

製剤機械技術研究会誌
J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng.
10(4)5-17(2001)

新規速崩錠および湿潤粉体打錠機の開発

対馬 勇禧

エーザイ株式会社 EMP研究室

New Molded Tablet and Corresponding Novel Method for Production

Yuki TSUSHIMA

EMP R&D Section, Eisai Co., Ltd.

4-6-10 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

A new type molded tablet and its industrial production method were developed. For physically handicapped patients who have any difficulties taking solid medicine, a new molded tablet whose characteristics are rapid disintegration in the mouth as well as sufficient mechanical strength and appearance, seems to be very suitable. By preliminary tests, it was found that excellent appearance and sufficient mechanical strength was achieved by tableting moistened powder with low compression force. But there was no attempt, in the past, to achieve an industrial manufacturing process of the excellent molded tablet like this, because of several difficulties in handling wet powder.

As a result of many trials and efforts, development of a unique production machine of the molding tablet equipped with some novel mechanisms was completed.

Using the new molding tablet machine assembled with belt dryer, a new compressed molded tablet is produced successfully.

1. はじめに

高齢化社会の進展とともに、医療を取り巻く環境は大きく変貌してきた。

医薬品の包装設計、製剤設計においても使用する患者さんや医療関係者とのコミュニケーションを十二分に反映する努力がこれまでもまして求められている。かつては“良薬は口に苦し”といわれた薬も服用しやすく工夫されるとともに、一方では改竄防止など商品の安全性の面からの工夫も必要な時代が到来した。このような背景のもと近年、使用性、服用性を改善した製剤の開発が盛んに行われてきた¹⁾。

筆者等が開発を手掛けた新規速崩錠は、身体機能が低下した患者様にも飲みやすく、嚥下しやすい剤形の実現を目指して開発したもので、崩壊が極めて早いという従来の湿製錠の特長に加えて、圧縮錠の外観と強度を付加させることを狙ったものである。

この新規速崩錠は従来の擦り込み法による湿製錠²⁾とは異なり、湿潤した粉体を直接打錠後、乾燥することにより得ることができる。しかしこの方法は難度が高く、工業的にはほとんど不可能な製法とみなされ、製造技術は確立されていなかった。そこで今回、湿潤粉体打錠機をはじめとする一連の生産設備の開発に挑戦し、新

Table 1 Physico-chemical Properties of Molded Tablet on Market

(in US 1992)

| Product (Maker) | Tablet Weight | | Size | Porosity | Hardness | Disintegration | Friability |
|-------------------------------|---------------|------|---------------|----------|----------|----------------|------------|
| | mean | c.v. | dia. × thick. | | | | |
| | (mg) | (%) | (mm) | (%) | (kg) | (min.) | (%) |
| Enuraid (P&S Lab.) | 207 | 7.7 | 8.5 × 4 | 40 | 1.4 | 0.5 | 2 |
| Teething Tablet (P&S Lab.) | 83 | 8.5 | 5.5 × 3.7 | 41 | 1.9 | 0.4 | 1.6 |
| Nitrostat (Parke-Davis) | 34 | 3.7 | 4.3 × 2.3 | 31 | 1 | 0.1 | 1.1 |

規速崩錠の生産システムを構築した。

2. 新規速崩錠の開発コンセプト

錠剤はもともと汎用されており、高齢者にも好まれている剤形である³⁾。しかし、一部の患者様では、磨り潰されて食事に混ぜたり、経管での投与を余儀なくされている場合もある⁴⁾。このような患者様と、そのお世話をする人々にとって、飲みやすい大きさでありながら、口中での崩壊が早く自然に嚥下できる錠剤が便利であり、経管投与には水分散性に優れ、固形分の少ない組成が適していると思われる。

処方単純で崩壊の早い湿製錠は、このような場合に最適の剤形と考えられる反面、製造技術上の制約により、刻印の無い平板状(柱状)の錠剤がほとんどで、機械的強度が弱いという固有の特性を有している⁵⁾。実際、米国での上市製剤を入手し評価したところ、外観、重量偏差、強度の点で改善の余地が大きいと思われた。

Table 1 にその評価結果を示した。

重量、寸法、硬度、摩損度の測定には各20錠を用い、次の方法によって測定し、平均値および相対標準誤差(c. v.)を結果に示した。

摩損度は錠剤摩損度試験機(萱垣医理工業製)を用い100回転(25rpm × 4分)で測定した。また崩壊試験は12局に準じて測定し(6錠、ディスクなし)、硬度は木屋式デジタル硬度計で錠剤径

方向に圧縮して測定した。空隙率 ε (%)は錠剤の真密度 ρ を 1.5 g/cm^3 と仮定し、次式により計算した。

$$\varepsilon = 100 \cdot (1 - (Wt / (\rho \cdot \pi \cdot r^2 \cdot h)))$$

ここで、Wt:錠剤重量(g)、r:錠剤の半径(cm)、h:錠剤の厚さ(cm)。

そこで、これらの湿製錠固有の特性について、改善の可能性を検証するため、次のような試作実験を行った。

低圧圧縮による湿製錠の試作実験

マンニトールの一定量を乳鉢にとり、これにポリビニルピロリドン(PVPPK-30)のアルコール溶液(湿潤剤)を加え、すばやく乳棒で均一に掻き混ぜる。この湿潤粉体を乾燥時一錠あたり280mgになるように秤取し、直径9.5mmの単発式打錠機用臼に充填し、材料試験機(島津オートグラフ)を用いて圧縮後、成形物を注意深く臼から取り出す。直ちに約50℃の棚式乾燥機で通風乾燥し、冷後、錠剤物性を測定する。測定は前述の方法に準じ、各5錠の平均値を結果に示した。

