参 考 資 料

医 薬 品 製 造 に お け る 造 粒

三 宅 康 夫* 篠 田 愛 信*

Yasuo Miyake

Aishin Shinoda

a symbol of pharmacy

1. 医薬品製造の特殊性（序にかえて）

医薬品は直接生命に関連する商品であり、対象となる使用者の多くは身体が健全でない人である。したがってその品質については高度の信頼性が要求され、厳しい規格試験や品質保証の考え方が必要である。そしてその製造にあたっては薬事法や GMP (Good Manufacturing Practices)¹⁾ などの法的規制を強く受ける。

医薬品は“くすり”として有用な化合物であっても、化合物を単体で生体に適用させることはまれで、その化合物に適した剤型が選択され、さらに必要な性質が賦与されて製剤として仕上げられることにより、医薬品としての形態を整える。この製剤化の段階において造粒の技術がふんだんに用いられる。かつては主薬の安定性、適用法や調剤のしやすさ、外観、生産性、コストなど物理化学的、工学的見地より主として製剤の研究がなされてきたが、最近ではさらに生体への有効性 (Bioavailability) についての関心が高まり、製剤からの主薬の放出、吸収排泄、臓器への移行など生物薬剤学的研究が重要な課題となってきた。

製剤の基本的意義としては副作用をできるだけ少なくして、生体に対する主薬の薬効を最大限に発揮させるように加工されるべき点にある。この要件を満たしているかどうか試験するため、製剤についての各種試験法が規定されており、特に重要で基本的な項目については日本薬局方など公定書で規格化されている。

2. 医薬品製造における造粒

医薬品の剤型については日本薬局方“製剤総則”において28種の製剤が収載されているが、このほかにもエアゾール剤のように局方に収載されていないが実際使用さ

れている剤型もあり、これらを加えて形態別に分類し²⁾、表1に示す。

ここで剤型と造粒との関係を見ると、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、トローチ剤などは造粒物そのものであり、何らかの造粒法により製せられる。錠剤、カプセル剤は表2に示すように主要な剤型であり³⁾、これらの製剤ではその製造プロセスの中間工程の一部に造粒操作を用いる場合が多い⁴⁾。

表1 医薬品の剤型

固 体 製 剤	エキス剤（乾燥エキス剤）、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、細粒剤、錠剤、トローチ剤
半固体製剤	眼軟膏剤、硬膏剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤、パスタ剤
液 体 製 剤	エリキシル剤、酒精剤、シロップ剤、浸剤、煎剤、注射剤、チンキ剤、点眼剤、懸濁剤、乳剤、芳香水剤、リニメント剤、リモナーデ剤、流エキス剤、ローション剤
気 体 製 剤	エアゾール剤、吸入剤

表2 わが国における医薬品の剤型別生産統計（1977）

剤 型	金額（百万円）〔%〕
錠 剤	714,919 (29.1)
カプセル剤	413,261 (16.8)
散・細粒・顆粒剤	274,744 (11.2)
注 射 剤	607,578 (24.7)
そ の 他	447,792 (18.2)
計	2,458,294 (100)

昭和54年2月7日受理

*エーザイ(株)技術研究所（〒483 岐阜県羽島郡川島町）

TEL 058689-3111

医薬製造において主として用いられる造粒法について整理して表3に示す。

医薬品製造において同一組成（処方）からなる同一剤型であっても採用する造粒法によって、その造粒物（製剤）の形状、強度だけでなく、医薬品として重要な特性である崩壊度や溶出性に影響をあたえることがあるので⁵⁾、製造法の決定、変更には留意する必要がある。表3の造粒法のうち、特に医薬品製造において代表的で、得意とする造粒法として、打錠造粒法、湿式押出し造粒法と流動層造粒法をあげることができるが、最近では転動造粒法も見直されてきている。ここでは原稿の枚数にも制限があるので、以下に上記4種の造粒法に限定して概説する。

2.1 打錠造粒法

(1) 概要

錠剤は医薬品の剤型の中でもっとも繁用される剤型であり、この造粒法について薬学関係の果たした役割は大きく、膨大な数の研究報告がなされている。また打錠機の利用者の大手は医薬品製造業であることから、打錠機の開発、改良、発展においてはこの業界の強い要望や協力によるところが大きい。最近数年間の進歩には著しいものがあり、生産能力や精度（錠剤重量や硬度の均一化）の向上はもちろんのこと、多段圧縮機構や特殊圧縮ローラー⁶⁾の採用による圧縮成型能力の改善がある。またGMPの点から清掃が容易で、異物や他製品の混入、汚染を防止する工夫や自動制御機構を装着させた打錠機⁷⁾も開発されている（畑鉄工所、菊水製作所）。

