研究報告

顆粒の収率および物性に及ぼす混練状態の影響

Effect of Mulling State on Granule Yield and Properties of Granules

寺下 敬次郎*
Keijiro TERASHITA

木村 照雄*
Teruo KIMURA

宮南 啓*
Kei MIYANAMI

1. 緒言

医薬品、農薬、食品および飼料などで広く用いられている顆粒は、混合・混練・造粒（成形）・整粒などのプロセスよりなる。このプロセスは製剤においては湿式顆粒圧縮法と呼ばれ、造粒収率（造粒性）、粒径分布、見掛密度および強度などに及ぼす粘結液量や結合剤量の影を調べた研究が多く報告されている^{2,3,5,6,12}。しかし、練状態と造粒性および顆粒物性の関係を調べた研究はまだ不十分である。これは混練状態の評価の困難性に因しているといえる。このことは農薬や食品などにおいても同様である。

われわれは、すでに、搅拌トルク（消費電力）の時間変化、混練物の引張強度、混合度（混練物中の水分の標準偏差）、圧密特性および走査型電子顕微鏡による混物の観察結果などに基づいて、混練状態が評価できるとを示した⁹⁻¹¹。

本研究では、製剤において広範に用いられている賦形処方（乳糖—コンスターチ）を対象として、まず、粘液量を変化させて消費電力を測定し固液系の充てん状を調べた。つぎに混練機の搅拌翼形状あるいは混練時を変化させて混練を行ない、消費電力の時間的変化を定するとともに、得られた混練物中の水分の標準偏差を求めた。さらに破碎型造粒機により粒状化を試し、湿潤造粒物（湿顆粒）の破断過程曲線を測定し、か、走査型顕微鏡により顆粒表面の観察などを行なった。これらの結果に基づいて、造粒収率、細孔分布および物性に及ぼす混練状態の影響を明らかにするとともに、顆粒収率がよく緻密で流動性の良好な顆粒を得る練状態を考察したので、報告する。

2. 実験装置、実験方法および粉体試料

混練機として用いた万能混合搅拌机（DALTON,

Fig. 1 Versatile mixer

5DM-r) の概略と搅拌翼形状を Fig. 1 に示した。この混練機では一軸の搅拌翼が自転しながら公転する遊星運動、いわゆるハイポ・サイクロイド曲線を描くことにより対象物質に混練効果を与える。搅拌翼にはフックおよびスクリービータ（以後、スクリーと略す）と呼ばれているものを採用し、翼を自転速度 $N_s = 3.10 \text{ s}^{-1}$ および公転速度 $N_p = 1.03 \text{ s}^{-1}$ で回転させて混練を行なった。また、固液系の充てん状態および混練過程を知るための消費電力は市販の電力計で測定した。

Fig. 2 は実験に用いた破碎型造粒機〔パワーミル（DALTON, P-02S）〕の概略を示したものである。この造粒機では、混練物が高速回転するナイフの剪断作用で破碎され、粒に働く遠心力とスクリーン〔 $80 \times 85(\phi \times H) \text{ mm}$ 〕のふるいわけ作用により粒度の均一が行なわれる。スクリーンには丸孔型で目開き 2.5 mm のものを用いた。また、ナイフは2枚づつ十字状に4段設置されており、このナイフが 57.5 s^{-1} および 81.2 s^{-1} で回転する。本実験において破碎型造粒機を採用したのは、造

昭和59年3月8日受付
大阪府立大学工学部化学工学科（〒591 堺市百舌鳥梅町4丁804）
TEL 0722-52-1161

Fig. 2 Disintegrating granulator

粒過程において押出機などのような混練作用をできる限り与えないようにするためである。すなわち、混練機で得られた混練状態そのものが造粒収率や顆粒の物性にどのような影響を与えるかを考察するところにある。

湿潤造粒物（湿顆粒）の破断過程曲線の測定はマイクロコンピュータシステムを導入した吊り下げ式粉体層付着力測定機⁴⁾で行なった。測定機の概略^{1,7)} および実験方法などは前報^{7,8)} と同一であるので、ここでは省略する。さらに、顆粒の細孔とその分布は島津製自動ポロシメータ（オートポア、9200）を用いて測定した。このポロシメータは水銀圧入法によって細孔直径約 300 μm から 30 $\text{\AA}$ まで精度よく測定でき、かつ、マイクロコンピュータにより操作とデータ解析が自動化されているのが特徴である。

