粉粒体の圧縮成型に関する研究 (第1報¹⁾) 圧縮設計のための無次元数の
提案ならびに各種圧縮式への導入別所貞雄, 富岡穂一,^{2a)} 伊藤四郎^{2b)}中外製薬株式会社総合研究所,^{2a)} 東京工業大学工学部^{2b)}Studies on the Compression of Powderlike Materials. I.¹⁾ Proposition of
a Dimensionless-Number for Compression Designs and
Introduction to Several Compression EquationsSADAO BESSHO, SUIICHI TOMIOKA,^{2a)} and SHIRO ITO^{2b)}Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{2a)} and
Faculty of Technology, Tokyo Institute of Technology^{2b)}

(Received October 24, 1967)

Many difficulties occur as for instance consideration on packing and compression conditions on compression designs and no report has been established thus subject.

We propose a dimensionless number $N_b = \frac{D^2 \rho S}{m}$, where, m is the packed weight, D is the diameter of a flat type compression punch, S is the tablet thickness and ρ is the density of the packed substance.

It is possible to express several compression equations by N_b , because the relation between N_b and porosity is $n = 1 - \frac{1.273}{N_b}$. In the middle pressure region used in usual pharmaceutical tableting process Balshin-type-plot ($\log P = f(N_b)$) is suitable for compression designs, in the low pressure region Kawakita-type-plot ($P = f\left(\frac{1}{n}\right)$) is better, and in the high pressure region, Athy-Konopicky-type-plot ($P = \log n$) is more convenient.

従来圧縮成型によって錠剤を製造する場合, その製造法は, いわゆる経験と勘にもとづく試行錯誤により決定され, 理論的予想のもとに設計されることは, ほとんどないといって過言ではない。

粉粒体の圧縮成型に関する研究を大別すると, 1) 圧縮に関する力学的挙動に関する研究, 2) 被圧縮物の物性に関する研究, 3) 成型物の物性に関する研究, ならびにこれらの相互関係に関する研究などである。³⁻⁵⁾

しかし, 實際上, 製剤化にあたっては, これらのほかに迅速打錠, 安価な原料の使用, などの経済的要素, ならびに成型物の化学的, 物理的安定性や, 薬物放出速度をも加味しての生物活性などをも十分考慮する一方, 工場での製造し易さ, いいかえれば作業の容易性, 収得率の向上, ならびに均一な品質などをも考慮した最適設計を行なうことが, 製剤製法設計上重要と考える。

著者等は, 実際の製剤化において, 一義的に, その最適条件を求めることは容易でないが, その最も基礎的となる力学的挙動の分野において, 近似的にでも設計を可能にすることが製剤学上の急務と考え, 設計を考慮した無次元数を提案し, また空間率とこの無次元数との関係を求めることにより, 従来の圧縮式にこの無次元数の導入を試みた。また圧縮設計にあたっては, Balshin, Kawakita, ならびに Athy-Konopicky の各圧縮式を一般化

1) 日本薬学会第 87 年年会にて発表, 京都, 1967 年 4 月。

2) Location: a) Takada, Toshima-ku, Tokyo; b) Ōokayama, Meguro-ku, Tokyo.

3) D. Train, *Trans.Inst. Chem. Engrs.*, **40**, 235 (1962).4) 中島栄一, 化学工学, **28**, 715 (1964).5) 川北公夫, 津久見雄文, 化学と工業, **20**, 443 (1967).6) 川北公夫, 津久見雄文, 材料, **14**, 707 (1965).

