錠剤の圧縮過程における粒子挙動に関する研究

中 川 寛*
Hiroshi NAKAGAWA

1. 研究を始めた動機

錠剤の製造において、圧縮過程での粉粒体の挙動を正確に把握し、その挙動が錠剤の性質にどのように影響を及ぼすかを知ることが重要な問題である。この問題に対するアプローチ法としては、圧縮過程での粒子の移動、配列や破碎の進行などを直接的に測定するのが望ましいが、実際には実験が困難なこともあって、圧縮時の圧力と粉体層の体積変化の関係、白壁への圧力伝達の測定などから間接的に粉粒体の挙動を推測する研究が多く行なわれてきた。

以上の状況から、著者は錠剤内の粒子の状態、特に粒子の配列状態をより直接的に測定する方法を検討し、X線回折測定法を利用して錠剤内の粒子配列状態を測定する方法を考案した。すなわち、アスピリン、フェナセチンなどの結晶性医薬品を圧縮成形した場合、錠剤内で結晶粒子が一定方向に配列する傾向が認められ、配列に応じて錠剤内の種々の断面で測定したX線回折パターンが異なることに着目し、錠剤各断面でのX線回折パターンの違いから錠剤内の配列状態を表わした。合わせて錠剤圧縮時の圧縮曲線、粒子破碎の進行、錠剤内の細孔分布変化を測定し、圧縮過程での粒子の挙動を総括的に捉えることを目的に研究を行なった。

2. 研究遂行上感じたこと

錠剤内の粒子配列状態の測定にX線回折法を、また錠剤内の平均粒子径を測定するのに空気透過法を用いるなど、通常あまり行なわれない方法を用いたため、測定法の妥当性を立証するのにかなりの時間をさく結果となった。回り道のようにあったが、粉体の研究では実験に用いる測定方法の限界、妥当性を正確に把握することは重要であると思う。

従来行なわれてきた、圧縮曲線から圧縮過程での粒子

の挙動を推測する方法については、その妥当性を述べた多くの報告があるが、粒子形状、粒子径の異なる試料を圧縮した場合、得られる圧縮曲線は類似であっても粒子の配列変化、破碎の進行など粒子個々の挙動は異なっており、圧縮曲線から間接的に粒子の挙動を論じるのは無理な場合のあることを明らかにすることができた。

マクロな現象からミクロな粒子個々の動きを類推することの危険を感じると共に、種々の粉体について得られたデータに普遍性を持たせ総括的に捉えようとする方向とは逆に、それぞれの粉体の個々の粒子の性質、動きをより詳細に追求する地味な研究の必要性を感じた。

3. 主な成果

I. 錠剤内の粒子配列状態の測定法

アスピリン結晶を圧縮成形し、圧縮時平らな上杵面に接していた錠剤上面、上面に平行な断面、上面とのなす角が45°の斜め断面、垂直な断面にそれぞれX線を照射し、測定したX線回折パターンはFig. 1のように異なったものになっていた。この回折パターンの差異は、結晶粒子が、錠剤内で一定方向に配列する選択配向を起こすために生ずることを確認し、錠剤各面で測定されるX線回折パターンから、結晶粒子の配列状態を定量的に表わす方法を確立した。

アスピリンについて認めた現象をフェナセチン、アスコルビン酸、DL-メチオニン、タルクについても認め、上記の方法が、広範囲の結晶性医薬品に適用できることを明らかにした。

II. 粒子配列状態に影響する諸要因および配列状態が錠剤性質に及ぼす影響

(1) 形状の異なる結晶粒子を圧縮成形した場合、錠剤内の粒子配列状態が結晶粒子の形状により異なり、形状が扁平なほど選択配向を起こしやすく、また、強い選択配向を示す錠剤ほど錠剤強度に方向依存性が生じ、強いラミネーション傾向を示していた。

(2) 顆粒を製したのち打錠する顆粒打錠法を用いた場合、圧縮過程での粒子の動きが束縛され、粒子の選択配

昭和57年3月31日受付

* 鐘紡(株)薬品研究所 (〒534 大阪市都島区友淵町 1-3-80)

TEL 06-921-1231

Fig. 1 X-Ray Diffraction Patterns of Aspirin Powder and Tablet

向が抑制されていた。(1)の結果と合わせ考え、顆粒打錠法による成形性向上の一因が、粒子の選択配向の抑制にあることが示唆された。

(3) 滑沢剤ステアリン酸マグネシウムの添加は、臼壁近傍および錠剤内部での粒子移動を容易にし、粒子の選択配向を助長していた。

(4) 圧縮時上杵面、臼壁面に接していた錠剤上面、錠剤側面での粒子配列は、錠剤内部とは異なっていた。上面では結晶粒子の幾何学的に最も大きな面が、上杵面に平行になる方向で著しい選択配向を起こしており、側面では、幾何学的に最も大きな面が臼壁面に平行になる方

