

## エンサイを用いた健康食品の錠剤開発

鎌田靖弘、西川一好、大石千明

県内健康食品の高品質化を目的に、沖縄の伝統的野菜の1つであるエンサイ粉末の錠剤成形性に関して研究を行った。造粒および錠剤製造条件を検討した結果、アルギン酸Naを結合剤として流動層造粒法を用いた35kgスケールでのエンサイ造粒物は、7時間の連続打錠試験で打錠障害は発生せず、錠剤硬度も良好であった。

### 1 はじめに

沖縄県内健康食品は健康ブームに伴い売上が伸びてきた。特にウコンをはじめとする伝統食材や薬草を利用した県内製品は、お茶などの形態を中心に売られている。一方、市場は簡単にいつでも摂取でき、風味に影響されない顆粒・錠剤形態を要求している。しかしながら、錠剤・顆粒等の製品開発では、成形性を改善する目的で、利用する添加剤の比率が大きく、素材の持つ有用性を十二分に引き出すことができない。沖縄伝統食材や生物資源の有効利用をするには、その素材に適した成形性を良くするための粒子設計が必要である。

一方、エンサイ (*Ipomea aquatica* Forsk) は、ヒルガオ科サツマイモ属に属するつる性の東南アジア原産の植物で、別名ヨウサイと呼ばれている。主に食用として栽培され、中国やインドネシアでは民間薬として用いられている<sup>1)</sup>。沖縄では夏野菜として親しまれている食材であり、炒め物や和え物に調理して食されている。しかしながら、現在エンサイは、アリモドキゾウムシやイモゾウムシ等の害虫により県外持ち出し禁止の食材となっているため、生野菜での県外出荷はできず、ベニイモ同様、加工食品としての利用が望まれている。

当センターはこれまでに、エンサイに $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用<sup>2)</sup>、病態モデル動物を用いた試験による空腹時血糖値の低下や糖化ヘモグロビンの低下作用を有することを報告し<sup>3)</sup>、更にその有効成分の1つが、イソクロゲン酸類であることを報告した<sup>4)</sup>。また、粉体加工の基礎研究では、各種結合剤を添加させたエンサイの造粒物は、流動性が改善されるため、打錠機ホップ内におけるブリッジ等の解消を報告した<sup>5)</sup>。

そこで本研究は、県内健康食品の高品質化を目的に、沖縄の伝統的野菜の1つであるエンサイの錠剤成形性に関して研究を行った。

### 2 実験方法

#### 2-1 原料および粉砕方法

試験スケール (500~700g) で使用するエンサイ原料は、熱風乾燥物入手し、粗粉砕機 (1003: 吉田製作所) で

一次粉砕した約3mmの一次粉砕物を、摩砕粉砕機 (MKCA10-20J: 増幸産業) にて微粉砕 (65 $\mu$ m以下) を行い原料粉末とした。また、製造スケール (35kg) で使用するエンサイ原料は、殺菌後の微粉末を入手して用いた。

#### 2-3 造粒試験

##### 2-3-1 試験スケール (500~700g) での検討

1kgスケールの流動層造粒装置 (FD-MP-01S: (株) パウレック製) を用いて造粒を行った。造粒条件は、給気温度75 $^{\circ}$ C、スプレー速度平均13.0g/min、アトマイズ空気量40NL/min、給気風量0.1~2.0m<sup>3</sup>/min、造粒時間約60~120分、乾燥時間約20分間で行った。基本処方は、結合剤にアルギン酸Na (フナコシ製) を用い、結合液の濃度は0.5%、固形分量は0.5、0.75および1.0%で行った。

##### 2-3-2 製造スケール (35kg) での検討

###### 2-3-2-1 製造法の検討

試験スケールでの結果を基に、60kgスケール流動層造粒機 (FD-WSG-60 (株) パウレック製) を用い製造法の検討を行った。造粒条件は温度75 $^{\circ}$ C、スプレー速度平均400g/min、アトマイズ空気量400NL/min、給気風量12-18m<sup>3</sup>/minとし、乾燥温度80 $^{\circ}$ C (給気風量16m<sup>3</sup>/min)、乾燥時間約45分間で行った。アルギン酸Na水溶液の濃度は0.75および1.0%、添加割合は1.0%とした。

