粉粒体の圧縮成型に関する研究 (第 5 報¹⁾) 錠剤重量の変動に関する二、三の考察²⁾

別所貞雄, 富岡穂一,^{3a)} 伊藤四郎^{3b)}

中外製薬株式会社総合研究所,^{3a)} 東京工業大学工学部^{3b)}

Studies on the Compression of Powder-like Materials. V.¹⁾ Some
Consideration of Variance of Compressed Tablet Weight²⁾

SADAO BESSHO, SUICHI TOMIOKA³⁾ and SHIRO ITO^{3b)}

Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{3a)}
and Faculty of Technology, Tokyo Institute of Technology^{3b)}

(Received April 25, 1969)

It is necessary, in order to diminish the differences in weight distribution of tablets, to control compression punch and die to make its size uniform. It is also important to have the material of good fluidity, with sufficiently small size in comparison with the compression punch size, and having uniform granularity, to adopt filling mechanisms suited to the physical properties of the material to be compressed, and to compress with strong, high-efficiency tableting machine of good precision. It is natural, though not experimentally proved, that care should be taken to correlate the compressing mechanism with compounding formula so as not to cause friction, sticking, chipping, and capping which are the greatest cause in producing weight variation of tablets.

After setting up the procedure with above precautions, it is still necessary to control the actual work by seeing that the hopper is always filled to more than one-half of its capacity with the material to be compressed, with the effective use of control limit from the $\bar{x}$ chart, or by automatic control with automatic weight control device. The tablets produced immediately after start of the work and those immediately before the end of the work should be removed, or inspected carefully.

It is important to know the limit of tableting speed from the relationship between the physical properties of the material to be compressed and capacity of the tableting machine, and to make tableting speed as fast as possible.

錠剤の特長の 1 つは含量の正確さにあるといえる。したがって錠剤重量のバラツキをできるだけ小さくする工夫は重要である。また錠剤の硬度、崩壊度のバラツキが製品上の Claim となる場合が多い。この原因は処方上の問題以外に混合練合工程における結合剤、崩壊剤、滑沢剤の不均一分布などに起因する場合もあるし、圧縮杵臼のサイズのバラツキに起因する場合もある。また各臼への充填量のバラツキが大きいと、たとえ杵臼などが十分管理されサイズが均一であるとしても圧縮成型の際に加えられる圧縮圧力が変動し、硬度、崩壊度に有意差を生じ、製品に対する Claim の 1 原因になる。このように錠剤重量のバラツキは主薬含量のバラツキ以外の錠剤の品質にも影響を与えるので、その要因をじっくりと検討して設計するとともに管理することが大切である。

錠剤重量の変動についてはすでに数多くの報告がなされており、⁴⁾ その変動の原因は 1) 錠剤機の各臼の容積のバラツキなどの非経時的原因、2) 経時的原因、3) 偶然誤差に分類できるといわれている。また打錠にあたっては $\bar{X}$ -chart にて管理するとき $\bar{X}$ が標準値を上回ったり下回ったりするに応じて直ちに機械を調整するとかえってバラツキを増大させる原因となりやすいので管理限界線を連続的に越えた場合に機械調整を行なうのがよいことは朝比奈等の報告⁴⁾ にもあるように経験的にも知られている。また同じ被圧縮物を同じ剤型に成型する際、打錠機によって重量変動に大きな差を生ずることはよく経験することである。近年高速打錠、直接打錠などが要

1) 第 4 報：別所貞雄，富岡穂一，伊藤四郎，薬誌，89，1130 (1969)。

2) この論文の一部は日科技連，第 26 回品質管理セミナー，ベーシックコース，班別研究会にて発表 (1964)。

3) Location: a) Takada, Toshima-ku, Tokyo; b) Ookayama, Meguro-ku, Tokyo.

