

# OD 錠製造のための乾式粒子複合化技術

Dry Particle Composing Technology for Pre-treatment of Excipients for OD Tablets

ホソカワミクロン 株式会社

HOSOKAWA MICRON CORPORATION

井上 義之

Yoshiyuki INOUE

## 要 旨

近年、乾式粒子複合化技術は医薬品分野においても用いられるようになってきているが、OD錠の製造に関しては、現在のところ報告されていない。そこで本文では参考のために、賦形剤を処理した事例と処方検討事例の中でOD錠の製造に有効であると筆者が考えている事例を紹介した。

最初にOD錠に用いられている賦形剤の一種であるマンニトールに対して、顆粒体を破壊すること無くステアリン酸マグネシウムの被覆処理が可能であることを示した。次にマンニトール粒子単品、およびステアリン酸マグネシウムを手混合、粒子複合化装置メカノフュージョンおよびノビルタを用いて混合した粉体の力学特性と打錠結果を示し、複合化処理の有効性を示した。

次に東邦大学の藤永らによって、主薬粒子を無機物粒子により複合化し、錠剤の硬度と崩壊性を同時に改善した研究例について紹介した。最後に複合化処理した微粉が母粒子から離れて来ない理由として被覆層と母粒子間に化学結合が生じている可能性を紹介した。

## 1. はじめに

乾式粒子複合化技術は、従来から主に無機物系のアプリケーションで用いられており、特に近年は本技術による金属材料やファインセラミックスあるいは二次電池の性能向上が、研究開発のレベルではなく実際に製品化されるようになってきている。ここ数年、筆者らは医薬品の分野においても本技術の可能性を指摘してきており、特にR&Dの分野において広く用いられるようになってきている。

一方、OD錠の製造に関しては、様々な問題があることが指摘されている。例えば錠剤硬度と崩壊性の両立、苦味マスキングなどである。その理由の一つに、OD錠を構成する粒子のサイズが小さいほう

が望ましいことが挙げられる。一般に、口腔内で砂状感を感じないためには粒子径を小さくする必要がある。ただし、大きさについては様々なことが言われており、300  $\mu\text{m}$ 以下とされているところもあれば、20  $\mu\text{m}$ 以下であるとも言われている。どちらにしても粒子が小さいほど、服用時に砂状感のような不快感がなくなることは確実であり、主薬を始めとした各種粒子の微細化が要求されている。しかし微細化に伴い、付着・凝集性が増加してハンドリング、打錠、苦味マスキングなどが困難になっていく。乾式粒子複合化処理は数十  $\mu\text{m}$ あるいはサブミクロンサイズの粒子にも、さらにそれより小さな微粒子が被覆可能であることが示されてきており、このようなニーズに助力できるのではないかと考えている。

● Keywords-OD tablet, dry particle composing, flowability, tablet hardness, disintegration time

OD錠の製造のために乾式粒子複合化技術を用いた事例は現在のところ報告されていないが、本技術によって製品の品質向上と製造コストの両立を図ることができる系も見出されており、上市されようとしているものも存在する。そこで本文では読者の参考のために、筆者らがOD錠に広く用いられている賦形剤の処理を試みた事例、口腔内崩壊錠に限定したものではないが東邦大学の藤永ら<sup>1)</sup>によって主薬の複合化により錠剤の硬度と崩壊性を同時に改善した研究例について紹介する。

## 2. 乾式粒子複合化技術

### 2.1 乾式粒子複合化技術とは

本文では精密混合の究極の形として、乾式で微粒子をそれより大きなサイズの粒子上に分散、固定化する技術を乾式粒子複合化技術と称する。一般的には核となる母粒子(粒子サイズは通常100 $\mu$ m程度～サブミクロン)上に、一次粒子径として母粒子の1/10以下、望ましくは1/100以下の微粒子を固定化ないし被覆する目的で使用されることが多い。これを究極の精密混合と呼ぶのは、この技術で作製された粒子を一粒子サンプリングすると、その一粒に母粒子と子粒子が両方とも含まれる状態になっているためである。ボールミルのような媒体ミルによる処理によっても同様の処理が可能なが、専用の装置を用いれば窒素分子も入り込めないような緻密な被覆層を作ることができること、液中の攪拌においても剥がれることのない層の作製ない

