

緑茶茶葉をモデルとした食品錠剤の処方検討

日比野 剛*, 原 有紀*

Formulation Design of Food Tablets Containing Green Tea Powder as Main Ingredient

Tsuyoshi HIBINO and Yuki HARA

The formulation of tablets containing 50% green tea powder as a main ingredient was examined. The physical properties of the green tea tablets weighing 200mg per tablet were set as follows; the tablet hardness is more than 50N and the disintegration time is within 30 minutes. A combination of diluents and binders suitable for tablet formulation was screened from six diluents and two binders by the experimental designs. Maltitol and trehalose were selected as diluents and dextrin was selected as a binder. The green tea tablets were manufactured using a fluidized bed granulator and a rotary tableting machine, and crystalline cellulose was added to the tablets for increasing the tablet hardness. In a formulation using ground trehalose as diluent and adding microcrystalline cellulose in an amount of 10%, the green tea tablets achieved the following performances: the tablet hardness 51.8N, the disintegration time 25 minutes, the friability 0.08%.

Key words : Formulation Design, Food Tablet, Green Tea Powder, Tablet Hardness, Disintegration Time, Friability

1. はじめに

近年、健康食品、機能性表示食品などの普及が進む中、野菜や果物などの錠剤化の需要は、ますます高まっている¹⁾。医薬品では、錠剤の形に成形するための添加剤である賦形剤や結合剤は、高性能な素材の種類が多く、高い配合比率でも使用することができる。一方、食品分野における錠剤やタブレットでは、主成分となる食品素材の配合比率が高い場合が多く、吸湿性や粘着性があるなど扱いにくい素材も多い中で、賦形剤などの添加物はできるだけ少量で製造することが求められている¹⁾。また、医薬品とは異なり、食品としての安全性が必要なことから、賦形剤や結合剤に使用できる素材が少なく、添加物の配合量に上限があるなど、制約が多く製造は容易ではない¹⁾。食品の錠剤製造では、賦形剤や結合剤などの適切な選定および製造技術が重要であり、このノウハウお

よび技術は受託製造企業の特長性となっており、これから食品素材を使用した錠剤を作ろうとする事業者には、ハードルの高い技術となっている。

そこで、本研究では、食品素材を配合した錠剤の試作において、事業者が容易に試作を始められるように、基本処方の作成を検討した。具体的には、食品素材のモデルとして緑茶茶葉の粉末（以下、緑茶粉末と表す）を選定し、緑茶粉末を50%配合した錠剤について検討した。食品の錠剤においても、適切な硬度と崩壊時間が求められることから^{1,2)}、緑茶粉末を配合した錠剤の物性値として、医薬品の錠剤と同等の錠剤硬度50N以上^{3,4)}、崩壊時間30分以内⁵⁾を目標とした。はじめに、錠剤粉碎器とハンドプレスを使用して、賦形剤のスクリーニング、結合剤の種類および造粒時の水添加量の影響を実験計画法により評価し、処方候補を作成した。この処方を基に、流動層造粒機およびロータリー打錠機を使用して錠剤を試作し、目標の物性値を満たす処方を検討した。本報告では、

* 食と医薬品研究課

緑茶粉末をモデル素材として使用し、食品錠剤を作製するための処方を検討した結果について報告する。

2. 実験方法

2.1 使用した原料

錠剤化は比較的扱いやすい素材から始めると基本処方の作成も容易にできると考え、食品素材のモデルには、繊維質が多いが、粘着性が低いことから、緑茶粉末を選定した。緑茶粉末は、三重県農業研究所茶業・花植木研究室で生産された緑茶茶葉（混合物）を使用し、2.2節の賦形剤のスクリーニングでは令和2年に生産されたもの、2.4節の流動層造粒機を使用した錠剤試作では令和3年に生産されたものを次の方法により粉碎した。すなわち、緑茶茶葉をカッティングミル（レッチェ、SM100）を使用し、4mmおよび1mmのスクリーンを使用して約1,690rpmで粉碎した後、ハンマーミル（ダルトン、サンプルミルKIIW-1型）を使用し、スクリーン穴径0.5mm、12,000rpmで粉碎した。緑茶粉末は、自動音波式ふるい分け測定器（セイシン企業、ロボットシフターRPS-85c）を使用して粒度分布を測定したところ、50%粒子径は令和2年産が61 μ m、令和3年産が62 μ mであり、ほぼ等しい粒度分布であることを確認した。

表1に錠剤の試作で使用した添加物等の原料と用途を示す。賦形剤は、食品の錠剤で使用できる素材（局方品を使用している場合もあるが、すべて食品）であり、食品および医薬品で広く使用さ

れているものから6種類を選定した。結合剤には、難消化性デキストリン（以下、デキストリンと表す）とヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、ヒプロメロース⁶⁾と表す）を使用した。なお、粉末還元麦芽糖は、1mm程度の粒に加工されていたので、ハンマーミルを使用し、スクリーン穴径0.5mm、6,000rpmで粉碎してから使用した。また、トレハロース、マンニトールおよび白糖はコーミル（パウレック、QC-197S型）を使用し、スクリーン穴径0.5mm、1,200rpmで解砕してから使用した。

2.2 賦形剤のスクリーニング

緑茶粉末のみでは成形性が乏しく、錠剤に成形できなかったため、6種類の原料を賦形剤に使用するためスクリーニングした。食品の錠剤では、主成分の配合量が80%を超えるものも珍しくないが、錠剤硬度と崩壊時間を両立させることが難しいため、基本処方の作成を優先し、緑茶粉末の配合量は50%とした。

賦形剤は、錠剤成形用顆粒の造粒用水の適正添加量が異なるため、次の方法により、あらかじめ、造粒可能な水添加量の上限である可塑限界液添加量^{7,8)}を求めた。緑茶粉末5.0g、賦形剤4.4gおよびデキストリン0.5gを錠剤粉碎器（小西製作所、KC-HUK型）のカップに秤り取った後、蒸留水を少量加えて約10,000rpmで30秒間攪拌する操作を2回繰り返す、混練物が大きな塊状になる水分量を可塑限界液添加量とした。表2に各賦形剤の可塑限界液添加量を示す。なお、賦形剤のDグル

表1 緑茶錠の試作で使用した原料

用途	種類	製品名・グレード	メーカー	備考
賦形剤	粉末還元麦芽糖 *1	レシス®	三菱商事ライフサイエンス	粉碎して使用
	粉末還元麦芽糖水飴	アマルティ MR-100	三菱商事ライフサイエンス	
	白糖 *2	日本薬局方	日本粉末薬品	
	トレハロース *2	トレハロースP	旭化成	
	マンニトール *2	D(-)-Mannitol 日本薬局方	MERCK	
	乳糖一水和物	Pharmatose® 200M	DFE pharma	
結合剤	難消化性デキストリン	ファイバーソル2	松谷化学	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）	メトローズ® SE-03 食品添加物	信越化学工業	
賦形剤 / 結合剤 / 崩壊剤	結晶セルロース	セオラス® UF-F711 食品添加物	旭化成	
滑沢剤	ステアリン酸カルシウム 植物性	食品添加物	太平化学産業	

