薬剤粉末の圧縮成形性に及ぼす造粒方法の影響

Effects of Granulation Methods on Compressibility of Pharmaceutical Powders

杉 森 健 一*, 川 島 嘉 明**, 竹 内 洋 文**, 日 野 知 証**
Ken-ichi SUGIMORI, Yoshiaki KAWASHIMA, Hirofumi TAKEUCHI, Tomoaki HINO

丹 羽 敏 幸**, 大 野 早 百 合*, 森 章 一***
Toshiyuki NIWA, Sayuri OHNO, Shoichi MORI

Key Words : Granulation, Compressibility, Tablet, Acetaminophen,
Ascorbic Acid

1. 緒 言

錠剤は医薬品製剤の中では最も多く生産されている代表的な製剤であり、薬剤粉末を圧縮成形して製造される。薬剤粉末の圧縮成形においては粉末が十分な結合力を有していると共に、圧縮成形時に錠剤内部にキャッピングと呼ばれるクラックが発生しないように均一に成形されることが必要である。筆者らは圧縮成形時のキャッピング現象は臼中での残留壁面圧による成形物の破壊現象であり^{1,2)}、粉末の均一成形成には粉末の結合力を向上させると共に残留壁面圧を小さくすることが重要であることを明らかにしてきた^{3,4)}。さらに残留壁面圧を低下させる高分子状の結合剤を、湿式造粒法を用いて微粒状にして添加することが、粉末の均一圧縮には有効であることも明らかにした⁵⁾。錠剤の製造に比較的多く用いられる湿式造粒法は高速攪拌

法と流動層造粒法であり、最近は噴霧乾燥法の利用も検討されている。本研究はこれらの造粒方法の違いが造粒物の圧縮成形性にいかなる影響を及ぼすかを明らかにしようとしたものである。

粉末の組成が同じでも造粒方法が異なれば、錠剤の成形性が異なるということは一般によく知られた事実であるが、粉末の湿式造粒においては結合剤を溶解する溶媒の種類や量も造粒物特性に影響をおよぼすと考えられる。本研究においては、結合剤溶媒の影響を考慮しながら造粒方法の違いによる錠剤の成形性を比較して解析した。

2. 実験方法

薬剤粉末として水に難溶性のアセトアミノフェン(大和化学工業)と水に易溶性のアスコルビン酸(武田薬品工業)を用いた。結合剤にはHPC-L(低粘度ヒドロキシプロピルセルロース, 日本曹達)の水溶液を用いた。HPC-Lの真密度は 1.17g/cm^3 であった。薬剤粉末に対するHPC-Lの添加量は、いずれの造粒方法においても固形物比で全体の3%量とした。

高速攪拌造粒には4枚羽根を有する内径95mmの円筒状容器を用い、25gの粉末を1300rpmで4分間攪拌して造粒した。造粒物は $710\mu\text{m}$ のスクリーンを通した後 40°C で8時間通気乾燥した。流動層造粒には小型流

平成2年3月8日受付

第27回粉体に関する討論会(1989年10月, 千葉)にて講演

* 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

** 岐阜薬科大学(〒502岐阜市三田洞東5-6-1)
TEL 0582-37-3931

*** 武田薬品工業(株)製剤技術部
(〒532大阪市淀川区十三本町2-17-85)
TEL 06-300-6519

動層造粒機(STREA-1, 富士産業)を用い, 粉末量 400g, 送風温度80℃, 送風量 45m³/h, 結合剤溶液の添加速度 12ml/min, 二流体ノズルのスプレー空気量 24ml/minで造粒した。造粒終了後排気温度が50℃になるまで流動を続けて乾燥した。噴霧乾燥には小型噴霧乾燥機(直径 1m, 岩井機械工業)を用い, 入口温度約200℃, チャンバー内温度約100℃, 出口温度約80℃, アトマイザー回転数約20000rpm, 液の送り速度約50g/minでスプレーした。造粒物の表面は走査型電子顕微鏡(JSM-T330A, 日本電子)で観察した。

