

多角ロールプレスを用いた乾式顆粒圧縮法の検討

三宅由子*, 谷口洋子*, 日比野剛*, 長谷川正樹*

Study of Tablet Formulation Based on Dry Process Granulation

Yuko MIYAKE, Yoko TANIGUCHI, Tsuyoshi HIBINO and Masaki HASEGAWA

1. はじめに

錠剤は一般に薬剤をそのまま、あるいは賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤を加えて混合したものを一定の形状に圧縮成形したものである。その製造法には混合した材料をそのまま打錠する直接粉末圧縮法と顆粒を製してから打錠する顆粒圧縮法とがあり、顆粒圧縮法は造粒法により乾式顆粒圧縮法と湿式顆粒圧縮法とに分類される。砂田らが国内の製薬企業を対象に実施したアンケート調査では、湿式顆粒圧縮法の品目比率が78%と圧倒的に多かった¹⁾。しかしながら本法は、工程中に水を使用するため、水に対して不安定な薬剤には適用できない。このような薬剤には工程中で水を使用しない乾式顆粒圧縮法あるいは直接粉末圧縮法が適用される。このうち乾式顆粒圧縮法は造粒工程を有するため、直接粉末圧縮法と比較して打錠用顆粒の流動性や打錠性が良好であるといわれている。乾式顆粒の製造には、一般にスラッグ打錠機やローラーコンパクターが用いられるが、今回の検討では多角ロールプレスを採用した。多角ロールプレスは、原料を異なる速度で回転する2本の多角形ロールで圧縮成形する機種である。従来の平滑ロールが同数回転するローラーコンパクターに比べ、せん断力が増加し、すべりが抑止され、粉体の食い込みが増加するという利点がある。本機種は2003年に上市されたが、それ以降打錠用乾式顆粒製造への応用例は見当たらない。

そこで本研究では、多角ロールプレスを用いた乾式顆粒の製造と打錠性の向上を目的として、圧縮条件や原料の組合せが乾式顆粒物性や打錠性に与える

影響について検討した。

2. 実験方法

2.1 処方

今回の検討に用いた処方を表1に示した。モデル薬剤にアセトアミノフェンを採用し、粉末グレード(PW)及び微粉グレード(FP)の2種類を使用した(50%粒子径はそれぞれ62及び33 μm)。薬剤含量は0, 30, 50及び70%の4水準とした。賦形剤は乳糖:デンプン=7:3(重量比)とし、処方全体からアセトアミノフェンと結合剤を引いた分量を配合した。乳糖は200 mesh 乳糖, 100 mesh 乳糖及び無水乳糖の3種類を使用した。デンプンはコーンスターチを使用した。結合剤は結晶セルロース(MCC)と低置換ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)のLH-21及び31グレード(これ以降L-HPCは省略し、LH-21及びLH-31と表記する)の3種類を使用し(50%粒子径はそれぞれ70, 45及び18 μm)、アセトアミノフェンの含量にかかわらず20%とした。滑沢剤はステアリン酸マグネシウム(Mg-St)を使用し、外割で0.5%添加した。

表1 処方

	1	2	3	4	
アセトアミノフェン	0%	30%	50%	70%	
賦形剤	乳糖	56%	35%	21%	7%
	デンプン	24%	15%	9%	3%
結合剤	20%	20%	20%	20%	
滑沢剤	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	

重量%, 仕込み量は5~6 kg

* 医薬品研究グループ

2. 2 製造方法

造粒工程を図 1 に示した。原料を攪拌混合機で 5 分間混合し、滑沢剤添加後さらに 1 分間混合した。回転数は 300 min^{-1} とした。続いて多角ロールプレスによる圧縮を実施した。ロール圧は 1~15 MPa、ロールの回転数目盛は 0.2 (高速側: 4 min^{-1} , 低速側: 3 min^{-1}), 0.5 (高速側: 10 min^{-1} , 低速側: 8 min^{-1}), 及び 0.8 (高速側: 17 min^{-1} , 低速側: 13 min^{-1}) の 3 水準とし、それぞれの試験において適宜設定した。圧縮成形物 (フレーク) の粗砕は回転数 1000 min^{-1} 及びスクリーン孔径 3 mm で、顆粒の整粒は回転数 600 min^{-1} 及びスクリーン孔径 0.99 mm で実施した。

