粉体の圧縮成形に関する研究 (第2報¹⁾) 粉体の圧縮機構についての考察²⁾

安茂寿夫, 和志武三徳, 蔵重達雄, 成富正温, 小野弘二, 浅野正道

大正製薬株式会社研究部³⁾Studies on Compression of Powders. II.¹⁾ Discussion on
Compression Process of Powders²⁾

TOSHIO ANMO, MITSUNORI WASHITAKE, TATSUO KURASHIGE, MASAHARU

NARITOMI, HIROJI ONO, and MASAMICHI ASANO

Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.³⁾

(Received October 23, 1967)

In a first report, relaxation characteristics of powder itself were separated by analysing the stress relaxation phenomena during the compression process, and eliminating the relaxation due to the friction between powder and die wall. In this report, 14 steps of the pressure were applied in the range 100—4000 kg/cm² and the variation of relaxation modulus (E_2) to pressure was discussed.

According to the observation, the relaxation modulus is greatly increased or decreased with the augmentation of pressure, especially in lower pressure range.

The distribution curve of E_2 value against the applied pressures and the compression curve were compared with hardness and relative density of the obtained tablet.

As a result, it was suggested that pressure curve, hardness and relative density were closely related with increase or decrease of relaxation curve.

From the results, it was considered that the compression process of powder is progressing, alternating two states, namely, the packing state and the structure fixed state.

粉体は圧縮過程において圧縮圧力の上昇にともないいくつかの圧縮状態を経て成形されるという報告が 2, 3 ある。

Train⁴⁾ は炭酸マグネシウムを圧縮したばあい 2000 kg/cm² 以下の圧力範囲でその比容積との関係から、圧縮過程は 4 つの段階に分けられると推定している。また Higuchi⁵⁾ 等は試料として臭化カリ, 臭化ナトリウムおよびマルトース, 蔗糖を用いたばあい, さらに Varsano⁶⁾ 等はクエン酸カリ, 塩化カリを用いたばあい圧力対変位の関係から圧力が高くなるとその圧縮状態に変化が生じると報告している。

われわれは第1報にて圧縮成形時における粉体床の応力緩和現象を解析することにより、圧縮粉体のレオロジカルな挙動を観察する手掛りを得た。すなわち一定圧力、一定圧縮速度、一定臼面積で試料充填量を変えて応力緩和実験を行ない、理論式より粉体自身の緩和および臼壁—粉体間の摩擦緩和を分離して求めた。

本報では第1報と同様、試料として微結晶セルローズ、澱粉、乳糖およびアルミナを用い圧力を 100—4000 kg/cm² の範囲に変化させて応力緩和実験を行ない、粉体自身の緩和弾性率 E_2 を求め圧力にたいする緩和弾性率の分布を描き、各圧力下での粉体の挙動について考察を行なった。また他方、応力緩和実験と同一条件にて圧縮実験を行ない、対数圧力—変位の関係をプロットしたところいずれの粉体の場合でも一本の直線では表わされず、いくつかの折点をもつ直線で表わされた。そしてこれらの折点と上記の緩和弾性率の分布曲線とを対比させたところ良好な相関性を認めた。またこの緩和弾性率の圧力分布曲線が錠剤強度、充填率に密接な関係を持つことを認めた。

1) 第1報: 安茂寿夫, 和志武三徳, 蔵重達雄, 成富正温, 薬剤学, 26, 267 (1966).

2) 日本薬学会第87年年会にて発表, 京都, 1967年4月。

3) Location: No. 34-1 Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo.

4) D. Train, *J. Pharm. Pharmacol.*, 8, 745 (1956).

5) T. Higuchi, R. D. Arnold, S. J. Tucker, L. W. Busse, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 41, 93 (1952).

6) J. Varsano, L. Lachman, *J. Pharm. Sci.*, 55, No. 10 (1966).