###### 2-3-2-2 製造法の再現性確認

2-3-2-1 で得られた結果より、製造法の再現性確認を行った。用いた造粒機はFD-WSG-60で、造粒条件は温度75 $^{\circ}$ C、スプレー速度平均400g/min、アトマイズ空気量400NL/min、給気風量9.6-17.5m<sup>3</sup>/minとし、乾燥温度85 $^{\circ}$ C (給気風量18m<sup>3</sup>/min)、乾燥時間約43分間で行った。アルギン酸Na水溶液の濃度は1.0%、添加割合は1.0%とした。なお、ここで示す百分率は重量百分率である。

## 2-2 粒度分布測定

原料粉末および造粒物の粒度分布測定は、ふるい振とう機 (AS200DIGIT: Retsch)を用いて、ふるい分け法の国際調和案(Stage3)に準じて<sup>7)</sup>行った。すなわちサンプル量50g、振幅1.5mm、5分間連続振動で行い、目開き1,000、710、500、300、180、106、75、63および45 $\mu$ mの9つの篩いにて行い、重量差で分布を測定した。粒度分布の指標となる $\sigma_g$ は、累積重量50%時の平均粒径と累積重量36%時の平均粒径の比 (D50/D36) で求めた。

## 2-4 打錠試験

### 2-4-1 試験スケールでの検討

油圧プレス (島津社製) と打錠用の金型を用いて、打錠圧力は1,500kgf、打錠時間5秒で打錠し、錠剤径8mm、錠剤形状は普通R面R12、重量200mgの錠剤を作製した。

### 2-4-2 製造スケールでの検討

(株) 菊水製作所にあるロータリー打錠機 (AQU3 0512SW2AIII)12本立てを用い、連続打錠試験を行った。始めの1時間は10分おきに予圧 (下杵と臼との間に充填された打錠末原料の空気を抜くために必要)、本圧 (圧縮成型させるときの打錠圧力)、錠剤重量 (10粒平均)、錠剤の厚みおよび錠剤硬度 (5粒平均) を測定し、その後は30分おきに7時間まで測定した。打錠圧力は平均1,500kgf、錠剤径8mm、錠剤形状は普通R面R12、重量200 $\pm$ 6mgの錠剤を作製した。

## 2-5 錠剤硬度測定

錠剤のサンプルの厚さ (錠剤径) は Sample-Height Counter (HC2-3305: 山電) を用いて測定し、破断試験は Rheoner II (Creep meter RE2-33005: 山電) を用いて、測定速度1.0mm/sec、ロードセル20kgf、測定歪率 (プランジャー可動距離) 50% (接触点から錠剤径の1/2の範囲)、格納ピッチ (Step) 0.01mm/secで行った。またプランジャーとの接触面直径(mm)はノギスにて測定した。

## 2-6 崩壊性試験

錠剤の崩壊試験は、日本薬局方の錠剤の項目に準拠<sup>9)</sup>して、崩壊試験器 (NT-1HM: 富山産業) を用いて行った。試験液に蒸留水を用い、温度37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C、30往復/min、振幅55mm、補助盤を使用した条件で測定した。

## 3 実験結果および考察

### 3-1 エンサイ錠剤の処方および製造法の確立

エンサイ錠剤 (錠剤径8mm、R12、重量200mg) での目標規格を試験スケール時は錠剤硬度4kgf以上と定め、

処方の確立とした。また製造スケール時は、錠剤硬度5kgf以上、崩壊時間30分以内、連続打錠試験での打錠障害無しとなった時点で、製造条件の確立とした。

## 3-2 試験スケールでの検討

### 3-2-1 造粒試験

造粒時の運転操作をできるだけ安定させるために、アルギン酸Na水溶液の濃度は0.5%と一定にして、原料粉末に対するアルギン酸Naの添加割合を0.5、0.75、1.0%になるように、造粒時間を変える方法で、結合剤の添加量を検討した。

