

（第16回）2020年度・研究助成報告

研究題名	実生産規模の圧縮速度での粉体圧縮成形プロセスの数値解析
研究期間	2020年4月1日～2022年3月31日
研究機関・所属 研究者名	大阪府立大学大学院・工学研究科 物質・化学系専攻 化学工学分野 大崎 修司

1. 2020（2021）年度研究成果の概要

本研究では、実生産プロセス規模の速度（ ~ 100 mm/s）で圧縮成形した粉体層の内部構造変化の解明を試みた。これまでに報告している圧縮速度を考慮可能な粘弾塑性（DPC-Perzyna）モデルを実生産規模の圧縮速度へ適用するために、ロータリー打錠機における臼壁面応力の測定手法を構築した。無線で臼のひずみを測定できるデジタルテレメータを用いることで、ロータリー打錠機での壁面応力の連続的な測定に成功した。得られた測定結果から、打錠速度は壁面応力の応答に影響を与え、特に除荷以降の圧縮特性が打錠速度によって強く依存することを明らかにした。また、弾性粉体を圧縮した際の壁面応力は圧縮速度に依存しない一方で、可塑性を示す粉体の圧縮過程は圧縮速度に大きく影響を受けることを見出した。以上の知見に基づいて、DPC-Perzyna モデルを改良することで、打錠速度の影響による様々な問題が、定量的に理解できる可能性を確認した。

2. 助成期間内での研究成果の概要

1. はじめに

錠剤は、物理的・化学的に安定で扱いが容易であるという利点から、医薬品業界の中で最も用いられている剤形である。しかしながら、打錠プロセスにおいて操作条件は杵形状、打錠圧や打錠速度など多岐にわたり、打錠工程の理論的解析が不十分であるため、錠剤製造時の運転条件の決定は熟練者の知見に基づいているのが現状である。特に打錠速度は、錠剤強度や打錠障害の発生頻度に大きく影響することが報告されている。そのため、打錠時における錠剤内部の構造変化や打錠障害発生メカニズムを定量的に理解するために、数値解析が行われている。本研究グループでは、圧縮時の粘弾塑性を表現できる DPC-Perzyna モデルを考案し、 $0.0015\text{--}8.5$ mm/s における打錠プロセスの数値解析を報告している。しかし、課題として実生産での打錠速度（ > 100 mm/s）と比較し非常に遅いことが挙げられる。そのため、本研究では高速打錠実験による実生産レベルの打錠速度における錠剤内部の応力解析を目的とした。単軸圧縮試験機を用いて 40 mm/s までの高速単発打錠実験、お

よびロータリー打錠機を用いた 140 mm/s までの高速連続打錠実験を行い臼壁面応力の測定・評価を行った。

2. 実験

粉体試料として結晶セルロースおよびステアリン酸マグネシウムを質量比 500:1 に混合したものをを用いた。粉体試料を打錠するときは直径 8.0 mm の臼杵を用いた。このとき、臼壁面にはブリッジ回路を組んだ 4 枚のひずみゲージを貼り (Fig. 1(a)), 引張ひずみを測定した。また、シリコンゴムを用いた打錠実験を行うことでひずみから荷重への校正を行った。単軸圧縮試験機を用いた単発打錠実験では、200 mg に調製した粉体試料を充填し、下杵を一定速度で、設定位置に到達するまで移動させ、粉体を圧縮成形した。異なる打錠速度 (5–40 mm/s) での単発打錠実験を行い、圧縮から除荷直後までにおける上下杵応力・臼壁面応力・粉体層高さの経時変化を測定した。このとき、除荷直後の壁面応力を壁面残留応力として評価した。ロータリー打錠機を用いた連続打錠実験では、回転盤およびロールによって試料の充填、圧縮成形、排出すべての工程を連続的に行った。連続打錠時における壁面応力の経時変化を測定するために、無線で臼のひずみを測定できるデジタルテレメータを用いた。臼とともに回転盤に固定し (Fig. 1(b)), 壁面応力の経時変化を測定した。臼に充填される粉体試料が約 220 mg となるように調製し、打錠速度を 5–70 rpm (10–140 mm/s) に変化させた。