Fig. 1. Block Diagram

し、対象となる圧縮圧力範囲により、これらを使いわけることが、粉粒体の圧縮に関する設計を試みるのに便利であることを認めた。

今回著者等は圧縮特性に、かなりの相違を示すクエン酸カルシウム 4 水和物、微結晶セルローズ(アビセル)、L-アスコルビン酸を試料とし、単一物質の圧縮設計について前述の観点より実験を行なったので、その詳細を報告する。なお実験方法については続報に予定している混合圧縮、多層圧縮の場合の設計や、圧力伝達に関する報告などと共通なので本報にてまとめて記述する。

実験の部

装置 1) 概略——Fig. 1 は実験装置の概略をブロックダイアグラムで示したもので、上杵圧力、下杵圧力、ならびに臼圧力はストレインゲージ⁷⁾を測定用の杵、ならびに臼⁸⁾にとりつけて検出し、また上杵の変位は差動トランス⁹⁾により検出し、いずれも電磁オシロ記録計¹⁰⁾により記録した。圧縮機構は下杵固定の片側圧縮である。

2) 測定用杵ならびに臼——Fig. 2 にその構造の概略を示す。杵は特記していない場合は直径 8mm の円形平型杵である。

ストレインゲージは感度、ならびに温度補償を考慮して 4 枚ゲージ法を採用した。

ストレインゲージの接続法は Fig. 3 に示す。使用したストレインゲージは上杵、下杵用に KB-1.5-A1,⁷⁾ 臼用に KB-3-A1,⁷⁾ 接着剤には PC-6,⁷⁾ を用い、アルダイト R⁷⁾ にて防湿してある。

3) 圧縮成型機——木村式 KT-2 型錠剤機を改造し、上杵取付シャフトに差動

Fig. 2. Compression Punch Designed for Measurement of Compression Pressure

ⓐ : strain gauge

Fig. 3. Installation Method of Strain-Gauge

T : tension
C : compression

- 7) 共和電業製.
- 8) 自作.
- 9) 新光電気製.
- 10) 三栄測器製.

Fig. 4. Circuit Diagram for Measurement of Upper Punch Displacement by Differential Transformer and Accessory Circuit

V_1 : 5AR4, V_2, V_4, V_7 : 6BQ5, V_3, V_{11} : 12AU7, V_5, V_{10} : 6AU6, V_6 : 6AV6, V_8, V_9 : 6AK5, T_1 : 1:3, T_2 : 1:1×2, A: 1kc output, and input, B: output and input, R: recorder

トランス⁹⁾を装着して上杵位置の変動を検出した。また圧縮速度は自由に変えられるようになっている。

4) 回路——Fig. 4 に示すような上杵変位測定器を自作して用いた。発振周波数は 1kc に固定した。回路は定電圧、発振、差動トランス、増幅検波の各部よりなっている。

5) 検定と補正——Fig. 5 には上杵荷重、下杵荷重および臼荷重と抵抗値との関係を示す。臼の検定線の作成は、内壁より均等に荷重することが困難なので、正確には作成できないが、充填物にゴム状物質を用い、上杵荷重と下杵荷重の平均値と抵抗値との関係で近似した。これを用いることにより少なくとも相対的比較は可能である。

Fig. 6 にてカセットメーターにて測定した上杵変位量と記録紙上の記録幅との関係を示す。また、それぞれの加

Fig. 5. Several Calibration Curves for Several Pressures

key: ○ upper punch total pressure, ● lower punch total pressure, ⊙ die total pressure

Fig. 6. Calibration Curve for Upper Punch Displacement

圧状態における圧縮成型機の“ひずみ”による補正値を測定しておく。

試料の調製 実験に供した試料は、クエン酸カルシウム 4 水和物,¹¹⁾ 微結晶セルローズ(アビスル),¹²⁾ L-アスコルビン酸(局方品を水-メタノール 50% 混合溶媒からの再結晶品)をそれぞれ粒度 60—80 mesh のものを分取し、これをシリカゲルデンシター中に約 1 カ月保存後、試料とした。

圧縮速度 今回は圧縮速度を、平均速度で約 0.04 cm/sec に固定して行なった。

実験操作 まず Fig. 1 に示したように各種装置を接続し、希望する圧縮圧力範囲、ならびに圧縮速度により、感度、挿入抵抗、チャートスピード、タイマー、較正値などを定める。また臼の内壁はステアリン酸を用いて滑沢させておく。