原料粉末および各造粒物の電子顕微鏡写真 (電顕写真) を図1に示す。その結果、いずれの添加割合でも、

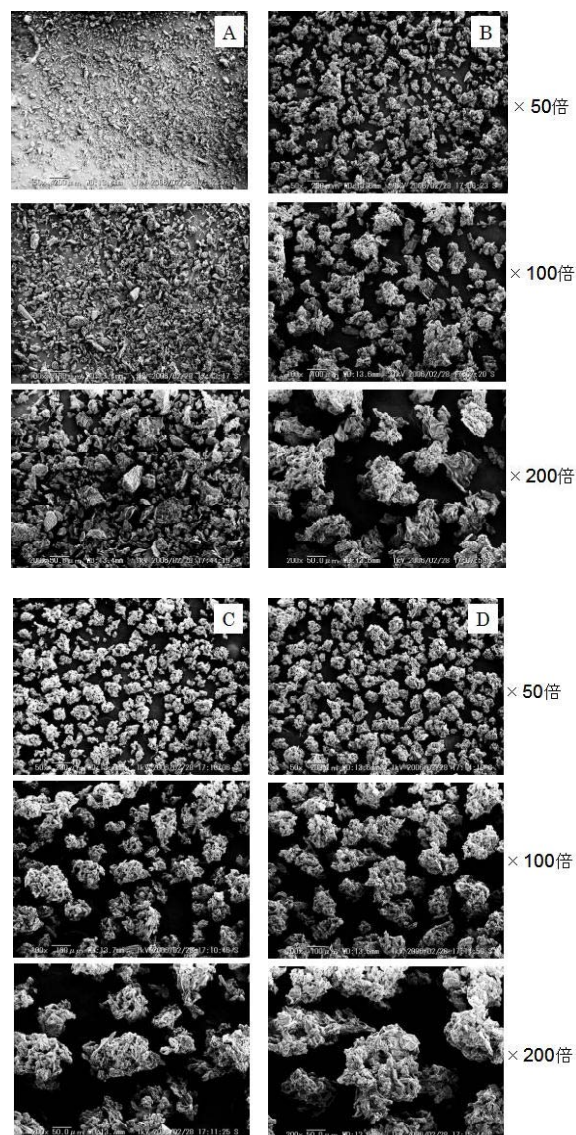


図1 原料粉末および各造粒物の電顕写真 (A:原料粉末、B:0.5%アルギン酸Na造粒物、C:0.75%アルギン酸Na造粒物、D:1.0%アルギン酸Na造粒物)

粒子成長が認められ、同時に表面形状がポーラス状に変化（表面改質）していることが観察された。

原料粉末と得られた造粒物の粒度分布を測定した。その結果、図2に示すように、原料粉末が平均粒径=25.1 $\mu$ m、 $\sigma$ g=5.09であるのに対し、0.5%アルギン酸Na造粒物は平均粒径=146.3 $\mu$ m、 $\sigma$ g=2.00、0.75%アルギン酸Na造粒物は平均粒径=160.0 $\mu$ m、 $\sigma$ g=1.63、1.0%アルギン酸Na造粒物は平均粒径=197.2 $\mu$ m、 $\sigma$ g=1.78となった。原料粉末と比較して、全ての造粒物で5倍以上の粒子成長が確認できた。また $\sigma$ gも原料粉末は5.09であったが、いずれの造粒物でも2.0以下となったことから、流動層造粒によりシャープな粒度分布の粒子径へと変化することが分かった。次に、各造粒物の平均粒径を比較をすると、アルギン酸Naでの添加割合と平均粒子径は比例傾向を示した。しかし、原料粉末から造粒物になるまでの粒子成長（5倍以上）と比較すると、その程度の変化は少なく、その間は結合剤が造粒物の周りにレイヤリングしていることが推察された。また、 $\sigma$ gもアルギン酸Naの添加割合に伴う変化はほとんど見られなかった。