実 験 の 部

実験方法

1. 応力緩和実験 1) 実験装置 テンシロン圧縮材料試験機 UTM-I (5000 型) (東洋測器) を用いた。
 2) 試料の調製 (1) 試料は第 1 報と同様微結晶セルローズ, 澱粉 (トウモロコシ), 乳糖, アルミナを用いた。
 (2) 水分調整は第 1 報に準じて行なった。
 (3) 粒度調整はタイラー社規格篩にて 270-400 メッシュのものを使用した。
 3) 実験条件 (1) 杵, 臼の設定——第 1 報に準じて設定したが本報では臼面積 1 cm^2 のものを使用した。
 (2) 圧縮速度は 50 mm/min , また圧力範囲 $100-4000 \text{ kg/cm}^2$ とし, その間 14 段階にわけて緩和実験を行なった。ロードセルの荷重容量は 5000 kg のものを使用した。
 (3) 応力緩和測定——最高圧に達した直後上杵を固定し, 応力の減衰量をオシログラフで 120 sec 記録した。
 (4) 各粉体についてそれぞれ 100, 200, 300, 400 mg を臼中に充填して加圧しそれぞれの緩和曲線を描いた。そして測定装置およびロードセルなどの機械的歪みに伴う緩和を消去するため, ブランク実験を行ない上記の緩和曲線の補正を行なった。一方このとき取り出した錠剤の厚さを測定し第 1 報の手法にしたがい粉体自身の緩和曲線を求めた。
 4) その他 (1) 粉体の真比重測定はベックマン空気比較式比重計を用いた。

2. 圧縮実験 1) 実験装置 試料, 実験条件はすべて緩和実験に準じて行なった。上杵が臼中の粉体層に接した直後から最高圧に達するまでの圧力をペン書きオシログラフに記録し, 時間と上杵圧力, ならびに時間と上杵変位の関係から上杵変位と圧力の関係を求め, 圧縮曲線を得た。この場合も装置の機械的歪みを消去するためブランク実験により補正を行なった。

2) 錠剤強度測定 錠剤強度の測定方法には, 従来一定の規準がなく目的に応じて適当な方法がとられている。しかも測定値にかなりのバラツキがあるのが普通である。著者等はつぎのような方法で強度を測定した。

Fig. 1 に示すようにテンシロン圧縮材料試験機を用い, 定速 50 mm/min で錠剤側面より加圧して錠剤が破壊したときの応力をロードセルで読み記録した。試料は打錠時の充填量および最高圧の違いにより厚さを異にする。最高圧を同一にした錠剤について厚さと強度との関係を求めたのが Fig. 2 である。

このように一般に実験範囲内では, ほぼ直線関係を示すので以後各条件で得た錠剤強度については厚さとの関係をプロットし, 最小二乗法にて直線を引き, 錠剤厚 0.25 cm での強度を代表と

Fig. 1. A Method of Measuring the Hardness of Tablet

A: cross head B: tablet
C: load cell

して用いた。また強度のバラツキは直線からのずれで表現した。

3) 粉体層の充填率測定 得られた錠剤厚を測定し, 次式により充填率を算出した。

$$\text{充填率} = \rho / \rho_0 \times 100 [\%]$$

$$\rho = W / AH$$

ρ : 見掛け比重 $[\text{g/cm}^3]$

ρ_0 : 真比重 (ベックマン空気比較式比重計) $[\text{g/cm}^3]$

A: 錠剤の断面積 $[\text{cm}^2]$

Fig. 2. Relation between the Thickness and the Hardness of the Tablets, which were obtained under the Maximum Pressure 2000 kg/cm^2

sample: (1) microcrystalline cellulose
(2) corn starch
(3) lactose

Fig. 3. Relation between Relaxation Modulus (E_2) and the Applied Pressure

—○— microcrystalline cellulose
—●— corn starch
—○— lactose
—●— aluminium oxide

W : 粉体重量 [g]

H : 錠剤の厚さ (マイクロダイヤルゲージ) [cm]

実験結果

1. 応力緩和量と打錠圧との関係 微結晶セルローズ、澱粉、乳糖およびアルミナの各試料について第1報と同じ方法を用い、各打錠圧で粉体自身の緩和弾性率 E_2 を求めた。得られた E_2 値を縦軸に、緩和測定開始時の最高圧力 P を横軸にと