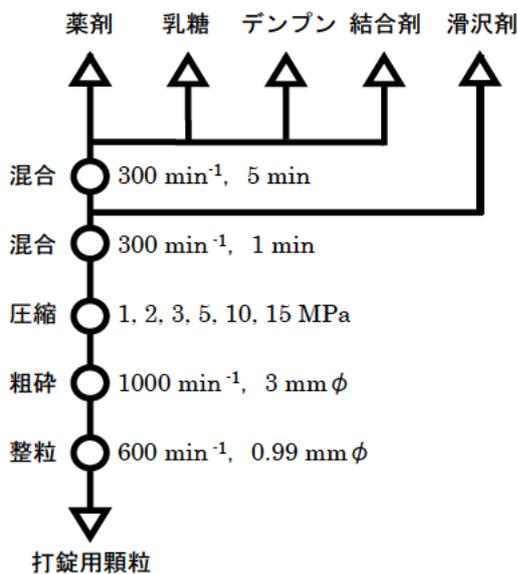


図 1 造粒工程

繰り返し圧縮は、以下の 2 通りの方法で実施した。
第 1 法: 圧縮工程終了後のサンプルをフレークと粉末 (< $850 \mu\text{m}$) に篩い分けた。粉末は再度圧縮工程を実施し、フレークは図 1 の工程に従って粗砕・整粒を実施した。

第 2 法: 粗砕工程終了後のサンプルを顆粒と粉末 (< $150 \mu\text{m}$) に篩い分けた。粉末は再度圧縮工程を実施し、顆粒は図 1 の工程に従って整粒を実施した。

第 1 法、第 2 法いずれの場合も繰り返し圧縮は 3 回を限度とし、粉末の量が 300 g 未満となった時点で終了した。圧縮回数 1~3 回の顆粒及び最終に残った粉末のすべてを混合し、打錠用顆粒とした。

打錠にはロータリー打錠機を使用した。杵は直径 8 mm の平型を使用し、1 錠あたりの重量は 180 mg

とした。打錠圧は 6, 8, 10 及び 12 kN の 4 水準、ターンテーブル回転数は 20 及び 40 min^{-1} の 2 段階とし、それぞれの試験において適宜設定した。フィードシューはオープンフィードシューを使用した。

2. 3 顆粒及び錠剤の評価

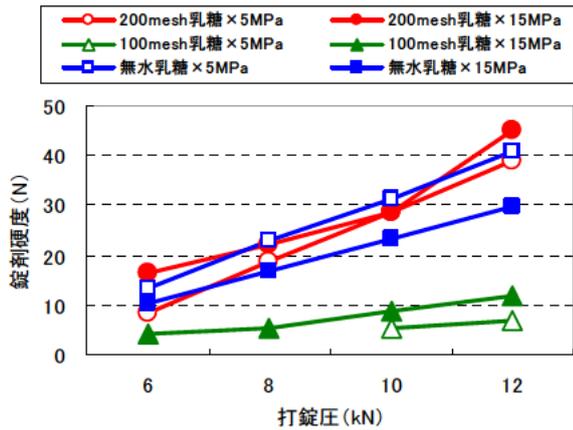
顆粒物性はゆるめみかけ密度、かためみかけ密度、圧縮度及び安息角の 4 項目について粉体物性測定装置を用いて測定した。粒度分布は自動ふるい分け振とう機を用いて測定した。顆粒硬度は各顆粒を $150 \sim 300$ 及び $300 \sim 500 \mu\text{m}$ の 2 段階に分級後、それぞれについて全自動型粒体硬度測定器を用いて測定した。錠剤硬度は錠剤硬度計を用いて測定した。錠剤の摩損度試験は第 14 改正日本薬局方参考情報に準じた。崩壊試験は第 14 改正日本薬局方に準じた。なお、崩壊試験の際にディスクは使用しなかった。

