[Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 一般論文 —
17(4) 204—210 (1991)]

直接打錠法による割線入り錠剤の分割性

伊東明彦, 荒木由美子, 杉原正泰
東京女子医科大学病院薬剤部†

Dividing Property of Scored Tablet Produced by Direct Compression Method

AKIHIKO ITO, YUMIKO ARAKI, MASAYASU SUGIHARA
Hospital Pharmacy, Tokyo Women's Medical College†

(Received December 12, 1990)

Dividing property was investigated in scored tablets compressed by direct compression method. For the excipients, lactose (SL), corn starch (CS), synthetic aluminum silicate (SAS), hydroxy propyl starch (HPS), microcrystalline cellulose (MCC) and Perfiller® were used. Dividing strength of tablet was in the order MCC tablet > Perfiller® tablet > SAS tablet > SL, HPS and CS tablets. The dividing strength of SL-MCC and SL-Perfiller® mixture tablets increased with an increase of the mixing rate. But the dividing strength of SL-CS mixture tablet was unchanged.

Weight variation of tablet halves was affected by compaction profiles of excipients alone. MCC, SAS and Perfiller® showed straight compaction profiles, these tablets had little weight variation of tablet halves. But in the case of SL-CS, SL-MCC and SL-Perfiller® mixture, no difference of compaction profiles was shown and SL-MCC mixture tablet alone decreased the weight variation of tablet halves of SL tablet. Then a correlation between dividing strength of tablet and weight variation of tablet halves was found in SL-MCC and SL-Perfiller® mixture tablets.

Keywords—scored tablet; weight variation; dividing strength; compaction profile; excipient; direct compression method

著者らはこれまで割線入り錠剤の分割性について湿式造粒した顆粒を用いて検討した^{1,2)}。割線入り錠剤の分割性は圧縮充填構造の影響を受けると考えられた。圧縮充填構造は粉粒体の物性によって異なり、圧縮充填性の相違によって影響されることが考えられる。湿式造粒した顆粒を用いた場合、二次粒子特性としての圧縮充填挙動を示すため圧縮充填構造への影響は種々の要因を含んで複雑化

してくる。

そこで、圧縮充填性の影響を明らかにするために、一次粒子特性の圧縮挙動として考えられる種々の賦形剤を用いて直接打錠法により割線入り錠剤を製し、その分割性について検討した。さらに、混合粉体についても同様の検討を行った。

実験の部

1. 試料

粉末乳糖 SL (日局), ヒドロキシプロピルスダ

† 東京都新宿区河田町8-1; 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

ーチ HPS (フロイント産業, HPS-101), 合成ケイ酸アルミニウム SAS (日局), コーンスターチ CS (日局), パーフィラー® (フロイント産業, HPS を主体とする微細粒³⁾) および結晶セルロース MCC (旭化成, 商品名アビセル PH101) を 100 メッシュで篩過したものを用いた。打錠にあたっては滑沢剤として 0.5% (w/w) のステアリン酸マグネシウムを添加した。

2. 錠剤の調製

各試料 300mg を秤量し, KBr 錠剤成形器にて成形圧約 700kg/cm² で 1 分間圧を加えて成形した。割線の溝の深さは錠剤の厚さの約 10% とした。

3. 分割方法および錠剤の分割時の強度測定

レオメーター (サン科学) を用いて, 割線に沿って分割し, そのときの圧力を分割時の強度とした。

4. 分割後の重量の変動の測定

前報¹⁾の方法と同様に行った。

5. 試料粉体の圧密過程の解析

荒川⁴⁾の報告に基づき各試料についてタッピング圧縮を行い, Cooper の式を用いて圧密過程を体積減少率 ($V_0 - V_n / V_0 - V_\infty$) とタッピング回数

の対数 ($\log N$) の関係で示した。

$$V_0 - V_n / V_0 - V_\infty = a_1 e^{k_1 n} + a_2 e^{k_2 n}$$

ここで, V_0, V_∞ はそれぞれ初期および最密充填体積, V_n は n 回タッピングした時の充填体積であり, $V_0 - V_n / V_0 - V_\infty$ はタッピング圧縮による体積減少率になる。 a_1, a_2, k_1 および k_2 は定数である。

結果および考察

1. 各試料錠剤の分割性

Fig. 1 に各錠剤の分割時の強度を示す MCC が最も大きく, ついでパーフィラー®, SAS の順で, SL, CS および HPS がほぼ同様の小さな値を示した。分割強度の差は各粉体の圧縮成形時の圧密化傾向の違いによる内部構造の相違によるものと考えられる。

Fig. 2 に各試料錠剤の分割重量の変動を示す。SAS, MCC およびパーフィラー®が 6.2~7.0 の小さな CV 値を示し, SL, CS および HPS は 10.3~11.2 の大きな CV 値であった。この均一な分割性の違いは各粉体の圧縮充填性の相違と考えられる。そこで各試料の圧密過程を Fig. 3 に示す。圧密過程は試料間に明らかな違いが認められ

Fig. 1. Strength of Excipients Tablets

Fig. 2. Weight Variation of Divided Excipients Tablets

Fig. 3. Compaction Profiles of Excipients by Cooper's Equation

∇ : SL, $\circ$: CS, $\blacksquare$: HPS $\triangle$: SAS, $\bullet$: MCC, $\blacktriangle$: Perfiller®

た. SL, CS および HPS はいずれもある点で明らかな屈曲点がみられ, SAS, MCC および HPS は比較的直線に近い圧密過程を示した. 荒川⁵⁾ の考えに基づけば, この結果から SL, CS および HPS は初期充填で軟凝集状態を生じており, SAS, MCC およびパーフィラー®は比較的よく分散しているといえる. この圧密過程の違いを模式

的に示すと Fig. 4 のように示すことができる.