4) 朝比奈菊雄，薬誌，76，47 (1956)；青木 大，福田友昭，薬学研究，26，184 (1954)；青木 大，福田友昭，薬誌，75，876 (1955)；*ibid.*，76，140 (1956)。

求され、充填機構、臼の形状、圧縮機構、打錠機の打錠時の歪、ガタの減少など種々改良される一方、重量自動調節装置なども開発されしだいに機械的には改善されつつある。錠剤の重量変動を管理しやすくする最もよい方法はその変動が小さくなるように充填機構、圧縮機構を含めての圧縮成型機および被圧縮物を設定することである。

著者等は木村式 KT-2 型単発打錠機および畑式 RT-No. 3A 型ロータリー打錠機を用いて打錠時における錠剤の重量変動について基礎的な実験を行ない錠剤の重量変動を小さくするための若干の知見を得たので報告する。

実 験 の 部

装置、実験方法および試料

実験条件

使用打錠機：木村式 KT-2 型単発打錠機

使用圧縮杵：7 mm ϕ , 9 mm ϕ , 12 mm ϕ 普通 R 杵

打錠速度：50 Tab/min, 75 Tab/min.

圧縮圧力：錠剤硬度で 2 kg/cm², 5 kg/cm², 8 kg/cm².

試料：処方

lactose 70%, corn starch 30%

binder 10% corn starch paste(Ca. 24 w/w%)

15 mesh 篩過製粒し、60°, 5 hr 日乾式箱型乾燥機にて時々攪拌しながら乾燥後、15—20 mesh, 20—35 mesh, 35—70 mesh の三段階に分級して試料とする。

滑沢剤：タルク 2 w/w% 添加。

実験方法

十分に掃除手入を行なった打錠機に試料をホッパーの上端から 5 cm 程度まで充填（約 1 kg）し所定の設定を行なった後は調節レバーに手をふれずにホッパー中の顆粒がなくなるまで連続打錠し、一定錠数ごと（7 mm ϕ 普通 R 杵—1000 錠ごと、9 mm ϕ 普通 R 杵—800 錠ごと、12 mm ϕ 普通 R 杵—400 錠ごと）に 150 錠ずつサンプリングする。各サンプル群よりそれぞれ 10 錠ずつ抜取り精密天秤にて測定する。繰返し抜取回数は 5 回である。硬度測定は木屋式硬度計による。

結 果 お よ び 考 察

I. 単発打錠機における打錠時の錠剤重量の変動

1. 経時的重量変動および粒度と圧縮杵の大きさとの関係 Table I に実験データ整理の 1 例を示す。

TABLE I. Example of Data

Tabletting number (Tab.)	0—150	1000—1150	2000—2150	3000—3150	4000—4150	5000—5150	6000—6150
1	149.84	157.88	159.66	160.46	164.80	169.54	158.39
2	149.52	157.24	159.28	159.14	163.54	166.80	157.40
3	147.52	158.94	157.80	159.89	162.57	169.79	159.39
4	147.63	159.84	159.86	160.09	164.02	166.23	160.98
5	149.87	160.96	160.57	159.05	161.47	168.34	155.81
$\bar{X}$ (mg/Tab.)	148.88	158.97	159.43	159.73	163.28	168.14	153.39
$\bar{\bar{X}}$ (mg/Tab.)				159.55			
$\bar{X}/\bar{\bar{X}}$	0.9331	0.9964	0.9993	1.0011	1.0234	1.0539	0.9928
R (mg/Tab.)	2.35	3.72	2.77	1.41	3.33	3.56	5.17
$\bar{R}$ (mg/Tab.)				3.19			
$R/\bar{R}$	0.737	1.17	0.869	0.442	1.04	1.12	1.62
$R/\bar{\bar{X}}$				2.00			

punch size: 7 mm ϕ (curvature: 8 mm R)
particle size: 15—20 mesh
compression speed: 50 Tab/min
tablet hardness: 5 kg/cm²