得られた造粒物を, 前もって相対湿度15%のデシケーター中に12時間以上保存して水分量を調整した後, 手動の油圧式圧縮装置(理研精機)で錠剤に圧縮成形した。臼は内径8mm, 杵は平面のものをを用い, 錠剤の重量は200mgとした。臼の内壁面と杵には少量のステアリン酸マグネシウムを添付して粉末の付着を防いだ。得られた錠剤は再び相対湿度15%のデシケーター中に12時間以上保存して調湿した後, 強度を測定した。

錠剤の強度の測定にはレオロボット(KA-300, 協和精工)を用い, 錠剤を直径方向に圧縮してその破壊強度 F [N]を求めた。錠剤の引張り強度 σ_t [MPa]は式(1)⁶⁾を用いて計算した。

$$\sigma_t = 0.02F/\pi DT \quad (1)$$

ここで D , T は錠剤の直径[cm]および厚み[cm]である。3~5個の錠剤の測定値を平均した。

3. 実験結果および考察

3.1 原料粉末の特性

表1にアセトアミノフェンおよびアスコルビン酸の平均粒子径, 粒子真密度, 20℃における水への溶解度を示した。アスコルビン酸は非常に水に溶け易く, アセトアミノフェンの25倍の溶解度を示す。表2にこれ

表1 原料粉末の特性

	Particle size [μm]	Particle density [g/cm ³]	Solubility in water [g/100ml]
Acetaminophen	40	1.29	1.3
Ascorbic acid	15	1.65	32.6

表2 原料粉末による錠剤の引張り強度(MPa)

	Ordinary method		Loaded ejection method	
	100MPa	200MPa	100MPa	200MPa
Acetaminophen Capped	Capped	Capped	0.35	0.60
Ascorbic acid Capped	Capped	Capped	0.61	1.32

らの原料粉末を錠剤に圧縮成形した場合の強度を示した。いずれの粉末も通常の圧縮成形法ではキャッピングが発生して成形することはできず, 錠剤強度を測定することはできなかった。しかしこれらの粉末も, 錠剤を弱い圧力で圧縮しながら臼中から放出する加圧放出法^{2,7,8)}で成形すれば, キャッピングのない錠剤を得ることが可能となる。表2にはこうして得られた錠剤の引張り強度の値を示した。通常, 錠剤は少なくとも3MPa程度の引張り強度が必要であるが, この値と比較すれば表2の粉末はかなり小さな値を示す。すなわち, これらの粉末は残留壁面圧に対して粉末の結合力が小さいために, 著しいキャッピング性を示すものと推定された。

3.2 アセトアミノフェン造粒物の特性

アセトアミノフェンを高速攪拌法, 流動層造粒法, 噴霧乾燥法の3種の方法で結合剤の溶媒である水の量を種々に変えて造粒し, 造粒物の特性を比較した。水の量は粉末重量に対する水の容量[ml/g]として表した。造粒が可能な水の量は造粒方法によって限定されており, 高速攪拌法では, 最適の水の量は0.16ml/gであった。流動層造粒法は, スプレーが可能な結合剤溶液の粘度で水の下限值が決まり, 下限値は約0.5ml/gであった。噴霧乾燥法では, 懸濁液の流動性で溶媒量の下限值が決まり, 2ml/g以上の水を必要とした。得られた造粒物の粒子径は造粒方法によって異なり, 高速攪拌法が最も大きく(約600μm), 噴霧乾燥法が最も小さかった(80~90μm)。しかし使用した結合剤溶媒である水による影響はあまりなかった。

これらの造粒物を錠剤に圧縮成形してその強度を測定し, 図1にその結果を, 使用した水の量に対してプロットした。錠剤強度は高速攪拌法<流動層造粒法<噴霧乾燥法の順に高くなる傾向を示したが, 使用した結合剤の溶媒である水の量との関係でみると, 造粒物