A) は充填初期には粒子間の付着, 凝集により凝集構造を示しており, 加圧によって凝集構造が破壊されて充填される. そしてさらに加圧されることにより密充填状態になる挙動を示す場合で, 屈曲点の発生した SL, CS および HPS がこの場合にあたり, 凝集構造の破壊が屈曲点発生の理由

Fig. 4. Model of Compaction Profiles

Fig. 5. Change of Strength of Tablet with Mixing Rate of Other Excipients to Lactose
 ● : MCC, ○ : CS, ▲ : Perfiller®

であると考え、一方、B)は個々の粒子が比較的良好に分散しており、加圧によってほぼ一様に圧密が進行する挙動を示す場合で、直線的圧密過程を示したSAS, MCCおよびパーフィラー®がこの場合にあたると考えられる。このように分割重量の変動において大きなCV値を示したSL, CSおよびHPSと比較的小さい値を示したSAS, MCCおよびパーフィラー®とでは圧密過程が明らかに異なり、圧密過程の違いが均一な分割性に影響をおよぼすことが示唆された。SL, CSおよびHPSは屈曲点発生の原因である凝集構造の破壊により構造不整面が発生し、そのため大きなCV値を示したと考えられる。また、SAS, MCCおよびパーフィラー®はその圧密過程が示すようにほぼ一様に圧密となるため比較的均一な密度分布を示したと考えられる。

2. 混合粉体の混合比率と錠剤の分割性

分割重量の変動において大きなCV値を示した

SLに同様に大きなCV値を示したCS,そして小さなCV値を示したMCCおよびパーフィラー®を混合した各混合粉体を用いて割線入り錠剤を製し、その分割性について検討した。Fig. 5に各混合粉体の混合比率と分割時の強度の関係を示す。

MCCおよびパーフィラー®の混合系は混合比率が大きくなるにしたがって分割時の強度は大きくなる傾向を示し、MCC混合系が最も大きく変化した。そしてCS混合系ではほとんど変化は認められなかった。

Fig. 6に各混合粉体の混合比率と分割重量の変動の関係を示す。いずれの混合系も混合比率が大きくなるにしたがってCV値は低下する傾向を示した。しかしCSおよびパーフィラー®混合系はSL単独のCV値よりも大きな値を示し、MCC混合系のみがSL単独のCV値を低下させた。それぞれの混合系について各混合比率で混合した

Fig. 6. Change of Weight Variation of Divided Tablets with Mixing Rate of Other Excipients to Lactose

● : MCC, ○ : CS, ▲ : Perfiller®

Fig. 7. Compaction Profiles by Cooper's Equation with Mixing Rate of Other Excipients to Lactose
 ● : 20%, ○ : 40%, ▲ : 60%, △ : 80%

Fig. 8. Relationship between Weight Variation of Divided Tablets and Strength of Tablet
 ▲ : SL-Perfiller®, ● : SL-MCC

粉体の圧密過程を Fig. 7 に示す。

パーフィラー® 混合系で混合比率の変化に伴って若干圧密過程の変化が認められたが、CS および MCC 混合系はほとんど変化は認められなかった。そしていずれの混合系の場合も明らかに屈曲点の発生が見られた。このようにいずれの混合系の場合も凝集構造からの圧密挙動であり、混合系の場合には均一な分割性の相違は圧密過程の違い

としては考えられないと思われた。混合系の場合は粉体層内に SL 粒子と混合された CS, MCC およびパーフィラー® の各粒子が存在しており、それぞれの接触状態や接触力の相違が考えられる。したがって単一系の場合と違って不連続な充填構造を生じ、それぞれの充填構造を局部的に破壊するような状態であると考えられる。そのため CS およびパーフィラー® の混合系は SL 単独の値を低下させず、大きい値からの低下傾向を示したと考える。MCC 混合系の場合は MCC が非常に成形性が良く、他の試料に比べて強度がかなり大きいこと、また気賀沢⁶⁾が SL と MCC の混合系で SL の多い試料ほど内部構造が不均一で、MCC が多いほど均一であると報告していることから MCC 粒子のつくるネットワークが支配的になっていると考えられる。そのため MCC 混合系は SL 単独の均一な分割性を改善させたと考えられる。

各混合系の試料錠剤のうち、分割時の強度変化が認められた MCC およびパーフィラー® 混合系について分割時の強度と分割重量の変動との関係を検討した。その結果、Fig. 8 に示すような関係がみられ、分割時の強度と CV 値の対数との間に高い相関性（相関係数、 $r=0.960$, $p<0.01$ ）が認められた。このことからこれらの混合系につ

もいては分割時の強度の大きいほうが比較的均一な分割性を示すように推測された。

参 考 文 献

- 1) 伊東明彦, 小林由美子, 杉原正泰, 病院薬学, 15, 5-10 (1989).
- 2) 伊東明彦, 小林由美子, 杉原正泰, 病院薬学, 15, 11-16 (1989).
- 3) フロイント産業資料
- 4) 荒川正文, “粉体成形ハンドブック”, 日本工業新聞社, 東京, 1987, p.75.
- 5) 荒川正文, “粉体成形ハンドブック”, 日本工業新聞社, 東京, 1987, p.76-77.
- 6) 気賀沢和雄, 飯村秀樹, 谷崎 明, 杉村英昭, 清水弘明, 薬学雑誌, 95, 769-773 (1975).