粉体の圧縮成形に関する研究 (第3報¹⁾) 粉体の圧縮機構についての考察 その2安茂寿夫, 成富正温, 小野弘二, 浅野正道
大正製薬株式会社研究部²⁾Studies on Compression of Powders. III.¹⁾ Discussion on Compression
Process of Powders. (2)TOSHIO ANMO, MASAHARU NARITOMI, HIROJI ONO, and MASAMICHI ASANO
Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received August 13, 1968)

In the present report, relaxation rate constant k , which is the reciprocal of relaxation time, has been evaluated in order to investigate the compression mechanism of powder. Microcrystalline cellulose powder obtained by crushing the tablet compressed at the pressure 3000 kg/cm² is used as sample (SA) in the experiment.

The hardness of SA tablet is lower than that of the tablet of microcrystalline cellulose (A) without any treatment at the same compression pressure.

In order to explain the above difference the relaxation rate constant k of SA to the applied pressure was discussed in comparison with the case of A.

As the results, it is revealed that the plastic property disappears in the pressure range of 500 to 1200 kg/cm² and that the structure-fixed state which was introduced in the previous report is rather unstable in the pressure range of 1200 to 2200 kg/cm².

The SA rate constant k remains at low value in the pressure range of 2200 to 2800 kg/cm², where the decrease of hardness seems to be due to strain recovery.

It is that displacement, relative density and hardness are governed by the rate constant k . This result is consistent with that of the previous report.

従来, ある種の粉体はスラッグ打錠によって原粉体よりもその成形性が向上するが, 他方, ある種の粉体では劣化するということが経験的に知られていた. 本報では, 微結晶セルローズのスラッグ打錠を行ない, 圧縮時の応力緩和現象を手掛りとして, 前報に述べた粉末微結晶セルローズの打錠結果と比較検討し若干の知見を得た.

実 験 の 部

1. 応力緩和実験 1-1. 実験装置——圧縮: テンシロン圧縮材料試験機 UTM-1 (5000 型, 東洋測器製), 荷重検出: 圧縮用ロードセル 5000 kg (東洋測器製).

1-2. 試料の調製——(1) 微結晶セルローズ粉末 (以下 A と称す) を単発打錠機により 3000 kg/cm² で一度打錠し, 得られた錠剤を粉碎して試料 (以下 SA と称す) とした.

(2) 水分調整: 第1報³⁾ に準じて行なった.

(3) 粒度: 270—400 メッシュ (タイラー社規格篩).

1-3. 実験条件——(1) 杵および臼の設定: 前報と同様に設定した (臼面積 1 cm²).

(2) 圧縮速度: 50 mm/min, 圧力範囲: 100—4000 kg/cm², その間 14 段階に圧力を変化させて応力緩和を測定した.

(3) 加圧後 120 sec 間の応力緩和曲線をペン書きオシログラフで記録した.

(4) 充填粉体量を 4 段階 (400, 300, 200, 150 mg) にとり, それぞれの緩和曲線を記録した.

(5) 測定装置, ロードセルなどの機械的歪みに基づく誤差を除くためブランク実験を行ない, 上記の緩和曲線を補正した. そして第1報³⁾ の手法にしたがい, 粉体自身の緩和曲線を求めた.

2. 圧縮実験 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上面に接した直後から最高圧に達するまで杵圧力を上記オシログラフに記録し, 上杵変位と圧力の関係を求め, 圧縮曲

1) 第2報: 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, 薬誌, 88, 857 (1968).

2) Location; 3-chome, Takada, Toshima-ku, Tokyo.

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

Fig. 1. Relationship between the Thickness (H) and the Hardness of the Tablets under the Maximum Applied Pressure 2000 kg/cm^2

H_a indicates the hardness of the tablet with the thickness of 0.25 cm .

sample: SA

実験結果

1. 粒子の形状 A と SA の顕微鏡写真を Fig. 2 に示す。A の粒子表面には突起があるのに対して、SA の粒子は比較的丸く滑らかである。

sample A

sample SA

Fig. 2. Samples used in the Experiment

sample SA: microcrystalline cellulose particles obtained by crushing the tablet compressed at pressure 3000 kg/cm^2

sample A: microcrystalline cellulose particles without any pretreatment

2. 打錠圧力と錠剤強度 2-1. 試料 A と SA とをそれぞれ単発打錠機で打錠し、得られた錠剤の強度を比較すると、Fig. 3 のようになる。微結晶セルローズに一度打錠、粉碎という履歴を与えると、成形強度が劣化することがわかる。

2-2. 圧縮試験機にて圧縮成形した A と SA の錠剤強度を比較すると Fig. 4 のとおりで、Fig. 3 と同様の傾向がある。Fig. 4 によると 500 kg/cm^2 付近から A と SA の錠剤強度に明瞭な差があらわれてくることがわかる。

