

氏 名	安 茂 寿 夫 あん も とし お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 80 号
学位授与の日付	昭 和 45 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	粉体圧縮時の応力緩和現象と錠剤強度に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 岡田寿太郎 教 授 中垣正幸 教 授 掛見喜一郎

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品錠剤に関する研究の大部分は結合剤、滑沢剤、崩壊剤等の評価についてであったが、最近になって圧縮時の医薬品粉体層の動的挙動を解明しようとする研究が発表されるようになってきた。しかし打錠について理論的に解明されている部分は極めて少なく、打錠条件（打錠圧、打錠速度等）はほとんど経験と試行錯誤により決定されているのが現状である。医薬品粉体の圧縮成形の機序についても、打錠時に起こる現象（スラッグ打錠による成形の強度の劣化、しまり、キャッピング等）の説明にしてもまだ定説がない。

圧縮に際し、粉体層は粘弾性的挙動を示すから、圧縮粉体層の応力緩和を測定すれば、応力の粘性成分と弾性成分の大小を知ることができる。

著者は応力緩和現象を詳細に解析することにより、粉体の圧縮成形機序の解明を試みた。

まず圧縮粉体層の厚さを変えると観察される応力緩和量は著しく変化した。本来、粉体の応力緩和特性値は粉体層の厚さに無関係であるから、厚さによって応力緩和量が変化するのは、粉体自体に起因する応力緩和（粉体緩和）によるのではなくて、粉体と臼壁との間の摩擦に起因する応力緩和（摩擦緩和）に基づくものと考えた。そこで圧縮粉体層の厚さを数段階に変えて応力緩和を測定し、厚さを0に外挿することにより摩擦緩和を消去して粉体緩和を求めた。

つぎに粉体緩和の特性値（粉体緩和量 P_2 、粉体緩和速度定数 k ）が圧縮圧力の上昇に伴っていかに変化するかを測定した。そして粉体は一般の粘弾性体とは異なり、圧縮圧力が増大したとき、必ずしも応力緩和量が増加するとは限らず、逆に減少する圧力範囲があることを見出した。そして $dP_2/dp > 0$ の圧力範囲で粉体は充填され（充填期）これに続く $dP_2/dp < 0$ の圧力範囲で粉体層は内部に空隙を残したまま、その構造が固定される（構造固定期）ものと解釈した。なお充填期と構造固定期は圧力上昇に伴い交互に出現する。

一方粉体の圧縮曲線から対数圧力対変位の関係を描いて、粉体緩和特性値の圧力に対する変化と対比し

て、上述の充填期、構造固定期の存在を裏付けた。更に応力緩和実験と同条件で圧縮後直ちに抜圧して得た錠剤の強度、充填率、瞬間的弾性回復率を測定し、粉体緩和特性値の圧力に対する変化と対比させて以下の結論を得た。

1) 粉体の圧縮過程について

粉体は圧縮に際し、充填期と構造固定期の二つの状態を繰り返しながら次第に圧密化される。

充填期では見掛け密度は増大するが粉体層の再充填が行なわれ、粉体粒子間の接触点は絶えず移動しているため、強度はあまり増加しない（むしろ減少することもある）。

一方構造固定期では、粉体層の見掛け密度の増加は少ないが粉体粒子間の接触点が固定して、この接触点に強い圧力が作用するため錠剤強度の上昇が著しい。

2) 打錠圧力の上昇に伴う錠剤強度の劣化について

第2回目以後の充填期において錠剤強度が劣化するのは、一度結合した粉体粒子間の接触点が充填期の再出現による粒子の移動のため破壊されるからであり、エトキシベンズアミドの場合、この破壊がキャッピング発生の直接原因となっている。

