球形晶析法による直接打錠用アスコルビン酸原末結晶の開発と圧縮成形性評価

Development of Agglomerated Crystals of Ascorbic Acid for Direct Tableting by Spherical Crystallization Technique and Evaluation of Their Compactibilities

今井 美里, 神谷 和憲, 日野 知証,

Misato Imai, Kazunori Kamiya, Tomoaki Hino,

山本 浩充, 竹内 洋文, 川島 嘉明

Hiromitsu Yamamoto, Hirofumi Takeuchi, Yoshiaki Kawashima

Spherically agglomerated crystals of ascorbic acid for direct tableting were successfully prepared by the spherical crystallization technique. The micromeritic and compaction properties of the original ascorbic acid crystals were dramatically improved. The dominating mechanisms of improved compaction properties of the spherically agglomerated crystals depended on their fragmentation and plastic deformation during compaction. This mechanism was supported by higher stress relaxation and less elastic recovery of the compact of agglomerated crystals in comparison with the original crystals. The spherically agglomerated crystals were tableted directly without capping using a single punch machine under dynamic compaction, although the tensile strength of tablet with the spherically agglomerated crystals decreased with increasing compression speed.

Key Words : Spherical crystallization technique, Ascorbic acid, Direct tableting, Fragmentation, Plastic deformation, Stress relaxation

1. 緒 言

医薬品の中で最も繁用されている剤形として錠剤が挙げられる。国内では、錠剤の製法は、一旦顆粒を製して圧縮する間接打錠法が主流であったが、近年、プロセスバリデーションやGMP、生産プロセスの自動化が求められるようになってきていることから、操作ステップ数の少ない直接打錠法が再注目されている。

直接打錠法では、間接打錠法と比較して、流動性、結合性、機械的強度などに優れた主薬原末を必要とすることから、現在のところ、直接打錠法が可能な医薬品の種類は限られている。そのため、直接打錠可能な原末結晶の設計が大きな課題となっている。そこで、本研究では、直接打錠が困難なアスコルビン酸をモデル薬物として用い、結合剤を含まない直接打錠用アス

コルビン酸原末結晶の開発及びその圧縮成形性の評価を企図した。

設計法として、我々が初めて開発した球形晶析法¹⁾を適用し、目的に適った2種の異なる内部構造をもつ造粒結晶を調製することができた。得られた造粒結晶について直接打錠用原末として必要な流動性及充填性を評価した後、静的及び動的圧縮試験を行った。静的圧縮過程を解析し、造粒結晶の圧縮成形性向上に関わる要因を明らかにした。さらに、錠剤の実生産を想定し、圧縮速度が圧縮成形性に及ぼす影響について明らかにした。以下にその詳細を報告する。

2. 実 験

2.1 試 料

モデル薬物として、脆性を有し、付着凝集性の強いアスコルビン酸を選択し、流動性及充填性等の粉体物性評価には原末結晶(100mesh品、平均粒子径18.8 μm 、武田薬品工業株式会社)を、圧縮成形性評価には流動性の良い粗大原末結晶(FG品、平均粒子径425 μm 、武田薬品工業株式会社)を対照品として用いた。さらに、市販の直接打錠用アスコルビン酸造粒

2000年9月11日受付
粉体工学会第36回夏期シンポジウム(2000年8月、葉山)にて発表
岐阜薬科大学
(〒502-8585 岐阜市三田洞東5-6-1) TEL 058-237-3931
Gifu Pharmaceutical University
(5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu-shi 502-8585)

原末（以下、C97 顆粒と略、平均粒子径 422 μm 、武田薬品工業株式会社）を両評価の対照に用いた。C97 顆粒は、3 % のデンプンを結合剤として添加して流動層造粒されたものである。また、塑性変形性のモデル薬物として、塩化カリウム（日本薬局方品、以下 KC1 と略、平均粒子径 650 μm 、山善製薬株式会社）を用いた。

