超高速チョッパーを有する水平型攪拌混合機を用いた付着性微粒子の乾式表面改質

Dry Surface Modification of Adhesive Fine Particle by a Horizontal Shear Mixer with Super High Speed Chopper

浅井 直親^{a*}, 仲村 英也^b, 綿野 哲^b

Naochika Asai, Hideya Nakamura, Satoru Watano

Received 18 February 2013; Accepted 23 April 2013

Improvement of flowability and dissolution property of particles was conducted by a dry surface modification using a novel shear mixer with a super high speed chopper (SPM mixer). Corn starch and ibuprofen were treated with silica under various rotation speeds and operation time. The flowability was evaluated by an angle of repose and dissolution property was evaluated by a dissolution test according to the Japanese Pharmacopoeia.

It was found that composite particles with good flowability were obtained within 1 minute treatment time. And it was implied that the faster rotation speed of chopper resulted in the shorter treatment time.

In the SPM mixer, surface modification and grinding were progressed simultaneously. Within 1 minute treat time, the particle size was smaller and dissolution velocity was faster by an increase of rotation speed of chopper. And composite particles with superior flowability obtained.

Keywords: Dry surface modification, Fine particle, Flowability, Dissolution, Super high speed chopper

1. 緒 言

粉体粒子の表面改質はその粒子に新しい機能を持たせたり、性能を高めることができ、さまざまな分野で実施されている。このような粒子の表面改質を行う手段としてメカノケミカル効果が利用され、乾式によるアプローチが種々実施されている^{1~3)}。そのうち、複数種の粉体を混合する方法によってもメカノケミカル効果が発現することがわかっている。容器回転型混合

機においては主に粒子同士の衝突により、また、攪拌型混合機においては主に攪拌翼によってそれぞれ粒子にせん断力を与えることにより表面改質が緩やかながら進行する。粒子にせん断力等の機械的エネルギーが加えられると粒子表面に活性エネルギーを持つ新生面が現れる⁴⁾。この新生面が凝集の原因ともなるが、複数種の粉体が存在する際には表面改質が発現する。

混合容器中央部に高速チョッパーを有する SPM ミキサー（水平型攪拌混合機）は、粒子に効率良くせん断力を与えることができ、これまでにその高い混合・分散性能が報告されている⁵⁾。本研究では、付着性微粒子のモデル粒子としてコーンスターチを用いて極めて短い処理時間における表面改質を試み、流動性の改善を検討した。さらに、SPM ミキサーが持つ強力なせん断力による極めて短い処理時間において同時進行する表面改質と粉砕プロセスを利用し、難水溶性薬物の流動性および溶解性の改善を試みた。

a 株式会社ダルトン 粉体機械技術統括部
(〒536-0005 大阪市城東区中央 2-2-30)
Development Department, DALTON CORPORATION
(2-30-2, Chuoh, Joto-ku, Osaka 536-0005, Japan)

b 大阪府立大学大学院 工学研究科 物質・化学系専攻 化学工学分野
(〒599-8531 大阪府堺市中区学園町 1-1)
Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University
(1-1, Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan)

* 責任著者連絡先 n-asai@dalton.co.jp

Fig. 1 Schematic diagram of SPM mixer

2. 実 験

2. 1 実験装置

本研究で使用した SPM ミキサー（型式：SPMH-4 型，不二パウダル（株））の模式図を Fig. 1 に示す。粉体粒子と接する部分は全て SUS304 製である。SPM ミキサーは，容器外周部に低速で回転する 3 枚のミキシングブレードが配置され，容器中央部に高速回転する 8 枚のチョッパーが配置されている。ミキシングブレードおよびチョッパーは可変速で，設定できる回転速度はそれぞれミキシングアームが 1.4～2.9 rps，チョッパーが 80～265 rps である。本研究ではミキシングブレードの回転速度は過去の混合実験で最も速い混合速度が得られた最高回転速度である 2.9 rps にて一定とし，チョッパー回転速度は先端周速が 30，60，100 m/s となるようそれぞれ 80，160，265 rps とした。SPM ミキサーでは，ミキシングブレードによりかき上げられ重力により落下した粉体は，混合容器中央に配置されたチョッパーからせん断作用を受け，表面改質が進行する。

