割線入り錠剤の分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響

伊東明彦,* 土橋結花, 杉原正泰

東京女子医科大学病院薬剤部

The Effect of Stationary Time of Punch in the Process of Compression on Dividing Properties of Scored Tablets

Akihiko ITO,* Yuka DOBASHI and Masayasu SUGIHARA

Hospital Pharmacy, Tokyo Women's Medical College, 8-1
Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

(Received May 29, 1992)

The significance of the stationary time of punch in the process of compression on the dividing properties of scored tablets was investigated in several tablets prepared from lactose, corn starch, hydroxypropyl starch, synthetic aluminum silicate, microcrystalline cellulose or Perfiller®.

The dividing strength of scored tablets was not affected by the stationary time of punch. The effect of the stationary time of punch on the coefficient of variation of divided tablet weight differed in the compacting characteristics and compaction profiles of powders. In case of tablets prepared from microcrystalline cellulose, the effect of stationary time of punch was not observed. However, in the other excipients, there existed a specific stationary time of punch to minimize the coefficient of variation of divided tablet weight. The time was different due to the change of compression pressure. The coefficient of variation of divided tablet weight showed minimum at the longer stationary time of punch when tablets were compressed at the low compression pressure, and the time showed a tendency to become short with the increase of compression pressure. These results suggested that the effect of the stationary time of punch on the coefficient of variation of divided tablet weight was concerned with the compaction structure of powders produced by the movement of punch in the process of compression.

Keywords—scored tablet; dividing strength; divided tablet weight variation; stationary time; compression pressure

著者らは割線入り錠剤の分割性に及ぼす要因について種々検討し、分割性は錠剤の内部構造と深く関わることを報告した。¹⁻⁴⁾ 錠剤の内部構造に影響を及ぼす要因として錠剤を製する際の圧縮条件が考えられ、圧縮方法、圧縮圧及び圧縮速度などがあげられる。このうち圧縮速度は圧縮過程での圧縮時間と関係し、圧縮時間によっては一様に圧縮がなされず、圧縮充填構造に不連続性を生じると考えられる。圧縮時間は、杵により粉体が圧縮される過程（動圧縮過程）及び杵が動圧縮の終点でその動きを停止する過程（圧縮停滞過程）の時間によって定まる。⁵⁾ 圧縮停滞時間は動圧縮過程によって生じた充填構造を保持する時間で、動圧縮時間よりも圧縮停滞時間によって錠剤の硬度が異なることも報告されている。⁶⁾ そのため圧縮停滞時間は錠剤の内部構造に影響を及ぼしていると推測される。そこで割線入り錠剤の分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響について検討した。

実 験 の 部

1. 試料 粉末乳糖 (SL, 日局), 結晶セルロース (MCC, 商品名アビセル® PH 101, 旭化成), トウモロコシデンプン (CS, 日局), 合成ケイ酸アルミニウム (SAS, 日局), ヒドロキシプロピルスターチ (HPS, フロイント産業, HPS 101) 及びパーフィラー® (ヒドロキシプロピルスターチを主体とする微細粒, フロイント産業) を 100 メッシュ篩過したものを用い, 滑沢剤として 0.5% (w/w) の割合のステアリン酸マグネシウムを添加して, 瓶内で 1 分間振って混合したものを打錠用試料とした。

2. 錠剤の調製 1 錠重量として 300 mg を 1 錠分ずつ秤量し, KBr 錠剤成形器にて成形した。圧縮停滞時間は 15, 30, 60 及び 120 秒とした。なお, 圧縮停滞時間中は応力緩和により圧縮圧は低下している。調製した錠剤は, 直径 13.2 mm, 割線の溝の深さは 0.2 mm の平型裸錠である。

