ドラフトチューブ付き噴流層による粒子のコーティング — 粒子循環量の制御 —

Coating of Pharmaceutical Particles by Spouted Bed with a Draft Tube — Control of Seed Particle Circulation Rate —

安藤 伸治^{a,b}, 牧 亨^a, 中川 泰緒^a, 江見 準^b, 大谷 吉生^b

Shinji Ando, Tooru Maki, Yasuo Nakagawa, Hitoshi Emi, Yoshio Otani

Received 7 May 2001 ; Accepted 2 August 2001

Spouted bed with a draft tube is widely used in pharmaceutical particle coating in order to modify the release characteristics of various medicines. In our previous work, we studied the coating efficiency and the drying process of seed particles and found that the number concentration of seed particles in a draft tube, *i. e.*, the feed rate of seed particles into a draft tube, is the most important parameter to determine the coating performance. In the present work, we independently introduced air into the granular bed in the annulus of coater (supplemental air) besides the fluidizing air, and investigated the influence of supplemental air on the feed rate of seed particles as well as the influence of other operational parameters. As a result, it was shown that the regulation of supplemental air is an effective means to control the feed rate of seed particles into the draft tube.

Key Words : Particle coating, Wurster coating system, Seed particle circulation, Particle circulation control

1. 緒 言

ドラフトチューブ付き噴流層 (Wurster Coating System¹⁾) は、薬物送達や徐放性製剤などの高機能性医薬品の研究・開発に有用なコーティング装置であり、適用可能な粒子径範囲が広く、様々な形状の粒子コーティングが可能である。筆者らは、これまで、ドラフトチューブ付き噴流層装置内のコーティング現象を理論的に解析することを試みてきた^{2, 3)}。ドラフトチューブ付き噴流層によるコーティングは、基本的に三つのプロセス、(i) スプレーミストの被コーティング粒子への付着、(ii) 被コーティング粒子の乾燥、及び (iii) 被コーティング粒子の循環、により進行する。スプレーミストの付着に関しては、ミストの

被コーティング粒子周りの運動方程式を解くことにより、ミストの単一被コーティング粒子への付着効率を求め、実験結果との比較を行った。また、乾燥過程については、1個の被コーティング粒子が占める給気エア体積内での物質収支及び熱収支を立て、実験で求めたコーティング液からの水分の蒸発フラックスを導入することで、乾燥過程を解析した。その結果、付着及び乾燥に及ぼす種々の操作パラメータの影響が明らかになり、特にドラフトチューブ内の被コーティング粒子の個数濃度つまり粒子循環量が、コーティング効率、乾燥に対して最も重要な操作パラメータであることを報告した。

ドラフトチューブ付き噴流層における被コーティング粒子の循環に関する研究では、大迫ら⁴⁾が3筒のドラフトチューブ付き噴流層のデッドスペースに滞留する粒子を減少させるために装置改良を行っている。また、西村ら⁵⁾はドラフトチューブの下端開口を広くし、さらに中心部に向けたサイドエアにより被コーティング粒子を強制的にドラフトチューブに送り込む装置改良を実施し、粒子循環を向上させている。

本研究では、被コーティング粒子の循環をコント

a 大正製薬株式会社

(〒330-8530 さいたま市吉野町1-403) TEL 048-663-1111
Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.
(403 Yoshino-cho 1-chome, Saitama-shi 330-8530)

b 金沢大学工学部物質化学工学科

(〒920-8667 金沢市小立野2-40-20) TEL 076-234-4813
Faculty of Engineering, Kanazawa University
(2-40-20 Kodatsuno, Kanazawa 920-8667)

Fig. 1 Modified spouted bed with a draft tube

ロールするために給気系を2系統に改良するとともに、粒子循環に影響するパラメータについて検討したので報告する。

2. コーティング装置の概要

Fig. 1 に、改良を行ったコーティング装置の概略を示す。コーティング装置中央にはドラフトチューブが設置され、スプレーノズルが上方に向けて設置されている。被コーティング粒子はドラフトチューブと気流分配盤との隙間からドラフトチューブ内に流れ込み、流動化空気とともに上昇する。被コーティング粒子がスプレーノズル近傍を通過する際、スプレーノズルから発生したミストが付着する。その後、被コーティング粒子はドラフトチューブから放出され、装置上部の拡大部で重力により方向を変えて、ドラフトチューブの外側環状部に落下する。コーティングは、この循環を繰り返すことにより進行する。スプレーミストはノズルから発生直後に被コーティング粒子に付着するので、溶媒の蒸発による高粘度化や噴霧乾燥が少なく、比較的低粘度の状態で付着する。そのため、形成される被膜は緻密かつ均一であり、薬物の溶出制御に対して非常に有利であると言える。