Fig. 7. Example of Recording Chart

D: die	Do	} baseline
L: lower punch	Lo	
U: upper punch	Uo	
S: displacement	So	

つぎに化学天秤にて精秤した試料を充填し、加圧直前から、成型物が臼から放出されるまでを一過程として、記録する。

また、放出された成型物の厚さはマイクロメーターにて測定しておく。

記録紙からの読取は、ノギスを使用して行なった。

実験時の室温は約 15°, 相対湿度約 60% であった。

Fig. 7 は実験記録の 1 例である。

上杵圧力, 下杵圧力, および臼圧力の計算 上杵圧力 P_U , 下杵圧力 P_L , 平均臼圧 $\bar{P}_D$ は, 杵の直径 D , 杵間距離を S とすると,

$$P_U = \frac{f_U}{\frac{\pi}{4} D^2} \quad (1)$$

$$P_L = \frac{f_L}{\frac{\pi}{4} D^2} \quad (2)$$

$$\bar{P}_D = \frac{f_D}{\pi D S} \quad (3)$$

したがって、使用した較正値を C_Ω , 較正値 C_Ω の記録紙上の長さを R cm, f_U, f_L, f_D の記録紙上の長さを R cm とすると、それぞれの検定線より求めた換算係数を用いて、(1), (2), (3), 式は (4), (5), (6), 式になる。

$$P_U = \frac{CR}{R_c} \times 1.13 \times 10^6 \text{ (kg/cm}^2\text{)} \quad (4)$$

$$P_L = \frac{CR}{R_c} \times 1.62 \times 10^6 \text{ (kg/cm}^2\text{)} \quad (5)$$

$$\bar{P}_D = \frac{CR}{R_c S} \times 4.22 \times 10^6 \text{ (kg/cm}^2\text{)} \quad (6)$$

杵間距離(圧縮物の厚さ)の計算 標準位置からの記録紙上の長さを R とし、標準位置での杵間距離を S_s , 変動距離を $f(R)$, 圧縮圧力による圧縮成型機のひずみにもとづく補正値を $f(P_U)$, 圧縮圧力調整ダイヤルによる杵間距離の増減を $S(n)$ とすると、杵間距離 S は (7) 式で求められる。

$$S = S_s + S(n) + f(R) + f(P_U) \quad (7)$$

真比重の測定 ピクノメーターに試料を約 $\frac{2}{3}$ 程度入れ、液体としてトルエンを使用し、加熱脱気した後 20° の恒温槽に入れ測定する。

結果および考察

1. 圧縮設計を考慮した無次元数の提案

圧縮特性にかなりの相違を示すクエン酸カルシウム 4 水和物, 微結晶セルローズ, および L-アスコルビン酸につき、充填量の影響を Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10 に示す。縦軸に上杵圧力の対数を、横軸に圧縮物の厚さをとっている。

クエン酸カルシウム 4 水和物, L-アスコルビン酸の場合、実験範囲内では直線関係になり、Balshin の圧縮式にはほぼ適合する。しかし微結晶セルローズの場合は、明らかに曲線となり、Balshin 式には適合しない。

また、それぞれの直線群、曲線群の勾配は、いずれの場合も充填量が多い方が緩やかになっている。Fig. 11

11) 昭和化工製。

12) 旭化成製。

Fig. 8. Effect of Packed Weight in Ca-citrate $4H_2O$ Compression on Thickness

key : ● 100 mg, ○ 150 mg, ◐ 200 mg, ○ 250 mg, ● 300 mg

Fig. 9. Effect of Packed Weight in Micro-Crystal-Cellulose Compression on Thickness

key, packed weight
○ 100 mg, ○ 150 mg, ● 200 mg

Fig. 10. Effect of Packed Weight in L-Ascorbic Acid Compression on Thickness

key : ● 100 mg, ○ 150 mg, ◐ 200 mg, ○ 300 mg, ● 400 mg

Fig. 11. Introduction of Dimensionless Number,

$$N_b = \frac{D^2 \rho S}{m}, \text{ for Compression Design}$$

は同一物質においては、空間率が等しければ、上杵の受ける力は等しいと仮定し、圧縮設計の重要因子である充填量 m 、剤型の代表値として杵の直径 D 、圧縮物の厚さ S 、を考慮してモデル化したものである。すなわち充填量 1 g、円形平型杵の直径 1 cm のとき、空間率零における上杵圧力を P_0 、そのときの圧縮物の厚さを $S_0(1)$ 、一方空間率 n_1 における上杵圧力を P_1 、そのときの圧縮物の厚さを $S_1(1)$ とすると、充填量のみを変化させたときは (9) のごとくなり、また杵の直径のみを変化させたときは (10) のごとくなる。したがって充填量、ならびに

