

# 割線入り錠剤の分割性に及ぼす 製剤学的要因の研究

星薬科大学  
図書館



0000060065

伊東 明彦

# 割線入り錠剤の分割性に及ぼす 製剤学的要因の研究

# 目 次

序 論	1
第1章 割線入り錠剤の分割性に及ぼす粉体物性の影響	3
第1節 単一成分系粉体における考察	3
1項 割線入り錠剤の分割性	3
2項 粉体の圧密過程	5
3項 粉体の力学的特性値	7
4項 錠剤の分割性と力学的特性値の関係	9
5項 本節のまとめ	11
6項 実験の部	12
第2節 混合成分系粉体における考察	16
1項 割線入り錠剤の分割性	16
2項 粉体の圧密過程	17
3項 粉体の力学的特性値	19
4項 単一成分系粉体との対応	20
5項 錠剤の分割性と力学的特性値の関係	21
6項 本節のまとめ	23
7項 実験の部	24
第3節 本章のまとめ	25
第2章 割線入り錠剤の分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響	26
第1節 圧縮停滞時間の影響	26
第2節 圧縮圧の影響	30
第3節 本章のまとめ	33
第4節 実験の部	33
第3章 片面圧縮法における割線入り錠剤の分割性に及ぼす 非平面の杵位置の影響	34
第1節 湿式顆粒打錠法における検討	34
第2節 直接打錠法における検討	37

第3節 本章のまとめ	39
第4節 実験の部	39
第4章 割線入り錠剤の分割性に及ぼす割線の幅および分割方法の影響	40
第1節 分割重量の変動	40
第2節 分割強度	45
第3節 本章のまとめ	47
第4節 実験の部	48
総括ならびに結論	49
謝辞	52
参考文献	53

## 序 論

錠剤は薬剤用の粉粒体を一定の形状に成形したものと定義されている<sup>1)</sup>。成形方法としては圧縮法が一般的で、直接粉末圧縮法、乾式顆粒圧縮法あるいは湿式顆粒圧縮法などが用いられる。それぞれの方法の特徴を活かして最も適当な成形方法により、内服用錠剤、口腔用錠剤（舌下錠、トローチ剤など）、非経口用錠剤（注射用錠剤など）および外用錠剤（調剤用錠剤など）などが作られる<sup>2)</sup>。これらの錠剤の中で内服用錠剤は(1)1錠中に薬剤を一定量含有し 1個の計量単位となり取り扱い易い。(2)保存、携帯および服用が簡便である。(3)服用量が正確に調節できる。(4)配合変化が少ない。(5)特殊な剤皮を施すことにより治療の目的に合わせた薬効の発現が期待できる。などの利点を有するため現在最も利用されている剤形である。

錠剤の具備すべき物性として常に一定範囲内の重量変動<sup>3)</sup>と含量変動<sup>4)</sup>が要求される。また、製造、運搬、調剤および投薬などで破損や摩損しないように硬度および摩損度などの機械的強度、さらに、薬効発現のために適当な崩壊性、分散性あるいは溶解性を有することが必要とされる<sup>5)</sup>。そのため錠剤の処方設計、製造工程および品質保証の面から機械的強度<sup>6-11)</sup>、重量変動<sup>12, 13)</sup>、含量均一性<sup>14, 15)</sup>、崩壊性<sup>16, 17)</sup>、打錠障害<sup>18, 19)</sup> および錠剤の強度の評価法<sup>20, 21)</sup>などに関する製剤学的検討が多数報告されている。

市販されている錠剤には裸錠およびコーティング錠などがある。また、その形状はさまざまで平型錠、凸型錠および変形錠（フットボール形、長短形、蝶形）などがみられる。さらに、これらの錠剤に服用量を調節する目的で分割線、すなわち割線が施されたものもみられる。大手製薬企業11社の調査では錠剤の31%、そのうち裸錠の62.3%に割線が施されている<sup>22)</sup>。

これらの割線入り錠剤は、薬剤師、あるいは患者自身によって分割される。深沢らの調査では割線入り錠剤の4~80(平均23)%が分割使用され、そのうち36%が患者の手によって行なわれている<sup>23)</sup>。金久保らの調査でも40%が患者自身に分割が委ねられ、均一に分割されていないという指摘がある<sup>24)</sup>。

また市販の割線入り錠剤を用いて分割した際の重量偏差について検討した結果、散剤の分割分包偏差の容認基準<sup>25)</sup>（変動係数にして10%）を越えるものが多く存在したという報告もある<sup>26)</sup>。このように現在の割線入り錠剤は通常の分割操作では必ずしも均一に分割できるとはいえず、不均一な分割は錠剤の持つ投与量を正確に調節できるという利点を失うことになる。また、分割投与される錠剤には強心薬、

糖尿病薬など薬理活性の高い成分を含有する場合も多く，錠剤の均一な分割性を保証することは重要な課題であるといえる。

一方，現在まで割線入り錠剤の分割性に関する報告は少なく，さらに打錠条件，被成形物の物理的性質およびその配合量などと割線入り錠剤の分割性との関係を検討した製剤学的な報告はほとんど例を見ない．また，市販の錠剤を用いた報告では，分割方法の比較<sup>27)</sup>，分割の個人差<sup>28)</sup>，錠剤の硬度，直径，厚み，形状および割線の形状と分割性との関係<sup>29, 30)</sup>について検討されているが，いずれも明確な結論を得るに至っていない．

そこで割線入り錠剤の分割性（分割重量の変動および分割強度）について製剤学的検討を行なった．即ち，第1章では製錠用粉体の物理的性質が，錠剤の分割性に及ぼす影響<sup>31-33)</sup>について検討した．次に第2章においては錠剤を製造する際の製造条件である圧縮停滞時間<sup>34)</sup>が分割性に及ぼす影響について行った．第3章は非平面の杵位置<sup>35)</sup>が錠剤の分割性にどのような影響を及ぼすかについて検討した．さらに第4章では割線の形態による影響を明らかにするため割線の幅と分割方法による分割性への影響<sup>36)</sup>について系統的に検討を行った結果について述べる．

## 第1章 割線入り錠剤の分割性に及ぼす粉体物性の影響

打錠用粉体の物理的性質が，錠剤の特性値（錠剤の硬度および崩壊性）に影響することはよく知られている．粉体の物理的性質の相違は圧縮時の粒子の移動，塑性変形および破壊等の圧縮機構の違いを含めた圧縮充填性に影響を及ぼし，錠剤の内部構造を変え，その結果として錠剤の物理的性質に影響を与える<sup>23, 37)</sup>と考えられる．割線入り錠剤の分割は一種の破壊現象で局所的な不均一性や不規則性の影響を受け，破壊が内部構造の脆弱な部位を確率論的に選択して進行する<sup>38, 39)</sup>と考えられる．また，著者らの割線入り錠剤の分割性に及ぼす打錠用顆粒<sup>40)</sup>，結合剤の濃度<sup>41)</sup>および圧縮圧<sup>42)</sup>の影響についての検討の結果からも割線入り錠剤の分割性が，錠剤の内部構造の相違によって影響されることが確認されている．

そこで本章では割線入り錠剤の分割性に及ぼす粉体の物理的性質の影響を明らかにする目的で単一成分系粉体（第1節）および混合成分系粉体（第2節）について検討を行った．

### 第1節 単一成分系粉体における考察

単一成分系では粉体の物理的性質の違いがより明確に現れる．そのため錠剤の物理的特性に及ぼす粉体の影響については単一成分系粉体を用いた検討が多く行われている<sup>37, 43, 44)</sup>．そこで本節では種々の単一成分系粉体を用いて割線入り錠剤を調製し，その分割性（1項）そして粉体の圧密過程（2項），粉体の物理的性質を表す力学的特性値（3項）および分割性と力学的特性値の関係（4項）について検討を行った．

#### 1項 割線入り錠剤の分割性

粉末乳糖（SL），ヒドロキシプロピルスターチ（HPS），合成ケイ酸アルミニウム（SAS），パーフィラー®（PF），トウモロコシデンプン（CS）および結晶セルロース（MCC）の各粉体より調製した割線入り錠剤の分割重量の変動を Fig. 1-1に示す．SAS，MCCおよびPFでは変動係数 6.2～7.0%の比較的小さな値を示し，SL，CSおよびHPSは10.3～11.2%の大きな値を示した．

各錠剤の分割強度をFig. 1-2 に示す。MCCが2.5kg と最も大きく、次いでP F, SASの順に減少し、SL, CSおよびHPSがほぼ同様の小さな値を示した。

以上のように打錠用の粉体の種類によって錠剤の分割重量の変動および分割強度が異なることが明らかとなった。また、分割強度の大きな錠剤が比較的小さな分割重量の変動を示す傾向にあることが示唆された。

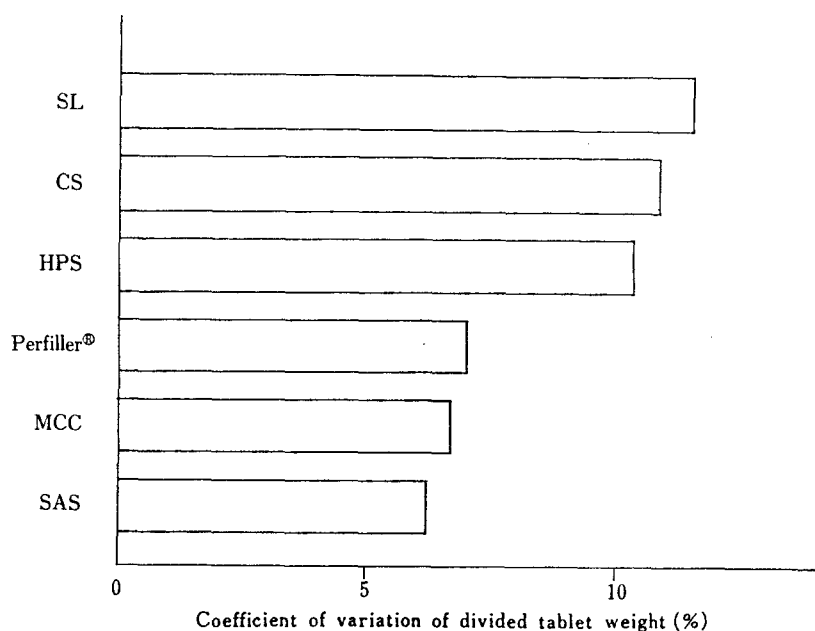


Fig.1-1. Weight Variation of Divided Excipients Tablets

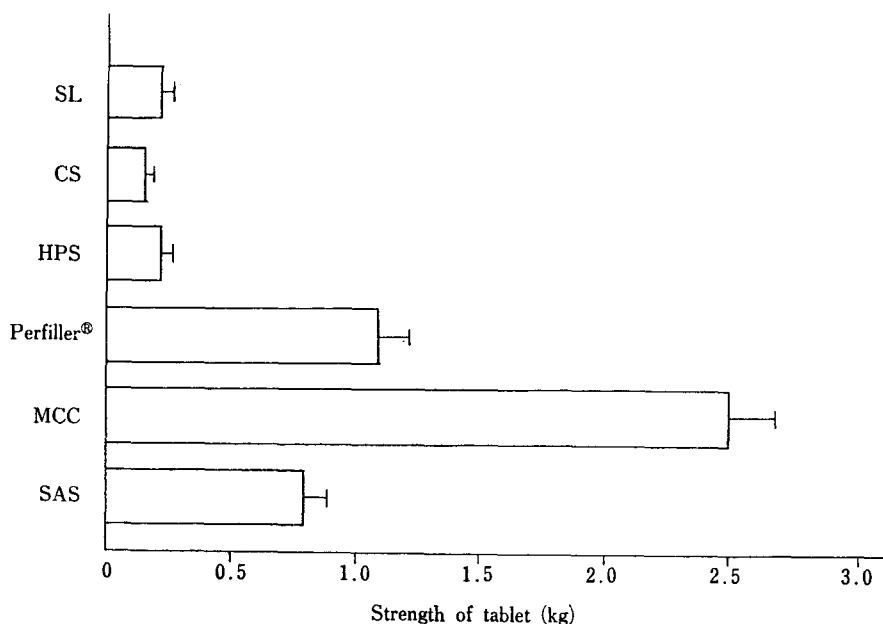


Fig.1-2. Strength of Excipients Tablets



## 2項 粉体の圧密過程

前項における各錠剤の分割性の相違は錠剤の内部構造の違い，すなわち各粉体の圧縮充填性の相違によるものと考えられる．そして圧縮充填性の相違は圧密過程の違いとして表れると考えられる．そこでタッピング圧縮を行い，Cooper式(1-1)による各粉体の圧密過程を検討した<sup>45)</sup>．結果をFig. 1-3に示す．

$$(V_0 - V_n) / (V_0 - V_\infty) = a_1 e^{k_1/n} + a_2 e^{k_2/n} \quad (1-1)$$

ここで $V_0$ ， $V_\infty$ はそれぞれ初期および最密充填体積， $V_n$ は $n$ 回タッピングした時の充填体積であり， $(V_0 - V_n) / (V_0 - V_\infty)$ はタッピング圧縮による体積減少率である． $a_1$ ， $a_2$ ， $k_1$ および $k_2$ は定数である．

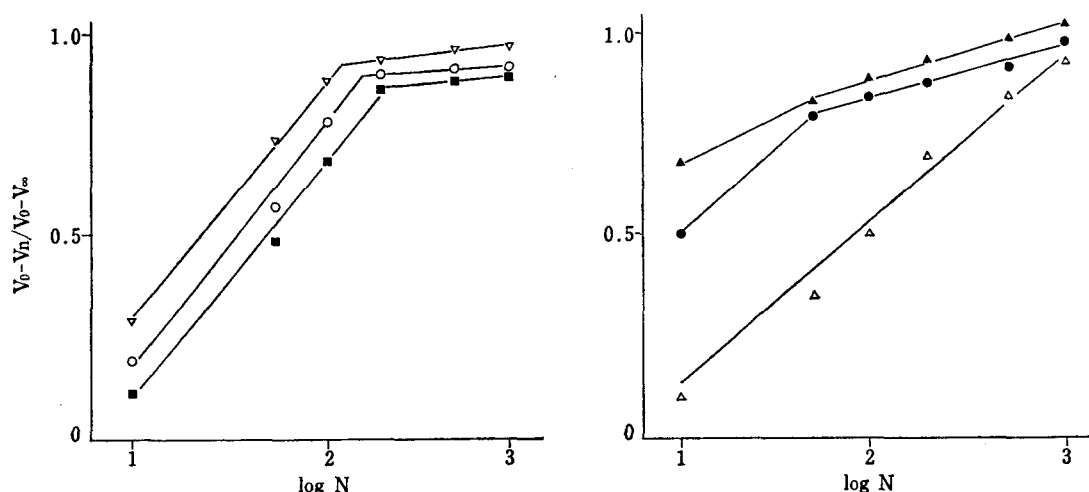


Fig.1-3. Compaction Profiles of Excipients by Cooper's Equation

▽: SL, ○: CS, ■: HPS    △: SAS, ●: MCC, ▲: Perfiller®

SL，CSおよびHPSはすべて明らかな屈曲点がみられたのに対し，SAS，MCCおよびPFでは比較的直線に近い圧密過程が認められ，粉体間で圧密過程の明らかな違いが観察された．この結果はSL，CSおよびHPSが初期充填で軟凝集状態を生じているのに対し，SAS，MCCおよびPFは比較的よく分散していることを示唆している．この圧密過程の違いを荒川<sup>45)</sup>の考えに基づいてFig. 1-4に模式的に示した．

A) は充填初期では粒子間の付着および凝集により凝集構造を示し，加圧によって凝集構造が破壊されて充填が進む．そして，さらに加圧されることにより密充填状態になると考えられる．屈曲点の発生したSL，CSおよびHPSがこれにあたる．凝集構造の破壊が屈曲点発生の理由であり，凝集構造の破壊により構造不整面が発生し，そのために小さな強度と大きな分割重量の変動を示したと考えられる．一方，B) は個々の粒子が比較的良好分散して加圧によってほぼ一様に圧密が進行することを示す．直線的圧密過程を示したSAS，MCCおよびPFがこれにあたり，ほぼ一様に圧密化が進むため比較的均一で密な内部構造となり大きな強度と小さな分割重量の変動を示したと考えられる．以上のことから粉体の圧密過程の相違が錠剤の分割性の違いとして現れることが明らかとなった．

