薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (10) 1164 ~ 1169 (1967)

UDC 547.295.94-461.03 : 615.492-012.3

195. 青木 大,*¹ 林 信一*² : 粉末薬剤の滑沢化について (第6報*³)

炭酸水素ナトリウムにステアリン酸マグネシウムを加えた際に
みられる流動化の機構について

Masaru Aoki*¹ and Shin'ichi Hayashi*² : Studies on Lubrication of
Pharmaceutical Powders. VI.*³ Change of Flow Properties
of Sodium Bicarbonate in the Presence of a Small
Amount of Magnesium Stearate.

(Faculty of Pharmaceutical Science, Osaka University*¹ and Research
Laboratory, Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.*²)

A study was made on the mechanism of lubrication of magnesium stearate when mixed with sodium bicarbonate.

Addition of magnesium stearate to loosely packed sodium bicarbonate resulted in a decrease of the apparent specific volume, which indicated an increase of particle-to-particle mobility of sodium bicarbonate.

According to the shear strength method, this increase of mobility was found to be due to a decrease in particle-to-particle cohesive force, but not to a decrease of internal friction.

Furthermore, the decrease of cohesive force might also be considered due to a decrease of particle-to-particle surface interaction of sodium bicarbonate by the addition of magnesium stearate used as an anticoherent agent.

The greatest lubrication effect of magnesium stearate on sodium bicarbonate was exhibited when the ratio of the surface area of sodium bicarbonate to that of magnesium stearate was between 1 to 1 and 5 to 1.

(Received November 21, 1966)

粉末薬剤の流動性をよくし、サラサラな状態にすると製剤操作において便利ことが多い。たとえば、散剤の自動分割におけるマスへの充填の流れこみやすさの改善および充填された量のバラツキの減少,¹⁾ 篩過速度の増大,²⁾ などがある。

粉末薬剤の流動性は安息角, 空隙率, オリフィスからの流出速度, 見掛け比容積の減少度などと相関があり, これらを流動特性と考えることができる。³⁻⁵⁾ また, 粉末の流動性に関連する粉末の一次物性として, 含水量, 粒度, 粒度分布などがあり, それぞれ, 乾燥, 分級, 造粒などの操作を加えて, 流動性を制御することができる。^{3,6)} しかし, これらの操作は原料薬剤の性状によって, 実施が困難な場合があり, このような際, 少量の異種の粉末を滑沢剤として添加することによって, 流動性を改善する場合がある。製剤の分野において, このように滑沢剤を使用した例は, 錠剤製造の際にみられ, Münzel⁷⁾ は顆粒のホッパー中での流れを速くする率によって滑沢剤を評価した。また, Craik⁸⁾ はコーンスターチに対し酸化マグネシウムを加えると安息角が低下することを報告している。

*¹ Hotarugaike, Toyollaka-shi, Osaka.

*² Tatsumi-nishiajiro-cho, Ikunoku, Osaka-shi.

*³ 本報の一部は日本薬学会第86年年会表で発表 (昭和41年4月)。

1) 青木, 林, 他: 日本薬学会第85年年会表で発表 (昭和40年4月); 薬剤学, **27**, 98 (1967)。

2) 青木, 林, 他: 第4報, 薬剤学投稿中。

3) 青木, 林, 他: 薬剤学, **27**, 18 (1967)。

4) 青木: 化学工学, **25**, 199 (1961)。

5) 中島: 本誌, **81**, 1068 (1961)。

6) 田中, 川合: 化学工学, **20**, 144 (1956)。

7) Münzel: Pharm. Acta. Helv., **29**, 53 (1954)。

8) D. J. Craik: J. Pharm. Pharmacol., **10**, 73 (1958)。

著者等はこのように、滑沢剤を加えて、粉末の流動性を高める操作を滑沢化と称し、粉末薬剤と滑沢剤の種々な組み合わせおよび種々な混合比率でのそれぞれの流動特性を測定してきた。^{3,9)} 今回、それらの組み合わせの中で、炭酸水素ナトリウムに対し、ステアリン酸マグネシウムがとくに滑沢効果が大きかったことに着目し、見掛けの表面積、見掛け比容積、見掛けの付着力などより、滑沢化の機構についての考察を行なったので報告する。

粉末薬剤の滑沢化の検討に、粉末の流動特性を一つの指標とし、その流動性は、粉末の一次物性およびその他の状態の変わることによって変化することが知られている。³⁾ すなわち、粉末の流動性には