3. 錠剤の厚さの測定 ノギスを用いて 10 錠ずつ測定した。

4. 錠剤の分割方法及び分割時の強度測定 前報¹⁾に準じレオメーター (サン科学) を用いて割線に沿って分割し, その時の圧力を分割時の強度とした。

5. 分割後の錠剤重量の変動の算出 前報¹⁾の方法と同様に行った。

結 果 及 び 考 察

Table I に圧縮圧 700 kg/cm² で製した各錠剤の厚さを示す。

錠剤の厚さは, 試料間において若干の違いはみられるものの, 圧縮停滞時間の相違による差はほとんど認められなかった。

圧縮圧 700 kg/cm² で製した各試料錠剤について, 圧縮停滞時間が分割時の強度に及ぼす影響を Fig. 1 に示す。

いずれの試料錠剤においても圧縮停滞時間の違いによる分割時の強度の相違はほとんど認められなかった。

Fig. 2 に圧縮圧 700 kg/cm² で製した各試料錠剤について圧縮停滞時間が分割重量の変動に及ぼす影響について示す。

MCC では圧縮停滞時間が 60 から 120 s で若干の上昇傾向はみられるが圧縮停滞時間の影響はほとんどないと思われる。その他の試料錠剤については圧縮停滞時間 60 s までは分割重量の変動は低下し, 60 s で最小となり, 120 s で上昇する傾向を示した。また, いずれの圧縮停滞時間においても SL, CS 及び HPS 錠群が SAS, MCC 及びパーフィラー®錠群よりも大きな分割重量の変動を示し, 60 s 以上で群内間の差がなく, 2 群間の差が大きく現れた。そして圧縮停滞時間が 60 s から 120 s で SL, CS 及び HPS 錠が SAS, MCC 及びパーフィラー®錠に比べて, 分割重量の変動がより大きくなった。この結果より分割重量の変動に及ぼす圧縮停滞時間の影響は試料粉体によって

TABLE I. Thickness of Tablets

Sample	Stationary time (s)			
	15	30	60	120
Synthetic aluminium silicate tablet	2.14±0.06 mm	2.11±0.08 mm	2.10±0.03 mm	2.02±0.13 mm
Microcrystalline cellulose tablet	1.85±0.03	1.83±0.04	1.81±0.05	1.82±0.03
Perfiller® tablet	2.04±0.08	2.02±0.06	1.99±0.03	2.04±0.05
Corn starch tablet	2.04±0.03	1.99±0.04	1.97±0.04	1.99±0.10
Lactose tablet	1.87±0.05	1.87±0.03	1.85±0.02	1.83±0.05
Hydroxy propyl starch tablet	2.13±0.06	2.09±0.08	2.10±0.07	2.11±0.07

Mean±S.D. n=10. Compression pressure, 700 kg/cm².

Fig. 1. Effect of Stationary Time of Punch on Strength of Tablets

Compression pressure, 700 kg/cm², Mean $\pm$ S.D., $n=20$.

●, microcrystalline cellulose; ■, synthetic aluminium silicate; ○, Perfiller®; ▽, hydroxypropyl starch; □, corn starch; ▲, lactose.

Fig. 2. Effect of Stationary Time of Punch on Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight

Compression pressure, 700 kg/cm².

●, microcrystalline cellulose; ■, synthetic aluminium silicate; ○, Perfiller®; ▽, hydroxypropyl starch; □, corn starch; ▲, lactose.

異なることが示唆された。

Table I において圧縮停滞時間の変化に対して錠剤の厚さの変化はみられなかった。このことから圧縮停滞時間が変化しても体積変化はないと言える。したがって圧縮停滞過程での粒子の移動は考えにくく、圧縮停滞時間は粉体が杵によって圧縮される動圧縮過程で粒子の移動及び塑性変形によって造られた圧縮充填構造を保持する時間であると思われる。

また、前報⁷⁾において報告したように SL, CS 及び HPS 群と SAS, MCC 及びパーフィラー®群では粉体の圧密過程は異なる。SL, CS 及び HPS 群は屈曲点の発生する弱い凝集構造からの圧密過程を示し、二次凝集粒子のままの充填と凝集粒子の崩壊に伴う一次粒子の充填のような機構の異なる2つの現象が不連続に存在する。そして SAS, MCC 及びパーフィラー®群は比較的よく分散された状態にあり、一次粒子の充填が続いている直線的な圧密過程を示す。そのため SAS, MCC 及びパーフィラー®群は比較的均一な、そして、SL, CS 及び HPS 群は比較的不均一な充填構造を生じ易いと考えられた。