3. 結果と考察

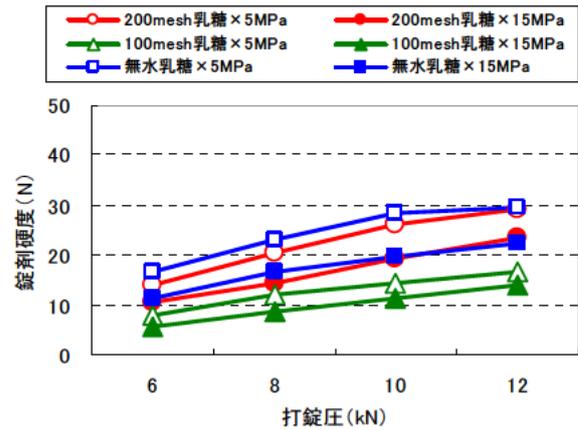
3. 1 圧縮条件の検討

薬剤を含まない処方 1 で、多角ロールプレスによる圧縮条件を検討した。ロール圧は 5, 10 及び 15 MPa の 3 水準とし、ロールの回転数目盛は 0.5 に固定した。乳糖は 200 mesh 乳糖, 100 mesh 乳糖及び無水乳糖の 3 種類、結合剤は MCC 及び LH-21 の 2 種類を使用した。図 2 にロール圧及び原料の組合せと錠剤硬度との関係を示した。ロール圧と錠剤硬度との関係は、結合剤に LH-21 を用いた顆粒ではロール圧が低いほど硬度が高かったのに対し、MCC を用いた顆粒ではロール圧が低いほど硬度が高いものと、ロール圧が高いほど硬度が高いものの両方が存在した。錠剤が包装工程や輸送中の衝撃に耐えるには 40 N 程度の硬度が必要である²⁾といわれているが、錠剤硬度が 40 N を超えたものはわずか 2 種類 (200 mesh 乳糖 \times MCC \times 15 MPa, 無水乳糖 \times MCC \times 5 MPa) であった。特に 100 mesh 乳糖を用いた顆粒で錠剤硬度が低かった。

Hirosawa et al. は顆粒硬度が錠剤硬度に与える影響について検討し、顆粒硬度がある程度の範囲 (約 $1 \sim 3 \text{ MN} \cdot \text{m}^{-2}$) を超えると、顆粒硬度の増加とともに錠剤硬度は低下したと述べている³⁾。そこで、今回製した顆粒の硬度測定を実施した。200 mesh 乳糖と MCC の組合せで、ロール圧 15 MPa で製した顆粒について、粒子径と錠剤硬度との関係を図 3 に示した。150~300 μm に分級した顆粒では粒子径にかかわらず同程度 (2 N 以下) の顆粒硬度を示した



