

## 錠剤のスティッキングに及ぼす打錠圧力及び臼壁面圧力の影響

垣見和之,\* 丹羽敏幸, 檀上和美

## Influence of Compression Pressure and Die-wall Pressure on Tablet Sticking

Kazuyuki KAKIMI,\* Toshiyuki NIWA, and Kazumi DANJO

Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

(Received November 10, 2010; Accepted December 14, 2010; Published online December 27, 2010)

An eccentric-type tablet machine fitted with 8-mm-diameter flat-faced punches was used to measure the forces of upper and lower punches, die-wall pressure, tablet ejection force, and scraper pressure (SCR), a type of shear stress, to evaluate sticking behavior. The shear stress between the surfaces of the tablet and lower punch was determined using an SCR detection system. Mean surface roughness ( $R_a$ ) of tablets, measured by laser scanning microscopy, was used to estimate the magnitude of sticking. Tablet tensile strength tended to increase with compression pressure, which is consistent with previous reports. SCR decreased with increasing compression pressure for samples at all formulations (*i.e.*, for different kinds and percentages of lubricant).  $R_a$  associated with sticking increased with SCR, indicating that the adhesive force between the particles of the tablet surface and the lower punch surface plays an important role in sticking. Multiple linear regression analysis with SCR as the response variable was conducted. Upper and lower punch force, die-wall pressure, tablet ejection force, SCR, percentage of lubricant, and tensile strength of tablet were selected as explanatory variables. Results of this analysis indicate that the incidence of sticking decreased when either the lower punch force or die-wall pressure increased, where, of these two, increasing the lower punch force had a stronger effect on decreasing SCR.

**Key words**—scraper pressure; surface roughness; compression pressure; die-wall pressure; multiple linear regression analysis

## 緒 言

錠剤表面粒子と杵表面との付着力に起因するスティッキング及びピッキングは錠剤の製造中に生じ、高品質な錠剤製造の障害となる。スティッキング及びピッキングが発生する原因は以下のように分類できる。

- 1) 錠剤処方中物質の融点, 粒子径, 粒度分布, 表面状態及び打錠用顆粒の強度といった物理化学的な要因
- 2) 杵の表面状態, 打錠圧力及び打錠速度といった機械的な要因
- 3) 機械周囲の温度及び湿度といった環境的な要因<sup>1)</sup>

Schmidt ら<sup>2)</sup>は, 杵表面から錠剤を取り除くのに必要な力を測定しており, Naito ら<sup>3-5)</sup>は錠剤表面のすべり力と圧縮中に下杵が受ける圧力の測定方法に

ついて報告している。また Toyoshima ら<sup>6)</sup>は錠剤の表面粗度 ( $R_a$ ) がスティッキング予測に有効な因子であると提案しており, Sugimori ら<sup>7)</sup>はキャッピングが高い残留臼壁圧により錠剤に亀裂が生じた際に発生することを報告している。さらに近年, Sawaguchi ら<sup>8)</sup>が EIP 技術を利用した杵を使用することによりスティッキング発生が減少することを報告している。しかしながら, スティッキング及びピッキングに関して, 打錠中リアルタイムに評価する方法はいまだ開発されていない。

錠剤が下杵表面から脱離する際のずり応力の評価に用いられるスクレパー圧力 (SCR) の測定はスティッキング及びピッキング評価の最も直接的な評価方法であり, 本研究の目的は SCR の数値に基づいてスティッキング及びピッキングを定量化することである。われわれは以前に打錠圧力と打錠速度がスティッキング発生に及ぼす影響についてロータリー式打錠機を用いて検討したが,<sup>9)</sup> 今回は単発式打錠機を用いて打錠圧力がスティッキングの発生頻度に

与える影響をより詳細に検討した。測定は種々の打錠圧力下で行い、打錠圧力及び臼壁圧が SCR 及び  $R_a$  に及ぼす影響を明らかにした。

## 実験の部

**1. 試料** 試料には *p*-ヒドロキシ安息香酸ブチル (関東科学社製)、乳糖 (JP15 グレード, 200M, D.M.V 社製)、軽質無水ケイ酸 (アエロジル 200, 日本アエロジル社製)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL, 日本曹達社製)、ステアリン酸マグネシウム (和光純薬製)、フマル酸ステアリルナトリウム (PRUV, 木村産業製) を用いた。

