研究報告

テーパー付き流動層における造粒とその支配因子

岡田 康 志*, 大 脇 孝 行*², 上 杉 恵 三*², 田 口 吉 夫*¹,
小 沢 博*², 鈴 木 孝*³, 山 崎 量 平*⁴, 神 保 元 二*⁴

Granulation in a Tapered-Fluidized Bed and Its Dominant Factors.

by

Yasushi OKADA[†], Takayuki OHWAKI^{†2}, Keizo UESUGI^{†2}
Yoshio TAGUCHI[†], Hiroshi OZAWA^{†2}, Takashi SUZUKI^{†3}
Ryohei YAMAZAKI^{†4} and Genji JIMBO^{†4}.

The granulation of an organic powdered material in a tapered - fluidized bed has been studied experimentally and theoretically. The size and density of granules were measured under various conditions, and the effect of change in the fluidizing characteristics on these physical properties of granules were examined. As a result of this study, it was found that the factors dominating the physical properties of the granules were air velocity, the moisture content of the powdered material and the magnitude of the pressure fluctuation reflecting the size of the bubbles in the bed. From the theoretical consideration of the mechanism of granulation in the tapered bed, a granulation index consisting of these factors was newly proposed, and this index was found to be useful in expressing the physical properties of the granule in terms of a single factor.

Key Words : Granulation, Tapered-fluidized Bed, Granulation Index
Pressure Fluctuation

1. 緒 言

医薬、食品、化粧品などの分野では古くから流動層造粒技術が用いられている。近年その用途が拡大すると共に、造粒機に対する仕様も厳しくなっており、合理的な粒子設計や新プロセスの開発が要望されている。

粉末医薬品の粒子調製方法として造粒は重要な操作であり、頻繁に用いられる単位操作の一つである。流

動層造粒法は混合、造粒、乾燥が一つの装置で出来、構造もシンプルなことから医薬品の分野で盛んに導入が進められてきた。洗動層造粒法で得られる顆粒はボラスで比較的粒度分布がシャープなこと、圧縮成形性がよいことから細粒剤、打錠用の顆粒の製造法として利用されるケースが多い。

流動層造粒法は必要とされる粒子特性や原料粉体の特性により、操作条件が決定される。しかし造粒条件

平成4年3月7日受付

- * 1 (株) エーザイ生産技術センター川島技術部
(〒501-61 岐阜県羽島郡川島町竹早1) TEL 058689-3125
- * 2 (株) エーザイ製剤研究部 (〒501-61 岐阜県羽島町竹早1)
- * 3 (株) エーザイ生産技術センター
(〒367 岐阜県本郷市南2-3-14) TEL 0495-23-3193
- * 4 TEL 058689-4716
名古屋大学工学部分子化学工学科
(〒464-01 名古屋市千種区不老町)
TEL 052-781-5111 内線 3379

- † 1 Technology Development & Engineering Division,
Kawasima Factory, Eizai Co., Ltd., Takehaya,
Kawashima-cho, Hashima-gun, Gifu, 501-61
- † 2 Research Laboratories of Pharmaceutical
Development, Eizai Co., Ltd., Takehaya, Kawashima-cho,
Hashima-gun, Gifu, 501-61
- † 3 Technology Development & Engineering Division,
Eizai Co., Ltd, Minami, Honjou, 367
- † 4 Dept. of Chem. Eng., Nagoya Univ., Furo-cho,
Chikusa-ku, Nagoya 464-01

を設定するに際して操作因子が複雑に絡みあっているために造粒操作が難しく、工業規模流動層装置での製造トラブルも少なくない。しかし流動層造粒法における操作因子を取り上げた研究の数は少なく、結合剤の種類が造粒品物性に与える影響^{1,2)}、付着液量と粒子成長の関係³⁾、噴霧液滴径と粒子径分布の関係⁴⁾ について報告されている程度である。最近ではコンピュータシミュレーションにより、造粒の進む過程を明らかにしようとする新しい試みも見られる⁵⁾。しかしいずれも粉体の湿潤度に着目したものばかりで、流動層造粒における操作因子と造粒品の物理的特性の関係は工学的に整理されているとは言えない。