A : MCC



B : LH-21

図 2 ロール圧及び原料の組合せと錠剤硬度との関係

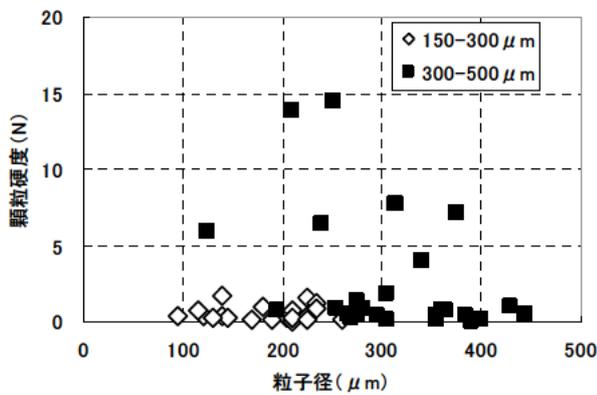


図 3 粒子径と顆粒硬度との関係

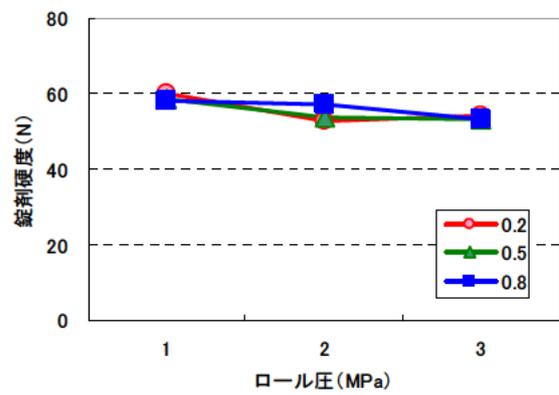


図 4 ロール圧及びロール回転数と錠剤硬度との関係

のに対し、300～500 μm に分級した顆粒では粒子径の小さい側に硬度の高い顆粒が認められた。今回製した 18 種類の顆粒（乳糖 3 種類×結合剤 2 種類×ロール圧 3 水準）のうち、15 種類の顆粒で同様の結果が認められた。このことから、硬い顆粒の存在が錠剤硬度の低下に影響していることが示唆された。顆粒は 150～300 及び 300～500 μm に十分に分級したにもかかわらず、それぞれの範囲よりも小さい粒子径を示す顆粒が多かった。その理由は、全自動型製体硬度測定器がステージ上に置いた顆粒を上から押さえて粒子径を測定するため、顆粒の最も短い径の値が粒子径となるからである。このことは、今回得られた顆粒が鱗片状の形状をしていることと一致していた。硬い顆粒が原料由来でないことを確認するため、今回用いた原料のうち粒子径が 100 μm 以上のもの（100 mesh 乳糖及び無水乳糖）について、同様に硬度を測定した。その結果、硬度が 2 N を超

えるものはなかったことより、非常に硬い顆粒は乾式顆粒を製する過程で生成されたものと考えられる。

そこで、圧縮工程におけるロール圧を下げ（1、2 及び 3 MPa）、3 水準のロール回転数（目盛 0.2、0.5 及び 0.8）を組み合わせた 9 種類の製造条件について検討した。乳糖は 200 mesh 乳糖、結合剤は MCC に固定した（処方 1）。製した顆粒は 12 kN で打錠した。ロール圧を下げた結果、9 種類の条件すべてで硬度 50 N 以上の錠剤が得られ、ロール圧が低いほど錠剤硬度は高くなった（図 4）。このことからこれ以降の検討においては、ロール圧は 1 MPa を採用することとした。ロール回転数と錠剤硬度との関係は特に認められなかったため、中程度の回転数である 0.5 を採用した。

圧縮工程のロール圧を下げることで、実用に耐える硬度を備えた錠剤を製することができた。しかしながら、このとき得られた顆粒は微粉（粒子径 45

μm 以下と定義する) が約 50% を占めており、ほとんど造粒されていなかったと考えられる。そこで、顆粒中の微粉を減少させるため、次節にて繰り返し圧縮の方法と効果について検討した。

3. 2 繰り返し圧縮法の検討

薬剤を含まない処方 1 により、第 1 法による繰り返し圧縮を実施した。乳糖は 200 mesh 乳糖及び無水乳糖の 2 種類、結合剤は MCC 及び LH-21 の 2 種類を使用した。圧縮回数 1~3 回の顆粒を 10 kN で打錠した。その結果、無水乳糖と MCC との組合せで最も高い硬度が得られた (図 5)。圧縮回数の増加とともに錠剤硬度は低下したが、実用的に必要な錠剤硬度 (40 N) を満たしていた。

第 2 法では、乳糖を無水乳糖に固定し、結合剤は MCC と LH-31 の 2 種類を使用した。LH-31 はこれを結合剤として使用した場合に MCC より高い硬度の錠剤が得られたとの報告⁴⁾があり検討に加えた。圧縮回数 3 回の顆粒を 8, 10 及び 12 kN で打錠した。

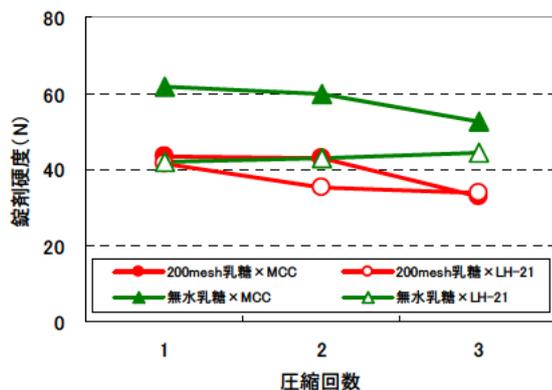


図 5 圧縮回数及び原料の組合せと錠剤硬度との関係 (第 1 法)

