UDC 615.412.5-011

242. 松丸秀夫：錠剤の成型及び崩壊機構の研究（第3報*）

加圧成型圧力の増加による毛管容積分布の変化

Hideo Matsumaru: Studies on the Mechanism of Tablet
Compression and Disintegration. III.

The Influence of Degree of Compression on the Distribution of Pore Volume.

(Tokyo Plant, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

The manner in which the void space, thought to represent flaws in compressed tablets, changes with increasing compressional force was examined by comparing the pore volume distribution of four samples from their adsorption isotherm by Shull-Wheeler's method. The peak of distribution in samples compressed at 0.76 ton/cm^2 was at pore radius of $62.4 \text{ \AA}$, the pore volume at this point was $148 \times 10^{-4} \text{ cc/g \AA}$, with the distribution making a sharp upward curve, and showed Gauss distribution in the region with small pore radius and Maxwell distribution in that with large pore radius. The peak shifted to $42.4 \text{ \AA}$ in samples with compression of 1.5 tons/cm^2 and the pore volume decreased to $81 \times 10^{-4} \text{ cc/g \AA}$. When the compression was increased to 2.9 tons/cm^2 , the peak of distribution became still lower, to radius of $21 \text{ \AA}$, and pore volume at that point became $60 \times 10^{-4} \text{ cc/g \AA}$, indicating that larger pores gave way to smaller pores.

(Received April 16, 1958)

錠剤の内部強度の欠陥を代表すると考えられる空隙容積が加圧成型圧の増加にともなうて変化する状態を Shull 及び Wheeler の方法¹⁾で各サンプル毎に毛管容積の分布を描くことによつて対比した。 0.76 ton/cm^2 の加圧では Fig. 1 に示すように分布の山は毛管半径 $62.4 \text{ \AA}$ にあり、この点における毛管容積は $148 \times 10^{-4} \text{ cc/g \AA}$ で、分布の型は鋭く立上り、毛管径の小さい方はガウス分布で、大い方に対してはマックスウェル分布をなしている。 1.5 ton/cm^2 の加圧では分布の山は毛管半径 $42.4 \text{ \AA}$ に移り、毛管容積は $148 \times 10^{-4} \text{ cc/g \AA}$ に減つていて第一次粒子の充填型式が密になつたことを示している。加圧が 2.9 ton/cm^2 になると分布の山は更に低くなつて毛管容積が $60 \times 10^{-4} \text{ cc/g \AA}$ となり、分布の山の頂きは半径 $21 \text{ \AA}$ になつて加圧により大毛管はつぶれて毛管は

Fig. 1. Pore Volume Distribution

* 日本薬学会関東支部例会（1957年6月第2例会）において発表。

1) C. G. Shull: J. Am. Chem. Soc. **70**, 1405 (1948); A. Wheeler: A. "Catalysis", (P. H. Emmett as editor) **II**, 105 (Reinhold Publishing Corporation 1955).

だんだん小さくなつてゆくことを示している。更に加圧が進んで 4.2 ton/cm^2 になると分布の山はやはり毛管半径 $21\text{\AA}$ にあるが、毛管容積は $36 \times 10^{-4} \text{ cc/g}\text{\AA}$ に減少しマックスウエル分布をなしている。

以上の現象は加圧成型圧力の増加により錠剤の固結強度が増加する経験的事実の説明になる。

実 験 の 部

Kelvin 径 微細径の毛管においてはメニスカスによる曲率の張力のため蒸気圧が降下して吸着質が液状に保持されるので、その蒸気圧はメニスカスの曲率により決定される。その関係を逆に云つて毛管の径は平衡蒸気圧によつて決定されると云い得る。この関係は Kelvin 径によつて表わされる。

$$\text{即ち} \quad Rg T \ln \frac{p_0}{p} = \frac{2\sigma M}{\rho r} \quad \dots\dots\dots(1)$$

ここに
 p_0 : 飽和蒸気圧
 p : 平衡蒸気圧
 σ : 表面張力
 ρ : 密 度
 M : 吸着質の分子量
 Rg : ガス 恒 数
 r : 毛管の半径

Wheeler の修正 Kelvin 径 毛管凝縮は BET の多層吸着層が完結した上に行われるものであるから Wheeler は Kelvin 式の修正式を提出した。

$$R = t + r = t - \frac{2\sigma M}{\rho Rg T \ln \frac{p}{p_0}} \quad \dots\dots\dots(2)$$

ここに
 R : 修正毛管半径
 t : BET 多層吸着層の厚さ

Wheeler-Shull の毛管容積分布式

$$V_s - V = \pi \int_R^\infty (r-t)^2 L(r) \cdot dr \quad \dots\dots\dots(3)$$

ここに
 V_s : p_0 における吸着媒 1g 当りの吸着量
 V : p " " "
 $L(r) dr$: 半径が r から $r+dr$ までの毛管全部の長さ

