錠剤の衝撃強度に関する研究 (第2報¹⁾) 衝撃衝突強度

諏訪 要

第一製薬株式会社研究所製剤研究センター²⁾Studies on Impact Strength of Tablets. II.¹⁾ Impact Collision Strength of Tablets

KANAME SUWA

Pharmaceutical Formulation Research Center, Research
Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received August 2, 1977)

In order to estimate the impact collision strength of tablets reasonably, impact tests of half-cut tablets were carried out under various loading conditions, and $\hat{G}_{50}$ (estimated collision impact acceleration for 50% tablet breaking) values were obtained. Tablet falling tests were also carried out as a practical test, and a mean of falling times for 50% tablet breaking (MTBF) was obtained through the Weibull analysis. With $\hat{G}_{50}$ and MTBF, the impact collision strength of tablets was discussed. From the results of these experiments, the following conclusions were obtained.

- 1) The true impact collision strength of tablets was estimated by the impact tests of half-cut tablets under the loading conditions.
- 2) A good linear relation was found between logarithm of MTBF and $\hat{G}_{50}$, which indicated that $\hat{G}_{50}$ was a suitable estimation index for the impact collision strength of tablets.
- 3) The impact collision strength of sugar-coated tablets depended mainly on their surface fragility of sugar layer and its values were quite different from those of the static compression breaking strength, i.e., hardness. The greatest values of $\hat{G}_{50}$ were generally found in the protective-coated tablets.

Keywords—impact strength of tablets; hardness; impact acceleration; impact force; tablet falling test; impact collision strength; Weibull analysis

錠剤の受ける衝撃は荷重負荷のもとでの圧縮衝撃と衝突による衝突衝撃とに大きく分けることができる。錠剤が製品として流通過程で受ける衝撃あるいは製造工程で移送中に受ける衝撃などは前者に属し、一方、製造工程における空気輸送中の衝撃や瓶への充填時に受ける衝撃は後者に属する。圧縮衝撃のうち、圧裂および曲げの衝撃に対する錠剤強度については前報¹⁾で報告した。一方、衝突衝撃による破錠の機構は圧縮衝撃の場合と異なり、衝突部での応力集中によるものと考えることができ、とくに糖衣錠では、ひび割れ、かけなどの糖層の脆性破錠が衝突衝撃によりしばしば発生する。従来から、錠剤の衝撃衝突強度評価の一例として摩損度試験³⁾があるが、この試験での衝撃値は小さく、衝撃衝突強度の適切な評価とはなり得ない。また、この方法はあくまで実用試験の域を出ず、力学的な考察に堪えるものではない。なお、衝撃体を成型物に打ち当て、成型物のかたさを評価した例もあるが、⁴⁾錠剤についての衝突破錠の研究はきわめて少ない。

本報では、衝突衝撃における破錠は衝突部での衝撃によるものであると考え、錠剤の衝突部での破錠について検討を行った。すなわち、錠剤を直径を含む平面で切断して半裁錠とし、錠剤曲面を振子式衝撃試験機の衝撃面に接触させて衝撃を加えるとき、衝撃応力は錠剤曲面衝突部が十分に大きく、衝突部の破錠現象が見られる。したがって、この条件での衝撃試験によって錠剤の50%破錠衝突衝撃推定値 $\hat{G}_{50}$ を求め、考察した。

また、実用試験として、錠剤の自由落下試験を行い、落下回数(衝撃履歴)と累積破錠率(%)との関係を

1) 第1報: 諏訪 要, 薬誌, 98, 563 (1978).

2) Location: Narihira, Sumida-ku, Tokyo.

3) E.G.E. Shafer, E.G. Wollish, C.E. Engel, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 114 (1956).

4) E.N. Hiestand, J.M. Bane, Jr., E.P. Strzelinski, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 758 (1971).

5) 真壁 肇, “ワイブル確率紙の使い方,” 第1版—日本規格協会, 東京, 1970.