試料の配合割合は、乳糖 0.8 kg、コンスターチ 0.2 kg、3%馬鈴しょでんぷん糊液 0.1 kg および蒸留水（結合液）0.16 kg である。この結合液量の決定については次節で述べる。実験は、まず、乳糖にコンスターチを約 180 秒混合し、この混合物に 3%馬鈴しょでんぷん

Fig. 3 Relationship between steady mulling power and moisture content

糊液と蒸留水を同時に添加し混練を行なった。つぎに攪拌翼形状および混練時間を変化させて得られた混練物を造粒機にて粒状化を行ない、造粒収率などを求めた。さらに得られた湿潤造粒物（湿顆粒）は 333 K で 15~17 時間通風乾燥させた。

Table 1 に粉体試料の主な物性を示した。真密度 ρ_p は空気比較式比重計で、他の物性はパウダーテスタ¹³⁾ により測定した。

3. 実験結果および考察

3.1 固液系の充てん状態および混練過程

乳糖—コンスターチ—3%馬鈴しょでんぷん糊液系について、粘結液（蒸留水）量を種々変化させて定常消費電力 P_s の測定を行ない、得られた結果を Fig. 3 に示した。定常消費電力 P_s は、粘結液量 W の増加とともに増大し、ある W において急激に大きくなり最大値を示したのち減少していることがわかる。定常消費電力 P_s が最大値を示す付近が可塑限界であってキャピラリー域であるといえる。また、 P_s が減少しているところでの混練物はペースト状態であった。造粒は一般にファニキュラー I および II 域において可能であることが知られてい

Table 1 Properties of powders tested

Powder	ρ_p (kg/m^3)	(μm) d_p	ρ_a (kg/m^3)	ρ_b (kg/m^3)	ϕ_r (rad)	C (%)
Lactose	1430	74	458	798	0.773	42.6
Corn starch	1330	15	354	592	0.991	40.2
Potato starch	1350	45	438	794	1.030	44.8

Fig. 4 Relationship between mulling power and standard deviation of moisture content in samples

る。

そこで本研究で対象としている乳糖—コンスターチ—3%馬鈴しょでんぷん糊液—水系については、含水率 $W=20$ wt% より W を順次減少させて得た混練物について粒状化を試みた。この場合、攪拌翼にはフックを用い混練時間は $t=1800$ 秒とした。その結果、含水率 $=12.7$ wt% 付近でかなりの造粒収率を得ることができた (Fig. 5 参照)。このことから、 $W=12.7$ wt% 付近がファニキュラーⅡ域と考えられるので、以下の実験においてはこの含水率で行なうことにした。さらに Fig. 3 から、乳糖—水系においては $W=15$ wt% 付近がファニキュラーⅡ域と考えられる。したがって、消費電力と含水率の関係を調べることで、固液系の充てん状態を知ることができ、造粒可能な含水率 (粘結液量) が得られることになる。

Fig. 4 は攪拌翼形状の差異による混練過程を知るために、消費電力 P の時間的変化と任意の混練時間 t における混練物中の水分の標準偏差 (混合度) s を調べた結果を示したものである。同図における消費電力 P は混練に要した正味の消費電力である。Fig. 4(a) からわかるように、攪拌翼にフックを用いた場合の消費電力 P は、乳糖とコンスターチの混合物に 3% 馬鈴しょでんぷん糊液および粘結液を添加する ($t=0$) と、変動しながら急激に増大するが、混練時間 $t \geq 750$ 秒において P の変動も小さくなり定常値 P_s を示している。 P_s が得られると混練物中の水分の標準偏差 s も一定値を示しているため、混練は巨視的にみて終了しているといえる^{10,11)}。一方、スクリー—翼による消費電力 P は、混練のごく初期において増大するが、フック翼に比べて P およびその変動が

小さい (Fig. 4(b))。さらに消費電力は混練時間 $t \geq 750$ 秒においてわずかに増大し、 $t=1800$ 秒付近で減少し定常値を示していることがわかる。このような場合の混合度 s は混練時間の増加とともに減少し、 $t=3000$ 秒で最も小さい値を示している。