本造粒法は打錠用の原料粉体を製する過程から直接打錠法と顆粒（間接）打錠法の2法に分けられる。

打錠法 { 直接打錠法
 顆粒打錠法 { 乾式法
 湿式法

顆粒打錠法はあらかじめ原料粉体を乾式または湿式いずれかの方法により予備造粒して得た顆粒に、滑沢剤や崩壊剤を加えて製錠する方法であり、後述する押出し造粒、流動層造粒や転動造粒など湿式法が一般的に多く採用されている。直接打錠法は予備造粒せず、混合工程後打錠に入る方法であり、工数も少なくロスも少ないなど利点が多い。数年前までは成型性と流動性のよい医薬品粉体の場合のみに限られていたが、設備と賦形剤の両面からの改良が加えられ、直接打錠法の適応性が増したこともよる。

(2) 実際上の諸問題

実際の研究、生産の場において直面する種々の問題の一端を以下に述べる。

① 原料関係

原料の種類によって圧縮成型されやすいものとされにくいものがある。粉体の圧縮成型性については今のところ経験的な知識の集積にすぎず、これを予知することはむづかしい。たとえば処方決定の場合には小スケール実験を行ない、必要により統計処理を行なって最適処方、造粒条件を求める方法をとっている。

医薬品に使用される添加剤の中で、一般に結合剤は造粒性や製品物性に与える影響が大きい。医薬品に使用される結合剤の例を表4に示す。大きくは天然系の結合剤と合成系の結合剤に分類されるが、最近では種類も多く、品質も一定している点より、ほとんど合成系の結合剤が用いられている。結合剤の選択にあたっては溶解性や溶液にした場合の粘度などの物性、目的とする造粒物の特性、採用する造粒方法や操作条件など総合的に検討される必要がある。

② 錠剤の形状

普通の錠剤は扁平が多いが、糖衣錠などの芯錠にはゴイン状の錠剤が用いられる。この場合の曲面については

表3 医薬品製造に用いられる主要造粒法

造 粒 法	使用目的、() は少ない	一 般 的 性 状
(湿 式)		
押 出 し 造 粒 法	顆粒剤, 中間顆粒, (細粒剤)	円柱状
転 動 造 粒 法	顆粒剤, 細粒剤, 中間顆粒	球形~ほぼ球形
破 砕 造 粒 法	細粒剤, 中間顆粒, (散剤)	無定形
流 動 層 造 粒 法	細粒剤, 中間顆粒	やや球形
噴 霧 造 粒 法	細粒剤, (散剤)	球 形
(乾 式)		
解 砕 造 粒 法	中間顆粒, (細粒剤)	無定形
打 錠 造 粒 法	錠 剤	随 意

表4 医薬品製造に用いられる主要結合剤

分 類	代表的結合剤（通称または略称）：メーカー
水溶性・アルコール不溶性	デンプン類 アラビアゴム ゼラチン Sodium carboxymethyl cellulose (CMC)：五徳薬品 Methyl cellulose (Methocel)：信越化学 Polyvinyl alcohol (PVA)：日本合成化学工業
水・アルコール両溶性	Polyvinyl pyrrolidone (PVP)：GAF, BASF Hydroxypropyl cellulose (HPC)：信越化学 ●Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC)：信越化学 Macrogol (PEG)：三洋化成
アルコール溶性・水不溶性 ・酸可溶性 ・酸アルカリ両溶性	Ethyl cellulose (Ethocel)：Dow Chemical ●Polyvinylacetal diethylamino acetate (AEA)：三共 ●2-Methyl-5-vinylpyridine-methylacrylate-methacrylic acid copolymer (MPM47)：田辺製薬
・アルカリ可溶性	●Cellulose acetate phthalate (CAP)：和光純薬 ●Methylmethacrylate-methacrylic acid copolymer (Eudragit L)：Röhm Pharma ●Methylacrylate-methacrylic acid copolymer (MPM 05)：田辺製薬

●印 コーティング剤として用いられる場合が多い。

表5 錠剤径と重量の一般的関係

錠剤径 (mm)	錠剤重量 (mg)
5	40～60
6	80～110
7	100～150
8	150～220
9	220～280
10	300～360
11	450～550

