

## 湿式顆粒圧縮法での圧縮造粒—整粒工程が成形体強度におよぼす影響

後藤 邦彰<sup>1\*</sup>, 星田 天音<sup>2</sup>, 三野 泰志<sup>1</sup>, 中曾 浩一<sup>1</sup>

### Effect of Compression Granulation and Sieving Conditions on Compressed Pellet Strength in Wet Process Granulation Pressing

Kuniaki Gotoh<sup>1\*</sup>, Amane Hoshida<sup>2</sup>, Yasushi Mino<sup>1</sup> and Koichi Nakaso<sup>1</sup>

Received 7 October 2024; Accepted 2 December 2024

In the wet granule compression method using a polymer-binder, the factors influencing the tensile strength of compressed powder bed were experimentally investigated. It was revealed that there was a binder concentration at which the strength of compressed powder bed was maximized when the powder contains moisture during crushing. It was also found that the strength did not increase monotonically with the binder concentration when the ball diameter in crushing operation and the sieve opening in sieving operation were changed. In any cases examined, particle size distribution of the agglomeration had a bimodal distribution and the fractions of agglomerations under 100  $\mu\text{m}$  were varied by the conditions. The adhesion force calculated from the tensile strengths had a maximum value near the fraction of 0.7. This fact shows that the particle size distribution of agglomeration is one of the governing factor for the strength, and there exists a size distribution which maximizes the strength.

**Keywords:** Wet-granulation, Compression forming, Binder, Sieving, Powder bed strength.

#### 1. 緒 言

粉体圧縮成形操作は、セラミックスや医薬品錠剤など多くの製造プロセスで用いられている粉体操作の一つである。このため、圧縮成形操作については、成形時圧力と成形体充填率の関係など基礎的な検討[1]も含め、古くから多くの検討結果が報告されている。この圧縮成形操作では、原料粉体の成形金型への充填性や成形体強度の向上の手段として前処理に造粒を行う場合がある。このように原料粉体を造粒し、圧縮成形を行う操作は顆粒圧縮法（または、顆粒打錠法、間接打錠法）と呼ばれる。

顆粒圧縮法についてもこれまでに多くの研究があり、造粒の有無[2,3]や造粒方法、造粒条件[4,5]による成形体特性の違いなど粉体操作に着目した検討や、造粒体の特性に着目した基礎的検討[6]などが報告されている。顆粒圧縮法には乾式で造粒を行う場合と、バインダー水溶液などを用いて湿式で造粒を行う場合がある。乾式ではプ

ロセスが単純で生産コストを抑えることができる反面、成形体の質量変動や成形不良の抑制、成形体強度の確保などが問題となるといわれている。一方、湿式法はこれらの問題点が少ないとされているが、操作が「混合」→「造粒」→「整粒」→「打錠」と複雑になり、変動要因が多いため、製造条件の設定が難しく、プロセスの設定に時間やコストがかかることが問題といわれている[3]。条件設定は難しいが、湿式の造粒操作を用いることで、付着性や成形性など粉体特性の異なる種々の原料を成形できることから、医薬品錠剤の製造では湿式造粒を用いた顆粒圧縮法が多く用いられている[7]。製造条件設定を容易にするためには、当然ながら、変動要因を明らかとし、その制御方法を検討する必要がある。医薬品製造では中間段階での品質管理など各操作結果の制御が求められるため、製造条件設定のためだけでなく、変動要因の特定とその制御方法の検討は重要である。そこで本研究では、湿式顆粒圧縮法の操作のうち造粒操作と整粒操作に着目し、それらの操作条件が成形体特性におよぼす影響を実験的に検討した。成形体特性としては、医薬品の場合には崩壊性なども重要であるが、ここではセラミックス製造などでも重要となる成形体強度に着目した。

本研究で着目した湿式造粒操作で成形体特性の変動要因となるのは、粉体やバインダーなどの原料の特性に起因する要因と、造粒操作および整粒操作の操作原理、装置に起因する要因とが考えられる。すなわち、原料粉体と同じでも造粒装置、整粒装置により成形体特性は変化

1 岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域  
(〒700-8530 岡山市北区津島中 3-1-1)  
Institute of Environmental, Life, Natural Science and Technology,  
Okayama University  
(Tsushima-naka 3-1-1, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan)  
2 岡山大学工学部化学生命系学科  
(〒700-8530 岡山市北区津島中 3-1-1)  
Department of Applied Chemistry and Biotechnology, Faculty of  
Engineering, Okayama University  
(Tsushima-naka 3-1-1, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan)  
\* Corresponding Author gotoh@okayama-u.ac.jp

する。ここで、操作中に粉体粒子に作用する現象に着目すると、造粒操作は原料粉体中の一次粒子同士を接触、付着させる凝集現象と、その凝集体の解砕・粉碎現象の組み合わせであると考えられる。2つの現象がひとつの操作機器中で起きると操作結果に対する変動因子の特定が難しくなるので、造粒操作中の影響因子を検討するにあたって、攪拌造粒や流動層造粒のように両現象がひとつの装置内で同時に起こる操作ではなく、凝集現象と解砕・粉碎現象が独立した造粒操作が適すと考えた。そこで本研究では、圧密様式造粒を模したモデル造粒操作を用い、造粒操作条件が成形体強度におよぼす影響を実験的に検討することとした。そのモデル造粒操作では、粉体粒子を接触、付着させる凝集を粉体粒子に作用する力の制御が容易な一軸圧縮操作で行い、一軸圧縮操作で形成したペレットからボールミルを用いた粉碎操作により、凝集粒子（＝造粒物）を得ることとした。