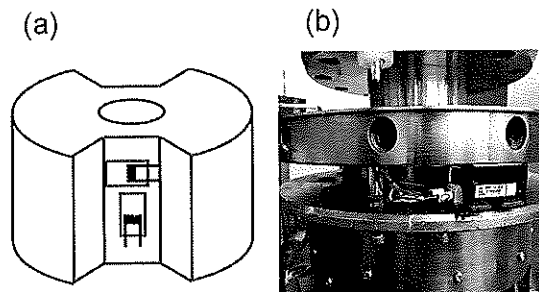


Fig. 1 実験装置の概要図 (a)壁面応力測定用臼
(b) 無線デジタルテレメータ (送信機)

3. 結果と考察

【単発打錠実験における打錠速度の影響】

粉体試料を 5, 20, 40 mm/s で打錠し、測定した杵応力と粉体層高さの関係を Fig. 2 に示す。圧縮過程および除荷過程において打錠速度による顕著な差異がないことが分かる。また、粉体層内部の構造変化に対する、打錠速度の影響を評価するには杵応力と粉体層高さの関係のみでは不十分であるといえる。そこで、各速度における杵応力と壁面応力の関係に着目すると、打錠速度が増加するに伴って、同じ杵応力における壁面応力が減少することを確認している。Fig. 3 に示す壁面残留応力と打

錠速度の関係からも、打錠速度とともに壁面残留応力が増加することが分かった。これらの結果は、試料が粘塑性を有するためと考えられる。以上から壁面応力の応答は打錠速度に大きく影響されることが分かった。

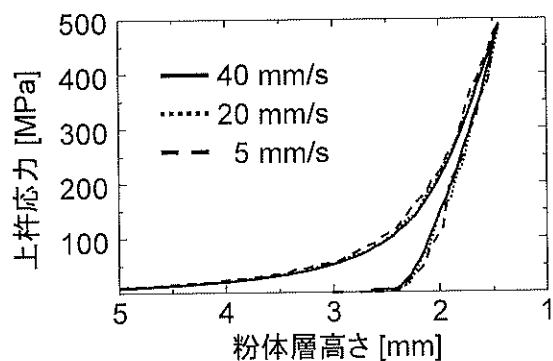


Fig. 2 杵力と粉体層高さの関係

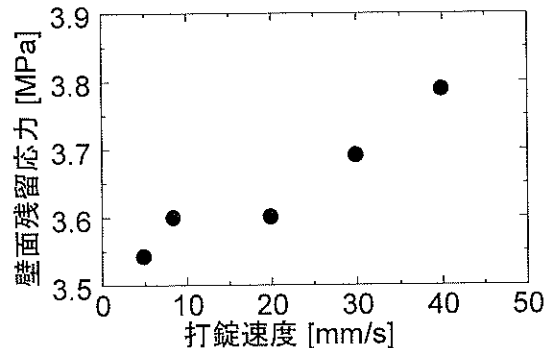


Fig. 3 打錠速度と残留壁面応力の関係

【連続打錠実験における打錠速度の影響】

ロータリー打錠機を用いて粉体試料を 70 rpm (140 mm/s) で連続打錠した際に、デジタルテレメータで測定した壁面応力の経時変化を Fig. 4 に示す。十分なサンプリング数で測定されていることから、壁面応力の連続的なモニタリングに成功したといえる。また、打錠サイクルの 1 サイクルに注目すると圧縮・除荷工程 (0.0-0.2s) において、壁面応力が大きく上昇後、急速に減少した。また、除荷後から排出工程までの 0.2-0.25 s では壁面応力はほぼ一定値であった。その後、排出時に杵より再圧縮されることで、壁面応力は増減した。ロータリー打錠機を用いた一連の連続打錠プロセスにおいて、連続的かつ十分なサンプリング数で、壁面応力の in-die 測定に世界で初めて成功したといえる。本研究では、0.2-0.25 s における壁面残留応力および 0.29 s での排出壁面応力に着目し、壁面応力の速度依存性を評価した。Fig. 5 に各打錠速度における壁面残留応力と排出壁面応力の関係を示す。打錠速度が上がるほど壁面残留応力が増加することが分かった。これは、打錠速度が増加することで壁面応力の応答が遅れたためと考えられる。また、排出壁面応力が打錠速度の

