

複合型流動層微粒子コーティング・造粒装置SFP “Super Fine Processor”の開発

Development of Hybrid Fluidized-bed “SFP-Super Fine Processor”
for Fine Particle Coating and Granulation

夏山 晋

株式会社パウレック

Susumu NATSUYAMA

POWREX Corporation

Abstract

The pharmaceutical industry has increasing demand for fine particle coating technologies, now.

The authors succeeded in making even thin-film coating over fine particles ($10\ \mu\text{m} \leq$, $100\ \mu\text{m} >$ in diameter), without developing unnecessary particle agglomeration. To achieve this, granulation functions having a screen and impellers were added to Rotor Fluidized-bed, that is extensively used in solid dosage forms production sites.

They also developed both a new spray nozzle adjusted to the fine particle coating and an exhaust filter optimizing fine particle coating operation during the project.

In its early stage, DEM Simulation was applied to analyze the movement of the air and particles, and it allowed them to save time and the expense needed for their prototype.

In this report, the background and application examples of the developed device will be discussed.

要旨

製薬業界ではより小さな粒子へのコーティング技術への要求が高まってきつつあるが、筆者らは固形製剤製造プロセスで広く用いられている（転動）流動層装置に対してスクリーン/インペラ方式の整粒機構を付加することにより、数十ミクロン粒子に対して不要な粒子間凝集のない、均質なコーティング皮膜を形成するコーティング操作を実現可能とした。

本装置の開発には微粒子コーティング操作に適したスプレーノズルや、排気フィルタの新たな開発を平行して行った。

また初期開発段階では開発に要する時間と効率的な装置試作を行うために離散要素法（DEM）シミュレーション法による空気および粒子の運動状態の解析を応用した。

これらの開発経緯と、開発された装置のアプリケーションの例を解説する。

1. はじめに

昨今の製薬業界の新製剤開発においては、新しく開発される薬物の吸収性向上や、新たな剤形開発による製剤の高付加価値化などの目的により、取り扱われる薬物の粒子径がますます小さくなってきているとともに、溶出制御など粒子の高機能化のための

粒子加工技術への要望が非常に高くなってきている。しかしこのような単一微小粒子の取り扱いについては、粒子どうしの不要な凝集を防止する方法や、小さな終末沈降速度特性を示す微小粒子の良好な装置内での循環を確保するために、流動化空気の適正化およびスプレーノズルによって装置内に噴霧される圧縮空気の低減や、微小粒子を確実に捕捉し、装

● **Keywords-** fine particle coating, fluidized-bed, spray nozzle, exhaust filter

置内に確実に循環させるための高性能排気フィルタの開発など微小粒子特有の課題が存在していた。

このようなそれぞれの開発課題に関して、これまで粒子コーティング操作に広く使われてきた転動流動層装置技術に対して、固形製剤プロセスにおいていわゆる整粒装置として分類されるスクリーン/インペラ式の整粒機構を装置内部に付加し、粒子間凝集のないコーティング操作を可能にした装置(SFP)を開発し、新たな製剤開発に対するハード面からの技術提案を行った。

開発の過程では、粒子コーティング操作において重要となる原料粒子の均一な内部循環流を確保するために、DEM（離散要素法）シミュレーション法を活用し、粒子/流体二層流の流動現象を考察し、装置設計の適正化を図った。

これらの開発経緯と開発された装置によるアプリケーションの例を以下に示す。

2. 流動層装置内の粒子挙動の考察と内部循環流動構造の構築

開発にあたり、まず装置内での良好な粒子循環流を得る必要があった。本装置の開発に至る前に、一般的な流動層装置と装置底部に回転ロータを備えたいわゆる転動流動層装置内の粒子挙動について、DEMシミュレーションを用いた研究を実施していた。

この研究を通じ、流動層装置内では装置底部から均一に流入した流動空気は、装置全体に均一に流動するのではなく、装置壁面の摩擦抵抗を受けない装置中心部に流動空気によるバブリングが発生し、このバブル周辺の粉体がバブルと共に粉体層を上昇し、装置壁面近傍を下降するような、マクロ的な循環流が発生することが確認できた。(Fig. 1)