前報[8]では、前述の「混合」→「造粒」→「整粒」→「打錠」のうち、「混合」に着目してバインダーの混合状態が成形体強度に与える影響を検討した。そこで本報では、造粒操作と整粒操作に着目した。それら操作の条件が成形体強度におよぼす影響を実験的に検討することで、造粒操作と整粒操作における成形体強度の変動要因の推定を目的とした。

## 2. 実験装置および方法

実験操作条件の一覧を **Table 1** に示す。試料粉体には、一次粒子が圧縮操作により変形せず、一次粒子の位置の変化により粉体層の圧縮成形が進行するもっともシンプルな系として、一次粒子径 500 nm の球状シリカ粒子（(株) アドマテックス製 SO-E2）を用いた。バインダーには、工業用結合剤として入手しやすいカルボキシ・メチル・セルロース（アズワン（株）製 CMC、分子量 30,000）を濃度 0.50～2.91 wt% の水溶液として用いた。実験では、試料粉体 2.5 g に対して所定濃度に調整したバインダー水溶液 600  $\mu$ l を添加し、メノウ乳鉢を用いて 5 分程度混合した後、モデル造粒操作を行った。凝集操作に相当する一軸圧縮成形操作では、バインダー混合後の試料粉体から約 0.25 g の試料を量り取って内径 10 mm の金型に投入し、デジタルサーボスタンド（日本計測システム（株）製 JSV-H1000）により荷重 800 N、速度 1 mm/min で圧縮して仮成形体を作製した。この操作により、1 度のバインダー混合操作で得た試料から 10 個の仮成形体を作製した。混合操作時にバインダー水溶液として添加した水分を仮成形体から除くため、60°C のドライチャンバーで 24 時間以上乾燥させた。なお、24 時間以上乾燥後の試料は、バインダー濃度によらず、試料に対する水の質量割合で 0.8% 程度まで乾燥することを、加熱乾燥式水分計（A&D 製 MX-50）を用いて確認した。乾燥後、ボールミルを用いて仮成形体 10 個を一度に粉碎した。この時、一般的な湿式造粒で試料は水分を含んだ状態であることを考慮し、基本操作として設定した乾燥状態での粉碎（添加水分量 0 wt%）のほかに、乾燥粉体質

**Table 1** Experimental conditions

Tested materials	
Particle	Spherical Silica
	Mass median diameter 500 nm
Binder	Carboxymethyl cellulose (CMC)
	Molecular weight Mw = 30,000
Operations	
Mixing	Dry Silica powder 2.5 g
	Aqueous solution 600 $\mu$ l
	Binder concentration $C_b = 0\text{--}3$ wt%
Agglomeration (Pelletizing)	Mold shape Circular cylinder
	Inner diameter $D = 10$ mm
	Compression load 800 N
Milling	Compression speed 1 mm/s
	Mill container
	Inner diameter 65 mm
Media	Inner height 63 mm
	Stainless ball
	Diameter 13, 16 mm
Sieving	Number of ball 18
	Rotational speed 100 rpm
	Milling time 10 min
Drying	Sieve opening 1.18 mm, 355 $\mu$ m, 150 $\mu$ m
	Temperature 60°C
Compression molding	Drying time 24 hr
	Mold shape Circular cylinder
	Inner diameter $D = 10$ mm
Compression molding	Compression load 800 N
	Compression speed 1 mm/s

量に対して 5 または 10 wt% の純水を添加した後、粉碎操作を行った。ボールミルの粉碎媒体には、直径 13 mm、または、直径 16 mm のステンレス球 18 個を用い、容器にはガラス瓶（内径 65 mm、高さ 63 mm）を用いた。ボールミル操作条件は、回転数 100 rpm、粉碎時間 10 min で一定とした。

粉碎操作により得られた凝集粒子は、目開き 1.18 mm または 355  $\mu$ m、150  $\mu$ m の JIS 試験用ふるい（直径 75 mm）を用いて手で整粒した。造粒および整粒操作時の水分量が凝集粒子の成形操作に影響しないように、整粒した凝集粒子は 60°C に設定したドライチャンバーで 24 時間以上乾燥させた。乾燥後の試料は、添加水分量によらず、試料に対する水の質量割合で 0.8% 程度まで乾燥することを、加熱乾燥式水分計（A&D 製 MX-50）を用いて確認した。乾燥した凝集粒子から約 0.25 g の試料を量り取って内径  $D = 10$  mm の金型に入れ、荷重 800 N、速度 1 mm/min で圧縮し、厚さ  $h$  が 2.5～3 mm 程度の円板状の成形体を作製した。なお、粉碎操作条件および整粒条件により整粒後の凝集粒子量が異なるので、作製できた成形体個数は実験条件により 3～7 個と異なる。