2. 2 直接打錠用アスコルビン酸造粒結晶の調製

アスコルビン酸を 50 $^{\circ}\text{C}$ の精製水（良溶媒）に溶解し、0.4g/ml の薬物飽和溶液を調製した。所定量の薬物溶液を、円筒型攪拌槽（500ml）中に 5 $^{\circ}\text{C}$ に保った酢酸エチル（貧溶媒）300ml に攪拌下（プロペラ型 4 枚羽根攪拌翼を使用、攪拌速度；300 または 800 rpm）ホールピペットで速やかに滴下した。水と酢酸エチルの体積比として 1：100 または 4：150 を選択することにより、2 種の異なる晶析造粒機構（球形造粒機構 spherical agglomeration：以下 SA と略、エマルジョン溶媒拡散機構 emulsion solvent diffusion：以下 ESD と略）でアスコルビン酸球形晶析造粒結晶を調製した。SA 法の場合には造粒を促進させるため、邪魔板を攪拌槽内に装入した。ESD 法の場合はエマルジョン滴の細分化を防ぐため、邪魔板を装入せずに造粒を行った。20 分間攪拌後、得られた造粒結晶を吸引ろ過し、少量のメタノールで洗浄した後、24 時間以上減圧乾燥した。以降の実験においては、C97 顆粒品の粒度幅に合わせるため、ふるいにより 125～500 μm のフラクションに分級したものをを用いた。本フラクションの歩留りは 70～80 % と良好であった。

2. 3 造粒結晶の物性測定

原末結晶（100mesh 品）及び粗大結晶（FG 品）、C97 顆粒の粒子形態及び 2 種の球形晶析造粒結晶（SA 及び ESD 品）の表面状態及び断面を走査型電子顕微鏡（JTM-T330A 型、日本電子）を用いて観察した。

試料の流動性は、注入角法により試料を堆積させ、その安息角を測定し評価した。

試料の充填性は、タッピング過程を川北式²⁾ Eq. (1) 及び久野式³⁾ Eq. (2) で解析して、各式中のパラメーター a, b, k により評価した。

$$(n/C) = (1/ab) + (n/a), C = (V_0 - V_n)/V_0 \quad (1)$$

$$\rho_t - \rho_n = (\rho_t - \rho_0) \exp(-kn) \quad (2)$$

ここで、 a はタッピング回数が無限大時のかさべり

度、 b, k は見かけの充填速度定数、 V_0, V_n はそれぞれ粗充填時及び n 回タップ時の容積、 ρ_0, ρ_n, ρ_t はそれぞれ初期充填時、 n 回タップ時、最密充填時の見かけ密度である。

2. 4 錠剤の調製

各試料を、ふるいにより 125～500 μm のフラクションに分級して用いた。各試料 150mg を直径 8mm の臼に充填し、万能引張圧縮試験機 AUTOGRAPH (AG5000D, 島津製作所) を用いて一定速度 (10mm/min)、種々の圧縮圧 (50～300MPa $\pm$ 5 %) で打錠し、錠剤を得た。また、実生産を想定し、試料にステアリン酸マグネシウムを 1 % 混合し、万能引張圧縮試験機及び単発打錠機 (TabAll, 岡田精工株式会社) により一定の圧縮圧 (200MPa $\pm$ 5 %) 下、種々の圧縮速度で打錠し、錠剤を調製した。なお、単発打錠機においては、圧縮時における上杵変位の経時的变化から圧縮速度を算出した。

2. 5 圧縮挙動の解析

2. 5. 1 Heckel 解析^{4, 5)}

造粒結晶の圧縮過程を Heckel 式 Eq. (3) により解析し、その圧縮成形性を評価した。

$$\ln[1/(1-D)] = KP + A \quad (3)$$

ここで、 D は圧縮圧 P (MPa) の時の錠剤の相対密度（粉体の真密度に対する錠剤密度の比）、 K は Heckel プロットの直線部分の傾きで、 K の逆数は平均降伏圧 P_y を示す。また、このプロットの直線部分を外挿して得られた切片 A を Eq. (4) とした。

$$A = \ln[1/(1-D_0)] + B \quad (4)$$

ここで、 D_0 は $P=0$ における粉体層の相対密度である。定数 A, B に対応する相対密度は、Eqs. (5), (6) で表わされる。

$$D_A = 1 - e^{-A} \quad (5)$$

$$D_B = D_A - D_0 \quad (6)$$

2. 5. 2 応力緩和試験

各試料 150mg を予めステアリン酸マグネシウムを塗布した直径 8mm の臼に充填し、万能引張圧縮試験機を用いて一定速度 (10mm/min) で圧縮し、圧力が 200MPa に達した後、上杵を一定の位置に 20 分間保持した時に、上杵にかかる応力の減衰量を測定した⁶⁾。なお、粉体を充填せずに同じ条件で測定した緩和量をその測定値から差し引いて補正をした。また、緩和率 $Y(t)$ と時間 t の関係を Eq. (8) により整理し