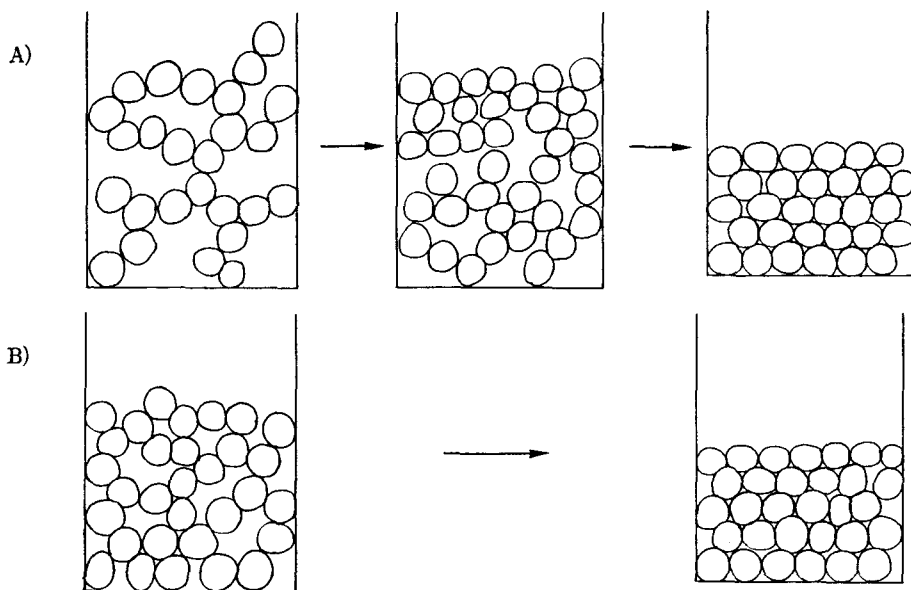


Fig.1-4. Model of Compaction Profiles

### 3項 粉体の力学的特性値

前項において錠剤の分割性には粉体の圧密過程の相違が影響していることを述べた．圧密過程の違いは粉体の物理的性質の相違によって生じると考えられる．そこで錠剤の分割性は，どのような粉体の物理的性質に影響されているのか知るためにSAS，MCC，PF，CSおよびSLを用いて引張破断試験，剪断試験およびタッピング圧縮を行い，種々の力学的特性値を求めた．結果をTable I-1に示す．

付着応力CはPF<MCC<SAS<CS<SLの順であった．nは剪断指数でWarren-Springの式<sup>46)</sup> (1-2) より求めた．

$$(\tau/C)^n = \sigma/T + 1 \quad (1-2)$$

ここで $\tau$ は剪断応力，Cは付着応力， $\sigma$ は垂直応力，Tは引張破断強度である．nの値が大きくなるほど流動性の悪い付着性粉体であり，PF<MCC<CS<SAS<SLの順であった．FFは崩壊関数で単軸崩壊応力f。と最大主応力 $\sigma_1$ の比 $\sigma_1/f_c$ である<sup>47)</sup>．FFの値が大きいほど流動性が良いことを示し，SL<SAS<CS<MCC<PFの順でPFが非常に大きな値を示した．有効内部摩擦角 $\delta$ はPFが最も大きく，SLおよびCSがほぼ同様の値となり，次いでMCC，SASの順で小さな値を示した．引張破断強度TはPF<MCC<SL<CS<SASの順でPFがかなり小さな値を示した．Kは付着応力Cと引張破断強度Tの比C/Tであり，MCC<SAS<CS<PF<SLの順であった．aおよび1/bはタッピング圧縮を行い，川北のタッピング圧縮式<sup>48)</sup> (1-3) より求めた．

Table I-1. Dynamic Characteristics of Powders

Sample	C <sup>a)</sup>	n <sup>b)</sup>	FF <sup>c)</sup>	$\delta$ <sup>d)</sup>	T <sup>e)</sup>	K <sup>f)</sup>	a <sup>g)</sup>	1/b <sup>g)</sup>
Synthetic aluminium silicate (SAS)	1.20	2.44	3.53	22.7	0.317	3.79	0.597	90.91
Microcrystalline cellulose (MCC)	0.80	2.04	5.36	24.3	0.217	3.69	0.375	21.28
Perfiller®	0.57	1.83	12.86	33.5	0.087	6.55	0.201	14.93
Cornstarch (CS)	1.43	2.26	5.21	30.3	0.258	5.54	0.328	30.30
Lactose (SL)	1.53	2.51	3.05	30.5	0.219	6.99	0.422	16.93

a) Cohesive force (kPa). b) Shear index of Warren-Spring Eq. (1-2). c) Flow factor ( $\sigma_1/f_c$ ). d) Angle of friction (°). e) Tensile strength of powder bed (kPa). f) C/T. g) Constant of Kawakita's Eq. (1-3).

$$N/C' = N/a + 1/a b \quad (1-3)$$

ここで $N$ はタッピング回数， $C'$ はみかけ容積の減少度  $\{C' = (V_0 - V_N) / V_0$ ， $V_0$ ：初期みかけ容積， $V_N$ ： $N$ 回タッピングした時のみかけ容積}を示す。

(1-3) 式の定数 $a$ は圧密限界のかさべり度を表し流動性と関連があると言われている<sup>49)</sup>。大きくなるほど流動性が悪く， $PF < CS < MCC < SL < SAS$ の順であった。そして $1/b$ は凝集力に関係する定数と言われている<sup>49)</sup>。この値の大きいほど凝集力は大きいと考えられ， $PF < SL < MCC < CS < SAS$ の順であった。

以上の結果と1項において述べた錠剤の分割重量の変動との関係を検討するため分割重量の変動( $CV$ )および個々の力学的特性値間の相関行列を求めた。その結果をTable I-2に示す。

$CV$ と個々の力学的特性値との間の相関係数は $FF$ ， $a$ および $1/b$ は負，その他の力学的特性値は正の値を示した。そして力学的特性値のうちでは付着応力 $C$ が0.764と比較的大きな値を示したが，有意とは言えず $CV$ と個々の力学的特性値との間に明らかな相関性は認められなかった。しかし，個々の力学的特性値間で $n$ と $C$ ， $n$ と $FF$ および $K$ と $\delta$ の間で有意な相関性が認められることやその他の特性値間においても比較的大きな相関係数を示している場合があることから，これらの力学的特性値は複雑に関連し合って $CV$ に影響を及ぼしていると推測される。

Table I-2. Correlation Matrix

	Y(CV)	X <sub>1</sub> (C)	X <sub>2</sub> (n)	X <sub>3</sub> (FF)	X <sub>4</sub> ( $\delta$ )	X <sub>5</sub> (T)	X <sub>6</sub> (K)	X <sub>7</sub> (a)	X <sub>8</sub> (1/b)
Y(CV)	1.000								
X <sub>1</sub> (C)	.764	1.000							
X <sub>2</sub> (n)	.472	.908 <sup>a)</sup>	1.000						
X <sub>3</sub> (FF)	-.347	-.801	-.892 <sup>a)</sup>	1.000					
X <sub>4</sub> ( $\delta$ )	.518	-.068	-.354	.608	1.000				
X <sub>5</sub> (T)	.077	.672	.786	-.878	-.745	1.000			
X <sub>6</sub> (K)	.657	.189	-.017	.337	.918 <sup>a)</sup>	-.582	1.000		
X <sub>7</sub> (a)	-.159	.501	.789	-.804	-.810	.878	-.549	1.000	
X <sub>8</sub> (1/b)	-.437	.211	.477	-.415	-.708	.740	-.611	.829	1.000

a)  $p < 0.05$ .

#### 4 項 錠剤の分割性と力学的特性値の関係

粉体の力学的特性値における錠剤の分割重量の変動に及ぼす要因を明らかにするためCVを目的関数として変数選択型重回帰分析を行った。その結果付着応力Cと(1-3)式の定数aを最適な変数の組み合わせとする重回帰式(1-4)を得た。

$$CV = 6.55(\pm 3.26)C - 11.94(\pm 9.27)a + 5.72(\pm 3.73) \quad (1-4)$$

$$R = 0.9872, \quad R^2 = 0.9745 \quad (p < 0.05), \quad n=5, \quad S=0.539, \quad F_0=38.3$$

これよりCVは付着応力Cと(1-3)式の定数aによってほぼ定量的に説明されることがわかった。ここで(1-4)式においてCVがより小さくなる、すなわち、より均一な分割性を示す条件を考えると、 $6.55C - 11.94a < 0$ となり、この値が小さくなればなるほどCVは小さくなることがわかる。しかし、Table I-2 に示したようにCとaの相関係数は0.501と正の相関を示した。すなわちaが大きくなるとCも大きくなる。そこでCと定数aの比 $C/a$ をとり、CVとの関係について検討した。(Fig. 1-5)

その結果、CVと $C/a$ の間に高い相関性( $r = 0.917$ ,  $p < 0.05$ )が認められ、次のような回帰式(1-5)が得られた。

$$CV = 2.19C/a + 1.81 \quad (1-5)$$

このことから $C/a$ 値の小さな打錠用粉体より得られた割線入り錠剤の分割重量の変動は小さく、より均一な分割性を示すことが示唆された。

1項において分割重量の変動と分割強度の間に一定の関係が認められ、その関係が非直線性であることから、分割強度( $S_t$ )の対数と $C/a$ との関係についても検討した。(Fig. 1-6)

両者の間に明らかな相関性( $r = -0.897$ ,  $p < 0.05$ )が認められ、次式(1-6)を得た。

$$\log S_t = -0.495C/a + 1.22 \quad (1-6)$$

このことから $C/a$ の値の小さな打錠用粉体より得られた錠剤の分割強度は大きくなることが示唆された。

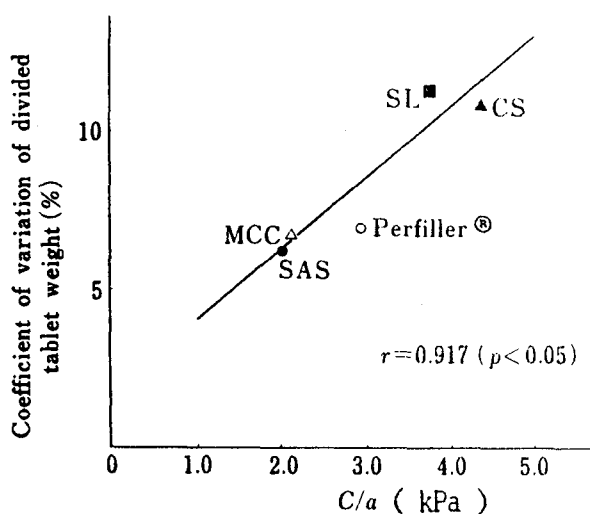


Fig.1-5. Relation between  $C/a$  in Kawakita's Equation and Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight

以上のように割線入り錠剤の分割性は粉体の  $C/a$  の値に影響されることが明らかとなった。また、単一成分系の粉体の物理的性質との関係において分割強度の大きな錠剤ほど分割重量の変動は小さくなることがわかった。このことは均一な分割性を示す錠剤ほど分割しにくいという相反する傾向にあることを示唆している。

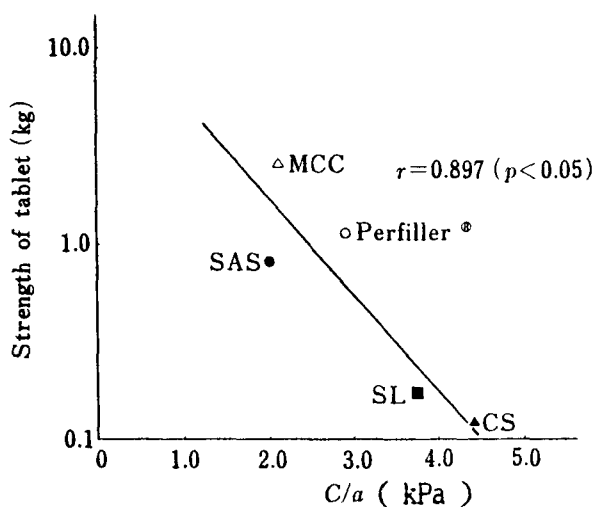


Fig.1-6. Relation between  $C/a$  in Kawakita's Equation and Strength of Tablet

一般に付着応力 $C$ は粒子間付着力または凝集力といわれるが<sup>50)</sup>， $\sigma=0$ の時の剪断応力であることから圧縮時の粒子の移動の難易と関わりを持っていると考えられる。また，定数 $a$ は限界かさべり度とされ，加圧が無限大になる時の値，すなわち $C\infty$ に等しい。 $C\infty$ は極限の容積減少度である。

$$C\infty = (V_0 - V\infty) / V_0 = a \quad (1-7)$$

ここで $V\infty$ は理論密度に達した時の体積であり，(1-7)式より $a$ は加圧前の空隙率すなわち初期空隙率である<sup>51)</sup>と考えられる。したがって $C/a$ は単位初期空隙率当たりの圧縮時の粒子の移動抵抗を表し，圧縮充填構造と関わりをもっていると考えられる。粉体は圧縮時に粒子の移動および塑性変形により空隙を埋めて圧縮充填される。圧縮時に一定の初期空隙を埋める時の粒子の移動抵抗が大きい場合，すなわち $C/a$ が大きい場合，圧縮充填構造に部分的な粗密を生じ，錠剤の内部構造に不均一を生じ易いと考えられる。逆に粒子の移動抵抗が小さくなる，すなわち $C/a$ が小さくなると粒子は比較的安定で密な充填構造をとり，均一な内部構造に近づくと考えられる。

## 5項 本節のまとめ

種々の単一成分系粉体を用いて割線入り錠剤を調製し，その分割性と粉体の圧密過程，粉体の力学的特性値の関係について検討し以下の知見を得た。

- (1) 割線入り錠剤の分割性は粉体の種類によって大きく異なった。
- (2) 錠剤の分割性の違いは粉体の圧密過程の相違として表現することができ，個々の粒子が比較的よく分散し，加圧によってほぼ一様に圧密が進行するような直線的圧密過程を示す粉体から製した錠剤は比較的小さな分割重量の変動と大きな分割強度を示した。
- (3) 錠剤の分割重量の変動と粉体の力学的特性値間の重回帰分析より，分割重量の変動は付着応力 $C$ と川北のタッピング圧縮式の定数 $a$ より定量的に説明された。
- (4) 付着応力 $C$ と定数 $a$ の比( $C/a$ )は分割重量の変動に対し，また，分割強度の対数に対して有意な直線関係を示した。 $C/a$ の値が小さくなるほど分割重量の変動は小さく，そして，分割強度は大きくなることが明らかとなった。この時 $C/a$ は単位初期空隙率あたりの圧縮時の粒子の移動抵抗を表し圧縮充填構造と関わりを持つものと推測された。

- (5) 以上の結果より単一成分系粉体の物理的性質との関係において分割強度の大きい錠剤が分割重量の変動が小さくなることが示唆された。

## 6項 実験の部

- (1) 試料：粉末乳糖（日局），トウモロコシデンプン（日局），合成ケイ酸アルミニウム（日局），結晶セルロース（商品名アビセル<sup>®</sup> PH 101, 旭化成），ヒドロキシプロピルスターチ（HPS 101, フロイント産業）およびパーフィラー<sup>®</sup>（ヒドロキシプロピルスターチ／合成ケイ酸アルミニウム／結晶セルロース：6/2/2<sup>52)</sup>，フロイント産業）を用い，それぞれ 100メッシュを通過したものを試料とした。

