List of Figures and Table

Fig. 1 Relationship Between the Tensile Strength of Various Bentonite and Break-up Displacement.

Fig. 2 Tensile Strength of Calcined and Mixed Bentonite.

Fig. 3 Tensile Strength of Green Mold Sands Prepared with Various Kinds of Binders (Bentonite).

Fig. 4 Tensile Strength of Green Mold Sands Prepared with Calcined and Mixed

Bentonite.

Fig. 5 Effect of Bentonite Content on the Tensile Strength of Green Mold Sands.

Fig. 6 Effect of Aging on the Tensile Strength of Green Mold Sands.

Fig. 7 Compression Characteristics of Green Mold Sands by Aging.

Table 1 Aggregates and Binders Used in the Experiment.

研究報告

錠剤硬度に対する粉碎による微粒化の影響*

The Effect of Particle Size Reduction by Milling on Tablet Hardness

佐川 良 寿**
Yoshihisa SAGAWA

粉粒体の粒径と錠剤硬度の関係に関しては、これまで定性的な研究が多くまた系統的な報告もみられないが、一般的には粒径が減少するほど錠剤硬度は増大するとされている¹⁾。本報では、粉粒体をボールミル粉碎し、錠剤硬度に対する平均粒径の影響と結晶格子の破壊・攪乱の影響について検討を加えたところ、後者の影響の方がはるかに顕著であることを認めたので、その結果を報告する。

1. 実験装置と実験内容

1.1 基礎実験

1.1.1 粉碎条件(表1)

表1にしたがって各試料を粉碎したが、粉碎時に発熱を抑制するため5~10分毎に粉碎室外部をエアークラフトして空気冷却を行なった。

1.1.2 圧縮成形と硬度測定条件

TT-CM型インストロン圧縮試験機に直径20mmの上下杆・臼をセットし、試料重量を2.0g・上杆の圧縮ならびに抜圧速度を10mm/minとし、最大圧縮圧力を

試料と粉碎条件

試料	乳糖	アスコルビン酸	スルフメトキサゾール
粒形
粉碎機	Spex mill (アメリカ SPEX社)		
粉碎室容量	100 ml		
使用ボール	直径11mm ステンレス製ボール5個		
試料重量	30g (装入率65%)		
振動数	1,200 rpm (8字型の旋回運動)		
粉碎時間	0~1時間		

4,500 kg/punch に固定して各試料を圧縮成形した。錠剤硬度は同じインストロン圧縮試験機を用い、錠剤を直径方向に10mm/minの速度で圧縮して破壊し、そのときの最大圧力によって示した。

1.1.3 粒度測定

粒度の粗い未粉碎試料については、ロータップ振盪試験機に適当な目開きのJIS規格の篩をセットして測定した。粒度の細かい粉碎試料については島津製作所製

昭和58年8月2日受付

*粉体工学会第19回夏季シンポジウムにて発表(1983.7 函南)

**塩野義製薬(株)製造部(〒660 尼崎市今福192)

TEL 06-401-1221

の Centrifugal Particle Size Analyser CP-50 型を用いた。

1.1.4 電子顕微鏡写真

日本電子株式会社 JSM-2 走査電子顕微鏡を使用した。

1.1.5 X線回折曲線

理学電気社製のゴニオメータ GAB-S2 を装備したディフラクトメーターを使用し、各試料とも走査速度を $4^\circ/\text{min}$ とし、 $60 \sim 5^\circ$ までの scanning を行なった。なお、各試料について計数管スリット幅と計数フルスケールは各々乳糖が $0.05 \text{ mm} \cdot 4,000 \text{ cps}$ 、アスコルビン酸が $0.3 \text{ mm} \cdot 8,000 \text{ cps}$ 、スルフメトキサゾールが $0.3 \text{ mm} \cdot 8,000 \text{ cps}$ であった。

1.1.6 示差熱分析 (DTA)