いずれの結合剤を用いた場合も十分な硬度を備えた錠剤が得られたが、MCC を用いた系でより高い硬度が得られた (図 6)。この結果は LH-31 を使用した報告⁴⁾とは異なる結果であった。今回の検討では圧縮工程と打錠工程の 2 工程で加圧する乾式顆粒圧縮法を実施したのに対し、その報告では打錠工程のみで加圧する直接粉末圧縮法を採用していた。LH-31 は一度圧縮されると、2 回目の圧縮では結合力を発揮しにくいことが考えられる。

打錠圧 10 kN で圧縮回数 3 回の顆粒を打錠した際の錠剤硬度を比較すると、第 1 法よりも第 2 法のほうがより高い硬度の錠剤を製することができた。

第 1 法及び第 2 法で得られた顆粒の物性値を表 2 に、粒度分布を図 7 に示した。それぞれ圧縮回数 3 回の顆粒のデータを示した。200 mesh 乳糖を用いた系では圧縮度が流動性不良とされる 30% 後半であったのに対し、無水乳糖を用いた系では第 1 法、第 2 法ともに 30% 前半に改善した。安息角も無水乳糖

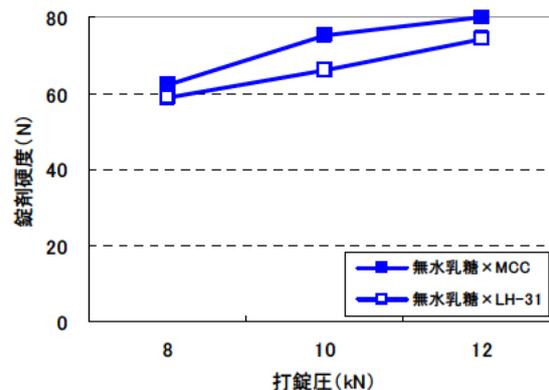


図 6 原料の組合せと錠剤硬度との関係 (第 2 法)

表 2 圧縮回数 3 回で得られた顆粒の物性値

	みかけ密度 (g/mL)		圧縮度 (%)	安息角 (°)
	ゆるめ	かため		
第 1 法				
200×MCC	0.51	0.82	37.3	48
200×LH-21	0.51	0.84	39.0	46
無水×MCC	0.58	0.84	30.7	42
無水×LH-21	0.58	0.87	33.8	45
第 2 法				
無水×MCC	0.62	0.88	30.0	44
無水×LH-31	0.60	0.86	30.1	44

200 : 200mesh 乳糖, 無水 : 無水乳糖

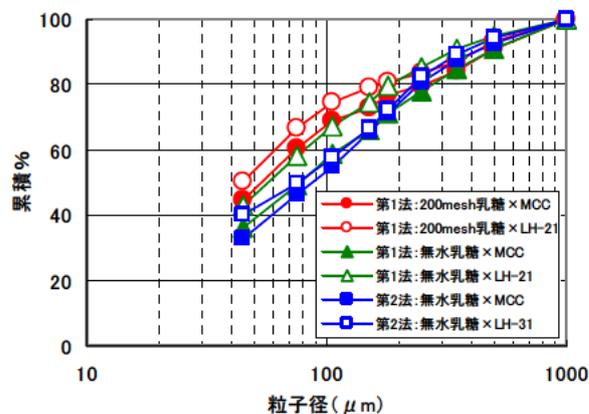


図 7 圧縮回数 3 回で得られた顆粒の粒度分布

を用いた系でよりよい結果が得られた。粒度分布に関しては、乳糖では無水乳糖，結合剤では MCC を用いた系で微粉の量が少なく，繰り返し圧縮の方法では第 2 法を用いた場合に微粉の量が少なかった。

これらのことから以降の検討では，繰り返し圧縮の方法は第 2 法を採用し，無水乳糖及び MCC の組合せを基本の処方とすることとした。

3. 3 薬剤添加の影響

粉末及び微粉グレードのアセトアミノフェンを 30, 50 及び 70% の割合に添加して顆粒を製し (処方 2~4), 薬剤含量 0% の場合 (処方 1) と比較した。薬剤を添加して製した顆粒の物性値を表 3 に，粒度分布を図 8 に示した。顆粒の物性値は薬剤含量よりもグレードに大きく影響された。微粉グレードで製した顆粒は流動性が非常に悪く，打錠の際にホッパーからの顆粒供給量が一定にならず，1 錠あたりの重量が安定しなかった。顆粒の粒度分布に関しては，