Fig. 4. Effect of Pressure on Relaxation Curves

sample: microcrystalline cellulose

TABLE I. Relation between Maximum, Minimum Value of E_2 and the Pressure

Microcrystalline cellulose (Fig. 3)					
Maximum	E_2 (kg/cm ²)	58.0	27.5	24.0	21.0
	P (kg/cm ²)	600	2000	2400	3000
Minimum	E_2 (kg/cm ²)	15.0	19.2	18.5	
	P (kg/cm ²)	1800	2200	2600	
Corn starch (Fig. 3)					
Maximum	E_2 (kg/cm ²)	72.5		17.0	
	P (kg/cm ²)	900		2600	
Minimum	E_2 (kg/cm ²)			10.0	7.0
	P (kg/cm ²)			2300	3200
Lactose (Fig. 3)					
Maximum	E_2 (kg/cm ²)	27.0	24.0		20.0
	P (kg/cm ²)	900	2200		3500
Minimum	E_2 (kg/cm ²)		10.0		3.5
	P (kg/cm ²)		1800		3000
Aluminium oxide (Fig. 3)					
Maximum	E_2 (kg/cm ²)	17.7	25.0	25.0	
	P (kg/cm ²)	900	1900	2300	
Minimum	E_2 (kg/cm ²)	17.6	21.0		8.1 [#]
	P (kg/cm ²)	1200	2000		3000

り、Fig. 3 に示すような緩和弾性率の分布曲線を得た。どの試料についても緩和弾性率 E_2 は圧力により著しく変化することが注目される。いずれも極大、極小を繰返すが微結晶セルローズと澱粉の場合は低圧部分で E_2 の値が大きく、乳糖、アルミナでは E_2 値が全般に小さい。極大、極小値とその位置を Table I に示す。

Fig. 5. Variations of E_2 with Applied Pressure at Various Time

sample: microcrystalline cellulose

Fig. 6. Variations of E_2 with Applied Pressure at Various Time

sample: corn starch

Fig. 7. Variations of E_2 with Applied Pressure at Various Time

sample: lactose

Fig. 8. Variations of E_2 with Applied Pressure at Various Time

sample: aluminium oxide

2. 緩和量の経時変化 Fig. 4 は微結晶セルローズについて粉体自身の緩和量の経時変化を算出して描いたものである。これによると緩和は最初の 30 sec に著しく、その後ゆるやかに増加する。そして各時間ごとの緩和量分布を求めたものが Fig. 5, 6, 7, 8 であって極大、極小が同じ P に対して現われることが明らかである。

3. 圧力対変位曲線 緩和実験の場合とまったく同じ実験条件で圧縮時の圧力対変位の関係、すなわち圧縮曲線を描いた。

1. Fig. 9 は試料充填量を 400 mg, 最大圧力を 4000 kg/cm² とした場合の各粉体の圧縮曲線である。横軸は上杵が粉体層と接してから移動距離 x を示す。微結晶セルローズはアルミナ、乳糖に比べて変位が著しく大である。

また最大圧を 300—4000 kg/cm² の範囲にわたって 10 段階に変え試料を毎回更新して測定した結果、使用したいずれの粉体の場合でもほとんど同一の圧縮曲線を示し、圧縮曲線は最大圧の違いにより変わらないことを確認した。例として微結晶セルローズの場合を Fig. 10 に示す。

Fig. 9. Compression Curves for Some Powders under the Conditions that the Amount of Each Sample is 400 mg, and the Applied Pressure is 4000 kg/cm²

sample: (1) microcrystalline cellulose
(2) corn starch
(3) lactose
(4) aluminium oxide