得られた直径  $D$ 、厚さ  $h$  のペレット状成形体について、成形体の厚さ  $h$  をレーザー変位計（キーエンス（株）製 IA-065）で測定した後、JIS M0303 圧裂引張試験に準拠し、直径方向に 10 mm/min で加圧したときの破壊強度

(=硬度)  $H$  を測定し、次式[9]を用いて圧裂引張強度  $\sigma_t$  を求めた。なお、 $\sigma_t$  の算出において、成形体の直径は成形金型内径  $D$  と等しいとした。

$$\sigma_t = 2H/\pi Dh \quad (1)$$

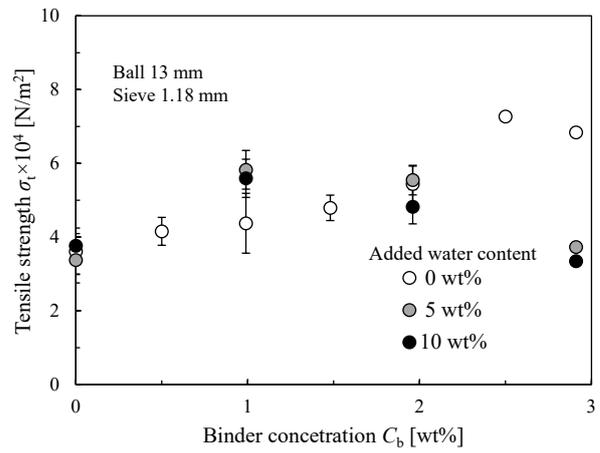
ここで用いた成形体直径 (= 金型内径)  $D$  と成形体厚さ  $h$ 、および、成形体の乾燥質量から、粒子密度 (シリカ:  $2.2 \text{ g/cm}^3$ ) を用いて、成形体の充填率  $\phi$  を求めた。なお、その計算において、バインダーの添加質量は最大でもシリカ質量の 0.7% 程度以下なので無視した。

また、圧縮成形前の凝集粒子の特性として、粒子径分布を測定した。凝集体の粒子径分布測定では、各実験条件について約 200 個の凝集体をデジタル顕微鏡 (NewerPoint 製 LCD Digital Microscope) で撮影し、撮影画像を画像処理ソフト (Image J) で二値化処理して面積円相当径を求めた。

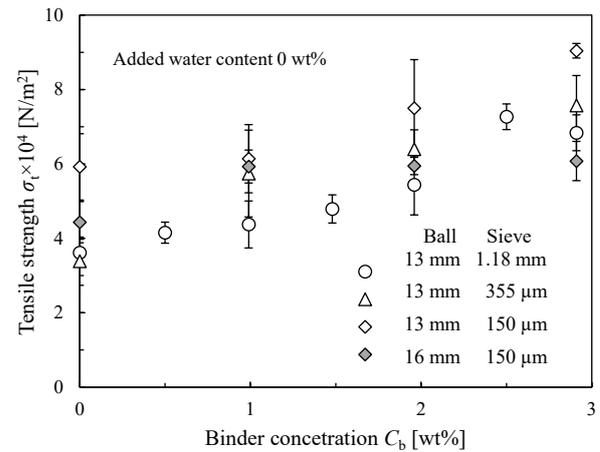
### 3. 実験結果および考察

Fig. 1 に混合時のバインダー濃度  $C_b$  に対する成形体の引張強度  $\sigma_t$  の変化を示す。図中のプロット点は各実験条件で作製できた成形体 3~7 個の引張強度の平均値を表わし、エラーバーはその標準偏差を表わす。本実験では、バインダーを混合した試料粒子を圧縮成形して作製した仮成形体を乾燥させ、乾燥状態で仮成形体を粉砕し、目開き 1.18 mm のふるいで整粒後に圧縮成形する条件を基本操作条件と設定した。Fig. 1a は、一般的な湿式造粒で試料は水分を含んだ状態であることを考慮し、バインダーを混合、圧縮成形後、乾燥粉体質量に対して 5 または 10 wt% の純水を添加して粉砕操作を行った時の成形体強度  $\sigma_t$  を、基本操作条件 (= 粉砕時の添加水分量 0 wt%) と比較した結果を示す。基本条件とした添加水分量 0 wt% では、バインダー濃度  $C_b$  の増加に伴い成形体の引張強度  $\sigma_t$  は増加する傾向を持つのに対し、粉砕時に水分を添加した場合、添加水分量が 5 wt% でも 10 wt% でも引張強度  $\sigma_t$  はバインダー濃度 1~2 wt% で最大となる。一方、Fig. 1b に示した、粉砕操作時に水分を添加せず整粒操作時のふるい目開きを 355, 155  $\mu\text{m}$  と小さくした結果、および、粉砕時のボール径を 16 mm に大きくした結果でも、引張強度  $\sigma_t$  はバインダー濃度  $C_b$  に対し単調に増加しない。この引張強度  $\sigma_t$  の変化には、実験条件として変更した添加水分量や粉砕条件、ふるい目開きによる凝集粒子特性の影響だけでなく、Fig. 2 に示した成形体の充填率  $\phi$  の影響も含まれていると考えられる。そこで、充填率の影響を除くため、次式で表される Rumpf の式[10]を変形し、Eq. (3) に示す  $F/\pi D_p^2$  を成形体の強度の指標として計算した。定義上、この強度指標  $F/\pi D_p^2$  は、粉体層の引張強度  $\sigma_t$  から粒子充填状態が空間的に均質な粉体層を仮定して得られる、一次粒子の単位面積あたりの見かけの粒子間付着力を表わす。