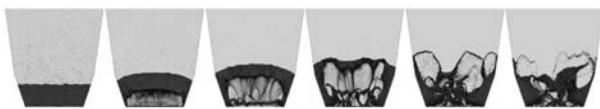


Fig. 1 DEM analysis of fluidization

得られた転動流動層装置内の粒子挙動に関する知見としては、ロータの回転数によって原料粉体の流動状態が大きく変化し、特にロータによる遠心効果の低い低回転速度域では装置壁面を、高い遠心力の働く高回転速度域では装置中心をそれぞれ空気が流れることを確認していた。転動流動層装置内の粒子挙動の一例をFig. 2に、またロータの回転速度によ

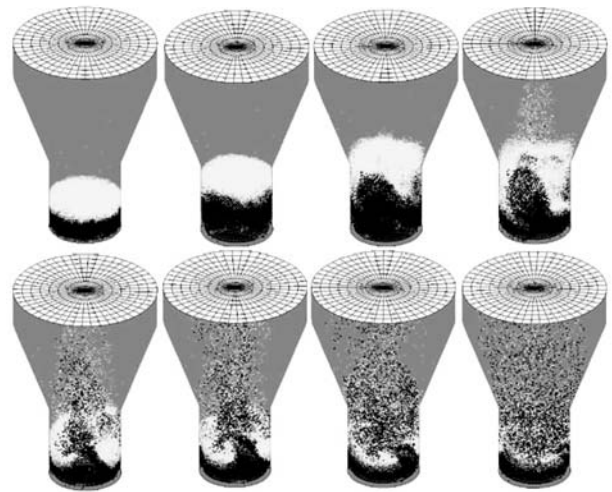


Fig. 2 DEM analysis of fluidization of rotor fluidized-bed

り変化する流動空気の流動経路の比較を図3に示す。

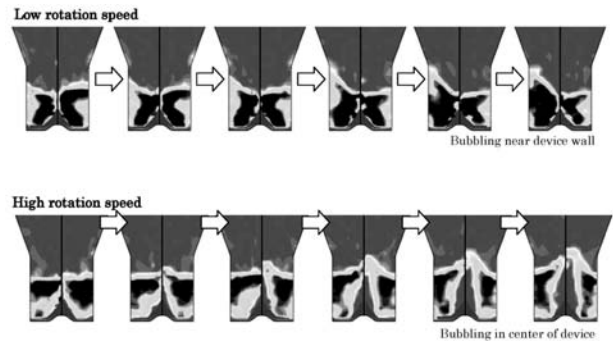


Fig. 3 Effect of rotor rotation speed on fluidization

また粒子コーティング操作において広く用いられているいわゆるワースタ流動層装置 (Fig. 4) では装置内に内塔を設置し、スプレーノズルによって粒子がコーティング液の噴霧を受ける部位と、温風による乾燥を受ける部位を明確に分離し、一方向の循環流動層を形成することによって高精度の粒子コーティングが行えることが知られている。

前述のように転動ロータの回転速度に依存する転動流動層装置内の原料粉体の流動パターンに対して、この部分にワースタ流動層装置と同様な、装置内を二分する内筒を設置することによって常に気流および粉体が装置壁面を上昇し、粉体が中心部を下降する、安定した循環流動を示すことを、DEMシミュレーションにより確認した。