Weibull 解析し,⁵⁾ 平均破錠落下回数 MTBF を衝撃衝突強度の尺度として, $\hat{G}_{50}$ と比較検討した.

実 験 の 部

試料錠 第 1 報に報告した処方¹⁾の顆粒を用いて, 直径 8 mm, 曲率半径の 6.5 mm 糖衣 R 型杵で見掛け密度の異なる 2 種類の素錠を製し, さらに常法によるパンコーティングでプロテクティブコーティングおよび糖衣を施した. それぞれの素錠, プロテクティブコーティング錠および糖衣錠を試料錠とした.

プロテクティブコーティング液, 糖衣下掛け液および糖衣シロップの処方を Table I に示し, また, 試料錠の諸特性を Table II に示した.

衝撃試験では, 試料錠をさらに金属鋸で直径を含む平面で切断して半裁錠とし, 切断面を紙やすりで滑らかにして試験に用いた.

実験方法

衝撃試験 第 1 報に報告した振子式衝撃試験機および衝撃値 (G) 計測システムを使用した.

Fig. 1 に示すごとく, 半裁錠および荷重を衝撃試験機の衝撃振子に載せ, 粘着テープで軽く固定したのちアクリルパイプで添え, さらに, アクリルパイプを試料ホルダーのネジで押えて衝撃試験を行った.

荷重および衝撃値 G をじょじょに大きくし, 破錠が生じ始める前後の条件では, 各 10 錠の試験を繰返し行った. 各衝撃値における破錠率 (%) をグラフにプロットし, グラフから半裁錠の 50% 破錠衝撃値 G_{50} を作図により求めた. 破錠の判定は, 素錠およびプロテクティブコーティング錠では衝突部からの亀裂により, また, 糖衣錠では衝突部でのひび割れ, かけなどの脆性破損により行った.

落下試験 内径 7 cm, 長さ 1.5 m のポリ塩化ビニルパイプを厚さ 9 mm のステンレス板上に垂直におき, 上部から錠剤を自由落下させた.

1 回の試験として, 試料錠 10 錠をとり, 1.5 m の高さから試料錠を自由落下させ, 落下ごとに破錠した錠剤を取り除き繰返し落下試験を行い, 落下回数と累積破錠率 (%) との関係 Weibull 確率紙にプロットした. 形の

Fig. 1. Sample Status for Impact Tests

1: impact hammer, 2: adhesive tape, 3: pipe, T: sample, W: weight.

TABLE I. Formulation of Coating Solutions

Protective coating Ingredients	g	Undercoating Ingredients	g	Sugar coating Ingredients	g
Talc	50	Sucrose	400	Sucrose	650
Hydroxypropylcellulose	50	Talc	120	Water	350
Ethylalcohol	900	Acacia	30		
		CaCO ₃ prec.	200		
		Water	250		

TABLE II. Characteristics of Sample Tablets

Sample tablets		Weight ^{a)} (mg)		Thickness ^{a)} (mm)		Hardness ^{a)} (kg)	
		$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ	$\bar{x}$	σ
Tablet F	Core tablets	182.6	2.40	3.91	0.01	3.56	0.30
	Protective-coated tablets	189.6	1.86	3.94	0.02	3.66	0.38
	Sugar-coated tablets	374.0	3.66	4.97	0.03	5.79	0.25
Tablet G	Core tablets	182.4	1.40	3.76	0.02	4.80	0.30
	Protective-coated tablets	185.6	1.34	3.80	0.02	5.06	0.35
	Sugar-coated tablets	373.4	3.88	4.83	0.03	7.28	0.39

a) Measurement: 20 tablets.

