粉粒体の圧縮成型に関する研究 (第2報¹⁾) 混合圧縮, ならびに
多層圧縮における圧縮特性の推定式の提案²⁾別所貞雄, 富岡穂一^{3a)}, 伊藤四郎^{3b)}
中外製薬株式会社研究所,^{3a)} 東京工業大学工学部^{3b)}Studies on the Compression of Powder-like Materials. II.¹⁾ Proposal of a
Presumptive Equation for Compression Properties in a Mixture
and Multilayer Compression²⁾SADAO BESSHO, SUICHI TOMIOKA,^{3a)} and SHIRO ITO^{3b)}
Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{3a)} and
Faculty of Technology, Tokyo Institute of Technology^{3b)}

(Received October 24, 1967)

Single compression properties of several substances and their mixtures, and multi-layer compression properties were measured.

We propose a presumptive equation to express the compression properties of mixtures and multi-layer compressions,

$$N_b = \frac{\sum X_i \cdot N_{bi}}{\sum X_i}, \text{ where } N_b \text{ is } \frac{D^2 \rho S}{m} \text{ value when pressure is } P_i, X_i,$$

weight fraction in each component, N_{bi} , $\frac{D^2 \rho S}{m}$ value of each component in the same pressure P_i .

This equation seems to approximate the usual type of pharmaceutical tablet compression. The Balshin-type plot, $\log P=f(N_b)$, is the most convenient plot type for compression designs.

第1報では、従来の圧縮式を一般化し、圧縮設計を考慮した無次元数 $N_b = \frac{D^2 \rho S}{m}$ を導入することにより、粒度、圧縮速度などを考慮することが必要であるが、製剤上通常使用される範囲では、適当な充填量、および適当な剤型で1度圧縮特性を求めれば、同一種類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可能なることを装置、測定方法とともに詳細に報告した。

今回は、圧縮設計を行なううえに、最も必要となる混合圧縮、ならびに多層圧縮について実験を行ない、混合物、ならびに多層物の圧縮特性に関する推定式を得たので、その詳細を報告する。

実験の部

装置、実験方法および試料 第1報¹⁾に示した装置、実験方法、および試料(粒度 60—80 mesh)をそのまま採用した。

結果および考察

試料としては、製剤上使用頻度も高く、また物性にかかなりの相違を示すものを選択した。すなわち直接打錠法の基剤として用いられる微結晶セルローズ(アビセル)、キャッピングを起こしやすい L-アスコルビン酸、結晶

1) 第1報: 別所貞雄, 富岡穂一, 伊藤四郎, 薬誌, 88, 1495 (1968).

2) 日本薬学会第87年年会にて発表, 京都, 1967年4月.

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

Fig. 1. Compression Characteristic Curves of the Samples used

key substance (60—80 mesh)
 ○ Ca-citrate · 4H₂O
 ○ L-ascorbic acid
 ● micro crystal cellulose

Fig. 2. Effect of Packed Weights of a Mixture on Compression and Thickness

mixture, calcium citrate · 4H₂O-L-ascorbic acid (1:1)
 key total packed weight
 △ 100 mg
 ▲ 150 mg
 ○ 200 mg
 ● 300 mg

Fig. 3. Effect of Packed Weights of a Mixture on Compression, and Comparison with Single Substance Compression and Calculated Value

mixture, calcium citrate · 4H₂O-L-ascorbic acid (1:1)
 $\bar{\rho}$: averaged density of packed substance
 key total packed weight of a mixture
 △ 100 mg ▲ 150 mg ○ 200 mg ● 300 mg
 —○— Ca-citrate · 4H₂O alone
 —○— L-ascorbic acid alone
 - - - calculated value for a mixture compression

N_b 値は、被圧縮物の粒度がそろっていること、破壊強度が小さいこと、充填層の厚さが小さいことなど考慮する必要があるが、それぞれの成分の単独圧縮の場合の N_b 値の平均値に近似的には等しくなることがわかる。

