域 III における最大吸水量を求めることにした。ここでの最大吸水量は、(測定後の OD 錠+錠剤セルの質量) - (測定前の OD 錠+錠剤セルの質量)である。結果を図 6 中の表に示す。同一条件にて製錠された OD 錠の浸透速度係数ならびに最大吸水量は、類似であることがわかった。つまり測定結果の再現性を確認した。この結果から OD 錠の吸水過程などを定量的に評価できると考えられた。

図 7 には三角錠について吸水過程を調べた結果(硬度 3 水準)の 1 例が示されている。吸水過程である領域 I、領域 II および領域 III を再確認することができた。また、三角錠においても浸透速度係数ならびに最大吸水量が求められた。さらに低い錠剤硬度において、浸透速度係数が大きくなる傾向の結果などを得た。そこで以下では浸透速度係数および最大吸水量に注目し、OD 錠の設計および品質管理などについて述べる。つまり、開発した本装置の OD 錠評価への適用について概説することにした。

#### (2)浸透速度係数と錠剤硬度ならびに工程パラメーターの関係

先述のように、本研究では、予圧・本圧および吸込み深さを多次元的に変化させて OD 錠を製錠している(表 1 参照)。そこで実験計画法に基づいて製錠された 17 種類の OD 錠について浸透速度係数および最大吸水量を求めた。さらに各 OD 錠について、錠剤硬度ならびに崩壊時間も測定した。

まず、円形錠の浸透速度係数と本圧(打錠圧)に注目した結果の 1 例を図 8 に示す。浸透速度係数の大きい(浸透速度が速い)OD 錠は、低い本圧において製錠されていることがわかった。また本圧の増加に伴い、浸透速度係数が小さくなり浸透速度は遅くなる結果が得られた。さらに三角錠についても、円形錠と類似な傾向を示すことを確認している。

本圧の大小は錠剤の硬度に反映すると考えられることから、浸透速度係数と錠剤硬度の関係を調べた。その結果、浸透速度係数が大きい値を示すのは、低い錠剤硬度の場合であった。つまり浸透速度係数が大きく「ぬれやすい」OD 錠は、錠剤硬度が小(空隙率の大きい)条件において設計さ

れると考えられた。なお、本研究における円形錠の錠剤硬度は約 50～105kN であることから、ハンドリングにおいて問題のない硬度を備えている。このことは三角錠においても同傾向であることを確認した。

次に優れた浸透速度係数の OD 錠の設計とその打錠条件を把握するために、工程パラメータ(予圧、本圧)と浸透速度係数の関係を応答曲面法で調べ、その結果の 1 例を図 9 に示した。図の下に示されている数値は浸透速度係数であり、結果が視覚化されている。もちろん本圧が大きくなれば、錠剤硬度は大きい値を示す。図 9 から浸透速度係数が大きく水の浸透速度の速い円形の OD 錠を設計するには、本圧(打錠圧)8kN で予圧 0.8～7.4 付近にて打錠すればよいことがわかった。この条件では 50～70kN の OD 錠が製錠されていることを確認している<sup>12)</sup>。さらに本圧が大きくなるに伴い浸透速度係数は小さく(浸透速度が遅い)なっていることも確認された(赤色→紺色)。もちろん、三角の OD 錠においても、浸透速度係数が大きい値を示しているのは本圧の小さい条件(黄色および緑色)である。このように応答曲面にて表示することにより、目的とする浸透速度係数を得る OD 錠が設計される打錠条件を知ることは可能となる。

### (3)錠剤硬度、崩壊時間、最大吸水量

最大吸水量の結果を述べる前に、従来から討論されている崩壊時間 JP と錠剤硬度の関係を調べることにした。その結果を図 10 に示す。崩壊時間 JP の多くは 20 秒以下であり、JP と錠剤硬度の間に良好な相関が得られた。つまり、崩壊時間に優れた OD 錠は低い錠剤硬度にて得られていることがわかった。このことは円形錠および三角錠についても同様である。さらに図 10 に示すように、錠剤硬度が大きくなれば崩壊時間が長くなることは一般的に知られていることである。この理由について、本装置の測定結果(最大吸水量)より考察を試みることにした。

図 11 に最大吸水量と錠剤硬度の関係を示す。最大吸水量が大きい値を示すのは、高い錠剤硬度であり、両者の相関もよい。このことは円形錠および三角錠でも同様である。つまり、錠剤に水が浸透することにより、より加圧された OD 錠賦形剤の構成成分が膨張し最大吸水量が大きい値を示したと考えられた。これらの結果から高い錠剤硬度において吸水量が大きいことにより、崩壊時間は長くなったと推察された。このような結果は一因子法の実験で知ることは困難であるが、実験計画法に基づいた研究によりわかる。なお、本研究における錠剤硬度ならびに崩壊時間には「吸込み深さ」の寄与度が大きいことを確かめている<sup>12)</sup>。

本装置では、先述のようにせん断や荷重を受けないで、OD 錠の吸水性の基本である最大吸水量を測定/計測できるのが特徴である。つまり OD 錠の評価に対して新しい知見が得られると考えられた。そこで最大吸水量と崩壊時間 JP および TC の関係を調べることにした。結果を図 12 および図 13 に示す。なお、崩壊時間 TC はトリコープテストによる測定結果である。

図 12 から最大吸水量が大きくなれば、崩壊時間 JP は長くなる結果を得た。このことは円形錠および三角錠においても同様である。相関は円形錠の方が、いくぶんよいと言える。さらに図 13 に示す最大吸水量と崩壊時間 TC の関係においても、図 12 と類似な結果を示していることがわかった。したがって、OD 錠の吸水量が多くなれば、崩壊時間は長くなると考えられた。もちろん、本装置と崩壊時間 JP および TC の測定方法が異なることから、単純に関係を述べることに疑問もある。しかし、OD 錠の吸水量が多いと崩壊時間が長くなることは、妥当であろう。

図 14 には最大吸水量と工程パラメータの関係が応答曲面で示されている。図の下の数値は最大吸水量である。最大吸水量の小さい(崩壊時間が速い)円形 OD 錠は、本圧(打錠圧)8~10kN で予圧 3~8.5kN 付近(紺色)にて製錠されることがわかった。さらに最大吸水量の小さい三角 OD 錠を製錠するには本圧(打錠圧)8kN、予圧 1~8kN 付近で打錠すればよいと考えられた。このように最大吸水量の少ない打錠条件においては、水の浸透速度の速い OD 錠が設計される(図 9 参照)。

以上のことから、本装置を採用すれば、舌の上に置いた状態を再現した OD 錠の吸水性(吸水過程、浸透速度係数、最大吸水量)の測定が実現し、吸水速度の大小や崩壊に要する水分量が評価できることになる。

なお、OD 錠の設計において浸透速度係数が大きく、最大吸水量も小さく、ハンドリングにおいて問題のない硬度を持つ OD 錠を設計するには、円形錠：本圧(打錠圧)8~10kN、予圧 3~8.5kN 付近、および三角錠：本圧 8kN、予圧 1~8kN 付近で、それぞれ打錠すればよいと考えられた。

#### 4.医療用 OD 錠の吸水過程、浸透速度係数および最大吸水量

開発した装置を用い、上市の医療用 OD 錠の吸水過程や浸透速度係数ならびに最大吸水量を調べることとした。測定に用いた 16 製品を表 2 に示す。ここでの OD 錠の直径は全て 8mm である。もちろん、処方、錠剤質量、厚みなどは異なる。なお、測定時間の設定は 130 秒から 140 秒とした。

まず各製品について錠剤硬度および崩壊時間 JP を測定し、その結果をまとめて図 15 に示す。錠剤硬度は約 40~70kN、崩壊時間 JP が約 15~30 秒であることがわかった。この錠剤硬度および崩壊時間において、多くの上市の医療用 OD 錠が設計されていることになる。筆者の一人は、これらの錠剤硬度および崩壊時間を目標製品プロフィール(QTPP)とし、実験計画法に基づいて実験を行い、QTPP を満たすデザインスペースを構築してきた<sup>9,10,12</sup>。

次に 16 製品の吸水過程を調べ、その結果の 1 例を図 16 に示した。医療用 OD 錠についても吸水過程(領域 I~領域 III)が問題なく測定でき、浸透速度係数および最大吸水量を求めることができた。さらに製品により明らかに吸水過程や浸透速度係数ならびに最大吸水量が異なることがわかった。つまり、本装置により OD 錠を評価するための基礎的情報が取得できることになる。

そこで各製品の浸透速度係数を求め、結果を図 17 に示すこととした。同図において浸透速度係数  $0.015\text{g}^2/\text{s}$  付近における赤字の実線は、本研究における OD 錠の結果を示している。図 17 から製品の多くは浸透速度係数  $0.006\text{g}^2/\text{s}$  付近以下であることがわかった。処方や製造条件などが異なることから、一概に比較できないが、製品 3、9 および 14 の浸透速度係数は大きいことを認めた。

以上のことより、開発した本装置は OD 錠のぬれ性を評価できる浸透速度係数を測定・評価できることになる。もちろん、浸透速度係数が大きい程ぬれ性に優れている。なお、医療用 OD 錠の浸透速度係数は本研究の OD 錠に比べて小さい。したがって、本研究での OD 錠は市販の OD 錠に比べて、水の浸透速度は大きい(ぬれ性が良好)と判断される。

図 18 は最大吸水量の結果である。同図において赤字の実線で示している最大吸水量  $0.2\sim 0.32\text{g}$  付近の範囲は、本研究の OD 錠の結果である。図 18 から各製品において最大吸水量に差異のあることは明らかにである。つまり本装置は OD 錠を評価できることを確認した。

また、製品 3、9 および 14 の最大吸水量は大きいことがわかる。このことからの製品は水の浸透速度が速く(ぬれ性が良好、図 17 参照)、吸水量の多い OD 錠であると考えられた。つまり、本装置

を採用すれば、OD錠設計のために重要な吸水性に関する基礎的な結果および情報が得られることになる。

## おわりに

より優れたOD錠の設計や評価ならびに品質管理を目的し、水浸透試験法に基づいた錠剤測定評価装置(ペネトアナライザ PNT-N)を開発した。実験計画法により製錠したOD錠の吸水性(吸水過程、浸透速度係数、最大吸水量)の測定および評価を行った。さらに医療用OD錠においても吸水性を調べた。結果などを以下に要約する。

