粉体医薬品の充填性 (第 1 報) 硬カプセルへの充填 その 1

渡辺純男, 豊島昭二

エーザイ株式会社技術研究所¹⁾

Filling Property of Pharmaceutical Powders. I. Filling into Capsule. (1)

SUMIO WATANABE and SHOJI TOYOSHIMA

Research Laboratories of Technological Development, Eisai, Co., Ltd.¹⁾

(Received October 19, 1973)

A weight variation of powders filled in capsule by the screw-auger filling machine was examined and it became apparent that weight variation of the powder filling a capsule depended on porosity of the powder filling the capsule and this relationship was found to be expressed by the following equation:

$$\log \frac{\sigma_{w_F}}{\bar{W}_F} = n \log \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} + \log k$$

where σ_{w_F} is the standard deviation of weight of a powder filled in a capsule, $\bar{W}_F$ is the average weight of a powder filled in a capsule, ε , the porosity of the powder filled in a capsule, ε_0 , the porosity of the powder filled in a capsule to the utmost limit, and n and k are coefficients of a powder.

固体製剤を製造する工程の中に、粉体を容積で計る操作が種々みられる。例えば、打錠工程の臼への粉体の充填、カプセル工程のカプセルへの粉体の充填、分包工程における、“マス”への粉体の充填などである。

これらの工程における充填重量の“バラツキ”は、製品の重量の“バラツキ”に直接結びつく、もし、これらが良好でないと、その製剤は、服用の計量単位として望ましい精度を失うことになる。このように工程内の充填重量の“バラツキ”は、きわめて重要であるが、これに関する研究報告は、きわめて少ない。

そこで、本報では、この充填性について、固体製剤の中で比較的充填重量の“バラツキ”が大きいスクリーオーガータイプの充填機を使用して、カプセルに粉体を充填するときの充填重量の“バラツキ”について 2, 3 の検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

実 験 方 法

1) 試料 粉体——Table I に示す粉体を使用した。

カプセル——日本薬局方カプセル, 0 号 (内容積 0.71 ml), 1 号 (内容積 0.50 ml), 2 号 (内容積 0.40 ml), 3 号 (内容積 0.30 ml), とともに日本エーザイ社 (株) 製を使用した。

TABLE I. Physical Property of Powders

Powder	Drying loss (105°, 4 hr) Percent	Particle size μ under	Bulk density ^{a)} g/ml	Density ^{b)} g/ml
Crystalline cellulose	4.0	105	0.28	1.55
Potato starch	18.2	105	0.52	1.58
Corn starch	12.0	105	0.48	1.43
Lactose	0.3	105	0.42	1.53

a) measured by JIS K-5101

b) measured by air comparison pycnometer

1) Location: Minami, Honjo, Saitama.

Fig. 1. Capsule Filling Machine

2) 充填機および充填方法 Fig. 1 に示したスクリュウオーガータイプの充填機を使用して Table I に示した粉体を充填した。

当機による充填は、粉体をスクリュウオーガーによって、あらかじめカプセルボデーを植込んだ回転する円盤に圧密することにより達せられる。充填重量の調整は、スクリュウオーガーの回転速度を変えることにより行ないうる。

3) 充填圧力のモニター ホッパー下部にストレインゲージ（共和電業製 KF-5-C₈-11）を貼付け、充填圧力の方向に対して、垂直方向の圧力を測定した。

4) 充填重量の“バラツキ”の指標 充填重量の分布が、 χ^2 検定により正規分布と認められたので、充填重量の標準偏差を用い、平均充填重量に対する標準偏差で表した。

5) サンプルングおよび標準偏差の計算 充填状態が恒常になってから、ランダムに 3000 カプセルをサンプリングし、次で、その中からランダムに 50 カプセル、サンプリングして、最小目盛 1 mg の天秤を使用してカプセル内の重量を測定した。

一方、カプセル（空）50 個を上述の天秤を使用して測定した。（カプセル（空）の重量の分布は、正規分布と認められた）

これらの値を用いて (1) 式により平均充填重量、(2) 式により充填重量の標準偏差を求めた。

$$\bar{W}_F = \bar{W}_{F.C} - \bar{W}_C \quad (1)$$

$$\hat{\sigma}_{W_F} = (\hat{\sigma}_{W_{F.C}}^2 - \hat{\sigma}_{W_C}^2)^{1/2} \quad (2)$$

