

氏 名	大 平 治 おお だいら おさむ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 107 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	粉粒体の流動性に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教授 岡田寿太郎 教授 中垣正幸 教授 大崎健次

論 文 内 容 の 要 旨

少量かつ多品種生産が特徴といわれた医薬品工業も、若干の品種については、粉粒体を大量に連続して処理する装置産業となってきた。しかし処理技術の基礎となるべき粉体工学自体、基礎科学と現場技術との結びつきが不十分で、一般性のある理論と実験に立脚した工学分野を確立しようと努力している段階であり、現場の生産処方決定は、もっぱら機械工学技術の進歩に助けられて経験と試行錯誤によってなされているのが現状である。

原料や中間品の貯蔵・供給・輸送、製品の小分け包装などに関連した粉粒体物性である流動性についても、高次（集合体）の物性である嵩密度・嵩べり度・安息角などで評価されるに止まり、一次（個々の粒子）の物性との関連性は粒子径や形状のような比較的簡単なものを除いてあまり調べられていない、著者は、より合理的な装置の設計あるいは選定を行なったり、よりよい生産処方をつくるためには、製剤技術者が日常容易に測定できる粉粒体一次物性の測定法をもち、各試料の一次物性値と問題になった現象との関係を明確にすることが必要であると考えて、本研究に着手した。

まず、比較的手軽に測定できるためこれまで無批判に繁用されてきた安息角をとり上げ、その内容・定義を再吟味した。そして、安息角測定時得られる堆積物の形状を円すいに見なすのは極めて粗雑な近似方法であり、堆積物の形状は粒子間摩擦係数・粘着力・嵩比重・装置寸法の関数関係を示すものであって、従来の堆積技術・経験・装置を改善することによって、粘着力放物線法という新しい解析方法の適用できる堆積物をつくれれば、粒子間摩擦係数と粘着力を分離算出できることを明らかにした。

次に、個々の粒子の特性値である粒子摩擦係数と平均一接点当りの粘着力・見かけの付着凝集性を粒子間摩擦係数と粘着力から計算するのに必要な粒子比重を測定するため、Ergun によって開発された空気透過法による方法をさらに改良発展させて、顆粒比重・アグロメレート比重・比表面積径のみならず、実用的な形状係数である rugosity やアグロメレートの凝集度も簡単迅速に測定できるようにした。

そして、このようにして測定可能とした粒子特性値によって製剤工学上問題となる現象がどれだけ説明

可能であるかについて検討し、以下の結論を得た。

1. 安息角法

- (1) 従来の定義にもとづく表示方法は、堆積物の形状、充てん密度を考慮しないため、粉粒体特性値として用いることはできない。
- (2) 特定の試料の管理目的に用いることは可能であるが、装置と堆積方法を十分に規定しなければいけない。また、嵩比重や、タップ比重測定による管理以上の価値があるかどうか疑問である。
- (3) 試料の性質・状態に応じた測定装置・方法を使用目的によって選択すべきで、単に堆積物ができるという理由で各種各様の試料を一つの装置・方法で測定することは、ほとんど無意味である。

2. 粘着力放物線法

- (1) この方法により測定可能な試料は、現在のところ、比較的慣性力の大きい非付着性粉体と慣性力の小さい付着性粉体に限られるが、比較的ゆるく充てん堆積された状態の粉粒体の粒子間摩擦係数と粘着力の測定手段として用いうる。
- (2) 関連した粒子特性値（粒子比重・粒子径）と組み合わせることにより、近似値ではあるが粒子摩擦係数と見かけの付着凝集性を推定できる。

3. 空気透過法

- (1) 非破壊試験で、顆粒比重ないしアグロメレート比重とその比表面積径を測定できる。
- (2) 真比重測定と組み合わせることにより、顆粒の碎け易さの尺度となる顆粒内細孔分布とその比容積、または顆粒内空隙率を求めうる。
- (3) 平均篩目開き径と比表面積径の比として定義される *rugosity* は、測定の容易な形状係数として用いうる。
- (4) アグロメレートの平均重量と一次粒子の平均重量の比として定義される凝集度、およびアグロメレートの見かけの付着凝集性は、混合機選定の基準として用いうる可能性がある。