*1：ハンマーミル、スクリーン穴径0.5mm、6,000rpmで粉碎してから使用。

*2：コーミル、スクリーン穴径0.5mm、1,200rpmで解砕してから使用。

ープは水を添加し混練したときに粘着性が現れる特徴があり、E グループはあまり粘着性が現れない特徴がある。

賦形剤のスクリーニングは、表 1 に示した 6 種類の賦形剤、2 種類の結合剤の添加量および造粒用水の添加量を因子として、実験計画法の L_9 直交表を利用して実施した。具体的には表 2 に示すように賦形剤を 2 つのグループに分け、それぞれのグループについて 2 種類の結合剤ごとに、 L_9 直交表に割り振った条件で、錠剤成形用顆粒の調製、錠剤成形、錠剤硬度測定および崩壊時間測定を実施した。また、表 3 に示すとおり、結合剤の添加量は 1, 3, 5 % の 3 水準を、造粒用水の添加量は各賦形剤の可塑限界液添加量に対し 40, 60, 80 % の 3 水準を設定した。その後、実験計画法の手法により解析し、6 種類の賦形剤と 2 種類の結合剤から適切な添加物の組み合わせを選定した。なお、実験計画法による解析をはじめ、データ解析には Microsoft® Excel® を使用した。表 4 に賦形剤のスクリーニングで使用した原料の配合を示す。また、表 5 に賦形剤として D グループ(粉末還元麦芽糖、粉末還元麦芽糖水飴および白糖) を使用した場合の L_9 直交表を示す。E グループも D グループと同様に L_9 直交表を使用して実施した。

錠剤成形用顆粒の調製、錠剤の成形は次の方法

表 2 各賦形剤の可塑限界液添加量

賦形剤	可塑限界液添加量
D-1 粉末還元麦芽糖	2.5 g
Dグループ D-2 粉末還元麦芽糖水飴	2.0 g
D-3 白糖	2.0 g
E-1 トレハロース	3.0 g
Eグループ E-2 マンニトール	3.5 g
E-3 乳糖一水和物	3.5 g

緑茶粉末 5.0g, 賦形剤 4.4g, デキストリン 0.5g

表 3 因子の種類と水準

因子	水準1	水準2	水準3
A 賦形剤の種類 (DグループまたはEグループ)	1	2	3
B 結合剤添加量 (%)	1%	3%	5%
C 造粒用水の添加量 (賦形剤の可塑限界液添加量に対する割合)	40%	60%	80%

賦形剤 (Dグループ)

D-1 : 粉末還元麦芽糖, D-2 : 粉末還元麦芽糖水飴, D-3 : 白糖

賦形剤 (Eグループ)

E-1 : トレハロース, E-2 : マンニトール, E-3 : 乳糖一水和物

結合剤 : デキストリンまたはヒプロメロース

で実施した。錠剤粉碎器のカップに所定量の原料を秤り取り、スパチュラでよく混合した後、賦形剤の種類に応じた規定量の造粒用水 (蒸留水) を加えて、錠剤粉碎器により約 10,000 rpm で 30 秒間ずつ 2 回混練した。混練物は、目開き 850 μm のふるいを通りさせて造粒した。造粒物は 50 $^{\circ}\text{C}$ の乾燥機内で 2 時間乾燥した後、再び目開き 850 μm のふるいを通りさせ、錠剤成形用顆粒とした。錠剤成形用顆粒 4.95 g と滑沢剤のステアリン酸カルシウム (以下、Ca-St と表す) 0.05 g をチャック付きポリ袋に秤り取った後、2 分間手混合した。この混合物を、直径 8 mm の平型錠 (上下面が平面) の金型とハンドプレス (島津製作所, SSP-10A) を使用して、1 錠あたり重量 200 mg, 成形力 10 kN で錠剤に成形した。

成形した錠剤は、錠剤硬度計 (岡田精工, ニュースピードチェッカーTS-75N) を使用して、直径方向に荷重を加えて破断強度を測定し、6 錠の平均値を錠剤硬度とした。また、崩壊試験装置 (富山産業, NT-20H) を使用して、37 $^{\circ}\text{C}$ の蒸留水中で崩壊試験を行い、6 錠の平均値を崩壊時間とした。

2.3 賦形剤種類と結合剤添加量の錠剤硬度、崩壊時間への影響

前節で選定した賦形剤と結合剤の組み合わせ (賦形剤として、粉末還元麦芽糖水飴とトレハロース、結合剤としてデキストリン) について、結合剤添加量 (1, 3, 5 %) と造粒用水添加量 (40, 60, 80 %) の組み合わせ (表 3 および表 4 参照) として総当たりの条件で錠剤を成形した。なお、トレハロースの場合は、造粒時に粘着性が現れるようにデキストリン添加量の範囲を広げ、添加量 7 % を追加した。これらの錠剤は、錠剤硬度と崩壊時間

表 4 賦形剤のスクリーニングで使用した配合

	結合剤の添加量		
	1%	3%	5%
緑茶粉末	5.0g (50%)	5.0g (50%)	5.0g (50%)
賦形剤	4.8g (48%)	4.6g (46%)	4.4g (44%)
結合剤	0.1g (1%)	0.3g (3%)	0.5g (5%)
滑沢剤*	0.1g (1%)	0.1g (1%)	0.1g (1%)

* : 滑沢剤は錠剤成形時に添加。

を測定し、2.4節の流動層造粒機を使用した錠剤試作で使用する処方予備候補を選定した。錠剤成形用顆粒の調製、錠剤硬度および崩壊時間の測定は、前節と同じ方法で実施した。

2.4 流動層造粒機とロータリー打錠機を使用した緑茶錠の試作

緑茶粉末を50%配合した錠剤（以下、緑茶錠と

表す）の試作には、賦形剤として粉末還元麦芽糖水飴とトレハロース、結合剤としてデキストリンを使用した。また、ロータリー打錠機の使用により、均質な緑茶錠が1,000錠程度成形できるため、錠剤の摩損度（摩損度試験では1回に6.5g以上の錠剤を使用する。試験は1回のみ。目標値1%以下^{4,9)}。）を加えた。表6および表7に、前節で選定した処方を基に緑茶錠の試作で使用した処方を示す。結晶セルロースは、錠剤硬度の上昇、崩壊時間の短縮を目的に、高成形性と高流動性を備えたグレード(UF-F711)¹⁰⁾を選定し、結晶セルロース添加分（5%あるいは10%）の賦形剤を減量して錠剤成形用顆粒を造粒し、錠剤成形時に減量した相当分を混合した。なお、表7に示したトレハロースは錠剤の成形性、硬度を上昇させるために、ハンマーミルを使用して粉碎したものも使用した。粉碎したトレハロースは、凝集のため自動音波式ふるい分け測定器で粒度分布を測定することができなかったが、目開き150μmのふるいを強制的に通過させ、98%以上が通過することを確認した。

