造粒・コーティングプロセスにおける粒子成長のメカニズム

明 長良*

1. はじめに

粉を粒にすることを造粒 (granulation) といい、粒子径と粒子形状を整える操作を装置を用いて処理する。湿潤粉体をふるい上でこすりつけると (手圧法), 研究室レベルで造粒が可能である。業種により造粒の目的は異なるが, 微粉末飛散と容器付着の防止, 吸湿性の回避, 定量供給による精密充填性の確保, さらには微量有効成分の均一化が主な役目であろう。コーティング (coating) については, 布地への防水・耐熱加工, レンズ・フィルターへの反射防止膜処理, あるいはスプレーによるカラー塗装なども含まれるが, ここでは顆粒や錠剤へのフィルムコーティング (film coating) について解説する。フィルム基剤の選択により, 体内における有効成分の溶出挙動を制御することができ, 医薬・食品分野では苦味マスキング, 腸溶化, 徐放化処理が行われる。

造粒やコーティングの装置については, われわれの生活道具に類似したものが多い。錠剤の糖衣・コーティング装置は, 回転パン内にスプレーノズルを付帯していることを除けば, 衣類乾燥機と機能も形もほとんど同じである。造粒工程で使用する整粒機のいくつかは, フランス料理の調理に使われるシノワ (こし器) からヒントを得ているように思われるほどである。本文をお読みになると, 造粒・コーティング操作や装置内の現象についても, 空気, 熱, 湿度, 水, 蒸気といった日常用語で終始していることがおわかりいただけるであろう。

2. 造粒・コーティング装置の分類と特徴

造粒物の形状は装置の機能と構造により決まるので, これにより装置を分類することができる。造粒 (granulation) された粒子の名称もさまざま, granule (顆粒), pellet (球形粒), pill (丸薬), bead (ビーズ), particle (微粒) と分かれる。日本薬局方の顆粒剤 (1400~355 μm) はかなり粗いので, それよりこまかい粒子は散剤 (500 μm 以下) と規定されている。散剤は飛散しやすい微粉も含むので, 後に細粒剤 (fine granule 500~75 μm) が規定された。ペレットはもともとホルモン剤用に開発さ

れた円柱状の錠剤 (植込錠) を指していた。「球」は sphere であり, 「球にすること」を spheronization という。NF (National Formulary) では製剤用球形粒を「Sugar Spheres」と命名している。ピルは丸くなくても, いまでは経口避妊薬 (錠剤) の俗語として使われることが多い。時代の流れとともに, 用語の意味や用途も変わっていくようである。

造粒・コーティング装置にもさまざまな呼称が付与されているが, 図-1 に示すような機能別分類がわかりやすい。とはいえ, 同じ造粒メカニズムの装置でも, メーカーにより商品名の付け方はまちまちである。たとえば, 高速攪拌造粒機 (High Shear Mixer/High Shear Granulator) は混合, 造粒, 練合の機能をもっている, 市販装置の名称も High Speed Mixer, Super Mixer, Vertical Granulator, Speed Kneader, pharma MATRIX とわかれる。ヘンシェルミキサーは本装置の草分けである。これらの装置はすべて下部にブレードをもつが, Collette/Gral に代表される欧米の装置の多くは上部にブレードとチョッパーを付帯する。破碎造粒機については, 高速回転カッターによる粒子排出イメージから, Tornado Mill, Flash Mill, Power Mill, Speed Mill と命名される。Comil や TC 型解砕機は前述のシノワタイプの整粒機である。破碎造粒機は湿潤塊を処理する整粒機で, 高速攪拌造粒機やニーダーと対で使われる。押出し造粒機は円柱状顆粒をつくるが Pelletor である。一般的に, エクストルーダ (Extruder) と呼ばれる装置は高熱, 高压で処理する別機能をもつ装置で, 主に食品・化学品用に使用される。球形粒をつくる転動造粒機については, 皿型造粒機を Rotating Disc Pelletizer, Pan-Type Pelletizer, 遠心転動造粒機を Centrifugal Granulator (CF) と呼称している。遠心力を利用する転動造粒機に複合型の装置が登場している。Granurex は layering (粉掛け) による球形造粒, 流動層に対応した造粒, そして微粒子コーティングもこなす。流動層造粒機は Fluidized Bed Granulator もしくは Fluid Bed Granulator で, Aeromatic や Flow Coater がよく知られている。流動層は粒子を浮遊流動させて処理するコ

平成 16.10.20 受理

Mechanism of Particle Growth on Granulation and Coating Process

Nagayoshi MYO

*株式会社日本ボロン

千葉県野田市山崎 2641 東京理科大学内 (〒278-8510)