3. 緩和弾性率 E_2 の圧力依存性 荷重時間 120 sec で測定した SA および A の緩和弾性率 E_2 と圧縮圧力との関係を Fig. 5 に示す。 $100\text{--}2000 \text{ kg/cm}^2$ の圧力範囲において、A が 1 つの極大部をもつに対して、SA は 500 および 1500 kg/cm^2 に 2 つの極大部をもっている。さらに、 $2000\text{--}3000 \text{ kg/cm}^2$ の圧力範囲で A の E_2 値が不安定で極大、極小を繰り返すのに対して、SA は非常に低い値を保つ。前報で述べた圧縮過程での充填期および構造固定期の考え方から見た場合、第 1 の充填期が終り構造固定期に入る圧力 (約 500 kg/cm^2) までは両者に明瞭な差はないが、構造固定期に入ると明瞭な差があらわれてくる。

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UNK実験により補正を行なった。

3. 錠剤強度測定 3-1. 前記圧縮条件にて圧縮速度 50 mm/min で圧縮したあと直ちに抜圧して得た錠剤について以下の方法で強度を測定した。すなわち、錠剤の側面より圧縮速度 50 mm/min で加圧し、錠剤を破壊するに要する圧力を前記ロードセルを用いて記録した。錠剤の厚さは初期充填量および打錠圧力の違いにより異なる。そのため打錠圧力一定の錠剤について厚さと強度との関係を調べた。その例として、加圧力 2000 kg/cm^2 で得た錠剤の厚さと強度との関係を Fig. 1 に示す。最小二乗法により直線を求め、錠剤の厚さ 0.25 cm での強度を強度の代表値 H_a とした。実験圧力範囲において、直線からの強度のバラツキは $\pm 4.5 \text{ kg}$ であった。

3-2. 単発打錠機にて得た錠剤 (厚さ 0.2 cm) の強度はモンサント硬度計を用いて測定した。ただし、この場合も錠剤の側面より加圧した。

4. 粉体の比重測定 4-1. 粉体の真比重——ベックマン空気比較式比重計で測定した。

4-2. 粉体の嵩比重——蔵持科学機器 K.K. の嵩測定器で測定した。

4-3. 充填率——真比重 ρ_0 に対する見掛け比重 ρ の比 ρ/ρ_0 で表わした。

Fig. 3. Relationship between the Hardness of the Tablet and the Applied Pressure, resulted from a Single Punch Tabletting Machine

○: sample SA
●: sample A

Fig. 4. Relationship between the Representative Value (H_a) of the Hardness and the Applied Pressure (P)

The representative value of the hardness, H_a , is obtained by the method illustrated in Fig. 1.

○: sample SA
●: sample A

Fig. 5. Relationship between the Relaxation Modulus (E_2) and the Maximum Applied Pressure (P)

○: sample SA
●: sample A

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

t: loading time (sec), sample; SA

4. 各圧力下での緩和量の経時変化 各圧力下における SA の粉体自身の緩和量の経時変化を Fig. 6 に示す。1500 kg/cm² 付近の極大は測定時間を短縮するにしたがって消失してゆくことがわかる。

5. 緩和速度定数 k の圧力依存性 第1報にて圧力 1370 kg/cm² の条件で得た緩和時間 τ_p は、緩和量の対数 ($\ln E$) と時間 (t) の関係を最小二乗法により平均化して取扱ったため、20 sec 程度の比較的大きな値となったが、今回種々の圧力条件下で $\ln E-t$ の関係を解析してみると、Fig. 7 に示すように一般に 5 sec 付近に折点をもつ2つの直線 I, II が得られた。

応力緩和は直線 I に相当する初期緩和と直線 II に相当する後期緩和よりなる。粉体の圧縮時におけるレオジカルな挙動を解析するには、長時間後の緩和弾性率 E_2 を比較するよりは 0 sec 付近での緩和速度を比較するの

Fig. 7. Variation of $\log E$ with Time

The initial slope (I) gives the relaxation rate constant k .