し固定化が可能であること、コンタミの大きな原因である媒体が不要であること、非晶質化処理を除いては処理時間が最大でも数十分程度と短いこと、媒体ミルと粒子複合化装置で調製された粒子には力学的・化学的に大きく異なる変化が生じる場合があること<sup>2)3)</sup>、などの利点や特徴がある。

### 2.2 乾式粒子複合化装置

乾式粒子複合化を実現するため、専用の装置が世界で数種類市販されている。これらの装置では母粒子と小粒子の混合粉体(装置内で混合工程を兼ねる場合が多い)を装置に投入し、母粒子と小粒子あるいは小粒子間になんらかの外力、特にせん断力、圧縮力ないし衝撃力を作用させることによって小粒子を母粒子に付着させ、それらの粒子同士を衝突、攪拌することによって被覆状態にまでもっていく。このような処理が出来る装置として、当社が開発・販売している装置は4種類あるが、特にメカノフュージョン<sup>®</sup>とノビルタ<sup>®</sup>(Fig. 1)は、ラボ用だけではなく、市販されている製品の原料加工用としても実績があり、OD錠の開発・生産にも適用可能と考え、本文で取り上げることにする。なお、これらの装置の最大機においては数百kgを一度に処理することも可能である。また、少量用途としては、メカノフュージョンでは100ml、ノビルタでは20～60ml程度(負荷状態により変動)で処理が可能な装置が存在する。

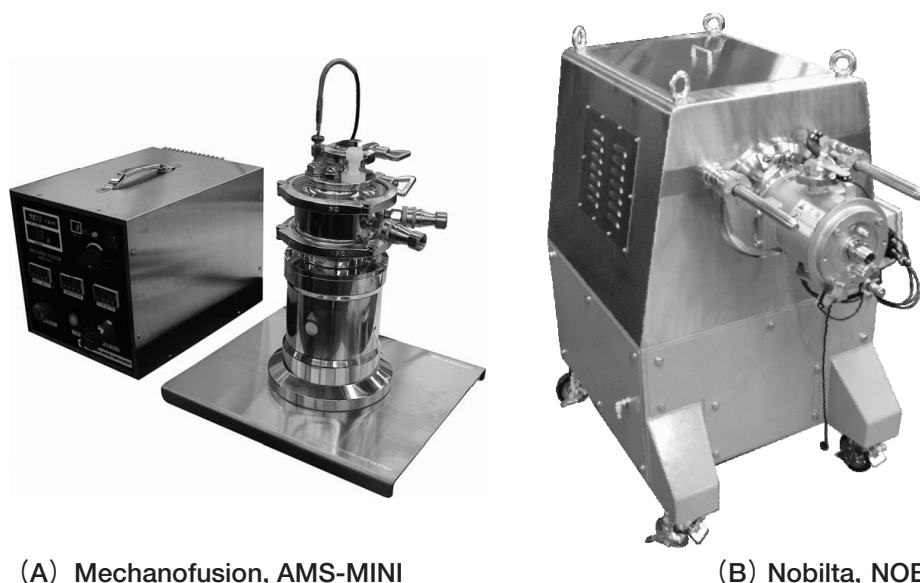


Fig. 1 Dry particle composing machine manufactured by HOSOKAWAMICRON

### 3. OD錠賦形剤の乾式表面改質処理の可能性について

#### 3.1 顆粒体への適用の可否の検討

マンニトールはその特性により、OD錠の賦形剤として用いられている糖アルコールの一種であり、スプレードライなどによって造粒された顆粒が上市されている。しかしマンニトールは打錠障害を起こすことがあり、これを克服するための結晶形の制御、造粒手法の開発、造粒機の開発<sup>4)</sup>などが行われている。そこで、本文では乾式粒子複合化処理技術の可能性を検討した。

