

## 《若手研究者紹介》



## 外部滑沢法による錠剤中の主薬安定性および滑沢剤分布の評価

山 村 尚 弘\* Takahiro Yamamura

中外製薬(株) 生産工学研究部

## 1. は じ め に

滑沢剤は、錠剤処方に必須の添加剤である。滑沢剤の最大の目的の1つは、錠剤用の粉末を圧縮する際に打錠機杵臼と錠剤間の摩擦を緩和し、スティッキングなどの打錠障害を防ぐことである。これまでは、この滑沢剤を打錠工程の前に打錠用の粉末や顆粒と混合する方法（以下、内部滑沢法）が一般的であった。しかしながら滑沢剤は過剰の添加や、過剰混合による機械的ストレスの増大によって、粉末や顆粒の周りに展延して包み込む性質があり、大きく2つのマイナス効果の要因となっている。1つは錠剤硬度の低下で、粒子間の接着力が弱くなるためであることが報告されている。もう1つは錠剤の崩壊・溶出時間の遅延で、撥水性の滑沢剤が粒子の表面を覆うことによる錠剤内部への水の浸透速度や薬物のぬれ性低下が原因であると報告されている。また滑沢剤は、製造されるバッチ毎にその性質が少しずつ変動することも知られており、これが滑沢剤の適切な混合条件を設定することを更に困難にしている。こうした課題を解決するために、外部滑沢法が開発された。

外部滑沢法は、本来滑沢剤が必要とされる錠剤と

杵臼部分の接触部、即ち錠剤の表面にのみ、混合工程なしに滑沢剤を添加する方法である。錠剤に添加する滑沢剤料を必要最小限にできるため、メリットを活かしたまま滑沢剤に起因するマイナス効果を低減できることが単発圧縮機を使用した実験で報告されている<sup>1)</sup>。また外部滑沢法ではキャッピング傾向が少ないことも報告されている<sup>2)</sup>。一方、この方法を工業化するためには、錠剤中に微量に添加される1 mg以下の滑沢剤を、精度良くコントロールすることが課題と考えられる。

本稿では、粉末の滑沢剤を帯電させながら噴霧添加することが特徴である最新の外部滑沢噴霧システム (External Lubrication System)<sup>3)</sup>とロータリー打錠機を組み合わせ外部滑沢錠を調製し、その有用性を実証するとともに、工程理解のツールとして錠剤表面滑沢剤の分布を検証した結果を紹介する。また、外部滑沢打錠製法を工業化するために必要な工程パラメータの影響と、工程を同時的に管理する定量モニタリング方法について検討した結果の一部も合わせて紹介したい。

## 2. 滑沢剤の必要最小量の確認

滑沢剤と配合変化を起こす薬物を主薬とする錠剤を調製し、その錠剤物性と主薬安定性について従来法（内部滑沢法）による錠剤と比較評価した。モデル薬物としてエプラジノン塩酸塩 (Eprazinone hydrochloride, 以下 EH) を、滑沢剤として医薬品製造において最も汎用されているステアリン酸マグネシウムを選択した。EHは塩基性の滑沢剤の存在により加水分解し、1-(2-phenyl-2-ethoxyethyl)-piperazine (MW : 307.3) と  $\alpha$ -methylacrylophenone

\*1998年3月東京理科大学大学院薬学研究科修士課程(林研究室)修了後、1998年4月中外製薬株式会社入社、以来、経口固形剤の処方製法設計および工業化に従事。2007年7月から1年間ロシュ社 (F. Hoffmann-La Roche Ltd., スイス) のパーゼルサイトに派遣、2009年3月千葉大学大学院医学薬学府 (山本研究室) にて学位 (薬学) 取得後、現在に至る。モットー: よく学びよく遊べ、趣味: 剣道 (薬業剣道連盟所属)。連絡先: 〒115-8543 東京都北区浮間5-5-1 E-mail: yamamuratk@chugai-pharm.co.jp

Table 1. Effect of magnesium stearate concentration on the physical properties of tablets.

Lubrication type	Concentration of magnesium stearate	Weight ( <i>n</i> = 20)		Crushing strength ( <i>n</i> = 20)		Disintegration time ( <i>n</i> = 6)
	%	mg	R.S.D. (%)	N	R.S.D. (%)	s
Internal	1.06	303.0	0.3	66.0	4.1	26 ~ 34
	0.55	301.5	0.3	— <sup>a</sup>	—	— <sup>a</sup>
	0.27	300.3	0.4	— <sup>a</sup>	—	— <sup>a</sup>
	0.12	— <sup>b</sup>	—	— <sup>b</sup>	—	— <sup>b</sup>
External	1.27	301.2	0.6	66.9	5.1	24 ~ 40
	0.25	300.5	0.4	77.8	3.6	—
	0.12	299.7	0.4	78.4	4.5	20 ~ 42
	0.08	300.8	0.6	92.2	5.8	23 ~ 36
	0.06	299.2	0.6	— <sup>a</sup>	—	— <sup>a</sup>

R.S.D. : relative standard deviation.

