薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
111 (9) 515-523 (1991)

流動熔融造粒に関する研究 (第1報) 造粒要因の把握検討¹⁾

孕石愛雄,* 北沢義夫, 坂井 学,^{2a)} 片岡捷夫^{2b)}

第一製薬株式会社中央研究所

Study on Fluidized Melt-Granulation. I. Examination of the Factors on the Granulation¹⁾

Yasuo HARAMISHI,* Yoshio KITAZAWA, Manabu SAKAI^{2a)}
and Katsuo KATAOKA^{2b)}

Research Institute, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., 1-chome 16-13,
Kita-kasai, Edogawa-ku, Tokyo, 134, Japan

(Received April 1, 1991)

The purpose of this study is to develop a new granulation method by using a fluidized-bed granulator, which requires a nucleus with a low melting point as a binder. This method was named as fluidized melt-granulation. The technique is very simple and useful. In this paper, the granulation mechanism and the effect of the physico-chemical properties of raw materials on the growth of the granules were investigated.

The results were as follows:

- (1) The mixture of the nucleus and the other powder particles was heated up to the melting point of the nucleus by hot inlet air, immediately resulting in the generation of the adhesion of the powders on the melted nucleus. The granules grew as the melted material immersed into the void space among the adhered particles.
- (2) The lower the viscosity of the melted nucleus was, the faster the granule grew.
- (3) The shape and the size of the nucleus affected those of the products.
- (4) The optimum mixing ratio between the nucleus and the granulated materials existed and it depended on the ratio between the surface areas of these materials.

Keywords—fluidized-bed; melt-granulation; fluidized melt-granulation; low melting point material; dry granulation method

熔融造粒法は、粉末状の低融点物質が軟化、融解する際に発生する付着力を利用した造粒法である。この方法は、水に不安定な薬物の造粒あるいはワックス等を用いた徐放剤の製造などへの適用が報告され、近年改めて注目され始めている。³⁾

この方法においては、結合剤となる低融点物質を被造粒粉体中に混合、分散及び加熱できる装置であればいつでもよく、従来、湿式造粒に用いられてきた装置のほとんどは適用可能である。しかし、これまでの報告は、加熱冷却装置を付けた攪拌混合機による例が多く、⁴⁾ 加熱、冷却といった熔融造粒に必要な熱的操作のしやすい、流動層を用いた例は、熔融液の噴霧による造粒 (スプレークーリング法)⁵⁾ が知られているのみである。また、流動層造粒機を用いて、低融点物質の粉末添加により造粒する方法は報告されていない。

Siegell は、鉄鉱石の還元などで利用される高温流動層において、流動阻害の原因となる原料の焼結凝集要因を検討している。⁶⁾ これは、視点を変えれば造粒の要因検討でもあるが、薬剤の造粒に利用するには十分なものとは言えない。

本報では、流動層による熔融造粒 (流動熔融造粒) を試みる際の基本的な情報となる、粒子成長に及ぼす低融点物質及び被造粒粉体の物性の影響を検討した。

実 験 の 部

1. 試料 低融点物質としてはマクロゴール (polyethylenglychol, PEG) 4000, 6000, 20000 及びステアリン

酸(以上日本油脂製)を $175\text{--}840\text{ }\mu\text{m}$ の任意の粒度に篩別して用いた。また、被造粒粉体として、乳糖を $105\text{ }\mu\text{m}$ 以下、又は $53\text{--}175\text{ }\mu\text{m}$ の任意の粒度に、また、リン酸水素カルシウム、結晶セルロース(アビセル PH101, 旭化成製)及びエチルセルロース(NF-7, Hercules 製)を $105\text{--}175\text{ }\mu\text{m}$ の粒度に調製して用いた。