パラメータ m と平均破錠落下回数 MTBF をグラフから作図により求めた.⁵⁾

硬度 第 1 報と同様に Schleuniger の硬度計で各 20 錠の測定を行い、その平均値を硬度とした。

結 果 と 考 察

衝撃試験結果および 50% 破錠衝突衝撃推定値 $\hat{G}_{50}$ の算出

振子式衝撃試験機で加え得る最大衝撃値は約 3000 G で、一般に錠剤の破錠衝撃値はそれよりも大きく、衝撃試験機で無荷重の状態では破錠衝撃値を測定することは不可能である。そこで本法では、錠剤を直径を含む平面で切断し、その切断平面部を上にして荷重を載せ、錠剤曲面を衝撃面に接触させて衝撃試験を行うこととした。その

とき、破錠は錠剤曲面衝突部からのみ生じる。この現象は衝突部での衝撃破錠とみなせるので、この試験より衝撃衝突強度の推定を行った。

Fig. 1 に示すごとく、試料錠を直径を含む平面で切断し、その切断平面部 A_w を上にして荷重 W を載せ、錠剤曲面 A_H を衝撃振子に接触せしめて衝撃を加えるとき、試料系の衝撃力 F は (1) 式で示すことができる。¹⁾

$$F = (W_{T1/2} + W_w) G \quad (1)$$

ただし、 $W_{T1/2}$: 半裁錠の重量、 W_w : 荷重の重量
衝撃力 F を半裁錠の切断平面部 A_w と錠剤曲面衝突部 A_H とで考えると、 $A_w \gg A_H$ であるため、破錠は A_H における衝撃応力に支配される。したがって、荷重 W および衝撃値 G を変えた衝撃試験から半裁錠の 50% 破錠衝撃値 G_{50} を求めた。つぎにこれから荷重が残余の錠剤重量 ($W_{T1/2}$) に相当するとき錠剤自体の衝撃衝突強度となるという考えのもとで、50% 破錠衝突衝撃推定値 $\hat{G}_{50}$ を (2) 式により求めた。

Fig. 2. Results of Impact Tests

-----, tablet F; —, tablet G; W, weight (g).

Fig. 3. Relationship between Falling Times and Cumulative Breaking Rate on the Weibull Probability Paper

○, core tablets; △, protective-coated tablets; ●, sugar-coated tablets; -----, tablet F; —, tablet G.

Fig. 4. Relationship between Estimated Acceleration for 50% Tablets Breaking ($\hat{G}_{50}$) and Falling Times for 50% Tablets Breaking (MTBF)

○, core tablets; △, protective-coated tablets; ●, sugar-coated tablets.

Fig. 5. Relationship between Hardness and Estimated Acceleration for 50 % Tablets Breaking ($\hat{G}_{50}$)

○, core tablets;
 △, protective-coated tablets;
 ●, sugar-coated tablets;
 -----, tablet F; —, tablet G.

Fig. 6. Relationship between Hardness and Falling Times for 50 % Tablets Breaking (MTBF)

○, core tablets;
 △, protective-coated tablets;
 ●, sugar-coated tablets;
 -----, tablet F, —, tablet G.

TABLE III. Calculated Data of F_{50} and $\hat{G}_{50}$ of the Sample Tablets

	Weight (g)	G_{50} (G)	F_{50} (kg)	Mean of F_{50} (kg)	$\hat{G}_{50}$ (G)
Tablet F					
Core tablets	2	1120	2.34	2.35	13000
	3	820	2.53		
	4	600	2.45		
	5	410	2.09		
Protective-coated tablets	3	1380	4.26	3.92	20000
	4	900	3.68		
	5	750	3.82		
Sugar-coated tablets	3	1200	3.83	4.01	13000
	5	790	4.10		
	7	550	3.95		
	9	450	4.14		
Tablet G					
Core tablets	2	1800	3.76	3.65	20000
	3	1250	3.86		
	4	900	3.68		
	5	650	3.31		
Protective-coated tablets	3	1800	5.56	5.78	31000
	4	1450	5.93		
	5	1150	5.85		
Sugar-coated tablets	3	1320	4.21	4.27	14000
	5	850	4.41		
	7	600	4.31		
	9	450	4.14		