錠剤成形用顆粒の調製および錠剤成形は、次に示した当所で標準的に使用している条件¹¹⁾で実施

表5 賦形剤のスクリーニングで使用したL₉直交表（賦形剤：Dグループ）

因子 No.	A 賦形剤の種類	B 結合剤の添加量	C 造粒用水の添加量	誤差
1	D-1	1%	40%	1
2	D-1	3%	60%	2
3	D-1	5%	80%	3
4	D-2	1%	60%	3
5	D-2	3%	80%	1
6	D-2	5%	40%	2
7	D-3	1%	80%	2
8	D-3	3%	40%	3
9	D-3	5%	60%	1

賦形剤（Dグループ）

D-1：粉末還元麦芽糖水飴、D-2：粉末還元麦芽糖水飴、

D-3：白糖

結合剤：デキストリンまたはヒプロメロース

表6 緑茶錠の試作に使用した処方（賦形剤：粉末還元麦芽糖水飴）

	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6
結合剤溶液送り速度(g/min) *1	10	15	10	10	10	10
緑茶粉末	400g	400g	400g	400g	400g	400g
粉末還元麦芽糖水飴	392g	392g	352g	312g	352g	272g
デキストリン *1	-	-	-	-	40g	40g
結晶セルロース *2	-	-	40g	80g	-	80g
ステアリン酸カルシウム *2	8g	8g	8g	8g	8g	8g
合計	800g	800g	800g	800g	800g	800g

*1：A-1～A-4は蒸留水のみで造粒。

デキストリンは10%水溶液を調製し、結合剤溶液としてスプレー。

*2：結晶セルロースおよびステアリン酸カルシウムは、錠剤成形直前に顆粒と混合。

表7 緑茶錠の試作に使用した処方（賦形剤：トレハロース）

	T-1	T-2	TG-1	TG-2	TG-3	TG-4
結合剤溶液送り速度(g/min) *1	10	15	10	15	10	10
緑茶粉末	400g	400g	400g	400g	400g	400g
トレハロース *2	352g	352g	352g	352g	312g	272g
デキストリン *1	40g	40g	40g	40g	40g	40g
結晶セルロース *3	-	-	-	-	40g	80g
ステアリン酸カルシウム *3	8g	8g	8g	8g	8g	8g
合計	800g	800g	800g	800g	800g	800g

*1：デキストリンは10%水溶液を調製し、結合剤溶液としてスプレー。

*2：TG-1～TG-4はトレハロース粉碎物を使用。

*3：結晶セルロースおよびステアリン酸カルシウムは、錠剤成形直前に顆粒と混合。

した。錠剤成形用顆粒は、流動層造粒機（パウレック, LAB-1）を使用し、表 8 に示す条件で造粒した。造粒した顆粒は、目開き 1 mm のふるいを通してから回収した。その後、顆粒は表 6 および表 7 の処方に基づき合計 300 g となる分量を、V 型混合機（ダルトン, DMV-4）を使用し、滑沢剤の Ca-St（結晶セルロースを添加する場合は、Ca-St の添加前に顆粒と混合）を 30 rpm, 5 分間混合した。錠剤は、ロータリー打錠機（菊水製作所, RT-F-9-2）を使用し、1 錠あたり重量 200 mg, 打錠圧（成形力）10 kN とし、表 9 に示す条件で 1,000 錠成形した。成形した錠剤の錠剤硬度と崩壊時間は、2.2 節と同様の方法により測定した。なお、錠剤硬度は処方間の差を明らかにするため 20 錠の平均値を使用した。また、錠剤の摩損度は、錠剤摩損度試験器（富山産業, TFT-120）を使用して測定した。

表 8 流動層造粒機の実験条件

結合剤溶液送り速度(g/min)	10 or 15
スプレー空気圧(MPa)	0.1
ノズル開度, 位置	5, 中央
給気温度(°C)	70
給気風量(m ³ /h)	40
スプレー開始温度(°C) *	36.0~37.0 °C
乾燥終了温度(°C) *	38.0~38.5 °C

* : いずれも排気温度。

表 9 ロータリー打錠機の実験条件

1錠あたり重量	200 mg
錠剤形状	直径 8 mm, 普通R錠
打錠圧(成形力)	10kN (1ton)
ターンテーブル回転数	20rpm
金型 (臼, 杵)	3組使用

3. 結果と考察

3.1 賦形剤のスクリーニング

L₉直交表に割り振った条件で造粒、成形した錠剤について、錠剤硬度および崩壊時間に関する要因効果図(因子別に求めた平均値)を図 1 に示す。図中には分散分析の結果、効果が有意であった因子について、有意水準 5 % ($p<0.05$)を満たす場合は*印, 有意水準 1 % ($p<0.01$)を満たす場合は**印を右側に付した。

賦形剤に粉末還元麦芽糖(D-1), 粉末還元麦芽糖

水飴(D-2)および白糖(D-3)を使用した系(Dグループ)において、図 1a), b)より、錠剤硬度および崩壊時間に関して、賦形剤の種類, 結合剤の種類および添加量, 造粒用水添加量の因子について、いずれも有意性は認められなかった。図 1a)の結合剤にデキストリンを使用した場合、賦形剤の3水準において平均値で 41, 47, 42 N の錠剤硬度が得られた。賦形剤の種類別では、粉末還元麦芽糖水飴においてやや高い錠剤硬度が得られた。図 1b)の結合剤にヒプロメロースを使用した場合、粉末還元麦芽糖水飴において 51 N の高い錠剤硬度が得られたが、粉末還元麦芽糖, 白糖ではそれぞれ 35, 31 N の硬度しか得られなかった。錠剤の崩壊時間は、賦形剤の3水準において結合剤がデキストリンの場合、それぞれ 25, 26, 25 分, 結合剤がヒプロメロースの場合、それぞれ 24, 26, 26 分であり、目標値の 30 分以内を満たしていた。Dグループにおける崩壊時間に関して、賦形剤, 結合剤および造粒用水添加量の組み合わせに大きな差はないと考えられる。