**2. 打錠用顆粒の調製** *p*-ヒドロキシ安息香酸ブチルは自働乳鉢 (ANM200W 型, 日陶科学社製) にて粉碎し、ふるい分け機 (スピリエアシーブ, セイシン企業製) にて分級して 300  $\mu\text{m}$  以下の粒子径のものを使用した。粉碎した *p*-ヒドロキシ安息香酸ブチル及び乳糖を結合液として HPC-SL の 7% 水溶液を用い、転動流動層造粒機 (アグロマスター, AGM-2, ホソカワミクロン製) を使用して造粒し、排気温度 40°C にて乾燥を終了した。乾燥終了後造粒物を目開き 250  $\mu\text{m}$  及び 106  $\mu\text{m}$  のふるいを用いて分級し、粒子径が 106–250  $\mu\text{m}$  の造粒物を使用した。この造粒物とアエロジル 200 をビニール袋中で 3 分間混合した後、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムあるいはフマル酸ステアリルナトリウムを加え、ビニール袋中で 1 分間混合した。最終的な打錠用顆粒の処方 Table 1 に示した。

**3. 打錠** 打錠には直径 8 mm の平面杵をセットした単発式打錠機 (Tab flex, 岡田精工製) を用

いた。錠剤重量は 200 mg とし、5, 7.5 及び 10 kN の打錠圧力にて製錠した。打錠時には上杵荷重, 下杵荷重, 臼壁面圧力, 錠剤排出時の排出圧力及び錠剤と下杵表面とのずり応力を SCR として経時的に記録した。これらのパラメータの記録及び解析は打錠圧力解析プログラム (ダアツⅢ, 岡田精工製) を使用した。

**4. 錠剤表面粗さの測定** 製錠した錠剤表面を走査型レーザー顕微鏡 (ILM21, レーザーテック社製) にて 20 倍の対物レンズにより観察し、画像処理システム (三谷商事株式会社製) を用いて画像処理を行い、錠剤表面粗さ ( $R_a$ ) を測定した。 $R_a$  は Eq. (1) により算出した。

$$R_a = (1/N) \sum_{i=1}^N |z_i - z| \quad (1)$$

ここで  $N$  は全画素数であり、 $z_i$  ( $\mu\text{m}$ ) は  $i$  における高さ、 $z$  ( $\mu\text{m}$ ) は測定範囲内のすべての画素の平均高さである。

**5. 錠剤強度の測定** 単発式打錠機にて製錠した各錠剤 5 個につき、錠剤硬度計 (ポータブルチェッカー, PC-30, 岡田精工製) を用いて直径方向に加重を行い、錠剤の引張破断強度 ( $S_t$ ) を Eq. (2) により求めた。

$$S_t = 2H / (\pi DL) \quad (2)$$

ここで、 $H$  は破壊時の加重、 $D$  は錠剤の直径、 $L$  は錠剤の厚みである。

**6. 重回帰分析** 打錠と同時に収集した上杵荷重ピーク値, 下杵荷重ピーク値, 臼壁面圧力力積値, 排出圧力ピーク値と、滑沢剤濃度及び  $S_t$  を要因として用い、これらの要因が SCR に及ぼす寄与

Table 1. Formulation of Test Samples (%)

Material	Formulation No.						
	A	B	C	D	E	F	G
<i>n</i> -Butyl <i>p</i> -Hydroxybenzoate	10.00	←	←	←	←	←	←
Lactose 200	84.85	←	←	←	←	←	←
HPC-SL	3.50	←	←	←	←	←	←
Aerosil 200	1.65	←	←	←	←	←	←
Subtotal	100.00	←	←	←	←	←	←
Magnesium stearate	0.50	0.60	0.70	—	—	—	—
PRUV	—	—	—	0.60	0.70	1.00	1.50
Summation	100.50	100.60	100.70	100.60	100.70	101.00	101.50