図1 アセトアミノフェン錠剤の引張り強度

図2 アセトアミノフェン錠剤の空隙率と引張り強度の関係

の結合性は造粒方法には依存せず、使用した水の量に一義的に依存しており、水の量を増すにつれて結合性が僅かに増大する傾向を示した。錠剤はすべて相対湿度15%のデシケーター中で調湿しているため、錠剤の含有水分量は同一と考えられ、このような結合強度の変化は、水の量を多くするほど結合剤が微細になって、広く均一に分布することに起因していると考えられた。また、アセトアミノフェンを結合剤溶液に分散してこれを噴霧乾燥しても、造粒物の圧縮成形性は特別には向上しないことも明らかになった。

アセトアミノフェン錠剤の空隙率と引張り強度の関係を図2に示した。図2の結果から、空隙率が同じ点で強度を比較しても、高速撹拌法<噴霧乾燥法<流動層法の順に強度は高くなっていることが明らかとなった。空隙率の同じ点では粒子間の接触点数も同じと考えられるから、一接触点当りの結合強度が、使用した水の量の増加と共に増加していることを示している。これは結合剤が広く分布するために、接触点に結合剤が存在する確率が高くなるためと考えられる。図2の結果は圧縮圧が大きくなって空隙率が0に近づくにつれ、造粒方法の違いによる錠剤強度の差が少なくなること示している。このことは圧縮の進行と共に結合剤が展延していることを示唆している。

3.3 アスコルビン酸造粒物の特性

アスコルビン酸をHPC-L水溶液を用いて造粒した場合は、造粒可能な水の量は高速撹拌法では0.1ml/gであり、噴霧乾燥法では0.4~0.5ml/g以上であった。いずれもアセトアミノフェンより水の量がかなり少ないのは、アスコルビン酸が水に溶解するためである。噴霧乾燥法で結合剤の溶媒に、アスコルビン酸の溶解しないジクロロメタンを用いた場合は、1.5ml/g以上のジクロロメタンを必要とした。得られた造粒物の粒子径は高速撹拌法と流動層造粒法がほぼ同等の粒度を

示し(300~500 μ m)、噴霧乾燥法はかなり小さい値を示した(50~60 μ m)。粒子径におよぼす水の量の影響は大きくなかった。

これらの造粒物を錠剤に圧縮成形した場合の、引張り強度の測定結果を図3に示した。アスコルビン酸の場合は錠剤強度は造粒方法により著しく影響を受けることが明らかとなった。流動層造粒法と0.4~0.5ml/gの水を用いて噴霧乾燥した造粒物は、他に比べて著しく高い強度を示した。高速撹拌法による造粒物は他の方法に比べて著しく低い値を示した。これは結合剤溶液の粘度が高く、結合剤が均一に分布しないためと考えられた。噴霧乾燥法では水の量が増すにつれて強度が著しく低下し、流動層造粒法では0.5ml/g以上の水の量で、水の量の増加と共に強度が僅かに低下する傾向を示した。いずれの造粒法でも水の量の増加と共に強度が低下するのは、結合剤溶液にアスコルビン酸が溶解し、乾燥時に結合剤と混ざり合って析出し、HPC-Lの結合力を低下させるためと考えられる。流動層造粒法の場合には、粒子表面に付着した結合剤溶液は短時間のうちに乾いてしまうため、アスコルビン酸の溶解量は少なくなり、低下の程度は大きくならないものと考えられる。なお、流動層造粒法で水の量を0.3ml/gに減らせば急激に強度が低下するのは、結合剤溶液の粘度が増して、スプレーが著しく不均一になるためである。

錠剤の強度におよぼす結合剤溶液への薬物の溶解の影響を明らかにする目的で、HPC-Lの溶媒にアスコルビン酸が全く溶解しないジクロロメタンを用いて、噴霧乾燥法で造粒したときの強度も測定した。結果を図3にあわせて示した。溶媒の量の影響はほとんど認められなかったが、引張り強度の値は流動層造粒法や水の量を少なくした噴霧乾燥法より低い値を示した。

