

外部滑沢打錠システムの開発と応用展開

Development of External Lubrication System for Tableting and its Application
a Wide Field of Industry

小根田 好次¹、久保田 誠¹、北村 直成¹、藤田 完次¹、鈴木 弘充²

¹株式会社菊水製作所、²日清エンジニアリング株式会社

Yoshitsugu ONEDA¹, Makoto KUBOTA¹, Naoshige KITAMURA¹, Kanji FUJITA¹, Hiromitsu SUZUKI²

¹KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. ²NISSHIN ENGINEERING INC.

A tablet is a product formed by compressing ingredients (tableting powder) including cardinal remedy, vehicles, binders, disintegrants, and lubricants into a certain shape.

It has been known as a cause of worry for pharmaceutical engineers that the additive amount and mixing time of lubricants in the manufacturing process influence the formability, disintegration time, and dissolution of tablets, resulting in a large fluctuation in the tablet quality.

Therefore, in order to reduce this cause as much as possible, a method of external lubrication for tableting has been developed in which the lubricants can be "added by a necessary amount to a necessary location" in contrast to the conventional method of internal mixture carried out immediately before punching.

A device called "external lubrication system for tableting" uses this method to make possible to achieve long-term stable production of tablets that do not contain (or contains only minimal amount of) the lubricants inside itself without causing tablet damages such as binding and sticking.

This system has proved to provide not only physical improvements such as prevention of tablet damages and increase in tablet hardness, but also a chemical improvement (increase in stability) of cardinal remedy, with an amount of lubricants as little as one-tenth of that of the internal mixture method.

Tableting of incompatible drugs, downsizing of tablets, and quick disintegrating tablets in buccal cavity can be considered as applications of this method. In addition, not limited to medicinal products, application can be expected to extend to many other fields such as health food, electronic components, semiconductor, and powder metallurgy.

要旨

錠剤とは、主薬および賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤を含む成分（錠用末）を一定の形状に圧縮成形したものである。製造工程での滑沢剤の添加量と混合時間が、成形性や崩壊時間、溶出に影響を与え、錠剤品質を大きく変動させる事が知られ、製剤技術者を悩む原因となっていた。

そこでこの原因を少しでも緩和する為、従来は打錠の直前に内部混合していた滑沢剤を、「必要な場所に必要量添加」することが可能な外部滑沢打錠法を開発した。

この方法を用い、錠剤の内部に滑沢剤を含まない（あるいは微量に含む）錠剤をバインディング、スティッキング等の打錠障害が発生すること無く、長時間安定した生産を可能にした装置が「外部滑沢打錠法システム」である。

本システムにより、内部混合法の1/10の滑沢剤量で、打錠障害の防止、錠剤の硬度向上という物理的な改善だけでなく、主薬の安定性向上という化学的な改善も実証された。

応用展開として、配合禁忌薬物の錠剤化、錠剤の小型化、口腔内速崩壊錠が考えられる。また医薬品に留まらず、健康食品、電子部品、半導体、粉末冶金、その他多くの分野への応用展開が期待できる。

● **Keywords-** direct compression, external lubrication system for tableting, lubricants, pulse charging, nondestructive analyses

はじめに

錠剤は、医薬品および添加物を含む成分（以下、打錠末）を一定形状に圧縮した固形製剤である。

従来の打錠末は滑沢剤の内部混合法（以下、既存法）が主流で、主薬および添加物（賦形剤、結合剤、崩壊剤）に加え、打錠障害の抑制のため、全重量の0.3～3%の滑沢剤を打錠直前に均一内部混合させたものである。打錠直前に内部混合された滑沢剤の添加効果は、打錠末の流動性を改良し臼への充填性を高め、上下杵・臼穴内壁への付着を防止し、臼より放出後の錠剤に光沢を与える。反面、滑沢剤の過量添加量、過度混合が、錠剤の崩壊性、溶出性に悪影響を及ぼすことが知られ製剤技術者を悩ませる原因となる。

外部滑沢打錠システム（以下、外部滑沢打錠法）は、従来内部混合していた滑沢剤を強制帯電させ、上下杵・臼穴内壁へ直接微量均一噴霧し、滑沢剤の皮膜を打錠末の接触面に転位付着させ、内部に滑沢剤を微量に含む（あるいは含まない）錠剤を、高速打錠で長時間安定に生産できることを可能にした打錠法である。

この外部滑沢打錠法の基本は、1966年頃すでに我国で提唱され、1987年9月頃に武田薬品工業株式会社で「高速外部滑沢打錠機」で打錠されており、同時期に著者は、ビタミン発泡錠の生産機に携わり、特殊な液体を臼内壁に噴霧したのが滑沢剤との長いお付き合いの始まりである。

外部滑沢打錠法は、滑沢剤を「必要な場所に必要最小量を添加」し、打錠障害の防止、溶出性や崩壊性に与える影響を軽減し、配合禁忌薬物の製剤化、

錠剤の小型化、口腔内崩壊錠の機能性製剤の設計化等に大きく影響を与え、今後 医薬品分野での幅広い応用展開、医薬品分野に限らず健康食品、電子部品、半導体、粉末冶金、化学工業品等多くの分野への外部滑沢打錠法の展開が可能である。

1. 錠剤と製造工程

1-1 錠剤

錠剤は打錠末を一定の形状に圧縮した固形製剤である。錠剤の利点として、飲み慣れている、のどに引っかからない、容易に一定量を摂取できる、計数が容易でかつ携帯に便利である、型・色・刻印などで容易に識別できる、苦味・悪臭をマスキングできる、大量生産可能で経済性が高いなどの多くの利点を備えている。反面、幼児・老人・重症患者に服用が困難な時がある、微妙な量の調整が出来ない等の欠点も併せ持つが、2000年度医薬品剤形分類別生産額（厚生労働省医政局編）の発表によると、錠剤の全生産額に占める比率は40.7%であり、2007年度の全生産額は横ばいであるが、錠剤の比率は49.3%と微増ながら全生産額のおよそ半分を占める。

このことは錠剤がいかに優れた剤形であり、生産者・服用者の多くの人に支持されているかを示している。（Fig. 1）

1-2 錠剤の製造工程

錠剤の製造法は、圧縮錠剤と湿製錠剤に大別される。現在最も多く製造されている錠剤は、圧縮錠剤であり直接粉末圧縮法と顆粒圧縮法に分類される。

打錠末を直接圧縮する直接粉末圧縮法、薬物と種々の添加剤を造粒後に圧縮する湿式顆粒圧縮法が

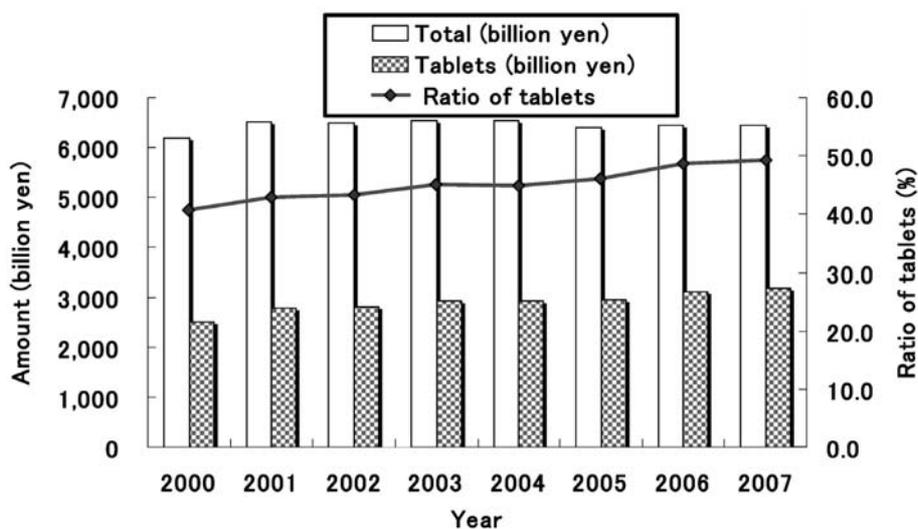


Fig. 1 Transition of total amount and ratio of tablets among medicinal products

あり、日本で製造されている錠剤の多くは、湿式顆粒圧縮法が多く採用されている。

1) 直接粉末圧縮法（直打法）と湿式顆粒圧縮法

薬剤（主薬）に賦形剤や粉末状の添加剤（結合剤・崩壊剤・滑沢剤など）を加えた混合物を直接打錠して成形する方法を直接粉末圧縮法（以下、直打法）という¹⁾。湿式顆粒圧縮法に比べて、崩壊性が良く造粒・乾燥工程が無くなるなど製造工程がシンプルでかつ安価に製造できる。反面含量均一性、錠剤硬度の不安定、重量変動、打錠障害が発生するという問題点がある。（Fig. 2）