賦形剤にトレハロース(E-1), マンニトール(E-2)および乳糖一水和物(E-3)を使用した系(Eグループ)では、図 1c), d)より、錠剤硬度に関して、分散分析の結果より賦形剤の種類が有意($p<0.05$)となった。図 1c)より、結合剤にデキストリンを使用した場合、トレハロースおよびマンニトールにおいて平均値で 37 N および 38 N の錠剤硬度が得られたが、乳糖一水和物では 28 N 程度の硬度しか得られなかった。一方、図 1d)より、結合剤にヒプロメロースを使用した場合、賦形剤の3水準において 34, 29, 26 N であり全体的に低い錠剤硬度しか得られなかった。崩壊時間に関して、図 1c)において賦形剤の種類と結合剤添加量がともに有意($p<0.01$)となった。トレハロースの崩壊時間が 22 分であったことに対し、マンニトールおよび乳糖一水和物の崩壊時間が 14 分および 9 分の短時間であったことが有意となった要因と考えられる。また、結合剤添加量が有意になったことに関して、マンニトールおよび乳糖一水和物は、トレハロースに比較して成形性がやや低く結合剤を必要とする¹²⁾ことから、結合剤添加量に比例して崩壊時間が延長したことが要因と考えられる。図 1d)において、賦形剤の3水準における崩壊時間はそれぞれ 21, 11, 7 分であり、全体的に短く、賦形剤の

種類と崩壊時間との関係は図 1c)と同様であった。また、結合剤にヒプロメロースを使用した場合、デキストリンに比較して錠剤硬度が相対的に低くなったが、可塑限界液添加量を求める際にデキストリンを基準としたため、造粒用水の添加量が適切でなく、やや少なかったことが影響したのではないかと考えられる。

実験計画法を利用して、緑茶錠の賦形剤のスクリーニングおよび結合剤の選定を行った。その結果、緑茶錠の試作の原料として、賦形剤として高い錠剤硬度が得られる粉末還元麦芽糖水飴(D-2)とトレハロース(E-1)を、結合剤としてデキストリ

ンを選択した(図 1a)および c)。なお、粉末還元麦芽糖(D-1)と白糖(D-3)については、比較的高い錠剤硬度が得られたが、粉末還元麦芽糖(D-1)は粒状で、粉碎時に一部が溶解してしまうこと、白糖(D-3)は造粒時の粘着性がやや高く、高カロリーで配合を嫌われる傾向があることから原料の候補から除外した。また、錠剤の崩壊時間は短かったが、マンニトール(E-2)は錠剤の成形性が低いこと¹²⁾、乳糖一水和物(E-3)は低い錠剤硬度しか得られなかったことから除外した。結合剤のヒプロメロースは、1~5%の添加量では十分な錠剤硬度が得られなかったこと(図 1b)および d) から除外した。

3.2 賦形剤種類と結合剤添加量の錠剤硬度、崩壊時間への影響

前節で選択した賦形剤(粉末還元麦芽糖水飴(D-2)、トレハロース(E-1))と結合剤(デキストリン)について、結合剤添加量と造粒用水添加量の組み合わせで錠剤を成形し、錠剤硬度と崩壊時間を測定した結果を図 2(賦形剤:粉末還元麦芽糖水飴(D-2))および図 3(賦形剤:トレハロース(E-1))に示す。

賦形剤に粉末還元麦芽糖水飴(D-2)を使用した系について分散分析を行った結果、錠剤硬度に関しては造粒用水添加量($p < 0.05$)、崩壊時間に関してはデキストリン添加量($p < 0.05$)、造粒用水添加量($p < 0.05$)が有意となった。図 2a)より、デキストリン添加量、造粒用水添加量の組み合わせ全てにおいて、50 N 以上の錠剤硬度が得られた。造粒用水添加量の増加に従い錠剤硬度が上昇し、造粒用水添加量 80%の錠剤では、デキストリン添加量の増加に伴う錠剤硬度の上昇が顕著であり、最高 85.9 N の硬度となった。一方、図 2b)より錠剤の崩壊時間は 25~32 分であり、デキストリン添加量と造粒用水添加量の増加に伴い、崩壊時間が長くなった。これらの結果より、粉末還元麦芽糖水飴(D-2)を使用した系では、崩壊時間が短い組み合わせに着目し、デキストリン添加量が少ない(1%),または造粒用水添加量が少ない(40~60%未満)の範囲が適切であると考えられる。

特に、デキストリン添加量については、造粒用水添加量が少ない 40, 60%では、1, 3, 5%のいずれにおいても錠剤硬度に有意差が認められず、60 N 以上を示した。このことから、デキストリンの配合なしでも錠剤硬度が確保できると推測され

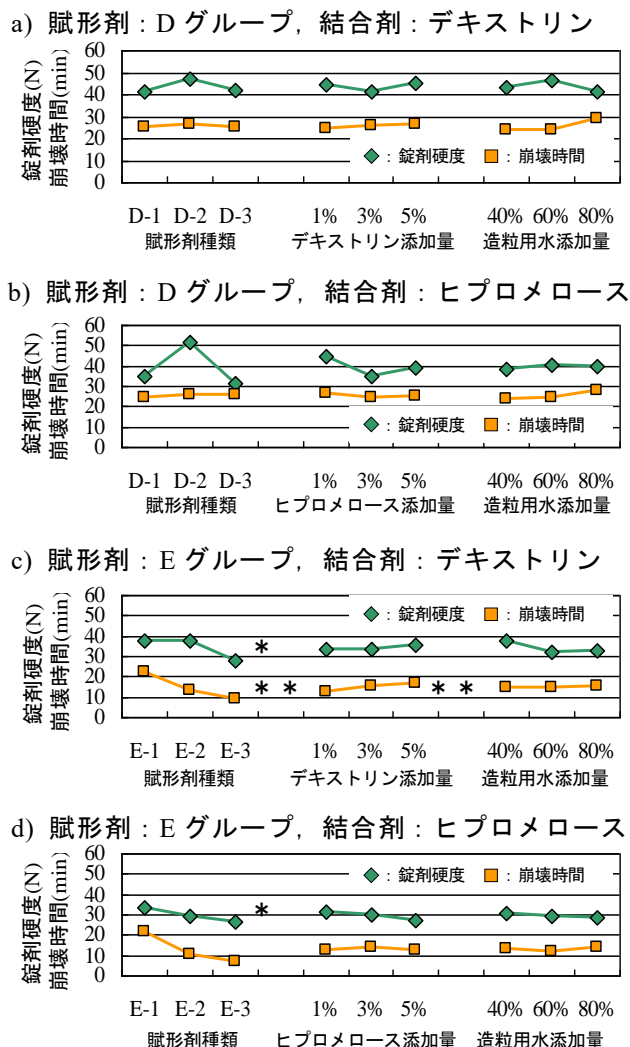


図 1 錠剤硬度および崩壊時間に関する要因効果図
 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$
 D グループ賦形剤: D-1 粉末還元麦芽糖, D-2 粉末還元麦芽糖水飴, D-3 白糖
 E グループ賦形剤: E-1 トレハロース, E-2 マンニトール, E-3 乳糖一水和物