Fig. 1 に示す装置の従来型装置に対する主な改良点は、ドラフトチューブ内を流れる流動化空気と、ドラフトチューブ外側環状部に堆積した粒子充填層を流れる空気（補助空気）を独立させたことにある。従来型の装置では、給気エアは、気流分配盤によってドラフトチューブ内を流れる流動化空気と、ドラフトチューブ内への被コーティング粒子の流入を助ける補助空気（ドラフトチューブ外側環状部に堆積した粒子充填層内を流れ、被コーティング粒子のドラフトチューブ

Fig. 2 Laboratory scale spouted bed with a draft tube

Fig. 3 Two different types of distribution plate

ブへの流入を容易にする)に分配される。このため、粒子循環量を調節するためには、開口率の異なる気流分配盤を使い分けるか、ドラフトチューブの高さを調整する必要があった。しかし、ドラフトチューブの高さを変化させると流動化空気と補助空気の分配比も変化してしまうため、粒子循環量の調節は容易ではなかった。流動化空気と補助空気の給気系を独立させることにより、気流分配盤の開口率、ドラフトチューブの高さとは無関係にこれらの空気量を制御できるため、粒子循環量の制御には有利と考えられる。

3. 実験装置及び方法

実験装置の概略を Fig. 2 に示す。給気エアはドラフトチューブ内と外で別系統になっており、それぞれ独立にコントロールできる。ドラフトチューブ外側の環状部に流れる補助空気 Q_b の偏流をなくすために、2箇所から気流分配盤下の滞留部にエアを供給している。容器には3箇所の窓を設置し、この窓を通して特定粒子の降下速度を測定し、ドラフトチューブへ流入する被コーティング粒子の速度を求めた。

気流分配盤は Fig. 3 に示す 2 種類を用いた。Type

Table 1 Experimental conditions

Fluidizing air flow rate	1.0, 1.3, 1.6m ³ /min
Supplemental air flow rate	0, 0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2m ³ /min
Temperature of fluidizing air	Room temperature (25℃)
Temperarure of supplemental air	Room temperature (25℃)
Spray air flow rate	0, 0.1m ³ /min
Clearance between draft tube and distribution plate	10, 20mm
Particle load	1.5kg
Distribution plate	Type A, Type B (shown in Fig. 3)

Aは標準的な気流分配盤であり、分配盤の端部に滞留する粒子の循環を改善するため、端部の開口率が他と比べて大きくなっている。Type Bは気流分配盤の端部のみに開口を設けたものである。

ドラフトチューブに流れ込む被コーティング粒子の供給速度（個数基準） R_s は、充填層内の粒子が一樣に速度 v で降下する場合、次式で計算できる。

$$R_s = (\pi/4)(d_1^2 - d_2^2)\rho_b v / m_s \quad (1)$$

ここで、 d_1 及び d_2 はそれぞれFig. 2に示した装置の内径とドラフトチューブ外径、 m_s は粒子1個の質量、 ρ_b は粒子充填層のかさ密度である。ドラフトチューブ外側環状部に堆積した粒子充填層のかさ密度は、粒子の移動によって変化すると考えられるが、実際に測定することは困難なので、粒子充填層が流動化しない範囲で操作していること、ならびに粒子が大きくて移動層の状態で粒子が降下していることを考慮して、静止している粒子充填層のかさ密度を用いた。なお、ドラフトチューブを長くして外部循環型の装置に改良し、循環している粒子を容器に採取することによって測定した粒子循環量と、充填層内の粒子の降下速度を測定してEq. (1)から求めた粒子供給速度を比較した。その結果、外部循環型の装置で粒子がうまく循環し容器への採取によって粒子循環量を測定できる低粒子循環量の範囲($R_s < 8 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$)では、両者が一致することを確認した。

粒子供給速度 R_s より、ドラフトチューブ内の粒子個数濃度 N_c は次式で与えられる。

$$N_c = \frac{R_s}{Q_a} \quad (2)$$

Q_a はドラフトチューブ内を流れる流動化空気の流量である。

被コーティング粒子の降下速度 v は、コーティング

装置側面に設けた三つの窓を通して、着目した1個の粒子が一定距離(5cm)降下する時間を20個の粒子について測定し、その平均値を採用した。どの窓においても測定された降下速度は等しく、ドラフトチューブの円周方向には充填粒子は一樣に流入していることを確認した。

