

## 生薬エキスを主成分とした錠剤の試作評価について

梅谷かおり\*, 日比野剛\*

### Study of Tableting and Evaluation of Tablets Mainly composed of Herbal Extracts

Kaori UMETANI and Tsuyoshi HIBINO

The purpose of this study was to make herbal medicine extracts into tablets for the purpose of improving the dosing of Chinese herbal extracts. In general, crude drug extracts are characterized by high hygroscopicity and stickiness, making it difficult to form them into tablets. In this study, we used Shakuyakukanzoto extract as a model for crude drug extracts, and we created tablets containing 60 % or 80 % extracts by using a wet granulation method, we aimed for the tablet to have a hardness of 50 N or more and a disintegration time of less than 30 minutes. As a result, both the 60 % tablet and the 80 % tablet achieved the above targets for the physical properties of the tablet. In the trial production of 80 % extract tablets, filling the tablet into the tablet mill was difficult, resulting in a large variation in tablet weight. Therefore, we were able to reduce the variation by using tablets with a high bulk density as the granules for tableting. In addition, when we conducted a dissolution test using the paddle method, we were unable to obtain the desired results at 50 rpm, but at 100 rpm we were able to observe over 80 % dissolution within 30 minutes.

Keywords: Tablet Compactibility, Tablet Hardness, Fluidized Bed Granulation, Herbal Extracts, Kampo Products

#### 1. はじめに

生薬エキス粉末は、生薬からエキス分を抽出し、粉末化したものであり、1日に数gを摂取する必要があるものの、生薬粉末と比較して1日の摂取量が少なくなる。顆粒剤や錠剤等の固形製剤は、多量の添加剤を配合して成形される剤形であるが、生薬エキス粉末などの薬効成分を製剤中に高濃度含有させることができれば、1日の製剤の摂取量を少なくし、薬効成分の摂取に係る患者の負担を軽減できると期待される。しかし、生薬エキス粉末を製剤加工する上で大きな課題は、高い吸湿性や粘着性を有する素材が多く、吸湿によりゲル化しやすいことである。そのため加水工程のある製剤加工は困難であり、特に生薬エキス粉末の含有量が高い錠剤の製造が難しいとされている<sup>1,2)</sup>。

これまで当研究所において、化学合成された医薬

品原料の顆粒化や錠剤化に関して製造加工技術の研究を行ってきた<sup>3-6)</sup>が、生薬エキス粉末を主成分とした製剤加工技術の蓄積は乏しい。そこで、生薬エキスのモデルとして芍薬甘草湯エキスを使用し、エキス分を60%または80%配合した錠剤の製造条件に関して検討を行ったので、その結果を報告する。

#### 2. 実験方法

##### 2.1 使用した原料

実験には、芍薬甘草湯エキス（三国、スプレードライ品）を生薬エキスのモデルとして使用した。実験に使用した添加物を表1に示す。なお、芍薬甘草湯エキスについては、ロボットシフター（セイシン企業、RPS-85c）を用い、目開き500、355、250、180、150、106、75及び45 $\mu$ mふるいを用いて得た粒度分布曲線から50%粒子径を求めた。

##### 2.2 錠剤成形用顆粒の調製

市販されている芍薬甘草湯エキスの錠剤（以下、

\* 食と医薬品研究課

表 1 実験に使用した添加物

用途	種類	製品名・グレード	メーカー
主薬	生薬エキス	芍薬甘草湯エキス	三国
崩壊剤兼賦形剤	乳糖一水和物	Pharmatose <sup>®</sup> 200 M	DFE pharma
	コーンスターチ	コーンスターチ	日本食品化工
	造粒乳糖	タブレットーズ70	Meggle Japan
	クロスポピドン	Kollidon CL	BASF
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	局方	太平化学産業

市販品とする)は、15歳以上における1日服用量が12錠の製品を2社で確認できた。その市販品の錠剤重量からエキス含量を計算すると錠剤中に含まれるエキス量は60%程度であったことから、本研究では、市販品と同程度の60%含有する錠剤を成形するとともに、より高濃度であるエキス配合量80%の錠剤を成形し、物性を評価した。原料であるエキス粉末が微細で流動性が低いことから、安定して錠剤が成形できるよう、芍薬甘草湯エキスを成形性を有する賦形剤や結合作用を有する結合剤とともに造粒し、さらに崩壊剤も兼ねる賦形剤及び滑沢剤を混合して錠剤に成形する湿式顆粒圧縮法を用いた。

