生薬の錠剤化における粉体物性および添加剤の影響

The Effect of Powder Properties of Extracts of Herbal Plant and Additives in the Formulation of Herbal Plant Tablets

山田 尚美^{a,b}, 竹内 洋文^b

Naomi Yamada, Hirofumi Takeuchi

Received 20 August 2010; Accepted 10 December 2010

The compacting properties of powdered herbal plant, Pellodendron Bark (Obaku) to prepare themore convenient dosage form, tablet, than the usual commercial product. The tablet hardness was highly dependent on the particle size of the powdered harbal plant. Formulating some disintegrant such as calcium carboxymethyl cellulose effectively improved the disintegration property of resultant tablet. However, the tablet hardness was decreased by formulating the disintegrant powder. Adding a small amount of fine silica particles in the formulation increased the tablet hardness. The spray-dried extract powder and crude plant powder of Pellodendron Bark showed the different tendency in designing the optimum tablet formulation in the point of hardness and disintegration property. By measuring the compacting properties of the powder formulations, it was suggested that change in plastic property of the powder bed was not the main reason to improve the compacting property of the formulation.

Keywords: Compaction, Powdered extract, Herbal plant, Disintegration

1. 緒 言

古来より、漢方薬は湯剤、丸剤、散剤といった形で使用されてきた。とりわけ日本で繁用される基本210処方においても湯剤が多く知られている。しかし、各個人で刻み生薬を直接煎じ、それを服用するという湯剤は非常に煩雑である。そのため、近年では抽出したエキスを顆粒とした「〇〇湯エキス顆粒」が主流である。生薬末を使用する丸剤や散剤も、安定した品質の確保のために、近年では「〇〇丸エキス顆粒」「〇〇散エキス顆粒」としての流通が主である。また、同様に生薬を原料とする民間伝承薬も全国各地で

生産されているが、これらは昔ながらの製法を継承していることが多く、近代的剤形の開発が望まれている。

ここで、錠剤は服用や携帯が簡便な代表的な剤形であり、漢方・生薬製剤の剤形としても望ましい。しかし、生薬を錠剤化する場合には、成形性に乏しく硬度が出にくい、崩壊性に乏しいなど、問題点が多いことが知られている¹⁻³⁾。これらの問題点を有する場合、通常の医薬品では結合剤や崩壊剤、流動化剤といった添加剤を多量に添加して錠剤特性の改善を行うが、生薬製剤は1日投与量が数グラムから数十グラムに及ぶ場合もあるほど多いため、多量の医薬品添加剤を使用することは困難である^{4,5)}。服用性を考慮すると必然的に小型の剤形が要求されるため、錠剤中の主薬の占める割合をできるだけ多くし、添加剤の量を最小限に抑えなければならない。

さらに、生薬成分として汎用される生薬エキス粉末は、一般的に非常に強い吸湿性を有し、多糖類が高濃度で存在すると吸湿によりゲル化し、製した錠剤において十分な崩壊性が得られないことが多い。

a 日野製薬株式会社
(〒399-6201 長野県木曽郡木祖村藪原1598)
TEL 0264-36-3311
Hino Seiyaku Co. Ltd.
(1598 Yabuhara, Kiso-mura, Kiso-gun, Nagano 399-6201, Japan)
b 岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室
(〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4) TEL 058-230-8115
Gifu Pharmaceutical University
(1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, Japan)

Phellodendron Bark

“Hyakuso”

Fig. 1 Phellodendron Bark and one of the commercial products “Hyakuso”

本研究では、これらの特徴が顕著であるオウバクエキス製剤「百草」(Fig. 1)をモデル生薬粉末原料として用いた。オウバクエキス製剤である百草は、キハダの内皮からオウバクエキスのみを抽出し板状に固めた、添加物を一切含まない生薬製剤である。対照として、オウバク末、オウバクエキスパウダーも使用し、ベルベリン含有生薬錠剤化における問題点を抽出し、その回避方法を検討した。