しかし、乾式粒子複合化装置では、粒子に強力な機械的エネルギーを与える必要があり、一般的にはこのような顆粒体は破壊されてしまうと考えられていることが多い。しかし近年、当社での試験において数十 $\mu\text{m}$ の顆粒体を破壊することなく、微粒子の被覆処理や固定化処理ができる場合が多いことがわかってきた。そこで、乾式粒子複合化装置によって、マンニトール顆粒にステアリン酸マグネシウム粒子を固定化処理することを試みた。ノビルタ (NOB-130、粉体処理容量 500ml) にマンニトール顆粒 250 gと、ステアリン酸マグネシウムを 1.25 g (0.5wt%) 投入し、処理用の攪拌羽根先端速度を 18m/s、負荷動力 2 kW にて 4 分間処理した。原料のマンニトール顆粒と、処理された粒子のSEM像を Fig. 2 に示す。

どちらの粒子も 80  $\mu\text{m}$  程度の直径を持っており、処理時に大きな機械的エネルギーが粒子に作用したにもかかわらず、顆粒が破壊されないことが明らかとなった。原料は多孔質表面を持つが、処理品では孔の数が減少している。また、10  $\mu\text{m}$  程度の幅を持つ凸部が多数形成されていること、遊離したステアリン酸マグネシウム粒子が観察されないことか

ら、顆粒表面にステアリン酸マグネシウムが複合化されていると推測した。

#### 3.2 賦形剤の複合化処理による打錠性の改善

本節では乾式粒子複合化処理により、マンニトール粒子に滑沢剤の一種であるステアリン酸マグネシウムを添加することによって打錠特性の改善を試みた事例について述べる。マンニトール粒子に対して 0.5% (w/w) または 1% (w/w) のステアリン酸マグネシウムを添加した。ステアリン酸マグネシウムとマンニトール粒子を 3 分間、手混合したもの (単純物理混合品) とノビルタ (NOB-130、粉体処理容量 500ml) にて処理用の攪拌羽根先端速度を 16 m/s で 3 分間、またはメカノフュージョン (AMS-MINI、粉体処理容量 100ml) にて 13 m/s で 10 分間、乾式複合化処理したものを作製した。また比較のために、マンニトール粒子のみをノビルタにて処理した粒子を作製した。得られた粒子のSEM像を Fig. 3 に示す。

SEM 像からは、マンニトールのみをノビルタによってより処理しても外観上に変化は生じないことが明らかとなった。一方、ステアリン酸マグネシウムを添加して処理した場合、メカノフュージョン (AMS) またはノビルタ (NOB) のどちらの装置を使用した場合でも数  $\mu\text{m}$  レベルの凸凹が生じているが、ノビルタ処理品の方が多くの凹凸が生じている。

これらの粒子の打錠試験を行う前に、得られた粉体の流動性、充填性を評価した。医薬品の分野においては流動性の指標として Hausner 比が用いられることが多い。しかし、この指標は、似たような性状の粉体同士の比較には簡便に使用できるものの、多様な性状の粉体を比較するには問題がある。例えばグラファイトの粉末のように、ゆるみかさ密度は小さいが固めかさ密度が大きい、すなわち Hausner 比

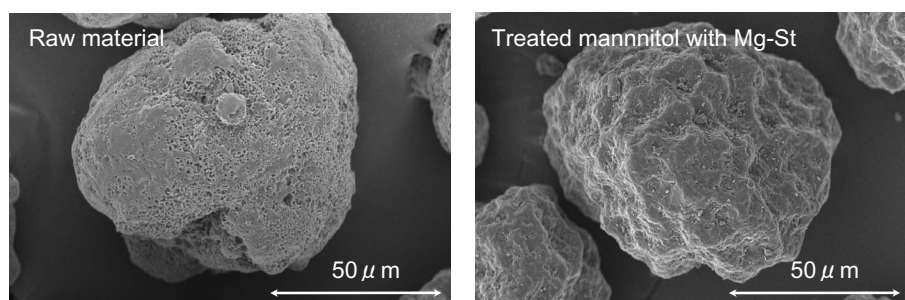


Fig. 2 Effect of dry particle composing for agglomerated mannitol  
Difference between raw material and processed material in case of the core particle is agglomerated.