Fig. 1 Mechanism of spherical crystallization

て、パラメーター A_s , B_s を算出し、緩和挙動を評価した^{7, 8)}。

$$Y(t) = \frac{P_0 - P_t}{P_0} \quad (7)$$

ここで、 P_0 は最大圧縮圧力、 P_t は時間 t における圧力である。

$$\frac{t}{Y(t)} = \frac{1}{A_s B_s} + \frac{t}{A_s} \quad (8)$$

2. 5. 3 錠剤の弾性回復試験

各試料 150mg を直径 8mm の臼に充填し、万能引張圧縮試験機を用いて一定速度 (10mm/min) で 200MPa まで圧縮した。最大圧力下の錠剤の厚み H_c と錠剤放出後約 24 時間経過後の錠剤の厚み H_e を測定し、Eq. (9) により弾性回復率 ER を算出した⁹⁾。

$$ER = [(H_e - H_c) / H_c] \times 100 \quad (9)$$

錠剤放出後約 24 時間経過後の錠剤の質量、直径及び厚みを測定して見かけ密度 ρ_a を算出し、空気比較式比重計 (Model 930, ベックマン—東芝) により測定した真密度 ρ_t より錠剤内の空隙率 ε を Eq. (10) により算出した。

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_t} \quad (10)$$

2. 6 錠剤の圧裂引張破断強度試験

得られた錠剤を約 24 時間デシケーター (シリカゲル) 中で保存した後、硬度測定機 (GRANO, 岡田精工株式会社) により直径方向に 100 $\mu\text{m/s}$ の圧縮速

度で荷重し、圧裂破断したときの錠剤硬度 F を求め、Eq. (11) により引張破断強度 T を算出した¹⁰⁾。

$$T = 2F / \pi d L \quad (11)$$

ここで、 d 及び L は、錠剤の直径 (m) 及び厚み (m) である。

また、2 種の球形晶析造粒結晶を圧縮して製した錠剤を圧裂破断し、その破断面を電子顕微鏡により観察した。

3. 結果及び考察

3. 1 造粒結晶の調製機構とその物性

系 (貧溶媒) 内に添加する薬物溶液の量により、2 種の異なる機構で晶析造粒が可能なが判明した。水：酢酸エチルの体積比 (1:100) が小さく両溶媒が混和する場合には、一時的に W/O 型エマルションが形成され、続いてエマルション滴の冷却及び水と酢酸エチルの相互拡散により、エマルション滴内の溶解度が減少し、液滴表面から結晶が析出する。晶析の完結と共に球状造粒物が得られる。本造粒機構を emulsion solvent diffusion 法、ESD 法と呼ぶ。一方、水：酢酸エチルの体積比 (4:150) が大きく両溶媒が混和しない場合には、エマルション形成後、結晶が同様に析出する。この時、酢酸エチル相より分離した少量の水が液体架橋剤 (液橋の形成) として作用することにより、粒子がランダムに凝集し、攪拌によるせん断力によってファニキュラー、キャピラリー状態を経て球状になる。本造粒機構を spherical agglomeration, SA 法と呼ぶ。SA 及び ESD 法の機構を Fig. 1 にまとめて示す。得られた 2 種のアスコレ

a) Original crystals

50 µm

b) Original coarse crystals

100 µm

c) C97 particle

100 µm

d) Potassium chloride crystals

100 µm

e) SA agglomerated crystal

50 µm

100 µm

cross-section

f) ESD agglomerated crystals

50 µm

10 µm

cross-section

Fig. 2 Scanning electron microphotographs of appearance and cross-section of original ascorbic acid crystals, C97 particle, potassium chloride crystals and SA and ESD agglomerated crystals of ascorbic acid

