種々の特性を有するシヨ糖脂肪酸エステルの 滑沢剤としての有用性評価

Evaluation of Availability of Sugar Ester (SE) Having Different Properties as a Lubricant

山本 ひとみ^a, 戸塚 裕一^a, 内田 実^b, 竹内 洋文^a

Hitomi Yamamoto, Yuichi Tozuka, Minoru Uchida, Hirofumi Takeuchi

Received 12 January 2010; Accepted 9 March 2010

The lubricant property of sucrose esters of fatty acids (SEs) having different particle size and Hydrophile-Lipophile Balance (HLB) was evaluated with a model formulation in tableting. The binding tendency of the model formulation composed of isomalt powder was depressed by adding SEs in the formulation. Tablets containing SE showed faster disintegration time compared to those containing magnesium stearate or calcium stearate, while the tablets containing SEs indicated a high tensile strength. Milled SE (S-370F) exhibited better tablet properties than original SE (S-370). The SEs having different HLB showed different effects on the resultant tablet properties such as the magnitude of tensile strength, disintegration time, and spreading properties. The relatively hydrophilic SE was found to much improve the resultant disintegrating properties of tablet compared to magnesium stearate, calcium stearate and hydrophobic SEs. Consequently, SEs are able to use as lubricants on tablet formulation by appropriately controlling its particle size, content, and HLB.

Keywords: Sucrose fatty acid ester, Lubricant, Particle size, Hydrophile-Lipophile Balance, Tablet

1. 緒 言

錠剤調製時には、粉体が杵に付着するスティッキング、錠剤側面に傷が入るバインディング等の打錠障害が発生することがある。これらの現象は、それぞれ試料粉体の打錠機の杵、臼への付着、摩擦特性が大きく関与していると推定される。また、これらの打錠障害は、錠剤の外観を損なうばかりではなく、杵への錠剤の付着、打錠後の排出特性の悪化により打錠プロセス

にも深刻な影響を及ぼす。

滑沢剤は、このような打錠障害の防止や、錠剤の表面に光沢を与えることなどを目的として使用される。また、滑沢剤添加により粉体の流動性、充填性、付着性、成形性などは改善される傾向にある。そのため、通常の錠剤処方において滑沢剤は必要不可欠な成分であり、固形製剤の品質と製造効率を向上させるために重要な添加剤である¹⁾。

現在汎用されている滑沢剤には、医薬品分野ではステアリン酸マグネシウム、食品分野ではステアリン酸カルシウムなどが挙げられ、これらは優れた滑沢効果を有することが知られている。しかし、これらの滑沢剤は添加量や混合条件によっては、粒子間結合力の阻害による錠剤硬度の低下、滑沢剤自身の疎水性による崩壊遅延等の錠剤特性の低下が引き起こされることも報告されている²⁾。

シヨ糖と天然植物油由来の脂肪酸から構成されてい

^a 岐阜薬科大学

(〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西1-25-4)

TEL 058-230-8115

Gifu Pharmaceutical University

(1-25-4, Daigaku-Nishi, Gifu 501-1196, Japan)

^b 三菱化学フーズ株式会社

(〒105-0011 東京都港区芝公園2-11-1住友不動産芝公園タワー)

TEL 03-5403-9154

Mitsubishi-kagaku Foods Corporation

(2-11-1, Shiba-Koen, Minato-ku, Tokyo 105-0011, Japan)

るショ糖脂肪酸エステルは、安全性が高く、様々な食品に使用される添加剤である。脂肪酸部分としては、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸などがあり、これらを変化させることにより滑沢作用、乳化作用など機能も変化する。これらの中で滑沢作用を有するものは、ショ糖ステアリン酸エステルであり、構造中に親水基が存在するため崩壊遅延を起こしにくいことが期待される。実際、代表的なショ糖ステアリン酸エステルである S-370F, S-1170F を用いて、1~2%の添加において良好な滑沢特性および Mg-st よりも早い崩壊性を示すことが報告されている³⁾。しかしながら、様々な粒子径や Hydrophile-Lipophile Balance (HLB) のグレードが存在するにもかかわらず、ショ糖ステアリン酸エステルの物性と滑沢特性との関係は十分に明らかにされていない。