これらのことから圧縮停滞時間が短いと応力緩和量は小さくて粒子接触点での塑性変形は不十分で、錠剤内部に不均一な密度分布を生じ易く、そして、圧縮停滞時間が長くなるにつれて応力緩和量は増大して粒子接触点の塑性変形は大きくなり、均一な密度分布に近づくと考えられる。したがって、15 から 60 s までは塑性変形が進み、均一な密度分布に近づくために分割重量の変動は低下傾向を示し、60 s 以上では塑性変形は充分大きくなり、圧縮充填構造の違いが明確となるため圧密過程の違う試料粉体間の差が大きく現れたと考えられる。

そして、圧縮停滞時間の変化に対して圧縮充填構造内の密な部分と疎な部分の塑性変形の度合は異なり、密な部分の塑性変形は大きくなるが、疎な部分の塑性変形は小さいと考えられる。そのため、圧縮停滞時間がより長くなることによって不均一な密度分布を生じ易くなると推測される。この傾向は不均一な圧縮充填構造を生じ易い粉体ほど強く現れるであろう。したがって圧縮停滞時間が 120 s と長くなると不均一な密度分布を生じて分割重量の変動は上昇傾向を示し、とくに、不均

TABLE II. Thickness of Tablets

Sample	Compression pressure (kg/cm ²)	Stationary time (s)			
		15	30	60	120
Perfiller® tablet	420	2.36±0.12 mm	2.29±0.02 mm	2.26±0.06 mm	2.30±0.09 mm
	1120	1.93±0.05	1.89±0.03	1.88±0.05	1.89±0.06
	1400	1.91±0.04	1.88±0.06	1.88±0.05	1.86±0.06
Corn starch tablet	420	2.31±0.07	2.28±0.07	2.25±0.06	2.30±0.06
	1120	1.90±0.97	1.91±0.02	1.84±0.04	1.83±0.06
	1400	1.89±0.05	1.83±0.03	1.83±0.05	1.81±0.06

Mean±S.D. (n=10).

Fig. 3. Effect of Stationary Time of Punch on Strength of Tablets

Mean±S.D., n=20.

Compression pressure: (A) 420 kg/cm², (B) 1120 kg/cm², (C) 1400 kg/cm².

○, Perfiller®; □, corn starch.

一な圧縮充填構造を生じ易い SL, CS 及び HPS でより大きく上昇したものと考えられる。

MCC は比較的成形性が良く、均一な圧力伝達性を有する⁸⁾ため圧縮停滞時間の影響をほとんど受けなかったと考えられる。

以上のことから均一な分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程によって造られる圧縮充填構造が重要な要因であると推測された。そこで圧縮充填構造に大きく影響すると思われる圧縮圧を変えて、割線入り錠剤の分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響について検討した。弱い凝集構造からの圧密過程を示す群より CS、比較的良好分散した状態からの圧密過程を示す群よりパーフィラー®を選び、試料とした。

Table II に圧縮圧 420, 1120 及び 1400 kg/cm² で製した各錠剤の厚さを示す。

パーフィラー®及び CS 錠においても圧縮圧の変化に伴う厚さの変化は認められるが各圧縮圧での圧縮停滞時間の相違による厚さの違いはほとんどみられなかった。いずれの圧縮圧においても圧縮停滞時間の変化による体積変化は生じないことを示している。

パーフィラー®及び CS 錠について各圧縮圧における割線入り錠剤の分割時の強度に及ぼす圧縮停滞時間の影響について Fig. 3 に示す。

いずれの圧縮圧においても、また、いずれの試料錠剤についても圧縮停滞時間の影響はほとんど

Fig. 4. Effect of Stationary Time of Punch on Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight

Compression pressure: (A) 420 kg/cm², (B) 1120 kg/cm², (C) 1400 kg/cm².
○, Perfiller®; □, corn starch.