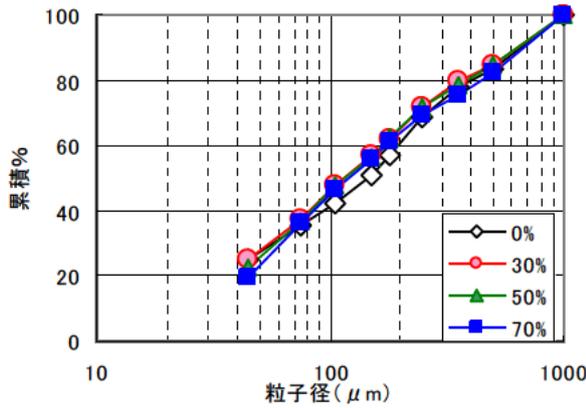
粉末グレードを用いた系では薬剤含量 0% の場合と比較して大きな差は認められなかった。これに対して微粉グレードを用いた系では，いずれの含量においても薬剤含量 0% の場合より粒子径が小さかった。

粉末グレードで製した顆粒を 2 段階のターンテー

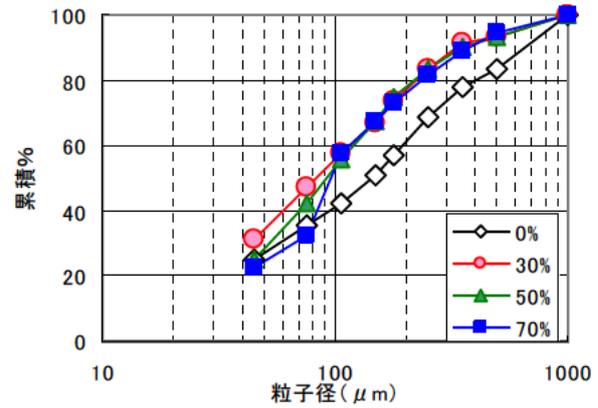
表 3 薬剤を添加した顆粒の物性値

	みかけ密度 (g/mL)		圧縮度 (%)	安息角 (°)
	ゆるめ	かため		
0%	0.67	0.88	23.8	40
PW-30%	0.56	0.81	30.3	43
PW-50%	0.54	0.78	31.0	45
PW-70%	0.51	0.76	32.6	43
FP-30%	0.43	0.72	40.3	51
FP-50%	0.37	0.65	42.7	53
FP-70%	0.34	0.60	44.0	47