打錠用試料としては試料に滑沢剤として0.5%(W/W)の割合でステアリン酸マグネシウムを添加し瓶内で1分間手で振って混合したものを用いた。

- (2) 錠剤の調製：1錠重量として300mgを1錠分づつ秤量し，圧縮圧700 kg/cm<sup>2</sup>でKBr錠剤成形器にて1分間加圧成形した。調製した錠剤は直径13.2 mm，割線の幅は直径に対して7.6%，割線の溝の深さは0.2 mmの平型裸錠である。この時，割線の溝の深さは厚さの約10%であることを確認した。
- (3) 錠剤の分割方法および分割強度の測定：錠剤の分割方法をFig. 1-7に示した。各試料錠剤20錠をレオメータ（サン科学社製）を用いて割線に沿って分割し，その時の圧力を分割強度とした。
- (4) 分割重量の変動の算出：各錠剤を分割した半錠（40錠）について化学天秤を用いて重量を測定し変動係数（CV）を算出した。
- (5) 粉体の圧密過程の解析：タッピング装置（小西医療器）を用いてタッピング圧縮を行いCooper式<sup>53)</sup> (1-1)により粉体の圧密過程を体積減少率とタッピング回数の対数の関係で示した。タッピング条件としてタッピング高さは2cm，タッピング速度は100回／分で行った。
- (6) 引張破断試験：大塚ら<sup>54)</sup>の考案した水平引張破断試験装置(Fig. 1-8)を用いた。引張破断用の分割セル(内径 50mm，深さ 21mm)に分銅載荷法により3kg (15kPa)の分銅で試料を数回に分けて3分間加圧充填した。このセルを1の部分にセットしてセルの固定フックをはずして粉体層を3のモーターで速度0.69mm/sで引張り，粉体層を破断し単位破断面積あたりの引張破断強度Tを求めた。なお，測定は温度20～25℃，相対湿度 40～60%の室内で行い，3回測定しその平均値を求めた。



(7) 剪断試験：綱川ら<sup>55)</sup>の考案した定容積型直接剪断試験機(Fig. 1-9)を用いた。この装置はプレス載荷方式を採用することによって破壊包絡線を連続線として測定できる。剪断セルは固定金型Bと可動金型C等からなり、それぞれ内径100mm、固定金型の深さは10mm、可動金型の深さは5mmである。剪断セルに粉体試料を充填して初期圧密応力 $\sigma_A$ を加え、剪断を行なう。剪断初期には剪断応力は増加し、垂直応力は減少する。さらに垂直応力を増加させて垂直応力が圧密応力と等しくなるようにこの操作を繰り返すと垂直応力の減少が止まり、剪断応力は最大値を示し一定となる。いわゆる剪断過程で層体積の増減がない定常崩壊状態となる。この状態よりスピードコントロールモーターTにより上昇速度0.019 mm/sで加圧プレートNを上昇させて垂直応力を減少させると剪断応力も減少しFig. 1-10に示すような破壊包絡線を得ることができる。縦軸は剪断応力 $\tau$ 、横軸は垂直応力 $\sigma$ である。

初期圧密応力 $\sigma_A$ を15kPaとして破壊包絡線を得た後、破壊包絡線と縦軸との交点より付着応力C、そしてFig. 1-10に示すように2つのモール円を描いて、単軸崩壊応力 $f_c$ 、最大主応力 $\sigma_1$ および有効内部摩擦角 $\delta$ を求めた。なお、この測定は温度25℃、相対湿度44%の恒温恒湿の室内で行い、3回測定しそれぞれ平均値で示した。

- (8) 川北粉体圧縮式の定数の測定：(5)と同様の装置を用いて、同様の条件でタッピング圧縮を行い、川北のタッピング圧縮式(1-3)より定数 $a$ および $1/b$ を求めた。
- (9) 重回帰分析：粉体の力学的特性値と錠剤の分割性との関係を検討するために多変量解析ライブラリー（宮崎ソフト）を用いNEC PC-9801 コンピュータにより行った。

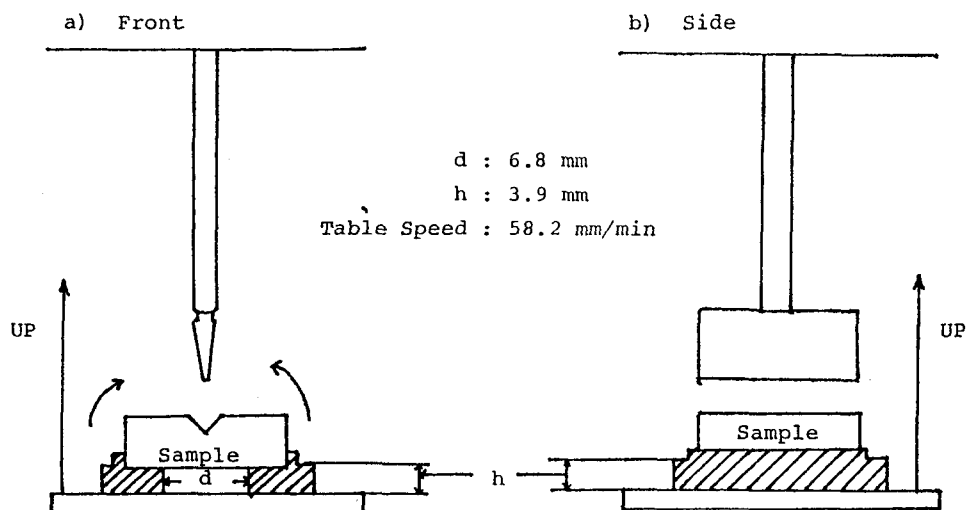


Fig.1-7. Method for Breaking Each Tablet into Halves

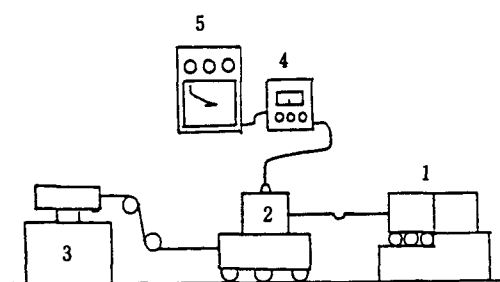


Fig.1-8. Schematic Diagram of Apparatus for Measuring Tensile Strength of Powder Bed

1, split cell; 2, strain gauge; 3, motor; 4, amplifier;  
 5, recorder.

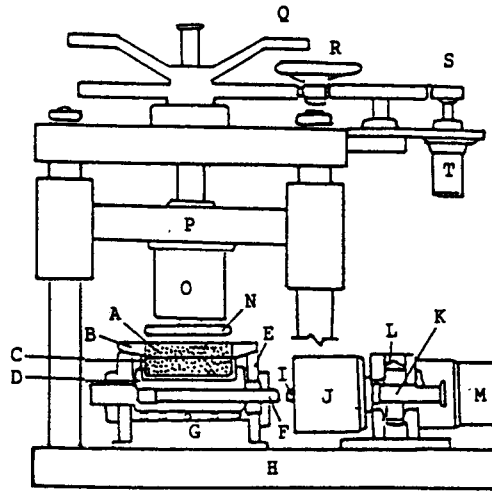


Fig.1-9. Schematic Diagram of Direct Shear Tester

A, powder; B, ring; C, metal mold; D, base mold; E, guide ring; F, shaft; G, plate; H, press base; I, loading pin; J, load transducer; K, screw shaft; L, reduction gear; M, synchronous motor; N, lid; O, load transducer; P, arm; Q, R, handle; S, gear; T, speed control motor.

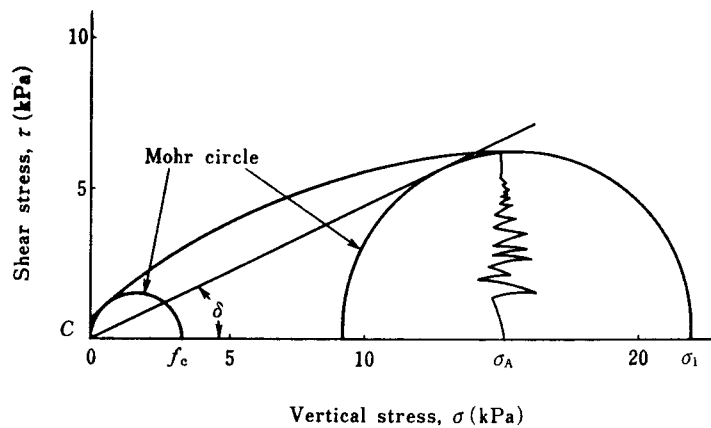


Fig.1-10. Typical Yield Locus for MCC

$C$ , cohesive force;  $\delta$ , angle of friction;  $f_c$ , simple yield stress;  $\sigma_A$ , preconsolidation stress;  $\sigma_1$ , major principal stress.

## 第2節 混合成分系粉体における考察

前節で述べたように単一成分系粉体において粉体の物理的性質と錠剤の分割性との関係が明らかとなった。しかし一般に錠剤を製する場合、複数の粉体を混合した混合粉体を使用される。混合粉体の物理的性質は単一成分系粉体とは異なり、また、混合される粉体の種類および混合比によっても異なって錠剤の内部構造に影響を及ぼしている<sup>56, 57)</sup>と考えられる。

そこで本節では第1節の結果をふまえ、分割重量の変動において大きな値を示したSLにCS (SL/CS), MCC (SL/MCC) およびPF (SL/PF) を混合した各混合粉体を用いて、錠剤の分割性(1項)、粉体の圧密過程(2項)、粉体の力学的特性値(3項)、単一成分系粉体との対応(4項)および錠剤の分割性と粉体の力学的特性値のとの関係(5項)について検討を行った。

### 1項 割線入り錠剤の分割性

Table I-3 にSL/CS, SL/MCCおよびSL/PFの各混合系の各混合比における錠剤の分割性を示す。

Table I-3. Dividing Properties of Scored Tablets

Sample	$St^a)$ (kg)	$CV^b)$ (%)
Lactose/cornstarch (8/2)-tablet	0.25	15.9
Lactose/cornstarch (6/4)-tablet	0.26	15.7
Lactose/cornstarch (5/5)-tablet	0.25	11.8
Lactose/cornstarch (4/6)-tablet	0.30	11.8
Lactose/cornstarch (2/8)-tablet	0.32	12.8
Lactose/Perfiller® (8/2)-tablet	0.19	14.2
Lactose/Perfiller® (6/4)-tablet	0.30	11.6
Lactose/Perfiller® (5/5)-tablet	0.37	11.5
Lactose/Perfiller® (4/6)-tablet	0.44	12.3
Lactose/Perfiller® (2/8)-tablet	0.71	11.3
Lactose/microcrystalline cellulose (8/2)-tablet	0.55	11.7
Lactose/microcrystalline cellulose (6/4)-tablet	0.81	9.5
Lactose/microcrystalline cellulose (5/5)-tablet	1.24	8.1
Lactose/microcrystalline cellulose (4/6)-tablet	1.30	8.5
Lactose/microcrystalline cellulose (2/8)-tablet	2.12	6.9

a) Dividing strength of tablets, each value is the mean ( $n=20$ ). b) Coefficient of variation of divided tablet weight.

いずれの混合系についてもCS, MCCおよびPFの混合量の増加にしたがって分割強度は大きくなる傾向を示した。しかし, SL/CS混合系ではその差は僅かであった。分割重量の変動については混合系によって異なった傾向を示した。SL/CS混合系は混合比8/2および6/4の錠剤がその他の混合比の錠剤より大きな分割重量の変動を示した。SL/PF混合系は混合比8/2の錠剤が他の混合比の錠剤よりも大きな値を示した。そして, SL/MCC混合系ではMCCの混合量の増加にともなって値は減少した。第1章第1節1項においてSLの分割重量の変動は11.2であった。CSおよびPF混合系ではいずれの混合量においてもSLの分割重量の変動の低下は認められないが, MCC混合系ではMCCの混合量の増加で低下がみられた。

以上のことからMCCの添加によって分割強度は大きくなるが, 均一な分割性は改善されることが示唆され, 単一成分系粉体と同様の結果を示した。

## 2項 粉体の圧密過程

単一成分系粉体においては粉体の圧密過程の違いが分割性の相違として現れた。そのため混合粉体系についても同様の検討を行った。

各混合系について各混合比で混合した粉体の圧密過程をFig. 1-11に示す。

PF混合系で混合比の違いによって圧密過程に若干の相違が認められたが, CSおよびMCC混合系ではほとんど違いは認められなかった。そして, いずれの混合系の場合も明らかに屈曲点の発生が認められた。このようにいずれも凝集構造からの圧密挙動であり, 混合系の場合には錠剤の分割性の相違が圧密過程の違いとして現われないことが示唆された。混合系の場合には粉体層内にSL粒子と混合されたCS, PFあるいはMCCの粒子が存在しており, それぞれ接触状態や接触面での接触力の相違が考えられる。したがって単一成分系の場合と違って不連続な充填構造を生じやすく, その構造は局部的に破壊されやすい状態であると推測される。そのためCSおよびPFの混合系はSL単独の分割重量の変動を低下させなかったと考えられる。MCC混合系はMCCが非常に成形性がよく, 他の試料に比べて強度がかなり大きいこと, また, 気賀沢らはSLとMCCの混合系でSLが多いほど内部構造が不均一で, MCCが多いほど均一であると報告している<sup>58)</sup>。これらのことからMCC混合系ではMCC粒子のつくるネットワークが支配的になり, SLの分割重量の変動を小さくし, そして, 分割強度を大きくしたと考えられる。

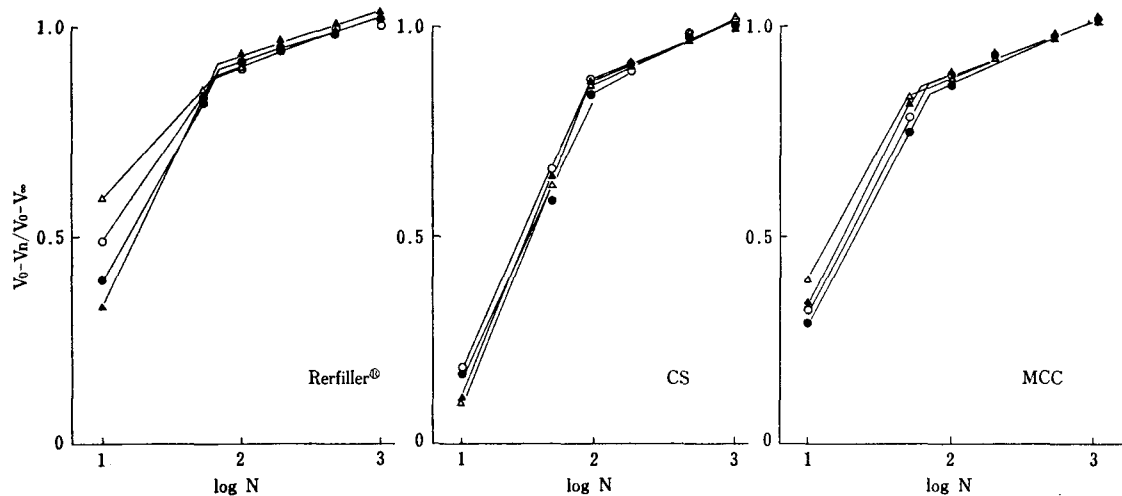


Fig.1-11. Compaction Profiles by Cooper's Equation with Mixing Rate of Other Excipients to Lactose

● : 20%, ○ : 40%, ▲ : 60%, △ : 80%

### 3項 粉体の力学的特性値

前項に示したように混合粉体の混合比の違いによる粉体の圧密過程の相違は認められなかった。そこで第1節3項と同様に各混合系について剪断試験およびタッピング圧縮を行い、力学的特性値を求めた。結果をTable I-4 に示す。

Cは付着応力で粒子間付着力を示す。FFは崩壊関数で値が大きいほど流動性が良いことを示す。 $\delta$ は有効内部摩擦角で剪断時に生じる粉体層間の摩擦角である。そして定数a (式1-3)は初期空隙率を表わしている<sup>48)</sup>。

SL/CS混合系では混合比が6/4から5/5になる時、Cは大きく減少し、FFは大きく増加した。一方、CSの混合比の相違による $\delta$ の変化はほとんど認められなかった。また、定数aはCSの混合比の増加によって若干減少する傾向を示した。以上のことからCSの混合量の違いは主に粒子間付着力および流動性に影響を及ぼしていることがわかる。

Table I-4. Dynamic Characteristics of Powdered Mixtures

Sample	Mixing ratio	$C^a)$ (kPa)	$FF^b)$	$\delta^c)$ (°)	$a^d)$
Lactose/cornstarch	8/2	0.77	5.98	16.0	0.47
	6/4	0.85	5.46	17.5	0.43
	5/5	0.53	8.62	16.0	0.44
	4/6	0.45	8.49	17.0	0.39
	2/8	0.45	8.82	19.0	0.35
Lactose/Perfiller®	8/2	0.47	8.65	15.7	0.46
	6/4	0.37	12.10	15.7	0.39
	5/5	0.37	11.96	20.3	0.41
	4/6	0.40	13.87	22.0	0.40
	2/8	0.40	16.10	27.7	0.28
Lactose/microcrystalline cellulose	8/2	1.25	3.87	22.5	0.50
	6/4	1.13	4.57	24.3	0.45
	5/5	1.20	3.65	28.5	0.47
	4/6	1.25	4.15	30.0	0.44
	2/8	1.20	3.23	32.5	0.41

a) Cohesive force. b) Flow factor ( $\sigma_t/f_c$ ). c) Angle of internal friction. d) Constant in Kawakita's Eq. (1-3). Each value is the mean of three experiments.