認められなかった。錠剤の硬度は圧縮停滞時間によって定まるという報告⁹⁾があるが、Fig. 1 及び Fig. 3 の結果は圧縮停滞時間が分割時の強度に影響を及ぼさないことを示している。これは製錠時の圧縮速度の違いによるものと考えられる。

Fig. 4 にパーフィラー®及び CS 錠の各圧縮圧における分割重量の変動に及ぼす圧縮停滞時間の影響を示す。

圧縮圧 420 kg/cm² の場合、CS 錠では本実験においては最も長い圧縮停滞時間の 120 s で、パーフィラー®錠では 60 s で分割重量の変動は最小値を示した。圧縮圧 1120 kg/cm² の場合、CS 錠では 15 s、パーフィラー®錠では 15 及び 30 s の圧縮停滞時間で最小値を示した。そして、圧縮圧 1400 kg/cm² の場合、CS 錠では 15 s の圧縮停滞時間で分割重量の変動は最小値を示したが、パーフィラー®錠では圧縮停滞時間の影響は認められなかった。また、いずれの圧縮圧においても Fig. 2 の場合と同様に圧縮停滞時間がより長くなって分割重量の変動が上昇する傾向が認められた。

この結果及び Fig. 2 の結果から低い圧縮圧では長い圧縮停滞時間で、圧縮圧が高くなると短い時間で分割重量の変動は最小となる傾向にあることが示された。したがって圧縮圧 1400 kg/cm² においてパーフィラー®錠はもっと短い圧縮停滞時間で最小値を示すと推測される。そこで、圧縮圧 1400 kg/cm² で、この圧に達した時、すぐに圧を抜く、すなわち、圧縮停滞時間がゼロに近い状態でパーフィラー®錠剤を調製して分割重量の変動を求めたところ 6.9 となり、推測どおり 15 s より短い圧縮停滞時間で最小値を示した。

低い圧縮圧の場合、粒子接点の少ない疎な部分が多く存在する圧縮充填構造で、応力緩和量も小さく、接触部分の塑性変形が充分大きくなって均一な密度分布を生じるまでにより長い圧縮停滞時間が必要とされる。そして圧縮圧の上昇に伴って粒子の移動及び塑性変形によって圧密化が進むため、動圧縮過程において塑性変形が充分大きくなり、短い圧縮停滞時間でより均一な密度分布が形成されることが考えられる。

また、圧縮圧 420 及び 1400 kg/cm² においてパーフィラー®錠が CS 錠に比べて短い圧縮停滞時間で最小値を示した。これは圧縮充填構造の違いによるものと考えられる。Fig. 1 及び Fig. 3 の

結果からパーフィラー®はいずれの圧縮圧においても CS より強度は大きく、また、圧縮圧の上昇に伴ってその差は大きくなっている。したがってパーフィラー®は CS に比べて密な充填構造を形成していて最も低い圧縮圧と最も高い圧縮圧で充填構造の違いが大きくなったためと考えられる。

以上のことから割線入り錠剤の均一な分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程によって造られる圧縮充填構造によって左右されることが示唆された。

結 論

錠剤を製する際の圧縮過程において圧縮終点での圧縮停滞時間が割線入り錠剤の分割性に及ぼす影響を粉末乳糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース及びパーフィラー®を試料として検討した。

その結果、圧縮停滞時間は割線入り錠剤の分割時の強度に対してはほとんど影響しなかった。均一な分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響は粉体の圧縮充填性及び圧密過程の相違によって異なった。結晶セルロースでは圧縮停滞時間の影響はほとんどみられなかったが、その他の試料については、より均一な分割性を示す圧縮停滞時間が存在した。また、この圧縮停滞時間は圧縮圧によっても変化し、低い圧縮圧では長く、圧縮圧が高くなると短くなる傾向を示した。このことから割線入り錠剤の均一な分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程によって造られる圧縮充填構造によって変化することが示唆された。

引 用 文 献

- 1) 伊東明彦, 小林由美子, 杉原正泰, 病院薬学, **15**, 5 (1989).
- 2) 伊東明彦, 小林由美子, 杉原正泰, 病院薬学, **15**, 11 (1989).
- 3) 伊東明彦, 荒木由美子, 杉原正泰, 病院薬学, **17**, 8 (1991).
- 4) 伊東明彦, 杉原正泰, 薬誌, **111**, 606 (1991).
- 5) 前川秀幸, “医薬品開発基礎講座 X 18 製剤工学,” 地人書院, 東京, 1971, p. 187.
- 6) 佐川良寿, 粉体工学会誌, **17**, 43 (1980).
- 7) 伊東明彦, 荒木由美子, 杉原正泰, 病院薬学, **17**, 204 (1991).
- 8) アビセル時報総集編 I, 旭化成, 6 (1983).
- 9) 前川秀幸, 坂元照男, 薬剤学, **21**, 155 (1961).