混練槽内における対象物質はフック翼を用いた場合、 $t \leq 500$ 秒では翼が有効に働き良好に混練されていたが、 $t \geq 700$ 秒になると 3 つの大きな団塊を形成し、この団塊が槽と翼の間を移動しながらわずかに混練されてゆく状態が観察された。一方、スクリー—翼の場合は混練時間 $=600$ 秒において造粒物が生成され、 t の増加とともに造粒物の径が大きくなり、 $t=2100$ 秒では 5~10 mm に成長した。以上のような消費電力および混合度の時間的変化と混練状態の観察結果から、Fig. 4 において破線で示す混練時間で得られた混練物について破碎造粒を行なうことにした。すなわち、いろいろな混練状態での混練物を粒状化することになる。

3.2 造粒収率、粒径分布および顆粒収率

攪拌翼形状および混練時間を変化させて得られた混練物を二種類のナイフ (ロータ) 回転速度で破碎造粒を行ない、造粒収率 Y を求めた結果を Fig. 5 に示した。ここで造粒収率 Y は (1) 式より求めた。

$$Y = \frac{\text{生成した湿潤造粒物の重量}}{\text{造粒機へ供給した混練物の重量}} \times 100 \quad \cdots (1)$$

Fig. 5 からわかるように、混練操作において攪拌翼にフックを用いて得られた造粒収率 Y は、 $t=3000$ 秒で 93~100% 近い値を示している。この混練時間よりもさらに増加させて得られる Y は、ロータの回転速度 $N_g=57.5$ s⁻¹ においては大きな変化が見られないが、回転速度 $N_g=81.2$ s⁻¹ の場合は極端に小さい値を示す。さら

Fig. 5 Effect of impeller and mulling time on granulation yield

* 供給した混練物の重量は 0.35 kg である。

Fig. 6 Frequency distribution of granular mixture

いずれの混練時間においても低ロータ（ナイフ）回転速度の方が造粒収率のよいことがわかる。これは剪断作用が有効に働き過粉碎が起りにくいことによる。一方、スクリー翼のYは混練時間 $t=600$ 秒において100% 近い値を示した後、 t の増加により小さい値を示すが、混練操作をさらに続けると造粒収率は大きくなるという結果が得られた。なお、 $t=600$ 秒における造粒収率Yは攪拌造粒物（粒径約 $1.5\sim 2.5$ mm）を破碎して得られたものである。

Fig. 6は湿潤造粒物（湿顆粒）を乾燥させて得た造粒物の頻度分布曲線（重量基準）の一例を示したものである。頻度分布曲線は通風乾燥されたすべての造粒物を手ふるいによって求めた。Fig. 6からわかるように、いずれの混練時間においても $d_p=380\mu\text{m}$ 付近で高い頻度を示している。一方、スクリー翼を用いた場合の頻度分布はフックに比べて広がる結果を得ている。なお、実験条件を種々変化させて得た造粒物の粒度は、いずれの場合も Rosin-Rammler 分布にしたがうことがわかった。この分布に基づいて求めた粒径 D_{50} および幾何標準偏差 σ_g については3.4節で述べる。

さて、医薬品製剤における顆粒剤に注目した場合、その粒度規格は12号（ $1410\mu\text{m}$ ）ふるいを通して32号（ $500\mu\text{m}$ ）および48号（ $297\mu\text{m}$ ）ふるいに残留するものの合計が全量の90%以上であり、80号（ $177\mu\text{m}$ ）のふるいを通過するものは全量の5%以下となっている。そこで造粒物において $297\sim 1410\mu\text{m}$ の顆粒の占める割合 Y_b

$$Y_b = \frac{\text{顆粒重量}}{\text{乾燥造粒物の重量}} \times 100 \quad \dots\dots(2)$$

を調べた。 Y_b は混練時間が変化しても、ナイフの回転速度 $N_g=57.5\text{ s}^{-1}$ では81~84%であり、 $N_g=81.2\text{ s}^{-1}$