ビン酸造粒結晶の表面状態と断面の電子顕微鏡写真を対照薬物とともに **Fig. 2** に示す。両造粒結晶とも球形であった。Fig. 1 の造粒機構から推察されたよう

に、SA 造粒結晶は一次結晶がランダムに凝集しているのに対し、ESD 造粒結晶は結晶が中心に向かって成長している様子が観察され、造粒機構の違いによ

Table 1 Flowing and packing properties

Sample	Angle of repose (°)	$a^{1)}$	$b^{1)}$	$k^{2)}$
Original	56.1 ± 2.3	0.508	0.066	0.021
C97	33.7 ± 1.0	0.079	0.151	0.045
SA	33.8 ± 2.6	0.224	0.176	0.065
ESD	33.0 ± 1.6	0.133	0.155	0.063

- Parameters in Kawakita's equation : $(n/C) = (1/ab) + (n/a)$,
 $C = (V_0 - V_n)/V_0$, where n is the tap number and V_0 and V_n
are the powder volumes at initial and n^{th} tapped state,
respectively.
- Parameter in Kuno's equation : $\rho_f - \rho_n = (\rho_f - \rho_0) \exp(-kn)$,
where ρ_f , ρ_n and ρ_0 are the apparent densities at equilibrium,
 n^{th} tapped and initial state, respectively.

り、2種の内部構造の異なる造粒結晶が得られることが判明した。

得られた造粒結晶の粉体物性について評価した (Table 1)。造粒結晶は原末と比較して安息角が明らかに減少し、市販の C97 顆粒と同程度であった。タッピング過程を川北及び久野式により解析した。原末と比較して、川北式中の a の値は減少し、川北式中の b 、久野式中の k の値はいずれも増大した。以上の結果から、得られた両造粒結晶は、流動性・充填性に優れた粒子であり、白への定量充填等のハンドリング性において直接打錠用の粒子として有用なことが判明した。

3.2 圧縮挙動の解析

造粒結晶の圧縮特性を明確にするため、造粒結晶の圧縮挙動を Heckel 式^{4,5)} を用いて解析した (Fig. 3)。KC1 を除くいずれの粒子も低い圧縮圧では直線関係を示さず、高い圧縮圧で直線関係を示した。これは、低い圧縮圧では粒子の再配列と破碎が同時に進行していること、また、高い圧縮圧では粒子同士が塑性変形しながら、付着、結合していることを示している。Heckel プロットの初期の曲線部分は、一般に粒子の破碎傾向の指標となる。Doelker は、Heckel プロットから算出した D_A の値を再配列した粒子や破碎した粒子の白への最密充填による圧密化の指標、 D_0 の値を初期充填による圧密化の指標、 D_B の値を破碎特性 (一次粒子や破碎された粒子の再配列による粉体層の圧密化) の指標として用いた。 D_0 の値が大きいほど、白への初期充填性が良いことを示し、 D_B の値が大きいほど、粉体が破碎傾向を示す¹¹⁾。解析結果より、 D_0 の値は原末粗大結晶と KC1 が高い値を示した。これは、これらの結晶の表面構造が比較的滑らか (Fig. 2) であり、白への充填性が良好であったため

Fig. 3 Heckel's plot for ascorbic acid and potassium chloride crystals at compression speed of 10 mm/min. Straight lines were obtained by linear regression analysis of data ranged from 50 to 150 MPa. (a) original coarse crystals, (b) C97 particles, (c) SA agglomerated crystals, (d) ESD agglomerated crystals and (e) KCl crystals

と推察される。 D_B の値は SA 造粒結晶が最も高い値を示したことから、圧縮時の破碎の程度が大きいことが判明した (Table 2)。圧縮中の粒子の塑性流動は、主に再配列、破碎後に生じる。塑性変形性は一般に平均降伏圧により評価される。直線部分の傾きより平