錠剤成形用顆粒として、芍薬甘草湯エキス顆粒は、流動層造粒機（パウレック、流動層造粒コーティング機 LAB-1）を使用し、錠剤に配合するエキス分が60%と80%になるよう配合した2種類の顆粒（以下、エキス60%用顆粒及びエキス80%用顆粒とする）、そして、崩壊剤も兼ねる賦形剤として乳糖一水和物とコーンスターチを比率4:1で配合した顆粒（以下、L/S顆粒とする）を造粒した。表2に錠剤成形用顆粒の処方及び造粒条件を示す。

## 2.3 錠剤成形

エキス分を60%配合した錠剤は、ロータリー式打錠機（菊水製作所、小型回転式錠剤機 RT-F-9-2）を使用し、表3に示した配合で、φ8mm、重量200mg、成形力約6kN、ターンテーブル回転数20rpmの条件で成形した（以下、60%錠剤とする）。錠剤重量の調整は、打錠しながらサンプリングし、目的とする重量になるよう杵の位置を調整し、打錠臼の中に入れる顆粒の量を調整することで行った。重量がおおよそ目的とする数値となった試料について錠剤物性を評価した。

表 3 ロータリー式打錠機用錠剤成形用顆粒の処方（60%錠剤）

主薬	60%エキス顆粒 (%)	94.5
崩壊剤兼賦形剤L/S顆粒 (%)		5.0
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム (%)	0.5

次に、1錠あたりのエキス配合量を増加させることができれば、患者にとって1回の服用錠数を減らすことができるため、服用の負担が軽減できると期待される。そこで、錠剤のエキス配合量を80%に増加させるとともに、直径及び重量ともに大きくした

表 2 顆粒の配合及び造粒条件

配合	成分	エキス60%	エキス80%	L/S顆粒
		用顆粒	用顆粒	
配合	芍薬甘草湯エキス (g)	480	640	-
	200 M乳糖 (g)	220.8	92.8	614.4
	コーンスターチ (g)	55.2	23.2	153.6
	HPL-C (g)			32.0
造粒条件	給気温度 (°C)	70	70	70
	給気風量 (m <sup>3</sup> /h)	40	40	40
	スプレー送り速度 (g/min)	3	3	12
	スプレー空気圧 (MPa)	0.1	0.1	0.1
	ノズル位置	中央	中央	中央
	ノズル開度	2.5	2.5	5
	仕込量 (g)	756	756	800
	造粒用水 (g)	200	200	400*

\*L/S顆粒製造時の結合剤として8%HPC-L溶液としてスプレー

表4 ロータリー式打錠機用錠剤成形用顆粒の処方 (80%錠剤)

		Rp.1	Rp.2	Rp.3
主薬	80%エキス顆粒 (%)	94.5	94.5	94.5
崩壊剤兼賦形剤	L/S顆粒 (%)	5.0		
	Kollidon CL (%)		5.0	
	タブレットーズ70 (%)			5.0
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム (%)	0.5	0.5	0.5

φ 8.5 mm, 重量 250 mg, 成形力約 7~8 kN, ターンテーブル回転数 20 rpm の条件で錠剤を成形し, その物性を評価をした (以下, 80%錠剤とする). 錠剤を大きくすることで, 崩壊試験において試験液が錠剤深部まで到達する距離が長くなり, 崩壊時間の延長が推察されるため, 前述の L/S 顆粒を崩壊剤も兼ねる賦形剤とした錠剤成形 (Rp.1) の他, 膨潤作用を有するスーパー崩壊剤である Kollidon CL<sup>7,8)</sup> を配合し, 錠剤を成形した (Rp.2). さらに, エキス 80%用顆粒のかさ密度はエキス 60%用顆粒より小さいことから, 錠剤成形用顆粒のかさ密度を上げ, 打錠臼に安定して供給できるよう, 重質で狭い粒度分布である乳糖造粒物のタブレットーズ 70<sup>9)</sup>を配合し錠剤を成形した (Rp.3). 80%錠剤の錠剤成形用顆粒の処方表は表4のとおりである.

