錠剤の製造工程中に発生するキャッピング現象の 解析とその防止方法に関する研究

杉 森 健 一*
Ken-ichi SUGIMORI

1. 研究遂行上感じたこと

錠剤は薬剤粉末を圧縮成形して製造されるが、成形時に錠剤の内部にクラックが発生する場合がある。この現象はキャッピングと呼ばれ、錠剤の製造工程における最も面倒なトラブルの一つとされてきた。キャッピングの発生原因に関しては圧縮時の応力分布説や成形物の弾性回復説など種々の説があったが、いずれも現象を完全に説明し得るものではなく、キャッピングと粉末物性との関係も明確ではなかった。

筆者はキャッピングの発生原因および粉末物性との関係を明らかにしようとして本研究に取り組んだ。最初にキャッピングの発生しやすい粉末と発生しにくい粉末を取り上げ、これらの粉末の物性に何らかの差が見いだせないかと種々検討した。そしてついに粉末の圧縮圧と壁面圧からなる圧縮カーブに差があり、キャッピングの発生しやすい粉末は抜圧後に残留する壁面圧が大きくなる傾向があることを見いだした。これがキャッピングの発生原因を解明する最初のきっかけとなり、本研究における最も大きな感動であった。

本研究で重要な役割を果たしたものに武田薬品工業(株)で開発された「加圧放出型圧縮成形装置」がある。この装置を用いるとキャッピングのない均一な錠剤の成形が可能となるのであるが、この装置のおかげで標

準錠剤を得ることができ、キャッピングの定量的評価が可能となって機構の解明に結びついた。以前に武田薬品工業(株)生産技術研究所所長が「New tool, new result」ということを言われていたのを記憶しているが、まさにその通りだと思った。

2. 主な成果

錠剤の内部に存在するクラックの程度を定量的に表現する方法として、キャッピング率を新しく定義した。

$$\text{キャッピング率} = (F_0 - F) / F_0 \quad (1)$$

ここで F_0 は加圧放出型圧縮成形装置を用いて成形したキャッピングのない標準錠剤の強度(kgf)であり、 F は試料となる錠剤の強度(kgf)である。キャッピングの著しい錠剤ではキャッピング率は1となり、キャッピングのない錠剤では0となる。

キャッピングは臼中の成形物が残留壁面圧により破壊される現象だと考え、粉末のキャッピングしやすさを表す値として、キャッピング指数を新しく導入した。

$$\text{キャッピング指数} = Q_r / P_0 \quad (2)$$

ここで Q_r は圧縮カーブを圧縮圧0に外挿して得られる残留壁面圧(kgf/cm²)であり、 P_0 は円柱状成形物を円柱方向に圧縮破壊して得られる成形物強度(kgf/cm²)である。図1に種々の粉末についてキャッピング指数と実際の錠剤のキャッピング率との関係を示したが、キャッピング指数が1を越える粉末、すなわち残留壁面圧が成形物強度より大きくなる粉末でキャッピングが発生することが明らかとなった。また残留壁面圧は錠剤の形状によって異なり、平面錠剤よりも凸面錠剤の方が大きくなることおよび圧縮圧に比例して増加することも明らかにした。

図1の結果はキャッピングの発生を防止するにはキャッピング指数を1以下にすること、すなわち粉末の結合力を大きくするだけでなく、残留壁面圧を小さく

平成2年3月15日受付

* 日本たばこ産業(株)医薬研究所

(〒227 横浜市緑区梅が丘6-2)

TEL 045-972-7001

<著者紹介>

1966年3月京都大学薬学部卒。

1968年3月同大学院修了。

1968年4月より武田薬品工業(株)製剤研究所および生産技術研究所。

1987年4月より岐阜薬科大学製剤学研究室研究生。

専門：製剤工学、現在マイクロカプセル化技術の応用研究に従事

図1 粉末のキャッピング指数と錠剤のキャッピング率の関係

することも重要であることを意味しているが、実際にキャッピング性を有する錠剤の製造においては、残留壁面圧を低下させる賦形剤を添加することにより、キャッピングの発生が防止できることを明らかにした。

また図2, 3に示したように、薬剤粉末に結合剤を添加する場合に、粉末の結合力は結合剤の添加方法によって異なり、微粒化して添加するほど結合力が向上する性質があるのに対して、残留壁面圧は添加の方法には依存せず、添加した量のみに依存することを見出し、残留壁面圧を低下させる性質を有する結合剤を、湿式造粒法等で微粒化して添加することが、キャッピングの防止には有効であることを明らかにした。

さらに湿式造粒の際に使用する結合剤の溶媒に、薬物を溶解しやすく、薬物との親和性の高い溶媒を少量使用して、流動層造粒法または噴霧乾燥法で造粒すれ

図2 成形物の結合強度の結合剤添加方法依存性
(薬物：ブセチン、結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース)

図3 残留壁面圧の結合剤添加方法依存性
(薬物：ブセチン、結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース)

ば、粒子の表面が結合剤で薄く被覆された状態となり、成形性が著しく向上することも明らかにした。

3. 研究を終えた感想

本研究によりそれまで明確でなかったキャッピングの発生原因およびその防止方法が基本的に解明され、錠剤の製剤設計や製造方法をより合理的なものに発展させていく上で、しかるべき寄与をしたと思っている。

しかし本研究でキャッピング現象のすべてが解明された訳ではなく、多くの課題が未解決のまま残されている。たとえばキャッピングの発生原因である残留壁面圧が、粉末のいかなる物性に依存しているのかということは非常に興味のある問題である。またキャッピングの圧縮速度による影響を解明することも実用的には重要な課題である。さらにキャッピングとは別に、錠剤の圧縮成形時に粉末が臼や杵に付着するスティッキング現象も、根本的な解明が期待されている重要な課題である。機会があればこれらの問題の解明にも取り組みたいと思っている。

本研究を遂行し、まとめるにあたっては、岐阜薬科大学川島嘉明教授をはじめ同大学の製剤学教室の方々、武田薬品工業(株)生産技術研究所の所長および同研究所の幹部の方々、さらに船越嘉郎京都粉体技術研究所所長に非常にお世話になった。深く感謝している。

(学位授与は1989年12月、岐阜薬科大学)