Glidants 添加による二, 三の粉体物性の変化*

小川 俊太郎** 平 山 雅 美*** 中 島 秀 和***

The Effects of Mixture of Glidants on Powder

by

Shuntaro OGAWA, Masami HIRAYAMA and Hidekazu NAKAJIMA

(The Research Laboratories, Rohto Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka)

(1) Hereunder is given a report of experiment made to investigate the effects of having added small amount of glidants, silicic acid and magnesium stearate, on the repose angle and the bulk volume of potassium bicarbonate with different moisture contents.

The phenomenon that the repose angle and the bulk volume increased with an increase in moisture contents became less observable by the addition of the glidants.

(2) The electrostatic behavior of potassium bicarbonate and sodium bicarbonate was examined by placing them in the electric field.

These bicarbonates were found to be positively charged, which disappeared by the addition of the glidants.

(3) The adhesive characteristics of each of magnesium stearate and silicic acid in the mixed powder system with sodium bicarbonate were examined by means of an optical microscope as well as a scanning electron microscope.

Silicic acid was found dispersed uniformly but intermittently over the surface of the bicarbonate salt, whereas magnesium stearate formed a replica-like film.

(Received Jan. 31, 1970)

1 緒 言

流動性の改善をはかる目的で, 粉末医薬品に, 異種微粉末の少量を添加することはしばしば行なわれ, これに関する研究も数多くなされている。この場合, 添加物は, 主成分粒子表面に付着することにより主成分の表面性質を変化させる役割を果すものと報告されており, 著者らも主成分の粒子間付着力を低下させることを報告した¹⁰⁾。

粒子間付着力に関連すると思われる因子は,

- (1) 粒子表面に吸着された物質 (特に水) の表面張力による力。
- (2) 形状からくる機械的なからみ合い (摩擦力)。
- (3) 静電気に関する力。
- (4) Van der Waals 力。

などが考えられ, 粉体の流動性に関してそれらが単独で, あるいは, 併合して関与しているといわれる。

Martin¹¹⁾ はその著書の中でこれらの添加物を homogeneous な系と, heterogenous な系とに分け, 前者は表面粗度を小さくすることにより摩擦力を小さくし, 後

者は摩擦力を小さくするとともに van der Waals 力に影響すると述べている。また, Pilpel⁴⁾ は摩擦力と van der Waals 力が安息角形成に大きく関与するとい¹²⁾い, Nash は Carbowax 600 と Cab-o-sil の実験から, 静電的に中性の状態となり流動性が改善されたと報告し, 一方, Craik³⁾ は吸着水の膜厚より, 添加物の粒子径が大きいことから, 主成分の粒子間距離を大きくすることにより, 吸着水の影響をなくすと結論した。

今回, 著者は, 含水率の変化がもたらす粉体の安息角 (ϕ_r), 見かけ比容積 (V_o) の変化にたいする添加剤の効果, あるいは, 高圧静電場における効果等について実験し, 走査式電子顕微鏡または光学顕微鏡による観察結果とあわせて得た知見を報告する。

2 実 験

2・1 含水率を変化させた粉体の ϕ_r , V_o に与える glidants の効果

2・1・1 試料 重炭酸カリウム (KHCO_3) を篩振とう機 (関西金網製) により $149/105\mu$, $74/44\mu$ の各フラクションに篩別, そのおのおのに含水ケイ酸 (SA) または, ステアリン酸マグネシウム (MS) をそれぞれ 0.1, 0.5, 1.0, 5% の割合でキュービック・ミキサー (エルウェーカ製) により混合し試料とした。

* 原稿受理 昭和45年1月31日

** 正 会 員 ロート製薬(株)研究所 大阪市生野区巽西足代町

*** ロート製薬(株)研究所 大阪市生野区巽西足代町

2・1・2 調湿方法 塩類飽和液により関係湿度を変化させたデシケーター中に各試料を一定時間放置し、含水率を変化させた後、放置条件と同じ関係湿度をもったカステン中で ϕ_r , V_o を測定した。

2・1・3 含水率の測定 ガス圧水分計(ケット製)により ϕ_r , V_o の測定前後に2回測定し、その平均値を測定時の含水率とした。

2・1・4 ϕ_r , V_o の測定 著者が今までに用いた方法と同じ装置、方法で測定した。¹⁵⁾

2・2 静電帯電にたいする glidants の効果

2・2・1 試料 重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) (74/44 μ), または, KHCO_3 (74/44 μ) にたいし, SA または, MS を 0.05~5% の範囲で混合し試料とした。

Fig. 1. Electrostatic charge apparatus.

Fig. 2. Relationship between repose angle and moisture content.

(KHCO_3 · Mag. stearate)

Fig. 3. Relationship between repose angle and moisture content.

