研 究

微粒子コーティング装置の開発とその評価

寺下敬次郎^{☆1}, 難波 信之^{☆1}, 長門 琢也^{☆2}, 夏山 晋^{☆2}^{☆1}大阪府立大学大学院工学研究科, 〒599-8531 堺市学園町 1-1.^{☆2}(株)パウレック, 〒664-0831 伊丹市北伊丹 8-121-1.

Development and Evaluation of Fine Particle Coating Equipment

Keihiro Terashita^{☆1}, Nobuyuki Nanba^{☆1}, Takuya Nagato^{☆2} and Susumu Natsuyama^{☆2}^{☆1}Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University, 1-1 Gakuen-cho, Sakai 599-8531.^{☆2}Powrex Co., Ltd., 8-121-1, Kitaitami, Itami 664-0831.

Received January 5, 2005

SYNOPSIS

A new fluidized bed particle coating equipment has been developed by combining following unique features of two different processing equipments:

1. A fluidized bed processor has ideal particle circulation movement and drying capability.
2. A commuting mill has a good dispersing ability of agglomerated particles.

Using this newly developed fluidized bed processor, we first carried out coating experiments of fine particles under various conditions, and particle size distribution and dissolution profile of coated particles were measured.

Coated particles were compressed into tablets and the dissolution profile of each tablet was also studied.

The above study showed that the newly developed fluidized bed could coat each particle with sharp particle size distribution but without agglomeration. And uniform film layer was obtained.

Moreover, it is confirmed that coated particles can be compressed into tablets without being damaged.

KEY WORDS

fluidized bed, dispersing ability, without agglomeration, uniform film layer, without being damaged

1 緒 言

粉末冶金工業を始めとして広範囲の工業分野では、微粒子を用いた材料設計、ならびに材料の高機能化・高付加価値化を目的として、微粒子へのコーティングが要望されている。しかし、微粒子は一般的に、付着・凝集性が強い、流動性が悪い、表面活性が大きい、嵩高いなどの問題がある。そのため、微粒子へのコーティングを確実にし、機能を発現させ、しかも低コストで安全に行うには、広範囲の工業分野における情報・技術を集積する必要がある。つまり、異業種における知識・研究・技術の交流が重要となる。

そこで工業の中でも医薬品の経口固形製剤における微粒子へのコーティングに注目した。これまでの医薬品分野では、流動層型コーティング装置が採用されている場合が多い¹⁻⁶⁾。流動層型コーティング装置は、乾燥能力が大きく、装置が密閉構造なので衛生的で安全であるなどの特長を持つ。しかし、微粒子(原薬粒子)へのコーティング操作においては、装置内での微粒子の流動性が問題となる。また粒子間に凝集が発生

するので、単一粒子に均一なコーティング膜を形成することは困難である。

そこで筆者らは、流動層の粒子循環・乾燥効果に加えて、解砕・整粒機の分散効果に注目し、各装置の特長を複合化した新規な複合型流動層を開発した。装置開発は、粒子の運動状態を離散要素法によるシミュレーションより解析するとともに⁷⁾、多くの予備実験に基づいて行った。

本研究では、開発した複合型流動層を採用して、まず種々の条件下でコーティング実験を行い、コーティング粒子の粒度分布測定および溶出試験を実施した。次に、コーティング粒子を用いて錠剤化(圧縮成型)することにより、錠剤と溶出特性の関係を調べた。これらの結果から、粒度分布がシャープで凝集体が少なく、単一粒子状で均一なコーティング膜を形成することのできる操作条件を考察した。さらに、コーティング粒子を錠剤化(圧縮成型)してもコーティング粒子の皮膜が損傷しない操作条件を検討した。これらの結果について報告する。