杵の直径を共に変化させたときは (11) のごとくなる. したがって圧縮物の厚さ S の代りにブロック変数 (12) を用いると,

block variables dimension

$$\frac{D^2 S}{m} \quad (L^3 M^{-1}) \quad (12)$$

$$\frac{D^2 \rho S}{m} = N_b \quad (-) \quad (13)$$

$$P = f(N_b) \quad (14)$$

Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10, で示した線群は, それぞれ 1 つの直線, または曲線によって表わし得る. また (12) のブロック変数の次元は密度の逆数と同じなので, これに被圧縮物の密度 ρ を乗じて, 無次元化すると (13) のごとき無次元の変数が得られる. 以後, この圧縮設計を考慮した無次元数を N_b で表わす. したがって, 一般に粉粒体の圧縮設計を考慮した圧縮式は, 圧縮速度や充填粒子の破壊強度, および充填構造などの影響もあろうが, 近似的には (14) 式で表わせる.

いま Balshin の圧縮式を無次元数 N_b に着目して変形すると (15) または (16) 式が得られる.

$$\log P = \frac{L}{R} + C_1 = L \frac{V}{V_\infty} + C_1 = a_1 \frac{D^2 \rho S}{m} + C_1 \quad (15)$$

$$\log \frac{P}{P_0} = a_1 \left(\frac{D^2 \rho S}{m} - \frac{4}{\pi} \right) \quad (16)$$

R : 充実度 L, a_1, C_1 : 定数 P_0 : 室間率=0 に外挿したときの upper 圧力

すなわち Balshin の圧縮式は (14) 式の特特殊形である. Fig. 12, Fig. 13, Fig. 14, は Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10, を無次元数 N_b を用いて整理したものである. Balshin 型のクエン酸カルシウム 4 水和物, L-アスコルビン酸, 非 Balshin 型の微結晶セルローズいずれの場合も, 実験範囲内では充填量に無関係に, 近似的には 1 つの曲線で表わせる.

Fig. 12. Compression Characteristic Curve of Ca-citrate $4H_2O$

key, packed weight
● 100 mg, ⊖ 150 mg, ● 200 mg, ○ 250 mg, ● 300 mg

Fig. 13. Compression Characteristic Curve of Micro-Crystal-Cellulose

key, packed weight
⊖ 100 mg, ○ 150 mg, ● 200 mg

Fig. 15 は同一試料を用い, 圧縮杵の大きさの影響を検討したものである. いずれの場合も, 無次元数 N_b を用いれば, 1 つの曲線で表わせる.

したがって製剤上通常使用される範囲において, 単一物質の圧縮では, 適当な直径の杵, 適当な充填量で一度実験を行えば, 充填量, および圧縮杵の大きさを変化させた場合の圧縮特性について近似的には推定するこ

Fig. 14. Compression Characteristic Curve of L-Ascorbic Acid

key, packed weight

● 100 mg, ○ 150 mg, ● 200 mg, ○ 300 mg, ● 400 mg

とが可能である。

2. 圧縮速度の圧縮特性への影響

従来の圧縮式は上杵圧力を空間率 n 、や充実度 R 、かさべり度 C などをパラメーターとして表わしているものが多く^{5,6)} 圧縮速度すなわち時間に関する項が導入されていないのがほとんどであるが、近年になり、レオロジー的立場から解明する試みが若干行なわれている。¹³⁾ カムによるピストン圧縮の特徴は圧縮過程に圧縮速度が刻々変化することである。Fig. 16 は種々な条件における圧縮過程の圧縮速度の変化を示したものである。すなわち圧縮開始時に圧縮速度が最も速く、次第に減速し、最大加圧時に圧縮速度は零になる。したがって、最

Fig. 16. Difference of Compression Speed in Several Compression Conditions

Key and several conditions are the same to Fig. 17.