向で選択配向を起こしていた。

(5) 錠剤内部での粒子配列状態が杵面の形状に影響され、圧縮時錠剤内に発生する応力分布に対応して選択配向が生じていた。上下杵が共に平面の場合は、幾何学的に最も大きな結晶面が杵面に平行となる均一な配列が生じていたが、上杵をR面とした場合、上杵面からの距離に応じて錠剤内の配列状態が変化する興味ある現象を認めた。

III. 圧縮過程での粒子挙動と錠剤の性質の変化

形状、大きさの異なる二種類のアスピリン（粉碎末と薄片状結晶）を圧縮成形し、圧縮過程での粒子配列の進行、粒子の破碎の進行、錠剤内細孔分布の変化、錠剤硬度の変化および圧力—比容の関係を測定し、圧

縮過程での個々の粒子挙動および粉体層全体としての挙動を総括的に検討し、以下の結論を得た。

(1) 粉碎末の圧縮過程

圧縮の初期段階では、粒子が破碎、選択配向を起こさず充てんが進み、この過程では粒子間にあまり強い力は作用せず、錠剤内の構造は形成されなかった。

圧縮圧力が 100 kg/cm² 前後になると粒子間に強制的な力が作用し始め、Fig. 2 に示すように錠剤内で粒子の選択配向が進行し始めた。この段階で錠剤の構造が形成され始め、錠剤の硬度—空隙率の関係が圧縮初期と異なったものになっていた。圧力—比容の関係は、Train のいう粒子の動きが制限され、粒子間の接点で圧力が支えられ構造が形成される段階にあった。

圧縮圧力が 250 kg/cm² 前後になると、圧縮前に粉体層内に認められた直径 1 μm 以上の細孔がまったくなくなり、圧縮前には存在せず、圧縮過程で生成してきた 1 μm 以下の細孔量が最大となっていた。一方、圧力—比容の関係では、Train のいう粒子の破碎、塑性変形が起こりつつ容積が減少する段階が始まり、Heckel の式が成立し始めていた。この段階での個々の粒子の挙動をみると、選択配向は漸次進行しているが、比表面積の増大につながるような粒子の破碎は起こっていなかった。

(2) 薄片状結晶の圧縮過程

粉碎末とは形状、大きさの異なる薄片状結晶の圧縮過程を考察すると、圧力—比容の関係、細孔分布の変化、錠剤硬度—空隙率の関係など、粉体層全体としての挙動

- : the upper surface
- △ : the face cut parallel to the upper surface
- : the face cut normal to the upper surface

Fig. 2 Effect of Compressional Pressure on Preferred Orientation of Aspirin Powder

は粉碎末の場合と同じであったが、個々の粒子の挙動は粉碎末とは異なったものとなっていた。すなわち、薄片状という、選択配向を起こしやすく、破碎されやすい形状のため、圧縮の初期段階ですでに著しい選択配向が生じており、粒子の破碎が進行していた。また、圧縮が進み、粒子間に錠剤の構造を形成するに足る強い力が作用する段階では、一定の方向に配列したままの粒子移動が困難となり、粉碎末の場合とは逆に粒子の選択配向が低下する現象がみられた。

4. 研究を終えて

錠剤の圧縮過程を正しく理解するためには、従来行な

われてきたように圧縮曲線を解析し、個々の粒子の挙動を間接的に推測する方法では不十分であり、粒子の選択配向の進行、破碎の進行状態を直接測定するのが有益であることを明らかにすることができた。その他まったく予測されなかった結果も2、3含まれていたが、経験的に推測されていたことを実験的に確かめた結果が多く、あまり建設的な仕事とはいえないのが残念である。今後は経験のあとを追うのではなく、従来の考えを打ち破る新しい仕事をして行きたいと思うが、粉体の分野ではこれは仲々難しい問題のようにも思う。

(学位授与は1981年5月 京都大学)

粉粒体 (Bulk Material) 貯槽、ハンドリングおよび輸送に関する国際会議 INTERNATIONAL CONFERENCE ON BULK MATERIALS STORAGE, HANDLING AND TRANSPORTATION

Newcastle, N.S.W., Australia

22-24 August 1983

CALL FOR PAPERS

下記の項目について論文タイトル、著者、内容の概略を1ページにまとめて1983年1月末日までに下記宛提出のこと

正規論文締切は5月末日

(1) Storage

Bin and Stockpile design
Structural design aspects
Feeding and weighing
Discharge control systems
Blending and Sampling

(2) Transportation

Belt conveyors
Freight pipelines: Pneumatic hydraulic,
capsule
Road and rail transportation

Ship loading and unloading

(3) Handling

Heavy mobile machine
Conveyors and elevators
Environmental factors

(4) Education and research in materials handling

<申込先>

The Conference Manager,
International Conference on Bulk Materials
Storage, Handling and Transportation,
The Institution of Engineers, Australia,
11 National Circuit,
BARTON, A.C.T. 2600, AUSTRALIA