Fig. 1—Fig. 3 は実験結果を圧縮杵の大きさによって分類し、まとめて示したものであり、また Fig. 4—Fig. 7 は試料の粒度によって分類しまとめて示したものである。ここに錠剤硬度は約 5 kg/cm², 打錠速度は 50 Tab./min である。

図中 S. N. (Sampling Number) とあるのは実験方法にも記したように、ホッパー中顆粒満且から空の状態まで連続打錠したとき、一定錠数ごとに 150 錠ずつサンプリングしたサンプルの順番を示している。すなわち横軸の左端はホッパー中に顆粒が満且の状態のサンプルを示し、右へ行くほど漸次ホッパー中の顆粒は減少し、右端は顆粒が空になる直前の状態時のサンプルを示している。したがって Fig. n-a は経時的平均重量の変動を、また Fig. n-b は経時的サンプル内バラツキの変動を示している。

Fig. 1 は直径 7 mm (曲率半径 8 mm) の圧縮杵を、Fig. 2 は直径 9 mm (曲率半径 10 mm) の圧縮杵を、また Fig. 3 は直径 12 mm (曲率半径 13 mm) の圧縮杵を用いた場合の各粒度の影響を経時的に示したものであり、Fig. 4 は粒度 15—20 mesh の試料を、Fig. 5 は粒度 20—35 mesh の試料を、Fig. 6 は粒度 35—70 mesh の試料を、Fig. 7 は各試料を重量比 1:1:1 で混合したものを試料とした場合の各圧縮杵の大きさの影響を経時的に示したものである。

全体の傾向として打錠開始とともに漸次錠剤の重量は増加し、ホッパー中の被圧縮物が残り少なくなるとその傾向は幾分弱まる。これはホッパーの構造および充填構造に原因すると考える。つまり打錠時の振動などにより丁度タッピング充填と同じ原理でホッパー中の被圧縮物が次第に密に充填した状態になるためと被圧縮物の自重による効果が変動するためと考える。またサンプル内バラツキは打錠開始直後および打錠終了直前に大きくなる

Fig. 1. Relation between Particle Size and Compression Punch Size-1

punch size: 7 mm ϕ
curvature: 8 mm R

Key	Particle size	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
◇	: 15—20 mesh	159.55	3.19	2.00
△	: 20—35 mesh	175.96	1.07	0.61
○	: 35—70 mesh	176.59	0.32	0.18
●	: mixture 1:1:1	179.09	1.92	1.07

Fig. 2. Relation between Particle Size and Compression Punch Size-2

punch size: 9 mm ϕ curvature: 10 mm R

Key	Particle size	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
◇	: 15-20 mesh	252.54	2.87	1.14
△	: 20-35 mesh	278.15	1.29	0.46
○	: 35-70 mesh	260.73	1.59	0.58
—●—	mixture	311.94	7.10	2.28
—●—	: weight ratio, 1:1:1

Fig. 3. Relation between Particle Size and Compression Punch Size-3

punch size: 12 mm ϕ curvature: 13 mm R

Key	Particle size	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
◇	: 15-20 mesh	514.81	3.70	0.72
△	: 20-35 mesh	571.11	2.17	0.38
○	: 35-70 mesh	622.78	4.86	0.78
—●—	mixture	625.86	4.80	0.78
—●—	: weight ratio, 1:1:1

Fig. 4. Relation between Compression Punch Size and Particle Size-4

particle size: 15-20 mesh

Key	Punch size (curvature)	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
Δ	12 mm ϕ (13 mm R)	514.81	3.70	0.72
$\circ$	9 mm ϕ (10 mm R)	252.54	2.87	1.14
$\bullet$	7 mm ϕ (8 mm R)	159.55	3.19	2.00