〔氏名〕 みょう ながよし

〔現職〕 ㈱日本ボロン 技術顧問

〔趣味〕 DTP

〔経歴〕 1941 年生まれ, 富山県出身。1963 年富士化学工業㈱入社。1980 年よりフロンティア産業㈱において製剤, 製剤機械開発に従事。2004 年 5 月より㈱日本ボロン技術顧問。

押出し造粒機	EXD-60型 (横押し式)	YC-WG型 (バスケット式)
高速攪拌造粒機	VG-100型 (下部ブレード)	Gral 1200型 (上部ブレード)
転動造粒機	CF-360型	GX-40型 (複合型)
破碎造粒機	PM-30型	QC-100型
流動層造粒機	NFL0-120型	MP-100型 (複合型)
乾式造粒機	RC-4015型	オシレーター
全自動コーティング機	AQC-130型	1200 DS型

図-1 機能別造粒・コーティング装置

ーティング装置でもある。回転円板とスクリーンを有する複合型流動層は Spir-A-Flow, Multiprex, New Marumelizor が知られており、スクリーンのみの流動層と異なり、粒子は丸みを帯び重質となる。ロール圧縮による乾式造粒機はその名のとおり、Roller Compactor であるが、その整粒機は size reduction による造粒そのものであることから Roll Granulator または Oscillator という。

コーティング装置については、全自動糖衣フィルムコーティン

グ装置と従来型のオニオンパンがある。前者は、GMP・バリデーション対応の面から主に医薬業界で、後者は食品業界で多く使用されている。全自動型は、回転するパンチングプレート上の錠剤に syrup あるいはフィルムコーティング液がスプレーされ、熱風で乾燥される。糖衣とフィルムコーティングでは、温度の設定などの操作条件が異なるのみで同じ装置で処理が可能である。

3. 造粒・コーティング装置と化学・粉体工学

3.1 固液充填構造

粉体（粒子）は空気を介在して存在している。粒子内や粒子間の空気を取り除くと、その物質固有の重さがあらわれる、真比重である。物質固有の真比重にその体積を乗ずれば重量となる。空気が粒子間に存在するとかさ高になり、一定容積中の重量は小さくなる（みかけ密度）。

さて、これらの空気が水で置換されていくと粒子の状態はどうか変化していくであろうか。日常生活でよく行われる操作がある。天ぷら粉に冷水を加えていく、そば・うどん粉を練る、白玉粉に水を加えて丸めるなどである。造粒操作も、装置を用いてこれらと同じ作業を行う。図-2は、粒子（固）に水（液）を加えていくと、固・液・気がどのように変化していくかを示す模式図である。粒子間の空気が徐々に液で置換されていき、やがて気は液で置き換わってしまうであろう。このときの状態を塑性限界（Plastic Limit, 塑性がなくなる点）という。粘土に外力を加えるとひずみ（へこみ）が生じ、これをのぞいてもひずみはそのまま残る。このような性質を塑性（可塑性）という。塑性限界を越えて液が多くなると、外力を加えても元にもどってしまう。やがてはスラリー状になってしまうであろう。

物質により吸水能が異なるため、単に水分量のみでは造粒・コーティングにかかわる固・液の状態を評価することはできない。物質には固有の塑性限界値（以下、PLと略記）があり、数種の処方・組合せであっても、その比率でPLが決まる。一方、装置の操作においても、PLに対応する適正水分量の範囲があって、

これを逸脱すると造粒・コーティング操作は失敗することになる。固液充填構造にもとづく適正水分量を把握することにより、造粒・コーティングを科学的にパリエートすることが可能である¹⁾。『造粒ハンドブック』（オーム社）によると、粉を粒にする操作（size enlargement）、塊を粒にする操作（size reduction）、および溶液・溶融液・懸濁液から粒にする操作を「造粒」と規定し、13種の方法に分類している。この方法から粉を粒にする造粒法をピックアップすると、高速攪拌造粒法、流動層造粒法、押出し造粒法、転動造粒法、そして乾式造粒法となろう。これらの造粒法については、造粒中の濡れ（液／固比）がそれぞれ異なる範囲で操作される。乾式造粒法は水分の介在はないが、流動層造粒法では、層内の粒子の濡れはPLの20～40%である。これ以上になると層内でブロッキングが起きる。高速攪拌造粒機内のバインダーの濡れは65～85%程度で行われる。これ以下では適正な粒にならず、以上では粗大粒になってしまう。粒度調整は濡れの大小で行われる。押出し造粒機についても同じで、この範囲の濡れでないとスクリーンを通過しない、通過後に円柱どうしが再凝集するなどのトラブルが発生する。核に粉末をレイヤリングする球形造粒機では、PLに対し55～65%の水分量でないと、うまく雪だるまのように丸くならない。スプレードライ法（噴霧乾燥機）はPLを遙かに越えたスラリーをスプレーし、瞬間乾燥により造粒される。したがって、PLの把握は造粒を可能にさせる重要な因子である。