る。なお、いずれの水準の組み合わせにおいても30分以内の崩壊時間が得られた。すなわち、賦形剤に粉末還元麦芽糖水飴(D-2)を使用する場合、デキストリンの配合なしで、目標とする錠剤を成形できる可能性があると考えられる。デキストリンを配合しないことは、錠剤粉碎器を使用した造粒とは造粒の原理が異なるが、次のステップである緑茶錠の試作で、流動層造粒機を使用した造粒において水のみをスプレーして錠剤成形用顆粒を調製できることになり、造粒用水の送り速度、スプレー空気圧などのスプレー条件で顆粒の粒度を制御できる利点になる。このことから、緑茶錠の試作では、デキストリンを配合しない処方から検討を始めることとした。

賦形剤にトレハロース(E-1)を使用した系について分散分析を行った結果、錠剤硬度に関しては造粒用水添加量($p<0.05$)、崩壊時間に関してはデキストリン添加量($p<0.01$)、造粒用水添加量($p<0.01$)が有意となった。図3a)より、造粒用水添

加量が少ないほど錠剤硬度が高くなる傾向があり、デキストリン添加量3, 5, 7%, 造粒用水添加量40, 60%において、それぞれ55, 52, 52 Nおよび51, 50, 54 Nの硬度が得られた。また、図3b)より、錠剤の崩壊時間は22~30分であり、デキストリン添加量および造粒用水添加量の増加に伴い長くなった。これらの結果より、トレハロース(E-1)を使用した系では、デキストリン添加量3~7%, 造粒用水添加量40~60%の範囲が適切であると考えられる。この範囲内では錠剤硬度に有意差が認められなかったため、流動層造粒機を使用した造粒では、デキストリン添加量5%を基準とすることにした。

以上の結果より、次の緑茶錠の試作で使用する錠剤の処方として、次の2種類の基本処方を選定した。すなわち、主成分に緑茶粉末50%, 滑沢剤にステアリン酸カルシウム(Ca-St)添加量1%を基本処方の共通条件として使用する。他方、賦形剤と結合剤の組み合わせは、①粉末還元麦芽糖水飴

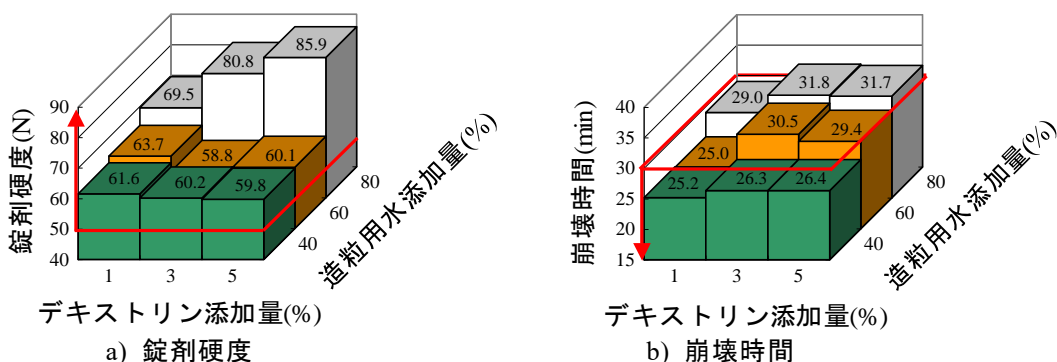


図2 緑茶錠のデキストリン添加量と造粒用水添加量の錠剤硬度および崩壊時間への影響
賦形剤：粉末還元麦芽糖水飴(D-2)
赤色の線は、錠剤の目標値（錠剤硬度 50 N 以上，崩壊時間 30 分以内）を示す。

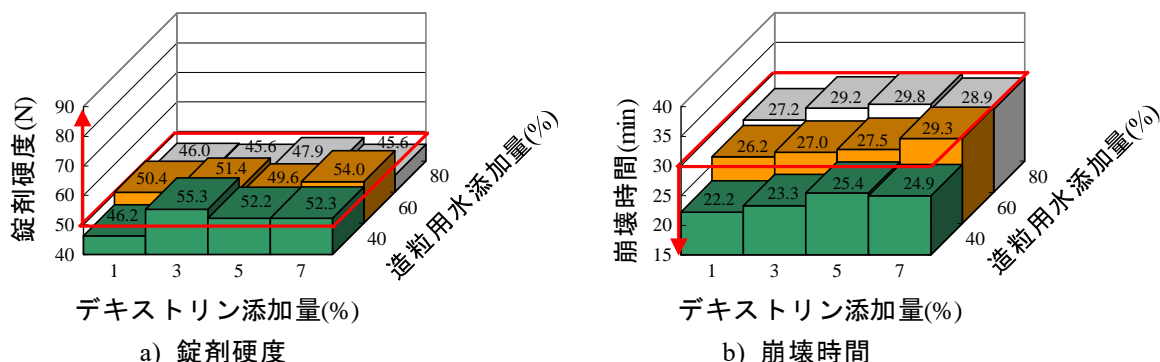


図3 緑茶錠のデキストリン添加量と造粒用水添加量の錠剤硬度および崩壊時間への影響
賦形剤：トレハロース(E-1)
赤色の線は、錠剤の目標値（錠剤硬度 50 N 以上，崩壊時間 30 分以内）を示す。

(D-2)のみで結合剤を使用しない、②トレハロース (E-1)とデキストリン (添加量 5%) の 2 種類とした。

3.3 緑茶錠の試作

3.3.1 粉末還元麦芽糖水飴を賦形剤とした緑茶錠

前節で選定した賦形剤と結合剤を使用し、表 6 の処方に基づいて試作した緑茶錠の錠剤硬度、崩壊時間および摩損度の測定結果を図 4 に示す。なお、流動層造粒機による錠剤成形用顆粒の造粒、ロータリー打錠機による錠剤成形において、造粒時に水分量が多く流動不良気味になる条件もあったが、錠剤成形時における顆粒の流動不良、打錠障害など、特に問題となるトラブルの発生はなく、安定して造粒および錠剤成形が可能であった。次項の、賦形剤がトレハロースの場合も同様に、特に問題となるトラブルの発生はなかった。

図 4 より、賦形剤に粉末還元麦芽糖水飴(D-2)を使用した系では、緑茶錠の崩壊時間は 20~26 分、摩損度は 0.2 %以下であり、目標値を十分満たしていた。錠剤硬度は、いずれの処方においても目標値の 50 N を越えるものはなかった。