$$\sigma_t = \frac{\phi N_r F}{\pi D_p^2} \quad (2)$$



a) Effect of added water content in milling operation



b) Effect of milling and sieving conditions

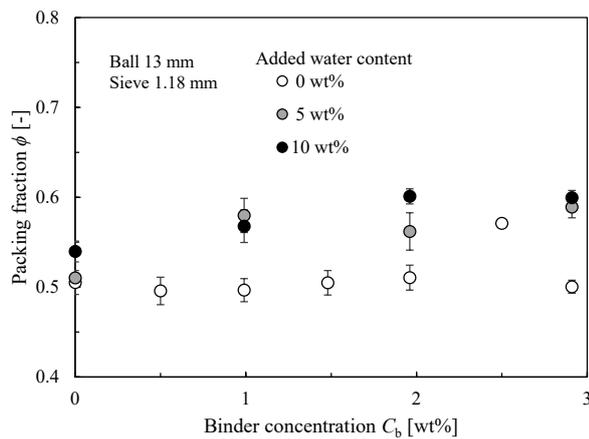
Fig. 1 Tensile strength of compressed powder bed strength obtained by experiments under various binder concentrations and added water contents among milling. a) Effect of added water contents in milling operation. b) Effect of milling and sieving conditions

$$\frac{F}{\pi D_p^2} = \frac{\sigma_t}{\phi N_r} \quad (3)$$

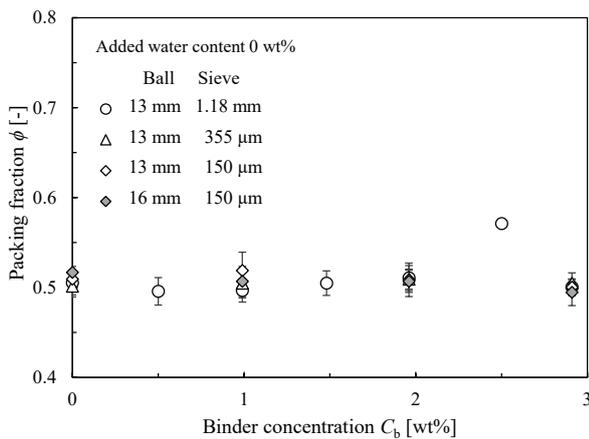
なお、式中の配位数  $N_r$  は次式で表される Ridgeway-Turback の実験式[11]より計算した。

$$N_r = 13.8 - \sqrt{175 - 232\phi} \quad (4)$$

Fig. 1 に示した引張強度  $\sigma_t$  と Fig. 2 に示した充填率より計算した成形体の強度指標  $F/\pi D_p^2$  を Fig. 3 に示す。Fig. 3a, b 両方に示している基本条件 (a では水分量 0 wt%, b ではふるい目開き 1.18 mm, ボール径 13 mm) を見ると、バインダー濃度  $C_b$  に対し、強度指標  $F/\pi D_p^2$  が直線的に増加することがわかる。粉砕時に水分を 5 または 10 wt% 添加しても、バインダー濃度  $C_b = 1 \text{ wt\%}$  では強度指標  $F/\pi D_p^2$  は基本条件とほぼ一致する。バインダー濃度  $C_b = 2 \text{ wt\%}$  以上では水分を添加しない場合より低下している。一方、ふるい目開きやボール径を変えた場合 (Fig. 3b) には、いずれのバインダー濃度でも強度指標  $F/\pi D_p^2$  は基本条件よりも高くなるのがわかる。一般にバインダー



a) Effect of added water content in milling operation

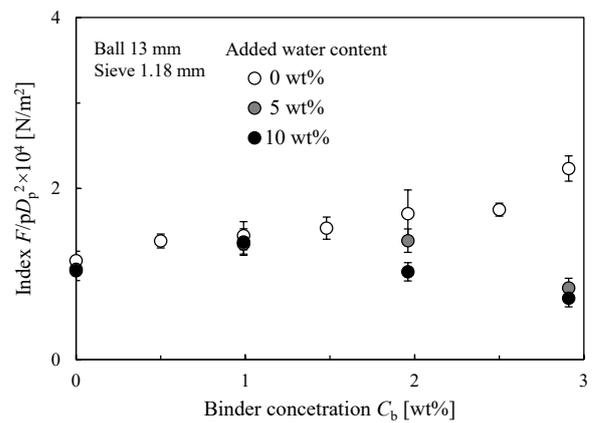


b) Effect of milling and sieving conditions

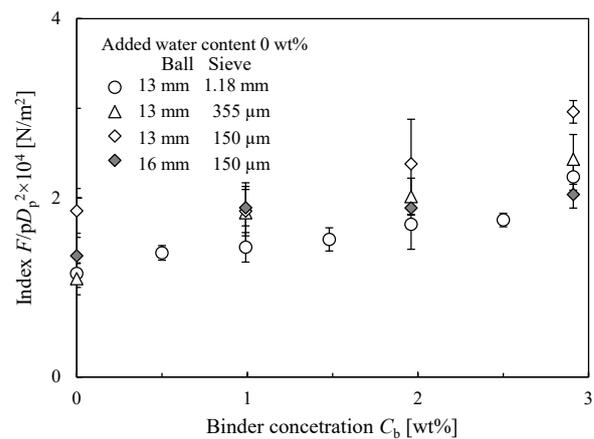
**Fig. 2** Packing fraction of compressed powder bed obtained by experiments. a) Effect of added water contents in milling operation. b) Effect of milling and sieving conditions