均一なコーティングを目的とする最適条件が検討されている^{8,9)}。一般的な錠剤の径と重量の関係を表5に示す。

そのほか特殊な形状の錠剤もできるが、臼と杵の高精度のかみ合せと杵の回転防止加工が必要で打錠機の運転速度を通例のものより落さなければならないし、後工程の包装での作業性にも影響するので注意を要する。

③ 打錠機

現在すぐれた打錠機が国産のもので得られるようになり、高速打錠機では毎時約50万錠の能力まで出すことができるものもある。多品種少量生産の場合にはスペアパーツの管理、保全の面から同一機種のもを揃えたほう

が使いやすい。

④ 打錠トラブル

打錠造粒に関するトラブルについては成書においてもその発生原因と対策について書かれているが¹⁰⁾、実際の場合には前工程の影響も大きく、複雑な要因のからみ合いであり、適切な判断と対策をとるにはある程度の経験が必要とする。

(3) 研究の展開

打錠造粒に関する研究は古くから行なわれ、数多くの報告がなされているが、薬剤学の広い分野において物理化学的研究を行なった T. Higuchi から初まったといいうる¹¹⁾。わが国では松丸¹²⁾が圧縮成型する場合の粒子の充てん様式などについて報告している。

最近の研究成果の中で注目されるものをあげると、安茂ら¹³⁾の応力緩和の面からの研究、別所ら¹⁴⁾の圧力伝達の面からの理論的考察、前川ら¹⁵⁾の圧縮時間の延長など一連の研究、堀越ら¹⁶⁾の報告がある。圧縮成型された錠剤の水中での崩壊については仲井ら¹⁷⁾の報告がある。

2.2 湿式押し出し造粒法

(1) 概 要

本法には種々の形式の造粒機がある²⁾。医薬品製造においては円筒顆粒機とオシレーターによる方法が一般的

図1 湿式造粒に影響を与える諸要素

であるが、今や古典的方法となりつつあり、最近では流動層造粒法や転動造粒法に主体が移りつつある。

(2) 実際上の諸問題

目的とする形状、粒度、硬度、密度、溶解性など物理化学的性質を有する造粒物を効率よく製造するためには、賦形剤や結合剤の選択など処方検討や造粒工程の操作条件に注目するだけでなく、前工程の諸要因についても十分に検討する必要がある。押出し造粒法の場合の造粒物の物性におよぼす諸要因についてスクリュウ型造粒機の例¹⁹⁾を図1に示す。

これらの中で特に注意すべき項目について補足する。

- ① 原料によって造粒性のよいものと悪いものとがある。また湿式押出し造粒法と一口にいても円筒顆粒機とオシレーターの場合とでは造粒性も異なるし、得られる造粒物も異なる。造粒性を改善するための処方検討は重要であるが、主薬粉体の微細化にも注意すべきである。
- ② 同一処方、同一造粒機においても前工程の練合条件によって、造粒の適正溶媒量が異なることがあるので注意を要する。
- ③ 造粒機種を選定と同時に造粒目開きの決定は収率、造粒性、造粒物の物性に大きく影響するので、造粒目的に合致したものを選ぶ必要がある。
- ④ 湿式造粒においては使用する溶媒によっても造粒性、収率、造粒物の物性などが影響を受ける。特に医薬品の場合には主薬の安定性の点でアルコール、アセトンなど有機溶媒を使用せざるを得ない場合があるが、乾燥工程における爆発事故の例もあるので¹⁹⁾、安全対策について万全を期す必要がある。また乾燥後の造粒物内に使用溶媒が残留することもあるので考慮しておかねばならない。

(3) 研究の展開

円筒顆粒機を用いた場合の医薬品粉体の造粒について栗田ら²⁰⁾は一連の研究を行なっている。また渡辺ら²¹⁾も

薬剤粉体と溶液との配合比について造粒性、造粒物の物性への影響について報告している。

2.3 流動層造粒法

(1) 概要

この造粒法は混合、練合、造粒、乾燥が一つの装置内で短時間にでき、装置単位容積当りの処理量が比較的大きいことなどの利点があり、ここ数年医薬品製造において繁用される造粒法となってきた。

(2) 実際上の諸問題

① 原料粉体、結合剤

原料粉体や結合剤の物性や処方によって造粒速度、造粒物の特性が変わることは当然である。

② 操作条件の影響

原料粉体や結合剤を一定にしても操作条件によって造粒物は大きく変わることが分かっており、たとえば以下に示す操作条件の影響が大きい。

- a 空気 温度……乾燥速度に影響
量……乾燥速度、流動状態
- b 結合液 噴霧速度……乾燥速度、液滴サイズ
噴霧角度……液の分散
- c ノズル 空気圧……液滴サイズ
位置……液の分散
ノズルの数……液の分散
- d 粉体 装入率……流動状態