- 1) 粉末の構造形成力および構造の破壊のされやすさ。
- 2) 単一な粒子の相互の位置移動に関する抵抗の大きさ。

の2点が関係し、1) は粉末を集団として考える場合で、粉末層すなわち、集団全体を一つの系とした場合と、さらに小さな集団の集合体とした場合において考えられる。2) は粉末の一次物性たとえば、粒子表面の粗度(粒子個々の表面の摩擦抵抗に關係する)粒子径分布の幅(接触点数すなわち、抵抗面積の差として)および粒子間の付着力の影響が考えられる。粉末が層として流れる場合2)の性質が1)の構造形成に關係して、層としての流れに影響する場合と2)の性質が直接影響する場合があります。1)の構造形成の範囲および程度は、粉末層の置かれた時間および空間の大きさに支配されて変化する。このように、粉末のおかれている状態によって、流動性に变化があれば、滑沢化の比較を行なうこと自体、非常に困難となり、また、圧力によって、粒子の変形があるとさらに面倒になる。このため、著者等は、粉末の粗な充填状態での流動性を考え、また、充填状態での性質は、できるだけ充填直後に測定することにした。

滑沢化による見掛け比容積の減少について 前報¹⁰⁾において、粉末薬剤に滑沢剤を加えるとき、滑沢剤の混合比率の小さな所で、安息角が小さくなり、Westmann¹¹⁾の図から得られる見掛け比容積より小さくなることを報告した。Westmannは粒径のことなる2種の粉末の混合系において、粗な粉末のもつ空隙に、微細な粉末の粒子が入りこむこと、および微細な粉末のもつ空隙に、粗な粉末の空隙が包含されるとして、幾何学的に見掛け比容積の変化することを推定し、実験的に粗な粒子と微細な粒子の粒径比が50:1より大きな試料において、推定値に一致することを報告している。この推論には、混合によって、粉末の表面状態に変化のないことを前提としていることはもちろんと考えられる。いま、2種粉末として、粗な粉末に炭酸水素ナトリウム、微細粉末にステアリン酸マグネシウムを使用して、混合比率をかえ、最粗見掛け比容積を測定した結果がFig. 1である。この場合、表面状態に変化なく、幾何学的に考えられる各混合比率に応じた最粗見掛け比容積は c_{ef} で、微細末の混合比率の小さな所で、 c_{ef} より小さな値を示している。このことは、微細末として加えた滑沢剤が、粗な粉末の粒子表面の性質をかえ、粗な粉末の粒子同志の移動性がよくなり、見掛けの容積の減少が起こったと考えられる。逆に、この現

Fig. 1. Relationship between Apparent Specific Volume and Mixing Proportion of Sodium Bicarbonate and Magnesium Stearate

9) 第2報：薬剤学，27，93 (1967)。

10) 青木，林，他：本研究第5報，薬剤学投稿中

11) Westmann, *et al.*: J. Am. Ceramic Soc., 13, 767 (1930)。

象を利用して、2種の粉末の混合系において、滑沢効果があったか、あるいは、どの混合比率において、滑沢効果が著しいかの指標とすることができる。炭酸水素ナトリウムに対して、ステアリン酸マグネシウムは0.1~0.3%の混合率の際、もっとも流動性がよくなり³⁾ Fig. 1の最粗見掛け比容積でも、同じ混合比率の範囲で最低を示している。この部分での最粗見掛け比容積は、炭酸水素ナトリウムのそれに対し、70%にまで減少している。これは、炭酸水素ナトリウム単品のタッピングによって得られる最密見掛け比容積にほとんど一致する。このことは炭酸水素ナトリウムの粒子表面の移動に対する抵抗力がほとんどなくなり、最密状態になるまで粒子が動きえたといえる。いいかえれば、炭酸水素ナトリウムの見掛けの付着力または見掛けの摩擦抵抗力が低下し、各接点において、自重によって起きる粒子の移動をさまたげる力が低下し、その抵抗力が低下した割合で接点数をまし、見掛け比容積が低下し、粉末層全体の重量をささえる所でつり合ったと考えられる。

Fig. 2. Relationship between Shear Strength (τ) and Compressive Load (σ)

見掛けの内部摩擦係数 (μ_i) と見掛けの付着力 (C) の変化 粉末が容積を保持するために働く要因として、見掛けの内部摩擦係数 (μ_i) と見掛けの付着力 (C) がある。 μ_i は主として、粒子の形状に関し、 C は主として、その粉末固有の組成に関するものと考えられ、一般に、直接剪断によって得られる垂直荷重 (σ) と剪断力 (τ) から、次式によって算出される。

$$\tau = \sigma \mu_i + C$$

滑沢剤を粉末薬剤に加えた場合、この μ_i と C のいずれが大きな影響をもつかを知るため、直接一面剪断を行ない Fig. 2 および Table I の結果を得た。すなわち、 μ_i において、ほとんど変化なく、 C において、炭酸水素ナトリウムに対し、ステアリン酸マグネシウムが