Shull は計算例に脱着等温線を用いているが著者の実験のようにヒステシスループが大きい場合は脱着等温線にはインク壘型の狭口毛管の存在が著しいので吸着等温線を用いる方が適當である。

t を求めるのに Shull は BET 式によると平衡蒸気圧の大きな部分で矯正過度になることを指摘している。本実験では Harkins の主張²⁾ によつて Harkins-Jura の新吸着等温式を用いた。

$$\log \frac{p}{p_0} = B - \frac{A}{v^2} \quad \dots\dots\dots(4)$$

ここに
 A : 常 数
 B : " "
 v : 吸着質の量

サンプル 2, 3, 4, 5 について低圧部のデータを片対数方眼紙にプロットしたのを Fig. 2 に示す。

R: $a_s - a$ の計算 Harkins-Jura の adsorption isotherm を延長してその線上から中圧部、高圧部の $\frac{1}{a^2}$ を拾い $t_m \times \frac{a}{a_m} = t$ を計算した。但し t_m は単分子吸着層の厚さ $3.68\text{\AA}$ ³⁾ である。又 $t - \frac{2\sigma M}{\rho Rg T \ln \frac{p}{p_0}}$

$= R$ によつて R を計算し、各サンプルの adsorption isotherm より $a_s - a$ を算出した。

Wheeler-Shull によれば $L(r) \cdot dr$ は Maxwell の分布か又は Gauss の分布をなす Maxwell の分布であれば

$$L(r) = A \exp \left(-\frac{r}{r_0} \right) \quad \dots\dots\dots(5)$$

2) W. D. Harkins: "The physical chemistry of surface films." 232, (Reinhold publishing corporation 1952).

3) 第2報: 本誌 78, 1201 (1958)

Fig. 2. Harkins-Jura's Isotherms of Sample 2~5

Fig. 3. Standard inverted Isotherms by C. G. Shull

ここに A 及び r_0 は常数, r_0 は $L(r)$ が極大を示すときの r である.

$$\text{これより} \quad V_s - V = \pi \int_R^\infty (r-t)^2 A r e^{-\frac{r}{r_0}} \cdot dr \dots \dots \dots (6)$$

$$\text{積分して} \quad V_s - V = A r_0^4 M(R, r_0) \dots \dots \dots (7)$$

$$\text{ここに} \quad M(R, r_0) = \frac{\pi}{r_0^3} e^{-\frac{R}{r_0}} \{ R(R-t)^2 + 6r_0^3 + 2r_0^2(3R-2t) + r_0(3R-t)(R-t) \} \dots \dots \dots (8)$$

$L(r) \cdot dr$ が Gauss の分布をなすときは

$$L(r) = A e^{-\left[\frac{\beta}{r_0}(r-r_0)\right]^2}$$

ここに A , r_0 , 及び β は常数, β は分布の幅を決める数である.

$$(3) \text{より} \quad V_s - V = 2A \left(\frac{r_0^3}{\beta} \right) G_\beta(R, r_0) \dots \dots \dots (9)$$

ここに

$$G_\beta(R, r_0) = \frac{\pi}{4r_0^2} \left\{ \frac{r_0}{\beta} e^{-\rho^2} (R-2t+r_0) + \sqrt{\pi} [1-H(\rho)] \left[(r_0-t)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{r_0}{\beta} \right)^2 \right] \right\}$$

$$\rho = \frac{\beta}{r_0} (R-r_0) \quad H(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-y^2} dy \dots \dots \dots (10)$$

Shull は $M(R, r_0)$ 及び $G_\beta(R, r_0)$ について数値計算を行い図にプロットして standard inverted isotherm と名付けた。これを Fig. 3 に示す。縦軸は $\log M(R, r_0)$ と $\log G_\beta(R, r_0)$ であるが、(7) 式対数をとると

$$\log(V_s - V) = \log Ar_0^4 + \log M(R, r_0) \dots \dots \dots (11)$$

右辺第一項は常数となるから

$$\log(V_s - V) = \log M(R, r_0) + \text{const} \dots \dots \dots (12)$$

となつて $V_s - V$ の対数と等しい形の曲線になる。

同様に Gauss の分布の場合には

Fig. 4. The experimental inverted Isotherms: Sample 2

Fig. 5. The experimental inverted Isotherms: Sample 3.