- 1) 開発した錠剤測定評価装置は、OD錠の開発設計における製剤評価ならびに製品の品質管理に有用であることを、多くのOD錠の吸水性測定結果に基づいて示した。また、測定は個人差がなく正確・簡単・迅速にできることを確認した。
- 2) 製錠したOD錠の吸水・膨潤状態が観察結果より把握できた。さらに吸水過程や浸透速度係数ならびに最大吸水量を評価し、工程パラメーターや製剤物性ならびに他の崩壊時間との関係を示した。
- 3) 開発した本装置により、医療用の各OD錠の吸水性である吸水過程、浸透速度係数、最大吸水量が測定および評価できることがわかった。つまり開発した本装置はOD錠の重要な基礎的データを取得できことから、製剤設計や品質管理に有用できる。

## 【付記・謝辞】

本稿は、粉体工学会 2017 年度春期大会にて発表した内容<sup>19)</sup>を文書化したものである。

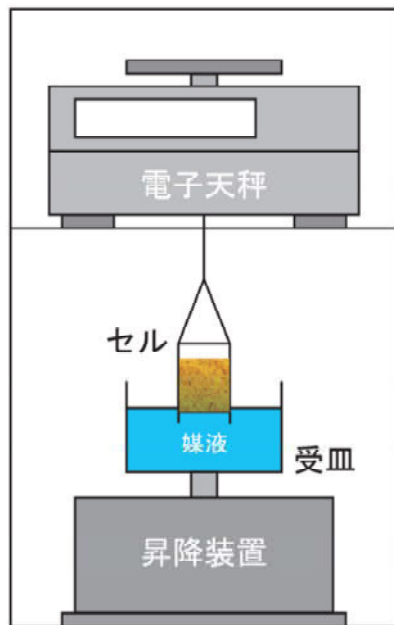
OD錠用賦形剤などのご提供、および実験の結果・評価に積極的にご協力を頂いた(株)ダイセルに深く謝意を表す。打錠においては(株)畑鐵工所よりご協力を受けた。お礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) PLCM 研究会編集：すべてがわかる口腔内崩壊錠ハンドブック，原田 努，奈良崎竜一，口腔内崩壊錠試験器の開発とその応用，PHARM TECH JAPAN, **28**(2), 185-192(2012)
- 2) PLCM 研究会編集：すべてがわかる口腔内崩壊錠ハンドブック，中川 雅英，新規法による崩壊性評価-口腔内崩壊錠試験器一，PHARM TECH JAPAN, **28**(2), 207-210(2012)
- 3) PLCM 研究会編集：すべてがわかる口腔内崩壊錠ハンドブック，帆足洋平，崩壊性評価技術 その1，PHARM TECH JAPAN, **28**(2), 205-206(2012)
- 4) PLCM 研究会編集：すべてがわかる口腔内崩壊錠ハンドブック，湯川十三，姉帯 勝，竹内洋文，帆足洋平，口腔内崩壊錠用崩壊試験機-トリコープテスター，PHARM TECH JAPAN, **28**(2), 277-279(2012)
- 5) PLCM 研究会編集：すべてがわかる口腔内崩壊錠ハンドブック，角谷 亮，酒井 寛，室 博之，槇野 正：崩壊性評価技術-口腔内崩壊錠試験機 OD-mate の開発，PHARM TECH JAPAN, **28**(2), 193-196(2012)
- 6) PLCM 研究会編集：すべてがわかる口腔内崩壊錠ハンドブック，四方田千佳子：口腔内崩壊錠の崩壊試験，PHARM TECH JAPAN, **28**(2), 26-29(2012)
- 7) 寺下敬次郎，小嶋 純：小児用を指向した「マイクロ OD錠」の設計，PHARM TECH JAPAN, **30**(8), 33-40(2014)



- 8) 寺下敬次郎, 久田浩史様 : 小児用マイクロ OD 錠の設計および顕微ラマン分光法による錠剤構成粒子の分布・分散状態の評価 , PHARM TECH JAPAN, **31**(5), 41-49(2015)
- 9) 寺下敬次郎, 北村直成, 二瓶秀寛, 佐藤貴哉 : マイクロ OD 錠と普通 OD 錠の最適化およびデザインスペースの構築, PHARM TECH JAPAN, **31**(11), 29-36(2015)
- 10) 寺下敬次郎, 北村直成, 小根田好次, 二瓶秀寛, 住友 薫: 優れた製品品質の OD 錠を開発設計するための外部滑沢法の最適化およびデザインスペースの構築, PHARM TECH JAPAN, **32**(2), 39-46(2016)
- 11) 寺下敬次郎, 安東勝広, 堀脇 茂, 前田直樹: 小児の服薬アドヒアランスの向上を指向した剤形設計としてのマイクロ OD 錠, PHARM TECH JAPAN, **32**(8), 41-50(2016)
- 12) 寺下敬次郎, 橋爪隆秀, 田尻隆志, 住友薫 : Quality by Design による製品品質に優れた異形 OD 錠の設計, PHARM TECH JAPAN, **33**(8), 769-85(2017)
- 13) 小石真純, 彼谷憲美, 横山豊和, 北井宏美: 新しく開発した浸透速度測定装置による測定, 粉碎, No. 31, 11-14 (1987)
- 14) Noriyoshi Kaya, Masumi Koishi : The Wetting Properties of Powders and Devices for Measuring Them, KONA, No. 6, 86-97(1988)
- 15) 彼谷憲美: 浸透速度測定による固体材料のキャラクタライゼーション, 粉体と工業, 25(8), 38-45 (1993)
- 16) 坂巻明日香, 橋詰奈々世, 榎本俊樹, 小林理恵: 製菓・製パンに関する大麦粉の基礎特性および大麦粉生地の力学特性, 日本調理科学会大会研究発表要旨集 Vol. 28 (2016)
- 17) 鷹取敏仁: 水浸透試験法を用いた速崩壊性錠剤の設計, 日本薬剤学会31年会 要旨集, p. 235 (2016 岐阜)
- 18) 鷹取敏仁, 製剤化のサイエンス, トレリーフOD錠25mg, ファルマシア, **53**(2), p. 168(2017)
- 19) 寺下敬次郎, 北村智浩, 落合敬之: 口腔内崩壊錠の設計および品質管理への水浸透試験法の適用, 粉体工学会2017年度 春期研究発表会講演要旨集, p. 92-93 (2017 東京)
- 20) 橋川尚弘, 平邑隆弘, 以倉 聖, 松村美緒, 大野勝昭, 森田哲郎, 池田君子: OD 錠用賦形剤グランフィラーD「GNF-D211」「GNF-D215」, 第31回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集, p. 66-67(2014 博多)

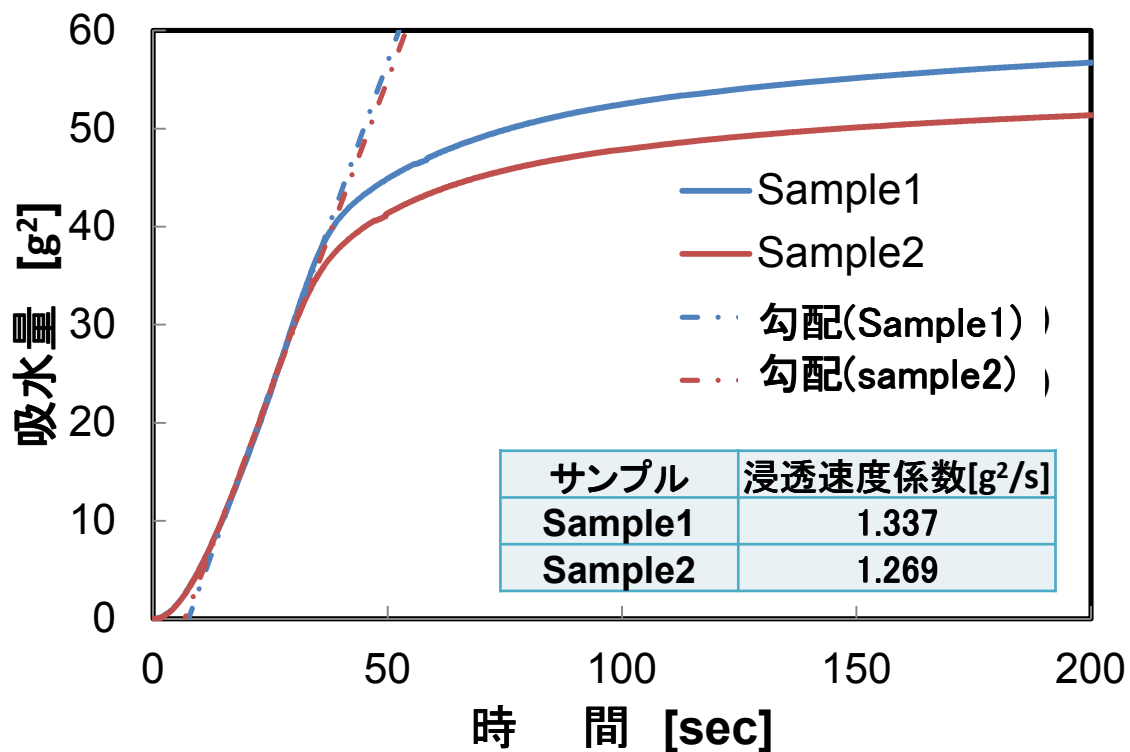


(a) 装置の概略

セル (樹脂製)



(b) セルの概略



(c) 吸水量と測定時間の関係

打錠末: 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%)