2 開発した微粒子コーティング装置の特長と機構

開発した複合型流動層(微粒子コーティング・造粒装置(Super Fine Processor: SFP))は、転動流動層¹⁾に、インペラおよびスクリーンを用いた解砕・整粒機構が付加されている。装置の概略をFig.1に示す。本装置は、1)流動層内底部に一定の開孔率および開孔径の多孔円錐状スクリーンが備えられたパーティションチューブによって、2つの領域に分けられている。2)回転軸に固定されたロータディスク、およびスクリーンとインペラ(攪拌・解砕羽根)が設置されている。ここで、スクリーンの開孔径は0.5 mm, 1.0 mm, 1.5 mm, 2.0 mm, 3.0 mmの5種類ある。また、インペラとスクリーン間のクリアランス(以降クリアランスと呼ぶ)は0.7 mmから0.5 mm刻みで10段階に変化させることができる。スクリーンならびにインペラを用いた整粒機構は、医薬品製剤などにおいて造粒物などの粒度分布を整える整粒操作に広く採用されているので、信頼性がある。

本装置における微粒子へのコーティング機構の概略をFig.2に示す。以下に示す番号は図中の番号と対応している。

Fig.1 Outline of Fluidized Bed.

Fig.2 Coating Mechanism.

- ① 予めパーティションチューブ内に充填された原料の微粒子は、インペラの回転により、インペラとスクリーンのクリアランス、および細孔(スクリーン)において解砕・整粒効果を受ける。
- ② スクリーンを通じた微粒子は、凝集の少ない単一粒子状となってロータ上のスプレーゾーンに分散される。この分散作用によって微粒子の流動性は向上し、ブロッキングやチャネリングなどの発生を抑制することができる。
- ③ スプレーゾーンに分散された微粒子は、スプレーノズルから噴霧されたコーティング液の添加を受けた後、ロータと装置壁面の間から流れる上昇温風によって、パーティションチューブと装置壁面の間隙を上昇する。
- ④ 間隙内および流動層装置上部において乾燥を受けた微粒子は、上昇流のないチューブ内に落下して、再び整粒効果を受ける。ここでインペラの高速回転により、吸引力が生じる。その結果、スクリーン内部から外部へ、パーティションチューブ上部から下部への気流が発生する。

このように、一般的な流動層と同様に流動化空気による微粒子の流動に加えて、装置壁面からパーティションチューブ内部へ微粒子が循環する。さらに、循環過程において整粒効果ならびに乾燥効果を受ける。これらが本装置の特長である。

3 試料, 実験方法および評価方法

微粒子には解熱鎮痛薬であるエテンザミドを用いた。以降、本稿においては、原薬粒子と便宜的に呼ぶことがある。コーティング操作条件、膜剤あるいは錠剤化の処方を、下記に示す。

3.1 コーティング液処方

コーティング液処方をTable 1に示す。フィルムコーティング基剤: エチルセルロース水分散液, 可塑剤: トリアセチン, 溶出制御剤: マンニトール, 滑沢剤: ステアリン酸カルシウムをそれぞれ用いた。液の固形分は約24%である。微粒子(原薬粒子)へのコーティング実験はTable 1に示す処方の下で、コーティングを微粒子に対して30 wt%行った。コーティング過程における被覆状態を評価する目的のために、10 wt%および20 wt%においても試料をサンプリングした。

Table 1 Formulation for Coating.

Materials	Ratio[wt%]
Ethyl Cellulose Aqueous Dispersion	14.3
Mannitol	5.72
Triacetin	2.85
Magnesium Stearate	1.5
Purified Water	75.63

Table 2 Operating Conditions for Coating.

Inlet Air Temperature	[K]	348
Outlet Air Temperature	[K]	312~315
Inlet Air Rate	[m ³ /s]	1.77×10^{-2}
Coating Liquid Flow Rate	[kg/s]	1.33×10^{-4}
Impeller Rotational Speed	[rps]	16.7, 33.3, 50.0
Clearance	[mm]	0.7, 1.2, 1.7, 2.2
Charge of Original Drug	[kg]	0.6

Fig.3 Outline of Compression Making Machine.