著者らは流動層造粒における粉体の流動状態に着目し、流動状態が造粒物の性状に及ぼす影響を解明する目的で検討を行った。流動状態の推定は流動層の圧力変動を測定することにより行った。その結果、分散板の圧力損失の大きさが流動層の流動状態に大きな影響を持つことを見だし、その効果について分散板の圧力損失の大きさをパラメーターにとり、造粒物の諸物性を実験的に検討した。

2. 実験装置及び方法

実験装置は前報で示したものと同一の流動層造粒乾燥装置を用い、圧力変動並びに流入空気風量の測定も同一の条件で行った。また分散板が流動層造粒時の流動状態に与える影響を調べるために前報で示した圧力損失の異なる3種類の分散板を用いた。試料粉体には乳糖とトウモロコシデンプンを7対3の割合で混合した粉体を用い、造粒実験を行った。試料粉体の物理的特性をTable. 1に示した。

1) 流動層の圧力変動の測定

Table. 1 Physical properties of powder

Powder	Physical properties	
Lactose	Average particle size (μm)	40.1
	Apparent density [loose] (kg/m ³)	590
Cornstarch	Average particle size (μm)	12.0
	Apparent density [loose] (kg/m ³)	480
Mixed powder	Apparent density [loose] (kg/m ³)	550
	(tapped) (kg/m ³)	840
	Angle of repose (°)	50
	Moisture content (—)	0.053
	Average particle size (μm)	25.8
	Elongation (—)	1.5
	True density (kg/m ³)	1530
	U_{mf} [calculation] [(m/s)*]	0.000335

*) calculated by Wen and Yu equation

Table. 2 Experimental conditions of fluidized bed granulation

Experimental conditions	
Bed-material inventory (kg)	5
Distributor	(a), (b), (c) in Fig. 2
Type of spray nozzle	Binary
Nozzle diameter (mm)	1.8
Air pressure of spray nozzle (Pa)	196133
Position of spray nozzle (cm)	46
(above distributor)	
Binder solution	5% (w/v) HPC-L*
Feeding rate of binder solution (g/min)	100
Spraying time (s)	30
Air temperature (°C)	60
Air flow rate (m ³ [normal]/min)	3, 4

*) Hydroxy propyl cellulose aq. solution

圧力損失の異なる3種類の分散板に対して、試料粉体の装置内への装入量を5kgで造粒実験を実施した。空気流量3および4m³/minに対し、噴霧液速度、給気温度を一定にして造粒実験を行い、造粒過程における流動層の圧力変動を測定した。その他の造粒条件をTable. 2に示した。

2) 造粒粉体の物性測定

造粒に際して、流動層円錐部におけるサンプリング用円筒孔より一定時間毎に造粒粉体を採取し、含有水分、並びに静置乾燥後の各種粉体特性を測定し評価を行った。含有水分値はKett赤外線水分計で80℃30分間乾燥した後の減量を測定し算出した。見掛け密度は内径2.2cm、内容量30mlの金属製シリンダーの中に金属製ロートを用いて、測定用粉体を充填し、充填量が丁度30mlになるように短冊状の金属プレートでシリンダー上部表面を平らにすり切った後、充填重量を測定し、算出した。平均粒子径並びに粒子径の均一度は粒度の対数正規プロットにより算出した。なお、粒度の測定はJIS Z 8801で定められたふるいを用い重量基準より求めた。

