乳糖の結晶転移による固形化粉ミルクの硬度への影響

柴田満穂,^{*,a} 大坪和光,^a 大原三佳,^b 尾前里佳,^b 丹羽敏幸,^b 檀上和美^bEffect of Crystalline Metastasis of Lactose on Hardness
of Compressed Baby Milk PowderMitsuho Shibata,^{*,a} Kazumitsu Otsubo,^a Mika Ohara,^b
Rika Omae,^b Toshiyuki Niwa,^b and Kazumi Danjo^b^aProduction Technology & Engineering Department, Food Technology Research Labs., R&D Division,
Meiji Co., Ltd.; 540 Naruda, Odawara 250-0862, Japan; and ^bFaculty of Pharmacy,
Meijo University; 150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan.

(Received July 9, 2012; Accepted August 20, 2012)

The purpose of this study was to examine the relationship between the crystalline metastasis of lactose, which is a main component baby milk powder, and the hardness of baby milk powder compressed by humidification followed by drying. Because baby milk powder is manufactured using a spray dryer, lactose in compressed baby milk powder exists in an amorphous (solid dispersion) form. X-ray diffraction measurement showed that this amorphous lactose metastasized to β -form crystalline lactose, and thereafter metastasized to the α -form during the humidification-drying process. As a result of this crystalline metastasis, the hardness of the compressed baby milk powder increased, and then decreased. Furthermore, scanning electron microscopy (SEM) showed bridging structures between the particles increased and then decreased during the humidification-drying process. This showed that bridging structures between the particles produced by crystalline metastasis of lactose as a result of the humidification-drying process, which leads to an increase in the hardness of the compressed baby milk powder. These results show that the necessary degree of hardness of the porous compressed baby milk powder (necessary for packaging and transportation) resulted from the humidification-drying process.

Key words—compressed baby milk powder; crystalline metastasis; hardness; crystalline lactose; amorphous; humidification

緒 言

医薬品の分野では、口腔内崩壊錠を調製する際に糖類を用いることが多い。非晶質糖類は成形性がよく口腔内において速やかに崩壊する特性を有するものがあり、口腔内崩壊錠の設計にはよく用いられる。結晶性の糖と非晶質の糖を混合して圧縮成形して吸湿乾燥を行うと、非晶質糖が結晶化することにより錠剤強度が増し、崩壊性もよいものが得られる報告がある。¹⁻³⁾ 小島ら⁴⁾は、非晶質マルトースとマンニトールを混合して加湿処理すると非晶質マルトースが結晶化して圧縮成形がよくなることを報告している。

本研究で用いた乳児用調製粉乳（粉ミルク）は顆粒状のものが主流であったが、近年、付加価値を高めた固形化粉ミルクの製造法が注目されている。固形化粉ミルクの製造法としては、粉ミルクを低圧圧縮力で成型した後、加湿及び乾燥して表面のみを硬化する方法⁵⁻⁸⁾である。この方法により製した錠剤型粉ミルクは、輸送等の衝撃には耐え、使用する際に容易に溶解し、素早く幼児に飲ませることができる。

先に筆者らは、錠剤型粉ミルクの物性について、特に錠剤の硬度は吸湿と乾燥により粒子間において固体架橋の増加が起り、錠剤硬度が増大したことを報告⁹⁾した。しかし、錠剤強度の増大の元となる固体架橋が何に起因するかについては、報告することができなかった。そこで、今回は固体架橋の原因となる因子の解明と錠剤硬度の関係について有益な

The authors declare no conflict of interest.

^a株式会社明治技術開発研究所, ^b名城大学薬学部

*e-mail: mitsuho.shibata@meiji.com

知見が得られたので報告する.

実験方法

1. 試料 噴霧乾燥法により製造された市販の粉ミルクを使用した. この粉ミルクは顆粒状 (平均粒子径は約 $250\ \mu\text{m}$) であり, 組成は脂肪 25%, タンパク質 11.7%, 炭水化物 58.3% (このうち乳糖 51%), ミネラル 2.2% である. なお, 粉ミルクの他の添加剤は使用していない.

2. 試薬 α 乳糖一水和物 (和光純薬工業製 試薬特級), 及び, β 乳糖無水物 (関東化学製 試薬特級) は市販品を使用した.

3. 結晶乳糖の定量用標準混合物の調製 粉ミルク, 及び, α 乳糖一水和物 (以降, α 乳糖) 又は β 乳糖無水物 (以降, β 乳糖) を Table 1 に示した質量比で計りとり, ビーカー内でスパーテルを使用して, 粉を擦り潰さないように注意深く混合して標準混合物を調製し, 結晶の定量に対する検量線の作成に用いた.

4. 粉ミルクの成形体の調製 圧縮成形性測定装置 (タブフレックス, 岡田精工㈱) を用い, 直径 20 mm の臼に粉ミルク約 1.8 g を充填したのち, 3.2 MPa で圧縮成形した. 成形体を 97% RH に調湿したデシケーター中 60°C に所定の時間静置して加湿した. その後, 60°C で 5 分間乾燥した.