2. 造粒方法及び装置 流動層造粒機(フローコーターミニ, フロイント産業製)に、低融点物質と被造粒粉体の合計 160 g を入れ、加熱空気により流動状態を保ちながら、所定の試料温度にする。次に、ダンパーを切り替え、室温空気により流動させながら冷却して造粒物を得た。吸気温度は、低融点物質に PEG を用いるときは 90°C に、ステアリン酸のときは 100°C に設定した。また、流動風量は $100\text{--}250\text{ l/min}$ の範囲で、流動状態を観察しながら流動が滞ることのないよう適宜調節した。シェーキングは、20秒ごとに3秒間行った。造粒中の試料温度は、整流板直上の管壁に設置したサーミスタ型の温度計により測定し、自記記録した。

Fig. 1 に装置の概略図を示す。

3. 物性測定 密度——固体状態の密度は空気比較式密度計(ベックマン・ジャパン製 930 型)を用い、また、融解状態の密度は約 80°C において比重ビンを用いて測定した。

融点及び融解熱——示差走査型熱量計(デュポン製 910 型)により測定した。測定条件はサンプル量を 10 mg とし、液体試料用パンを用いて昇温速度 5°C/min にて行った。標準物質としては高純度インジウム(純度99.99%)を用いた。

融解液の粘度——試料を融点より $3\text{--}6^\circ\text{C}$ 高い温度に保ち、B 型粘度計(東京計器製、回転数 30 rpm)により測定した。

かさ密度—— 100 ml のシリンダー及びタッピングマシン(筒井理化製)を用いて200回のタッピングを行い、最密状態の見掛け比容積を測定し、その逆数をかさ密度とした。

吸油量——JIS 顔料試験法(K5101)の吸油量に準じて行い、粉体試料の PEG 400 吸収量を測定し、吸油量とした。

接触角——被造粒粉体 400 mg を単発打錠機(岡田精工製 KT-2 型)により成型(直径 10 mm , 平型, 圧縮圧 1 t/cm^2)した後、成型体に PEG 400 を室温下滴下し、h-s 法⁷⁾により PEG 400 の接触角を測定した。

粒度分布——試料 10 g を電磁式ふるい振とう器(筒井理化製)を用いて10分間ふるい分け、重量平均径を求めた。

摩損度—— $500\text{--}840\text{ }\mu\text{m}$ に篩別した試料 10 g 及び直径 2 mm のガラスビーズ 2 g を、60 mesh($250\text{ }\mu\text{m}$)ふるいに入れ、軽く水平に1分間振とうした後、ふるいを通過した粉末量を測定し、摩損度を求めた。

顕微鏡観察——光学顕微鏡及び走査型電子顕微鏡により試料の表面状態及び断面を観察した。

Fig. 1. Equipment for the Fluidized Melt-Granulation

結果及び考察

1. 造粒過程の試料温度推移

低融点物質として PEG 6000 及びステアリン酸を用いて乳糖を造粒したときの試料温度の変化を Fig. 2 に示す。

PEG 6000 の場合、急速な試料温度の立ち上がりを見せた後、その融点(58°C)付近からほぼ一定の温度を保ち、肉眼で造粒が完了したと思われる時点では再び上昇が始まった。この温度推移は、PEG 6000 の融解に伴う吸熱反応をそのまま反映していると考えられる。

一方、ステアリン酸の場合では、最初に試料温度が立ち上がったのちは、融点(67°C)付近までほぼ一定の速度で緩やかに温度上昇した。その後は、PEG 6000 に見られたような急速な温度上昇は認められなかった。

これらのパターンの再現性は良く、所定の試料温度に達する時間もほぼ一定となることが判明した。

造粒過程の試料温度推移に伴う造粒物の顕微鏡写真を Fig. 3 に示す。各試料温度に達した造粒物を室温にて放冷し、PEG 6000 を用いた場合は $250\ \mu\text{m}$ で、ステアリン酸の場合は $500\ \mu\text{m}$ でふるい分け、ふるい上残分を顕微鏡観察用の試料とした。また、造粒終了後の造粒物の断面を撮影した電子顕微鏡写真を Fig. 4 に示す。

Fig. 3 より、PEG 6000 により乳糖を造粒した場合、試料温度 57°C では、まだほとんど造粒されず、PEG 6000 の原料そのものが観察された。しかし試料温度が 61°C になると、乳糖が PEG 6000 粒子の回りに均一に付着し、粒子成長のなされていることが Fig. 4 の断面写真からも観察することができる。一方のステアリン酸を用いた造粒の場合では、試料温度 65°C から 67°C の間に急速な粒子成長が見られる。