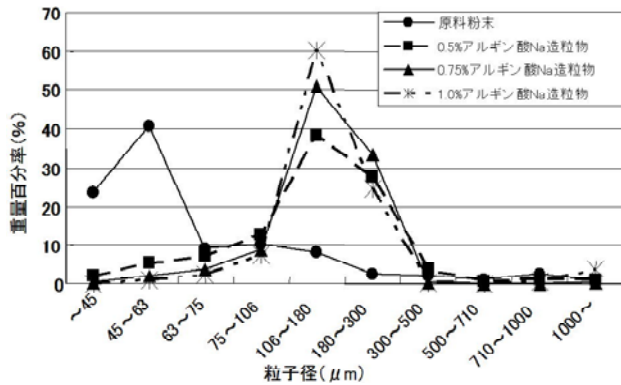


図2 試験スケールでの各アルギン酸Na造粒物の粒度分布

### 3-2-2 打錠試験

アルギン酸Naの添加割合が錠剤硬度におよぼす影響について検討した。その結果、図3に示すように、錠剤径8mm、R12、重量200mgの錠剤の錠剤硬度は、0.5%アルギン酸Na造粒物で4.06kgf、0.75%アルギン酸Na造粒物で4.02kgf、1.0%アルギン酸Na造粒物で4.28kgfとなり、アルギン酸Naの添加割合と錠剤硬度は比例傾向があると推察された。

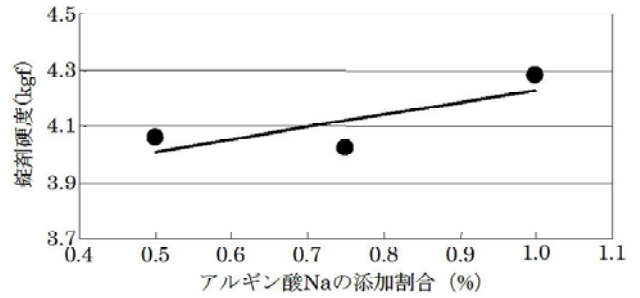


図3 アルギン酸Naの添加率と錠剤硬度の関係

### 3-2-3 試験スケールでのまとめ

以上の結果より、試験スケールでのエンサイを用いた製剤の基本処方、結合剤はアルギン酸Na、溶液濃度は0.5%、添加割合は1%、造粒方法は流動層造粒法と決定した。

### 3-3 製造スケールでの検討

#### 3-3-1 製造法の検討

##### 3-3-1-1 造粒試験

3-2の結果を基に、アルギン酸Naの溶液濃度を0.75%および1.0%に増加させて、造粒時間短縮の検討を行った。その結果、0.75%濃度での造粒時間は110分となり、1.0%濃度での造粒時間は90分となった。電顕写真を図4に示す。その結果、粒子径は数倍に成長し、表面形状がポーラス状に変化（表面改質）していることが観察された。また粒度分布は図5のようになり、エンサイ原料末で平均粒径=13.5 $\mu$ m、 $\sigma$ g=2.66であるのに対し、0.75%アルギン酸Na溶液での造粒物は平均粒径=131.3 $\mu$ m、 $\sigma$ g=1.87、かさ比重0.301g/mlとなり、1.0%アルギン酸Na溶液での造粒物は平均粒径=129.3 $\mu$ m、 $\sigma$ g=1.82、かさ比重0.272g/mlとなった。

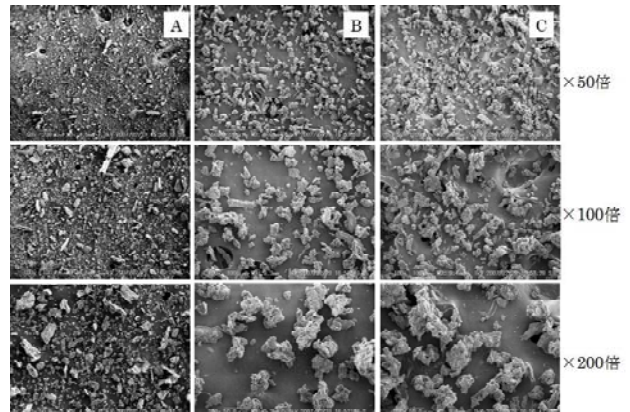


図4 原料粉末および各アルギン酸Na造粒物の電顕写真 (A:原料粉末、B:0.75%アルギン酸Na溶液での造粒物、C:1.0%アルギン酸Na溶液での造粒物)