Table 2 にPVPPK-30を1%添加した系の結果を示したが、成形圧10~40kg、湿潤剤量10~15%の範囲で速崩性と十分な強度を兼ね備えた湿製錠が得られることが明らかとなった。またFig. 1 に示す様に結合剤PVPPK-30の配合量によって、崩壊時間および強度を制御できることも明らかと

Table 2 Physico-chemical Properties of Compressed Molded Tablets
(Results of Preliminary testing)

| Solv. Amt. | Comp. Force | Weight | | Diameter ^a | Thickness ^a | Porosity ^a | Hardness ^a | Friability ^b | Disinte. ^c |
|------------|-------------|------------------------|----------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | mean ^a (mg) | c.v. (%) | | | | | | |
| (%) | (kg/t) | | | (mm) | (mm) | (%) | (kg) | (%) | (sec.) |
| 5 | 10 | 276.9 | 3.8 | 9.49 | 4.17 | 37.4 | 1.96 | 2.9 | 16 |
| | 20 | 283.5 | 1.6 | 9.49 | 4.09 | 34.7 | 4.62 | 1.77 | 15 |
| | 30 | 279.8 | 1.7 | 9.49 | 3.98 | 33.7 | 3.34 | 0.95 | 21 |
| | 40 | 277.7 | 1.3 | 9.49 | 3.89 | 32.7 | 3.41 | 0.94 | 21 |
| 7.5 | 10 | 286.2 | 2.3 | 9.48 | 4.34 | 37.7 | 3.81 | 0.91 | 16 |
| | 20 | 282.1 | 4.2 | 9.48 | 4.14 | 35.6 | 4.75 | 1.21 | 16 |
| | 30 | 283.0 | 2.4 | 9.48 | 4.04 | 33.8 | 4.39 | 0.33 | 14 |
| | 40 | 278.0 | 3.5 | 9.48 | 3.86 | 32.0 | 3.95 | 0.54 | 15 |
| 10 | 10 | 279.2 | 3.1 | 9.48 | 4.13 | 36.1 | 3.75 | 0.14 | 12 |
| | 20 | 282.4 | 2.4 | 9.47 | 4.08 | 34.5 | 5.07 | 0.27 | 12 |
| | 30 | 284.8 | 3.3 | 9.48 | 3.98 | 32.4 | 5.94 | 0.18 | 12 |
| | 40 | 281.8 | 2.7 | 9.48 | 3.89 | 31.6 | 4.74 | 0.16 | 14 |
| 12.5 | 10 | 279.7 | 1.9 | 9.48 | 4.17 | 36.6 | 4.17 | 0.74 | 13 |
| | 20 | 277.8 | 2.8 | 9.48 | 4.05 | 35.2 | 5.95 | 0.23 | 13 |
| | 30 | 269.5 | 3.8 | 9.48 | 3.96 | 35.7 | 4.1 | 0.36 | 12 |
| | 40 | 281.1 | 3.4 | 9.49 | 3.94 | 32.8 | 7.31 | 0.38 | 12 |
| 15 | 10 | 317.2 | 2.2 | 9.49 | 4.61 | 35.1 | 5.14 | 0.32 | 14 |
| | 20 | 324.5 | 1.8 | 9.49 | 4.48 | 31.7 | 5.98 | 0.85 | 14 |
| | 30 | 310.1 | 3.4 | 9.48 | 4.38 | 33.1 | 5.99 | 0.22 | 15 |
| | 40 | 305.8 | 6.3 | 9.49 | 4.29 | 32.8 | 5.8 | 0.61 | 15 |

Solv. Amt. ; Solvent Amount, Comp. Force ; Compression force, Disinte. ; Disintegration time

a Each value represents the mean of five data (5 tablets)

b Each value was obtained by using 20tablets at a time (n=1)

c Each value represents the mean of six data (6tablets)

なった。また、打錠時には使用した杵臼への張り付きが認められたが、これを防止すれば外観的にも美しく商品価値の十分な錠剤が得られると判断した。

上記のような予備試作実験によって開発方向が明確化された新規速崩錠の開発コンセプトをTable 3に示した。

3. 湿潤粉体打錠機の開発

新規速崩錠の開発目標

前章で述べたように、従来の湿製錠に軽い圧縮

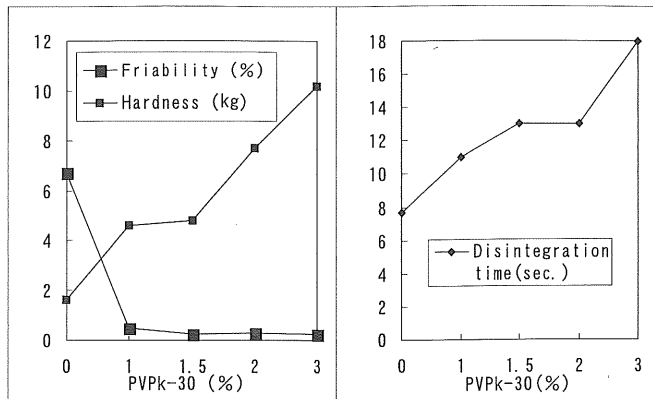


Fig. 1 Effects of Binder (PVPk-30) Amount on Physico-chemical Properties of Molded Tablet

Table 3 Concept of A New Molded Tablet

| |
|--|
| To have the same mouth feel as molded tablet |
| To have equal physico-chemical properties to compressed tablet |
| easy to pick up, rapidly disintegration |
| good taste, chemically stable |
| low cost production |