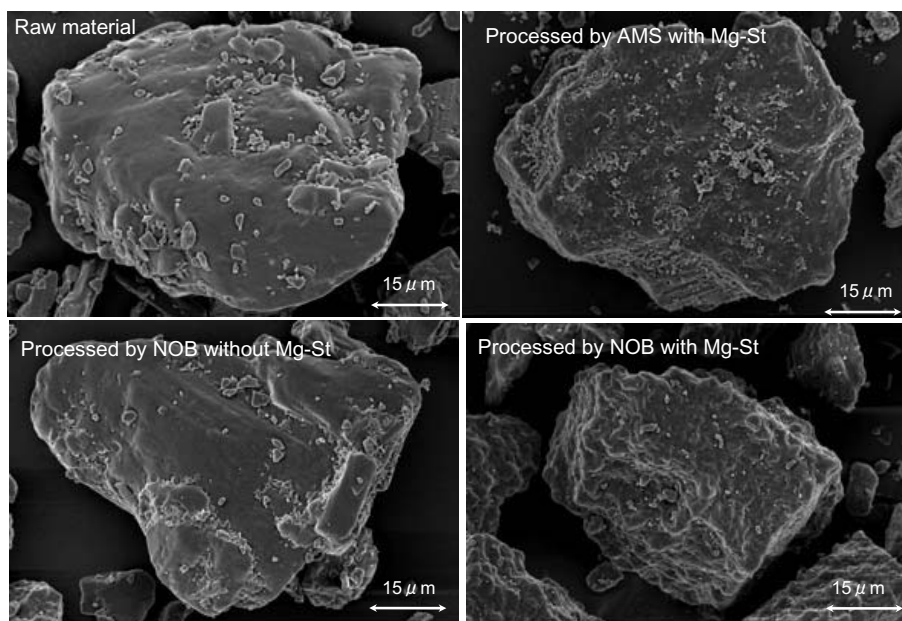


Fig. 3 Morphology of ground mannitol and treated particles  
Effect of processing and with or without Mg-St.

による評価では流動性が悪いとされる粉体であっても、実際にハンドリングすると容易に流動する粉体も存在する。そのため流動性の指標として人間の感覚に近いとされている Carr の流動性指数が、より流動性の程度を正確に表しているものと考え、Hausner 比に加えてパウダテスタ<sup>®</sup> (モデル PT-S、ホソカワミクロン製) による Carr の流動性指数の測定を試みた。この流動性指数は安息角、崩壊角、スパチュラ角、かさ密度、凝集度または均一度の測定結果より求められる。Table 1 に原料および処理粉体の力学的特性値を示す。

粒子の流動性を目視によって評価したところ、高い順にノビルタ処理 (ステアリン酸マグネシウム有り) > ノビルタ処理 (ステアリン酸マグネシウム無

し) ≒ メカノフュージョン処理 > 手混合 ≒ 原料、となった。

次に定量化された力学特性について述べる。固めかさ密度は原料および単純混合品に比べ、複合化処理によっておよそ 20% 程度増加した。一方、ゆるめかさ密度は、メカノフュージョン処理では変化しなかったが、ノビルタ処理ではステアリン酸マグネシウムの有無に関わらず増加した。安息角はステアリン酸マグネシウム無添加の場合ですら処理により低下したが、最も大きく低下したサンプルは、ノビルタによってステアリン酸マグネシウムを複合化したものであった。また Hausner 比の小さいほうからサンプルを並べると、ノビルタ処理 (ステアリン酸マグネシウム有り) > 手混合 > ノビルタ