度を同程度に評価するため、まず Eq. (3)により最小値-1、最大値 1 と規格化した。<sup>10)</sup> 各要因の測定値を Table 2 に示した。

$$T_{ran} = \{2A - (Max + Min)\} / (Max - Min) \quad (3)$$

ここで、 $T_{ran}$  は規格値、 $A$  は測定値、 $Max$  及び  $Min$  はそれぞれ測定値中の最大値及び最小値である。この規格値を用いて各要因の回帰定数を Excel 2007 (Ver. 12.0.654.5000, Microsoft 製)にて求め、寄与度の高い要因についてその関係を 3次元グラフに示した。

### 結果と考察

**1. 錠剤強度に及ぼす打錠圧力の影響** 一般的に硬度や摩損度といった錠剤の機械的強度は、錠剤の内部構造や構成する紛体の物理的性質、及び処方割合によって影響される。<sup>11)</sup> Figure 1 には打錠圧力(上杵荷重)を変化させた場合の  $S_t$  を示した。今回の実験では、従来の報告と同様打錠圧力の増加に伴い錠剤はより密充填構造となるため  $S_t$  も大きくなった。<sup>12)</sup>

**2. SCR に及ぼす打錠圧力の影響** まず打錠圧力を変えることによりどの程度 SCR が変化しているかを調べた。

Figure 2 には Table 1 に示した各滑沢剤濃度の打錠用顆粒を打錠した際の、打錠圧力(上杵荷重)に

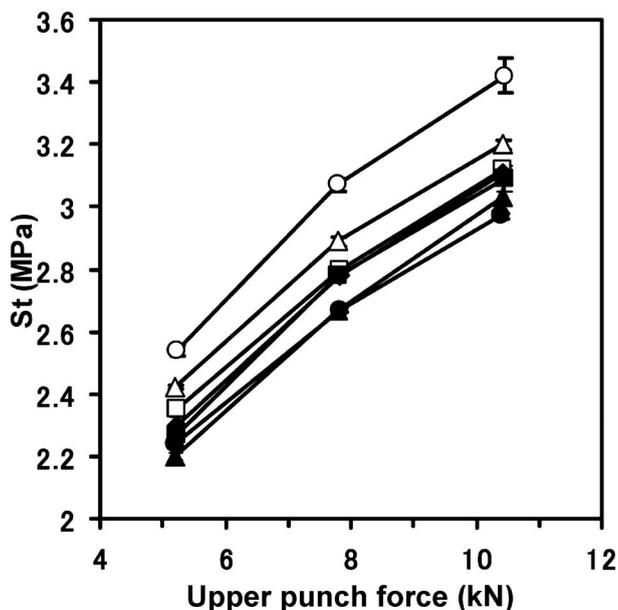


Fig. 1. Relationship between Upper Punch Force and  $S_t$   
 ○, formulation A; △, formulation B; □, formulation C; ●, formulation D; ▲, formulation E; ■, formulation F; ◆, formulation G.