## 2.4 顆粒の物性評価

錠剤の成形性や硬度, 崩壊性等の物性は, 錠剤成形用顆粒の物性が影響する<sup>10-12)</sup>ことから, 造粒によって得たエキス顆粒の粒度分布, 水分量, ゆるめかさ密度の物性評価を行った. 顆粒の 50%粒子径は, 2.1 と同様にロボットシフターを用いて求めた. 水分量は赤外水分計 (ケツト科学研究所, FD-100) を用い, 試料約 10 g を 250 °C で 20 分加熱した時の重量減少より求めた. ゆるめかさ密度は粉体物性測定装置 (セイシン企業, マルチテスター MT-1001) を用いて測定した.

## 2.5 錠剤の物性評価

成形した生薬エキス錠剤の物性は, 錠剤硬度計 (岡田精工, ニュースピードチェッカー TS-75N) を用いて直径方向に加重を加えて破断時の加重を測定し, 10 錠の平均値を錠剤硬度とした. また崩壊

試験装置 (富山産業, NT-20H) を使用して 37 °C の蒸留水中で崩壊試験を行い, 6 錠の平均値を崩壊時間とした. なお, 錠剤物性の目標値は, 錠剤硬度 50 N 以上, 崩壊時間 30 分以内とした. 溶出傾向を評価するためには, 日本薬局方溶出試験のパドル法を参考に溶出試験を行った<sup>2)</sup>. 溶出試験機 (大日本精機, 自動溶出試験機 RT-3Std) を用い, 蒸留水 900 mL を試験液とし, パドル回転は 50 rpm 及び 100 rpm の 2 つの条件で試験を実施した<sup>13)</sup>. 成分の定量は, シャクヤクの成分であるペオニフロリンを対象とし, HPLC (島津製作所, LC-20A) を用いて実施した. 表5に HPLC の測定条件を示す.

表5 HPLC の測定条件

検出器	SPD-20A (測定波長 232 nm)
移動相	アセトニトリル : 水 : リン酸 (150 : 850 : 1 (v/v/v) )
カラム	YMC-Triart C18 (株) YMC製 (3.0 mm I.d. × 150 mm, 5 μm)
カラム温度	35 °C
流速	0.4 mL/min
注入量	5 μL

## 3. 結果と考察

### 3.1 生薬エキス顆粒等の物性

60%及び 80%エキス顆粒等について物性を測定した結果を表6に示す.

### 3.2 錠剤の物性

#### 3.2.1 60%錠剤

ロータリー式打錠機にて成形した 60%錠剤の物性を表7に示す. 錠剤に求められる 50 N 以上の十分な硬度を有するとともに, 崩壊時間 30 分以内という目

表6 錠剤成形用顆粒の物性

	芍薬甘草湯 エキス	エキス60% 用顆粒	エキス80% 用顆粒	L/S顆粒	タブレットーズ 70	Kollidon CL
水分量 (%)	-	3.6	3.1	1.5	-	-
50%粒子径 (μm)	17.6	54.2	74.5	134.7	-	-
ゆるめかさ密度 (g/mL)	-	0.374	0.361	0.343	0.547	0.309

標も達することができた。ロータリー式打錠機での錠剤成形は安定しており、湿式顆粒圧縮法により期待される物性を有した錠剤成形が可能であると考えた。

表 7 60%錠剤の物性

錠剤硬度	サンプルサイズ	10
平均 [N]		95.71
分散 [N <sup>2</sup> ]		9.77
崩壊時間	サンプルサイズ	6
平均 [分'秒"]		11'06"
分散 [秒 <sup>2</sup> ]		137.82
錠剤重量	サンプルサイズ	10
平均 [mg]		201.52
分散 [mg <sup>2</sup> ]		1.74

### 3.2.2 80%錠剤

80%エキス顆粒に異なる特徴を持つ顆粒を加えて成形した3種の80%錠剤において、L/S顆粒を配合した錠剤は錠剤成形用顆粒のかさ密度が小さく、打錠機の打錠臼に規定量の250mgが入らないことがあり、安定した錠剤成形ができなかった。Kollidon CLを添加したものは、打錠用顆粒の流動性が悪く、打錠臼に規定量が充填されないことがあり、打錠重量の調整に苦慮した。タブレット70はゆるめかさ密度が大きいため、打錠成形用顆粒のかさ密度も高くなり、流動性が良く、打錠臼に規定量250mg全量の打錠成形用顆粒が充填され、3種類の錠剤成形の中では最も重量調整がスムーズで、安定的な成形が可能であった。3種類の錠剤すべてにおいて目標値とした錠剤硬度及び崩壊時間の物性を満たしていることを確認したが、規定重量の錠剤を安定的に成形できたのは、タブレット70を配合した錠剤のみであった。この物性測定の結果を表8に示す。次に、タブレット70を配合した錠剤につき、溶出試験を行