Fig. 6. The experimental inverted isotherm: Sample 4

Fig. 7. The experimental inverted Isotherms: Sample 5

$$\log(V_s - V) = \log 2A \left(\frac{r_0^3}{\beta} \right) G_\beta(R, r_0) = \log G_\beta(R, r_0) + \text{const.} \dots (13)$$

となる。

実験値より R 対 $\log(V_s - V)$ をプロットして Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7 を得る。これを inverted isotherm と云うが、これを standard inverted isotherm に重ね合わせ、上下にずらして重なったところで両 isotherm の縦軸の目盛の差を読む。これを B (cc/g) とする。 B は Maxwell 分布の Ar_0^4 又は Gauss 分布の $2A \frac{r_0^3}{\beta}$ に等しく standard inverted isotherm に対する実験の inverted isotherm の倍率である。実験の inverted isotherm が standard に完全に合致すればよいが、合いきれないときは、先ず R の大きな方で合わせ、合わない部分は standard isotherm と実験の isotherm との差を同様に inverted isotherm として描きこの第2の isotherm を同様の方法で standard に合わせる。それが Maxwell 分布と Gauss 分布の和であれば

$$V_s - V = A_0 r_0^4 M(R, r_0) + 2A_1 \frac{r_1^3}{\beta_1} G_{\beta_1}(R, r_1) \dots (14)$$

ここに

$$L(r) = A_0 r e^{-\frac{r}{r_0}} + A_1 e^{-\left[\frac{\beta_1}{r_1}(r - r_1)\right]^2}$$

である。第2の inverted isotherm で合いきれなければ続いて合うまで同様の手続きを繰り返す。

$L(r)$ の分布が得られれば、毛管空隙容積の分布に変換する。

$$V(r) = \pi r^2 L(r) \dots (15)$$

Maxwell 分布では

$$L(r) = A r e^{-\frac{r}{r_0}} \quad \text{より}$$

$$\begin{aligned} V(r) &= \pi r^2 L(r) = \pi A r^3 e^{-\frac{r}{r_0}} = \frac{\pi}{r_0} (A r_0^4) \left(\frac{r}{r_0} \right)^3 e^{-\frac{r}{r_0}} \\ &= \frac{\pi}{r_0} B \left(\frac{r}{r_0} \right)^3 e^{-\frac{r}{r_0}} \end{aligned}$$

$$\therefore \log V(r) = \log \left(\frac{\pi}{r_0} \right) + \log B + 3 \log \left(\frac{r}{r_0} \right) - \frac{1}{2.303} \left(\frac{r}{r_0} \right) \dots (16)$$

Gauss 分布では

$$L(r) = A e^{-\left[\beta \cdot \frac{r - r_0}{r}\right]^2} = A e^{-\beta \left(\frac{r}{r_0} - 1 \right)^2} \quad \text{より}$$

$$\begin{aligned} V(r) &= \pi r^2 L(r) = \pi A r^2 e^{-\beta \left(\frac{r}{r_0} - 1 \right)^2} \\ &= \frac{\pi \beta}{2r_0} \left(\frac{2A r_0^3}{\beta} \right) \left(\frac{r}{r_0} \right)^2 e^{-\beta^2 \left(\frac{r}{r_0} - 1 \right)^2} \\ &= \frac{\pi \beta}{2r_0} B \left(\frac{r}{r_0} \right)^2 e^{-\beta^2 \left(\frac{r}{r_0} - 1 \right)^2} \end{aligned}$$

$$\therefore \log V(r) = \log \left(\frac{\pi \beta}{2r_0} \right) + \log B + 2 \log \left(\frac{r}{r_0} \right) - \frac{1}{2.303} \left(\frac{r}{r_0} - 1 \right)^2 \dots (17)$$

毛管分布の頂きは $\frac{dV(r)}{dr} = 0$ において求められる。

Maxwell 分布では (16) 式より $r = 3r_0$ のところに生じ、Gauss 分布では (17) 式より $\frac{r}{r_0} = \frac{1}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{4}{\beta^2}} \right)$

のところに生ずる。

サンプル 2~5 の毛管容積分布の結果と分布の頂きの半径を Table I に示す。

Table I. The Pore Volume Distribution of Sample 2 (compressed at 0.76ton/cm²)

r (Å)	$V_M(R, 20)$ cc./g Å	$V_{G_5}(R, 60)$ cc./g Å	$V_M(R, 20) + V_{G_5}(R, 60)$ cc./g Å
10	0.85×10^{-4}	0	0.85×10^{-4}
20	4.13×10^{-4}	0.0002×10^{-4}	4.13×10^{-4}
30	8.45×10^{-4}	0.06×10^{-4}	8.51×10^{-4}
40	12.15×10^{-4}	3.65×10^{-4}	15.80×10^{-4}
45	13.50×10^{-4}	15.45×10^{-4}	28.95×10^{-4}
50	14.40×10^{-4}	45.34×10^{-4}	59.74×10^{-4}
55	14.80×10^{-4}	92.55×10^{-4}	107.35×10^{-4}