Fig. 10. Compression Curve was described with Several Steps Maximum Pressure at Exchange each Sample

sample: microcrystalline cellulose, 400 mg

Fig. 11. Relation between the Displacement and Log P at the Amount of the Sample; 100, 200, 300, 400 mg

sample: microcrystalline cellulose

Fig. 12. Relation between the Displacement and Log P at the Amount of the Sample; 100, 200, 300, 400 mg

sample: corn starch

2. Fig. 11—14 は最大圧を 4000 kg/cm² とし試料充填量を 100, 200, 300, 400 mg と変えた場合の圧縮曲線で圧力を対数座標としてプロットしたものである。

微結晶セルロース (Fig. 11) および澱粉 (Fig. 12) の場合は明らかにいくつかの折点をもつ直線であり、乳糖 (Fig. 13), アルミナ (Fig. 14) の場合でも同じ傾向が認められる。そしてこれらの折点は、この範囲では充填量に関係なく同じ圧力部位に出現している。このような折点の発生はそれに対応する圧力の前後において、その圧縮機構に何らかの変化を生じたことを暗示するものと考えられる。

3. Fig. 15 は圧力 1000 kg/cm² 以上での圧力対変位の関係をより詳細にプロットしたものである。この圧力範囲においてもいくつかの折点が認められる。

4. 緩和量分布曲線と圧力対変位の対比 圧力対変位の関係から圧力上昇にともない圧縮機構が変化することを予測したが、応力緩和量との関係を明らかにするため両者の比較を試みた。

Fig. 13. Relation between the Displacement and Log P at the Amount of the Sample; 100, 200, 300, 400 mg
sample: lactose

Fig. 14. Relation between the Displacement and Log P at the Amount of the Sample; 100, 200, 300, 400 mg
sample: aluminium oxide

Fig. 15. Relation between Log P and Displacement and at High Pressure
sample: (1) microcrystalline cellulose
(2) corn starch
(3) lactose
(4) aluminium oxide

Fig. 16. Relation between Distribution Curve of E_2 Value and Transition of Displacement, to the Applied Pressure
sample: microcrystalline cellulose

Fig. 17. Relation between Distribution Curve of E_2 Value and Transition of Displacement, to the Applied Pressure
sample: corn starch

Fig. 18. Relation between Distribution Curve of E_2 Value and Transition of Displacement, to the Applied Pressure
sample: lactose

Fig. 19. Relation between Distribution Curve of E_2 Value and Transition of Displacement, to the Applied Pressure

sample: aluminium oxide

Fig. 20. Relation among Relaxation Modulus (E_2), Hardness and Relative Density for Tablet to Applied Pressure

(○): relaxation modulus
(●): relative density
(⊗): hardness
sample: microcrystalline cellulose

Fig. 21. Relation among Relaxation Modulus (E_2), Hardness and Relative Density for Tablet to Applied Pressure

sample: corn starch

Fig. 22. Relation among Relaxation Modulus (E_2), Hardness and Relative Density for Tablet to Applied Pressure

sample: lactose

Fig. 16 は微結晶セルローズについて横軸に $\log P$ をとり、縦軸に E_2 および変位をとり、前述の応力緩和分布と圧縮曲線とを描いたものである。これによると圧縮曲線の折点は応力緩和分布の極大、極小位置に相当することが明らかである。しかも緩和量の極大点は傾きが減少する折点に対応し、極小点は傾きの増加する折点に対応していることが認められる。さらに澱粉 (Fig. 17)、乳糖 (Fig. 18)、アルミナ (Fig. 19) の場合でも同様の対応が認められる。すなわち dx/dP の大なる領域は E_2 が増加する領域に相当し、 dx/dP の小さい領域は E_2 が減少する領域に相当し、しかも dx/dP が変化する折点の交互の繰返しは E_2 の極大、極小の繰返しによく対応していることがわかる。

5. 打錠圧力と錠剤強度および充填率との関係 粉体の成形性の尺度として錠剤の強度ならびに充填率を測定した。打錠圧によるこれらの変化を Fig. 20, 21, 22, 23 に示す。そして比較のため前述の E_2 分布をも併記した。各粉体で圧力の上昇にともなう錠剤強度の増加は単純ではなく、ある圧力範囲において特異的に変化することが