を施すことにより、強度や外観が改善された新しいタイプの湿製錠が得られることが明らかとなった。

そこで、その実用化へ向けて湿潤粉体を通常の圧縮錠と同レベルの品質、速度で製造できる能力を持つ湿潤粉体打錠機を開発すべく取り組みを開始した。

湿潤粉体は乾燥粉体に比較し、流動性が極めて悪いこと、付着性が非常に強いことなどから、その直接打錠により湿製錠を工業的に製造することは、従来ほとんど不可能と考えられてきた。実際、既存の打錠機による成形実験においては、杵臼への張り付きやキャッピングが頻発し、商品価値のある錠剤を得ることは困難であった。

これらの問題点の解決の成否が、新しい打錠機開発の命運を握ると考えられた。

したがって、そのような湿潤粉体の特性を良くふまえた上で、装備すべき機械要素を吟味し、基本スタイルを設定して打錠機の開発を進めた。

(1) 開発方針

打錠機の設計を開始するに当たり、前提となる被成形物（湿潤粉体）および成形条件を以下のように設定した。また、湿潤粉体の機械適性や予想されるトラブルに対処するために装備すべき機械要素について考察した。

1) 被成形物および打錠条件

- ・55%アルコール水溶液を14%添加して湿潤させた粉体（マンニトール）を打錠対象とする
- ・極低圧で成形（20kgf/9.5φ punch）する

2) 湿潤粉体あるいは成形体の機械適性

- ・粉体の流れが非常に悪い
- ・付着性に起因するトラブルの発生
- ・成形パンチへの張り付き
- ・成形体の強度が弱い

3) 打錠機に装備する要素およびその必要条件

- ・臼への充填部→強制充填機構とする
- ・重量調整部 →粉体層の密度を一定にする
→粉体層の厚さを一定にする

- 厚さの調整機構
- 摺り切りの精度確保
- ・成形部
 - 成形圧力調整機構
 - 臼杵へのはりつき防止機構
- ・排出部
 - 成形体の形状保持（破壊しない）
 - 良品、不良品の選別機構
- ・成形速度
 - 時間当たり15万錠程度

(2) 基本スタイル

上記要素を装備するためのベース部分として、次の基本スタイルを設定した。

- ①低速運転、同時複数成形で能力（打錠速度）を確保する
- ②充填部、成形部、排出部で多様な動作をさせるため間欠運動させる
- ③はりつき防止策としてパンチと粉体の間にフィルムを挟んで成形する

(3) 湿潤粉体打錠機EMT150の概要

要素実験機を経て、完成した生産用湿潤粉体打錠機EMT150 (Eisai Molding Tablet Machine 150KT/hr) の写真をFig. 2に示した。また、Table 4にEMT150の仕様の概要を、そして、Fig. 3にEMT150の平面模式図を示した。以下に全体的な機構及び動作について解説する。

通常の打錠機と同様、回転する臼部（メインテーブル）の周りに、粉体ホッパー・充填部、圧縮部、排出部が配置されているが、上下の杵は回転せず固定されている。

臼は1セクション当り24穴で構成され一分間に100セクションの常用打錠速度で運転される。ホッパー内の湿潤粉体は、往復運動する摺り込み羽根でサブテーブルの孔中に粗充填された後、メインテーブル上に回転移送され、メインテーブル臼穴に重なったタイミングで充填プランジャーによって臼穴に一定圧で押し込まれ、メインテーブルとサブテーブルの相互回転によって擦り切られて定量充填される。その後、充填された臼群（充填されたセクション）は圧縮部へ回転移動する。圧縮部における最大の特徴は、1セクションの圧縮

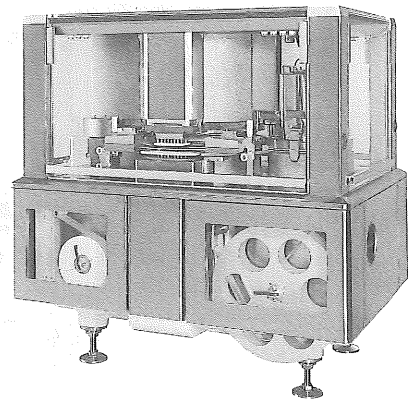


Fig. 2 Appearance of Eisai Molding Tablet Machine (EMT150)

Table 4 Specifications of EMT150

- | |
|--|
| ● Size : 1320×1800×1800mm |
| ● Weight : 3000kgf |
| ● Tableting Speed : 150KT/hr (9.5φ) |
| ● Tablet size : 6~12φ |
| ● Filling Pressure : 0~30kgf/cm ² |
| ● Tableting Pressure : 0~40kgf/cm ² |
| ● Automatic Weight Control system |

毎に新しく供給される高分子フィルムの供給・巻取り装置が組み込まれていることであり、このフィルムを臼穴粉体の上下面に挟んで圧縮することにより、杵への付着トラブルもなく湿潤粉体の圧縮成形が可能となっている。