PW : 粉末グレード, FP : 微粉グレード

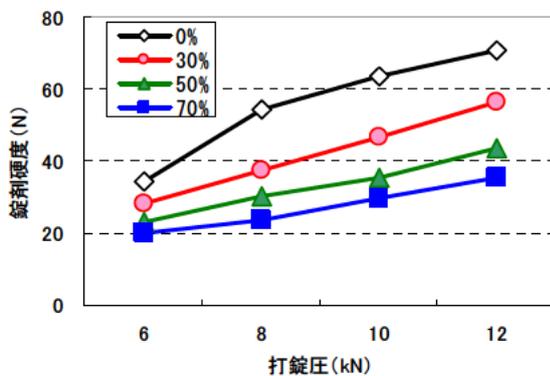


A : 粉末グレード

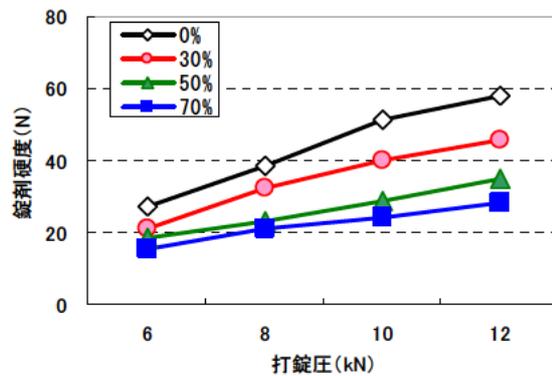


B : 微粉グレード

図 8 薬剤を添加した顆粒の粒度分布

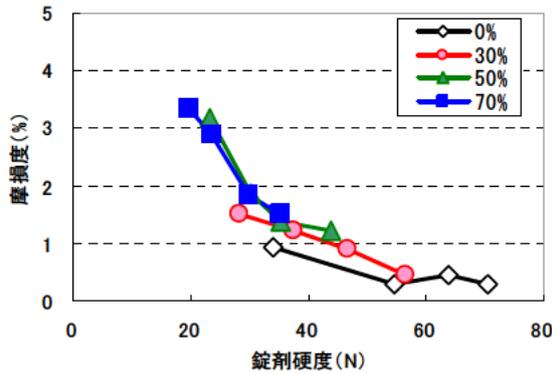


A : ターンテーブル回転数 20 min⁻¹

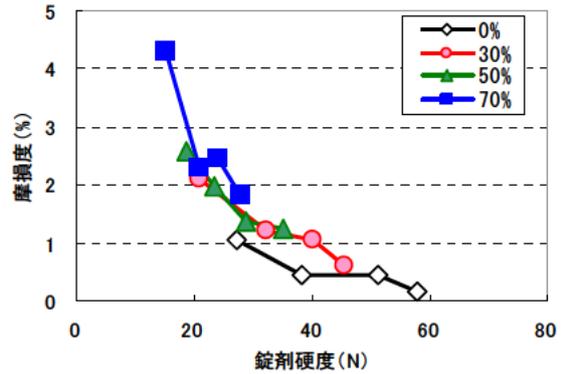


B : ターンテーブル回転数 40 min⁻¹

図 9 薬剤含量と錠剤硬度との関係



A : ターンテーブル回転数 20 min⁻¹



B : ターンテーブル回転数 40 min⁻¹

図 10 薬剤含量と摩損度との関係

ブル回転数で打錠した。その結果、薬剤含量及びターンテーブル回転数の増加とともに錠剤硬度が低下した(図9)。また、錠剤の摩損度についても同様の結果が得られた(図10)。

打錠圧 12 kN, ターンテーブル回転数 20 min⁻¹の錠剤について崩壊試験を実施した。その結果、アセトアミノフェンの含量が 50 %の場合に最も速い崩壊時間を示した(表4)。

表 4 薬剤含量と崩壊時間との関係

	崩壊時間
0%	4分30秒~5分50秒
PW-30%	1分5秒~2分5秒
PW-50%	15秒~45秒
PW-70%	25秒~1分5秒

4. まとめ

多角ロールプレスを用いた乾式顆粒の製造と打錠性の向上を目的として、さまざまな製造条件について検討した。その結果、乾式顆粒の流動性がよく、十分な硬度を備えた錠剤を得られる製造条件は以下の通りであった。

- 1) 圧縮工程のロール圧はできるだけ小さくし、繰り返し圧縮法は第2法(粗砕工程終了後のサンプルに残存する粒子径 150 μm 以下の粉末を再圧縮する方法)を実施する。
- 2) 乳糖及び結合剤の種類は無水乳糖と MCC の組合

せとする。

- 3) アセトアミノフェンを薬剤として使用する場合は、粒子径の大きい粉末グレード(50 %粒子径: 62 μm)を採用する。

謝辞

本研究を実施するにあたり、ご指導・ご協力いただいた名城大学 砂田久一教授、セイシン企業株式会社 荒井信男氏、大角道夫氏、藤巻淳氏に深謝いたします。

参考文献

- 1) 砂田久一ほか：“アンケートでさぐる乾式法の諸問題”。PHARM TECH JAPAN, 19(2), p93-100 (2003)
- 2) 粉体工学会製剤と粒子設計部会：“すぐに役立つ粒子設計・加工技術”。じほう。p236(2003)
- 3) Eijiro Hirosawa et al.：“Effect of Granule Strength on Compressed Tablet Strength”. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 43(12), p2261-2263(1995)
- 4) 丸山直亮ほか：“アスコルビン酸直打錠の検討”。平成 16 年度標準処方研究会講演要旨集, p49-52 (2004)

(本研究は法人県民税の超過課税を財源としています)