3.2 塑性限界値(PL)の簡易測定法

物質は固有のPL値をもつ。たとえば、乳糖（200M）1,000gに加水しつつ練合していくと、塑性状態を経由し、180mLの時

図-2 固液充填構造と適正造粒域

点でPLに達する (0.18 mL/g)。結晶セルロースは1.23 mL/gで、実に自重の1.23倍でPLとなる。このように、物質は固有のPL値をもつ。医薬・食品は数種の物質の混合物から成ることが多く、造粒性を水分のみで評価するのは、同一処方の比較を除いては適当とはいえない。PL値測定の方法はJISに定められているが、製剤研究の途上においては、以下に述べる簡易法が役に立つ。図-3にPL値測定の器具を示す。

(1) あらかじめ、PL既知物質の塑性限界状態を測定し、感触的に練り状態を理解しておく。測定物質の平衡水分も添加水分の一部とする。

(2) 試料10gを精密にはかり、乳鉢にいれる。少量用のメスシリンダー、ビューレット、あるいはシリンジに水を入れ、少し

図-3 塑性限界簡易測定器具

ずつ滴下し乳棒で練る。

(3) 既知物質と同様の練り状態になったときの水添加量を量り、これをグラム当たり換算して、未知物質あるいは未知混合物のPL値とする。コーンスターチのPL値は0.67 mL/gであるが、12%の平衡水分を有する。

3.3 湿度図表

暑い日の打ち水は一時しのぎの涼である。庭や路面に水を放つと、周辺の空気は水を蒸気に変えるためにエネルギーを費やす。エネルギーの減少分だけ回りの空気温度は下がる。水（液体）を蒸気（気体）に変えるエネルギーは蒸発潜熱（気化熱）である。生活環境において、25°Cの水と25°Cの蒸気が存在し、乾き空気に対する水蒸気の割合を相対湿度としている。

流動層造粒において、層内に乾燥空気を供給しバインダーをスプレーすると、水分は粒子間に介在し、前述の凝集作用を起こす。粉は粒となり、水分は蒸気として排気される。流動層コーティング装置内の現象は湿度図表になぞらえることができる。図-4で一例を示そう。現在の取り入れ空気の状態は20°C、RH 40%である（●）。この空気を70°Cに升温し（●→○）、造粒・コーティングを開始する。絶対湿度は同じであるが、温度を上げると相対湿度は40%から5%以下に減少する。ここでバインダーをスプレーする環境が成立する。バインダーをスプレーすると、流動層内の湿度は徐々にアップし、乾燥空気水分を蒸発させつつ断熱冷却線に沿ってRH 100%に向かって上昇していく（○→●）。相対湿度100%に達すると水分蒸発速度は一定になり、排気温度もそれ以上は下らない。スプレー速度が乾燥能力を上回ると、これ以降水分は粒子内に蓄積され、凝集が進行していくことになる。造粒終了時点において、粒子内に蓄積された水分量がPLに対する割合として評価される。造粒上がりの水分量について

図-4 湿度図表と造粒・コーティング

では、以下の乾燥速度式により予測することができる（供給バインダー量より蒸発量を差し引く）。各数値は操作条件を設定した上で、湿度図表よりピックアップするとよい。風量の単位を m^3/min とすると、乾燥速度の単位は kg/min である。

$$\text{乾燥速度} = \frac{\text{風量} \times \text{空気密度} \times \text{空気比熱} \times (\text{給気温度} - \text{排気温度}) \times \text{熱効率}}{\text{蒸発潜熱}}$$

コーティング操作については、フィルム溶液が錠剤・粒子にスプレーされると同時に乾燥される。錠剤は剤形が大きく分離力が高いので、排気温度 40°C の高さ（絶対湿度の量）までスプレー速度を上げることができる。微粒子コーティングについては、凝集を防ぐためにスプレー速度は小さく設定される。その分だけ層内の相対湿度は低くなり、排気温度は高くなる。

このように、クローズド化された装置においては、装置外空気によるクロスコンタミネーションを防止するばかりでなく、造粒・コーティングの状態を科学的に管理することができる。バリデーションの目的は、システムの流れを科学的に検証し、記録することによって一定の製品を恒常的につくることにある。造粒・コーティング操作においては、化学・粉体工学の知識は不可欠である。