Table 2 Analysis of compaction behavior

Sample	Heckel analysis			Relaxation pressure (MPa)	Elastic recovery (%)
	P_y (MPa)	D_A	D_0		
Original	127.4 ± 2.9	0.741 ± 0.001	0.561 ± 0.013	0.180 ± 0.013	7.0 ± 0.2
C97	134.8 ± 4.0*	0.682 ± 0.001***	0.400 ± 0.005***	0.282 ± 0.006***	28.4 ± 0.4***
SA	168.8 ± 3.5***	0.702 ± 0.002***	0.330 ± 0.011***	0.372 ± 0.010***	146.1 ± 0.4***
ESD	142.9 ± 2.9***	0.747 ± 0.001***	0.409 ± 0.010***	0.338 ± 0.011***	124.9 ± 0.5***
KCl	35.4 ± 1.6***	0.551 ± 0.005***	0.523 ± 0.017*	0.028 ± 0.012	13.5 ± 1.1**

The results are expressed as mean ± S.D. of four runs.
Significantly different from the value for original coarse
crystals at $p < 0.001$ (***), $p < 0.01$ (**) and $p < 0.5$ (*)

Fig. 4 Relationship between $t/Y(t)$ and t
(▲) original coarse crystals, (◆) C97
particles, (●) SA agglomerated crystals,
(■) ESD agglomerated crystals and
(★) KCl crystals

均降伏圧 P_y を算出した。SA 造粒結晶 > ESD 造粒結晶 > C97 顆粒 > 原末粗大結晶の順に低い値を示したが (Table 2), 塑性変形性物質である KCl と比較すると、いずれも大きな値であり、塑性変形性についてはほぼ同程度であると言える。弾性回復率については、原末粗大結晶に比べて低い値を示した。

そこで、圧縮成形性についてより詳細に検討するため、塑性変形性の指標となる応力緩和量を測定した (Table 2)。また、Fig. 4 に緩和過程を Eq. (8) で整理した結果を示す。いずれの試料も良好な直線が得られ、この直線の傾きより定数 A_s 、 B_s を求めた (Table 3)。 A_s は無限大時間における緩和率を示し、値が大きいほど応力緩和が大きいことを示す。 $1/B_s$ は緩和率が $A_s/2$ に達するまでの時間を示し、 B_s の値が大きいほど緩和速度が速いことを意味する。球形晶析造粒結晶は他の結晶と比較して、応力緩和量が大きく、SA > ESD であることが判った。また、Table 3 の結

Table 3 Parameter of stress relaxation process

Sample	A_s	B_s
Original	0.058 ± 0.001	0.012 ± 0.001
C97	0.168 ± 0.002***	0.013 ± 0.000
SA	0.778 ± 0.004***	0.021 ± 0.001***
ESD	0.658 ± 0.006***	0.029 ± 0.001***
KCl	0.103 ± 0.005***	0.004 ± 0.000***

The results are expressed as mean ± S.D. of four runs.
Significantly different from the value for original
coarse crystals at $p < 0.001$ (***)

果より A_s 、 B_s の値が大きいことから、静圧力下での応力緩和が大きく、応力緩和速度が速いことが判明した。応力の緩和は、粒子の破碎・再配列による充填、及び粒子自身の塑性変形により生じる¹²⁾。球形晶析造粒結晶は圧縮中により破碎されやすいため、粒子径が小さくなり、その再配列により応力緩和量が大きくなると考えられる。一方、原末粗大結晶及び C97 顆粒は緩和量が小さな値を示した。これは、Heckel プロットから算出した D_0 、 D_B の値から推察されるように、臼への初期充填率が高く、圧縮中における破碎による再配列の程度が小さいためと考えられる。KCl については、小さな応力緩和を示した。 A_s の値が小さいことは、圧縮時の強い塑性流動 (Fig. 3) による応力緩和が充分であったため、静圧力下での応力緩和が少なくなったことを示す。また、 B_s の値が小さいことから、静圧力下の緩和速度が極めて遅いことも分った。

3. 3 球形晶析造粒結晶の圧縮成形性の向上

試料の圧縮成形性を錠剤の引張破断強度により評価した¹⁰⁾。その結果を Fig. 5 に示す。原末粗大結晶は 200MPa 以上の圧縮圧において、キャッピングが発生した。原末粗大結晶は D_B の値が小さいため、造粒結

