打錠工程における薬剤の粘塑性挙動¹⁾堀越 勇, 森井孫俊, 中林 晋, 竹口紀晃, 木村昌行²⁾富山医科薬科大学薬学部²⁾Visco-plastic Behavior of Powder in the Process of Dynamic Compression¹⁾ISAMU HORIKOSHI, MAGOTOSHI MORII, SUSUMU NAKABAYASHI,
NORIAKI TAKEGUCHI, and MASAYUKI KIMURA²⁾Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University²⁾

(Received May 13, 1978)

We established a new method to quantitatively evaluate two types of consumed energies resulting from plastic deformation (E_p) and viscosity (E_v) of sample. To evaluate a new parameter ($\Delta E/\Delta V$), the tableting velocity (V) dependence of E_v , was determined. We found that the total consumed energy (E_t) consists of E_p and E_v , and the tableting velocity dependence of E_t is expressed as a simple first order equation, $E_t = a \cdot V + b$, where a and b mean $\Delta E/\Delta V$ and E_t , respectively. The parameter $\Delta E/\Delta V$ is considered to express the grade of negative contribution of sample viscosity to the tableting process.

Keywords—visco-plastic behavior; compression process; consumed energy; plastic deformation; viscosity

近年粉粒体を粘弾性体とみなし、その圧縮過程や圧縮特性を動的に解析しようとする試みがなされてきた。³⁻⁹⁾ しかし通常の打錠速度の解析には時定数が極く小さな粘弾性特性の測定を必要とし、その測定の困難さから報告例は著者らのもの⁷⁻⁹⁾を除いては比較的少ない。

著者らはさきに単発式打錠機を用いて粉粒体圧縮過程を解析し、時定数の小さいクリープ曲線の描写方法を案出し、その結果圧縮される粉粒体は粘弾性体としての性質をもち、特に粘性が高速打錠時の錠剤の成型性に大きく影響していることを明らかにした。またクリープ現象の遅延時間 (τ) は不連続に変化し、充填構造が段階的に変化することを認め、粘性を圧縮成型性の難易を示す指標として用いようことを示唆した。

一方圧縮される粉粒体を塑性の性質をも伴った粘弾性体とみなしたとき、粘性、弾性、塑性のうち時定数をもつものは塑性と粘性であるが、塑性変形を打錠前後の試料の厚さと定義すれば、前報⁹⁾の実験条件下では塑性に時間依存性のない事が確認されているので、圧縮速度を増すと粘性の寄与のみが大きく現れてくる。圧縮成型過程で消費されるエネルギーに弾性は関与せず、それは粘性と塑性変形に基づくが、粘性により消費されるエネルギーは成型には寄与せず熱として放出されと考えられる。したがって圧縮の速度が速くなると粘性に基づくエネルギー消費が増大し、利用率が低下してついには打錠障害発生の一因になると推論される。

粉粒体圧縮の特性を表わすパラメーターとしては動粘性率を用いるのが適当であるが、圧縮過程が非線型の過渡現象であるためこれを求めることは不可能である。しかし粘性に基づくエネルギー消費そのものは定量的評価

1) 本研究の一部は第2回製剤の安定化とその評価法シンポジウムにおいて発表、岡山、1977年10月。

2) Location: 2630 Sugitani, Toyama, 930-01 Japan.

3) T. Higuchi, E. Nelson, L.W. Busse, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **44**, 223 (1955).

4) 矢敷孝司, 荒木征雄, 美間博之, *薬剤学*, **25**, 187 (1965).

5) C. Fuhrer, *Deut. Apotheker-Ztg.*, **102**, 827 (1962).

6) 前川秀幸, 坂元照男, 今川實子, *薬剤学*, **29**, 97 (1969).

7) M. Morii, N. Takeguchi, I. Horikoshi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **21**, 589 (1973).

8) I. Horikoshi, N. Takeguchi, M. Morii, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **22**, 327 (1974).

9) I. Horikoshi, N. Takeguchi, M. Morii, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 690 (1977).