また成形された錠剤は、排出部においてEMT150と連動する通風乾燥機のベルト上に直接排出され、この乾燥機内にて熱風にて乾燥されハンドリング可能な強度に達する。

(4) EMT150の動作特長

従来ほとんど不可能と考えられていた湿潤粉体を重量精度良く、しかも張り付きトラブルなく直接打錠を可能にしたEMT150の特長は、次の3点の機構に集約される。

1) 供給部

湿潤粉体を高精度にメインテーブルの臼孔に充

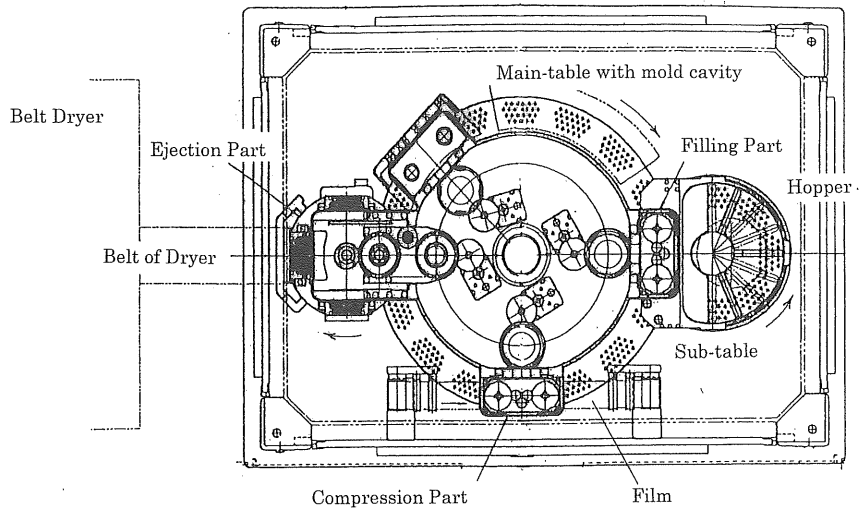


Fig. 3 Plan of EMT150

填する心臓部であり、Fig. 4、Fig. 5に写真を、Fig. 6に充填動作を模式図にして示した。粉体貯蔵ホッパーと、その下部のサブテーブルおよび充填用オシレート羽根および充填プランジャーなどが高精度に組み合わされている。充填の一連の動きは次の通り。

- ①ホッパー内サブテーブル孔に摺り込み羽根で粉体を摺り込む
- ②サブテーブルが回転し、メインテーブル上へ移動させる
- ③充填プランジャーで孔内の粉をメインテーブル臼中へ押し込む
- ④充填圧を計測する
- ⑤加圧状態でメインテーブルを回転し擦り切る

2) 成形部

上下の成形杵の間に、充填された臼（メインテーブル）が回転移動し、高分子フィルムの外側から粉体が加圧成形される。圧縮圧が低くかつ変位が小さいためフィルムが切り抜かれることはない。Fig. 7に成形部の写真を、Fig. 8に模式図を示した。成形部における動作および機能は次の通りである。

- ①杵へのはりつき防止のため、高分子フィルムでメインテーブル臼中の粉体をサンドイッチ

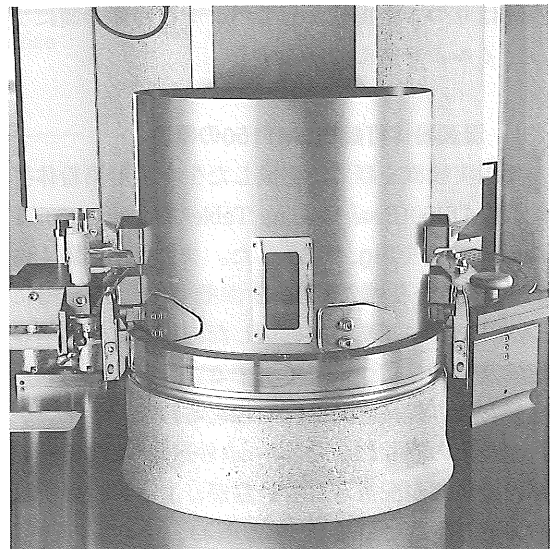


Fig. 4 Filling Part Covered with Hopper Wall

にして上下から圧縮成形する

- ②フィルムは使い捨て方式としリールで巻き取る
- ③フィルムの巻き取りをテーブルの回転方向と逆にし、飛散粉体の影響を最少にする
- ④成形のホールド時間をとる
- ⑤錠剤厚みを計測し、良不良を判定する

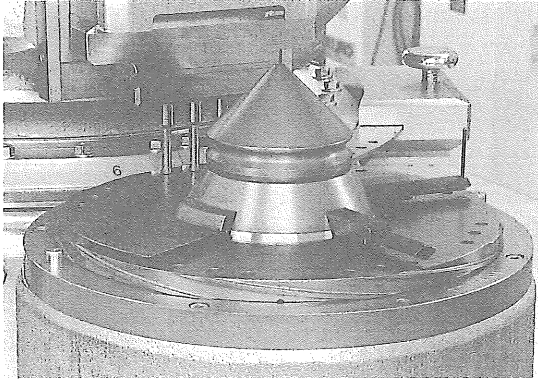


Fig. 5 Filling Part (Oscillating Blade and Filling Rod, this view is EMT18)

(1) Pre-filling (2) Filling to Main-table (3) Powder cutting

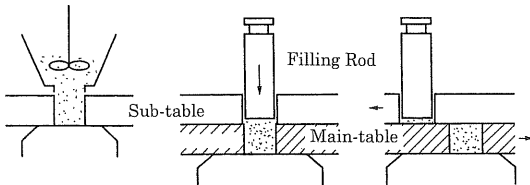


Fig. 6 Schematic Views Showing Filling Steps of Wet Powder

3) 排出部

成形体の強度が弱いため、落下距離が小さく、かつソフトランディングするような工夫が施されている。Fig. 9に排出部の写真を示した。ここでの動作は次の通りである。

- ①良品のみ乾燥機ベルト上に打ち落とす
- ②排出パンチは4セットが回転し間歇作動する
- ③中空排出パンチで、弱い圧縮空気とともに押し出す
- ④排出パンチのクリーニングを行う