Table 2. Measurement of the Factor

	Formulation No.																				
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3	D1	D2	D3	E1	E2	E3	F1	F2	F3	G1	G2	G3
Percent of the lubricant (%)	0.50	0.50	0.50	0.60	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.60	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50
Load of upper punch (kN)	10.4	7.80	5.22	10.4	7.80	5.20	10.4	7.81	5.22	10.3	7.83	5.20	10.4	7.80	5.20	10.4	7.81	5.24	10.4	7.83	5.21
Load of lower punch (kN)	9.44	7.03	4.67	9.66	7.23	4.77	9.74	7.28	4.82	9.21	6.91	4.55	9.45	7.05	4.66	9.19	6.79	4.50	9.23	6.88	4.54
Impulse of die-wall pressure (kN·s)	2.73	1.98	1.30	3.16	2.41	1.75	3.17	2.37	1.69	3.13	2.50	1.80	3.22	2.47	1.78	2.75	2.07	1.42	2.76	2.02	1.42
Load of tablet ejection (kN)	0.296	0.268	0.208	0.262	0.247	0.215	0.278	0.239	0.213	0.296	0.268	0.233	0.282	0.255	0.214	0.310	0.282	0.239	0.257	0.262	0.225
SCR (N)	0.952	5.282	10.06	0.333	2.746	6.147	0.317	0.458	1.780	0.423	3.928	8.594	0.391	1.981	7.850	0.958	2.651	6.005	0.286	1.843	3.781
$R_a$ ( $\mu$ m)	2.70	2.96	3.28	2.61	2.84	3.17	2.42	2.68	3.13	2.53	2.74	3.15	2.47	2.66	2.93	2.49	2.65	2.97	2.46	2.58	2.88
Tensile strength of tablet (MPa)	3.42	3.07	2.54	3.20	2.89	2.42	3.12	2.80	2.35	2.97	2.67	2.24	3.03	2.67	2.20	3.09	2.78	2.27	3.11	2.78	2.30

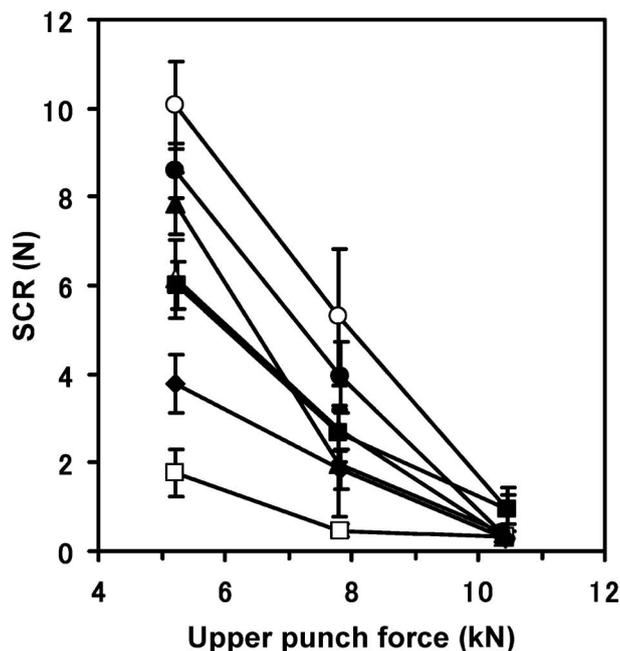


Fig. 2. Relationship between Upper Punch Force and SCR  
○, formulation A; △, formulation B; □, formulation C; ●, formulation D; ▲, formulation E; ■, formulation F; ◆, formulation G.

よる SCR の変化を示した。すべての処方において上杵荷重の増加に伴って SCR は減少している。上杵圧力が増加した場合、錠剤表面粒子が下杵表面に付着する力の上昇割合よりも、粒子間付着力の上昇割合が大きいため、SCR 値は減少したものと考えられる。

**3. SCR と錠剤表面粗さの関係** スティックングが起こった場合、 $R_a$  が高くなることが報告されているため、本検討においても走査型レーザー顕微鏡を用いて錠剤表面状態の測定を行った。 $R_a$  は画像処理システムと Eq. (1) を用いて計算した。SCR と  $R_a$  の関係は Fig. 3 に示した。SCR と  $R_a$  は直線関係を示し ( $R^2=0.709$ )、 $R_a$  はスティックング傾向のよい指標であり、 $R_a$  の値が大きい場合にスティックング発生率が高いと考えられる。

**4. 重回帰分析** 重回帰分析を行った結果、Eq. (4) が得られた。

$$\text{SCR} = 2.838 - 2.115X_1 - 1.408X_2 + 4.813X_3 - 1.862X_4 - 4.685X_5 - 2.045X_6 \quad (4)$$

$$n=21, R=0.9329, \text{S.E.}=1.304, F(6,14)=15.64$$

ここで、 $X_1$  は滑沢剤濃度の規格値、 $X_2$  は上杵荷重ピーク値の規格値、 $X_3$  は下杵荷重の規格値、 $X_4$  は排出荷重の規格値、 $X_5$  は臼壁面圧力積値の規格値、 $X_6$  は錠剤強度の規格値、 $n$  はデータ数、 $R$