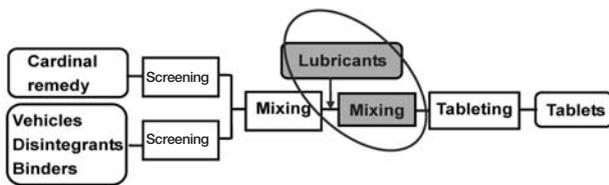


Fig. 2 Direct powder compression method

造粒により得られた顆粒を圧縮する方法を湿式顆粒圧縮法という。造粒条件を変えることにより、錠剤の含量均一性、硬度、溶出性の改善を調節できる利点がある。反面混合、練合、造粒、乾燥、整粒などの多くの工程で構成されるので、設備装置、配置スペース、作業人員、消費電力など、空間的、時間的、エネルギー的にも多くのものを必要とする。（Fig. 3）

2) 滑沢剤の内部混合法（既存法）と外部滑沢打錠法

従来の打錠末は滑沢剤の内部混合法（以下、既存法）が主流で、主薬および添加物（賦形剤、結合剤、崩壊剤）に加え、打錠障害の抑制のため、全重量の0.3～3%の滑沢剤を打錠直前に均一内部混合させたものである。打錠直前に内部混合された滑沢剤の添加効果は、打錠末の流動

性を改良し臼への充填性を高め、上下杵・臼穴内壁への付着を防止し、臼より放出後の錠剤に光沢を与える。反面滑沢剤の過量添加量、過度の混合が、錠剤の崩壊性、溶出性に悪影響を及ぼすことが知られ、製剤技術者を悩ませる原因となる。

そこでこの原因を少しでも緩和する為、従来は打錠の直前に内部混合していた滑沢剤を「必要な場所に必要量添加」することが可能な外部滑沢打錠法を開発した。外部滑沢打錠法とは、錠剤機の回転盤面上で錠剤取出し後、滑沢剤噴霧ノズルにて、下杵・臼内壁・上杵に微量の滑沢剤を直接微量均一噴霧し、滑沢剤の薄い皮膜を形成させた後、錠剤末を充填、圧縮成形し、下杵・臼内壁・上杵の薄い滑沢剤皮膜を錠剤の表面に転位付着し、錠剤の内部に滑沢剤を含まない（あるいは微量に含む）錠剤を打錠する技術を外部滑沢打錠法と呼ぶ。（Fig. 4）

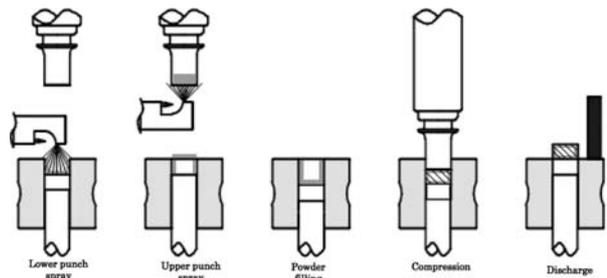


Fig. 4 Lubricant dosing with compression process

3) 直打法による外部滑沢打錠法

直打法は製造工程がシンプルでかつ安価に製造できる長所があるが、反面含量均一性、錠剤硬度の不安定、重量変動、打錠障害が発生するという問題点がある。この直打法は1965年ごろより注目され、将来性を有望視された圧縮法であったが、現在も我国では湿式顆粒圧縮法が第一選択として多く採用され、欧米諸国において

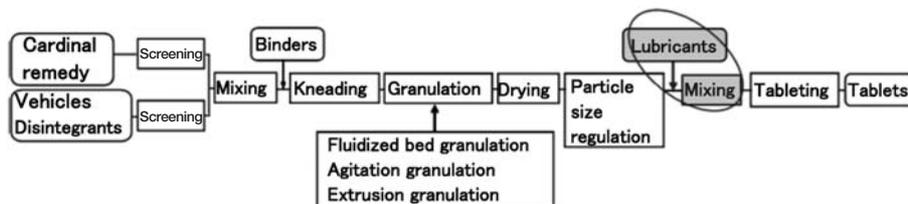


Fig. 3 Wet granulation compression method

は直打法が多く採用されている。この相違点は、国民気質による合理的品質思考かと考える。

直打法の錠剤用末は、限界粒子径及び形状なども検討する必要があり、偏析や分級しやすい為、粉末落下部に連続一定量供給装置が必要、湿度・温度にも非常に敏感に左右される。特に微粉の場合は、空気の含み具合（高密度）で流動性と密接な関係があり、空気の含み具合の制御機構が必要で、錠剤重量、硬度の変動に注意を要する。

直打法と外部滑沢打錠法の組合せで、滑沢剤の混合工程が省略でき、混合性・流動性・圧縮性に優れた主薬、賦形剤等が開発され、錠剤機の品質性能向上、国際競争力の激化、温暖化対策としてCO₂削減が叫ばれる中で、今後この「直打式外部滑沢打錠法」が多く採用されると考える。(Fig. 5)

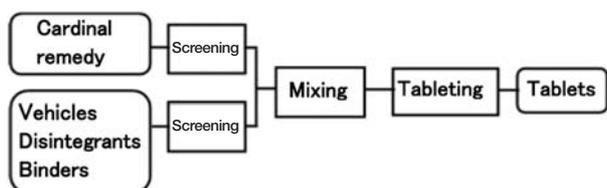


Fig. 5 External lubrication for tableting by direct compression method

2. 外部滑沢打錠法²⁾

2-1 外部滑沢打錠法の構成装置

外部滑沢打錠法とは、微量の滑沢剤を安定して長時間供給できる滑沢剤供給装置 (ELS-P1) と、滑沢剤を均一に効率よく噴霧するスプレーユニットおよび周辺機器により構成する。(Fig. 6)

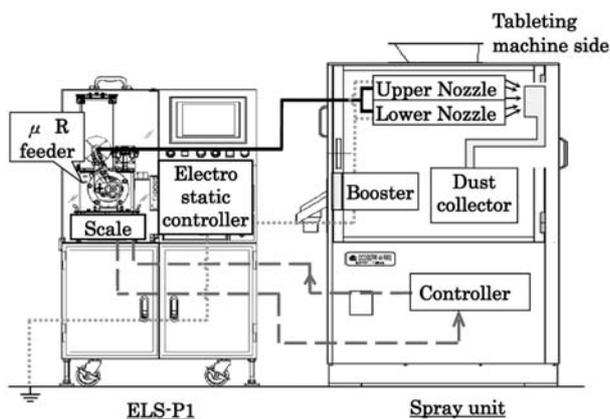


Fig. 6 External lubrication system for tableting

2-2 滑沢剤供給装置

滑沢剤供給装置の噴霧部は、滑沢剤を必要量貯蔵し供給するスクリーフィーダ式のホッパー装置と細溝充填方式の充填ロールを使用し、微量の滑沢剤を正確に安定して供給し噴霧するμRフィーダにより構成され、噴霧部全体が天秤に載り、滑沢剤の噴霧量を数秒毎に測定し消費重量を管理する。(Fig. 7)