Fig. 15. Compression Characteristic Curves of Several Substances

$D=15\text{mm}\phi$ flat type punch

key substance packed weight

● L-ascorbic acid 500mg

▲ L-ascorbic acid 750mg

○ microcrystalline cellulose 1000mg

△ microcrystalline cellulose 200mg

◇ microcrystalline cellulose 300mg

△ microcrystalline cellulose 400mg

● Ca-citrate $4\text{H}_2\text{O}$ 250mg

○ Ca-citrate $4\text{H}_2\text{O}$ 400mg

◇ Ca-citrate $4\text{H}_2\text{O}$ 750mg

— characteristic curves in the compression used

$D=8\text{mm}\phi$ flat type punch

Fig. 17. Effect of compression Speed in Ca-citrate $4\text{H}_2\text{O}$ Compression on N_b

difference of compression speed : Fig. 16.

packed weight : 200mg

key, maximum pressure

○ ca. 150 kg/cm²

▲ 500

△ 2000

● 4000

13) 日本薬学会第 87 年年会, 京都, 1967 年 4 月, 講演要旨集, p. 76.

大加圧力を変えて実験を行なうことにより圧縮速度の影響が検討できる。Fig. 17 は圧縮速度の影響について、定性的に検討すると同時に最大加圧力の影響を示したものである。

圧縮速度が速い方が、同じ圧縮圧力において、 N_b 値が小さくなる傾向が認められる。すなわち圧縮速度が速い方が、同じ厚さまで変形させるのに必要な圧縮力が大きくなり、したがって、必要な圧縮エネルギーは増大することが認められる。ただし、これは圧縮物に同じ“ひずみ”が与えられているのではなく、“圧縮物の内部ひずみ”に相違を生じていることに起因する。前述のごとく圧縮設計を考慮した圧縮式は近似的には (14) 式で表わされるが、このように圧縮速度、その他の影響が若干あることは否定できない。

また別の実験において、粒度の影響について検討すると、粉粒体の破壊強度が小さい場合には、単一物質の圧縮においては、大きな影響は認められなかった。しかし粉粒体の破壊強度の大きい場合や混合圧縮の場合には粒度は重要な因子となることは明らかである。製剤上通常用いられる範囲では、比較的充填層の厚さは薄く、粒子の破壊強度も小さく、また充填構造も比較的均一になるので、さほど大きな誤りはないと考える。

3. 無次元数 N_b の各種圧縮式への導入と従来の圧縮式への一提案

従来数多くの圧縮式が提出されているが、すべての圧縮圧力範囲において、1 つの簡単な式を適用しようとすることは、若干無理があり、圧縮圧力範囲により、いくつかの実用的な圧縮式を使いわけけるほうが、実際上有利と考える。ここに実用的な圧縮式としては、Balshin 式、(15) 式、(16) 式、Athy-Konopicky 式、(17) 式、ならびに Kawakita 式、(18) 式、(19) 式を選択することができる。

$$\log n = a_2 P + \log n_0 \quad (17)$$

$$C = \frac{abP}{1+bP} \quad (18)$$

$$\text{変形して, } \frac{1}{n} = \frac{1}{n_0} + a_3 P \quad (19)$$

n_0 : $P=0$ に外挿したときの空間率

C : かさばり度

a, b, a_2, a_3 : 定数

(17) 式、(19) 式をデータ整理上の便利な plot-type と考え一般化すると (20) 式、(21) 式が得られる。

$$P = f(\log n) \quad (20)$$

$$P = f\left(\frac{1}{n}\right) \quad (21)$$

ここで、圧縮設計を考慮した無次元数 N_b と空間率 n との間には (22) 式のごとき関係がある。

$$n = \frac{V - V_\infty}{V} = 1 - \frac{V_\infty}{V} = 1 - \frac{\frac{m}{\rho}}{\frac{\pi}{4} D^2 S} = 1 - \frac{\frac{4}{\pi} \frac{m}{D^2 \rho S}}{1} = 1 - \frac{1.273}{N_b} \quad (22)$$

