

Carbopol を用いた直打法による徐放錠の開発

シミック CMO 株式会社 技術部技術課

浅井 泰行

要 約

増粘剤であるCarbopolを使用して、コスト削減と作業者負荷軽減、さらに温室効果ガス削減を可能とする直打法による徐放錠の開発を達成した。

序 論

直接打錠法（直打法）は湿式造粒法・流動層造粒法と比較して、混合、造粒、乾燥、整粒工程を省略できるので、製造コストの削減と作業者への負荷の軽減につながるというメリットがある。さらに乾燥工程を含まないことから、温室効果ガスを産出しない地球環境に優しい製造法である。また直打法でも最近では増粘剤と一緒に薬物を打錠することで徐放錠が得られるという報告がある¹⁾。直打法ではしばしば流動性と錠剤硬度に問題を抱えるケースが見受けられるが、新規結晶セルロースを活用することで、その課題を解決できることも報告されている²⁾。そこで今回はCarbopolと結晶セルロースを用いた直打法によるニフェジピン徐放錠の処方検討について報告する。

1. 製剤設計と目標品質

- 1) 製法：直打法で素錠を製造し、錠剤物性と溶出性を評価する。
- 2) 溶出プロファイル：バイエル薬品から徐放錠（親水性マトリックス有核錠）として販売されているアダラートCR錠40mg³⁾の溶出プロファイルに合わせる⁴⁾。
- 3) 硬度の目標値：「錠剤径が6～8mmの場合は5kgf以上、9～10mmの場合は7kgf以上あれば製造中あるいは輸送中に破損しない」という基準値⁵⁾を踏まえて、40mg錠（直径:8.5mm）で70N以上を目標値とした。
- 4) 摩損度の目標値：「摩損度が0.2%以上の場合、フィルムコーティング時に問題となる」という基準値⁵⁾を

踏まえて、0.2%以下を目標値とした。

2. 材料

(1) 今回の実験に使用した原料

今回実験に使用した原料に関する情報を表1に示した。

〈表1〉

原料NO	商品名	一般名	メーカー	出典規格
①	ニフェジピン	ニフェジピン	パーケム・アジア	JP
②	スーパータブ	直打用噴霧乳糖	旭化成ケミカルズ	JP、NF、EP
③	セオラス UF-711	結晶セルロース	旭化成ケミカルズ	JP
④	Carbopol	カルボキシビニルポリマー	Lubrizol	JPE、NF、EP
⑤	HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	信越化学工業	JP、USP、EP
⑥	ステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸マグネシウム	Mallinckrodt	JP、NF、EP

3. 製剤検討

(1) 処方検討その1：Carbopolの添加量の溶出性に及ぼす影響

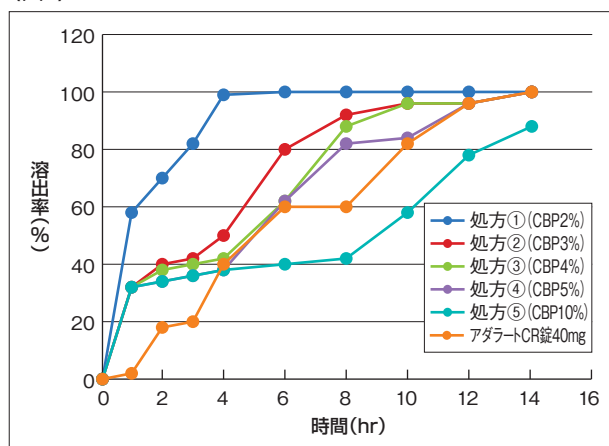
はじめにCarbopolの添加量を変えたときの溶出性を評価した。表2に検討処方を示した。バッチサイズは20錠（5g）とし、すべての原料をポリ袋に入れて、手混合して打錠した。図1にCarbopolの添加量を変えて製造した錠剤の溶出試験結果を示した。これよりCarbopolが2%では溶出速度はアダラートCR錠40mgのそれ⁴⁾より著しく速いが、3%以上

では初期1時間の立ち上がりは速いが、その後は4時間程度まで溶出速度が遅くなり、それ以降また溶出速度が大きくなるという結果が得られた。

〈表2〉

	処方①	処方②	処方③	処方④	処方⑤
原料①	40	40	40	40	40
原料②	150	147.5	145	142.5	130
原料③	50	50	50	50	50
原料④ (添加率)	5 (2%)	7.5 (3%)	10 (4%)	12.5 (5%)	25 (10%)
原料⑥	5	5	5	5	5
全量	250	250	250	250	250