実験条件をTable 1に示す。実験に用いた粒子は、徐放性製剤などの製剤設計において、コア粒子として使われているMicrocrystalline cellulose spheres（個数基準の幾何平均径598 μm 、幾何標準偏差1.1以下）である。真球度の高い粒子であり、粒径分布も比較的狭いことからモデル粒子として適している。Table 1に示すように、ドラフトチューブ内を流れる流動化空気流量 Q_a を3段階に、ドラフトチューブ外を流れる補助空気流量 Q_b を6段階に設定した。なお、補助空気を極端に大きくすると粒子充填層の流動化が起るため、正確な粒子流入量が測定できなくなる。このため、補助空気量 Q_b は充填層が流動化しない範囲(0.2m³/min以下)とした。

また、スプレーエアの粒子流入量に対する影響を調べるため、スプレーエア流量を変化させて粒子循環量を測定した。

4. 実験結果及び考察

Fig. 4は、Type Aの気流分配盤を使用し流動化空気量を一定にした場合について、ドラフトチューブへの粒子の流入速度および粒子個数濃度の補助空気量に対する変化を示している。いずれの流動化空気量においても、補助空気量が増加すると粒子の流入速度は増加しているが、流動化空気量が大きくなると、わずかではあるが流入速度が減少する傾向が認められる。エジェクタ効果によって流動化空気が粒子をドラフトチューブ内へ引き込んでいるのであれば、流動化空気量の増加とともに粒子の流入速度は大きくなると考えら

Fig. 4 Influences of supplemental air flow rate Q_b on feed rate of seed particles (Clearance : 10mm, Distribution plate : Type A, Spray air flow rate : $0\text{ m}^3/\text{min}$)

Fig. 5 Influences of supplemental air flow rate Q_b on feed rate of seed particles (Clearance : 10mm, Distribution plate : Type B, Spray air flow rate : $0\text{ m}^3/\text{min}$)

れるが、Fig. 4 (a) の結果より、流動化空気のエジェクタ効果はほとんどないと言える。また、逆に、流動化空気量の増加とともに粒子流入量が減少したのは、流動化空気量 Q_a を大きくすることによってドラフトチューブ内の静圧が充填層部の静圧より高くなり、ドラフトチューブと気流分配盤との間隙から流動化空気の一部が充填層に流れ込み、粒子のドラフトチューブへの流入を妨げたものと考えられる。Fig. 4 (b) に示すように、ドラフトチューブ内の粒子個数濃度は、粒子流入速度を流動化空気流量で除したものであるから、流動化空気量が大きいほど、粒子の個数濃度は低くなっている。これらの結果から、ドラフトチューブへの粒子の流入速度は、環状部に堆積した粒子充填層の流動性に大きく依存しており、補助空気量 Q_b を大きくすることによって粒子充填層の流動性が改善さ

れ、粒子流入速度が大きくなったものと考えられる。

次に、気流分配盤として Type B を用いた時の結果を Fig. 5 に示す。

全体的な傾向は気流分配盤として Type A を用いた場合と同じであるが、補助空気 Q_b が $0.20\text{ m}^3/\text{min}$ の場合、粒子流入速度は Type A を用いた場合より小さくなっている。これは、Type B では気流分配盤の端部にのみ開口部があるため、局所的に充填層内に噴流が生じ、補助空気が充填層全体の流動化に効果的に寄与しなかったためと考えられる。前述のように、粒子流入速度は粒子充填層の流動性によって大きく変化するので、充填層部へ供給する空気量だけでなく、充填層への補助空気の流入パターンによっても粒子の流動性に違いが生じたと言える。補助空気の流し方には様々なパターン（気流分配盤の開口パターン）が考え

Fig. 6 Influences of draft tube clearance on feed rate of seed particles ($Q_b: 0 m^3/min$, Distribution plate : Type A, Spray air flow rate : $0 m^3/min$)

Fig. 7 Influences of spray air flow rate on feed rate of seed particles ($Q_a: 1.0 m^3/min$, Distribution plate : Type A)

られることから、最も効果的なパターンを見つけることも必要であると考えられる。

次に、ドラフトチューブ高の流入粒子速度への影響について検討した結果を Fig. 6 に示す。

Fig. 6 (a) は、ドラフトチューブ下端と気流分配盤の間隙を 10, 20mm に設定し、補助空気を流さずに流動化空気量を変化させて粒子流入速度を測定した結果である。ドラフトチューブ下端と気流分配盤の間隙は粒子が流入する通路であるからこの間隙が大きいほど粒子流入速度は大きくなっているが、流動化空気量が増加すると粒子流入速度は減少し、その減少度合はドラフトチューブ下端と気流分配盤の間隙が大きいほど大きくなっている。このことから、流動化空気量が