Fig. 7 Effect of impeller type and mulling time on granule yield

においては70%前後の値を得た。

さらに混練物のうちどの程度の顆粒剤が得られたかを知らするために顆粒収率を求めた結果を Fig. 7 に示した。ここで顆粒収率 Y_a は次式で表わされる。

$$Y_a = Y \cdot Y_b / 100 \quad \dots\dots(3)$$

Fig. 7からわかるように、混練操作においてフック翼を用いた場合、顆粒収率の最も高い混練時間 t は3000秒であるといえる。また、スクリー翼においては攪拌造粒物を破碎した混練時間 $t=600$ 秒が最も高い顆粒収率 Y_a を示していることがわかる。さらに顆粒収率をよくする攪拌翼は、一般的にみてスクリーよりむしろフックであるといえる。このように翼形状および混練時間の変化などによって顆粒収率 Y_a が異なるのは混練状態に起因していると考えられる。そこで次節以降においては顆粒収率や造粒収率のよい混練状態を考察するとともに、得られた顆粒剤の物性についても検討を加えること

Fig. 8 Tensile process curves of a wet granular mixture

(a) $t=720(s)$

(b) $t=3000(s)$

Fig. 9 Scanning electron microscopic picture of granule surface.

にした。

3.3 湿潤造粒物の引張強度および混練状態

攪拌翼形状および混練時間を変化させて得られた混練物を造粒機により粒状化し、その湿潤造粒物（湿顆粒）の破断過程曲線を調べた結果の一例を Fig. 8 に示した。湿潤造粒物の引張強度 $\bar{\sigma}_{x,T}$ の値は、フック、 $t=3000$ 秒 $>$ スクリュー、 $t=3000$ 秒 $>$ フック、 $t=1800$ 秒 $>$ スクリュー、 $t=1800$ 秒であることがわかる。この湿潤造粒物の引張強度 $\bar{\sigma}_{x,T}$ が大きいほど造粒収率（Fig. 5）がよい。さらに引張強度 $\bar{\sigma}_{x,T}$ が大きく、Fig. 4 に示す混合度 s が小さい値を示す場合、良好な混練状態であることを確かめている⁹⁻¹¹⁾。なお、スクリュー、 $t=600$ 秒で得られた湿潤造粒物の引張強度 $\bar{\sigma}_{x,T}$ は、フック、 $t=3000$ 秒と同じような値を示した。

Fig. 9 は混練状態をさらに検討するために顆粒表面を走査型電子顕微鏡で観察した結果の一例を示したものである。Fig. 9(a) に示す混練時間 $t=720$ 秒では、でんぶ糊液が乳糖とコンスターチの間隙あるいは表面に点在した状態であり混練が不充分である。一方、混練時間 $=3000$ 秒（Fig. 9(b)）では、粘結液（蒸留水）に溶解した乳糖にコンスターチおよび馬鈴しょでんぶ糊液が被覆するような状態となり、良好な混練状態が得られていることがわかる。すなわち、 $t=3000$ 秒において混練が十分行なわれていることになる。

以上の結果から、高い造粒収率および顆粒収率が得られる場合は、乳糖にコンスターチおよびでんぶ糊液が良好に被覆し、混練物の混合度が小さく、かつ、湿潤造粒物の引張強度も大きい値を示して、混練状態が良好であることがわかる。

なお、本実験では粘結液量 $W=12.7$ wt% の場合の

結果であるが $15 \leq W \leq 19.1$ wt% においては粒状化されたものの多くがスクリーンに付着し、3.1 節で述べたように造粒物は低収率であった。このような場合、湿潤造粒物の引張強度 $\bar{\sigma}_{x,T}$ はフック、 $t=3000$ 秒に比べて大きい値を示すという結果を得ている。すなわち、造粒機構が付着・凝集力に基づく多くの造粒においては、引張強度（付着力）が大きいほど造粒収率がよいというのではなく、最適な引張強度が存在することになる。なお、造粒収率と混練状態の関係は、湿潤造粒物ではなく混練物で考察すべきであろうと考えられる。しかし、湿潤造粒物は混練物の状態を表わしているので、問題がないといえる。