3.2 コーティング実験条件

コーティング操作条件をTable 2に示す。ここで仕込み量は0.6kgである。スクリーンの開孔径は1.0mm一定とした。また、インペラの回転速度については16.7, 33.3および50 rpsと変化させている。さらに、インペラとスクリーンのクリアランスは0.7, 1.2, 1.7および2.2 mm で実験を行った。

3.3 錠剤化 (圧縮成型体)

錠剤化には油圧式単軸圧縮成形機を用いた。圧縮成形機の概略をFig.3に示す。錠剤(圧縮成型体)は直径11.35 mmの平面で、重量が300 mgである。この重量300 mgは直径8.0 mmのR錠に相当する厚みになると考えられる。製錠(圧縮成形)は打錠圧を38.7, 57, 76, 95 および114 MPaに変化させて行った。なお以降、圧縮成型体を錠剤と呼ぶことにする。

錠剤化のための処方Table 3に示す。この処方ではコーティング膜の損傷を検討するために、錠剤が比較的早く崩壊するように工夫されている。

3.4 コーティング粒子および錠剤の評価方法

コーティング状態を評価するためのコーティング粒子の粒径とその分布は、レーザ式粒度分布測定装置を用いて測定した。また、被覆状態は溶出試験結果より考察することにした。

医薬品固形製剤におけるコーティング状態の評価には、薬物の溶出試験が採用されている場合が多い。そこで溶出試験

Table 3 Formulation for Tablet.

Materials	Company	Ratio[wt%]
Coated Particle	—	50.0
Crystalline Cellulose	Asahi Kasei Chemicals	35.0
Partly Pregelatinized Starch	Asahi Kasei Chemicals	10.0
Croscarmellose Sodium	FMC	5.0

Fig.4 Particle size distribution of Coated particles in Various Coating ratios.

は第14改正日本薬局方一般試験法に準拠し、パドル回転数0.83 rpsにて実施した。試験液には精製水を用いている。薬物(微粒子, エテンザミド)の測定波長は291 nmである。

4 結果および考察

4.1 コーティング粒子の粒度分布

まず添加コーティング量を変化させて実験を行い、その粒度分布の一例をFig.4に示した。原薬粒子は2~300 μmのブロードな粒度分布である。しかし、原薬粒子にコーティングを行えば微小粒子は幾分造粒作用を受け、一方、粗大粒子が解砕効果を受けると考えられる。その結果、コーティング物の粒度分布はシャープになることがわかった。

添加コーティング量20 wt%まではコーティング量の増加により平均粒子径 D_{50} が大きくなっている。しかし、30 wt%では平均粒子径 D_{50} が小さくなるという実験結果が得られた。つまり、ある粒径以上に凝集したコーティング粒子は、スクリーンおよびインペラの解砕・整粒作用により解砕され凝集が抑制される。

次に本装置のコーティング操作条件の主変動要因であるインペラとスクリーンのクリアランスに注目した。Fig.5にコーティング実験結果を示す。クリアランスが小さくなれば300 μm以上の粗大コーティング粒子の発生を抑えて、コーティングが行われている。つまり、クリアランスを小さくすることにより、スクリーンからの粉体の排出力が増加して、

Fig.5 Particle size distribution of Coated particles in Various Clearance.

Fig.6 Relationship between Impeller Rotational Speed and D_{50} in Various Clearance.

装置内における粉体の流動状態が良好になる。その結果、原料粒子が単一粒子状でコーティング液と接触するので、凝集を抑えることができたと解釈される。勿論、原薬粒子にコーティングを施すと一部の粒子は凝集するが、スクリーンおよびインペラの解砕・整粒作用により凝集は抑制される。

さらにインペラの回転速度とコーティング粒子の平均粒子径 D_{50} の関係を調べ、その結果を Fig.6 に示した。低回転速度 (33.3 rps) ではクリアランスが狭いと平均粒子が小さい。つまり、クリアランスが小さい場合、凝集を抑えることができる。一方、高回転速度 (50 rps) における平均粒子径 D_{50} は、クリアランスが変化しても同じような値を示すと共に、低回転速度に比べて小さい。つまり、インペラの高回転速度においては、コーティングにおいて凝集が抑制されるが、クリアランスの効果は比較的小さいと言う結果が得られた。

以上のような結果から、インペラを高速回転、クリアランスを小さくして、コーティング操作を行えば、装置内における粒子の流動状態は良好になり、凝集を抑えて単一粒子状のコーティング粒子が得られることがわかった。

Fig.7 Drug release of Coated particles in Various Coating ratios.

Fig.8 Drug release of Coated particle in Various Impeller rotational speeds.