図1 水浸透試験法による「ぬれ性測定装置」の概略と結果

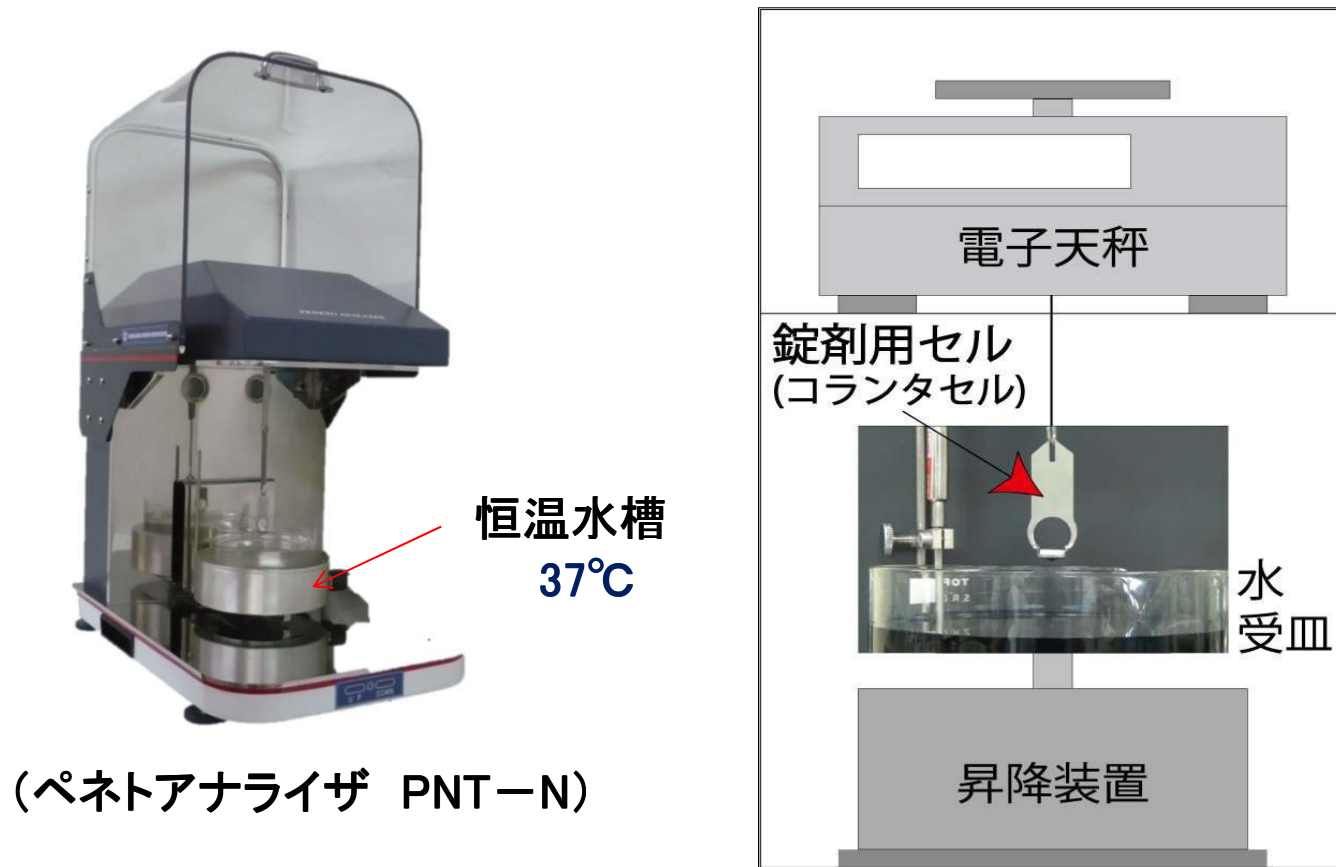


図2 開発した錠剤測定評価装置の概略



錠剤セル(コランタセル) 8mm錠用



図3 錠剤セル(コランタセル)の例

表1 実験計画(割付表 3因子とその水準)

No	PP 列	予圧(kN)	本圧(kN)	吸込深さ(mm)	錠剤硬度(N)
1	Cube1	2.58	8.81	7.38	50.37
2	Cube2	2.58	11.19	7.38	66.79
3	Cube3	7.82	8.81	7.38	52.82
4	Cube4	7.82	11.19	7.38	70.17
5	Cube5	2.58	8.81	10.82	85.21
6	Cube6	2.58	11.19	10.82	106.92
7	Cube7	7.82	8.81	10.82	88.05
8	Cube8	7.82	11.19	10.82	108.34
9	Axial_A(low)	5.20	8.00	9.10	63.95
10	Axial_A(high)	5.20	12.00	9.10	80.56
11	Axial_B(low)	0.80	10.00	9.10	70.95
12	Axial_B(high)	9.60	10.00	9.10	74.04
13	Axial_C(low)	5.20	10.00	6.20	40.38
14	Axial_C(high)	5.20	10.00	12.00	79.28
15	cp01	5.20	10.00	9.10	70.95
16	cp02	5.20	10.00	9.10	72.13
17	cp03	5.20	10.00	9.10	69.68

円形錠



三角錠

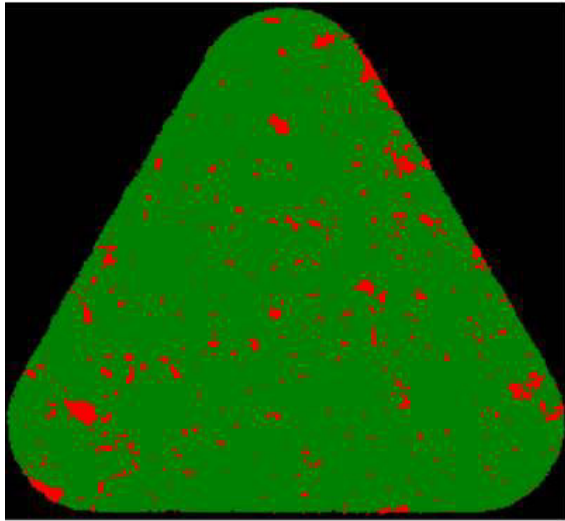
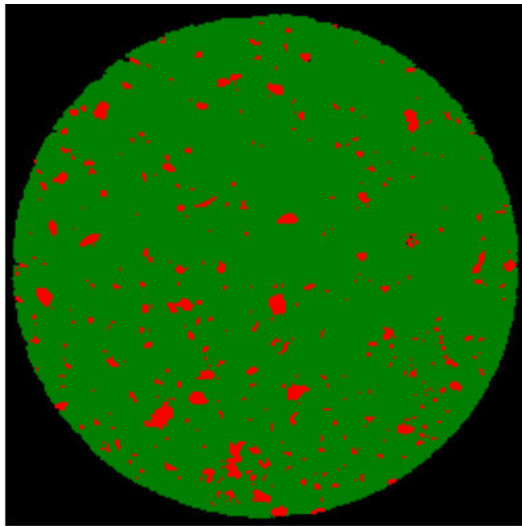


図4 製錠された円形および三角の口腔内崩壊錠

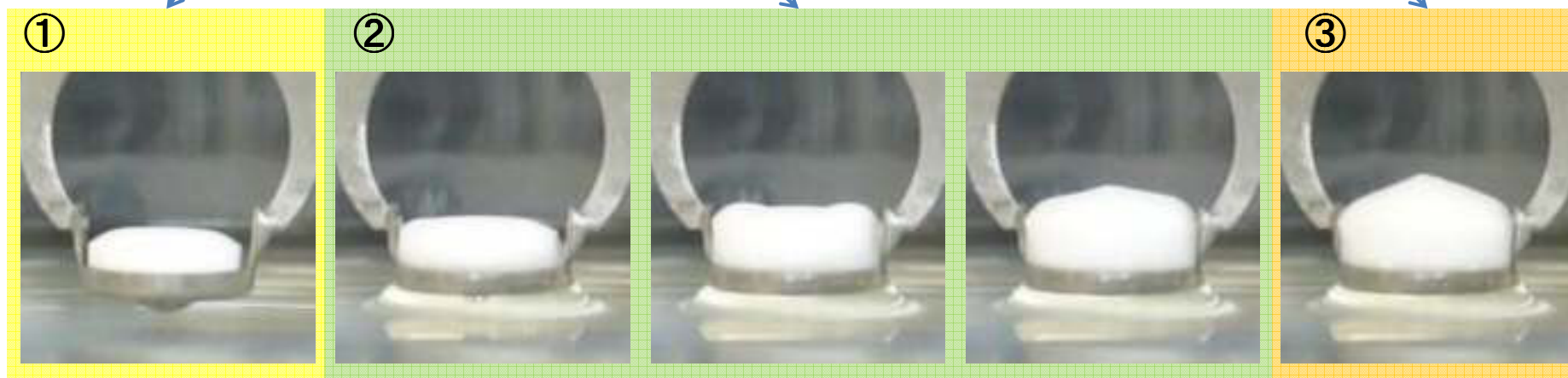
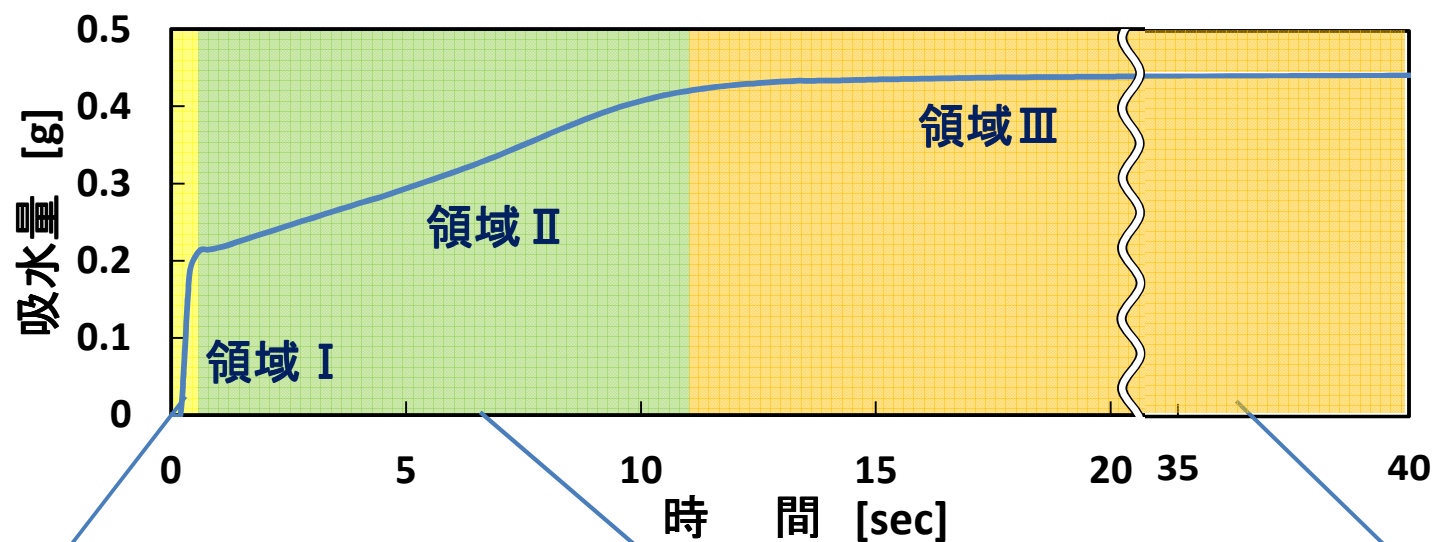