4. 湿潤粉体生産システム

EMT150の開発により打錠可能となった新規速崩錠（以下EMP速崩錠）は、EMT150と連動して運転されるベルト式乾燥機ETD150、容器積層型通風乾燥機、湿潤粉体自動供給装置等から構成されるトータルシステムで生産される。

ETD150はEMT150と共に開発された専用設備

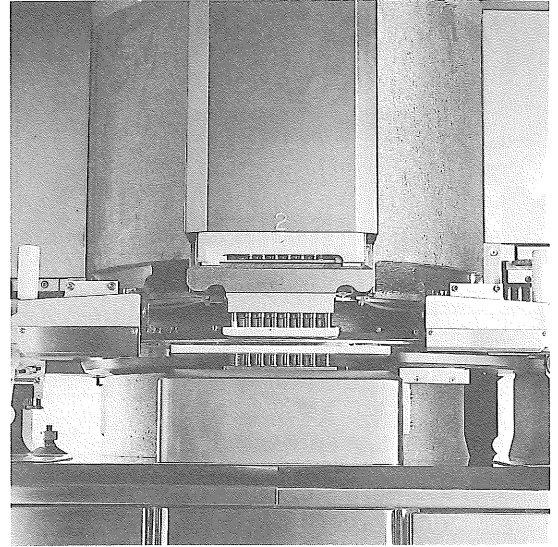


Fig. 7 Side View of Compression Part

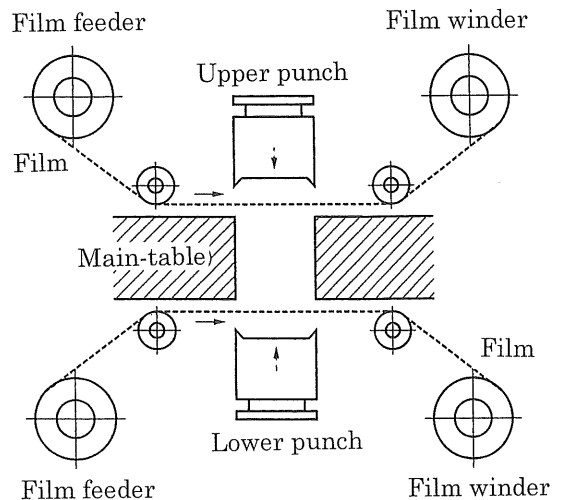


Fig. 8 Schematic View Showing Compression Using Polymeric Film to Prevent Sticking

であり、容器積層型通風乾燥機、湿潤粉体自動供給装置は生産システムが設置されたサンノーバ(株)で独自に考案されたものである。

(1) ベルト式乾燥機(Eisai Tablet Dryer:ETD150)

本機の写真を図. 10、に示す。

本機は、EMT150のタッチパネル上から連動で運転されるが、独立運転も可能な錠剤乾燥機である。動作特長は次のとおりである。

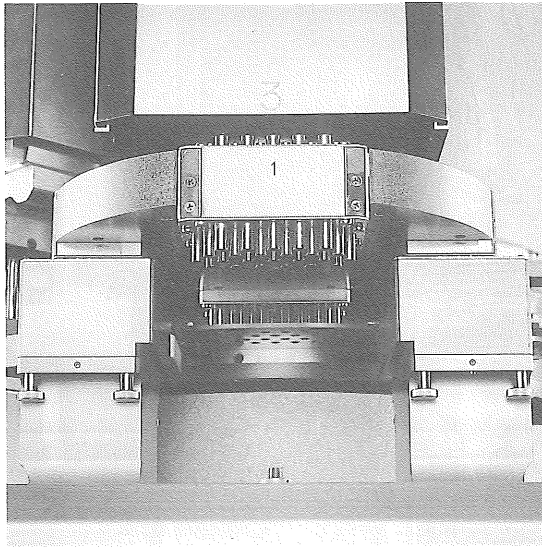


Fig. 9 Lower View of Tablet Ejection Part

- (1) 5段式ベルトを装備した多段式通風乾燥機
- (2) 1段目は打錠機EMT150と同期し、錠剤の排出に合わせて間欠運動する
- (3) 網目状で熱風の通りが良いフッ素ゴムライニング加工ベルト
- (4) 2段目以降のベルトスピードは独立連続可変式
- (5) 熱源として蒸気が用いられ、熱風発生装置は本体と別置き
- (6) 自動洗浄装置設置

(2) 容器積層型通風乾燥機

ETD150により、ハンドリング上問題のない強度まで乾燥された錠剤は、排出ベルトから円形篩状の専用容器に受け、本乾燥機にセットされ、設定された条件に従い自動運転により最終的に乾燥される。