基本処方とした A-1, A-2 (ともにデキストリンの配合なし) では、錠剤硬度および崩壊時間 (以下、平均値±95%信頼区間を示す) はそれぞれ 43.0 ± 1.1 N および 40.7 ± 1.8 N, 20.6 ± 1.0 分 および 22.3 ± 1.3 分であった。錠剤硬度および崩壊時間には有意差が認められた (Welch の t 検定において、いずれも $p < 0.05$)。処方 A-2 は、造粒用水の送り速度が 15 g/min であり、緑茶粉末が吸水して、水分量がやや多い状況で造粒が進行したため、流動不良気味であった。処方 A-3, A-4 および A-6 のように、賦形剤の粉末還元麦芽糖水飴を減量し造粒後に結晶セルロースを添加する処方では、造粒時における原料中の緑茶粉末の比率が高くなるため、造粒用水の送り速度 15 g/min では緑茶粉末が多量に吸水した状態での造粒になり、流動不良はさらに発生しやすくなると考えられる。また、処方 A-1, A-2 の顆粒の粒度分布を測定したところ、50% 粒子径はそれぞれ 95 μm および 189 μm であり、50% 粒子径の大きい A-2 において錠剤硬度が低くなった。一般的に、顆粒の粒子径が大きくなると、顆粒が硬くなり顆粒同士の結合力が低くなるため錠剤硬度が低くなる¹³⁾。崩壊時間は、ロータリー

打錠機の使用により、錠剤成形時の圧縮時間が短くなり錠剤硬度の上昇が抑制されたため、いずれの錠剤も 30 分以内とあまり長くならなかったと考えられる。これらの結果を考慮し、以後の造粒用水の送り速度は 10 g/min とした。

処方 A-3, A-4 は、処方 A-1 から結晶セルロース添加分 (それぞれ 5% および 10%) の粉末還元麦芽糖水飴を減量して造粒し、錠剤成形時に結晶セルロースを混合 (内割添加, 合計で 100% となる) して成形した錠剤である。錠剤硬度はそれぞれ 37.5 ± 1.4 N, 44.0 ± 1.3 N, 崩壊時間は 22.2 ± 1.1 分 および 22.9 ± 1.8 分となった。処方 A-3 では粉末還元麦芽糖水飴を減量して結晶セルロースに置換したことにより、錠剤硬度が低下した。結晶セルロース添加量 10% の A-4 において、基本処方 A-1 と同程度の錠剤硬度になった。また、処方 A-5 は、錠剤硬度の上昇を目的に、処方 A-1 から粉末還元麦芽糖水飴を減量してデキストリン 5% を結合剤として添加した処方である。デキストリンの添加により錠剤硬度は A-1 の 43.0 ± 1.1 N から 46.0 ± 1.4 N に上昇した。一方、崩壊時間は A-1 の 20.6 ± 1.0 分から 25.6 ± 2.5 分へと長くなった。処方 A-6 は、処方 A-5 からさらに粉末還元麦芽糖水飴を減量し、結晶セルロースを内割添加 10% にした処方である。錠剤硬度は 48.2 ± 1.2 N まで上昇し、崩壊時間は 25.0 ± 1.5 分であった。

処方 A-2 および A-3 を除いて、各処方間の錠剤硬度および崩壊時間について Tukey-Kramer 法¹⁴⁾により有意水準 5% で多重比較検定を行った結果を表 10 に示す。錠剤硬度では A-1, A-5 間, A-1, A-6 間 および A-4, A-6 間, 崩壊時間では A-1, A-5 間 および A-1, A-6 間で有意差が認められた。これらの結果より、賦形剤に粉末還元麦芽糖水飴を使用した緑茶錠では、結合剤のデキストリンの添加は錠剤硬度を上昇させる効果があるが、同時に崩壊時間を延長させる効果もあることが認められた。一方、デキストリンの添加により錠剤硬度が大幅に上昇しなかったことから、賦形剤の粉末還元麦芽糖水飴は結合剤としての役割も大きく担っていたと考えられる。結晶セルロースの添加 (置換) は、今回の結果では有意差は認められなかったが、錠剤硬度の上昇、崩壊時間の短縮に効果があると考えられる。

賦形剤に粉末還元麦芽糖水飴(D-2)を使用した

系は、3.2 節において 50 N 以上の錠剤硬度が得られていたが、ロータリー打錠機を使用した今回の条件下 (200 mg/錠, 打錠圧 10 kN) では目標値の 50 N 以上の錠剤硬度は得られなかった。ロータリー打錠機の使用により、錠剤の成形時間が短くなったことが影響したと考えられる。しかしながら、錠剤硬度は錠剤のサイズ (直径と厚み) および圧密度に依存する¹³⁾ので、処方 A-6 (デキストリンを 5%, 結晶セルロースを 10% 添加した処方) を基に、錠剤の直径を大きくする, あるいは打錠圧 (成形力) を大きくすることによって, 目標値の 50 N 以上を得ることは可能と思われる。その一方で, 一般的に錠剤硬度が高くなると崩壊時間が長くなる関係がある¹³⁾ので, 錠剤硬度のみに着眼するのではなく, 両方の物性のバランスを考慮する必要があると考えられる。

3.3.2 トレハロースを賦形剤とした緑茶錠

表 7 の処方に基づき賦形剤にトレハロース(E-1)

を使用した緑茶錠の錠剤物性の測定結果を図 5 に示す。図 5 に示すとおり, 緑茶錠の崩壊時間は 18 ~ 26 分, 摩損度は 0.4 % 以下であり, 目標値を十分満たしていた。しかし, 錠剤硬度は基本処方とした T-1, T-2 では 21.8 ± 0.9 N および 23.3 ± 1.0 N の低い硬度しか得られなかった。トレハロースは医薬品用途で使用される糖類の中でも成形性に優れる¹⁵⁾とされているが, 緑茶錠への使用では高い錠剤硬度は得られなかった。トレハロースの粒度分布を自動音波式ふるい分け測定器を使用して測定したところ, 50% 粒子径は $71.9 \mu\text{m}$ であり, マンニトールの $35.7 \mu\text{m}$, 乳糖一水物の $40.5 \mu\text{m}$ に比較して, かなり粗い粒子であることがわかった。3.1 節および 3.2 節では, 錠剤粉碎器を使用したことにより, トレハロースの粉碎も同時に行われていたと考えられる。そこで, トレハロースをハンマーミルで粉碎し, 基本処方に適用した。処方 TG-1, TG-2 は, 基本処方の T-1, T-2 にトレハロース粉碎物を使用したもので, 錠剤硬度はそれぞれ