5. 粉末 X 線回折による結晶性の測定 加湿乾燥前後の成形体表面の結晶性を, 粉末 X 線回折装置 (Smart Lab, ㈱リガク) にて測定した. なお, 試料を回転させて測定ができる専用アタッチメント (ASC-6, ㈱リガク) を用いた. X 線には $\text{CuK}\alpha$, Ni フィルターを用い, 電圧 30 kV, 電流 20 mA, 走査速度 $2^\circ/\text{min}$ の条件で回折強度を測定した. 結晶乳糖の定量では, ステップスキャン法 (ステップ

間隔 0.02°) にて得た回折パターンを, 平滑化とバックグラウンド除去処理してピーク面積を求めた.

6. 錠剤硬度試験 錠剤硬度計 (PC-30, 岡田精工㈱) を用い, 成形体 5 個について破断試験を行った.

7. 走査型電子顕微鏡 (scanning electron microscope; SEM) 加湿乾燥前後の錠剤をオートファインコータ (JFC-1600, 日本電子㈱) により, 30 mA, 90 秒の条件で白金コーティング処理した. その後, SEM (JSM-6060, 日本電子㈱) を使用して, 加速電圧 7 kV, 100 倍で観察した.

結果と考察

1. 成形体の加湿乾燥前後の結晶性 成形体の加湿乾燥前後による結晶性の変化を Fig. 1 に示した. 粉ミルクは噴霧乾燥造粒法で調製された造粒品であり, この造粒品を圧縮して得られた成形体も Fig. 1 b) に示したように, 結晶性が非常に小さく非晶質に近いものであることを示唆した. 一方, この錠剤を加湿したのち乾燥させた場合, Fig. 1 a) に示したように, 加湿 1 時間後乾燥させると, 多くの回折ピークが観察され, 結晶化していることが判明した. すなわち, 従来から報告¹⁰⁾されているように, 吸湿させて乾燥させることにより非結晶であったものが結晶化することが明らかになった.

β 乳糖, 及び, α 乳糖の回折パターンを Fig. 2 に示した. とともに 20° 付近に複数の大きなピークと 10.5° , 12.5° にそれぞれの結晶形で特徴的なピークが観察された. Figure 1 で示した粉ミルクの加湿後の成形体の回折パターンには, 10.5° と 12.5° にピー

Fig. 1. Powder X-ray Diffraction Patterns of Compressed Baby Milk Powder

Table 1. Composition of Physical Mixture

Content of Crystal Lactose [%]	Crystal Lactose [g]	Milk Powder [g]
5	2.5	47.5
10	5	45
20	10	40
40	20	30
50	25	25
60	30	20

クがみられたことから、加湿乾燥により β 型結晶乳糖無水物と α 型結晶乳糖一水和物が含まれていることがわかった。

2. 成形体表面中の結晶乳糖の定量 加湿乾燥した成形体の粉末 X 線の回折パターン（平滑化とバックグラウンド処理済み）を Fig. 3 に例示した。これより、 10.5° (β 乳糖に相当) と 12.5° (α 乳糖に相当) のピークの面積が良好に測定できると考えられた。Figure 4 に結晶乳糖の配合量とのピーク面積との関係を示した。 10.5° と 12.5° とともに結晶乳糖の配合量とピーク面積との間に、ほぼ原点を通る直線性が得られた。以上より、既知濃度の結晶乳糖を含んだ標準混合物と加湿乾燥した成形体の 10.5° 、 12.5° のピーク面積から、成形体表面中の結晶乳糖の定量が可能であると考えられた。

3. 成形体の加湿乾燥による硬度の変化 先に筆者らは粉ミルクを圧縮成形した錠剤の加湿乾燥による錠剤硬度の変化について報告⁹⁾した。今回は、成形体硬度に及ぼす加湿時間の影響について検討を

行うと同時に、粉ミルクの結晶転移との関連性について調べた。

加湿時間と成形体の引張強度の関係を Fig. 5 に示した。引張強度は加湿時間の増加に伴って増大し、加湿が 1 時間において最大となり、その後、加湿時間が長くなるにしたがい低下した。

成形体を加湿乾燥すると、粒子接点において固体架橋を形成することは前報⁹⁾で述べた。加湿時間が異なる成形体表面の固体架橋の様子を SEM により観察して Fig. 6 に示した。100 倍での観察結果から、加湿乾燥前の成形体表面の粒子間では隙間があり、架橋はみられなかった。加湿 0.5 時間で、粒子間の隙間は減少と架橋がみられ、加湿 2 時間でこの傾向は強くなった。加湿 8 時間では、粒子同士の架橋は減少し、粒子の形状が明瞭にみられた。固結により粒子間で固体ブリッジを発生することで硬度が増大することが知られている¹¹⁾が、本報告において

Fig. 2. Powder X-ray Diffraction Patterns of Crystal Lactose

Fig. 3. Powder X-ray Diffraction Pattern of Compressed Baby Milk Powder for Calculating Peak Area

Fig. 4. Correlation between Crystal Lactose Contents in Physical Mixture and Peak Area of Powder X-ray Diffraction