が可能である。すなわち圧縮過程で時定数をもち速度依存性を有するのは主に粘性なので、総消費エネルギーの圧縮速度依存性を測定すれば、これから塑性変形エネルギー、粘性に基づく損出エネルギー、さらにその速度依存性の算出が可能なのである。

本報では数種の薬剤や賦形剤について圧縮条件（圧縮圧、試料重量、および試料の厚さ）をそれぞれ固定して上記の特性値を測定したところ二、三の新知見を得たので以下その詳細を報告する。

実験の部

実験装置 装置は前報⁹⁾と同様で、木村式単発打錠機 (KT-2 型) に直径 16 mm の平型杵を装着し、杵間距離を差動トランスで、圧縮圧を下杵に接着した歪ゲージでそれぞれ電圧変化に変え、両者をシンクロスコープの X 軸および Y 軸入力として、打錠工程の応力-歪線図をブラウン管上に描かせ、これを写真撮影して種々の加圧条件下での面積測定をおこなうものである。

操作方法 実験に先立ってステアリン酸マグネシウムのエーテル懸濁液を臼と杵表面に噴霧し、熱風で乾燥させて臼杵間の摩擦力や粒子附着性を可及的に減少させておく。次に試料 (400 ないし 1000 mg) を臼中に入れ均等にならし、これをあらかじめ設定しておいた圧縮速度で二度圧縮をくり返す。圧縮速度は上杵が試料に接触して加圧している時間の逆数と定義した。加圧時間は写真撮影された加圧過程のヒステリンスループ線上に 0.005 秒ごとに輝点が現れるようタイマーをセットし、この輝点の数から算出した。

試料 実験に用いた試料は次の 8 種類である。結晶セルロース (旭化成 PH-101, 同 PH-102, 同 PH-301), 第二リン酸カルシウム (局方), 同無水物, ブドウ糖 (局方), アセチルサルチル酸 (局方), ラクトース G (フロイント産業)。これらの試料は 80 mesh で篩過し、気密容器中に保存して含有水分の変化を可及的に防ぎ、実験に供した。また含有水分は局方記載の方法に従って求めた。

実験結果および考察

圧縮過程で得られるヒステリンスループの面積は成型のために消費される総エネルギー量 (E_t) を意味する。このエネルギーは塑性変形と粘性とに起因する消費エネルギーの和と考えられる。いま加圧により平衡に達した歪みが圧縮速度依存性を持たないと仮定すれば、粘性により消費されるエネルギー (E_v) は圧縮速度に比例して増大し、塑性変形エネルギー (E_p) は前報⁹⁾の結果から判断して圧縮速度依存性を殆んど持たないと考えられるので、 E_t を圧縮速度に対してプロットすると直線的な関係を示すはずである。また圧縮速度を零に外挿して求めたエネルギー値は E_p 量を示すと考えられる。

代表的な賦形剤である結晶セルロース (PH-101) について初回圧縮の速度依存性を Fig. 1-a) に、再圧縮の結果を Fig. 1-b) に示す。

いずれの場合も E_t は圧縮速度の上昇に伴ってほぼ直線的に増加し、上述の仮定の正当な事を示唆している。尚三回目の繰り返し圧縮の結果は再圧縮のそれと有意差が認められなかったので省略した。

Fig. 1. Relation between Total Consumed Energy and Tableting Velocity at First Compression (a) and at Second Compression (b)

Sample: crystalline cellulose PH-101, Weight: 600 mg.
Maximum pressure: 650 kg, water content: 3.5%.

Fig. 1-a) および 1-b) の直線の勾配 ($\Delta E/\Delta V$) は圧縮速度に伴う粘性の寄与の程度を定量的に表現するパラメーターと考えられるので、 $\Delta E/\Delta V$ および E_p を圧縮過程の粘性・塑性特性値として、8 種の試料につき両特性値を測定した。測定結果をまとめて Table I に示す。測定値はいずれも 2 ないし 3 回の平均値である。