60	15.09×10^{-4}	130.9×10^{-4}	146.0×10^{-4}
65	14.95×10^{-4}	129.2×10^{-4}	144.2×10^{-4}
70	14.54×10^{-4}	88.0×10^{-4}	102.5×10^{-4}
75	13.85×10^{-4}	42.89×10^{-4}	56.74×10^{-4}
80	13.16×10^{-4}	14.56×10^{-4}	27.72×10^{-4}
90	11.37×10^{-4}	0.57×10^{-4}	11.94×10^{-4}
100	9.46×10^{-4}	0.005×10^{-4}	9.47×10^{-4}
110	7.63×10^{-4}	0	7.63×10^{-4}
120	6.01×10^{-4}	0	6.01×10^{-4}
Peak of distribution			at $62.4\text{\AA}$

Table II. The Pore Volume Distribution of Sample 3 (compressed at 1.5ton/cm^2)

r ($\text{\AA}$)	$V_M(R, 20)$ cc./g $\text{\AA}$	$V_{G_2}(R, 35)$ cc./g $\text{\AA}$	$V_M(R, 20) + V_{G_2}(R, 35)$ cc./g $\text{\AA}$
10	0.11×10^{-4}	0.68×10^{-4}	0.79×10^{-4}
20	0.53×10^{-4}	10.01×10^{-4}	10.54×10^{-4}
30	1.08×10^{-4}	43.40×10^{-4}	44.48×10^{-4}
35	1.30×10^{-4}	64.12×10^{-4}	65.42×10^{-4}
40	1.55×10^{-4}	77.18×10^{-4}	78.73×10^{-4}
45	1.71×10^{-4}	76.44×10^{-4}	78.15×10^{-4}
50	1.83×10^{-4}	62.70×10^{-4}	64.53×10^{-4}
55	1.90×10^{-4}	42.97×10^{-4}	44.87×10^{-4}
60	1.92×10^{-4}	30.87×10^{-4}	32.79×10^{-4}
70	1.85×10^{-4}	4.70×10^{-4}	6.55×10^{-4}
80	1.68×10^{-4}	0.45×10^{-4}	2.13×10^{-4}
90	1.45×10^{-4}	0.02×10^{-4}	1.47×10^{-4}
100	1.20×10^{-4}	0	1.20×10^{-4}
110	0.97×10^{-4}	0	0.97×10^{-4}
120	0.77×10^{-4}	0	0.77×10^{-4}
Peak of distribution		at $42.2\text{\AA}$	at $42.4\text{\AA}$

Table III. The Pore Volume Distribution of Sample 4 (compressed at 2.9ton/cm^2)

r ($\text{\AA}$)	$V_M(R, 7)$ cc/g $\text{\AA}$	r ($\text{\AA}$)	$V_M(R, 7)$ cc/g $\text{\AA}$
7	16.5×10^{-4}	63	4.0×10^{-4}
14	48.5×10^{-4}	70	2.0×10^{-4}
21	60.4×10^{-4}	77	1.0×10^{-4}
28	52.7×10^{-4}	84	0.5×10^{-4}
35	37.8×10^{-4}	91	0.2×10^{-4}
42	24.1×10^{-4}	105	0.05×10^{-4}
49	14.1×10^{-4}	Peak of distribution	at $21\text{\AA}$
56	7.7×10^{-4}		

Table IV. The Pore Volume Distribution of Sample 5 (compressed at 4.2ton/cm^2)

r ($\text{\AA}$)	$V_M(R, 20)$ cc./g $\text{\AA}$	$V_M(R, 7)$ cc./g $\text{\AA}$	$V_M(R, 7) + V_M(R, 20)$ cc./g $\text{\AA}$
7	0.04×10^{-4}	9.7×10^{-4}	9.74×10^{-4}
14	0.17×10^{-4}	28.6×10^{-4}	28.8×10^{-4}
21	0.40×10^{-4}	35.5×10^{-4}	35.9×10^{-4}
28	0.66×10^{-4}	31.0×10^{-4}	31.7×10^{-4}
35	0.92×10^{-4}	22.3×10^{-4}	23.2×10^{-4}
42	1.12×10^{-4}	14.1×10^{-4}	15.2×10^{-4}
49	1.25×10^{-4}	8.3×10^{-4}	9.6×10^{-4}
56	1.31×10^{-4}	4.5×10^{-4}	5.8×10^{-4}
63	1.32×10^{-4}	2.4×10^{-4}	3.7×10^{-4}
70	1.27×10^{-4}	1.2×10^{-4}	2.5×10^{-4}
77	1.20×10^{-4}	0.6×10^{-4}	1.8×10^{-4}
84	1.10×10^{-4}	0.3×10^{-4}	1.4×10^{-4}
91	0.98×10^{-4}	0.13×10^{-4}	1.1×10^{-4}
105	0.75×10^{-4}	0.03×10^{-4}	0.8×10^{-4}
Peak of distribution			at $21\text{\AA}$