なお、クリアランスやインペラの回転速度の大小により、コーティング被膜に損傷(磨耗)などが生じないことを、SEM 観察より確認している。

4.2 コーティング粒子の溶出試験

添加コーティング量をパラメータとして、薬物(エテンザミド)の溶出量と時間の関係を調べ、その結果を Fig.7 に示した。同図においてコーティング粒子からの薬物(エテンザミド)の溶出が遅いほどコーティング状態は良好である。薬物の溶出は添加コーティング量の増加に伴い遅延している。特に添加コーティング量 30 wt% では、薬物 75% が溶出するのに要した時間は約 1500 秒 (25 分) であり、溶出抑制に優れていることがわかった。従来のコーティング装置に比べて²⁻⁶⁾、薬物の溶出量が明らかに抑えられている。したがって、少ない膜剤量で薬物の溶出を遅延できることになる。これらの結果より、本装置を採用すれば低コストで、目的とする微粒子を設計できることが示唆された。

Fig.8 には、インペラ回転速度を変化させて得られたコーティング粒子の溶出試験結果を示した。最も薬物の溶出が遅延しているのは、回転速度 33.3 rps でコーティング操作を

行った場合である。つまり、緻密なコーティング膜が形成されている。しかし、高回転速度 50 rps で条件では薬物の溶出が最も早い。これは、高回転速度でインペラが回転することにより、インペラおよびスクリーンと粒子あるいは粒子同士の衝突回数が増加することで、緻密なコーティング膜が形成されなかったと解釈される。

したがって、コーティング状態を良好とする最適回転速度が存在することになる。本実験においては、コーティング状態から考えた場合、最適回転速度が 33.3 rps となる。

さらにインペラとスクリーンのクリアランスに注目して、コーティング粒子の溶出試験を行い、その結果を Fig.9 に示した。薬物の溶出性は、クリアランスを変化させても同様である。しかし、コーティング粒子の平均粒子径 D_{50} は、クリアランスが広いと大きくなっている (Figs.5-6 参照)。そこで、クリアランスを変化させた場合のコーティング粒子の表面積に注目する。クリアランス 2.2 mm で得られたコーティング粒子の表面積は、クリアランス 0.7 mm で得られるコーティング粒子の表面積の約 1.8 倍であることがわかった。このことを考慮すれば、クリアランスの狭い方が薬物の溶出を遅延できると考えられた。つまり、クリアランスの小さい操作条件において緻密なコーティング膜が形成していることになる。

さらに、コーティング粒子を D_{10} 、 D_{50} および D_{90} 付近で篩い分け、粒径範囲別に溶出試験を実施した。溶出挙動を Fig.10 に示す。溶出は粒径が大きいほど遅い。これは、粒子の表面積に起因するものである。また、篩い分け前(実線)溶出結果は、平均粒子径 D_{50} 付近のコーティング粒子(▲)との間に大差のないことがわかった。この傾向は各条件においても同様であることが確認された。したがって、粒径範囲別の溶出特性を把握することにより、コーティング膜を詳細に評価できること考えられる。

4.3 錠剤(成型体)の溶出性の評価

粒子へのコーティング状態の良否をさらに確認するために、Table 3 に示す処方の下でコーティング粒子を用いて錠剤(成型体)を作成した。また打錠(圧縮成型)圧を変化させることにより、硬度(強度) 40 N 以上の錠剤を得ることができた。こ

れらの錠剤硬度における錠剤の崩壊時間は 40~150 秒であることを確認している。したがって、本研究結果から、崩壊時間の差異による溶出試験結果への影響は殆んど無いと考えられる。なお、錠剤硬度が 40 N 以上の場合、製剤工程のハンドリングにおいて問題が生じないことが経験的に知られている。

インペラの回転速度を変化させて得られたコーティング粒子を用いて錠剤化を行い、コーティング状態に考察を加えることにした。ここでクリアランスは 0.7 mm 一定である。

インペラの回転速度 33.3 rps で操作して得られたコーティング粒子(実線)とその粒子を用いた錠剤からの薬物の溶出を調べ、その結果を Fig.11 に示した。ここで錠剤化のための圧縮成形によりコーティング膜に損傷が生じなければ、コーティング粒子と錠剤の溶出結果は類似するはずである。Fig.11 より溶出曲線は、いずれの錠剤硬度においてもコーティング粒子と類似である。つまり、回転速度 33.3 rps で得られたコーティング粒子の被膜は、圧縮成形時の圧力にも耐えることがわかった。この結果から、優れたコーティング膜が形成されていることが確認された。

インペラの回転速度 16.7 および 50 rps で得られたコーティング粒子を用いた錠剤では (Fig.12, Fig.13), コーティング粒

Fig.10 Drug release of coated particle by diameter range.