2. 実験方法

2. 1 生薬原料

「百草」を小型ミル型粉砕機 (Labo Milser LM-2: 岩谷産業 (株)) で粉砕し、篩により分級したものを以下「百草末」と呼称する。対照として、オウバク皮をそのまま粉砕したオウバク末、オウバク軟エキスを噴霧造粒したオウバクエキスパウダー (日本粉末薬品 (株)) を用いた。これら3種の生薬粉末を主薬として用いた。ここで、百草末は、粗粉を取り除くために350 μm の篩を通過したものを利用した。特に、微粉を取り除く際には125 μm の篩により分級し、篩上のものを用いた。また、粗大な粒子を使用するために、810 μm の篩を通過し294 μm の篩上に残存するものも用いた。以下、特に記載のない場合は350 μm の篩を通過したものを指す。

2. 2 添加剤

添加剤は、崩壊剤として、カルメロースカルシウム (ECG-505, 五徳薬品工業), カルボキシメチルスターチナトリウム (プリモジェル, 松谷化学工業), クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol, 旭化成ケミカルズ), 微結晶セルロース (セオラス PH102, 旭化成ケミカルズ), 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC, 信越化学工業), マンニトール (キ

シダ化学), クロスポビドン (BASF), コーンスターチ (日本食品加工), 寒梅粉 (前忠) を用いた。さらに、多孔性シリカであるサイリシア350 (富士シリシア化学), 滑沢剤としてショ糖脂肪酸エステル (リョートーシュガーエステル S-370F: 三菱化学フーズ) を用いた。滑沢剤は全ての処方において1%添加, 文中特に記載のない場合は内部滑沢とした。

2. 3 粉体物性測定

1) 粒子径の測定

粒子径は, レーザー回折式粒度分布測定装置 (LDSA-2400, 東日コンピュータ) を用いて, 空気圧 0.294 MPa, 焦点距離 100 mm の測定条件で測定した。

2) 流動性評価

定法により, 安息角, タッピング試験を行った。

安息角は, 直径 4.0 cm の真鍮製円柱に, 上方より粉末を自然落下させ, 固定位置からそれを写真撮影して, 分度器を用いて測定した。

タッピング試験は, RH 型見掛け比容積減少度測定器 ((株) 小西製作所) により行い, その結果は, 川北の式⁶⁾で整理した。

$$\text{川北の式: } n/C = 1/ab + n/a$$

ここで, $C = (V_0 - V_n)/V_0$, V_0 および V_n はタッピング開始時および n 回タッピング後の粉体の体積, C はかさばり度である。川北式の定数 a , b は, それぞれ, 流動性のパラメーター (小さい程よい), 充填性のパラメーター (大きいほど良い) である。

2. 4 打錠

錠剤は単発式打錠機 (タブオール, 岡田精工 (株)) を用い, 打錠圧 150 MPa, 平杵 8 mm, コンパクションスピードは 10 spm で製した。なお, 1錠 200 mg とした。

また, 打錠用粉末の混合は, 滑沢剤も含めてすべての粉末をガラス瓶に投入して栓をし, 3分間手で振盪混合する方法で行った。

2. 5 圧縮特性

オートグラフ (AG-5000D, 島津製作所) を用い, 静圧圧縮を行い, ヘッケル式⁷⁾により解析した。滑沢剤は, 外部滑沢法で行った。

ここで, 外部滑沢法とは, 滑沢剤を臼杵に塗布して打錠を行う方法である。打錠用粉末中には滑沢剤を混和せず, 臼壁面摩擦を極力軽減し, 粉末の圧縮特性を評価する際に汎用される。一方, 内部滑沢法とは, 滑沢剤を他の打錠用粉末と一緒に混合し, 打錠を行なう

Table 1 Hardness and integration time of tablets prepared with powdered “Hyakuso” and several types of disintegrant