TABLE I. μ_i and C Value obtained from Direct Shear Strength Method

Sample	μ_i	C (dyne/cm ²)
Sod. bicarb.	0.362	870
Mag. stearate	0.340	200
Sod. bicarb. mixed with 0.1% Mag. stearate	0.343	620

anticohesive agent として働いたことを意味している。

ところで、 μ_i および C の測定には荷重を変えて行なうので、試料の空隙が変化する可能性がある。このため、粗充填で垂直荷重をあたえず粉末の層高をかえて、粉末の自重の差によるせん断抵抗力の変化を測定した結果が Table II で、 Fig. 2 で荷重 0 に外挿して得た値 C とほとんど一致することがわかった。これらは、 Fig. 2 の実験範囲内においては荷重によって C が大きく変化しないものと考えられる。

TABLE II. Comparison of Shearing Strength (dyne/cm²) following a Change of Powder's Bed Height

Sample	Height of powder's bed (mm.)		
	30	20	10
Sod. bicarb.	1070	800	330
Mag. stearate	150	200	180
Sod. bicarb. mixed with 0.1% Mag. stearate	900	600	260

この測定において、滑沢剤の添加によって、最粗見掛け比容積が 30% 減少しているから、滑沢剤を添加したものとししないものを層高を同じにして測定することは剪断面の単位面積当り、自重による垂直荷重がほぼ 30% 増加したことになり、垂直荷重に対し、剪断力が Fig. 2 で得られた傾斜 μ_i の割合で増加することになる。また、比容積が減少することは、面での粒子接点数が増加していることになる。すなわち、層高を同じにして、剪断した際、滑沢剤の添加によって、剪断力が 10~20% 低下しているが、自重の増加と接点数の増加はいずれも抵抗力を大きくする方向に働くのであるから、これら 3 点を総合すると、粒子の接点における付着力はかなり低下したと考えられる。

炭酸水素ナトリウムに対するステアリン酸マグネシウムの分散 上述のように、ステアリン酸マグネシウムが炭酸水素ナトリウムの見掛けの付着力を低下させるためには、ステアリン酸マグネシウムが炭酸水素ナトリウムの粒子表面に十分分散し、炭酸水素ナトリウムの付着力を阻害させうる距離にまで近づく必要がある。本研究第 1 報³⁾ では、炭酸水素ナトリウムの粒子表面をステアリン酸マグネシウム粒子がおおっていく段階を観察したが、本報告では、さらにごく微量 (0.1~0.2%) の添加での分散を電子顕微鏡で観察した (Fig. 3)。炭酸水素ナトリウムの粒子表面 ($10\mu^2$) にステアリン酸マグネシウム粒子 1 個の割合にまで、分布しているのが観察された。しかし、この分布する粒子がステアリン酸マグネシ

Fig. 3. Carbon Replica of Sodium bicarbonate Particle from a mixture with 0.1% Magnesium Stearate

TABLE III. Atomic Absorption Analysis of Magnesium Stearate in a Mixture with Sodium Bicarbonate

Sample	1	2	3	4	5
$\frac{E}{T}$	1.07	1.14	1.33	1.32	0.75

T: theoretical value E: experimental value

Fig. 4. Effect of Lubricant having Different Diameters added in Varying Proportions on Angle of Repose of Sodium Bicarbonate

ウム粒子であることの証明が困難であるため、原子吸光装置によって、ステアリン酸マグネシウムの分散を調べることにした。

炭酸水素ナトリウム 100 g. にステアリン酸マグネシウム 0.1 g. を加え、cubic mixer で 15 分間混合し、ランダムに採集した試料 5 mg. 中のステアリン酸マグネシウムの量を測定した。採集した場所ごとに得られた結果の理論値に対する比を Table III に示した。

得られた値中、採集試料間にはかなりの差がみられ、測定誤差および炭酸水素ナトリウム中のマグネシウム量が多いことの影響が大きく、定量的な値をうることができなかった。しかし、測定単位が全量に対し、1/20,000 であるので、少なくとも 20,000 倍まで炭酸水素ナトリウムの粒子間にステアリン酸マグネシウムが入り込んだことを示している。

滑沢化における粒子表面積の影響 滑沢化が

Fig. 5. Effect of Lubricant having Different Diameters added in Varying Proportions on $\Delta V = \left(1 - \frac{V_t}{V_o}\right)$ of Sodium Bicarbonate

粒子の付着力に関連し、粉末粒子表面へ滑沢剤が分散することは、粉末粒子同志の付着が少なくなり、表面積の比が変わることによって、滑沢効果に変化すると考えられる。

このため、ステアリン酸マグネシウムを再結晶および分級によって、平均粒径の違ったものとして、同種の炭酸水素ナトリウムに種々の混合比率で加え、安息角および見掛け比容積の減少度を測定したところ、Fig. 4, 5 の結果を得た。すなわち、各粒径において、この際用いたステアリン酸マグネシウムの比表面積と安息角、見掛け比容積の減少度が低くなる部分での混合比率の積がほぼ一定の値となる。また、炭酸水素ナトリウムの粒径を 48 から 8.5 μ に粉碎した際、0.84 μ のステアリン酸マグネシウムの混合比率 3~7% で安息角が最低になる。これらのことは、炭酸水素ナトリウム粒子の単位表面積に対し、ステア