島津製作所製の DT-20B 型熱分析装置を使用し、各試料の重量・測定レンジ・昇温速度はそれぞれ、乳糖が $10.0 \text{ mg} \cdot 250 \mu\text{V} \cdot 10^\circ\text{C}/\text{min}$ 、アスコルビン酸が $10.0 \text{ mg} \cdot 250 \mu\text{V} \cdot 10^\circ\text{C}/\text{min}$ 、スルフメトキサゾールが $3.9 \text{ mg} \cdot 100 \mu\text{V} \cdot 5^\circ\text{C}/\text{min}$ であった。

1.2 生産スケールの実験 (表 2)

1.2.1 粉碎

ハンマー型粉碎機の生産機種として汎用されているアトマイザー A II-W5 型 (不二パウダル製) を使用し、アスコルビン酸、ニコチン酸アミド、乳糖の各試料を 1 ～ 2 回粉碎した。

1.2.2 製錠実験

混合機は 600 IV 型混合機を使用し、錠剤の圧縮成形は菊水製作所の RTM-S 30 K-2 S-T 30-2 型錠剤機の 60rpm (2,400 錠/min) で実施した。

Fig. 1 粉碎時間と錠剤硬度

2. 実験結果

2.1 基礎実験

2.1.1 粉碎と成形体硬度

Fig. 1より、乳糖の場合には未粉碎品の錠剤硬度は 15 kg であり、粉碎時間の 2 分まではほぼこの錠剤硬度を維持するが、2 分を越えると錠剤硬度は粉碎時間の経過に対してほぼ 1 次的に増大し、粉碎時間の 20 分の経過で 45 kg に達し、それ以降は粉碎時間が経過しても硬度値は変化しないことが認められる。一方、アスコルビン酸の場合には粉碎時間の 0 ～ 12 分の範囲では成形後の錠剤に顕著な lamination の発生が認められ、そのため錠

Fig. 2 粉碎時間と平均粒径

剤硬度も0~1 kgと低く、13分を経過すると硬度は22kgまで急に増大し14分以降では経過時間が増大しても錠剤硬度はこの22 kgを維持する。また、スルフメトキサゾールの場合には粉碎時間の0~15秒までは約5 kgの硬度で、15秒以降4分までの間にほぼ30 kgまで1次的に増大し、4分以降は30 kgで一定値となる。

2.1.2 粉碎時間と平均粒径

Fig. 2より、乳糖の場合、未粉碎品で平均粒径が45 μm であったものが、15秒で22 μm 、30秒で約5 μm まで低下し、粉碎時間のわずかな経過により急速に粒径の減少することが認められたが、粉碎時間が30秒以上を経過するとそれ以降は粉碎時間を延長しても平均粒径はこの5 μm でほとんど変化しないことが認められる。一方、さきの**Fig. 1**における粉碎時間と錠剤硬度との関係においては、粉碎時間の2分近傍から硬度の増大が顕著となり、この増大傾向が20分位まで持続することが認められた。すなわち、粉碎時間の2分から20分の範囲内では平均粒径は5 μm でまったく変化がないにもかかわらず、錠剤硬度の増大は顕著に認められ、したがって、平均粒径と錠剤硬度とは直接相関をもたないことが推察される。試料がアスコルビン酸の場合も未粉碎粒径の200 μm が粉碎時間の5分の経過で約5 μm まで低下し、それ以降の粉碎時間では一定値を示し、また、スルフメトキサゾールの場合も未粉碎粒径の345 μm が30秒の粉碎時間によって約5 μm まで低下し、それ以降の粉碎時間では一定値を示した。一方、さきの粉碎時間と錠剤硬度との関係ではいずれの試料とも平均粒径の一定の範囲内で硬度の増大傾向が顕著に認められた。

2.1.3 粉碎時間と粒子表面の形状

Fig. 3より、粉碎をうけた小粒子では粉碎時間の経過によって大きさと形態とにほとんど変化は認められな

Fig. 3 粉碎時間と粒子表面の形状 (SEM)