そこで本研究では、種々のショ糖ステアリン酸エステルの滑沢剤としての特性を検討するため、その粉体物性や添加量が錠剤特性に及ぼす影響について評価した。なお、賦形剤としては、近年オリゴ糖由来の直打用賦形剤として注目を集めている Isomalt を基剤として用いた⁴⁾。

2. 実 験

2. 1 試 料

滑沢剤として、ショ糖脂肪酸エステル (SE, リョート®シュガーエステル, 三菱化学フーズ) の種々のグレード (S-270, S-370, S-570, S-770, S-1570) を用いた。グレードを示す記号の百の位以上が HLB を示す。SE の HLB 値はショ糖のヒドロキシル基の脂肪酸による置換度から規定されている。HLB が3の S-370 グレードに関しては、粉碎品である S-370F, 微粉碎品である S-370FU を用いた。また、比較のために、ステアリン酸マグネシウム (Mg-st, キシダ化学), ステアリン酸カルシウム (Ca-st, キシダ化学) を用いた。

錠剤調製のためのモデル粉体として、直打用基剤の Isomalt (GalenIQ™721, PALATINENT) を用いた。

2. 2 粉体物性

2. 2. 1 粒子径の測定

試料の粒子径は、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 0.3 MPa, 焦点距離 100 mm の測定条件で測定した。

2. 2. 2 粒子の形状観察

粒子の形状観察は走査型電子顕微鏡 (SEM, JSM-T 330, 日本電子) を用い、印加電圧 15 kV, 観察倍率

2000倍で行った。

2. 3 錠剤調製

種々の滑沢剤 0.5~5.0% および Isomalt を処方に従い量りとり、サンプル瓶中で3分間混合したものを打錠用試料とした。

この粉体を圧縮プロセス解析装置 (TabAll, 岡田精工) を用いて圧縮成形した。試料 200 mg を臼に充填し、直径 8 mm の平杵を用いて、圧縮圧力 100 MPa, 圧縮速度 10 spm の条件で圧縮した。また、圧縮成形時のパラメータとして錠剤放出力 (EF) を測定した。得られた錠剤は、シリカゲルの入ったアルミニウム製バック中で24時間保存後、評価に用いた。

2. 4 錠剤特性

2. 4. 1 引張強度

PORTABLE CHECKER (PC-30, 岡田精工) を用いて 30 mm/min の速度で直径方向に圧縮破断し、その破断に要した荷重を錠剤硬度とした。求めた錠剤硬度と錠剤の厚み (mm), 直径 (mm) を用いて、以下の式により錠剤の引張強度 (T.S.) を算出した。測定数は各処方4錠で行い、平均値を算出した。

$$T.S. = \frac{2P}{\pi DT}$$

T.S.: 錠剤の引張強度 (MPa)

P: 錠剤硬度 (N)

D: 錠剤の直径 (mm)

T: 錠剤の厚み (mm)

2. 4. 2 崩壊時間

第十五改正日本薬局方崩壊試験法に準じて 37°C の精製水 900 ml 中で錠剤が完全に崩壊するまでの時間を測定した。測定数は各処方3錠で行い、平均値を算出した。

2. 5 展延性評価

直径約 100 μm のガラスビーズ (BZ-01, アズワン株式会社) に各種滑沢剤を1%添加し、サンプル瓶中で3分間混合し、走査型電子顕微鏡を用いて印加電圧 15 kV, 観察倍率2000倍で観察した。

3. 結果と考察

3. 1 粉体物性

各種滑沢剤の粒子径の測定結果を Table 1 に示す。HLB の比較に用いた5種類の SE は、粒子径が 12~14 μm と同程度の値を示した。粉碎した SE は S-370, S-370F, S-370FU の順に粒子径が小さくなることが測定により確認された。