〈図1〉



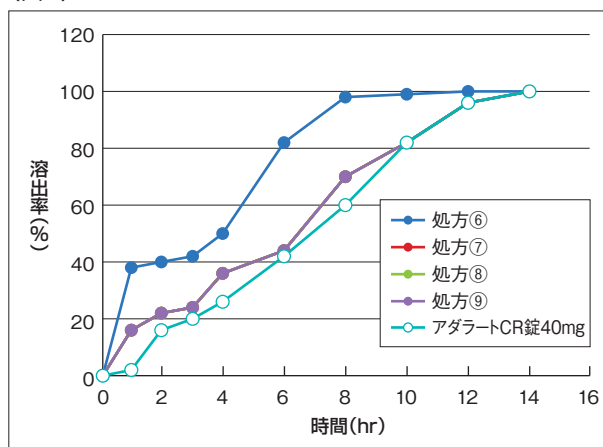
(2) 処方検討その2:HPMCの添加による溶出速度のコントロール

Carbopolを添加した錠剤の溶出速度は溶出の立ち上がりが速い場合、HPMCを添加することにより直線性を持った溶出プロファイルを得られるという報告⁶⁾があり、これを参考にしてCarbopolを3%添加したものに、さらにHPMCを0%、2%、4%、8%添加して錠剤を製造し、溶出性を評価した。表3に検討処方を示した。バッチサイズは20錠 (5g) とし、すべての原料をポリ袋に入れて手混合した後、打錠した。図2に溶出試験結果を示した。その結果、Carbopolを3%、HPMCを2~8%添加した錠剤 (処方⑦⑧⑨) について、アダラートCR錠40mg錠の溶出プロファイル⁴⁾ とほぼ一致した。よってHPMCを4%添加した処方⑧を最終処方とした。

〈表3〉

	処方⑥	処方⑦	処方⑧	処方⑨
原料①	40	40	40	40
原料②	147.5	142.5	137.5	127.5
原料③	50	50	50	50
原料④ (添加率)	7.5 (3%)	7.5 (3%)	7.5 (3%)	7.5 (3%)
原料⑤ (添加率)	— (0%)	5 (2%)	10 (4%)	20 (8%)
原料⑥	5	5	5	5
全量	250	250	250	250

〈図2〉



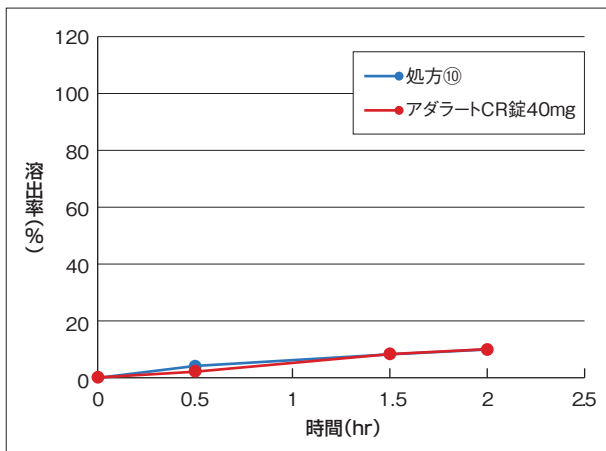
(3) 他の溶出試験液での溶出プロファイル (n=6) の評価

最終処方⑧を1,000錠スケールで製造した処方⑩ (表4参照) について、アダラートCR錠40mgで報告されている⁴⁾ 他の溶出試験液 (JP1液、JP2液、JP2液 (1%ポリソルベート80含有)、水。これらは後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発第1124004号、平成18年11月24日) で経口徐放性製剤に対して規定されている溶出試験液) における溶出試験を実施した。バッチサイズは1,000錠 (250g) とし、すべての原料をポリ袋に入れ、手混合した後、打錠した。図3~6にそれぞれJP1液、JP2液、JP2液 (1%ポリソルベート80含有)、水における溶出試験結果を示した。いずれの試験液でも処方⑩の溶出プロファイルはアダラートCR錠40mgのそれ⁴⁾ とほぼ一致していることが明らかになった。