Table 1 Dynamic characteristics of sample powders

Sample	Aerated bulk density/g/cm <sup>3</sup>	Tapped bulk density/g/cm <sup>3</sup>	Angle of Repose/deg.	Hausner ratio/—	Flowability index/—
Raw material (D-Mannitol)	0.484	0.798	54.0	1.65	33.0
Hand mixed (with Mg-St)	0.481	0.752	53.3	1.56	—
Processed mannitol alone by Nobilta	0.536	0.878	50.6	1.64	42.0
Processed mannitol by Nobilta with Mg-St	0.620	0.924	46.3	1.49	45.5
Processed mannitol by Mechanofusion with Mg-St	0.484	0.915	50.0	1.89	40.0

Effect of processing and with or without Mg-St

処理(ステアリン酸マグネシウム無し)≒原料>メカノフュージョン処理となり、最も流動性の良いものは感覚と一致したが次に良いサンプルが手混合という、感覚とも従来の常識とも一致しない結果が得られた。そこで、Carrの流動性指数で比較すると、装置によって処理された粉体はいずれも流動性が向上しており、その順番は目視による評価とほぼ一致した。

次にステアリン酸マグネシウム添加粒子について、手混合品およびノビルタにより複合化された粒子について、打錠試験および錠剤硬度の測定を行った。なお、本データは東邦大学薬学部薬剤学研究室のご協力により得られたデータである。打錠機としてはRIVA社製のロータリー式打錠機2A-041を用いた。

Table 2に錠剤の質量、打錠圧、硬度を示す。ただし、手混合品では、ステアリン酸マグネシウムの添加率0.5% (w/w)では錠剤に成形することができなかった。そこで手混合品では、添加率を1% (w/w)とした混合粉体を用いて打錠した。錠剤の質量はステアリン酸マグネシウムの添加量の違いによって混合品のほうが大きくなったが、圧縮力は複合化粒子を用いたほうが高くなった。このため、錠剤硬度も約17%向上した。

### 3.3 錠剤硬度と崩壊性の両立

口腔内崩壊錠においては崩壊性が重要なファクターになるため、崩壊剤の選択・処方が検討されている<sup>7)</sup>。特に薬物含量が高い系においては崩壊剤の量が問題になることがあり、現在もなお研究開発が進んでいる。

一方、一般的な製剤処方の中で、乾式粒子複合化処理により高い硬度を持ちつつ崩壊性に優れた薬物の複合化粒子に関する報告があり、同様の考え方がOD錠にも展開できる可能性があると考えたため、ここに紹介する。

賦形剤ではなく薬物を乾式複合化することによって、錠剤の溶解速度と硬度の制御が可能であることは小野寺ら<sup>8)</sup>によって示されている。その内容は、

薬物に超微粉碎した糖を被覆することにより溶解速度・錠剤硬度が共に向上し、その向上度は糖の種類によって異なること、したがって被覆剤を変更することによって錠剤硬度や溶解速度の制御の可能性を示している。

しかし、糖は服用者にとっては甘すぎると感じることもあること、また他の種類の材料を被覆した場合、どのようなことが起こるのかが不明であった。そこで藤永ら<sup>1)</sup>は薬物であるメフェナム酸粒子に無機物添加剤粒子であるベントナイト粒子や合成ケイ酸アルミニウム粒子を乾式被覆処理することによって、打錠特性の改善・制御を試みた事例を報告している。メカノフュージョンAMS-MINIを用いて薬物に添加剤粒子をそれぞれ2, 10, 20% (w/w)混合して5分間被覆処理している。この複合粒子ないしメフェナム酸原末あるいはメフェナム酸と添加剤の単純混合品をラクトース・コーンスターチの標準処方混合物に混合して打錠し、評価している。なお、打錠杵は直径7mm、圧縮力は1tである。この結果、単純混合品では硬度は僅かな増加にとどまるが、メカノフュージョン処理、特に高速回転するほうが高い硬度が得られること、その硬度は40Nを超えることが示されている。この錠剤の溶出試験では、合成ケイ酸アルミニウムによる被覆粒子では溶出速度はほとんど変化しないが、ベントナイト被覆粒子では顕著に向上することが示されている。この大きな理由の一つとして、錠剤が水分により崩壊することが示されている<sup>1)</sup>。したがって、筆者は錠剤硬度と崩壊性を両立できる処方の可能性が示されたと考えている。