が適切である。緩和曲線の接線の勾配 $(-dE/dt)_{t \rightarrow 0}$ から緩和速度を求めるのは精度が悪いので、直線 I の勾配 $(-d \ln E/dt)_{t \rightarrow 0}$ すなわち $1/\tau_{p1}$ を求め、これを緩和速度定数とした。この緩和速度定数 k を各圧縮圧力に対してプロットしたのが Fig. 8 である。

緩和速度定数 k が大きいことは、緩和の進行が速く、粘性流動が短時間で起りやすいことを意味する。Fig. 8 の緩和速度定数 k の分布は、A および SA の両者ともそれぞれの緩和弾性率 E_2 の分布 (Fig. 5) に近似している。約 500 kg/cm^2 まで A, SA とも k は急激に増大する。これは前報で述べた充填期に相当する。 $500\text{--}1500 \text{ kg/cm}^2$ の圧力範囲で k は減少し始めるが、この部分で A と SA の間に明瞭な差異があらわれる。SA の k は 500 kg/cm^2 における極大値から直ちに低下し始めるが、A は 1200 kg/cm^2 まではほぼ同じ水準を維持するが、 1200 kg/cm^2 を越えると SA よりもさらに急激に減少する。 $2000\text{--}3000 \text{ kg/cm}^2$ の圧力下では、A の k はふたたび大きくなるが、SA では低い値を保っている。

500 kg/cm^2 まで、SA の k と E_2 は同じ傾向で増加する。しかし、 $500\text{--}2000 \text{ kg/cm}^2$ の範囲では両者間に差があらわれる。 E_2 の分布で見られる 1500 kg/cm^2 付近の極大が k の分布で消失しているのは、この極大部分の緩和が遅いからである。

6. 圧縮曲線の比較 試料 400 mg を充填し、圧縮した場合の A と AS の圧力 p 対変位 x の関係を Fig. 9 に示す。

前報での A と同様に、SA の場合も $\log P$ 対 x の関係において、実験範囲内では充填量に無関係に同一圧力

Fig. 9. Relationship between the Displacement (x) and the Applied Pressure (P)

sample weight: 400 mg

Fig. 8. Relationship between the Relaxation Rate Constant (k) and the Maximum Applied Pressure (P)

—○—: sample SA
—●—: sample A

Fig. 10. Relationship between the Displacement (x) and the Applied Pressure (P) greater than 1000 kg/cm^2

—○—: sample SA
—●—: sample A

部位に圧縮性の変化点, すなわち折点が認められた. Fig. 9 からわかるように SA は, 低圧部 (約 1000 kg/cm^2) での変位量が A より小さい. Fig. 10 は圧力 1000 kg/cm^2 以上での圧力対変位の関係を示したものであるが, SA は A に比して折点の数が少ない.

7. 各圧力における充填率 A および SA の真比重 ρ_0 は両者とも 1.545 であり, 嵩比重はそれぞれ 0.297, 0.383 である. これを圧縮した場合の充填率を Fig. 11 に示す.

Fig. 11 によると, 約 800 kg/cm^2 以下の低圧力下では SA の方が充填性はよい. しかし 800 kg/cm^2 を越えると A の充填率が SA を上回る. A は $1800\text{--}2000 \text{ kg/cm}^2$ の間で充填率が急激に上昇したあと平衡状態になる. SA は $2800\text{--}3000 \text{ kg/cm}^2$ の間で上昇を示し, そのあと平衡状態になる. A および SA の充填率の急激な上昇を示す変化点の圧力は, Fig. 5 の緩和弾性率 E_2 および Fig. 8 の緩和速度定数 k の各分布にあらわれる上昇部分の圧力によく対応している.

8. 各圧力に対する緩和速度定数 k と変位 x の関係 Fig. 12, 13 は $\log P$ を共通の横軸とし, 緩和速度

Fig. 11. Relationship between the Relative Density (ρ/ρ_0) and the Applied Pressure (P)

—○—: sample SA
—●—: sample A

Fig. 13. Relationship between the Relaxation Rate Constant k and the Transition of Displacement, to the Applied Pressure

sample: A

Fig. 12. Relationship between the Relaxation Rate Constant k and the Transition of Displacement, to the Applied Pressure

sample: SA

Fig. 14. Relationship of the Relaxation Rate Constant, the Representative Value of Hardness and the Relative Density for the Tablet, to the Applied Pressure

sample: SA
—○—: relaxation rate constant
—●—: relative density
—□—: representative value of hardness

定数 k および変位 x を縦軸にプロットしたものである。前報で緩和弾性率 E_2 と変位 x について述べた関係が E_2 を k に変えても一般に成立する。すなわち dx/dp 大なる領域は k が増加する領域に相当し、 dx/dp の小さい領域は k が減少する領域に相当し、しかも dx/dp の変化する折点の交互の繰り返しが k の極大極小の繰り返しによく対応している。

9. 各圧力下での緩和速度定数と錠剤強度および充填率との関係 SA について各圧力下での緩和速度定数 k と錠剤強度 H_a および充填率 ρ/ρ_0 の関係を Fig. 14 に示す。