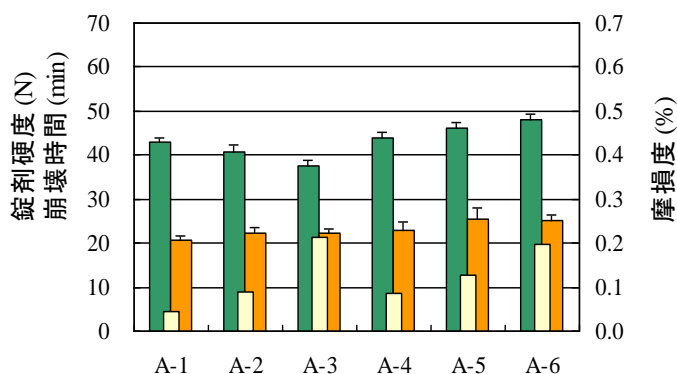


図 4 緑茶錠の錠剤硬度, 崩壊時間および摩損度の測定結果 (賦形剤: 粉末還元麦芽糖水飴)
 ■: 錠剤硬度 (N), ■: 崩壊時間 (min), □: 摩損度 (%)
 錠剤硬度 (n=20, 平均値±95%信頼区間), 崩壊時間 (n=6, 平均値±95%信頼区間),
 摩損度 (33 錠使用)

- A-1: 基本処方 造粒用水送り速度 10 g/min
- A-2: 基本処方 造粒用水送り速度 15 g/min
- A-3: 基本処方 A-1 + 結晶セルロース 5% (内割添加)
- A-4: 基本処方 A-1 + 結晶セルロース 10% (内割添加)
- A-5: デキストリン 5% 添加
- A-6: デキストリン 5% 添加 + 結晶セルロース 10% (内割添加)

表 10 賦形剤に粉末還元麦芽糖水飴を使用した緑茶錠の多重比較検定結果 (Tukey-Kramer 法)

a) 錠剤硬度

	A-1	A-4	A-5	A-6
A-1	—	-1.169	-3.588 *	-6.171 *
A-4		—	-2.419	-5.002 *
A-5			—	-2.583
A-6				—

* : p<0.05 数値は検定統計量を示す。

b) 崩壊時間

	A-1	A-4	A-5	A-6
A-1	—	-2.317	-5.050 *	-4.505 *
A-4		—	-2.733	-2.189
A-5			—	0.544
A-6				—

* : p<0.05 数値は検定統計量を示す。

49.3±1.2 N, 48.8±1.9 N であり、目標値の 50 N とほぼ等しくなった。崩壊時間は 22.8±1.0 分, 25.6±2.2 分, 摩損度は 0.11%, 0.17% となった。なお、処方 TG-2 は造粒時の結合剤溶液の送り速度が 15 g/min であるが、前項の粉末還元麦芽糖水飴の場合と同様に、水分を多く含んだ流動不良気味での造粒であった。未粉碎のトレハロースは、結晶性の粒であり粒子径が大きかったことが、錠剤の成形性を低下させ、処方 T-1 および T-2 において高い錠剤硬度が得られなかったこと、T-1 において摩損度が 0.35% と大きくなったことに影響したと考えられる。処方 TG-1 と TG-2 の間に錠剤硬度に有意差は認められなかったが、崩壊時間には有意差が認められ (Welch の t 検定において, p<0.05), TG-2 の方が長くなった。TG-1 および TG-2 の顆粒の粒度分布を測定したところ、50% 粒子径はそれぞれ 100 μm, 120 μm であり大きな差は認められなかった。しかし、処方 TG-2 は水分を多く含んだ状況での造粒であったことから、造粒した顆粒の一部に硬い粒子が含まれており、これが錠剤

硬度のばらつき (95% 信頼区間の値) がやや大きく、崩壊時間が長く、および摩損度がやや大きくなったことに影響したと考えられる。これらの結果を考慮し、トレハロース粉碎物を賦形剤として使用する系においても、前項と同様に、造粒時の結合剤溶液の送り速度は 10 g/min とした。

処方 TG-3 および TG-4 は、錠剤硬度を目標値の 50 N 以上に上昇させることを目的に、処方 TG-1 に対し結晶セルロースを 5% および 10% 内割添加した。TG-3 および TG-4 では、錠剤硬度はそれぞれ 49.8±1.3 N, 51.8±0.8 N, 崩壊時間は 22.3±1.4 分, 24.7±1.9 分, 摩損度は 0.14%, 0.08% であった。処方 TG-3 では目標値の 50 N にほぼ等しい錠剤硬度が得られた。また、処方 TG-4 では錠剤硬度、崩壊時間および摩損度の目標値を全て満たす錠剤が得られた。

処方 TG-1, TG-3 および TG-4 間において、錠剤硬度および崩壊時間について Tukey-Kramer 法により有意水準 5% で多重比較検定を行った結果を表 11 に示す。錠剤硬度では TG-1, TG-4 間および

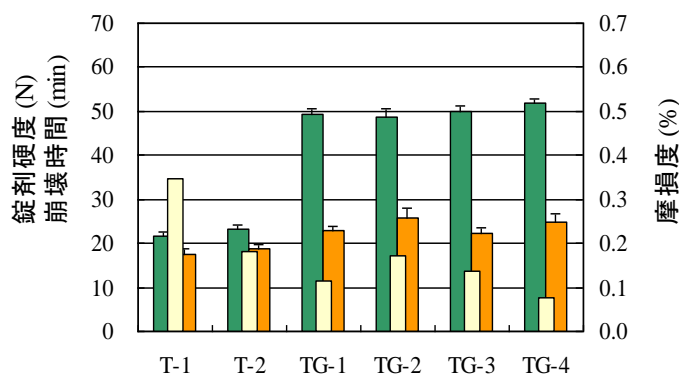


図 5 緑茶錠の錠剤硬度、崩壊時間および摩損度の測定結果 (賦形剤: トレハロース)

■: 錠剤硬度 (N), ■: 崩壊時間 (min), □: 摩損度 (%)
錠剤硬度 (n=20, 平均値±95% 信頼区間), 崩壊時間 (n=6, 平均値±95% 信頼区間), 摩損度 (33 錠使用)

- T-1: 基本処方 造粒用水送り速度 10 g/min
- T-2: 基本処方 造粒用水送り速度 15 g/min
- TG-1: 基本処方 T-1 トレハロース粉碎物使用
- TG-2: 基本処方 T-2 トレハロース粉碎物使用
- TG-3: TG-1 + 結晶セルロース 5% (内割添加)
- TG-4: TG-1 + 結晶セルロース 10% (内割添加)

表 11 賦形剤にトレハロースを使用した緑茶錠の多重比較検定結果 (Tukey-Kramer 法)

a) 錠剤硬度

	TG-1	TG-3	TG-4
TG-1	—	-0.672	-3.323 *
TG-3		—	-2.651 *
TG-4			—

* : p<0.05 数値は検定統計量を示す。

b) 崩壊時間

	TG-1	TG-3	TG-4
TG-1	—	0.685	-2.372
TG-3		—	-3.057 *
TG-4			—

* : p<0.05 数値は検定統計量を示す。

TG-3, TG-4 間, 崩壊時間では TG-3, TG-4 間で有意差が認められた. 処方 TG-1 と TG-3 において, 結晶セルロースの 5% 添加 (賦形剤の粉末還元麦芽糖水飴の置換) では, 錠剤硬度および崩壊時間に有意差は認められなかった. 一方, 処方 TG-4 では, 結晶セルロースの 10% 添加 (置換) により, 崩壊時間はやや長くなるが, 錠剤硬度の上昇が可能であることがわかった.