濃度が同じであれば粒子間の付着力は同じになると考えられるので、本結果は、粉碎時に水分を添加した場合には成形体強度を低下させ、ふるい目開きやボール径を変えた場合には成形体強度を増大させる因子の影響が、粒子間付着力の影響よりも大きいことを示唆する。

その因子として、本実験では凝集現象に関わる操作条件、すなわち、圧縮操作による仮成形体作製条件は一定とし、解砕・粉碎現象に影響する粉碎時の凝集体水分量とボールミル操作条件を変えているので、粉碎物の特性のひとつである粒子径分布に着目した。成形操作前、すなわち、整粒後の凝集粒子を顕微鏡観察し、画像処理により面積円相当径を求めたところ、Fig. 4a に一例を示すように、成形時の凝集体は造粒操作条件によらず、100  $\mu$ m 以下と 100  $\mu$ m 以上にピークがある二峰性の粒子径分布を持つことがわかった。そこで、2つのピークの間である 100  $\mu$ m を小さい凝集体と大きい凝集体の境と考え、100  $\mu$ m 以下の凝集粒子の個数基準ふるい下積算分布と、100  $\mu$ m 以上の積算分布を求めてみた。その結果、Fig. 4b に示すように、分布はバインダー濃度や水分量など実験条件による系統的な変化傾向はなく、100  $\mu$ m 以下の凝集粒子の個数中位径は変動係数 21%とばらつき



a) Effect of added water content in milling operation



b) Effect of milling and sieving conditions

**Fig. 3** Strength index of compressed powder bed obtained by various experimental conditions. a) Effect of added water contents in milling operation. b) Effect of milling and sieving conditions

は大きい、50  $\mu$ m でほぼ同じとなることがわかった。また、100  $\mu$ m 以上の分布にも実験条件による系統的な変化傾向はなく、個数中位径は 184  $\mu$ m、変動係数 7.3%であった。このように、凝集粒子の大きさには実験条件により変化する特徴がなかったため、凝集粒子全個数に対する 100  $\mu$ m 以下の凝集体の個数割合  $r_n$  を、凝集体の粒子径分布の違いを表す指標とした。

Fig. 3 に示した成形体の強度指標  $F/\pi D_p^2$  のうち、本検討で対象としているバインダーを添加した条件での結果、すなわち、バインダー濃度  $C_b = 0$  以外の結果を、その圧縮成形に用いた凝集体に含まれる 100  $\mu$ m 以下の凝集体の個数割合  $r_n$  に対してプロットした図が Fig. 5 である。強度指標  $F/\pi D_p^2$  は、粉碎時の添加水分量、ふるい径、ボール径など凝集粒子の作製条件によらず、小粒子の個数割合が 0.7 程度までは割合の増加に伴い上昇し、それを超えると強度が低下する。よって、造粒工程での粉碎過程の添加水分量、ボール径、整粒工程でのふるい径を変えた場合、整粒後、すなわち、成形器に充填する時の凝集体粒子径分布が成形体強度の支配因子となっており、成形体強度が最大となる凝集体粒子径分布が存在すると考えられる。いい換えると、造粒工程、整粒工程に