### 3.4 複合化粒子ではなぜ被覆粒子が剥落してこないのか？

小粒子がどのようにして母粒子と結合しているかを検討した例を紹介する。無機物系において、斉藤ら<sup>2)</sup>は旧型メカノフュージョンであるAM型を用いてシリカと酸化鉄粒子を被覆処理し、SiとFeの2p軌道をESCAで測定したところ、エネルギーシフトを観測しており、Fe-O-Si結合を示唆してい

Table 2 Characteristics of tablets

	Mg-St/ % (w/w)	Tablet Mass / mg	Compression Pressure / Pa	Hardness / kg
Hand mixed	1.0	124	275	3.57
Composite particle processed by Nobilta	0.5	114	283	4.17

Effect of composing process on characteristics of tablet

る。Prefferら<sup>9)</sup>は乾式粒子複合化装置の一種であるMAICを用いてデンプンやセルロース粒子にナノサイズのシリカ粒子を被覆処理したところ、流動性が向上するにつれて濡れ性が低下すること、濡れ性と水酸基による赤外線吸収量が相関しているため、粒子表面から脱水縮合のような反応が起きていることを提案している。

医薬品においては、先述の藤永らの報告において複合粒子の断面を露出させ、Spring-8のビームラインBL43IRを利用して、粒子の深さ方向の官能基の分析を行った例が報告されている。その結果、母粒子と小粒子の界面においてカルボニル基とアミノ基が化学結合していることが示唆されている。また複合粒子の母粒子表面から中心に向かって約4 μmの領域にまでピークシフトが見られており、薬物粒子の内部にまでそのような変化がおこっていることが示唆されている。

#### 4. おわりに

本文では乾式粒子複合化技術とその製剤への応用例を紹介した。本技術を用いてOD錠の開発に適用した事例の研究例は未だ報告されていないが、一部上市されようとしている製品も存在する。本文で述べたように、本技術の適用可能性は広いと考えているため、様々なところで使われるようになれば幸いである。

#### 参考文献

- 1) 藤永 真由美, 吉橋 泰生, 米持 悦生, 寺田 勝英, “メカノフュージョン処理による粒子の表面物性の変化と成形性・溶出性の改善”, 粉体に関する討論会講演論文集, 48, pp.129-133 (2010)
- 2) 齊藤 功, 仙名 保, “せん断・圧縮法によって調製したFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>二重層被覆型複合粒子における層間相互作用のXPSによる解析”, 粉体工学会誌, 31-1, pp.18-24 (1994)
- 3) T. Yokoyama, K. Urayama and T. Yokoyama, “The Angmill Mechanofusion System and its Applications”, KONA, 5, pp. 53-68 (1987)
- 4) Y. Hara, T. Iwasaki, S. Watano and H. Ohishi, “Development of a Novel High Speed Kneading Granulation and Its Application to Oral Rapidly Disintegrating Tablets”, Proceeding of The Fourth Asian Particle Technology Symposium (APT2009) (2009)
- 5) 佐藤 文雄, 井上 速男, 宮田 稔, 佐々木 八千夫, “Carrの流動特性評価に関する実験検討”, 粉体工学研究会誌, 9-2, pp.90-97 (1972)
- 6) Carr, R.L., “Evaluating Flow Properties of Solids”, Chemical Engineering, 18, pp. 163-168 (1965)
- 7) 三宅由子, 日比野 剛, 谷口 洋子, 三重県工業研究所研究報告, 34, “口腔内速崩壊錠の製剤設計 - 崩壊剤のスクリーニング” (2010)
- 8) 小野寺 崇, 吉橋 泰生, 米持 悦生, 寺田 勝英, “メカノフュージョン処理によるフェニトインのぬれ性の改善に伴う溶出挙動の変化”, 第25回製剤と粒子設計シンポジウム, pp. 109-110 (2008)
- 9) R. Preffer, R.N.Dave, D.Wei and M.Ramlakhan, “Synthesis of Engineered Particulates with Tailored Properties Using Dry Particle Coating”, Powder Technology, 117, pp. 40-67 (2001)