残留壁面圧と結合強度による粉末の 圧縮成形性の評価

杉 森 健 一* 森 章 一*
川 島 嘉 明**

Evaluation of Compressibility of Pharmaceutical Powders by Residual Die Wall Pressure and Binding Strength of Compacts

by

Kenichi SUGIMORI[†], Shoichi MORI[†] and Yoshiaki KAWASHIMA^{††}

The compressibility of powders was evaluated by using residual die wall pressure and measuring the binding strength of the compacted powders.

The binding strength was reflected in a saturated curve as the compaction pressure increased. However, the residual die wall pressure increased in proportion to the compaction pressure. These phenomena explained the capping behaviors during tableting.

In the binary mixed powders, the binding strength changed in a complicated way, but the residual die wall pressure changed simply with the composition of the mixture. The ratio of these two values was defined as the capping index, and the actual capping tendency was defined as the capping ratio. Good correlation was observed between this index and ratio.

Key Words : Compressibility, Tablet, Capping, Die Wall Pressure, Capping Index, Capping Ratio

1. 緒 言

薬剤粉末を圧縮成形して錠剤を製造するさいに成形物の内部にキャッピングと呼ばれるクラックが発生して均一に圧縮成形できない場合がある。したがって粉末の圧縮成形性は、粉末の結合性ととも均一圧縮性すなわちキャッピング性の二つの面から評価すること

が必要となる。

錠剤のキャッピング現象に関しては古くから多くの研究がなされてきたが¹⁻⁶⁾、今日なお明確にされないままにある。筆者らは、キャッピング現象は抜圧過程の最後の段階に臼壁面に残留する強い壁面圧による成形粉末の破壊現象であり、残留壁面圧の値が成形粉末の結合強度の値を越えた場合にキャッピングが発生することを明らかにしてきた⁷⁾。

こうしたことから粉末の圧縮成形性を評価するには、成形粉末の結合強度と残留壁面圧の両特性の特徴を明確にすることが重要であろうと考えられた。本報はこうした目的をもって、両特性の成形圧による影響と、2成分混合粉末での変化の特徴を解明したものである。

2. 実験方法

使用した粉末は次の通りである。Caffeine (静岡カ

昭和63年2月21日受付

* 武田薬品工業(株)生産技術研究所
(〒532 大阪市淀川区十三本町 2-17-85)
TEL 06-300-6519

** 岐阜薬科大学 (〒502 岐阜市三田洞東 5-6-1)
TEL 0582-37-3931 内線 244

† Tech. Dev. Laboratories, Takeda Chemical Industries,
Ltd., 2-17-85, Juso-honmachi, Yodogawa, Osaka 532

†† Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1,
Mitahora-higashi, Gifu 502

フェイン工業), Ethoxybenzamide (Ethenzamide, 吉富製薬), Hydroxybutylphenetidin (Bucetin, 大和化学), Ethenzamide と Bucetin を含有した湿式顆粒 (EBG), Lactose (DMV), Cornstarch (日本コーンスターチ)。

粉末の圧縮成形, 臼壁面圧の測定, 成形物の結合強度および錠剤強度の測定などには, すべて圧縮試験装置 (オートグラフ, 島津製作所) を使用した。

成形粉末の結合強度は, 残留壁面圧との比較を容易にする目的で, 粉末を円柱状に成形し, これを円柱方向に圧縮してその破壊強度を測定して求めた⁷⁾。

臼壁面圧は中央部を薄くした臼を使用し, 外壁面に張り付けたストレンゲージで検出した。較正はパラフィンワックスおよびシリコンゴムで行なった。壁面圧は錠剤の厚みには依存しないことを確かめた。残留壁面圧は抜圧過程の壁面圧を圧縮圧 0 に外挿して求めた⁷⁾。

標準成形物を得るための粉末の均一圧縮には「加圧放出型」圧縮成形装置^{8,9)}を用いた⁷⁾。

錠剤の強度は錠剤を半径方向に圧縮破壊して求めた。

3. 結果および考察

3.1 単体粉末系の成形圧による結合強度と残留壁面圧の変化

Fig. 1 に粉末の結合強度の成形圧による変化を示した。結合強度は低圧領域では成形圧に比例して増加するが, 高圧領域では増加しなくなるといういわゆる飽和現象が観察された。