(3) 湿潤粉体自動供給装置

仕込み上がりの湿潤粉体は専用ドラムに密閉保存され、打錠時、自動反転装置により打錠機上部にセットされる。

ドラム内の湿潤粉体は自由流動しないため、打錠機ホッパー内に取り付けられたセンサーからの

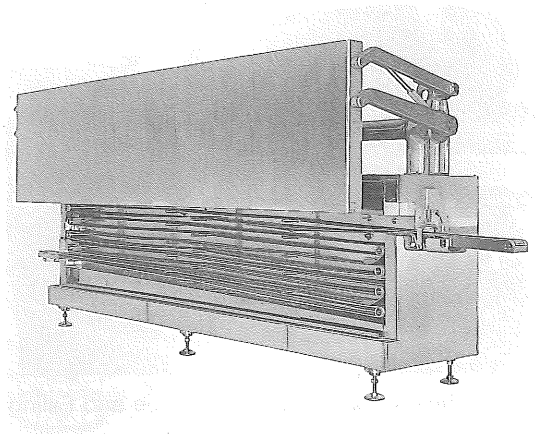


Fig. 10 View of Tablet Dryer ETD150

信号により、強制切り出し装置が作動し、打錠機ホッパー内に自動的に粉体を供給する。

5. 高分子フィルムの選定

パンチへのはりつきトラブルを防止し、湿潤粉体の直接打錠を可能にしたのは高分子フィルムを介して圧縮する成形機構である。用いるフィルムの選定に際して、以下のような検討を行った。

(1) フィルムに対する要求特性

EMT150に使用する高分子フィルムの特性は、湿潤剤で濡れた粉体が付着しないことが第一に要求されるが、加えて成形時の張力に堪え得る引張り強さと、適度な伸びが必要である。また、濡れた薬剤と直接接触するために、フィルムに添加された成分の溶出性の有無（安全性）、そして価格も重要な選択要因である。

さらに、フィルム単独では付着が防止できない場合は、離形剤を薄く均一に保持できる帯電特性も備えたほうが望ましい。

(2) フィルムのスクリーニング

湿潤粉体の付着の程度を推測する手段として、各種フィルムと湿潤剤との接触角を測定した。接触角が大きい素材の中から数種類のフィルムについて引っ張り試験を行い、引っ張り強度、伸びを測定した。さらに実際の打錠テストにより打錠後

Table 5 Research of Polymeric Film for Tableting Machine

Method ; Contact angle : FACE contact angle meter CA-X

Stress test : Shimadzu autograph, 100mm/min (test piece ; 15×50mm)

Sticking : Test machine equipped with polymeric film

| Film | Thick (μ) | Contact angle | | | Sticking | Strength | | Elong. (mm) | Cost yen/m ² |
|----------------------------|--------------------|---------------|-------|-------------|----------|----------|---------------|----------------|----------------------------|
| | | | water | 55% ethanol | | | (N/10 μ) | | |
| Nylon-6 | 15 | F | 78 | 28 | +++ | 1 | 2.1 | 6 | 16 |
| | | R | 64 | 20 | | 2 | 3.3 | | |
| PET (for laminate) | 25 | F | 78 | 32 | ++ | 1 | 1.8 | 29 | 22 |
| | | R | 78 | 35 | | 2 | 2.8 | | |
| CPP (poly-propylene) | 20 | F | 101 | 39 | + | 1 | 0.73 | 170 | 6.6 |
| | | R | 100 | 37 | | 2 | 0.38 | | |
| PE (high density) | 20 | F | 103 | 33 | ± | 1 | 0.97 | 250 | (-) |
| | | R | 107 | 37 | | 2 | 0.79 | | |
| linear-PE (low-density) | 25 | F | 80 | 11 | ++ | 1 | 0.57 | 349 | 10.5 |
| | | R | 96 | 32 | | 2 | 0.39 | | |
| PE (linear-low-density) | 20 | F | 101 | 36 | ± | 1 | 0.65 | 112 | 8.8 |
| | | R | 102 | 37 | | 2 | 0.77 | | |
| Teflon (TFP50A) | 20 | F | 111 | 68 | - | 1 | (-) | (-) | (-) |
| | | R | 68 | | | 2 | | | |

*Data in 1995, F : Front side, R : Reverse side, Elong. : Elongation, Thick. : Thickness

(-) Data was not obtained

のフィルムに生じた粉体の付着程度、フィルム切れ（打ち抜き）の有無、得られた錠剤の刻印の鮮明さ、エッジ部のシャープさ等を観察した。

これらの検討結果の一部をTable 5に示した。

これらの結果を総合判断してポリエチレン系のフィルムに絞りこみ、食品衛生法20号への適合性、点眼用プラスチック容器試験法による溶出物試験、急性毒性試験等により安全性を確認し、最終的に使用するフィルムを決定した。

6. EMT150の稼働性能

Fig. 11にEMP速崩錠の製造フローシート（マンニトール錠）を示した。

実生産においては、主薬もしくは前処理された主薬顆粒がマンニトールと混合され、湿潤剤（結合剤溶液）で湿潤される。混合、練合は高速攪拌型混合機で短時間で終了する。取出された湿潤粉

体は専用密閉容器に分取され、EMT150のホッパー上部にセットされ、自動投入され打錠される。乾燥された錠剤は選別後、通常のPTP充填機で充填包装されて製品となる。

EMT150は、開発直後のランニング試験に引き続き、現在まで約3年間生産に供されてきた。その間、継続して改良が施され、稼働性能も一段と向上している。

現在8品目の生産に使用されているが、打錠枠へのはりつきトラブルは皆無である。また、錠剤の処方系に応じて、必要な品目にはフィルムへの滑沢粉の塗布が施されている。

錠剤重量の設定はメインテーブルの厚さ（白厚）によって決定されるが、実生産における経時的な重量変動に対しては、充填圧の若干の調整のみで十分対応可能である。生産のロット変動においても、賦形剤の大部分を占めるマンニトールのカサ