③ 造粒物の密度

一般に流動層造粒法は粉体の付着凝集による造粒が主体であるので、Porous でソフトな顆粒が得られやすいが、若干重質化する方法も考えられている²²⁾。これは結合剤液による粉体の湿潤と乾燥のサイクルの取り方により、ある程度までコントロールすることができる。

④ 安全性

流動層を用いる操作としては造粒、乾燥およびコーティングがある。これら共通の問題として安全対策が重要

であり、本山²³⁾が概説している。

(3) 研究の展開

1959年に D. E. Wurster²⁴⁾が流動層における造粒物のコーティングについて報告している中で、造粒の可能性を示唆したのが最初のものである。A. S. Rankell ら²⁵⁾は流動層造粒装置に関する理論、設計および操作について検討している。また W. L. Davies ら²⁶⁾、U. Thurn²⁷⁾は流動層について一連の研究を行なっている。著者ら²⁸⁾は薬剤粉体を用いて粒子の成長と含有水分の関係について明らかにした。

2.4 転動造粒法

医薬品製造における特徴ある転動造粒法としては球形顆粒剤の製造をあげることができる。この造粒法によって得られる球形顆粒は一般に緻密で比容積も小さいので、コーティング効率も高く、たとえば腸溶性製剤とするのに都合がよい。

製造法としては2つの方法があり、1つは円筒顆粒機により予備造粒して得た円柱状の顆粒を乾燥せず、マルメライザー®（不二パウダル）を用いて球形化する方法である。著者ら²⁹⁾はこの造粒法について検討を加え、この球形造粒機構が破砕—凝集—表面平滑化の3過程よりなることを確認した。また別法としてある一定の粒度分布のグラニュー糖を転動させ、これに結合剤液を注加ま

たは噴霧し、薬剤粉体を定量的に散布することにより粉末コーティングを行ない、粒子の成長を図る方法である。最近この造粒法の効率化と自動化を意図した造粒機の開発がなされ⁷⁾、遠心流動型造粒機（フロイント産業）が販売されている。主薬の微細化を含めた処方検討と操作条件の選定によって、比較的短時間に高収率で球形顆粒が得られる。

球形造粒とは別に細粒剤や打錠用顆粒を製造するため流動化型混合機（ヘンシェルミキサー®：三井三池製作所、スーパーミキサー®：川田製作所）に薬剤粉体を入れ、混合羽根を高速回転させながら、これに結合剤を加え、粉体を凝集させ造粒する方法が繁用されている。これは攪拌造粒ともいわれるが、広義には転動造粒法の一つとみなし得る。

以上医薬品の製造における造粒について述べてきたが、その内容はごく限られた造粒法についての表面的な紹介にとどまってしまった。詳しくは文末にあげた引用文献にて補っていただきたい。

この分野における造粒については剤型からの主薬の放出のコントロールなど付加価値の大きい、特殊な工夫を活せる部分も多くあるので、これを含めるとまだまだ発展し、期待されるところが大である。