図5 吸水過程(吸水量と測定時間の関係)  
およびOD錠の観察結果

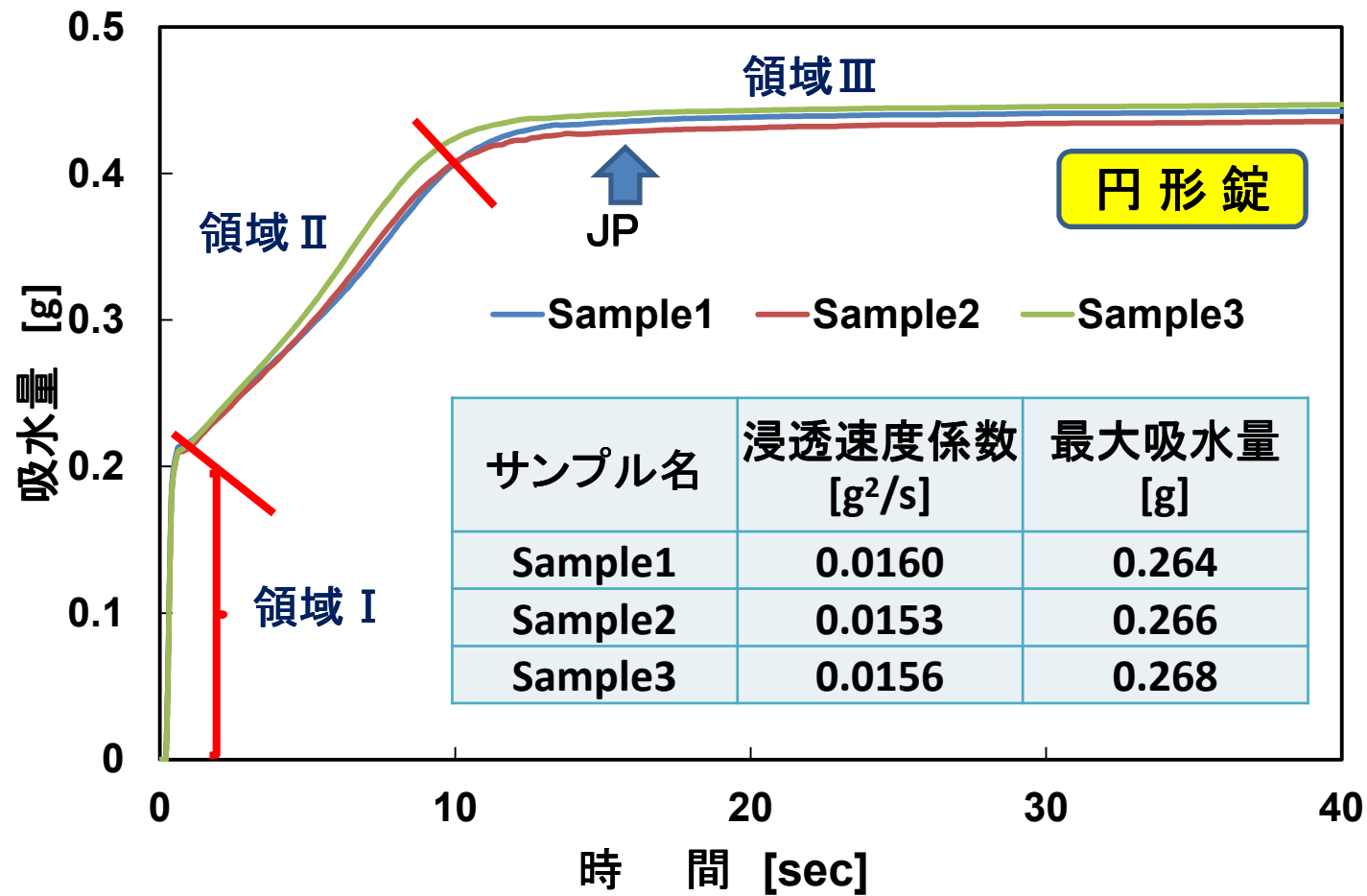


図6 吸水過程の測定結果(同一条件でのOD錠)



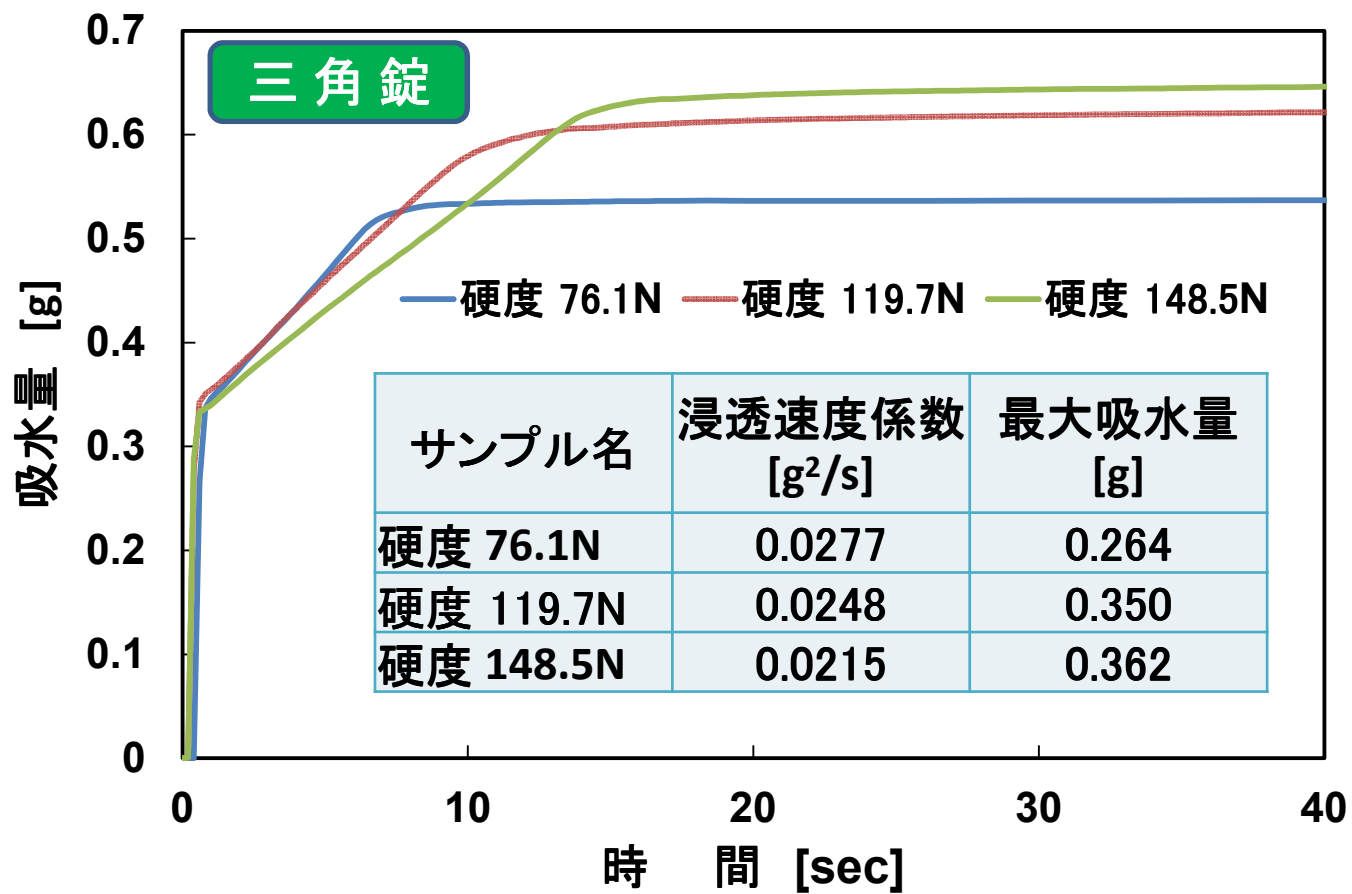


図7 吸水過程の結果(錠剤硬度)