3. 実験結果及び考察

1) 圧力変動について

造粒過程における流動層の圧力損失を測定し、前報で定義した $\Delta P_{b,ave}$ 、 $\Delta P_{b,*}$ を用いて流動状態の推定を試みた。なお、分散板は前報Fig. 2の(a), (b), (c)3種類を用いて行った。Fig. 1に試料粉体を造粒した際の $\Delta P_{b,ave}$ と粉体水分量の関係を示した。空気流量が3m³/minにおいて、分散板の圧力損失が小さい(a), (b)が小さい値を示した。これは湿潤粉体に対し、分散板の圧力損失が小さい場合層内の気泡径が大きくなり、層

Fig. 1 Relationships between $\Delta P_{b,ave}$ and moisture content

Fig. 2 Relationships between ΔP_b^* and moisture content

内に局所的な流路が形成されやすく、流動化しない粒子の領域が存在するためと思われる。空気流量 $4 \text{ m}^3/\text{min}$ については粉体水分量の増加と共に $\Delta P_{b,ave}$ は増加傾向を示した。いずれの空気流量に対しても粉体水分量が 0.23 を超えたあたりで $\Delta P_{b,ave}$ は低下傾向を示した。これは一定空気流量に対して粉体の湿潤度が増加し、層が流動限界に達したためと思われる。

Fig. 2 に試料粉体を造粒した際の ΔP_b^* と粉体水分

量の関係を示した。空気流量が 3 および $4 \text{ m}^3/\text{min}$ のいずれの場合も造粒が進行し、水分量が 0.1 を超えたあたりから ΔP_b^* に明確な差が認められ、分散板の圧力損失が大きいほど、 ΔP_b^* は小さい値を示した。これは前報で得られた知見に基づくと造粒中の層内気泡径は分散板の圧力損失が大きい程小さいことを意味している。未造粒粉体の ΔP_b^* のばらつきは粉体の U_{mf} が 0.000335 m/s と、塔内空気流速に比べ著しく小さく、粉体がフリーボード中に分散してしまったためと思われる。

2) 造粒物の性状について

Fig. 3 に造粒物の平均粒子径 D_{50} と含水率の関係を示した。いずれの分散板においても造粒水分値の増加と共に平均粒子径は増大する傾向が認められた。空気流量が $3 \text{ m}^3/\text{min}$ において分散板の影響が顕著にあらわれており、圧力損失が小さい分散板 (a) の場合、いずれの含水率においても造粒物粒径は他の分散板の場合より大きくなっている。このように造粒物の平均粒子径は含水率、ガス流速及び分散板タイプに依存することが分散板タイプにより圧力変動 ΔP_b^* が変化することを考慮すると、 D_{50} に関与する主たる因子は含水率、ガス流速及び圧力変動と考えられる。そこで結果を整理するため以下のように造粒物粒子についてのモデルを考えた。

流動層内の造粒物群は気泡が層表面に達して破裂する際に上方に投てきされ、フリーボード部で運動量を

Fig. 3 Relationships between average particle size and moisture content

失って再び層表面に落下する。この場合、投てきされた造粒物の全量が気泡のほとんど存在しない壁領域、すなわち、テーバー壁近傍に落下し、ただちにその運動量を失うとすると造粒物はそのため圧密凝集作用を受けると考えられる。一方ガス分散板近傍の造粒物は分散板上に形成されているガスジェット中にとりこまれて上方に加速されるが、その際、造粒物は気流による解砕作用を受けると考えられる。そして、造粒物粒径はこれらの圧密凝集作用と解砕作用との動的平衡によって決まるとすると次式で表せる η を造粒指数として定義できる。(Appendix参照)

$$\eta = W \cdot \Delta P_b^* / U_a^2 \quad (1)$$

Fig. 4はFigs. 2, 3の結果を用いて η を計算し、 D_{50} との関係を示したものである。このように D_{50} は η で整理できることがわかる。 D_{50} は η と共に増大した後、 η が0.5以上で減少している。これは気泡径の増大と共に気泡が流動層の塔径まで大きくなるスラギング状態になると、フリーボードに飛散した粒子のうち、テーバー壁領域に落下する粒子量が減少し、圧密凝集作用が減じるためと考えられる。