SL/PF混合系ではCはすべての混合比の中で 8/2の混合比の時、最大値を示した。FFおよび $\delta$ はPFの混合比の増加にともなって増加する傾向を示した。定数aは混合比2/8 で大きく減少した。 $\delta$ の増加およびaの減少はより流動性が改善されたことによると考えられる。以上のことからPFの混合量の違いは混合粉体の流動性に大きく影響することが認められた。

SL/MCC混合系においてはMCCの混合量の増加にともなう $\delta$ は増加し、定数 $a$ は減少した。しかしCおよびFFはほとんど変化しなかった。以上のようにMCCの混合量の相違は粒子間付着力および流動性には影響しないと考えられる。

以上の結果から混合粉体の物理的性質は混合される粉体の種類および混合割合に依存していることが示唆された。

#### 4項 単一成分系粉体との対応

第1章第1節4項において単一成分系粉体より調製した割線入り錠剤の分割重量の変動および分割強度は打錠用粉体の $C/a$ ，すなわち，単位初期空隙率あたりの圧縮時の粒子の移動抵抗に影響されることを明らかにした。そこで，混合粉体系についてもそれぞれ $C/a$ との関係を検討し，それぞれFig.1-12 およびFig.1-13 に示した。

分割重量の変動についてはSL/CS混合系で $C/a$ との間に有意な相関性( $r = 0.925$ ,  $p < 0.05$ )が得られ，単一成分系粉体と同様， $C/a$ が小さいほど分割重量の変動は小さくなることが示唆された。しかし，SL/PFおよびSL/MCC混合系では有意な相関性は得られなかった。

分割強度についてはいずれの混合系についても有意な相関性は得られなかった。

以上の結果から単一成分系粉体における錠剤の分割性と粉体の力学的特性値の関係をそのまま混合成分系粉体に適用できないことが明らかとなった。

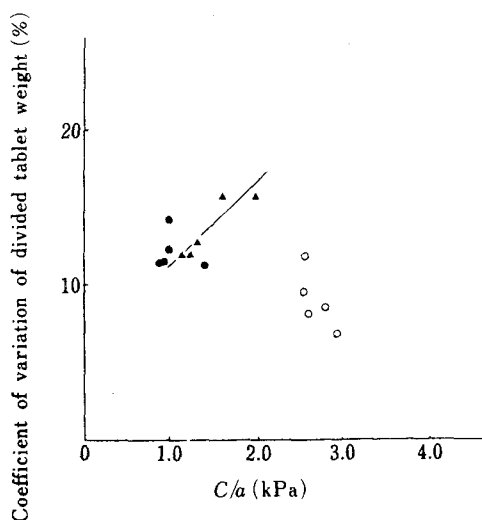


Fig.1-12. Relationship between Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight and  $C/a$

▲, lactose/cornstarch mixture; ●, lactose/Perfiller® mixture; ○, lactose/microcrystalline cellulose mixture.



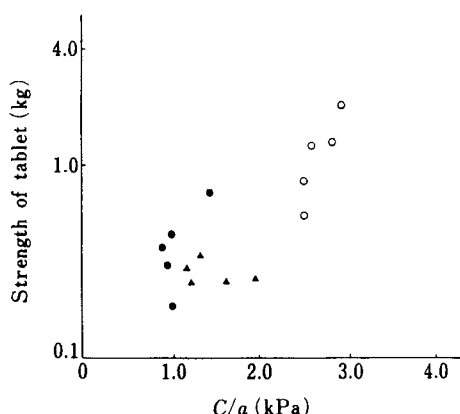


Fig.1-13. Relationship between Dividing Strength of Scored Tablets and  $C/a$

▲, lactose/cornstarch mixture; ●, lactose/Perfiller® mixture; ○, lactose/micro-crystalline cellulose mixture.

## 5 項 錠剤の分割性と粉体の力学的特性値の関係

前項において単一成分系粉体の結果が適用できないこと、また、第1章第2節3項において混合粉体の物理的性質が混合される粉体の種類および混合比によって異なることがわかった。そこで、混合成分系粉体における錠剤の分割重量の変動 (Table I-3) と力学的特性値 (Table I-4) の関係を検討するため分割重量の変動を目的関数として、それぞれの混合系について変数選択型重回帰分析を行った。結果をFig. 1-14に示す。

いずれの混合系においても、単一の力学的特性値との間に最適な回帰式が得られた。SL/CS混合系 ( $r=0.931$ ,  $p<0.05$ ) およびSL/PF混合系 ( $r=0.921$ ,  $p<0.05$ ) については付着応力  $C$ 、SL/MCC混合系 ( $r=-0.937$ ,  $p<0.05$ ) については有効内部摩擦角  $\delta$  が有意な説明変数として選択された。そして、それぞれ  $C$  の減少あるいは  $\delta$  の増加にともなって分割重量の変動は減少することが明らかとなった。ここで  $C$  の減少は圧縮時の粒子の移動抵抗の減少を意味する。粒子の移動抵抗の減少によって粒子は比較的安定で密な充填構造をとり、均一な内部構造に近づく。また、 $\delta$  は予圧密状態から強制的に剪断することによって生じる粉体層間の摩擦角であることから  $\delta$  の大きな粉体は、圧縮によって、より密で均一な充填状態を生じ易い<sup>59)</sup>と報告されている。したがって、いずれの混合系についてもより密で均一な内部構造を有する錠剤ほど分割重量の変動は小さくなると考えられる。SL/CS混合系については  $C$  との間の相関係数は、前項において得られた  $C/a$  との間の相関係数より若干大きな値を示したことから分割重量の変動が主に付着応力  $C$  によ

て影響されているものと考えられる。

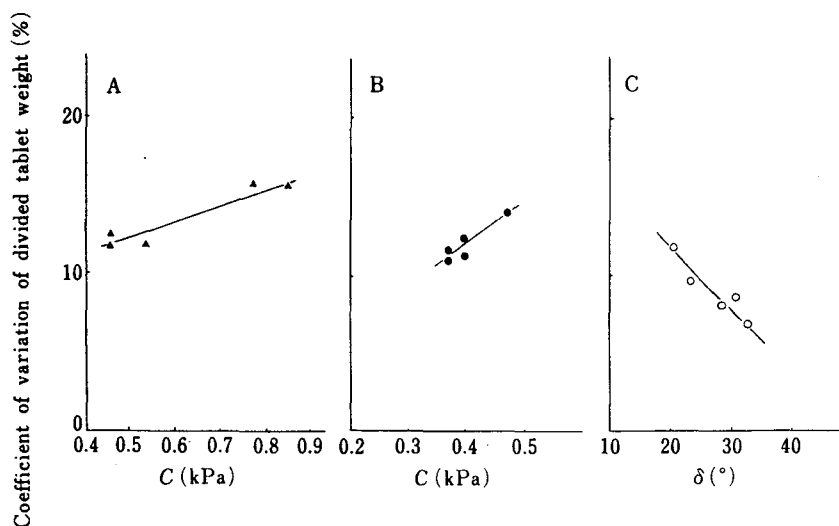


Fig. 1-14. Relationship between Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight and Dynamic Characteristics of Mixed Powders A, SL/CS mixture; B, SL/Perfiller® mixture; C, SL/MCC mixture.

分割強度についても同様の方法で力学的特性値との関係を検討した。結果をFig. 1-15に示す。

いずれの混合系においても、単一の力学的特性値との間に最適な回帰式が得られた。しかし、それぞれの混合系で選択された力学的特性値は相互に異なっていた。SL/CS混合系では定数  $a$  ( $r = -0.975$ ,  $p < 0.01$ )、SL/PF混合系では崩壊関数  $FF$  ( $r = 0.984$ ,  $p < 0.01$ ) そしてSL/MCC混合系では有効内部摩擦角  $\delta$  ( $r = 0.984$ ,  $p < 0.01$ ) との間に有意な相関が得られ、それぞれ定数  $a$  の減少、 $FF$  あるいは  $\delta$  の増加とともに分割強度の増大が確認された。定数  $a$  の減少は初期空隙率の減少を意味する。圧縮前の空隙が小さければ圧縮の結果として、より密で均一な内部構造に近づくと考えられる。 $FF$  の増加は流動性の改善を意味し、流動性の改善によって粒子は初期充填でより安定な充填構造を形成する。そして、 $\delta$  の増加は前述したようにより密で均一な充填構造を反映している。以上のように混合された粉体の種類によって錠剤の分割強度に影響する粉体の力学的特性値はそれぞれ異なっていた。しかし、いずれの場合も、より密で均一な内部構造を有する錠剤ほど分割強度は大きくなるものと考えられた。

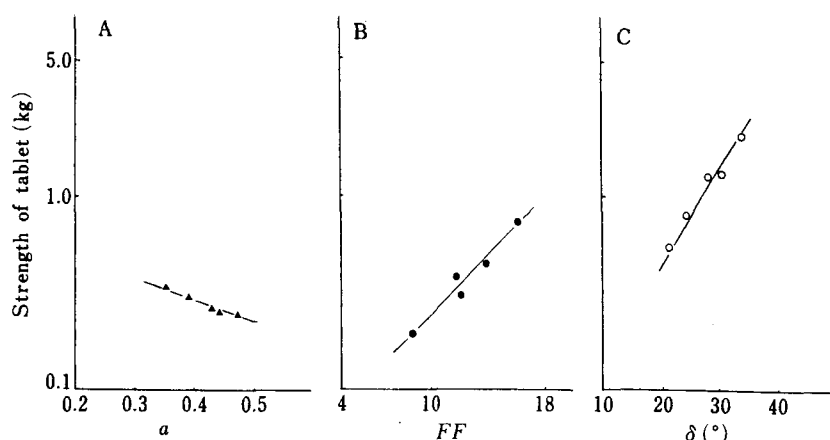


Fig.1-15. Relationship between Dividing Strength of Scored Tablets and Dynamic Characteristics of Mixed Powder  
A, SL/CS mixture; B, SL/Perfiller® mixture; C, SL/MCC mixture.

## 6項 本節のまとめ

SL/CS, SL/PFおよびSL/MCCの各混合粉体を用いて割線入り錠剤を調製し, その分割性, また, 混合粉体の圧密過程および力学的特性値, そして, それらの関係について検討し, 以下の知見を得た。

- (1) 割線入り錠剤の分割性は各添加物の混合量によって変化した。分割重量の変動は混合量の増加にともなって減少する傾向を示し, 分割強度は増大する傾向を示した。そして, 錠剤の分割重量の変動を改善するにはMCCの添加が最も有効であった。
- (2) 各混合系とも混合量が変わっても圧密過程の相違は認められなかった。そのためこの系では分割性の相違が圧密過程の違いとして現れないことが明らかとなった。
- (3) 混合成分系粉体の力学的特性値は添加物の種類および混合量によって異なった。
- (4) 単一成分系粉体より調製した錠剤の分割性と粉体の力学的特性値との関係から得られた結果を混合成分系粉体に適用したところ, SL/CS混合系における分割重量の変動についてのみ適用することができたが, その他の混合系では分割重量の変動および分割強度ともに単一成分系粉体とは異なる挙動を示した。

(5) 粉体の力学的特性値と錠剤の分割性との関係を知るために変数選択型重回帰分析を行った結果、分割重量の変動については、SL/CSおよびSL/PF混合系では付着応力Cが、また、SL/MCC混合系では有効内部摩擦角 $\delta$ が最も有意な要因として選択され、それぞれCの減少あるいは $\delta$ の増加により分割重量の変動が小さくなることが明らかとなった。また分割強度については、SL/CS混合系では定数a、SL/PF混合系では崩壊関数FF、そしてSL/MCC混合系では有効内部摩擦角 $\delta$ が最適な要因として選択され、aの減少、FFの増加あるいは $\delta$ の増加により分割強度は大きくなることが明らかとなった。

各混合系で添加物の物理的性質の相違により有意な相関が得られた力学的特性値はそれぞれ異なっていたが、いずれの場合もより密で均一な内部構造が形成されることによって分割重量の変動は小さく、そして、分割強度は大きくなるものと推測された。

(6) 以上の結果より混合粉体の物理的性質との関係において分割重量の変動と分割強度は相反する傾向にあることが示された。

## 7 項 実験の部

- (1) 試料：第1章第1節6項(1)の試料よりSL、MCC、CSおよびPFを選び、各々100メッシュを通過した試料で、SL/CS、SL/PFおよびSL/MCCの混合系で、それぞれ8/2、6/4、5/5、4/6および2/8の混合比の混合物を調製した。混合はビニール袋を用いて10分間手で振って行った。打錠用試料は滑沢剤として0.5%(W/W)のステアリン酸マグネシウムを添加し、瓶内で1分間手で振って混合したものを用いた。
- (2) 錠剤の調製：第1章第1節6項(2)と同様に行った。得られた錠剤も同様で、割線の深さは厚さに対して約10%であることを確認した。
- (3) 錠剤の分割方法および分割強度の測定：第1章第1節6項(3)と同様に行った。
- (4) 分割重量の変動の算出：第1章第1節6項(4)と同様に行った。
- (5) 粉体の圧密過程の解析：各混合系について混合比8/2、6/4、4/6および2/8の混合物を用いて、第1章第1節6項(5)と同様に行った。
- (6) 剪断試験：第1章第1節6項(7)と同様に行った。
- (7) 川北粉体圧縮式の定数の測定：第1章第1節6項(8)と同様に行った。
- (8) 重回帰分析：第1章第1節6項(9)と同様に行った。

### 第3節 本章のまとめ

割線入り錠剤の分割性に及ぼす打錠用粉体の物理的性質の影響を知る目的で、単一成分系および混合成分系粉体を用いて、錠剤の分割性と粉体の物理的性質の関係を検討し、以下の結果を得た。

- (1) 錠剤の分割性は、単一成分系粉体では粉体の種類、混合成分系粉体では添加物の種類および混合量によって異なることが認められた。また、MCCの添加によって錠剤の分割強度は大きくなるものの分割重量の変動は小さくし得ることがわかった。
- (2) 分割性の違いは、単一成分系粉体の場合、粉体の圧密過程の相違として現れ、ほぼ一様に圧密が進行する直線的圧密過程を示す粉体において、錠剤の分割重量の変動は小さくなり、分割強度は逆に大きくなる傾向を示した。しかし、混合成分系粉体の場合には圧密過程の相違として表現することはできなかった。
- (3) 粉体の力学的特性値と錠剤の分割性との関係については、単一成分系粉体の場合、分割性は付着応力 $C$ と川北のタッピング圧縮式の定数 $a$ の比 $C/a$ の値に影響され、 $C/a$ が小さくなるほど分割重量の変動は小さく、分割強度は大きくなった。混合成分系粉体では、単一成分系における関係は適用できず、添加物の物理的性質の違いによって、混合系毎に影響する力学的特性値は異なった。しかし、いずれの混合系においても密で均一な充填構造を形成し易い粉体より調製した錠剤ほど分割重量の変動は小さく、分割強度は大きくなることが示唆された。
- (4) 以上の結果より錠剤の分割性と粉体の物理的性質の関係においては分割重量の変動の小さな錠剤ほど分割強度が大きくなる、すなわち、均一に分割できる錠剤ほど分割し難いという相反する傾向にある。したがって、割線入り錠剤の製造においては、両特性の適度なバランスをとることが必要であると考えられる。