前報で緩和弾性率 E_2 を中心に論じたと同様の関係が E_2 を k に置き換えても認められる。 $dk/dp < 0$ なる領域は前報で述べた構造固定期に一致し、ここでは錠剤強度が上昇する。 $dk/dp > 0$ なる領域は充填期で、充填率の上昇が著しい。ただし SA については、 k が低い値を持続する 2200—2800 kg/cm² の範囲で錠剤強度が劣化する現象と、2800—3000 kg/cm² における k の上昇部分で充填率と錠剤強度がともに上昇する現象が特徴的である。

考 察

前報までに扱った粉体（微結晶セルロース、澱粉、乳糖、アルミナ）では、緩和測定時間を短縮した場合も緩和量分布は同一圧力部位に極大、極小を示した。しかし今回の SA については、緩和測定時間を短縮すると緩和量分布における 1500 kg/cm² の極大が消失した。このことは、1500 kg/cm² の負荷重において応力緩和がゆるやかに進行すること、換言すれば、初期の緩和速度が小さいことを意味している。

SA の緩和量分布における 1500 kg/cm² の極大に対応する対数圧力対変位曲線、充填率、錠剤強度の変化は観察されなかった。このことから粉体の圧縮にさいしては、長時間後の緩和の大小よりも緩和開始直後の初期緩和速度の重要性が明らかである。本報では粉体自身の緩和曲線から初期の緩和速度定数 k （緩和時間 τ_{p1} の逆数）を求めて、圧縮圧力に対する分布を描いた。SA と A とでは、500—1800 kg/cm² の間で錠剤強度に大きな差が出てくるが、 k の分布をみてもこの部分に差が認められる。A は 500 kg/cm² で構造固定期に入ったあと、粒子自身の塑性変形に起因する粘性成分があるため、 k は 1200 kg/cm² 付近まではほぼ同じ水準を維持している。この間に粒子間の密着部位が増し、緊密な圧密構造が出現したあと、 k が急激に低下すると考えられる。これが打錠時のいわゆる“しまり”といわれる現象であろう。SA は 500 kg/cm² までの充填期においては、 k の値も充填率も A より大きい。しかし 500 kg/cm² を越えて構造固定期に入ると k は直ちに低下し、充填率も A を下まわるようになる。800 kg/cm² 以下の低圧力で SA の方が充填率が高いのは、SA の粒子が丸く滑らかなため、その嵩比重すなわち加圧前の充填率が A より大なることと、加圧開始直後から約 800 kg/cm² までの圧力範囲での充填構造が粒子の滑らかさのため変化しやすいことより説明しうる。また SA の k が A のそれよりもこの圧力範囲で大きいことも同時に SA の充填構造の変化しやすさから説明し得る。圧力が 500 kg/cm² を越えると SA、A とともに構造固定期に入る。このときの圧粉体は内部に空隙を残してスケルトン構造をとっているものと考えられる。充填率は、充填期では主として充填構造の変化に支配されて変化し、構造固定期では、主として粒子自身の塑性変形に支配されて変化するであろう。SA は 3000 kg/cm² の圧力を一度経験したことにより、粒子自身が塑性的性質を失っているため粒子自身の塑性変形に基づく空隙の充填がさまたげられるが、これに反し A は 500 kg/cm² で構造が固定しても粒子自身が塑性的性質を残しているため粒子自身の変形が起りやすく、構造固定下においても約 1200 kg/cm² までは比較的充填率が高まりやすい。

A の 1200—1800 kg/cm² の k の急激な低下に比較すると、SA の k は 500 kg/cm² から直ちに低下するもののその傾きはゆるやかである。これは、この範囲での SA の構造の固定が完全でなく若干の崩れを伴っているためと考える。A および SA の緩和速度定数、対数圧力対変位曲線、充填率、錠剤強度の間には、前報で緩和量 E_2 を中心に述べたと同様の関係が一般的に成立した。ただし、SA について初めてみられた低緩和の持続する圧力範囲（2200—2800 kg/cm²）では錠剤強度の劣化が著しかった。これは A に比し、粘性的性質の欠除による弾性回復のための歪が特に著しいからであろう。さらに 2800—3000 kg/cm² において、速度定数、充填率、錠剤強度がともに上昇しているが、これは最初 3000 kg/cm² で圧縮した粉体 SA がこの圧力で初めて塑性的性質をあらわした部分として説明できる。3000 kg/cm² 以上の圧力では、緩和弾性率、緩和速度定数、対数圧力対変位曲線の勾配、充填率において A および SA のとる値はほとんど等しい。以上の理由により、3000 kg/cm² 以上の圧力ではスラッグ処理による効果は失われ、両者のもつ物性はほぼ等しくなると考える。

謝辞 本研究に対し御鞭撻をいただいた京都大学薬学部掛見喜一郎教授、懇切な御指導をいただいた岡田寿太郎教授に深謝いたします。