(KHCO_3 · Silicic acid)

2・2・2 装置 高圧沔紙電気泳動装置(白井松器械製)の高圧発生部と, Fig. 1 に示すアルミニウム製極板を連結, 両極間に DC 6000 V の高圧静電場を発生させる装置を試作した。

2・2・3 測定 ガラスシャーレに試料粉体を入れ, 底に薄く広げ, 測定部極板下部に装てんし, 電圧をかけ, 粉体の挙動を観察した。

2・3 顕微鏡観察

2・3・1 走査式電子顕微鏡観察 全試料を走査式電子顕微鏡(日本電子製)により写真撮影し, 観察した。

2・3・2 光学顕微鏡観察 NaHCO_3 : MS 系試料をポリフォト(千代田光学製)により観察した。

3 結果

3・1 含水率を変化させた粉体の ϕ_r , V_o に与える glidants の効果

3・1・1 ϕ_r 結果を Fig. 2, 3 に示す. KHCO_3 単独の ϕ_r は含水率の増加とともに増大するが, 74/44 μ の場合には含水率約 0.3%, 149/105 μ の場合には含水率約 0.5% からほぼ一定値となる。これは安息角測定の方法がパイプフィーダーを通して落下させるため, 落下するまでに凝集粒子を形成したためと思われる。

これにたいし, SA 添加の場合, 74/44 μ にたいしては添加量 1% までは, 低含水率側で効果が大きく, 含水率約 0.3% 以上では余り効果が認められない。添加量 5% では, 含水率の影響はほとんどなく, ϕ_r は 40~50 度となる。149/105 μ にたいしては, 添加量 5% で含水率の影響を比較的小さくしている。

一方, MS 添加の場合, 74/44 μ にたいしては, 添加濃度を多くするに従って含水率の影響を低下させ, 添加量 5% でほとんど無にする。149/105 μ にたいしても, 含水率の影響は添加濃度を増すと減少するが, ϕ_r の示す値はむしろ 0.5% 添加のときが低い。

3・1・2 V_o 結果を Fig. 4, 5 に示す. KHCO_3 単独の場合は, 含水率の増加とともに V_o は大きくなり, 77/44 μ で含水率約 0.3%, 149/105 μ で含水率約 0.5% 以上で ϕ_r と同様凝集粒子による影響がみられる。SA 添加の場合, 添加量 5% で含水率の影響を小さくする。

MS の場合, 77/44 μ に 5% 添加した場合を除くと, ϕ_r の結果とほぼ一致する。

Fig. 4. Relationship between bulk volume and moisture content.

(KHCO₃: Mag. stearate)

Fig. 5. Relationship between bulk volume and moisture content.

(KHCO₃: Silicic acid)

3・2 静電帯電にたいする glidants の効果

結果を Fig. 6~9 に示す。両極間に DC 6000 V の電圧をかけると、KHCO₃、NaHCO₃ いずれも陽極付近にある粒子は反発飛散しはじめ、数分後には写真にみられるように、シャーレの底面がみられるようになる。

これにたいし、SA を添加すると、KHCO₃、NaHCO₃ 共に添加量 1% までは反発が残る、5% 添加では反発がなくなる。

一方、MS の場合は、KHCO₃ では添加量 0.5% で

Fig. 6. Electrostatic charge test.
(NaHCO₃: Mag. stearate)

わずかな反発を残し、1% 以上の添加で反発をなくする、NaHCO₃ にたいしては、添加量 0.05% ですでに反発をなくし、静電的な極性の変化あるいは中和をしているものと思われる。

反発しなくなる臨界添加量と、 ϕ_r の最低値をとる添加量とは必ずしも一致はしなかった。

Fig. 7. Electrostatic charge test.

(KHCO₃: Mag. stearate)

Fig. 8. Electrostatic charge test.

(NaHCO₃: Silicic acid)

Fig. 9. Electrostatic charge test.

(KHCO₃: Silicic acid)

3・3 顕微鏡観察

3・3・1 走査式電子顕微鏡観察 結果のうち、NaHCO₃ にたいする MS 系を Fig. 10 に、SA 系を Fig. 11 に示す。

SA 添加の場合、0.1% の添加で NaHCO₃ 粒子表面に比較的均一に分散しているのがわかる。5% の添加では表面に付着している粒子以外に、SA の凝集粒子の存在がうかがわれる。

Fig. 10. Electron micrographs of NaHCO_3 with Mag. stearate. Fig. 11. Electron micrographs of NaHCO_3 with silicic acid. Fig. 12. Optical micrographs of NaHCO_3 with Mag. stearate.
(Operations in water)

MS の添加の場合, 0.1% 添加では MS 粒子の存在は確認できないが, 1% 添加で付着が認められ, 一部に NaHCO_3 粒子表面に薄層となって広がっているのがみられる. 5% 添加では NaHCO_3 粒子表面をリン片状におおっているのがみられる.