Fig. 5 Relationship between tensile strength of ascorbic acid tablets and compaction pressure
Sample : 150mg
Compression speed : 10mm/min
(▲) original coarse crystals, (◆) C97 particles, (●) SA agglomerated crystals and (■) ESD agglomerated crystals
† : Some tablets are capped during compaction.
The results are expressed as mean $\pm$ S.D. of four runs. Significantly different from the value for C97 particles at $p < 0.001$ (***), $p < 0.01$ (**) and $p < 0.5$ (*)

晶に比べて破砕が少なく、且つ弾性回復率が高い (Table 2) ことから、このような現象が生じると考えられる。アスコルビン酸を球形晶析法で晶析造粒すると、キャッピングを発生することなく直接打錠が可能になった。さらに、得られる錠剤の引張破断強度は、劇的に増大し、市販の C97 顆粒と比較しても有意に増大し、優れた圧縮成形性を示した。これは、球形晶析造粒結晶は D_B の値が有意に大きく (Table 2)、圧縮時に破砕されやすく、粒子間の接触点数が増大したこと、応力緩和量が大きく (Table 2)、塑性流動しやすいので接触面積が増大したこと、さらに破砕により高エネルギーの新しい表面が生じて粒子が強く結合したためと考えられる¹³⁾。

3. 4 球形晶析造粒結晶の圧縮成形性に及ぼす圧縮速度の影響

球形晶析造粒結晶は、静的圧縮では優れた圧縮成形性を有することが判明した。しかるに、錠剤の実生産では、粉体層は高速で圧縮される。そこで、試料に滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム) を混合し、圧縮速度が錠剤の引張破断強度に及ぼす影響を、万能引張圧縮試験機及び単発打錠機を用いて検討した。圧縮速度と引張破断強度の関係を Fig. 6 に示す。原末粗大結晶において、万能引張圧縮試験機を用いて圧縮した場合、錠剤の引張破断強度は低い値を示したが、圧縮速

Fig. 6 Relationship between tensile strength of ascorbic acid tablets and compression speed
Sample : 150mg
Compaction pressure : 200MPa
(▲, △) original coarse crystals, (◆, ◇) C97 particles, (●, ○) SA agglomerated crystals, (■, □) ESD agglomerated crystals and (★, ☆) KCl crystals
Tablets were prepared using Instron-type hydraulic press (closed symbols) or single punch machine (open symbols) at compaction pressure of 200 MPa. The results are expressed as mean $\pm$ S.D. of four runs.

度が速くなるとともに引張破断強度が若干増大する傾向を示した。市販の C97 顆粒は原末粗大結晶より高い値を示したが、傾向は同様であった。塑性変形性物質である KCl は、圧縮速度が速くなるとともに引張破断強度が減少する傾向を示した。球形晶析造粒結晶は、KCl と同様の傾向を示したが、万能引張圧縮試験機による圧縮において、圧縮速度が 300mm/min では引張破断強度が増大した。一方、単発打錠機を用いて圧縮した場合、いずれの試料も圧縮速度によらず、ほぼ一定の引張破断強度を示した。また、同一圧縮速度での万能引張圧縮試験機及び単発打錠機による圧縮では、万能引張圧縮試験機を用いて製した錠剤の引張破断強度の方が大きくなった。これは、万能引張圧縮試験機による圧縮は圧縮速度が一定で、粉体にかかる応力が均一である静的圧縮の特徴によると考えられる。一方、単発打錠機による圧縮においては、初期の圧縮速度が速く、次第に遅くなることから、粉体層内の内部応力の変化が非平衡状態にある動的圧縮の特徴により、圧縮エネルギーが粉体の圧密・成形に有効に使われなかったため、引張破断強度が低くなったと考えられる。

錠剤の空隙率と圧縮速度の関係を Fig. 7 に示す。原末粗大結晶は、万能引張圧縮試験機より単発打錠機で製した錠剤の方が空隙率が低い値を示した。これは、

Fig. 7 Relationship between porosity of ascorbic acid tablets and compression speed
Sample : 150mg
Compaction pressure : 200MPa
(▲, △) original coarse crystals, (◆, ◇) C97 particles, (●, ○) SA agglomerated crystals, (■, □) ESD agglomerated crystals and (★, ☆) KCl crystals
Tablets were prepared using Instron-type hydraulic press (closed symbols) or single punch machine (open symbols) at compaction pressure of 200MPa.
The results are expressed as mean $\pm$ S.D. of four runs.