Fig. 5に造粒物の見掛け密度 ρ_a と含水率の関係を示した。造粒水分量の増加と共に見掛け密度は増大する傾向を示した。 ρ_a に対しても η を用いて整理した。結果をFig. 6に示す。このように ρ_a も D_{50} と同様 η で整理できることがわかる。Fig. 7に顆粒の走査電子顕微鏡写真を示したが、分散板の違いによる造粒物の表面状態に大きな差は認められなかった。造粒物の見掛け密度が操作条件によって変化する要因として、造粒物の粒度分布の変化と顆粒自体の密度の変化の二つが考えられる。これを明らかにするために材料試験機を用いて加圧圧密充填実験を行った。試料はFig. 6の空気風量 $3\text{m}^3/\text{min}$, 含水率0.155から0.175の範囲の分散板が異なる3種類の顆粒を用いた。試料の42メッシュか

Fig. 4 Relationships between D_{50} and η

Fig. 5 Relationships between apparent density and moisture content

Fig. 6 Relationships between ρ_a and η

ら100メッシュの間ものを用意し、装入量は1.5g, 円筒形ダイスは直径20mmで行った。造粒物の密度 ρ は次式より算出した。

$$\rho = \rho_a / (1 - X) \quad (2)$$

ここに $X = h / H_0$

H_0 は圧力0の時の層高、 h は下降距離である。結果をFig. 8に示す。いずれの場合も、圧密圧が40 kPa以上で ρ と P とが直線関係にあることがわかる。これらの直線の圧力0 kPa への外挿値を造粒物自体の密度として、値を求めるとa) 541, b) 459, c) 457となる。

一方Fig. 5より、対応する見掛け密度 ρ_a を読み取ると(a) 521, (b) 444, (c) 441となり、 $1 - \rho_a / \rho$ は各分散板においてほぼ同じ値を示す。すなわち造粒物間空隙率は各分散板(a), (b), (c)で変わらず、造粒物自体の密度が変化していると思われる。

Air flow rate: $3\text{ m}^3/\text{min}$
Moisture content: a) 0.17 b) 0.155 c) 0.175

Fig. 7 Scanning electron micrographs of granule

Fig. 8 Relationships between ρ and P

Fig. 9に造粒粒子の均一度と含水率の関係を示した。粒子径の均一度は $3\text{ m}^3/\text{min}$ に比べ、 $4\text{ m}^3/\text{min}$ の方が全体的に高い傾向が認められた。

以上の結果から、流動層造粒法では分散板の圧力損失の大きさにより、層内気泡径が変化し、造粒物の性状に影響を及ぼすことが明らかになった。本研究でこれまでに示したいくつかの事実は流動層造粒法を用いる医薬品の製剤設計に有用な情報を与えると共に、流動層造粒装置の工業化設計に役立つと思われる。

Fig. 9 Relationships between geometric standard deviation and moisture content

4. 結 言

- 1) 分散板下部と層部に設けた圧力タップ間の差圧を測定することにより、層内の流動状態の推定が可能

能であることを示した。

- 2) 流動層内テーパー部における粒子圧密凝集作用と分散板近傍における造粒物解砕作用を考察することにより、造粒に関与するパラメーターを見い出した。
- 3) 造粒時の流動状態が造粒物の性状に影響を与えることを示し、大きな造粒物をうる最適な流動状態が存在することを明らかにした。

