粉体粒子と平面間の付着力に関する研究

飯田 耕太郎*

Koutarou IIDA

1. 本研究の背景

粉体の付着性は、医薬品分野においても、製剤や調剤時にこれが関与する操作は多い。たとえば、造粒、製錠においては、粒子間の付着性の存在が必須である。一方粉碎、混合、分級、製錠、カプセル充填などの製剤操作や調剤時の取り扱い、さらには服用のしやすさなどにおいて付着性が問題になる。したがって、より良い品質の固形医薬品製剤をより効率よく製造するためには、粒子の付着性をいかにコントロールするかが、成否の鍵となる場合が少なくない。そこで付着力の測定手段や付着力に影響を及ぼす因子の究明が不可欠となる。今回、著者は粉体の付着性において、もっとも基礎的な物性である1個粒子の付着性について詳細に検討を行うために、個別粒子分離法により粉体粒子と平面間の付着力測定を開始することとした。

従来、1個粒子の付着力測定法については、遠心法が多く用いられているが、今回新しい1個粒子の付着力測定法として“振子式衝撃分離法”を開発した。この方法は、振子の振り上げ角度および衝突板の厚さや材質を変えることにより、広い範囲にわたり衝撃加速度を変化させることができる。さらに、測定環境(特に高い温度)のコントロールが容易にできること、また測定中に粒子の平面からの分離・残留状況を目視により観察できることなどの利点を有し、低融点有機医薬粉体と平面間の付着力測定法として非常に有用な方法であると考えられた。

本研究では、具体的には粒子と平面間の付着力が、粉体粒子あるい下地平面の形態学的特性や、物質としての特性、さらにそれらが置かれた環境の違いなどによってどのように変化するかを系統的に調べることを目的とした。

2. 研究の主な成果

2.1 粒子と平面間の付着力に及ぼす形態学的効果

粉体粒子や下地平面のもつ形態学的性質により、粒子と平面間の付着力がどのような変化をするかの検討に重点をおいた。その結果は、いずれも付着力の主因をvan der Waals力とする仮説に基づき、定性的あるいは定量的に論じることができていることを明らかにした。

(1) 粒子と平面間の付着力に及ぼす粒子形状の影響¹⁾

種々の粒子形状を有する有機、無機粉体数種を用いて検討した結果、粒子と平面間付着力は真球の場合を1とする粒子形状指数の増加により、指数関数的な増加を示すことが明らかにされた(**Fig. 1**)。これは粒子形が球形からはずれると、粒子と下地平面との付着力への寄与が大きい近接分子対の数が減少し、付着力が小さくなると考えられた。

(2) 粒子と平面間の付着力に及ぼす粒子表面の微細構造の影響¹⁾

粒子形状指数にはほとんど変化を与えないが、粒子表面にごく微細な粒子が付着したり、小突起の存在が認められる場合(**Fig. 1**, *印)につき、付着力への影響を論じた。そのために、粒子表面から微粒子や突起の除去を行ったり(**Fig. 1**, **印)、あるいは平滑表面を持つ大粒子に微粒子を添加したときの平面間付着力変化を調べた結果、粒子表面の微粒子や突起が、下地と(大)粒子の直接接触を妨げ粒子本体と平面間の距離

1994年 5月 6日受付

* 名城大学薬学部製剤学教室(〒468 名古屋市中天白区八事山 150)
TEL 052-832-1781 内 271

〈著者紹介〉

昭和50年3月名城大学薬学部卒。昭和52年3月名城大学大学院薬学研究科修士課程修了。

昭和52年4月より名城大学薬学部製剤学教室助手。

薬学博士。専門：製剤学、特に医薬粉体の力学的性質(主として付着・凝集性)についての研究。

Fig. 1 Relationship between adhesive force f_{50} and shape index ψ_1
 *, particles having a coat of fine particles or protuberances
 **, particles after treatment with solvent

を変化させ、小粒子や小突起の大きさが粒子/平面間付着力に支配的に働くことにつき、定量的な考察を行った。

(3) 粒子と平面間の付着力に及ぼす滑沢剤添加の効果²⁾

パレイショデンプン粒子/ガラス平面間の付着力は、一般に流動促進化剤として繁用されている軽質無水ケイ酸(LASA)を少量添加することにより、約1000分の1程度に低下した(**Fig. 2**)。これはLASA微粒子がパレイショデンプン粒子表面に多数個付着することにより、デンプン粒子と平面間の直接接触を妨げ、デンプン粒子とガラス下地間の距離を変化させ、付着力を減少させることが大きな要因であることがわかった。この場合、LASAの添加率が約0.1%でデンプン粒子表面の被覆率は20~30%に達し、ガラス平面との付着力がほぼ一定値を示すようになる。