リン酸マグネシウムの表面がある一定の割合 (1:1~5:1) で滑沢効果を有していることを示している。

なお、Münzel は 10 メッシュの顆粒に対し、1% ステアリン酸マグネシウムでは poor glidants であるとし、著者等が炭酸水素ナトリウムの粒径 148.4 μ で行なった実験でもあまり効果のなかった結果⁹⁾ に一致している。この場合、顆粒の表面粗度、粒径分布などに起因する内部摩擦力の低減に働くものが有効で、ステアリン酸マグネシウムのような anti-cohesion agent は見掛けの付着力がほとんどなくなった試料には、作用する場がなかったと考えられる。同時に前述の実表面積の比からみて、ステアリン酸マグネシウムは混合比率 0.01~0.03% と非常に小さな所で働き、上述のようなそれ以上の混合比率では、滑沢剤単独の凝集粒子ができ、むしろ滑沢化を防げたのではないかと考えられる。

結 論

粉末薬剤の粒径が小さく、見掛けの付着力が大きい場合、滑沢化に使用する滑沢剤は、anticohesive agent として働くステアリン酸マグネシウムを使用するのが有効で、その場合、粉末薬剤と滑沢剤の表面積がある適当な比において、もっとも滑沢効果が大きいことがわかった。

実 験 の 部

試 料 炭酸水素ナトリウム (日局 VII), ステアリン酸マグネシウム (日局 VII), 主な物性を Table IV に示す。

TABLE IV. Physical Properties of Powders employed in This Experiments *

Sample	V_o	V_t	ρ	$\epsilon_{\max}$	ϕ_r
Sod. bicarb.	1.43	0.86	2.339	0.70	63
Mag. stearate	5.98	3.60	1.064	0.84	41
Sod. bicarb. mixed with 0.1% Mag. stearate	0.97	0.84		0.56	34

V_o : apparent specific volume before tapping
 V_t : apparent specific volume after tapping
 ρ : true density

$\epsilon_{\max}$: porosity before tapping
 ϕ_r : angle of repose

粒径の測定 光学顕微鏡(千代田光学, ポリフォト)および電子顕微鏡(明石製作所)によって得た写真から微粒子分析計(カールツァイス製 TZ-5)により円相当径の算術平均値で表現した。

見掛け比容積の測定 最粗見掛け比容積(V_0)は, 試料をバイプフィーダーでメスシリンダーに投入した直後の容積および重量から算出した。最密見掛け比容積(V_t)は, 上記の粗充填されたメスシリンダーをタッピング装置にセットし, タッピング回数 1000 回によって得られる容積より算出した。

見掛け比容積の減少度(ΔV)は, 上記で得られた V_0 および V_t より次式にしたがって算出した。

$$\Delta V = 1 - \frac{V_t}{V_0}$$

真比重(ρ)および porosity(ϵ) ベックマン空気比較式ピクノメーターにより測定した。

安息角(ϕ_r) poured angle 法により測定した。

ステアリン酸マグネシウムの定量 原子吸光度測定によった。

装置: 原子吸光装置(柳本製作所)。

サンプルの調整: 減圧硫酸デシケーターで 4 hr. 乾燥させた検体(0.1% ステアリン酸マグネシウム含有の炭酸水素ナトリウム)約 5 mg. を小るつぼ中に精秤し, 直下で徐々に加熱後強熱して灰化する。冷後 N -塩酸 1~2 滴を加え, 蒸発乾固させる。冷後 N -塩酸 2.5 ml. を正確に加え残分を塩酸によく溶かし, 濾過して検液とする。

見掛けの内部摩擦係数(μ_i)と見掛けの付着力(G)の測定: 装置図を Fig. 6 に示す。

終わりに臨み, 本論文の発表の機会をあたえられた, ロート製薬株式会社社長 山田輝郎氏, また実験にあたり, 終始御指導御鞭撻を賜った, 鎌田助教授, 三浦喜温助教授, およびロート製薬研究所長 小川俊太郎博士また有益な御助言をいただいた京大化研 荒川助教授, 名大工 神保教授また実験に協力していただいたロート製薬研究所 平山雅美, 中島秀和, 山下信太郎の各位に深謝いたします。

Fig. 6. Apparatus for Measuring Powder Shear Strength

A : aluminium ring (area : 28.26 cm.)
B : glass cylinder
 σ : compressive load
 τ : shear strength

大阪大学薬学部

ロート製薬株式会社研究所