いわゆるワースタ流動層装置では内塔内を上昇し、その外周部が下降領域となるが、本装置の基本構造では内筒内は原料の下降領域となる。そこでこ

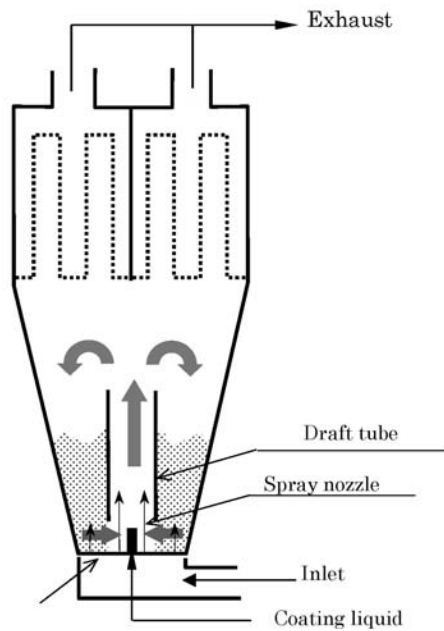


Fig. 4 Schematic diagram of Wurster Fluidized-bed machine

の部分に整粒機構を内筒下部に設置することによ

て、安定した内部循環流動層を形成し、原料粉体に対する整粒機能を新規に付加することを可能にした。

これらの検討により構築した本装置の基本構造および概観を Fig. 6 に示す。

前述のような内部循環流動過程において内塔下部に設置された整粒機構により凝集をほぐされた直後の原料粉体に対して、装置底部に設置されたスプレーノズルによりコーティング液を噴霧する、このようなサイクルを繰り返すことで、不要な粒子凝集のない、微小粒径粒子に対するコーティングを可能とした。

3. 微粒子対応排気フィルタの開発

一般に流動層装置では流動化空気の排気部に布製のバグフィルタが採用されているが、当時のバグフィルタでは濾材および濾材の縫い目から、例えばコンスターチ粒子程度の微小粒径の粒子の漏れが確認され、本装置が目的とするような数十ミクロンの粒子に対してコーティング操作を施すための長時間



Fig.5 Experimental designing by DEM

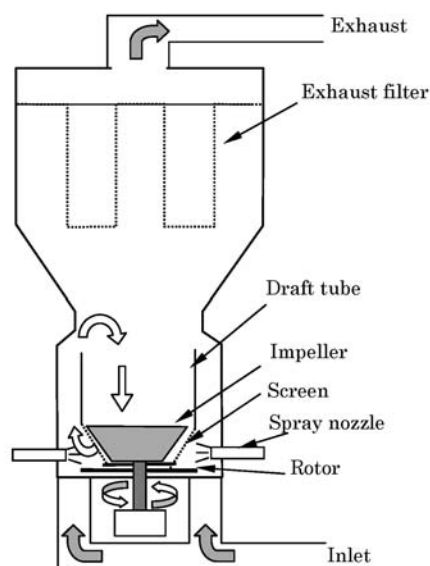


Fig. 6 Schematic diagram and photo of SFP

の運転を継続させるには問題があった。

そこで、それまでは集塵機などで採用が始まっていたカートリッジタイプのプリーツフィルタの採用を試みた。ここで開発に当たり考慮した点は、集塵機用などで見られるプリーツフィルタはプリーツの

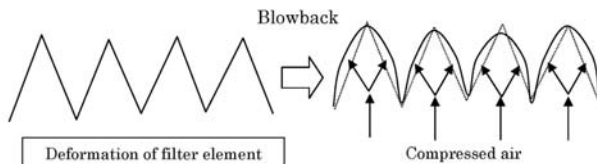
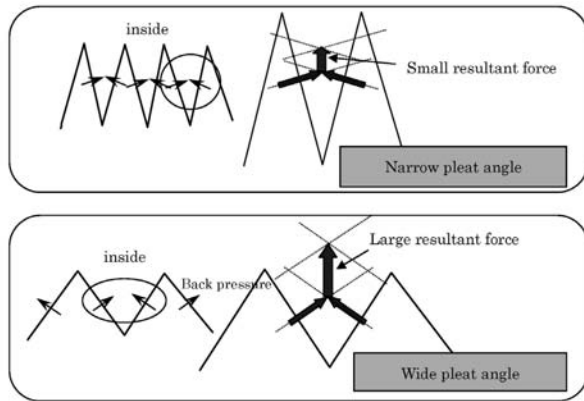


Fig. 7 Optimization of pleated filter shape

間隔が狭く、プリーツの奥行きが大きなカートリッジフィルタでは、濾過面積の確保については設計の自由度は高いものの、払い落とし用圧縮空気の噴出により、払落し効率が低く、高いレベルでスプレーゾーンに均一に核粒子粉体を循環させることが要求される微粒子コーティング操作では、コーティング率の均一性から、溶出特性の安定性を損なうことが分かった。