$\bar{W}_F$; 平均充填重量, $\bar{W}_{F.C}$; カプセル内の平均重量, $\bar{W}_C$; カプセル（空）の平均重量, $\hat{\sigma}_{W_F}$; 充填重量の標準偏差, $\hat{\sigma}_{W_{F.C}}$; カプセル内の重量の標準偏差, $\hat{\sigma}_{W_C}$; カプセル（空）重量の標準偏差。

6) カプセルに充填された粉体の空隙率 (3) 式によりカプセルに充填された粉体の空隙率を計算した。

$$\varepsilon = (1 - \rho/\rho_0) \quad (3)$$

ε ; 空隙率, ρ_0 ; 粉体の真密度, ρ ; カプセル容積に対する充填重量より求めた充填粉体の見掛け密度。

結果および考察

スクリュウオーガータイプの充填機によるカプセル粉体の充填は、充填初期において、粉体粒子は、個々に自由に動きうるが圧密されるにしたがって隣接する粒子に接し徐々に動きが束縛される。ついには、粒子が相互に接し、スクリュウオーガーより生ずる充填圧力に等しい応力を持った構造まで充填され、充填が終る。

この過程における充填重量の“バラツキ”の原因として、次の 2 現象が考えられる。(1) 充填圧力に“バラツキ”があり、この圧力の変化に応じて充填重量が“バラツク”。(2) カプセルに充填された粉体粒子は、充填圧力に等しい応力をもつ構造を作るが、粉体粒子相互の接し方の異なりにより、この構造を作る粒子数に違いが生じ、充填重量が“バラツク”。

カプセルに充填された粉体の空隙率が大いとい、圧密されやすくまた粒子相互の接し方も多数考えられるので、上述の (1), (2) による“バラツキ”はいずれも充填された粉体の空隙率に関係すると思われる。空隙率は、粒子の接点数に関係するので、これらは、充填された粉体の構造の安定性に関係すると思われる。

粉体の圧縮過程における空隙率の圧力依存性は、Athy の式²⁾ が (4) 式、川北の式³⁾ が (5) 式で表すことができる。これらをまとめると (6) 式で表すことができる。ここで $-d\varepsilon/dp$ は、圧密された粉体の構造の安定性を示している。

$$-\frac{d\varepsilon}{dp} = k \cdot \varepsilon \quad (4)$$

$$-\frac{d\varepsilon}{dp} = k \cdot \varepsilon^2 \quad (5)$$

$$-\frac{d\varepsilon}{dp} = k \cdot \varepsilon^n \quad (6)$$

ε : 空隙率, p : 圧密圧力, k , n : 定数

伊藤ら³⁾ は、粉体のカプセルへの充填に、久野、川北のタッピングの式が適合することを報告している。これらの式は、基本的に、Athy、川北の粉体圧縮の式と同じであるので、カプセル充填において、充填された粉体の構造の安定性を示す充填重量の“バラツキ”を、粉体圧縮における圧密された粉体の構造の安定性と同じものと仮定すると (7) 式が成立する。

$$\hat{\sigma}_{WF} / \bar{W}_F = k \cdot \varepsilon^n \quad (7)$$

(7) 式の対数をとると (8) 式となり、

Fig. 2. Relationship between Porosity and Weight Variation of Powder Filling Capsule

lactose: ●, potato starch: ●, corn starch: ○, crystalline cellulose: ⊗

Screw auger velocity (rpm)		150	210	260	320	370	420
Powder	Filling pressure and porosity						
	filling pressure						
Lactose	log ε × 100	1.710	1.681	1.654	1.631	1.618	1.604
Potato starch	filling pressure						
	log ε × 100	1.754	1.731	1.713	1.702	1.697	1.687
Corn starch	filling pressure						
	log ε × 100	1.830	1.813	1.808	1.792	1.786	1.781
Crystalline cellulose	filling pressure						
	log ε × 100	1.864	1.862	1.852	1.847	1.842	1.840

Fig. 3. Vertical Pressure for Pressure Filling Powder into Capsule (It was caught by monitor using strain gauge)

2) 川北公夫, 津々見雄文, 材料, 14, 707 (1965).