大きくなると、ドラフトチューブ下端と気流分配盤の間隙から粒子充填層に流れ込む空気量が増加し、間隙が大きいほど充填層へ流入する空気量が大きくなって、粒子のドラフトチューブへの流入を妨げるものと考えられる。

Fig. 7 に、スプレーエアの影響について検討した結果を示す。粒子流入速度は粒子充填層の流動性によりほぼ決定されていることから、スプレーエアの影響は全く見られない。

以下では、本研究で得られた結果をもとに、従来型のコーティング装置（気流分配盤によって流動化空気と補助空気量を分配する装置）における被コーティング粒子の循環に関して経験的に得られている知見につ

いて考察する。

まず、従来型の装置では、給気流量を増加させると流動化空気のエジェクタ効果により粒子流入量が増加すると考えられていた。しかし、本研究の結果より、この現象は流動化空気のエジェクタ効果ではなく、ドラフトチューブ外側環状部を流れる空気（補助空気）量が多くなったために粒子充填層内の粒子の流動性が増し粒子流入量が増加したためと考えられる。したがって、充填粒子の流動性が高い場合には、給気流量を増加させると、充填粒子の流動化が促進されて粒子充填層の空間率が増加して補助空気量が増加し、さらに粒子流入速度は大きくなる。これに対し、コーティング過程で充填粒子の流動性が悪くなった場合、粒子充填層の空間率が低下して補助空気量は減少し、充填粒子の流動性はさらに低下するという悪循環になると予想される。改良装置では、充填粒子の流動性にかかわらず補助空気量を一定に保っているため、このような悪循環に陥りにくいと考えられる。また、改良した装置では、コーティングの過程で粒子充填層の流動性が低下し、粒子流入速度が減少した場合には、補助空気量を増加させ充填粒子の流動性を維持することも可能

である。

5. ま と め

ドラフトチューブ付き噴流層粒子コーティング装置の粒子循環量をコントロールするため、コーティング装置の改良を行うとともに、粒子循環に影響するパラメータについて検討した。以下に本研究で得られた主な知見を示す。

- (1) ドラフトチューブ内を流れる流動化空気と、ドラフトチューブ外側環状部を流れる補助空気を独立に調節することにより、充填層内の粒子の流動性をコントロールし、粒子流入速度を制御できる。
- (2) 本研究で対象としたコーティング装置では、流動化空気のエジェクタ効果はない。
- (3) 今回改良した装置において、2流体ノズルから供給される空気は、粒子流入速度に影響しない。
- (4) 給気空気を気流分配盤によって流動化空気と補助空気に分配する従来型の装置では、粒子の流動性が低下すると補助空気量が減少してさらに流動性が低下し、粒子流入量が減少するという悪循環が生じる。

Nomenclature

d_1 : inner diameter of coating chamber	(m)	Q_b : volumetric flow rate of supplemental air	(m^3/s)
d_2 : outer diameter of draft tube	(m)	R_s : number feed rate of seed particles	(1/s)
m_s : mass of a seed particle	(kg)	v : moving velocity of seed particle in granular bed	(m/s)
N_c : number concentration of seed particles	(1/ m^3)	ρ_b : bulk density of granular bed	(kg/m^3)
Q_a : volumetric flow rate of fluidization air	(m^3/s)		

References

- 1) Wurster D.E.: "Air-Suspension Technique of Coating Drug Particles", *J. Am. Pharm. Assoc.*, **48**, 451 (1959)
- 2) Ando, S., T. Maki, T. Mizutani, N. Namiki, H. Emi and Y. Otani: "Coating of Pharmaceutical Particles by Spouted Bed with a Draft Tube - Relationship between Coating Efficiency and Operating Condition -", *J. Soc. Powder Technol. Japan*, **37**, 572-579 (2000)
- 3) Ando, S., T. Maki, Y. Nakagawa, N. Namiki, H. Emi and Y. Otani: "Coating of Pharmaceutical Particles by Spouted Bed with a Draft Tube", Preprint of the 38th Symposium on Powder Science and Technology, pp. 114-118, Toyama (2000)
- 4) Osako, Y., T. Kuroda, T. Fujimoto, H. Ichikawa, K. Jono and Y. Fukumori: "Factors Affecting Particle Circulation in a Spouted Bed with Three Draft-tubes", *J. Soc. Powder Technol. Japan*, **35**, 434-438 (1998)
- 5) Nishimura, T., K. Terashita, K. Miyunami, H. Sakamoto, S. Natsuyama and T. Okitsu: "The Development and Application of Small Particle Coater for Pharmaceutical Powders", Preprint of the 37th Symposium on Powder Science and Technology, pp. 23-27, Hakodate (1999)