4. 造粒・コーティングにおける粒子成長プロセス

4.1 造粒装置と粒子形状

うどんやそばを家庭でつくる器具がある。パンチングプレートから手回しでスクリュウ押出しする。セモリナ粉のスパゲッティも同じであるが、厚めのパンチングプレートから強力なエクストルーディングをする。これにより粒子間の空隙が少なくなり、堅い高密度の麺が出来上がる。医薬・食品用の押出し造粒法も同様であるが、長くする必要がないので水分（PL 値に対する割合）を少なくする。造粒操作において、粒子に高い剪断力が加わると密な造粒物となる。高速攪拌造粒機はブレード（アジテーター）で混合・練合し、チョッパーで粗大粒を解砕するので、丸みを帯びた重質な造粒物となる。流動層造粒法は、スクリーン上で粒子を浮遊流動させバインダーをスプレーする方法である。乾燥とスプレーを繰り返しながら、徐々に保有水分を多くし粒径を調整する。一般的には、浮遊流動のみによって凝集させるので、粒子は不定形で軽質である。複合型流動層は底部に回転円板を有するので、適度な剪断力が加わり、粒子の形状は先の両装置の中間程度である。

それぞれに適した製品化指向がある。容積を小さくする、吸湿性・流動性を向上させるなどのときは重質がよく、溶解性・打錠性を上げたいときは軽質・不定形がよい。図-5 に3装置による造粒物の SEM 像を示す（乳糖・コーンスターチ 7:3、HPC-L

3%処方²⁾。

4.2 球形造粒

DDS (Drug Delivery System) の中で、薬物の作用部位における濃度—時間パターンを最適に保つ手法の一つとしてコントロールドリリース（放出制御）がある。薬物の血中濃度は治療域濃度に保たれることが望ましく、長時間維持されると持続性製剤となる。コントロールドリリース製剤には、小腸に移行した後に薬物を放出する腸溶性製剤、および長時間後にはじめて大腸で放出する時限粒なども含まれる。

コントロールドリリース製剤の調製法については、製剤用球形粒に薬物をレイヤリング（layering 粉末被覆）、あるいはサスペンションコーティングした後に目的に応じたフィルム基剤をコーティングする。徐放性製剤におけるフィルムの膜厚管理はきわめて重要である。薬物の放出はフィックの第一法則にしたがって拡散流となるが、速度は膜の厚みに逆比例する。すなわち、製剤用球形粒の平均粒子径が変動すると（個数変る）、フィルムの膜厚も変動し、結果的に、薬物の放出速度が異なってくる。

4.2.1 レイヤリング球形造粒

転動造粒法による造粒については、ローター上で転動している core に粉末を layering しつつ球にすることを特徴としており、snow balling 方式といわれる。雪だるまをつくったことのある方は想い出してほしい。はじめに、手のひらで野球ボール程度の球をつくり、柔らかい粉雪の上を転がしていく。同じ方向に転がしていくと楕円体になるので、今度は 90° の方向、つぎは 45° の方向と転がしていく。雪の表面には僅かな水（液体）があるので、ある厚みで layering され、やがては大きな雪だるまとなる³⁾。

転動造粒法による造粒メカニズムについては、ローター上で遠心転動する core に微細なミストがスプレーされ、粉末が定量散布される。このとき、液の粉に対する比率は、粉の PL 値の 60% 前後である。スリットエアーは粒子の間隙に均一に分布して粒子どうしの凝集を防ぐ。粒子は自転・公転運動をし、縄をなう動きを観察することができる。造粒の進行に応じて、液と粉の供給速度は球形粒子の直径の二乗に比例してアップされる⁴⁾。また、アスペクト比（長短径比）は 1.0 に近いことが望まれる（アスペクト比 1.2 以上は球とはいわない）。したがって、core と粉末の粒子径比、バインダーと粉末の供給速度比の決定はきわめて重要である。医薬・食品用の core はグラニュー糖が適している。グラニュー糖は 8~12 面体の単斜晶形の結晶で直方体に近く、この対角線が球形粒の最短直径である。これ以後の layering は比較的容易に進行する。core が球であれば薬物の layering は容易である。図-6 に製剤用球形粒の球形化推移を示す。