も、粒子同士の架橋の程度と Fig. 5 の硬度の推移との相関がみられた。特に、加湿が進み硬度が低下する原因について、架橋の程度が関係することがわかった。

4. 加湿時間と成形体表面の結晶乳糖量との関係

前述の回折角 $2\theta=10.5^\circ$ (β 乳糖), $2\theta=12.5^\circ$ (α 乳糖) でのピーク面積を求める方法により、各加湿時間での結晶乳糖の生成量を測定した結果を Fig. 7

Fig. 5. Effect of Humidification Time on Hardness of Compressed Baby Milk Powder

に示した。加湿時間に伴い非結晶乳糖からの結晶化が進行し、1時間で乳糖の全量が結晶化した。その後、結晶乳糖の量の変化はみられなかった。なお、粉ミルク中の乳糖含量は51%である。

5. 加湿乾燥による固化粉ミルク表面の結晶乳糖の転移と硬度との関係 加湿時間による α 乳糖と β 乳糖の含有量の変化を Fig. 8 に示した。加湿前の成形体の乳糖は非結晶であり結晶はみられない

Fig. 7. Effect of Humidification Time on Total Amount of Crystal Lactose of Compressed Baby Milk Powder

Fig. 6. Scanning Electron Micrographs of Surface of Compressed Baby Milk Powder ($\times 100$)
Humidification Time: 0 h, 0.5 h, 2 h, 8 h.

Fig. 8. Effect of Humidification Time on Crystalline Metastasis of Lactose of Compressed Baby Milk Powder
Crystal form: ●, α; ▲, β. Hardness: □.

が、加湿乾燥すると加湿の初期ではβ乳糖が増加し、1時間で全量がβ乳糖となった。さらに加湿が進むとβ乳糖が減少し、その分α乳糖が増大し、最終的には全量がα乳糖となった。これは、溶解度の違い(β乳糖がα乳糖よりも溶解度は高い)に起因していると考えられ、粉ミルク中で非結晶乳糖からβ乳糖へ転移し、さらに加湿が進むとβ乳糖からα乳糖への転移が起こることが確認できた。

一方、硬度は乳糖の転移と相関性がみられた。すなわち、硬度の増大と非結晶乳糖からβ乳糖への結晶化と相関しており、硬度の低下とβ乳糖の減少、α乳糖の増加が相関していた。この乳糖の転移の挙動とFig. 6のSEM観察での粒子間の架橋との間に相関性がみられたことから、非結晶乳糖がβ乳糖へ転移し固体架橋が形成され、さらに加湿するとα乳糖へと転移し固体架橋部が収縮して、架橋は破断されるため加湿乾燥後の成形体の硬度が低下したものと推察した。

結 論

前報⁹⁾で市販の粉ミルクを低圧縮力で圧縮成形し、加湿乾燥処理で成形体の粒子間で架橋を形成し、硬度が増大することを報告した。本研究では、

SEM観察で加湿乾燥処理による成形体表面の変化を調べるとともに、粉末X線回折法で粉ミルクの主成分である乳糖の結晶性と硬度との関係について調べた。

結果から、他成分の影響の少ない低角側で、結晶乳糖固有の回折角のピークを見出し、ピーク面積と乳糖含量との間に直線性がみられたことから、成形体表面の結晶乳糖の含有量の測定に用いた。加湿乾燥処理で成形体表面の粒子同士の架橋が増加し、硬度は増大した。また、非結晶乳糖がβ乳糖へと転移して硬度は増加し、さらに加湿するとα乳糖へと転移して硬度は減少した。このことから、粉ミルクの圧縮成形体を適度に加湿したのち、乾燥する処理により、比較的疎な構造を持った成形体にある程度の硬度を付与できることが示唆された。

REFERENCES

- 1) Vromans H., Bolhuis G. K., Lerk C. F., Kussendrager K. D., Bosch H., *Acta Pharm. Suec.*, **23**, 231-240 (1986).
- 2) Sugimoto M., Matsubara K., Koida Y., Kobayashi M., *Pharm. Dev. Tech.*, **6**, 487-493 (2001).
- 3) Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Jpn. Patent, Tokyo Koho 4196417 (2008).
- 4) Kojima H., Sako K., *Foods Food Ingredients J. Jpn.*, **210**, 391-401 (2005).
- 5) Meiji Dairies Corporation, Jpn. Patent, Tokyo Koho 4062357 (2008).
- 6) Meiji Dairies Corporation, Jpn. Patent, Kohyo Koho 2009-521906 (2009).
- 7) Meiji Dairies Corporation, Kokusaikoukai Koho WO2011/158480 (2011).
- 8) Toyoda I., Shibata M., *Kagaku to Seibutsu*, **47**, 506-510 (2009).
- 9) Shibata M., Otsubo K., Nakane S., Niwa T., Danjo K., *Yakugaku Zasshi*, **131**, 1503-1507 (2011).
- 10) Ezaki S., Sugiyama M., *Nihonengakukaishi*, **14**(4), 199-211 (1960).
- 11) Coble R. L., *J. Am. Ceram. Soc.*, **56**, 461-466 (1973).