a) SA agglomerated crystals (Compression speed = 1mm/min) b) ESD agglomerated crystals (Compression speed = 1mm/min)

$\epsilon = 0.111 \pm 0.002$ 10 μm

$\epsilon = 0.085 \pm 0.002$ 10 μm

c) SA agglomerated crystals (Compression speed = 300mm/min) d) ESD agglomerated crystals (Compression speed = 300mm/min)

$\epsilon = 0.120 \pm 0.006$ 10 μm

$\epsilon = 0.097 \pm 0.006$ 10 μm

Fig. 8 Scanning electron microphotographs of cross-section of ascorbic acid tablets prepared by static compaction

圧縮速度が速いと、粉体に与える衝撃が大きくなり、脆性を有する原末は圧縮時に破壊され、再配列し、圧密化されたものと考えられる。球形晶析造粒結晶において、ESD 造粒結晶では明確な差は認められなかったが、SA 造粒結晶では、同一圧縮速度で万能引張圧縮試験機及び単発打錠機を用いて圧縮した場合、万能引張圧縮試験機を用いて製した錠剤の方が錠剤の空隙率は低くなった。これは、先に示したように、万能引張圧縮試験機を用いて製した錠剤の引張破断強度の方が高い値を示したとと相関する結果である。次に、万能引張圧縮試験機で製した錠剤内の結晶の充填状態を調べるため、錠剤の破断面を電子顕微鏡で観察した (Fig. 8)。両造粒結晶とも圧縮速度が遅いと、結晶間に固体架橋が形成され、圧縮速度が速い場合には、結晶間の融着は見られず、圧縮前の造粒結晶の破断面に近似していた。これは、圧縮時間が長いと、結晶の塑性変形の程度が大きいためと推察される⁶⁾。また、SA 造粒結晶から得られた錠剤については、造粒結晶を構成している一次結晶のみが観察され、圧縮時に造粒結晶が一次結晶まで破碎していると考えられる。そのため、 D_B が大きな値を示した。一方、ESD 造粒結晶から得られた錠剤については、錠剤内に造粒結晶の内部構造が部分的に保たれた状態にあることから、圧縮時に造粒結晶の外側表面のみが破碎しているものも

あると考えられる。このように、球形晶析造粒機構の違いにより造粒結晶の内部構造が異なるため、圧縮時の破碎の程度や錠剤内の結晶の配列が異なり、塑性変形性 (Table 2) が異なったものと考えられる。

4. 結 論

付着凝集性が強く、脆性を有するアスコルビン酸に球形晶析法を適用することにより、流動性、充填性に優れ、且つ市販の直接打錠用造粒原末よりも圧縮成形性に優れた造粒結晶を調製することができ、本造粒結晶は直接打錠用粒子として有用なことが判明した。造粒結晶中に残存する酢酸エチルについては、本法での乾燥条件を考慮した場合、残留溶媒ガイドラインにおける基準 (5000ppm) 以下であると考えられる¹⁴⁾。球形晶析造粒結晶の優れた圧縮成形性は、圧縮時における造粒粒子の破碎や破碎粒子の塑性変形 (流動) 性の増大と、低い弾性回復率が重要な要因であることが判明した。球形晶析造粒結晶は、圧縮速度の増大により、錠剤の引張破断強度が低下するものの、高速打錠条件下でも、直接打錠が可能なることも判明した。球形晶析法はいかなる薬物に対しても適当な溶媒を選択すれば、適用が可能であり、粉体物性や圧縮成形性が悪く錠剤化が困難な他の薬物においても、これらの問題