Appendix

圧密凝集作用については次式で与えられる圧密荷重下の造粒物1接触点当りの付着力で評価する。

$$F_a = k_1 \Gamma d_p W \cdot A_c / d_p^2 \quad (A1)$$

ここで $\Gamma d_p W$ は液橋による1次粒子間の付着力で、青木ら⁸⁾は $\Gamma d_p W^{1.3}$ の相関式を得ているが、ここでは液橋による付着力が W に比例するとした。 A_c は造粒物間接触面積を表し、 A_c / d_p^2 は接触面内の1次粒子の個数に比例する量を表す。また A_c は造粒物に加わる圧密力 F_c と圧密降伏応力 τ_p を用いて次式で表される。

$$A_c = F_c / \tau_p \quad (A2)$$

F_c については層圧密応力がガスの圧力変動値 ΔP_b^* に

比例すると考え、棒らの圧密力と圧密応力との関係⁹⁾を用いると次式が成立する。

$$F_c = k_2 \{ \epsilon_g / (1 - \epsilon_g) \} \Delta P_b^* D_{50}^2 \quad (A3)$$

ここで ϵ_g は造粒物間空隙率を表す。

Eqs. (A2), (A3)を(A1)に代入すると

$$F_a = k_1 k_2 \{ \epsilon_g / (1 - \epsilon_g) \} W \Gamma \times \Delta P_b^* D_{50}^2 / d_p \tau_p \quad (A4)$$

また解砕作用については、ガスジェット内で造粒物が気流より受ける次式で与えられる抗力で評価する。

$$F_d = C_d \rho_a U_a^2 / 2 \cdot \pi D_{50}^2 / 4 \quad (A5)$$

ここで、ガスジェット内の気流速度は空塔速度と同じであると仮定している。造粒物粒径が F_a の F_d に対する比で決まり、 k_1 、 k_2 、 C_d 、 τ_p 、 ϵ_g が造粒物粒径に依存しないとすると、Eqs. (A4), (A5)より

$$F_a / F_d = k W \Delta P_b^* / U_a^2 \quad (A6)$$

ここで、

$$k = 8 / \pi \cdot k_1 k_2 \Gamma / C_d \rho_a d_p \tau_p \epsilon_g \cdot / (1 - \epsilon_g)$$

Eq. (A6)で

$$W \cdot \Delta P_b^* / U_a^2 = \eta \quad (A7)$$

とすると η は一種の造粒指数を表すことになる。

Nomenclature

D_{50}	: average diameter of granule	(μm)	ΔP_b^*	: the difference between maximum and minimum of pressure drop of powder	(Pa)
U_a	: air velocity in distributor	(m/s)	σ_g	: geometric standard deviation	(-)
U_{mf}	: minimum fluidization velocity	(m/s)	ρ_a	: apparent density	(kg / m ³)
W	: moisture content	(-)	ρ	: true density(calculation)	(kg / m ³)
$\Delta P_{b, \text{ave}}$	: average value of pressure drop of powder bed	(Pa)			

References

- 1) Davis W. L. and W. T. Gloor, Jr : *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1869(1971)
- 2) Davis W. L. and W. T. Gloor, Jr : *ibid.*, **61**, 618 (1972)
- 3) Sinoda, A., T. Nasu, M. Furukawa, S. Sakasita, K. Uesugi, Y. Miyake, and S. Toyosima : *Yakuzaigaku*, **36**, 83(1976)
- 4) Nisimura, K., H. Kakizawa, T. Fukazawa, S. Kisitani K. Kasahara and T. Asai : *Yakuzaigaku*, **38**, 196(1978)
- 5) Sugimori, K., S. Mori and Y. Kawasima : *Pharm. Tech. Japan*, **4**(1988)
- 6) Muti, I., S. Mori and M. Horio "Ryudouso no Hanno Kogaku", p. 76, Baifu-kan(1984)
- 7) Wen, C. Y and Y. H. Yu : *A. I. Ch. E. J.*, **12**, 610 (1966)
- 8) Aoki, R. and H. Tunakawa : *Zairyo*, **18**, 497(1969)
- 9) Tubaki, J. and H. Matuoka : *J. Soc. Powder Technol., Japan*, **22**, 645(1985)