## 第2章 割線入り錠剤の分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響

第1章において錠剤の分割性と粉体の物理的性質との関係を検討し，分割性は錠剤の内部構造，すなわち，密で均一な充填構造の形成能と深く関わることを述べた．錠剤の内部構造に影響を及ぼす要因として錠剤を製する際の圧縮条件として圧縮方法，圧縮圧および圧縮速度などがあげられる．このうち圧縮速度は圧縮過程での圧縮時間と関係し，圧縮時間によっては一様に圧縮がなされず，圧縮充填構造に不連続性を生じる<sup>60)</sup>と考えられる．圧縮時間は杵により粉体が圧縮される過程（動圧縮過程）および杵が動圧縮の終点でその動きを停止する過程（圧縮停滞過程）の時間によって定まる<sup>61)</sup>．圧縮停滞時間は動圧縮過程によって生じた充填構造を保持する時間で，動圧縮時間よりも圧縮停滞時間によって錠剤の硬度が異なることも報告されている<sup>62)</sup>．そのため圧縮停滞時間は錠剤の内部構造に影響するものと推測される．そこで割線入り錠剤の分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響（第1節）そして，それに及ぼす圧縮圧の影響（第2節）について検討した．

### 第1節 圧縮停滞時間の影響

単一成分系粉体のMCC，SAS，PF，HPS，CSおよびSLを用いて検討を行った．圧縮圧700 kg/cm<sup>2</sup>で調製した各試料錠剤について圧縮停滞時間が分割重量の変動に及ぼす影響をFig. 2-1 に示す．

MCCでは圧縮停滞時間が60 から120s になると分割重量の変動が若干大きくなる傾向がみられるが，その影響は小さい．その他の試料錠剤では60s までは分割重量の変動は低下し，60s で最小となり，120sで逆に大きくなる傾向を示した．また，いずれの圧縮停滞時間においてもSL，CSおよびHPS錠のグループがSAS，MCCおよびPF錠のグループよりも大きな分割重量の変動を示した．さらに60s 以上で各グループ内の差はほとんどみられなかったが，両グループ間の差は大きく現れた．そして，60sから120s でSL，CSおよびHPS錠がSAS，MCCおよびPF錠に比べてより増大した．

第1章第1節2項において述べたようにSL，CSおよびHPSのグループとSAS，MCCおよびPFのグループは粉体の圧密過程が異なる．SL，CSおよびHPS

群は屈曲点の発生する弱い凝集構造からの圧密過程を示し、二次凝集粒子のままの充填と凝集粒子の崩壊に伴う一次粒子の充填のような、機構の異なる2つの現象が不連続に存在する。SAS、MCCおよびPFのグループは比較的よく分散された状態にあり、一次粒子の充填が続いている直線的な圧密過程を示す。そのためSAS、MCCおよびPFはSL、CSおよびHPSに比べて密で均一な充填構造を生じ易いと考えられる。また、Table II-1に示すようにこの時の各錠剤の厚さは、試料間において若干の相違はみられるものの圧縮停滞時間の違いによる差はほとんど認められなかった。このことから圧縮停滞時間が変化しても体積変化はないと言える。したがって、圧縮停滞過程での粒子の移動は考え難く、圧縮停滞時間は粉体が杵によって圧縮される動圧縮過程で粒子の移動および塑性変形によって造られた圧縮充填構造を保持する時間であると考えられる。

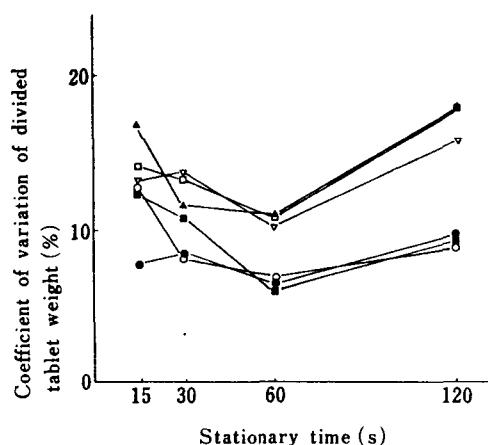


Fig.2-1. Effect of Stationary Time of Punch on Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight

Compression pressure, 700 kg/cm<sup>2</sup>.

●, microcrystalline cellulose; ■, synthetic aluminium silicate; ○, Perfiller®; ▽, hydroxypropyl starch; □, cornstarch; ▲, lactose.

以上のことから圧縮停滞時間が短いと応力緩和量は小さく<sup>63)</sup> 粒子接触点での塑性変形は不十分で、不均一な充填構造を生じ易くなると考えられる。圧縮停滞時間が長くなるにつれて応力緩和量は増大し粒子接触点の塑性変形は大きくなり、均一な充填構造に近づくものと推測される。そのため15から60s までは応力緩和量の増大にともなう塑性変形が進み、分割重量の変動は低下傾向を示すが、60s 以上では塑性変形が充分大きくなり、圧縮充填構造の違いが明確になるため圧密過程の異なる粉体間の差が大きく現れたものと考えられる。しかし、圧縮停滞時間がより長くなると動圧縮によって造られた充填構造内の密な部分と疎な部分の塑性変形の程度の差が異なってくる。すなわち、圧縮停滞時間の変化に対して密な部分の塑性変形は大きくなるが、疎な部分は小さく、圧縮停滞時間がより長くなると逆に不均一な充填構造を生じやすくなる。そのため、圧縮停滞時間120sにおいては60s に比べて分割重量の変動が増大するものと考えられる。このことは比較的不均一な充填構造を生じ易いSL, CSおよびHPSにおいて、より大きな増大が認められたことから明らかである。

一方、MCCは比較的成形性が良く、均一な圧力伝達性を有する<sup>64)</sup> ため圧縮停滞時間の影響をほとんど受けなかったものと推測される。

以上のように分割重量の変動を最小にする圧縮停滞時間が存在し、圧縮停滞時間の影響は試料粉体の物理的性質によって異なることが明らかとなった。このことは動圧縮過程によって造られる圧縮充填構造が重要な要因であることを示唆している。

Table II-1. Thickness of Tablets

Sample	Stationary time (s)			
	15	30	60	120
Synthetic aluminium silicate tablet	2.14±0.06 mm	2.11±0.08 mm	2.10±0.03 mm	2.02±0.13 mm
Microcrystalline cellulose tablet	1.85±0.03	1.83±0.04	1.81±0.05	1.82±0.03
Perfiller® tablet	2.04±0.08	2.02±0.06	1.99±0.03	2.04±0.05
Cornstarch tablet	2.04±0.03	1.99±0.04	1.97±0.04	1.99±0.10
Lactose tablet	1.87±0.05	1.87±0.03	1.85±0.02	1.83±0.05
Hydroxy propyl starch tablet	2.13±0.06	2.09±0.08	2.10±0.07	2.11±0.07

Mean±S.D. n=10. Compression pressure, 700 kg/cm<sup>2</sup>.



圧縮停滞時間が分割強度に及ぼす影響をFig. 2-2 に示す。

いずれの試料錠剤においても試料間の違いはみられるものの圧縮停滞時間の相違による分割強度の違いはほとんど認められなかった。

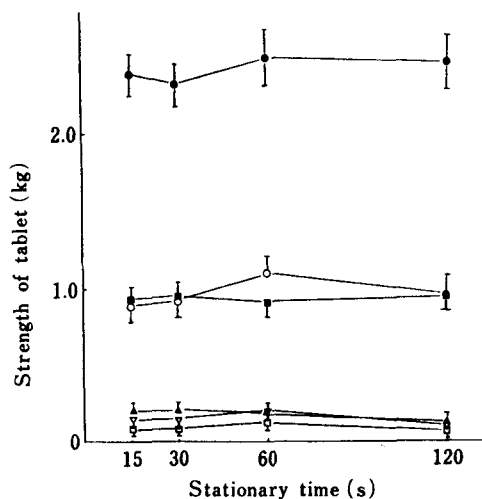


Fig.2-2. Effect of Stationary Time of Punch on Strength of Tablets

Compression pressure, 700 kg/cm<sup>2</sup>, Mean  $\pm$  S.D.,  $n=20$ .

●, microcrystalline cellulose; ■, synthetic aluminium silicate; ○, Perfiller®; ▽, hydroxypropyl starch; □, cornstarch; ▲, lactose.

## 第2節 圧縮圧の影響

前節において錠剤の分割重量の変動に及ぼす圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程で造られる圧縮充填構造が重要な要因となっていることが示唆された．そこで圧縮充填構造に大きく影響すると思われる圧縮圧を変えて錠剤の分割性に及ぼす圧縮停滞時間の影響について検討した．試料は弱い凝集構造からの圧密過程を示すグループよりCS，比較的に分散した状態からの圧密過程を示すグループよりPFをそれぞれ選択した．

各圧縮圧で製した錠剤の厚さをTable II-2に示す．

いずれの錠剤においても圧縮圧の変化に伴う厚さの変化は認められるが，各圧縮圧で圧縮停滞時間の相違による厚さの違いはほとんど認められなかった．この結果は，いずれの圧縮圧においても前節と同様に圧縮停滞時間の変化によって体積変化は生じないことを示している．

Table II-2. Thickness of Tablets

Sample	Compression pressure (kg/cm <sup>2</sup> )	Stationary time (s)			
		15	30	60	120
Perfiller® tablet	420	2.36±0.12 mm	2.29±0.02 mm	2.26±0.06 mm	2.30±0.09 mm
	1120	1.93±0.05	1.89±0.03	1.88±0.05	1.89±0.06
	1400	1.91±0.04	1.88±0.06	1.88±0.05	1.86±0.06
Cornstarch tablet	420	2.31±0.07	2.28±0.07	2.25±0.06	2.30±0.06
	1120	1.90±0.97	1.91±0.02	1.84±0.04	1.83±0.06
	1400	1.89±0.05	1.83±0.03	1.83±0.05	1.81±0.06

Mean±S.D. (n=10).

各試料錠剤の各圧縮圧における分割重量の変動に及ぼす圧縮停滞時間の影響をFig. 2-3に示す．

圧縮圧420kg/cm<sup>2</sup>の場合，CS錠では圧縮停滞時間120sで，PF錠では60sで分割重量の変動は最小値を示した．1120kg/cm<sup>2</sup>の場合CS錠では15s，PF錠では15および30sで最小値を示した．圧縮圧1400kg/cm<sup>2</sup>の場合，CS錠では15sで最小値を示したが，PF錠では圧縮停滞時間の影響は認められなかった．また，いずれの圧縮圧においてもFig. 2-1の場合と同様に圧縮停滞時間が長くなると分割重量の変動が大きくなる傾向が認められた．

以上の結果およびFig. 2-1 の結果より、低い圧縮圧では長い圧縮停滞時間で、そして、圧縮圧が高くなると短い時間で分割重量の変動が最小となる傾向が認められた。したがって圧縮圧1400 kg/cm<sup>2</sup> においてP F錠はもっと短い時間で最小値を示すものと推測される。そこで、1400kg/cm<sup>2</sup>で、この圧に達した時直ちに圧を抜く、すなわち、圧縮停滞時間がゼロに近い状態でP F錠を調製し、分割重量の変動を求めた結果、変動係数は6.9%となった。このことは15s より短い圧縮停滞時間で分割重量の変動が最小値をもつことを意味しており、前述の考えが裏付けられたものと考えられる。

低い圧縮圧の場合、粒子接触点の少ない疎な部分が多く存在する圧縮充填構造で、応力緩和量も小さい。そのため接触部分の塑性変形が充分大きくなって均一な内部構造を生じるまでに長い圧縮停滞時間が必要とされる。

圧縮圧が増大すると粒子の移動および塑性変形によって圧密化が進み<sup>23)</sup>、動圧縮過程で塑性変形が充分大きくなる。そのため短い時間でより均一な内部構造が形成されるものと考えられる。

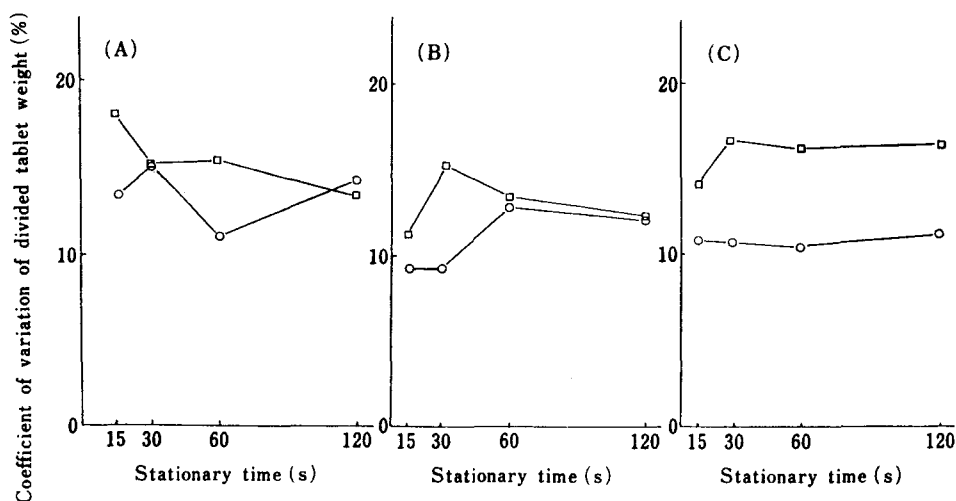


Fig.2-3. Effect of Stationary Time of Punch on Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight

Compression pressure: (A) 420 kg/cm<sup>2</sup>, (B) 1120 kg/cm<sup>2</sup>, (C) 1400 kg/cm<sup>2</sup>.

○, Perfiller®; □, cornstarch .

以上のように分割重量の変動を最小にする圧縮停滞時間は圧縮圧によって変化し、低い圧縮圧では長く、圧縮圧が高くなると短くなる傾向を示した。このことから錠剤の分割重量の変動に及ぼす圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程によって造られる圧縮充填構造が重要な要因となっていることが明らかとなった。

各錠剤について各圧縮圧における分割強度に及ぼす圧縮停滞時間の影響をFig. 2-4 に示す。いずれの圧縮圧においても、圧縮停滞時間の影響はほとんど認められなかった。錠剤の硬度は圧縮停滞時間によって定まるという報告<sup>65)</sup> があるが、前節およびこの結果は圧縮停滞時間が分割強度に影響を及ぼさないことを示している。これは製錠時の圧縮速度の違いによるものと考えられる。

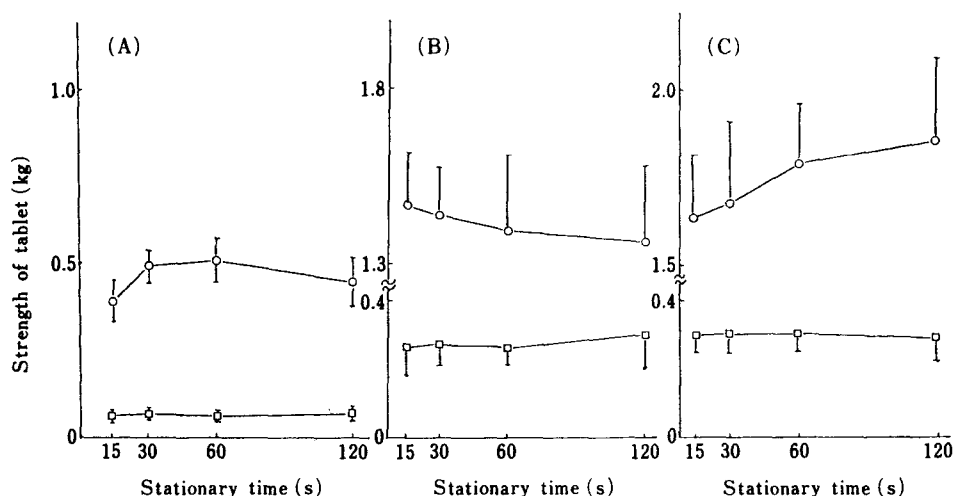


Fig.2-4. Effect of Stationary Time of Punch on Strength of Tablets

Mean  $\pm$  S.D.,  $n=20$ .

Compression pressure: (A) 420 kg/cm<sup>2</sup>, (B) 1120 kg/cm<sup>2</sup>, (C) 1400 kg/cm<sup>2</sup>.

○, Perfiller®; □, cornstarch.