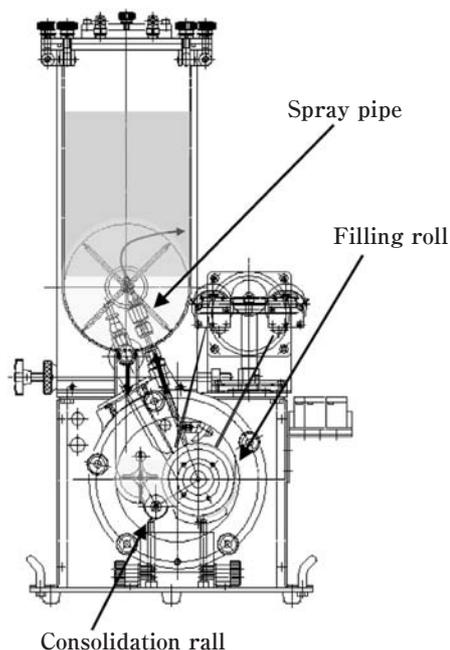


Fig. 7 μR feeder unit³⁾

噴霧量は、充填ロールの細溝形状寸法 (Fig. 8、Table. 1) と回転数 (2~6 rpm) により決定されるので、コントロール性に優れている。

目的の噴霧量に合わせて、細溝形状寸法と回転数で充填ロールを選定する。Fig. 9は、細溝形状寸法別噴霧量で、一般に使用されている太平工業製の植物性Mg-Stで測定したデータである。滑沢剤製

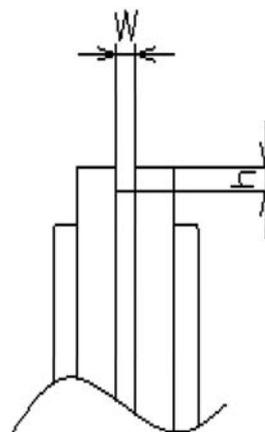


Fig. 8 Filling roll

Table. 1 Filling roll size

| Tape | W×h mm | Area mm ² |
|------|---------|----------------------|
| 1 | 1.3×1.3 | 1.69 |
| 2 | 2.0×2.0 | 4 |
| 3 | 2.5×2.5 | 6.25 |
| 4 | 3.0×2.5 | 7.5 |

造メーカーや生産ロットにより多少噴霧量が変動するので参考値とする。

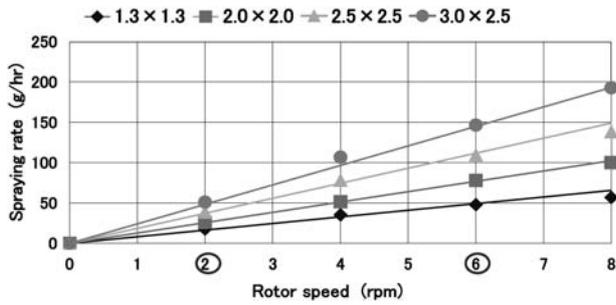


Fig. 9 St-Mg Spray rate

2-3 スプレーユニット

スプレーユニットは、微量の滑沢剤を安定して噴霧し、金型表面にむらなく均一に付着させ、滑沢剤の性能を最大限に引き出すため、白内壁・下杵面と上杵面の2系統のノズル (Fig. 10) を配置した。噴霧時の粉末飛散を極力軽減するため、特殊型の噴霧室およびエアーカーテンを設置し、余剰滑沢剤を吸引する吸塵部を設置している。(Fig. 11~12)

スプレーユニットの大きな特徴は、ノズル先端の電極で、噴霧直前の滑沢剤を強制的に静電帯電させ、金型への滑沢剤付着効率を最大限高めている事である。

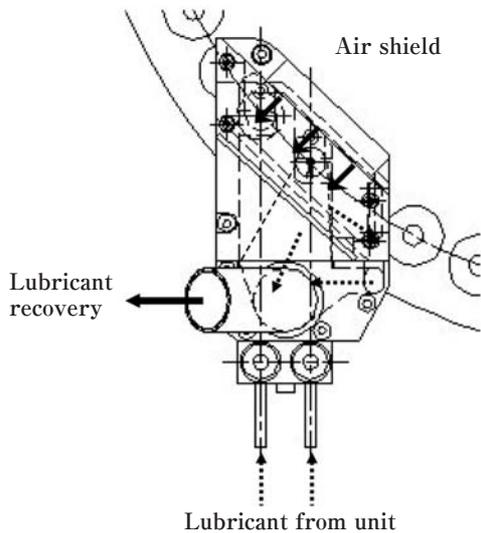


Fig. 10 Spray unit

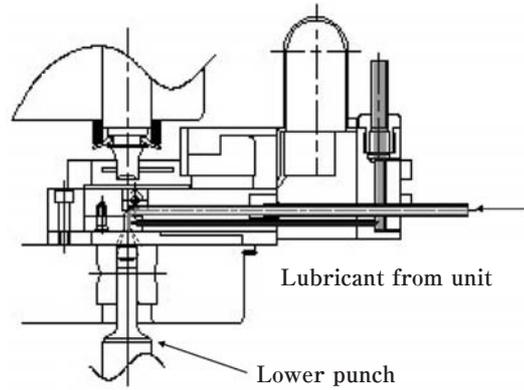


Fig. 11 Lower punch & Die spray portion

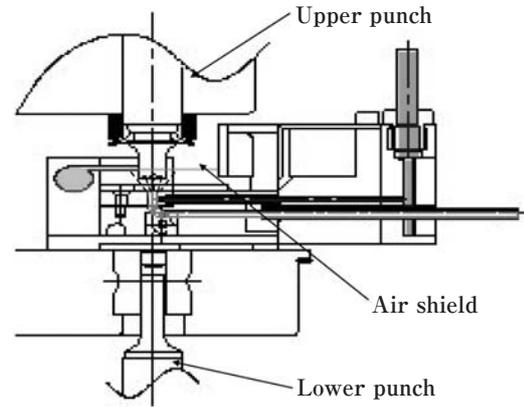


Fig. 12 Upper punch spray portion

2-4 静電気発生装置

本システムに於ける大きな特徴は、ノズルユニットのノズル先端に金属でできた針状の静電気発生電極 (Fig. 13) があり、この針には、-20kV程度の直流高電圧が印加されている。針の先端付近では電界が集中し、-イオンが生じる⁴⁾。この-イオンがノズルより吹き出される滑沢粉末に付着し、滑沢粉末は電荷を得る。滑沢粉末は、金属面に近付くと、電界力のほかイオン電流や反対符号の電荷力 (イメ