すなわち重量比 1 対 1 の混合物の同じ圧縮圧力における N_b 値の推定式は (1) 式によって示される。

$$N_b = \frac{N_{b1} + N_{b2}}{2} \quad (1)$$

水を有し成型性のよいクエン酸カルシウム 4 水和物を用いた。Fig. 1 はこれらの試料の単独圧縮における圧縮特性を Balshin-type の plot で比較して示したものである。

圧縮特性にかなりの相違が認められるこれらの試料を用いて組合せ実験を行なった。

1. 混合圧縮における圧縮特性の推定式

Fig. 2 はクエン酸カルシウム 4 水和物と L-アスコルビン酸における重量比 1 対 1 の混合物について、充填量を変えた場合の上杵圧力と圧縮物の厚さとの関係を示したものである。Fig. 3 は圧縮物の厚さ S のかわりに、第 1 報で提案した無次元数 N_b を用いて整理したもので、被圧縮物が混合物の場合でも、充填量に無関係に、実験範囲内では、近似的に 1 つの曲線で示し得ることがわかる。ただし $\bar{\rho}$ は平均密度である。

また、それぞれの成分の単独圧縮の圧縮特性と比較すると、同じ圧縮圧力における混合圧縮の

N_{bi} : N_b value of each component in the same pressure, P_i

Fig. 4 はクエン酸カルシウム 4 水和物と L-アスコルビン酸の混合物について、混合重量比を種々変えて実験を行ない、混合重量比の影響を検討したものである。

この場合、同じ圧縮圧力における混合圧縮の N_b 値の推定値は、それぞれの成分の単独圧縮特性が既知であれば、近似的に (1) 式を拡大した (2) 式によって求められる。

$$N_b = \frac{X_1 N_{b1} + X_2 N_{b2}}{X_1 + X_2} \quad (2)$$

X_i : weight ratio or mixed weight in each component

Fig. 4 において計算値と実測値はかなりよく一致している。

Fig. 4. Effect of Weight Ratio of a Mixture on Compression

mixture, calcium citrate · 4H₂O-L-ascorbic acid total packed weight, 200 mg

key	mixed weight ratio Ca-citrate · 4H ₂ O-L-ascorbic acid
○	0 : 1
○	1 : 3
△	1 : 2
◆	1 : 1
▲	2 : 1
●	3 : 1
⊖	1 : 0
— · —	calculated value for each mixture compression

Fig. 5. Effect of Packed Weights of a Double Layer on Compression Pressure and Thickness

upper layer, calcium citrate · 4H₂O
lower layer, L-ascorbic acid
packed weight ratio=1 : 1

ただし第 1 報¹⁾で示したように、粉粒体の粒度、ならびに圧縮速度などにより、圧縮特性が若干変わるし、また混合物の場合、粒度分布が充填様式に著しく影響するので、これらがいかに影響するかは、今後の研究課題である。しかし被圧縮物の粒度が比較的そろっており、粒子の破壊強度が圧縮圧力に比較して小さく、また、充填層の厚さがあまり大きくないような製剤上通常用いられる範囲においては、およそ (2) 式の関係が成立すると考えても、さほど大きな間違いはないと考える。

2. 二層圧縮における圧縮特性の推定式

Fig. 5 は上層にクエン酸カルシウム 4 水和物、下層に L-アスコルビン酸を重量比 1 : 1 で充填した場合について、充填量を種々変えたときの upper 圧力と圧縮物の厚さとの関係を示したものである。Fig. 6 は圧縮物の厚さ S のかわりに無次元数 N_b を用いて整理したものである。また Fig. 7 は上層に L-アスコルビン酸下層にクエン酸カルシウム 4 水和物を重量比 1 : 1 で充填した場合について、充填量を種々変えて行なった実験結果を同じように整理したものである。

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つの曲線で示されることがわかる。またそれぞれの成分の単独圧縮の圧縮特性と比較すると、同じ圧縮圧力における層状圧縮の N_b 値も、混合圧縮の N_b 値と同様に近似的には、それぞれの成分の単独圧縮における N_b 値の平均値に等しくなる。したがって 2 層圧縮