3.4 顆粒の細孔分布および物性

顆粒の細孔分布（細孔容積 V_p 対細孔直径 D_{pore} ）を測定した結果の一例を Fig. 10 に示した。顆粒には $297 \sim 1410 \mu\text{m}$ （顆粒剤）にふるいわけしたものをを用いた。また測定は水銀圧力を $7.2 \times 10^{-5} \sim 2.09$ Pa に変化させて行なった。Fig. 10 からわかるように、細孔 D_{pore} は $0.3 \sim 10 \mu\text{m}$ に分布し、かつ、混練操作においてフック翼を用いて得られた顆粒剤の細孔はスクリー翼のものに比

Fig. 10 Pore size distribution of granule

Fig. 11 Synthetic comparison with properties of granule

べて小さい領域に多く分布している。すなわち、フック翼を用いて得られる顆粒はスクリー翼のものより緻密であるといえる。またフック翼を採用し混練時間を变化させた場合、得られる細孔分布範囲はほとんど同じであるが、混練時間 $t=720$ 秒では $2.8\mu\text{m}$ の細孔が多く、 $t=3000$ 秒 (Fig. 10 参照) においては $D_{\text{pore}}=2.2\mu\text{m}$ のものが多いという結果を得ている。したがって、混練時間が長くなり圧延・圧縮などの混練作用により混練が促進されると顆粒が緻密になるといえる、このように混練時間が長くなると緻密になることは、走査型電子顕微鏡による顆粒表面の観察結果 (Fig. 9 参照) からもあることができる。

Fig. 11 は顆粒の物性を総合的に表わした一例である。同図においてゆるみ見掛け密度 ρ_a 、固め見掛け密度 ρ_b 、安息角 ϕ_r および圧縮度 C は、 $297\sim 1410\mu\text{m}$ (90%)、 $177\sim 297$ (5%)、 -177 (5%) の粒径および頻度をもつ顆粒剤に調製したものの測定値である。Fig. 11(a) に示す混練状態が良好で顆粒収率 Y_a の高い混練時間 $t=3000$ 秒では、混練初期 ($t=720$ 秒) のものに比べて、50% 粒子径 D_{50} は小さい値であるが幾何標準偏差 σ_g 、 ρ_a および ρ_b が大きく、安息角 ϕ_r は小さい値を示している。ナイフ (ロータ) の回転速度を大きく [$N_g=81.2$

(s^{-1})] し混練物に大きい剪断力と遠心力を加えると、顆粒収率 Y_a が悪くなるばかりではなく、 D_{50} 、 ρ_a および ρ_b は小さくなり、 ϕ_r や圧縮度 C が大きい値を示す。また攪拌翼にスクリーを用いた場合、フックに比べて ρ_a および ρ_b の大きい顆粒が得られる。さらに、攪拌造粒物を破碎して得られる顆粒 [Fig. 11(a), $t=600$ 秒] は、収率がよく、 D_{50} 、 ρ_a 、 ρ_b は大きく、 σ_g は比較的小さい値を示す。しかし、細孔分布測定から顆粒が緻密でないことを確かめている。

以上の結果から、緻密で流動性の良好な顆粒剤を得るには、攪拌翼にフックを用い、混練時間=3000秒で行なえばよいことがわかる。すなわち、混練効果の良好な攪拌翼あるいは混練機を選定し混練時間を長くすればよいと考えられる。

4. 結 言

消費電力の時間的変動および定常消費電力の値は、混練過程ならびに流動過程を表わす。消費電力の時間的変化による混練状態の巨視的な観察が、混合度および粉体間の被覆などによる微視的な混練状態とほぼ一致する。

定常消費電力と粘結液量の関係を探るにより固液系の充てん状態を知ることができ、かつ、造粒に適した粘結液量であるファニキュラーⅡ域が求められる。ファニキュラーⅡ域からキャピラリー域に粘液量を増加させた場合、湿潤造粒物の引張強度が大きい値を示して高い造粒収率が得られない。すなわち、造粒機構が付着・凝集力に基づく造粒においては、造粒収率を最適とする引張強度が存在することになる。さらに乳糖にコンスターチおよびでんぶん糊液の被覆がよく、混合度が小さい値を示し、かつ、湿潤造粒物の引張強度の大きい値を示す良好な混練状態においては造粒収率および顆粒収率がよい。このような良好な混練状態では、見掛け密度が比較的大きくて緻密で流動性の良好な顆粒が得られる。攪拌造粒物を破碎すると顆粒収率がよく、比較的粒径のそろった見掛け密度の大きい顆粒が得られるが、緻密な顆粒でないことがわかった。