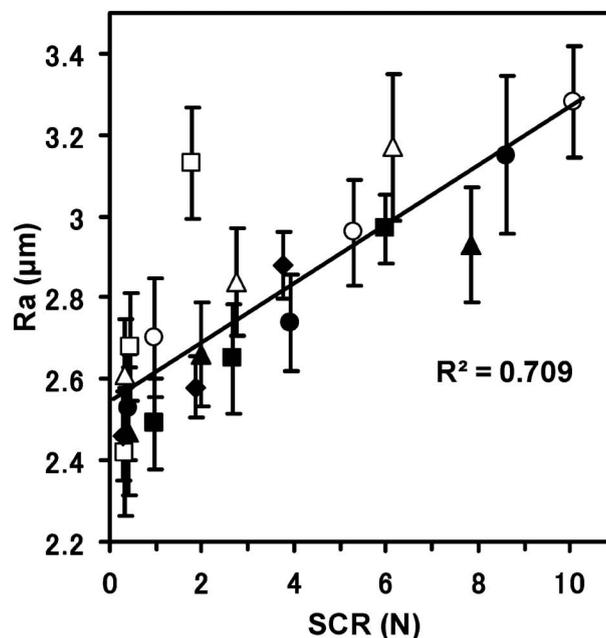


Fig. 3. Relationship between SCR and  $R_a$   
○, formulation A; △, formulation B; □, formulation C; ●, formulation D; ▲, formulation E; ■, formulation F; ◆, formulation G.

Table 3. Confidence Interval of Regression Coefficient of Equation (4)

95% Confidence interval	
$X_1$	-3.236 to -0.994
$X_2$	-18.113 to 15.296
$X_3$	-21.468 to 31.095
$X_4$	-4.774 to 1.049
$X_5$	-12.674 to 3.304
$X_6$	-9.250 to 5.159

は重相関係数、S.E. は標準誤差、 $F$  は  $F$  検定による  $F$  値を示す。また各回帰係数の信頼区間を Table 3 に示す。SCR に対して、下杵荷重の規格値 ( $X_3$ )、臼壁面圧力積値の規格値 ( $X_5$ ) の寄与度が高かった。

そこで、下杵荷重の規格値及び臼壁面圧力積値の規格値を用いて再度重回帰分析を行い、Eq. (5) を得た。

$$\text{SCR} = 2.677 - 2.636X - 0.721Y - 0.95XY \quad (5)$$

$$n=21, R=0.8168, \text{S.E.}=1.896, F(3,17)=11.36$$

ここで、 $X$  は下杵荷重の規格値、 $Y$  は臼壁面圧力積値の規格値、 $n$  はデータ数、 $R$  は重相関係数、S.E. は標準誤差、 $F$  は  $F$  検定による  $F$  値を示す。

Table 4. Confidence Interval of Regression Coefficient of Equation (5)

95% Confidence interval		
Regression coefficient of	X	-6.423 to -1.149
	Y	-5.204 to 3.762
	XY	-1.493 to 3.393