これらの結果より、いずれの場合においても融点以上の温度において、造粒は速やかに進行するものと考えられる。また、Fig. 3 及び 4 に示したように、造粒粒子は低融点物質を核として、その外形とほぼ相似形に形成されることが明らかとなった。さらに、造粒の進行過程では粒子の中心部に位置していると思われる低融点物質は、造粒終了後にはその回りに付着した被造粒粉体層内に浸透し、中空粒子となることが確認された。これらは、本造粒法の大きな特徴であると考えられる。

2. 造粒性に及ぼす低融点物質の物性の影響

用いた低融点物質の種類と、その代表的な物性を Table I に示す。

PEG の場合、平均分子量の増大に伴い融点及び融解後の粘度が高くなる。ステアリン酸では、融点は最も高い

Fig. 2. Time Course of the Product Temperature during the Fluidized Melt-Granulation Process

●, PEG 6000 ($250\text{--}500\ \mu\text{m}$)/lactose ($<105\ \mu\text{m}$) = 1 : 3; ○, stearic acid ($500\text{--}840\ \mu\text{m}$)/lactose ($<175\ \mu\text{m}$) = 1 : 3. A, starting point to supply a cool air.

Fig. 3. Photo Micrographs of the Particle Obtained by the Fluidized Melt-Granulation

(a, b), PEG 6000 ($250\text{--}500\ \mu\text{m}$)/lactose ($<105\ \mu\text{m}$); a) 57°C ; b) 61°C .
(c, d), Stearic acid ($500\text{--}840\ \mu\text{m}$)/lactose ($<105\ \mu\text{m}$); c) 65°C ; d) 67°C .

Fig. 4. Scanning Electron Micrographs of the Cross Section of Particle Obtained by the Fluidized Melt-Granulation

a) PEG 6000 (250—500 μm)/lactose (<105 μm); b) sterric acid (500—840 μm)/lactose (<105 μm).

TABLE I. Physical Properties of Row Materials with Low Melting Points

Material	Density (g/ml)		Melting point ($^{\circ}\text{C}$)	Heat of fusion (cal/g)	Viscosity (cP)
	Solid (25 $^{\circ}\text{C}$)	Liquid (80 $^{\circ}\text{C}$)			
PEG 4000	1.22	1.08	54.0	37.2	2.61×10^2 (59 $^{\circ}\text{C}$)
PEG 6000	1.22	1.08	58.6	41.3	1.92×10^3 (64 $^{\circ}\text{C}$)
PEG 20000	1.22	1.08	61.0	38.3	5.15×10^4 (66 $^{\circ}\text{C}$)
Stearic acid	1.01	1.01	67.3	45.8	1.51×10 (70 $^{\circ}\text{C}$)

が、融解後の粘度は低分子量のため最も低いことが特徴的と言える。

次に、これらの低融点物質を用いて乳糖を造粒したときの試料温度と粒度分布の関係を Fig. 5 に示す。図中、○、▲ は低融点物質に付着していない乳糖、すなわち、造粒されていない乳糖の割合を示したものである。また、△、□ は単核状に形成された造粒粒子の割合を示し、これらの変化は造粒の進行を表しているといえる。一方、● は核粒子が2個以上付着して出来た凝集粒子の割合を示している。

図に示すように、PEG 4000 及びステアリン酸では、その融解とともに未造粒の乳糖の量が激減し、造粒が急速に進行していることを認めた。これに対して PEG 6000 及び PEG 20000 では、融点温度以降も比較的緩やかに造粒が進行していることを確認した。これは Table I に示した各物性との対比から、低融点物質の融解後の粘度に起因すると考えられる。この融解後の粘度は、融解液の被造粒粉体粒子間空隙への浸透速度に影響すると考えられる。すなわち、PEG 4000 やステアリン酸のように粘度の低い物質は融解後、被造粒粉体間に融解液が速やかに浸透するため造粒の進行も速く、粘度が増すにつれてその速度は緩慢になると考えられる。