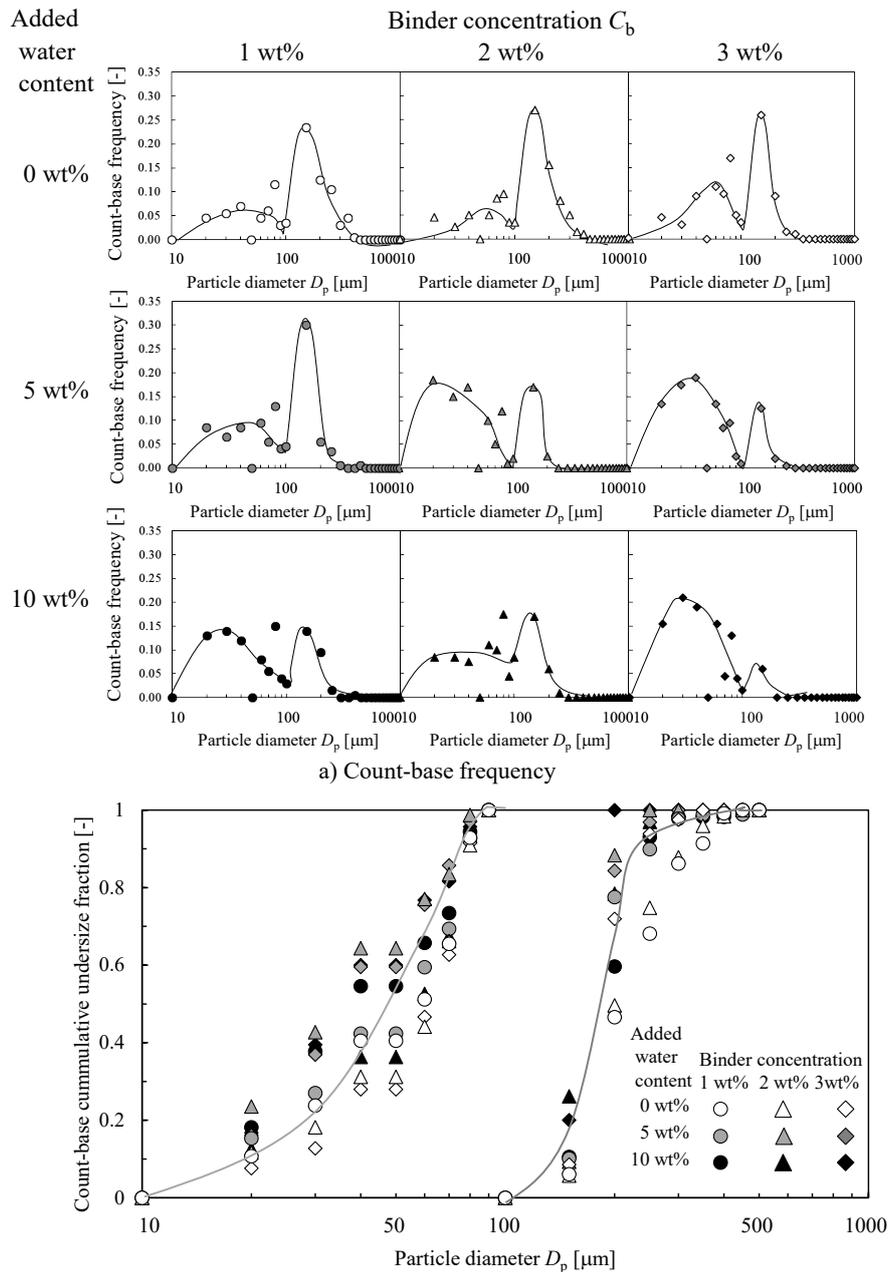


Fig. 4 Size distributions of agglomerations obtained by experiments under various binder concentrations and added water contents among milling. a) Count-base frequency. b) Count-base undersize fractions of smaller and larger agglomerations than 100  $\mu\text{m}$

より、造粒物の粒子径分布を調整することで成形体強度を向上できると考えられる。

ここで成形体強度の指標として用いた  $F/\pi D_p^2$  は、前述のように、粉体層の引張強度  $\sigma_c$  から粒子充填状態が空間的に均質な粉体層を仮定して得られる、見かけの付着力である。仮定されているように、粉体層が均質、すなわち、一次粒子の充填状態、構造が空間的に均一であれば、一次粒子の単位面積あたりの見かけの付着力はバインダー濃度のみに依存すると考えられる。その値がバインダー濃度以外の因子で変化した本実験結果は、本成形操作で得られた粒子充填構造が不均一であったことを示すと考えられる。すなわち、粒子充填構造が不均一な成形

体に引張応力が作用した際に生じると考えられる、空隙が大きい箇所への応力集中が、粉体層の強度を支配していたと推察される。

ここで、成形操作の低荷重時には凝集粒子が位置を変えることで圧縮が進行し、その後、凝集粒子が崩壊して一次粒子の圧密が進行すると考えられる[12,13]ことから、低荷重域での凝集粒子充填状態が最終的な圧縮成形体の強度に影響していることが予想される。そこで、凝集粒子が崩壊せず成形が進行した場合の充填率に対する凝集粒子径分布の影響を検討した。

本実験の粉碎操作で得られた凝集粒子のように、大小二成分粒子を容器内に充填した場合、成分の割合により

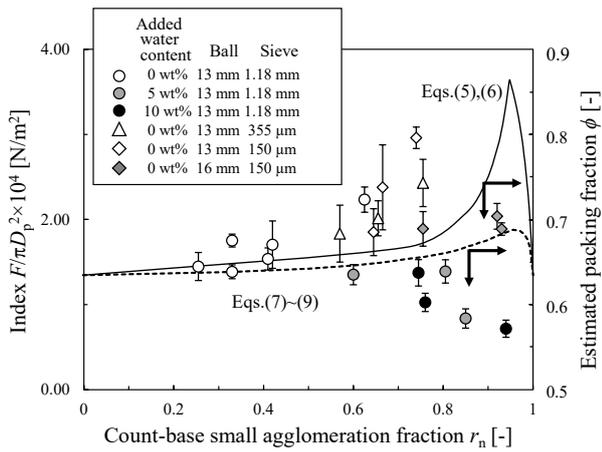


Fig. 5 Plot of strength index shown in Fig. 3 as a function of count-base small agglomeration fraction. Solid line and dashed line show estimated packing fraction by two-components spherical particles packing model