2. 2 試料および実験方法

母粒子（被改質用粉体）には，コーンスターチ（日本食品化工）およびイブプロフェン（BASF）を，改質用粉体には，シリカナノ粒子（日本アエロジル）を用いた。Table 1 に用いた試料の諸特性を示す。シリカナノ粒子の添加率はコーンスターチに対しては 0.1，

Table 1 Sample list used in the experiment

Samples	Particle size [μm]	Bulk density [kg/m^3]	Angle of repose [$^\circ$]
Corn starch	15	500	56
Ibuprofen	36	320	62
Silica (Aerosil 200)	0.012 ^{*1}	—	—

*1: quoted value from manufacturing company's brochure

0.5 および 1.0 mass%，イブプロフェンに対しては 2.0 mass% とした。処理時間はコーンスターチを用いた際には 30，60，120 s とし，イブプロフェンには 60，120 s とした。これら母粒子の装置への仕込み量は 1.5 L とした。

母粒子と改質用粒子を計量し，ポリ袋にて数回，粗混合後に SPM ミキサーへ投入した。投入後バグフィルターをセットし，次にミキシングブレードのみにて 15 s 予備混合後，チョッパーを起動させ，所定の時間にて表面改質を行った。

2. 3 表面改質粒子の物性評価

表面改質粒子の安息角 ϕ_r は，直径 0.06 m の円盤上に篩とロートにより粉体を落下させて形成した堆積粉体の自由表面と水平面とのなす角度を測定した。粒子径分布は，レーザー回折散乱式粒子径分布測定器（MT3300，日機装（株））を用いて乾式にて測定した。粒子の表面は，走査型電子顕微鏡（JSM-6700，日本電子（株））により観察し，シリカ粒子の分散をエネルギー分散形 X 線分析装置（EX-23000 BU，日本電子（株））にて観察した。さらに表面改質粒子中のイブプロフェンの結晶形は，粉末 X 線回折装置（RINT-1500，理学電気（株））を用いて測定した。

2. 4 表面改質粒子の溶出性評価

イブプロフェンの溶出試験は，37℃の精製水 900 mL にイブプロフェンを添加し，パドルを用いて 1.7 rps で攪拌した。溶出したイブプロフェンの濃度は，紫外線可視分光光度計（UV-1200，（株）島津製作所）を用いて波長 221 nm にて定量した。

3. 結果および考察

3. 1 コーンスターチの表面改質

Fig. 2 にチョッパー回転速度 265 rps，処理時間 60 s におけるシリカナノ粒子の添加率と表面改質されたコーンスターチの安息角 ϕ_r の関係を示す。図より，シリカナノ粒子添加率の増加に伴い，安息角 ϕ_r が減少傾向にあり，流動性の向上が見られる。このことより，母粒子をシリカナノ粒子によって表面改質することは，母粒子の流動性向上に寄与することが確認できた。なお，Fig. 3 に示すようにコーンスターチはチョッパー回転速度 265 rps，処理時間 120 s においても粒子径分布には変化はなく，チョッパーによる粉碎は，なかった。

シリカナノ粒子添加率が 0.1 mass% において，十分な流動性向上が認められたことより同添加率，処理時間 60 s におけるチョッパー回転速度と安息角 ϕ_r の関

Fig. 2 Relationship between amount of silica particle and angle of repose of corn starch powder modified
Chopper blade rotation speed : 265 rps
Operation time : 60 s

Fig. 3 Particle size distributions of corn starch

Fig. 4 Relationship between rotation speed of chopper and angle of repose
Amount of silica particle : 0.1 mass%
Operation time : 60 s

Fig. 5 SEM photographs of samples
Amount of silica particle : 0.1 mass%
Operation time : 60 s
a : Corn starch original b : 80 rps
c : 160 rps d : 265 rps