TABLE IV. Parameters of Weibull Analysis of Tablet Falling Tests

Sample tablets		m	MTBF (Times)
Tablet F	Core tablets	1.43	21
	Protective-coated tablets	2.33	52
	Sugar-coated tablets	2.92	25
Tablet G	Core tablets	2.40	40
	Protective-coated tablets	1.73	126
	Sugar-coated tablets	3.20	27

$$\hat{G}_{50} = (W_{T1/2} + W_W) G_{50} / W_T \quad (2)$$

ただし, W_T : 錠剤の重量

いま, Tablet F および G について, 数種の荷重負荷条件下で行った衝撃試験の結果を G と破錠率 (%) の関係で Fig. 2 に示す. また, これから G_{50} , F_{50} および $\hat{G}_{50}$ を求めた結果を Table III に示した.

落下試験結果および落下試験と衝撃試験の対比

各試料錠について, 落下回数と累積破錠率 (%) との関係を Weibull 確率紙にプロットし, Fig. 3 に示した. 物理的寿命分布は Weibull 分布があてはまる場合が多いが, 落下回数と累積破錠率 (%) の関係においても良い直線性を示した. Weibull 確率紙上の直線から, パラメータ m と平均破錠落下回数 MTBF を求め, Table IV に示した.

以上のようにして求めた MTBF と $\hat{G}_{50}$ との関係を Fig. 4 に示した. MTBF の対数と $\hat{G}_{50}$ にはきわめて良い直線関係がみとめられた. このことより $\hat{G}_{50}$ は実用落下試験の評価と良く一致するものであり, 衝撃衝突強度を良く表わすものであることがわかった.

硬度と衝撃試験および落下試験との対比

(2) 式より $\hat{G}_{50}$ を算出し, $\hat{G}_{50}$ と硬度との関係を Fig. 5 に示した. $\hat{G}_{50}$ と硬度には何ら関係はみられず, 糖衣錠の $\hat{G}_{50}$ はプロテクティブコーティング錠の $\hat{G}_{50}$ より小であった. また, 糖衣錠の $\hat{G}_{50}$ は素錠硬度に関係なく, Tablet F および G とともに 13000—14000 でほぼ同じ値を示した. このことから糖衣錠の衝撃衝突強度は糖層の脆性強度によるものであり, 素錠強度と直接の関係がないことがわかった.

つぎに, 各試料錠の硬度と MTBF との関係を Fig. 6 に示す. 硬度は Tablet F および G とともに糖衣錠が最も大きい値を示したが, MTBF は Tablet F および G とともにプロテクティブコーティング錠が最も大きい値を示した. 一方, 硬度と MTBF との関係は硬度と $\hat{G}_{50}$ との関係と同じ傾向を示した.

結 論

半裁錠による衝撃試験および試料錠の自由落下試験を行い, 錠剤の衝撃衝突強度の検討を行った結果, 以下の結論を得た.

1. 半裁錠で衝撃試験を行うことにより, 50% 破錠衝突衝撃推定値 $\hat{G}_{05}$ が得られ, 衝撃衝突強度の評価が可能であることがわかった.
2. 錠剤落下試験における落下回数と累積破錠率 (%) との関係は Weibull 確率紙でのプロットで良い直線性を示した. また, MTBF の対数と $\hat{G}_{50}$ との間には直線関係が見られ, MTBF および $\hat{G}_{50}$ はともに錠剤の衝撃衝突強度の適切な尺度となることがわかった.
3. 糖衣錠の衝撃衝突強度は糖層の脆性強度に支配され, 静的破壊強度である硬度とは本質的に異なるものであった. また, $\hat{G}_{50}$ は一般にプロテクティブコーティング錠で最も大きい値を示した.

謝辞 終りに, 本研究の発表を許可され終始御鞭撻をいただいた第一製薬株式会社常務取締役 古賀直文博士, 研究所長 太田元吉博士, および有益な御助言と御指導をいただいた製剤研究センター長 大草直也博士に深謝いたします. また, 実験に協力された関川倫世氏に感謝いたします.