Fig. 2 には残留壁面圧の成形圧依存性を示した。残留壁面圧は, 粉末の種類によって大きさは異なるが, いずれの粉末も成形圧に比例して増加するという性質を示した。これは弾性回復できない粒子の変形量が成形圧に比例して増加するためと考えられた。

一般にキャッピングは成形圧が増せばあるところか

Fig. 1 Crushing strength of cylindrical compacts prepared at various pressures ($\phi 8$ die, flat punch, 400mg powder)

Fig. 2 Residual die wall pressure of the tablets compacted at various pressures ($\phi 8.5$ die, flat punch, 200mg powder)

ら急に発生するという傾向がある¹⁰⁾。これは, たとえば, Ethenzamide の場合であれば成形圧 5000 kgf/cm^2 以上で残留壁面圧が結合強度より大きくなることから, この点よりキャッピングが発生するものと推定される。また, 一般に, R面の錠剤では残留壁面圧は Flat 面の 2 倍近くになることから, 逆転する圧はさらに低下すると思われる。これらのことを考え合わせれば, 錠剤のキャッピング現象の成形圧依存性は, 結合強度と残留壁面圧の大小関係の逆転現象に起因するものであると推定される。

3.2 2成分系の結合強度と残留壁面圧

Fig. 3 に Lactose に Cornstarch を混合した場合の結合強度と残留壁面圧の変化を示した。成形物の圧縮破壊強度は粉末の混合比に対して複雑な変化を示し, それぞれの単体の粉末よりも混合粉末の方が強度が高くなる傾向を示した。

これに対して残留壁面圧は混合比に対して極大値を有するようなことはなく, 直線的ではないが, 変化は単純であるというのが特徴であった。

3.3 2成分系のキャッピング性

2 成分系の混合粉末における成形物の結合強度と残

Fig. 3 Crushing strength and residual die wall pressure of the compacts composed of lactose and cornstarch (2000 kgf/cm^2 pressure)

留壁面圧の変化と、実際の錠剤のキャッピング発生度合との関連性について考察した。

キャッピングの発生因子は次のように定義した。

$$\text{キャッピング指数} = Q_r / P_c \quad (1)$$

ここで、 Q_r は残留壁面圧、 P_c は成形粉末の結合強度(=円柱状成形物の破壊強度)。なお、R面の錠剤の残留壁面圧はFlat面の錠剤の値から計算で求められる。

キャッピングの発生度合の測定には、もろさ試験器を用いる方法とドリル式硬度計を用いる方法があるが、前者は測定条件によって値が異なるという問題があり、後者は定量化が困難であるという問題がある。筆者らは錠剤のキャッピング発生率をつぎのように定義した。

$$\text{キャッピング率} = (F_u - F) / F_u \quad (2)$$

ここで、 F_u はキャッピングを発生させない方法(加圧放出法)で成形した錠剤の強度、 F は通常の方法で成形した錠剤の強度である。この方法によれば、完全に均一な錠剤の場合はキャッピング率は0となり、キャッピングがいちじるしい場合は値は1となる。

Fig. 4にはEthenzamideにLactoseを混合した場合の結果を示した。Lactoseを加えていくと結合強度はしだいに減少するが、残留壁面圧はあまり変化せず、結局キャッピング指数は1を越えたままとなる。そして実際のキャッピング率は1に近い値のままとなり、キャッピングの発生は防止できない。

Fig. 5にはEthenzamideにCornstarchを混合した場合の結果を示した。Cornstarchを加えると結合強度は極大値を示して変化するが、残留壁面圧は急速

Fig. 4 Capping index and capping ratio of the tablets composed of ethenzamide and lactose ($\phi 10$ die, 7.5R punch, 350 mg powder, 2000 kgf/cm² pressure)

Fig. 5 Capping index and capping ratio of the tablets composed of ethenzamide and cornstarch ($\phi 10$ die, 7.5R punch, 350 mg powder, 2000 kgf/cm² pressure)