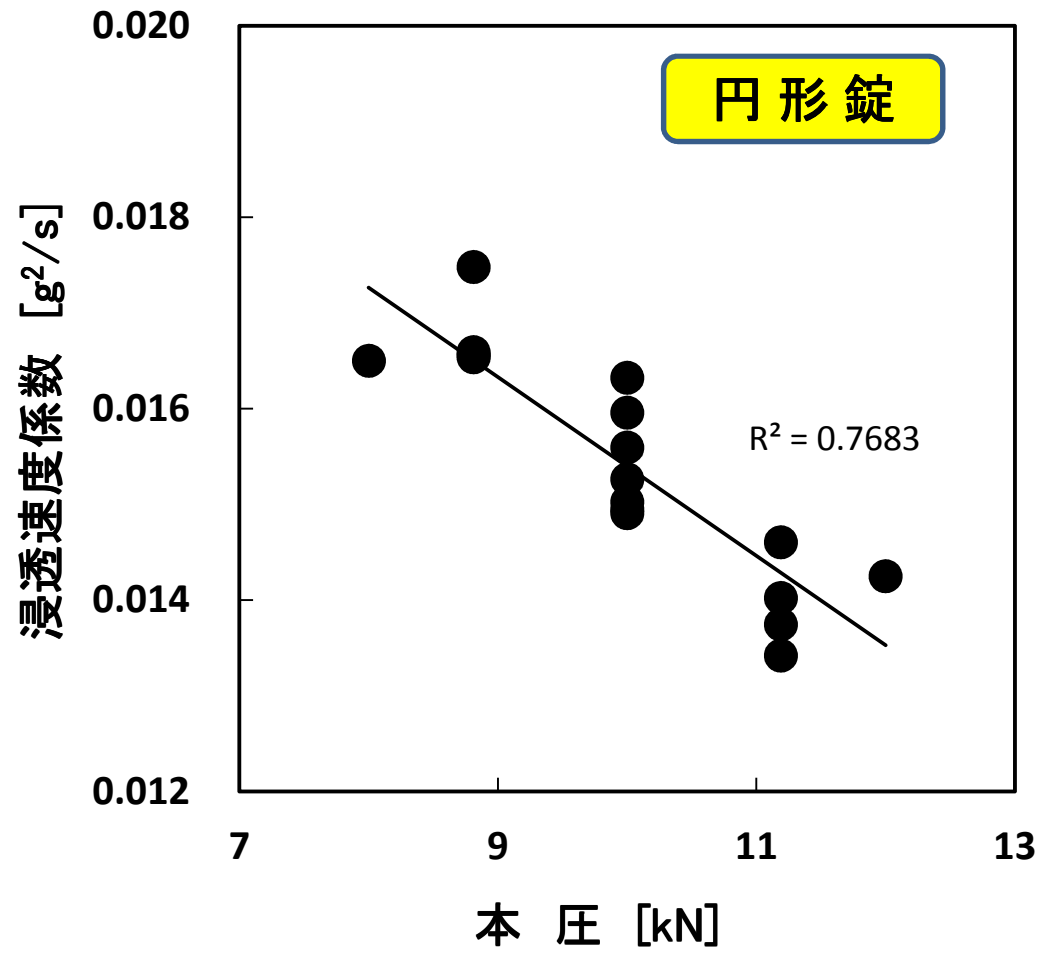


図8 浸透速度係数と本圧の関係

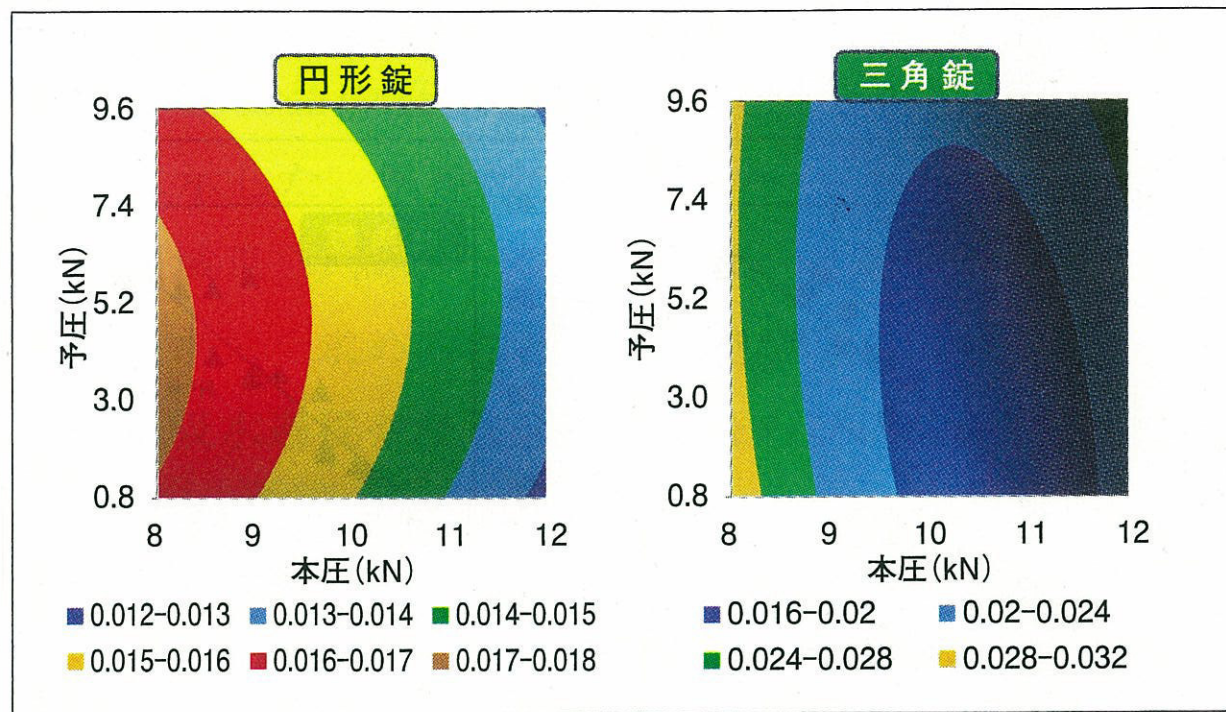


図9 浸透速度係数と工程パラメータ(応答曲面))

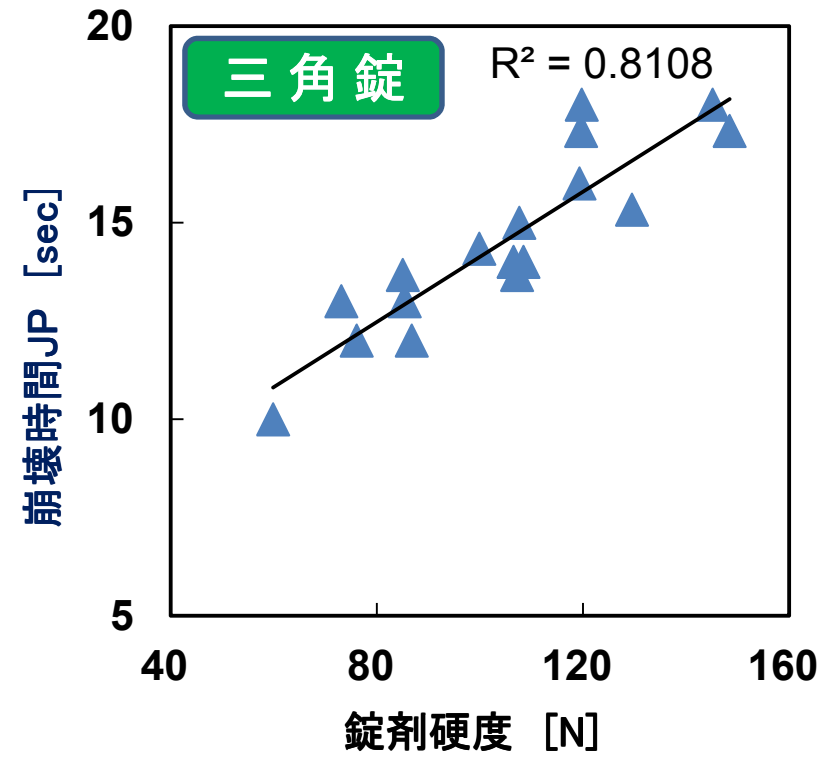
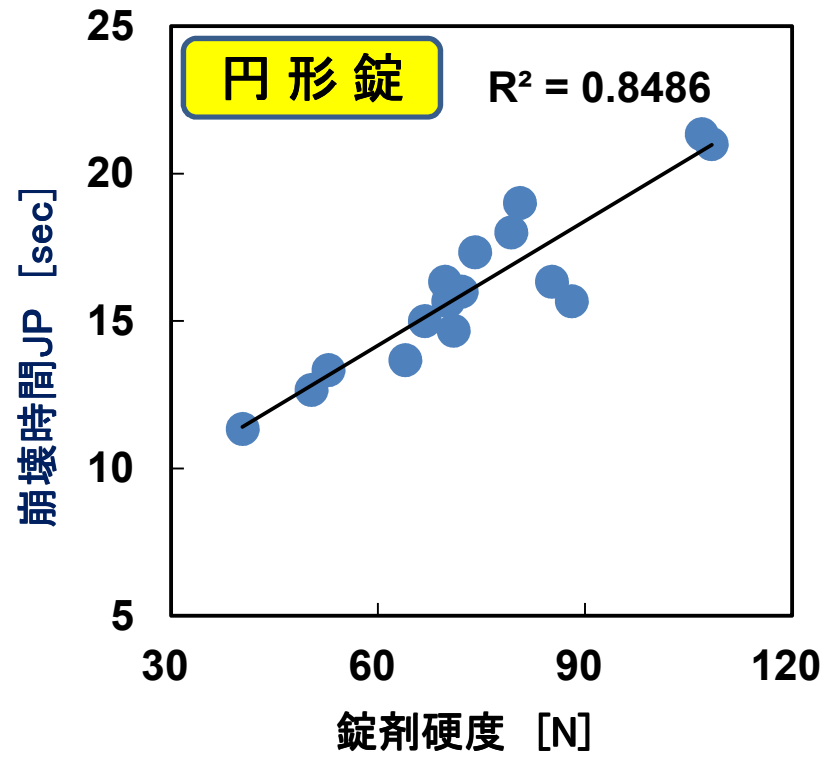