この結果を受け、濾過面積は犠牲にしつつも、プリーツの開き角を大きく、プリーツの奥行き寸法を

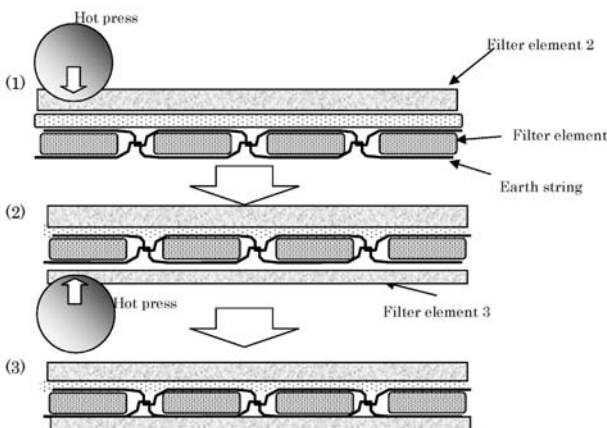


Fig. 8 Antistatic multi layer filter element

小さく取ることによって、良好な払落し性能を確保することができた。(Fig. 7)

さらに流動層装置では万一の粉じん爆発災害発生時への対策として爆発放散口の設置が義務付けられているが、流動層内で粉じん爆発の着火源となり得るといわれるフィルタの払落し時に発生するいわゆる剥離放電に対する対策が必要である。バグフィルタでは一般的に導電性繊維を縫いこむ方法がとられているが、プリーツフィルタの濾材はバグフィルタの濾材に比べて柔軟性が低く、導電性繊維の縫い穴からの原料粉体の漏れがバグフィルタよりも顕著に現れたため、導電性繊維を縫いこんだ濾材の前後をプリーツ濾材と同じ繊維の極薄繊維層でラミネートすることによってこの問題を解決し、作業者を含む人的および環境災害の安全対策も施した。(Fig. 8)

4. 微粒子コーティング用 高圧低風量スプレーノズルの開発

流動層装置では一般に液体を高圧空気（アトマイズエア）によって微粒化するいわゆる二流体ノズルが用いられるが、本装置が対象とする核粒子は数十ミクロンであり、噴霧されるコーティング液の液滴径は、より小さなものが望まれた。また、より小さな液滴を得るには、多くのアトマイズエア流量が必要となり、小さな終末沈降速度を示す対象核粒子の流動現象に悪影響およぼすことから、より小さなア

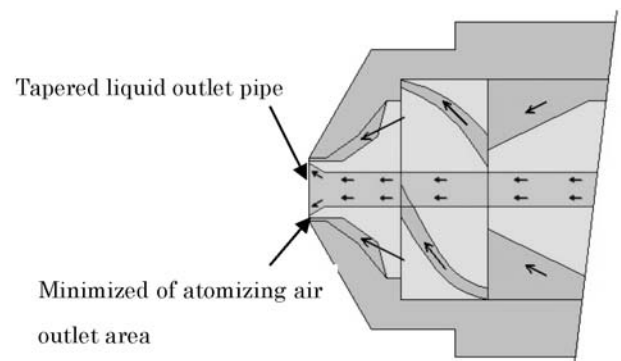
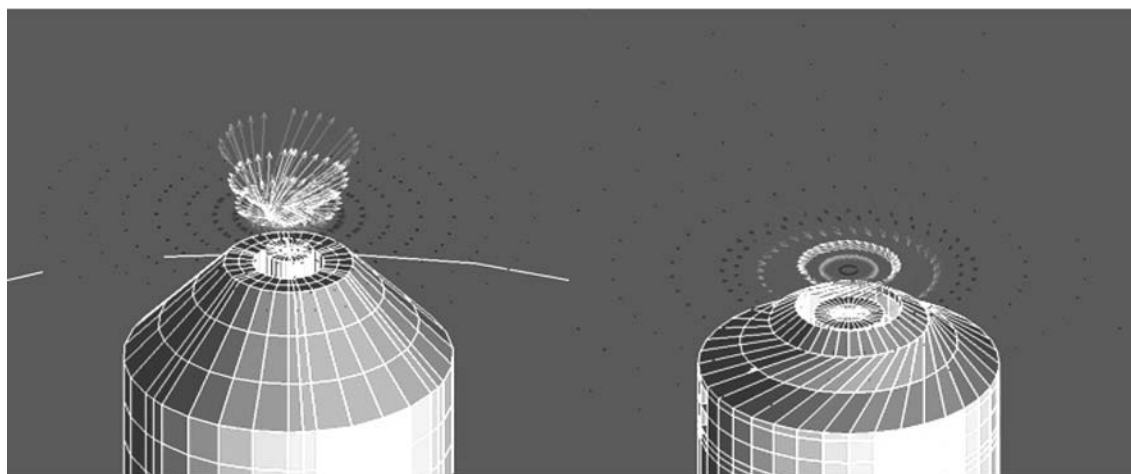