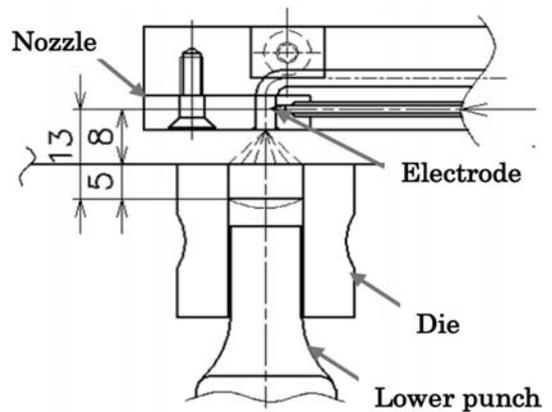


Fig. 13 Nozzle unit section

ージホース、Fig. 14) により、強く金型表面に吸い寄せられるように強く付着する。

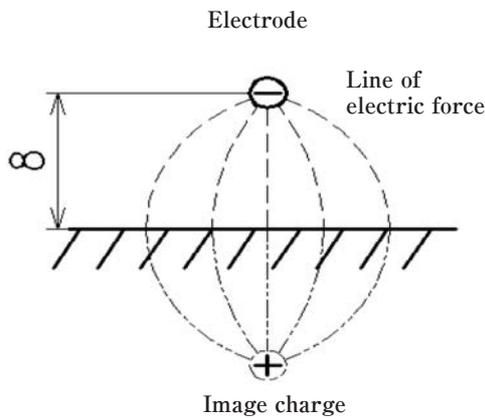


Fig. 14 Adhesion by image force

付着した滑沢粉末は、金型の上下運動の振動、高速回転力による風圧程度では落下しない。圧縮時に強く打錠末に押付けられ、金型より錠剤に転位付着する。この静電粉体塗装技術を応用し、滑沢粉末を金型面・臼内壁に効率よく塗布できることが大きな特徴である。

ノズルユニットのノズル先端に静電気発生電極を設置し、0～45kVの範囲で印加電圧を変化させ、錠剤に付着する量を測定した結果、塗布効率を大幅に向上させることができた。静電の印加電圧を変化させる事で、錠剤への付着量は変化する。滑沢剤に静電帯電させた結果、帯電なしの0kV（ホースの摩擦帯電）と20kVの印加電圧における錠剤付着量を比較すると約3倍の付着効率が認められる。0～20kVの範囲で比例的に付着量は増大するが、それ以上の印加電圧では、錠剤への付着効率は低下する傾向が確認できる。(Fig. 15)

その要因は寸法的制約に起因する、寸法的制約とは、電極と金属間（金型面、回転盤面）距離を示し、

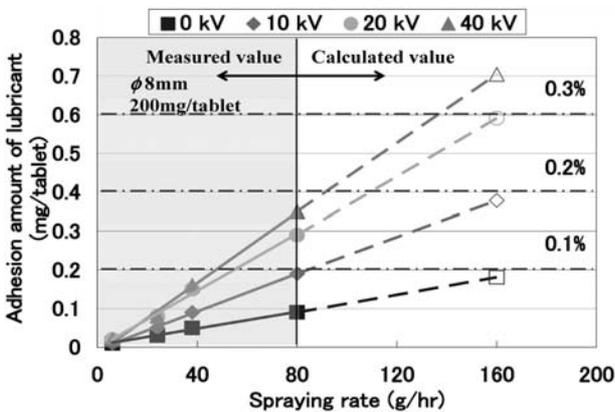


Fig. 15 Adhesion amount of applied voltage⁵⁾

この距離にて空気の絶縁破壊値が計算により求められる。電極と回転盤面間距離が8mmで、静電気発生装置の出力電圧が連続であれば、空気の絶縁破壊は25kVで火花放電が発生する。(Fig. 16)

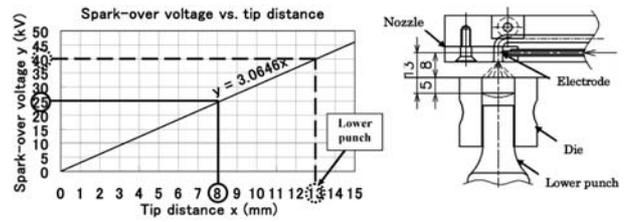


Fig. 16 Sparkover Voltage in the distance.

火花放電が発生すると、印加電圧が一時的に低下し不安定となり錠剤付着量に影響を及ぼす。この為、空気の絶縁破壊を考慮すると静電発生装置の出力電圧が連続であれば火花放電が発生しない20kV付近が設定の上限値と考える。その結果、(Fig. 15)より印加電圧が20kVもあれば0kV時の約3倍の錠剤付着量が確認され、微量の噴霧で十分な滑沢効果を得ることが可能、また複雑な形状の金型刻印面への均一な噴霧、錠剤機の高速度回転にも十分追随可能である。

2-5 滑沢剤噴霧面積

滑沢剤噴霧面積よりφ8の錠剤杵径で、下杵面+臼内壁/上杵面=1.4倍の噴霧面積差が生じる。(Fig. 17) 静電発生装置1個で噴霧量を二等分の状態で、下杵面+臼内壁と上杵面に印加電圧を掛けたとき、錠剤表面付着濃度分析の結果、上杵面に比較して下杵面の滑沢剤の付着量は少なく、錠剤に転位付着した場合も、下杵面側が上杵面に比較して、錠剤表面付着滑沢剤が薄い付着密度となる。

錠剤表面付着密度を均一にする為には、φ8の錠剤杵径で（下杵面+臼内壁）/上杵面=1.4倍の噴霧

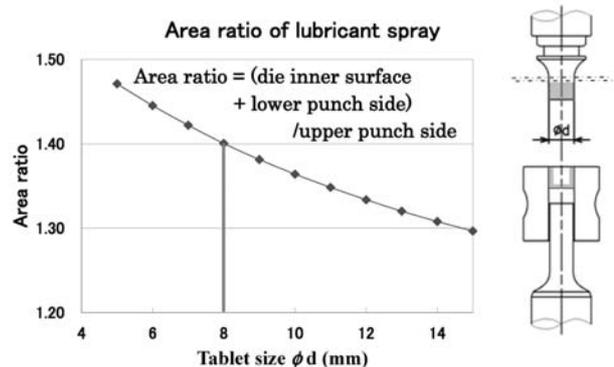


Fig. 17 Area ratio of lubricant spray

面積差を同一条件にして、噴霧する必要が生じる。同一条件にする為には、帯電の印加電圧を変化すると錠剤付着量が変化する現象 (Fig. 15) に着目し、二個の静電発生装置をそれぞれ上杵面に低い印加電圧、下杵面に高い印加電圧を別々に制御する⁶⁾「上下異静電帯電方式」(国際特許JP2004/007067、Fig. 18)を開発した。この方式により錠剤の上杵面と下杵面・側体面の付着濃度がほぼ同一濃度となることが検証できる。

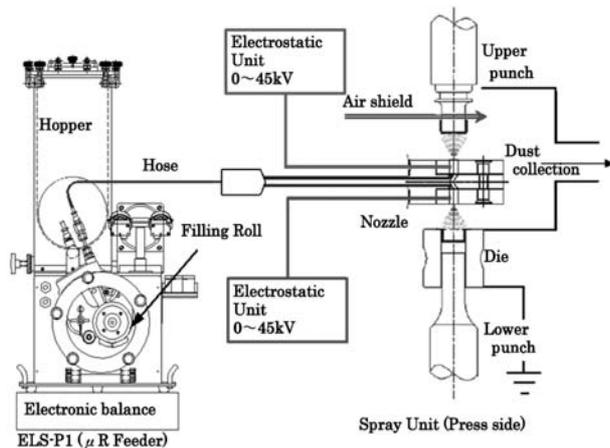


Fig. 18 Compulsory electrostatic different in upper and lower

2-6 滑沢剤付着量実計測法

1) 錠剤破壊測定法

外部滑沢打錠法で打錠した錠剤を粉碎し、分析機にて微量の滑沢剤量を精密測定する方法で、分析室で測定するため比較的時間を必要とする。

① ICP-AES；誘導結合高周波プラズマ発光分光分析

(Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy)

特徴；金属元素を中心に、72元素について高精度分析が可能。多元素を同時に分析検量線の直線範囲が4～5桁あり、分析濃度範囲が広い

② ICP-MS；誘導結合プラズマ質量分析 (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer)