### 第3節 本章のまとめ

SL, CS, HPS, SAS, MCCおよびPFを用いて、圧縮過程における圧縮停滞時間が割線入り錠剤の分割性に及ぼす影響について検討し、以下の結果を得た。

- (1) 錠剤の分割重量の変動に及ぼす圧縮停滞時間の影響は粉体の圧縮充填性および圧密過程によって異なった。MCCでは圧縮停滞時間の影響はほとんど認められなかったが、その他の試料では分割重量の変動が最小を示す圧縮停滞時間が存在した。
- (2) この圧縮停滞時間は圧縮圧によって変化し、低い圧縮圧では長く、圧縮圧が高くなると短くなる傾向を示した。
- (3) 以上のことから分割重量の変動に及ぼす圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程で造られる圧縮充填構造によって変化することが示唆された。
- (4) 錠剤の分割強度については圧縮停滞時間の影響がほとんど認められなかった。

### 第4節 実験の部

- (1) 試料：第1章第1節6項(1)と同様の試料を用いた。
- (2) 錠剤の調製：第1章第1節6項(2)と同様に行った。ただし、圧縮停滞時間は15, 30, 60および120sとした。なお圧縮停滞時間中は応力緩和により圧縮圧は低下している。
- (3) 錠剤の分割方法および分割強度の測定：第1章第1節6項(3)と同様に行った。
- (4) 錠剤の分割重量の変動の算出：第1章第1節6項(4)と同様に行った。
- (5) 錠剤の厚さの測定：ノギスを用いて10錠ずつ測定した。

### 第3章 片面圧縮法における割線入り錠剤の分割性に及ぼす 非平面の杵位置の影響

粉体を圧縮成形する際の成形方法は種々あり，使用する粉体およびその使用目的によって選択されている<sup>66)</sup>．錠剤を成形する場合，片面あるいは両面圧縮法が用いられる．片面圧縮法は圧縮面の近くはよく充填されるが，反対面にいくにしたがって低密度になる．いわゆる，高さ方向に対する密度分布の差を生じる傾向のあることが報告されている<sup>67)</sup>．そのため片面圧縮法により割線入り錠剤を製する場合，非平面の杵位置の違いによって錠剤の内部構造は異なり，分割性に相違を生じることが考えられる．そこで片面圧縮法において非平面の杵位置が割線入り錠剤の分割性に及ぼす影響を湿式顆粒打錠法における場合(第1節)および直接打錠法における場合(第2節)について検討した．

#### 第1節 湿式顆粒打錠法における検討

結合剤としてHPCあるいはデンプン糊液を用いて造粒し，分級した打錠用顆粒を用いてA法（非平面を上杵）またはB法（非平面を下杵）によって製した各錠剤の分割重量の変動をFig. 3-1に示す．

結合剤としてHPCを使用した場合，いずれの粒径の顆粒を用いた時もA法による錠剤が小さな値を示した．デンプン糊液を使用した場合，16/32メッシュの顆粒を用いた時A法による錠剤が小さな値を示し，その他の粒径の顆粒を用いた時は杵位置の相違による差は認められなかった．

同様にA法またはB法により製した錠剤の分割強度をFig. 3-2に示す．

結合剤としてHPCを使用した場合，いずれの粒径の顆粒を用いた時もA法による錠剤が大きな強度を示した．そしてデンプン糊液を使用した場合，16/32メッシュの顆粒を用いた時，A法による錠剤が大きな強度を示し，その他の粒径を用いた時には杵位置の相違による分割強度の差は認められなかった．

以上のように非平面の杵位置の相違によって錠剤の分割性に相違が認められた．そして，分割強度が大きな錠剤の方が，分割重量の変動がより小さな値を示した．このことは非平面の杵位置の相違によって圧縮圧の伝達傾向が異なり，その結果錠

剤の内部構造に相違が生じることを示唆している。

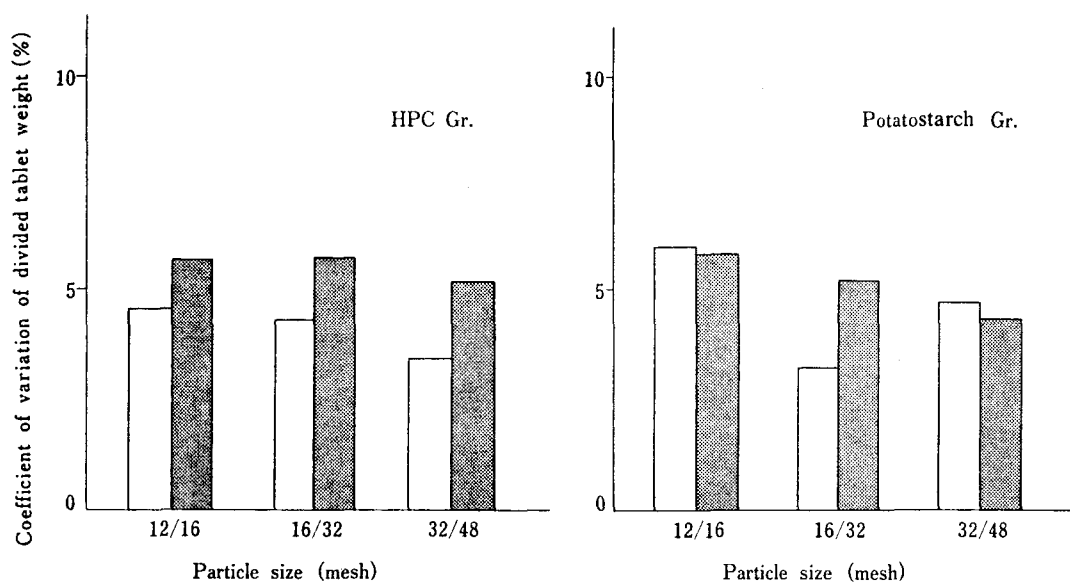


Fig.3-1. Comparison of Weight Variation of Tablet Halves for Two Compaction Methods

□ : A-method, ■ : B-method

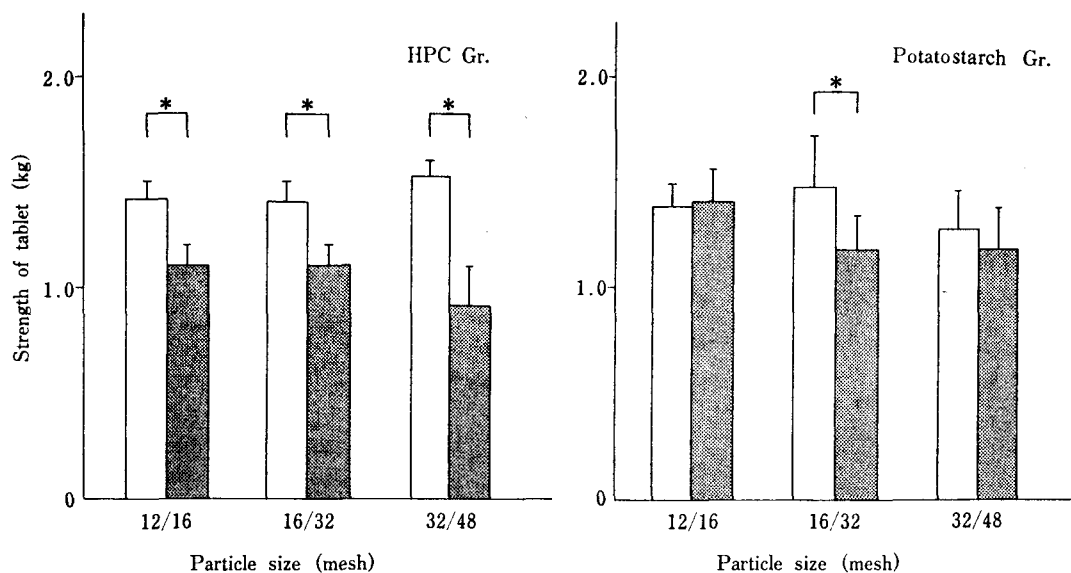
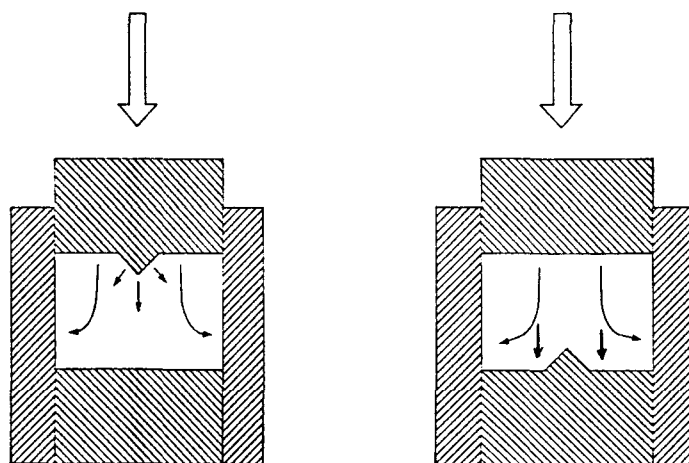


Fig.3-2. Comparison of Strength of Tablet for Two Compaction Methods (Mean  $\pm$  S.D.,  $n=20$ )

□ : A-method, ■ : B-method \* $p < 0.05$

AおよびB法の圧縮圧の伝達傾向の概念図をFig. 3-3に示す。

矢印で示したようにA法による錠剤はB法による錠剤よりも割線のある中央部に圧縮圧がより強く伝達され，中央部の内部構造はより均一になると考えられる．そのためA法では塑性変形および破壊が進み，強い絡み合い構造を生じて均一な内部構造に近づき，大きな分割強度と小さな分割重量の変動を示したものと考えられる．



A-method

B-method

Fig.3-3. Pressure Lines of Compaction Methods



## 第2節 直接打錠法における検討

A法またはB法によって製したSL, MCCおよびPFの各錠剤の分割重量の変動をFig. 3-4 に示す。

MCCでは杵位置の相違による差は認められなかった。SLおよびPFでは、A法による錠剤が小さな分割重量の変動を示し、SLで、より大きな差として現れた。また、A法よりB法で試料間の差が大きく現れた。

この結果は顆粒試料を用いた場合（第3章第1節）と同様であり、また、B法で試料間の差が大きく認められたことは、A法の方が圧縮圧がより良く伝達されていることを裏付けるものである。第1章第1節において試料間の差は圧縮充填性の相違によるものであることを示した。SLは流動性が悪く、PFは非常に良い。また、SLは、PFおよびMCCの圧密過程と異なり、凝集状態からの圧密過程を示すため不均一な充填構造を生じ易い。そのためSLは非平面の杵位置の相違による差が大きく現れ、PFではSLよりも小さくなったものと考えられる。一方、MCCは圧縮時に比較的粒子移行が少なく、圧力伝達性が均一である<sup>64)</sup> ことから非平面の杵位置の相違による差が認められなかったものと考えられる。

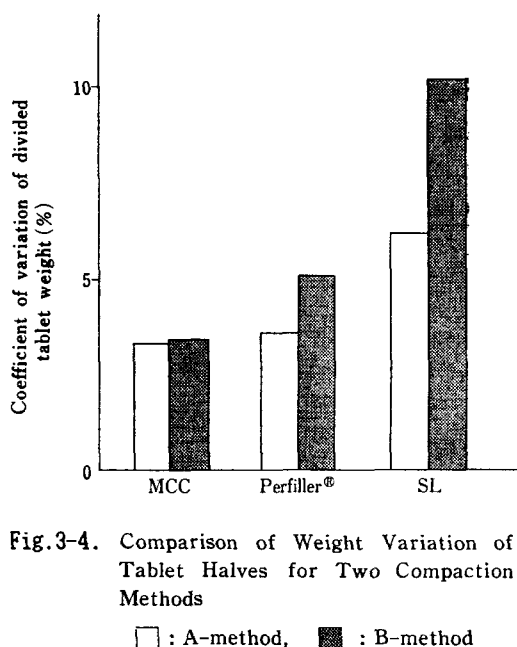


Fig.3-4. Comparison of Weight Variation of Tablet Halves for Two Compaction Methods

各試料錠剤の分割強度に及ぼす非平面の杵位置の影響を Fig. 3-5に示す。

いずれの試料錠剤についても非平面の杵位置の相違による差は、ほとんど認められなかった。そして、いずれの場合も  $MCC > PF > SL$  の順となり、顆粒試料を用いた場合（第3章第1節）と異なる結果を示した。これは、粉末試料の場合、顆粒試料と比べて塑性変形および破壊の程度が小さいため、絡み合い構造を生じ難く、強度の差として現れにくいためであると考えられる。

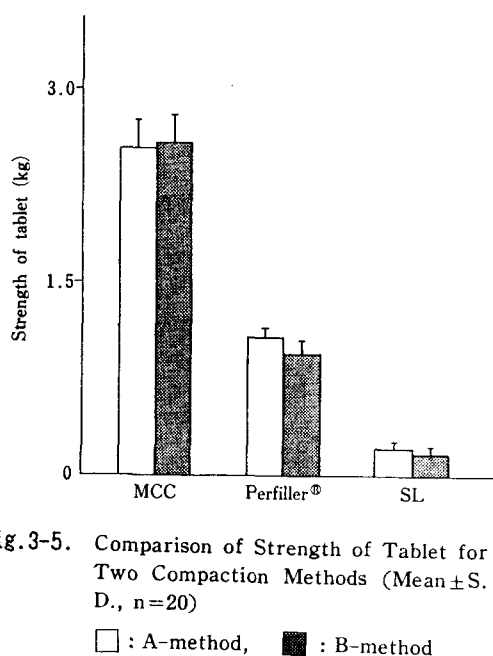


Fig.3-5. Comparison of Strength of Tablet for Two Compaction Methods (Mean  $\pm$  S. D.,  $n=20$ )

### 第3節 本章のまとめ

片面圧縮法により割線入り錠剤を製する際の非平面の杵位置が、割線入り錠剤の分割性に及ぼす影響を湿式顆粒打錠法および直接打錠法により検討し、以下の知見を得た。

- (1) いずれの打錠法においても非平面を上杵にした時、錠剤の分割重量の変動は小さくなる傾向を示した。
- (2) 顆粒試料を用いた場合、非平面を上杵にした時、分割強度は大きくなる傾向を示した。そのため顆粒試料を用いた場合、分割重量の変動が小さい錠剤ほど分割強度は大きくなり、均一な分割性と分割のし易さが相反する傾向を持つものと考えられた。
- (3) 粉末試料を用いた場合、分割強度は非平面の杵位置の影響を受けなかった。
- (4) 以上の結果は非平面の杵位置の影響が圧縮圧の伝達傾向の違いによるもので非平面を上杵にした時、割線のある中央部に圧縮圧がより良く伝達され、より均一な内部構造に近づくことによると推測された。

### 第4節 実験の部

- (1) 試料：顆粒試料としては、粉末乳糖（日局）とバレイショデンプン（日局）を6:4(W/W)の割合で混合したものに結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース（HPC，日局）あるいはバレイショデンプン（日局）を5%(W/V)水溶液として添加し、それぞれ破碎造粒法にて造粒後、12/16, 16/32および32/48メッシュに分級したものを使用した。

粉末試料は、第1章第1節6項(1)の試料のうちからSL，PFおよびMCCを選んで使用した。いずれの試料についても滑沢剤として0.5%(W/W)の割合でステアリン酸マグネシウムを添加して打錠用試料とした。

- (2) 錠剤の調製：第1章第1節6項(2)と同様に行った。但し、顆粒試料は1錠重量を400mgとし、圧縮圧は1400kg/cm<sup>2</sup>、また、粉末試料は、1錠重量を300mgとし、圧縮圧は700kg/cm<sup>2</sup>とした。そして、非平面を上杵とする方法をA法、非平面を下杵とする方法をB法とした。
- (3) 錠剤の分割方法および分割強度の測定：第1章第1節6項(3)と同様に行った。
- (4) 錠剤の分割重量の変動の算出：第1章第1節6項(4)と同様に行った。

## 第4章 割線入り錠剤の分割性に及ぼす割線の幅および分割方法の影響

市販の割線入り錠剤は数多くあり，錠剤の形状および割線の形態は様々である．これらが錠剤の分割性に影響していると考え，その関係を市販の錠剤を用いて検討した報告<sup>4, 7)</sup>もみられる．錠剤の形状については福田らが円形錠より長短錠のほうが分割重量の変動が小さいと報告している<sup>28)</sup>．割線の形態としては割線の深さ，幅および形が考えられる．割線の深さに関しては著者らが検討し，深さが錠剤の厚さの30%になると製錠用顆粒の物理的性質に関係なく小さな分割重量の変動を示すことを報告した<sup>68)</sup>．割線の幅に関しては市販の錠剤を用いて検討されている<sup>29, 30)</sup>が明確な結論を得るに至っていない．また，分割操作は個人差があり，一定の分割方法で行なわれているとは考えにくい．そこで本章では割線入り錠剤の分割性に及ぼす割線の幅および分割方法の影響について検討した．