KHCO_3 の場合も, NaHCO_3 と同様の結果が観察された.

3・3・2 光学顕微鏡観察 前の走査式電子顕微鏡観察で, 添加粒子の認められなかった NaHCO_3 : MS 0.1% 添加を主体に光学顕微鏡を用い, 鏡検下試料を水に浸漬して NaHCO_3 の溶解状態を観察した. 結果を Fig. 12 に示す.

試料を水に浸漬すると NaHCO_3 は順次溶解し, その粒子表面より水に不溶性の MS と思われる微粒子が離れてゆくのが見られる一方, 写真にみられるような, NaHCO_3 の表面を写したと思われるレプリカ膜様の物質が残るのが観察された. このレプリカ膜様の物質は, MS の添加が増すに従って増加する.

4 考 察

今回の実験で興味ある点は, MS 混合系の電子顕微鏡観察で, 1% 以上混合すれば MS 粒子の付着が認められるのに, 0.1% の添加ではほとんど存在が認められなかったことである. これは幸保の報告と見かけ上一致する. しかし, 0.1% MS を NaHCO_3 に添加混合した場合, NaHCO_3 粒子表面に付着しないとすれば, 含水率変化, 静電気等でみられた物性の変化を十分に説明ができない. 光学顕微鏡による観察から MS 粒子が薄層状になり, NaHCO_3 粒子表面を被覆したような状態で付着した結果, 電子顕微鏡では認められなかったものと考えたとすれば, MS と SA の流動化にたいする態度には差があることがうかがえる.

すなわち, SA の場合, 混合により主成分粒子表面に比較的均一に分散するが, その分布は断続的で主成分の表面性質を充分変え得るためには添加量を多くする必要がある, かつ, SA 自体の凝集粒子からくる負因子を認めなければならない.

一方, MS の場合, 混合途中で粒子間, または粒子・機壁間の衝突などの力により, 主成分粒子表面を被覆したような状態となって分布するため, 量的に少なくなくてすみ, かつ, MS 粒子表面は疎水性であるため主成分の水にたいする性質を変化させるものと思われる.

5 結 論

重炭酸カリウム, 重炭酸ナトリウムにたいして含水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウムを混合した試料について, 含水率の変化が安息角, 見かけ比容積に及ぼす影響, 静電帯電に与える効果を調べた結果, 含水ケイ酸は 5% の添加, ステアリン酸マグネシウムは 0.5 ~ 5% (含水率の影響), 0.5 ~ 0.1% (静電帯電) の添加で, 物性の変化をもたらすことがわかった.

また, 顕微鏡観察の結果, 含水ケイ酸は断続的な付

着, ステアリン酸マグネシウムは表面を被覆したような付着をしていることが観察された。

終わりにのみ, 本実験の走査式電子顕微鏡観察に関し, ご協力をたまわった日本電子株式会社に深謝の意を表する。

(昭和44年11月5日 第7回粉体に関する討論会にて講演)

参 考 文 献

- 1) 青木 大, 林 信一, 薬学雑誌, **87**, 1164 (1967).
- 2) 青木 大, 小川俊太郎, 林 信一, 平山雅美, 中島秀和, 薬剤学, **27**, 322 (1967).
- 3) Craik, D.J., J. Pharm. Pharmacol., **10**, 136 T (1958).
- 4) Pilpel, N., *ibid.*, **16**, 705 (1964).
- 5) Kananiwa, N., *et al.*, Chem. Pharm Bull., **16**, 1543 (1968).
- 6) 岡田寿太郎, 松田芳久, 和田泰亨, 薬学雑誌, **88**, 647 (1968).
- 7) Klein, K., Seifen-Öle-Fette-Wachse, **94**, 849 (1968).
- 8) 野田満雄, 林 長蔵, 薬剤学, **20**, 50 (1960).
- 9) 大平 治, *ibid.*, **25**, 195 (1965).
- 10) 小川俊太郎, 林 信一, 平山雅美, 第5回粉体に関する討論会要旨集, p. 52 (1967).
- 11) Martin, A.N., *et al.*, Advances in Pharmaceutical Sciences, No. 1, p. 69 (1964) (Academic Press, London & New York).
- 12) Nash, J.H., *et al.*, I & EC., **4**, 140 (1965).
- 13) 青木 大, 小川俊太郎, 林 信一, 平山雅美, 薬剤学, **27**, 18 (1967).
- 14) 幸保文治, 薬局, **20**, 589 (1969).