図3 アスコルビン酸錠剤の引張り強度

図4 アスコルビン酸錠剤の空隙率と引張り強度の関係

これは結合剤溶媒への薬物の溶解が単純に強度の低下のみに結びついているものではなく、使用する溶媒量が少ない場合には造粒物の結合性を高める働きを示している。

図4にアスコルビン酸錠剤の空隙率と引張り強度の関係を示した。粒子間の接触点数が同一であると考えられる同一の空隙率の値のもとで比較しても、図3と同様の傾向が観察された。このことは図3の成形性の違いは、単位接触点当りの結合力の差に起因していることを意味しており、結局は結合剤の分布の均一性に起因していることを示している。なお、アスコルビン酸造粒物の場合も、空隙率が0に近くなると造粒方法による強度の差が少なくなる傾向があることが明らかとなり、この場合も圧縮により結合剤が展延する傾向があると考えられた。ただし結合剤溶媒にジクロロメタンを用いた場合は、直線の切片が水の場合より低い値を示し、結合剤の溶媒が変わることにより粒子表面への結合剤の付着状態が変化するものと考えられた。

3.4 造粒方法による結合剤分布状態の違い

粒子表面上の結合剤の存在状態を確認するため、造粒物の表面を走査型電子顕微鏡で観察した。図5に結果を示した。アセトアミノフェンに関しては、高速撹拌法で得た造粒物は、高粘度の結合剤液滴のまわりにアセトアミノフェンの結晶がそのままの形で付着している様子が観察された(A-1)。流動層造粒法の場合は、結晶の表面に部分的に結合剤が存在している様子が観察された(A-2)。噴霧乾燥法で作成した顆粒も結合剤が結晶全体を被覆していることはなく、結晶の表面に点在している様子であった(A-3)。このことは粉末を結合剤溶液に懸濁した後にこれをスプレーして乾燥する噴霧乾燥法でも、結合剤は必ずしも結晶の表面全体

図5 造粒物の電子顕微鏡写真

を被覆するものではなく、結晶表面の結合剤溶液は乾燥過程で局在化してしまう傾向があることを示唆している。

アスコルビン酸の場合は、高速撹拌法による造粒物はアセトアミノフェンと同様に結合剤液滴のまわりに結晶がそのままの形で付着している様子が観察された(B-1)。流動層造粒法では、結合剤が結晶の一部を溶かしながら結晶の表面を薄く覆っている姿が観察された(B-2)。噴霧乾燥法で結合剤の溶媒に少量の水を用いた場合は、流動層造粒法と同様に結晶の一部が溶解、結合剤が結晶表面を薄く被覆している様子が観察された(B-3)。これらのことから流動層造粒法および少量の水を用いた噴霧乾燥法で、アスコルビン酸造粒物の成形性が著しく改善されるのは、結晶の表面が僅かに溶解、結合剤が結晶の表面全体を薄く被覆するためであることが明らかとなった。また、噴霧乾燥法で水の量を増やすと、アスコルビン酸の結合剤溶液への溶解の程度が増加する様子が観察された(B-4)。さらに、噴霧乾燥法で溶媒にジクロロメタンを用いた場合は、アスコルビン酸の結晶の溶解は認められないが、結合剤が結晶表面全体を被覆することはなく、点在して付着することが明らかになった(B-5)。こうした結合剤の分布の不均一性がこの造粒物の成形性の上昇の程度を不十分にしている原因となっていると考えられる。