係を調べた。その結果を **Fig. 4** に示す。図より、チョッパー回転速度を増やすと、改質粒子の安息角 ϕ_r が増加して流動性が低下する様子がわかる。このときの改質粒子の SEM 写真を **Fig. 5** に示す。チョッパー回転速度 80 rps ではシリカナノ粒子がコーンスターチ表面に一次粒子ではなく凝集体の状態であるが一樣に分布している (**Fig. 5 (b)**)。一方チョッパー回転速度 160 rps では観察できるシリカナノ粒子は極度に減少し (**Fig. 5 (c)**)、チョッパー回転速度 265 rps ではシリカナノ粒子はほとんど観察されなかった (**Fig. 5 (d)**)。シリカナノ粒子添加率が極めて低いため付着量の定量はできなかったが、シリカナノ粒子単体の存在が認められなかったことや改質粒子の流動性が向上してい

ることから以下のように考察した。SPM ミキサーでは、粒子に強力なせん断力が作用し、このせん断力はチョッパー回転速度の増加とともに増加する。比較的弱いせん断力の場合は、シリカナノ粒子がコーンスターチ表面にとどまるが、高いせん断力の場合は、シリカナノ粒子のコーンスターチ表面への埋め込みが生じたものと思われる。

Fig. 6 にシリカナノ粒子添加率 0.1 mass% における処理時間と安息角 ϕ_r の関係をチョッパー回転速度を変化させて調べた結果を示す。チョッパー回転速度 80 rps において、安息角 ϕ_r は処理時間の増加とともに減少し、次第に一定になる。一方、チョッパー回転速度が 160 rps と 265 rps においては、安息角 ϕ_r は処

Fig. 6 Relationship between rotation operation time and angle of repose

理時間とともに、増加し続けている。チョッパー回転速度 80 rps においては、短い処理時間ではコーンスターチとシリカナノ粒子の混合が不十分であり、処理時間が増えていくと混合、分散の促進による表面改質が進行し、160 rps では短時間のうちにシリカ粒子がコーンスターチ表面に分散されるが、処理時間の増加とともに埋め込まれていることが推察される。また、265 rps では極めて短時間のうちにシリカナノ粒子がコーンスターチ表面に分散されるが、チョッパーによるせん断力が大きいためシリカナノ粒子の埋め込みが生じたと思われる。

以上より、SPM ミキサーにおいては、チョッパー回転速度を低くすることによって、表面改質が進行し、チョッパー回転速度を高くすると表面改質の度合いが低下する様子がわかった。また、高いチョッパー回転速度においては、処理時間を短くすることにより表面改質の度合い低下を抑制できることが示唆された。

3. 2 イブuproフェンの表面改質

前述より、SPM ミキサーは粒子に高いせん断力を与えることがわかった。このせん断力を利用し、表面改質と粉碎プロセスを同時進行させ、難水溶性薬物の

Fig. 7 Particle size distributions of ibuprofen surface modified

流動性および溶解性の改善を試みた。Fig. 7 に得られた表面改質粒子の粒子径分布を、Table 2 にイブuproフェン原料末および得られた表面改質粒子の安息角 ϕ_r と粒子径の代表値をそれぞれ示す。これらの図、表より、いずれのチョッパー回転速度においてもシリカ粒子によってイブuproフェンを表面改質することにより安息角 ϕ_r は小さくなり、流動性が向上していることがわかる。さらに、チョッパー回転速度の増加に伴い、粒子は微細化されることがわかる。チョッパー回転速度が増えると安息角 ϕ_r が大きくなっている。これは、粒子が微細化されたことに起因すると思われる。また、チョッパー回転速度 80 rps では、処理時間の増加による粒子径への影響は認められないが、チョッパー回転速度 160 rps では、処理時間の増加とともに、粒子は微細化されていることがわかる。

Fig. 8 に処理時間を 60 s とし、チョッパー回転速度を変化させたときの粒子の SEM 画像とエネルギー分散形 X 線画像を示す。図より、いずれのチョッパー回転速度においても、イブuproフェンの表面が改質され、その表面状態はチョッパー回転速度の違いによる

Table 2 Physical property of surface modified particle

	Rotation speed of chopper [rps]	Operation time [s]	Angle of Ropose [deg]	Particle size [μm]		
				d_{10}	d_{50}	d_{80}
Ibuprofen original	—	—	62.0	8.8	36.0	67.7
T-1	80	60	40.0	2.8	18.9	34.1
T-2	80	120	40.0	2.8	18.0	33.7
T-3	160	60	43.7	2.1	14.4	28.6
T-4	160	120	44.0	1.9	13.2	25.7
T-5	265	60	42.7	1.9	8.5	22.9