4.2.2 コアレス球形造粒

粉末からの球形化であり、クローズド化された転動造粒機が coreless 球形化に有効である。初期には、皿型造粒と同じように、液体架橋をつくりつつ PL へ向かう。スリットエアーにより凝集体は整粒され、遠心転動により不定形から丸みを帯びた粒子へと変形していく。この時点では、まだ粒子は塑性を帯びた粒子ではない。粒子径はスプレー速度とスリットエアーによって調整されシャープな粒度分布となる。コアレス球形造粒で重要なことは、固・液・気のバランスである。無数の粉末は微細なスプレーミストによって均一に濡れ、エアーがくまなく行きわたって

図-5 装置別造粒物

図-6 製剤用球形粒「ノンパレル」の球形化推移

図-7 coreless 球形造粒の生成プロセス

図-8 製剤用球形粒への薬物レイヤリングと腸溶性コーティング

り、全粒子が均等に遠心転動を受けることである。

液体架橋が進行し塑性を帯び、さらにスプレーがつづく、粒子どうしの合体が始まる。合体はPLを越えた帯域で行われる。すなわち、粒子表面の水分と粒子どうしの圧密を媒体として合体し、一体化した粒子がさらに合体を繰り返す。合体の数はスプレー速度によって決定される。図-7に粒子合体の模様を示す。合体プロセスにおけるスリットエアは粒子表面の乾燥に役割転換する。PLを越える帯域においては、粒子表面の水分管理は重要である。スリットエアが存在しなければ多数個の急激な合体が起こりトラブルが発生するであろう。直径1.0(無単位とする)の球が2固合体すると体積は2倍になるが、直径は1.26で粒子径は緩やかに増大する。スプレーを停止すると、粒子表面の水分がなくなり、その後の合体はなくなる⁵⁾。コアレス球形粒の魅力は100~200 μm の球形化にある。微量有効成分の均一化、スプレーコーティングによる徐放化・腸溶化・苦味マスキングなどである。また、口中内のザラツキ感はなく、テクスチャーの面からも多くの用途が期待される。すでに、水なしで服用できる口腔内崩壊錠が採用されている。本錠剤の中には微小球形粒に薬物がレイヤリングされ、さらに特殊な多層のフィルムコーティングによって腸溶化と苦味マスキングがほどこされている⁶⁾。

4.2.3 球形粒とフィルムコーティング

医薬分野においては、剤形を球(sphere)にし、徐放化や腸溶化がはかられることが多い。薬物をコーティングする方法にはレイヤリング法とサスペンション法があり、いずれも球を核としている。一方、溶出(放出)パターンはフィルム膜、あるいはmatrix構造の強弱でコントロールされる。膜の厚みを管理するためには、薬物層は球が有効である。球の径から表面積や体積が算出できるからである。図-8は製剤用球形粒ノンパレルに、主薬エテンザミドをレイヤリングした後、水系フィルム基剤オイドラギットL30D-55をスプレーコーティングして腸溶性製剤とし

たものである。酸性の胃液で2時間溶出させないためには40 μm 以上の膜厚が必要である。しかも、フィルム内の空隙は少ないことが重要で、厚密可能な装置の選択、あるいは操作上の手法が決め手となる。

5. おわりに

造粒・コーティング装置は日常生活の道具に根ざしたものが多く、粉から粒への粉体挙動もほとんど同じである。とはいえ、生産性を考えるとき、生産装置には多くの付帯機能が必要である。医薬業界にはGMP・バリデーション規制やSU-PAC(Scale up and Post Approval Change)の懸案事項があり、1/10スケールの範囲内で造られた製品データのみが許容される。テスト機と生産機で造られた製品は溶出を含めた物性が異なるためである。スケールアップがうまくいかないということであろう。流動層造粒におけるスプレーミストを例にとってみるとわかりやすい。ミスト径は20~40 μm 程度が造粒に適しているが、液速度を大きくすると粗くなっていく。生産機に多くのノズルは付けられない、少量スプレーでは長時間を要する、スケールアップのむずかしさである。しかし、造粒・コーティングにおける基本的な粒子成長のメカニズムを見つめ直すとき、新たな装置の機構が見えてくることが多い。

文 献

- 1) 明 長良：月刊ファームステージ, 3 [12], 55-57 (2004).
- 2) 明 長良, 今村奈津子, 市川祐：製剤機械技術研究会誌, 12 [1], 22-23 (2003).
- 3) 粉体工学会 製剤と粒子設計部会編：“すぐに役立つ粒子設計加工技術”, 420-421 (2003).
- 4) 明 長良：月刊薬事, 31 [11], 87-88 (1989).
- 5) 明 長良：月刊ファームステージ, 3 [12], 57-58 (2004).
- 6) Toshihiro Shimizu, Yoshinori Nakano, Shuji Morimoto, Tetsuro Tabata: Chem. Pharm. Bull., 51[8], 942-947(2003).