特徴；高感度分析が可能。微量領域における分が可能同位体比の測定及び同位体希釈法が可能

③ 錠剤破壊測定法の一般的な手順をFig. 19に示す。

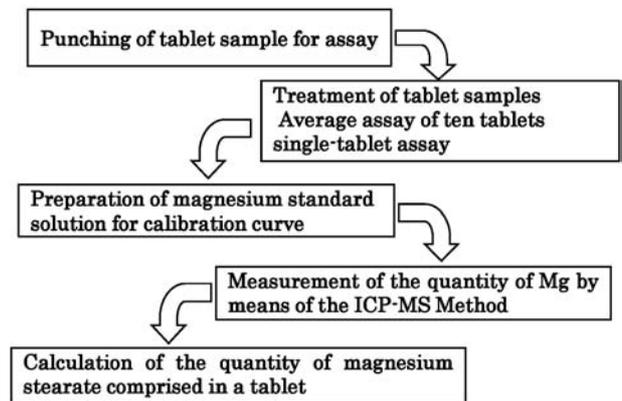


Fig. 19 Process of measurement of lubricant applied

2) 錠剤非破壊測定法

① FT-NIR System MPA 積分球反射；

Bruker Optics⁷⁾

分解能：8 cm⁻¹、積算回数：128回 (61秒)、

測定領域：12500cm⁻¹～4000cm⁻¹

測定モード：反射 (積分球)、光源：NIR Halogen

測定：プラセボ錠剤、外部滑沢打錠法錠剤、ステアリン酸マグネシウム

解析：プラセボ錠剤、外部滑沢打錠法錠剤、ステアリン酸マグネシウムのそれぞれの反射スペクトルを取得した。それぞれの2次微分スペクトルを取得し、外部滑沢打錠法錠剤—プラセボ錠剤の差分スペクトルを取得した。

(Fig. 20)

二次微分スペクトル
微分処理は、散乱効果の低減、重なったピーク分離、隠れたピークの顕著化に効果があり、近赤外スペクトルではよく使われる変換法。一次微分により加算的変動を除去し、二次微分により乗算的なベースライン変動も除去でき容易に定量分析が可能となる。

結果：Mg-Stに特徴的なバンドを差分スペクトルで見出した。外部滑沢打錠法錠剤に関して、定量性のあることが明らかになり、NIR法を利用して、非破壊での外部滑沢打錠法錠剤の錠剤表面Mg-St量を測定可能である。今後CUアナライザ (Content Uniformity Analyzer) を利用して、NIR法でリアルタイムに成形後の錠

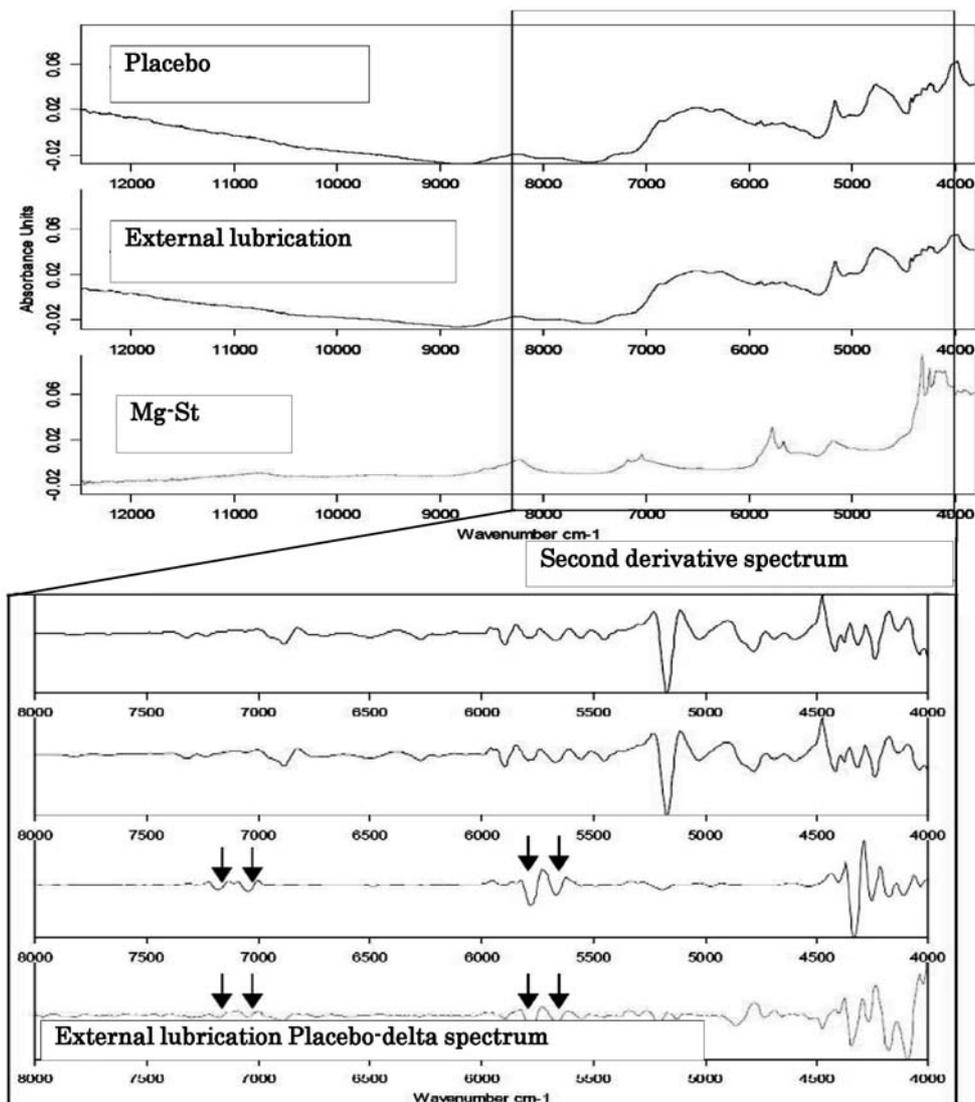


Fig. 20 Spectra

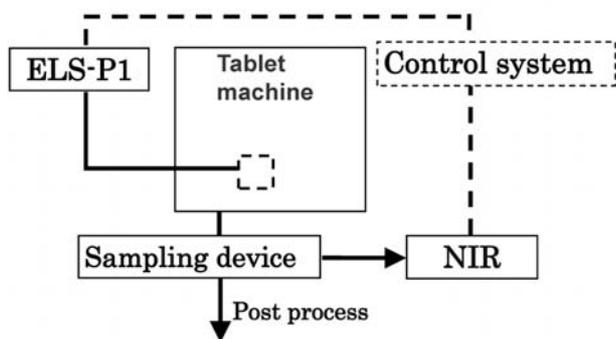


Fig. 21 Auto control system by NIR

剤内含有量の分析と同時に滑沢剤量も測定し、その結果を滑沢剤供給装置の μ Rフィードの充填ロール (Fig. 7、Fig. 8) の回転数をフィードバック制御し、より品質を高め人と環境に優しい方向に進化する。(Fig. 21)

3) 錠剤表面のステアリン酸マグネシウム浸透深さ⁸⁾

外部滑沢打錠法にて製造錠剤をPharma LIBSTM250 (Pharma Laser製) で測定した結果で、各回転盤回転数と印加電圧を、10rpm・0kV、30rpm・20kV、50rpm・40kVと変化させ、錠剤径 ϕ 8 (12R)、錠剤重量200mg、錠剤測定場所：19箇所、測定錠剤数：5錠、錠剤表面から内部 (深度) までのステアリン酸マグネシウム強さ (濃度) 結果である。