Fig. 5. Relation between Compression Punch Size and Particle Size-5

particle size: 20-35 mesh

Key	Punch size (curvature)	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
Δ	12 mm ϕ (13 mm R)	571.11	2.17	0.38
$\circ$	9 mm ϕ (10 mm R)	278.15	1.29	0.46
$\bullet$	7 mm ϕ (8 mm R)	175.96	1.07	1.07

particle size: 35—70 mesh

Key	Punch size(curvature)	Average ($\bar{X}$:mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{X}$ (%)
$\triangle$:	12 mm ϕ (13 mm R)	622.78	4.86	0.78
$\circ$:	9 mm ϕ (10 mm R)	260.73	1.54	0.58
$\bullet$:	7 mm ϕ (8 mm R)	176.59	0.32	0.18

particle size: mixture 15—20, 20—35, 35—70 mesh weight ratio, 1:1:1

Key	Punch size(curvature)	Average ($\bar{X}$:mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{X}$ (%)
$\triangle$:	12 mm ϕ (13 mm R)	625.86	4.80	0.78
$\circ$:	9 mm ϕ (10 mm R)	311.94	7.10	2.28
$\bullet$:	7 mm ϕ (8 mm R)	179.09	1.92	1.06

Fig. 8. Effect of Compression Pressure on Tablet Weight Variation

particle size: 20—35 mesh
punch size: 9 mm ϕ
(curvature: 10 mm R)

Key	Tablet hardness	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
Δ	ca. 2 kg/cm ²	282.82	1.42	0.50
$\circ$	5	282.85	1.56	0.55
$\bullet$	8	278.15	1.29	0.46

Fig. 9. Effect of Compression Speed on Tablet Weight Variation

particle size: 15—20 mesh
punch size: 9 mm ϕ
(curvature 10 mm R)

Key	Compression speed	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
$\circ$	50 Tab./min	252.54	2.87	1.14
$\bullet$	75	259.87	3.95	1.52

ことが認められる。圧縮杵の大きさについてはこの程度の範囲では圧縮杵が大きいくほど錠剤の重量変動は小さくなる。小さな圧縮杵の場合被圧縮物の粒度が大きかったり、不整の場合錠剤重量の変動は大きくなりやすい。また粒度が不整な被圧縮物の場合は、いずれの場合も錠剤重量の変動は粒度の整った被圧縮物の場合に比較して大きくなる。圧縮杵の大きさに比較して被圧縮物の粒度が充分小さい場合、流動性がよければ錠剤の重量変動

は小さい。 $\bar{R}/\bar{x}$ の値は錠剤重量の変動に対する許容範囲の目安になる。

以上の結果より錠剤重量のバラツキを小さくするためには被圧縮物は流動性のよい、圧縮杵の大きさに比較して充分小さな粒度にすることが望ましい。この結果は青木等⁵⁾の結果と一致している。また連続的に多量打錠する際はホッパー中の被圧縮物は常に少なくとも $\frac{1}{2}$ 以上の充填状態にしておくよう被圧縮物を補給して、できるだけ定常状態で打錠することはよい方法である。また打錠開始直後および打錠終了直前の錠剤は除去するか充分検査することが必要である。

2. 圧縮圧力が重量変動におよぼす影響 Fig. 8 は粒度 20—35 mesh の試料、直径 9 mm (曲率半径 10 mm) の圧縮杵を用い、圧縮圧力を 3 水準にとって実験を行なった結果をまとめて示したものである。粒度が圧縮杵の大きさに比較してじゅうぶん小さく、流動性もよく、成型性もよいため錠剤重量の変動は比較的小さい。しかし、圧縮圧力の低い、すなわち硬度の小さい錠剤は摩損しやすいため錠剤重量のバラツキが大きくなりやすい。経時的な変動は、Fig. 1—7 と同様の傾向を示している。

圧縮圧力が重量変動におよぼす影響は被圧縮物の成型性がよければ、打錠機の打錠時の歪、振動などによって生ずるものであり、根本的には打錠機の性能に起因するものと考える。