3. 造粒に及ぼす低融点物質の粒径と添加量の影響

低融点物質として PEG 6000 を、被造粒粉体として乳糖を用い、PEG 6000 の粒径及び添加量が造粒物の粒度分布に及ぼす影響を調べた。結果を Fig. 6 に示す。

図より、PEG 6000 の添加比率は乳糖を完全に付着させるために、ある一定比率以上が必要であり、その比率は PEG 6000 の粒径によって異なることが判明した。また、PEG 6000 の添加比率が増すにつれ、核粒子間の凝集による粗大粒子の生成も増加することから、本造粒法の場合、歩留り良く単核状造粒物を得るためには、低融点物質の最適比率が存在し、その粒径の違いによって添加比率をコントロールする必要のあることが判明した。

Fig. 5. Relation between the Particle Size Distribution of Granules and the Product Temperature under the Fluidized Melt-Granulation with Lactose

a) PEG 4000 (250—500 μm)/lactose (<105 μm); b) PEG 6000 (250—500 μm)/lactose (<105 μm); c) PEG 20000 (250—500 μm)/lactose (<105 μm); d) stearic acid (500—840 μm)/lactose (<175 μm).
 ○, <105 μm ; ▲, <175 μm ; △, 250—840 μm ; □, 500—1410 μm ; ●, >1410 μm .
 Materials with low melting points/lactose=1 : 3.

Fig. 6. Effect of the Weight Fraction of PEG 6000 on the Particle Size Distribution of Granules

a) PEG 6000 (250—500 μm); b) PEG 6000 (175—250 μm).
 ○, <105 μm ; ▲, 175—500 μm ; △, 250—840 μm ; □, 500—1410 μm ; ●, >1410 μm .
 Particle size of lactose: <105 μm .

そこで、乳糖、PEG 6000 の添加比率とその粒径から、用いた物質の全表面積に対する PEG 6000 の表面積の比を求め、造粒物の粒度分布推移との関係を調べた。

その結果、Fig. 7 に示すように、造粒物の粒度分布は、用いた粉体の表面積比に依存することが判明した。すなわち、PEG 6000 は同一添加比率であっても、その粒子径により付着する乳糖の量が変わり、粒子径が小さいほど、つまり表面積が大きいほど多くの乳糖を付着させることができ、最適表面積比を越えると核粒子間の凝集が起こり粗大粒子の生成量も増大することが明らかとなった。

以上のことから、低融点物質の粒径を変えて、目的の粒度分布を持つ造粒物を得ようとする場合、その最適量は粉体の全表面積に占める低融点物質の表面積の比率が1つの指標になると考えられる。

4. 本造粒法における粒度コントロール

1) 造粒粉体及び低融点物質の粒子径と造粒物粒度との関係 粒子径の異なる乳糖及び PEG 6000 を用いて、種々の組み合わせにより造粒実験を行い、得られた造粒物の平均粒子径との関係を調べた。結果を Fig. 8 に示す。

図より、単核粒子として得られた造粒物の平均粒子径 (D_G) は、乳糖 (D_L)、PEG 6000 (D_P) のいずれの粒子径とも相関し、原料の粒子径が大きくなるほど単核造粒物の平均粒子径もある一定の割合で大きくなることが判明した。

また Fig. 9 では、乳糖と PEG 6000 の粒径比 (D_P/D_L) に対する単核造粒物 (D_G) の粒子成長率 (D_G/D_P) を示す。図より (D_P/D_L) が造粒物の粒子成長率と相関関係にあることが明らかとなった。

これらのことから、本造粒法によりある被造粒粉体がある大きさに歩留り良く造粒しようとする場合、被造粒粉体の粒子径を調べ、低融点物質の大きさを任意に調節して造粒を行えば良く、本法は比較的粒度コントロールの容易な造粒法であると考えられる。