Fig. 9 Designing of high pressure low air volume spray nozzle

トマイズ空気量でより小さな液滴径が得られるスプレーノズルの開発を必要とした。

これに対してはスプレーノズル先端の液およびアトマイズエア吐出部での液とアトマイズエアの相対速度を向上させるために、アトマイズエア吐出面積を極少にし、大きなエア圧力が必要となるものの高速のエア吐出速度を得た。さらに液吐出口は高速の



Conventional spray nozzle

Newly developed spray nozzle

Fig.10 Analysis of atomizing air flow behavior

アトマイズエア条件下で噴霧する場合にはコーティング液溶質が析出し、ここに付着するトラブルがしばしば発生するが、本ノズルではこの吐出部分のテーパ状に加工し、液流速を低下させると共に析出物質の堆積を防止している。(Fig. 9)

一方でこの高い吐出速度のエアをノズルの軸方向で噴出させると、液滴の噴霧パターンが非常に狭く

なり、局所的な噴霧状態になることと、低い終末沈降速度を示す原料粉体が吹き飛ばされ、ノズル前方の粉体濃度が低くなり、やはり良好なコーティング状態が得られにくいことから、アトマイズエアの噴出を強力な旋回流となるようなノズルの内部構造とした。このアトマイズエア噴出方向に関する流体解析結果をFig.10に示す。これらの結果、従来のスプレーノズルに比べて半分程度のアトマイズエア量で、より小さなコーティング液滴を得られる新設計のスプレーノズルを開発した。開発されたノズルと従来型ノズルの液滴径とアトマイズエア流量の関係を図.11に示す。

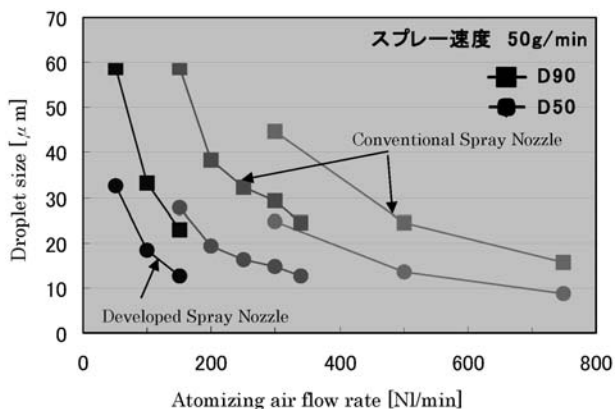


Fig.11 Comparison of droplet size between developed nozzle and conventional nozzle

5. アプリケーション

5.1 微粒子コーティング

エテンザミド粒子を核粒子としたセルロース系のコーティング液によるコーティング操作では、初期核粒子重量に対して40%のコーティング皮膜のコーティングを行ったところ、核粒子の平均粒子径は約35 μmから50 μmの変化でコーティングが終了し、