充填率が変化することが知られている[14]。そこで、Fig. 4b に示す積算粒子径分布から得られた個数中位径  $50 \mu\text{m}$  と  $184 \mu\text{m}$  の大小二成分球形粒子と仮定して、以下の2つの式で計算される充填率  $\phi$  の小さい方を用いることが提案されている Furnas のモデル式[14]より、小粒子の割合に対する充填率変化を計算した。

$$\phi = 1 - \varepsilon = \frac{1 - \varepsilon_1}{S_{V1}} \quad (5)$$

$$\phi = 1 - \varepsilon = \frac{1 - \varepsilon_2}{1 - S_{V1}\varepsilon_2} \quad (6)$$

式中の  $\varepsilon_1$ ,  $\varepsilon_2$  はそれぞれ大粒子、小粒子を単独で充填した時の空間率を表すが、ここでは大粒子、小粒子とも球形粒子のランダム最密充填時の空間率  $\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 0.64$ [15]と仮定した。

この Furnas のモデル式は大小粒子の粒子径比が考慮されておらず、粒子径比が十分に大きい場合の空間率を計算するためのものといわれている[14]ので、粒子径比を考慮した鈴木らの式[16]からも計算した。

$$\phi = 1 - \varepsilon = 1 - \sum_{j=1}^m S_{vi} \left\{ \beta_j \sum_{k=1}^m S_{ak} \varepsilon_{(j,k)} \right\} \quad (7)$$

$$\beta_j = \frac{\varepsilon_j}{\varepsilon_{(j,k)}} \quad (8)$$

$$\varepsilon_{(j,k)} = 1 - \frac{\frac{\pi}{6} D_{pj}^3 + N_{j,k}(V_1 + V_2)}{V} \quad (9)$$

なお、上式は多成分（成分数  $m$ ）について導出されているので、Furnas の式での計算と同様、粒子径  $50 \mu\text{m}$  と  $184 \mu\text{m}$  の大小二成分（ $m = 2$ ）の球形粒子を仮定して計算した。また、式中の  $\varepsilon_j$  はそれぞれの成分単独での空間率を表わすが、Furnas の式での計算と同様、球形粒子のランダム最密充填時の空間率  $\varepsilon_j = 0.64$  で一定とした。

Furnas の式、および、鈴木らの式は、いずれも粒子の体

積割合の関数として定義されているので、粒子径  $50 \mu\text{m}$  と  $184 \mu\text{m}$  の球形粒子を仮定して個数割合に換算し、Fig. 5 中に実線、および、破線で示した。実験結果と比較すると、これらの式から計算される充填率  $\phi$  が最大となる小粒子割合よりも小さい割合で、成形体強度は最大となることがわかる。凝集粒子の圧縮成形操作では、凝集粒子を金型に充填後、荷重を付加することで凝集粒子が塑性変形、崩壊しながら、成形体を形成する。よって、荷重を付加する前に均一な充填状態、いい換えると、凝集体間に空隙が少なく、高い充填率になっていた方が、成形後の充填構造も均一に近くなると思われる。しかし、Fig. 5 の結果からは、二峰性の凝集粒子群がもっとも密に充填される粒子径分布よりも小さい凝集粒子が少なく、大きな凝集粒子が多い方が、圧縮成形体内の粒子充填構造は均一になると予想される。このように二峰性粒子群をランダム充填した際に最高充填率となる粒子量割合と、成形体強度から予想される成形体内の粒子充填構造がもっとも均一となる粒子量割合が異なる理由については、高橋ら[6]が着目している凝集粒子径により異なる凝集体強度などが影響していると思われるが、本実験だけでは特定できない。本検討で得られた凝集粒子径分布が成形強度に与える影響について、そのメカニズムを明らかにするためには、凝集粒子の分布と変形特性が圧縮成形後の一次粒子構造の不均一さに与える影響などについて、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

#### 4. 結 言

湿式造粒を用いた顆粒成形法で成形体特性の変動要因を明らかにすることを目的として、造粒操作条件および整粒操作が成形体強度に与える影響を実験的に検討した。本研究では、造粒操作時に顆粒特性を決める凝集現象の影響と解砕・粉砕現象の影響を分けて検討するため、一軸圧縮成形による凝集操作後にボールミルにて成形体を解砕・粉砕する、圧縮造粒法を模したモデル造粒工程を用いた。また、得られた成形体の充填率が、バインダー濃度および、造粒、整粒条件により異なるので、成形体の強度は Rumpf の式を変形して得られる粒子単位面面積あたりの付着力を指標として評価した。

実験の結果、圧縮・凝集操作条件は一定とし、粉砕操作時の原料粉含水率を変えた場合、乾燥状態での粉砕ではバインダー添加量の増加に伴い成形体強度は増加するのに対し、水分含有時には成形体の強度が最高となる濃度が存在することが明らかとなった。粉砕時のボール径、整粒時のふるい径を変えた場合にも、成形体の強度はバインダー添加量に対して単調には増加しないことがわかった。いずれの実験条件でも、成形時、すなわち、造粒、整粒操作後の凝集体粒子径分布を測定したところ、 $50 \mu\text{m}$  および  $184 \mu\text{m}$  をピークとする二峰性の分布を持つことがわかった。そこで、2つのピークの境となる  $100 \mu\text{m}$  以下の凝集粒子個数割合を凝集粒子径分布の違いを表わす指標とし、成形体強度をプロットしたところ、粉砕時の水分量、ボール径、ふるい径によらず個数割合