2) 低融点物質の最適添加量の把握 Fig. 8, 9 で示した実験結果より、低融点物質の最適添加量の把握を目的として、乳糖の PEG 6000 への限界付着量を算出し、それぞれの粒子径との関係を調べた。ここで限界付着量は、単核造粒物を粉砕してその真密度を測定し、乳糖と PEG 6000 のそれぞれの真密度の値を用いて、造粒物中の PEG 6000 と乳糖の重量比 (W_L/W_P) を計算により求めた。結果を Fig. 10 に示す。

図より、PEG 6000 の粒子径は小さいほど乳糖を多く付着させることができ、また、乳糖はその粒子径が大きいほど、多くの重量比で PEG 6000 に付着していることが分かる。

さらに Fig. 11 では、PEG 6000 の比表面積 (S_P) に対してそこに付着した乳糖の全表面積との関係を示した

Fig. 8. Effect of the Particle Sizes of Lactose (D_L) and PEG 6000 (D_P) on Particle Size of Granule (D_G)

D_P : ○, 605 μm ; ●, 505 μm ; △, 425 μm ; □, 300 μm .

Fig. 7. Relationship between Surface Area Fraction of PEG 6000 and Particle Size Distribution of Granules

(○, ●), PEG 6000 (325 μm)/lactose (70 μm); (△, ▲), PEG 6000 (212 μm)/lactose (70 μm). (○, △), <105 μm ; (●, ▲), >1410 μm .

Fig. 9. Effects of the Ratio of Particle Size of PEG 6000 (D_P) to that of Lactose (D_L) on the Granule Growth (D_G/D_P)

D_P : ○, 605 μm ; ●, 505 μm ; △, 425 μm ; □, 300 μm .

Fig. 10. Effect of the Particle Size of PEG 6000 (D_P) on the Weight Ratio of Lactose (W_L) to PEG 6000 (W_P)

D_L : ○, 163 μm ; ●, 127 μm ; △, 90 μm ; □, 64 μm .

Fig. 11. Effect of the Specific Surface Area of PEG 6000 (S_P) on Total Surface Area of Lactose (S_L)

が、この関係はほぼ比例関係にあることが判明した。したがって、PEG 6000 に対する乳糖の付着量は、一定の表面積比で決定されていると推察される。

これらのことから、単核造粒物を歩留り良く得るための低融点物質の最適添加量は、その比表面積に対する被造粒粉体の全表面積比を指標とすることにより推定可能と考えられる。

5. 造粒性に及ぼす被造粒粉体の物性の影響

検討を行った被造粒粉体の種類とその主な物性を Table II に示す。

乳糖は一般に良く用いられる賦形剤として選択した。このほかにリン酸水素カルシウムは比重の大きいことが、結晶セルロースはかさ密度が小さく、吸油性のあることが、また、エチルセルロースはぬれの悪いことが最も特徴的といえる。試料の粒子径はいずれも 105—175 μm に調製して用いた。

これらの被造粒粉体を、PEG 6000 を用いて造粒した。得られた造粒物の物性測定結果を Table III に示す。

この結果、得られた粒度分布データのうち、PEG 6000 に付着されなかった被造粒粉体量を示す 250 μm 以下の比率を比較すると、PEG 6000 が最も少量で済むものは、リン酸水素カルシウムであり、以下乳糖、エチルセルロース、結晶セルロースの順に PEG 6000 量を必要とすることが判明した。これは、Table II に示した被造粒粉体の物性データとの対比から、かさ密度と相関し、かさ密度が大きいほど造粒されやすいことが示唆される。また、造粒性は、被造粒粉体の吸油量とも相関し、その値が小さいほど造粒されやすいと推察される。

これらのことから、本造粒法においては、低融点物質の被造粒粉体に対する吸油性あるいは被造粒粉体自身の空隙率も、低融点物質の最適添加量や造粒物物性に影響を及ぼす大きな要因であると考えられる。また、エチル

TABLE II. Physical Properties of Adhered Materials

Material ^{a)}	True density (g/ml)	Tapped density (g/ml)	Tapped porosity	Oil ^{b)} absorption (ml/g)	Contact ^{b)} angle (°)
Lactose	1.54	0.91	0.41	0.52	32
Dibasic calcium Phosphate dihydrate	2.29	1.18	0.49	0.59	30
Crystalline cellulose	1.54	0.36	0.77	1.76	34
Ethyl cellulose	1.27	0.42	0.67	1.59	51

a) Particle size, 105—175 μm ; b) test liquid, PEG 400.