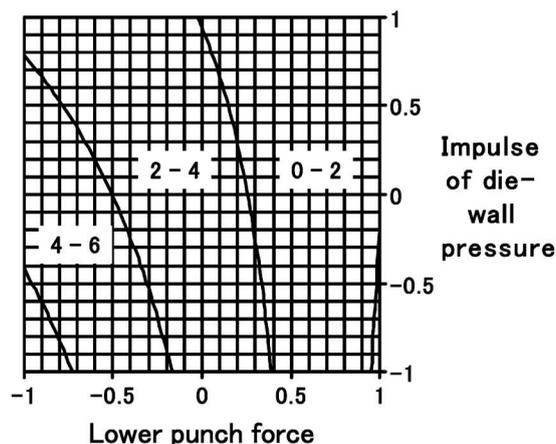
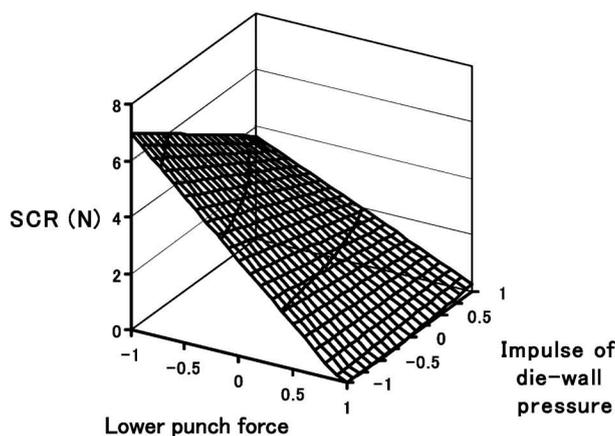


Fig. 4. SCR as Function of Impulse of Die-wall Pressure and Lower Punch Force

また各回帰係数の信頼区間を Table 4 に示す。

Equation (5)から、SCRは下杵荷重(X)と臼壁面圧力力関値(Y)により大きく影響を受けることが推察される。そこで、Eq. (5)の関係は Fig. 4 に示した。本検討で使用した単発式打錠機は打錠の際、下杵位置を固定して上杵により圧縮を行う機構であるが、打錠圧力を増加させたとき、すなわち上杵荷重を増加させた場合に、下杵荷重あるいは臼壁圧力が増加するとSCRが低くなる結果が得られた。また粉体層の圧力伝達が悪い場合、すなわち上

杵荷重を増加させたときに、臼壁圧力が変わらず、ほぼ下杵荷重のみが増加した場合のほうが、粉体層の圧力伝達がよく、下杵荷重及び臼壁圧力両者が増加した場合よりもSCRが低くなり、スティッキング防止には錠剤表面粒子と錠剤内部粒子の付着力が重要であることを示唆した。

## ま と め

今回用いた処方では、打錠圧力を増加させた場合SCRは減少し、スティッキングが発生し難くなった。重回帰分析の結果、打錠圧力を増加させた場合に下杵荷重あるいは臼壁圧力が増加するとSCRが低くなる結果が得られ、上杵荷重を増加させたときに、臼壁圧力が変わらず、ほぼ下杵荷重のみが増加した場合のほうが、粉体層の圧力伝達がよく、下杵荷重及び臼壁圧力両者が増加した場合よりもSCRが低くなり、スティッキング防止には錠剤表面粒子と錠剤内部粒子の付着力が重要であることを示唆した。

## REFERENCES

- 1) Danjo K., Kojima S., Chen Y.-C., Sunada H., Otsuka A., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 706-709 (1997).
- 2) Schmidt Von P. C., Stefens K. J., Kneble G., *Pharm. Ind.*, **45**, 800-805 (1983).
- 3) Naito S., Nakamichi K., *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2507-2514 (1969).
- 4) Naito S., Shimizu I., Iwaki S., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1949-1956 (1971).
- 5) Naito S., Masui K., Shiraki T., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 254-259 (1977).
- 6) Toyoshima K., Yasumura M., Onishi N., Ueda Y., *Int. J. Pharm.*, **46**, 211-215 (1988).
- 7) Sugimori K., Mori S., *Powder Technol.*, **58**, 259-264 (1989).
- 8) Sawaguchi K., Uemura T., Mizushima Y., *Pharm Tech Japan*, **24**, 1577-1580 (2009).
- 9) Kakimi K., Niwa T., Danjo K., *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 1565-1568 (2010).
- 10) Bi Y. X., Sunada H., Yonezawa Y., Danjo K., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 571-581 (1999).
- 11) Aoki S., Danjo K., *Yakugaku Zasshi*, **118**, 511-518 (1998).
- 12) Goto K., Sunada H., Danjo K., Yonezawa Y., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 869-878 (1999).