Fig. 6. Effect of Packed Weights of a Double Layer on Compression

upper layer, calcium citrate · 4H₂O
lower layer, L-ascorbic acid
packed weight ratio, 1 : 1
total packed weight of a double layer

key
△ 100 mg
▲ 150 mg
○ 200 mg
● 300 mg
—○— Ca-citrate · 4H₂O alone
—○— L-ascorbic acid alone
--- calculated value for a double layer compression

Fig. 7. Effect of Packed Weights of a Double Layer on Compression

upper layer, calcium citrate · 4H₂O
lower layer, L-ascorbic acid
packed weight ratio, 1 : 1
total packed weight of a double layer

key
△ 100 mg
▲ 150 mg
○ 200 mg
● 300 mg
—○— Ca-citrate · 4H₂O alone
—○— L-ascorbic acid alone
--- calculated value for a double layer compression

における圧縮特性の推定式も、製剤上通常用いられる範囲においては混合圧縮の場合と同様に近似的には (2) 式によって行なうことが可能と考える。

しかし層状圧縮の場合、圧縮方向の圧力伝達の影響が圧縮特性に現われるであろうことは、Fig. 8 のように重量比 1 対 1 の二層圧縮における単純模型を考えても理解できる。

Fig. 8. A Simple Model for Compression Characteristic Curve in Double Layer Compression

すなわち圧縮圧力 p_a が加えられても、上層による圧力損失 Δp を生じ、下層には p_b しか加わらないとすると、圧縮圧力 p_a のときの上層物質の N_b 値は a 、下層物質の N_b 値は b となる。したがって $p=p_a$ における二層圧縮の N_b 値の推定値は $N = \frac{a+b}{2}$ となり、混合圧縮における N_b の推定値 $N = \frac{a+c}{2}$ とは若干ことなる。また、それぞれの成分の圧縮特性が直線的でなく勾配の差が大きい場合とか、圧力損失の差が大きい場合には積層順が、層状圧縮の圧縮特性に差を生じるに違いない。

しかし製剤上通常用いられる範囲においては、圧縮層の厚さは比較的薄く、圧力損失が比較的小さいことが、混合圧縮、ならびに 2 層圧縮の圧縮特性の推定式も近似的には同じ (2) 式で表わせる原因と考える。

ただし層状圧縮においては、明らかにそれぞれの層の圧力損失が、次層の圧縮に影響することは、圧縮物の硬度の点からも十分考慮しなければならない。

Fig. 9. Several Compression in Linear Type (Ca Citrate · 4H₂O) and Non-linear Type (Micro-Crystal-Cellulose) Substance

total packed weight, 200 mg weight ratio, 1 : 1
 key packed type
 ● citrate (U)-cellulose (L)
 ○ cellulose (U)-citrate (L)
 ● mixture
 —○— Ca-citrate · 4H₂O alone
 —○— micro-crystal-cellulose alone
 - - - calculated value for each packed type compression

Fig. 10. Several Compression in Linear Type (L-Ascorbic Acid) and Non-linear Type (Micro-Crystal-Cellulose) Substance

total packed weight, 200 mg weight ratio, 1 : 1
 key packed type
 ● VC (U)-cellulose (L)
 ○ cellulose (U)-VC (L)
 ● mixture
 —○— micro-crystal-cellulose alone
 —○— L-ascorbic acid alone
 - - - calculated value for each packed type compression

Fig. 9 はクエン酸カルシウム 4 水和物, および微結晶セルローズを用いて行なった混合圧縮ならびに 2 層圧縮における実験結果を示したものであり, Fig. 10 は L-アスコルビン酸と微結晶セルローズを用いて同じように行なった実験結果を示したものである。

いずれの場合も (2) 式により推定した圧縮特性と実験値はかなりよく一致している。また被圧縮物が Balshin の圧縮式に適合するか否かにかかわらず, 圧縮特性の推定が可能であることを示している。