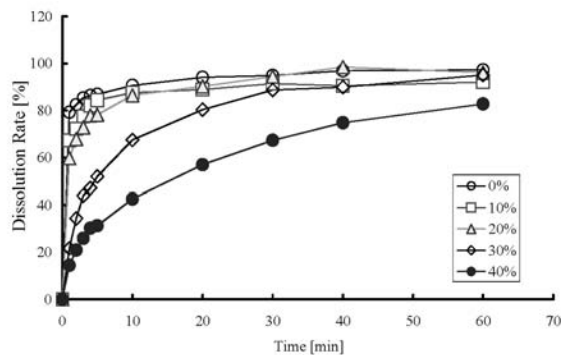
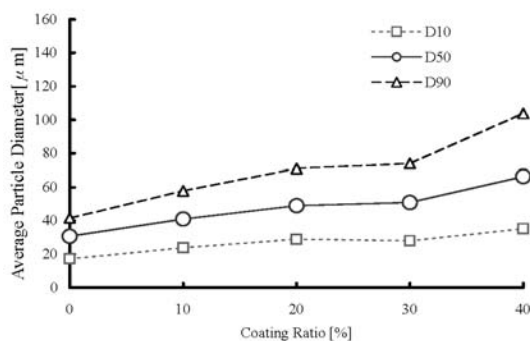


Fig.12 Change of particle size in coating operation and result of dissolution test

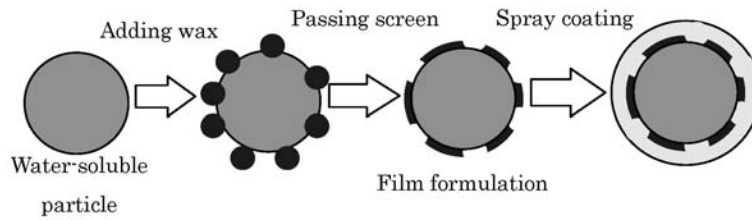


Fig.13 Schematic diagram of Dry/Wet coating operation by SFP

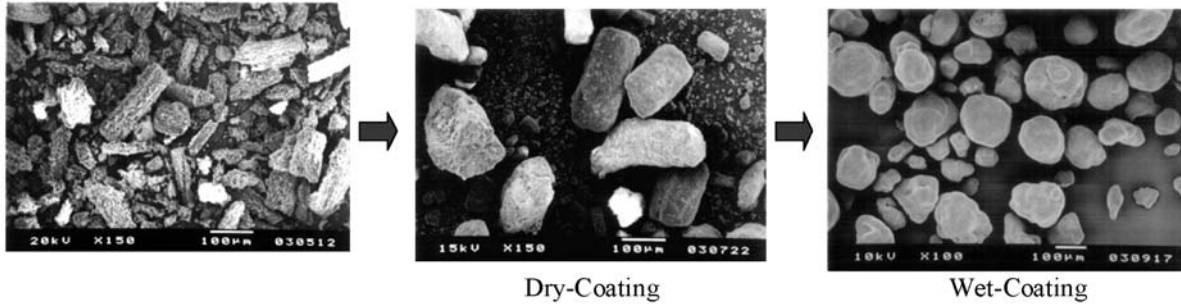


Fig.14 SEM of coated caffeine particle

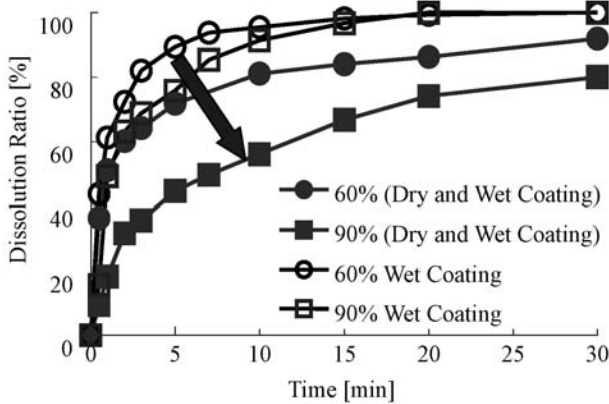


Fig.15 Comparison of dissolution profile

溶出試験の結果から、約30%のコーティング量から顕著な溶出の遅延が確認された。

コーティング操作中の粒子径変化と各コーティング率で得られたコーティング粒子の溶出試験結果を図12に示す。

5.2 乾式コーティングの応用

これまでは水溶性の高い薬物原料への水系コーティング操作では、コーティング操作中に薬物のコーティング膜への溶出が発生し、十分な皮膜性能を得ることは難しかった。本装置では整粒機構によって原料粒子表面に機械的な剪断・展延作用を加えることができるが、これを利用し、装置内であらかじめカルナバロウなどの疎水性粉末と原料薬物を混合・