点を改善し、直接打錠可能な粉末にすることができる
有用な造粒技術である。

〔謝辞〕本研究に際し、試料の提供を頂いた武田薬品
工業株式会社に深謝致します。

Nomenclature

A : total densification of powder bed due to die filling and particle rearrangement (—)	K : slope of straight line by Heckel plot (1/Pa)
A_s : constant (—)	k : constant (—)
a : constant (—)	L : tablet thickness (m)
B : densification of powder bed due to particle fragmentation (—)	n : tap number (—)
B_s : constant (—)	P : applied pressure (Pa)
b : constant (—)	P_0 : maximum pressure (at time $t=0$) (Pa)
C : constant (—)	P_t : pressure after time t (Pa)
D : relative density of powder at applied pressure P (—)	T : tensile strength (N/m ²)
D_0 : relative density of powder at pressure = 0 (—)	V_0 : volume at initial state (m ³)
d : tablet diameter (m)	V_n : volume at n th tapped state (m ³)
ER : elastic recovery ratio (%)	$Y(t)$: pressure decaying ratio (—)
F : crushing strength (N)	ε : tablet porosity (—)
H_c : tablet thickness at maximum pressure (m)	ρ_0 : apparent density at initial state (kg/m ³)
H_e : tablet thickness at 24hr after ejection (m)	ρ_a : apparent density (kg/m ³)
	ρ_t : apparent density at equilibrium state (kg/m ³)
	ρ_n : apparent density at n th tapped state (kg/m ³)
	ρ_t : true density (kg/m ³)

References

- 1) Kawashima, Y.: “-New Processes- Application of Spherical Crystallization to Particulate Design of Pharmaceuticals for Direct Tableting and Coating, and New Drug Delivery Systems”, Powder Technology and Pharmaceutical Process, edited by D. Chulia et al, 493-512, Elsevier (1994)
- 2) Kawakita, K.: “Compression of Powder”, *Kagaku*, **26**, 149 (1956)
- 3) Kuno, H.: “Funtai (Powder Theory and Application)”, ed. By G. Jimbo et al, Maruzen, Tokyo, p. 342 (1979)
- 4) Heckel, R. W.: “Density-pressure Relationships in Powder Compaction”, *Trans. Met. Soc. AIME*, **221**, 671 (1961)
- 5) Heckel, R. W.: “An Analysis of Powder Compaction Phenomena”, *Trans. Met. Soc. AIME*, **221**, 1001 (1961)
- 6) Kawashima, Y., F. Cui, H. Takeuchi, T. Niwa, T. Hino and K. Kiuchi: “Improved Static Compression Behaviors and Tablettabilities of Spherically Agglomerated Crystals Produced by the Spherical Crystallization Technique with a Two-solvent System”, *Pharm. Res.*, **12** (7), 1040-1044 (1995)
- 7) Peleg, M. and R. Moreyra: “Effect of Moisture on the Stress Relaxation Pattern of Compacted Powders”, *Powder Technol.*, **23**, 277 (1979)
- 8) Danjyo, K., A. Hiramatsu and A. Otsuka: “Effect of Punch Velocity on the Compressibility and Stress Relaxation of Particles and Granules”, *J. Soc. Powder Technol. Japan*, **35**, 662-670 (1998)
- 9) Armstrong, N. A. and R. F. Haines-Nutt: “Elastic Recovery and Surface Area Changes in Compacted Powder Systems”, *Powder Technol.*, **9**, 287-290 (1974)
- 10) Fell, J. T. and J. M. Newton: “Determination of Tablet Strength by the Diametral-compression Test”, *J. Pharm. Sci.*, **5**, 688-691 (1970)
- 11) Doelker, E.: “Assesment of Powder Compaction”, Powder Technology and Pharmaceutical Process, edited by D. Chulia et al, 403-512, Elsevier (1994)
- 12) Cutt, T., J. T. Fell, P. J. Rue and M. S. Spring: “Granulation and Compaction of a Model System. II. Stress Relaxation”, *Int. J. Pharm.*, **39**, 157-161 (1987)
- 13) Kawashima, Y., F. Cui, H. Takeuchi, T. Niwa, T. Hino and K. Kiuchi: “Improvements in Flowability and Compressibility of Pharmaceutical Crystals for Direct Tableting by Spherical Crystallization with a Two-solvent System”, *Powder Technol.*, **78**, 151-157 (1994)
- 14) Kojima, S., “ICH Guideline for Residual Solvents in Drugs”, *PHARM TECH JAPAN*, **16** (5), 7-24 (2000)