<sup>a</sup>Not performed because of sticking.

<sup>b</sup>Not performed because tableting could not be continued.

(MW : 146.2) になることを確認している。微量のステアリン酸マグネシウムの定量分析には、高周波誘導結合プラズマ (Inductively-Coupled Radio Frequency Plasma) 発光分光分析法 (以下、ICP 法) により Mg 量を測定する方法を開発して使用した。

いずれの滑沢剤添加法においても、ステアリン酸マグネシウム量が減少するにつれて、スティッキングの割合が高くなった。内部滑沢法では 0.55% でもわずかなスティッキングが確認され、異常なく打錠するには 1.06% 以上のステアリン酸マグネシウムを要した。一方、外部滑沢法では、0.06% でわずかなスティッキングが確認され、異常なく打錠を実施するには 0.08% 以上のステアリン酸マグネシウムを要した。これらの結果から、外部滑沢法では内部滑沢法の約 1/13 のステアリン酸マグネシウム量でスティッキングなしに打錠できることが示された。

### 3. 外部滑沢法が錠剤物性に及ぼす効果

滑沢剤添加方法と滑沢剤添加量が錠剤硬度と崩壊時間に及ぼす影響について、Table 1 に示した。外部滑沢法では、滑沢剤量が減るにつれて錠剤硬度は上昇し、最高は 92.2 N (ステアリン酸マグネシウム 0.08%) であった。これに対して内部滑沢法では 66.0 N (ステアリン酸マグネシウム 1.06%) であった。2 項の結果も合わせると、外部滑沢法ではステアリン酸マグネシウム量を約 1/13 に減らすことができ、この際の錠剤硬度は約 40% 高くなることが示され

た。

崩壊時間に関しては、必要最小限 (0.08%) の外部滑沢によって錠剤硬度が大幅に高くなっているにもかかわらず、崩壊時間の遅延は全くみられなかった。

### 4. 外部滑沢法が主薬の安定化に及ぼす効果<sup>4)</sup>

ステアリン酸マグネシウム量と加温加湿条件 (45 °C, 相対湿度 75%) に 4 週間保存した際の結果を Fig. 1 に示した。錠剤はスティッキングが確認されなかった条件のサンプルのみを使用した。外部滑沢法における残存量の最高は 93.6% (ステアリン酸マグネシウム 0.12%) で、滑沢剤量が減るにつれて残存量は高くなった。これに対し、内部滑沢法における残存量の最高は 83.0% (ステアリン酸マグネシウ

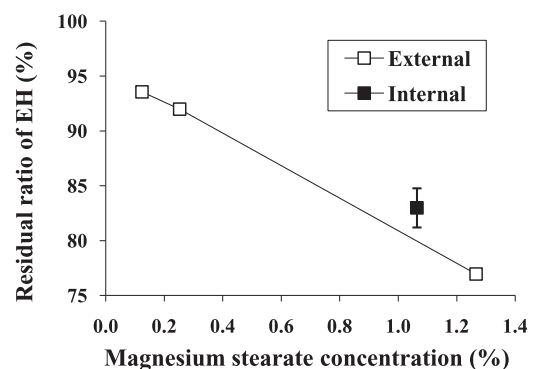


Fig. 1. Effect of magnesium stearate concentration on residual ratio of EH in tablets stored at 40 °C and 75% RH for 4 weeks (*n* = 3).

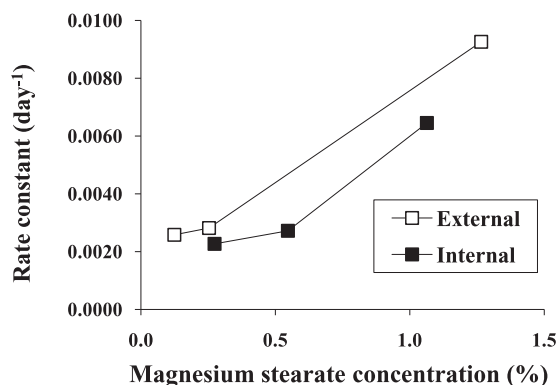


Fig. 2. Effect of magnesium stearate concentration on first-order rate constant for the degradation of EH in tablets stored at 40°C and 75% RH.