Fig.9 Drug release of Coated particles in Various Clearance.

Fig.11 Drug release of Tablets and Coated particles.

Fig.12 Drug release of Tablets and Coated particles.

Fig.13 Drug release of Tablets and Coated particles.

子に比べて薬物の溶出が早いことが認められた。特に, 16.7 rps (Fig.12) では, 錠剤硬度の増加に伴いコーティング粒子との差が大きくなっている。これは, 圧縮成形時の圧力にコーティング膜が耐えることができず, 膜に損傷が生じたものによると解釈された。

以上の結果ら, インペラ回転速度33.3rpsでコーティング操作を行えば, 良好なコーティング膜が形成されることがわかった。

5 結 言

- (1) 開発した複合型流動層を採用することにより, 微粒子(原薬粒子)へのコーティングにおいて, インペラを高回転速度で操作すれば凝集粒子の発生を抑制し, 一次粒子状で被膜が形成できることを明らかにした。また, クリアランスを狭くすれば緻密なコーティング膜が形成されていることを, 溶出試験より確認した。
- (2) 本装置で微粒子へのコーティングを行った場合, 従来の流動層コーティング装置に比べて, 少ない膜剤量で薬物の溶出を遅延できることがわかった。つまり, 低コストで, 目的とする微粒子が設計できることになる。
- (3) 錠剤化の成型圧においても被膜損傷の生じないコーティング粒子が得られることを確認した。

このようなコーティング粒子を得るには, インペラ回転速度 33.3 rps, クリアランス 0.7 mm で操作すればよいことを指摘した。

本稿では医薬品微粒子へのコーティングを行ったが, 今後は他の工業分野の微粒子に展開したい。

文 献

- 1) The Association of Powder Process Industry and Engineering, JAPAN: Zouryu Handbook, Ohmsha, (1991)283-347.
- 2) Y.Fukumori, H.Ichikawa, K.Jono, T.Fukuda and Y.Osako: "Effect of Additives on Agglomeration in Aqueous Coating with Hydroxypropyl Cellulose", Chem. Pharm. Bull., 41(1993)725-730.
- 3) Y.Fukumori: Coating of Multiparticulates Using Polymeric Dispersions, Marcel Dekker, Inc., New York, (1994)79.
- 4) H.Ichikawa, K.Jono, H.Tokumitsu, T.Fukuda and Y.Fukumori: "Coating of Pharmaceutical Powders by Fluidized Bed Process. V. Agglomeration and Efficiency in the Coating with Aqueous Latics of Coply", Chem. Pharm. Bull., 41(1993)1132-1136.
- 5) K.Jono, H.Ichikawa, Y.Fukumori, R.Kanamori, Y.Tsutsumi, K.Murata, A.Morimoto and K.Nakamura: "Effect of Additives on dissolution and Swelling of Soybean Lecichin Microcapsules Prepared Using the Wurster Process", Chem. Pharm. Bull., 45 (1997)2061-2075.
- 6) Y.Fukumori, H.Ichikawa, H.Tokumitsu, M.Miyamoto, K.Jono, R.Kanamori, Y.Akine and N.Tokita: "Design and Preparation of Ethyl Cellulose Microcapsules of Gadopentetate Dimeglumine for Neutron-Capture Therapy Using the Wurster Process", Chem. Pharm. Bull., 41(1993)1144-1148.
- 7) K.Terashita, S.Natsuyama, T.Nagato, Y.Kanou and N.Nanba: "Development of The New Fluidizedbed for Fine Particle Coating and Granulating", PHARMA TECH JAPAN, 20(2004) 105-113.