4. 結 言

本研究の結果、造粒操作により粉末の圧縮成形性を最大限に向上させるには、粉末粒子の表面を結合剤で薄く被覆することが重要であることが明らかとなり、そのためには粉末粒子が結合剤溶液に溶解し易いなど、結合剤溶液と粉末粒子表面との親和性が十分に高いことが必要であるということも明らかとなった。しかし一方では、結合剤溶液への粉末粒子の多量の溶解は、結合剤の結合力を低下させる役割を果たすことから、粉末粒子を溶解し易い溶媒を最少量用い、粉末粒子の溶解の程度を最少にして、なおかつ結合剤が粒子表面

全体に均一にコーティングされるような方法で造粒することが、成形性の向上には有効であると結論づけられた。

本研究においては、アセトアミノフェンのような難溶性薬物については成形性を著しく向上させる造粒方法は見いだせなかったが、水溶性薬物であるアスコルビン酸の場合は、少量の水を用いた流動層造粒法と、少量の水を用いた噴霧乾燥法が成形性を著しく向上させる優れた方法であり、キャッピングの防止にも有効であることが明らかとなった。特に噴霧乾燥法は連続的に造粒することが可能であることから、大量生産には有効な造粒方法であると考えられる。

引 用 文 献

- 1) Sugimori, K., Y. Kawashima and S. Mori: *Powder Technology*, **58**, 259 (1989)
- 2) Sugimori, K., Y. Kawashima and S. Mori: *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 458 (1989)
- 3) 杉森健一, 川島嘉明, 森章一: 粉体工学会誌, **25**, 371 (1988)
- 4) Sugimori, K., Y. Kawashima and S. Mori: *Advanced Powder Technol.*, **1**, 25 (1990)
- 5) Sugimori, K., Y. Kawashima and S. Mori: *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1064 (1989)
- 6) Fell, J. T. and J. M. Newton: *J. Pharm. Sci.*, **59**, 688 (1970)
- 7) 船越嘉郎, 梶浦武彦, 麻生川達雄: 材料, **18**, 547 (1969)
- 8) 船越嘉郎: 材料, **24**, 673 (1975)

新しい言葉

古い言葉

ラマン分光法(1)

物質からの散乱光をプリズムで分光すると、入射光とは違う波長の弱い光が認められる。この微弱な散乱光のスペクトル線の振動数は、 ν_0 , $\nu_0 \pm \nu_1$, $\nu_0 \pm \nu_2$ ……の関係にあることがわかる。入射光と同じ振動数 ν_0 の光散乱をレイリー散乱, $\nu_0 \pm \nu$ ($\nu > 0$) を与える光散乱をラマン散乱(あるいはラマン効果)と呼び、入射光とラマン散乱光の振動数の差 $\pm \nu$ をラマンシフトという。このラマンシフトは物質固有の量であり、物質を構成している原子や分子の種々の運動状態(回転, 振動等)および電子状態に対応するエネルギー準位に関係する。

ラマン散乱に関する最初の論文は、1928年に“A New Type of Secondary Radiation”という題目で、インド科学振興協会の C. V. Raman と K. S. Krishnan の連名により Nature に発表された。この論文は、当時の多くの研究者の強い関心を呼び、最近の高温超伝導体で起こったあのフィーバーに匹敵するものとなり、それからわずか2年後の1930年に Raman に対してノーベル物理学賞が授与された。ただ、ラマン散乱は、レイリー散乱と比べるときわめて能率が悪く、1000万個の入射光子に対して1個の割合でしか起こらないため、1960年代にレーザーが光源として実用されるまでは、ラマン分光法は物理学や物理化学等の限定された分野でしか用いられていなかった。しかしながら、レーザーの出現により、「ラマン分光のルネッサンス」と呼ばれる時代が到来し、様々な分野における研究が急速に発展し、現在では、分析化学、固体物性、有機化学、生化学、さらに医学へと多方面に利用されるようになっている。(詳細については、浜口他編, 学会出版センター“ラマン分光法(日本分光学会 測定法シリーズ17)”や北川他著, 化学同人“ラマン分光学入門”等を参照して下さい。)(名古屋工業大学 高橋 順一)