った結果を図1に示す。パドル回転数50rpmでは、錠剤の周りに生じたエキス成分を含む膨潤したゲル層がパドルの回転による水流で除去されない錠剤があり、試験体の溶出傾向に差が認められた。一方、パドル回転数100rpmでは、パドルの回転による水流が大きくなり、錠剤の周囲に生じた膨潤したゲル状の層がパドル回転数50rpmのときよりも速やかに除去されるため、試験体間の溶出傾向の差は小さくなるとともに、30分の溶出時間で溶出率80%、60分後にはおおよそ100%に至る速やかな溶出傾向が認められた。

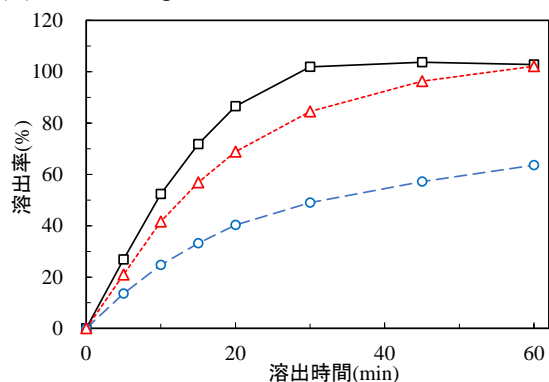
表 8 80%錠剤の物性 (Rp.2 タブレット70を配合した錠剤)

錠剤硬度	サンプルサイズ	10
平均 [N]		83.16
分散 [N <sup>2</sup> ]		31.83
崩壊時間	サンプルサイズ	6
平均 [分'秒"]		11'12"
分散 [秒 <sup>2</sup> ]		227.66
錠剤重量	サンプルサイズ	10
平均 [mg]		252.04
分散 [mg <sup>2</sup> ]		16.29

## 4. まとめ

本研究は、芍薬甘草湯エキス(粉末)を生薬のモデルとし、一般的に崩壊性が悪く錠剤化が難しいとされる生薬エキスを配合した錠剤成形条件について検討した。生薬エキスの配合量は市販されている生薬錠剤を参考に60%もしくは80%とし、ロータリー式打錠機で安定して錠剤成形ができるように、生薬エキスを添加剤とともに造粒し、圧縮成形するという湿式顆粒圧縮法を用いた。得られたエキス錠剤は、錠剤硬度及び崩壊時間により物性を評価し、錠剤硬

(A)回転数 50 rpm (N=3)



(B)回転数 100 rpm (N=3)