### 第1節 分割重量の変動

SL/PFおよびSL/MCCの混合系を用いて調製した割線の幅が直径に対して7.6%(Ⅰ型)および45.5%(Ⅱ型)の各試料錠剤をAまたはB法の分割方法(Fig. 4-1)で分割したときの分割重量の変動をFig. 4-2およびFig. 4-3にそれぞれ示す．

Ⅰ型の錠剤ではいずれの混合系についても分割方法の違いによる差が大きく現れ，それぞれ混合比に関係なくB法がより小さな値を示した．また，いずれの分割方法においてもPFおよびMCCの混合量が多い2/8の混合比で分割重量の変動が小さくなる傾向を示した．そして，いずれの分割方法の場合にもSL/MCC(2/8)の錠剤が最も小さな値を示した．Ⅱ型の錠剤ではいずれの混合系についても混合比8/2の時，A法が小さな値を示し，混合比2/8になると分割方法による相違はほとんど認められなかった．また，A法の場合，混合比の違いによる差はほとんど認められなかったが，B法ではいずれの混合系においても混合比2/8の時，小さな値を示した．Ⅱ型においてもSL/MCC(2/8)の錠剤がいずれの分割方法の場合にも小さな値を示す傾向にあった．

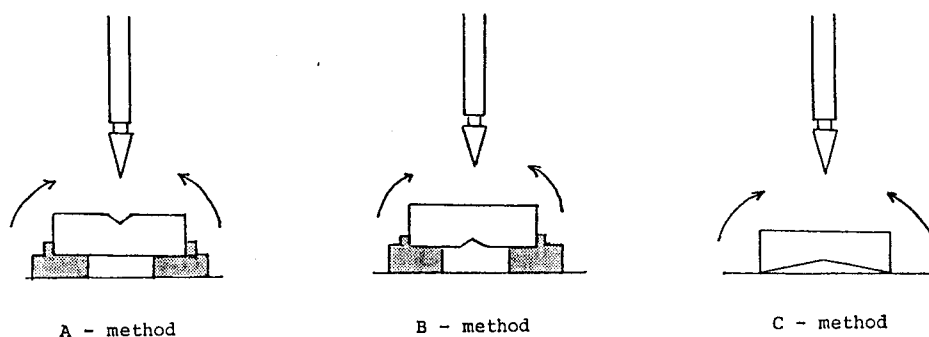


Fig.4-1. Schematic Illustration of Dividing Method

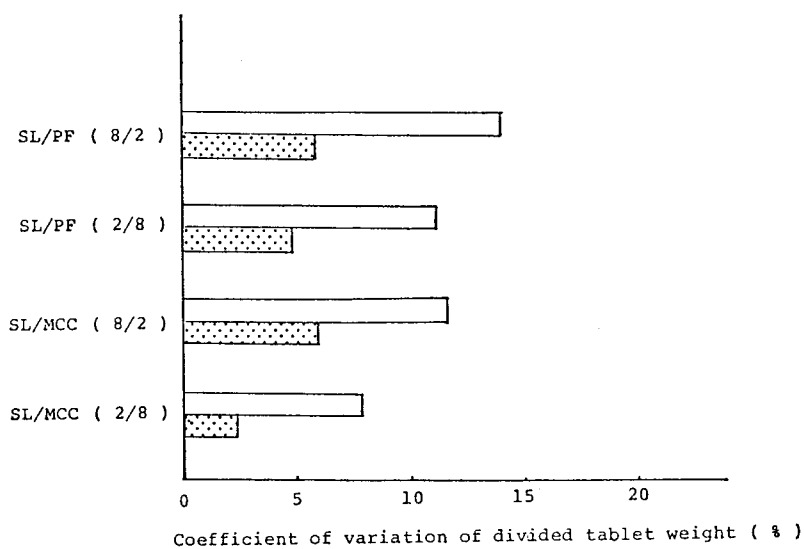


Fig.4-2. Effect of Dividing Method on Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight for I-type Tablet

□ : A-method, ▨ : B-method.

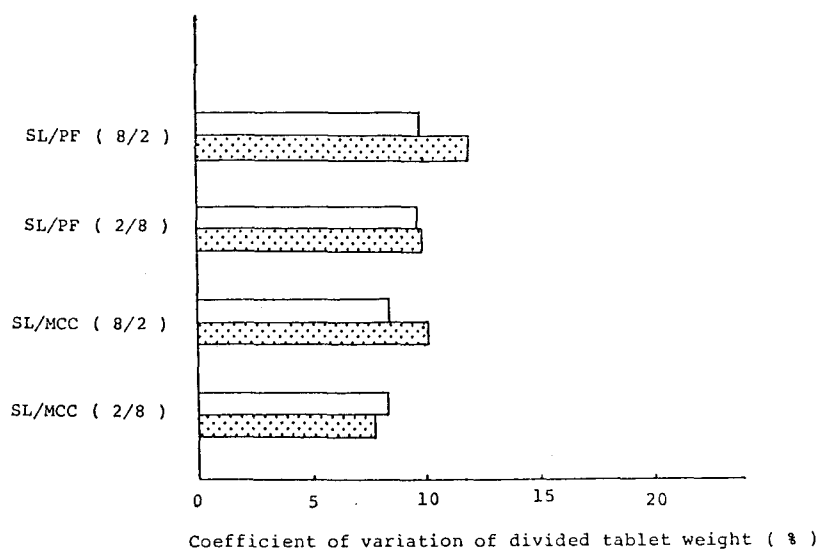


Fig.4-3. Effect of Dividing Method on Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight for II-type Tablet  
 □: A-method, ▤: B-method.

割線の幅が直径に対して100%(Ⅲ型)の錠剤をA, BまたはC法(Fig. 4-1)で分割した時の分割重量の変動をFig. 4-4に示す。

いずれの混合系についても混合比8/2 ではA法が最も小さく, 次いでC法, B法の順であった。そして, 混合比2/8 になるとその差は僅かではあるが, C法が最も小さく, 次いでB法, A法の順となった。また, いずれの混合系においてもA法では混合比の違いによる差は認められなかったが, BおよびC法では混合比2/8 の時, 小さな値を示した。そして, Ⅲ型についてもSL/MCC(2/8)の錠剤がいずれの分割方法の場合もより小さな値を示す傾向にあった。

ここでA法とB法の違いは分割方向のみ, B法とC法では分割方法のみ, そして, A法とC法では分割方向と分割方法の違いである。また, 各混合系の混合比の違いは粉体の物理的性質の相違を生じ, 得られた錠剤の内部構造に影響する。第1章第2節より明らかなように混合比2/8の錠剤は8/2の錠剤に比べて密で均一な内部構造であるといえる。

これらのことから分割重量の変動に対する割線の幅および分割方法の影響は以下のように考察することができる。

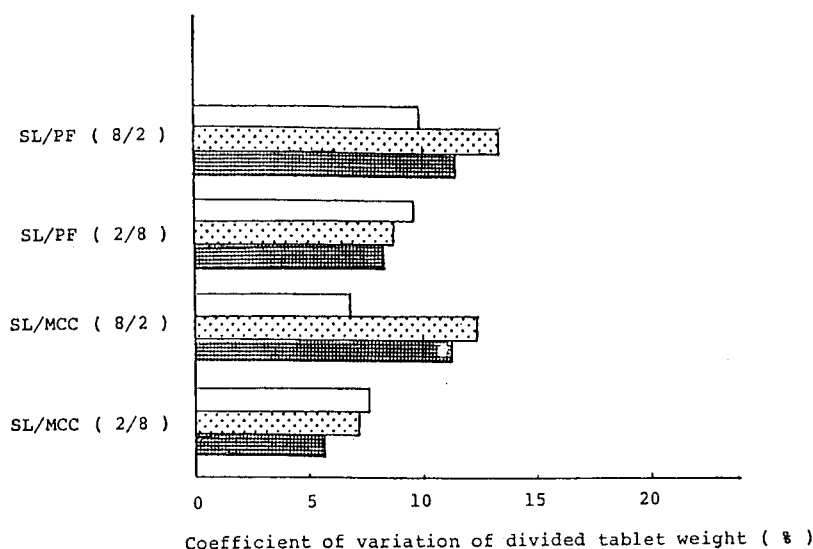


Fig.4-4. Effect of Dividing Method on Coefficient of Variation of Divided Tablet Weight for III-type Tablet  
 □ : A-method, ▤ : B-method, ▨ : C-method.

A法とB法を比べた場合，I型のような錠剤では内部構造に関係なくB法の分割方向が分割重量の変動を非常に小さくする．しかし，IIおよびIII型のように割線の幅が広がると内部構造が密で均一であれば分割方向の影響をそれほど受けないが，内部構造の不均一な錠剤ではA法の分割方向が分割重量の変動を小さくする．このことは割線の幅が狭い場合，B法の分割方向では割線が分割の進行を助ける働きをするが，幅が広がるとその効果が小さくなることを意味する．そして，幅が広がるほどA法の分割方向で錠剤中央に分割する力が集中するようになると考えられる．

III型の錠剤においてC法とB法を比べた場合，内部構造に関係なくC法がより分割重量の変動を小さくする．C法とA法を比較した場合，密で均一な内部構造を有する錠剤ではC法が，不均一な錠剤ではA法が分割重量の変動を小さくする．

各分割方法別にみるとA法ではI型の錠剤は内部構造の影響を受け，内部構造が密で均一なほど分割重量の変動は小さくなる．しかし，II，III型と割線の幅が広がると内部構造の影響を受けなくなる．このことからA法の分割方向では割線の幅が広がるほど錠剤中央に分割力が集中し易くなると考えられる．B法においては各型の錠剤についても，そしてIII型にのみ適用したC法においても内部構造の影響を受け，内部構造が密で均一なほど分割重量の変動は小さくなる．

以上のことから錠剤の割線の幅および内部構造によって分割方法を選択する必要があることが示唆された。

また、Ⅲ型の錠剤はC法のような分割方法が可能であり、この方法は簡便で分割し易い方法であると考えられる。この場合、より分割重量の変動を小さくするためには、より密で均一な内部構造を形成し易い打錠用粉体を用いる必要があることが示唆された。そして、分割方向から考えてⅢ型に加えてⅠ型のような幅の狭い割線を施すことによってC法でより分割重量の変動を小さくすることができると推測された。



## 第2節 分割強度

I, II および III 型の各試料錠剤を A, B あるいは C 法で分割した時の分割強度を Fig. 4-5~7 示す.

各型の錠剤ともいずれの分割方法の場合にも試料間の差が認められ, SL/MCC 混合系の混合比 2/8 が最も大きく, SL/PF (2/8) > SL/MCC (8/2) > SL/PF (8/2) の順であった. そして, I および II 型の錠剤では各試料錠剤とも分割方向の違いによる差はほとんど認められなかった. III 型の錠剤では SL/PF (2/8) および SL/MCC (2/8) で分割方法の違いによる差が若干認められた. また, SL/MCC (2/8) の錠剤で I 型が II および III 型に比べて小さな強度を示す傾向が認められた. しかし, 打錠用粉体の混合物の種類および混合比の相違による影響が大きく, 分割強度は, 割線の幅および分割方法にそれほど影響されないものと考えられる.

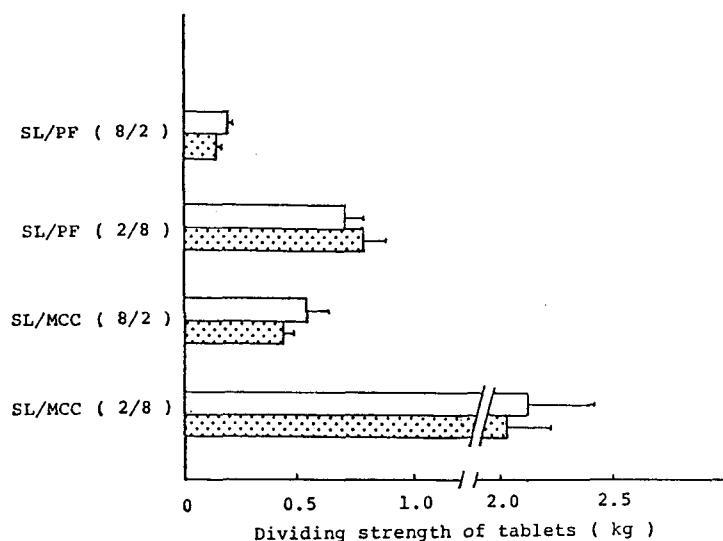


Fig.4-5. Effect of Dividing Method on Dividing Strength of Tablets for I-type Tablet

Each value is the mean  $\pm$  S. D. ( $n=20$ ).

□: A-method, ▨: B-method.

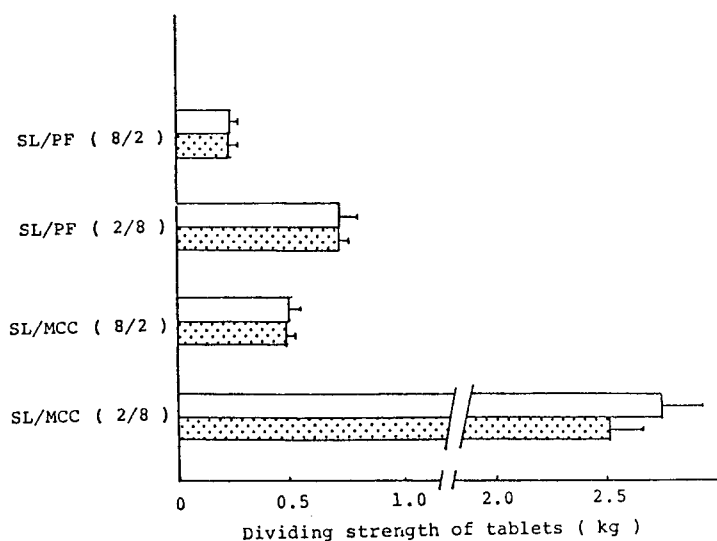


Fig.4-6. Effect of Dividing Method on Dividing Strength of Tablets for II-type Tablet  
Each value is the mean  $\pm$  S. D. ( $n=20$ ).  
□ : A-method, ▤ : B-method.

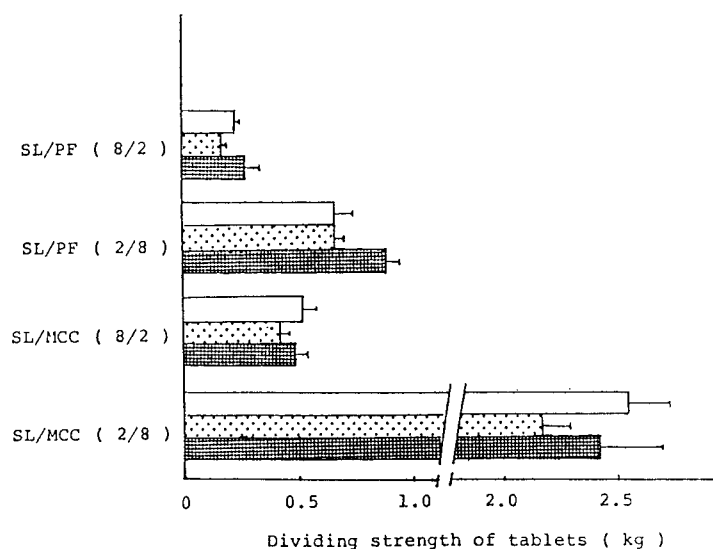


Fig.4-7. Effect of Dividing Method on Dividing Strength of Tablets for III-type Tablet  
Each value is the mean  $\pm$  S. D. ( $n=20$ ).  
□ : A-method, ▤ : B-method, ▩ : C-method.