使 用 記 号

C	: 圧縮度	[%]	t	: 混練時間	[sec]
D_{pore}	: 細孔直径	[μm]	V_p	: 細孔容積	[m^3/kg]
d_p	: 粒径 (重量基準)	[μm]	W	: 粘結液量 (含水率)	[wt%]
D_{50}	: 50% 粒子径	[μm]	W_t	: 頻度	[wt%/100 μm]
N_g	: ナイフ (ロータ) の回転速度	[s^{-1}]	Y	: 造粒収率	[%]
P	: 消費電力	[W]	Y_a	: 顆粒収率	[%]
P_a	: 定常消費電力	[W]	Y_b	: 造粒物中の顆粒の占める割合	[%]
s	: 混練物中の水分の標準偏差 (混合度)	[-]	ε_o	: 空隙率	[-]

: ゆるみ見掛け密度	[kg/m ³]	$\bar{\sigma}_{x,T}$: 引張強度	[kPa]
: 固め見掛け密度	[kg/m ³]	σ_g : 幾何標準偏差	[-]
: 真密度	[kg/m ³]	δ_x : 水平変位	[μ m]
: 引張応力	[kPa]	ϕ_r : 安息角	[rad]

引用文献

- 1) 藤井鎌治, 横山藤平: 粉体工学会誌, **16**, 686(1979)
- 2) 栗田悦郎, 池上佳彦, 中村彰夫: 薬学雑誌, **80**, 1567 (1960)
- 3) 栗田悦郎, 池上佳彦: *ibid.*, **82**, 555(1962)
- 4) 木村照雄, 寺下敬次郎, 木村英人, 宮南 啓: 第21回粉体に関する討論会要旨集 p.98(1983)東京
- 5) 三井 潤, 青山力三, 加賀慎一郎: 薬剤学, **25**, 251 (1965)
- 6) Mitsui, J.: *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1535(1970)
- 7) 寺下敬次郎, 宮南 啓, 小西孝信, 吉田純二: 材料, **30**, 873(1981)
- 8) 寺下敬次郎, 宮南 啓, 谷川正芳, 岩沢 哲: 粉体工学会誌, **18**, 896(1981)
- 9) 寺下敬次郎, 宮南 啓, 木村照雄, 森 正博: *ibid.*, **20**, 548(1983)
- 10) Terashita, K. and K. Miyanami: *Particulate Science and Technology, An International Journal*, 投稿中
- 11) 寺下敬次郎, 塚口英世, 木村照雄, 新家規寿, 宮南 啓: 粉碎, No. **28**, p. 14(1984)
- 12) 渡辺純男, 水野保彦, 豊島昭二: 薬学雑誌, **94**, 679(1974)
- 13) 横山藤平, 浦山 清: 粉体工学研究会誌, **6**, 264(1969)

Authors' abstract

Effect of Mulling State on Granule Yield and Properties of Granules

by

Keiijiro TERASHITA, Teruo KIMURA and Kei MIYANAMI

(Department of Chemical Engineering, University of Osaka)
(Prefecture, Sakai Osaka 591, Japan)

Mulling of lactose, corn starch and 3% potato starch paste liquid with water as a binder has been carried out with various impellers under various mulling conditions. This is to elucidate the effect of the wet powder mulling state on the granule yield and characteristics of a granule. The mulled product mixtures were granulated by the disintegrator, and the tensiling process curves for the wet granular mixtures were experimentally obtained. The pore size distribution, apparent density and angle of repose etc. of the granules were also measured.

It has has been concluded that: 1) There is a correlation between the trend of the steady mulling power, the moisture content and the packing character of powder-liquid systems. 2) The funicular II state where the moisture content is found to be suited for granulation has been obtained. In a good state of mulling in which the lactose has been coated better with a corn starch and potato starch paste liquid, the better degree of mixing has been observed for the larger tensile strength of the wet granular mixtures, where the better granule yield and the narrow size distribution of the granules are of fair. A granule produced in the better mulling state has a closer size distribution and higher flowability.