ム 1.06%) であった。以上の結果から、ステアリン酸マグネシウムの存在によって加水分解する錠剤中 EH の安定性は、外部滑沢法の適用によって向上できる利点があることが明らかとなった。

保存時間と EH 残存量の自然対数には直線性が確認されことから、EH の加水分解は一次反応に従うと仮定、直線回帰により一次反応速度定数を算出した結果と錠剤中のステアリン酸マグネシウム量の関係を Fig. 2 に示した (スティッキングが確認された条件の結果も参考値として示している)。この結果、同量のステアリン酸マグネシウムを含む場合の外部滑沢における一次反応定数は、内部滑沢よりやや高

い値となった。

外部滑沢法によって滑沢剤が錠剤表面に局在すれば、錠剤全体の EH 粒子と滑沢剤の接触点は減少するので、同じ外部滑沢錠では著しく一次反応速度定数が低下すると予測していたが、同濃度のステアリン酸マグネシウムを含む場合の外部滑沢における一次反応定数が内部滑沢より高かった。この原因として、水分は錠剤表面から吸収されているので、EH の加水分解反応は主に錠剤表面のみで生じていると考えた。検証として、滑沢剤に水溶性色素 (青色 1 号) を混ぜた外部滑沢錠を調製し、加温加湿条件 (45°C, 相対湿度 75%RH) に 2 週間保存した後にマイクロスコプで観察した。色素は錠剤表面から 344 μm 程度までしか浸潤しておらず、EH の加水分解反応は主に錠剤表面で生じている可能性が高いことが示唆された。

## 5. 外部滑沢錠の錠剤表面における滑沢剤分布の評価

### 5.1 走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope, 以下 SEM) 観察による滑沢剤層の厚み評価<sup>4)</sup>

外部滑沢法による錠剤の撥水性を考察するために、錠剤表面の滑沢剤層の厚みを評価した。100 nm 以下の精度でサンプルのエッチング処理が可能であ

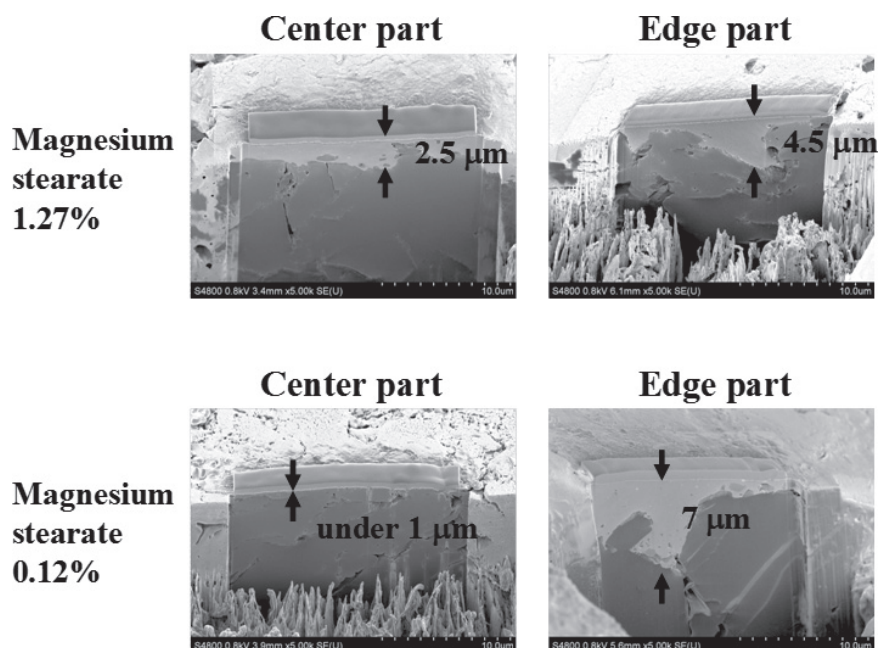


Fig. 3. Distribution of magnesium stearate on the surface of externally lubricated tablets. In each photograph, the magnesium stearate layer is the whitish part under the even white surface layer (the platinum coating).