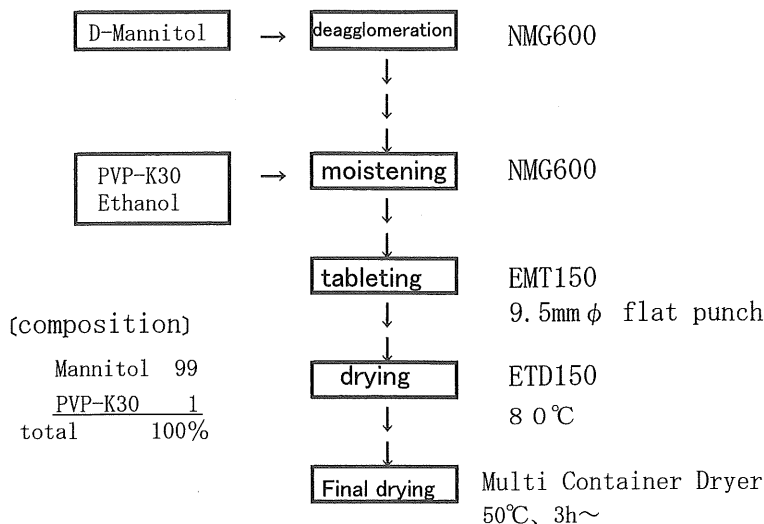


Fig. 11 Manufacturing Process of EMP-RDT

密度が極端に変動しない限り、メインテーブルの厚さを変更する必要はなく安定稼働できる。

以下に、処方中1%のPVPK-30を結合剤とするマンニトール錠剤を、EMT150で製造した実験結果を示す。湿潤剤は25%エタノール溶液を10%使用し、PVPK30を溶解してマンニトールに添加して湿潤粉体を製造した。

(1) 錠剤径と錠剤重量

EMT150においては、錠剤重量は錠剤径が定まっていればメインテーブル厚み(白の深さ)に依存する。処方設計を行った後、生産では決められた厚さのメインテーブルを使用する。Fig. 12に錠剤径と標準的な錠剤重量(乾燥後)の関係を図示した。

使用したメインテーブルの厚さは、8φ:3.2mm、8.5φ:3.4mm、9.5φ:4.0mmである。

(2) 充填圧と錠剤重量

錠剤重量はメインテーブルの他に、充填圧によって平均重量の±3%程度変動させることが可能である。これによって重量の微調整が可能であるが、過大な充填圧は空隙率を低下させ、崩壊を遅らせる方向に働くのでできるだけ低い充填圧で充

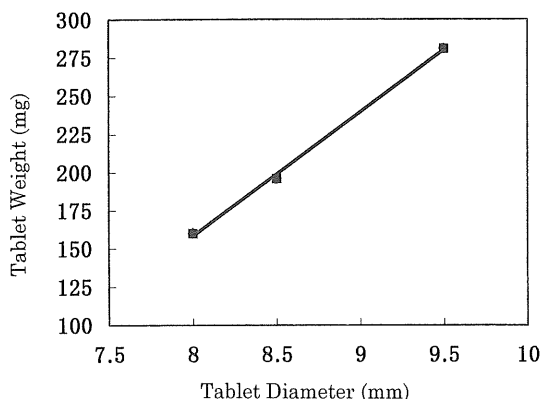


Fig. 12 Relationship of Weight and Diameter

填するのが望ましい。錠剤径9.5φ (Fig. 13)および錠剤径8.0φ (Fig. 14)のマンニトール錠を、充填圧を変化させて打錠し、乾燥後の錠剤重量を測定した結果を図示した。いずれにおいても、充填圧と錠剤重量はほぼ直線関係を示し、また充填圧に関係なく重量ばらつきは小さかった。

(3) 打錠時の経時的重量変動

同じく、直径9.5φ、8.0φのマンニトール錠についての打錠経時データを取得した。9.5φの場合 (Fig. 15)、打錠終了間際においてCVが2%近くまで大きくなっているが、これはホッパー内の

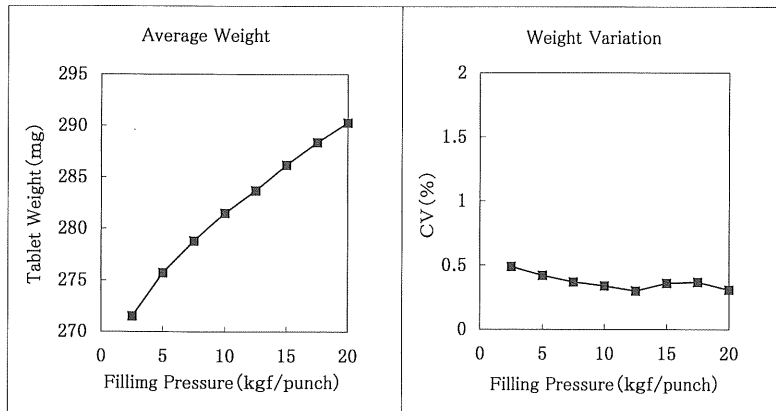


Fig. 13 Effect of Filling Pressure on Tablet Weight
(9.5 φ Mannitol Tablet, Compression Force : 20kgf/punch, n=50)

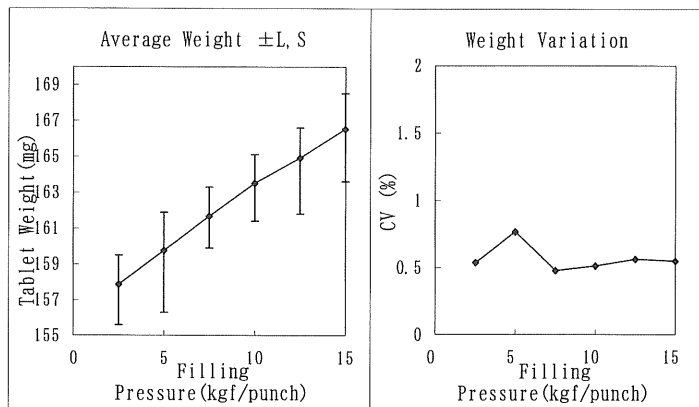


Fig. 14 Effect of Filling Pressure on Tablet Weight
(8.0 φ Mannitol Tablet, Compression Force : 15kgf/punch, n=100)