Particle size range of powdered Hyakuso	The kind of the disintegrant	Amount of added disintegrant (%)	Hardness (N)		Disintegration time (min)
<350 μm	Non	0	47.7 $\pm$ 2.3		>60.0
<125 μm	Non	0	76.0 $\pm$ 9.0		>60.0
125-350 μm	Non	0	21.0 $\pm$ 1.0		>60.0
294-840 μm	Non	0	28.3 $\pm$ 0.7		>60.0
	CMC-Ca	10	12.0 $\pm$ 4.0		33.4 $\pm$ 2.0
	Primo gel	10	6.7 $\pm$ 2.3		37.4 $\pm$ 4.3
	Ac-Di-Sol	10	14.7 $\pm$ 3.3		43.7 $\pm$ 8.1
<350 μm	Microcrystalline Cellulose (CEOLUS PH102)	10	31.8 $\pm$ 23.5		>60.0
		20	31.5 $\pm$ 27.5		>60.0
		30	49.8 $\pm$ 47.5		>60.0
	L-HPC	10	24.7 $\pm$ 22.0		>60.0
		20	25.5 $\pm$ 23.8		>60.0
		30	36.5 $\pm$ 32.8		>60.0
	Mannitol + L-HPC	10 + 10	18.5 $\pm$ 13.2		>60.0
	Crospovidone	20	21.0 $\pm$ 18.3		>60.0
	Cornstarch	10	16.8 $\pm$ 14.5		>60.0
	Glue made of glutinous rice	10	20.2 $\pm$ 17.7		>60.0
	CMC-Ca	25	39.7 $\pm$ 0.7		35.4 $\pm$ 2.1
		30	40.7 $\pm$ 3.7		26.0 $\pm$ 3.0

方法であり、通常の打錠はこの方法で行われる。

2. 6 錠剤の評価方法

硬度はロードセル式錠剤硬度計（ポータブルチェッカーPC30，岡田精工(株)）で3回ずつ測定した。50～60 N 以上を標準の錠剤硬度の目安とした。

崩壊性は第15改正日本薬局方崩壊試験法に従い、補助盤を用いずに測定し、崩壊時間30分以内を適合とした。

3. 結 果

3. 1 百草末の錠剤化

生薬粉末は一般に成形性に乏しく、十分な錠剤硬度が得られないことが知られている。粉碎した百草末に滑沢剤を1%添加して錠剤化を試みたが、十分な硬度は得られなかった。一般に、粉体の粒子径が小さくなると接触点数が増大し、硬度が上昇することが知られている。そこで、粗粉を除いた350 μm 未満の百草末を用いて成形を試みたが、硬度は低いままであった（Table 1）。さらに、粒子径の効果を確認するため、125 μm 未満の微粉のみからなる生薬粉末試料を用い

た処方で錠剤化を試みたところ、硬度が大きく上昇し、目標の50-60 N を超える値が得られた。一方、350 μm 未満の百草末から125 μm 未満の微粉を除いた百草末では著しく硬度の低下が見られることから、粒子径の硬度への影響は明確となった。

しかし、いずれの場合も崩壊時間が60分間を越え、目標の30分以内をクリアすることはできず、何らかの処方設計が必要であることが明らかとなった。

3. 2 崩壊剤の添加による影響

本錠剤の崩壊性の改善のために、各種崩壊剤を添加した。しかし、崩壊時間はいずれの場合も1時間を超え、目標値の30分をクリアすることはできなかった。また、崩壊剤を添加することにより、硬度は低下する傾向を示した。

一般に生薬粉末には天然高分子等が成分として含まれていることが多く、水と接触した時にゲル状になることが経験的に知られている。本百草末錠剤で、崩壊剤を添加しても崩壊性が改善できない原因は、錠剤内に水が進入した際、崩壊剤と共に百草末が水を吸収し、ゲル層を形成し、水の浸入を阻止することで崩壊剤の

Table 2 Formulation of Hyakuso tablet for optimizing the commercial product

A chemical reagent	Amount of combination
Powdered Hyakuso (<350 μm)	74~69%
Carmellose calcium	25%
Silica	0~5%
A cane sugar fatty acid ester	1%

機能を阻害したものと推察された。

このことを確認するために、294-840 μm の粗大な百草末粒子を用いることでゲル形成の防止を図り、錠剤内への水の浸入と崩壊剤の吸水を促進させた。その結果、崩壊時間は60分以下と短くなる傾向を示したが、目標値の30分以下は達成できなかった。崩壊剤の種類に着目すると、導水型崩壊剤であるカルメロースカルシウムが良好な結果を示した。この結果も、錠剤内への水の浸入が問題となっていることを示唆している。しかしながら、この崩壊剤を配合した場合は錠剤硬度は著しく低下した。