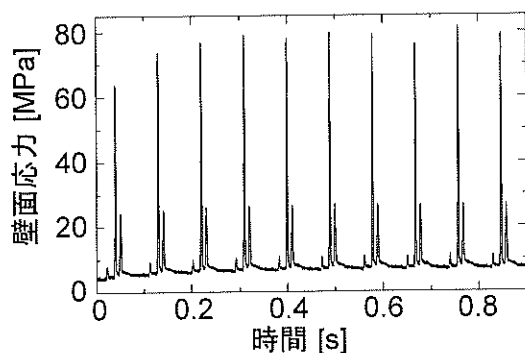


Fig. 4 壁面応力の連続的な測定結果

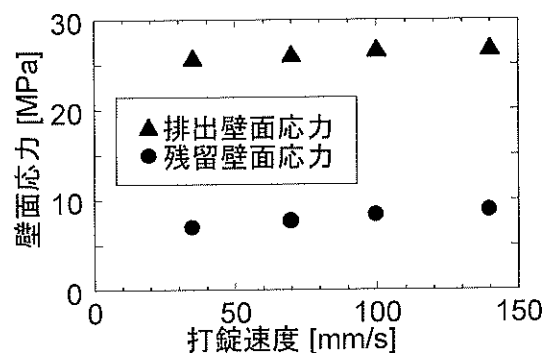


Fig. 5 打錠速度と壁面応力の関係

増加に伴い増大した。打錠障害は排出時に発生することが多く、排出時壁面応力の測定が打錠障害の発生メカニズムの解明につながると推測される。

4. まとめと今後の展望

打錠プロセスにおける動的挙動の解析をするために、単軸高速打錠実験（～40 mm/s）および連続高速打錠実験（～140 mm/s）を行った。ロータリー打錠機での壁面応力の連続的な測定に成功した。また得られた測定結果から、打錠速度は壁面応力の応答に影響を与え、特に除荷以降の圧縮特性が打錠速度によって強く依存することが分かった。今後は、以上の知見に基づいて、DPC-Perzyna モデルを改良することで、打錠速度の影響による様々な問題を定量的に理解することを目指す。

3. 研究発表

論文発表

1. Y. Imayoshi, S. Ohsaki*, H. Nakamura, S. Watano*, “Continuous measurement of die wall pressure in a rotary tablet machine”, *Advanced Powder Technology*, **Under Review**

学会発表

1. 今吉 優輔, 大崎 修司, 仲村 英也, 綿野 哲, 「打錠プロセスにおける臼壁面荷重測定」, 第23回化学工学会学生発表会 (2021年3月, オンライン)
2. 今吉 優輔, 大崎 修司, 仲村 英也, 綿野 哲, 「ロータリー式打錠プロセスにおける壁面応力の連続測定」, 第55回技術討論会 (2021年7月, オンライン)
3. S. Ohsaki, Y. Imayoshi, K. Kushida, Y. Matsuda, H. Nakamura, S. Watano, “Effect of compaction speed on tableting process: a combined experimental and simulation study”, *8th Asian Particle Technology Symposium*, (2021 Oct., Osaka)
4. Y. Imayoshi, S. Ohsaki, H. Nakamura, S. Watano, “Continuous measuring of die wall pressure for studying the effect of compression speed”, *8th Asian Particle Technology Symposium*, (2021 Oct., Osaka)
5. 大崎修司, 今吉 優輔, 仲村英也, 綿野 哲, 「ロータリー式打錠プロセスにおける負荷応力の連続測定」, 第38回製剤と粒子設計シンポジウム (2021年10月, オンライン)