粉体が終了したことに起因するものである。重量不良錠自動排出装置を作動させない成り行きでの打錠であったにもかかわらず、極めて良好かつ安定した連続運転結果が得られた。

また、直径8φのマンニトール錠についても (Fig. 16) 経時的に極めて安定した、かつ重量バラツキの小さい結果が得られた。

7. まとめおよび今後の課題

高齢化社会に有用な新規速崩錠の開発研究を行い、新タイプの湿製錠とその量産化技術を確立し

た。

開発したEMP速崩錠は、その優れた崩壊性、服用感等から口腔内崩壊錠、舌下錠等に最適であり、高齢者のみならず小児にも服用しやすいため、今後とも広範囲の応用が期待される剤形である。反面、崩壊が早いために薬物の苦味や刺激を有する薬物には苦味抑制物質を添加する、あるいはコーティングを施すなどのマスキング技術を適用することが必要である。これら溶出制御は主薬粒子または微粒子レベルで工夫することが服用感の向上につながる。

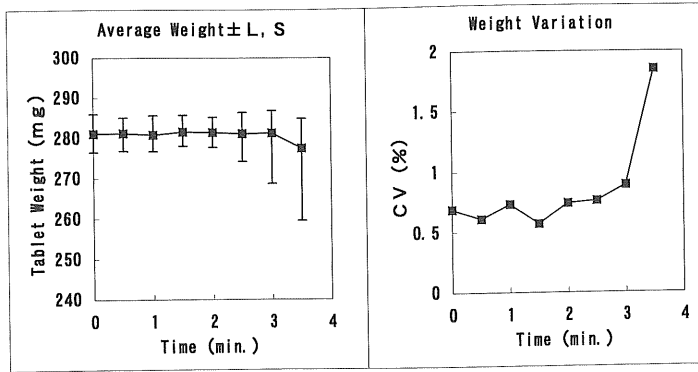


Fig. 15 Running Test for Mannitol Tablet (9.5 φ) n=100
(Filling Pressure : 10kgf/punch, Compression Force : 20kgf/punch)

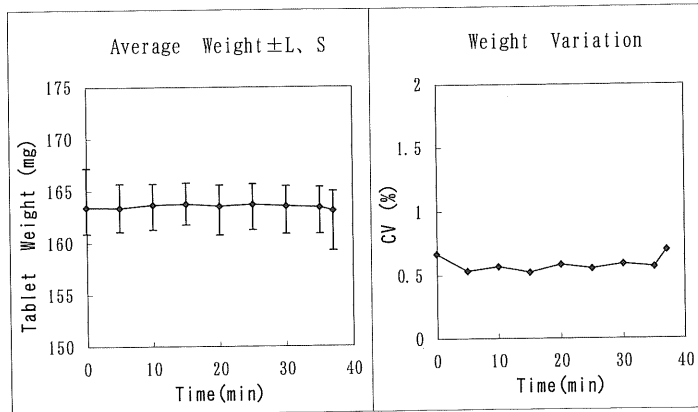


Fig. 16 Running Test for Mannitol Tablet (8.0 φ) n=100
(Filling Pressure : 7.5kgf/punch, Compression Force : 15kgf/punch)

また、添加剤の大部分が糖で占められ、製剤処方がシンプルなため、接触安定性に難のある薬物の錠剤化や、加圧に対して不安定な薬物にも好適な製造法であることが明らかとなり、今後更なる応用が広がることが期待される。

一方、湿潤粉体打錠機はEMT150（生産用）、EMT18（研究用）に続きEMT100（時間当たり10万錠の打錠速度）も開発されている。安定稼働の信頼性向上と段取りのさらなる簡素化が、今後の改善方向である。生産トータルシステムとしてもさらに簡素化、堅牢化を志向したい。

EMP速崩錠は開発されて間もない錠剤である。

用途が広がり、生産量が増えていく中で製造設備も更なる進化が期待できる。今後、さらに幅広く活用されることを期待したい。

〈謝辞〉

本研究の成果は、エーザイ(株)、サンノーバ(株)、(株)三共製作所から参加されたプロジェクトメンバーを中心とする多数の共同研究者の皆様の努力と関係組織、関係諸氏のご協力の下に達成されたものです。特に、(株)三共製作所 加藤平三郎専務取締役、金田彰課長、当社 橋本胤男部長、大脇孝行室長、森田豊主幹研究員、中島雅晴社員、木村好一社員、サンノーバ(株) 野中潤部長、中島勉社

員らのご尽力に深く謝意を表します。さらに貴重なご指導ご助言を承りました先輩諸氏に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) H. Nakata and T. Ohwaki, 薬局, Vol. 51, No. 5, 73 (2000)
- 2) H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz ed., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS Tablets VOLUME 1, MARCEL DEKKER, INC., p. 334 (1989)
- 3) M. Sugihara, Current Therapy, 8, 2, 333 (1990)
- 4) E. Ogata, Y. Yamada, T. Iga, 薬局, Vol. 51, No. 5, 22 (2000)
- 5) H. Nogami, 医薬品開発基礎講座, 地人書館, 19, 127 (1975)