い。しかし大粒子に着目すると、粉碎初期には大粒子表面は平滑で破断面は認められず、当該粒子はほとんど粉碎の影響を受けなかったことが明らかであるが、粉碎時間の経過に伴って、次第に大粒子は破断を受けた小粒子が凝集している状態になることが観察される。ただ、この場合、これらの小粒子の凝集状態が大粒子の表面のみに付着した小粒子によるものか、小粒子のみの凝集によるものかはこれらの写真からは判断できない。そこで、これらの粒子を破断し、その断面の電子顕微鏡観察を行なった結果を**Fig. 4**に示した。**Fig. 4**より、粉碎時間の短い10分の場合には断面に沿って余り粉碎の進行していない大粒子の存在することが認められるが、粉碎時間の20分以上となると断面には大粒子の存在はまったく認められない。

2.1.4 粉碎時間とX線回折

乳糖の場合には回折角19°で鋭いピークの存在が認められ、また、このピーク値は粉碎時間の増大にともなって著しく減少する。一方、アスコルビン酸の場合には回折角が27°、スルフメトキサゾールの場合には20°におけるピーク値がそれぞれ粉碎時間の経過によって乳糖の場合と同様に漸次減少することを認めた。そこで、各試料について粉碎時間とX線回折曲線におけるこれらのピーク値をプロットし、**Fig. 5**に示した。**Fig. 5**より、いずれの試料とも粉碎時間とX線回折曲線のピーク値との間には指数関係的な相関関係が存在し、粉碎時間の初期

Fig. 4 粉碎時間と粒子断面の形状 (SEM)

Fig. 5 粉碎時間とX線回折曲線ピーク強度

部分でのピーク値の減少が大きく、粉碎時間の経過とともにこの減少傾向は緩慢となる。

2.1.5 X線回折と錠剤硬度

Fig. 6より、乳糖とスルフェトキサゾールとはほぼ同様の傾向を示し、X線回折線のピーク高さの増大にともなって錠剤硬度は減少するが、このときピーク高さが高い領域での硬度の増大傾向はわずかであり、ピーク高さが減少した領域では硬度の増大傾向が顕著となり、両者の間には指数関数的な相関関係が認められる。一方、アスコルビン酸の場合には、これら2つの試料とは逆の傾向を示し、ピーク高さの高い領域での硬度の増大傾向が著しく、ピーク高さの低い領域での硬度の増大傾向は微

Fig. 6 X線回折線のピーク高さとインストロン硬度

Fig. 7 粉碎時間とDTA 曲線のピーク高さ

少となった。アスコルビン酸の場合には粉碎時間の12分を境として lamination の有無が顕著となり、このことが前二試料の結果との相違の原因となったものと考える。

2.1.6 粉碎時間と示差熱分析 (DTA)

Fig. 7より、各試料とも粉碎時間の経過にともなってピーク値は減少し、このとき、粉碎の初期部分ほどピーク高さの減少が大きく指数関数的な相関関係の成立が認められる。

2.2 生産スケールの実験

Fig. 8より、アスコルビン酸、乳糖、ニコチン酸アミドの3成分をまったく粉碎しない場合には圧縮成形でき

Fig. 8 粉碎回数と錠剤特性

ない混合末でも、3成分を1回ずつ粉碎した試料（T-402）とアスコルビン酸を0回、ニコチン酸アミドと乳糖をそれぞれ2回粉碎した試料（T-403）では、いずれの予圧水準においてもまったくキャッピングせずに、しかも高い錠剤硬度で製錠可能となることが明らかである。ただし、3成分を2回ずつ粉碎した粉碎過多の試料（T-401）と乳糖のみを2回粉碎した粉碎過少の試料（T-404）では予圧の強い領域でいずれもキャッピングが発生し、したがって動的圧縮の場合には粉碎を適当に留めるのが良い、といえる。