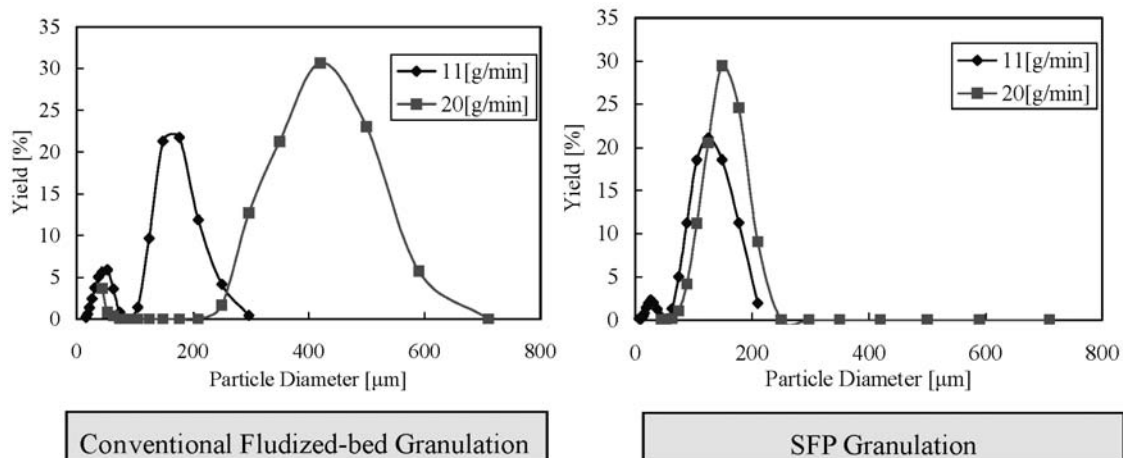


Fig.16 Comparison of particle size distribution

循環流動させ、薬物表面にカルナバロウを展延させ、その後通常のコーティングを実施することで、必要な被膜量を低減させることが可能である。(Fig.13)

この乾式コーティングの実施例として、水溶性の高いカフェイン粒子に対して、カルナバロウをカフェイン粒子と共に本装置で循環流動させ、その後セルロース系コーティング液による湿式コーティングを施した際の、粒子表面のSEM観察結果と溶出特性の比較をそれぞれFig.14、Fig.15に示す。Fig.15より湿式コーティングのみの操作に比べていずれのコーティング率においても溶出の遅延が顕著となる結果を得た。

5.3 微細造粒操作

本装置の整粒効果の造粒操作への応用について、乳糖、コーンスターチ、エテンザミド系原料にスプレー速度を操作因子として、一般の流動層造粒操作との造粒操作の比較を行った。(Fig.16) 一般の流動層ではスプレー速度の約2倍の増加に伴い、造粒物の平均粒子径も約2倍に増大しているのに対し、

本装置による造粒操作では造粒物粒子径の顕著な増加は見られず、幅の狭い粒度分布に整えられている。つまり本装置では造粒物の粒子径のスプレー速度への依存性は低く、スクリーンなどの装置側で決定されることがわかり、粒度分布に関して再現性の高い造粒物が得られることを示している。

6. 結言

これらの技術により、特に新薬の製剤化に向けた開発や、PLCMの観点からの新しい処方および剤形の開発に向けてラボスケールの装置を用いた検討に対して大いに貢献できていると認識している。また製薬業界のみならず、昨今技術開発競争が激しい、電池・電子材料分野においても、同様な微小粒子へのコーティングにより、導電性（イオン透過性）の制御や、磁性制御などの目的での導入事例もあり、粉体工業全体にわたる技術貢献を果たしていると考ええる。