に減少し、結局キャッピング指数はわずかのCornstarchの添加で1以下となる。そして実際のキャッピング率は0に近い値となって錠剤はキャッピングしなくなる。

Table 1 Tablet strength and capping ratio of various materials($\phi 10$ die, 7.5R punch, 400mg powder, 2000 kgf/cm² pressure)

Material	Strength (kgf)		Capping ratio(—) ($F_u - F$)/ F_u
	F_u	F	
Hydroxybutylphenetidin	6.5	0.5	0.92
Ascorbic acid	3.5	0.5	0.86
Ethoxybenzamide	21.0	4.0	0.81
Thiaminetetrahydrofuryldisulfate · HCl	14.5	3.0	0.79
Al-acetylsalicylate	29.5	8.0	0.73
Nicotinamide	4.5	1.5	0.67
Sucrose	10.5	3.5	0.67
Lactose	7.0	2.5	0.64
Phenylpropanolamine · HCl	9.5	3.5	0.63
Ca-pantothenate	36.0	21.5	0.40
Cornstarch	6.0	5.2	0.13
α -starch	36.0	32.5	0.10
Hydroxypropylcellulose(L-HPC)	44.0	41.0	0.07
Carboxymethylcellulose-Ca(ECG-505)	12.0	11.7	0.02
Mg-stearate	4.6	4.6	0.00
Crystallinecellulose(Avicel-101)	44.0	44.5	-0.01
Caffeine	20.0	22.0	-0.10

以上のことから、2成分系においてもキャッピング指数は均一成形性の指標となることが明らかとなった。また、キャッピングの防止には結合強度が大なる粉末以外に残留壁面圧の小さい粉末の配合が有効であるということも明らかになった。

3.4 各種粉末の成形性

種々の粉末の成形性を概略評価し、その結果を **Table 1** に示した。Caffeineなどの例外を除いて、一般に結晶性の粉末はキャッピング性を示し、高分子の繊維状の粉末はキャッピング性を示さなかった。これらの中で、結合強度が大でキャッピング性が小さく、均一成形に有効であると推定される賦形剤は、Crystalline-celluloseとHydroxypolypylcelluloseであり、経験的な結果と一致した。

4. 結 言

結合強度は成形圧に対して飽和現象が観察されるが、残留壁面圧は成形圧に比例して増大することを明らかにし、錠剤の圧縮成形において、ある成形圧以上になると急激にキャッピングが発生する現象は、こうした両特性の特徴に起因していることを述べた。

2成分の混合粉末に関しては、結合強度は混合比に対して複雑に変化するのに対して、残留壁面圧は混合比に対する変化が単純であることを明らかにした。また、混合粉末のキャッピングの発生度合はキャッピング指数で決定づけられることも明らかにした。

これらのことから、粉末の均一成形には高分子の繊維状粉末の添加が有効であると結論づけられた。

Nomenclature

F : radial crushing strength of a tablet	[kg _f]	P_c : axial crushing strength of a cylindrical compact	[kg _f /cm ²]
$F_{\#}$: F of the uniform tablet compacted by the loading ejection method	[kg _f]	Q_r : residual die wall pressure	[kg _f /cm ²]

References

- 1) Shotton, E. and D. Ganderton : *J. Pharm. Pharmac.*, **13**, 144T(1961)
- 2) Long, W. M. : *Powder Metallurgy*, **6**, 73 (1960)
- 3) Doelker, E. and E. Shotton : *J. Pharm. Pharmac.*, **29**, 193 (1977)
- 4) Hiestand, E. N., J. E. Wells, C. B. Peot and J. F. Ochs : *J. Pharm. Sci.*, **66**, 510 (1977)
- 5) Ejiofor, O., S. Esezobo and N. Pilpel : *J. Pharm. Pharmac.*, **38**, 1 (1986)
- 6) Jetzer, W. E. : *J. Pharm. Pharmac.*, **38**, 254 (1986)
- 7) Sugimori, K., S. Mori and Y. Kawashima : The 4th Symposium on Particulate Preparations and Designs, Atami, P.8 (1987)
- 8) Funakoshi, Y., T. Kajiura and T. Asogawa : *Zairyo*, **18**, 89 (1969)
- 9) Funakoshi, Y., : *Zairyo*, **24**, 673 (1975)