3. 考 察

3.1 粉碎と錠剤硬度（基礎実験）

平均粒径の測定結果（Fig. 2）と粒子表面の観察結果（Fig. 3, 4）から、粉碎時間の増大によって錠剤硬度が増大するのは、わずかな粉碎によっても生成する圧倒的に多量の小粒子によるのではなく、粉碎によって破壊を受けていない大粒子の数の減少によるものであることが推察された。また、Fig. 3, 4より、粉碎を受けた小粒子では未粉碎時の大粒子に比べて結晶形態はまったく変化していることが認められ、結晶格子の破壊は相当進行していることが観察され、一方、大粒子では元の結晶格子を残していることが観察された。この電顕による観察結果はFig. 5の粉碎時間の経過に伴うX線回折曲線のピーク高さの減少と、Fig. 7の粉碎時間の経過に伴うDTA曲線の融解吸熱ピークの減少によって証明されたと判断する。また、Fig. 1と2より、塩素イオンとナトリウムイオンとが強固にイオン結合し容易に結晶格子の破壊が起こらない塩化ナトリウムのような試料では、粉碎時

間が経過し粒子の破壊が進行しても錠剤硬度の増大は起こらず、硬度はいずれの粉碎時間においても一定値を示す。すなわち、この結果より、粉碎によって粒径の減少が起こった場合でも結晶格子の破壊が起こらない場合には粉体の圧縮成形時に結晶の剛体としての性質が失われず、塑性変形性が改善されないために錠剤硬度は増大しないものと推察される^{2,3)}。

以上、粉体を粉碎することによって圧縮成形体の硬度が増大するのは、粉体の微細化によるものではなく、微粒化によってもたらされる結晶格子の破壊によるものであることが推察された。

3.2 粉碎と錠剤硬度（生産 scale）

Fig. 8より、生産 scale における粉碎と錠剤成形性との関係は、static な基礎実験の場合とは異なり、粉碎の進行が増大すればそれだけ良いというものではなく、余り粉碎が進行すると混合末の流動性は悪くなり、成形体の重量変動が増大したり、成形体中への空気の使用量が増大しかえって圧縮性が低下する現象が認められる。したがって、実際の生産の場では粉体の粉碎は流動性が良く、かつ圧縮性も良いという適当な粉碎条件で粉碎をとどめるのが良く、今回の実験の場合には乳糖・アスコルビン酸・ニコチン酸アミドを各1回ずつ粉碎する場合と、乳糖とニコチン酸アミドを2回ずつ粉碎し、アスコルビン酸は粉碎しない場合とがこれに相当することになる。

終りに当り、本研究の電顕写真を担当いただいた塩野義製薬株式会社武田広之、種々の御指導と御助言をいただいた同製造部長坂元照男、ならびに発表の機会を与えていただいた、同取締役前川秀幸の各氏に深謝いたします。

文

- 1) Alpar, O., J. A. Hersey, E. Shotton: *J. Pharm. Pharmac.*, **22**, 1s-7s (Suppl) (1970)
- 2) 佐川良寿, 坂元照男, 前川秀幸: *薬剤学*, **37** [2], 80—

献

- 87 (1977)
- 3) 仙名保: *粉体と工業*, 5月号, 23—28 (1983)

Author's Abstract

The Effect of Particle Size Reduction on Tablet Hardness by Milling

by

Yoshihisa SAGAWA

(Production Division, Shionogi & Co., Ltd.)

It was found that the tablet hardness linearly increased with increasing milling time without further decreasing the particle size of powder.

The above finding might be due to the fact that the tablet hardness was independent of the average particle size of the compressed powder, but it depended on the degree of destruction of the crystal lattice.

This was confirmed by the significant correlations between the tablet hardness and the relative intensity in the X-ray diffraction pattern and the maximum endothermic peak in differential thermogram.

List of Figures and Table

Fig. 1 Tablet Hardness vs Milling Time

Fig. 2 Average Particle Size vs Milling Time

Fig. 3 Scanning Electron Microscopic Photograph of Powder Surface Milled for Various Periods (sample: Lactose)

Fig. 4 Scanning Electron Microscopic Photograph of the Section of Agglomerated Powder Milled for Various periods

Fig. 5 Relative Intensity of the X-ray Diffraction Pattern vs Milling Time

Fig. 6 Tablet Hardness vs the Relative Intensity of X-ray Diffraction Pattern

Fig. 7 Maximum Endothermic Peak of the Differential Thermal Pattern vs Milling Time

Fig. 8 Times of Milling procedure and Effects of The Number of Repetitions of Milling on Tablet Properties

Table 1 Samples and Milling Conditions