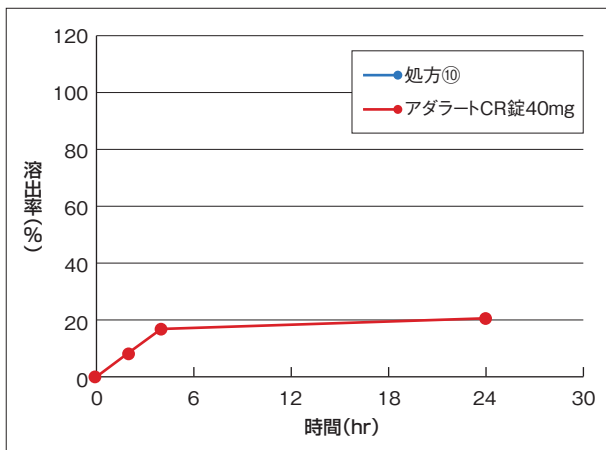
〈表4〉

	処方⑩
原料①	40
原料②	137.5
原料③	50
原料④ (添加率)	7.5 (3%)
原料⑤ (添加率)	10 (4%)
原料⑥	5
全量	250

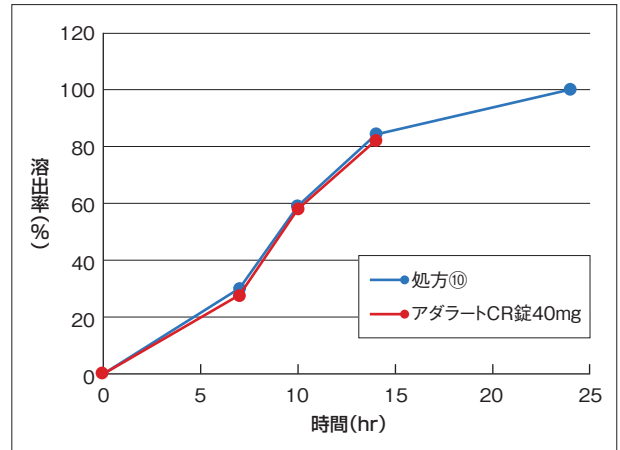
〈図3〉 試験液：JP1液



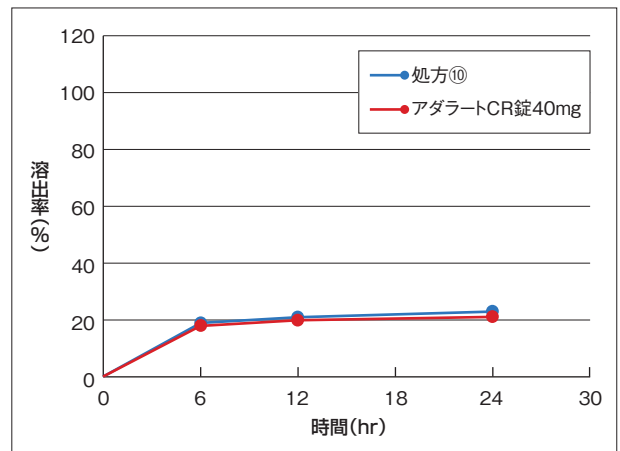
〈図4〉 試験液：JP2液



〈図5〉 試験液：JP2液(1%ポリソルベート80含有)



〈図6〉 試験液：水



4. 最終処方品の粉体物性と錠剤物性

表5に40mg錠の最終処方⑩の錠剤物性を示した。「錠剤径が6～8mmの場合は5kgf以上、9～10mmの場合は7kgf以上あれば製造中あるいは輸送中に破損しない」という報告がある⁵⁾が、今回直打法により製造した40mg錠(直径:8.5mm)は89.9(N)であり、それぞれ前述した報告の推奨値を満足していた。摩損度が0.2%以上の場合、フィルムコーティング時に問題となると報告されている⁵⁾が、それより小さい値であった。

〈表5〉

測定項目	処方⑩
平均質量 (mg)	254.5
CV値 (%)	2.8
平均厚さ (mm)	4.26
平均硬度 (N)	89.9
摩損度 (%)	0.03

結 論

ニフェジピンをモデル薬物として新規増粘剤であるカルボキシビニルポリマー（商品名:Carbopol）を用いて直打法による徐放性製剤の処方検討を行った。ニフェジピンは難溶性薬物であるが、CarbopolとHPMCを添加することにより、市販されているアダラートCR錠40mg錠と同等の溶出プロファイルを持つ錠剤が得られることが明らかになった。

参考文献

- 1) 宮本公人、新規医薬品添加剤と最近の動き、薬剤学, 65, 98-105 (2005) .
- 2) 大生和博,他、高流動性・高成形性結晶セルロース「セオラスUFシリーズ」の紹介, セオラスレポート, 6, 10-17 (2008) .
- 3) 市橋等:親水性マトリックス有核錠によるニフェジピン徐放錠（アダラートCR錠）の設計, 膜, 25, 60-65 (2000) .
- 4) ニフェジピンCR錠40mgの溶出試験報告書、ニプロジェニファ株式会社作成（ニプロジェニファのホームページ, <http://www.nipro-genepha.co.jp/iryou/pdf/253-3.PDF>=’ニフェジピンCR錠40mgの溶出試験’）から引用.
- 5) 粉体の圧縮成形技術, 粉体工学会・製剤と粒子設計部会編, p135, 日刊工業新聞社 (1998) .
- 6) 原島敏行、経肺用乳糖「Lactohale」, 直打用乳糖「Lactopress」, 増粘剤「Carbopol」の特性, 第24回製剤と粒子設計シンポジウム講演会要旨集、p159-160 (2007) .