図10 崩壊時間JPと錠剤硬度の関係

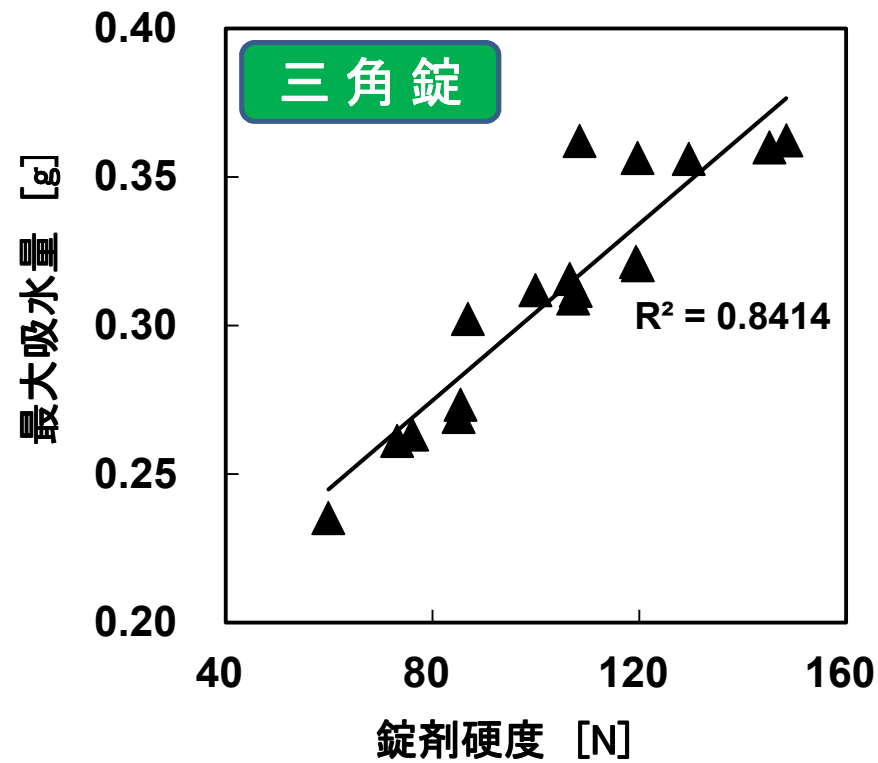
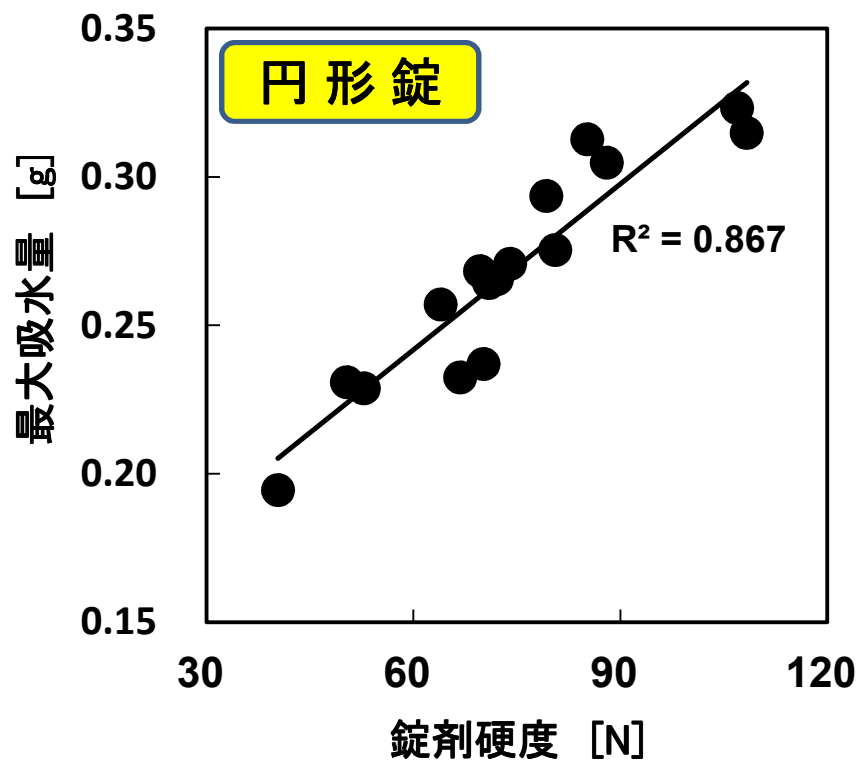


図11 最大吸水量と錠剤硬度の関係

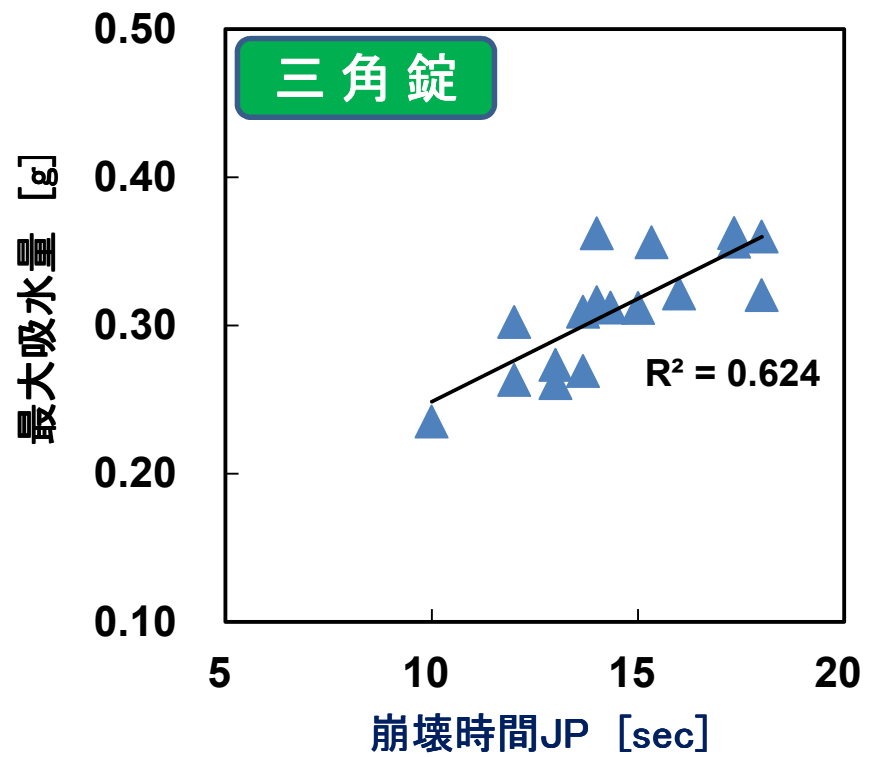
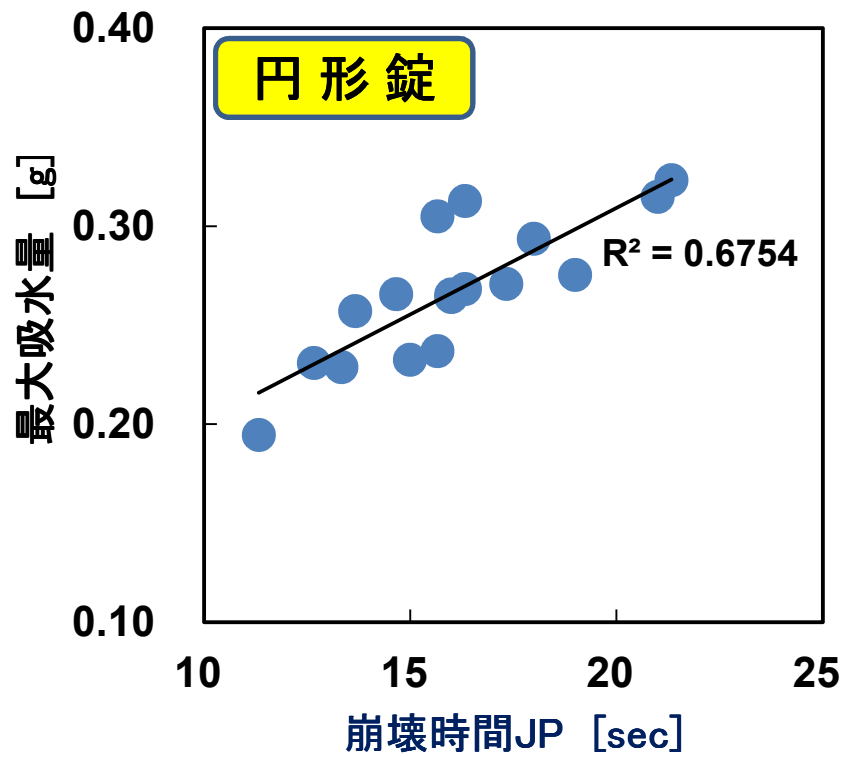


図12 最大吸水量と崩壊時間JPの関係

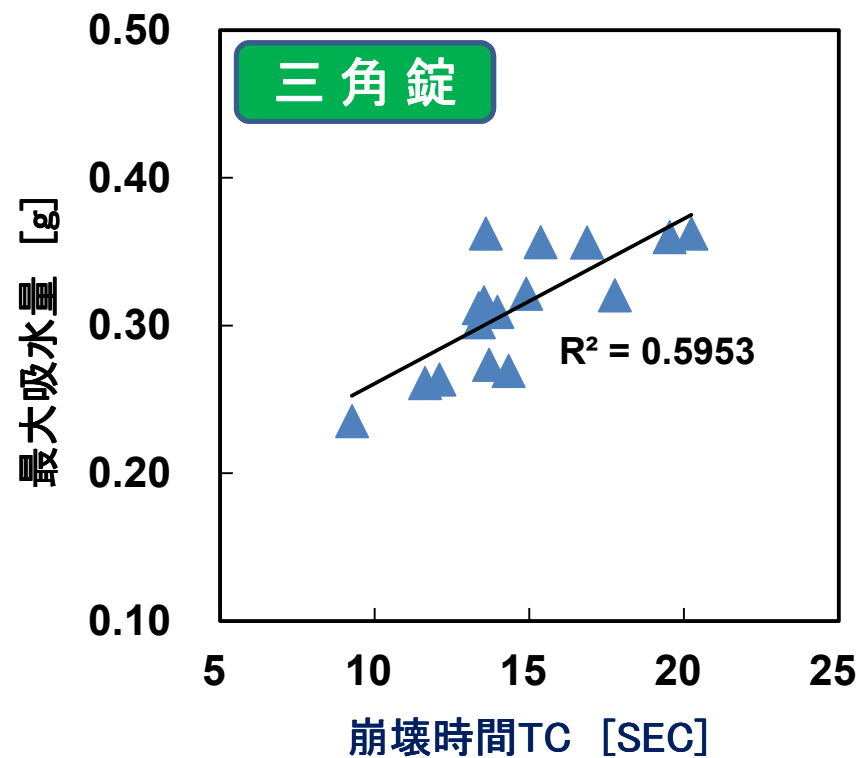
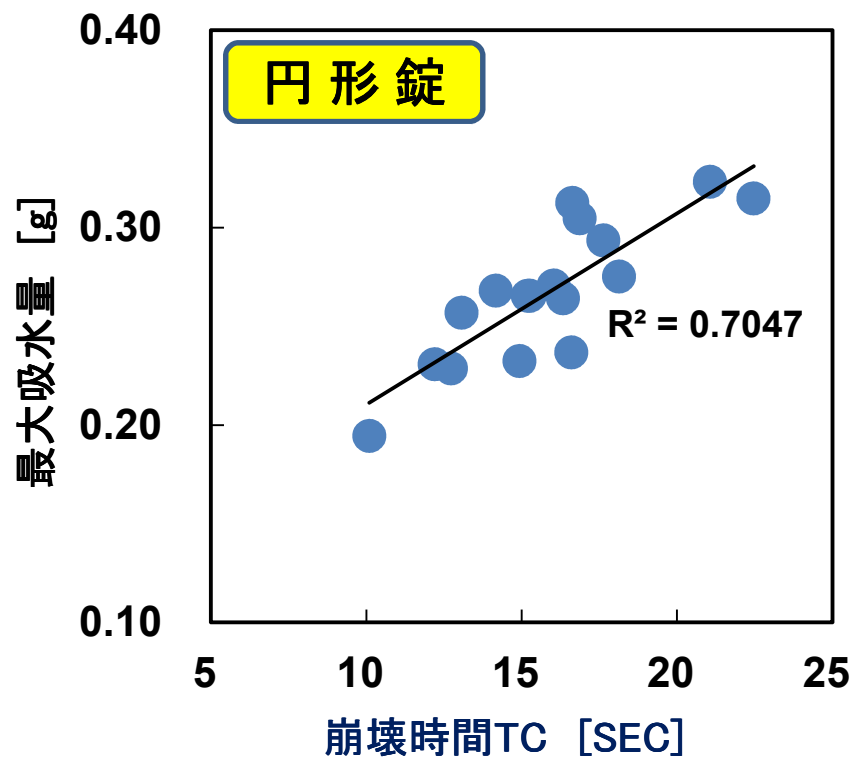