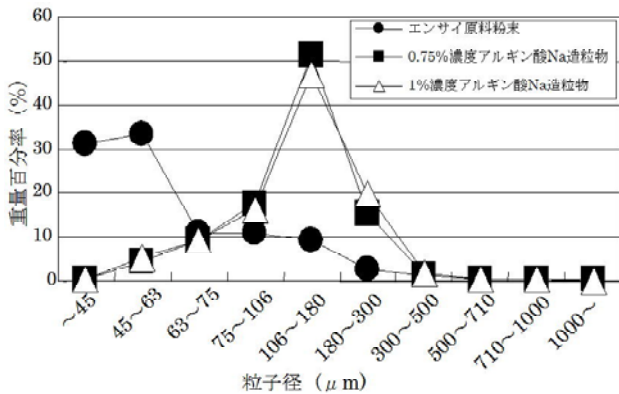


図5 異なるアルギン酸Na濃度で造粒した場合の粒度分布（添加割合はいずれも1%）

### 3-3-1-2 打錠試験

得られた2つの造粒物を用いて1時間の連続打錠試験を行った。錠剤重量の変動係数および全測定点の平均値を表1に示す。その結果、いずれの濃度の造粒物も錠剤重量のふらつきも少なく、充填不良は生じなかった。また打錠障害（スティッキングおよびキャッピング現象）も1時間以内では発生しなかった。錠剤硬度は5 kgf以上、崩壊試験における崩壊時間は30分以内であった。以上の結果より、アルギン酸Naの溶液濃度を変える（0.75%→1.0%）ことで、造粒時間を短縮（110分→90分）しても、この造粒・打錠条件では錠剤品質には影響を与えなかった。

表1 造粒条件の相違が1時間の連続打錠試験に与える影響

項目	単位	0.75%アルギン酸Na溶液	1%アルギン酸Na溶液
充填の深さ	mm	12.30	13.30
予圧の厚み	mm	2.85	2.85
本圧の厚み	mm	1.41	1.42
予圧	kgf	207	219
本圧	kgf	1,598	1,626
錠剤重量	mg	200.49	202.22
錠剤重量の変動係数	%	0.37	0.50
錠剤厚み	mm	3.86	3.92
錠剤硬度	kgf	6.37	5.80
崩壊時間	分、秒	7分45秒	7分3秒

### 3-3-2 製造法の再現性確認

#### 3-3-2-1 造粒試験

3-3の結果を基に、アルギン酸Naの溶液濃度は1.0%にして35kgスケールでの造粒を2回（ロット1およびロット2）行った。造粒時間はいずれも84分であった。電顕写真を図6に示す。その結果、粒子径は数倍に成長し、表面形状がポーラス状に変化（表面改質）していることが観察された。また粒度分布は図7のようになり、原料粉末で平均粒径=13.5μm、σg=2.66であるのに対し、1ロット目の造粒物は平均粒径=122.7μm、σg=2.07、かさ比重0.313g/mlとなり、2ロット目の造粒物は平均粒径=175.0μm、σg=1.75、かさ比重0.282g/mlとなった。