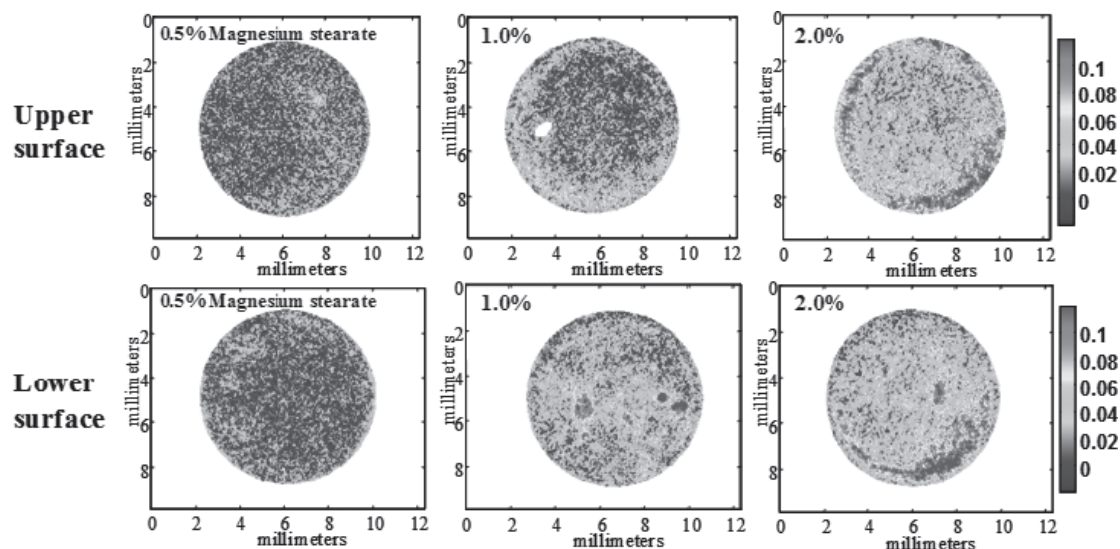


Fig. 4. NIR chemical imaging of magnesium stearate on the surface of externally lubricated tablets (round-surfaced tablets).

る集束イオンビーム法 (Focused Ion Beam, 以下 FIB) を用いた錠剤断面サンプルを SEM により観察した。EH を含む錠剤のうち、ステアリン酸マグネシウムを 1.27% 及び 0.12% 含有する外部滑沢錠の断面図を Fig. 3 に示した。薄く白いプラチナコーティング層の下のやや白い層がステアリン酸マグネシウムの層である。量が多くなるにつれてステアリン酸マグネシウム層は厚くなるが、過量の場合 (1.27% 含有錠) でも錠剤中央部では  $2.5\ \mu\text{m}$  と非常に薄く、 $1\ \mu\text{m}$  以下の場所もあった。このため、少なくとも錠剤表面中央部からは水の浸透が可能であり、崩壊時間は遅延しないと考察した。

## 5.2 近赤外分光法 (Near-infrared Spectroscopy, 以下 NIR) イメージング手法による滑沢剤分布評価

錠剤表面全体のステアリン酸マグネシウム分布評価を目的として、NIR イメージング手法<sup>5)</sup>を用いた。Fig. 4 に示した結果から、下面の滑沢剤量が少なく、今回使用した表面に曲率のある形状の錠剤 (round-surfaced tablets) では、錠剤表面の滑沢剤が偏析する傾向があることが明らかとなった。下面の滑沢剤量が少ない場合の対策としては、滑沢剤を添加するシステムを上枠用と下枠用に分け、下枠側に多く添加する条件設定が有効であることが報告されている<sup>3)</sup>。また追加の検討により、表面が平らの錠剤とすると、錠剤表面の滑沢剤の偏析は改善できることが分かっている。

本項で示した結果から、外部滑沢による錠剤表面

のステアリン酸マグネシウムの分布を、SEM 観察による厚み評価や、NIR イメージングによる分布評価することで効果的な製剤設計が可能になると言える。

## 6. 外部滑沢法を工業化するために必要な工程パラメータの検証

外部滑沢打錠製法を用いた製剤を工業化するためには、 $1\ \text{mg}$  以下の微量の滑沢剤を、長時間の製造においていかに安定して均一に添加できるかが工程管理の肝になる。現在の外部滑沢噴霧システムはその機構上、噴霧した全量の滑沢剤が錠剤に添加されるわけではないので、添加されなかった余剰の滑沢剤が多く、これを十分に回収できないと滑沢剤添加量の変動リスク増加につながる。外部滑沢打錠工程における滑沢剤のマスマランスを Table 2 に示した。滑沢剤への付加電圧 (滑沢剤に帯電させ、杵臼表面との付着を増加させる役割) と打錠機のターンテーブル回転数 (打錠速度の指標) を上昇させた条件 2 では、滑沢剤添加効率 (「噴霧した滑沢剤量」に対する「錠剤中に含まれる滑沢剤量」の割合) は 5 倍以上に増大し、滑沢剤未回収率 (「錠剤中に含まれる滑沢剤量」に対する「システム内で未回収の滑沢剤量」の割合) は  $1/12$  以下となった。本稿で使用した装置においては、滑沢剤への付加電圧と打錠機のターンテーブル回転数が主要工程パラメータと考えているが、その他のパラメータについても最適化することにより、滑沢剤添加量の変動リスクは更に減らせる

Table 2. Mass balance of magnesium stearate in externally lubrication tableting process.