図13 最大吸水量と崩壊時間TCの関係

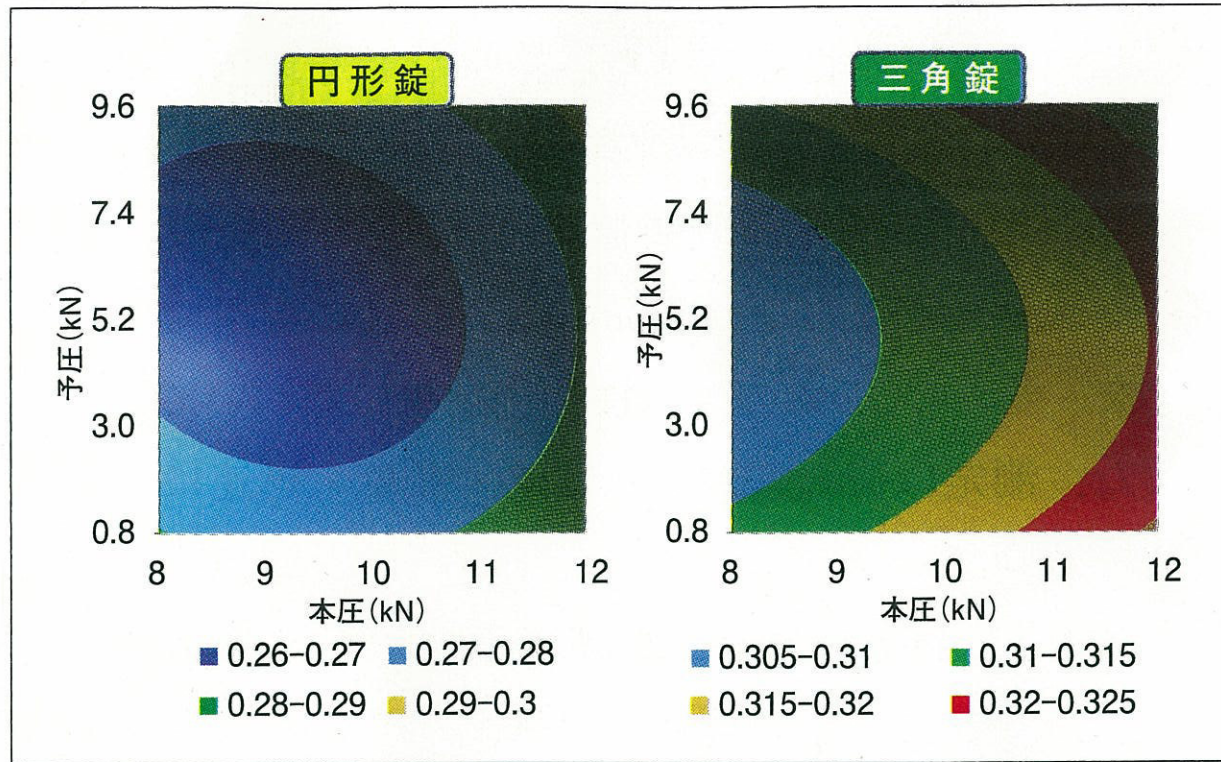


図14 最大吸水量と工程パラメータ(応答曲面)



表2 測定に用いた医療用OD錠（錠剤径8mm）

製品No.	領域	先発・後発
1	運動・神経	先 発
2	運動・神経	後 発
3	運動・神経	先 発
4	運動・神経	先 発
5	循環器	後 発
6	循環器	後 発
7	代謝	後 発
8	代謝	後 発
9	代謝	先 発
10	代謝	先 発
11	精神	後 発
12	精神	先 発
13	悪性新生物	先 発
14	消化	後 発
15	腎・泌尿器	先 発
16	免疫	後 発