初回圧縮と再圧縮

圧縮過程で粘塑性の原因となるものに粉粒体自身の性質および間隙空気が考えられる。間隙空気の粘塑性に対する寄与は、試料の空隙率、臼杵の大きさおよびその間隙の程度、充填量、水分、圧縮速度等によって違って来るので、粉粒体自身の特性値を知るためには一度圧縮した試料を再圧縮して間隙空気の影響を可及的に除く必要がある。初回圧縮における $\Delta E/\Delta V$ および E_p 値は、Table I を通覧して明らかなように、再圧縮時の値に比し、前者で 3—4 倍、後方で 10 数倍大きい。また総消費エネルギーに占める塑性変形エネルギーの割合も初回圧縮の方が再圧縮に比し大きい。この事実は初回圧縮が圧縮の工程で単に多量のエネルギーを必要とするだけでなく、打錠の高速化に伴って粘性に基づくエネルギー消費が発熱となって現れるため、打錠障害を来たすことが予測される。これに対し再圧縮は E_p , $\Delta E/\Delta V$ とも大きく減少し成型に対するエネルギー効率が極めて良くなっていることを示している。高速打錠に空気の除去を目的とした予圧装置付打錠機が使用されているが、本実験の結果はこのような打錠形式の妥当性を消費エネルギーの面から支持したものといえる。

圧力および試料重量の効果

再圧縮時の E_p および $\Delta E/\Delta V$ の値が圧力や試料重量を変動させることによりどのような挙動を示すか実験

TABLE I

No.	Sample	Tabletting velocity dependence of consumed energy resulting from sample's viscosity		Consumed energy result- ing from plastic deforma- tion (E_p)		Note			
						Sample weight (mg)	Pressure (kg/tab.)	Water content (%)	Thick- ness (mm)
		First Compression ($\Delta E/\Delta V$)	Repeated Compression ($\Delta E/\Delta V$)	First Compression (J/tab.)	Repeated Compression (J/tab.)				
1	Crystalline cellulose PH-101		0.012		0.34	500	320	3.5	
2	Crystalline cellulose PH-101		0.015		0.47	500	650	3.5	
3	Crystalline cellulose PH-101		0.018		0.59	500	970	3.5	
4	Crystalline cellulose PH-101		0.014		0.39	400	650	3.5	
5	Crystalline cellulose PH-101		0.019		0.46	500	650	3.5	
6	Crystalline cellulose PH-101		0.021		0.54	600	650	3.5	
7	Crystalline cellulose PH-101	0.080		6.88		600	650	3.5	3.00
8	Crystalline cellulose PH-102	0.079		6.68		600	650	3.5	
9	Crystalline cellulose PH-301	0.070		5.20		600	650	3.5	
10	CaHPO ₄ ·2H ₂ O	0.039		3.43		860	800	21.0	
11	CaHPO ₄ ·2H ₂ O		0.015		0.25	850	650	21.0	3.00
12	CaHPO ₄		0.023		0.28	740	800	0	
13	Lactose-G	0.070		3.40		600	650	5.1	
14	Lactose-G		0.010		0.23	600	650	5.1	3.00
15	Glucose	0.041		2.20		700	650	0.1	
16	Glucose		0.011		0.23	700	650	0.1	3.00
17	Acetyl salitylic acid		0.011		0.18	600	650	0	

した。結果を Table I の試料ナンバー 1, 2, 3, および 4, 5, 6 に示す。圧力あるいは試料重量の増減にほぼ比例して $\Delta E/\Delta V$ および E_p が変動している。両者は動粘性率のような常数ではないので、試料間で値を比較するときは測定条件を極力同一にする必要がある。

異種試料の比較

$\Delta E/\Delta V$ や E_p を直接比較することは無理であるが、結果を概括して言えることは、粉体自身のもつ粘性の寄与 ($\Delta E/\Delta V$) は大きな差は認められないが、塑性変形にもとづく寄与 (E_p) は高分子物質程大きく、低分子では小さな値となっている。

生産の工程で一般に成型性の難易を云々する場合、それは圧縮成型過程の難易ではなく、成型された錠剤が適当な硬さを有するかどうかである。本実験の $\Delta E/\Delta V$ や E_p は圧縮成型過程の難易を示すパラメーターであって、これと錠剤の硬度（粒子間結合性）とは目下のところ直接の関連付けはできていない。