3) 打錠時「しまり」について

微結晶セルローズのように大きな塑性変形性を持っている粉体では第1回目の構造固定期で P_2 および k は直ちには低下せず高い水準を持続する。この間に粉体粒子の塑性変形により粒子間の接面積が増し、緊密な圧密構造が出現する。この構造は強固で崩れを伴わないため粒子の塑性変形が終了した時点で P_2 および k は急激に低下する。この時の錠剤強度の上昇は著しい。この状態が打錠における理想的な「しまり」である。

4) スラッグ打錠と錠剤強度について

微結晶セルローズを打錠後、再粉砕した粉体粒子は塑性変形性が少なく、この粉体では前述の「しまり」現象は認められない。

緊密な圧密構造ができず、完全な構造固定が起こらないので充填構造は絶えずこまかな崩れを伴っている。したがって同一打錠圧力における錠剤強度は原粉体のそれより劣っている。

5) キャッピングについて

エトキシベンズアミドを1300kg/cm以上の圧力で打錠するとキャッピングを起こし、錠剤強度が劣化する。キャッピングを発生する最小圧力は第2回目の充填期の始まる圧力に一致している。そして第1回目の構造固定期の終了圧力(1200kg/cm)すなわち k の最小圧力において錠剤の瞬間的弾性回復率は最小になり、強度は最大になった。そして続いて現われる第2回目の充填期において瞬間的弾性回復率は急増し、同時にキャッピングが発生した。

打錠圧力の上昇に伴う弾性回復傾向の増大が内因となり、第1回目の構造固定期において完成した粉体粒子間の結合が続いて出現する充填期において破壊され、これに伴ってそれまでに蓄積していた内部歪が表面化したためである。

以上の結論を総合して適正打錠圧につき、つぎのように考察した。

通常、適正打錠圧は錠剤の強度と崩壊度のかね合いで決定すべきである。錠剤の強度と崩壊度は打錠条

件だけでなく粉体の種々の特性の複雑な関係において決まるものであるが、それぞれの粉体において最良の結合性と崩壊性を期待するためには打錠圧力をその粉体の第1回目の構造固定期の終了圧力に合致させるべきである。なぜならこの圧力で打錠した錠剤は内部に空隙を比較的多く残しているため崩壊性が優れていると同時に錠剤強度が大きいからである。

論文審査の結果の要旨

現在用いられている医薬品の剤型として、最も重要なものの一つである錠剤の整型技術は、主として経験に依存してきた感があり、打錠時における粉体層の挙動を解明しようという研究が最近表われて来たが、未だ充分とはいえない。

著者は、粉体層を圧縮するとき、その応力が時間とともに減少するという応力緩和現象に着目して、これを解析することにより、粉体層の圧縮成型過程の解明を試みた。

まず粉体の応力緩和量を、器壁との摩擦に起因する部分と粉体自体に起因する部分とに分け、後者に及ぼす成型圧の影響を調べた。同時に各圧縮荷重における空隙率、強度を測定した。そして種々の粉体について得た結果を整理して、つぎのとおり、圧縮時の粉体挙動を説明することができたのである。

(1) 荷重の増大とともに、応力緩和量が増加する時期が、圧縮初期に表われる。これは粉体が、粉体間の空隙を埋めることを繰返して、充填される時期（充填期）に相当する。

(2) さらに荷重が増大すると、応力緩和量がむしろ減小する時期が表われる。これは粉体が空隙を残したまま、互いに強く圧着される過程に相当する。これを構造固定期と称する。

粉体の加圧整型は上述の充填期と構造固定期とを交互に繰返して進行する。すなわち一度構造が固定しても、さらに強大な圧力より破壊して再び充填が起こり、又固定されるに至る。このように圧縮過程を説明し得たのが本論文の骨子である。

実際に使用される錠剤は、或程度の機械的強度を保有すると同時に、消化管内では速やかに崩壊することが望ましいので、上記の過程よりいえば、第一構造固定期の終了時が、強度も強く且、内部空隙を残すので、理想的であることを明らかにした。

以上の研究は錠剤製造上、重要な指針を与えたものというべく、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。