TABLE III. Results of Granulation with Various Adhered Materials

Adhered material	Ratio of PEG 60000 (%)	Particle size distribution (%)					Tapped density (g/ml)	Friability (%)
		—250	250 —500	500 —840	840 —1410	1410— (μm)		
Lactose	17	24.0	9.3	63.6	0.5	2.6	0.65	5.4
	25	3.4	5.2	29.5	19.9	41.9	0.60	4.2
Dibasic calcium	17	6.3	8.8	80.3	1.6	3.0	0.73	5.2
Phosphate dihydrate	25	0.4	4.1	53.2	27.7	14.6	0.69	2.0
Crystalline cellulose	25	40.0	10.6	38.4	1.4	9.6	0.37	5.2
	33	24.0	21.2	43.0	1.1	10.7	0.38	4.4
Ethyl cellulose	25	34.7	4.4	35.6	10.5	14.8	0.42	4.0
	33	3.1	2.2	28.5	27.5	38.8	0.43	2.4

Product temperature at the end point, 63°C. Particle size of PEG 6000, 250—500 μm .

セルロースの造粒物は粒度分布が広がるが、この原因は、Table II に示したように PEG 6000 とのぬれが悪いことから、均一な造粒が行われなかったためと考えられる。なお、造粒物の摩損度は、いずれの試料ともほぼ同等であった。

6. 本造粒法の造粒機構に関する考察

以上の実験結果をもとに、本造粒法における造粒機構について考察した。

造粒は、Fig. 12 の模式図に示すプロセスで進行すると考えられる。すなわち、第 I 段階は低融点物質 (M) と被造粒粉体 (P) がランダムに混合されている状態で、第 II 段階は低融点物質の表面が融解し始め、粒子径の小さな粉体から徐々に付着する誘導期である。このとき低融点物質と被造粒粉体とのぬれが悪いと、低融点物質間の付着凝集が起こり、エチルセルロースで認められたような粒度分布の広い造粒物が得られる。第 III 段階は、低融点物質全体が融解し、急速に粒子成長が進む段階と考えられ、融解液の粘度が高いと粒子の成長速度は遅くなる。またここで、被造粒粉体層は、そのかさ密度に応じた疎充填構造をとるものと推察される。

そして第 IV 段階では、付着した粉体粒子間の空隙に低融点物質の融解液が満たされて造粒が完成すると考えられる。この段階において被造粒粉体の吸油性が高いと低融点物質は粒子内にも浸透するため、多くの添加量を

Fig. 12. Proposed Mechanism of the Fluidized Melt-Granulation Process

M, materials with low melting points; P, adhered materials.

必要とする。低融点物質の添加量が不足している場合、被造粒粉体を付着しきれず、微粉を残したまま造粒終了となると考えられる。

引用文献及び注

- 1) 本研究の一部は日本薬学会第 105 年会 (金沢, 1985 年 4 月, 講演要旨集 (p. 730) にて発表した。
- 2) Present address: a) *Technical Dept.*; b) *Production Technology Research Laboratories.*
- 3) P. Musikabhumma, M. H. Rubinstein, K. A. Khan, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **8**, 169 (1982); C. M. McTaggart, J. A. Ganley, A. Sickmueller, S. E. Walker, *Int. J. Pharmaceut.*, **19**, 139 (1984); 日本粉体工業協会編, “造粒便覧,” オーム社, 東京, 1975, p. 293.
- 4) 黒須一夫, 杉本 功, 製薬工場, **4**, 23 (1984).
- 5) 経営開発センター経営教育部編, “マイクロカプセル化の新技术とその用途開発・応用実例,” 経営開発センター出版部, 東京, 1978, p. 32.
- 6) J. H. Siegel, *Powder Technology*, **38**, 13 (1984).
- 7) 原崎勇次, “コーティングの基礎科学,” 椿書店, 東京, 1977, p. 184.