Fig. 22、23は、錠剤の表面からの各深さに於ける、滑沢剤の強さ (以下濃度) を示している。同じ回転盤回転数・噴霧量で帯電をかけない時は濃度が薄くなり、帯電を印加すると濃度は濃くなる。また回転盤回転数・印加電圧を50rpm・40kVへアップすると、10rpm・0kVの結果より滑沢剤の濃度は濃い結果となる。こ

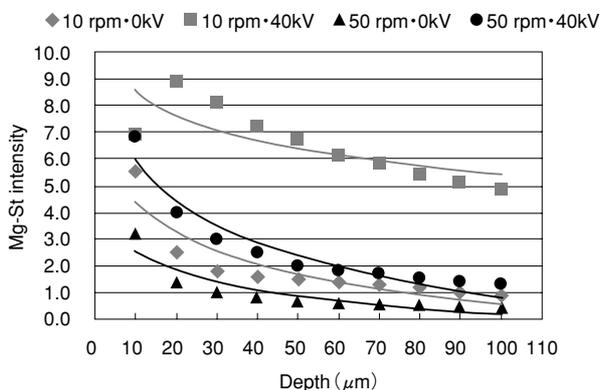


Fig. 22 Mg-St intensity of upper surface of tablet

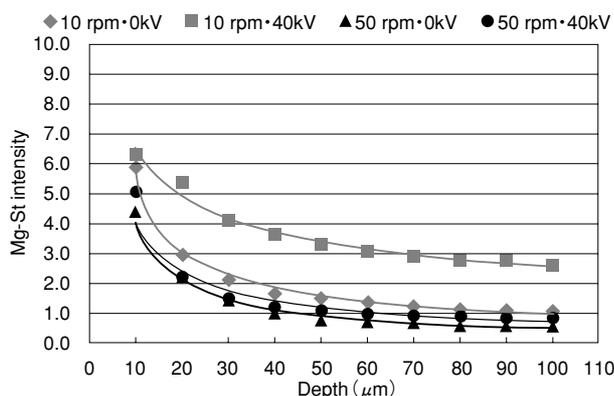


Fig. 23 Mg-St intensity of lower surface of tablet

のことは、噴霧量を一定に固定し、印加電圧を変化させることで錠剤への滑沢剤付着量は多くなり、回転盤回転数を上げればその付着量の差が小さくなる傾向である。

金型の表面に付着した滑沢剤が打錠末を圧縮したとき、錠剤の表面からどれだけ深く浸透しているかの確認で、錠剤表面から滑沢剤の浸透深さは、表面より40~50 μm間では勾配が急で有るが、それより深くなると勾配が緩やかになり、100 μmでほぼ水平となる傾向が確認できる。

3. 外部滑沢打錠法の新帯電方式

前章2-5で説明した「上下異静電帯電方式」は、噴霧量を二等分し下杵面と上杵面の電極にそれぞれ異なった印加電圧を掛けることで噴霧濃度を一定にする方法であった。

仮に噴霧量を1:1.4の比率で分配すれば、一個の静電発生装置で下杵面と上杵面に同一印加電圧を連続して送る「上下異噴霧量連続帯電方式」で錠剤表面付着密度は均一になる。

噴霧量の分配比率を1:1.4の比率で分配し、更に臼穴部のみ印加できるパルス帯電を使用すると形状

的制約の回転盤面と電極の距離を8 mm、回転盤面より下杵下がり5 mmに設定すると電極と下杵面まで13mmとなり、空気の絶縁破壊は40kVで火花放電が発生 (Fig. 16) することになり、より付着の効率を上げることが可能となる。この方式を⁹⁾「上下異噴霧量パルス帯電方式」と名づける。(Fig. 24)

パルス帯電とは、静電発生装置の出力部を回転盤の同期円盤又はエンコウダーと同期させて杵面・

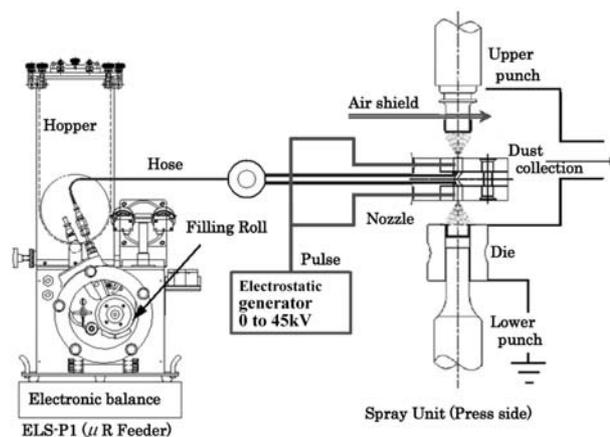


Fig. 24 Pulse charging system with different upper and lower spraying rates

臼穴位置のみに帯電をパルス印加し (Fig. 25、Fig. 26)、臼穴周辺以外は帯電させない帯電方法である。このパルス帯電は、電気信号でのON-OFFで切替するため「高速回転」にも適応できる事が大きな特徴である。前記のように、印加電圧が連続方式の場合は、電極と回転盤面まで8 mmで空気の絶縁破壊25kVで火花放電が生じる。パルス帯電方式は、電極と下杵面まで13mmとなり空気の絶縁破壊40kVで火花放電が発生する。その差15kVの高い印加電圧を電

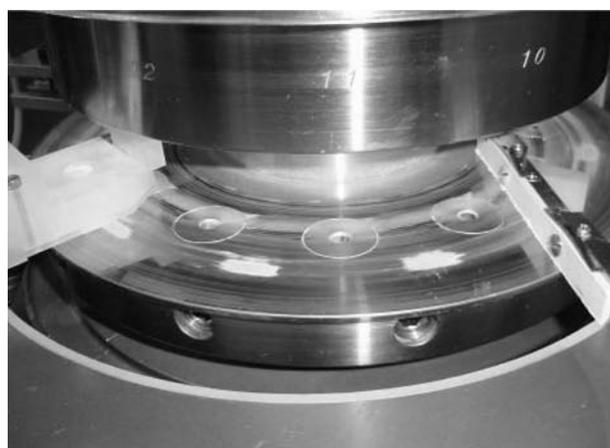


Fig. 25 Pulse charged state

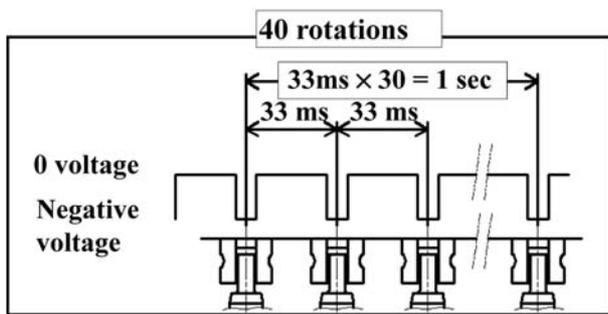


Fig. 26 Pulse charged output

極に掛けることが可能となり、

パルス帯電方式は噴霧量の削減と付着効率を同時に付与と言える。

静電気発生装置の連続方式・パルス帯電方式はワンタッチ切替が可能で、目的に応じて使用する。この「上下異噴霧量パルス帯電方式」により「必要な場所に必要量添加」により一歩近づいたと言える。

4. 外部滑沢打錠法の効果

外部滑沢打錠法の効果は、製剤学の観点から滑沢剤のスケールアップの問題解消で崩壊性、溶出性の設計が容易に行え、主薬安定性が計れるという利点があり、製造の観点から打錠障害の抑制で錠剤のカケ、刻印部の脱落防止、表面の見栄えという品質の向上が計れる。全体的には、設備費、人件費、生産コストを削減できる。その詳細について、下記項目別に列記する。