3) 伊藤孝治, 人見政弘, 加賀慎一郎, 日本薬学会第 88 年会講演要旨集.

$$\log(\sigma_{WF}/\bar{W}_F) = n \log \varepsilon + \log k \quad (8)$$

両対数で直線となることが期待される。

種々の粉体をカプセルに充填したとき、充填重量の“バラツキ”と充填された粉体の空隙率との関係を (8) 式で整理し、Fig. 2 に示した。

“バラツキ”は、空隙率の減少にともない、ほぼ直線的に減少している。したがって、(7) 式の仮定はほぼ正しいと考えられる。

乳糖、結晶セルロースにおいて、空隙率の少なところで、直線からはずれる傾向を示している。この傾向は、Fig. 3 に示した充填圧力のモニターの値から、充填圧力の“バラツキ”が急激に大きくなることに原因すると推察できる。

カプセルに充填された粉体の構造の安定性は、最密充填において最も安定であると考えられる。すなわち、充填重量の“バラツキ”は、ここにおいてはほぼ“0”になることが期待される。したがって、充填重量の“バラツキ”は、 ε との関係よりも $\varepsilon/\varepsilon_0$ (ε_0 は、最密充填における空隙率) の関係で整理する方が妥当であるので (9) 式が考えられる。

$$\log(\hat{\sigma}_{WF}/\bar{W}_F) = n \log \varepsilon/\varepsilon_0 + \log k \quad (9)$$

最密充填における空隙率を次の方法により求めた。

TABLE II. Porosity of Powder filled in Capsule to the Utmost Limit

Powder	Porosity of powder filled in capsule to the utmost limit
Crystalline cellulose	0.67
Potato starch	0.45
Corn starch	0.55
Lactose	0.37

Fig. 4. Relationship between Screw-auger Velocity and Screw-auger Velocity for Porosity of Powder Filling Capsule

lactose: ●, potato starch: ◐, corn starch: ○, crystalline cellulose: ⊙

Fig. 5. Relationship between Porosity of Powder Filling Capsule for Porosity of Powder filled in Capsule to the Utmost Limit and Standard Deviation of Weight of Powder Filling Capsule

lactose: ●, potato starch: ◐, corn starch: ○, crystalline cellulose: ⊙

Fig. 6. Relationship between Porosity of Lactose Filling Capsule for Porosity of Lactose filled in Capsule to the Utmost Limit and Standard Deviation of Weight of Lactose Filling Capsule

capsule size, No. 0: $\blacktriangle$, No. 1: $\bigcirc$, No. 2: $\otimes$, No. 3: $\bullet$

謝辞 本研究の発表の機会を与えられたエーザイ株式会社、内藤裕次社長、内藤達雄研究開発本部長、石野芳雄技術研究所所長に感謝致します。

スクリーオーガーの回転速度 S とそのときカプセルに充填された粉体の空隙率 ε との関係は川北の式²⁾に準じて整理すると (10) 式となる。

$$S/\varepsilon = 1/a \cdot S + 1/a \cdot b \quad (10)$$

(10) 式の S を無限大にしたときの ε を最密充填における空隙率と考えれば、最密充填の空隙率は、 a で与えられる。

Fig. 4 に種々の粉体のスクリーオーガーの回転速度とそのときカプセルに充填された粉体の空隙率を (10) 式で整理した。

各粉体ともよい直線性を示している。直線の勾配の逆数より求めた最密充填における空隙率を Table II に示した。

Fig. 2 を (9) 式で再整理し、Fig. 5 に示した。

さらに、(9) 式の妥当性を、乳糖を用い、カプセル容積を変化させて検討した。

その結果を Fig. 6 に示した。

$\varepsilon/\varepsilon_0$ の少なところで、若干はずれる傾向を示すが、ほぼ直線的な相関が認められる。

以上の検討結果から、スクリーオーガータイプの充填機を使用して、粉体をカプセルに充填するとき、充填重量の“バラツキ”は、充填された粉体の空隙率、すなわち充填された粉体の動きうる自由度に密接に関係するものと考えられる。