4. 自動包装工程における作業時空隙率と製品の重量変動

- (1) 一定速度で運転した場合、作業時空隙率の大小は粒子摩擦係数 μ/k 、見かけの付着凝集性 α 、形状係数 S によってほとんど定まり、粒子摩擦係数と見かけの付着凝集性の小さい球形の試料ほどよく充てんできる。
- (2) 見かけの付着凝集性 α が1より小さい試料を用いたとき、その製品の重量変動係数の大小は、粒子径と臼直径の比 D_p/D_{die} と形状係数 S によってほとんど定まり、球形の小粒子ほど重量変動は小さくできる。
- (3) 臼間の容積差を小さくし、見かけの付着凝集性 α が1より大きい微粉を除去することによって、製品の重量変動はよりきびしい許容範囲にとどめることができる。
- (4) 重回帰方程式によって、間接的ではあるが滑沢剤の壁面摩擦軽減効果を評価できる。

5. 流出速度式のパラメーター

- (1) Brown-Richard 式の係数 M の大小は、粒子径と容器円筒部分の直径の比 D_p/D_c 、粒子摩擦係数 μ/k 、見かけの付着凝集性 α によってほとんど定まる。

- (2) empty annulus の幅 D_e の大小は, Gardner の理論にもとづき粒子摩擦係数 μ/k , 見かけの付着凝集性 α とオリフィス付近の嵩比重から計算される lower limit と形状係数の比 D_L/S と粒子径 D_p によってほとんど定まる。
- (3) 流出最小オリフィス径は, 経験則ではあるが粒子摩擦係数 μ/k , 見かけの付着凝集性 α , 粒子 D_p とオリフィス付近の嵩密度を知ることによって予測しうる。
- (4) オリフィス付近の空隙率の大小は, 粒子摩擦係数 μ/k , 見かけの付着凝集性 α , 形状係数 S , 粒子径と容器円筒部分の直径の比 D_p/D_e によってほぼ完全に定まる。

以上, これまで簡便な測定法がないため, 事実上測定できなかった粒子特性値 (粒子摩擦係数・見かけの付着凝集性・顆粒比重-アグロメレート比重・形状係数・凝集度) の測定装置・方法を開発し, さらにその測定の意義を, 作業時空隙率・製品の重量変動・流出速動式に例をとって明確にした。今後さらに測定可能となればならない粒子特性値や解明しなければならぬ現象は数多いが, 粉体工学的基礎研究を行なって製剤工学技術の発展に若干に若干の寄与をなし得たものと考ええる。

論文審査の結果の要旨

近時, 製剤面において薬剤粉粒体を連続的に処理する工程が多くなってきたが, ホッパーよりの流出の屏東現象あるいは自動包装における充填量の不均一などの難点がある。これらを克服するためには, 粉粒体の基本物性である流動性を明確に把握して安全な設計をせねばならない。

著者は, 個々の粒子間摩擦係数と粘着力を従来法より正確に求める手段として, 粘着力放物線法を採用した。この原理は土質力学において論ぜられているが, 薬剤粉粒体に導入したのは, これが最初である。さらに粒子の一接点あたりの粘着力・見掛けの付着凝集性を計算するのに必要な粒子比重を測定するために, 空気透過法の改良を試みた。

このようにして得られた粒子物性値と自動包装における重量変動との関連を調べた結果, 粒子摩擦係数ならびに見掛けの付着凝集性 (α) が小さいほど充填性の良いこと, また打錠機において $\alpha < 1$ の粒子では粒子径と臼径の比が小さいほど重量変動の少ないことを明らかにした。ホッパーよりの流出に関しては, 屏東を起さない最小径を推定し得る実験式を提出した。

以上の成果は, 製剤工学の分野に寄与するところ多く, 本論文は薬学博士の学位論文とし価値あるものと認める。