1) 品質の改善¹⁰⁾

既存法に比較して主薬の安定性の改善が計れるという化学的側面から検証された。既存法Mg-St1.0%処方錠剤と外部滑沢打錠法Mg-St 0.08%付着錠剤を、加温条件40℃、相対湿度75%で開放2週間保存して主薬含量を測定、主薬残存率低下は13%から5%まで8%改善された。

2) 工程の安定化

打錠障害の抑制：滑沢剤の必要な金型面に直接滑沢剤を噴霧するので、打錠障害の防止機能が改善する。特に滑沢剤の不足に起因して発生する、バインディング、スティッキングに対して有効である。また杵面刻印部の複雑形状に対して、滑沢剤に印加電圧をかけることで全体に均一塗布が可能で離形性が改善され、「錠剤の刻印が鮮明」になる。

3) 製造原価削減

内部滑沢混合の工程が無くなり、工程の短縮が図れる。また錠剤あたりに必要な滑沢剤の量が内部混合法に比較して約1/7~1/10で同等の性能を発揮で

きる。ので、設備費・人件費・生産コストを削減できる。(Fig. 27)

4) 新製剤の可能性

今までは、滑沢剤の影響を加味して行わなければ

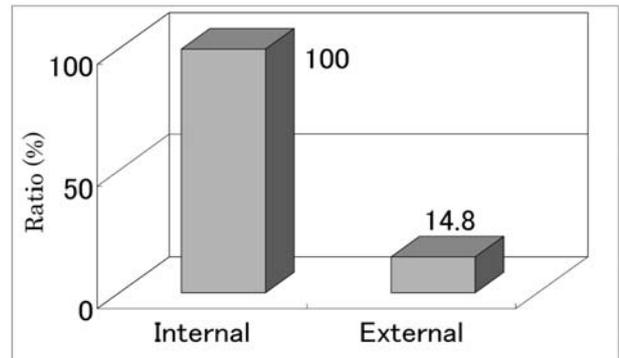


Fig. 27 Reduction of dosing amount

ならなかった製剤設計に新たな期待ができる。錠剤の小型化、禁忌薬物の製剤化、マルチプルユニット製剤等の製品化ができる。

5) 口腔内崩壊錠¹¹⁾

錠剤内部への親水性を向上させる。水に溶けない滑沢剤は、錠剤の崩壊性を悪くするが、外部滑沢打錠法では錠剤の表面にしか滑沢剤が存在しないので錠剤の親水性が良く、口腔内崩壊錠 (Oral Disintegrating Tablet) で「口中でラムネ菓子のようにすぐ溶ける速崩性の錠剤」の生産に適す。(Fig. 28)このような錠剤は、過去に色々な製造法が開発されてきたが、その経過を整理すると下記のように第1世代から第3世代に発展している。

第一世代：1990年頃、R. P. ShererのZydisに代表される、液乾燥法、薬物の水分散液を型に分注して

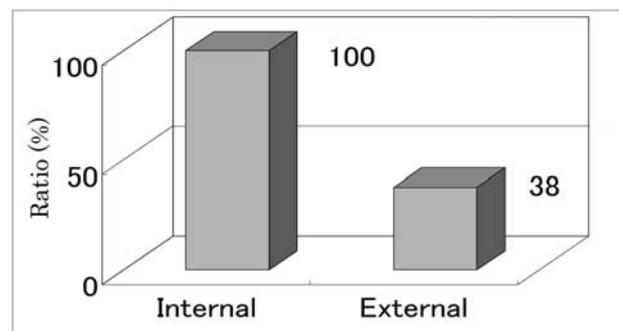


Fig. 28 Reduction of disintegration time

凍結乾燥する製造法。成形物の構造は、多孔質の三次元構造で、水の浸透が速い利点はあるが、強度が低くポケットから取り出す時に壊れやすい。

第二世代：ラムネ菓子のような湿製錠である。湿

製錠剤機で付着防止対策として湿体と杵の間にフィルムを介して成形するものである。湿製錠の構造は多孔質（空隙率30～40%）であり、水の浸透を考えたものである。これらの類似技術として、乾燥顆粒を低圧にて打錠する低硬度の錠剤で、後工程で加温して粒子接点を溶融させ乾燥後、固体架橋を形成させるものである。

第三代：通常の圧縮錠（乾式打錠法）である。医薬品の生産に於ける錠剤設備を用いて行う、錠剤の硬度の欠点を補うため、多孔質の構造を持たないもので、錠剤密度は普通錠と同じ（空隙率10～20%）高さのものが望まれた。

今後さらに、これまでの製剤技術の粋を集めた第四世代の口腔内崩壊錠が開発され、成形に於ける外部滑沢打錠法の役割はますます大きなウエイトを占めると考える。

6) 成形性の向上

錠剤硬度：成形性を落とす滑沢剤を内部に含まない為、粉末の成形性が向上する。そのため、錠剤の硬度上昇、成形圧力の低圧化、回転盤回転数の上昇が期待できる。（Fig. 29）

7) 開発期間短縮

処方系での滑沢剤の検討が不要。滑沢剤は錠剤の

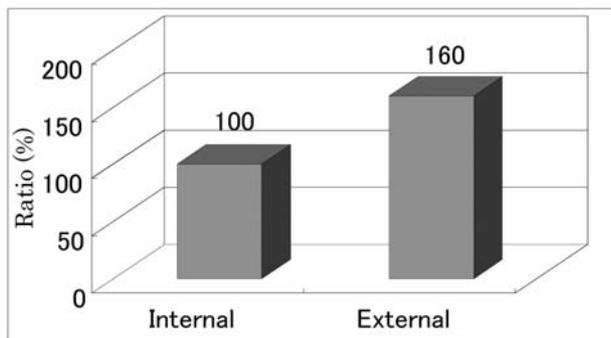


Fig. 29 Increase of tablet hardness

表面のみなので、滑沢剤の添加量や混合時間に悩むことなく、崩壊性・溶出性を優先的に考慮できる。既存法に比較して、30～40%処方検討の効率化とスピード化が計れる。

5. 外部滑沢打錠法の医薬品への新展開

1) 多層錠の離形性改善

多層錠（二層錠、三層錠）に於ける、粉末の異色・異性質の金型への離形性の改善を行う。この場合、滑沢剤が粉末に転位付着される為、金型に

粉末が直接接しないため錠剤表面に、異色・異性質粉末が混合されず錠剤品質、見栄えが綺麗で

ある。

2) 多機能型錠剤の成形

多機能型錠剤の目的に合わせた錠剤の成形が可能となる。錠剤の溶出時間の制御や崩壊時間の延長にも利用できる。

3) 接触面の滑り性改善¹²⁾

滑り性の悪い粉末や錠剤を、滞留することなくスムーズに移動できるよう補助を行う。錠剤機の高速回転が可能で、粉末ホッパー内、回転盤面の粉末接触部、錠剤シュート、錠剤が他の物質に接触すれば黒色変色する場合等に利用する。（Fig. 30～32）