3. 多成分系の混合圧縮, ならびに多層圧縮における圧縮特性の推定式

2 成分系に関する各種圧縮における圧縮特性の推定式, (2) 式を多成分系の場合に拡大して考えると (3) 式が得られる。

$$\ln P = P_i, \quad N_b = \frac{\sum X_i \cdot N_{bi}}{\sum X_i} \quad (3)$$

Fig. 11 はクエン酸カルシウム 4 水和物, L-アスコルビン酸, および微結晶セルローズを用いた 3 成分系の重量比 1 : 1 : 1 における混合圧縮, ならびに各種多層圧縮に関して (3) 式の適合性を検討したものである。いずれの場合も (3) 式により推定した圧縮特性と実験値はかなりよく一致している。したがって多成分系の圧縮の場合でも, 各成分の圧縮特性が既知であ

Fig. 11. Comparison of Single Compression and Several Three Component Compression and Calculated Value

total weight, 210 mg weight ratio, 1 : 1 : 1
 key substance and packed type
 —○— L-ascorbic acid (alone)
 —○— Ca-citrate · 4H₂O (alone)
 —○— micro-crystal-cellulose (alone)

Upper layer	Center layer	Lower layer	Upper layer	Center layer	Lower layer
○ Cit.	M.C.	VC	△ VC	M.C.	Cit.
● M.C.	Cit.	VC	▲ M.C.	VC	Cit.
● VC.	Cit.	M.C.	◇ Cit.	VC	M.C.
● mixture (Cit., M., VC, -1 : 1 : 1)					
- - - calculated value for each packed type compression					

れば、(3) 式を用いて各種の圧縮における圧縮特性の推定は近似的に可能と考える。特に製剤上通常用いられる範囲においては、圧縮層の厚さも比較的薄く、また粒子の破壊強度も比較的小さいので、圧縮速度の影響を考慮することは若干必要であるけれども大きな誤りはないと考える。

また混合圧縮ならびに多層圧縮における圧縮特性の近似的推定式として (4) 式、

$$\ln N_b = N_{bi}, \quad P = \frac{\sum X_i P_i}{\sum X_i} \quad (4)$$

P_i : pressure of each component in the same N_b value, N_{bi}

も考えられる。しかし圧縮過程中においては各成分に加わる圧縮圧力はほぼ等しいこと、および多層圧縮の場合を考えると各成分の圧縮特性からも明らかのように、同じ圧縮圧力下において各成分層の N_b 値はかなり異なっていることを考慮すると、各種の圧縮における圧縮特性の推定式としては、同じ圧縮圧力下における各成分の N_b 値を用いて推定する (3) 式の方が (4) 式を用いるより合理的である。実際 (3) 式の方が前述のように、実験値とよく一致する。したがって圧縮設計を考慮すると (3) 式と (4) 式の比較からも明らかのように、第 1 報¹⁾ で詳述した Kawakita type の plot や Athy-Konopicky type の plot を行なうより、Balshin type の plot すなわち Fig. 11 のように $\log p = f(N_b)$ を用いる方が図上設計が容易に行なえるので便利である。また希望する圧縮特性を有するための配合物の選択、ならびに配合量の推定も (3) 式を用いることにより近似的に可能と考える。

総 括

被圧縮物が比較的粒度がそろっており、破壊強度が圧縮圧力に比較して小さく、充填層の厚さがあまり大きくないような製剤上通常用いられる範囲では、混合圧縮ならびに多層圧縮における圧縮特性の推定は従来の圧縮式に適合するか否かにかかわらず各成分の圧縮特性が既知であれば、(3) 式を用いて近似的には可能である。また逆に希望する圧縮特性を有するような配合物の選択、ならびに配合量の推定も近似的には可能である。しかし多くの物質の中には、たとえば滑沢効果のある物質のように、圧縮性の点で加性性が成立しない場合も予想されるが、これはまた別の研究課題である。また混合物の圧縮特性が既知であれば、これを 1 つの組合せ特性として (3) 式において取扱うこともできる。

また圧縮特性について図上設計を行なうには Balshin type の plot が (3) 式からも明らかのように特に便利である。

圧縮設計を行なう場合、圧力伝達に関する要素を考慮しなければならないが、圧力伝達に関しては次報にゆずる。

謝辞 終りに終始御懇篤なる御指導、御鞭撻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。