これらの結果より, 賦形剤にトレハロース粉砕物を使用した系では, 結合剤のデキストリンとの組み合わせで, 50 N 程度の錠剤硬度が得られることがわかった (処方 TG-1, TG-2). また, 結晶セルロースを 10% 添加した処方 TG-4 において, 50 N 以上の錠剤硬度が得られ, 目標の物性値を満たす緑茶錠を得ることができた. よって, 処方 TG-4 を食品素材の錠剤化の基本処方として提案したい. 図 6 に処方 TG-4 により試作した緑茶錠の写真を示す.



図 6 試作した緑茶錠の写真 (処方 TG-4)

1 錠 200 mg (直径 8 mm) の配合量	
緑茶粉末	100 mg,
トレハロース粉砕物	68 mg,
デキストリン	10 mg,
結晶セルロース(UF-F711)	20 mg,
ステアリン酸カルシウム	2 mg

4. まとめ

食品素材を配合した錠剤の試作において, 容易に試作を始められるように, 錠剤の基本処方作成を検討した. 食品素材のモデルとして, 緑茶粉末を選定し, 緑茶粉末を 50% 配合した錠剤 (緑茶錠, 1 錠あたり重量 200 mg) において, 錠剤硬度 50 N 以上, 崩壊時間 30 分以内の物性値を目標とした. 緑茶錠を試作するにあたり, 6 種類の賦形剤, 2

種類の結合剤を使用し, 実験計画法を利用して, 錠剤の製造に適した賦形剤と結合剤の組み合わせをスクリーニングした. スクリーニングで選定した賦形剤と結合剤の組み合わせより, 流動層造粒機およびロータリー打錠機を使用して緑茶錠の試作した. さらに, 結晶セルロースを添加して, 錠剤硬度の上昇を目的とした処方の改良を行った. これらの結果の概要を以下に示す.

- (1) 実験計画法などの統計的手法を利用することにより, 賦形剤の種類と結合剤の組み合わせ, 適切な造粒用水添加量の範囲および結晶セルロースの添加量による錠剤硬度上昇の程度などを把握することができ, 効率的な処方検討に活用できることがわかった.
- (2) スクリーニングにより, 賦形剤としての適性を把握することができた. 原料の特徴を考慮して, 緑茶錠の賦形剤として粉末還元麦芽糖水飴およびトレハロース, 結合剤としてデキストリンを選択した.
- (3) ロータリー打錠機による錠剤成形では圧縮時間が短くなるため, ハンドプレス成形時より錠剤硬度が低くなった. また, 流動層造粒機による錠剤成形用顆粒の調製では, 結合剤溶液の送り速度が顆粒や錠剤の物性に影響した. 製造装置の違いによる影響も考慮する必要がある.
- (4) 緑茶錠の試作において, トレハロース粉砕物を賦形剤として使用することにより, 50 N 程度の錠剤硬度が得られることがわかった. この処方において, トレハロースを結晶セルロース 10% で置換することにより, 錠剤硬度 51.8 N, 崩壊時間 25 分, 摩損度 0.08% の錠剤が得られた. 処方 TG-4 を食品素材の錠剤化の基本処方として提案する.

なお, 本研究で得られた処方は, 食品素材の錠剤化を検討するための基本処方である. 他の食品素材への適用においては, 食品素材の特徴を考慮した上で, 主成分量の調整, 添加物の配合量, 適切な製造方法の選択など, さらに検討が必要と考えられる.

謝辞

実験を行うにあたり, 緑茶茶葉を提供いただきました三重県農業研究所茶業・花植木研究室に感謝

いたします。

参考文献

- 1) 食品と開発編集部：“高機能サプリメントのための添加剤”。食品と開発. 56(12), p54-58 (2021)
- 2) 山田尚美ほか：“生薬の錠剤化における粉体物性および添加剤の影響”。粉体工学会誌, 48(1), p12-18 (2011)
- 3) 鎌田靖弘ほか：“粉体加工技術を用いた低コスト・高品質製造技術に関する研究：健康食品における県内粒製品の現状と粉体加工の基礎技術の確立”。南方資源利用技術研究会誌, 22(1), p17-24 (2006)
- 4) 長谷川正樹：“すぐに役立つ粒子設計・加工技術用語解説”。じほう. p236 (2003)
- 5) 厚生労働省：“崩壊試験法”。第18改正日本薬局方, (2021)
- 6) 信越化学工業株式会社：“メトロース®”。カタログ
- 7) 寺下敬次郎ほか：“Q8（製剤開発）を指向したパラメータ設計による医薬品製剤工程の解析・評価(II)”。PHARM TECH JAPAN, 25(3), p491-501 (2009)
- 8) 日本粉体工業技術協会編：“造粒ハンドブック”。オーム社. p15-18 (1991)
- 9) 厚生労働省：“錠剤の摩損度試験法”。第18改正日本薬局方, (2021)
- 10) 旭化成株式会社：“セオラス®”。カタログ
- 11) 日比野剛ほか：“流動層造粒法における操作パラメータの錠剤設計への適用”, 45, p31-42 (2021)
- 12) 日比野剛ほか：“口腔内速崩壊錠の製剤設計（第3報）-ロータリー打錠機による錠剤成形及びキャッピング防止（流動層造粒法）-”, 35, p28-37 (2011)
- 13) 北森信之：“製剤の達人による製剤技術の伝承（上巻）経口投与製剤の製造設計と製造法”。じほう, p4-17 (2013)
- 14) 永田靖ほか：“統計的多重比較法の基礎”。サイエンティスト社, p35-40 (1997)
- 15) 大生和博ほか：“トレハロースおよび結晶セルロースを使用した口腔内崩壊錠”。製剤機械技術研究会誌, 19(4), p59-65 (2010)

(本研究は、法人県民税の超過課税を財源として
おります。)