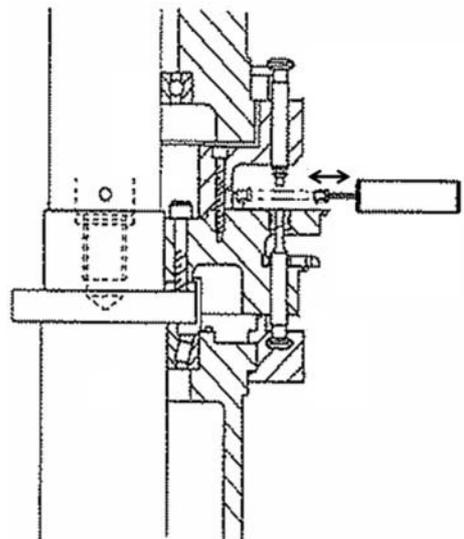


Fig. 30 Turn table surface

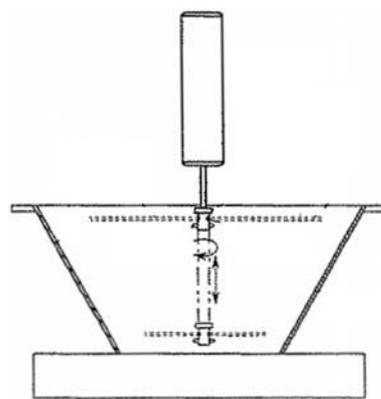


Fig. 31 Hopper inner surface

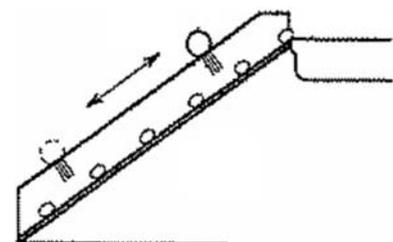


Fig. 32 Shoot inner surface

4) 主薬の効能改善

滑沢剤と配合変化を起こす主薬に及ぼす影響と言う点から、内部混合法と外部滑沢法の製品比較において、主薬残存率低下が8%改善されたと検証された。

5) 錠剤のコーティング

最近の傾向として、大噴霧量の安定噴霧が技術的に可能となり、噴霧量調整範囲が広がり、目的のコーティング厚みが調整できる。錠剤のコーティングは1層、2層と多層コーティングが可能となる。

6) トローチ錠の普通錠剤化

トローチ錠の目的は、口腔内で比較的時間をかけて、内外より徐々に溶解する、錠剤径が比較的大径である為、空気の軌道を確保する、金型形状が複雑な二重杵構造になり、打錠圧力が高い等が考えられる。

外部滑沢打錠法を利用して普通錠化できないか検証してみる。溶解時間は滑沢剤の内部混合量で調節できる、味覚をよくする糖分を多量混合しても外部滑沢打錠法で付着を防止できる、打錠圧力を低くできる、錠剤の小型化等で錠剤機に優しく取扱いが容易で、服用者に優しいトローチの普通錠化が可能である。

6. 外部滑沢打錠法の応用展開

外部滑沢打錠法の応用展開は、医薬品関連だけでなくその応用範囲は非常に広く、粉末を金型にて成形する工程に広く応用展開できる。

主な業界ですでに一部適用されているが、今後大きく花開くものと確信する。下記にその概略について説明する。(Fig. 33)

1) 健康食品関連

健やかな暮らしの一助となるビタミン・カルシウム、口中で速やかに溶けるラムネなどの菓子類、自然界に存在するあらゆる栄養源を自然に近い状態で

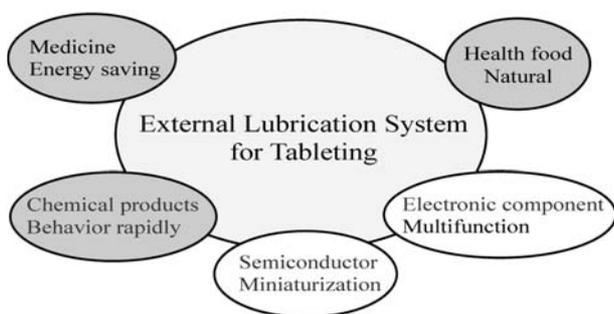


Fig. 33 Development and Applications of External Lubrication System for Tableting

錠剤化できるので、身体健康増進が図れる。

2) 化学製品関連

アルミナなどの触媒品やメッキ処理に用いる青化ソーダ品、塩素殺菌用の高度サラシ粉、ドライバーの安全を守るエアバック装置のガス発生剤等の錠剤内部に滑沢剤を含まないため、化学反応が促進できる。

健やかな血行を促す発泡性入浴剤、日常生活に欠かせないナフタリンやサニタリーの消臭剤、雑草などの除草用農薬等のあらゆる固形製品の成型に役立つ。

3) 電子部品関連

ヒータやコンデンサーに不可欠なセラミックや、オーディオ・ビデオのヘッドに使うフェライト、ボタン電池などの部品、小型モータのマグネットやモータブラシ、各種強力磁性材で未来産業に大躍進できる部品の小型化に寄与し、複雑な形状に対して粉末の移動が容易になるため、後工程が省略でき電子部品の性能向上が見込める。

4) 半導体関連

ICを封止するエポキシ樹脂は、半導体の小型化に対する、封止材の小型極薄化による強度増強のため、結合剤増量の影響による付着対策と性能向上に貢献できる。

まとめ

外部滑沢打錠法は、組成上、内部滑沢剤が少なくスティッキング、バインディングを発生している製品に対して、打錠障害の緩和、製品品質の安定化、連続生産可能化に大きく貢献できる。

最近の研究の結果、打錠障害や錠剤硬度のような物理的な性質の改善だけでなく¹⁰⁾、主薬安定性という化学的な性質が改善できると実証された。更に新製剤開発期間が内部混合法（内部滑沢法）よりも期間短縮できると実例を示したことは、大きな成果である。

今後の展開として、環境変化に対応した付加価値の高い口腔内崩壊錠、主薬との配合リスクのある製剤にも外部滑沢打錠法は有用であり、新製剤のマルチプルユニット製剤、禁忌薬物の製剤化、錠剤の小型化などへの応用、医薬品業界以外にも大きく広がる事が期待できる。又外部滑沢打錠法が、滑沢剤の配合リスクに悩んでいる製剤担当者の悩みを少しでも和らげ、嚥下できない子供や高齢者の服用者に優しいOD錠で社会に貢献できることを願って、更なるロマンを求めて新展開と応用展開を進めたい。

最後に、本システムの開発に御協力いただいた、日清エンジニアリング株式会社様、株式会社グリーンテクノ様、データ等を御提供頂きました、塩野義製薬株式会社様、中外製薬株式会社生産工学研究部山村尚弘博士、大阪ライフサイエンスラボ 寺下敬次郎博士、ブルカー・オプティクス株式会社様に感謝いたします。

そして仲井賞への推薦人である東邦大学薬学部教授 寺田勝英博士並びにご指導頂きました株式会社菊水製作所社長 島田啓司様、京都薬品工業株式会社取締役 榎野正博士に深甚なる敬意を表します。

参考文献

- 1) Y.Kwashima , H.Sunada , Particulate Design and Pharmaceutical Technology , 3-2-1 JIHOU (2003)
- 2) Y.Oneda, New Developments of External Lubrication for Tableting, PHARRM TECH JAPAN, Vol.23 No.11 (2007)
- 3) μ R feeder unit, NISSHIN ENGINEERING INK.
- 4) M. Yamamoto, Nonpolluting paint, SUT BULLETIN 5 (1999)
- 5) SHIONOGI & CO., LTD., Adhesion amount of applied
- 6) SHIONOGI & CO., LTD., KIKUSUI SEISAKUSHO LED. APPLICATION PATENT, PCT/JP2004/007067
- 7) Bruker Optics, FT-NIR System MPA, Spectrums
- 8) K.Terasita, Evaluation of the Distribution of Magnesium in Pharmaceutical Tablets for the Quality Control and Solid Pharmaceutical Dosage Forms, PHARM TECH JAPAN ,Vol.25 No.8 (2009)
- 9) KIKUSUI SEISAKUSHO LED., APPLICATION PATENT, 2008-151893
- 10) T.Yamamura , Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride , International Journal of Pharmaceutics 370 (2009) 1-7
- 11) T.Makino, Expectation to Orally Disintegrating Forms collecting essences of Pharmaceutical Technology, PHARM TECHI JAPAN, Vol. 22 No. 4 (2006)
- 12) KIKUSUI SEISAKUSHO LED., PATENT NUMBER 3682025