Item	Condition	Condition
	1	2
Rotary speed of tablet machine (rpm)	15	45
Load voltage (kV)	0	40
Dust-collecting pressure (kPa)	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1
Sprayed amount of lubricant (g)	17.6	17.6
Collected amount of lubricant (g)	10	6.07
Amount of lubricant in tablets (g)	1.56	8.72
Lubricant application rate (%)	8.9	49.5
Amount of lubricant uncollected (g)	6.04	2.81

ことが期待できる。

### 7. 外部滑沢錠中に含まれる滑沢剤の NIR による非破壊迅速定量

滑沢剤添加量の変動リスクをコントロールするためには、工程中に迅速に定量してモニタリングし、パラメータにフィードバックして適正に制御できることが好ましい。本項までに使用した ICP 法は、高感度な分析が可能である反面、長時間の前処理を伴う破壊測定であり、1 サンプルの分析に数時間を要するという課題があった。そこで NIR<sup>5)</sup>を使用し、外部滑沢錠中のステアリン酸マグネシウム濃度を非破壊かつ迅速に定量することを試みた。錠剤中のステアリン酸マグネシウム含量が5水準となる外部滑沢錠の試料を調製し、透過型 NIR によって検量線を作成した結果、測定したスペクトルを正規化処理し、クロスバリデーション及び PLS (Partial least squares) 法による解析により、検量線の最適化計算を行った。得られた検量線の重相関係数は 0.996、標準誤差 (Standard error of estimate) は 0.048% (PLS ファクター数は 3) と良好であり、NIR による外部滑沢錠中のステアリン酸マグネシウムの定量予測が可能であることが示された。未知試料 (サンプルセット) の予測誤差は最大で 0.25% であったが、例えば表面が平らの錠剤としてステアリン酸マグネシウム偏析を改善すると、予測誤差を 0.1% 以下まで減らせることが分かっている。

### 8. おわりに

本研究では、外部滑沢打錠製法に着目し、有用性の実証、滑沢剤分布の検証、工程管理方法の検証を実施した。外部滑沢法を利用した医薬品製剤を設計する上では、主薬安定性向上・錠剤硬度向上・打錠障害低減のようなメリットがあり、その原理の検証には、SEM 観察や NIR イメージングを用いた分布評価のツールが有効である。また設計した製剤を製品として工業化する場合には、滑沢剤添加効率を向上させるパラメータ設計と、工程中に滑沢剤を同時にモニタリングする管理手法が有効となる。外部滑沢法を用いた医薬品製剤は既に実用が開始されており、その技術向上にこれらの知見が有効活用されることを期待する。

本稿の終わりにあたり、御懇篤なる御指導と御教授を賜りました千葉大学大学院薬学研究院、山本恵司教授、森部久仁一准教授、並びに有益なる御助言、御支援を賜りました中外製薬株式会社の諸先輩方に厚く御礼申し上げます。

### 引用文献

- 1) M. Otsuka, M. Sato, Y. Matsuda, Comparative evaluation of tableting compression behaviors by methods of internal and external lubricant addition : Inhibition of enzymatic activity of trypsin preparation by using external lubricant addition during the tableting compression process, *AAPS Pharm. Sci.*, **3**, article 20 (2001).
- 2) H. Takeuchi, S. Nagira, M. Aikawa, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **15**, 177–182 (2005).
- 3) Y. Oneda, M. Kubota, N. Kitamura, K. Fujita, H. Suzuki, Development of external lubrication system for tableting and its application a wide field of industry, *J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng.*, **18**(4), 5–17 (2009).
- 4) T. Yamamura, T. Ohta, T. Taira, Y. Ogawa, Y. Sakai, K. Moribe, K. Yamamoto, Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride, *Int. J. Pharm.*, **370**, 1–7 (2008).
- 5) Y. Roggo, P. Chaluz, L. Maurer, C. Martinez, A. Edmond, N. Jent, A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **44**, 683–700 (2007).