Fig. 8 SEM photograph and Energy dispersive X-ray spectrometry photographs of samples
a : Original b : T-1(80 rps) c : T-3(160 rps)
d : T-5(265 rps)

影響は認められなかった。また、母粒子全体に一次粒子ではなく凝集体の状態であるが一様に分布していることが確認できる。SPM ミキサーにおいて、表面改質のみを目的とした場合、比較的低いチョッパー回転速度でも短時間で十分に表面改質が進行するものと思われる。

Fig. 9 に表面改質された粒子からのイブプロフェンの溶出挙動を、**Table 3** にイブプロフェンが70%溶出

Table 3 Operation parameter and T_{70}

	Rotation speed of chopper [rps]	Operation time [s]	T_{70} [min]
Ibuprofen original	—	—	104.8
T-1	80	60	66.2
T-3	160	60	57.1
T-4	160	120	53.5
T-5	265	60	14.5

T_{70} : The time that 70% of drug released³⁾

Fig. 9 Dissolution property of surface modified particles

Fig. 10 X-ray diffraction patterns of surface modified particles

するのに要した時間 [T_{70}]³⁾をそれぞれ示す。図より、いずれのチョッパー回転速度においても溶出速度は増加していることがわかる。また、チョッパー回転速度および処理時間の増加に伴って、溶出速度が上昇していることがわかる。これは前述のように、チョッパー回転速度および処理時間の増加に伴い、母粒子の粒子径が小さくなり表面積が増加することに起因すると思われる。Rumpfの式⁶⁾に表されるように、一般には粉体の凝集力はその粒子径が小さくなるほど増加するため、微細粒子における有効な表面積は減少することが多い。しかし、本研究では粒子に表面改質を施すことにより凝集を抑制し、有効表面積を維持することにより溶出性が向上したと推察される。

Fig. 10 にイブプロフェン原末および表面改質された粒子の X 線回折パターンを示す。図より、チョッパー回転速度の増加に伴い、結晶性の低下が認められ、チョッパー回転速度の増加とともに溶出速度が増加した一因となっていると推察できる。

以上より、SPM ミキサーにおいては、高速回転するチョッパーにより、きわめて短時間にて表面改質および粉碎が進行し、流動性向上や表面積増加による溶解性改善に寄与することがわかった。

4. 結 言

超高速チョッパーを有する新規な攪拌混合機 (SPM

ミキサー) を用いて、付着性微粒子の表面改質を試みた。

- (1) チョッパー回転速度が比較的低い場合でも短時間で表面改質が進行し、チョッパー回転速度を増加することにより表面改質に要する時間はさらに短縮できることが示唆された。
- (2) SPM ミキサーでは、きわめて短時間で表面改質と粒子の微細化が進行し、難水溶性薬物においては、その溶解性の改善が可能であることを示唆した。

References

- 1) Terashita, K., K. Umeda and K. Miyanami: "Improvement of the Flowability of Particles by Dry Coating Method and Its Evaluation", *J. Soc. of Powder Technol., Japan*, **27**, 457-462 (1990)
- 2) Kato, Y., K. Matsumoto, M. Ohkuma and H. Sunada: "A Study of Rapidly Disintegrating Tablets Prepared by the Surface Modifying Method", *J. Pharm. Sci. Technol., Japan*, **62** (3), 109-118 (2001)
- 3) Nagai, Y., H. Yamamoto and H. Takeuchi: "Improvement in Dissolution Property of Poorly Water-soluble Drugs by Using Mechanofusion System", *J. Soc. of Powder Technol., Japan*, **43**, 640-647 (2006)
- 4) Saito, F.: "*The Micromeritics*", **51**, pp. 24-29, Hosokawa Micron (2008)
- 5) Asai, N., H. Nakamura and S. Watano: "Development of a Novel Shear Mixer with Super High Speed Chopper and Its Performance of Fine Particle Dispersion", *J. Soc. of Powder Technol., Japan*, **49**, 462-466 (2012)
- 6) Association of Powder Process Industry and Engineering, Japan: "Biriyuushi kougaku", pp. 2-6, Asakura Shoten (1994)