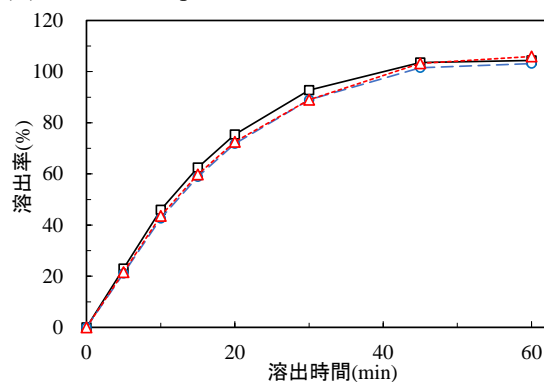


図 1 崩壊剤としてタブレット70を用いたエキス錠剤の溶出試験の結果

度 50 N 以上かつ崩壊時間 30 分以内を目標とした。

生薬エキスを 60 % 配合する錠剤を  $\phi$  8 mm, 重量 200 mg, 成形力約 6 kN, ターンテーブル回転数 20 rpm の条件で成形したところ, ロータリー式打錠機で特に問題なく成形が可能であった。錠剤硬度は 95 N, 崩壊時間は約 11 分で目標を達した。次に, 生薬エキスの配合量を 80 % に高め, 錠剤重量 250 mg,  $\phi$  8.5 mm と大きくし, 1 錠あたりのエキス含有量を増加した 80 % 錠剤の成形について検討した。80 % 錠剤には, 崩壊剤も兼ねる賦形剤として L/S 顆粒, スーパー崩壊剤とされる Kollidon CL, もしくはタブレットズ 70 の 3 種を用い, それぞれを配合して成形した錠剤の物性を評価した。その結果, いずれも錠剤硬度や崩壊時間は目標である硬度 50 N かつ崩壊時間 30 分以内を達することができたが, 錠剤成形の安定性が 3 種で大きく異なった。3 種の賦形剤の中でゆるめかさ密度が最も大きいタブレットズ 70 だけが, 打錠臼に規定量の錠剤成形用顆粒を充填することができ, 重量調整において安定した錠剤成形が可能であった。それに対して, 他の 2 種は錠剤成形用顆粒のゆるめかさ密度が小さく, 打錠臼に規定量がうまく充填されないことから重量調整が困難で, 安定した錠剤成形ができなかったと推察される。錠剤硬度や崩壊時間だけではなく, 打錠臼への安定した打錠成形用顆粒の充填のため, 原料のゆるめかさ密度を考慮し, 配合する賦形剤等を選定する必要があることがわかった。また溶出試験については, パドル回転数 50 rpm 条件において生薬エキスが膨潤して生じたゲル層がパドルの水流で除去されにくいことから, 溶出が大きく遅延したり, 試験体間で溶出傾向に差が認められると推察された。一方, パドル回転数 100 rpm では生薬エキスのゲル層がパドルの水流で除去されやすいことから, パドル回転 50 rpm 条件下よりも速やかで試験体間のばらつきの少ない溶出傾向が認められた。異なる溶出条件により, 溶出傾向の違いを確認することができた。

生薬エキスの錠剤化は, 服用のしやすさにおいて, 顆粒剤とは違った剤形の選択肢を提供できることから重要な製剤加工技術であると思われる。今回の結果を基に, 打錠圧等, さらに条件検討を行うことで, 望ましい物性を有する錠剤を安定して成形することが可能性になるとと思われる。

## 参考文献

- 1) 山田尚美, 竹内洋文: “生薬の錠剤化における粉体物性及び添加剤の影響”. 粉体工学会誌, 48, p12-18 (2011)
- 2) 高橋幸一: “伝統薬製剤化の最前線: 剤形の進化と製剤学研究～迅速な崩壊性と吸収性を備えた剤形の開発～”. 生物工学, 88, p399-401 (2010)
- 3) 三宅由子, 日比野剛: “口腔内速崩壊錠の製剤設計 (第 2 報) -ロータリー打錠機による錠剤成形及びキャッピング防止 (攪拌造粒法) -”. 三重県工業研究所研究報告, 35, p22-27 (2011)
- 4) 日比野剛, 三宅由子: “口腔内速崩壊錠の製剤設計 (第 3 報) -ロータリー打錠機による錠剤成形及びキャッピング防止 (流動層造粒法) -”. 三重県工業研究所研究報告, 35, p28-37 (2011)
- 5) 日比野剛, 梅谷かおり: “流動層造粒法における操作パラメータが錠剤物性に及ぼす影響”. 三重県工業研究所研究報告, 44, p65-77 (2020)
- 6) 日比野剛, 梅谷かおり: “流動層造粒法における操作パラメータの錠剤設計への適用”. 三重県工業研究所研究報告, 45, p31-42 (2021)
- 7) Y. Onuki, A. Kosugi, M. Hamaguchi, Y. Marumo, S. Kumada, D. Hirai, J. Ikeda, Y. Hayashi: "A Compaarative study of disintegration actions of various disintegrants using Kohonen's self-organizing maps", J. of drug delivery science and technology, 43, p141-148 (2018)
- 8) 伊藤武利, 神谷秀博: “一般錠型口腔内崩壊錠の崩壊時間及び錠剤強度設計”. 粉体工学会誌, 53, p642-649 (2016)
- 9) Tablettose<sup>®</sup>テクニカル・パンフレット, MEGGLE GmbH & Co.
- 10) 片岡捷夫: “打錠工程に関連する留意すべき経験事例”. 薬剤学, 68, p435-440 (2008)
- 11) 壇上和美: “粉体の圧縮成形-特に生薬粉末を中心に-”. 粉体工学会誌, 38, p191-197 (2001)
- 12) 小西 興, 砂田久一, 米澤頼信, 壇上和美: “生薬粉末の製剤化-流動層造粒法による生薬顆粒より製した生薬錠剤について-”. 薬剤学, 66, p464-472 (2006)
- 13) 第十八改正日本薬局方: “医薬品各条 (生薬等)”. p1956-1957 (2021)