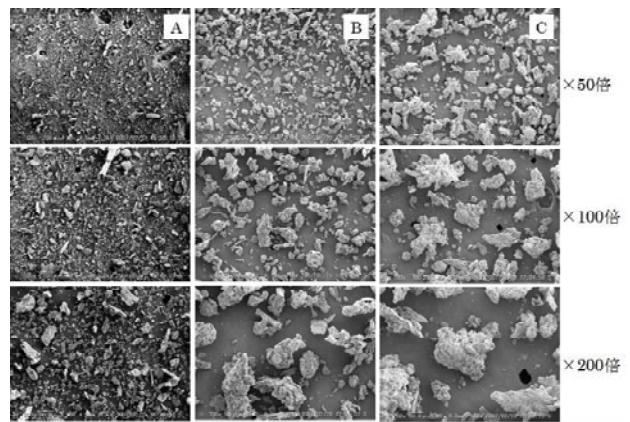


図6 原料粉末および1%アルギン酸Na造粒物の電顕写真（A:原料粉末、B:ロット1の造粒物、C:ロット2の造粒物）

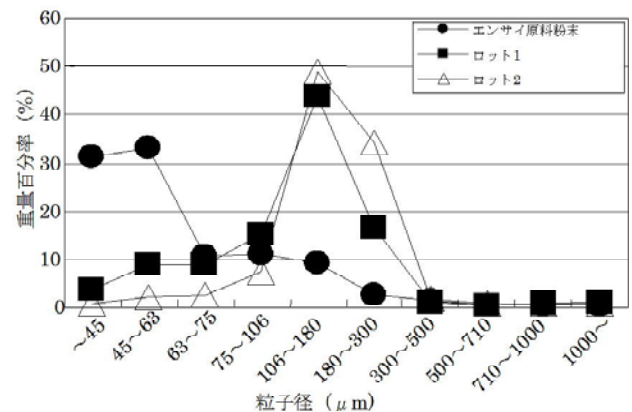


図7 製造スケールでの1.0%アルギン酸Na造粒物（ロット1およびロット2）の粒度分布

#### 3-3-2-2 打錠試験

得られた2つのロットの造粒物の打錠性の相違を調べた。その結果、表2に示すように、ロット1の方がロット2よりも本圧が低いにも関わらず、錠剤硬度は高い値を示したため、ロット2の方が打錠性は悪いと判断した。

表2 同一条件造粒物の打錠性の相違

項目	単位	ロット1	ロット2
充填の深さ	mm	12.50	13.76
予圧の厚み	mm	2.80	2.80
本圧の厚み	mm	1.34	1.31
予圧	kgf	187	215
本圧	kgf	1,506	1,730
錠剤重量	mg	200.41	202.42
錠剤厚み	mm	3.88	3.97
錠剤硬度	kgf	5.95	5.12

そこで打錠性の悪い方の造粒物（ロット2）を用いて、連続打錠7時間での打錠性確認を行った。充填の深さ、本圧の厚み、錠剤重量の変動係数および全測定点の平均値を表3に示す。連続打錠30分および180分時に錠剤重量が、基準値の200mgより3%（6mg）上昇したため、充填の深さを浅くして錠剤重量200mgとなるように調節した。逆に210分、300分および330分時は錠剤重量が基準値の200mgより3%（6mg）下降したため、充填の深さを深くして重量調節した。この事から、錠剤重量の品質を±3%以内にする場合は、自動重量制御が必要となった。打錠障害（スティッキングおよびキャッピング現象）は7時間以内では発生しなかった（図8）。得られた錠剤は、錠剤硬度は5kgf以上、崩壊試験における崩壊時間は30分以内であった。

以上の結果より、通常スティッキング（打錠障害）の防止で用いる滑沢剤を添加しなくとも、連続打錠7時間では打錠障害を発生せず、35kgスケールでの製造条件の確立ができた（図9）。

表3 7時間の連続打錠試験での打錠性確認

項目	単位	ロット2
充填の深さ	mm	11.76~13.76
予圧の厚み	mm	2.80
本圧の厚み	mm	1.31~1.32
予圧	kgf	211
本圧	kgf	1,715
錠剤重量	mg	201.72
錠剤重量の変動係数	%	0.72
錠剤厚み	mm	3.93
錠剤硬度	kgf	5.37
崩壊時間	分、秒	5分33秒