(4) 粒子と平面間の付着力に及ぼす下地表面粗度の

Fig. 2 Relationship between f_{50} and percentage of LASA added
 ○: Aerosil 200, ●: Adsolider 101, ⊙: without LASA

影響³⁾

粒子形状の異なる数種の粉体粒子と材質の異なる3種の下地につき、滑面と粗面を用意し付着力測定を行った結果、いずれの系においても下地を粗面にすることにより付着力は減少し、その傾向は粒子の形状が球に近いものほど顕著であった。

また種々の表面仕上げをしたガラス下地の表面粗度を走査型トンネル電子顕微鏡(STM)により調べ、ガラス球粒子との付着力に対する下地表面粗度の程度の効果についてモデル実験を行ったところ、下地平均粗さが増すと付着力は最初急激に減少するが、その後は減少率が小さくなり一定値に近づく傾向を示した。

2. 2 粒子と平面間の付着力における物理化学的性質の効果

粒子と平面間の付着力に及ぼす材質の物理化学的性質の影響を測定環境と関連づけて検討しようとし、試料の融点と温度に関する問題、水親和性と湿度に関する問題、さらに静電気の問題を取り上げた。

(1) 粒子と平面間の付着力に及ぼす融点と測定温度の影響⁴⁾

融点にかなり差のある2種類の有機医薬粉体を用い、種々の温度下で付着力測定を行った。付着力は、粒子と下地間の接触時間および温度の増大にともない増大した(**Fig. 3**)。これらの付着力の増大は焼結(sintering)現象によるものであると考え、付着力の対数と絶対温度の逆数についてArrheniusプロットし、直線の傾斜から焼結(物質移動)過程における活性化エネルギーを求め得た。

(2) 粒子と平面間の付着力に及ぼす粒子および平面の親水性の影響⁵⁾

下地に製剤分野で繁用される各種高分子膜を用いた

Fig. 3 Adhesive force as a function of homologous temperature for sulfadimethoxine
 ●: adhesive force at the elevated temperature,
 ○: adhesive force after cooling to 20°C

ときの、高分子膜と表面未処理ガラス球および表面トリメチルシリル(TMS)化处理ガラス球との間の付着力について測定を行った。ガラス球/高分子膜間付着力の大小は、高分子膜の吸湿性の順に等しく、膜の吸湿による塑性度の変化が粒子との接触面積に影響を与えることがその原因であると考えられた。一方、粒子側の表面疎水化の効果も大きく、特に吸湿量の大きい、親水性高分子膜ほどその影響を強く受け、付着力が著しく低下した。

(3)粒子と平面間の付着力に及ぼす帯電性の影響³⁾

粒子を流動化状態で下地表面に単層に静電付着させる方法として“流動化法”を開発し、数種の有機医薬粉体と3種の下地につき、表面電位および付着力を測定した。ガラス、ステンレス下地については、どの試料粉体も、表面電位は小さく、付着力も従来の自由落下付着法の場合と大差がなかった。PVC下地と有機粉体の系については、自由落下法と比べて、表面電位が大きく、それにともない付着力も大きな値を示した。

またPVC下地の表面を粗面とした場合、有機粉体との関係はどの系についても表面電位、付着力の値は、滑面と比較して大きな差が見られなかった。これは、明らかにこれらの系においては表面粗さの効果よりも、静電気的效果が大きく働いていることを意味している。

3. 研究を終えて

本学位論文の主査である恩師名城大学薬学部製剤学教室大塚昭信教授には直接指導を賜り、実験の発想や論文の組み立てなど必要なことすべてを教えて頂いた。さらに、論文作成にあたり、製剤学教室檀上和美助教授、薬品物理化学教室砂田久一教授さらに副査の一人として岐阜薬科大学川島嘉明教授から貴重なご助言を頂いた。先生方にこの場を借りて感謝申し上げます。今後は、これまで行ってきた基礎的な研究を基にして、応用的な研究を進めていきたいと考えている。

(学位授与は1994年1月、名城大学)

- 1) *Chem. Pharm. Bull.*, **36**(2), 741(1988)
- 2) *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(9), 4054(1985)
- 3) *Chem. Pharm. Bull.*, **41**(9), 1621(1993)

- 4) *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(12), 4483(1983)
- 5) *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(1), 189(1992)