Table 1 Particle size of each sucrose esters of fatty acids

Sample	Particle size (μm)		
	D_{16}	D_{50}	D_{84}
S-370	6.9 ± 0.1	16.7 ± 0.8	27.6 ± 2.6
S-370F	6.6 ± 0.7	12.1 ± 1.9	17.6 ± 1.7
S-370FU	3.5 ± 0.2	6.6 ± 0.3	10.2 ± 0.8
S-270	6.0 ± 0.2	13.6 ± 0.7	25.0 ± 0.2
S-570	5.6 ± 0.1	13.3 ± 0.5	24.2 ± 0.7
S-770	5.5 ± 0.2	13.1 ± 0.5	24.0 ± 1.0
S-1570	5.5 ± 0.2	12.3 ± 0.6	23.5 ± 1.9
Mg-st	4.7 ± 0.2	10.7 ± 0.6	19.2 ± 1.2
Ca-st	2.6 ± 0.1	5.5 ± 0.2	8.8 ± 0.4

Fig. 1 Scanning electron microphotographs of a) S-370, b) Mg-st, c) Ca-st

Fig. 1 には、各種粉体の電子顕微鏡写真を示す。SE は、粒子径や HLB にかかわらず、いずれも不定形の粒子であった。一方、Mg-st および Ca-st は鱗片状の 1 次粒子が凝集している様子が観察された。

3. 2 各種滑沢剤による錠剤特性への影響

Isomalt に滑沢剤を添加することなく、単独で圧縮成形した場合、バインディングが発生し、錠剤調製は困難であった。各種滑沢剤を添加したところ、摩擦軽減効果により錠剤放出力は大幅に低減し、バインディングも抑制された (**Fig. 2**)。また、錠剤の引張強度は **Fig. 3** に示すように、S-370 を添加した場合でも汎用されている滑沢剤 (Mg-st, Ca-st) を添加した錠剤とほぼ同程度の高い値を示した。

一方、各錠剤の崩壊時間は、**Fig. 4** に示すように、同一処方量で比較すると、SE は Mg-st, Ca-st より速やかな崩壊特性を付与できることが明らかとなった。本錠剤処方では、SE を配合した場合、崩壊時間は Mg-st, Ca-st を配合した場合の約 1/2 となることが示された。

S-370 に関して粉碎処理品 (F, FU) との比較を行

Fig. 2 Ejection force of each formulation containing different lubricant (Formulation: Isomalt+1% Lubricant) **Fig. 3** Tensile strength of each formulation containing different lubricants (Formulation: Isomalt+1% Lubricant)

Fig. 4 Disintegration time of each formulation containing different lubricants (Formulation: Isomalt + 1% Lubricant)

Fig. 5 Effect of particle size of lubricant on disintegration time (Formulation: Isomalt + 0.5-2 % Lubricant)

* S-370: 16.7 μ m, S-370F: 12.1 μ m, S-370FU: 6.6 μ m, Mg-st: 10.7 μ m

Table 2 Effect of particle size of sucrose esters of fatty acids on compactibility

	Content (%)	Tensile strength (MPa)	Ejection force (kN)
Isomalt only	-	1.76 $\pm$ 0.25	0.40 $\pm$ 0.00
Isomalt /S-370	0.5	2.17 $\pm$ 0.29	0.18 $\pm$ 0.05
	1.0	2.18 $\pm$ 0.71	0.12 $\pm$ 0.02
	2.0	2.23 $\pm$ 0.17	0.09 $\pm$ 0.02
Isomalt /S-370F	0.5	2.40 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01
	1.0	2.29 $\pm$ 0.18	0.09 $\pm$ 0.01
	2.0	2.94 $\pm$ 0.12	0.10 $\pm$ 0.02
Isomalt /S-370FU	0.5	2.11 $\pm$ 0.18	0.18 $\pm$ 0.07
	1.0	2.22 $\pm$ 0.09	0.11 $\pm$ 0.04
	2.0	2.39 $\pm$ 0.25	0.06 $\pm$ 0.01
Isomalt /Mg-st	0.5	2.05 $\pm$ 0.42	0.13 $\pm$ 0.03
	1.0	2.22 $\pm$ 0.30	0.09 $\pm$ 0.03
	2.0	2.43 $\pm$ 0.12	0.07 $\pm$ 0.00