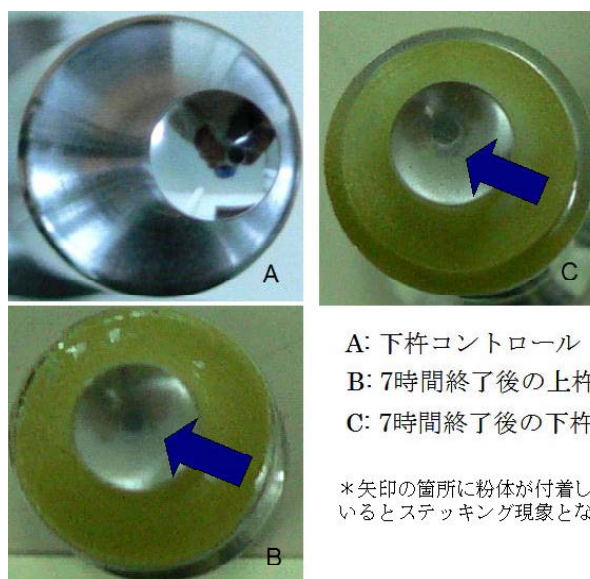


図8 エンサイ粉末の1%アルギン酸Na造粒物（ロット2）を用いた連続打錠7時間時のスティッキングの確認



図9 エンサイ粉末の1%アルギン酸Na造粒物を用いた試験錠剤

#### 4 まとめ

- (1) アルギン酸Naの添加割合と錠剤硬度の関係は正比例の傾向があることが推察された。この事から、添加割合を変化させることで造粒物に結合剤をレイヤリングさせることにより、打錠成形性（錠剤硬度）が改善することが期待できた。
- (2) エンサイを用いた製剤の基本処方を試験スケール（500~700g）にて確立した。結合剤にアルギン酸Naを用い、溶液濃度0.5%、添加割合1%とし、造粒方

法は流動層造粒法とした場合、打錠圧力1,500kgfで打錠した、錠剤径8mm、普通R面R12、錠剤重量200mgの錠剤の錠剤硬度は、4.28kgfとなった。

(3) 製造スケール (35kg) にて製造法の検討を行った。その結果、アルギン酸Na濃度を0.75%→1.0%にすることで、品質を変えないで20～26分間短縮できた。

(4) 35kgスケールでの製造法の再現性確認を行った。流動層造粒法による造粒を行った後、12連式の連続打錠7時間での打錠性確認を行った。その結果、ステッピングおよびキャッピング現象は7時間以内では発生しなかった。打錠圧力約1,700kgfで打錠した、錠剤径8mm、普通R面R12、錠剤重量200mgの錠剤の錠剤硬度は、平均5.37kgfであり、またその試験錠剤の崩壊時間は平均5分33秒となった。

この事から、滑沢剤無しでも連続打錠7時間では打錠障害を発生せず、35kgスケールでの製造法が確立ができた。

5) 鎌田靖弘、大石千明 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- 沖縄県工業技術センター研究報告 第8号 PP.17-24 (2006)

6) 「第十五改正日本薬局方解説書」廣川書店 B-578～B-587(2006)

7) JP Forum Vol.9 NO.3 PP.328-330 (2000)

## 謝辞

本研究は、平成17～18年度健康食品品質向上総合対策事業「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」で行った。本研究を遂行するに当たり、本事業の研究アドバイザーの名城大学薬学部薬品化学研究室の砂田久一先生、造粒・打錠技術においてご指導・ご助言を賜りました(株)パウレック技術本部長付坂本浩先生並びに(株)菊水製作所 藤田完次先生に深くお礼申し上げます。

なお、本研究内容は製法特許として沖縄県単独で出願中です。

## 参考文献

- 1) 「世界有用植物事典」 平凡社p.555 1989
- 2) 鎌田靖弘、豊川哲也、照屋正映、吉田安彦、花城薫、新垣美香、上地美香 県産資源を利用した機能性素材の開発-in vitro試験での機能性評価- 沖縄県工業技術センター研究報告第4号 PP.77-84 (2002)
- 3) 鎌田靖弘、豊川哲也、市場俊雄 県産資源を利用した機能性素材の開発-病態モデル動物を用いた効果確認試験-沖縄県工業技術センター研究報告第4号 PP.85-92 (2002)
- 4) 湧田裕子、豊川哲也、奥平留美子、市場俊雄、市村年明、丸山進 エンサイの血糖値上昇抑制効果に関する研究 沖縄県工業技術センター研究報告 第6号PP. 43-50 (2004)

編 集 沖縄県工業技術センター

発 行 沖縄県工業技術センター

〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 12 番 2

T E L (098)929-0111

F A X (098)929-0115

U R L <https://www.pref.okinawa.lg.jp/site/shoko/kogyo/>

著作物の一部および全部を転載・翻訳される場合は、当センターにご連絡ください。