V : 見掛けの体積, V_∞ : 空隙率=0 における体積

これに着目して Athy-Konopicky-type の (20) 式、ならびに Kawakita-type の (21) 式に無次元数 N_b を導入すると、(23) 式、(24) 式になる。

$$P = f\left(\log\left(1 - \frac{1.273}{N_b}\right)\right) \quad (23)$$

$$P = f\left(\frac{1}{1 - \frac{1.273}{N_b}}\right) \quad (24)$$

これ以外の圧縮式への無次元数 N_b の導入は、各種の圧縮式を空間率の関数として、すでに整理されているので、⁵⁾ (22) 式を用いて容易に可能である。

圧縮設計を考慮して (14) 式、(23) 式、(24) 式を比較すると、(14) 式すなわち Balshin type の plot が最も便利である。しかし Balshin type の plot は低圧部、および高圧部においては実際上あまりこのましくない。Fig. 18 はクエン酸カルシウム水和物の圧縮特性について、Kawakita type の plot を試みたもので、0—1500 kg/cm² 程度の範囲では、かなりの直線性を示し、Kawakita 式への適合性が認められる。とくに低圧力部において、整理しやすい点は Balshin type の plot と著しくことなる。しかし高圧力部になるにしたがい直線性からはずれやす

Fig. 18. Kawakita-Type-Plot in Ca-citrate $4\text{H}_2\text{O}$ Compression

key, packed weight
 ● 100 mg, ⊖ 150 mg, ● 200 mg, ○ 250 mg,
 ● 300 mg

Fig. 19. Athy-Konopicky-Type-Plot in Ca-citrate $4\text{H}_2\text{O}$ Compression

key, packed weight
 ● 100 mg, ⊖ 150 mg, ● 200 mg, ○ 250 mg,
 ● 300mg

く、また plot もばらつき整理しにくくなる。Fig. 19 は同じくクエン酸カルシウム 4 水和物の圧縮特性について Athy-Konopicky type の plot を試みたものである。Kawakita type の plot とことなる点は低圧力部で直線性からずれ易いことである。したがって、約 0—1500 kg/cm² 程度の低圧縮圧力範囲が問題となる場合は、Kawakita-type の plot を用いるのが良く、また約 1000 kg/cm² 以上の高圧縮圧力範囲が問題となる場合には、Athy-Konopicky type の plot が適当であり、100—4000 kg/cm² 程度の製剤上通常用いられる中程度の圧縮圧力範囲が問題となる場合には Balshin type の plot が圧縮設計を考慮するとともに便利である。すなわち (14) 式、(23) 式、(24) 式で示される 3 つの圧縮式を圧縮圧力範囲により使いわけるのがよいと考える。

総 括

従来の圧縮式を一般化し、設計を考慮した無次元数 N_b を導入することにより、従来の圧縮式に適合するか否かにかかわらず、粒度、圧縮速度などについては、今後検討する必要があるが、製剤上通常使用される範囲では、適当な大きさの杵、適当な充填量で一度圧縮特性を求めれば、同一種数の物質の種々な条件下での圧縮特性を、近似的には推定することが容易に可能である。

また圧縮速度を増すと同一 N_b 値において、上杵圧力が増す傾向が認められ、このことから圧縮速度を増すと、同じ厚さまで圧縮変形するのに必要な圧縮エネルギーは増大することが認められる。このことは圧縮成型物の“内部ひずみ”、いいかえれば内部密度分布に相違を生ずるためである。

粉粒体の圧縮に関する整理と設計をより容易にするためには、対象となる圧縮圧力範囲により、3 つの type の圧縮式を使いわけることが便利である。とくに 100—4000 kg/cm² 程度の製剤上通常使用される範囲では、後報に記述を予定している混合圧縮、多層圧縮などの圧縮設計を考慮すると図上設計が行ない易くなるので Balshin type の plot を行なうのが圧縮設計上都合が良い。

謝辞 終わりに終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を頂きました中外製薬、秋葉朝一郎研究所長、ならびに今井祐次開発研究部長に厚く御礼申し上げます。