い、SE の粒子径が錠剤特性に及ぼす影響を検討した。**Table 2** に、各種粒子径の SE を添加した場合の圧縮特性を示す。錠剤の引張強度については、粉碎処理品 (F, FU) を用いてもほぼ同様な値が得られ、粒子径の影響はほとんど認められなかった。一方、錠剤放出力は滑沢剤の添加により改善され、粒子径を減少させるとこの傾向は強く現れた。また、いずれの場合も添加量を増大させるとやや向上する傾向を示した。比較のため検討した Mg-st の場合も、添加量に対しては、ほぼ同様の結果となった。

滑沢剤の粒子径の減少による滑沢特性の向上は、Mg-st に関しては以前にも報告されている⁵⁾。いずれの滑沢剤の場合も、比表面積の増大によるためと考えられる。

一方、得られた錠剤の崩壊時間は **Fig. 5** に示すよ

うに、粉碎処理品の場合でも未粉碎の S-370 と同様に速やかな崩壊が観察された。2 %まで滑沢剤添加量を増大させると、SE の場合も崩壊はやや遅延する傾向を示し、微粉碎品 (FU) では S-370 および S-370F よりも崩壊が遅延した。これは、粒子径が小さくなることにより比表面積が増大し、滑沢剤の粒子表面における展延が起こりやすくなるため、SE が錠剤空隙への水の浸透を妨げたと推定される。しかし、いずれの粒子径の SE においても、Mg-st よりも顕著に早い崩壊を示し、適度な粒子径を有する SE の添加は錠剤の崩壊遅延の抑制に効果的であることが示された。

3. 3 SE の HLB による錠剤特性への影響

ショ糖のエステル化度を変化させることにより様々な HLB を有する SE が調製可能である。本研究では、HLB が 2~15 である 5 種類の SE を用いてその影響を検討した。用いた SE は 3. 1 に示したように、粒子径約 13 μ m、粒子形状は類似の不定形である。3. 2 に示したように、崩壊特性が遅延する傾向を示した添加量 2 %として、検討を行った。

Fig. 6 に錠剤特性を示す。錠剤の引張強度は、HLB 値の異なる SE を用いても、前述の S-370F と同様に、対照の Mg-st を添加した場合と同程度以上の高い値を示した。SE 間で比較すると、S-370F から HLB を上昇させることによりやや低下する傾向が認められた。一方、錠剤の崩壊時間に関しては、いずれの HLB においても 5 分前後であり、Mg-st と比較して非常に速いことが確認された。HLB 値の異なる SE 間で比較すると、HLB 値の上昇に伴い、崩壊特性は若干向上する傾向を示した。

SE の HLB 値が滑沢特性、崩壊特性に及ぼす影響

Fig. 6 Relationship between tablet properties and type of sucrose esters of fatty acids (Formulation: Isomalt + 2% Lubricant)

Fig. 7 Relationship between tablet properties and type of sucrose esters of fatty acids (Formulation: Isomalt + 5% Lubricant)

をより詳細に検討するために、添加量を5%へと増量して同様の実験を行った (**Fig. 7**)。錠剤の引張強度は添加量2%の場合と比較して相対的に低下したが、Mg-st と比べ、いずれのSEを添加した場合の値も高く、高配合が可能であることが明らかとなった。また、添加量2%ではS-370FからHLBを上昇させることにより、錠剤硬度がやや低下したが、添加量5%ではHLBが7まで緩やかに上昇する傾向が示され、添加量により傾向が異なることが明らかとなった。錠剤の崩壊時間は添加量2%の場合と比較して、S-270, S-370F, S-570においては若干遅延する傾向が認められたが、HLB値が高いS-770およびS-1570においては2%の場合とほぼ同様の値を示し、親水性が高いSEでは添加量の増大による崩壊遅延を引き起こさないことが明らかとなった。これらHLBの高いSEは崩壊促進剤としての利用も試みられており^{6,7)}、本研究結果に基づくと、滑沢性を有しながら崩壊補助作用も示す添加剤として利用できる可能性が示唆された。