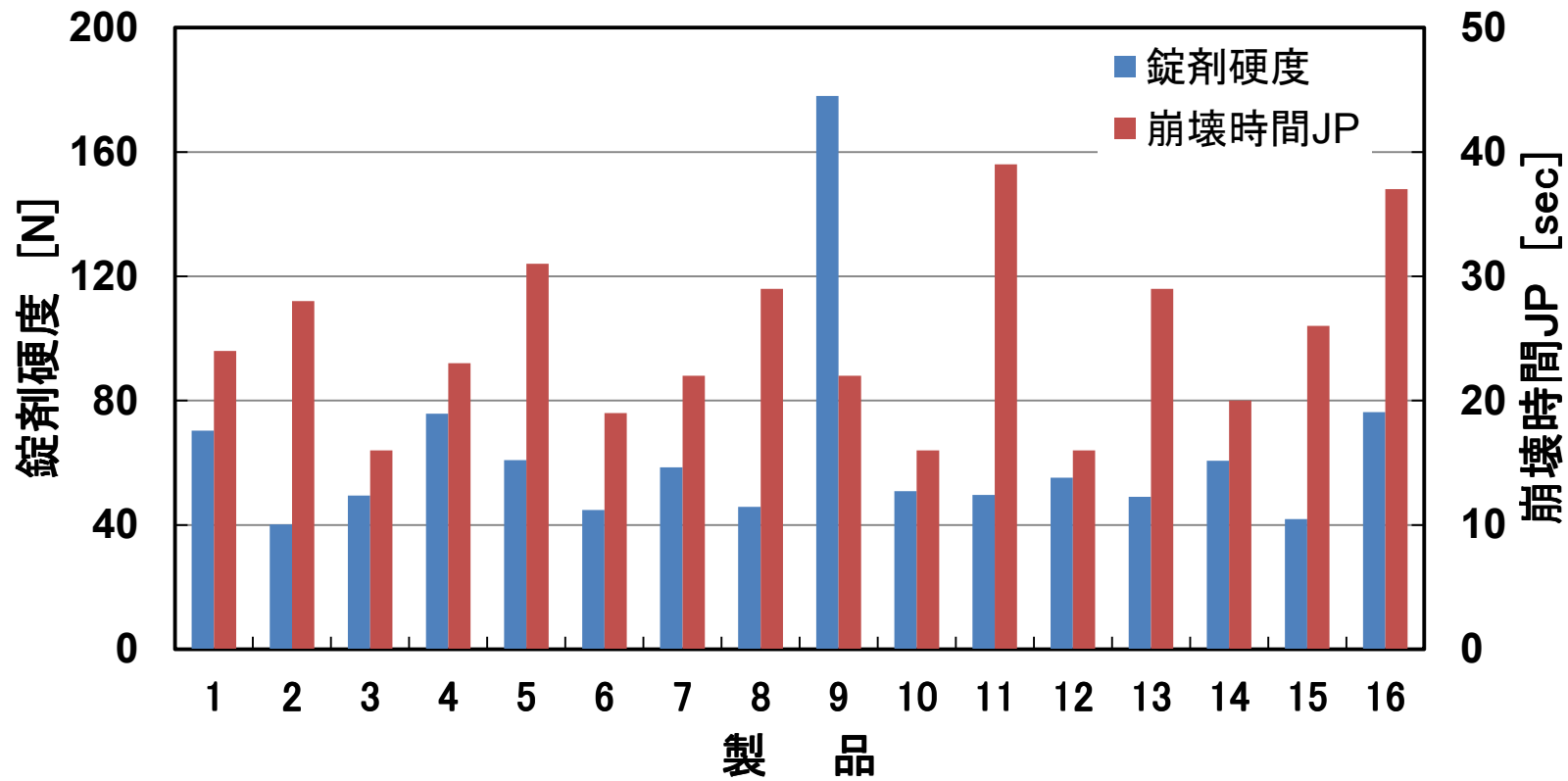


図15 医療用OD錠の錠剤硬度および崩壊時間JP

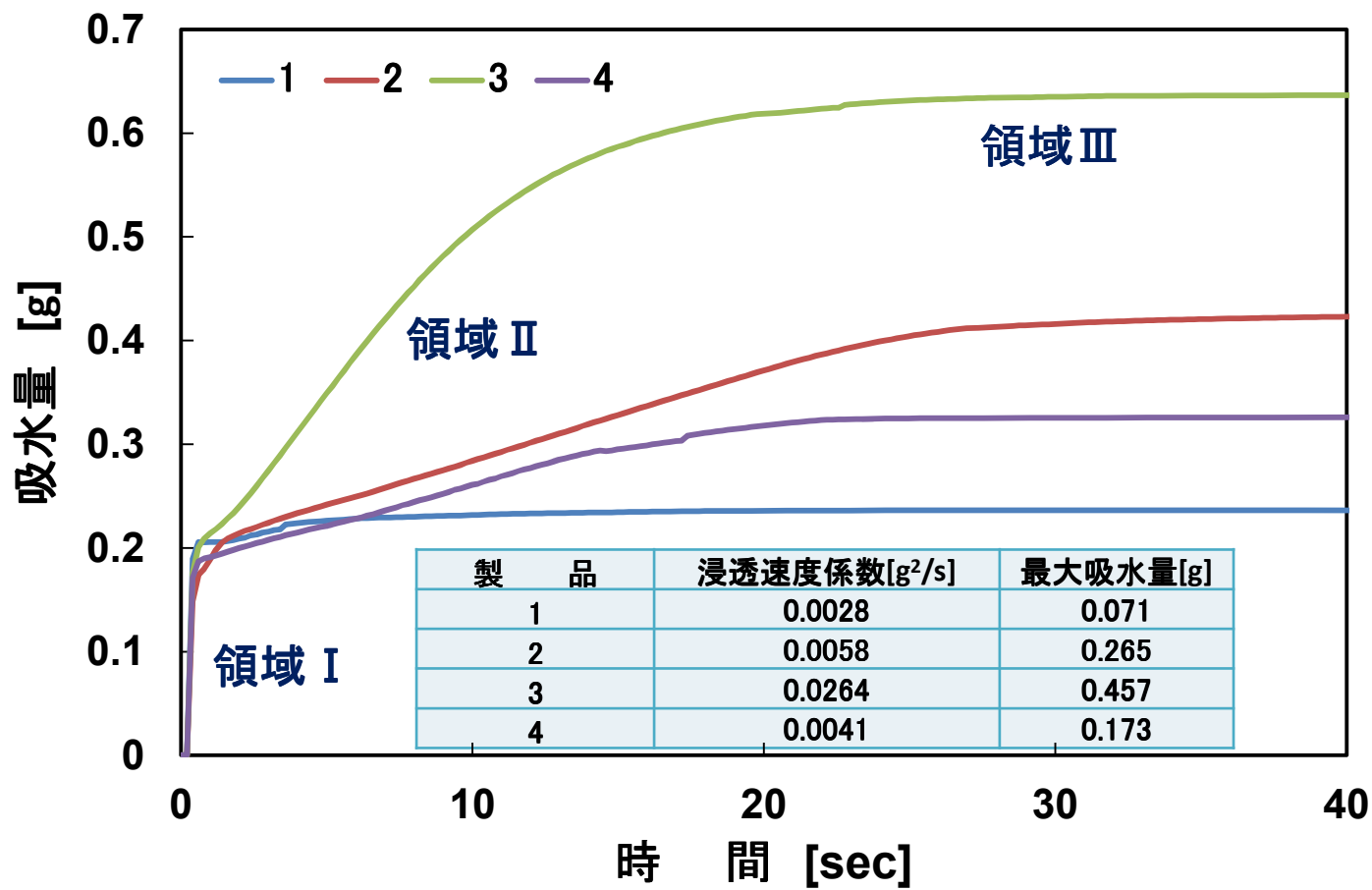


図16 医療用OD錠の吸水過程(運動・神経)

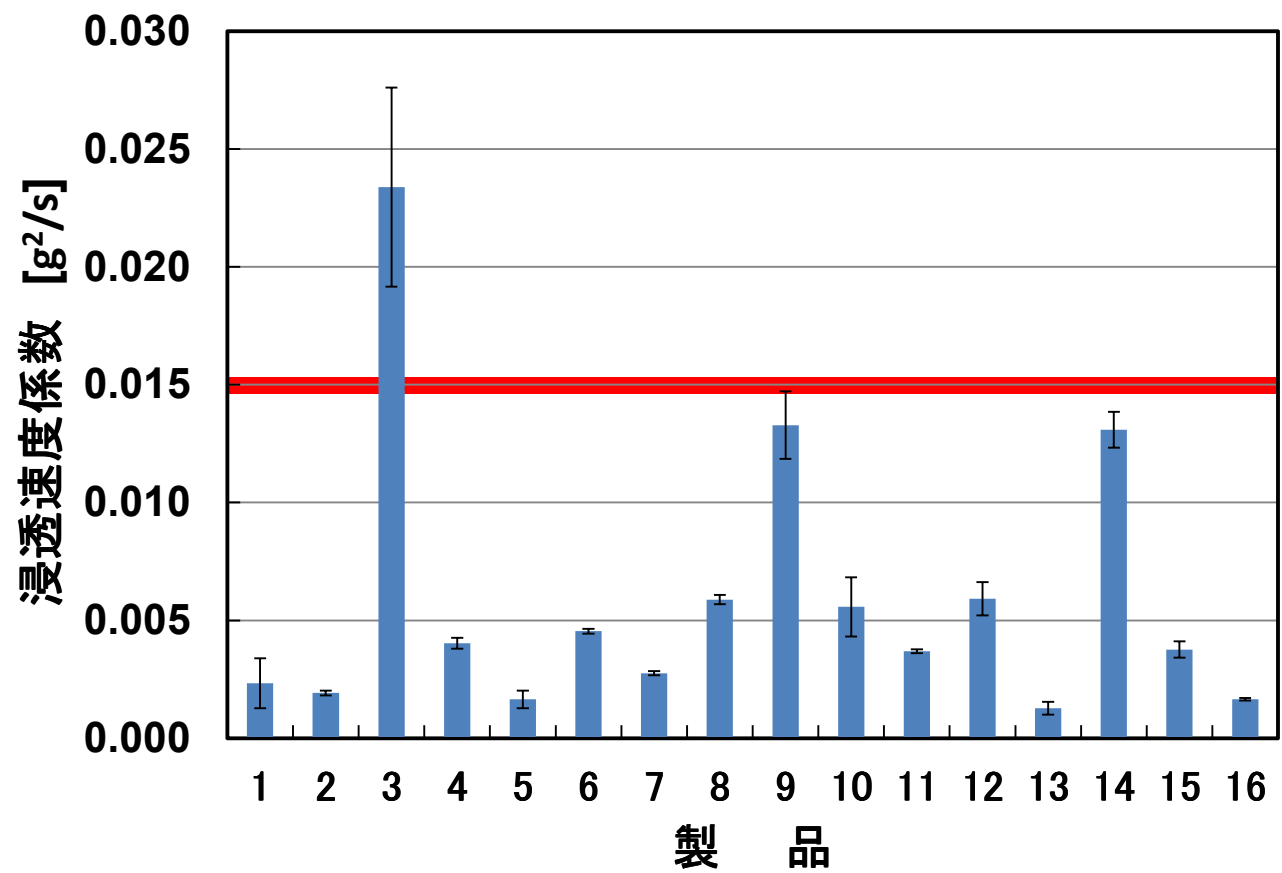


図17 医療用OD錠の浸透速度係数

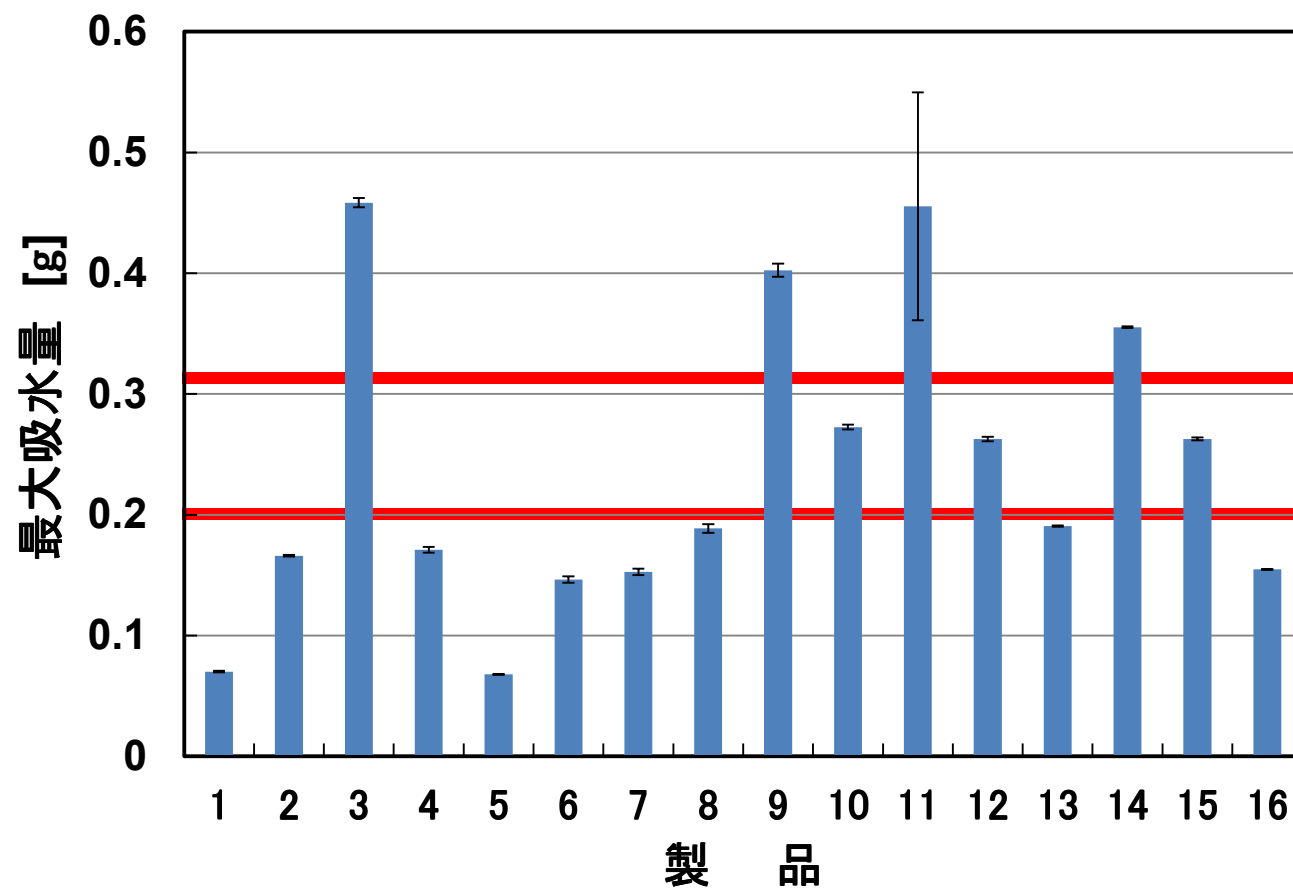


図18 医療用OD錠の最大吸水量