3. 打錠速度が重量変動におよぼす影響 Fig. 9 は粒度 15—20 mesh, Fig. 10 は粒度 20—35 mesh, Fig. 11 は粒度 15—20 mesh, 20—35 mesh, 35—70 mesh の各顆粒を重量比 1:1:1 で混合した試料について打錠速度の影響を比較して示したものである。粒度の整った試料の場合には、この程度の圧縮速度の範囲では有意な差は認められないが粒度が不整になると、その差が現われてくることになる。経時的な重量の変動は前記したものと同様な傾向を示す。

圧縮速度の影響は被圧縮物の流動性や粒度の均一性および充填機構を含めた打錠機の性能によって定まってくるものと考える。

II. ロータリー打錠機における錠剤重量の変動

実験の詳細については省略するが、3 本杵 (同一臼) 付ロータリー打錠機⁵⁾ を用いて錠剤重量のバラツキを調

Fig. 10. Effect of Compression Speed on Tablet Weight Variation

particle size: 20—35 mesh
punch size: 9 mm ϕ
(curvature: 10 mm R)

Key Compression speed
○ : 50 Tab./min.
● : 75

Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range ($\bar{R}$: mg/Tab.)	$\bar{R}/\bar{x}$ (%)
278.15	1.29	0.46
288.33	2.55	0.88

5) 畑鉄工所製 RT-No. 3A.

Fig. 11. Effect of Compression Speed on Tablet Weight Variation

particle size: mixture 15—20, 20—35, 35—70 mesh

punch size: 9 mm ϕ (curvature: 10 mm R)

Key	Compression speed	Average ($\bar{x}$: mg/Tab.)	Range (R : mg/Tab.)	$R/\bar{x}$ (%)
○	50 Tab./min	311.94	7.10	2.28
●	75	330.58	3.63	1.10

べると、杵臼間の錠剤重量に有意差が認められると同時に、同一臼内すなわち本杵の臼穴の位置によっても錠剤重量に有意差を生ずることが認められる。

異なる杵臼間の錠剤重量のバラツキは杵臼サイズのバラツキに起因している場合が多い。また同一臼内の臼穴の位置による錠剤重量のバラツキは充填機構の被圧縮物の流れに問題がある。

すなわちロータリー打錠機の場合、杵臼の管理を十分行ない杵臼のサイズを均一にすることがまず大切であり、できれば1本杵が望ましいが多本杵の場合には被圧縮物の充填機構を検討する必要がある。

近年直接打錠、高速打錠が要求されるようになり、被圧縮物の粒度やその均一性、流動性や成型性などがいっそう問題になると同時に、打錠機の充填機構や圧縮機構の研究が非常に重要になってくることは錠剤重量の変動という面から考察してもじゅうぶん予想できる。

総 括

錠剤重量のバラツキをできるだけ小さくするためには、杵臼の管理を十分行ない杵臼サイズを均一にすることがまず必要であり、被圧縮物は流動性のよい、圧縮杵の大きさに比較して十分小さく、かつ均一な粒度のものにすること、被圧縮物の物性にあった充填機構を採用し、精密かつ頑丈な高性能打錠機で打錠すること、また本実験からの知見ではないが当然のことながら実際上錠剤重量の変動の一大原因となる摩擦、Sticking, Chipping, Cappingなどを起こさないような処方および圧縮機構を合わせ検討すること、などが重要なポイントになる。

これらの事項に注意して設定した後は被圧縮物がホッパー中少なくとも $\frac{1}{2}$ 以上の充填状態にあるように補給しながら $\bar{X}$ -chart の管理限界線を有効に使って管理するとか、自動重量調節装置により自動的に管理してもよい。ただし打錠開始直後および打錠終了直前の錠剤は除去するか十分検査する必要がある。

また被圧縮物の物性および打錠機の性能の関係より打錠速度の限界をつかみできるだけ速く打錠することは時間経済上重要である。

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。