3. 4 滑沢剤の展延性評価

HLBが異なる種々のSEにおいて、展延性が錠剤特性に影響を及ぼす一因になっていると考え、ガラス

Fig. 8 SEM photographs of sucrose esters of fatty acids on glass beads surface after mixing for 3 min; a) S-270, b) S-370F, c) S-570, d) S-770, e) S-1570, f) Mg-st

ビーズを用いて評価を行った (**Fig. 8**)。3分間の混合において比較を行ったところ、SEのHLB値が大きくなると、展延しにくくなる傾向が観察された。最もHLB値の大きなS-1570については、混合時間を30分まで延長した場合においても、SE粒子の形状が分かるほど展延が抑制されていた。以上の結果より、HLBが異なる滑沢剤粒子は、その値が低いほど展延性が高く、これまでに示した滑沢効果の差異の一因となっていることが示唆された。

4. 結 言

滑沢剤としてSEを添加することにより、既存の滑沢剤 (Mg-st, Ca-st) と同程度の引張強度を示すこと、微細化したS-370Fを用いた処方ではより高い硬度の錠剤調製が可能であることが分かった。異なるHLB値を有するSEに関しても、ほぼ同様な滑沢機能が確認されたが、添加量に対する錠剤特性の変化に違いが現れた。特に、HLB値の高いSEは5%程度の高配合により、他の滑沢剤と比較して、著しく崩壊特性を向上させることが明らかとなった。この結果は既存の滑沢剤には見られない特性であり、その活用が期待される。

以上の結果より、ショ糖脂肪酸エステル類 (SE) は、通常のMg-stと比較すると相対的には多目の配合が必要であるが、様々な粒子径やHLBを選択可能

であり、得られた錠剤が崩壊特性に優れるなど Mg-st, Ca-st に勝る特性を活用して、その利用が期待される。

References

- 1) Miller, T.A. and P. York: "Pharmaceutical tablet lubrication", *Int. J. Pharm.* **41** (1-2), 1-19 (1988)
- 2) Hirofumi Takeuchi: "Strategy and Novel Technology on Pharmaceutical Preparations", pp. 50-54 (2007)
- 3) Shibata, D., Y. Shimada, Y. Yonezawa, H. Sunada, N. Otomo and K. Kasahara: "Application and Evaluation of Sucrose Fatty Acid Esters as Lubricants in the Production of Pharmaceuticals", *Yakuzaigaku*, **62** (4), 133-145 (2002)
- 4) Bolhuis, G.K., J.P. Jeffrey, J.P. Engelhart and A.C. Eissens: "Compaction properties of isomalt", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **72** (3), 621-625 (2009)
- 5) Phanidhara K.R., G. Chawla, A.M. Kaushal and A.K. Bansal: "Impact of Solid-State Properties on Lubrication Efficacy of Magnesium Stearate", *Pharmaceut. Dev. Tech.*, **10**: 423-237 (2005)
- 6) Koseki, T., H. Onishi, Y. Takahashi, M. Uchida and Y. Machida: "Preparation and Evaluation of Novel Directly-Compressed Fast-Disintegration Furosemide Tablets with Sucrose Stearic Acid Ester", *Biol. Pharm. Bull.*, **32** (6), 1126-1130 (2009)
- 7) Koseki, T., H. Onishi, Y. Takahashi, M. Uchida and Y. Machida: "Development of Novel Fast-Disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Ester as a Disintegration-Accelerating Agent", *Chem. Pharm. Bull.* **56** (10), 1384-1388 (2008)