崩壊剤の種類による崩壊時間の差異が検出されたため、百草末を粒度<350 μm とし、先に崩壊時間の短縮が見られたカルメロースカルシウムを崩壊剤として用い、検討を行った。その結果、30%の処方量で崩壊時間の基準の30分以内をクリアできることが判明した。しかし硬度に関しては、予想されたように、カルメロースカルシウムを添加することで若干低下する傾向を示し、目標値を上回することは出来なかった。

3.3 シリカの添加の効果

シリカは一般的に、添加をすることで錠剤の硬度を上昇させることが経験的に知られており、我々も多孔性シリカ粒子を含む固体分散体の錠剤硬度が向上することを報告している⁷⁾。そこで、硬度上昇を目的として、Table 2 の処方で少量のシリカを添加することを検討した。その結果、Fig. 2 に示すとおり、錠剤硬度が増大した。ここで、Fig. 中の点線は硬度および崩壊時間の目標値の目安である。これ以降の Fig. でも同様にこの目標値を示す。

3.2 で比較的良好な結果を得た崩壊剤カルメロースカルシウムを添加した処方を用い、シリカ添加の効果を検証した。カルメロースカルシウムの添加量を30%から25%に減じて、1%のシリカを添加することで目標の硬度を上回り、崩壊時間も30分をやや上回る程度となった。シリカ添加の効果は崩壊特性にも現れ、5%のシリカを添加することで、崩壊時間も大きく短縮

Fig. 2 Hardness and disintegration time of tablet of powdered “Hyakuso” prepared by formulating a small amount of silica

Table 3 Formulation of Hyakuso tablet for optimizing the commercial product

	Components in formulation	Amount of components
A	Powdered Hyakuso (<350 μm)	68%
	Carmellose calcium	30%
	Silica	1%
	A cane sugar fatty acid ester	1%
B	Powdered Hyakuso (<350 μm)	69%
	Carmellose calcium	25%
	Silica	5%
	A cane sugar fatty acid ester	1%

することが出来、硬度も目標値をクリアした。

一方、3.1 に示した検討より、百草末の微粒子が錠剤の特性に影響を及ぼしていることが推測されたので、Table 3 の処方で、百草末を<350 μm と、微粉を除去した 125-350 μm の 2 パターン調製し、比較検討を行った。その結果、Fig. 3 に示すように、微粉を取り除くことで、予想どおり崩壊時間を短縮することができた。この結果は、先に考察を示したように、百草末がゲル状となり水の浸入を阻止していることを支持する結果といえる。百草微粒子が存在すると、浸水時のゲル化が相対的に速やかに起こり、崩壊特性を悪くしたと推測される。

百草の微粒子は錠剤硬度に関しては、大きく向上させることも確認できたことから、硬度低下を防ぐためには微粒子の存在も欠かせない。結論としては、百草錠剤の処方設計においては、崩壊特性を目標値に到達できる程度の最低限の微粉量に押さえ、今回の検討で明らかにしたシリカの添加など他の方法により錠剤硬

Fig. 3 The effect of particle size of powdered Hyakuso on hardness and disintegration time of resultant tablets

度を確保することが必要であることが明らかとなった。

3. 4 オウバク末, オウバクエキスパウダー

シリカを添加して硬度が上昇する傾向は、オウバク原料をオウバク末とした場合でも確認することができた (Fig. 4)。しかし、崩壊時間はシリカ添加により著しく増大した。この傾向は百草末を使用した場合とは大きく異なる。この原因は、明らかにはなっていないが、オウバク末は成分を抽出して固化、粉碎した百草末より溶解性は劣るため、崩壊特性の遅延は必ずしもゲル化による水の浸入の阻止だけではないためと推察される。なお、本研究においては、オウバク末は錠剤化の原料としては不適と判断した。

Fig. 4 The effect of amount of silica in the tablet formulation on hardness and disintegration time of resultant powdered Pellodendron Bark tablets

Table 4 Formulation of tablets of powdered Pellodendron extract

Formulation	Amount of components
Powdered Hyakuso or powdered Pellodendron extract	99%
A cane sugar fatty acid ester	1%
Powdered Hyakuso or powdered Pellodendron extract	73%
Carmellose calcium	25%
Silica	1%
A cane sugar fatty acid ester	1%