引用文献

- 1) 厚生省薬務局監視指導課監修：“GMP 解説”，薬事日報社（1976）
- 2) 三宅康夫，関口勲：化学工場，**16**（8），41（1972）
- 3) “SCRIP (London)”，No.335, Nov.18, P.12（1978）
- 4) 塩路雄作：粉体工学研究会誌，**14**，282（1977）
- 5) W. Erni, W. A. Ritschel：Pharm. Ind., **39**, Nr., **13**, 284（1977）
- 6) 前川秀幸：“医薬品開発基礎講座18，製剤工学”，津田恭介，野上寿，P.181（1977）
- 7) 船越嘉郎：“造粒便覧”，日本粉体工学会編，P.413，オーム社（1975）
- 8) 前川秀幸，島津吉士，土居義男：薬剤学，**21**，166（1961）
- 9) 大草直也，絹野浩二：薬剤学，**28**，95（1968）
- 10) 数多くある。一例をあげると，内藤俊一：“薬剤学理論と応用”，P.451，広川書店（1969）
- 11) 長谷川淳：薬剤学，**17**，2（1969）
- 12) 松丸秀夫：薬誌，**79**，854（1959）
- 13) 安茂寿夫，成富正温，浅野正道，鈴木肇，赤堀暢子：薬誌，**89**，1996（1969）
- 14) 別所貞雄，富岡穂一，伊藤四郎：薬誌，**89**，1130（1969）
- 15) 前川秀幸，坂元照男，今川寛子：薬剤学，**29**，102（1969）
- 16) Horikoshi, I., N. Takeguchi, M. Mori：Chem. Pharm. Bull., **22**, 327（1974）
- 17) Nakai, Y., S. Nakajima, H. Kakizawa：Chem. Pharm. Bull., **22**, 2910（1974）
- 18) 藤本哲磨：“造粒便覧”日本粉体工学会編，P.146，オーム社（1975）
- 19) 日本火災学会火災委員会編：“化学火災事例集（1）”，P.200，工業調査会（1971）
- 20) 栗田悦郎，森岡正，池上佳彦：薬誌，**80**，721（1960）
- 21) 渡辺純男，水野保彦，豊島昭二：薬誌，**94**，679（1974）
- 22) 西村憲治：月刊薬事，**21**，141（1979）
- 23) 本山示：ケミカル・エンジニアリング，**23**，786（1978）
- 24) Wurster, D. E.：J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., **48**，451（1959）
- 25) Rankell, A. S., M. W. Scott, H. A. Lieberman, F. S.

Chow, J. V. Battista : *J. Pharm. Sci.* **53**, 314 (1964)
 26) Davies, W.L. : *J. Pharm. Sci.*, **62**, 170 (1973)
 27) Thurm, U. : “チューリッヒ国立工科大学博士論文”, 1970

28) 篠田愛信, 那須輝義, 古川征治, 坂下繁, 上杉恵三, 三宅康夫 : 薬剤学, **36**, 83 (1976)
 29) 三宅康夫, 篠田愛信, 古川征治, 上杉恵三, 那須輝義 : 薬剤学, **33**, 161 (1973)

参 考 資 料

飼 料 工 業 に お け る 造 粒

高 山 幸 英*
 Yukihide Takayama

1. 飼料工業における造粒品の意義と分類^{1,2)}

飼料を造粒すれば当然製造コストアップになるばかりか、熱に弱いビタミン類や酵素などの破壊、失活が起こる。また、乾燥不十分の場合にはかびが発生することもある。そのため、あらかじめ微量成分の配合量を増して補償するとか、乾燥を強化するか、または防ばい剤を添加するなどの措置が必要になる。これらのデメリットがあるにもかかわらず、飼料の固型化が伸展した最大の理由は、マッシュ（粉末状）製品に比し造粒製品の方がすぐれた成績をあげ、総合的に有利だからである。採卵鶏

や乳牛の場合はあまり効果がないが、ブロイラー・豚・肉牛など産肉用では著効がある。これは、一般に、ペレット給与の場合、密度増と嗜好性の向上により食下量が増えることと、蒸煮・加熱・加圧などの操作により澱粉の α 化、蛋白質の変性、一部有害成分の破壊、殺虫殺菌などがなされ、飼料効率が改善されるためといわれる。

また、固型化により均質配合となって選り好みができなくなるため、群としての成績が向上することや、食い散らしや空中・水中への飛散ロスが減少することもその一因となっている。さらに、造粒することによりタンクからの流動性がよくなるとか、成分の偏析分離がなくな

表1 造粒操作の分類と造粒品の呼称・性状

造粒の方式	呼 称	形 状	大 き さ (代表径)	適 用 品	
				原 料	製 品
ロ ー ラ 押 出 し 式	キューブ (Cube)	円筒状 角筒状	10~15mm 以上	牧草類	牛・馬・象など
	ペレット (Pellet)	円筒状	2~12mm	アルファルファ・ふすま・牧草・ビートパルプ・油脂粕類など	牛・豚・ブロイラー・成魚・馬・ミンク・実験動物など
	クランブル (Crumble)	不定形の顆粒	3mm程度 以下	油脂粕類など	ブロイラー・稚魚など
スクリュウ 押 出 し 式	EPまたは 膨張ペレット	球形 円状	2~20mm		犬・猫・九官鳥・金魚・錦鯉など
	ソフトペレット (Soft Pellet)	円筒状	3~12mm		牛・馬 (サイレージ用)
シリンダー 押 出 し 式	キューブ (Cube)	円筒状	30~100mm	牧草・稲わらなど	

昭和54年1月12日受理

*日本農産工業(株) (〒221 横浜市神奈川区新浦島町2-2) TEL 045-441-1251