0.7 付近で最大値を持つことがわかった。このことは、成形器に充填する時の凝集体粒子径分布が成形体強度の支配因子となっており、成形体強度が最大となる凝集体粒子径分布が存在することを示すと考えられる。

[謝辞] 本研究の一部は科研費 (No. 18K04813) の支援を受けて実施した。ここに感謝の意を記す。

### Nomenclature

$C_b$ : binder concentration	[wt%]	$S_{ak}$ : surface-area-base mixing fraction of particle- $k$	[-]
$D$ : inner diameter of mold for agglomeration and compression	[m]	$S_{vj}$ : volume-base mixing fraction of particle- $j$	[-]
$D_p$ : particle diameter	[m]	$V$ : bulk volume of powder bed	[m <sup>3</sup> ]
$F$ : adhesion force of particles	[N]	$\beta$ : coefficient defined by eq. (8)	[-]
$H$ : hardness of compressed powder bed	[N]	$\varepsilon$ : porosity	[-]
$h$ : height of compressed powder bed	[m]	$\phi$ : packing fraction	[-]
$m$ : number of component in a powder mixture	[-]	$\sigma_t$ : Tensile strength of compressed powder bed	[N/m <sup>2</sup> ]
$N_{j,k}$ : coordination number of particle- $j$ surrounded by particle- $k$	[-]	Subscript	
$N_r$ : coordination number	[-]	$j$ : $j$ -th component of multi component powder	
$r_n$ : count-base small agglomeration fraction	[-]	$k$ : $k$ -th component of multi component powder	

### References

- [1] K. Kawakita, Fundamental research on powder compression, J. the Society of Materials Science, Japan 18 (1969) 460–465.
- [2] M. Arakawa, Fundamental studies on compacting fabrication of fine powder, J. the Society of Materials Science, Japan 34 (1985) 1245–1248.
- [3] H. Kato, H. Sunada, M. Hasegawa, T. Tanino, M. Ohkuma, M. Ueda, Y. Kato, Study on adaptation of the standard formulation to the direct compression method (1)—Comparison to direct compression lactose and wet granulation method—, J. Pharmaceutical Science and Technology, Japan 65 (2005) 390–400.
- [4] H. Sunada, M. Hasegawa, T. Makino, K. Fujita, H. Sakamoto, T. Tanino, T. Kawaguchi, A study on standard tablet formation based on fluidized-bed granulation, J. Soc. Powder Technol., Japan 33 (1996) 481–486.
- [5] K. Terashita, T. Morita, K. Miyamoto, Preparation and tableting of granules produced by the extrusion method, J. Soc. Powder Technol., Japan 37 (2000) 852–861.
- [6] M. Takahashi, T. Kobayashi, S. Suzuki, Dependence of tensile strength of compacted powder bed on deformation characteristics of its granules, J. the Society of Materials Science, Japan 32 (1983) 953–957.
- [7] H. Takeuchi, Recent trends in continuous pharmaceutical manufacturing and expected contribution of powder technology, J. Soc. Powder Technol., Japan 58 (2021) 212–218.
- [8] K. Gotoh, Y. Yoshimura, Y. Mino, K. Nakaso, Qualitative evaluation of relation between mixing uniformity of binder and strength of compression molded tablet, J. Soc. Powder Technol., Japan 60 (2023) 663–668.
- [9] M. Takahashi, M. Katoh, S. Suzuki, T. Kobayashi, Tensile and compressive strengths of fine powder bed, J. the Society of Materials Science, Japan 28 (1979) 819–823.
- [10] J. Tsubaki, Rumpf-shiki no aratana kaishaku to sono ouyou, J. Soc. Powder Technol., Japan 21(1984) 30–39.
- [11] Funtai Kogakukai, Funtai Kogaku Sousho 3 Kisouchu no Ryushi-bunsan Bunkyu, Bunri-sousa, Nikkan Kogyo (2006) p. 33.
- [12] K. Gotoh, S. Maeda, E. Nakahara, M. Yoshida, J. Oshitani, Effect of particle size on packing fraction obtained by dry compaction of powders having sizes in the range from micron to nano-meter, Proc. 6 World Cong. Particle Technol., Nuremberg, Germany, 424 in CD (2010).
- [13] K. Gotoh, M. Yoshida, Study on packing fraction of particles by uniaxial compression—Effect of particle size on packing fraction and improvement of the packing by admixed particles, Pharm. Tech. Japan 31 (2015) 3075–3082.
- [14] M. Suzuki, Effect of particle properties on dense packing of powder, J. Soc. Powder Technol., Japan 40 (2003) 348–354.
- [15] C. Song, P. Wang, H. A. Makse, A phase diagram for jammed matter, Nature 453 (2008) 629–632.
- [16] M. Suzuki, H. Ichiba, I. Hasegawa, T. Oshima, Void fraction of multi-component randomly packed beds with size distributions, Kagaku Kogaku Ronbunshu 11 (1985) 438–443.