次に、オウバク原料としてオウバクエキスパウダーを用いたところ (Table 4)、相対的に硬度は上昇し、シリカを添加することなく十分な硬度が得られた。しかし、カルメロースカルシウム、シリカを百草末のときと同量加えても、崩壊特性は改善されなかった (Table 5)。この結果から、オウバクエキスパウダーの場合は異なる処方設計が必要であると判断し、新たに種々の崩壊剤を用いて検討した。

Table 5 Hardness and disintegration time of tablet prepared with powdered Pellodendron extract

A form of Phellodendron Bark	Additives	Hardness (N)	Disintegration time (min)
Powdered Hyakuso (<350 μm)	Non	47.7 ± 2.3	>60.0
	CMC-Ca25%+silica 1%	57.7 ± 2.7	33.5 ± 2.4
Powdered Pellodendron extract	Non	123.0 ± 6.0	34.9 ± 0.5
	CMC-Ca25%+silica 1%	151.3 ± 24.7	53.7 ± 2.8

Table 6 Hardness and disintegration time of tablets prepared with powdered Pellodendron extract and several types of disintegrant

Additives	Hardness (N)	Disintegration time (min)
Non	123.0 $\pm$ 6.0	34.9 $\pm$ 0.5
CMC-Ca	112.7 $\pm$ 5.7	44.6 $\pm$ 2.1
L-HPC	146.3 $\pm$ 1.7	41.8 $\pm$ 0.4
Crospovidone	53.3 $\pm$ 8.3	37.1 $\pm$ 0.6
Cornstarch	110.0 $\pm$ 2.0	32.3 $\pm$ 1.5

そこで、シリカを添加することなく、種々の崩壊剤を10%ずつ添加したところ、予想に反してほとんどの崩壊剤では添加前よりも崩壊時間は延長した (Table 6)。この中ではコーンスターチの場合のみ、若干崩壊時間の短縮が確認できるため、コーンスターチの添加量を変化させた処方で錠剤を調製し評価した (Fig. 5)。

コーンスターチ含量を増大させた結果、崩壊性に関しては20%以上の処方で目標の30分以内となった。硬度に関しては、コーンスターチの増量により低下の傾向を示したが、どの添加量でも目標値はクリアした。

以上の結果より、百草末の代わりにオウバクエキスパウダーを用いる場合は、他の崩壊剤と比べて相対的に崩壊力が低いといわれているコーンスターチを適量配合することで目的の錠剤設計ができることが明らかとなった。

3. 5 百草末、オウバクエキスパウダーの特性

以上の結果を考察するため、百草末、オウバクエキスパウダーの粉体特性 (安息角、タッピング、粒度分布) を測定した。

安息角については、粒度の異なる百草末3種類 (<125 μm , <350 μm , 125-350 μm) と3.1~3.3で得られた最適処方 Table 5-A を合わせた4種類の測定を行い、結果を比較した (Table 7)。125-350 μm の安息角が最も小さく、<125 μm が最も大きい。<350 μm は<125 μm とほぼ同じであることから、百草末の微

Fig. 5 The effect of the amount of cornstarch in the tablet formulation on the hardness and disintegration time of resultant tablets

粒子が流動性を悪くしていることが確認できる。また、添加剤を加えた処方については、添加前よりも小さい安息角となり、流動性が改善されたことが確認できた。

タッピング試験の結果を Table 7 に示す。百草末では微粒子のない 125-350 μm が最も流動性がよく、充填性も良い。また、添加剤を加えることで流動性が良くなり、充填性も良くなることが分かった。この結果は、安息角の測定結果と一致している。

各試料の粒度分布について、百草末は、篩の径よりも大きい粒子が多少存在するが、おおよそ篩分したとおりに3種類の粒度分布を持つ粒子が得られている。オウバクエキスパウダーは、百草末<125 μm に近い粒度分布である。

3. 6 錠剤の圧縮特性

オートグラフを用い、百草末3種類とオウバクエキスパウダー、さらにそれぞれの最適処方の圧縮特性を、外部滑沢法により評価した。結果を Table 8 に示す。百草末に関しては、塑性変形性は 125-350 μm が