Fig. 23. Relation among Relaxation Modulus (E_2), Hardness and Relative Density for Tablet to Applied Pressure

sample: aluminium oxide

Fig. 25. Model II. Relation between Log P and Displacement

I: packing state
II: structure fixed state

Fig. 24. Model I. Variations of Relaxation Modulus (E_2), Hardness, Relative Density Against Pressure

(A): relative density
(B): hardness
(C): relaxation modulus

認められる。また充填率は微結晶セルローズおよび澱粉では低圧時は小さく、圧力の上昇とともに著しく増大する。乳糖では低圧ですでに大きな充填率を示し、その後ゆるやかに増加する。またアルミナは低圧でも高圧でも充填率は非常に小さく、その変化もわずかである。

6. 緩和量分布曲線と錠剤強度および充填率との関係

Fig. 20—23 を詳細にみると縦座標に大小の差はあるが、一般に Fig. 24 のモデルに示すような関係がある。 $d\rho/dP$ が大なる範囲、 dH_a/dP が小なる範囲、 $dE_2/dP > 0$ の範囲 (dx/dP が大きい範囲) が一致し、逆に $d\rho/dP$ が小なる範囲、 dH_a/dP が大なる範囲、 $dE_2/dP < 0$ の範囲 (dx/dP が小さい範囲) が一致する。いま前者を第 I 領域、後者を第 II 領域と称することにする。I, II 領域の境界 (a, b, c, d) は 3 種 (ρ , H_a , E_2) の曲線で一致している。

考 察

以上の実験結果を解析するに当たって、最も決定的な因子は E_2 であると考えられる。粉体層は圧縮に際して、弾性的挙動と粘性的挙動を併せ行なうものであるが、この粘性部分を示すものが E_2 である。

粉体層が圧縮を受けたときに示す E_2 値は粉体粒子の粘性と粉体層が圧縮に際して受ける構造変化により現われる粘性と和として観察されるが通常の粉体では後者の方が大きく、本実験によって観察された E_2 は後者により支配されていると考えられる。 E_2 が増大する領域 (I) では粉体層の再充填がスムーズに進行し、その充填構造の変化が激しいと考えられる。この領域での $d\rho/dP$ が大きいこと、ならびに Fig. 25 において dx/dP が大きい (すなわち見掛け上粉体層がやわらかくなる) ことは十分理解できる。またこの領域にあっては粉体の接触点はたえず移動しており、したがって錠剤強度が上昇しないのであろう。著者等はこの領域を充填期と名付けた。

第 II の領域ではスムーズに充填されていた充填構造が急激に固定化してくると思われる。圧力 a にて完全に充填構造が固定化したと考え、このときの粉体層は構造粘性をとまなわないのでその E_2 値は急激に粉体粒子自身の E_2 値に落ち込むはずである (Fig. 24 鎖線)。実際の圧縮過程では、圧力 a での充填構造の固定化が完全でないために粒子自身の粘性成分値に落ち込むとする傾向として第 II の領域が現われるものと思われる。この領域を構造固定期と名づけた。ここでは充填構造が固定化傾向を示しているのであるから $d\rho/dP$ が小さく

なり、また Fig. 25 において dx/dP が小さくなることは理解できる。この領域では粒子の接触点が固定化して、その接触点に強い圧力が作用しているために錠剤強度が急激に上昇するのであろう。

構造固定期の終末点において、その構造は圧力の上昇にともなう新たな要因により破壊されて再び充填期が出現し、これはまた圧力の上昇にともない固定化をおこして構造固定期に入るものと考えられる。第 2 回目以後の充填期において錠剤強度が劣化するばあいが生じるのは一度結合した粉体の接触点が充填期の再出現による粉体粒子の移動のため破壊されるためであろう。粉体はこのように圧力の上昇にともなう何か新たな要因とその償却をともないながら圧縮されていくものと考えられる。

謝辞 本研究にたいし御鞭撻をいただいた京大薬学部 掛見教授、懇切な御指導をいただいた岡田教授に深謝いたします。