### 第3節 本章のまとめ

割線入り錠剤の割線の形態として割線の幅に着目し，割線の幅および分割方法が分割性に及ぼす影響を製錠用粉体の物理的性質の影響をも含めて検討し，以下の知見を得た．

- (1) A法とB法（分割方向）の比較すると，Ⅰ型の錠剤では，その内部構造に関係なく，B法が分割重量の変動を小さくした．しかし，ⅡおよびⅢ型の錠剤では内部構造が，密で均一であれば分割方向の影響を受けないが，不均一な錠剤ではA法が分割重量の変動を小さくした．
- (2) Ⅲ型の錠剤においてB法とC法（分割方法）を比較すると，内部構造に関係なく，C法が分割重量の変動を小さくした．また，A法とC法（分割方法および分割方向）の比較では，密で均一な内部構造を有する錠剤はC法で，不均一な錠剤はA法で分割重量の変動は小さくなった．
- (3) 分割方法ごとにみるとA法ではⅠ型の錠剤は内部構造の影響を受け，より密で均一であるほど分割重量の変動は小さくなるが，ⅡおよびⅢ型の錠剤となると内部構造の影響を受けなくなる．これはⅡおよびⅢ型では分割する力が割線のある中央部に集中し易いためと考えられた．BおよびC法では各型の錠剤とも内部構造の影響を受け，より密で均一であるほど分割重量の変動は小さくなる．
- (4) C法は簡便で分割し易い方法であると考えられる．以上の結果から，より密で均一な内部構造を形成し易い粉体を用いてⅢ型の割線入り錠剤を製し，C法の分割方法をとれば分割し易く，分割重量の変動の小さい錠剤となることがわかった．
- (5) 錠剤の分割強度は割線の幅および分割方法にそれほど影響されないものと思われた．

## 第4節 実験の部

- (1) 試料：第1章第2節7項(1)に示した試料よりSL/PFおよびSL/MCCの各混合系の混合比8/2および2/8を選び用いた。
- (2) 錠剤の調製：第1章第1節6項(2)と同様に行なった。ただし，割線の幅は直径に対して7.6%（Ⅰ型），45.5%（Ⅱ型）および100%（Ⅲ型）とした。調製した錠剤を模式的にFig. 4-8に示した。
- (3) 錠剤の分割方法および分割強度の測定：第1章第1節6項(3)と同様に行なった。ただし，分割方法は割線を閉じるような分割（A法），割線を開くように分割（B法）そして錠剤を平面において割線を開くように分割（C法）の3方法とした。
- (4) 錠剤の分割重量の変動の算出：第1章第1節6項(4)と同様に行なった。

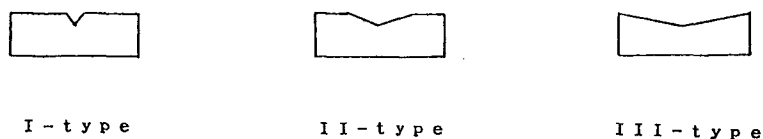


Fig.4-8. Schematic Illustration of Tablet Type

## 総括ならびに結論

割線入り錠剤の分割性，主に均一な分割性の改善を目的として錠剤の製造における種々の製剤学的要因に関する検討を行ない以下の結論を得た．

- (1) 割線入り錠剤の分割性に及ぼす打錠用粉体の物理的性質の影響を単一成分系および混合成分系粉体を用いて検討した．分割性（分割重量の変動および分割強度）は単一成分系粉体では粉体の種類，そして混合成分系粉体では添加物の種類および混合量によって異なることがわかった．また，MCCの添加は分割強度が大きくなるものの分割重量の変動の改善には有効であった．

単一成分系粉体の場合，分割性の違いは粉体の圧密過程の相違として現れ，ほぼ一様に圧密が進行する粉体が分割重量の変動は小さく，分割強度は大きくなる傾向を示した．しかし，混合成分系粉体の場合，圧密過程の相違として現われなかった．また，粉体の力学的特性値と分割性の関係を検討した結果，単一成分系粉体の場合，分割性と付着応力 $C$ と川北のタッピング圧縮式の定数 $a$ の比 $C/a$ との間に直線関係が得られ， $C/a$ が小さくなるほど分割重量の変動は小さく，分割強度は大きくなることが明らかとなった．このとき $C/a$ は単位初期空隙率あたりの粒子の移動抵抗を表わし，錠剤の内部構造と深く関わり， $C/a$ が小さくなるほど密で均一な内部構造に近づくものと推測された．混合成分系粉体では単一成分系における関係は適用できず，添加物の物理的性質の違いによって混合系毎に直線関係の得られた力学的特性値は異なった．しかし，いずれの場合も密で均一な充填構造を形成し易いほど分割重量の変動は小さく，分割強度は大きくなることが示唆された．

以上の結果より分割性と粉体の物理的性質の関係において分割重量の変動の小さな錠剤ほど分割強度が大きくなるため割線入り錠剤の製造においては両特性値間に適度のバランスをとることが必要であると思われた．

- (2) 錠剤の製造における圧縮過程での圧縮停滞時間が分割性に及ぼす影響について検討した．錠剤の分割重量の変動に及ぼす影響は粉体の圧縮充填性および圧密過程によって異なるが，分割重量の変動が最小となる圧縮停滞時間が存在した．しかし，比較的成形性がよく，均一な圧力伝達性を有する粉体では圧縮停滞時間の影響はみられないものと思われた．最小となる圧縮停滞時間は圧縮圧によって変化し，低い圧縮圧では長く，圧縮圧が高くなると短くなる傾向を示した．以上のことから圧縮停滞時間の影響は動圧縮過程で造られる圧縮充填構

造が重要な要因であると考えられた。また、錠剤の分割強度については圧縮停滞時間の影響はほとんど認められなかった。

- (3) 片面圧縮法により割線入り錠剤を製する時の非平面の杵位置が分割性に及ぼす影響を検討した。湿式顆粒打錠法および直接打錠法とも非平面を上杵にした時、分割重量の変動は小さくなる傾向を示した。これは杵位置の相違による圧縮圧の伝達傾向の違いによるもので非平面を上杵にした時、割線のある中央部に圧縮圧がより良く伝達され、均一な内部構造に近づくためであると考えられた。分割強度については直接打錠法の場合杵位置の影響は認められなかった。しかし、湿式顆粒打錠法の場合非平面を上杵とした時、分割強度は大きくなる傾向を示した。
- (4) 割線の幅は直径に対して7.6%(Ⅰ型)、45.5%(Ⅱ型)および100%(Ⅲ型)、分割方法は割線を閉じる方向に分割(A法)、割線を開く方向に分割(B法)および錠剤を平面において割線を開く方向に分割(C法)とし、割線の幅および分割方法が分割性に及ぼす影響を検討した。ⅠおよびⅡ型の錠剤はA法とB法間、Ⅲ型の錠剤はA、BおよびC法間の比較を行った。Ⅰ型の錠剤ではその内部構造に関係なくB法が分割重量の変動を小さくした。しかし、ⅡおよびⅢ型の錠剤では内部構造がより密で均一であれば分割方向の影響を受けないが、そうでない錠剤ではA法が分割重量の変動を小さくした。Ⅲ型の錠剤においてB法とC法を比較すると内部構造に関係なくC法が分割重量の変動を小さくした。また、A法とC法の比較ではより密で均一な内部構造を有する錠剤はC法で、そうでない錠剤はA法で分割重量の変動は小さくなった。以上のことから錠剤の割線の幅および内部構造によって分割方法を選択する必要があることが示唆された。錠剤の分割強度は割線の幅および分割方法にそれほど影響されないものと思われた。そして、C法は簡便で分割し易い方法であると考えられる。したがってより密で均一な内部構造を形成し易い粉体を用いてⅢ型の錠剤を製すればC法が適用でき、分割し易く、分割重量の変動の小さな割線入り錠剤となることがわかった。

以上の研究結果より割線入り錠剤の分割性は製錠用の粉体の物理的性質、製造条件および割線の形態によって影響されることが明らかとなった。そのため割線入り錠剤を製造する場合、これらの点を考慮して製剤設計する必要があると考えられる。製錠用の粉体および製造条件の面からは均一な分割性と分割のし易さは相反する、すなわち、均一な分割性を示す錠剤ほど分割強度が大きくなるという傾向にあり、適度なバランスをとる必要がある。しかし、この問題は割線の形態を考慮し、それ

に合った分割方法を選択することによって解決できるものと考えられる。

## 謝 辞

本研究に際し，終始御懇篤なる御指導，御鞭撻を賜りました星薬科大学永井恒司教授，東京女子医科大学病院薬剤部長杉原正泰教授に心から感謝致します．

また，本研究の遂行にあたり，終始有益な御助言と御指導を賜りました東京女子医科大学第2病院薬剤部長谷古宇秀博士に深謝致します．

さらに，本研究の一部を御協力下さいました荒木由美子学士，土橋結花学士に感謝致します．

また，本研究の機会を与えられ，多大なる御協力を頂いた東京女子医科大学病院薬剤部の皆様に感謝致します．



## 参考文献

- 1) 日本公定書協会編，第X I改正日本薬局方，解説書，製剤総則，広川書店出版 (1986).
- 2) 前川秀幸，“医薬品開発基礎講座X 18製剤工学”，地人書館，東京，1971，p. 140.
- 3) 日本公定書協会編，第X I改正日本薬局方，解説書，一般試験法，重量偏差試験法，広川書店出版 (1986).
- 4) 日本公定書協会編，第X I改正日本薬局方，解説書，一般試験法，含量均一性試験法，広川書店出版 (1986).
- 5) 日本公定書協会編，第X I改正日本薬局方，解説書，一般試験法，崩壊試験法，広川書店出版 (1986).
- 6) T. Higuchi, A. Narsimha Rao, L. W. Busse, J. V. Swintosky, J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 42, 194 (1953).
- 7) 前川秀幸，坂元照男，薬剤学，21, 269(1961).
- 8) 池上佳彦，薬剤学，23, 144 (1963).
- 9) 佐川良寿，粉体工学会誌，20, 24 (1983).
- 10) 長谷川正樹，大塚昭信，東出福司，材料技術，4, 234 (1986).
- 11) Wong L. W. and Pilpel, N. Int. J. Pharm., 59, 145 (1990).
- 12) 青木 大，福田友昭，薬学雑誌，75, 878 (1955).
- 13) A. M. Marks, J. T. Sciarra, J. Pharm. Sci., 57, 497 (1968).
- 14) 園部 尚，蓮見俊士，吉野 節，小林洋式，川田裕溢，薬剤学，37, 215 (1977).
- 15) 破入洋誠，松下洋子，竹内由和，福田友昭，大迫義文，薬剤学，45, 215 (1985).
- 16) 仲井由宣，中島新一郎，福岡英平，薬学雑誌，97, 1058 (1977).
- 17) 仲井由宣，中島新一郎，福岡英平，薬学雑誌，97, 1168 (1977).
- 18) D. Train, J. Pharm. Pharmacol., 8, 745 (1956).
- 19) 安茂寿夫，成富正温，浅野正道，鈴木肇，赤堀暢子，薬学雑誌，89, 1696 (1969).
- 20) 気賀沢和雄，飯村英樹，杉村英昭，谷崎明，薬学雑誌，94, 1286 (1974).
- 21) 長谷川正樹，信田正行，大塚昭信，薬剤学，41, 146 (1981).
- 22) 協和発酵工業株式会社資料

- 23) 深沢明夫, 丸山洋子, 山本瑞江, 中島美加子, 深田順子, J N H P A, 16, 118 (1980).
- 24) 金久保好男, 薬剂学, 39(2), 15 (1979)
- 25) 永瀬一郎監修, 調剤指針注解, 薬事日報社, 東京, 1986, p. 208.
- 26) 丹野慶紀, 高木益充, “新・病院薬局実務” 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, p. 94.
- 27) 山口正俊, 貝瀬真由美, 高橋元久, 丹野慶紀, 病院薬学, 14, 208 (1988).
- 28) 福田友昭, 梅田 宗, 橋本郁雄, 大上敏明, 病院薬学, 1, 33 (1975).
- 29) 古川 正, 加藤百合子, 福島誠一, 山下陽子, 平野順子, 薬剂学, 39, 166 (1979).
- 30) 小林義和, 武藤達也, 山中充子, 早崎孝則, 医薬ジャーナル, 28, 10, 179 (1992).
- 31) 伊東明彦, 荒木由美子, 杉原正泰, 病院薬学, 17, 204 (1991).
- 32) 伊東明彦, 杉原正泰, 薬学雑誌, 111, 606 (1991).
- 33) A. Ito, Y. Dbashi, M. Sugihara, Chem. Pharm. Bull., 41, 590, (1993).
- 34) 伊東明彦, 土橋結花, 杉原正泰, 薬学雑誌, 112, 757 (1992).
- 35) 伊東明彦, 杉原正泰, 病院薬学, 17, 306 (1991).
- 36) 伊東明彦, 土橋結花, 杉原正泰, 薬剂学, 53, 124, (1993).
- 37) 湯浅 宏, 金谷芳雄, 朝比奈菊雄, 薬剂学, 45, 171 (1985).
- 38) 前川秀幸, “医薬品開発基礎講座 18 製剤工学”, 地人書館, 東京, 1971, p. 155.
- 39) 荒川正文, 材料, 29, 881 (1980).
- 40) 伊東明彦, 小林由美子, 杉原正泰, 日本薬学会, 第108年会 (広島 1988).
- 41) 伊東明彦, 小林由美子, 杉原正泰, 病院薬学, 15, 11 (1989).
- 42) 伊東明彦, 荒木由美子, 杉原正泰, 病院薬学, 17, 8 (1991).
- 43) 気賀沢和雄, 飯村秀樹, 谷崎 明, 清水弘明, 薬学雑誌, 100, 175 (1980).
- 44) E. Shotton, C. J. Lewis, J. Pharm. Pharmacol., 16, 111 (1964).
- 45) 荒川正文, 北村武嗣, 徳岡義則, 森井博史, 木下人好, 材料, 35, 1246 (1986)
- 46) M. D. Ashton, D. C. Cheng, R. Farley, F. H. H. Valentin, Rheol. Acta., 4, 206 (1965).
- 47) 横山藤平, “粉体工学便覧” 粉体工学会編, 日刊工業新聞社, 東京, 1981, p. 148.
- 48) 川北公夫, 津々見雄文, 粉体工学会誌, 4, 309 (1967)

- 49) 川北公夫, インファケム, 2, 9 (1981).
- 50) 川北公夫, “粉体工学 (基礎編)”, 槇書店, 東京, 1981, p.104.
- 51) 川北公夫, 服部一郎, 岸上守孝, 粉体工学会誌, 11, 453 (1974).
- 52) フロイント産業資料
- 53) A. R. Cooper, JR, L. E. Eaton, J. Am. Ceram. Soc., 45, 97 (1962).
- 54) A. Otsuka, K. Danjo, J. Powder BulkSolids Technol., 3, 10 (1979).
- 55) 網川 浩, 粉体工学会誌, 18, 405 (1981).
- 56) 金谷芳雄, 安藤利亮, 朝比奈菊雄, 薬剤学, 39, 103 (1979).
- 57) 弓岡栄三郎, 今里 雄, 中島信夫, 薬剤学, 23, 55 (1963).
- 58) 気賀沢和雄, 飯村秀樹, 谷崎 明, 杉村英昭, 清水弘明, 薬学雑誌, 95, 769 (1975).
- 59) 山藤和男, 青木隆一, 化学工業, 28, 691 (1964).
- 60) 前川秀幸, “医薬品開発基礎講座 18 製剤工学”, 地人書館, 東京, 1971, p.194.
- 61) 前川秀幸, “医薬品開発基礎講座 18 製剤工学”, 地人書館, 東京, 1971, p.187.
- 62) 佐川良寿, 粉体工学会誌, 17, 43 (1980).
- 63) S. Shlanta, G. Milosovich, J. Pharm.Sci., 53, 562 (1964).
- 64) アビセル時報総集編 I, 旭化成, 6 (1983).
- 65) 前川秀幸, 坂元照男, 佐藤文雄, 薬剤学, 21, 155 (1961).
- 66) 橋本健次, “粉体成形ハンドブック”, 日刊工業新聞社, 1987, p.194.
- 67) 古屋 光, 粉体と工業, 8, 40 (1976)
- 68) 伊東明彦, 小林由美子, 杉原正泰, 病院薬学, 15, 5 (1989).