Table 7 Angle of repose and tapping parameters calculated with Kawakita equation

	Angle of repose ($^{\circ}$)	Tapping	
		a	b
Powdered Hyakuso (<350 μm)	47.0 $\pm$ 2.5	0.403	0.116
Powdered Hyakuso (<125 μm)	47.8 $\pm$ 2.3	0.425	0.081
Powdered Hyakuso (125-350 μm)	34.7 $\pm$ 2.8	0.159	0.408
The powder mixture for the optimum Hyakuso tablet (<350 μm)	44.2 $\pm$ 1.5	0.317	0.219

Table 8 Compression properties of several types of formulation for Hyakuso tablet

	Yield pressure (MPa)	Elasticity recovery power (%)
Powdered Hyakuso (<350 μm)	70.8 $\pm$ 2.3	12.2 $\pm$ 1.5
Powdered Hyakuso (<125 μm)	72.1 $\pm$ 6.4	11.8 $\pm$ 0.6
Powdered Hyakuso (125–350 μm)	58.4 $\pm$ 3.5	10.5 $\pm$ 0.9
The powder mixture for the optimum Hyakuso tablet (<350 μm)	88.8 $\pm$ 7.0	11.6 $\pm$ 0.9
Powdered Pellodendron extract	62.0 $\pm$ 1.5	7.4 $\pm$ 0.4
The powder mixture for the optimum Pellodendron extract tablet	42.1 $\pm$ 0.8	9.7 $\pm$ 0.2

最も良く、弾性回復力も小さい。したがって、微粒子や添加剤の存在は、塑性変形性に影響を与えるのではなく、単純に結合力を高めることで錠剤の硬度を高められているものと推測できる。一方、エキスパウダーの場合は添加剤の存在で塑性変形性が良くなり、百草末と異なる傾向を示した。この違いが百草末とオウバクエキスパウダーの性質の違いに影響を与えているものと思われる。

4. 総 括

百草末を用いて錠剤を調製することが可能であることを明らかにできた。そして、崩壊性の確保のために

はカルメロースカルシウムが最も効果的であり、少量のシリカの添加により錠剤硬度を増大させることが判明した。

百草末の微粉は、錠剤硬度を向上させるが、崩壊特性を低下させるため、適度な量の配合が有効であることが判明した。

また、百草末の代わりにオウバクエキスパウダーを用いても錠剤化は可能だが、最適処方は異なり、特にコーンスターチの処方が有効であることが判明した。

さらに、各錠剤処方の粉体特性、圧縮特性を測定することにより、主薬原料の違いが圧縮特性に影響を及ぼしていることを明らかにできた。

References

- 1) Konishi, K., H. Sunada, Y. Yonezawa and K. Danjo : "Pharmaceutical Manufacturing of Crude Drug Powder -Dry Compacting Method with a Roller Compactor-", *Yakuzaigaku*, **66**, 151-159 (2006)
- 2) S. G. von Eggelkraut-Gottanka, S. A. Abed, W. Muller and P. C. Schmidt : "Roller Compaction and Tableting of St. John's Wort Plant Dry Extract Using a Gap Width and Force Controlled Roller Compactor. I. Granulation and Tableting of Eight Different Extract Batches", *Pharm. Dev. Technol.*, **7**, 433-445 (2002)
- 3) Konishi, K., H. Sunada, Y. Yonezawa and K. Danjo : "Pharmaceutical Manufacturing of Crude Drug Powder -Crude Drug Tablets Made from Granules by Fluidized Bed Granulation-", *Yakuzaigaku*, **66**, 464-472 (2006)
- 4) Division of Particulate Preparations and Designs in The Society of Powder Technology ed.: "Particulate Design and Pharmaceutical Technology", pp.185-190, Jiho (2003)
- 5) Division of Particulate Preparations and Designs in The Society of Powder Technology ed.: "Powder Compaction Technology", Nikkan Kogyo Sinbunsha (1998)
- 6) Paronen, P. and J. Ilkka : "Porosity-Pressure Functions" in Pharmaceutical Powder Compaction Technology ed. by G. Alderborn and C. Nystrom, Marcel Dekker (1995)
- 7) Takeuchi, H., S. Nagira, S. Tanimura, H. Yamamoto and Y. Kawashima : "Tableting of Solid Dispersion Particles Consisting of Indomethacin and Porous Silica Particles", *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, [5], 487-491 (2005)